

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7476422号

(P7476422)

(45)発行日 令和6年4月30日(2024.4.30)

(24)登録日 令和6年4月19日(2024.4.19)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 1 2 N 15/113

Z Z N A

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

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 K 31/713

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 10 (全111頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-507767(P2023-507767)

(86)(22)出願日 令和3年8月5日(2021.8.5)

(65)公表番号 特表2023-536974(P2023-536974
A)

(43)公表日 令和5年8月30日(2023.8.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2021/071109

(87)国際公開番号 WO2022/032288

(87)国際公開日 令和4年2月10日(2022.2.10)

審査請求日 令和5年11月8日(2023.11.8)

(31)優先権主張番号 63/061,676

(32)優先日 令和2年8月5日(2020.8.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/074,779

(32)優先日 令和2年9月4日(2020.9.4)

最終頁に続く

(73)特許権者 521359667

ディセルナ ファーマシューティカルズ
インコーポレイテッドD I C E R N A P H A R M A C E U T
I C A L S , I N C .アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
2 4 2 1 レキシントン ヘイデン アベ
ニュー 7 5

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100093300

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 L P A 発現を阻害するための組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

アンチセンス鎖と二重鎖領域を形成するセンス鎖を含むRNA i オリゴヌクレオチドであって、前記センス鎖が、

5' [mUs][mU][mG][mC][mC][mA][mA][fG][fC][fU][fU][mG][mG][mU][mC][mA][mU]
[mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc]
[adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (配列番号393)

であり、前記アンチセンス鎖が、

5' [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mC][mC][fA][mA][mG][mC]

[fU][mU][mG][mG][mC][mA][mAs][mGs][mG] (配列番号793)

であり、ここで、

mUsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-OMeウリジンを示し、

mUは、2'-OMeウリジンを示し、

mGは、2'-OMeグアノシンを示し、

mCは、2'-OMeシトシンを示し、

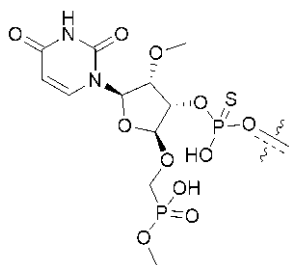
mAは、2'-OMeアデノシンを示し、

fGは、2'-Fグアノシンを示し、

fCは、2'-Fシトシンを示し、

fUは、2'-Fウリジンを示し、

ademA-GalNAcは、2'-アミノジエトキシメタノール-アデニン-GalNAcを示し、
MePhosphonate-4O-mUsは、



10

を示し、

fAsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-Fアデノシンを示し、

fGsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-Fグアノシンを示し、

fAは、2'-Fアデノシンを示し、

mAsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-OMeアデノシンを示し、そして、

mGsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-OMeグアノシンを示す、RNA i オリ
ゴヌクレオチド。

【請求項2】

RNA i オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物であって、前記RNA i オリゴヌクレオ
チドが、アンチセンス鎖と二重鎖領域を形成するセンス鎖を含み、前記センス鎖が、

20

5' [mUs][mU][mG][mC][mC][mA][mA][fG][fC][fU][fU][mG][mG][mU][mC][mA][mU]
[mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]
[ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (配列番号393)

であり、前記アンチセンス鎖が、

5' [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mC][mC][fA][mA][mG][m
C]

[fU][mU][mG][mG][mC][mA][mAs][mGs][mG] (配列番号793)

であり、ここで、

mUsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-OMeウリジンを示し、

mUは、2'-OMeウリジンを示し、

30

mGは、2'-OMeグアノシンを示し、

mCは、2'-OMeシトシンを示し、

mAは、2'-OMeアデノシンを示し、

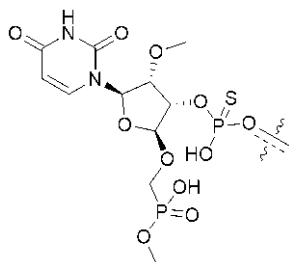
fGは、2'-Fグアノシンを示し、

fCは、2'-Fシトシンを示し、

fUは、2'-Fウリジンを示し、

ademA-GalNAcは、2'-アミノジエトキシメタノール-アデニン-GalNAcを示し、

MePhosphonate-4O-mUsは、



40

を示し、

fAsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-Fアデノシンを示し、

fGsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-Fグアノシンを示し、

fAは、2'-F-アデノシンを示し、

50

mAsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-OMeアデノシンを示し、そして、mGsは、3'-ホスホロチオエート結合を有する2'-OMeグアノシンを示す、医薬組成物。

【請求項3】

静脈内投与に適した担体を更に含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記担体が、水を含む、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記担体が、ホスフェート緩衝生理食塩水を含む、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項6】

細胞、細胞の集団、または対象におけるアポリタンパク質(a)(LPA)遺伝子発現を減少するのに使用するための、請求項1に記載のRNAiオリゴヌクレオチド、または請求項2～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項7】

前記LPA遺伝子発現を減少することが、前記LPAのmRNAの量もしくはレベル、前記LPAの量もしくはレベル、またはその両方を減少させることを含む、請求項6に記載の、使用のためのRNAiオリゴヌクレオチドまたは医薬組成物。

【請求項8】

前記対象が、心臓代謝疾患、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)または非アルコール性脂肪性肝炎(NAASH)を有する、請求項6または7に記載の、使用のためのRNAiオリゴヌクレオチドまたは医薬組成物。

20

【請求項9】

心臓代謝疾患、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)または非アルコール性脂肪性肝炎(NAASH)を有する対象を治療するのに使用するための、請求項1に記載のRNAiオリゴヌクレオチド、または請求項2～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

第2の組成物または治療剤と組み合わせて投与される、請求項6～9のいずれか1項に記載の、使用のためのRNAiオリゴヌクレオチドまたは医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本開示は、アポリタンパク質(a)(「LPA」)の発現を阻害するオリゴヌクレオチド及びその使用、特にLPA発現に関連する疾患、障害、及び/または状態を治療することに関する使用に関する。

【0002】

配列表への参照

配列表は、DRNA__C002WO__ST25.txtのファイル名であり、2021年8月5日の作成日であり、238キロバイトのサイズである、ASCII形式のテキストファイルとして明細書と同時に提出される。この配列表の電子形式の情報は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【背景技術】

【0003】

リポタンパク質(a)(Lp(a))は、脂質コアとアポリタンパク質B(apoB-100)を含む不均一な低密度リポタンパク質(LDL)様粒子であり、ジスルフィド結合を介してapoB-100に結合する独自の成分であるアポリタンパク質(a)(apo(a))を含む。apo(a)遺伝子(LPA)は主に肝臓で発現し、発現はヒト及び非ヒト霊長類に限定される。ヒトでのLp(a)レベルは遺伝的に定義されており、食事、運動、またはその他のライフスタイルの変化によって大きく変化することはない。LPAは、存在するクリングルKIV2ドメインの数に応じて長さが異なり、その発現は存在するドメインの数と反比例する。通常のLp(a)レベルは0.1～25mg/dl

50

の範囲であり、アメリカ合衆国の人口の約 25% が 30 mg / dl 以上の Lp (a) レベルを有している。複数の研究における Lp (a) レベルの分析は、高 Lp (a) レベルが心血管疾患、脳卒中、及びアテローム性動脈硬化性狭窄を含む他の関連障害の独立した危険因子であることを示唆している。さらに、ゲノム全体の関連分析は、LPA がアテローム性動脈硬化性狭窄などの疾患の遺伝的危険因子であることも示唆している。高脂血症患者の Lp (a) と LDL レベルの両方を下げるために治療用リポタンパク質アフェレーションを使用すると、心血管イベントの大幅な減少が観察されている。

【 0004 】

したがって、これら及び他の LPA 関連疾患に関連する療法及び治療の必要性が存在する。

【 発明の概要 】

【 0005 】

本開示の実施形態は、LPA 発現に関連する疾患、障害、及び / または状態を治療するための組成物及び方法に関する。この開示は、部分的に、肝臓での LPA 発現を選択的に阻害する、及び / または減少させるオリゴヌクレオチドの発見と開発に基づいている。したがって、LPA の mRNA 内の標的配列が同定され、これらの標的配列に結合して LPA mRNA 発現を阻害する RNA i オリゴヌクレオチドが生成された。本明細書に示されるように、RNA i オリゴヌクレオチドは、肝臓におけるサル及びヒトの LPA 発現を阻害した。理論に縛られることなく、本明細書に記載の RNA i オリゴヌクレオチドは、LPA 発現に関連する疾患、障害、または状態（例えば、心臓代謝疾患、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、NAFLD、及び NASH）を治療するのに有用である。

【 0006 】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、LPA 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 387 のうちのいずれか 1 つの LPA の mRNA 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドの長さである、RNA i オリゴヌクレオチドを提供する。

【 0007 】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、センス鎖は、15 ~ 50 個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、センス鎖は、18 ~ 36 個のヌクレオチドの長さである。

【 0008 】

前述のまたは関連する態様のいずれかにおいて、アンチセンス鎖は、15 ~ 30 個のヌクレオチドの長さである。

【 0009 】

前述のまたは関連する態様のいずれかにおいて、アンチセンス鎖は 22 個のヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖とセンス鎖は、少なくとも 19 個のヌクレオチドの長さ、任意選択で少なくとも 20 個のヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する。

【 0010 】

前述のまたは関連する態様のいずれかにおいて、相補性の領域は、少なくとも 19 個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で少なくとも 20 個のヌクレオチドの長さである。

【 0011 】

前述のまたは関連する態様のいずれかにおいて、センス鎖の 3' 末端は、S1 - L - S2 として示されるステムループを含み、S1 は S2 と相補的であり、L は S1 と S2 との間に 3 ~ 5 個のヌクレオチドの長さのループを形成する。

【 0012 】

いくつかの態様では、本開示は、LPA 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが 15 ~ 50 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と

10

20

30

40

50

アンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドの長さである、R N A i オリゴヌクレオチドを提供する。

【 0 0 1 3 】

他の態様では、本開示は、L P A 発現を減少させるための R N A i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが 1 5 ~ 5 0 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と 1 5 ~ 3 0 個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドの長さである、R N A i オリゴヌクレオチドを提供する。

10

【 0 0 1 4 】

さらに他の態様では、本開示は、L P A 発現を減少させるための R N A i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが 1 5 ~ 5 0 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 1 9 個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で 2 0 個のヌクレオチドの長さである、R N A i オリゴヌクレオチドを提供する。

【 0 0 1 5 】

20

さらなる態様では、本開示は、L P A 発現を減少させるための R N A i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが 1 8 ~ 3 6 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 1 9 個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で 2 0 個のヌクレオチドの長さである、R N A i オリゴヌクレオチドを提供する。

【 0 0 1 6 】

他の態様では、本開示は、L P A 発現を減少させるための R N A i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが 1 8 ~ 3 6 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と 2 2 個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 1 9 個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で 2 0 個のヌクレオチドの長さである、R N A i オリゴヌクレオチドを提供する。

30

【 0 0 1 7 】

いくつかの態様では、本開示は、L P A 発現を減少させるための R N A i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが 1 8 ~ 3 6 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と 2 2 個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、センス鎖の 3 ' 末端が、S 1 - L - S 2 として示されるステムループを含み、S 1 は S 2 と相補的であり、L は S 1 と S 2 との間に 3 ~ 5 個のヌクレオチドの長さのループを形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 1 9 個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で 2 0 個のヌクレオチドの長さである、R N A i オリゴヌクレオチドを提供する。

40

【 0 0 1 8 】

他の態様では、本開示は、L P A 発現を減少させるための R N A i オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが 3 6 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と 2 2 個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、センス鎖の 3 ' 末端が、S 1 - L - S 2 として示されるステムループを含み、S 1 は S

50

2と相補的であり、LはS1とS2との間に3～5個のヌクレオチドの長さのループを形成し、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のうちのいずれか1つのLPAのmRNA標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも19個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で20個のヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0019】

さらに他の態様では、本開示は、LPA発現を減少させるためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが36個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と22個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が少なくとも19個のヌクレオチドの長さ、任意選択で20個のヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成し、センス鎖の3'末端が、S1-L-S2として示されるステムループを含み、S1はS2と相補的であり、LはS1とS2との間に3～5個のヌクレオチドの長さのループを形成し、アンチセンス鎖が、配列番号4～387のうちのいずれか1つのLPAのmRNA標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも19個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で20個のヌクレオチドの長さである、RNAiオリゴヌクレオチドを提供する。

【0020】

前述のまたは関連する態様のいずれかにおいて、Lはトリループまたはテトラループである。いくつかの実施形態では、Lは、テトラループである。いくつかの実施形態では、テトラループは配列5'-GAAA-3'を含む。

【0021】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、S1とS2は、1～10個のヌクレオチドの長さであり、同じ長さを有する。いくつかの実施形態では、S1とS2は、1個のヌクレオチド、2個のヌクレオチド、3個のヌクレオチド、4個のヌクレオチド、5個のヌクレオチド、6個のヌクレオチド、7個のヌクレオチド、8個のヌクレオチド、9個のヌクレオチド、または10個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、S1とS2は、6個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、ステムループは、配列5'-GCAGCCGAAAGGCU GC-3'（配列番号1197）を含む。

【0022】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、アンチセンス鎖は、1個以上のヌクレオチドの長さの3'突出配列を含む。いくつかの実施形態では、3'突出配列は2個のヌクレオチドの長さであり、任意選択で3'突出配列はGGである。

【0023】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは2'修飾を含む。いくつかの実施形態では、2'修飾は、2'-アミノエチル、2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-d-アラビノ核酸から選択される修飾である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドを構成するすべてのヌクレオチドが修飾され、任意選択で、修飾は、2'-フルオロ及び2'-O-メチルから選択される2'-修飾である。

【0024】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【0025】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、アンチセンス鎖の5'-ヌクレオチドの糖の4'-炭素は、ホスフェート類似体を含む。いくつかの実施形態では、ホスフェート類似体は、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート、またはマロニルホスホネートであり、任意選択で、ホスフェート類似体は、5'-メトキシホスホネート-4'-オキシを含む4'-ホスフェート類似体である。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 6 】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオチドは、1つ以上の標的化リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、それぞれの標的化リガンドは、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ポリペプチド、または脂質を含む。いくつかの実施形態では、それぞれの標的化リガンドは、N - アセチルガラクトサミン (G a l N A c) 部分を含む。いくつかの実施形態では、G a l N A c 部分は、一価 G a l N A c 部分、二価 G a l N A c 部分、三価 G a l N A c 部分、または四価 G a l N A c 部分である。いくつかの実施形態では、ステムループのLの最大4個のヌクレオチドが、それぞれ一価 G a l N A c 部分にコンジュゲートされる。

【 0 0 2 7 】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、センス鎖は、配列番号 3 8 8、3 8 9、3 9 0、3 9 1、3 9 2、3 9 3、3 9 4、3 9 5、3 9 6、3 9 7、3 9 8、3 9 9、4 0 0、4 0 1、4 0 2、及び 4 0 3 のうちのいずれか1つのヌクレオチド配列を含む。

【 0 0 2 8 】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、アンチセンス鎖は、配列番号 7 8 8、7 8 9、7 9 0、7 9 1、7 9 2、7 9 3、7 9 4、7 9 5、7 9 6、7 9 7、7 9 8、7 9 9、8 0 0、8 0 1、8 0 2、及び 8 0 3 のうちのいずれか1つのヌクレオチド配列を含む。

【 0 0 2 9 】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、センス鎖とアンチセンス鎖は、以下からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む：

- (a) それぞれ配列番号 3 9 3 と 7 9 3 ；
- (b) それぞれ配列番号 3 8 8 と 7 8 8 ；
- (c) それぞれ配列番号 3 8 9 と 7 8 9 ；
- (d) それぞれ配列番号 3 9 0 と 7 9 0 ；
- (e) それぞれ配列番号 3 9 1 と 7 9 1 ；
- (f) それぞれ配列番号 3 9 2 と 7 9 2 ；
- (g) それぞれ配列番号 3 9 4 と 7 9 4 ；
- (h) それぞれ配列番号 3 9 5 と 7 9 5 ；
- (i) それぞれ配列番号 3 9 6 と 7 9 6 ；
- (j) それぞれ配列番号 3 9 7 と 7 9 7 ；
- (k) それぞれ配列番号 3 9 8 と 7 9 8 ；
- (l) それぞれ配列番号 3 9 9 と 7 9 9 ；
- (m) それぞれ配列番号 4 0 0 と 8 0 0 ；
- (n) それぞれ配列番号 4 0 1 と 8 0 1 ；
- (o) それぞれ配列番号 4 0 2 と 8 0 2 ；及び
- (p) それぞれ配列番号 4 0 3 と 8 0 3 。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 3 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 3 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 8 8 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 8 8 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 8 9 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 8 9 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 0 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 0 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 1 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 1 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 2 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 2 に示されるヌクレオチド配列を含む。い

10

20

30

40

50

くつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 394 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 794 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 395 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 795 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 396 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 796 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 397 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 797 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 398 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 798 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 399 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 799 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 400 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 800 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 401 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 801 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 402 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 802 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 403 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 803 に示されるヌクレオチド配列を含む。

10

【0031】

20

いくつかの実施形態では、本開示は、LPA 発現を減少させるための RNAi オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、センス鎖とアンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドが修飾され、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 387 のうちのいずれか 1 つの LPA の mRNA 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドの長さである、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。

【0032】

さらなる実施形態では、本開示は、LPA 発現を減少させるための RNAi オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、センス鎖とアンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドが修飾され、アンチセンス鎖の 5' - ヌクレオチドの糖の 4' - 炭素がホスフェート類似体を含み、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 387 のうちのいずれか 1 つの LPA の mRNA 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドの長さである、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。

30

【0033】

他の実施形態では、本開示は、LPA 発現を減少させるための RNAi オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、センス鎖とアンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドが修飾され、アンチセンス鎖の 5' - ヌクレオチドの糖の 4' - 炭素がホスフェート類似体を含み、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 387 のうちのいずれか 1 つの LPA の mRNA 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドの長さである、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。

40

【0034】

いくつかの実施形態では、本開示は、LPA 発現を減少させるための RNAi オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、センス鎖とアンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドが修飾され、アンチセンス鎖とセンス鎖が 1 つ以上の 2' - フルオロ及び 2' - O - メチルで修飾されたヌクレオチドならびに少なくとも 1 つのホスホロチオエート結合を含み、アンチセンス鎖の 5' - ヌクレオチドの糖の 4' - 炭素がホスフェート類似体を含み、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 387 のうちのいずれか 1 つの LPA の mRNA

50

標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドの長さである、RNAi オリゴヌクレオチドを提供する。

【0035】

いくつかの実施形態では、本開示は、LPA 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、方法が、先行請求項のいずれか 1 つに記載の RNAi オリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物の治療有効量を対象に投与し、それによって対象を治療することを含む、方法を提供する。

【0036】

他の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の RNAi オリゴヌクレオチドと、薬学的に許容される担体、送達剤、または賦形剤と、を含む医薬組成物を提供する。

10

【0037】

他の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドを対象に送達する方法であって、本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0038】

別の実施形態では、本開示は、細胞、細胞の集団、または対象における LPA 発現を減少させるための方法であって、方法が：

i. 細胞または細胞の集団を、本明細書に記載の RNAi オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物と接触させること；または

ii. 本明細書に記載の RNAi オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物を対象に投与すること、を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、LPA 発現を減少させることは、LPA の mRNA の量もしくはレベル、LPA タンパク質の量もしくはレベル、またはその両方を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、対象は、LPA 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する。いくつかの実施形態では、LPA 発現に関連する疾患、障害、または状態は、心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、NAFLD 及び NASH である。いくつかの実施形態では、RNAi オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物は、第 2 の組成物または治療剤と組み合わせて投与される。

20

【0039】

別の態様では、本開示は、LPA 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、方法が、センス鎖とアンチセンス鎖を含む RNAi オリゴヌクレオチドの治療有効量を対象に投与することを含み、センス鎖とアンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 387 のうちのいずれか 1 つの LPA の mRNA 標的配列に対する相補性の領域を含み、相補性の領域は、少なくとも 15 個の連続するヌクレオチドの長さである、方法を提供する。

30

【0040】

別の実施形態では、本開示は、LPA 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、方法が、表 5 に示される行から選択されるセンス鎖とアンチセンス鎖を含む RNAi オリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物の治療有効量を対象に投与し、それによって対象を治療することを含む、方法を提供する。

【0041】

他の実施形態では、本開示は、LPA 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、方法が、センス鎖とアンチセンス鎖を含む RNAi オリゴヌクレオチドの治療有効量を対象に投与することを含み、センス鎖とアンチセンス鎖が以下からなる群から選択される方法を提供する：

40

- (a) それぞれ配列番号 393 と 793 ；
- (b) それぞれ配列番号 388 と 788 ；
- (c) それぞれ配列番号 389 と 789 ；
- (d) それぞれ配列番号 390 と 790 ；
- (e) それぞれ配列番号 391 と 791 ；
- (f) それぞれ配列番号 392 と 792 ；
- (g) それぞれ配列番号 394 と 794 ；

50

- (h) それぞれ配列番号 3 9 5 と 7 9 5 ;
- (i) それぞれ配列番号 3 9 6 と 7 9 6 ;
- (j) それぞれ配列番号 3 9 7 と 7 9 7 ;
- (k) それぞれ配列番号 3 9 8 と 7 9 8 ;
- (l) それぞれ配列番号 3 9 9 と 7 9 9 ;
- (m) それぞれ配列番号 4 0 0 と 8 0 0 ;
- (n) それぞれ配列番号 4 0 1 と 8 0 1 ;
- (o) それぞれ配列番号 4 0 2 と 8 0 2 ; 及び
- (p) それぞれ配列番号 4 0 3 と 8 0 3 。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 3 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 3 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 8 8 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 8 8 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 8 9 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 8 9 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 0 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 0 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 1 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 1 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 2 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 2 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 4 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 4 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 5 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 5 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 6 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 6 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 7 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 7 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 8 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 8 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 3 9 9 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 7 9 9 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 4 0 0 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 8 0 0 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 4 0 1 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 8 0 1 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 4 0 2 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 8 0 2 に示されるヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は配列番号 4 0 3 に示されるヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖は配列番号 8 0 3 に示されるヌクレオチド配列を含む。

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態は、心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、N A F L D 及び N A S H である。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、本開示は、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態の治療のための、任意選択で心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、N A F L D、及び N A S H の治療のための医薬品の製造における、本明細書に記載の R N A i オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物の使用を提供する。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態では、本開示は、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態の

10

20

30

40

50

治療における、任意選択で心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、N A F L D、及びN A S Hの治療のための使用のための、または使用に適用可能な、本明細書に記載のR N A i オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物の使用を提供する。

【 0 0 4 6 】

他の実施形態では、本開示は、本明細書に記載のR N A i オリゴヌクレオチドと、任意選択の薬学的に許容される担体と、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象への投与のための使用説明書を含む添付文書と、を含むキットを提供する。

【 0 0 4 7 】

前述のまたは関連する実施形態のいずれかにおいて、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態は、心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、N A F L D 及びN A S H である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 8 】

【図 1】対照のモック処理細胞のL P A のm R N A のパーセント(%)と比較した、示されたD s i R N A をトランスフェクトしたH E K 2 9 3 - L P A 細胞におけるL P A のm R N A の%を示すグラフを提供する。

【図 2】対照のモック処理細胞のL P A のm R N A のパーセント(%)と比較した、示されたD s i R N A をトランスフェクトしたH E K 2 9 3 - L P A 細胞におけるL P A のm R N A の%を示すグラフを提供する。

【図 3】対照のモック処理細胞のL P A のm R N A のパーセント(%)と比較した、示されたD s i R N A をトランスフェクトしたH E K 2 9 3 - L P A 細胞におけるL P A のm R N A の%を示すグラフを提供する。

【図 4】対照のモック処理細胞のL P A のm R N A のパーセント(%)と比較した、示されたD s i R N A をトランスフェクトしたH E K 2 9 3 - L P A 細胞におけるL P A のm R N A の%を示すグラフを提供する。

【図 5】対照のモック処理細胞のL P A のm R N A のパーセント(%)と比較した、示されたD s i R N A をトランスフェクトしたH e p G 2 - L P A 細胞におけるL P A のm R N A の%を示すグラフを提供する。

【図 6】対照のモック処理細胞のL P A のm R N A のパーセント(%)と比較した、示されたD s i R N A をトランスフェクトしたH E K 2 9 3 - L P A 細胞におけるL P A のm R N A の%を示すグラフを提供する。

【図 7】対照のモック処理細胞のL P A のm R N A のパーセント(%)と比較した、示されたD s i R N A をトランスフェクトしたH E K 2 9 3 - L P A 細胞におけるL P A のm R N A の%を示すグラフを提供する。

【図 8】ホスフェート緩衝生理食塩水(P B S)で処理されたマウスと比較した、示されたG a l N A c コンジュゲートL P A オリゴヌクレオチドで処理されたマウスからの肝臓試料中のL P A のm R N A のパーセント(%)を示すグラフを提供する。

【図 9】ホスフェート緩衝生理食塩水(P B S)で処理されたマウスと比較した、示されたG a l N A c コンジュゲートL P A オリゴヌクレオチドで処理されたマウスからの肝臓試料中のL P A のm R N A のパーセント(%)を示すグラフを提供する。

【図 10】一般的なN - アセチルガラクトサミン(G a l N A c)コンジュゲートL P A オリゴヌクレオチドの構造及び化学修飾パターンを示す概略図を提供する。

【図 11 A】処置後28日目の、P B Sで処理された非ヒト霊長類(N H P)と比較した、示されたG a l N A c コンジュゲートL P A オリゴヌクレオチドで処理されたN H P からの肝臓試料中のL P A のm R N A のパーセント(%)を示すグラフを提供する。

【図 11 B】処置後56日目の、P B Sで処理された非ヒト霊長類(N H P)と比較した、示されたG a l N A c コンジュゲートL P A オリゴヌクレオチドで処理されたN H P からの肝臓試料中のL P A のm R N A のパーセント(%)を示すグラフを提供する。

【図 11 C】処置後84日目の、P B Sで処理された非ヒト霊長類(N H P)と比較した、示されたG a l N A c コンジュゲートL P A オリゴヌクレオチドで処理されたN H P か

10

20

30

40

50

らの肝臓試料中の L P A の m R N A のパーセント (%) を示すグラフを提供する。

【図 1 1 D】28 日目の、P B S で処理された N H P と比較した、示された G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドで処理された N H P からの肝臓試料中の P L G の m R N A のパーセント (%) を示すグラフを提供する。

【図 1 2】経時的な、P B S で処理された N H P と比較した、示された G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドで処理された N H P からの血清中の a p o (a) タンパク質の平均パーセント (%) を示すグラフを提供する。

【発明を実施するための形態】

【0049】

I. 定義

本明細書で使用される場合、目的の 1 つ以上の値に適用される「約」は、記述される参照値と類似する値を指す。特定の実施形態では、「約」は、特に明記されていない限り、または文脈から明らかでない限り、言及された参照値の 25 %、20 %、19 %、18 %、17 %、16 %、15 %、14 %、13 %、12 %、11 %、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、1 % またはそれ以下のいずれかの方向 (より大きいまたはより小さい) の範囲内の値の範囲を指す (そのような数が可能な値の 100 % を超える場合を除く) 。

【0050】

本明細書で使用される場合、「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、薬理学的に有用な様式で (例えば、対象の状態を治療するために) 対象に物質 (例えば、オリゴヌクレオチド) を提供することを指す。

【0051】

本明細書で使用される場合、「アポリポタンパク質 (a) 」及び「 a p o (a) 」と略される用語は、脂質に結合してリポタンパク質を形成するポリペプチドのアポリポタンパク質クラスのメンバーであるアポリポタンパク質 (a) ポリペプチドを指す。A p o (a) は、ヒトにおける L P A 遺伝子によってコードされる多型糖タンパク質である。L P A の m R N A 及び a p o (a) ポリペプチドは主に肝臓で発現する。リポタンパク質 (a) (L p (a) と略される) は、肝臓で形成されるリポタンパク質のクラスであり、a p o (a) に共有結合したアポリポタンパク質 (a p o) B - 100 (A p o - B 100) の単一コピーを含む。ヒトでは、a p o (a) には、K I V₁ のそれぞれの 1 コピー、K I V₂ の複数のコピー、及び K I V₃ ~ K I V₁₀ のそれぞれの 1 コピーから構成される、少なくとも 10 のサブタイプの K I V リピート、K V、及び不活性なプロテアーゼ様ドメインが含まれる。a p o (a) の存在は、L p (a) を他のすべてのリポタンパク質クラスから区別する (M a r c o v i n a e t a l . , (1995) C l i n C h e m . 41 (2) : 246 - 55) 。本開示の目的のために、「アポリポタンパク質 (a) 」または「 a p o (a) 」は、ヒト、マウス、霊長類、サル、ウシ、ニワトリ、げっ歯類、ラット、ブタ、ヒツジ、及びモルモットを含むがこれらに限定されない、任意の脊椎動物または哺乳動物由来の a p o (a) ポリペプチドを指す。「A p o (a) 」はまた、天然 a p o (a) のインビボまたはインビトロ活性の少なくとも 1 つを維持する天然 a p o (a) の断片またはバリエーションを指す。A p o (a) には、A p o (a) の全長の未プロセッシング前駆体のほか、翻訳後のプロセッシングによる成熟型も含まれる。ヒト L P A の m R N A 転写物の例示的な配列は、公的に入手可能 (G e n B a n k アクセッション番号 N M _ 005577.3) であり、本明細書に開示されている (配列番号 1) 。カニクイザルの L P A の m R N A の例示的な配列は公的に入手可能 (G e n B a n k アクセッション番号 X M _ 015448517.1) であり、本明細書に開示されている (配列番号 2) 。

【0052】

本明細書で使用される場合、「アジアロ糖タンパク質受容体」または「A S G P R」は、48 k D a のメジャーサブユニット (A S G P R - 1) 及び 40 k D a のマイナーサブユニット (A S G P R - 2) によって形成される二部分 C 型レクチンを指す。A S G P R は、主として肝細胞の類洞表面で発現し、末端ガラクトースまたは G a l N A c 残基を含

10

20

30

40

50

む循環糖タンパク質（アシアロ糖タンパク質）の結合、内在化、及びその後の排出に主要な役割を有する。

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用される場合、「減弱する」、「減弱する」、「減弱」などは、減少させるかまたは効果的に停止させることを指す。非限定的な例として、本明細書の治療の1つ以上は、対象におけるアテローム性動脈硬化症を含む心臓代謝疾患、脂質異常症、N A F L D 及びN A S H の発症または進行を減少させるかまたは効果的に停止させることができる。この減弱は、例えば、アテローム性動脈硬化症を含む心臓代謝疾患、脂質異常症、N A F L D、及びN A S H の1つ以上の態様（例えば、症状、組織特性、及び細胞、炎症または免疫学的活性など）の減少、アテローム性動脈硬化症を含む心臓代謝疾患、脂質異常症、N A F L D、及びN A S H の1つ以上の態様の検出可能な進行（悪化）がないこと、または別の方法で予想される場合に、アテローム性動脈硬化症を含む心臓代謝疾患、脂質異常症、N A F L D、及びN A S H の検出可能な態様がないこと、によって例示され得る。

10

【 0 0 5 4 】

本明細書で使用される場合、「相補的」は、（例えば、2つの対向する核酸上のまたは単一の核酸鎖の対向する領域上の）2個のヌクレオチドが互いに塩基対を形成することを可能にする2個のヌクレオチド間の構造的関係を指す。例えば、対向する核酸のピリミジンヌクレオチドに相補的である1つの核酸のプリンヌクレオチドは、互いに水素結合を形成することにより一緒に塩基対形成し得る。いくつかの実施形態では、相補的なポリヌクレオチド鎖は、ワトソン・クリック型、または、安定した二重鎖の形成を可能にする他の任意の形で、塩基対を形成することができる。いくつかの実施形態では、2本の核酸は、本明細書に記載されるように、互いに相補的であることで相補性の領域を形成する複数のヌクレオチドの領域を有することができる。

20

【 0 0 5 5 】

本明細書で使用される場合、「デオキシリボヌクレオチド」は、リボヌクレオチドと比較する場合、そのペントース糖の2'位のヒドロキシルの代わりに水素を有するヌクレオチドを指す。修飾デオキシリボヌクレオチドは、糖、ホスフェート基または塩基の修飾または置換を含む、2'位以外の原子に1つ以上の修飾または置換を有するデオキシリボヌクレオチドである。

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用される場合、「二本鎖オリゴヌクレオチド」または「d s オリゴヌクレオチド」は、実質的に二本鎖形態であるオリゴヌクレオチドを指す。いくつかの実施形態では、d s オリゴヌクレオチドの二重鎖領域（複数可）の相補的塩基対形成は、共有結合的に分離した核酸鎖のヌクレオチドの逆平行配列間で形成される。いくつかの実施形態では、d s オリゴヌクレオチドの二重鎖領域（複数可）の相補的塩基対形成は、共有結合した核酸鎖のヌクレオチドの逆平行配列間で形成される。いくつかの実施形態では、d s オリゴヌクレオチドの二重鎖領域（複数可）の相補的塩基対形成は、（例えば、ヘアピンを介して）フォールディングし、一緒に塩基対を形成するヌクレオチドの相補的な逆平行配列を提供する単一の核酸鎖から形成される。いくつかの実施形態では、d s オリゴヌクレオチドは、互いに完全に二本鎖である2つの共有結合的に分離した核酸鎖を含む。しかしながら、いくつかの実施形態では、d s オリゴヌクレオチドは、部分的に二重鎖である（例えば、一方または両方の末端に突出を有する）2つの共有結合的に分離した核酸鎖を含む。いくつかの実施形態では、d s オリゴヌクレオチドは、部分的に相補的であるヌクレオチドの逆平行配列を含み、したがって、内部ミスマッチまたは末端ミスマッチを含み得る1つ以上のミスマッチを有し得る。

30

40

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用される場合、核酸（例えば、オリゴヌクレオチド）に関して、「二重鎖」は、ヌクレオチドの2つの逆平行配列の相補的塩基対形成により形成される構造を指す。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、例えば、所望の稠度または安定化効果を与

50

えるかまたはこれらに寄与するために組成物中に含めることができる非治療剤を指す。

【0059】

本明細書で使用される場合、「肝細胞」または「複数の肝細胞」は、肝臓の実質組織の細胞を指す。これらの細胞は肝臓の質量の約70%～85%を構成し、血清アルブミン、FBN、及び凝固因子のプロトロンビングループ（因子3及び4を除く）を製造する。肝細胞系細胞のマーカーとしては、トランスサイレチン（Ttr）、グルタミン合成酵素（Glu）、肝細胞核因子1a（Hnf1a）、及び肝細胞核因子4a（Hnf4a）が挙げられるが、これらに限定されない。成熟肝細胞のマーカーとしては、シトクロムP450（Cyp3a11）、フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ（Fah）、グルコース6-ホスフェート（G6p）、アルブミン（Alb）、及びOC2-2F8が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Huch et al. (2013) Nature 494: 247-250を参照されたい。

10

【0060】

本明細書で使用される場合、「肝毒性剤」は、それ自体が肝臓に対して毒性であるか、または処理されて肝臓に対して毒性である代謝産物を形成することができる化合物、ウイルス、または他の物質を指す。肝毒性剤としては、四塩化炭素（CCl₄）、アセトアミノフェン（パラセタモール）、塩化ビニル、ヒ素、クロロホルム、非ステロイド性抗炎症薬（アスピリン及びフェニルブタゾンなど）が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0061】

本明細書で使用される場合、「不安定なリンカー」は、（例えば、酸性pHによって）切断され得るリンカーを指す。「かなり安定なリンカー」とは、切断できないリンカーを指す。

20

【0062】

本明細書で使用される場合、「肝臓の炎症」または「肝炎」は、肝毒性剤への曝露によって引き起こされる可能性があるような、特に損傷もしくは感染の結果として、肝臓の腫脹、機能不全及び/または疼痛をもたらす、身体的状態を指す。症状としては、黄疸（皮膚や目の黄変）、疲労、衰弱、悪心、嘔吐、食欲減退、体重減少などが挙げられ得る。肝臓の炎症は、治療せずに放置すると、線維症、肝硬変、肝不全、または肝癌に進行する可能性がある。

【0063】

本明細書で使用される場合、「肝線維症」または「肝臓の線維症」は、炎症や肝細胞死に起因する、コラーゲン（I、III、及びIV）、FBN、ウンドウリン、エラスチン、ラミニン、ヒアルロナン、及びプロテオグリカンを含み得る細胞外マトリックスタンパク質の肝臓における過剰な蓄積を指す。肝線維症は、治療せずに放置すると、肝硬変、肝不全、または肝癌に進行する可能性がある。

30

【0064】

本明細書で使用される場合、「ループ」は、互いに十分に相補的な核酸の2つの逆平行領域によって挟まれている核酸（例えば、オリゴヌクレオチド）の非対形成領域であって、適切なハイブリダイゼーション条件下（例えば、ホスフェート緩衝溶液中、細胞内）で、非対形成領域を挟んだ2つの逆平行領域がハイブリダイズして二重鎖（「ステム」と呼ばれる）を形成する、核酸の非対形成領域を指す。

40

【0065】

本明細書で使用される場合、「修飾されたヌクレオチド間結合」は、ホスホジエステル結合を含む参照ヌクレオチド間結合と比較して1つ以上の化学修飾を有するヌクレオチド間結合を指す。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、天然に存在しない結合である。典型的には、修飾ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合が存在する核酸に1つ以上の望ましい特性を付与する。例えば、修飾ヌクレオチドは、熱安定性、分解に対する耐性、ヌクレアーゼ耐性、可溶性、バイオアベイラビリティ、生物活性、免疫原性の低下などを改善することができる。

【0066】

50

本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオチド」は、アデニンリボヌクレオチド、グアニンリボヌクレオチド、シトシンリボヌクレオチド、ウラシルリボヌクレオチド、アデニンデオキシリボヌクレオチド、グアニンデオキシリボヌクレオチド、シトシンデオキシリボヌクレオチド、及びチミジンデオキシリボヌクレオチドから選択される対応する参照ヌクレオチドと比較して、1つ以上の化学修飾を有するヌクレオチドを指す。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、天然に存在しないヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、その糖、核酸塩基、及び/またはホスフェート基に1つ以上の化学修飾を有する。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、対応する参照ヌクレオチドにコンジュゲートされた1つ以上の化学部分を有する。典型的には、修飾ヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドが存在する核酸に1つ以上の望ましい特性を付与する。例えば、修飾ヌクレオチドは、熱安定性、分解に対する耐性、ヌクレアーゼ耐性、可溶性、バイオアベイラビリティ、生物活性、免疫原性の低下などを改善することができる。

10

【0067】

本明細書で使用される場合、「ニックテトラループ構造」は、センス（パッセンジャー）鎖がアンチセンス（ガイド）鎖と相補的な領域を有し、鎖の少なくとも1つ（一般にセンス鎖）が、当該少なくとも1つの鎖内に形成された隣接するステム領域を安定化するように構成されたテトラループを有する、別個のセンス及びアンチセンス鎖によって特徴付けられるRNAiオリゴヌクレオチドの構造を指す。

【0068】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」は、（例えば、約100個未満のヌクレオチドの長さの）短い核酸を指す。オリゴヌクレオチドは、一本鎖（ss）またはdsであり得る。オリゴヌクレオチドは二重鎖領域を有していても有していなくてもよい。一連の非限定的な例として、オリゴヌクレオチドは、低分子干渉RNA（siRNA）、マイクロRNA（miRNA）、ショートヘアピンRNA（shRNA）、ダイサー基質干渉RNA（dsiRNA）、アンチセンスオリゴヌクレオチド、短いsiRNA、またはss siRNAであり得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、dsオリゴヌクレオチドは、RNAiオリゴヌクレオチドである。

20

【0069】

本明細書で使用される場合、「突出」は、1つの鎖または領域が、その1つの鎖または領域が二重鎖を形成する相補鎖の末端を超えて伸長していることから生じる末端の非塩基対形成ヌクレオチド（複数可）を指す。いくつかの実施形態では、突出は、dsオリゴヌクレオチドの5'末端または3'末端で二重鎖領域から伸長している1つ以上の非対形成ヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、突出は、dsオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖またはセンス鎖上の3'または5'の突出である。

30

【0070】

本明細書で使用される場合、「ホスフェート類似体」は、ホスフェート基の静電特性及び/または立体特性を模倣する化学部分を指す。いくつかの実施形態では、ホスフェート類似体は、しばしば酵素的除去を受けやすい5'-ホスフェートの代わりにオリゴヌクレオチドの5'末端ヌクレオチドに配置される。いくつかの実施形態では、5'ホスフェート類似体はホスファターゼ耐性結合を含む。ホスフェート類似体の例としては、5'-メチレンホスホネート（5'-MP）、及び5'-(E)-ビニルホスホネート（5'-VP）などの5'-ホスホネートが挙げられる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、5'末端ヌクレオチドにおいて、糖の4'位の炭素にホスフェート類似体を有する（4'-ホスフェート類似体と呼ぶ）。4'-ホスフェート類似体の例として、オキシメチル基の酸素原子が糖部分（例えば、その4'-炭素）に結合したオキシメチルホスホネートまたはその類似体がある。例えば、米国仮特許出願第62/383,207号（2016年9月2日出願）及び同第62/393,401号（2016年9月12日出願）を参照されたい。オリゴヌクレオチドの5'末端に対する他の修飾が開発されている（例えば、国際特許出願第WO2011/133871号；米国特許第8,927,513号；及びPrakash et al. (2015) Nucleic Acids Res. 43:2993-

40

50

3 0 1 1 を参照されたい)。

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用される場合、ある遺伝子 (例えば、L P A) の「減少した発現」は、適切な参照 (例えば、参照の細胞、細胞の集団、試料、または対象) と比較する場合の、細胞、細胞の集団、試料、または対象におけるその遺伝子によってコードされる R N A 転写産物 (例えば、L P A の m R N A) もしくはタンパク質の量もしくはレベルの減少、及び / またはその遺伝子の活性の量もしくはレベルの減少を指す。例えば、本明細書のオリゴヌクレオチド (例えば、L P A の m R N A を含むヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖を含むオリゴヌクレオチド) と細胞を接触させる行為は、d s オリゴヌクレオチドで処理されていない細胞と比較する場合、(例えば、R N A i 経路による L P A の m R N A の不活性化及びまたは分解による) L P A の m R N A 、 a p o (a) タンパク質、及び / または a p o (a) 活性の量またはレベルの減少をもたらし得る。同様に、本明細書で使用される場合、「発現を減少させること」は、遺伝子 (例えば、L P A) の減少した発現をもたらす行為を指す。本明細書で使用される場合、「L P A 発現の減少」は、適切な参照 (例えば、参照の細胞、細胞の集団、試料、または対象) と比較する場合の、細胞、細胞の集団、試料、または対象における、L P A の m R N A 、 a p o (a) タンパク質、及び / または a p o (a) 活性の量またはレベルの減少を指す。

10

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用される場合、「相補性の領域」は、ヌクレオチドの逆平行配列と十分に相補的であることにより、(例えば、ホスフェート緩衝液中、細胞内などの) 適切なハイブリダイゼーション条件下で 2 つのヌクレオチドの配列間のハイブリダイゼーションを可能にするような、核酸のヌクレオチド (例えば、d s オリゴヌクレオチド) の配列を指す。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、m R N A 標的配列に相補的な領域を有する標的化配列を含む。

20

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される場合、「リボヌクレオチド」は、そのペントース糖として、2' 位にヒドロキシル基を有するリボースを有するヌクレオチドを指す。修飾リボヌクレオチドは、リボース、ホスフェート基または塩基において、またはそれらの修飾または置換を含む、2' 位以外の原子に 1 つ以上の修飾または置換を有するリボヌクレオチドである。

【 0 0 7 4 】

30

本明細書で使用される場合、「R N A i オリゴヌクレオチド」は、(a) センス鎖 (パッセンジャー) とアンチセンス鎖 (ガイド) を有する d s オリゴヌクレオチドであって、アンチセンス鎖またはアンチセンス鎖の一部がアルゴノート 2 (A g o 2) エンドヌクレアーゼによって標的 m R N A (例えば、L P A の m R N A) の切断に使用される d s オリゴヌクレオチド、または (b) 一本鎖アンチセンス鎖を有する s s オリゴヌクレオチドであって、そのアンチセンス鎖 (またはそのアンチセンス鎖の一部) が、A g o 2 エンドヌクレアーゼによって標的 m R N A (例えば、L P A の m R N A) の切断に使用される s s オリゴヌクレオチドのいずれかを指す。

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用される場合、「鎖」は、ヌクレオチド間結合 (例えば、ホスホジエステル結合、ホスホロチオエート結合) を介して互いに連結されたヌクレオチドの単一の連続した配列を指す。いくつかの実施形態では、鎖は、2 つの自由末端 (例えば、5' 末端及び 3' 末端) を有する。

40

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用される場合、「対象」は、マウス、ウサギ、及びヒトを含む任意の哺乳動物を意味する。一実施形態では、対象は、ヒトまたは N H P である。また、「個体」または「患者」は、「対象」と交換可能に用いられ得る。

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用される場合、「合成」は、人工的に合成された (例えば、機械 (例えば、固相核酸合成装置) を使用して) か、またはその分子を通常生成する天然の供給源 (例

50

えば、細胞または生物)に由来していない核酸または他の分子を指す。

【0078】

本明細書で使用される場合、「標的化リガンド」とは、目的の組織または細胞の同族分子(例えば、受容体)に選択的に結合し、目的の組織または細胞に他の物質を標的化する目的で、別の物質にコンジュゲート可能な分子(例えば、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ポリペプチドまたは脂質)を指す。例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドを目的の特定の組織または細胞に標的化する目的で、標的化リガンドをオリゴヌクレオチドにコンジュゲートすることができる。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、細胞表面受容体に選択的に結合する。したがって、いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされると、細胞の表面に発現する受容体への選択的結合及びオリゴヌクレオチド、標的化リガンド、及び受容体を含む複合体の細胞によるエンドソーム内在化を介して、特定の細胞へのオリゴヌクレオチドの送達を促進する。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、オリゴヌクレオチドが細胞内の標的化リガンドから放出されるように細胞内部移行後または細胞内在化中に切断されるリンカーを介して、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる。

