

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-507809

(P2006-507809A)

(43) 公表日 平成18年3月9日(2006.3.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 2 4
A 6 1 K 31/7125 (2006.01)	A 6 1 K 31/7125	4 C O 8 4
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 311 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-529561 (P2004-529561)	(71) 出願人	502427323 ファルマシア・コーポレーション アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1 732, チェスターフィールド, チェス ターフィールド・パークウェイ・ウエスト 700
(86) (22) 出願日	平成15年8月19日 (2003.8.19)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月11日 (2005.4.11)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠次
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/025891	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02004/016224	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成16年2月26日 (2004.2.26)		
(31) 優先権主張番号	60/404, 484		
(32) 優先日	平成14年8月19日 (2002.8.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 V E G F 共調節ケモカイン- 1 発現のアンチセンス変調

(57) 【要約】

V E G F 共調節ケモカイン- 1 (V C C - 1) の発現を変調させるためのアンチセンス化合物、組成物、及び方法を提供する。この組成物は、V C C - 1 をコードする核酸へ標的指向するアンチセンス化合物、特にアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。V C C - 1 発現の変調及びV C C - 1 の発現に関連した疾患の治療にこれらの化合物を使用する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

VCC-1 をコードする核酸分子へ標的指向する 8 ～ 30 ヌクレオ塩基の長さのアンチセンス化合物であって、VCC-1 と特異的にハイブリダイズして VCC-1 の発現を阻害する、前記アンチセンス化合物。

【請求項 2】

アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 1 のアンチセンス化合物。

【請求項 3】

配列番号 1 ～ 配列番号 1099 の少なくとも 8 つのコンティグ塩基からなる群より選択される核酸配列を含んでなる、請求項 2 のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 4】

配列番号 1 ～ 配列番号 1099 からなる群より選択される核酸配列を含んでなる、請求項 2 のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド間連結を含む、請求項 2、3、又は 4 のアンチセンス化合物。

【請求項 6】

修飾ヌクレオシド間連結がホスホロチオエート連結である、請求項 5 のアンチセンス化合物。

【請求項 7】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの修飾糖部分を含む、請求項 2、3、又は 4 のアンチセンス化合物。

20

【請求項 8】

修飾糖部分が 2' - O - メトキシエチル糖部分である、請求項 7 のアンチセンス化合物。

【請求項 9】

アンチセンスオリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの修飾ヌクレオ塩基を含む、請求項 2、3、又は 4 のアンチセンス化合物。

【請求項 10】

修飾ヌクレオ塩基が 5 - メチルシトシンである、請求項 9 のアンチセンス化合物。

30

【請求項 11】

アンチセンスオリゴヌクレオチドがキメラオリゴヌクレオチドである、請求項 2、3、又は 4 のアンチセンス化合物。

【請求項 12】

請求項 1 のアンチセンス化合物と製剤的に許容される担体又は希釈剤とを含んでなる組成物。

【請求項 13】

コロイド分散系をさらに含んでなる、請求項 12 の組成物。

【請求項 14】

アンチセンス化合物がアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 13 の組成物。

40

【請求項 15】

VCC-1 の発現を細胞又は組織において阻害する方法であって、VCC-1 の発現が阻害されるように、請求項 1 のアンチセンス化合物と前記細胞又は組織を接触させることを含んでなる、前記方法。

【請求項 16】

VCC-1 に関連した疾患又は状態を有するヒトを治療する方法であって、VCC-1 の発現が阻害されるように、請求項 1 のアンチセンス化合物の治療又は予防有効量を前記動物へ投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項 17】

疾患又は状態が糖尿病である、請求項 16 の方法。

50

【請求項 18】

疾患又は状態が免疫障害である、請求項 16 の方法。

【請求項 19】

疾患又は状態が心臓血管障害である、請求項 16 の方法。

【請求項 20】

疾患又は状態が神経障害である、請求項 16 の方法。

【請求項 21】

疾患又は状態が虚血／再灌流損傷である、請求項 16 の方法。

【請求項 22】

疾患又は状態があらゆる形態の癌である、請求項 16 の方法。

10

【請求項 23】

疾患又は状態が血管新生障害である、請求項 16 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国特許法（U. S. C.）35 条 119 項の下で、本明細書における記載のように参照によりそのまま組み込まれる、2002 年 8 月 19 日出願の米国仮特許出願第 60/404,484 号に対する優先権を主張する。

【0002】

発明の分野

20

本発明は、VEGF 共調節ケモカイン（Co-regulated chemokine）-1（VCC-1）の発現を変調させるための組成物及び方法を提供する。特に、本発明は、VEGF 共調節ケモカイン-1 をコードする核酸と特異的にハイブリダイズ可能なアンチセンス化合物、特にオリゴヌクレオチドに関する。こうしたオリゴヌクレオチドは、VEGF 共調節ケモカイン-1 の発現を変調させることが示された。

【背景技術】

【0003】

血管新生は、既存の血管及び毛細血管からの新たな毛細血管の増殖であり、創傷治癒、胚発生、固形腫瘍の増殖といった多数のプロセスにきわめて重要である。新血管形成において、内皮細胞は、移動、伸張、増殖、及び方向定位を行って、内腔形成、基底膜の再確立、そして最終的には他の血管との融着をもたらす（Patan S. et al., (2000), J. Neurooncol. 50: 1-15）。

30

【0004】

サイトカインは、細胞表面受容体へ結合して多様な細胞の活性を変調させる小さなタンパク質である。VCC-1 は、タンパク質の N 末端付近の保存された Cys-Xaa-Cys 配列により命名された、サイトカインのサブファミリーである CXCK ケモカインであるらしい。ファミリーメンバーは、2つの追加の保存システイン残基も含有し、ほぼ 70～130 アミノ酸の大きさである。それらは、放出前に切断される 20～25 アミノ酸のリーダー配列がある、分泌タンパク質である。ケモカインの特徴的な三次元折り畳みは、保存されたシステイン 1 及びシステイン 2 の間とシステイン 3 及びシステイン 4 の間に形成されるジスルフィド結合によって安定化する（Baggiolini, M., 2001 J. Int. Med. 250: 91-104 に概説される）。

40

【0005】

既知の CXCK ケモカインには、インターロイキン-8（IL-8）、 γ -インターフェロン誘導性タンパク質 10（IP-10）、血小板因子 4（PF4）、 γ -インターフェロンにより誘導されるモノカイン（MIG）、上皮好中球活性化タンパク質（ENA-78）、増殖関連腫瘍遺伝子ペプチド（GRO）GRO- α 、GRO- β 及び GRO- γ 、等がある。これらのタンパク質は、好中球の活性化、化学走性の誘導、血管新生及び腫瘍形成の誘導、並びに血管新生及び腫瘍形成の阻害が含まれる、多種多様な活性に仲介する（Belperio, J. A., et al., 2000 J. Leuk. Bio. 68: 1-8）。

50

【0006】

ケモカインの生物学的効果は、いずれも細胞表面受容体との相互作用を介して発揮される。これまでに6種のCXCケモカイン受容体(CXCR)が同定されている(Horuk et al., 2001 Cytokine Growth Factor Rev. 12: 313-335 に概説される)。CXCRは、ヘテロ三量体のGタンパク質を介してシグナル伝達するヘビ状(*serpentine*)タンパク質のスーパーファミリーのメンバーである。これらのタンパク質は、多数のケモカインと高いアフィニティーで結合する能力を保有することが示された。

【0007】

血管新生の調節は、少なくとも一部は血管抑制(angiostatic)ケモカインと血管新生ケモカインにより制御される。IL-8は、内皮細胞の化学走性及び増殖活性を *in vitro* で仲介することが示された(Strieter R. M., et al., 1992, Am. J. Pathol. 141: 1279-1284 及び Koch, A. E., et al., 1992 Science 258: 1798-1801)。対照的に、IP-10、MIG、及びPF4は、*in vitro* と *in vivo* の両方で血管抑制特性を有することが見出された(Maione, T. E., et al., 1990, Science 247: 77-79; Strieter R. M., et al., 1995, Biochem. Biophys. Res. Commun. 210(1): 51-57; 及び Arenberg, DA, et al., 1997 Methods Enzymol 283: 190-220)。

【0008】

腫瘍増殖は血管新生に依存しているので、CXCケモカインは腫瘍の増殖及び転移にある役割を担うことになる。腫瘍形成及び増殖を変調させる血管新生ケモカインの最も明瞭な例は、*in vitro* における足場非依存性増殖の表現型及びヌードマウス中 *in vivo* で腫瘍を形成する能力をもたらず、ヒトメラニン細胞におけるGRO- α 、 β 及び γ の過剰発現により示された(Luan, J., et al., 1997, J. Leukoc. Bio. 62: 588-597 及び Owen, J. D., et al., 1997 Int. J. Cancer 73: 94-103)。さらに、IL-8とENA-78の両方の非小細胞肺癌(NSCLC)における発現は、いずれも腫瘍血管新生に関連していた(Yatsunami, J., et al., 1997, Cancer Lett. 120: 101-108 及び Arenberg, DA, et al., 1998 J. Clin. Invest. 102: 465-472)。

【0009】

他のCXCケモカインは、腫瘍細胞増殖を阻害するか、又は腫瘍細胞の壊死を誘導するらしい。バーキット腫瘍を皮下に埋め込んだヌードマウスに組換えMIGを毎日接種した。これにより、血管損傷を伴う腫瘍壊死が一貫して引き起こされた(Sgadari, C., et al., 1997 Blood 89(8): 2635-)。IP-10で処置した、バーキット腫瘍を担うヌードマウスでも同じことが見られた(Sgadari, C., et al., 1996 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93: 13791-13796)。NSCLC腫瘍を担い、MIGで処置されたSCIDマウスも、増殖阻害、転移数の減少、及び腫瘍由来の血管密度の減少を示す(Addison, C. L., et al., 2000 Hum. Gene Ther. 11: 247-261)。

【0010】

アンチセンス技術は、特定の遺伝子産物の発現を抑えるのに有効な手段として登場し、それ故に、VCC-1発現の変調へのいくつかの治療、診断、及び研究上の応用に特に有用であることが判明するかもしれない。

【0011】

発明の要約

本発明は、VCC-1をコードする核酸へ標的指向して、VCC-1の発現を変調させるアンチセンス化合物、特にオリゴヌクレオチドへ向けられる。本発明のアンチセンス化合物を含んでなる医薬組成物や他の組成物も提供される。さらに提供されるのは、本発明の1以上のアンチセンス化合物又は組成物と細胞又は組織を接触させることを含んでなる、前記組織又は細胞におけるVCC-1の発現を変調させる方法である。さらに提供されるのは、本発明の1以上のアンチセンス化合物又は組成物の治療又は予防有効量を投与することによって、VCC-1の発現に関連した疾患又は状態を有するか又はそれに罹りやすいことが疑われる動物、特にヒトを治療する方法である。

【0012】

10

20

30

40

50

発明の詳細な説明

本発明は、V C C - 1 をコードする核酸分子の機能を変調させること、最終的には V C C - 1 の産生量を変調させることに使用のために、オリゴマーのアンチセンス化合物、特にオリゴヌクレオチドを利用する。V C C - 1 をコードする 1 以上の核酸と特異的にハイブリダイズするアンチセンス化合物を提供することによって、このことを達成する。本明細書に使用する用語「標的核酸」及び「V C C - 1 をコードする核酸」には、V C C - 1 をコードする D N A、そのような D N A より転写される R N A（プレ m R N A 及び m R N A が含まれる）、並びにそのような R N A に由来する c D N A も含まれる。オリゴマー化合物のその標的核酸との特異的なハイブリダイゼーションは、その核酸の正常な機能に干渉する。標的核酸の機能をそれへ特異的にハイブリダイズする化合物によって変調させることは、一般に「アンチセンス」と呼ばれる。干渉される D N A の機能には、複製と転写が含まれる。干渉される R N A の機能には、例えば、タンパク質翻訳の部位への R N A の転位、R N A からタンパク質の翻訳、1 以上の m R N A 種を産生する R N A のスプライシング、並びに R N A が関与するか又はそれにより促進される可能性がある触媒活性といった、すべての生命機能が含まれる。標的核酸の機能へのこうした干渉の全体効果は、V C C - 1 の発現の変調である。本発明の文脈において、「変調 (modulation)」は、遺伝子の発現における増加（刺激）又は減少（阻害）のいずれかを意味する。本発明の文脈では、阻害が遺伝子発現の変調の好ましい形態であり、m R N A がその好ましい標的である。

【0013】

特定の核酸をアンチセンスに標的指向させることが好ましい。アンチセンス化合物をある特定の核酸へ「標的指向する」ことは、本発明の文脈において、多工程の方法である。この方法は、通常、その機能を変調させるべき核酸配列の同定から始まる。これは、例えば、その発現が特別な障害又は病態に関連づけられる細胞の遺伝子（又はその遺伝子から転写される m R N A）であっても、感染病原体由来の核酸分子であってもよい。本発明において、標的は、V C C - 1 をコードする核酸分子である。標的指向の方法には、所望の効果、例えばこのタンパク質の発現の検出又は変調が生じるように、アンチセンス相互作用が起こるためのこの遺伝子内の単数若しくは複数の部位の決定をすることも含まれる。本発明の文脈では、好ましい遺伝子内部位は、遺伝子のオープンリーディングフレーム（ORF）の翻訳開始又は終止コドンが含まれる領域である。当該技術分野で知られているように、翻訳開始コドンは、典型的には 5' - A U G（転写された m R N A 分子において；対応する D N A 分子においては 5' - A T G）であるので、翻訳開始コドンはまた「A U G コドン」、「開始コドン」又は「A U G 開始コドン」とも呼ばれる。少数の遺伝子は、5' - G U G、5' - U U G 又は 5' - C U G の R N A 配列を有する翻訳開始コドンを有し、5' - A U A、5' - A C G 及び 5' - C U G は in vivo で機能することが示されている。従って、用語「翻訳開始コドン」及び「開始コドン」には、それぞれの場合で開始のアミノ酸が通常メチオニン（真核生物において）又はホルミルメチオニン（原核生物において）であっても、多くのコドン配列が含まれる場合がある。当該技術分野では、真核生物と原核生物の遺伝子が 2 種以上の代替可能な開始コドンを有する場合があります、特定の細胞種又は組織において、又は特定の条件セットの下ではそのうちの 1 つが翻訳開始に選好的に利用され得ることも知られている。本発明の文脈において、「開始コドン」及び「翻訳開始コドン」は、そのようなコドンの配列に拘らず、V C C - 1 をコードする遺伝子より転写される m R N A 分子の翻訳を開始させるのに in vivo で使用される単数若しくは複数のコドンを意味する。

【0014】

当該技術分野では、遺伝子の翻訳終止コドン（又は「停止コドン」）が、3 種の配列、即ち 5' - U A A、5' - U A G 及び 5' - U G A（対応する D N A 配列は、それぞれ 5' - T A A、5' - T A G 及び 5' - T G A である）の 1 つを有し得ることも知られている。用語「開始コドン領域」及び「翻訳開始コドン領域」は、翻訳開始コドンより両方向（即ち、5' 又は 3'）にある約 25 ～ 約 50 個のコンティグ (contiguous)

ヌクレオチドが含まれるようなmRNA又は遺伝子の部分を意味する。同様に、用語「停止コドン領域」及び「翻訳終止コドン領域」は、翻訳終止コドンから両方向（即ち、5'又は3'）にある約25～約50個のコンティグヌクレオチドが含まれるようなmRNA又は遺伝子の部分を意味する。

【0015】

オープンリーディングフレーム（ORF）又は「コード領域」は、当該技術分野では翻訳開始コドンと翻訳終止コドンの間の領域を意味することが知られているが、有効に標的指向され得る領域でもある。他の標的領域には、5'非翻訳領域（5'UTR）[当該技術分野では、翻訳開始コドンより5'方向にあるmRNAの部分であり、従って、mRNAの5'キャップ部位と翻訳開始コドンとの間のヌクレオチド、又は遺伝子上の対応するヌクレオチドが含まれる部分の意味する]、及び3'非翻訳領域（3'UTR）[当該技術分野では、翻訳終止コドンより3'方向にあるmRNAの部分であり、従って、mRNAの翻訳終止コドンと3'端との間のヌクレオチド、又は遺伝子上の対応するヌクレオチドが含まれる部分の意味する]が含まれる。mRNAの5'キャップは、mRNAの5'末端残基に5'-5'三リン酸連結を介して結合したN7-メチル化グアノシン残基を含む。mRNAの5'キャップ領域には、この5'キャップ構造そのものだけでなく、このキャップに隣接した最初の50個のヌクレオチドも含まれると考えられる。5'キャップ領域も好ましい標的領域であってよい。

【0016】

真核mRNA転写物のなかには直接翻訳されるものもあるが、多くは、翻訳される前に転写物より切除される、「イントロン」として知られる1以上の領域を含有する。残りの（従って、翻訳される）領域は「エクソン」として知られ、一緒にスプライスされて連続したmRNA配列を形成する。mRNAのスプライス部位、即ちイントロン-エクソン連結部も好ましい標的領域であってよく、異常なスプライシングが疾患に関連している可能性があるか、又は特別なmRNAスプライス産物の過剰産生が疾患に関連している可能性がある状況では、特に有用である。再配置や欠失による異常な融合連結部も好ましい標的である。イントロンもまた、有効であり得ることが見出され、故に、例えばDNA又はプレmRNAへの標的指向したアンチセンス化合物に好ましい標的領域である。

【0017】

1以上の標的部位を同定したならば、この標的に対して十分相補的である、即ち十分強く十分な特異性をもってハイブリダイズして所望の効果をもたらすオリゴヌクレオチドを選択する。

【0018】

本発明の文脈において、「ハイブリダイゼーション」は、ワトソン-クリック、フーグスティーン又は逆フーグスティーン型の水素結合であり得る、相補的なヌクレオチド又はヌクレオチド塩基間の水素結合を意味する。例えば、アデニンとチミンは相補的なヌクレオチド塩基であり、水素結合の形成を介して対合する。本明細書に使用される「相補的」は、2つのヌクレオチド間の正確な対合の能力を意味する。例えば、オリゴヌクレオチドのある位置にあるヌクレオチドがDNA又はRNA分子の同じ位置にあるヌクレオチドと水素結合することが可能であるならば、このオリゴヌクレオチドとDNA又はRNAはその位置で互いに相補的であると考えられる。オリゴヌクレオチドとDNA又はRNAが互いに相補的であるのは、各分子中の十分な数の対応位置が互いに水素結合し得るヌクレオチドによって占められているときである。このように、「特異的にハイブリダイズ可能」及び「相補的」とは、オリゴヌクレオチドとDNA又はRNA標的との間に安定で特異的な結合が起こるほど十分な度合いの相補性又は正確な対合を示すために使用する用語である。当該技術分野では、アンチセンス化合物の配列は、特異的にハイブリダイズ可能であるために、その標的核酸の配列に対して100%相補的である必要はないと理解されている。アンチセンス化合物が特異的にハイブリダイズ可能であるのは、標的DNA又はRNA分子に対するこの化合物の結合が標的DNA又はRNAの正常機能に干渉して有用性の損失を引き起こすとき、そして特異的な結合が所望される条件、即ち *in vivo* アッセイ又は

治療処置の場合や *in vitro* アッセイの場合の生理学的条件、つまりそのようなアッセイを実施する条件の下で、非標的配列に対するアンチセンス化合物の非特異的な結合を回避するのに十分な程度の相補性があるときである。

【0019】

アンチセンス化合物は、研究試薬及び診断薬として通常使用される。例えば、ごく強い特異性をもって遺伝子発現を阻害することができるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、特別な遺伝子の機能を解明するために、当業者によってしばしば使用される。アンチセンス化合物はまた、例えばある生物学的経路の様々なメンバーの諸機能を区別するためにも使用される。故に、アンチセンス変調は研究使用にも利用されている。

【0020】

アンチセンスの特異性及び感度はまた、当業者によって治療上の使用にも利用されている。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、動物及びヒトの病態の治療において治療用成分として利用されている。アンチセンスオリゴヌクレオチドはヒトに対して安全かつ有効に投与され、数多くの臨床試験が現在進行している。このように、オリゴヌクレオチドは、細胞、組織及び動物、特にヒトの治療の治療方式に有用であるように組立て得る有用な治療モダリティであり得ることが確立されている。本発明の文脈において、用語「オリゴヌクレオチド」は、リボ核酸 (RNA) 又はデオキシリボ核酸 (DNA) 又はそれらの模倣体のオリゴマー又はポリマーを意味する。この用語には、天然に存在するヌクレオ塩基、糖及びヌクレオシド間 (骨格) 連結の共有結合からなるオリゴヌクレオチド、並びに同様に機能する天然に存在しない部分を有するオリゴヌクレオチドも含まれる。そのような修飾又は置換オリゴヌクレオチドがネイティブな形態よりしばしば好ましいのは、例えば、強められた細胞取込み、核酸標的に対する強められたアフィニティー、及びヌクレアーゼ存在下での高められた安定性のような、望ましい特性のためである。

【0021】

本明細書に記載の心臓血管系、血管新生、及び内皮のアッセイにおいて活性を有するような、及び／又はその遺伝子産物が心臓血管系へ局在化していることが見出されているような、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、真正糖尿病のような、血管に影響を及ぼす全身障害を含む多様な心臓血管系、内皮、及び血管新生の障害において治療的使用法を有する可能性がある。その治療有用性には、動脈、毛細血管、静脈、及び／又はリンパ管の疾患が含まれる可能性がある。ここでの治療の例には、筋肉消耗疾患を治療すること、骨粗鬆症を治療すること、インプラント固定を支援してインプラント周囲の細胞の増殖を刺激して、企図される部位へのその付着を促進すること、適用可能ならば、組織又は血清中のIGF安定性を高めること、並びにIGF受容体への結合を高めること (IGFは、ヒト骨髄赤血球系及び顆粒球前駆細胞の増殖を *in vitro* で高めることが示されているので) が含まれる。

【0022】

VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、創傷治癒又は肺線維症の間の過剰な結合組織の産生を、VCC-1 がそのような産生を促進するならば、阻害するために使用することができる。これには、急性心筋梗塞及び心不全の治療が含まれる場合がある。

【0023】

さらに、本発明は、根底にある原因に拘らず、治療有効量のVCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することによる心肥大の治療を提供する。

心肥大の治療は、心筋梗塞、高血圧、肥大性心筋症、及び弁膜性逆流が含まれる多種多様な病理学的状態より生じる可能性がある、その様々な段階のどこでも実施してよい。この治療は、その根底にある心臓障害に拘らず、心筋の構造的損傷を伴うか又は伴わない、心肥大の進行のすべての段階へ拡張される。

【0024】

VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、血管新生を制限するか又は予防することが所望される障害の治療に有用であろう。そのような障害の例には、血管腫のような血管腫瘍、腫瘍血管新生、糖尿病性網膜症又は未熟幼児網膜症又は黄斑変性及び増殖性硝子

10

20

30

40

50

体症に関連した網膜、脈絡膜、又は角膜における新血管形成、慢性関節リウマチ、クローン病、アテローム性動脈硬化症、卵巣過剰刺激、乾癬、新血管形成に関連した子宮内膜症、バルーン血管形成術に後続する再狭窄、焼焦組織過剰産生（例えば、術後に生じるケロイドに見られるもの）、心筋梗塞後の線維症、又は肺線維症に関連した線維症病巣が含まれる。

【0025】

VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドが血管関連の薬物標的指向に有用なものとして、又は障害の治療又は予防の治療標的として役立つ可能性がある、特定の種類の疾患を以下に記載する。

【0026】

アテローム性動脈硬化症は、脂質の蓄積、平滑筋細胞の増殖、及び動脈壁内での線維組織の形成による、脈管内膜の肥厚化プラークの動脈中での蓄積を特徴とする疾患である。この疾患は、あらゆる臓器中の大、中、小動脈に影響を及ぼす可能性がある。内皮及び血管平滑筋細胞の機能の変化は、これらプラークの蓄積及び退縮を変調させるのに重要な役割を担うことが知られている。

【0027】

高血圧は、全身動脈、肺動脈、又は門脈静脈の系における上昇血圧を特徴とする。上昇血圧は、損傷した内皮機能及び／又は血管新患より生じるか又はそれをもたらす可能性がある。

【0028】

炎症性脈管炎には、巨細胞動脈炎、高安動脈炎、結節性多発動脈炎（微小血管障害型が含まれる）、川崎病、微視的多発動脈炎、ウェジナー肉芽腫症、及び、多様な101種の感染症に関連した血管障害（ヘノッホーシェンライン紫斑病が含まれる）が含まれる。これらの疾患では、改変した内皮細胞の機能が重要であることが示されている。レイノー疾患とレイノー現象は、寒気に曝された四肢を介した循環の異常な間欠性損傷を特徴とする。この疾患でも、改変した内皮細胞の機能が重要であることが示されている。

【0029】

脈瘤は、改変した内皮細胞及び／又は血管平滑筋細胞に関連した、動脈又は静脈の樹状構造の小嚢状又は紡錘状の拡張症である。

動脈再狭窄（動脈壁の再狭窄）は、内皮及び血管平滑筋の細胞の機能改変及び増殖の結果として、血管形成術後に生じる場合がある。

【0030】

血栓性静脈炎とリンパ管炎は、改変した内皮細胞機能より生じる、及び／又はそれをもたらす場合がある、静脈及びリンパ管それぞれの炎症性障害である。同様に、リンパ管浮腫は、内皮細胞機能より生じる損傷したリンパ管の関与する状態である。

【0031】

良性及び悪性の血管腫瘍のファミリーは、血管系の細胞要素の異常な増殖及び成長を特徴とする。例えば、リンパ管腫はリンパ系の良性腫瘍であり、通常は新生児に起こる、リンパ管の先天性でしばしば嚢胞性の形成異常である。

【0032】

嚢胞性腫瘍は、近隣の組織中へ増殖する傾向がある。嚢胞性腫瘍は、通常、頸部及び腋窩部において起こる。それらはまた、四肢の柔組織に起こる場合もある。その主症状は、結合組織に囲まれたリンパ管及びリンパ球が拡張して、時に矩形の構造となることである。

【0033】

リンパ管腫は、不適切に結合した胚性リンパ管又はその不足により引き起こされると仮定されている。その結果は、損傷した局部リンパ漏洩である。

VCC-1 アンチセンスアンタゴニストの別の使用は、腫瘍の増殖及び／又は転移を可能にする腫瘍の血管形成が伴う、腫瘍血管新生の予防である。このプロセスは、新たな血管の成長に依存する。腫瘍血管新生を伴う新生物及び関連状態の例には、乳癌、肺癌、胃

10

20

30

40

50

癌、食道癌、結直腸癌、肝臓癌、卵巣癌、卵胞膜細胞腫、男性胚細胞腫、頸部癌、子宮内膜癌、子宮内膜増殖症、子宮内膜症、線維肉腫、絨毛癌、頭頸部癌、鼻咽頭癌、喉頭癌、肝芽腫、カボシ肉腫、黒色腫、皮膚癌、血管腫、海綿状血管腫、血管芽腫、脾臓癌、網膜芽腫、星状細胞腫、膠芽腫、シュワン細胞腫、乏突起膠芽腫、髓芽腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、尿道癌、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍、腎細胞癌、前立腺癌、母斑症に関連した異常血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連したもののような）、及びメイグス症候群が含まれる。

【0034】

創傷治癒及び組織修復のような外傷の治癒も V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドの標的指向される使用である。新血管の形成及び退縮は、組織の治癒及び修復に必須である。このカテゴリーには、骨、軟骨、腱、靱帯、及び／又は神経組織の増殖又は退縮、並びに熱傷、切開、及び潰瘍の処置における、創傷治癒と組織修復及び置換が含まれる。 10

【0035】

骨が正常に形成されない環境において軟骨及び／又は骨の成長を引き起こす V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドには、ヒトや他の動物における骨折や軟骨の損傷若しくは欠損の治癒における応用がある。V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを利用するそのような調製物には、閉鎖並びに開放骨折の抑制と、人工関節の改善固定における予防的な使用があるかもしれない。骨形成剤により引き起こされる de novo 骨形成は、先天性、外傷誘発性、又は腫瘍切除誘発性の頭蓋と顔の欠損の修復へ貢献し、また美容整形術にも有用である。 20

【0036】

V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドはまた、臓器（例えば、脾臓、肝臓、小腸、腎臓、皮膚、又は内皮が含まれる）、筋肉（平滑筋、骨格筋、又は心筋）、及び血管（血管内皮が含まれる）組織のような他の組織の産生又は再生の活性、又はそのような組織を含んでなる細胞の増殖を促進する活性を明示し得ることが期待される。所望される効果の一部は、正常組織が再生することを可能にする、線維性瘢痕形成の阻害又は変調による場合がある。

【0037】

V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、腸の保護又は再生と、肺又は肝臓の線維症、様々な組織における再灌流損傷、並びに全身性のサイトカイン損傷に由来する状態の治療にも有用であるかもしれない。また、V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、上記に記載の組織の前駆体組織若しくは細胞からの分化を促進するか又は阻害すること、又は上記の組織の増殖を阻害することに有用であるかもしれない。 30

【0038】

V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドはまた、歯周疾患の治療や他の歯修復法に使用してもよい。そのような薬剤は、骨形成細胞を誘引する、骨形成細胞の増殖を刺激する、又は骨形成細胞の前駆体の分化を誘導する環境をもたらし可能性がある。V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドはまた、骨及び／又は軟骨修復の刺激によるか、又は、炎症又は炎症プロセスにより仲介される組織破壊（コラゲナーゼ活性、破骨細胞活性、等）のプロセスを遮断することによるように、骨粗鬆症又は骨関節炎の治療に有用であるかもしれない。これは、骨の代謝及び成長の調節に血管が重要な役割を担うからである。 40

【0039】

V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドが貢献する可能性がある別の組織再生活性のカテゴリーは、腱／靱帯形成である。腱／靱帯様組織や他の組織の形成を、そのような組織が正常には形成されない環境において引き起こすタンパク質には、ヒトや他の動物における腱又は靱帯の裂傷、変形、及び他の腱又は靱帯欠損症を治癒することに適用がある。そのような調製物は、腱又は靱帯組織への損傷を予防することにおける予防的使用、並びに腱又は靱帯の骨や他の組織への固定改善と腱又は靱帯組織への欠損の修復における使用を有するかもしれない。V C C - 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドの組成物により引き起こされる de novo 腱／靱帯様組織形成は、先天性、外傷誘発性、又は他の起源の他 50

の腱又は靱帯欠損の修復に貢献し、腱又は靱帯の付着又は修復のための美容整形外科にも有用である。本明細書に記載の組成物は、腱又は靱帯形成細胞を誘引する、腱又は靱帯形成細胞の増殖を刺激する、腱又は靱帯形成細胞の前駆体の分化を誘導する、又は腱／靱帯細胞又は前駆体の増殖を誘導する環境を *ex vivo* で提供し、次いで *in vivo* で組織修復をもたらす可能性がある。本明細書の組成物は、腱炎、手根管症候群、及び他の腱又は靱帯欠損症の治療にも有用であるかもしれない。この組成物には、当該技術分野でよく知られているように、適切なマトリックス及び／又は封鎖剤を担体として含めてよい。

【0040】

VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、心肥大の患者へ、この状態の進行を妨げ、突然死（無症候性患者の死が含まれる）を回避するために予防的に投与してもよい。このような予防療法は、塊状左心室心肥大（成人では35mm以上の最大壁厚、又は小児ではそれに匹敵する値）と診断された患者の症例、又は心臓に対する血行力学的負荷が特に強い事例において特に保証される。

10

【0041】

VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、肥大性心筋症と診断された患者の実質的な割合で発症する、心房細動の管理にも有用であるかもしれない。さらなる適応症には、狭心症、急性心筋梗塞のような心筋梗塞、並びに鬱血性心不全のような心不全が含まれる。追加の非新生物状態には、乾癬、糖尿病と他の増殖性網膜症（未熟児網膜症が含まれる）、水晶体後線維増殖症、血管新生性緑内障、甲状腺過形成（グレイヴス病が含まれる）、角膜や他の組織の移植、慢性炎症、肺炎症、ネフローゼ症候群、子癇前症、腹水、心膜滲出液（心膜炎に関連したもののような）、及び胸膜滲出液が含まれる。

20

【0042】

上記に照らして、内皮細胞の機能、増殖、及び／又は形態を改変するか又はそれに影響を及ぼすことが示されている、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、上記に注目した障害の多く又はすべての病因及び病態形成において重要な役割を担う可能性があり、そのものとして、上記プロセスを亢進させるか又は阻害するための治療標的として、又はこれらの障害の血管に関連した薬物標的指向のために役立つ可能性がある。

【0043】

組合せ療法

問題の障害を予防するか又は治療することにおけるVCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドの有効性は、その目的に有効である別の薬剤と、同じ組成物においてか又は別々の組成物としてのいずれかで、連続してか又は組み合わせてこの有効成分を投与することによって改善される可能性がある。例えば、心肥大の治療には、VCC-1 アンチセンス療法薬を、既知の心筋細胞肥大因子の阻害剤、例えば、フェニレフリンのような共アドレナリン作用アゴニストの阻害剤；BOSENTANTM 及びMOXONODINTM のようなエンドセリン-1 阻害剤；CT-1 への阻害剤（米国特許第5,679,545号）；LIFへの阻害剤；ACE阻害剤；des-アスパラギン酸-アンジオテンシンI 阻害剤（米国特許第5,773,415号）、及びアンジオテンシンII 阻害剤の投与と組み合わせることができる。

30

【0044】

高血圧に関連した心肥大の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、P-アドレナリン作用性受容体遮断剤（例えば、プロプラノロール、チモロール、テルタロロール、カルテオロール、ナドロール、ベタキソロール、ペンブトロール、アセトブトロール、アテノロール、メトプロロール、又はカルベジロール）；ACE阻害剤（例えば、キナプリル、カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル、ベナゼプリル、ホシノプリル、又はリシノプリル）；利尿剤（例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、ベンズチアジド、ジクロルフェナミド、アセタゾラミド、又はインダパミド）；及び／又はカルシウムチャネルブロッカー（例えば、ジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミル、又はニカルジピン）と組み合わせて投与してよい。本明細書においてその一般名により確認される治療薬剤を含んでなる医薬組成物は

40

50

、市販されていて、投与量、投与方法、副作用、禁忌、等についての製造業者の説明書に従って投与するべきである。例えば、「医師必携 (Physician's Desk Reference)」(メディカル・エコノミクス・データ・プロダクション (Medical Economics Data Production) 社、Montvale, N. J., 1997) 第 51 版、を参照のこと。肥大性心筋症の治療に好ましい組合せ療法の候補薬は、P-アドレナリン作用性遮断薬 (例えば、プロプラノロール、チモロール、テルタロロール、カルテオロール、ナドロール、ベタキソロール、ペンブトロール、アセトブトロール、アテノロール、メトプロロール、又はカルベジロール)、ベラパミル、ジフェジピン、又はジルチアゼムである。高血圧に関連した肥大症の治療には、カルシウムチャンネルブロッカー (例えば、ジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミル、又はニカルジピン) ; P-アドレナリン作用性遮断剤 ; 利尿剤 (例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチルクロチアジド、ベンズチアジド、ジクロルフェナミド、アセタゾラミド、又はインダパミド) ; 及び／又は ACE 阻害剤 (例えば、キナプリル、カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル、ベナゼプリル、ホシノプリル、又はリシノプリル) を使用する、降圧薬療法の使用が必要とされる場合がある。

10

20

30

40

50

【0045】

他の適応症には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、問題の骨及び／又は軟骨の欠損、創傷、又は組織の治療に有益な他の薬剤と組み合わせてよい。これらの薬剤には、EGF、PDGF、TGF、IGF、FGF、及びCTGFのような様々な増殖因子が含まれる。

【0046】

さらに、癌を治療するために使用するVCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、上記に確認されるような細胞傷害剤、化学療法剤、又は増殖阻害剤と組み合わせてよい。また、癌の治療では、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、放射線照射、又は放射活性物質投与を伴ってもまたはいなくてもよく、放射線治療と連続して、又は組み合わせて好適に投与される。

【0047】

VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドと組み合わせて投与される治療薬剤の有効量は、医師又は獣医師の判断によるものとなる。投与量の投与及び調整は、治療する状態の最高の管理を達成するために行われる。例えば、高血圧の治療では、これらの量は、理想的には、利尿剤又はジギタリス製剤の使用、高血圧又は低血圧のような状態、腎障害、等を考慮する。用量は、使用する治療薬剤のタイプや治療される患者の特性といったような要因にさらに依存する。典型的には、利用する量は、所与の治療薬剤がVCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを伴わずに投与される場合に使用されるのと同じ用量であろう。

【0048】

乳癌の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、化学療法剤と一緒にトラスツツマブ (Herceptin)、パクリタキセル、ドセタキセル、エピルビシン、ミトザントロン、トポテカン、カペシタビン、ビンORELビン、チオテパ、ビンクリスチン、ビンブラスチン、カルボプラチン又はシスプラチン、プリカマイシン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、トレミフィン、又はプロゲスチンと組み合わせて投与することができる。

【0049】

急性リンパ球性白血病の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、ドキソルビシン、シタラビン、シクロホスファミド、エトポシド、テニポシド、アロプリノール、又は自己骨髄移植と組み合わせて投与することができる。

【0050】

急性骨髄球性及び骨髄単球性白血病の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、ジェムツツマブ、オゾガマイシン (Mylotarg)、ミトザントロン、イダルビシン、エトポシド、メルカプトプリン、チオグアニン、アザシチ

ジン、アムサクリン、メトトレキセート、ドキソルビシン、トレチノイン、アロプリノール、ロイカフェレーシス、プレドニゾン、又は急性前骨髄球性白血病に対する三酸化ヒ素と組み合わせて投与することができる。

【0051】

慢性骨髄球性白血病の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、ブスルファン、メルカプトプリン、チオグアニン、シタラビン、プリカマイシン、メルファラン、自己骨髄移植、又はアロプリノールと組み合わせて投与することができる。

【0052】

慢性リンパ球性白血病の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、クラドリビン（2-クロロデオキシアデノシン；CdA）、同種骨髄移植、アンドロゲン、又はアロプリノールと組み合わせて投与することができる。

【0053】

多発性骨髄腫の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、エトポシド、シタラビン、 α -インターフェロン、デキサメタゾン、又は自己骨髄移植と組み合わせて投与することができる。

【0054】

肺癌（小細胞及び非小細胞）の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、マイトマイシン、イホスファミド、パクリタキセル、イリノテカン、又は放射線療法と組み合わせて投与することができる。

【0055】

結腸及び直腸癌の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、カペシタビン、メトトレキセート、マイトマイシン、カルムスチン、シスプラチン、イリノテカン、又はフロクスウリジンと組み合わせて投与することができる。

【0056】

腎臓の癌の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、 α -インターフェロン、プロゲスチン、注入用FUDR、又はフルオロウラシルと組み合わせて投与することができる。

【0057】

前立腺癌の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、ケトコナゾール、ドキソルビシン、アミノグルテチミド、プロゲスチン、シクロホスファミド、シスプラチン、ビンブラスチン、エトポシド、スラミン、PC-SPES、又はリン酸エストラムスチンと組み合わせて投与することができる。

【0058】

黒色腫の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、カルムスチン、ロムスチン、メルファラン、チオテパ、シスプラチン、パクリタキセル、タモキシフェン、又はビンクリスチンと組み合わせて投与することができる。

【0059】

卵巣癌の治療には、VCC-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを、限定されないが、ドセタキセル、ドキソルビシン、トポテカン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド、又はリボソーム・ドキソルビシンと組み合わせて投与することができる。

【0060】

アンチセンスオリゴヌクレオチドがアンチセンス化合物の好ましい形態であるが、本発明には、以下に記載するようなオリゴヌクレオチド模倣体が限定されずに含まれる、他のオリゴマーアンチセンス化合物も含まれる。本発明によるアンチセンス化合物は、好ましくは約8～約30のヌクレオ塩基（即ち、約8～約30の連結ヌクレオシド）を含む。特に好ましいアンチセンス化合物はアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、なおより好ましくは、約12～約25のヌクレオ塩基を含んでなるものである。当該技術分野で知られ

10

20

30

40

50

ているように、ヌクレオシドは塩基-糖の組合せである。ヌクレオシドの塩基部分は、通常、複素環式塩基である。そのような複素環式塩基の最も一般的な2つのクラスは、プリンとピリミジンである。ヌクレオチドは、ヌクレオシドの糖部分に共有結合したリン酸基がさらに含まれるヌクレオシドである。ペントフラノシル糖が含まれるヌクレオシドでは、リン酸基は、糖の2'、3'又は5'ヒドロキシル部分のいずれかへ連結することができる。オリゴヌクレオチドを形成するときは、リン酸基により隣接ヌクレオシドが互いに共有結合されて、直鎖のポリマー化合物を形成する。次いで、この直鎖ポリマー構造の両端は、さらに結合して環状構造を形成する場合があるが、開いた直鎖の構造が概して好ましい。オリゴヌクレオチド構造の内部では、リン酸基がオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間骨格を形成すると一般に言われる。RNAとDNAの正常なI連結又は骨格は、3' - 5' ホスホジエステル連結である。 10

【0061】

本発明に有用な好ましいアンチセンス化合物の特定の例には、修飾骨格又は非天然のヌクレオシド間連結を含有するオリゴヌクレオチドが含まれる。本明細書において定義されるように、修飾骨格を有するオリゴヌクレオチドには、骨格にリン原子を保持するものと、骨格にリン原子を有さないものが含まれる。本明細書の目的からすれば、そして当該技術分野で時々参照されるように、そのヌクレオシド間骨格にリン原子を有さない修飾オリゴヌクレオチドもオリゴヌクレオシドであるとみなしてよい。

【0062】

好ましい修飾オリゴヌクレオチド骨格には、例えば、正常な3' - 5' 連結を有する、ホスホロチオエート、キラルなホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、3' - アルキレンホスホネート及びキラルなホスホネートが含まれるメチルや他のアルキルホスホネート、ホスフィネート、3' - アミノホスホロアミデート及びアミノアルキルホスホロアミデートが含まれるホスホロアミデート、チオノホスホロアミデート、チオノアルキルホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、及びボラノホスフェート、上記の2' - 5' 連結類似体、及びヌクレオシド単位の隣接対が3' - 5' から5' - 3' へ、又は2' - 5' から5' - 2' へ連結している逆の極性を有するものが含まれる。様々な塩、混合塩、及び遊離酸の型も含まれる。 20

【0063】

上記のリン含有連結の製法を教示する代表的な米国特許には、限定されないが、U. S. 3, 687, 808; 4, 469, 863; 4, 476, 301; 5, 023, 243; 5, 177, 196; 5, 188, 897; 5, 264, 423; 5, 276, 019; 5, 278, 302; 5, 286, 717; 5, 321, 131; 5, 399, 676; 5, 405, 939; 5, 453, 496; 5, 455, 233; 5, 466, 677; 5, 476, 925; 5, 519, 126; 5, 536, 821; 5, 541, 306; 5, 550, 111; 5, 563, 253; 5, 571, 799; 5, 587, 361; 及び5, 625, 050号が含まれ、これらはいずれも参照により本明細書に組み込まれる。 30

【0064】

リン原子がそこに含まれない、好ましい修飾オリゴヌクレオチド骨格は、短鎖アルキル又はシクロアルキルのヌクレオシド間連結、ヘテロ原子とアルキル又はシクロアルキルの混合したヌクレオシド間連結、又は1以上の短鎖ヘテロ原子又は複素環式ヌクレオシド間連結により形成される骨格を有する。これらには、モルホリノ連結（ヌクレオシドの糖部分より一部形成される）を有するもの；シロキサン骨格；スルフィド、スルホキシド及びスルホンの骨格；ホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格；メチレンホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格；アルケン含有骨格；スルファメート骨格；メチレンイミノ及びメチレンヒドラジノ骨格；スルホネート及びスルホンアミド骨格；アミド骨格；及びN、O、S及びCH₂成分の混合部分を有する他の骨格が含まれる。 40

【0065】

上記オリゴヌクレオシドの製法を教示する代表的な米国特許には、限定されないが、U. S. 5, 034, 506; 5, 166, 315; 5, 185, 444; 5, 214, 134; 5, 216, 141; 5, 235, 033; 5, 264, 562; 5, 264, 564; 5, 405, 938; 5, 434, 257; 5, 466, 677; 5, 470, 967; 5, 489, 677; 5, 541, 307; 5, 561, 225; 5, 596, 086; 5, 602, 240; 5, 610, 289; 5, 602, 240; 5, 608, 046; 5, 610, 289; 5, 618, 704; 5, 623, 070; 5, 663, 312; 5, 633, 360; 5, 677, 437; 及び 5, 677, 439 号が含まれ、これらはいずれも参照により本明細書に組み込まれる。

【0066】

10

他の好ましいオリゴヌクレオチド模倣体では、糖とヌクレオシド間連結の両方、即ちヌクレオシド単位の骨格を新規な基で置換する。塩基単位は、適切な核酸標的化合物とのハイブリダイゼーションのために維持される。1つのそのようなオリゴマー化合物は、優れたハイブリダイゼーション特性を有することが示されたオリゴヌクレオチド模倣体であり、ペプチド核酸 (PNA) と呼ばれる。PNA 化合物では、オリゴヌクレオチドの糖骨格がアミド含有骨格、特にアミノエチルグリシン骨格に置き換わっている。ヌクレオ塩基は保持され、骨格のアミド部分のアザ窒素原子へ直接的又は間接的に結合する。PNA 化合物の製法を教示する代表的な米国特許には、限定されないが、U. S. 5, 539, 082; 5, 714, 331; 及び 5, 719, 262 号が含まれ、これらはいずれも参照により本明細書に組み込まれる。PNA 化合物に関するさらなる教示は、Nielsen et al., 20

20

Science, 1991, 254, 1497-1500 に見出すことができる。

【0067】

本発明の最も好ましい態様は、ホスホロチオエート骨格のあるオリゴヌクレオチドとヘテロ原子骨格のあるオリゴヌクレオシドであり、特に、上記に参照した米国特許第 5, 489, 677 号の $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$ [メチレン (メチルイミノ) 又は MMI 骨格として知られる]、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ [ここでネイティブなホスホジエステル骨格は、 $-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-$ と表される] と、上記に参照した米国特許第 5, 602, 240 号のアミド骨格のあるものである。また好ましいのは、上記参照の米国特許第 5, 034, 506 号の 30

30

モルホリノ骨格構造を有するオリゴヌクレオチドである。

【0068】

修飾オリゴヌクレオチドは、1以上の置換糖部分も含有してよい。好ましいオリゴヌクレオチドは、2' 位に以下の 1つを含む: OH; F; O、S 又は N-アルキル; O、S 又は N-アルケニル; O、S 又は N-アルキニル; 又は O-アルキル-O-アルキル (ここで、アルキル、アルケニル及びアルキニルは、置換又は未置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、又は $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル及びアルキニルであり得る)。特に好ましいのは、 $\text{O}[(\text{CH}_2)_n \text{O}]_m \text{CH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{OCH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{ONH}_2$ 及び $\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{ON}[(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3]_2$ である (ここで n 及び m は、1~約 10 である)。他の好ましいオリゴヌクレオチドは、2' 40

40

位に以下の 1つを含む: $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 、(低級アルキル、置換低級アルキル、アルカリール、アラールキル、O-アルカリール又は O-アラールキル)、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ON₂O、NO₂、N₃、NH₂、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリール、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、RNA 切断基、レポーター基、挿入剤、オリゴヌクレオチドの薬物動態特性を改善する基、又はオリゴヌクレオチドの薬力学特性を改善する基、並びに、同様の特性を有する他の置換基。好ましい修飾には、2'-メトキシエトキシ (2'-O-CH₂CH₂OCH₃、2'-O-(2-メトキシエチル) 又は 2'-MOE としても知られる) (Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504)、即ちアルコキシアルコキシ基が含まれる。さらに好ましい修飾には、以下の実施例に記載 50

50

される、2'-ジメチルアミノオキシエトキシ、即ち2'-DMAOEとしても知られる $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 基と、やはり以下の実施例に記載される、2'-ジメチルアミノエトキシエトキシ（当該技術分野において、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル又は2'-DMAEOEとしても知られる）、即ち2'-O-CH₂-O-CH₂-N(CH₂)₂が含まれる。

【0069】

他の好ましい修飾には、2'-メトキシ（2'-O-CH₃）、2'-アミノプロポキシ（2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂）及び2'-フルオロ（2'-F）が含まれる。同様の修飾は、オリゴヌクレオチドの他の部位、特に3'末端ヌクレオチド上又は2'-5'連結オリゴヌクレオチド中の糖の3'位と5'末端ヌクレオチドの5'位で行なつてよい。オリゴヌクレオチドはまた、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分のような糖模倣体を有してよい。そのような修飾糖構造の製法を教示する代表的な米国特許には、限定されないが、U. S. 4, 981, 957; 5, 118, 800; 5, 319, 080; 5, 359, 044; 5, 393, 878; 5, 446, 137; 5, 466, 786; 5, 514, 785; 5, 519, 134; 5, 567, 811; 5, 576, 427; 5, 591, 722; 5, 597, 909; 5, 610, 300; 5, 627, 053; 5, 639, 873; 5, 646, 265; 5, 658, 873; 5, 670, 633; 及び5, 700, 920号が含まれ、これらのいずれも参照により本明細書にそのまま組み込まれる。

