

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6643996号
(P6643996)

(45) 発行日 令和2年2月12日 (2020.2.12)

(24) 登録日 令和2年1月9日 (2020.1.9)

(51) Int. Cl.

F I

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 Z N A Z

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/113 1 2 O Z

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

請求項の数 13 (全 512 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-542739 (P2016-542739)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月24日 (2014.12.24)
 (65) 公表番号 特表2017-505116 (P2017-505116A)
 (43) 公表日 平成29年2月16日 (2017.2.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/072303
 (87) 国際公開番号 W02015/100394
 (87) 国際公開日 平成27年7月2日 (2015.7.2)
 審査請求日 平成29年12月22日 (2017.12.22)
 (31) 優先権主張番号 61/920,652
 (32) 優先日 平成25年12月24日 (2013.12.24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 595104323
 アイオーニス ファーマシューティカルズ
 , インコーポレーテッド
 Ionis Pharmaceutica
 ls, Inc.
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9201
 O, カールズバッド, ガゼル コート 2
 855
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アンジオポエチン様3発現の調節

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

20個の連結ヌクレオシドから成り、且つ配列番号77の少なくとも16個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、

5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントと

を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドが、2'-O-メトキシエチル糖を含み、少なくとも1つのヌクレオシド間連結が、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基が、5-メチルシトシンである、上記化合物。

【請求項2】

修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号1に少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%相補的である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号77の核酸塩基配列の少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または20個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有す

10

20

る修飾オリゴヌクレオチドを含む、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

修飾オリゴヌクレオチドが一本鎖である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

20 個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号 77 の少なくとも 16 個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドであって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10 個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5 個の連結ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、

5 個の連結ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントと

を含み、

前記ギャップセグメントが、前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドが、2'-O-メトキシエチル糖を含み、少なくとも 1 つのヌクレオシド間連結が、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基が、5-メチルシトシンである、上記修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 6】

以下の式：
$$\begin{array}{cccccccccccccccc} G & e & s & & G & e & s & & A & e & s & & m & C & e & s & & A & e & s & & T & d & s & & T & d & s & & G & d & s & & m \\ C & d & s & & m & C & d & s & & A & d & s & & G & d & s & & T & d & s & & A & d & s & & A & d & s & & T & e & s & & m & C & e & s & & G & e \\ s & & m & C & e & s & & A & e & \end{array}$$
 [式中、

A = アデニンであり、

mC = 5'-メチルシトシンであり、

G = グアニンであり、

T = チミンであり、

e = 2'-O-メトキシエチル修飾ヌクレオシドであり、

d = 2'-デオキシヌクレオシドであり、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である]

による修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

修飾オリゴヌクレオチドが抱合している、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物又は修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

修飾オリゴヌクレオチドが炭水化物抱合基と抱合している、請求項 7 に記載の化合物又は修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物もしくは修飾オリゴヌクレオチド、またはその塩、及び薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、組成物。

【請求項 10】

療法に使用するための、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、修飾オリゴヌクレオチド、又は組成物。

【請求項 11】

ANGPTL3 の上昇に関連する疾患の治療、予防、または進行の緩徐に使用するための、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物、修飾オリゴヌクレオチド、又は組成物。

【請求項 12】

前記疾患が、心血管及び／又は代謝の疾患、障害、または状態である、請求項 11 に記載の化合物、修飾オリゴヌクレオチド、又は組成物。

【請求項 13】

心血管及び／又は代謝の疾患、障害、または状態が、肥満症、糖尿病、アテローム性動

10

20

30

40

50

脈硬化症、異脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、家族性ホモ接合型高コレステロール血症（H o F H）、脂肪異栄養症、冠動脈心疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、高脂肪酸血症、又は代謝症候群である、請求項12に記載の化合物、修飾オリゴヌクレオチド、又は組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、電子フォーマットの配列表と共に出願されている。配列表は、表題がB I O L O 1 7 9 W O _ S T 2 5 . t x t のファイルとして提出され、サイズは9 8 M Bであり、2 0 1 4 年1 2 月2 2 日に作成されている。電子フォーマットの配列表についての情報は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

動物においてアンジオポエチン様3（A N G P T L 3）m R N A 及びタンパク質の発現を低減する方法、化合物及び組成物が、本明細書において提供される。動物においてA N G P T L 3 関連の疾患または状態を低減するためにA N G P T L 3 阻害剤を有する方法、化合物及び組成物も、本明細書において提供される。そのような方法、化合物及び組成物は、例えば、動物において任意の1 つ以上の心血管疾患もしくは代謝症候群、またはこれらの症状を治療する、予防する、遅延する、または寛解するために有用である。

【背景技術】

20

【0003】

糖尿病および肥満症（時々、集合的に「糖尿肥満症」と呼ばれる）は、肥満症が糖尿病の病理を悪化させることが知られており、糖尿病患者の6 0 % 超が肥満である点において、相関している。大部分のヒトの肥満症は、インスリン抵抗性及びレプチン抵抗性に関連している。事実、肥満症は糖尿病それ自体よりもさらに大きな影響を、インスリン作用に対して有しうることが示唆されている（S i n d e l k a e t a l . , P h y s i o l R e s . , 2 0 0 2 , 5 1 , 8 5 - 9 1）。加えて、糖尿病の治療用に市販されている幾つかの化合物は、この疾患の治療にとって非常に望ましくない副作用である体重増加を誘発することが知られている。

【0004】

30

心血管疾患も、肥満症及び糖尿病と相関している。心血管疾患は、多種多様な病因を包含し、同様に多種多様な原因作用物質及び相関関係にある参与物質を有する。多くの原因作用物質が、非高密度リポタンパク質コレステロール（非H D L - C）を含むコレステロールの上昇した血漿レベルのような症状、並びに他の脂質関連障害に寄与している。そのような脂質関連障害は、一般に異脂肪血と呼ばれ、兆候の中でもとりわけ高脂血症、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症が含まれる。非H D L コレステロールの上昇は、動脈硬化症、冠動脈疾患、心筋梗塞、虚血発作及び他の形態の心疾患のような心血管疾患が含まれる、アテローム発生及びその続発症に関連する。これらは、先進工業国において最も蔓延している種類の病気として位置付けられている。事実、米国において推定1 千2 百万人が冠動脈疾患に罹患しており、約3 千6 百万人が、上昇したコレステロールレ

40

【0005】

疫学及び実験による証拠は、高レベルの循環トリグリセリド（T G）が心血管疾患及び無数の代謝疾患に寄与しうることを示している（V a l d i v i e l s o e t a l . , 2 0 0 9 , A t h e r o s c l e r o s i s Z h a n g e t a l . , 2 0 0 8 , C i r c R e s . 1 ; 1 0 2 (2) : 2 5 0 - 6）。外来性または内在性の原因のいずれかに由来するT G が取り込まれ、腸からカイロミクロン、または肝臓から超低密度リポタンパク質（V L D L）が分泌される。いったん循環に入ると、T G は、リポタンパク質リパーゼ（L p L）により加水分解され、得られた遊離脂肪酸は、次に局所組織に取り込まれ、エネルギー源として使用されうる。血漿T G 及び代謝一般に対してL p L が顕著な

50

作用を有するので、L p Lに影響を与える化合物を発見し、開発することは、大変興味深いことである。

【0006】

代謝症候群は、心血管疾患及び糖尿病の危険性を増加する医学的障害の組み合わせである。高血圧、高トリグリセリド、HDL減少及び肥満症を含む症状は、一部の個体において一緒に現れる傾向がある。多数の人々に群発的に影響を与える。幾つかの研究において、米国における有病率は人口の25%に至ると計算されている。代謝症候群は、(代謝)症候群X、インスリン抵抗性症候群、Reaven症候群またはCHAOSのような様々な他の名称で知られている。心血管障害及び代謝障害の高い有病率によって、これらの状態を治療する改善された手法の必要性が依然として存在する。

10

【0007】

アンジオポエチンは、分泌増殖因子のファミリーである。対応する内皮特異的受容体と一緒にあって、アンジオポエチンは血管新生において重要な役割を果たす。1つのファミリーメンバーであるアンジオポエチン様3(アンジオポエチン様タンパク質3、ANGPT5、ANGPTL3、またはアンジオポエチン5としても知られている)は、主に肝臓に発現し、脂質代謝を制御する役割を果たすと考えられている(Kaplan et al., J. Lipid Res., 2003, 44, 136-143)。HDL、LDL及びトリグリセリドの血漿濃度に関連する一般的な変種についてゲノムを調査するゲノムワイド関連走査(GWAS)は、トリグリセリドと、ANGPTL3の近くにある単一クレオチド多型(SNP)との関連性を見出した(Willer et al., Nature Genetics, 2008, 40(2):161-169)。ホモ接合ANGPTL3機能欠失突然変異体を有する個体は、総コレステロール(TC)及びTG、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)、アポリポタンパク質B(アポB)、非HDL-C、並びにHDL-Cのような、全てのアテローム発生性血漿脂質及びリポタンパク質を低レベルで提示する(Romeo et al. 2009, J Clin Invest, 119(1):70-79; Musunuru et al. 2010 N Engl J Med, 363:2220-2227; Martin-Campos et al. 2012, Clin Chim Acta, 413:552-555; Minicocci et al. 2012, J Clin Endocrinol Metab, 97:e1266-1275; Noto et al. 2012, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 32:805-809; Pisciotta et al. 2012, Circulation Cardiovasc Genet, 5:42-50)。この臨床表現型は、家族性複合型低脂血症(FHBL2)と呼ばれている。低減されたVLDLの分泌にも関わらず、FHBL2を有する対象は、肝脂肪含有量を増加しない。低い血漿グルコース及びインスリンレベルも有すると思われ、重要なことには、糖尿病及び心血管疾患が両方ともこれらの対象には不在であると思われる。有害な臨床表現型は、現在まで報告されていない(Minicocci et al. 2013, J of Lipid Research, 54:3481-3490)。ANGPTL3の低減は、動物モデルにTG、コレステロール及びLDLレベルの減少をもたらすことが示されている(米国特許出願第13/520,997号、PCT特許公開WO2011/085271号)。ANGPTL3が欠乏しているマウスは、非常に低い血漿トリグリセリド(TG)及びコレステロールレベルを有し、一方、過剰発現は、逆の効果を生じる((Koishi et al. 2002; Koster 2005; Fujimoto 2006)。したがって、脂質代謝におけるANGPTL3の潜在的な役割は、それを治療介入における魅力的なマーカーにする。

20

30

40

【0008】

現在まで、ANGPTL3レベルを直接標的にして心血管代謝疾患を治療する治療戦略は、限定されている。ANGPTL3ポリペプチドフラグメント(米国特許出願第12/128,545号)、抗ANGPTL3抗体(米国特許出願第12/001,012号)及びアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むANGPTL3核酸阻害剤(米国特許出願第

50

13／520, 997号、PCT特許公開WO2011／085271号、これらはその全体が参照として本明細書に組み込まれる)が、以前に示唆され、開発されてきたが、ANGPTL3を直接標的にする化合物で、心血管代謝疾患の治療に承認されたものはない。したがって、ANGPTL3を阻害する極めて強力な耐容性のある化合物への満たされない必要性が存在する。本明細書に開示されている発明は、ANGPTL3発現の新規で極めて強力な阻害剤の発見及び治療におけるその使用に関する。

【発明の概要】

【0009】

ANGPTL3 mRNA及びタンパク質の発現を調節する組成物及び方法が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、組成物はANGPTL3特異的阻害剤である。特定の実施形態において、ANGPTL3特異的阻害剤は、ANGPTL3 mRNA及びタンパク質の発現を減少する。

10

【0010】

特定の実施形態において、組成物はANGPTL3特異的阻害剤である。特定の実施形態において、ANGPTL3特異的阻害剤は核酸である。特定の実施形態において、核酸はアンチセンス化合物である。特定の実施形態において、アンチセンス化合物は修飾オリゴヌクレオチドである。

【0011】

特定の実施形態において、ANGPTL3特異的阻害剤は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号77の核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または20個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドである。

