

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7411632号
(P7411632)

(45)発行日 令和6年1月11日(2024.1.11)

(24)登録日 令和5年12月27日(2023.12.27)

(51)国際特許分類		F I	
C 1 2 N	15/113(2010.01)	C 1 2 N	15/113
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
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
		Z Z N A	
		1 1 1	
請求項の数 11 (全462頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2021-503566(P2021-503566)	(73)特許権者	595104323
(86)(22)出願日	令和1年7月25日(2019.7.25)		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
(65)公表番号	特表2021-530241(P2021-530241 A)		Ionis Pharmaceuticals, Inc.
(43)公表日	令和3年11月11日(2021.11.11)		アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールズバッド, ガゼル コート
(86)国際出願番号	PCT/US2019/043424		2855
(87)国際公開番号	WO2020/023737	(74)代理人	100118902
(87)国際公開日	令和2年1月30日(2020.1.30)		弁理士 山本 修
審査請求日	令和4年7月20日(2022.7.20)	(74)代理人	100106208
(31)優先権主張番号	62/703,240		弁理士 宮前 徹
(32)優先日	平成30年7月25日(2018.7.25)	(74)代理人	100196508
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100135415
		最終頁に続く	

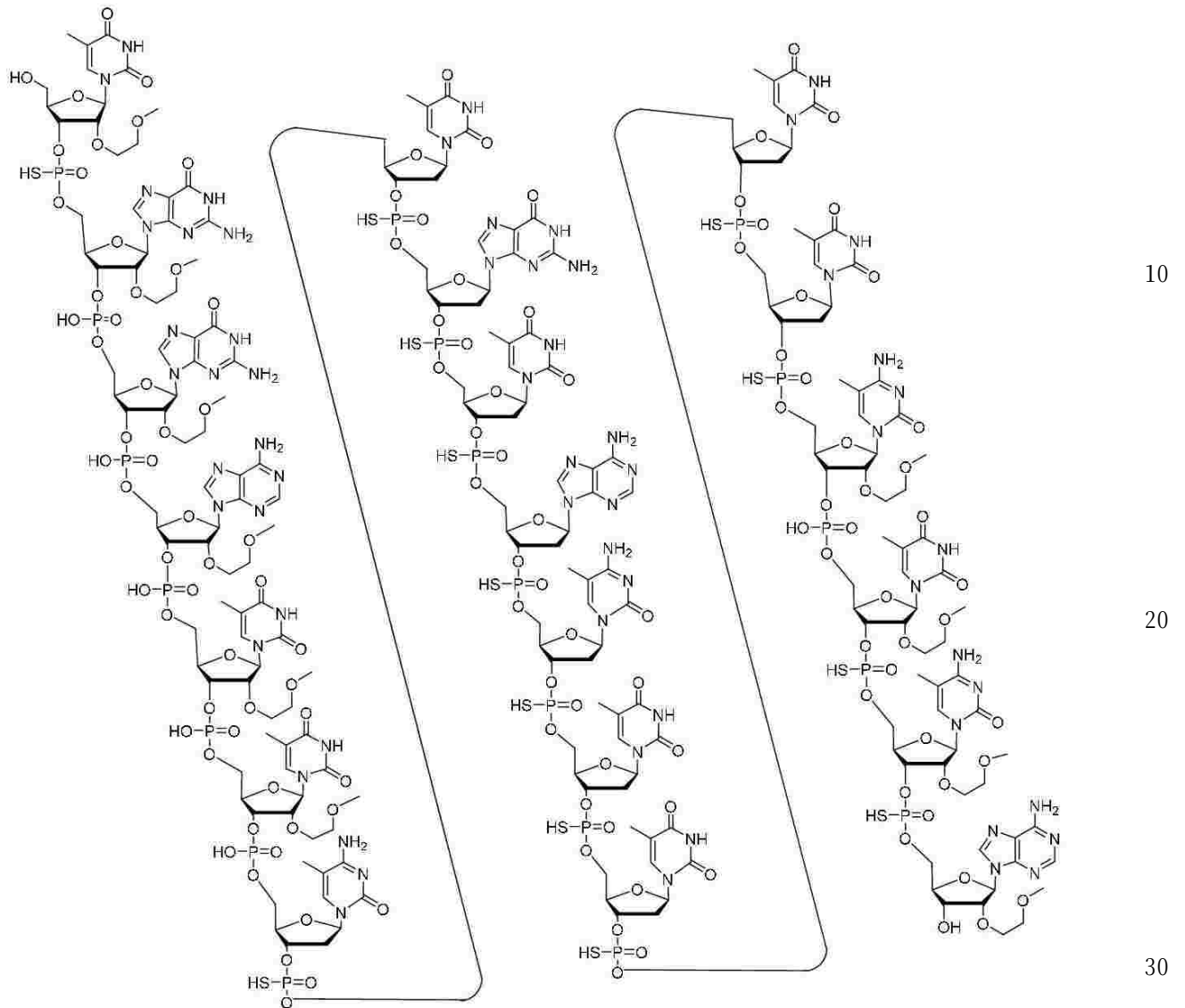
(54)【発明の名称】 A T X N 2 発現を低減するための化合物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の化学構造の修飾されたオリゴヌクレオチド：

【化 1】



(配列番号 3235),

またはその塩。

【請求項 2】

ナトリウム塩また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。

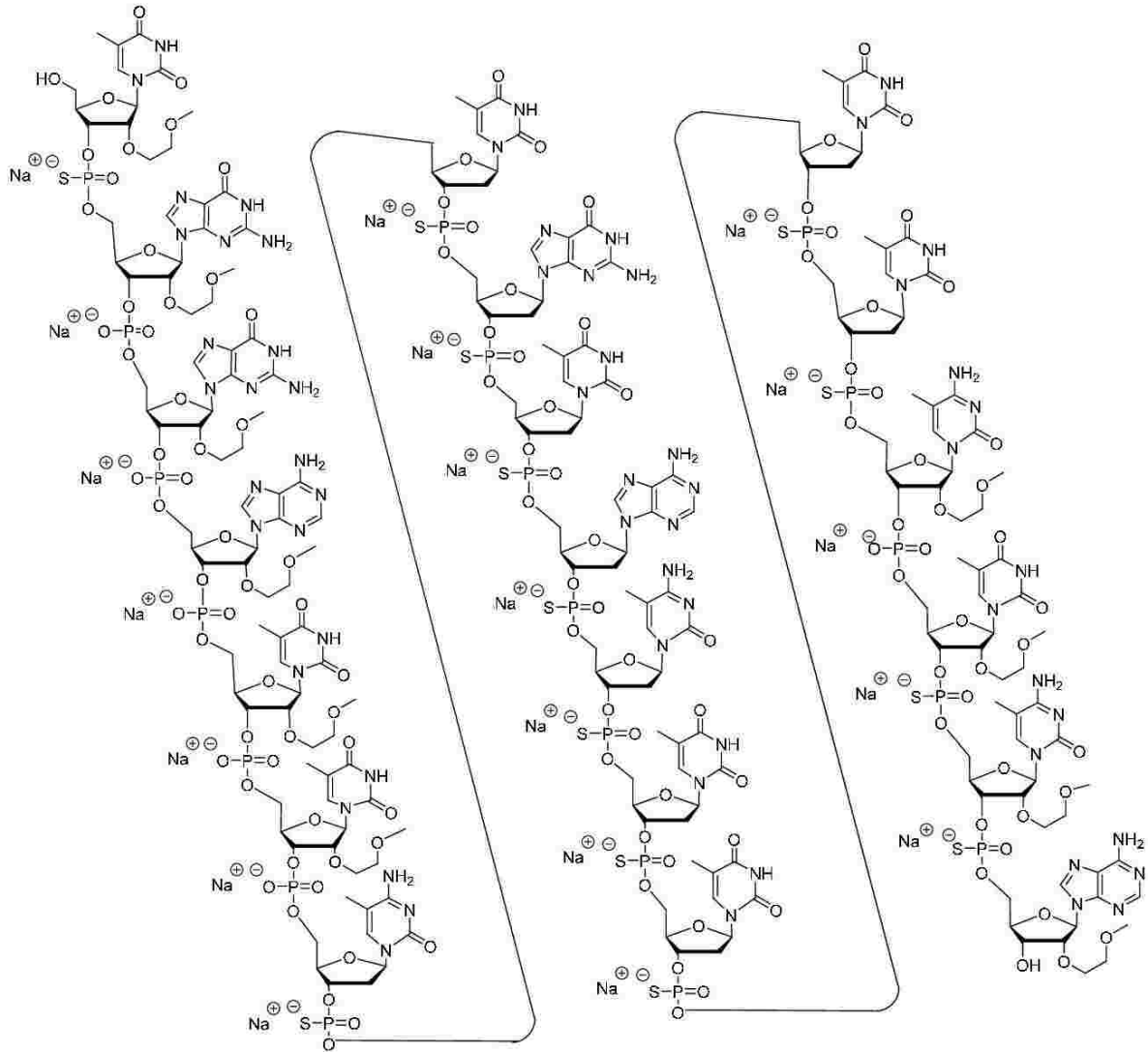
【請求項 3】

以下の化学構造：

40

50

【化 2】



(配列番号 3235).

の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 4】

以下の式：

Tes Geo Geo Aeo Teo Teo mCds Tds Gds Tds Ads mCds Tds Tds Tds Tds mCeo
Tes mCes Ae

(配列番号 3 2 3 5)

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；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。

【請求項 5】

請求項 1～3 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または請求項 4 に記載のオリゴマー化合物の集団であって、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。

【請求項 6】

請求項 1～3 のいずれか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 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチドの集団、または請求項 5 に記載のオリゴマー化合物の集団、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】

前記薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液またはリン酸緩衝食塩水（PBS）である、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

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または前記オリゴマー化合物及び人工脳脊髄液からなる、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

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または前記オリゴマー化合物及び PBS からなる、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

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の集団または前記オリゴマー化合物の集団及び人工脳脊髄液からなる、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

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の集団または前記オリゴマー化合物の集団及び PBS からなる、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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 847KB である、2019 年 7 月 11 日に作成された BIOLO321WOSEQ__ST25. txt 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。

【0002】

細胞または動物における ATXN2 RNA 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アタキシン-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、脊髄小脳失調症 2 型（SCA2）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、及びパーキンソニズムを含む。

【背景技術】

【0003】

脊髄小脳失調症 2 型（SCA2）は、小脳、脳幹、及び脊髄の神経細胞の進行性機能及び細胞損失によって特徴付けられる常染色体優性神経変性疾患である。SCA2 の原因は、アタキシン-2 タンパク質においてポリグルタミン（polyQ）伸長をもたらす ATXN2 遺伝子における CAG 伸長である。SCA2 を有する患者は、進行性小脳失調症、遅い衝動性眼球運動、及び神経障害などの他の神経学的特徴によって特徴付けられる（Pulst, S. M. (ed.), Genetics of Movement Disorders. Elsevier, Inc., Amsterdam, 2003, pp. 19-34.）。ATXN2 遺伝子における中程度の CAG 伸長はまた、特発性形態のこれらの疾患と区別がつかないパーキンソニズムまたは筋萎縮性側索硬化症（ALS）と関連する

10

20

30

40

50

(Kim et al., Arch. Neurol., 2007, 64:1510-1518、Ross et al., Hum. Mol. Genet., 2011, 20:3207-3212、Corrado et al., Hum. Genet., 2011, 130:575-580、Elden et al., Nature, 2010, 466:1069-1075、Van Damme et al., Neurology, 2011, 76:2066-2072)。

【0004】

poly Q伸長と共に生じるpoly Q疾患タンパク質の病原性機能は、核内封入体の発達または可溶性毒性オリゴマーと関連する毒性の獲得に起因し得る (Lajoie et al., PLoS One, 2011, 5:e15245)。SCA2患者の脳は、ブルキンエ細胞の損失によって特徴付けられるが、一方、SCA2ブルキンエ細胞は、封入体を欠乏し、封入体形成とは関連のないpoly Q伸長アタキシン-2が毒性を引き起こし得ることを示す (Huynh et al., Ann. Neurol., 1999, 45:232-241)。poly Q伸長アタキシン-2で得られる機能は、ゴルジ体の異常な蓄積 (Huynh et al., Hum. Mol. Genet., 2003, 12:1485-1496)、正常機能獲得 (Duvick et al., Neuron, 2010, 67:929-935)、ならびに他のpoly Qタンパク質などの転写因子 (TF) 及びグリセルアルデヒド-3-ホスフェートデヒドロゲナーゼの隔離 (Yamanaka et al., Methods Mol. Biol., 2010:648, 215-229、Koshy et al., Hum. Mol. Genet., 1996, 5:1311-1318、Burke et al., Nat. Med., 1996, 2:347-350) を含み得る。アタキシン-2のいくつかの正常な機能が特徴付けられている。アタキシン-2は、ストレス顆粒及びPボディ中に存在し、mRNAを隔離すること及びストレス中のタンパク質翻訳調節における機能を提案する (Nonhoff et al., Mol. Biol. Cell, 2007, 18:1385-1396)。アタキシン-2の過剰発現は、Pボディアセンブリに干渉したが、一方で、過小発現は、ストレス顆粒アセンブリに干渉した (Nonhoff et al., Mol. Biol. Cell, 2007, 18:1385-1396)。poly A-結合タンパク質1、RNAスプライシング因子A2BP1/Fox1、及びポリリボソームとの相互作用は、RNA代謝におけるアタキシン-2の役割をさらに支持する (Shibata et al., Hum. Mol. Genet., 2000, 9:1303-1313、Ciosk et al., Development, 2004, 131:4831-4841、Satterfield et al., Hum. Mol. Genet., 2006, 15:2523-2532)。アタキシン-2は、EGF受容体の内部移行ならびにSRCキナーゼ及びエンドサイトーシスタンパク質CIN85とのその相互作用によるシグナル伝達のレギュレーターである。 (Nonis et al., Cell Signal., 2008, 20:1725-1739)。アタキシン-2はまた、RNA依存性様式でALS関連タンパク質TDP-43と相互作用し、家族性及び散発性ALSは、長い正常CAG繰り返し伸長ATXN2の発生と関連する (Elden et al., Nature, 2010, 466:1069-1075; Van Damme et al., Neurology, 2011, 76:2066-2072)。

【0005】

現在、そのような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方法を提供することが本明細書の目標である。

【発明の概要】

【0006】

ATXN2 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アタキシン-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、脊髄小脳失調症2型 (SCA2)、筋萎縮性

10

20

30

40

50

側索硬化症（ALS）、及びパーキンソニズムを有する。ある特定の実施形態では、ATXN2 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、オリゴマー化合物は、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む。

【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、SCA2、ALS、またはパーキンソニズムである。ある特定の実施形態では、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。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。

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。

【0012】

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、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。

【0013】

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。

【0014】

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。

【0015】

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。

10

20

30

40

50

【0016】

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。

【0017】

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。

【0018】

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、または凝集体の数の低減をもたらす。

【0019】

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。

【0020】

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。

【0021】

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。

【0022】

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。相補的核酸塩基とは、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。

【0023】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲート基 (conjugate group)」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。コンジュゲート基は、コンジュゲート部分及びコンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに結合するコンジュゲートリンカーを含む。

【0024】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲートリンカー」とは、コンジュゲート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。

10

20

30

40

50

【0025】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲート部分」とは、コンジュゲート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。

【0026】

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。

【0027】

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、 β -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 β -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(CH₃)-O-2'を有し、架橋のメチル基は、S配置にある。

【0028】

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。

【0029】

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キラル中心を含み得る。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。

【0030】

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R N a s e 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'-デオキシヌクレオチドのギャップの両方において2'-MOEヌクレオチ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。

【0031】

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。

【0032】

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定なメカニズムは、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。

【0033】

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

10

20

30

40

50

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。

【0034】

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コンジュゲート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コンジュゲート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。

10

【0035】

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。

【0036】

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。

【0037】

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'-OCH₂CH₂OCH₃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。

20

【0038】

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。

【0039】

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、脊髄小脳失調症2型(SCA2)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、及びパーキンソニズムである。

30

【0040】

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で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。

40

【0041】

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

50

るものの間に存在しない)ヌクレオシドである。

【0042】

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、コンジュゲート基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。

【0043】

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。特に指示がない限り、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。

【0044】

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。

【0045】

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。

【0046】

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。

【0047】

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。

【0048】

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。

【0049】

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、

10

20

30

40

50

R N a s e Hを介して作用するアンチセンス化合物を除外する。

【0050】

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。

【0051】

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3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。

【0052】

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15に記載される実験、及びその合理的な変形を意味する。

【0053】

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。

【0054】

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。

【0055】

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、コンジュゲート基、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シドは、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。

【0056】

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。

【0057】

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。

【0058】

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。

【0059】

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。

【0060】

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。

10

20

30

40

50

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、A T X N 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、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。

【0061】

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 30～331 9 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。

10

【0062】

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 1 の核酸塩基 2, 455～2, 483 の等長部分、

配列番号 1 の核酸塩基 4, 393～4, 424 の等長部分、

20

配列番号 1 の核酸塩基 4, 413～4, 437 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 4, 525～4, 554 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 4, 748～4, 771 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 9, 927～9, 954 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 10, 345～10, 368 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 17, 153～17, 182 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 18, 680～18, 702 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 23, 251～23, 276 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 28, 081～28, 105 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 28, 491～28, 526 の等長部分、

30

配列番号 2 の核酸塩基 28, 885～28, 912 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 32, 328～32, 352 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 32, 796～32, 824 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 32, 809～32, 838 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 36, 308～36, 334 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 36, 845～36, 872 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 49, 147～49, 173 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 57, 469～57, 494 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 82, 848～82, 874 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 83, 784～83, 813 の等長部分、

40

配列番号 2 の核酸塩基 84, 743～84, 782 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 84, 813～84, 839 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 85, 051～85, 076 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 97, 618～97, 643 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 119, 023～119, 048 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 132, 161～132, 195 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 139, 271～139, 303 の等長部分、または

配列番号 1 の核酸塩基 1, 075～1, 146 の等長部分と相補的である、前記オリゴマー化合物。

【0063】

50

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 の核酸塩基配列のいずれかと少なくとも 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、実施形態 1～3 のいずれか 1 つに記載のオリゴマー化合物。

【0064】

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。

【0065】

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。

【0066】

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。

【0067】

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-CH₂- 及び -O-CH(CH₃)- から選択される、実施形態 7 に記載のオリゴマー化合物。

【0068】

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。

【0069】

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。

【0070】

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。

【0071】

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。

【0072】

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。

【0073】

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。

【0074】

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。

【0075】

10

20

30

40

50

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。

【0076】

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。

【0077】

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。

【0078】

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。

【0079】

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。

【0080】

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。

【0081】

実施形態 22. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、18 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。

【0082】

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。

【0083】

実施形態 24. コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基を含む、実施形態 1～22 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0084】

実施形態 25. 前記コンジュゲート基が、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。

【0085】

実施形態 26. 前記コンジュゲートリンカーが、単結合からなる、実施形態 24 または 25 に記載のオリゴマー化合物。

【0086】

実施形態 27. 前記コンジュゲートリンカーが、切断可能である、実施形態 25 に記載のオリゴマー化合物。

【0087】

実施形態 28. 前記コンジュゲートリンカーが、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。

【0088】

実施形態 29. 前記コンジュゲート基が、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。

【0089】

実施形態 30. 前記コンジュゲート基が、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。

【0090】

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。

10

20

30

40

50

【0091】

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。

【0092】

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。

【0093】

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。

【0094】

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。

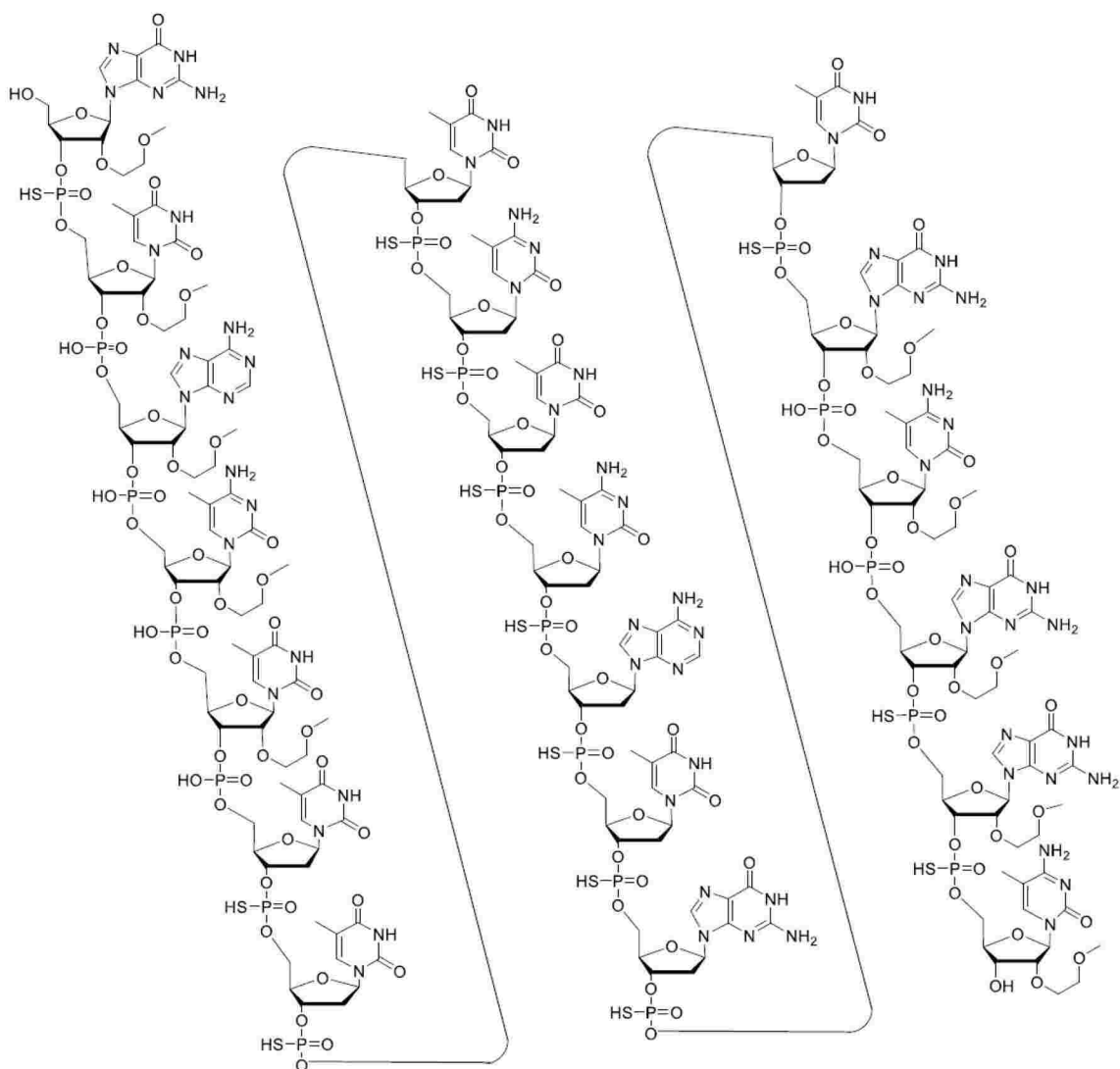
【0095】

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。

【0096】

実施形態37．以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド（配列番号1714）

【化1】



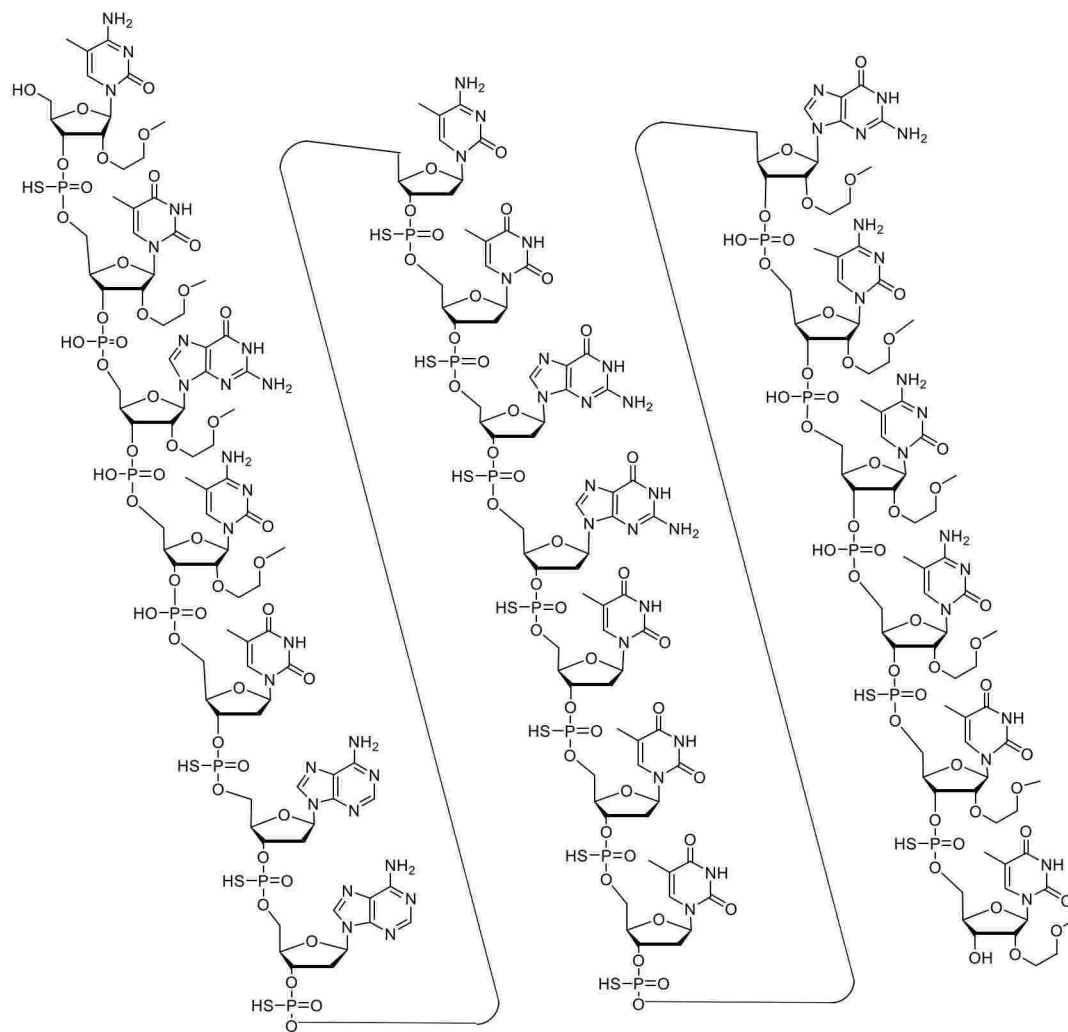
（配列番号1714）

またはその塩。

【 0 0 9 7 】

実施形態 3 8 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド（配列番号 1 2 5 5）

【化 2】



(配列番号 1 2 5 5)

またはその塩。

【 0 0 9 8 】

実施形態 3 9 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド（配列番号 1 1 8 5）

10

20

30

40

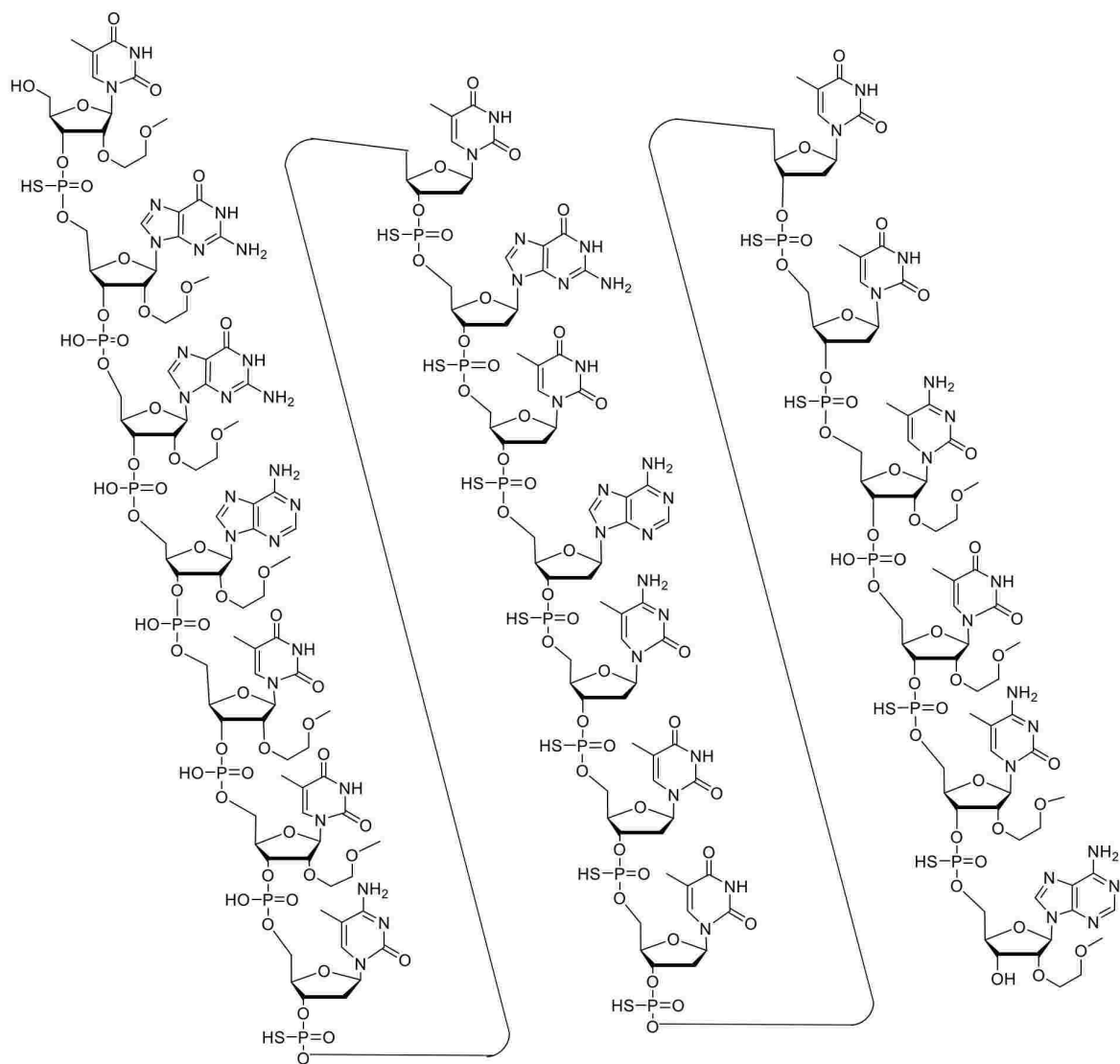
50

The diagram illustrates a long, linear chain of nucleotides linked by phosphate groups. The chain is composed of several repeating units, each consisting of a sugar (ribose or deoxyribose) and a nitrogenous base (adenine, guanine, cytosine, or uracil). The phosphate groups are shown as $\text{HS-P(=O)}_2\text{O}$ or $\text{HO-P(=O)}_2\text{O}$ groups, indicating the presence of a terminal phosphate group. The chain is shown in a zig-zag conformation, with the sugar and base units alternating along the backbone. The bases are connected to the sugars via glycosidic bonds. The overall structure represents a segment of a nucleic acid polymer, such as RNA or DNA, with a terminal phosphate group at one end.

またはその塩。

実施形態 40. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド (配列番号 3235)

【化 4】



(配列番号 3 2 3 5)

またはその塩。

【 0 1 0 0 】

実施形態 4 1 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド (配列番号 1 5 8)

10

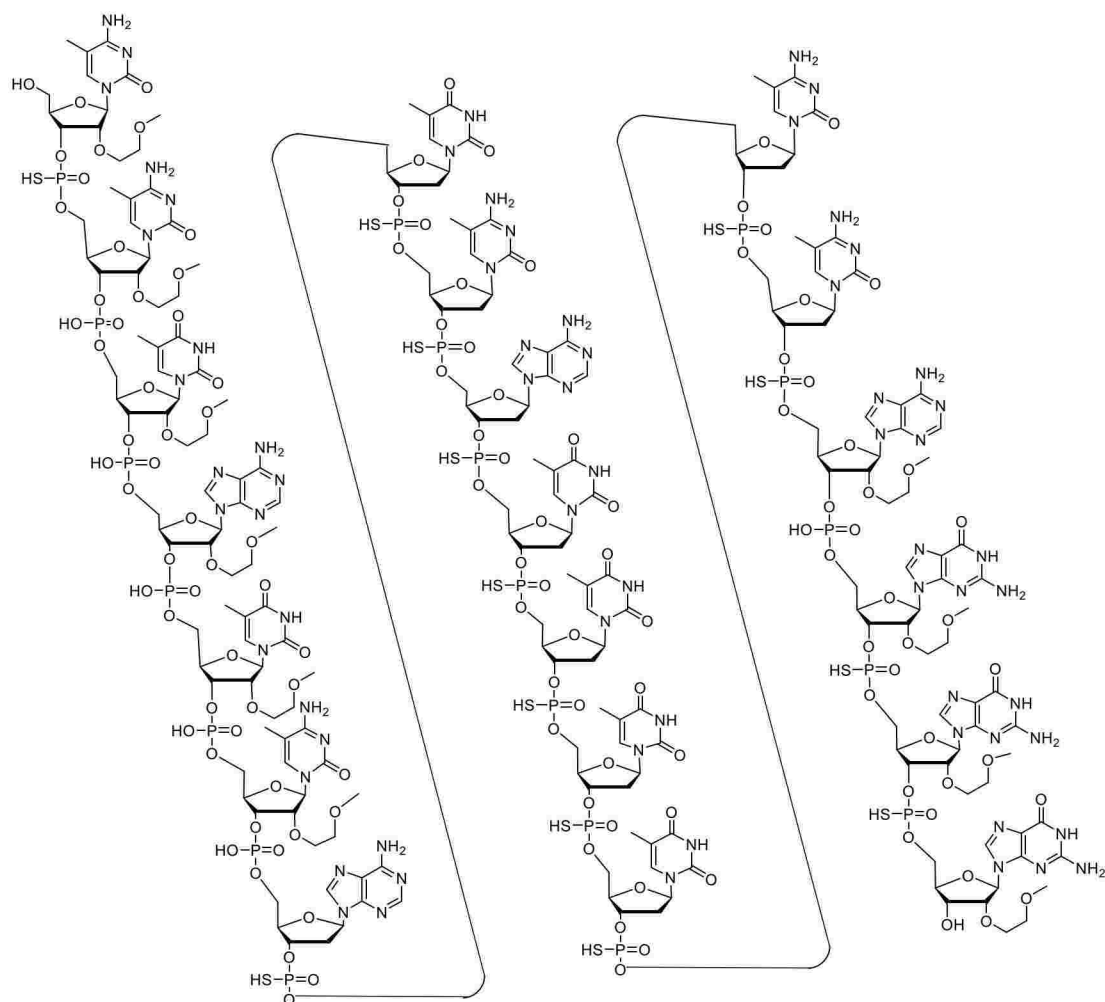
20

30

40

50

【化 5】



(配列番号 1 5 8)

またはその塩。

【0101】

実施形態 42. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド (配列番号 2544)

10

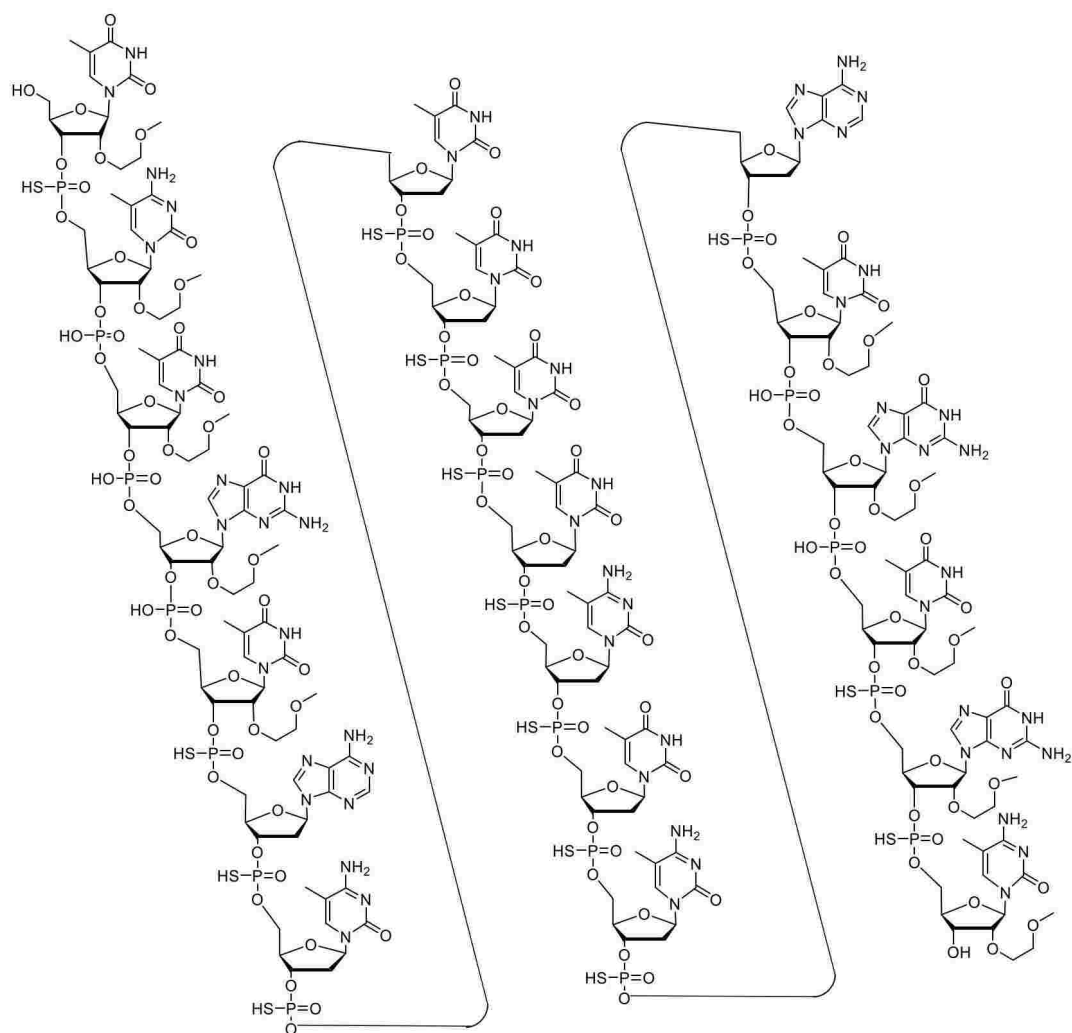
20

30

40

50

【化 6】



配列番号 2 5 4 4

またはその塩。

【 0 1 0 2 】

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 0 3 】

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（配列番号 1 7 1 4）。

10

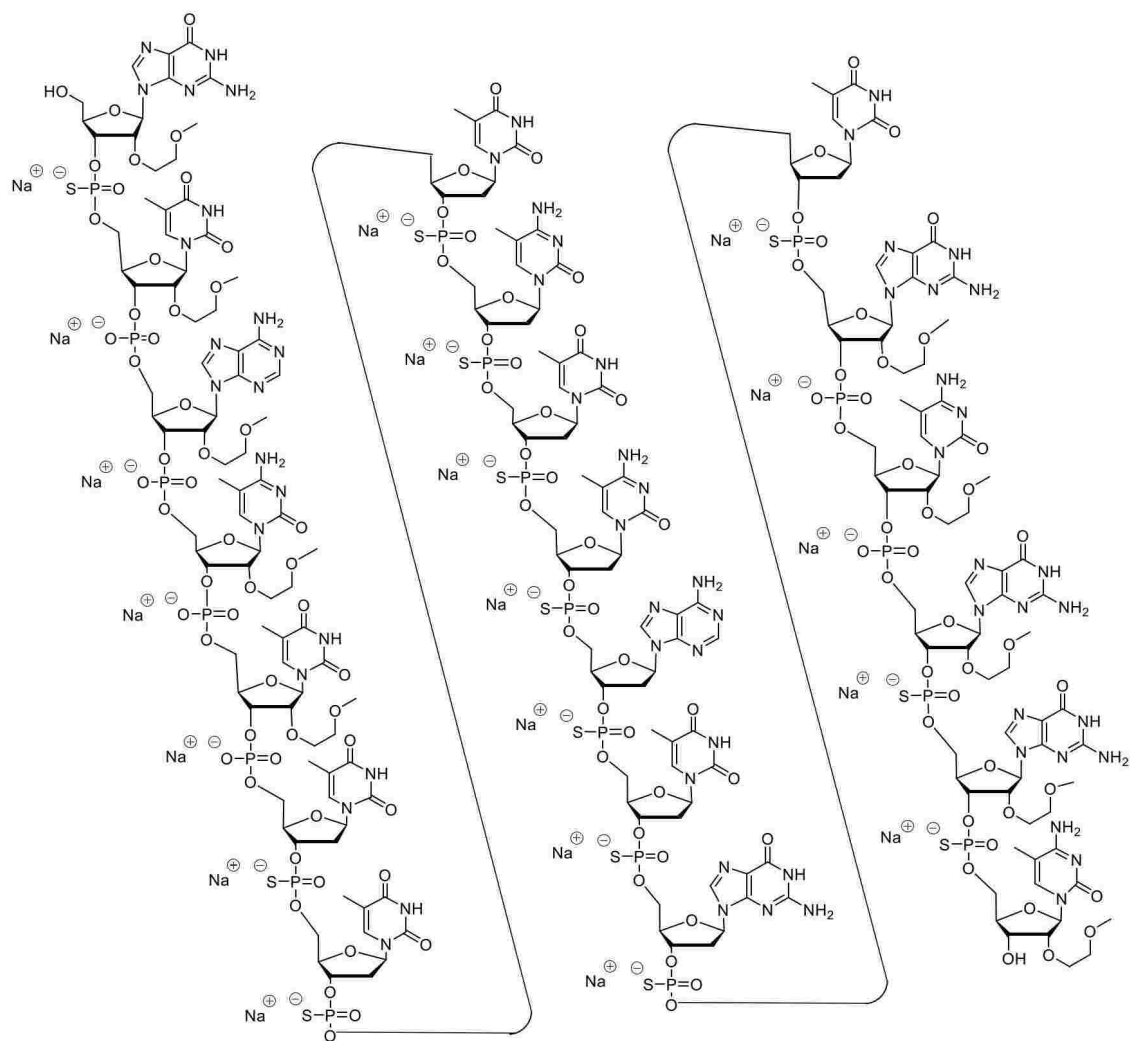
20

30

40

50

【化 7】

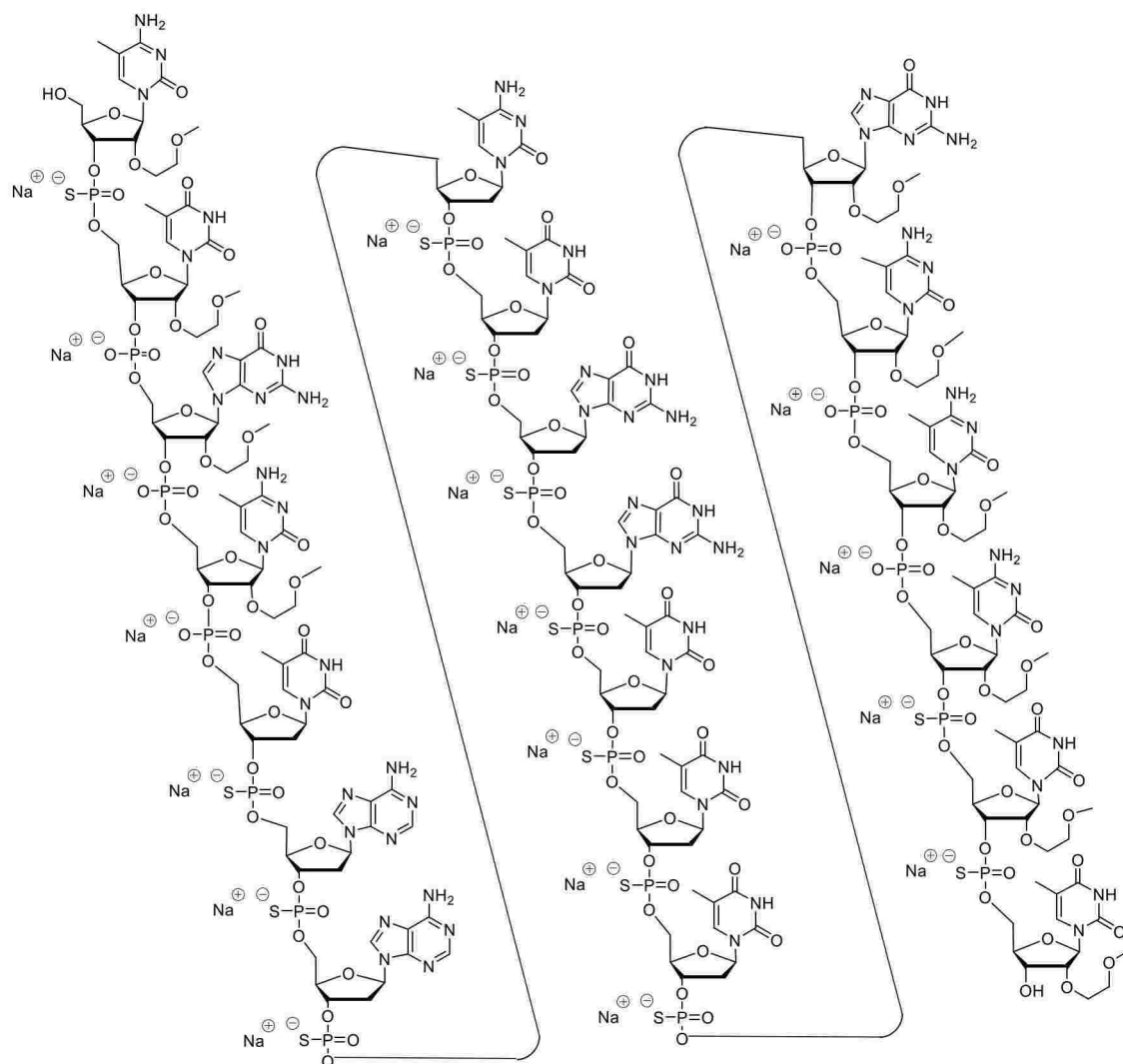


配列番号 1 7 1 4

【 0 1 0 4 】

実施形態 4 5 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド（配列番号 1 2 5 5 ）。

【化 8】



配列番号 1 2 5 5

【 0 1 0 5 】

実施形態 4 6 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド（配列番号 1 1 8 5）。

10

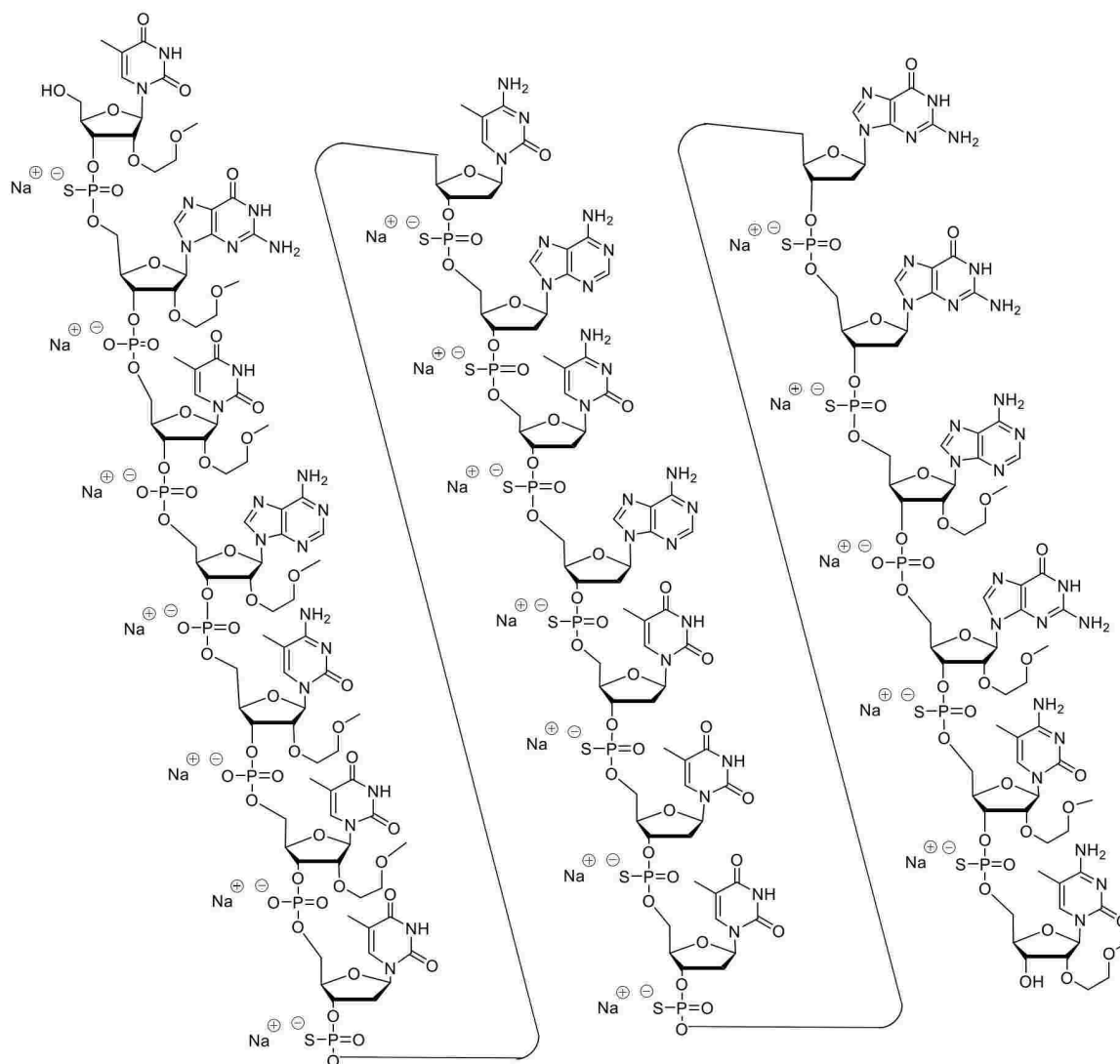
20

30

40

50

【化 9】



配列番号 1 1 8 5

【 0 1 0 6 】

実施形態 47. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド（配列番号 3 2 3 5）。

10

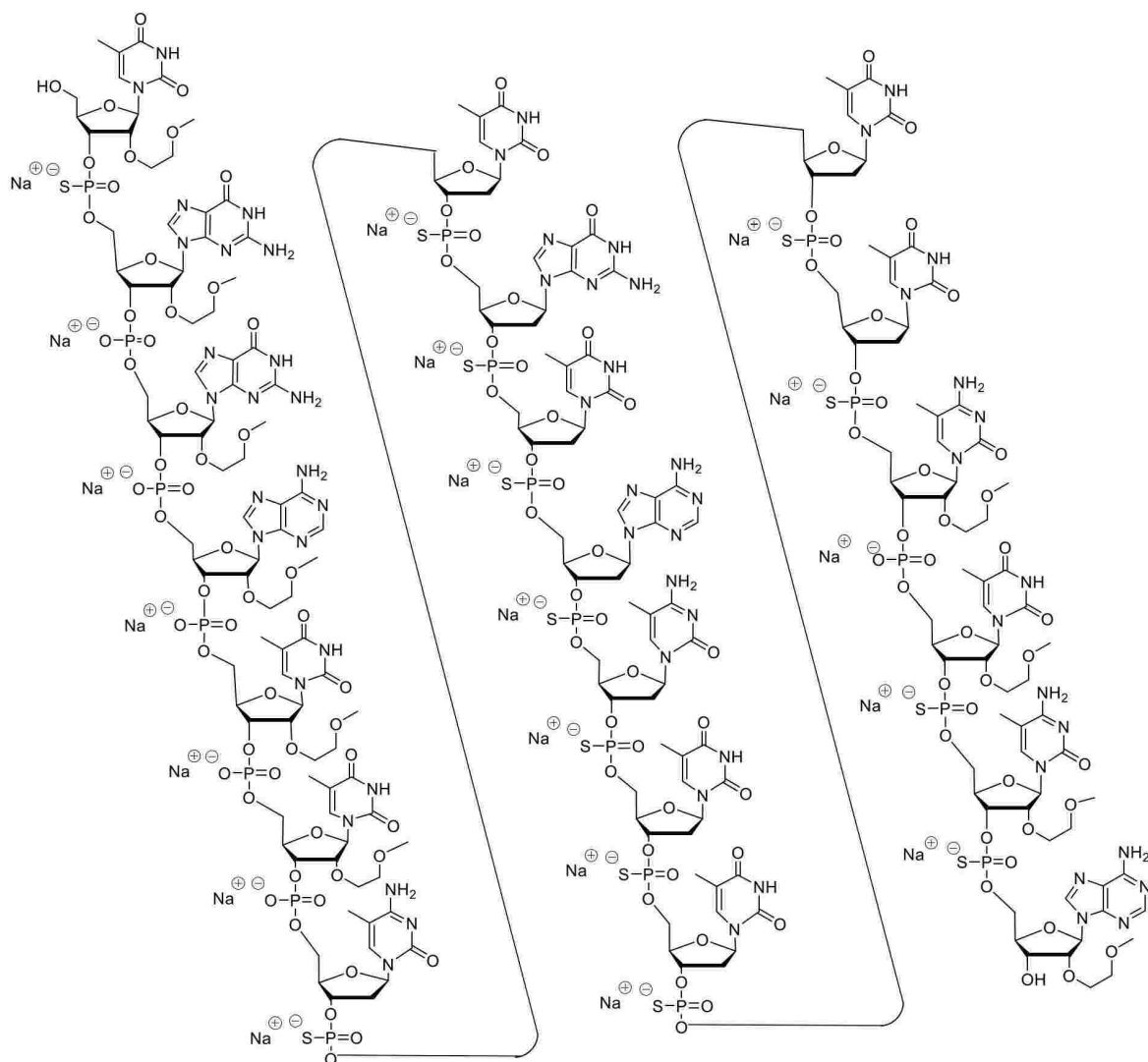
20

30

40

50

【化 10】



配列番号 3 2 3 5

【 0 1 0 7 】

実施形態 48 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド（配列番号 1 5 8）。

10

20

30

40

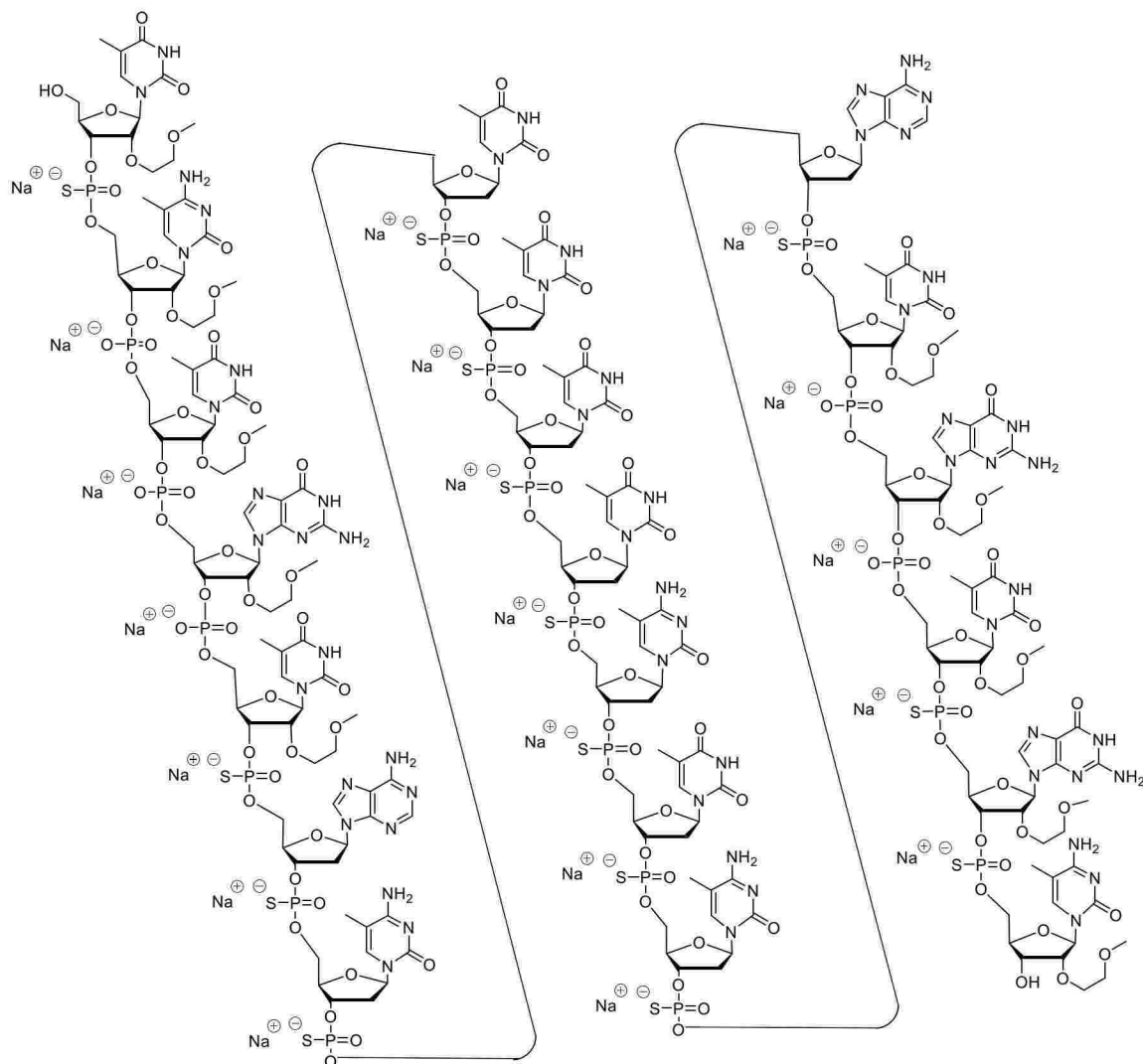
50

20

実施形態 49. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド（配列番号 2544）。

50

【化 1 2】



配列番号 2 5 4 4

【0109】

実施形態 50. 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。

【0110】

実施形態 51. 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 50 に記載のキラル的に濃縮された集団。

【0111】

実施形態 52. 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、実施形態 50 または 51 に記載のキラル的に濃縮された集団。

【0112】

実施形態 53. 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 50 に記載のキラル的に濃縮された集団。

【0113】

実施形態 54. 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。

【0114】

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。

【0115】

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

【0116】

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。

【0117】

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。

【0118】

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

【0119】

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。

【0120】

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。

【0121】

実施形態 62. A T X N 2 に関連する疾患を治療する方法であって、A T X N 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 A T X N 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

【0122】

実施形態 63. A T X N 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。

【0123】

実施形態 64. 前記神経変性疾患が、脊髄小脳失調症 2 型 (S C A 2)、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、及びパーキンソニズムのうちのいずれかである、実施形態 63 に記載の方法。

40

【0124】

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。

【0125】

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。

【0126】

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

50

mCds Ads Tds Gds Tds Geo mCeo Ges Ges mCe (配列番号 1714)、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。

10

【0127】

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、mCes Teo Geo mCeo Tds Ads Ads mCds Tds

Gds Gds Tds Tds Tds Geo mCeo mCeo mCes

Tes Te (配列番号 1255)、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。

20

【0128】

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、Tes Geo Teo Aeo mCeo Teo Tds mCds Ads

mCds Ads Tds Tds Tds Gds Gds Aeo Ges mCes

mCe (配列番号 1185)、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。

30

【0129】

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、Tes Geo Geo Aeo Teo Teo mCds Tds Gds Td

s Ads mCds Tds Tds Tds Tds mCeo Tes mCes A

e (配列番号 3235)、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。

40

【0130】

50

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、 $mCes\ mCeo\ Teo\ Aeo\ Teo\ mCeo\ Ads\ Tds\ mCds$
 $Ads\ Tds\ Tds\ Tds\ Tds\ mCds\ mCds\ Aeo\ Ges$

$Ges\ Ge$ (配列番号 158)、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。

【0131】

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、 $Tes\ mCeo\ Teo\ Geo\ Tes\ Ads\ mCds\ Tds\ Tds$
 $Tds\ Tds\ mCds\ Tds\ mCds\ Ads\ Teo\ Geo\ Tes\ Ges$

mCe (配列番号 2544)、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。

【0132】

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。

【0133】

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。

【0134】

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。

【0135】

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。

【0136】

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。

10

20

30

40

50

【0137】

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'-OCH₃(「OMe」または「O-メチル」)、及び2'-O(CH₂)₂OCH₃(「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、アリール、アミノ、アジド、SH、CN、OCN、CF₃、OCF₃、O-C₁-C₁₀アルコキシ、O-C₁-C₁₀置換アルコキシ、O-C₁-C₁₀アルキル、O-C₁-C₁₀置換アルキル、S-アルキル、N(R_m)-アルキル、O-アルケニル、S-アルケニル、N(R_m)-アルケニル、O-アルキニル、S-アルキニル、N(R_m)-アルキニル、O-アルキレニル-O-アルキル、アルキニル、アルカリール、アラールキル、O-アルカリール、O-アラールキル、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、またはOCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)の中から選択され、各R_m及びR_nは独立して、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換C₁-C₁₀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(NO₂)、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、アリール、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., WO2015/106128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つ以上の非架橋置換基、例えば、2'-F-5'-メチル糖部分、ならびにMigawa et al., WO2008/101157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。

【0138】

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、NH₂、N₃、OCF₃、OCH₃、O(CH₂)₃NH₂、CH₂CH=CH₂、OCH₂CH=CH₂、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂、及びN-置換アセトアミド(OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n))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_m及びR_nは独立して、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換C₁-C₁₀アルキルである。

【0139】

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、OCF₃、OCH₃、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(CH₃)₂、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂、及びOCH₂C(=O)-N(H)CH₃(「NMA」)から選択される非架橋2'-置換基を含む糖部分を含む。

【0140】

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、OCH₃、及びOCH₂CH₂OCH₃から選択される非架橋2'-置換基を含む糖部分を含む。

【0141】

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'-CH₂-2'、4'-(C₂H₄)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-C₂H₄-O-2' (「LNA」)、4'-C₂H₄-S-2'、4'-(CH₂)₂-O-2' (「ENA」)、4'-CH(C₂H₄)-O-2' (「拘束エチル」または「cEt」と称される)、4'-CH₂-O-CH₂-2'、4'-C₂H₄-N(R)-2'、4'-CH(C₂H₄OCH₃)-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(CH₃)(CH₃)-O-2' 及びその類似体 (例えば、Seth et al., U. S. 8, 278, 283を参照)、4'-CH₂-N(OCH₃)-2' 及びその類似体 (例えば、Prakash et al., U. S. 8, 278, 425を参照)、4'-CH₂-O-N(CH₃)-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'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (例えば、Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照)、4'-CH₂-C(=CH₂)-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_aR_b)-N(R)-O-2'、4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2'、4'-C₂H₄-O-N(R)-2'、ならびに4'-C₂H₄-N(R)-O-2' が挙げられ、各R、R_a、及びR_bは独立して、H、保護基、またはC₁-C₁₂アルキルである (例えば、Imanishi et al., U. S. 7, 427, 672を参照)。

[0142]

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_a)(R_b)]_n-、-[C(R_a)(R_b)]_n-O-、-C(R_a)=C(R_b)-、-C(R_a)=N-、-C(=NR_a)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R_a)₂-、-S(=O)_x-、及び-N(R_a)-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_a及びR_bは独立して、H、保護基、ヒドロキシル、C₁-C₁₂アルキル、置換C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、置換C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換C₂-C₁₂アルキニル、C₅-C₂₀アリール、置換C₅-C₂₀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、C₅-C₇脂環式ラジカル、置換C₅-C₇脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、CN、スルホニル(S(=O)₂-J₁)、またはスルホキシル(S(=O)-J₁)であり、

各J₁及びJ₂は独立して、H、C₁-C₁₂アルキル、置換C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、置換C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換C₂-C₁₂アルキニル、C₅-C₂₀アリール、置換C₅-C₂₀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、C₁-C₁₂アミノアルキル、置換C₁-C₁₂アミノアルキル、または保護基である。

[0143]

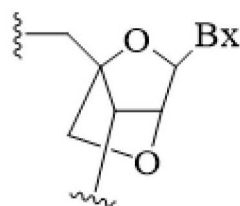
追加の二環式糖部分は、当該技術分野で既知であり、例えば、Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443、Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740、Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456、Koshkin et al., Tetrahedron, 1

998, 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。

【0144】

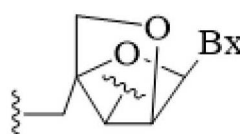
ある特定の実施形態では、二環式糖部分及びそのような二環式糖部分を抱合するヌクレオシドは、異性体配置によってさらに定義される。例えば、LNAヌクレオシド（本明細書に記載される）は、 α -L配置または β -D配置にあり得る。

【化13】



LNA (β -D-配置)

架橋 = 4'-CH₂-O-2'



α -L-LNA (α -L-配置)

架橋 = 4'-CH₂-O-2'

α -L-メチレンオキシ (4'-CH₂-O-2') または α -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 β -D 配置にある。

【0145】

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。

【0146】

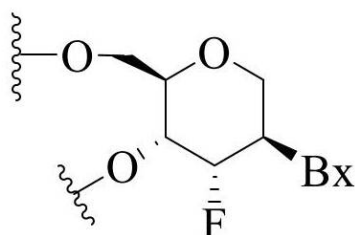
ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、糖サロゲートである。ある特定のその

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。

【0147】

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、ヘキシトール核酸（「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：

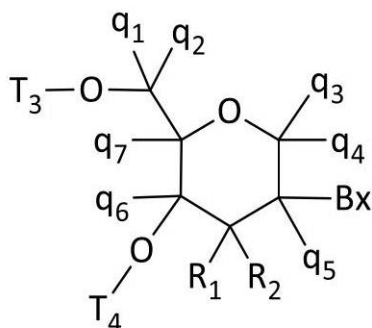
【化14】



F-HNA

（「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、

【化15】



式中、独立して、当該修飾された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、

T₃及びT₄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T₃及びT₄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、T₃及びT₄の他方は、H、ヒドロキシル保護基、結合されたコンジュゲート基、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 はそれぞれ独立して、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 のそれぞれは独立して、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。

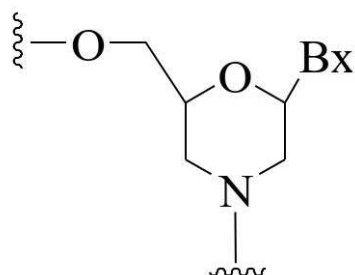
【0148】

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1つは、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。

【0149】

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ように、「モルホリノ」とは、以下の構造を有する糖サロゲートを意味する。

【化16】



【0150】

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。

【0151】

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。

【0152】

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。

【0153】

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。

【0154】

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。さらに修飾された核酸塩基は、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クランプ) などの三環式ピリミジンを含む。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-デアザグアノシン、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 Lebleu, 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。

【0155】

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、Gmeiner 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

【0156】

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（ $-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$ ）、チオジエステル、チオノカルバメート（ $-O-C(=O)(NH)-S-$ ）、シロキサン（ $-O-SiH_2-O-$ ）、及びN, N'-ジメチルヒドラジン（ $-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-$ ）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

【0157】

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

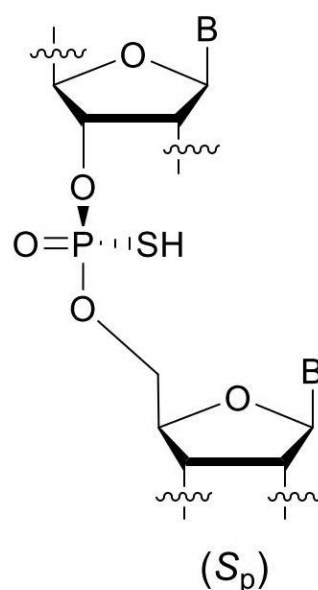
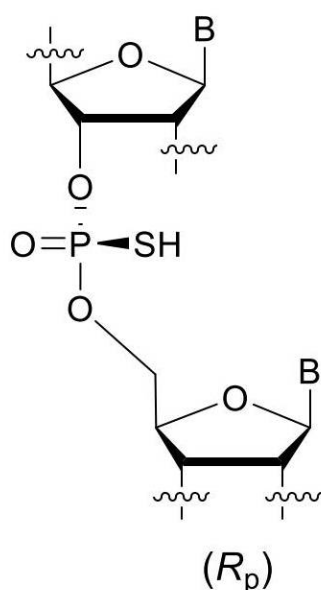
30

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、Oka 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。

【化17】



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。

【0158】

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、メチルホスホネート、MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-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-CH₂-O-5')、メトキシプロピル、及びチオホルムアセタール (3'-S-CH₂-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は、混合N、O、S、及びCH₂構成要

素部分を含む非イオン結合を含む。

【0159】

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

【0160】

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。

20

【0161】

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'-モストヌクレオシド（3'-most nucleoside）及び3'-ウイングの5'-モストヌクレオシド（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）。

30

【0162】

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

【0163】

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

50

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。

【0164】

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。

10

【0165】

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。

20

【0166】

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、5-10-5MOE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。

30

【0167】

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。

【0168】

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

40

50

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。

【0169】

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ヌクレオチド以内にある。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ヌクレオチド以内にある。

10

【0170】

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チドを含む。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つのヌクレオチドは、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、当該ヌクレオチドの糖部分は、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。

【0171】

3. ある特定のヌクレオチド間結合モチーフ

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チド間結合を含む。ある特定の実施形態では、各ヌクレオチド間結合基は、ホスホジエステルヌクレオチド間結合 ($P=O$) 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チド間結合基は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合 ($P=S$) 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チド間結合は独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及びホスホジエステルヌクレオチ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チ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、(*Sp*) ホスホロチオエート、及び(*Rp*) 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チド間結合は全て、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チ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チド間結合である。ある特定の実施形態では、末端ヌクレオチド間結合は、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、ヌクレオチ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チド間結合を含み、少なくとも1つのホスホジエステル結合は、末端ヌクレオチド間結合ではなく、残りのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。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、(*Sp*) 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*Sp*、*Sp*、*Rp*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チ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。

20

30

40

【0172】

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

50

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mRNA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。

【0173】

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、但し、 $X \leq Y$ 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。

【0174】

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なくてもよい。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。

【0175】

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、 β -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、 β -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。

【0176】

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。

【0177】

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つ以上のコンジュゲート基及び／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。コンジュゲート基は、1つ以上のコンジュゲート部分、及びコンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに結合するコンジュゲートリンカーからなる。コンジュゲート基は、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、コンジュゲート基は、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コンジュゲート基は、末端基である。ある特定のそのような実施形態では、コンジュゲート基または末端基は、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、コンジュゲート基（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、コンジュゲート基は、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、コンジュゲート基（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、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドの5'-末端に近接して結合される。

【0178】

末端基の例には、これらに限定されないが、コンジュゲート基、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。

【0179】

A. ある特定のコンジュゲート基

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上のコンジュゲート基に共有結合される。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、これらに限定されないが、薬力学、薬物動態学、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、コンジュゲート基は、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。ある特定のコンジュゲート基及びコンジュゲート部分は、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、ドー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-0-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。

【0180】

1. コンジュゲート部分

コンジュゲート部分には、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、アントラキノン、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。

【0181】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート部分は、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、

ベンゾチアジアジド、クロロチアジアジド、ジアゼピン、インドメタシン、バルビツレート、セファロスポリン、サルファ薬、抗糖尿病薬、抗菌薬、または抗生物質を含む。

【0182】

2. コンジュゲートリンカー

コンジュゲート部分は、コンジュゲート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、コンジュゲートリンカーは、単一の化学結合である（すなわち、コンジュゲート部分は、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、コンジュゲートリンカーは、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。

10

【0183】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの中性結合基を含む。

20

【0184】

ある特定の実施形態では、上に記載されるコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲートリンカーは、二官能性結合部分、例えば、コンジュゲート基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と反応するように選択され、他方は、コンジュゲート基と反応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。

30

【0185】

コンジュゲートリンカーの例には、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)シクロヘキサノ-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。他のコンジュゲートリンカーには、これらに限定されないが、置換もしくは非置換C₁-C₁₀アルキル、置換もしくは非置換C₂-C₁₀アルケニル、または置換もしくは非置換C₂-C₁₀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。

40

【0186】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、

50

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。

10

【0187】

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コンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基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隣接する1~10個のリンカーヌクレオシドを含むコンジュゲート基とを含み得る。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コンジュゲート基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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、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、コンジュゲートリンカーは、1個以下のリンカーヌクレオシドを含む。

20

30

【0188】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基を、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、特定のコンジュゲート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、コンジュゲート基が切断されて非コンジュゲート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、ある特定のコンジュゲートリンカーは、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。

40

【0189】

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コンジュゲート部分またはコンジュゲート基の間のホス

50

フェート結合である。

【0190】

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コンジュゲートリンカーまたはコンジュゲート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。

10

【0191】

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'-ホフェート(5'-phosphate)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。

20

【0192】

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コンジュゲート基と、(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コンジュゲート基とを含むか、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、コンジュゲート基を含み得る。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。

30

【0193】

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。

40

【0194】

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

50

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。

【0195】

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。

10

【0196】

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。

20

【0197】

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。

【0198】

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。

30

40

【0199】

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

50

ム 1 4 核酸塩基オリゴヌクレオチドを試験し、2 8 及び 4 2 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 1 4 核酸塩基オリゴヌクレオチドの各々は単独で、2 8 または 4 2 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。

【0 2 0 0】

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 9 9 %、9 5 %、9 0 %、8 5 %、または 8 0 % 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 8 0 % 相補的であり、標的核酸と 1 0 0 % 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 ~ 2 0、1 0 ~ 1 8、または 1 8 ~ 2 0 核酸塩基長である。

10

【0 2 0 1】

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。

20

【0 2 0 2】

B. A T X N 2

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、A T X N 2 である。ある特定の実施形態では、A T X N 2 核酸は、配列番号 1 (G E N B A N K 受託番号 N M _ _ 0 0 2 9 7 3 . 3) 及び配列番号 2 (ヌクレオチド 2 4 6 5 0 0 0 ~ 2 6 1 6 0 0 0 から切断された G E N B A N K 受託番号 N T _ _ 0 0 9 7 7 5 . 1 7 の相補体) に示される配列を有する。

30

【0 2 0 3】

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、A T X N 2 m R N A の量を低減し、ある特定の実施形態では、アタキシン-2 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、または凝集体形成である。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。

40

【0 2 0 4】

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 (C N S)

50

を含む細胞及び組織である。そのような組織には、皮質、脊髄、海馬、橋、小脳、黒質、赤核、髄質、視床、及び後根神経節などの脳組織が含まれる。

【0205】

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。

10

【0206】

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。

20

【0207】

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。

【0208】

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。

30

【0209】

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つ以上のコンジュゲート基を含み、コンジュゲート基は、体内で内因性ヌクレアーゼによって切断される。

40

【0210】

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、予め形成されたリボ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

50

、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。

【0211】

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。

10

【0212】

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。

【0213】

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65%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。

20

【0214】

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、またはハックス溶液、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、アンブ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。

30

40

【0215】

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

50

平衡状態で存在する。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、その各々は平衡状態にある。したがって、溶液中のオリゴヌクレオチドは、全て平衡状態で複数の位置でアンサンプ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つ以上の特定の陽子が特定される。

10

【0216】

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、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。

【0217】

VII. ある特定の組成物

1. 化合物番号874218

化合物番号874218は、GTACTTTTCTCATGTGCGGC（配列番号1714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、5～6、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、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。

20

【0218】

化合物番号780241は、以下の式（化学表記法：chemical notion）によって特徴付けられ得、 $Ges\ Teo\ Aeo\ mCeo\ Teo\ Tds\ Tds\ Tds\ mCds\ Tds\ mCds\ Ads\ Tds\ Gds\ Tds\ Geo\ mCeo\ Ges\ Ges\ mCe$ 、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、

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。

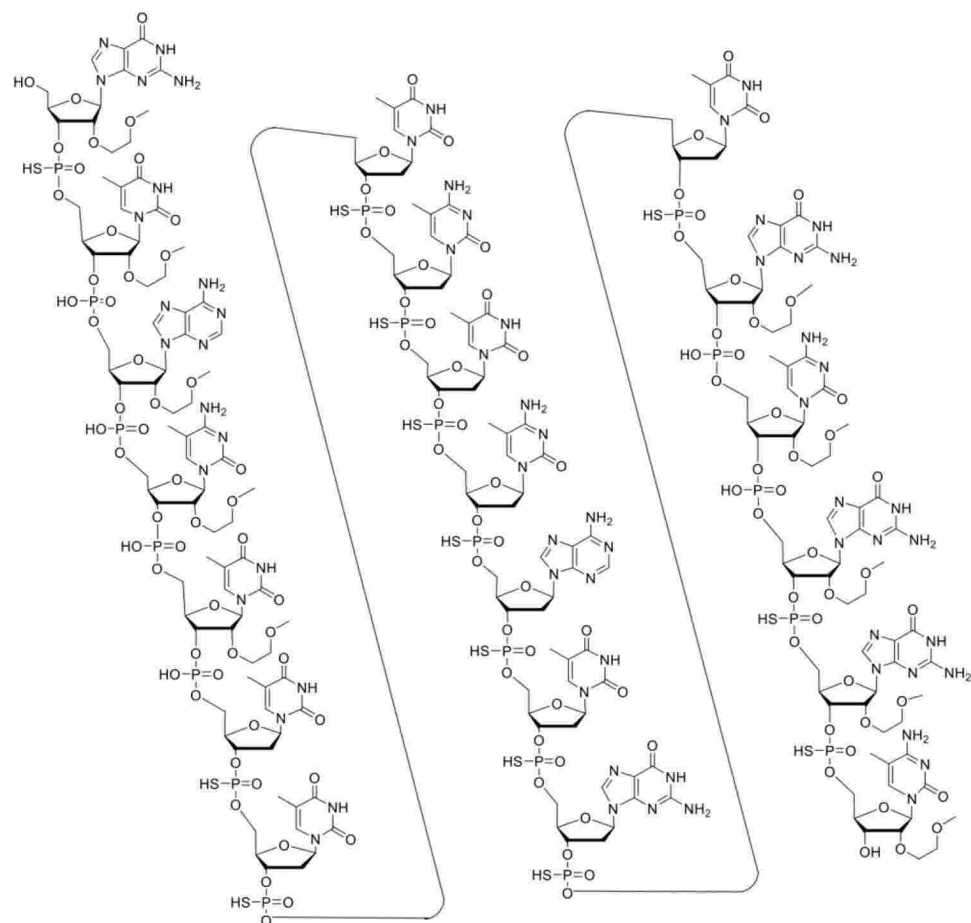
40

【0219】

化合物番号874218は、以下の化学構造によって表され得る。

50

【化 1 8】



配列番号 1 7 1 4

構造 1. 化合物番号 8 7 4 2 1 8

【 0 2 2 0】

ある特定の実施形態では、化合物番号 8 7 4 2 1 8 のナトリウム塩は、以下の化学構造によって表され得る。

10

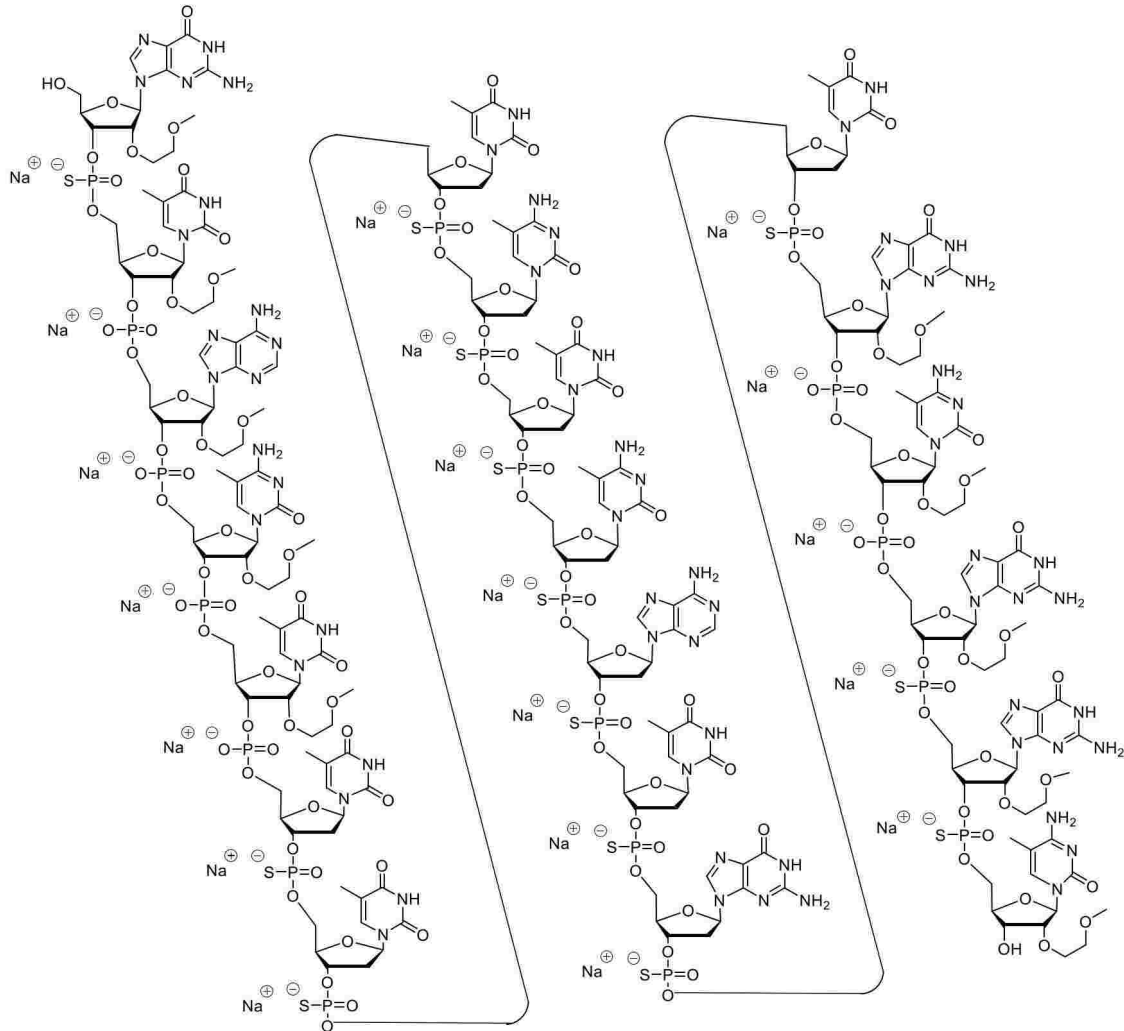
20

30

40

50

【化 19】



配列番号 1 7 1 4

構造 2. 化合物番号 8 7 4 2 1 8 のナトリウム塩

【0 2 2 1】

2. 化合物番号 1 0 0 8 8 5 4

化合物番号 1 0 0 8 8 5 4 は、CTGCTA ACTGGTTTGCCCTT (配列番号 1 2 5 5 として本明細書に組み込まれる) の配列 (5' ~ 3') を有する 4-10-6 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 ~ 4 及び 15 ~ 20 の各々 (5' ~ 3') は、2'-MOE 修飾を含み、ヌクレオシド 5 ~ 14 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、15 ~ 16、16 ~ 17、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、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 2 2】

化合物番号 1 0 0 8 8 5 4 は、以下の式 (化学表記法: chemical notion) によって特徴付けられ得、mCes Teo Geo mCeo Tds Ads Ads mCds Tds Gds Gds Tds Tds Tds Geo mCeo mCeo mCes Tes Te、式中、

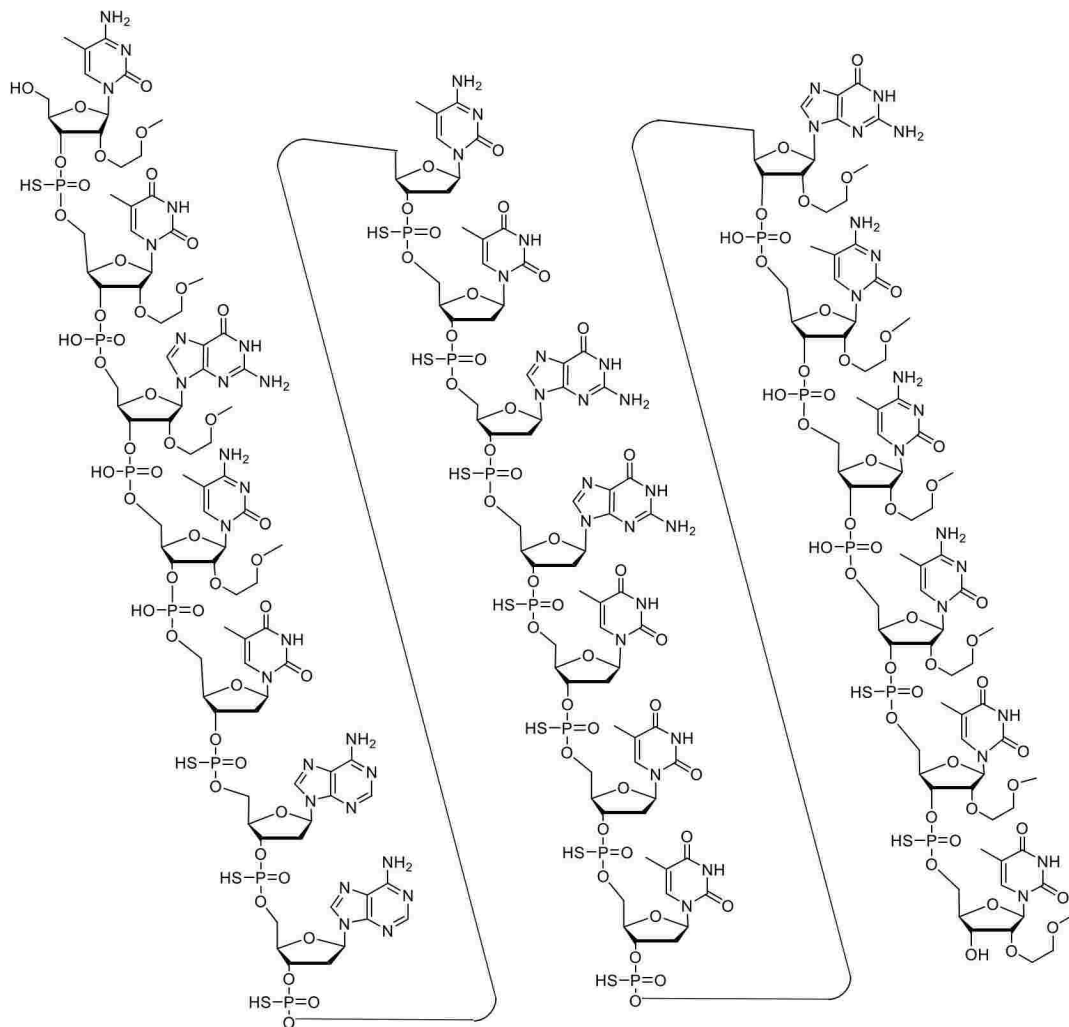
A = アデニン核酸塩基、

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。

【0223】

化合物番号1008854は、以下の化学構造によって表され得る。

【化20】



配列番号1255

構造3. 化合物番号1008854

【0224】

ある特定の実施形態では、化合物番号1008854のナトリウム塩は、以下の化学構造によって表され得る。

10

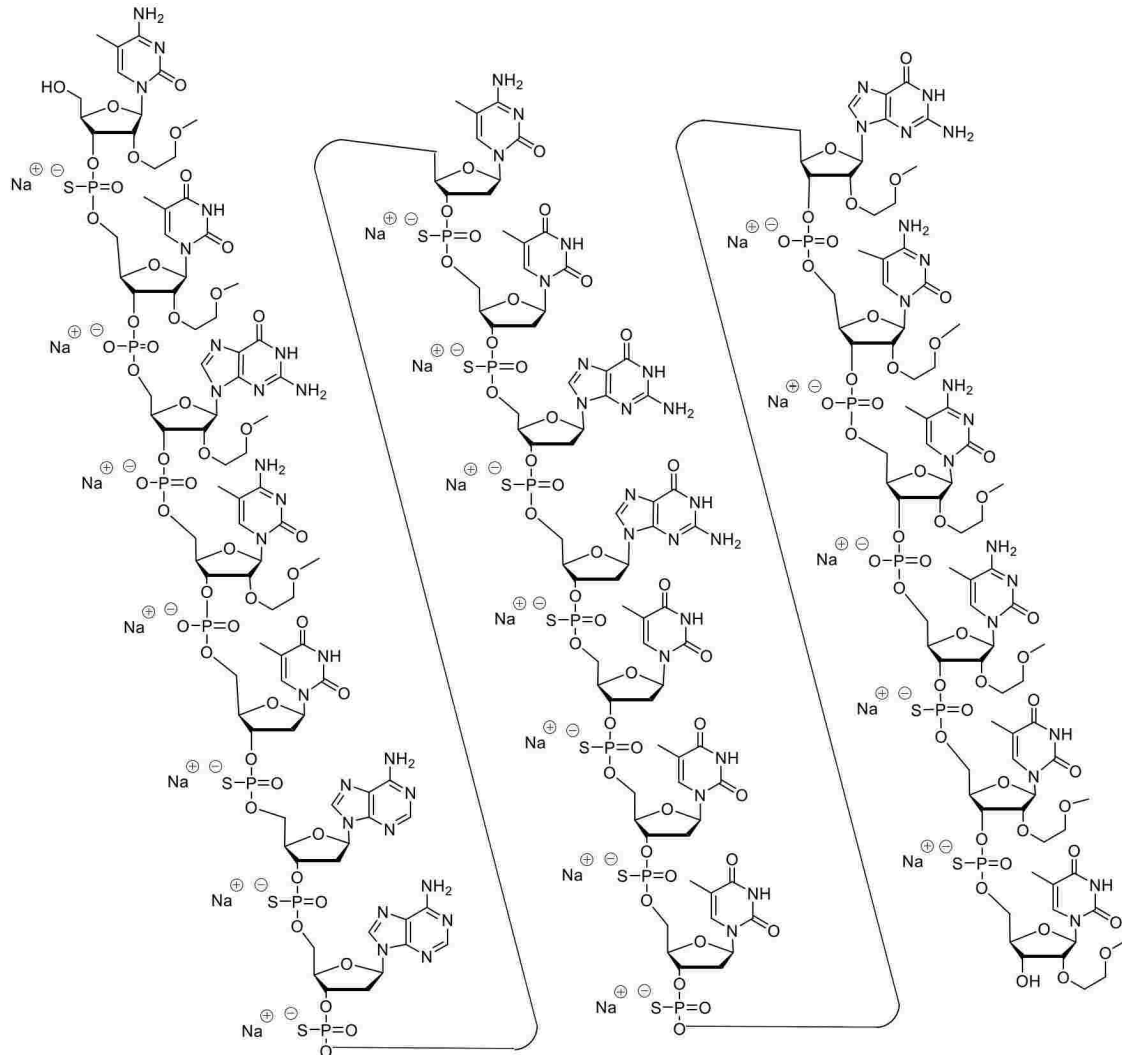
20

30

40

50

【化 2 1】



配列番号 1 2 5 5

構造 4. 化合物番号 1 0 0 8 8 5 4 のナトリウム塩

【0 2 2 5】

3. 化合物番号 1 0 0 8 8 6 2

化合物番号 1 0 0 8 8 6 2 は、T G T A C T T C A C A T T T G G A G C C (配列番号 1 1 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 6-10-4 M O E 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 ~ 6 及び 1 7 ~ 2 0 の各々 (5' ~ 3') は、2'-M O E 修飾を含み、ヌクレオシド 7 ~ 1 6 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、5 ~ 6、6 ~ 7、及び 1 7 ~ 1 8 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、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 1 0、1 0 ~ 1 1、1 1 ~ 1 2、1 2 ~ 1 3、1 3 ~ 1 4、1 4 ~ 1 5、1 5 ~ 1 6、1 6 ~ 1 7、1 8 ~ 1 9、及び 1 9 ~ 2 0 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 2 6】

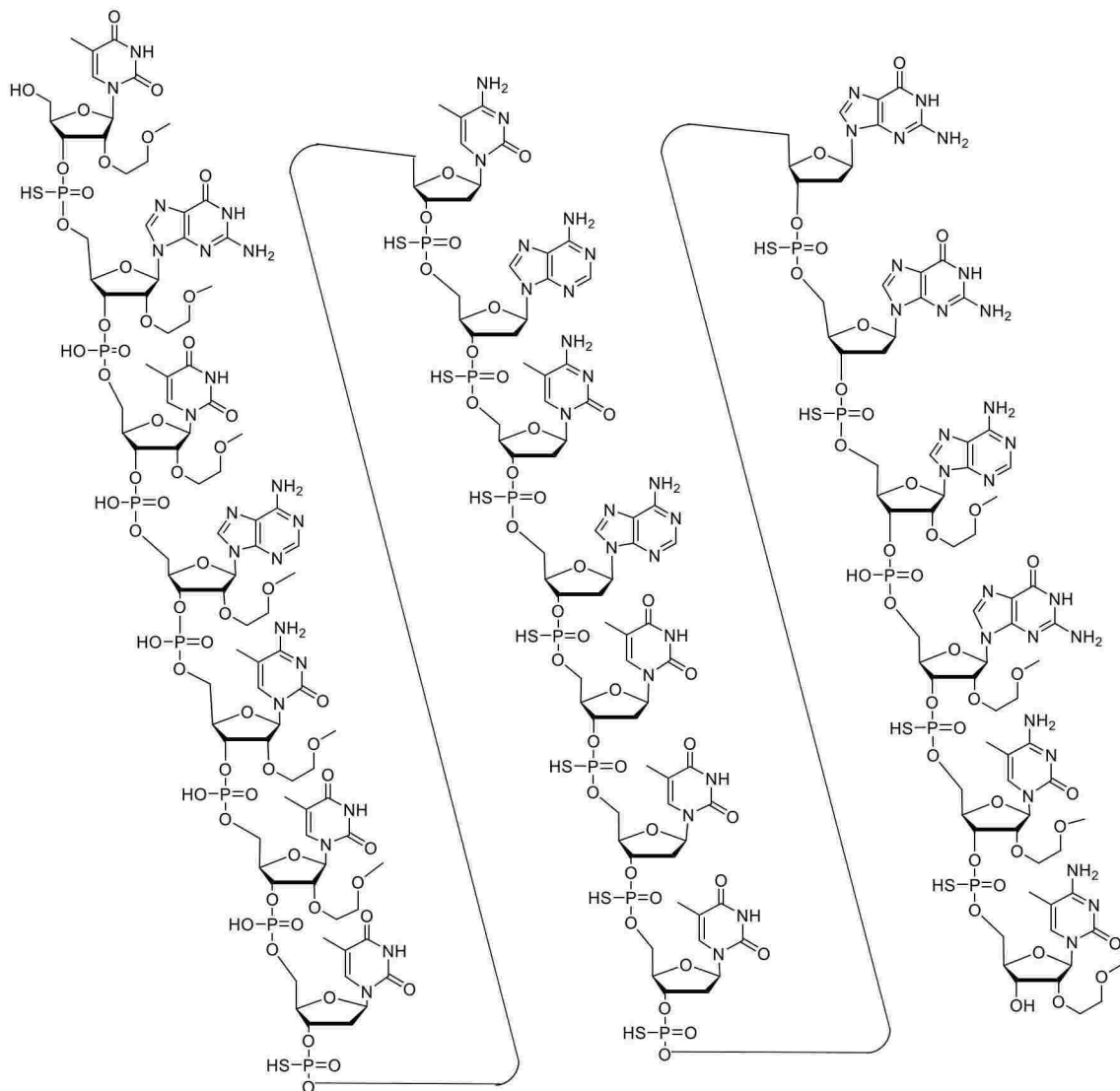
化合物番号 1 0 0 8 8 6 2 は、以下の式 (化学表記法: chemical notion) によって特徴付けられ得、T e s G e o T e o A e o m C e o T e o T d s m C d s A d s m C d s A d s T d s T d s T d s G d s G d s A e o G e s m C e s m C e、式中、

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。

【0227】

化合物番号1008862は、以下の化学構造によって表され得る。

【化22】



配列番号1185

構造5. 化合物番号1008862

【0228】

ある特定の実施形態では、化合物番号1008862のナトリウム塩は、以下の化学構造によって表され得る。

10

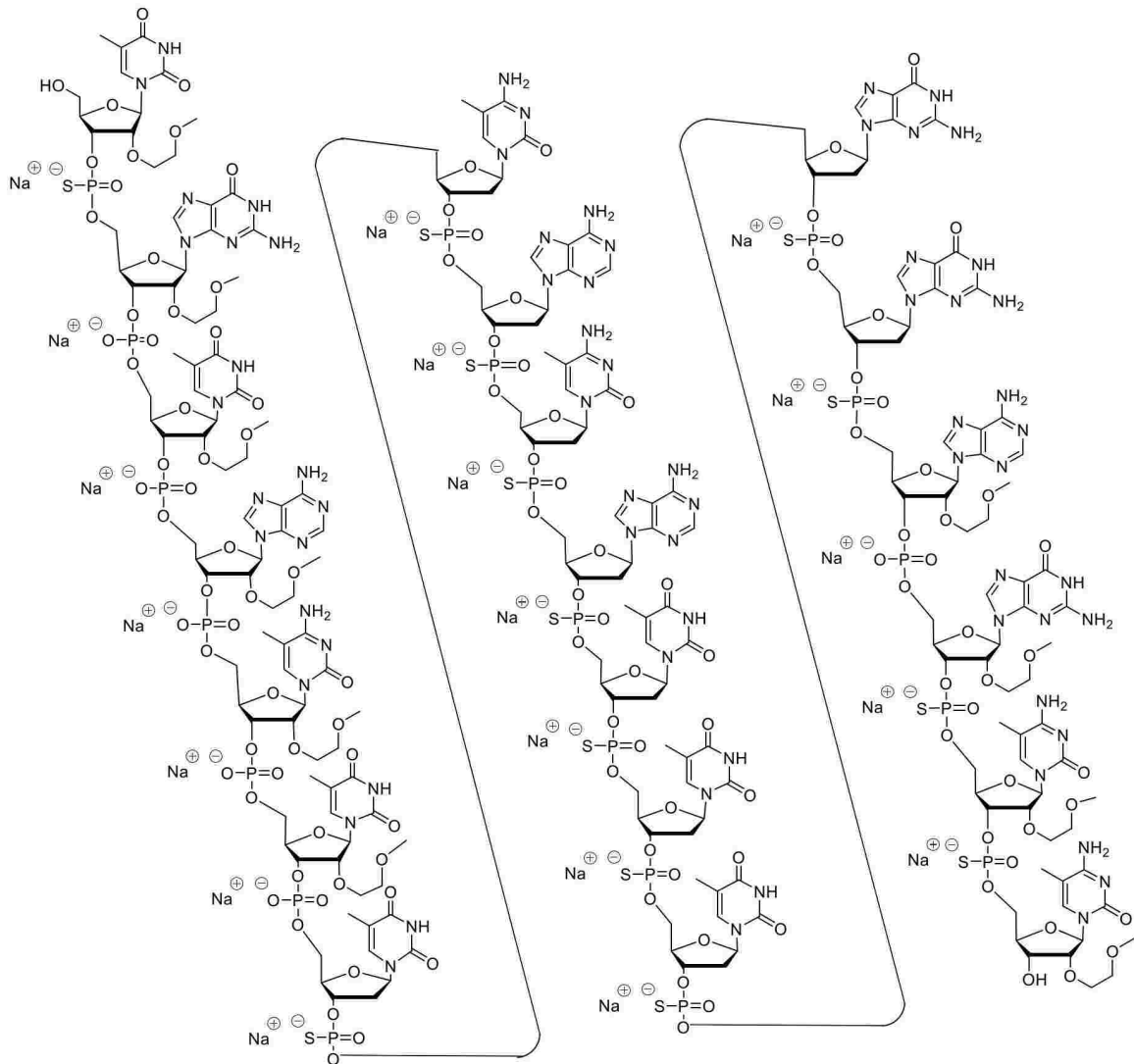
20

30

40

50

【化 2 3】



(配列番号 1 1 8 5)

構造 6. 化合物番号 1 0 0 8 8 6 2 のナトリウム塩

【0 2 2 9】

4. 化合物番号 1 0 0 8 8 7 0

化合物番号 1 0 0 8 8 7 0 は、T G G A T T C T G T A C T T T T C T C A (配列番号 3 2 3 5 として本明細書に組み込まれる) の配列 (5' ~ 3') を有する 6-10-4 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 ~ 6 及び 17 ~ 20 の各々 (5' ~ 3') は、2'-MOE 修飾を含み、ヌクレオシド 7 ~ 16 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、5 ~ 6、6 ~ 7、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、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 3 0】

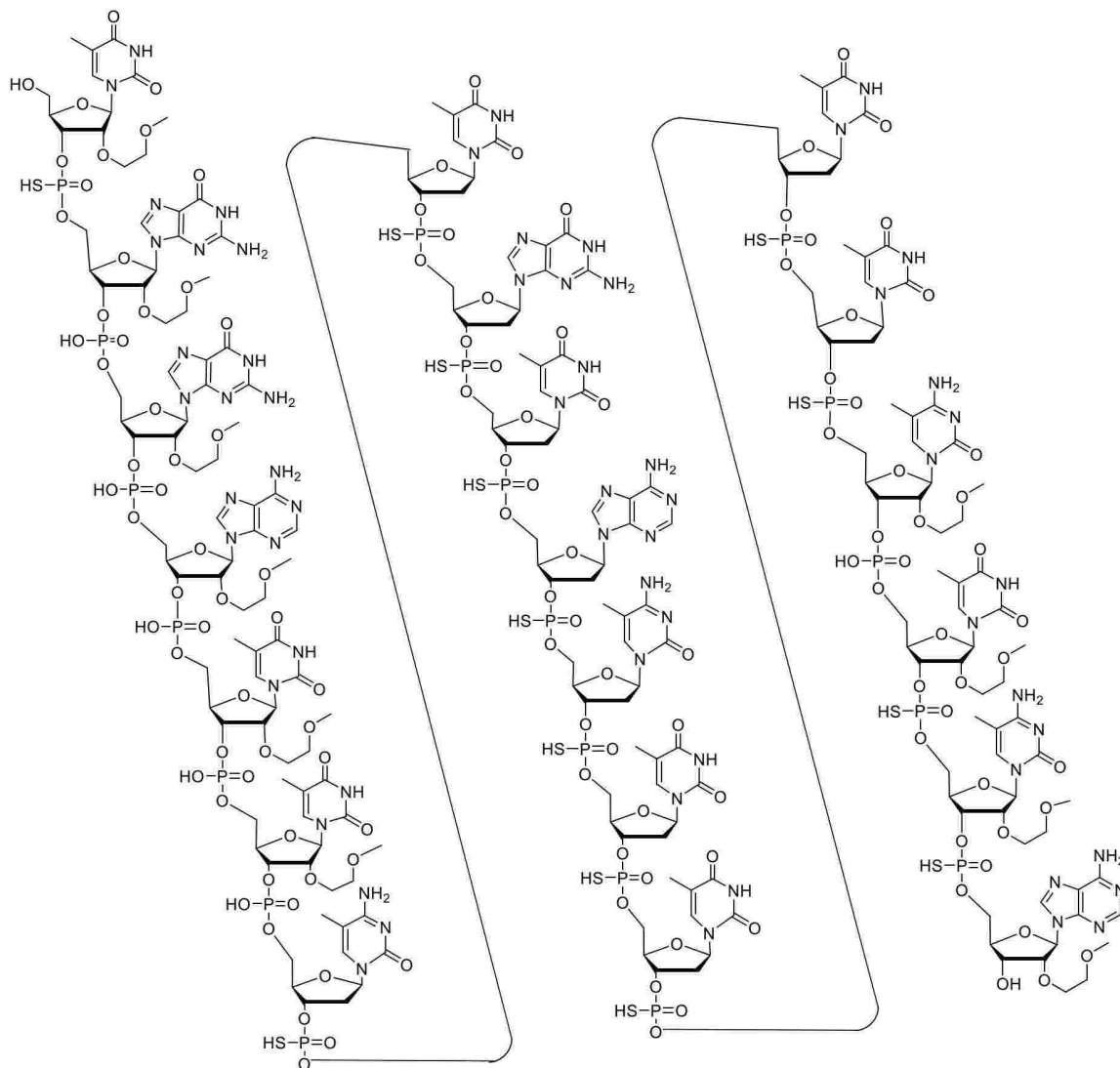
化合物番号 1 0 0 8 8 7 0 は、以下の式 (化学表記法: chemical notion) によって特徴付けられ得、T e s G e o G e o A e o T e o T e o m C d s T d s G d s T d s A d s m C d s T d s T d s T d s T d s m C e o T e s m C e s A e、式中、