【0070】

オリゴヌクレオチドには、ヌクレオ塩基（当該技術分野では単に「塩基」と呼ばれることが多い）の修飾又は置換も含まれる場合がある。本明細書に使用されるように、「未修飾」又は「天然の」ヌクレオ塩基には、プリン塩基のアデニン（A）及びグアニン（G）とピリミジン塩基のチミン（T）、シトシン（C）及びウラシル（U）が含まれる。修飾ヌクレオ塩基には、5-メチルシトシン（5-me-C）、5-ヒドロキシメチルシトシン、キサントシン、ヒポキサントシン、2-アミノアデニン、アデニン及びグアニンの6-メチルや他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの2-プロピルや他のアルキル誘導体、2-チオウラシル、2-チオチミン及び2-チオシトシン、5-ハロウラシル及びシトシン、5-プロピニルウラシル及びシトシン、6-アゾウラシル、シトシン及びチミン、5-ウラシル（シュドウラシル）、4-チオウラシル、8-ハロ、8-アミノ、8-チオール、8-チオアルキル、8-ヒドロキシルや他の8位置換アデニン及びグアニン、5-ハロ、特に5-プロモ、5-トリフルオロメチルや他の5位置換ウラシル及びシトシン、7-メチルグアニン及び7-メチルアデニン、8-アザグアニン及び8-アザアデニン、7-デアザグアニン及び7-デアザアデニン、並びに3-デアザグアニン及び3-デアザアデニンといった、他の合成及び天然のヌクレオ塩基が含まれる。さらなるヌクレオ塩基には、米国特許第3, 687, 808号に開示されるもの、「ポリマー科学・工学事典（The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering）」858-859頁、Krochwitz, J. I.（監修）、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ（1990）に開示されるもの、Englisch et al.「応用化学（Angewandte Chemie）」国際版（International Edition），1991, 30, 613に開示されるもの、並びに、Sanghvi, Y. S.「第15章：アンチセンスの研究と応用（Chapter 15, Antisense Research and Applications）」289-302頁、Crooke, S. T. and Lebleu, B.（監修）CRCプレス（1993）に開示されるものが含まれる。これらヌクレオ塩基のあるものは本発明のオリゴマー化合物の結合アフィニティーを高めるのに特に有用である。これらには、5位置換ピリミジン、6-アザピリミジン、及び、N-2、N-6及びO-6位置換プリンが含まれ、2-アミノプロピルアデニン、5-プロピニルウラシル及び5-プロピニルシトシンが含まれる。5-メチルシトシンの置換は核酸二重鎖の安定性を0.6~1.2℃高めることが示され（Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T., and Lebleu, B.（監修）「アンチセンスの研究と応用（Antisense Research and Applications）」CRCプレス、ボカラトン（1993），276-278頁）、現行では好ましい塩基置換であり、2'-O-メトキシエチル糖修飾と組み合わせるときは特により好

10

20

30

40

50

ましい。

【0071】

上記の注目すべき修飾ヌクレオ塩基、並びに他の修飾ヌクレオ塩基のいくつかの製法を教示する代表的な米国特許には、限定されないが、上記に注目したU. S. 3, 687, 808号、並びにU. S. 4, 845, 205; 5, 130, 302; 5, 134, 066; 5, 175, 273; 5, 367, 066; 5, 432, 272; 5, 457, 187; 5, 459, 255; 5, 484, 908; 5, 502, 177; 5, 525, 711; 5, 552, 540; 5, 587, 469; 5, 594, 121; 5, 596, 091; 5, 614, 617; 5, 750, 692; 及び5, 681, 941号が含まれ、そのいずれも参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0072】

本発明のオリゴヌクレオチドの別の修飾は、オリゴヌクレオチドの活性、細胞内分布又は細胞内取込みを亢進する1以上の部分又はコンジュゲートをオリゴヌクレオチドへ化学的に連結することを伴う。そのような部分には、限定されないが、コレステロール部分のような脂質部分 (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1989, 86, 6553-6556)、コール酸 (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060)、チオエーテル、例えばヘキシル-S-トリチルチオール (Manoharan et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770)、チオコレステロール (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538)、脂肪族の鎖、例えばドデカンジオール又はウンデシル残基 (Saison-B ehmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54)、リン脂質、例えばジヘキサデシル-r a c-グリセロール又は1, 2-ジ-〇-ヘキサデシル-r a c-グリセロ-3-H-ホスホン酸トリエチルアンモニウム (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783)、ポリアミン又はポリエチレングリコール鎖 (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973)、又はアダマンタン酢酸 (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654)、パルミチル部分 (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237)、又はオクタデシルアミン又はヘキシルアミノ-カルボニル-オキシコレステロール部分 (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937) が含まれる。

20

30

【0073】

このようなオリゴヌクレオチドコンジュゲートの製法を教示する代表的な米国特許には、限定されないが、U. S. 4, 828, 979; 4, 948, 882; 5, 218, 105; 5, 525, 465; 5, 541, 313; 5, 545, 730; 5, 552, 538; 5, 578, 717; 5, 580, 731; 5, 591, 584; 5, 109, 124; 5, 118, 802; 5, 138, 045; 5, 414, 077; 5, 486, 603; 5, 512, 439; 5, 578, 718; 5, 608, 046; 4, 587, 044; 4, 605, 735; 4, 667, 025; 4, 762, 779; 4, 789, 737; 4, 824, 941; 4, 835, 263; 4, 876, 335; 4, 904, 582; 4, 958, 013; 5, 082, 830; 5, 112, 963; 5, 214, 136; 5, 082, 830; 5, 112, 963; 5, 214, 136; 5, 245, 022; 5, 254, 469; 5, 258, 506; 5, 262, 536; 5, 272, 250; 5, 292, 873; 5, 317, 098; 5, 371, 241; 5, 391, 723; 5, 416, 203; 5, 451, 463; 5, 510, 475; 5, 512, 667; 5, 514, 785; 5, 565, 552; 5, 567, 810; 5, 574, 142; 5, 585, 481; 5, 587, 371; 5, 595, 726; 5, 597, 696; 5, 599, 923; 5, 599, 928; 及び5, 688, 941号が含まれ、そのいずれも参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0074】

50

所与の化合物のすべての位置が一様に修飾される必要はなく、実のところ、上記の1より多い修飾を有する単一化合物中に、又はオリゴヌクレオチド内の単一ヌクレオシドにさえ取り込めばよい。本発明には、キメラ化合物であるアンチセンス化合物も含まれる。「キメラ」アンチセンス化合物又は「キメラ」は、本発明の文脈において、それぞれ少なくとも1つのモノマー単位（即ち、オリゴヌクレオチド化合物の場合はヌクレオチド）からなる、2以上の化学的に別個の領域を含有するアンチセンス化合物、特にオリゴヌクレオチドである。典型的には、これらオリゴヌクレオチドは、増加したヌクレアーゼ分解抵抗性、増加した細胞内取込み、及び／又は標的核酸への増加した結合アフィニティーをオリゴヌクレオチドへ与えるようにオリゴヌクレオチドを修飾する、少なくとも1つの領域を含有する。オリゴヌクレオチドの追加の領域は、RNA:DNA又はRNA:RNAハイブリッドを切断することが可能な酵素の基質として役立つ場合がある。例を挙げると、RNAアーゼHは、RNA:DNA二重鎖のRNA鎖を切断する細胞エンドヌクレアーゼである。故に、RNAアーゼHの活性化はRNA標的の切断をもたらし、それにより遺伝子発現のオリゴヌクレオチド阻害の効率を大いに高める。結果として、キメラオリゴヌクレオチドを使用するときにより短いオリゴヌクレオチドを用いれば、同一の標的領域へハイブリダイズするホスホロチオエート・デオキシオリゴヌクレオチドと比較して、同等な結果をしばしば得ることができる。RNA標的の切断は、ゲル電気泳動によって、そして必要ならば、当該技術分野で知られている関連した核酸ハイブリダイゼーション技術によって定型的に検出することができる。

【0075】

本発明のキメラアンチセンス化合物は、2以上のオリゴヌクレオチド、修飾オリゴヌクレオチド、上記のようなオリゴヌクレオシド及び／又はオリゴヌクレオチド模倣体の複合構造として形成される場合がある。そのような化合物は、当該技術分野ではハイブリッド又はギャップマーと呼ばれている。そのようなハイブリッド構造の製法を教示する代表的な米国特許には、限定されないが、U. S. 5, 013, 830; 5, 149, 797; 5, 220, 007; 5, 256, 775; 5, 366, 878; 5, 403, 711; 5, 491, 133; 5, 565, 350; 5, 623, 065; 5, 652, 355; 5, 652, 356; 及び5, 700, 922号が含まれ、このうちあるものは本出願とともに共有され、そのいずれも参照により本明細書にそのまま組み込まれる。

【0076】

本発明に従って使用するアンチセンス化合物は、固相合成のよく知られた技術により簡便かつ定型的に作製することができる。そのような合成用の装置は、例えばアプライド・バイオシステムズ（カリフォルニア州フォスターシティ）が含まれる、ベンダー数社により販売されている。当該技術分野で知られているそのような合成用の他のどの手段も、追加的に又は代替的に利用してよい。同様の技術を使用して、ホスホロチオエート及びアルキル化誘導体のようなオリゴヌクレオチドを製造することもよく知られている。

【0077】

本発明のアンチセンス化合物は *in vitro* で合成され、生物学的起源のアンチセンス組成物も、アンチセンス分子の *in vivo* 合成を指令するように設計された遺伝子ベクター構築体も含まれない。本発明の化合物はまた、取込み、分布及び／又は吸収を促進するために、例えばリポソーム、受容体標的指向分子、経口、直腸、局所又は他の製剤といった他の分子、分子構造、又は化合物の混合物と混合、被包、コンジュゲートさせるか、他のやり方で会合させてよい。そのような取込み、分布及び／又は吸収を促進する製剤の製法を教示する代表的な米国特許には、限定されないが、U. S. 5, 108, 921; 5, 354, 844; 5, 416, 016; 5, 459, 127; 5, 521, 291; 5, 543, 158; 5, 547, 932; 5, 583, 020; 5, 591, 721; 4, 426, 330; 4, 534, 899; 5, 013, 556; 5, 108, 921; 5, 213, 804; 5, 227, 170; 5, 264, 221; 5, 356, 633; 5, 395, 619; 5, 416, 016; 5, 417, 978; 5, 462, 854; 5, 469, 854; 5, 512, 295; 5, 527, 528; 5, 534, 259; 5, 5

4 3, 1 5 2 ; 5, 5 5 6, 9 4 8 ; 5, 5 8 0, 5 7 5 ; 及び 5, 5 9 5, 7 5 6 号が含まれ、そのいずれも参照により本明細書に組み込まれる。

【0078】

本発明のアンチセンス化合物には、ヒトが含まれる動物への投与時に、生物学的に活性な代謝物又はその残基を（直接的又は間接的に）提供することが可能である、あらゆる製剤的に許容される塩、エステル、又はそのようなエステルの塩、又はあらゆる他の化合物が含まれる。従って、例えば、本開示は、本発明の化合物のプロドラッグと製剤的に許容される塩、そのようなプロドラッグの製剤的に許容される塩、並びに他の生物学的同等物へも引用される。

【0079】

用語「プロドラッグ」は、生体又はその細胞の内部で、内因性の酵素や他の化学品及び／又は条件の作用により活性型（即ち、薬物）へ変換される不活性型で製造される治療薬剤を示す。特に、本発明のオリゴヌクレオチドのプロドラッグバージョンは、Gosselin et al. への WO 93 / 2 4 5 1 0（1993年12月9日公開）又は Imbach et al. への WO 94 / 2 6 7 6 4 に開示される方法に従って、S A T E [（S－アセチル－2－チオエチル）リン酸塩] 誘導体として製造する。

【0080】

用語「製剤的に許容される塩」は、本発明の化合物の生理学的及び製剤的に許容される塩、即ち、親化合物の所望される生物学的活性を保持し、所望されない毒性学的効果をそれへ与えない塩を意味する。

【0081】

製剤的に許容される塩基付加塩は、アルカリ及びアルカリ土類金属又は有機アミンのような金属又はアミンとともに形成される。カチオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、等である。好適なアミンの例は、N, N'－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N－メチルグルカミン、及びプロカインである（例えば、Berge et al. 「製剤塩（Pharmaceutical Salts）」 J. of Pharma Sci. 1977, 66: 119 を参照のこと）。前記酸性化合物の塩基付加塩は、従来のやり方で塩を生成するために、十分量の所望される塩基と遊離酸型を接触させることによって製造する。遊離酸型は、従来のやり方で酸とこの塩型を接触させて遊離酸を単離することによって再生することができる。遊離酸型は、極性溶媒における溶解度といった、ある種の物理的性質においてそれぞれの塩型とやや異なるが、他の点では、本発明の目的にとって、その塩はそれぞれの遊離酸と同等である。本明細書に使用されるように、「医薬付加塩」には、本発明の組成物の成分の1つの酸型の製剤的に許容される塩が含まれる。これにはアミンの有機又は無機酸塩が含まれる。好ましい酸塩は、塩酸塩、酢酸塩、サリチル酸塩、硝酸塩、及びリン酸塩である。他の好適な製剤的に許容される塩は当業者によく知られていて、例えば塩酸、臭酸、硫酸又はリン酸といった無機酸；有機の、カルボン酸、スルホン酸、スルホ又はホスホ酸、又はN－置換スルファミン酸（例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、シュウ酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4－アミノサリチル酸、2－フェノキシ安息香酸、2－アセトキシ安息香酸、エムボン酸、ニコチン酸又はイソニコチン酸）；及び、天然のタンパク質合成に関わる20種のα－アミノ酸のようなアミノ酸（例えば、グルタミン酸又はアスパラギン酸）；さらに、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2－ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン－1, 2－ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4－メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン－2－スルホン酸、ナフタレン－1, 5－ジスルホン酸、2又は3－ホスホグリセリン酸塩、グルコース－6－リン酸塩、N－シクロヘキシルスルファミン酸（シクラメートの形成とともに）；又はアスコルビン酸のような他の酸性有機化合物とのような、多種多様な無機酸及び有機酸の塩基性塩が含まれる。製剤的に許容される化合物の塩はまた、製剤的に許容されるカチオンで製造して

10

20

30

40

50

もよい。製剤的に許容される好適なカチオンは当業者によく知られていて、アルカリ、アルカリ土類、アンモニウム、及び4級アンモニウムのカチオンが含まれる。炭酸塩又は炭酸水素塩も可能である。

【0082】

オリゴヌクレオチドについて、製剤的に許容される塩の好ましい例には、限定されないが、(a) ナトリウム、カリウム、アンモニウム、マグネシウム、カルシウム、スペルミン及びスペルミジンのようなポリアミン、等のようなカチオンとともに形成される塩；(b) 無機酸、例えば塩酸、臭酸、硫酸、リン酸、硝酸、等とともに形成される酸付加塩；(c) 例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸、等のような有機酸とともに形成される塩；及び(d) 塩素、臭素、及びヨウ素のような元素アニオンより形成される塩が含まれる。

10

【0083】

本発明のアンチセンス化合物は、診断薬、治療薬、予防法、及び研究試薬やキットとして利用することができる。治療薬について言えば、VCC-1の発現を変調させることによって治療することができる疾患又は障害を有する疑いのある動物、好ましくはヒトを本発明によるアンチセンス化合物を投与することによって治療する。本発明の化合物は、有効量のアンチセンス化合物を好適な製剤的に許容される希釈剤又は担体へ加えることによって医薬組成物において利用することができる。本発明のアンチセンス化合物及び方法の使用は、例えば感染、炎症、又は腫瘍形成を例えば予防するか又は遅延するために、予防的に有用であるかもしれない。

20

【0084】

本発明のアンチセンス化合物が研究や診断薬に有用であるのは、これら化合物がVCC-1をコードする核酸へハイブリダイズするので、そのことを利用して、サンドイッチ法や他のアッセイを容易に構築し得るからである。VCC-1をコードする核酸と本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションは、当該技術分野で知られている手段により検出することができる。そのような手段には、酵素のオリゴヌクレオチドへのコンジュゲーション、オリゴヌクレオチドの放射標識化、又は他の好適な検出手段が含まれる場合がある。そのような検出手段を使用して試料中のVCC-1のレベルを検出するキットも製造することができる。

30

【0085】

本発明には、本発明のアンチセンス化合物が含まれる医薬組成物及び製剤も含まれる。本発明の医薬組成物は、局所又は全身治療のどちらが所望されるかということや処置される部位に依存して、いくつかの方法で投与することができる。投与は、局所投与（眼への投与、膣及び直腸への送達が含まれる粘膜への投与が含まれる）でも、肺への投与（ネブライザーによることが含まれる、粉末又はエアゾールの吸入又は通気による）でも、気管内、鼻腔内、表皮内及び経皮、経口又は非経口でもよい。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内又は筋肉内の注射又は注入、又は頭蓋内、例えば鞘内又は脳室内の投与が含まれる。少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル修飾のあるオリゴヌクレオチドは、経口投与に特に有用であると考えられている。

40

【0086】

局所投与用の医薬組成物及び製剤には、経皮パッチ剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、滴剤、坐剤、スプレー剤、液剤、及び散剤を含めてよい。慣用の製剤用担体、水性、粉末又は油状の基剤、濃化剤、等が必要であるか又は所望される場合がある。被覆されたコンドーム、グラブ、等も有用であり得る。

【0087】

経口投与用の組成物及び製剤には、散剤又は顆粒剤、懸濁液剤、水又は非水性媒体に溶けた溶液剤、カプセル剤、サシェ剤(sachets)、又は錠剤が含まれる。濃化剤、芳香剤

50

、希釈剤、乳化剤、分散補助剤、又は結合剤が望ましい場合もある。

【0088】

非経口、鞘内又は脳室内投与用の組成物及び製剤には、無菌の水溶液剤が含まれる場合があり、これは、緩衝剤、希釈剤、並びに、限定されないが、浸透エンハンサー、担体化合物や他の製剤的に許容される担体又は賦形剤といった他の好適な添加剤も含有してよい。

【0089】

本発明の医薬組成物には、限定されないが、溶液剤、乳剤、及びリポソーム含有製剤が含まれる。これら組成物は多様な成分より産生してよく、それには、限定されないが、予調製 (preformed) 液剤、自己乳化性の固形剤、及び自己乳化性の半固形剤が含まれる。

10

【0090】

本発明の医薬製剤は、簡便にも単位剤形で提示してよく、製薬業界でよく知られた慣用技術に従って調製することができる。そのような技術には、医薬用の担体又は賦形剤と有効成分を複合する工程が含まれる。一般に、この製剤は、液状担体か又は微細化した固形担体、又はその両方と均一かつ緊密に有効成分を複合すること、そしてその後、必要ならばその生成物を成型することによって調製する。

【0091】

本発明の組成物は、限定されないが、錠剤、カプセル剤、液体シロップ剤、軟ゲル剤、坐剤、及び浣腸剤のような多くの可能な剤形のいずれへ製剤化してもよい。本発明の組成物はまた、水性、非水性又は混合の媒体中の懸濁液剤として製剤化してもよい。水性懸濁液剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール及び／又はデキストランが含まれる、懸濁液剤の粘度を高める物質をさらに含有してよい。懸濁液剤は、安定化剤も含有してよい。

20

【0092】

本発明の1つの態様において、医薬組成物はフォームとして製剤化して、使用することができる。医薬フォームには、限定されないが、乳剤、マイクロエマルジョン、クリーム剤、ゼリー剤、及びリポソーム剤のような製剤が含まれる。上記の諸製剤は性質において基本的に似ているが、最終産物の成分及びコンシステンシーにおいて異なる。そのような組成物及び製剤の製法については製薬及び製剤技術分野の当業者に概ね知られていて、本発明の組成物の製剤化に適用することができる。

30

【0093】

乳剤：本発明の組成物は乳剤として調製及び製剤化することができる。乳剤は、典型的には、一方の液体が別の液体に、直径0.1 μm を通常越える液滴の形態で分散した異種成分系である (Idson, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、199頁中; Rosoff, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、245頁中; Block, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第2巻、335頁中; Higuchi et al. 「レミントン製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Science)」 マック・パブリッシング社、ペンシルヴェニア州イーストン (1985) 301頁中)。乳剤は、しばしば、緊密に混合して互いに分散している2種の混合し得ない液相を含んでなる二相系である。一般に、乳剤は油中水型 (w/o) 又は水中油型 (o/w) のいずれでもよい。水相が細分されて多量の油相の中へ微小の液滴として分散している場合、生じる組成物は油中水型 (w/o) 乳剤と呼ばれる。あるいは、油相が細分されて多量の水相の中へ微小の液滴として分散している場合、生じる組成物は水中油型 (w/o) 乳剤と呼ばれる。乳剤は、分散相及び有効成分に加えて追加の成分を含有してよく、これは水相、油相のいずれの溶液としても、それ自身が分離した相としても、存在してよい。乳化剤、安定化剤、色素、及び抗酸化剤のような医薬賦形剤も、必要に応じ、乳剤中に存在してよい。医薬乳剤はまた、例えば、油中水中油型 (o/w/o) 及び水中油中水型 (w/o/w)

40

50

w) 乳剤の場合のように、2 より多い相からなる多相乳剤であってよい。そのような複合製剤は、単純な二相乳剤が提供しないある種の利点をしばしば提供する。o/w 乳剤の各油滴が小さい水滴を包む多相乳剤は、w/o/w 乳剤を構成する。同様に、油性の連続層の中で安定化した水球に油滴が包まれている系は、o/w/o 乳剤を提供する。

【0094】

乳剤は、熱力学的安定性がほとんどないか、又はまったくないことを特徴とする。しばしば、乳剤の分散相又は不連続相は、外部相や連続相へ十分分散し、乳化剤の手段又は製剤の粘性によりこの形態で維持される。乳剤の諸相のいずれかは、乳剤形式の軟膏基剤及びクリーム剤の場合のように、半固体でも固体でもよい。乳剤を安定化させる他の手段は、乳剤のいずれかの相へ取り込むことができる乳化剤の使用を伴う。乳化剤は概ね4種の10

10

【0095】

界面活性剤としても知られる合成界面活性剤は、乳剤の製剤化において広汎な応用可能性が見出されていて、文献に解説されている (Rieger, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、285 頁中; Idson, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、199 頁中)。界面活性剤は、典型的には両親媒性であり、20

20

【0096】

乳剤製剤に使用される天然に存在する乳化剤には、ラノリン、ミツロウ、ホスファチド、レシチン、及びアラビアゴムが含まれる。吸収基剤は、無水ラノリン及び親水ワセリンのように、水に浸っても、w/o 乳剤を形成しても、その半固体コンシステンシーを保持30

30

【0097】

乳剤製剤には多種多様な非乳化材料も含まれ、乳剤の諸特性に貢献する。これには、脂肪、オイル、ロウ、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪エステル、湿潤剤、親水性コロイド、保存剤、及び抗酸化剤が含まれる (Block, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、335 頁中; Idson, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、199 頁中)。40

40

【0098】

親水性コロイド又はヒドロコロイドには、多糖 (例えば、アラビアゴム、寒天、アルギン酸、カラゲナン、グアーゴム、カラヤゴム、及びトラガカント)、セルロース誘導体 (例えば、カルボキシメチルセルロース及びカルボキシプロピルセルロース)、及び合成ポリマー (例えば、カルボマー、セルロースエーテル、及びカルボキシビニルポリマー) の50

50

ような天然に存在するゴムや合成ポリマーが含まれる。これらは水に分散するか又は膨潤してコロイド溶液を形成し、分散相の液滴の周囲に強い界面膜を形成し、外部相の粘度を高めることによって乳剤を安定化させる。

【0099】

乳剤は、炭水化物、タンパク質、ステロール、及びホスファチドといった、微生物の増殖を容易に支援し得るいくつかの成分をしばしば含有するので、上記製剤は、保存剤をしばしば取り込む。乳剤製剤に含まれる通常使用される保存剤には、メチルパラベン、プロピルパラベン、四級アンモニウム塩、塩化ベンザルコニウム、p-ヒドロキシ安息香酸のエステル、及びホウ酸が含まれる。抗酸化剤もまた製剤の劣化を防ぐためによく乳剤製剤へ加えられる。使用する抗酸化剤は、トコフェロール、没食子酸アルキル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエンのようなフリーラジカル捕捉剤でも、アスコルビン酸及びメタ重亜硫酸ナトリウムのような還元剤やクエン酸、酒石酸及びレシチンのような抗酸化相乗剤でもよい。

10

【0100】

皮膚、経口及び非経口の経路を介した乳剤製剤の適用とそれらの製造の方法については文献に概説されている (Idson, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、199頁中)。経口送達用の乳剤製剤は、製剤化の容易さ、吸収からの効力、及びバイオアベイラビリティの観点のために、きわめて広く使用されている (Rosoff, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、245頁中; Idson, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、199頁中)。鉱油ベースの緩下剤、脂溶性ビタミン製剤、及び高脂肪栄養調製剤は、通常、o/w乳剤として経口投与されている材料の1つである。

20

【0101】

本発明の1つの態様において、オリゴヌクレオチド及び核酸の組成物をマイクロエマルジョンとして製剤化する。マイクロエマルジョンは、水、オイル、及び両親媒性化合物の系として定義することが可能であり、光学的に単等方性で熱力学的に安定な液体溶液剤である (Rosoff, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、245頁中)。典型的には、マイクロエマルジョンは、先ず界面活性剤の水溶液にオイルを分散させてから、十分量の第四成分、一般的には中鎖長のアルコールを加えて透明な系とすることによって調製する系である。故に、マイクロエマルジョンは、界面活性分子の界面膜により安定化している、2種の混和しない液体の熱力学的に安定で、等方的に澄明な分散液としても記載された (Leung and Shah, 「薬物の制御放出: ポリマーと集塊系 (Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems)」 Rosoff, M. (監修) (1989) VCHパブリッシャーズ、ニューヨーク、1852-5頁中)。通常、マイクロエマルジョンは、オイル、水、界面活性剤、界面活性助剤 (cosurfactant) 及び電解質が含まれる、3~5種の成分の組合せにより調製する。マイクロエマルジョンが油中水型 (w/o) であるか又は水中油型 (o/w) のいずれであるかは、使用するオイル及び界面活性剤の性質と、界面活性分子の極性ヘッド及び炭化水素テールの構造及び幾何学的パッキングに依存する (Scott, 「レミントン製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」 マック・パブリッシング社、ペンシルヴェニア州イーストン (1985) 271頁中)。

30

40

【0102】

相図を利用する現象的アプローチは詳しく研究され、マイクロエマルジョンを製剤化する方法に関する包括的な知識を当業者へもたらしてきた (Rosoff, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、245頁中; Block, 「医薬剤形 (Pharmaceutical Dosage Forms)」 Lieberman, Rieger and Banker (監修) (1988) マルセルデッカー

50

社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、335頁中)。慣用の乳剤と比べると、マイクロエマルジョンは、自発的に形成される熱力学的に安定な液滴の製剤中に水に不溶性の薬物を可溶化するという利点を提供する。

【0103】

マイクロエマルジョンの調製に使用する界面活性剤には、限定されないが、イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、Br i j 96、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリグリセロール脂肪酸エステル、モノラウリン酸テトラグリセロール (M L 3 1 0)、モノオレイン酸テトラグリセロール (M O 3 1 0)、モノオレイン酸ヘキサグリセロール (P O 3 1 0)、ペンタオレイン酸ヘキサグリセロール (P O 5 0 0)、モノカプリン酸デカグリセロール (M C A 7 5 0)、モノオレイン酸デカグリセロール (M O 7 5 0)、セスキオレイン酸デカグリセロール (S O 7 5 0)、デカオレイン酸デカグリセロール (D A O 7 5 0) の単独又は界面活性助剤との組合せが含まれる。通常はエタノール、1-プロパノール及び1-ブタノールのような短鎖アルコールである界面活性助剤は、界面膜中へ浸透し、その結果、界面活性分子間に生じた隙間のために無秩序な膜を創出することによって界面の流動性を高めることに役立つ。しかしながら、マイクロエマルジョンは、界面活性助剤を使用せずに調製することができ、アルコールを含まない自己乳化性マイクロエマルジョン系が当該技術分野で知られている。水相は、典型的には、限定されないが、水、薬物の水溶液、グリセロール、P E G 3 0 0、P E G 4 0 0、ポリグリセロール、プロピレングリコール、及びエチレングリコールの誘導体であり得る。油相には、限定されないが、C a p t e x 3 0 0、C a p t e x 3 5 5、C a p m u l M C M、脂肪酸エステル、中鎖 (C 8 ~ C 1 2) モノ、ジ及びトリグリセリド、ポリオキシエチル化グリセリル脂肪酸エステル、脂肪アルコール、ポリグリコール化グリセリド、飽和ポリグリコール化 C 8 ~ C 1 0 グリセリド、植物油及びシリコン油のような材料が含まれる場合がある。

【0104】

マイクロエマルジョンは、薬物の可溶化と薬物吸収の増加という観点から特に興味深い。脂質ベースのマイクロエマルジョン (o/w と w/o の両方) は、ペプチドが含まれる薬物の経口バイオアベイラビリティを亢進させると提唱されている (Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205)。マイクロエマルジョンは、薬物可溶化の改善、酵素的加水分解からの薬物の保護、膜の流動性及び透過性における界面活性剤誘発性の改変による薬物吸収の可能な亢進、調製の容易さ、固形剤形に優る経口投与の容易さ、臨床効力の改善、並びに毒性の減少といった種々の利点を提供する (Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho et al., J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143)。しばしば、マイクロエマルジョンは、その諸成分が周囲温度で一緒にされると自発的に形成される場合がある。これは、熱に弱い薬物、ペプチド又はオリゴヌクレオチドを製剤化するときに特に有利であるかもしれない。マイクロエマルジョンはまた、化粧品と医薬品の応用のいずれにおいても、有効成分の経皮送達に効果的である。本発明のマイクロエマルジョンの組成物及び製剤は、オリゴヌクレオチド及び核酸の胃腸管からの全身吸収の増加を促進するばかりでなく、胃腸管、膣、頬腔、及び他の投与領域内におけるオリゴヌクレオチド及び核酸の局所的な細胞内取込みを改善する可能性がある。

【0105】

本発明のマイクロエマルジョンは、製剤の特性を改善し、本発明のオリゴヌクレオチド及び核酸の吸収を亢進するために、モノステアリン酸ソルビタン (G r i l l 3)、L a b r a s o l、及び浸透エンハンサーのような追加成分及び添加剤も含有してよい。本発明のマイクロエマルジョンに使用する浸透エンハンサーは、5つの広いカテゴリー (界面活性剤、脂肪酸、胆汁酸塩、キレート剤、及び非キレート非界面活性剤) の1つに属するものとして分類することができる (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92)。上記クラスのそれぞれについては上記に論じた。

【0106】

10

20

30

40

50

リポソーム：

これまで研究されてきて薬物の製剤化に使用されている、マイクロエマルジョン以外の多くの組織化された界面活性構造がある。これには、単層、ミセル、二層、及び小胞が含まれる。リポソームのような小胞が多大な関心を惹いてきたのは、薬物送達の観点からそれらが提供するその特異性と作用時間のためである。本発明中において使用する用語「リポソーム」は、球状の二層（群）に配置された両親媒性の脂質からなる小胞を意味する。

【0107】

リポソームは、親油性材料と水性内部より形成される膜を有する単層又は多層の小胞である。水性部分が送達される組成物を含有する。カチオン性リポソームは細胞壁へ融合することが可能である利点を保有する。非カチオン性リポソームは、細胞壁と効率的には融合し得ないが、*in vivo* でマクロファージにより取り込まれる。 10

【0108】

哺乳動物のインタクトな皮膚を通過するためには、脂質小胞は、適切な経皮勾配の影響下で、それぞれ直径50nm未満の連続した微細な空孔を通過しなければならない。故に、きわめて変形しやすく、そのような微細空孔を通過することができるリポソームを使用することが望ましい。

【0109】

リポソームのさらなる利点には以下が含まれる：天然のリン脂質より得られるリポソームは生体適合性であり、生物分解性である；リポソームは広範囲の水溶性及び脂溶性薬物を取り込むことができる；リポソームはその内部コンパートメント中の被包薬物を代謝及び分解から保護することができる（Rosoff, 「医薬剤形（Pharmaceutical Dosage Forms）」 Lieberman, Rieger and Banker（監修）（1988）マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、第1巻、245頁中）。リポソーム製剤の調製における重要な考察事項は、脂質表面の電荷、小胞のサイズ、及びリポソームの水分量である。 20

【0110】

リポソームは、有効成分の作用部位への輸送及び送達に有用である。リポソーム膜が生体膜と構造的に似ているので、リポソームを組織へ適用するとき、リポソームは細胞膜と合体し始める。リポソームと細胞の合体が進行するにつれて、リポソームの中身は細胞のなかへ入り、そこで有効薬剤が作用する場合がある。

【0111】

リポソーム製剤は、多くの薬物の送達形式として詳細な研究の焦点となってきた。局所投与についてはリポソームが他の製剤に優るいくつかの利点を提示するという証拠が増えつつある。そのような利点には、投与薬物の高い全身吸収に関連した副作用の軽減、投与薬物の所望の標的における蓄積の増加、並びに、親水性と疎水性、両方の多様な薬物を皮膚へ投与する能力が含まれる。 30

【0112】

いくつかの報告論文は、高分子量DNAが含まれる種々の薬剤を皮膚へ送達するリポソームの能力を詳しく述べている。鎮痛薬、抗体、ホルモン、及び高分子量DNAが含まれる化合物群が皮膚へ投与されている。この適用の大部分では、上部表皮を標的指向した。

【0113】

リポソームは2つのクラスに大別される。カチオン性リポソームは陽電荷のリポソームであり、陰電荷のDNA分子と相互作用して安定な複合体を形成する。陽電荷のDNA／リポソーム複合体は陰電荷の細胞表面へ結合し、エンドソームのなかに内部化される。リポソームは、エンドソーム内の酸性pHにより破壊され、その中身を細胞の細胞質へ放出する（Wang et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980-985）。 40

【0114】

pH感受性であるか又は陰電荷であるリポソームは、DNAと複合するというよりそれを捕捉する。DNAと脂質はいずれも似たように荷電しているので、複合体形成よりは反発が起こるものである。それでも、あるDNAはこれらリポソームの水性内部の内側に捕捉される。pH感受性リポソームは、チミジンキナーゼ遺伝子をコードするDNAを培養 50

中の細胞単層へ送達するために使用された。この外来遺伝子の発現が標的細胞において検出された (Zhou et al., Journal of Controlled Release, 1992, 19, 269-274)。

【0115】

リポソーム組成物の1つの主要タイプには、天然に由来するホスファチジルコリン以外のリン脂質が含まれる。例えば、中性のリポソーム組成物は、ジミリストイルホスファチジルコリン (DMPC) 又はジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) より形成することができる。アニオン性リポソーム組成物が一般にジミリストイルホスファチジルグリセロールより形成されるのに対し、アニオン性の融合産生 (fusogenic) リポソームは主にジオレイルホスファチジリエタノールアミン (DOPE) より形成される。別のタイプのリポソーム組成物は、例えば、大豆のPCや卵のPCのようなホスファチジルコリン (PC) より形成される。別のタイプは、リン脂質及び／又はホスファチジルコリン及び／又はコレステロールの混合物より形成される。

10

【0116】

いくつかの研究でリポソーム性薬物製剤の皮膚への局所送達が評価されている。インターフェロン含有リポソームをモルモットの皮膚へ適用すると皮膚ヘルペス潰瘍の低下を生じたが、他の手段 (例えば、溶液剤又は乳剤として) を介したインターフェロンの送達は無効であった (Weiner et al., Journal of Drug Targeting, 1992, 2, 405-410)。さらに、追加の研究では、水系を使用するインターフェロンの投与に対してリポソーム製剤の一部として投与したインターフェロンの効力が試験され、リポソーム製剤が水系の投与に優ると結論された (du Plessis et al., Antiviral Research, 1992, 18, 259-265)。

20

【0117】

非イオン性リポソーム系 (特に非イオン性界面活性剤及びコレステロールを含んでなる系) も、薬物の皮膚への送達におけるその有用性を判定するために試験された。NovasomeTM I (ジラウリン酸グリセリル／コレステロール／ポリオキシエチレン-10-ステアリルエーテル) 及びNovasomeTM II (ジステアリン酸グリセリル／コレステロール／ポリオキシエチレン-10-ステアリルエーテル) を含んでなる非イオン性リポソーム製剤を使用して、シクロスポリン-Aをマウス皮膚の真皮へ送達した。結果は、そのような非イオン性リポソーム系が皮膚の様々な層へのシクロスポリン-Aの沈着を促進するのに有効であることを示した (Hu et al., S. T. P. Pharma. Sci., 1994, 4, 6, 466)。

30

【0118】

リポソームにはまた、「立体的に安定した」リポソームが含まれるが、この用語は、本明細書に使用されるように、1以上の特化した脂質を含んでなるリポソームを意味し、これがリポソームに取り込まれると、そのような特化した脂質を欠いているリポソームに比べて循環寿命の亢進をもたらす。立体的に安定したリポソームの例は、リポソームの小胞を形成する脂質部分の一部が (A) モノシアロガングリオシド G_{M1} のような1以上の糖脂質を含むか、又は (B) ポリエチレングリコール (PEG) 部分のような1以上の親水性ポリマーで誘導されるものである。特定の理論に縛られることを望まないが、少なくとも、ガングリオシド、スフィンゴミエリン、又はPEG-誘導化脂質を含有する立体的に安定したリポソームについては、これらの立体的に安定したリポソームの循環半減期が亢進することは、細網内皮系 (RES) の細胞への取込みの低下に由来すると当該技術分野では考えられている (Allen et al., FEBS Letters, 1987, 223, 42; Wu et al., Cancer Research, 1993, 53, 3765)。

40

【0119】

1以上の糖脂質を含んでなる様々なリポソームが当該技術分野で知られている。Papahadjopoulos et al. (Ann. N. Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64) は、モノシアロガングリオシド G_{M1} 、硫酸ガラクトセレブロシド、及びホスファチジイノシトールがリポソームの血中半減期を改善させる能力について報告した。上記の知見は、Gabizon et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1988, 85, 6949) により詳しく解釈された。米国特許第4, 837, 028号及びWO 88/04924 (いずれも Allen et al., へ) は、(

50

1) スフィンゴミエリン及び(2) ガングリオシド G_j 又は硫酸ガラクトセレブロシドエステルを含んでなるリポソームを開示する。米国特許第5, 543, 152号(Webb et al.) は、スフィンゴミエリンを含んでなるリポソームを開示する。1, 2-s n-ジミリストイルホスファチジルコリンを含んでなるリポソームがWO 97/13499 (Lim et al.) に開示されている。

【0120】

1以上の親水性ポリマーで誘導した脂質を含んでなる多くのリポソームとその調製法は、当該技術分野で知られている。Sunamoto et al. (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53, 2778) は、PEG部分を含有する非イオン性界面活性剤である $2C_{12}15G$ を含んでなるリポソームについて記載した。Illum et al. (FEBS Lett., 1984, 167, 79) は、高分子グリコールでポリスチレン粒子を親水コーティングすると血中半減期が有意に増すことに注目した。ポリアルキレングリコール(例えば、PEG)のカルボキシル基を付けることにより修飾した合成リン脂質がSears(米国特許第4, 426, 330号及び4, 534, 899号)に記載されている。Klibanov et al. (FEBS Lett., 1990, 268, 235) は、PEG又はステアリン酸PEGで誘導したホスファチジリエタノールアミン(PE)を含んでなるリポソームが血液循環半減期の有意な増加を有することを実証する実験について記載した。Blume et al. (Biochimica et Biophysica Acta, 1990, 1029, 91) は、そのような観察事実を他のPEG誘導化リン脂質(例えば、ジステアロイルホスファチジリエタノールアミン(DSPE)及びPEGの組合せより形成される、DSPE-PEG)へ拡張した。共有結合したPEG部分をその外部表面に有するリポソームがヨーロッパ特許第EP 0 445 131 B1号とFisherへのWO 90/04384に記載されている。PEGで誘導したPEを1~20モル%含有するリポソーム組成物とその使用の方法がWoodle et al. (米国特許第5, 013, 556号及び5, 356, 633号)とMartin et al. (米国特許第5, 213, 804号及びヨーロッパ特許第EP 0 496 813 B1号)により記載されている。他のいくつかの脂質-ポリマーコンジュゲートを含んでなるリポソームがWO 91/05545及び米国特許第5, 225, 212号(いずれもMartin et al. へ)とWO 94/20073 (Zalipsky et al.) に開示されている。PEG修飾セラミド脂質を含んでなるリポソームがWO 96/10391 (Choi et al.) に記載されている。米国特許第5, 540, 935号(Miyazaki et al.) 及び5, 556, 948号(Tagawa et al.) は、その表面上の官能基部分でさらに誘導化し得るPEG含有リポソームについて記載する。

【0121】

核酸を含んでなる限定数のリポソームが当該技術分野で知られている。Thierry et al. へのWO 96/40062は、高分子量の核酸をリポソームに被包化する方法を開示する。Tagawa et al. への米国特許第5, 264, 221号はタンパク質に結合したリポソームを開示し、そのようなリポソームの中身にアンチセンスRNAが含まれる可能性があることを主張する。Rahman et al. への米国特許第5, 665, 710号は、オリゴデオキシヌクレオチドをリポソームに被包化する特定の方法を記載する。Love et al. へのWO 97/04787は、raf遺伝子へ標的指向したアンチセンスオリゴヌクレオチドを含んでなるリポソームを開示する。

【0122】

トランスファーソーム(transfersome)はさらに別のタイプのリポソームであり、きわめて変形しやすい脂質の集塊であって、薬物送達運搬体の魅力的な候補である。トランスファーソームは脂質の液滴として記載される場合があり、きわめて変形しやすいので、その液滴より小さい空孔を容易に貫通することができる。トランスファーソームはそれを使用する環境に適合している、例えば、それらは自己最適化し(皮膚の空孔の形状に適合する)、自己修復し、断片化せずにその標的に頻繁に到達し、しばしば自己負荷性(self-loading)である。トランスファーソームを作製するには、界面境界活性化剤、通常は界面活性剤を標準的なリポソーム組成物へ加えることが可能である。トランスファーソームは、血清アルブミンを皮膚へ送達するのに使用されたことがある。トランスファーソーム仲介

性の血清アルブミンの送達は、血清アルブミンを含有する溶液剤の皮下注射と同じくらい有効であることが示された。

【0123】

界面活性剤は乳剤（マイクロエマルジョンが含まれる）やリポソームのような製剤に広く応用されている。天然と合成の両方の多種多様なタイプの界面活性剤の性質を分類して順位づける最も一般的な方法は、親水性／親油性バランス（HLB）の使用によるものである。親水基（「ヘッド」としても知られる）の性質は、製剤に使用される様々な界面活性剤を分類するための最も有用な手段を提供する（Rieger, 「医薬剤形（Pharmaceutical Dosage Forms）」マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、1988、285 頁中）。

10

【0124】

界面活性分子がイオン化されていなければ、それは非イオン性界面活性剤として分類される。非イオン性界面活性剤は医薬品及び化粧品に広く応用され、広範囲の pH 値にわたり使用可能である。一般に、その HLB 値は、その構造に依存して、2～約 18 に及ぶ。非イオン性界面活性剤には、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールエステル、グリセリルエステル、ポリグリセリルエステル、ソルビタンエステル、スクロースエステル、及びエトキシシ化エステルのような非イオン性エステルが含まれる。脂肪アルコールエトキシレート、プロポキシシ化アルコール、及びエトキシシ化／プロポキシシ化ブロックポリマーのような非イオン性のアルカノールアミド及びエーテルもこのクラスに含まれる。ポリオキシエチレン界面活性剤は、非イオン性界面活性剤クラスの最も一般的なメンバーである。

20

【0125】

界面活性分子が水に溶けるか又は分散するときに陰電荷を担うならば、この界面活性剤はアニオン性として分類される。アニオン性界面活性剤には、石けんのようなカルボキシレート、アシルラクチレート、アミノ酸のアシルアミド、硫酸アルキル及び硫酸エトキシシ化アルキルのような硫酸のエステル、アルキルベンゼンスルホネートのようなスルホネート、イセチオン酸アシル、タウリン酸及びスルホコハク酸アシル、及びリン酸エステルが含まれる。アニオン性界面活性剤クラスの最も重要なメンバーは、硫酸アルキルと石けんである。

30

【0126】

界面活性分子が水に溶けるか又は分散するときに陽電荷を担うならば、この界面活性剤はカチオン性として分類される。カチオン性界面活性剤には、4 級アンモニウム塩とエトキシシ化アミンが含まれる。4 級アンモニウム塩がこのクラスで最も使用されるメンバーである。

【0127】

界面活性分子が陽電荷か陰電荷のどちらをも担う能力を有するならば、この界面活性剤は両親媒性として分類される。両親媒性界面活性剤には、アクリル酸誘導体、置換アルキルアミド、N-アルキルベタイン、及びホスファチドが含まれる。

【0128】

医薬品、製剤及び乳剤における界面活性剤の使用が概説されている（Rieger, 「医薬剤形（Pharmaceutical Dosage Forms）」マルセルデッカー社、ニューヨーク州ニューヨーク、1988、285 頁中）。

40

【0129】

浸透エンハンサー：

1つの態様において、本発明は、核酸、特にオリゴヌクレオチドの動物の皮膚への効率的な送達をもたらす様々な浸透エンハンサーを利用する。ほとんどの薬物は、イオン化型と非イオン化型の両方で溶液中に存在する。しかしながら、通常、細胞膜を容易に通過するのは脂溶性又は親油性の薬物だけである。通過される膜を浸透エンハンサーで処理すれば、非親油性の薬物でも細胞膜を通過し得ることが発見された。非親油性薬物の細胞膜通過の拡散を助けることに加えて、浸透エンハンサーは親油性薬物の透過性も高める。

50

【0130】

浸透エンハンサーは5つの広いカテゴリー、即ち、界面活性剤、脂肪酸、胆汁酸塩、キレート剤、及び非キレート非界面活性剤の1つに属するものとして分類することができる (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92) 。上記の浸透エンハンサー群のそれぞれにつき、以下により詳しく記載する。

【0131】

界面活性剤：本発明に関連すると、界面活性剤（又は「界面活性薬剤」）は、水溶液に溶けるときに、溶液の表面張力、又は水溶液と別の液体間の界面張力を低下させ、その結果、粘膜を介したオリゴヌクレオチドの吸収を高める化学物質 (entities) である。胆汁酸塩及び脂肪酸に加え、これらの浸透エンハンサーには、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル及びポリオキシエチレン-20-セチルエーテル (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92) ; 及びFC-43のようなペルフルオロケミカル乳剤 (Takahashi et al., J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252) が含まれる。

【0132】

脂肪酸：浸透エンハンサーとして作用する様々な脂肪酸とその誘導体には、例えば、オレイン酸、ラウリン酸、カプリン酸 (n-デカン酸)、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、ジカプレート、トリカプレート、モノオレイン (1-モノオレオイル-rac-グリセロール)、ジラウリン、カプリル酸、アラキドン酸、グリセロール-1-モノカプレート、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、アシルカルニチン、アシルコリン、それらのC₁₋₁₀アルキル (例えば、メチル、イソプロピル及びt-ブチル) エステル、及びそれらのモノ及びジグリセリド (即ち、オレエート、ラウレート、カプレート、ミリステート、パルミテート、ステアレート、リノレエート、等) が含まれる (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7:1-33; El-Hariri et al., J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654) 。

【0133】

胆汁酸塩：胆汁の生理学的役割には、脂質及び脂溶性ビタミンの分散及び吸収の促進が含まれる (Brunton, 38 章「グッドマン・ギルマンの薬理書 (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics)」第9版、Hardman et al. (監修) マックグロウヒル、ニューヨーク、1996, 934-935 頁中)。様々な天然の胆汁酸塩とその合成誘導体が浸透エンハンサーとして作用する。このように、用語「胆汁酸塩」には、天然に存在する胆汁のあらゆる成分、並びにそのあらゆる合成誘導体が含まれる。本発明の胆汁酸塩には、例えば、コール酸 (又はその製剤的に許容されるナトリウム塩、コール酸ナトリウム)、デヒドロコール酸 (デヒドロコール酸ナトリウム)、デオキシコール酸 (デオキシコール酸ナトリウム)、グルコール酸 (グルコール酸ナトリウム)、グリコール酸 (グリコール酸ナトリウム)、グリコデオキシコール酸 (グリコデオキシコール酸ナトリウム)、タウロコール酸 (タウロコール酸ナトリウム)、タウロデオキシコール酸 (タウロデオキシコール酸ナトリウム)、ケノデオキシコール酸 (ケノデオキシコール酸ナトリウム)、ウルソデオキシコール酸 (UDCA)、タウロー24, 25-ジヒドロフシジン酸ナトリウム (STDHF)、グリコジヒドロフシジン酸ナトリウム及びポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル (POE) が含まれる (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, 92 頁; Swinyard, 39 章「レミントン製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」第18版、Gennaro (監修)、マック・パブリッシング社、ペンシルヴェニア州イーストン (1990) 782-783 頁中; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto et al., J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25; Yamashita et al., J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583) 。

【0134】

キレート剤：キレート剤は、本発明に関連して使用されるように、金属イオンと複合体

を形成することによってそれを溶液から除去し、その結果、粘膜を介したオリゴヌクレオチドの吸収を高める化合物として定義することができる。本発明における浸透エンハンサーとしての使用に関して言えば、キレート剤は、DNアーゼ阻害剤としても役立つという追加の利点を有する。これは、ほとんどの特性決定されたDNAヌクレアーゼが触媒作用のために2価金属イオンを必要とするので、キレート剤により阻害されるためである (Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339)。本発明のキレート剤には、限定されないが、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (EDTA)、クエン酸、サリチル酸塩 (例えば、サリチル酸ナトリウム、5-メトキシサリチル酸塩及びホモバニレート)、コラーゲンのN-アシル誘導体、ラウレス-9、及びβ-ジケトンのN-アミノアシル誘導体 (エナミン) が含まれる (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, 92 頁; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur et al., J. Control Rel., 1990, 14, 43-51)。