20

【0012】

特定の実施形態において、ANGPTL3特異的阻害剤は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号1の核酸塩基1140～1159の等長部分に相補的な少なくとも8個の隣接核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を含む、修飾オリゴヌクレオチドであり、該修飾オリゴヌクレオチドの該核酸塩基配列は、配列番号1に少なくとも80%相補的である。

30

【0013】

特定の実施形態において、ANGPTL3特異的阻害剤は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号2の核酸塩基9715～9734の等長部分に相補的な少なくとも8個の隣接核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を含む、修飾オリゴヌクレオチドであり、該修飾オリゴヌクレオチドの該核酸塩基配列は、配列番号2に少なくとも80%相補的である。

【0014】

特定の実施形態において、ANGPTL3特異的阻害剤は、20個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号77の少なくとも8個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドであり、該修飾オリゴヌクレオチドは、(a)10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント(gap segment)と、(b)5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント(wing segment)と、(c)5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

40

【0015】

特定の実施形態において、ANGPTL3特異的阻害剤は、20個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号77の少なくとも8個の隣接核酸塩基からなる核酸塩基配列を有

50

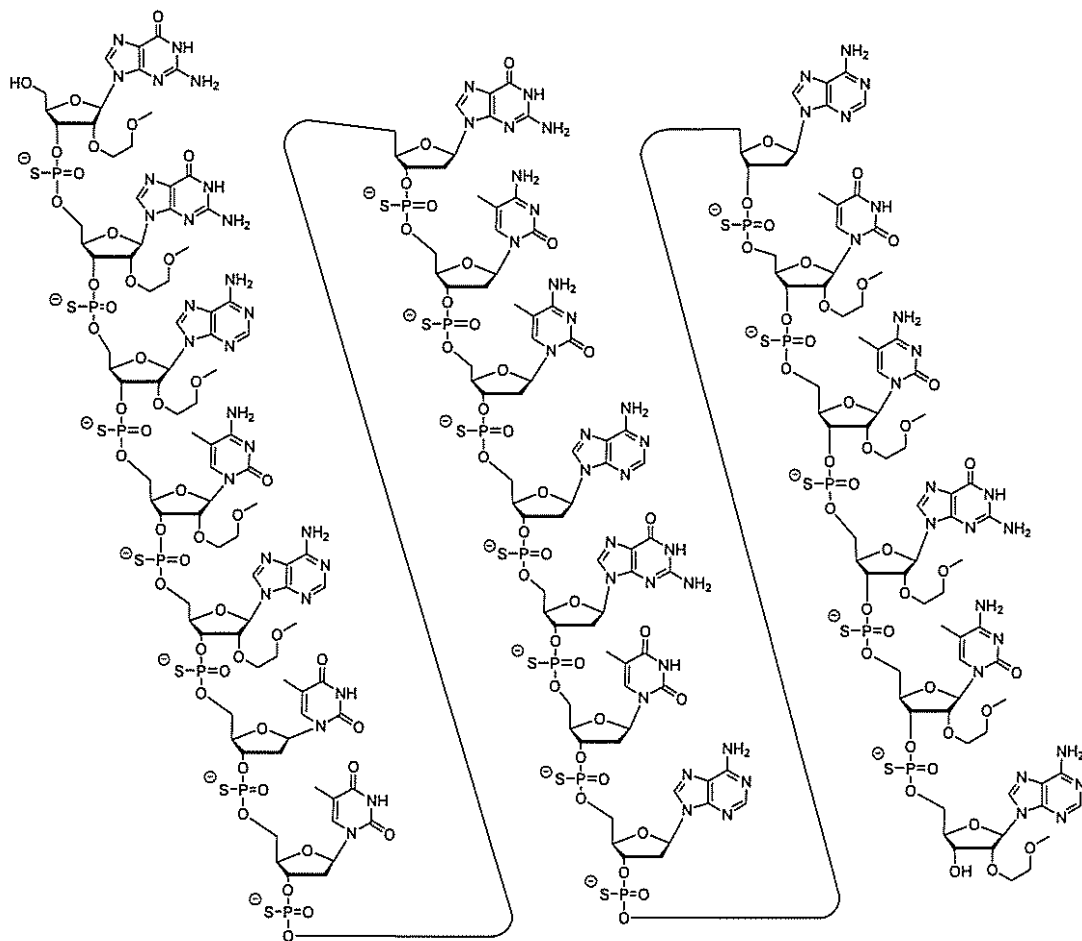
する、修飾オリゴヌクレオチドであり、該修飾オリゴヌクレオチドは、(a) 10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、(b) 5個の連結ヌクレオシドからなる5' ウィングセグメントと、(c) 5個の連結ヌクレオシドからなる3' ウィングセグメントからなり、該ギャップセグメントは、該5' ウィングセグメントと該3' ウィングセグメントの間に位置し、それぞれのウィングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

【0016】

特定の実施形態において、ANGPTL3 特異的阻害剤は、以下の構造及び名称 I S I S 5 6 3 5 8 0 により表される修飾オリゴヌクレオチドである。特定の実施形態において、ANGPTL3 特異的阻害剤は、以下の構造により表される修飾オリゴヌクレオチド I S I S 5 6 3 5 8 0 を含む。

【0017】

【化1】



【0018】

特定の実施形態は、本明細書に記載されている化合物またはその塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む組成物を提供する。

【0019】

特定の実施形態において、ANGPTL3 発現の調節は、細胞または組織の中で生じる。特定の実施形態において、調節は、動物の細胞または組織の中で生じる。特定の実施形態において、動物はヒトである。特定の実施形態において、調節は、ANGPTL3 mRNA レベルの低減である。特定の実施形態において、調節は、ANGPTL3 タンパク質レベルの低減である。特定の実施形態において、ANGPTL3 mRNA 及びタンパク質の両方が低減される。そのような低減は、時間依存的または用量依的に生じる。

【0020】

特定の実施形態は、療法に使用される組成物及び方法を提供する。特定の実施形態は、ANGPTL3関連疾患、障害及び状態を予防する、治療する、遅延する、進行を緩徐する、及び／または寛解する組成物及び方法を提供する。特定の実施形態において、そのような疾患、障害及び状態は、心血管及び／または代謝の疾患、障害及び状態である。特定の実施形態において、療法のための組成物及び方法は、ANGPTL3特異的阻害剤を、それを必要とする個体に投与することを含む。特定の実施形態において、ANGPTL3特異的阻害剤は核酸である。特定の実施形態において、核酸はアンチセンス化合物である。特定の実施形態において、アンチセンス化合物は修飾オリゴヌクレオチドである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

10

前述の一般的な記載及び以下の詳細な記載は、両方とも例示及び説明のためだけのものであり、特許請求される本発明を限定するものではないことが理解されるべきである。本明細書において、単数の使用は、特に特定の記述されない限り、複数を含む。本明細書で使用されるとき、「または」の使用は、特に記述のない限り、「及び／または」を意味する。更に、用語「含まれる (including)」、並びに「含む (includes)」及び「含まれた (included)」のような他の形態の使用は制限的ではない。また、「要素」または「構成成分」のような用語は、特に特定の記述されない限り、1つの単位を含む要素及び構成成分と、1つを超える亜単位を含む要素及び構成成分の両方を包含する。

【0022】

20

本明細書に使用される章の見出しは、構成の目的のためだけのものであり、記載される主題を制限するものと解釈されるべきではない。特許、特許出願、記事、書籍及び条約が含まれるが、これらに限定されない、本出願に引用されている全ての文書、または文書の一部は、本明細書において考察される文書の一部、並びにそれらの全体が参照として明確に組み込まれる。

【0023】

定義

特に特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載されている分析化学、合成有機化学、並びに医薬及び薬学化学に関連して、並びにこれらの手順及び技術に利用される命名法は、当該技術において周知であり、一般的に使用されるものである。標準的な技術を化学合成及び化学分析に使用することができる。容認される場合、全ての特許、出願、公開出願及び他の公報、GENBANK受入番号及び全米バイオテクノロジー情報センター (National Center for Biotechnology Information) (NCBI) のようなデータベースを介して得られる関連配列情報、並びに本明細書の開示の全体を通して参照される他のデータは、本明細書において考察される文書の一部、並びにそれらの全体が参照として組み込まれる。

30

【0024】

特に指示されない限り、以下の用語は以下の意味を有する。

【0025】

「2'-O-メトキシエチル」(また、2'-MOE及び2'-O(CH₂)₂-OCH₃)は、フロシル(furosyl)環の2'位のO-メトキシエチル修飾を指す。2'-O-メトキシエチル修飾糖が、修飾糖である。

40

【0026】

「2'-O-メトキシエチルヌクレオチド」は、2'-O-メトキシエチル修飾糖部分を含むヌクレオチドを意味する。

【0027】

「3'標的部位」または「3'終止部位」は、特定のアンチセンス化合物の最も3'にあるヌクレオチドに相補的な標的核酸のヌクレオチドを指す。

【0028】

「5'標的部位」または「5'開始部位」は、特定のアンチセンス化合物の最も5'にあ

50

るヌクレオチドに相補的な標的核酸のヌクレオチドを指す。

【0029】

「5'-メチルシトシン」は、5'位に結合しているメチル基により修飾されたシトシンを意味する。5'-メチルシトシンが、修飾核酸塩基である。

【0030】

「約」は、値の±10%以内を意味する。例えば、「マーカーが約50%増加しうる」と記述される場合、マーカーが45%～55%増加しうることを示唆している。

【0031】

「活性医薬品」は、個体に投与されたときに治療利益を提供する物質または薬学的組成物中の物質を意味する。例えば、特定の実施形態において、ANGPTL3を標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドは、活性医薬品である。

10

【0032】

「活性標的領域」または「標的領域」は、1つ以上の活性アンチセンス化合物が標的にする領域を意味する。

【0033】

「活性アンチセンス化合物」は、標的核酸レベルまたはタンパク質レベルを低減するアンチセンス化合物を意味する。

【0034】

「脂肪生成」は、前脂肪細胞からの脂肪細胞の発生を意味する。「脂質生成」は、脂肪変性または脂肪浸潤のいずれかである、脂肪の産生または形成を意味する。

20

【0035】

「脂肪蓄積」または「肥満症」は、肥満している状態、または除脂肪体重に対して過剰に多い体脂肪もしくは脂肪組織の量を指す。体脂肪の量には、身体全体の脂肪分布、並びに脂肪組織沈着のサイズ及び量の両方の問題が含まれる。体脂肪分布は、皮脂厚測定、ウエスト・ヒップ円周比、または超音波、コンピュータ断層撮影法もしくは磁気共鳴画像法のような技術によって推定することができる。疾病管理予防センター（Center for Disease Control and Prevention）によると、30以上の体重指数（BMI）を有する個体は、肥満であると考慮される。用語「肥満症」には、本明細書で使用されるとき、身体中の脂肪組織の過剰蓄積の結果、身体的要求を超えた体脂肪の増加という状態が含まれる。用語「肥満症」には、以下の状態が含まれるが、これらに限定されない。成人発症型肥満症、食事性肥満症、内因性または代謝性肥満症、内分泌性肥満症、家族性肥満症、高インスリン性肥満症、過形成一肥大性肥満症、性腺機能低下性肥満症、甲状腺機能低下性肥満症、生涯型肥満症（lifelong obesity）、病的肥満症及び外因性肥満症。

30

【0036】

「随伴的に投与される」は、両方の薬理学的効果が患者において同時に現れる任意の方法による2つの作用物質の共投与を指す。随伴投与は、両方の作用物質が単一の薬学的組成物により、同じ剤形により、または同じ投与経路により投与されることを必要としない。両方の作用物質の効果が同時に現れる必要はない。該効果は、ある時間にわたって重複することだけが必要であり、同一時間である必要はない。

40

【0037】

「投与すること」は、作用物質を動物に提供することを意味し、医療従事者による投与及び自己投与が含まれるが、これらに限定されない。

【0038】

「作用物質」は、動物に投与されたときに治療利益を提供することができる、活性物質を意味する。「第1の作用物質」は、本発明の治療化合物を意味する。例えば、第1の作用物質は、ANGPTL3を標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドでありうる。「第2の作用物質」は、本発明の第2の治療化合物（例えば、ANGPTL3を標的にする第2のアンチセンスオリゴヌクレオチド）及び／または非ANGPTL3治療化合物を意味する。