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。

【0231】

化合物番号 1008870 は、以下の化学構造によって表され得る。

【化24】



配列番号 3235

構造 7. 化合物番号 1008870

【0232】

ある特定の実施形態では、化合物番号 1008870 のナトリウム塩は、以下の化学構造によって表され得る。

10

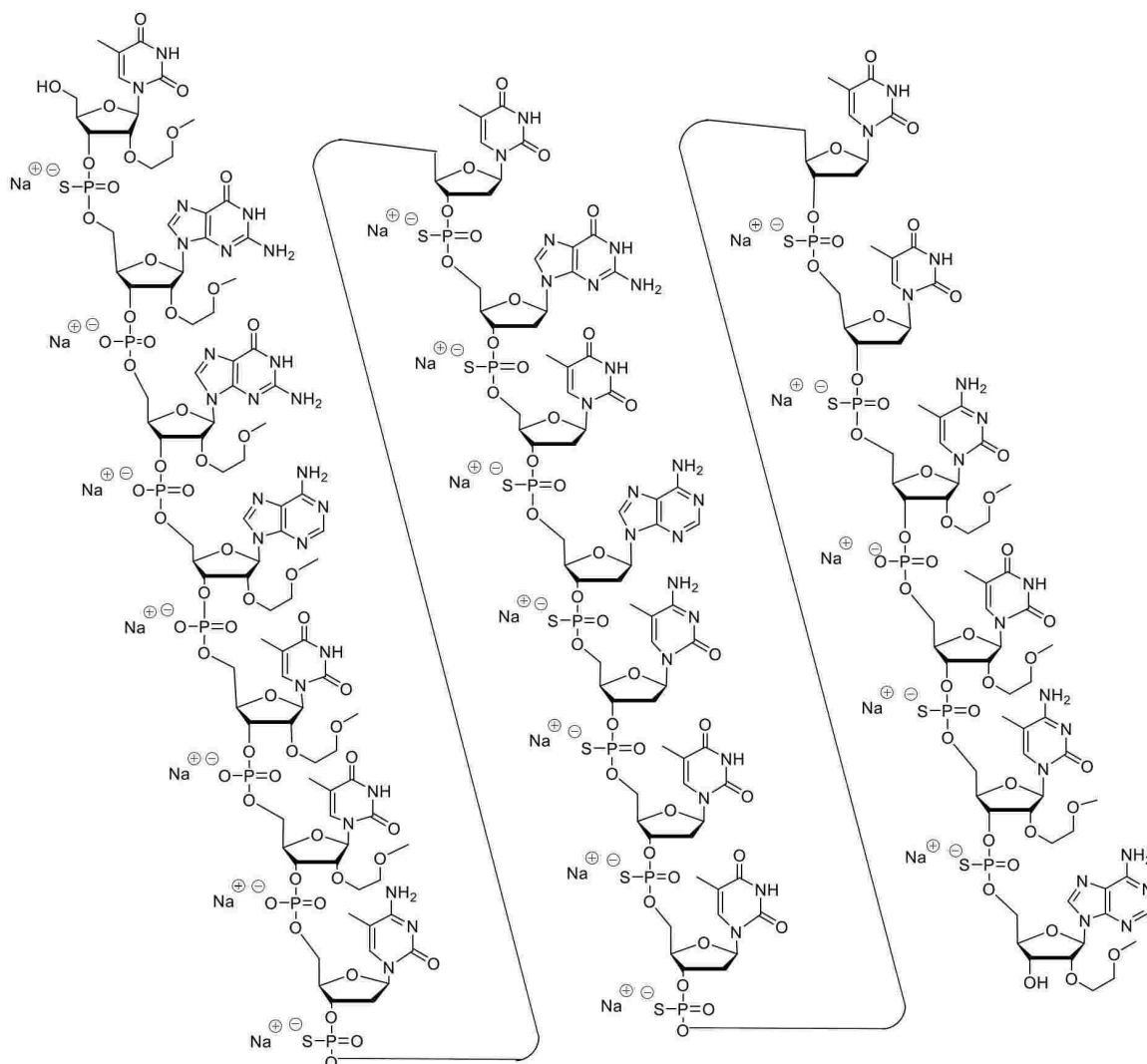
20

30

40

50

【化 2 5】



配列番号 3 2 3 5

構造 8. 化合物番号 1 0 0 8 8 7 0 のナトリウム塩

【0 2 3 3】

5. 化合物番号 1 0 0 8 8 7 4

化合物番号 1 0 0 8 8 7 4 は、C C T A T C A T C A T T T T C C A G G G (配列番号 1 5 8 として本明細書に組み込まれる) の配列 (5' ~ 3') を有する 6-10-4 M O E 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 ~ 6 及び 1 7 ~ 2 0 の各々 (5' ~ 3') は、2'-M O E 修飾を含み、ヌクレオシド 7 ~ 1 6 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、5 ~ 6、6 ~ 7、及び 1 7 ~ 1 8 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、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 1 0、1 0 ~ 1 1、1 1 ~ 1 2、1 2 ~ 1 3、1 3 ~ 1 4、1 4 ~ 1 5、1 5 ~ 1 6、1 6 ~ 1 7、1 8 ~ 1 9、及び 1 9 ~ 2 0 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 3 4】

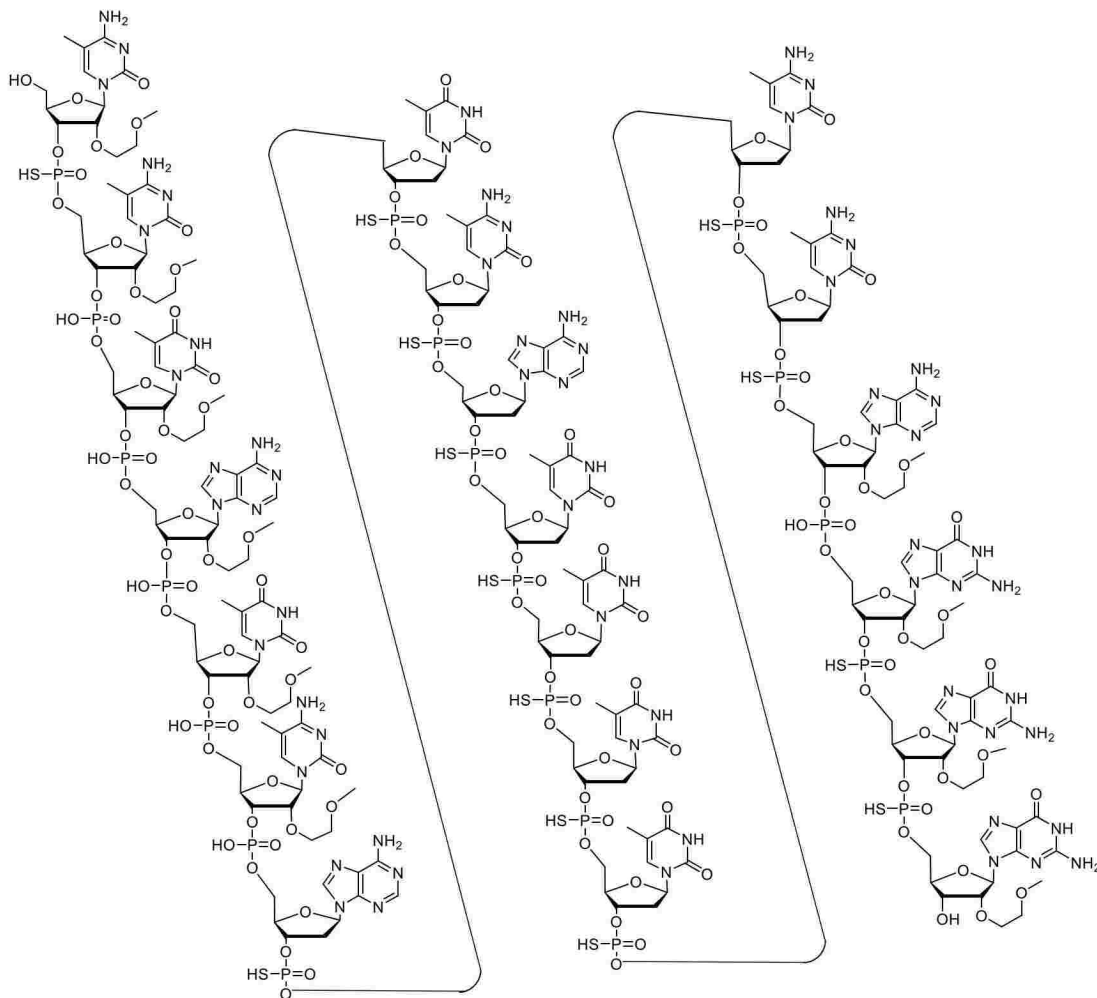
化合物番号 1 0 0 8 8 7 4 は、以下の式 (化学表記法: chemical notion) によって特徴付けられ得、m C e s m C e o T e o A e o T e o m C e o A d s T d s m C d s A d s T d s T d s T d s T d s m C d s m C d s A e o G e s G e s G e、式中

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。

【0235】

化合物番号1008874は、以下の化学構造によって表され得る。

【化26】



配列番号158

構造9. 化合物番号1008874

【0236】

ある特定の実施形態では、化合物番号1008874のナトリウム塩は、以下の化学構造によって表され得る。

10

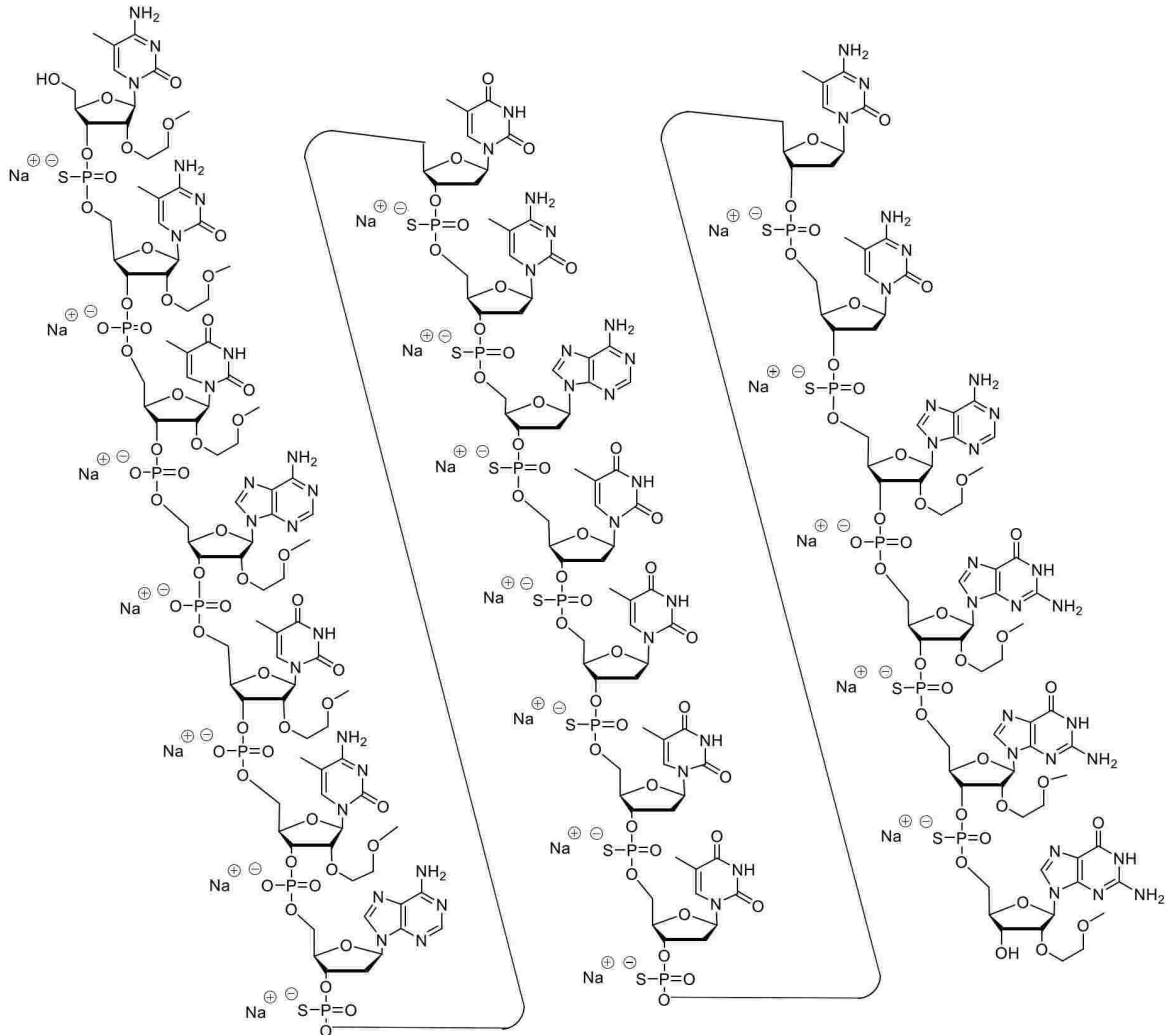
20

30

40

50

【化 2 7】



配列番号 1 5 8

構造 1 0. 化合物番号 1 0 0 8 8 7 4 のナトリウム塩

【0 2 3 7】

6. 化合物番号 1 0 0 8 9 1 0

化合物番号 1 0 0 8 9 1 0 は、T C T G T A C T T T T T C T C A T G T G C (配列番号 2 5 4 4 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 MO E 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 1 6 ~ 2 0 の各々 (5' ~ 3') は、2'-MOE 修飾を含み、ヌクレオシド 6 ~ 1 5 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、1 6 ~ 1 7、及び 1 7 ~ 1 8 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 ~ 1 0、1 0 ~ 1 1、1 1 ~ 1 2、1 2 ~ 1 3、1 3 ~ 1 4、1 4 ~ 1 5、1 5 ~ 1 6、1 8 ~ 1 9、及び 1 9 ~ 2 0 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 3 8】

化合物番号 1 0 0 8 9 1 0 は、以下の式 (化学表記法: chemical notion) によって特徴付けられ得、T e s m C e o T e o G e o T e s A d s m C d s T d s T d s T d s T d s

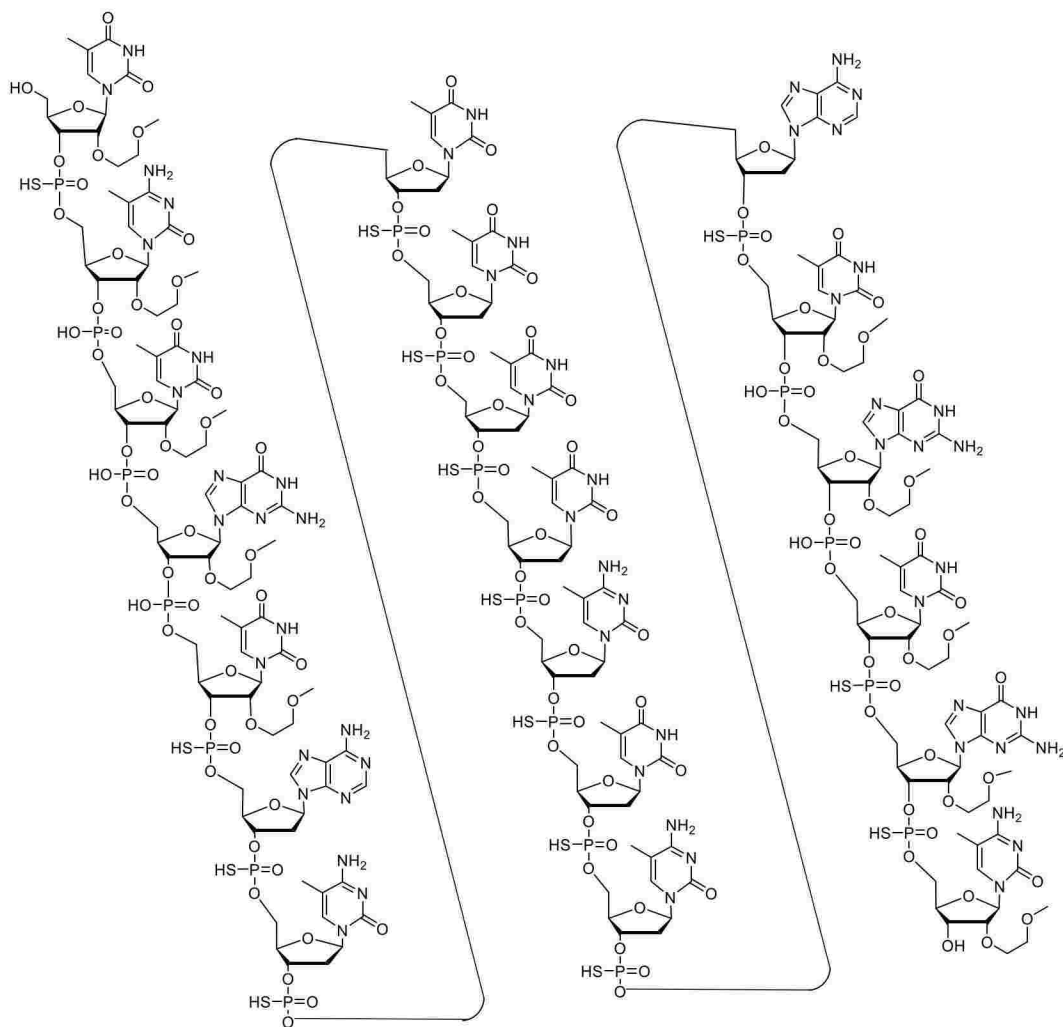
m C d s T d s m C d s A d s T e o G e o T e s G e s m C e、式中、
A = アデニン核酸塩基、

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。

【0239】

化合物番号1008910は、以下の化学構造によって表され得る。

【化28】



配列番号2544

構造11. 化合物番号1008910

【0240】

ある特定の実施形態では、化合物番号1008910のナトリウム塩は、以下の化学構造によって表され得る。

10

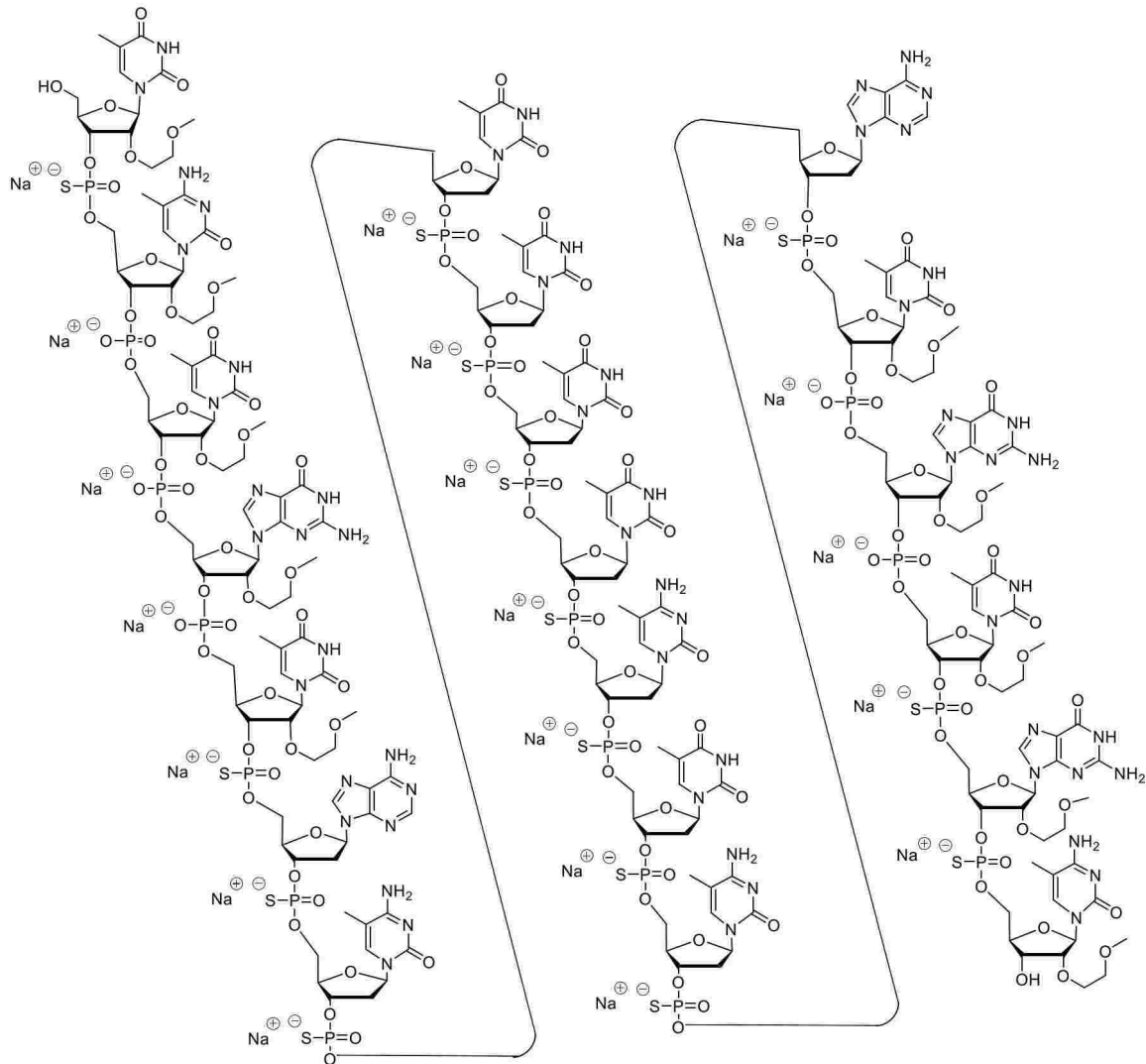
20

30

40

50

【化 2 9】



配列番号 2 5 4 4

構造 1 2. 化合物番号 1 0 0 8 9 1 0 のナトリウム塩

【 0 2 4 1】

VIII. ある特定のコンパレータ組成物

ある特定の実施形態では、以前に WO 2 0 1 5 / 1 4 3 2 4 6 及び S c o l e s e t a l. , N a t u r e , 2 0 1 7 , 5 4 4 (7 6 5 0) : 3 6 2 - 3 6 6 (それらの両方が参照により本明細書に組み込まれる) に記載された化合物番号 5 6 4 1 2 2 は、コンパレータ化合物である。化合物番号 5 6 4 1 2 2 は、T G C A T A G A T T C C A T C A A A G (配列番号 6 7 として本明細書に組み込まれる) からの配列 (5 ' から 3 ') を有する 5 - 1 0 - 5 M O E ギャップマーであり、各シトシンは、5 - メチルシトシンであり、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、ヌクレオシド 1 ~ 5 及び 1 6 ~ 2 0 の各々は、2 ' - O C H ₂ C H ₂ O C H ₃ 基を含む。

【 0 2 4 2】

ある特定の実施形態では、以前に WO 2 0 1 5 / 1 4 3 2 4 6 及び S c o l e s , 2 0 1 7 に記載された化合物 5 6 4 1 2 7 は、コンパレータ化合物である。化合物番号 5 6 4 1 2 7 は、C T C T C C A T T A T T T C T T C A C G (配列番号 3 3 として本明細書に組み込まれる) からの配列 (5 ' から 3 ') を有する 5 - 1 0 - 5 M O E ギャップマーであり、各シトシンは、5 - メチルシトシンであり、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、ヌクレオシド 1 ~ 5 及び 1 6 ~ 2 0 の各々は、2 ' - O

CH₂CH₂OCH₃基を含む。

【0243】

ある特定の実施形態では、以前にWO2015/143246及びScoles, 2017に記載された化合物564133は、コンパレータ化合物である。化合物番号564133は、GCTAACTGGTTTGCCCTTG C (配列番号32として本明細書に組み込まれる)からの配列(5'から3')を有する5-10-5MOEギャップマーであり、各シトシンは、5-メチルシトシンであり、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、ヌクレオシド1~5及び16~20の各々は、2'-OCH₂CH₂OCH₃基を含む。

【0244】

ある特定の実施形態では、以前にWO2015/143246及びScoles, 2017に記載された化合物564143は、コンパレータ化合物である。化合物番号564143は、GGAGCTGGAGAACCATGAGC (配列番号188として本明細書に組み込まれる)からの配列(5'から3')を有する5-10-5MOEギャップマーであり、各シトシンは、5-メチルシトシンであり、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、ヌクレオシド1~5及び16~20の各々は、2'-OCH₂CH₂OCH₃基を含む。

【0245】

ある特定の実施形態では、以前にWO2015/143246及びScoles, 2017に記載された化合物564150は、コンパレータ化合物である。化合物番号564150は、CTGGTACAGTTGCTGCTGCT (配列番号330として本明細書に組み込まれる)からの配列(5'から3')を有する5-10-5MOEギャップマーであり、各シトシンは、5-メチルシトシンであり、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、ヌクレオシド1~5及び16~20の各々は、2'-OCH₂CH₂OCH₃基を含む。

【0246】

ある特定の実施形態では、以前にWO2015/143246及びScoles, 2017に記載された化合物564188は、コンパレータ化合物である。化合物番号564188は、CCCAAAGGGTTAATTAGGAT (配列番号2901として本明細書に組み込まれる)からの配列(5'から3')を有する5-10-5MOEギャップマーであり、各シトシンは、5-メチルシトシンであり、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、ヌクレオシド1~5及び16~20の各々は、2'-OCH₂CH₂OCH₃基を含む。

【0247】

ある特定の実施形態では、以前にWO2015/143246及びScoles, 2017に記載された化合物564210は、コンパレータ化合物である。化合物番号564210は、CCCATACGCGGTGAATTCTG (配列番号112として本明細書に組み込まれる)からの配列(5'から3')を有する5-10-5MOEギャップマーであり、各シトシンは、5-メチルシトシンであり、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、ヌクレオシド1~5及び16~20の各々は、2'-OCH₂CH₂OCH₃基を含む。

【0248】

ある特定の実施形態では、以前にWO2015/143246及びScoles, 2017に記載された化合物564216は、コンパレータ化合物である。化合物番号564216は、GTGGGATACAAATTCTAGGC (配列番号190として本明細書に組み込まれる)からの配列(5'から3')を有する5-10-5MOEギャップマーであり、各シトシンは、5-メチルシトシンであり、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、ヌクレオシド1~5及び16~20の各々は、2'-OCH₂CH₂OCH₃基を含む。

【0249】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、それらが1つ以上の改善された特性を示すため、WO 2015 / 143246 及び S c o l e s , 2017 に記載される化合物に比べて優れている。

【0250】

化合物 874218

例えば、実施例 13（以下）に提供されるように、化合物 874218 は、野生型マウスにおいて 1.00 の機能観察総合評価（F O B）スコアを示したが、コンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々は、7.00 の F O B スコアを示した。したがって、化合物 874218 は、このアッセイにおいてコンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々よりも明らかに耐容性である。

10

【0251】

化合物 1008854

例えば、実施例 13（以下）に提供されるように、化合物 1008854 は、野生型マウスにおいて 1.00 の機能観察総合評価（F O B）スコアを示したが、コンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々は、7.00 の F O B スコアを示した。したがって、化合物 1008854 は、このアッセイにおいてコンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々よりも明らかに耐容性である。

20

【0252】

化合物 1008862

例えば、実施例 13（以下）に提供されるように、化合物 1008862 は、野生型マウスにおいて 2.50 の機能観察総合評価（F O B）スコアを示したが、コンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々は、7.00 の F O B スコアを示した。したがって、化合物 1008862 は、このアッセイにおいてコンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々よりも明らかに耐容性である。

30

【0253】

化合物 1008870

例えば、実施例 13（以下）に提供されるように、化合物 1008870 は、野生型マウスにおいて 1.00 の機能観察総合評価（F O B）スコアを示したが、コンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々は、7.00 の F O B スコアを示した。したがって、化合物 1008870 は、このアッセイにおいてコンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々よりも明らかに耐容性である。

【0254】

化合物 1008874

例えば、実施例 13（以下）に提供されるように、化合物 1008874 は、野生型マウスにおいて 1.25 の機能観察総合評価（F O B）スコアを示したが、コンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々は、7.00 の F O B スコアを示した。したがって、化合物 1008874 は、このアッセイにおいてコンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々よりも明らかに耐容性である。

40

【0255】

化合物 1008910

50

例えば、実施例 13（以下）に提供されるように、化合物 1008910 は、野生型マウスにおいて 0.00 の機能観察総合評価（FOB）スコアを示したが、コンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々は、7.00 の FOB スコアを示した。したがって、化合物 1008910 は、このアッセイにおいてコンパレータ化合物番号 564122、564127、564133、564143、564150、564188、564210、及び 564216 の各々よりも明らかに耐容性である。

【0256】

IX. ある特定のホットスポット領域

1. 配列番号 1 の核酸塩基 2, 455~2, 483

ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 2, 455~2, 483 は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号 1 の核酸塩基 2, 455~2, 483 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、5-10-5 MOE 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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0257】

配列番号 286、287、1113、1188、1260、1336、1412、2391、2468、及び 3002 の核酸塩基配列は、配列番号 1 の核酸塩基 2, 455~2, 483 と相補的である。

【0258】

ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 2, 455~2, 483 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロで ATXN2 RNA の少なくとも 67% の低減を達成する。

【0259】

2. 配列番号 1 の核酸塩基 4, 393~4, 424

ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 4, 393~4, 424 は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号 1 の核酸塩基 4, 393~4, 424 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、5-10-5 MOE 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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0260】

配列番号 1945、2020、2316、2392、2469、2546、2623、2697、2926、3003、3080、及び 3157 の核酸塩基配列は、配列番号 1 の核酸塩基 4, 393~4, 424 と相補的である。

【0261】

ある特定の実施形態では、配列番号 1 の核酸塩基 4, 393~4, 424 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロで ATXN2 RNA の少なくとも 64% の低減を達成する。

【0262】

3. 配列番号 1 の核酸塩基 4, 413~4, 437

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基4, 413~4, 437は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号1の核酸塩基4, 413~4, 437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-MOE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 o s s s s s s s s s s s o o s sの順に配列される。

10

【0263】

配列番号2247、2317、2393、2470、2927、及び3004の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基4, 413~4, 437と相補的である。

【0264】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基4, 413~4, 437と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも68%の低減を達成する。

【0265】

4. 配列番号2の核酸塩基4, 525~4, 554

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基4, 525~4, 554は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基4, 525~4, 554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-MOE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 o s s s s s s s s s s s o o s sの順に配列される。

20

【0266】

配列番号1948、2319、2549、2625、2701、2777、2853、2929、3006、3083、及び3160の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基4, 525~4, 554と相補的である。

30

【0267】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基4, 525~4, 554と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも79%の低減を達成する。

【0268】

5. 配列番号2の核酸塩基4, 748~4, 771

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基4, 748~4, 771は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基4, 748~4, 771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-MOE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 o s s s s s s s s s s s o o s sの順に配列される。

40

【0269】

50

配列番号 2175、2626、2702、2778、及び 3161 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 4、748～4、771 と相補的である。

【0270】

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 4、748～4、771 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロで ATXN2 RNA の少なくとも 70% の低減を達成する。

【0271】

6. 配列番号 2 の核酸塩基 9、927～9、954

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 9、927～9、954 は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号 2 の核酸塩基 9、927～9、954 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、5-10-5 MOE 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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0272】

配列番号 2177、2399、2476、2553、2629、2705、3010、3087、及び 3164 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 9、927～9、954 と相補的である。

【0273】

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 9、927～9、954 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロで ATXN2 RNA の少なくとも 62% の低減を達成する。

【0274】

7. 配列番号 2 の核酸塩基 10、345～10、368

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 10、345～10、368 は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号 2 の核酸塩基 10、345～10、368 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、5-10-5 MOE 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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0275】

配列番号 2323、2400、2477、2933、及び 3011 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 10、345～10、368 と相補的である。

【0276】

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 10、345～10、368 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロで ATXN2 RNA の少なくとも 87% の低減を達成する。

【0277】

8. 配列番号 2 の核酸塩基 17、153～17、182

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 17、153～17、182 は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号 2 の核酸塩基 17、153～17、182 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、5-10-5 MOE 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 o s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0278】

配列番号 973、2479、2556、2632、2708、2784、2860、2936、3013、3090、及び 3167 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 17、153~17、182 と相補的である。

10

【0279】

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 17、153~17、182 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロで A T X N 2 RNA の少なくとも 68 % の低減を達成する。

【0280】

9. 配列番号 2 の核酸塩基 18、680~18、702

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 18、680~18、702 は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号 2 の核酸塩基 18、680~18、702 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、5-10-5 MOE 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 o s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

20

【0281】

配列番号 2256、2557、3014、及び 3091 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 18、680~18、702 と相補的である。

30

【0282】

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 18、680~18、702 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロで A T X N 2 RNA の少なくとも 65 % の低減を達成する。

【0283】

10. 配列番号 2 の核酸塩基 23、251~23、276

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 23、251~23、276 は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号 2 の核酸塩基 23、251~23、276 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、5-10-5 MOE 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 o s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

40

【0284】

配列番号 1805、2635、2711、2787、2863、2939、及び 3170 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 23、251~23、276 と相補的である。

【0285】

50

【 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28,081~28,105は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基28,081~28,105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':soooooossssssssssssoosssの順に配列される。

配列番号 2259、2331、2713、2789、2865、及び 2941 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 28,081~28,105 と相補的である。

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基28,081~28,105と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも62%の低減を達成する。

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基28, 491~28, 526は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基28, 491~28, 526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'-10-5 MOE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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

配列番号 669、746、2562、2638、2714、2790、2866、3019、3096、及び 3173 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 28, 491 ~ 28, 526 と相補的である。

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 28, 491 ~ 28, 526 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロで A T X N 2 RNA の少なくとも 67 % の低減を達成する。

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 28, 885 ~ 28, 912 は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号 2 の核酸塩基 28, 885 ~ 28, 912 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、5-10-5 MOE 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 o o s sの順に配列される。

【0293】

配列番号977、2486、2563、2639、2715、2791、3020、3097、及び3174の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基28, 885~28, 912と相補的である。

【0294】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基28, 885~28, 912と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも75%の低減を達成する。

10

【0295】

14. 配列番号2の核酸塩基32, 328~32, 352

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基32, 328~32, 352は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基32, 328~32, 352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 o o s sの順に配列される。

20

【0296】

配列番号2109、2334、2411、2488、2565、及び3022の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基32, 328~32, 352と相補的である。

【0297】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基32, 328~32, 352と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも66%の低減を達成する。

30

【0298】

15. 配列番号2の核酸塩基32, 796~32, 824

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基32, 796~32, 824は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基32, 796~32, 824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 o o s sの順に配列される。

40

【0299】

配列番号902、2335、2412、2489、2566、2869、2945、3023、3100、及び3177の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基32, 796~32, 824と相補的である。

【0300】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基32, 796~32, 824と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2

50

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 3 6 , 8 4 5 ~ 3 6 , 8 7 2 は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号 2 の核酸塩基 3 6 , 8 4 5 ~ 3 6 , 8 7 2 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

50

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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0308】

配列番号2035、2339、2645、2721、2797、2873、2949、3103、及び3180の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基36，845～36，872と相補的である。

【0309】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基36，845～36，872と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも63%の低減を達成する。

【0310】

19. 配列番号2の核酸塩基49，147～49，173

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基49，147～49，173は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、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49，147～49，173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' : s o o o o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0311】

配列番号1439、2575、2651、2727、2803、3032、3109、及び3186の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基49，147～49，173と相補的である。

【0312】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基49，147～49，173と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも69%の低減を達成する。

【0313】

20. 配列番号2の核酸塩基57，469～57，494

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基57，469～57，494は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基57，469～57，494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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0314】

配列番号2045、2121、2426、2503、2580、3037、及び3114の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基57，469～57，494と相補的である。

【0315】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基57，469～57，494と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも49%の低減を達成する。

【0316】

21. 配列番号2の核酸塩基82, 848~82, 874

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基82, 848~82, 874は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基82, 848~82, 874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-MOE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 o o s sの順に配列される。

10

【0317】

配列番号1982、2359、2436、2513、2590、2969、3047、及び3124の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基82, 848~82, 874と相補的である。

【0318】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基82, 848~82, 874と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも57%の低減を達成する。

20

【0319】

22. 配列番号2の核酸塩基83, 784~83, 813

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基83, 784~83, 813は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基83, 784~83, 813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-MOE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 o o s sの順に配列される。

30

【0320】

配列番号849、2361、2438、2515、2592、2668、2744、2971、3049、3126、及び3203の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基83, 784~83, 813と相補的である。

【0321】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基83, 784~83, 813と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも76%の低減を達成する。

40

【0322】

23. 配列番号2の核酸塩基84, 743~84, 782

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基84, 743~84, 782は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基84, 743~84, 782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-MOE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

50

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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0323】

配列番号2210、2441、2518、2595、2671、2747、2823、2899、2975、3052、3129、及び3206の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基84、743～84、782と相補的である。

【0324】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基84、743～84、782と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも58%の低減を達成する。

【0325】

24. 配列番号2の核酸塩基84、813～84、839

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基84、813～84、839は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基84、813～84、839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-MOE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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0326】

配列番号542、2286、2672、2748、2824、2900、3130、及び3207の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基84、813～84、839と相補的である。

【0327】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基84、813～84、839と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも69%の低減を達成する。

【0328】

25. 配列番号2の核酸塩基85、051～85、076

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基85、051～85、076は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基85、051～85、076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-MOE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 o s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【0329】

配列番号773、850、2673、2749、2825、3131、及び3208の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基85、051～85、076と相補的である。

【0330】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基85、051～85、076と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも57%の低減を達成する。

【0331】

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

【0338】

配列番号1927、2002、2381、2458、2763、2839、2915、及び2991の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基132、161～132、195と相補的である。

【0339】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基132、161～132、195と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも78%の低減を達成する。

【0340】

29. 配列番号2の核酸塩基139、271～139、303

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基139、271～139、303は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号2の核酸塩基139、271～139、303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。

【0341】

配列番号795、872、2540、2617、3074、及び3151の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基139、271～139、303と相補的である。

【0342】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基139、271～139、303と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 RNAの少なくとも61%の低減を達成する。

【0343】

30. 配列番号1の核酸塩基1、075～1、146

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1、075～1、146は、ホットスポット領域を含む。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、配列番号1の核酸塩基1、075～1、146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、ギャップマーは、6-10-4MOE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。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'の順に配列される。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。

【0344】

配列番号33、1485、1561、1637、1714、1788、1861、1936、2013、2088、2164、2467、2544、3001、3232、3233、3234、3235、3237、3238、3239、3298、3299、3300、及び3301の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基1、075～1、146と相補的である。

【0345】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基1, 075~1, 146と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準細胞アッセイにおいてインビトロでATXN2 mRNAの少なくとも49%の低減を達成する。

【0346】

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。

【0347】

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。

【0348】

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、「AT^mCGAUCG」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、^mCは、5-位置でメチル基を含むシトシン塩基を示す。

【0349】

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注目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と共に注目されるかまたは記載される本明細書に記載される化合物は、別段の定めがない限り、それらのステレオランダム及び任意に純粋な形態を含む、全てのそのような可能な異性体を含む。同様に、本明細書の化合物の全ての互変異性型はまた、特に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。

【0350】

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、¹H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、これらに限定されないが、¹Hの代わりに²Hまたは³H、¹²Cの代わりに¹³Cまたは¹⁴C、¹⁴Nの代わりに¹⁵N、¹⁶

Oの代わりに¹⁷Oまたは¹⁸O、及び³²Sの代わりに³³S、³⁴S、³⁵S、または³⁶Sを含む。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て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。

出願時の請求の範囲

〔項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、ATXN2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。

10

〔項2〕

12～50個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号30～3319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。

〔項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、

20

配列番号1の核酸塩基2, 455～2, 483の等長部分、
配列番号1の核酸塩基4, 393～4, 424の等長部分、
配列番号1の核酸塩基4, 413～4, 437の等長部分、
配列番号2の核酸塩基4, 525～4, 554の等長部分、
配列番号2の核酸塩基4, 748～4, 771の等長部分、
配列番号2の核酸塩基9, 927～9, 954の等長部分、
配列番号2の核酸塩基10, 345～10, 368の等長部分、
配列番号2の核酸塩基17, 153～17, 182の等長部分、
配列番号2の核酸塩基18, 680～18, 702の等長部分、
配列番号2の核酸塩基23, 251～23, 276の等長部分、
配列番号2の核酸塩基28, 081～28, 105の等長部分、
配列番号2の核酸塩基28, 491～28, 526の等長部分、
配列番号2の核酸塩基28, 885～28, 912の等長部分、
配列番号2の核酸塩基32, 328～32, 352の等長部分、
配列番号2の核酸塩基32, 796～32, 824の等長部分、
配列番号2の核酸塩基32, 809～32, 838の等長部分、
配列番号2の核酸塩基36, 308～36, 334の等長部分、
配列番号2の核酸塩基36, 845～36, 872の等長部分、
配列番号2の核酸塩基49, 147～49, 173の等長部分、
配列番号2の核酸塩基57, 469～57, 494の等長部分、
配列番号2の核酸塩基82, 848～82, 874の等長部分、
配列番号2の核酸塩基83, 784～83, 813の等長部分、
配列番号2の核酸塩基84, 743～84, 782の等長部分、
配列番号2の核酸塩基84, 813～84, 839の等長部分、
配列番号2の核酸塩基85, 051～85, 076の等長部分、
配列番号2の核酸塩基97, 618～97, 643の等長部分、

30

40

50

配列番号 2 の核酸塩基 1 1 9 , 0 2 3 ~ 1 1 9 , 0 4 8 の等長部分、
配列番号 2 の核酸塩基 1 3 2 , 1 6 1 ~ 1 3 2 , 1 9 5 の等長部分、
配列番号 2 の核酸塩基 1 3 9 , 2 7 1 ~ 1 3 9 , 3 0 3 の等長部分、または
配列番号 1 の核酸塩基 1 , 0 7 5 ~ 1 , 1 4 6 の等長部分と相補的である、前記オリゴ
マー化合物。

〔項 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 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、または 1 0
0 % 相補的である核酸塩基配列を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のオリゴマー化
合物。

10

〔項 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、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 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、請求項 5 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 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、請求項 6 に記載のオリゴマー化合物。

20

〔項 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-C₂H₄- 及び -O-
-C₂H₄- (C₂H₃) - から選択される、請求項 7 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 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、請求項 5 ~ 8 のいずれかに記載のオリゴマー化
合物。

〔項 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、請求項 9 に記載のオリゴマー化合物。

30

〔項 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、請求項 5 ~ 10 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 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、請求項 11 に記載のオリゴ
マー化合物。

〔項 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、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

40

〔項 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、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

50

〔項 1 5〕

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、請求項 1 4 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 6〕

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、請求項 1 4 または 1 5 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 7〕

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、請求項 1 4 または 1 6 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 8〕

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、請求項 1 4、1 6、または 1 7 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 1 9〕

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、請求項 1 ～ 1 8 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 0〕

前記修飾された核酸塩基が、5-メチルシトシンである、請求項 1 9 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 1〕

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、1 2 ～ 3 0、1 2 ～ 2 2、1 2 ～ 2 0、1 4 ～ 2 0、1 5 ～ 2 5、1 6 ～ 2 0、1 8 ～ 2 2、または 1 8 ～ 2 0 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ～ 2 0 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 2〕

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、1 8 または 2 0 個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 3〕

前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、請求項 1 ～ 2 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 4〕

コンジュゲート部分及びコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基を含む、請求項 1 ～ 2 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 5〕

前記コンジュゲート基が、1 ～ 3 個の G a l N A c リガンドを含む G a l N A c クラスターを含む、請求項 2 4 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 6〕

前記コンジュゲートリンカーが、単結合からなる、請求項 2 4 または 2 5 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 7〕

前記コンジュゲートリンカーが、切断可能である、請求項 2 5 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 8〕

前記コンジュゲートリンカーが、1 ～ 3 個のリンカーヌクレオシドを含む、請求項 2 7 に記載のオリゴマー化合物。

〔項 2 9〕

前記コンジュゲート基が、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、請求項 2 4 ～ 2 8 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 3 0〕

前記コンジュゲート基が、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

10

20

30

40

50

たオリゴヌクレオチドに結合されている、請求項 2 4～2 8 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

末端基を含む、請求項 1～3 0 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 3 2〕

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、請求項 1～3 1 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 3 3〕

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、請求項 1～2 7 または 2 9～3 1 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔項 3 4〕

請求項 1～3 1 または 3 3 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。

〔項 3 5〕

請求項 1～3 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または請求項 3 4 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。

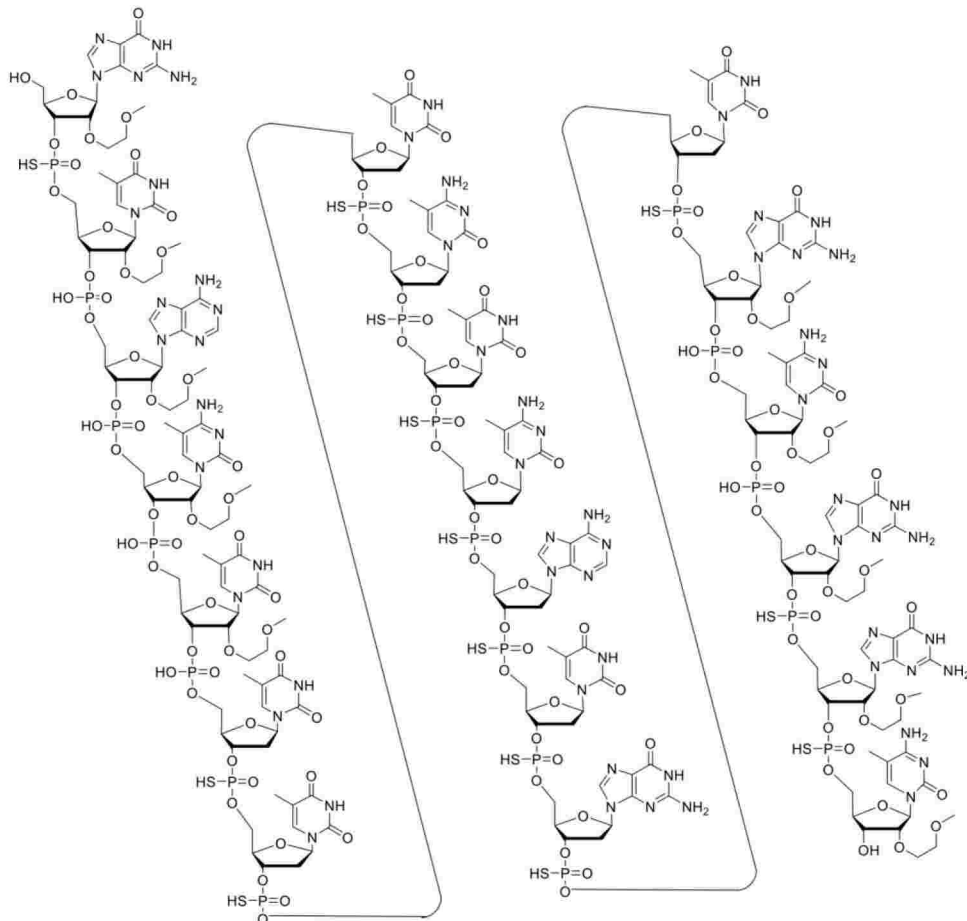
〔項 3 6〕

請求項 1～3 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または請求項 3 4 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。

〔項 3 7〕

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド、

〔化 1 A〕



(配列番号 1 7 1 4)

またはその塩。

〔項 3 8〕

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド、

The diagram illustrates a branched RNA molecule. The main chain is a linear sequence of nucleotides, each consisting of a ribose sugar, a phosphate group, and a nitrogenous base. The bases, from top to bottom, are: a modified pyrimidine (4-methyl-5-hydroxymethyl-2-thiouracil), an adenine, a modified pyrimidine (4-methyl-5-hydroxymethyl-2-thiouracil), a guanine, and a modified pyrimidine (4-methyl-5-hydroxymethyl-2-thiouracil). A branch occurs from the third nucleotide (the second modified pyrimidine), leading to a separate chain of three nucleotides: a modified pyrimidine (4-methyl-5-hydroxymethyl-2-thiouracil), an adenine, and a modified pyrimidine (4-methyl-5-hydroxymethyl-2-thiouracil). A large, shaded, 3D-like loop structure encloses the bottom portion of the main chain, starting from the second modified pyrimidine and ending at the bottom-most modified pyrimidine. The terminal nucleotides of both the main chain and the branch are shown with a thiol group (HS-P=O) attached to the phosphate, indicating a potential site for enzymatic modification or catalysis.

The image displays several chemical structures of nucleotides and nucleosides, arranged in two columns. The structures are shown in a simplified, schematic manner, highlighting the sugar, phosphate, and base components.

Left Column:

- Top structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (adenine). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Second structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (guanine). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Third structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (cytosine). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Fourth structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Fifth structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Sixth structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Seventh structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Eighth structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.

Right Column:

- Top structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (adenine). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Second structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (guanine). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Third structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (cytosine). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Fourth structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Fifth structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Sixth structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Seventh structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.
- Eighth structure:** A nucleotide with a ribose sugar, a phosphate group (HS-P=O), and a base (uracil). The base is attached to the sugar via a glycosidic bond.

20

30

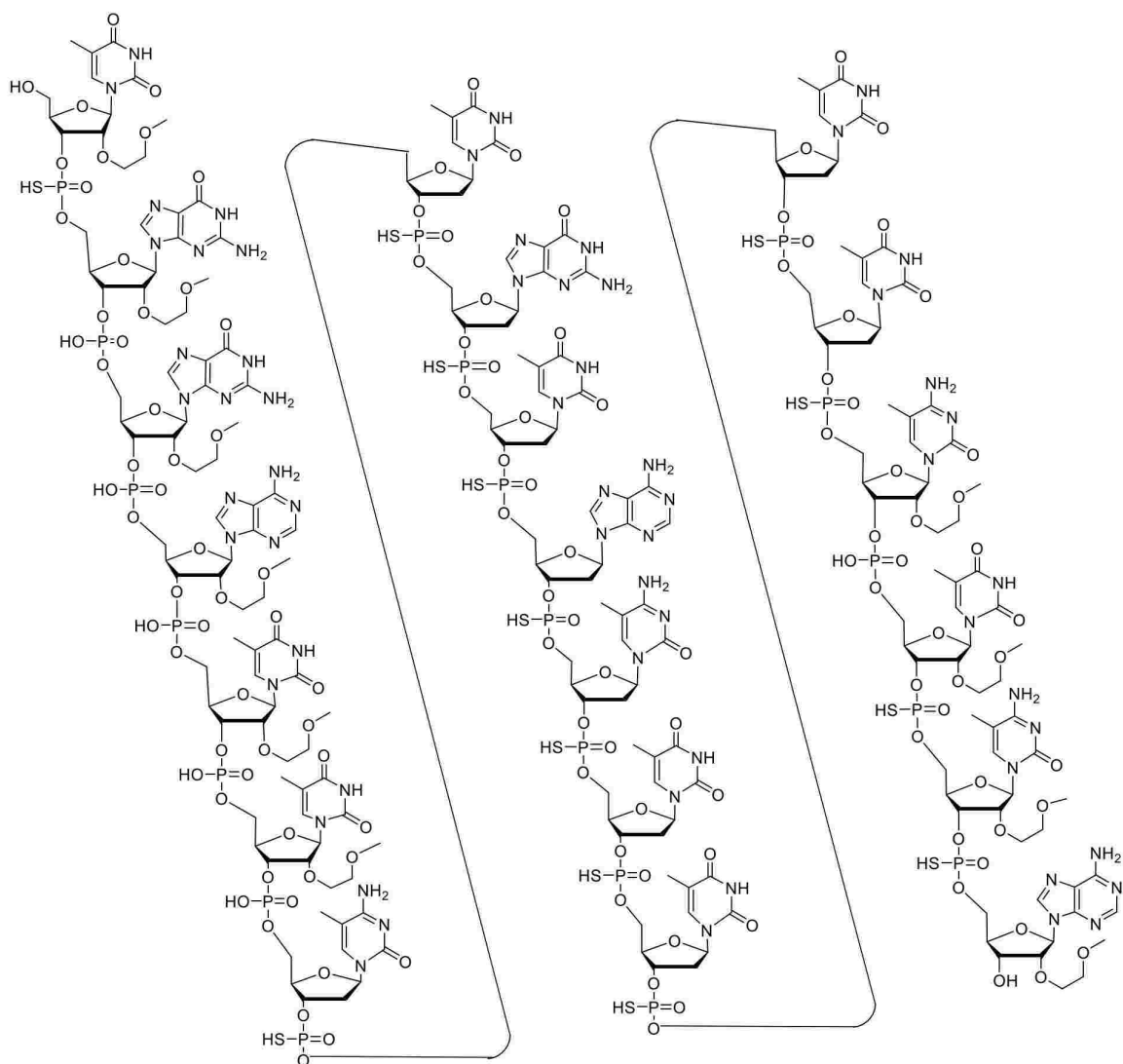
〔項 4 0〕

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド、

40

50

【化 4 A】



(配列番号 3 2 3 5)

またはその塩。〔項 4 1〕以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド、

10

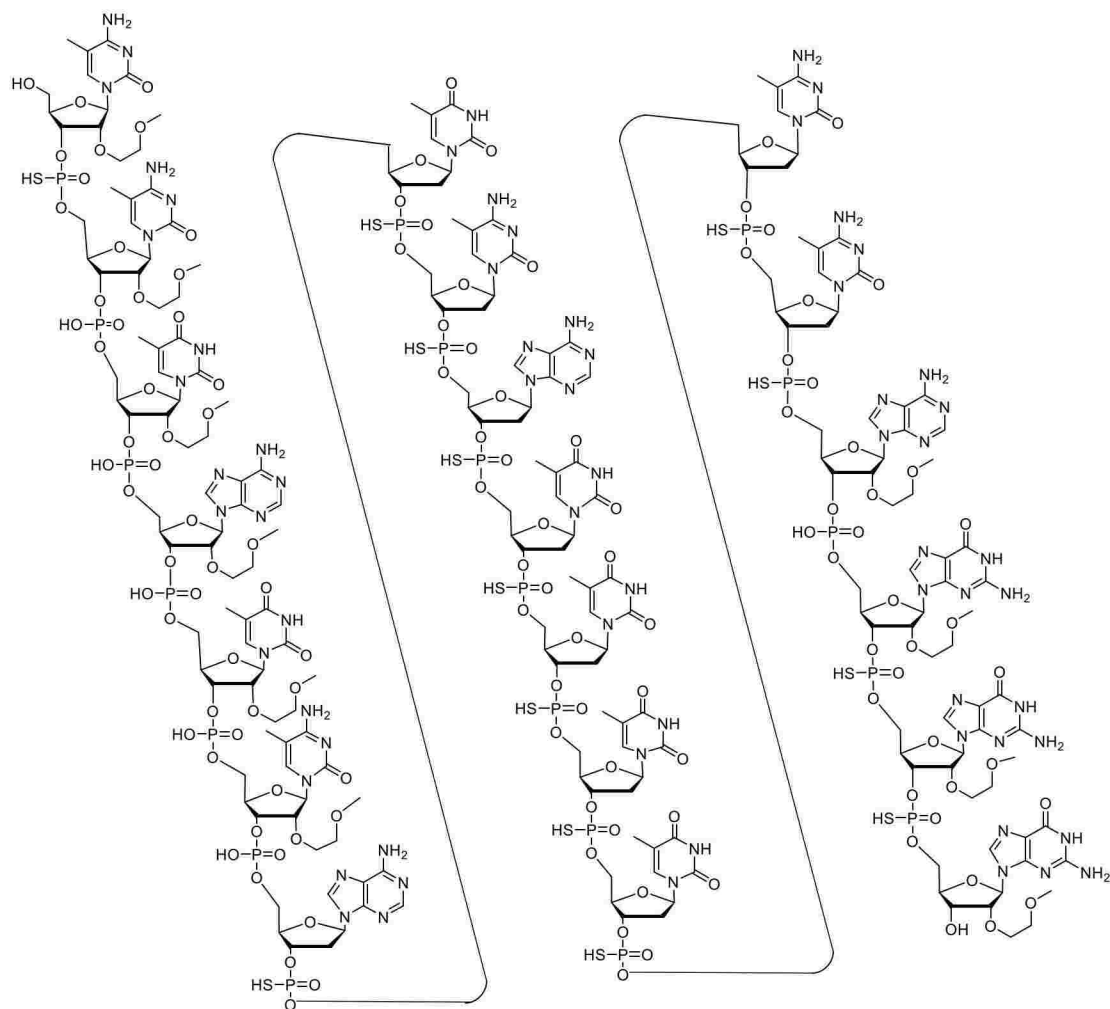
20

30

40

50

【化 5 A】



(配列番号 1 5 8)

またはその塩。

〔項 4 2〕

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド、

10

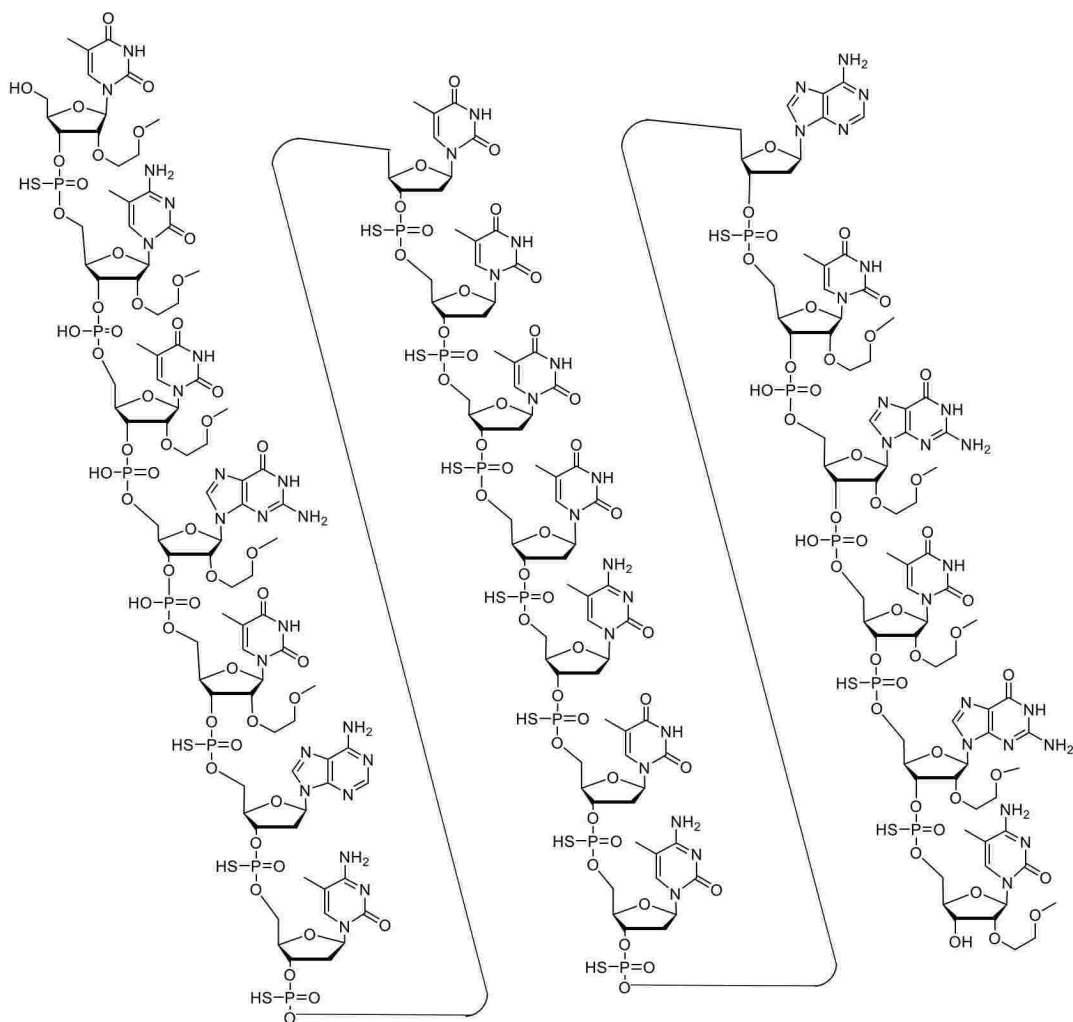
20

30

40

50

【化 6 A】



配列番号 2 5 4 4

またはその塩。

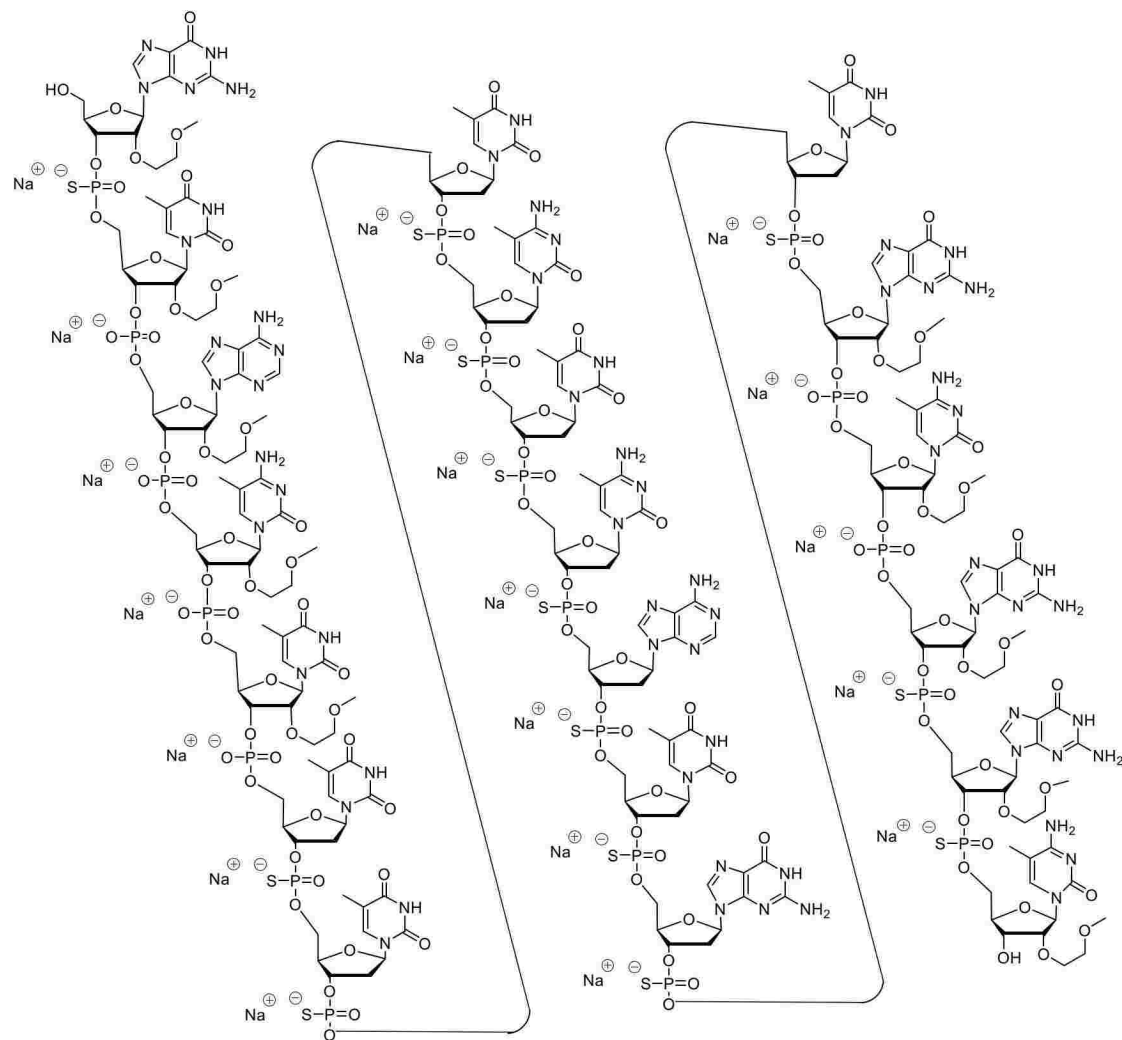
〔項 4 3〕

前記式のナトリウム塩である、請求項 37～42 のいずれかに記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

〔項 4 4〕

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【化 7 A】



配列番号 1 7 1 4

〔項 4 5〕

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド。

10

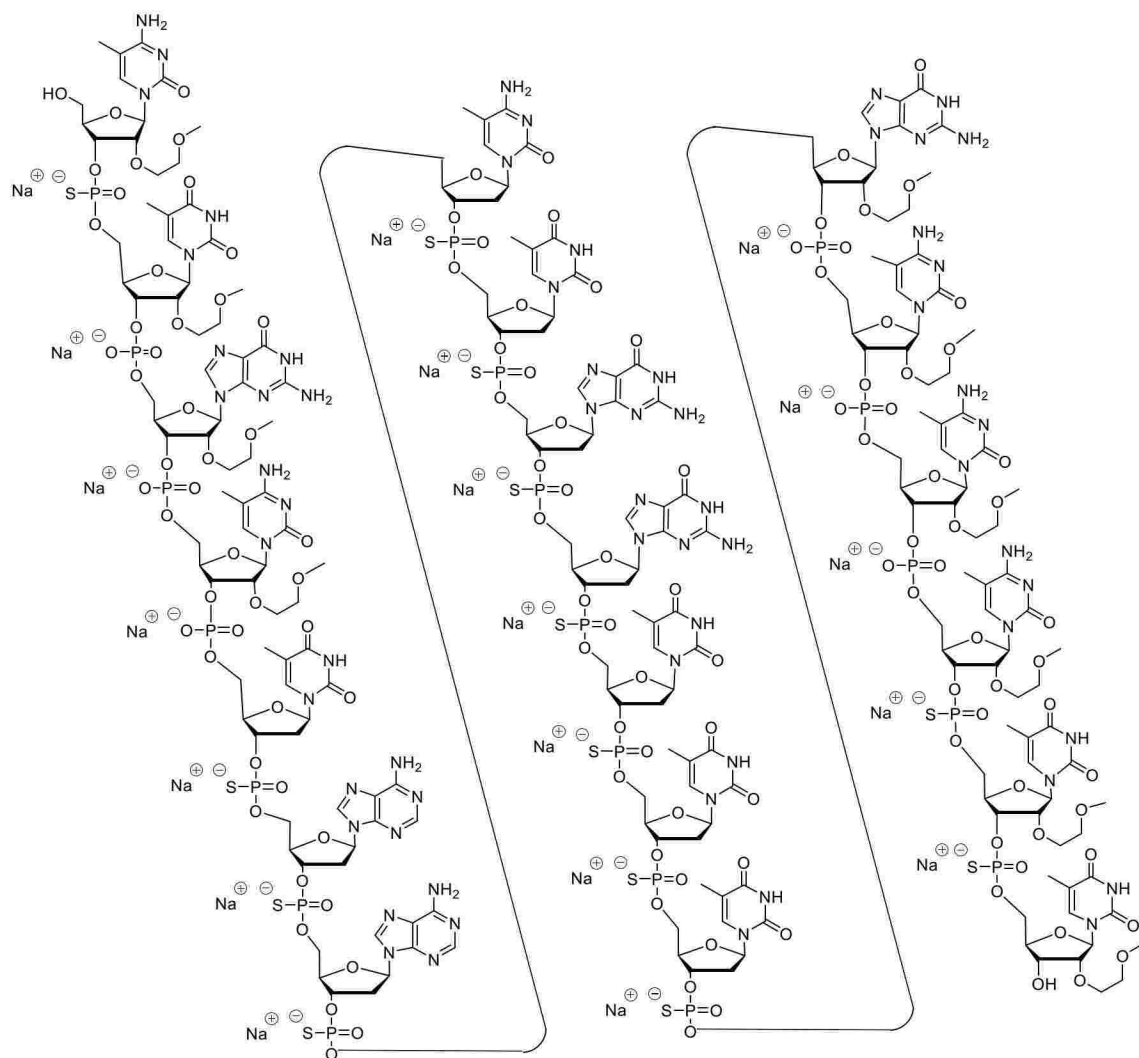
20

30

40

50

【化 8 A】



配列番号 1 2 5 5

【項 4 6】

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド。

10

20

30

40

50

The chemical structure shows a branched polyphosphate polymer. It consists of a main chain of phosphate groups (P=O, O⁻) linked by oxygen atoms. Various nucleoside units are attached to the phosphate groups via their 5' carbon atoms. The nucleoside units include:

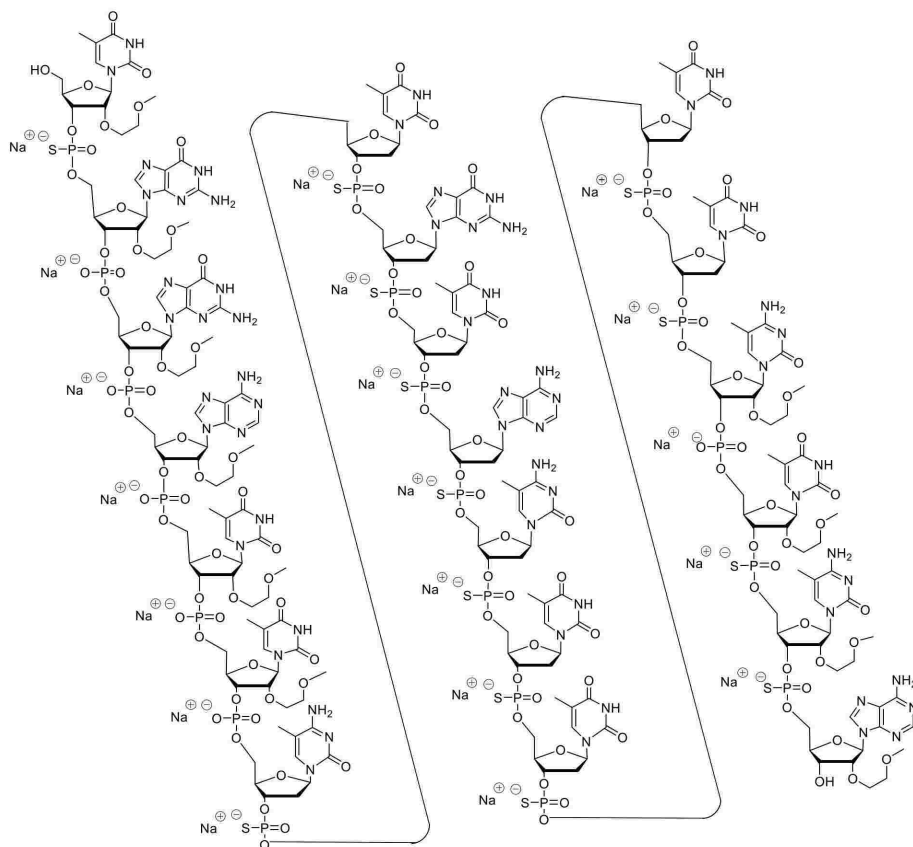
- Adenosine (Adenine base, ribose sugar)
- Uridosine (Uracil base, ribose sugar)
- Cytidosine (Cytosine base, ribose sugar)
- Thymidosine (Thymine base, deoxyribose sugar)
- Inosinosine (Hypoxanthine base, ribose sugar)
- Xanosine (Xanthine base, ribose sugar)
- Guanosine (Guanine base, ribose sugar)

The phosphate groups are shown as sodium salts (Na⁺ S-P=O). The structure is branched, with side chains of varying lengths. The overall structure is a complex, multi-functional polymer.

〔項 4 7〕

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【化 1 0 A】



10

20

配列番号 3 2 3 5

〔項 4 8〕

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド。

30

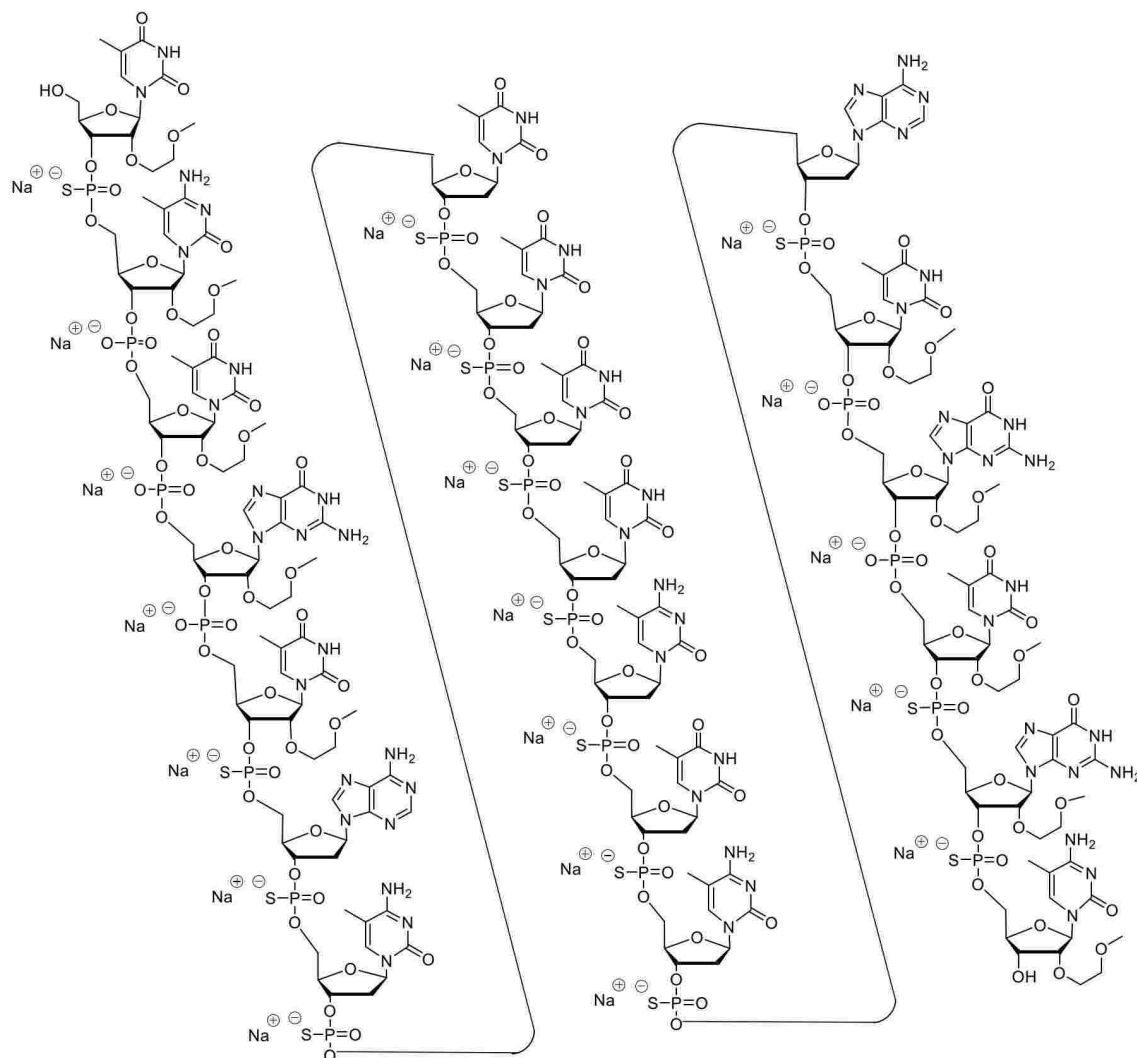
40

50

〔項 4 9〕

以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【化 1 2 A】



配列番号 2 5 4 4

〔項 5 0〕

請求項 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。

〔項 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、請求項 5 0 に記載のキラル的に濃縮された集団。

〔項 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、請求項 5 0 または 5 1 に記載のキラル的に濃縮された集団。

〔項 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、請求項 5 0 に記載のキラル的に濃縮された集団。

〔項 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、請求項 5 3 に記載のキラル的に濃縮された集団。

〔項 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、請求項 5 3 に記載のキラル的に濃縮された集団。

〔項 5 6〕

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、請求項 5 0 または請求項 5 3 に記載のキラル的に濃縮された集団。

10

〔項 5 7〕

請求項 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。

〔項 5 8〕

請求項 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。

〔項 5 9〕

前記薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液である、請求項 3 6 または 5 8 に記載の薬学的組成物。

20

〔項 6 0〕

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、請求項 5 9 に記載の薬学的組成物。

〔項 6 1〕

請求項 3 6 または 5 8 ～ 6 0 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。

〔項 6 2〕

A T X N 2 に関連する疾患を治療する方法であって、A T X N 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、請求項 3 6 または 5 8 ～ 6 0 のいずれかに記載の薬学的組成物を投与し、それにより A T X N 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

〔項 6 3〕

A T X N 2 に関連する前記疾患が、神経変性疾患である、請求項 6 2 に記載の方法。

〔項 6 4〕

前記神経変性疾患が、脊髄小脳失調症 2 型（S C A 2）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、及びパーキンソニズムのうちのいずれかである、請求項 6 3 に記載の方法。

〔項 6 5〕

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、請求項 6 4 に記載の方法。

40

〔項 6 6〕

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、請求項 6 5 に記載の方法。

〔項 6 7〕

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、

$$\text{Ges Teo Aeo mCeo Teo Tds Tds Tds mCds Tds mCds Ads Tds Gds Tds Geo mCeo Ges Ges mCe (}$$
 配列番号 1 7 1 4)、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、

50

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。

[項 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、mC e s
T e o G e o mC e o T d s A d s A d s mC d s T d s G d s G d s
T d s T d s T d s G e o mC e o mC e o mC e s T e s T e (配列番号
1255)、式中、

10

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。

[項 69]

20

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 G
e o T e o A e o mC e o T e o T d s mC d s A d s mC d s A d s
T d s T d s T d s G d s G d s A e o G e s mC e s mC e (配列番号
185)、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。

30

[項 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、T e s G
e o G e o A e o T e o T e o mC d s T d s G d s T d s A d s
mC d s T d s T d s T d s T d s mC e o T e s mC e s A e (配列番
号3235)、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。

40

[項 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、mC e s
mC e o T e o A e o T e o mC e o A d s T d s mC d s A d s T d s
T d s T d s T d s mC d s mC d s A e o G e s G e s G e (配列番号
58)、式中、

50

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。

〔項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、T e s m
C e o T e o G e o T e s A d s m C d s T d s T d s T d s T d s m
C d s T d s m C d s A d s T e o G e o T e s G e s m C e (配列番号2
544)、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。

〔項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、請求項3に記載のオリ
ゴマー化合物。

〔項74〕

前記RNAi化合物が、ssRNAまたはsiRNAである、請求項73に記載のオリ
ゴマー化合物。

【実施例】

【0351】

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应用を企図した。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。

【0352】

実施例1：インビトロ、単回投与でのヒトATXN2 RNA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ATXN2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、SCA2-04細胞中でATXN2 RNAへのそれらの効果について試験した。SCA2-04は、34のCAG繰り返しを有する患者線維芽細胞株である。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。

【0353】

1ウェルあたり20,000個の細胞の密度で培養したSCA2-04細胞を、未処理の対照に対して、以下の表に示されるように、2,000nMまたは7,000nM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、ATXN2 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ベセットhAtaxin_LTS01321（配列番号10として本明細書で指定されるフォワード配列ATATGGACTCCAGTTATGC AAAAGA、配列番号

10

20

30

40

50

11として本明細書で指定されるリバース配列TCGCCATTCACTTTAGCAGCTGA、配列番号12として本明細書で指定されるプローブ配列ATGCTTTTACTGACTCTGC)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ATXN2 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ATXN2 RNAレベルパーセントとして以下の表に結果を表す。

【0354】

アスタリスク(*)で印付けられた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。

10

【0355】

以下の表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 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。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ヌクレオシド間結合である。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 o 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。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'-モストヌクレオシド(5'-most nucleoside)を示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である3'-モストヌクレオシド(3'-most nucleoside)を示す。

20

【0356】

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ATXN2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。以下に示されるように、ヒトATXN2の核酸塩基配列と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、ヒトATXN2 RNAの量を低減した。

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

7, 000 nM 濃度での混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A T X N 2 RNA の対照パーセント

化合物番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対照%	配列番号
708134	929	948	N/A	N/A	GATTCCATCAA AAGAAATCG	16	30
708155	1094	113	49268	49287	CGAACTGGATT CTGTACTTT	14	31
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGTT TGCCCTTGC	10	32
755233	1123	1142	49297	49316	CTCTCCATTAT TTCTTCACG	7	33
756933	717	736	2707	2726	CGGGCGGCGGC TGCTGCTGC	20	34
756934	723	742	2713	2732	CAGCCGCGGGC GGCGGCTGC	89	35
756935	729	748	2719	2738	CATTGGCAGCC GCGGGCGGC	33	36
756936	735	754	2725	2744	TGCGGACATTG GCAGCCGCG	51	37
756937	741	760	2731	2750	CGGGCTTGCGG ACATTGGCA	15	38
756938	747	766	2737	2756	TGCCGCCGGGC TTGCGGACA	27	39
756939	759	778	2749	2768	CTAGAAGGCCG CTGCCGCCG	50	40
756940	778	797	2768	2787	GGCGCGGCGGC GGGCGACGC	13	41
756941	784	803	2774	2793	GGCGAAGGCGC GGCGGCGGG	49	42
756942	790	809	2780	2799	GAGGACGGCGA AGGCGCGGC	16	43
756943	796	815	2786	2805	GAGGACGAGGA CGGCGAAGG	25	44

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

7 5 6 9 4 4	8 0 2	8 2 1	2 7 9 2	2 8 1 1	GAGACCGAGGA CGAGGACGG	3 4	4 5
7 5 6 9 4 5	8 0 8	8 2 7	2 7 9 8	2 8 1 7	GACGAGGAGAC CGAGGACGA	1 9	4 6
7 5 6 9 4 6	8 1 4	8 3 3	2 8 0 4	2 8 2 3	GCCGAGGACGA GGAGACCGA	1 3	4 7
7 5 6 9 4 7	8 2 0	8 3 9	2 8 1 0	2 8 2 9	GCCGTGGCCGA GGACGAGGA	2 3	4 8
7 5 6 9 4 8	8 2 6	8 4 5	2 8 1 6	2 8 3 5	GAGGGAGCCGT GGCCGAGGA	3 6	4 9
7 5 6 9 4 9	8 3 2	8 5 1	2 8 2 2	2 8 4 1	ACCGAGGAGGG AGCCGTGGC	4 7	5 0
7 5 6 9 5 0	8 3 8	8 5 7	2 8 2 8	2 8 4 7	GCGACCAACCGA GGAGGGAGC	5 1	5 1
7 5 6 9 5 1	8 4 4	8 6 3	2 8 3 4	2 8 5 3	GTCGCCGCGAC CACCGAGGA	2 0	5 2
7 5 6 9 5 2	8 5 0	8 6 9	2 8 4 0	2 8 5 9	CCGGAGGTCGC CGCGACCAC	2 5	5 3
7 5 6 9 5 3	8 5 6	8 7 5	2 8 4 6	2 8 6 5	CCGCCGCCGGA GGTCGCCGC	1 5	5 4
7 5 6 9 5 4	8 6 2	8 8 1	2 8 5 2	2 8 7 1	GGCCTCCC GCC GCCGGAGGT	6 1	5 5
7 5 6 9 5 5	8 6 8	8 8 7	2 8 5 8	2 8 7 7	AGGCCGGGGCCT CCCGCCGCC	3 3	5 6
7 5 6 9 5 6	8 7 4	8 9 3	2 8 6 4	2 8 8 3	CTGCCCAGGCC GGGCCTCCC	3 4	5 7
7 5 6 9 5 7	8 8 0	8 9 9	N/A	N/A	CGACCTCTGCC CAGGCCGGG	3 1	5 8
7 5 6 9 5 8	8 8 6	9 0 5	N/A	N/A	CTGTTTCGACC TCTGCCCAG	2 8	5 9
7 5 6 9 5 9	8 9 2	9 1 1	4 5 7 4 6	4 5 7 6 5	TTGT TACT GTT TCGACCTCT	6	6 0
7 5 6 9 6 0	8 9 8	9 1 7	4 5 7 5 2	4 5 7 7 1	AGTCCTTT GTT ACTGTTTCG	9	6 1
7 5 6 9 6 1	9 0 4	9 2 3	4 5 7 5 8	4 5 7 7 7	TGAGGCAGTCC TTTGTTACT	1 4	6 2

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

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

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

7 5 6 9 8 0	1 0 0 4	1 0 2 3	4 8 7 0 3	4 8 7 2 2	TCCATTTTTCAT CTTGTA CTT	9	8 1
7 5 6 9 8 1	1 0 1 0	1 0 2 9	4 8 7 0 9	4 8 7 2 8	TATACCTCCAT TTTTCA CTT	1 1	8 2
7 5 6 9 8 2	1 0 1 6	1 0 3 5	4 8 7 1 5	4 8 7 3 4	TTCATATATAC CTCCATTTT	3 3	8 3
7 5 6 9 8 3	1 0 2 2	1 0 4 1	4 8 7 2 1	4 8 7 4 0	AACTCCTTTCAT ATATACCTC	1 1	8 4
7 5 6 9 8 4	1 0 2 8	1 0 4 7	4 8 7 2 7	4 8 7 4 6	TTTAAAAACTC CTTCATATA	3 9	8 5
7 5 6 9 8 5	1 0 3 4	1 0 5 3	4 8 7 3 3	4 8 7 5 2	GTAAGTTTAA AAACTCCTT	8	8 6
7 5 6 9 8 6	1 0 4 0	1 0 5 9	4 8 7 3 9	4 8 7 5 8	CGGACTGTAAG TTTTAAAAA	1 2	8 7
7 5 6 9 8 7	1 0 4 6	1 0 6 5	N/A	N/A	ACACTTCGGAC TGTAAGTTT	1 4	8 8
7 5 6 9 8 8	1 0 5 2	1 0 7 1	N/A	N/A	CAAATCACACT TCGGACTGT	1 8	8 9
7 5 6 9 8 9	1 0 5 8	1 0 7 7	N/A	N/A	AAGTACCAAAT CACACTTCG	9	9 0
7 5 6 9 9 0	1 0 6 4	1 0 8 3	4 9 2 3 8	4 9 2 5 7	GGCATCAAGTA CCAAATCAC	2 0	9 1
7 5 6 9 9 1	1 0 7 0	1 0 8 9	4 9 2 4 4	4 9 2 6 3	ATGTGCGGCAT CAAGTACCA	9	9 2
7 5 6 9 9 2	1 0 7 6	1 0 9 5	4 9 2 5 0	4 9 2 6 9	TTTCTCATGTG CGGCATCAA	1 9	9 3
7 5 6 9 9 3	1 0 8 2	1 1 0 1	4 9 2 5 6	4 9 2 7 5	TGTACTTTTCT CATGTGCGG	5	9 4
7 5 6 9 9 4	1 0 8 8	1 1 0 7	4 9 2 6 2	4 9 2 8 1	GGATTCTGTAC TTTTCTCAT	3 7	9 5
7 5 6 9 9 5	1 1 0 0	1 1 1 9	4 9 2 7 4	4 9 2 9 3	CGGCCCCGAAC TGGATTCTG	1 7	9 6
7 5 6 9 9 6	1 1 2 4	1 1 4 3	4 9 2 9 8	4 9 3 1 7	ACTCTCCATTA TTTCTTCAC	7	9 7
7 5 6 9 9 7	1 1 2 6	1 1 4 5	4 9 3 0 0	4 9 3 1 9	ATACTCTCCAT TATTTCTTC	4	9 8

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

7 5 6 9 9 8	1 1 2 8	1 1 4 7	4 9 3 0 2	4 9 3 2 1	AAATACTCTCC ATTATTTCT	1 3	9 9
7 5 6 9 9 9	1 1 2 9	1 1 4 8	4 9 3 0 3	4 9 3 2 2	AAAATACTCTC CATTATTTTC	3 4	1 0 0
7 5 7 0 0 0	1 1 3 5	1 1 5 4	4 9 3 0 9	4 9 3 2 8	TTGAACAAAAT ACTCTCCAT	9	1 0 1
7 5 7 0 0 1	1 1 4 1	1 1 6 0	4 9 3 1 5	4 9 3 3 4	GAACATTTGAA CAAAATACT	3 8	1 0 2
7 5 7 0 0 2	1 1 4 7	1 1 6 6	4 9 3 2 1	4 9 3 4 0	AAGTCTGAACA TTTGAACAA	1 2	1 0 3
7 5 7 0 0 3	1 1 5 3	1 1 7 2	4 9 3 2 7	4 9 3 4 6	ACAACAAAGTC TGAACATTT	2 4	1 0 4
7 5 7 0 0 4	1 1 5 9	1 1 7 8	4 9 3 3 3	4 9 3 5 2	TGTACCACAAC AAAGTCTGA	3 0	1 0 5
7 5 7 0 0 5 *	1 1 7 1	1 1 9 0	4 9 3 4 5	4 9 3 6 4	ATATCTTTAAA CTGTACCAC	7	1 0 6
7 5 7 0 0 6 *	1 1 7 7	1 1 9 6	4 9 3 5 1	4 9 3 7 0	GAGTCCATATC TTTAAACTG	1 7	1 0 7

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

2, 000 nM 濃度での混合されたヌクレオシド間結合を有する 5'-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A T X N 2 RNA の対照パーセント

化合物番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対照%	配列番号
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAACTGGT TTGCCCTTGC	1	32
708200	1478	1497	81638	81657	TGCTAACTGG TTTGCCCTTG	14	108
708201	1480	1499	81640	81659	TCTGCTAACT GGTTTGCCCT	7	109
708203	1482	1501	81642	81661	CTTCTGCTAA CTGGTTTGCC	6	110
755237	1562	1581	81722	81741	TGCTGTGTAT TTTTCTTCCT	4	111
755240	1693	1712	83304	83323	CCCATACGCG GTGAATTCTG	24	112
757007*	1183	1202	49357	49376	TAACTGGAGT CCATATCTTT	11	113
757008*	1189	1208	49363	49382	TTTGCATAAC TGGAGTCCAT	1	114
757009*	1195	1214	N/A	N/A	TCTCTTTTTTG CATAACTGGA	0	115
757010*	1201	1220	N/A	N/A	AAAGCATCTC TTTTTGCATA	10	116
757011*	1207	1226	N/A	N/A	TCAGTAAAAG CATCTCTTTT	16	117
757012*	1213	1232	76350	76369	GCAGAGTCAG TAAAAGCATC	3	118
757013*	1219	1238	76356	76375	CTGATAGCAG AGTCAGTAAA	10	119
757014*	1225	1244	76362	76381	TTAGCACTGA TAGCAGAGTC	0	120
757015*	1231	1250	76368	76387	TTCAC TTTAG CACTGATAGC	3	121

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

7 5 7 0 1 6 *	1 2 3 7	1 2 5 6	7 6 3 7 4	7 6 3 9 3	TCGCCATTCA CTTTAGCACT	0	1 2 2
7 5 7 0 1 7	1 2 5 8	1 2 7 7	7 6 3 9 5	7 6 4 1 4	TCCAGGTCCT TCTCTTTGTG	4 5	1 2 3
7 5 7 0 1 8	1 2 6 4	1 2 8 3	7 6 4 0 1	7 6 4 2 0	CAGGGCTCCA GGTCCTTCTC	1 7	1 2 4
7 5 7 0 1 9	1 2 7 0	1 2 8 9	7 6 4 0 7	7 6 4 2 6	GCATCCCAGG GCTCCAGGTC	2 4	1 2 5
7 5 7 0 2 0	1 2 7 6	1 2 9 5	7 6 4 1 3	7 6 4 3 2	TCACCTGCAT CCCAGGGCTC	9	1 2 6
7 5 7 0 2 1	1 2 8 2	1 3 0 1	7 6 4 1 9	7 6 4 3 8	GTGAGTTCAC CTGCATCCCA	6	1 2 7
7 5 7 0 2 2	1 2 8 8	1 3 0 7	7 6 4 2 5	7 6 4 4 4	TTGGCTGTGA GTTCACCTGC	9	1 2 8
7 5 7 0 2 3	1 2 9 4	1 3 1 3	7 6 4 3 1	7 6 4 5 0	TCCTCATTGG CTGTGAGTTC	1 4	1 2 9
7 5 7 0 2 4	1 3 0 0	1 3 1 9	7 6 4 3 7	7 6 4 5 6	TCAAGTTCCT CATTGGCTGT	1 7	1 3 0
7 5 7 0 2 5	1 3 1 2	1 3 3 1	7 6 4 4 9	7 6 4 6 8	TTTTCCAAAG CCTCAAGTTC	6 5	1 3 1
7 5 7 0 2 6	1 3 3 5	1 3 5 4	N/A	N/A	GATCCCATCC ATTAGATACG	8	1 3 2
7 5 7 0 2 7	1 3 5 0	1 3 6 9	8 0 7 0 5	8 0 7 2 4	GAAACATATC ATTGGGATCC	1 3	1 3 3
7 5 7 0 2 8	1 3 5 6	1 3 7 5	8 0 7 1 1	8 0 7 3 0	TATATCGAAA CATATCATTG	6	1 3 4
7 5 7 0 2 9	1 3 6 2	1 3 8 1	8 0 7 1 7	8 0 7 3 6	CTTCATTATA TCGAAACATA	2 2	1 3 5
7 5 7 0 3 0	1 3 6 8	1 3 8 7	8 0 7 2 3	8 0 7 4 2	AATTTTCTTC ATTATATCGA	5 6	1 3 6
7 5 7 0 3 1	1 3 7 4	1 3 9 3	8 0 7 2 9	8 0 7 4 8	CACCATAATT TTCTTCATTA	1 4	1 3 7
7 5 7 0 3 2	1 3 8 0	1 3 9 9	8 0 7 3 5	8 0 7 5 4	ACACTACACC ATAATTTTCT	2 0	1 3 8
7 5 7 0 3 3	1 4 1 2	1 4 3 1	N/A	N/A	TGTATACGAA GATAAACTGC	2 1	1 3 9
7 5 7 0 3 4	1 4 3 0	1 4 4 9	N/A	N/A	ATCTCTTTCT AAGGGCACTG	5	1 4 0

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

7 5 7 0 3 5	1 4 4 2	1 4 6 1	8 1 6 0 2	8 1 6 2 1	TTCTTCTGAG TTATCTCTTT	1 8	1 4 1
7 5 7 0 3 6	1 4 4 8	1 4 6 7	8 1 6 0 8	8 1 6 2 7	TAAAAAATTCT TCTGAGTTAT	8 0	1 4 2
7 5 7 0 3 7	1 4 5 4	1 4 7 3	8 1 6 1 4	8 1 6 3 3	CCGTTTTTAAA AATTCTTCTG	5	1 4 3
7 5 7 0 3 8	1 4 6 0	1 4 7 9	8 1 6 2 0	8 1 6 3 9	TGCTTCCCGT TTTAAAAATT	2 3	1 4 4
7 5 7 0 3 9	1 4 6 6	1 4 8 5	8 1 6 2 6	8 1 6 4 5	TGCCCTTGCT TCCCGTTTTA	2 5	1 4 5
7 5 7 0 4 0	1 4 7 2	1 4 9 1	8 1 6 3 2	8 1 6 5 1	CTGGTTTGCC CTTGCTTCCC	6	1 4 6
7 5 7 0 4 1	1 4 7 4	1 4 9 3	8 1 6 3 4	8 1 6 5 3	AACTGGTTTG CCCTTGCTTC	1 6	1 4 7
7 5 7 0 4 2	1 4 7 6	1 4 9 5	8 1 6 3 6	8 1 6 5 5	CTAACTGGTT TGCCCTTGCT	1 6	1 4 8
7 5 7 0 4 3	1 4 8 4	1 5 0 3	8 1 6 4 4	8 1 6 6 3	TTCTTCTGCT AACTGGTTTG	2 1	1 4 9
7 5 7 0 4 4	1 4 9 0	1 5 0 9	8 1 6 5 0	8 1 6 6 9	CTCAATTTCT TCTGCTAACT	3 5	1 5 0
7 5 7 0 4 5	1 4 9 6	1 5 1 5	8 1 6 5 6	8 1 6 7 5	ACTTGACTCA ATTTCTTCTG	4	1 5 1
7 5 7 0 4 6	1 5 0 2	1 5 2 1	8 1 6 6 2	8 1 6 8 1	CTGGGCACTT GACTCAATTT	1 4	1 5 2
7 5 7 0 4 7	1 5 0 8	1 5 2 7	8 1 6 6 8	8 1 6 8 7	TTTGTACTGG GCACTTGACT	2 1	1 5 3
7 5 7 0 4 8	1 5 1 4	1 5 3 3	8 1 6 7 4	8 1 6 9 3	TCGAGCTTTG TACTGGGCAC	1 0	1 5 4
7 5 7 0 4 9	1 5 2 0	1 5 3 9	8 1 6 8 0	8 1 6 9 9	GGCCACTCGA GCTTTGTA CT	1 3	1 5 5
7 5 7 0 5 0	1 5 2 6	1 5 4 5	8 1 6 8 6	8 1 7 0 5	TTCCAGGGCC ACTCGAGCTT	8	1 5 6
7 5 7 0 5 1	1 5 3 2	1 5 5 1	8 1 6 9 2	8 1 7 1 1	ATCATTTTCC AGGGCCACTC	1 4	1 5 7
7 5 7 0 5 2	1 5 3 8	1 5 5 7	8 1 6 9 8	8 1 7 1 7	CCTATCATCA TTTTCCAGGG	2	1 5 8

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

7 5 7 0 5 3	1 5 4 4	1 5 6 3	8 1 7 0 4	8 1 7 2 3	CTCACTCCTA TCATCATTTT	1 3	1 5 9
7 5 7 0 5 4	1 5 5 0	1 5 6 9	8 1 7 1 0	8 1 7 2 9	TTCTTCCTCA CTCCTATCAT	6 1	1 6 0
7 5 7 0 5 5	1 5 5 6	1 5 7 5	8 1 7 1 6	8 1 7 3 5	GTATTTTCT TCCTCACTCC	2	1 6 1
7 5 7 0 5 6	1 5 6 8	1 5 8 7	8 1 7 2 8	8 1 7 4 7	CTGAACTGCT GTGTATTTT	1 3	1 6 2
7 5 7 0 5 7	1 5 7 4	1 5 9 3	8 1 7 3 4	8 1 7 5 3	ATTTCTCTGA ACTGCTGTGT	2	1 6 3
7 5 7 0 5 8	1 5 8 0	1 5 9 9	8 1 7 4 0	8 1 7 5 9	ACTGGAATTT CTCTGAACTG	1 0	1 6 4
7 5 7 0 5 9	1 6 0 3	1 6 2 2	8 1 7 6 3	8 1 7 8 2	TTTATGCTGT GCCCCTCACG	4 2	1 6 5
7 5 7 0 6 0	1 6 0 9	1 6 2 8	8 1 7 6 9	8 1 7 8 8	CTAGTGTTTA TGCTGTGCCC	1 0	1 6 6
7 5 7 0 6 1	1 6 1 5	1 6 3 4	N/A	N/A	TTTTCCCTAG TGTTTATGCT	3 9	1 6 7
7 5 7 0 6 2	1 6 2 1	1 6 4 0	N/A	N/A	TATTTATTTT CCCTAGTGTT	3 3	1 6 8
7 5 7 0 6 3	1 6 3 3	1 6 5 2	8 3 2 4 4	8 3 2 6 3	CCAGGAGGAA TATATTTATT	1 6	1 6 9
7 5 7 0 6 4	1 6 3 9	1 6 5 8	8 3 2 5 0	8 3 2 6 9	CTTTGTCCAG GAGGAATATA	1 9	1 7 0
7 5 7 0 6 5	1 6 4 5	1 6 6 4	8 3 2 5 6	8 3 2 7 5	CTATTTCTTT GTCCAGGAGG	7	1 7 1
7 5 7 0 6 6	1 6 5 1	1 6 7 0	8 3 2 6 2	8 3 2 8 1	ACTTCTCTAT TTCTTTGTCC	0	1 7 2
7 5 7 0 6 7	1 6 5 7	1 6 7 6	8 3 2 6 8	8 3 2 8 7	GATATGACTT CTCTATTTCT	1 3	1 7 3
7 5 7 0 6 8	1 6 6 3	1 6 8 2	8 3 2 7 4	8 3 2 9 3	CCCCAGGATA TGACTTCTCT	1 6	1 7 4
7 5 7 0 6 9	1 6 6 9	1 6 8 8	8 3 2 8 0	8 3 2 9 9	CCACTTCCCC AGGATATGAC	3 1	1 7 5
7 5 7 0 7 0	1 6 7 5	1 6 9 4	8 3 2 8 6	8 3 3 0 5	TGTCTCCCAC TTCCCCAGGA	1 0	1 7 6

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

7 5 7 0 7 1	1 6 8 1	1 7 0 0	8 3 2 9 2	8 3 3 1 1	GAATTCTGTC TCCCACTTCC	2 4	1 7 7
7 5 7 0 7 2	1 6 8 7	1 7 0 6	8 3 2 9 8	8 3 3 1 7	CGCGGTGAAT TCTGTCTCCC	3	1 7 8
7 5 7 0 7 3	1 6 8 8	1 7 0 7	8 3 2 9 9	8 3 3 1 8	ACGCGGTGAA TTCTGTCTCC	5	1 7 9
7 5 7 0 7 4	1 6 9 0	1 7 0 9	8 3 3 0 1	8 3 3 2 0	ATACGCGGTG AATTCTGTCT	7	1 8 0
7 5 7 0 7 5	1 6 9 2	1 7 1 1	8 3 3 0 3	8 3 3 2 2	CCATACGCGG TGAATTCTGT	6	1 8 1
7 5 7 0 7 6	1 6 9 4	1 7 1 3	8 3 3 0 5	8 3 3 2 4	GCCCATACGC GGTGAATTCT	1 1	1 8 2
7 5 7 0 7 7	1 6 9 6	1 7 1 5	8 3 3 0 7	8 3 3 2 6	TGGCCCATAC GCGGTGAATT	1 5	1 8 3
7 5 7 0 7 8	1 6 9 8	1 7 1 7	8 3 3 0 9	8 3 3 2 8	GCTGGCCCAT ACGCGGTGAA	2 1	1 8 4

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

2, 000 nM 濃度での混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト ATXN2 RNA の対照パーセント

化合物番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	ATXN2 対照%	配列番号
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAAC TGGTTT GCCCTT GC	8	32
708237	1783	1802	83394	83413	TTAACT ACTCTT TGGTCT GA	36	185
708247	1903	1922	85399	85418	CTGGAG GGCGGC CGTGTA GG	26	186
708248	1957	1976	85453	85472	GGAGAA CCATGA GCAGAG GG	41	187
755234	1963	1982	85459	85478	GGAGCT GGAGAA CCATGA GC	17	188
755236	1969	1988	85465	85484	GAGACA GGAGCT GGAGAA CC	40	189
755239	2099	2118	88209	88228	GTGGGA TACAAA TTCTAG GC	4	190

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

7 5 7 0 7 9	1 6 9 9	1 7 1 8	8 3 3 1 0	8 3 3 2 9	G G C T G G C C C A T A C G C G G T G A	1 1	1 9 1
7 5 7 0 8 0	1 7 0 5	1 7 2 4	8 3 3 1 6	8 3 3 3 5	G A T C C A G G C T G G C C C A T A C G	4 2	1 9 2
7 5 7 0 8 1	1 7 1 1	1 7 3 0	8 3 3 2 2	8 3 3 4 1	G A G C C C G A T C C A G G C T G G C C	5 3	1 9 3
7 5 7 0 8 2	1 7 1 7	1 7 3 6	8 3 3 2 8	8 3 3 4 7	G G C A T G G A G C C C G A T C C A G G	3 1	1 9 4
7 5 7 0 8 3	1 7 2 3	1 7 4 2	8 3 3 3 4	8 3 3 5 3	C T T G A T G G C A T G G A G C C C G A	6 4	1 9 5
7 5 7 0 8 4	1 7 2 9	1 7 4 8	8 3 3 4 0	8 3 3 5 9	G T G G A T C T T G A T G G C A T G G A	2 3	1 9 6
7 5 7 0 8 5	1 7 3 5	1 7 5 4	8 3 3 4 6	8 3 3 6 5	T G A G A A G T G G A T C T T G A T G G	5 8	1 9 7
7 5 7 0 8 6	1 7 4 1	1 7 6 0	8 3 3 5 2	8 3 3 7 1	G A A G T G T G A G A A G T G G A T C T	4 9	1 9 8

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

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

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

7 5 7 0 9 5	1 8 1 4	1 8 3 3	8 5 3 1 0	8 5 3 2 9	T G G G C A A G G C G A T G G C C A G G	5 8	2 0 7
7 5 7 0 9 6	1 8 2 0	1 8 3 9	8 5 3 1 6	8 5 3 3 5	A G G A G A T G G G C A A G G C G A T G	6 0	2 0 8
7 5 7 0 9 7	1 8 2 6	1 8 4 5	8 5 3 2 2	8 5 3 4 1	A G A G G A A G G A G A T G G G C A A G	5 1	2 0 9
7 5 7 0 9 8	1 8 3 2	1 8 5 1	8 5 3 2 8	8 5 3 4 7	T G G G C G A G A G G A A G G A G A T G	3 7	2 1 0
7 5 7 0 9 9	1 8 3 8	1 8 5 7	8 5 3 3 4	8 5 3 5 3	A G A A G G T G G G C G A G A G G A A G	1 3 0	2 1 1
7 5 7 1 0 0	1 8 4 4	1 8 6 3	8 5 3 4 0	8 5 3 5 9	G T A G C G A G A A G G T G G G C G A G	3 5	2 1 2
7 5 7 1 0 1	1 8 5 0	1 8 6 9	8 5 3 4 6	8 5 3 6 5	T G A C T G G T A G C G A G A A G G T G	6 5	2 1 3
7 5 7 1 0 2	1 8 5 6	1 8 7 5	8 5 3 5 2	8 5 3 7 1	G G G A C C T G A C T G G T A G C G A G	3 9	2 1 4