【0135】

非キレート非界面活性剤：本明細書に使用されるように、非キレート非界面活性剤の浸透亢進化合物は、キレート剤としても界面活性剤としてもさしたる活性を示さないが、それでも消化管粘膜を介したオリゴヌクレオチドの吸収を高める化合物として定義される (Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33)。このクラスの浸透エンハンサーには、例えば、不飽和の環式尿素、1-アルキル及び1-アルケニルアザシクロアルカノン誘導体 (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, 92 頁) ; 及び、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン及びフェニルブタゾンのような非ステロイド性抗炎症剤 (Yamashita et al., J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626) が含まれる。

【0136】

オリゴヌクレオチドの細胞レベルでの取込みを高める薬剤も本発明の薬物や他の組成物へ加えてよい。例えば、リポフェクチン (Junichi et al., 米国特許第5,705,188号) のようなカチオン性脂質、カチオン性グリセロール誘導体、及びポリリジン (Lollo et al., PCT出願WO97/30731) のようなポリカチオン性分子も、オリゴヌクレオチドの細胞取込みを高めることが知られている。

【0137】

エチレングリコールやプロピレングリコールのようなグリコール、2-ピロールのようなピロール、アゾン、並びにリモネン及びメントンのようなテルペンが含まれる他の薬剤も、投与する核酸の浸透を高めるために利用してよい。

【0138】

担体：

本発明のある組成物は、製剤中に担体化合物も取り込む。本明細書に使用する「担体化合物」又は「担体」は、不活性である (即ち、それ自身は生物学的活性を保有しない) が、例えば生物学的に活性のある核酸を分解するか又はその循環からの除去を促進することによって、生物学的活性を有する核酸のバイオアベイラビリティを低下させる in vivo プロセスにより核酸として認知される核酸又はその類似体を意味する場合がある。核酸及び担体化合物の同時投与は、典型的には後者の物質が過剰であるが、肝臓、腎臓又は他の循環外レザバーにおいて回収される核酸の量の実質的な低下をもたらす場合があり、これは恐らく共通の受容体に対する担体化合物と核酸の競合によるものであろう。例えば、部分ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドの肝臓組織における回収は、それがポリイノシン酸、硫酸デキストラン、ポリシチジン酸又は4-アセトアミド-4'-イソチオシアノースチルベン-2,2'-ジスルホン酸と同時投与されるとき、低下する場合がある (Miyao et al., Antisense Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura et al., Antisense & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183)。

【0139】

賦形剤

担体化合物とは対照的に、「医薬担体」又は「賦形剤」は、製剤的に許容される溶媒、

懸濁剤、又は1以上の核酸を動物へ送達するための他の薬理学的に不活性な担体である。賦形剤は、液体でも固体でもよく、計画された投与の方法に基づいて、所与の医薬組成物の核酸や他の成分と組み合わせたときに、所望される大きさ、コンシステンシー、等をもたらすように選択する。典型的な医薬担体には、限定されないが、結合剤（例、ゼラチン化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース、等）；充填剤（例、乳糖や他の糖、微結晶性セルロース、ペクチン、ゼラチン、硫酸カルシウム、エチルセルロース、ポリアクリレート又はリン酸水素カルシウム、等）；滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ、コロイド状二酸化シリコン、ステアリン酸、金属ステアリン酸塩、水素添加植物油、コーンスターチ、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、等）；崩壊剤（例、デンプン、デンプン

10

【0140】

核酸とは有害に反応しない、非腸管外投与に適した製剤的に許容される有機又は無機の賦形剤も本発明の組成物を製剤化するために使用してよい。製剤的に許容される好適な担体には、限定されないが、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、乳糖、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、等が含まれる。

【0141】

核酸の局所投与用の製剤には、滅菌及び非滅菌の水溶液剤、アルコールのような一般溶媒中の非水性溶液剤、又は液体又は固体のオイル基剤中の核酸の溶液剤が含まれる場合がある。これら溶液剤は、緩衝液、希釈剤、及び他の好適な添加剤も含有してよい。核酸とは有害に反応しない、非腸管外投与に適した製剤的に許容される有機又は無機の賦形剤も使用してよい。

20

【0142】

製剤的に許容される好適な賦形剤には、限定されないが、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、乳糖、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、等が含まれる。

【0143】

30

他の成分：

本発明の組成物は、医薬組成物に慣用的に見出される他の付加成分を、その現行技術で確立された使用レベルで、追加的に含有してよい。従って、例えば、本組成物は、例えば止痒剤、収斂薬、局所麻酔剤又は抗炎症剤のような適合性のある追加の医薬活性材料を含有しても、着色剤、芳香剤、保存剤、抗酸化剤、混濁剤、濃化剤及び安定化剤のような、本発明の組成物の様々な剤形を物理的に製剤化するのに有用な追加の材料を含有してもよい。しかしながら、そのような材料は、添加したときに、本発明の組成物の成分の生物学的活性に不当に干渉してはならない。製剤は、滅菌して、所望されるならば、製剤の核酸とは有害に反応しない助剤、例えば、滑沢剤、保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与える塩、緩衝剤、着色剤、芳香剤及び／又は芳香性物質、等と混合してよい。

40

【0144】

水性懸濁液剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、及び／又はデキストランが含まれる、懸濁液剤の粘度を高める物質を含有してよい。この懸濁液剤は、安定化剤も含有してよい。

【0145】

本発明のある態様は、（a）1以上のアンチセンス化合物、及び（b）非アンチセンス機序によって機能する1以上の他の化学療法剤を含有する医薬組成物を提供する。そのような化学療法剤の例には、限定されないが、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ナイトロジェンマスタード、クロラムブシ

50

ル、メルファラン、シクロホスファミド、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン (CA)、5-フルオロウラシル (5-FU)、フロキシウリジン (5-FUdR)、メトトレキセート (MTX)、コルヒチン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド、テニポシド、シスプラチン及びジエチルスチルベストロール (DES) のような抗癌剤が含まれる。一般論としては、「メルクマニユアル (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy)」第15版、Berkow et al. (監修) (1987)、ニュージャージー州ラーウェイ、1206-1228 頁を参考のこと。非ステロイド抗炎症薬及びコルチコステロイドが限定せずに含まれる抗炎症薬と、リビビリン、ビダラビン、アシクロビル及びガンシクロビルが限定されずに含まれる抗ウイルス薬も、本発明の組成物に組み合わせてよい。一般論としては、「メルクマニユアル (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy)」第15版、Berkow et al. (監修) (1987)、ニュージャージー州ラーウェイ、2499-2506 頁及び46-49 頁をそれぞれ参照のこと。他の非アンチセンス化学療法剤も本発明の範囲内にある。2以上の組合せ化合物は、一緒に使用しても、連続的に使用してもよい。

10

【0146】

別の関連した態様において、本発明の組成物は、第一の核酸へ標的指向する1以上のアンチセンス化合物、特にオリゴヌクレオチドと、第二の核酸標的へ標的指向する追加のアンチセンス化合物を含有してよい。アンチセンス化合物の数多の例が当該技術分野で知られている。2以上の組合せ化合物は、一緒に使用しても、連続的に使用してもよい。

【0147】

治療用組成物の製剤化とその後続の投与は、当業者の技術の範囲内にあると考えられる。投薬は、治療される病態の重症度と応答性に依存し、治療のクールは数日から数ヶ月、又は治癒がもたらされるか、又は病態の減衰が達成されるまで続く。最適な投薬スケジュールは、患者の体内における薬物蓄積の測定値より算出することができる。当業者は、最適投与量、投薬方法、及び反復率を容易に決定することができる。最適投与量は個々のオリゴヌクレオチドの相対効力に応じて変動する場合があるが、一般には *in vitro* 及び *in vivo* の動物モデルにおいて有効と判定された EC_{50} に基づいて推定することができる。一般に、投与量は体重 1 kg あたり $0.01\text{ }\mu\text{g} \sim 100\text{ g}$ であり、1日、1週、1月又は1年につき1回又はそれ以上与えても、2～20年に1回だけ投与してもよい。当業者は、体液又は組織中の薬物の測定滞留時間及び濃度に基づいて投薬の反復率を容易に推定することができる。治療がうまくいけば、患者に維持療法を実施させ、病態の再発を予防することが望ましい場合があり、ここでオリゴヌクレオチドは、1日1回又は数回～20年に1回まで、体重 1 kg あたり $0.01\text{ }\mu\text{g} \sim 100\text{ g}$ に及ぶ維持用量で投与する。

20

30

【0148】

本発明をその好ましい態様のあるものに準じて具体的に記載してきたが、以下の実施例は、本発明を例示するためにのみ役立ち、それを制限することを企図していない。

実施例

【実施例1】

【0149】

オリゴヌクレオチド合成用ヌクレオシドホスホロアミダイト：デオキシ及び2'-アルコキシアミダイト

40

2'-デオキシ及び2'-メトキシ- β -シアノエチルジイソプロピルホスホロアミダイトは市販品より入手可能である (例えば、ケムジェーンズ (Chemgenes)、マサチューセッツ州ニーダム、又はグレン・リサーチ社、バージニア州スターリング)。他の2'-O-アルコキシ置換ヌクレオシドアミダイトは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,506,351号に記載のように製造する。2'-アルコキシアミダイトを使用して合成するオリゴヌクレオチドについては、未修飾オリゴデオキシヌクレオチドの標準サイクルを利用するが、テトラゾール及び塩基のパルス送達後の待ち工程は360秒に高める。

【0150】

50

5-メチル-2'-デオキシシチジン (5-Me-C) ヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチドは、市販のホスホロアミダイト (グレン・リサーチ社、バージニア州スターリング、又はケムジーンズ、マサチューセッツ州ニーダム) を使用する公知の方法により合成する [Sanghvi, et. al., Nucleic Acids Research, 1993, 21, 3197-3203]。

【0151】

2'-フルオロアミダイト

2'-フルオロデオキシアデノシンアミダイト

2'-フルオロ-オリゴヌクレオチドは、先述 [Kawasaki et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 831-841] のように、そして参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 5, 670, 633 号のように合成する。簡略に言うと、市販の 9-β-D-アラビノフラノシルアデニンを出発材料として利用し、文献の手順の改変によって 2'-β-トリチル基の S_N2 置換により 2'-α-フルオロ原子を導入して、保護化ヌクレオシド N6-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシンを合成する。このようにして、N6-ベンゾイル-9-β-D-アラビノフラノシルアデニンを、中等度の収率で 3', 5'-ジテトラヒドロピラニル (THP) 中間体として選択的に保護化する。THP 及び N6-ベンゾイル基の脱保護は、標準的な方法を使用して達成し、標準法を使用して 5'-ジメトキシトリチル (DMT)-及び 5'-DMT-3'-ホスホロアミダイト中間体を得る。

【0152】

2'-フルオロデオキシグアノシン

2'-デオキシ-2'-フルオログアノシンの合成は、テトライソプロピルジシロキサニル (TPDS) 保護化 9-β-D-アラビノフラノシルグアニンを出発材料として使用して達成し、中間体のジイソブチルアラビノフラノシルグアノシンへ変換する。TPDS 基の脱保護に続き、THP でヒドロキシル基を保護して、ジイソブチルジ-THP 保護化アラビノフラノシルグアニンを得る。選択的な O-脱アシル化及びトリフル化 (triflation) に続き、粗生成物をフッ化物で処理してから、THP 基を脱保護する。標準法を使用して、5'-DMT-及び 5'-DMT-3'-ホスホロアミダイトを得る。

【0153】

2'-フルオロウリジン

2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンの合成は、2, 2'-無水-1-β-D-アラビノフラノシルウラシルを 70% フッ化水素-ピリジンで処理する、文献の手順の改変により達成する。標準法を使用して、5'-DMT 及び 5'-DMT-3'-ホスホロアミダイトを得る。

【0154】

2'-フルオロデオキシシチジン

2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンのアミノ化により 2'-デオキシ-2'-フルオロシチジンを合成し、それに続く選択的な保護化により、N4-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジンを得る。標準法を使用して、5'-DMT 及び 5'-DMT-3'-ホスホロアミダイトを得る。

【0155】

2'-O- (2-メトキシエチル) 修飾アミダイト

2'-O-メトキシエチル置換ヌクレオシドアミダイトは、下記のように、あるいは代わりに Martin, P., Helvetica Chimica. Acta, 1995, 78, 486-504 の方法に従って製造する。

【0156】

2, 2'-無水- [1- (β-D-アラビノフラノシル) -5-メチルウリジン]

5-メチルウリジン (リボシルチミン、ヤマサ、銚子、日本の市販品) (72.0 g, 0.279 M)、炭酸ジフェニル (90.0 g, 0.420 M) 及び重炭酸ナトリウム (2.0 g, 0.024 M) を DMF (300 mL) へ加える。この混合物を攪拌しながら加熱して還流させ、発生する二酸化炭素ガスを制御されたやり方で放出させる。1 時間後

、やや黒ずんだ溶液を減圧下で濃縮する。結果として得たシロップを、攪拌しながらジエチルエーテル（2.5 L）へ注ぐ。生成物はゴムを形成する。エーテルをデカントし、残渣を最少量のメタノール（約400 mL）に溶かす。この溶液を新鮮なエーテル（2.5 L）へ注ぐと、堅いゴムを生じる。エーテルをデカントし、このゴムを真空オーブン（60℃, 1 mmHg, 24時間）中で乾燥させて固形物を得て、これを粉砕し淡褐色の粉末にする。この材料をそのまま以後の反応に使用して（又は、酢酸エチル中のメタノール（10～25%）勾配液を使用するカラムクロマトグラフィーによってさらに精製してよい）、白い固形物を得る。

【0157】

2'-O-メトキシエチル-5-メチルウリジン

2, 2'-無水-5-メチルウリジン（195 g, 0.81 M）、トリス（2-メトキシエチル）ホウ酸エステル（231 g, 0.98 M）及び2-メトキシエタノール（1.2 L）を2 Lのステンレススチール圧力容器へ加え、160℃に予熱した油浴中に置く。155～160℃で48時間加熱した後で、この容器を開き、この溶液を蒸発乾固させ、MeOH（200 mL）で摩砕する。残渣を温アセトン（1 L）に懸濁する。不溶性の塩を濾過し、アセトン（150 mL）で洗浄し、濾液を蒸発させる。残渣（280 g）をCH₃CN（600 mL）に溶かし、蒸発させる。0.5% Et₃NHを含有するCH₂Cl₂/アセトン/MeOH（20:5:3）にシリカゲルカラム（3 kg）を充填する。先の残渣をCH₂Cl₂（250 mL）に溶かし、カラムへのロードに先立ってシリカ（150 g）に吸着させる。充填溶媒で生成物を溶出させて、表題生成物を得る。低純度分画を再処理することによって、追加の材料を入手することができる。

10

20

【0158】

2'-O-メトキシエチル-5'-O-ジメトキシトリチル-5-メチルウリジン

2'-O-メトキシエチル-5-メチルウリジン（160 g, 0.506 M）をピリジン（250 mL）と共に蒸発させ、乾燥残渣をピリジン（1.3 L）に溶かす。塩化ジメトキシトリチルの第一アリコート（94.3 g, 0.278 M）を加え、この混合物を室温で1時間攪拌する。塩化ジメトキシトリチルの第二アリコート（94.3 g, 0.278 M）を加え、この反応物をさらに1時間攪拌する。次いで、メタノール（170 mL）を加えて反応を止める。溶媒を蒸発させて、CH₃CN（200 mL）で摩砕する。残渣をCHCl₃（1.5 L）に溶かし、2 x 500 mLの飽和NaHCO₃と2 x 500 mLの飽和NaClで抽出する。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、蒸発させる。0.5% Et₃NHを含有するEtOAc/ヘキサン/アセトン（5:5:1）で充填して溶出させる。3.5 kgのシリカゲルカラムでこの残渣を精製する。純粋な分画を蒸発させて、表題生成物を得る。

30

【0159】

3'-O-アセチル-2'-O-メトキシエチル-5'-O-ジメトキシトリチル-5-メチルウリジン

2'-O-メトキシエチル-5'-O-ジメトキシトリチル-5-メチルウリジン（106 g, 0.167 M）、DMF/ピリジン（562 mLのDMFと188 mLのピリジンより調製する、3:1混合物を750 mL）及び無水酢酸（24.38 mL, 0.258 M）を合わせて室温で24時間攪拌する。最初にTLC試料をMeOHの添加で不活性化（quench）することによって、TLCにより反応をモニターする。TLCにより判定される、反応の完了時にMeOH（50 mL）を加え、この混合物を35℃で蒸発させる。残渣をCHCl₃（800 mL）に溶かし、2 x 200 mLの飽和重炭酸ナトリウムと2 x 200 mLの飽和NaClで抽出する。水層を200 mLのCHCl₃で戻し抽出する。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、残渣とする。この残渣を3.5 kgのシリカゲルカラムで精製し、EtOAc/ヘキサン（4:1）を使用して溶出させる。純粋な生成物の分画を蒸発させて、表題化合物を得る。

40

【0160】

3'-O-アセチル-2'-O-メトキシエチル-5'-O-ジメトキシトリチル-5

50

ーメチルー４ーtriaゾールウリジン

3'-O-アセチルー2'-O-メトキシエチルー5'-O-ジメトキシトリチルー5-
ーメチルウリジン (96 g, 0.144 M) を CH_3CN (700 mL) に溶かすことによ
って第一の溶液を調製し、取って置く。triaゾール (90 g, 1.3 M) の CH_3CN
(1 L) 溶液へトリエチルアミン (189 mL, 1.44 M) を加え、 -5°C へ冷やし、
オーバーヘッド攪拌子を使用して0.5時間攪拌する。0~10 $^\circ\text{C}$ に維持した攪拌溶液
へ POCl_3 を30分の時間にわたり滴下して、生じる混合物をさらに2時間攪拌する。
後者の溶液へ第一の溶液を45分の時間にわたり滴下する。生じる反応混合物を冷室に一
晩保存する。反応混合物より塩を濾過し、溶液を蒸発させる。残渣を EtOAc (1 L)
に溶かし、不溶性の固形物を濾過により除去する。濾過物を1 x 300 mL の NaHCO_3 10
& 2 x 300 mL の飽和 NaCl で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。
残渣を EtOAc で摩砕し、表題化合物を得る。

【0161】

2'-O-メトキシエチルー5'-O-ジメトキシトリチルー5-メチルシチジン

3'-O-アセチルー2'-O-メトキシエチルー5'-O-ジメトキシトリチルー5-
ーメチルー４ーtriaゾールウリジン (103 g, 0.141 M) のジオキサン (500
mL) 及び NH_4OH (30 mL) 中溶液を室温で2時間攪拌する。このジオキサン溶液
を蒸発させ、残渣を MeOH (2 x 200 mL) と共沸混合させる。残渣を MeOH (3
00 mL) に溶かし、2リットルのステンレススチール加圧容器へ移す。 NH_3 ガスで飽
和した MeOH (400 mL) を加え、容器を100 $^\circ\text{C}$ で2時間加熱する (TLCは完全 20
な変換を示した)。容器の中身を蒸発乾固させ、残渣を EtOAc (500 mL) に溶か
し、飽和 NaCl (200 mL) で1回洗浄する。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、
溶媒を蒸発させて、表題化合物を得る。

【0162】

N4-ベンゾイルー2'-O-メトキシエチルー5'-O-ジメトキシトリチルー5-
ーメチルシチジン

2'-O-メトキシエチルー5'-O-ジメトキシトリチルー5-メチルシチジン (8
5 g, 0.134 M) を DMF (800 mL) に溶かし、無水安息香酸 (37.2 g, 0.
165 M) を攪拌しながら加える。3時間攪拌した後で、TLCはこの反応がほぼ95
%完了していることを示した。溶媒を蒸発させ、残渣を MeOH (200 mL) と共沸混 30
合させる。残渣を CHCl_3 (700 mL) に溶かし、飽和 NaHCO_3 (2 x 300 mL)
& 飽和 NaCl (2 x 300 mL) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させて残
渣を得る。この残渣を、0.5% Et_3NH を含有する EtOAc / ヘキサン (1:1)
) を溶出溶媒として使用する1.5 kg シリカカラムでクロマトグラフ処理する。純粋な
生成物分画を蒸発させて、表題化合物を得る。

【0163】

N4-ベンゾイルー2'-O-メトキシエチルー5'-O-ジメトキシトリチルー5-
ーメチルシチジンー3'-アミダイト

N4-ベンゾイルー2'-O-メトキシエチルー5'-O-ジメトキシトリチルー5-
ーメチルシチジン (74 g, 0.10 M) を CH_2Cl_2 (1 L) に溶かす。テトラゾール 40
ジイソプロピルアミン (7.1 g) と2-シアノエトキシーテトラ (イソプロピル) 垂リ
ン酸塩 (40.5 mL, 0.123 M) を窒素雰囲気下、攪拌しながら加える。生じる混
合物を室温で20時間攪拌する (TLCは反応が95%完了していることを示した)。反
応混合物を飽和 NaHCO_3 (1 x 300 mL) と飽和 NaCl (3 x 300 mL) で抽
出する。水性の洗液を CH_2Cl_2 (300 mL) で戻し抽出し、抽出物を合わせ、 Mg
 SO_4 で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、 EtOAc / ヘキサン (3:1) を溶出
溶媒として使用する1.5 kg のシリカゲルカラムでクロマトグラフ処理する。純粋な分
画を合わせて、表題化合物を得る。

【0164】

2'-O- (アミノオキシエチル) ヌクレオシドアミダイト及び2'-O- (ジメチル 50

アミノオキシエチル)ヌクレオシドアミダイト

2'- (ジメチルアミノオキシエトキシ)ヌクレオシドアミダイト

2'- (ジメチルアミノオキシエトキシ)ヌクレオシドアミダイト [当該技術分野では2'-O- (ジメチルアミノオキシエチル)ヌクレオシドアミダイトとしても知られる]は、以下のパラグラフに記載のように製造する。アデノシン、シチジン及びグアノシンヌクレオシドアミダイトはチミジン (5-メチルウリジン)と同様に製造するが、但し、環外アミンは、アデノシン及びシチジンの場合はベンゾイル部分で、グアノシンの場合はイソブチリルで保護する。

【0165】

5'-O-tert-ブチルジフェニルシリル-O²-2'-無水-5-メチルウリジン 10

O²-2'-無水-5-メチルウリジン (Pro. Bio. Sint., Varese, イタリア、100.0g, 0.4'6ミリモル)、ジメチルアミノピリジン (0.66g, 0.013当量、0.0054ミリモル)をアルゴン雰囲気下に機械的に攪拌しながら周囲温度で乾燥ピリジン (500ml)に溶かす。tert-ブチルジフェニルクロロシラン (125.8g, 119.0mL, 1.1当量、0.458ミリモル)を1ポーションで加える。この反応物を周囲温度で16時間攪拌する。TLC (Rf 0.22, 酢酸エチル)は完全な反応を示した。この溶液を減圧で濃縮して、濃厚なオイルとする。これをジクロロメタン (1L)と飽和重炭酸ナトリウム (2x1L)及び塩水 (1L)の間に分配する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮して、濃厚なオイルとする 20。このオイルを酢酸エチル及びエチルエーテルの1:1混合物 (600mL)に溶かし、この溶液を-10℃へ冷やす。生じる結晶性の生成物を濾過により採取し、エチルエーテル (3x200mL)で洗浄し、乾燥 (40℃, 1mmHg, 24時間)させて白い固形物とする。

【0166】

5'-O-tert-ブチルジフェニルシリル-2'-O- (2-ヒドロキシエチル)-5-メチルウリジン

2Lのステンレススチール製、固定式 (unstirred) 加圧反応器にテトラヒドロフラン中のボラン (1.0M, 2.0当量、622mL)を加える。換気フードにおいて手動で攪拌しながら、エチレングリコール (350mL, 過剰)を、初めは慎重に、水素ガスの発生が静まるまで加える。5'-O-tert-ブチルジフェニルシリル-O²-2'-無水-5-メチルウリジン (149g, 0.3'1モル)と重炭酸ナトリウム (0.074g, 0.003当量)を手動攪下で加える。この反応器を密封し、160℃の内部温度に達するまで油浴で加熱してから、16時間維持する (気圧<100psig)。この反応容器を周囲温度まで冷やしてから開放する。TLC (Rf 0.67: 所望の生成物、Rf 0.82: ara-Tの副生成物、酢酸エチル)は、生成物への約70%の変換を示した。さらなる副生成物の形成を避けるために、この反応を止め、減圧 (10~1mmHg)で温水浴 (40~100℃)により、より極端な条件を使用して、エチレングリコールを除去して濃縮する [あるいは、低沸点溶媒を除去したら、残る溶液を酢酸エチルと水との間に分画してよい。生成物は有機相にある]。カラムクロマトグラフィー 40 (シリカゲル2kg, 1:1~4:1の酢酸エチル-ヘキサン勾配液)により残渣を精製する。適切な分画を集め、ストリップングして、乾燥させて白色のカリカリとしたフォームとして、出発材料が混在した生成物と、純粋な再使用可能な出発材料を得る。

【0167】

2'-O- [(2-フタルイミドキシ)エチル]-5'-tert-ブチルジフェニルシリル-5-メチルウリジン

5'-O-tert-ブチルジフェニルシリル-2'-O- (2-ヒドロキシエチル)-5-メチルウリジン (20g, 36.98ミリモル)をトリフェニルホスフィン (11.63g, 44.36ミリモル)及びN-ヒドロキシフタルイミド (7.24g, 44.36ミリモル)と混合する。次いで、高真空下に40℃で2日間、P₂O₅で乾燥させる 50

。この反応混合物にアルゴンを通し、乾燥THF（369.8 mL, アルドリッチ、密封ボトル）を加えて澄明な溶液を得る。この反応混合物へアゾジカルボン酸ジエチル（6.98 mL, 44.36ミリモル）を滴下する。添加の速度は、生じる深赤の発色が消えたらすぐに次の一滴を加えるように維持する。この添加が完了した後で、この反応物を4時間攪拌する。そのときまでに、TLC（酢酸エチル：ヘキサン、60：40）は、反応の完了を示した。真空において溶媒を蒸発させる。得られる残渣をフラッシュカラムにかけ、酢酸エチル：ヘキサン（60：40）で溶出させて、2'-O-〔（2-フタルイミドキシ）エチル〕-5'-t-ブチルジフェニルシリル-5-メチルウリジンを白いフォームとして得る。

【0168】

10

5'-O-t-tert-ブチルジフェニルシリル-2'-O-〔（2-ホルムアドキシイミノオキシ）エチル〕-5-メチルウリジン

2'-O-〔（2-フタルイミドキシ）エチル〕-5'-t-ブチルジフェニルシリル-5-メチルウリジン（3.1 g, 4.5ミリモル）を乾燥CH₂Cl₂（4.5 mL）に溶かし、メチルヒドラジン（300 mL, 4.64ミリモル）を-10℃～0℃で滴下する。1時間後、この混合物を濾過し、濾過物を氷冷CH₂Cl₂で洗浄し、合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させる。この溶液を濃縮して、2'-O-（アミノオキシエチル）チミジンを得て、次いでこれをMeOH（67.5 mL）に溶かす。これへホルムアルデヒド（20%水溶液（w/w）、1.1当量）を加え、生じる混合物を1時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をクロマトグラフ処理して、5'-O-t-tert-ブチルジフェニルシリル-2'-O-〔（2-ホルムアドキシイミノオキシ）エチル〕-5-メチルウリジンを白いフォームとして得る。

20

【0169】

5'-O-t-tert-ブチルジフェニルシリル-2'-O-〔N, N-ジメチルアミノオキシエチル〕-5-メチルウリジン

5'-O-t-tert-ブチルジフェニルシリル-2'-O-〔（2-ホルムアドキシイミノオキシ）エチル〕-5-メチルウリジン（1.77 g, 3.12ミリモル）を乾燥MeOH中1M p-トルエンスルホン酸ピリジニウム（PPTS）溶液（30.6 mL）に溶かす。この溶液へ不活性雰囲気下に10℃で水素化シアノホウ素ナトリウム（0.39 g, 6.13ミリモル）を加える。この反応混合物を10℃で10分間攪拌する。その後、この反応容器を氷浴から外し、室温で2時間攪拌して、反応をTLC（CH₂Cl₂中5% MeOH）によりモニターする。NaHCO₃水溶液（5%, 10 mL）を加え、酢酸エチル（2 x 20 mL）で抽出する。酢酸エチル相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させる。MeOH中の1M PPTSの溶液（30.6 mL）に残渣を溶かす。ホルムアルデヒド（20%（w/w）、30 mL, 3.37ミリモル）を加え、この反応混合物を室温で10分間攪拌する。反応混合物を氷浴で10℃へ冷やし、シアノホウ素化ナトリウム（0.39 g, 6.13ミリモル）を加え、反応混合物を10℃で10分間攪拌する。10分後、反応混合物を氷浴から取り出し、室温で2時間攪拌する。この反応混合物へ5% NaHCO₃溶液（25 mL）を加え、酢酸エチル（2 x 25 mL）で抽出する。酢酸エチル層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させる。得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、CH₂Cl₂中5% MeOHで溶出させて、5'-O-t-tert-ブチルジフェニルシリル-2'-O-〔N, N-ジメチルアミノオキシエチル〕-5-メチルウリジンを白いフォームとして得る。

30

40

【0170】

2'-O-（ジメチルアミノオキシエチル）-5-メチルウリジン

トリエチルアミントリヒドロフルオリド（3.91 mL, 24.0ミリモル）を乾燥THF及びトリエチルアミン（1.67 mL, 12ミリモル、乾燥品、KOH上に保存）に溶かす。次いで、このトリエチルアミン-2HFの混合物を5'-O-t-tert-ブチルジフェニルシリル-2'-O-〔N, N-ジメチルアミノオキシエチル〕-5-メチルウリジン（1.40 g, 2.4ミリモル）へ加え、室温で24時間攪拌する。反応はTLC

50

(CH_2Cl_2 中 5% MeOH) によりモニターする。溶媒を真空で除去し、残渣をフラッシュカラムにかけ、 CH_2Cl_2 中 10% MeOH で溶出させて、2'-O-(ジメチルアミノオキシエチル)-5-メチルウリジンを得る。

【0171】

5'-O-DMT-2'-O-(ジメチルアミノオキシエチル)-5-メチルウリジン 2'-O-(ジメチルアミノオキシエチル)-5-メチルウリジン (750 mg, 2.17 ミリモル) を、高真空下に 40℃ で一晚、 P_2O_5 で乾燥させる。次いで、これを無水ピリジン (20 mL) と共蒸発させる。得られる残渣をアルゴン雰囲気下にピリジン (11 mL) に溶かす。この混合物へ 4-ジメチルアミノピリジン (26.5 mg, 2.60 ミリモル)、4,4'-ジメトキシトリチルクロリド (880 mg, 2.60 ミリモル) を加え、この反応混合物を出発物質がすべて消失するまで室温で攪拌する。ピリジンを真空で除去し、残渣をクロマトグラフ処理し、 CH_2Cl_2 中 10% MeOH (数滴のピリジンを含む) で溶出させて、5'-O-DMT-2'-O-(ジメチルアミノオキシエチル)-5-メチルウリジンを得る。

10

【0172】

5'-O-DMT-2'-O-(2-N, N-ジメチルアミノオキシエチル)-5-メチルウリジン-3'-[(2-シアノエチル)-N, N-ジイソプロピルホスホロアミダイト]

5'-O-DMT-2'-O-(ジメチルアミノオキシエチル)-5-メチルウリジン (1.08 g, 1.67 ミリモル) をトルエン (20 mL) と共蒸発させる。この残渣へ N, N-ジイソプロピルアミンテトラゾニド (0.29 g, 1.67 ミリモル) を加え、高真空下に 40℃ で一晚、 P_2O_5 で乾燥させる。次いで、この反応混合物を無水アセトニトリル (8.4 mL) に溶かし、2-シアノエチル-N, N, N¹, N¹-テトライソプロピルホスホロアミダイト (2.12 mL, 6.08 ミリモル) を加える。この反応混合物を不活性雰囲気下に周囲温度で 4 時間攪拌する。反応の進行は TLC (ヘキサン：酢酸エチル、1：1) によりモニターする。溶媒を蒸発させてから、残渣を酢酸エチル (70 mL) に溶かし、5% NaHCO_3 水溶液 (40 mL) で洗浄する。酢酸エチル層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮する。得られる残渣をクロマトグラフ処理し (溶出液：酢酸エチル)、5'-O-DMT-2'-O-(2-N, N-ジメチルアミノオキシエチル)-5-メチルウリジン-3'-[(2-シアノエチル)-N, N-ジイソプロピルホスホロアミダイト] をフォームとして得る。

20

30

【0173】

2'-O-(アミノオキシエトキシ)ヌクレオシドアミダイト

2'-O-(アミノオキシエトキシ)ヌクレオシドアミダイト [当該技術分野では 2'-O-(アミノオキシエチル)ヌクレオシドアミダイトとしても知られる] は、以下のパラグラフに記載のように製造する。アデノシン、シチジン及びチミジンのヌクレオシドアミダイトも同様に製造する。

【0174】

N2-イソブチリル-6-O-ジフェニルカルバモイル-2'-O-(2-エチルアセチル)-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)グアノシン-3'-[(2-シアノエチル)-N, N-ジイソプロピルホスホロアミダイト]

40

2'-O-アミノオキシエチルグアノシン類似体は、ジアミノプリンリボシドの選択的 2'-O-アルキル化により得ることができる。数グラム量のジアミノプリンリボシドは Schering AG (ベルリン) より購入して、微量の 3'-O-異性体を含む 2'-O-(2-エチルアセチル)ジアミノプリンリボシドを提供することができる。2'-O-(2-エチルアセチル)ジアミノプリンリボシドは、アデノシンデアミナーゼでの処理により分解して 2'-O-(2-エチルアセチル)グアノシンへ変換することができる (McGee, D. P. C., Cook, P. D., Guinasso, C. J., WO 94/02501 A1 940203)。標準的な保護法により、2'-O-(2-エチルアセチル)-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)グアノシン及び 2-N-イソブチリル-6-O-ジフェ

50

ニルカルバモイル-2'-O-(2-エチルアセチル)-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)グアノシンが提供され、還元して2-N-イソブチリル-6-O-ジフェニルカルバモイル-2'-O-(2-エチルアセチル)-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)グアノシンを得ることができる。従来のように、ヒドロキシル基を光延(Mitsunobu)反応によりN-ヒドロキシフタルイミドに置き換えて、この保護化ヌクレオシドを通常のように亜リン酸塩化して、2-N-イソブチリル-6-O-ジフェニルカルバモイル-2'-O-(2-エチルアセチル)-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)グアノシン-3'-[(2-シアノエチル)-N,N-ジイソプロピルホスホロアミダイト]を得ることができる。

【0175】

10

2'-ジメチルアミノエトキシエトキシ(2'-DMAEOE)ヌクレオシドアミダイト

2'-ジメチルアミノエトキシエトキシヌクレオシドアミダイト(当該技術分野では、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル、即ち、2'-O-CH₂-O-CH₂-N(CH₂)₂、又は2'-DMAEOEヌクレオシドアミダイトとしても知られる)は、以下のように製造する。他のヌクレオシドアミダイトも同様に製造する。

【0176】

2'-O-[2-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)エチル]-5-メチルウリジン

2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシエタノール(アルドリッチ、6.66g, 50ミリモル)を、100mLボンベにおいて攪拌しながら、ボランのテトラヒドロフラン溶液(1M, 10mL, 10ミリモル)へゆっくり加える。この固形物が溶けるときに水素ガスが発生する。O²-2'-無水-5-メチルウリジン(1.2g, 5ミリモル)と重炭酸ナトリウム(2.5mg)を加え、このボンベを密封し、油浴に入れ、155℃で26時間加熱する。ボンベを室温へ冷やし、開放する。粗製溶液を濃縮し、残渣を水(200mL)とヘキサン(200mL)の間に分配する。過剰のフェノールをヘキサン層へ抽出する。水層を酢酸エチル(3x200mL)で抽出し、合わせた有機層を水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮する。メタノール/塩化メチレン(1:20)(2%トリエチルアミンを有する)を溶出液として使用するシリカゲルで残渣をカラム処理する。このカラム分画を濃縮すると無色の固形物を生じ、これを採取して表題化合物を白い固形物として得る。

20

30

【0177】

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O-[2-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)エチル]-5-メチルウリジン

無水ピリジン(8mL)中の0.5g(1.3ミリモル)の2'-O-[2-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)エチル]-5-メチルウリジンへ、トリエチルアミン(0.36mL)と塩化ジメトキシトリチル(DMT-Cl, 0.87g, 2当量)を加え、1時間攪拌する。この反応混合物を水(200mL)へ注ぎ、CH₂Cl₂(2x200mL)で抽出する。合わせたCH₂Cl₂層を飽和NaHCO₃溶液に続いて飽和NaCl溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒の蒸発に続き、MeOH:C

40

【0178】

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O-[2-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)エチル]-5-メチルウリジン-3'-O-(シアノエチル-N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト

CH₂Cl₂(20mL)に溶かした5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O-[2-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)エチル]-5-メチルウリジン(2.17g, 3ミリモル)の溶液へアルゴン雰囲気下にジイソプロピルアミノテトラゾリド(0.6g)と2-シアノエトキシ-N,N-ジイソプロピルホスホロアミダイト(1.1mL,

50

2 当量)を加える。この反応混合物を一晩攪拌し、溶媒を蒸発させる。生じる残渣を、酢酸エチルを溶出液とするシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得る。

【実施例 2】

【0179】

オリゴヌクレオチド合成

未置換及び置換ホスホジエステル ($P=O$) オリゴヌクレオチドは、ヨウ素酸化による標準的なホスホロアミダイト化学を使用して、自動 DNA 合成機 (アプライド・バイオシステムズ、モデル 380B) で合成する。

【0180】

ホスホロチオエート ($P=S$) は、亜リン酸連結の段階的チオエート化 (thiation) のために標準酸化ボトルを 3H-1, 2-ベンゾジチオール-3-オン-1, 1-ジオキシドの 0.2M アセトニトリル溶液に置き換えることを除けば、ホスホジエステルオリゴヌクレオチドと同様に合成する。チオエート化の待ち工程を 68 秒まで延ばし、次いでカップリング工程に移る。CPG カラムからの切断と、濃水酸化アンモニウムにおける 55°C (18 時間) での脱ブロックの後で、2.5 倍量のエタノールで 0.5M NaCl 溶液より 2 回沈殿させることによって、オリゴヌクレオチドを精製する。オリゴヌクレオチドのホスフィン酸塩は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,508,270 号に記載のように製造する。

10

【0181】

アルキルホスホン酸オリゴヌクレオチドは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 4,469,863 号に記載のように製造する。

20

3'-デオキシ-3'-メチレンホスホン酸オリゴヌクレオチドは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,610,289 号又は米国特許第 5,625,050 号に記載のように製造する。

【0182】

ホスホロアミダイトオリゴヌクレオチドは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,256,775 号又は第 5,366,878 号に記載のように製造する。

アルキルホスホノチオエートオリゴヌクレオチドは、参照により本明細書に組み込まれる WO 94/17093 及び WO 94/02499 に記載のように製造する。

30

【0183】

3'-デオキシ-3'-アミノホスホロアミダイトオリゴヌクレオチドは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,476,925 号に記載のように製造する。

ホスホトリエステルオリゴヌクレオチドは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,023,243 号に記載のように製造する。

【0184】

ボラノリン酸オリゴヌクレオチドは、いずれも参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,130,302 号及び第 5,177,198 号に記載のように製造する。

【実施例 3】

【0185】

オリゴヌクレオシド合成

メチレンメチルイミノ連結オリゴヌクレオシド (MMI 連結オリゴヌクレオシドとしても認められる)、メチレンジメチルヒドロゾ連結オリゴヌクレオシド (MDH 連結オリゴヌクレオシドとしても認められる)、及びメチレンカルボニルアミノ連結オリゴヌクレオシド (アミド-3 連結オリゴヌクレオシドとしても認められる)、及びメチレンアミノカルボニル連結オリゴヌクレオシド (アミド-4 連結オリゴヌクレオシドとしても認められる)、並びに、混合骨格化合物 (例えば交替的な MMI と $P=O$ 又は $P=S$ 連結を有する) は、いずれも参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,378,825 号; 第 5,386,023 号; 第 5,489,677 号; 5,602,240 号; 及び第 5,610,289 号に記載のように製造する。

40

50

【0186】

ホルムアセタール及びチオホルムアセタール連結オリゴヌクレオシドは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5, 264, 562号及び5, 264, 564号に記載のように製造する。

【0187】

酸化エチレン連結オリゴヌクレオシドは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5, 223, 618号に記載のように製造する。

【実施例4】

【0188】

PNA合成

ペプチド核酸 (PNA) は、「ペプチド核酸 (PNA) : 合成、特性、及び潜在応用 (Peptide Nucleic Acids (PNA) : Synthesis, Properties and Potential Applications)」Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1996, 4, 523 に参照される様々な手順のいずれかに従って製造する。これらはまた、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5, 539, 082号; 5, 700, 922号; 及び第5, 719, 262号に従って製造してもよい。

【実施例5】

【0189】

キメラオリゴヌクレオチドの合成

本発明のキメラオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオシド又は混合オリゴヌクレオチド／オリゴヌクレオシドは、いくつかの異なるタイプであり得る。これには、連結ヌクレオシドの「ギャップ」切片 (segment) が連結ヌクレオシドの5' 及び3' 「ウィング」切片の間に位置する第一のタイプと、「ギャップ」切片がオリゴマー化合物の3' 又は5' 末端のいずれかに位置する第二の「オープンエンド」タイプが含まれる。第一のタイプのオリゴヌクレオチドは、当該技術分野において「ギャップマー」又はギャップのあるオリゴヌクレオチドとしても知られる。第二のタイプのオリゴヌクレオチドは、当該技術分野において「ヘミマー (hemimers)」又は「ウィングマー (wingmers)」としても知られる。

【0190】

[2'-O-Me] - [2'-デオキシ] - [2'-O-Me] キメラホスホロチオエートオリゴヌクレオチド

2'-O-アルキルホスホロチオエートを有するキメラオリゴヌクレオチド及び2'-デオキシホスホロチオエートオリゴヌクレオチドの切片は、上記のようにアプライド・バイオシステムズの自動DNA合成機、Model 380Bを用いて合成する。この自動合成機を使用して、DNA部分は2'-デオキシ-5'-ジメトキシトリチル-3'-O-ホスホロアミダイト、5' 及び3' ウィングは5'-ジメトキシトリチル-2'-O-メチル-3'-O-ホスホロアミダイトのオリゴヌクレオチドを合成する。テトラゾール及び塩基の送達後の待ち工程を600秒に高めることによって標準合成サイクルを改変して、RNAについては4回、2'-O-メチルについては2回繰り返す。完全保護化オリゴヌクレオチドを支持体より切断し、3:1アンモニア水／エタノール中において室温で一晩リン酸基を脱保護化してから、凍結乾固させる。次いで、メタノール性アンモニアにおける室温で24時間の処理を行ってすべての塩基を脱保護し、試料を再び凍結乾固させる。ペレットをTHF中1M TB AFにて室温で24時間再懸濁して、2' 位を脱保護する。次いでこの反応を1M TEA Aで止めてから、試料を真空回転 (rotovac) により1/2容量まで減少させた後で、G25サイズ排除カラムで脱塩する。次いで、回収したオリゴについて、分光測定により収量を、毛管電気泳動と質量分析法によって純度を分析する。

【0191】

[2'-O-(2-メトキシエチル)] - [2'-デオキシ] - [2'-O-(メトキシエチル)] キメラホスホロチオエートオリゴヌクレオチド

[2'-O-(2-メトキシエチル)]-[2'-デオキシ]-[2'-O-(メトキシエチル)] キメラホスホロチオエートオリゴヌクレオチドは、2'-O-メチルキメラオリゴヌクレオチドについての上記手順と同じように製造し、ホロチオエートオリゴヌクレオチドの置換は2'-O-メチルアミダイトについての2'-O-(メトキシエチル)アミダイトについての上記手順と同じように製造する。

【0192】

[2'-O-(2-メトキシエチル)ホスホジエステル]-[2'-デオキシホスホロチオエート]-[2'-O-(2-メトキシエチル)ホスホジエステル] キメラオリゴヌクレオチド

[2'-O-(2-メトキシエチル)ホスホジエステル]-[2'-デオキシホスホロチオエート]-[2'-O-(メトキシエチル)ホスホジエステル] キメラオリゴヌクレオチドは、2'-O-(メトキシエチル)アミダイトを2'-O-メチルアミダイトに置き換えて、2'-O-メチルキメラオリゴヌクレオチドについての上記手順と同じように製造する。ヨウ素での酸化によりキメラ構造のウィング部分内にホスホジエステルのヌクレオチド間連結を産生し、3, H-1, 2-ベンゾジチオール-3-オン-1, 1-ジオキシド (Beaucage 試薬) を利用する硫化により中央ギャップにホスホロチオエートのヌクレオチド間連結を産生する。 10

【0193】

他のキメラオリゴヌクレオチド、キメラオリゴヌクレオシド、及び混合キメラオリゴヌクレオチド／オリゴヌクレオシドは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5, 623, 065号に従って合成する。 20

【実施例6】

【0194】

オリゴヌクレオチドの単離

制御孔ガラスカラム (アプライド・バイオシステムズ) からの切断と濃水酸化アンモニウムにおける55℃で18時間の脱ブロッキングの後で、2.5倍量のエタノールで0.5M NaClから2回の沈殿によりオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオシドを精製する。合成したオリゴヌクレオチドを変性ゲル上のポリアクリルアミドゲル電気泳動により解析し、少なくとも85%は完全な長さの材料であることを判定する。合成において得られるホスホロチオエート及びホスホジエステルの連結の相対量を³¹P核磁気共鳴分光法によって定期的にチェックし、試験によっては、Chiang et al., J. Biol. Chem. 1991, 266, 18162-18171 に記載のように、オリゴヌクレオチドをHPLCにより精製する。 30

【実施例7】

【0195】

オリゴヌクレオチド合成-96穴プレートフォーマット

オリゴヌクレオチドは、標準96穴フォーマットにおいて96の配列を同時に組み立てることが可能な自動合成機で固相P (III) ホスホロアミダイト化学を介して合成する。ホスホジエステルのヌクレオチド間連結は、水性ヨウ素を用いた酸化によって提供される。ホスホロチオエートのヌクレオチド間連結は、無水アセトニトリル中の3H-1, 2-ベンゾジチオール-3-オン-1, 1-ジオキシド (Beaucage 試薬) を利用する硫化により産生する。塩基が保護されたβ-シアノエチルジイソプロピルホスホロアミダイトの標準品は市販ベンダー (例えば、PE-アプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティ、又はファルマシア、ニュージャージー州ピスカタウェイ) より購入することができる。非標準ヌクレオシドは、既知の文献又は特許の方法により合成する。それらは塩基保護化β-シアノエチルジイソプロピルホスホロアミダイトとして利用する。 40

【0196】

オリゴヌクレオチドを支持体より切断し、上昇温度 (55~60℃) で12~16時間、濃NH₄OHで脱保護化してから、遊離した生成物を真空中で乾燥させる。次いで、乾燥した生成物を滅菌水に再懸濁して、これよりすべての分析及び試験プレート試料を、次の 50

でロボットピペッターを利用して希釈する、マスタープレートを得る。

【実施例 8】

【0197】

オリゴヌクレオチド解析－96穴プレートフォーマット

各ウェル中のオリゴヌクレオチドの濃度を、試料の希釈とUV吸収分光法により評価する。各生成物の全長の完成度を96穴フォーマット（ベックマン P/A C E^{T M} M D Q）で、又は個別に製造した試料については、市販のC E装置（例、ベックマン P/A C E^{T M} 5000, A B I 270）のいずれかにおいて、毛管電気泳動法（C E）により評価する。塩基と骨格の組成は、エレクトロスプレー質量分析法を利用する化合物の質量分析によって確認する。すべてのアッセイ試験プレートは、単数／複数チャンネルロ

10

【実施例 9】

【0198】

細胞培養とオリゴヌクレオチド処理

標的核酸の発現に対するアンチセンス化合物の効果は、標的核酸が測定可能レベルで存在していれば、多種多様な細胞型のいずれでも試験することができる。これは、例えばP C R又はノーザンブロット解析を使用して定型的に判定することができる。以下の6種の細胞型を説明の目的に提供するが、選択した細胞型において標的が発現されていれば、他

20

【0199】

T-24細胞：

ヒトの移行細胞である膀胱癌細胞系、T-24は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（A T C C）（マナッサス、バージニア州）より入手する。T-24細胞は、10%ウシ胎仔血清（ギブコ／ライフテクノロジーズ、メリーランド州ゲーサーズバーグ）、ペニシリン100単位／m L、及びストレプトマイシン100マイクログラム／m L（ギブコ／ライフテクノロジーズ、メリーランド州ゲーサーズバーグ）を補充した完全

30

【0200】

ノーザンブロットティングや他の解析には、100mmや他の標準組織培養プレート上に細胞を播いて、適量の培地とオリゴヌクレオチドを使用して、同様に処理してよい。

A 549細胞：

ヒト肺癌細胞系、A 549は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（A T C C）（バージニア州マナッサス）より入手することができる。A 549細胞は、10%ウシ胎仔血清（ギブコ／ライフテクノロジーズ、メリーランド州ゲーサーズバーグ）、ペニシリン100単位／m L、及びストレプトマイシン100μ g／m L（ギブコ／ライフテクノロジーズ、メリーランド州ゲーサーズバーグ）を補充したD M E M基底培地（ギブコ／ライフテクノロジーズ、メリーランド州ゲーサーズバーグ）において定型的に培養する。細胞は、90%の集密度に達したとき、トリプシン処理と希釈をし、定型的に継代培養する。