50

【0039】

「寛解」は、関連する疾患、障害または状態の少なくとも1つの指標、兆候または症状の軽減を指す。指標の重篤度は、主観的または客観的測定によって決定することができ、これらは当業者に知られている。

【0040】

「ANGPTL3」は、ANGPTL3の任意の核酸またはタンパク質を意味する。

【0041】

「ANGPTL3発現」は、ANGPTL3をコードする遺伝子から転写されたmRNAのレベル、またはmRNAから翻訳されたタンパク質のレベルを意味する。ANGPTL3発現は、ノーザンまたはウェスタンブロットのような当該技術に既知の方法により決定することができる。

10

【0042】

「ANGPTL3核酸」は、ANGPTL3をコードする任意の核酸を意味する。例えば、特定の実施形態において、ANGPTL3核酸には、ANGPTL3をコードするDNA配列、ANGPTL3をコードするDNAから転写されたRNA配列（イントロン及びエクソンを含むゲノムDNAが含まれる）、並びにANGPTL3をコードするmRNA配列が含まれる。「ANGPTL3 mRNA」は、ANGPTL3タンパク質をコードするmRNAを意味する。

【0043】

「動物」は、ヒト、またはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタが含まれるが、これらに限定されない非ヒト動物、並びにサル及びチンパンジーが含まれるが、これらに限定されない非ヒト霊長類を指す。

20

【0044】

「アンチセンス活性」は、アンチセンス化合物とその標的核酸とのハイブリッド形成に起因する任意の検出可能または測定可能な活性を意味する。特定の実施形態において、アンチセンス活性は、標的核酸の、またはそのような標的核酸によりコードされたタンパク質の量または発現の減少である。

【0045】

「アンチセンス化合物」は、水素結合を介して標的核酸とハイブリッド形成することができるオリゴマー化合物を意味する。

30

【0046】

「アンチセンス阻害」は、アンチセンス化合物の不在下での標的核酸レベルまたは標的タンパク質レベルと比較した、標的核酸と相補的なアンチセンス化合物の存在下での標的核酸レベルまたは標的タンパク質レベルの低減を意味する。

【0047】

「アンチセンスオリゴヌクレオチド」は、標的核酸の対応する領域またはセグメントとのハイブリッド形成を許容する核酸塩基配列を有する一本鎖オリゴヌクレオチドを意味する。

【0048】

「アポB含有リポタンパク質」は、タンパク質構成成分としてアポリポタンパク質Bを有し、LDL、VLDL、IDL及びリポタンパク質(a)を含むことが意図され、脂質低下剤及び療法によって一般に標的にされうる、任意のリポタンパク質を意味する。「アポB-100含有LDL」は、アポB-100アイソフォーム含有LDLを意味する。

40

【0049】

「アテローム性動脈硬化症」は、大及び中動脈に影響を与える動脈の硬化を意味し、脂肪沈着の存在によって特徴付けられる。脂肪沈着は、「アテローム」または「プラーク」と呼ばれ、これらは主にコレステロール及び他の脂肪、カルシウム、並びに瘢痕組織からなり、動脈の内層を損傷する。

【0050】

「二環式糖」は、2個の非ジェミナル(non-geminal)環原子の架橋により

50

修飾されたフロシル (f u r o s y l) 環を意味する。二環式糖が、修飾糖である。

【0051】

「二環式核酸」または「BNA」は、ヌクレオシドまたはヌクレオチドのフラノース部分が、フラノース環の2個の炭素原子を接続し、それによって二環式環系を形成する架橋を含む、ヌクレオシドまたはヌクレオチドを指す。

【0052】

「キャップ構造」または「末端キャップ部分」は、アンチセンス化合物のいずれかの末端に組み込まれている化学修飾を意味する。

【0053】

「心血管疾患」または「心血管障害」は、心臓、血管または循環に関係する一群の状態を指す。心血管疾患または障害の例には、動脈瘤、狭心症、不整脈、アテローム性動脈硬化症、脳血管疾患（脳卒中）、冠動脈心疾患、高血圧症、異脂肪血症、高脂血症及び高コレステロール血症が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0054】

「心血管代謝疾患」または「心血管代謝障害」は、心血管系と代謝系の両方に関わる疾患または障害である。心血管代謝疾患または障害の例には、糖尿病及び異脂肪血症が含まれるが、これらに限定されない。

【0055】

「化学的に異なる領域」は、同じアンチセンス化合物の別の領域と何らかの方法で化学的に異なるアンチセンス化合物の領域を指す。例えば、2'-O-メトキシエチルヌクレオチドを有する領域は、2'-O-メトキシエチル修飾を有さないヌクレオチドを有する領域と化学的に異なる。

20

【0056】

「キメラアンチセンス化合物」は、少なくとも2つの化学的に異なる領域を有するアンチセンス化合物を意味する。

【0057】

「共投与」は、個体への2つ以上の作用物質の投与を意味する。2つ以上の作用物質は、単一の薬学的組成物の中にありうる、または別々の薬学的組成物の中にありうる。2つ以上の作用物質は、それぞれ、同じ、または異なる投与経路を介して投与することができる。共投与は、並行または順次の投与を包含する。

30

【0058】

「コレステロール」は、全ての動物組織の細胞膜に見出されるステロール分子である。コレステロールは、超低密度リポタンパク質 (VLDL)、中密度リポタンパク質 (IDL)、低密度リポタンパク質 (LDL) 及び高密度リポタンパク質 (HDL) を含むリポタンパク質により動物の血漿に輸送されなければならない。「血漿コレステロール」は、血漿または血清に存在する全てのエステル化及び／または非エステル化リポタンパク質 (VLDL、IDL、LDL、HDL) コレステロールの合計を指す。

【0059】

「コレステロール吸収阻害剤」は、食事から得た外来性コレステロールの吸収を阻害する作用物質を意味する。

40

【0060】

「相補性」は、第1の核酸及び第2の核酸の核酸塩基を対形成する能力を意味する。特定の実施形態において、第1と第2の核酸の相補性は、2つのDNA鎖の間、2つのRNA鎖の間、またはDNA及びRNA鎖の間のことでありうる。特定の実施形態において、一方の鎖における幾つかの核酸塩基は、他方の鎖における相補的水素結合塩基と適合する。特定の実施形態において、一方の鎖における全ての核酸塩基は、他方の鎖における相補的水素結合塩基と適合する。特定の実施形態において、第1の核酸はアンチセンス化合物であり、第2の核酸は標的核酸である。特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは第1の核酸であり、標的核酸は第2の核酸である。

【0061】

50

「隣接核酸塩基」は、互いに直ぐ近接している核酸塩基を意味する。

【0062】

「冠動脈心疾患（CHD）」は、心臓に血液及び酸素を供給する小血管の狭小化を意味し、このことは多くの場合にアテローム性動脈硬化症が原因である。

【0063】

「デオキシリボヌクレオチド」は、ヌクレオチドの糖部分の2'位に水素を有するヌクレオチドを意味する。デオキシリボヌクレオチドは、様々な置換基のいずれかにより修飾されうる。

【0064】

「真性糖尿病」または「糖尿病」は、不十分なインスリンレベルまたはインスリン感受性の低減によってもたらされる代謝障害及び異常な高血糖（高血糖症）により特徴付けられる症候群である。特徴的な症状は、高い血中グルコースレベルに起因する過剰尿産生（多尿症）、過度の口渴及び排尿の増加の代償を図る水分摂取量の増加（多飲症）、目の視力に作用する高い血中グルコースに起因する視覚のぼけ、不明な体重得減少、並びに嗜眠である。

【0065】

「糖尿病性異脂肪血症」または「異脂肪血症を伴う2型糖尿病」は、2型糖尿病、HDL-Cの低減、トリグリセリドの上昇及び小型（small dense）LDL粒子の上昇により特徴付けられる状態を意味する。

【0066】

「希釈剤」は、薬理学的活性を欠いているが、薬学的に必要である、または望ましい、組成物中の成分を意味する。例えば、注射用組成物中の希釈剤は、液体、例えば食塩溶液でありうる。

【0067】

「異脂肪血症」は、脂質及び／またはリポタンパク質の過剰産生または欠乏を含む、脂質及び／またはリポタンパク質代謝の障害を指す。異脂肪血症は、コレステロール及びトリグリセリドのような脂質、並びに低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールのようなリポタンパク質の上昇によって発症しうる。

【0068】

「投与単位」は、医薬品が提供される形態、例えば、丸剤、錠剤、または当該技術に既知の他の投与単位を意味する。特定の実施形態において、投与単位は、凍結乾燥アンチセンスオリゴヌクレオチドを含有するバイアルである。特定の実施形態において、投与単位は、再構成アンチセンスオリゴヌクレオチドを含有するバイアルである。

【0069】

「用量」は、単回投与により、または特定の時間帯において提供された医薬品の特定量を意味する。特定の実施形態において、用量は、1、2回、またはそれ以上でボーラス、錠剤または注射により投与されうる。例えば、皮下投与が望ましい特定の実施形態において、望ましい用量は、単回注射により容易に対応できない量を必要とし、したがって、2回以上の注射を使用して望ましい用量を達成することができる。特定の実施形態において、医薬品は、長時間にわたる、または連続的な注入により投与される。用量は、1時間、1日、1週間、または1か月あたりの医薬品の量として記述することができる。用量は、mg/kgまたはg/kgと表すことができる。

【0070】

「有効量」または「治療有効量」とは、活性医薬品の、それを必要とする個体に望ましい生理学的結果を実現するのに十分な量を意味する。有効量は、治療される個体の健康及び身体状態、治療される個体の分類群、組成物の製剤、個体の医学的状态の評価、並びに他の関連する因子に応じて個体毎に変わりうる。

【0071】

「完全に相補的」または「100%相補的」は、第1の核酸の核酸塩基配列のそれぞれの核酸塩基が、第2の核酸の第2の核酸塩基配列において相補的核酸塩基を有することを

10

20

30

40

50

意味する。特定の実施形態において、第1の核酸はアンチセンス化合物であり、標的核酸は第2の核酸である。

【0072】

「ギャップマー (gapmer)」は、RNアーゼH切断を支持する複数のヌクレオシドを有する内部領域が、1個以上のヌクレオシドを有する外部領域の間に位置し、該内部領域を含む該ヌクレオシドが、該外部領域を含む該ヌクレオシドと化学的に異なる、キメラアンチセンス化合物を意味する。内部領域を、「ギャップセグメント」と呼ぶことができ、外部領域を、「ウイングセグメント」と呼ぶことができる。

【0073】

「ギャップ拡大」は、1～6個のヌクレオシドを有する5'及び3'ウイングセグメントの間に直ぐ近接して位置する12個以上の隣接2'-デオキシリボヌクレオシドのギャップセグメントを有する、キメラアンチセンス化合物を意味する。

10

【0074】

「グルコース」は、エネルギー源及び代謝中間体として細胞により使用される単糖である。「血漿グルコース」は、血漿に存在するグルコースを指す。

【0075】

「高密度リポタンパク質-C (HDL-C)」は、高密度リポタンパク質粒子に関連するコレステロールを意味する。血清（または血漿）中のHDL-C濃度は、典型的にはmg/dLまたはnmol/Lで定量化される。「血清HDL-C」及び「血漿HDL-C」は、血清及び血漿中のHDL-Cをそれぞれ意味する。

20

【0076】

「HMG-CoAレダクターゼ阻害剤」は、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン及びシンバスタチンのような、酵素HMG-CoAレダクターゼの阻害を介して作用する作用物質を意味する。

【0077】

「ハイブリッド形成」は、相補的核酸分子のアニールングを意味する。特定の実施形態において、相補的核酸分子には、アンチセンス化合物及び標的核酸が含まれる。

【0078】

「高コレステロール血症」は、成人における高コレステロールの検出、治療の評価についての全米コレステロール教育プログラムの専門委員会報告における指針 (the guidelines of the Expert Panel Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) of Detection, Evaluation of Treatment of high cholesterol in adults) によると、コレステロールまたは循環（血漿）コレステロール、LDL-Cコレステロール及びVLDL-Cコレステロールの上昇により特徴付けられる状態を意味する (Arch. Int. Med. (1988) 148, 36-39を参照すること)。