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

7 5 7 1 0 3	1 8 6 2	1 8 8 1	8 5 3 5 8	8 5 3 7 7	A G A G T T G G G A C C T G A C T G G T	2 8	2 1 5
7 5 7 1 0 4	1 8 6 8	1 8 8 7	8 5 3 6 4	8 5 3 8 3	T G G A A G A G A G T T G G G A C C T G	1 0	2 1 6
7 5 7 1 0 5	1 8 7 4	1 8 9 3	8 5 3 7 0	8 5 3 8 9	C C G A G G T G G A A G A G A G T T G G	1 5 3	2 1 7
7 5 7 1 0 6	1 8 8 0	1 8 9 9	8 5 3 7 6	8 5 3 9 5	G G C T G C C C G A G G T G G A A G A G	1 2	2 1 8
7 5 7 1 0 7	1 9 2 7	1 9 4 6	8 5 4 2 3	8 5 4 4 2	G G T C T G G A T G G C C G C G A G G G	2 0	2 1 9
7 5 7 1 0 8	1 9 5 8	1 9 7 7	8 5 4 5 4	8 5 4 7 3	T G G A G A A C C A T G A G C A G A G G	2 6	2 2 0
7 5 7 1 0 9	1 9 6 0	1 9 7 9	8 5 4 5 6	8 5 4 7 5	G C T G G A G A A C C A T G A G C A G A	2 4	2 2 1
7 5 7 1 1 0	1 9 6 2	1 9 8 1	8 5 4 5 8	8 5 4 7 7	G A G C T G G A G A A C C A T G A G C A	3 4	2 2 2

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

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

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

7 5 7 1 1 9	2 0 3 5	2 0 5 4	8 8 1 4 5	8 8 1 6 4	G G A T G T C G C T G G G C C T T T G G	4 8	2 3 1
7 5 7 1 2 0	2 0 4 1	2 0 6 0	8 8 1 5 1	8 8 1 7 0	T T T C G A G G A T G T C G C T G G G C	2 8	2 3 2
7 5 7 1 2 1	2 0 4 7	2 0 6 6	8 8 1 5 7	8 8 1 7 6	C T G T G A T T T C G A G G A T G T C G	4 0	2 3 3
7 5 7 1 2 2	2 0 5 3	2 0 7 2	8 8 1 6 3	8 8 1 8 2	G A A A C T C T G T G A T T T C G A G G	2 8	2 3 4
7 5 7 1 2 3	2 0 5 9	2 0 7 8	8 8 1 6 9	8 8 1 8 8	C C A G C A G A A A C T C T G T G A T T	4 9	2 3 5
7 5 7 1 2 4	2 0 6 5	2 0 8 4	8 8 1 7 5	8 8 1 9 4	C C C C T C C C A G C A G A A A C T C T	2 0	2 3 6
7 5 7 1 2 5	2 0 7 1	2 0 9 0	8 8 1 8 1	8 8 2 0 0	A T G G A A C C C C T C C C A G C A G A	3 1	2 3 7
7 5 7 1 2 6	2 0 7 7	2 0 9 6	8 8 1 8 7	8 8 2 0 6	C T G G A T A T G G A A C C C C T C C C	2 6	2 3 8

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

7 5 7 1 2 7	2 0 8 3	2 1 0 2	8 8 1 9 3	8 8 2 1 2	A G G C C A C T G G A T A T G G A A C C	5	2 3 9
7 5 7 1 2 8	2 0 8 9	2 1 0 8	8 8 1 9 9	8 8 2 1 8	A A T T C T A G G C C A C T G G A T A T	3 8	2 4 0
7 5 7 1 2 9	2 0 9 4	2 1 1 3	8 8 2 0 4	8 8 2 2 3	A T A C A A A T T C T A G G C C A C T G	9	2 4 1
7 5 7 1 3 0	2 0 9 6	2 1 1 5	8 8 2 0 6	8 8 2 2 5	G G A T A C A A A T T C T A G G C C A C	5	2 4 2
7 5 7 1 3 1	2 0 9 8	2 1 1 7	8 8 2 0 8	8 8 2 2 7	T G G G A T A C A A A T T C T A G G C C	4	2 4 3
7 5 7 1 3 2	2 1 0 0	2 1 1 9	8 8 2 1 0	8 8 2 2 9	T G T G G G A T A C A A A T T C T A G G	3 1	2 4 4
7 5 7 1 3 3	2 1 0 2	2 1 2 1	8 8 2 1 2	8 8 2 3 1	G T T G T G G G A T A C A A A T T C T A	3 9	2 4 5
7 5 7 1 3 4	2 1 2 2	2 1 4 1	8 8 2 3 2	8 8 2 5 1	G T A G C T G C T T C A C T G G G T G G	5 3	2 4 6

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

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

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

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

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4

2, 000 nM濃度での混合されたヌクレオシド間結合を有する5'-10'-5MOEギ
ャップマーを含むヒトATXN2 RNAの対照パーセント

化合物番号	配列番号 1開始部位	配列番号 1停止部位	配列番号 2開始部位	配列番号 2停止部位	配列(5'から 3')	A T X N 2 対 照 %	配列番号
70819 9	147 7	149 6	8163 7	8165 6	GCTAACT GGTTTGC CCTTGC	2 6	32
75715 0	226 6	228 5	9115 0	9116 9	GCAAGAA CTGGCCC ACTGGG	9 0	262
75715 1	227 2	229 1	9115 6	9117 5	GGAGAAG CAAGAAC TGGCCC	7 3	263
75715 2	229 1	231 0	9117 5	9119 4	TGGAATA ATACCAG CTTGGG	3 9	264
75715 3	229 7	231 6	9118 1	9120 0	TTCAGTT GGAATAA TACCAG	1 0 5	265
75715 4	230 3	232 2	9118 7	9120 6	AACAGCT TCAGTTG GAATAA	5 9	266
75715 5	230 9	232 8	9119 3	9121 2	CATGGCA ACAGCTT CAGTTG	6 6	267
75715 6	231 5	233 4	9119 9	9121 8	AATAGGC ATGGCAA CAGCTT	4 4	268

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

7 5 7 1 5 7	2 3 2 1	2 3 4 0	9 1 2 0 5	9 1 2 2 4	AGCTGG AATAGG CATGGC AA	3 2	2 6 9
7 5 7 1 5 8	2 3 2 7	2 3 4 6	9 1 2 1 1	9 1 2 3 0	AGATGC AGCTGG AATAGG CA	1 2 9	2 7 0
7 5 7 1 5 9	2 3 3 3	2 3 5 2	9 1 2 1 7	9 1 2 3 6	CGTAGG AGATGC AGCTGG AA	3 2	2 7 1
7 5 7 1 6 0	2 3 5 1	2 3 7 0	9 1 2 3 5	9 1 2 5 4	CGATGC AGGACT AGCAGG CG	2 6	2 7 2
7 5 7 1 6 1	2 3 5 7	2 3 7 6	9 1 2 4 1	9 1 2 6 0	TCTGTT CGATGC AGGACT AG	2 3	2 7 3
7 5 7 1 6 2	2 3 6 3	2 3 8 2	9 1 2 4 7	9 1 2 6 6	AACAGC TCTGTT CGATGC AG	2 3	2 7 4
7 5 7 1 6 3	2 3 9 1	2 4 1 0	N/A	N/A	TGGAAT CTTTAG CCTCAC TA	6 7	2 7 5
7 5 7 1 6 4	2 3 9 7	2 4 1 6	N/A	N/A	GAAGCC TGGAAT CTTTAG CC	5 9	2 7 6

10

20

30

40

50

【表 4－3】

7 5 7 1 6 5	2 4 0 3	2 4 2 2	9 1 6 7 3	9 1 6 9 2	GATCTT GAAGCC TGG AAT CT	6 7	2 7 7
7 5 7 1 6 6	2 4 0 9	2 4 2 8	9 1 6 7 9	9 1 6 9 8	GCCTCT GATCTT GAAGCC TG	5 6	2 7 8
7 5 7 1 6 7	2 4 1 5	2 4 3 4	9 1 6 8 5	9 1 7 0 4	AGTTCT GCCTCT GATCTT GA	8 0	2 7 9
7 5 7 1 6 8	2 4 2 1	2 4 4 0	9 1 6 9 1	9 1 7 1 0	CAGGAG AGTTCT GCCTCT GA	1 3 1	2 8 0
7 5 7 1 6 9	2 4 2 7	2 4 4 6	9 1 6 9 7	9 1 7 1 6	TCCCTG CAGGAG AGTTCT GC	5 9	2 8 1
7 5 7 1 7 0	2 4 3 3	2 4 5 2	9 1 7 0 3	9 1 7 2 2	CTTTAT TCCCTG CAGGAG AG	7 9	2 8 2
7 5 7 1 7 1	2 4 3 9	2 4 5 8	9 1 7 0 9	9 1 7 2 8	TATTTT CTTTAT TCCCTG CA	5 6	2 8 3
7 5 7 1 7 2	2 4 4 5	2 4 6 4	9 1 7 1 5	9 1 7 3 4	GTTTAA TATTTT CTTTAT TC	8 9	2 8 4

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

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

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

7 5 7 1 8 1	2 4 9 9	2 5 1 8	N/A	N/A	CTGGT GATAT ACCTT TGTTT	4 2	2 9 3
7 5 7 1 8 2	2 5 0 5	2 5 2 4	9 2 0 4 6	9 2 0 6 5	AAACA ACTGG TGATA TACCT	1 3 2	2 9 4
7 5 7 1 8 3	2 5 1 1	2 5 3 0	9 2 0 5 2	9 2 0 7 1	GTTCA GAAAC AACTG GTGAT	3 9	2 9 5
7 5 7 1 8 4	2 5 1 7	2 5 3 6	9 2 0 5 8	9 2 0 7 7	TTCTA TGTTT AGAAA CAACT	3 7	2 9 6
7 5 7 1 8 5	2 5 2 3	2 5 4 2	9 2 0 6 4	9 2 0 8 3	TCTGT TTTCT ATGTT CAGAA	5 8	2 9 7
7 5 7 1 8 6	2 5 2 9	2 5 4 8	9 2 0 7 0	9 2 0 8 9	CATCA ATCTG TTTTT TATGT	3 8	2 9 8
7 5 7 1 8 7	2 5 3 5	2 5 5 4	9 2 0 7 6	9 2 0 9 5	TTAAA TCATC AATCT GTTTT	1 2 2	2 9 9
7 5 7 1 8 8	2 5 4 1	2 5 6 0	9 2 0 8 2	9 2 1 0 1	ATTTC TTTAA ATCAT CAATC	8 6	3 0 0

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

7 5 7 1 8 9	2 5 4 7	2 5 6 6	9 2 0 8 8	9 2 1 0 7	TCTTA AATTT CTTTA AATCA	1 2 8	3 0 1
7 5 7 1 9 0	2 5 5 3	2 5 7 2	9 2 0 9 4	9 2 1 1 3	AATCA TTCTT AAATT TCTTT	5 5	3 0 2
7 5 7 1 9 1	2 5 5 9	2 5 7 8	N/A	N/A	ACCTA AAATC ATTCT TAAAT	1 4 1	3 0 3
7 5 7 1 9 2	2 5 6 5	2 5 8 4	N/A	N/A	GCTGT AACCT AAAAT CATTC	6 4	3 0 4
7 5 7 1 9 3	2 5 7 1	2 5 9 0	N/A	N/A	AACTT GGCTG TAACC TAAAA	8 4	3 0 5
7 5 7 1 9 4	2 5 7 7	2 5 9 6	1 1 2 8 8 6	1 1 2 9 0 5	AAGTA GAACT TGGCT GTAAC	5 9	3 0 6
7 5 7 1 9 5	2 5 8 3	2 6 0 2	1 1 2 8 9 2	1 1 2 9 1 1	ATTCA GAAGT AGAAC TTGGC	8 2	3 0 7
7 5 7 1 9 6	2 5 8 9	2 6 0 8	1 1 2 8 9 8	1 1 2 9 1 7	CCATA GATTC AGAAG TAGAA	6 3	3 0 8

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

7 5 7 1 9 7	2 5 9 5	2 6 1 4	1 1 2 9 0 4	1 1 2 9 2 3	GTTGA TCCAT AGATT CAGAA	6 1	3 0 9
7 5 7 1 9 8	2 6 0 1	2 6 2 0	1 1 2 9 1 0	1 1 2 9 2 9	TTAGT AGTTG ATCCA TAGAT	5 0	3 1 0
7 5 7 1 9 9	2 6 0 7	2 6 2 6	1 1 2 9 1 6	1 1 2 9 3 5	TTTTG TTTAG TAGTT GATCC	1 0 4	3 1 1
7 5 7 2 0 0	2 6 1 3	2 6 3 2	1 1 2 9 2 2	1 1 2 9 4 1	CTCTA TTTTT GTTTA GTAGT	2 6	3 1 2
7 5 7 2 0 1	2 6 1 9	2 6 3 8	1 1 2 9 2 8	1 1 2 9 4 7	CTCCC TCTCT ATTTT TGTTT	5 7	3 1 3
7 5 7 2 0 2	2 6 2 5	2 6 4 4	1 1 2 9 3 4	1 1 2 9 5 3	ATTTT TCTCC CTCTC TATTT	1 1 5	3 1 4
7 5 7 2 0 3	2 6 3 1	2 6 5 0	1 1 2 9 4 0	1 1 2 9 5 9	CTCTT GATTT TTCTC CCTCT	3 9	3 1 5
7 5 7 2 0 4	2 6 3 7	2 6 5 6	1 1 2 9 4 6	1 1 2 9 6 5	TCAAA TCTCT TGATT TTTCT	4 9	3 1 6

10

20

30

40

50

【表 4－8】

7 5 7 2 0 5	2 6 4 3	2 6 6 2	1 1 2 9 5 2	1 1 2 9 7 1	CTTTG ATCAA ATCTC TTGAT	5 9	3 1 7
7 5 7 2 0 6	2 6 4 9	2 6 6 8	1 1 2 9 5 8	1 1 2 9 7 7	TTTTG TCTTT GATCA AATCT	6 0	3 1 8
7 5 7 2 0 7	2 6 5 5	2 6 7 4	1 1 2 9 6 4	1 1 2 9 8 3	GTTCA ATTTT GTCTT TGATC	3 3	3 1 9
7 5 7 2 0 8	2 6 6 1	2 6 8 0	1 1 2 9 7 0	1 1 2 9 8 9	CACTT GGTTC AATTT TGTCT	3 1	3 2 0
7 5 7 2 0 9	2 6 6 7	2 6 8 6	1 1 2 9 7 6	1 1 2 9 9 5	CCTTA GCACT TGGTT CAATT	2 0	3 2 1
7 5 7 2 1 0	2 6 7 3	2 6 9 2	1 1 2 9 8 2	1 1 3 0 0 1	AAGAA TCCTT AGCAC TTGGT	2 0	3 2 2
7 5 7 2 1 1	2 6 7 9	2 6 9 8	1 1 2 9 8 8	1 1 3 0 0 7	CAATG AAAGA ATCCT TAGCA	2 8	3 2 3
7 5 7 2 1 2	2 6 8 5	2 7 0 4	1 1 2 9 9 4	1 1 3 0 1 3	TATTT TCAAT GAAAG AATCC	8 3	3 2 4

10

20

30

40

50

【表 4 - 9】

7 5 7 2 1 3	2 6 9 1	2 7 1 0	1 1 3 0 0 0	1 1 3 0 1 9	TGCTG CTATT TTCAA TGAAA	2 0	3 2 5
7 5 7 2 1 4	2 6 9 7	2 7 1 6	1 1 3 0 0 6	1 1 3 0 2 5	AGTTG CTGCT GCTAT TTTCA	3 7	3 2 6
7 5 7 2 1 5	2 6 9 9	2 7 1 8	1 1 3 0 0 8	1 1 3 0 2 7	ACAGT TGCTG CTGCT ATTTT	5 0	3 2 7
7 5 7 2 1 6	2 7 0 1	2 7 2 0	1 1 3 0 1 0	1 1 3 0 2 9	GTACA GTTGC TGCTG CTATT	3 6	3 2 8
7 5 7 2 1 7	2 7 0 3	2 7 2 2	1 1 3 0 1 2	1 1 3 0 3 1	TGGTA CAGTT GCTGC TGCTA	5 0	3 2 9
7 5 7 2 1 8	2 7 0 4	2 7 2 3	1 1 3 0 1 3	1 1 3 0 3 2	CTGGT ACAGT TGCTG CTGCT	1 7	3 3 0
7 5 7 2 1 9	2 7 0 5	2 7 2 4	1 1 3 0 1 4	1 1 3 0 3 3	ACTGG TACAG TTGCT GCTGC	2 1	3 3 1
7 5 7 2 2 0	2 7 0 7	2 7 2 6	1 1 3 0 1 6	1 1 3 0 3 5	CCACT GGTAC AGTTG CTGCT	4 3	3 3 2

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 0】

7 5 7 2 2 1	2 7 0 9	2 7 2 8	1 1 3 0 1 8	1 1 3 0 3 7	TG CCA CTGGT ACAGT TGCTG	5 4	3 3 3
7 5 7 2 2 2	2 7 1 5	2 7 3 4	1 1 3 0 2 4	1 1 3 0 4 3	TGCTG CTGCC ACTGG TACAG	5 5	3 3 4
7 5 7 2 2 3	2 7 2 1	2 7 4 0	1 1 3 0 3 0	1 1 3 0 4 9	TCGGC TTGCT GCTGC CACTG	3 7	3 3 5
7 5 7 2 2 4	2 7 2 7	2 7 4 6	1 1 3 0 3 6	1 1 3 0 5 5	GGCTA TTCGG CTTGC TGCTG	2 9	3 3 6
7 5 7 2 2 5	2 7 5 7	2 7 7 6	1 1 3 0 6 6	1 1 3 0 8 5	TGTTA CTAAG TATTG AAGGG	5 4	3 3 7
7 5 7 2 2 6	2 7 6 3	2 7 8 2	1 1 3 0 7 2	1 1 3 0 9 1	GCTCC GTGTT ACTAA GTATT	2 2	3 3 8

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5

2, 000 nM 濃度での混合されたヌクレオシド間結合を有する 5' - 10' - 5' MOE ギ
ャップマーを含むヒト A T X N 2 RNA の対照パーセント

化合物番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対照 %	配列番号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	G C T A A C T G G T T T G C C C T T G C	2 9	3 2
7 5 7 2 2 7	2 7 6 9	2 7 8 8	1 1 3 0 7 8	1 1 3 0 9 7	T C T T G T G C T C C G T G T T A C T A	4 8	3 3 9
7 5 7 2 2 8	2 7 7 5	2 7 9 4	1 1 3 0 8 4	1 1 3 1 0 3	G T C C C C T C T T G T G C T C C G T G	2 8	3 4 0
7 5 7 2 2 9	2 7 8 1	2 8 0 0	1 1 3 0 9 0	1 1 3 1 0 9	C C T C A G G T C C C C T C T T G T G C	6 6	3 4 1
7 5 7 2 3 0	2 7 8 7	2 8 0 6	1 1 3 0 9 6	1 1 3 1 1 5	A A G T G A C C T C A G G T C C C C T C	1 1 6	3 4 2
7 5 7 2 3 1	2 7 9 3	2 8 1 2	1 1 3 1 0 2	1 1 3 1 2 1	C T T G G G A A G T G A C C T C A G G T	3 7	3 4 3
7 5 7 2 3 2	2 7 9 9	2 8 1 8	1 1 3 1 0 8	1 1 3 1 2 7	G A A C C C C T T G G G A A G T G A C C	3 9	3 4 4
7 5 7 2 3 3	2 8 0 5	2 8 2 4	1 1 3 1 1 4	1 1 3 1 3 3	A A G T C T G A A C C C C T T G G G A A	4 7	3 4 5

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

7 5 7 2 3 4	2 8 1 1	2 8 3 0	1 1 3 1 2 0	1 1 3 1 3 9	GGCTGGAA GTCTGAAC CCCT	2 8	3 4 6
7 5 7 2 3 5	2 8 1 7	2 8 3 6	1 1 3 1 2 6	1 1 3 1 4 5	ATGCTGGG CTGGAAGT CTGA	6 3	3 4 7
7 5 7 2 3 6	2 8 2 3	2 8 4 2	1 1 3 1 3 2	1 1 3 1 5 1	GTTTACAT GCTGGGCT GGAA	3 1	3 4 8
7 5 7 2 3 7	2 8 2 9	2 8 4 8	1 1 3 1 3 8	1 1 3 1 5 7	TCTCTTGT TTACATGC TGGG	4 7	3 4 9
7 5 7 2 3 8	2 8 3 5	2 8 5 4	1 1 3 1 4 4	1 1 3 1 6 3	CGTCTTTC TCTTGTTT ACAT	3 3	3 5 0
7 5 7 2 3 9	2 8 5 3	2 8 7 2	1 1 3 1 6 2	1 1 3 1 8 1	CTTTCTTC TCTTCCTT ATCG	7 4	3 5 1
7 5 7 2 4 0	2 8 7 4	2 8 9 3	N/A	N/A	TCCTAACT TGCTCAGC TGCG	3 6	3 5 2
7 5 7 2 4 1	2 8 8 2	2 9 0 1	N/A	N/A	TGTTGATT TCCTAACT TGCT	6 4	3 5 3
7 5 7 2 4 2	2 8 8 8	2 9 0 7	1 1 4 8 4 8	1 1 4 8 6 7	ATTCAATG TTGATTTC CTAA	5 2	3 5 4
7 5 7 2 4 3	2 8 9 7	2 9 1 6	1 1 4 8 5 7	1 1 4 8 7 6	TGCATTGG GATTCAAT GTTG	4 1	3 5 5
7 5 7 2 4 4	2 9 1 3	2 9 3 2	1 1 4 8 7 3	1 1 4 8 9 2	GTGGGTTG AACTCCTT TGCA	8 9	3 5 6
7 5 7 2 4 5	2 9 3 2	2 9 5 1	N/A	N/A	TTTGGCTG AGAGAAGG AACG	7 9	3 5 7

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

7 5 7 2 4 6	2 9 3 8	2 9 5 7	N/A	N/A	GAAGGCTT TGGCTGAG AGAA	8 8	3 5 8
7 5 7 2 4 7	2 9 4 4	2 9 6 3	N/A	N/A	G TAGT AGA AGGCTTTG GCTG	5 8	3 5 9
7 5 7 2 4 8	2 9 6 4	2 9 8 3	1 1 5 8 1 9	1 1 5 8 3 8	GAGGCCGA GGTGAAGT TGGG	5 0	3 6 0
7 5 7 2 4 9	2 9 7 0	2 9 8 9	1 1 5 8 2 5	1 1 5 8 4 4	GTGCTTGA GGCCGAGG TGAA	4 9	3 6 1
7 5 7 2 5 0	2 9 7 6	2 9 9 5	1 1 5 8 3 1	1 1 5 8 5 0	TAGGTTGT GCTTGAGG CCGA	2 9	3 6 2
7 5 7 2 5 1	2 9 8 2	3 0 0 1	1 1 5 8 3 7	1 1 5 8 5 6	ATGGGCTA GGTTGTGC TTGA	4 8	3 6 3
7 5 7 2 5 2	2 9 8 8	3 0 0 7	1 1 5 8 4 3	1 1 5 8 6 2	CCATAGAT GGGCTAGG TTGT	8 4	3 6 4
7 5 7 2 5 3	2 9 9 4	3 0 1 3	1 1 5 8 4 9	1 1 5 8 6 8	GACCCACC ATAGATGG GCTA	8 7	3 6 5
7 5 7 2 5 4	3 0 0 0	3 0 1 9	1 1 5 8 5 5	1 1 5 8 7 4	GTTGATGA CCCACCAT AGAT	8 8	3 6 6
7 5 7 2 5 5	3 0 0 6	3 0 2 5	1 1 5 8 6 1	1 1 5 8 8 0	TTGGCTGT TGATGACC CACC	9 1	3 6 7
7 5 7 2 5 6	3 0 1 2	3 0 3 1	1 1 5 8 6 7	1 1 5 8 8 6	CTGGAGTT GGCTGTTG ATGA	1 0 1	3 6 8
7 5 7 2 5 7	3 0 1 8	3 0 3 7	1 1 5 8 7 3	1 1 5 8 9 2	TATAAACT GGAGTTGG CTGT	8 4	3 6 9

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

7 5 7 2 5 8	3 0 2 4	3 0 4 3	1 1 5 8 7 9	1 1 5 8 9 8	GCTGAGTA TAAACTGG AGTT	5 2	3 7 0
7 5 7 2 5 9	3 0 3 0	3 0 4 9	1 1 5 8 8 5	1 1 5 9 0 4	AAACAGGC TGAGTATA AACT	1 1 4	3 7 1
7 5 7 2 6 0	3 0 3 6	3 0 5 5	1 1 5 8 9 1	1 1 5 9 1 0	CAAAACAA ACAGGCTG AGTA	5 3	3 7 2
7 5 7 2 6 1	3 0 4 2	3 0 6 1	1 1 5 8 9 7	1 1 5 9 1 6	TTGGTGCA AAACAAAC AGGC	7 5	3 7 3
7 5 7 2 6 2	3 0 4 8	3 0 6 7	1 1 5 9 0 3	1 1 5 9 2 2	TCATATTT GGTGCAAA ACAA	7 4	3 7 4
7 5 7 2 6 3	3 0 5 4	3 0 7 3	1 1 5 9 0 9	1 1 5 9 2 8	GATACATC ATATTTGG TGCA	3 2	3 7 5
7 5 7 2 6 4	3 0 6 0	3 0 7 9	1 1 5 9 1 5	1 1 5 9 3 4	GGACTGGA TACATCAT ATTT	9 4	3 7 6
7 5 7 2 6 5	3 0 6 6	3 0 8 5	1 1 5 9 2 1	1 1 5 9 4 0	TCACTGGG ACTGGATA CATC	8 3	3 7 7
7 5 7 2 6 6	3 0 7 9	3 0 9 8	1 1 5 9 3 4	1 1 5 9 5 3	TGCACGCC TGGGCTCA CTGG	7 0	3 7 8
7 5 7 2 6 7	3 0 8 5	3 1 0 4	N/A	N/A	AAAGGTTG CACGCCTG GGCT	2 7	3 7 9
7 5 7 2 6 8	3 0 9 1	3 1 1 0	N/A	N/A	GGGTATAA AGGTTGCA CGCC	9 7	3 8 0
7 5 7 2 6 9	3 0 9 7	3 1 1 6	N/A	N/A	GGTATTGG GTATAAAG GTTG	3 2	3 8 1

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

7 5 7 2 7 0	3 1 0 3	3 1 2 2	1 1 6 3 3 9	1 1 6 3 5 8	GTCATAGG TATTGGGT ATAA	6 0	3 8 2
7 5 7 2 7 1	3 1 2 2	3 1 4 1	1 1 6 3 5 8	1 1 6 3 7 7	TTGATTCA CTGGCATG GGCG	7 8	3 8 3
7 5 7 2 7 2	3 1 2 8	3 1 4 7	1 1 6 3 6 4	1 1 6 3 8 3	CTTGGCTT GATTCACT GGCA	3 0	3 8 4
7 5 7 2 7 3	3 1 3 4	3 1 5 3	1 1 6 3 7 0	1 1 6 3 8 9	ATATGTCT TGGCTTGA TTCA	6 8	3 8 5
7 5 7 2 7 4	3 1 4 0	3 1 5 9	1 1 6 3 7 6	1 1 6 3 9 5	TGCTCTAT ATGTCTTG GCTT	5 1	3 8 6
7 5 7 2 7 5	3 1 4 6	3 1 6 5	N/A	N/A	TGGTACTG CTCTATAT GTCT	4 2	3 8 7
7 5 7 2 7 6	3 1 5 2	3 1 7 1	N/A	N/A	CATATTTG GTACTGCT CTAT	1 0 5	3 8 8
7 5 7 2 7 7	3 1 7 3	3 1 9 2	1 3 0 9 3 7	1 3 0 9 5 6	CTGGTCTT GCCGCTGT TGGG	4 8	3 8 9
7 5 7 2 7 8	3 1 7 9	3 1 9 8	1 3 0 9 4 3	1 3 0 9 6 2	ATGATGCT GGTCTTGC CGCT	4 9	3 9 0
7 5 7 2 7 9	3 1 8 5	3 2 0 4	1 3 0 9 4 9	1 3 0 9 6 8	ACTCTGAT GATGCTGG TCTT	9 8	3 9 1
7 5 7 2 8 0	3 1 9 1	3 2 1 0	1 3 0 9 5 5	1 3 0 9 7 4	CATGGCAC TCTGATGA TGCT	1 2 0	3 9 2
7 5 7 2 8 1	3 1 9 7	3 2 1 6	1 3 0 9 6 1	1 3 0 9 8 0	GTGCATCA TGGCACTC TGAT	4 2	3 9 3

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

7 5 7 2 8 2	3 2 0 3	3 2 2 2	1 3 0 9 6 7	1 3 0 9 8 6	CGCTGGGT GCATCATG GCAC	3 7	3 9 4
7 5 7 2 8 3	3 2 2 0	3 2 3 9	1 3 0 9 8 4	1 3 1 0 0 3	GGTGGGCC CGCTGCTG ACGC	6 0	3 9 5
7 5 7 2 8 4	3 2 2 6	3 2 4 5	1 3 0 9 9 0	1 3 1 0 0 9	GCAATCGG TGGGCCCG CTGC	6 2	3 9 6
7 5 7 2 8 5	3 2 3 2	3 2 5 1	1 3 0 9 9 6	1 3 1 0 1 5	GTGGCTGC AATCGGTG GGCC	5 7	3 9 7
7 5 7 2 8 6	3 2 6 9	3 2 8 8	1 3 1 0 3 3	1 3 1 0 5 2	ACTGTAGG CAACATAT TGCG	1 0 8	3 9 8
7 5 7 2 8 7	3 2 7 5	3 2 9 4	1 3 1 0 3 9	1 3 1 0 5 8	CTGAGGAC TGTAGGCA ACAT	4 8	3 9 9
7 5 7 2 8 8	3 3 1 1	3 3 3 0	1 3 1 0 7 5	1 3 1 0 9 4	TGGCACAT GCTGAACA AGGG	3 2	4 0 0
7 5 7 2 8 9	3 3 1 7	3 3 3 6	1 3 1 0 8 1	1 3 1 1 0 0	ATAATGTG GCACATGC TGAA	1 3 8	4 0 1
7 5 7 2 9 0	3 3 2 3	3 3 4 2	1 3 1 0 8 7	1 3 1 1 0 6	AGACTGAT AATGTGGC ACAT	6 4	4 0 2
7 5 7 2 9 1	3 3 2 9	3 3 4 8	N/A	N/A	ATGCTGAG ACTGATAA TGTG	7 7	4 0 3
7 5 7 2 9 2	3 3 3 5	3 3 5 4	N/A	N/A	ATGAGGAT GCTGAGAC TGAT	8 1	4 0 4
7 5 7 2 9 3	3 3 4 1	3 3 6 0	N/A	N/A	ATAGACAT GAGGATGC TGAG	8 5	4 0 5

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

7 5 7 2 9 4	3 3 4 7	3 3 6 6	1 3 1 4 2 8	1 3 1 4 4 7	AGGACTAT AGACATGA GGAT	2 5	4 0 6
7 5 7 2 9 5	3 3 5 3	3 3 7 2	1 3 1 4 3 4	1 3 1 4 5 3	TATTACAG GACTATAG ACAT	5 8	4 0 7
7 5 7 2 9 6	3 3 5 9	3 3 7 8	1 3 1 4 4 0	1 3 1 4 5 9	ACCCTGTA TTACAGGA CTAT	8 1	4 0 8
7 5 7 2 9 7	3 3 6 5	3 3 8 4	1 3 1 4 4 6	1 3 1 4 6 5	AGCATTAC CCTGTATT ACAG	4 5	4 0 9
7 5 7 2 9 8	3 3 7 1	3 3 9 0	1 3 1 4 5 2	1 3 1 4 7 1	CATTCTAG CATTACCC TGTA	9 0	4 1 0
7 5 7 2 9 9	3 3 7 7	3 3 9 6	1 3 1 4 5 8	1 3 1 4 7 7	TGCCATCA TTCTAGCA TTAC	7 3	4 1 1
7 5 7 3 0 0	3 3 8 3	3 4 0 2	1 3 1 4 6 4	1 3 1 4 8 3	TGGTGGTG CCATCATT CTAG	5 1	4 1 2
7 5 7 3 0 1	3 4 0 8	3 4 2 7	1 3 1 4 8 9	1 3 1 5 0 8	ATACTAAA CCAGGCTG GGCG	8 5	4 1 3
7 5 7 3 0 2	3 4 1 4	3 4 3 3	1 3 1 4 9 5	1 3 1 5 1 4	AAGAAGAT ACTAAACC AGGC	4 1	4 1 4
7 5 7 3 0 3	3 4 2 0	3 4 3 9	1 3 1 5 0 1	1 3 1 5 2 0	TTGCTGAA GAAGATAC TAAA	8 1	4 1 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 6

2, 000 nM 濃度での混合されたヌクレオシド間結合を有する 5 - 10 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト ATXN2 RNA の対照パーセント

化合物番号	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列 (5' から 3')	ATXN2 対照 %	配列番号
708199	1477	1496	81637	81656	GCTAA CTGGT TTGCC CTTGC	19	32
708398	3476	3495	N/A	N/A	TGGTA ATTTG GGACA TGCAT	45	416
708400	3494	3513	136967	136986	GCTTG TCTCC	49	417
			147866	147885	TTGTT GTATG		
708435	3897	3916	N/A	N/A	GTACA TGAGC CTGAG GTACG	112	418
708440	3951	3970	N/A	N/A	TCA TT AGCAT CA TTG GCGCA	49	419
757304	3426	3445	131507	131526	ACTGA GTTGC TGAAG AAGAT	85	420

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

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

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

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

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

7 5 7 3 2 1	3 5 5 4	3 5 7 3	1 4 4 3 2 9	1 4 4 3 4 8	G T T A G G G T G C G C A T A C T G C T	5 2	4 3 7
7 5 7 3 2 2	3 5 7 9	3 5 9 8	1 4 4 3 5 4	1 4 4 3 7 3	G T G G A G T A T G T G G G T G C A G G	8 9	4 3 8
7 5 7 3 2 3	3 5 8 6	3 6 0 5	1 4 4 3 6 1	1 4 4 3 8 0	T G A G G G T G T G G A G T A T G T G G	9 4	4 3 9
7 5 7 3 2 4	3 5 9 2	3 6 1 1	1 4 4 3 6 7	1 4 4 3 8 6	G A A G G C T G A G G G T G T G G A G T	8 5	4 4 0
7 5 7 3 2 5	3 5 9 8	3 6 1 7	1 4 4 3 7 3	1 4 4 3 9 2	G T A G C T G A A G G C T G A G G G T G	7 0	4 4 1
7 5 7 3 2 6	3 6 1 9	3 6 3 8	1 4 4 3 9 4	1 4 4 4 1 3	C T T T G C T G C T G T C C A G T G G G	4 3	4 4 2
7 5 7 3 2 7	3 6 2 5	3 6 4 4	1 4 4 4 0 0	1 4 4 4 1 9	T G T T G G C T T T G C T G C T G T C C	5 5	4 4 3
7 5 7 3 2 8	3 6 3 1	3 6 5 0	1 4 4 4 0 6	1 4 4 4 2 5	C C A C C A T G T T G G C T T T G C T G	6 0	4 4 4
7 5 7 3 2 9	3 6 3 7	3 6 5 6	1 4 4 4 1 2	1 4 4 4 3 1	T G A C T T C C A C C A T G T T G G C T	6 4	4 4 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

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

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

7 5 7 3 3 8	3 6 9 6	3 7 1 5	1 4 5 4 2 8	1 4 5 4 4 7	C C A G A T G G A G A G C C T G G G C G	8 1	4 5 4
7 5 7 3 3 9	3 7 0 2	3 7 2 1	1 4 5 4 3 4	1 4 5 4 5 3	G A C T G G C C A G A T G G A G A G C C	8 2	4 5 5
7 5 7 3 4 0	3 7 0 8	3 7 2 7	1 4 5 4 4 0	1 4 5 4 5 9	G C T G T G G A C T G G C C A G A T G G	8 4	4 5 6
7 5 7 3 4 1	3 7 1 4	3 7 3 3	1 4 5 4 4 6	1 4 5 4 6 5	A C T G C T G C T G T G G A C T G G C C	6 2	4 5 7
7 5 7 3 4 2	3 7 2 0	3 7 3 9	1 4 5 4 5 2	1 4 5 4 7 1	T G G C T G A C T G C T G C T G T G G A	4 2	4 5 8
7 5 7 3 4 3	3 7 2 6	3 7 4 5	1 4 5 4 5 8	1 4 5 4 7 7	G G T A A A T G G C T G A C T G C T G C	5 4	4 5 9
7 5 7 3 4 4	3 7 4 7	3 7 6 6	1 4 5 4 7 9	1 4 5 4 9 8	G A G T T G G C G C A A G C C C C G C G	6 2	4 6 0
7 5 7 3 4 5	3 7 5 3	3 7 7 2	1 4 5 4 8 5	1 4 5 5 0 4	A G G G T G G A G T T G G C G C A A G C	8 8	4 6 1

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

7 5 7 3 4 6	3 7 5 9	3 7 7 8	1 4 5 4 9 1	1 4 5 5 1 0	T C A T G G A G G G T G G A G T T G G C	9 7	4 6 2
7 5 7 3 4 7	3 7 6 5	3 7 8 4	1 4 5 4 9 7	1 4 5 5 1 6	C A G G T G T C A T G G A G G G T G G A	1 0 3	4 6 3
7 5 7 3 4 8	3 7 7 1	3 7 9 0	1 4 5 5 0 3	1 4 5 5 2 2	T G G A G G C A G G T G T C A T G G A G	1 1 1	4 6 4
7 5 7 3 4 9	3 7 9 4	3 8 1 3	1 4 5 5 2 6	1 4 5 5 4 5	A C T A T T C T G T G G C G A C T G C G	5 7	4 6 5
7 5 7 3 5 0	3 8 0 0	3 8 1 9	1 4 5 5 3 2	1 4 5 5 5 1	T G G G A A A C T A T T C T G T G G C G	6 1	4 6 6
7 5 7 3 5 1	3 8 0 6	3 8 2 5	1 4 5 5 3 8	1 4 5 5 5 7	T G C T G C T G G G A A A C T A T T C T	7 1	4 6 7
7 5 7 3 5 2	3 8 1 2	3 8 3 1	1 4 5 5 4 4	1 4 5 5 6 3	C T G T T G T G C T G C T G G G A A A C	5 7	4 6 8
7 5 7 3 5 3	3 8 1 8	3 8 3 7	1 4 5 5 5 0	1 4 5 5 6 9	G A C A G T C T G T T G T G C T G C T G	6 7	4 6 9

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

7 5 7 3 5 4	3 8 2 4	3 8 4 3	1 4 5 5 5 6	1 4 5 5 7 5	C G T A A A G A C A G T C T G T T G T G	6 1	4 7 0
7 5 7 3 5 5	3 8 5 8	3 8 7 7	1 4 5 5 9 0	1 4 5 6 0 9	T G G T A T A C G C C G G C T G A A C G	5 7	4 7 1
7 5 7 3 5 6	3 8 6 4	3 8 8 3	1 4 5 5 9 6	1 4 5 6 1 5	G T G G G T T G G T A T A C G C C G G C	7 5	4 7 2
7 5 7 3 5 7	3 9 0 3	3 9 2 2	1 4 7 8 1 8	1 4 7 8 3 7	C T G A C T G T A C A T G A G C C T G A	7 7	4 7 3
7 5 7 3 5 8	3 9 0 9	3 9 2 8	1 4 7 8 2 4	1 4 7 8 4 3	C C A T T C C T G A C T G T A C A T G A	5 3	4 7 4
7 5 7 3 5 9	3 9 1 5	3 9 3 4	1 4 7 8 3 0	1 4 7 8 4 9	A A G G A A C C A T T C C T G A C T G T	6 3	4 7 5
7 5 7 3 6 0	3 9 2 1	3 9 4 0	1 4 7 8 3 6	1 4 7 8 5 5	G A T G A G A A G G A A C C A T T C C T	6 4	4 7 6
7 5 7 3 6 1	3 9 2 7	3 9 4 6	1 4 7 8 4 2	1 4 7 8 6 1	C A G T T G G A T G A G A A G G A A C C	7 7	4 7 7

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

7 5 7 3 6 2	3 9 3 3	3 9 5 2	1 4 7 8 4 8	1 4 7 8 6 7	C A T G G G C A G T T G G A T G A G A A	7 1	4 7 8
7 5 7 3 6 3	3 9 3 9	3 9 5 8	1 4 7 8 5 4	1 4 7 8 7 3	T T G G C G C A T G G G C A G T T G G A	7 5	4 7 9
7 5 7 3 6 4	3 9 4 5	3 9 6 4	1 4 7 8 6 0	1 4 7 8 7 9	G C A T C A T T G G C G C A T G G G C A	3 9	4 8 0
7 5 7 3 6 5	3 9 7 1	3 9 9 0	1 4 7 8 8 6	1 4 7 9 0 5	A C C G C C G G G T G G C T G T G T C G	7 9	4 8 1
7 5 7 3 6 6	3 9 9 3	4 0 1 2	1 4 7 9 0 8	1 4 7 9 2 7	T T T G A G C G A G G G C G G C C T G G	1 0 5	4 8 2
7 5 7 3 6 7	3 9 9 9	4 0 1 8	1 4 7 9 1 4	1 4 7 9 3 3	G T G C A C T T T G A G C G A G G G C G	8 0	4 8 3
7 5 7 3 6 8	4 0 1 1	4 0 3 0	1 4 7 9 2 6	1 4 7 9 4 5	G A A T G G G C T G T A G T G C A C T T	4 4	4 8 4
7 5 7 3 6 9	4 0 1 7	4 0 3 6	1 4 7 9 3 2	1 4 7 9 5 1	A G A C T G G A A T G G G C T G T A G T	6 7	4 8 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

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

【 0 3 5 7】

実施例 2：インビトロ、単回投与でのヒト ATXN2 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 ATXN2 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 ATXN2 RNA へのそれらの効果について試験した。

【 0 3 5 8】

1 ウェルあたり 10,000 個の細胞の密度で培養した A431 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自由取り込みを介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、ATXN2 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 RTS5049（配列番号 13 として本明細書で指定されるフォワード配列 CTACAGTCCTCAGCAGTTCC、配列番号 14 として本明細書で指定されるリバーズ配列 GCCATCATTTCTAGCATTAACCT、配列番号 15 として本明細書で指定されるプロブ配列 ATCAGCCCCCTTGTTCAGCATGTG）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 ATXN2 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対照 ATXN2 RNA レベルパーセントとして以下の表に結果を表す。

【0359】

以下の表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。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 o 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。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'-モストヌクレオシド (5'-most nucleoside) を示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である 3'-モストヌクレオシド (3'-most nucleoside) を示す。

10

【0360】

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 ATXN2 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。以下に示されるように、ヒト ATXN2 RNA の核酸塩基配列と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、ヒト ATXN2 RNA の量を低減した。

20

30

40

50

【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 M O E ギャップマーを含むヒト A T X N 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	7 0 8 1 9 9	G C T A A C T G G T T T G C C C T T G C	2 9	3 2
8 7 4 1 5 4	5	2 4	1 9 9 5	8 7 4 1 5 4	G C G C T G G G T T G C T T T C T C G G	1 0 4	4 9 3
8 7 4 1 7 8	2 4 6	2 6 5	2 2 3 6	8 7 4 1 7 8	C C G G C C G C T G G A G C G A G C G C	8 5	4 9 4
8 7 4 2 0 2	4 6 9	4 8 8	2 4 5 9	8 7 4 2 0 2	A G A A G G A G G A C G A C G A A G G G	8 9	4 9 5
8 7 4 2 2 4	1 3 0 5	1 3 2 4	7 6 4 4 2	8 7 4 2 2 4	A A G C C T C A A G T T C C T C A T T G	1 1 0	4 9 6
8 7 4 2 4 7	1 5 6 1	1 5 8 0	8 1 7 2 1	8 7 4 2 4 7	G C T G T G T A T T T T T C T T C C T C	2 4	4 9 7
8 7 4 2 7 1	2 3 5 8	2 3 7 7	9 1 2 4 2	8 7 4 2 7 1	C T C T G T T C G A T G C A G G A C T A	8 6	4 9 8

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

8 7 4 2 9 5	2 6 7 2	2 6 9 1	1 1 2 9 8 1	8 7 4 2 9 5	AGAATC CTTAGC ACTTGG TT	4 5	4 9 9
8 7 4 3 1 9	3 1 2 7	3 1 4 6	1 1 6 3 6 3	8 7 4 3 1 9	TTGGCT TGATTC ACTGGC AT	8 9	5 0 0
8 7 4 3 4 1	4 1 1 6	4 1 3 5	1 4 8 8 6 7	8 7 4 3 4 1	AATTTG GCCTTT CGGTTC CT	6 4	5 0 1
8 7 4 3 6 5	4 2 7 2	4 2 9 1	1 4 9 0 2 3	8 7 4 3 6 5	TGCCTC TACTCG GTCCAA GT	7 4	5 0 2
8 7 4 3 8 9	4 4 2 2	4 4 4 1	1 4 9 1 7 3	8 7 4 3 8 9	TCTTGT TACTTC TTTTGC TA	6 3	5 0 3
8 7 4 4 1 2	4 6 0 3	4 6 2 2	1 4 9 3 5 4	8 7 4 4 1 2	CTTAAC TTAAAA GTTGAA CC	1 1 8	5 0 4
8 7 4 4 3 6	N/A	N/A	1 4 6 5 6 3	8 7 4 4 3 6	TCTAGC CCACAC CTTGCC AG	1 1 4	5 0 5
8 7 4 4 8 4	N/A	N/A	3 6 9 8	8 7 4 4 8 4	CGAACA GCAATG CGGATC GG	9 7	5 0 6

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

8 7 4 5 0 8	N/A	N/A	5 2 2 3	8 7 4 5 0 8	GAATTT CCAGAC TTTCAA GC	4 8	5 0 7
8 7 4 5 3 2	N/A	N/A	7 7 8 5	8 7 4 5 3 2	TAACAA AGGATG ATGCCA TT	6 7	5 0 8
8 7 4 5 5 6	N/A	N/A	9 9 5 8	8 7 4 5 5 6	TTGGGC AAGTCC CCTAAT CT	1 1 5	5 0 9
8 7 4 5 8 0	N/A	N/A	1 3 7 0 8	8 7 4 5 8 0	ACCAGC ATGTTA GGAGGC CT	9 5	5 1 0
8 7 4 6 0 4	N/A	N/A	1 6 5 6 3	8 7 4 6 0 4	TACTTC TTTGGG AGATAT AA	8 3	5 1 1
8 7 4 6 2 8	N/A	N/A	1 8 7 9 0	8 7 4 6 2 8	CAGGGT TTC CCC ATGTTA GG	9 8	5 1 2
8 7 4 6 5 2	N/A	N/A	2 0 5 7 1	8 7 4 6 5 2	AAGGAG CCAAGA TTGCCC CA	1 1 6	5 1 3
8 7 4 6 7 6	N/A	N/A	2 5 0 3 4	8 7 4 6 7 6	ACTGAG ACTGTA GATGAG CC	1 2 1	5 1 4

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

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

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

8 7 4 8 9 2	N/A	N/A	4 4 6 0 8	8 7 4 8 9 2	ATTATA GAATAT AATACA AC	9 8	5 2 3
8 7 4 9 1 6	N/A	N/A	4 6 4 9 0	8 7 4 9 1 6	AAAAGC ACATTA ATTCAA AA	8 9	5 2 4
8 7 4 9 4 0	N/A	N/A	4 8 1 6 7	8 7 4 9 4 0	TGTAAA TTGTCA TACTGT AT	5 0	5 2 5
8 7 4 9 6 4	N/A	N/A	5 0 7 0 6	8 7 4 9 6 4	CTACAA TTTACA ACAGAA TT	7 9	5 2 6
8 7 4 9 8 8	N/A	N/A	5 2 7 9 1	8 7 4 9 8 8	GATTAT AGACAT GTGCCA TC	8 8	5 2 7
8 7 5 0 1 2	N/A	N/A	5 5 3 2 0	8 7 5 0 1 2	TTCTGT AAAGAG ACAGTC AA	1 0 0	5 2 8
8 7 5 0 3 6	N/A	N/A	5 7 8 8 1	8 7 5 0 3 6	AAACTG TGAACA CCATGA AA	1 0 2	5 2 9
8 7 5 0 6 0	N/A	N/A	6 0 5 1 2	8 7 5 0 6 0	GTTTTG TTTAAT CACAGT TT	3 2	5 3 0

10

20

30

40

50

【表 8 - 6】

8 7 5 0 8 4	N/A	N/A	6 2 5 5 6	8 7 5 0 8 4	CATTTT CTCCAT TAGGCT TC	8 4	5 3 1
8 7 5 1 0 8	N/A	N/A	6 4 4 2 0	8 7 5 1 0 8	AAAGAA AGAAGT ACTAAT AC	1 0 8	5 3 2
8 7 5 1 3 2	N/A	N/A	6 7 1 6 0	8 7 5 1 3 2	ATATAC TAGACA CCATGG TT	7 8	5 3 3
8 7 5 1 5 6	N/A	N/A	6 9 6 9 4	8 7 5 1 5 6	CTGTTG GCATAG TAACAT AC	7 4	5 3 4
8 7 5 1 8 0	N/A	N/A	7 1 6 7 9	8 7 5 1 8 0	TAACCA TTTCTT CTCAAC TA	1 1 6	5 3 5
8 7 5 2 0 4	N/A	N/A	7 3 1 6 2	8 7 5 2 0 4	GTTGTG TTAAGA GGGCAT TA	8 6	5 3 6
8 7 5 2 2 8	N/A	N/A	7 4 8 6 8	8 7 5 2 2 8	TTTTGT TTTTAA CTTTCC AT	1 0 7	5 3 7
8 7 5 2 5 2	N/A	N/A	7 7 3 3 3	8 7 5 2 5 2	GATATG TTACAA ATTCTC TT	4 0	5 3 8

10

20

30

40

50

【表 8 - 7】

8 7 5 2 7 6	N/A	N/A	7 9 7 1 2	8 7 5 2 7 6	CTAATG TTTCAA CTCCTT TT	7 3	5 3 9
8 7 5 3 0 0	N/A	N/A	8 1 8 6 0	8 7 5 3 0 0	AAAGGA AGAGGA AATATA AT	1 0 4	5 4 0
8 7 5 3 2 4	N/A	N/A	8 3 0 3 8	8 7 5 3 2 4	GTCCCT TCCCTT AGATTC TG	4 9	5 4 1
8 7 5 3 4 8	N/A	N/A	8 4 8 1 6	8 7 5 3 4 8	CTGGTT CCTTAC AATTAT CT	2 5	5 4 2
8 7 5 3 7 2	N/A	N/A	8 6 2 2 9	8 7 5 3 7 2	TTTGAT ATGTGG CAATGA TG	5 4	5 4 3
8 7 5 3 9 6	N/A	N/A	8 9 2 7 9	8 7 5 3 9 6	AACAAA GCACTA AGGACT GA	7 3	5 4 4
8 7 5 4 2 0	N/A	N/A	9 1 4 9 9	8 7 5 4 2 0	ACCAAT AATTTT ATTTAT GT	1 0 7	5 4 5
8 7 5 4 4 4	N/A	N/A	9 3 2 4 3	8 7 5 4 4 4	TTGTAT GTGTTA ACTATT GT	5 6	5 4 6

10

20

30

40

50

【表 8 - 8】

8 7 5 4 6 8	N / A	N / A	9 6 2 3 1	8 7 5 4 6 8	CAGAAC AGGAGA AAACAT TT	1 0 1	5 4 7
8 7 5 4 9 2	N / A	N / A	9 8 2 1 9	8 7 5 4 9 2	GTTAGA CAAGAT TTAACA TA	7 0	5 4 8
8 7 5 5 1 6	N / A	N / A	9 9 9 9 7	8 7 5 5 1 6	GGTATT TATGTG GGCACA CT	6 5	5 4 9
8 7 5 5 4 0	N / A	N / A	1 0 2 8 7 6	8 7 5 5 4 0	AAATGA ACAAAA CGGGAG GA	1 2 2	5 5 0
8 7 5 5 6 4	N / A	N / A	1 0 6 2 4 6	8 7 5 5 6 4	AACAAT ATTCCA TGCAAA TG	1 2 3	5 5 1
8 7 5 5 8 8	N / A	N / A	1 0 9 6 7 0	8 7 5 5 8 8	ACTGAA AGTAAA GACCCA GT	1 1 1	5 5 2
8 7 5 6 1 2	N / A	N / A	1 1 1 9 0 7	8 7 5 6 1 2	GTGATA CCCTGT CTCATT TA	6 8	5 5 3
8 7 5 6 3 6	N / A	N / A	1 1 3 9 6 9	8 7 5 6 3 6	CAACTC CTAACC TCAAGT AA	9 8	5 5 4

10

20

30

40

50

【表 8 - 9】

8 7 5 6 6 0	N / A	N / A	1 1 6 2 2 8	8 7 5 6 6 0	CTAGGC ATGAGA AGGTTT CC	1 1 4	5 5 5
8 7 5 6 8 4	N / A	N / A	1 1 9 1 1 3	8 7 5 6 8 4	GTTAGA ATGTGA CTCTCC CA	5 0	5 5 6
8 7 5 7 0 8	N / A	N / A	1 2 1 9 9 9	8 7 5 7 0 8	CTGGGA CGGCTT TGAATG TG	7 6	5 5 7
8 7 5 7 3 2	N / A	N / A	1 2 5 5 3 3	8 7 5 7 3 2	CAAATT TTTAAA TTGTTT TG	1 1 1	5 5 8
8 7 5 7 5 6	N / A	N / A	1 2 8 6 1 6	8 7 5 7 5 6	TGAGGC TGACAC AGGCAG AC	1 0 3	5 5 9
8 7 5 7 8 0	N / A	N / A	1 3 0 6 1 9	8 7 5 7 8 0	CTTGAT CAAGTC CCTGTA AC	7 2	5 6 0
8 7 5 8 0 4	N / A	N / A	1 3 2 5 2 2	8 7 5 8 0 4	ATGTAG TTACAT GTAACC AT	3 7	5 6 1
8 7 5 8 2 8	N / A	N / A	1 3 4 5 8 4	8 7 5 8 2 8	GCAGAT TTAATG AAGAAC AT	1 0 9	5 6 2

10

20

30

40

50

【表 8 - 1 0】

8 7 5 8 5 2	N / A	N / A	1 3 7 1 4 3	8 7 5 8 5 2	TCCATT TTAAAA ACTGAA TT	8 6	5 6 3
8 7 5 8 7 6	N / A	N / A	1 3 9 1 0 5	8 7 5 8 7 6	AATAAA AGGCAA CTTGAC CA	7 5	5 6 4
8 7 5 9 0 0	N / A	N / A	1 4 1 6 4 4	8 7 5 9 0 0	ACTGCA CCCGGC CTAAAA AT	1 0 1	5 6 5
8 7 5 9 2 4	N / A	N / A	1 4 3 7 1 9	8 7 5 9 2 4	ATCTCC CATCTT TGCTTT AT	8 5	5 6 6
8 7 5 9 4 8	N / A	N / A	1 4 5 8 7 5	8 7 5 9 4 8	CATTCC AGAGTC AAAGAT AT	9 9	5 6 7
8 7 5 9 7 2	N / A	N / A	1 4 7 3 3 4	8 7 5 9 7 2	CACAGT CAAGTA TGTGAA TT	9 6	5 6 8

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 9

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 A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	5 8	3 2
8 7 4 1 5 5	1 0	2 9	2 0 0 0	2 0 1 9	GCGGCGCGCTGG GTTGCTTT	9 0	5 6 9
8 7 4 1 7 9	2 5 1	2 7 0	2 2 4 1	2 2 6 0	CCGCGCCGGCCG CTGGAGCG	1 3 4	5 7 0
8 7 4 2 0 3	5 1 1	5 3 0	2 5 0 1	2 5 2 0	CGGGTTGGCGCG GCCGGAGG	1 1 8	5 7 1
8 7 4 2 2 5	1 3 1 7	1 3 3 6	7 6 4 5 4	7 6 4 7 3	CGTCATTTTCCA AAGCCTCA	6 0	5 7 2
8 7 4 2 4 8	1 5 8 5	1 6 0 4	8 1 7 4 5	8 1 7 6 4	CGTTCACTGGAA TTTCTCTG	6 1	5 7 3
8 7 4 2 7 2	2 3 6 0	2 3 7 9	9 1 2 4 4	9 1 2 6 3	AGCTCTGTTCGA TGCAGGAC	5 4	5 7 4
8 7 4 2 9 6	2 6 7 4	2 6 9 3	1 1 2 9 8 3	1 1 3 0 0 2	AAAGAATCCTTA GCACTTGG	7 5	5 7 5

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

8 7 4 3 2 0	3 1 2 9	3 1 4 8	1 1 6 3 6 5	1 1 6 3 8 4	TCTTGGCTTGAT TCACTGGC	9 0	5 7 6
8 7 4 3 4 2	4 1 2 1	4 1 4 0	1 4 8 8 7 2	1 4 8 8 9 1	GAGGGAATTTGG CCTTTCGG	9 7	5 7 7
8 7 4 3 6 6	4 2 7 7	4 2 9 6	1 4 9 0 2 8	1 4 9 0 4 7	CTAAATGCCTCT ACTCGGTC	6 8	5 7 8
8 7 4 3 9 0	4 4 4 0	4 4 5 9	1 4 9 1 9 1	1 4 9 2 1 0	AATAGCAGCAAG AATCACTC	8 4	5 7 9
8 7 4 4 1 3	4 6 0 8	4 6 2 7	1 4 9 3 5 9	1 4 9 3 7 8	TTTCCCTTAACT TAAAAGTT	8 1	5 8 0
8 7 4 4 3 7	N / A	N / A	1 4 6 5 6 8	1 4 6 5 8 7	GCATCTCTAGCC CACACCTT	8 2	5 8 1
8 7 4 4 6 1	N / A	N / A	3 4 2 5	3 4 4 4	GGGAGAGAGCCC CGACAGAC	1 1 4	5 8 2
8 7 4 4 8 5	N / A	N / A	3 7 0 3	3 7 2 2	GGCCTCGAACAG CAATGCGG	8 4	5 8 3
8 7 4 5 0 9	N / A	N / A	5 2 3 9	5 2 5 8	TTCTTAAAGCAG ATGTGAAT	1 0 3	5 8 4
8 7 4 5 3 3	N / A	N / A	7 8 0 5	7 8 2 4	TCAATGTGCACA TAAAAGAA	1 1 3	5 8 5
8 7 4 5 5 7	N / A	N / A	9 9 7 5	9 9 9 4	ATCCTACAAATA TTGCTTTG	8 8	5 8 6

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

8 7 4 5 8 1	N / A	N / A	1 3 8 2 4	1 3 8 4 3	TTACAAAGACTTC ATTATAG	8 4	5 8 7
8 7 4 6 0 5	N / A	N / A	1 6 6 8 4	1 6 7 0 3	TTTCAATAATGCA ATGCATC	9 6	5 8 8
8 7 4 6 2 9	N / A	N / A	1 8 9 4 6	1 8 9 6 5	GTCGCCCAGCAGG CTGGAGT	1 0 8	5 8 9
8 7 4 6 5 3	N / A	N / A	2 0 9 0 1	2 0 9 2 0	GAAAAAATAAAAA GGAGAGA	9 2	5 9 0
8 7 4 6 7 7	N / A	N / A	2 5 0 3 9	2 5 0 5 8	GAGTCACTGAGAC TGTAGAT	9 8	5 9 1
8 7 4 7 0 1	N / A	N / A	2 8 1 1 2	2 8 1 3 1	TTAGAAGCAATGG AACAGTT	9 5	5 9 2
8 7 4 7 2 5	N / A	N / A	3 0 9 3 1	3 0 9 5 0	GGCAGTCCCCTCC CAGTGCT	7 3	5 9 3
8 7 4 7 4 9	N / A	N / A	3 2 5 1 8	3 2 5 3 7	CAAGAACTAATAT CAGCATT	7 1	5 9 4
8 7 4 7 7 3	N / A	N / A	3 4 6 6 3	3 4 6 8 2	TTCAGTAGAGCAA GTA ACTG	8 9	5 9 5
8 7 4 7 9 7	N / A	N / A	3 7 0 3 6	3 7 0 5 5	AACAGCAATACAA CAATTAA	1 0 2	5 9 6
8 7 4 8 2 1	N / A	N / A	3 8 4 1 9	3 8 4 3 8	GTAACAATCCTGG ATTGGTT	8 7	5 9 7

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

8 7 4 8 4 5	N / A	N / A	4 1 5 5 9	4 1 5 7 8	CAAAGAAGCGCAA ATTTGAT	1 1 7	5 9 8
8 7 4 8 6 9	N / A	N / A	4 3 6 6 2	4 3 6 8 1	TCCCCTTTTAAATA AGTCACA	1 0 3	5 9 9
8 7 4 8 9 3	N / A	N / A	4 4 6 6 9	4 4 6 8 8	AGAAAAGATGCGAG TACACAA	9 1	6 0 0
8 7 4 9 1 7	N / A	N / A	4 6 4 9 7	4 6 5 1 6	GCAGAAAAAAAAGC ACATTAA	8 9	6 0 1
8 7 4 9 4 1	N / A	N / A	4 8 2 9 4	4 8 3 1 3	CGAATTACATAAT ACTTAAG	8 7	6 0 2
8 7 4 9 6 5	N / A	N / A	5 0 7 1 9	5 0 7 3 8	AAATTGTACTGAA CTACAAT	9 2	6 0 3
8 7 4 9 8 9	N / A	N / A	5 2 9 1 6	5 2 9 3 5	GAAAATAAAGCAC AAATTCT	1 0 8	6 0 4
8 7 5 0 1 3	N / A	N / A	5 5 4 6 7	5 5 4 8 6	AATCAAAGCATGC AATTAGT	8 4	6 0 5
8 7 5 0 3 7	N / A	N / A	5 7 9 4 7	5 7 9 6 6	GCTTTGCTATCTC TAACTCT	9 4	6 0 6
8 7 5 0 6 1	N / A	N / A	6 0 5 5 6	6 0 5 7 5	AATTAAACAAATT CACAGAT	1 2 7	6 0 7
8 7 5 0 8 5	N / A	N / A	6 2 5 8 4	6 2 6 0 3	TACTGTTTATGGG TGAACAT	8 1	6 0 8

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

8 7 5 1 0 9	N / A	N / A	6 4 4 6 8	6 4 4 8 7	AAATGTTAGTGTAC CTGTGTA	1 1 0	6 0 9
8 7 5 1 3 3	N / A	N / A	6 7 2 8 9	6 7 3 0 8	ATCACCACTCC AACCTCA	1 2 2	6 1 0
8 7 5 1 5 7	N / A	N / A	6 9 7 1 9	6 9 7 3 8	TGCAGTTATCAAA AACTAAA	1 1 6	6 1 1
8 7 5 1 8 1	N / A	N / A	7 1 6 9 2	7 1 7 1 1	CAAAATCCTCAGC TAACCAT	1 2 8	6 1 2
8 7 5 2 0 5	N / A	N / A	7 3 1 7 1	7 3 1 9 0	AGAATTTAGGTTG TGTTAAG	9 3	6 1 3
8 7 5 2 2 9	N / A	N / A	7 5 2 0 1	7 5 2 2 0	CAGACCGGAGTGC AGTGACA	1 0 8	6 1 4
8 7 5 2 5 3	N / A	N / A	7 7 4 6 3	7 7 4 8 2	GAATTAATGACAT GTTGCCT	9 4	6 1 5
8 7 5 2 7 7	N / A	N / A	7 9 9 5 3	7 9 9 7 2	GTA ACTCCACAAT TCTACGA	1 1 0	6 1 6
8 7 5 3 0 1	N / A	N / A	8 1 9 0 5	8 1 9 2 4	AGATCTTAAACCA ATTCTAC	1 1 0	6 1 7
8 7 5 3 2 5	N / A	N / A	8 3 4 3 0	8 3 4 4 9	TGATATTGACAAG TCTGGTC	5 6	6 1 8
8 7 5 3 4 9	N / A	N / A	8 4 8 3 6	8 4 8 5 5	ATTATATCCAATT AGAAATG	9 8	6 1 9

10

20

30

40

50

【表 9 - 6】

8 7 5 3 7 3	N / A	N / A	8 6 2 8 1	8 6 3 0 0	ATATGGGTGGCA TTTAAATT	1 1 1	6 2 0
8 7 5 3 9 7	N / A	N / A	8 9 3 0 9	8 9 3 2 8	TTGTAAGCTCTT GCTTACCA	9 5	6 2 1
8 7 5 4 2 1	N / A	N / A	9 1 8 2 8	9 1 8 4 7	GTATGGGCGATGA AATTAGAC	6 6	6 2 2
8 7 5 4 4 5	N / A	N / A	9 3 3 1 8	9 3 3 3 7	TTAACTGTGTTA GAATGCTT	3 6	6 2 3
8 7 5 4 6 9	N / A	N / A	9 6 2 4 3	9 6 2 6 2	AAAGACAACCAA CAGAACAG	7 6	6 2 4
8 7 5 4 9 3	N / A	N / A	9 8 2 7 3	9 8 2 9 2	CAAGCTGCCTAA TATACACA	1 0 0	6 2 5
8 7 5 5 1 7	N / A	N / A	1 0 0 1 0 5	1 0 0 1 2 4	GCTCTTGGTGTC ATGGCAAA	1 0 1	6 2 6
8 7 5 5 4 1	N / A	N / A	1 0 2 8 9 4	1 0 2 9 1 3	CAAAAGCCATAC TGAGCAAA	9 6	6 2 7
8 7 5 5 6 5	N / A	N / A	1 0 6 2 5 7	1 0 6 2 7 6	AAGAGCTGGAAA ACAATATT	9 7	6 2 8
8 7 5 5 8 9	N / A	N / A	1 0 9 7 1 3	1 0 9 7 3 2	CAGCATTTCTAG ACACACCC	8 8	6 2 9
8 7 5 6 1 3	N / A	N / A	1 1 2 3 4 0	1 1 2 3 5 9	CACATAAAACAA TAGCACCA	8 5	6 3 0

10

20

30

40

50

【表 9 - 7】

8 7 5 6 3 7	N / A	N / A	1 1 4 2 5 3	1 1 4 2 7 2	AAAGACAGTAGC TACTTATG	7 3	6 3 1
8 7 5 6 6 1	N / A	N / A	1 1 6 2 3 0	1 1 6 2 4 9	AGCTAGGCATGA GAAGGTTT	7 7	6 3 2
8 7 5 6 8 5	N / A	N / A	1 1 9 1 3 6	1 1 9 1 5 5	TTAAAAAGACAG TACCTCCT	1 0 0	6 3 3
8 7 5 7 0 9	N / A	N / A	1 2 2 0 5 5	1 2 2 0 7 4	TACACTGTTTAG GACACACA	7 8	6 3 4
8 7 5 7 3 3	N / A	N / A	1 2 5 6 8 9	1 2 5 7 0 8	CACACACTTTAA ATACAGGG	4 7	6 3 5
8 7 5 7 5 7	N / A	N / A	1 2 8 6 9 8	1 2 8 7 1 7	TCATTTCTTCTC AAGTTAAT	1 0 0	6 3 6
8 7 5 7 8 1	N / A	N / A	1 3 0 6 2 7	1 3 0 6 4 6	CCCTCAGACTTG ATCAAGTC	1 1 9	6 3 7
8 7 5 8 0 5	N / A	N / A	1 3 2 5 2 9	1 3 2 5 4 8	AATGCCCATGTA GTTACATG	5 4	6 3 8
8 7 5 8 2 9	N / A	N / A	1 3 4 5 9 0	1 3 4 6 0 9	ATCACTGCAGAT TTAATGAA	9 4	6 3 9
8 7 5 8 5 3	N / A	N / A	1 3 7 2 0 5	1 3 7 2 2 4	AAAAATTGATTT CTGAAACA	1 0 8	6 4 0
8 7 5 8 7 7	N / A	N / A	1 3 9 2 3 1	1 3 9 2 5 0	GCACAAGTCATA AGAGATCA	4 5	6 4 1

10

20

30

40

50

【表 9 - 8】

8 7 5 9 0 1	N / A	N / A	1 4 1 7 8 0	1 4 1 7 9 9	GGGATTACCTGG CTAATTTT	7 5	6 4 2
8 7 5 9 2 5	N / A	N / A	1 4 3 8 3 5	1 4 3 8 5 4	TATGGTATGTGG CAAGGCCA	1 0 3	6 4 3
8 7 5 9 4 9	N / A	N / A	1 4 5 8 9 5	1 4 5 9 1 4	AGGAAAGAAAGGA CTGGGGTTG	1 1 2	6 4 4
8 7 5 9 7 3	N / A	N / A	1 4 7 3 9 4	1 4 7 4 1 3	TTTTGTCAGATAA CATCCCTT	6 8	6 4 5

10

【0361】

実施例 3：インビトロ、単回投与でのヒト ATXN2 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 ATXN2 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 ATXN2 RNA へのそれらの効果について試験した。

20

【0362】

1 ウェルあたり 10,000 個の細胞の密度で培養した A431 細胞を、未処理の対照に対して 6,000 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、ATXN2 RNA レベルを、実施例 2 に記載されるように定量的リアルタイム PCR によって測定した。処置されていない対照細胞に対する ATXN2 RNA レベル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。

30

【0363】

以下の表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 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。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 o 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。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'-モストヌクレオシド (5'-most nucleoside) を示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である 3'-モストヌクレオシド (3'-most nucleoside) を示す。

40

【0364】

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 ATXN2 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。以下に示されるように、ヒト ATXN2 の核酸塩基配列と相補的な修飾されたオリゴヌ

50

クレオチドは、ヒト A T X N 2 RNA の量を低減した。

【表 10-1】

表 10

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 A T X N 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	G C T A A C T G G T T T G C C C T T G C	2 8	3 2
8 7 4 1 5 6	1 8	3 7	2 0 0 8	2 0 2 7	A G G A G C G G G C G G C G C G C T G G	9 4	6 4 6
8 7 4 1 8 0	2 5 6	2 7 5	2 2 4 6	2 2 6 5	C T C C G C C G C G C C G G C C G C T G	9 1	6 4 7
8 7 4 2 0 4	5 1 6	5 3 5	2 5 0 6	2 5 2 5	A G G C G C G G G T T G G C G C G G C C	1 3 2	6 4 8
8 7 4 2 2 6	1 3 8 5	1 4 0 4	8 0 7 4 0	8 0 7 5 9	C G T A G A C A C T A C A C C A T A A T	5 2	6 4 9
8 7 4 2 4 9	1 6 4 6	1 6 6 5	8 3 2 5 7	8 3 2 7 6	T C T A T T T C T T T G T C C A G G A G	2 0	6 5 0
8 7 4 2 7 3	2 3 6 1	2 3 8 0	9 1 2 4 5	9 1 2 6 4	C A G C T C T G T T C G A T G C A G G A	3 6	6 5 1
8 7 4 2 9 7	2 6 7 5	2 6 9 4	1 1 2 9 8 4	1 1 3 0 0 3	G A A A G A A T C C T T A G C A C T T G	4 1	6 5 2

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

8 7 4 3 2 1	3 1 3 0	3 1 4 9	1 1 6 3 6 6	1 1 6 3 8 5	GTCTTGGCTTGA TTC ACTGG	4 9	6 5 3
8 7 4 3 4 3	4 1 3 7	4 1 5 6	1 4 8 8 8 8	1 4 8 9 0 7	AAGCAGTAGAAG GGAGGAGG	9 3	6 5 4
8 7 4 3 6 7	4 2 8 2	4 3 0 1	1 4 9 0 3 3	1 4 9 0 5 2	AGTTCCTAAATG CCTCTACT	4 9	6 5 5
8 7 4 3 9 1	4 4 4 5	4 4 6 4	1 4 9 1 9 6	1 4 9 2 1 5	GCAGTAATAGCA GCAAGAAT	9 3	6 5 6
8 7 4 4 1 4	4 6 1 3	4 6 3 2	1 4 9 3 6 4	1 4 9 3 8 3	AAGTTTTTCCCT TAACTTAA	7 3	6 5 7
8 7 4 4 3 8	N / A	N / A	1 4 6 5 7 3	1 4 6 5 9 2	GAGTCGCATCTC TAGCCCAC	5 8	6 5 8
8 7 4 4 6 2	N / A	N / A	3 4 7 5	3 4 9 4	CACTTGTCTCCA CCCCGTCC	1 0 0	6 5 9
8 7 4 4 8 6	N / A	N / A	3 7 1 4	3 7 3 3	TTCTCCACTGCG GCCTCGAA	4 5	6 6 0
8 7 4 5 1 0	N / A	N / A	5 2 5 1	5 2 7 0	ATTATGAAATGT TTCTTAAA	7 3	6 6 1
8 7 4 5 3 4	N / A	N / A	7 8 3 5	7 8 5 4	TTTTTGGTCTAA CTTCAGAG	4 4	6 6 2
8 7 4 5 5 8	N / A	N / A	9 9 9 0	1 0 0 0 9	GAGAGGTGTAAT AAAATCCT	5 3	6 6 3

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

8 7 4 5 8 2	N / A	N / A	1 3 9 5 0	1 3 9 6 9	TGTTCAATAAAGC CTCTCAA	6 5	6 6 4
8 7 4 6 0 6	N / A	N / A	1 6 6 8 9	1 6 7 0 8	AATTATTTCAATA ATGCAAT	8 8	6 6 5
8 7 4 6 3 0	N / A	N / A	1 9 0 2 2	1 9 0 4 1	AACAGAAAATATT AAGACTT	1 3 3	6 6 6
8 7 4 6 5 4	N / A	N / A	2 1 0 8 8	2 1 1 0 7	CAGCTACTAAGGA GGCAGAA	1 0 4	6 6 7
8 7 4 6 7 8	N / A	N / A	2 5 0 4 0	2 5 0 5 9	TGAGTCACTGAGA CTGTAGA	1 2 5	6 6 8
8 7 4 7 0 2	N / A	N / A	2 8 4 9 4	2 8 5 1 3	CCGGATTGTTTTTC TTCATTA	1 5	6 6 9
8 7 4 7 2 6	N / A	N / A	3 0 9 6 5	3 0 9 8 4	ATTTTGAAGCCCT TTTTCTT	8 6	6 7 0
8 7 4 7 5 0	N / A	N / A	3 2 5 3 4	3 2 5 5 3	ACAATTACCATTC ACACAAG	1 0 8	6 7 1
8 7 4 7 7 4	N / A	N / A	3 4 8 6 7	3 4 8 8 6	CGCCCGCCACCAC ATCCCCG	8 1	6 7 2
8 7 4 7 9 8	N / A	N / A	3 7 0 7 9	3 7 0 9 8	GTTTGCCCATCCT CACACTG	7 8	6 7 3
8 7 4 8 2 2	N / A	N / A	3 8 4 3 6	3 8 4 5 5	ATACATGATAACC GAAGGTA	4 4	6 7 4

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

8 7 4 8 4 6	N / A	N / A	4 1 6 3 1	4 1 6 5 0	GGAAAGAGAGCTG GGAGGAC	7 1	6 7 5
8 7 4 8 7 0	N / A	N / A	4 3 6 9 0	4 3 7 0 9	AAGCTATATAAAA GACTTAA	9 6	6 7 6
8 7 4 8 9 4	N / A	N / A	4 4 6 9 3	4 4 7 1 2	CTTTCCTTGCCAA CTCTCTC	1 3 8	6 7 7
8 7 4 9 1 8	N / A	N / A	4 6 5 3 2	4 6 5 5 1	TAAGACCAGAAAG CCAAAGG	7 1	6 7 8
8 7 4 9 4 2	N / A	N / A	4 8 3 1 4	4 8 3 3 3	CCAGGACCTCCTT CAGATAC	5 9	6 7 9
8 7 4 9 6 6	N / A	N / A	5 0 8 3 2	5 0 8 5 1	CTCCTAAGTCTAA GAGAAAG	8 4	6 8 0
8 7 4 9 9 0	N / A	N / A	5 3 0 2 5	5 3 0 4 4	AACACTCTATCTA TCCATTC	7 1	6 8 1
8 7 5 0 1 4	N / A	N / A	5 5 5 7 7	5 5 5 9 6	TGATTTTTCAC TA AATGTGA	9 7	6 8 2
8 7 5 0 3 8	N / A	N / A	5 8 0 6 8	5 8 0 8 7	CACACCAGCACAC CAGGCTA	1 0 0	6 8 3
8 7 5 0 6 2	N / A	N / A	6 0 5 8 0	6 0 5 9 9	CTTATAAAGTCCT TCTCCAC	1 2 7	6 8 4
8 7 5 0 8 6	N / A	N / A	6 2 9 2 3	6 2 9 4 2	TTTAGAAATGGTA TCAGTTA	6 9	6 8 5

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

8 7 5 1 1 0	N / A	N / A	6 4 4 7 4	6 4 4 9 3	TAAACAAAATGTA GTGTACC	1 0 4	6 8 6
8 7 5 1 3 4	N / A	N / A	6 7 6 3 6	6 7 6 5 5	AAAAAACAGTTAT TCCCTGG	7 8	6 8 7
8 7 5 1 5 8	N / A	N / A	6 9 7 8 3	6 9 8 0 2	ATTCAGAATGTAC TTAAATT	9 1	6 8 8
8 7 5 1 8 2	N / A	N / A	7 1 7 8 5	7 1 8 0 4	TAAAAACTATAAA ATGACAT	9 4	6 8 9
8 7 5 2 0 6	N / A	N / A	7 3 1 7 2	7 3 1 9 1	CAGAATTTAGGTT GTGTTAA	4 6	6 9 0
8 7 5 2 3 0	N / A	N / A	7 5 2 2 4	7 5 2 4 3	GAGATGGAGCTTG CTCTTTC	8 0	6 9 1
8 7 5 2 5 4	N / A	N / A	7 7 4 7 2	7 7 4 9 1	AAAGTTTGAGAAT TAATGAC	8 5	6 9 2
8 7 5 2 7 8	N / A	N / A	8 0 0 0 6	8 0 0 2 5	CTCAGAAGTGGCA ACTCTGG	1 3 3	6 9 3
8 7 5 3 0 2	N / A	N / A	8 1 9 0 7	8 1 9 2 6	ACAGATCTTAAAC CAATTCT	6 7	6 9 4
8 7 5 3 2 6	N / A	N / A	8 3 4 8 0	8 3 4 9 9	TATGTAAACTATT TTAAGTA	1 6 2	6 9 5
8 7 5 3 5 0	N / A	N / A	8 4 9 3 6	8 4 9 5 5	GATAATTTTCACAT AATAAAT	9 8	6 9 6

10

20

30

40

50

【表 10 - 6】

8 7 5 3 7 4	N / A	N / A	8 6 2 9 8	8 6 3 1 7	GAAAACAGGTTT TTAATATA	8 5	6 9 7
8 7 5 3 9 8	N / A	N / A	8 9 3 3 2	8 9 3 5 1	TGTTTGTGTTTGT TTAAGTAT	1 4	6 9 8
8 7 5 4 2 2	N / A	N / A	9 2 1 9 0	9 2 2 0 9	ACTGTATACATA ACGCATTT	8 0	6 9 9
8 7 5 4 4 6	N / A	N / A	9 3 8 8 5	9 3 9 0 4	CGTCTGTGGAGA AAGAAGTA	1 0 2	7 0 0
8 7 5 4 7 0	N / A	N / A	9 6 3 0 8	9 6 3 2 7	AAAATCAGATAA ATTGGACT	6 7	7 0 1
8 7 5 4 9 4	N / A	N / A	9 8 2 7 8	9 8 2 9 7	TTGCCCAAGCTG CCTAATAT	9 0	7 0 2
8 7 5 5 1 8	N / A	N / A	1 0 0 2 5 8	1 0 0 2 7 7	TTAGGACAACGG ACCTAAGC	1 0 3	7 0 3
8 7 5 5 4 2	N / A	N / A	1 0 2 8 9 6	1 0 2 9 1 5	AGCAAAAGCCAT ACTGAGCA	7 1	7 0 4
8 7 5 5 6 6	N / A	N / A	1 0 6 2 8 0	1 0 6 2 9 9	AAATCACACATA GACTAAAA	8 9	7 0 5
8 7 5 5 9 0	N / A	N / A	1 0 9 7 7 4	1 0 9 7 9 3	TCAGCCCCAGTA CAATAAAG	8 4	7 0 6
8 7 5 6 1 4	N / A	N / A	1 1 2 3 9 7	1 1 2 4 1 6	TAAGTAAAAGGA AGAGTATG	9 8	7 0 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 7】

8 7 5 6 3 8	N / A	N / A	1 1 4 2 5 8	1 1 4 2 7 7	GCTGAAAAGACA GTAGCTAC	7 1	7 0 8
8 7 5 6 6 2	N / A	N / A	1 1 6 2 3 7	1 1 6 2 5 6	GCTAGAGAGCTA GGCATGAG	4 7	7 0 9
8 7 5 6 8 6	N / A	N / A	1 1 9 1 4 6	1 1 9 1 6 5	ATCATTTTCTATT AAAAAGAC	9 0	7 1 0
8 7 5 7 1 0	N / A	N / A	1 2 2 0 6 0	1 2 2 0 7 9	ATTACTACACTG TTTAGGAC	5 5	7 1 1
8 7 5 7 3 4	N / A	N / A	1 2 5 7 9 1	1 2 5 8 1 0	CACAAAAAGACA CTTGTTAT	8 6	7 1 2
8 7 5 7 5 8	N / A	N / A	1 2 9 1 1 6	1 2 9 1 3 5	AAAAAATGTACA AAACCTTA	9 9	7 1 3
8 7 5 7 8 2	N / A	N / A	1 3 0 6 9 1	1 3 0 7 1 0	ATTCTGCTTCAT CCTTCAGG	5 4	7 1 4
8 7 5 8 0 6	N / A	N / A	1 3 2 6 0 8	1 3 2 6 2 7	GTTCAGGACATC TAAACTTA	6 1	7 1 5
8 7 5 8 3 0	N / A	N / A	1 3 4 6 2 0	1 3 4 6 3 9	AAGGCTTTGAAA GTCTAATA	4 6	7 1 6
8 7 5 8 5 4	N / A	N / A	1 3 7 3 4 3 1 3 7 4 2 1	1 3 7 3 6 2 1 3 7 4 4 0	ATACCAAGCTTG TGGCTTGG	1 2 8	7 1 7

10

20

30

40

50

【表 10 - 8】

8 7 5 8 7 8	N / A	N / A	1 3 9 2 3 3	1 3 9 2 5 2	ATGCACAAGTCA TAAGAGAT	9 0	7 1 8
8 7 5 9 0 2	N / A	N / A	1 4 2 2 0 0	1 4 2 2 1 9	TTGTTTAAATTTT TGACAGAG	6 7	7 1 9
8 7 5 9 2 6	N / A	N / A	1 4 3 9 0 1	1 4 3 9 2 0	TGGAGCAATGTC CTGAGGGC	6 6	7 2 0
8 7 5 9 5 0	N / A	N / A	1 4 5 9 2 3	1 4 5 9 4 2	ATATAGACATAG CAAAGCAG	1 0 7	7 2 1
8 7 5 9 7 4	N / A	N / A	1 4 7 4 3 3	1 4 7 4 5 2	ATGCTTCAGAAT CAGGCTGC	6 4	7 2 2

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 1 1

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 A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	3 2	3 2
8 7 4 1 5 7	8 9	1 0 8	2 0 7 9	2 0 9 8	CTTTACCGGAAG TCGGAGGG	1 2 1	7 2 3
8 7 4 1 8 1	2 6 1	2 8 0	2 2 5 1	2 2 7 0	GCCCGCTCCGCC GCGCCGGC	1 1 5	7 2 4
8 7 4 2 0 5	5 7 2	5 9 1	2 5 6 2	2 5 8 1	CGGGCGCGCCAA GGAGACGC	9 5	7 2 5
8 7 4 2 2 7	1 4 1 7	1 4 3 6	N/A	N/A	GGCACTGTATAC GAAGATAA	6 7	7 2 6
8 7 4 2 5 0	1 6 4 8	1 6 6 7	8 3 2 5 9	8 3 2 7 8	TCTCTATTTCTT TGTCCAGG	2 0	7 2 7
8 7 4 2 7 4	2 3 6 2	2 3 8 1	9 1 2 4 6	9 1 2 6 5	ACAGCTCTGTTC GATGCAGG	3 7	7 2 8
8 7 4 2 9 8	2 6 7 6	2 6 9 5	1 1 2 9 8 5	1 1 3 0 0 4	TGAAAGAATCCT TAGCACTT	5 1	7 2 9

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

8 7 4 3 2 2	3 1 3 1	3 1 5 0	1 1 6 3 6 7	1 1 6 3 8 6	TGTCTTGGCTTG ATTCACTG	7 2	7 3 0
8 7 4 3 4 4	4 1 4 2	4 1 6 1	1 4 8 8 9 3	1 4 8 9 1 2	GGTAGAAGCAGT AGAAGGGA	4 5	7 3 1
8 7 4 3 6 8	4 2 8 7	4 3 0 6	1 4 9 0 3 8	1 4 9 0 5 7	CCCCAAGTTCCT AAATGCCT	6 9	7 3 2
8 7 4 3 9 2	4 4 5 0	4 4 6 9	1 4 9 2 0 1	1 4 9 2 2 0	TTTTAGCAGTAA TAGCAGCA	6 5	7 3 3
8 7 4 4 1 5	4 6 1 8	4 6 3 7	1 4 9 3 6 9	1 4 9 3 8 8	AGTAAAAGTTTT TCCCTTAA	3 5	7 3 4
8 7 4 4 3 9	N / A	N / A	1 4 6 5 7 8	1 4 6 5 9 7	CAACTGAGTCGC ATCTCTAG	8 8	7 3 5
8 7 4 4 6 3	N / A	N / A	3 4 8 0	3 4 9 9	AGGCCCACTTGT CTCCACCC	1 0 9	7 3 6
8 7 4 4 8 7	N / A	N / A	3 7 1 9	3 7 3 8	GCGCCTTCTCCA CTGCGGCC	1 3 8	7 3 7
8 7 4 5 1 1	N / A	N / A	5 3 5 8	5 3 7 7	TTATCTTTCCTA AAACAGCC	6 2	7 3 8
8 7 4 5 3 5	N / A	N / A	7 8 4 9	7 8 6 8	AATGTCAATTAA CTTTTTTG	7 2	7 3 9
8 7 4 5 5 9	N / A	N / A	1 0 0 8 0	1 0 0 9 9	GACAGGAGAAAT GCTTGGCC	1 3 4	7 4 0

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

8 7 4 5 8 3	N / A	N / A	1 3 9 6 2	1 3 9 8 1	CATTGGCAACACT GTTCAAT	6 6	7 4 1
8 7 4 6 0 7	N / A	N / A	1 6 6 9 2	1 6 7 1 1	AACAATTATTTCA ATAATGC	1 2 9	7 4 2
8 7 4 6 3 1	N / A	N / A	1 9 0 2 8	1 9 0 4 7	CATAAAAACAGAA AATATTA	8 6	7 4 3
8 7 4 6 5 5	N / A	N / A	2 1 1 2 2	2 1 1 4 1	AAGATGACAACGG AACGGGA	5 8	7 4 4
8 7 4 6 7 9	N / A	N / A	2 5 2 5 2	2 5 2 7 1	CTGCACGCCACTG TACTCCA	5 9	7 4 5
8 7 4 7 0 3	N / A	N / A	2 8 5 0 7	2 8 5 2 6	CTGACAATAATCA CCGGATT	3 2	7 4 6
8 7 4 7 2 7	N / A	N / A	3 0 9 8 2	3 1 0 0 1	CCATCTCAACTCT CATTATT	7 4	7 4 7
8 7 4 7 5 1	N / A	N / A	3 2 5 8 0	3 2 5 9 9	GCCAGATTAAATCC GGTCATA	7 3	7 4 8
8 7 4 7 7 5	N / A	N / A	3 5 1 7 9	3 5 1 9 8	ATTCTGTAAGGCT ACTACTG	6 0	7 4 9
8 7 4 7 9 9	N / A	N / A	3 7 2 1 8	3 7 2 3 7	TGATTTTTTATGTT CCTCAAG	3 5	7 5 0
8 7 4 8 2 3	N / A	N / A	3 8 5 6 7	3 8 5 8 6	ATCTGAATCTAAT CATAAGG	1 4 2	7 5 1

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

8 7 4 8 4 7	N / A	N / A	4 1 6 4 3	4 1 6 6 2	GGCCAGAACTAGG GAAAGAG	6 9	7 5 2
8 7 4 8 7 1	N / A	N / A	4 3 7 2 6	4 3 7 4 5	CACGAACTGTCCT TAAACTC	6 4	7 5 3
8 7 4 8 9 5	N / A	N / A	4 4 8 0 5	4 4 8 2 4	TCATATGATTACA ACTGCAG	7 4	7 5 4
8 7 4 9 1 9	N / A	N / A	4 6 5 4 7	4 6 5 6 6	TAACATTCCAAAA TTTAAGA	7 6	7 5 5
8 7 4 9 4 3	N / A	N / A	4 8 5 2 2	4 8 5 4 1	ACAATACACTGAA CTCTTGA	6 9	7 5 6
8 7 4 9 6 7	N / A	N / A	5 0 8 7 8	5 0 8 9 7	AATACCCAGTACT GTTAGCC	8 1	7 5 7
8 7 4 9 9 1	N / A	N / A	5 3 1 0 4	5 3 1 2 3	TGAAATCAATTCA TATCTTT	9 1	7 5 8
8 7 5 0 1 5	N / A	N / A	5 5 6 1 4	5 5 6 3 3	ATGGAGATCTTTT CCATTAA	8 8	7 5 9
8 7 5 0 3 9	N / A	N / A	5 8 2 3 3	5 8 2 5 2	TACTAAAATCTAC ACAATTC	1 2 8	7 6 0
8 7 5 0 6 3	N / A	N / A	6 0 5 8 7	6 0 6 0 6	AGTCATGCTTATA AAGTCCT	3 0	7 6 1
8 7 5 0 8 7	N / A	N / A	6 2 9 4 7	6 2 9 6 6	ACTTAAAATTTGA ACTGAAA	1 1 9	7 6 2

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

8 7 5 1 1 1	N / A	N / A	6 4 5 7 1	6 4 5 9 0	ACCCGGCCCACAC AAAAACT	9 6	7 6 3
8 7 5 1 3 5	N / A	N / A	6 8 0 2 8	6 8 0 4 7	GGTTCAAGCAAAT TGCTTGT	7 7	7 6 4
8 7 5 1 5 9	N / A	N / A	6 9 8 8 9	6 9 9 0 8	GTATGATGACAAA AGAGGAC	8 6	7 6 5
8 7 5 1 8 3	N / A	N / A	7 1 8 6 1	7 1 8 8 0	TTTTAAAGGGCCA GAATAAT	1 0 0	7 6 6
8 7 5 2 0 7	N / A	N / A	7 3 1 7 7	7 3 1 9 6	CTGACCAGAATTT AGGTTGT	1 4 6	7 6 7
8 7 5 2 3 1	N / A	N / A	7 5 2 2 7	7 5 2 4 6	TTTGAGATGGAGC TTGCTCT	1 1 7	7 6 8
8 7 5 2 5 5	N / A	N / A	7 7 5 0 0	7 7 5 1 9	CATTATATTAGGT TATATAT	1 3 7	7 6 9
8 7 5 2 7 9	N / A	N / A	8 0 0 3 6	8 0 0 5 5	AAATGGTTTTACC ATTAGCA	8 0	7 7 0
8 7 5 3 0 3	N / A	N / A	8 1 9 3 6	8 1 9 5 5	TTTCCAAGATCAC CATAACC	7 6	7 7 1
8 7 5 3 2 7	N / A	N / A	8 3 7 5 8	8 3 7 7 7	TATGTCTAAAAAA TTTTATT	8 7	7 7 2
8 7 5 3 5 1	N / A	N / A	8 5 0 5 4	8 5 0 7 3	AGGGTTAATTAGG ATCTATA	2 7	7 7 3

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

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

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 7】

8 7 5 6 3 9	N / A	N / A	1 1 4 2 8 1	1 1 4 3 0 0	CTGGCCAATCAA CAAACACT	7 6	7 8 5
8 7 5 6 6 3	N / A	N / A	1 1 6 2 4 7	1 1 6 2 6 6	GTTTTATATTGC TAGAGAGC	6 5	7 8 6
8 7 5 6 8 7	N / A	N / A	1 1 9 6 9 7	1 1 9 7 1 6	TGCTCCCAGCCT CATATGAA	1 0 9	7 8 7
8 7 5 7 1 1	N / A	N / A	1 2 2 6 0 3	1 2 2 6 2 2	TTAAAAAAATGA AATATGCA	8 3	7 8 8
8 7 5 7 3 5	N / A	N / A	1 2 5 8 0 7	1 2 5 8 2 6	CAGAAACAAATT CAACCACA	7 6	7 8 9
8 7 5 7 5 9	N / A	N / A	1 2 9 1 4 4	1 2 9 1 6 3	AAAAGAACCTAC CTAAGGCA	1 2 1	7 9 0
8 7 5 7 8 3 *	N / A	N / A	1 3 1 1 4 7	1 3 1 1 6 6	TATTAAAAGTTT TTTTATAT	9 3	7 9 1
8 7 5 8 0 7	N / A	N / A	1 3 2 9 6 9	1 3 2 9 8 8	CCAGAAATCTGT AAATTCTT	3 3	7 9 2
8 7 5 8 3 1	N / A	N / A	1 3 4 6 5 3	1 3 4 6 7 2	TGTACTTCAAAT TTTGTTTA	2 8	7 9 3
8 7 5 8 5 5	N / A	N / A	1 3 7 3 4 4 1 3 7 4 2 2	1 3 7 3 6 3 1 3 7 4 4 1	TATACCAAGCTT GTGGCTTG	1 4 6	7 9 4

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 8】

8 7 5 8 7 9	N / A	N / A	1 3 9 2 7 1	1 3 9 2 9 0	GTTTAATTTGTAA CTAGGTT	2 2	7 9 5
8 7 5 9 0 3	N / A	N / A	1 4 2 2 1 0	1 4 2 2 2 9	ATGTATTTATTTG TTTAATT	9 5	7 9 6
8 7 5 9 2 7	N / A	N / A	1 4 3 9 7 1	1 4 3 9 9 0	CAAGTGCATTTTA GGTGCAC	9 2	7 9 7
8 7 5 9 5 1	N / A	N / A	1 4 5 9 2 5	1 4 5 9 4 4	CTATATAGACATA GCAAAGC	8 0	7 9 8
8 7 5 9 7 5	N / A	N / A	1 4 7 4 5 3	1 4 7 4 7 2	ATATCATACAAGA TTCAATG	8 6	7 9 9

10

20

30

40

50

【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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	4 1	3 2
8 7 4 1 5 8	9 4	1 1 3	2 0 8 4	2 1 0 3	GGACTCTTTACC GGAAGTCG	9 2	8 0 0
8 7 4 1 8 2	2 6 6	2 8 5	2 2 5 6	2 2 7 5	GCCCCGCCCCGCT CCGCCGCG	5 5	8 0 1
8 7 4 2 0 6	5 7 7	5 9 6	2 5 6 7	2 5 8 6	GGAGCCGGGCGC GCCAAGGA	1 1 4	8 0 2
8 7 4 2 2 8	1 4 6 7	1 4 8 6	8 1 6 2 7	8 1 6 4 6	TTGCCCTTGCTT CCCGTTTT	4 8	8 0 3
8 7 4 2 5 1	1 6 4 9	1 6 6 8	8 3 2 6 0	8 3 2 7 9	TTCTCTATTTCT TTGTCCAG	3 9	8 0 4
8 7 4 2 7 5	2 3 6 4	2 3 8 3	9 1 2 4 8	9 1 2 6 7	TAACAGCTCTGT TCGATGCA	5 3	8 0 5
8 7 4 2 9 9	2 6 7 8	2 6 9 7	1 1 2 9 8 7	1 1 3 0 0 6	AATGAAAGAATC CTTAGCAC	6 5	8 0 6

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

8 7 4 3 2 3	3 1 3 3	3 1 5 2	1 1 6 3 6 9	1 1 6 3 8 8	TATGTCTTGGCT TGATTACAC	7 3	8 0 7
8 7 4 3 4 5	4 1 4 7	4 1 6 6	1 4 8 8 9 8	1 4 8 9 1 7	CAGTTGGTAGAA GCAGTAGA	5 3	8 0 8
8 7 4 3 6 9	4 2 9 2	4 3 1 1	1 4 9 0 4 3	1 4 9 0 6 2	ATAGCCCCCAAG TTCCTAAA	4 5	8 0 9
8 7 4 3 9 3	4 4 5 5	4 4 7 4	1 4 9 2 0 6	1 4 9 2 2 5	TTTTTTTTTTAGC AGTAATAG	1 1 8	8 1 0
8 7 4 4 1 6	4 6 2 3	4 6 4 2	1 4 9 3 7 4	1 4 9 3 9 3	TACAAAGTAAAA GTTTTTCC	1 3 2	8 1 1
8 7 4 4 4 0	N / A	N / A	1 4 6 5 8 3	1 4 6 6 0 2	AGATCCAACTGA GTCGCATC	6 2	8 1 2
8 7 4 4 6 4	N / A	N / A	3 5 1 2	3 5 3 1	TCGGACACGAAC GCAGAGGG	4 6	8 1 3
8 7 4 4 8 8	N / A	N / A	5 4 0 3	5 4 2 2	TTCGACCTCGAT GTTCCACA	8 5	8 1 4
8 7 4 5 1 2	N / A	N / A	7 9 0 8	7 9 2 7	CAAAATTAGATT ACAGTAAA	9 6	8 1 5
8 7 4 5 3 6	N / A	N / A	1 0 3 5 0	1 0 3 6 9	AACAAAACATGT CTCTTTGG	1 0 0	8 1 6
8 7 4 5 6 0	N / A	N / A	1 3 9 8 6	1 4 0 0 5	CAGCATGATCTT GTGTATAT	2 3	8 1 7

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

8 7 4 5 8 4	N / A	N / A	1 6 7 2 5	1 6 7 4 4	AAGGAAATTTAAA AAAAAAC	9 3	8 1 8
8 7 4 6 0 8	N / A	N / A	1 9 0 4 9	1 9 0 6 8	CCTCGGCAACTAA GAGCGAA	1 2 5	8 1 9
8 7 4 6 3 2	N / A	N / A	2 1 2 7 3	2 1 2 9 2	TCCCATCTCAAAA AATAAAT	1 1 8	8 2 0
8 7 4 6 5 6	N / A	N / A	2 5 4 5 4	2 5 4 7 3	AGGTACTCAGCAA GCTGAGG	9 3	8 2 1
8 7 4 6 8 0	N / A	N / A	2 8 5 3 7	2 8 5 5 6	GCCACTTTGGAAG GTCGAGG	6 3	8 2 2
8 7 4 7 0 4	N / A	N / A	3 1 2 9 7	3 1 3 1 6	AAAGCATGGTTGA TTGAAGA	4 8	8 2 3
8 7 4 7 2 8	N / A	N / A	3 2 7 9 5	3 2 8 1 4	CTAAAGCTGAGTG ACAGGTA	4 6	8 2 4
8 7 4 7 5 2	N / A	N / A	3 5 1 8 8	3 5 2 0 7	CTTGTTGTTGTTT ACATTAT	2 3	8 2 5
8 7 4 7 7 6	N / A	N / A	3 7 3 0 9	3 7 3 2 8	AAGAAATACATTC TGTAAGG	6 4	8 2 6
8 7 4 8 0 0	N / A	N / A	3 8 7 0 8	3 8 7 2 7	AAACTTTCCATTT CAAAGCT	8 8	8 2 7
8 7 4 8 2 4	N / A	N / A	4 1 6 6 9	4 1 6 8 8	AACTTAGTAGACA CAACTCT	1 0 4	8 2 8

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

8 7 4 8 4 8	N / A	N / A	4 3 7 8 0	4 3 7 9 9	GCTAAATTGTAGT TGTCTAG	5 7	8 2 9
8 7 4 8 7 2	N / A	N / A	4 4 8 1 8	4 4 8 3 7	TCTGGTATCCTGG TGGCTGC	8 5	8 3 0
8 7 4 8 9 6	N / A	N / A	4 5 1 3 2	4 5 1 5 1	AAAGAAAAACAGG TCATATG	6 8	8 3 1
8 7 4 9 2 0	N / A	N / A	4 6 5 8 0	4 6 5 9 9	TTCTGCCCTTCAT GTCCGGT	8 0	8 3 2
8 7 4 9 4 4	N / A	N / A	4 8 5 6 9	4 8 5 8 8	ATATTAGGTATTC ACTAACA	6 6	8 3 3
8 7 4 9 6 8	N / A	N / A	5 0 9 7 8	5 0 9 9 7	GGCCTCTTAAGAC AAAAAGT	8 3	8 3 4
8 7 4 9 9 2	N / A	N / A	5 3 1 1 4	5 3 1 3 3	AGCTCAGAAATGA AATCAAT	7 1	8 3 5
8 7 5 0 1 6	N / A	N / A	5 5 8 8 9	5 5 9 0 8	ACCAGCCTGTGCA ATACAGG	1 2 0	8 3 6
8 7 5 0 4 0	N / A	N / A	5 8 2 8 3	5 8 3 0 2	TATTTCTCACTGT TCTCTAA	1 3 5	8 3 7
8 7 5 0 6 4	N / A	N / A	6 0 6 1 6	6 0 6 3 5	CTTTTACTTCATG ATTTTTT	6 7	8 3 8
8 7 5 0 8 8	N / A	N / A	6 2 9 9 5	6 3 0 1 4	AGTAATTTTATGT TTTTAAA	1 0 1	8 3 9

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 5】

8 7 5 1 1 2	N / A	N / A	6 4 8 8 1	6 4 9 0 0	TCCACACGCAGTT TTTTTTT	7 7	8 4 0
8 7 5 1 3 6	N / A	N / A	6 8 1 4 7	6 8 1 6 6	TTTCCCATATAAT TTTTTTT	1 0 5	8 4 1
8 7 5 1 6 0	N / A	N / A	6 9 9 2 8	6 9 9 4 7	CAGGTGGAGCCAC GCTCCTC	9 5	8 4 2
8 7 5 1 8 4	N / A	N / A	7 1 9 7 8	7 1 9 9 7	GGGTATCCCCAGC CCCATAC	9 8	8 4 3
8 7 5 2 0 8	N / A	N / A	7 3 4 8 7	7 3 5 0 6	TAGAAGCTCAGTA TTAAAAA	7 2	8 4 4
8 7 5 2 3 2	N / A	N / A	7 5 6 1 4	7 5 6 3 3	GTAATTACTCTGC ATGTCTC	6 0	8 4 5
8 7 5 2 5 6	N / A	N / A	7 7 5 2 2	7 7 5 4 1	CGTGATGTACAGA CTTGAGA	5 0	8 4 6
8 7 5 2 8 0	N / A	N / A	8 0 0 4 2	8 0 0 6 1	CTTTAGAAATGGT TTTACCA	1 3 9	8 4 7
8 7 5 3 0 4	N / A	N / A	8 2 0 1 1	8 2 0 3 0	GCTCTTCAAGATC TTGGATT	5 7	8 4 8
8 7 5 3 2 8	N / A	N / A	8 3 7 8 9	8 3 8 0 8	TTGCACATAGGTT AGAATTT	1 0	8 4 9
8 7 5 3 5 2	N / A	N / A	8 5 0 5 6	8 5 0 7 5	AAAGGGTTAATTA GGATCTA	4 3	8 5 0