40

【0201】

N H D F細胞：

ヒト新生児皮膚線維芽細胞（N H D F）は、クローンティクス・コーポレーション（メ

50

リーランド州ウォーカーズビル)より入手することができる。NHDFは、サプライヤーにより推奨されるように補充した線維芽細胞増殖培地(クローンティクス・コーポレーション、メリーランド州ウォーカーズビル)において定型的に維持する。サプライヤーにより推奨されるように、10回までの継代培養で細胞を維持する。

【0202】

HEK細胞:

ヒト胚ケラチノサイト(HEK)は、クローンティクス・コーポレーション(メリーランド州ウォーカーズビル)より入手することができる。HEKは、サプライヤーの推奨のように製剤化したケラチノサイト増殖培地(クローンティクス・コーポレーション、メリーランド州ウォーカーズビル)において定型的に維持する。サプライヤーの推奨のように、10回までの継代培養で細胞を維持する。

10

【0203】

MCF-7細胞:

ヒト乳癌細胞系、MCF-7は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(バージニア州マナッサス)より入手する。MCF-7細胞は、10%ウシ胎仔血清(ギブコ/ライフテクノロジーズ、メリーランド州ゲーサーズバーグ)を補充したDMEM低グルコース培地(ギブコ/ライフテクノロジーズ、メリーランド州ゲーサーズバーグ)において定型的に培養する。細胞は、90%の集密度に達したとき、トリプシン処理と希釈をし、定型的に継代培養する。RT-PCR解析における使用には、7000細胞/ウェルの密度で細胞を96穴プレート(ファルコン・プリマリア #3872)へ播く。

20

【0204】

ノーザンブロットイングや他の解析には、100mmや他の標準組織培養プレート上に細胞を播いて、適量の培地とオリゴヌクレオチドを使用して、同様に処理してよい。

LA4細胞:

マウス肺上皮細胞系、LA4は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(バージニア州マナッサス)より入手する。LA4細胞は、15%ウシ胎仔血清(ギブコ/ライフテクノロジーズ、メリーランド州ゲーサーズバーグ)を補充したF12K培地(ギブコ/ライフテクノロジーズ、メリーランド州ゲーサーズバーグ)において定型的に培養する。細胞は、90%の集密度に達したとき、トリプシン処理と希釈をし、定型的に継代培養する。RT-PCR解析における使用には、3000~6000細胞/ウェルの密度で細胞を96穴プレート(ファルコン・プリマリア #3872)へ播く。

30

【0205】

ノーザンブロットイングや他の解析には、100mmや他の標準組織培養プレート上に細胞を播いて、適量の培地とオリゴヌクレオチドを使用して、同様に処理してよい。

アンチセンス化合物での処理:

細胞が80%の集密度に達したとき、それをオリゴヌクレオチドで処理する。96穴プレートで増殖した細胞については、200 μ LのOpti-MEMTM-1減血清培地(ギブコBRL)でウェルを1回洗浄してから、LIPOFECTINTM(ギブコBRL)3.75 μ g/mL含有Opti-MEMTM-1の130 μ Lと所望濃度のオリゴヌクレオチドで処理する。4~7時間の処理の後、この培地を新鮮な培地に取り替える。オリゴヌクレオチド処理の16~24時間後に細胞を採取する。

40

【0206】

使用するオリゴヌクレオチドの濃度は、細胞系ごとに変動する。特定の細胞系に最適なオリゴヌクレオチドの濃度を決定するために、ある範囲の濃度のポジティブコントロールオリゴヌクレオチドで細胞を処理する。

【実施例10】

【0207】

VCC-1発現のオリゴヌクレオチド阻害の解析

VCC-1発現のアンチセンス変調は、当該技術分野で知られている様々なやり方でアッセイすることができる。例えば、ノーザンブロット解析、競合的ポリメラーゼ連鎖反応

50

(PCR)、又はリアルタイムPCR (RT-PCR) によって、VCC-1 の mRNA レベルを定量することができる。現時点で好ましいのは、リアルタイム定量的 PCR である。RNA 解析は、全細胞 RNA 又はポリ (A) + mRNA に基づいて実施することができる。RNA 単離の方法は、例えば、Ausubel, F. M. et al. 「分子生物学の最新プロトコール (Current Protocols in Molecular Biology)」第 1 巻 4.1.1-4.2.9 及び 4.5.1-4.5.3 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (1993) に教示されている。ノーザンブロット解析は当該技術分野において定型的であり、例えば、Ausubel, F. M. et al. 「分子生物学の最新プロトコール (Current Protocols in Molecular Biology)」第 1 巻 4.2.1-4.2.9 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (1996) に教示されている。リアルタイム定量的 (PCR) は、市販の ABI PRISMTM 7700 配列検出システム (PE-アプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティより入手可能、製造業者の指示書に従って使用する) を使用して、簡便に達成することができる。定量的 PCR 解析に先立って、測定する標的遺伝子に特異的なプライマー-プローブのセットについて、GAPDH 増幅反応で「多重反応する (multiplexed)」能力を評価する。多重反応においては、標的遺伝子と内部標準遺伝子 GAPDH の両方を単一試料中で同時に増幅する。この解析では、未処理細胞より単離した mRNA を系列希釈する。GAPDH のみ、標的遺伝子のみ (「単一反応 (singleplexing)」)、又は両方 (多重反応) に特異的なプライマー-プローブセットの存在下に各希釈物を増幅する。PCR 増幅に続いて、GAPDH 及び標的 mRNA のシグナルを希釈の関数とする標準曲線を単一反応の試料と多重反応の試料の両方より作成する。多重反応試料より生じる GAPDH 及び標的のシグナルの傾き及び相関係数の両方が、単一反応試料より生じるその対応値の 10% 以内に入れば、その標的に特異的なプライマー-プローブのセットを多重反応可能であるとみなす。他の PCR の方法も当該技術分野で知られている。

【0208】

VCC-1 のタンパク質のレベルは、免疫沈降法、ウェスタンブロット解析 (イムノブロットティング)、ELISA 又は蛍光活性化細胞ソーティング (FACS) のような当該技術分野でよく知られている様々なやり方で定量することができる。VCC-1 へ向けられた抗体は、MSRS の抗体カタログ (Aerie・コーポレーション、ミシガン州バーミンガム) のような様々な供給元から確認して入手しても、慣用の抗体産生法により調製してもよい。ポリクローナル抗血清の調製法は、例えば、Ausubel, F. M. et al. 「分子生物学の最新プロトコール (Current Protocols in Molecular Biology)」第 2 巻 11.12.1-11.12.9 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (1997) に教示されている。モノクローナル抗体の調製は、例えば、Ausubel, F. M. et al. 「分子生物学の最新プロトコール (Current Protocols in Molecular Biology)」第 2 巻 11.4.1-11.11.5 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (1997) に教示されている。

【0209】

免疫沈降法は当該技術分野の標準法であり、例えば、Ausubel, F. M. et al. 「分子生物学の最新プロトコール (Current Protocols in Molecular Biology)」第 2 巻 10.16.1-10.16.11 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (1998) に見出すことができる。ウェスタンブロット (イムノブロット) 解析は当該技術分野の標準法であり、例えば、Ausubel, F. M. et al. 「分子生物学の最新プロトコール (Current Protocols in Molecular Biology)」第 2 巻 10.8.1-10.8.21 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (1997) に見出すことができる。酵素結合性免疫吸着剤検定 (ELISA) は当該技術分野の標準法であり、例えば、Ausubel, F. M. et al. 「分子生物学の最新プロトコール (Current Protocols in Molecular Biology)」第 2 巻 11.2.1-11.2.22 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (1991) に見出すことができる。

【実施例 11】

【0210】

ポリ (A) + mRNA の単離

ポリ (A) + mRNA は、Miura et al., Clin. Chem., 1996, 42, 1758-1764 に従っ

て単離する。ポリ (A) + mRNA 単離の他の方法は、例えば、Ausubel, F. M. et al. 「分子生物学の最新プロトコール (Current Protocols in Molecular Biology)」第 1 巻 4.5.1-4.5.3 頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社 (1993) に教示されている。簡略に言うと、96 穴プレートで増殖した細胞について、増殖培地を細胞より除去し、各ウェルを 200 μ L の冷 PBS で洗浄する。60 μ L のリーシス (lysis) 緩衝液 (10 mM トリス-HCl (pH 7.6), 1 mM EDTA, 0.5 M NaCl, 0.5% NP-40, 20 mM バナジールリボヌクレオシド複合体) を各ウェルへ加え、プレートを穏やかに揺り動かしてから、室温で 5 分間インキュベートする。オリゴ d (T) でコートした 96 穴プレート (AGCT 社、カリフォルニア州アーヴィン) へ 55 μ L の溶解液を移す。プレートを室温で 60 分間インキュベートし、200 μ L の洗浄緩衝液 (10 mM トリス-HCl (pH 7.6), 1 mM EDTA, 0.3 M NaCl) で 3 回洗浄する。最終洗浄の後で、プレートをペーパータオルに吸い取らせて過剰な洗浄緩衝液を除去してから、5 分間空気乾燥させる。70 $^{\circ}$ C へ予熱した 60 μ L の溶出緩衝液 (5 mM トリス-HCl, pH 7.6) を各ウェルへ加え、プレートを 90 $^{\circ}$ C のホットプレート上で 5 分間インキュベートしてから、この溶出液を新鮮な 96 穴プレートへ移す。

【0211】

100 mm や他の標準プレート上で増殖した細胞は、すべての溶液の適量を使用して、同様に処理してよい。

【実施例 12】

【0212】

全 RNA の単離

キアジェン (Qiagen) 社 (カリフォルニア州バレンシア) より購入する RNEASY 96 $^{\text{T M}}$ のキット及び緩衝液を使用し、製造業者の推奨手順に従って全 mRNA を単離する。簡略に言うと、96 穴プレートで増殖した細胞について、増殖培地を細胞より除去し、各ウェルを 200 μ L の冷 PBS で洗浄する。100 μ L の Buffer RLT を各ウェルへ加え、プレートを 20 秒間激しく揺り動かす。次いで、100 μ L の 70% エタノールを各ウェルへ加え、吸ったり出したりのパイピング操作を 3 回することによって中身を混合する。次いで、排液回収トレイが付いて真空源とつながっている QIAVAC $^{\text{T M}}$ マニホルドを取り付けた RNEASY 96 $^{\text{T M}}$ 穴プレートへ試料を移す。真空を 15 秒かける。RNEASY 96 $^{\text{T M}}$ プレートの各ウェルへ 1 mL の Buffer RW1 を加え、再び真空を 15 秒かける。次いで、RNEASY 96 $^{\text{T M}}$ プレートの各ウェルへ 1 mL の Buffer RPE を加え、真空を 15 秒の時間の間かける。次いで Buffer RPE の洗浄を繰り返し、真空をさらに 10 分間かける。次いで QIAVAC $^{\text{T M}}$ マニホルドよりプレートを取り出し、ペーパータオルで吸い取って乾燥させる。次いで、1.2 mL 回収管を含有する回収管ラックが付いた QIAVAC $^{\text{T M}}$ マニホルドへプレートを再び付ける。水 60 μ L を各ウェルへパイピングし、1 分インキュベートし、次いで真空を 30 秒かけることによって RNA を溶出させる。さらに水 60 μ L を用いて溶出工程を繰り返す。

【0213】

この反復的なパイピング及び溶出の工程は、QIAGEN Bio-Robot 9604 (キアジェン社、カリフォルニア州バレンシア) を使用して自動化することができる。本質的には、細胞を培養プレート上で溶解した後で、プレートをロボットデッキへ移し、ここでパイピング、DNアーゼ処理、及び溶出の工程を行う。

【実施例 13】

【0214】

VCC-1 mRNA レベルのリアルタイム定量的 PCR 解析

ABI PRISM $^{\text{T M}}$ 7700 配列検出システム (PEーアプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティ) を使用するリアルタイム定量的 PCR によって、製造業者の指示書に従って VCC-1 mRNA レベルの定量を決定する。これは

封管の、非ゲルベースの蛍光検出システムであり、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）産物のリアルタイムでのハイスループット定量を可能にする。PCRが完了した後で増幅産物を定量する標準PCRとは反対に、リアルタイム定量的PCRの産物は、蓄積すると同時に定量される。このことは、前進及び逆進PCRプライマーの間で特異的にアニールし、2種の蛍光色素を含有するオリゴヌクレオチドプローブをPCR反応に含めることによって達成される。プローブの5'端ヘレポーター色素（例、JOE又はFAMTM、又はVIC；オペロン・テクノロジー社、カリフォルニア州アラメダ又はPEーアプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティのいずれかより入手する）を付け、プローブの3'端へはクエンチャー（quencher）色素（例、TAMRA；オペロン・テクノロジー社、カリフォルニア州アラメダ又はPEーアプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティのいずれかより入手する）を付ける。プローブと色素がインタクトであるとき、3'クエンチャー色素が近傍にあるためにレポーター色素の放出が抑制される。増幅の間、プローブの標的配列へのアニーリングにより、Taqポリメラーゼの5'-エクソヌクレアーゼ活性により切断され得る基質が創出される。PCR増幅サイクルの伸張期の間、Taqポリメラーゼによるプローブの切断により、プローブの残り部分から（同時にクエンチャー部分からも）レポーター色素が放出され、配列特異的な蛍光シグナルが産生される。各サイクルで、それぞれのプローブから追加のレポーター色素分子を切断し、ABI PRISMTM 7700配列検出システムに組込まれたレーザー光により一定間隔で蛍光強度をモニターする。それぞれのアッセイにおいて、未処理対照試料からのmRNAの系列希釈を含有する一連の並行反応より標準曲線を作成し、これを使用して、試験試料のアンチセンスオリゴヌクレオチド処理後の阻害率を定量する。

【0215】

PCR試薬は、PEーアプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティより入手した。RT-PCR反応は、25 µLのポリ(A) mRNA溶液を含有する96穴プレートへ25 µLのPCRカクテル（1x TAQMANTM 緩衝液A，5.5 M MgCl₂，各300 µMのdATP，dCTP及びdGTP，600 µMのdUTP，各100 nMの前進プライマー、逆進プライマー及びプローブ、20単位のRNアーゼ阻害剤、1.25単位のAMPLITAQ GOLDTM、及び12.5単位のMuLV逆転写酵素）を加えることにより行った。RT反応は、48℃で30分間のインキュベーションにより行った。95℃で10分間のインキュベーションでAMPLITAQ GOLDTMを活性化した後で、40サイクルの2工程PCRプロトコルを以下のように実行した：95℃、15秒間（変性化）に続く60℃、1.5分間（アニーリング／伸張）。

【0216】

ヒトVCC-1に対するプローブ及びプライマーは、公知の配列情報（GenBank登録番号 XM_058945，図1として本明細書に組み込まれる）を使用して、ヒトVCC-1配列へハイブリダイズするように設計した。ヒトVCC-1では、PCRプライマーは以下の通りであった：

前進プライマー：CGACAGTTGCGATGAAAGTTCT（配列番号：1100）

逆進プライマー：AGAGACCATGGACATCAGCATTAG（配列番号：1101）。そして、PCRプローブは、FAMTM-TCTCTTCCCTCCTCCTGTTCCTGCC（配列番号：1102）-TAMRAであり、ここで、FAMTM（PEーアプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティ）は蛍光レポーター色素であり、TAMRA（PEーアプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティ）はクエンチャー色素である。ヒトのシクロフィリンでは、PCRプライマーは以下の通りであった：

前進プライマー：CCACCCGTGTTCTTCGACAT（配列番号：1103）

逆進プライマー：TTTCTGCTGTCTTTGGGACCTT（配列番号：1104）。そして、PCRプローブは、5' JOE-CGCGTCTCCTTTGAGCTG

T T T G C A (配列番号: 1 1 0 5) - T A M R A 3' であり、ここで、J O E (P E - アプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティ) は蛍光レポーター色素であり、T A M R A (P E - アプライド・バイオシステムズ、カリフォルニア州フォスターシティ) はクエンチャー色素である。

【実施例 1 4】

【0 2 1 7】

2'-MOE ウィング及びデオキシギャップを有するキメラホスホロチオエートオリゴヌクレオチドによるヒト V C C - 1 発現のアンチセンス阻害

本発明により、公知の配列 (X M _ 0 5 8 9 4 5, 図 1 として本明細書に組み込まれる) を使用して、ヒト V C C - 1 R N A の様々な領域へ標的指向するように一連のオリゴヌクレオチドを設計する。このオリゴヌクレオチドを表 1 ~ 3 5 に示す。「位置」は、このオリゴヌクレオチドが結合する特別な標的配列の最初の (5' 末端) ヌクレオチドの番号を示す。各オリゴについて示す変数は、David H. Mathews, Michael Zuker, and Douglas H. Turner による「RNA 構造 3. 7 (RNA structure 3. 7)」を使用して予測した。この変数は、自由エネルギー (反応が起きる時に放出されるエネルギー。この数字がより負であるほど、反応がより起こりやすい。自由エネルギーの単位は、いずれも kcal / モルである) 又は融解温度 (ポリ核酸の 2 つのアニール鎖が分離するときの温度。この温度が高いほど、2 つの鎖間のアフィニティーが大きい) のいずれかとして記載する。高いアフィニティーで結合するアンチセンスオリゴヌクレオチドを設計するときは、標的 RNA 鎖及びアンチセンスオリゴマーの構造を考察することが望ましい。具体的に言うと、緊密に結合する (表では、「二本鎖形成」と記載する) オリゴマーでは、それは、自己構造 (表では、その自由エネルギーを「標的構造」と記載する) をほとんど有さない標的 RNA のストレッチに相補的であるべきである。また、このオリゴマーは、分子内 (表では、その自由エネルギーを「分子内オリゴ」と記載する) 又は二分子の (表では、その自由エネルギーを「分子間オリゴ」と記載する) いずれの自己構造もほとんど有してはならない。どの自己構造を壊しても、結合ペナルティになる。表 1 ~ 3 5 の化合物はいずれもいずれも長さ 2 0 ヌクレオチドのキメラオリゴヌクレオチド (「ギャップマー」) であり、1 0 個の 2'-デオキシヌクレオチドからなる中央の「ギャップ」領域と、その両側 (5' 及び 3' 方向) に隣接する 4 個のヌクレオチド「ウィング」より構成される。ウィングは 2'-メトキシエチル (2'-MOE) ヌクレオチドからなる。ヌクレオシド間 (骨格) 連結は、オリゴヌクレオチド全体でホスホロチオエート (P = S) である。2'-MOE ウィング中のシチジン残基は、5-メチルシチジンである。シチジン残基は、いずれも 5-メチルシチジンである。

【0 2 1 8】

【表 1】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の T _m	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
414	CTGTGGTGCCTTTGGTGCTCT 配列番号:1	-26.2	-28.3	82.5	-2.1	0	-5.7
419	GCTTTCTGTGGTGCCTTTGG 配列番号:2	-25.8	-27.9	80.7	-2.1	0	-5.7
415	TCTGTGGTGCCTTTGGTGCTC 配列番号:3	-25.7	-27.8	82.4	-2.1	0	-5
410	GGTGCCTTTGGTGTCTTGT 配列番号:4	-25.5	-27.6	81.5	-2.1	0	-4.9
411	TGGTGCCTTTGGTGTCTTGT 配列番号:5	-25.4	-27.5	80.8	-2.1	0	-5.7
412	GTGGTGCCTTTGGTGTCTTG 配列番号:6	-25.4	-27.5	80.8	-2.1	0	-5.7
413	TGTGGTGCCTTTGGTGTCTT 配列番号:7	-25.4	-27.5	80.8	-2.1	0	-5.7
416	TTCTGTGGTGCCTTTGGTGT 配列番号:8	-25.4	-27.5	80.8	-2.1	0	-5.7
418	CTTTCTGTGGTGCCTTTGGT 配列番号:9	-25.2	-27.3	79.8	-2.1	0	-5.7
424	GTTTGGCTTTCTGTGGTGCC 配列番号:10	-24.8	-28.2	82.4	-2.1	-1.2	-5.2
956	GTGAGGGTCTTGGTGGGGAT 配列番号:11	-24.7	-27.4	80.4	-2.7	0	-2.4
409	GTGCCITTGGTGTCTTGT 配列番号:12	-24.4	-26.5	79.1	-2.1	0	-3.4
420	GGCTTTCTGTGGTGCCTTTG 配列番号:13	-24.4	-27.9	80.7	-2.1	-1.3	-5.7
417	TTTCTGTGGTGCCTTTGGTG 配列番号:14	-24.3	-26.4	77.5	-2.1	0	-5.7

10

20

【0 2 1 9】

【表 2】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
425	TGTTTTGGCTTTCTGTGGTGC 配列番号:15	-24.1	-26.2	78.4	-2.1	0	-3.7
421	TGGCTTTCIGTGGTGCCTTT 配列番号:16	-23.8	-27.9	80.7	-2.1	-2	-6
422	TTGGCTTTCTGTGGTGCCTT 配列番号:17	-23.8	-27.9	80.7	-2.1	-2	-6
423	TTTGGCTTTCTGTGGTGCCT 配列番号:18	-23.8	-27.9	80.7	-2.1	-2	-6
407	GCCTTTGGTGTCTTGTTTTC 配列番号:19	-23.7	-25.8	77.8	-2.1	0	-3.2
957	AGTGAGGCTCTTGGTGGGGA 配列番号:20	-23.4	-27.4	80.8	-4	0	-2.4
408	TGCCTTTGGTGTCTTGTTTT 配列番号:21	-23.3	-25.4	75.7	-2.1	0	-3.4
955	TGAGGGTCTTGGTGGGGATA 配列番号:22	-23.2	-25.9	76	-2.7	0	-2.4
952	GGGTCTTGGTGGGGATAAGT 配列番号:23	-23.1	-25.8	75.8	-2.7	0	-3.2
171	GGCAGCAACAGGAGGAGGGA 配列番号:24	-22.6	-27	75.9	-4.4	0	-5.3
566	GAGTGTCTGGTAGGTGTGCT 配列番号:25	-22.5	-26.7	81.5	-4.2	0	-3.6
954	GAGGGTCTTGGTGGGGATAA 配列番号:26	-22.5	-25.2	73.6	-2.7	0	-2.4
426	TTGTTTGGCTTTCTGTGGTG 配列番号:27	-22.4	-24.5	74	-2.1	0	-3.7
565	AGTGTCTGGTAGGTGTGCTC 配列番号:28	-22.3	-26.5	82.1	-4.2	0	-3.6
403	TTGGTGTCTTGTTTTCTTCA 配列番号:29	-22.2	-23.1	72	-0.7	0	-1.9
404	TTTGGTGTCTTGTTTTCTTC 配列番号:30	-22.1	-22.5	71.2	0	0	-1.5
613	GAATGATTTAGGGGTGGGTA 配列番号:31	-22.1	-22.5	67	0	0	-2.1
172	TGGCAGCAACAGGAGGAGGG 配列番号:32	-22	-26.4	74.4	-4.4	0	-5.3
614	GGAATGATTTAGGGGTGGGT 配列番号:33	-22	-24	70.2	-2	0	-2.3
889	GGGTCATCTGGTTGTGAATT 配列番号:34	-21.9	-23.7	71	-1.8	0	-3.3
953	AGGGTCTTGGTGGGGATAAG 配列番号:35	-21.9	-24.6	72.5	-2.7	0	-2.4
1	CGTTCCCATTTGAGGCGAG 配列番号:36	-21.8	-27.6	74.4	-4.5	-1.2	-6.4
890	TGGGTCATCTGGTTGTGAAT 配列番号:37	-21.8	-23.6	70.4	-1.8	0	-3.3
891	ATGGGTCATCTGGTTGTGAA 配列番号:38	-21.8	-23.6	70.4	-1.8	0	-3.3
892	AATGGGTCATCTGGTTGTGA 配列番号:39	-21.8	-23.6	70.4	-1.8	0	-3.3
567	AGAGTGTCTGGTAGGTGTGC 配列番号:40	-21.6	-25.8	79.6	-4.2	0	-2.6
951	GGTCTTGGTGGGGATAAGTA 配列番号:41	-21.6	-24.3	72.4	-2.7	0	-3.2
715	CTGGGTAAGGGGAGGGCACA 配列番号:42	-21.5	-27.5	77	-6	0	-4
958	GAGTGAGGGTCTTGGTGGGG 配列番号:43	-21.4	-27.4	80.8	-6	0	-2.2
405	CTTTGGTGTCTTGTTTTCTT 配列番号:44	-21.3	-23	71.5	-1.7	0	-1.3
174	AGTGGCAGCAACAGGAGGAG 配列番号:45	-21	-25.2	72.9	-4.2	0	-2.4
562	GTCTGGTAGGTGTGCTCACT 配列番号:46	-20.9	-27.1	81.9	-4.2	-2	-4.2

10

20

30

40

【表 3】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
173	GTGGCAGCAACAGGAGGAGG 配列番号:47	-20.8	-26.4	75.3	-5.6	0	-6.1
161	GGAGGAGGGAAGAGATTAGA 配列番号:48	-20.7	-21.5	64.7	-0.6	0	-1.5
170	GCAGCAACAGGAGGAGGGAA 配列番号:49	-20.7	-25.1	71	-4.4	0	-4.7
175	TAGTGGCAGCAACAGGAGGA 配列番号:50	-20.7	-24.9	72	-4.2	0	-2.4
888	GGTCATCTGGTTGTGAATTG 配列番号:51	-20.7	-22.5	68.1	-1.8	0	-3.1
714	TGGGTAAGGGGAGGGCACAG 配列番号:52	-20.6	-26.6	75.4	-6	0	-4
897	GGTAAAATGGGTCATCTGGT 配列番号:53	-20.6	-22.4	66.3	-1.8	0	-2.9
898	GGGTAAAATGGGTCATCTGG 配列番号:54	-20.6	-22.4	65.7	-1.8	0	-2.9
227	GGCCTCTGGCGACCCCTGGA 配列番号:55	-20.5	-34.5	87.6	-11.5	-2.5	-8.4
564	GTGTCTGGTAGGTGTGCTCA 配列番号:56	-20.5	-27.2	82.9	-6.7	0	-0.6
893	AAATGGGTCATCTGGTTGTG 配列番号:57	-20.5	-22.3	66.7	-1.8	0	-2.9
950	GTCTTGGTGGGATAAGTAT 配列番号:58	-20.4	-23.1	69.6	-2.7	0	-3.2
946	TGGTGGGATAAGTATGTGT 配列番号:59	-20.2	-22.9	68.7	-2.7	0	-1.8
162	AGGAGGAGGGAAGAGATTAG 配列番号:60	-20.1	-20.9	63.6	-0.6	0	-1.5
226	GCCTCTGGCGACCCCTGGAT 配列番号:61	-20.1	-33.3	85.2	-11.5	-1.7	-7.8
612	AATGATTTAGGGGTGGGTAC 配列番号:62	-20.1	-22.1	66.2	-2	0	-4
948	CTTGGTGGGATAAGTAIGT 配列番号:63	-20	-22.7	67.8	-2.7	0	-2.1
228	TGGCCTCTGGCGACCCCTGG 配列番号:64	-19.9	-33.9	86.2	-11.5	-2.5	-8.1
229	GTGGCCTCTGGCGACCCCTG 配列番号:65	-19.9	-33.9	87.2	-11.5	-2.5	-8.3
402	TGGTGTCTTGTCTTCTTCAC 配列番号:66	-19.9	-23.2	72.3	-3.3	0	-3.6
427	CTTGTTTGGCTTTCTGTGGT 配列番号:67	-19.9	-25.4	76.3	-5.5	0	-3.7
560	CTGGTAGGTGTGCTCACTGT 配列番号:68	-19.9	-26.7	79.6	-4.8	-2	-4.2
945	GGTGGGATAAGTATGTGTA 配列番号:69	-19.9	-22.6	68.2	-2.7	0	-1.8
135	ATCGCAACTGTCGGTGCAGC 配列番号:70	-19.8	-27.2	75.3	-5.8	-1.6	-6.8
406	CCTTTGGTGTCTTGTCTTCT 配列番号:71	-19.8	-24.9	75.1	-5.1	0	-2
606	TTAGGGGTGGGTACAGTGGG 配列番号:72	-19.8	-26.4	77.4	-5.9	-0.4	-5.2
894	AAAATGGGTCATCTGGTTGT 配列番号:73	-19.8	-21.6	64.5	-1.8	0	-2.9
2	GCGTTCCCATTTGAGGGCGA 配列番号:74	-19.7	-29.4	78.2	-8.2	-1.4	-7.1
401	GGTGTCTTGTCTTCTTCACA 配列番号:75	-19.7	-23.9	73.7	-3	-1.1	-4.7
561	TCTGGTAGGTGTGCTCACTG 配列番号:76	-19.7	-25.9	77.7	-4.2	-2	-4.2
225	CCTCTGGCGACCCCTGGATT 配列番号:77	-19.6	-31.6	81.5	-11.5	-0.1	-4.5
137	TCATCGCAACTGTCGGTGCA 配列番号:78	-19.5	-26.5	73.5	-5.8	-1.1	-7

10

20

30

40

【表 4】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
605	TAGGGGTGGGTACAGTGGA 配列番号:79	-19.5	-26.9	78.5	-7.4	0.2	-5.2
896	GTAAATGGGTCATCTGGTT 配列番号:80	-19.5	-21.3	64.1	-1.8	0	-2.9
1048	GTATGCTTTTTTTTTTTGT 配列番号:81	-19.5	-19.9	63.1	0	0	-3.6
1049	GGTATGCTTTTTTTTTTTG 配列番号:82	-19.5	-19.9	62.5	0	0	-2.9
1050	TGGTATGCTTTTTTTTTTTT 配列番号:83	-19.5	-19.9	62.5	0	0	-3.6
1051	TTGGTATGCTTTTTTTTTTT 配列番号:84	-19.5	-19.9	62.5	0	0	-3.6
132	GCAACTGTCGGTGCAGCTGT 配列番号:85	-19.4	-28.1	79.1	-7.3	-1.3	-9.7
899	AGGGTAAATGGGTCATCTG 配列番号:86	-19.4	-21.2	63.4	-1.8	0	-2.9
140	CTTTCATCGCAACTGTCGGT 配列番号:87	-19.3	-25.1	71	-5.8	0	-4.7
158	GGAGGGAAGAGATTAGAACT 配列番号:88	-19.3	-20.1	60.9	-0.6	0	-2.3
965	GGAGACAGAGTGAGGGCTTT 配列番号:89	-19.3	-24.7	74.4	-3.9	-1.4	-5.5
138	TTCATCGCAACTGTCGGTGC 配列番号:90	-19.2	-25.9	72.8	-5.8	-0.8	-7
176	TTAGTGGCAGCAACAGGAGG 配列番号:91	-19.2	-24.4	71	-5.2	0	-2.4
949	TCTTGGTGGGGATAAGTATG 配列番号:92	-19.2	-21.9	66.1	-2.7	0	-2.7
963	AGACAGAGTGAGGGTCTTGG 配列番号:93	-19.2	-24.1	72.7	-3.9	-0.9	-5.1
400	GTGTCTTGTCTTCTTACAT 配列番号:94	-19.1	-22.7	70.8	-3	-0.3	-3.9
611	ATGATTTAGGGGTGGGTACA 配列番号:95	-19.1	-23.5	69.8	-3.7	-0.4	-5.2
615	TGGAATGATTTAGGGGTGGG 配列番号:96	-19.1	-22.8	66.8	-3.7	0	-2.3
900	TAGGGTAAATGGGTCATCT 配列番号:97	-19.1	-20.9	62.9	-1.8	0	-2.9
947	TTGGTGGGGATAAGTATGTG 配列番号:98	-19.1	-21.8	65.7	-2.7	0	-1.8
962	GACAGAGTGAGGGTCTTGGT 配列番号:99	-19	-25.3	76.1	-5.8	-0.1	-4.4
169	CAGCAACAGGAGGAGGAAG 配列番号:100	-18.9	-23.3	67.1	-4.4	0	-4.1
160	GAGGAGGGAAGAGATTAGAA 配列番号:101	-18.8	-19.6	60	-0.6	0	-1.5
168	AGCAACAGGAGGAGGAAGA 配列番号:102	-18.8	-23.2	67.2	-4.4	0	-4.1
887	GTCATCTGGTTGTGAATTGG 配列番号:103	-18.8	-22.5	68.1	-3.7	0	-3.1
1065	CCGTGCTCGGTTTCATTGGTA 配列番号:104	-18.8	-26.3	76	-7.5	0	-2.9
64	TCCCTGGGGATGACTCAGGT 配列番号:105	-18.7	-28.7	80.3	-6.9	-3.1	-9.3
136	CATCGCAACTGTCGGTGCAG 配列番号:106	-18.7	-26.1	72.2	-5.8	-1.6	-8.4
607	TTTAGGGGTGGGTACAGTGG 配列番号:107	-18.7	-25.3	75.1	-5.9	-0.4	-5.2
1061	GTCTGGTTCATTGGTATGCT 配列番号:108	-18.7	-25	75.5	-5.8	-0.1	-3.6
568	AAGAGTGTCTGGTAGGTGTG 配列番号:109	-18.5	-23.3	71.8	-4.8	0	-2.9
685	GACGAGAGAAGAAGACACTA 配列番号:110	-18.5	-18.9	57.3	0	0	-3.5

10

20

30

40

【表 5】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
966	TGGAGACAGAGTGAGGGTCT 配列番号:111	-18.5	-24.6	73.8	-4.8	-1.2	-5.9
1052	ATTGGTATGCTTTTTTTTTT 配列番号:112	-18.5	-19.8	62.1	-1.2	0	-3.6
1064	CGTGTCTGGTTCATTGGGTAT 配列番号:113	-18.5	-24.3	72.2	-5.8	0	-2.7
159	AGGAGGGAAGAGATTAGAAC 配列番号:114	-18.4	-19.2	59.2	-0.6	0	-1.4
686	TGACGAGAGAAGAAGACACT 配列番号:115	-18.4	-19.2	57.8	-0.6	0	-3.5
1047	TATGCTTTTTTTTTTTTGTGTC 配列番号:116	-18.4	-19.1	61.3	-0.4	0	-3.6
141	ACTTTCATCGCAACTGTCGG 配列番号:117	-18.3	-24.1	68.4	-5.8	0	-4.7
683	CGAGAGAAGAAGACACTAGA 配列番号:118	-18.3	-18.7	56.9	0	0	-4.5
895	TAAATGGGTCATCTGGTTG 配列番号:119	-18.3	-20.1	60.9	-1.8	0	-2.9
3	AGCGTTCCTCATTTGAGGCG 配列番号:120	-18.2	-28.8	77.2	-9	-1.5	-9.2
157	GAGGGAAGAGATTAGAACTT 配列番号:121	-18.2	-19	58.7	-0.6	0	-2.6
563	TGTCTGGTAGGTGTGCTCAC 配列番号:122	-18.2	-26.2	79.5	-6.7	-1.2	-3.3
901	ATAGGGTAAATGGGTCATC 配列番号:123	-18.2	-20	61	-1.8	0	-2.9
155	GGGAAGAGATTAGAACTTTC 配列番号:124	-18.1	-18.9	58.9	-0.6	0	-3.2
964	GAGACAGAGTGAGGGTCTTG 配列番号:125	-18.1	-23.5	71.3	-3.9	-1.4	-5.5
716	CCTGGGTAAGGGGAGGGCAC 配列番号:126	-18	-28.8	79.5	-10	-0.6	-5.2
934	GTATGTGTAGAATCTGGATT 配列番号:127	-18	-20.1	62.6	-2.1	0	-6.7
233	CCCTGTGGCCTCTGGCGACC 配列番号:128	-17.9	-33.9	87.2	-16	1.9	-7.2
684	ACGAGAGAAGAAGACACTAG 配列番号:129	-17.9	-18.3	56.2	0	0	-4
935	AGTATGTGTAGAATCTGGAT 配列番号:130	-17.9	-20	62.5	-2.1	0	-4.5
65	ATCCCTGGGGATGACTCAGG 配列番号:131	-17.8	-27.5	76.7	-6.9	-2.8	-11.1
224	CTCTGGCGACCCCTGGATTC 配列番号:132	-17.8	-30	80	-11.5	-0.4	-5.2
271	GCCTTCCTGGAGCCATCTCC 配列番号:133	-17.8	-32.1	87.2	-11.9	-2.4	-6.8
399	TGTCTTGTTTTCTTCACATT 配列番号:134	-17.8	-21.6	67.5	-3.8	0	-2.7
485	GCAGAGCAAAGCTTCTTAGC 配列番号:135	-17.8	-23.9	70.4	-4.8	-1.2	-7.7
713	GGGTAAGGGGAGGGCACAGG 配列番号:136	-17.8	-27.8	78.2	-10	0	-4
905	GTGAATAGGGTAAATGGGT 配列番号:137	-17.8	-19.6	59.2	-1.8	0	-1.2
1062	TGTCTGGTTCATTGGTATGC 配列番号:138	-17.8	-24.1	73.1	-5.8	-0.1	-2.6
151	AGAGATTAGAACTTTCATCG 配列番号:139	-17.7	-18.5	57.7	-0.6	0	-4.2
156	AGGGAAGAGATTAGAACTTT 配列番号:140	-17.7	-18.5	57.7	-0.6	0	-3.2
232	CCTGTGGCCTCTGGCGACCC 配列番号:141	-17.7	-33.9	87.2	-16.2	1.9	-6.5
903	GAATAGGGTAAATGGGTCA 配列番号:142	-17.7	-19.5	58.9	-1.8	0	-2.1

10

20

30

40

【表 6】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
959	AGAGTGAGGGTCTTGGTGGG 配列番号:143	-17.7	-26.2	78.3	-8.5	0	-2.5
1063	GTGTCTGGTTCATTGGTATG 配列番号:144	-17.7	-23.5	72.1	-5.8	0	-2.7
139	TTTCATCGCAACTGTCGGTG 配列番号:145	-17.6	-24.2	69	-5.8	-0.6	-6.7
223	TCTGGCGACCCCTGGATTCA 配列番号:146	-17.6	-29.8	79.1	-11.5	-0.4	-5.2
428	GCTTGTTTGGCTTTCTGTGG 配列番号:147	-17.6	-26	77.3	-8.4	0	-3.7
486	GGCAGAGCAAAGCTTCTTAG 配列番号:148	-17.6	-23.3	68.7	-4.8	-0.7	-7.7
1060	TCTGGTTCATTGGTATGCTT 配列番号:149	-17.6	-23.9	72.2	-5.8	-0.1	-3.6
487	AGGCAGAGCAAAGCTTCTTA 配列番号:150	-17.5	-23.3	68.7	-4.8	-0.9	-7.7
608	ATTTAGGGGTGGGTACAGTG 配列番号:151	-17.5	-24.1	72.2	-5.9	-0.4	-5.2
680	GAGAAGAAGACACTAGAGAG 配列番号:152	-17.5	-17.9	56.4	0	0	-4.5
681	AGAGAAGAAGACACTAGAGA 配列番号:153	-17.5	-17.9	56.4	0	0	-4.5
682	GAGAGAAGAAGACACTAGAG 配列番号:154	-17.5	-17.9	56.4	0	0	-4.5
981	GAACAAGTAGGCCAATGGAG 配列番号:155	-17.5	-21.8	63.2	-3.8	0	-7.7
982	TGAACAAGTAGGCCAATGGA 配列番号:156	-17.5	-21.8	62.9	-3.8	0	-7.7
1053	CATTGGTATGCTTTTTTTTT 配列番号:157	-17.5	-20.4	63	-2.9	0	-3.6
163	CAGGAGGAGGGAAGAGATTA 配列番号:158	-17.4	-21.6	64.6	-4.2	0	-1.5
220	GGCGACCCCTGGATTCAGGC 配列番号:159	-17.3	-31.5	82.7	-11.5	-2.7	-11
862	CCCATTGAAGGAAACAATT 配列番号:160	-17.3	-19.5	57	-2.2	0	-3.4
1059	CTGGTTCATTGGTATGCTTT 配列番号:161	-17.3	-23.6	70.8	-5.8	-0.1	-3.6
131	CAACTGTCGGTGCAGCTGTA 配列番号:162	-17.2	-26	74.1	-7.3	-1.3	-9.9
936	AACTATGTGTAGAATCTGGA 配列番号:163	-17.2	-19.3	60.3	-2.1	0	-4
961	ACAGAGTGAGGGTCTTGGTG 配列番号:164	-17.2	-24.7	74.5	-7.5	0	-2.8
230	TGTGGCCCTCTGGCGACCCCT 配列番号:165	-17.1	-33.9	87.2	-16.8	1.9	-7.6
902	AATAGGGTAAATGGGTCAT 配列番号:166	-17.1	-18.9	57.6	-1.8	0	-2.9
972	GGCCAATGGAGACAGAGTGA 配列番号:167	-17.1	-24.7	70.4	-6.7	-0.8	-8.5
219	GCGACCCCTGGATTCAGGCT 配列番号:168	-17	-31.2	82.1	-11.5	-2.7	-9.6
222	CTGGCGACCCCTGGATTCAG 配列番号:169	-17	-29.4	77.8	-11.5	-0.7	-6.6
554	GGTGTGCTCACTGTCTTCTT 配列番号:170	-17	-26.5	80.4	-7.5	-2	-4.2
904	TGAATAGGGTAAATGGGTC 配列番号:171	-17	-18.8	57.6	-1.8	0	-1.7
1058	TGGTTCATTGGTATGCTTTT 配列番号:172	-17	-22.8	69.1	-5.8	0.5	-3.6
150	GAGATTAGAACTTTTCATCGC 配列番号:173	-16.9	-20.3	61.6	-3.4	0	-4.2
154	GGAAGAGATTAGAACTTTCA 配列番号:174	-16.9	-18.4	57.6	-0.6	-0.4	-4.6

10

20

30

40

【表 7】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ	
164	ACAGGAGGAGGGAAGAGATT 配列番号:175	-16.9	-22.1	65.7	-5.2	0	-1.3	
555	AGGTGTGCTCACTGTCTTCT 配列番号:176	-16.9	-26.4	80.3	-7.5	-2	-4.2	
619	GCACTGGAATGATTTAGGGG 配列番号:177	-16.9	-22.8	66.5	-5.9	0	-3.4	
967	ATGGAGACAGAGTGAGGGTC 配列番号:178	-16.9	-23.7	71.6	-5.9	-0.8	-5.2	
983	ATGAACAAGTAGGCCAATGG 配列番号:179	-16.9	-21.2	61.6	-3.8	0	-7.7	
1066	ACCGTGTCTGGTTTCATTGGT 配列番号:180	-16.9	-26.8	77.3	-9	-0.7	-4.7	10
610	TGATTTAGGGGTGGGTACAG 配列番号:181	-16.6	-23.5	70.1	-6.2	-0.4	-5.2	
679	AGAAGAAGACACTAGAGAGA 配列番号:182	-16.6	-17.9	56.4	-1.2	0	-4.5	
906	AGTGAATAGGGTAAAATGGG 配列番号:183	-16.6	-18.4	56.5	-1.8	0	-1.2	
1057	GGTTCATTGGTATGCTTTTTT 配列番号:184	-16.6	-22.9	69.7	-5.8	-0.1	-3.6	
142	AACTTTTCATCGCAACTGTCTG 配列番号:185	-16.4	-22.2	63.8	-5.8	0	-4.1	
153	GAAGAGATTAGAACTTTCAT 配列番号:186	-16.4	-17.2	55	-0.6	0	-4.6	
177	ATTAGTGGCAGCAACAGGAG 配列番号:187	-16.4	-23.2	68.4	-6.8	0	-2.4	20
687	CTGACGAGAGAAGAAGACAC 配列番号:188	-16.4	-19.2	57.8	-2.8	0	-3.5	
973	AGGCCAATGGAGACAGAGTG 配列番号:189	-16.4	-24.1	69.4	-6.7	-0.8	-9.2	
149	AGATTAGAACTTTTCATCGCA 配列番号:190	-16.3	-20.4	61.5	-4.1	0	-4.2	
231	CTGTGGCCTCTGGCGACCCC 配列番号:191	-16.3	-33.9	87.2	-17.6	1.9	-7.3	
237	CGGTCCCTGTGGCCTCTGGC 配列番号:192	-16.3	-33.9	90.1	-16	-1.5	-7.2	
559	TGGTAGGTGTGCTCACTGTC 配列番号:193	-16.3	-26.2	79.5	-7.9	-2	-4.2	
616	CTGGAATGATTTAGGGGTGG 配列番号:194	-16.3	-22.5	66.2	-6.2	0	-2.3	30
618	CACTGGAATGATTTAGGGGT 配列番号:195	-16.3	-22.2	65.5	-5.9	0	-2.3	
932	ATGTGTAGAACTCTGGATTCA 配列番号:196	-16.3	-20.3	62.8	-2.1	-1.7	-11	
937	TAAGTATGTGTAGAATCTGG 配列番号:197	-16.3	-18.4	58.4	-2.1	0	-4	
984	GATGAACAAGTAGGCCAATG 配列番号:198	-16.3	-20.6	60.4	-3.8	0	-7.7	
985	AGATGAACAAGTAGGCCAAT 配列番号:199	-16.3	-20.6	60.7	-3.8	0	-7.7	
1054	TCATTGGTATGCTTTTTTTT 配列番号:200	-16.3	-20.7	64.2	-3.9	-0.1	-3.6	
99	AATATAATGGAAGGTTCCCT 配列番号:201	-16.2	-20.9	61.3	-3.7	-0.8	-7.1	40
143	GAACTTTCATCGCAACTGTC 配列番号:202	-16.2	-22	64.8	-5.8	0	-3.6	
152	AAGAGATTAGAACTTTCATC 配列番号:203	-16.2	-17	55	-0.6	0	-4.6	
217	GACCCCTGGATTGAGGCTGC 配列番号:204	-16.2	-30.4	82.4	-11.5	-2.7	-9.6	
429	TGCTTGTTTGGCTTTCTGTG 配列番号:205	-16.2	-24.8	74.3	-7.7	-0.7	-3.7	
430	ATGCTTGTTTGGCTTTCTGT 配列番号:206	-16.2	-24.8	74.4	-7.7	-0.7	-3.7	

【表 8】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
718	AGCCTGGGTAAGGGGAGGGC 配列番号:207	-16.2	-29.7	82.6	-12.1	-1.3	-6.7
933	TATGTGTAGAATCTGGATTC 配列番号:208	-16.2	-19.3	60.9	-2.1	-0.6	-9.7
971	GCCAATGGAGACAGAGTGAG 配列番号:209	-16.2	-23.5	68.1	-6.7	-0.3	-6.3
270	CCTTCCTGGAGCCATCTCCT 配列番号:210	-16.1	-31.2	84.7	-11.9	-3.2	-7.4
398	GTCTTGTTTCTTCACATTG 配列番号:211	-16.1	-21.6	67.5	-5.5	0	-2.7
558	GGTAGGTGTGCTCACTGTCT 配列番号:212	-16.1	-27.1	81.9	-9.7	-1.2	-3.4
886	TCATCTGGTTGTGAATTGGC 配列番号:213	-16.1	-23.1	69.1	-7	0	-3.1
974	TAGGCCAATGGAGACAGAGT 配列番号:214	-16.1	-23.8	69	-6.7	-0.8	-9.2
480	GCAAAGCTTCTTAGCTGACA 配列番号:215	-16	-23.2	68	-4.8	-2.4	-8.1
569	GAAGAGTGTCTGGTAGGTGT 配列番号:216	-16	-23.9	73.5	-7.9	0	-2.9
604	AGGGGTGGGTACAGTGGGAG 配列番号:217	-16	-27.2	79.4	-10.5	-0.4	-5.2
100	GAATATAATGGAAGGTTCCC 配列番号:218	-15.9	-20.6	60.7	-3.7	-0.8	-7.1
609	GATTTAGGGTGGGTACAGT 配列番号:219	-15.9	-24.7	73.9	-8.1	-0.4	-5.2
130	AACTGTCGGTGCAGTGTA 配列番号:220	-15.8	-24.6	70.6	-7.3	-1.3	-9.9
144	AGAAGCTTTCATCGCAACTGT 配列番号:221	-15.8	-21.6	63.6	-5.8	0	-4.2
481	AGCAAAGCTTCTTAGCTGAC 配列番号:222	-15.8	-22.5	67.1	-4.8	-1.9	-8.8
863	CCCCATTTGAAGGAAACAAT 配列番号:223	-15.8	-21.4	60.1	-5.6	0	-3.4
103	GAAGAATATAATGGAAGGTT 配列番号:224	-15.7	-16.1	51.7	0	0	-2.5
218	CGACCCCTGGATTGAGGCTG 配列番号:225	-15.7	-29.4	77.8	-11.5	-2.2	-9.1
221	TGGCGACCCCTGGATTGAGG 配列番号:226	-15.7	-29.7	78.4	-11.5	-2.5	-11
939	GATAAGTATGTGTAGAATCT 配列番号:227	-15.7	-17.8	57.1	-2.1	0	-3.6
944	GTGGGGATAAGTATGTGTAG 配列番号:228	-15.7	-21.4	65.7	-5.7	0	-1.8
993	TGAGTGAAAGATGAACAAGT 配列番号:229	-15.7	-16.9	53.4	-1.1	0	-2.9
1002	TTTGTGCAATGAGTGAAAGA 配列番号:230	-15.7	-18.1	55.9	-2.4	0	-5
63	CCCTGGGGATGACTCAGGTC 配列番号:231	-15.6	-28.7	80.3	-10	-3.1	-9
104	TGAAGAATATAATGGAAGGT 配列番号:232	-15.6	-16	51.4	0	0	-2.7
133	CGCAACTGTGCGTGCAGCTG 配列番号:233	-15.6	-27.7	75.4	-10.5	-1.6	-8.3
1001	TTGTCGAATGAGTGAAAGAT 配列番号:234	-15.6	-18	55.6	-2.4	0	-5
717	GCCTGGGTAAGGGGAGGGCA 配列番号:235	-15.5	-30.4	83.3	-13.4	-1.4	-7
990	GTGAAAGATGAACAAGTAGG 配列番号:236	-15.5	-17.2	54.1	-1.7	0	-2.9
1000	TGTCGAATGAGTGAAAGATG 配列番号:237	-15.5	-17.9	55.3	-2.4	0	-5
178	CATTAGTGGCAGCAACAGGA 配列番号:238	-15.4	-23.9	69.3	-8.5	0	-1.6