30

【0079】

「高脂血症」または「高脂質血症」は、血清脂質または循環（血漿）脂質の上昇により特徴付けられる状態である。この状態は、脂肪の異常に高い濃度を現す。循環血液中の脂質の分画は、コレステロール、低密度リポタンパク質、超低密度リポタンパク質及びトリグリセリドである。

40

【0080】

「高トリグリセリド血症」は、トリグリセリドレベルの上昇により特徴付けられる状態を意味する。

【0081】

「代謝または心血管疾患を有する対象を「特定する」または「選択する」ことは、代謝疾患、心血管疾患もしくは代謝症候群を有すると診断された対象を特定もしくは選択すること、または、高コレステロール血症、高血糖症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高血圧症、インスリン抵抗性の増加、インスリン感受性の減少、正常体重超過及び／もしくは

50

は正常体脂肪含有量超過、もしくはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない、代謝疾患、心血管疾患もしくは代謝症候群の任意の症状を有する対象を特定もしくは選択することを意味する。そのような特定は、血清または循環（血漿）コレステロールを測定すること、血清または循環（血漿）グルコースを測定すること、血清または循環（血漿）トリグリセリドを測定すること、血圧を測定すること、体脂肪含有量を測定すること、体重を測定することなどのような標準的な臨床試験または評価が含まれるが、これらに限定されない任意の方法により達成することができる。

【0082】

「糖尿病患者を「特定する」または「選択する」ことは、糖尿病と特定された対象を特定もしくは選択すること、または、少なくとも110mg/dLの空腹時グルコース、糖尿、多尿症、多飲症、インスリン抵抗性の増加及び／もしくはインスリン感受性の減少を有することなどであるが、これらに限定されない、糖尿病（1型または2型）の任意の症状を有する対象を特定もしくは選択することを意味する。

10

【0083】

「肥満対象を「特定する」または「選択する」ことは、肥満と診断された対象を特定もしくは選択すること、または30を超えるBMI及び／もしくは男性で102cmを超え、女性で88cmを超えるウエスト周囲を有する対象を特定もしくは選択することを意味する。

【0084】

「異脂肪血症を有する対象を「特定する」または「選択する」ことは、脂質及び／またはリポタンパク質過剰産生または欠乏を含む、脂質及び／またはリポタンパク質代謝の障害を有すると診断された対象を特定または選択することを意味する。異脂肪血症は、コレステロール及びトリグリセリドのような脂質、並びに低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールのようなリポタンパク質の上昇によって発症しうる。

20

【0085】

「脂肪蓄積の増加を有する対象を「特定する」または「選択する」ことは、身体全体にわたる脂肪分布、並びに脂肪組織沈着のサイズ及び量の一方または両方の問題が含まれる体脂肪（または脂肪蓄積）の量の増加を有する対象を特定または選択することを意味する。体脂肪分布は、皮脂厚測定、ウエスト・ヒップ円周比、または超音波、コンピュータ断層撮影法もしくは磁気共鳴画像法のような技術によって推定することができる。疾病管理

30

予防センター（Center for Disease Control and Prevention）によると、30以上の体重指数（BMI）を有する個体は、肥満であると考慮される。

【0086】

「改善された心血管の結果」は、有害な心血管事象の発生またはその危険性の低減を意味する。有害な心血管事象の例には、死亡、再梗塞、発作、心原性ショック、肺水腫、心停止及び心房調律異常（atrial dysrhythmia）が、限定されることがなく含まれる。

【0087】

「直ぐ近接している」とは、直ぐ近接している要素の間に介在要素がないことを意味する。

40

【0088】

「個体」または「対象」または「動物」は、治療または療法のために選択されたヒトまたは非ヒト動物を意味する。

【0089】

「発現または活性を阻害する」とは、発現または活性の低減または遮断を指し、必ずしも発現または活性の完全な排除を示しているわけではない。

【0090】

「インスリン抵抗性」は、正常な量のインスリンが、細胞、例えば脂肪、筋肉及び／または肝細胞からの正常なインスリン応答を生じるには不十分である状態と定義される。脂

50

肪細胞におけるインスリン抵抗性は、貯蔵トリグリセリドの加水分解をもたらし、このことは血漿中の遊離脂肪酸を上昇させる。筋肉におけるインスリン抵抗性は、グルコース取り込みを低減し、一方、肝臓におけるインスリン抵抗性は、グルコース貯蔵を低減し、両方の作用は、血中グルコースを上昇させるように機能する。インスリン抵抗性に起因するインスリン及びグルコースの高血漿レベルは、多くの場合、代謝症候群及び2型糖尿病をもたらす。

【0091】

「インスリン感受性」は、個体がどのようにグルコースを効果的に処理するかの測度である。高いインスリン感受性を有する個体は、有効にグルコースを処理し、一方、低いインスリン感受性を有する個体は、有効にグルコースを処理しない。

10

【0092】

「ヌクレオシド間連結」は、ヌクレオシドの間の化学結合を指す。

【0093】

「静脈内投与」は、静脈の中への投与を意味する。

【0094】

「連結ヌクレオシド」は、一緒に結合している近接ヌクレオシドを意味する。

【0095】

「脂質低下」とは、対象における1つ以上の脂質の低減を意味する。脂質低下は、1つ以上の用量によって経時的に生じうる。

【0096】

20

「脂質低下剤」は、対象において脂質の低下を達成するために、対象に提供される作用物質、例えばANGPTL3特異的調節因子を意味する。例えば、特定の実施形態において、脂質低下剤は、対象においてアポB、アポC-I I I、総コレステロール、LDL-C、VLDL-C、IDL-C、非HDL-C、トリグリセリド、小型LDL粒子及びLp(a)の1つ以上を低減するために、対象に提供される。

【0097】

「脂質低下療法」は、対象において1つ以上の脂質を低減するために、対象に提供される治療レジメンを意味する。特定の実施形態において、脂質低下療法は、対象においてアポB、アポC-I I I、総コレステロール、LDL-C、VLDL-C、IDL-C、非HDL-C、トリグリセリド、小型LDL粒子及びLp(a)の1つ以上を低減するために提供される。

30

【0098】

VLDL、LDL及びHDLのような「リポタンパク質」は、血清、血漿及びリンパ液において見出される一群のタンパク質を指し、脂質輸送にとって重要である。それぞれのリポタンパク質の化学組成は、HDLが、脂質よりも高い割合でタンパク質を有し、一方、VLDLが、脂質より低い割合でタンパク質を有するように、異なっている。

【0099】

「低密度リポタンパク質-コレステロール(LDL-C)」は、低密度リポタンパク質粒子に担持されるコレステロールを意味する。血清(または血漿)中のLDL-C濃度は、典型的にはmg/dLまたはnmol/Lで定量化される。「血清LDL-C」及び「血漿LDL-C」は、血清及び血漿中のLDL-Cをそれぞれ意味する。

40

【0100】

「主要危険因子」は、特定の疾患または状態の高い危険性に寄与する因子を指す。特定の実施形態において、冠動脈心疾患の主要危険因子には、喫煙、高血圧、低HDL-C、冠動脈心疾患の家族歴、年齢及び本明細書に開示されている他の因子が限定されることなく含まれる。

【0101】

「代謝障害」または「代謝疾患」は、代謝機能の変更または障害により特徴付けられる状態を指す。「代謝性(metabolic)」及び「代謝作用(metabolism)」は、当該技術において良く知られている用語であり、一般に、生体内で生じる生化学

50

プロセスの全ての範囲を含む。代謝障害には、高血糖症、前糖尿病、糖尿病（1型及び2型）、肥満症、インスリン抵抗性、代謝症候群、並びに2型糖尿病に起因する異脂肪血症が含まれるが、これらに限定されない。

【0102】

「代謝症候群」は、代謝性原因の一群の脂質及び非脂質心血管性危険因子により特徴付けられる状態を意味する。特定の実施形態において、代謝症候群は、以下の因子のいずれか3つの存在により特定される。男性では102 cmを超え、女性では88 cmを超えるウェスト周囲、少なくとも150 mg/dLの血漿トリグリセリド、男性では40 mg/dL未満であり、女性では50 mg/dL未満であるHDL-C、少なくとも130/85 mmHgの血圧、及び少なくとも110 mg/dLの空腹時グルコース。これらの決定因子は、臨床実践において容易に測定することができる（JAMA, 2001, 285: 2486-2497）。

10

【0103】

「不適合」または「非相補的核酸塩基」は、第1の核酸の核酸塩基が第2または標的核酸の対応する核酸塩基と対形成することができない場合を指す。

【0104】

「混合型異脂肪血症」は、コレステロールの上昇及びトリグリセリドの上昇により特徴付けられる状態を意味する。

【0105】

「修飾ヌクレオシド間連結」は、天然に生じるヌクレオシド間結合（すなわち、ホスホジエステルヌクレオシド間結合）における置換または任意の変化を指す。

20

【0106】

「修飾核酸塩基」は、アデニン、シトシン、グアニン、チミジンまたはウラシル以外の任意の核酸塩基を指す。「非修飾核酸塩基」は、プリン塩基のアデニン（A）及びグアニン（G）、並びにピリミジン塩基のチミン（T）、シトシン（C）及びウラシル（U）を意味する。

【0107】

「修飾ヌクレオシド」は、独立して1つ以上の修飾糖部分または修飾核酸塩基を有するヌクレオシドを意味する。

【0108】

「修飾ヌクレオチド」は、独立して1つ以上の修飾糖部分、修飾ヌクレオシド間連結、または修飾核酸塩基を有するヌクレオチドを意味する。「修飾ヌクレオシド」は、独立して1つ以上の修飾糖部分または修飾核酸塩基を有するヌクレオシドを意味する。

30

【0109】

「修飾オリゴヌクレオチド」は、少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを意味する。

【0110】

「修飾糖」は、天然糖における置換または変化を指す。

【0111】

「モチーフ」は、アンチセンス化合物における化学的に異なる領域のパターンを意味する。

40

【0112】

「MTP阻害剤」は、酵素のミクロソームトリグリセリド転移タンパク質を阻害する作用物質を意味する。

【0113】

「天然に生じるヌクレオシド間連結」は、3'から5'へのホスホジエステル連結を意味する。

【0114】

「天然糖部分」は、DNA（2'-H）またはRNA（2'-OH）において見出される糖を意味する。

50

【0115】

「非アルコール性脂肪肝疾患」または「NAFLD」は、アルコールの過度の使用（例えば、20g／日を超えるアルコール消費）に起因しない肝臓の脂肪性炎症により特徴付けられる状態を意味する。特定の実施形態において、NAFLDは、インスリン抵抗性及び代謝症候群に関係する。NAFLDは、肝細胞における単純なトリグリセリド蓄積（脂肪肝）から、炎症を伴う脂肪肝（脂肪性肝炎）、線維症及び硬変までの疾患範囲を包含する。

【0116】

「非アルコール性脂肪性肝炎」（NAFH）は、トリグリセリドの付着を超えたNAFLDの進行によって生じる。壊死、炎症及び線維症を誘発する「第2の攻撃」が、NAFHの発生に必要とされる。第2の攻撃の候補を、広範な分類に分けることができる。酸化ストレスの増加を引き起こす因子及び炎症促進サイトカインの発現を促進する因子。肝臓トリグリセリドの増加は、動物及びヒトの肝細胞における酸化ストレスの増加を引き起こし、肝トリグリセリド蓄積、酸化ストレス及び脂肪肝からNAFHへの進行の潜在的な因果関係を示すことが示唆されている（Browning and Horton, J Clin Invest, 2004, 114, 147-152）。高トリグリセリド血症及び高脂肪酸血症（hyperfatty acidemia）は、末梢組織にトリグリセリド蓄積を引き起こしうる（Shimamura et al., Biochem Biophys Res Commun, 2004, 322, 1080-1085）。

【0117】

「核酸」は、モノヌクレオチドから構成される分子を指す。核酸には、リボ核酸（RNA）、デオキシリボ核酸（DNA）、一本鎖核酸、二本鎖核酸、低分子干渉リボ核酸（siRNA）及びマイクロRNA（miRNA）が含まれる。核酸は、これらの要素の組み合わせを単一分子に含むこともできる。