【0079】

本明細書で使用される場合、「テトラループ」は、ヌクレオチドの隣接配列のハイブリダイゼーションによって形成される隣接二重鎖の安定性を増加させるループを指す。安定性の増加は、ランダムに選択されたヌクレオチドの配列からなる同等の長さのループのセットからの平均として予想される隣接したステム二重鎖の T_m よりも高い、隣接したステム二重鎖の融解温度(T_m)の上昇として検出可能である。例えば、テトラループは、少なくとも2塩基対(bp)の長さの二重鎖を含むヘアピンに、10 mMの NaHPO_4 中で、少なくとも約50、少なくとも約55、少なくとも約56、少なくとも約58、少なくとも約60、少なくとも約65、または少なくとも約75の T_m をもたらし得る。いくつかの実施形態では、テトラループは、スタッキング相互作用によって、隣接したステム二重鎖のbpを安定化させることができる。さらに、テトラループ内のヌクレオチド間の相互作用としては、非ワトソン-クリック塩基対形成、スタッキング相互作用、水素結合、及び接触相互作用が挙げられるが、これらに限定されない(Cheong et al. (1990) Nature 346:680-82; Heus & Pardoll (1991) Science 253:191-94)。いくつかの実施形態では、テトラループは、3個~6個のヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、典型的には4~5個のヌクレオチドである。特定の実施形態では、テトラループは、修飾されていてもされていなくてもよい(例えば、標的化部分にコンジュゲートされていてもいなくてもよい)3、4、5、または6個のヌクレオチドを含むか、またはそれらからなる。一実施形態では、テトラループは、4個のヌクレオチドからなる。テトラループでは任意のヌクレオチドを使用することができ、Cornish-Bowden (1985) Nucleic Acids Res. 13:3021-3030に記載されるようにそのようなヌクレオチドの標準的なIUPAC-IUB記号を使用することができる。例えば、「N」という文字は、任意の塩基がその位置にあり得ることを意味するために使用することができ、「R」という文字は、A(アデニン)またはG(グアニン)がその位置にあり得ることを示すために使用することができ、「B」は、C(シトシン)、G(グアニン)、T(チミン)、またはU(ウラシル)がその位置にあり得ることを示すために使用できる。テトラループの例としては、UNCGファミリーのテトラループ(例えば、UUCG)、GNRAファミリーのテトラループ(例えば、GAAA)、及びCUUGテトラループが挙げられる(Woese et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8467-8471; Antao et al. (1991) Nucleic Acids Res. 19:5901-5905)。DNAテトラループの例としては、d(GNNA)ファミリーのテトラループ(例えば、d(GTTA))、d(GNRA)ファミリーのテトラループ、d(GNAB)ファミリーのテトラループ、d(CNNG)ファミリーのテトラループ、及びd(TNCG)ファミリーのテトラループ(例えば、d

10

20

30

40

50

(TTCG))が挙げられる。例えば、Nakano et al. (2002) Biochem. 41: 4281-14292; Shinji et al. (2000) Nippon Kagakkai Koenshoku 78: 731を参照されたい。いくつかの実施形態では、テトラループは、ニックを有するテトラループ構造内に含まれる。

【0080】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療すること」は、例えば、既存の状態（例えば、疾患、障害）に関して、対象の健康及び/または生活状態を改善する目的で、または状態の発生の可能性を予防または減少させるために、対象に治療剤（例えば、本明細書のオリゴヌクレオチド）を投与することによって、ケアを必要とする対象にケアを提供する行為を指す。いくつかの実施形態では、治療は、対象が経験する状態（例えば、疾患、障害）の少なくとも1つの徴候、症状、または寄与因子の頻度または重症度を減少させることを含む。

10

【0081】

II. LPA発現のオリゴヌクレオチド阻害剤

本開示は、とりわけ、LPA発現を阻害するオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本明細書におけるLPA発現を阻害するオリゴヌクレオチドは、LPAのmRNAを標的とする。

【0082】

i. LPA標的配列

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、LPAのmRNAを含む標的配列を標的とする。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド、またはその一部、断片もしくは鎖（例えば、dsオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖またはガイド鎖）は、LPAのmRNAを含む標的配列に結合またはアニールし、それによってLPA発現を阻害する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、インピボでLPA発現を阻害する目的でLPA標的配列を標的とする。いくつかの実施形態では、LPA標的配列を標的とするオリゴヌクレオチドによるLPA発現の阻害の量または程度は、オリゴヌクレオチドの効力と相関する。いくつかの実施形態では、LPA標的配列を標的とするオリゴヌクレオチドによるLPA発現の阻害の量または程度は、オリゴヌクレオチドで治療されたLPAの発現と関連する疾患、障害、または状態を有する対象または患者における治療効果の量または程度と相関する。

20

30

【0083】

複数の異なる種（例えば、ヒト、カニクイザル、及びアカゲザル；例えば、実施例1を参照されたい）のmRNAを含む、apo(a)をコードするLPAのmRNAのヌクレオチド配列の調査及び分析を通じて、ならびにインピトロ及びインピボ試験（例えば、実施例2及び実施例3を参照されたい）の結果により、LPAのmRNAの特定のヌクレオチド配列は、他のものよりもオリゴヌクレオチドに基づくLPA発現の阻害を受けやすく、したがって本明細書のオリゴヌクレオチドの標的配列として有用であることが発見された。いくつかの実施形態では、本明細書（例えば、表5）に記載のオリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）のセンス鎖は、LPA標的配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書（例えば、表5）に記載のdsオリゴヌクレオチドのセンス鎖の一部または領域は、LPA標的配列を含む。いくつかの実施形態では、LPA標的配列は、配列番号4~387のいずれか1つの配列を含むか、またはそれからなる。

40

【0084】

ii. LPA標的化配列

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、細胞内のLPAのmRNAを標的とし、LPAの発現を阻害する目的で、LPAのmRNAに対して相補的な領域を有する（例えば、LPAのmRNA標的配列内に）。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、相補的な（ワトソン・クリック）塩基対形成によってLPA標的配列に結合またはアニールする相補性の領域を有するLPA標的化配列（例えば、dsオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖またはガイド鎖）を含む。標的化配列または相補

50

性の領域は一般に、L P Aのm R N Aの発現を阻害する目的でオリゴヌクレオチド（またはその鎖）のL P Aのm R N Aへの結合またはアニーリングを可能にする適切な長さ及び塩基含有量のものである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、少なくとも約12個、少なくとも約13個、少なくとも約14個、少なくとも約15個、少なくとも約16個、少なくとも約17個、少なくとも約18個、少なくとも約19個、少なくとも約20個、少なくとも約21個、少なくとも約22個、少なくとも約23個、少なくとも約24個、少なくとも約25個、少なくとも約26個、少なくとも約27個、少なくとも約28個、少なくとも約29個、または少なくとも約30個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、約12～30個（例えば、12～30個、12～22個、15～25個、17～21個、18～27個、19～27個、または15～30個）のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、は、約12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、または30個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、18個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、19個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、20個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、21個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、22個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、23個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、24個のヌクレオチドの長さである。

10

20

【0085】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、L P A標的配列に完全に相補的である、標的化配列または相補性の領域（例えば、二本鎖オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖またはガイド鎖）を含む。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、L P A標的配列に部分的に相補的である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号4～387のいずれか1つの配列に完全に相補的である標的化配列または相補性の領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号4～387のいずれか1つの配列に部分的に相補的である標的化配列または相補性の領域を含む。

30

【0086】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、L P Aのm R N Aを含むヌクレオチドの連続配列に相補的である標的化配列または相補性の領域を含み、ヌクレオチドの連続配列は、約12～約30個のヌクレオチドの長さ（例えば、12～30個、12～28個、12～26個、12～24個、12～20個、12～18個、12～16個、14～22個、16～20個、18～20個、または18～19個のヌクレオチドの長さ）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、L P Aのm R N Aを含むヌクレオチドの連続配列に相補的である標的化配列または相補性の領域を含み、ヌクレオチドの連続配列は、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、L P Aのm R N Aを含むヌクレオチドの連続配列に相補的である標的化配列または相補性の領域を含み、ヌクレオチドの連続配列は、20個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号4～387のいずれか1つのヌクレオチドの連続配列に相補的である標的化配列または相補性の領域を含み、任意選択で、ヌクレオチドの連続配列は、19個のヌクレオチドの長さである。

40

【0087】

50

いくつかの実施形態では、配列番号 4 ~ 3 8 7 のいずれか 1 つに示される配列の連続的なヌクレオチドに相補的であるオリゴヌクレオチドの標的化配列または相補性の領域は、アンチセンス鎖の全長にわたる。いくつかの実施形態では、配列番号 4 ~ 3 8 7 のいずれか 1 つに示される配列の連続的なヌクレオチドに相補的であるオリゴヌクレオチドの相補性の領域は、アンチセンス鎖の全長の一部にわたる。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、配列番号 4 ~ 3 8 7 に示される配列のヌクレオチド 1 ~ 2 0 にわたるヌクレオチドの連続ストレッチと少なくとも部分的に（例えば、完全に）相補的である相補性の領域を（例えば、d s オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖上に）含む。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、対応する L P A 標的配列と 1 つ以上の塩基対（b p）ミスマッチを有する標的化配列または相補性の領域を含む。いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、対応する L P A 標的配列と、最大約 1、最大約 2、最大約 3、最大約 4、最大約 5 などのミスマッチを有し得るが、但し、適切なハイブリダイゼーション条件下で L P A の m R N A に結合またはアニーリングする標的化配列または相補性の領域の能力、及び / または L P A 発現を減少させるかまたは阻害するオリゴヌクレオチドの能力は維持されるという条件である。代替的に、いくつかの実施形態では、標的化配列または相補性の領域は、対応する L P A 標的配列との 1 つ以下、2 つ以下、3 つ以下、4 つ以下、または 5 つ以下のミスマッチを含むが、但し、適切なハイブリダイゼーション条件下で L P A の m R N A に結合またはアニーリングする標的化配列または相補性の領域の能力、及び / または L P A 発現を減少させるかまたは阻害するオリゴヌクレオチドの能力は維持されるという条件である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と 1 つのミスマッチを有する標的配列または相補性の領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と 2 つのミスマッチを有する標的配列または相補性の領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と 3 つのミスマッチを有する標的配列または相補性の領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と 4 つのミスマッチを有する標的配列または相補性の領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と 5 つのミスマッチを有する標的配列または相補性の領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列との 1 つを超えるミスマッチ（例えば、2、3、4、5 つまたはそれ以上のミスマッチ）の標的配列または相補性の領域を含み、少なくとも 2 つ（例えば、すべて）のミスマッチは連続して配置されるか（例えば、連続して 2、3、4、5 もしくはそれ以上のミスマッチ）、またはミスマッチは標的化配列または相補性の領域全体の任意の位置に散在する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列との 1 つを超えるミスマッチ（例えば、2、3、4、5 つまたはそれ以上のミスマッチ）の標的配列または相補性の領域を含み、少なくとも 2 つ（例えば、すべて）のミスマッチは連続して配置されるか（例えば、連続して 2、3、4、5 もしくはそれ以上のミスマッチ）、または少なくとも 1 つ以上のミスマッチしていない塩基対がミスマッチの間に位置するか、またはそれらの組み合わせである。

【 0 0 8 9 】

i i i . オリゴヌクレオチドの種類

非限定的に、R N A i オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、m i R N A などを含む、さまざまな種類のオリゴヌクレオチド及び / または構造が、本明細書の方法において L P A の m R N A を標的とするのに有用である。本明細書または他の箇所に記載されるオリゴヌクレオチドの種類のも、L P A 発現を阻害する目的で、本明細書の L P A の m R N A 標的化配列を組み込むためのフレームワークとしての使用が企図される。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、ダイサー関与の上流または下流で R N A 干渉（R N A i）経路に関与することによって L P A 発現を阻害する。例

10

20

30

40

50

例えば、それぞれの鎖が約 19 ~ 25 個のヌクレオチドのサイズを有し、少なくとも 1 つの 1 ~ 5 個のヌクレオチドの 3' 突出を有する RNAi オリゴヌクレオチドが開発されている（例えば、米国特許第 8,372,968 号を参照されたい）。ダイサーによってプロセシングされて活性 RNAi 産物を生ずるより長いオリゴヌクレオチドも開発されている（例えば、米国特許第 8,883,996 号を参照されたい）。さらなる研究により、一方の鎖が熱力学的に安定したテトラループ構造を有する構造を含む、少なくとも一方の鎖の少なくとも一方の末端が二重鎖の標的化領域を越えて伸長している伸長 ds オリゴヌクレオチドが作製されている（例えば、米国特許第 8,513,207 号及び同第 8,927,705 号、並びに国際特許出願公開第 WO 2010/033225 号を参照されたい）。そのような構造は、ss 伸長部（分子の片側または両側の）及び ds 伸長部を含むことができる。

10

【0091】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、ダイサーの関与（例えば、ダイサー切断）の下流で RNAi 経路に関与する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、センス鎖の 3' 末端に突出（例えば、1、2、または 3 個のヌクレオチドの長さ）を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（例えば、siRNA）は、標的 mRNA（例えば、LPA の mRNA）に対してアンチセンスである 21 個のヌクレオチドのガイド鎖と、相補的なパッセンジャー鎖とを含み、両方の鎖はアニールして 19 bp の二重鎖と一方または両方の 3' 末端に 2 個のヌクレオチドの突出を形成する。23 個のヌクレオチドの長さのガイド鎖及び 21 個のヌクレオチドの長さのパッセンジャー鎖を有し、分子の右側（パッセンジャー鎖の 3' 末端 / ガイド鎖の 5' 末端）に平滑端及び分子の左側（パッセンジャー鎖の 5' 末端 / ガイド鎖の 3' 末端）に 2 個のヌクレオチドの 3' ガイド鎖突出が存在するオリゴヌクレオチドを含む、より長いオリゴヌクレオチドの設計もまた企図されている。このような分子には、21 bp の二重鎖領域がある。例えば、米国特許第 9,012,138 号；同第 9,012,621 号、及び同第 9,193,753 号を参照されたい。

20

【0092】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、両方ともが約 17 ~ 26 個（例えば、17 ~ 26 個、20 ~ 25 個、または 21 ~ 23 個）のヌクレオチドの長さの範囲にあるセンス鎖とアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、約 19 ~ 22 個のヌクレオチドの長さの範囲にあるセンス鎖とアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖とアンチセンス鎖は等しい長さである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、センス鎖とアンチセンス鎖を含み、センス鎖もしくはアンチセンス鎖のいずれか、またはセンス鎖とアンチセンス鎖の両方に 3' 突出が存在する。いくつかの実施形態では、両方ともが約 21 ~ 23 個のヌクレオチドの長さの範囲にあるセンス鎖とアンチセンス鎖を有するオリゴヌクレオチドについて、センス鎖、アンチセンス鎖、またはセンス鎖とアンチセンス鎖の両方の 3' 突出は、1 個または 2 個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、22 個のヌクレオチドの長さのガイド鎖及び 20 個のヌクレオチドの長さのパッセンジャー鎖を有し、分子の右側（パッセンジャー鎖の 3' 末端 / ガイド鎖の 5' 末端）に平滑端及び分子の左側（パッセンジャー鎖の 5' 末端 / ガイド鎖の 3' 末端）に 2 個のヌクレオチドの 3' ガイド鎖突出が存在する。このような分子には、20 bp の二重鎖領域がある。

30

40

【0093】

本明細書の組成物及び方法との使用のための他のオリゴヌクレオチド設計としては、16-mer の siRNA（例えば、NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY, Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006 を参照されたい）、shRNA（例えば、19 bp またはそれより短いステムを有するもの；例えば、Moore et al. (2010) Methods Mol. Biol. 629: 141-58 を参照されたい）、平滑 siRNA（例えば、19 bp の長さのもの；例えば、Kraynack & Baker (

50

2006) RNA 12:163-76を参照されたい)、非対称 siRNA (aiRNA; 例えば、Sun et al. (2008) Nat. Biotechnol. 26:1379-82を参照されたい)、非対称の短い二重鎖 siRNA (例えば、Chang et al. (2009) Mol. Ther. 17:725-32を参照されたい)、フォーク siRNA (例えば、Hohjoh (2004) FEBS Lett. 557:193-198を参照されたい)、ss siRNA (Elsner (2012) Nat. Biotechnol. 30:1063)、ダンベル型環状 siRNA (例えば、Abe et al. (2007) J. Am. Chem. Soc. 129:15108-09を参照されたい)、及び低分子内部セグメント化干渉 RNA (siRNA; 例えば、Bramsen et al. (2007) Nucleic Acids Res. 35:5886-97を参照されたい) が挙げられる。LPAの発現を減少させるかまたは阻害するためにいくつかの実施形態で 사용할ことができるオリゴヌクレオチド構造のさらなる非限定的な例は、マイクロRNA (miRNA)、ショートヘアピンRNA (shRNA)、及びショート siRNA がある (例えば、Hamilton et al. (2002) EMBO J. 21:4671-79を参照されたい; 米国特許出願公開第2009/0099115号も参照されたい)。

【0094】

また、いくつかの実施形態では、本明細書のLPA発現を減少させるかまたは阻害するためのオリゴヌクレオチドは、一本鎖(ss)である。そのような構造としては、ssRNA i分子が挙げられ得るが、これらに限定されない。最近の取り組みにより、ssRNA i分子の活性が実証されている (例えば、Matsui et al. (2016) Mol. Ther. 24:946-955を参照されたい)。しかしながら、いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)である。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'方向に書くかまたは示した場合に特定の核酸の標的化セグメントの逆方向の相補体を含む核酸塩基配列を有し、(例えば、ギャップマーとして)細胞内でその標的RNAのRNase Hによって媒介される切断を誘導するように、または(例えば、ミクスマーとして)細胞内の標的mRNAの翻訳を阻害するように、適切な修飾が行われた、ssオリゴヌクレオチドである。本明細書で使用するためのASOは、例えば、米国特許第9,567,587号(例えば、核酸塩基(ピリミジン、プリン)の長さ、糖部分、及び核酸塩基の複素環部分の改変を含む)に示されるものを含む、当該技術分野では周知の任意の適切な方法で改変することができる。さらに、ASOは特定の標的遺伝子の発現を減少させるために何十年も使用されてきた(例えば、Bennett et al. (2017) Annu. Rev. Pharmacol. 57:81-105を参照されたい)。

【0095】

iv. 二本鎖オリゴヌクレオチド

本開示は、センス鎖(本明細書ではパッセンジャー鎖とも呼ばれる)とアンチセンス鎖(本明細書ではガイド鎖とも呼ばれる)を含む、LPAのmRNAを標的としてLPA発現を阻害する(例えば、RNA i経路を介して)ための二本鎖(ds)オリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖とセンス鎖とは別個の鎖であり、共有結合していない。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖とセンス鎖とは共有結合している。

【0096】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、第1の領域(R1)及び第2の領域(R2)を有し、R2は、第1のサブ領域(S1)、テトラループ(L)またはトリループ(triL)、及び第2のサブ領域(S2)を含み、LまたはtriLはS1とS2の間に位置し、S1とS2は第2の二重鎖(D2)を形成する。D2はさまざまな長さであり得る。いくつかの実施形態では、D2は約1~6bpの長さである。いくつかの実施形態では、D2は、2~6、3~6、4~6、5~6、1~5、2~5、3~5、または4~5bpの長さである。いくつかの実施形態では、D2は、1、2、3、4、5または6bpの長さ

である。いくつかの実施形態では、D 2 は 6 b p の長さである。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、センス鎖の R 1 及びアンチセンス鎖は、第 1 の二重鎖 (D 1) を形成する。いくつかの実施形態では、D 1 は、少なくとも約 1 5 個 (例えば、少なくとも 1 5 個、少なくとも 1 6 個、少なくとも 1 7 個、少なくとも 1 8 個、少なくとも 1 9 個、少なくとも 2 0 個、または少なくとも 2 1 個) のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、D 1 は、約 1 2 ~ 3 0 個のヌクレオチドの長さ (例えば、1 2 ~ 3 0 個、1 2 ~ 2 7 個、1 5 ~ 2 2 個、1 8 ~ 2 2 個、1 8 ~ 2 5 個、1 8 ~ 2 7 個、1 8 ~ 3 0 個、または 2 1 ~ 3 0 個のヌクレオチドの長さ) の範囲である。いくつかの実施形態では、D 1 は、少なくとも 1 2 個のヌクレオチドの長さ (例えば、少なくとも 1 2 個、少なくとも 1 5 個、少なくとも 2 0 個、少なくとも 2 5 個、または少なくとも 3 0 個のヌクレオチドの長さ) である。いくつかの実施形態では、D 1 は、1 2 個、1 3 個、1 4 個、1 5 個、1 6 個、1 7 個、1 8 個、1 9 個、2 0 個、2 1 個、2 2 個、2 3 個、2 4 個、2 5 個、2 6 個、2 7 個、2 8 個、2 9 個、または 3 0 個のヌクレオチドの長さであり得る。いくつかの実施形態では、D 1 は、2 0 個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、センス鎖とアンチセンス鎖を含む D 1 は、センス鎖及び / またはアンチセンス鎖の全長にはわたらない。いくつかの実施形態では、センス鎖とアンチセンス鎖を含む D 1 は、センス鎖とアンチセンス鎖いずれかまたはその両方の全長にわたる。いくつかの実施形態では、センス鎖とアンチセンス鎖を含む D 1 は、センス鎖とアンチセンス鎖の両方の全長にわたる。

10

20

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書の d s オリゴヌクレオチドは、表 3 に配置されるように、配列番号 3 8 8 ~ 4 0 3 のいずれか 1 つの配列を有するセンス鎖と、配列番号 7 8 8 ~ 8 0 3 から選択される相補配列を含むアンチセンス鎖とを含む。特定の実施形態では、センス鎖は、配列番号 3 9 3 の配列を含み、アンチセンス鎖は、配列番号 7 9 3 の配列を含む。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド (例えば、d s オリゴヌクレオチド) または他の核酸の構造を説明する際に配列表に示された配列を参照している場合がある点は理解されよう。そのような実施形態では、実際のオリゴヌクレオチドまたは他の核酸は、特定された配列と本質的に同じまたは同様の相補的特性を保持しながら、特定された配列と比較して 1 つ以上の代替的ヌクレオチド (例えば、DNA ヌクレオチドの RNA 対応物または RNA ヌクレオチドの DNA 対応物) 及び / または 1 つ以上の修飾ヌクレオチド及び / または 1 つ以上の修飾ヌクレオチド間結合及び / または 1 つ以上の他の修飾を有し得る。

30

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書の d s オリゴヌクレオチドは、2 5 個のヌクレオチドのセンス鎖と、ダイサー酵素が作用すると、成熟 R I S C に組み込まれるアンチセンス鎖を生じる 2 7 個のヌクレオチドのアンチセンス鎖とを含む。いくつかの実施形態では、d s オリゴヌクレオチドのセンス鎖は、2 7 個のヌクレオチドよりも長い (例えば、2 8 個、2 9 個、3 0 個、3 1 個、3 2 個、3 3 個、3 4 個、3 5 個、3 6 個、3 7 個、3 8 個、3 9 個、または 4 0 個のヌクレオチド) 。いくつかの実施形態では、d s オリゴヌクレオチドのセンス鎖は、2 5 個のヌクレオチドよりも長い (例えば、2 6 個、2 7 個、2 8 個、2 9 個、または 3 0 個のヌクレオチド) 。

40

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態では、本明細書の d s オリゴヌクレオチドは、他方の 5 ' 末端と比較して熱力学的に不安定である 1 つの 5 ' 末端を有する。いくつかの実施形態では、センス鎖の 3 ' 末端に平滑末端を、アンチセンス鎖の 3 ' 末端に 3 ' 突出を有する非対称な d s オリゴヌクレオチドが提供される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖上の 3 ' 突出は、約 1 ~ 8 個のヌクレオチドの長さ (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個ま

50

たは8個のヌクレオチドの長さ)である。典型的には、RNAiのためのdsオリゴヌクレオチドは、アンチセンス(ガイド)鎖の3'末端に2個のヌクレオチドの突出を有する。しかしながら、他の突出も可能である。いくつかの実施形態では、突出は、1から6個のヌクレオチド、任意選択で1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、2~6個、2~5個、2~4個、2~3個、3~6個、3~5個、3~4個、4~6個、4~5個、5~6個ヌクレオチドの、または1個、2個、3個、4個、5個、もしくは6個のヌクレオチドの長さを含む3'突出である。しかしながら、いくつかの実施形態では、突出は、1から6個のヌクレオチド、任意選択で1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、2~6個、2~5個、2~4個、2~3個、3~6個、3~5個、3~4個、4~6個、4~5個、5~6個ヌクレオチドの、または1個、2個、3個、4個、5個、もしくは6個のヌクレオチドの長さを含む5'突出である。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の3'末端の2個の末端ヌクレオチドが修飾されている。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の3'末端の2個の末端ヌクレオチドは、標的mRNA(例えば、LPAのmRNA)と相補的である。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の3'末端の2個の末端ヌクレオチドは、標的mRNAと相補的ではない。いくつかの実施形態では、ニックの入ったテトラループ構造におけるオリゴヌクレオチドのそれぞれの3'末端の2個の末端ヌクレオチドはGGである。典型的には、dsオリゴヌクレオチドのそれぞれの3'末端の2個の末端GGヌクレオチドの一方または両方は、標的mRNAと相補的ではない。

20

【0103】

いくつかの実施形態では、センス鎖とアンチセンス鎖との間に、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個、または5個)のミスマッチがある。センス鎖とアンチセンス鎖との間に1個を超えるミスマッチが存在する場合、それらは連続して(例えば、2個、3個、またはそれ以上が連続して)配置してもよく、または相補性の領域全体にわたって散在してもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖の3'末端が1個以上のミスマッチを含む。一実施形態では、2個のミスマッチがセンス鎖の3'末端に組み込まれる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのセンス鎖の3'末端におけるセグメントの塩基ミスマッチまたは不安定化は、dsオリゴヌクレオチドの効力を改善または増加させる。

【0104】

a. アンチセンス鎖

いくつかの実施形態では、LPAのmRNAを標的としてLPA発現を阻害するための本明細書に開示されるオリゴヌクレオチド(例えば、dsオリゴヌクレオチド)は、配列番号404~803のいずれか1つに示される配列を含むかまたはそれからなるアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、配列番号404~803のいずれか1つに示される配列の少なくとも約12個(例えば、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、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、または少なくとも23個)の連続したヌクレオチドを含むかまたはそれからなるアンチセンス鎖を含む。

40

【0105】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド(例えば、dsオリゴヌクレオチド)は、約40個までのヌクレオチドの長さ(例えば、40個まで、35個まで、30個まで、27個まで、25個まで、21個まで、19個まで、17個まで、または12個までのヌクレオチドの長さ)のアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも約12個のヌクレオチドの長さ(例えば、少なくとも12個、少なくとも15個、少なくとも19個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも25個、少なくとも27個、少なくとも30個、少なくとも35個、または少なくとも38個のヌクレオチドの長さ)のアンチセンス鎖を有することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約12~約40個(例えば、12~40個、12

50

～ 36 個、12 ～ 32 個、12 ～ 28 個、15 ～ 40 個、15 ～ 36 個、15 ～ 32 個、15 ～ 28 個、17 ～ 22 個、17 ～ 25 個、19 ～ 27 個、19 ～ 30 個、20 ～ 40 個、22 ～ 40 個、25 ～ 40 個、または 32 ～ 40 個) のヌクレオチドの長さの範囲のアンチセンス鎖を有することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個、23 個、24 個、25 個、26 個、27 個、28 個、29 個、30 個、31 個、32 個、33 個、34 個、35 個、36 個、37 個、38 個、39 個、または 40 個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖を有することができる。

【0106】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖は、「ガイド鎖」と呼ばれる。例えば、RNA 誘導サイレンシング複合体 (RISC) と係合し、Ago2 などのアルゴノートタンパク質と結合する、または 1 つ以上の類似の因子と結合し、標的遺伝子のサイレンシングを誘導するアンチセンス鎖はガイド鎖と呼ばれる。いくつかの実施形態では、ガイド鎖に相補的なセンス鎖は、「パッセンジャー鎖」と呼ばれる。

【0107】

b. センス鎖

いくつかの実施形態では、LPA の mRNA を標的として LPA 発現を阻害するための本明細書のオリゴヌクレオチド (例えば、ds オリゴヌクレオチド) は、配列番号 4 ～ 403 のいずれか 1 つに示されるセンス鎖配列を含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号 4 ～ 403 のいずれか 1 つに示される配列の少なくとも約 12 個 (例えば、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、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なくとも 22 個、または少なくとも 23 個) の連続したヌクレオチドを含むかまたはそれからなるセンス鎖を有する。

【0108】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド (例えば、ds オリゴヌクレオチド) は、約 40 個までのヌクレオチドの長さ (例えば、40 個まで、36 個まで、30 個まで、27 個まで、25 個まで、21 個まで、19 個まで、17 個まで、または 12 個までのヌクレオチドの長さ) のセンス鎖 (またはパッセンジャー鎖) を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも約 12 個のヌクレオチドの長さ (例えば、少なくとも 12 個、少なくとも 15 個、少なくとも 19 個、少なくとも 21 個、少なくとも 25 個、少なくとも 27 個、少なくとも 30 個、少なくとも 36 個、または少なくとも 38 個のヌクレオチドの長さ) のセンス鎖を有することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約 12 ～ 約 40 個 (例えば、12 ～ 40 個、12 ～ 36 個、12 ～ 32 個、12 ～ 28 個、15 ～ 40 個、15 ～ 36 個、15 ～ 32 個、15 ～ 28 個、17 ～ 21 個、17 ～ 25 個、19 ～ 27 個、19 ～ 30 個、20 ～ 40 個、22 ～ 40 個、25 ～ 40 個、または 32 ～ 40 個) のヌクレオチドの長さの範囲のセンス鎖を有することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個、23 個、24 個、25 個、26 個、27 個、28 個、29 個、30 個、31 個、32 個、33 個、34 個、35 個、36 個、37 個、38 個、39 個、または 40 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖を有することができる。

【0109】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、3' 末端にステムループ構造を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、5' 末端にステムループ構造を含む。いくつかの実施形態では、ステムは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 bp の長さの二重鎖である。いくつかの実施形態では、ステムループは、オリゴヌクレオチドを分解 (例えば、酵素分解) から保護し、標的細胞、組織、もしくは器官 (例えば、肝臓)、またはその両方に標的化及び / または送達することを促進または向上する。例えば、いくつかの実施形態では、ステムループのループは、標的 mRNA (例えば、LPA の

10

20

30

40

50

mRNA)への標的化、標的遺伝子発現(例えば、LPA発現)の阻害、及び/または標的細胞、組織、または器官(例えば、肝臓)、またはその両方への送達を促進、向上、または増加させる1つ以上の修飾を含むヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、ステムループ自体またはステムループへの修飾(複数可)は、オリゴヌクレオチドの固有の遺伝子発現阻害活性に実質的に影響を及ぼさないが、安定性(例えば、分解に対する保護を提供する)、及び/またはオリゴヌクレオチドの標的細胞、組織、または器官(例えば、肝臓)への送達を促進、改善、または増加させる。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、(例えば、その3'末端に)S1-L-S2として示されるステムループを含み、S1がS2と相補的であり、LがS1とS2との間に約10個までのヌクレオチドの長さ(例えば、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、または10個のヌクレオチドの長さ)の一本鎖ループを形成する、センス鎖を含む。いくつかの実施形態では、ループ(L)は、4個のヌクレオチドの長さである。図10は、そのようなオリゴヌクレオチドの非限定的な例を描写する。いくつかの実施形態では、上述の構造S1-L-S2を有するステムループのループ(L)は、テトラループ(例えば、ニックを有するテトラループ構造内の)である。いくつかの実施形態では、テトラループは、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、送達リガンド、及びそれらの組み合わせを含む。

10

【0110】

v. オリゴヌクレオチドの修飾

a. 糖の修飾

20

いくつかの実施形態では、修飾糖(本明細書では糖類似体とも呼ばれる)は、例えば、1つ以上の修飾が糖の2'、3'、4'、及び/または5'位の炭素に生じるような、修飾デオキシリボースまたはリボース部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾糖は、ロックド核酸(「LNA」;例えば、Koshkin et al. (1998) Tetrahedron 54:3607-30を参照されたい)、アンロックド核酸(「UNA」;例えば、Snead et al. (2013) Mol. Ther. Nucl. Acids 2:e103を参照されたい)、及び架橋化核酸(「BNA」;例えば、Imanishi & Obika (2002) Chem Commun. (Camb) 21:1653-59を参照されたい)に存在するもののような非天然の代替炭素構造も含み得る。

【0111】

30

いくつかの実施形態では、糖におけるヌクレオチドの修飾は、2'-修飾を含む。いくつかの実施形態では、2'-修飾は、2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-フルオロ(2'-F)、2'-アミノエチル(EA)、2'-O-メチル(2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル(2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル](2'-O-NMA)、または2'-デオキシ-2'-フルオロ-d-アラビノ核酸(2'-FANA)であり得る。いくつかの実施形態では、修飾は、2'-F、2'-OMe、または2'-MOEである。いくつかの実施形態では、糖における修飾は糖環の修飾を含み、糖環の1つ以上の炭素の修飾を含み得る。例えば、ヌクレオチドの糖の修飾は、糖の2'-酸素が糖の1'-炭素または4'-炭素に結合している、または2'-酸素がエチレンまたはメチレンブリッジを介して1'-炭素または4'-炭素に結合しているものを含み得る。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、2'-炭素と3'-炭素との結合を欠く非環式糖を有する。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、例えば、糖の4'位にチオール基を有する。

40

【0112】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約1個(例えば、少なくとも1個、少なくとも5個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも35個、少なくとも40個、少なくとも45個、少なくとも50個、少なくとも55個、少なくとも60個、またはそれ以上)の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのセンス鎖は、少なくとも約1個(例えば、少なくとも1個、少なくとも5個、少な

50

くとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも35個、またはそれ以上)の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖は、少なくとも約1個(例えば、少なくとも1個、少なくとも5個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、またはそれ以上)の修飾ヌクレオチドを含む。

【0113】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのセンス鎖のすべてのヌクレオチドが修飾されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖のすべてのヌクレオチドが修飾されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのすべてのヌクレオチド(すなわち、センス鎖とアンチセンス鎖の両方)が修飾されている。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、2'-修飾(例えば、2'-Fまたは2'-OMe、2'-MOE、及び2'-デオキシ-2'-フルオロ-d-アラビノ核酸)を含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは2'-修飾(例えば、2'-Fまたは2'-OMe)を含む。

【0114】

本開示は、異なる修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、表3及び表4(ならびに図10)のいずれか1つに示される修飾パターンを有するセンス鎖配列と、表3及び表4の(ならびに図10)のいずれか1つに示される修飾パターンを有するアンチセンス鎖とを含む。いくつかの実施形態では、これらのオリゴヌクレオチドについて、センス鎖の8、9、10または11位のうちの1つ以上が2'-F基で修飾されている。他の実施形態では、これらのオリゴヌクレオチドについて、センス鎖の1~7位及び12~20位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分が2'-OMeで修飾されている。

【0115】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、糖部分の2'位で2'-Fで修飾されている3個のヌクレオチドを有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の2、5、及び14位の糖部分、及び任意選択で1、3、7、及び10位の3個までのヌクレオチドが、2'-Fで修飾される。他の実施形態では、アンチセンス鎖の2、5及び14位の位置のそれぞれの糖部分は、2'-Fで修飾されている。他の実施形態では、アンチセンス鎖の1、2、5及び14位の位置のそれぞれの糖部分は、2'-Fで修飾されている。さらに他の実施形態では、アンチセンス鎖の1、2、3、5、7、及び14位の位置のそれぞれの糖部分は、2'-Fで修飾されている。さらに別の実施形態では、アンチセンス鎖の1、2、3、5、10、及び14位の位置のそれぞれの糖部分は、2'-Fで修飾されている。別の実施形態では、アンチセンス鎖の2、3、5、7、10、及び14位の位置のそれぞれの糖部分は、2'-Fで修飾されている。

【0116】

b. 5'末端ホスフェート

いくつかの実施形態では、RNAiオリゴヌクレオチドの5'末端ホスフェート基は、Ago2との相互作用を増強する。しかしながら、5'-ホスフェート基を含むオリゴヌクレオチドは、ホスファターゼまたは他の酵素による分解を受けやすくなり得、インビボでのバイオアベイラビリティを制限する可能性がある。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド(例えば、dsオリゴヌクレオチド)は、このような分解に耐性のある5'ホスフェートの類似体を含む。いくつかの実施形態では、ホスフェート類似体は、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート、マロニルホスホネート、またはそれらの組み合わせである。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖の3'末端は、天然の5'-ホスフェート基の静電特性及び立体特性を模倣する化学的部分(「ホスフェート模倣体」)に結合している。

【0117】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、糖の4'位の炭素にホスフェート類似体(4'-ホスフェート類似体と呼ぶ)を有する。例えば、国際特許出願公開第WO201

10

20

30

40

50

8 / 0 4 5 3 1 7 号を参照されたい。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、5'末端ヌクレオチドに4'-ホスフェート類似体を含む。いくつかの実施形態では、ホスフェート類似体は、オキシメチル基の酸素原子が（例えば、その4'-炭素で）糖部分に結合したオキシメチルホスホネートまたはその類似体である。他の実施形態では、4'-ホスフェート類似体は、チオメチル基の硫黄原子またはアミノメチル基の窒素原子が、糖部分の4'-炭素に結合したチオメチルホスホネートもしくはアミノメチルホスホネートまたはそれらの類似体である。特定の実施形態では、4'-ホスフェート類似体はオキシメチルホスホネートである。いくつかの実施形態では、オキシメチルホスホネートは、式 - O - C H ₂ - P O (O H) ₂ または - O - C H ₂ - P O (O R) ₂ で表され、式中、Rは独立して、H、C H ₃、アルキル基、C H ₂ C H ₂ C N、C H ₂ O C O C (C H ₃) ₃、C H ₂ O C H ₂ C H ₂ S i (C H ₃) ₃、または保護基から選択される。特定の実施形態では、アルキル基は、C H ₂ C H ₃ である。より典型的には、Rは独立して、H、C H ₃、またはC H ₂ C H ₃ から選択される。

【 0 1 1 8 】

c . 修飾ヌクレオシド間結合

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態では、ホスフェートの修飾または置換は、少なくとも約1個（例えば、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、または少なくとも5個）の修飾ヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを生じ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つは、約1~約10個（例えば、1~10個、2~8個、4~6個、3~10個、5~10個、1~5個、1~3個、または1~2個）の修飾ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つは、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、または10個の修飾ヌクレオチド間結合を含む。

【 0 1 1 9 】

修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロジチオエート結合、ホスホロチオエート結合、ホスホトリエステル結合、チオノアルキルホスホネート結合、チオアルキルホスホトリエステル結合、ホスホロアミダイト結合、ホスホネート結合、及び/またはボラノホスファート結合であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つの少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【 0 1 2 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のオリゴヌクレオチドは、センス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の2位と3位、アンチセンス鎖の3位と4位、アンチセンス鎖の20位と21位、及びアンチセンス鎖の21位と22位のうちの1つ以上の間にホスホロチオエート結合を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のオリゴヌクレオチドは、センス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の2位と3位、アンチセンス鎖の20位と21位、及びアンチセンス鎖の21位と22位のそれぞれの間にホスホロチオエート結合を含む。

【 0 1 2 1 】

d . 塩基の修飾

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、1つ以上の修飾核酸塩基を有する。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基（本明細書では塩基類似体とも呼ばれる）は、ヌクレオチド糖部分の1'位に連結されている。特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、窒素塩基である。特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、窒素原子を含まない。例えば、米国特許出願公開第2008/0274462号を参照されたい。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、ユニバーサル塩基を含む。しかしながら、特定の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、核酸塩基を含まない（脱塩基）。

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態では、ユニバーサル塩基は、二重鎖中に存在する場合に二重鎖の構

10

20

30

40

50

造を実質的に変えることなく、1つを超える種類の塩基の反対側に配置することができる修飾ヌクレオチドのヌクレオチド糖部分の1'位、またはヌクレオチド糖部分置換の同等の位置に配置された複素環部分である。いくつかの実施形態では、標的核酸と完全に相補的である参照一本鎖核酸（例えば、オリゴヌクレオチド）と比較して、ユニバーサル塩基を含む一本鎖核酸は、相補的な核酸と形成される二重鎖よりも低い T_m を有する標的核酸と二重鎖を形成する。しかしながら、いくつかの実施形態では、ユニバーサル塩基が塩基に置き換えられて1個のミスマッチを生じている参照一本鎖核酸と比較して、ユニバーサル塩基を含む一本鎖核酸は、ミスマッチ塩基を含む核酸と形成される二重鎖よりも高い T_m を有する標的核酸と二重鎖を形成する。

【0123】

ユニバーサル結合ヌクレオチドの非限定的な例としては、イノシン、1'-D-リボフラノシル-5-ニトロインドール、及び/または1'-D-リボフラノシル-3-ニトロピロールが挙げられるが、これらに限定されない（米国特許出願公開第2007/0254362号；Van Aerschot et al. (1995) *Nucleic Acids Res.* 23:4363-70；Loakes et al. (1995) *Nucleic Acids Res.* 23:2361-66；及びLoakes & Brown (1994) *Nucleic Acids Res.* 22:4039-43を参照されたい）。

【0124】

e. 可逆的修飾

標的細胞に到達する前に、インビボ環境からオリゴヌクレオチドを保護する特定の修飾を行うことができるが、オリゴヌクレオチドが標的細胞のサイトゾルに到達すると、オリゴヌクレオチドの効力または活性が低下する可能性がある。分子が細胞外で望ましい特性を保持するように、可逆的な修飾を行うことができ、その後、可逆的な修飾は細胞のサイトゾル環境に入ると除去される。可逆的修飾は、例えば、細胞内酵素の作用によって、または細胞内の化学的条件によって（例えば、細胞内グルタチオンによる還元によって）除去することができる。

【0125】

いくつかの実施形態では、可逆的修飾ヌクレオチドは、グルタチオン感受性部分を含む。典型的に、核酸分子は、ヌクレオチド間二ホスフェート結合によって生じる負電荷をマスクし、細胞取り込み及びヌクレアーゼ耐性を改善するために、環状ジスルフィド部分によって化学的に修飾されている。米国特許出願公開第2011/0294869号、国際特許出願公開第WO2014/088920号、及び同第WO2015/188197号、ならびにMeade et al. (2014) *Nat. Biotechnol.* 32:1256-63を参照されたい。ヌクレオチド間二ホスフェート結合のこの可逆的修飾は、サイトゾルの還元的環境（例えば、グルタチオン）によって細胞内で切断されるように設計されている。初期の例としては、中和ホスホトリエステル修飾があり、細胞内で切断可能であることが報告されている（Dellinger et al. (2003) *J. Am. Chem. Soc.* 125:940-50を参照されたい）。

【0126】

いくつかの実施形態では、そのような可逆的修飾は、オリゴヌクレオチドがヌクレアーゼ及び他の過酷な環境条件（例えば、pH）に曝露されるインビボ投与（例えば、血液及び/または細胞のリソソーム/エンドソーム区画を通過する輸送）における保護を与える。細胞外空間と比較してグルタチオンのレベルが高い細胞のサイトゾルに放出されると、修飾が逆転し、切断されたオリゴヌクレオチドが得られる。可逆的なグルタチオン感受性部分を使用すると、不可逆的な化学修飾を使用して利用可能な選択肢と比較して、目的のオリゴヌクレオチドに立体的に大きな化学基を導入することが可能である。これは、これらのより大きな化学基がサイトゾルで除去されるためであり、したがって、細胞のサイトゾル内のオリゴヌクレオチドの生物活性を妨げない。その結果、これらのより大きな化学基を操作して、ヌクレアーゼ耐性、親油性、電荷、熱安定性、特異性、低下した免疫原性

10

20

30

40

50

など、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドにさまざまな利点を与えることができる。いくつかの実施形態では、グルタチオン感受性部分の構造を操作して、その放出の動態を改変することができる。

【0127】

いくつかの実施形態では、グルタチオン感受性部分は、ヌクレオチドの糖に結合している。いくつかの実施形態では、グルタチオン感受性部分は、修飾ヌクレオチドの糖の2' - 炭素に結合している。いくつかの実施形態では、グルタチオン感受性部分は、特に修飾ヌクレオチドがオリゴヌクレオチドの5' 末端ヌクレオチドである場合、糖の5' - 炭素に配置される。いくつかの実施形態では、グルタチオン感受性部分は、特に修飾ヌクレオチドがオリゴヌクレオチドの3' 末端ヌクレオチドである場合、糖の3' - 炭素に配置される。いくつかの実施形態では、グルタチオン感受性部分は、スルホニル基を含む。例えば、2016年8月23日に出願された、「Compositions Comprising Reversibly Modified Oligonucleotides and Uses Thereof」と題する、米国仮特許出願第62/378,635号を参照されたい。

10

【0128】

vi. 標的化リガンド

いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドを1つ以上の細胞または1つ以上の器官に標的化することが望ましい。そのような戦略は、他の器官における望ましくない影響を回避する、またはオリゴヌクレオチドから恩恵を受けない細胞、組織、または臓器へのオリゴヌクレオチドの過度の損失を回避するのに役立つ。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドは、組織、細胞、または器官の標的化及び/または送達を促進する（例えば、肝臓へのオリゴヌクレオチドの送達を促進する）ように修飾される。特定の実施形態では、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドは、肝臓の肝細胞へのオリゴヌクレオチドの送達を促進するように修飾される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上の標的化リガンドにコンジュゲートされた少なくとも1個のヌクレオチド（例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、またはそれ以上のヌクレオチド）を含む。

20

【0129】

いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質もしくはタンパク質の一部（例えば、抗体または抗体断片）、または脂質を含み得る。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、アプタマーである。例えば、標的化リガンドは、腫瘍血管系または神経膠腫細胞を標的化するために使用されるRGDペプチド、腫瘍血管系または腫瘍間質を標的化するためのCREKAペプチド、CNS血管系上で発現するトランスフェリン受容体を標的化するためのトランスフェリン、ラクトフェリン、もしくはアプタマー、または神経膠腫細胞上のEGFRを標的化するための抗EGFR抗体であってよい。特定の実施形態では、標的化リガンドは、1つ以上のGalNAc部分である。

30

【0130】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個、5個、または6個）のヌクレオチドが、それぞれ別個の標的化リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの2~4個のヌクレオチドが、それぞれ別個の標的化リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、センス鎖またはアンチセンス鎖のいずれかの末端の2~4個のヌクレオチドにコンジュゲートされる（例えば、標的化リガンドはセンス鎖またはアンチセンス鎖の5' 末端または3' 末端の2~4個のヌクレオチドの突出または伸長部分にコンジュゲートされる）ため、標的化リガンドが歯ブラシの毛の部分に似ており、オリゴヌクレオチドが歯ブラシに似た格好となっている。例えば、オリゴヌクレオチドは、センス鎖の5' 末端または3' 末端のいずれかにステムループを含むことができ、ステムのループの1個、2個、3個、または4個のヌクレオチドを標的化リガンドに個別にコンジュゲートさせる