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 6】

8 7 5 3 7 6	N / A	N / A	8 6 8 3 2	8 6 8 5 1	TCTTTAGAAGAA TGCTAATG	8 2	8 5 1
8 7 5 4 0 0	N / A	N / A	8 9 4 0 1	8 9 4 2 0	GGCCGATCTTGT TTCTTTTA	1 0 7	8 5 2
8 7 5 4 2 4	N / A	N / A	9 2 2 9 5	9 2 3 1 4	TATTGTTGTTAC CAAATCTC	6 3	8 5 3
8 7 5 4 4 8	N / A	N / A	9 5 0 5 8	9 5 0 7 7	GGAAGAATACCT ACAGCAAG	7 5	8 5 4
8 7 5 4 7 2	N / A	N / A	9 6 8 6 9	9 6 8 8 8	CTGAGCACCAAG TCACTCTC	1 1 8	8 5 5
8 7 5 4 9 6	N / A	N / A	9 8 3 8 8	9 8 4 0 7	TGCACTATGCAT TAGTTACT	7 3	8 5 6
8 7 5 5 2 0	N / A	N / A	1 0 0 3 3 4	1 0 0 3 5 3	CAAAAGAAAGAA AACAGGAA	7 7	8 5 7
8 7 5 5 4 4	N / A	N / A	1 0 2 9 1 1	1 0 2 9 3 0	CAAAAGGCCCAA AAGAGCAA	7 0	8 5 8
8 7 5 5 6 8	N / A	N / A	1 0 6 7 3 4	1 0 6 7 5 3	TAACAAAATGGT AGTAGTTA	1 4 4	8 5 9
8 7 5 5 9 2	N / A	N / A	1 1 0 0 1 8	1 1 0 0 3 7	CTAGACATATTC TGGACCAG	6 8	8 6 0
8 7 5 6 1 6	N / A	N / A	1 1 2 4 1 1	1 1 2 4 3 0	GATGGAGAATAG TCTAAGTA	7 6	8 6 1

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 7】

8 7 5 6 4 0	N / A	N / A	1 1 4 3 5 7	1 1 4 3 7 6	TGGCCACGCTGA CCTTAAGT	8 8	8 6 2
8 7 5 6 6 4	N / A	N / A	1 1 6 2 5 4	1 1 6 2 7 3	ACTCTTAGT TTT ATATTGCT	6 6	8 6 3
8 7 5 6 8 8	N / A	N / A	1 1 9 8 9 7	1 1 9 9 1 6	GTTCAAGCGATT CTGATGCT	5 1	8 6 4
8 7 5 7 1 2	N / A	N / A	1 2 2 9 5 0	1 2 2 9 6 9	CTTATTAATTGA AATATGTA	1 4 4	8 6 5
8 7 5 7 3 6	N / A	N / A	1 2 5 9 7 2	1 2 5 9 9 1	GTTGGTTTTAAA AAGGCAAC	8 6	8 6 6
8 7 5 7 6 0	N / A	N / A	1 2 9 1 7 3	1 2 9 1 9 2	GAGAAGTCCCTG GGTTACAC	4 7	8 6 7
8 7 5 7 8 4 *	N / A	N / A	1 3 1 1 7 3	1 3 1 1 9 2	AATTATAAAGGA AAATCCCT	1 0 2	8 6 8
8 7 5 8 0 8	N / A	N / A	1 3 3 0 0 4	1 3 3 0 2 3	TATGAAAAGTAG TAATGTCT	6 0	8 6 9
8 7 5 8 3 2	N / A	N / A	1 3 4 7 3 0	1 3 4 7 4 9	TTATAAAATATA AATTGTTC	1 2 0	8 7 0
8 7 5 8 5 6	N / A	N / A	1 3 7 3 4 5	1 3 7 3 6 4	TTATACCAAGCT TGTGGCTT	8 9	8 7 1
			1 3 7 4 2 3	1 3 7 4 4 2			
8 7 5 8 8 0	N / A	N / A	1 3 9 2 8 4	1 3 9 3 0 3	CAGAAAGCTGTG TGTTTAAT	3 9	8 7 2

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 8】

8 7 5 9 0 4	N / A	N / A	1 4 2 2 5 8	1 4 2 2 7 7	CGAACCTGAGTTT GTTGTAC	4 0	8 7 3
8 7 5 9 2 8	N / A	N / A	1 4 4 0 0 9	1 4 4 0 2 8	AAAAGGCAACTTG AAGGCAT	7 3	8 7 4
8 7 5 9 5 2	N / A	N / A	1 4 5 9 5 0	1 4 5 9 6 9	TGTACACATATAT ATAGTAG	6 5	8 7 5
8 7 5 9 7 6	N / A	N / A	1 4 7 4 6 0	1 4 7 4 7 9	CAACTTAATATCA TACAAGA	9 5	8 7 6

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 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始 部 位	配列 番号 1 停 止 部 位	配列 番 号 2 開 始部位	配列 番 号 2 停 止部位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
708 199	14 77	14 96	816 37	816 56	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	3 1	3 2
874 159	99	11 8	208 9	210 8	GATAGGGACTCT TTACCGGA	1 0 9	8 7 7
874 183	27 1	29 0	226 1	228 0	CCGCCGCCCGC CCGCTCCG	1 1 8	8 7 8
874 207	75 2	77 1	274 2	276 1	GCCGCTGCCGCC GGGCTTGC	1 5 7	8 7 9
874 229	14 69	14 88	816 29	816 48	GTTTGCCCTTGC TTCCCGTT	3 0	8 8 0
874 252	16 50	16 69	832 61	832 80	CTTCTCTATTTC TTTGTCCA	4 4	8 8 1
874 276	23 65	23 84	912 49	912 68	GTAACAGCTCTG TTCGATGC	3 4	8 8 2
874 300	27 58	27 77	113 067	113 086	GTGTTACTAAGT ATTGAAGG	3 2	8 8 3

10

20

30

40

50

【表 13-2】

8 7 4 3 2 4 *	3 3 8 8	3 4 0 7	1 3 1 4 6 9	1 3 1 4 8 8	TGTGTTGGTGGT GCCATCAT	2 5 4	8 8 4
8 7 4 3 4 6	4 1 5 2	4 1 7 1	1 4 8 9 0 3	1 4 8 9 2 2	GCTTCCAGTTGG TAGAAGCA	1 1 5	8 8 5
8 7 4 3 7 0	4 2 9 7	4 3 1 6	1 4 9 0 4 8	1 4 9 0 6 7	ATGGAATAGCCC CCAAGTTC	5 7	8 8 6
8 7 4 3 9 4	4 4 7 6	4 4 9 5	1 4 9 2 2 7	1 4 9 2 4 6	AAGTCTTGATTT TTTTTTTTT	1 0 6	8 8 7
8 7 4 4 1 7	4 6 2 8	4 6 4 7	1 4 9 3 7 9	1 4 9 3 9 8	TTATCTACAAAG TAAAAGTT	7 7	8 8 8
8 7 4 4 4 1	N / A	N / A	1 4 6 5 8 8	1 4 6 6 0 7	GAGATAGATCCA ACTGAGTC	6 0	8 8 9
8 7 4 4 6 5	N / A	N / A	3 5 1 7	3 5 3 6	CCGCCTCGGACA CGAACGCA	8 1	8 9 0
8 7 4 4 8 9	N / A	N / A	N/A	N/A	ACTGTTTTCGACC TCGATGTT	1 2 1	8 9 1
8 7 4 5 1 3	N / A	N / A	5 5 2 7	5 5 4 6	ATGAACCCAGGA GACAGAGA	6 2	8 9 2
8 7 4 5 3 7	N / A	N / A	7 9 8 2	8 0 0 1	AAAAAGTTTATT TTCTCCAC	5 3	8 9 3
8 7 4 5 6 1	N / A	N / A	1 0 6 6 5	1 0 6 8 4	GGTTTCATGCCA TTCTCTTG	6 6	8 9 4
8 7 4 5 8 5	N / A	N / A	1 4 2 4 5	1 4 2 6 4	TAATTAAAGCAC TTTGGGAA	7 1	8 9 5

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

8 7 4 6 0 9	N/ A	N/ A	1 7 1 0 6	1 7 1 2 5	ATTCTTGGCAGCT GGGTGCA	6 0	8 9 6
8 7 4 6 3 3	N/ A	N/ A	1 9 3 4 2	1 9 3 6 1	ATGATGGCACACA CATGTGG	7 4	8 9 7
8 7 4 6 5 7	N/ A	N/ A	2 1 3 3 6	2 1 3 5 5	CTCCGAAAAATTA AAAATAA	8 2	8 9 8
8 7 4 6 8 1	N/ A	N/ A	2 5 9 9 5	2 6 0 1 4	TTATTCACTACTG TATTCCC	5 1	8 9 9
8 7 4 7 0 5	N/ A	N/ A	2 8 8 6 4	2 8 8 8 3	CCAGACTTTGCAG CCTACCA	6 5	9 0 0
8 7 4 7 2 9	N/ A	N/ A	3 1 5 4 1	3 1 5 6 0	TTCCCATCTTCTC GAGTTCT	7 8	9 0 1
8 7 4 7 5 3	N/ A	N/ A	3 2 8 0 3	3 2 8 2 2	TCAGACTTCTTGT TGTTGTT	1 9	9 0 2
8 7 4 7 7 7	N/ A	N/ A	3 5 2 6 7	3 5 2 8 6	GAGATAGCATGCC ACTGCAC	5 1	9 0 3
8 7 4 8 0 1	N/ A	N/ A	3 7 3 5 2	3 7 3 7 1	AACAGCCCAATCA GAACAAG	5 8	9 0 4
8 7 4 8 2 5	N/ A	N/ A	3 8 7 2 7	3 8 7 4 6	AATAACTTTATAG TGAAGAA	7 1	9 0 5
8 7 4 8 4 9	N/ A	N/ A	4 1 7 7 6	4 1 7 9 5	AAAAACTCACAAAT CTCTTCC	6 8	9 0 6
8 7 4 8 7 3	N/ A	N/ A	4 3 7 8 4	4 3 8 0 3	ATGATCTGGTATC CTGGTGG	3 9	9 0 7

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

8 7 4 8 9 7	N / A	N / A	4 5 1 5 8	4 5 1 7 7	CTTCCCATATTTC TCCCCCA	7 7	9 0 8
8 7 4 9 2 1	N / A	N / A	4 6 6 0 3	4 6 6 2 2	TTCCATCATGTGG GACTTAT	5 1	9 0 9
8 7 4 9 4 5	N / A	N / A	4 8 5 8 8	4 8 6 0 7	CCTCATCAGGCTT CATTCAA	7 2	9 1 0
8 7 4 9 6 9	N / A	N / A	5 1 0 3 5	5 1 0 5 4	ATCAACTCCAAAG GTAGCAG	2 6	9 1 1
8 7 4 9 9 3	N / A	N / A	5 3 4 5 0	5 3 4 6 9	AACAAACAAACAT TAATTCTG	8 5	9 1 2
8 7 5 0 1 7	N / A	N / A	5 6 0 3 5	5 6 0 5 4	AGTCAAGGGCATG ATTGAAG	6 3	9 1 3
8 7 5 0 4 1	N / A	N / A	5 8 3 0 8	5 8 3 2 7	CAGAATAAAACAA TCTGTAG	9 7	9 1 4
8 7 5 0 6 5	N / A	N / A	6 0 6 5 2	6 0 6 7 1	TAAATCTTTAATC TCTTTAT	6 0	9 1 5
8 7 5 0 8 9	N / A	N / A	6 3 0 0 6	6 3 0 2 5	TGTACCCAGCCAG TAATTTT	6 7	9 1 6
8 7 5 1 1 3	N / A	N / A	6 5 0 7 3	6 5 0 9 2	AAATCAGCCTGTG CAACAGT	1 0 6	9 1 7
8 7 5 1 3 7	N / A	N / A	6 8 3 4 7	6 8 3 6 6	CCCTAGGGATACC AAAATCC	1 1 1	9 1 8
8 7 5 1 6 1	N / A	N / A	6 9 9 3 8	6 9 9 5 7	ACCAAGGGCACAG GTGGAGC	7 3	9 1 9

10

20

30

40

50

【表 13 - 5】

8 7 5 1 8 5	N / A	N / A	7 2 0 2 5	7 2 0 4 4	GCTGGTGGTCATA AAGAAAT	1 2 8	9 2 0
8 7 5 2 0 9	N / A	N / A	7 3 7 2 8	7 3 7 4 7	TTTCAAGAATGTA AAATGTT	9 2	9 2 1
8 7 5 2 3 3	N / A	N / A	7 5 6 4 0	7 5 6 5 9	ACATAATTTCATTA AATTATA	1 2 2	9 2 2
8 7 5 2 5 7	N / A	N / A	7 7 5 7 3	7 7 5 9 2	ACCAATAGTGTA AAGAAGT	1 0 4	9 2 3
8 7 5 2 8 1	N / A	N / A	8 0 3 8 4	8 0 4 0 3	CTGTAAAAGCCAC CTTTCAG	1 0 3	9 2 4
8 7 5 3 0 5	N / A	N / A	8 2 0 1 4	8 2 0 3 3	CAAGCTCTTCAAG ATCTTGG	9 0	9 2 5
8 7 5 3 2 9	N / A	N / A	8 3 8 6 8	8 3 8 8 7	TAAGTTACCTCAG ATCCTTT	5 2	9 2 6
8 7 5 3 5 3	N / A	N / A	8 5 0 5 8	8 5 0 7 7	CCAAAGGGTTAAT TAGGATC	5 2	9 2 7
8 7 5 3 7 7	N / A	N / A	8 6 8 7 8	8 6 8 9 7	TAGCCACCATGCC TGGCTTC	9 8	9 2 8
8 7 5 4 0 1	N / A	N / A	8 9 7 8 8	8 9 8 0 7	CAATTACATGAAT GTGCATC	3 6	9 2 9
8 7 5 4 2 5	N / A	N / A	9 2 3 4 1	9 2 3 6 0	ATGGTGGTTTCAA ATGTCAG	3 9	9 3 0

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 6】

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

10

20

30

40

50

【表 13-7】

8 7 5 6 8 9	N / A	N / A	1 1 9 9 7 0	1 1 9 9 8 9	TTGAGACTCACT CTTTCACCT	7 1	9 4 1
8 7 5 7 1 3	N / A	N / A	1 2 3 0 3 9	1 2 3 0 5 8	GGCAAGGATGCA GAACACAT	4 6	9 4 2
8 7 5 7 3 7	N / A	N / A	1 2 5 9 9 6	1 2 6 0 1 5	AGCCAAGATATA TTTTAAAG	8 4	9 4 3
8 7 5 7 6 1	N / A	N / A	1 2 9 2 2 1	1 2 9 2 4 0	CTTCATATATGG TACTTCAT	4 6	9 4 4
8 7 5 7 8 5 *	N / A	N / A	1 3 1 2 7 3	1 3 1 2 9 2	TTTCCTCTGAAC CTCTTACA	7 7	9 4 5
8 7 5 8 0 9	N / A	N / A	1 3 3 0 3 9	1 3 3 0 5 8	TTAAAACTTTTA TTCTTCAA	8 7	9 4 6
8 7 5 8 3 3	N / A	N / A	1 3 4 7 5 2	1 3 4 7 7 1	TATTACAATATA TTTAATAT	7 9	9 4 7
8 7 5 8 5 7	N / A	N / A	1 3 7 3 4 6	1 3 7 3 6 5	TTTATACCAAGC TTGTGGCT	9 8	9 4 8
			1 3 7 4 2 4	1 3 7 4 4 3			
8 7 5 8 8 1	N / A	N / A	1 3 9 3 0 1	1 3 9 3 2 0	CTGAAGCAAATT AAGTACAG	6 5	9 4 9
8 7 5 9 0 5	N / A	N / A	1 4 2 3 3 5	1 4 2 3 5 4	CATACTCATTTAA GTTTACTT	6 0	9 5 0
8 7 5 9 2 9	N / A	N / A	1 4 4 0 7 3	1 4 4 0 9 2	TCTACATATGAT ATTAAAAT	9 7	9 5 1
8 7 5 9 5 3	N / A	N / A	1 4 6 0 6 7	1 4 6 0 8 6	ACTCATGTGAGT AACAATCA	6 5	9 5 2
8 7 5 9 7 7	N / A	N / A	1 4 7 5 4 7	1 4 7 5 6 6	TAACCCTTGACA TTTCTGAT	6 5	9 5 3

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

表 1 4

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 A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	4 5	3 2
7 0 8 3 9 9	3 4 8 3	3 5 0 2	1 3 6 9 5 6	1 3 6 9 7 5	TGTTGTATGGTA ATTTGGGA	2 9	9 5 4
8 7 4 1 6 0	1 0 4	1 2 3	2 0 9 4	2 1 1 3	GTGCGGATAGGG ACTCTTTA	9 8	9 5 5
8 7 4 1 8 4	2 7 6	2 9 5	2 2 6 6	2 2 8 5	CGCCACCGCCGC CCCGCCCG	1 2 0	9 5 6
8 7 4 2 0 8	9 8 7	1 0 0 6	N/A	N/A	CTTCACATTTGG AGCCAACA	6 2	9 5 7
8 7 4 2 3 0	1 4 7 0	1 4 8 9	8 1 6 3 0	8 1 6 4 9	GGTTTGCCCTTG CTTCCCGT	7 2	9 5 8
8 7 4 2 5 3	1 6 5 2	1 6 7 1	8 3 2 6 3	8 3 2 8 2	GACTTCTCTATT TCTTTGTC	6 2	9 5 9
8 7 4 2 7 7	2 3 6 6	2 3 8 5	9 1 2 5 0	9 1 2 6 9	GGTAACAGCTCT GTTCGATG	3 6	9 6 0
8 7 4 3 0 1	2 7 6 0	2 7 7 9	1 1 3 0 6 9	1 1 3 0 8 8	CCGTGTTACTAA GTATTGAA	4 8	9 6 1
8 7 4 3 4 7	4 1 5 7	4 1 7 6	1 4 8 9 0 8	1 4 8 9 2 7	TCTGTGCTTCCA GTTGGTAG	6 1	9 6 2

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

8 7 4 3 7 1	4 3 1 1	4 3 3 0	1 4 9 0 6 2	1 4 9 0 8 1	CAGCATATGGAA TTATGGAA	4 4	9 6 3
8 7 4 3 9 5	4 4 8 1	4 5 0 0	1 4 9 2 3 2	1 4 9 2 5 1	GTTCCAAGTCTT GATTTTTT	5 0	9 6 4
8 7 4 4 1 8	4 6 3 3	4 6 5 2	1 4 9 3 8 4	1 4 9 4 0 3	TTATATTATCTA CAAAGTAA	7 6	9 6 5
8 7 4 4 4 2	N / A	N / A	1 4 6 5 9 3	1 4 6 6 1 2	TCTGAGAGATAG ATCCAACCT	6 2	9 6 6
8 7 4 4 6 6	N / A	N / A	3 5 2 2	3 5 4 1	CGCCGCCGCCCTC GGACACGA	7 9	9 6 7
8 7 4 4 9 0	N / A	N / A	2 9 3 6	2 9 5 5	GGACGGCGGGCGC GGGCCGCG	9 6	9 6 8
8 7 4 5 1 4	N / A	N / A	5 5 3 1	5 5 5 0	TTAAATGAACCC AGGAGACA	1 0 6	9 6 9
8 7 4 5 3 8	N / A	N / A	7 9 9 2	8 0 1 1	GCCCCAACTTAA AAAGTTTA	8 4	9 7 0
8 7 4 5 6 2	N / A	N / A	1 0 6 7 8	1 0 6 9 7	GCTCTGCCTCCC GGGTTTCA	7 1	9 7 1
8 7 4 5 8 6	N / A	N / A	1 4 3 2 0	1 4 3 3 9	CATGACTTTAAA AAGCAATA	5 9	9 7 2

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

8 7 4 6 1 0	N / A	N / A	1 7 1 5 8	1 7 1 7 7	TTTGAATTACAA TGCGGTAT	1 9	9 7 3
8 7 4 6 3 4	N / A	N / A	1 9 5 4 9	1 9 5 6 8	CAAGGCAAGAGG AGTACTTG	8 7	9 7 4
8 7 4 6 5 8	N / A	N / A	2 1 3 5 0	2 1 3 6 9	GAGCAAGATCCT ATCTCCGA	6 7	9 7 5
8 7 4 6 8 2	N / A	N / A	2 6 1 6 0	2 6 1 7 9	TGTTTTCTCTCTT CATCTAAA	3 5	9 7 6
8 7 4 7 0 6	N / A	N / A	2 8 8 8 9	2 8 9 0 8	AGTCTTGTTTCAG TGTCCTTC	1 9	9 7 7
8 7 4 7 3 0	N / A	N / A	3 1 6 2 2	3 1 6 4 1	GAAATATTTTAAA TTTTAATC	1 0 0	9 7 8
8 7 4 7 5 4	N / A	N / A	3 2 8 1 7	3 2 8 3 6	TTGTTCTTCCAA TTTCAGAC	1 2	9 7 9
8 7 4 7 7 8	N / A	N / A	3 5 6 4 0	3 5 6 5 9	AAAATTACTTCT CATTGACA	6 7	9 8 0
8 7 4 8 0 2	N / A	N / A	3 7 3 9 8	3 7 4 1 7	GAATCATGCCTC ATATGATA	1 2 7	9 8 1
8 7 4 8 2 6	N / A	N / A	3 8 8 2 6	3 8 8 4 5	TCCACAGAAGCT AAATATAG	1 1 3	9 8 2
8 7 4 8 5 0	N / A	N / A	4 1 8 2 6	4 1 8 4 5	AAATTGTTAAAA TGGTATAT	1 1 8	9 8 3

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

8 7 4 8 7 4	N / A	N / A	4 3 7 8 8	4 3 8 0 7	AACGATGATCTG GTATCCTG	2 5	9 8 4
8 7 4 8 9 8	N / A	N / A	4 5 1 9 5	4 5 2 1 4	CTTGATTTTAACC AACACAGA	7 7	9 8 5
8 7 4 9 2 2	N / A	N / A	4 6 6 3 2	4 6 6 5 1	AAAATTTGTGAT AGCTTCTC	4 5	9 8 6
8 7 4 9 4 6	N / A	N / A	4 8 6 7 8	4 8 6 9 7	TTGGAGCCCTAA AAACATAT	1 0 6	9 8 7
8 7 4 9 7 0	N / A	N / A	5 1 0 8 8	5 1 1 0 7	AATATTTCAATA GTATAAGT	9 4	9 8 8
8 7 4 9 9 4	N / A	N / A	5 3 5 0 1	5 3 5 2 0	CACGCCACTGTA CCCAGCCT	1 0 7	9 8 9
8 7 5 0 1 8	N / A	N / A	5 6 0 7 0	5 6 0 8 9	GAAAAAGAGAAC AAGGAGGT	8 6	9 9 0
8 7 5 0 4 2	N / A	N / A	5 8 3 9 5	5 8 4 1 4	GAAGAGATCCCT GTTTGTTA	7 8	9 9 1
8 7 5 0 6 6	N / A	N / A	6 1 0 5 7	6 1 0 7 6	CCACCTTTTTCAT ACATTAC	7 1	9 9 2
8 7 5 0 9 0	N / A	N / A	6 3 1 4 9	6 3 1 6 8	TACCACCGTGTC TGGCTACT	1 3 5	9 9 3
8 7 5 1 1 4	N / A	N / A	6 5 0 9 5	6 5 1 1 4	TGATACAGCCAC TATGCCCA	6 4	9 9 4

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

8 7 5 1 3 8	N / A	N / A	6 8 4 1 2	6 8 4 3 1	AATAAATTATTC CAACACAC	8 8	9 9 5
8 7 5 1 6 2	N / A	N / A	7 0 0 3 5	7 0 0 5 4	ATATTAAAGACT ATAATACT	8 9	9 9 6
8 7 5 1 8 6	N / A	N / A	7 2 0 3 3	7 2 0 5 2	TGCCACCTGCTG GTGGTCAT	9 5	9 9 7
8 7 5 2 1 0	N / A	N / A	7 3 7 7 4	7 3 7 9 3	TAAAGTTATGTG GATTGCTG	8 2	9 9 8
8 7 5 2 3 4	N / A	N / A	7 6 0 1 8	7 6 0 3 7	CAGATGACTATC AGTAAAGG	6 5	9 9 9
8 7 5 2 5 8	N / A	N / A	7 7 5 9 2	7 7 6 1 1	CTATCAATTTAT CCACCTCA	8 4	1 0 0 0
8 7 5 2 8 2	N / A	N / A	8 0 4 2 6	8 0 4 4 5	CATAAAATAGCC TTCAGATC	8 3	1 0 0 1
8 7 5 3 0 6	N / A	N / A	8 2 1 2 8	8 2 1 4 7	CTAGCTCCTCCT CATTCTGT	5 9	1 0 0 2
8 7 5 3 3 0	N / A	N / A	8 3 9 5 5	8 3 9 7 4	CCTTAGACTAAG GGTTGTTT	7 5	1 0 0 3
8 7 5 3 5 4	N / A	N / A	8 5 0 6 0	8 5 0 7 9	TCCCAAAGGGTT AATTAGGA	5 2	1 0 0 4
8 7 5 3 7 8	N / A	N / A	8 7 1 9 5	8 7 2 1 4	TCCTCACTCTCT CACCCGGC	1 1 6	1 0 0 5
8 7 5 4 0 2	N / A	N / A	9 0 1 0 1	9 0 1 2 0	CCTCCCGGGTCC TGTTCAA	6 8	1 0 0 6

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 6】

8 7 5 4 2 6	N / A	N / A	9 2 3 4 4	9 2 3 6 3	GCTATGGTGGTT TCAAATGT	4 2	1 0 0 7
8 7 5 4 5 0	N / A	N / A	9 5 2 2 8	9 5 2 4 7	TTATATATGTAA ATTATATC	1 0 3	1 0 0 8
			9 5 2 8 8	9 5 3 0 7			
8 7 5 4 7 4	N / A	N / A	9 6 9 5 0	9 6 9 6 9	GTCAATTAGAAA TAAAAAAT	1 4 4	1 0 0 9
8 7 5 4 9 8	N / A	N / A	9 8 6 1 7	9 8 6 3 6	CTAAAACCCACA TTATTAAC	8 7	1 0 1 0
8 7 5 5 2 2	N / A	N / A	1 0 0 3 4 3	1 0 0 3 6 2	CATCCTCTACAA AAGAAAGA	8 3	1 0 1 1
8 7 5 5 4 6	N / A	N / A	1 0 3 2 6 5	1 0 3 2 8 4	TACAAAAATCAA CACACAAA	8 7	1 0 1 2
8 7 5 5 7 0	N / A	N / A	1 0 6 8 4 3	1 0 6 8 6 2	AAAATCACTTTC AAAACAAG	1 0 2	1 0 1 3
8 7 5 5 9 4	N / A	N / A	1 1 0 1 0 4	1 1 0 1 2 3	TGGATACTAGTT CAGCCACA	7 3	1 0 1 4
8 7 5 6 1 8	N / A	N / A	1 1 2 5 4 1	1 1 2 5 6 0	TCAGACACTTCA CAATAAAA	9 6	1 0 1 5
8 7 5 6 4 2	N / A	N / A	1 1 4 8 9 5	1 1 4 9 1 4	AAACCTACCTGA GAGAAGGA	9 2	1 0 1 6
8 7 5 6 6 6	N / A	N / A	1 1 6 2 9 9	1 1 6 3 1 8	AAAAATTAACAT TAGGCACC	1 0 8	1 0 1 7

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 7】

8 7 5 6 9 0	N / A	N / A	1 2 0 0 5 4	1 2 0 0 7 3	GTTTGGCAGTTC CATCACAG	7 5	1 0 1 8
8 7 5 7 1 4	N / A	N / A	1 2 3 1 9 9	1 2 3 2 1 8	T T A C T A A A A A A A G G T T G A C A	1 0 1	1 0 1 9
8 7 5 7 3 8	N / A	N / A	1 2 6 1 9 1	1 2 6 2 1 0	T T A T T G T A A A A A G A T T T A T C	9 5	1 0 2 0
8 7 5 7 6 2	N / A	N / A	1 2 9 2 4 9	1 2 9 2 6 8	T A A A A A C T A A C A T A T A A A C A	9 4	1 0 2 1
8 7 5 7 8 6 *	N / A	N / A	1 3 1 2 9 9	1 3 1 3 1 8	G T A A A C T C T C A A A T C T T T C T	8 8	1 0 2 2
8 7 5 8 1 0	N / A	N / A	1 3 3 1 1 6	1 3 3 1 3 5	G C A T A A G C T G T G G G T T A C A G	4 1	1 0 2 3
8 7 5 8 3 4	N / A	N / A	1 3 4 7 7 6	1 3 4 7 9 5	G T A T T T G G T T C C T T T G A G A A	3 3	1 0 2 4
8 7 5 8 5 8	N / A	N / A	1 3 7 5 0 8	1 3 7 5 2 7	C T T A G T A T T T C A T C A A T C C T	4 1	1 0 2 5
8 7 5 8 8 2	N / A	N / A	1 3 9 4 0 6	1 3 9 4 2 5	A G T G T T C C T T G A C A T A A A T A	5 6	1 0 2 6
8 7 5 9 0 6	N / A	N / A	1 4 2 3 5 4	1 4 2 3 7 3	A C A G G C C C T C C A T C A T C A T C	7 1	1 0 2 7
8 7 5 9 3 0	N / A	N / A	1 4 4 0 7 4	1 4 4 0 9 3	C T C T A C A T A T G A T A T T A A A A	8 9	1 0 2 8
8 7 5 9 5 4	N / A	N / A	1 4 6 1 1 6	1 4 6 1 3 5	A G C A G A T A T A T G G A T A A C C A	2 9	1 0 2 9
8 7 5 9 7 8	N / A	N / A	1 4 7 7 5 0	1 4 7 7 6 9	C A T G T C A A C T G T G T T C C T T T	3 7	1 0 3 0

10

20

30

40

50

【表 15 - 1】

表 15

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 A
TXN2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	4 8	3 2
7 0 8 4 9 0	4 5 0 0	4 5 1 9	1 4 9 2 5 1	1 4 9 2 7 0	TCAAGTTTAGTA AAAGGGCG	7 4	1 0 3 1
8 7 4 1 6 1	1 0 9	1 2 8	2 0 9 9	2 1 1 8	CGGAGGTGCGGA TAGGGACT	7 8	1 0 3 2
8 7 4 1 8 5	2 8 1	3 0 0	2 2 7 1	2 2 9 0	GGCCGCGCCACC GCCGCCCC	9 1	1 0 3 3
8 7 4 2 0 9	9 8 9	1 0 0 8	N/A	N/A	TACTTCACATTT GGAGCCAA	6 0	1 0 3 4
8 7 4 2 3 1	1 4 7 1	1 4 9 0	8 1 6 3 1	8 1 6 5 0	TGGTTTGCCCTT GCTTCCCG	6 5	1 0 3 5
8 7 4 2 5 4	1 6 5 4	1 6 7 3	8 3 2 6 5	8 3 2 8 4	ATGACTTCTCTA TTTCTTTG	3 5	1 0 3 6
8 7 4 2 7 8	2 3 8 5	2 4 0 4	N/A	N/A	CTTTAGCCTCAC TAGAAGGG	7 3	1 0 3 7
8 7 4 3 0 2	2 7 6 1	2 7 8 0	1 1 3 0 7 0	1 1 3 0 8 9	TCCGTGTTACTA AGTATTGA	6 4	1 0 3 8
8 7 4 3 2 5	3 4 8 5	3 5 0 4	1 3 6 9 5 8	1 3 6 9 7 7	CTTGTTGTATGG TAATTTGG	4 0	1 0 3 9
8 7 4 3 4 8	4 1 7 1	4 1 9 0	1 4 8 9 2 2	1 4 8 9 4 1	TGAAATTCTAGT TTTCTGTG	4 4	1 0 4 0
8 7 4 3 7 2	4 3 1 6	4 3 3 5	1 4 9 0 6 7	1 4 9 0 8 6	TGAAACAGCATA TGGAATTA	6 9	1 0 4 1

10

20

30

40

50

【表 15 - 2】

8 7 4 4 1 9	4 6 3 8	4 6 5 7	1 4 9 3 8 9	1 4 9 4 0 8	TTATTTTATATT ATCTACAA	9 1	1 0 4 2
8 7 4 4 4 3	N / A	N / A	1 4 6 5 9 8	1 4 6 6 1 7	AGCCTTCTGAGA GATAGATC	7 3	1 0 4 3
8 7 4 4 6 7	N / A	N / A	3 5 2 7	3 5 4 6	GCCCCCGCCGCC GCCTCGGA	7 3	1 0 4 4
8 7 4 4 9 1	N / A	N / A	2 9 8 4	3 0 0 3	CTGCCGGCCCCC AGCCCACC	1 0 6	1 0 4 5
8 7 4 5 1 5	N / A	N / A	5 6 3 3	5 6 5 2	TGGCAAAATCCC GTCCTCAC	1 3 9	1 0 4 6
8 7 4 5 3 9	N / A	N / A	8 0 9 1	8 1 1 0	CACTGTTTCAGA ATGTGGAA	1 2 5	1 0 4 7
8 7 4 5 6 3	N / A	N / A	1 0 8 2 8	1 0 8 4 7	GCATATAGCAAG AGATGTAG	8 9	1 0 4 8
8 7 4 5 8 7	N / A	N / A	1 4 3 3 9	1 4 3 5 8	ATTATTAAGAAT ATTTTAAC	1 4 1	1 0 4 9
8 7 4 6 1 1	N / A	N / A	1 7 2 1 2	1 7 2 3 1	GCAGAGCAGGAC TAGTCCAT	9 1	1 0 5 0
8 7 4 6 3 5	N / A	N / A	1 9 5 7 5	1 9 5 9 4	GCCTTAATTTCA ATACTTTG	6 5	1 0 5 1
8 7 4 6 5 9	N / A	N / A	2 1 3 9 8	2 1 4 1 7	GCAAGAGTTTCA CTTGAGCC	1 1 2	1 0 5 2
8 7 4 6 8 3	N / A	N / A	2 6 2 2 6	2 6 2 4 5	CCCATTTTCAGCC TCCCCATG	1 1 5	1 0 5 3
8 7 4 7 0 7	N / A	N / A	2 8 8 9 8	2 8 9 1 7	TACTGCTGAAGT CTTGTTCA	9 8	1 0 5 4
8 7 4 7 3 1	N / A	N / A	3 1 6 5 4	3 1 6 7 3	ACTTGAAATACG ATTAGTAT	6 7	1 0 5 5
8 7 4 7 5 5	N / A	N / A	3 2 8 3 6	3 2 8 5 5	CTCACTTAGGTG AGTCATTT	8 7	1 0 5 6

10

20

30

40

50

【表 15 - 3】

8 7 4 7 7 9	N / A	N / A	3 5 9 6 7	3 5 9 8 6	TGAGATATAACAA TATTGAA	8 4	1 0 5 7
8 7 4 8 0 3	N / A	N / A	3 7 4 0 0	3 7 4 1 9	AGGAATCATGCCT CATATGA	8 5	1 0 5 8
8 7 4 8 2 7	N / A	N / A	3 9 4 4 5	3 9 4 6 4	GCAGAAGGACCAC TTAAGAC	7 8	1 0 5 9
8 7 4 8 5 1	N / A	N / A	4 2 1 7 9	4 2 1 9 8	AATACATATAAAA GCAATGC	5 7	1 0 6 0
8 7 4 8 7 5	N / A	N / A	4 3 9 1 2	4 3 9 3 1	TACCTCGCCTAAC AAAAATT	1 0 3	1 0 6 1
8 7 4 8 9 9	N / A	N / A	4 5 3 5 7	4 5 3 7 6	ACCAGAGTCCAGG AGTCTGA	1 2 5	1 0 6 2
8 7 4 9 2 3	N / A	N / A	4 6 6 3 9	4 6 6 5 8	AGTCTCAAAAATT TGTGATA	8 2	1 0 6 3
8 7 4 9 4 7	N / A	N / A	4 8 8 3 3	4 8 8 5 2	ATCATTCAAAGTG GCTTTAA	4 1	1 0 6 4
8 7 4 9 7 1	N / A	N / A	5 1 1 0 0	5 1 1 1 9	TTATAACAGAGGA ATATTTC	1 0 7	1 0 6 5
8 7 4 9 9 5	N / A	N / A	5 3 7 6 3	5 3 7 8 2	ATCCTTTAACAAC CATGGAA	7 9	1 0 6 6
8 7 5 0 1 9	N / A	N / A	5 6 3 6 4	5 6 3 8 3	GGTATAAAAGAGC AAGGAGA	1 0 0	1 0 6 7

10

20

30

40

50

【表 15 - 4】

8 7 5 0 4 3	N / A	N / A	5 8 4 2 8	5 8 4 4 7	CCGTAAACAGCTT TTCTAAT	8 2	1 0 6 8
8 7 5 0 6 7	N / A	N / A	6 1 0 7 1	6 1 0 9 0	ACAAGTGAGGAGG GCCACCT	9 9	1 0 6 9
8 7 5 0 9 1	N / A	N / A	6 3 2 1 2	6 3 2 3 1	ATCTCCCTGCGCT CAGATGA	9 5	1 0 7 0
8 7 5 1 1 5	N / A	N / A	6 5 1 0 8	6 5 1 2 7	TAGGATTGTAAAA TGATACA	6	1 0
			6 5 1 4 9	6 5 1 6 8		1	7 1
8 7 5 1 3 9	N / A	N / A	6 8 4 7 6	6 8 4 9 5	ATGGAACAGAACT TAGGAGG	5 9	1 0 7 2
8 7 5 1 6 3	N / A	N / A	7 0 0 5 1	7 0 0 7 0	ATGTATTATACAG ATTATAT	7 4	1 0 7 3
8 7 5 1 8 7	N / A	N / A	7 2 0 6 4	7 2 0 8 3	GGGCAGAACTTA GTCATTT	8 2	1 0 7 4
8 7 5 2 1 1	N / A	N / A	7 3 8 7 2	7 3 8 9 1	TCTTACCAACACC TCATCTT	8 7	1 0 7 5
8 7 5 2 3 5	N / A	N / A	7 6 0 3 9	7 6 0 5 8	TTAATTTAGCAAA TGGAATC	1 1 7	1 0 7 6
8 7 5 2 5 9	N / A	N / A	7 7 6 3 2	7 7 6 5 1	AAATTTTGATTAG CATTGCC	6 0	1 0 7 7
8 7 5 2 8 3	N / A	N / A	8 0 6 1 6	8 0 6 3 5	GTTATAACCAACA TCTATAT	9 7	1 0 7 8

10

20

30

40

50

【表 15 - 5】

8 7 5 3 0 7	N / A	N / A	8 2 1 9 0	8 2 2 0 9	CTATTATCTTAT CACAAAAT	1 0 8	1 0 7 9
8 7 5 3 3 1	N / A	N / A	8 3 9 7 7	8 3 9 9 6	GTTGCTAAACTG TAACATCC	9 1	1 0 8 0
8 7 5 3 5 5	N / A	N / A	8 5 0 6 1	8 5 0 8 0	TTCCCAAAGGGT TAATTAGG	6 3	1 0 8 1
8 7 5 3 7 9	N / A	N / A	8 7 2 4 7	8 7 2 6 6	GCCTACTGGTGT TAACACCA	8 9	1 0 8 2
8 7 5 4 0 3	N / A	N / A	9 0 1 6 8	9 0 1 8 7	AATGGAGTCTCA CTCTATAG	7 2	1 0 8 3
8 7 5 4 2 7	N / A	N / A	9 2 3 5 2	9 2 3 7 1	TAAGCTGTGCTA TGGTGGTT	2 7	1 0 8 4
8 7 5 4 5 1	N / A	N / A	9 5 2 3 0	9 5 2 4 9	ATTTATATATGT AAATTATA	1 4 0	1 0 8 5
			9 5 2 9 0	9 5 3 0 9			
8 7 5 4 7 5	N / A	N / A	9 6 9 8 9	9 7 0 0 8	ACTTACACAGTA AAAATGGT	7 0	1 0 8 6
8 7 5 4 9 9	N / A	N / A	9 8 7 3 5	9 8 7 5 4	ACACTATGAAGC AGGTTCTA	6 6	1 0 8 7
8 7 5 5 2 3	N / A	N / A	1 0 0 4 1 8	1 0 0 4 3 7	TAAGTGATGAGG TTTTTAAG	8 0	1 0 8 8
8 7 5 5 4 7	N / A	N / A	1 0 3 3 0 6	1 0 3 3 2 5	ACCTATTAGAAC TGACAAAC	1 2 2	1 0 8 9

10

20

30

40

50

【表 15 - 6】

8 7 5 5 7 1	N / A	N / A	1 0 7 2 6 0	1 0 7 2 7 9	GGGTTATAAAAT GTTATTTG	3 5	1 0 9 0
8 7 5 5 9 5	N / A	N / A	1 1 0 1 1 0	1 1 0 1 2 9	GCAATGTGGATA CTAGTTCA	5 2	1 0 9 1
8 7 5 6 1 9	N / A	N / A	1 1 2 5 6 9	1 1 2 5 8 8	TCCTCTTATACT TGTCATTT	1 2 6	1 0 9 2
8 7 5 6 4 3	N / A	N / A	1 1 4 9 5 3	1 1 4 9 7 2	AGGACTATTACT AATAATTT	7 2	1 0 9 3
8 7 5 6 6 7	N / A	N / A	1 1 6 6 3 1	1 1 6 6 5 0	CACACCAGGCCT CCAATTAC	8 5	1 0 9 4
8 7 5 6 9 1	N / A	N / A	1 2 0 2 2 8	1 2 0 2 4 7	GGGCACGATCTC AAAACAAT	7 0	1 0 9 5
8 7 5 7 1 5	N / A	N / A	1 2 3 6 7 1	1 2 3 6 9 0	TGCAAAGACAGG GTTTTGTC	8 6	1 0 9 6
8 7 5 7 3 9	N / A	N / A	1 2 6 2 3 8	1 2 6 2 5 7	AAACAAATCCAA ATTGCAAG	5 4	1 0 9 7
8 7 5 7 6 3	N / A	N / A	1 2 9 5 4 0	1 2 9 5 5 9	TACAAAAATATT AGCCAGCT	8 3	1 0 9 8
8 7 5 7 8 7 *	N / A	N / A	1 3 1 3 0 7	1 3 1 3 2 6	AAACAGCTGTAA ACTCTCAA	8 1	1 0 9 9
8 7 5 8 1 1	N / A	N / A	1 3 3 1 9 4	1 3 3 2 1 3	AAACTAAACACC TTTGATCA	8 0	1 1 0 0
8 7 5 8 3 5	N / A	N / A	1 3 4 8 9 3	1 3 4 9 1 2	AAAAGGTGACAT AAAATTGT	1 1 9	1 1 0 1

10

20

30

40

50

【表 15 - 7】

8 7 5 8 5 9	N / A	N / A	1 3 7 5 3 7	1 3 7 5 5 6	AGCCATGCACAG GACTGAAA	1 0 4	1 1 0 2
8 7 5 8 8 3	N / A	N / A	1 3 9 4 4 1	1 3 9 4 6 0	CTTTGGTCCAGA CCTAGTCC	6 3	1 1 0 3
8 7 5 9 0 7	N / A	N / A	1 4 2 3 9 0	1 4 2 4 0 9	AAGACAGTCCTT TTTTTCTA	5 2	1 1 0 4
8 7 5 9 3 1	N / A	N / A	1 4 4 0 8 2	1 4 4 1 0 1	TAATACAGCTCT ACATATGA	9 5	1 1 0 5
8 7 5 9 5 5	N / A	N / A	1 4 6 1 1 8	1 4 6 1 3 7	AAAGCAGATATA TGGATAAC	9 4	1 1 0 6
8 7 5 9 7 9	N / A	N / A	1 4 7 7 7 6	1 4 7 7 9 5	ACAGGCAACATC TCCGGCTT	8 6	1 1 0 7

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 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始 部 位	配列 番号 1 停 止 部 位	配列 番 号 2 開 始 部 位	配列 番 号 2 停 止 部 位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配列 番号
708 199	14 77	14 96	816 37	816 56	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 6	32
874 162	11 4	13 3	210 4	212 3	GGGAGCGGAGGT GCGGATAG	1 1 4	11 08
874 186	30 1	32 0	229 1	231 0	GCGGAGGGATAC GGTCCCGG	1 1 9	11 09
874 210	99 0	10 09	N/A	N/A	GTA CTTCACATT TGGAGCCA	4 6	11 10
874 232	14 73	14 92	816 33	816 52	ACTGGTTTGGCC TTGCTTCC	9 0	11 11
874 255	16 56	16 75	832 67	832 86	ATATGACTTCTC TATTTCTT	4 8	11 12
874 279	24 58	24 77	917 28	917 47	GATGTTTTCATTG GGTTTAAT	2 5	11 13
874 303	27 62	27 81	113 071	113 090	CTCCGTGTTACT AAGTATTG	7 3	11 14
874 326	34 86	35 05	136 959	136 978	CCTTGTTGTATG GTAATTTG	4 5	11 15
874 349	41 76	41 95	148 927	148 946	ATAAATGAAATT CTAGTTTT	1 5 0	11 16
874 373	43 21	43 40	149 072	149 091	GACTCTGAAACA GCATATGG	8 2	11 17

10

20

30

40

50

【表 16-2】

8 7 4 3 9 6	4 5 0 5	4 5 2 4	1 4 9 2 5 6	1 4 9 2 7 5	CTTTGTCAAGTT TAGTAAAA	7 8	1 1 1 8
8 7 4 4 2 0	4 6 4 3	4 6 6 2	1 4 9 3 9 4	1 4 9 4 1 3	AGTTTTTATTTT ATATTATC	9 5	1 1 1 9
8 7 4 4 4 4	N / A	N / A	1 4 6 6 0 3	1 4 6 6 2 2	AAGGTAGCCTTC TGAGAGAT	6 0	1 1 2 0
8 7 4 4 6 8	N / A	N / A	3 5 3 2	3 5 5 1	CGGGAGCCCCCG CCGCCGCC	9 2	1 1 2 1
8 7 4 4 9 2	N / A	N / A	2 9 9 6	3 0 1 5	GTCTCCCCCGCG CTGCCGGC	8 9	1 1 2 2
8 7 4 5 1 6	N / A	N / A	5 6 3 6	5 6 5 5	ACATGGCAAAAT CCCGTCCT	9 6	1 1 2 3
8 7 4 5 4 0	N / A	N / A	8 1 1 3	8 1 3 2	ACCATGACTGAT CCCATGTT	7 8	1 1 2 4
8 7 4 5 6 4	N / A	N / A	1 0 8 3 0	1 0 8 4 9	CTGCATATAGCA AGAGATGT	6 8	1 1 2 5
8 7 4 5 8 8	N / A	N / A	1 4 3 7 1	1 4 3 9 0	AATTATAATCAA GATTAATT	8 9	1 1 2 6
8 7 4 6 1 2	N / A	N / A	1 7 2 4 1	1 7 2 6 0	AAAAATTTCATTG AACTGTTG	7 0	1 1 2 7
8 7 4 6 3 6	N / A	N / A	1 9 6 3 3	1 9 6 5 2	CTACTATGTGCC AAGAACAG	9 0	1 1 2 8
8 7 4 6 6 0	N / A	N / A	2 1 4 3 3	2 1 4 5 2	GCCTGTAATCCC TCCCAACA	1 3 4	1 1 2 9
8 7 4 6 8 4	N / A	N / A	2 6 5 7 4	2 6 5 9 3	TGTTTCCCTCCC TTTTTAAT	7 1	1 1 3 0
8 7 4 7 0 8	N / A	N / A	2 9 0 9 2	2 9 1 1 1	AACAGCAAAAGG TAGGCTAG	6 6	1 1 3 1
8 7 4 7 3 2	N / A	N / A	3 1 7 0 5	3 1 7 2 4	TATGTCATGCTG TCCAATAT	8 6	1 1 3 2
8 7 4 7 5 6	N / A	N / A	3 2 8 4 5	3 2 8 6 4	TAAGGTAACTC ACTTAGGT	6 8	1 1 3 3
8 7 4 7 8 0	N / A	N / A	3 5 9 8 2	3 6 0 0 1	TGCCTCTCTATT CCCTGAGA	6 8	1 1 3 4

10

20

30

40

50

【表 16 - 3】

8 7 4 8 0 4	N / A	N / A	3 7 5 3 4	3 7 5 5 3	AAGGCACATTGTG TGGCCAA	1 0 4	1 1 3 5
8 7 4 8 2 8	N / A	N / A	3 9 5 4 4	3 9 5 6 3	CCCGGCCTCGAGA CTCCACC	8 1	1 1 3 6
8 7 4 8 5 2	N / A	N / A	4 2 2 0 4	4 2 2 2 3	TAGGAGGAGAACT TATGAAT	5 6	1 1 3 7
8 7 4 8 7 6	N / A	N / A	4 4 0 0 7	4 4 0 2 6	AGCTGGTATTTAA ACCAGGT	1 2 8	1 1 3 8
8 7 4 9 0 0	N / A	N / A	4 5 3 6 9	4 5 3 8 8	TGAGGCAGGATCA CCAGAGT	4 6	1 1 3 9
8 7 4 9 2 4	N / A	N / A	4 6 7 1 5	4 6 7 3 4	CAACCACACTACT CCATATT	8 5	1 1 4 0
8 7 4 9 4 8	N / A	N / A	4 8 8 6 6	4 8 8 8 5	TAAAATAATCAGT ATTTGAA	8 7	1 1 4 1
8 7 4 9 7 2	N / A	N / A	5 1 1 1 0	5 1 1 2 9	ATTTTGAATTTA TAACAGA	1 3 4	1 1 4 2
8 7 4 9 9 6	N / A	N / A	5 4 2 1 4	5 4 2 3 3	AGGTTTCCCTGGC TGGGCGC	7 9	1 1 4 3
8 7 5 0 2 0	N / A	N / A	5 6 8 5 0	5 6 8 6 9	GGACCTGGCAGTT AGAGGTT	9 0	1 1 4 4
8 7 5 0 4 4	N / A	N / A	5 8 5 1 7	5 8 5 3 6	CTGGCCTCAATAA GTGCCAC	9 0	1 1 4 5
8 7 5 0 6 8	N / A	N / A	6 1 0 7 9	6 1 0 9 8	AAATCATTACAAG TGAGGAG	4 7	1 1 4 6

10

20

30

40

50

【表 16 - 4】

8 7 5 0 9 2	N / A	N / A	6 3 2 3 7	6 3 2 5 6	TCTCACTTGGCTC ACTGCAG	6 9	1 1 4 7
8 7 5 1 1 6	N / A	N / A	6 5 1 4 3	6 5 1 6 2	TGTAAAATGATAC AGCTACG	8 1	1 1 4 8
8 7 5 1 4 0	N / A	N / A	6 8 6 0 7	6 8 6 2 6	AGAAGTGTAAGT TTATAGC	1 1 2	1 1 4 9
8 7 5 1 6 4	N / A	N / A	7 0 0 6 5	7 0 0 8 4	TATACTACTACAC CATGTAT	1 5 9	1 1 5 0
8 7 5 2 1 2	N / A	N / A	7 3 9 1 8	7 3 9 3 7	TGAATTTTGGAAA ATCTCTC	9 4	1 1 5 1
8 7 5 2 3 6	N / A	N / A	7 6 1 4 9	7 6 1 6 8	AGACCAATGCACT ATAATAA	1 1 7	1 1 5 2
8 7 5 2 8 4	N / A	N / A	8 0 6 2 3	8 0 6 4 2	TCATTCAGTTATA ACCAACA	6 0	1 1 5 3
8 7 5 3 0 8	N / A	N / A	8 2 2 3 0	8 2 2 4 9	ATAAACTCTTCTC CCAACCTC	6 8	1 1 5 4
8 7 5 3 3 2	N / A	N / A	8 4 0 7 0	8 4 0 8 9	AAAGATCCACAAC CTACAAG	8 7	1 1 5 5
8 7 5 3 5 6	N / A	N / A	8 5 0 6 2	8 5 0 8 1	GTTCCCAAAGGGT TAATTAG	1 7 7	1 1 5 6
8 7 5 3 8 0	N / A	N / A	8 7 3 4 6	8 7 3 6 5	CTGCCATGCCACT AGTGACT	7 3	1 1 5 7
8 7 5 4 0 4	N / A	N / A	9 0 1 9 5	9 0 2 1 4	GAAGCAGATTTTT TTTTTTTT	2 7	1 1 5 8

10

20

30

40

50

【表 16 - 5】

8 7 5 4 2 8	N / A	N / A	9 2 3 8 5	9 2 4 0 4	TCACTGAACAAA GTACAAAT	6 8	1 1 5 9
8 7 5 4 5 2	N / A	N / A	9 5 2 6 0 9 5 3 2 0	9 5 2 7 9 9 5 3 3 9	AACCACTGATTT ATACACTT	2 0	1 1 6 0
8 7 5 4 7 6	N / A	N / A	9 7 0 6 4	9 7 0 8 3	TGCCTGGCCAAG AATAGTCT	1 0 0	1 1 6 1
8 7 5 5 0 0	N / A	N / A	9 8 8 1 6	9 8 8 3 5	GAACATGTATTG AATACATA	5 5	1 1 6 2
8 7 5 5 2 4	N / A	N / A	1 0 0 4 4 2	1 0 0 4 6 1	CAGAAGACAAAG ATATTAGC	1 2 8	1 1 6 3
8 7 5 5 4 8	N / A	N / A	1 0 4 0 1 3	1 0 4 0 3 2	ATATTATTTATA CTGTGTAT	5 0	1 1 6 4
8 7 5 5 7 2	N / A	N / A	1 0 7 3 2 3	1 0 7 3 4 2	GTTTTCTCTTTG CTTGCTTG	2 3	1 1 6 5
8 7 5 5 9 6	N / A	N / A	1 1 0 1 1 4	1 1 0 1 3 3	TCTTGCAATGTG GATACTAG	7 9	1 1 6 6
8 7 5 6 2 0	N / A	N / A	1 1 2 5 7 5	1 1 2 5 9 4	TTTCTATCCTCT TATACTTG	7 1	1 1 6 7
8 7 5 6 4 4	N / A	N / A	1 1 4 9 9 0	1 1 5 0 0 9	CACACTAAAACA AAATTCAG	9 6	1 1 6 8
8 7 5 6 6 8	N / A	N / A	1 1 7 3 1 6	1 1 7 3 3 5	GCTCTCGAACTC ATGGGTTC	1 4 4	1 1 6 9

10

20

30

40

50

【表 16 - 6】

8 7 5 6 9 2	N / A	N / A	1 2 0 3 9 9	1 2 0 4 1 8	AGCCTGGGAAGC ACGGAGAA	8 3	1 1 7 0
8 7 5 7 1 6	N / A	N / A	1 2 3 8 0 4	1 2 3 8 2 3	ATCACCCCTCCA TCGCCCTC	9 3	1 1 7 1
8 7 5 7 4 0	N / A	N / A	1 2 6 3 3 0	1 2 6 3 4 9	TAGGTGACAGAG CCAAGATT	1 1 0	1 1 7 2
8 7 5 7 6 4	N / A	N / A	1 2 9 7 9 0	1 2 9 8 0 9	TGTTACTTATTA CCTTCCTG	3 0	1 1 7 3
8 7 5 7 8 8 *	N / A	N / A	1 3 1 3 2 5	1 3 1 3 4 4	TGGTTTCCAGAT TTCCAGAA	7 5	1 1 7 4
8 7 5 8 1 2	N / A	N / A	1 3 3 2 8 2	1 3 3 3 0 1	CACAATTTTTTA TTTAAAAT	1 9 5	1 1 7 5
8 7 5 8 3 6	N / A	N / A	1 3 4 9 0 1	1 3 4 9 2 0	TGAATGAGAAAA GGTGACAT	1 0 1	1 1 7 6
8 7 5 8 6 0	N / A	N / A	1 3 7 7 1 2	1 3 7 7 3 1	GCCAGCATGCAT GGCTGATT	9 7	1 1 7 7
8 7 5 8 8 4	N / A	N / A	1 3 9 4 5 7	1 3 9 4 7 6	TCAAAGACATAT GCTTCTTT	7 0	1 1 7 8
8 7 5 9 0 8	N / A	N / A	1 4 2 4 2 1	1 4 2 4 4 0	CTTCCTGAGCTT CACAGTCC	6 1	1 1 7 9
8 7 5 9 3 2	N / A	N / A	1 4 4 1 5 1	1 4 4 1 7 0	ATTTAAACCATC CATTGTCT	7 0	1 1 8 0
8 7 5 9 5 6	N / A	N / A	1 4 6 1 3 1	1 4 6 1 5 0	ACAACTTATGGT CAAAGCAG	2 9	1 1 8 1
8 7 5 9 8 0	N / A	N / A	1 4 7 7 9 3	1 4 7 8 1 2	AGAGCTCTTTTA CGCATACA	7 1	1 1 8 2

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 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始 部 位	配列 番号 1 停 止 部 位	配列 番 号 2 開 始 部 位	配列 番 号 2 停 止 部 位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 6	3 2
8 7 4 1 6 3	1 5 3	1 7 2	2 1 4 3	2 1 6 2	CTGAGCGCATCG GAGGGCGG	1 1 3	1 1 8 3
8 7 4 1 8 7	3 5 3	3 7 2	2 3 4 3	2 3 6 2	AGGCGAGCTCTG CCGGGAGG	8 3	1 1 8 4
8 7 4 2 1 1	9 9 1	1 0 1 0	4 8 6 9 0	4 8 7 0 9	TGTACTTTCACAT TTGGAGCC	2 5	1 1 8 5
8 7 4 2 3 3	1 4 7 5	1 4 9 4	8 1 6 3 5	8 1 6 5 4	TAACTGGTTTGC CCTTGCTT	6 5	1 1 8 6
8 7 4 2 5 6	1 7 5 8	1 7 7 7	8 3 3 6 9	8 3 3 8 8	AATTCGGGTTGA AATCTGAA	8 1	1 1 8 7
8 7 4 2 8 0	2 4 6 0	2 4 7 9	9 1 7 3 0	9 1 7 4 9	GTGATGTTTCAT TGGGTTTA	6	1 1 8 8
8 7 4 3 0 4	2 7 6 4	2 7 8 3	1 1 3 0 7 3	1 1 3 0 9 2	TGCTCCGTGTTA CTAAGTAT	4 8	1 1 8 9
8 7 4 3 2 7	3 4 8 7	3 5 0 6	1 3 6 9 6 0	1 3 6 9 7 9	TCCTTGTTGTAT GGTAATTT	2 3	1 1 9 0
8 7 4 3 5 0	4 1 8 1	4 2 0 0	1 4 8 9 3 2	1 4 8 9 5 1	ACAAAATAAATG AAATTCTA	8 0	1 1 9 1
8 7 4 3 9 7	4 5 1 0	4 5 2 9	1 4 9 2 6 1	1 4 9 2 8 0	TGAAACTTTGTC AAGTTTAG	7 4	1 1 9 2
8 7 4 4 2 1	4 6 4 8	4 6 6 7	1 4 9 3 9 9	1 4 9 4 1 8	TTTTAAGTTTTT ATTTTATA	8 2	1 1 9 3

10

20

30

40

50

【表 17-2】

8 7 4 4 6 9	N / A	N / A	3 5 3 7	3 5 5 6	GAGTTCGGGAGCC CCCGCCG	8 5	1 1 9 4
8 7 4 4 9 3	N / A	N / A	3 0 0 3	3 0 2 2	CGAGCGAGTCTCC CCCGCGC	9 8	1 1 9 5
8 7 4 5 1 7	N / A	N / A	5 9 0 1	5 9 2 0	AAAAGCAAAAATA AGAATTA	7 7	1 1 9 6
8 7 4 5 4 1	N / A	N / A	8 1 1 7	8 1 3 6	GAACACCATGACT GATCCCA	2 3	1 1 9 7
8 7 4 5 6 5	N / A	N / A	1 0 9 0 2	1 0 9 2 1	TAGCACCTGAGCC CCACCTG	7 0	1 1 9 8
8 7 4 5 8 9	N / A	N / A	1 4 5 0 4	1 4 5 2 3	CTTCAATTCTCTGA TTTCGAA	7 4	1 1 9 9
8 7 4 6 1 3	N / A	N / A	1 7 5 6 1	1 7 5 8 0	AAAAAAAAATTTTT GGCTAGG	7 8	1 2 0 0
8 7 4 6 3 7	N / A	N / A	1 9 8 8 6	1 9 9 0 5	TTTCAAGTCTATC AACAGAT	6 3	1 2 0 1
8 7 4 6 6 1	N / A	N / A	2 1 4 7 0	2 1 4 8 9	AATGGGAAGAAAG AGGAGGC	7 8	1 2 0 2
8 7 4 6 8 5	N / A	N / A	2 6 6 7 8	2 6 6 9 7	GAGGACAGGATAA CAGATTA	3 1	1 2 0 3
8 7 4 7 0 9	N / A	N / A	2 9 1 0 4	2 9 1 2 3	GAGTTGAAGTCTA ACAGCAA	4 4	1 2 0 4
8 7 4 7 3 3	N / A	N / A	3 1 7 3 0	3 1 7 4 9	ACTTTGTACAATG ATGAAGA	8 7	1 2 0 5

10

20

30

40

50

【表 17-3】

8 7 4 7 5 7	N / A	N / A	3 2 8 5 6	3 2 8 7 5	GTTCCACCTCTTA AGGTTAA	5 9	1 2 0 6
8 7 4 7 8 1	N / A	N / A	3 6 1 3 2 3 6 2 3 8	3 6 1 5 1 3 6 2 5 7	TTATAGTAATCTG TAATCAG	5 6	1 2 0 7
8 7 4 8 0 5	N / A	N / A	3 7 5 5 0	3 7 5 6 9	ATAGATATAGCCC CCAAAGG	1 6 5	1 2 0 8
8 7 4 8 2 9	N / A	N / A	3 9 8 4 5	3 9 8 6 4	GCAAGACTCCGTC TTTCTGT	9 3	1 2 0 9
8 7 4 8 5 3	N / A	N / A	4 2 2 1 2	4 2 2 3 1	AAACATCATAGGA GGAGAAC	1 0 8	1 2 1 0
8 7 4 8 7 7	N / A	N / A	4 4 0 5 6	4 4 0 7 5	CTCAGCAGTCAAG TATCTTG	6 8	1 2 1 1
8 7 4 9 0 1	N / A	N / A	4 5 5 2 5	4 5 5 4 4	AGAAGGAAGCAAA CTAGAAA	7 4	1 2 1 2
8 7 4 9 2 5	N / A	N / A	4 6 7 9 2	4 6 8 1 1	CAGGTCATACCTT CATAGAA	6 2	1 2 1 3
8 7 4 9 4 9	N / A	N / A	4 8 8 7 7	4 8 8 9 6	AAACCAGTCTATA AAATAAT	9 2	1 2 1 4
8 7 4 9 7 3	N / A	N / A	5 1 1 3 9	5 1 1 5 8	TTCAACTAAAATT TTATCTT	1 8 2	1 2 1 5
8 7 4 9 9 7	N / A	N / A	5 4 2 3 1	5 4 2 5 0	ACTCCGCCTCAAA ATAAAGG	7 9	1 2 1 6

10

20

30

40

50

【表 17-4】

8 7 5 0 2 1	N / A	N / A	5 6 8 5 3	5 6 8 7 2	AAAGGACCTGGCA GTTAGAG	9 3	1 2 1 7
8 7 5 0 4 5	N / A	N / A	5 8 6 3 9	5 8 6 5 8	TAATAAACATGTA ATGCTTT	1 0 0	1 2 1 8
8 7 5 0 6 9	N / A	N / A	6 1 0 8 5	6 1 1 0 4	TTTCTTAAATCAT TACAAGT	8 1	1 2 1 9
8 7 5 0 9 3	N / A	N / A	6 3 2 4 7	6 3 2 6 6	GAAACCAGGGTCT CACTTGG	9 5	1 2 2 0
8 7 5 1 1 7	N / A	N / A	6 5 1 9 1	6 5 2 1 0	GGTGAGGATGTGA AAAACAT	1 1 9	1 2 2 1
8 7 5 1 4 1	N / A	N / A	6 8 6 7 4	6 8 6 9 3	GATTAGGAGTAGA CAGAGTT	9 0	1 2 2 2
8 7 5 1 6 5	N / A	N / A	7 0 1 9 4	7 0 2 1 3	TGTATAAACATTT TCTGAAT	6 7	1 2 2 3
8 7 5 1 8 9	N / A	N / A	7 2 1 1 0	7 2 1 2 9	GCTACCCCCACAG CAGTGGG	9 0	1 2 2 4
8 7 5 2 1 3	N / A	N / A	7 3 9 2 8	7 3 9 4 7	TAGAAATGGCTGA ATTTTGG	6 9	1 2 2 5
8 7 5 2 3 7	N / A	N / A	7 6 5 0 2	7 6 5 2 1	GTCATACTGACCA GAGTCTA	1 5 8	1 2 2 6
8 7 5 2 8 5	N / A	N / A	8 0 6 4 5	8 0 6 6 4	ATGTCAAAGTAGT TGTTCCC	1 0 3	1 2 2 7
8 7 5 3 0 9	N / A	N / A	8 2 3 4 0	8 2 3 5 9	TGCTGCACCTGAC ACAGATC	9 3	1 2 2 8

10

20

30

40

50

【表 17-5】

8 7 5 3 3 3	N / A	N / A	8 4 0 7 2	8 4 0 9 1	GAAAAGATCCAC AACCTACA	6 3	1 2 2 9
8 7 5 3 5 7	N / A	N / A	8 5 1 1 6	8 5 1 3 5	AATTCACATTTT ACTTTAAC	1 0 1	1 2 3 0
8 7 5 4 0 5	N / A	N / A	9 0 2 0 6	9 0 2 2 5	ACAGAATAGCTG AAGCAGAT	3 4	1 2 3 1
8 7 5 4 2 9	N / A	N / A	9 2 3 8 8	9 2 4 0 7	GCTTCACTGAAC AAAGTACA	8 0	1 2 3 2
8 7 5 4 5 3	N / A	N / A	9 5 2 9 3	9 5 3 1 2	TTGATTTATATA TGTA AATT	1 0 1	1 2 3 3
8 7 5 4 7 7	N / A	N / A	9 7 1 7 3	9 7 1 9 2	GACATGCGGTTT CACCATTT	2 8	1 2 3 4
8 7 5 5 0 1	N / A	N / A	9 8 8 5 0	9 8 8 6 9	AATACTGGGTCA TCTATATT	1 0 8	1 2 3 5
8 7 5 5 2 5	N / A	N / A	1 0 0 4 8 4	1 0 0 5 0 3	ACCTTTAAAGTA GACTGCAA	6 0	1 2 3 6
8 7 5 5 4 9	N / A	N / A	1 0 4 0 1 8	1 0 4 0 3 7	TATATATATTAT TTATACTG	1 0 4	1 2 3 7
8 7 5 5 7 3	N / A	N / A	1 0 7 4 1 4	1 0 7 4 3 3	ACTACAGTTTTT TAAGACAT	6 3	1 2 3 8
8 7 5 5 9 7	N / A	N / A	1 1 0 1 9 7	1 1 0 2 1 6	GAGTGCTTGTGC CAGCCTTC	1 1 7	1 2 3 9
8 7 5 6 2 1	N / A	N / A	1 1 2 5 9 8	1 1 2 6 1 7	TGGGTGAGAAAA ATATGAAA	1 0 8	1 2 4 0

10

20

30

40

50

【表 17-6】

8 7 5 6 4 5	N / A	N / A	1 1 4 9 9 6	1 1 5 0 1 5	GTTCAGCACACT AAAACAAA	6 8	1 2 4 1
8 7 5 6 6 9	N / A	N / A	1 1 7 3 3 4	1 1 7 3 5 3	CACTATATTGCC CATGCTGC	1 3 5	1 2 4 2
8 7 5 6 9 3	N / A	N / A	1 2 0 6 2 7	1 2 0 6 4 6	ACCTATAGTCAG GGCATGGT	7 0	1 2 4 3
8 7 5 7 1 7	N / A	N / A	1 2 3 8 1 9	1 2 3 8 3 8	CTCACTGCAACC TCGATCAC	8 7	1 2 4 4
8 7 5 7 4 1	N / A	N / A	1 2 6 7 2 5	1 2 6 7 4 4	AAAATACAAGGC CGGGCGCA	3 5 2	1 2 4 5
8 7 5 7 6 5	N / A	N / A	1 2 9 8 5 6	1 2 9 8 7 5	ACTTTTATCAAA TGAAAGTT	1 3 9	1 2 4 6
8 7 5 7 8 9 *	N / A	N / A	1 3 1 4 1 7	1 3 1 4 3 6	CATGAGGATGCT GTGTTCAA	6 7	1 2 4 7
8 7 5 8 1 3	N / A	N / A	1 3 3 3 2 9	1 3 3 3 4 8	TACGGATGGGCC TCTTGAAA	4 1	1 2 4 8
8 7 5 8 3 7	N / A	N / A	1 3 4 9 9 7	1 3 5 0 1 6	CATACTAAAAAT TTAAAAAC	8 0	1 2 4 9
8 7 5 8 6 1	N / A	N / A	1 3 7 8 9 3	1 3 7 9 1 2	TTAAGCTCAAGA TATCCTGA	3 7	1 2 5 0
8 7 5 8 8 5	N / A	N / A	1 3 9 5 8 5	1 3 9 6 0 4	CATTCTGGCTAA AGATCCCA	9 6	1 2 5 1

【表 17-7】

8 7 5 9 3 3	N / A	N / A	1 4 4 2 1 3	1 4 4 2 3 2	TGAACTTTCTTG ATGGTTAC	6 4	1 2 5 2
8 7 5 9 5 7	N / A	N / A	1 4 6 2 1 8	1 4 6 2 3 7	TGCTCTTAAAGA AAAATGGG	6 6	1 2 5 3
8 7 5 9 8 1	N / A	N / A	1 4 7 7 9 6	1 4 7 8 1 5	CAGAGAGCTCTT TTACGCAT	5 1	1 2 5 4

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 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 8	3 2
7 6 0 7 8 2	1 4 7 9	1 4 9 8	8 1 6 3 9	8 1 6 5 8	CTGCTAACTGGT TTGCCCTT	5 5	1 2 5 5
8 7 4 1 6 4	1 5 8	1 7 7	2 1 4 8	2 1 6 7	GGCCGCTGAGCG CATCGGAG	1 0 4	1 2 5 6
8 7 4 1 8 8	3 5 8	3 7 7	2 3 4 8	2 3 6 7	GAGGGAGGCGAG CTCTGCCG	9 4	1 2 5 7
8 7 4 2 1 2	9 9 3	1 0 1 2	4 8 6 9 2	4 8 7 1 1	CTTGTACTIONCAC ATTTGGAG	2 7	1 2 5 8
8 7 4 2 5 7	1 7 6 0	1 7 7 9	8 3 3 7 1	8 3 3 9 0	AGAATTCTGGGTT GAAATCTG	5 7	1 2 5 9
8 7 4 2 8 1	2 4 6 1	2 4 8 0	9 1 7 3 1	9 1 7 5 0	GGTGATGTTTCA TTGGGTTT	2 2	1 2 6 0
8 7 4 3 0 5	2 7 6 5	2 7 8 4	1 1 3 0 7 4	1 1 3 0 9 3	GTGCTCCGTGTT ACTAAGTA	6 4	1 2 6 1
8 7 4 3 2 8	3 4 8 9	3 5 0 8	1 3 6 9 6 2	1 3 6 9 8 1	TCTCCTTGTTGT ATGGTAAT	4 2	1 2 6 2
8 7 4 3 5 1	4 1 8 6	4 2 0 5	1 4 8 9 3 7	1 4 8 9 5 6	TAAAAACAAAAT AAATGAAA	1 0 0	1 2 6 3
8 7 4 3 7 5	4 3 3 1	4 3 5 0	1 4 9 0 8 2	1 4 9 1 0 1	GTACCTGCGGGA CTCTGAAA	8 1	1 2 6 4
8 7 4 3 9 8	4 5 1 5	4 5 3 4	1 4 9 2 6 6	1 4 9 2 8 5	TTTACTGAAACT TTGTCAAG	6 9	1 2 6 5

10

20

30

40

50

【表 18-2】

8 7 4 4 2 2	4 6 5 3	4 6 7 2	1 4 9 4 0 4	1 4 9 4 2 3	ATTTTTTTTAAAG TTTTTATT	1 2 8	1 2 6 6
8 7 4 4 7 0	N / A	N / A	3 5 5 7	3 5 7 6	GGAGCCCCACGA TTTCAGGG	6 5	1 2 6 7
8 7 4 4 9 4	N / A	N / A	3 0 3 7	3 0 5 6	CTGCGCCCACCG GCCGAGCC	9 3	1 2 6 8
8 7 4 5 1 8	N / A	N / A	6 3 7 1	6 3 9 0	AAAAATGTTTAC TGCACCAC	6 7	1 2 6 9
8 7 4 5 4 2	N / A	N / A	8 1 2 1	8 1 4 0	AAAGGAACACCA TGACTGAT	6 6	1 2 7 0
8 7 4 5 6 6	N / A	N / A	1 0 9 3 6	1 0 9 5 5	GAACCAGACTGC ACAACAGG	8 2	1 2 7 1
8 7 4 5 9 0	N / A	N / A	1 4 6 5 0	1 4 6 6 9	GCTAAAGCAGGA GGACAGTT	1 1 1	1 2 7 2
8 7 4 6 1 4	N / A	N / A	1 7 5 8 2	1 7 6 0 1	ATATCAATAAAA AATTACTT	7 1	1 2 7 3
8 7 4 6 3 8	N / A	N / A	1 9 9 2 8	1 9 9 4 7	ATCATTACGACC ATTCTGCT	6 1	1 2 7 4
8 7 4 6 6 2	N / A	N / A	2 1 8 0 7	2 1 8 2 6	AGGAGCGCGCCA CCGTGCCT	9 8	1 2 7 5
8 7 4 6 8 6	N / A	N / A	2 6 7 3 3	2 6 7 5 2	GAATTTGAATAG GTCATTTA	8 9	1 2 7 6
8 7 4 7 1 0	N / A	N / A	2 9 8 4 8	2 9 8 6 7	CTGAGATCAGGA GACCAGCC	1 2 5	1 2 7 7
8 7 4 7 3 4	N / A	N / A	3 1 8 0 6	3 1 8 2 5	CCTAGACACACC AAAAAATC	1 1 9	1 2 7 8
8 7 4 7 5 8	N / A	N / A	3 2 8 9 1	3 2 9 1 0	ATCAGTTAGACA ATTA ACTA	8 0	1 2 7 9
8 7 4 7 8 2	N / A	N / A	3 6 3 1 3	3 6 3 3 2	TGCTCTCTTTGTC GCCTGTGT	3 1	1 2 8 0
8 7 4 8 0 6	N / A	N / A	3 7 7 1 2	3 7 7 3 1	TGTCATATACCC ACTACTCA	3 7	1 2 8 1

10

20

30

40

50

【表 18-3】

8 7 4 8 3 0	N / A	N / A	4 0 1 3 3	4 0 1 5 2	CATAAAATTAAAA TACTACA	7 7	1 2 8 2
8 7 4 8 5 4	N / A	N / A	4 2 2 6 2	4 2 2 8 1	ACCACGCCCCGGCC AAAGATG	1 1 7	1 2 8 3
8 7 4 8 7 8	N / A	N / A	4 4 0 6 8	4 4 0 8 7	AGGAAACTGAACC TCAGCAG	1 1 2	1 2 8 4
8 7 4 9 0 2	N / A	N / A	4 5 5 6 3	4 5 5 8 2	CACTGCTTGCCTG GAGACCC	1 2 5	1 2 8 5
8 7 4 9 2 6	N / A	N / A	4 6 8 4 0	4 6 8 5 9	GAAATGTACCCTA AGAAGGG	1 1 1	1 2 8 6
8 7 4 9 5 0	N / A	N / A	4 9 0 0 8	4 9 0 2 7	TCTTAAGTACATT AATAATA	1 1 5	1 2 8 7
8 7 4 9 7 4	N / A	N / A	5 1 1 5 8	5 1 1 7 7	CAGAGTGCTATGT ATTAAAT	5 2	1 2 8 8
8 7 4 9 9 8	N / A	N / A	5 4 5 5 0	5 4 5 6 9	GAAC TTAAAAGTC ACACTGA	1 3 4	1 2 8 9
8 7 5 0 2 2	N / A	N / A	5 6 8 8 4	5 6 9 0 3	AAGTGCAGCAATA AAGACAG	9 5	1 2 9 0
8 7 5 0 4 6	N / A	N / A	5 8 7 0 2	5 8 7 2 1	ATTTCTATATACT CTAAAAA	8 6	1 2 9 1
8 7 5 0 7 0	N / A	N / A	6 1 1 0 8	6 1 1 2 7	CAATAAAATAAAA ATAAACT	8 7	1 2 9 2
8 7 5 0 9 4	N / A	N / A	6 3 2 6 6	6 3 2 8 5	TAGTAACCTTTTTT TTTTTTG	7 3	1 2 9 3

10

20

30

40

50

【表 18-4】

8 7 5 1 1 8	N / A	N / A	6 5 2 2 6	6 5 2 4 5	GGGTATAATCAAA GAGACAG	8 5	1 2 9 4
8 7 5 1 4 2	N / A	N / A	6 8 7 3 3	6 8 7 5 2	TACATTTCCTAACT AATCAGC	1 3 7	1 2 9 5
8 7 5 1 6 6	N / A	N / A	7 0 8 2 5	7 0 8 4 4	AAAAACAAAAAAA TGTGTAT	1 3 5	1 2 9 6
8 7 5 1 9 0	N / A	N / A	7 2 1 3 5	7 2 1 5 4	TCCAGCCCCTGTA TCCCACC	7 0	1 2 9 7
8 7 5 2 1 4	N / A	N / A	7 4 0 7 7	7 4 0 9 6	GGAATAAAAGCAT TAATCCA	1 4 8	1 2 9 8
8 7 5 2 3 8	N / A	N / A	7 6 5 4 1	7 6 5 6 0	CAACAAAAGCACA TTTAAAT	7 5	1 2 9 9
8 7 5 2 6 2	N / A	N / A	7 7 7 5 3	7 7 7 7 2	TCTGCAGAAAAAG AAAAAAA	1 1 7	1 3 0 0
8 7 5 2 8 6	N / A	N / A	8 0 6 6 4	8 0 6 8 3	ATGAAGCTTGTTT TTCAAAA	9 8	1 3 0 1
8 7 5 3 1 0	N / A	N / A	8 2 4 1 0	8 2 4 2 9	CCAACAGGGTGCT CTTTAGC	5 2	1 3 0 2
8 7 5 3 3 4	N / A	N / A	8 4 1 4 7	8 4 1 6 6	AAGTTAGTAACAT ACTATTG	6 4	1 3 0 3
8 7 5 3 5 8	N / A	N / A	8 5 1 3 1	8 5 1 5 0	AACTTAACTGACA TAAATTC	7 3	1 3 0 4
8 7 5 3 8 2	N / A	N / A	8 7 6 2 2	8 7 6 4 1	ACACCCCGATACC ACTAAAA	1 1 2	1 3 0 5

10

20

30

40

50

【表 18 - 5】

8 7 5 4 0 6	N / A	N / A	9 0 2 3 4	9 0 2 5 3	AGACCATCTAAG TAATGTCA	4 3	1 3 0 6
8 7 5 4 3 0	N / A	N / A	9 2 4 0 7	9 2 4 2 6	CTTGCTCTACTA ATATCTAG	8 3	1 3 0 7
8 7 5 4 5 4	N / A	N / A	9 5 3 0 4	9 5 3 2 3	ACTTTAAATGGT TGATTTAT	6 6	1 3 0 8
8 7 5 4 7 8	N / A	N / A	9 7 3 7 9	9 7 3 9 8	ATGTGAAGATAA TTCAATGG	7 1	1 3 0 9
8 7 5 5 0 2	N / A	N / A	9 8 9 2 1	9 8 9 4 0	AGCAGAAAACCTG AAATTCTT	6 4	1 3 1 0
8 7 5 5 2 6	N / A	N / A	1 0 1 0 6 4	1 0 1 0 8 3	AATTTTAAAGGC CGGGCACG	1 2 5	1 3 1 1
8 7 5 5 5 0	N / A	N / A	1 0 4 1 5 8	1 0 4 1 7 7	CGAATTCAGTAA CACATTAA	7 8	1 3 1 2
8 7 5 5 7 4	N / A	N / A	1 0 8 0 2 8	1 0 8 0 4 7	AAGAACTACAAT TTTTTTTTT	8 2	1 3 1 3
8 7 5 5 9 8	N / A	N / A	1 1 0 2 5 8	1 1 0 2 7 7	TCATAGTCAGTG GACTTGGG	7 9	1 3 1 4
8 7 5 6 2 2	N / A	N / A	1 1 2 6 2 2	1 1 2 6 4 1	CCACATGTCAGA AATTGTGC	7 1	1 3 1 5
8 7 5 6 4 6	N / A	N / A	1 1 5 0 2 6	1 1 5 0 4 5	ATGGCCATGTAA AAAAAAGA	8 2	1 3 1 6
8 7 5 6 7 0	N / A	N / A	1 1 7 4 7 7	1 1 7 4 9 6	GTAGGTATATAT AAAGCAAG	3 4	1 3 1 7

10

20

30

40

50

【表 18 - 6】

8 7 5 6 9 4	N / A	N / A	1 2 0 6 4 4	1 2 0 6 6 3	AAGCAAGTAAAA AGATAACC	1 3 6	1 3 1 8
8 7 5 7 1 8	N / A	N / A	1 2 3 9 1 5	1 2 3 9 3 4	TCACAGTAAGAA AAGAAACA	8 6	1 3 1 9
8 7 5 7 4 2	N / A	N / A	1 2 7 2 0 8	1 2 7 2 2 7	GACAAGACAAGA AAAGAAAA	1 4 2	1 3 2 0
8 7 5 7 6 6	N / A	N / A	1 2 9 8 8 7	1 2 9 9 0 6	TAAACAAAAAAG CCACTGAA	1 0 3	1 3 2 1
8 7 5 7 9 0 *	N / A	N / A	1 3 1 4 2 1	1 3 1 4 4 0	TAGACATGAGGA TGCTGTGT	8 1	1 3 2 2
8 7 5 8 1 4	N / A	N / A	1 3 3 4 0 9	1 3 3 4 2 8	AACTAAAGACAA GTCAAATG	8 9	1 3 2 3
8 7 5 8 3 8	N / A	N / A	1 3 5 0 2 1	1 3 5 0 4 0	TAATGTTAGCAT ATGTGTAT	5 1	1 3 2 4
8 7 5 8 6 2	N / A	N / A	1 3 7 9 7 4	1 3 7 9 9 3	CTATTTCTGTAC TTTTTGCC	4 2	1 3 2 5
8 7 5 8 8 6	N / A	N / A	1 3 9 6 0 1	1 3 9 6 2 0	TTTTGTTATATA TGCTCATT	3 7	1 3 2 6
8 7 5 9 1 0	N / A	N / A	1 4 2 5 2 9	1 4 2 5 4 8	TGCCAGAATATT TTAACAAG	6 1	1 3 2 7
8 7 5 9 3 4	N / A	N / A	1 4 4 7 0 7	1 4 4 7 2 6	AGTTTCACAGTG TTCGCCAG	5 5	1 3 2 8
8 7 5 9 5 8	N / A	N / A	1 4 6 2 5 2	1 4 6 2 7 1	ACACTGGAGGTG AGCTCCAA	1 1 2	1 3 2 9
8 7 5 9 8 2	N / A	N / A	1 4 7 9 9 1	1 4 8 0 1 0	CCTGCACACACA CGCCTCAC	1 3 5	1 3 3 0

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 A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始 部 位	配列 番号 1 停 止 部 位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配列 番号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	4 5	3 2
8 7 4 1 6 5	1 6 3	1 8 2	2 1 5 3	2 1 7 2	GCTGCGGCCGCT GAGCGCAT	1 1 1	1 3 3 1
8 7 4 1 8 9	3 6 3	3 8 2	2 3 5 3	2 3 7 2	AGGCGGAGGGAG GCGAGCTC	1 0 0	1 3 3 2
8 7 4 2 1 3	9 9 4	1 0 1 3	4 8 6 9 3	4 8 7 1 2	ACTTGTA CT TCA CATTTGGA	4 9	1 3 3 3
8 7 4 2 3 4	1 5 3 3	1 5 5 2	8 1 6 9 3	8 1 7 1 2	CATCATTTTCCA GGGCCACT	5 3	1 3 3 4
8 7 4 2 5 8	1 7 6 2	1 7 8 1	8 3 3 7 3	8 3 3 9 2	CCAGAATTTCGGG TTGAAATC	4 2	1 3 3 5
8 7 4 2 8 2	2 4 6 2	2 4 8 1	9 1 7 3 2	9 1 7 5 1	AGGTGATGTTTC ATTGGGTT	1 6	1 3 3 6
8 7 4 3 0 6	2 7 6 6	2 7 8 5	1 1 3 0 7 5	1 1 3 0 9 4	TGTGCTCCGTGT TACTAAGT	7 1	1 3 3 7
8 7 4 3 2 9	3 4 9 1	3 5 1 0	1 3 6 9 6 4	1 3 6 9 8 3	TGTCTCCTTGTT GTATGGTA	4 9	1 3 3 8
8 7 4 3 5 2	4 1 9 1	4 2 1 0	1 4 8 9 4 2	1 4 8 9 6 1	TATTTTAAAAAC AAAATAAA	8 8	1 3 3 9
8 7 4 3 7 6	4 3 5 1	4 3 7 0	1 4 9 1 0 2	1 4 9 1 2 1	TTTCGGCAAGCA GAGCTGGG	1 0 0	1 3 4 0

10

20

30

40

50

【表 19 - 2】

8 7 4 3 9 9	4 5 2 0	4 5 3 9	1 4 9 2 7 1	1 4 9 2 9 0	AAGAATTTACTG AAACTTTTG	5 4	1 3 4 1
8 7 4 4 2 3	4 6 5 8	4 6 7 7	1 4 9 4 0 9	1 4 9 4 2 8	TTTAAATTTT TTAAGTTT	1 0 3	1 3 4 2
8 7 4 4 7 1	N / A	N / A	3 5 6 2	3 5 8 1	CACATGGAGCCC CACGATTT	1 0 2	1 3 4 3
8 7 4 4 9 5	N / A	N / A	3 0 8 2	3 1 0 1	TGCTGCGGGAGG CTGGACAG	1 2 1	1 3 4 4
8 7 4 5 1 9	N / A	N / A	6 4 0 0	6 4 1 9	AATAATTACACT GAAGCAAA	6 0	1 3 4 5
8 7 4 5 4 3	N / A	N / A	8 2 4 4	8 2 6 3	TCCTTTAAGTCA AAATATAT	8 1	1 3 4 6
8 7 4 5 6 7	N / A	N / A	1 0 9 5 6	1 0 9 7 5	AAAAAAAAACAGG CCTGTTAG	1 0 3	1 3 4 7
8 7 4 5 9 1	N / A	N / A	1 4 6 5 4	1 4 6 7 3	AGAGGCTAAAGC AGGAGGAC	3 9	1 3 4 8
8 7 4 6 1 5	N / A	N / A	1 7 6 6 4	1 7 6 8 3	CCTAGCTTAGAT ATAACCTC	4 2	1 3 4 9
8 7 4 6 3 9	N / A	N / A	1 9 9 3 0	1 9 9 4 9	GCATCATTACGA CCATTCTG	1 6	1 3 5 0
8 7 4 6 6 3	N / A	N / A	2 2 4 3 2	2 2 4 5 1	AATCATATGTTC ACACAAAA	7 3	1 3 5 1
8 7 4 6 8 7	N / A	N / A	2 6 8 2 3	2 6 8 4 2	AATAACATTTTT TAATACCA	8 0	1 3 5 2
8 7 4 7 1 1	N / A	N / A	2 9 9 5 8	2 9 9 7 7	CATGGCTTAAAG CTCAGAAT	1 1 9	1 3 5 3
8 7 4 7 3 5	N / A	N / A	3 1 8 3 9	3 1 8 5 8	CTTGGTCATGAA GCCATGAA	8 1	1 3 5 4
8 7 4 7 5 9	N / A	N / A	3 2 9 1 5	3 2 9 3 4	ACTTAAGTAACT AATATTTA	9 5	1 3 5 5
8 7 4 7 8 3	N / A	N / A	3 6 3 6 3	3 6 3 8 2	GGAAACCCCGAG TCGGGCAA	9 4	1 3 5 6

10

20

30

40

50

【表 19 - 3】

8 7 4 8 0 7	N / A	N / A	3 7 7 2 6	3 7 7 4 5	ATTACTAGTGTAT CTGTTCAT	4 7	1 3 5 7
8 7 4 8 3 1	N / A	N / A	4 0 1 6 0	4 0 1 7 9	AAACCTCCGTCTC AAAGAAA	8 9	1 3 5 8
8 7 4 8 5 5	N / A	N / A	4 2 4 1 7	4 2 4 3 6	GCTAGGACTACAG GTACGCG	8 7	1 3 5 9
8 7 4 8 7 9	N / A	N / A	4 4 1 9 3	4 4 2 1 2	AAATTTCCTGAAGT CTAAGGA	1 4 8	1 3 6 0
8 7 4 9 0 3	N / A	N / A	4 5 5 6 6	4 5 5 8 5	ATGCACTGCTTGC CTGGAGA	4 0	1 3 6 1
8 7 4 9 2 7	N / A	N / A	4 6 9 1 2	4 6 9 3 1	GCAATGAAACTGT TCTATTA	6 1	1 3 6 2
8 7 4 9 5 1	N / A	N / A	4 9 0 5 9	4 9 0 7 8	TCCATCATTTTAAA AATCCTC	3 7	1 3 6 3
8 7 4 9 7 5	N / A	N / A	5 1 3 6 7	5 1 3 8 6	AGTAATAAAAATT TAATGAC	7 0	1 3 6 4
8 7 4 9 9 9	N / A	N / A	5 4 5 6 1	5 4 5 8 0	GTTAGCATCAAGA ACTTAAA	3 0	1 3 6 5
8 7 5 0 2 3	N / A	N / A	5 6 8 8 6	5 6 9 0 5	TCAAGTGCAGCAA TAAAGAC	7 8	1 3 6 6
8 7 5 0 4 7	N / A	N / A	5 8 7 8 5	5 8 8 0 4	TTTTATGCTAGAG GTTTTTA	9 2	1 3 6 7
8 7 5 0 7 1	N / A	N / A	6 1 1 0 9	6 1 1 2 8	ACAATAAAATAAA AATAAAC	7 1	1 3 6 8

10

20

30

40

50

【表 19 - 4】

8 7 5 0 9 5	N / A	N / A	6 3 2 8 5	6 3 3 0 4	AGATAAAAGGCAC TGCAATT	1 4 7	1 3 6 9
8 7 5 1 1 9	N / A	N / A	6 5 2 7 6	6 5 2 9 5	GAAAAAAAAAATC TACAGTG	9 5	1 3 7 0
8 7 5 1 4 3	N / A	N / A	6 8 8 9 0	6 8 9 0 9	CTGACAAGCAGGA AGAAAGA	8 3	1 3 7 1
8 7 5 1 6 7	N / A	N / A	7 1 1 2 2	7 1 1 4 1	CGTGTATAGCTGG GAGCGGT	8 4	1 3 7 2
8 7 5 1 9 1	N / A	N / A	7 2 3 7 8	7 2 3 9 7	AAAGAATATTAAT TTTCCAT	8 3	1 3 7 3
8 7 5 2 1 5	N / A	N / A	7 4 1 7 8	7 4 1 9 7	CCAGCAAATTTAA GCATGGA	8 2	1 3 7 4
8 7 5 2 3 9	N / A	N / A	7 6 5 6 0	7 6 5 7 9	CTCACTACAATAA CAACAAC	9 8	1 3 7 5
8 7 5 2 6 3	N / A	N / A	7 8 0 3 3	7 8 0 5 2	GCTTGGAAAGCTG AGGCAGT	9 8	1 3 7 6
8 7 5 2 8 7	N / A	N / A	8 0 6 6 8	8 0 6 8 7	GAAAATGAAGCTT GTTTTTC	1 3 7	1 3 7 7
8 7 5 3 1 1	N / A	N / A	8 2 4 4 3	8 2 4 6 2	CAATGCCCCAGGG TTTATTC	8 0	1 3 7 8
8 7 5 3 3 5	N / A	N / A	8 4 1 9 5	8 4 2 1 4	CTTTCCAAATTTA AATAGCT	1 3 3	1 3 7 9
8 7 5 3 5 9	N / A	N / A	8 5 1 4 0	8 5 1 5 9	TTTTAGCATAACT TAACTGA	1 3 3	1 3 8 0

10

20

30

40

50

【表 19 - 5】

8 7 5 3 8 3	N / A	N / A	8 7 7 3 6	8 7 7 5 5	CATGATAAAATA TTTTTAAC	9 7	1 3 8 1
8 7 5 4 0 7	N / A	N / A	9 0 2 6 2	9 0 2 8 1	AATCATGTTATT CTCAAAAT	7 3	1 3 8 2
8 7 5 4 3 1	N / A	N / A	9 2 4 6 2	9 2 4 8 1	ACACCAGAGTCC AGTACATC	8 0	1 3 8 3
8 7 5 4 5 5	N / A	N / A	9 5 3 2 8	9 5 3 4 7	ATTTTAAAAACC ACTGATTT	7 3	1 3 8 4
8 7 5 4 7 9	N / A	N / A	9 7 3 8 6	9 7 4 0 5	AACAAGCATGTG AAGATAAT	1 0 6	1 3 8 5
8 7 5 5 0 3	N / A	N / A	9 9 1 1 1	9 9 1 3 0	CTCCTGCCTCAG TCTTGCGA	9 6	1 3 8 6
8 7 5 5 2 7	N / A	N / A	1 0 1 0 7 7	1 0 1 0 9 6	AATGATTTAAAA TAATTTTA	1 6 6	1 3 8 7
8 7 5 5 5 1	N / A	N / A	1 0 4 1 6 1	1 0 4 1 8 0	AACCGAATTTCAG TAACACAT	5 9	1 3 8 8
8 7 5 5 7 5	N / A	N / A	1 0 8 0 6 0	1 0 8 0 7 9	CAGGAAGAATAA AAAATGAA	9 5	1 3 8 9
8 7 5 5 9 9	N / A	N / A	1 1 0 2 9 4	1 1 0 3 1 3	TGCAATTCTGG ACAAGTCA	6 9	1 3 9 0
8 7 5 6 2 3	N / A	N / A	1 1 2 6 8 3	1 1 2 7 0 2	CACAGTCACCAA AGCACTCA	1 4 2	1 3 9 1

10

20

30

40

50

【表 19 - 6】

8 7 5 6 4 7	N / A	N / A	1 1 5 0 9 3	1 1 5 1 1 2	GCCCAAGATCAC ATCTAATT	8 5	1 3 9 2
8 7 5 6 7 1	N / A	N / A	1 1 7 4 8 3	1 1 7 5 0 2	ATAACTGTAGGT ATATATAA	1 3 4	1 3 9 3
8 7 5 6 9 5	N / A	N / A	1 2 0 6 9 8	1 2 0 7 1 7	ACAGATAAATTG AACTTCAT	9 4	1 3 9 4
8 7 5 7 1 9	N / A	N / A	1 2 3 9 3 8	1 2 3 9 5 7	TACTAAAAGTAG TAACTTTA	8 2	1 3 9 5
8 7 5 7 4 3	N / A	N / A	1 2 7 3 3 1	1 2 7 3 5 0	AGGCTGAGGTAG AAAGATAA	1 2 8	1 3 9 6
8 7 5 7 6 7	N / A	N / A	1 2 9 8 9 7	1 2 9 9 1 6	CTCCTTCTGGTA AACAAAAA	1 0 8	1 3 9 7
8 7 5 7 9 1	N / A	N / A	1 3 1 5 7 3	1 3 1 5 9 2	CACACTGGAAGA GACAAACA	1 0 6	1 3 9 8
8 7 5 8 1 5	N / A	N / A	1 3 3 4 1 9	1 3 3 4 3 8	CCGTTAAGACAA CTAAAGAC	1 0 1	1 3 9 9
8 7 5 8 3 9	N / A	N / A	1 3 5 1 2 3	1 3 5 1 4 2	AGGTTTTTTGACA AAAGCCCT	1 0 4	1 4 0 0
8 7 5 8 6 3	N / A	N / A	1 3 7 9 9 1	1 3 8 0 1 0	TCTCCATGAAGG AGCAACTA	9 2	1 4 0 1

10

20

30

40

50

【表 19 - 7】

8 7 5 8 8 7	N / A	N / A	1 3 9 9 8 2	1 4 0 0 0 1	AGACAAAAAAGG AACCAGGG	1 0 6	1 4 0 2
8 7 5 9 1 1	N / A	N / A	1 4 2 6 1 1	1 4 2 6 3 0	TTCCTTCATATC CAGTTTAG	1 1 4	1 4 0 3
8 7 5 9 3 5	N / A	N / A	1 4 4 7 1 2	1 4 4 7 3 1	GACGGAGTTTCA CAGTG TTC	8 7	1 4 0 4
8 7 5 9 5 9	N / A	N / A	1 4 6 2 7 5	1 4 6 2 9 4	ACACCTTTTCACC TG TAGCAG	4 5	1 4 0 5
8 7 5 9 8 3	N / A	N / A	1 4 8 0 5 4	1 4 8 0 7 3	AGCACTGGCCCT GCCTGCCA	1 1 5	1 4 0 6

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 A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始 部 位	配列 番号 1 停 止 部 位	配列 番 号 2 開 始 部 位	配列 番 号 2 停 止 部 位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配列 番号
708 199	14 77	14 96	816 37	816 56	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	4 1	32
874 166	16 8	18 7	215 8	217 7	GAGGAGCTGCGG CCGCTGAG	1 1 0	14 07
874 190	36 8	38 7	235 8	237 7	GTCTGAGGCGGA GGGAGGCG	9 1	14 08
874 214	99 5	10 14	486 94	487 13	CACTTGTACTTC ACATTTGG	6 2	14 09
874 235	15 35	15 54	816 95	817 14	ATCATCATTTTTC CAGGGCCA	7 1	14 10
874 259	17 63	17 82	833 74	833 93	ACCAGAATTTCGG GTTGAAAT	6 0	14 11
874 283	24 64	24 83	917 34	917 53	CTAGGTGATGTT TCATTGGG	3 0	14 12
874 307	27 68	27 87	113 077	113 096	CTTGTGCTCCGT GTTACTAA	3 7	14 13
874 330	34 93	35 12	136 966	136 985	CTTGTCTCCTTG TTGTATGG	4 5	14 14
874 353	41 96	42 15	148 947	148 966	ATATATATTTTA AAAACAAA	1 2 3	14 15
874 377	43 56	43 75	149 107	149 126	TCCAGTTTTCGGC AAGCAGAG	5 2	14 16
874 400	45 25	45 44	149 276	149 295	ACGGTAAGAATT TACTGAAA	9 0	14 17

10

20

30

40

50

【表 20 - 2】

8 7 4 4 2 4	4 6 7 1	4 6 9 0	1 4 9 4 2 2	1 4 9 4 4 1	ACTTTT TTTTATT TTTTAAAT	9 5	1 4 1 8
8 7 4 4 7 2	N / A	N / A	3 5 6 7	3 5 8 6	GAGGCCACATGG AGCCCCAC	9 7	1 4 1 9
8 7 4 4 9 6	N / A	N / A	3 3 9 6	3 4 1 5	TCCGGAGGAGCC CGGTGCCT	7 0	1 4 2 0
8 7 4 5 2 0	N / A	N / A	6 5 2 1	6 5 4 0	TTCTTGACACTG GAAGTAAT	7 0	1 4 2 1
8 7 4 5 4 4	N / A	N / A	8 2 5 3	8 2 7 2	TTGAGATCCTCC TTTAAGTC	4 1	1 4 2 2
8 7 4 5 6 8	N / A	N / A	1 1 3 2 2	1 1 3 4 1	GCCAAAATCAAG GTTACAAA	3 6	1 4 2 3
8 7 4 5 9 2	N / A	N / A	1 4 6 7 3	1 4 6 9 2	ATAAAGA AACTCT CCAGACCA	9 0	1 4 2 4
8 7 4 6 1 6	N / A	N / A	1 7 7 1 4	1 7 7 3 3	ATTCAAATTTAA CTGAGTGT	8 5	1 4 2 5
8 7 4 6 4 0	N / A	N / A	2 0 0 4 2	2 0 0 6 1	GCATTGGCCTAC TCCGTGAA	4 5	1 4 2 6
8 7 4 6 6 4	N / A	N / A	2 2 4 4 7	2 2 4 6 6	AACCAAGAGAAA TAAAATCA	1 0 7	1 4 2 7
8 7 4 6 8 8	N / A	N / A	2 6 8 6 3	2 6 8 8 2	GCTAGTGACTCA AGTTCCTG	5 6	1 4 2 8
8 7 4 7 1 2	N / A	N / A	3 0 0 3 4	3 0 0 5 3	AGTTAATGGGAA ACATGATC	8 4	1 4 2 9
8 7 4 7 3 6	N / A	N / A	3 1 8 5 1	3 1 8 7 0	AGGGATAAAAGG CTTGGTCA	7 2	1 4 3 0
8 7 4 7 6 0	N / A	N / A	3 2 9 8 3	3 3 0 0 2	TGAAAGAAGCCT TCTCAAAC	9 3	1 4 3 1
8 7 4 7 8 4	N / A	N / A	3 6 3 8 7	3 6 4 0 6	ATTTT T GACAAG CTGACCGT	1 0 3	1 4 3 2
8 7 4 8 0 8	N / A	N / A	3 7 7 3 9	3 7 7 5 8	GATCTGTATTAT AATTACTA	7 9	1 4 3 3
8 7 4 8 3 2	N / A	N / A	4 0 6 9 8	4 0 7 1 7	CGCCCTGACTCA CGCCTGTA	9 9	1 4 3 4

10

20

30

40

50

【表 20 - 3】

8 7 4 8 5 6	N / A	N / A	4 2 5 5 5	4 2 5 7 4	ATCCAGAATGCAG TAAATGC	2 7	1 4 3 5
8 7 4 8 8 0	N / A	N / A	4 4 2 8 6	4 4 3 0 5	AAACAATGGACTT GAATTAA	6 8	1 4 3 6
8 7 4 9 0 4	N / A	N / A	4 5 6 7 1	4 5 6 9 0	ATTTCCAAACTTA AAATATA	7 6	1 4 3 7
8 7 4 9 2 8	N / A	N / A	4 6 9 8 2	4 7 0 0 1	GATGGAAGACAAA TCAATGG	7 1	1 4 3 8
8 7 4 9 5 2	N / A	N / A	4 9 1 5 2	4 9 1 7 1	AGCTCATCAAGGT ACCAGTT	2 0	1 4 3 9
8 7 4 9 7 6	N / A	N / A	5 1 3 8 5	5 1 4 0 4	GAAATGAAGATCT AATAAAG	1 2 7	1 4 4 0
8 7 5 0 0 0	N / A	N / A	5 4 5 8 8	5 4 6 0 7	CTTTTAAACTTTA TTGAAAT	8 5	1 4 4 1
8 7 5 0 2 4	N / A	N / A	5 6 9 8 3	5 7 0 0 2	TGAAGGAAAAGAA GCCCAGG	8 3	1 4 4 2
8 7 5 0 4 8	N / A	N / A	5 9 2 4 3	5 9 2 6 2	ATTTTTAGTAGAG CCATGTC	6 5	1 4 4 3
8 7 5 0 7 2	N / A	N / A	6 1 1 2 4	6 1 1 4 3	AATTTCTTTAAAA ATACAAT	9 1	1 4 4 4
8 7 5 0 9 6	N / A	N / A	6 3 3 0 9	6 3 3 2 8	TAGTTTGACTAAG CCCATTA	5 3	1 4 4 5
8 7 5 1 2 0	N / A	N / A	6 5 3 7 8	6 5 3 9 7	ACCACACTTATTT TCTATTT	4 8	1 4 4 6

10

20

30

40

50

【表 20 - 4】

8 7 5 1 4 4	N / A	N / A	6 8 9 7 3	6 8 9 9 2	TCCAAGGTCATCA ATGCCCT	1 0 6	1 4 4 7
8 7 5 1 6 8	N / A	N / A	7 1 1 4 2	7 1 1 6 1	CTGGAGTGGCATT AAAAATA	8 5	1 4 4 8
8 7 5 1 9 2	N / A	N / A	7 2 3 8 0	7 2 3 9 9	TCAAAGAATATTA ATTTTCC	6 4	1 4 4 9
8 7 5 2 1 6	N / A	N / A	7 4 1 9 8	7 4 2 1 7	GCCAAAATAAGAA ATCTGAG	5 5	1 4 5 0
8 7 5 2 4 0	N / A	N / A	7 6 5 6 5	7 6 5 8 4	ATACACTCACTAC AATAACA	8 1	1 4 5 1
8 7 5 2 6 4	N / A	N / A	7 8 4 4 8	7 8 4 6 7	TTGCAGTGTGACA GAGCAAG	8 0	1 4 5 2
8 7 5 2 8 8	N / A	N / A	8 0 8 1 2	8 0 8 3 1	ATCAAAGACAAAT GCACTAA	1 0 3	1 4 5 3
8 7 5 3 1 2	N / A	N / A	8 2 4 9 1	8 2 5 1 0	TTGAACTATTTCA GTGCACT	7 9	1 4 5 4
8 7 5 3 3 6	N / A	N / A	8 4 2 1 1	8 4 2 3 0	CTCTATTTTTCATC TAACTTT	5 2	1 4 5 5
8 7 5 3 6 0	N / A	N / A	8 5 1 8 4	8 5 2 0 3	GTACATTTTAAACC CTTTGAG	2 4	1 4 5 6
8 7 5 3 8 4	N / A	N / A	8 7 7 3 7	8 7 7 5 6	ACATGATAAAATA TTTTTAA	1 4 4	1 4 5 7
8 7 5 4 0 8	N / A	N / A	9 0 2 9 4	9 0 3 1 3	CTCCAAAACCTATG CTTATAC	6 0	1 4 5 8