【0118】

「核酸塩基」は、別の核酸の塩基と対形成することができる複素環式部分を意味する。

【0119】

「核酸塩基配列」は、任意の糖、連結または核酸塩基修飾から独立した隣接核酸塩基の順序を意味する。

【0120】

「ヌクレオシド」は、糖に連結した核酸塩基を意味する。

【0121】

「ヌクレオシド模倣体」には、例えば、モルホリノ、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ビスクロまたはトリシクロ糖模倣体、例は非フラノース糖単位のような、オリゴマー化合物の1つ以上の位置で、糖、または糖及び塩基の代わりに使用されるが、連結の代わりに使用されるときは限らない構造が含まれる。

【0122】

「ヌクレオチド」は、ヌクレオシドの糖部分に共有結合的に連結しているホスフェート基を有するヌクレオシドを意味する。

【0123】

「ヌクレオチド模倣体」には、例えば、ペプチド核酸またはモルホリノ（-N(H)-C(=O)-O-もしくは他の非ホスホジエステル連結により連結しているモルホリノ）のような、オリゴマー化合物の1つ以上の位置でヌクレオシド及び連結の代わりに使用される構造が含まれる。

【0124】

「オリゴマー化合物」または「オリゴマー」は、2つ以上の下部構造を含み、核酸分子の領域とハイブリッド形成することができる、ポリマー構造を指す。特定の実施形態において、オリゴマー化合物はオリゴヌクレオシドである。特定の実施形態において、オリゴマー化合物はオリゴヌクレオチドである。特定の実施形態において、オリゴマー化合物はアンチセンス化合物である。特定の実施形態において、オリゴマー化合物はアンチセンス

10

20

30

40

50

オリゴヌクレオチドである。特定の実施形態において、オリゴマー化合物はキメラオリゴヌクレオチドである。

【0125】

「オリゴヌクレオチド」は、それぞれ互いに独立して修飾されうる、または非修飾でありうる、連結ヌクレオチドのポリマーを意味する。

【0126】

「非経口投与」は、消化管を介する以外の方法による投与を意味する。非経口投与には、局所投与、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または頭蓋内投与、例えば、くも膜下腔内もしくは側脳室内投与が含まれる。投与は、連続的、または慢性的、または短期的、または断続的でありうる。

10

【0127】

「ペプチド」は、少なくとも2個のアミノ酸をアミド結合で連結することにより形成された分子を意味する。ペプチドは、ポリペプチド及びタンパク質を指す。

【0128】

「医薬品」は、個体に投与されたときに治療利益を提供する物質を意味する。例えば、特定の実施形態において、ANGPTL3を標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドは、医薬品である。

【0129】

「薬学的組成物」は、個体への投与に適した物質の混合物を意味する。例えば、薬学的組成物は、1つ以上の活性剤及び滅菌水溶液を含むことができる。

20

【0130】

「薬学的に許容される担体」は、オリゴヌクレオチドの構造または機能に干渉しない媒体または希釈剤を意味する。そのような担体の特定のものは、医薬品が、対象による経口摂取用に、例えば錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤及びロゼンジ剤として処方されることを可能にする。そのような担体の特定のものは、薬学的組成物が注射または注入用に処方されることを可能にする。例えば、薬学的に許容される担体は、滅菌水溶液である。

【0131】

「薬学的に許容される塩」は、アンチセンス化合物の生理学的及び薬学的に許容される塩、すなわち、親オリゴヌクレオチドの望ましい生物学的活性を保持し、望ましくない毒性効果を付与しない塩を意味する。

30

【0132】

「ホスホロチオエート連結」は、ホスホジエステル結合が、非架橋酸素原子の1個を硫黄原子に代えることにより修飾されている、ヌクレオシド間の連結を意味する。ホスホロチオエート連結は、修飾ヌクレオシド間連結である。

【0133】

「部分」は、核酸の確定された数の隣接（すなわち、連結された）核酸塩基を意味する。特定の実施形態において、部分は、標的核酸の確定された数の隣接核酸塩基である。特定の実施形態において、部分は、アンチセンス化合物の確定された数の隣接核酸塩基である。

40

【0134】

「予防」は、数分から無限の時間にわたって疾患、障害または状態の発症または進展を遅延すること、または未然に防ぐことを指す。予防は、疾患、障害または状態が発生する危険性を低減することも意味する。

【0135】

「プロドラッグ」は、身体またはその細胞内において、内在性酵素、または他の化学薬品もしくは条件の作用により活性形態に変換される不活性形態で調製される、治療剤を意味する。

【0136】

「副作用」は、望ましい効果以外の、治療に起因する生理学的応答を意味する。特定の

50

実施形態において、副作用には、注射部位反応、肝臓機能試験異常、腎機能異常、肝臓毒性、腎臓毒性、中枢神経系異常、筋障害及び倦怠感が含まれる。例えば、血漿中のアミノトランスフェラーゼレベルの増加は、肝臓毒性または肝臓機能異常を示しうる。例えば、ビリルビンの増加は、肝臓毒性または肝臓機能異常を示しうる。

【0137】

「一本鎖オリゴヌクレオチド」は、相補的鎖とハイブリッド形成していないオリゴヌクレオチドを意味する。

【0138】

「特異的にハイブリッド形成可能な」とは、特定の結合が望ましい条件下において、すなわち、インビボアッセイ及び治療処置の場合では生理学的条件下において、所望の効果を誘発し、同時に、非標的核酸に対して最小限の作用を示す、または何も作用を示さないように、十分な相補性の程度を標的核酸に対して有するアンチセンス化合物を指す。

10

【0139】

「スタチン」は、HMG-CoAレダクターゼの活性を阻害する作用物質を意味する。

【0140】

「皮下投与」は、皮膚の直下への投与を意味する。

【0141】

「標的にする」または「標的にされる」とは、標的核酸と特異的にハイブリッド形成して、望ましい効果を誘発するアンチセンス化合物の設計及び選択の過程を意味する。

【0142】

20

「標的核酸」、「標的RNA」及び「標的RNA転写」は、全て、アンチセンス化合物に標的にされうる核酸を指す。

【0143】

「標的領域」は、少なくとも1つの特定可能な構造、機能または特徴を有する標的核酸の部分と定義される。

【0144】

「標的セグメント」は、1つ以上のアンチセンス化合物が標的にされる標的核酸のヌクレオチドの配列を意味する。「5'標的部位」または「5'開始部位」は、標的セグメントの最も5'にあるヌクレオチドを指す。「3'標的部位」または「3'終止部位」は、標的セグメントの最も3'にあるヌクレオチドを指す。

30

【0145】

「治療有効量」は、個体に治療利益を提供する作用物質の量を意味する。

【0146】

「治療的な生活習慣の変化 (therapeutic lifestyle change)」は、脂肪/脂肪組織量及び/またはコレステロールの低下が意図される食事及び生活習慣の変化を意味する。そのような変化は、心疾患発生の危険性を低減することができ、1日の総カロリー、総脂肪、飽和脂肪、多価不飽和脂肪、一価不飽和脂肪、炭水化物、タンパク質、コレステロール、不溶性繊維の食事摂取についての推奨、並びに身体活動についての推奨を含むことがある。

【0147】

40

「トリグリセリド」は、3つの脂肪酸分子と組み合わされたグリセロールからなる脂質または中性脂肪を意味する。

【0148】

「2型糖尿病」(「2型真性糖尿病」または「真性糖尿病、2型」としても知られており、以前は「真性糖尿病2型」、「インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM)」、「肥満症関連糖尿病」または「成人発症型糖尿病」と呼ばれた)は、主にインスリン抵抗性、相対的インスリン欠乏及び高血糖症によって特徴付けられる代謝障害である。

【0149】

「治療する」とは、疾患、障害または状態の変更または改善を実施するために薬学的組成物を投与することを指す。

50

【0150】

「非修飾ヌクレオチド」は、天然に生じる核酸塩基、糖部分及びヌクレオシド間連結から構成されるヌクレオチドを意味する。特定の実施形態において、非修飾ヌクレオチドは、RNAヌクレオチド（すなわち、 β -D-リボヌクレオシド）またはDNAヌクレオチド（すなわち、 β -D-デオキシリボヌクレオシド）である。

【0151】

特定の実施形態

本明細書に開示されている特定の実施形態において、ANGPTL3は、GenBank受入番号NM_014495.2に記載されている配列を有する（配列番号1として本明細書に組み込まれる）。特定の実施形態において、ANGPTL3は、GenBank受入番号NT_032977.9ヌクレオチド33032001～33046000に記載されている配列を有する（配列番号2として本明細書に組み込まれる）。 10

【0152】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、配列番号1～2の等長部分に相補的な少なくとも8個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する12～30個のヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物または組成物を提供する。

【0153】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、ANGPTL3に標的にされる12～30個の連結ヌクレオシドの長さの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物または組成物を提供する。ANGPTL3標的は、配列番号1～2のいずれか一方から選択される配列を有することができる。 20

【0154】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号1の核酸塩基1140～1159の等長部分に相補的な少なくとも8個の隣接核酸塩基の部分を含む核酸塩基を含む、修飾オリゴヌクレオチドを含む、該修飾オリゴヌクレオチドの該核酸塩基配列が、配列番号1に少なくとも80%相補的である、化合物または組成物を提供する。特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号1の核酸塩基1140～1159の等長部分に相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または20個の隣接核酸塩基である。 30

【0155】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号1の核酸塩基1140～1159に相補的な核酸配列を含む、修飾オリゴヌクレオチドを含む、該修飾オリゴヌクレオチドの該核酸塩基配列が、配列番号1に少なくとも80%相補的である、化合物または組成物を提供する。

【0156】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号1の核酸塩基1907～1926の等長部分に相補的な少なくとも8個の隣接核酸塩基の部分を含む核酸塩基を含む、修飾オリゴヌクレオチドを含む、該修飾オリゴヌクレオチドの該核酸塩基配列が、配列番号1に少なくとも80%相補的である、化合物または組成物を提供する。特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号1の核酸塩基1907～1926の等長部分に相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または20個の隣接核酸塩基である。 40

【0157】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号1の核酸塩基1907～1926に相補的な核酸配列を含む、修飾オリゴヌクレオチドを含む、該修飾オリゴヌクレオチドの該核酸塩基配列が、配列番号1に少 50

なくとも80%相補的である、化合物または組成物を提供する。

【0158】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号1の核酸塩基147～162の等長部分に相補的な少なくとも8個の隣接核酸塩基の部分を含む核酸塩基を含む、修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドの該核酸塩基配列が、配列番号1に少なくとも80%相補的である、化合物または組成物を提供する。特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号1の核酸塩基147～162の等長部分に相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または16個の隣接核酸塩基である。

10

【0159】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号1の核酸塩基147～162に相補的な核酸配列を含む、修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドの該核酸塩基配列が、配列番号1に少なくとも80%相補的である、化合物または組成物を提供する。

【0160】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、12～30個、15～30個、18～24個、19～22個、13～25個、14～25個、15～25個、または16～24個の連結ヌクレオシドからなる。特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29もしくは30個の連結ヌクレオシド、またはこれらの値の任意の2つにより確定された範囲からなる。特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結ヌクレオシドの長さである。特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、20個の連結ヌクレオシドの長さである。

20

【0161】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号1または2の等長部分に相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または20個の隣接核酸塩基の部分を含む、核酸塩基配列を含む。

30

【0162】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号15～27、30～73、75～85、87～232、238、240～243、245～247、249～262、264～397、399～469、471～541、543～600、604～760、762～819、821～966、968～971、973～975、977～990、992～1110、1112～1186、1188～1216、1218～1226、1228～1279、1281～1293、1295～1304、1306～1943、1945～1951、1953～1977、1979～1981、1983～2044、2046～2097、2099～2181、2183～2232、2234～2238、2240～2258、2260～2265、2267～2971、2973～2976、2978～4162、4164～4329、4331～4389、4391～4394、4396～4877のいずれか1つから選択される核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または20個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物または組成物を提供する。

40

【0163】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号77の核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも1

50

0 個、少なくとも 1 1 個、少なくとも 1 2 個、少なくとも 1 3 個、少なくとも 1 4 個、少なくとも 1 5 個、少なくとも 1 6 個、少なくとも 1 7 個、少なくとも 1 8 個、少なくとも 1 9 個、または 2 0 個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物または組成物を提供する。