40

50

ことができる。いくつかの実施形態では、本開示によって提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）は、センス鎖の3'末端にステムループを含み、ステムループのループは、トリループまたはテトラループを含み、トリループまたはテトラループをそれぞれ構成する3個または4個のヌクレオチドは、標的化リガンドに個別にコンジュゲートされている。

【0131】

Ga1NAcは、主として肝細胞の類洞表面で発現するASGPRに対する高親和性リガンドであり、末端ガラクトースまたはGa1NAc残基を含む循環糖タンパク質（アシアロ糖タンパク質）の結合、内在化、及びその後の排出に主要な役割を有する。本開示のオリゴヌクレオチドにGa1NAc部分をコンジュゲート（間接的または直接的に）させて、細胞で発現するASGPRにこれらのオリゴヌクレオチドを標的化するのに使用することができる。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つ以上のGa1NAc部分にコンジュゲートされ、Ga1NAc部分は、オリゴヌクレオチドをヒト肝臓の細胞（例えば、ヒト肝細胞）上に発現するASGPRに標的化させる。いくつかの実施形態では、Ga1NAc部分は、オリゴヌクレオチドを肝臓に標的化させる。

10

【0132】

いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、一価のGa1NAcに直接的または間接的にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つを超える一価Ga1NAcに直接的または間接的にコンジュゲートされる（すなわち、2個、3個、または4個の一価Ga1NAc部分にコンジュゲートされ、典型的には3個または4個の一価Ga1NAc部分にコンジュゲートされる）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上の二価Ga1NAc、三価Ga1NAc、または四価Ga1NAcの部分にコンジュゲートされる。

20

【0133】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの1つ以上（例えば、1個、2個、3個、4個、5個、または6個）のヌクレオチドが、それぞれGa1NAc部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、テトラループの2～4個のヌクレオチドが、それぞれ別個のGa1NAcにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、トリループの1～3個のヌクレオチドが、それぞれ別個のGa1NAcにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、センス鎖またはアンチセンス鎖のいずれかの末端の2～4個のヌクレオチドにコンジュゲートされる（例えば、リガンドはセンス鎖またはアンチセンス鎖の5'末端または3'末端の2～4個のヌクレオチドの突出または伸長部分にコンジュゲートされる）ため、Ga1NAc部分が歯ブラシの毛の部分に似ており、オリゴヌクレオチドが歯ブラシに似た格好となっている。いくつかの実施形態では、Ga1NAc部分は、センス鎖のヌクレオチドにコンジュゲートされる。例えば、4個のGa1NAc部分をセンス鎖のテトラループ内のヌクレオチドにコンジュゲートさせることができ、それぞれのGa1NAc部分は1個のヌクレオチドにコンジュゲートされる。

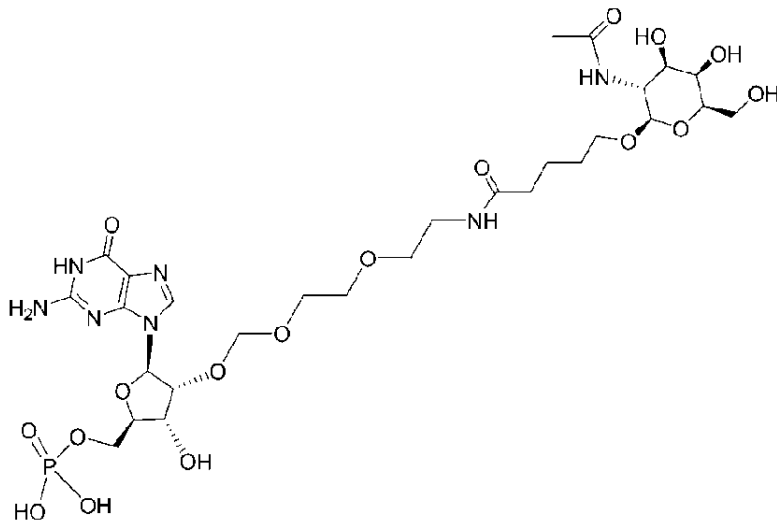
30

【0134】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、下記に示されるような[ademG-Ga1NAc]または2'-アミノジエトキシメタノール-グアニン-Ga1NAcと呼ばれる、グアニンヌクレオチドに結合された一価のGa1NAcを含む。

40

【化 1】



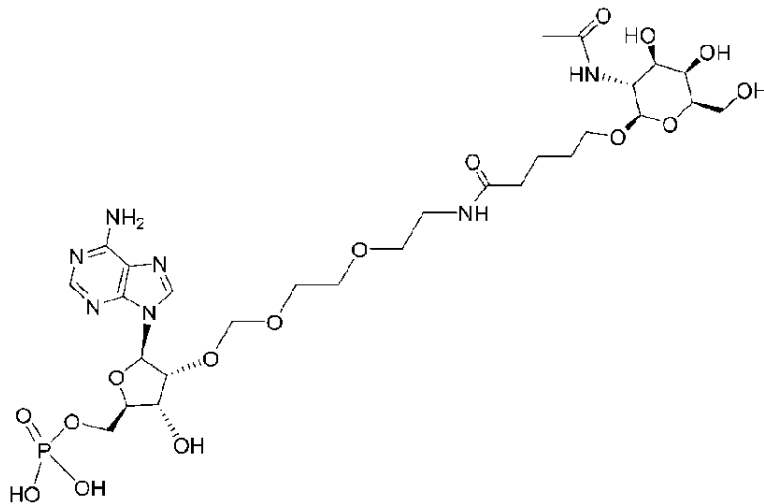
10

【 0 1 3 5】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、下記に示されるような [a d e m A - G a l N A c] または 2' - アミノジエトキシメタノール - アデニン - G a l N A c と呼ばれる、アデニンヌクレオチドに結合された一価の G a l N A c を含む。

20

【化 2】



30

【 0 1 3 6】

そのようなコンジュゲーションの例を、5' から 3' 方向にヌクレオチド配列 G A A A を含むループについて下記に示す (L = リンカー、 X = ヘテロ原子)。ステム結合点が表示されている。このようなループは、例えば、表 5 に列挙され、図 3 に示されるセンス鎖の 27 ~ 30 位に存在し得る。化学式中、

40

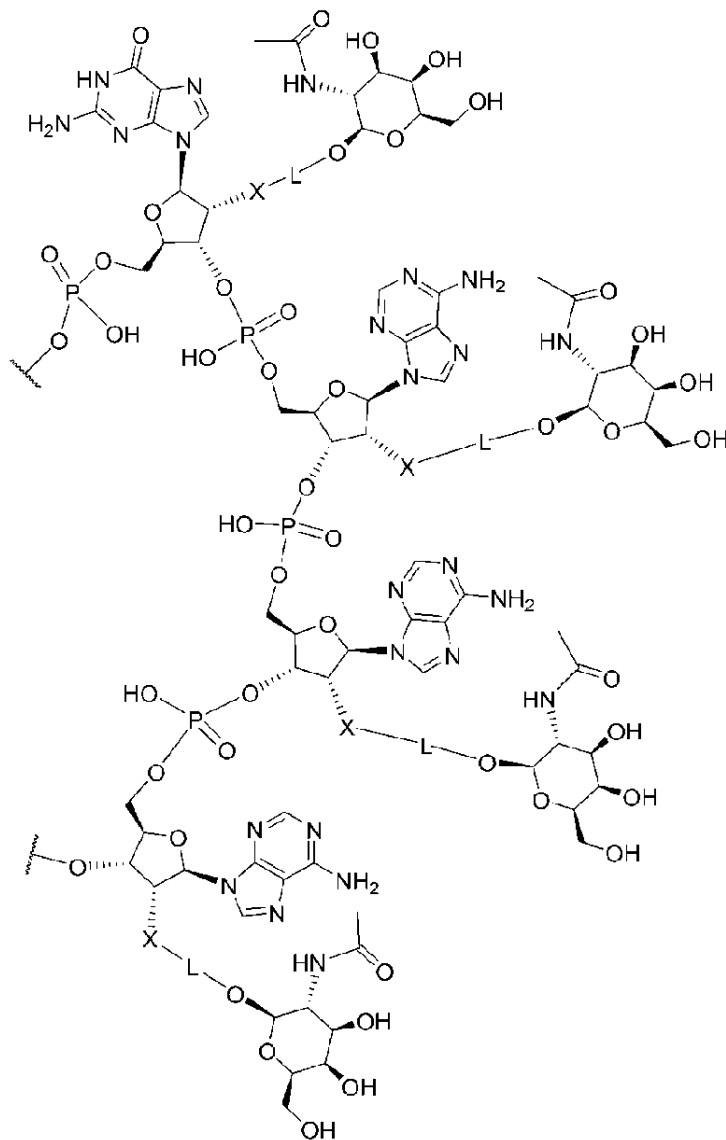
【化 3】



が、オリゴヌクレオチド鎖への結合点を表すために用いられている。

50

【化 4】



【 0 1 3 7】

適切な方法または化学的手法（例えば、クリックケミストリー）を用いて標的化リガンドをヌクレオチドに連結することができる。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、クリックリンカーを使用してヌクレオチドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、アセタールベースのリンカーを用いて標的化リガンドを本明細書に記載のオリゴヌクレオチドのいずれか1つのヌクレオチドにコンジュゲートする。アセタールベースのリンカーは、例えば、国際特許出願公開第WO2016/100401号に開示されている。いくつかの実施形態では、リンカーは、不安定なリンカーである。しかしながら、他の実施形態では、リンカーは安定している。G a l N A c 部分がアセタールリンカーを使用してループのヌクレオチドに結合されている、5'から3'方向にヌクレオチドG A A Aを含むループの例を下記に示す。このようなループは、例えば、表3または表4に列挙され、図10に示されるセンス鎖のいずれか1つの27～30位に存在し得る。化学式中、

【化 5】



10

20

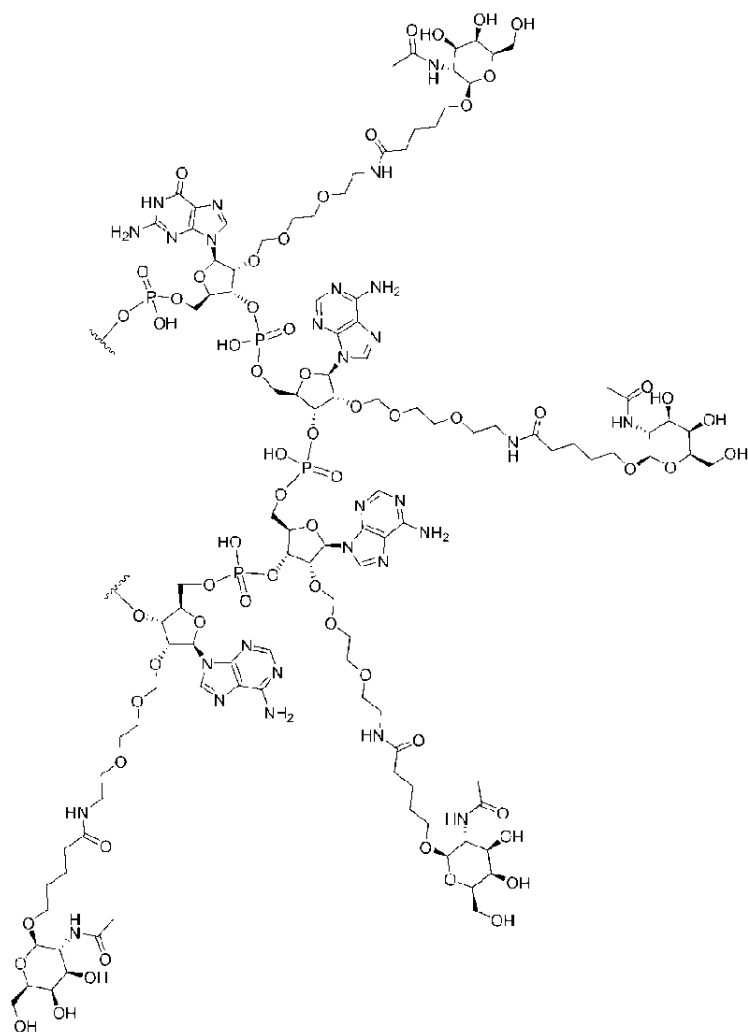
30

40

50

は、オリゴヌクレオチド鎖への結合点である。

【化 6】



10

20

30

【 0 1 3 8 】

前述のように、さまざまな適切な方法または化学的合成技法（例えば、クリックケミストリー）を用いて標的化リガンドをヌクレオチドに連結することができる。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、クリックリンカーを使用してヌクレオチドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、アセタールベースのリンカーを用いて標的化リガンドを本明細書に記載のオリゴヌクレオチドのいずれか1つのヌクレオチドにコンジュゲートする。アセタールベースのリンカーは、例えば、国際特許出願公開第W O 2 0 1 6 / 1 0 0 4 0 1号に開示されている。いくつかの実施形態では、リンカーは、不安定なリンカーである。しかしながら、他の実施形態では、リンカーは安定なリンカーである。

40

【 0 1 3 9 】

いくつかの実施形態では、二重鎖伸長部分（例えば、3、4、5、または6 b p までの長さ）が、標的化リガンド（例えば、G a l N A c 部分）とd s オリゴヌクレオチドとの間に配置される。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、それにコンジュゲートされたG a l N A c を有しない。

【 0 1 4 0 】

I I I . 製剤

オリゴヌクレオチドの使用を促進するために、さまざまな製剤が開発されている。例えば、オリゴヌクレオチドは、分解を最小限に抑え、送達及び/または取り込みを促進し、

50

または製剤中のオリゴヌクレオチドに別の有益な特性を与える製剤を使用して対象または細胞環境に送達することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスフェート緩衝生理食塩水などの緩衝液、リボソーム、ミセル構造、及びカプシド中に製剤化される。

【0141】

カチオン性脂質を含むオリゴヌクレオチドの製剤を使用して、細胞内へのオリゴヌクレオチドのトランスフェクションを促進することができる。例えば、リポフェクチン、カチオン性グリセロール誘導体、及びポリカチオン性分子（例えば、ポリリジン）などのカチオン性脂質を使用することができる。適切な脂質としては、オリゴフェクタミン、リポフェクタミン (Life Technologies)、NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colo.)、またはFuGene6 (Roche) が挙げられ、これらはいずれも製造者の使用説明書に従って使用することができる。

10

【0142】

したがって、いくつかの実施形態では、製剤は脂質ナノ粒子を含む。いくつかの実施形態では、賦形剤は、リボソーム、脂質、複合脂質、マイクロスフェア、マイクロ粒子、ナノスフェア、またはナノ粒子を含むか、または投与を必要とする対象の細胞、組織、器官、もしくは身体に投与するための他の形で製剤化することができる（例えば、Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013を参照されたい）。

20

【0143】

いくつかの実施形態では、本明細書の製剤は、賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、賦形剤は、活性成分の改善された安定性、改善された吸収性、改善された溶解性、及び/または治療増強効果を組成物に付与する。いくつかの実施形態では、賦形剤は、緩衝剤（例えば、クエン酸ナトリウム、ホスフェートナトリウム、トリス塩基、または水酸化ナトリウム）、またはビヒクル（例えば、緩衝液、ペトロラタム、ジメチルスルホキシド、または鉱油）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、その貯蔵寿命を延ばすために凍結乾燥された後、使用（例えば、対象への投与）に先立って溶液とされる。したがって、本明細書に記載のオリゴヌクレオチドのいずれか1つを含む組成物中の賦形剤は、凍結乾燥保護剤（例えば、マンニトール、ラクトース、ポリエチレングリコール、もしくはポリビニルピロリドン）、または崩壊温度調節剤（例えば、デキストラン、フィコール（商標）、もしくはゼラチン）であり得る。

30

【0144】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、その意図された投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例としては、非経口（例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮内、皮下）、経口（例えば、吸入）、経皮（例えば、局所）、経粘膜、及び直腸投与が挙げられる。

【0145】

注射用途に適した医薬組成物には、滅菌水溶液（水溶性の場合）、または分散液、及び滅菌注射溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末が含まれる。静脈内投与の場合、適切な担体には、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）(BASF, Parsippany, N.J.) またはホスフェート緩衝生理食塩水 (PBS) が含まれる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適当な混合物を含有する溶媒または分散媒であり得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、塩化ナトリウムを本組成物に含めることが好ましいであろう。滅菌注射用溶液は、必要な量のオリゴヌクレオチドを選択された溶媒に、必要に応じて上記に列挙した成分のうちの1つまたは組み合わせと共に混合し、その後濾過滅菌することによって調製され得る。

40

50

【0146】

いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも約0.1%以上の治療剤を含み得るが、活性成分（複数可）のパーセンテージは、全組成物の重量または体積の約1%～約80%またはそれ以上とすることができる。溶解度、バイオアベイラビリティ、生物学的半減期、投与経路、製品の貯蔵寿命、及び他の薬理学的考慮事項などの因子は、そのような医薬製剤の調製の分野における当業者によって想到されるものであり、したがって、さまざまな投与量及び治療レジメンが望ましい場合がある。

【0147】

いくつかの実施形態は、本明細書のオリゴヌクレオチドのいずれかの肝臓標的化送達を対象としているが、他の組織の標的化も企図される。

10

【0148】

I V . 使用方法

i . 細胞内のL P A 発現の減少

本開示は、L P A 発現を減少させる目的で、有効量の本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）のいずれかを細胞または細胞の集団に接触させるかまたは送達する方法を提供する。いくつかの実施形態では、L P A 発現の減少は、細胞におけるL P A のm R N A、a p o (a) タンパク質、またはa p o (a) 活性の量またはレベルの減少を測定することによって決定される。これらの方法は、本明細書に記載のステップを含むことができ、これらは記載された順序で実行されてもよいが、必ずしもそうである必要はない。しかしながら、他の順序も考えられる。さらに、個別または複数のステップを並行して、及び/または時間が重なって、及び/または個別に、または複数回繰り返されるステップで実施してもよい。さらに、方法は、追加の不特定のステップを含んでもよい。

20

【0149】

本明細書の方法は、任意の適切な細胞型で有用である。いくつかの実施形態では、細胞は、m R N A を発現するあらゆる細胞（例えば、肝細胞、マクロファージ、単球由来細胞、前立腺癌細胞、脳、内分泌組織、骨髄、リンパ節、肺、胆嚢、肝臓、十二指腸、小腸、脾臓、腎臓、胃腸管、膀胱、脂肪及び軟部組織、ならびに皮膚の細胞）である。いくつかの実施形態では、細胞は、対象から得られた初代細胞である。いくつかの実施形態では、初代細胞は、限られた数の継代を行っており、それにより、細胞は天然の表現型特性を実質的に維持している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが送達される細胞は、エクスピボまたはインピトロである（すなわち、培養中の細胞または細胞が存在する生物に送達することができる）。

30

【0150】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドを含む溶液の注入、オリゴヌクレオチドで被覆した粒子によるボンバードメント、オリゴヌクレオチドを含む溶液への細胞もしくは細胞の集団の曝露、またはオリゴヌクレオチドの存在下での細胞膜のエレクトロポレーションを含むがこれらに限定されない、当該技術分野で知られている核酸送達方法を使用して細胞または細胞の集団に送達される。例えば、脂質媒介担体輸送、化学媒介輸送、及びホスフェートカルシウムなどのカチオン性リポソームトランスフェクションなどの、オリゴヌクレオチドを細胞に送達するための他の当該技術分野で知られている方法を使用することができる。

40

【0151】

いくつかの実施形態では、L P A 発現の減少は、L P A 発現に関連する細胞もしくは細胞の集団の1つ以上の分子、特性、もしくは特性を評価するアッセイもしくは技法によって（例えば、L P A 発現バイオマーカーを使用して）、または細胞もしくは細胞の集団におけるL P A 発現を直接的に示す分子（例えば、L P A のm R N A もしくはa p o (a) タンパク質）を評価するアッセイもしくは技法によって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドがL P A 発現を減少させる程度は、オリゴヌクレオチドと接触させた細胞または細胞の集団におけるL P A 発現を対照細胞または細胞の集団

50

(例えば、オリゴヌクレオチドと接触させていないか、または対照オリゴヌクレオチドと接触させた細胞または細胞の集団)と比較することによって評価される。いくつかの実施形態では、対照細胞または細胞の集団におけるLPA発現の対照の量またはレベルは、アッセイまたは技法が実施されるすべての場合において対照の量またはレベルを測定する必要がないように、予め決定される。所定のレベルまたは値は、さまざまな形態のものとするることができる。いくつかの実施形態では、所定のレベルまたは値は、中央値または平均などの単一のカットオフ値とすることができる。

【0152】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド(例えば、dsオリゴヌクレオチド)を細胞または細胞の集団に接触させるかまたは送達すると、LPA発現が減少する。いくつかの実施形態では、LPA発現の減少は、オリゴヌクレオチドと接触させていない、または対照オリゴヌクレオチドと接触させた細胞または細胞の集団におけるLPA発現の対照の量またはレベルと比較する。いくつかの実施形態では、LPA発現の減少は、LPA発現の対照の量またはレベルと比較して、約1%以下、約5%以下、約10%以下、約15%以下、約20%以下、約25%以下、約30%以下、約35%以下、約40%以下、約45%以下、約50%以下、約55%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下である。いくつかの実施形態では、LPA発現の対照の量またはレベルは、本明細書のオリゴヌクレオチドと接触させていない細胞または細胞の集団中のLPAのmRNA及び/またはapo(a)タンパク質の量またはレベルである。いくつかの実施形態では、本明細書の方法による細胞または細胞の集団へのオリゴヌクレオチドの送達の効果は、任意の有限期間または一定時間(例えば、分、時間、日、週、月)後に評価される。例えば、いくつかの実施形態では、LPA発現は、細胞または細胞の集団にオリゴヌクレオチドを接触させるかまたは送達した後、少なくとも約4時間、約8時間、約12時間、約18時間、約24時間;または少なくとも約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約21日間、約28日間、約35日間、約42日間、約49日間、約56日間、約63日間、約70日間、約77日間、または約84日間、またはそれ以上で、細胞または細胞の集団において決定される。いくつかの実施形態では、LPA発現は、細胞または細胞の集団にオリゴヌクレオチドを接触させるかまたは送達した後、少なくとも約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、または約6ヶ月、またはそれ以上で細胞または細胞の集団において決定される。

【0153】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、細胞内でオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドを含む鎖(例えば、そのセンス鎖及びアンチセンス鎖)を発現するように操作された導入遺伝子の形態で送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドを発現するように操作された導入遺伝子を使用して送達される。導入遺伝子は、ウイルスベクター(例えば、アデノウイルス、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、もしくは単純ヘルペスウイルス)、または非ウイルスベクター(例えば、プラスミドもしくは合成mRNA)を使用して送達され得る。いくつかの実施形態では、導入遺伝子を対象に直接注射することができる。

【0154】

ii. 医療用途

本開示はまた、LPA発現を減少させることから恩恵を受ける対象(例えば、LPA発現に関連する疾患、障害、または状態を有するヒト)を治療するために使用するための、または使用に適合可能なオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、LPAの発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するために使用するための、または使用するように適合されたオリゴヌクレオチドを提供する。本開示はまた、LPA発現に関連する疾患、障害、または状態を治療するための医薬品または医薬組成物の製造における使用のための、または使用に適合可能なオリゴヌクレオチドを提

10

20

30

40

50

供する。いくつかの実施形態では、使用のための、または使用に適合可能なオリゴヌクレオチドは、L P A の m R N A を標的とし、L P A 発現を減少させる（例えば、R N A i 経路を介して）。いくつかの実施形態では、使用のための、または使用に適合可能なオリゴヌクレオチドは、L P A の m R N A を標的とし、L P A の m R N A 、 a p o (a) タンパク質、及び/または a p o (a) 活性の量またはレベルを減少させる。

【 0 1 5 5 】

さらに、本明細書の方法のいくつかの実施形態では、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有するか、またはその素因がある対象が、本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、d s オリゴヌクレオチド）による治療のために選択される。いくつかの実施形態では、本方法は、L P A 発現に関連する、疾患、障害、または状態のマーカー（例えば、バイオマーカー）、例えば、これらに限定されないが、L P A の m R N A 、 a p o (a) タンパク質、リポタンパク質（ a ） 、またはそれらの組み合わせを有するか、またはその素因がある個体を選択することを含む。同様に、以下に詳述するように、本開示によって提供される方法のいくつかの実施形態は、L P A 発現のマーカー（例えば、リポタンパク質（ a ） ） のベースライン値を測定または取得し、次いで、そのように取得された値を1つまたは複数の他のベースライン値または対象にオリゴヌクレオチドを投与した後に得られる値と比較して治療の有効性を評価することなどのステップを含む。

【 0 1 5 6 】

i i i . 治療の方法

本開示はまた、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する、有する疑いがある、または発症するリスクがある対象を、本明細書のオリゴヌクレオチドで治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書のオリゴヌクレオチドを使用して、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態の発症または進行を治療または軽減する方法を提供する。他の実施形態では、本開示は、本明細書のオリゴヌクレオチドを使用して、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象において1つ以上の治療効果を達成する方法を提供する。本明細書の方法のいくつかの実施形態では、対象は、治療有効量の本明細書のオリゴヌクレオチドのいずれか1つ以上を投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、治療はL P A 発現を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、対象は治療的に処置される。いくつかの実施形態では、対象は予防的に処置される。

【 0 1 5 7 】

本明細書の方法のいくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、対象においてL P A 発現が減少して、それによって対象を治療するように、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、L P A の m R N A の量またはレベルは、対象において減少する。いくつかの実施形態では、a p o (a) タンパク質の量またはレベルは、対象において減少する。いくつかの実施形態では、リポタンパク質（ a ） の量またはレベルは、対象において減少する。いくつかの実施形態では、a p o (a) 活性の量またはレベルは、対象において減少する。いくつかの実施形態では、トリグリセリド（ T G ） （例えば、1つ以上のT G または総T G ） の量またはレベルは、対象において減少する。いくつかの実施形態では、コレステロール（例えば、総コレステロール、L D L コレステロール、及び/またはH D L コレステロール）の量またはレベルは、対象において減少する。いくつかの実施形態では、低密度リポタンパク質（ L D L ） コレステロールの量またはレベルは、対象において減少する。いくつかの実施形態では、O x P L の量または活性は、対象において減少または変動する。いくつかの実施形態では、L D L - C の量または活性は、対象において減少または変動する。いくつかの実施形態では、a p o B - 1 0 0 の量または活性は、対象において減少または変動する。いくつかの実施形態では、以下の任意の組み合わせが対象において減少または変動する：L P A 発現、L P A の m R N A の量またはレベル、a p o (a) タンパク質の量またはレベル、a p o (a) 活性の量またはレベル、T G の量またはレベル、コレステロールの量またはレベル、O x P L の量または活

性、LDL-Cの量または活性、及び/またはapoB-100の量または活性。

【0158】

本明細書の方法のいくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、対象におけるLPA発現が、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物の投与前のLPA発現と比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて減少するように、LPA発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象におけるLPA発現は、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物を受けていないか、または対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物または治療を受けた対象（例えば、参照または対照対象）におけるLPA発現と比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて減少する。

10

【0159】

本明細書の方法のいくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、対象におけるLPAのmRNAの量またはレベルが、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物の投与前のLPAのmRNAの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて減少するように、LPA発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象におけるLPAのmRNAの量またはレベルは、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物を受けていないか、または対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物または治療を受けた対象（例えば、参照または対照対象）におけるLPAのmRNAの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて減少する。

20

【0160】

本明細書の方法のいくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、対象におけるapo(a)タンパク質の量またはレベルが、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物の投与前のapo(a)タンパク質の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて減少するように、LPA発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象におけるapo(a)タンパク質の量またはレベルは、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物を受けていないか、または対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物または治療を受けた対象（例えば、参照または対照対象）におけるapo(a)タンパク質の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて減少する。

30

40

【0161】

本明細書の方法のいくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、対象におけるapo(a)活性の量またはレベルが、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物の投与前のapo(a)活性の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて減少するように、LPA発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象におけるap

50

o (a) 活性の量またはレベルは、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物を受けていないか、または対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物または治療を受けた対象（例えば、参照または対照対象）における a p o (a) 活性の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 99 %、または 99 % を超えて減少する。

【 0 1 6 2 】

本明細書の方法のいくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、対象におけるリポタンパク質 (a) の量またはレベルが、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物の投与前のリポタンパク質 (a) の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 99 %、または 99 % を超えて減少するように、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象におけるリポタンパク質 (a) の量またはレベルは、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物を受けていないか、または対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物または治療を受けた対象（例えば、参照または対照対象）におけるリポタンパク質 (a) の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 99 %、または 99 % を超えて減少する。

【 0 1 6 3 】

リポタンパク (a) のレベルは、ヒトの成人において広い範囲であり、0 . 1 m g / d L 未満から 2 0 0 m g / d L を超えるまでの血漿レベルであり、したがって、個人間で最大 3 桁の違いを示す (S c h m i d t e t a l . , (2 0 1 6) J L i p i d R e s . 5 7 (8) : 1 3 3 9 - 1 3 5 9) 。リポタンパク質 (a) レベルは、米国及びカナダにおいて、3 0 m g / d l 未満が最適と考えられている (A n d e r s o n e t a l . , (2 0 1 6) C a n J C a r d i o l 3 2 : 1 2 6 3 - 8 2) 。欧州アテローム性動脈硬化学会 (E A S) は、5 0 m g / d L 未満を最適として提案し、ドイツと英国ではアフエーシスの償還のカットオフとして 6 0 m g / d l 未満のリポタンパク質 (a) レベルが使用されている (T s i m i k a s (2 0 1 7) J A m C o l l C a r d i o l . 6 9 (6) : 6 9 2 - 7 1 1) 。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドでの治療のために選択されるかまたはそれで治療される対象は、約 3 0 m g / d L 以上のリポタンパク質 (a) の量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドでの治療のために選択されるかまたはそれで治療される対象は、3 0 m g / d L を超えるリポタンパク質 (a) の量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドでの治療のために選択されるかまたはそれで治療される対象は、約 5 0 m g / d L 以上のリポタンパク質 (a) の量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドでの治療のために選択されるかまたはそれで治療される対象は、約 6 0 m g / d L 以上のリポタンパク質 (a) の量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドでの治療のために選択されるかまたはそれで治療される対象は、3 0 m g / d L ~ 3 0 0 m g / d L の範囲のリポタンパク質 (a) の量またはレベルを有することが確認または決定される。

【 0 1 6 4 】

一般に、ヒト患者の正常または望ましい T G 範囲は、血液の 1 5 0 m g / d L 未満であり、1 0 0 m g / d L 未満が理想的とみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、1 5 0 m g / d L 以上の T G の量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、1 5 0 ~ 1 9 9 m g / d L の範囲の T G の量またはレベル

を有することが確認または決定され、これは、ボーダーラインの高TGレベルとみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、200～499mg/dLの範囲のTGの量またはレベルを有することが確認または決定され、これは、高TGレベルとみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、500mg/dLまたはそれ以上（すなわち、500mg/dL以上）の範囲のTGの量またはレベルを有することが確認または決定され、これは、非常に高いTGレベルとみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、150mg/dL以上、200mg/dL以上、または500mg/dL以上であるTGの量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、200～499mg/dL、または500mg/dL以上のTGのレベルの量を有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、200mg/dL以上であるTGの量またはレベルを有することが確認または決定される。

10

【0165】

本明細書の方法のいくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、対象におけるコレステロール（例えば、総コレステロール、LDLコレステロール、及び/またはHDLコレステロール）の量またはレベルが、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物の投与前のコレステロールの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて減少するように、LPA発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象におけるコレステロールの量またはレベルは、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物を受けていないか、または対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物または治療を受けた対象（例えば、参照または対照対象）におけるコレステロールの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて減少する。

20

【0166】

一般に、成人ヒト患者の正常または望ましいコレステロール範囲（総コレステロール）は、血液の200mg/dL未満である。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、200mg/dL以上のコレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、200～239mg/dLの範囲のコレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定され、これは、ボーダーラインの高コレステロールレベルとみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、240mg/dL及びそれ以上（すなわち、240mg/dL以上）の範囲のコレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定され、これは、高コレステロールレベルとみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、200～239mg/dL、または240mg/dL以上のコレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、200mg/dL以上、または240mg/dLもしくはそれ以上のコレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定される。

30

40

【0167】

本明細書の方法のいくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、対象におけるLDLコレステロールの量またはレベルが、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物の投与前のLDLコレステロールの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50

50

％、約 55％、約 60％、約 65％、約 70％、約 75％、約 80％、約 85％、約 90％、約 95％、約 99％、または 99％を超えて減少するように、LPA 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象における LDL コレステロールの量またはレベルは、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物を受けていないか、または対照のオリゴヌクレオチド、医薬組成物または治療を受けた対象（例えば、参照または対照対象）における LDL コレステロールの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約 30％、約 35％、約 40％、約 45％、約 50％、約 55％、約 60％、約 65％、約 70％、約 75％、約 80％、約 85％、約 90％、約 95％、約 99％、または 99％を超えて減少する。

【0168】

一般に、成人ヒト患者の正常または望ましい LDL コレステロール範囲は、血液の 100 mg / dL 未満である。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、100 mg / dL 以上のコレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、100 ~ 129 mg / dL の範囲の LDL コレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定され、これは最適以上とみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、130 ~ 159 mg / dL の範囲の LDL コレステロールの量またはレベルを有することが確認または判定され、これはボーダーラインの高レベルとみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、160 ~ 189 mg / dL の範囲の LDL コレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定され、これは、高 LDL コレステロールレベルとみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、190 mg / dL 及びそれ以上（すなわち、190 mg / dL 以上）の範囲の LDL コレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定され、これは、非常に高い LDL コレステロールレベルとみなされる。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、100 mg / dL 以上、130 mg / dL 以上、160 mg / dL 以上、または 190 mg / dL 以上、またはそれ以上、好ましくは 160 mg / dL 以上、または 190 mg / dL 以上またはそれ以上である LDL コレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定される。いくつかの実施形態では、治療のために選択されるかまたは治療される患者は、100 ~ 129 mg / dL、130 ~ 159 mg / dL、160 ~ 189 mg / dL、または 190 mg / dL 及びそれ以上の LDL コレステロールの量またはレベルを有することが確認または決定される。

【0169】

対象または対象からの試料中の、LPA 発現、LPA の mRNA の量またはレベル、apo (a) タンパク質の量またはレベル、apo (a) 活性の量またはレベル、リポタンパク質 (a) の量またはレベル、及び / または O x P L、LDL - C、apo B - 100、TG、及び / または LDL コレステロールの量またはレベルを決定するための適切な方法は、当該技術分野で知られている。さらに、本明細書に記載の実施例は、LPA 発現を決定するための例示的な方法を説明する。

【0170】

いくつかの実施形態では、LPA 発現、LPA の mRNA、apo (a) タンパク質、apo (a) 活性、O x P L、LDL - C、apo B - 100、TG、LDL コレステロール、またはそれらの任意の組み合わせの量またはレベルは、細胞（例えば、肝細胞）、細胞の集団またはグループ（例えば、オルガノイド）、器官（例えば、肝臓）、血液またはその一部（例えば、血漿）、組織（例えば、肝臓組織）、試料（例えば、肝生検試料）、または対象から得られるかまたは単離される任意の他の生物学的材料において減少する。いくつかの実施形態では、LPA 発現、LPA の mRNA、apo (a) タンパク質、apo (a) 活性、O x P L、LDL - C、apo B - 100、TG、LDL コレステロール、またはそれらの任意の組み合わせの量またはレベルは、対象から得られるかまたは

10

20

30

40

50

単離される 1 種を超える細胞（例えば、肝細胞と 1 種以上の他の種類の細胞）、1 つを超える細胞グループ、1 つを超える器官（例えば、肝臓と 1 つ以上の他の器官）、1 つを超える血液画分（例えば、血漿及び 1 つ以上の他の血液画分）、1 種を超える組織（例えば、肝臓組織及び 1 種以上の他の種類の組織）、1 種を超える試料（例えば、肝生検試料及び 1 種以上の他の種類の生検試料）において減少する。

【0171】

LPA 発現に関連する疾患、障害、または状態の例としては、バーガー病、末梢動脈疾患、冠動脈疾患、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、大動脈弁狭窄症、大動脈弁逆流、大動脈解離、網膜動脈閉塞、脳血管疾患、腸間膜虚血、上腸間膜動脈閉塞、腎動脈狭窄、安定・不安定狭心症、急性冠症候群、ヘテロ接合体またはホモ接合体の家族性高コレステロール血症、高アポ リポタンパク血症、脳血管アテローム性動脈硬化症、脳血管疾患、及び静脈血栓症、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0172】

それらの高い特異性のために、本明細書のオリゴヌクレオチドは、細胞、組織、または器官（例えば、肝臓）の標的遺伝子の mRNA を特異的に標的とする。疾患の予防において、標的遺伝子は、疾患の開始または維持に必要とされるもの、または疾患に罹患するリスクが高いことに関連すると同定されたものであり得る。疾患の治療において、本オリゴヌクレオチドは、疾患を示すか、または疾患を媒介する役割を担う細胞または組織と接触させることができる。例えば、LPA 発現に関連する障害または状態に関連する野生型（すなわち、天然型）または変異型遺伝子の全部または一部と実質的に同一のオリゴヌクレオチドを、肝細胞やその他の肝臓細胞などの目的の細胞または組織型と接触させるか、またはそれらに導入することができる。

20

【0173】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ヒトなどの任意の哺乳動物由来の標的遺伝子であり得る。本明細書に記載の方法に従って、任意の遺伝子をサイレンシングすることができる。

【0174】

本明細書に記載の方法は、典型的には、治療有効量、すなわち、望ましい治療結果を生じることができる量の本明細書のオリゴヌクレオチドを対象に投与することを含む。治療許容量は、疾患または障害を治療することができる量とすることができる。任意の 1 人の対象に対する適切な投与量は、対象のサイズ、体表面積、年齢、投与される特定の組成物、組成物中の活性成分（複数可）、投与の時間及び経路、全体的な健康状態、及び同時に投与されている他の薬剤を含む特定の因子に応じて決められる。

30

【0175】

いくつかの実施形態では、対象は、本明細書中の組成物のいずれか 1 つを、経腸的に（例えば、経口、胃栄養チューブによって、十二指腸栄養チューブによって、胃瘻造設を介して、もしくは直腸に）、非経口的に（例えば、皮下注射、静脈内注射もしくは注入、動脈内注射もしくは注入、骨内注射、筋肉内注射、脳内注射、脳室内注射、髄腔内注射）、局所（例えば、経皮、吸入、点眼薬、もしくは粘膜を介して）、または標的臓器（例えば、対象の肝臓）への直接注射によって投与される。典型的には、本明細書のオリゴヌクレオチドは、静脈内または皮下に投与される。

40

【0176】

非限定的の一組の例として、本開示のオリゴヌクレオチドは、典型的には、四半期ごと（3 か月ごとに 1 回）、隔月ごと（2 か月ごとに 1 回）、毎月または毎週投与される。例えば、オリゴヌクレオチドは、毎週、または 2 週間もしくは 3 週間の間隔で投与され得る。代替的に、オリゴヌクレオチドを毎日投与してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、オリゴヌクレオチドの 1 回以上の負荷用量、続いてオリゴヌクレオチドの 1 回以上の維持用量を投与される。

【0177】

50

いくつかの実施形態では、治療される対象は、ヒトまたは非ヒト霊長類または他の哺乳動物の対象である。他の例示的な対象としては、イヌ及びネコなどの飼育動物、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、及びニワトリなどの家畜、ならびにマウス、ラット、モルモット、及びハムスターなどの動物が挙げられる。

【0178】

V. キット

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書のオリゴヌクレオチドと、使用説明書と、を含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書のオリゴヌクレオチドと、キット及び/またはその任意の構成要素の使用説明書を含む添付文書と、を含む。いくつかの実施形態では、キットは、適切な容器内に、本明細書のオリゴヌクレオチド、1つ以上の対照、ならびに当該技術分野で周知のさまざまな緩衝液、試薬、酵素及びその他の標準成分を含む。いくつかの実施形態では、容器は、オリゴヌクレオチドが入れられ、場合によっては、適切に分注される、少なくとも1つのバイアル、ウェル、試験管、フラスコ、ボトル、注射器、または他の容器手段を含む。追加の構成要素が提供されるいくつかの実施形態では、キットは、この構成要素が配置される追加の容器を含む。キットはまた、オリゴヌクレオチド及び任意の他の試薬を商業販売のために厳重に封じ込めるための手段を含むことができる。このような容器としては、所望のバイアルが保持される射出成形またはブロー成形のプラスチック容器が挙げられ得る。コンテナ及び/またはキットには、使用説明書及び/または警告のラベルを含めることができる。

【0179】

いくつかの実施形態では、キットは、それを必要とする対象におけるLPA発現に関連する疾患、障害、または状態を治療するか、またはその進行を遅らせるための、本明細書のオリゴヌクレオチド及び薬学的に許容される担体、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物と、使用説明書と、を含む。

【実施例】

【0180】

本開示を以下の実施例に示される具体的な実施態様を参照して説明したが、本開示の真の趣旨と範囲を逸脱することなくさまざまな変更がなされたり、均等物と置き換えたりすることができることは当業者によって理解されるであろう。さらに、以下の実施例は、例示のために提示され、いかなる様式でも本開示の範囲を限定することは意図されない。さらに、状況、物質、物質の組成、プロセス、プロセスのステップまたは複数のステップを本開示の目的、趣旨及び範囲に適合させるために多くの改変がなされ得る。すべてのそのような改変は、本開示の範囲内に入ることが意図される。当該技術分野で周知の標準的な技術、または以下に具体的に説明する技術が利用される。

【0181】

実施例1：二本鎖RNAiオリゴヌクレオチドの調製

オリゴヌクレオチドの合成及び精製

【0182】

前述の実施例に記載のdsRNAiオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の方法を使用して化学合成される。一般に、dsRNAiオリゴヌクレオチドは、19~23merのsiRNAについて記載された固相オリゴヌクレオチド合成法を用いて合成される(例えば、Scarlinge et al. (1990) Nucleic Acids Res. 18:5433-41及びUsman et al. (1987) J. Am. Chem. Soc. 109:7845-45を参照されたい; 米国特許第5,804,683号; 同第5,831,071号; 同第5,998,203号; 同第6,008,400号; 同第6,111,086号; 同第6,117,657号; 同第6,353,098号; 同第6,362,323号; 同第6,437,117号; 及び同第6,469,158号も参照されたい)。

【0183】

標準方法(Integrated DNA Technologies; Coralvi

10

20

30

40

50

lle, IA)に従って、個々のRNA鎖を合成してHPLC精製する。例えば、固相ホスホラミダイト化学反応を使用してRNAオリゴヌクレオチドを合成し、脱保護し、標準技法(Damha & Olgivie(1993)Methods Mol. Biol. 20:81-114; Wincott et al.(1995)Nucleic Acids Res. 23:2677-84)を使用してNAP-5カラム(Amersham Pharmacia Biotech; Piscataway, NJ)上で脱塩する。15分間の段階的線形勾配を使用したAmersham Source 15Qカラム(1.0cm×25cm、Amersham Pharmacia Biotech)上でイオン交換高速液体クロマトグラフィ(IE-HPLC)を使用して、オリゴマーを精製する。勾配は、90:10緩衝液A:Bから52:48緩衝液A:Bへと変動し、緩衝液Aは、pH8.5の100mMのTrisであり、緩衝液Bは、pH8.5の100mMのTris、1MのNaClである。試料を260nmでモニターし、全長オリゴヌクレオチド種に対応するピークを収集し、プールし、NAP-5カラム上で脱塩し、凍結乾燥する。

10

【0184】

Beckman PACE 5000(Beckman Coulter, Inc.; Fullerton, CA)上のキャピラリー電気泳動(CE)によって、それぞれのオリゴマーの純度を決定する。CEキャピラリーは、100μmの内径を有し、ssDNA 100R Gel(Beckman-Coulter)を含む。典型的には、約0.6nmoleのオリゴヌクレオチドが、キャピラリーに注入され、444V/cmの電場で流れ、260nmにおけるUV吸光度によって検出される。変性Tris-ホウ酸塩-7M-尿素ランニング緩衝液をBeckman-Coulterから購入する。以下で説明される実験で使用するためにCEによって評価されるときに少なくとも90%純粋であるオリゴリボヌクレオチドが得られる。製造者の推奨プロトコールに従って、Voyager DE(商標)Biospectrometry Work Station(Applied Biosystems; Foster City, CA)上でのマトリクス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型(MALDI-TOF)質量分析法によって、化合物の特性を検証する。しばしば想定される分子量の0.2%以内で、すべてのオリゴマーの相対分子量が得られる。

20

【0185】

二重鎖の調製

30

【0186】

100mMの酢酸カリウム、30mMのHEPES、pH7.5からなる二重鎖緩衝液中で、ssRNAオリゴマーを再懸濁する(例えば、濃度100μM)。相補的なセンス鎖とアンチセンス鎖を等モル量で混合して、例えば、50μMの二重鎖の最終溶液を得る。試料をRNA緩衝液(IDT)中で5分間100℃まで加熱し、使用前に室温まで冷ます。dsRNAオリゴヌクレオチドは-20℃で保存される。ssRNAオリゴマーは、凍結乾燥で、またはヌクレアーゼを含まない水中で、-80℃で保存される。

【0187】

実施例2:インビトロでのLPA発現のRNAiオリゴヌクレオチド阻害

LPAのmRNA標的配列の同定

40

【0188】

LPA発現のRNAiオリゴヌクレオチド阻害剤を同定するために、コンピューターベースのアルゴリズムを使用して、RNAi経路によるLPA発現の阻害をアッセイするのに適したLPAのmRNA標的配列をコンピューターで同定した。アルゴリズムは、ヒトLPAのmRNA(例えば、配列番号1;表1)の適切なLPA標的配列に対する相補性の領域をそれぞれ有するRNAiオリゴヌクレオチドガイド(アンチセンス)鎖配列を提供する。アルゴリズムによって同定されたガイド鎖配列の一部は、サルLPAのmRNA(配列番号2;表1)の対応するLPA標的配列にも相補的である。RNAiオリゴヌクレオチド(DsiRNAオリゴヌクレオチドとしてフォーマットされた)が生成され(表2)、アルゴリズムによって同定されたLPA標的配列に対する相補性の領域を有する固