10

20

30

40

50

【表 20 - 5】

8 7 5 4 3 2	N / A	N / A	9 2 4 9 6	9 2 5 1 5	TGTGTACAAAGT ATAAATCT	7 2	1 4 5 9
8 7 5 4 5 6	N / A	N / A	9 5 4 1 7	9 5 4 3 6	CGACTGCTAAAC TGGGCACG	7 0	1 4 6 0
8 7 5 4 8 0	N / A	N / A	9 7 3 9 0	9 7 4 0 9	TTCCAACAAGCA TGTGAAGA	1 1 6	1 4 6 1
8 7 5 5 0 4	N / A	N / A	9 9 2 6 2	9 9 2 8 1	TCCTCTCTGCAC TATACTAA	9 0	1 4 6 2
8 7 5 5 2 8	N / A	N / A	1 0 1 1 3 8	1 0 1 1 5 7	AATTTAGAAAGA ACGAATAA	9 2	1 4 6 3
8 7 5 5 5 2	N / A	N / A	1 0 4 2 5 1	1 0 4 2 7 0	TACAAAACCAAA GGACACAT	1 0 2	1 4 6 4
8 7 5 5 7 6	N / A	N / A	1 0 8 1 2 3	1 0 8 1 4 2	AGAAAAATACAG AATATTGT	1 0 0	1 4 6 5
8 7 5 6 0 0	N / A	N / A	1 1 0 6 6 7	1 1 0 6 8 6	GGCACTATGGTC TGTAATCC	7 3	1 4 6 6
8 7 5 6 2 4	N / A	N / A	1 1 2 8 4 0	1 1 2 8 5 9	ATATCTTAAATA ACTTTAGT	8 9	1 4 6 7
8 7 5 6 4 8	N / A	N / A	1 1 5 1 5 7	1 1 5 1 7 6	ATAAACCTGACA GCCTAGCT	8 5	1 4 6 8
8 7 5 6 7 2	N / A	N / A	1 1 7 7 0 4	1 1 7 7 2 3	GGCTAAGATTTC TATTTTTT	6 2	1 4 6 9

10

20

30

40

50

【表 20 - 6】

8 7 5 6 9 6	N / A	N / A	1 2 0 7 1 8	1 2 0 7 3 7	AGCAACAAAAGA AAAAACAA	8 6	1 4 7 0
8 7 5 7 2 0	N / A	N / A	1 2 4 0 3 2	1 2 4 0 5 1	GGCTCTTCAAAA AAAACCGC	9 6	1 4 7 1
8 7 5 7 4 4	N / A	N / A	1 2 7 3 9 3	1 2 7 4 1 2	CTGGGTGTGATG GCTCATCC	1 0 6	1 4 7 2
8 7 5 7 6 8	N / A	N / A	1 2 9 9 0 0	1 2 9 9 1 9	CACCTCCTTCTG GTAAACAA	8 7	1 4 7 3
8 7 5 7 9 2	N / A	N / A	1 3 1 6 1 7	1 3 1 6 3 6	TAGATAGAGTAT GTTTTTCAG	5 2	1 4 7 4
8 7 5 8 1 6	N / A	N / A	1 3 3 4 3 0	1 3 3 4 4 9	ATATTCAGTCCC CGTTAAGA	6 8	1 4 7 5
8 7 5 8 4 0	N / A	N / A	1 3 6 2 1 1	1 3 6 2 3 0	GGTAAAAGCATC ACCATAAA	4 3	1 4 7 6
8 7 5 8 6 4	N / A	N / A	1 3 7 9 9 4	1 3 8 0 1 3	CTTTCTCCATGA AGGAGCAA	1 5 7	1 4 7 7
8 7 5 8 8 8	N / A	N / A	1 4 0 0 4 0	1 4 0 0 5 9	AAGCAGGGTAGG AAGAAAAT	1 0 6	1 4 7 8
8 7 5 9 1 2	N / A	N / A	1 4 2 6 6 0	1 4 2 6 7 9	TCTAGGATCACC TGTGCATC	6 0	1 4 7 9
8 7 5 9 3 6	N / A	N / A	1 4 4 9 2 6	1 4 4 9 4 5	TCAACATGTATC TTAAATGT	7 9	1 4 8 0
8 7 5 9 6 0	N / A	N / A	1 4 6 3 0 1	1 4 6 3 2 0	AGACAGCAACCA CTGAGATG	9 3	1 4 8 1
8 7 5 9 8 4	N / A	N / A	1 4 8 1 5 8	1 4 8 1 7 7	CTCGGCTCCCGG AAGCCTCA	7 9	1 4 8 2

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1】

表 2 1

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 A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	3 4	3 2
8 7 4 1 6 7	1 7 3	1 9 2	2 1 6 3	2 1 8 2	ACTCCGAGGAGC TGCGGCCG	1 0 0	1 4 8 3
8 7 4 1 9 1	3 7 3	3 9 2	2 3 6 3	2 3 8 2	AAACAGTCTGAG GCGGAGGG	8 3	1 4 8 4
8 7 4 2 1 5	1 0 7 7	1 0 9 6	4 9 2 5 1	4 9 2 7 0	TTTTCTCATGTG CGGCATCA	4 9	1 4 8 5
8 7 4 2 3 6	1 5 3 6	1 5 5 5	8 1 6 9 6	8 1 7 1 5	TATCATCATTTT CCAGGGCC	6 0	1 4 8 6
8 7 4 2 6 0	1 7 6 4	1 7 8 3	8 3 3 7 5	8 3 3 9 4	AACCAGAATTCTG GGTTGAAA	5 8	1 4 8 7
8 7 4 2 8 4	2 4 6 5	2 4 8 4	9 1 7 3 5	9 1 7 5 4	GCTAGGTGATGT TTCATTGG	5 0	1 4 8 8
8 7 4 3 0 8	2 8 0 6	2 8 2 5	1 1 3 1 1 5	1 1 3 1 3 4	GAAGTCTGAACC CCTTGGA	1 0 4	1 4 8 9
8 7 4 3 3 1	3 9 4 0	3 9 5 9	1 4 7 8 5 5	1 4 7 8 7 4	ATTGGCGCATGG GCAGTTGG	6 2	1 4 9 0
8 7 4 3 5 4	4 2 0 1	4 2 2 0	1 4 8 9 5 2	1 4 8 9 7 1	TCAACATATATA TTTTAAAA	1 0 4	1 4 9 1
8 7 4 3 7 8	4 3 6 1	4 3 8 0	1 4 9 1 1 2	1 4 9 1 3 1	TAACTTCCAGTT TCGGCAAG	4 7	1 4 9 2

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

8 7 4 4 0 1	4 5 3 0	4 5 4 9	1 4 9 2 8 1	1 4 9 3 0 0	GTTTGACGGTAA GAATTTAC	8 6	1 4 9 3
8 7 4 4 2 5	4 6 7 9	4 6 9 8	1 4 9 4 3 0	1 4 9 4 4 9	TTTTTAAACTT TTTTTTATT	8 7	1 4 9 4
8 7 4 4 7 3	N / A	N / A	3 5 7 2	3 5 9 1	TGCCGGAGGCCA CATGGAGC	9 3	1 4 9 5
8 7 4 4 9 7	N / A	N / A	3 4 1 0	3 4 2 9	CAGACCCTGATG ATTCCGGA	5 6	1 4 9 6
8 7 4 5 2 1	N / A	N / A	6 7 5 1	6 7 7 0	AACCAAGTACCC TCATTAAT	1 1 0	1 4 9 7
8 7 4 5 4 5	N / A	N / A	8 4 8 1	8 5 0 0	CCGCACTCATTG CAACCTCC	1 0 0	1 4 9 8
8 7 4 5 6 9	N / A	N / A	1 1 4 3 5	1 1 4 5 4	CAAAATAAATAA ATAACCAA	9 0	1 4 9 9
8 7 4 5 9 3	N / A	N / A	1 4 6 9 2	1 4 7 1 1	AAAAGTTCTCAA AGAGGCCA	7 2	1 5 0 0
8 7 4 6 1 7	N / A	N / A	1 7 7 2 5	1 7 7 4 4	GTTTCATCAAAAA TTCAAATT	1 4 0	1 5 0 1
8 7 4 6 4 1	N / A	N / A	2 0 0 6 9	2 0 0 8 8	ATGAACTCCTGTC TGCCTGGG	5 5	1 5 0 2
8 7 4 6 6 5	N / A	N / A	2 2 4 6 9	2 2 4 8 8	CAATCTCATTTTC TATGCATT	5 3	1 5 0 3
8 7 4 6 8 9	N / A	N / A	2 7 1 3 0	2 7 1 4 9	CCTGGGTTTAAAG TGACCCTC	8 8	1 5 0 4
8 7 4 7 1 3	N / A	N / A	3 0 2 0 1	3 0 2 2 0	TTAGTTTTCATGG AAAATTTG	7 8	1 5 0 5
8 7 4 7 3 7	N / A	N / A	3 1 8 7 1	3 1 8 9 0	CCTTGAGTCCCT CTAGAGAA	8 1	1 5 0 6
8 7 4 7 6 1	N / A	N / A	3 2 9 9 4	3 3 0 1 3	ATGTCACCTCCT GAAAGAAG	5 4	1 5 0 7
8 7 4 7 8 5	N / A	N / A	3 6 4 3 0	3 6 4 4 9	TCATTTTATTCT GCTTTGCT	3 4	1 5 0 8
8 7 4 8 0 9	N / A	N / A	3 7 8 4 9	3 7 8 6 8	AATAATACTTAA TCCTACTC	8 7	1 5 0 9

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3】

8 7 4 8 3 3	N / A	N / A	4 0 7 4 3	4 0 7 6 2	AGAAAACCATTAAT TAATGCA	9 9	1 5 1 0
8 7 4 8 5 7	N / A	N / A	4 2 5 9 5	4 2 6 1 4	GAATATATTAACT GATACCA	5 0	1 5 1 1
8 7 4 8 8 1	N / A	N / A	4 4 3 1 6	4 4 3 3 5	ACTTTTCCTCACT TTCTTCT	9 5	1 5 1 2
8 7 4 9 0 5	N / A	N / A	4 5 6 9 4	4 5 7 1 3	ACAGGCTAAATAA GCTGAAA	9 3	1 5 1 3
8 7 4 9 2 9	N / A	N / A	4 7 0 0 2	4 7 0 2 1	GGAAGGACACAAA CCGTAAG	6 2	1 5 1 4
8 7 4 9 5 3	N / A	N / A	4 9 1 5 7	4 9 1 7 6	TCTTTAGCTCATC AAGGTAC	7 5	1 5 1 5
8 7 4 9 7 7	N / A	N / A	5 1 8 8 5	5 1 9 0 4	GTTTTGAAATAAG ATACCTG	7 8	1 5 1 6
8 7 5 0 0 1	N / A	N / A	5 4 6 0 2	5 4 6 2 1	ATGCATGAATATA ACTTTTA	6 8	1 5 1 7
8 7 5 0 2 5	N / A	N / A	5 7 0 5 9	5 7 0 7 8	AGCTGGCAGTGTG TGTCATG	7 9	1 5 1 8
8 7 5 0 4 9	N / A	N / A	5 9 2 7 7	5 9 2 9 6	CAGGTGCCCGTCA CCTCGCC	8 7	1 5 1 9
8 7 5 0 7 3	N / A	N / A	6 1 2 2 6	6 1 2 4 5	TGTTTTGCAACTC CCTCAGT	9 3	1 5 2 0
8 7 5 0 9 7	N / A	N / A	6 3 3 8 0	6 3 3 9 9	GTGAGAGGTACAA ATTGGAT	5 8	1 5 2 1

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

8 7 5 1 2 1	N / A	N / A	6 5 4 0 9	6 5 4 2 8	ACAATATTTGCCT TGGTGGA	7 4	1 5 2 2
8 7 5 1 4 5	N / A	N / A	6 8 9 9 6	6 9 0 1 5	ATAAAGATGTAAA TTTCTCT	9 6	1 5 2 3
8 7 5 1 6 9	N / A	N / A	7 1 1 4 6	7 1 1 6 5	TAGACTGGAGTGG CATTAAA	1 0 3	1 5 2 4
8 7 5 1 9 3	N / A	N / A	7 2 3 9 3	7 2 4 1 2	CCAATGCCATAAG TCAAAGA	1 3 0	1 5 2 5
8 7 5 2 1 7	N / A	N / A	7 4 3 8 4	7 4 4 0 3	CTCTGCTGAGGAA TATAAGC	1 2 9	1 5 2 6
8 7 5 2 4 1	N / A	N / A	7 6 6 5 0	7 6 6 6 9	CCCCTACAAGTAA AATGACA	1 2 2	1 5 2 7
8 7 5 2 6 5	N / A	N / A	7 8 6 9 6	7 8 7 1 5	GGCAATAAGAATA TGAACAG	6 6	1 5 2 8
8 7 5 2 8 9	N / A	N / A	8 0 8 4 2	8 0 8 6 1	ATTTATTCATCAT AAATTAA	1 0 3	1 5 2 9
8 7 5 3 1 3	N / A	N / A	8 2 4 9 4	8 2 5 1 3	CAGTTGAACTATT TCAGTGC	5 4	1 5 3 0
8 7 5 3 3 7	N / A	N / A	8 4 2 2 3	8 4 2 4 2	AAACTTAGTGTTTC TCTATTT	8 8	1 5 3 1
8 7 5 3 6 1	N / A	N / A	8 5 2 7 2	8 5 2 9 1	ATGATATGAAGGA AAGTATA	8 4	1 5 3 2
8 7 5 3 8 5	N / A	N / A	8 7 7 7 1	8 7 7 9 0	TTTGTAAGAAAT ATGTTAC	8 5	1 5 3 3

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5】

8 7 5 4 0 9	N / A	N / A	9 0 3 1 7	9 0 3 3 6	CTATAATGCTAT TCTGAGTG	5 4	1 5 3 4
8 7 5 4 3 3	N / A	N / A	9 2 5 7 1	9 2 5 9 0	AAGGAGAGATGT TAAGTAAA	7 3	1 5 3 5
8 7 5 4 5 7	N / A	N / A	9 5 4 4 1	9 5 4 6 0	GAAGGGCTGGAG GCAAATGT	8 3	1 5 3 6
8 7 5 4 8 1	N / A	N / A	9 7 4 0 6	9 7 4 2 5	TTTGTAGTCAAC AGACTTCC	8 9	1 5 3 7
8 7 5 5 0 5	N / A	N / A	9 9 2 8 3 9 9 3 4 1	9 9 3 0 2 9 9 3 6 0	AATATAGCACTC TGCTGTAT	1 0 9	1 5 3 8
8 7 5 5 2 9	N / A	N / A	1 0 1 1 7 8	1 0 1 1 9 7	GGAGAAGAAGGG AAATGAGG	8 7	1 5 3 9
8 7 5 5 5 3	N / A	N / A	1 0 4 2 6 2	1 0 4 2 8 1	CTATTACCCTAT ACAAAACC	8 2	1 5 4 0
8 7 5 5 7 7	N / A	N / A	1 0 8 1 4 3	1 0 8 1 6 2	CTCACTGGTAAC AAGTACAC	6 6	1 5 4 1
8 7 5 6 0 1	N / A	N / A	1 1 0 9 5 3	1 1 0 9 7 2	AAGGAAAAAGAC ACCAAAAA	1 3 5	1 5 4 2
8 7 5 6 2 5	N / A	N / A	1 1 2 8 6 0	1 1 2 8 7 9	AAGGAAACAATT ATACTTAA	8 3	1 5 4 3
8 7 5 6 4 9	N / A	N / A	1 1 5 2 3 6	1 1 5 2 5 5	AGATTATCCTAA CTATGTTT	9 0	1 5 4 4

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6】

8 7 5 6 7 3	N / A	N / A	1 1 7 7 7 0	1 1 7 7 8 9	TTTCAATTGATC CTCCCACC	1 3 3	1 5 4 5
8 7 5 6 9 7	N / A	N / A	1 2 0 7 8 6	1 2 0 8 0 5	TTCATAGGAGTA AATCTCTG	5 3	1 5 4 6
8 7 5 7 2 1	N / A	N / A	1 2 4 0 5 1	1 2 4 0 7 0	CATTAAAATTAA CAATACTG	1 2 8	1 5 4 7
8 7 5 7 4 5	N / A	N / A	1 2 7 7 6 1	1 2 7 7 8 0	GTGGGAAAAAAA TACAAGAC	7 2	1 5 4 8
8 7 5 7 6 9	N / A	N / A	1 2 9 9 8 1	1 3 0 0 0 0	GTTACATATTAT TTTATCTA	9 1	1 5 4 9
8 7 5 7 9 3	N / A	N / A	1 3 1 6 3 4	1 3 1 6 5 3	AAAGGTCAGGTT ATTCTTAG	4 6	1 5 5 0
8 7 5 8 1 7	N / A	N / A	1 3 3 5 3 4	1 3 3 5 5 3	CATAATGAACTT TTAACCTA	6 5	1 5 5 1
8 7 5 8 4 1	N / A	N / A	1 3 6 2 6 5	1 3 6 2 8 4	TCTTCCTAATGG CTCTAGTT	6 0	1 5 5 2
8 7 5 8 6 5	N / A	N / A	1 3 8 2 5 2	1 3 8 2 7 1	GGAACTCTTGTG CCTCCGCC	8 7	1 5 5 3
8 7 5 8 8 9	N / A	N / A	1 4 0 0 7 4	1 4 0 0 9 3	TTCCTTGATAGG CCAGTTAA	7 2	1 5 5 4

10

20

30

【表 2 1 - 7】

8 7 5 9 1 3	N / A	N / A	1 4 2 6 8 1	1 4 2 7 0 0	AGGGCAAGGCAA AGAGCCAG	1 6 5	1 5 5 5
8 7 5 9 3 7	N / A	N / A	1 4 4 9 4 1	1 4 4 9 6 0	CCAATCACCTTA TTATCAAC	6 0	1 5 5 6
8 7 5 9 6 1	N / A	N / A	1 4 6 3 0 2	1 4 6 3 2 1	CAGACAGCAACC ACTGAGAT	7 1	1 5 5 7
8 7 5 9 8 5	N / A	N / A	1 4 8 1 8 4	1 4 8 2 0 3	CTGTATACCATC AGAACACA	8 1	1 5 5 8

40

50

【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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	3 3	3 2
8 7 4 1 6 8	1 7 8	1 9 7	2 1 6 8	2 1 8 7	GCGGGACTCCGA GGAGCTGC	1 6 3	1 5 5 9
8 7 4 1 9 2	3 7 8	3 9 7	2 3 6 8	2 3 8 7	TACCAAAACAGT CTGAGGCG	7 4	1 5 6 0
8 7 4 2 1 6	1 0 7 9	1 0 9 8	4 9 2 5 3	4 9 2 7 2	ACTTTTCTCATG TGCGGCAT	3 1	1 5 6 1
8 7 4 2 3 7	1 5 3 7	1 5 5 6	8 1 6 9 7	8 1 7 1 6	CTATCATCATTT TCCAGGGC	4 2	1 5 6 2
8 7 4 2 6 1	1 7 6 6	1 7 8 5	8 3 3 7 7	8 3 3 9 6	TGAACCAGAATT CGGGTTGA	7 3	1 5 6 3
8 7 4 2 8 5	2 4 6 6	2 4 8 5	9 1 7 3 6	9 1 7 5 5	AGCTAGGTGATG TTTCATTG	6 2	1 5 6 4
8 7 4 3 0 9	2 8 0 8	2 8 2 7	1 1 3 1 1 7	1 1 3 1 3 6	TGGAAGTCTGAA CCCCTTGG	6 8	1 5 6 5
8 7 4 3 3 2	3 9 4 2	3 9 6 1	1 4 7 8 5 7	1 4 7 8 7 6	TCATTGGCGCAT GGGCAGTT	7 9	1 5 6 6
8 7 4 3 5 5	4 2 0 6	4 2 2 5	1 4 8 9 5 7	1 4 8 9 7 6	AGAAATCAACAT ATATATTT	6 7	1 5 6 7
8 7 4 3 7 9	4 3 7 2	4 3 9 1	1 4 9 1 2 3	1 4 9 1 4 2	TAAAAAATAAAT AACTTCCA	1 0 6	1 5 6 8

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

8 7 4 4 0 2	4 5 3 5	4 5 5 4	1 4 9 2 8 6	1 4 9 3 0 5	CGTCAGTTTGTAC GGTAAGAA	8 1	1 5 6 9
8 7 4 4 2 6	4 6 8 4	4 7 0 3	N/A	N/A	TTCAGTTTTTTAA AACTTTTTT	7 9	1 5 7 0
8 7 4 4 7 4	N / A	N / A	3 6 0 6	3 6 2 5	CCTTCCCTTCCC CAGGTGGG	1 0 1	1 5 7 1
8 7 4 4 9 8	N / A	N / A	3 8 5 2	3 8 7 1	CTCCTAGCATTT CCGAAATT	8 8	1 5 7 2
8 7 4 5 2 2	N / A	N / A	6 8 0 5	6 8 2 4	TTCCTCAGGAAT TTCATTCC	8 9	1 5 7 3
8 7 4 5 4 6	N / A	N / A	8 4 9 1	8 5 1 0	ACTGCAACCTCC GCACTCAT	9 7	1 5 7 4
8 7 4 5 7 0	N / A	N / A	1 1 8 8 4	1 1 9 0 3	AAAAATTTTGCT GGGCATAG	7 0	1 5 7 5
8 7 4 5 9 4	N / A	N / A	1 4 7 7 5	1 4 7 9 4	ATCTGCCTCTGA AAACATTG	5 1	1 5 7 6
8 7 4 6 1 8	N / A	N / A	1 7 8 0 8	1 7 8 2 7	GATGCTCAGTTA AATTTCAA	9 0	1 5 7 7
8 7 4 6 4 2	N / A	N / A	2 0 0 7 4	2 0 0 9 3	ACTTCATGAACT CCTGCTGC	7 3	1 5 7 8
8 7 4 6 6 6	N / A	N / A	2 2 5 0 6	2 2 5 2 5	GTACCCTGGAAA AATAAACA	8 8	1 5 7 9
8 7 4 6 9 0	N / A	N / A	2 7 1 3 8	2 7 1 5 7	CTCCAATTCTCTG GGTTTAAG	8 9	1 5 8 0
8 7 4 7 1 4	N / A	N / A	3 0 2 4 0	3 0 2 5 9	ACAAAGTTAAGT TCTACAGG	6 2	1 5 8 1
8 7 4 7 3 8	N / A	N / A	3 1 8 8 4	3 1 9 0 3	CAGTGCCTTTAC CCCTTGAG	2 2	1 5 8 2
8 7 4 7 6 2	N / A	N / A	3 3 1 0 0	3 3 1 1 9	CATAAGGGTACC ACATACCT	6 6	1 5 8 3
8 7 4 7 8 6	N / A	N / A	3 6 4 6 0	3 6 4 7 9	GTGTACATGTGA TGGCAATA	6 3	1 5 8 4
8 7 4 8 1 0	N / A	N / A	3 7 8 6 8	3 7 8 8 7	TCCAAGGCATTT TTTAAATA	7 7	1 5 8 5

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

8 7 4 8 3 4	N / A	N / A	4 0 7 5 4	4 0 7 7 3	TTAAGAACGAAAG AAAACCA	1 2 1	1 5 8 6
8 7 4 8 5 8	N / A	N / A	4 2 6 8 0	4 2 6 9 9	CACCTTCTGCTTC TGATGTG	5 1	1 5 8 7
8 7 4 8 8 2	N / A	N / A	4 4 3 5 5	4 4 3 7 4	CATTCTGAGGCCA GTCCTAG	7 8	1 5 8 8
8 7 4 9 0 6	N / A	N / A	4 5 8 0 5	4 5 8 2 4	CTACTAATTTTCC CCAATAA	1 1 1	1 5 8 9
8 7 4 9 3 0	N / A	N / A	4 7 0 4 9	4 7 0 6 8	TTGACTAAACATG ACATAAA	1 1 8	1 5 9 0
8 7 4 9 5 4	N / A	N / A	4 9 1 8 4	4 9 2 0 3	CTTTACAAAATAA AATTTGT	8 1	1 5 9 1
8 7 4 9 7 8	N / A	N / A	5 1 9 0 1	5 1 9 2 0	CACTAAACCACTG TAAGTTT	8 1	1 5 9 2
8 7 5 0 0 2	N / A	N / A	5 4 6 7 3	5 4 6 9 2	GAGACCAAAGGAA ACTTATT	1 2 1	1 5 9 3
8 7 5 0 2 6	N / A	N / A	5 7 0 9 2	5 7 1 1 1	TACACACATGATA GGAGGGA	4 3	1 5 9 4
8 7 5 0 5 0	N / A	N / A	5 9 3 6 7	5 9 3 8 6	AGTGCAGCACCCAC CATCTCG	9 0	1 5 9 5
8 7 5 0 7 4	N / A	N / A	6 1 3 8 0	6 1 3 9 9	GATAGTAAGTATA TTAGCAT	9 1	1 5 9 6
8 7 5 0 9 8	N / A	N / A	6 3 4 3 0	6 3 4 4 9	TTTAAGTAATAAA AAGCAGT	8 1	1 5 9 7

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4】

8 7 5 1 2 2	N / A	N / A	6 5 4 4 9	6 5 4 6 8	AAATGAGAAATCT GGAAGAC	7 6	1 5 9 8
8 7 5 1 4 6	N / A	N / A	6 9 0 2 1	6 9 0 4 0	AAATTTCACTTGA AGGTTAG	7 0	1 5 9 9
8 7 5 1 7 0	N / A	N / A	7 1 1 5 3	7 1 1 7 2	TCCAACATAGACT GGAGTGG	8 6	1 6 0 0
8 7 5 1 9 4	N / A	N / A	7 2 4 3 5	7 2 4 5 4	TCTAATCTACAGG CAACTGT	1 0 1	1 6 0 1
8 7 5 2 1 8	N / A	N / A	7 4 3 8 6	7 4 4 0 5	GGCTCTGCTGAGG AATATAA	1 4 5	1 6 0 2
8 7 5 2 4 2	N / A	N / A	7 6 7 9 3	7 6 8 1 2	CTTATTTGGCTGG GTGTTAA	7 0	1 6 0 3
8 7 5 2 6 6	N / A	N / A	7 9 3 3 8	7 9 3 5 7	AACTACTATTAAG AGTTCTG	6 6	1 6 0 4
8 7 5 2 9 0	N / A	N / A	8 0 8 9 8	8 0 9 1 7	TTGGTAATAAGAG AAAAATT	9 7	1 6 0 5
8 7 5 3 1 4	N / A	N / A	8 2 6 0 1	8 2 6 2 0	AACTTGCTCCATG TTTCCTC	5 1	1 6 0 6
8 7 5 3 3 8	N / A	N / A	8 4 2 3 2	8 4 2 5 1	TGAAATTGGAAAC TTAGTGT	6 2	1 6 0 7
8 7 5 3 6 2	N / A	N / A	8 5 7 2 2	8 5 7 4 1	GATAAACCCCCTT TTAACA	1 0 6	1 6 0 8
8 7 5 3 8 6	N / A	N / A	8 7 8 8 5	8 7 9 0 4	TTATTATTTCCCT TTATTTT	1 3 8	1 6 0 9

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5】

8 7 5 4 1 0	N / A	N / A	9 0 3 1 8	9 0 3 3 7	TCTATAATGCTA TTCTGAGT	6 0	1 6 1 0
8 7 5 4 3 4	N / A	N / A	9 2 5 9 9	9 2 6 1 8	TAACATGC AAAA GAATGAAA	8 3	1 6 1 1
8 7 5 4 5 8	N / A	N / A	9 5 4 7 8	9 5 4 9 7	GATTAAACGGTTG CTTAGGGT	1 0	1 6 1 2
8 7 5 4 8 2	N / A	N / A	9 7 4 4 0	9 7 4 5 9	AGGACAATTTCAG AGTCCAGT	7 5	1 6 1 3
8 7 5 5 0 6	N / A	N / A	9 9 2 8 4	9 9 3 0 3	GAATATAGCACT CTGCTGTA	5 8	1 6 1 4
			9 9 3 4 2	9 9 3 6 1			
8 7 5 5 3 0	N / A	N / A	1 0 1 2 1 9	1 0 1 2 3 8	GAGATAGCAGAA TGGTTACC	1 1 2	1 6 1 5
8 7 5 5 5 4	N / A	N / A	1 0 4 8 6 8	1 0 4 8 8 7	AAAAAAGTGGAA AAACTTCA	8 8	1 6 1 6
8 7 5 5 7 8	N / A	N / A	1 0 8 2 5 8	1 0 8 2 7 7	AGGCTGGTAACA GAGCATGA	8 1	1 6 1 7
8 7 5 6 0 2	N / A	N / A	1 1 0 9 9 7	1 1 1 0 1 6	AAAATTAGGTAA GCGATCAC	7 2	1 6 1 8
8 7 5 6 2 6	N / A	N / A	1 1 2 8 6 6	1 1 2 8 8 5	TAAATAAAGGAA ACAATTAT	1 1 1	1 6 1 9
8 7 5 6 5 0	N / A	N / A	1 1 5 2 4 7	1 1 5 2 6 6	GTGTTCAGTATA GATTATCC	2 8	1 6 2 0
8 7 5 6 7 4	N / A	N / A	1 1 7 7 9 3	1 1 7 8 1 2	TCCCTGCAGCCT GGACCTTC	8 7	1 6 2 1

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 6】

8 7 5 6 9 8	N / A	N / A	1 2 0 8 1 0	1 2 0 8 2 9	AAATCATAGGAG TTTTATAG	1 0 2	1 6 2 2
8 7 5 7 2 2	N / A	N / A	1 2 4 6 6 4	1 2 4 6 8 3	CAAAGATCAATA CAACAAAA	9 1	1 6 2 3
8 7 5 7 4 6	N / A	N / A	1 2 7 8 0 2	1 2 7 8 2 1	TTAAATATCAAC ACAGGGAT	7 3	1 6 2 4
8 7 5 7 7 0	N / A	N / A	1 2 9 9 9 5	1 3 0 0 1 4	ATTTGGGAGAGC TAGTTACA	6 7	1 6 2 5
8 7 5 7 9 4	N / A	N / A	1 3 1 7 6 3	1 3 1 7 8 2	TAGTTAAAGCAG GAAAGAGA	1 0 8	1 6 2 6
8 7 5 8 1 8	N / A	N / A	1 3 3 5 4 1	1 3 3 5 6 0	AAACAATCATAA TGAAC TTT	1 1 2	1 6 2 7
8 7 5 8 4 2	N / A	N / A	1 3 6 4 0 1	1 3 6 4 2 0	AAAATGTTAAAA GGCAGTTG	6 9	1 6 2 8
8 7 5 8 6 6	N / A	N / A	1 3 8 2 6 9	1 3 8 2 8 8	CCACCTCCAGGG TTCATGGA	8 3	1 6 2 9
8 7 5 8 9 0	N / A	N / A	1 4 0 7 7 4	1 4 0 7 9 3	TAATCTATAGCT AATTTGCA	8 0	1 6 3 0
8 7 5 9 1 4	N / A	N / A	1 4 2 7 9 8	1 4 2 8 1 7	TTAGGCTAGGCA CATGGAGC	3 3	1 6 3 1
8 7 5 9 3 8	N / A	N / A	1 4 4 9 7 8	1 4 4 9 9 7	ATTTGATTTTTC ATTACTGC	5 7	1 6 3 2
8 7 5 9 6 2	N / A	N / A	1 4 6 3 4 9	1 4 6 3 6 8	CAATCCCCTGGG CCCTGGAG	1 2 7	1 6 3 3
8 7 5 9 8 6	N / A	N / A	1 4 8 1 9 1	1 4 8 2 1 0	CCAAATCCTGTA TACCATCA	6 1	1 6 3 4

10

20

30

40

50

【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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	3 7	3 2
8 7 4 1 6 9	1 8 3	2 0 2	2 1 7 3	2 1 9 2	CCACCGCGGGAC TCCGAGGA	1 5 1	1 6 3 5
8 7 4 1 9 3	3 8 3	4 0 2	2 3 7 3	2 3 9 2	GTTGCTACCAAA ACAGTCTG	9 4	1 6 3 6
8 7 4 2 1 7	1 0 8 0	1 0 9 9	4 9 2 5 4	4 9 2 7 3	TACTTTTCTCAT GTGCGGCA	2 4	1 6 3 7
8 7 4 2 3 8	1 5 3 9	1 5 5 8	8 1 6 9 9	8 1 7 1 8	TCCTATCATCAT TTTCCAGG	3 6	1 6 3 8
8 7 4 2 6 2	1 7 6 7	1 7 8 6	8 3 3 7 8	8 3 3 9 7	CTGAACCAGAAT TCGGGTTG	1 0 0	1 6 3 9
8 7 4 2 8 6	2 4 6 8	2 4 8 7	9 1 7 3 8	9 1 7 5 7	GAAGCTAGGTGA TGTTTCAT	8 9	1 6 4 0
8 7 4 3 1 0	2 8 0 9	2 8 2 8	1 1 3 1 1 8	1 1 3 1 3 7	CTGGAAGTCTGA ACCCCTTG	7 0	1 6 4 1
8 7 4 3 3 3	3 9 4 3	3 9 6 2	1 4 7 8 5 8	1 4 7 8 7 7	ATCATTTGGCGCA TGGGCAGT	6 5	1 6 4 2
8 7 4 3 5 6	4 2 1 1	4 2 3 0	1 4 8 9 6 2	1 4 8 9 8 1	TTACAAGAAATC AACATATA	1 1 0	1 6 4 3
8 7 4 3 8 0	4 3 7 7	4 3 9 6	1 4 9 1 2 8	1 4 9 1 4 7	GTTATTAAAAAA TAAATAAC	1 1 0	1 6 4 4

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

8 7 4 4 0 3	4 5 4 0	4 5 5 9	1 4 9 2 9 1	1 4 9 3 1 0	TAATCCGTCAGT TTGACGGT	8 0	1 6 4 5
8 7 4 4 2 7	4 6 8 9	4 7 0 8	N/A	N/A	TTTTTTTTCAGTT TTTAAAAC	9 1	1 6 4 6
8 7 4 4 7 5	N / A	N / A	3 6 1 1	3 6 3 0	CCACCCCTTCCC TTCCCCAG	1 0 3	1 6 4 7
8 7 4 4 9 9	N / A	N / A	3 9 1 6	3 9 3 5	CGCTAGTAAACA CCCGCCTT	6 9	1 6 4 8
8 7 4 5 2 3	N / A	N / A	7 0 5 6	7 0 7 5	CCTGTATCCCAA GCAATTCT	5 1	1 6 4 9
8 7 4 5 4 7	N / A	N / A	8 8 1 4	8 8 3 3	TTACATCTCCGT TGAAGTTG	2 8	1 6 5 0
8 7 4 5 7 1	N / A	N / A	1 1 9 7 0	1 1 9 8 9	ATGAGAATCATT TGAACGCA	3 6	1 6 5 1
8 7 4 5 9 5	N / A	N / A	1 4 9 5 9	1 4 9 7 8	TTTCTGTTTTTC AGTAGAGA	7 0	1 6 5 2
8 7 4 6 1 9	N / A	N / A	1 7 8 3 6	1 7 8 5 5	TAGACTGGAGTT GCCAGATA	8 7	1 6 5 3
8 7 4 6 4 3	N / A	N / A	2 0 0 9 7	2 0 1 1 6	CGTCTGGTCCCT GTTCAACA	3 6	1 6 5 4
8 7 4 6 6 7	N / A	N / A	2 3 0 4 4	2 3 0 6 3	ATCACCGAAAAA ATTTCTCA	1 1 1	1 6 5 5
8 7 4 6 9 1	N / A	N / A	2 7 2 7 4	2 7 2 9 3	CTAAATTCCCTG AATTCCGT	7 4	1 6 5 6
8 7 4 7 1 5	N / A	N / A	3 0 2 8 1	3 0 3 0 0	ATAGTAAGCTAC TACTGAAT	8 2	1 6 5 7
8 7 4 7 3 9	N / A	N / A	3 2 0 5 5	3 2 0 7 4	TACAGTTCCAGT TACTTGGG	5 4	1 6 5 8
8 7 4 7 6 3	N / A	N / A	3 3 1 7 4	3 3 1 9 3	TATAATCAAAAT ATTTCAAT	8 4	1 6 5 9
8 7 4 7 8 7	N / A	N / A	3 6 4 7 2	3 6 4 9 1	CGTATTTTACTA GTGTACAT	6 7	1 6 6 0

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 3】

8 7 4 8 1 1	N / A	N / A	3 7 9 1 9	3 7 9 3 8	TTAATTGGAGACT ATAAGTG	1 1 0	1 6 6 1
8 7 4 8 3 5	N / A	N / A	4 0 8 4 8	4 0 8 6 7	ACCCACTGGAAAA AGAAGTA	1 2 6	1 6 6 2
8 7 4 8 5 9	N / A	N / A	4 2 7 9 7	4 2 8 1 6	TAAATCAAACAAG AATGGTA	8 8	1 6 6 3
8 7 4 8 8 3	N / A	N / A	4 4 3 7 2	4 4 3 9 1	TAGAAGAGTACTC TTAACAT	1 0 3	1 6 6 4
8 7 4 9 0 7	N / A	N / A	4 5 8 9 3	4 5 9 1 2	TTAAACAGTCAAG TTATCTA	7 0	1 6 6 5
8 7 4 9 3 1	N / A	N / A	4 7 0 5 8	4 7 0 7 7	AATGGTGTTTTGA CTAAACA	7 5	1 6 6 6
8 7 4 9 5 5	N / A	N / A	4 9 3 7 1	4 9 3 9 0	CACCTCTTTTTTGC ATAACTG	5 0	1 6 6 7
8 7 4 9 7 9	N / A	N / A	5 1 9 3 1	5 1 9 5 0	ATACTACGCACTG GACGCAA	9 7	1 6 6 8
8 7 5 0 0 3	N / A	N / A	5 4 9 5 2	5 4 9 7 1	ATCAAGTAAAAAA CAAGCAG	8 2	1 6 6 9
8 7 5 0 2 7	N / A	N / A	5 7 1 1 1	5 7 1 3 0	CATGGTATAAGGG CAATGAT	1 0 2	1 6 7 0
8 7 5 0 5 1	N / A	N / A	5 9 4 2 5	5 9 4 4 4	CATGTCCTATGCT TATTTTT	1 0 5	1 6 7 1
8 7 5 0 7 5	N / A	N / A	6 1 6 7 0	6 1 6 8 9	AATTCCAATTCTT ACAGCTG	5 7	1 6 7 2

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 4】

8 7 5 0 9 9	N / A	N / A	6 3 4 7 7	6 3 4 9 6	AGTGAGATAAAAT AGAAAAA	9 8	1 6 7 3
8 7 5 1 2 3	N / A	N / A	6 5 5 0 9	6 5 5 2 8	GATGATCTAATAA AAGCAAT	8 1	1 6 7 4
8 7 5 1 4 7	N / A	N / A	6 9 0 8 2	6 9 1 0 1	ATAAATACTGCTA ATACTAC	9 4	1 6 7 5
8 7 5 1 7 1	N / A	N / A	7 1 2 0 9	7 1 2 2 8	CTGATCTAGGCCT TCAAGAA	1 0 9	1 6 7 6
8 7 5 1 9 5	N / A	N / A	7 2 5 0 1	7 2 5 2 0	TGTTGGTAGTAAA TAGTACA	1 0 4	1 6 7 7
8 7 5 2 1 9	N / A	N / A	7 4 3 9 7	7 4 4 1 6	TCTGCTGATCTGG CTCTGCT	1 2 5	1 6 7 8
8 7 5 2 4 3	N / A	N / A	7 6 8 3 8	7 6 8 5 7	CTCTAGGTGAAGT CAACAAT	7 2	1 6 7 9
8 7 5 2 6 7	N / A	N / A	7 9 3 7 8	7 9 3 9 7	AGTAAAAAGTAAA TGTCTTC	9 2	1 6 8 0
8 7 5 2 9 1	N / A	N / A	8 1 0 1 6	8 1 0 3 5	ACAGCGAGATTCC CTCTCAA	7 5	1 6 8 1
8 7 5 3 1 5	N / A	N / A	8 2 6 2 6	8 2 6 4 5	AACGGAGTCACTG TTTTTCC	4 5	1 6 8 2
8 7 5 3 3 9	N / A	N / A	8 4 2 7 3	8 4 2 9 2	TTTGGAGAGGAAT TCTGGAG	1 2 0	1 6 8 3
8 7 5 3 6 3	N / A	N / A	8 5 7 3 0	8 5 7 4 9	CAGGCAGAGATAA ACCCCCT	7 0	1 6 8 4

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 5】

8 7 5 3 8 7	N / A	N / A	8 8 4 0 3	8 8 4 2 2	ATTTTAAACATA TACATACT	1 0 2	1 6 8 5
8 7 5 4 1 1	N / A	N / A	9 0 3 2 0	9 0 3 3 9	AATCTATAATGC TATTCTGA	7 8	1 6 8 6
8 7 5 4 3 5	N / A	N / A	9 2 7 1 6	9 2 7 3 5	CCTTTAATTTCAG CTACTTTT	6 3	1 6 8 7
8 7 5 4 5 9	N / A	N / A	9 5 5 0 3	9 5 5 2 2	AGCCCATCCATA GAGACAGA	1 3 0	1 6 8 8
8 7 5 4 8 3	N / A	N / A	9 7 4 6 4	9 7 4 8 3	GGATAAGACATA GAGATTCA	8 2	1 6 8 9
8 7 5 5 0 7	N / A	N / A	9 9 3 0 9	9 9 3 2 8	TTCTAATGCTAT ATTGCTAT	1 2 9	1 6 9 0
8 7 5 5 3 1	N / A	N / A	1 0 1 4 7 9	1 0 1 4 9 8	TACGGCACTATA TACACAAC	6 0	1 6 9 1
8 7 5 5 5 5	N / A	N / A	1 0 4 9 2 0	1 0 4 9 3 9	TACAGTAAAAGC AACAATAA	1 2 3	1 6 9 2
8 7 5 5 7 9	N / A	N / A	1 0 8 4 5 1	1 0 8 4 7 0	TCACCCTGAGGT CAGGAGCT	1 3 1	1 6 9 3
8 7 5 6 0 3	N / A	N / A	1 1 1 0 3 4	1 1 1 0 5 3	CAACTATCCACA CAAGAAAG	9 5	1 6 9 4
8 7 5 6 2 7	N / A	N / A	1 1 2 8 7 8	1 1 2 8 9 7	CTTGGCTGTAAC TAAATAAA	8 1	1 6 9 5

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 6】

8 7 5 6 5 1	N / A	N / A	1 1 5 3 2 1	1 1 5 3 4 0	TTATTTATAATA CCTAAAAC	9 1	1 6 9 6
8 7 5 6 7 5	N / A	N / A	1 1 7 8 9 1	1 1 7 9 1 0	CTCCCTAATTTT AATGCAGA	7 5	1 6 9 7
8 7 5 6 9 9	N / A	N / A	1 2 0 8 7 7	1 2 0 8 9 6	CTCATCTCATAC ACAAAAAT	1 5 8	1 6 9 8
8 7 5 7 2 3	N / A	N / A	1 2 4 8 5 1	1 2 4 8 7 0	TATTTCTCCCAG AACTGATA	9 4	1 6 9 9
8 7 5 7 4 7	N / A	N / A	1 2 7 9 6 3	1 2 7 9 8 2	CTCACTGACTAC TCCTATCA	9 0	1 7 0 0
8 7 5 7 7 1	N / A	N / A	1 3 0 0 5 6	1 3 0 0 7 5	AAGAACTGATTA TATAATTA	8 2	1 7 0 1
8 7 5 7 9 5	N / A	N / A	1 3 1 9 3 5	1 3 1 9 5 4	AAGTAGTGAAGC AAAATGTT	6 8	1 7 0 2
8 7 5 8 1 9	N / A	N / A	1 3 3 5 8 8	1 3 3 6 0 7	ATGTTCTTTCCA CTTGTTAA	6 8	1 7 0 3
8 7 5 8 4 3	N / A	N / A	1 3 6 4 8 9	1 3 6 5 0 8	ACATGAATATTA TTTCTTAT	1 1 6	1 7 0 4
8 7 5 8 6 7	N / A	N / A	1 3 8 3 5 7	1 3 8 3 7 6	CCTTATTTTAT TTTTTATT	1 3 8	1 7 0 5

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 7】

8 7 5 8 9 1	N / A	N / A	1 4 0 7 9 9	1 4 0 8 1 8	ATTTAAAGACTA TAATACGG	7 7	1 7 0 6
8 7 5 9 1 5	N / A	N / A	1 4 2 8 6 9	1 4 2 8 8 8	GGTAGGCAAGGC TGCCGAGT	8 3	1 7 0 7
8 7 5 9 3 9	N / A	N / A	1 4 5 1 3 7	1 4 5 1 5 6	TACTGCCCCAGG GAACTGAT	8 1	1 7 0 8
8 7 5 9 6 3	N / A	N / A	1 4 6 6 9 6	1 4 6 7 1 5	AAAGCAAATCAA CTGCAGTG	7 2	1 7 0 9
8 7 5 9 8 7	N / A	N / A	1 4 8 2 5 6	1 4 8 2 7 5	GAAGGCCAACTG AGTCCTAG	7 7	1 7 1 0

10

20

30

40

50

【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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	3 1	3 2
7 0 8 4 3 9	3 9 4 4	3 9 6 3	1 4 7 8 5 9	1 4 7 8 7 8	CATCATTTGGCGC ATGGGCAG	9 9	1 7 1 1
8 7 4 1 7 0	1 8 8	2 0 7	2 1 7 8	2 1 9 7	GGTGGCCACCGC GGGACTCC	8 7	1 7 1 2
8 7 4 1 9 4	3 9 7	4 1 6	2 3 8 7	2 4 0 6	CCGCCGCCGTTG CCGTTGCT	8 3	1 7 1 3
8 7 4 2 1 8	1 0 8 1	1 1 0 0	4 9 2 5 5	4 9 2 7 4	GTACTTTTCTCA TGTGCGGC	4 2	1 7 1 4
8 7 4 2 3 9	1 5 4 0	1 5 5 9	8 1 7 0 0	8 1 7 1 9	CTCCTATCATCA TTTTCCAG	6 5	1 7 1 5
8 7 4 2 6 3	1 7 6 8	1 7 8 7	8 3 3 7 9	8 3 3 9 8	TCTGAACCAGAA TTCGGGTT	9 2	1 7 1 6
8 7 4 2 8 7	2 6 6 2	2 6 8 1	1 1 2 9 7 1	1 1 2 9 9 0	GCACTTGGTTC A ATTTTGTC	5 3	1 7 1 7
8 7 4 3 1 1	2 8 1 0	2 8 2 9	1 1 3 1 1 9	1 1 3 1 3 8	GCTGGAAGTCTG AACCCCTT	4 7	1 7 1 8
8 7 4 3 5 7	4 2 1 6	4 2 3 5	1 4 8 9 6 7	1 4 8 9 8 6	GGATGTTACAAG AAATCAAC	4 3	1 7 1 9
8 7 4 3 8 1	4 3 8 2	4 4 0 1	1 4 9 1 3 3	1 4 9 1 5 2	CAAGGGTTATTA AAAAATAA	8 5	1 7 2 0
8 7 4 4 0 4	4 5 4 5	4 5 6 4	1 4 9 2 9 6	1 4 9 3 1 5	AATAATAATCCG TCAGTTTG	1 1 7	1 7 2 1

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

8 7 4 4 7 6	N / A	N / A	3 6 1 6	3 6 3 5	ACTCCCCACCCCT TCCCTTC	8 4	1 7 2 2
8 7 4 5 0 0	N / A	N / A	3 9 5 8	3 9 7 7	CCCCCAGCCCCTA CTACAAC	9 6	1 7 2 3
8 7 4 5 2 4	N / A	N / A	7 0 9 1	7 1 1 0	ATCACTAAAAGAA AAATATT	8 7	1 7 2 4
8 7 4 5 4 8	N / A	N / A	8 8 2 3	8 8 4 2	ATAAACTGTTTAC ATCTCCG	2 9	1 7 2 5
8 7 4 5 7 2	N / A	N / A	1 2 2 1 7	1 2 2 3 6	AAGGCCATCCTGG GCAACAG	7 9	1 7 2 6
8 7 4 5 9 6	N / A	N / A	1 5 4 0 7	1 5 4 2 6	GAGTCTCACTCTG CTCTGTG	6 4	1 7 2 7
8 7 4 6 2 0	N / A	N / A	1 7 8 6 1	1 7 8 8 0	AAAACAGTGAACC ATGATTC	5 6	1 7 2 8
8 7 4 6 4 4	N / A	N / A	2 0 1 5 7	2 0 1 7 6	TGCTCCCCCAATG TCCACCG	9 0	1 7 2 9
8 7 4 6 6 8	N / A	N / A	2 3 1 9 3	2 3 2 1 2	TTATGTTACATCT GCCAACA	6 0	1 7 3 0
8 7 4 6 9 2	N / A	N / A	2 7 7 1 2	2 7 7 3 1	TTTTCTGAAATGT TTTATAT	1 2 6	1 7 3 1
8 7 4 7 1 6	N / A	N / A	3 0 3 0 3	3 0 3 2 2	AATCTTTTTTATTC TTGTAAT	5 4	1 7 3 2

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

8 7 4 7 4 0	N / A	N / A	3 2 0 9 5	3 2 1 1 4	AGAAAGTTTAA AATTAGG	8 2	1 7 3 3
8 7 4 7 6 4	N / A	N / A	3 3 2 3 1	3 3 2 5 0	TGTCCTTCAGTAG TTTCTAA	3 8	1 7 3 4
8 7 4 7 8 8	N / A	N / A	3 6 5 2 8	3 6 5 4 7	TTTAAGTAATGCT TTATATT	1 2 6	1 7 3 5
8 7 4 8 1 2	N / A	N / A	3 7 9 3 7	3 7 9 5 6	TGTTTAAGTAAAA TGTTTTT	1 1 9	1 7 3 6
8 7 4 8 3 6	N / A	N / A	4 0 9 4 1	4 0 9 6 0	TGAGGTATCCAGA GTTACTA	4 5	1 7 3 7
8 7 4 8 6 0	N / A	N / A	4 2 8 3 6	4 2 8 5 5	AAATAATAATAAT ACAGAAG	9 0	1 7 3 8
8 7 4 8 8 4	N / A	N / A	4 4 3 8 9	4 4 4 0 8	CACGACTGGTCGA TCCCTAG	5 1	1 7 3 9
8 7 4 9 0 8	N / A	N / A	4 5 9 2 7	4 5 9 4 6	TCATTAAAAAAC ACATATA	9 9	1 7 4 0
8 7 4 9 3 2	N / A	N / A	4 7 5 0 2	4 7 5 2 1	CTAATAACTTACA ACAACCTG	1 0 2	1 7 4 1
8 7 4 9 5 6	N / A	N / A	4 9 3 7 3	4 9 3 9 2	CCCACCTCTTTTT GCATAAC	8 5	1 7 4 2
8 7 4 9 8 0	N / A	N / A	5 2 0 1 5	5 2 0 3 4	TATAGAAGAGGGC AATTTCT	8 6	1 7 4 3

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4】

8 7 5 0 0 4	N / A	N / A	5 4 9 9 8	5 5 0 1 7	GAAGGAAAAAAT AGAGGAG	8 9	1 7 4 4
8 7 5 0 2 8	N / A	N / A	5 7 1 9 8	5 7 2 1 7	AATAATAAAGACA GTATCAC	8 6	1 7 4 5
8 7 5 0 5 2	N / A	N / A	5 9 5 1 9	5 9 5 3 8	AATAATTCCATTC AAAGTAT	8 1	1 7 4 6
8 7 5 0 7 6	N / A	N / A	6 1 6 8 2	6 1 7 0 1	TAAAATGAAATTA ATTCCAA	1 1 7	1 7 4 7
8 7 5 1 0 0	N / A	N / A	6 3 4 8 2	6 3 5 0 1	GATAAAGTGAGAT AAAATAG	1 0 3	1 7 4 8
8 7 5 1 2 4	N / A	N / A	6 6 3 3 3	6 6 3 5 2	TAAATCCAGGAGT AAAAGAA	8 1	1 7 4 9
8 7 5 1 4 8	N / A	N / A	6 9 1 0 7	6 9 1 2 6	ACTGAGTTCTATA GGTGCTT	3 1	1 7 5 0
8 7 5 1 7 2	N / A	N / A	7 1 2 7 4	7 1 2 9 3	CAAAGTTCTAAGG AACAAAA	1 1 3	1 7 5 1
8 7 5 1 9 6	N / A	N / A	7 2 7 9 2	7 2 8 1 1	GCAAGATCTGGGT ATCCATT	4 0	1 7 5 2
8 7 5 2 2 0	N / A	N / A	7 4 5 3 6	7 4 5 5 5	CTCTAGTTGGGAG TTAGACT	1 0 9	1 7 5 3
8 7 5 2 4 4	N / A	N / A	7 6 8 6 6	7 6 8 8 5	GGCTTAAAATGTC CTACTTC	9 0	1 7 5 4

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 5】

8 7 5 2 6 8	N / A	N / A	7 9 3 8 4	7 9 4 0 3	ACATCCAGTAAAA AGTAAAT	7 8	1 7 5 5
8 7 5 2 9 2	N / A	N / A	8 1 1 4 2	8 1 1 6 1	ATGGGCATGGTAG CACGCGC	8 0	1 7 5 6
8 7 5 3 1 6	N / A	N / A	8 2 6 4 0	8 2 6 5 9	CAATTAGCTGCAC AAACGGA	1 0 4	1 7 5 7
8 7 5 3 4 0	N / A	N / A	8 4 3 3 2	8 4 3 5 1	CAGTGAGCAAAGA AATTTCA	1 1 8	1 7 5 8
8 7 5 3 6 4	N / A	N / A	8 5 7 3 7	8 5 7 5 6	TAATTATCAGGCA GAGATAA	7 9	1 7 5 9
8 7 5 3 8 8	N / A	N / A	8 8 5 2 5	8 8 5 4 4	ACACTTTACTCAC TGCGAAA	4 1	1 7 6 0
8 7 5 4 1 2	N / A	N / A	9 0 3 5 2	9 0 3 7 1	AACTGCCATTTTT CCAATTA	4 9	1 7 6 1
8 7 5 4 3 6	N / A	N / A	9 2 7 5 1	9 2 7 7 0	TGAGGAAAGGCTA CCTTTGC	8 7	1 7 6 2
8 7 5 4 6 0	N / A	N / A	9 5 5 1 9	9 5 5 3 8	GAATTTGCCCCAA ATAAGCC	8 5	1 7 6 3
8 7 5 4 8 4	N / A	N / A	9 7 5 3 2	9 7 5 5 1	GCTAACTGAAAAA GTACAGC	8 9	1 7 6 4
8 7 5 5 0 8	N / A	N / A	9 9 3 1 2	9 9 3 3 1	TTGTTCTAATGCT ATATTGC	3 6	1 7 6 5

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 6】

8 7 5 5 3 2	N / A	N / A	1 0 1 6 8 1	1 0 1 7 0 0	GCTGGTAACGAT GTGGATAA	5 2	1 7 6 6
8 7 5 5 5 6	N / A	N / A	1 0 5 4 4 9	1 0 5 4 6 8	AGTTAAAATCAT ATCAACTA	9 4	1 7 6 7
8 7 5 5 8 0	N / A	N / A	1 0 8 6 3 1	1 0 8 6 5 0	AAAGTGGAAAAA TTCAATTG	1 1 7	1 7 6 8
8 7 5 6 0 4	N / A	N / A	1 1 1 0 3 9	1 1 1 0 5 8	TTGAACAACAT CCACACAA	1 1 9	1 7 6 9
8 7 5 6 2 8	N / A	N / A	1 1 3 2 9 8	1 1 3 3 1 7	TAAGGGCAATGT ATAAAGTA	8 2	1 7 7 0
8 7 5 6 5 2	N / A	N / A	1 1 5 4 4 0	1 1 5 4 5 9	GTTACAGTACCC TGTGAAGA	7 5	1 7 7 1
8 7 5 6 7 6	N / A	N / A	1 1 8 3 6 4	1 1 8 3 8 3	AAAATGAAAAC TTATGTCA	8 7	1 7 7 2
8 7 5 7 0 0	N / A	N / A	1 2 0 8 9 1	1 2 0 9 1 0	CCTGGACCACTA CTCTCATC	7 7	1 7 7 3
8 7 5 7 2 4	N / A	N / A	1 2 4 9 6 1	1 2 4 9 8 0	AGCAGGCACAAA ACTGATAC	5 8	1 7 7 4
8 7 5 7 4 8	N / A	N / A	1 2 8 0 2 9	1 2 8 0 4 8	ACACACCAAAAA AATTAAGG	9 7	1 7 7 5

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 7】

8 7 5 7 7 2	N / A	N / A	1 3 0 0 7 7	1 3 0 0 9 6	AGAACTTGTTCA TAAAATCC	5 7	1 7 7 6
8 7 5 7 9 6	N / A	N / A	1 3 1 9 4 5	1 3 1 9 6 4	CCCTCAGATCAA GTAGTGAA	6 9	1 7 7 7
8 7 5 8 2 0	N / A	N / A	1 3 3 6 6 1	1 3 3 6 8 0	GCAATGGAAATT TTAGCTTA	3 9	1 7 7 8
8 7 5 8 4 4	N / A	N / A	1 3 6 5 3 4	1 3 6 5 5 3	ATCTAGTAATGG ATCCAAAA	8 0	1 7 7 9
8 7 5 8 6 8	N / A	N / A	1 3 8 4 8 2	1 3 8 5 0 1	AATCCTTAATAT CCTCTAGA	4 8	1 7 8 0
8 7 5 8 9 2	N / A	N / A	1 4 0 8 5 6	1 4 0 8 7 5	TGAAATATTTTT ACTATGCA	5 7	1 7 8 1
8 7 5 9 1 6	N / A	N / A	1 4 2 9 9 0	1 4 3 0 0 9	ATTCCAAAATAG TTCCCCAC	7 9	1 7 8 2
8 7 5 9 4 0	N / A	N / A	1 4 5 1 5 3	1 4 5 1 7 2	TAAAGTCAAAAA AGACTACT	1 1 5	1 7 8 3
8 7 5 9 6 4	N / A	N / A	1 4 6 7 6 8	1 4 6 7 8 7	CTCTTATGAAGC TGA CTCCA	8 2	1 7 8 4
8 7 5 9 8 8	N / A	N / A	1 4 8 4 0 6	1 4 8 4 2 5	TACACTCAAAGC CAGTCCAT	8 7	1 7 8 5

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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 7	3 2
8 7 4 1 7 1	1 9 3	2 1 2	2 1 8 3	2 2 0 2	GACTCGGTGGCC ACCGCGGG	8 0	1 7 8 6
8 7 4 1 9 5	4 0 2	4 2 1	2 3 9 2	2 4 1 1	ACGCGCCGCCGC CGTTGCCG	9 2	1 7 8 7
8 7 4 2 1 9	1 0 8 3	1 1 0 2	4 9 2 5 7	4 9 2 7 6	CTGTACTTTTCT CATGTGCG	4 4	1 7 8 8
8 7 4 2 4 0	1 5 4 1	1 5 6 0	8 1 7 0 1	8 1 7 2 0	ACTCCTATCATC ATTTTCCA	8 5	1 7 8 9
8 7 4 2 6 4	1 7 7 0	1 7 8 9	8 3 3 8 1	8 3 4 0 0	GGTCTGAACCAG AATTTCGGG	5 9	1 7 9 0
8 7 4 2 8 8	2 6 6 4	2 6 8 3	1 1 2 9 7 3	1 1 2 9 9 2	TAGCACTTGGTT CAATTTTG	2 6	1 7 9 1
8 7 4 3 1 2	2 8 1 2	2 8 3 1	1 1 3 1 2 1	1 1 3 1 4 0	GGGCTGGAAGTC TGAACCCC	1 2 0	1 7 9 2
8 7 4 3 3 4	3 9 4 6	3 9 6 5	1 4 7 8 6 1	1 4 7 8 8 0	AGCATCATTTGGC GCATGGGC	2 4	1 7 9 3
8 7 4 3 5 8	4 2 3 0	4 2 4 9	1 4 8 9 8 1	1 4 9 0 0 0	TTAGCATTCCTA TTGGATGT	7 0	1 7 9 4
8 7 4 3 8 2	4 3 8 7	4 4 0 6	1 4 9 1 3 8	1 4 9 1 5 7	ACTTTCAAGGGT TATTAAAA	5 4	1 7 9 5
8 7 4 4 0 5	4 5 5 6	4 5 7 5	1 4 9 3 0 7	1 4 9 3 2 6	CTTGATTTATAA ATAATAAT	9 0	1 7 9 6

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

8 7 4 4 7 7	N / A	N / A	3 6 2 1	3 6 4 0	CGGGCACTCCCCA CCCCTTC	7 1	1 7 9 7
8 7 4 5 0 1	N / A	N / A	4 0 9 5	4 1 1 4	CGTTTCCTTCTCC CTTTGAA	2 0	1 7 9 8
8 7 4 5 2 5	N / A	N / A	7 4 0 1	7 4 2 0	TAGGCCCTTCTAC AAGATAT	7 9	1 7 9 9
8 7 4 5 4 9	N / A	N / A	9 0 0 3	9 0 2 2	TGGTGGTGTGCGC ATGTAGA	4 7	1 8 0 0
8 7 4 5 7 3	N / A	N / A	1 2 2 2 2	1 2 2 4 1	AATTCAAGGCCAT CCTGGGC	7 3	1 8 0 1
8 7 4 5 9 7	N / A	N / A	1 5 4 3 8	1 5 4 5 7	TCTTCCAAACTTT TTTTTTT	4 8	1 8 0 2
8 7 4 6 2 1	N / A	N / A	1 8 1 7 8	1 8 1 9 7	GAAGAGTGAACCA TGGCCAG	6 9	1 8 0 3
8 7 4 6 4 5	N / A	N / A	2 0 3 0 4	2 0 3 2 3	AGCAACCCGACCA CAGCTGG	8 6	1 8 0 4
8 7 4 6 6 9	N / A	N / A	2 3 2 5 3	2 3 2 7 2	GCTGTATTTTTTAC TCACCTT	1 8	1 8 0 5
8 7 4 6 9 3	N / A	N / A	2 7 8 2 5	2 7 8 4 4	AATGTTTCATCTTT TCACATC	4 2	1 8 0 6
8 7 4 7 1 7	N / A	N / A	3 0 4 4 2	3 0 4 6 1	TCATAATCTCAAA TGCAAGC	3 9	1 8 0 7

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 3】

8 7 4 7 4 1	N / A	N / A	3 2 1 6 3	3 2 1 8 2	CTGGGAGGCCAAG GTGAGTC	7 1	1 8 0 8
8 7 4 7 6 5	N / A	N / A	3 3 3 1 0	3 3 3 2 9	ATAATTATAGAGC TTCATGT	4 2	1 8 0 9
8 7 4 7 8 9	N / A	N / A	3 6 6 0 7	3 6 6 2 6	AACTGCTGGATAG CATTAAG	7 3	1 8 1 0
8 7 4 8 1 3	N / A	N / A	3 7 9 5 3	3 7 9 7 2	TAAAAGTCTAAAA TTATGTT	8 5	1 8 1 1
8 7 4 8 3 7	N / A	N / A	4 1 0 3 3	4 1 0 5 2	GGGAAGAAGGATA GAACACT	5 3	1 8 1 2
8 7 4 8 6 1	N / A	N / A	4 2 8 8 0	4 2 8 9 9	GCATTGGTGACAG AGCAAAA	8 1	1 8 1 3
8 7 4 8 8 5	N / A	N / A	4 4 4 1 3	4 4 4 3 2	ATTCAGATCCAAA AAGTCTA	1 0 7	1 8 1 4
8 7 4 9 0 9	N / A	N / A	4 5 9 4 5	4 5 9 6 4	TGTACATTTTATA CAGAGTC	3 8	1 8 1 5
8 7 4 9 3 3	N / A	N / A	4 7 5 2 1	4 7 5 4 0	GCAGTTTATCCCC AATAATC	3 5	1 8 1 6
8 7 4 9 5 7	N / A	N / A	4 9 4 2 6	4 9 4 4 5	ATCTTTGCTTGAA TAAATCT	6 6	1 8 1 7
8 7 4 9 8 1	N / A	N / A	5 2 0 1 9	5 2 0 3 8	CTTTTATAGAAGA GGGCAAT	7 6	1 8 1 8

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 4】

8 7 5 0 0 5	N / A	N / A	5 5 0 0 2	5 5 0 2 1	AAATGAAGGAAAA AAATAGA	8 5	1 8 1 9
8 7 5 0 2 9	N / A	N / A	5 7 2 0 1	5 7 2 2 0	ATAAATAATAAAG ACAGTAT	1 1 2	1 8 2 0
8 7 5 0 5 3	N / A	N / A	5 9 5 6 4	5 9 5 8 3	TCTTTAGAGATTT ATTTGAG	6 7	1 8 2 1
8 7 5 0 7 7	N / A	N / A	6 1 7 2 9	6 1 7 4 8	TCAAACCTATGGC AAAAGTG	7 1	1 8 2 2
8 7 5 1 0 1	N / A	N / A	6 3 6 1 5	6 3 6 3 4	TTATGGTGAGCTA CGATGGC	7 2	1 8 2 3
8 7 5 1 2 5	N / A	N / A	6 6 3 9 8	6 6 4 1 7	GTGGGCTTGTTT TGAAAAA	6 7	1 8 2 4
8 7 5 1 4 9	N / A	N / A	6 9 1 5 1	6 9 1 7 0	AATAATAATTTGA GATACCC	7 7	1 8 2 5
8 7 5 1 7 3	N / A	N / A	7 1 3 1 7	7 1 3 3 6	CTTTTAGAATCGA ATACAAT	8 3	1 8 2 6
8 7 5 1 9 7	N / A	N / A	7 2 8 1 7	7 2 8 3 6	CATTGCATCATTA GCTAGAA	6 7	1 8 2 7
8 7 5 2 2 1	N / A	N / A	7 4 5 5 0	7 4 5 6 9	GCACAGGAAATTT TCTCTAG	5 4	1 8 2 8
8 7 5 2 4 5	N / A	N / A	7 6 8 8 7	7 6 9 0 6	CAACCTTTTCTTC AGACAAG	1 2 0	1 8 2 9

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 5】

8 7 5 2 6 9	N / A	N / A	7 9 4 4 5	7 9 4 6 4	TTACTTAAGTAAT GTATGCC	1 0 5	1 8 3 0
8 7 5 2 9 3	N / A	N / A	8 1 3 8 8	8 1 4 0 7	TTCTGTTACCTTT TCTCCAG	6 0	1 8 3 1
8 7 5 3 1 7	N / A	N / A	8 2 8 2 1	8 2 8 4 0	ACCTCAAACCTGAA CCGCCAG	7 3	1 8 3 2
8 7 5 3 4 1	N / A	N / A	8 4 4 0 7	8 4 4 2 6	GTATCATATATTT CTCAGCC	2 3	1 8 3 3
8 7 5 3 6 5	N / A	N / A	8 5 7 4 6	8 5 7 6 5	AAAGAAGCATAAT TATCAGG	6 5	1 8 3 4
8 7 5 3 8 9	N / A	N / A	8 8 5 2 8	8 8 5 4 7	TTAACACTTTTACT CACTGCC	3 3	1 8 3 5
8 7 5 4 1 3	N / A	N / A	9 0 5 2 3	9 0 5 4 2	GTTTGTATCCCAT ATGACTT	4 2	1 8 3 6
8 7 5 4 3 7	N / A	N / A	9 2 7 6 8	9 2 7 8 7	AAAGCTAAACAC AGGCTGA	7 9	1 8 3 7
8 7 5 4 6 1	N / A	N / A	9 5 6 5 9	9 5 6 7 8	TCAAGGAATATTA GTCAGTC	7 0	1 8 3 8
8 7 5 4 8 5	N / A	N / A	9 7 6 2 1	9 7 6 4 0	AAGACTTTTTTATG TTGCTCC	1 5	1 8 3 9
8 7 5 5 0 9	N / A	N / A	9 9 3 8 3	9 9 4 0 2	TATTGCCATCTTA CAAATAG	1 0 0	1 8 4 0

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 6】

8 7 5 5 3 3	N / A	N / A	1 0 2 0 8 2	1 0 2 1 0 1	TGGTGGCAGGAG GCAGGAGA	7 2	1 8 4 1
8 7 5 5 5 7	N / A	N / A	1 0 5 6 3 5	1 0 5 6 5 4	ATGTGACGGCAT GTGCCTGT	1 4 1	1 8 4 2
8 7 5 5 8 1	N / A	N / A	1 0 8 6 3 5	1 0 8 6 5 4	TCCCCAAAGTGGA AAAATTCA	8 3	1 8 4 3
8 7 5 6 0 5	N / A	N / A	1 1 1 0 8 5	1 1 1 1 0 4	GCCAAACAGAAC CTTCCAGT	8 1	1 8 4 4
8 7 5 6 2 9	N / A	N / A	1 1 3 4 1 0	1 1 3 4 2 9	CTTGTTTTTTCTA GCCCTGGG	8 2	1 8 4 5
8 7 5 6 5 3	N / A	N / A	1 1 5 5 6 0	1 1 5 5 7 9	CAGCTATTTTSTA AGAAACTG	7 4	1 8 4 6
8 7 5 6 7 7	N / A	N / A	1 1 8 8 2 4	1 1 8 8 4 3	TTCCAAGGCTAA AAAAAAAAA	1 1 6	1 8 4 7
8 7 5 7 0 1	N / A	N / A	1 2 0 9 2 3	1 2 0 9 4 2	GGACAACGGATA TCCACAAG	8 6	1 8 4 8
8 7 5 7 2 5	N / A	N / A	1 2 5 0 2 0	1 2 5 0 3 9	TTAAAATATAAC TCACAACA	8 7	1 8 4 9
8 7 5 7 4 9	N / A	N / A	1 2 8 0 5 0	1 2 8 0 6 9	ATCATCAATGGC TGCTAAAA	5 1	1 8 5 0
8 7 5 7 7 3	N / A	N / A	1 3 0 1 1 7	1 3 0 1 3 6	GAATGACTGCTT ACAAC TAG	5 0	1 8 5 1

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 7】

8 7 5 7 9 7	N / A	N / A	1 3 1 9 5 9	1 3 1 9 7 8	TGTAATGCCAGT GACCCTCA	5 4	1 8 5 2
8 7 5 8 2 1	N / A	N / A	1 3 3 8 5 4	1 3 3 8 7 3	TGAAAATCATCT GTACCTCA	5 8	1 8 5 3
8 7 5 8 4 5	N / A	N / A	1 3 6 6 2 7	1 3 6 6 4 6	GTACCAAAATAA AACTATTT	8 1	1 8 5 4
8 7 5 8 6 9	N / A	N / A	1 3 8 7 2 1	1 3 8 7 4 0	TTTCCTAGCACCC AAATAAAT	8 5	1 8 5 5
8 7 5 8 9 3	N / A	N / A	1 4 1 0 2 0	1 4 1 0 3 9	TTTGAAATTTTCA CTTTTAAA	8 6	1 8 5 6
8 7 5 9 1 7	N / A	N / A	1 4 3 0 0 8	1 4 3 0 2 7	AGCCCATACACA GAAATGAT	7 7	1 8 5 7
8 7 5 9 4 1	N / A	N / A	1 4 5 1 6 1	1 4 5 1 8 0	ATACATACTAAA GTCAAAAA	7 9	1 8 5 8
8 7 5 9 6 5	N / A	N / A	1 4 6 8 3 0	1 4 6 8 4 9	TACATGTAAGTT CACATGCC	1 2 9	1 8 5 9
8 7 5 9 8 9	N / A	N / A	1 4 8 6 8 7	1 4 8 7 0 6	ATTCGCTTTTCC CCCTCCCA	7 5	1 8 6 0

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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 5 2	1 0 8 5	1 1 0 4	4 9 2 5 9	4 9 2 7 8	TTCTGTACTTTT CTCATGTG	5 0	1 8 6 1
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	3 1	3 2
8 7 4 1 7 2	1 9 8	2 1 7	2 1 8 8	2 2 0 7	GGCGAGACTCGG TGGCCACC	9 0	1 8 6 2
8 7 4 1 9 6	4 0 7	4 2 6	2 3 9 7	2 4 1 6	CCGAAACGCGCC GCCGCCGT	8 8	1 8 6 3
8 7 4 2 4 1	1 5 5 3	1 5 7 2	8 1 7 1 3	8 1 7 3 2	TTTTTCTTCCTC ACTCCTAT	7 0	1 8 6 4
8 7 4 2 6 5	1 8 0 0	1 8 1 9	N/A	N/A	GCCAGGGAACAC CTCCATTA	8 0	1 8 6 5
8 7 4 2 8 9	2 6 6 5	2 6 8 4	1 1 2 9 7 4	1 1 2 9 9 3	TTAGCACTTGGT TCAATTTT	5 5	1 8 6 6
8 7 4 3 1 3	2 8 1 3	2 8 3 2	1 1 3 1 2 2	1 1 3 1 4 1	TGGGCTGGAAGT CTGAACCC	8 8	1 8 6 7
8 7 4 3 3 5	3 9 4 7	3 9 6 6	1 4 7 8 6 2	1 4 7 8 8 1	TAGCATCATTTGG CGCATGGG	2 9	1 8 6 8
8 7 4 3 5 9	4 2 3 5	4 2 5 4	1 4 8 9 8 6	1 4 9 0 0 5	AACTGTTAGCAT TCCTATTG	3 2	1 8 6 9
8 7 4 3 8 3	4 3 9 2	4 4 1 1	1 4 9 1 4 3	1 4 9 1 6 2	TCATGACTTTCA AGGGTTAT	4 6	1 8 7 0
8 7 4 4 0 6	4 5 6 1	4 5 8 0	1 4 9 3 1 2	1 4 9 3 3 1	TCAAACCTTGATT TATAAATA	9 4	1 8 7 1

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

8 7 4 4 7 8	N / A	N / A	3 6 4 4	3 6 6 3	AAGGAGGAAGGCC GGGACGG	9 0	1 8 7 2
8 7 4 5 0 2	N / A	N / A	4 1 5 9	4 1 7 8	TGGTAAGCTCTGG CGGCACT	5 0	1 8 7 3
8 7 4 5 2 6	N / A	N / A	7 4 0 2	7 4 2 1	TTAGGCCCTTCTA CAAGATA	5 9	1 8 7 4
8 7 4 5 5 0	N / A	N / A	9 1 8 5	9 2 0 4	AAAAACACAAGTA CTTTCAT	7 8	1 8 7 5
8 7 4 5 7 4	N / A	N / A	1 2 3 4 6	1 2 3 6 5	AAGATCCTGCAAC ACACACA	6 2	1 8 7 6
8 7 4 5 9 8	N / A	N / A	1 5 4 4 1	1 5 4 6 0	CAGTCTTCCAAAC TTTTTTT	4 7	1 8 7 7
8 7 4 6 2 2	N / A	N / A	1 8 2 0 2	1 8 2 2 1	CATAGAGCTTAAA TTTTAGT	5 7	1 8 7 8
8 7 4 6 4 6	N / A	N / A	2 0 3 0 8	2 0 3 2 7	CCCCAGCAACCCG ACCACAG	9 4	1 8 7 9
8 7 4 6 7 0	N / A	N / A	2 3 3 4 5	2 3 3 6 4	ACTGATAAATGAC TCATCCC	4 8	1 8 8 0
8 7 4 6 9 4	N / A	N / A	2 7 8 3 8	2 7 8 5 7	ATTACCTAAATAA AATGTTC	8 8	1 8 8 1
8 7 4 7 1 8	N / A	N / A	3 0 4 8 5	3 0 5 0 4	TAATTGTAAAGTC CCTGCTC	1 1 5	1 8 8 2

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 3】

8 7 4 7 4 2	N / A	N / A	3 2 2 0 7	3 2 2 2 6	AAAAAAGGCCAGT CGCAGTG	7 3	1 8 8 3
8 7 4 7 6 6	N / A	N / A	3 3 3 1 4	3 3 3 3 3	CAATATAATTATA GAGCTTC	4 8	1 8 8 4
8 7 4 7 9 0	N / A	N / A	3 6 6 4 7	3 6 6 6 6	GCATAAGACACCA TGCCTAG	8 9	1 8 8 5
8 7 4 8 1 4	N / A	N / A	3 8 1 1 6	3 8 1 3 5	TCATGTCTCTCAT ATGTTTA	6 7	1 8 8 6
8 7 4 8 3 8	N / A	N / A	4 1 1 0 6	4 1 1 2 5	TAGAGTGATGGTA GGCATAAC	6 4	1 8 8 7
8 7 4 8 6 2	N / A	N / A	4 2 9 6 9	4 2 9 8 8	CCCCGCTACTTGG TAGGGTG	8 9	1 8 8 8
8 7 4 8 8 6	N / A	N / A	4 4 4 7 2	4 4 4 9 1	TTTTAATAAAAATA ATCACAA	9 0	1 8 8 9
8 7 4 9 1 0	N / A	N / A	4 6 0 3 9	4 6 0 5 8	GCATGAGTCAATT AAACCTC	3 9	1 8 9 0
8 7 4 9 3 4	N / A	N / A	4 7 5 5 8	4 7 5 7 7	TTTTAACTTCATG GAATTAC	7 2	1 8 9 1
8 7 4 9 5 8	N / A	N / A	4 9 4 5 3	4 9 4 7 2	AAAAAAGTTTGTA AGATCAC	8 7	1 8 9 2
8 7 4 9 8 2	N / A	N / A	5 2 0 6 4	5 2 0 8 3	TGGTTTTCTCCAT ACTGATA	4 3	1 8 9 3

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 4】

8 7 5 0 0 6	N / A	N / A	5 5 0 5 5	5 5 0 7 4	GTTGGAGTAAAGA GGAAAAC	8 8	1 8 9 4
8 7 5 0 3 0	N / A	N / A	5 7 2 7 9	5 7 2 9 8	GGCACTGAATTTC ATTTATT	4 3	1 8 9 5
8 7 5 0 5 4	N / A	N / A	5 9 8 2 0	5 9 8 3 9	CGGCTGGAGTGCA ATCTCAG	8 2	1 8 9 6
8 7 5 0 7 8	N / A	N / A	6 1 7 9 8	6 1 8 1 7	ACAGAATTTAGGA ATTGAAA	9 1	1 8 9 7
8 7 5 1 0 2	N / A	N / A	6 3 8 9 3	6 3 9 1 2	AAAATGTAAATTG ATTGTAG	1 1 1	1 8 9 8
8 7 5 1 2 6	N / A	N / A	6 6 4 5 6	6 6 4 7 5	AATAAAAACAAAC CACAAATG	1 0 0	1 8 9 9
8 7 5 1 5 0	N / A	N / A	6 9 1 7 0	6 9 1 8 9	CAAAAATATATAT ACATAAA	1 0 3	1 9 0 0
8 7 5 1 7 4	N / A	N / A	7 1 3 9 2	7 1 4 1 1	ATACAATTCCCAG CATTTCC	7 8	1 9 0 1
8 7 5 1 9 8	N / A	N / A	7 2 8 6 8	7 2 8 8 7	CATCAGGATGCTG AGAAAAT	9 0	1 9 0 2
8 7 5 2 2 2	N / A	N / A	7 4 6 1 0	7 4 6 2 9	AGTACTGACTTAT GAAAGCA	8 5	1 9 0 3
8 7 5 2 4 6	N / A	N / A	7 6 9 2 5	7 6 9 4 4	CTTTAATTCCAAT GTAACCT	4 2	1 9 0 4

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 5】

8 7 5 2 7 0	N / A	N / A	7 9 4 7 4	7 9 4 9 3	AATCACACTTACT TATGGAG	7 5	1 9 0 5
8 7 5 2 9 4	N / A	N / A	8 1 5 3 6	8 1 5 5 5	TTTAAAGCCACAG TTTATGT	4 9	1 9 0 6
8 7 5 3 1 8	N / A	N / A	8 2 8 4 2	8 2 8 6 1	AATATCGGCAATG CTGATGA	8 4	1 9 0 7
8 7 5 3 4 2	N / A	N / A	8 4 4 0 9	8 4 4 2 8	AAGTATCATATAT TTCTCAG	5 0	1 9 0 8
8 7 5 3 6 6	N / A	N / A	8 5 8 4 1	8 5 8 6 0	TTCAAGACTGGCT GAAGAAA	8 6	1 9 0 9
8 7 5 3 9 0	N / A	N / A	8 8 6 1 8	8 8 6 3 7	ACAAAACCTTTATA GTTTTAC	9 9	1 9 1 0
8 7 5 4 1 4	N / A	N / A	9 0 9 1 2	9 0 9 3 1	GGAATTTGCTGGC AATCAAA	3 1	1 9 1 1
8 7 5 4 3 8	N / A	N / A	9 2 8 0 3	9 2 8 2 2	AATAAGTCAAGAA TGAAGCT	7 9	1 9 1 2
8 7 5 4 6 2	N / A	N / A	9 5 6 7 9	9 5 6 9 8	AAAATGTGGTATT ATCCACA	1 1 9	1 9 1 3
8 7 5 4 8 6	N / A	N / A	9 7 6 6 1	9 7 6 8 0	AGGCACCTAAAAG TAGTAAG	4 5	1 9 1 4
8 7 5 5 1 0	N / A	N / A	9 9 4 0 9	9 9 4 2 8	ACAGCCCTATTTG ATGTAGA	4 8	1 9 1 5

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 6】

8 7 5 5 3 4	N / A	N / A	1 0 2 3 2 7	1 0 2 3 4 6	AATATAAAAGGC ACTCAAGC	9 5	1 9 1 6
8 7 5 5 5 8	N / A	N / A	1 0 5 6 4 0	1 0 5 6 5 9	GCCATATGTGAC GGCATGTG	9 2	1 9 1 7
8 7 5 5 8 2	N / A	N / A	1 0 8 8 3 7	1 0 8 8 5 6	CCTCACCAAATG AACTAAAA	1 0 5	1 9 1 8
8 7 5 6 0 6	N / A	N / A	1 1 1 1 6 0	1 1 1 1 7 9	ATATTGGTCAGT TAGACATT	8 5	1 9 1 9
8 7 5 6 3 0	N / A	N / A	1 1 3 6 1 6	1 1 3 6 3 5	ACATTAACTAAA ACACAGTT	7 6	1 9 2 0
8 7 5 6 5 4	N / A	N / A	1 1 5 6 0 1	1 1 5 6 2 0	AACTTAAAACTT TGTCAATT	9 7	1 9 2 1
8 7 5 6 7 8	N / A	N / A	1 1 8 8 7 8	1 1 8 8 9 7	CTCTATAATTTG ATTACATT	7 0	1 9 2 2
8 7 5 7 0 2	N / A	N / A	1 2 0 9 4 2	1 2 0 9 6 1	TTTTCAACAAAT GAGGTGGG	8 7	1 9 2 3
8 7 5 7 2 6	N / A	N / A	1 2 5 0 2 9	1 2 5 0 4 8	TGAAAGTTTTTA AAATATAA	9 3	1 9 2 4
8 7 5 7 5 0	N / A	N / A	1 2 8 0 5 1	1 2 8 0 7 0	TATCATCAATGG CTGCTAAA	5 7	1 9 2 5
8 7 5 7 7 4	N / A	N / A	1 3 0 1 6 2	1 3 0 1 8 1	TTTCTGGTGTGG CATTAACC	6 8	1 9 2 6

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 7】

8 7 5 7 9 8	N / A	N / A	1 3 2 1 6 2	1 3 2 1 8 1	TGCTTATTATTCTC ACACATAT	2 2	1 9 2 7
8 7 5 8 2 2	N / A	N / A	1 3 3 9 9 2	1 3 4 0 1 1	GTTTCATTCCAGAT TTTCACTG	3 4	1 9 2 8
8 7 5 8 4 6	N / A	N / A	1 3 6 7 0 2	1 3 6 7 2 1	AGTAAAAGGAAT AAAATCAT	9 8	1 9 2 9
8 7 5 8 7 0	N / A	N / A	1 3 8 7 5 1	1 3 8 7 7 0	AGAGCATCTATT AAAGGATT	7 6	1 9 3 0
8 7 5 8 9 4	N / A	N / A	1 4 1 0 8 7	1 4 1 1 0 6	CGGAATCTCAGAT GGTTTTTTG	5 2	1 9 3 1
8 7 5 9 1 8	N / A	N / A	1 4 3 0 2 2	1 4 3 0 4 1	CCCTCAAGATAA TAAGCCCA	8 7	1 9 3 2
8 7 5 9 4 2	N / A	N / A	1 4 5 2 7 7	1 4 5 2 9 6	GTACAGGAGAAT GTACAGGG	8 3	1 9 3 3
8 7 5 9 6 6	N / A	N / A	1 4 6 9 4 7	1 4 6 9 6 6	AATGCCGTTTTTT ACTCTCAC	1 8	1 9 3 4
8 7 5 9 9 0	N / A	N / A	1 4 8 7 0 4	1 4 8 7 2 3	ACAAAACCTCAAA ATTGAATT	1 0 3	1 9 3 5

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 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始部 位	配列 番号 1 停 止部 位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配列 番号
708 153	10 87	11 06	492 61	492 80	GATTCTGTACTT TTCTCATG	4 5	19 36
708 199	14 77	14 96	816 37	816 56	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 9	32
874 173	20 3	22 2	219 3	221 2	GAAGCGGCGAGA CTCGGTGG	9 6	19 37
874 197	41 2	43 1	240 2	242 1	CCGGGCCGAAAC GCGCCGCC	1 0 9	19 38
874 242	15 54	15 73	817 14	817 33	ATTTTCTTCCT CACTCCTA	6 4	19 39
874 266	20 91	21 10	882 01	882 20	CAAATTCTAGGC CACTGGAT	9 1	19 40
874 290	26 66	26 85	112 975	112 994	CTTAGCACTTGG TTCAATTT	4 5	19 41
874 314	28 14	28 33	113 123	113 142	CTGGGCTGGAAG TCTGAACC	9 2	19 42
874 336	39 48	39 67	147 863	147 882	TTAGCATCATTG GCGCATGG	5 2	19 43
874 360	42 40	42 59	148 991	149 010	AAGTGAACTGTT AGCATTC	3 4	19 44
874 384	43 97	44 16	149 148	149 167	TGTGTTTCATGAC TTTCAAGG	1 8	19 45
874 407	45 66	45 85	149 317	149 336	CCTCATCAAAC TGATTTAT	5 2	19 46

10

20

30

40

50

【表 27-2】

8 7 4 4 7 9	N / A	N / A	3 6 6 6	3 6 8 5	CGCCGGAGAGGTC TGGCGGG	9 1	1 9 4 7
8 7 4 5 0 3	N / A	N / A	4 5 3 0	4 5 4 9	AAGTAGTGTTTGG GATGCTT	1 2	1 9 4 8
8 7 4 5 2 7	N / A	N / A	7 4 5 3	7 4 7 2	AAACCCCATGTAC ATAGATG	7 1	1 9 4 9
8 7 4 5 5 1	N / A	N / A	9 7 7 1	9 7 9 0	TTCGAGATGAGCC TAACCAA	7 8	1 9 5 0
8 7 4 5 7 5	N / A	N / A	1 2 8 2 4	1 2 8 4 3	TACTTAAAATGCA TAAAAAA	8 6	1 9 5 1
8 7 4 5 9 9	N / A	N / A	1 5 6 5 3	1 5 6 7 2	TAAGTGAACCACC TGCCTCA	9 8	1 9 5 2
8 7 4 6 2 3	N / A	N / A	1 8 2 1 0	1 8 2 2 9	CCTGCTTTCATAG AGCTTAA	6 5	1 9 5 3
8 7 4 6 4 7	N / A	N / A	2 0 4 0 2	2 0 4 2 1	ATTTCTTCACCCG TAAATAG	6 0	1 9 5 4
8 7 4 6 7 1	N / A	N / A	2 3 8 7 1	2 3 8 9 0	CATTGGTCAACAG TTCACAA	4 2	1 9 5 5
8 7 4 6 9 5	N / A	N / A	2 7 8 8 0	2 7 8 9 9	CTAATAGGCACAC AATAAAT	6 1	1 9 5 6
8 7 4 7 1 9	N / A	N / A	3 0 6 3 5	3 0 6 5 4	TTATTACTTGCCA GGCATTG	4 0	1 9 5 7

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3】

8 7 4 7 4 3	N / A	N / A	3 2 2 8 9	3 2 3 0 8	TATGTTATTAAGT GTTTAAT	8 9	1 9 5 8
8 7 4 7 6 7	N / A	N / A	3 3 3 2 5	3 3 3 4 4	CTGTCACCATACA ATATAAT	6 7	1 9 5 9
8 7 4 7 9 1	N / A	N / A	3 6 7 9 8	3 6 8 1 7	CTGCTAGACAAAT TCTGTAA	7 7	1 9 6 0
8 7 4 8 1 5	N / A	N / A	3 8 2 1 5	3 8 2 3 4	TTATTAATTTTCCT TATTTTG	9 1	1 9 6 1
8 7 4 8 3 9	N / A	N / A	4 1 1 2 7	4 1 1 4 6	ATGCCAAAATCAC TGTGATT	8 7	1 9 6 2
8 7 4 8 6 3	N / A	N / A	4 3 1 5 8	4 3 1 7 7	GTCAAATTAATAT AAAGAAA	9 5	1 9 6 3
8 7 4 8 8 7	N / A	N / A	4 4 5 1 2	4 4 5 3 1	TCTCATAAACATT AGTCATG	4 3	1 9 6 4
8 7 4 9 1 1	N / A	N / A	4 6 1 3 6	4 6 1 5 5	CAGCACTTCTCTC TCCTGTC	3 9	1 9 6 5
8 7 4 9 3 5	N / A	N / A	4 7 6 6 3	4 7 6 8 2	AATGAATTATATT AGACTGG	5 1	1 9 6 6
8 7 4 9 5 9	N / A	N / A	4 9 4 5 9	4 9 4 7 8	TCTTTAAAAAAG TTTGTA	1 0 9	1 9 6 7
8 7 4 9 8 3	N / A	N / A	5 2 1 0 3	5 2 1 2 2	AAAAAAGAAGGA AACCATG	9 8	1 9 6 8

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 4】

8 7 5 0 0 7	N / A	N / A	5 5 0 9 2	5 5 1 1 1	CAATGGAATAAGG AAACAGA	1 0 2	1 9 6 9
8 7 5 0 3 1	N / A	N / A	5 7 4 2 9	5 7 4 4 8	TTGTATTTCTCCG TACTGTC	4 0	1 9 7 0
8 7 5 0 5 5	N / A	N / A	5 9 8 3 0	5 9 8 4 9	TGGAGTCACCCGG CTGGAGT	8 6	1 9 7 1
8 7 5 0 7 9	N / A	N / A	6 1 8 1 0	6 1 8 2 9	AAGAATCAAAAAA CAGAATT	9 5	1 9 7 2
8 7 5 1 0 3	N / A	N / A	6 3 9 0 5	6 3 9 2 4	TTCAGGGTGATGA AAATGTA	8 2	1 9 7 3
8 7 5 1 2 7	N / A	N / A	6 6 5 1 0	6 6 5 2 9	CATACAAACATAA ATTAATT	1 1 2	1 9 7 4
8 7 5 1 5 1	N / A	N / A	6 9 1 7 4	6 9 1 9 3	ATCTCAAAAATAT ATATACA	1 0 2	1 9 7 5
8 7 5 1 7 5	N / A	N / A	7 1 4 3 5	7 1 4 5 4	TGCACTCATAAGT CTGGACG	7 9	1 9 7 6
8 7 5 1 9 9	N / A	N / A	7 2 8 9 7	7 2 9 1 6	TGGAGAGTTAGCA CGAAATG	1 0 6	1 9 7 7
8 7 5 2 2 3	N / A	N / A	7 4 6 2 4	7 4 6 4 3	TAATGTTATTGAA GAGTACT	1 0 7	1 9 7 8
8 7 5 2 4 7	N / A	N / A	7 6 9 4 1	7 6 9 6 0	AGAAATTTATGTA ATGCTTT	8 0	1 9 7 9

10

20

30

40

50

【表 27-5】

8 7 5 2 7 1	N / A	N / A	7 9 4 8 4	7 9 5 0 3	ATGGGCAGGAAAT CACACTT	7 9	1 9 8 0
8 7 5 2 9 5	N / A	N / A	8 1 5 3 7	8 1 5 5 6	CTTTAAAGCCACA GTTTATG	8 9	1 9 8 1
8 7 5 3 1 9	N / A	N / A	8 2 8 5 2	8 2 8 7 1	TCATGGCTCCAAT ATCGGCA	1 6	1 9 8 2
8 7 5 3 4 3	N / A	N / A	8 4 4 2 4	8 4 4 4 3	GGGTTCCACACAC TTAAGTA	4 9	1 9 8 3
8 7 5 3 6 7	N / A	N / A	8 5 8 5 7	8 5 8 7 6	GTAAAATGAACCT AAGTTCA	7 7	1 9 8 4
8 7 5 3 9 1	N / A	N / A	8 8 6 3 5	8 8 6 5 4	TATTAGAGAGGTA CTTTACA	8 4	1 9 8 5
8 7 5 4 1 5	N / A	N / A	9 0 9 6 5	9 0 9 8 4	CCTCTCTAGCCCT TACCCTT	8 4	1 9 8 6
8 7 5 4 3 9	N / A	N / A	9 2 8 6 1	9 2 8 8 0	AGCTGAATAGATA CATGTGC	7 5	1 9 8 7
8 7 5 4 6 3	N / A	N / A	9 5 7 7 9	9 5 7 9 8	ACGAGAAAAAAAC TGCACAC	9 5	1 9 8 8
8 7 5 4 8 7	N / A	N / A	9 7 6 8 6	9 7 7 0 5	GGCTAAATAATAC ATTTGGT	5 4	1 9 8 9
8 7 5 5 1 1	N / A	N / A	9 9 7 3 1	9 9 7 5 0	GGTCTGACTCCGT TGCCCAG	8 4	1 9 9 0

10

20

30

40

50

【表 27-6】

8 7 5 5 3 5	N / A	N / A	1 0 2 4 9 3	1 0 2 5 1 2	ATACCCCAAAAG TACAGGCA	9 7	1 9 9 1
8 7 5 5 5 9	N / A	N / A	1 0 5 6 4 9	1 0 5 6 6 8	AAAATATCAGCC ATATGTGA	9 5	1 9 9 2
8 7 5 5 8 3	N / A	N / A	1 0 8 8 6 9	1 0 8 8 8 8	CACAAGCATCAA GGCCATCT	8 5	1 9 9 3
8 7 5 6 0 7	N / A	N / A	1 1 1 2 6 2	1 1 1 2 8 1	TTAGGATGTGGA GGGACCGT	8 5	1 9 9 4
8 7 5 6 3 1	N / A	N / A	1 1 3 6 7 1	1 1 3 6 9 0	TCCATTTAATTA ATATACTG	7 9	1 9 9 5
8 7 5 6 5 5	N / A	N / A	1 1 5 6 1 3	1 1 5 6 3 2	TGTTTTCAGTAGG AACTTAAA	8 4	1 9 9 6
8 7 5 6 7 9	N / A	N / A	1 1 8 8 8 6	1 1 8 9 0 5	AGATTAAACTCT ATAATTTG	9 3	1 9 9 7
8 7 5 7 0 3	N / A	N / A	1 2 1 4 4 8	1 2 1 4 6 7	ATTTGTCAAAAC TCATTAAA	7 3	1 9 9 8
8 7 5 7 2 7	N / A	N / A	1 2 5 1 6 4	1 2 5 1 8 3	CAACATGGTGAT TAGATCAT	7 3	1 9 9 9
8 7 5 7 5 1	N / A	N / A	1 2 8 1 4 8	1 2 8 1 6 7	AGAAATATTCCA GGCAATAA	7 4	2 0 0 0
8 7 5 7 7 5	N / A	N / A	1 3 0 2 8 4	1 3 0 3 0 3	GAATTCAGCTCA ACTGTCAT	9 1	2 0 0 1

10

20

30

40

50

【表 27-7】

8 7 5 7 9 9	N / A	N / A	1 3 2 1 7 6	1 3 2 1 9 5	AAGATGGGTTT TTTGCTTA	2 1	2 0 0 2
8 7 5 8 2 3	N / A	N / A	1 3 4 0 1 2	1 3 4 0 3 1	AGAACC GGCTCT AATGACTA	7 2	2 0 0 3
8 7 5 8 4 7	N / A	N / A	1 3 6 7 6 8	1 3 6 7 8 7	GGACTAAACCGG AAGACACT	6 4	2 0 0 4
8 7 5 8 7 1	N / A	N / A	1 3 8 7 9 6	1 3 8 8 1 5	GTTTCCCCTTTA ATAGTATA	4 8	2 0 0 5
8 7 5 8 9 5	N / A	N / A	1 4 1 0 9 3	1 4 1 1 1 2	ACAGTACGGAAT CTCAGAGG	3 5	2 0 0 6
8 7 5 9 1 9	N / A	N / A	1 4 3 1 4 4	1 4 3 1 6 3	GACAGCACACCG ATGATAAA	8 5	2 0 0 7
8 7 5 9 4 3	N / A	N / A	1 4 5 3 2 0	1 4 5 3 3 9	CTAAGCTTTGCA CACTTGGG	8 0	2 0 0 8
8 7 5 9 6 7	N / A	N / A	1 4 6 9 5 2	1 4 6 9 7 1	GATGAAATGCCG TTTTTACT	3 9	2 0 0 9
8 7 5 9 9 1	N / A	N / A	1 4 8 7 3 9	1 4 8 7 5 8	AGCACATGATTG TAAACTAT	3 5	2 0 1 0

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'-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始 部 位	配列 番号 1 停 止 部 位	配列 番 号 2 開 始 部 位	配列 番 号 2 停 止 部 位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 9	3 2
8 7 4 1 7 4	2 0 8	2 2 7	2 1 9 8	2 2 1 7	GCGGC GAAGCGG CGAGACTC	1 0 7	2 0 1 1
8 7 4 1 9 8	4 2 8	4 4 7	2 4 1 8	2 4 3 7	AAGGAGCCGCCG GGAGCCGG	8 7	2 0 1 2
8 7 4 2 2 0	1 1 0 5	1 1 2 4	4 9 2 7 9	4 9 2 9 8	CGTTTCGGCCCC GAACTGGA	5 1	2 0 1 3
8 7 4 2 4 3	1 5 5 5	1 5 7 4	8 1 7 1 5	8 1 7 3 4	TATTTTCTCTCC TCACTCCT	7 0	2 0 1 4
8 7 4 2 6 7	2 0 9 3	2 1 1 2	8 8 2 0 3	8 8 2 2 2	TACAAATTCTAG GCCACTGG	6 2	2 0 1 5
8 7 4 2 9 1	2 6 6 8	2 6 8 7	1 1 2 9 7 7	1 1 2 9 9 6	TCCTTAGCACTT GGTTCAAT	5 3	2 0 1 6
8 7 4 3 1 5	2 8 1 6	2 8 3 5	1 1 3 1 2 5	1 1 3 1 4 4	TGCTGGGCTGGA AGTCTGAA	8 8	2 0 1 7
8 7 4 3 3 7	3 9 5 0	3 9 6 9	1 4 7 8 6 5	1 4 7 8 8 4	CATTAGCATCAT TGCGCAT	8 1	2 0 1 8
8 7 4 3 6 1	4 2 4 5	4 2 6 4	1 4 8 9 9 6	1 4 9 0 1 5	ACTGCAAGTGAA CTGTTAGC	8 7	2 0 1 9
8 7 4 3 8 5	4 4 0 2	4 4 2 1	1 4 9 1 5 3	1 4 9 1 7 2	GCTGATGTGTTC ATGACTTT	3 5	2 0 2 0
8 7 4 4 0 8	4 5 7 1	4 5 9 0	1 4 9 3 2 2	1 4 9 3 4 1	GATCACCTCATC AAACTTGA	5 2	2 0 2 1

10

20

30

40

50

【表 28-2】

8 7 4 4 8 0	N / A	N / A	3 6 7 1	3 6 9 0	CCGCGCGCCGGAG AGGTCTG	9 0	2 0 2 2
8 7 4 5 0 4	N / A	N / A	4 5 9 1	4 6 1 0	AAAGGGAAACTGA AGTTACC	1 5 5	2 0 2 3
8 7 4 5 2 8	N / A	N / A	7 6 0 0	7 6 1 9	CCTTTAATCTGCT TTCTTCT	1 0 3	2 0 2 4
8 7 4 5 5 2	N / A	N / A	9 8 5 1	9 8 7 0	GTAGGCTGCGCAC GGTGGCT	9 0	2 0 2 5
8 7 4 5 7 6	N / A	N / A	1 2 9 4 4	1 2 9 6 3	AAACCAGGCCGGA CGCGGTG	1 4 6	2 0 2 6
8 7 4 6 0 0	N / A	N / A	1 5 7 8 9	1 5 8 0 8	CTTGTGTCTGTTT TTTAGTA	6 9	2 0 2 7
8 7 4 6 2 4	N / A	N / A	1 8 2 1 1	1 8 2 3 0	TCCTGCTTTCATA GAGCTTA	8 1	2 0 2 8
8 7 4 6 4 8	N / A	N / A	2 0 4 1 5	2 0 4 3 4	CCTCTTGGTCTCA ATTTCTT	7 4	2 0 2 9
8 7 4 6 7 2	N / A	N / A	2 3 9 3 1	2 3 9 5 0	GGTCAGAGGTTAA AAGTCTT	7 9	2 0 3 0
8 7 4 6 9 6	N / A	N / A	2 7 9 0 2	2 7 9 2 1	CTTGGCACAGCTC TCCTGAA	1 2 6	2 0 3 1
8 7 4 7 2 0	N / A	N / A	3 0 6 6 1	3 0 6 8 0	AAGAACAGCTAAA AGTTACT	8 9	2 0 3 2

10

20

30

40

50

【表 28-3】

8 7 4 7 4 4	N / A	N / A	3 2 3 2 1	3 2 3 4 0	ATACAGATCGCAT AGCTTAA	6 8	2 0 3 3
8 7 4 7 6 8	N / A	N / A	3 3 3 3 4	3 3 3 5 3	CTATTGGTACTGT CACCATTA	8 2	2 0 3 4
8 7 4 7 9 2	N / A	N / A	3 6 8 5 0	3 6 8 6 9	ATCAGTATTTACT ACTTCTG	3 4	2 0 3 5
8 7 4 8 1 6	N / A	N / A	3 8 2 1 9	3 8 2 3 8	ACAATTATTTAATT TCCTTAT	1 1 4	2 0 3 6
8 7 4 8 4 0	N / A	N / A	4 1 1 5 1	4 1 1 7 0	ACAGTCAGGAAAA GAGACAA	9 6	2 0 3 7
8 7 4 8 6 4	N / A	N / A	4 3 3 4 5	4 3 3 6 4	AAACCAAATATTT TACTATT	8 9	2 0 3 8
8 7 4 8 8 8	N / A	N / A	4 4 5 2 3	4 4 5 4 2	AATGTTATATTTTC TCATAAA	9 4	2 0 3 9
8 7 4 9 1 2	N / A	N / A	4 6 2 1 8	4 6 2 3 7	GTTTCCCCTACGC TGCTCTC	5 1	2 0 4 0
8 7 4 9 3 6	N / A	N / A	4 7 6 9 6	4 7 7 1 5	CCCACAGATGCAG AGGACCA	7 6	2 0 4 1
8 7 4 9 6 0	N / A	N / A	4 9 4 7 1	4 9 4 9 0	AGCCCAGATATTT CTTTAAA	9 9	2 0 4 2
8 7 4 9 8 4	N / A	N / A	5 2 2 8 9	5 2 3 0 8	GTAATAAGAATAC AAACAAA	8 7	2 0 4 3