【0164】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30 個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号 20 の核酸塩基配列の少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または 20 個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物または組成物を提供する。

10

【0165】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、12～30 個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号 110 の核酸塩基配列の少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、または 16 個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物または組成物を提供する。

【0166】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、修飾オリゴヌクレオチドの全体にわたって測定して、配列番号 1～2 のいずれか一方に少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 % または 100 % 相補的である。

20

【0167】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物は、一本鎖オリゴヌクレオチドである。特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物は、一本鎖修飾オリゴヌクレオチドである。

【0168】

特定の実施形態において、前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシド間連結は、修飾ヌクレオシド間連結である。特定の実施形態において、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である

【0169】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドは、修飾糖を含む。特定の実施形態において、少なくとも 1 つの修飾糖は二環式糖である。特定の実施形態において、少なくとも 1 つの修飾糖は、2'-O-メトキシエチル、拘束エチル、3'-フルオロ-HNA、または 4'-(CH₂)_n-O-2' 架橋を含み、ここで n は 1 または 2 である。

30

【0170】

特定の実施形態において、前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオシドは、修飾核酸塩基を含む。特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、5-メチルシチンである。

【0171】

本明細書に開示されている特定の実施形態は、a) 連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、b) 連結ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、c) 連結ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物または組成物を提供する。ギャップセグメントは、5' ウイングセグメントと 3' ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、修飾糖を含む。

40

【0172】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、12～30 個の連結ヌクレオシドからなり、且つ連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、連結ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、連結ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグ

50

メントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、修飾糖を含む。

【0173】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、20個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号1～2の等長部分に相補的な少なくとも8個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドは、10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

10

【0174】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、20個の連結ヌクレオシドからなり、10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

20

【0175】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、20個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号77から選択される核酸塩基配列の少なくとも8個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドは、10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

30

【0176】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号77の核酸塩基配列の20個の連結ヌクレオシドからなり、10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

40

【0177】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、ISIS563580である。特定の実施形態において、ISIS563580は、GGACATTGCCAGTAATCGCA(5'から3'まで)の配列(配列番号77として本明細書に組み込まれる)を有する、5'-10-5 MOEギャップマーと特徴付けられ、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれにシトシンは、5'-メチルシトシンであり、ヌクレオシド1～5及び16～20は、それぞれ2'-O-メトキシエチル修飾ヌクレオシドであり、ヌクレオシド6～15は、それぞれ2'-デオキシヌクレオシドで

50

ある。

【0178】

特定の実施形態において、ISIS563580は次の化学表記法：Ges Ges Aes mCes Aes Tds Tds Gds mCds mCds Ads Gds Tds Ads Ads Tes mCes Ges mCes Aeにより記載され、ここで、

A = アデニンであり、

mC = 5'-メチルシトシンであり、

G = グアニンであり、

T = チミンであり、

e = 2'-O-メトキシエチル修飾ヌクレオシドであり、

d = 2'-デオキシヌクレオシドであり、

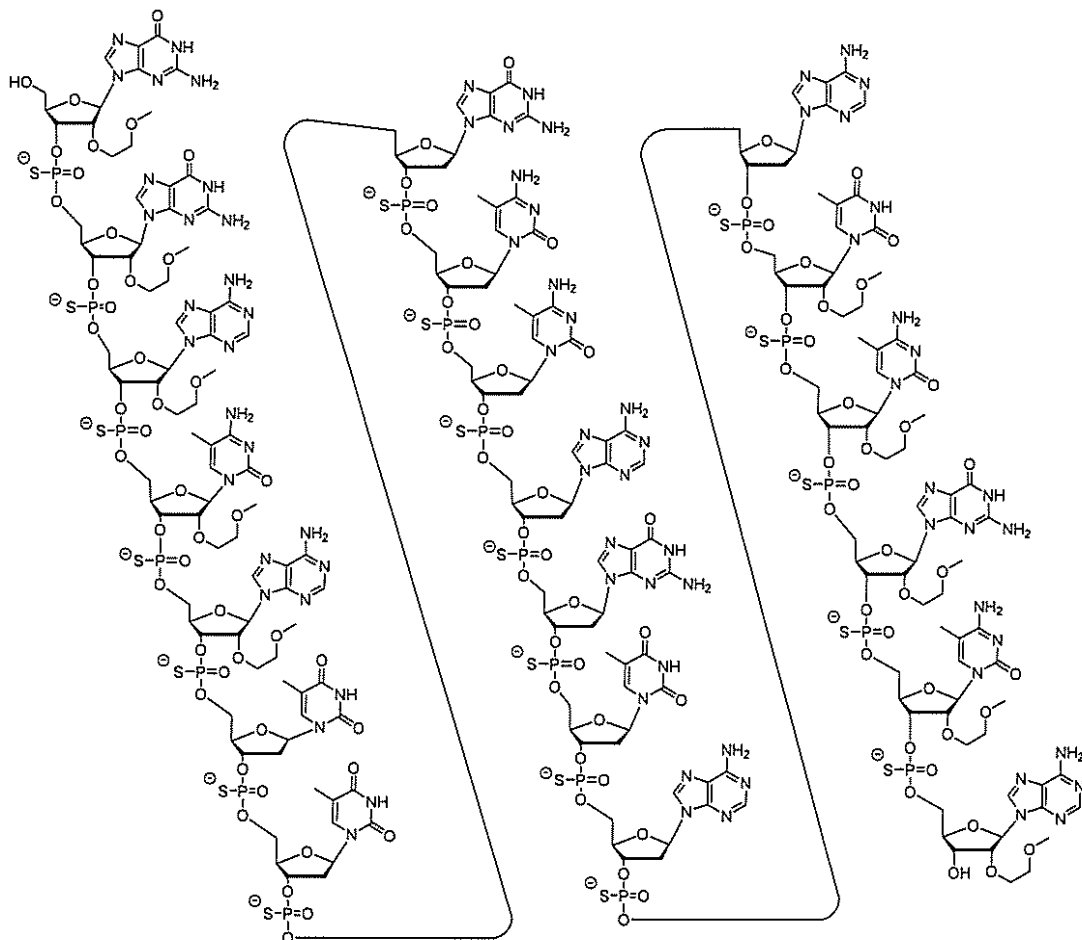
s = ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である。

【0179】

特定の実施形態において、ISIS563580は、以下の化学構造により記載される。

【0180】

【化2】



【0181】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、先行の化学構造により表されるISIS563580を含む。

【0182】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、配列番号20から選択される核酸塩基配列の少なくとも8個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する20個の連結ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴ

ヌクレオチドは、10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

【0183】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号20の核酸塩基配列の20個の連結ヌクレオシドからなり、10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドは、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

10

【0184】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、配列番号110の核酸塩基配列の少なくとも8個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する16個の連結ヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドは、10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、3個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、3個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖及び少なくとも1つのcEt糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

20

【0185】

特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号110の核酸塩基配列の16個の連結ヌクレオシドからなり、10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、3個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、3個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントとを含み、該ギャップセグメントは、該5'ウイングセグメントと該3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントは、少なくとも1つの2'-O-メトキシエチル糖及び少なくとも1つのcEt糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

30

【0186】

特定の実施形態は、ANGPTL3発現を阻害するための、本明細書に記載されている化合物及び組成物の使用方法を提供する。特定の実施形態において、化合物または組成物は、ANGPTL3を、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%阻害する。好ましい実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物は、ANGPTL3を少なくとも50%減少する。好ましい実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物は、ANGPTL3を少なくとも60%減少する。好ましい実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物は、ANGPTL3を少なくとも65%減少する。好ましい実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化

40

50

合物は、ANGPTL3を少なくとも70%減少する。好ましい実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物は、ANGPTL3を少なくとも75%減少する。好ましい実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物は、ANGPTL3を少なくとも80%減少する。好ましい実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物は、ANGPTL3を少なくとも85%減少する。好ましい実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物は、ANGPTL3を少なくとも90%減少する。好ましい実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物は、ANGPTL3を少なくとも95%減少する。

【0187】

特定の実施形態は、トリグリセリド、LDLコレステロール、非HDLコレステロール、VLDLコレステロール、総コレステロール、アポB及びアポC-I-I-Iの1つ以上を低減するための、本明細書に記載されている化合物及び組成物の使用方法を提供する。特定の実施形態において、化合物または組成物は、トリグリセリド、LDLコレステロール、非HDLコレステロール、VLDLコレステロール、総コレステロール、アポB及びアポC-I-I-Iの1つ以上を、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%低減する。

【0188】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、実施例2～3及び7～10に記載されているように、ヒト細胞、例えばHep3B細胞系において試験されたとき、20μM未満、10μM未満、8μM未満、5μM未満、2μM未満、1μM未満、または0.8μM未満のIC₅₀を有する。

【0189】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、実施例13に記載されているようなパラメーターにより測定したとき、40cP未満、35cP未満、30cP未満、25cP未満、20cP未満、または15cP未満の粘度を有することによって効果的である。

【0190】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、実施例に記載されているインビボ耐容性測定により実証されているように、高い耐容性がある。特定の実施形態において、本明細書に記載されているアンチセンス化合物は、食塩水試験動物の4倍、3倍、2倍または1.5倍以下の増加をALT及び／またはAST値に有することによって実証されているように、高い耐容性がある。

【0191】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、修飾オリゴヌクレオチドの塩を含む。

【0192】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤を更に含む。

【0193】

特定の実施形態において、動物はヒトである。

【0194】

特定の実施形態は、療法における、本明細書に記載されている化合物及び組成物の使用方法を提供する。特定の実施形態において、療法は、ANGPTL3の上昇に関係する疾患を治療する、予防する、またはその進行を緩徐することに使用される。特定の実施形態において、疾患は、心血管及び／または代謝の疾患、障害または状態である。特定の実施形態において、代謝及び／または心血管疾患には、肥満症、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、異脂肪血症、脂肪異常栄養症、冠動脈心疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）

LD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、高脂肪酸血症、もしくは代謝症候群、またはこれらに組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。異脂肪血症は、高脂血症でありうる。高脂血症は、複合型高脂血症、家族性複合型高脂血症(FCHL)、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、または高コレステロール血症と高トリグリセリド血症の両方でありうる。高コレステロール血症は、家族性ホモ接合型高コレステロール血症(HoFH)、家族性ヘテロ接合型高コレステロール血症(HeFH)でありうる。高トリグリセリド血症は、家族性カイミクロン血症症候群(FCS)または高リポタンパク血症IV型でありうる。NAFLDは、脂肪肝または脂肪性肝炎でありうる。糖尿病は、2型糖尿病または異脂肪血症を伴う2型糖尿病でありうる。

【0195】

10

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物または組成物は、第1の作用物質として指定され、本明細書に開示されている方法及び使用は、第2の作用物質を投与することを更に含む。特定の実施形態において、第1の作用物質及び第2の作用物質は、共投与される。特定の実施形態において、第1の作用物質及び第2の作用物質は、順次または随伴的に共投与される。

【0196】

特定の実施形態において、第2の作用物質はグルコース低下剤である。グルコース低下剤には、治療的な生活習慣の変化、PPAR作動薬、ジペプチジルペプチダーゼ(IV)阻害剤、GLP-1類縁体、インスリンもしくはインスリン類縁体、インスリン分泌促進薬、SGLT2阻害剤、ヒトアミリン類縁体、ビグアナイド、アルファグルコシダーゼ阻害剤、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。グルコース低下剤には、メトホルミン、スルホニル尿素、ロシグリタゾン、メグリチニド、チアゾリジンジオン、アルファグルコシダーゼ阻害剤、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。スルホニル尿素は、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミド、グリメピリド、グリピジド、グリブリド、またはグリクラジドでありうる。メグリチニドは、ナテグリニドまたはレパグリニドでありうる。チアゾリジンジオンは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンでありうる。アルファグルコシダーゼは、アカルボースまたはミグリトールでありうる。