10

20

30

40

【表 9】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
236	GGTCCCTGTGGCCTCTGGCG 配列番号:239	-15.4	-33.9	90.1	-16	-2.5	-7.7
475	GCTTCTTAGCTGACATTGTT 配列番号:240	-15.4	-23.5	70.9	-6.8	-1.2	-7.2
980	AACAAGTAGGCCAATGGAGA 配列番号:241	-15.4	-21.8	63.2	-5.9	0	-7.7
992	GAGTGAAGATGAACAAGTA 配列番号:242	-15.4	-16.6	52.9	-1.1	0	-2.9
94	AATGGAAGGTTCCCTGCTGG 配列番号:243	-15.3	-26.1	72.6	-9.9	-0.8	-7.1
488	AAGGCAGAGCAAAGCTTCTT 配列番号:244	-15.3	-22.9	67	-6.6	-0.9	-7.7
1055	TTCATTGGTATGCTTTTTTTT 配列番号:245	-15.3	-20.7	64.2	-4.9	-0.1	-3.6
90	GAAGGTTCCTGCTGGAGGC 配列番号:246	-15.2	-29.2	81.2	-13.1	-0.8	-7.8
98	ATATAATGGAAGGTTCCCTG 配列番号:247	-15.2	-21.6	63.2	-5.5	-0.8	-7.1
484	CAGAGCAAAGCTTCTTAGCT 配列番号:248	-15.2	-23	68.1	-5.6	-2.2	-8.5
603	GGGGTGGGTACAGTGGGAGA 配列番号:249	-15.1	-27.8	80.5	-12	-0.4	-5.2
938	ATAAGTATGTGTAGAATCTG 配列番号:250	-15.1	-17.2	55.7	-2.1	0	-4
1003	ATTTGTCTGAATGAGTGAAAG 配列番号:251	-15.1	-17.5	54.7	-2.4	0	-4.5
474	CTTCTTAGCTGACATTGTTT 配列番号:252	-15	-21.8	66.8	-6.8	0	-5.3
678	GAAGAAGACACTAGAGAGAG 配列番号:253	-15	-17.9	56.4	-2.9	0	-4.5
975	GTAGGCCAATGGAGACAGAG 配列番号:254	-15	-23.8	69	-7.8	-0.8	-9.2
28	GTGGTCTATGCTTTAGTCCC 配列番号:255	-14.9	-26.8	79.2	-11.9	0	-4
66	GATCCCTGGGGATGACTCAG 配列番号:256	-14.9	-26.9	75.5	-10	-1.4	-11.9
482	GAGCAAAGCTTCTTAGCTGA 配列番号:257	-14.9	-22.9	67.8	-5.6	-2.4	-8.8
847	CAATTTTGATCTGTGACATT 配列番号:258	-14.9	-19	58.8	-4.1	0	-4.9
134	TCGCAACTGTCGGTGCAGCT 配列番号:259	-14.8	-28.1	77.2	-11.7	-1.6	-8.4
620	AGCACTGGAATGATTTAGGG 配列番号:260	-14.8	-21.6	64.1	-6.8	0	-4.1
858	TTTGAAGGAAACAATTTGA 配列番号:261	-14.8	-15.6	50.5	-0.6	0	-4.4
991	AGTGAAGATGAACAAGTAG 配列番号:262	-14.8	-16	51.8	-1.1	0	-2.9
1046	ATGCTTTTTTTTTTTGTCC 配列番号:263	-14.8	-21.4	65.9	-6.6	0	-3.6
1069	AAGACCGTGTCTGGTTCATT 配列番号:264	-14.8	-24.3	70.5	-8.1	-1.3	-8.3
1077	TCTTTAATAAGACCGTGTCT 配列番号:265	-14.8	-20.8	62.2	-4.8	-1.1	-8
483	AGAGCAAAGCTTCTTAGCTG 配列番号:266	-14.7	-22.3	66.7	-5.2	-2.4	-8.8
885	CATCTGGTTGTGAATTGGCA 配列番号:267	-14.7	-23.4	68.7	-8.7	0	-4
91	GGAAGGTTCCCTGCTGGAGG 配列番号:268	-14.6	-28.6	79.4	-13.1	-0.8	-6.8
102	AAGAATATAATGGAAGGTC 配列番号:269	-14.6	-15.9	51.7	-1.2	0	-3.3
165	AACAGGAGGAGGAAGAGAT 配列番号:270	-14.6	-21.3	63.2	-6.7	0	-1.1

10

20

30

40

【表 10】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
476	AGCTTCTTAGCTGACATTGT 配列番号:271	-14.6	-23.4	70.8	-6.8	-2	-7.7
711	GTAAGGGGAGGGCACAGGCT 配列番号:272	-14.6	-28.1	79.4	-12.1	-1.3	-4
994	ATGAGTGAAAGATGAACAAG 配列番号:273	-14.5	-15.7	50.7	-1.1	0	-2.9
968	AATGGAGACAGAGTGAGGGT 配列番号:274	-14.4	-22.6	67.5	-7.3	-0.8	-3.7
1070	TAAGACCGTGTCTGGTTCAT 配列番号:275	-14.4	-23.9	69.5	-8.1	-1.3	-8.3
1071	ATAAGACCGTGTCTGGTTCA 配列番号:276	-14.4	-23.9	69.5	-8.1	-1.3	-8.3
145	TAGAACCTTCATCGCAACTG 配列番号:277	-14.3	-20.1	60	-5.8	0	-4.2
431	AATGCTTGTTTGGCTTTCTG 配列番号:278	-14.3	-22.9	68.4	-7.7	-0.7	-3.7
712	GGTAAGGGGAGGGCACAGGC 配列番号:279	-14.3	-28.4	80	-13.4	-0.5	-4
4	CAGCGTTCCCATTTGAGGGC 配列番号:280	-14.2	-28.7	78.6	-13.2	-1.2	-9.2
101	AGAATATAATGGAAGGTCC 配列番号:281	-14.2	-18.6	57.2	-3.7	-0.4	-6.7
844	TTTTGATCTGTGACATTTAA 配列番号:282	-14.2	-18.1	57.3	-3.9	0	-4.9
907	CAGTGAATAGGGTAAATGG 配列番号:283	-14.2	-17.9	55.3	-3.7	0	-3.1
89	AAGGTTCCCTGCTGGAGGCT 配列番号:284	-14.1	-29.5	81.8	-14	-1.3	-8
93	ATGGAAGGTTCCCTGCTGGA 配列番号:285	-14.1	-27.4	76.3	-12.4	-0.8	-7.1
688	ACTGACGAGAGAAGAAGACA 配列番号:286	-14.1	-19.2	57.8	-5.1	0	-3.4
869	GGCAGACCCCATTTGAAGGA 配列番号:287	-14.1	-27.1	73.5	-13	0	-4
979	ACAAGTAGGCCAATGGAGAC 配列番号:288	-14.1	-22.7	65.8	-8.1	0	-7.7
491	ACAAAGGCAGAGCAAAGCTT 配列番号:289	-13.9	-21.7	62.9	-6.8	-0.9	-7.5
676	AGAAGACACTAGAGAGAGCA 配列番号:290	-13.9	-20.5	62.6	-6.6	0	-4.5
95	TAATGGAAGGTTCCCTGCTG 配列番号:291	-13.8	-24.6	69.6	-9.9	-0.8	-7.1
269	CTTCCTGGAGCCATCTCCTA 配列番号:292	-13.8	-28.9	80.6	-11.9	-3.2	-7.4
489	AAAGGCAGAGCAAAGCTTCT 配列番号:293	-13.8	-22.1	64.5	-7.3	-0.9	-7.7
864	ACCCCATTTGAAGGAAACAA 配列番号:294	-13.8	-21.6	60.5	-7.8	0	-3.4
1078	ATCTTTAATAAGACCGTGTC 配列番号:295	-13.8	-19.9	60.3	-4.8	-1.2	-6.8
148	GATTAGAACTTTCATCGCAA 配列番号:296	-13.7	-19.7	59.3	-6	0	-3.6
394	TGTTTTCTTCACATTGCCCT 配列番号:297	-13.7	-25.7	74.2	-12	0	-3
719	AAGCCTGGGTAAGGGGAGGG 配列番号:298	-13.7	-27.2	75.7	-12.1	-1.3	-5.2
913	AGTCTGCAGTGAATAGGGTA 配列番号:299	-13.7	-23.1	70.1	-8.8	0	-8.6
105	TTGAAGAATATAATGGAAGG 配列番号:300	-13.6	-14.9	49.1	-1.2	0	-2.7
213	CCTGGATTCAGGCTGCTAGA 配列番号:301	-13.6	-26.8	76.5	-11	-2.2	-9.4
216	ACCCCTGGATTTCAGGCTGCT 配列番号:302	-13.6	-30.7	83	-14.4	-2.7	-9.6

10

20

30

40

【表 1 1】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
272	CGCCTTCCTGGAGCCATCTC 配列番号:303	-13.6	-30.9	83.1	-16.4	-0.7	-6.7
363	CAGGGGCACTGCTTCTTTGG 配列番号:304	-13.6	-27.4	78.2	-13.1	-0.5	-6
368	GATCACAGGGGCACTGCTTC 配列番号:305	-13.6	-27	77.8	-12.7	-0.5	-7.7
492	TACAAAGGCAGAGCAAAGCT 配列番号:306	-13.6	-21.3	62.1	-6.8	-0.7	-5.7
557	GTAGGTGTGCTCACTGTCTT 配列番号:307	-13.6	-26	79.4	-10.4	-2	-4.2
677	AAGAAGACACTAGAGAGAGC 配列番号:308	-13.6	-19.1	59.2	-5.5	0	-4.5
998	TCGAATGAGTGAAAGATGAA 配列番号:309	-13.6	-16.6	52.1	-3	0	-4.2
1045	TGCTTTTTTTTTTTGTCCC 配列番号:310	-13.6	-23.4	69.9	-9.8	0	-3.6
1056	GTTTCATTGGTATGCTTTTTT 配列番号:311	-13.6	-21.8	67.3	-7.7	-0.1	-3.6
88	AGGTTCCCTGCTGGAGGCTC 配列番号:312	-13.5	-30.6	86.6	-15.9	-1.1	-8
128	CTGTCGGTGCAGCTGTAAGT 配列番号:313	-13.5	-26.3	76.2	-12	-0.4	-8.9
188	TGGACATCAGCATTAGTGGC 配列番号:314	-13.5	-24.3	71.7	-10.8	0	-4.1
274	GCCGCCTTCCTGGAGCCATC 配列番号:315	-13.5	-33.4	87	-19.2	-0.4	-6.7
289	GCACTCACATTCTTGGCCGC 配列番号:316	-13.5	-28.7	78.9	-14.7	0	-7.6
92	TGGAAGGTTCCCTGCTGGAG 配列番号:317	-13.4	-27.4	76.6	-13.1	-0.8	-7.1
601	GGTGGGTACAGTGGGAGAGT 配列番号:318	-13.4	-26.6	79.1	-12.5	-0.4	-4.6
602	GGGTGGGTACAGTGGGAGAG 配列番号:319	-13.4	-26.6	78.1	-12.5	-0.4	-5.2
617	ACTGGAATGATTAGGGGTG 配列番号:320	-13.4	-21.5	64.2	-8.1	0	-2.3
843	TTTGATCTGTGACATTTAAA 配列番号:321	-13.4	-17.3	55	-3.9	0	-4.9
853	AGGAAACAATTTTGATCTGT 配列番号:322	-13.3	-18	56.1	-4.7	0	-5.8
67	TGATCCCTGGGGATGACTCA 配列番号:323	-13.2	-26.9	75	-11.7	-1.4	-11.9
179	GCATTAGTGGCAGCAACAGG 配列番号:324	-13.2	-25.1	72.2	-11.9	0	-2.4
366	TCACAGGGGCACTGCTTCTT 配列番号:325	-13.2	-27.4	78.9	-12.7	-1.4	-6.5
397	TCTTGTTTTCTTCACATTGC 配列番号:326	-13.2	-22.2	68.6	-9	0	-2.7
857	TTGAAGGAAACAATTTTGAT 配列番号:327	-13.2	-15.5	50.2	-2.3	0	-4.4
62	CCTGGGGATGACTCAGGTCA 配列番号:328	-13.1	-27.4	77.8	-11.7	-2.6	-8
97	TATAATGGAAGGTTCCCTGC 配列番号:329	-13.1	-23.4	67.2	-9.4	-0.8	-7.1
367	ATCACAGGGGCACTGCTTCT 配列番号:330	-13.1	-27.3	78.5	-12.7	-1.4	-6.5
710	TAAGGGGAGGGCACAGGCTA 配列番号:331	-13.1	-26.6	75.2	-12.1	-1.3	-4
882	CTGGTTGTGAATTGGCAGAC 配列番号:332	-13.1	-23.1	68.1	-10	0	-4
1079	TATCTTTAATAAGACCGTGT 配列番号:333	-13.1	-19.2	58.4	-4.8	-1.2	-6
393	GTTTTCTTCACATTGCCCTT 配列番号:334	-13	-25.8	74.7	-12.8	0	-3

10

20

30

40

【表 1 2】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
570	AGAAGAGTGTCTGGTAGGTG 配列番号:335	-13	-22.7	70	-9.7	0	-2.9
859	ATTTGAAGGAAACAATTTTG 配列番号:336	-13	-15	49.3	-2	0	-3.9
914	CAGTCTGCAGTGAATAGGGT 配列番号:337	-13	-24.1	71.9	-10.5	0	-8.6
395	TTGTTTTCTTCACATTGCCC 配列番号:338	-12.9	-24.9	72.6	-12	0	-3
931	TGTGTAGAATCTGGATTTCAG 配列番号:339	-12.9	-20.3	63	-5.6	-1.7	-11
976	AGTAGGCCAATGGAGACAGA 配列番号:340	-12.9	-23.8	69	-9.9	-0.8	-9.2
1004	GATTTGTCTGAATGAGTGAAA 配列番号:341	-12.9	-18.1	55.8	-5.2	0	-5
1067	GACCGTGTCTGGTTCATTGG 配列番号:342	-12.9	-26.2	75.1	-11.9	-1.3	-7.8
129	ACTGTCGGTGCAGCTGTAAG 配列番号:343	-12.8	-25.3	73.3	-11	-1.3	-9.9
845	ATTTTGATCTGTGACATTTA 配列番号:344	-12.8	-18.8	59.3	-6	0	-4.2
852	GGAAACAATTTTGATCTGTG 配列番号:345	-12.8	-18	55.9	-4.7	-0.2	-5.8
870	TGGCAGACCCCATTTGAAGG 配列番号:346	-12.8	-26.5	72.1	-13	-0.5	-4.4
988	GAAAGATGAACAAGTAGGCC 配列番号:347	-12.8	-19.8	58.9	-7	0	-6.4
573	AGAAGAAGAGTGTCTGGTAG 配列番号:348	-12.7	-20.2	63.1	-7.5	0	-2.9
930	GTGTAGAATCTGGATTTCAGT 配列番号:349	-12.7	-21.5	66.5	-7.4	-1.1	-10.2
1044	GCTTTTTTTTTTTGTCCCA 配列番号:350	-12.7	-24.1	71.2	-11.4	0	-2.8
75	GAGGCTCCTGATCCCTGGGG 配列番号:351	-12.6	-31.3	84.9	-18.1	-0.2	-8.2
238	TCGGTCCCTGTGGC2CTGG 配列番号:352	-12.6	-32.5	87.6	-18.3	-1.5	-7.2
795	TCCTGATTGCATTT3AGGTT 配列番号:353	-12.6	-22.2	66	-9.1	-0.1	-5.4
796	TTCTGATTGCATT4AAGGT 配列番号:354	-12.6	-22.2	66	-9.1	-0.1	-5.4
842	TTGATCTGTGACAT5TAAAA 配列番号:355	-12.6	-16.5	52.9	-3.9	0	-5
865	GACCCCATTTGAAG6AAACA 配列番号:356	-12.6	-22.9	63.5	-10.3	0	-3.4
943	TGGGGATAAGTATGTGTAGA 配列番号:357	-12.6	-20.8	63.8	-8.2	0	-1.6
989	TGAAAGATGAACAAGTAGGC 配列番号:358	-12.6	-17.8	55.2	-5.2	0	-2.9
999	GTCGAATGAGTGAAAGATGA 配列番号:359	-12.6	-18.5	56.6	-5.9	0	-5
9	CAGGCCAGCGTTCCCATTG 配列番号:360	-12.5	-29.6	79.2	-16.6	0	-7.7
215	CCCCTGGATTGAGGCTGCTA 配列番号:361	-12.5	-30.2	81.8	-15	-2.7	-9.6
8	AGGCCAGCGTTCCCATTTGA 配列番号:362	-12.4	-29.5	79.5	-16.6	0	-7.7
96	ATAATGGAAGGTTCCCTGCT 配列番号:363	-12.4	-24.6	69.7	-11.5	-0.4	-6.4
369	TGATCACAGGGGCACTGCTT 配列番号:364	-12.4	-26.6	75.8	-12.7	-1.4	-7.5
391	TTTCTTCACATTGCCCTTGA 配列番号:365	-12.4	-25.1	72.1	-12.7	0	-3
479	CAAAGCTTCTTAGCTGACAT 配列番号:366	-12.4	-21.4	63.8	-6.6	-2.4	-7

10

20

30

40

【表 1 3】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ	
522	TTAATTGGAAGAGTGGGCGC 配列番号:367	-12.4	-22.9	65.9	-10.5	0	-7.2	
794	CCTGATTGCATTAAAGGTTA 配列番号:368	-12.4	-21.5	63.9	-9.1	0	-5.1	
27	TGGTCTATGCTTTAGTCCCA 配列番号:369	-12.3	-26.3	76.6	-13	-0.9	-5.7	
370	ATGATCACAGGGGCACTGCT 配列番号:370	-12.3	-26.5	75.4	-12.7	-1.4	-8.7	
551	GTGCTCACTGTCTTCTTGGC 配列番号:371	-12.3	-27.1	81.3	-14.8	0	-4.7	10
912	GTCTGCAGTGAATAGGGTAA 配列番号:372	-12.3	-22.4	67.4	-9.5	0	-8.6	
74	AGGCTCCTGATCCCTGGGGA 配列番号:373	-12.2	-31.3	84.9	-18.1	-0.2	-9.9	
110	GTTGCTTGAAGAATATAATG 配列番号:374	-12.2	-16.6	53.1	-4.4	0	-3.6	
111	AGTTGCTTGAAGAATATAAT 配列番号:375	-12.2	-16.6	53.3	-4.4	0	-3.6	
187	GGACATCAGCATTAGTGGCA 配列番号:376	-12.2	-25	73	-11.9	-0.8	-4.1	
234	TCCCTGTGGCCTCTGGCGAC 配列番号:377	-12.2	-32.3	85.8	-17.6	-2.5	-8.6	
521	TAATTGGAAGAGTGGGCGCT 配列番号:378	-12.2	-23.7	67.4	-11	-0.1	-8.1	
689	GACTGACGAGAGAAGAAC 配列番号:379	-12.2	-19.1	57.8	-6.9	0	-3.5	20
868	GCAGACCCCATTTGAAGGAA 配列番号:380	-12.2	-25.2	69	-13	0	-3.4	
878	TTGTGAATTGGCAGACCCCA 配列番号:381	-12.2	-26.5	72.4	-13.6	-0.5	-4	
969	CAATGGAGACAGAGTGAAGG 配列番号:382	-12.2	-22.1	65.4	-9	-0.8	-4.5	
1076	CTTTAATAAGACCGTGTCTG 配列番号:383	-12.2	-20.4	60.8	-6.8	-1.3	-8.3	
275	GGCCGCCTTCCTGGAGCCAT 配列番号:384	-12.1	-34.2	87.6	-19.2	-2.9	-9.6	
364	ACAGGGGCACTGCTTCTTTG 配列番号:385	-12.1	-26.4	76.2	-12.8	-1.4	-6.5	
675	GAAGACACTAGAGAGAGCAA 配列番号:386	-12.1	-19.8	60.3	-7.7	0	-4.5	30
690	AGACTGACGAGAGAAGAAGA 配列番号:387	-12.1	-18.9	57.5	-6.8	0	-3.5	
877	TGTGAATTGGCAGACCCCAT 配列番号:388	-12.1	-26.4	72.1	-13.6	-0.5	-4	
940	GGATAAGTATGTGTAGAATC 配列番号:389	-12.1	-18.1	57.8	-6	0	-2.7	
549	GCTCACTGTCTTCTTGGCTG 配列番号:390	-12	-26.8	79.5	-14.8	0	-3.7	
553	GTGTGCTCACTGTCTTCTTG 配列番号:391	-12	-25.3	77.2	-12	-1.2	-3.3	
978	CAAGTAGGCCAATGGAGACA 配列番号:392	-12	-23.2	66.4	-10.3	-0.6	-8.9	
1080	TTATCTTTAATAAGACCGTG 配列番号:393	-12	-18.1	55.9	-4.8	-1.2	-6	40
1081	ATTATCTTTAATAAGACCGT 配列番号:394	-12	-18.1	55.9	-4.8	-1.2	-6	
113	TAAGTTGCTTGAAGAATATA 配列番号:395	-11.9	-16.3	52.7	-4.4	0	-4.3	
273	CCGCCTTCCTGGAGCCATCT 配列番号:396	-11.9	-32.5	84.6	-20	-0.3	-6.7	
874	GAATTGGCAGACCCCATTTG 配列番号:397	-11.9	-25.4	69.8	-13	-0.2	-4	
520	AATTGGAAGAGTGGGCGCTC 配列番号:398	-11.8	-24.4	69.5	-11	-1.6	-8.3	

【表 1 4】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
840	GATCTGTGACATTTAAAAAT 配列番号:399	-11.8	-15.7	51	-3.9	0	-5
841	TGATCTGTGACATTTAAAAA 配列番号:400	-11.8	-15.7	50.9	-3.9	0	-5
29	GGTGGTCTATGCTTTAGTCC 配列番号:401	-11.7	-26	78.2	-14.3	0	-3.9
87	GGTCCCTGCTGGAGGCTCC 配列番号:402	-11.7	-32.6	89.7	-19.7	-1.1	-8
106	CTTGAAGATATAATGGAAG 配列番号:403	-11.7	-14.6	48.5	-2.9	0	-2.7
181	CAGCATTAGTGGCAGCAACA 配列番号:404	-11.7	-24.6	70.8	-12	-0.8	-2.4
189	ATGGACATCAGCATTAGTGG 配列番号:405	-11.7	-22.5	67.2	-10.8	0	-4.1
290	TGCACTCACATTCTTGGCCG 配列番号:406	-11.7	-26.9	74.5	-14.7	0	-7.6
750	GTTTCCTGGAATCTTTCAGG 配列番号:407	-11.7	-23.6	70.2	-10.1	-1.8	-8.8
871	TTGGCAGACCCCATTTGAAG 配列番号:408	-11.7	-25.4	70.1	-13	-0.5	-4
872	ATTGGCAGACCCCATTTGAA 配列番号:409	-11.7	-25.4	69.8	-13	-0.5	-4
873	AATTGGCAGACCCCATTTGA 配列番号:410	-11.7	-25.4	69.8	-13	-0.5	-4
996	GAATGAGTGAAGATGAACA 配列番号:411	-11.7	-16.3	51.8	-4.6	0	-2.9
1005	AGATTTGTCGAATGAGTGAA 配列番号:412	-11.7	-18.8	57.8	-6.2	-0.7	-5
304	CAGGAACCAATCTTGCACCT 配列番号:413	-11.6	-23.1	66	-11	-0.1	-7.8
390	TTCTTCACATTGCCCTTGAA 配列番号:414	-11.6	-24.3	69.4	-12.7	0	-3.5
571	AAGAAGAGTGTCTGGTAGGT 配列番号:415	-11.6	-22	67.7	-10.4	0	-2.9
645	GATCTTGAAAAACATGCTTT 配列番号:416	-11.6	-17.6	54.6	-6	0	-5
724	AGCCTAAGCCTGGGTAAAGG 配列番号:417	-11.6	-27.4	75.8	-14.4	-1.3	-8.2
846	AATTTGATCTGTGACATTT 配列番号:418	-11.6	-18.4	57.9	-6.8	0	-4.9
1008	GAAAGATTTGTCGAATGAGT 配列番号:419	-11.6	-18.1	56	-5.6	-0.7	-5
112	AAGTTGCTTGAAGAATATAA 配列番号:420	-11.5	-15.9	51.5	-4.4	0	-2.9
214	CCCTGGATTTCAGGCTGCTAG 配列番号:421	-11.5	-28.2	78.7	-14	-2.7	-9.6
396	CTTGTTTTCTTCACATTGCC 配列番号:422	-11.5	-23.8	70.8	-12.3	0	-3
550	TGCTCACTGTCTTCTTGGCT 配列番号:423	-11.5	-26.8	79.5	-14.8	-0.1	-3.7
908	GCAGTGAATAGGGTAAAAATG 配列番号:424	-11.5	-18.5	56.7	-7	0	-4.2
127	TGTCGGTGCAGCTGTAAGTT 配列番号:425	-11.4	-25.5	74.6	-13.4	0	-8.9
182	TCAGCATTAGTGGCAGCAAC 配列番号:426	-11.4	-24.3	71.3	-12	-0.8	-5.8
276	TGGCCGCCTTCCTGGAGCCA 配列番号:427	-11.4	-34.2	87.4	-19.2	-3.6	-10.7
621	GAGCACTGGAATGATTTAGG 配列番号:428	-11.4	-21	62.9	-9.6	0	-4.1
709	AAGGGGAGGGCACAGGCTAA 配列番号:429	-11.4	-26.2	73.4	-13.4	-1.3	-4
749	TTTCCTGGAATCTTTCAGGT 配列番号:430	-11.4	-23.6	70.2	-10.1	-2.1	-8.9

10

20

30

40

【表 15】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
851	GAAACAATTTTGATCTGTGA 配列番号:431	-11.4	-17.4	54.7	-5.5	-0.2	-5.8
921	CTGGATTGAGTCTGCAGTGA 配列番号:432	-11.4	-24.7	73.9	-11.8	-0.5	-10.9
997	CGAATGAGTGAAAGATGAAC 配列番号:433	-11.4	-16.4	51.5	-5	0	-2
68	CTGATCCCTGGGGATGACTC 配列番号:434	-11.3	-27.1	75.9	-13.8	-1.4	-11.9
277	TTGGCCGCCTTCCTGGAGCC 配列番号:435	-11.3	-33.6	86.9	-19.8	-2.5	-10
303	AGGAACCAATCTTTGCACTC 配列番号:436	-11.3	-22.8	66.3	-11	-0.1	-7.8
352	CTTCTTTGGCAGCCAGACA 配列番号:437	-11.3	-28.2	78.5	-15.8	-1	-8.1
362	AGGGGCACTGCTTCTTTGGC 配列番号:438	-11.3	-28.5	81.7	-16.5	-0.4	-6.3
876	GTGAATTGGCAGACCCCAT 配列番号:439	-11.3	-26.5	72.6	-14.5	-0.5	-4
26	GGTCTATGCTTTTAGTCCCAG 配列番号:440	-11.2	-26.3	77.2	-14.6	-0.2	-4.6
264	TGGAGCCATCTCCTAGAAGC 配列番号:441	-11.2	-26.3	74.8	-11.9	-3.2	-8.6
262	GAGCCATCTCCTAGAAGCCT 配列番号:442	-11.1	-28	77.9	-15.9	-0.9	-5.6
456	TTGAGAAATTGCTGGCAGGC 配列番号:443	-11.1	-23.4	67.6	-11.5	-0.3	-9
478	AAAGCTTCTTAGCTGACATT 配列番号:444	-11.1	-20.8	62.9	-7.3	-2.4	-7
705	GGAGGGCACAGGCTAAGACT 配列番号:445	-11.1	-26.2	74.5	-14.4	-0.5	-4.3
5	CCAGCGTTCCCATTTGAGGG 配列番号:446	-11	-28.9	77.8	-16.8	-1	-9.2
40	ATACTCAGCCTGGTGGTCTA 配列番号:447	-11	-26.4	77.5	-14.8	-0.3	-4.8
41	GATACTCAGCCTGGTGGTCT 配列番号:448	-11	-27.3	79.6	-15.7	-0.3	-4.9
180	AGCATTAGTGGCAGCAACAG 配列番号:449	-11	-23.9	69.9	-12	-0.8	-2.4
345	GGCAGCCCAGACACTGTCAT 配列番号:450	-11	-29.1	80.5	-16.6	-1.4	-8.9
357	CAGTCTTCTTTGGCAGCCC 配列番号:451	-11	-29.6	81.9	-15.5	-3.1	-8.1
446	GCTGGCAGGCTCTGGAATGC 配列番号:452	-11	-28.5	80.1	-16.6	-0.7	-6
490	CAAAGGCAGAGCAAAGCTTC 配列番号:453	-11	-21.9	63.8	-9.9	-0.9	-7.7
748	TTCTTGGAATCTTTCAGGTA 配列番号:454	-11	-23.2	69.3	-10.1	-2.1	-8.9
1007	AAAGATTTGTCGAATGAGTG 配列番号:455	-11	-17.5	54.7	-5.6	-0.7	-5
473	TTCTTAGCTGACATTGTTTG 配列番号:456	-10.9	-20.9	64.6	-10	0	-5.1
523	TTTAATTGGAAGAGTGGGCG 配列番号:457	-10.9	-21.2	62.2	-10.3	0	-4
720	TAAGCCTGGGTAAGGGGAGG 配列番号:458	-10.9	-25.7	72.5	-13.4	-1.3	-4.9
838	TCTGTGACATTTAAAAATAT 配列番号:459	-10.9	-14.8	49.2	-3.9	0	-5
839	ATCTGTGACATTTAAAAATA 配列番号:460	-10.9	-14.8	49.2	-3.9	0	-5
922	TCTGGATTGAGTCTGCAGTG 配列番号:461	-10.9	-24.5	74.3	-11.8	-1.1	-11.7
923	ATCTGGATTGAGTCTGCAGT 配列番号:462	-10.9	-24.5	74.5	-11.8	-1.1	-11.7

10

20

30

40

【表 1 6】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
960	CAGAGTGAGGGTCTTGGTGG 配列番号:463	-10.9	-25.7	76.6	-14.8	0	-2.6
970	CCAATGGAGACAGAGTGAGG 配列番号:464	-10.9	-22.9	66.5	-11.1	-0.8	-5.2
1068	AGACCGTGTCTGTTTCATTG 配列番号:465	-10.9	-25	72.7	-12.7	-1.3	-7.5
1082	TATTATCTTTAATAAGACCG 配列番号:466	-10.9	-16.6	52.7	-4.8	-0.7	-4.7
32	CCTGGTGGTCTATGCTTTAG 配列番号:467	-10.8	-25.3	74.5	-14.5	0	-3.6
330	GTCATGAATTTTCTTCTCGG 配列番号:468	-10.8	-21.6	65.2	-10.8	0.1	-6.7
432	GAATGCTTGTGTTGGCTTTCT 配列番号:469	-10.8	-23.5	69.9	-11	-1.7	-5.4
494	CCTACAAAGGCAGAGCAAAG 配列番号:470	-10.8	-21.5	61.8	-9.8	-0.7	-4.6
691	AAGACTGACGAGAGAAGAAG 配列番号:471	-10.8	-17.6	54.4	-6.8	0	-3.5
114	GTAAGTTGCTTGAAGAATAT 配列番号:472	-10.7	-17.8	56.2	-7.1	0	-4.3
263	GGAGCCATCTCCTAGAAGCC 配列番号:473	-10.7	-28.3	78.6	-15.1	-2.5	-8.2
358	GCACTGCTTCTTTGGCAGCC 配列番号:474	-10.7	-29.4	82.9	-15.6	-3.1	-9.8
371	AATGATCACAGGGGCACTGC 配列番号:475	-10.7	-24.9	71	-12.7	-1.4	-8.4
455	TGAGAAATTGCTGGCAGGCT 配列番号:476	-10.7	-24.2	69.2	-12.3	-1.1	-7.5
647	ATGATCTTGAAAAACATGCT 配列番号:477	-10.7	-17.4	54	-6.7	0	-5
755	CTACAGTTTCTGGAATCTT 配列番号:478	-10.7	-22.7	67.6	-10.6	-1.3	-4.6
797	TTTCTGATTGCATTTAAGG 配列番号:479	-10.7	-21.1	63.2	-10.4	0	-5.1
1006	AAGATTGTGCGAATGAGTGA 配列番号:480	-10.7	-18.8	57.8	-7.2	-0.7	-5
239	CTCGTCCCTGTGGCCTCTG 配列番号:481	-10.6	-32.2	86.9	-20	-1.5	-7.2
267	TCCTGGAGCCATCTCCTAGA 配列番号:482	-10.6	-28.5	80	-14.7	-3.2	-7.9
291	TTGCACTCACATCTTTGGCC 配列番号:483	-10.6	-26.2	75	-15.6	0	-6.2
361	GGGGCACTGCTTCTTTGGCA 配列番号:484	-10.6	-29.2	82.4	-17.3	-1.2	-7.2
365	CACAGGGGCACTGCTTCTTT 配列番号:485	-10.6	-27.1	77.5	-15	-1.4	-6.5
519	ATTGGAAGAGTGGGCGCTCA 配列番号:486	-10.6	-25.8	72.9	-12.5	-2.7	-10
644	ATCTTGAAAAACATGCTTTT 配列番号:487	-10.6	-17.1	53.7	-6	-0.2	-7.1
856	TGAAGGAACAATTTTGATC 配列番号:488	-10.6	-15.8	51	-5.2	0	-5.8
881	TGGTTGTGAATTGGCAGACC 配列番号:489	-10.6	-24.2	69.9	-12.9	-0.4	-4.7
147	ATTAGAACTTTCATCGCAAC 配列番号:490	-10.5	-19.3	58.6	-8.8	0	-4.2
346	TGGCAGCCCAGACACTGTCA 配列番号:491	-10.5	-29.1	80.3	-16.6	-2	-9.6
351	TTCTTTGGCAGCCCAGACAC 配列番号:492	-10.5	-27.5	77.1	-16.1	-0.7	-8.1
708	AGGGGAGGGCACAGGCTAAG 配列番号:493	-10.5	-26.9	76.1	-15	-1.3	-4
743	GGAATCTTTCAGGTAATTAA 配列番号:494	-10.5	-18.2	57.1	-6.8	-0.8	-5.8

10

20

30

40

【表 17】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
760	GGAAGCTACAGTTTCCTGGA 配列番号:495	-10.5	-24.9	72.3	-12.9	-1.4	-9.1
1014	ACCTCAGAAAGATTGTGCGA 配列番号:496	-10.5	-21.2	62.4	-9.8	-0.7	-4.8
6	GCCAGCGTTCCCATTTGAGG 配列番号:497	-10.4	-29.5	79.5	-19.1	0	-4.1
39	TACTCAGCCTGGTGGTCTAT 配列番号:498	-10.4	-26.4	77.5	-15.5	-0.2	-4.9
72	GCTCCTGATCCCTGGGGATG 配列番号:499	-10.4	-30.1	81.7	-17.7	-1.4	-11.9
124	CGGTGCAGCTGTAAGTTGCT 配列番号:500	-10.4	-26.6	75.8	-12.2	-4	-9.4
574	GAGAAGAAGAGTGTCTGGTA 配列番号:501	-10.4	-20.8	64.3	-10.4	0	-2.9
728	ATTAAGCCTAAGCCTGGGTA 配列番号:502	-10.4	-24.8	70.3	-14.4	0	-5.4
10	CCAGGCCAGCGTTCCCATTT 配列番号:503	-10.3	-31.6	82.7	-20.8	0	-7.7
265	CTGGAGCCATCTCCTAGAAG 配列番号:504	-10.3	-25.4	72.4	-11.9	-3.2	-7.4
389	TCTTCACATTGCCCTTGAAA 配列番号:505	-10.3	-23.5	66.9	-12.7	-0.2	-3.6
746	CCTGGAATCTTTCAGGTAAT 配列番号:506	-10.3	-22	65	-10.1	-1.5	-7.7
860	CATTTGAAGGAACAATTTT 配列番号:507	-10.3	-15.7	50.6	-5.4	0	-3.2
493	CTACAAAGGCAGAGCAAAGC 配列番号:508	-10.2	-21.3	62.1	-10.2	-0.7	-4.6
548	CTCACTGTCTTCTTGGCTGA 配列番号:509	-10.2	-25.6	76.2	-15.4	0	-3.7
747	TCCTGGAATCTTTCAGGTAA 配列番号:510	-10.2	-22.4	66.6	-10.1	-2.1	-8.9
987	AAAGATGAACAAGTAGGCCA 配列番号:511	-10.2	-19.9	58.8	-9.2	0	-7.7
209	GATTCAGGCTGCTAGAGACC 配列番号:512	-10.1	-25.5	74.3	-14.9	-0.1	-6.1
356	ACTGCTTCTTTGGCAGCCCA 配列番号:513	-10.1	-29.6	81.9	-16.4	-3.1	-8.1
725	AAGCCTAAGCCTGGGTAAAG 配列番号:514	-10.1	-25.5	71	-14.4	-0.9	-7.5
764	GCTAGGAAGCTACAGTTTCC 配列番号:515	-10.1	-24.6	72.5	-12.9	-1.5	-9.1
855	GAAGGAAACAATTTTGATCT 配列番号:516	-10.1	-16.7	52.9	-6.6	0	-5.8
76	GGAGGCTCCTGATCCCTGGG 配列番号:517	-10	-31.3	84.9	-20.5	-0.5	-8.6
208	ATTCAGGCTGCTAGAGACCA 配列番号:518	-10	-25.6	74	-14.9	-0.4	-6.1
268	TTCCTGGAGCCATCTCCTAG 配列番号:519	-10	-28	79	-15.5	-2.5	-7.3
288	CACTCACATTCTTGGCCGCC 配列番号:520	-10	-28.9	78.1	-18.4	0	-7.6
344	GCAGCCCAGACACTGTCATG 配列番号:521	-10	-27.9	77.7	-16.6	-1.2	-8.9
354	TGCTTCTTTGGCAGCCCAGA 配列番号:522	-10	-29.1	81	-18	-1	-8.1
472	TCTTAGCTGACATTGTTGA 配列番号:523	-10	-21.4	65.6	-11.4	0	-5.4
848	ACAATTTTGATCTGTGACAT 配列番号:524	-10	-19.1	59	-9.1	0	-4.9
880	GGTTGTGAATTGCGAGACCC 配列番号:525	-10	-26.2	73.6	-15.5	-0.5	-4.1
925	GAATCTGGATTTCAGTCTGCA 配列番号:526	-10	-23.2	69.4	-11.8	-1.1	-10.3

10

20

30

40

【表 18】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
146	TTAGAACTTTCATCGCAACT 配列番号:527	-9.9	-20.2	60.4	-10.3	0	-4.2
167	GCAACAGGAGGAGGGAAGAG 配列番号:528	-9.9	-23.2	67.2	-13.3	0	-3.4
355	CTGCTTCTTTGGCAGCCCAG 配列番号:529	-9.9	-29.4	81.6	-17.3	-2.2	-7.9
388	CTTCACATTGCCCTTGAAAT 配列番号:530	-9.9	-23.1	65.4	-12.7	-0.2	-3.6
692	TAAGACTGACGAGAGAAGAA 配列番号:531	-9.9	-17.3	53.8	-7.4	0	-3.5
693	CTAAGACTGACGAGAGAAGA 配列番号:532	-9.9	-18.9	57.4	-9	0	-3.5
757	AGCTACAGTTTCTCTGGAATC 配列番号:533	-9.9	-23.5	69.8	-12.9	-0.4	-8.3
849	AACAATTTTGATCTGTGACA 配列番号:534	-9.9	-18.4	57.1	-8	-0.2	-4.9
866	AGACCCCATTTGAAGGAAAC 配列番号:535	-9.9	-22.2	62.6	-12.3	0	-3.4
1009	AGAAAGATTGTCTGAATGAG 配列番号:536	-9.9	-16.9	53.4	-7	0.1	-5
1098	TTTTTTTTTAAACCTATATT 配列番号:537	-9.9	-15.7	51.6	-5.8	0	-4.4
1099	TTTTTTTTTAAACCTATAT 配列番号:538	-9.9	-15.7	51.6	-5.8	0	-4.4
212	CTGGATTTCAGGCTGCTAGAG 配列番号:539	-9.8	-24.8	73.1	-14.2	-0.6	-7.6
235	GTCCCTGTGGCCTCTGGCGA 配列番号:540	-9.8	-33.3	88.8	-21	-2.5	-7.7
302	GGAACCAATCTTTGCACTCA 配列番号:541	-9.8	-23.5	67.2	-13.2	-0.1	-5.1
353	GCTTCTTTGGCAGCCAGAC 配列番号:542	-9.8	-29.3	81.9	-18.4	-1	-8.1
556	TAGGTGTGCTCACTGTCTTC 配列番号:543	-9.8	-25.2	77.4	-13.4	-2	-4.2
600	GTGGGTACAGTGGGAGAGTG 配列番号:544	-9.8	-25.4	76	-15.6	0	-5.2
646	TGATCTTGAAAAACATGCTT 配列番号:545	-9.8	-17.5	54.3	-7.7	0	-5
785	ATTTAAGGTTAAATGACACT 配列番号:546	-9.8	-16.6	53.1	-6.2	-0.3	-6.5
920	TGGATTTCAGTCTGAGTGAA 配列番号:547	-9.8	-23.1	69.3	-11.8	-0.5	-10.8
13	GTCCCAGGCCAGCGTTCCCA 配列番号:548	-9.7	-35	90.5	-24.8	0	-7.7
35	CAGCCTGGTGGTCTATGCTT 配列番号:549	-9.7	-28	80.4	-17.7	-0.3	-4.9
73	GGCTCCTGATCCCTGGGGAT 配列番号:550	-9.7	-31.3	84.5	-19.7	-1.2	-11.9
123	GGTGCAGCTGTAAGTTGCTT 配列番号:551	-9.7	-25.9	76.4	-12.2	-4	-11.4
166	CAACAGGAGGAGGGAAGAGA 配列番号:552	-9.7	-22	64.4	-12.3	0	0
329	TCATGAATTTCTTCTCGGG 配列番号:553	-9.7	-21.6	64.6	-11.1	-0.6	-5.9
552	TGTGCTCACTGTCTTCTTGG 配列番号:554	-9.7	-25.3	76.2	-15.6	0	-5.5
674	AAGACACTAGAGAGGCAAC 配列番号:555	-9.7	-19.4	59.5	-9.7	0	-4.5
744	TGGAATCTTTCAGGTAATTA 配列番号:556	-9.7	-18.9	59.1	-8.3	-0.8	-5.6
915	TCAGTCTGCAGTGAATAGGG 配列番号:557	-9.7	-23.3	70.1	-13	0	-8.4
1083	ATATTATCTTTAATAAGACC 配列番号:558	-9.7	-15.8	51.8	-4.8	-1.2	-5.2

10

20

30

40

【表 1 9】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
107	GCTTGAAGAATATAATGGAA 配列番号:559	-9.6	-16.4	52.1	-6.8	0	-2.8
305	TCAGGAACCAATCTTTGCAC 配列番号:560	-9.6	-22.6	65.6	-12.5	-0.1	-7.8
392	TTTTCTTCACATTGCCCTTG 配列番号:561	-9.6	-24.6	71.1	-15	0	-3
721	CTAAGCCTGGGTAAGGGGAG 配列番号:562	-9.6	-25.4	71.9	-15	-0.6	-4.7
850	AAACAATTTTGATCTGTGAC 配列番号:563	-9.6	-17	54	-6.9	-0.2	-4.9
1013	CCTCAGAAAGATTGTGCGAA 配列番号:564	-9.6	-20.3	59.9	-9.8	-0.7	-5
1015	TACCTCAGAAAGATTGTGCG 配列番号:565	-9.6	-20.3	60.6	-9.8	-0.7	-3.2
328	CATGAATTTTCTCTCGGGG 配列番号:566	-9.5	-22.4	65.7	-12.1	-0.6	-4.4
752	CAGTTTCCTGGAATCTTTCA 配列番号:567	-9.5	-23.1	68.7	-12.7	-0.8	-4.6
924	AATCTGGATTGATCTGCAG 配列番号:568	-9.5	-22.6	68.3	-11.8	-1.1	-9.9
941	GGGATAAGTATGTGTAGAAT 配列番号:569	-9.5	-18.9	59	-9.4	0	-1.8
207	TTCAGGCTGCTAGAGACCAT 配列番号:570	-9.4	-25.6	74	-14.9	-1.2	-6.7
445	CTGGCAGGCTCTGGAATGCT 配列番号:571	-9.4	-27.6	77.7	-16.6	-1.5	-6.7
702	GGGCACAGGCTAAGACTGAC 配列番号:572	-9.4	-25.2	72.1	-14.4	-1.3	-5.6
875	TGAATTGGCAGACCCCATTT 配列番号:573	-9.4	-25.4	69.8	-15.3	-0.5	-4
33	GCCTGGTGGTCTATGCTTTA 配列番号:574	-9.3	-27.1	78.8	-17.2	-0.3	-4.7
240	CCTCGGTCCCTGTGGCCTCT 配列番号:575	-9.3	-34.2	90.5	-23.3	-1.5	-7.2
247	AGCCTGGCCTCGGTCCCTGT 配列番号:576	-9.3	-34.7	91.5	-24.6	0	-9.2
301	GAACCAATCTTTGCACTCAC 配列番号:577	-9.3	-22.5	65.3	-13.2	0	-5
377	CCTTGAAATGATCACAGGGG 配列番号:578	-9.3	-22.4	64.2	-11.5	-1.6	-7.1
787	GCATTTAAGGTTAAATGACA 配列番号:579	-9.3	-18	55.8	-6	-2.7	-11
986	AAGATGAACAAGTAGGCCAA 配列番号:580	-9.3	-19.9	58.8	-10.1	0	-7.7
61	CTGGGGATGACTCAGGTCAG 配列番号:581	-9.2	-25.4	74.4	-13.8	-2.4	-6.6
71	CTCCTGATCCCTGGGGATGA 配列番号:582	-9.2	-28.9	78.7	-17.7	-1.4	-11.9
84	TCCCTGCTGGAGGCTCCTGA 配列番号:583	-9.2	-31.6	85.9	-21.1	-1.2	-7.1
86	GTTCCCTGCTGGAGGCTCCT 配列番号:584	-9.2	-32.3	89	-21.8	-1.2	-8
116	CTGTAAGTTGCTTGAAGAAT 配列番号:585	-9.2	-19	58.6	-9.8	0	-4.3
477	AAGCTTCTTAGCTGACATTG 配列番号:586	-9.2	-21.5	65	-9.9	-2.4	-7.1
703	AGGGCACAGGCTAAGACTGA 配列番号:587	-9.2	-25	71.7	-14.4	-1.3	-5.6
704	GAGGGCACAGGCTAAGACTG 配列番号:588	-9.2	-25	71.7	-14.4	-1.3	-5.3
739	TCITTCAGGTAATTAAGCCT 配列番号:589	-9.2	-21.8	65.5	-12	-0.3	-5.4
761	AGGAAGCTACAGTTTCCTGG 配列番号:590	-9.2	-24.3	71.2	-12.9	-2.2	-10.6