10

20

30

40

50

【表 28-4】

8 7 5 0 0 8	N / A	N / A	5 5 1 6 3	5 5 1 8 2	TTTGCTGACCCCT ATCATCT	8 2	2 0 4 4
8 7 5 0 3 2	N / A	N / A	5 7 4 7 0	5 7 4 8 9	ACAGTTTCACTAG GTTCTCA	2 4	2 0 4 5
8 7 5 0 5 6	N / A	N / A	5 9 8 8 6	5 9 9 0 5	TTTCTACAAAAAC GGATATA	9 2	2 0 4 6
8 7 5 0 8 0	N / A	N / A	6 1 8 5 3	6 1 8 7 2	CTGTAGAAGAACT AAGACAA	8 1	2 0 4 7
8 7 5 1 0 4	N / A	N / A	6 4 0 1 0	6 4 0 2 9	TGTCCAGAATGGG CAAACCT	8 1	2 0 4 8
8 7 5 1 2 8	N / A	N / A	6 6 8 7 5	6 6 8 9 4	TGTTTTAACTAAG AGTCAGC	7 5	2 0 4 9
8 7 5 1 5 2	N / A	N / A	6 9 4 9 7	6 9 5 1 6	GGCCAGAGCGGAT ACCATAT	8 8	2 0 5 0
8 7 5 1 7 6	N / A	N / A	7 1 4 7 2	7 1 4 9 1	TATTTAGTCATTT TTAGCAC	8 7	2 0 5 1
8 7 5 2 0 0	N / A	N / A	7 2 9 5 1	7 2 9 7 0	AAAAGTAGCTCTT TCTAAAG	8 7	2 0 5 2
8 7 5 2 2 4	N / A	N / A	7 4 6 6 2	7 4 6 8 1	ATTAACACACTCT CACTTTG	6 4	2 0 5 3
8 7 5 2 4 8	N / A	N / A	7 6 9 4 9	7 6 9 6 8	TAAGACCAAGAAA TTTATGT	1 0 4	2 0 5 4

10

20

30

40

50

【表 28 - 5】

8 7 5 2 7 2	N / A	N / A	7 9 4 9 9	7 9 5 1 8	CCTTTTGCCAAAC ACATGGG	9 0	2 0 5 5
8 7 5 2 9 6	N / A	N / A	8 1 5 4 0	8 1 5 5 9	GTCCTTTAAAGCC ACAGTTT	9 9	2 0 5 6
8 7 5 3 2 0	N / A	N / A	8 2 8 9 3	8 2 9 1 2	TTCTCTGAGATCT CTTCTCT	9 8	2 0 5 7
8 7 5 3 4 4	N / A	N / A	8 4 5 9 4	8 4 6 1 3	ACAGTTAAACACT TATCTAA	8 8	2 0 5 8
8 7 5 3 6 8	N / A	N / A	8 5 8 6 0	8 5 8 7 9	GCTGTAAAATGAA CCTAAGT	6 1	2 0 5 9
8 7 5 3 9 2	N / A	N / A	8 8 7 2 5	8 8 7 4 4	ATGTTTATAGAAT GTACTGA	6 0	2 0 6 0
8 7 5 4 1 6	N / A	N / A	9 1 2 8 4	9 1 3 0 3	CAGAAGCCCTTTG TTACATA	4 0	2 0 6 1
8 7 5 4 4 0	N / A	N / A	9 2 8 6 3	9 2 8 8 2	AAAGCTGAATAGA TACATGT	9 5	2 0 6 2
8 7 5 4 6 4	N / A	N / A	9 6 0 0 3	9 6 0 2 2	ACACTTCACACCC ACAAGGA	9 5	2 0 6 3
8 7 5 4 8 8	N / A	N / A	9 7 8 7 0	9 7 8 8 9	TAGGGTTTCGCCA TGTTATC	4 3	2 0 6 4
8 7 5 5 1 2	N / A	N / A	9 9 8 1 8	9 9 8 3 7	ACTTTTGGTGTTG CTTTTTC	4 0	2 0 6 5

10

20

30

40

50

【表 28 - 6】

8 7 5 5 3 6	N / A	N / A	1 0 2 4 9 7	1 0 2 5 1 6	AGTAATACCCCA AAAGTACA	1 5 1	2 0 6 6
8 7 5 5 6 0	N / A	N / A	1 0 5 8 7 6	1 0 5 8 9 5	CAGCTATAGAAT ACACATTTC	9 3	2 0 6 7
8 7 5 5 8 4	N / A	N / A	1 0 9 3 8 1	1 0 9 4 0 0	GATACCTCTACA GAGTCACA	8 1	2 0 6 8
8 7 5 6 0 8	N / A	N / A	1 1 1 3 2 8	1 1 1 3 4 7	GGCAGATTTATA GTTTCAGAA	4 6	2 0 6 9
8 7 5 6 3 2	N / A	N / A	1 1 3 7 8 0	1 1 3 7 9 9	CCCCAATTTATC AATAAGCT	8 5	2 0 7 0
8 7 5 6 5 6	N / A	N / A	1 1 5 7 7 8	1 1 5 7 9 7	AAAAACAACAAT AAATTCAA	9 8	2 0 7 1
8 7 5 6 8 0	N / A	N / A	1 1 9 0 2 8	1 1 9 0 4 7	AAGTTCCCATTTG CATTGTTT	2 1	2 0 7 2
8 7 5 7 0 4	N / A	N / A	1 2 1 5 2 0	1 2 1 5 3 9	GGACAGAGAAGA GGAACAGG	8 3	2 0 7 3
8 7 5 7 2 8	N / A	N / A	1 2 5 1 7 1	1 2 5 1 9 0	AAAACACCAACA TGGTGATT	9 5	2 0 7 4
8 7 5 7 5 2	N / A	N / A	1 2 8 1 8 9	1 2 8 2 0 8	AGGGTAACCAAA CAGCTGGA	5 9	2 0 7 5
8 7 5 7 7 6	N / A	N / A	1 3 0 4 1 8	1 3 0 4 3 7	AGTATAACACAG CACCATGT	7 8	2 0 7 6

10

20

30

40

50

【表 28-7】

8 7 5 8 0 0	N / A	N / A	1 3 2 2 5 7	1 3 2 2 7 6	ACAGTGAAAAAT CTATTATT	9 2	2 0 7 7
8 7 5 8 2 4	N / A	N / A	1 3 4 1 0 6	1 3 4 1 2 5	AGCCTGCCTCCA TACAGACA	9 1	2 0 7 8
8 7 5 8 4 8	N / A	N / A	1 3 6 8 1 9	1 3 6 8 3 8	TCATAAGAGATG ACAAGCAC	6 6	2 0 7 9
8 7 5 8 7 2	N / A	N / A	1 3 8 8 3 2	1 3 8 8 5 1	ACCTACTATCTT TTACACAC	8 4	2 0 8 0
8 7 5 8 9 6	N / A	N / A	1 4 1 1 2 0	1 4 1 1 3 9	ATTCTGTTCATG GAGGTTCA	4 1	2 0 8 1
8 7 5 9 2 0	N / A	N / A	1 4 3 1 5 3	1 4 3 1 7 2	GTGACTATGGAC AGCACACC	7 7	2 0 8 2
8 7 5 9 4 4	N / A	N / A	1 4 5 3 8 6	1 4 5 4 0 5	AAGCGACAGGAA AGAATTGA	1 2 9	2 0 8 3
8 7 5 9 6 8	N / A	N / A	1 4 7 0 0 9	1 4 7 0 2 8	GAGCCCTTGTTT CCTTTTTC	1 0 9	2 0 8 4
8 7 5 9 9 2	N / A	N / A	1 4 8 7 7 5	1 4 8 7 9 4	AACTGGCAACAC CACACATC	1 5 2	2 0 8 5

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 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	3 0	3 2
8 7 4 1 7 5	2 1 3	2 3 2	2 2 0 3	2 2 2 2	TGGCTGCGGCGA AGCGGCGA	9 4	2 0 8 6
8 7 4 1 9 9	4 3 3	4 5 2	2 4 2 3	2 4 4 2	AGACCAAGGAGC CGCCGGGA	6 4	2 0 8 7
8 7 4 2 2 1	1 1 2 5	1 1 4 4	4 9 2 9 9	4 9 3 1 8	TACTCTCCATTA TTTCTTCA	4 6	2 0 8 8
8 7 4 2 4 4	1 5 5 7	1 5 7 6	8 1 7 1 7	8 1 7 3 6	TGTATTTTTTCTT CCTCACTC	3 8	2 0 8 9
8 7 4 2 6 8	2 0 9 5	2 1 1 4	8 8 2 0 5	8 8 2 2 4	GATACAAATTCT AGGCCACT	5 1	2 0 9 0
8 7 4 2 9 2	2 6 6 9	2 6 8 8	1 1 2 9 7 8	1 1 2 9 9 7	ATCCTTAGCACT TGGTTCAA	8 7	2 0 9 1
8 7 4 3 1 6	3 1 2 3	3 1 4 2	1 1 6 3 5 9	1 1 6 3 7 8	CTTGATTCACTG GCATGGGC	5 2	2 0 9 2
8 7 4 3 3 8	4 0 9 3	4 1 1 2	1 4 8 8 4 4	1 4 8 8 6 3	GGGCAGCCTTAC AACTGCTG	8 8	2 0 9 3
8 7 4 3 6 2	4 2 5 7	4 2 7 6	1 4 9 0 0 8	1 4 9 0 2 7	CAAGTATCTTCC ACTGCAAG	7 0	2 0 9 4
8 7 4 3 8 6	4 4 0 7	4 4 2 6	1 4 9 1 5 8	1 4 9 1 7 7	TGCTAGCTGATG TGTTTCATG	6 6	2 0 9 5
8 7 4 4 0 9	4 5 7 6	4 5 9 5	1 4 9 3 2 7	1 4 9 3 4 6	ACAGTGATCACCC TCATCAAA	8 3	2 0 9 6

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 2】

8 7 4 4 3 3	N / A	N / A	1 4 6 5 4 8	1 4 6 5 6 7	GCCAGAGCCTCA CTGGCGCA	1 2 2	2 0 9 7
8 7 4 4 8 1	N / A	N / A	3 6 7 6	3 6 9 5	ACCACCCGCGCG CCGGAGAG	8 9	2 0 9 8
8 7 4 5 0 5	N / A	N / A	4 7 0 2	4 7 2 1	GAATTATCTGCC AAATCTCT	5 6	2 0 9 9
8 7 4 5 2 9	N / A	N / A	7 6 4 8	7 6 6 7	CCAATCCATTTA AAATTGTA	8 3	2 1 0 0
8 7 4 5 5 3	N / A	N / A	9 9 0 9	9 9 2 8	TTTAAGATTTAG GATTTTTT	8 1	2 1 0 1
8 7 4 5 7 7	N / A	N / A	1 3 3 1 1	1 3 3 3 0	CACAAATAATTA CCAGCAA	6 2	2 1 0 2
8 7 4 6 0 1	N / A	N / A	1 5 9 7 8	1 5 9 9 7	GACCAATATCTG TACTCCCA	4 1	2 1 0 3
8 7 4 6 2 5	N / A	N / A	1 8 2 1 5	1 8 2 3 4	AAGTTCCTGCTT TCATAGAG	4 9	2 1 0 4
8 7 4 6 4 9	N / A	N / A	2 0 4 4 7	2 0 4 6 6	GCAGCCAATGAT GAGATACT	4 3	2 1 0 5
8 7 4 6 7 3	N / A	N / A	2 4 0 9 4	2 4 1 1 3	CGGGCCCCGGCCC GCATGTTT	8 3	2 1 0 6
8 7 4 6 9 7	N / A	N / A	2 7 9 5 6	2 7 9 7 5	ACCAGCCTGACA GGCTGGGC	1 0 6	2 1 0 7

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 3】

8 7 4 7 2 1	N / A	N / A	3 0 7 3 3	3 0 7 5 2	CCAAGCCCATCAA TACCACT	8 0	2 1 0 8
8 7 4 7 4 5	N / A	N / A	3 2 3 2 9	3 2 3 4 8	AATATTCCATACA GATCGCA	3 0	2 1 0 9
8 7 4 7 6 9	N / A	N / A	3 3 3 3 6	3 3 3 5 5	CTCTATTGGTACT GTCACCA	4 2	2 1 1 0
8 7 4 7 9 3	N / A	N / A	3 6 8 8 1	3 6 9 0 0	GAAAGATAAAGTT GTTTATT	1 2 5	2 1 1 1
8 7 4 8 1 7	N / A	N / A	3 8 3 0 3	3 8 3 2 2	TACTGGTTCTTGA CCAGAAA	9 1	2 1 1 2
8 7 4 8 4 1	N / A	N / A	4 1 1 9 0	4 1 2 0 9	CAGCATCACCTAG TAATTAG	4 7	2 1 1 3
8 7 4 8 6 5	N / A	N / A	4 3 3 7 3	4 3 3 9 2	TTACTTTTAATCT TTTCATT	7 9	2 1 1 4
8 7 4 8 8 9	N / A	N / A	4 4 5 3 2	4 4 5 5 1	TTAAAGTGAAATG TTATATT	9 9	2 1 1 5
8 7 4 9 1 3	N / A	N / A	4 6 4 6 4	4 6 4 8 3	GCATAAAGAACTC TGCAGAC	7 2	2 1 1 6
8 7 4 9 3 7	N / A	N / A	4 8 0 9 5	4 8 1 1 4	AACCATGCCTCTT TTTTCTC	3 0	2 1 1 7
8 7 4 9 6 1	N / A	N / A	4 9 9 1 4	4 9 9 3 3	TACAAACTAATTT TTTAAGA	1 1 7	2 1 1 8

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 4】

8 7 4 9 8 5	N / A	N / A	5 2 4 3 7	5 2 4 5 6	TTGATTAAACCAT ACCTTCC	1 3 6	2 1 1 9
8 7 5 0 0 9	N / A	N / A	5 5 2 4 4	5 5 2 6 3	AGCCATCAAAACA GCCATAG	6 5	2 1 2 0
8 7 5 0 3 3	N / A	N / A	5 7 4 7 1	5 7 4 9 0	CACAGTTTCACTA GGTTCTC	5 1	2 1 2 1
8 7 5 0 5 7	N / A	N / A	5 9 9 1 5	5 9 9 3 4	TCTAATAAGCTTT AGAATCA	7 8	2 1 2 2
8 7 5 0 8 1	N / A	N / A	6 1 8 7 4	6 1 8 9 3	AGAAAAAAGAAGA AAATGAT	9 6	2 1 2 3
8 7 5 1 0 5	N / A	N / A	6 4 0 5 4	6 4 0 7 3	AGAAAAAAAAAAGG CTATATA	1 1 9	2 1 2 4
8 7 5 1 2 9	N / A	N / A	6 6 9 3 3	6 6 9 5 2	GGAAAGTGGAGTA AGTAGGG	6 8	2 1 2 5
8 7 5 1 5 3	N / A	N / A	6 9 6 0 4	6 9 6 2 3	GTGATGAACATAC ATAATAA	5 9	2 1 2 6
8 7 5 1 7 7	N / A	N / A	7 1 5 8 7	7 1 6 0 6	CCTGCGGCACTTT CAACAAC	9 4	2 1 2 7
8 7 5 2 0 1	N / A	N / A	7 2 9 5 5	7 2 9 7 4	CACCAAAAGTAGC TCTTTCT	7 1	2 1 2 8
8 7 5 2 2 5	N / A	N / A	7 4 7 6 7	7 4 7 8 6	TCCCAGAACCCAC TTCTTCA	1 3 2	2 1 2 9

10

20

30

40

50

【表 29 - 5】

8 7 5 2 4 9	N / A	N / A	7 7 0 6 6	7 7 0 8 5	CAGCATACCCAGC TAAGCAC	1 2 4	2 1 3 0
8 7 5 2 7 3	N / A	N / A	7 9 5 3 0	7 9 5 4 9	ACTATAATGTAAG TCTACCA	1 3 6	2 1 3 1
8 7 5 2 9 7	N / A	N / A	8 1 5 5 7	8 1 5 7 6	AAAGAAAAGCAAA ATGAGTC	7 7	2 1 3 2
8 7 5 3 2 1	N / A	N / A	8 2 9 3 7	8 2 9 5 6	CTATCTTCACAAC ATTTTTT	9 3	2 1 3 3
8 7 5 3 4 5	N / A	N / A	8 4 6 8 8	8 4 7 0 7	CTGTGAGTATCAA ATGATAA	5 6	2 1 3 4
8 7 5 3 6 9	N / A	N / A	8 5 9 5 4	8 5 9 7 3	TCAGCTACATGGG CTGTCGC	1 2 1	2 1 3 5
8 7 5 3 9 3	N / A	N / A	8 8 7 6 6	8 8 7 8 5	CAGATGCTATAGA AACACAC	4 0	2 1 3 6
8 7 5 4 1 7	N / A	N / A	9 1 3 1 1	9 1 3 3 0	TCAATTTTCACAGC TGAGATT	7 2	2 1 3 7
8 7 5 4 4 1	N / A	N / A	9 2 8 6 6	9 2 8 8 5	ATTAAAGCTGAAT AGATACA	1 2 0	2 1 3 8
8 7 5 4 6 5	N / A	N / A	9 6 0 6 5	9 6 0 8 4	ACAAAAGATGTTC AACATCA	1 2 5	2 1 3 9
8 7 5 4 8 9	N / A	N / A	9 8 0 6 2	9 8 0 8 1	ATATTTTTTTTTTT C CACTCT	3 2	2 1 4 0

10

20

30

40

50

【表 29 - 6】

8 7 5 5 1 3	N / A	N / A	9 9 8 3 6	9 9 8 5 5	AGTGAAGGC AAA AATCAGAC	8 3	2 1 4 1
8 7 5 5 3 7	N / A	N / A	1 0 2 8 2 2	1 0 2 8 4 1	TGGCATGGTACT GGCATAAA	5 5	2 1 4 2
8 7 5 5 6 1	N / A	N / A	1 0 6 0 1 9	1 0 6 0 3 8	CTCAGTAACAGT CGGAAACT	1 0 3	2 1 4 3
8 7 5 5 8 5	N / A	N / A	1 0 9 4 1 7	1 0 9 4 3 6	GGAATTCTCCCA GATCTTCC	8 3	2 1 4 4
8 7 5 6 0 9	N / A	N / A	1 1 1 7 5 4	1 1 1 7 7 3	ATAAAGGAACTT AAAAGCTA	9 0	2 1 4 5
8 7 5 6 3 3	N / A	N / A	1 1 3 8 1 5	1 1 3 8 3 4	TAAAAAAAAAATT GCCTCAAA	1 0 9	2 1 4 6
8 7 5 6 5 7	N / A	N / A	1 1 5 7 9 2	1 1 5 8 1 1	AAGGCTTTGGCT ACAAAAAC	9 4	2 1 4 7
8 7 5 6 8 1	N / A	N / A	1 1 9 0 3 7	1 1 9 0 5 6	GACAACAAAAAG TTCCCATT	3 8	2 1 4 8
8 7 5 7 0 5	N / A	N / A	1 2 1 5 2 6	1 2 1 5 4 5	ACAGTTGGACAG AGAAGAGG	7 6	2 1 4 9
8 7 5 7 2 9	N / A	N / A	1 2 5 2 8 8	1 2 5 3 0 7	CTAACTGTATGC TTAATAGT	1 3 3	2 1 5 0
8 7 5 7 5 3	N / A	N / A	1 2 8 2 5 2	1 2 8 2 7 1	GACTGCCTTAAA AAGGGAAA	1 5 1	2 1 5 1

10

20

30

40

50

【表 29 - 7】

8 7 5 7 7 7	N / A	N / A	1 3 0 4 9 3	1 3 0 5 1 2	CCAACACTAACT TTCTATCT	1 4 4	2 1 5 2
8 7 5 8 0 1	N / A	N / A	1 3 2 2 8 2	1 3 2 3 0 1	ATGGACATTTTA TTTTAAAT	8 3	2 1 5 3
8 7 5 8 2 5	N / A	N / A	1 3 4 1 2 0	1 3 4 1 3 9	ACAGCCTTGCTC CTAGCCTG	7 5	2 1 5 4
8 7 5 8 4 9	N / A	N / A	1 3 6 8 2 2	1 3 6 8 4 1	TTTTCATAAGAG ATGACAAG	8 4	2 1 5 5
8 7 5 8 7 3	N / A	N / A	1 3 8 8 6 8	1 3 8 8 8 7	ACATTTGAGACC TCAAATTG	1 0 1	2 1 5 6
8 7 5 8 9 7	N / A	N / A	1 4 1 1 9 0	1 4 1 2 0 9	CCCAGCCTCTTA AAAATGTC	8 6	2 1 5 7
8 7 5 9 2 1	N / A	N / A	1 4 3 1 9 5	1 4 3 2 1 4	GTTGAGAATCAG AAGCAGAG	5 8	2 1 5 8
8 7 5 9 4 5	N / A	N / A	1 4 5 6 7 4	1 4 5 6 9 3	ATAACCTTCACA TTCTACTT	8 5	2 1 5 9
8 7 5 9 6 9	N / A	N / A	1 4 7 1 0 5	1 4 7 1 2 4	TCAACCTGGTCT CACTCACT	6 9	2 1 6 0
8 7 5 9 9 3	N / A	N / A	1 4 8 7 8 5	1 4 8 8 0 4	TGAAACAGAAAA CTGGCAAC	8 7	2 1 6 1

10

20

30

40

50

【表 30-1】

表 30

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始 部 位	配列 番号 1 停 止 部 位	配列 番 号 2 開 始 部 位	配列 番 号 2 停 止 部 位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配列 番号
708 199	14 77	14 96	816 37	816 56	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 7	32
874 176	22 3	24 2	221 3	223 2	CCGGGCCACCTG GCTGCGGC	7 6	21 62
874 200	43 8	45 7	242 8	244 7	CGCCGAGACCAA GGAGCCGC	1 0 0	21 63
874 222	11 27	11 46	493 01	493 20	AATACTCTCCAT TATTTCTT	4 2	21 64
874 245	15 58	15 77	817 18	817 37	GTGTATTTTTCT TCCTCACT	4 1	21 65
874 269	20 97	21 16	882 07	882 26	GGGATACAAATT CTAGGCCA	5 9	21 66
874 293	26 70	26 89	112 979	112 998	AATCCTTAGCAC TTGGTTCA	5 3	21 67
874 317	31 25	31 44	116 361	116 380	GGCTTGATTTCAC TGGCATGG	7 4	21 68
874 339	40 98	41 17	148 849	148 868	CTCCAGGGCAGC CTTACAAC	1 6 6	21 69
874 363	42 62	42 81	149 013	149 032	CGGTCCAAGTAT CTTCCACT	3 9	21 70
874 387	44 12	44 31	149 163	149 182	TCTTTTGCTAGC TGATGTGT	6 1	21 71
874 410	45 86	46 05	149 337	149 356	ACCACTGTAGAC AGTGATCA	8 5	21 72

10

20

30

40

50

【表 30-2】

8 7 4 4 3 4	N / A	N / A	1 4 6 5 5 3	1 4 6 5 7 2	ACCTTGCCAGAG CCTCACTG	7 3	2 1 7 3
8 7 4 4 8 2	N / A	N / A	3 6 8 8	3 7 0 7	TGCGGATCGGCC ACCACCCG	8 8	2 1 7 4
8 7 4 5 0 6	N / A	N / A	4 7 4 9	4 7 6 8	TGCAACTTAATA ACCTTAGT	1 5	2 1 7 5
8 7 4 5 3 0	N / A	N / A	7 7 3 4	7 7 5 3	GACTAATTAAACC TAGATAAA	9 4	2 1 7 6
8 7 4 5 5 4	N / A	N / A	9 9 3 2	9 9 5 1	GCTTAGAGTTTT TGCCTTCC	1 0	2 1 7 7
8 7 4 5 7 8	N / A	N / A	1 3 3 5 5	1 3 3 7 4	CTTTAAATGTTA ATGAGAAT	9 2	2 1 7 8
8 7 4 6 0 2	N / A	N / A	1 6 4 2 3	1 6 4 4 2	CTCCCAGGCCGG GAGTGGTG	7 7	2 1 7 9
8 7 4 6 2 6	N / A	N / A	1 8 3 2 8	1 8 3 4 7	TAAATAAATAA GCCTGAGA	8 5	2 1 8 0
8 7 4 6 5 0	N / A	N / A	2 0 4 7 5	2 0 4 9 4	AAGTACATCAGA TTCTAATG	4 9	2 1 8 1
8 7 4 6 7 4	N / A	N / A	2 4 4 9 7	2 4 5 1 6	AAACACTTGTTTC CTACTGTC	3 6	2 1 8 2
8 7 4 6 9 8	N / A	N / A	2 7 9 6 9	2 7 9 8 8	CAGATATGGCAC TACCAGCC	8 1	2 1 8 3

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 3】

8 7 4 7 2 2	N / A	N / A	3 0 8 1 8	3 0 8 3 7	GTCTGACAGCATC AAATGTG	7 9	2 1 8 4
8 7 4 7 4 6	N / A	N / A	3 2 3 4 0	3 2 3 5 9	GGAAATTAAGTAA TATTCCA	9 2	2 1 8 5
8 7 4 7 7 0	N / A	N / A	3 3 6 0 7	3 3 6 2 6	ATCTGAGGTCAGG AACTCAA	7 6	2 1 8 6
8 7 4 7 9 4	N / A	N / A	3 6 9 3 5	3 6 9 5 4	CAGGAATTAAAGG CCAGTCT	6 4	2 1 8 7
8 7 4 8 1 8	N / A	N / A	3 8 3 2 0	3 8 3 3 9	TGTAGAATATACA TATTTAC	1 0 0	2 1 8 8
8 7 4 8 4 2	N / A	N / A	4 1 2 7 7	4 1 2 9 6	TATGAGGGACTAG AGCATCC	3 7	2 1 8 9
8 7 4 8 6 6	N / A	N / A	4 3 4 9 9	4 3 5 1 8	CTAATTTCCACTG ATCTATG	6 0	2 1 9 0
8 7 4 8 9 0	N / A	N / A	4 4 5 3 8	4 4 5 5 7	ACATCATTAAGT GAAATGT	7 5	2 1 9 1
8 7 4 9 1 4	N / A	N / A	4 6 4 6 8	4 6 4 8 7	AAAAGCATAAAGA ACTCTGC	6 2	2 1 9 2
8 7 4 9 3 8	N / A	N / A	4 8 0 9 8	4 8 1 1 7	CGCAACCATGCCT CTTTTTT	9 0	2 1 9 3
8 7 4 9 6 2	N / A	N / A	5 0 0 2 0	5 0 0 3 9	CACATGCCCACTT ATAAACT	1 0 5	2 1 9 4

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 4】

8 7 4 9 8 6	N / A	N / A	5 2 5 5 6	5 2 5 7 5	ACACCCTGACTGT CCAGAGC	9 6	2 1 9 5
8 7 5 0 1 0	N / A	N / A	5 5 2 5 6	5 5 2 7 5	CTCTATGGCTACA GCCATCA	1 4 9	2 1 9 6
8 7 5 0 3 4	N / A	N / A	5 7 4 8 1	5 7 5 0 0	TCACTAGGTACAC AGTTTCA	6 4	2 1 9 7
8 7 5 0 5 8	N / A	N / A	5 9 9 5 7	5 9 9 7 6	TGTGGAAAAAAAT TTCCAAA	9 0	2 1 9 8
8 7 5 0 8 2	N / A	N / A	6 2 3 7 7	6 2 3 9 6	GCTCAGGAGTTCA AGACAGC	9 9	2 1 9 9
8 7 5 1 0 6	N / A	N / A	6 4 1 1 8	6 4 1 3 7	CTGCAATCATGCC ACTGCGC	8 4	2 2 0 0
8 7 5 1 3 0	N / A	N / A	6 6 9 9 6	6 7 0 1 5	ACTGGTTCTCCAA CTGTACT	1 0 1	2 2 0 1
8 7 5 1 5 4	N / A	N / A	6 9 6 5 9	6 9 6 7 8	GCATTAAATATTA AGATCCA	9 2	2 2 0 2
8 7 5 1 7 8	N / A	N / A	7 1 6 3 9	7 1 6 5 8	TCAAAGTTCCATA TAAACCT	6 9	2 2 0 3
8 7 5 2 0 2	N / A	N / A	7 2 9 5 7	7 2 9 7 6	TTCACCAAAGTA GCTCTTT	6 8	2 2 0 4
8 7 5 2 2 6	N / A	N / A	7 4 7 9 0	7 4 8 0 9	GCCATTCTAAGTG GTTTAAC	7 6	2 2 0 5

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 5】

8 7 5 2 5 0	N / A	N / A	7 7 2 6 8	7 7 2 8 7	TAACACTCATTTT TGGCAAG	5 8	2 2 0 6
8 7 5 2 7 4	N / A	N / A	7 9 5 6 4	7 9 5 8 3	TAACCTTGGGTCC TCCTGTG	1 0 3	2 2 0 7
8 7 5 2 9 8	N / A	N / A	8 1 5 8 9	8 1 6 0 8	TCTCTTTCTAAGG GCACTCT	8 0	2 2 0 8
8 7 5 3 2 2	N / A	N / A	8 2 9 7 6	8 2 9 9 5	CCACTTGACCTCT CTATGGC	1 3 2	2 2 0 9
8 7 5 3 4 6	N / A	N / A	8 4 7 5 8	8 4 7 7 7	GTTTGGAATCTTA TTAAGCA	1 9	2 2 1 0
8 7 5 3 7 0	N / A	N / A	8 6 0 0 8	8 6 0 2 7	TTCTTCTGGCATT CTAAAAA	7 4	2 2 1 1
8 7 5 3 9 4	N / A	N / A	8 8 8 6 1	8 8 8 8 0	ATATTCCTTATGC TAATCAC	4 7	2 2 1 2
8 7 5 4 1 8	N / A	N / A	9 1 3 3 2	9 1 3 5 1	TATAATATCACCC TCTAACA	9 5	2 2 1 3
8 7 5 4 4 2	N / A	N / A	9 2 8 7 9	9 2 8 9 8	AACTGTTAATAGC ATTAAAG	9 3	2 2 1 4
8 7 5 4 6 6	N / A	N / A	9 6 1 0 2	9 6 1 2 1	CATCAATCCAAAG AAGATAT	9 0	2 2 1 5
8 7 5 4 9 0	N / A	N / A	9 8 0 6 3	9 8 0 8 2	CATATTTTTTTTTT TCCACTC	3 1	2 2 1 6

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 6】

8 7 5 5 1 4	N / A	N / A	9 9 9 1 8	9 9 9 3 7	CTTTAGTAGAGG CGATCCAC	6 7	2 2 1 7
8 7 5 5 3 8	N / A	N / A	1 0 2 8 5 6	1 0 2 8 7 5	ATCATTATCTGA CTTCAAAT	8 2	2 2 1 8
8 7 5 5 6 2	N / A	N / A	1 0 6 0 2 2	1 0 6 0 4 1	GACCTCAGTAAC AGTCGGAA	9 3	2 2 1 9
8 7 5 5 8 6	N / A	N / A	1 0 9 4 6 6	1 0 9 4 8 5	CATTTGTTTGGA GAAATGTA	1 1 6	2 2 2 0
8 7 5 6 1 0	N / A	N / A	1 1 1 7 6 8	1 1 1 7 8 7	AAAGGAATATGA CAATAAAG	9 4	2 2 2 1
8 7 5 6 3 4	N / A	N / A	1 1 3 8 4 1	1 1 3 8 6 0	GACATACCTGGA AAAAGTCA	9 4	2 2 2 2
8 7 5 6 5 8	N / A	N / A	1 1 5 9 9 4	1 1 6 0 1 3	CTTGGTGTCAGA TACAAACA	6 2	2 2 2 3
8 7 5 6 8 2	N / A	N / A	1 1 9 0 8 7	1 1 9 1 0 6	AGCCAAACTGTC ATGCTTGC	5 7	2 2 2 4
8 7 5 7 0 6	N / A	N / A	1 2 1 5 7 6	1 2 1 5 9 5	TAGTAAAAGAAG GCAGATTA	8 9	2 2 2 5
8 7 5 7 3 0	N / A	N / A	1 2 5 3 2 7	1 2 5 3 4 6	AACAAACCCACC TCTGCAAA	6 6	2 2 2 6
8 7 5 7 5 4	N / A	N / A	1 2 8 2 8 9	1 2 8 3 0 8	TTTGGAGGATAA CAGAAAAC	8 4	2 2 2 7

10

20

30

40

50

【表 30 - 7】

8 7 5 7 7 8	N / A	N / A	1 3 0 5 0 0	1 3 0 5 1 9	AACAGATCCAAC ACTAACTT	8 0	2 2 2 8
8 7 5 8 0 2	N / A	N / A	1 3 2 3 6 2	1 3 2 3 8 1	AATGAAATCAGT ACTATTTA	8 5	2 2 2 9
8 7 5 8 2 6	N / A	N / A	1 3 4 2 3 9	1 3 4 2 5 8	CCTCCCCAAGTT CTTGGATT	9 7	2 2 3 0
8 7 5 8 5 0	N / A	N / A	1 3 6 8 2 6	1 3 6 8 4 5	TTCATTTTTCATA AGAGATGA	8 9	2 2 3 1
8 7 5 8 7 4	N / A	N / A	1 3 8 9 8 3	1 3 9 0 0 2	GGGAAGTTGTGC TAAGGCAA	4 5	2 2 3 2
8 7 5 8 9 8	N / A	N / A	1 4 1 4 3 1	1 4 1 4 5 0	GACTACAGGCGC GCCTGGCT	8 6	2 2 3 3
8 7 5 9 2 2	N / A	N / A	1 4 3 5 8 2	1 4 3 6 0 1	GAACTGAAAGCC AGTTCTTT	8 3	2 2 3 4
8 7 5 9 4 6	N / A	N / A	1 4 5 8 3 1	1 4 5 8 5 0	AAAGGACTGACC AATCAGCA	5 1	2 2 3 5
8 7 5 9 7 0	N / A	N / A	1 4 7 2 9 6	1 4 7 3 1 5	TTGCCTCTCTCC CTCTGCTT	7 7	2 2 3 6
8 7 5 9 9 4	N / A	N / A	1 4 8 7 9 8	1 4 8 8 1 7	GAAAAGCGAACA TTGAAACA	1 1 9	2 2 3 7

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 1】

表 3 1

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 A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 5	3 2
8 7 4 1 7 7	2 2 8	2 4 7	2 2 1 8	2 2 3 7	GCCACCCGGGCC ACCTGGCT	1 0 4	2 2 3 8
8 7 4 2 0 1	4 4 3	4 6 2	2 4 3 3	2 4 5 2	AGGCCCGCCGAG ACCAAGGA	1 1 1	2 2 3 9
8 7 4 2 2 3	1 1 3 1	1 1 5 0	4 9 3 0 5	4 9 3 2 4	ACAAAATACTCT CCATTATT	6 9	2 2 4 0
8 7 4 2 4 6	1 5 5 9	1 5 7 8	8 1 7 1 9	8 1 7 3 8	TGTGTATTTTTC TTCCTCAC	2 9	2 2 4 1
8 7 4 2 7 0	2 1 0 3	2 1 2 2	8 8 2 1 3	8 8 2 3 2	GGTTGTGGGATA CAAATTCT	5 3	2 2 4 2
8 7 4 2 9 4	2 6 7 1	2 6 9 0	1 1 2 9 8 0	1 1 2 9 9 9	GAATCCTTAGCA CTTGGTTC	5 9	2 2 4 3
8 7 4 3 1 8	3 1 2 6	3 1 4 5	1 1 6 3 6 2	1 1 6 3 8 1	TGGCTTGATTCA CTGGCATG	8 2	2 2 4 4
8 7 4 3 4 0	4 1 1 1	4 1 3 0	1 4 8 8 6 2	1 4 8 8 8 1	GGCCTTTCGGTT CCTCCAGG	6 8	2 2 4 5
8 7 4 3 6 4	4 2 6 7	4 2 8 6	1 4 9 0 1 8	1 4 9 0 3 7	CTACTCGGTCCA AGTATCTT	4 4	2 2 4 6
8 7 4 3 8 8	4 4 1 7	4 4 3 6	1 4 9 1 6 8	1 4 9 1 8 7	TTACTTCTTTTG CTAGCTGA	3 1	2 2 4 7
8 7 4 4 1 1	4 5 9 8	4 6 1 7	1 4 9 3 4 9	1 4 9 3 6 8	CTTAAAAGTTGA ACCACTGT	9 6	2 2 4 8

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

8 7 4 4 3 5	N / A	N / A	1 4 6 5 5 8	1 4 6 5 7 7	CCCACACCTTGC CAGAGCCT	7 4	2 2 4 9
8 7 4 4 8 3	N / A	N / A	3 6 9 3	3 7 1 2	AGCAATGCGGAT CGGCCACC	8 3	2 2 5 0
8 7 4 5 0 7	N / A	N / A	4 8 4 8	4 8 6 7	AAAGACCTTGTG GTACTAAA	5 3	2 2 5 1
8 7 4 5 3 1	N / A	N / A	7 7 5 7	7 7 7 6	ATAAATTACTAA TGAAGCCA	4 3	2 2 5 2
8 7 4 5 5 5	N / A	N / A	9 9 3 6	9 9 5 5	CAAAGCTTAGAG TTTTTGCC	6 3	2 2 5 3
8 7 4 5 7 9	N / A	N / A	1 3 5 1 1	1 3 5 3 0	TATTTGCAACAC TGCACTCC	1 1 7	2 2 5 4
8 7 4 6 0 3	N / A	N / A	1 6 5 3 2	1 6 5 5 1	ACCTGGTGTTAT GAGTCACC	7 4	2 2 5 5
8 7 4 6 2 7	N / A	N / A	1 8 6 8 0	1 8 6 9 9	AGTATCTCAGTT TTTTTTTTT	1 7	2 2 5 6
8 7 4 6 5 1	N / A	N / A	2 0 4 8 2	2 0 5 0 1	GAAATAAAAGTA CATCAGAT	6 3	2 2 5 7
8 7 4 6 7 5	N / A	N / A	2 4 8 8 8	2 4 9 0 7	CCATCCCAGATA ACACGGCG	1 3 3	2 2 5 8
8 7 4 6 9 9	N / A	N / A	2 8 0 8 2	2 8 1 0 1	AAAGACTTTGAA ATCTCACA	2 1	2 2 5 9

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 3】

8 7 4 7 2 3	N / A	N / A	3 0 8 9 5	3 0 9 1 4	TGCATGCCTGCCT TCTCTAC	7 4	2 2 6 0
8 7 4 7 4 7	N / A	N / A	3 2 3 5 3	3 2 3 7 2	TTCATAAGGTTGT GGAAATT	9 3	2 2 6 1
8 7 4 7 7 1	N / A	N / A	3 3 8 1 6	3 3 8 3 5	CGTATGTTTGTCT GTCTTAT	8	2 2 6 2
8 7 4 7 9 5	N / A	N / A	3 6 9 9 2	3 7 0 1 1	GGTGCAGCCTGTA GTCTCAG	6 9	2 2 6 3
8 7 4 8 1 9	N / A	N / A	3 8 3 7 1	3 8 3 9 0	TCCACATATATAT GTAGAAT	8 5	2 2 6 4
8 7 4 8 4 3	N / A	N / A	4 1 4 5 0	4 1 4 6 9	AATCACTCGAGAT TAAAAAC	6 7	2 2 6 5
8 7 4 8 6 7	N / A	N / A	4 3 5 3 3	4 3 5 5 2	TATAAAAAAACAG TACAGTA	7 0	2 2 6 6
8 7 4 8 9 1	N / A	N / A	4 4 6 0 5	4 4 6 2 4	ATAGAATATAATA CAACCTA	7 0	2 2 6 7
8 7 4 9 1 5	N / A	N / A	4 6 4 7 5	4 6 4 9 4	CAAAATAAAAAGC ATAAAGA	1 2 4	2 2 6 8
8 7 4 9 3 9	N / A	N / A	4 8 1 6 0	4 8 1 7 9	TGTCATACTGTAT TGTTTTA	1 6	2 2 6 9
8 7 4 9 6 3	N / A	N / A	5 0 1 7 0	5 0 1 8 9	CTCAAAACCTTGT CTCATAC	5 4	2 2 7 0

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 4】

8 7 4 9 8 7	N / A	N / A	5 2 5 7 0	5 2 5 8 9	GAAACCCATAGCT CACACCC	1 2 0	2 2 7 1
8 7 5 0 1 1	N / A	N / A	5 5 2 7 3	5 5 2 9 2	CAGCTACAACCTAC TCAACTC	7 8	2 2 7 2
8 7 5 0 3 5	N / A	N / A	5 7 5 5 5	5 7 5 7 4	AAAATTAAATTTTT AAAAGAA	9 5	2 2 7 3
8 7 5 0 5 9	N / A	N / A	6 0 0 1 4	6 0 0 3 3	ACAAGTTATGTTT TAATTCT	9 9	2 2 7 4
8 7 5 0 8 3	N / A	N / A	6 2 5 4 6	6 2 5 6 5	ATTAGGCTTCTGG ATCAGGA	3 0	2 2 7 5
8 7 5 1 0 7	N / A	N / A	6 4 3 4 1	6 4 3 6 0	AGATGCGGTGGCT CATGGCT	7 1	2 2 7 6
8 7 5 1 3 1	N / A	N / A	6 7 0 5 6	6 7 0 7 5	GGTAAAAAAGACA CTACATA	7 9	2 2 7 7
8 7 5 1 5 5	N / A	N / A	6 9 6 9 3	6 9 7 1 2	TGTTGGCATAGTA ACATACA	5 5	2 2 7 8
8 7 5 1 7 9	N / A	N / A	7 1 6 6 0	7 1 6 7 9	AAATCAGCCTTTT CTCAAAC	7 8	2 2 7 9
8 7 5 2 0 3	N / A	N / A	7 2 9 6 9	7 2 9 8 8	TGGTTTTTAAAATT TCACCAA	1 1 5	2 2 8 0
8 7 5 2 2 7	N / A	N / A	7 4 7 9 3	7 4 8 1 2	GAAGCCATTCTAA GTGGTTT	8 4	2 2 8 1

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 5】

8 7 5 2 5 1	N / A	N / A	7 7 3 3 2	7 7 3 5 1	ATATGTTACAAAT TCTCTTT	7 3	2 2 8 2
8 7 5 2 7 5	N / A	N / A	7 9 6 5 8	7 9 6 7 7	TAAAGGTTGTAAT CCATCCC	4 6	2 2 8 3
8 7 5 2 9 9	N / A	N / A	8 1 8 4 7	8 1 8 6 6	ATATAATAACAAT ACACCGT	6 6	2 2 8 4
8 7 5 3 2 3	N / A	N / A	8 3 0 1 0	8 3 0 2 9	CACAAAGTTTAAC AGATGCG	4 7	2 2 8 5
8 7 5 3 4 7	N / A	N / A	8 4 8 1 5	8 4 8 3 4	TGGTTCCTTACAA TTATCTA	2 6	2 2 8 6
8 7 5 3 7 1	N / A	N / A	8 6 0 5 6	8 6 0 7 5	TAAGATTGCAAAG CTAACTT	6 5	2 2 8 7
8 7 5 3 9 5	N / A	N / A	8 8 8 6 9	8 8 8 8 8	CTGTCAGCATATT CCTTATG	6 2	2 2 8 8
8 7 5 4 1 9	N / A	N / A	9 1 4 5 3	9 1 4 7 2	CCTTTGTAACACA GACACTA	4 3	2 2 8 9
8 7 5 4 4 3	N / A	N / A	9 3 0 3 0	9 3 0 4 9	TCTATTTTGGTC AAGACAG	7 4	2 2 9 0
8 7 5 4 6 7	N / A	N / A	9 6 1 4 3	9 6 1 6 2	AAGACAACCTCAAT TTTTAAA	1 6 7	2 2 9 1
8 7 5 4 9 1	N / A	N / A	9 8 1 1 6	9 8 1 3 5	TTAGAAAGTTCAC TCTTTTA	8 7	2 2 9 2

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 6】

8 7 5 5 1 5	N / A	N / A	9 9 9 2 6	9 9 9 4 5	ACAAAAATCTTT AGTAGAGG	8 8	2 2 9 3
8 7 5 5 3 9	N / A	N / A	1 0 2 8 6 8	1 0 2 8 8 7	AAAACGGGAGGA ATCATTAT	1 1 3	2 2 9 4
8 7 5 5 6 3	N / A	N / A	1 0 6 1 8 7	1 0 6 2 0 6	ATAGATTTTGAG ACAAAGTC	1 0 3	2 2 9 5
8 7 5 5 8 7	N / A	N / A	1 0 9 5 3 0	1 0 9 5 4 9	GGCCATGGCAGT GCTTGTGT	1 0 3	2 2 9 6
8 7 5 6 1 1	N / A	N / A	1 1 1 8 3 7	1 1 1 8 5 6	AAGCACCAATGG CTGGACCA	8 9	2 2 9 7
8 7 5 6 3 5	N / A	N / A	1 1 3 8 8 5	1 1 3 9 0 4	TATTCTAGCATG CAGTAATT	6 2	2 2 9 8
8 7 5 6 5 9	N / A	N / A	1 1 6 0 0 5	1 1 6 0 2 4	CCTAAAGAGTGC TTGGTGTC	6 8	2 2 9 9
8 7 5 6 8 3	N / A	N / A	1 1 9 1 1 2	1 1 9 1 3 1	TTAGAATGTGAC TCTCCCAT	5 5	2 3 0 0
8 7 5 7 0 7	N / A	N / A	1 2 1 6 0 1	1 2 1 6 2 0	ATCTAAAGAGGA TAAATCTA	1 1 4	2 3 0 1
8 7 5 7 3 1	N / A	N / A	1 2 5 3 7 1	1 2 5 3 9 0	AAGTATTTGAAC ATAATCCA	5 1	2 3 0 2
8 7 5 7 5 5	N / A	N / A	1 2 8 3 5 7	1 2 8 3 7 6	AAAAAAAAATTCC AGAAGTTT	8 1	2 3 0 3

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 7】

8 7 5 7 7 9	N / A	N / A	1 3 0 5 8 8	1 3 0 6 0 7	GCATTATGAAAT CGCTTCTC	4 5	2 3 0 4
8 7 5 8 0 3	N / A	N / A	1 3 2 5 0 6	1 3 2 5 2 5	CCATAATCTCAT TCTCATAG	3 1	2 3 0 5
8 7 5 8 2 7	N / A	N / A	1 3 4 5 7 1	1 3 4 5 9 0	AGAACATGCTTA AGCAGATT	5 9	2 3 0 6
8 7 5 8 5 1	N / A	N / A	1 3 7 0 8 9	1 3 7 1 0 8	GGCACAAGGAAA ATATTGTT	5 3	2 3 0 7
8 7 5 8 7 5	N / A	N / A	1 3 9 0 9 0	1 3 9 1 0 9	GACCAAACCATC ATAAAATG	6 4	2 3 0 8
8 7 5 8 9 9	N / A	N / A	1 4 1 6 3 0	1 4 1 6 4 9	AAAAATTTTATTT TTGAATAA	9 8	2 3 0 9
8 7 5 9 2 3	N / A	N / A	1 4 3 6 6 8	1 4 3 6 8 7	GAGTGCCCCAGC CCTTTGGA	1 0 6	2 3 1 0
8 7 5 9 4 7	N / A	N / A	1 4 5 8 6 0	1 4 5 8 7 9	GATATTTTAAAG GTCTCAGT	3 7	2 3 1 1
8 7 5 9 7 1	N / A	N / A	1 4 7 3 1 6	1 4 7 3 3 5	TTACTTGGACCT CTGTTCAT	8 4	2 3 1 2
8 7 5 9 9 5	N / A	N / A	1 4 8 8 1 2	1 4 8 8 3 1	TTGTACTGTAAA AAGAAAAG	1 0 4	2 3 1 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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	1 5	3 2
9 3 7 3 6 1	8 9 3	9 1 2	4 5 7 4 7	4 5 7 6 6	TTTGTTACTGTT TCGACCTC	5 6	2 3 1 4
9 3 7 3 7 1	2 3 5 9	2 3 7 8	9 1 2 4 3	9 1 2 6 2	GCTCTGTTTCGAT GCAGGACT	4 3	2 3 1 5
9 3 7 3 8 3	4 3 9 4	4 4 1 3	1 4 9 1 4 5	1 4 9 1 6 4	GTTCATGACTTT CAAGGGTT	1 0	2 3 1 6
9 3 7 3 9 4	4 4 1 4	4 4 3 3	1 4 9 1 6 5	1 4 9 1 8 4	CTTCTTTTGCTA GCTGATGT	3 2	2 3 1 7
9 3 7 4 1 8	N / A	N / A	4 0 9 2	4 1 1 1	TTCCTTCTCCCT TTGAACAC	5 9	2 3 1 8
9 3 7 4 3 0	N / A	N / A	4 5 3 5	4 5 5 4	TGGCTAAGTAGT GTTTGGGA	4	2 3 1 9
9 3 7 4 4 2	N / A	N / A	4 7 7 6	4 7 9 5	AATCTAATTTTT AAGCCTAG	6 5	2 3 2 0
9 3 7 4 5 4	N / A	N / A	6 8 5 5	6 8 7 4	CTTTCAGATGAA AAAGAAAG	9 9	2 3 2 1
9 3 7 4 6 6	N / A	N / A	9 2 3 5	9 2 5 4	GGTAACAGTAAC ATCATAGA	1 3	2 3 2 2
9 3 7 4 7 8	N / A	N / A	1 0 3 4 6	1 0 3 6 5	ATGATCTTGTGT ATATATTA	9	2 3 2 3
9 3 7 4 9 0	N / A	N / A	1 1 3 8 5	1 1 4 0 4	CGTAAGTACAGA ACCACATA	3 4	2 3 2 4
9 3 7 5 0 2	N / A	N / A	1 6 6 1 3	1 6 6 3 2	CTAATGTGTTTC ACAATCTA	5 8	2 3 2 5

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 2】

9 3 7 5 1 4	N / A	N / A	1 7 5 1 1	1 7 5 3 0	TTCTGGACACCAA GGTGGGT	8 0	2 3 2 6
9 3 7 5 2 6	N / A	N / A	1 9 9 2 6	1 9 9 4 5	CATTACGACCATT CTGCTCA	3 1	2 3 2 7
9 3 7 5 3 8	N / A	N / A	2 1 2 2 3	2 1 2 4 2	GAATTTCGAGGTTA CACAGTT	4 5	2 3 2 8
9 3 7 5 5 0	N / A	N / A	2 3 3 9 5	2 3 4 1 4	TTGTCTACAGTAG CATACAG	4 7	2 3 2 9
9 3 7 5 6 2	N / A	N / A	2 7 1 8 8	2 7 2 0 7	CTCTGTCGCCTGG GATGGTA	8 9	2 3 3 0
9 3 7 5 7 4	N / A	N / A	2 8 0 8 6	2 8 1 0 5	AAGCAAAGACTTT GAAATCT	3 8	2 3 3 1
9 3 7 5 8 6	N / A	N / A	2 8 8 1 4	2 8 8 3 3	AGTGAGTTCCATA CTCTAAT	7 3	2 3 3 2
9 3 7 5 9 8	N / A	N / A	2 9 0 4 2	2 9 0 6 1	CAGTAATTAAGAA TAAAATG	1 3 4	2 3 3 3
9 3 7 6 1 0	N / A	N / A	3 2 3 2 8	3 2 3 4 7	ATATTCCATACAG ATCGCAT	1 9	2 3 3 4
9 3 7 6 2 2	N / A	N / A	3 2 7 9 8	3 2 8 1 7	CTTCTTGTTGTTG TTTACAT	2 2	2 3 3 5
9 3 7 6 3 4	N / A	N / A	3 2 8 1 1	3 2 8 3 0	TTCCAATTTTCAGA CTTCTTG	1 5	2 3 3 6

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 3】

9 3 7 6 4 6	N / A	N / A	3 3 8 1 2	3 3 8 3 1	TGTTTGTCTGTCT TATTCAC	3 1	2 3 3 7
9 3 7 6 5 8	N / A	N / A	3 6 3 1 4	3 6 3 3 3	GTGCTCTCTTTGC GCCTGTG	2 2	2 3 3 8
9 3 7 6 7 0	N / A	N / A	3 6 8 5 3	3 6 8 7 2	TGAATCAGTATTT ACTACTT	3 7	2 3 3 9
9 3 7 6 8 2	N / A	N / A	3 8 6 5 8	3 8 6 7 7	AATGGGATAAATA TATACAA	7 5	2 3 4 0
9 3 7 6 9 4	N / A	N / A	4 1 7 2 6	4 1 7 4 5	AAGAGTTAATGAT GCTTTCA	2 9	2 3 4 1
9 3 7 7 0 6	N / A	N / A	4 5 4 7 5	4 5 4 9 4	AAGTAAAATAGCC TACTGGA	7 8	2 3 4 2
9 3 7 7 1 8	N / A	N / A	4 8 2 8 4	4 8 3 0 3	AATACTTAAGTCA CTTACAT	9 2	2 3 4 3
9 3 7 7 3 0	N / A	N / A	4 9 0 4 9	4 9 0 6 8	AAAAATCCTCATA TCTAAAT	9 8	2 3 4 4
9 3 7 7 4 2	N / A	N / A	4 9 1 6 7	4 9 1 8 6	TGTTAGGAATTCT TTAGCTC	2 4	2 3 4 5
9 3 7 7 5 4	N / A	N / A	5 0 7 9 2	5 0 8 1 1	TCCAAGTAACAGT GTAGAAG	4	2 3 4 6
9 3 7 7 6 6	N / A	N / A	5 2 9 5 6	5 2 9 7 5	CAGTTGCCAATTC TGAGACA	7 3	2 3 4 7

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 4】

9 3 7 7 7 8	N / A	N / A	5 5 5 3 7	5 5 5 5 6	AGTAATTCTTCAG ACTAAAT	1 0 3	2 3 4 8
9 3 7 7 9 0	N / A	N / A	5 7 4 6 8	5 7 4 8 7	AGTTTCACTAGGT TCTCAAA	4 1	2 3 4 9
9 3 7 8 0 2	N / A	N / A	5 8 5 5 7	5 8 5 7 6	TCTTTCTTTTAAAT CTCAATA	5 0	2 3 5 0
9 3 7 8 1 4	N / A	N / A	6 0 5 1 1	6 0 5 3 0	TTTTGTTTAAATCA CAGTTTT	6 5	2 3 5 1
9 3 7 8 2 6	N / A	N / A	6 3 9 4 5	6 3 9 6 4	AACAAACAGAGAG GAACTGC	6 8	2 3 5 2
9 3 7 8 3 8	N / A	N / A	6 8 9 3 0	6 8 9 4 9	AGAATCCACAGAT CCAGGTG	4 6	2 3 5 3
9 3 7 8 5 0	N / A	N / A	6 9 8 2 3	6 9 8 4 2	ATGGGCCCCTTCA ATATTTT	7 5	2 3 5 4
9 3 7 8 6 2	N / A	N / A	7 3 0 0 9	7 3 0 2 8	GAAAACACAGAAG TGTGATT	1 0 0	2 3 5 5
9 3 7 8 7 4	N / A	N / A	7 4 3 4 4	7 4 3 6 3	CAGTACTGTAAGT TGCCACT	7 8	2 3 5 6
9 3 7 8 8 6	N / A	N / A	8 1 7 8 4	8 1 8 0 3	ATTTCCTTTAAAT ACCTAGT	5 5	2 3 5 7
9 3 7 8 9 8	N / A	N / A	8 2 3 5 5	8 2 3 7 4	ACTATCAACTGCC ACTGCTG	7 7	2 3 5 8

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 5】

9 3 7 9 1 0	N / A	N / A	8 2 8 4 9	8 2 8 6 8	TGGCTCCAATATC GGCAATG	4 3	2 3 5 9
9 3 7 9 2 2	N / A	N / A	8 2 9 6 1	8 2 9 8 0	ATGGCTGATTCCA TCAATCT	7 6	2 3 6 0
9 3 7 9 3 4	N / A	N / A	8 3 7 8 5	8 3 8 0 4	ACATAGGTTAGAA TTTTCCA	1 0	2 3 6 1
9 3 7 9 4 6	N / A	N / A	8 3 9 9 2	8 4 0 1 1	GTTTCTTTTACTT AAGTTGC	2 1	2 3 6 2
9 3 7 9 5 8	N / A	N / A	8 4 4 0 3	8 4 4 2 2	CATATATTTCTCA GCCCCCT	5 4	2 3 6 3
9 3 7 9 7 0	N / A	N / A	8 4 7 0 3	8 4 7 2 2	TAGAGTTTGTGAC TCCTGTG	8 3	2 3 6 4
9 3 7 9 8 2	N / A	N / A	8 4 7 7 3	8 4 7 9 2	TGAACCCAGAACT CAGTTTG	7 4	2 3 6 5
9 3 7 9 9 4	N / A	N / A	8 4 9 2 1	8 4 9 4 0	TAAATCACAATAA TTCCTAC	1 0 0	2 3 6 6
9 3 8 0 0 6	N / A	N / A	8 5 1 5 5	8 5 1 7 4	TTGATTTGTGATA AGTTTTA	4 5	2 3 6 7
9 3 8 0 1 8	N / A	N / A	8 5 1 9 9	8 5 2 1 8	CAAAAATGATTTC TTGTACA	7 4	2 3 6 8
9 3 8 0 3 0	N / A	N / A	9 5 4 7 6	9 5 4 9 5	TTAACGGTTGCTT AGGGTTG	2 4	2 3 6 9

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 6】

9 3 8 0 4 2	N / A	N / A	9 7 6 2 0	9 7 6 3 9	AGACTTTTATG TTGCTCCT	1 5	2 3 7 0
9 3 8 0 5 4	N / A	N / A	9 8 5 7 7	9 8 5 9 6	AGCAATTCTTAC ACAAATAA	6 7	2 3 7 1
9 3 8 0 6 6	N / A	N / A	1 0 0 1 4 5	1 0 0 1 6 4	TCAGTATAGGCA AACCAATT	8 2	2 3 7 2
9 3 8 0 7 8	N / A	N / A	1 0 7 3 6 3	1 0 7 3 8 2	AAGTTAAAAAGC GGGCAGAT	6 4	2 3 7 3
9 3 8 0 9 0	N / A	N / A	1 1 1 2 2 2	1 1 1 2 4 1	CTGGGCCTAGTC AGCTTGGA	9 2	2 3 7 4
9 3 8 1 0 2	N / A	N / A	1 1 8 4 0 4	1 1 8 4 2 3	ACCCAAAAAAAC ACATTGAG	8 3	2 3 7 5
9 3 8 1 1 4	N / A	N / A	1 1 9 0 3 2	1 1 9 0 5 1	CAAAAAGTTCCC ATTGCATT	5 0	2 3 7 6
9 3 8 1 2 6	N / A	N / A	1 2 3 9 9 2	1 2 4 0 1 1	CAATATTCTGAG AAAGGACT	5 3	2 3 7 7
9 3 8 1 3 8	N / A	N / A	1 2 5 9 3 2	1 2 5 9 5 1	TAATTATAGAGT TCATATGG	5 4	2 3 7 8
9 3 8 1 5 0	N / A	N / A	1 2 9 7 8 8	1 2 9 8 0 7	TTACTTATTACC TTCCTGTA	6 1	2 3 7 9
9 3 8 1 6 2	N / A	N / A	1 3 0 8 9 7	1 3 0 9 1 6	AAAAAAGCAGAC TGCCTATT	1 0 7	2 3 8 0

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 7】

9 3 8 1 7 4	N / A	N / A	1 3 2 1 6 6	1 3 2 1 8 5	TTTTTGCTTATT ATTCTCAC	1 1	2 3 8 1
9 3 8 1 8 6	N / A	N / A	1 3 2 5 2 3	1 3 2 5 4 2	CATGTAGTTACA TGTAACCA	4 0	2 3 8 2
9 3 8 1 9 8	N / A	N / A	1 3 3 8 1 4	1 3 3 8 3 3	GGCTGTTTCAAA ACCAATGA	4 2	2 3 8 3
9 3 8 2 1 0	N / A	N / A	1 3 5 0 8 3	1 3 5 1 0 2	GGTCAAGGTCAA TACTTTTT	7	2 3 8 4
9 3 8 2 2 2	N / A	N / A	1 3 7 9 3 3	1 3 7 9 5 2	GCTGTCCAAGAT AATGACCT	8 2	2 3 8 5
9 3 8 2 3 4	N / A	N / A	1 3 9 2 6 9	1 3 9 2 8 8	TTAATTTGTAAC TAGGTTTT	7 3	2 3 8 6
9 3 8 2 4 6	N / A	N / A	1 4 1 2 3 0	1 4 1 2 4 9	CCCCTACTGTTA AACCATTA	1 1 2	2 3 8 7
9 3 8 2 5 8	N / A	N / A	1 4 4 2 5 3	1 4 4 2 7 2	ATGTCTGACAAC CTCCATCG	9 2	2 3 8 8
9 3 8 2 7 0	N / A	N / A	1 4 6 6 6 6	1 4 6 6 8 5	CAGAACCTAAAC TTTGCAGG	5 7	2 3 8 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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTTG CCCTTGC	1 8	3 2
9 3 7 3 6 2	8 9 4	9 1 3	4 5 7 4 8	4 5 7 6 7	CTTTGTTACTGTT TCGACCT	3 6	2 3 9 0
9 3 7 3 7 2	2 4 5 5	2 4 7 4	9 1 7 2 5	9 1 7 4 4	GTTTCATTGGGTT TAATATT	2 1	2 3 9 1
9 3 7 3 8 4	4 3 9 5	4 4 1 4	1 4 9 1 4 6	1 4 9 1 6 5	TGTTTCATGACTTT CAAGGGT	1 8	2 3 9 2
9 3 7 3 9 5	4 4 1 5	4 4 3 4	1 4 9 1 6 6	1 4 9 1 8 5	ACTTCTTTTGCTA GCTGATG	2 1	2 3 9 3
9 3 7 4 0 7	N / A	N / A	3 1 3 2	3 1 5 1	GGGAGGCCGCCCCG CTCCCTC	1 0 8	2 3 9 4
9 3 7 4 1 9	N / A	N / A	4 0 9 3	4 1 1 2	TTTCCTTCTCCCT TTGAACA	5 0	2 3 9 5
9 3 7 4 3 1	N / A	N / A	4 6 5 2	4 6 7 1	ACATCCTTTTCTA TAAAAGT	5 3	2 3 9 6
9 3 7 4 4 3	N / A	N / A	4 8 9 8	4 9 1 7	GAAAAATCTAAAT TAACCTT	9 7	2 3 9 7
9 3 7 4 5 5	N / A	N / A	6 9 6 5	6 9 8 4	GGAATGTAGAAGA AGAAGAG	7 2	2 3 9 8
9 3 7 4 6 7	N / A	N / A	9 9 2 7	9 9 4 6	GAGTTTTTTGCCTT CCATTTT	1 2	2 3 9 9
9 3 7 4 7 9	N / A	N / A	1 0 3 4 7	1 0 3 6 6	CATGATCTTGTGT ATATATT	1 3	2 4 0 0

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 2】

9 3 7 4 9 1	N / A	N / A	1 2 9 9 4	1 3 0 1 3	ACAGCTGTGACAAG TTTTCA	6 3	2 4 0 1
9 3 7 5 0 3	N / A	N / A	1 6 6 3 4	1 6 6 5 3	AAAAATGCTTGTC TAATCC	4 4	2 4 0 2
9 3 7 5 1 5	N / A	N / A	1 8 2 6 5	1 8 2 8 4	AAGTGCCAACCAT CAAGAA	3 1	2 4 0 3
9 3 7 5 2 7	N / A	N / A	1 9 9 2 7	1 9 9 4 6	TCATTACGACCAT CTGCTC	7 0	2 4 0 4
9 3 7 5 3 9	N / A	N / A	2 1 5 2 0	2 1 5 3 9	TGACCAATGCTCCT CTCTGC	5 3	2 4 0 5
9 3 7 5 5 1	N / A	N / A	2 4 0 4 4	2 4 0 6 3	AACCAGTAAGTTAA GGTAAA	6 5	2 4 0 6
9 3 7 5 6 3	N / A	N / A	2 7 7 6 2	2 7 7 8 1	CCAGAAAAAATGGC CACTAC	5 8	2 4 0 7
9 3 7 5 7 5	N / A	N / A	2 8 0 8 7	2 8 1 0 6	AAAGCAAAGACTTT GAAATC	9 0	2 4 0 8
9 3 7 5 8 7	N / A	N / A	2 8 8 8 4	2 8 9 0 3	TGTTTCAGTGTCCT CTAGCC	4 1	2 4 0 9
9 3 7 5 9 9	N / A	N / A	3 0 0 8 4	3 0 1 0 3	CAGTGAGGAAGGAG ACCATC	5 1	2 4 1 0
9 3 7 6 1 1	N / A	N / A	3 2 3 3 0	3 2 3 4 9	TAATATTCCATACA GATCGC	1 2	2 4 1 1

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 3】

9 3 7 6 2 3	N / A	N / A	3 2 7 9 9	3 2 8 1 8	ACTTCTTGTTGTTG TTTACA	2 4	2 4 1 2
9 3 7 6 3 5	N / A	N / A	3 2 8 1 2	3 2 8 3 1	CTTCCAATTTTCAGA CTTCTT	2 0	2 4 1 3
9 3 7 6 4 7	N / A	N / A	3 3 8 1 3	3 3 8 3 2	ATGTTTGTCTGTCT TATTCA	2 2	2 4 1 4
9 3 7 6 5 9	N / A	N / A	3 6 3 1 5	3 6 3 3 4	TGTGCTCTCTTTGC GCCTGT	2 7	2 4 1 5
9 3 7 6 7 1	N / A	N / A	3 6 8 5 4	3 6 8 7 3	ATGAATCAGTATTT ACTACT	4 2	2 4 1 6
9 3 7 6 8 3	N / A	N / A	3 8 8 7 6	3 8 8 9 5	GCATCACTACTTGG TAACAC	1 5	2 4 1 7
9 3 7 6 9 5	N / A	N / A	4 2 7 3 0	4 2 7 4 9	TTTACCATTCTGTC TACTTT	7 0	2 4 1 8
9 3 7 7 0 7	N / A	N / A	4 5 6 1 6	4 5 6 3 5	AGAGCTCACCTAAT ATTAAG	1 0 5	2 4 1 9
9 3 7 7 1 9	N / A	N / A	4 8 3 0 4	4 8 3 2 3	CTTCAGATACCGAA TTACAT	6 1	2 4 2 0
9 3 7 7 3 1	N / A	N / A	4 9 0 6 9	4 9 0 8 8	TATTATCCATTCCA TCATTT	5 5	2 4 2 1
9 3 7 7 4 3	N / A	N / A	4 9 1 7 4	4 9 1 9 3	TAAAATTTGTTAGG AATTCT	8 7	2 4 2 2

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 4】

9 3 7 7 5 5	N / A	N / A	5 0 9 1 8	5 0 9 3 7	AGAACACTGTGCTT TCATCA	3 8	2 4 2 3
9 3 7 7 6 7	N / A	N / A	5 2 9 8 5	5 3 0 0 4	CAAATGATAACAGC AGAGAC	1 0 0	2 4 2 4
9 3 7 7 7 9	N / A	N / A	5 5 6 5 4	5 5 6 7 3	AGAAGATAAAATTTG TAGATA	8 2	2 4 2 5
9 3 7 7 9 1	N / A	N / A	5 7 4 6 9	5 7 4 8 8	CAGTTTCACTAGGT TCTCAA	1 4	2 4 2 6
9 3 7 8 0 3	N / A	N / A	5 8 5 9 9	5 8 6 1 8	ATTCTGTTTAGCTT TCCATT	3 7	2 4 2 7
9 3 7 8 1 5	N / A	N / A	6 1 0 1 7	6 1 0 3 6	TTTCTACTTTTCCC AGTTTG	6 3	2 4 2 8
9 3 7 8 2 7	N / A	N / A	6 4 5 3 1	6 4 5 5 0	CAGGATTATGTATA AATCAA	4 1	2 4 2 9
9 3 7 8 3 9	N / A	N / A	6 8 9 3 3	6 8 9 5 2	TTGAGAATCCACAG ATCCAG	7 8	2 4 3 0
9 3 7 8 5 1	N / A	N / A	6 9 8 4 9	6 9 8 6 8	GGGATTCTTAGCCT TTTTCT	7 3	2 4 3 1
9 3 7 8 6 3	N / A	N / A	7 3 1 2 2	7 3 1 4 1	AATGCTACATTTTA ATCTTA	7 1	2 4 3 2
9 3 7 8 7 5	N / A	N / A	7 4 4 3 7	7 4 4 5 6	CCCATAGGGTACCA CCTACT	9 5	2 4 3 3

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 5】

9 3 7 8 8 7	N / A	N / A	8 1 8 3 2	8 1 8 5 1	ACCGTCTCACACAG ACCTTG	6 6	2 4 3 4
9 3 7 8 9 9	N / A	N / A	8 2 3 9 5	8 2 4 1 4	TTAGCATGACATGC CAAGTC	5 8	2 4 3 5
9 3 7 9 1 1	N / A	N / A	8 2 8 5 0	8 2 8 6 9	ATGGCTCCAATATC GGCAAT	3 9	2 4 3 6
9 3 7 9 2 3	N / A	N / A	8 2 9 9 1	8 3 0 1 0	GTGCTCATTCCTCAT CCCACT	2 9	2 4 3 7
9 3 7 9 3 5	N / A	N / A	8 3 7 8 6	8 3 8 0 5	CACATAGGTTAGAA TTTTCC	2 4	2 4 3 8
9 3 7 9 4 7	N / A	N / A	8 4 0 5 5	8 4 0 7 4	ACAAGATATATTCA ACCTAG	3 5	2 4 3 9
9 3 7 9 5 9	N / A	N / A	8 4 4 0 4	8 4 4 2 3	TCATATATTTCTCA GCCCCC	5 1	2 4 4 0
9 3 7 9 7 1	N / A	N / A	8 4 7 4 3	8 4 7 6 2	AAGCAAGTCCCATTT TAAGTA	2 6	2 4 4 1
9 3 7 9 8 3	N / A	N / A	8 4 8 0 0	8 4 8 1 9	ATCTATGATTTTCA TCAGGT	6	2 4 4 2
9 3 7 9 9 5	N / A	N / A	8 4 9 5 1	8 4 9 7 0	ATATAACATACACT AGATAA	9 9	2 4 4 3
9 3 8 0 0 7	N / A	N / A	8 5 1 6 9	8 5 1 8 8	TTGAGGACAGTCAT TTGATT	5 7	2 4 4 4

【表 3 3 - 6】

9 3 8 0 1 9	N / A	N / A	8 5 2 8 7	8 5 3 0 6	CACCTGACAGAAC AAATGAT	1 0 3	2 4 4 5
9 3 8 0 3 1	N / A	N / A	9 5 7 1 9	9 5 7 3 8	AGAACACCACAAA TAGCTAC	6 7	2 4 4 6
9 3 8 0 4 3	N / A	N / A	9 7 6 2 2	9 7 6 4 1	TAAGACTTTTTTAT GTTGCTC	6	2 4 4 7
9 3 8 0 5 5	N / A	N / A	9 8 6 5 7	9 8 6 7 6	ATGTATAGAGGCC AACATTTC	8 5	2 4 4 8
9 3 8 0 6 7	N / A	N / A	1 0 0 2 1 8	1 0 0 2 3 7	AACAAGCTAAAGA GAAACCT	1 1 4	2 4 4 9
9 3 8 0 7 9	N / A	N / A	1 0 8 5 9 1	1 0 8 6 1 0	GTCTCTCAATAGC AGAAATG	8 9	2 4 5 0
9 3 8 0 9 1	N / A	N / A	1 1 1 3 6 8	1 1 1 3 8 7	TGGGCAGTCTATA CGGAATT	5 2	2 4 5 1
9 3 8 1 0 3	N / A	N / A	1 1 8 7 8 4	1 1 8 8 0 3	CGAAAATTAAGAG TTTTAGT	8 3	2 4 5 2
9 3 8 1 1 5	N / A	N / A	1 1 9 0 3 3	1 1 9 0 5 2	ACAAAAAGTTCCC ATTGCAT	5 6	2 4 5 3
9 3 8 1 2 7	N / A	N / A	1 2 4 0 9 1	1 2 4 1 1 0	AAGCATGAACCTT AAGAGAA	5 8	2 4 5 4

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 7】

9 3 8 1 3 9	N/ A	N/ A	1 2 6 2 9 0	1 2 6 3 0 9	AAAAGTTACCA ATATGAA	8 6	2 4 5 5
9 3 8 1 5 1	N/ A	N/ A	1 2 9 7 8 9	1 2 9 8 0 8	GTTACTTATTACC TTCCTGT	1 4	2 4 5 6
9 3 8 1 6 3	N/ A	N/ A	1 3 1 6 7 4	1 3 1 6 9 3	GTTTCATCTTTTCC TTCAGAT	1 0	2 4 5 7
9 3 8 1 7 5	N/ A	N/ A	1 3 2 1 6 7	1 3 2 1 8 6	TTTTTTTGCTTATT ATTCTCA	1 9	2 4 5 8
9 3 8 1 8 7	N/ A	N/ A	1 3 2 5 2 4	1 3 2 5 4 3	CCATGTAGTTACA TGTAACC	4 8	2 4 5 9
9 3 8 1 9 9	N/ A	N/ A	1 3 3 8 9 4	1 3 3 9 1 3	CCCCTGCTCTTC AAATGGA	6 8	2 4 6 0
9 3 8 2 1 1	N/ A	N/ A	1 3 6 1 7 1	1 3 6 1 9 0	AGAGTAGATGTGA GGCTGGG	1 0 5	2 4 6 1
9 3 8 2 2 3	N/ A	N/ A	1 3 7 9 3 4	1 3 7 9 5 3	TGCTGTCCAAGAT AATGACC	8 5	2 4 6 2
9 3 8 2 3 5	N/ A	N/ A	1 3 9 2 7 0	1 3 9 2 8 9	TTTAATTTGTAAC TAGGTTT	4 2	2 4 6 3
9 3 8 2 4 7	N/ A	N/ A	1 4 1 5 9 0	1 4 1 6 0 9	AAGTAGCTAATAC GGTGGAC	3 0	2 4 6 4
9 3 8 2 5 9	N/ A	N/ A	1 4 4 2 7 1	1 4 4 2 9 0	GGAGCATGTACAC AACCGAT	1 0 8	2 4 6 5
9 3 8 2 7 1	N/ A	N/ A	1 4 6 7 2 6	1 4 6 7 4 5	GACCAAACCGGCT TCCCTCC	9 4	2 4 6 6

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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A T X N
2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTTG CCCTTGC	2 1	3 2
9 3 7 3 6 3	1 0 7 5	1 0 9 4	4 9 2 4 9	4 9 2 6 8	TTCTCATGTGCGG CATCAAG	3 5	2 4 6 7
9 3 7 3 7 3	2 4 5 6	2 4 7 5	9 1 7 2 6	9 1 7 4 5	TGTTTCATTGGGT TTAATAT	3 3	2 4 6 8
9 3 7 3 8 5	4 3 9 6	4 4 1 5	1 4 9 1 4 7	1 4 9 1 6 6	GTGTTCATGACTT TCAAGGG	1 1	2 4 6 9
9 3 7 3 9 6	4 4 1 6	4 4 3 5	1 4 9 1 6 7	1 4 9 1 8 6	TACTTCTTTTGCT AGCTGAT	2 3	2 4 7 0
9 3 7 4 0 8	N / A	N / A	3 1 6 1	3 1 8 0	CGAGAACCCCTCC CAACACG	1 2 8	2 4 7 1
9 3 7 4 2 0	N / A	N / A	4 0 9 4	4 1 1 3	GTTTCCTTCTCCC TTTGAAC	1 4	2 4 7 2
9 3 7 4 3 2	N / A	N / A	4 7 4 4	4 7 6 3	CTTAATAACCTTA GTTTTAA	1 0 2	2 4 7 3
9 3 7 4 4 4	N / A	N / A	5 1 0 8	5 1 2 7	TAAGTGAGGAGAT TCTAGAA	5 6	2 4 7 4
9 3 7 4 5 6	N / A	N / A	7 0 0 6	7 0 2 5	GTAACAATTGTAA ATCCATA	1 0	2 4 7 5
9 3 7 4 6 8	N / A	N / A	9 9 2 8	9 9 4 7	AGAGTTTTTTGCCT TCCATTT	9	2 4 7 6
9 3 7 4 8 0	N / A	N / A	1 0 3 4 8	1 0 3 6 7	GCATGATCTTGTG TATATAT	8	2 4 7 7

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 2】

9 3 7 4 9 2	N / A	N / A	1 3 4 0 5	1 3 4 2 4	TCACTTGACACAAC TTCAGG	5 8	2 4 7 8
9 3 7 5 0 4	N / A	N / A	1 7 1 5 3	1 7 1 7 2	ATTACAATGCGGTA TATATA	3 2	2 4 7 9
9 3 7 5 1 6	N / A	N / A	1 8 2 7 8	1 8 2 9 7	TGACCAAGCAGTTA AGTGCC	4 5	2 4 8 0
9 3 7 5 2 8	N / A	N / A	1 9 9 2 9	1 9 9 4 8	CATCATTACGACCA TTCTGC	4 2	2 4 8 1
9 3 7 5 4 0	N / A	N / A	2 2 5 5 6	2 2 5 7 5	ACAGTTTAGCAATT ACTTTT	2 3	2 4 8 2
9 3 7 5 5 2	N / A	N / A	2 4 4 4 7	2 4 4 6 6	GCAAATATTTCCAA ACAAGT	1 3	2 4 8 3
9 3 7 5 6 4	N / A	N / A	2 8 0 1 9	2 8 0 3 8	AAAGGCAATTTCCCT TAATTT	4 7	2 4 8 4
9 3 7 5 7 6	N / A	N / A	2 8 1 6 2	2 8 1 8 1	GCTCCCAGCCTTCT TCACTG	7 6	2 4 8 5
9 3 7 5 8 8	N / A	N / A	2 8 8 8 5	2 8 9 0 4	TTGTTTCAGTGTCCT TCTAGC	2 4	2 4 8 6
9 3 7 6 0 0	N / A	N / A	3 0 1 5 1	3 0 1 7 0	CTCGAATGGCAGAA CAATGA	5 7	2 4 8 7
9 3 7 6 1 2	N / A	N / A	3 2 3 3 1	3 2 3 5 0	GTAATATTCCATAC AGATCG	3 3	2 4 8 8
9 3 7 6 2 4	N / A	N / A	3 2 8 0 0	3 2 8 1 9	GACTTCTTGTTGTT GTTTAC	2 1	2 4 8 9
9 3 7 6 3 6	N / A	N / A	3 2 8 1 3	3 2 8 3 2	TCTTCCAATTTTCAG ACTTCT	2 4	2 4 9 0
9 3 7 6 4 8	N / A	N / A	3 3 8 1 4	3 3 8 3 3	TATGTTTGTCTGTC TTATTC	3 2	2 4 9 1
9 3 7 6 6 0	N / A	N / A	3 6 3 1 6	3 6 3 3 5	ATGTGCTCTCTTTG CGCCTG	4 1	2 4 9 2
9 3 7 6 7 2	N / A	N / A	3 6 8 5 5	3 6 8 7 4	CATGAATCAGTATT TACTAC	3 5	2 4 9 3
9 3 7 6 8 4	N / A	N / A	4 1 2 7 2	4 1 2 9 1	GGGACTAGAGCATC CATAAA	5 2	2 4 9 4
9 3 7 6 9 6	N / A	N / A	4 3 2 0 8	4 3 2 2 7	TGCTTTTAATAGTT GCCAAA	4 3	2 4 9 5

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 3】

9 3 7 7 0 8	N / A	N / A	4 7 5 3 1	4 7 5 5 0	TACCCCCAAGGCAG TTTATC	1 0 9	2 4 9 6
9 3 7 7 2 0	N / A	N / A	4 8 5 1 2	4 8 5 3 1	GAACTCTTGAAATT CTTCAG	3 7	2 4 9 7
9 3 7 7 3 2	N / A	N / A	4 9 1 4 2	4 9 1 6 1	GGTACCAGTTCTTA TATGCC	6 7	2 4 9 8
9 3 7 7 4 4	N / A	N / A	4 9 1 9 4	4 9 2 1 3	TACTCCAAACCTTT ACAAAA	9 4	2 4 9 9
9 3 7 7 5 6	N / A	N / A	5 0 9 3 8	5 0 9 5 7	ATTTGAGAAGATTTC AAAAAC	8 4	2 5 0 0
9 3 7 7 6 8	N / A	N / A	5 3 1 5 4	5 3 1 7 3	CTTAATAAATTTGAC AGACTA	6 4	2 5 0 1
9 3 7 7 8 0	N / A	N / A	5 5 9 9 5	5 6 0 1 4	ACTAAAACCAGAGG AAAAAT	8 9	2 5 0 2
9 3 7 7 9 2	N / A	N / A	5 7 4 7 2	5 7 4 9 1	ACACAGTTTCACTA GGTTCT	1 1	2 5 0 3
9 3 7 8 0 4	N / A	N / A	5 8 7 4 2	5 8 7 6 1	AGTTATTGTTCTGA CTTTGG	1 4	2 5 0 4
9 3 7 8 1 6	N / A	N / A	6 1 1 6 4	6 1 1 8 3	GCAAGCTGATAGAC AATCAT	7 1	2 5 0 5
9 3 7 8 2 8	N / A	N / A	6 5 5 4 9	6 5 5 6 8	TAAACAACAGTGGC CACTGA	9 2	2 5 0 6
9 3 7 8 4 0	N / A	N / A	6 9 1 0 2	6 9 1 2 1	GTTCTATAGGTGCT TAAGTC	3 8	2 5 0 7
9 3 7 8 5 2	N / A	N / A	6 9 9 7 8	6 9 9 9 7	CACAGTTAAGGGTG CAGGAT	4 5	2 5 0 8
9 3 7 8 6 4	N / A	N / A	7 3 4 4 7	7 3 4 6 6	AAATTAAAGCTCGA AGCAGC	9 2	2 5 0 9
9 3 7 8 7 6	N / A	N / A	7 4 4 9 6	7 4 5 1 5	GGGCAATGATGGCA CTAGGA	5 1	2 5 1 0
9 3 7 8 8 8	N / A	N / A	8 1 8 7 5	8 1 8 9 4	TACCTAAGCTATAT TAAAGG	9 6	2 5 1 1
9 3 7 9 0 0	N / A	N / A	8 2 4 2 5	8 2 4 4 4	TCACCCCATCTCCT TCCAAC	8 6	2 5 1 2
9 3 7 9 1 2	N / A	N / A	8 2 8 5 1	8 2 8 7 0	CATGGCTCCAATAT CGGCAA	3 5	2 5 1 3

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 4】

9 3 7 9 2 4	N/ A	N/ A	8 3 0 5 3	8 3 0 7 2	TCTAACCTCTGGA CTGTCCC	6 8	2 5 1 4
9 3 7 9 3 6	N/ A	N/ A	8 3 7 8 7	8 3 8 0 6	GCACATAGGTTAG AATTTTC	4	2 5 1 5
9 3 7 9 4 8	N/ A	N/ A	8 4 0 8 7	8 4 1 0 6	TATCCCTGATTTA TGGAAAA	7 9	2 5 1 6
9 3 7 9 6 0	N/ A	N/ A	8 4 4 0 5	8 4 4 2 4	ATCATATATTTCT CAGCCCC	3 9	2 5 1 7
9 3 7 9 7 2	N/ A	N/ A	8 4 7 5 3	8 4 7 7 2	GAATCCTTATTAAG CAAGTCC	8	2 5 1 8
9 3 7 9 8 4	N/ A	N/ A	8 4 8 1 0	8 4 8 2 9	CCTTACAATTATC TATGATT	4 8	2 5 1 9
9 3 7 9 9 6	N/ A	N/ A	8 5 0 3 9	8 5 0 5 8	CTATACACACTAT TGAAGAA	5 8	2 5 2 0
9 3 8 0 0 8	N/ A	N/ A	8 5 1 7 9	8 5 1 9 8	TTTTAACCCTTTG AGGACAG	5 1	2 5 2 1
9 3 8 0 2 0	N/ A	N/ A	8 5 2 8 8	8 5 3 0 7	ACACCTGACAGAA CAAATGA	9 1	2 5 2 2
9 3 8 0 3 2	N/ A	N/ A	9 5 8 1 9	9 5 8 3 8	CAACTCCTAGGTA GGTACAC	4 1	2 5 2 3
9 3 8 0 4 4	N/ A	N/ A	9 7 6 2 3	9 7 6 4 2	ATAAGACTTTTTTA TGTTGCT	1 8	2 5 2 4
9 3 8 0 5 6	N/ A	N/ A	9 8 7 7 5	9 8 7 9 4	AAACACTTTTATAG GCAATAT	5 6	2 5 2 5
9 3 8 0 6 8	N/ A	N/ A	1 0 1 5 1 9	1 0 1 5 3 8	AATCAGTTTATTG AAGGAAT	8 8	2 5 2 6
9 3 8 0 8 0	N/ A	N/ A	1 0 8 6 7 5	1 0 8 6 9 4	GAGACTGCAATAA TTATTAG	8 5	2 5 2 7
9 3 8 0 9 2	N/ A	N/ A	1 1 2 4 7 0	1 1 2 4 8 9	GTTTCTCAGTAAA GTGTCAG	8 6	2 5 2 8
9 3 8 1 0 4	N/ A	N/ A	1 1 8 9 2 6	1 1 8 9 4 5	ACCCACTTTCTTC TCAGAAT	8 7	2 5 2 9
9 3 8 1 1 6	N/ A	N/ A	1 1 9 6 5 7	1 1 9 6 7 6	CAAAAGCATTACT CATTGCC	6 1	2 5 3 0
9 3 8 1 2 8	N/ A	N/ A	1 2 4 6 2 4	1 2 4 6 4 3	ATACAATACAGTC AACTGAA	1 1 2	2 5 3 1

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 5】

9 3 8 1 4 0	N/ A	N/ A	1 2 7 7 2 1	1 2 7 7 4 0	AAAAACTAAGGGA AAAACCTG	8 5	2 5 3 2
9 3 8 1 5 2	N/ A	N/ A	1 2 9 7 9 1	1 2 9 8 1 0	TTGTTACTTATTA CCTTCCT	2 7	2 5 3 3
9 3 8 1 6 4	N/ A	N/ A	1 3 1 7 2 3	1 3 1 7 4 2	GTAGAAACTATTT GCCAAAA	4 4	2 5 3 4
9 3 8 1 7 6	N/ A	N/ A	1 3 2 2 1 6	1 3 2 2 3 5	AAGTTGATCTACA CAAATTT	6 9	2 5 3 5
9 3 8 1 8 8	N/ A	N/ A	1 3 2 5 2 5	1 3 2 5 4 4	CCCATGTAGTTAC ATGTAAC	4 6	2 5 3 6
9 3 8 2 0 0	N/ A	N/ A	1 3 3 9 5 2	1 3 3 9 7 1	GTTTTGTTTGCAA CATTTCC	5 0	2 5 3 7
9 3 8 2 1 2	N/ A	N/ A	1 3 6 4 4 1	1 3 6 4 6 0	TATTTGAGTGTAT TTAAATA	9 1	2 5 3 8
9 3 8 2 2 4	N/ A	N/ A	1 3 8 0 3 4	1 3 8 0 5 3	TACCTTAAAAGTT CATTTCC	6 4	2 5 3 9
9 3 8 2 3 6	N/ A	N/ A	1 3 9 2 7 2	1 3 9 2 9 1	TGTTTAATTTGTA ACTAGGT	2 0	2 5 4 0
9 3 8 2 4 8	N/ A	N/ A	1 4 2 4 8 9	1 4 2 5 0 8	TCTGAATGTTTTT AAGAGTA	3 7	2 5 4 1
9 3 8 2 6 0	N/ A	N/ A	1 4 5 6 4 4	1 4 5 6 6 3	GAAAGTTGGCTAA AGCTGGT	8 4	2 5 4 2
9 3 8 2 7 2	N/ A	N/ A	1 4 6 7 3 8	1 4 6 7 5 7	CTGGCCCACACGG ACCAAAC	1 0 0	2 5 4 3

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 5-10-5 MOE ギャップマーを含む

ヒト ATXN2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 5 1	1 0 8 4	1 1 0 3	4 9 2 5 8	4 9 2 7 7	TCTGTA CTTTTC TCATGTGC	5 0	2 5 4 4
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	3 2	3 2
9 3 7 3 7 5	2 4 6 7	2 4 8 6	9 1 7 3 7	9 1 7 5 6	AAGCTAGGTGAT GTTTCATT	5 5	2 5 4 5
9 3 7 3 8 7	4 3 9 9	4 4 1 8	1 4 9 1 5 0	1 4 9 1 6 9	GATGTGTTTCATG ACTTTC AA	3 6	2 5 4 6
9 3 7 3 9 8	4 4 1 9	4 4 3 8	1 4 9 1 7 0	1 4 9 1 8 9	TGTTACTTCTTT TGCTAGCT	4 9	2 5 4 7
9 3 7 4 1 0	N / A	N / A	3 4 5 3	3 4 7 2	CGATCTTTCCCA GGACTCGG	8 7	2 5 4 8
9 3 7 4 2 2	N / A	N / A	4 5 2 6	4 5 4 5	AGTGTTTG GGAT GCTTCAGA	6	2 5 4 9
9 3 7 4 3 4	N / A	N / A	4 7 4 6	4 7 6 5	AACTTAATAACC TTAGTTTT	8 6	2 5 5 0
9 3 7 4 4 6	N / A	N / A	5 3 0 1	5 3 2 0	CACTTCTGAAAG TCATGAAA	5 3	2 5 5 1
9 3 7 4 5 8	N / A	N / A	7 3 5 1	7 3 7 0	AATTTAAATGGA AGCATGAT	8 2	2 5 5 2
9 3 7 4 7 0	N / A	N / A	9 9 3 0	9 9 4 9	TTAGAGTTTTTG CCTTCCAT	5	2 5 5 3
9 3 7 4 8 2	N / A	N / A	1 0 3 5 1	1 0 3 7 0	ACAGCATGATCT TGTGTATA	3 0	2 5 5 4

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

9 3 7 4 9 4	N / A	N / A	1 3 7 7 4	1 3 7 9 3	GTTAGCTATTAAT CATGGCA	2 0	2 5 5 5
9 3 7 5 0 6	N / A	N / A	1 7 1 5 5	1 7 1 7 4	GAATTACAATGCG GTATATA	2 2	2 5 5 6
9 3 7 5 1 8	N / A	N / A	1 8 6 8 2	1 8 7 0 1	CCAGTATCTCAGT TTTTTTT	3 5	2 5 5 7
9 3 7 5 3 0	N / A	N / A	1 9 9 3 2	1 9 9 5 1	GCGCATCATTACG ACCATTC	5 0	2 5 5 8
9 3 7 5 4 2	N / A	N / A	2 3 2 4 8	2 3 2 6 7	ATTTTTTACTCACC TTTTCTA	8 0	2 5 5 9
9 3 7 5 5 4	N / A	N / A	2 4 9 8 4	2 5 0 0 3	ATAAACACAGGGT AGGCCAG	9 6	2 5 6 0
9 3 7 5 6 6	N / A	N / A	2 8 0 7 7	2 8 0 9 6	CTTTGAAATCTCA CAAGGTT	6 0	2 5 6 1
9 3 7 5 7 8	N / A	N / A	2 8 4 9 2	2 8 5 1 1	GGATTGTTTTCTT CATTATT	1 6	2 5 6 2
9 3 7 5 9 0	N / A	N / A	2 8 8 8 7	2 8 9 0 6	TCTTGTTTCAGTGT CCTTCTA	2 1	2 5 6 3
9 3 7 6 0 2	N / A	N / A	3 0 5 3 5	3 0 5 5 4	AAATAACTTGCCT TACATCA	6 2	2 5 6 4
9 3 7 6 1 4	N / A	N / A	3 2 3 3 3	3 2 3 5 2	AAGTAATATTCCA TACAGAT	3 4	2 5 6 5

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 3】

9 3 7 6 2 6	N / A	N / A	3 2 8 0 2	3 2 8 2 1	CAGACTTCTTGTT GTTGTTT	2 8	2 5 6 6
9 3 7 6 3 8	N / A	N / A	3 2 8 1 5	3 2 8 3 4	GTTCTTCCAATTT CAGACTT	3 4	2 5 6 7
9 3 7 6 5 0	N / A	N / A	3 5 5 9 0	3 5 6 0 9	AAATGTTTTTCATA ACTGCTA	5 4	2 5 6 8
9 3 7 6 6 2	N / A	N / A	3 6 3 1 8	3 6 3 3 7	ACATGTGCTCTCT TTGCGCC	7 6	2 5 6 9
9 3 7 6 7 4	N / A	N / A	3 7 4 5 0	3 7 4 6 9	AACAACCAAGCTT GGCAAAA	6 7	2 5 7 0
9 3 7 6 8 6	N / A	N / A	4 1 2 7 4	4 1 2 9 3	GAGGGACTAGAGC ATCCATA	5 3	2 5 7 1
9 3 7 6 9 8	N / A	N / A	4 3 4 2 3	4 3 4 4 2	CCACTGAAGTCTA AATTCTT	8 2	2 5 7 2
9 3 7 7 1 0	N / A	N / A	4 7 5 6 8	4 7 5 8 7	TTTATCCACATTT TAACTTC	7 4	2 5 7 3
9 3 7 7 2 2	N / A	N / A	4 8 5 5 9	4 8 5 7 8	TTC ACTAACA AAA CAATAAA	9 7	2 5 7 4
9 3 7 7 3 4	N / A	N / A	4 9 1 4 8	4 9 1 6 7	CATCAAGGTACCA GTTCTTA	2 2	2 5 7 5
9 3 7 7 4 6	N / A	N / A	4 9 8 7 4	4 9 8 9 3	ATTTTTCTCTAAA GTTCTAA	7 6	2 5 7 6

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 4】

9 3 7 7 5 8	N / A	N / A	5 1 3 2 7	5 1 3 4 6	AGGAATGGACTAT CACAAAC	4 0	2 5 7 7
9 3 7 7 7 0	N / A	N / A	5 4 5 1 0	5 4 5 2 9	TTCCCCAGCAGCC GAGTGTG	8 3	2 5 7 8
9 3 7 7 8 2	N / A	N / A	5 6 8 1 0	5 6 8 2 9	TAATGGCTAGAAG AATTCAG	8 3	2 5 7 9
9 3 7 7 9 4	N / A	N / A	5 7 4 7 4	5 7 4 9 3	GTACACAGTTTCA CTAGGTT	4	2 5 8 0
9 3 7 8 0 6	N / A	N / A	5 8 8 2 5	5 8 8 4 4	CACACAGTATTTT TTTATCG	7 2	2 5 8 1
9 3 7 8 1 8	N / A	N / A	6 1 2 6 6	6 1 2 8 5	CTACTTGTTTTAC TTAAACC	8 6	2 5 8 2
9 3 7 8 3 0	N / A	N / A	6 7 0 9 6	6 7 1 1 5	TCCAGAAAAGTTT AATGCAT	9 4	2 5 8 3
9 3 7 8 4 2	N / A	N / A	6 9 1 0 4	6 9 1 2 3	GAGTTCTATAGGT GCTTAAG	3 0	2 5 8 4
9 3 7 8 5 4	N / A	N / A	7 1 5 1 2	7 1 5 3 1	CTATATAAAGTAT CAGTATA	1 5 3	2 5 8 5
9 3 7 8 6 6	N / A	N / A	7 3 6 8 8	7 3 7 0 7	AACCTACCTTAAG ATCCTGA	8 6	2 5 8 6
9 3 7 8 7 8	N / A	N / A	7 4 7 2 7	7 4 7 4 6	AAGTTCAGGCCCT ACAGTAT	8 7	2 5 8 7

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 5】

9 3 7 8 9 0	N / A	N / A	8 1 9 9 6	8 2 0 1 5	GGATTGCTCACCG TGATATA	3 0	2 5 8 8
9 3 7 9 0 2	N / A	N / A	8 2 4 5 8	8 2 4 7 7	GTCTCAGCCAGTC CTCAATG	3 9	2 5 8 9
9 3 7 9 1 4	N / A	N / A	8 2 8 5 4	8 2 8 7 3	TTTCATGGCTCCA ATATCGG	3 9	2 5 9 0
9 3 7 9 2 6	N / A	N / A	8 3 4 1 5	8 3 4 3 4	TGGTCAAAATACT TGCCTCC	9 5	2 5 9 1
9 3 7 9 3 8	N / A	N / A	8 3 7 9 0	8 3 8 0 9	GTTGCACATAGGT TAGAATT	1 2	2 5 9 2
9 3 7 9 5 0	N / A	N / A	8 4 1 6 2	8 4 1 8 1	CACTCTTTTCCCA CAAAGTT	5 7	2 5 9 3
9 3 7 9 6 2	N / A	N / A	8 4 4 0 8	8 4 4 2 7	AGTATCATATATT TCTCAGC	2 0	2 5 9 4
9 3 7 9 7 4	N / A	N / A	8 4 7 5 5	8 4 7 7 4	TGGAATCTTATTA AGCAAGT	2 8	2 5 9 5
9 3 7 9 8 6	N / A	N / A	8 4 8 1 2	8 4 8 3 1	TTCCTTACAATTA TCTATGA	5 6	2 5 9 6
9 3 7 9 9 8	N / A	N / A	8 5 0 5 0	8 5 0 6 9	TTAATTAGGATCT ATACACA	7 5	2 5 9 7
9 3 8 0 1 0	N / A	N / A	8 5 1 8 1	8 5 2 0 0	CATTTTAACCCTT TGAGGAC	8 3	2 5 9 8

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 6】

9 3 8 0 2 2	N / A	N / A	9 2 1 5 0	9 2 1 6 9	AGTAATGCTTAT TTTCTAAA	4 0	2 5 9 9
9 3 8 0 3 4	N / A	N / A	9 6 3 4 8	9 6 3 6 7	AAACAGTATTTT CTTAGATA	1 0 4	2 6 0 0
9 3 8 0 4 6	N / A	N / A	9 7 6 2 5	9 7 6 4 4	AGATAAGACTTT TTATGTTG	5 8	2 6 0 1
9 3 8 0 5 8	N / A	N / A	9 9 1 5 1	9 9 1 7 0	TTAACTCATGGC AACCACCG	8 6	2 6 0 2
9 3 8 0 7 0	N / A	N / A	1 0 4 0 5 8	1 0 4 0 7 7	TACATCTTAACA GAATAAAA	9 5	2 6 0 3
9 3 8 0 8 2	N / A	N / A	1 0 9 3 4 1	1 0 9 3 6 0	CCCTCTAATGCA TGTATGGC	7 6	2 6 0 4
9 3 8 0 9 4	N / A	N / A	1 1 2 7 2 3	1 1 2 7 4 2	ACTATAAACTAA CAATAACA	8 8	2 6 0 5
9 3 8 1 0 6	N / A	N / A	1 1 9 0 2 3	1 1 9 0 4 2	CCCATTTGCATTG TTTTAAGT	3 0	2 6 0 6
9 3 8 1 1 8	N / A	N / A	1 2 0 0 1 4	1 2 0 0 3 3	TGAAAATCTAAG GCCACATG	8 7	2 6 0 7
9 3 8 1 3 0	N / A	N / A	1 2 4 8 9 1	1 2 4 9 1 0	AGTATATGATGA CCTCAATG	3 6	2 6 0 8
9 3 8 1 4 2	N / A	N / A	1 2 7 9 2 3	1 2 7 9 4 2	ACTCCTCACTGA AAGTACAC	7 6	2 6 0 9

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 7】

9 3 8 1 5 4	N / A	N / A	1 2 9 7 9 3	1 2 9 8 1 2	CTTTGTTACTTA TTACCTTC	4 0	2 6 1 0
9 3 8 1 6 6	N / A	N / A	1 3 2 1 5 7	1 3 2 1 7 6	ATTATTCTCACA TATAAATA	1 1 8	2 6 1 1
9 3 8 1 7 8	N / A	N / A	1 3 2 3 2 2	1 3 2 3 4 1	TTTGAAGCAATC CATTAATT	6 7	2 6 1 2
9 3 8 1 9 0	N / A	N / A	1 3 2 5 2 7	1 3 2 5 4 6	TGCCCCATGTAGT TACATGTA	6 4	2 6 1 3
9 3 8 2 0 2	N / A	N / A	1 3 4 1 6 0	1 3 4 1 7 9	AAGGGAATCTTG ATTAATA	4 8	2 6 1 4
9 3 8 2 1 4	N / A	N / A	1 3 6 5 8 7	1 3 6 6 0 6	CACACAATTTTG CAAAAACA	7 7	2 6 1 5
9 3 8 2 2 6	N / A	N / A	1 3 8 4 4 2	1 3 8 4 6 1	TGACAATATTAA TGGCACAA	2 3	2 6 1 6
9 3 8 2 3 8	N / A	N / A	1 3 9 2 7 4	1 3 9 2 9 3	TGTGTTTAATTT GTAAC TAG	2 1	2 6 1 7
9 3 8 2 5 0	N / A	N / A	1 4 2 9 0 9	1 4 2 9 2 8	AGCACAGCTTTG GGAAGAGG	4 4	2 6 1 8
9 3 8 2 6 2	N / A	N / A	1 4 5 8 0 1	1 4 5 8 2 0	TCCCATGACAAA ACCACACA	8 1	2 6 1 9
9 3 8 2 7 4	N / A	N / A	1 4 6 8 0 0	1 4 6 8 1 9	CCAGCCTCTGGT AGACACCT	6 8	2 6 2 0

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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 0	3 2
9 3 7 3 6 6	1 5 6 3	1 5 8 2	8 1 7 2 3	8 1 7 4 2	CTGCTGTGTATT TTTCTTCC	2 1	2 6 2 1
9 3 7 3 7 8	3 4 9 2	3 5 1 1	1 3 6 9 6 5	1 3 6 9 8 4	TTGTCTCCTTGT TGTATGGT	1 4	2 6 2 2
9 3 7 3 9 0	4 4 0 3	4 4 2 2	1 4 9 1 5 4	1 4 9 1 7 3	AGCTGATGTGTT CATGACTT	2 9	2 6 2 3
9 3 7 4 1 3	N / A	N / A	3 9 4 6	3 9 6 5	ACTACAACCCCG GCTTAGGA	6 5	2 6 2 4
9 3 7 4 2 5	N / A	N / A	4 5 2 9	4 5 4 8	AGTAGTGTTTGG GATGCTTC	1 4	2 6 2 5
9 3 7 4 3 7	N / A	N / A	4 7 5 0	4 7 6 9	ATGCAACTTAAT AACCTTAG	1 2	2 6 2 6
9 3 7 4 4 9	N / A	N / A	6 3 2 1	6 3 4 0	CCCAACAATAGA ATGGTTAA	8 7	2 6 2 7
9 3 7 4 6 1	N / A	N / A	7 5 5 0	7 5 6 9	TAGGCTGGTAAT TTAATGTC	4 0	2 6 2 8
9 3 7 4 7 3	N / A	N / A	9 9 3 4	9 9 5 3	AAGCTTAGAGTT TTTGCCTT	3 8	2 6 2 9
9 3 7 4 8 5	N / A	N / A	1 0 3 5 4	1 0 3 7 3	TACACAGCATGA TCTTGTGT	8 5	2 6 3 0
9 3 7 4 9 7	N / A	N / A	1 4 7 4 9	1 4 7 6 8	TACTTGCTGCCA ATATGTAC	8 3	2 6 3 1
9 3 7 5 0 9	N / A	N / A	1 7 1 5 9	1 7 1 7 8	TTTTGAATTACA ATGCGGTA	1 4	2 6 3 2

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2】

9 3 7 5 2 1	N / A	N / A	1 8 6 8 5	1 8 7 0 4	CGGCCAGTATCTC AGTTTTT	9 0	2 6 3 3
9 3 7 5 3 3	N / A	N / A	1 9 9 3 5	1 9 9 5 4	TGTGCGCATCATT ACGACCA	7 9	2 6 3 4
9 3 7 5 4 5	N / A	N / A	2 3 2 5 2	2 3 2 7 1	CTGTATTTTACT CACCTTT	3 2	2 6 3 5
9 3 7 5 5 7	N / A	N / A	2 6 1 1 0	2 6 1 2 9	AGTAAACATCAGC ATCTCAA	3 0	2 6 3 6
9 3 7 5 6 9	N / A	N / A	2 8 0 8 0	2 8 0 9 9	AGACTTTGAAATC TCACAAG	4 5	2 6 3 7
9 3 7 5 8 1	N / A	N / A	2 8 4 9 6	2 8 5 1 5	CACCGGATTGTTT TCTTCAT	3 3	2 6 3 8
9 3 7 5 9 3	N / A	N / A	2 8 8 9 1	2 8 9 1 0	GAAGTCTTGTTCA GTGTCCT	8	2 6 3 9
9 3 7 6 0 5	N / A	N / A	3 1 4 9 1	3 1 5 1 0	TTCATATCACCTC TGACTTA	7 6	2 6 4 0
9 3 7 6 1 7	N / A	N / A	3 2 7 4 5	3 2 7 6 4	TGAATATTTTCTC CCTAAAA	7 2	2 6 4 1
9 3 7 6 2 9	N / A	N / A	3 2 8 0 6	3 2 8 2 5	ATTTTCAGACTTCT TGTTGTT	4 4	2 6 4 2
9 3 7 6 4 1	N / A	N / A	3 2 8 1 9	3 2 8 3 8	TTTTGTTCTTCCA ATTTTCAG	4 0	2 6 4 3
9 3 7 6 5 3	N / A	N / A	3 6 3 0 8	3 6 3 2 7	TCTTTGCGCCTGT GTCACAT	3 1	2 6 4 4