20

【0197】

特定の実施形態において、第2の作用物質は脂質低下療法である。特定の実施形態において、脂質低下療法には、治療的な生活習慣の変化、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、MTP阻害剤(例えば、MTPを標的にする小分子、ポリペプチド、抗体もしくはアンチセンス化合物)、アポB阻害剤(例えば、アポBを標的にする小分子、ポリペプチド、抗体もしくはアンチセンス化合物)、アポC3阻害剤(例えば、アポC3を標的にする小分子、ポリペプチド、抗体もしくはアンチセンス化合物)、PCSK9阻害剤(例えば、PCSK9を標的にする小分子、ポリペプチド、抗体もしくはアンチセンス化合物)、CETP阻害剤(例えば、CETPを標的にする小分子、ポリペプチド、抗体もしくはアンチセンス化合物)、フィブレート、有益油(beneficial oil)(例えば、オキアミもしくは魚油(例えば、Vascepa(登録商標))、アマニ油、または α -リノレン酸(ALA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)もしくはエイコサペンタエン酸(EPA)のようなオメガ-3脂肪酸が豊富な他の油)、あるいはこれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、またはシンバスタチンでありうる。コレステロール吸収阻害剤は、エゼチミブでありうる。フィブレートは、フェノフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィブロジルなどでありうる。

30

40

【0198】

特定の実施形態において、投与は非経口投与を含む。

【0199】

特定の実施形態において、本明細書に開示されている化合物の投与は、トリグリセリド

50

レベル、コレステロールレベル、インスリン抵抗性、グルコースレベル、またはこれらの組み合わせを含む脂質レベルの低減をもたらす。これらのレベルの1つ以上は、独立して、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%低減される。化合物の投与は、改善されたインスリン感受性または肝臓インスリン感受性をもたらす。本明細書に開示されている化合物の投与は、アテローム性動脈硬化巣、肥満症、グルコース、脂質、グルコース抵抗性、コレステロールの低減、またはインスリン感受性の改善、あるいはこれらの任意の組み合わせをもたらすことができる。

10

【0200】

特定の実施形態は、1つ以上の代謝疾患または心血管疾患を治療する、寛解する、遅延する、または予防する医薬の製造のための、本明細書に記載されている化合物の使用を提供する。

【0201】

特定の実施形態は、本明細書に記載されている1つ以上の代謝疾患または心血管疾患を治療する、予防する、または寛解するためのキットを提供し、該キットは、a) 本明細書に記載されている化合物、及び場合によりb) 本明細書に記載されている追加の作用物質または療法を含む。キットは、1つ以上の代謝疾患または心血管疾患を治療する、予防する、または寛解するためのキットの使用についての使用説明書またはラベルを更に含むことができる。

20

【0202】

アンチセンス化合物

オリゴマー化合物には、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオシド、オリゴヌクレオチド類縁体、オリゴヌクレオチド模倣体、アンチセンス化合物、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びsiRNAが含まれるが、これらに限定されない。オリゴマー化合物は、標的核酸に対する「アンチセンス化合物」であり、すなわち、水素結合を介して標的核酸とハイブリッド形成することができることを意味する。

【0203】

特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、5'から3'の方向に記載されるとき、それが標的にする標的核酸の標的セグメントの逆相補(reverse complement)を含む核酸塩基配列を有する。特定のそのような実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'の方向に記載されるとき、それが標的にする標的核酸の標的セグメントの逆相補を含む核酸塩基配列を有する。

30

【0204】

特定の実施形態において、ANGPTL3核酸を標的にするアンチセンス化合物は、10~30個のヌクレオチドの長さである。換言すると、アンチセンス化合物は、10~30個の連結核酸塩基のものである。他の実施形態において、アンチセンス化合物は、8~80個、10~80個、12~50個、12~30個、15~30個、18~24個、19~22個、または20個の連結核酸塩基からなる修飾オリゴヌクレオチドである。特定のそのような実施形態において、アンチセンス化合物は、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、もしくは80個の連結核酸塩基の長さ、または上記の値の任意の2つにより確定された範囲からなる修飾オリゴヌクレオチドを含む。

40

【0205】

特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、短縮型または切断型修飾オリゴヌク

50

レオチドを含む。短縮型または切断型修飾オリゴヌクレオチドは、単一のヌクレオシドを5'末端から欠失した(5'切断)、あるいは3'末端から欠失した(3'切断)ものでありうる。短縮型または切断型オリゴヌクレオチドは、2個以上のヌクレオシドを5'末端から欠失したものでありうる、あるいは2個以上のヌクレオシドを3'末端から欠失したものでありうる。あるいは、欠失ヌクレオシドは、修飾オリゴヌクレオチドの全体にわたって分散され、例えば、1個以上のヌクレオシドが5'末端から失され、1個以上のヌクレオシドが3'末端から欠失したアンチセンス化合物でありうる。

【0206】

単一の追加のヌクレオシドが伸長オリゴヌクレオチドに存在する場合、追加のヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの5'末端、3'末端、または中央位置に位置することができ、2個以上の追加のヌクレオシドが存在する場合、付加されたヌクレオシドは、互いに近接することができ、例えば、2個のヌクレオシドがオリゴヌクレオチドの5'末端に付加された(5'付加)、あるいは3'末端に付加された(3'付加)、または中央位置に付加されたオリゴヌクレオチドでありうる。あるいは、付加されたヌクレオシドは、アンチセンス化合物の全体にわたって分散され、例えば、1個以上のヌクレオシドが5'末端に付加され、1個以上のヌクレオシドが3'末端に付加され及び/または1個以上のヌクレオシドが中央位置に付加されたオリゴヌクレオチドでありうる。

【0207】

活性を排除することなく、アンチセンスオリゴヌクレオチドのようなアンチセンス化合物の長さを増加もしくは減少すること、及び/または不適合塩基を導入することが、可能である。例えば、Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992)において、13~25個の核酸塩基長さの一連のアンチセンスオリゴヌクレオチドを、卵母細胞注射モデルにおいて標的RNAの切断を誘発する能力について試験した。アンチセンスオリゴヌクレオチドの末端近くに8または11個の不適合塩基を有する、25個の核酸塩基長さのアンチセンスオリゴヌクレオチドは、不適合を含有しないアンチセンスオリゴヌクレオチドよりも少ない程度であるが、標的mRNAの特異的切断を指示することができた。同様に、標的特異的切断は、1または3個の不適合を有するものを含む、13核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して達成された。

【0208】

Gautschi et al (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001)は、bcl-2 mRNAに100%の相補性を有し、bcl-xL mRNAに3個の不適合を有するオリゴヌクレオチドが、bcl-2とbcl-xLの両方の発現をインビトロ及びインビボにおいて低減する能力を実証した。更に、このオリゴヌクレオチドは、強力な抗腫瘍活性をインビボにおいて実証した。

【0209】

Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988)は、一連の直列型14核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチド、並びに2または3個の直列型アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列から構成される28及び42核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドを、それぞれ、ウサギ網状赤血球アッセイにおいてヒトDHFRの翻訳を停止させる能力について試験した。3個の14核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドは、それぞれ単独で、28または42核酸塩基アンチセンスオリゴヌクレオチドより穏やかなレベルであるが、翻訳を阻害することができた。

【0210】

特定のアンチセンス化合物のモチーフ及び機構

特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、阻害活性の増強、標的核酸への結合親和性の増加、またはインビボでのヌクレアーゼによる分解に対する抵抗性のような特性をアンチセンス化合物に付与するパターンまたはモチーフに配列された、化学的に修飾されたサブユニットを有する。キメラアンチセンス化合物は、典型的には、ヌクレアーゼ分解に対する抵抗性の増加、細胞取り込みの増加、標的核酸への結合親和性の増加、及び/ま

たは阻害活性の増加を付与するように修飾された、少なくとも1つの領域を含有する。キメラアンチセンス化合物の第2の領域は、別の望ましい特性を付与することができ、例えば、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RNアーゼHの基質として機能することができる。

【0211】

アンチセンス活性は、アンチセンス化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）と標的核酸とのハイブリッド形成を伴う任意の機構からもたらされることもあり、ハイブリッド形成は、最終的に生物学的効果をもたらす。特定の実施形態において、標的核酸の量及び／または活性は、調節される。特定の実施形態において、標的核酸の量及び／または活性は、低減される。特定の実施形態において、アンチセンス化合物と標的核酸のハイブリッド形成は、最終的に、標的核酸の分解をもたらす。特定の実施形態において、アンチセンス化合物と標的核酸のハイブリッド形成は、標的核酸の分解をもたらさない。特定の実施形態において、標的核酸とハイブリッド形成したアンチセンス化合物の存在（占有）は、アンチセンス活性の調節をもたらす。特定の実施形態において、特定の化学モチーフまたは化学調節のパターンを有するアンチセンス化合物は、1つ以上の機構を利用するために特に適している。特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、2つ以上の機構を介して、及び／または解明されていない機構を介して機能する。したがって、本明細書に記載されているアンチセンス化合物は、特定の機構に限定されない。

10

【0212】

アンチセンス機構には、RNアーゼH媒介アンチセンス；RISC経路を利用し、siRNA、ssRNA及びマイクロRNA機構が限定されることなく含まれる、RNAi機構；並びに占有に基づいた機構が、限定されることなく含まれる。特定のアンチセンス化合物は、2つ以上のそのような機構を介して、及び／または追加の機構を介して作用することができる。

20

【0213】

RNアーゼH媒介アンチセンス

特定の実施形態において、アンチセンス活性は、少なくとも部分的にはRNアーゼHによる標的RNAの分解によりもたらされる。RN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。「DNA様」である一本鎖アンチセンス化合物は、哺乳類細胞においてRNアーゼH活性を誘発することが、当該技術において知られている。したがって、DNAまたはDNA様ヌクレオシドの少なくとも一部を含むアンチセンス化合物は、RNアーゼHを活性化して、標的核酸の切断をもたらすことができる。特定の実施形態において、RNアーゼHを利用するアンチセンス化合物は、1個以上の修飾ヌクレオシドを含む。特定の実施形態において、そのようなアンチセンス化合物は、1～8個の修飾ヌクレオシドの少なくとも1ブロックを含む。特定のそのような実施形態において、修飾ヌクレオシドは、RNアーゼH活性を支持しない。特定の実施形態において、そのようなアンチセンス化合物は、本明細書に記載されているギャップマーである。特定のそのような実施形態において、ギャップマーのギャップは、DNAヌクレオシドを含む。特定のそのような実施形態において、ギャップマーのギャップは、DNA様ヌクレオシドを含む。特定のそのような実施形態において、ギャップマーのギャップは、DNAヌクレオシド及びDNA様ヌクレオシドを含む。

30

40

【0214】

ギャップマーモチーフを有する特定のアンチセンス化合物は、キメラアンチセンス化合物と考慮される。ギャップマーにおいて、RNアーゼH切断を支持する複数のヌクレオチドを有する内部領域は、内部領域のヌクレオシドと化学的に異なる複数のヌクレオチドを有する外部領域の間に位置している。ギャップマーモチーフを有するアンチセンスオリゴヌクレオチドの場合において、ギャップセグメントは、一般にエンドヌクレアーゼ切断の基質として機能し、一方、ウイングセグメントは、修飾ヌクレオシドを含む。特定の実施形態において、ギャップマーの領域は、それぞれ異なる領域を含む糖部分の種類によって差別化される。ギャップマーの領域を差別化するのに使用される糖部分の種類には、幾つ

50

かの実施形態において、 β -D-リボヌクレオシド、 β -D-デオキシヌクレオシド、2'-修飾ヌクレオシド（そのような2'-修飾ヌクレオシドには、とりわけ2'-MOE及び2'-O-CH₃が含まれうる）、並びに二環式糖修飾ヌクレオシド（そのような二環式糖修飾ヌクレオシドには、拘束エチルを有するものが含まれうる）が含まれうる。特定の実施形態において、ウイングにおけるヌクレオシドには、例えば、2'-MOEを含む幾つかの修飾糖部分、及び拘束エチルまたはLNAのような二環式糖部分が含まれうる。特定の実施形態において、ウイングは、幾つかの修飾及び非修飾糖部分を含むことができる。特定の実施形態において、ウイングは、2'-MOEヌクレオシド、拘束エチルヌクレオシドまたはLNAヌクレオシドのような二環式糖部分及び2'-デオキシヌクレオシドの様々な組み合わせを含むことができる。