10

20

30

40

【表 20】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
246	GCCTGGCCTCGGTCCCTGTG 配列番号:591	-9.1	-34.7	90.8	-25.1	0	-8
648	AATGATCTTGAAAAACATGC 配列番号:592	-9.1	-15.8	50.6	-6.7	0	-5
707	GGGGAGGGCACAGGCTAAGA 配列番号:593	-9.1	-27.5	77.2	-17	-1.3	-4
729	AATTAAGCCTAAGCCTGGGT 配列番号:594	-9.1	-24.4	68.6	-14.4	-0.8	-5.4
745	CTGGAATCTTTCAGGTAATT 配列番号:595	-9.1	-20.1	61.6	-10.1	-0.8	-4.3
11	CCCAGGCCAGCGTCCCATTT 配列番号:596	-9	-33.5	85.5	-24	0	-7.7
14	AGTCCCAGGCCAGCGTCCC 配列番号:597	-9	-34.3	90	-24.8	0	-7.7
31	CTGGTGGTCTATGCTTTAGT 配列番号:598	-9	-24.5	74.3	-15.5	0	-3.9
190	CATGGACATCAGCATTAGTG 配列番号:599	-9	-22	65.8	-13	0	-4.1
701	GGCACAGGCTAAGACTGACG 配列番号:600	-9	-24.8	69.5	-14.4	-1.3	-5.4
722	CCTAAGCCTGGGTAAGGGGA 配列番号:601	-9	-27.4	75.1	-17	-1.3	-6.9
753	ACAGTTTCCTGGAATCTTTC 配列番号:602	-9	-22.6	68.1	-12.2	-1.3	-4.6
38	ACTCAGCCTGGTGGTCTATG 配列番号:603	-8.9	-26.7	77.9	-17.2	-0.3	-4.9
70	TCCTGATCCCTGGGGATGAC 配列番号:604	-8.9	-28.2	77.4	-17.7	-0.8	-11.3
464	GACATTGTTTGAGAAATTGC 配列番号:605	-8.9	-18.7	57.8	-9.8	0	-5.5
673	AGACACTAGAGAGAGCAACA 配列番号:606	-8.9	-20.8	62.8	-11.9	0	-4.1
742	GAATCTTTCAGGTAATTAAG 配列番号:607	-8.9	-17	54.7	-8.1	0	-5
754	TACAGTTTCCTGGAATCTTT 配列番号:608	-8.9	-21.9	66	-11.6	-1.3	-4.6
861	CCATTTGAAGGAAACAATTT 配列番号:609	-8.9	-17.6	53.8	-8.7	0	-3.2
919	GGATTTCAGTCTGCAGTGAAT 配列番号:610	-8.9	-23.1	69.4	-11.8	-1.5	-12.8
926	AGAATCTGGATTCAGTCTGC 配列番号:611	-8.9	-22.5	68.5	-11.8	-1.7	-11
995	AATGAGTGAAAGATGAACAA 配列番号:612	-8.9	-15	49	-6.1	0	-2.5
83	CCCTGCTGGAGGCTCCTGAT 配列番号:613	-8.8	-31.2	84	-21.1	-1.2	-7.1
211	TGGATTCAGGCTGCTAGAGA 配列番号:614	-8.8	-24.5	72.4	-15.7	0	-6.6
331	TGTCATGAATTTCTTCTCG 配列番号:615	-8.8	-20.4	62.5	-10.8	-0.6	-6.7
386	TCACATTGCCCTTGAAATGA 配列番号:616	-8.8	-22.7	64.4	-12.7	-1.1	-4.3
643	TCTTGAAAAACATGCTTTTT 配列番号:617	-8.8	-17.2	54	-7.5	-0.7	-8.5
700	GCACAGGCTAAGACTGACGA 配列番号:618	-8.8	-24.2	68.3	-14.4	-0.9	-5.4
727	TTAAGCCTAAGCCTGGGTAA 配列番号:619	-8.8	-24.1	68.1	-14.4	-0.8	-4.9
740	ATCTTTCAGGTAATTAAGCC 配列番号:620	-8.8	-20.9	63.5	-12.1	0	-5
798	CTTTCCTGATTGCATTTAAG 配列番号:621	-8.8	-20.8	62.5	-12	0	-5.1
1075	TTTAATAAGACCGTGTCTGG 配列番号:622	-8.8	-20.7	61.4	-10.5	-1.3	-8.3

10

20

30

40

【表 2 1】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の T _m	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
12	TCCCAGGCCAGCGTTCCCAT 配列番号: 623	-8.7	-33.8	86.9	-25.1	0	-6.9
69	CCTGATCCCTGGGGATGACT 配列番号: 624	-8.7	-28.7	77.6	-18	-1.4	-11.9
266	CCTGGAGCCATCTCCTAGAA 配列番号: 625	-8.7	-27.4	75.7	-15.5	-3.2	-7.7
360	GGGCACTGCTTCTTTGGCAG 配列番号: 626	-8.7	-28	80.1	-17.3	-2	-9.7
378	CCCTTGAAATGATCACAGGG 配列番号: 627	-8.7	-23.2	65.3	-11.5	-3	-7.9
726	TAAGCCTAAGCCTGGGTAAG 配列番号: 628	-8.7	-24	68	-14.4	-0.8	-4.9
759	GAAGCTACAGTTTCCTGGAA 配列番号: 629	-8.7	-23	67.3	-12.9	-1.3	-8.6
867	CAGACCCCATTTGAAGGAAA 配列番号: 630	-8.7	-22.7	63.2	-14	0	-3.4
1034	TTTTGTCCCACCTCGCTCTT 配列番号: 631	-8.7	-29	79.9	-20.3	0	-3.1
1035	TTTTGTCCCACCTCGCTCT 配列番号: 632	-8.7	-29	79.9	-20.3	0	-3.1
348	TTTGGCAGCCCAGACACTGT 配列番号: 633	-8.6	-28.2	78.3	-18.5	-1	-9.1
381	TTGCCCTTGAAATGATCACA 配列番号: 634	-8.6	-22.7	64.4	-13.4	-0.5	-6.8
387	TTCACATTGCCCTTGAAATG 配列番号: 635	-8.6	-22.2	63.5	-12.7	-0.7	-4
444	TGGCAGGCTCTGGAATGCTT 配列番号: 636	-8.6	-26.8	76.1	-16.6	-1.5	-6.7
454	GAGAAATTGCTGGCAGGCTC 配列番号: 637	-8.6	-24.6	70.9	-14.8	-1.1	-7.5
496	CTCCTACAAAGGCAGAGCAA 配列番号: 638	-8.6	-23.5	66.7	-13.7	-1.1	-6.3
575	GGAGAAGAAGAGTGCTGGT 配列番号: 639	-8.6	-22.3	67.6	-13.7	0	-2.9
738	CTTTCAGGTAATTAAGCCTA 配列番号: 640	-8.6	-21.1	63.4	-12	-0.2	-5.3
763	CTAGGAAGCTACAGTTTCCT 配列番号: 641	-8.6	-23.7	70.1	-12.9	-2.2	-10.7
788	TGCATTTAAGGTTAAATGAC 配列番号: 642	-8.6	-17.3	54.6	-6	-2.7	-11
929	TGTAGAATCTGGATTGAGTC 配列番号: 643	-8.6	-20.7	64.7	-10.3	-1.7	-11
115	TGTAAGTTGCTTGAAGAATA 配列番号: 644	-8.5	-17.8	56.1	-9.3	0	-4.3
119	CAGCTGTAAGTTGCTTGAAG 配列番号: 645	-8.5	-21.6	65	-12.2	-0.6	-8.8
122	GTGCAGCTGTAAGTTGCTTG 配列番号: 646	-8.5	-24.7	73.5	-12.2	-4	-11.4
350	TCTTTGGCAGCCCAGACACT 配列番号: 647	-8.5	-28.3	78.7	-18.7	-1	-7.7
380	TGCCCTTGAAATGATCACAG 配列番号: 648	-8.5	-22.6	64.3	-13.4	-0.5	-6.8
789	TTGCATTTAAGGTTAAATGA 配列番号: 649	-8.5	-17.2	54.4	-6	-2.7	-11
1016	TTACCTCAGAAAGATTGTC 配列番号: 650	-8.5	-19.6	60.4	-11.1	0	-2.5
117	GCTGTAAGTTGCTTGAAGAA 配列番号: 651	-8.4	-20.8	62.7	-12.4	0	-4.3
385	CACATTGCCCTTGAAATGAT 配列番号: 652	-8.4	-22.3	63.1	-12.7	-1.1	-4.3
463	ACATTGTTTGAGAAATGCT 配列番号: 653	-8.4	-19	58.5	-10.6	0	-4
524	GTTTAATTGGAAGAGTGGGC 配列番号: 654	-8.4	-21.6	65	-13.2	0	-2.9

10

20

30

40

【表 2 2】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の T _m	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ	
622	AGAGCACTGGAATGATTTAG 配列番号: 655	-8.4	-19.8	60.5	-11.4	0	-4.1	
756	GCTACAGTTTCCTGGAATCT 配列番号: 656	-8.4	-24.4	71.6	-14.6	-1.3	-8.3	
786	CATTTAAGGTTAAATGACAC 配列番号: 657	-8.4	-16.4	52.5	-6	-2	-9.9	
25	GTCTATGCTTTAGTCCCAGG 配列番号: 658	-8.3	-26.3	77.2	-18	0	-3.9	
283	ACATTCTTGGCCGCCTTCCT 配列番号: 659	-8.3	-30.3	81.1	-21.5	0	-8	10
300	AACCAATCTTTGCACTCACA 配列番号: 660	-8.3	-22.6	65.2	-14.3	0	-5	
349	CTTTGGCAGCCCAGACACTG 配列番号: 661	-8.3	-27.9	76.8	-18.5	-1	-8.5	
1033	TTTGTCCACCTCGCTCTTA 配列番号: 662	-8.3	-28.6	79	-20.3	0	-3.1	
1043	CTTTTCTTTTCTTTGTCCAC 配列番号: 663	-8.3	-22.5	67.4	-14.2	0	-1.6	
287	ACTCACATTCTTGGCCGCCT 配列番号: 664	-8.2	-29.1	78.9	-20.4	0	-8	
332	CTGTCATGAATTTCTTCTC 配列番号: 665	-8.2	-20.5	64.1	-11.5	-0.6	-6.7	
433	GGAATGCTTGTCTGGCTTTC 配列番号: 666	-8.2	-23.8	70.6	-13.9	-1.7	-5.4	
460	TTGTTTGAGAAATTGCTGGC 配列番号: 667	-8.2	-21.1	63.2	-12.9	0	-5.5	20
510	GTGGGCGCTCAGAGCTCCTA 配列番号: 668	-8.2	-30.3	84.5	-20.8	1.5	-10.6	
511	AGTGGGCGCTCAGAGCTCCT 配列番号: 669	-8.2	-30.6	85.5	-21.1	1.5	-10.6	
1092	TTTAAACCTATATTATCTTT 配列番号: 670	-8.2	-16.3	52.9	-8.1	0	-4	
1093	TTTTAAACCTATATTATCTT 配列番号: 671	-8.2	-16.3	52.9	-8.1	0	-4.4	
108	TGCTTGAAGAATATAATGGA 配列番号: 672	-8.1	-17.1	53.7	-9	0	-3.6	
284	CACATTCTTGGCCGCCTTCC 配列番号: 673	-8.1	-30.1	80.2	-21.5	0	-8	
374	TGAAATGATCACAGGGGCAC 配列番号: 674	-8.1	-22.1	64.1	-13.4	-0.3	-6.3	30
384	ACATTGCCCTTGAAATGATC 配列番号: 675	-8.1	-22	63.3	-12.7	-1.1	-4.3	
461	ATTGTTTGAGAAATTGCTGG 配列番号: 676	-8.1	-19.3	59.2	-11.2	0	-4	
624	TGAGAGCACTGGAATGATTT 配列番号: 677	-8.1	-20.7	62.1	-12.6	0	-3.4	
625	TTGAGAGCACTGGAATGATT 配列番号: 678	-8.1	-20.7	62.1	-12.6	0	-4.2	
758	AAGCTACAGTTTCCTGGAAT 配列番号: 679	-8.1	-22.4	66	-12.9	-1.3	-8.6	
928	GTAGAATCTGGATTCACTCT 配列番号: 680	-8.1	-21.6	66.9	-11.7	-1.7	-11	
299	ACCAATCTTTGCACTCACAT 配列番号: 681	-8	-23.3	67.3	-15.3	0	-5	40
572	GAAGAAGAGTGTCTGGTAGG 配列番号: 682	-8	-21.4	65.6	-13.4	0	-2.9	
120	GCAGCTGTAAGTTGCTTGAA 配列番号: 683	-7.9	-23.4	69	-12.2	-3.3	-11.4	
121	TGCAGCTGTAAGTTGCTTGA 配列番号: 684	-7.9	-24.1	71.3	-12.2	-4	-11.4	
359	GGCACTGCTTCTTTGGCAGC 配列番号: 685	-7.9	-28.6	82	-17.6	-3.1	-10.1	
375	TTGAAATGATCACAGGGGCA 配列番号: 686	-7.9	-22	63.9	-13.4	-0.5	-6.8	

【表 2 3】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
631	TGCTTTTGGAGGACTGGA 配列番号:687	-7.9	-23.7	70	-13.8	-2	-5.9
741	AATCTTTCAGGTAATTAAGC 配列番号:688	-7.9	-18.2	57.5	-10.3	0	-5
17	TTTAGTCCCAGGCCAGCGTT 配列番号:689	-7.8	-29.8	81.7	-21.5	0	-7.7
294	TCTTTGCACTCACATTCTTG 配列番号:690	-7.8	-22.6	68.2	-14.8	0	-5
295	ATCTTTGCACTCACATTCTT 配列番号:691	-7.8	-22.6	68.4	-14.8	0	-4.7
630	GCTTTTGGAGGACTGGAA 配列番号:692	-7.8	-23	67.8	-13.8	-1.3	-4.6
771	GACACTAGCTAGGAAGCTAC 配列番号:693	-7.8	-22.4	66.9	-11.8	-2.8	-9.9
780	AGGTTAAATGACACTAGCTA 配列番号:694	-7.8	-19.5	59.8	-11.2	-0.1	-5.6
1091	TTAAACCTATATTATCTTTA 配列番号:695	-7.8	-15.9	52	-8.1	0	-2.3
1097	TTTTTTTTTAAACCTATATTA 配列番号:696	-7.8	-15.3	50.7	-7.5	0	-4.1
278	CTTGCCCGCCTTCCTGGAGC 配列番号:697	-7.7	-32.5	85.5	-23.6	-0.8	-10
306	CTCAGGAACCAATCTTTGCA 配列番号:698	-7.7	-23.3	66.9	-15.6	0.2	-6.3
335	ACACTGTCATGAATTTTCTT 配列番号:699	-7.7	-19.9	61.5	-12.2	0	-6.7
507	GGCGCTCAGAGCTCCTACAA 配列番号:700	-7.7	-28.1	77.5	-19.8	2.3	-9.1
599	TGGGTACAGTGGGAGAGTGA 配列番号:701	-7.7	-24.8	73.7	-17.1	0	-5.2
697	CAGGCTAAGACTGACGAGAG 配列番号:702	-7.7	-22.1	64.4	-14.4	0	-4.9
1074	TTAATAAGACCGTGTCTGGT 配列番号:703	-7.7	-21.8	64.1	-12.7	-1.3	-8.3
34	AGCCTGGTGGTCTATGCTTT 配列番号:704	-7.6	-27.4	79.8	-19.2	-0.3	-4.9
36	TCAGCCTGGTGGTCTATGCT 配列番号:705	-7.6	-28.3	82	-20.1	-0.3	-4.9
373	GAAATGATCACAGGGGCACT 配列番号:706	-7.6	-23	66.1	-14.9	-0.2	-7
449	ATTGCTGGCAGGCTCTGGAA 配列番号:707	-7.6	-26.8	76.1	-18	-1.1	-7.5
694	GCTAAGACTGACGAGAGAAG 配列番号:708	-7.6	-20.1	60	-12.5	0	-3.5
730	TAATTAAGCCTAAGCCTGGG 配列番号:709	-7.6	-22.9	65.1	-14.4	-0.8	-5.8
126	GTCGGTGCAGCTGTAAGTTG 配列番号:710	-7.5	-25.5	74.6	-16.9	-1	-8.9
184	CATCAGCATTAGTGGCAGCA 配列番号:711	-7.5	-25.5	74.3	-18	0	-5.3
437	CTCTGGAATGCTTGTTTGGC 配列番号:712	-7.5	-24.5	71.7	-17	0	-3.6
518	TTGGAAGAGTGGGCGCTCAG 配列番号:713	-7.5	-25.8	73.2	-15.6	-2.7	-10.1
762	TAGGAAGCTACAGTTTCCTG 配列番号:714	-7.5	-22.8	67.9	-12.9	-2.4	-11.1
879	GTGTGAATTGGCAGACCCC 配列番号:715	-7.5	-27	74.6	-18.8	-0.5	-4
319	TCTTCTCGGGGCTCTCAGGA 配列番号:716	-7.4	-28.4	82	-21	0	-4.1
327	ATGAATTTCTTCTCGGGGC 配列番号:717	-7.4	-23.5	68.7	-15.3	-0.6	-4.1
457	TTTGAGAAATTGCTGGCAGG 配列番号:718	-7.4	-21.7	63.9	-13.6	0	-9

10

20

30

40

【表 2 4】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
629	CTTTTGTGAGAGCACTGGAAT 配列番号:719	-7.4	-21.2	63.5	-13.8	0	-4.2
765	AGCTAGGAAGCTACAGTTTC 配列番号:720	-7.4	-22.6	68.9	-12.9	-2.3	-7.8
779	GGTTAAATGACACTAGCTAG 配列番号:721	-7.4	-19.5	59.8	-11.2	-0.1	-9.5
781	AAGGTTAAATGACACTAGCT 配列番号:722	-7.4	-19.1	58.4	-11.2	-0.1	-5.1
1084	TATATTATCTTTAATAAGAC 配列番号:723	-7.4	-13.5	47.3	-4.8	-1.2	-5.2
286	CTCACATTCTTGGCCGCCTT 配列番号:724	-7.3	-29	78.7	-21.2	0	-8
341	GCCCAGACACTGTCATGAAT 配列番号:725	-7.3	-25.3	71	-17.3	-0.4	-7.1
517	TGGAAGAGTGGGCGCTCAGA 配列番号:726	-7.3	-26.3	74.2	-17.1	-1.9	-10.1
672	GACACTAGAGAGCAACAA 配列番号:727	-7.3	-20.1	60.5	-12.8	0	-4.5
778	GTTAAATGACACTAGCTAGG 配列番号:728	-7.3	-19.5	59.8	-11.2	0	-9.9
791	GATTGCATTTAAGGTTAAAT 配列番号:729	-7.3	-17.2	54.4	-9.3	-0.3	-6.5
918	GATTCAGTCTGCAGTGAATA 配列番号:730	-7.3	-21.6	66.1	-11.8	-1.7	-12.9
191	CCATGGACATCAGCATTAGT 配列番号:731	-7.2	-24	69.7	-16.8	0	-7.3
347	TTGGCAGCCCAGACACTGTC 配列番号:732	-7.2	-28.5	79.7	-20.1	-1.1	-8.7
379	GCCCTTGAAATGATCACAGG 配列番号:733	-7.2	-23.8	66.8	-14.9	-1.7	-6.8
434	TGGAATGCTTGTGCTTT 配列番号:734	-7.2	-23.4	68.8	-15.3	-0.7	-4
442	GCAGGCTCTGGAATGCTTGT 配列番号:735	-7.2	-26.8	77	-18.5	-1	-6.7
784	TTTAAGGTTAAATGACACTA 配列番号:736	-7.2	-16.3	52.6	-8.6	-0.1	-4.7
916	TTCAGTCTGCAGTGAATAGG 配列番号:737	-7.2	-22.2	67.7	-13.9	-0.2	-10.2
917	ATTCAGTCTGCAGTGAATAG 配列番号:738	-7.2	-21	64.9	-11.8	-1.1	-12
7	GGCCAGCGTTCCCATTTGAG 配列番号:739	-7.1	-29.5	79.5	-22.4	0	-7
495	TCCTACAAAGGCAGAGCAA 配列番号:740	-7.1	-21.9	62.9	-13.6	-1.1	-6.2
626	TTTGAGAGCACTGGAATGAT 配列番号:741	-7.1	-20.7	62.1	-13.6	0	-4.2
751	AGTTTCCTGGAATCTTTCAG 配列番号:742	-7.1	-22.4	67.8	-14.4	-0.8	-8.3
884	ATCTGGTTGTGAATTGGCAG 配列番号:743	-7.1	-22.7	67.7	-15.6	0	-4
37	CTCAGCCTGGTGGTCTATGC 配列番号:744	-7	-28.3	82	-20.7	-0.3	-4.9
497	GCTCCTACAAAGGCAGAGCA 配列番号:745	-7	-26	73.1	-16.6	-2.4	-7.9
699	CACAGGCTAAGACTGACGAG 配列番号:746	-7	-22.4	64.6	-14.4	-0.9	-5.4
723	GCCTAAGCCTGGGTAAAGGG 配列番号:747	-7	-28.6	78	-20.2	-1.3	-8.2
772	TGACACTAGCTAGGAAGCTA 配列番号:748	-7	-22.2	66.2	-12.4	-2.8	-9
790	ATTGCATTTAAGGTTAAATG 配列番号:749	-7	-16.6	53.1	-7.3	-2.3	-10.5
1090	TAAACCTATATATCTTTAA 配列番号:750	-7	-15.1	50	-8.1	0	-2.2

10

20

30

40

【表 2 5】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
206	TCAGGCTGCTAGAGACCATG 配列番号:751	-6.9	-25.5	73.5	-17.3	-1.2	-6.7
320	TTCTTCTCGGGGCTCTCAGG 配列番号:752	-6.9	-27.9	81	-21	0	-4.1
698	ACAGGCTAAGACTGACGAGA 配列番号:753	-6.9	-22.3	64.7	-14.4	-0.9	-5.4
883	TCTGGTTGTGAATTGGCAGA 配列番号:754	-6.9	-23.3	69.1	-15.7	-0.5	-4.2
334	CACTGTCATGAATTTCTTC 配列番号:755	-6.8	-20.1	62.4	-13.3	0	-6.2
448	TTGCTGGCAGGCTCTGGAAT 配列番号:756	-6.8	-26.8	76.1	-18.8	-1.1	-7.5
637	AAAACATGCTTTTTGAGAGC 配列番号:757	-6.8	-18.9	57.8	-11.1	-0.9	-6.3
767	CTAGCTAGGAAGCTACAGTT 配列番号:758	-6.8	-22.7	68.3	-12.9	-3	-8.5
59	GGGGATGACTCAGGTCAGGA 配列番号:759	-6.7	-26.3	76.7	-17.7	-1.9	-6.1
450	AATTGCTGGCAGGCTCTGGA 配列番号:760	-6.7	-26.8	76.1	-18.9	-1.1	-7.5
777	TTAAATGACACTAGCTAGGA 配列番号:761	-6.7	-18.9	58.1	-11.2	0	-9.9
30	TGGTGGTCTATGCTTTAGTC 配列番号:762	-6.6	-24	74	-17.4	0	-3.9
77	TGGAGGCTCCTGATCCCTGG 配列番号:763	-6.6	-30.1	82.1	-22.2	-1.2	-7
109	TTGCTTGAAGAATATAATGG 配列番号:764	-6.6	-16.6	52.8	-10	0	-3.6
376	CTTGAAATGATCACAGGGGC 配列番号:765	-6.6	-22.2	64.6	-14.9	-0.5	-6.8
436	TCTGGAATGCTTGTTTGCT 配列番号:766	-6.6	-24.5	71.7	-17	-0.7	-4
770	ACACTAGCTAGGAAGCTACA 配列番号:767	-6.6	-22.5	66.7	-12.9	-3	-9.9
773	ATGACACTAGCTAGGAAGCT 配列番号:768	-6.6	-22.5	66.7	-13.6	-2.3	-9.9
1032	TTGTCCCACCTCGCTCTTAC 配列番号:769	-6.6	-28.7	79.2	-22.1	0	-3.1
799	ACTTTCTGATTGCATTAA 配列番号:770	-6.5	-21	62.9	-14.5	0	-5.1
854	AAGGAAACAATTTTGATCTG 配列番号:771	-6.5	-16.1	51.6	-9.6	0	-5.8
1010	CAGAAAGATTGTGCAATGA 配列番号:772	-6.5	-17.6	54.4	-10.2	-0.7	-5
118	AGCTGTAAGTTGCTTGAAGA 配列番号:773	-6.4	-21.5	65.1	-14.4	-0.5	-6.2
326	TGAATTTCTTCTCGGGGCT 配列番号:774	-6.4	-24.4	70.7	-17.2	-0.6	-4.3
336	GACACTGTCATGAATTTCT 配列番号:775	-6.4	-20.4	62.5	-13.3	-0.4	-6.9
382	ATTGCCCTTGAAATGATCAC 配列番号:776	-6.4	-22	63.3	-14.9	-0.5	-6.8
465	TGACATTGTTTGAGAAATG 配列番号:777	-6.4	-16.9	53.8	-10.5	0	-5.5
471	CTTAGCTGACATTGTTTGAG 配列番号:778	-6.4	-21	64.3	-14.6	0	-5.4
1073	TAATAAGACCGTGTCTGGTT 配列番号:779	-6.4	-21.8	64.1	-14	-1.3	-7.8
186	GACATCAGCATTAGTGGCAG 配列番号:780	-6.3	-23.8	70.6	-16.6	-0.8	-4.1
241	GCCTCGGTCCCTGTGGCCTC 配列番号:781	-6.3	-35.1	93.1	-26.8	-2	-7.2
261	AGCCATCTCCTAGAAGCCTG 配列番号:782	-6.3	-27.4	76.4	-20.1	-0.9	-4.3

10

20

30

40

【表 2 6】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
318	CTTCTCGGGCTCTCAGGAA 配列番号:783	-6.3	-27.3	77.4	-21	0	-4.1
627	TTTGTGAGGACTGGAATGA 配列番号:784	-6.3	-20.8	62.5	-14.5	0	-4.2
737	TTTCAGGTAATTAAGCCTAA 配列番号:785	-6.3	-19.5	59.4	-12.5	-0.4	-5.5
1085	CTATATTATCTTTAATAAGA 配列番号:786	-6.3	-14.2	48.7	-6.8	-1	-5.2
298	CCAATCTTGCACCTCACATT 配列番号:787	-6.2	-23.2	67.1	-17	0	-5
462	CATTGTTGAGAAATTGCTG 配列番号:788	-6.2	-18.8	57.9	-12.6	0	-4
623	GAGAGCACTGGAATGATTTA 配列番号:789	-6.2	-20.4	61.6	-14.2	0	-4.2
766	TAGCTAGGAAGCTACAGTTT 配列番号:790	-6.2	-21.9	66.6	-12.9	-2.8	-8.3
833	GACATTTAAAAATATTTATT 配列番号:791	-6.2	-12.3	44.2	-5.4	-0.4	-6.7
1096	TTTTTTTAAACCTATATTAT 配列番号:792	-6.2	-15.2	50.4	-9	0	-4.4
42	GGATACTCAGCCTGGTGGTC 配列番号:793	-6.1	-27.6	80.2	-20.9	-0.3	-4.9
245	CCTGGCCTCGGTCCCTGTGG 配列番号:794	-6.1	-34.1	88.9	-28	0.3	-7.2
909	TGCAGTGAATAGGGTAAAAAT 配列番号:795	-6.1	-18.5	56.7	-12.4	0	-4.7
942	GGGGATAAGTATGTGTAGAA 配列番号:796	-6.1	-20.1	61.7	-14	0	-1.8
1042	TTTTTTTTTTTGTCCACC 配列番号:797	-6.1	-23.6	69.2	-17.5	0	-1.7
16	TTAGTCCCAGGCCAGCGTTC 配列番号:798	-6	-30.1	83.1	-23.6	0	-7.7
506	GCGCTCAGAGCTCCTACAAA 配列番号:799	-6	-26.2	72.6	-18.7	-1.4	-9.6
642	CTTGAAAAACATGCTTTTTG 配列番号:800	-6	-16.8	52.8	-9.2	-1.5	-9.1
649	AAATGATCTTGAAAAACATG 配列番号:801	-6	-13.3	45.6	-7.3	0	-4.9
816	ATTGACTTCTGTTGCTACT 配列番号:802	-6	-22.1	67.4	-16.1	0	-3.6
834	TGACATTTAAAAATATTTAT 配列番号:803	-6	-12.2	43.9	-5.5	-0.4	-6.7
836	TGTGACATTTAAAAATATTT 配列番号:804	-6	-13.7	46.9	-7.7	0	-6.4
439	GGCTCTGGAATGCTTGTGTTG 配列番号:805	-5.9	-24.5	71.7	-17.9	-0.5	-4
441	CAGGCTCTGGAATGCTTGTGTT 配列番号:806	-5.9	-25.1	72.9	-18.5	-0.5	-5.4
776	TAAATGACACTAGCTAGGAA 配列番号:807	-5.9	-18.1	55.9	-11.2	0	-9.9
783	TTAAGGTTAAATGACACTAG 配列番号:808	-5.9	-16.2	52.4	-10.3	0.7	-4
1072	AATAAGACCGTGTCTGGTTC 配列番号:809	-5.9	-22.5	66.1	-15.2	-1.3	-8.3
85	TTCCCTGCTGGAGGCTCCTG 配列番号:810	-5.8	-31.1	85	-24	-1.2	-8
321	TTTCTTCTCGGGCTCTCAG 配列番号:811	-5.8	-26.8	78.7	-21	0	-4.1
829	TTTAAAAATATTTATTGACT 配列番号:812	-5.8	-12.5	44.7	-6	-0.4	-6.2
248	AAGCCTGGCCTCGGTCCCTG 配列番号:813	-5.7	-32.8	85.1	-26.3	0	-9.2
323	ATTTTCTTCTCGGGCTCTC 配列番号:814	-5.7	-26.2	77.5	-20.5	0	-4.1

10

20

30

40

【表 27】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
325	GAATTTTCTCTCGGGGCTC 配列番号:815	-5.7	-24.8	72.5	-19.1	0	-3.9
466	CTGACATTGTTTGAGAAATT 配列番号:816	-5.7	-17.8	55.8	-12.1	0	-5.5
800	TACTTTCCTGATTGCATTTA 配列番号:817	-5.7	-21.4	64.4	-15.7	0	-5.1
830	ATTTAAAAATATTTATTGAC 配列番号:818	-5.7	-11.6	42.9	-5.2	-0.4	-6.7
210	GGATTTCAGGCTGCTAGAGAC 配列番号:819	-5.6	-24.7	73.2	-19.1	0	-6.1
638	AAAAACATGCTTTTTGAGAG 配列番号:820	-5.6	-16.4	52.2	-9.8	-0.9	-8.3
1039	TTTTTTTTTGTCCACCTCG 配列番号:821	-5.6	-25.4	71.7	-19.8	0	-2.4
24	TCTATGCTTTAGTCCCAGGC 配列番号:822	-5.5	-26.9	78.1	-21.4	0	-3.6
183	ATCAGCATTAGTGGCAGCAA 配列番号:823	-5.5	-24.1	70.6	-17.7	-0.8	-5.3
185	ACATCAGCATTAGTGGCAGC 配列番号:824	-5.5	-25	73.8	-18.6	-0.8	-4.7
202	GCTGCTAGAGACCATGGACA 配列番号:825	-5.5	-25.9	73.4	-19.7	0	-8.8
296	AATCTTTGCACTCACATTCT 配列番号:826	-5.5	-21.8	65.6	-16.3	0	-5
525	TGTTTAATTGGAAGAGTGGG 配列番号:827	-5.5	-19.8	60.7	-14.3	0	-2.6
547	TCACTGTCTTCTTGGGTGAG 配列番号:828	-5.5	-24.7	74.4	-19.2	0	-4.2
632	ATGCTTTTGGAGAGCACTGG 配列番号:829	-5.5	-23.1	68.6	-15.2	-2.4	-6.7
768	ACTAGCTAGGAAGCTACAGT 配列番号:830	-5.5	-22.8	68.5	-14.3	-3	-9.9
835	GTGACATTTAAAAATATTTA 配列番号:831	-5.5	-13.4	46.4	-7.4	-0.2	-6.7
279	TCTTGGCCGCTTCCTGGAG 配列番号:832	-5.4	-31.1	83.1	-24.6	-0.3	-10
534	GGCTGAGAATGTTTAATTGG 配列番号:833	-5.4	-20.1	60.9	-14.7	0	-3.7
576	GGGAGAAGAAGAGTGTCTGG 配列番号:834	-5.4	-22.3	67	-16.9	0	-2.9
636	AAACATGCTTTTGGAGAGCA 配列番号:835	-5.4	-20.3	61	-13.2	-1.7	-5.9
911	TCTGCAGTGAATAGGGTAAA 配列番号:836	-5.4	-20.5	61.9	-14.5	0	-8.6
1031	TGTCCACCTCGCTCTTACC 配列番号:837	-5.4	-30.6	82.2	-25.2	0	-3.1
60	TGGGGATGACTCAGGTCAGG 配列番号:838	-5.3	-25.7	75.1	-18	-2.4	-6.6
769	CACTAGCTAGGAAGCTACAG 配列番号:839	-5.3	-22.3	66.4	-14	-3	-9.9
910	CTGCAGTGAATAGGGTAAAA 配列番号:840	-5.3	-19.4	58.6	-14.1	0	-7.4
1041	TTTTTTTTTTGTCCACCT 配列番号:841	-5.3	-24.4	70.8	-19.1	0	-1.7
342	AGCCCAGACACTGTCATGAA 配列番号:842	-5.2	-25.3	71.3	-18.8	-1.2	-7.6
503	CTCAGAGCTCCTACAAAGGC 配列番号:843	-5.2	-24.8	71.3	-18.4	-1.1	-8.4
792	TGATTGCATTTAAGGTTAAA 配列番号:844	-5.2	-17.2	54.4	-12	0	-5.3
793	CTGATTGCATTTAAGGTTAA 配列番号:845	-5.2	-18.8	58.1	-13.6	0	-4.8
440	AGGCTCTGGAATGCTTGTTT 配列番号:846	-5.1	-24.5	72.1	-18.7	-0.5	-4

10

20

30

40

【表 2 8】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
443	GGCAGGCTCTGGAATGCTTG 配列番号:847	-5.1	-26.8	76.1	-20.1	-1.5	-6.7
501	CAGAGCTCCTACAAAGGCAG 配列番号:848	-5.1	-24.2	69.2	-17.9	-1.1	-8.4
826	AAAAATATTTATTGACTTCT 配列番号:849	-5.1	-14	47.7	-8.9	0	-6.7
58	GGGATGACTCAGGTCAGGAT 配列番号:850	-5	-25.1	73.9	-17.7	-2.4	-6.6
201	CTGCTAGAGACCATGGACAT 配列番号:851	-5	-24.1	69.2	-18.4	0	-8.8
340	CCCAGACACTGTCATGAATT 配列番号:852	-5	-23.6	67.2	-17.3	-1.2	-7.6
467	GCTGACATTGTTTGAGAAAT 配列番号:853	-5	-19.5	59.4	-14.5	0	-5.5
468	AGCTGACATTGTTTGAGAAA 配列番号:854	-5	-19.5	59.6	-14.5	0	-4.9
695	GGCTAAGACTGACGAGAGAA 配列番号:855	-5	-21.3	62.2	-16.3	0	-3.7
15	TAGTCCCAGGCCAGCGTTCC 配列番号:856	-4.9	-32	86.2	-26.6	0	-7.7
435	CTGGAATGCTTGTGTTGGCTT 配列番号:857	-4.9	-24.2	70.4	-18.4	-0.7	-4
509	TGGGCGCTCAGAGCTCCTAC 配列番号:858	-4.9	-29.3	81.5	-23.1	1.5	-10.6
512	GAGTGGGCGCTCAGAGCTCC 配列番号:859	-4.9	-30.3	84.9	-23.1	-1.9	-12.4
706	GGGAGGGCACAGGCTAAGAC 配列番号:860	-4.9	-26.5	75.2	-20.2	-1.3	-4
1011	TCAGAAAGATTTGTCTGAATG 配列番号:861	-4.9	-17.4	54.4	-11.6	-0.7	-5
1040	TTTTTTTTTTGTCCACCTC 配列番号:862	-4.9	-24.7	72.1	-19.8	0	-1.7
828	TTAAAAATATTTATTGACTT 配列番号:863	-4.8	-12.5	44.7	-7	-0.4	-6.7
458	GTTTGAGAAATTGCTGGCAG 配列番号:864	-4.7	-21.7	64.4	-15.9	0	-10.1
546	CACTGTCTTCTTGGCTGAGA 配列番号:865	-4.7	-24.9	74.1	-20.2	0	-6
774	AATGACACTAGCTAGGAAGC 配列番号:866	-4.7	-20.9	62.6	-14.6	-1.5	-9.9
1020	GCTCTTACCTCAGAAAGATT 配列番号:867	-4.7	-21.9	65.1	-16.5	-0.4	-3.6
1030	GTCCCACCTCGCTCTTACCT 配列番号:868	-4.7	-31.5	84.3	-26.8	0	-3.1
1038	TTTTTTTGTCCACCTCGC 配列番号:869	-4.7	-27.1	75.5	-22.4	0	-2.7
256	TCTCCTAGAAGCCTGGCCTC 配列番号:870	-4.6	-29.2	81.4	-23.5	0	-10.1
322	TTTTCTTCTCGGGGCTCTCA 配列番号:871	-4.6	-26.9	78.7	-22.3	0	-4.1
324	AATTTTCTTCTCGGGGCTCT 配列番号:872	-4.6	-25.1	73.1	-20.5	0	-4.1
200	TGCTAGAGACCATGGACATC 配列番号:873	-4.5	-23.6	68.8	-18.4	0	-8.8
650	AAAATGATCTTGAAAAACAT 配列番号:874	-4.5	-12.6	44.2	-8.1	0	-4.2
671	ACACTAGAGAGACCAACAAA 配列番号:875	-4.5	-18.8	57.3	-14.3	0	-4.5
736	TTCAGGTAATTAAGCCTAAG 配列番号:876	-4.5	-19.4	59.3	-14.2	-0.4	-5.5
977	AAGTAGGCCAATGGAGACAG 配列番号:877	-4.5	-22.5	65.4	-17.1	-0.8	-8.4
18	CTTTAGTCCCAGGCCAGCGT 配列番号:878	-4.4	-30.6	83.2	-25.7	0	-7.7

10

20

30

40

【表 29】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
333	ACTGTCATGAATTTTCTTCT 配列番号:879	-4.4	-20.3	63.1	-15.1	-0.6	-6.7
337	AGACACTGTCATGAATTTTC 配列番号:880	-4.4	-19.5	60.7	-13.8	-1.2	-7.6
500	AGAGCTCCTACAAAGGCAGA 配列番号:881	-4.4	-24.1	69.3	-18.5	-1.1	-8.4
514	AAGAGTGGGCGCTCAGAGCT 配列番号:882	-4.4	-27.2	77.1	-20.1	-2.7	-9.6
598	GGGTACAGTGGGAGAGTGAG 配列番号:883	-4.4	-24.8	74.3	-20.4	0	-5.2
43	AGGATACTCAGCCTGGTGGT 配列番号:884	-4.3	-27.2	78.7	-21.8	-1	-6.7
438	GCTCTGGAATGCTTGTTTGG 配列番号:885	-4.3	-24.5	71.7	-20.2	0	-3.6
628	TTTTTGAGAGCACTGGAATG 配列番号:886	-4.3	-20.3	61.5	-16	0	-4.2
639	GAAAAACATGCTTTTGTAGA 配列番号:887	-4.3	-17	53.3	-11.1	-1.5	-9.1
731	GTAATTAAAGCCTAAGCCTGG 配列番号:888	-4.3	-22.9	65.6	-17.7	-0.8	-6.5
257	ATCTCCTAGAAGCCTGGCCT 配列番号:889	-4.2	-28.8	79.5	-23.5	0	-10.1
260	GCCATCTCCTAGAAGCCTGG 配列番号:890	-4.2	-28.6	78.6	-23.7	-0.5	-4.2
292	TTTGCACTCACATTCTTGGC 配列番号:891	-4.2	-24.3	71.7	-20.1	0	-5
505	CGCTCAGAGCTCCTACAAAG 配列番号:892	-4.2	-24.4	68.8	-18.7	-1.4	-9.6
535	TGGCTGAGAATGTTTAATTG 配列番号:893	-4.2	-18.9	58.3	-14.7	0	-3.7
827	TAAAAATATTTATTGACTTC 配列番号:894	-4.2	-12.8	45.4	-8.1	-0.1	-6.7
1086	CCTATATTATCTTTAATAAG 配列番号:895	-4.2	-15.6	51.3	-10.5	-0.8	-3.3
199	GCTAGAGACCATGGACATCA 配列番号:896	-4.1	-24.3	70.1	-19.5	0	-8.8
383	CATTGCCCTTGAAATGATCA 配列番号:897	-4.1	-22.5	63.9	-17.8	-0.3	-6.5
451	AAATTGCTGGCAGGCTCTGG 配列番号:898	-4.1	-25.5	72.3	-20.7	-0.5	-7.5
499	GAGCTCCTACAAAGGCAGAG 配列番号:899	-4.1	-24.1	69.3	-18.8	-1.1	-7.2
515	GAAGAGTGGGCGCTCAGAGC 配列番号:900	-4.1	-26.9	76.4	-20.1	-2.7	-10.1
498	AGCTCCTACAAAGGCAGAGC 配列番号:901	-4	-25.3	72.3	-19.2	-2.1	-7.1
125	TCGGTGCAGCTGTAAGTTGC 配列番号:902	-3.9	-26.1	75.5	-19.7	-2.5	-9.4
205	CAGGCTGCTAGAGACCATGG 配列番号:903	-3.9	-26.3	74.4	-21.1	-1.2	-8.3
285	TCACATTCTTGGCCGCCTTC 配列番号:904	-3.9	-28.5	78.5	-24.1	0	-8
1037	TTTTTTGTCCACCTCGCT 配列番号:905	-3.9	-27.9	77	-24	0	-3.1
23	CTATGCTTTAGTCCCAGGCC 配列番号:906	-3.8	-28.5	79.9	-24.7	0	-6.4
502	TCAGAGCTCCTACAAAGGCA 配列番号:907	-3.8	-24.6	70.5	-19.6	-1.1	-8.4
459	TGTTTGAGAAATGCTGGCA 配列番号:908	-3.7	-21.7	64.1	-17.4	0	-8.4
696	AGGCTAAGACTGACGAGAGA 配列番号:909	-3.7	-22	64.5	-18.3	0	-3.7
837	CTGTGACATTTAAAAATATT 配列番号:910	-3.7	-14.5	48.4	-10.8	0	-5

10

20

30

40

【表 3 0】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
1021	CGCTCTTACCTCAGAAAGAT 配列番号:911	-3.7	-22.6	65	-18.2	-0.4	-3.6
78	CTGGAGGCTCCTGATCCCTG 配列番号:912	-3.6	-29.8	81.5	-24.9	-1.2	-7
508	GGGCGCTCAGAGCTCCTACA 配列番号:913	-3.6	-30	82.7	-25.5	1.5	-9.9
825	AAAAATATTATTGACTTCTG 配列番号:914	-3.6	-14.7	49.3	-11.1	0	-6.7
1012	CTCAGAAAGATTGTGCGAAT 配列番号:915	-3.6	-18.3	56.3	-13.8	-0.7	-5
1094	TTTTTAAACCTATATTATCT 配列番号:916	-3.6	-16.3	52.9	-12.7	0	-4.4
1095	TTTTTTAAACCTATATTATC 配列番号:917	-3.6	-15.5	51.3	-11.9	0	-4.4
57	GGATGACTCAGGTCAGGATA 配列番号:918	-3.5	-23.6	70.5	-17.7	-2.4	-6.6
81	CTGCTGGAGGCTCCTGATCC 配列番号:919	-3.5	-29.6	82.4	-24.9	-1.1	-6.3
293	CTTTGCACTCACATTCTTGG 配列番号:920	-3.5	-23.4	69.3	-19.9	0	-5
536	TTGGCTGAGAATGTTTAATT 配列番号:921	-3.5	-19	58.7	-15.5	0	-3.7
82	CCTGCTGGAGGCTCCTGATC 配列番号:922	-3.4	-29.6	82.4	-24.9	-1.2	-7.1
249	GAAGCCTGGCCTCGGTCCCT 配列番号:923	-3.4	-33.4	86.6	-29.2	0	-9.2
635	AACATGCTTTTTGAGAGCAC 配列番号:924	-3.4	-21.2	63.6	-15.4	-2.4	-6.7
832	ACATTTAAAAATATTTATTG 配列番号:925	-3.4	-11.7	43	-7.6	-0.4	-6.7
927	TAGAATCTGGATTCAGTCTG 配列番号:926	-3.4	-20.4	63.4	-15.2	-1.7	-11
309	GCTCTCAGGAACCAATCTTT 配列番号:927	-3.3	-23.9	69.4	-20.1	-0.1	-4.6
372	AAATGATCACAGGGGCACTG 配列番号:928	-3.3	-22.4	64.7	-17.8	-1.2	-8.5
447	TGCTGGCAGGCTCTGGAATG 配列番号:929	-3.3	-26.7	75.5	-22.2	-1.1	-7
526	ATGTTTAATTGGAAGAGTGG 配列番号:930	-3.3	-18.6	58.1	-15.3	0	-2.9
192	ACCATGGACATCAGCATTAG 配列番号:931	-3.2	-23	67	-19.1	0	-8.8
244	CTGGCCTCGGTCCCTGTGGC 配列番号:932	-3.2	-33.9	90.1	-28.3	-2.4	-7.2
343	CAGCCCAGACACTGTCATGA 配列番号:933	-3.2	-26.7	74.7	-22.2	-1.2	-7.6
782	TAAGGTAAATGACACTAGC 配列番号:934	-3.2	-17.9	56	-14.2	-0.1	-4.5
824	AAATATTTATTGACTTCTGT 配列番号:935	-3.2	-16.6	53.9	-13.4	0	-5.8
339	CCAGACACTGTCATGAATTT 配列番号:936	-3.1	-21.7	64	-17.3	-1.2	-7.6
823	AATATTTATTGACTTCTGTT 配列番号:937	-3.1	-17.4	56.1	-14.3	0	-3.8
651	CAAAATGATCTTGAAAAACA 配列番号:938	-3	-13.3	45.4	-10.3	0	-4.9
504	GCTCAGAGCTCCTACAAAGG 配列番号:939	-2.9	-24.8	71.3	-20.1	-1.8	-10.2
19	GCTTTAGTCCCAGGCCAGCG 配列番号:940	-2.8	-31.2	84	-27.9	-0.2	-7.7
670	CACTAGAGAGCAACAAAC 配列番号:941	-2.8	-18.8	57.3	-16	0	-4.5
735	TCAGGTAATTAAGCCTAAGC 配列番号:942	-2.8	-21.1	63	-17.6	-0.4	-5.5

10

20

30

40

【表 3 1】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
45	TCAGGATACTCAGCCTGGTG 配列番号:943	-2.6	-25.9	75.3	-21.1	-2.2	-6.6
577	TGGGAGAAGAAGAGTGTCTG 配列番号:944	-2.6	-21.1	64.2	-18.5	0	-2.9
453	AGAAATTGCTGGCAGGCTCT 配列番号:945	-2.5	-24.9	71.5	-21.2	-1.1	-7.5
1028	CCCACCTCGCTCTTACCTCA 配列番号:946	-2.5	-31	81.8	-28.5	0	-3.1
1087	ACCTATATTATCTTTAATAA 配列番号:947	-2.5	-15.8	51.7	-12.7	-0.3	-3.3
313	CGGGGCTCTCAGGAACCAAT 配列番号:948	-2.4	-26.8	72.7	-23.4	-0.9	-4.6
802	GCTACTTTCCTGATTGCATT 配列番号:949	-2.4	-24.3	70.9	-21.9	0	-5.1
312	GGGGCTCTCAGGAACCAATC 配列番号:950	-2.3	-26.4	74.4	-23.1	-0.9	-4.6
811	CTTCTGTTTGCTACTTTCCT 配列番号:951	-2.3	-24.7	73.6	-22.4	0	-3.6
1019	CTCTTACCTCAGAAAGATTT 配列番号:952	-2.3	-20.2	61.3	-17.2	-0.4	-3.6
46	GTCAGGATACTCAGCCTGGT 配列番号:953	-2.2	-27.1	79.2	-22.7	-2.2	-6.6
307	TCTCAGGAACCAATCTTTGC 配列番号:954	-2.1	-23	67.3	-20.4	-0.1	-4.1
280	TTCTTGCGCCGCTTCCTGGA 配列番号:955	-2	-31.2	83.1	-28.1	-0.3	-10
338	CAGACACTGTCAATGAATTT 配列番号:956	-2	-19.8	60.5	-16.5	-1.2	-7.6
633	CATGCTTTTGAGAGCACTG 配列番号:957	-2	-22.6	67.1	-18.2	-2.4	-6.7
663	GAGAGCAACAAACAAAATGA 配列番号:958	-2	-15.9	50.2	-13.9	0	-4.1
665	GAGAGAGCAACAAACAAAAT 配列番号:959	-2	-15.9	50.4	-13.9	0	-4.1
666	AGAGAGAGCAACAAACAAA 配列番号:960	-2	-15.9	50.5	-13.9	0	-4.1
813	GACTTCTGTTTGCTACTTTC 配列番号:961	-2	-22.6	69.7	-20.6	0	-3.6
55	ATGACTCAGGTCAGGATACT 配列番号:962	-1.9	-22.9	69.1	-18.1	-2.9	-7.2
259	CCATCTCCTAGAAGCCTGGC 配列番号:963	-1.9	-28.6	78.6	-26	0	-8.8
530	GAGAATGTTTAATTGGAAGA 配列番号:964	-1.9	-16.7	53.4	-14.8	0	-2.9
775	AAATGACACTAGCTAGGAAG 配列番号:965	-1.9	-18.4	56.7	-15.5	0	-9.9
831	CATTTAAAAATATTATTGA 配列番号:966	-1.9	-12.1	43.7	-9.5	-0.4	-6.7
801	CTACTTTCCTGATTGCATT 配列番号:967	-1.8	-22.6	67	-20.8	0	-5.1
80	TGCTGGAGGCTCCTGATCCC 配列番号:968	-1.7	-30.7	83.9	-27.7	-1.2	-7
203	GGCTGCTAGAGACCATGGAC 配列番号:969	-1.7	-26.4	74.9	-23.9	-0.4	-8.8
314	TCGGGGCTCTCAGGAACCAA 配列番号:970	-1.7	-27.2	74.3	-24.5	-0.9	-4.6
1017	CTTACCTCAGAAAGATTTGT 配列番号:971	-1.7	-20.1	60.9	-18.4	0	-2.5
242	GGCCTCGTCCCTGTGGCCT 配列番号:972	-1.6	-35.9	93.6	-30.1	-4.2	-10.8
21	ATGCTTTAGTCCCAGGCCAG 配列番号:973	-1.5	-28.6	79.9	-26.6	0	-7.7
805	TTTGCTACTTTCCTGATTGC 配列番号:974	-1.5	-23.7	70	-22.2	0	-3.6