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3】

9 3 7 6 6 5	N / A	N / A	3 6 8 4 7	3 6 8 6 6	AGTATTTACTACT TCTGCAT	3 4	2 6 4 5
9 3 7 6 7 7	N / A	N / A	3 7 6 6 2	3 7 6 8 1	TGAAAATCAGAAA ATGATGC	8 0	2 6 4 6
9 3 7 6 8 9	N / A	N / A	4 1 2 7 9	4 1 2 9 8	TTTATGAGGGACT AGAGCAT	6 8	2 6 4 7
9 3 7 7 0 1	N / A	N / A	4 4 1 1 8	4 4 1 3 7	AAGTACTTTCACAT GCAACAT	4 8	2 6 4 8
9 3 7 7 1 3	N / A	N / A	4 7 6 8 6	4 7 7 0 5	CAGAGGACCAACT GTACTTT	4 9	2 6 4 9
9 3 7 7 2 5	N / A	N / A	4 8 8 2 3	4 8 8 4 2	GTGGCTTTAAAAA CTAGGTA	1 3	2 6 5 0
9 3 7 7 3 7	N / A	N / A	4 9 1 5 1	4 9 1 7 0	GCTCATCAAGGTA CCAGTTC	1 5	2 6 5 1
9 3 7 7 4 9	N / A	N / A	5 0 0 6 0	5 0 0 7 9	TCTTCCTTAGCCT TATACTT	7 1	2 6 5 2
9 3 7 7 6 1	N / A	N / A	5 1 9 7 5	5 1 9 9 4	AGAGACCTGATGT CCTAAAC	5 3	2 6 5 3
9 3 7 7 7 3	N / A	N / A	5 5 2 0 3	5 5 2 2 2	ATAGCTATGCTAC AATAAAA	9 7	2 6 5 4
9 3 7 7 8 5	N / A	N / A	5 7 3 1 9	5 7 3 3 8	ATTCTTTCCATAA AATAATG	9 6	2 6 5 5
9 3 7 7 9 7	N / A	N / A	5 8 0 2 8	5 8 0 4 7	ACAATTATTTGCA TCGCTGA	6 1	2 6 5 6

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4】

9 3 7 8 0 9	N / A	N / A	6 0 4 7 2	6 0 4 9 1	TTATTTATCAGTG TGAAGTA	6 7	2 6 5 7
9 3 7 8 2 1	N / A	N / A	6 1 6 3 0	6 1 6 4 9	CCCTGGCAAATAT GTAAAAC	8 8	2 6 5 8
9 3 7 8 3 3	N / A	N / A	6 7 6 7 6	6 7 6 9 5	TTTAATCATTTGTC TATGGTA	8 3	2 6 5 9
9 3 7 8 4 5	N / A	N / A	6 9 1 0 8	6 9 1 2 7	AACTGAGTTCTAT AGGTGCT	4 2	2 6 6 0
9 3 7 8 5 7	N / A	N / A	7 1 9 0 1	7 1 9 2 0	ATAATGCCTCTGA AAAATCA	1 0 7	2 6 6 1
9 3 7 8 6 9	N / A	N / A	7 3 9 6 8	7 3 9 8 7	GAGCAGCAGGACT CAGCTGG	9 5	2 6 6 2
9 3 7 8 8 1	N / A	N / A	7 5 9 7 8	7 5 9 9 7	TTAAGCCACACGA AGCATTT	7 2	2 6 6 3
9 3 7 8 9 3	N / A	N / A	8 2 1 4 3	8 2 1 6 2	ACTCTACAGGTTA TGCTAGC	6 6	2 6 6 4
9 3 7 9 0 5	N / A	N / A	8 2 5 8 6	8 2 6 0 5	TCCTCTCTCTCTT ACCAGTA	5 0	2 6 6 5
9 3 7 9 1 7	N / A	N / A	8 2 8 5 7	8 2 8 7 6	GTTTTTTCATGGCT CCAATAT	3 8	2 6 6 6
9 3 7 9 2 9	N / A	N / A	8 3 4 9 5	8 3 5 1 4	CACATTTCATATCA GTTATGT	2 5	2 6 6 7
9 3 7 9 4 1	N / A	N / A	8 3 7 9 3	8 3 8 1 2	AGTGTTGCACATA GGTTAGA	1 7	2 6 6 8

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 5】

9 3 7 9 5 3	N / A	N / A	8 4 2 8 8	8 4 3 0 7	ACTCAAGAGTGT CCATTTGG	4 1	2 6 6 9
9 3 7 9 6 5	N / A	N / A	8 4 4 1 2	8 4 4 3 1	CTTAAGTATCAT ATATTTCT	7 8	2 6 7 0
9 3 7 9 7 7	N / A	N / A	8 4 7 5 9	8 4 7 7 8	AGTTTGGGAATCT TATTAAGC	3 7	2 6 7 1
9 3 7 9 8 9	N / A	N / A	8 4 8 1 7	8 4 8 3 6	GCTGGTTCCTTA CAATTATC	1 0	2 6 7 2
9 3 8 0 0 1	N / A	N / A	8 5 0 5 3	8 5 0 7 2	GGGTTAATTAGG ATCTATAC	2 3	2 6 7 3
9 3 8 0 1 3	N / A	N / A	8 5 1 8 5	8 5 2 0 4	TGTACATTTTAA CCCTTTGA	6 1	2 6 7 4
9 3 8 0 2 5	N / A	N / A	9 2 6 3 9	9 2 6 5 8	ATTGGTTGGTCT CAAAATCT	3 4	2 6 7 5
9 3 8 0 3 7	N / A	N / A	9 7 5 8 1	9 7 6 0 0	CATTAATGAAGG TTTACAGA	5 8	2 6 7 6
9 3 8 0 4 9	N / A	N / A	9 8 1 5 6	9 8 1 7 5	AAACATAAGAGA ATAACATT	9 4	2 6 7 7
9 3 8 0 6 1	N / A	N / A	9 9 7 7 8	9 9 7 9 7	GCATTTCTTACT ATGGGTTG	2 8	2 6 7 8
9 3 8 0 7 3	N / A	N / A	1 0 5 4 0 9	1 0 5 4 2 8	ATAACACTAGAG GCCGGGCA	8 5	2 6 7 9
9 3 8 0 8 5	N / A	N / A	1 0 9 9 7 8	1 0 9 9 9 7	AGGGAAATACCT AGTCCTAG	7 1	2 6 8 0

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 6】

9 3 8 0 9 7	N / A	N / A	1 1 7 2 7 6	1 1 7 2 9 5	TATCAGGCATGG AGCCACTG	7 1	2 6 8 1
9 3 8 1 0 9	N / A	N / A	1 1 9 0 2 6	1 1 9 0 4 5	GTTCCCATTTGCA TTGTTTTTA	2 8	2 6 8 2
9 3 8 1 2 1	N / A	N / A	1 2 2 5 6 3	1 2 2 5 8 2	CCAATTCTAGGT ATTTAACT	5 6	2 6 8 3
9 3 8 1 3 3	N / A	N / A	1 2 5 2 1 1	1 2 5 2 3 0	AGTAATGCACCA GTACAATA	3 6	2 6 8 4
9 3 8 1 4 5	N / A	N / A	1 2 9 2 8 9	1 2 9 3 0 8	CCAATACCTCAA AGGATTGG	1 3 2	2 6 8 5
9 3 8 1 5 7	N / A	N / A	1 3 0 2 0 2	1 3 0 2 2 1	TTCCTCACACAT TTCTTACA	7 5	2 6 8 6
9 3 8 1 6 9	N / A	N / A	1 3 2 1 6 0	1 3 2 1 7 9	CTTATTATTCTC ACATATAA	6 1	2 6 8 7
9 3 8 1 8 1	N / A	N / A	1 3 2 5 1 7	1 3 2 5 3 6	GTTACATGTAAC CATAATCT	5 1	2 6 8 8
9 3 8 1 9 3	N / A	N / A	1 3 3 2 4 2	1 3 3 2 6 1	TTGAAAGTGATA ATGTGGAA	4 0	2 6 8 9
9 3 8 2 0 5	N / A	N / A	1 3 4 8 1 6	1 3 4 8 3 5	ATGATGTAGCTT AAAAAGAA	8 6	2 6 9 0
9 3 8 2 1 7	N / A	N / A	1 3 7 0 2 5	1 3 7 0 4 4	ACTGTACAATTA AAAATTAG	9 3	2 6 9 1
9 3 8 2 2 9	N / A	N / A	1 3 8 9 4 3	1 3 8 9 6 2	ATTAAGGACCTT AGCTACTT	9 3	2 6 9 2

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 7】

9 3 8 2 4 1	N / A	N / A	1 3 9 3 6 6	1 3 9 3 8 5	ATCAGTCAAAAA TCCTTAAT	6 0	2 6 9 3
9 3 8 2 5 3	N / A	N / A	1 4 3 5 4 2	1 4 3 5 6 1	AACCTTGGTACA AAAACCAT	7 7	2 6 9 4
9 3 8 2 6 5	N / A	N / A	1 4 6 1 6 1	1 4 6 1 8 0	CAATGTCCAAGG CCAAGCCC	9 9	2 6 9 5
9 3 8 2 7 7	N / A	N / A	1 4 7 0 7 5	1 4 7 0 9 4	AAAGGTGATTTT AGTCAGCC	4 3	2 6 9 6

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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 0	3 2
7 6 0 8 0 0	4 4 0 4	4 4 2 3	1 4 9 1 5 5	1 4 9 1 7 4	TAGCTGATGTGT TCATGACT	3 6	2 6 9 7
9 3 7 3 6 7	1 5 6 4	1 5 8 3	8 1 7 2 4	8 1 7 4 3	ACTGCTGTGTAT TTTTCTTC	3 2	2 6 9 8
9 3 7 3 7 9	3 9 4 1	3 9 6 0	1 4 7 8 5 6	1 4 7 8 7 5	CATTGGCGCATG GGCAGTTG	6 2	2 6 9 9
9 3 7 4 1 4	N / A	N / A	4 0 0 8	4 0 2 7	TGCACAAACACA CCCTCGAG	8 5	2 7 0 0
9 3 7 4 2 6	N / A	N / A	4 5 3 1	4 5 5 0	TAAGTAGTGTTT GGGATGCT	1 8	2 7 0 1
9 3 7 4 3 8	N / A	N / A	4 7 5 1	4 7 7 0	AATGCAACTTAA TAACCTTA	3 0	2 7 0 2
9 3 7 4 5 0	N / A	N / A	6 4 5 0	6 4 6 9	CTGAAGCCCTCT GAACTAGT	6 3	2 7 0 3
9 3 7 4 6 2	N / A	N / A	8 1 7 1	8 1 9 0	CATTGCTAATTA GAGTAACA	4 5	2 7 0 4
9 3 7 4 7 4	N / A	N / A	9 9 3 5	9 9 5 4	AAAGCTTAGAGT TTTTGCCT	1 6	2 7 0 5
9 3 7 4 8 6	N / A	N / A	1 0 3 5 5	1 0 3 7 4	ATACACAGCATG ATCTTG TG	6 2	2 7 0 6
9 3 7 4 9 8	N / A	N / A	1 4 8 2 5	1 4 8 4 4	GTCTTTCAACTT TCTATCAC	4 5	2 7 0 7
9 3 7 5 1 0	N / A	N / A	1 7 1 6 0	1 7 1 7 9	ATTTTGAATTAC AATGCGGT	1 3	2 7 0 8

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 2】

9 3 7 5 2 2	N / A	N / A	1 9 0 9 9	1 9 1 1 8	AATAAGCCATGAT CACAATA	6 8	2 7 0 9
9 3 7 5 3 4	N / A	N / A	1 9 9 8 0	1 9 9 9 9	GGCCTATGCCTTT ACCGCCA	5 1	2 7 1 0
9 3 7 5 4 6	N / A	N / A	2 3 2 5 4	2 3 2 7 3	CGCTGTATTTTTA CTCACCT	1 4	2 7 1 1
9 3 7 5 5 8	N / A	N / A	2 6 5 2 4	2 6 5 4 3	TCAGAAAGCTTCT CAAACAT	5 2	2 7 1 2
9 3 7 5 7 0	N / A	N / A	2 8 0 8 1	2 8 1 0 0	AAGACTTTGAAAT CTCACAA	2 7	2 7 1 3
9 3 7 5 8 2	N / A	N / A	2 8 4 9 7	2 8 5 1 6	TCACCGGATTGTT TTCTTCA	2 4	2 7 1 4
9 3 7 5 9 4	N / A	N / A	2 8 8 9 2	2 8 9 1 1	TGAAGTCTTGTTTC AGTGTCC	2 3	2 7 1 5
9 3 7 6 0 6	N / A	N / A	3 2 3 2 4	3 2 3 4 3	TCCATACAGATCG CATAGCT	3 3	2 7 1 6
9 3 7 6 1 8	N / A	N / A	3 2 7 9 2	3 2 8 1 1	GTTGTTGTTTACA TTATTAT	9	2 7 1 7
9 3 7 6 3 0	N / A	N / A	3 2 8 0 7	3 2 8 2 6	AATTTTCAGACTTC TTGTTGT	4 2	2 7 1 8
9 3 7 6 4 2	N / A	N / A	3 2 8 2 0	3 2 8 3 9	ATTTTGTTCCTTCC AATTTCA	4 6	2 7 1 9
9 3 7 6 5 4	N / A	N / A	3 6 3 0 9	3 6 3 2 8	CTCTTTGCGCCTG TGTCACA	3 1	2 7 2 0

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 3】

【表 3 7 - 3】

9 3 7 6 6 6	N / A	N / A	3 6 8 4 8	3 6 8 6 7	CAGTATTTACTAC TTCTGCA	1 5	2 7 2 1
9 3 7 6 7 8	N / A	N / A	3 7 7 8 9	3 7 8 0 8	TTCGATTATCTCA ATCAAAT	6 3	2 7 2 2
9 3 7 6 9 0	N / A	N / A	4 1 2 8 0	4 1 2 9 9	TTTTATGAGGGAC TAGAGCA	5 2	2 7 2 3
9 3 7 7 0 2	N / A	N / A	4 4 1 4 3	4 4 1 6 2	TTACTACAAAACC AGACACC	9 1	2 7 2 4
9 3 7 7 1 4	N / A	N / A	4 7 7 0 6	4 7 7 2 5	GAATATGGAACCC ACAGATG	7 1	2 7 2 5
9 3 7 7 2 6	N / A	N / A	4 8 8 4 3	4 8 8 6 2	GAGAAGTAAAATC ATTCAAA	5 6	2 7 2 6
9 3 7 7 3 8	N / A	N / A	4 9 1 5 3	4 9 1 7 2	TAGCTCATCAAGG TACCAGT	8	2 7 2 7
9 3 7 7 5 0	N / A	N / A	5 0 1 3 0	5 0 1 4 9	GTATGTTCTACTT CTTCACC	2 7	2 7 2 8
9 3 7 7 6 2	N / A	N / A	5 2 3 2 9	5 2 3 4 8	GAAAACCATGCGG CCTGGCC	8 7	2 7 2 9
9 3 7 7 7 4	N / A	N / A	5 5 2 0 4	5 5 2 2 3	CATAGCTATGCTA CAATAAA	7 7	2 7 3 0
9 3 7 7 8 6	N / A	N / A	5 7 3 8 9	5 7 4 0 8	GGAACACATCCCA GAGCTCT	4 5	2 7 3 1
9 3 7 7 9 8	N / A	N / A	5 8 3 4 8	5 8 3 6 7	AAGACCAAAAAGA CAACCAT	1 2 2	2 7 3 2

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 4】

9 3 7 8 1 0	N / A	N / A	6 0 5 0 7	6 0 5 2 6	GTTTAATCACAGT TTTCTCA	2 4	2 7 3 3
9 3 7 8 2 2	N / A	N / A	6 2 5 0 6	6 2 5 2 5	GGAGGAAAAGCTA GCTACCT	9 9	2 7 3 4
9 3 7 8 3 4	N / A	N / A	6 8 5 1 6	6 8 5 3 5	AAAGCAGGATGCT ACAACGC	1 0 4	2 7 3 5
9 3 7 8 4 6	N / A	N / A	6 9 1 0 9	6 9 1 2 8	TAACTGAGTTCTA TAGGTGC	4 8	2 7 3 6
9 3 7 8 5 8	N / A	N / A	7 1 9 3 8	7 1 9 5 7	TCAGCTTCTCAAT CTTTCCT	4 5	2 7 3 7
9 3 7 8 7 0	N / A	N / A	7 4 0 3 7	7 4 0 5 6	CTCCACCAGCAGC ACTACTC	9 1	2 7 3 8
9 3 7 8 8 2	N / A	N / A	7 6 0 7 9	7 6 0 9 8	TACGGAATATATA GTATTCA	1 1 5	2 7 3 9
9 3 7 8 9 4	N / A	N / A	8 2 2 0 5	8 2 2 2 4	TAAGTGTCAAAGA CCCTATT	1 1 1	2 7 4 0
9 3 7 9 0 6	N / A	N / A	8 2 6 5 5	8 2 6 7 4	ACAAGCCCACATA TGCAATT	5 5	2 7 4 1
9 3 7 9 1 8	N / A	N / A	8 2 8 6 7	8 2 8 8 6	CTGTTCTTTGGTT TTTCATG	1 6	2 7 4 2
9 3 7 9 3 0	N / A	N / A	8 3 7 4 3	8 3 7 6 2	TTATTATCCAGTG TTTTTAA	3 9	2 7 4 3
9 3 7 9 4 2	N / A	N / A	8 3 7 9 4	8 3 8 1 3	CAGTGTTGCACAT AGGTTAG	1 4	2 7 4 4

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 5】

9 3 7 9 5 4	N / A	N / A	8 4 3 1 7	8 4 3 3 6	TTTCACCCCCCAA TATTAAGT	3 3	2 7 4 5
9 3 7 9 6 6	N / A	N / A	8 4 4 3 9	8 4 4 5 8	GGTCTCCTCTCC ATAGGGTT	6 9	2 7 4 6
9 3 7 9 7 8	N / A	N / A	8 4 7 6 0	8 4 7 7 9	CAGTTTGGAATC TTATTAAG	3 8	2 7 4 7
9 3 7 9 9 0	N / A	N / A	8 4 8 1 8	8 4 8 3 7	TGCTGGTTCCTT ACAATTAT	2 3	2 7 4 8
9 3 8 0 0 2	N / A	N / A	8 5 0 5 5	8 5 0 7 4	AAGGGTTAATTA GGATCTAT	2 3	2 7 4 9
9 3 8 0 1 4	N / A	N / A	8 5 1 8 6	8 5 2 0 5	TTGTACATTTTA ACCCTTTG	2 4	2 7 5 0
9 3 8 0 2 6	N / A	N / A	9 2 6 7 6	9 2 6 9 5	ATTTTCCTTTCT AAGAAGCT	1 0 9	2 7 5 1
9 3 8 0 3 8	N / A	N / A	9 7 6 1 6	9 7 6 3 5	TTTTTATGTTGC TCCTTCTT	6 0	2 7 5 2
9 3 8 0 5 0	N / A	N / A	9 8 1 7 9	9 8 1 9 8	TGGTACACAGGA AATACGCA	5 1	2 7 5 3
9 3 8 0 6 2	N / A	N / A	9 9 8 7 6	9 9 8 9 5	TGCCAAGGACTT CGGAGTTT	4 1	2 7 5 4
9 3 8 0 7 4	N / A	N / A	1 0 5 8 3 6	1 0 5 8 5 5	GCTCTCAAAGAT AGACCCTA	4 7	2 7 5 5
9 3 8 0 8 6	N / A	N / A	1 1 0 1 5 7	1 1 0 1 7 6	GCTCACAGCTCT GGGAGGAG	7 6	2 7 5 6

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 6】

9 3 8 0 9 8	N / A	N / A	1 1 7 4 3 7	1 1 7 4 5 6	ATCTAGCAAACC CTCTTCTT	8 4	2 7 5 7
9 3 8 1 1 0	N / A	N / A	1 1 9 0 2 7	1 1 9 0 4 6	AGTTCCCATTTGC ATTGTTTT	2 5	2 7 5 8
9 3 8 1 2 2	N / A	N / A	1 2 2 9 9 9	1 2 3 0 1 8	ATCAGTTGGAAT GTAAAATG	4 2	2 7 5 9
9 3 8 1 3 4	N / A	N / A	1 2 5 2 4 8	1 2 5 2 6 7	TAAAAATGGGAG CATGGCAA	7 2	2 7 6 0
9 3 8 1 4 6	N / A	N / A	1 2 9 7 5 0	1 2 9 7 6 9	AAAGCTAGTCAA GTATACTA	7 8	2 7 6 1
9 3 8 1 5 8	N / A	N / A	1 3 0 2 4 4	1 3 0 2 6 3	CCAGTTCCTCCA GCACGAGC	6 0	2 7 6 2
9 3 8 1 7 0	N / A	N / A	1 3 2 1 6 1	1 3 2 1 8 0	GCTTATTATTCT CACATATA	8	2 7 6 3
9 3 8 1 8 2	N / A	N / A	1 3 2 5 1 8	1 3 2 5 3 7	AGTTACATGTAA CCATAATC	4 1	2 7 6 4
9 3 8 1 9 4	N / A	N / A	1 3 3 3 6 9	1 3 3 3 8 8	ATAAACCAAGTT AGTTTGTC	3 5	2 7 6 5
9 3 8 2 0 6	N / A	N / A	1 3 4 8 5 3	1 3 4 8 7 2	TTCTTCTGTTTG CATTAAAT	5 3	2 7 6 6
9 3 8 2 1 8	N / A	N / A	1 3 7 0 4 9	1 3 7 0 6 8	CATGTATCCTTT AAAAAGTG	7 2	2 7 6 7
9 3 8 2 3 0	N / A	N / A	1 3 9 0 5 0	1 3 9 0 6 9	AAGCAGCAGATT AAATTAGC	7 0	2 7 6 8

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 7】

9 3 8 2 4 2	N / A	N / A	1 3 9 4 9 7	1 3 9 5 1 6	AAAAC TTTAGTC TTCATAAA	1 1 0	2 7 6 9
9 3 8 2 5 4	N / A	N / A	1 4 3 6 2 2	1 4 3 6 4 1	GGACAACATGAT GGGCCAGT	6 2	2 7 7 0
9 3 8 2 6 6	N / A	N / A	1 4 6 1 8 8	1 4 6 2 0 7	TGCTTCCAGCTT CTAGTTAC	5 5	2 7 7 1
9 3 8 2 7 8	N / A	N / A	1 4 7 2 6 6	1 4 7 2 8 5	CACCAGGCAGTG AAAAGAGA	9 3	2 7 7 2

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 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始 部 位	配列 番号 1 停 止 部 位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配列 番号
708 199	14 77	14 96	816 37	816 56	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	1 9	32
937 368	15 65	15 84	817 25	817 44	AACTGCTGTGTA TTTTTCTT	4 5	27 73
937 380	39 49	39 68	147 864	147 883	ATTAGCATCATT GGCGCATG	5 4	27 74
937 391	44 05	44 24	149 156	149 175	CTAGCTGATGTG TTCATGAC	4 8	27 75
937 415	N / A	N / A	404 5	406 4	GAACTGACAACC GCCCCGCCA	3 0	27 76
937 427	N / A	N / A	453 2	455 1	CTAAGTAGTGTT TGGGATGC	2 1	27 77
937 439	N / A	N / A	475 2	477 1	CAATGCAACTTA ATAACCTT	2 8	27 78
937 451	N / A	N / A	647 1	649 0	CTAGCAAGAGCC ATAAAAAT	7 8	27 79
937 463	N / A	N / A	819 4	821 3	ATCCCTTATGTA GAAGTATA	4 0	27 80
937 475	N / A	N / A	993 7	995 6	TCAAAGCTTAGA GTTTTTGC	3 8	27 81
937 487	N / A	N / A	103 83	104 02	TAAAAAGGTTGA GGACCATT	6 2	27 82
937 499	N / A	N / A	158 07	158 26	TGGTATACTTGT TGAGCTCT	3 6	27 83
937 511	N / A	N / A	171 61	171 80	CATTTTGAATTA CAATGCGG	1 9	27 84

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 2】

9 3 7 5 2 3	N / A	N / A	1 9 6 8 3	1 9 7 0 2	ACCAGAGCCATTC CAACTCC	6 0	2 7 8 5
9 3 7 5 3 5	N / A	N / A	1 9 9 9 2	2 0 0 1 1	GATCAGGGCCCAG GCCTATG	7 5	2 7 8 6
9 3 7 5 4 7	N / A	N / A	2 3 2 5 5	2 3 2 7 4	ACGCTGTATTTTT ACTCACC	8	2 7 8 7
9 3 7 5 5 9	N / A	N / A	2 6 6 2 4	2 6 6 4 3	TGTATGCCCTGGG AGAATAA	6 7	2 7 8 8
9 3 7 5 7 1	N / A	N / A	2 8 0 8 3	2 8 1 0 2	CAAAGACTTTGAA ATCTCAC	3 5	2 7 8 9
9 3 7 5 8 3	N / A	N / A	2 8 4 9 8	2 8 5 1 7	ATCACCGGATTGT TTTCTTC	2 5	2 7 9 0
9 3 7 5 9 5	N / A	N / A	2 8 8 9 3	2 8 9 1 2	CTGAAGTCTTGTT CAGTGTC	2 1	2 7 9 1
9 3 7 6 0 7	N / A	N / A	3 2 3 2 5	3 2 3 4 4	TTCCATACAGATC GCATAGC	4 6	2 7 9 2
9 3 7 6 1 9	N / A	N / A	3 2 7 9 3	3 2 8 1 2	TGTTGTTGTTTAC ATTATTA	9	2 7 9 3
9 3 7 6 3 1	N / A	N / A	3 2 8 0 8	3 2 8 2 7	CAATTTTCAGACTT CTTGTTG	4 4	2 7 9 4
9 3 7 6 4 3	N / A	N / A	3 3 0 4 4	3 3 0 6 3	CCCTCCAGCTATT CACATGG	8 7	2 7 9 5
9 3 7 6 5 5	N / A	N / A	3 6 3 1 0	3 6 3 2 9	TCTCTTTGCGCCT GTGTCAC	2 6	2 7 9 6

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 3】

9 3 7 6 6 7	N / A	N / A	3 6 8 4 9	3 6 8 6 8	TCAGTATTTACTA CTTCTGC	2 8	2 7 9 7
9 3 7 6 7 9	N / A	N / A	3 7 7 9 9	3 7 8 1 8	GAAGTCTTCCTTC GATTATC	3 2	2 7 9 8
9 3 7 6 9 1	N / A	N / A	4 1 2 8 1	4 1 3 0 0	ATTTTATGAGGGA CTAGAGC	4 4	2 7 9 9
9 3 7 7 0 3	N / A	N / A	4 4 7 4 3	4 4 7 6 2	TCATTTCTAAATA ATATGCG	9 0	2 8 0 0
9 3 7 7 1 5	N / A	N / A	4 8 1 0 8	4 8 1 2 7	TTGGTTCAGACGC AACCATG	1 2 9	2 8 0 1
9 3 7 7 2 7	N / A	N / A	4 8 8 5 6	4 8 8 7 5	AGTATTTGAAACT GAGAAGT	6 6	2 8 0 2
9 3 7 7 3 9	N / A	N / A	4 9 1 5 4	4 9 1 7 3	TTAGCTCATCAAG GTACCAG	1 5	2 8 0 3
9 3 7 7 5 1	N / A	N / A	5 0 2 1 0	5 0 2 2 9	GACTAAATTTTTA ATATAAC	8 8	2 8 0 4
9 3 7 7 6 3	N / A	N / A	5 2 3 9 7	5 2 4 1 6	AGTAAGTCTCTAA TAAAAAA	9 6	2 8 0 5
9 3 7 7 7 5	N / A	N / A	5 5 3 6 0	5 5 3 7 9	GCAGCGGAAAATA TGATTTA	6 4	2 8 0 6
9 3 7 7 8 7	N / A	N / A	5 7 4 6 5	5 7 4 8 4	TTCACTAGGTTCT CAAAAGG	8 4	2 8 0 7
9 3 7 7 9 9	N / A	N / A	5 8 3 5 5	5 8 3 7 4	CACTATCAAGACC AAAAAGA	1 1 3	2 8 0 8

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 4】

9 3 7 8 1 1	N / A	N / A	6 0 5 0 8	6 0 5 2 7	TGTTTAATCACAG TTTTCTC	5 1	2 8 0 9
9 3 7 8 2 3	N / A	N / A	6 2 6 2 4	6 2 6 4 3	AAGATCAAAAGAA GTTTTAG	8 9	2 8 1 0
9 3 7 8 3 5	N / A	N / A	6 8 5 6 7	6 8 5 8 6	AAAAGCATTTCTGG AAGAGAA	9 8	2 8 1 1
9 3 7 8 4 7	N / A	N / A	6 9 1 1 0	6 9 1 2 9	TTAACTGAGTTCT ATAGGTG	5 3	2 8 1 2
9 3 7 8 5 9	N / A	N / A	7 2 1 7 5	7 2 1 9 4	TAGCAGGCGATGT TGGAGGA	1 3 1	2 8 1 3
9 3 7 8 7 1	N / A	N / A	7 4 1 1 7	7 4 1 3 6	TAGGTGTGGGTAG GTATGAG	8 6	2 8 1 4
9 3 7 8 8 3	N / A	N / A	7 6 1 0 9	7 6 1 2 8	TATGTGAAGATAA ACTGCTA	7 3	2 8 1 5
9 3 7 8 9 5	N / A	N / A	8 2 2 1 5	8 2 2 3 4	AACTCTTCTCTAA GTGTCAA	7 9	2 8 1 6
9 3 7 9 0 7	N / A	N / A	8 2 8 0 6	8 2 8 2 5	GCCAGTCTCACAG TGTC AAC	2 7	2 8 1 7
9 3 7 9 1 9	N / A	N / A	8 2 8 7 8	8 2 8 9 7	TCTCTCACTGGCT GTTCTTT	6 4	2 8 1 8
9 3 7 9 3 1	N / A	N / A	8 3 7 7 3	8 3 7 9 2	ATTTTCCATATAA ATTATGT	9 4	2 8 1 9
9 3 7 9 4 3	N / A	N / A	8 3 8 0 4	8 3 8 2 3	ATATTAACCACAG TGTTGCA	4 1	2 8 2 0

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 5】

9 3 7 9 5 5	N / A	N / A	8 4 3 4 7	8 4 3 6 6	ACTAAAATCTTT CCTCAGTG	7 0	2 8 2 1
9 3 7 9 6 7	N / A	N / A	8 4 5 7 9	8 4 5 9 8	TCTAAGCGACTG CTTAATAA	7 8	2 8 2 2
9 3 7 9 7 9	N / A	N / A	8 4 7 6 1	8 4 7 8 0	TCAGTTTGG AAT CTTATTAA	3 3	2 8 2 3
9 3 7 9 9 1	N / A	N / A	8 4 8 1 9	8 4 8 3 8	ATGCTGGTTCCT TACAATTA	1 9	2 8 2 4
9 3 8 0 0 3	N / A	N / A	8 5 0 5 7	8 5 0 7 6	CAAAGGGTTAAT TAGGATCT	3 3	2 8 2 5
9 3 8 0 1 5	N / A	N / A	8 5 1 8 7	8 5 2 0 6	CTTGTACATTTT AACCCTTT	2 2	2 8 2 6
9 3 8 0 2 7	N / A	N / A	9 5 2 4 7	9 5 2 6 6	TACACTTTAAAC GGTTTATT	5 4	2 8 2 7
9 3 8 0 3 9	N / A	N / A	9 7 6 1 7	9 7 6 3 6	CTTTTTATGTTG CTCCTTCT	4 5	2 8 2 8
9 3 8 0 5 1	N / A	N / A	9 8 3 2 9	9 8 3 4 8	GCCCTCTTACTT ACTAGCCA	6 7	2 8 2 9
9 3 8 0 6 3	N / A	N / A	9 9 8 7 8	9 9 8 9 7	ATTGCCAAGGAC TTCGGAGT	5 5	2 8 3 0
9 3 8 0 7 5	N / A	N / A	1 0 5 9 1 6	1 0 5 9 3 5	CAAATAGGCCCA ATACATAT	9 3	2 8 3 1
9 3 8 0 8 7	N / A	N / A	1 1 0 7 0 7	1 1 0 7 2 6	AATTGTCCATCC CAGTGATT	9 8	2 8 3 2

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 6】

9 3 8 0 9 9	N / A	N / A	1 1 7 5 2 3	1 1 7 5 4 2	GTTGCCCTCTG CTTCAAAA	5 7	2 8 3 3
9 3 8 1 1 1	N / A	N / A	1 1 9 0 2 9	1 1 9 0 4 8	AAAGTTCCCATTT GCATTGTT	3 1	2 8 3 4
9 3 8 1 2 3	N / A	N / A	1 2 3 0 7 9	1 2 3 0 9 8	GACCTGTTGAAA TTAAAAAG	9 1	2 8 3 5
9 3 8 1 3 5	N / A	N / A	1 2 5 7 2 9	1 2 5 7 4 8	GAATTACATTAT TATCTATC	5 0	2 8 3 6
9 3 8 1 4 7	N / A	N / A	1 2 9 7 8 5	1 2 9 8 0 4	CTTATTACCTTC CTGTATAT	1 1 7	2 8 3 7
9 3 8 1 5 9	N / A	N / A	1 3 0 3 2 4	1 3 0 3 4 3	TCTGCATGTAAG GGCCTCGC	5 3	2 8 3 8
9 3 8 1 7 1	N / A	N / A	1 3 2 1 6 3	1 3 2 1 8 2	TTGCTTATTATT CTCACATA	1 9	2 8 3 9
9 3 8 1 8 3	N / A	N / A	1 3 2 5 1 9	1 3 2 5 3 8	TAGTTACATGTA ACCATAAT	5 4	2 8 4 0
9 3 8 1 9 5	N / A	N / A	1 3 3 4 7 0	1 3 3 4 8 9	ATAAAAGCCAGC ATGATAAA	6 4	2 8 4 1
9 3 8 2 0 7	N / A	N / A	1 3 4 9 4 1	1 3 4 9 6 0	CTATGTTTTCAA TGCCTTTG	2 1	2 8 4 2
9 3 8 2 1 9	N / A	N / A	1 3 7 2 4 5	1 3 7 2 6 4	AAAATATTAGGC ATTTCCCA	4 4	2 8 4 3
9 3 8 2 3 1	N / A	N / A	1 3 9 2 6 6	1 3 9 2 8 5	ATTTGTAAC TAG GTTTTGTC	7 4	2 8 4 4

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 7】

9 3 8 2 4 3	N / A	N / A	1 3 9 5 4 5	1 3 9 5 6 4	AATTTTATTTGT AATACTGA	1 2 1	2 8 4 5
9 3 8 2 5 5	N / A	N / A	1 4 3 6 2 8	1 4 3 6 4 7	TTCAAAGGACAA CATGATGG	8 2	2 8 4 6
9 3 8 2 6 7	N / A	N / A	1 4 6 3 7 9	1 4 6 3 9 8	CTTCAGTGCAGC TCCTTCTC	5 5	2 8 4 7
9 3 8 2 7 9	N / A	N / A	1 4 7 3 6 4	1 4 7 3 8 3	AAACAGATTACA TTAATAAG	8 6	2 8 4 8

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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	1 7	3 2
9 3 7 3 6 9	1 5 6 6	1 5 8 5	8 1 7 2 6	8 1 7 4 5	GAACTGCTGTGT ATTTTTCT	2 8	2 8 4 9
9 3 7 3 8 1	3 9 5 2	3 9 7 1	1 4 7 8 6 7	1 4 7 8 8 6	GTCATTAGCATC ATTGGCGC	8 7	2 8 5 0
9 3 7 3 9 2	4 4 0 6	4 4 2 5	1 4 9 1 5 7	1 4 9 1 7 6	GCTAGCTGATGT GTTTCATGA	6 0	2 8 5 1
9 3 7 4 1 6	N / A	N / A	4 0 9 0	4 1 0 9	CCTTCTCCCTTT GAACACTA	3 7	2 8 5 2
9 3 7 4 2 8	N / A	N / A	4 5 3 3	4 5 5 2	GCTAAGTAGTGT TTGGGATG	1 4	2 8 5 3
9 3 7 4 4 0	N / A	N / A	4 7 5 3	4 7 7 2	TCAATGCAACTT AATAACCT	5 5	2 8 5 4
9 3 7 4 5 2	N / A	N / A	6 5 7 1	6 5 9 0	CCCACAATATTT GACAAACT	7 0	2 8 5 5
9 3 7 4 6 4	N / A	N / A	8 6 0 7	8 6 2 6	GCTGTAGCTATT TAGGACAA	2 4	2 8 5 6
9 3 7 4 7 6	N / A	N / A	1 0 1 3 0	1 0 1 4 9	ATGTTAGCCAGC TGGTGTAC	9 7	2 8 5 7
9 3 7 4 8 8	N / A	N / A	1 0 4 0 0	1 0 4 1 9	AAACCGGTCCCT AGTGTTAA	9 1	2 8 5 8
9 3 7 5 0 0	N / A	N / A	1 6 4 7 3	1 6 4 9 2	AGTAATGCCCTT AGGGCCTA	7 6	2 8 5 9
9 3 7 5 1 2	N / A	N / A	1 7 1 6 2	1 7 1 8 1	ACATTTTGAATT ACAATGCG	1 9	2 8 6 0

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 2】

9 3 7 5 2 4	N / A	N / A	1 9 8 3 6	1 9 8 5 5	CCCGTGATCTGAT TCCCATG	7 1	2 8 6 1
9 3 7 5 3 6	N / A	N / A	2 0 2 0 7	2 0 2 2 6	ATGCTCAAGGAGG AGCAAGA	1 0 4	2 8 6 2
9 3 7 5 4 8	N / A	N / A	2 3 2 5 6	2 3 2 7 5	TACGCTGTATTTT TACTCAC	3 6	2 8 6 3
9 3 7 5 6 0	N / A	N / A	2 6 6 2 8	2 6 6 4 7	ATTATGTATGCCC TGGGAGA	5 8	2 8 6 4
9 3 7 5 7 2	N / A	N / A	2 8 0 8 4	2 8 1 0 3	GCAAAGACTTTGA AATCTCA	1 1	2 8 6 5
9 3 7 5 8 4	N / A	N / A	2 8 4 9 9	2 8 5 1 8	AATCACCGGATTG TTTTCTT	2 8	2 8 6 6
9 3 7 5 9 6	N / A	N / A	2 8 8 9 4	2 8 9 1 3	GCTGAAGTCTTGT TCAGTGT	6 6	2 8 6 7
9 3 7 6 0 8	N / A	N / A	3 2 3 2 6	3 2 3 4 5	ATTCCATACAGAT CGCATAG	3 7	2 8 6 8
9 3 7 6 2 0	N / A	N / A	3 2 7 9 6	3 2 8 1 5	TCTTGTTGTTGTT TACATTA	1 1	2 8 6 9
9 3 7 6 3 2	N / A	N / A	3 2 8 0 9	3 2 8 2 8	CCAATTTTCAGACT TCTTGTT	2 8	2 8 7 0
9 3 7 6 4 4	N / A	N / A	3 3 0 5 0	3 3 0 6 9	GCTCTTCCCTCCA GCTATTC	4 4	2 8 7 1
9 3 7 6 5 6	N / A	N / A	3 6 3 1 1	3 6 3 3 0	CTCTCTTTGCGCC TGTGTCA	2 4	2 8 7 2

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 3】

9 3 7 6 6 8	N / A	N / A	3 6 8 5 1	3 6 8 7 0	AATCAGTATTTAC TACTTCT	2 5	2 8 7 3
9 3 7 6 8 0	N / A	N / A	3 8 0 0 3	3 8 0 2 2	TACAGGTGAGATA TATAGGA	9	2 8 7 4
9 3 7 6 9 2	N / A	N / A	4 1 2 8 2	4 1 3 0 1	CATTTTATGAGGG ACTAGAG	6 3	2 8 7 5
9 3 7 7 0 4	N / A	N / A	4 5 2 4 5	4 5 2 6 4	ACCAATCACTGTT ATAAAGA	4 2	2 8 7 6
9 3 7 7 1 6	N / A	N / A	4 8 1 6 4	4 8 1 8 3	AAATTGTCATACT GTATTGT	6 0	2 8 7 7
9 3 7 7 2 8	N / A	N / A	4 8 8 8 7	4 8 9 0 6	CTGATTACACAAA CCAGTCT	7 3	2 8 7 8
9 3 7 7 4 0	N / A	N / A	4 9 1 5 5	4 9 1 7 4	TTTAGCTCATCAA GGTACCA	6 4	2 8 7 9
9 3 7 7 5 2	N / A	N / A	5 0 6 6 6	5 0 6 8 5	TGGCATATACAAA TAAATAA	5 7	2 8 8 0
9 3 7 7 6 4	N / A	N / A	5 2 5 1 6	5 2 5 3 5	TTAAACCAGGATC CCTAGAA	9 3	2 8 8 1
9 3 7 7 7 6	N / A	N / A	5 5 4 2 7	5 5 4 4 6	CACATTCTGTTAC TTCACCA	5 7	2 8 8 2
9 3 7 7 8 8	N / A	N / A	5 7 4 6 6	5 7 4 8 5	TTTCACTAGGTTC TCAAAAG	9 3	2 8 8 3
9 3 7 8 0 0	N / A	N / A	5 8 4 6 8	5 8 4 8 7	ACACATATCTGTG TCTTAAT	6 7	2 8 8 4

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 4】

9 3 7 8 1 2	N / A	N / A	6 0 5 0 9	6 0 5 2 8	TTGTTTAAATCACA GTTTTCT	4 9	2 8 8 5
9 3 7 8 2 4	N / A	N / A	6 3 5 2 2	6 3 5 4 1	CTCCCTATCTCAA ATGAATG	1 0 5	2 8 8 6
9 3 7 8 3 6	N / A	N / A	6 8 7 7 3	6 8 7 9 2	TGCTGAACTCTTC TGAGGCT	9 8	2 8 8 7
9 3 7 8 4 8	N / A	N / A	6 9 1 1 1	6 9 1 3 0	ATTAAGTGAAGTTC TATAGGT	5 1	2 8 8 8
9 3 7 8 6 0	N / A	N / A	7 2 3 3 8	7 2 3 5 7	AAAAGCATTGTAA CAACAAG	7 7	2 8 8 9
9 3 7 8 7 2	N / A	N / A	7 4 1 3 8	7 4 1 5 7	TAACCTCTTCTTA TCCCAA	9 7	2 8 9 0
9 3 7 8 8 4	N / A	N / A	7 6 1 8 9	7 6 2 0 8	GAAACATTTATTG AACATA	7 8	2 8 9 1
9 3 7 8 9 6	N / A	N / A	8 2 2 4 5	8 2 2 6 4	GCTTTTTCATCAGG TGATAAA	7 0	2 8 9 2
9 3 7 9 0 8	N / A	N / A	8 2 8 4 7	8 2 8 6 6	GCTCCAATATCGG CAATGCT	5 9	2 8 9 3
9 3 7 9 2 0	N / A	N / A	8 2 9 2 2	8 2 9 4 1	TTTTTGTCCTTCA CTTTCTC	5 3	2 8 9 4
9 3 7 9 3 2	N / A	N / A	8 3 7 7 4	8 3 7 9 3	AATTTTCCATATA AATTATG	1 4 5	2 8 9 5
9 3 7 9 4 4	N / A	N / A	8 3 8 5 3	8 3 8 7 2	CCTTTCTTGAAGT AAGCATA	2 9	2 8 9 6

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 5】

9 3 7 9 5 6	N / A	N / A	8 4 3 9 2	8 4 4 1 1	CAGCCCCCTTCA GGTTTTTT	5 9	2 8 9 7
9 3 7 9 6 8	N / A	N / A	8 4 6 0 9	8 4 6 2 8	TTCTAAATAATT TATACAGT	8 1	2 8 9 8
9 3 7 9 8 0	N / A	N / A	8 4 7 6 2	8 4 7 8 1	CTCAGTTTGGAA TCTTATTA	3 5	2 8 9 9
9 3 7 9 9 2	N / A	N / A	8 4 8 2 0	8 4 8 3 9	AATGCTGGTTCC TTACAATT	3 1	2 9 0 0
9 3 8 0 0 4	N / A	N / A	8 5 0 5 9	8 5 0 7 8	CCCAAAGGGTTA ATTAGGAT	7	2 9 0 1
9 3 8 0 1 6	N / A	N / A	8 5 1 8 8	8 5 2 0 7	TCTTGTACATTT TAACCCTT	2 9	2 9 0 2
9 3 8 0 2 8	N / A	N / A	9 5 3 6 8	9 5 3 8 7	TTAAAATCAACT GAGAAGAC	9 5	2 9 0 3
9 3 8 0 4 0	N / A	N / A	9 7 6 1 8	9 7 6 3 7	ACTTTTTTATGTT GCTCCTTC	2 8	2 9 0 4
9 3 8 0 5 2	N / A	N / A	9 8 3 4 8	9 8 3 6 7	CTTAAACACCAG ATGGTCAG	7 4	2 9 0 5
9 3 8 0 6 4	N / A	N / A	1 0 0 0 3 7	1 0 0 0 5 6	ATAGCTAAAGAG TCAAGTGG	6 5	2 9 0 6
9 3 8 0 7 6	N / A	N / A	1 0 6 7 9 6	1 0 6 8 1 5	AGAGGAAGTAAA AAAGAAGG	9 1	2 9 0 7
9 3 8 0 8 8	N / A	N / A	1 1 0 9 1 3	1 1 0 9 3 2	AACTGCCCCCTCC AACACCCC	8 4	2 9 0 8

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 6】

9 3 8 1 0 0	N / A	N / A	1 1 7 9 3 1	1 1 7 9 5 0	AGCACAGAATAC TAGTTTAT	5 5	2 9 0 9
9 3 8 1 1 2	N / A	N / A	1 1 9 0 3 0	1 1 9 0 4 9	AAAAGTTCCCAT TGCATTGT	4 5	2 9 1 0
9 3 8 1 2 4	N / A	N / A	1 2 3 1 5 9	1 2 3 1 7 8	TGATGAGGTGCT CCTGGATC	6 0	2 9 1 1
9 3 8 1 3 6	N / A	N / A	1 2 5 7 5 1	1 2 5 7 7 0	ATCAGTTTGTAT GACCATAA	9	2 9 1 2
9 3 8 1 4 8	N / A	N / A	1 2 9 7 8 6	1 2 9 8 0 5	ACTTATTACCTT CCTGTATA	6 9	2 9 1 3
9 3 8 1 6 0	N / A	N / A	1 3 0 5 4 8	1 3 0 5 6 7	GGCACTGCATTTC ATTTTGAG	6 4	2 9 1 4
9 3 8 1 7 2	N / A	N / A	1 3 2 1 6 4	1 3 2 1 8 3	TTTGCTTATTAT TCTCACAT	1 2	2 9 1 5
9 3 8 1 8 4	N / A	N / A	1 3 2 5 2 0	1 3 2 5 3 9	GTAGTTACATGT AACCATAA	2 7	2 9 1 6
9 3 8 1 9 6	N / A	N / A	1 3 3 4 9 4	1 3 3 5 1 3	ATTGTTAAAATA TATACAAG	1 0 0	2 9 1 7
9 3 8 2 0 8	N / A	N / A	1 3 4 9 5 7	1 3 4 9 7 6	GCAGTCATTAGT GGTCCTAT	2 1	2 9 1 8
9 3 8 2 2 0	N / A	N / A	1 3 7 4 6 4	1 3 7 4 8 3	ATAAATTTTCATC TTATCAGA	9 7	2 9 1 9
9 3 8 2 3 2	N / A	N / A	1 3 9 2 6 7	1 3 9 2 8 6	AATTTGTAACATA GGTTTTGT	7 9	2 9 2 0

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 7】

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

10

20

30

40

50

【表 40-1】

表 40

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始 部 位	配列 番号 1 停 止 部 位	配列 番 号 2 開 始 部 位	配列 番 号 2 停 止 部 位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配列 番号
708 199	14 77	14 96	816 37	816 56	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 0	32
937 370	23 56	23 75	912 40	912 59	CTGTTTCGATGCA GGACTAGC	4 9	29 25
937 382	43 93	44 12	149 144	149 163	TTCATGACTTTTC AAGGGTTA	2 7	29 26
937 393	44 13	44 32	149 164	149 183	TTCTTTTGTCTAG CTGATGTG	3 1	29 27
937 417	N / A	N / A	409 1	411 0	TCCTTCTCCCTT TGAACACT	2 3	29 28
937 429	N / A	N / A	453 4	455 3	GGCTAAGTAGTG TTTGGGAT	4	29 29
937 441	N / A	N / A	475 4	477 3	GTCAATGCAACT TAATAACC	1 8	29 30
937 453	N / A	N / A	658 5	660 4	TCCTTTTAAAAAT TCCCCACA	7 3	29 31
937 465	N / A	N / A	876 4	878 3	AATAGGGTTTTTG TTCATGCT	4	29 32
937 477	N / A	N / A	103 45	103 64	TGATCTTGTGTA TATATTAC	1 1	29 33
937 489	N / A	N / A	112 72	112 91	GA CTGTATTCCA TAAAACAA	4 8	29 34
937 501	N / A	N / A	164 82	165 01	CTATAAAACAGT AATGCCCT	9 1	29 35
937 513	N / A	N / A	171 63	171 82	TACATTTTGAAT TACAATGC	2 5	29 36

10

20

30

40

50

【表 40 - 2】

9 3 7 5 2 5	N / A	N / A	1 9 9 2 5	1 9 9 4 4	ATTACGACCATTC TGCTCAG	3 9	2 9 3 7
9 3 7 5 3 7	N / A	N / A	2 0 2 5 4	2 0 2 7 3	CAAACCTCTTCAC TCCTGCC	6 6	2 9 3 8
9 3 7 5 4 9	N / A	N / A	2 3 2 5 7	2 3 2 7 6	TTACGCTGTATTT TTACTCA	2 3	2 9 3 9
9 3 7 5 6 1	N / A	N / A	2 6 9 1 3	2 6 9 3 2	TTTCTTTTCCGTT TTTCATA	2 1	2 9 4 0
9 3 7 5 7 3	N / A	N / A	2 8 0 8 5	2 8 1 0 4	AGCAAAGACTTTG AAATCTC	1 9	2 9 4 1
9 3 7 5 8 5	N / A	N / A	2 8 5 8 7	2 8 6 0 6	TATAAACAAACTT TTTGATT	1 0 4	2 9 4 2
9 3 7 5 9 7	N / A	N / A	2 8 9 4 8	2 8 9 6 7	GGAATTATTCTCT CAACTAT	8 9	2 9 4 3
9 3 7 6 0 9	N / A	N / A	3 2 3 2 7	3 2 3 4 6	TATTCCATACAGA TCGCATA	5 2	2 9 4 4
9 3 7 6 2 1	N / A	N / A	3 2 7 9 7	3 2 8 1 6	TTCTTGTTGTTGT TTACATT	1 2	2 9 4 5
9 3 7 6 3 3	N / A	N / A	3 2 8 1 0	3 2 8 2 9	TCCAATTTTCAGAC TTCTTGT	1 0	2 9 4 6
9 3 7 6 4 5	N / A	N / A	3 3 7 6 6	3 3 7 8 5	AATATACACAAAC AATCTAA	9 0	2 9 4 7
9 3 7 6 5 7	N / A	N / A	3 6 3 1 2	3 6 3 3 1	GCTCTCTTTGCGC CTGTGTC	2 0	2 9 4 8

10

20

30

40

50

【表 40 - 3】

9 3 7 6 6 9	N / A	N / A	3 6 8 5 2	3 6 8 7 1	GAATCAGTATTTA CTACTTC	2 1	2 9 4 9
9 3 7 6 8 1	N / A	N / A	3 8 5 1 7	3 8 5 3 6	GTCTACAAAATAA CCTGTAA	5 4	2 9 5 0
9 3 7 6 9 3	N / A	N / A	4 1 7 1 9	4 1 7 3 8	AATGATGCTTTCA AAGGCAC	9 0	2 9 5 1
9 3 7 7 0 5	N / A	N / A	4 5 4 1 9	4 5 4 3 8	TTATAGCCAGGCA TGTGGCA	7 3	2 9 5 2
9 3 7 7 1 7	N / A	N / A	4 8 1 6 5	4 8 1 8 4	TAAATTGTCATAC TGTATTG	5 5	2 9 5 3
9 3 7 7 2 9	N / A	N / A	4 9 0 1 8	4 9 0 3 7	CTATGGTTTGTCT TAAGTAC	4 6	2 9 5 4
9 3 7 7 4 1	N / A	N / A	4 9 1 5 6	4 9 1 7 5	CTTTAGCTCATCA AGGTACC	6 7	2 9 5 5
9 3 7 7 5 3	N / A	N / A	5 0 7 5 9	5 0 7 7 8	ATAAAAACAGCTT TTGGTAT	7 5	2 9 5 6
9 3 7 7 6 5	N / A	N / A	5 2 6 1 0	5 2 6 2 9	AAGGCCACAGAAC AGAGCCA	1 1 0	2 9 5 7
9 3 7 7 7 7	N / A	N / A	5 5 5 0 7	5 5 5 2 6	TGGTCATGAATAA GAATCGC	7 7	2 9 5 8
9 3 7 7 8 9	N / A	N / A	5 7 4 6 7	5 7 4 8 6	GTTTCACTAGGTT CTCAAAA	3 2	2 9 5 9
9 3 7 8 0 1	N / A	N / A	5 8 4 7 7	5 8 4 9 6	CCAGAATGAACAC ATATCTG	9 5	2 9 6 0

10

20

30

40

50

【表 40 - 4】

9 3 7 8 1 3	N / A	N / A	6 0 5 1 0	6 0 5 2 9	TTTGTTTAATCAC AGTTTTTC	6 0	2 9 6 1
9 3 7 8 2 5	N / A	N / A	6 3 6 5 5	6 3 6 7 4	AGGAGGCTAAGGT GAATCAC	6 6	2 9 6 2
9 3 7 8 3 7	N / A	N / A	6 8 8 5 0	6 8 8 6 9	AAATAGGTGAGGG ACTGGAA	8 0	2 9 6 3
9 3 7 8 4 9	N / A	N / A	6 9 1 1 2	6 9 1 3 1	AATTAAGTCTGAGTT CTATAGG	8 5	2 9 6 4
9 3 7 8 6 1	N / A	N / A	7 2 5 4 1	7 2 5 6 0	ACTATGCCCAGCA AGTCTGG	1 1 8	2 9 6 5
9 3 7 8 7 3	N / A	N / A	7 4 2 3 8	7 4 2 5 7	CTTCTATAACTGT CATTGTC	6 6	2 9 6 6
9 3 7 8 8 5	N / A	N / A	7 6 3 1 0	7 6 3 2 9	GAAAGTTTATATA ATCTGGC	9 6	2 9 6 7
9 3 7 8 9 7	N / A	N / A	8 2 3 2 5	8 2 3 4 4	AGATCCTGTGTTC CAGACAC	3 9	2 9 6 8
9 3 7 9 0 9	N / A	N / A	8 2 8 4 8	8 2 8 6 7	GGCTCCAATATCG GCAATGC	3 4	2 9 6 9
9 3 7 9 2 1	N / A	N / A	8 2 9 5 2	8 2 9 7 1	TCCATCAATCTTG GTCTATC	2 6	2 9 7 0
9 3 7 9 3 3	N / A	N / A	8 3 7 8 4	8 3 8 0 3	CATAGGTTAGAAT TTTCCAT	1 4	2 9 7 1
9 3 7 9 4 5	N / A	N / A	8 3 8 8 3	8 3 9 0 2	TCATGTCTTGTAT TATAAGT	5 7	2 9 7 2

10

20

30

40

50

【表 40 - 5】

9 3 7 9 5 7	N / A	N / A	8 4 4 0 2	8 4 4 2 1	ATATATTTCTCA GCCCCCTT	6 1	2 9 7 3
9 3 7 9 6 9	N / A	N / A	8 4 6 7 3	8 4 6 9 2	GATAATATTCAT TGCTATTT	2 3	2 9 7 4
9 3 7 9 8 1	N / A	N / A	8 4 7 6 3	8 4 7 8 2	ACTCAGTTTGGA ATCTTATT	3 4	2 9 7 5
9 3 7 9 9 3	N / A	N / A	8 4 8 2 1	8 4 8 4 0	AAATGCTGGTTC CTTACAAT	5 0	2 9 7 6
9 3 8 0 0 5	N / A	N / A	8 5 1 0 1	8 5 1 2 0	TTAACCTCCTTA AGATTAAG	8 9	2 9 7 7
9 3 8 0 1 7	N / A	N / A	8 5 1 8 9	8 5 2 0 8	TTCTTGTACATT TTAACCCCT	2 7	2 9 7 8
9 3 8 0 2 9	N / A	N / A	9 5 4 7 5	9 5 4 9 4	TAACGGTTGCTT AGGGTTGG	3 6	2 9 7 9
9 3 8 0 4 1	N / A	N / A	9 7 6 1 9	9 7 6 3 8	GACTTTTTTATGT TGCTCCTT	1 5	2 9 8 0
9 3 8 0 5 3	N / A	N / A	9 8 4 8 5	9 8 5 0 4	AAATGAAGGACT ACAGATAT	8 9	2 9 8 1
9 3 8 0 6 5	N / A	N / A	1 0 0 0 6 5	1 0 0 0 8 4	GCATCGCAAGCT T TACTGCA	7 4	2 9 8 2
9 3 8 0 7 7	N / A	N / A	1 0 6 8 0 3	1 0 6 8 2 2	GGAGCGAAGAGG AAGTAAAA	1 3 8	2 9 8 3
9 3 8 0 8 9	N / A	N / A	1 1 1 2 0 0	1 1 1 2 1 9	GTCATTAAGTAG GTGAATTTC	7 0	2 9 8 4

10

20

30

40

50

【表 40 - 6】

9 3 8 1 0 1	N / A	N / A	1 1 8 3 2 4	1 1 8 3 4 3	TGAGAAATGTCT TTTCTGTA	3 6	2 9 8 5
9 3 8 1 1 3	N / A	N / A	1 1 9 0 3 1	1 1 9 0 5 0	AAAAAGTTCCCA TTGCATTG	4 6	2 9 8 6
9 3 8 1 2 5	N / A	N / A	1 2 3 6 3 1	1 2 3 6 5 0	AAACTGTTGGCT CAAATGAT	7 9	2 9 8 7
9 3 8 1 3 7	N / A	N / A	1 2 5 8 4 7	1 2 5 8 6 6	AAGGTAGTCCTA TTAGATTA	5 3	2 9 8 8
9 3 8 1 4 9	N / A	N / A	1 2 9 7 8 7	1 2 9 8 0 6	TACTTATTACCT TCCTGTAT	7 2	2 9 8 9
9 3 8 1 6 1	N / A	N / A	1 3 0 7 3 1	1 3 0 7 5 0	CTCAGCCTCAAA CACCAGTT	6 6	2 9 9 0
9 3 8 1 7 3	N / A	N / A	1 3 2 1 6 5	1 3 2 1 8 4	TTTTGCTTATTA TTCTCACA	1 1	2 9 9 1
9 3 8 1 8 5	N / A	N / A	1 3 2 5 2 1	1 3 2 5 4 0	TGTAGTTACATG TAACCATA	2 5	2 9 9 2
9 3 8 1 9 7	N / A	N / A	1 3 3 7 0 1	1 3 3 7 2 0	GTCTCAAAAGCA TGCATACA	3 6	2 9 9 3
9 3 8 2 0 9	N / A	N / A	1 3 5 0 6 1	1 3 5 0 8 0	GAATAAAATAAT TATCCTAT	1 1 0	2 9 9 4
9 3 8 2 2 1	N / A	N / A	1 3 7 4 6 8	1 3 7 4 8 7	AGGCATAAATTT CATCTTAT	8	2 9 9 5
9 3 8 2 3 3	N / A	N / A	1 3 9 2 6 8	1 3 9 2 8 7	TAATTTGTA ACT AGGTTTTG	8 9	2 9 9 6

10

20

30

40

50

【表 4 0 - 7】

9 3 8 2 4 5	N / A	N / A	1 4 0 7 3 4	1 4 0 7 5 3	GCTGAGTGAATG TACATAGG	2 1	2 9 9 7
9 3 8 2 5 7	N / A	N / A	1 4 3 7 9 5	1 4 3 8 1 4	AAGGACCACAGT CTCTCTCA	7 3	2 9 9 8
9 3 8 2 6 9	N / A	N / A	1 4 6 6 3 3	1 4 6 6 5 2	AACTTCCCAGAG CTGTGGAA	7 9	2 9 9 9
9 3 8 2 8 1	N / A	N / A	1 4 7 7 2 0	1 4 7 7 3 9	GGACTCTCAGGA AAGGGCAA	6 2	3 0 0 0

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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	2 2	3 2
9 3 7 3 6 4	1 0 7 8	1 0 9 7	4 9 2 5 2	4 9 2 7 1	CTTTTCTCATGT GCGGCATC	2 6	3 0 0 1
9 3 7 3 7 4	2 4 5 9	2 4 7 8	9 1 7 2 9	9 1 7 4 8	TGATGTTTTCATT GGGTTTAA	1 3	3 0 0 2
9 3 7 3 8 6	4 3 9 8	4 4 1 7	1 4 9 1 4 9	1 4 9 1 6 8	ATGTGTTTCATGA CTTTCAAG	1 8	3 0 0 3
9 3 7 3 9 7	4 4 1 8	4 4 3 7	1 4 9 1 6 9	1 4 9 1 8 8	GTTACTTCTTTT GCTAGCTG	1 6	3 0 0 4
9 3 7 4 0 9	N / A	N / A	3 3 4 6	3 3 6 5	CTAACTTCTCCC CTCCAGAG	6 9	3 0 0 5
9 3 7 4 2 1	N / A	N / A	4 5 2 5	4 5 4 4	GTGTTTGGGATG CTTCAGAC	8	3 0 0 6
9 3 7 4 3 3	N / A	N / A	4 7 4 5	4 7 6 4	ACTTAATAACCT TAGTTTTA	8 3	3 0 0 7
9 3 7 4 4 5	N / A	N / A	5 1 7 3	5 1 9 2	GAATGCTGCATT TTTTTTCA	4 2	3 0 0 8
9 3 7 4 5 7	N / A	N / A	7 1 4 1	7 1 6 0	TAAGTTGCAATG CCTCAAGA	4 4	3 0 0 9
9 3 7 4 6 9	N / A	N / A	9 9 2 9	9 9 4 8	TAGAGTTTTTGC CTTCCATT	5	3 0 1 0
9 3 7 4 8 1	N / A	N / A	1 0 3 4 9	1 0 3 6 8	AGCATGATCTTG TGTATATA	5	3 0 1 1
9 3 7 4 9 3	N / A	N / A	1 3 7 5 8	1 3 7 7 7	GGCACGAAACTG ACATTTTC	2 0	3 0 1 2

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 2】

9 3 7 5 0 5	N / A	N / A	1 7 1 5 4	1 7 1 7 3	AATTACAATGCGG TATATAT	2 9	3 0 1 3
9 3 7 5 1 7	N / A	N / A	1 8 6 8 1	1 8 7 0 0	CAGTATCTCAGTT TTTTTTT	2 2	3 0 1 4
9 3 7 5 2 9	N / A	N / A	1 9 9 3 1	1 9 9 5 0	CGCATCATTACGA CCATTCT	2 6	3 0 1 5
9 3 7 5 4 1	N / A	N / A	2 2 9 9 4	2 3 0 1 3	AACATAGTTTCTC ATCACCA	2 6	3 0 1 6
9 3 7 5 5 3	N / A	N / A	2 4 5 4 7	2 4 5 6 6	CTGGCCACGACAA GTTAATT	8 8	3 0 1 7
9 3 7 5 6 5	N / A	N / A	2 8 0 3 2	2 8 0 5 1	ATCTCTTTGACCT AAAGGCA	4 9	3 0 1 8
9 3 7 5 7 7	N / A	N / A	2 8 4 9 1	2 8 5 1 0	GATTGTTTTCTTC ATTATTG	2 3	3 0 1 9
9 3 7 5 8 9	N / A	N / A	2 8 8 8 6	2 8 9 0 5	CTTGTTTCAGTGTC CTTCTAG	2 5	3 0 2 0
9 3 7 6 0 1	N / A	N / A	3 0 3 9 2	3 0 4 1 1	GGGATTAGGATGC CAAATAG	1 8	3 0 2 1
9 3 7 6 1 3	N / A	N / A	3 2 3 3 2	3 2 3 5 1	AGTAATATTCCAT ACAGATC	3 2	3 0 2 2
9 3 7 6 2 5	N / A	N / A	3 2 8 0 1	3 2 8 2 0	AGACTTCTTGTTG TTGTTTA	2 8	3 0 2 3
9 3 7 6 3 7	N / A	N / A	3 2 8 1 4	3 2 8 3 3	TTCTTCCAATTTC AGACTTC	3 4	3 0 2 4

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 3】

9 3 7 6 4 9	N / A	N / A	3 4 7 1 3	3 4 7 3 2	ACCAGGAAATTGC TTCTAAT	5 5	3 0 2 5
9 3 7 6 6 1	N / A	N / A	3 6 3 1 7	3 6 3 3 6	CATGTGCTCTCTT TGCGCCT	6 0	3 0 2 6
9 3 7 6 7 3	N / A	N / A	3 7 1 2 9	3 7 1 4 8	ATATGGCCCTAGA GCCTAAA	1 0 5	3 0 2 7
9 3 7 6 8 5	N / A	N / A	4 1 2 7 3	4 1 2 9 2	AGGGACTAGAGCA TCCATAA	4 1	3 0 2 8
9 3 7 6 9 7	N / A	N / A	4 3 2 9 5	4 3 3 1 4	AACAAAGGCCAAG AGCATAT	4 9	3 0 2 9
9 3 7 7 0 9	N / A	N / A	4 7 5 4 8	4 7 5 6 7	ATGGAATTACTTT ATTCTAC	6 4	3 0 3 0
9 3 7 7 2 1	N / A	N / A	4 8 5 3 2	4 8 5 5 1	CAAAACATTAACA ATACACT	8 9	3 0 3 1
9 3 7 7 3 3	N / A	N / A	4 9 1 4 7	4 9 1 6 6	ATCAAGGTACCAG TTCTTAT	2 1	3 0 3 2
9 3 7 7 4 5	N / A	N / A	4 9 2 2 8	4 9 2 4 7	ACCAAATCACACT AAAATGA	9 9	3 0 3 3
9 3 7 7 5 7	N / A	N / A	5 1 1 9 8	5 1 2 1 7	AGTAGGGGAACCTT TTTTTTTT	4 5	3 0 3 4
9 3 7 7 6 9	N / A	N / A	5 3 4 1 0	5 3 4 2 9	ACAACAAACCAAA CCACATA	8 2	3 0 3 5
9 3 7 7 8 1	N / A	N / A	5 6 4 0 4	5 6 4 2 3	CTAGAAAGGCAGA TGTTGAA	9 8	3 0 3 6

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 4】

9 3 7 7 9 3	N / A	N / A	5 7 4 7 3	5 7 4 9 2	TACACAGTTTCAC TAGGTTC	3 3	3 0 3 7
9 3 7 8 0 5	N / A	N / A	5 8 7 4 5	5 8 7 6 4	TGAAGTTATTGTT CTGACTT	4 2	3 0 3 8
9 3 7 8 1 7	N / A	N / A	6 1 1 8 6	6 1 2 0 5	TTTCTCACATTTA CCATTCA	8 4	3 0 3 9
9 3 7 8 2 9	N / A	N / A	6 6 8 3 5	6 6 8 5 4	AAAAAACTGACCT ATTCTAT	8 7	3 0 4 0
9 3 7 8 4 1	N / A	N / A	6 9 1 0 3	6 9 1 2 2	AGTTCTATAGGTG CTTAAGT	3 2	3 0 4 1
9 3 7 8 5 3	N / A	N / A	7 0 1 0 5	7 0 1 2 4	GAATACTCATCTG TTCTAAC	7 4	3 0 4 2
9 3 7 8 6 5	N / A	N / A	7 3 5 2 7	7 3 5 4 6	TGAAAAGCACACA TTTAAGT	7 8	3 0 4 3
9 3 7 8 7 7	N / A	N / A	7 4 7 0 2	7 4 7 2 1	GTCTCAGAAAGTT CAGGTAG	7 6	3 0 4 4
9 3 7 8 8 9	N / A	N / A	8 1 8 9 0	8 1 9 0 9	TCTACTTGCAATTC TCTACCT	7 0	3 0 4 5
9 3 7 9 0 1	N / A	N / A	8 2 4 2 8	8 2 4 4 7	TATTCACCCCATC TCCTTCC	7 8	3 0 4 6
9 3 7 9 1 3	N / A	N / A	8 2 8 5 3	8 2 8 7 2	TTCATGGCTCCAA TATCGGC	3 6	3 0 4 7
9 3 7 9 2 5	N / A	N / A	8 3 2 2 9	8 3 2 4 8	TTATTTTCCCTGA AAATGAG	1 0 9	3 0 4 8

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 5】

9 3 7 9 3 7	N / A	N / A	8 3 7 8 8	8 3 8 0 7	TGCACATAGGTT AGAATTTT	1 4	3 0 4 9
9 3 7 9 4 9	N / A	N / A	8 4 1 3 2	8 4 1 5 1	TATTGCTATTAC TATTTCCA	4 9	3 0 5 0
9 3 7 9 6 1	N / A	N / A	8 4 4 0 6	8 4 4 2 5	TATCATATATTT CTCAGCCC	3 1	3 0 5 1
9 3 7 9 7 3	N / A	N / A	8 4 7 5 4	8 4 7 7 3	GGAATCTTATTA AGCAAGTC	4	3 0 5 2
9 3 7 9 8 5	N / A	N / A	8 4 8 1 1	8 4 8 3 0	TCCTTACAATTA TCTATGAT	5 7	3 0 5 3
9 3 7 9 9 7	N / A	N / A	8 5 0 4 9	8 5 0 6 8	TAATTAGGATCT ATACACAC	7 0	3 0 5 4
9 3 8 0 0 9	N / A	N / A	8 5 1 8 0	8 5 1 9 9	ATTTTAACCCTT TGAGGACA	8 8	3 0 5 5
9 3 8 0 2 1	N / A	N / A	9 2 1 3 4	9 2 1 5 3	TAAAACTCAAAT TCATCAGT	9 5	3 0 5 6
9 3 8 0 3 3	N / A	N / A	9 6 1 9 1	9 6 2 1 0	GGACTTGACAC ACAATATA	7 4	3 0 5 7
9 3 8 0 4 5	N / A	N / A	9 7 6 2 4	9 7 6 4 3	GATAAGACTTTT TATGTTGC	1 3	3 0 5 8
9 3 8 0 5 7	N / A	N / A	9 8 7 7 6	9 8 7 9 5	TAAACACTTTAT AGGCAATA	6 9	3 0 5 9
9 3 8 0 6 9	N / A	N / A	1 0 2 5 3 7	1 0 2 5 5 6	TTAAACTCCCAG GGACATTA	8 5	3 0 6 0

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 6】

9 3 8 0 8 1	N / A	N / A	1 0 8 7 9 7	1 0 8 8 1 6	ATTCCCAAGTGA TAAGAGAT	9 4	3 0 6 1
9 3 8 0 9 3	N / A	N / A	1 1 2 5 0 1	1 1 2 5 2 0	CTATAGAAAAAG CAACCTAT	1 1 5	3 0 6 2
9 3 8 1 0 5	N / A	N / A	1 1 8 9 8 8	1 1 9 0 0 7	CTACACCTGCTG GTGATACA	7 9	3 0 6 3
9 3 8 1 1 7	N / A	N / A	1 2 0 0 1 0	1 2 0 0 2 9	AATCTAAGGCCA CATGAAAA	8 6	3 0 6 4
9 3 8 1 2 9	N / A	N / A	1 2 4 7 0 4	1 2 4 7 2 3	AGTAACAGCAAT AAAGAGAG	7 8	3 0 6 5
9 3 8 1 4 1	N / A	N / A	1 2 7 8 4 2	1 2 7 8 6 1	ACTATCAGTTTA CAAAGATT	7 5	3 0 6 6
9 3 8 1 5 3	N / A	N / A	1 2 9 7 9 2	1 2 9 8 1 1	TTTGTTACTTAT TACCTTCC	5 7	3 0 6 7
9 3 8 1 6 5	N / A	N / A	1 3 1 8 0 3	1 3 1 8 2 2	TCCACAAAGATG CTTTGCCA	9 3	3 0 6 8
9 3 8 1 7 7	N / A	N / A	1 3 2 2 1 7	1 3 2 2 3 6	TAAGTTGATCTA CACAAATT	8 8	3 0 6 9
9 3 8 1 8 9	N / A	N / A	1 3 2 5 2 6	1 3 2 5 4 5	GCCCATGTAGTT ACATGTAA	4 6	3 0 7 0
9 3 8 2 0 1	N / A	N / A	1 3 4 0 5 2	1 3 4 0 7 1	GTAGTTCAGATT TGGCTGAG	2 2	3 0 7 1
9 3 8 2 1 3	N / A	N / A	1 3 6 5 7 4	1 3 6 5 9 3	AAAAACATTACT AATGGAAA	1 0 0	3 0 7 2

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 7】

9 3 8 2 2 5	N / A	N / A	1 3 8 3 9 7	1 3 8 4 1 6	TAGTACTCCTTC CTATTTAA	4 9	3 0 7 3
9 3 8 2 3 7	N / A	N / A	1 3 9 2 7 3	1 3 9 2 9 2	GTGTTTAATTTG TAACTAGG	9	3 0 7 4
9 3 8 2 4 9	N / A	N / A	1 4 2 5 6 9	1 4 2 5 8 8	ATACACTGGGAA AATTTTCC	5 6	3 0 7 5
9 3 8 2 6 1	N / A	N / A	1 4 5 7 0 4	1 4 5 7 2 3	CTAGCTGGGAGA GCCTCTAG	8 1	3 0 7 6
9 3 8 2 7 3	N / A	N / A	1 4 6 7 9 8	1 4 6 8 1 7	AGCCTCTGGTAG ACACCTAC	5 2	3 0 7 7

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 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN 2 RNA の対照パーセント

化 合 物 番 号	配 列 番 号 1 開 始 部 位	配 列 番 号 1 停 止 部 位	配 列 番 号 2 開 始 部 位	配 列 番 号 2 停 止 部 位	配 列 (5 ' から 3 ')	A T X N 2 対 照 %	配 列 番 号
7 0 8 1 9 9	1 4 7 7	1 4 9 6	8 1 6 3 7	8 1 6 5 6	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	1 0	3 2
7 0 8 2 0 2	1 4 8 1	1 5 0 0	8 1 6 4 1	8 1 6 6 0	TTCTGCTAACTG GTTTGCCC	3 6	3 0 7 8
9 3 7 3 7 6	3 4 8 4	3 5 0 3	1 3 6 9 5 7	1 3 6 9 7 6	TTGTTGTATGGT AATTTGGG	1 6	3 0 7 9
9 3 7 3 8 8	4 4 0 0	4 4 1 9	1 4 9 1 5 1	1 4 9 1 7 0	TGATGTGTTCAT GACTTTCA	1 7	3 0 8 0
9 3 7 3 9 9	4 4 2 0	4 4 3 9	1 4 9 1 7 1	1 4 9 1 9 0	TTGTTACTTCTT TTGCTAGC	8 3	3 0 8 1
9 3 7 4 1 1	N / A	N / A	3 7 6 9	3 7 8 8	ATCTCCAGGGTC CAGCCTGG	8 5	3 0 8 2
9 3 7 4 2 3	N / A	N / A	4 5 2 7	4 5 4 6	TAGTGTTTGGGA TGCTTCAG	8	3 0 8 3
9 3 7 4 3 5	N / A	N / A	4 7 4 7	4 7 6 6	CAACTTAATAAC CTTAGTTT	6 2	3 0 8 4
9 3 7 4 4 7	N / A	N / A	5 3 0 8	5 3 2 7	AATAAATCACTT CTGAAAGT	9 5	3 0 8 5
9 3 7 4 5 9	N / A	N / A	7 5 0 3	7 5 2 2	GTAAACTCCAAA AGGACAAT	3 9	3 0 8 6
9 3 7 4 7 1	N / A	N / A	9 9 3 1	9 9 5 0	CTTAGAGTTTTT GCCTTCCA	2	3 0 8 7
9 3 7 4 8 3	N / A	N / A	1 0 3 5 2	1 0 3 7 1	CACAGCATGATC TTGTGTAT	1 0 2	3 0 8 8
9 3 7 4 9 5	N / A	N / A	1 3 9 0 0	1 3 9 1 9	AGTTCTGATACA GTTAATAA	4 0	3 0 8 9

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 2】

9 3 7 5 0 7	N / A	N / A	1 7 1 5 6	1 7 1 7 5	TGAATTACAATGC GGTATAT	1 6	3 0 9 0
9 3 7 5 1 9	N / A	N / A	1 8 6 8 3	1 8 7 0 2	GCCAGTATCTCAG TTTTTTT	3 0	3 0 9 1
9 3 7 5 3 1	N / A	N / A	1 9 9 3 3	1 9 9 5 2	TGCGCATCATTAC GACCATT	6 4	3 0 9 2
9 3 7 5 4 3	N / A	N / A	2 3 2 5 0	2 3 2 6 9	GTATTTTTTACTCA CCTTTTC	4 3	3 0 9 3
9 3 7 5 5 5	N / A	N / A	2 5 5 0 4	2 5 5 2 3	AAACCAAACCAAT AGTCTGG	5 9	3 0 9 4
9 3 7 5 6 7	N / A	N / A	2 8 0 7 8	2 8 0 9 7	ACTTTGAAATCTC ACAAGGT	7 3	3 0 9 5
9 3 7 5 7 9	N / A	N / A	2 8 4 9 3	2 8 5 1 2	CGGATTGTTTTCT TCATTAT	6	3 0 9 6
9 3 7 5 9 1	N / A	N / A	2 8 8 8 8	2 8 9 0 7	GTCTTGTTTCAGTG TCCTTCT	4	3 0 9 7
9 3 7 6 0 3	N / A	N / A	3 0 5 8 5	3 0 6 0 4	AATCCTCTTCCAT CCCCTTT	3 4	3 0 9 8
9 3 7 6 1 5	N / A	N / A	3 2 3 3 4	3 2 3 5 3	TAAGTAATATTCC ATACAGA	5 2	3 0 9 9
9 3 7 6 2 7	N / A	N / A	3 2 8 0 4	3 2 8 2 3	TTCAGACTTCTTG TTGTTGT	1 6	3 1 0 0
9 3 7 6 3 9	N / A	N / A	3 2 8 1 6	3 2 8 3 5	TGTTCTTCCAATT TCAGACT	8	3 1 0 1

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 3】

9 3 7 6 5 1	N / A	N / A	3 6 0 3 2	3 6 0 5 1	GTTATGACTACTC CACGAAC	3 6	3 1 0 2
9 3 7 6 6 3	N / A	N / A	3 6 8 4 5	3 6 8 6 4	TATTTACTACTTC TGCATGG	3 1	3 1 0 3
9 3 7 6 7 5	N / A	N / A	3 7 4 8 4	3 7 5 0 3	ACTTGGTCAGGAA CTCTTGG	5 3	3 1 0 4
9 3 7 6 8 7	N / A	N / A	4 1 2 7 5	4 1 2 9 4	TGAGGGACTAGAG CATCCAT	4 6	3 1 0 5
9 3 7 6 9 9	N / A	N / A	4 3 4 4 9	4 3 4 6 8	CATATCGAAGCAG TATTCTC	3 5	3 1 0 6
9 3 7 7 1 1	N / A	N / A	4 7 6 5 3	4 7 6 7 2	ATTAGACTGGATA AAAGGAG	4 6	3 1 0 7
9 3 7 7 2 3	N / A	N / A	4 8 5 9 8	4 8 6 1 7	ACTTTTTATACCT CATCAGG	4 2	3 1 0 8
9 3 7 7 3 5	N / A	N / A	4 9 1 4 9	4 9 1 6 8	TCATCAAGGTACC AGTTCTT	3 1	3 1 0 9
9 3 7 7 4 7	N / A	N / A	4 9 9 5 4	4 9 9 7 3	ATCAGTAGCATTC TTGACCA	3 7	3 1 1 0
9 3 7 7 5 9	N / A	N / A	5 1 4 2 5	5 1 4 4 4	GATTTTTCTTGCC TTTCTAT	1 8	3 1 1 1
9 3 7 7 7 1	N / A	N / A	5 4 7 1 3	5 4 7 3 2	GTTTCTCAGTAAA TCAAACCT	7 8	3 1 1 2
9 3 7 7 8 3	N / A	N / A	5 6 9 2 6	5 6 9 4 5	ATACAGAAGAGGA AATTCTG	1 1 2	3 1 1 3

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 4】

9 3 7 7 9 5	N / A	N / A	5 7 4 7 5	5 7 4 9 4	GGTACACAGTTTC ACTAGGT	4	3 1 1 4
9 3 7 8 0 7	N / A	N / A	5 9 4 6 5	5 9 4 8 4	TCTCCTTCAGCTG TGTCTTC	3 4	3 1 1 5
9 3 7 8 1 9	N / A	N / A	6 1 3 4 0	6 1 3 5 9	CAGTCTTACTGAA AATGTCC	8 3	3 1 1 6
9 3 7 8 3 1	N / A	N / A	6 7 2 0 0	6 7 2 1 9	ATATATATGTTGA ACACCTG	7 0	3 1 1 7
9 3 7 8 4 3	N / A	N / A	6 9 1 0 5	6 9 1 2 4	TGAGTTCTATAGG TGCTTAA	5 4	3 1 1 8
9 3 7 8 5 5	N / A	N / A	7 1 7 3 2	7 1 7 5 1	TAACATCACAAAC CCTCAAA	7 3	3 1 1 9
9 3 7 8 6 7	N / A	N / A	7 3 8 1 4	7 3 8 3 3	TTTGATACTAACC TGAATCA	1 0 2	3 1 2 0
9 3 7 8 7 9	N / A	N / A	7 4 9 0 8	7 4 9 2 7	AGATATACCTTCG GAGTACT	5 0	3 1 2 1
9 3 7 8 9 1	N / A	N / A	8 2 0 2 9	8 2 0 4 8	AGATAACTATTTT AACAAGC	5 0	3 1 2 2
9 3 7 9 0 3	N / A	N / A	8 2 4 7 6	8 2 4 9 5	GCACTAACTGTTC TCTGTGT	5 1	3 1 2 3
9 3 7 9 1 5	N / A	N / A	8 2 8 5 5	8 2 8 7 4	TTTTTCATGGCTCC AATATCG	3 3	3 1 2 4
9 3 7 9 2 7	N / A	N / A	8 3 4 4 5	8 3 4 6 4	AAACTATTTTATC AATGATA	1 0 8	3 1 2 5

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 5】

9 3 7 9 3 9	N / A	N / A	8 3 7 9 1	8 3 8 1 0	TGTTGCACATAG GTTAGAAT	5	3 1 2 6
9 3 7 9 5 1	N / A	N / A	8 4 1 8 0	8 4 1 9 9	TAGCTAAAATTG AATGTCCA	4 0	3 1 2 7
9 3 7 9 6 3	N / A	N / A	8 4 4 1 0	8 4 4 2 9	TAAGTATCATAT ATTTCTCA	4 1	3 1 2 8
9 3 7 9 7 5	N / A	N / A	8 4 7 5 6	8 4 7 7 5	TTGGAATCTTAT TAAGCAAG	1 5	3 1 2 9
9 3 7 9 8 7	N / A	N / A	8 4 8 1 3	8 4 8 3 2	G TTCCTTACAAT TATCTATG	8	3 1 3 0
9 3 7 9 9 9	N / A	N / A	8 5 0 5 1	8 5 0 7 0	GTTAATTAGGAT CTATACAC	4 0	3 1 3 1
9 3 8 0 1 1	N / A	N / A	8 5 1 8 2	8 5 2 0 1	ACATTTTAAACCC TTTGAGGA	4 9	3 1 3 2
9 3 8 0 2 3	N / A	N / A	9 2 2 4 8	9 2 2 6 7	TAGGCAAAGACC ACTTTAAA	6 4	3 1 3 3
9 3 8 0 3 5	N / A	N / A	9 6 3 9 8	9 6 4 1 7	ATGTAATTCTTA AAAAAACC	8 6	3 1 3 4
9 3 8 0 4 7	N / A	N / A	9 7 6 2 6	9 7 6 4 5	GAGATAAGACTT TTTATGTT	2 7	3 1 3 5
9 3 8 0 5 9	N / A	N / A	9 9 4 4 9	9 9 4 6 8	GTTCTAAACTAT TTATAGAC	9 8	3 1 3 6
9 3 8 0 7 1	N / A	N / A	1 0 4 2 0 1	1 0 4 2 2 0	TGAAGAACATTA TGCAAAAA	7 7	3 1 3 7

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 6】

9 3 8 0 8 3	N / A	N / A	1 0 9 6 3 0	1 0 9 6 4 9	ACTGACTAAAGC ACCCTTGG	7 6	3 1 3 8
9 3 8 0 9 5	N / A	N / A	1 1 6 4 1 6	1 1 6 4 3 5	ACTACAAGCAAA CACAGGCA	7 2	3 1 3 9
9 3 8 1 0 7	N / A	N / A	1 1 9 0 2 4	1 1 9 0 4 3	TCCCATTTGCATT GTTTTAAG	1 6	3 1 4 0
9 3 8 1 1 9	N / A	N / A	1 2 0 1 8 8	1 2 0 2 0 7	AATGACACTTCA TAACCACT	3 4	3 1 4 1
9 3 8 1 3 1	N / A	N / A	1 2 4 9 2 1	1 2 4 9 4 0	GGTGAAACTTAA GACTTAAA	1 6	3 1 4 2
9 3 8 1 4 3	N / A	N / A	1 2 8 0 9 1	1 2 8 1 1 0	TACAACCCCTAA GGAAATAA	5 7	3 1 4 3
9 3 8 1 5 5	N / A	N / A	1 2 9 7 9 4	1 2 9 8 1 3	ACTTTGTTACTT ATTACCTT	2 3	3 1 4 4
9 3 8 1 6 7	N / A	N / A	1 3 2 1 5 8	1 3 2 1 7 7	TATTATTCTCAC ATATAAAT	8 4	3 1 4 5
9 3 8 1 7 9	N / A	N / A	1 3 2 4 0 2	1 3 2 4 2 1	ACTACGGTAGTT CTCAGAAA	3 8	3 1 4 6
9 3 8 1 9 1	N / A	N / A	1 3 2 6 4 8	1 3 2 6 6 7	TATAAATTCTTA AATAACTC	9 7	3 1 4 7
9 3 8 2 0 3	N / A	N / A	1 3 4 1 9 9	1 3 4 2 1 8	CCAGCTCCTAGT GTCCTTTT	5 2	3 1 4 8
9 3 8 2 1 5	N / A	N / A	1 3 6 8 6 6	1 3 6 8 8 5	GGTTGACATATT AGTAATTT	2 7	3 1 4 9

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 7】

9 3 8 2 2 7	N / A	N / A	1 3 8 5 2 2	1 3 8 5 4 1	CACCCCAAATA ACTCAAAA	7 1	3 1 5 0
9 3 8 2 3 9	N / A	N / A	1 3 9 2 7 5	1 3 9 2 9 4	GTGTGTTTAATT TGTAATA	1 4	3 1 5 1
9 3 8 2 5 1	N / A	N / A	1 4 2 9 5 0	1 4 2 9 6 9	GCAAACACAGAC ATATGCAG	6 5	3 1 5 2
9 3 8 2 6 3	N / A	N / A	1 4 5 9 8 0	1 4 5 9 9 9	TTCCAAGGTAAG TGTGTAGG	4 1	3 1 5 3
9 3 8 2 7 5	N / A	N / A	1 4 6 8 6 0	1 4 6 8 7 9	AACAGAGTGAGG TTTTAGGG	2 0	3 1 5 4

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 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト A
TXN2 RNA の対照パーセント

化合物 番号	配列 番号 1 開 始部 位	配列 番号 1 停 止部 位	配列番 号 2 開 始部位	配列番 号 2 停 止部位	配列 (5' から 3')	A T X N 2 対 照 %	配列 番号
708 199	14 77	14 96	816 37	816 56	GCTAACTGGTTT GCCCTTGC	1 7	32
937 365	15 60	15 79	817 20	817 39	CTGTGTATTTTT CTTCCTCA	6	31 55
937 377	34 90	35 09	136 963	136 982	GTCTCCTTGTTG TATGGTAA	2 1	31 56
937 389	44 01	44 20	149 152	149 171	CTGATGTGTTCA TGACTTTC	1 5	31 57
937 400	44 21	44 40	149 172	149 191	CTTGTTACTTCT TTTGCTAG	3 0	31 58
937 412	N / A	N / A	380 2	382 1	GCCCGCCCCCTG CCACCAGC	6 0	31 59
937 424	N / A	N / A	452 8	454 7	GTAGTGTTTGGG ATGCTTCA	8	31 60
937 436	N / A	N / A	474 8	476 7	GCAACTTAATAA CCTTAGTT	7	31 61
937 448	N / A	N / A	595 1	597 0	CTACAAAATAAC ATACACAA	7 7	31 62
937 460	N / A	N / A	752 0	753 9	CCTAGTCACATT AGAATGTA	9 5	31 63
937 472	N / A	N / A	993 3	995 2	AGCTTAGAGTTT TTGCCTTC	1 5	31 64
937 484	N / A	N / A	103 53	103 72	ACACAGCATGAT CTTGTTGTA	9 4	31 65
937 496	N / A	N / A	144 54	144 73	CACAAAGTCCAC AGCAAATG	5 1	31 66

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 2】

9 3 7 5 0 8	N / A	N / A	1 7 1 5 7	1 7 1 7 6	TTGAATTACAATG CGGTATA	9	3 1 6 7
9 3 7 5 2 0	N / A	N / A	1 8 6 8 4	1 8 7 0 3	GGCCAGTATCTCA GTTTTTTT	9 1	3 1 6 8
9 3 7 5 3 2	N / A	N / A	1 9 9 3 4	1 9 9 5 3	GTGCGCATCATTA CGACCAT	4 9	3 1 6 9
9 3 7 5 4 4	N / A	N / A	2 3 2 5 1	2 3 2 7 0	TGTATTTTTTACTC ACCTTTT	3 5	3 1 7 0
9 3 7 5 5 6	N / A	N / A	2 6 0 4 5	2 6 0 6 4	CTAGTCTATACTA CCACATA	8 1	3 1 7 1
9 3 7 5 6 8	N / A	N / A	2 8 0 7 9	2 8 0 9 8	GACTTTGAAATCT CACAAGG	2 9	3 1 7 2
9 3 7 5 8 0	N / A	N / A	2 8 4 9 5	2 8 5 1 4	ACCGGATTGTTTT CTTCATT	1 5	3 1 7 3
9 3 7 5 9 2	N / A	N / A	2 8 8 9 0	2 8 9 0 9	AAGTCTTGTTTCAG TGTCCTT	1 0	3 1 7 4
9 3 7 6 0 4	N / A	N / A	3 1 0 3 2	3 1 0 5 1	TCCTCCTCTCTTC ATGGCCT	8 5	3 1 7 5
9 3 7 6 1 6	N / A	N / A	3 2 4 0 3	3 2 4 2 2	GAAATGAAGATGA AAATAGT	8 8	3 1 7 6
9 3 7 6 2 8	N / A	N / A	3 2 8 0 5	3 2 8 2 4	TTTCAGACTTCTT GTTGTTG	2 0	3 1 7 7
9 3 7 6 4 0	N / A	N / A	3 2 8 1 8	3 2 8 3 7	TTTGTTCTTCCAA TTTCAGA	3 5	3 1 7 8

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 3】

9 3 7 6 5 2	N / A	N / A	3 6 1 8 8	3 6 2 0 7	AGAAAAGATTGTA TTTTACA	7 0	3 1 7 9
9 3 7 6 6 4	N / A	N / A	3 6 8 4 6	3 6 8 6 5	GTATTTACTACTT CTGCATG	3 0	3 1 8 0
9 3 7 6 7 6	N / A	N / A	3 7 6 0 0	3 7 6 1 9	GGTCGGCAAGCAG TGTCTTT	3 7	3 1 8 1
9 3 7 6 8 8	N / A	N / A	4 1 2 7 8	4 1 2 9 7	TTATGAGGGACTA GAGCATC	4 1	3 1 8 2
9 3 7 7 0 0	N / A	N / A	4 3 8 3 8	4 3 8 5 7	GTGTACTTATAGT CTGTACA	7 0	3 1 8 3
9 3 7 7 1 2	N / A	N / A	4 7 6 7 3	4 7 6 9 2	GTACTTTTACAAT GAATTAT	4 4	3 1 8 4
9 3 7 7 2 4	N / A	N / A	4 8 7 4 9	4 8 7 6 8	AAATTACCTTCGG ACTGTAA	7 6	3 1 8 5
9 3 7 7 3 6	N / A	N / A	4 9 1 5 0	4 9 1 6 9	CTCATCAAGGTAC CAGTTCT	3 0	3 1 8 6
9 3 7 7 4 8	N / A	N / A	4 9 9 8 0	4 9 9 9 9	GGACAAGAAATTT TCAGTTG	1 1	3 1 8 7
9 3 7 7 6 0	N / A	N / A	5 1 9 7 1	5 1 9 9 0	ACCTGATGTCCTA AACACAT	6 5	3 1 8 8
9 3 7 7 7 2	N / A	N / A	5 4 9 1 2	5 4 9 3 1	AGATACACGAATA CAGAGCC	7 7	3 1 8 9
9 3 7 7 8 4	N / A	N / A	5 7 1 5 8	5 7 1 7 7	AGAGCTCAAACCTG TAACAGG	5 1	3 1 9 0

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 4】

9 3 7 7 9 6	N / A	N / A	5 7 9 8 7	5 8 0 0 6	ATGCAGTACAACA TTCCATT	1 0	3 1 9 1
9 3 7 8 0 8	N / A	N / A	5 9 4 7 9	5 9 4 9 8	AATCTACTTTTAT GTCTCCT	2 0	3 1 9 2
9 3 7 8 2 0	N / A	N / A	6 1 4 2 0	6 1 4 3 9	AAACCATCCAAGA CAAGAGA	5 1	3 1 9 3
9 3 7 8 3 2	N / A	N / A	6 7 5 9 6	6 7 6 1 5	TCTAGTGAGTATA AAAATAT	5 5	3 1 9 4
9 3 7 8 4 4	N / A	N / A	6 9 1 0 6	6 9 1 2 5	CTGAGTTCTATAG GTGCTTA	6 9	3 1 9 5
9 3 7 8 5 6	N / A	N / A	7 1 7 4 5	7 1 7 6 4	TTAACATCAGATT TAACATC	6 6	3 1 9 6
9 3 7 8 6 8	N / A	N / A	7 3 8 3 2	7 3 8 5 1	ACTAGAAATCTGA CCTTATT	7 1	3 1 9 7
9 3 7 8 8 0	N / A	N / A	7 5 2 6 7	7 5 2 8 6	TATCAATCCATCA AAAATAT	7 2	3 1 9 8
9 3 7 8 9 2	N / A	N / A	8 2 1 1 3	8 2 1 3 2	TCTGTATGTTTCCT AGTACTT	4 2	3 1 9 9
9 3 7 9 0 4	N / A	N / A	8 2 5 0 9	8 2 5 2 8	GTTACCAAATTCT CACAGTT	2 7	3 2 0 0
9 3 7 9 1 6	N / A	N / A	8 2 8 5 6	8 2 8 7 5	TTTTTCATGGCTC CAATATC	5 8	3 2 0 1
9 3 7 9 2 8	N / A	N / A	8 3 4 6 5	8 3 4 8 4	AAGTATTTTAAGT ATTTAGA	9 4	3 2 0 2

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 5】

9 3 7 9 4 0	N / A	N / A	8 3 7 9 2	8 3 8 1 1	GTGTTGCACATA GGTTAGAA	7	3 2 0 3
9 3 7 9 5 2	N / A	N / A	8 4 2 5 8	8 4 2 7 7	TGGAGAAAAGAC TCAATGAA	5 8	3 2 0 4
9 3 7 9 6 4	N / A	N / A	8 4 4 1 1	8 4 4 3 0	TTAAGTATCATA TATTTCTC	6 2	3 2 0 5
9 3 7 9 7 6	N / A	N / A	8 4 7 5 7	8 4 7 7 6	TTTGGAAATCTTA TTAAGCAA	4 2	3 2 0 6
9 3 7 9 8 8	N / A	N / A	8 4 8 1 4	8 4 8 3 3	GGTTCCTTACAA TTATCTAT	1 8	3 2 0 7
9 3 8 0 0 0	N / A	N / A	8 5 0 5 2	8 5 0 7 1	GGTTAATTAGGA TCTATACA	1 9	3 2 0 8
9 3 8 0 1 2	N / A	N / A	8 5 1 8 3	8 5 2 0 2	TACATTTTAACC CTTTGAGG	4 3	3 2 0 9
9 3 8 0 2 4	N / A	N / A	9 2 2 5 5	9 2 2 7 4	TAAAGGATAGGC AAAGACCA	5 1	3 2 1 0
9 3 8 0 3 6	N / A	N / A	9 7 5 7 2	9 7 5 9 1	AGGTTTACAGAA AGTTGTGC	2 2	3 2 1 1
9 3 8 0 4 8	N / A	N / A	9 7 7 2 6	9 7 7 4 5	TCCTGGTATGCC CCTATGGA	5 8	3 2 1 2
9 3 8 0 6 0	N / A	N / A	9 9 7 7 1	9 9 7 9 0	TTACTATGGGTT GGACACTT	6 1	3 2 1 3
9 3 8 0 7 2	N / A	N / A	1 0 4 2 1 1	1 0 4 2 3 0	CCAGTGTCTCTG AAGAACAT	5 0	3 2 1 4

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 6】

9 3 8 0 8 4	N / A	N / A	1 0 9 9 3 0	1 0 9 9 4 9	CCCTTGTCCTT GAATAAAA	7 9	3 2 1 5
9 3 8 0 9 6	N / A	N / A	1 1 6 5 9 1	1 1 6 6 1 0	TATAATCACAAC TGATGGGC	2 8	3 2 1 6
9 3 8 1 0 8	N / A	N / A	1 1 9 0 2 5	1 1 9 0 4 4	TTCCCATTCGAT TGTTTTAA	2 5	3 2 1 7
9 3 8 1 2 0	N / A	N / A	1 2 2 1 0 0	1 2 2 1 1 9	CAAACAAAAAGG AATAAGCT	7 6	3 2 1 8
9 3 8 1 3 2	N / A	N / A	1 2 5 1 2 4	1 2 5 1 4 3	AAGGGCTGCCAG AAACAGTG	4 4	3 2 1 9
9 3 8 1 4 4	N / A	N / A	1 2 8 1 0 8	1 2 8 1 2 7	AAAGAATGTCAC CATTTTAC	4 4	3 2 2 0
9 3 8 1 5 6	N / A	N / A	1 2 9 7 9 5	1 2 9 8 1 4	TACTTTGTTACT TATTACCT	6 5	3 2 2 1
9 3 8 1 6 8	N / A	N / A	1 3 2 1 5 9	1 3 2 1 7 8	TTATTATTCTCA CATATAAA	9 0	3 2 2 2
9 3 8 1 8 0	N / A	N / A	1 3 2 4 6 6	1 3 2 4 8 5	TGAATAAACCAA AATTATCC	7 1	3 2 2 3
9 3 8 1 9 2	N / A	N / A	1 3 3 2 3 4	1 3 3 2 5 3	GATAATGTGGAA AATTAAGA	7 5	3 2 2 4
9 3 8 2 0 4	N / A	N / A	1 3 4 5 3 1	1 3 4 5 5 0	ATAGAACAAAAC AATTCTTT	9 0	3 2 2 5
9 3 8 2 1 6	N / A	N / A	1 3 6 9 1 5	1 3 6 9 3 4	AAAGGTAAATTA GCCTTTTG	8 8	3 2 2 6

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 7】

9 3 8 2 2 8	N / A	N / A	1 3 8 9 0 8	1 3 8 9 2 7	CCAAACTACTAA CAGAGACA	7 3	3 2 2 7
9 3 8 2 4 0	N / A	N / A	1 3 9 3 4 1	1 3 9 3 6 0	TAACCCACATTCC AGAACTAG	8 1	3 2 2 8
9 3 8 2 5 2	N / A	N / A	1 4 3 0 6 2	1 4 3 0 8 1	TATAGTTCCCAAG CCCTCTCT	6 3	3 2 2 9
9 3 8 2 6 4	N / A	N / A	1 4 6 0 3 7	1 4 6 0 5 6	CCCCGGTAGTCA CTTCGGAG	8 6	3 2 3 0
9 3 8 2 7 6	N / A	N / A	1 4 6 9 1 7	1 4 6 9 3 6	GGGCACATGGCA AATTTGAG	3 2	3 2 3 1

10

【0 3 6 5】

20

実施例 4：インビトロ、複数回投与でのヒト ATXN2 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、SCA2-04 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、31.25 nM、125.00 nM、500.00 nM、及び 2,000.00 nM 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、ATXN2

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 ATXN2 プライマープローブセット hAtaxin_LTS01321 (上述の実施例 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 ATXN2 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 ATXN2 RNA 発現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、ATXN2 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、log (阻害剤) 対応答-可変スロープ (4 パラメータ) 式 using Prism6 ソフトウェアを使用して計算した。

30

40

50

【表 4 4】

表 4 4

S C A 2 - 0 4 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	3 1 . 2 5 n M	1 2 5 . 0 0 n M	5 0 0 . 0 0 n M	2 , 0 0 0 . 0 0 n M	
7 0 8 1 9 9	1 2 6	9 4	5 9	3 0	0 . 8
7 5 5 2 3 3	1 1 9	1 1 3	9 3	4 1	> 2 . 0
7 5 6 9 5 9	1 3 2	1 1 8	8 9	3 2	1 . 5
7 5 6 9 6 0	1 0 6	1 0 3	9 0	3 6	2 . 0
7 5 6 9 7 8	1 0 6	1 0 5	5 6	2 0	0 . 7
7 5 6 9 8 0	1 2 8	1 2 6	8 3	3 5	2 . 0
7 5 6 9 8 1	9 8	9 5	7 2	3 8	1 . 6
7 5 6 9 8 5	9 8	5 1 7	8 4	3 3	1 . 5
7 5 6 9 8 9	1 3 4	1 3 7	8 7	5 2	> 2 . 0
7 5 6 9 9 1	1 1 7	2 0 4	7 7	3 7	1 . 4
7 5 6 9 9 3	1 3 7	1 3 8	6 7	2 1	1 . 0
7 5 6 9 9 6	1 2 8	1 0 4	8 1	3 3	1 . 3
7 5 6 9 9 7	1 2 0	1 1 1	8 2	2 4	1 . 1
7 5 7 0 0 0	1 2 2	1 1 4	8 6	3 2	1 . 5
7 5 7 0 5 2	8 5	7 7	4 3	1 5	0 . 3
7 5 7 0 5 5	9 2	8 6	5 8	2 7	0 . 7
7 5 7 0 5 7	1 3 3	1 2 7	8 7	4 2	2 . 0
7 5 7 0 6 6	9 1	8 1	5 9	1 9	0 . 5
7 5 7 0 7 2	1 5 1	1 2 5	8 8	3 9	1 . 7

10

20

30

40

50

【表 4 5】

表 4 5

S C A 2 - 0 4 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	3 1 . 2 5 n M	1 2 5 . 0 0 n M	5 0 0 . 0 0 n M	2 , 0 0 0 . 0 0 n M	
7 0 8 1 9 9	1 1 3	1 1 1	6 4	2 1	0 . 8
7 5 5 2 3 7	1 5 9	1 5 1	9 7	3 8	1 . 9
7 5 5 2 3 9	6 9	8 2	4 3	2 5	0 . 4
7 5 7 0 2 8	1 1 0	1 5 8	1 4 5	5 3	> 2 . 0
7 5 7 0 3 4	1 2 5	1 2 5	1 0 5	3 5	1 . 6
7 5 7 0 3 7	1 4 2	1 5 1	1 1 7	4 9	> 2 . 0
7 5 7 0 4 0	1 1 7	1 0 3	8 1	2 1	0 . 9
7 5 7 0 4 5	2 5 4	1 5 3	1 1 3	3 5	1 . 6
7 5 7 0 7 3	1 6 3	1 4 1	1 1 6	5 5	> 2 . 0
7 5 7 0 7 5	1 2 0	1 0 2	8 1	4 8	> 2 . 0
7 5 7 0 8 9	1 0 1	9 0	6 2	2 7	0 . 8
7 5 7 0 9 4	2 0 2	1 6 1	8 6	3 4	1 . 3
7 5 7 1 0 4	1 4 0	1 8 2	1 5 1	7 2	> 2 . 0
7 5 7 1 1 6	1 0 0	9 3	6 9	4 2	1 . 5
7 5 7 1 2 7	9 8	9 4	6 7	3 4	1 . 1
7 5 7 1 2 9	8 9	8 3	6 7	3 7	1 . 2
7 5 7 1 3 0	1 0 9	8 5	5 0	2 2	0 . 5
7 5 7 1 3 1	1 5 2	1 0 3	6 6	3 0	0 . 9
7 5 7 2 1 8	1 3 1	1 2 3	1 1 3	5 3	> 2 . 0