50

有のガイド鎖をそれぞれが有する。表 2 に提供される D s i R N A のパッセンジャー（センス）鎖は、アルゴリズムによって同定された固有のヒト L P A の m R N A 標的配列を含む。

【 0 1 8 9 】
【表 1 】

表 1：ヒト及びNH P （サル）のm R N A の配列

種	GenBank参照配列番号	配列番号
ヒト（Hs）	NM_005577.3	1
カニクイザル（M+）	XM_015448517.1	2
アカゲザル	XM_028847001.1	3

10

【 0 1 9 0 】

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2：細胞で評価されたヒト L P A の m R N A を標的とする D s i R N A 及び対照

DsiRNA	パッセンジャー（センス）	配列番号	ガイド（アンチセンス）	配列番号	標的配列	配列番号
LPA-125	CUGAGCAAAGCCAUGUGGUAC AGGA	4	UCCUGUACCACAUGGCU UUGCUCAGGU	404	CUGAGCAAAGCCA UGUGGU	804
LPA-128	AGCAAAGCCAUGUGGUCCAAG AUTG	5	CAAUCUUGGACCACAUG GCUUUGCUCU	405	AGCAAAGCCAUGU GGUCCA	805
LPA-132	AAGCCAUGUGGUCCAGGAUAG CUAC	6	GUAGCUAUCCUGGACCA CAUGGCUUUG	406	AAGCCAUGUGGU CAGGAU	806
LPA-133	AGCCAUGUGGUCCAGGAUUAC UACC	7	GGUAGUAAUCCUGGACC ACAUGGCUUU	407	AGCCAUGUGGUCC AGGAUU	807
LPA-134	GCCAUGUGGUCCAGGAUUGAU ACCA	8	UGGUAUCAAUCCUGGAC CACAUGGCUU	408	GCCAUGUGGUCCA GGAUUG	808
LPA-135	CCAUGUGGUCCAGGAUUGCAA CCAT	9	AUGGUUGCAAUCCUGGA CCACAUGGCU	409	CCAUGUGGUCCAG GAUUGC	809
LPA-136	CAUGUGGUCCAGGAUUGCUAC CATG	10	CAUGGUAGCAAUCCUGG ACCACAUGGC	410	CAUGUGGUCCAGG AUUGCU	810
LPA-137	AUGUGGUCCAGGAUUGCUAAC AUGG	11	CCAUGUUAGCAAUCCUG GACCACAUGG	411	AUGUGGUCCAGGA UUGCUA	811
LPA-138	UGUGGUCCAGGAUUGCUACAA UGGT	12	ACCAUUGUAGCAAUCCU GGACCACAUG	412	UGUGGUCCAGGAU UGCUAC	812
LPA-160	GGUGAUGGACAGAGUUAUCAA GGCA	13	UGCCUUGAUAAUCUCUGU CCAUCACCAU	413	GGUGAUGGACAGA GUUAUC	813
LPA-190	UCCACCACUGUCACAGGAAAG ACCT	14	AGGUCUUUCCUGUGACA GUGGUGGAGU	414	UCCACCACUGUCA CAGGAA	814
LPA-191	CCACCACUGUCACAGGAAGAA CCTG	15	CAGGUUCUCCUGUGAC AGUGGUGGAG	415	CCACCACUGUCAC AGGAAG	815
LPA-197	CUGUCACAGGAAGGACCUGAC AAGC	16	GCUUGUCAGGUCCUUC UGUGACAGUG	416	CUGUCACAGGAAG GACCUG	816
LPA-205	GGAAGGACCUGCCAAGCUUAG UCAT	17	AUGACUAAGCUUGGCAG GUCCUUCUG	417	GGAAGGACCUGCC AAGCUU	817
LPA-206	GAAGGACCUGCCAAGCUUGAU CATC	18	GAUGAUCAAGCUUGGCA GGUCCUUCU	418	GAAGGACCUGCCA AGCUUG	818
LPA-208	AGGACCUGCCAAGCUUGGUA UCTA	19	UAGAUUACCAAGCUUGG CAGGUCCUUC	419	AGGACCUGCCAAG CUUGGU	819
LPA-209	GGACCUGCCAAGCUUGGUCAU CUAT	20	AUAGAUGACCAAGCUUG GCAGGUCCU	420	GGACCUGCCAAGC UUGGUC	820

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

LPA-210	GACCUGCCAAGCUUGGUCAAC UATG	21	CAUAGUUGACCAAGCUU GGCAGGUCCU	421	GACCUGCCAAGCU UGGUCA	821
LPA-211	ACCUGCCAAGCUUGGUCAUUA AUGA	22	UCAUAUAUGACCAAGCU UGGCAGGUCC	422	ACCUGCCAAGCUU GGUCAU	822
LPA-212	CCUGCCAAGCUUGGUCAUCAA UGAC	23	GUCAUUGAUGACCAAGC UUGGCAGGUC	423	CCUGCCAAGCUUG GUCAUC	823
LPA-219	AGCUUGGUCAUCUAUGACAAC ACAT	24	AUGUGUUGUCAUAGAUG ACCAAGCUUG	424	AGCUUGGUCAUCU AUGACA	824
LPA-225	GUCAUCUAUGACACCACAUAA ACAT	25	AUGUUUAUGUGGUGUCA UAGAUGACCA	425	GUCAUCUAUGACA CCACAU	825
LPA-258	CACAGAAAACUACCCAAAUAC UGGC	26	GCCAGUAUUUGGUAGU UUUCUGUGGU	426	CACAGAAAACUAC CCAAAU	826
LPA-261	AGAAAACUACCCAAAUAGCUAG CUTG	27	CAAGCUAGCAUUUGGGU AGUUUUCUGU	427	AGAAAACUACCCA AAUGCU	827
LPA-263	AAAACUACCCAAAUAGCUGGAU UGAT	28	AUCAAUCCAGCAUUUGG GUAGUUUUCU	428	AAAACUACCCAAA UGCUGG	828
LPA-269	ACCCAAAUAGCUGGCUUGAUAA UGAA	29	UUCAUUUAUAGCCAGC AUUUGGGUAG	429	ACCCAAAUAGCUGG CUUGAU	829
LPA-270	CCCAAAUAGCUGGCUUGAUCAU GAAC	30	GUUCAUGAUCAAGCCAG CAUUUGGGUA	430	CCCAAAUAGCUGGC UUGAUC	830
LPA-291	GAACUACUGCAGGAUCCAAA UGCT	31	AGCAUUUGGAUUCUGC AGUAGUUCAU	431	GAACUACUGCAGG AAUCCA	831
LPA-295	UACUGCAGGAUCCAGAUCAU GUGG	32	CCACAUAUCUGGAUUC CUGCAGUAGU	432	UACUGCAGGAUUC CAGAU	832
LPA-296	ACUGCAGGAUCCAGAUCCAG UGGC	33	GCCACUGCAUCUGGAU CCUGCAGUAG	433	ACUGCAGGAUCC AGAUC	833
LPA-298	UGCAGGAUCCAGAUCCAG GCAG	34	CUGCCUCAGCAUCUGGA UUCCUGCAGU	434	UGCAGGAUCCAG AUGCUG	834
LPA-355	AGGUGGGAGUACUGCAACCAG ACGC	35	GCGUCUGGUUGCAGUAC UCCCACCUGA	435	AGGUGGGAGUACU GCAACC	835
LPA-380	AAUGCUCAGACGCAGAAGGAA CUGC	36	GCAGUCCUUCUGCGUC UGAGCAUUGC	436	AAUGCUCAGACGC AGAAGG	836
LPA-417	GACUGUUACCCCGGUCCAAG CCTA	37	UAGGCUUGGAACCGGG UACAGUCGG	437	GACUGUUACCCCG GUUCCA	837
LPA-418	ACUGUUACCCCGGUCCAAC CUAG	38	CUAGGUUGGAACCGGG GUAACAGUCG	438	ACUGUUACCCCGG UUCCAA	838

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

LPA-419	CUGUUACCCCGGUCCAAGAC UAGA	39	UCUAGUCUUGGAACCGG GGUAAACAGUC	439	CUGUUACCCCGGU UCCAAG	839
LPA-420	UGUUACCCCGGUCCAAGCAU AGAG	40	CUCUAUGCUUGGAACCG GGGUAAACAGU	440	UGUUACCCCGGU CCAAGC	840
LPA-421	GUUACCCCGGUCCAAGCCAA GAGG	41	CCUCUUGGCUUGGAACC GGGUAAACAG	441	GUUACCCCGGUUC CAAGCC	841
LPA-422	UUACCCCGGUCCAAGCCUAG AGGC	42	GCCUCUAGGCUUGGAAC CGGGGUAACA	442	UUACCCCGGUUCC AAGCCU	842
LPA-423	UACCCCGGUCCAAGCCUAAA GGCT	43	AGCCUUUAGGCUUGGAA CCGGGGUAAAC	443	UACCCCGGUCCA AGCCUA	843
LPA-492	GUGCUACCAUGGUAAUGGAAA GAGT	44	ACUCUUCCAUAUACCAU GGUAGCACUC	444	GUGCUACCAUGGU AAUGGA	844
LPA-493	UGCUACCAUGGUAAUGGACAG AGTT	45	AACUCUGUCCAUAUACCA UGGUAGCACU	445	UGCUACCAUGGUA AUGGAC	845
LPA-494	GCUACCAUGGUAAUGGACAAA GUTA	46	UAACUUUGUCCAUAUACC AUGGUAGCAC	446	GCUACCAUGGUAA UGGACA	846
LPA-495	CUACCAUGGUAAUGGACAGAG UUAT	47	AUAACUCUGUCCAUAUAC CAUGGUAGCA	447	CUACCAUGGUAAU GGACAG	847
LPA-496	UACCAUGGUAAUGGACAGAAU UATC	48	GAUAAUUCUGUCCAUAU CCAUGGUAGC	448	UACCAUGGUAAUG GACAGA	848
LPA-497	ACCAUGGUAAUGGACAGAGAU AUCG	49	CGAUUUCUGUCCAUAU ACCAUGGUAG	449	ACCAUGGUAAUGG ACAGAG	849
LPA-498	CCAUGGUAAUGGACAGAGUAA UCGA	50	UCGAUUACUCUGUCCA UACCAUGGUA	450	CCAUGGUAAUGGA CAGAGU	850
LPA-499	CAUGGUAAUGGACAGAGUUAU CGAG	51	CUCGAUAACUCUGUCCA UUACCAUGGU	451	CAUGGUAAUGGAC AGAGUU	851
LPA-500	AUGGUAAUGGACAGAGUUAAC GAGG	52	CCUCGUAAACUCUGUCC AUUACCAUGG	452	AUGGUAAUGGACA GAGUUA	852
LPA-501	UGGUAAUGGACAGAGUUAUAG AGGC	53	GCCUCUAUAACUCUGUC CAUUAACCAUG	453	UGGUAAUGGACAG AGUUAU	853
LPA-502	GGUAAUGGACAGAGUUAUCAA GGCA	54	UGCCUUGAUAAACUCUGU CCAUAACCAU	454	GGUAAUGGACAGA GUUAUC	854
LPA-503	GUAAUGGACAGAGUUAUCGAG GCAC	55	GUGCCUCGAUAACUCUG UCCAUAACCA	455	GUAAUGGACAGAG UUAUCG	855
LPA-523	GGCACAUAUCCACCACUGAC ACAG	56	CUGUGUCAGUGGUGGAG UAUGUGCCUC	456	GGCACAUAUCCA CCACUG	856

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

LPA-563	CUUGGUCAUCUAUGACACCA CACTC	57	GAGUGUGGUGUCAUAGA UGACCAAGCU	457	CUUGGUCAUCUAUGA CACC	857
LPA-567	GUCAUCUAUGACACCACACA CGCAT	58	AUGCGUGUGUGGUGUCA UAGAUGACCA	458	GUCAUCUAUGACACC ACAC	858
LPA-568	UCAUCUAUGACACCACACUA GCATA	59	UAUGCUAGUGUGGUGUC AUAGAUGACC	459	UCAUCUAUGACACCA CACU	859
LPA-569	CAUCUAUGACACCACACUCA CAUAG	60	CUAUGUGAGUGUGGUGU CAUAGAUGAC	460	CAUCUAUGACACCAC ACUC	860
LPA-1208	GCACAUACUCCACCACUGUA ACUGG	61	CCAGUUAACAGUGGUGGA GUAUGUGCCU	461	GCACAUACUCCACCA CUGU	861
LPA-2715	AGCCCUUAUUGUUAUACGA GGGAT	62	AUCCCUUGUAUAACAAU AAGGGGUGC	462	AGCCCUUAUUGUUA UACG	862
LPA-2716	GCCCUUAUUGUUAUACGAA GGATC	63	GAUCCUUGUAUAACAA UAAGGGGUG	463	GCCCUUAUUGUUAU ACGA	863
LPA-2827	CCAAGCCUAGAGGCCUUA UGAAC	64	GUUCAUAAGGAGCCUCU AGGCUUGGAA	464	CCAAGCCUAGAGGCCU CCUU	864
LPA-2837	AGGCUCCUUCUGAACAAGCA CCAAC	65	GUUGGUGCUUGUUCAGA AGGAGCCUCU	465	AGGCUCCUUCUGAAC AAGC	865
LPA-2900	AUGGACAGAUUAUCAAGGA ACATA	66	UAUGUCCUUGAUAAU CUGUCCAUUU	466	AUGGACAGAUUAUC AAGG	866
LPA-2901	UGGACAGAUUAUCAAGGCA CAUAC	67	GUAUGUGCCUUGAUAAU UCUGUCCAUU	467	UGGACAGAUUAUCA AGGC	867
LPA-2902	GGACAGAUUAUCAAGGCAA AUACT	68	AGUAUUUGCCUUGAUAA CUCUGUCCAU	468	GGACAGAUUAUCAA GGCA	868
LPA-2903	GACAGAUUAUCAAGGCACA UACTT	69	AAGUAUGUGCCUUGAU ACUCUGUCCA	469	GACAGAUUAUCAAG GCAC	869
LPA-2904	ACAGAUUAUCAAGGCACAA ACUTC	70	GAAGUUUGGCCUUGAU AACUCUGUCC	470	ACAGAUUAUCAAGG CACA	870
LPA-2905	CAGAUUAUCAAGGCACUA CUUCA	71	UGAAGUAUGUGCCUUGA UAACUCUGUC	471	CAGAUUAUCAAGGC ACAU	871
LPA-3004	UACCCAAAUGCUGGCUUGAA CAAGA	72	UCUUGUUAAGCCAGCA UUUGGUAGU	472	UACCCAAAUGCUGGC UUGA	872
LPA-3007	CCAAAUGCUGGCUUGAUCAA GAACT	73	AGUUCUUGAUCAAGCCA GCAUUUGGGU	473	CCAAAUGCUGGCUUG AUCA	873
LPA-3023	UCAAGAACUACUGCCGAAAA CCAGA	74	UCUGGUUUUCGGCAGUA GUUCUUGAUC	474	UCAAGAACUACUGCC GAAA	874

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

LPA-3024	CAAGAACUACUGCCGAAAUAC AGAT	75	AUCUGUAUUUCGGCAGU AGUUCUUGAU	475	CAAGAACUACUGCCG AAAU	875
LPA-3025	AAGAACUACUGCCGAAAUCAA GATC	76	GAUCUUGAUUUUCGGCAG UAGUUCUUGA	476	AAGAACUACUGCCGA AAUC	876
LPA-3027	GAACUACUGCCGAAAUCCAAA UCCT	77	AGGAUUUGGAUUUCGGC AGUAGUUCUU	477	GAACUACUGCCGAAA UCCA	877
LPA-3030	CUACUGCCGAAAUCCAGAUAC UGTG	78	CACAGUAUCUGGAUUUC GGCAGUAGUU	478	CUACUGCCGAAAUCC AGAU	878
LPA-3051	UGUGGCAGCCCCUUGGUGUAA UACA	79	UGUAUUACACCAAGGGG CUGCCACAGG	479	UGUGGCAGCCCCUUG GUGU	879
LPA-3052	GUGGCAGCCCCUUGGUGUUAU ACAA	80	UUGUAUAACACCAAGGG GCUGCCACAG	480	GUGGCAGCCCCUUGG UGUU	880
LPA-3053	UGGCAGCCCCUUGGUGLUAAA CAAC	81	GUUGUUUAACACCAAGG GGCUGCCACA	481	UGGCAGCCCCUUGGU GUUA	881
LPA-3054	GGCAGCCCCUUGGUGUUAUAC AACA	82	UGUUGUAUAACACCAAG GGGCUGCCAC	482	GGCAGCCCCUUGGUG UUAU	882
LPA-3055	GCAGCCCCUUGGUGUUAUAAA ACAG	83	CUGUUUUUAACACCAA GGGGCUGCCA	483	GCAGCCCCUUGGUGU UAUA	883
LPA-3056	CAGCCCCUUGGUGUUAUACAA CAGA	84	UCUGUUGUAUAACACCA AGGGGCUGCC	484	CAGCCCCUUGGUGUU AUAC	884
LPA-3057	AGCCCCUUGGUGUUAUACAAC AGAT	85	AUCUGUUGUAUAACACC AAGGGGCUGC	485	AGCCCCUUGGUGUUA UACA	885
LPA-3058	GCCCCUUGGUGUUAUACAAA GATC	86	GAUCUUUUGUAUAACAC CAAGGGGCUG	486	GCCCCUUGGUGUUAU ACAA	886
LPA-3059	CCCCUUGGUGUUAUACAACAG AUCC	87	GGAUCUGUUGUAUAACA CCAAGGGGCU	487	CCCCUUGGUGUUAUA CAAC	887
LPA-3092	GGUGGGAGUACUGCAACCUAA CACG	88	CGUGUAGGUUGCAGUA CUCCCACCU	488	GGUGGGAGUACUGCA ACCU	888
LPA-3093	GUGGGAGUACUGCAACCUGAC ACGA	89	UCGUGUCAGGUUGCAGU ACUCCCACCU	489	GUGGGAGUACUGCAA CCUG	889
LPA-3096	GGAGUACUGCAACCUGACAAG AUGC	90	GCAUCUUGUCAGGUUGC AGUACUCCCA	490	GGAGUACUGCAACCU GACA	890
LPA-3097	GAGUACUGCAACCUGACACAA UGCT	91	AGCAUUGUGUCAGGUUG CAGUACUCCC	491	GAGUACUGCAACCUG ACAC	891
LPA-3099	GUACUGCAACCUGACACGAAG CUCA	92	UGAGCUUCGUGUCAGGU UGCAGUACUC	492	GUACUGCAACCUGAC ACGA	892

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

LPA-3100	UACUGCAACCUGACACGAUAC UCAG	93	CUGAGUAUCGUGUCAG GUUGCAGUACU	493	UACUGCAACCUGACA CGAU	893
LPA-3101	ACUGCAACCUGACACGAUGAU CAGA	94	UCUGAUCAUCGUGUCA GGUUGCAGUAC	494	ACUGCAACCUGACAC GAUG	894
LPA-3102	CUGCAACCUGACACGAUGCAC AGAT	95	AUCUGUGCAUCGUGUC AGGUUGCAGUA	495	CUGCAACCUGACACG AUGC	895
LPA-3103	UGCAACCUGACACGAUGCUGAA GATG	96	CAUCUUGAGCAUCGUGU CAGGUUGCAGU	496	UGCAACCUGACACGA UGCU	896
LPA-3105	CAACCUGACACGAUGCUGAAA UGCA	97	UGCAUUGAGCAUCGU GUCAGGUUGCA	497	CAACCUGACACGAUG CUCA	897
LPA-3107	ACCUGACACGAUGCUCAGAAAG CAGA	98	UCUGCUUCUGAGCAUC GUGUCAGGUUG	498	ACCUGACACGAUCU CAGA	898
LPA-3108	CCUGACACGAUGCUCAGAUAC AGAA	99	UUCUGUAUCUGAGCAU CGUGUCAGGUU	499	CCUGACACGAUGCUC AGAU	899
LPA-3109	CUGACACGAUGCUCAGAUCAA GAAT	100	AUUCUUAUCUGAGCA UCGUGUCAGGU	500	CUGACACGAUGCUCU GAUG	900
LPA-3110	UGACACGAUGCUCAGAUGCAG AATG	101	CAUUCUGCAUCUGAGC AUCGUGUCAGG	501	UGACACGAUGCUCAG AUGC	901
LPA-3111	GACACGAUGCUCAGAUCAAAA AUGG	102	CCAUUUGCAUCUGAG CAUCGUGUCAG	502	GACACGAUGCUCAGA UGCA	902
LPA-3112	ACACGAUGCUCAGAUCCAGAA UGGA	103	UCCAUCUGCAUCUGA GCAUCGUGUCA	503	ACACGAUGCUCAGAU GCAG	903
LPA-3113	CACGAUGCUCAGAUCCAGAAU GGAC	104	GUCCAUCUGCAUCUG AGCAUCGUGUC	504	CACGAUGCUCAGAU CAGA	904
LPA-3229	UGCUACUACCAUUAUGGACAG AGTT	105	AACUCUGUCCAUAUUG GUAGUAGCAGU	505	UGCUACUACCAUUAU GGAC	905
LPA-3230	GCUACUACCAUUAUGGACAAA GUTA	106	UAACUUGUCCAUAU GGUAGUAGCAG	506	GCUACUACCAUUAUG GACA	906
LPA-3231	CUACUACCAUUAUGGACAGAG UUAC	107	GUAACUCUGUCCAUA UGGUAGUAGCA	507	CUACUACCAUUAUGG ACAG	907
LPA-3232	UACUACCAUUAUGGACAGAAU UACC	108	GGUAAUUCUGUCCAUA AUGGUAGUAGC	508	UACUACCAUUAUGGA CAGA	908
LPA-3233	ACUACCAUUAUGGACAGAGAU ACCG	109	CGGUUAUCUCUGUCCA AAUGGUAGUAG	509	ACUACCAUUAUGGAC AGAG	909
LPA-3234	CUACCAUUAUGGACAGAGUAA CCGA	110	UCGGUUAUCUGUCCA UUAUGGUAGUA	510	CUACCAUUAUGGACA GAGU	910

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

LPA-3235	UACCAUUAUGGACAGAGUAC CGAG	111	CUCGGUAACUCUGUCC AUAAUGGUAGU	511	UACCAUUAUGGACAG AGUU	911
LPA-3236	ACCAUUAUGGACAGAUAAAC GAGG	112	CCUCGUUAACUCUGUC CAUAAUGGUAG	512	ACCAUUAUGGACAGA GUUA	912
LPA-3257	GAGGCACAUACUCCACCACAG UCAC	113	GUGACUGUGGUGGAGU AUGUGCCUCGG	513	GAGGCACAUACUCCA CCAC	913
LPA-3267	CUCCACCACUGUCACAGGAAG AACT	114	AGUUCUCCUGUGACA GUGGUGGAGUA	514	CUCCACCACUGUCAC AGGA	914
LPA-3280	ACAGGAAGAACUUGCCAAGAU UGGT	115	ACCAAUCUUGGCAAGU UCUCCUGUGA	515	ACAGGAAGAACUUGC CAAG	915
LPA-3281	CAGGAAGAACUUGCCAAGCAU GGTC	116	GACCAUGCUUGGCAAG UUCUCCUGUG	516	CAGGAAGAACUUGCC AAGC	916
LPA-3282	AGGAAGAACUUGCCAAGCUAG GUCA	117	UGACCUAGCUUGGCAA GUUCUCCUGU	517	AGGAAGAACUUGCCA AGCU	917
LPA-3283	GGAAGAACUUGCCAAGCUUAG UCAT	118	AUGACUAAGCUUGGCA AGUUCUCCUG	518	GGAAGAACUUGCCAA GCUU	918
LPA-3284	GAAGAACUUGCCAAGCUUGAU CATC	119	GAUGAUCAAGCUUGGC AAGUUCUCCU	519	GAAGAACUUGCCAAG CUUG	919
LPA-3285	AAGAACUUGCCAAGCUUGGAC AUCT	120	AGAUGUCCAAGCUUGG CAAGUUCUCC	520	AAGAACUUGCCAAGC UUGG	920
LPA-3286	AGAACUUGCCAAGCUUGGUAA UCTA	121	UAGAUUACCAAGCUUG GCAAGUUCUUC	521	AGAACUUGCCAAGCU UGGU	921
LPA-3287	GAACUUGCCAAGCUUGGUCAU CUAT	122	AUAGAUAGCAAGCUU GGCAAGUUCU	522	GAACUUGCCAAGCUU GGUC	922
LPA-3288	AACUUGCCAAGCUUGGUAAC UATG	123	CAUAGUUGACCAAGCU UGGCAAGUUCU	523	AACUUGCCAAGCUUG GUCA	923
LPA-3289	ACUUGCCAAGCUUGGUCAUUA AUGA	124	UCAUAUAUGACCAAGC UUGGCAAGUUC	524	ACUUGCCAAGCUUGG UCAU	924
LPA-3290	CUUGCCAAGCUUGGUCAUCAA UGAC	125	GUCAUUGAUGACCAAG CUUGGCAAGUU	525	CUUGCCAAGCUUGGU CAUC	925
LPA-3291	UUGCCAAGCUUGGUCAUCUAU GACA	126	UGUCAUAGAUGACCAA GCUUGGCAAGU	526	UUGCCAAGCUUGGUC AUCU	926
LPA-3292	UGCCAAGCUUGGUCAUCUAAG ACAC	127	GUGUCUUAAGAUGACCA AGCUUGGCAAG	527	UGCCAAGCUUGGUCA UCUA	927
LPA-3298	GCUUGGUCAUCUAUGACACAA CACC	128	GGUGUUGUGUCAUAGA UGACCAAGCUU	528	GCUUGGUCAUCUAUG ACAC	928

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

LPA-3300	UUGGUCAUCUAUGACACCAA ACCAG	129	CUGGUUUGGUGUCAUA GAUGACCAAGC	529	UUGGUCAUCUAUGA CACCA	929
LPA-3301	UGGUCAUCUAUGACACCACA CCAGC	130	GCUGGUGUGGUGUCAU AGAUGACCAAG	530	UGGUCAUCUAUGAC ACCAC	930
LPA-3303	GUCAUCUAUGACACCACACA AGCAT	131	AUGCUUGUGUGGUGUC AUAGAUGACCA	531	GUCAUCUAUGACAC CACAC	931
LPA-3305	CAUCUAUGACACCACACCAA CAUAG	132	CUAUGUUGGUGUGGUG UCAUAGAUGAC	532	CAUCUAUGACACCA CACCA	932
LPA-3306	AUCUAUGACACCACACCAGA AUAGT	133	ACUAUUCUGGUGUGGU GUCAUAGAUGA	533	AUCUAUGACACCAC ACCAG	933
LPA-3308	CUAUGACACCACACCAGCAA AGUCG	134	CGACUUGCUGGUGUG GUGUCAUAGAU	534	CUAUGACACCACAC CAGCA	934
LPA-3329	GUCGGACCCAGAAAACUAA CCAAA	135	UUUGGUUAGUUUCUG GGGUGCCGACUA	535	GUCGGACCCAGAA AACUA	935
LPA-3330	UCGGACCCAGAAAACUACA CAAAT	136	AUUUGUGUAGUUUCU GGGGUCCGACU	536	UCGGACCCAGAAA ACUAC	936
LPA-3340	GAAAACUACCCAAUUGCUGA CCUGA	137	UCAGGUCAGCAUUUGG GUAGUUUCUG	537	GAAAACUACCCAAA UGCUG	937
LPA-3391	GCUGAGAUUCGCCCUGGUA UUACA	138	UGUAAUACCAAGGGCG AAUCUCAGCAU	538	GCUGAGAUUCGCCC UUGGU	938
LPA-3392	CUGAGAUUCGCCCUGGUGA UACAC	139	GUGUAUCACCAAGGGC GAAUCUCAGCA	539	CUGAGAUUCGCCC UGGUG	939
LPA-3394	GAGAUUCGCCCUGGUGUUA CACCA	140	UGGUGUAAACCAAGG GCGAAUCUCAG	540	GAGAUUCGCCCUG GUGUU	940
LPA-3395	AGAUUCGCCCUGGUGUUA ACCAT	141	AUGGUUUAACACCAAG GGCGAAUCUCA	541	AGAUUCGCCCUGG UGUUA	941
LPA-3398	UUCGCCCUGGUGUACACA AUGGA	142	UCCAUUGUGUAACACC AAGGGCGAAUC	542	UUCGCCCUGGUGU UACAC	942
LPA-3404	CUUGGUGUACACCAUGGAA CCCAG	143	CUGGUUCCAUGGUGU AACACCAAGGG	543	CUUGGUGUACACC AUGGA	943
LPA-3405	UUGGUGUACACCAUGGAUA CCAGT	144	ACUGGUUCCAUGGUG UAACACCAAGG	544	UUGGUGUACACCA UGGAU	944
LPA-3406	UGGUGUACACCAUGGAUCA CAGTG	145	CACUGUGAUCCAUGGU GUAACACCAAG	545	UGGUGUACACCAU GGAUC	945
LPA-3407	GGUGUUACACCAUGGAUCCA AGUGT	146	ACACUUGGAUCCAUGG UGUAAACACCAA	546	GGUGUUACACCAUG GAUCC	946

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

LPA-3409	UGUUACACCAUGGAUCCAA UGUCA	147	UGACAUUGGGAUCCA GGUGUAACACC	547	UGUUACACCAUGGA UCCCA	947
LPA-3472	GAAUCAAGUGUCCUUGCAAA UCUCA	148	UGAGAUUUGCAAGGAC ACUUGAUUCUG	548	GAAUCAAGUGUCCU UGCAA	948
LPA-3473	AAUCAAGUGUCCUUGCAACA CUCAC	149	GUGAGUGUUGCAAGGA CACUUGAUUCU	549	AAUCAAGUGUCCU GCAAC	949
LPA-3474	AUCAAGUGUCCUUGCAACUA UCACG	150	CGUGAUAGUUGCAAGG ACACUUGAUUC	550	AUCAAGUGUCCUUG CAACU	950
LPA-3584	AUGGACAGAGUUAUCGAGGA UCATT	151	AAUGAUCCUCGAUAAC UCUGUCCAUA	551	AUGGACAGAGUUAU CGAGG	951
LPA-3585	UGGACAGAGUUAUCGAGGCA CAUTC	152	GAAUGUGCCUCGAUAA CUCUGUCCAUC	552	UGGACAGAGUUAUC GAGGC	952
LPA-3655	ACACCACACUGGCAUCAGAA GACAA	153	UUGUCUUCUGAUGCCA GUGUGGUGUCA	553	ACACCACACUGGCA UCAGA	953
LPA-3747	UUGGUGUUAUACCAUGGAUA CCAAT	154	AUUGGUAUCCAUGGUA UAACACCAAGG	554	UUGGUGUUAUACCA UGGAU	954
LPA-3748	UGGUGUUAUACCAUGGAUCA CAATG	155	CAUUGUGAUCCAUGGU AUAACACCAAG	555	UGGUGUUAUACCAU GGAUC	955
LPA-3749	GGUGUUAUACCAUGGAUCCA AAUGT	156	ACAUUUGGAUCCAUGG UAUAACACCAA	556	GGUGUUAUACCAUG GAUCC	956
LPA-3750	GUGUUAUACCAUGGAUCCCA AUGTC	157	GACAUUGGGAUCCAUG GUUAACACCA	557	GUGUUAUACCAUGG AUCCC	957
LPA-3773	UCAGAUUGGAGUACUGCAAA CUGAC	158	GUCAGUUUGCAGUACU CCCAUCUGACA	558	UCAGAUUGGAGUAC UGCAA	958
LPA-3776	GAUGGGAGUACUGCAACCUA ACACA	159	UGUGUUAAGGUUGCAGU ACUCCCAUCUG	559	GAUGGGAGUACUGC AACCU	959
LPA-3777	AUGGGAGUACUGCAACCUGA CACAA	160	UUGUGUCAGGUUGCAG UACUCCCAUCU	560	AUGGGAGUACUGCA ACCUG	960
LPA-3778	UGGGAGUACUGCAACCUGAA ACAAT	161	AUUGUUCAGGUUGCA GUACUCCCAUC	561	UGGGAGUACUGCAA CCUGA	961
LPA-3779	GGGAGUACUGCAACCUGACA CAATG	162	CAUUGUGUCAGGUUGC AGUACUCCCAU	562	GGGAGUACUGCAAC CUGAC	962
LPA-3840	GGCUGUUUCUGAACAAGCAA CAACG	163	CGUUGUUGCUUGUUCA GAAACAGCCGU	563	GGCUGUUUCUGAAC AAGCA	963
LPA-3844	GUUUCUGAACAAGCACCAAA GGAGC	164	GCUCCUUUGGUGCUUG UUCAGAAACAG	564	GUUUCUGAACAAGC ACCAA	964

10

20

30

40

50

【表 2 - 10】

LPA-3927	CUCCACCACUGUACAGGAA GGACA	165	UGUCCUCCUGUAACA GUGGUGGAGAA	565	CUCCACCACUGUUA CAGGA	965
LPA-3928	UCCACCACUGUACAGGAAA GACAT	166	AUGUCUUCCUGUAA AGUGGUGGAGA	566	UCCACCACUGUUA AGGAA	966
LPA-3929	CCACCACUGUACAGGAAGA ACATG	167	CAUGUUCUCCUGUAA CAGUGGUGGAG	567	CCACCACUGUUA GGAAG	967
LPA-3972	GACACCACACUGGCAUCAGA GAACC	168	GGUUCUCUGAUGCCAG UGUGGUGUCAU	568	GACACCACACUGGC AUCAG	968
LPA-3973	ACACCACACUGGCAUCAGAA AACCA	169	UGGUUUUCUGAUGCCA GUGUGGUGUCA	569	ACACCACACUGGCA UCAGA	969
LPA-3999	AGAAUACUACCCAAUUGGUA GCCTG	170	CAGGCUACCAUUUGGG UAGUAUUCUGU	570	AGAAUACUACCCAA AUGGU	970
LPA-4000	GAAUACUACCCAAUUGGUGA CCUGA	171	UCAGGUCACCAUUUGG GUAGUAUUCUG	571	GAAUACUACCCAA UGGUG	971
LPA-4001	AAUACUACCCAAUUGGUGGA CUGAC	172	GUCAGUCCACCAUUUG GGUAGUAUUCU	572	AAUACUACCCAAU GGUGG	972
LPA-4185	UCCUUCUGAAGAAGCACCAA CUGAA	173	UUCAGUUGGUGCUUCU UCAGAAGGAAG	573	UCCUUCUGAAGAAG CACCA	973
LPA-4186	CCUUCUGAAGAAGCACCAAA UGAAA	174	UUUCAUUUGGUGCUUC UUCAGAAGGAA	574	CCUUCUGAAGAAGC ACCAA	974
LPA-4187	CUUCUGAAGAAGCACCAACA GAAAA	175	UUUUCUGUUGGUGCUU CUUCAGAAGGA	575	CUUCUGAAGAAGCA CCAAC	975
LPA-4188	UUCUGAAGAAGCACCAACUA AAAAC	176	GUUUUUAGUUGGUGCU UCUUCAGAAGG	576	UUCUGAAGAAGCAC CAACU	976
LPA-4189	UCUGAAGAAGCACCAACUGA AAACA	177	UGUUUUUCAGUUGGUGC UUCUUCAGAAG	577	UCUGAAGAAGCACC AACUG	977
LPA-4190	CUGAAGAAGCACCAACUGAA AACAG	178	CUGUUUUUCAGUUGGUG CUUCUUCAGAA	578	CUGAAGAAGCACCA ACUGA	978
LPA-4191	UGAAGAAGCACCAACUGAAA ACAGC	179	GCUGUUUUCAGUUGGU GCUUCUUCAGA	579	UGAAGAAGCACCAA CUGAA	979
LPA-4192	GAAGAAGCACCAACUGAAAA CAGCA	180	UGCUGUUUUCAGUUGG UGCUCUUCAG	580	GAAGAAGCACCAAC UGAAA	980
LPA-4193	AAGAAGCACCAACUGAAAAA AGCAC	181	GUGCUUUUUCAGUUG GUGCUUCUUC	581	AAGAAGCACCAACU GAAAA	981
LPA-4194	AGAAGCACCAACUGAAAACA GCACT	182	AGUGCUGUUUUCAGUU GGUGCUUCUUC	582	AGAAGCACCAACUG AAAAC	982

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

LPA-4195	GAAGCACCAACUGAAAACAAC ACTG	183	CAGUGUGUUUUA GUUGGUGCUUCU	583	GAAGCACCAACUGA AAACA	983
LPA-4196	AAGCACCAACUGAAAACAGAA CUGG	184	CCAGUUCUGUUUC AGUUGGUGCUUCU	584	AAGCACCAACUGAA AACAG	984
LPA-4239	AGGUGAUGGACAGAGUAUAG AGGC	185	GCCUUAUAACUCU GUCCAUCACCUUG	585	AGGUGAUGGACAGA GUUAU	985
LPA-4269	CUCCACCACUAUCACAGGAAG AACA	186	UGUUCUCCUGUGA UAGUGGUGGAGAG	586	CUCCACCACUAUCA CAGGA	986
LPA-4270	UCCACCACUAUCACAGGAAAA ACAT	187	AUGUUUCCUGUG AUAGUGGUGGAGA	587	UCCACCACUAUCAC AGGAA	987
LPA-4271	CCACCACUAUCACAGGAAGAA CATG	188	CAUGUUCUCCUGU GAUAGUGGUGGAG	588	CCACCACUAUCACA GGAAG	988
LPA-4272	CACCACUAUCACAGGAAGAAC AUGT	189	ACAUGUCUCCUG UGAUAGUGGUGGA	589	CACCACUAUCACAG GAAGA	989
LPA-4273	ACCACUAUCACAGGAAGAAAA UGTC	190	GACAUUUCUUCU GUGAUAGUGGUGG	590	ACCACUAUCACAGG AAGAA	990
LPA-4274	CCACTAUCACAGGAAGAACAU GUCA	191	UGACAUGUUCUCC UGAUAGUGGUGG	591	CCACTAUCACAGGA AGAAC	991
LPA-4275	CACUAUCACAGGAAGACAAG UCAG	192	CUGACUUGUUCUUC CUGUGAUAGUGGU	592	CACUAUCACAGGAA GAACA	992
LPA-4276	ACUAUCACAGGAAGACAUAU CAGT	193	ACUGAUUGUUCU CCUGUGAUAGUGG	593	ACUAUCACAGGAAG AACAU	993
LPA-4277	CUAUCACAGGAAGAACUGAC AGTC	194	GACUGCAUGUUCU UCCUGUGAUAGUG	594	CUAUCACAGGAAGA ACAUG	994
LPA-4278	UAUCACAGGAAGACAUGUAA GUCT	195	AGACUACAUGUUC UUCUGUGAUAGU	595	UAUCACAGGAAGAA CAUGU	995
LPA-4279	AUCACAGGAAGACAUGUCAG UCTT	196	AAGACUGACAUGUU CUUCCUGUGAUAG	596	AUCACAGGAAGAAC AUGUC	996
LPA-4280	UCACAGGAAGACAUGUCAU CUTG	197	CAAGAUUGACAUGU UCUCCUGUGAUA	597	UCACAGGAAGACA UGUCA	997
LPA-4281	CACAGGAAGACAUGUCAGAC UUGG	198	CCAAGUCUGACAUG UUCUCCUGUGAU	598	CACAGGAAGACA GUCAG	998
LPA-4282	ACAGGAAGACAUGUCAGUAU UGGT	199	ACCAAACUGACA GUUCUCCUGUGA	599	ACAGGAAGACAUG UCAGU	999
LPA-4285	GGAAGAACAUGUCAGUCUUAG UCGT	200	ACGACUAAGACUGA CAUGUUCUCCUG	600	GGAAGAACAUGUCA GUCUU	1000

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

LPA-4286	GAAGACAUGUCAGUCUUGA UCGTC	201	GACGAUCAAGACUG ACAUGUUCUCCU	601	GAAGACAUGUCAGU CUUG	1001
LPA-4287	AAGACAUGUCAGUCUGGA CGUCT	202	AGACGUCCAAGACU GACAUGUUCUCC	602	AAGACAUGUCAGUC UUGG	1002
LPA-4288	AGAACAUGUCAGUCUUGGUA GUCTA	203	UAGACUACCAAGAC UGACAUGUUCUUC	603	AGAACAUGUCAGUCU UGGU	1003
LPA-4325	GGCAUCGGAGGAUCCCAUUA UACTA	204	UAGUAUAAUGGGAU CCUCCGAUGCCAA	604	GGCAUCGGAGGAUCC CAUU	1004
LPA-4346	ACUAUCCAAAUGCUGGCCUA ACCAAG	205	CUGGUUAGGCCAGC AUUUGGAUAGUUAU	605	ACUAUCCAAAUGCUG GCCU	1005
LPA-4517	GCACAGAGGCCUCCUUCUGAA CAAGC	206	GCUUGUUCAGAAGG AGCCUCUGUGCUU	606	GCACAGAGGCCUCCU CUGA	1006
LPA-4527	UCCUUCUGAACAAGCACCAA CUGAG	207	CUCAGUUGGUGCUU GUUCAGAAGGAGC	607	UCCUUCUGAACAAGC ACCA	1007
LPA-4528	CCUUCUGAACAAGCACCA UGAGA	208	UCUCAUGUGGUGCU UGUUCAGAAGGAG	608	CCUUCUGAACAAGCA CCAC	1008
LPA-4529	CUUCUGAACAAGCACCA GAGAA	209	UUCUCUGGUGGUGC UUGUUCAGAAGGA	609	CUUCUGAACAAGCAC CACC	1009
LPA-4530	UUCUGAACAAGCACCA AGAAA	210	UUUCUAGGUGGUG CUUGUUCAGAAGG	610	UUCUGAACAAGCAC ACCU	1010
LPA-4531	UCUGAACAAGCACCA GAAAA	211	UUUCUCAGGUGGU GCUUGUUCAGAAG	611	UCUGAACAAGCACCA CCUG	1011
LPA-4532	CUGAACAAGCACCA AAAAG	212	CUUUUUCAGGUGG UGCUGUUCAGAA	612	CUGAACAAGCACCA CUGA	1012
LPA-4533	UGAACAAGCACCA AAAGC	213	GCUUUUCAGGUG GUGCUUGUUCAGA	613	UGAACAAGCACCA UGAG	1013
LPA-4534	GAACAAGCACCA AAGCC	214	GGCUUUUCAGGU GGUGCUUGUUCAG	614	GAACAAGCACCA GAGA	1014
LPA-4535	AACAAGCACCA AGCCC	215	GGGCUUUUCAGG UGGUGCUUGUUA	615	AACAAGCACCA AGAA	1015
LPA-4537	CAAGCACCA CCCTG	216	CAGGGUUUUCUCA GGUGGUGCUUGUU	616	CAAGCACCA AAAA	1016
LPA-4538	AAGCACCA CCUGT	217	ACAGGUCUUUCUC AGGUGGUGCUUGU	617	AAGCACCA AAAG	1017
LPA-4539	AGCACCA CUGTG	218	CACAGUCUUUCU CAGGUGGUGCUUG	618	AGCACCA AAGC	1018

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

LPA-4547	CUGAGAAAAGCCUGUGGUA CAGGA	219	UCCUGUACCACAGGGC UUUUCUCAGGU	619	CUGAGAAAAGCCCU GUGGU	1019
LPA-4556	GCCCUGUGGUCCAGGAUUGA UACCA	220	UGGUAUCAAUCCUGGA CCACAGGGCUU	620	GCCCUGUGGUCCAG GAUUG	1020
LPA-4559	CUGUGGUCCAGGAUUGCUGAA CAUGG	221	CCAUGUUAGCAAUCCU GGACCACAGGG	621	CUGUGGUCCAGGAU UGCUGA	1021
LPA-4611	CUCCACCACUGUCACAGGAA GGACC	222	GGUCCUCCUGUGACA GUGGUGGAGGA	622	CUCCACCACUGUCA CAGGA	1022
LPA-4612	UCCACCACUGUCACAGGAAA GACCT	223	AGGUCUUCCUGUGAC AGUGGUGGAGG	623	UCCACCACUGUCAC AGGAA	1023
LPA-4642	UCUUGGUCAUCUAUGAUACA ACACT	224	AGUGUUGUAUCAUAGA UGACCAAGAUU	624	UCUUGGUCAUCUAU GAUAC	1024
LPA-4643	CUUGGUCAUCUAUGAUACCA CACTG	225	CAGUGUGGUCAUCAUAG AUGACCAAGAU	625	CUUGGUCAUCUAUG AUACC	1025
LPA-4644	UUGGUCAUCUAUGAUACCAA ACUGG	226	CCAGUUUGGUCAUCA GAUGACCAAGA	626	UUGGUCAUCUAUGA UACCA	1026
LPA-4645	UGGUCAUCUAUGAUACCACA CUGGC	227	GCCAGUGUGGUCAUCA AGAUGACCAAG	627	UGGUCAUCUAUGAU ACCAC	1027
LPA-4646	GGUCAUCUAUGAUACCACAA UGGCA	228	UGCCAUGUGGUCAUCA UAGAUGACCAA	628	GGUCAUCUAUGAU CCACA	1028
LPA-4647	GUCAUCUAUGAUACCACACA GGCAT	229	AUGCCUGUGUGGUCAUC AUAGAUGACCA	629	GUCAUCUAUGAUAC CACAC	1029
LPA-4648	UCAUCUAUGAUACCACACUA GCATC	230	GAUGCUAGUGUGGUAU CAUAGAUGACC	630	UCAUCUAUGAUACC ACACU	1030
LPA-4649	CAUCUAUGAUACCACACUGA CAUCA	231	UGAUGUCAGUGUGGUA UCAUAGAUGAC	631	CAUCUAUGAUACCA CACUG	1031
LPA-4650	AUCUAUGAUACCACACUGGA AUCAG	232	CUGAUUCCAGUGUGGU AUCUAUGAUGA	632	AUCUAUGAUACCAC ACUGG	1032
LPA-4651	UCUAUGAUACCACACUGGCA UCAGA	233	UCUGAUGCCAGUGUGG UAUCAUAGAUG	633	UCUAUGAUACCACA CUGGC	1033
LPA-4652	CUAUGAUACCACACUGGCAA CAGAG	234	CUCUGUUGCCAGUGUG GUAUCAUAGAUG	634	CUAUGAUACCACAC UGGCA	1034
LPA-4655	UGAUACCACACUGGCAUCAA AGGAC	235	GUCCUUUGAUGCCAGU GUGGUCAUCAU	635	UGAUACCACACUGG CAUCA	1035
LPA-4657	AUACCACACUGGCAUCAGAA GACCC	236	GGGUCUUCUGAUGCCA GUGUGGUCAUCA	636	AUACCACACUGGCA UCAGA	1036