10

20

30

40

【表 3 2】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
281	ATTCTTGGCCGCTTCCTGG 配列番号:975	-1.4	-30.6	81.8	-28.2	0	-10
597	GGTACAGTGGGAGAGTGAGG 配列番号:976	-1.4	-24.8	74.3	-23.4	0	-5.2
662	AGAGCAACAACAAAATGAT 配列番号:977	-1.4	-15.3	49.1	-13.9	0	-4.1
664	AGAGAGCAACAACAAAATG 配列番号:978	-1.4	-15.3	49.2	-13.9	0	-3.3
732	GGTAATTAAGCCTAAGCCTG 配列番号:979	-1.4	-22.9	65.6	-20.6	-0.8	-6.5
812	ACTTCTGTTTGCTACTTTCC 配列番号:980	-1.4	-24	72.2	-22.6	0	-3.6
529	AGAATGTTTAAATTGGAAGAG 配列番号:981	-1.3	-16.1	52.3	-14.8	0	-2.9
593	CAGTGGGAGAGTGAGGTGGG 配列番号:982	-1.3	-26.1	76.8	-24.8	0	-3.1
1022	TCGCTCTTACCTCAGAAAGA 配列番号:983	-1.3	-23	66.5	-21.2	-0.2	-3.5
1036	TTTTTTGTCCACCTCGCTC 配列番号:984	-1.3	-28.2	78.4	-26.9	0	-3.1
315	CTCGGGCTCTCAGGAACCA 配列番号:985	-1.2	-28.8	78.5	-26.6	-0.9	-4.6
44	CAGGATACTCAGCCTGGTGG 配列番号:986	-1.1	-26.7	76.2	-24	-1.6	-6.7
79	GCTGGAGGCTCCTGATCCCT 配列番号:987	-1.1	-31.6	86.1	-29.2	-1.2	-7
1029	TCCCACCTCGCTCTTACCTC 配列番号:988	-1.1	-30.7	82.6	-29.6	0	-3.1
255	CTCCTAGAAGCCTGGCCTCG 配列番号:989	-1	-29.6	79.2	-27.7	-0.3	-9.5
310	GGCTCTCAGGAACCAATCTT 配列番号:990	-1	-25	71.6	-23.5	-0.1	-4.6
578	GTGGGAGAAGAAGAGTGCTT 配列番号:991	-1	-22.3	67.6	-21.3	0	-2.9
1088	AACCTATATTATCTTTAATA 配列番号:992	-1	-15.8	51.7	-14	-0.6	-3.1
282	CATTCTTGGCCGCTTCCTG 配列番号:993	-0.9	-30.1	80.3	-28.7	0	-8
452	GAAATTGCTGGCAGGCTCTG 配列番号:994	-0.9	-24.9	71.1	-22.8	-1.1	-7.2
533	GCTGAGAATGTTAATTGGA 配列番号:995	-0.9	-19.5	59.6	-18.6	0	-2.9
804	TTGCTACTTTCCTGATTGCA 配列番号:996	-0.9	-24.3	70.8	-22.9	-0.2	-4.8
20	TGCTTTAGTCCCAGGCCAGC 配列番号:997	-0.8	-30.4	84.5	-29.1	0	-7.7
470	TTAGCTGACATTGTTTGAGA 配列番号:998	-0.8	-20.7	63.6	-19.9	0	-5.4
542	GTCTTCTTGGCTGAGAATGT 配列番号:999	-0.7	-23.6	71.1	-22	-0.8	-8.1
661	GAGCAACAACAAAATGATC 配列番号:1000	-0.7	-15.7	50	-15	0	-4.1
810	TTCTGTTTGCTACTTTCCTG 配列番号:1001	-0.7	-23.8	71.4	-23.1	0	-3.6
198	CTAGAGACCATGGACATCAG 配列番号:1002	-0.6	-22.5	66.1	-21.2	0	-8.8
308	CTCTCAGGAACCAATCTTG 配列番号:1003	-0.6	-22.1	65.1	-21	-0.1	-4.6
669	ACTAGAGAGCAACAACA 配列番号:1004	-0.6	-18.8	57.3	-18.2	0	-4.5
803	TGCTACTTTCCTGATTGCAT 配列番号:1005	-0.6	-24.2	70.4	-23.1	-0.2	-5.1
814	TGACTTCTGTTTGCTACTTT 配列番号:1006	-0.6	-22.2	67.8	-21.6	0	-3.6

【表 3 3】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ	
56	GATGACTCAGGTCAGGATAC 配列番号:1007	-0.5	-22.6	68.4	-19.7	-2.4	-6.6	
818	TTATTGACTTCTGTTTGCTA 配列番号:1008	-0.5	-20.8	64.5	-20.3	0	-3.6	
1023	CTCGCTCTTACCTCAGAAAG 配列番号:1009	-0.5	-23.3	67.1	-22.8	0	-3.1	
311	GGGCTCTCAGGAACCAATCT 配列番号:1010	-0.4	-26.1	73.8	-25.2	-0.1	-4.6	
532	CTGAGAATGTTTAATTGGAA 配列番号:1011	-0.3	-17	53.8	-16.7	0	-2.9	
806	GTTTGCTACTTTCCTGATTG 配列番号:1012	-0.2	-23.1	69	-22.9	0	-3.6	10
1089	AAACCTATATTATCTTTAAT 配列番号:1013	-0.2	-15.4	50.5	-15.2	0	-2.5	
54	TGACTCAGGTCAGGATACTC 配列番号:1014	-0.1	-23.3	70.8	-20.5	-2.7	-6.8	
808	CTGTTTGCTACTTTCCTGAT 配列番号:1015	-0.1	-23.9	70.7	-23.8	0	-3.6	
596	GTACAGTGGGAGAGTGAGGT 配列番号:1016	0	-24.8	75.2	-24.8	0	-4.6	
654	AAACAAATGATCTTGAAAA 配列番号:1017	0	-11.9	42.9	-11.9	0	-5	
297	CAATCTTTGCACTCACATTC 配列番号:1018	0.1	-21.6	64.9	-21.7	0	-5	
469	TAGCTGACATTGTTTGAGAA 配列番号:1019	0.1	-19.9	61.1	-20	0	-5.3	20
819	TTTATTGACTTCTGTTTGCT 配列番号:1020	0.2	-21.2	65.5	-21.4	0	-3.6	
53	GACTCAGGTCAGGATACTCA 配列番号:1021	0.3	-24	72.2	-22.2	-2.1	-5.1	
516	GGAAGAGTGGGCGCTCAGAG 配列番号:1022	0.3	-26.3	74.7	-23.9	-2.7	-10.1	
531	TGAGAATGTTTAAATGGAAG 配列番号:1023	0.3	-16.1	52.1	-16.4	0	-2.9	
655	CAAACAAATGATCTTGAAA 配列番号:1024	0.3	-13.3	45.4	-13.6	0	-5	
815	TTGACTTCTGTTTGCTACTT 配列番号:1025	0.3	-22.2	67.8	-22.5	0	-3.6	
1018	TCTTACCTCAGAAAGATTG 配列番号:1026	0.3	-19.3	59.3	-19.1	-0.2	-3.5	30
537	CTTGGCTGAGAATGTTTAAAT 配列番号:1027	0.4	-19.8	60.3	-20.2	0	-4	
541	TCTTCTTGGCTGAGAATGTT 配列番号:1028	0.4	-22.5	68	-22	-0.8	-8.1	
317	TTCTCGGGCTCTCAGGAAC 配列番号:1029	0.5	-26.6	76.1	-27.1	0	-4.1	
204	AGGCTGCTAGAGACCATGGA 配列番号:1030	0.6	-26.2	74.6	-25.5	-1.2	-8.8	
251	TAGAAGCCTGGCCTCGGTCC 配列番号:1031	0.6	-30.2	81.3	-29.9	-0.3	-9.5	
668	CTAGAGAGCAACAAACAA 配列番号:1032	0.8	-17.9	55	-18.7	0	-4.1	
316	TCTCGGGCTCTCAGGAACC 配列番号:1033	0.9	-28.5	79.3	-29.4	0	-3.3	40
809	TCTGTTTGCTACTTTCCTGA 配列番号:1034	0.9	-24.3	72.4	-25.2	0	-3.6	
528	GAATGTTTAAATGGAAGACT 配列番号:1035	1	-17.3	55	-18.3	0	-2.9	
538	TCTTGGCTGAGAATGTTTAA 配列番号:1036	1	-20.2	61.7	-21.2	0	-5.8	
652	ACAAAATGATCTTGAAAAAC 配列番号:1037	1	-12.8	44.6	-13.8	0	-5	
653	AACAAAATGATCTTGAAAAA 配列番号:1038	1.1	-11.9	42.9	-13	0	-5	

【表 3 4】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ
660	AGCAACAAACAAAATGATCT 配列番号:1039	1.1	-16	50.6	-17.1	0	-4.9
807	TGTTTGCTACTTTCCTGATT 配列番号:1040	1.2	-23.1	69	-24.3	0	-3.4
250	AGAAGCCTGGCCTCGGTCCC 配列番号:1041	1.4	-32.5	85.2	-33	-0.3	-9.5
822	ATATTTATTGACTTCTGTTT 配列番号:1042	1.4	-18.2	58.5	-19.6	0	-2.5
47	GGTCAGGATACTCAGCCTGG 配列番号:1043	1.6	-27.1	78.2	-26.5	-2.2	-7
539	TTCTTGGCTGAGAATGTTTA 配列番号:1044	1.6	-21	64.2	-21.8	-0.6	-7.8
50	TCAGGTCAGGATACTCAGCC 配列番号:1045	1.7	-26.1	76.9	-26.7	-1	-4.6
820	ATTTATTGACTTCTGTTTGC 配列番号:1046	1.7	-20.3	63.4	-22	0	-2.6
258	CATCTCCTAGAAGCCTGGCC 配列番号:1047	1.8	-28.6	78.6	-29.3	0	-10.1
656	ACAAACAAAATGATCTTGAA 配列番号:1048	1.8	-14.2	47.2	-16	0	-5
49	CAGGTCAGGATACTCAGCCT 配列番号:1049	1.9	-26.6	77.1	-26.7	-1.8	-4.9
243	TGGCCTCGGTCCCTGTGGCC 配列番号:1050	1.9	-35	91.4	-32.8	-4.1	-10.6
513	AGAGTGGGCGCTCAGAGCTC 配列番号:1051	1.9	-28.3	81.6	-27.5	-2.7	-12.3
579	GGTGGGAGAAGAAGAGTGTC 配列番号:1052	2	-22.6	68.3	-24.6	0	-1.8
817	TATTGACTTCTGTTTGCTAC 配列番号:1053	2	-20.9	64.7	-22.9	0	-3.6
527	AATGTTTAATTGGAAGAGTG 配列番号:1054	2.1	-16.7	53.6	-18.8	0	-2.9
545	ACTGTCTTCTTGGCTGAGAA 配列番号:1055	2.2	-23.5	70.3	-24.9	-0.6	-7.8
52	ACTCAGGTCAGGATACTCAG 配列番号:1056	2.4	-23.4	71.1	-24.9	-0.8	-3.8
197	TAGAGACCATGGACATCAGC 配列番号:1057	2.4	-23.4	68.4	-25.1	0	-8.8
1024	CCTCGCTCTTACCTCAGAAA 配列番号:1058	2.4	-25.3	70.4	-27.7	0	-3.1
821	TATTTATTGACTTCTGTTTG 配列番号:1059	2.5	-18.2	58.4	-20.7	0	-2.5
51	CTCAGGTCAGGATACTCAGC 配列番号:1060	2.6	-25	75.1	-26.7	-0.8	-4.2
544	CTGTCTTCTTGGCTGAGAA 配列番号:1061	2.6	-23.3	69.7	-25.1	-0.6	-7.9
641	TTGAAAACATGCTTTTGA 配列番号:1062	2.6	-16.5	52.2	-17.5	-1.5	-9.1
657	AACAACAAAATGATCTTGA 配列番号:1063	2.6	-14.2	47.2	-16.8	0	-5
1026	CACCTCGCTCTTACCTCAGA 配列番号:1064	2.6	-27.6	76.7	-30.2	0	-3.1
634	ACATGCTTTTGGAGGCACT 配列番号:1065	2.8	-22.8	67.8	-23.2	-2.4	-6.7
1025	ACCTCGCTCTTACCTCAGAA 配列番号:1066	3.2	-26.2	73.2	-29.4	0	-2.7
733	AGGTAATTAAGCCTAAGCCT 配列番号:1067	3.4	-22.9	66	-25.4	-0.8	-6.6
196	AGAGACCATGGACATCAGCA 配列番号:1068	3.5	-24.4	70.1	-27.3	0	-8.5
640	TGAAAAACATGCTTTTGA 配列番号:1069	3.5	-16.4	52.1	-18.3	-1.5	-9.1
658	CAACAACAAAATGATCTTG 配列番号:1070	3.5	-14.3	47.3	-17.8	0	-4.9

10

20

30

40

【表 3 5】

位置	オリゴ	全結合	二本鎖形成	二本鎖の Tm	標的構造	分子内オリゴ	分子間オリゴ	
667	TAGAGAGAGCAACAACAAA 配列番号:1071	3.8	-16.3	51.6	-20.1	0	-4.1	
734	CAGGTAATTAAGCCTAAGCC 配列番号:1072	3.8	-22.7	65.2	-25.6	-0.8	-6.8	
1027	CCACCTCGCTCTTACCTCAG 配列番号:1073	3.8	-29	78.8	-32.8	0	-3.1	
543	TGTCTTCTTGGCTGAGAATG 配列番号:1074	3.9	-22.4	67.5	-25.4	-0.8	-8.1	
580	AGGTGGGAGAAGAAGAGTGT 配列番号:1075	4	-22.2	67	-26.2	0	0	
587	GAGAGTGAGGTGGGAGAAGA 配列番号:1076	4	-22.9	68.7	-26.9	0	0	10
254	TCCTAGAAGCCTGGCCTCGG 配列番号:1077	4.1	-29.9	79.8	-33.4	0.2	-8.7	
253	CCTAGAAGCCTGGCCTCGGT 配列番号:1078	4.3	-30.7	81.4	-34.1	-0.3	-9.5	
540	CTTCTTGGCTGAGAATGTTT 配列番号:1079	4.3	-22.2	66.8	-25.6	-0.8	-8.1	
592	AGTGGGAGAGTGAGGTGGGA 配列番号:1080	4.3	-26	77.1	-30.3	0	0	
595	TACAGTGGGAGAGTGAGGTG 配列番号:1081	4.5	-23.6	71.3	-28.1	0	-4.6	
193	GACCATGGACATCAGCATTA 配列番号:1082	4.7	-23.6	68.1	-27.6	0	-8.8	
194	AGACCATGGACATCAGCATT 配列番号:1083	4.9	-23.9	68.9	-28.1	0	-8.8	20
581	GAGGTGGGAGAAGAAGAGTG 配列番号:1084	5.3	-21.6	65	-26.9	0	0	
586	AGAGTGAGGTGGGAGAAGAA 配列番号:1085	5.3	-21.6	65	-26.9	0	0	
252	CTAGAAGCCTGGCCTCGGTC 配列番号:1086	5.6	-29.1	79.8	-33.8	-0.3	-9.5	
22	TATGCTTTAGTCCCAGGCCA 配列番号:1087	5.7	-28.3	79	-33.5	0	-7.7	
589	GGGAGAGTGAGGTGGGAGAA 配列番号:1088	5.8	-24.7	72.5	-30.5	0	0	
590	TGGGAGAGTGAGGTGGGAGA 配列番号:1089	6.1	-25.4	74.8	-31.5	0	0	
195	GAGACCATGGACATCAGCAT 配列番号:1090	6.2	-24.4	69.8	-29.9	0	-8.8	30
594	ACACTGGGAGAGTGAGGTGG 配列番号:1091	6.4	-25.1	74.7	-31.5	0	-4.6	
588	GGAGAGTGAGGTGGGAGAAG 配列番号:1092	7	-23.5	70	-30.5	0	0	
591	GTGGGAGAGTGAGGTGGGAG 配列番号:1093	7.3	-26	77.1	-33.3	0	0	
659	GCAACAAACAAAATGATCTT 配列番号:1094	9	-16.1	50.7	-25.1	0	-4.9	
582	TGAGGTGGGAGAAGAAGAGT 配列番号:1095	9.4	-21.6	65	-31	0	-0.1	
48	AGGTCAGGATACTCAGCCTG 配列番号:1096	9.5	-25.9	75.8	-33.6	-1.8	-7	
584	AGTGAGGTGGGAGAAGAAGA 配列番号:1097	9.6	-21.6	65	-31.2	0	0	40
583	GTGAGGTGGGAGAAGAAGAG 配列番号:1098	11.4	-21.6	65	-33	0	0	
585	GAGTCAGGTGGGAGAAGAAG 配列番号:1099	11.9	-21.6	65	-33.5	0	0	

【実施例 1 5】

【0 2 5 3】

V C C - 1 タンパク質レベルのウェスタンブロット解析

ウェスタンブロット解析（イムノブロット解析）は標準法を使用して行う。オリゴヌクレオチド処理の16～20時間後に細胞を採取し、PBSで1回洗浄し、Laemmli 緩衝液（100 uL／ウェル）に懸濁させ、5分間煮沸して、16% SDS-PAGE

ゲルにロードする。150Vで1.5時間ゲルを泳動し、ウェスタンブロッティング用の膜へ移す。VCC-1に対する適切な一次抗体、並びにこの一次抗体種に対する放射標識又は蛍光標識の二次抗体を使用する。PHOSPHORIMAGERTM（モレキュラーダイナミクス、カリフォルニア州サニーヴェール）を使用してバンドを視覚化する。

【図面の簡単な説明】

【0254】

【図1】図1は、cDNA配列とそれよりコードされるVCC-1タンパク質の配列を示す。

【配列表】

10

SEQUENCE LISTING

<110> Pharmacia Corporation
Weinstein, Edward

<120> ANTISENSE MODULATION OF VEGF CO-REGULATED CHEMOKINE-1 EXPRESSION

<130> 01055/1/PCT

<150> 60/404,484

<151> 2002-08-19

<160> 1107

<170> PatentIn version 3.2

20

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> human VCC-1 antisense

<400> 1

ctgtggtgcc ttggtgtct

20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

30

<220>

<223> human VCC-1 antisense

<400> 2

gctttctgtg gtgcctttgg

20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 3*

tctgtggtgc ctttgggtgc

20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial

<220>

<223> human VCC-1 antisense

50

<400> 4
gggtgcctttg gtgtcttgtt 20

<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 5
tgggtgccttt ggtgtcttgt 20 10

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 6
gtggtgcctt tggtgtcttg 20

<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 7
tgtggtgcct ttggtgtctt 20

<210> 8
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 8
ttctgtggtg cctttggtgt 20

<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 9		
ctttctgtgg tgcctttggt	20	
<210> 10		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> artificial		
<220>		
<223> human VCC-1 antisense		
<400> 10		
gtttggcttt ctgtgggtgcc	20	10
<210> 11		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> artificial		
<220>		
<223> human VCC-1 antisense		
<400> 11		
gtgaggggtct tggtaggggat	20	
<210> 12		
<211> 20		20
<212> DNA		
<213> artificial		
<220>		
<223> human VCC-1 antisense		
<400> 12		
gtgccttttg tgtcttggtt	20	
<210> 13		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> artificial		
<220>		30
<223> human VCC-1 antisense		
<400> 13		
ggctttctgt ggtgcctttg	20	
<210> 14		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> artificial		
<220>		
<223> human VCC-1 antisense		

<400> 14
tttctgtggt gcctttggtg 20

<210> 15
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 15
tgtttggtt tctgtggtgc 20 10

<210> 16
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 16
tggctttctg tggcgcttt 20

<210> 17
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 17
ttggctttct gtggtgcctt 20

<210> 18
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 18
tttggctttc tgtggtgcct 20

<210> 19
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 19
gcctttggtg tcttggtttc 20

<210> 20
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 20
agtgaggggc ttggtgggga 20 10

<210> 21
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 21
tgcctttggt gtcttggttt 20

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 22
tgaggggtctt ggtggggata 20

<210> 23
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 23
gggtcttggt ggggataagt 20

<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 24
ggcagcaaca ggaggaggga 20

<210> 25
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 25
gagtgtctgg taggtgtgct 20 10

<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 26
gagggtcttg gtggggataa 20

<210> 27
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 27
ttgtttggct ttctgtggtg 20

<210> 28
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 28
agtgtctggt aggtgtgctc 20

<210> 29
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 29
ttggtgtctt gttttcttca 20

<210> 30
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 30
tttgggtgtct tgttttcttc 20 10

<210> 31
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 31
gaatgattta ggggtgggta 20

<210> 32
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 32
tggcagcaac aggaggagg 20

<210> 33
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 33
ggaatgattt aggggtgggt 20

<210> 34
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 34
gggtcatctg gttgtgaatt 20

<210> 35
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 35
agggctcttg tggggataag 20 10

<210> 36
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 36
cgttccatt tgaggcgag 20

<210> 37
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 37
tgggtcatct ggttgtgaat 20

<210> 38
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 38
atgggtcatc tggttgtgaa 20

<210> 39
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 39
aatgggtcat ctggttgtga 20

<210> 40
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 40
agagtgtctg gtaggtgtgc 20 10

<210> 41
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 41
ggtcttggtg gggataagta 20

<210> 42
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 42
ctgggtaagg ggagggcaca 20

<210> 43
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 43
gagtgagggt cttggtgggg 20

<210> 44
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 44
ctttggtgtc ttgttttctt 20

<210> 45
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 45
agtggcagca acaggaggag 20 10

<210> 46
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 46
gtctggtagg tgtgctcact 20

<210> 47
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 47
gtggcagcaa caggaggagg 20

<210> 48
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 30

<400> 48
ggaggaggga agagattaga 20

<210> 49
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 49
gcagcaacag gaggagggaa 20

<210> 50
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 50
tagtggcagc aacaggagga 20 10

<210> 51
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 51
ggtcacatctgg ttgtgaattg 20

<210> 52
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 52
tgggtaaggg gagggcacag 20

<210> 53
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 53
ggtaaaatgg gtcacatctggt 20

<210> 54
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 54
gggtaaaatg ggtcatctgg 20

<210> 55
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 55
ggcctctggc gacccctgga 20 10

<210> 56
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 56
gtgtctggta ggtgtgctca 20

<210> 57
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 57
aaatgggtca tctggttg 20

<210> 58
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 58
gtcttggtgg ggataagtat 20

<210> 59
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 59
tggtggggat aagtatgtgt 20

<210> 60
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 60
aggaggaggg aagagattag 20 10

<210> 61
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 61
gcctctggcg acccctggat 20

<210> 62
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 62
aatgatttag ggggtgggtac 20

<210> 63
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 63
cttgggtggg ataagtatgt 20

<210> 64
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 64
tggcctctgg cgacccctgg 20

<210> 65
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 65
gtggcctctg gcgacccctg 20 10

<210> 66
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 66
tgggtgtcttg ttttcttcac 20

<210> 67
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 67
cttggtttggc tttctgtggt 20

<210> 68
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 68
ctggtaggtg tgctcactgt 20

<210> 69
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 69
ggtggggata agtatgtgta 20

<210> 70
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 70
atcgcaactg tcggtgcagc 20 10

<210> 71
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 71
cctttggtgt cttgttttct 20

<210> 72
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 72
ttaggggtgg gtacagtggg 20

<210> 73
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 73
aaaatgggtc atctggttgt 20

<210> 74
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 74
gcgttcccat ttgagggcga 20

<210> 75
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 75
ggtgtcttgt tttcttcaca 20 10

<210> 76
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 76
tctggtagggt gtgctcactg 20

<210> 77
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 77
cctctggcga ccctggatt 20

<210> 78
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 78
tcatcgcaac tgtcggcgca 20

<210> 79
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 79
taggggtggg tacagtggga 20

<210> 80
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 80
gtaaaatggg tcatctgggt 20 10

<210> 81
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 81
gtatgctttt tttttttgt 20

<210> 82
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 82
ggtatgcttt ttttttttg 20

<210> 83
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 83
tggtatgctt ttttttttt 20

<210> 84
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 84
ttggtatgct tttttttttt 20

<210> 85
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 85
gcaactgtcg gtgcagctgt 20 10

<210> 86
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 86
agggtaaaat gggtcatctg 20

<210> 87
<211> 20 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 87
ctttcatcgc aactgtcgg 20

<210> 88
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 88
ggagggaaga gattagaact 20

<210> 89
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 89
ggagacagag tgagggtctt 20

<210> 90
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 90
ttcatcgcaa ctgtcgggtgc 20 10

<210> 91
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 91
ttagtggcag caacaggagg 20

<210> 92
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 92
tcttgggtggg gataagtatg 20

<210> 93
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 93
agacagagtg aggggtcttgg 20

<210> 94
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 94
gtgtcttgtt ttcttcacat 20

<210> 95
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 95
atgatttagg ggtgggtaca 20 10

<210> 96
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 96
tggaatgatt taggggtggg 20

<210> 97
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 97
tagggtaaaa tgggtcatct 20

<210> 98
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 98
ttggtgggga taagtatgtg 20

<210> 99
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 99
gacagagtga gggctcttggt 20

<210> 100
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 100
cagcaacagg aggaggggaag 20 10

<210> 101
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 101
gaggagggaa gagattagaa 20

<210> 102
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 102
agcaacagga ggaggggaaga 20

<210> 103
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 103
gtcatctggt tgtgaattgg 20

<210> 104
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 104
ccgtgtctgg ttcattggta 20

<210> 105
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 105
tccctgggga tgactcaggt 20 10

<210> 106
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 106
catcgcaact gtcggtgcag 20

<210> 107
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 107
tttaggggtg ggtacagtgg 20

<210> 108
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 108
gtctggttca ttggtatgct 20

<210> 109
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 109
aagagtgtct ggtaggtgtg 20

<210> 110
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 110
gacgagagaa gaagacacta 20 10

<210> 111
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 111
tggagacaga gtgaggtct 20

<210> 112
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 112
attggtatgc tttttttttt 20

<210> 113
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 113
cgtgtctggt tcattggtat 20

<210> 114
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 114
aggaggaag agattagaac 20

<210> 115
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 115
tgacgagaga agaagacact 20 10

<210> 116
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 116
tatgcttttt ttttttgc 20

<210> 117
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 117
actttcatcg caactgtcgg 20

<210> 118
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 118
cgagagaaga agacactaga 20

<210> 119
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 119
taaaatgggt catctggttg 20

<210> 120
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 120
agcggtccca tttagggcg 20 10

<210> 121
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 121
gaggggaagag attagaactt 20

<210> 122
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 122
tgtctggttag gtgtgctcac 20

<210> 123
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 123
atagggtaaa atgggtcatc 20

<210> 124
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 124
gggaagagat tagaactttc 20

<210> 125
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 125
gagacagagt gagggctcttg 20 10

<210> 126
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 126
cctgggtaag gggagggcac 20

<210> 127
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 127
gtatgtgtag aatctggatt 20

<210> 128
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 128
ccctgtggcc tctggcgacc 20

<210> 129
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 129
acgagagaag aagacactag 20

<210> 130
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 130
agtatgtgta gaatctggat 20 10

<210> 131
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 131
atccctgggg atgactcagg 20

<210> 132
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 132
ctctggcgac ccctggattc 20

<210> 133
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 133
gccttcctgg agccatctcc 20

<210> 134
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 134
tgtcttggtt tcttcacatt 20

<210> 135
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 135
gcagagcaaa gcttcttagc 20 10

<210> 136
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 136
gggtaagggg agggcacagg 20

<210> 137
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 137
gtgaataggg taaaatgggt 20

<210> 138
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 138
tgtctgggtc attggtatgc 20

<210> 139
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 139
agagattaga actttcatcg 20

<210> 140
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 140
agggaagaga ttagaacttt 20 10

<210> 141
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 141
cctgtggcct ctggcgaccc 20

<210> 142
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 142
gaatagggtg aaatgggtca 20

<210> 143
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 143
agagtgaggg tcttggtggg 20

<210> 144
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 144
gtgtctgggt cattggtatg 20

<210> 145
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 145
tttcatcgca actgtcgggtg 20 10

<210> 146
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 146
tctggcgacc cctggattca 20

<210> 147
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 147
gcttggttgg ctttctgtgg 20

<210> 148
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 148
ggcagagcaa agcttcttag 20

<210> 149
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 149
tctgggttcac tggatatgctt 20

<210> 150
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 150
aggcagagca aagctttctta 20 10

<210> 151
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 151
atttaggggt gggtacagtg 20

<210> 152
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 152
gagaagaaga cactagagag 20

<210> 153
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 153
agagaagaag acactagaga 20

<210> 154
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 154
gagagaagaa gacactagag 20

<210> 155
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 155
gaacaagtag gccaatggag 20 10

<210> 156
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 156
tgaacaagta ggccaatgga 20

<210> 157
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 157
cattggtatg cttttttttt 20

<210> 158
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 158
caggaggagg gaagagatta 20

<210> 159
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 159
ggcgaccctt ggattcaggc 20

<210> 160
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 160
cccatttgaa ggaaacaatt 20 10

<210> 161
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 161
ctgggttcatt ggtatgcttt 20

<210> 162
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 162
caactgtcgg tgcagctgta 20

<210> 163
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 163
aagtatgtgt agaattctgga 20

<210> 164
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 164
acagagtgag ggtcttgggtg 20

<210> 165
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 165
tgtggcctct ggcgaccctt 20 10

<210> 166
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 166
aatagggtaa aatgggtcat 20

<210> 167
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 167
ggccaatgga gacagagtga 20

<210> 168
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 168
gcgacccttg gattcaggct 20

<210> 169
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 169
ctggcgaccc ctggattcag 20

<210> 170
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 170
ggtgtgctca ctgtcttctt 20 10

<210> 171
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 171
tgaatagggt aaaatgggtc 20

<210> 172
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 172
tggttcattg gtatgctttt 20

<210> 173
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 173
gagattagaa ctttcacgc 20

<210> 174
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 174
ggaagagatt agaactttca 20

<210> 175
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 175
acaggaggag ggaagagatt 20 10

<210> 176
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 176
aggtgtgctc actgtcttct 20

<210> 177
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 177
gcactggaat gatttagggg 20

<210> 178
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 178
atggagacag agtgagggtc 20

<210> 179
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 179 atgaacaagt aggccaatgg	20	
<210> 180 <211> 20 <212> DNA <213> artificial		
<220> <223> human VCC-1 antisense		
<400> 180 accgtgtctg gttcattggt	20	10
<210> 181 <211> 20 <212> DNA <213> artificial		
<220> <223> human VCC-1 antisense		
<400> 181 tgatttaggg gtgggtacag	20	
<210> 182 <211> 20 <212> DNA <213> artificial		20
<220> <223> human VCC-1 antisense		
<400> 182 agaagaagac actagagaga	20	
<210> 183 <211> 20 <212> DNA <213> artificial		30
<220> <223> human VCC-1 antisense		
<400> 183 agtgaatagg gtaaaatggg	20	
<210> 184 <211> 20 <212> DNA <213> artificial		
<220> <223> human VCC-1 antisense		

<400> 184
ggttcattgg tatgcttttt 20

<210> 185
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 185
aactttcatc gcaactgtcg 20 10

<210> 186
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 186
gaagagatta gaactttcat 20

<210> 187
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 187
attagtggca gcaacaggag 20

<210> 188
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 188
ctgacgagag aagaagacac 20

<210> 189
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 189
aggccaatgg agacagagtg 20

<210> 190
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 190
agattagaac tttcatcgca 20 10

<210> 191
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 191
ctgtggcctc tggcgacccc 20

<210> 192
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 192
cggtcacctgt ggcctctggc 20

<210> 193
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 193
tggtagggtgt gctcactgtc 20

<210> 194
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 194
ctggaatgat ttaggggtgg 20

<210> 195
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 195
cactggaatg atttaggggt 20 10

<210> 196
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 196
atgtgtagaa tctggattca 20

<210> 197
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 197
taagtatgtg tagaatctgg 20

<210> 198
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 198
gatgaacaag taggccaatg 20

<210> 199
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 199
agatgaacaa gtaggccaat 20

<210> 200
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 200
tcattggtat gctttttttt 20 10

<210> 201
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 201
aatataatgg aaggttcct 20

<210> 202
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 202
gaactttcat cgcaactgct 20

<210> 203
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 203
aagagattag aactttcatc 20

<210> 204
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 204
gacccctgga ttcaggctgc 20

<210> 205
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 205
tgcttggttg gctttctgtg 20 10

<210> 206
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 206
atgcttggtt ggctttctgt 20

<210> 207
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 207
agcctgggta aggggagggc 20

<210> 208
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 208
tatgtgtaga atctggattc 20

<210> 209
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 209
gccaatggag acagagtgag 20

<210> 210
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 210
ccttcctgga gccatctcct 20 10

<210> 211
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 211
gtcttggttt cttcacattg 20

<210> 212
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 212
ggtaggtgtg ctactgtct 20

<210> 213
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 213
tcactctggt gtgaattggc 20

<210> 214
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 214
taggccaatg gagacagagt 20

<210> 215
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 215
gcaaagcttc ttagctgaca 20 10

<210> 216
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 216
gaagagtgtc tggtaggtgt 20

<210> 217
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 217
aggggtgggt acagtgggag 20

<210> 218
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 218
gaatataatg gaaggttccc 20

<210> 219
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 219
gatttagggg tgggtacagt 20

<210> 220
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 220
aactgtcggg gcagctgtaa 20 10

<210> 221
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 221
agaactttca tcgcaactgt 20

<210> 222
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 222
agcaaagctt cttagctgac 20

<210> 223
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 223
ccccatttga aggaacaat 20

<210> 224
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 224
gaagaatata atggaagggtt 20

<210> 225
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 225
cgacccctgg attcaggctg 20 10

<210> 226
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 226
tggcgacccc tggattcagg 20

<210> 227
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 227
gataagtatg tgtagaatct 20

<210> 228
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 228
gtggggataa gtatgtgtag 20

<210> 229
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 229
tgagtgaaag atgaacaagt 20

<210> 230
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 230
tttgtcgaat gagtgaaga 20 10

<210> 231
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 231
ccctggggat gactcaggtc 20

<210> 232
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 232
tgaagaatat aatggaaggt 20

<210> 233
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 233
cgcaactgtc ggtgcagctg 20

<210> 234
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 234
ttgtcgaatg agtgaaagat

20

<210> 235
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 235
gcctgggtaa ggggagggca

20

10

<210> 236
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 236
gtgaaagatg aacaagtagg

20

<210> 237
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 237
tggtcgaatga gtgaaagatg

20

<210> 238
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 238
cattagtggc agcaacagga

20

<210> 239
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 239
ggtccctgtg gcctctggcg 20

<210> 240
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 240
gcttcttagc tgacattgtt 20 10

<210> 241
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 241
aacaagtagg ccaatggaga 20

<210> 242
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 242
gagtgaaga tgaacaagta 20

<210> 243
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 243
aatggaaggt tccctgctgg 20

<210> 244
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 244
aaggcagagc aaagcttctt 20

<210> 245
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 245
ttcattggta tgcttttttt 20 10

<210> 246
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 246
gaaggttccc tgctggaggc 20

<210> 247
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 247
atataatgga aggttccctg 20

<210> 248
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 248
cagagcaaag cttcttagct 20

<210> 249
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 249
gggggtgggta cagtgggaga

20

<210> 250
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 250
ataagtatgt gtagaatctg

20

10

<210> 251
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 251
atttgctgaa tgagtgaag

20

<210> 252
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 252
cttcttagct gacattgttt

20

<210> 253
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 253
gaagaagaca ctagagagag

20

<210> 254
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 254
gtaggccaat ggagacagag 20

<210> 255
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 255
gtggtctatg ctttagtccc 20 10

<210> 256
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 256
gatccctggg gatgactcag 20

<210> 257
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 257
gagcaaagct tcttagctga 20

<210> 258
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 258
caattttgat ctgtgacatt 20

<210> 259
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 259
tcgcaactgt cgggtgcagct 20

<210> 260
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 260
agcactggaa tgatttaggg 20 10

<210> 261
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 261
tttgaaggaa acaattttga 20

<210> 262
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 262
agtgaagat gaacaagtag 20

<210> 263
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 263
atgctttttt tttttgtcc 20

<210> 264
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 264
aagaccgtgt ctggttcatt 20

<210> 265
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 265
tctttaataa gaccgtgtct 20 10

<210> 266
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 266
agagcaaagc ttcttagctg 20

<210> 267
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 267
catctgggtg tgaattggca 20

<210> 268
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 268
ggaaggttcc ctgctggagg 20

<210> 269
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 269
aagaatataa tggaagggttc

20

<210> 270
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 270
aacaggagga gggaagagat

20

10

<210> 271
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 271
agcttcttag ctgacattgt

20

<210> 272
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 272
gtaaggggag ggcacaggct

20

<210> 273
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 273
atgagtgaag gatgaacaag

20

<210> 274
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 274
aatggagaca gagtgagggt 20

<210> 275
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 275
taagaccgtg tctggttcat 20 10

<210> 276
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 276
ataagaccgt gtctggttca 20

<210> 277
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 277
tagaactttc atcgcaactg 20

<210> 278
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 278
aatgcttggtt tggctttctg 20

<210> 279
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 279
ggtaagggga gggcacagggc 20

<210> 280
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 280
cagcgttccc atttgagggc 20 10

<210> 281
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 281
agaatataat ggaaggttcc 20

<210> 282
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 282
ttttgatctg tgacatttaa 20

<210> 283
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 283
cagtgaatag ggtaaaatgg 20

<210> 284
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 284
aaggttcct gctggaggct 20

<210> 285
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 285
atggaagggt cctgctgga 20 10

<210> 286
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 286
actgacgaga gaagaagaca 20

<210> 287
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 287
ggcagacccc atttgaagga 20

<210> 288
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 288
acaagtaggc caatggagac 20

<210> 289
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 289
acaaaggcag agcaaagctt 20

<210> 290
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 290
agaagacact agagagagca 20 10

<210> 291
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 291
taatggaagg ttccctgctg 20

<210> 292
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 292
cttcctggag ccacctccta 20

<210> 293
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 293
aaaggcagag caaagcttct 20

<210> 294
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 294
accccatattg aaggaaacaa

20

<210> 295
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 295
atctttaata agaccgtgtc

20

10

<210> 296
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 296
gattagaact ttcacgcaa

20

<210> 297
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 297
tgttttcttc acattgcct

20

<210> 298
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 298
aagcctgggt aaggggaggg

20

<210> 299
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 299
agtctgcagt gaatagggta

20

<210> 300
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 300
ttgaagaata taatggaagg

20

10

<210> 301
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 301
cctggattca ggctgctaga

20

<210> 302
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 302
acccctggat tcaggctgct

20

<210> 303
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 303
cgcccttcctg gagccatctc

20

<210> 304
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 304
caggggcact gcttctttgg 20

<210> 305
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 305
gatcacaggg gcactgcttc 20 10

<210> 306
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 306
tacaaaggca gagcaaagct 20

<210> 307
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 307
gtaggtgtgc tcactgtctt 20

<210> 308
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 308
aagaagacac tagagagagc 20

<210> 309
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 309
tcgaatgagt gaaagatgaa 20

<210> 310
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 310
tgcttttttt tttttgtccc 20 10

<210> 311
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 311
gttcattggt atgctttttt 20

<210> 312
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 312
aggttccctg ctggaggctc 20

<210> 313
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 313
ctgtcgggtgc agctgtaagt 20

<210> 314
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 314
tggacatcag cattagtggc 20

<210> 315
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 315
gccgccttcc tggagccatc 20 10

<210> 316
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 316
gcactcacat tcttggccgc 20

<210> 317
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 317
tggaaggttc cctgctggag 20

<210> 318
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 318
ggtgggtaca gtgggagagt 20

<210> 319
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 319
gggtgggtac agtgggagag 20

<210> 320
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 320
actggaatga tttaggggtg 20 10

<210> 321
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 321
tttgatctgt gacatttaaa 20

<210> 322
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 322
aggaaacaat tttgatctgt 20

<210> 323
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 323
tgatccctgg ggatgactca 20

<210> 324
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 324
gcattagtgg cagcaacagg 20

<210> 325
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 325
tcacaggggc actgcttctt 20 10

<210> 326
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 326
tcttgttttc ttcacattgc 20

<210> 327
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 327
ttgaaggaaa caattttgat 20

<210> 328
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 328
cctggggatg actcaggtca 20

<210> 329
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 329
tataatggaa ggttcacctgc 20

<210> 330
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 330
atcacagggg cactgcttct 20 10

<210> 331
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 331
taaggggagg gcacaggcta 20

<210> 332
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 332
ctgggtgtga attggcagac 20

<210> 333
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 333
tattctttaat aagaccgtgt 20

<210> 334
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 334
gtttttcttca cattgccctt

20

<210> 335
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 335
agaagagtgt ctggtaggtg

20

10

<210> 336
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 336
atttgaagga aacaattttg

20

<210> 337
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 337
cagtctgcag tgaatagggg

20

<210> 338
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 338
ttgttttctt cacattgcc

20

<210> 339
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 339
tgtgtagaat ctggattcag 20

<210> 340
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 340
agtaggccaa tggagacaga 20 10

<210> 341
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 341
gatttgtcga atgagtgaaa 20

<210> 342
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 342
gaccgtgtct ggttcattgg 20

<210> 343
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 343
actgtcgggtg cagctgtaag 20

<210> 344
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 344
attttgatct gtgacattta 20

<210> 345
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 345
ggaaacaatt ttgatctgtg 20 10

<210> 346
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 346
tggcagaccc catttgaagg 20

<210> 347
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 347
gaaagatgaa caagtaggcc 20

<210> 348
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 348
agaagaagag tgtctggtag 20

<210> 349
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 349
gtgtagaatc tggattcagt 20

<210> 350
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 350
gccttttttt ttttgtccca 20 10

<210> 351
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 351
gaggctcctg atccctgggg 20

<210> 352
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 352
tcgggtccctg tggcctctgg 20

<210> 353
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 353
tcctgattgc atttaagggt 20

<210> 354
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 354
ttcctgattg catttaaggt 20

<210> 355
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 355
ttgatctgtg acatttaaaa 20 10

<210> 356
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 356
gaccccatTT gaaggaaaca 20

<210> 357
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 357
tggggataag tatgtgtaga 20

<210> 358
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 358
tgaaagatga acaagtaggc 20

<210> 359
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 359
gtcgaatgag tgaaagatga 20

<210> 360
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 360
caggccagcg ttcccatttg 20 10

<210> 361
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-i antisense

<400> 361
ccoctggatt caggctgcta 20

<210> 362
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 362
aggccagcgt tcccatttga 20

<210> 363
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 363
ataatggaag gttccctgct 20

<210> 364
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 364
tgatcacagg ggcactgctt 20

<210> 365
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 365
tttcttcaca ttgcccttga 20 10

<210> 366
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 366
caaagcttct tagctgacat 20

<210> 367
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 367
ttaattggaa gagtgggcgc 20

<210> 368
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 368
cctgattgca ttttaaggta 20

<210> 369
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 369
tggctctatgc tttagtccca 20

<210> 370
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 370
atgatcacag gggcactgct 20 10

<210> 371
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 371
gtgctcactg tcttcttggc 20

<210> 372
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 372
gtctgcagtg aatagggtaa 20

<210> 373
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 373
aggctcctga tccctgggga 20

<210> 374
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 374
gttgcttgaa gaatataatg 20

<210> 375
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 375
agttgcttga agaataataat 20 10

<210> 376
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 376
ggacatcagc attagtggca 20

<210> 377
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 377
tccctgtggc ctctggcgac 20

<210> 378
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 378
taattggaag agtgggcgct 20

<210> 379
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 379
gactgacgag agaagaagac 20

<210> 380
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 380
gcagacccca tttgaaggaa 20 10

<210> 381
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 381
ttgtgaattg gcagacccca 20

<210> 382
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 382
caatggagac agagtgaggg 20

<210> 383
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 383
ctttaataag accgtgtctg 20

<210> 384
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 384
ggccgccttc ctggagccat 20

<210> 385
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 385
acagggggcac tgcttctttg 20 10

<210> 386
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 386
gaagacacta gagagagcaa 20

<210> 387
<211> 20 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 387
agactgacga gagaagaaga 20

<210> 388
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220> 30
<223> human VCC-1 antisense

<400> 388
tgtgaattgg cagaccccat 20

<210> 389
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 389
ggataagtat gtgtagaatc 20

<210> 390
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 390
gctcactgtc ttcttggtg 20 10

<210> 391
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 391
gtgtgctcac tgtcttcttg 20

<210> 392
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 392
caagtaggcc aatggagaca 20

<210> 393
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 393
ttatctttaa taagaccgtg 20

<210> 394
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 394
attatcttta ataagaccgt

20

<210> 395
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 395
taagttgctt gaagaatata

20

10

<210> 396
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 396
ccgccttcct ggagccatct

20

<210> 397
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 397
gaattggcag accccatttg

20

<210> 398
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 398
aattggaaga gtgggcgctc

20

<210> 399
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 399
gatctgtgac atttaaaaat 20

<210> 400
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 400
tgatctgtga catttaaaaa 20 10

<210> 401
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 401
ggtggtctat gctttagtcc 20

<210> 402
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 402
ggttccctgc tggaggctcc 20

<210> 403
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 403
cttgaagaat ataatggaag 20

<210> 404
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 404
cagcattagt ggcagcaaca 20

<210> 405
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 405
atggacatca gcattagtgg 20 10

<210> 406
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 406
tgcactcaca ttcttgccg 20

<210> 407
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 407
gtttcctgga atctttcagg 20

<210> 408
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 408
ttggcagacc ccatttgaag 20

<210> 409
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 409
attggcagac cccatttgaa 20

<210> 410
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 410
aattggcaga ccccatttga 20 10

<210> 411
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 411
gaatgagtga aagatgaaca 20

<210> 412
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 412
agatttgctg aatgagtga 20

<210> 413
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 413
caggaaccaa tctttgcact 20

<210> 414
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 414
ttcttcacat tgcccttgaa 20

<210> 415
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 415
aagaagagtg tctggtagg 20 10

<210> 416
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 416
gatccttgaaa aacatgcttt 20

<210> 417
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 417
agcctaagcc tgggtaagg 20

<210> 418
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 418
aatcttgatc tgtgacattt 20

<210> 419
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 419
gaaagatttg tcgaatgagt 20

<210> 420
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 420
aagttgcttg aagaatataa 20 10

<210> 421
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 421
ccctggattc aggctgctag 20

<210> 422
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 422
cttgttttct tcacattgcc 20

<210> 423
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 423
tgctcactgt cttcttggct 20

<210> 424
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 424
gcagtgaata gggtaaaatg 20

<210> 425
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 425
tgtcggtgca gctgtaagtt 20 10

<210> 426
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 426
tcagcattag tggcagcaac 20

<210> 427
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 427
tggccgcctt cctggagcca 20

<210> 428
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 428
gagcactgga atgatttagg 20

<210> 429
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 429
aaggggaggg cacaggctaa 20

<210> 430
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 430
tttcctggaa tctttcaggt 20 10

<210> 431
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 431
gaaacaattt tgatctgtga 20

<210> 432
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 432
ctggattcag tctgcagtga 20

<210> 433
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 433
cgaatgagtg aaagatgaac 20

<210> 434
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 434
ctgatccctg gggatgactc 20

<210> 435
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 435
ttggccgcct tcttgagacc 20 10

<210> 436
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 436
aggaaccaat ctttgactc 20

<210> 437
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 437
cttctttggc agcccagaca 20

<210> 438
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 438
aggggcactg cttctttggc 20

<210> 439
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 439
gtgaattggc agacccatt 20

<210> 440
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 440
ggctctatgct ttagtccag 20 10

<210> 441
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 441
tggagccatc tcctagaagc 20

<210> 442
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 442
gagccatctc ctagaagcct 20

<210> 443
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 443
ttgagaaatt gctggcaggc 20

<210> 444
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 444
aaagcttctt agctgacatt 20

<210> 445
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 445
ggagggcaca ggctaagact 20 10

<210> 446
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 446
ccagcggtcc catttgaggg 20

<210> 447 20
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 447
atactcagcc tgggtggtcta 20

<210> 448
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 448
gatactcagc ctggtggtct 20

<210> 449
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 449
agcattagtg gcagcaacag 20

<210> 450
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 450
ggcagcccag acactgtcat 20 10

<210> 451
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 451
cactgcttct ttggcagccc 20

<210> 452
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 452
gctggcaggc tctggaatgc 20

<210> 453
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 453
caaaggcaga gcaaagcttc 20

<210> 454
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 454
ttcctggaat ctttcaggta 20

<210> 455
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 455
aaagatttgt cgaatgagtg 20 10

<210> 456
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 456
ttcttagctg acattgtttg 20

<210> 457
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 457
tttaattgga agagtgggag 20

<210> 458
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 458
taagcctggg taaggggagg 20

<210> 459
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 459
tctgtgacat ttaaaaatat

20

<210> 460
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 460
atctgtgaca tttaaaaata

20

10

<210> 461
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 461
tctggattca gtctgcagt

20

<210> 462
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 462
atctggattc agtctgcagt

20

<210> 463
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 463
cagagtgagg gtcttggtg

20

<210> 464
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 464
ccaatggaga cagagtgagg 20

<210> 465
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 465
agaccgtgtc tggttcattg 20 10

<210> 466
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 466
tattatcttt aataagaccg 20

<210> 467
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 467
cctgggtggc tatgctttag 20

<210> 468
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 468
gtcatgaatt ttcttctcgg 20

<210> 469
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 469
gaatgcttgt ttggctttct 20

<210> 470
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 470
cctacaaagg cagagcaaag 20 10

<210> 471
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 471
aagactgacg agagaagaag 20

<210> 472
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 472
gtaagttgct tgaagaatat 20

<210> 473
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 473
ggagccatct cctagaagcc 20

<210> 474
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 474
gcactgcttc tttggcagcc 20

<210> 475
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 475
aatgatcaca ggggcactgc 20 10