10

20

30

40

50

【表 4 6】

表 4 6

S C A 2 - 0 4 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	3 1 . 2 5 nM	1 2 5 . 0 0 nM	5 0 0 . 0 0 nM	2 , 0 0 0 . 0 0 nM	
7 0 8 1 9 9	9 5	5 4	2 8	1 7	0 . 2
7 5 7 1 6 1	1 0 0	9 5	6 1	3 2	0 . 9
7 5 7 1 6 2	9 7	8 3	5 1	1 9	0 . 5
7 5 7 1 7 5	1 0 1	8 4	6 0	2 5	0 . 7
7 5 7 2 0 9	1 0 2	7 7	6 9	2 7	0 . 8
7 5 7 2 1 0	1 1 2	9 5	5 1	3 0	0 . 7
7 5 7 2 1 3	1 0 5	1 0 2	6 3	3 1	1 . 0
7 5 7 2 1 9	1 1 2	8 9	6 7	3 7	1 . 1
7 5 7 2 2 6	1 0 2	8 4	5 5	3 1	0 . 7
7 5 7 2 2 8	9 2	1 0 4	6 5	3 6	1 . 3
7 5 7 2 3 4	9 6	9 4	5 8	2 9	0 . 8
7 5 7 2 5 0	8 5	9 2	6 4	4 6	2 . 0
7 5 7 2 6 7	1 0 8	9 2	6 0	4 0	1 . 1
7 5 7 2 7 2	9 5	8 8	4 8	3 5	0 . 7
7 5 7 2 9 4	9 8	1 0 1	7 3	4 7	> 2 . 0
7 5 7 3 1 1	9 1	6 2	5 5	2 4	0 . 4
7 5 7 3 6 4	9 8	7 6	5 3	3 1	0 . 6
7 5 7 3 7 1	1 0 7	9 7	7 3	3 8	1 . 4
7 5 7 3 7 2	6 4	9 4	7 4	4 5	1 . 6

【0 3 6 6】

実施例 5：インビトロ、複数回投与でのヒト A T X N 2 R N A 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、A 4 3 1 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 1 0 , 0 0 0 個の細胞の密度で播種し、0 . 4 4 μ M、1 . 3 3 μ M、4 . 0 0 μ M、及び 1 2 . 0 0 μ M 濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで自由取り込みによってトランスフェクトした。約 2 4 時間の治療期間後、全 R N A を、細胞から単離し、A T X N 2 R N A 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 A T X N 2 プライマープロベセット R T S 5 0 4 9 (上述の実施例 2 に記載される) を使用して R N A 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 R N A 含量に従って A T X N 2 R N A レベルを調節した。処置されていない対照に対する A T X N 2 R N A 発現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、A T X N 2 R N A 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 C₅₀ を、log (阻害剤) 対応答 - 可変スロープ (4 パラメータ) 式 u s i n g P r i s m 6 ソフトウェアを使用して計算した。

10

20

30

40

50

【表 4 7】

表 4 7

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0 . 4 4 μ M	1 . 3 3 μ M	4 . 0 0 μ M	1 2 . 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	6 5	4 5	3 6	2 3	1 . 2
8 7 4 2 2 5	8 9	7 2	6 4	5 2	> 1 2 . 0
8 7 4 2 4 7	5 0	3 7	2 2	1 3	< 0 . 4
8 7 4 2 4 8	6 7	5 4	4 5	3 2	2 . 2
8 7 4 2 4 9	6 7	5 6	3 2	2 7	1 . 6
8 7 4 2 7 2	6 4	5 1	3 5	2 7	1 . 4
8 7 4 2 7 3	5 3	5 0	3 4	3 2	0 . 8
8 7 4 7 0 2	3 4	2 5	1 6	1 3	< 0 . 4
8 7 4 7 4 8	5 0	4 4	2 8	1 6	0 . 6
8 7 5 0 6 0	6 3	4 4	2 7	1 4	1 . 0
8 7 5 2 5 2	6 5	6 1	3 7	2 5	1 . 8
8 7 5 3 2 5	1 0 5	8 0	6 1	4 6	8 . 4
8 7 5 3 4 8	5 8	4 1	2 6	2 1	0 . 7
8 7 5 3 9 8	5 4	3 3	2 0	1 1	0 . 5
8 7 5 4 4 5	6 5	5 5	3 9	2 4	1 . 7
8 7 5 7 3 3	6 5	5 4	4 1	3 3	1 . 9
8 7 5 8 0 4	5 7	3 4	2 7	1 3	0 . 6
8 7 5 8 0 5	8 3	7 0	5 8	4 5	7 . 6
8 7 5 8 7 7	8 8	6 8	5 9	4 6	8 . 1

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表 4 8

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0. 4 4 μ M	1. 3 3 μ M	4. 0 0 μ M	1 2. 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	5 7	4 6	3 5	2 4	0. 9
8 7 4 2 5 0	6 0	5 1	3 3	2 1	1. 1
8 7 4 2 5 1	6 7	4 9	4 1	3 2	1. 8
8 7 4 2 9 7	8 2	8 2	6 9	5 3	> 1 2. 0
8 7 4 3 6 9	7 8	6 4	4 9	3 6	4. 0
8 7 4 4 1 5	6 2	5 6	3 8	2 6	1. 6
8 7 4 5 6 0	4 4	2 6	1 6	1 0	< 0. 4
8 7 4 7 0 3	7 5	5 9	4 7	2 4	2. 5
8 7 4 7 5 2	4 3	2 6	1 8	1 1	< 0. 4
8 7 4 7 9 9	7 0	6 3	4 3	2 8	2. 5
8 7 5 0 6 3	6 8	5 8	4 1	2 6	2. 0
8 7 5 3 2 8	2 7	1 5	9	7	< 0. 4
8 7 5 3 5 1	5 4	3 9	3 0	2 0	0. 5
8 7 5 3 5 2	8 0	6 6	5 2	4 0	5. 1
8 7 5 8 0 7	6 8	4 5	3 8	2 7	1. 4
8 7 5 8 3 1	6 1	5 0	4 4	3 6	1. 7
8 7 5 8 7 9	5 0	4 1	3 1	2 2	0. 4
8 7 5 8 8 0	6 1	5 0	3 7	3 0	1. 3
8 7 5 9 0 4	6 9	5 3	4 9	3 3	2. 5

10

20

30

40

50

【表 4 9】

表 4 9

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現（対照％）				I C ₅₀ (μ M)
	0. 4 4 μ M	1. 3 3 μ M	4. 0 0 μ M	1 2. 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	6 6	5 3	3 5	2 8	1. 6
7 0 8 3 9 9	8 7	7 7	5 5	3 3	5. 1
8 7 4 2 2 9	7 2	6 2	4 5	7 2	> 1 2. 0
8 7 4 2 5 4	7 2	6 3	4 9	3 5	3. 5
8 7 4 2 7 6	7 8	6 7	5 7	3 9	5. 5
8 7 4 2 7 7	6 0	4 8	4 6	4 1	1. 8
8 7 4 3 0 0	8 0	6 4	4 1	3 0	3. 0
8 7 4 6 1 0	5 8	4 5	2 4	1 3	0. 8
8 7 4 6 8 2	7 9	5 9	4 4	3 1	2. 9
8 7 4 7 0 6	5 7	3 9	2 6	1 3	0. 7
8 7 4 7 5 3	4 1	3 7	2 5	1 2	< 0. 4
8 7 4 7 5 4	5 2	4 0	2 4	1 1	0. 5
8 7 4 8 7 4	6 7	5 0	3 5	2 1	1. 4
8 7 4 9 6 9	7 4	5 5	3 6	1 7	1. 8
8 7 5 4 0 1	9 1	8 3	6 8	3 9	8. 7
8 7 5 4 2 7	7 4	4 9	3 8	2 3	1. 8
8 7 5 5 7 1	7 2	6 2	4 0	2 7	2. 3
8 7 5 8 3 4	6 9	5 8	4 5	3 7	3. 0
8 7 5 9 5 4	7 3	5 3	4 6	3 1	2. 5

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 5 0

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 RNA 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μM)
	0.44 μM	1.33 μM	4.00 μM	12.0 0 μM	
7 0 8 1 9 9	7 0	4 3	3 4	2 3	1. 3
8 7 4 2 1 1	6 5	5 0	3 9	3 3	1. 7
8 7 4 2 1 2	6 4	5 1	3 7	2 4	1. 4
8 7 4 2 7 9	6 8	5 4	3 9	2 0	1. 6
8 7 4 2 8 0	3 2	2 0	1 3	8	< 0. 4
8 7 4 2 8 1	4 8	3 9	2 2	1 4	< 0. 4
8 7 4 3 2 5	7 0	6 5	5 0	3 9	4. 2
8 7 4 3 2 7	5 5	3 6	3 2	2 5	0. 5
8 7 4 3 4 8	5 5	1 0	1 0 9	5 2	> 1 2. 0
8 7 4 5 4 1	3	3	3 1 7 4 3	3 2	< 0. 4
8 7 4 6 8 5	8 1	7 8	5 6	4 6	8. 6
8 7 4 9 4 7	9 3	7 3	6 0	3 5	5. 6
8 7 5 4 0 4	6 1	5 4	3 9	2 2	1. 4
8 7 5 4 0 5	9 2	7 2	5 7	3 6	5. 5
8 7 5 4 5 2	6 2	4 2	2 6	1 4	0. 9
8 7 5 4 7 7	6 1	5 7	4 4	3 4	2. 0
8 7 5 5 7 2	4 4	3 6	2 9	7 2	< 0. 4
8 7 5 7 6 4	4 9	4 0	2 3	1 4	< 0. 4
8 7 5 9 5 6	7 5	5 5	5 0	4 5	4. 8

10

20

30

40

50

【表 5 1】

表 5 1

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0. 4 4 μ M	1. 3 3 μ M	4. 0 0 μ M	1 2. 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	8 0	4 9	3 7	2 3	2. 0
8 7 4 2 5 8	7 4	6 7	4 5	5 2	> 1 2. 0
8 7 4 2 8 2	4 1	3 6	2 1	1 3	< 0. 4
8 7 4 2 8 3	7 3	4 4	3 3	2 4	1. 5
8 7 4 5 9 1	7 9	6 6	5 3	5 0	8. 4
8 7 4 6 1 5	7 4	6 4	4 5	3 3	3. 1
8 7 4 6 3 9	4 6	3 0	1 7	1 0	< 0. 4
8 7 4 7 8 2	5 7	4 6	3 6	2 6	0. 9
8 7 4 8 0 6	8 4	8 4	6 1	4 7	1 1. 1
8 7 4 8 0 7	7 6	6 1	5 3	3 8	4. 3
8 7 4 8 5 6	7 8	5 9	3 4	2 8	2. 3
8 7 4 9 0 3	6 7	5 9	4 0	3 3	2. 2
8 7 4 9 5 1	7 2	6 1	5 2	4 2	4. 8
8 7 4 9 5 2	6 0	4 3	2 7	1 9	0. 9
8 7 4 9 9 9	9 3	7 7	5 5	2 9	4. 6
8 7 5 3 6 0	6 1	4 2	2 9	2 2	0. 8
8 7 5 6 7 0	8 4	6 3	4 9	2 8	3. 3
8 7 5 8 8 6	7 6	6 0	4 2	2 5	2. 4
8 7 5 9 5 9	7 5	5 8	4 1	3 7	2. 9

10

20

30

40

50

【表 5 2】

表 5 2

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 RNA 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μM)
	0. 4 4 μM	1. 3 3 μM	4. 0 0 μM	1 2. 0 0 μM	
7 0 8 1 9 9	7 4	4 4	3 2	2 5	1. 5
8 7 4 2 1 6	8 1	5 5	未検出	1 6	2. 0
8 7 4 2 1 7	5 1	4 0	2 9	2 6	< 0. 4
8 7 4 2 3 7	6 6	5 9	4 3	3 0	2. 2
8 7 4 2 3 8	8 6	5 8	4 2	3 7	3. 4
8 7 4 3 0 7	1 7 3	6 4	6 4	6 8	> 1 2. 0
8 7 4 5 4 4	9 2	7 8	7 1	5 4	> 1 2. 0
8 7 4 5 4 7	8 0	5 9	4 6	3 4	3. 3
8 7 4 5 6 8	7 7	5 9	4 2	3 2	2. 8
8 7 4 5 7 1	1 0 6	7 9	5 5	3 8	5. 9
8 7 4 6 4 3	8 5	6 2	4 0	3 5	3. 3
8 7 4 7 3 8	6 5	4 6	3 7	2 5	1. 3
8 7 4 7 8 5	7 1	5 8	3 8	2 5	2. 0
8 7 4 8 5 8	9 3	8 6	6 5	6 6	> 1 2. 0
8 7 5 4 5 8	4 2	2 8	1 9	1 2	< 0. 4
8 7 5 6 5 0	6 3	4 6	3 1	1 9	1. 1
8 7 5 7 9 3	8 9	9 3	7 8	6 4	> 1 2. 0
8 7 5 8 4 0	9 7	8 1	7 9	4 8	> 1 2. 0
8 7 5 9 1 4	6 0	4 8	4 2	3 8	1. 5

10

20

30

40

50

【表 5 3】

表 5 3

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 RNA 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現（対照％）				I C ₅₀ (μ M)
	0. 4 4 μ M	1. 3 3 μ M	4. 0 0 μ M	1 2. 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	5 9	4 4	2 9	2 1	0. 8
8 7 4 2 8 8	6 4	4 0	未検出	1 6	0. 9
8 7 4 3 3 4	5 7	3 8	2 9	2 8	0. 6
8 7 4 3 3 5	5 6	3 7	3 2	2 7	0. 6
8 7 4 4 3 0	6 0	4 9	3 2	2 5	1. 1
8 7 4 5 0 1	5 4	4 1	3 3	2 1	0. 6
8 7 4 5 4 8	6 8	4 9	3 4	2 3	1. 4
8 7 4 6 6 9	4 0	2 0	1 2	1 0	< 0. 4
8 7 4 7 6 4	7 7	5 3	5 1	3 3	3. 1
8 7 5 1 4 8	6 0	4 3	3 9	2 6	1. 0
8 7 5 1 9 6	8 4	8 5	6 4	3 8	7. 8
8 7 5 3 1 5	6 3	5 4	3 6	3 1	1. 6
8 7 5 3 4 1	6 2	4 0	3 0	2 0	0. 9
8 7 5 3 8 9	6 6	5 6	3 8	2 9	1. 8
8 7 5 4 8 5	5 2	2 3	1 6	1 3	< 0. 4
8 7 5 5 0 8	6 3	5 7	4 8	3 3	2. 4
8 7 5 7 9 8	5 9	4 2	3 1	1 7	0. 8
8 7 5 8 2 0	7 2	6 7	4 5	3 5	3. 4
8 7 5 9 6 6	4 5	3 1	2 4	1 9	< 0. 4

10

20

30

40

50

【表 5 4】

表 5 4

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0 . 4 4 μ M	1 . 3 3 μ M	4 . 0 0 μ M	1 2 . 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	5 9	4 7	2 8	2 0	0 . 9
8 7 4 3 5 9	8 4	6 5	未検出	1 6	6 . 1
8 7 4 3 6 0	7 5	6 2	4 3	3 8	3 . 3
8 7 4 3 8 4	5 0	4 7	3 4	3 2	< 0 . 4
8 7 4 3 8 5	5 0	3 5	2 9	3 1	< 0 . 4
8 7 4 5 0 3	3 2	2 1	1 4	6	< 0 . 4
8 7 4 7 4 5	6 5	4 1	2 7	1 6	1 . 0
8 7 4 7 9 2	5 8	3 9	2 6	1 9	0 . 7
8 7 4 9 3 7	6 4	5 5	3 0	2 2	1 . 4
8 7 5 0 3 2	3 5	2 1	1 1	6	< 0 . 4
8 7 5 3 1 9	5 3	3 6	2 2	1 5	0 . 5
8 7 5 4 1 4	6 8	5 9	4 2	2 8	2 . 2
8 7 5 4 1 6	7 4	5 8	4 8	3 5	3 . 3
8 7 5 5 1 2	6 8	5 7	4 2	3 1	2 . 2
8 7 5 6 8 0	4 7	3 2	2 2	1 5	< 0 . 4
8 7 5 7 9 9	4 9	3 9	2 6	1 4	< 0 . 4
8 7 5 8 2 2	6 2	5 3	3 9	2 7	1 . 5
8 7 5 8 9 5	7 6	5 2	4 1	3 3	2 . 4
8 7 5 9 9 1	6 5	4 8	4 0	2 7	1 . 5

10

20

30

40

50

【表 5 5】

表 5 5

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 RNA 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0. 4 4 μ M	1. 3 3 μ M	4. 0 0 μ M	1 2. 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	5 6	5 0	3 6	2 3	1. 0
8 7 4 2 4 4	8 5	8 2	未検出	1 6	> 1 2. 0
8 7 4 2 4 6	5 3	4 0	3 0	2 3	0. 5
8 7 4 3 8 8	5 4	5 1	4 1	2 9	1. 0
8 7 4 5 0 6	4 4	2 4	1 7	8	< 0. 4
8 7 4 5 5 4	3 0	1 7	1 0	4	< 0. 4
8 7 4 6 2 7	3 3	2 8	1 7	1 0	< 0. 4
8 7 4 6 7 4	8 3	7 5	6 2	4 5	9. 4
8 7 4 6 9 9	6 0	3 9	2 3	1 7	0. 7
8 7 4 7 7 1	2 8	1 9	1 0	7	< 0. 4
8 7 4 8 4 2	6 0	4 4	2 9	2 0	0. 9
8 7 4 9 3 9	4 5	3 4	2 1	1 5	< 0. 4
8 7 5 0 8 3	7 4	5 7	4 6	2 6	2. 4
8 7 5 3 4 6	5 5	5 2	3 8	2 6	1. 0
8 7 5 3 4 7	4 7	3 5	3 9	2 6	< 0. 4
8 7 5 4 8 9	7 5	7 1	4 5	3 7	3. 9
8 7 5 4 9 0	7 6	6 8	5 2	3 1	3. 7
8 7 5 6 8 1	8 1	7 6	6 1	3 9	7. 0
8 7 5 8 0 3	6 3	5 3	3 8	2 2	1. 4

【0 3 6 7】

実施例 6：インビトロ、複数回投与でのヒト A T X N 2 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、A 4 3 1 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 10, 000 個の細胞の密度で播種し、0. 094、0. 375、1. 500、及び 6, 000 μ M 濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで自由取り込みによっ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、A T X N 2 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 A T X N 2 プライマープロベセット R T S 5 0 4 9 (上述の実施例 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 A T X N 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 A T X N 2 RNA 発現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、A T X N 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 C₅₀ を、log (阻害剤) 対応答-可変スロープ (4 パラメータ) 式 u s i n g P r i s m 6 ソフトウェアを使用して計算した。

10

20

30

40

50

【表 5 6】

表 5 6

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0. 0 9 4 μ M	0. 3 7 5 μ M	1. 5 0 0 μ M	6. 0 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	7 2	5 2	2 8	1 4	0. 4
9 3 7 3 8 3	5 2	2 6	未検出	1 6	< 0. 1
9 3 7 4 3 0	6 0	2 4	1 0	4	0. 1
9 3 7 4 6 6	8 5	6 2	3 4	1 9	0. 7
9 3 7 4 6 7	7 4	5 2	2 6	1 2	0. 4
9 3 7 4 7 8	6 6	4 4	2 3	1 2	0. 3
9 3 7 4 7 9	6 6	3 5	1 7	9	0. 2
9 3 7 6 1 1	7 9	5 4	3 1	1 5	0. 5
9 3 7 6 3 4	7 6	5 1	2 4	1 1	0. 4
9 3 7 7 5 4	7 3	3 4	1 0	3	0. 2
9 3 7 7 9 1	7 7	4 7	2 2	1 0	0. 4
9 3 7 9 3 4	6 5	3 7	1 6	8	0. 2
9 3 7 9 8 3	6 9	3 4	1 4	5	0. 2
9 3 8 0 4 2	9 1	5 8	2 7	1 7	0. 7
9 3 8 0 4 3	5 5	2 8	1 3	5	0. 1
9 3 8 1 5 1	7 0	4 8	2 7	1 2	0. 3
9 3 8 1 6 3	6 7	3 8	1 5	6	0. 2
9 3 8 1 7 4	9 7	6 7	3 1	1 5	0. 9
9 3 8 2 1 0	6 5	3 3	1 4	8	0. 2

10

20

30

40

50

【表 5 7】

表 5 7

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0. 0 9 4 μ M	0. 3 7 5 μ M	1. 5 0 0 μ M	6. 0 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	7 9	5 1	2 6	1 5	0. 5
9 3 7 3 8 5	3 3	1 5	未検出	1 6	< 0. 1
9 3 7 4 2 0	6 8	3 8	2 0	1 0	0. 2
9 3 7 4 2 2	5 5	2 4	9	5	< 0. 1
9 3 7 4 5 6	7 6	5 1	2 1	8	0. 4
9 3 7 4 6 8	5 2	2 1	8	3	< 0. 1
9 3 7 4 7 0	5 1	2 5	9	3	< 0. 1
9 3 7 4 8 0	4 1	2 2	9	5	< 0. 1
9 3 7 4 9 4	8 5	6 4	3 4	1 6	0. 7
9 3 7 5 5 2	7 6	4 1	1 9	7	0. 3
9 3 7 5 7 8	7 6	3 9	2 3	1 0	0. 3
9 3 7 6 8 3	7 3	4 6	2 4	1 4	0. 4
9 3 7 7 9 2	7 3	3 9	2 1	9	0. 3
9 3 7 7 9 4	3 5	9	4	2	< 0. 1
9 3 7 8 0 4	6 8	4 2	1 9	7	0. 3
9 3 7 9 3 6	4 9	1 9	6	2	< 0. 1
9 3 7 9 3 8	6 3	3 1	1 5	1 1	0. 1
9 3 7 9 7 2	5 5	3 2	1 5	5	0. 1
9 3 8 0 4 4	6 6	3 9	2 4	1 0	0. 2

10

20

30

40

50

【表 5 8】

表 5 8

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 R N A 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0. 0 9 4 μ M	0. 3 7 5 μ M	1. 5 0 0 μ M	6. 0 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	7 7	4 5	2 7	1 6	0. 4
9 3 7 3 6 5	6 3	3 6	未検出	1 6	0. 2
9 3 7 4 2 3	8 1	4 1	2 0	1 1	0. 4
9 3 7 4 2 4	6 7	3 7	1 9	1 1	0. 2
9 3 7 4 3 6	8 2	3 9	1 5	5	0. 3
9 3 7 4 7 1	5 7	2 0	7	2	< 0. 1
9 3 7 5 0 8	7 8	5 2	2 3	8	0. 4
9 3 7 5 7 9	6 1	3 5	1 4	7	0. 2
9 3 7 5 9 1	5 0	2 8	9	4	< 0. 1
9 3 7 5 9 2	6 7	3 5	1 5	6	0. 2
9 3 7 6 3 9	6 4	3 9	1 5	7	0. 2
9 3 7 7 4 8	8 3	5 5	2 1	1 0	0. 5
9 3 7 7 9 5	6 0	2 8	1 1	6	0. 1
9 3 7 7 9 6	7 6	5 5	2 3	1 1	0. 4
9 3 7 9 3 9	3 9	2 0	1 0	5	< 0. 1
9 3 7 9 4 0	6 3	2 8	1 2	6	0. 1
9 3 7 9 6 2	9 0	6 2	3 2	1 3	0. 7
9 3 7 9 8 7	7 7	4 6	2 4	1 4	0. 4
9 3 8 2 3 8	8 7	5 5	4 0	2 0	0. 8

10

20

30

40

50

【表 5 9】

表 5 9

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 RNA 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0. 0 9 4 μ M	0. 3 7 5 μ M	1. 5 0 0 μ M	6. 0 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	8 0	4 6	2 9	1 3	0. 4
9 3 7 3 7 8	6 6	3 7	未検出	1 6	0. 2
9 3 7 3 8 9	6 4	3 8	1 9	1 5	0. 2
9 3 7 4 2 5	6 3	4 0	1 8	9	0. 2
9 3 7 4 3 7	8 2	5 3	1 9	7	0. 4
9 3 7 4 7 2	8 6	5 2	3 4	1 6	0. 6
9 3 7 5 0 9	8 6	5 3	2 8	1 2	0. 6
9 3 7 5 1 0	7 6	5 1	2 1	8	0. 4
9 3 7 5 4 6	7 3	4 3	2 0	9	0. 3
9 3 7 5 8 0	6 8	4 0	2 0	1 2	0. 2
9 3 7 5 9 3	6 8	3 9	1 5	5	0. 2
9 3 7 6 1 8	5 0	2 4	1 3	6	< 0. 1
9 3 7 7 2 5	8 4	4 8	2 4	1 2	0. 5
9 3 7 7 3 7	7 0	3 8	2 0	1 2	0. 2
9 3 7 7 3 8	6 2	3 5	1 5	6	0. 2
9 3 7 9 4 1	7 3	5 3	2 9	1 3	0. 4
9 3 7 9 4 2	6 7	4 5	1 9	1 0	0. 3
9 3 7 9 8 9	6 5	4 2	1 6	8	0. 2
9 3 8 1 7 0	5 3	2 3	1 0	4	< 0. 1

10

20

30

40

50

【表 6 0】

表 6 0

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 RNA 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0. 0 9 4 μ M	0. 3 7 5 μ M	1. 5 0 0 μ M	6. 0 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	7 4	4 5	2 4	1 5	0. 4
9 3 7 4 2 6	8 4	6 3	未検出	1 6	0. 6
9 3 7 4 2 8	6 3	4 1	2 0	1 0	0. 2
9 3 7 4 7 4	7 4	4 2	1 9	9	0. 3
9 3 7 5 1 1	8 2	5 1	2 4	1 8	0. 5
9 3 7 5 4 7	6 7	4 1	1 4	5	0. 2
9 3 7 5 7 2	7 4	4 6	2 1	9	0. 3
9 3 7 5 9 5	9 5	6 6	3 9	1 6	0. 9
9 3 7 6 1 9	6 3	3 9	1 4	7	0. 2
9 3 7 6 2 0	6 1	3 7	1 8	1 0	0. 2
9 3 7 6 6 6	7 9	4 1	2 3	1 3	0. 4
9 3 7 6 8 0	7 0	3 8	1 7	7	0. 3
9 3 7 7 3 9	8 6	4 9	2 2	1 0	0. 5
9 3 7 9 1 8	7 3	4 1	2 1	1 2	0. 3
9 3 7 9 9 1	7 5	4 9	2 0	1 2	0. 4
9 3 8 0 0 4	5 1	2 0	1 0	4	< 0. 1
9 3 8 1 3 6	6 8	3 8	2 0	7	0. 2
9 3 8 1 7 1	8 3	5 4	2 8	1 1	0. 5
9 3 8 1 7 2	7 8	4 4	2 0	9	0. 4

10

20

30

40

50

【表 6 1】

表 6 1

A 4 3 1 細胞中のヒト A T X N 2 RNA 発現の用量依存性低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)				I C ₅₀ (μ M)
	0. 0 9 4 μ M	0. 3 7 5 μ M	1. 5 0 0 μ M	6. 0 0 0 μ M	
7 0 8 1 9 9	8 0	4 8	3 0	1 4	0. 5
9 3 7 3 7 4	7 8	4 2	未検出	1 6	0. 4
9 3 7 3 9 7	5 2	2 7	1 8	1 3	< 0. 1
9 3 7 4 2 1	7 2	3 5	1 3	5	0. 2
9 3 7 4 2 9	4 3	1 5	5	3	< 0. 1
9 3 7 4 6 5	4 1	1 4	6	3	< 0. 1
9 3 7 4 6 9	6 2	2 8	9	3	0. 1
9 3 7 4 7 7	7 5	4 9	2 1	1 0	0. 4
9 3 7 4 8 1	4 8	1 8	7	3	< 0. 1
9 3 7 6 2 1	6 9	4 5	2 4	1 2	0. 3
9 3 7 6 3 3	6 8	4 1	1 9	7	0. 3
9 3 7 9 3 3	9 3	4 2	2 3	1 2	0. 5
9 3 7 9 3 7	7 1	4 2	2 3	1 2	0. 3
9 3 7 9 7 3	5 3	2 2	7	3	< 0. 1
9 3 8 0 4 1	7 7	4 9	2 4	9	0. 4
9 3 8 0 4 5	7 3	5 0	2 7	1 1	0. 4
9 3 8 1 7 3	7 8	4 5	2 1	8	0. 4
9 3 8 2 2 1	5 8	2 6	1 4	7	0. 1
9 3 8 2 3 7	5 4	2 3	1 1	7	< 0. 1

【0 3 6 8】

実施例 7：ヒト A T X N 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 A T X N 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。以下の表の
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、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。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。各シトシン残基は、5-メチルシトシンである。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「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'-モストヌクレオシド(5'-most nucleoside)を示す。
「停止部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である3'-モストヌクレオ
シド(3'-most nucleoside)を示す。

【0 3 6 9】

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 A T
X N 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。

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 1】

表 6 2

ヒト A T X N 2 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	ギャップモチーフ	配列及び化学表記法 (5' から 3')	配列番号 1 開始位	配列番号 1 停止位	配列番号 2 開始位	配列番号 2 停止位	配列番号
702063	5' - 10 - 5	$mC_{cs} T_{eo} mC_{eo} T_{eo} mC_{cs} mC_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} mC_{ds} T_{ds} T_{eo} mC_{eo} A_{cs} mC_{cs} G_e$	1123	1142	4927	49316	33
708154	5' - 10 - 5	$T_{es} G_{eo} G_{eo} A_{eo} T_{eo} T_{ds} mC_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} mC_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{eo} mC_{eo} T_{es} mC_{es} A_e$	1089	1108	4923	49282	3235
755235	5' - 10 - 5	$mC_{cs} T_{eo} G_{eo} G_{eo} A_e o T_{ds} T_{ds} mC_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} mC_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{eo} T_{eo} mC_{es} T_{es} mC_e$	1090	1109	4924	49283	3234
760771	5' - 8 - 5	$T_{es} G_{eo} mC_{eo} mC_{eo} T_e s mC_{ds} T_{ds} A_{ds} mC_{ds} T_{ds} mC_{ds} G_{ds} G_{ds} T_e o mC_{eo} mC_{es} A_{es} A_e$	4274	4291	14925	149042	3292
874430	5' - 10 - 5	$G_{es} T_{eo} T_{eo} A_{eo} mC_e o T_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} mC_{ds} G_{ds} A_{ds} mC_{ds} mC_{ds} T_{eo} mC_{eo} G_{es} G_{es} A_e$	N / A	N / A	N / A	N / A	3293

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 2】

1 0 0 8 8 0 0	5 - 8 - 5	T _{es} G _{eo} T _{eo} A _{eo} ^m C _{es} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _d s A _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} G _{es} ^m C _e	1 0 8 4	1 1 0 1	4 9 2 5 8	4 9 2 7 5	3 2 3 2
1 0 0 8 8 0 6	5 - 8 - 5	G _{es} G _{eo} A _{eo} T _{eo} T _{es} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{eo} T _{eo} ^m C _{es} T _{es} ^m C _e	1 0 9 0	1 1 0 7	4 9 2 6 4	4 9 2 8 1	3 2 3 3
1 0 0 8 8 4 5	4 - 1 0 - 6	T _{es} A _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d s G _{ds} T _{ds} G _{eo} ^m C _{eo} G _{eo} G _e s ^m C _{es} A _e	1 0 8 0	1 0 9 9	4 9 2 5 4	4 9 2 7 3	1 6 3 7
1 0 0 8 8 5 2	4 - 1 0 - 6	^m C _{es} T _{eo} G _{eo} G _{eo} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _e s T _{es} ^m C _e	1 0 9 0	1 1 0 9	4 9 2 6 4	4 9 2 8 3	3 2 3 4
1 0 0 8 8 5 4	4 - 1 0 - 6	^m C _{es} T _{eo} G _{eo} ^m C _{eo} T _{ds} A _d s A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _d ds T _{ds} T _{ds} G _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{es} T _e	1 4 7 9	1 4 9 8	8 1 6 3 9	8 1 6 5 8	1 2 5 5
1 0 0 8 8 5 8	6 - 1 0 - 4	^m C _{es} T _{eo} T _{eo} A _{eo} G _{eo} A _{eo} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _d ds T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _d s T _{eo} ^m C _{es} ^m C _{es} A _e	N / A	N / A	9 9 3 1	9 9 5 0	3 0 8 7
1 0 0 8 8 5 9	6 - 1 0 - 4	G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} A _{eo} G _e eo A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{eo} T _{es} ^m C _{es} ^m C _e	N / A	N / A	9 9 3 2	9 9 5 1	2 1 7 7
1 0 0 8 8 6 0	6 - 1 0 - 4	A _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} A _e eo G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _e	N / A	N / A	9 9 3 3	9 9 5 2	3 1 6 4

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 3】

1 0 0 8 8 6 1	6 - 1 0 - 4	$mC_{es} G_{eo} T_{eo} A_{eo} T_{eo}$ $G_{eo} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $mC_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} mC_{ds}$ $T_{eo} T_{es} A_{es} T_e$	N / A	N / A	3 3 8 1 6	3 3 8 3 5	2 2 6 2
1 0 0 8 8 6 2	6 - 1 0 - 4	$T_{es} G_{eo} T_{eo} A_{eo} mC_{eo} T_{eo}$ $T_{ds} mC_{ds} A_{ds} mC_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{eo} G_{eo}$ $mC_{es} mC_e$	9 9 1	1 0 1 0	4 8 6 9 0	4 8 7 0 9	1 1 8 5
1 0 0 8 8 6 3	6 - 1 0 - 4	$A_{es} mC_{eo} T_{eo} T_{eo} T_{eo} T_{eo}$ $mC_{ds} T_{ds} mC_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $G_{ds} T_{ds} G_{ds} mC_{ds} G_{ds}$ $G_{eo} mC_{es} A_{es} T_e$	1 0 7 9	1 0 9 8	4 9 2 5 3	4 9 2 7 2	1 5 6 1
1 0 0 8 8 6 4	6 - 1 0 - 4	$T_{es} A_{eo} mC_{eo} T_{eo} T_{eo} T_{eo}$ $T_{ds} mC_{ds} T_{ds} mC_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} mC_{ds}$ $G_{eo} G_{es} mC_{es} A_e$	1 0 8 0	1 0 9 9	4 9 2 5 4	4 9 2 7 3	1 6 3 7
1 0 0 8 8 6 5	6 - 1 0 - 4	$T_{es} mC_{eo} T_{eo} G_{eo} T_{eo} A_{eo}$ $mC_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} mC_{ds}$ $T_{ds} mC_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{eo} T_{ds}$ $G_{es} mC_e$	1 0 8 4	1 1 0 3	4 9 2 5 8	4 9 2 7 7	2 5 4 4
1 0 0 8 8 6 6	6 - 1 0 - 4	$T_{es} T_{eo} mC_{eo} T_{eo} mC_{eo}$ $T_{eo} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} mC_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $mC_{eo} mC_{es} A_{es} G_e$	1 6 4 9	1 6 6 8	8 3 2 6 0	8 3 2 7 9	8 0 4
1 0 0 8 8 6 7	6 - 1 0 - 4	$A_{es} mC_{eo} A_{eo} mC_{eo} A_{eo}$ $G_{eo} T_{ds} T_{ds} T_{ds} mC_{ds} A_{ds}$ $mC_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $T_{eo} T_{es} mC_{es} T_e$	N / A	N / A	5 7 4 7 2	5 7 4 9 1	2 5 0 3
1 0 0 8 8 6 8	6 - 1 0 - 4	$T_{es} G_{eo} G_{eo} T_{eo} G_{eo} G_{eo}$ $T_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} mC_{ds}$ $G_{ds} mC_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $T_{eo} A_{es} G_{es} A_e$	N / A	N / A	9 0 0 3	9 0 2 2	1 8 0 0

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 4】

1 0 0 8 8 6 9	6 - 1 0 - 4	$G_{es} T_{eo} T_{eo} A_{eo} {}^mC_{eo} T_{eo}$ $co G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^mC_{ds}$ $s G_{ds} A_{ds} {}^mC_{ds} {}^mC_{ds} T_{ds}$ ${}^mC_{eo} T_{es} G_{es} A_e$	N / A	N / A	4 5 7 4 4	4 5 7 6 3	3 2 9 1
1 0 0 8 8 7 0	6 - 1 0 - 4	$T_{es} G_{eo} G_{eo} A_{eo} T_{eo} T_{eo}$ ${}^mC_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} {}^mC_{ds}$ $s T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^mC_{eo} T_{eo}$ $es {}^mC_{es} A_e$	1 0 8 9	1 1 0 8	4 9 2 6 3	4 9 2 8 2	3 2 3 5
1 0 0 8 8 7 1	6 - 1 0 - 4	${}^mC_{es} T_{eo} G_{eo} G_{eo} A_{eo} T_{eo}$ $T_{ds} {}^mC_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds}$ ${}^mC_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{eo} {}^mC_{e}$ $s T_{es} {}^mC_e$	1 0 9 0	1 1 0 9	4 9 2 6 4	4 9 2 8 3	3 2 3 4
1 0 0 8 8 7 2	6 - 1 0 - 4	${}^mC_{es} T_{eo} {}^mC_{eo} T_{eo} {}^mC_{eo} {}^mC_{eo}$ $co A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} {}^mC_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^mC_e$ $o A_{es} {}^mC_{es} G_e$	1 1 2 3	1 1 4 2	4 9 2 9 7	4 9 3 1 6	3 3 3
1 0 0 8 8 7 3	6 - 1 0 - 4	${}^mC_{es} T_{eo} G_{eo} {}^mC_{eo} T_{eo}$ $A_{eo} A_{ds} {}^mC_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $ds T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} {}^mC_{ds}$ $s {}^mC_{eo} {}^mC_{es} T_{es} T_e$	1 4 7 9	1 4 9 8	8 1 6 3 9	8 1 6 5 8	1 2 5 5
1 0 0 8 8 7 4	6 - 1 0 - 4	${}^mC_{es} {}^mC_{eo} T_{eo} A_{eo} T_{eo} {}^mC_{eo}$ $co A_{ds} T_{ds} {}^mC_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^mC_{ds} {}^mC_{ds} A_e$ $o G_{es} G_{es} G_e$	1 5 3 8	1 5 5 7	8 1 6 9 8	8 1 7 1 7	1 5 8
1 0 0 8 8 7 5	6 - 1 0 - 4	$A_{es} {}^mC_{eo} T_{eo} T_{eo} {}^mC_{eo} T_e$ $o {}^mC_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $ds {}^mC_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{eo}$ $T_{es} {}^mC_{es} {}^mC_e$	1 6 5 1	1 6 7 0	8 3 2 6 2	8 3 2 8 1	1 7 2
1 0 0 8 8 7 6	6 - 1 0 - 4	$G_{es} T_{eo} G_{eo} A_{eo} T_{eo} G_{eo}$ $eo T_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^mC_{ds} A_{ds}$ $s T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} G_{ds}$ $T_{eo} T_{es} T_{es} A_e$	2 4 6 0	2 4 7 9	9 1 7 3 0	9 1 7 4 9	1 1 8 8

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 5】

1 0 0 8 8 7 7	5 - 1 0 - 5	G _{es} T _{eo} A _{eo} T _{eo} G _{eo} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} mC _d s T _{ds} G _{ds} T _{ds} mC _{ds} T _{eo} T _{eo} A _{es} T _{es} T _e	N / A	N / A	3 3 8 1 5	3 3 8 3 4	3 2 9 4
1 0 0 8 8 7 8	5 - 1 0 - 5	T _{es} mC _{eo} G _{eo} T _{eo} A _{eo} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} mC _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{eo} m C _{eo} T _{es} T _{es} A _e	N / A	N / A	3 3 8 1 7	3 3 8 3 6	3 2 9 5
1 0 0 8 8 7 9	5 - 1 0 - 5	A _{es} mC _{eo} T _{eo} T _{eo} mC _{eo} A _{ds} mC _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ds G _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} mC _e o mC _{eo} mC _{es} T _{es} A _e	N / A	N / A	4 8 6 8 7	4 8 7 0 6	3 2 9 6
1 0 0 8 8 8 0	5 - 1 0 - 5	T _{es} A _{eo} mC _{eo} T _{eo} T _{eo} m C _{ds} A _{ds} mC _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ds T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{eo} mC _{eo} mC _{es} mC _{es} T _e	N / A	N / A	4 8 6 8 8	4 8 7 0 7	3 2 9 7
1 0 0 8 8 8 1	5 - 1 0 - 5	G _{es} T _{eo} A _{eo} mC _{eo} T _{eo} T _{ds} mC _{ds} A _{ds} mC _{ds} A _{ds} T _{ds} T _d s T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{eo} G _{eo} mC cs mC _{es} mC _e	N / A	N / A	4 8 6 8 9	4 8 7 0 8	3 2 3 6
1 0 0 8 8 8 2	5 - 1 0 - 5	A _{es} T _{eo} T _{eo} mC _{eo} T _{eo} G _{ds} T _{ds} A _{ds} mC _{ds} T _{ds} T _d s T _{ds} T _{ds} mC _{ds} T _{ds} mC _{eo} A _{eo} T _{es} G _{es} T _e	1 0 8 6	1 1 0 5	4 9 2 6 0	4 9 2 7 9	3 2 9 8
1 0 0 8 8 8 3	5 - 1 0 - 5	G _{es} T _{eo} T _{eo} A _{eo} mC _{eo} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} mC _d s G _{ds} A _{ds} mC _{ds} mC _{ds} T _{eo} mC _{eo} T _{es} G _{es} A _e	N / A	N / A	4 5 7 4 4	4 5 7 6 3	3 2 9 1
1 0 0 8 8 8 4	5 - 1 0 - 5	A _{es} mC _{eo} T _{eo} G _{eo} G _{eo} A _{ds} T _{ds} T _{ds} mC _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} mC _{ds} T _{ds} T _{eo} T _{eo} T _{es} mC _{es} T _e	1 0 9 1	1 1 1 0	4 9 2 6 5	4 9 2 8 4	3 2 3 7

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 6】

1 0	5 -	A _{es} A _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} G _{eo} G	1	1	4 9	4 9	3
0 8	1 0	_{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d	0	1	2 6	2 8	2
8 8	- 5	s G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{eo}	9	1	6	5	9
5		T _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _e	2	1			9
1 0	5 -	G _{es} A _{eo} A _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} G	1	1	4 9	4 9	3
0 8	1 0	_{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _d	0	1	2 6	2 8	3
8 8	- 5	s T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{eo}	9	1	7	6	0
6		T _{eo} T _{es} T _{es} T _e	3	2			0
1 0	5 -	T _{es} ^m C _{eo} ^m C _{eo} A _{eo} T _{eo}	1	1	4 9	4 9	3
0 8	1 0	T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C	1	1	2 9	3 1	3
8 8	- 5	_{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _e	2	3	4	3	0
7		o G _{eo} T _{es} T _{es} T _e	0	9			1
1 0	5 -	^m C _{es} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} A _{eo} T	1	1	4 9	4 9	3
0 8	1 0	_{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m	1	1	2 9	3 1	2
8 8	- 5	C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{eo} ^m C _e	2	4	5	4	3
8		o G _{es} T _{es} T _e	1	0			8
1 0	5 -	T _{es} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} A	1	1	4 9	4 9	3
0 8	1 0	_{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T	1	1	2 9	3 1	2
8 8	- 5	_{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{eo} A _{eo}	2	4	6	5	3
9		^m C _{es} G _{es} T _e	2	1			9
1 0	5 -	^m C _{es} T _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} A _{eo}	1	1	8 3	8 3	3
0 8	1 0	T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T	6	6	2 5	2 7	3
8 9	- 5	_{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _e	4	6	8	7	0
0		o A _{eo} G _{es} G _{es} A _e	7	6			2
1 0	5 -	G _{es} T _{eo} G _{eo} G _{eo} T _{eo} G	N	N			3
0 8	1 0	_{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} ^m C _d	/	/	9 0	9 0	3
8 9	- 5	s A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{eo}	A	A	0 1	2 0	0
1		G _{eo} A _{es} ^m C _{es} ^m C _e					3
1 0	5 -	G _{es} G _{eo} T _{eo} G _{eo} G _{eo} T	N	N			3
0 8	1 0	_{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} G _d	/	/	9 0	9 0	3
8 9	- 5	s ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{eo}	A	A	0 2	2 1	0
2		A _{eo} G _{es} A _{es} ^m C _e					4

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 7】

1 0 0 8 8 9 3	5 - 1 0 - 5	G _{es} T _{eo} G _{eo} G _{eo} T _{eo} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} mC _{ds} G _{ds} mC _{ds} A _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} A _{es} G _e	N / A	N / A	9 0 0 4	9 0 2 3	3 3 0 5
1 0 0 8 8 9 4	5 - 1 0 - 5	mC _{es} G _{eo} T _{eo} G _{eo} G _{eo} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} mC _{ds} G _{ds} mC _{ds} A _e o T _{eo} G _{es} T _{es} A _e	N / A	N / A	9 0 0 5	9 0 2 4	3 3 0 6
1 0 0 8 8 9 5	5 - 1 0 - 5	A _{es} G _{eo} T _{eo} T _{eo} mC _{eo} A _{ds} mC _{ds} mC _{ds} T _{ds} G _{ds} mC _d s A _{ds} T _{ds} mC _{ds} mC _{ds} mC _{eo} A _{eo} G _{es} G _{es} G _e	1 2 7 9	1 2 9 8	7 6 4 1 6	7 6 4 3 5	3 3 0 7
1 0 0 8 8 9 6	5 - 1 0 - 5	G _{es} A _{eo} G _{eo} T _{eo} T _{eo} mC _{ds} A _{ds} mC _{ds} mC _{ds} T _{ds} G _d s mC _{ds} A _{ds} T _{ds} mC _{ds} mC _{eo} mC _{eo} A _{es} G _{es} G _e	1 2 8 0	1 2 9 9	7 6 4 1 7	7 6 4 3 6	3 3 0 8
1 0 0 8 8 9 7	5 - 1 0 - 5	T _{es} G _{eo} A _{eo} G _{eo} T _{eo} T _{ds} mC _{ds} A _{ds} mC _{ds} mC _{ds} T _d s G _{ds} mC _{ds} A _{ds} T _{ds} mC _{eo} mC _{eo} mC _{es} A _{es} G _e	1 2 8 1	1 3 0 0	7 6 4 1 8	7 6 4 3 7	3 3 0 9
1 0 0 8 8 9 8	5 - 1 0 - 5	T _{es} G _{eo} T _{eo} G _{eo} A _{eo} G _{ds} T _{ds} T _{ds} mC _{ds} A _{ds} mC _d s mC _{ds} T _{ds} G _{ds} mC _{ds} A _{eo} T _{eo} mC _{es} mC _{es} mC _e	1 2 8 3	1 3 0 2	7 6 4 2 0	7 6 4 3 9	3 3 1 0
1 0 0 8 8 9 9	5 - 1 0 - 5	mC _{es} T _{eo} G _{eo} T _{eo} G _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} mC _{ds} A _{ds} mC _{ds} mC _{ds} T _{ds} G _{ds} mC _e o A _{eo} T _{es} mC _{es} mC _e	1 2 8 4	1 3 0 3	7 6 4 2 1	7 6 4 4 0	3 3 1 1
1 0 0 8 9 0 0	5 - 1 0 - 5	G _{es} mC _{eo} T _{eo} G _{eo} T _{eo} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} mC _d s A _{ds} mC _{ds} mC _{ds} T _{ds} G _{eo} mC _{eo} A _{es} T _{es} mC _e	1 2 8 5	1 3 0 4	7 6 4 2 2	7 6 4 4 1	3 3 1 2

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 8】

1 0	5 -	$G_{es} \ mC_{eo} \ G_{eo} \ G_{eo} \ T_{eo} \ G$	1	1	8 3	8 3	3
0 8	1 0	$_{ds} \ A_{ds} \ A_{ds} \ T_{ds} \ T_{ds} \ mC_d$	6	7	2 9	3 1	3
9 0	- 5	$s \ T_{ds} \ G_{ds} \ T_{ds} \ mC_{ds} \ T_{eo}$	8	0	7	6	1
1		$mC_{eo} \ mC_{es} \ mC_{es} \ A_e$	6	5			3
1 0	5 -	$T_{es} \ A_{eo} \ mC_{eo} \ G_{eo} \ mC_{eo}$	1	1	8 3	8 3	3
0 8	1 0	$G_{ds} \ G_{ds} \ T_{ds} \ G_{ds} \ A_{ds} \ A$	6	7	3 0	3 1	3
9 0	- 5	$_{ds} \ T_{ds} \ T_{ds} \ mC_{ds} \ T_{ds} \ G_e$	8	0	0	9	1
2		$o \ T_{eo} \ mC_{es} \ T_{es} \ mC_e$	9	8			4
1 0	5 -	$mC_{es} \ A_{eo} \ T_{eo} \ A_{eo} \ mC_{eo}$	1	1	8 3	8 3	3
0 8	1 0	$G_{ds} \ mC_{ds} \ G_{ds} \ G_{ds} \ T_{ds} \ G$	6	7	3 0	3 2	3
9 0	- 5	$_{ds} \ A_{ds} \ A_{ds} \ T_{ds} \ T_{ds} \ mC_e$	9	1	2	1	1
3		$o \ T_{eo} \ G_{es} \ T_{es} \ mC_e$	1	0			5
1 0	5 -	$A_{es} \ mC_{eo} \ T_{eo} \ G_{eo} \ T_{eo} \ T$	N	N	4 5	4 5	3
0 8	1 0	$_{ds} \ T_{ds} \ mC_{ds} \ G_{ds} \ A_{ds} \ mC_d$	/	/	7 4	7 6	3
9 0	- 5	$s \ mC_{ds} \ T_{ds} \ mC_{ds} \ T_{ds} \ G_{eo}$	A	A	1	0	1
4		$A_{eo} \ A_{es} \ A_{es} \ A_e$					6
1 0	5 -	$T_{es} \ A_{eo} \ mC_{eo} \ T_{eo} \ G_{eo} \ T$	N	N	4 5	4 5	3
0 8	1 0	$_{ds} \ T_{ds} \ T_{ds} \ mC_{ds} \ G_{ds} \ A_d$	/	/	7 4	7 6	3
9 0	- 5	$s \ mC_{ds} \ mC_{ds} \ T_{ds} \ mC_{ds} \ T_{eo}$	A	A	2	1	1
5		$G_{eo} \ A_{es} \ A_{es} \ A_e$					7
1 0	5 -	$T_{es} \ T_{eo} \ A_{eo} \ mC_{eo} \ T_{eo} \ G$	N	N	4 5	4 5	3
0 8	1 0	$_{ds} \ T_{ds} \ T_{ds} \ T_{ds} \ mC_{ds} \ G_d$	/	/	7 4	7 6	3
9 0	- 5	$s \ A_{ds} \ mC_{ds} \ mC_{ds} \ T_{ds} \ mC_{eo}$	A	A	3	2	1
6		$T_{eo} \ G_{es} \ A_{es} \ A_e$					8
1 0	5 -	$T_{es} \ G_{eo} \ T_{eo} \ T_{eo} \ A_{eo} \ mC$	8	9	4 5	4 5	3
0 8	1 0	$_{ds} \ T_{ds} \ G_{ds} \ T_{ds} \ T_{ds} \ T_{ds}$	9	1	7 4	7 6	3
9 0	- 5	$mC_{ds} \ G_{ds} \ A_{ds} \ mC_{ds} \ mC_{eo}$	1	0	5	4	1
7		$T_{eo} \ mC_{es} \ T_{es} \ G_e$					9
1 0	5 -	$T_{es} \ G_{eo} \ T_{eo} \ A_{eo} \ mC_{es} \ T$	9	1	4 8	4 8	1
0 8	1 0	$_{ds} \ T_{ds} \ mC_{ds} \ A_{ds} \ mC_{ds} \ A_d$	9	0	6 9	7 0	1
9 0	- 5	$s \ T_{ds} \ T_{ds} \ T_{ds} \ G_{ds} \ G_{eo}$	1	1	0	9	8
8		$A_{eo} \ G_{es} \ mC_{es} \ mC_e$	0	0			5

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 9】

1 0 0 8 9 0 9	5 - 1 0 - 5	T _{es} G _{eo} T _{eo} A _{es} ^m C _{es} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _d s T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{eo} A _{eo} G _{es} ^m C _{es} ^m C _e	9 9 1	1 0 1 0	4 8 6 9 0	4 8 7 0 9	1 1 8 5
1 0 0 8 9 1 0	5 - 1 0 - 5	T _{es} ^m C _{eo} T _{eo} G _{eo} T _{es} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _d s T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} G _{es} ^m C _e	1 0 8 4	1 1 0 3	4 9 2 5 8	4 9 2 7 7	2 5 4 4
1 0 0 8 9 1 1	5 - 1 0 - 5	T _{es} ^m C _{eo} T _{eo} G _{es} T _{es} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _d s ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} G _{es} ^m C _e	1 0 8 4	1 1 0 3	4 9 2 5 8	4 9 2 7 7	2 5 4 4
1 0 0 8 9 1 2	5 - 1 0 - 5	^m C _{es} A _{eo} ^m C _{eo} A _{eo} G _{es} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{eo} T _{eo} ^m C _{es} T _{es} ^m C _e	N / A	N / A	5 7 4 7 1	5 7 4 9 0	2 1 2 1
1 0 0 8 9 1 3	5 - 1 0 - 5	^m C _{es} A _{eo} ^m C _{eo} A _{es} G _{es} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{eo} T _{eo} ^m C _{es} T _{es} ^m C _e	N / A	N / A	5 7 4 7 1	5 7 4 9 0	2 1 2 1
1 0 0 8 9 1 4	5 - 1 0 - 5	A _{es} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{eo} A _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _e o T _{eo} T _{es} ^m C _{es} T _e	N / A	N / A	5 7 4 7 2	5 7 4 9 1	2 5 0 3
1 0 0 8 9 1 5	5 - 1 0 - 5	A _{es} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{es} A _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _e o T _{eo} T _{es} ^m C _{es} T _e	N / A	N / A	5 7 4 7 2	5 7 4 9 1	2 5 0 3
1 0 0 8 9 1 6	5 - 1 0 - 5	T _{es} T _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{es} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ds T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{es} A _{es} G _e	1 6 4 9	1 6 6 8	8 3 2 6 0	8 3 2 7 9	8 0 4
1 0 0 8 9 1 7	5 - 1 0 - 5	T _{es} T _{eo} ^m C _{eo} T _{es} ^m C _{es} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ds T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{es} A _{es} G _e	1 6 4 9	1 6 6 8	8 3 2 6 0	8 3 2 7 9	8 0 4

10

20

30

40

【0370】

実施例 8：インビトロ、複数回投与でのヒト ATXN2 への混合されたヌクレオシド間結合を有する 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、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、細胞を 1 ウェルあたり 11,000 個の細胞の密度で播種し、0.023、0.094、0.375、1.500、または 6,000 μM 濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで自由取り込みによってトランスフェクトした。約 48 時間の治療期間後、全 RNA を、細胞から単離し、ATXN2 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 ATXN2 プライマープロベ

50

ットRTS5051（配列番号16として本明細書で指定されるフォワード配列TCCAGTAGCAAGGACCACT、配列番号17として本明細書で指定されるリバー配列CAATACTGTTCTGTCTGGGAGA、配列番号18として本明細書で指定されるプローブ配列ACTGACCACTGATGACCACGTTCC）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ATXN2 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ATXN2 RNA発現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、ATXN2 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、log（阻害剤）対応答ー可変スロープ（4パラメータ）式using Prism6ソフトウェアを使用して計算した。

【表63】

表63

A431細胞中のヒトATXN2 RNA発現の用量依存性低減

化合物番号	ATXN2 発現（対照%）					IC ₅₀ （μM）
	0.02 3 μM	0.09 4 μM	0.37 5 μM	1.50 0 μM	6.00 0 μM	
756993	88	83	59	37	22	0.8
874218	99	83	56	37	22	0.7
1008800	99	86	57	34	22	0.7
1008806	90	84	67	41	32	1.2
1008845	94	74	54	32	24	0.6
1008852	90	70	39	19	10	0.3
1008854	97	83	71	54	43	2.7
1008862	105	82	79	40	29	1.3
1008865	95	56	36	17	8	0.2
1008870	95	73	46	24	14	0.4
1008871	95	83	63	40	26	0.9
1008872	90	78	69	49	36	1.6
1008874	94	78	54	36	26	0.7
1008875	83	69	40	24	13	0.3
1008881	91	71	61	57	43	2.4
1008884	86	116	40	22	14	0.3
1008888	84	62	39	20	12	0.2
1008889	84	60	31	18	10	0.2
1008910	90	77	49	23	14	0.4

【0371】

実施例9：インビトロ、複数回投与でのヒトATXN2への修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

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、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35,000個の細胞の密度で播種し、0.023、0.094、0.375、1.500、または6,000 μM濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで自由取り込みによっ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、ATXN2 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ATXN2プライマープローブセットRTS5051（本明細書の実施例8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ATXN2 RNAレベルを調節した。処置されていない対照に対するATXN2

RNA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、ATXN2 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、log（阻害剤）対応答－可変スロープ（4パラメータ）」式u s i n g P r i s m 6ソフトウェアを使用して計算した。

【表 6 4】

表 6 4

SH-SY5Y細胞中のヒトATXN2 RNA発現の用量依存性低減

化合物番号	ATXN2発現（対照%）					IC ₅₀ (μ M)
	0.02 3 μ M	0.09 4 μ M	0.37 5 μ M	1.50 0 μ M	6.00 0 μ M	
756993	131	98	73	37	15	1.0
874218	111	89	62	26	15	0.7
1008800	96	89	64	45	19	1.0
1008806	102	99	74	55	34	2.1
1008854	90	86	75	56	31	1.9
1008862	114	107	78	50	21	1.5

【表 6 5】

表 6 5

SH-SY5Y細胞中のヒトATXN2 RNA発現の用量依存性低減

化合物番号	ATXN2発現（対照%）					IC ₅₀ (μ M)
	0.02 3 μ M	0.09 4 μ M	0.37 5 μ M	1.50 0 μ M	6.00 0 μ M	
1008865	108	97	74	35	16	1.0
1008870	109	99	90	52	24	1.7
1008874	98	90	75	42	27	1.3
1008888	100	95	72	43	30	1.4
1008889	91	86	58	36	15	0.7
1008910	106	106	85	50	23	1.6

【0372】

実施例10：インビトロ、複数回投与でのアカゲザルATXN2 RNA発現への修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

アカゲザルATXN2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、LLC-MK2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、0.023、0.094、0.375、1.500、または6,000 μ M濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで自由取り込みによっ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、ATXN2 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ATXN2プライマープローブセットRTS5051（本明細書の実施例8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ATXN2 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ATXN2 RNA発現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、ATXN2 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、log (阻害剤) 対応答-可変スロープ (4パラメータ) 式using Prism 6ソフトウェアを使用して計算した。

【表66】

表66

LLC-MK2アカゲザル細胞中のヒトATXN2 RNA発現の用量依存性低減

化合物番号	ATXN2発現 (対照%)					IC ₅₀ (μ M)
	0.0 23 μ M	0.0 94 μ M	0.3 75 μ M	1.5 00 μ M	6.0 00 μ M	
756993*	140	124	107	69	26	2.8
874218*	114	97	83	50	21	1.5
1008800	106	108	85	57	31	2.2
1008806	102	103	97	84	50	7.3
1008854	87	88	78	59	34	2.3
1008862	97	99	87	58	29	2.2

*オリゴは、アカゲザルとの1つ不適合を含む

【表67】

表67

LLC-MK2アカゲザル細胞中のヒトATXN2 RNA発現の用量依存性低減

化合物番号	ATXN2発現 (対照%)					IC ₅₀ (μ M)
	0.02 3 μ M	0.09 4 μ M	0.37 5 μ M	1.50 0 μ M	6.00 0 μ M	
1008865	114	105	101	56	22	2.1
1008870	107	87	76	58	26	1.7
1008874	90	82	66	39	18	0.7
1008888	91	85	82	53	24	1.7
1008889	75	78	68	36	15	0.9
1008910	86	94	79	72	31	2.7

【0373】

実施例11：ヒトATXN2 RNAと相補的な混合されたヌクレオシド間結合を有する5-8-5MOEギャップマーの設計

ヒトATXN2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。以下の表の修飾されたオリゴヌクレオチドは、5-8-5MOEギャップマーである。ギャップマーは、18核酸塩基長であり、中心ギャップセグメントは、8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 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。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 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。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'-モストヌクレオシド (5'-most nucleoside) を示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である 3'-モストヌクレオシド (3'-most nucleoside) を示す。

10

【0374】

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 ATXN2 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。

20

30

40

50

【表 68-1】

表 68

ヒトATXN2 RNAと相補的な混合されたヌクレオシド間結合を有する5-8-5
MOEギャップマー

化合物番号	配列 (5' から3')	配列番号 1 開始部位	配列番号 1 停止部位	配列番号 2 開始部位	配列番号 2 停止部位	配列番号
1008786	TTAGAGTTTT TGCCTTCC	N/A	N/A	9932	9949	3240
1008787	CTTAGAGTTTT TTGCCTTC	N/A	N/A	9933	9950	3241
1008788	GCTTAGAGTT TTTGCTT	N/A	N/A	9934	9951	3242
1008789	TATGTTTGTC TGTCTTAT	N/A	N/A	3381 6	3383 3	3243
1008790	GTATGTTTGT CTGTCTTA	N/A	N/A	3381 7	3383 4	3244
1008791	CGTATGTTTG TCTGTCTT	N/A	N/A	3381 8	3383 5	3245
1008792	TACTTCACAT TTGGAGCC	991	1008	4869 0	4870 7	3246
1008793	GTA CTT CACA TTTGGAGC	992	1009	4869 1	4870 8	3247
1008794	TGTA CTT CAC ATTTGGAG	993	1010	4869 2	4870 9	3248
1008795	TTTTCTCATG TGCGGCAT	1079	1096	4925 3	4927 0	3249
1008796	TTTTCTCAT GTGCGGCA	1080	1097	4925 4	4927 1	3250
1008797	ACTTTTCTCA TGTGCGGC	1081	1098	4925 5	4927 2	3251
1008798	TACTTTTCTC ATGTGCGG	1082	1099	4925 6	4927 3	3252
1008799	GTA CTT TTTCT CATGTGCG	1083	1100	4925 7	4927 4	3253
1008801	CTGTA CTT TTT CTCATGTG	1085	1102	4925 9	4927 6	3254

10

20

30

40

50

【表 6 8 - 2】

10088 02	TCTGTACTTT TCTCATGT	1086	1103	4926 0	4927 7	3255
10088 03	TTCTGTACTT TTCTCATG	1087	1104	4926 1	4927 8	3256
10088 04	ATTCTGTACT TTTCTCAT	1088	1105	4926 2	4927 9	3257
10088 05	GATTCTGTAC TTTTCTCA	1089	1106	4926 3	4928 0	3258
10088 07	TGGATTCTGT ACTTTTCT	1091	1108	4926 5	4928 2	3259
10088 08	CTGGATTCTG TACTTTTC	1092	1109	4926 6	4928 3	3260
10088 09	CTCCATTATT TCTTCACG	1123	1140	4929 7	4931 4	3261
10088 10	TCTCCATTAT TTCTTCAC	1124	1141	4929 8	4931 5	3262
10088 11	CTCTCCATTA TTTCTTCA	1125	1142	4929 9	4931 6	3263
10088 12	TAAGTGGTTT GCCCTTGC	1477	1494	8163 7	8165 4	3264
10088 13	CTAAGTGGTT TGCCCTTG	1478	1495	8163 8	8165 5	3265
10088 14	GCTAAGTGGT TTGCCCTT	1479	1496	8163 9	8165 6	3266
10088 15	TGCTAAGTGG TTTGCCCT	1480	1497	8164 0	8165 7	3267
10088 16	CTGCTAAGTG GTTTGCCC	1481	1498	8164 1	8165 8	3268
10088 17	TCTGCTAAGT GGTTTGCC	1482	1499	8164 2	8165 9	3269
10088 18	TTCTGCTAAC TGGTTTGC	1483	1500	8164 3	8166 0	3270
10088 19	TCATCATTTT CCAGGGCC	1536	1553	8169 6	8171 3	3271
10088 20	ATCATCATTT TCCAGGGC	1537	1554	8169 7	8171 4	3272

10

20

30

40

50

【表 6 8 - 3】

1 0 0 8 8 2 1	TATCATCATT TTCCAGGG	1 5 3 8	1 5 5 5	8 1 6 9 8	8 1 7 1 5	3 2 7 3
1 0 0 8 8 2 2	CTATCATCAT TTTCCAGG	1 5 3 9	1 5 5 6	8 1 6 9 9	8 1 7 1 6	3 2 7 4
1 0 0 8 8 2 3	CCTATCATCA TTTTCCAG	1 5 4 0	1 5 5 7	8 1 7 0 0	8 1 7 1 7	3 2 7 5
1 0 0 8 8 2 4	TCCTATCATC ATTTTCCA	1 5 4 1	1 5 5 8	8 1 7 0 1	8 1 7 1 8	3 2 7 6
1 0 0 8 8 2 5	CTCCTATCAT CATTTTCC	1 5 4 2	1 5 5 9	8 1 7 0 2	8 1 7 1 9	3 2 7 7
1 0 0 8 8 2 6	CTATTTTCTTT GTCCAGGA	1 6 4 7	1 6 6 4	8 3 2 5 8	8 3 2 7 5	3 2 7 8
1 0 0 8 8 2 7	TCTATTTTCTT TGTCCAGG	1 6 4 8	1 6 6 5	8 3 2 5 9	8 3 2 7 6	3 2 7 9
1 0 0 8 8 2 8	CTCTATTTTCT TTGTCCAG	1 6 4 9	1 6 6 6	8 3 2 6 0	8 3 2 7 7	3 2 8 0
1 0 0 8 8 2 9	TCTCTATTTTC TTTGTCCA	1 6 5 0	1 6 6 7	8 3 2 6 1	8 3 2 7 8	3 2 8 1
1 0 0 8 8 3 0	TTCTCTATTTT CTTTGTCC	1 6 5 1	1 6 6 8	8 3 2 6 2	8 3 2 7 9	3 2 8 2
1 0 0 8 8 3 1	CTTCTCTATTT TCTTTGTC	1 6 5 2	1 6 6 9	8 3 2 6 3	8 3 2 8 0	3 2 8 3
1 0 0 8 8 3 2	ACTTCTCTAT TTCTTTGT	1 6 5 3	1 6 7 0	8 3 2 6 4	8 3 2 8 1	3 2 8 4
1 0 0 8 8 3 3	GTGGTGTGCG CATGTAGA	N/A	N/A	9 0 0 3	9 0 2 0	3 2 8 5
1 0 0 8 8 3 4	GGTGGTGTGC GCATGTAG	N/A	N/A	9 0 0 4	9 0 2 1	3 2 8 6
1 0 0 8 8 3 5	TGGTGGTGTG CGCATGTA	N/A	N/A	9 0 0 5	9 0 2 2	3 2 8 7
1 0 0 8 8 3 6	TACTGTTTTCG ACCTCTGA	N/A	N/A	4 5 7 4 4	4 5 7 6 1	3 2 8 8
1 0 0 8 8 3 7	TTACTGTTTTC GACCTCTG	8 9 1	9 0 8	4 5 7 4 5	4 5 7 6 2	3 2 8 9
1 0 0 8 8 3 8	GTTACTGTTT CGACCTCT	8 9 2	9 0 9	4 5 7 4 6	4 5 7 6 3	3 2 9 0

【0 3 7 5】

実施例 1 2 : ヒト ATXN2 RNA と相補的な混合されたヌクレオシド間結合を有する 4-10-6 MOE ギャップマーの設計

ヒト ATXN2 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。以下の表の修飾されたオリゴヌクレオチドは、4-10-6 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、8 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 d e 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。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')soooossssssssssoooos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。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'-モストヌクレオシド(5'-most nucleoside)を示す。「停止部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である3'-モストヌクレオシド(3'-most nucleoside)を示す。

【0376】

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ATXN2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。

10

20

30

40

50

【表 6 9】

表 6 9

ヒト A T X N 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 4-10-6 MOE ギャップマー

化合物番号	配列 (5' から 3')	配列番号 1 開始部 位	配列番号 1 停止部 位	配列番号 2 開始部 位	配列番号 2 停止部 位	配列番号
1 0 0 8 8 3 9	CTTAGAGTTT TGCCCTCCA	N/A	N/A	9 9 3 1	9 9 5 0	3 0 8 7
1 0 0 8 8 4 0	GCTTAGAGTTT TTGCCTTCC	N/A	N/A	9 9 3 2	9 9 5 1	2 1 7 7
1 0 0 8 8 4 1	AGCTTAGAGTT TTTGCCCTTC	N/A	N/A	9 9 3 3	9 9 5 2	3 1 6 4
1 0 0 8 8 4 2	CGTATGTTTGT CTGTCTTAT	N/A	N/A	3 3 8 1 6	3 3 8 3 5	2 2 6 2
1 0 0 8 8 4 3	TGTACTTCACA TTTGAGGCC	9 9 1	1 0 1 0	4 8 6 9 0	4 8 7 0 9	1 1 8 5
1 0 0 8 8 4 4	ACTTTTCTCAT GTGCGGCAT	1 0 7 9	1 0 9 8	4 9 2 5 3	4 9 2 7 2	1 5 6 1
1 0 0 8 8 4 6	TCTGTACTTTT CTCATGTGC	1 0 8 4	1 1 0 3	4 9 2 5 8	4 9 2 7 7	2 5 4 4
1 0 0 8 8 4 7	TTCTCTATTTT TTTGTCCAG	1 6 4 9	1 6 6 8	8 3 2 6 0	8 3 2 7 9	8 0 4
1 0 0 8 8 4 8	ACACAGTTTCA CTAGGTTCT	N/A	N/A	5 7 4 7 2	5 7 4 9 1	2 5 0 3
1 0 0 8 8 4 9	TGGTGGTGTGC GCATGTAGA	N/A	N/A	9 0 0 3	9 0 2 2	1 8 0 0
1 0 0 8 8 5 0	GTTACTGTTTC GACCTCTGA	N/A	N/A	4 5 7 4 4	4 5 7 6 3	3 2 9 1
1 0 0 8 8 5 1	TGGATTCTGTA CTTTTCTCA	1 0 8 9	1 1 0 8	4 9 2 6 3	4 9 2 8 2	3 2 3 5
1 0 0 8 8 5 3	CTCTCCATTAT TTCTTCACG	1 1 2 3	1 1 4 2	4 9 2 9 7	4 9 3 1 6	3 3
1 0 0 8 8 5 5	CCTATCATCAT TTTCCAGGG	1 5 3 8	1 5 5 7	8 1 6 9 8	8 1 7 1 7	1 5 8
1 0 0 8 8 5 6	ACTTCTCTATT TCTTTGTCC	1 6 5 1	1 6 7 0	8 3 2 6 2	8 3 2 8 1	1 7 2
1 0 0 8 8 5 7	GTGATGTTTCA TTGGGTTTA	2 4 6 0	2 4 7 9	9 1 7 3 0	9 1 7 4 9	1 1 8 8

【0 3 7 7】

実施例 1 3 : 野生型マウス、3 時間の F O B 評価においてヒト A T X N 2 RNA 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。本明細書に上述及び WO 2 0 1 5 / 1 4 3 2 4 6 に記載されるコンパレータオリゴヌクレオチド 5 6 4 1 2 2、5 6 4 1 2 7、5 6 4 1 3 3、5 6 4 1 4 3、5 6 4 1 5 0、5 6 4 1 8 8、5 6 4 2 1 0、5 6 4 2 1 6 もまた試験した。野生型 C 5 7 / B 1 6 マウスは各々、以下の表に列挙される 7 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。

3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、明るく、警戒し、反応性があった、（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つ基準の各々について、マウスに、基準が満たされた場合0、満たされなかった場合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。以下の表に各治療群の平均スコアとして結果を表す。

【表70】

表70

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
564122	7.00
564127	7.00
564133	7.00
564143	7.00
564150	7.00
564188	7.00
564210	7.00
564216	7.00

【表71】

表71

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
708151	0
757066	3.00
760782	6.00
708154	5.25
757052	5.50
755233	4.00
702063	5.75
755235	5.25
756978	3.75
757130	4.00
757162	6.00
757089	3.75
757210	6.25
760771	4.00
708199	6.75
757055	3.25
757234	6.00

10

20

30

40

50

【表 7 2】

表 7 2

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
8 7 4 2 1 1	2. 0 0
8 7 4 2 5 1	3. 0 0
8 7 4 2 1 6	5. 0 0
8 7 4 2 1 7	3. 7 5
8 7 4 2 8 0	4. 5 0
8 7 4 2 4 9	6. 5 0
8 7 4 2 8 2	4. 5 0
8 7 4 2 1 2	2. 2 5
8 7 4 2 7 9	6. 2 5
8 7 4 2 8 8	6. 0 0
8 7 4 2 8 1	4. 5 0
8 7 4 3 2 7	5. 0 0
8 7 4 3 8 8	1. 0 0
8 7 4 3 8 4	4. 5 0
8 7 4 2 4 6	0. 2 5
8 7 4 2 4 7	0
8 7 4 2 5 0	6. 7 5
8 7 4 2 7 7	7. 0 0
8 7 4 2 8 3	7. 0 0
8 7 4 3 3 4	5. 0 0
8 7 4 3 3 5	6. 2 5
8 7 4 3 8 5	4. 5 0

10

20

【表 7 3】

表 7 3

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
8 7 4 7 7 1	6. 2 5
8 7 4 7 5 4	0
8 7 4 7 0 2	1. 0 0
8 7 4 7 4 5	2. 5 0
8 7 4 7 4 8	5. 2 5
8 7 4 7 5 2	3. 0 0
8 7 4 7 5 3	2. 0 0
8 7 4 5 0 1	0
8 7 4 5 0 3	6. 0 0
8 7 4 6 6 9	0
8 7 4 7 0 6	5. 0 0
8 7 4 7 3 8	5. 2 5
8 7 4 7 8 2	5. 0 0

30

40

50

【表 7 4】

表 7 4

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
8 7 4 7 8 5	2. 0 0
8 7 4 8 4 2	6. 2 5
8 7 5 3 8 9	4. 5 0
8 7 5 1 4 8	3. 0 0
8 7 4 9 3 9	5. 2 5
8 7 5 0 3 2	3. 2 5
8 7 5 3 2 8	6. 5 0
8 7 5 3 1 9	2. 2 5
8 7 5 3 4 1	2. 2 5
8 7 5 2 5 2	0
8 7 4 9 6 9	6. 0 0
8 7 5 3 4 6	1. 0 0
8 7 5 3 4 7	0
8 7 4 7 9 2	2. 7 5
8 7 5 3 6 0	2. 5 0
8 7 4 8 7 4	7. 0 0
8 7 4 9 0 3	5. 0 0
8 7 4 9 3 7	0
8 7 5 0 6 3	3. 5 0
8 7 5 3 1 5	5. 5 0

10

20

【表 7 5】

表 7 5

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
8 7 5 4 8 5	3. 5 0
8 7 5 6 8 0	6. 0 0
8 7 5 6 5 0	3. 7 5
8 7 5 8 0 4	2. 0 0
8 7 5 7 6 4	4. 0 0
8 7 5 4 2 7	6. 2 5
8 7 5 9 6 6	0
8 7 5 8 0 3	2. 2 5
8 7 5 4 7 7	4. 0 0
8 7 5 7 9 9	4. 0 0
8 7 5 8 0 7	3. 0 0
8 7 5 8 2 2	4. 0 0
8 7 5 3 9 8	6. 5 0
8 7 5 4 5 2	2. 5 0

30

40

50

【表 7 6】

表 7 6

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
9 3 7 4 7 1	4 . 0 0
9 3 7 4 8 1	3 . 0 0
9 3 7 4 8 0	1 . 0 0
9 3 7 5 0 8	4 . 0 0
9 3 7 4 6 8	3 . 0 0
9 3 7 4 6 7	1 . 0 0
9 3 7 4 5 6	0 . 7 5
9 3 7 5 0 9	2 . 0 0
9 3 7 3 8 3	2 . 0 0
9 3 7 3 8 5	3 . 5 0
9 3 7 4 2 4	6 . 0 0
9 3 7 4 2 2	6 . 5 0
9 3 7 4 7 8	6 . 0 0
9 3 7 4 2 3	6 . 2 5
9 3 7 4 3 7	0 . 2 5
9 3 7 4 7 7	6 . 0 0
9 3 7 4 3 6	0
9 3 7 4 2 1	5 . 5 0
9 3 7 4 6 5	3 . 7 5
9 3 7 4 6 9	2 . 5 0
9 3 7 4 7 0	3 . 5 0
9 3 7 3 6 5	0

10

20

30

40

50

【表 7 7】

表 7 7

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
9 3 7 6 8 0	4 . 0 0
9 3 7 6 3 9	0
9 3 7 7 9 4	3 . 0 0
9 3 7 7 9 2	0
9 3 7 5 4 7	0
9 3 7 7 3 9	3 . 7 5
9 3 7 6 3 3	2 . 0 0
9 3 7 7 5 4	4 . 0 0
9 3 7 6 2 0	3 . 0 0
9 3 7 6 1 1	0
9 3 7 7 2 5	0
9 3 7 7 9 5	4 . 7 5
9 3 7 5 7 9	1 . 0 0
9 3 7 5 9 1	6 . 0 0
9 3 7 5 1 0	0
9 3 7 5 7 2	0
9 3 7 5 1 1	1 . 0 0
9 3 7 7 3 8	3 . 0 0
9 3 7 5 9 3	3 . 7 5
9 3 7 5 9 2	4 . 5 0
9 3 7 7 4 8	4 . 5 0
9 3 7 5 7 8	0
9 3 7 6 1 8	0
9 3 7 6 1 9	0

10

20

30

40

50

【表 7 8】

表 7 8

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
9 3 7 9 3 6	4 . 0 0
9 3 7 9 3 9	4 . 0 0
9 3 7 9 8 9	0
9 3 7 9 3 8	6 . 0 0
9 3 7 9 3 4	1 . 0 0
9 3 8 1 6 3	0
9 3 7 7 9 6	0
9 3 7 9 8 7	3 . 0 0
9 3 8 0 0 4	1 . 0 0
9 3 7 9 9 1	0
9 3 8 1 7 4	0
9 3 8 1 7 3	0
9 3 8 2 3 7	4 . 0 0
9 3 7 9 8 3	0
9 3 7 9 4 0	6 . 5 0
9 3 7 9 4 2	5 . 0 0
9 3 7 9 7 2	2 . 5 0
9 3 8 1 7 0	0
9 3 8 1 7 2	0
9 3 8 2 2 1	0
9 3 7 9 7 3	4 . 5 0
9 3 8 0 4 3	1 . 0 0
9 3 8 1 3 6	3 . 0 0
9 3 8 2 1 0	2 . 0 0

10

20

30

40

50

【表 7 9】

表 7 9

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
8 7 4 4 3 0	4 . 5 0
8 7 4 5 5 4	4 . 0 0
8 7 4 6 3 9	4 . 0 0
8 7 4 2 7 2	4 . 0 0
8 7 4 9 5 2	4 . 0 0
8 7 5 3 4 8	1 . 0 0
8 7 4 5 4 8	4 . 0 0
8 7 5 0 6 0	2 . 0 0
8 7 4 6 2 7	2 . 0 0
8 7 4 5 6 0	2 . 2 5
8 7 4 5 0 6	1 . 7 5
8 7 4 6 1 0	3 . 5 0
8 7 4 5 4 1	4 . 0 0
8 7 4 6 9 9	1 . 0 0
8 7 5 8 8 0	6 . 0 0
8 7 5 7 9 8	0
8 7 5 4 4 5	5 . 5 0
8 7 5 4 0 4	3 . 0 0
8 7 4 4 1 5	3 . 2 5
8 7 5 8 3 1	0
8 7 5 9 1 4	5 . 2 5
8 7 5 3 5 1	6 . 0 0
8 7 5 8 7 9	3 . 5 0
8 7 4 2 7 3	6 . 2 5
8 7 5 4 5 8	6 . 5 0
8 7 5 7 3 3	6 . 5 0
8 7 5 9 9 1	6 . 0 0

10

20

30

40

50

【表 8 0】

表 8 0

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
8 7 4 2 1 8	1 . 0 0
7 5 6 9 9 3	1 . 0 0
7 5 6 9 9 4	1 . 0 0
7 0 8 2 0 2	2 . 0 0
7 5 7 0 7 2	1 . 0 0
7 5 7 0 7 3	1 . 0 0
7 5 6 9 9 6	1 . 0 0
7 5 7 0 2 1	2 . 2 5
7 0 8 2 0 1	3 . 0 0
7 5 6 9 9 7	0
8 7 4 2 1 3	1 . 0 0
7 5 7 0 7 4	1 . 0 0
7 0 8 2 0 3	2 . 5 0
7 0 8 1 5 2	4 . 5 0
7 0 8 1 5 3	4 . 5 0
7 5 6 9 9 2	6 . 0 0
8 7 4 2 1 5	5 . 0 0
7 0 8 2 0 0	7 . 0 0
7 5 7 0 7 5	4 . 5 0
7 5 6 9 5 9	4 . 2 5
1 0 0 8 8 3 8	6 . 0 0

10

20

30

40

50

【表 8 1】

表 8 1

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
8 7 4 2 3 9	1 . 0 0
8 7 4 2 5 2	1 . 0 0
8 7 4 2 1 9	1 . 2 5
8 7 4 2 3 7	1 . 0 0
8 7 4 2 2 1	2 . 2 5
1 0 0 8 7 9 3	1 . 0 0
1 0 0 8 7 9 2	3 . 2 5
1 0 0 8 7 9 4	3 . 5 0
9 3 7 3 6 4	6 . 2 5
1 0 0 8 7 9 5	5 . 5 0
1 0 0 8 7 9 6	5 . 5 0
1 0 0 8 7 9 7	3 . 2 5
8 7 4 2 3 6	4 . 7 5
8 7 4 2 3 8	3 . 7 5
8 7 5 0 3 3	4 . 2 5
9 3 7 4 7 2	5 . 0 0
9 3 7 4 7 3	4 . 0 0
1 0 0 8 7 9 1	6 . 0 0
9 3 7 3 6 1	5 . 0 0
8 7 4 5 4 9	6 . 5 0

10

20

30

40

50

【表 8 2】

表 8 2

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
1 0 0 8 8 0 6	2 . 5 0
1 0 0 8 8 0 0	0
1 0 0 8 8 1 1	0
1 0 0 8 8 1 7	2 . 0 0
1 0 0 8 8 1 0	1 . 0 0
1 0 0 8 8 0 3	2 . 5 0
1 0 0 8 8 0 5	1 . 0 0
1 0 0 8 8 0 4	0
1 0 0 8 8 0 2	0 . 5 0
1 0 0 8 7 9 9	1 . 2 5
1 0 0 8 7 9 8	4 . 7 5
1 0 0 8 8 0 1	3 . 5 0
1 0 0 8 8 0 7	5 . 2 5
1 0 0 8 8 0 8	3 . 7 5
1 0 0 8 8 0 9	3 . 5 0
1 0 0 8 8 1 3	7 . 0 0
1 0 0 8 8 1 2	6 . 0 0
1 0 0 8 8 1 4	6 . 5 0
1 0 0 8 8 1 5	6 . 0 0
1 0 0 8 8 1 6	4 . 0 0

10

20

30

40

50

【表 8 3】

表 8 3

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
1 0 0 8 8 1 9	1 . 0 0
1 0 0 8 8 2 9	1 . 0 0
1 0 0 8 8 3 0	1 . 0 0
1 0 0 8 8 2 5	0
1 0 0 8 8 1 8	1 . 7 5
1 0 0 8 8 2 4	1 . 0 0
1 0 0 8 8 2 2	1 . 0 0
1 0 0 8 8 3 1	0
1 0 0 8 8 3 2	2 . 0 0
1 0 0 8 8 2 1	1 . 5 0
1 0 0 8 8 2 3	1 . 0 0
1 0 0 8 8 2 0	4 . 5 0
1 0 0 8 8 2 6	3 . 2 5
1 0 0 8 8 2 7	5 . 0 0
1 0 0 8 8 2 8	3 . 5 0
1 0 0 8 8 3 6	4 . 7 5
1 0 0 8 8 3 7	6 . 0 0
1 0 0 8 8 3 4	7 . 0 0
1 0 0 8 8 3 3	6 . 7 5
1 0 0 8 8 3 5	6 . 2 5

10

20

30

40

50

【表 8 4】

表 8 4

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
1 0 0 8 8 5 4	1. 0 0
1 0 0 8 8 4 5	1. 7 5
1 0 0 8 8 5 2	2. 0 0
1 0 0 8 8 5 3	3. 0 0
1 0 0 8 8 4 4	2. 5 0
1 0 0 8 8 5 1	3. 5 0
1 0 0 8 8 5 6	0
1 0 0 8 8 5 5	1. 7 5
1 0 0 8 7 8 6	5. 5 0
1 0 0 8 7 9 0	6. 5 0
1 0 0 8 8 4 6	0
1 0 0 8 8 4 3	1. 0 0
9 3 7 7 9 3	1. 0 0
1 0 0 8 7 8 7	6. 0 0
1 0 0 8 8 4 8	0
1 0 0 8 7 8 9	6. 0 0
1 0 0 8 7 8 8	4. 0 0
1 0 0 8 8 4 7	4. 0 0
1 0 0 8 8 3 9	5. 5 0
1 0 0 8 8 4 0	4. 0 0
1 0 0 8 8 4 1	4. 0 0
1 0 0 8 8 4 2	4. 0 0
1 0 0 8 8 5 7	6. 0 0
1 0 0 8 8 5 0	6. 5 0
1 0 0 8 8 4 9	6. 7 5

10

20

30

40

50

【表 8 5】

表 8 5

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
1 0 0 8 8 7 0	1 . 0 0
1 0 0 8 8 6 2	2 . 5 0
1 0 0 8 8 7 4	1 . 2 5
1 0 0 8 8 6 5	1 . 0 0
1 0 0 8 8 7 2	2 . 0 0
1 0 0 8 8 7 1	1 . 0 0
1 0 0 8 8 7 5	1 . 2 5
1 0 0 8 8 6 7	1 . 0 0
1 0 0 8 8 6 3	6 . 5 0
1 0 0 8 8 6 4	5 . 5 0
1 0 0 8 8 7 3	5 . 5 0
1 0 0 8 8 6 6	4 . 0 0
1 0 0 8 8 5 8	4 . 5 0
1 0 0 8 8 5 9	5 . 0 0
1 0 0 8 8 6 0	5 . 0 0
1 0 0 8 8 6 1	6 . 7 5
1 0 0 8 8 7 7	6 . 0 0
1 0 0 8 8 7 6	4 . 0 0
1 0 0 8 8 6 9	5 . 0 0
1 0 0 8 8 6 8	7

10

20

30

40

50

【表 8 6】

表 8 6

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
1 0 0 8 8 8 8	1 . 0 0
1 0 0 8 8 8 9	0 . 7 5
1 0 0 8 8 8 1	1 . 0 0
1 0 0 8 8 8 4	2 . 0 0
1 0 0 8 8 9 0	3 . 5 0
1 0 0 8 8 8 7	1 . 0 0
1 0 0 8 8 8 2	1 . 0 0
1 0 0 8 8 7 9	5 . 7 5
1 0 0 8 8 8 0	5 . 2 5
1 0 0 8 8 8 5	4 . 7 5
1 0 0 8 8 8 6	4 . 0 0
1 0 0 8 8 9 5	5 . 5 0
1 0 0 8 8 9 6	6 . 0 0
1 0 0 8 8 9 7	5 . 7 5
1 0 0 8 8 7 8	6 . 2 5
1 0 0 8 8 8 3	6 . 5 0
1 0 0 8 8 9 1	5 . 5 0
1 0 0 8 8 9 2	7 . 0 0
1 0 0 8 8 9 3	7 . 0 0
1 0 0 8 8 9 4	6 . 2 5

10

20

30

40

50

【表 8 7】

表 8 7

野生型マウスにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
1 0 0 8 9 1 0	0
1 0 0 8 8 9 9	1 . 0 0
1 0 0 8 9 0 1	0
1 0 0 8 9 0 8	3 . 0 0
1 0 0 8 9 1 1	1 . 0 0
1 0 0 8 9 0 2	0
1 0 0 8 9 1 5	2 . 0 0
1 0 0 8 9 0 0	0
1 0 0 8 9 0 9	3 . 0 0
1 0 0 8 9 0 5	3 . 0 0
1 0 0 8 9 1 6	4 . 0 0
1 0 0 8 9 1 7	4 . 0 0
1 0 0 8 8 9 8	3 . 5 0
1 0 0 8 9 0 3	4 . 0 0
1 0 0 8 9 1 2	4 . 7 5
1 0 0 8 9 1 3	4 . 0 0
1 0 0 8 9 1 4	4 . 7 5
1 0 0 8 9 0 4	4 . 0 0
1 0 0 8 9 0 6	4 . 5 0
1 0 0 8 9 0 7	6 . 2 5

【 0 3 7 8 】

実施例 1 4：野生型ラット、F O B 評価においてヒト A T X N 2 R N A 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腹腔内（I T）投与を受けた。各治療群は、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）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（機能観察総合評価スコアまたは F O B）。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。

10

20

30

40

50

【表 8 8】

表 8 8

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
7 0 8 1 5 1	2. 0 0
7 0 8 1 5 4	3. 0 0
7 5 5 2 3 5	3. 0 0
7 5 6 9 7 8	3. 0 0
7 5 7 1 3 0	3. 7 5
7 5 7 0 8 9	2. 0 0

10

【表 8 9】

表 8 9

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
8 7 4 2 1 1	2. 2 5
8 7 4 2 5 1	3. 5 0
8 7 4 7 5 4	1. 5 0
8 7 4 7 4 5	3. 0 0
8 7 4 7 8 5	1. 0 0
8 7 4 2 1 2	2. 7 5
8 7 5 1 4 8	2. 5 0
8 7 5 0 3 2	2. 0 0
8 7 4 7 5 3	3. 5 0
8 7 5 3 1 9	2. 2 5
8 7 5 3 4 1	1. 0 0
8 7 5 2 5 2	1. 0 0
8 7 5 4 8 5	1. 7 5
8 7 4 3 8 8	1. 7 5
8 7 5 3 4 6	1. 2 5
8 7 5 3 4 7	1. 0 0
8 7 4 7 9 2	2. 0 0
8 7 5 3 6 0	3. 2 5
8 7 5 4 7 7	4. 0 0

20

30

40

50

【表 9 0】

表 9 0

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
8 7 5 6 5 0	4 . 0 0
8 7 5 8 0 4	1 . 7 5
8 7 5 7 6 4	2 . 0 0
8 7 5 9 6 6	0 . 2 5
8 7 5 8 0 3	1 . 5 0
8 7 5 7 9 9	4 . 0 0
8 7 5 8 0 7	1 . 5 0
8 7 5 8 2 2	3 . 7 5

10

【表 9 1】

表 9 1

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
9 3 7 4 8 1	3 . 0 0
9 3 7 4 8 0	1 . 2 5
9 3 7 5 0 8	5 . 2 5
9 3 7 4 6 8	2 . 5 0
9 3 7 4 6 7	3 . 0 0
9 3 7 4 5 6	2 . 5 0
9 3 7 3 8 3	1 . 0 0
9 3 7 3 8 5	2 . 7 5
9 3 7 4 3 7	1 . 2 5
9 3 7 4 3 6	2 . 2 5

20

30

40

50

【表 9 2】

表 9 2

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
9 3 7 6 8 0	4 . 2 5
9 3 7 6 3 9	1 . 0 0
9 3 7 5 4 7	0
9 3 7 7 3 9	3 . 0 0
9 3 7 6 3 3	3 . 0 0
9 3 7 6 1 1	1 . 0 0
9 3 7 7 2 5	0 . 7 5
9 3 7 5 7 9	2 . 0 0
9 3 7 5 1 0	0
9 3 7 5 7 2	0 . 5 0
9 3 7 5 1 1	0 . 7 5
9 3 7 7 3 8	4 . 2 5
9 3 7 5 9 3	2 . 0 0
9 3 7 5 9 2	4 . 0 0
9 3 7 7 4 8 *	3 . 6 7
9 3 7 5 7 8	1 . 7 5
9 3 7 6 1 8	0 . 5 0
9 3 7 6 1 9	1 . 7 5

* この治療群は、3 匹のラットを含んだ

10

20

30

40

50

【表 9 3】

表 9 3

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
8 7 4 2 1 8	2. 0 0
7 5 6 9 9 3	2. 7 5
7 5 6 9 9 4	2. 7 5
8 7 4 2 3 9	1. 7 5
7 0 8 2 0 2	2. 7 5
7 5 7 0 7 2	1. 5 0
7 5 7 0 7 3	2. 5 0
8 7 4 2 5 2	1. 7 5
7 5 6 9 9 6	0. 7 5
7 5 7 0 2 1	4. 2 5
8 7 4 2 1 9	3. 0 0
7 0 8 2 0 1	3. 7 5
8 7 4 2 3 7	2. 2 5
7 5 6 9 9 7	0. . 0 5
8 7 4 2 1 3	1. 0 0
8 7 4 2 2 1	3. 0 0
7 5 7 0 7 4	1. 5 0
7 0 8 2 0 3	3. 0 0

10

20

【表 9 4】

表 9 4

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
1 0 0 8 8 0 6	1. 5 0
1 0 0 8 8 0 0	0
1 0 0 8 8 1 9	2. 0 0
1 0 0 8 8 2 9	1. 5 0
1 0 0 8 8 1 1	0
1 0 0 8 8 3 0	0. 2 5
1 0 0 8 8 2 5	0
1 0 0 8 8 1 7	0. 7 5
1 0 0 8 8 1 0	0
1 0 0 8 8 1 8	2. 0 0

30

40

50

【表 9 5】

表 9 5

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
1 0 0 8 8 6 2	0 . 7 5
1 0 0 8 8 5 4	2 . 2 5
1 0 0 8 8 4 5	2 . 0 0
1 0 0 8 8 5 2	3 . 0 0
1 0 0 8 8 5 3	1 . 7 5
1 0 0 8 8 4 4	1 . 5 0
1 0 0 8 8 5 1	3 . 0 0
1 0 0 8 8 5 6	0 . 5 0
1 0 0 8 8 5 5	1 . 0 0
1 0 0 8 8 4 6	1 . 0 0
1 0 0 8 8 4 3	2 . 5 0
9 3 7 7 9 3	1 . 0 0
1 0 0 8 8 4 8	1 . 2 5

10

20

【表 9 6】

表 9 6

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3 時間 F O B
1 0 0 8 8 7 0	1 . 2 5
1 0 0 8 8 7 4	3 . 0 0
1 0 0 8 8 6 5	1 . 5 0
1 0 0 8 8 8 8	1 . 0 0
1 0 0 8 8 8 9	1 . 0 0
1 0 0 8 8 7 2	2 . 5 0
1 0 0 8 8 7 1	1 . 0 0
1 0 0 8 8 7 5	1 . 7 5
1 0 0 8 8 8 1	2 . 2 5
1 0 0 8 8 8 4	3 . 0 0
1 0 0 8 8 8 7	1 . 2 5
1 0 0 8 8 8 2	2 . 7 5
1 0 0 8 8 6 7	2 . 5 0

30

40

50

【表 9 7】

表 9 7

野生型ラットにおける耐容性スコア

化合物番号	3時間FOB
1008910	2.25
1008899	2.50
1008901	2.00
1008908	2.00
1008911	2.75
1008902	2.75
1008890	3.25
1008915	2.25
1008900	2.00
1008909	3.00
1008905	3.25

10

【0379】

実施例15：トランスジェニックマウスにおいてヒトATXN2 RNAと相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドの活性

20

上に記載される修飾されたオリゴヌクレオチドを、169kbのヒトBAC（細菌人工染色体）、コード配列において22のCAG繰り返しを有する150kbのヒトATXN2ローカス全体を含んだRP11-798L5、16kbの5'隣接ゲノム配列、及び3kbの3'隣接ゲノム配列を使用することによって生成されたBAC-ATXN2-Q22トランスジェニックマウスモデルにおいて試験した（Dansithong et al., PLoS Genetics, 2015）。

【0380】

hATXN2マウスを、それぞれ3～4匹のマウスの群に分割した。2つの群を各化合物で試験した。hATXN2マウスは各々、350μg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。対照群として機能したPBS注射群を、オリゴヌクレオチド治療群と比較した。2週間後、マウスを殺し、上の実施例1に記載されるプライマープローブセットhAtaxin_LTS01321を使用して、ヒトATXN2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。GADPHに正規化された、PBS対照に対するATXN2 RNA発現パーセントとして結果を表す。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、ATXN2 RNAの意味をもたらした。

30

【表 9 8】

表 9 8

トランスジェニックマウスにおけるヒトATXN2 RNAの低減

40

化合物番号	ATXN2発現（対照%）	
	脊髄	皮質
702063	17	34
708151	19	33
755233	16	31
755235	8	25
760771	85	87
760782	13	22

50

【表 9 9】

表 9 9

トランスジェニックマウスにおけるヒトATXN2 RNAの低減

化合物番号	ATXN2 発現（対照％）	
	脊髄	皮質
7 0 8 1 5 4	1 4	1 4
7 5 6 9 7 8	3 5	4 6
7 5 7 0 5 2	1 5	1 9
7 5 7 0 6 6	1 6	1 5
7 5 7 0 8 9	3 8	6 1
7 5 7 1 3 0	4 2	5 3
7 5 7 1 6 2	5 7	6 0
7 5 7 2 1 0	6 6	7 5
8 7 4 2 1 1	2 3	3 7
8 7 4 2 1 2	4 9	5 2
8 7 4 2 5 1	2 0	1 9
8 7 4 3 8 8	7 1	7 5
8 7 4 7 4 5	4 1	4 3
8 7 4 7 5 3	5 4	6 0
8 7 4 7 5 4	4 2	3 8
8 7 4 7 8 5	4 9	4 8
8 7 4 7 9 2	7 5	8 4
8 7 5 0 3 2	5 8	5 8
8 7 5 1 4 8	5 7	5 3
8 7 5 2 5 2	6 1	6 7
8 7 5 3 1 9	5 8	6 3

10

20

30

40

50

【表 100】

表 100

トランスジェニックマウスにおけるヒト A T X N 2 RNA の低減

化合物番号	A T X N 2 発現 (対照%)	
	脊髄	皮質
8 7 4 2 1 7	1 9	2 9
8 7 4 2 7 9	5 3	5 2
8 7 4 2 8 0	3 4	3 4
8 7 4 2 8 1	6 8	6 2
8 7 4 2 8 2	5 5	5 0
8 7 4 7 0 2	4 6	4 1
8 7 4 7 5 2	6 5	5 3
8 7 5 3 4 1	6 6	6 7
8 7 5 3 4 6	8 6	7 9
8 7 5 3 4 7	7 4	8 1
8 7 5 3 6 0	8 8	9 0
8 7 5 4 7 7	8 9	9 4
8 7 5 4 8 5	6 6	7 4
8 7 5 6 5 0	7 7	7 6
8 7 5 7 6 4	8 3	7 8
8 7 5 7 9 9	1 0 0	1 0 0
8 7 5 8 0 3	8 4	8 7
8 7 5 8 0 4	8 8	7 8
8 7 5 8 0 7	1 0 2	1 0 7
8 7 5 8 2 2	1 0 9	1 0 8
8 7 5 9 6 6	7 7	8 0

10

20

30

40

50

【表 101】

表 101

トランスジェニックマウスにおけるヒト ATXN2 RNA の低減

化合物番号	ATXN2 発現 (対照%)	
	脊髄	皮質
874216	16	28
874249	30	40
874272	50	51
874288	48	57
874327	65	69
874384	71	78
874415	84	99
874430	19	35
874506	49	63
874541	48	75
874548	42	58
874554	32	36
874560	45	62
874610	58	65
874627	50	60
874639	39	39
874699	63	79
874748	42	44
874771	31	33
874842	45	50
874939	54	56
874952	56	54
874969	60	69
875060	60	59
875328	54	58
875348	54	58
875389	60	52
875427	70	78
875680	65	75

10

20

30

40

50

【表 102】

表 102

トランスジェニックマウスにおけるヒト ATXN2 RNA の低減

化合物番号	ATXN2 発現 (対照%)	
	脊髄	皮質
875351	93	110
875404	86	97
875445	87	95
875798	73	90
875831	87	101
875879	95	111
875880	75	90
875914	94	104
937383	64	81
937385	72	82
937422	59	83
937423	67	92
937424	69	83
937436	74	105
937437	71	92
937456	58	77
937467	53	77
937468	47	76
937471	40	43
937477	75	97
937478	65	92
937480	48	64
937481	49	57
937508	56	66
937509	71	81
937510	56	63
937511	52	72
937547	44	47
937572	51	70
937578	69	99
937579	41	60
937591	58	63
937592	64	83

10

20

30

40

50

【表 103-1】

表 103

トランスジェニックマウスにおけるヒト ATXN2 RNA の低減

化合物番号	ATXN2 発現 (対照%)	
	脊髄	皮質
937593	57	74
937611	50	57
937620	56	55
937633	50	54
937639	41	44
937680	43	42
937725	53	57
937738	65	73
937739	60	53
937748	75	89
937754	41	54
937792	37	46
937794	45	45
937795	53	58
937796	64	76
937934	68	72
937936	51	52
937938	56	65
937939	50	61
937940	69	86
937942	68	87
937972	71	87
937973	74	93
937983	61	84
937987	62	76
937989	47	63
937991	62	78
938004	61	77
938043	77	94
938136	80	98
938163	59	73
938170	77	88

【表 103-2】

938172	78	89
938173	67	81
938174	67	79
938210	94	110
938221	78	92
938237	72	83

10

20

30

40

50

【表 104】

表 104

トランスジェニックマウスにおけるヒト ATXN2 RNA の低減

化合物番号	ATXN2 発現 (対照%)	
	脊髄	皮質
1008786	36	28
1008787	56	53
1008788	71	66
1008789	62	58
1008790	43	39
1008799	49	54
1008802	50	51
1008803	50	39
1008804	51	49
1008805	46	42
1008810	35	32
1008811	32	25
1008817	33	31
1008818	27	33
1008819	9	9
1008821	48	48
1008822	56	40
1008823	65	60
1008824	41	40
1008825	34	30
1008829	35	24
1008830	26	26
1008831	48	46
1008832	40	46
1008800	22	25
1008806	18	26

10

20

30

40

50

【表 105】

表 105

トランスジェニックマウスにおけるヒトATXN2 RNAの低減

化合物番号	ATXN2 発現（対照％）	
	脊髄	皮質
708201	27	30
708202	23	44
708203	46	57
756994	12	16
756996	14	13
756997	29	40
757021	15	28
757072	24	36
757073	14	19
757074	45	49
874213	33	42
874219	21	20
874221	44	47
874237	34	31
874239	23	23
874252	23	14
1008793	64	69
756993	15	23
874218	8	10

10

20

30

40

50

【表 106】

表 106

トランスジェニックマウスにおけるヒト ATXN2 RNA の低減

化合物番号	ATXN2 発現 (対照%)	
	脊髄	皮質
937793	46	52
1008843	44	48
1008844	20	28
1008845	12	20
1008846	36	47
1008848	54	54
1008851	25	23
1008852	10	11
1008853	12	13
1008855	26	23
1008856	26	16
1008867	58	55
1008871	5	7
1008872	11	6
1008875	15	11
1008854	23	24
1008862	14	15
1008865	11	11
1008870	7	10
1008874	13	10

10

20

30

40

50

【表 107】

表 107

トランスジェニックマウスにおけるヒト ATXN2 RNA の低減

化合物番号	ATXN2 発現（対照％）	
	脊髄	皮質
1008881	17	20
1008882	39	46
1008884	8	11
1008887	44	36
1008890	13	14
1008899	13	18
1008900	30	46
1008901	12	31
1008902	23	31
1008905	69	72
1008908	24	27
1008909	27	50
1008911	21	24
1008915	40	42
1008888	18	14
1008889	10	12
1008910	23	23

10

20

【配列表】

0007411632000001.app

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 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

弁理士 中濱 明子

(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

(72)発明者 シング, プリヤム

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9, サンディエゴ, リドリー・ロード 1 3 5 0 4

(72)発明者 リゴ, フランク

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 ジャファー・ネジャド, ペイマン

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 コルダシェヴィッチ, 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

審査官 鈴木 崇之

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 1 0 2 7 1 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 5 / 1 4 3 2 4 5 (W O, A 1)

Nature, 2017年, Vol. 544, pp. 362-366

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B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)

G e n B a n k / E M B L / D D B J / G e n e S e q