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

LPA-4673	AGAGGACCCAGAAAACUAA CCAAA	237	UUUGGUUAGUUUCUG GGGUCCUCUGA	637	AGAGGACCCAGAA AACUA	1037
LPA-4674	GAGGACCCAGAAAACUACA CAAAAT	238	AUUGUGUAGUUUUCU GGGUCCUCUG	638	GAGGACCCAGAAA ACUAC	1038
LPA-4712	AGAACUACUGCAGGAUCCA GAUTC	239	GAAUCUGGAUCCUGC AGUAGUUCUG	639	AGAACUACUGCAGG AAUCC	1039
LPA-4715	ACUACUGCAGGAUCCAGAA UCUGG	240	CCAGAUUCUGGAUCC UGCAGUAGUUC	640	ACUACUGCAGGAU CCAGA	1040
LPA-4717	UACUGCAGGAUCCAGAUUA UGGGA	241	UCCCAUAAUCUGGAUU CCUGCAGUAGU	641	UACUGCAGGAUCC AGAUU	1041
LPA-4718	ACUGCAGGAUCCAGAUUCA GGGAA	242	UUCCUGAAUCUGGAU UCCUGCAGUAG	642	ACUGCAGGAUCCA GAUUC	1042
LPA-4719	CUGCAGGAUCCAGAUUCUA GGAAA	243	UUCCUAGAAUCUGGA UCCUGCAGUA	643	CUGCAGGAUCCAG AUUCU	1043
LPA-4720	UGCAGGAUCCAGAUUCUGA GAAAC	244	GULUCUCAGAAUCUGG AUCCUGCAGU	644	UGCAGGAUCCAGA UUCUG	1044
LPA-4721	GCAGGAUCCAGAUUCUGGA AAACA	245	UGUUUCCAGAAUCUG GALUCCUGCAG	645	GCAGGAUCCAGAU UCUGG	1045
LPA-4724	GGAAUCCAGAUUCUGGAAA CAACC	246	GGUGUUUCCAGAAU CUGGAUCCUG	646	GGAAUCCAGAUUCU GGGAA	1046
LPA-4738	GGGAAACAACCCUGGUGUUA CACAA	247	UUGUGUAAACACCAGG UUGUUUCCAG	647	GGGAAACAACCCUG GUGUU	1047
LPA-4739	GGAAACAACCCUGGUGUUA ACAAC	248	GUUGUUUAAACACCAG GUUGUUUCCCA	648	GGAAACAACCCUGG UGUUA	1048
LPA-4771	UGUGUGAGGUGGGAGUACUA CAATC	249	GALUGUAGUACUCCA CCUCACACACG	649	UGUGUGAGGUGGGA GUACU	1049
LPA-4772	GUGUGAGGUGGGAGUACUGA AAUCT	250	AGAUUCAGUACUCCC ACCUCACACAC	650	GUGUGAGGUGGGAG UACUG	1050
LPA-4774	GUGAGGUGGGAGUACUGCAA UCUGA	251	UCAGAUUGCAGUACUC CCACCUCACAC	651	GUGAGGUGGGAGUA CUGCA	1051
LPA-4775	UGAGGUGGGAGUACUGCAA CUGAC	252	GUCAGUUUGCAGUACU CCCACCUCACA	652	UGAGGUGGGAGUAC UGCAA	1052
LPA-4795	CUGACACAAUGCUCAGAAAA AGAAT	253	AUUCUUUUCUGAGCA UUGUGUCAGAU	653	CUGACACAAUGCUC AGAAA	1053
LPA-4796	UGACACAAUGCUCAGAAACA GAATC	254	GAUCUGUUUCUGAGC AUUGUGUCAGA	654	UGACACAAUGCUC GAAAC	1054

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

LPA-4797	GACACAAUGCUCAGAAACAA AAUCA	255	UGAUUUUGUUUCUGAG CAUUGUGUCAG	655	GACACAAUGCUCAGA AACA	1055
LPA-4798	ACACAAUGCUCAGAAACAGA AUCAG	256	CUGAUUCUGUUUCUGA GCAUUGUGUCA	656	ACACAAUGCUCAGAA ACAG	1056
LPA-4799	CACAAUGCUCAGAAACAGAA UCAGG	257	CCUGAUUCUGUUUCUG AGCAUUGUGUC	657	CACAAUGCUCAGAAA CAGA	1057
LPA-4800	ACAAUGCUCAGAAACAGAAA CAGGT	258	ACCUGUUUCUGUUUCU GAGCAUUGUGU	658	ACAAUGCUCAGAAAC AGAA	1058
LPA-4801	CAAUGCUCAGAAACAGAAUA AGGTG	259	CACCUUAUUCUGUUUC UGAGCAUUGUG	659	CAAUGCUCAGAAACA GAAU	1059
LPA-4802	AAUGCUCAGAAACAGAAUCA GGUGT	260	ACACCUGAUUCUGUUU CUGAGCAUUGU	660	AAUGCUCAGAAACAG AAUC	1060
LPA-4803	AUGCUCAGAAACAGAAUCAA GUGTC	261	GACACUUGAUUCUGUU UCUGAGCAUUG	661	AUGCUCAGAAACAGA AUCA	1061
LPA-4804	UGCUCAGAAACAGAAUCAGA UGUCC	262	GGACAUCUGAUUCUGU UUCUGAGCAUU	662	UGCUCAGAAACAGAA UCAG	1062
LPA-4806	CUCAGAAACAGAAUCAGGUA UCCTA	263	UAGGAUACCUGAUUCU GUUUCUGAGCA	663	CUCAGAAACAGAAUC AGGU	1063
LPA-4808	CAGAAACAGAAUCAGGUGUA CUAGA	264	UCUAGUACACCUGAUU CUGUUUCUGAG	664	CAGAAACAGAAUCAG GUGU	1064
LPA-4809	AGAAACAGAAUCAGGUGUA UAGAG	265	CUCUAUGACACCUGAU UCUGUUUCUGA	665	AGAAACAGAAUCAGG UGUC	1065
LPA-4810	GAAACAGAAUCAGGUGUCCA AGAGA	266	UCUCUUGGACACCUGA UUCUGUUUCUG	666	GAAACAGAAUCAGGU GUCC	1066
LPA-4811	AAACAGAAUCAGGUGUCCUA GAGAC	267	GUCUCUAGGACACCUG AUUCUGUUUCU	667	AAACAGAAUCAGGUG UCCU	1067
LPA-4812	AACAGAAUCAGGUGUCCUAA AGACT	268	AGUCUUUAGGACACCU GAUUCUGUUUC	668	AACAGAAUCAGGUGU CCUA	1068
LPA-4814	CAGAAUCAGGUGUCCUAGAA ACUCC	269	GGAGUUUCUAGGACAC CUGAUUCUGUU	669	CAGAAUCAGGUGUCC UAGA	1069
LPA-4816	GAAUCAGGUGUCCUAGAGAA UCCCA	270	UGGGAUUCUCUAGGAC ACCUGAUUCUG	670	GAAUCAGGUGUCCUA GAGA	1070
LPA-4818	AUCAGGUGUCCUAGAGACUA CCACT	271	AGUGGUAGUCUCUAGG ACACCUGAUUC	671	AUCAGGUGUCCUAGA GACU	1071
LPA-4822	GGUGUCCUAGAGACUCCCAA UGUTG	272	CAACAUGGGAGUCUC UAGGACACCUG	672	GGUGUCCUAGAGACU CCCA	1072

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

LPA-4827	CCUAGAGACUCCACUGUUA UCCA	273	UGGAAUACAGUGGGA GUCUCUAGGAC	673	CCUAGAGACUCCAC UGUU	1073
LPA-4828	CUAGAGACUCCACUGUUGA UCCAG	274	CUGGAUCAACAGUGG AGUCUCUAGGA	674	CUAGAGACUCCACU GUUG	1074
LPA-4829	UAGAGACUCCACUGUGUA CCAGT	275	ACUGGUACAACAGUG GAGUCUCUAGG	675	UAGAGACUCCACUG UUGU	1075
LPA-4830	AGAGACUCCACUGUGUUA CAGTT	276	AACUGUAACAACAGUG GGAGUCUCUAG	676	AGAGACUCCACUGU UGUU	1076
LPA-4831	GAGACUCCACUGUGUUA AGUTC	277	GAACUUGAACACAGU GGGAGUCUCUA	677	GAGACUCCACUGUU GUUC	1077
LPA-4832	AGACUCCACUGUGUUA GUUCC	278	GGAACUGGAACAACAG UGGGAGUCUCU	678	AGACUCCACUGUUG UUCC	1078
LPA-4867	GCUCAUUCUGAAGCAGCACA AACTG	279	CAGUUUGUGCUGCUUC AGAAUGAGCCU	679	GCUCAUUCUGAAGCA GCAC	1079
LPA-4868	CUCAUUCUGAAGCAGCACCA ACUGA	280	UCAGUUGGUGCUGCUU CAGAAUGAGCC	680	CUCAUUCUGAAGCAG CACC	1080
LPA-4869	UCAUUCUGAAGCAGCACCAA CUGAG	281	CUCAGUUGGUGCUGCU UCAGAAUGAGC	681	UCAUUCUGAAGCAGC ACCA	1081
LPA-4870	CAUUCUGAAGCAGCACCAAA UGAGC	282	GCUCAUUUGGUGCUGC UUCAGAAUGAG	682	CAUUCUGAAGCAGCA CCAA	1082
LPA-4871	AUUCUGAAGCAGCACCAACA GAGCA	283	UGCUCUGUUGGUGCUG CUUCAGAAUGA	683	AUUCUGAAGCAGCAC CAAC	1083
LPA-4872	UUCUGAAGCAGCACCAACUA AGCAA	284	UUGCUUAGUUGGUGCU GCUUCAGAAUG	684	UUCUGAAGCAGCACC AACU	1084
LPA-4873	UCUGAAGCAGCACCAACUGA GCAAA	285	UUUGCUCAGUUGGUGC UGCUUCAGAAU	685	UCUGAAGCAGCACCA ACUG	1085
LPA-4874	CUGAAGCAGCACCAACUGAA CAAAC	286	GUUUGUUCAGUUGGUG CUGCUUCAGAA	686	CUGAAGCAGCACCAA CUGA	1086
LPA-4875	UGAAGCAGCACCAACUGAGA AAACC	287	GGUUUUCUCAGUUGGU GCUGCUUCAGA	687	UGAAGCAGCACCAAC UGAG	1087
LPA-4876	GAAGCAGCACCAACUGAGCA AACCC	288	GGGUUUGCUCAGUUGG UGCUGCUUCAG	688	GAAGCAGCACCAACU GAGC	1088
LPA-4877	AAGCAGCACCAACUGAGCAA ACCCC	289	GGGUUUGCUCAGUUG GUGCUGCUUCA	689	AAGCAGCACCAACUG AGCA	1089
LPA-4912	CAGUGCUACCAUGGUAUGA CCAGA	290	UCUGGUCAUUAACCAUG GUAGCACUGCC	690	CAGUGCUACCAUGGU AAUG	1090

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

LPA-4913	AGUGCUACCAUGGUAUUGGA CAGAG	291	CUCUGUCCAUUACCAU GGUAGCACUGC	691	AGUGCUACCAUGGUAU UGG	1091
LPA-4948	ACAUUCCUCCACCACUGUCAA AGGAA	292	UUCUUUGACAGUGGU GGAGAAUGUGC	692	ACAUUCCUCCACCACUG UCA	1092
LPA-4959	CACUGUCACAGGAAGGACAA GUCAA	293	UUGACUUGUCCUCCU GUGACAGUGGU	693	CACUGUCACAGGAAGG ACA	1093
LPA-4960	ACUGUCACAGGAAGGACAUUA UCAAT	294	AUUGAUUAGUCCUCC UGUGACAGUGG	694	ACUGUCACAGGAAGGA CAU	1094
LPA-4961	CUGUCACAGGAAGGACAUGA CAATC	295	GAUUGUCAUGUCCUUC CUGUGACAGUG	695	CUGUCACAGGAAGGAC AUG	1095
LPA-4962	UGUCACAGGAAGGACAUGUA AAUCT	296	AGAUUUACAUGUCCU CCUGUGACAGU	696	UGUCACAGGAAGGACA UGU	1096
LPA-4963	GUCACAGGAAGGACAUGUCA AUCTT	297	AAGAUUGACAUGUCCU UCCUGUGACAG	697	GUCACAGGAAGGACAU GUC	1097
LPA-4964	UCACAGGAAGGACAUGUCAA UCUTG	298	CAAGAUUGACAUGUCC UUCUGUGACA	698	UCACAGGAAGGACAUG UCA	1098
LPA-4966	ACAGGAAGGACAUGUCAAUA UUGGT	299	ACCAAUAUUGACAUGU CCUCCUGUGA	699	ACAGGAAGGACAUGUC AAU	1099
LPA-4967	CAGGAAGGACAUGUCAAUCA UGGTC	300	GACCAUGAUUGACAUG UCCUCCUGUG	700	CAGGAAGGACAUGUCA AUC	1100
LPA-4968	AGGAAGGACAUGUCAAUCUA GGUCA	301	UGACCUAGAUUGACA GUCCUCCUGU	701	AGGAAGGACAUGUCAA UCU	1101
LPA-4969	GGAAGGACAUGUCAAUCUUA GUCAT	302	AUGACUAAGAUGACA UGUCCUCCUG	702	GGAAGGACAUGUCAAU CUU	1102
LPA-4970	GAAGGACAUGUCAAUCUUGA UCATC	303	GAUGAUCAAGAUUGAC AUGUCCUCCU	703	GAAGGACAUGUCAAUC UUG	1103
LPA-4971	AAGGACAUGUCAAUCUUGGA CAUCC	304	GGAUGUCCAAGAUUGA CAUGUCCUCC	704	AAGGACAUGUCAAUCU UGG	1104
LPA-4972	AGGACAUGUCAAUCUUGGUA AUCCA	305	UGGAUUACCAAGAUUG ACAUGUCCUUC	705	AGGACAUGUCAAUCU GGU	1105
LPA-4973	GGACAUGUCAAUCUUGGUCA UCCAT	306	AUGGAUGACCAAGAUU GACAUGUCCU	706	GGACAUGUCAAUCUUG GUC	1106
LPA-4974	GACAUGUCAAUCUUGGUCAA CCATG	307	CAUGGUGACCAAGAU UGACAUGUCCU	707	GACAUGUCAAUCUUGG UCA	1107
LPA-4975	ACAUGUCAAUCUUGGUCAUA CAUGA	308	UCAUGUAUGACCAAGA UUGACAUGUCC	708	ACAUGUCAAUCUUGGU CAU	1108

10

20

30

40

50

【表 2 - 18】

LPA-4976	CAUGUCAAUUCUUGGUCAUCA AUGAC	309	GUCAUUGAUGACCAAG AUUGACAUGUC	709	CAUGUCAAUUCUUGGU CAUC	1109
LPA-4977	AUGUCAAUUCUUGGUCAUCCA UGACA	310	UGUCAUGGAUGACCAA GAUUGACAUGU	710	AUGUCAAUUCUUGGUC AUCC	1110
LPA-4978	UGUCAAUUCUUGGUCAUCCAA GACAC	311	GUGUCUUGGAUGACCA AGAUGACAUG	711	UGUCAAUUCUUGGUCA UCCA	1111
LPA-4979	GUCAAUCUUGGUCAUCCAUA ACACC	312	GGUGUUAUGGAUGACC AAGAUUGACAU	712	GUCAAUCUUGGUCAU CCAU	1112
LPA-4980	UCAAUUCUUGGUCAUCCAUGA CACCA	313	UGGUGUCAUGGAUGAC CAAGAUUGACA	713	UCAAUUCUUGGUCAUC CAUG	1113
LPA-4981	CAAUCUUGGUCAUCCAUGAA ACCAC	314	GUGGUUUCUUGGAUGA CCAAGAUUGAC	714	CAAUCUUGGUCAUCC AUGA	1114
LPA-4982	AAUCUUGGUCAUCCAUGACA CCACA	315	UGUGGUGUCAUGGAUG ACCAAGAUUGA	715	AAUCUUGGUCAUCCA UGAC	1115
LPA-4983	AUCUUGGUCAUCCAUGACAA CACAC	316	GUGUGUUGUCAUGGAU GACCAAGAUUG	716	AUCUUGGUCAUCCA GACA	1116
LPA-5048	UGACAAUGAACUACUGCAGA AAUCC	317	GGAUUUCUGCAGUAGU UCAUUGUCAGG	717	UGACAAUGAACUACU GCAG	1117
LPA-5049	GACAAUGAACUACUGCAGGA AUCCA	318	UGGAUUCUGCAGUAG UUCAUUGUCAG	718	GACAAUGAACUACUG CAGG	1118
LPA-5050	ACAAUGAACUACUGCAGGAA UCCAG	319	CUGGAUUCUGCAGUA GUUCAUUGUCA	719	ACAAUGAACUACUGC AGGA	1119
LPA-5051	CAAUGAACUACUGCAGGAAA CCAGA	320	UCUGGUUUCUGCAGU AGUUCAUUGUC	720	CAAUGAACUACUGCA GGAA	1120
LPA-5052	AAUGAACUACUGCAGGAAUA CAGAT	321	AUCUGUAUUCUGCAG UAGUUCAUUGU	721	AAUGAACUACUGCAG GAU	1121
LPA-5053	AUGAACUACUGCAGGAAUCA AGATG	322	CAUCUUGAUUCCUGCA GUAGUUCAUUG	722	AUGAACUACUGCAGG AAUC	1122
LPA-5054	UGAACUACUGCAGGAAUCCA GAUGC	323	GCAUCUGGAUCCUGC AGUAGUUCAU	723	UGAACUACUGCAGGA AUCC	1123
LPA-5058	CUACUGCAGGAAUCCAGUA CCGAT	324	AUCGGUAUCUGGAUUC CUGCAGUAGUU	724	CUACUGCAGGAAUCC AGAU	1124
LPA-5084	CAGGCCCUUGGUGUUUACA AUGGA	325	UCCAUUGUAAAACACC AAGGGCCUGUA	725	CAGGCCCUUGGUGUU UUAC	1125
LPA-5090	CUUGGUGUUUUACCAUGGAA CCCAG	326	CUGGGUCCAUGGUAA AACACCAAGGG	726	CUUGGUGUUUUACCA UGGA	1126

10

20

30

40

50

【表 2 - 19】

LPA-5091	UUGGUGUUUUACCAUGGACA CCAGC	327	GCUGGUGUCCAUGGUA AAACACCAAGG	727	UUGGUGUUUUACCAU GGAC	1127
LPA-5092	UGGUGUUUUACCAUGGACCA CAGCA	328	UGCUGUGUCCAUGGU AAAACACCAAG	728	UGGUGUUUUACCAUG GACC	1128
LPA-5093	GGUGUUUUACCAUGGACCCA AGCAT	329	AUGCUUGGGUCCAUGG UAAAAACACCAA	729	GGUGUUUUACCAUGG ACCC	1129
LPA-5094	GUGUUUUACCAUGGACCCCA GCATC	330	GAUGCUGGGGUCCAUG GUAAAACACCA	730	GUGUUUUACCAUGGA CCCC	1130
LPA-5096	GUUUUACCAUGGACCCAGA AUCAG	331	CUGAUUCUGGGGUCCA UGGUAAAACAC	731	GUUUUACCAUGGACC CCAG	1131
LPA-5124	GGAGUACUGCAACCUGACGA GAUGC	332	GCAUCUGCUGCAGGUUG CAGUACUCCCA	732	GGAGUACUGCAACCU GACG	1132
LPA-5125	GAGUACUGCAACCUGACGCA AUGCT	333	AGCAUUGCGUCAGGUU GCAGUACUCCC	733	GAGUACUGCAACCUG ACGC	1133
LPA-5127	GUACUGCAACCUGACGCGAA GCUCA	334	UGAGCUUCGCGUCAGG UUGCAGUACUC	734	GUACUGCAACCUGAC GCGA	1134
LPA-5128	UACUGCAACCUGACGCGAUA CUCAG	335	CUGAGUAUCGCGUCAG GUUGCAGUACU	735	UACUGCAACCUGACG CGAU	1135
LPA-5131	UGCAACCUGACGCGAUGCUA AGACA	336	UGCUUAGCAUCGCGU CAGGUUGCAGU	736	UGCAACCUGACGCGA UGCU	1136
LPA-5136	CCUGACGCGAUGCUCAGACA CAGAA	337	UUCUGUGUCUGAGCAU CGCGUCAGGUU	737	CCUGACGCGAUGCUC AGAC	1137
LPA-5137	CUGACGCGAUGCUCAGACAA AGAAG	338	CUUCUUUGUCUGAGCA UCGCGUCAGGU	738	CUGACGCGAUGCUC GACA	1138
LPA-5144	GAUGCUCAGACACAGAAGGA ACUGT	339	ACAGUCCUUCUGUGU CUGAGCAUCGC	739	GAUGCUCAGACACAG AAGG	1139
LPA-5145	AUGCUCAGACACAGAAGGGA CUGTG	340	CACAGUCCUUCUGUG UCUGAGCAUCG	740	AUGCUCAGACACAGA AGGG	1140
LPA-5151	AGACACAGAAGGGACUGUGA UCGCT	341	AGCGAUCACAGUCCCU UCUGUGUCUGA	741	AGACACAGAAGGGAC UGUG	1141
LPA-5467	GCAUCCUCUUAUUUGAUUA UGGGA	342	UCCCAUAAUCAAUAUGA AGAGGAUGCAC	742	GCAUCCUCUUAUUU GAUU	1142
LPA-5468	CAUCCUCUUAUUUGAUUGA GGGAA	343	UUCCCUCAAUCAAUAUG AAGAGGAUGCA	743	CAUCCUCUUAUUUG AUUG	1143
LPA-5469	AUCCUCUUAUUUGAUUGUA GGAAG	344	CUUCCUACAAUCAAUAU GAAGAGGAUGC	744	AUCCUCUUAUUUGA UUGU	1144

10

20

30

40

50

【表 2 - 20】

LPA-5470	UCCUCUUCAUUUGAUUGUGA GAAGC	345	GCUUCUCACAAUCAA UGAAGAGGAUG	745	UCCUCUUCAUUUGAU UGUG	1145
LPA-5471	CCUCUUCAUUUGAUUGUGGA AAGCC	346	GGCUUCCACAAUCAA AUGAAGAGGAU	746	CCUCUUCAUUUGAUU GUGG	1146
LPA-5474	CUUCAUUGAUUGUGGAAA CCUCA	347	UGAGGUUCCACAAU CAAAUGAAGAG	747	CUUCAUUGAUUGUG GGAA	1147
LPA-5475	UUCAUUUGAUUGUGGAAGA CUCAA	348	UUGAGUCUCCACAA UCAAAUGAAGA	748	UUCAUUUGAUUGUGG GAAG	1148
LPA-5476	UCAUUGAUUGUGGAAGCA UCAAG	349	CUUGAUGCUCCACA AUCAAUGAAG	749	UCAUUGAUUGUGGG AAGC	1149
LPA-5477	CAUUUGAUUGUGGAAGCCA CAAGT	350	ACUUGUGGUUCCAC AAUCAAUGAA	750	CAUUUGAUUGUGGGA AGCC	1150
LPA-5478	AUUUGAUUGUGGAAGCCUA AAGTG	351	CACUUUAGGUUCCCA CAAUCAAUGA	751	AUUUGAUUGUGGGAA GCCU	1151
LPA-5486	GUGGGAAGCCUCAAGUGGAA CCGAA	352	UUCGGUCCACUUGAG GCUUCCACAA	752	GUGGGAAGCCUCAAG UGGA	1152
LPA-5509	AAGAAUGUCCUGGAAGCAA UGUAG	353	CUACAUGCUUCCAGG ACAUUUCUUG	753	AAGAAUGUCCUGGA AGCA	1153
LPA-5510	AGAAUGUCCUGGAAGCAUA GUAGG	354	CCUACUAGCUUCCAG GACAUUUCUUC	754	AGAAUGUCCUGGAA GCAU	1154
LPA-5511	GAAUGUCCUGGAAGCAUUA UAGGG	355	CCCUAUAUGCUUCCA GGACAUUUCU	755	GAAUGUCCUGGAAG CAU	1155
LPA-5513	AAUGUCCUGGAAGCAUUGUA GGGGG	356	CCCCUACAAUGCUUC CAGGACAUUUC	756	AAUGUCCUGGAAGCA UUGU	1156
LPA-5514	AUGUCCUGGAAGCAUUGUAA GGGGG	357	CCCCUACAAUGCUU CCAGGACAUU	757	AUGUCCUGGAAGCAU UGUA	1157
LPA-5581	AGAACAAGGUUGGAAAGCA CUUCT	358	AGAAGUCUUCUCAA CCUUGUUCUGA	758	AGAACAAGGUUGGA AAGC	1158
LPA-5582	GAACAAGGUUGGAAAGCAA UUCTG	359	CAGAAUGCUUCCAA ACCUUGUUCUG	759	GAACAAGGUUGGAA AGCA	1159
LPA-5583	AACAAGGUUGGAAAGCACA UCUGT	360	ACAGUAGCUUCCA AACCUUGUUCU	760	AACAAGGUUGGAAA GCAC	1160
LPA-5584	ACAAGGUUGGAAAGCACUA CUGTG	361	CACAGUAGCUUCC AAACCUUGUUC	761	ACAAGGUUGGAAAG CACU	1161
LPA-5585	CAAGGUUGGAAAGCACUUA UGUGG	362	CCACUAAGUGCUUUC CAAACCUUGUU	762	CAAGGUUGGAAAGC ACUU	1162

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

LPA-5586	AAGGUUUGGAAAGCACUU CAGUGGA	363	UCCACUGAAGUGCUUCCA AACCUUGU	763	AAGGUUUGGAAAGCA CUUC	1163
LPA-5587	AGGUUUGGAAAGCACUUC UAUGGAG	364	CUCCAUAGAAGUGCUUCC AAACCUUG	764	AGGUUUGGAAAGCAC UUCU	1164
LPA-5592	UGGAAAGCACUUCUGUGG AAGCACC	365	GGUGCUUCCACAGAAGUGC UUUCCAAA	765	UGGAAAGCACUUCUG UGGA	1165
LPA-5606	GUGGAGGCACCUAAUUAU CACCAGA	366	UCUGGUGAUUAUAGGUGC CUCCACAG	766	GUGGAGGCACCUAAA UAUC	1166
LPA-5616	CUUAAUAUCCCCAGAGUG GAUGCTG	367	CAGCAUCCACUCUGGGGAU AUUAAGGU	767	CUUAAUAUCCCCAGA GUGG	1167
LPA-5618	UAAUAUCCCCAGAGUGGG UACUGAC	368	GUCAGUACCCACUCUGGGG AUUAUAAAG	768	UAAUAUCCCCAGAGU GGGU	1168
LPA-5628	AGAGUGGGUGCUGACUGC UACUCAC	369	GUGAGUAGCAGUCAGCACC CACUCUGG	769	AGAGUGGGUGCUGAC UGCU	1169
LPA-5685	CAAGGUCAUCCUGGGUGC AAACCAA	370	UUGGUUUGCACCAGGAUG ACCUUGUA	770	CAAGGUCAUCCUGGG UGCA	1170
LPA-5694	CCUGGGUGCACACCAAGA AAUGAAC	371	GUUCAUUUCUUGGUGGCA CCCAGGAU	771	CCUGGGUGCACACCA AGAA	1171
LPA-5699	GUGCACACCAAGAAGUGA AACUCGA	372	UCGAGUUUCACUUCUUGGU GUGCACCC	772	GUGCACACCAAGAAG UGAA	1172
LPA-5775	AGCAGAUUUGCCUUGCU AAAGCTA	373	UAGCUUUGCAAGGCAAUA UCUGCUUG	773	AGCAGAUUUGCCUUG GCUA	1173
LPA-5776	GCAGAUUUGCCUUGCUA AAGCUAA	374	UUAGCUUUGCAAGGCAAU AUCUGCUU	774	GCAGAUUUGCCUUG CUAA	1174
LPA-5777	CAGAUUUGCCUUGCUAA AACUAAG	375	CUUAGUUUUGCAAGGCAA UAUCUGCU	775	CAGAUUUGCCUUGC UAAA	1175
LPA-5778	AGAUUUGCCUUGCUAAA GAUAAGC	376	GCUUAUCUUUAGCAAGGCA AUAUCUGC	776	AGAUUUGCCUUGCU AAAG	1176
LPA-5779	GAUUAUGCCUUGCUAAAG CAAAGCA	377	UGC UUUGCUUUGCAAGGC AAUAUCUG	777	GAUUAUGCCUUGCUA AAGC	1177
LPA-5780	AUAUUGCCUUGCUAAAGC UAAGCAG	378	CUGCUUAGCUUUGCAAGG CAAUAUCU	778	AUAUUGCCUUGCUAA AGCU	1178
LPA-5781	UAUUGCCUUGCUAAAGCU AAGCAGG	379	CCUGCUUAGCUUUGCAAG GCAAUAUC	779	UAUUGCCUUGCUAAA GCUA	1179
LPA-5813	UCAUCACUGACAAAGUAA UACCAGC	380	GCUGGUUUUACUUUGUCAG UGAUGACG	780	UCAUCACUGACAAAG UAAU	1180

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

LPA-5873	GGACUGAAUGUUACAUCACAGGCTG	381	CAGCCUGUGAUGUAACAUCAGUCCUG	781	GGACUGAAUGUUACAUCAC	1181
LPA-5874	GACUGAAUGUUACAUCACUAGCUGG	382	CCAGCUAGUGAUGUAACAUCAGUCCU	782	GACUGAAUGUUACAUCACU	1182
LPA-5875	ACUGAAUGUUACAUCACUGACUGGG	383	CCCAGUCAGUGAUGUAACAUCAGUCC	783	ACUGAAUGUUACAUCACUG	1183
LPA-5876	CUGAAUGUUACAUCACUGGAUGGGG	384	CCCCAUCCAGUGAUGUAACAUCAGUC	784	CUGAAUGUUACAUCACUGG	1184
LPA-5877	UGAAUGUUACAUCACUGGCAGGGGA	385	UCCCCUGCCAGUGAUGUAACAUCAGU	785	UGAAUGUUACAUCACUGGC	1185
LPA-5879	AAUGUUACAUCACUGGCGGAGGAGA	386	UCUCCUCAGCCAGUGAUGUAACAUCUA	786	AAUGUUACAUCACUGGCUG	1186
LPA-5902	GAAACCCAAGGUACCUUGGAGACTG	387	CAGUCUCAAGGUACCUUGGGUUUCUC	787	GAAACCCAAGGUACCUUG	1187
対照	パッセンジャー（センス）	配列番号	ガイド（アンチセンス）	配列番号	標的配列	配列番号
GalXC-LPA-3675	GACAACAGAAUAUAUCCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1188	UUGGAUAAUAUUCUGUUGUCGG	1189	GACAACAGAAUAUAUCCAA	1190
NC1	CGUUAUUCGCGUAUAAUACGCGUAT	1191	AUACGCGUAUUAUACGCGAUUAAACGAC	1192	N/A	
NC5	CAUAUUGCGCGUAUAGUCGCGUAG	1193	CUAACGCGACUAUACGCGCAAUAUGGU	1194	N/A	
NC7	GGCGCGUAUAGUCGCGCGUAUAGTC	1195	GACUAUACGCGCGACUAUAACGCGCUC	1196	N/A	

10

20

【0191】

インビトロでの細胞ベースのアッセイ

30

【0192】

表 2 に列挙されている D s i R N A のそれぞれが L P A 発現を阻害する能力は、インビトロでの細胞ベースのアッセイを使用して決定された。簡潔に述べると、ヒト L P A 遺伝子を安定的に発現するヒト胎児腎 2 9 3 (H E K 2 9 3) 細胞または H e p G 2 細胞に、マルチウェル細胞培養プレートの別々のウェルで 0 . 5 n M の表 2 に列挙した D s i R N A のそれぞれをトランスフェクトした。細胞は、トランスフェクション後 2 4 時間維持され、次いで、トランスフェクトされた細胞からの残存した L P A の m R N A の量が、T A Q M A N (登録商標) ベースの q P C R アッセイを使用して決定された。2 つの q P C R アッセイ、3 ' アッセイと 5 ' アッセイを使用して、6 - カルボキシフルオレセイン (6 - F A M) にコンジュゲートした P C R プローブを使用して測定した L P A の m R N A レベルを決定した。

40

【0193】

表 2 に列挙した D s i R N A が L P A 発現を阻害する能力を評価するための H E K 2 9 3 及び H e p G 2 細胞ベースのアッセイの結果を、それぞれ図 1 ~ 4 及び図 5 に示す。G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチド (G a l X C - L P A - 3 6 7 5 、配列番号 1 1 8 8 及び 1 1 8 9) でトランスフェクトされた細胞を陽性対照として使用した。モックトランスフェクト細胞と比較した場合、D s i R N A トランスフェクト細胞に約 1 5 % ~ 2 0 % 以下の L P A の m R N A が残る結果をもたらした D s i R N A は、一般に、さらなる評価のために標的 m R N A 発現の適切な量のノックダウンまたは減少を提供

50

する配列を含むと考えられた。図 1 ~ 5 に、D s i R N A でトランスフェクトされた細胞に残る L P A の m R N A のパーセントを、示されているように、時間を一致させた対照細胞と比較して示す（3' アッセイ = 円の形；5' アッセイ = 三角形の形）。

【 0 1 9 4 】

D s i R N A ヒットをさらに評価するために、表 2 に列挙した D s i R N A のサブセットを試験して、2 つの異なる D s i R N A 濃度でインビトロでの細胞ベースのアッセイを使用して L P A 発現を阻害する能力を決定した（図 6 及び図 7）。簡潔に述べると、ヒト L P A 遺伝子を安定的に発現する H E K 2 9 3 細胞に、マルチウェル細胞培養プレートの別々のウェルで 0.1 n M 及び 0.5 n M で D s i R N A をトランスフェクトした。細胞は、トランスフェクション後 24 時間維持され、次いで、トランスフェクトされた細胞からの残存した L P A の m R N A の量が、T A Q M A N（登録商標）ベースの q P C R アッセイを使用して決定された。2 つの q P C R アッセイ、3' アッセイと 5' アッセイを使用して、ヘキサクロロフルオレセイン（H E X）にコンジュゲートした P C R プローブを使用して測定した L P A の m R N A レベルを決定した。非トランスフェクト細胞（U T）、モックトランスフェクト細胞（M o c k）、及び対照オリゴヌクレオチドでトランスフェクトされた細胞（N C 1、配列番号 1 1 9 1 及び 1 1 9 2；N C 5、配列番号 1 1 9 3 及び 1 1 9 4；ならびに N C 7、配列番号 1 1 9 5 及び 1 1 9 6）を陰性対照として使用した。図 6 及び図 7 に示すように、示された D s i R N A でトランスフェクトされた H E K 2 9 3 細胞に残る L P A の m R N A のパーセントは、3' アッセイ及び 5' アッセイからの L P A の m R N A レベルの平均であり、時間を一致させ、モックトランスフェクトされた対照 H E K 2 9 3 細胞に対して正規化される。

【 0 1 9 5 】

まとめると、これらの結果は、対照細胞と比較して D s i R N A トランスフェクト細胞における L P A の m R N A の減少した量によって決定されるとき、ヒト L P A の m R N A を標的とするように設計された D s i R N A が細胞内の L P A 発現を阻害することを示している。これらの結果は、D s i R N A を含むヌクレオチド配列が、L P A 発現を阻害する R N A i オリゴヌクレオチドを生成するのに有用であることを示している。さらに、これらの結果は、複数の L P A の m R N A 標的配列が、L P A 発現の R N A i を介した阻害に適していることを示している。

【 0 1 9 6 】

実施例 3：インビボでの L P A 発現の R N A i オリゴヌクレオチド阻害

実施例 2 に記載の細胞ベースのアッセイでスクリーニングされた D s i R N A のうち、14 個の D s i R N A のヌクレオチド配列が、インビボでのさらなる評価のために選択された。簡潔に述べると、14 個の選択された D s i R N A のヌクレオチド配列を使用して、36-mer のパッセンジャー鎖と 22-mer のガイド鎖を有する、ニックの入ったテトラループ G a l N A c コンジュゲート構造（本明細書では「G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチド」と呼ばれる）を含む 14 個の対応する二本鎖 R N A i オリゴヌクレオチドを生成した（表 3）。さらに、G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドのパッセンジャー鎖及びガイド鎖を含むヌクレオチド配列は、修飾ヌクレオチド及びホスホロチオエート結合の明確なパターンを有する（例えば、G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドの一般構造及び化学修飾パターン（M 1、M 2、及び M 3）の概略図については図 10 を参照されたい）。テトラループを構成する 3 つのアデノシンヌクレオチドは、それぞれ G a l N A c 部分（C A S 番号：14131-60-3）に結合している。

【 0 1 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3：マウスで評価された G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチド

オリゴヌクレオチド	D P 番号	配列番号 (センス)	配列番号 (アンチセンス)
LPA-0190-M1	DP15791P:DP15790G	388	788
LPA-0501-M1	DP15634P:DP15633G	389	789
LPA-3100-M1	DP15639P:DP15638G	390	790
LPA-3286-M1	DP15643P:DP15642G	391	791
LPA-3288-M1	DP15645P:DP15644G	392	792
LPA-3291-M1	DP15647P:DP15646G	393	793
LPA-3584-M1	DP15651P:DP15650G	394	794
LPA-3585-M1	DP15653P:DP15652G	395	795
LPA-4645-M1	DP15657P:DP15656G	396	796
LPA-4717-M1	DP15801P:DP15800G	397	797
LPA-5510-M1	DP15815P:DP15814G	398	798
LPA-3750-M1	DP13346P:DP13385G	399	799
LPA-2900-M2	DP13351P:DP14623G	400	800
LPA-3675-M2	DP13346P:DP14624G	401	801
LPA-2900-M3	DP13351P:DP13387G	402	802
LPA-3675-M3	DP13346P:DP13385G	403	803

10

20

30

【 0 1 9 8 】

マウス研究

【 0 1 9 9 】

表 3 に列挙される G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドを H D I マウスモデルで評価した。H D I マウスは、肝細胞でヒト L P A の m R N A を一過性に発現するように操作されていた。G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドである L P A - 3 6 7 5 - M 2 をベンチマーク対照として使用した。簡潔に述べると、6 ~ 8 週齢のメスの C D - 1 マウス (n = 5) を、示された G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドの、0 . 5 m g / k g の用量レベル (図 8)、または 0 . 2 5 m g / k g、0 . 5 m g / k g、及び 1 m g / k g の用量レベル (図 9) で皮下処理した。3 日 (7 2 時間) 後、ユビキタスサイトメガロウイルス (C M V) プロモーター配列の制御下で完全なヒト L P A 遺伝子をコードする D N A プラスミドをマウスに流体力学的に注入 (H D I) した。D N A プラスミド導入の 1 日後、マウスから肝臓試料を採取した。これらのマウスに由来する全 R N A を、同量の P B S のみで処理したマウスと比較して、L P A の m R N A の q R T - P C R 分析に供した。値は、プラスミドに含まれる N e o R 遺伝子を使用して、トランスフェクション効率について正規化された。

40

【 0 2 0 0 】

図 8 に示されるように、示される G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドは、P B S で処理されたマウスと比較して、オリゴヌクレオチドで処理された H D I マウスからの肝臓試料中の L P A の m R N A の量の減少によって決定されるとき、L P A 発

50

現を阻害した。G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドが L P A 発現を阻害する能力をさらに評価するために、それぞれ異なる化学修飾パターン（M 2 及び M 3）を有する 2 つの G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチド配列（L P A - 2 9 0 0 及び L P A - 3 6 7 5）を、3 つの異なる濃度（0 . 2 5 m g / k g、0 . 5 m g / k g、及び 1 . 0 m g / k g）で上述の H D I マウスにおいて L P A 発現を阻害するそれらの能力について試験した。図 9 に示されるように、示された G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドは、用量依存的に H D I マウスにおける L P A 発現を阻害した。

【 0 2 0 1 】

まとめると、これらの結果は、ヒト L P A の m R N A を標的とするように設計された G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドが、P B S で処理した対照マウスと比較した H D I マウス肝臓の L P A の m R N A の量の減少によって決定されるとき、マウスにおける L P A 発現を阻害することを示している。これらの結果に基づいて、H D I マウスで評価された 1 4 個の G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドのうち 1 0 個が、非ヒト霊長類（N H P）での L P A 発現を阻害するそれらの能力の評価のために選択された。表 4 に列挙された 1 0 個の G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドは、図 1 0 に記載されたパターン M 1、M 2、または M 3 を有する化学的に修飾されたヌクレオチドを含む。

【 0 2 0 2 】

【表 4】

表 4：N H P で評価された G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチド

オリゴヌクレオチド	D P 番号	配列番号 (センス)	配列番号 (アンチセンス)
LPA-0190-M1	DP15791P:DP15790G	388	788
LPA-3100-M1	DP15639P:DP15638G	390	790
LPA-3288-M1	DP15645P:DP15644G	392	792
LPA-3291-M1	DP15647P:DP15646G	393	793
LPA-3585-M1	DP15653P:DP15652G	395	795
LPA-4645-M1	DP15657P:DP15656G	396	796
LPA-4717-M1	DP15801P:DP15800G	397	797
LPA-5510-M1	DP15815P:DP15814G	398	798
LPA-2900-M2	DP13351P:DP14623G	400	800
LPA-3675-M3	DP13346P:DP13385G	403	803

【 0 2 0 3 】

非ヒト霊長類（N H P）研究

【 0 2 0 4 】

表 4 に列挙される G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドをカニクイザル（M a c a c a f a s c i c u l a r i s）で評価した。この研究では、サル平均体重（約 5 . 4 k g）が対照群と実験群の間で同等になるように、サルをグループ分けする。それぞれのコホートには、2 匹のオス対象と 3 匹のメス対象が含まれる。G a l N A c コンジュゲート L P A オリゴヌクレオチドは、研究 0 日目に皮下投与した。血液試料は、研究 - 8 日目、- 5 日目、及び 0 日目に採取し、投与後毎週採取した。超音波ガイド下

コアニードル肝生検は、研究 28 日目、56 日目、及び 84 日目に採取された。それぞれの時点で、肝生検試料に由来する全 RNA を qRT - PCR 分析に供し、同等量の PBS で処理したサルと比較して、オリゴヌクレオチドで処理したサルの LPA の mRNA を測定した。データを正規化するために、2 つの参照遺伝子、PPIB 及び 18S rRNA の幾何平均に対して測定を行った。図 11A (28 日目)、図 11B (56 日目)、及び図 11C (84 日目) に示されるように、表 4 に列挙された GalNAc コンジュゲート LPA オリゴヌクレオチドによる NHP の処理は、PBS で処理された NHP と比較して、オリゴヌクレオチドで処理された NHP 由来の肝臓試料における LPA の mRNA の量の減少によって決定されるとき、肝臓における LPA 発現を阻害した。処理された NHP の肝臓試料中のプラスミノーゲン (PLG) の mRNA の量も決定され、図 11D に示されている。同じ NHP 研究から、LPA 発現の阻害を、処理された NHP からの apo (a) タンパク質血清を ELISA によって測定することによっても決定した。図 12 に示されるように、PBS で処理した NHP と比較して、GalNAc コンジュゲート LPA オリゴヌクレオチドで処理した NHP では、血清 apo (a) タンパク質の大幅な減少が観察された。投与前の 3 つの試料の値を平均して 100 % に設定し、データは、投与前の平均と比較した相対値として報告されている。まとめると、これらの結果は、GalNAc コンジュゲート LPA オリゴヌクレオチドによる NHP の処理により、肝臓における LPA の mRNA の量が減少し、血清における apo (a) タンパク質の量が減少したことを示している。

10

【0205】

20

まとめると、これらの結果は、ヒト LPA の mRNA を標的とするように設計された GalNAc コンジュゲート LPA オリゴヌクレオチドが、(処理動物における LPA の mRNA 及び apo (a) タンパク質の量の減少によって決定されるとき) インビボで LPA 発現を阻害することを示している。

【0206】

配列表

次の核酸及び / またはアミノ酸の配列は、上記の開示で言及されており、参照のために以下に提供される。

【0207】

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5 : L P A オリゴヌクレオチド配列 (非修飾)

オリゴヌクレオチド	配列 (センス鎖)	配列 番号	配列 (アンチセンス鎖)	配列 番号
LPA-125	CUGAGCAAAGCCAUGUGGUACAGGA	4	UCCUGUACCACAUGGCUUUGCUCAGGU	404
LPA-128	AGCAAAGCCAUGUGGUCCAAGAUTG	5	CAAUCUUGGACCACAUGGCUUUGCUC	405
LPA-132	AAGCCAUGUGGUCCAGGAUAGCUAC	6	GUAGCUAUCCUGGACCACAUGGCUUUG	406
LPA-133	AGCCAUGUGGUCCAGGAUUAUACUACC	7	GGUAGUAAUCCUGGACCACAUGGCUUU	407
LPA-134	GCCAUGUGGUCCAGGAUUGAUACCA	8	UGGUAUCAUCCUGGACCACAUGGCUU	408
LPA-135	CCAUGUGGUCCAGGAUUGCAACCAT	9	AUGGUUGCAAUCCUGGACCACAUGGCU	409
LPA-136	CAUGUGGUCCAGGAUUGCUACCATG	10	CAUGGUAGCAAUCCUGGACCACAUGGC	410
LPA-137	AUGUGGUCCAGGAUUGCUAACAUGG	11	CCAUGUUAGCAAUCCUGGACCACAUGG	411
LPA-138	UGUGGUCCAGGAUUGCUACAAUGGT	12	ACCAUUGUAGCAAUCCUGGACCACAUG	412
LPA-160	GGUGAUGGACAGAGUUAUCAAGGCA	13	UGCCUUGAUAAUCUGUCCAUCACCAU	413
LPA-190	UCCACCACUGUCACAGGAAAGACCT	14	AGGUCUUUCCUGUGACAGUGGUGGAGU	414
LPA-191	CCACCACUGUCACAGGAAGAACCTG	15	CAGGUUCUCCUGUGACAGUGGUGGAG	415
LPA-197	CUGUCACAGGAAGGACCUGACAAGC	16	GCUUGUCAGGUCCUCCUGUGACAGUG	416
LPA-205	GGAAGGACCUGCCAAGCUUAGUCAT	17	AUGACUAAGCUUGGCAGGUCCUCCUG	417
LPA-206	GAAGGACCUGCCAAGCUUGAUCATC	18	GAUGAUCAAGCUUGGCAGGUCCUCCU	418
LPA-208	AGGACCUGCCAAGCUUGGUAAUCTA	19	UAGAUUACCAAGCUUGGCAGGUCCUUC	419