<210> 476
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 476
tgagaaattg ctggcaggct 20

<210> 477
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 477
atgatcttga aaaacatgct 20

<210> 478
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 478
ctacagtttc ctggaatctt 20

<210> 479
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 479
tttcctgatt gcatttaagg 20

<210> 480
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 480
aagatttgtc gaatgagtga 20 10

<210> 481
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 481
ctcggtcct gtggcctctg 20

<210> 482
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 482
tcctggagcc atctcctaga 20

<210> 483
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 483
ttgcactcac attcttggcc 20

<210> 484
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 484
ggggcactgc ttctttggca

20

<210> 485
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 485
cacaggggca ctgcttcttt

20

10

<210> 486
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 486
attggaagag tggcgctca

20

<210> 487
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 487
atcttgaaaa acatgctttt

20

<210> 488
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 488
tgaaggaaac aattttgatc

20

<210> 489
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 489
tggttgtgaa ttggcagacc 20

<210> 490
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 490
attagaactt tcacgcaac 20 10

<210> 491
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 491
tggcagccca gacactgtca 20

<210> 492
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 492
ttctttggca gcccagacac 20

<210> 493
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 30

<400> 493
aggggagggc acaggctaag 20

<210> 494
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 494
ggaatctttc aggtaattaa 20

<210> 495
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 495
ggaagctaca gtttcctgga 20 10

<210> 496
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 496
acctcagaaa gatttgatga 20

<210> 497
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 497
gccagcggtc ccatttgagg 20

<210> 498
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 498
tactcagcct ggtggtctat 20

<210> 499
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 499
gctcctgatc cctgggggatg 20

<210> 500
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 500
cggtgcagct gtaagttgct 20 10

<210> 501
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 501
gagaagaaga gtgtctggta 20

<210> 502
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 502
attaagccta agcctgggta 20

<210> 503
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 503
ccaggccagc gttcccattt 20

<210> 504
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 504
ctggagccat ctcctagaag 20

<210> 505
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 505
tcttcacatt gcccttgaaa 20 10

<210> 506
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 506
cctggaatct ttcaggtaat 20

<210> 507
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 507
catttgaagg aaacaatttt 20

<210> 508
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 508
ctacaaaggc agagcaaagc 20

<210> 509
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 509
ctcactgtct tcttggtga 20

<210> 510
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 510
tcctggaatc tttcaggtaa 20 10

<210> 511
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 511
aaagatgaac aagtaggcca 20

<210> 512
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 512
gattcaggct gctagagacc 20

<210> 513
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 513
actgcttctt tggcagccca 20

<210> 514
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 514
aagcctaagc ctgggtaagg 20

<210> 515
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 515
gctaggaagc tacagtttcc 20 10

<210> 516
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 516
gaaggaaaca attttgatct 20

<210> 517
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 517
ggaggctcct gatccctggg 20

<210> 518
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 518
attcaggctg ctagagacca 20

<210> 519
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 519
ttcctggagc catctcctag 20

<210> 520
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 520
cactcacatt cttggccgcc 20 10

<210> 521
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 521
gcagcccaga cactgtcatg 20

<210> 522
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 522
tgcttctttg gcagcccaga 20

<210> 523
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 523
tccttagctga cattgtttga 20

<210> 524
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 524
acaattttga tctgtgacat 20

<210> 525
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 525
ggttgtgaat tggcagaccc 20 10

<210> 526
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 526
gaatctggat tcagtctgca 20

<210> 527
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 527
ttagaacttt catcgcaact 20

<210> 528
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 528
gcaacaggag gaggaagag 20

<210> 529
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 529
ctgcttcttt ggcagcccag 20

<210> 530
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 530
cttcacattg cccttgaaat 20 10

<210> 531
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 531
taagactgac gagagaagaa 20

<210> 532
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 532
ctaagactga cgagagaaga 20

<210> 533
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 533
agctacagtt tcctggaatc 20

<210> 534
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 534
aacaattttg atctgtgaca 20

<210> 535
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 535
agacccatt tgaaggaaac 20 10

<210> 536
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 536
agaaagattt gtogaatgag 20

<210> 537
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 537
ttttttttta aacctatatt 20

<210> 538
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 538
tttttttttt aaacctatat 20

<210> 539
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 539
ctggattcag gctgctagag 20

<210> 540
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 540
gtccctgtgg cctctggcga 20 10

<210> 541
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 541
ggaaccaatc ttgcactca 20

<210> 542
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 542
gcttctttgg cagcccagac 20

<210> 543
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 543
taggtgtgct cactgtcttc 20

<210> 544
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 544
gtgggtacag tgggagagtg 20

<210> 545
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 545
tgatcttgaa aaacatgctt 20 10

<210> 546
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 546
atttaaggtt aaatgacact 20

<210> 547
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 547
tggattcagt ctgcagtga 20

<210> 548
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 548
gtcccaggcc agcgttccca 20

<210> 549
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 549
cagcctggtg gtctatgctt 20

<210> 550
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 550
ggctcctgat ccctggggat 20 10

<210> 551
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 551
ggtgcagctg taagttgctt 20

<210> 552
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 552
caacaggagg aggggaagaga 20

<210> 553
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 553
tcatgaattt tcttctcggg 20

<210> 554
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 554
tgtgctcact gtcttcttgg 20

<210> 555
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 555
aagacactag agagagcaac 20 10
,

<210> 556
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 556
tggaatcttt caggtaatta 20

<210> 557
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 557
tcagtctgca gtgaataggg 20

<210> 558
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 558
atattatctt taataagacc 20

<210> 559
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 559
gcttgaagaa tataatggaa

20

<210> 560
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 560
tcaggaacca atctttgcac

20

10

<210> 561
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 561
ttttcttcac attgcccttg

20

<210> 562
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 562
ctaagcctgg gtaaggggag

20

<210> 563
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 563
aaacaatttt gatctgtgac

20

<210> 564
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 564
cctcagaaag atttgtcgaa 20

<210> 565
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 565
tacctcagaa agatttgtcg 20 10

<210> 566
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 566
catgaatttt cttctcgagg 20

<210> 567
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 567
cagtttctcg gaatctttca 20

<210> 568
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 568
aatctggatt cagtctgcag 20

<210> 569
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 569
gggataagta tgtgtagaat 20

<210> 570
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 570
ttcaggctgc tagagaccat 20 10

<210> 571
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 571
ctggcaggct ctggaatgct 20

<210> 572
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 572
gggcacaggc taagactgac 20

<210> 573
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 573
tgaattggca gacccattt 20

<210> 574
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 574
gcctggtggt ctatgccttta 20

<210> 575
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 575
cctcgggtccc tgtggcctct 20 10

<210> 576
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 576
agcctggcct cggtcctgt 20

<210> 577 20
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 577 20
gaaccaatct ttgcactcac

<210> 578
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 578 20
ccttgaaatg atcacagggg

<210> 579
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 579
gcatttaagg ttaaagaca 20

<210> 580
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 580
aagatgaaca agtaggcaa 20 10

<210> 581
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 581
ctggggatga ctcaggtcag 20

<210> 582
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 582
ctcctgatcc ctggggatga 20

<210> 583
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 583
tccttgctgg aggtcctga 20

<210> 584
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 584
gttccctgct ggaggctcct 20

<210> 585
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 585
ctgtaagtgt cttgaagaat 20 10

<210> 586
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 586
aagcttctta gctgacattg 20

<210> 587
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 587
agggcacagg ctaagactga 20

<210> 588
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 588
gagggcacag gctaagactg 20

<210> 589
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 589
tcttttcaggt aattaagcct 20

<210> 590
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 590
aggaagctac agtttcctgg 20 10

<210> 591
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 591
gcctggcctc ggtccctgtg 20

<210> 592
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 592
aatgatcttg aaaaacatgc 20

<210> 593
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 30

<400> 593
ggggagggca caggctaaga 20

<210> 594
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 594
aattaagcct aagcctgggt 20

<210> 595
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 595
ctggaatctt tcaggttaatt 20 10

<210> 596
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 596
cccaggccag cgttccatt 20

<210> 597
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 597
agtcccaggc cagcggtccc 20

<210> 598
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 598
ctggtggtct atgctttagt 20

<210> 599
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 599
catggacatc agcattagtg

20

<210> 600
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 600
ggcacaggct aagactgacg

20

10

<210> 601
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 601
cctaagcctg ggtaagggga

20

<210> 602
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 602
acagtttcct ggaatctttc

20

<210> 603
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 603
actcagcctg gtggtctatg

20

<210> 604
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 604
tcctgatccc tggggatgac 20

<210> 605
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 605
gacattgttt gagaaattgc 20 10

<210> 606
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 606
agacactaga gagagcaaca 20

<210> 607
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 607
gaatctttca ggtaattaag 20

<210> 608
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 608
tacagtttcc tggaatcttt 20

<210> 609
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 609
ccatttgaag gaaacaattt 20

<210> 610
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 610
ggatttcagtc tgcagtgaat 20 10

<210> 611
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 611
agaatctgga ttcagtctgc 20

<210> 612
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 612
aatgagtga agatgaacaa 20

<210> 613
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 613
ccctgctgga ggctcctgat 20

<210> 614
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 614
tggattcagg ctgctagaga 20

<210> 615
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 615
tgtcatgaat tttcttctcg 20 10

<210> 616
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 616
tcacattgcc cttgaaatga 20

<210> 617
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 617
tcttgaaaaa catgcttttt 20

<210> 618
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 618
gcacaggcta agactgacga 20

<210> 619
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 619
ttaagcctaa gcctgggtaa 20

<210> 620
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 620
atctttcagg taattaagcc 20 10

<210> 621
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 621
ctttcctgat tgcatttaag 20

<210> 622
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 622
tttaataaga ccgtgtctgg 20

<210> 623
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 623
tcccaggcca gcgttcccat 20

<210> 624
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 624
cctgatccct ggggatgact 20

<210> 625
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 625
cctggagcca tctcctagaa 20 10

<210> 626
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 626
gggcactgct tctttggcag 20

<210> 627
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 627
cccttgaaat gatcacaggg 20

<210> 628
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 628
taagcctaag cctgggtaag 20

<210> 629
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 629
gaagctacag tttcctggaa 20

<210> 630
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 630
cagaccccat ttgaaggaaa 20 10

<210> 631
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 631
ttttgtcca cctcgctctt 20

<210> 632
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 632
ttttgtccc acctcgctct 20

<210> 633
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 633
tttggcagcc cagacactgt 20

<210> 634
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 634
ttgcccttga aatgatcaca 20

<210> 635
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 635
ttcacattgc ccttgaaatg 20 10

<210> 636
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 636
tggcaggctc tggaatgctt 20

<210> 637
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 637
gagaaaattgc tggcaggctc 20

<210> 638
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 638
ctcctacaaa ggcagagcaa 20

<210> 639
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 639
ggagaagaag agtgtctcgt

20

<210> 640
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 640
ctttcaggta attaagccta

20

10

<210> 641
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 641
ctaggaagct acagtttcct

20

<210> 642
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 642
tgcatttaag gttaaatgac

20

<210> 643
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 643
tgtagaatct ggattcagtc

20

<210> 644
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 644
tgtaagttgc ttgaagaata 20

<210> 645
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 645
cagctgtaag ttgcttgaag 20 10

<210> 646
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 646
gtgcagctgt aagttgcttg 20

<210> 647
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 647
tccttggcag cccagacact 20

<210> 648
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 648
tgcccttgaa atgatcacag 20

<210> 649
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 649
ttgcatttaa ggttaaataga 20

<210> 650
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 650
ttacctcaga aagatttgct 20 10

<210> 651
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 651
gctgtaagtt gcttgaagaa 20

<210> 652
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 652
cacattgccc ttgaaatgat 20

<210> 653
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 30

<400> 653
acattgtttg agaaattgct 20

<210> 654
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 654
gtttaattgg aagagtgggc

20

<210> 655
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 655
agagcactgg aatgatttag

20

10

<210> 656
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 656
gctacagttt cctggaatct

20

<210> 657
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 657
catttaaggt taaatgacac

20

<210> 658
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 658
gtctatgctt tagtcccagg

20

<210> 659
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 659
acattcttgg ccgccttcct 20

<210> 660
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 660
aaccaatctt tgcactcaca 20 10

<210> 661
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 661
ctttggcagc ccagacactg 20

<210> 662
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 662
tttgtcccac ctcgctctta 20

<210> 663
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 663
cttttttttt tttgtcccac 20

<210> 664
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 664
actcacattc ttggccgct 20

<210> 665
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 665
ctgtcatgaa ttttcttctc 20 10

<210> 666
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 666
ggaatgcttg tttggcttctc 20

<210> 667
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 667
ttgtttgaga aattgctggc 20

<210> 668
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 668
gtgggcgctc agagctccta 20

<210> 669
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 669
agtgggcgct cagagctcct 20

<210> 670
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 670
tttaaacta tattatcttt 20 10

<210> 671
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 671
tttaaact atattatctt 20

<210> 672
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 672
tgcttgaaga atataatgga 20

<210> 673
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 673
cacattcttg gccgccttcc 20

<210> 674
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 674
tgaaatgac acaggggcac 20

<210> 675
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 675
acattgccct tgaaatgac 20 10

<210> 676
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 676
attgtttgag aaattgctgg 20

<210> 677
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 677
tgagagcact ggaatgattt 20

<210> 678
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 678
ttgagagcac tggaatgatt 20

<210> 679
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 679
aagctacagt ttcttggaat 20

<210> 680
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 680
gtagaatctg gattcagtct 20 10

<210> 681
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 681
accaatcttt gcactcacat 20

<210> 682
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 682
gaagaagagt gtctggtagg 20

<210> 683
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 683
gcagctgtaa gttgcttgaa 20

<210> 684
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 684
tgcagctgta agttgcttga 20

<210> 685
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 685
ggcactgctt ctttggcagc 20 10

<210> 686
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 686
ttgaaatgat cacaggggca 20

<210> 687
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 687
tgctttttga gagcactgga 20

<210> 688
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 688
aatctttcag gtaattaagc 20

<210> 689
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 689
tttagtccca ggccagcgtt 20

<210> 690
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 690
tcttttgcact cacattcttg 20 10

<210> 691
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 691
atctttgcac tcacattctt 20

<210> 692
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 692
gctttttgag agcactggaa 20

<210> 693
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 693
gacactagct aggaagctac 20

<210> 694
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 694
aggttaaatg acactagcta 20

<210> 695
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 695
ttaaacctat attatcttta 20 10

<210> 696
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 696
tttttttttaa acctatatta 20

<210> 697
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 697
cttggccgcc ttcttgagc 20

<210> 698
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 698
ctcaggaacc aatctttgca 20

<210> 699
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 699
acactgtcat gaattttctt 20

<210> 700
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 700
ggcgctcaga gctcctacaa 20 10

<210> 701
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 701
tgggtacagt gggagagtga 20

<210> 702
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 702
caggctaaga ctgacgagag 20

<210> 703
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 703
ttaataagac cgtgtctggt 20

<210> 704
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 704
agcctggtgg tctatgcttt 20

<210> 705
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 705
tcagcctggg ggtctatgct 20 10

<210> 706
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 706
gaaatgatca caggggcact 20

<210> 707
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 707
attgctggca ggctctggaa 20

<210> 708
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 708
gctaagactg acgagagaag 20

<210> 709
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 709
taattaagcc taagcctggg 20

<210> 710
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 710
gtcggtagcag ctgtaagttg 20 10

<210> 711
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 711
catcagcatt agtggcagca 20

<210> 712
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 712
ctctggaatg cttgtttggc 20

<210> 713
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 713
ttggaagagt gggcgctcag 20

<210> 714
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 714
taggaagcta cagtttcctg 20

<210> 715
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 715
gttgtgaatt ggcagacccc 20 10

<210> 716
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 716
tcttctcggg gctctcagga 20

<210> 717
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 717
atgaattttc ttctcggggc 20

<210> 718
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 718
tttgagaaat tgctggcagg 20

<210> 719
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 719
ctttttgaga gcactggaat 20

<210> 720
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 720
agctaggaag ctacagtffc 20 10

<210> 721
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 721
ggttaaataga cactagctag 20

<210> 722
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 722
aagggttaaata gacactagct 20

<210> 723
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 723
tatattatct ttaataagac 20

<210> 724
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 724
ctcacattct tggcgcctt 20

<210> 725
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 725
gcccagacac tgtcatgaat 20 10

<210> 726
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 726
tggaagagtg ggcgctcaga 20

<210> 727
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 727
gacactagag agagcaacaa 20

<210> 728
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 728
gttaaagac actagctagg 20

<210> 729
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 729
gattgcattt aaggttaaatt 20

<210> 730
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 730
gattcagtct gcagtgaata 20 10

<210> 731
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 731
ccatggacat cagcattagt 20

<210> 732
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 732
ttggcagccc agacaactgtc 20

<210> 733
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 733
gcccttgaaa tgatcacagg 20

<210> 734
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 734
tggaatgctt gtttggttt 20

<210> 735
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 735
gcaggctctg gaatgcttgt 20 10

<210> 736
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 736
tttaagggttaaatgacacta 20

<210> 737
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 737
ttcagtcctgc agtgaatagg 20

<210> 738
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 738
attcagtcctg cagtgaatag 20

<210> 739
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 739
ggccagcggtt cccatttgag 20

<210> 740
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 740
tcctacaaag gcagagcaaa 20 10

<210> 741
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 741
tttgagagca ctggaatgat 20

<210> 742
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 742
agtttcctgg aatctttcag 20

<210> 743
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 743
atctggttgt gaattggcag 20

<210> 744
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 744
ctcagcctgg tggcttatgc

20

<210> 745
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 745
gctoctacaa aggcagagca

20

10

<210> 746
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 746
cacaggctaa gactgacgag

20

<210> 747
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 747
gcctaagcct gggtaagggg

20

<210> 748
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 748
tgacactagc taggaagcta

20

<210> 749
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 749
attgcattta aggttaaag 20

<210> 750
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 750
taaacctata ttatctttaa 20 10

<210> 751
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 751
tcaggctgct agagaccatg 20

<210> 752
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 752
ttcttctcgg ggctctcagg 20

<210> 753
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 753
acaggctaag actgacgaga 20

<210> 754
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 754
tctggttgtg aattggcaga 20

<210> 755
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 755
cactgtcatg aattttcttc 20 10

<210> 756
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 756
ttgctggcag gctctggaat 20

<210> 757
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 757
aaaacatgct ttttgagagc 20

<210> 758
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 758
ctagctagga agctacagtt 20

<210> 759
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 759
ggggatgact caggtcagga 20

<210> 760
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 760
aattgctggc aggctctgga 20 10

<210> 761
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 761
ttaaagatgaca ctagctagga 20

<210> 762
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 762
tggtgggtcta tgctttagtc 20

<210> 763
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 763
tggagggtcc tgatccctgg 20

<210> 764
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 764
ttgcttgaag aatataatgg 20

<210> 765
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 765
cttgaaatga tcacaggggc 20 10

<210> 766
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 766
tctggaatgc ttgtttggct 20

<210> 767
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 767
acactagcta ggaagctaca 20

<210> 768
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 768
atgacactag ctaggaagct 20

<210> 769
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 769
ttgtcccacc tcgctcttac 20

<210> 770
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 770
actttcctga ttgcatttaa 20 10

<210> 771
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 771
aaggaaacaa ttttgatctg 20

<210> 772
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 772
cagaaagatt tgtcgaatga 20

<210> 773
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 773
agctgtaagt tgcttgaaga 20

<210> 774
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 774
tgaattttct tctcggggct 20

<210> 775
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 775
gacactgtca tgaattttct 20 10

<210> 776
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 776
attgcccttg aaatgatcac 20

<210> 777
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 777
tgacattggt tgagaaattg 20

<210> 778
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 778
cttagctgac attgtttgag 20

<210> 779
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 779
taataagacc gtgtctggtt 20

<210> 780
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 780
gacatcagca ttagtggcag 20 10

<210> 781
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 781
gcctcgggtcc ctgtggcctc 20

<210> 782
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 782
agccatctcc tagaagcctg 20

<210> 783
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 30

<400> 783
cttctcgggg ctctcaggaa 20

<210> 784
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 784
ttttgagagc actggaatga 20

<210> 785
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 785
tttcaggtaa ttaagcctaa 20 10

<210> 786
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 786
ctatatattatc ttttaataaga 20

<210> 787
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 787
ccaatctttg cactcacatt 20

<210> 788
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 788
cattgtttga gaaattgctg 20

<210> 789
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 789
gagagcactg gaatgattta

20

<210> 790
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 790
tagctaggaa gctacagttt

20

10

<210> 791
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 791
gacattttaa aatatttatt

20

<210> 792
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 792
ttttttttaa cctatattat

20

<210> 793
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 793
ggataactcag cctggtggtc

20

<210> 794
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 794
cctggcctcg gtcctgtgg 20

<210> 795
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 795
tgcaagtgaat agggtaaaat 20 10

<210> 796
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 796
ggggataagt atgtgtagaa 20

<210> 797
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 797
tttttttttt ttgtcccacc 20

<210> 798
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 798
ttagtcccag gccagcggtc 20

<210> 799
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 799
gcgctcagag ctcctacaaa

20

<210> 800
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 800
cttgaaaaac atgctttttg

20

10

<210> 801
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 801
aaatgatctt gaaaaacatg

20

<210> 802
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 802
attgacttct gtttgctact

20

<210> 803
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 803
tgacatttaa aaatatttat

20

<210> 804
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 804
tgtgacattt aaaaatattt

20

<210> 805
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 805
ggctctggaa tgcttgtttg

20

10

<210> 806
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 806
caggctctgg aatgcttggt

20

<210> 807
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 807
taaagacac tagctaggaa

20

<210> 808
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 808
ttaagggttaa atgacactag

20

<210> 809
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 809
aataagaccg tgtctgggtc 20

<210> 810
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 810
ttccctgctg gaggtcctg 20 10

<210> 811
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 811
tttcttctcg gggctctcag 20

<210> 812
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 812
tttaaaaata ttattgact 20

<210> 813
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 813
aagcctggcc tcggtccctg 20

<210> 814
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 814
attttcttct cggggctctc 20

<210> 815
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 815
gaattttctt ctcggggctc 20 10

<210> 816
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 816
ctgacattgt ttgagaaatt 20

<210> 817
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 817
tactttctctg attgcattta 20

<210> 818
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 818
atttataaat atttattgac 20

<210> 819
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 819
ggattcaggc tgctagagac 20

<210> 820
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 820
aaaaacatgc tttttgagag 20 10

<210> 821
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 821
tttttttttg tcccacctcg 20

<210> 822
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 822
tctatgcttt agtcccaggc 20

<210> 823
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 823
atcagcatta gtggcagcaa 20

<210> 824
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 824
acatcagcat tagtggcagc 20

<210> 825
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 825
gctgctagag accatggaca 20 10

<210> 826
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 826
aatctttgca ctcacattct 20

<210> 827
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 827
tgtttaattg gaagagtggg 20

<210> 828
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 828
tcactgtctt cttggctgag 20

<210> 829
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 829
atgctttttg agagcactgg 20

<210> 830
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 830
actagctagg aagctacagt 20 10

<210> 831
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 831
gtgacattta aaaatattta 20

<210> 832
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 832
tcttgccgc cttcctggag 20

<210> 833
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 833
ggctgagaat gtttaattgg 20

<210> 834
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 834
gggagaagaa gagtgtctgg 20

<210> 835
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 835
aaacatgctt tttagagagca 20 10

<210> 836
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 836
tctgcagtga atagggtaaa 20

<210> 837
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 837
tgtccacact cgctcttacc 20

<210> 838
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 838
tggggatgac tcaggtcagg 20

<210> 839
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 839
cactagctag gaagctacag 20

<210> 840
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 840
ctgcagtgaa tagggtaaaa 20 10

<210> 841
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 841
tttttttttt tgtccacct 20

<210> 842
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 842
agcccagaca ctgtcatgaa 20

<210> 843
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 843
ctcagagctc ctacaaaggc 20

<210> 844
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 844
tgattgcatt taaggttaaa 20

<210> 845
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 845
ctgattgcat ttaagggttaa 20 10

<210> 846
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 846
aggctctgga atgcttggtt 20

<210> 847
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 847
ggcaggctct ggaatgcttg 20

<210> 848
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 848
cagagctcct acaaaggcag 20

<210> 849
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 849
aaaaatattt attgacttct 20

<210> 850
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 850
gggatgactc aggtcaggat 20 10

<210> 851
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 851
ctgctagaga ccatggacat 20

<210> 852
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 852
cccagacact gtcattgaatt 20

<210> 853
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 30

<400> 853
gctgacattg tttgagaaat 20

<210> 854
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 854
agctgacatt gtttgagaaa

20

<210> 855
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 855
ggctaagact gacgagagaa

20

10

<210> 856
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 856
tagtcccagg ccagcgttcc

20

<210> 857
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 857
ctggaatgct tgtttggtt

20

<210> 858
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 858
tgggcgctca gagctcctac

20

<210> 859
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 859
gagtgggcgc tcagagctcc 20

<210> 860
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 860
gggagggcac aggctaagac 20 10

<210> 861
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 861
tcagaaagat ttgtcgaatg 20

<210> 862
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 862
tttttttttt gtcccacctc 20

<210> 863
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 863
ttaaaaatat ttattgactt 20

<210> 864
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 864
gtttgagaaa ttgctggcag 20

<210> 865
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 865
cactgtcttc ttggctgaga 20 10

<210> 866
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 866
aatgacacta gctaggaagc 20

<210> 867
<211> 20 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 867
gctcttacct cagaaagatt 20

<210> 868
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220> 30
<223> human VCC-1 antisense

<400> 868
gtccacacctc gctcttacct 20

<210> 869
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 869
ttttttttgt cccacctcgc 20

<210> 870
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 870
tctcctagaa gcctggcctc 20 10

<210> 871
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 871
ttttcttctc ggggctctca 20

<210> 872
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 872
aattttcttc tcggggctct 20

<210> 873
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 30

<400> 873
tgctagagac catggacatc 20

<210> 874
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 874
aaaatgatct tgaaaaacat 20

<210> 875
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 875
acactagaga gagcaacaaa 20 10

<210> 876
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 876
ttcaggtaat taagcctaag 20

<210> 877
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 877
aagtaggcca atggagacag 20

<210> 878
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 878
ctttagtccc aggccagcgt 20

<210> 879
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 879
actgtcatga attttcttct 20

<210> 880
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 880
agacactgtc atgaatttct 20 10

<210> 881
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 881
agagctccta caaaggcaga 20

<210> 882
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 882
aagagtgggc gctcagagct 20

<210> 883
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 883
gggtacagtg ggagagtgag 20

<210> 884
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 884
aggatactca gcctggtggt 20

<210> 885
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 885
gctctggaat gcttggttgg 20 10

<210> 886
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 886
tttttgagag cactggaatg 20

<210> 887
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 887
gaaaaacatg ctttttgaga 20

<210> 888
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 888
gtaattaagc ctaagcctgg 20

<210> 889
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 889
atctcctaga agcctggcct 20

<210> 890
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 890
gccatctcct agaagcctgg 20 10

<210> 891
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 891
tttgactca cattcttggc 20

<210> 892
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 892
cgctcagagc tcctacaaag 20

<210> 893
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 893
tggtgagaa tgtttaattg 20

<210> 894
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 894
taaaaatatt tattgacttc 20

<210> 895
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 895
cctatatattat ctttaataag 20 10

<210> 896
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 896
gctagagacc atggacatca 20

<210> 897
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 897
cattgccctt gaaatgatca 20

<210> 898
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 898
aaattgctgg caggctctgg 20

<210> 899
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 899
gagctcctac aaaggcagag 20

<210> 900
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 900
gaagagtggg cgctcagagc 20 10

<210> 901
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 901
agctcctaca aaggcagagc 20

<210> 902
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 902
tcggtgcagc tgtaagttgc 20

<210> 903
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 903
caggctgcta gagaccatgg 20

<210> 904
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 904
tcacattctt ggccgccttc 20

<210> 905
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 905
tttttttgtc ccacctcgct 20 10

<210> 906
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 906
ctatgcttta gtcccaggcc 20

<210> 907
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 907
tcagagctcc taaaaaggca 20

<210> 908
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 908
tgtttgagaa attgctggca 20

<210> 909
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 909
aggctaagac tgacgagaga

20

<210> 910
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 910
ctgtgacatt taaaaatatt

20

10

<210> 911
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 911
cgctcttacc tcagaaagat

20

<210> 912
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 912
ctggaggctc ctgatccctg

20

<210> 913
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 913
gggcgctcag agctcctaca

20

<210> 914
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 914
aaaatatatta ttgacttctg 20

<210> 915
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 915
ctcagaaaaga tttgtcgaat 20 10

<210> 916
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 916
tttttaaacc tatattatct 20

<210> 917
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 917
ttttttaaac ctatattatc 20

<210> 918
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 918
ggatgactca ggtcaggata 20

<210> 919
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 919
ctgctggagg ctcctgatcc 20

<210> 920
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 920
ctttgcactc acattcttgg 20 10

<210> 921
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 921
ttggctgaga atgtttaatt 20

<210> 922
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 922
cctgctggag gctcctgatc 20

<210> 923
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 923
gaagcctggc ctcggtccct 20

<210> 924
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 924
aacatgcttt ttgagagcac 20

<210> 925
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 925
acatttaaaa atattttattg 20 10

<210> 926
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 926
tagaatctgg attcagtctg 20

<210> 927
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 927
gctctcagga accaatcttt 20

<210> 928
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 928
aaatgatcac aggggcactg 20

<210> 929
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 929
tgctggcagg ctctggaatg 20

<210> 930
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 930
atgtttaatt ggaagagtgg 20 10

<210> 931
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 931
accatggaca tcagcattag 20

<210> 932
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 932
ctggcctcgg tccctgtggc 20

<210> 933
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 933
cagcccagac actgtcatga 20

<210> 934
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 934
taagggttaaa tgacactagc 20

<210> 935
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 935
aaatatttat tgacttctgt 20 10

<210> 936
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 936
ccagacactg tcatgaattt 20

<210> 937
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 937
aatattttatt gacttctgtt 20

<210> 938
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 938
caaaatgatc ttgaaaaaca 20

<210> 939
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 40

<400> 939
gctcagagct cctacaaagg 20

<210> 940
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 940
gcttttagtcc caggccagcg 20 10

<210> 941
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 941
cactagagag agcaacaaac 20

<210> 942
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 942
tcaggtaatt aagcctaagc 20

<210> 943
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 943
tcaggatact cagcctggtg 20

<210> 944
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 944
tgggagaaga agagtgtctg

20

<210> 945
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 945
agaaattgct ggcaggctct

20

10

<210> 946
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 946
cccacctcgc tcttacctca

20

<210> 947
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 947
acctatatatta tctttaataa

20

<210> 948
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 948
cggggctctc aggaaccaat

20

<210> 949
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 949
gctactttcc tgattgcatt 20

<210> 950
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 950
ggggctctca ggaaccaatc 20 10

<210> 951
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 951
cttctgtttg ctactttcct 20

<210> 952
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 952
ctcttacctc agaaagattt 20

<210> 953
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 953
gtcaggatac tcagcctggt 20

<210> 954
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 954
tctcaggaac caatctttgc

20

<210> 955
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 955
ttcttgccg ccttcctgga

20

10

<210> 956
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 956
cagacactgt catgaatttt

20

<210> 957
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 957
catgcttttt gagagcactg

20

<210> 958
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 958
gagagcaaca aacaaaatga

20

<210> 959
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 959
gagagagcaa caaacaaaat 20

<210> 960
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 960
agagagagca acaaacaaaa 20 10

<210> 961
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 961
gacttctggtt tgctactttc 20

<210> 962
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 962
atgactcagg tcaggatact 20

<210> 963
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 963
ccatctccta gaagcctggc 20

<210> 964
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 964
gagaatgttt aattggaaga

20

<210> 965
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 965
aaatgacact agcttaggaag

20

10

<210> 966
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 966
catttaaaaa tatttattga

20

<210> 967
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 967
ctactttcct gattgcattt

20

<210> 968
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 968
tgctggaggc tcctgatccc

20

<210> 969
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 969
ggctgctaga gaccatggac 20

<210> 970
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 970
tcggggctct caggaaccaa 20 10

<210> 971
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 971
cttacctcag aaagatttgt 20

<210> 972
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 972
ggcctcggtc cctgtggcct 20

<210> 973
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 30

<400> 973
atgctttagt cccaggccag 20

<210> 974
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 974
tttgctactt tcctgattgc 20

<210> 975
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 975
attccttgccc gccttcctgg 20 10

<210> 976
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 976
ggtacagtgg gagagtgagg 20

<210> 977
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 977
agagcaacaa acaaaatgat 20

<210> 978
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 978
agagagcaac aaacaaaatg 20

<210> 979
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 979
ggtaattaag cctaagcctg 20

<210> 980
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 980
acttctgttt gctactttcc 20 10

<210> 981
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 981
agaatgttta attggaagag 20

<210> 982
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 982
cagtgggaga gtgaggtggg 20

<210> 983
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 983
tcgctcttac ctcagaaaga 20

<210> 984
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 984
ttttttgtcc cacctcgctc 20

<210> 985
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 985
ctcggggctc tcaggaacca 20 10

<210> 986
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 986
caggatactc agcctggtgg 20

<210> 987
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 987
gctggaggct cctgatccct 20

<210> 988
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 988
tcccacctcg ctcttacctc 20

<210> 989
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 989
ctcctagaag cctggcctcg 20

<210> 990
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 990
ggctctcagg aaccaatctt 20 10

<210> 991
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 991
gtgggagaag aagagtgtct 20

<210> 992
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 992
aacctatatt atctttaata 20

<210> 993
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 993
cattcttggc cgccttcctg 20

<210> 994
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 994
gaaattgctg gcaggctctg 20

<210> 995
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 995
gctgagaatg ttttaattgga 20 10

<210> 996
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 996
ttgctacttt cctgattgca 20

<210> 997
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 997
tgctttagtc ccaggccagc 20

<210> 998
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 998
ttagctgaca ttgtttgaga 20

<210> 999
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 999
gtcttcttgg ctgagaatgt 20

<210> 1000
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1000
gagcaacaaa caaatgatc 20 10

<210> 1001
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1001
ttctgtttgc tactttcctg 20

<210> 1002
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1002
ctagagacca tggacatcag 20

<210> 1003
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1003
ctctcaggaa ccaatctttg 20

<210> 1004
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1004
actagagaga gcaacaaaca 20

<210> 1005
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1005
tgctactttc ctgattgcat 20 10

<210> 1006
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1006
tgacttctgt ttgctacttt 20

<210> 1007
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1007
gatgactcag gtcaggatac 20

<210> 1008
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1008
ttattgactt ctgtttgcta 20

<210> 1009
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1009
ctcgctctta cctcagaaag 20

<210> 1010
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1010
gggctctcag gaaccaatct 20 10

<210> 1011
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1011
ctgagaatgt ttaattggaa 20

<210> 1012
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1012
gtttgctact ttcttgattg 20

<210> 1013
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1013
aaacctatat tatctttaat 20

<210> 1014
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1014
tgactcaggt caggatactc 20

<210> 1015
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1015
ctgtttgcta ctttcctgat 20 10

<210> 1016
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1016
gtacagtggg agagtgaggt 20

<210> 1017
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1017
aaacaaaatg atcttgaaaa 20

<210> 1018
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1018
caatctttgc actcacattc 20

<210> 1019
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1019
tagctgacat tgtttgagaa 20

<210> 1020
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1020
tttattgact tctgtttgct 20 10

<210> 1021
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1021
gactcaggtc aggataactca 20

<210> 1022
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1022
ggaagagtgg gcgctcagag 20

<210> 1023
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1023
tgagaatggt taattggaag 20

<210> 1024
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1024
caaacaaaat gatcttgaaa 20

<210> 1025
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1025
ttgacttctg ttgctactt 20 10

<210> 1026
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1026
tcttacctca gaaagatttg 20

<210> 1027
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1027
cttggctgag aatgtttaat 20

<210> 1028
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1028
tcttcttggc tgagaatgtt 20

<210> 1029
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1029
ttctcggggc tctcaggaac 20

<210> 1030
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1030
aggctgctag agaccatgga 20 10

<210> 1031
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1031
tagaagcctg gcctcgggtcc 20

<210> 1032
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1032
ctagagagag caacaaacaa 20

<210> 1033
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1033
tctcggggct ctcaggaacc 20

<210> 1034
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1034
tctgtttgct actttcctga 20

<210> 1035
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1035
gaatgtttaa ttggaagagt 20 10

<210> 1036
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1036
tcttggctga gaatgtttaa 20

<210> 1037
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1037
acaaaatgat cttgaaaaac 20

<210> 1038
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1038
aacaaaatga tcttgaaaaa 20

<210> 1039
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1039
agcaacaaac aaaatgatct

20

<210> 1040
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1040
tgtttgctac tttcctgatt

20

10

<210> 1041
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1041
agaagcctgg cctcggctccc

20

<210> 1042
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1042
atattttattg acttctgttt

20

<210> 1043
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1043
ggtcaggata ctcagcctgg

20

<210> 1044
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 1044
ttcttggctg agaatgttta 20

<210> 1045
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1045
tcaggtcagg atactcagcc 20 10

<210> 1046
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1046
atattatgac ttctgtttgc 20

<210> 1047
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1047
catctcctag aagcctggcc 20

<210> 1048
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense 30

<400> 1048
acaaacaaaa tgatcttgaa 20

<210> 1049
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1049
caggtcagga tactcagcct 20

<210> 1050
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1050
tggcctcggg cctgtggcc 20 10

<210> 1051
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1051
agagtgggcg ctcagagctc 20

<210> 1052
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1052
gggtgggagaa gaagagtgtc 20

<210> 1053
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1053
tattgacttc tgtttgctac 20

<210> 1054
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1054
aatgtttaat tggaagagtg 20

<210> 1055
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1055
actgtcttct tggtgagaa 20 10

<210> 1056
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1056
actcaggcca ggatactcag 20

<210> 1057
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1057
tagagaccat ggacatcagc 20

<210> 1058
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1058
cctcgctctt acctcagaaa 20

<210> 1059
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1059
tattttattga cttctgtttg 20

<210> 1060
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1060
ctcaggtcag gatactcagc 20 10

<210> 1061
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1061
ctgtcttctt ggctgagaat 20

<210> 1062
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1062
ttgaaaaaca tgctttttga 20

<210> 1063
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1063
aacaacaaaa atgatcttga 20

<210> 1064
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1064
cacctcgctc ttacctcaga 20

<210> 1065
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1065
acatgctttt tgagagcact 20 10

<210> 1066
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1066
acctcgctct tacctcagaa 20

<210> 1067
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1067
aggtaattaa gcctaagcct 20

<210> 1068
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1068
agagaccatg gacatcagca 20

<210> 1069
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1069
tgaaaaacat gctttttgag

20

<210> 1070
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1070
caacaacaa aatgatcttg

20

10

<210> 1071
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1071
tagagagagc aacaaacaaa

20

<210> 1072
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1072
caggtaatta agcctaagcc

20

<210> 1073
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1073
ccacctcgct cttacctcag

20

<210> 1074
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 1074
tgtcttcttg gctgagaatg 20

<210> 1075
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1075
agggtgggaga agaagagtgt 20 10

<210> 1076
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1076
gagagtgagg tgggagaaga 20

<210> 1077
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1077
tcctagaagc ctggcctcgg 20

<210> 1078
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1078
cctagaagcc tggcctcgg 20

<210> 1079
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1079
cttcttggtt gagaatgttt 20

<210> 1080
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1080
agtgggagag tgagggtggga 20 10

<210> 1081
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1081
tacagtggga gagggtggtg 20

<210> 1082
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1082
gaccatggac atcagcatta 20

<210> 1083
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1083
agaccatgga catcagcatt 20

<210> 1084
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1084
gaggtgggag aagaagagtg 20

<210> 1085
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1085
agagtggagt gggagaagaa 20 10

<210> 1086
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-i antisense

<400> 1086
ctagaagcct ggcctcggtc 20

<210> 1087
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1087
tatgctttag tcccaggcca 20

<210> 1088
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial 30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1088
gggagagtga ggtgggagaa 20

<210> 1089
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1089
tgggagagtg agtggggaga

20

<210> 1090
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1090
gagaccatgg acatcagcat

20

10

<210> 1091
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1091
acagtgggag agtgaggtag

20

<210> 1092
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1092
ggagagttag gtgggagaag

20

<210> 1093
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

30

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1093
gtgggagagt gaggtgggag

20

<210> 1094
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 1094
gcaacaaaca aaatgatctt

20

<210> 1095
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1095
tgaggtggga gaagaagagt

20

10

<210> 1096
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1096
aggtcaggat actcagcctg

20

<210> 1097
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

20

<220>
<223> human VCC-1 antisense

<400> 1097
agtgaggtgg gagaagaaga

20

<210> 1098
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

30

<400> 1098
gtgaggtggg agaagaagag

20

<210> 1099
<211> 20
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> human VCC-1 antisense

40

<400> 1099
gagtgaggtg ggagaagaag 20

<210> 1100
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> human VCC-1 PCR forward primer

<400> 1100
cgacagttgc gatgaaagtt ct 22 10

<210> 1101
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> human VCC-1 PCR reverse primer

<400> 1101
agagaccatg gacatcagca ttag 24

<210> 1102
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial 20

<220>
<223> human VCC-1 PCR probe

<400> 1102
tctcttccct cctcctgttg ctgcc 25

<210> 1103
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial 30

<220>
<223> cyclophilin PCR forward primer

<400> 1103
cccacgtgt tcttcgacat 20

<210> 1104
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> cyclophilin PCR reverse primer

<400> 1104
 tttctgctgt ctttgggacc tt

22

<210> 1105
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> cyclophilin PCR probe

<400> 1105
 cgcgtctcct ttgagctggt tgca

24

10

<210> 1106
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1106

Met Lys Val Leu Ile Ser Ser Leu Leu Leu Leu Pro Leu Met Leu
 1 5 10 15

Met Ser Met Val Ser Ser Ser Leu Asn Pro Gly Val Ala Arg Gly His
 20 25 30

20

Arg Asp Arg Gly Gln Ala Ser Arg Arg Trp Leu Gln Glu Gly Gly Gln
 35 40 45

Glu Cys Glu Cys Lys Asp Trp Phe Leu Arg Ala Pro Arg Arg Lys Phe
 50 55 60

Met Thr Val Ser Gly Leu Pro Lys Lys Gln Cys Pro Cys Asp His Phe
 65 70 75 80

Lys Gly Asn Val Lys Lys Thr Arg His Gln Arg His His Arg Lys Pro
 85 90 95

30

Asn Lys His Ser Arg Ala Cys Gln Gln Phe Leu Lys Gln Cys Gln Leu
 100 105 110

Arg Ser Phe Ala Leu Pro Leu
 115

<210> 1107
 <211> 1172
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40

<400> 1107
gattcccata aagcacatgg tctaactctgt tacgtaacag caagacagcg tcacctcacc 60
tggtctcggc ctcaaaggg aacgctggcc tgggactaaa gcatagacca ccaggctgag 120
tatcctgacc tgagtcaccc ccagggatca ggagcctcca gcagggaacc ttccattata 180
ttcttcaagc aacttacagc tgcaccgaca gttgcgatga aagttctaata ctcttccctc 240
ctcctgttgc tgccactaat gctgatgtcc atggctctcta gcagcctgaa tccaggggtc 300
gccagaggcc acagggaccg agggcaggct tctaggagat ggctccagga aggcggccaa 360
gaatgtgagt gcaaagattg gttcctgaga gcccagagaa gaaaattcat gacagtgtct 420
gggctgcaa agaagcagtg cccctgtgat ctttcaagg gcaatgtgaa gaaaacaaga 480
caccaaaggc accacagaaa gccaaaacaag cattccagag cctgccagca atttctcaaa 540
caatgtcagc taagaagctt tgctctgcct ttgtaggagc tctgagcgcc cactcttcca 600
attaaacatt ctcagccaag aagacagtga gcacacctac cagacactct tcttctccca 660
cctcactctc ccaactgtacc caccctctaa tcattccagt gctctcaaaa agcatgtttt 720
tcaagatcat ttgttttgtt gctctctcta gtgtcttctt ctctcgtcag tcttagcctg 780
tgccctcccc ttaccaggc ttaggcttaa ttacctgaaa gattccagga aactgtagct 840
tcctagctag tgtcatttaa ccttaaatgc aatcaggaaa gtagcaaaca gaagtcaata 900
aatatttttaaatgtcacag atcaaaattg ttctcttcaa atgggggtctg ccaattcaca 960
accagatgac ccattttacc ctattcactg cagactgaat ccagattcta cacatactta 1020
tccccaccaa gaccctcact ctgtctccat tggcctactt gttcatcttt cactcattcg 1080
acaaatcttt ctgaggtaag agcgaggtgg gacaaaaaaa aaaaagcata ccaatgaacc 1140
agacacgggc ttattaaaga taatataggt tt 1172

10

20

30

40

Figure 1

[illegible]

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/25891
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C12Q 1/68; A01N 43/04; C07H 21/04; A61K 31/07 US CL : 435/6, 91.1, 325, 375; 536/23.1, 24.3, 24.33, 24.5; 514/44 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 435/6, 91.1, 325, 375; 536/23.1, 24.3, 24.33, 24.5; 514/44 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOCH et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. Science. 11 December 1992 Vol. 258, pages 1798-1801, see IL-8 antisense oligonucleotide in Figure 2a at page 1799.	1-14
X	MIYAMOTO et al. Effect of interleukin-8 on production of tumor-associated substances and autocrine growth of human liver and pancreatic cancer cells. Cancer Immunology Immunotherapy. 1998, Vol. 47, pages 47-57, see IL-8 antisense oligonucleotides at page 48, first column, last paragraph.	1-14
X	SCHADENDORF et al. IL-8 produced by human malignant melanoma cells in vitro is an essential autocrine growth factor. Journal of Immunology. 01 September 1999, Vol. 151, No. 5, pages 2667-2675, see IL-8 antisense oligonucleotides at Table 1.	1-14
X,E	US 2004/0043948 A1 (BAKER et al) 04 March 2004 (04.03.2004), see Table 1.	1-14
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 21 February 2005 (21.02.2005)		Date of mailing of the international search report 28 MAR 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Terra C. Gibbs Telephone No. 571-272-0564

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/25891

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

Groups 1-1099. Claims 1-14, drawn to antisense compounds encoding VCC-1, comprising SEQ ID NOs: 1-1099, respectively.

Groups 1100-2198. Claims 15-23, drawn to a method of inhibiting the expression of VCC-1, comprising the administration of an antisense compound encoding VCC-1, comprising SEQ ID NOs: 1-1099.

As outlined above, this international searching authority has found 2198 inventions claimed in the International Application covered by the claims indicated: Claims 1-14 and Claims 15-23, which specifically claim sequences listed as SEQ ID Nos.1-1099, which are intended to modulate the function and/or expression of VCC-1.

This international searching authority considers that the international application does not comply with the requirements of unity of invention (Rules 13.1, 13.2 and 13.3) for the reasons indicated below:

The inventions listed as Groups 1-16 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

According to the guidelines in Section (f)(i)(a) of Annex B of the PCT Administrative Instructions, the special technical feature as defined by PCT Rule 13.2 shall be considered to be met when all the alternatives of a Markus group are of similar nature. For chemical alternatives, such as the claimed antisense sequences, the Markush group shall be regarded as being of similar nature when

(A) all alternatives have a common property or activity and

(B)(1) a common structure is present, i.e., a significant structure is shared by all of the alternatives or

(B)(2) in cases where the common structure cannot be the unifying criteria, all alternatives belong to an art recognized class of compounds in the art to which the invention pertains.

The instant antisense sequences are considered to be each separate inventions for the following reasons:

The sequences do not meet the criteria of (A), common property or activity or (B)(2), art recognized class of compounds. Although the sequence target and modulate expression of the same gene, each antisense sequence behaves in a different way in the context of the claimed invention. Each sequence targets a different and specific region of liver EDG1 and each sequence modifies (either increases or decreases) the expression of the gene to varying degrees (per Applicants' Table I in the specification). Each member of the class cannot be substituted, one for the other, with the expectation that the same intended result would be achieved.

Further, although the sequence target the same gene, the sequences do not meet the criteria of (B)(1), as they do not share, one with another, a common core structure. Accordingly, unity of invention between the antisense sequences is lacking and each antisense sequence claimed is considered to constitute a special technical feature.

Applicants will obtain a search of the first sequence listed in the first invention. For every other sequence applicants wish to have searched, applicants need to elect the sequence and pay an additional fee.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/25891

CaPlus, EmBase, CancerLit, Medline, WEST
search terms: vascular endothelial growth factor (VEGF) and co-regulated chemokine, VCC-1, CXC chemokine, interleukin 8, IL-8,
antisense, and ribozyme

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/25891

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-14; SEQ ID NO:1

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P	15/06	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
			A 6 1 P	43/00	1 0 5
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100113309

弁理士 野▲崎▼ 久子

(72)発明者 ワインスタイン, エドワード・ジェイ

アメリカ合衆国ミズーリ州63017, チェスターフィールド, ハイクロフト・ドライブ 154
99

Fターム(参考) 4B024 AA01 BA21 CA01 CA04 CA11 CA20 DA02 GA11 HA17

4C084 AA13 NA14 ZA021 ZA331 ZA361 ZA421 ZA451 ZA511 ZA661 ZA671
ZA811 ZA891 ZA941 ZA961 ZA971 ZB021 ZB091 ZB111 ZB151 ZB211
ZB221 ZB261 ZB271 ZC351 ZC411 ZC412

4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33 ZA36
ZA42 ZA45 ZA51 ZA66 ZA67 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97
ZB02 ZB09 ZB11 ZB15 ZB21 ZB22 ZB26 ZB27 ZC35 ZC41