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

LPA-209	GGACCUGCCAAGCUUGGUCAUCUAT	20	AUAGAUGACCAAGCUUGGCAGGUCCU	420
LPA-210	GACCUGCCAAGCUUGGUCAACUATG	21	CAUAGUUGACCAAGCUUGGCAGGUCCU	421
LPA-211	ACCUGCCAAGCUUGGUCAUAUAUGA	22	UCAUAUAUGACCAAGCUUGGCAGGUCC	422
LPA-212	CCUGCCAAGCUUGGUCAUCAAUGAC	23	GUCAUUGAUGACCAAGCUUGGCAGGUC	423
LPA-219	AGCUUGGUCAUCUAUGACAACACAT	24	AUGUGUUGUCAUAGAUGACCAAGCUUG	424
LPA-225	GUCAUCUAUGACACCACAUAACAT	25	AUGUUUAUGUGGUGUCAUAGAUGACCA	425
LPA-258	CACAGAAAACUACCCAAAUCUGGC	26	GCCAGAUUUUGGGUAGUUUCUGUGGU	426
LPA-261	AGAAAACUACCCAAAUGCUAGCUTG	27	CAAGCUAGCAUUUGGGUAGUUUCUGU	427
LPA-263	AAAACUACCCAAAUGCUGGAUUGAT	28	AUCAAUCCAGCAUUUGGGUAGUUUCU	428
LPA-269	ACCCAAAUGCUGGCUUGAUAAUGAA	29	UUCAUUAUCAAGCCAGCAUUUGGGUAG	429
LPA-270	CCCAAUGCUGGCUUGAUCAUGAAC	30	GUUCAUGAUCAAGCCAGCAUUUGGGUA	430
LPA-291	GAACUACUGCAGGAAUCCAAAUGCT	31	AGCAUUUGGAUCCUGCAGUAGUUCU	431
LPA-295	UACUGCAGGAAUCCAGAUGAUGUGG	32	CCACAUAUCUGGAUCCUGCAGUAGU	432
LPA-296	ACUGCAGGAAUCCAGAUGCAGUGGC	33	GCCACUGCAUCUGGAUCCUGCAGUAG	433
LPA-298	UGCAGGAAUCCAGAUGCAGGCGAG	34	CUGCCUCAGCAUCUGGAUCCUGCAGU	434
LPA-355	AGGUGGGAGUACUGCAACCAGACGC	35	GCGUCUGGUUGCAGUACUCCACCUGA	435
LPA-380	AAUGCUCAGACGCAGAAGGAACUGC	36	GCAGUCCUUCUGCGUCUGAGCAUUGC	436
LPA-417	GACUGUACCCCGGUUCCAAGCCTA	37	UAGGCUUGGAACCGGGUACAGUCGG	437

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

LPA-418	ACUGUUACCCCGGUUCCAAACCUAG	38	CUAGGUUUGGAACCGGGGUAACAGUCG	438
LPA-419	CUGUUACCCCGGUUCCAAGACUAGA	39	UCUAGUCUUGGAACCGGGGUAACAGUC	439
LPA-420	UGUUACCCCGGUUCCAAGCAUAGAG	40	CUCUAUGCUUGGAACCGGGGUAACAGU	440
LPA-421	GUUACCCCGGUUCCAAGCCAAGAGG	41	CCUCUUGGCUUGGAACCGGGGUAACAG	441
LPA-422	UUACCCCGGUUCCAAGCCUAGAGGC	42	GCCUCUAGGCUUGGAACCGGGGUAACA	442
LPA-423	UACCCCGGUUCCAAGCCUAAAGGCT	43	AGCCUUUAGGCUUGGAACCGGGGUAAC	443
LPA-492	GUGCUACCAUGGUAUUGGAAAGAGT	44	ACUCUUUCCAUAUACCAUGGUAGCACUC	444
LPA-493	UGCUACCAUGGUAUUGGACAGAGTT	45	AACUCUGUCCAUAUACCAUGGUAGCACU	445
LPA-494	GCUACCAUGGUAUUGGACAAAGUTA	46	UAACUUUGUCCAUAUACCAUGGUAGCAC	446
LPA-495	CUACCAUGGUAUUGGACAGAGUAT	47	AUAACUCUGUCCAUAUACCAUGGUAGCA	447
LPA-496	UACCAUGGUAUUGGACAGAAUATC	48	GAUAAUUCUGUCCAUAUACCAUGGUAGC	448
LPA-497	ACCAUGGUAUUGGACAGAGAUUCG	49	CGAUUUCUGUCCAUAUACCAUGGUAG	449
LPA-498	CCAUGGUAUUGGACAGAGUAAUCGA	50	UCGAUUACUCUGUCCAUAUACCAUGGUA	450
LPA-499	CAUGGUAUUGGACAGAGUUAUCGAG	51	CUCGAUAACUCUGUCCAUAUACCAUGGU	451
LPA-500	AUGGUAUUGGACAGAGUUAACGAGG	52	CCUCGUUAACUCUGUCCAUAUACCAUGG	452
LPA-501	UGGUAUUGGACAGAGUUAUAGAGGC	53	GCCUCUAUAACUCUGUCCAUAUACCAUG	453
LPA-502	GGUAUUGGACAGAGUUAUCAAGGCA	54	UGCCUUGAUAAACUCUGUCCAUAUACCAU	454

10

20

【表 5 - 4】

LPA-503	GUAUUGGACAGAGUUAUCGAGGCAC	55	GUGCCUCGAUAACUCUGUCCAUAUACCA	455
LPA-523	GGCACAUAUCCACCACUGACACAG	56	CUGUGUCAGUGGUGGAGUAUGUGCCUC	456
LPA-563	CUUGGUCAUCUAUGACACCACACTC	57	GAGUGUGGUGUCAUAGAUGACCAAGCU	457
LPA-567	GUCAUCUAUGACACCACACACGCAT	58	AUGCGUGUGUGGUGUCAUAGAUGACCA	458
LPA-568	UCAUCUAUGACACCACACUAGCATA	59	UAUGCUAGUGUGGUGUCAUAGAUGACC	459
LPA-569	CAUCUAUGACACCACACUCACAUAG	60	CUAUGUGAGUGUGGUGUCAUAGAUGAC	460
LPA-1208	GCACAUACUCCACCACUGUAACUGG	61	CCAGUUAACAGUGGUGGAGUAUGGCCU	461
LPA-2715	AGCCCCUUAUUGUUAUACGAGGGAT	62	AUCCCUUGUAUAACAAUAAGGGGCUGC	462
LPA-2716	GCCCCUUAUUGUUAUACGAAGGATC	63	GAUCCUUGUAUAACAAUAAGGGGCUG	463
LPA-2827	CCAAGCCUAGAGGCUCUUAUGAAC	64	GUUCAUAAGGAGCCUCUAGGCUUGGAA	464
LPA-2837	AGGCUCCUUCUGAACAAGCACCAAC	65	GUUGGUGCUUGUUCAGAAGGAGCCUCU	465
LPA-2900	AUGGACAGAGUUAUCAAGGAACATA	66	UAUGUCCUUGAUAAACUCUGUCCAUUU	466
LPA-2901	UGGACAGAGUUAUCAAGGCACAUAC	67	GUAUGUGCCUUGAUAAACUCUGUCCAUU	467
LPA-2902	GGACAGAGUUAUCAAGGCAAAUACT	68	AGUAUUUGCCUUGAUAAACUCUGUCCA	468
LPA-2903	GACAGAGUUAUCAAGGCACAUACTT	69	AAGUAUGUGCCUUGAUAAACUCUGUCCA	469
LPA-2904	ACAGAGUUAUCAAGGCACAAACUTC	70	GAAGUUUGGCCUUGAUAAACUCUGUCC	470
LPA-2905	CAGAGUUAUCAAGGCACAUACUUA	71	UGAAGUAUGGCCUUGAUAAACUCUGUC	471

30

40

50

【表 5 - 5】

LPA-3004	UACCCAAUUGCUGGCUUGAACAAGA	72	UCUUGUUCAAGCCAGCAUUGGGUAGU	472
LPA-3007	CCAAAUGCUGGCUUGAUCAAGAACT	73	AGUUCUUGAUCAAGCCAGCAUUGGGU	473
LPA-3023	UCAAGAACUACUGCCGAAAACCAGA	74	UCUGGUUUUCGGCAGUAGUUCUUGAUC	474
LPA-3024	CAAGAACUACUGCCGAAAUACAGAT	75	AUCUGUAUUUCGGCAGUAGUUCUUGAU	475
LPA-3025	AAGAACUACUGCCGAAAUCAAGATC	76	GAUCUUGAUUUUCGGCAGUAGUUCUUGA	476
LPA-3027	GAACUACUGCCGAAAUCCAAAUCCCT	77	AGGAUUUGGAUUUCGGCAGUAGUUCUU	477
LPA-3030	CUACUGCCGAAAUCCAGAUACUGTG	78	CACAGUAUCUGGAUUUCGGCAGUAGUU	478
LPA-3051	UGUGGCAGCCCCUUGGUGUAAUACA	79	UGUAUUACACCAAGGGGCUGCCACAGG	479
LPA-3052	GUGGCAGCCCCUUGGUGUUAUACAA	80	UUGUAUAACACCAAGGGGCUGCCACAG	480
LPA-3053	UGGCAGCCCCUUGGUGUUAACAAC	81	GUUGUUUAACACCAAGGGGCUGCCACA	481
LPA-3054	GGCAGCCCCUUGGUGUUAUACAACA	82	UGUUGUAUAACACCAAGGGGCUGCCAC	482
LPA-3055	GCAGCCCCUUGGUGUUAUAAAACAG	83	CUGUUUAUAACACCAAGGGGCUGCCA	483
LPA-3056	CAGCCCCUUGGUGUUAUACAACAGA	84	UCUGUUGUAUAACACCAAGGGGCUGCC	484
LPA-3057	AGCCCCUUGGUGUUAUACAACAGAT	85	AUCUGUUGUAUAACACCAAGGGGCUGC	485
LPA-3058	GCCCCUUGGUGUUAUACAAAAGATC	86	GAUCUUUUGUAUAACACCAAGGGGCUG	486
LPA-3059	CCCCUUGGUGUUAUACAACAGAUCC	87	GGAUCUGUUGUAUAACACCAAGGGGCU	487
LPA-3092	GGUGGGAGUACUGCAACCUAACACG	88	CGUGUUAGGUUGCAGUACUCCACCUG	488

10

20

【表 5 - 6】

LPA-3093	GUGGGAGUACUGCAACCUGACACGA	89	UCGUGUCAGGUUGCAGUACUCCACCUCU	489
LPA-3096	GGAGUACUGCAACCUGACAAGAUGC	90	GCAUCUUGUCAGGUUGCAGUACUCCCA	490
LPA-3097	GAGUACUGCAACCUGACACAAUGCT	91	AGCAUUGUGUCAGGUUGCAGUACUCCC	491
LPA-3099	GUACUGCAACCUGACACGAAGCUCA	92	UGAGCUUCGUGUCAGGUUGCAGUACUC	492
LPA-3100	UACUGCAACCUGACACGAUACUCAG	93	CUGAGUAUCGUGUCAGGUUGCAGUACU	493
LPA-3101	ACUGCAACCUGACACGAUGAUCAGA	94	UCUGAUCAUCGUGUCAGGUUGCAGUAC	494
LPA-3102	CUGCAACCUGACACGAUGCACAGAT	95	AUCUGUGCAUCGUGUCAGGUUGCAGUA	495
LPA-3103	UGCAACCUGACACGAUGCUAAGATG	96	CAUCUUAGCAUCGUGUCAGGUUGCAGU	496
LPA-3105	CAACCUGACACGAUGCUCAAAUGCA	97	UGCAUUUGAGCAUCGUGUCAGGUUGCA	497
LPA-3107	ACCUGACACGAUGCUCAGAAGCAGA	98	UCUGCUUCUGAGCAUCGUGUCAGGUUG	498
LPA-3108	CCUGACACGAUGCUCAGAUACAGAA	99	UUCUGUAUCUGAGCAUCGUGUCAGGUU	499
LPA-3109	CUGACACGAUGCUCAGAUGAAGAAT	100	AUUCUUAUCUGAGCAUCGUGUCAGGU	500
LPA-3110	UGACACGAUGCUCAGAUGCAGAATG	101	CAUUCUGCAUCUGAGCAUCGUGUCAGG	501
LPA-3111	GACACGAUGCUCAGAUGCAGAAUUGG	102	CCAUUUUGCAUCUGAGCAUCGUGUCAG	502
LPA-3112	ACACGAUGCUCAGAUGCAGAAUGGA	103	UCCAUUCUGCAUCUGAGCAUCGUGUCA	503
LPA-3113	CACGAUGCUCAGAUGCAGAAUGGAC	104	GUCCAUUCUGCAUCUGAGCAUCGUGUC	504
LPA-3229	UGCUACUACCAUUAUGGACAGAGTT	105	AACUCUGUCCAUAUUGGUAGUAGCAGU	505

30

40

50

【表 5 - 7】

LPA-3230	GCUACUACCAUUAUGGACAAAGUTA	106	UAACUUUGUCCAUAUUGGUAGUAGCAG	506
LPA-3231	CUACUACCAUUAUGGACAGAGUUAC	107	GUAACUCUGUCCAUAUUGGUAGUAGCA	507
LPA-3232	UACUACCAUUAUGGACAGAAUACC	108	GGUAAUUCUGUCCAUAUUGGUAGUAGC	508
LPA-3233	ACUACCAUUAUGGACAGAGAUACCG	109	CGGUAAUCUCUGUCCAUAUUGGUAGUAG	509
LPA-3234	CUACCAUUAUGGACAGAGUAACCGA	110	UCGGUUAACUCUGUCCAUAUUGGUAGUA	510
LPA-3235	UACCAUUAUGGACAGAGUUACCGAG	111	CUCGGUAAACUCUGUCCAUAUUGGUAGU	511
LPA-3236	ACCAUUAUGGACAGAGUUAACGAGG	112	CCUCGUUAACUCUGUCCAUAUUGGUAG	512
LPA-3257	GAGGCACAUACUCCACCACAGUCAC	113	GUGACUGUGGUGGAGUAUGUGCCUCGG	513
LPA-3267	CUCCACCACUGUCACAGGAAGAACT	114	AGUUCUCCUGUGACAGUGGUGGAGUA	514
LPA-3280	ACAGGAAGAACUUGCCAAGAUUGGT	115	ACCAAUCUUGGCAAGUUCUCCUGUGA	515
LPA-3281	CAGGAAGAACUUGCCAAGCAUGGTC	116	GACCAUGCUUGGCAAGUUCUCCUGUG	516
LPA-3282	AGGAAGAACUUGCCAAGCUAGGUCA	117	UGACCUAGCUUGGCAAGUUCUCCUGU	517
LPA-3283	GGAAGAACUUGCCAAGCUUAGUCAT	118	AUGACUAAGCUUGGCAAGUUCUCCUG	518
LPA-3284	GAAGAACUUGCCAAGCUUGAUCATC	119	GAUGAUAAGCUUGGCAAGUUCUCCU	519
LPA-3285	AAGAACUUGCCAAGCUUGGACAUCT	120	AGAUGUCCAAGCUUGGCAAGUUCUCC	520
LPA-3286	AGAACUUGCCAAGCUUGGUAAUCTA	121	UAGAUUACCAAGCUUGGCAAGUUCUUC	521
LPA-3287	GAACUUGCCAAGCUUGGUCAUCUAT	122	AUAGAUGACCAAGCUUGGCAAGUUCU	522

10

20

【表 5 - 8】

LPA-3288	AACUUGCCAAGCUUGGUCAACUATG	123	CAUAGUUGACCAAGCUUGGCAAGUUCU	523
LPA-3289	ACUUGCCAAGCUUGGUCAUAUAUGA	124	UCAUAUAUGACCAAGCUUGGCAAGUUC	524
LPA-3290	CUUGCCAAGCUUGGUCAUCAAUGAC	125	GUCAUUGAUGACCAAGCUUGGCAAGUU	525
LPA-3291	UUGCCAAGCUUGGUCAUCUAUGACA	126	UGUCAUAGAUGACCAAGCUUGGCAAGU	526
LPA-3292	UGCCAAGCUUGGUCAUCUAAGACAC	127	GUGUCUUAAGAUGACCAAGCUUGGCAAG	527
LPA-3298	GCUUGGUCAUCUAUGACACAACACC	128	GGUGUUGUGUCAUAGAUGACCAAGCUU	528
LPA-3300	UUGGUCAUCUAUGACACCAAACCCAG	129	CUGGUUUGGUGUCAUAGAUGACCAAGC	529
LPA-3301	UGGUCAUCUAUGACACCACACCAGC	130	GCUGGUGUGGUGUCAUAGAUGACCAAG	530
LPA-3303	GUCAUCUAUGACACCACACAAGCAT	131	AUGCUUGUGUGGUGUCAUAGAUGACCA	531
LPA-3305	CAUCUAUGACACCACACCAACAUAG	132	CUAUGUUGGUGUGGUGUCAUAGAUGAC	532
LPA-3306	AUCUAUGACACCACACCAGAAUAGT	133	ACUAUUCUGGUGUGGUGUCAUAGAUGA	533
LPA-3308	CUAUGACACCACACCAGCAAAGUCG	134	CGACUUUGCUGGUGUGGUGUCAUAGAU	534
LPA-3329	GUCGGACCCCAGAAAACUAACCAAA	135	UUUGGUUAGUUUUCUGGGGUCCGACUA	535
LPA-3330	UCGGACCCCAGAAAACUACACAAAT	136	AUUUGUGUAGUUUUCUGGGGUCCGACU	536
LPA-3340	GAAAACUACCCAAAUGCUGACCUGA	137	UCAGGUCAGCAUUUGGGUAGUUUUCUG	537
LPA-3391	GCUGAGAUUCGCCCUUGGUUUUACA	138	UGUAAUACCAAGGGCGAAUCUCAGCAU	538
LPA-3392	CUGAGAUUCGCCCUUGGUGAUACAC	139	GUGUAUCACCAAGGGCGAAUCUCAGCA	539

30

40

50

【表 5 - 9】

LPA-3394	GAGAUUCGCCCUGGUGUUACACCA	140	UGGUGUAACACCAAGGGCGAAUCUCAG	540
LPA-3395	AGAUUCGCCCUGGUGUUAACCAT	141	AUGGUUUAACACCAAGGGCGAAUCUCA	541
LPA-3398	UUCGCCCUGGUGUUACACAAUGGA	142	UCCAUGUGUAACACCAAGGGCGAAUC	542
LPA-3404	CUUGGUGUUACACCAUGGAACCCAG	143	CUGGGUCCAUGGUGUAACACCAAGGG	543
LPA-3405	UUGGUGUUACACCAUGGAUACCAAGT	144	ACUGGUAUCCAUGGUGUAACACCAAGG	544
LPA-3406	UGGUGUUACACCAUGGAUCACAGTG	145	CACUGUGAUCCAUGGUGUAACACCAAG	545
LPA-3407	GGUGUUACACCAUGGAUCCAAGUGT	146	ACACUUGGAUCCAUGGUGUAACACCAA	546
LPA-3409	UGUUACACCAUGGAUCCCAAUGUCA	147	UGACAUUGGGAUCCAUGGUGUAACACC	547
LPA-3472	GAAUCAAGUGUCCUUGCAAAUCUCA	148	UGAGAUUUGCAAGGACACUUGAUUCUG	548
LPA-3473	AAUCAAGUGUCCUUGCAACACUCAC	149	GUGAGUGUUGCAAGGACACUUGAUUCU	549
LPA-3474	AUCAAGUGUCCUUGCAACUAUCACG	150	CGUGAUAGUUGCAAGGACACUUGAUUC	550
LPA-3584	AUGGACAGAGUUAUCGAGGAUCATT	151	AAUGAUCCUCGAUAACUCUGUCCAUC	551
LPA-3585	UGGACAGAGUUAUCGAGGCACAUTC	152	GAAUGUGCCUCGAUAACUCUGUCCAUC	552
LPA-3655	ACACCACACUGGCAUCAGAAGACAA	153	UUGUCUUCUGAUGCCAGUGUGGUGUCA	553
LPA-3747	UUGGUGUUAUACCAUGGAUACCAAT	154	AUUGGUAUCCAUGGUUAACACCAAGG	554
LPA-3748	UGGUGUUAUACCAUGGAUCACAATG	155	CAUUGUGAUCCAUGGUUAACACCAAG	555
LPA-3749	GGUGUUAUACCAUGGAUCCAAAUGT	156	ACAUUUGGAUCCAUGGUUAACACCAA	556

10

20

【表 5 - 10】

LPA-3750	GUGUUAUACCAUGGAUCCCAAUGTC	157	GACAUUGGGAUCCAUGGUUAACACCA	557
LPA-3773	UCAGAUUGGAGUACUGCAAACUGAC	158	GUCAGUUUGCAGUACUCCCAUCUGACA	558
LPA-3776	GAUGGGAGUACUGCAACCUAACACA	159	UGUGUUAGGUUGCAGUACUCCCAUCUG	559
LPA-3777	AUGGGAGUACUGCAACCUGACACAA	160	UUGUGUCAGGUUGCAGUACUCCCAUCU	560
LPA-3778	UGGGAGUACUGCAACCUGAAACAAT	161	AUUGUUUCAGGUUGCAGUACUCCCAUC	561
LPA-3779	GGGAGUACUGCAACCUGACACAATG	162	CAUUGUGUCAGGUUGCAGUACUCCCAU	562
LPA-3840	GGCUGUUUCUGAACAAGCAACAACG	163	CGUUGUUGCUUGUUCAGAAACAGCCGU	563
LPA-3844	GUUUCUGAACAAGCACCAAAGGAGC	164	GCUCCUUUGGUGCUUGUUCAGAAACAG	564
LPA-3927	CUCCACCACUGUACAGGAAGGACA	165	UGUCCUCCUGUAACAGUGGUGGAGAA	565
LPA-3928	UCCACCACUGUACAGGAAGACAT	166	AUGUCUUCCUGUAACAGUGGUGGAGA	566
LPA-3929	CCACCACUGUACAGGAAGAACATG	167	CAUGUUCUCCUGUAACAGUGGUGGAG	567
LPA-3972	GACACCACACUGGCAUCAGAGAACC	168	GGUUCUCUGAUGCCAGUGUGGUGUCAU	568
LPA-3973	ACACCACACUGGCAUCAGAAAACCA	169	UGGUUUUCUGAUGCCAGUGUGGUGUCA	569
LPA-3999	AGAAUACUACCCAAAUGGUAGCCTG	170	CAGGCUACCAUUUGGGUAGUAUUCUGU	570
LPA-4000	GAAUACUACCCAAAUGGUGACCUGA	171	UCAGGUCACCAUUUGGGUAGUAUUCUG	571
LPA-4001	AAUACUACCCAAAUGGUGGACUGAC	172	GUCAGUCCACCAUUUGGGUAGUAUUCU	572
LPA-4185	UCCUUCUGAAGAAGCACCAACUGAA	173	UUCAGUUGGUGCUUCUUCAGAAGGAAG	573

30

40

50

【表 5 - 1 1】

LPA-4186	CCUUCUGAAGAAGCACCAAAUGAAA	174	UUUCAUUUGGUGCUUCUUCAGAAGGAA	574
LPA-4187	CUUCUGAAGAAGCACCAACAGAAAA	175	UUUUCUGUUGGUGCUUCUUCAGAAGGA	575
LPA-4188	UUCUGAAGAAGCACCAACUAAAAAC	176	GUUUUUAGUUGGUGCUUCUUCAGAAGG	576
LPA-4189	UCUGAAGAAGCACCAACUGAAAAACA	177	UGUUUUCAGUUGGUGCUUCUUCAGAAG	577
LPA-4190	CUGAAGAAGCACCAACUGAAAAACAG	178	CUGUUUUCAGUUGGUGCUUCUUCAGAA	578
LPA-4191	UGAAGAAGCACCAACUGAAAAACAGC	179	GCUGUUUUCAGUUGGUGCUUCUUCAGA	579
LPA-4192	GAAGAAGCACCAACUGAAAAACAGCA	180	UGCUGUUUUCAGUUGGUGCUUCUUCAG	580
LPA-4193	AAGAAGCACCAACUGAAAAAAGCAC	181	GUGCUUUUUCAGUUGGUGCUUCUUCA	581
LPA-4194	AGAAGCACCAACUGAAAAACAGCACT	182	AGUGCUGUUUUCAGUUGGUGCUUCUUC	582
LPA-4195	GAAGCACCAACUGAAAAACAACACTG	183	CAGUGUUGUUUUCAGUUGGUGCUUCUU	583
LPA-4196	AAGCACCAACUGAAAAACAGAACUGG	184	CCAGUUCUGUUUUCAGUUGGUGCUUCU	584
LPA-4239	AGGUGAUGGACAGAGUUUAUAGAGGC	185	GCCUCUAUAACUCUGUCCAUCACCUCG	585
LPA-4269	CUCCACCACUAUCACAGGAAGAACA	186	UGUUCUCCUGUGAUAGUGGUGGAGAG	586
LPA-4270	UCCACCACUAUCACAGGAAAAACAT	187	AUGUUUUUCCUGUGAUAGUGGUGGAGA	587
LPA-4271	CCACCACUAUCACAGGAAGAACATG	188	CAUGUUCUCCUGUGAUAGUGGUGGAG	588
LPA-4272	CACCACUAUCACAGGAAGAACAUGT	189	ACAUGUUCUCCUGUGAUAGUGGUGGA	589
LPA-4273	ACCACUAUCACAGGAAGAAAAUGTC	190	GACAUUUUCUCCUGUGAUAGUGGUGG	590

10

20

【表 5 - 1 2】

LPA-4274	CCACUAUCACAGGAAGAACAUGUCA	191	UGACAUGUUCUCCUGUGAUAGUGGUG	591
LPA-4275	CACUAUCACAGGAAGAACAAGUCAG	192	CUGACUUGUUCUCCUGUGAUAGUGGU	592
LPA-4276	ACUAUCACAGGAAGAACAUAUCAGT	193	ACUGAUUUGUUCUCCUGUGAUAGUGG	593
LPA-4277	CUAUCACAGGAAGAACAUGACAGTC	194	GACUGUCAUGUUCUCCUGUGAUAGUG	594
LPA-4278	UAUCACAGGAAGAACAUGUAAGUCT	195	AGACUUACAUGUUCUCCUGUGAUAGU	595
LPA-4279	AUCACAGGAAGAACAUGUCAGUCTT	196	AAGACUGACAUGUUCUCCUGUGAUAG	596
LPA-4280	UCACAGGAAGAACAUGUCAUAUCUTG	197	CAAGAUUGACAUGUUCUCCUGUGAUA	597
LPA-4281	CACAGGAAGAACAUGUCAGACUUGG	198	CCAAGUCUGACAUGUUCUCCUGUGAU	598
LPA-4282	ACAGGAAGAACAUGUCAGUAUUGGT	199	ACCAAUACUGACAUGUUCUCCUGUGA	599
LPA-4285	GGAAGAACAUGUCAGUCUUAGUCGT	200	ACGACUAAGACUGACAUGUUCUCCUG	600
LPA-4286	GAAGAACAUGUCAGUCUUGAUCGTC	201	GACGAUCAAGACUGACAUGUUCUCCU	601
LPA-4287	AAGAACAUGUCAGUCUUGGACGUCT	202	AGACGUCCAAGACUGACAUGUUCUCC	602
LPA-4288	AGAACAUGUCAGUCUUGGUAGUCTA	203	UAGACUACCAAGACUGACAUGUUCUUC	603
LPA-4325	GGCAUCGGAGGAUCCCAUUUAUACTA	204	UAGUAUAAUGGGAUCCUCCGAUGCCAA	604
LPA-4346	ACUAUCCAAAUGCUGGCCUAACCAG	205	CUGGUUAGGCCAGCAUUUGGAUAGUAU	605
LPA-4517	GCACAGAGGCCUCCUUCUGAACAAAGC	206	GCUUGUUCAGAAGGAGCCUCUGGCUU	606
LPA-4527	UCCUUCUGAACAAGCACCAACUGAG	207	CUCAGUUGGUGCUUGUUCAGAAGGAGC	607

30

40

50

【表 5 - 1 3】

LPA-4528	CCUUCUGAACAAGCACCACAUGAGA	208	UCUCAUGUGGUGCUUGUUCAGAAGGAG	608
LPA-4529	CUUCUGAACAAGCACCACCAGAGAA	209	UUCUCUGGUGGUGCUUGUUCAGAAGGA	609
LPA-4530	UUCUGAACAAGCACCACCUAAGAAA	210	UUUCUUAGGUGGUGCUUGUUCAGAAGG	610
LPA-4531	UCUGAACAAGCACCACCUGAGAAAA	211	UUUUCUCAGGUGGUGCUUGUUCAGAAG	611
LPA-4532	CUGAACAAGCACCACCUGAAAAAAG	212	CUUUUUUCAGGUGGUGCUUGUUCAGAA	612
LPA-4533	UGAACAAGCACCACCUGAGAAAAGC	213	GCUUUUCUCAGGUGGUGCUUGUUCAGA	613
LPA-4534	GAACAAGCACCACCUGAGAAAAGCC	214	GGCUUUUCUCAGGUGGUGCUUGUUCAG	614
LPA-4535	AACAAGCACCACCUGAGAAAAGCCC	215	GGGCUUUUCUCAGGUGGUGCUUGUUC	615
LPA-4537	CAAGCACCACCUGAGAAAAACCTG	216	CAGGGUUUUUCUCAGGUGGUGCUUGUU	616
LPA-4538	AAGCACCACCUGAGAAAAGACUGT	217	ACAGGUCUUUUUCUCAGGUGGUGCUUGU	617
LPA-4539	AGCACCACCUGAGAAAAGCACUGTG	218	CACAGUGCUUUUCUCAGGUGGUGCUUG	618
LPA-4547	CUGAGAAAAGCCCUGUGGUACAGGA	219	UCCUGUACCACAGGGCUUUUCUCAGGU	619
LPA-4556	GCCCUGUGGUCCAGGAUUGAUACCA	220	UGGUAUCAAUCCUGGACCACAGGGCUU	620
LPA-4559	CUGUGGUCCAGGAUUGCUAACAUGG	221	CCAUGUUAGCAAUCCUGGACCACAGGG	621
LPA-4611	CUCCACCACUGUCACAGGAAGGACC	222	GGUCCUCCUGUGACAGUGGUGGAGGA	622
LPA-4612	UCCACCACUGUCACAGGAAAGACCT	223	AGGUCUUCCUGUGACAGUGGUGGAGG	623
LPA-4642	UCUUGGUCAUCUAUGAUACAACACT	224	AGUGUUGUAUCAUAGAUGACCAAGAUU	624

10

20

【表 5 - 1 4】

LPA-4643	CUUGGUCAUCUAUGAUACCACACTG	225	CAGUGUGGUAUCAUAGAUGACCAAGAU	625
LPA-4644	UUGGUCAUCUAUGAUACCAACUGG	226	CCAGUUUGGUAUCAUAGAUGACCAAGA	626
LPA-4645	UGGUCAUCUAUGAUACCACACUGGC	227	GCCAGUGUGGUAUCAUAGAUGACCAAG	627
LPA-4646	GGUCAUCUAUGAUACCACAAUGGCA	228	UGCCAUUGUGGUAUCAUAGAUGACCAA	628
LPA-4647	GUCAUCUAUGAUACCACACAGGCAT	229	AUGCCUGUGUGGUAUCAUAGAUGACCA	629
LPA-4648	UCAUCUAUGAUACCACACUAGCATC	230	GAUGCUAGUGUGGUAUCAUAGAUGACC	630
LPA-4649	CAUCUAUGAUACCACACUGACAUCA	231	UGAUGUCAGUGUGGUAUCAUAGAUGAC	631
LPA-4650	AUCUAUGAUACCACACUGGAAUCAG	232	CUGAUUCCAGUGUGGUAUCAUAGAUGA	632
LPA-4651	UCUAUGAUACCACACUGGCAUCAGA	233	UCUGAUGCCAGUGUGGUAUCAUAGAUG	633
LPA-4652	CUAUGAUACCACACUGGCAACAGAG	234	CUCUGUUGCCAGUGUGGUAUCAUAGAU	634
LPA-4655	UGAUACCACACUGGCAUCAAAGGAC	235	GUCCUUUGAUGCCAGUGUGGUAUCAUA	635
LPA-4657	AUACCACACUGGCAUCAGAAGACCC	236	GGGUCUUCUGAUGCCAGUGUGGUAUCA	636
LPA-4673	AGAGGACCCCAGAAAACUAACCAAA	237	UUUGGUUAGUUUUCUGGGGUCCUCUGA	637
LPA-4674	GAGGACCCCAGAAAACUACACAAAT	238	AUUUGUGUAGUUUUCUGGGGUCCUCUG	638
LPA-4712	AGAACUACUGCAGGAAUCCAGAUTC	239	GAAUCUGGAUCCUGCAGUAGUUCUCG	639
LPA-4715	ACUACUGCAGGAAUCCAGAAUCUGG	240	CCAGAUUCUGGAUCCUGCAGUAGUUC	640
LPA-4717	UACUGCAGGAAUCCAGAUUAUGGGA	241	UCCCAUAAUCUGGAUCCUGCAGUAGU	641

30

40

50

【表 5 - 1 5】

LPA-4718	ACUGCAGGAAUCCAGAUUCAGGAA	242	UCCCCUGAAUCUGGAUCCUGCAGUAG	642
LPA-4719	CUGCAGGAAUCCAGAUUCUAGGAAA	243	UUUCCUAGAAUCUGGAUCCUGCAGUA	643
LPA-4720	UGCAGGAAUCCAGAUUCUGAGAAAC	244	GUUUCUCAGAAUCUGGAUCCUGCAGU	644
LPA-4721	GCAGGAAUCCAGAUUCUGGAAACAA	245	UGUUUCCAGAAUCUGGAUCCUGCAG	645
LPA-4724	GGAAUCCAGAUUCUGGAAACAAACC	246	GGUUGUUUCCAGAAUCUGGAUCCUG	646
LPA-4738	GGAAACAACCCUGGUGUUACACAA	247	UUGUGUAAACACCAGGGUUGUUUCCAG	647
LPA-4739	GGAAACAACCCUGGUGUUAACAAC	248	GUUGUUUAAACACCAGGGUUGUUUCCA	648
LPA-4771	UGUGUGAGGUGGGAGUACUACAATC	249	GAUUGUAGUACUCCACCUCACACAG	649
LPA-4772	GUGUGAGGUGGGAGUACUGAAAUCT	250	AGAUUUCAGUACUCCACCUCACACAC	650
LPA-4774	GUGAGGUGGGAGUACUGCAAUCUGA	251	UCAGAUUGCAGUACUCCACCUCACAC	651
LPA-4775	UGAGGUGGGAGUACUGCAAUCUGAC	252	GUCAGUUUGCAGUACUCCACCUCACA	652
LPA-4795	CUGACACAAUGCUCAGAAAAAGAAT	253	AUUCUUUUCUGAGCAUUGUGUCAGAU	653
LPA-4796	UGACACAAUGCUCAGAAACAGAATC	254	GAUUCUGUUUCUGAGCAUUGUGUCAGA	654
LPA-4797	GACACAAUGCUCAGAAACAAAAUCA	255	UGAUUUUGUUUCUGAGCAUUGUGUCAG	655
LPA-4798	ACACAAUGCUCAGAAACAGAAUCAG	256	CUGAUUCUGUUUCUGAGCAUUGUGUCA	656
LPA-4799	CACAAUGCUCAGAAACAGAAUCAGG	257	CCUGAUUCUGUUUCUGAGCAUUGUGUC	657
LPA-4800	ACAAUGCUCAGAAACAGAAACAGGT	258	ACCUGUUUCUGUUUCUGAGCAUUGUGU	658

10

20

【表 5 - 1 6】

LPA-4801	CAAUGCUCAGAAACAGAAUAAGGTG	259	CACCUUAUUCUGUUUCUGAGCAUUGUG	659
LPA-4802	AAUGCUCAGAAACAGAAUCAGGUGT	260	ACACCUGAUUCUGUUUCUGAGCAUUGU	660
LPA-4803	AUGCUCAGAAACAGAAUCAAGUGTC	261	GACACUUGAUUCUGUUUCUGAGCAUUG	661
LPA-4804	UGCUCAGAAACAGAAUCAGAUUCC	262	GGACAUUCAGAUUCUGUUUCUGAGCAU	662
LPA-4806	CUCAGAAACAGAAUCAGGUUACCTA	263	UAGGAUACCUGAUUCUGUUUCUGAGCA	663
LPA-4808	CAGAAACAGAAUCAGGUGUACUAGA	264	UCUAGUACACCUGAUUCUGUUUCUGAG	664
LPA-4809	AGAAACAGAAUCAGGUGUCAUAGAG	265	CUCUAUGACACCUGAUUCUGUUUCUGA	665
LPA-4810	GAAACAGAAUCAGGUGUCCAAGAGA	266	UCUCUUGGACACCUGAUUCUGUUUCUG	666
LPA-4811	AAACAGAAUCAGGUGUCCUAGAGAC	267	GUCUCUAGGACACCUGAUUCUGUUUCU	667
LPA-4812	AACAGAAUCAGGUGUCCUAAAGACT	268	AGUCUUUAGGACACCUGAUUCUGUUUC	668
LPA-4814	CAGAAUCAGGUGUCCUAGAAACUCC	269	GGAGUUUCUAGGACACCUGAUUCUGUU	669
LPA-4816	GAAUCAGGUGUCCUAGAGAAUCCCA	270	UGGGAUUCUCUAGGACACCUGAUUCUG	670
LPA-4818	AUCAGGUGUCCUAGAGACUACCACT	271	AGUGGUAGUCUCUAGGACACCUGAUUC	671
LPA-4822	GGUGUCCUAGAGACUCCAAUGUTG	272	CAACAUUGGGAGUCUCUAGGACACCUG	672
LPA-4827	CCUAGAGACUCCACUGUUAUCCA	273	UGGAAUAAACAGUGGGAGUCUCUAGGAC	673
LPA-4828	CUAGAGACUCCACUGUUGAUCCAG	274	CUGGAUCAACAGUGGGAGUCUCUAGGA	674
LPA-4829	UAGAGACUCCACUGUUGUACCACT	275	ACUGGUACAACAGUGGGAGUCUCUAGG	675

30

40

50

【表 5 - 1 7】

LPA-4830	AGAGACUCCACUGUUGUACAGTT	276	AACUGUAACAACAGUGGGAGUCUCUAG	676
LPA-4831	GAGACUCCACUGUUGUUAAGUTC	277	GAACUUGAACACAGUGGGAGUCUCUA	677
LPA-4832	AGACUCCACUGUUGUCCAGUUC	278	GGAACUGGAACAACAGUGGGAGUCUCU	678
LPA-4867	GCUCAUUCUGAAGCAGCACAACTG	279	CAGUUUGUGCUGCUUCAGAAUGAGCCU	679
LPA-4868	CUCAUUCUGAAGCAGCACCAACUGA	280	UCAGUUGGUGCUGCUUCAGAAUGAGCC	680
LPA-4869	UCAUUCUGAAGCAGCACCAACUGAG	281	CUCAGUUGGUGCUGCUUCAGAAUGAGC	681
LPA-4870	CAUUCUGAAGCAGCACCAAAUGAGC	282	GCUCAUUUGGUGCUGCUUCAGAAUGAG	682
LPA-4871	AUUCUGAAGCAGCACCAACAGAGCA	283	UGCUCUGUUGGUGCUGCUUCAGAAUGA	683
LPA-4872	UUCUGAAGCAGCACCAACUAAGCAA	284	UUGCUUAGUUGGUGCUGCUUCAGAAUG	684
LPA-4873	UCUGAAGCAGCACCAACUGAGCAAA	285	UUUGCUCAGUUGGUGCUGCUUCAGAAU	685
LPA-4874	CUGAAGCAGCACCAACUGAACAAC	286	GUUUGUUCAGUUGGUGCUGCUUCAGAA	686
LPA-4875	UGAAGCAGCACCAACUGAGAAAACC	287	GGUUUUCUCAGUUGGUGCUGCUUCAGA	687
LPA-4876	GAAGCAGCACCAACUGAGCAAACCC	288	GGGUUUGCUCAGUUGGUGCUGCUUCAG	688
LPA-4877	AAGCAGCACCAACUGAGCAAACCCC	289	GGGUUUGCUCAGUUGGUGCUGCUUCA	689
LPA-4912	CAGUGCUACCAUGGUAAUGACCAGA	290	UCUGGUCAUUACCAUGGUAGCACUGCC	690
LPA-4913	AGUGCUACCAUGGUAAUGGACAGAG	291	CUCUGUCCAUUACCAUGGUAGCACUGC	691
LPA-4948	ACAUUCUCCACCACUGUCAAGGAA	292	UUCUUGACAGUGGUGGAGAAUGUGC	692

10

20

【表 5 - 1 8】

LPA-4959	CACUGUCACAGGAAGGACAAGUCA	293	UUGACUUGUCCUCCUGUGACAGUGGU	693
LPA-4960	ACUGUCACAGGAAGGACAUAUCAAT	294	AUUGAUUGUCCUCCUGUGACAGUGG	694
LPA-4961	CUGUCACAGGAAGGACAUGACAATC	295	GAUUGUCAUGUCCUCCUGUGACAGUG	695
LPA-4962	UGUCACAGGAAGGACAUGUAAUUCT	296	AGAUUUACAUGUCCUCCUGUGACAGU	696
LPA-4963	GUCACAGGAAGGACAUGUCAAUUCTT	297	AAGAUUGACAUGUCCUCCUGUGACAG	697
LPA-4964	UCACAGGAAGGACAUGUCAAUUCUTG	298	CAAGAUUGACAUGUCCUCCUGUGACA	698
LPA-4966	ACAGGAAGGACAUGUCAAUUUGGT	299	ACCAAUAUUGACAUGUCCUCCUGUGA	699
LPA-4967	CAGGAAGGACAUGUCAAUUGGTC	300	GACCAUGAUUGACAUGUCCUCCUGUG	700
LPA-4968	AGGAAGGACAUGUCAAUUCUAGGUCA	301	UGACCUAGAUGACAUGUCCUCCUGU	701
LPA-4969	GGAAGGACAUGUCAAUUCUAGUCAT	302	AUGACUAAGAUGACAUGUCCUCCUG	702
LPA-4970	GAAGGACAUGUCAAUUCUUGAUCATC	303	GAUGAUCAAGAUGACAUGUCCUCCU	703
LPA-4971	AAGGACAUGUCAAUUCUUGGACAUC	304	GGAUGUCCAAGAUGACAUGUCCUCC	704
LPA-4972	AGGACAUGUCAAUUCUUGGUAAUCCA	305	UGGAUUACCAAGAUGACAUGUCCUUC	705
LPA-4973	GGACAUGUCAAUUCUUGGUCAUCCAT	306	AUGGAUGACCAAGAUGACAUGUCCU	706
LPA-4974	GACAUGUCAAUUCUUGGUCAACCATG	307	CAUGGUUGACCAAGAUGACAUGUCCU	707
LPA-4975	ACAUGUCAAUUCUUGGUCAUACAUGA	308	UCAUGUAUGACCAAGAUGACAUGUCC	708

30

40

50

【表 5 - 1 9】

LPA-4976	CAUGUCAAUUCUUGGUCAUCAUAGAC	309	GUCAUUGAUGACCAAGAUUGACAUGUC	709
LPA-4977	AUGUCAAUUCUUGGUCAUCCAUGACA	310	UGUCAUGGAUGACCAAGAUUGACAUGU	710
LPA-4978	UGUCAAUUCUUGGUCAUCCAAGACAC	311	GUGUCUUGGAUGACCAAGAUUGACAUG	711
LPA-4979	GUCAAUCUUGGUCAUCCAUAACACC	312	GGUGUUAUGGAUGACCAAGAUUGACAU	712
LPA-4980	UCAAUCUUGGUCAUCCAUGACACCA	313	UGGUGUCAUGGAUGACCAAGAUUGACA	713
LPA-4981	CAAUCUUGGUCAUCCAUGAAACCAC	314	GUGGUUUCUUGGAUGACCAAGAUUGAC	714
LPA-4982	AAUCUUGGUCAUCCAUGACACCACA	315	UGUGGUGUCAUGGAUGACCAAGAUUGA	715
LPA-4983	AUCUUGGUCAUCCAUGACAACACAC	316	GUGUGUUGUCAUGGAUGACCAAGAUUG	716
LPA-5048	UGACAAUGAACUACUGCAGAAAUCC	317	GGAUUUCUGCAGUAGUUCUUGUCAGG	717
LPA-5049	GACAAUGAACUACUGCAGGAUCCA	318	UGGAUUCUGCAGUAGUUCUUGUCAG	718
LPA-5050	ACAAUGAACUACUGCAGGAUCCA	319	CUGGAUUCUGCAGUAGUUCUUGUCA	719
LPA-5051	CAAUGAACUACUGCAGGAUCCA	320	UCUGGUUCCUGCAGUAGUUCUUGUC	720
LPA-5052	AAUGAACUACUGCAGGAUACAGAT	321	AUCUGAUUCCUGCAGUAGUUCUUGU	721
LPA-5053	AUGAACUACUGCAGGAUCAAGATG	322	CAUCUUGAUUCCUGCAGUAGUUCUUG	722
LPA-5054	UGAACUACUGCAGGAUCCAAGUC	323	GCAUCUGGAUUCUGCAGUAGUUCU	723
LPA-5058	CUACUGCAGGAUCCAAGUACCGAT	324	AUCGGUAUCUGGAUUCUGCAGUAGU	724
LPA-5084	CAGGCCUUGGUGUUUACAAUGGA	325	UCCAUGUAAAACACCAAGGGCCUGUA	725

10

20

【表 5 - 2 0】

LPA-5090	CUUGGUGUUUACCAUGGAACCCAG	326	CUGGGUCCAUGGUAAAACACCAAGGG	726
LPA-5091	UUGGUGUUUACCAUGGACACCAGC	327	GCUGGUGCCAUGGUAAAACACCAAGG	727
LPA-5092	UGGUGUUUACCAUGGACCACAGCA	328	UGCUGUGGUCCAUGGUAAAACACCAAG	728
LPA-5093	GGUGUUUACCAUGGACCCAAGCAT	329	AUGCUUGGGUCCAUGGUAAAACACCAA	729
LPA-5094	GUGUUUACCAUGGACCCCAGCATC	330	GAUGCUGGGGUCCAUGGUAAAACACCA	730
LPA-5096	GUUUUACCAUGGACCCCAGAAUCAG	331	CUGAUUCUGGGGUCCAUGGUAAAACAC	731
LPA-5124	GGAGUACUGCAACCUGACGAGAUUC	332	GCAUCUCGUCAGGUUGCAGUACUCCA	732
LPA-5125	GAGUACUGCAACCUGACGCAUUGCT	333	AGCAUUGCGUCAGGUUGCAGUACUCCC	733
LPA-5127	GUACUGCAACCUGACGCGAAGCUCA	334	UGAGCUUCGCGUCAGGUUGCAGUACUC	734
LPA-5128	UACUGCAACCUGACGCGAUACUCAG	335	CUGAGUAUCGCGUCAGGUUGCAGUACU	735
LPA-5131	UGCAACCUGACGCGAUGCUAAGACA	336	UGUCUAGCAUCGCGUCAGGUUGCAGU	736
LPA-5136	CCUGACGCGAUGCUCAGACACAGAA	337	UUCUGUGUCUGAGCAUCGCGUCAGGU	737
LPA-5137	CUGACGCGAUGCUCAGACAAAGAAG	338	CUUCUUGUCUGAGCAUCGCGUCAGGU	738
LPA-5144	GAUGCUCAGACACAGAAGGAACUGT	339	ACAGUCCUUCUGUGUCUGAGCAUCGC	739
LPA-5145	AUGCUCAGACACAGAAGGGACUGTG	340	CACAGUCCUUCUGUGUCUGAGCAUCG	740
LPA-5151	AGACACAGAAGGGACUGUGAUCGCT	341	AGCGAUCACAGUCCUUCUGUGUCUGA	741
LPA-5467	GCAUCCUCUUCUUGAUUAUGGGA	342	UCCCAUAAUCAAUGAAGAGGAUGCAC	742

30

40

50

【表 5 - 2 1】

LPA-5468	CAUCCUCUUCAUUUGAUUGAGGGAA	343	UUCCCUCAAUCAAUGAAGAGGAUGCA	743
LPA-5469	AUCCUCUUCAUUUGAUUGUAGGAAG	344	CUUCCUACAAUCAAUGAAGAGGAUGC	744
LPA-5470	UCCUCUUCAUUUGAUUGUGAGAAGC	345	GCUUCUCACAAUCAAUGAAGAGGAUG	745
LPA-5471	CCUCUUCAUUUGAUUGUGGAAAGCC	346	GGCUUCCACAAUCAAUGAAGAGGAU	746
LPA-5474	CUUCAUUGAUUGUGGGAAACCUCA	347	UGAGGUUCCACAAUCAAUGAAGAG	747
LPA-5475	UUCAUUGAUUGUGGGAAGACUCAA	348	UUGAGUCUCCACAAUCAAUGAAGA	748
LPA-5476	UCAUUGAUUGUGGGAAGCAUCAAG	349	CUUGAUGCUUCCACAAUCAAUGAAG	749
LPA-5477	CAUUGAUUGUGGGAAGCCACAAGT	350	ACUUGUGGCUUCCACAAUCAAUGAA	750
LPA-5478	AUUUGAUUGUGGGAAGCCUAAAGTG	351	CACUUUAGGCUUCCACAAUCAAUGA	751
LPA-5486	GUGGGAAGCCUCAAGUGGAACCGAA	352	UUCGGUCCACUUGAGGCUUCCACAA	752
LPA-5509	AAGAAAUGUCCUGGAAGCAAUGUAG	353	CUACAUUGCUUCCAGGACAUUUCUUG	753
LPA-5510	AGAAAUGUCCUGGAAGCAUAGUAGG	354	CCUACUAGCUUCCAGGACAUUUCUUC	754
LPA-5511	GAAAUGUCCUGGAAGCAUUAUAGGG	355	CCCUAUAUAGCUUCCAGGACAUUUCU	755
LPA-5513	AAUGUCCUGGAAGCAUUGUAGGGGG	356	CCCCUACAAUGCUUCCAGGACAUUUC	756
LPA-5514	AUGUCCUGGAAGCAUUGUAGGGGG	357	CCCCCUACAAUGCUUCCAGGACAUUU	757
LPA-5581	AGAACAAGGUUUGGAAAGCACUUCT	358	AGAAGUGCUUCCAAACCUUGUUCUGA	758
LPA-5582	GAACAAGGUUUGGAAAGCAAUUCTG	359	CAGAAUUGCUUCCAAACCUUGUUCUG	759

10

20

【表 5 - 2 2】

LPA-5583	AACAAGGUUUGGAAAGCACAUUCTG	360	ACAGAUGUGCUUCCAAACCUUGUUCU	760
LPA-5584	ACAAGGUUUGGAAAGCACUACUGTG	361	CACAGUAGUGCUUCCAAACCUUGUUC	761
LPA-5585	CAAGGUUUGGAAAGCACUUAUGUGG	362	CCACAUAAUGUGCUUCCAAACCUUGU	762
LPA-5586	AAGGUUUGGAAAGCACUUCAGUGGA	363	UCCACUGAAGUGCUUCCAAACCUUGU	763
LPA-5587	AGGUUUGGAAAGCACUUCUAGGAG	364	CUCCAUAGAAGUGCUUCCAAACCUUG	764
LPA-5592	UGGAAAGCACUUCUGUGGAAGCACC	365	GGUGCUUCCACAGAAGUGCUUCCAAA	765
LPA-5606	GUGGAGGCACCUAAUAUACACCAGA	366	UCUGGUGAUUAUAAAGGUGCCUCCACAG	766
LPA-5616	CUUAAUAUCCCCAGAGUGGAUGCTG	367	CAGCAUCCACUCUGGGGAUAUUAAGGU	767
LPA-5618	UAAUAUCCCCAGAGUGGGUACUGAC	368	GUCAGUACCCACUCUGGGGAUAUUAAG	768
LPA-5628	AGAGUGGGUGCUGACUGCUACUCAC	369	GUGAGUAGCAGUCAGCACCACUCUGG	769
LPA-5685	CAAGGUCAUCCUGGGUGCAAACCAA	370	UUGGUUUGCACCCAGGAUGACCUUGUA	770
LPA-5694	CCUGGGUGCACACCAAGAAAUGAAC	371	GUUCAUUUCUUGGUGUGCACCCAGGAU	771
LPA-5699	GUGCACACCAAGAAGUGAAACUCGA	372	UCGAGUUUCACUUCUUGGUGUGCACCC	772
LPA-5775	AGCAGAUUUGCCUUGCUAAAAGCTA	373	UAGCUUUAGCAAGGCAAUAUCUGCUUG	773
LPA-5776	GCAGAUUUGCCUUGCUAAAAGCUAA	374	UUAGCUUUAGCAAGGCAAUAUCUGCUU	774
LPA-5777	CAGAUUUGCCUUGCUAAAACUAAAG	375	CUUAGUUUUAGCAAGGCAAUAUCUGCU	775
LPA-5778	AGAUUUGCCUUGCUAAAAGUAAGC	376	GCUUAUCUUUAGCAAGGCAAUAUCUGC	776

30

40

50

【表 5 - 2 3】

LPA-5779	GAUAUUGCCUUGCUAAAGCAAAGCA	377	UGC UUUGCUUUAGCAAGGCAAUAUCUG	777
LPA-5780	AUAUUGCCUUGCUAAAGCUAAGCAG	378	CUGCUUAGCUUUAGCAAGGCAAUAUCU	778
LPA-5781	UAUUGCCUUGCUAAAGCUAAGCAGG	379	CCUGCUUAGCUUUAGCAAGGCAAUAUC	779
LPA-5813	UCAUCACUGACAAAGUAAUACCAGC	380	GCUGGUAUUACUUUGUCAGUGAUGACG	780
LPA-5873	GGACUGAAUGUUACAUCACAGGCTG	381	CAGCCUGUGAUGUAACAUCAGUCCUG	781
LPA-5874	GACUGAAUGUUACAUCACUAGCUGG	382	CCAGCUAGUGAUGUAACAUCAGUCCU	782
LPA-5875	ACUGAAUGUUACAUCACUGACUGGG	383	CCCAGUCAGUGAUGUAACAUCAGUCC	783
LPA-5876	CUGAAUGUUACAUCACUGGAUGGGG	384	CCCCAUCCAGUGAUGUAACAUCAGUC	784
LPA-5877	UGAAUGUUACAUCACUGGCAGGGGA	385	UCCCCUGCCAGUGAUGUAACAUCAGU	785
LPA-5879	AAUGUUACAUCACUGGCUGAGGAGA	386	UCUCCUCAGCCAGUGAUGUAACAUCA	786
LPA-5902	GAAACCCAAGGUACCUUGAGACTG	387	CAGUCUCAAAGGUACCUUGGGUUUCUC	787
LPA-0190-M1	UCCACCACUGUCACAGGAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	388	UUUCCUGUGACAGUGGUGGAGG	788
LPA-0501-M1	UGGUA AUGGACAGAGUUAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	389	UAUAACUCUGUCCAUAUACCAGG	789
LPA-3100-M1	UACUGCAACCUGACACGAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	390	UAUCGUGUCAGGUUGCAGUAGG	790
LPA-3286-M1	AGAACUUGCCAAGCUUGGUAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UACCAAGCUUGGCAAGUUCUGG	791
LPA-3288-M1	AACUUGCCAAGCUUGGUCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	392	UUGACCAAGCUUGGCAAGUUGG	792
LPA-3291-M1	UUGCCAAGCUUGGUCAUCUAGCAGC CGAAAGGCUGC	393	UAGAUGACCAAGCUUGGCAAGG	793

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 4】

LPA-3584-M1	AUGGACAGAGUUAUCGAGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	394	UCCUCGAUAACUCUGUCCAUGG	794
LPA-3585-M1	UGGACAGAGUUAUCGAGGCAGCAGC CGAAAGGCUGC	395	UGCCUCGAUAACUCUGUCCAGG	795
LPA-4645-M1	UGGUCAUCUAUGAUACCACAGCAGC CGAAAGGCUGC	396	UGUGGUAUCAUAGAUGACCAGG	796
LPA-4717-M1	UACUGCAGGAAUCCAGAUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	397	UAAUCUGGAUCCUGCAGUAGG	797
LPA-5510-M1	AGAAAUGUCCUGGAAGCAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	398	UAUGCUUCCAGGACAUUUCUGG	798
LPA-3750-M1	GACAACAGAAUUAUCCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	399	UUGGAUAAUUAUCUGUUGUCGG	799
LPA-2900-M2	AUGGACAGAGUUAUCAAGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	400	UCCUUGAUAAACUCUGUCCAUGG	800
LPA-3675-M2	GACAACAGAAUUAUCCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	401	UUGGAUAAUUAUCUGUUGUCGG	801
LPA-2900-M3	AUGGACAGAGUUAUCAAGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	402	UCCUUGAUAAACUCUGUCCAUGG	802
LPA-3675-M3	GACAACAGAAUUAUCCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	403	UUGGAUAAUUAUCUGUUGUCGG	803

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

ヒト (Hs) : NM_005577.3 (配列番号1)	
CTGGGATTGG GACACACTTT CTGGGCACTG CTGGCCAGTC CCAAAATGGA ACATAAGGAA	
GTGGTTCTTC TACTTCTTTT ATTTCTGAAA TCAGCACCAC CTGAGCAAAG CCATGTGCTC	
CAGGATTGCT ACCATGGTGA TGGACAGAGT TATCGAGGCA CGTACTCCAC CACTGTCACA	
GGAAGGACCT GCCAAGCTTG GTCATCTATG ACACCACATC AACATAATAG GACCACAGAA	
AACTACCCAA ATGCTGGCTT GATCATGAAC TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGTGGCAGCT	
CCTTATTGTT ATACGAGGGA TCCCGGTGTC AGGTGGGAGT ACTGCAACCT GACGCAATGC	
TCAGACGCAG AAGGGACTGC CGTCGCGCCT CCGACTGTTA CCCCGETTCC AAGCCTAGAG	
GTCCTTCCG AACAAAGCACC GACTGAGCAA AGGCCTGGG TGCAGGAGTG CTACCATGGT	10
AATGGACAGA GTTATCGAGG CACATACTCC ACCACTGTCA CAGGAAGAAC CTGCCAAGCT	
TGGTCATCTA TGACACCACA CTCGCATAGT CGGACCCAG AATACTACCC AAATGCTGGC	
TTGATCATGA ACTACTGCAG GAATCCAGAT GCTGTGGCAG CTCCTTATTG TTATACGAGG	
GATCCCGGTG TCAGGTGGGA GTACTGCAAC CTGACGCAAT GCTCAGACGC AGAAGGGACT	
GCGCTCGCGC CTCGCACTGT TACCCCGGTT CCAAGCCTAG AGGCTCCTTC CGAACAAAGCA	
CCGACTGAGC AAAGGCCTGG CGTGCAGGAG TGCTACCATG GTAATGGACA GAGTTATCGA	
GGCACATACT CCACCACCTGT CACAGGAAGA ACCTGCCAAG CTTGGTCATC TATGACACCA	
CACTCGCATA GTCGGAGCCC AGAATACTAC CCAAATGCTG GCTTGATCAT GAACTACTGC	
AGGAATCCAG ATGCTGTGGC AGCTCCTTAT TGTTATACGA GGGATCCCGG TGTGAGGTGG	
GAGTACTGCA ACCTGACGCA ATGCTCAGAC GCAGAAGGGA CTGCCGTGCG GCCTCCGACT	
GTTACCCCGG TTCCAAGCCT AGAGGCTCCT TCCGAACAAG CACCGACTGA GCAGAGGCCT	20
GGGGTGCAGG AGTGCTACCA CGGTAATGGA CAGAGTTATC GAGGCACATA CTCACCACCT	
GTCACTGGAA GAACCTGCCA AGCTTGGTCA TCTATGACAC CACACTCGCA TAGTCGGACC	
CCAGAATACT ACCCAAATGC TGGCTTGATC ATGAATACT GCAGGAATCC AGATGCTGTG	
GCAGCTCCTT ATTGTTATAC GAGGGATCCC GGTGTCAGGT GGGAGTACTG CAACCTGACG	
CAATGCTCAG ACGCAGAAGG GACTGCCGTC GCGCCTCCGA CTGTTACCCC GGTTCGAAGC	
CTAGAGGCTC CTTCCGAACA AGCACCGACT GAGCAAAGGC CTGGGGTGCA GGAGTGCTAC	
CATGGTAATG GACAGAGTIA TCGAGGCACA TACTCCACCA CTGTCACAGG AAGAACCTGC	
CAAGCTTGGT CATCTATGAC ACCACACTCG CATAGTCGGA CCCCAGAATA CTACCCAAAT	
GCTGGCTTGA TCATGAACCTA CTGCAGGAAT CCAGATGCTG TGGCAGCTCC TTATTGTTAT	
ACGAGGGATC CCGGTGTCAG GTGGGAGTAC TGCAACCTGA CGCAATGCTC AGACGCAGAA	
GGGACTGCCG TCGCGCCTCC GACTGTTAGC CCGGTTCCAA GCCTAGAGGC TCCTTCCGAA	
CAAGCACCGA CTGAGCAAAG GCCTGGGGTG CAGGAGTGCT ACCATGGTAA TGGACAGAGT	30
TATCGAGGCA CATACTCCAC CACTGTCACA GGAAGAACCT GCCAAGCTTG GTCACTATATG	
ACACCACACT CGCATAGTCG GACCCACAGG TACTACCCAA ATGCTGGCTT GATCATGAAC	
TACTGCAGGA ATCCAGATGC TGTGGCAGCT CTTATTGTT ATACGAGGGA TCCCGGTGTC	
AGGTGGGAGT ACTGCAACCT GACGCAATGC TCAGACGCAG AAGGGACTGC CGTCGCGCCT	
CCGACTGTTA CCCCGETTCC AAGCCTAGAG GCTCCTTCCG AACAAAGCACC GACTGAGCAA	
AGGCCTGGG TGCAGGAGTG CTACCATGGT AATGGACAGA GTTATCGAGG CACATACTCC	
ACCACTGTCA CAGGAAGAAC CTGCCAAGCT TGGTCATCTA TGACACCACA CTCGCATAGT	
CGCACCCAG AATACTACCC AAATGCTGGC TTGATCATGA ACTACTGCAG GAATCCAGAT	
GCTGTGGCAG CTCCTTATTG TTATACGAGG GATCCCGGTG TCAGGTGGGA GTACTGCAAC	
CTGACGCAAT GCTCAGACGC AGAAGGGACT GCGCTCGCGC CTCGCACTGT TACCCCGGTT	
CCAAGCCTAG AGGCTCCTTC CGAACAAAGCA CCGACTGAGC AGAGGCCTGG GGTGCAGGAG	40

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

TGCTACCACG	GTAATGGACA	GAGTTATCGA	GGCACATACT	CCACCACTGT	CACTGGAAGA
ACCTGCCAAG	CTTGGTCATC	TATGACACCA	CACTCGCATA	GTCGGACCCC	AGAATACTAC
CCAAATGCTG	GCTTGATCAT	GAAGTACTGC	AGGAATCCAG	ATCCTGTGGC	AGCCCCCTAT
TGTTATACGA	GGGATCCAG	TGTCAGGTGG	GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGCTCAGAC
GCAGAAGGGA	GTGCCGTGCG	GCCTCCAACT	ATTACCCCGA	TTCOAAGCCT	AGAGGCTCCT
TCTGAACAAG	CACCAACTGA	GCAAAGGCCT	GGGGTGCAGG	AGTGCTACCA	CGGAAATGGA
CAGAGTTATC	AAGGCACATA	CTTCATTACT	GTACACAGGA	GAACCTGCCA	AGCTTGGTCA
TCTATGACAC	CACACTCGCA	TAGTCGGACC	CCAGCATACT	ACCCAAATGC	TGGCTTGATC
AAGAACTACT	GCCGAAATCC	AGATCCTGTG	GCAGCCCTT	GGTGTATAC	AACAGATCCC
AGTGTGAGGT	GGGAGTACTG	CAACCTGACA	CGATGCTCAG	ATGCAGAATG	GACTGCCCTTC
GTCCCTCCGA	ATGTTATTCT	GGCTCCAAGC	CTAGAGGCTT	TTTTTGAACA	AGCACTGACT
GAGGAAACCC	CCGGGTGACA	GGACTGCTAC	TACCATIATG	GACAGAGTTA	CCGAGGCACA
TACTCCACCA	CTGICACAGG	AAGAAGTTGC	CAAGCTTGGT	CATCTATGAC	ACCACACCAG
CATAGTCGGA	CCCCAGAAAA	CTACCCAAAT	GCTGGCCTGA	UCAGGAACTA	CTGCAGGAAT
CCAGATGCTG	AGATTGCCCC	TTGGTGTIAC	ACCATGGATC	CCAGTGTGAG	GTGGGAGTAC
TGCAACCTGA	CACAATGCCT	GGTGACAGAA	TCAAGTGTCC	TTGCAACTCT	CACGGTGGTC
CCAGATCCAA	GCACAGAGGC	TTCTTCTGAA	GAAGCACCAA	CGGAGCAAG	CCCCGGGCTC
CAGGATTGCT	ACCATGGTGA	TGGACAGAGT	TATCGAGGCT	CATTCTCTAC	CACTGTGACA
GGAAGGACAT	GTGAGTCTTG	GTCTCTATG	ACACCACACT	GGCATCAGAG	GACAACAGAA
TATTATCCAA	ATGGTGGCCT	GACCAGGAAC	TACTGCAGGA	ATCCAGATGC	TGAGATTAGT
CCTTGGTGTI	ATACCATGGA	TCCCAATGTC	AGATGGGAGT	ACTGCAACCT	GACACAATGT
CCAGTGACAG	AATCAAGTGT	CCTTGGCAGC	TCCACGGCTG	TTTCTGAACA	AGCACCAACG
GAGCAAAGCC	CCACAGTCCA	GGACTGCTAC	CATGGTGTAG	GACAGAGTTA	TCGAGGCTCA
TTCTCCACCA	CTGTTACAGG	AAGGACATGT	CAGTCTTGGT	CCTCTATGAC	ACCACACTGG
CATCAGAGAA	CCACAGAATA	CTACCCAAAT	GGTGGCCTGA	CCAGGAACTA	CTGCAGGAAT
CCAGATGCTG	AGATTGCCCC	TTGGTGTIAT	ACCATGGATC	CCAGTGTGAG	ATGGGAGTAC
TGCAACCTGA	CGCAATGTCC	AGTGATGGAA	TCAACTCTCC	TCACAACTCC	CACGGTGGTC
CCAGTTCCAA	GCACAGAGCT	TCCTTCTGAA	GAAGCACCAA	CTGAAAACAG	CACTGGGCTC
CAGGACTGCT	ACCGAGGTGA	TGGACAGAGT	TATCGAGGCA	CACTCTCCAC	CACTATCACA
GGAAGAACAT	GTGAGTCTTG	GTCTCTATG	ACACCACTT	GGCATCGGAG	GATCCCATTG
TACTATCCAA	ATGCTGGCCT	GACCAGGAAC	TACTGCAGGA	ATCCAGATGC	TGAGATTGCG
CCTTGGTGTI	ACACCATGGA	TCCCAGTGTG	AGGTGGGAGT	ACTGCAACCT	GACACGATGT
CCAGTGACAG	AATCGAGTGT	CCTCACAAC	CCCACAGTGG	CCCCGTTCC	AAGCACAGAG
GCTCCTTCTG	AACAAGCACC	ACCTGAGAAA	AGCCCTGTGG	TCCAGGATTG	CTACCATGGT
GATGGACCGA	GTTATCGAGG	CATATCCTCC	ACCACTGTCA	CAGGAAGGAC	CTGTCAATCT
TGCTCATCTA	TGATACCACA	CTGGCATCAG	AGGACCCAG	AAAACCTACC	AAATGCTGGC
CTGACCGAGA	ACTACTGCGA	GAATCCAGAT	TCTGGGAAAC	AACCTTGGTG	TTACACAACC
GATCCGTGTG	TGAGGTGGGA	GTACTGCAAT	CTGACACAAT	GCTCAGAAAC	AGAATCAGGT
GTCTTAGAGA	CTCCCACTGT	TGTTCCAGTT	CCAAGCATGG	AGGCTCATTG	TGAAGCAGCA
CCAAGTGGAG	AAACCCCTGT	GGTCCGGCAG	TGCTACCATG	GTAATGGCCA	GAGTTATCGA
GGCACATTCT	CCACCACTGT	CACAGGAAGG	ACATGTCAAT	CTTGGTCATC	CATGACACCA
CACCGGCATC	AGAGGACCCC	AGAAAACTAC	CCAAATGATG	GCCTGACAAT	GAAGTACTGC
AGGAATCCAG	ATGCCGATAC	AGGCCCTTGG	TGTTTTACCA	TGGACCCAG	CATCAGGTGG

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

GAGTACTGCA	ACCTGACGCG	ATGCTCAGAC	ACAGAAGGGA	CTGTGGTGGC	TCCTCCGACT
GTCAATCCAGG	TTCCAAGCCT	AGGGGCTCCT	TCTGAACAAG	ACTGTATGTT	TGGGAATGGG
AAAGGATACC	GGGGCAAGAA	GGCAACCACT	GTTACTGGGA	CGCCATGCCA	GGAATGGGCT
GCCCAGGAGC	CCCATAGACA	CAGCACGTTT	ATTCAGGGA	CAATAAATG	GGCAGGTCTG
GAAAAAATT	ACTGCCGTAA	CCCTGATGGT	GACATCAATG	GTCCCTGGTG	CTACACAATG
AATCCAAGAA	AACTTTTGA	CTACTGTGAT	ATCCCTCTCT	GTGCATCCTC	TTCAITTTGAT
TGTGGGAAGC	CTCAAGTGGA	GCCGAAGAAA	TGTCTGGAA	GCATTGTAGG	GGGGTGTGTG
GCCCACCCAC	ATTCCTGGCC	CTGGCAAGTC	AGTCTCAGAA	CAAGGTTTGG	AAAGCACTTC
TGTGGAGGCA	CCTTAATATC	CCCAGAGTGG	GTGCTGACTG	CTGCTCACTG	CTTGAAGAAG
TCCTCAAGGC	CTTCATCCTA	CAAGGTCATC	CTGGGTGCAC	ACCAAGAAGT	GAACCTCGAA
TCTCATGTTT	AGGAAATAGA	AGTGTCTAGG	CTGTTCTTGG	AGCCACACACA	AGCAGATATT
GCCTTGCTAA	AGCTAAGCAG	GCCTGCCGTC	ATCACTGACA	AAGTAATGCC	AGCTTGTCTG
CCATCCCCAG	ACTACATGGT	CACCGCCAGG	ACTGAATGTT	ACATCACTGG	CTGGGGAGAA
ACCCAAGGTA	CCTTTGGGAC	TGGCCTTCTC	AAGGAAGCCC	AGCTCCTTGT	TATTGAGAAT
GAAGTGTGCA	ATCACTATAA	GTATATTGTT	GCTGAGCATT	TGGCCAGAGG	CACTGACAGT
TGCCAGGGTG	ACAGTGGAGG	GCCTCTGGTT	TGCTTCGAGA	AGGACAAATA	CATTTTACAA
GGAGTCACTT	CTTGGGCTCT	TGGCTGTGCA	CGCCCCAATA	AGCCTGGTGT	CTATGCTCGT
GTTTCAAGGT	TTGTACTTGG	GATTGAGGGA	ATGATGAGAA	ATAATTAATT	GGACGGGAGA
CAGAGTGAAG	CATCAACCTA	CTTAGAAGCT	GAAACGTGGG	TAAGGATTTA	GCATGCTGGA
ANTAATAGAC	AGCAATCAAA	CGAAGACACT	GTTCCAGCT	ACCAGCTATG	CCAAACCTTG
GCATTTTGG	TATTTTGTG	TATAAGCTTT	TAAGGTCTGA	CTGACAAATT	CTGTATTAAG
GTGTATAGC	TATGACATTT	GTTAAAAATA	AACTCTGCAC	TTATTTTGTG	TTGA
カニクイザル (M f) : XM_015448517.1 (配列番号 2)					
GATGCTGCAT	ACTTAATGTC	GAAAGGTTGC	TTCAATCAAG	AGCCTGGAGT	TTTCAGAGAC
ACTGTCCTGA	AACTATGTCC	TGAAACTATG	TCATTGAAAC	TGAAACATTG	TCCTGAAGCT
GGTATTGGGC	AATACCAGCG	CCTGCAGGCA	ACAGCTCGGA	TGCACITAAG	ATTAAATAT
TACCCACAGA	AGTTCTGGCT	TGCTGGGAA	AACCTTTTGC	TAAACAGAA	AGCAACATTI
TTTTTTTTTT	CTTTCTGGA	ATTTGTAAAC	AGCATTIATT	CTCAGCCTTA	CCTTCCAAAC
GTTGCACTTG	GAACATTGCT	GGGCCCCGTG	GAAACAGAA	CGAACGTCAG	CCAGGCCGGC
AGGGGGGGGC	AGACCCACAC	CTTCGCCGGG	CGCCCTCACC	TCCCTGGGAG	GGAGTGTGCA
GCTGCCAAAA	TCTTCGCCGG	GGTTCAGTCC	AAGCGACTTC	AGCCAGCAGA	TGTCATTCT
CTGTGACCCG	TGTGTACTAC	AGACTGTTTC	AAAACCCGGC	AGGCAATTAA	CAATGGGAAT
TCTGCCATCA	TGCTGACAA	AGTCATCCCA	GTTTGTCTGC	CATCCCCAAA	TTATGTGGTC
GCCAACCAGA	CTGAATGTIA	TGTCACCTGC	TGGGGAGAAA	CCCAAGCACT	ACCTGAGCAA
AGCCATGTGG	TCCAGGATIG	CTACCATGGT	GATGGACAGA	GTTATCAAGG	CACATCCTCC
ACCACTGTCA	CAGGAAGGAC	CTGCCAAGCT	TGGTCATCTA	TGGAACCACA	TCAGCATAAT
AGAACCACAG	AAAACATCCC	AAATGCTGGC	TTCATCAGGA	ACTACTGCAG	GAATCCAGAT
CCTGTGGCAG	CCCCTTATTG	TTATACGATG	GATCCCAATG	TCAGGTGGGA	GTAATGCAAC
CTGACACAAT	GCTCAGACGC	AGAAGGGACT	GCCGTGCGAC	CTCCGAATGT	CACCCCGGTT
CCAAGCCTAG	AGGCTCCTTC	CGAACAAGCA	CCGACTGAGC	AAAGGCCTGG	GGTGCAGGAG
TGCTACCACG	GTAATGGACA	GAGTTATCGA	GGCACATACT	TCACCACTGT	GACAGGAAGA
ACCTGCCAAG	CTTGGTCAIC	TATGACACCG	CACCTCTATA	GTCCGACCCC	GGAAAACTAC

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

CCAAATGGTG	GCTTGATCAG	GAAGTACTGC	AGGAATCCAG	ATCCTGTGGC	AGCCCTTAT
TGTTATACCA	TGGATCCCAA	TGTCAGGTGG	GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGCTCAGAC
GCAGAAGGGA	TTGCCGTGAC	ACCTCTGACT	GTTACCCCGG	TTCOAAGCCT	AGAGGCTCCT
TCCAAGCAAG	CACCAACTGA	GCAAAGGCCT	GGTGTCCAGG	AGTGCTACCA	CGGTAATGGA
CAGAGTTATC	GAGGCACATA	CTTCACCACT	GTGACAGGAA	GAACCTGCCA	AGCTTGGTCA
TCTATGACAC	CACATTCTCA	TAGTCGTACC	CCAGAAAAC	ACCCAAATGG	TGGCTTGATC
AGGAAGTACT	GCAGGAATCC	AGATCCTGTG	GCAGCCCTT	ATTGTIATAC	CATGGATCCC
AATGTCAGGT	GGGAGTACTG	CAACCTGACA	CAATGCTCAG	ACGCAGAAGG	GACTGCCGTC
GCACCTCCGA	CTGTACACCC	GGTTCCAAGC	CTAGAGGCTC	CTTCCGAACA	AGCACCAGCT
GAGCAAAGGC	CTGGGGTGCA	GGAGTGCTAC	CACGGTAATG	GACAGAGTTA	TCGAGGCACA
TACTTCACCA	CTGTGACAGG	AAGAACCTGC	CAAGCTTGGT	CATCTATGAC	ACCGCACTCT
CATAGTCGGA	CCCCGAAAA	CTACCCAAAT	GGTGGCTTGA	TCAGGAAC	CTGCAGGAAT
CCAGATCCTG	TGGCAGCCCC	TTATTGTIAT	ACCATGGATC	CCAATGTCAG	GTGGGAGTAC
TGCAACCTGA	CACAATCTCT	AGACGCAGAA	GGGACTGCCG	TCCCACTTCC	GAATGTCACU
CCGGTTCCAA	GCCTAGAGGC	TCCTTCTGAG	CAAGCACCAA	CTGAGCAAAG	GCTTGGGGTG
CAGGAGTGCT	ACCACGGTAA	TGGCAGAGT	TATGAGGCA	CATACTTCAC	CACGTGTACA
GGAGAAGCCT	GCCAAGCTTG	GTCATCTATG	ACACCACT	CTCATAGTCG	GACCCACAA
AACTACCCAA	ATGCTGGCTT	GGTCAAGAAC	TACTGCCGAA	ATCCAGATCC	TGTGGCAGCC
CCTTGGTGTT	ATACAACGGA	TCCCAGTGTC	AGGTGGGAGT	ACTGCAACCT	GACACGATGC
TCAGATGCAG	AAGGGAGTGC	TGTTGTGCTT	CCAAATATTA	TTCGGTTCC	AAGCCTAGAG
GCTTTTCTTG	AACAAGAACC	GACTGAGGAA	ACCCCGGGG	TACAGGAGTG	CTACTACCAT
TATGGACAGA	GTTATAGAGG	CACATACTCC	ACCACTGTTA	CAGGAAGAAC	TTGCCAAGCT
TGGTCATCTA	TGACACCACA	CCAGCATAGT	CGGACCCCAA	AAAACTATCC	AAATGCTGGC
CTGACCAGGA	ACTACTGCAG	GAATCCAGAT	GCTGAGATTG	GCCCTTGGTG	TTATACCATG
GATCCCAAGT	TCAGGTGGGA	GTACTGCAAC	CTGACACAAT	GTCTGGTGAC	AGAATCAAGT
GTCTTTGAAA	CTCTCAGAGT	GGTCCAGAT	CCAAGCACAC	AGGCTTCTTC	TGAAGAAGCA
CCAACGGAGC	AAAGTCCCGA	GGTCCAGGAC	TGCTACCATG	GTGATGGACA	GAGTTATCGA
GGCTCATCTT	CTCCACTGTT	CACAGGAAGG	ACATGTCAGT	CTTGGTCTTC	TATGACACCA
CACCTGGCATC	AGAGGACAAC	AGAATATTAT	CCAGATGGTG	GCCTGACCAG	GAAGTACTGC
AGGAATCCAG	ATGCTGAGAT	TCGCCCTTGG	TGTTATACCA	TGGATCCAG	TGTCAGGTGG
GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGTCCAGTG	ACAGAATCAA	GTGTCTCTGC	AACGTCCATG
GCTGTTTCTG	AACAAGCACC	AATGGAGCAA	AGCCCGGGG	TCCAGGACTG	CTACCATGGT
GATGGACAGA	GTTATCGAGG	TTCAATCTCC	ACCACTGTCA	CAGGAAGGAC	ATGTCAGTCT
TGGTCCTCTA	TGACACCACA	CTGGCATCAG	AGGACCATAG	AATACTACCC	AAATGGTGGC
CTGACCAAGA	ACTACTGCAG	CAATCCAGAT	GCTGAGATTG	GCCCTTGGTG	TTATACCATG
GATCCCAAGT	TCAGATGGGA	GTACTGCAAC	CTGACACAAT	GTGTGGTGAT	GGATCAAGT
GTCTTTGCAA	CTCCCATGGT	GGTCCAGTT	CCAAGCAGAG	AGGTTCTCTC	TGAAGAAGCA
CCAAGTAAA	ACAGCCCTGG	GGTCCAGGAC	TGCTACCAAG	GTGATGGACA	GAGTTATCGA
GGCACAATTCT	CCACCACTAT	CACAGGAAGA	ACATGTCAGT	CTTGGTGTGC	TATGACACCA
CATCGGCATC	GGAGGATCCC	ATTACGCTAT	CCAAATGCTG	GCCTGACCAG	GAAGTATTGC
AGAAATCCAG	ATGCTGAGAT	TCGCCCTTGG	TGTTACACCA	TGGATCCAG	TGTCAGGTGG
GAGTACTGCA	ACCTGACACA	ATGTCCAGTG	ACAGAATCAA	GTGTCTCTAC	AACTCCACG
GTGGTCCCGG	TTCCAAGCAC	AGAGGCTCCT	TCTGAACAAG	CAOCACCTGA	GAAAAGCCCT

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

GTGGTCCAGG ATTGCTACCA TGGTGATGGA CAGAGTTATC GAGGCACATC CTCCACCACT	
GTACACAGGAA GGAAGTGTCA GTCTTGGTCA TCTATGATAC CACACTGGCA TCAGAGGACC	
CCAGAAAACCT ACCCAATATG TGGCCTGACC AGGAACTACT GCAGGAATCC AGATTCTGGG	
AAACAACCCCT GGTGTTACAC GACTGATCCA TGTGTGAGGT GGGAGTACTG CAACCTGACA	
CAATGCTCAG AAACAGAAATC AGGTGTCTTA GAGACTCCCA CTGTTGTTCG GGTTCGAAGC	
ATGGAAGCTC ATTCTGAAGC AGCACCAACT GAGCAAATC CTGTGGTCCA GCAGTGTCTAC	
CATGGTAATG GACAGAGTTA TCGAGGCACA TTCTCCACCA CTGTACACAGG AAGGACATGT	
CAATCTTGGT CATCCATGAC ACCACACCAG CATAAGAGGA CCCCAGAAAA CCACCCAAAT	
GATGACTTGA CAATGAACIA CTGCAGGAAT CCAGATGCTG ACACAGGCCC TTGGTGTTTT	10
ACCATGGACC CCAGCGTCAG GCGGGAGTAC TGCAACCTGA CGCGATGCTC AGACACAGAA	
GGGACTGTGG TCACACCTCC GACTGTTATC CCGGTTCCAA GCCTAGAGGC TCCTTCTGAA	
CAAGCATCCT CTTCAATTGA TTGTGGGAAG CCTCAAGTGG AGCCAAAGAA ATGTCCTGGA	
AGCAITGTAG GTGGGTGTGT GGCCACCCCA CATTCCITGGC CCTGGCAAGT CAGTCTIAGA	
ACAAGGTTTG GAAAGCAGCT CTGTGGAGGC ACCTAATAT CCCCAGAGTG GGTGCTGACT	
GCTGCTTGCT GCTTGGAGAC GTTCTCAAGG CCTTCCITCT ACAAGGTCAT CCTGGGTGCA	
CACCAAGAAG TGAATCTCGA ATCTCACGTT CAAGAAATAG AAGTGTCTAG GTTGTCTTG	
GAGCCCATAG GAGCAGATAT TGCCTTGCTA AAGCTAAGCA GGCTGCCAT CATCACTGAC	
AAAGTAATCC CAGCCTGTCT GCCGTCTCCA AATTACGTGA TCACCGTCTG GACTGAATGT	
TACATCACTG GCTGGGAGCA AACCAAGGT ACCITTTGGG CTGCCCTTCT CAAGGAAGCC	
CAGCTTCATG TGATTGAGAA TACAGTGTGC AATCACTACG AGTTTCTGAA TGGAAGAGTC	20
AAATCCACCG AGCTCTGTGC TGGGCATTG GCCGGAGGCA CTGACAGATG CCAGGGTGAC	
AGTGGAGGGC CTGTGGTTTG CTTGACAAAG GACAAATACA ITTTACGAGG AATAACTTCT	
TGGGGTCCCT GCTGTGCAIG CCCCATAAG CCTGGTGTCT ATGTTCTGT TCAAGCTTT	
GTCACTTGA TTGAGGGACT GATGAGAAAT AATTAAITGA ACAAGAGACA GACTGAAGCA	
TTGACTCACC TAGAGGCTAG AATGGGGTA GGGATTTAGC ACGCTGAAA TAACGGACAG	
TAATCAAACG AAGACACTGT CCCCAGCTAC CAACTATGCC AAACCTCAGC ATTTTGGTA	
TTATTGTGTA TAAGCTTTTC CCGTCTGACT GCTGGGTCT CCAATAAGGT GACATAGCTA	
TGCCATTTGT TAAAAATAAA CTCTGTACTT ATTTTGATTT GAGTAAA	
アカゲザル : XM_028847001.1 (配列番号3)	
AGCCTGCCT TTGAAATGTT CCAGTTGGAA CATTGCTGGG CAGCGTGCAA ACAGGAGCGA	
ACGTCAGCCG GGGCGGCAGG GGGCAGCAGA CCCCACACTT TGTCCATGCC TCAGGTGGGA	
GUAACTGTCC GGTTCAGAA ACCTGCCCG GCTTTTATCC CAACCGACTT CACCCAGCAG	30
ACGGTTCATG TCCTGAGGCT GCAAAATACG AGTTCTGCCA TCATCGCTGA CAAAGTCATC	
CCAGTTTGTG TGCCATCCCC AAATTATGCG ATCGCCAAAC AGACTGAATG TTATGTCACT	
GGCTGGGGAG AAACCCAAGC ACTACCTGAG CAAAGCCATG TGGTCCAGGA TTGCTACCAT	
GGTGATGGAC AGAGTTATCA AGGCACATCC TCCACCACTG TCACAGGAAG GACCTGCCAA	
GCTTGGTCAI CTATGGAACC ACATCAGCAT AATAGAACA CAGAAAACIA CCAAAATGCT	
GGCTTGATCA GGAACACTG CAGGAATCCA GATCTGTGG CAGCCCTTA TTGTTATACG	
ATGGATCCCA ATGTCAGGTG GGAGTACTGC AACCTGACAC AATGCTCAGA CGCAGAAGGG	
ACTGCCGTCG CACCTCCGAA TGTACCCCG GTTCCAAGCC TAGAGGCTCT TTCCGAACAA	
GCACCGACTG AGCAAAGGCC TGGGGTGAG GAGTGCTACC ACGTAATGG ACAGAGTTAT	
CGAGGCACAT ACTTCACAC TGTGACAGGA AGAACCTGCC AAGCTTGGTC ATCTATGACA	40

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

CCACATTCTC	ATAGTCGTAC	CCCAGAAAAC	TACCCAAATG	GTGGCTTGAT	CAGGAACACTAC
TGCAGGAATC	CAGATCCTGT	GGCAGCCCCCT	TATTGTTATA	CCATGGATCC	CAATGTCAGG
TGGGAGTACT	GCAACCTGAC	ACAATGCTCA	GACGCAGAAG	GGACTGCCGT	CGCACCTCCG
AATGTCACCC	CGGTTCCAAG	CCTAGAGGCT	CCTTCCGAAC	AAGCACCGAC	TGAGCAAAGG
CCTGGGGTGC	AGGAGTGCTA	CCACGGTAAT	GGACAGAGTT	ATOGAGGCAC	ATACTTCACC
ACTGTGACAG	GAAGAACCCTG	CCAAGCTTGG	TCATCTATGA	CACCACATTC	TCATAGTCGT
ACCCCAAGAA	ACTACCCAAA	TGGTGGCTTG	ATCAGGAACT	ACTGCAGGAA	TCCAGATCCT
GTGGCAGCCC	CTTATTGTTA	TACCATGGAT	CCCAATGTCA	GGTGGGAGTA	CTGCAACCTG
ACACATGCT	CAGACGCAGA	GGGACTGCC	GTGCGACCTC	CGACTGTCAC	CCCGGTTCCA
AGCCTAGAGG	CTCCTTCTGA	GCAAGCACCG	ACTGAGCAAA	GGCCTGGGT	GCAGGAGTGC
TACCAAGGTA	ATGGACAGAG	TTATCGAGGC	ACATACTTCA	CCACTGTGAC	AGGAAGAACC
TGCCAAGCTT	GGTCATCTAT	GACACCGCAC	TCTCATAGTC	GGACCCCGGA	AAACTACCCA
AATGGTGGCT	TGATCAGGAA	CTACTGCAGG	AATCCAGATC	CTGTGGCAGC	CCCTTATTGT
TATACGATGC	ATCCCAATGT	CAGGTGGCAG	TACTGCAACC	TGACACAATG	CTCAGACGCA
GAAGGGACTG	CCGTGCGACC	TCCGAATGTC	ACCCCGGTTG	CAAGCCTAGA	GGCTCCTTCC
GAACAAGCAC	CGACTGAGCA	AAGGCTGGG	GTGCAGGAGT	GCTACACCGG	TAATGGACAG
AGTTATCGAG	GCACATACTT	CACCACTGTG	ACAGGAAGAA	CCTGCCAAGC	TTGGTCATCT
ATGACACCGC	ACTCTCATAG	TCCGACCCCG	GAAAACTACC	CAAAATGGTG	CTTGATCAGG
AACTACTGCA	GGAATCCAGA	TCCTGTGGCA	GCCCTTATT	GTTATACGAT	GGATCCCAAT
GTCAGGTGGG	AGTACTGCAA	CCTGACACAA	TGCTCAGACG	CAGAAGGGAC	TGCCGTGCGA
CCTCCGAATG	TCACCCCGGT	TCCAAGCCTA	GAGGCTCCTT	CCGAACAAGC	ACCAACTGAG
CAAAGGCCTG	GGNTGCAGGA	GTGCTACCAT	GGTAATGGAC	AGAGTIATCG	AGGCACATAC
TTCACCACTG	TGACAGGAAG	AACCTGCCAA	GCTTGGTCAT	CTATGACACC	GCACTCTCAT
AGTCGGACCC	CGGAAAACTA	CCCAATGGT	GGCTTGATCA	GGACTACTG	CAGGAATCCA
GATCCTGTGG	CAGCCCTTAA	TTGTTATACC	ATGGATCCCA	ATGTCAGGTG	GNAGTACTGC
AACCTGACAC	AATGCTCAGA	CGCAGAAGGG	ACTGCCGTG	CACCTCCGAC	TGTCACCCCG
GTTCCAAGCC	TAGAGGCTCC	TTCGAGCAAG	GCACCGACTG	AGCAAAGGCC	TGGGNTGCAG
GAGTGCTACC	ACGTAATGG	ACAGAGTIAT	CGAGGCACAT	AUTTCACCAAC	TGTGACAGGA
AGAACCTGCC	AAGCTTGGTC	ATCTATGACA	CCGCACTCTC	ATAGTCGGAC	CCCGGAAAAAC
TACCCAAATG	GTGGCTTGAT	CAGGAACACTAC	TGCAGGAATC	CAGATCCTGT	GGCAGCCCCCT
TATTGTTATA	CGATGGATCC	CAATGTCAGG	TGGGAGTACT	GCAACCTGAC	ACAATGCTCA
GACGCAGAAG	GGACTGCCGT	CGCACCTCCG	AATGTCACCC	CGGTTCCAAG	CCTAGAGGCT
CCTTCCGAAC	AAGCACCGAC	TGAGCAAAAGG	CCTGGGGTGC	AGGAGTGCTA	CCACGGTAAT
GGACAGAGTI	ATCAGGGCAC	ATACTTCACC	ACTGTGACAG	GAAGAACCCTG	CCAAGCTTGG
TCATCTATGA	CACCGCACTC	TCATAGTCGG	ACCCCGGAAA	ACTACCCAAA	TGCTGGCTTG
ATCAGGAACT	ACTGCAGGAA	TCCAGATCCT	GTGGCAGCCC	CTTATGTTA	TACCATGGAT
CCCAATGTCA	GGTGGGAGTA	CTGCAACCTG	ACACAATGCT	CAGACGCAGA	AGGACTGCC
GTGCGACCTC	CGAATGTCAC	CCCGGTTCCA	AGCCTAGAGG	CTCCTTCTGA	GCAAGCACCA
ACTGAGCAAA	GGCTTGGGGT	GCAGGAGTGC	TACCACAGTA	ATGGACAGAG	TTATCGAGGC
ACATACTTCA	CCACTGTGAC	AGGAAGAACC	TGCCAAGCTT	GGTCATCTAT	GACACCACAC
TCTCATAGTC	GGACCCCA	AACTACCCA	AATGCTGGCT	TGGTCAAGAA	CTACTGCCGA
AATCCAGATC	CTGTGGCAGC	CCCTTGGTGT	TATACAACGG	ATCCCAGTGT	CAGGTGGGAG
TACTGCAACC	TGACACGATG	CTCAGATGCA	GAAGGGACTG	CTGTGATGCC	TCCAAATATT

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

ATTCCGGTTC	CAAGCCTAGA	GGCTTTTCTT	GAACAAGAAC	CTACTGAGGA	AACCCCGGG
GTACAGGAGT	GCTACTACCA	TTATGGACAG	AGTTATCGAG	GCACATACTC	CACCACTGTT
ACAGGAAGAA	CTTGCCAAGC	TTGGTCATCT	ATGACACCAC	ACCAGCATAG	TCGGACCCCA
AAAAACTATC	CAAAATGCTGG	CCTGACCAGG	AACTACTGCA	GGAATCCAGA	TGCTGAGATT
CGCCCTTGGT	GTTATACCAT	GGATCCAGT	GTGAGGTGGG	AGTACTGCAA	CCTGACACAA
TGTCIGGTGA	CAGAATCAAG	TGTCCTTGAA	ACTCTCACAG	TGGTCCCAGA	TCCAAGCACA
CAGGCTTCTT	CTGAAGAAGC	ACCAACGGAG	CAAAGTCCCG	AGGTCCAGGA	CTGCTACCAT
GGTGATGGAC	AGAGTTATCG	AGGCTCATT	TCCACCACCTG	TCACAGGAAG	GACATGTCAG
TCTTGGTCCT	CTATGACACC	ACACTGGCAT	CAGAGGACAA	CAGAATATTA	TCCAGATGGT
GGCCTGACCA	GGAAGTACTG	CAGGAATCCA	GATGCTGAGA	TTCGCCCTTG	GTGTIATACC
ATGGATCCCA	GTGTCAGGTG	GGAGTACTGC	AACCTGACAC	AATGTCCAGT	GACAGAATCA
AGTGTCCTCG	CAACGTCCAT	GGCTGTTTCT	GAACAAGCAC	CAATGGAGCA	AAGCCCGGGG
GTCCAGGACT	GCTACCATGG	TGATGGACAG	AGTTATCGAG	GTTTATTCTC	CACCACTGTC
ACAGGAAGGA	CATGTCAGTC	TTGGTCTTCT	ATGACACCAC	ACTGGCATCA	GAGGACCATA
GAATACTACC	CAAAATGGTG	CCTGACCAAG	AACTACTGCA	GGAATCCAGA	TGCTGAGATT
CGCCCTTGGT	GTTATACCAT	GGATCCAGG	GTGAGATGGG	AGTACTGCAA	CCTGACACAA
TGTGTGGTGA	TGGAATCAAG	TGTCCTTGCA	ACTCCCATGG	TGGTCCCAGT	TCCAAGCAGA
GAGGTTCTTT	CTGAAGAAGC	ACCAACTGAA	AACAGCCCTG	GGGTCCAGGA	CTGCTACCAA
GGTGATGGAC	AGAGTTATCG	AGGCACATTC	TCCACCACCTA	TCACAGGAAG	AACATGTCAG
TCTTGGTTGT	CTATGACACC	ACATCGGCAT	CGGAGGATCC	CATTACGCTA	TCCAAATGCT
GGCCTGACCA	GGAAGTATIG	CAGAAATCCA	GATGCTGAGA	TTCGCCCTTG	GTGTIACACC
ATGGATCCCA	GTGTCAGGTG	GGAGTACTGC	AACCTGACAC	AATGTCCAGT	GACAGAATCA
AGTGTCCTCA	CAACTCCAC	GGTGGTCCCG	GTCCAAGCA	CAGAGGCTCC	TTCTGAACAA
GCACACCTG	AGAAAAGCCC	TGTGGTCCAG	GATTGCTACC	ATGGTGATGG	ACAGAGTTAT
CGAGGCACAT	CCTCCACCAC	TGTCACAGGA	AGGAAGTGT	AATCTTGGTC	ATCTATGATA
CCACACTGGC	ATCAGAGGAC	CCCAGAAAAC	TACCCAAATG	CTGGCCTGAC	CAGGAAGTAC
TGCAGGAATC	CAGATTCTGG	GAAACAACCC	TGGTGTIACA	CGACTGATCC	ATGTGTGAGG
TGGGAGTACT	GCAACCTGAC	ACAATGCTCA	GAAACAGAAT	CAGGTGTCTT	AGAGACTCCU
ACTGTTGTTC	CGGTCCCAAG	CATGGAAGCT	CATTCTGAAG	CAGCACCAAC	TGAGCAAAAC
CCTGTGGTCC	AGCAGTGCTA	CCATGGTAAT	GGACAGAGTT	ATOGAGGCAC	ATTCTCCACC
ACTGTACAG	GAAAGACATG	TCAATCTTGG	TCATCCATGA	CAOCACACCA	GCATAAGAGG
ACCCCGGAAA	ACCACCCAAA	TGATGACTTG	ACAATGAAGT	ACTGCAGGAA	TCCAGATGCT
GACACAGGCC	CTTGGTGTIT	TACCATGGAC	CCCAGCCTCA	GGCGGGAGTA	CTGCAACCTG
ACGCGATGCT	CAGACACAGA	AGGGACTGTG	GTACACCTC	CGACTGTTAT	CCCGGTTCCA
AGCCTAGAGG	CTCCTTCGTA	ACAAGCATCC	TCTTCATTG	ATTGTGGGAA	GCCTCAAGTG
GAGCCAAAGA	AATGTCCTGG	AAGCAATTGA	GGTGGGTGTG	TGCCCCACCC	ACATTCCTGG
CCCTGGCAAG	TCAGTCTTAG	AACAAGGTTT	GAAAAGCACT	TCTGTGGAGG	CACCTTAATA
TCCCCAGAGT	GGGTGCTGAC	TGCTGCTTGC	TGCTTGAGGA	CGTTCTCAAG	GCCTTCCTTC
TACAAGGTCA	TCTGGGTGTC	ACACCAAGAA	GTGAATCTCG	AATCTCATGT	TCAAGAAATA
GAAGTGTCTA	GGTGTCTTCT	GGAGCCCAT	GGAGCAGATA	TTGCCCTGCT	AAAGCTAAGC
AGGCCTGCCA	TCACTACTGA	CAAAGTAATC	CCAGCCTGTC	TGCCGTCTCC	AAATTACGTG
ATCACCGCCT	GGACTGAATG	TTACATCACT	GGCTGGGGAG	AAACCCAAGG	TACCTTTGGG
GCTGGCCTTC	TCAAGGAAGC	CCAGCTTCAT	GTGATTGAGA	ATACAGTGTG	CAATCACTAC

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

GAGTTTCTGA	ATGGAAGAGT	CAATCCACT	GAGCTCTGTG	CTGGGCATTT	GGCCGGAGGC
ACTGACAGAT	GCCAGGGTGA	CAATGGAGGG	CCTGTGGTTT	GCTTCGACAA	GGACAAATAC
ATTTTACGAG	GAATAACTTC	TTGGGGTCCT	GGCTGTGCAT	GCCCCAATAA	GCCTGGTGTG
TATGTTCTGT	TTTCAAGCTT	TGCACTTGG	ATTGAGGGAG	TGATGAGAAA	TAATTAATTG
AACAAGAGAC	AGAGTGAAGC	ATTGACTCAC	CTAGAGGCTA	GAATGGGGGT	AGGGATTTAG
CACGCTGGAA	ATAACGGACA	GTAATCAAAC	GAAGACACTG	TCCCCAGCTA	CCAACTATGC
CAAACCTCAG	CATTTTGGT	ATTATTGTT	ATAAGCTTTT	CCTGTCTGAC	TGCTGGGTTC
TCCAATAAGG	TGACATAGCT	ATGCCATTG	TTAAAAATAA	ACTCTGTACT	TATTTTGATT
TGAGTAAA					

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 6. LPAオリゴヌクレオチド配列 (修飾)

オリゴヌクレオチド	配列 (センス鎖)	配列 番号	配列 (アンチセンス鎖)	配列 番号
LPA-0190-M1	[mUs][mC][mC][mA][mC][mC][mA] [fC][fU][fG][fU][mC][mA][mC][mA][mG][mG][mA][mA][mA][mG][m C][mA][mG][mC][mC][mG][adema- GalNAc][adema-GalNAc][adema- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][m C]	388	[MePhosphonate-40- mUs][fUs][fUs][fC][fC][mU][f G][mU][mG][fA][mC][mA][mG][f U][mG][mG][mU][mG][mG][mAs][mGs][mG]	788
LPA-0501-M1	[mUs][mG][mG][mU][mA][mA][mU] [fG][fG][fA][fC][mA][mG][mA][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mG][m C][mA][mG][mC][mC][mG][adema- GalNAc][adema-GalNAc][adema- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][m C]	389	[MePhosphonate-40- mUs][fAs][fUs][fA][fA][mC][f U][mC][mU][fG][mU][mC][mC][f A][mU][mU][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	789
LPA-3100-M1	[mUs][mA][mC][mU][mG][mC][mA] [fA][fC][fC][fU][mG][mA][mC][mA][mC][mG][mA][mU][mA][mG][m C][mA][mG][mC][mC][mG][adema- GalNAc][adema-GalNAc][adema- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][m C]	390	[MePhosphonate-40- mUs][fAs][fUs][fC][fG][mU][f G][mU][mC][fA][mG][mG][mU][f U][mG][mC][mA][mG][mU][mAs][mGs][mG]	790
LPA-3286-M1	[mAs][mG][mA][mA][mC][mU][mU] [fG][fC][fC][fA][mA][mG][mC][mU][mU][mG][mG][mU][mA][mG][m C][mA][mG][mC][mC][mG][adema- GalNAc][adema-GalNAc][adema- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][m C]	391	[MePhosphonate-40- mUs][fAs][fCs][fC][fA][mA][f G][mC][mU][fU][mG][mG][mC][f A][mA][mG][mU][mU][mC][mUs][mGs][mG]	791
LPA-3288-M1	[mAs][mA][mC][mU][mU][mG][mC] [fC][fA][fA][fG][mC][mU][mU][mG][mG][mU][mC][mA][mA][mG][m C][mA][mG][mC][mC][mG][adema- GalNAc][adema-GalNAc][adema- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][m C]	392	[MePhosphonate-40- mUs][fUs][fGs][fA][fC][mC][f A][mA][mG][fC][mU][mU][mG][f G][mC][mA][mA][mG][mU][mUs][mGs][mG]	792

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

LPA-3291-M1	[mUs] [mU] [mG] [mC] [mC] [mA] [mA] [fG] [fC] [fU] [fU] [mG] [mG] [mU] [mC] [mA] [mU] [mC] [mU] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	393	[MePhosphonate-40- mUs] [fAs] [fGs] [fA] [fU] [mG] [fA] [mC] [mC] [fA] [mA] [mG] [mC] [fU] [mU] [mG] [mG] [mC] [mA] [mAs] [mGs] [mG]	793
LPA-3584-M1	[mAs] [mU] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fG] [fU] [mU] [mA] [mU] [mC] [mG] [mA] [mG] [mG] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	394	[MePhosphonate-40- mUs] [fCs] [fCs] [fU] [fC] [mG] [fA] [mU] [mA] [fA] [mC] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mC] [mC] [mA] [mUs] [mGs] [mG]	794
LPA-3585-M1	[mUs] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [mG] [fA] [fG] [fU] [fU] [mA] [mU] [mC] [mG] [mA] [mG] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	395	[MePhosphonate-40- mUs] [fGs] [fCs] [fC] [fU] [mC] [fG] [mA] [mU] [fA] [mA] [mC] [mU] [fC] [mU] [mG] [mU] [mC] [mC] [mAs] [mGs] [mG]	795
LPA-4645-M1	[mUs] [mG] [mG] [mU] [mC] [mA] [mU] [fC] [fU] [fA] [fU] [mG] [mA] [mU] [mA] [mC] [mC] [mA] [mC] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	396	[MePhosphonate-40- mUs] [fGs] [fUs] [fG] [fG] [mU] [fA] [mU] [mC] [fA] [mU] [mA] [mG] [fA] [mU] [mG] [mA] [mC] [mC] [mAs] [mGs] [mG]	796
LPA-4717-M1	[mUs] [mA] [mC] [mU] [mG] [mC] [mA] [fG] [fG] [fA] [fA] [mU] [mC] [mC] [mA] [mG] [mA] [mU] [mU] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA-GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	397	[MePhosphonate-40- mUs] [fAs] [fAs] [fU] [fC] [mU] [fG] [mG] [mA] [fU] [mU] [mC] [mC] [fU] [mG] [mC] [mA] [mG] [mU] [mAs] [mGs] [mG]	797

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

LPA-5510-M1	[mAs] [mG] [mA] [mA] [mA] [mU] [mG] [fU] [fC] [fC] [fU] [mG] [mG] [mA] [mA] [mG] [mC] [mA] [mU] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	398	[MePhosphonate-40- mUs] [fAs] [fUs] [fG] [fC] [mU] [fU] [mC] [mC] [fA] [mG] [mG] [mA] [fC] [mA] [mU] [mU] [mU] [mC] [mUs] [mGs] [mG]	798
LPA-3750-M1	[mGs] [mA] [mC] [mA] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fA] [fU] [mA] [mU] [mU] [mA] [mU] [mC] [mC] [mA] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	399	[MePhosphonate-40- mUs] [fUs] [fGs] [fG] [fA] [mU] [fA] [mA] [mU] [fA] [mU] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mU] [mG] [mU] [mCs] [mGs] [mG]	799
LPA-2900-M2	[mAs] [mU] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fG] [fU] [mU] [mA] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG] [mG] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	400	[MePhosphonate-40- mUs] [fCs] [fC] [fU] [fU] [mG] [fA] [mU] [mA] [fA] [mC] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mC] [mC] [mA] [mUs] [mGs] [mG]	800
LPA-3675-M2	[mGs] [mA] [mC] [mA] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fA] [fU] [mA] [mU] [mU] [mA] [mU] [mC] [mC] [mA] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	401	[MePhosphonate-40- mUs] [fUs] [fG] [fG] [fA] [mU] [fA] [mA] [mU] [fA] [mU] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mU] [mG] [mU] [mCs] [mGs] [mG]	801
LPA-2900-M3	[mAs] [mU] [mG] [mG] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fG] [fU] [mU] [mA] [mU] [mC] [mA] [mA] [mG] [mG] [mA] [mG] [mC] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [mC]	402	[MePhosphonate-40- mUs] [fCs] [fC] [mU] [fU] [mG] [fA] [mU] [mA] [fA] [mC] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mC] [mC] [mA] [mUs] [mGs] [mG]	802

10

20

30

40

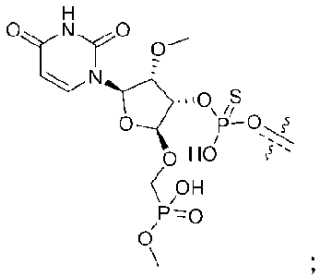
50

【表 7 - 4】

LPA-3675-M3	[mGs] [mA] [mC] [mA] [mC] [mA] [fG] [fA] [fA] [fU] [mA] [mU] [mU] [mA] [mU] [mC] [mC] [mA] [mA] [mG] [m C] [mA] [mG] [mC] [mC] [mG] [ademA- GalNAc] [ademA-GalNAc] [ademA- GalNAc] [mG] [mG] [mC] [mU] [mG] [m C]	403	[MePhosphonate-40- mUs] [fUs] [fG] [mG] [fA] [mU] [fA] [mA] [mU] [fA] [mU] [mU] [mC] [fU] [mG] [mU] [mU] [mG] [mU] [mCs] [m Gs] [mG]	803
-------------	---	-----	--	-----

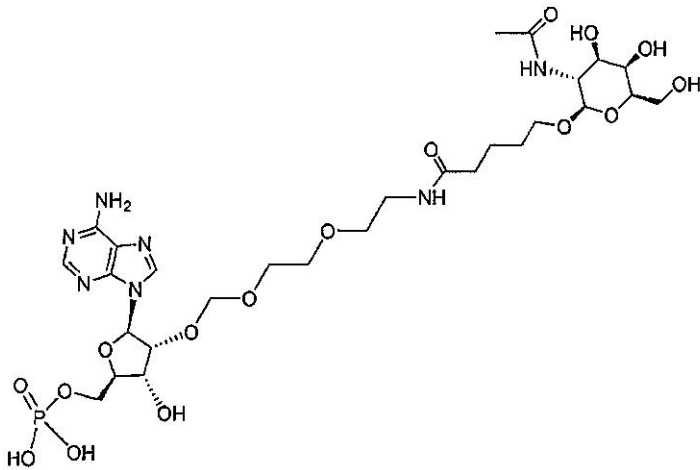
10

表 6 中の修飾：
m C、m A、m G、m U = 2 ' - O M e リボヌクレオシド；f A、f C、f G、f U = 2 '
- F リボヌクレオシド；s = ホスホロチオエート；M e P h o s p h o n a t e - 4 O -
m U s =
【化 7】



20

a d e m A - G a l N A c = アデニンヌクレオチドに結合した G a l N A c：
【化 8】



30

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔 1 〕 L P A 発現を減少させるための R N A i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴ
ヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が
二重鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 4 ～ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つ
の L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域は、少なく
とも 1 5 個の連続するヌクレオチドの長さである、前記 R N A i オリゴヌクレオチド。

50

〔 2 〕前記センス鎖が、 1 5 ~ 5 0 個のヌクレオチドの長さである、前記〔 1 〕に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 3 〕前記センス鎖が、 1 8 ~ 3 6 個のヌクレオチドの長さである、前記〔 1 〕または〔 2 〕に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 4 〕前記アンチセンス鎖が、 1 5 ~ 3 0 個のヌクレオチドの長さである、前記〔 1 〕 ~ 〔 3 〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 5 〕前記アンチセンス鎖が 2 2 個のヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖と前記センス鎖が、少なくとも 1 9 個のヌクレオチドの長さ、任意選択で少なくとも 2 0 個のヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成する、前記〔 1 〕 ~ 〔 4 〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

10

〔 6 〕前記相補性の領域が、少なくとも 1 9 個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で少なくとも 2 0 個のヌクレオチドの長さである、前記〔 1 〕 ~ 〔 5 〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 7 〕前記センス鎖の 3 ' 末端が、 S 1 - L - S 2 として示されるステムループを含み、 S 1 が S 2 と相補的であり、 L が S 1 と S 2 との間に 3 ~ 5 個のヌクレオチドの長さのループを形成する、前記〔 1 〕 ~ 〔 6 〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 8 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、 1 5 ~ 5 0 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と、アンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドの長さである、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

20

〔 9 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、 1 5 ~ 5 0 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と、 1 5 ~ 3 0 個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドの長さである、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 1 0 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、 1 5 ~ 5 0 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と、アンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、 1 9 個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で 2 0 個のヌクレオチドの長さである、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

30

〔 1 1 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、 1 8 ~ 3 6 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と、アンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、 1 9 個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で 2 0 個のヌクレオチドの長さである、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

40

〔 1 2 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、 1 8 ~ 3 6 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と、 2 2 個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 4 ~ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、 1 9 個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で 2 0 個のヌクレオチドの長さである、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 1 3 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、 1 8 ~ 3 6 個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と、 2 2 個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域

50

を形成し、前記センス鎖の3'末端が、S1-L-S2として示されるステムループを含み、S1がS2と相補的であり、LがS1とS2との間に3～5個のヌクレオチドの長さのループを形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号4～387のうちのいずれか1つのLPAのmRNA標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、19個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で20個のヌクレオチドの長さである、前記RNAiオリゴヌクレオチド。

〔14〕LPA発現を減少させるためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、36個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と、22個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記センス鎖の3'末端が、S1-L-S2として示されるステムループを含み、S1がS2と相補的であり、LがS1とS2との間に3～5個のヌクレオチドの長さのループを形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号4～387のうちのいずれか1つのLPAのmRNA標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、19個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で20個のヌクレオチドの長さである、前記RNAiオリゴヌクレオチド。

〔15〕LPA発現を減少させるためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが、36個のヌクレオチドの長さのセンス鎖と、22個のヌクレオチドの長さのアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が少なくとも19個のヌクレオチドの長さ、任意選択で20個のヌクレオチドの長さの二重鎖領域を形成し、前記センス鎖の3'末端が、S1-L-S2として示されるステムループを含み、S1がS2と相補的であり、LがS1とS2との間に3～5個のヌクレオチドの長さのループを形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号4～387のうちのいずれか1つのLPAのmRNA標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、19個の連続するヌクレオチドの長さであり、任意選択で20個のヌクレオチドの長さである、前記RNAiオリゴヌクレオチド。

〔16〕Lがトリループまたはテトラループである、前記〔7〕及び〔13〕～〔15〕のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔17〕Lがテトラループである、前記〔16〕に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔18〕前記テトラループが配列5'-GAAA-3'を含む、前記〔17〕に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔19〕S1とS2が1～10個のヌクレオチドの長さであり、同じ長さを有する、前記〔16〕～〔18〕のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔20〕S1とS2が、1個のヌクレオチド、2個のヌクレオチド、3個のヌクレオチド、4個のヌクレオチド、5個のヌクレオチド、6個のヌクレオチド、7個のヌクレオチド、8個のヌクレオチド、9個のヌクレオチド、または10個のヌクレオチドの長さである、前記〔19〕に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔21〕S1とS2が6個のヌクレオチドの長さである、前記〔20〕に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔22〕前記ステムループが配列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'（配列番号190）を含む、前記〔16〕～〔21〕のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔23〕前記アンチセンス鎖が、1個以上のヌクレオチドの長さの3'突出配列を含む、前記〔1〕～〔22〕のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔24〕前記3'突出配列が2個のヌクレオチドの長さであり、任意選択で前記3'突出配列がGGである、前記〔23〕に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔25〕前記オリゴヌクレオチドが少なくとも1個の修飾ヌクレオチドを含む、先行態様のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔26〕前記修飾ヌクレオチドが、2'修飾を含む、前記〔25〕に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

〔27〕前記2'修飾が、2'-アミノエチル、2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O 50

10

20

30

40

- メトキシエチル、及び 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - - d - アラビノ核酸から選択される修飾である、前記〔26〕に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔28〕前記オリゴヌクレオチドを構成するすべてのヌクレオチドが修飾され、任意選択で、前記修飾が、2' - フルオロ及び 2' - O - メチルから選択される 2' - 修飾である、前記〔25〕～〔27〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔29〕前記オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオチド間結合を含む、先行態様のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔30〕前記少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド間結合がホスホロチオエート結合である、前記〔29〕に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔31〕前記アンチセンス鎖の 5' - ヌクレオチドの糖の 4' - 炭素が、ホスフェート類似体を含む、先行態様のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔32〕前記ホスフェート類似体が、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート、またはマロニルホスホネートであり、任意選択で、前記ホスフェート類似体が、5' - メトキシホスホネート - 4' - オキシを含む 4' - ホスフェート類似体である、前記〔31〕に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔33〕前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオチドが、1 つ以上の標的化リガンドにコンジュゲートされる、先行態様のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔34〕それぞれの標的化リガンドが、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ポリペプチド、または脂質を含む、前記〔33〕に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔35〕それぞれの標的化リガンドが N - アセチルガラクトサミン (GalNAc) 部分を含む、前記〔33〕に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔36〕前記 GalNAc 部分が、一価 GalNAc 部分、二価 GalNAc 部分、三価 GalNAc 部分、または四価 GalNAc 部分である、前記〔35〕に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔37〕前記ステムループの L の 4 個までのヌクレオチドがそれぞれ一価 GalNAc 部分にコンジュゲートされる、前記〔16〕～〔32〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔38〕前記センス鎖が、配列番号 388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、及び 403 のうちのいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、前記〔1〕～〔37〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔39〕前記アンチセンス鎖が、配列番号 788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、及び 803 のうちのいずれか 1 つのヌクレオチド配列を含む、前記〔1〕～〔38〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔40〕前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が、以下からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、前記〔1〕～〔39〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド：

- （a）それぞれ配列番号 393 と 793；
- （b）それぞれ配列番号 388 と 788；
- （c）それぞれ配列番号 389 と 789；
- （d）それぞれ配列番号 390 と 790；
- （e）それぞれ配列番号 391 と 791；
- （f）それぞれ配列番号 392 と 792；
- （g）それぞれ配列番号 394 と 794；
- （h）それぞれ配列番号 395 と 795；
- （i）それぞれ配列番号 396 と 796；
- （j）それぞれ配列番号 397 と 797；
- （k）それぞれ配列番号 398 と 798；

10

20

30

40

50

- 50

〔 5 6 〕前記センス鎖が配列番号 4 0 3 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 8 0 3 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 1 〕～〔 3 9 〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 5 7 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドが修飾されており、前記アンチセンス鎖が配列番号 4 ～ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域は、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドの長さである、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 5 8 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドが修飾され、前記アンチセンス鎖の 5 ' - ヌクレオチドの糖の 4 ' - 炭素がホスフェート類似体を含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 4 ～ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドの長さである、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 5 9 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドが修飾され、前記アンチセンス鎖の 5 ' - ヌクレオチドの糖の 4 ' - 炭素がホスフェート類似体を含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 4 ～ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドの長さである、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 6 0 〕 L P A 発現を減少させるための RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖を含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖を構成するすべてのヌクレオチドが修飾され、前記アンチセンス鎖と前記センス鎖が 1 つ以上の 2 ' - フルオロ及び 2 ' - O - メチルで修飾されたヌクレオチドならびに少なくとも 1 つのホスホロチオエート結合を含み、前記アンチセンス鎖の 5 ' - ヌクレオチドの糖の 4 ' - 炭素がホスフェート類似体を含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 4 ～ 3 8 7 のうちのいずれか 1 つの L P A の m R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、少なくとも 1 5 個の連続するヌクレオチドの長さである、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

〔 6 1 〕 L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、前記方法が、先行態様のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与し、それによって前記対象を治療することを含む、前記方法。

〔 6 2 〕前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチドと、薬学的に許容される担体、送達剤、または賦形剤と、を含む医薬組成物。

〔 6 3 〕オリゴヌクレオチドを対象に送達する方法であって、前記方法が前記〔 6 1 〕に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

〔 6 4 〕細胞、細胞の集団、または対象における L P A 発現を減少させる方法であって、前記方法が：

i . 前記細胞または前記細胞の集団を、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチドまたは前記〔 6 2 〕に記載の医薬組成物と接触させるステップ；または

i i . 前記対象に、前記〔 1 〕～〔 8 3 〕のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチドまたは前記〔 8 5 〕に記載の医薬組成物を投与するステップ、を含む、前記方法。

〔 6 5 〕前記 L P A 発現を減少させることが、L P A の m R N A の量もしくはレベル、L P A タンパク質の量もしくはレベル、またはその両方を減少させることを含む、前記〔 6 4 〕に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔 6 6 〕前記対象が、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する、前記〔 6 4 〕または〔 6 5 〕に記載の方法。

〔 6 7 〕前記L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態が、心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、N A F L D 及びN A S Hである、前記〔 6 6 〕に記載の方法。

〔 6 8 〕前記R N A i オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物が、第2の組成物または治療剤と組み合わせて投与される、前記〔 6 1 〕及び〔 6 3 〕～〔 6 7 〕のいずれか1項に記載の方法。

〔 6 9 〕L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、前記方法が、センス鎖とアンチセンス鎖を含むR N A i オリゴヌクレオチドの治療有効量を前記対象に投与することを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が二重鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号4～387のうちのいずれか1つのL P A のm R N A 標的配列に対する相補性の領域を含み、前記相補性の領域が、少なくとも15個の連続するヌクレオチドの長さである、前記方法。

10

〔 7 0 〕L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、前記方法が、表5に示される行から選択されるセンス鎖とアンチセンス鎖を含むR N A i オリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与し、それによって前記対象を治療することを含み、前記方法。

〔 7 1 〕L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、前記方法が、センス鎖とアンチセンス鎖を含むR N A i オリゴヌクレオチドの治療有効量を前記対象に投与することを含み、前記センス鎖と前記アンチセンス鎖が以下からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、前記方法：

20

- （ a ） それぞれ配列番号393と793；
- （ b ） それぞれ配列番号388と788；
- （ c ） それぞれ配列番号389と789；
- （ d ） それぞれ配列番号390と790；
- （ e ） それぞれ配列番号391と791；
- （ f ） それぞれ配列番号392と792；
- （ g ） それぞれ配列番号394と794；
- （ h ） それぞれ配列番号395と795；
- （ i ） それぞれ配列番号396と796；
- （ j ） それぞれ配列番号397と797；
- （ k ） それぞれ配列番号398と798；
- （ l ） それぞれ配列番号399と799；
- （ m ） それぞれ配列番号400と800；
- （ n ） それぞれ配列番号401と801；
- （ o ） それぞれ配列番号402と802；及び
- （ p ） それぞれ配列番号403と803。

30

〔 7 2 〕前記センス鎖が配列番号393に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号793に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

40

〔 7 3 〕前記センス鎖が配列番号388に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号788に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 7 4 〕前記センス鎖が配列番号389に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号789に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 7 5 〕前記センス鎖が配列番号390に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号790に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

50

〔 7 6 〕前記センス鎖が配列番号 3 9 1 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 7 9 1 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 7 7 〕前記センス鎖が配列番号 3 9 2 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 7 9 2 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 7 8 〕前記センス鎖が配列番号 3 9 4 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 7 9 4 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 7 9 〕前記センス鎖が配列番号 3 9 5 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 7 9 5 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

10

〔 8 0 〕前記センス鎖が配列番号 3 9 6 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 7 9 6 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 8 1 〕前記センス鎖が配列番号 3 9 7 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 7 9 7 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 8 2 〕前記センス鎖が配列番号 3 9 8 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 7 9 8 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

20

〔 8 3 〕前記センス鎖が配列番号 3 9 9 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 7 9 9 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 8 4 〕前記センス鎖が配列番号 4 0 0 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 8 0 0 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 8 5 〕前記センス鎖が配列番号 4 0 1 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 8 0 1 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

30

〔 8 6 〕前記センス鎖が配列番号 4 0 2 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 8 0 2 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 8 7 〕前記センス鎖が配列番号 4 0 3 に示されるヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 8 0 3 に示されるヌクレオチド配列を含む、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 8 8 〕前記 L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態が、心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、N A F L D 及び N A S H である、前記〔 6 9 〕～〔 8 7 〕のいずれか 1 項に記載の方法。

〔 8 9 〕L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態の治療のための、任意選択で心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、N A F L D、及び N A S H の治療のための医薬品の製造における、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか 1 項に記載の R N A i オリゴヌクレオチドまたは前記〔 6 2 〕に記載の医薬組成物の使用。

40

〔 9 0 〕L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態の治療における、任意選択で心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、N A F L D、及び N A S H の治療のための使用のための、または使用に適用可能な、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか 1 項に記載の R N A i オリゴヌクレオチドまたは前記〔 6 2 〕に記載の医薬組成物。

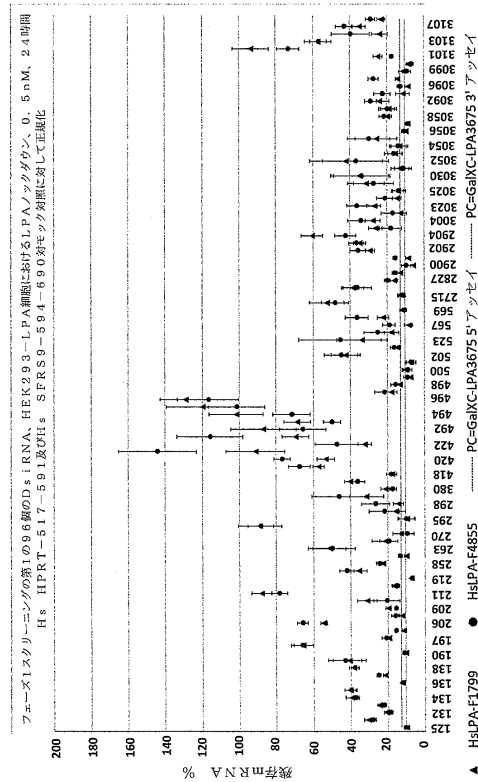
〔 9 1 〕前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか 1 項に記載の R N A i オリゴヌクレオチドと、任意選択の薬学的に許容される担体と、L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象への投与のための使用説明書を含む添付文書と、を含むキット。

50

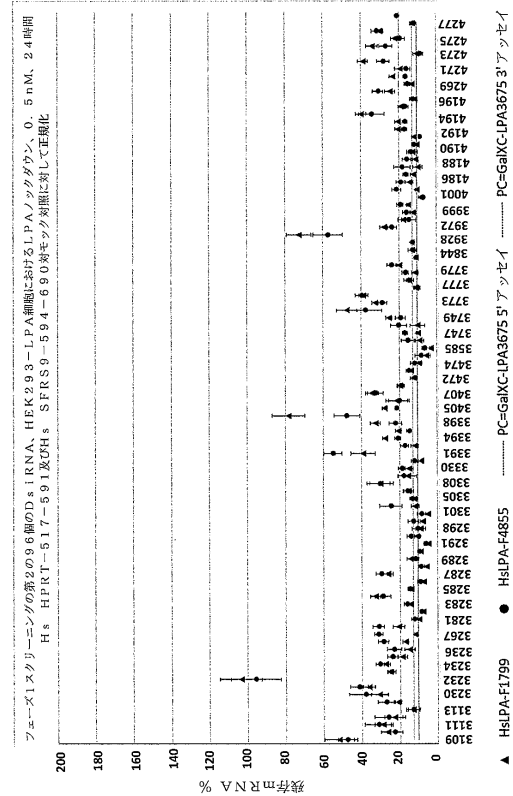
〔 9 2 〕前記 L P A 発現に関連する疾患、障害、または状態が心臓代謝疾患、任意選択でアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、N A F L D、及び N A S H である、前記〔 8 9 〕に記載の使用、前記〔 9 0 〕に記載の使用のための、もしくは使用に適用可能な、R N A i オリゴヌクレオチドもしくは医薬組成物、または前記〔 9 1 〕に記載のキット。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

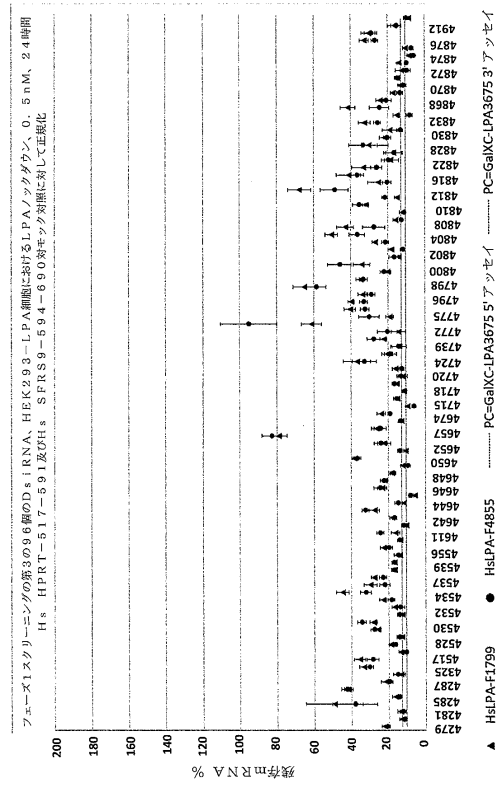
20

30

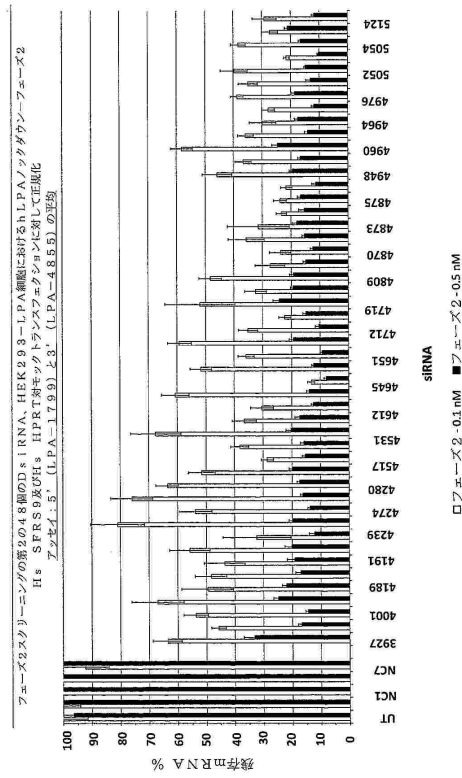
40

50

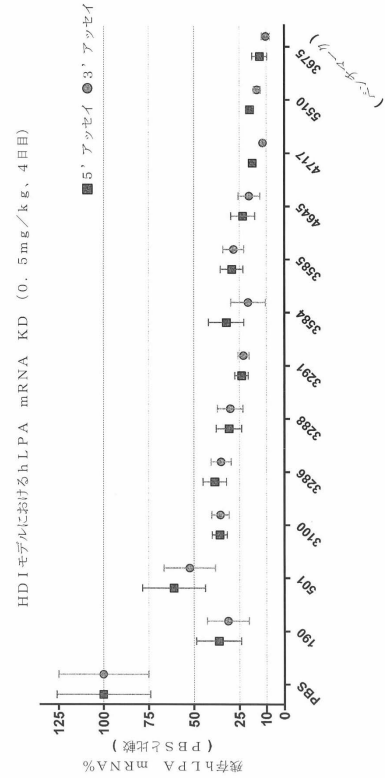
【図 3】



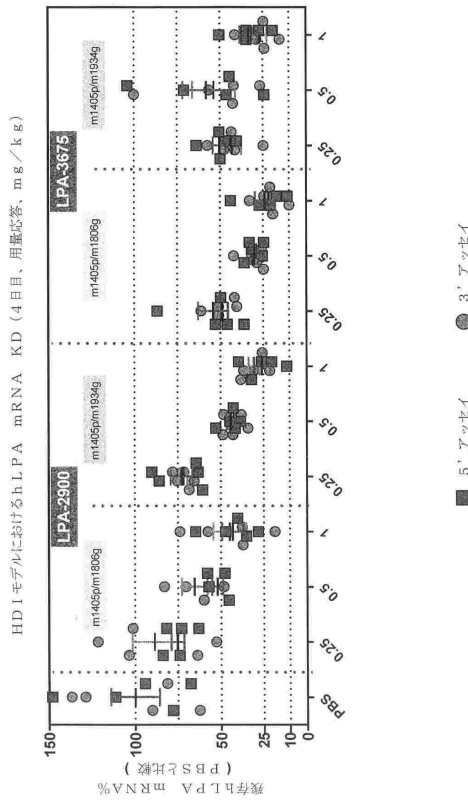
【図 7】



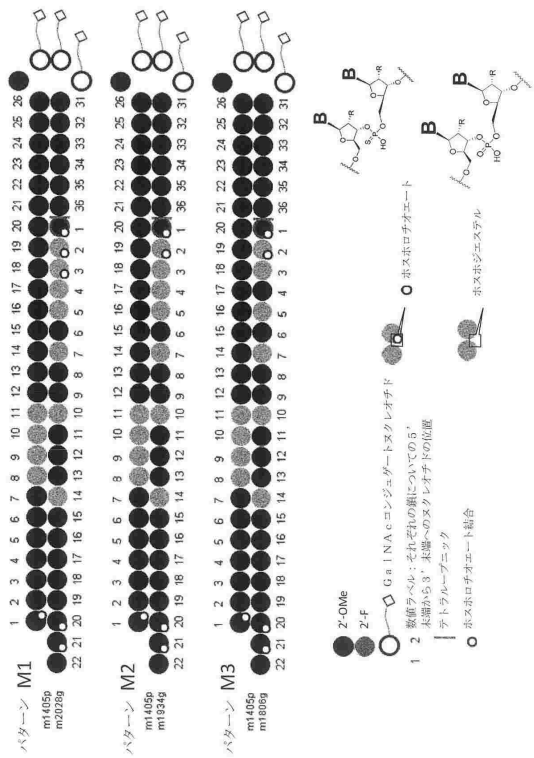
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

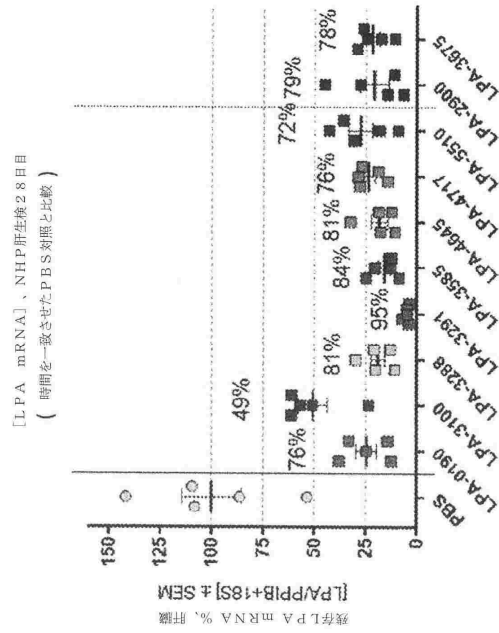
20

30

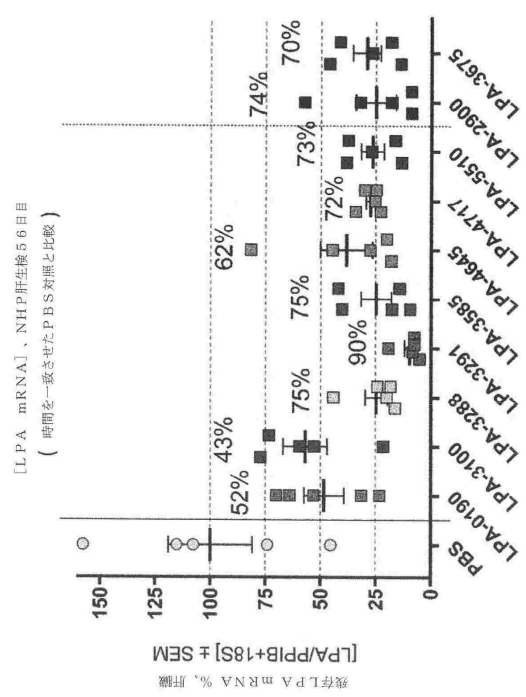
40

50

【図 1 1 A】



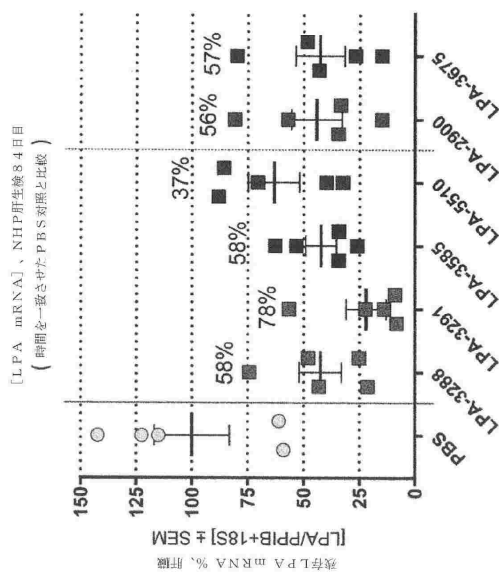
【図 1 1 B】



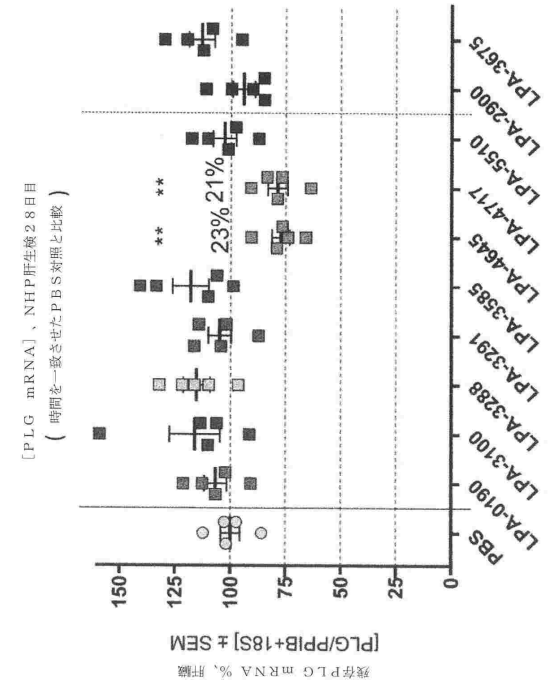
10

20

【図 1 1 C】



【図 1 1 D】

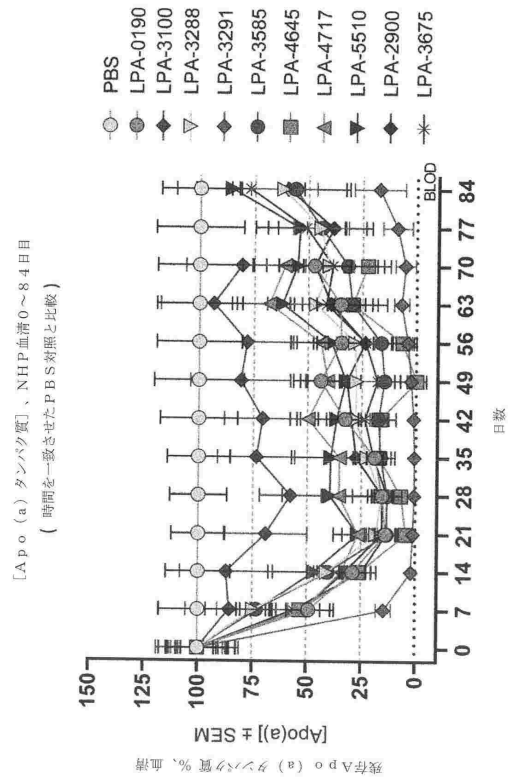


30

40

50

【図 1 2】



10

20

【配列表】

[0007476422000001.app](#)

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 3/06 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 1 0 1

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 ブラウン ボブ デール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ドゥデク ヘンリク ティー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 エイブラムス マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ハン ウェン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 トゥラノフ アントン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

審査官 福間 信子

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 7 / 0 5 9 2 2 3 (WO, A 2)

国際公開第2 0 1 9 / 0 9 2 2 8 3 (WO, A 1)

国際公開第2 0 1 9 / 1 1 8 6 3 8 (WO, A 2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)