10

【0215】

それぞれ異なる領域は、均一糖部分、異型または交互糖部分を含むことができる。ウイングギャップウイングモチーフは、頻繁に「X-Y-Z」と記載され、ここで、「X」は5'ウイングの長さを表し、「Y」はギャップの長さを表し、「Z」は3'ウイングの長さを表す。「X」及び「Z」は、均一、異型または交互糖部分を含むことができる。特定の実施形態において、「X」及び「Y」は、1つ以上の2'-デオキシヌクレオシドを含むことができる。「Y」は、2'-デオキシヌクレオシドを含むことができる。本明細書で使用されるとき、「X-Y-Z」と記載されるギャップマーは、ギャップが5'ウイング及び3'ウイングのそれぞれに直ぐ近接して位置するような配置を有する。したがって、5'ウイングとギャップ、またはギャップと3'ウイングの間に介在ヌクレオチドは存在しない。本明細書に記載されている任意のアンチセンス化合物は、ギャップマーモチーフを有することができる。特定の実施形態において、「X」及び「Z」は同じであり、他の実施形態において、これらは異なっている。特定の実施形態において、「Y」は、8～15個のヌクレオシドである。X、YまたはZは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30個、またはそれ以上のヌクレオシドのいずれかでありうる。

20

【0216】

特定の実施形態において、ANGPTL3核酸を標的にするアンチセンス化合物は、ギャップが6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16個の連結ヌクレオシドからなるギャップマーモチーフを有する。

30

【0217】

特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下の式A： $(J)_m - (B)_n - (J)_p - (B)_r - (A)_t - (D)_g - (A)_v - (B)_w - (J)_x - (B)_y - (J)_z$ により記載される糖モチーフを有し、

式中、

各Aは、独立して、2'置換ヌクレオシドであり、

各Bは、独立して、二環式ヌクレオシドであり、

各Jは、独立して、2'置換ヌクレオシドまたは2'-デオキシヌクレオシドであり、

各Dは、2'-デオキシヌクレオシドであり、

mは、0～4であり、nは、0～2であり、pは、0～2であり、rは、0～2であり、tは、0～2であり、vは、0～2であり、wは、0～4であり、xは、0～2であり、yは、0～2であり、zは、0～4であり、gは、6～14であるが、

40

但し、

m、n及びrの少なくとも1つは、0以外であり、

w及びyの少なくとも一方は、0以外であり、

m、n、p、r及びtの合計は、2～5であり、

v、w、x、y及びzの合計は、2～5である。

【0218】

RNAi化合物

特定の実施形態において、アンチセンス化合物は干渉RNA化合物（RNAi）であり

50

、二本鎖RNA化合物（低分子干渉RNAまたはsiRNAとも呼ばれる）及び一本鎖RNA化合物（またはssRNA）が含まれる。そのような化合物は、少なくとも部分的にRISC経路を介して作用して、標的核酸を分解する及び／または隔離する（したがって、マイクロRNA／マイクロRNA模倣化合物が含まれる）。特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、それらをそのような機構に特に適したものに修飾を含む。

【0219】

i. ssRNA化合物

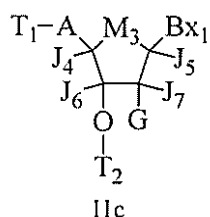
幾つかの実施形態において、一本鎖RNA化合物（ssRNA）としての使用に特に適したものが含まれるアンチセンス化合物は、修飾5'末端部を含む。特定の実施形態において、5'末端部は、修飾リン酸塩部分を含む。特定の実施形態において、そのような修飾リン酸塩は安定している（例えば、非修飾5'リン酸塩と比較して分解／切断に対して抵抗性がある）。特定の実施形態において、そのような5'末端ヌクレオシドは、5'垂リン酸部分を安定化する。特定の修飾5'末端ヌクレオシドは、当該技術、例えばWO／2011／139702において見出すことができる。

【0220】

特定の実施形態において、ssRNA化合物の5'ヌクレオシドは、式IIcを有し、

【0221】

【化3】



【0222】

式中、

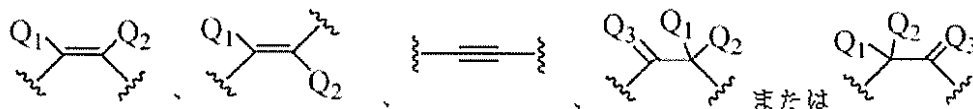
T₁は、場合により保護されている垂リン酸部分であり、

T₂は、式IIcの化合物をオリゴマー化合物に連結するヌクレオシド間連結基であり、

Aは、以下の式の1つを有し、

【0223】

【化4】



【0224】

Q₁及びQ₂は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、置換C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、またはN(R₃)(R₄)であり、

Q₃は、O、S、N(R₅)またはC(R₆)(R₇)であり、

各R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は、独立して、H、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆アルコキシであり、

M₃はO、S、NR₁₄、C(R₁₅)(R₁₆)、C(R₁₅)(R₁₆)C(R₁₇)(R₁₈)、C(R₁₅)=C(R₁₇)、OC(R₁₅)(R₁₆)、またはOC(R₁₅)(Bx₂)であり、

R₁₄は、H、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、置換C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂

～C₆アルキニル、または置換C₂～C₆アルキニルであり、

R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、置換C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、または置換C₂～C₆アルキニルであり、

Bx₁は、複素環式塩基部分であり、

またはBx₂が存在する場合、Bx₂は、複素環式塩基部分であり、Bx₁は、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、置換C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、または置換C₂～C₆アルキニルであり、

J₄、J₅、J₆及びJ₇は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、置換C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、または置換C₂～C₆アルキニルであり、

あるいはJ₄は、J₅またはJ₇の一方と架橋を形成し、前記架橋は、O、S、NR₁₉、C(R₂₀)(R₂₁)、C(R₂₀)=C(R₂₁)、C[=C(R₂₀)(R₂₁)]及びC(=O)から選択される1～3つの連結ビラジカル基を含み、J₅、J₆及びJ₇のうちの他の2つは、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、置換C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、または置換C₂～C₆アルキニルであり、

各R₁₉、R₂₀及びR₂₁は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、置換C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、または置換C₂～C₆アルキニルであり、

Gは、H、OH、ハロゲン、またはO-[C(R₈)(R₉)]_n-[(C=O)_m-X₁]_j-Zであり、

各R₈及びR₉は、独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、または置換C₁～C₆アルキルであり、

X₁は、O、S、またはN(E₁)であり、

Zは、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、またはN(E₂)(E₃)であり、

E₁、E₂及びE₃は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、または置換C₁～C₆アルキルであり、

nは、1～約6であり、

mは、0または1であり、

jは、0または1であり、

各置換基は、ハロゲン、OJ₁、N(J₁)(J₂)、=NJ₁、SJ₁、N₃、CN、OC(=X₂)J₁、OC(=X₂)N(J₁)(J₂)及びC(=X₂)N(J₁)(J₂)から独立して選択される1つ以上の場合により保護されている置換基を含み、

X₂は、O、S、またはNJ₃であり、

各J₁、J₂及びJ₃は、独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり、

jが1である場合、Zは、ハロゲンまたはN(E₂)(E₃)以外であり、

ここで前記オリゴマー化合物は、8～40個のモノマーサブユニットを含み、標的核酸の少なくとも一部とハイブリッド形成可能である。

【0225】

特定の実施形態において、M₃は、O、CH=CH、OCH₂、またはOC(H)(Bx₂)である。特定の実施形態において、M₃はOである。

【0226】

10

20

30

40

50

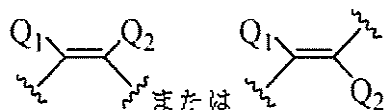
特定の実施形態において、 J_4 、 J_5 、 J_6 及び J_7 は、それぞれ H である。特定の実施形態において、 J_4 は、 J_5 または J_7 の一方と架橋を形成する。

【0227】

特定の実施形態において、A は、下記式の 1 つを有し、

【0228】

【化5】



10

【0229】

式中、

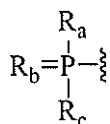
Q_1 及び Q_2 は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。特定の実施形態において、 Q_1 及び Q_2 は、それぞれ H である。特定の実施形態において、 Q_1 及び Q_2 は、それぞれ独立して、H またはハロゲンである。特定の実施形態において、 Q_1 及び Q_2 は H であり、 Q_1 及び Q_2 の他方は、F、 CH_3 、または OCH_3 である。

【0230】

特定の実施形態において、 T_1 は、下記式を有し、

【0231】

【化6】



20

【0232】

式中、

R_a 及び R_c は、それぞれ独立して、保護ヒドロキシル、保護チオール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、保護アミノ、または置換アミノであり、

30

R_b は、O または S である。特定の実施形態において、 R_b は、O であり、 R_a 及び R_c は、それぞれ独立して、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である。

【0233】

特定の実施形態において、G は、ハロゲン、 OCH_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CH_3 、 $O(CH_2)_2F$ 、 OCH_2CHF_2 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2-CH=CH_2$ 、 $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、 $O(CH_2)_2-SCH_3$ 、 $O(CH_2)_2-OCF_3$ 、 $O(CH_2)_3-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $O(CH_2)_2-ON(R_{10})(R_{11})$ 、 $O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $OCH_2C(=O)-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $OCH_2C(=O)-N(R_{12})-(CH_2)_2-N(R_{10})(R_{11})$ 、または $O(CH_2)_2-N(R_{12})-C(=NR_{13})[N(R_{10})(R_{11})]$ であり、ここで R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。特定の実施形態において、G は、ハロゲン、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2CH_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2-CH=CH_2$ 、 $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、 $O(CH_2)_2-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 、 $OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$ 、 $OCH_2C(=O)-N(H)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 、または $OCH_2-N(H)-C(=NH)NH_2$ である。特定の実施形態において、G は、F、 OCH_3 、または $O(CH_2)_2-OCH_3$ である。特定の実施形態において、G は、 $O(CH_2)_2-OCH_3$ である。

40

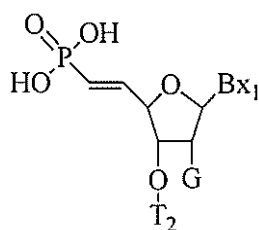
【0234】

特定の実施形態において、5' 末端ヌクレオシドは、式 I I e を有する。

50

【0235】

【化7】



Ile

10

【0236】

特定の実施形態において、ssRNAに特に適したものを含むアンチセンス化合物は、1種類以上の修飾糖部分及び／または天然に生じる糖部分を、オリゴヌクレオチドまたはその領域と共に、確定されたパターンまたは糖修飾モチーフに配列して含む。そのようなモチーフは、本明細書において考察された任意の糖修飾及び／または他の既知の糖修飾を含むことができる。

【0237】

特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、均一糖修飾を有する領域を含む、または領域からなる。特定のそのような実施形態において、領域のそれぞれのヌクレオシドは、同じRNA様糖修飾を含む。特定の実施形態において、領域のそれぞれのヌクレオシドは、2'-Fヌクレオシドである。特定の実施形態において、領域のそれぞれのヌクレオシドは、2'-OMeヌクレオシドである。特定の実施形態において、領域のそれぞれのヌクレオシドは、2'-MOEヌクレオシドである。特定の実施形態において、領域のそれぞれのヌクレオシドは、cEtヌクレオシドである。特定の実施形態において、領域のそれぞれのヌクレオシドは、LNAヌクレオシドである。特定の実施形態において、均一な領域は、オリゴヌクレオチドの全て、または実質的に全てを構成する。特定の実施形態において、領域は、1～4個の末端ヌクレオシドを除いてオリゴヌクレオチドの全体を構成する。

20

【0238】

特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、交互糖修飾の1つ以上の領域を含み、ここでヌクレオシドは、第1の種類の糖修飾を有するヌクレオチドと第2の種類の糖修飾を有するヌクレオチドで交互になる。特定の実施形態において、両方の種類のヌクレオシドは、RNA様ヌクレオシドである。特定の実施形態において、交互ヌクレオシドは、2'-OMe、2'-F、2'-MOE、LNA及びcEtから選択される。特定の実施形態において、交互修飾は、2'-F及び2'-OMeである。そのような領域は、隣接していてもよく、または異なって修飾されたヌクレオシドもしくはは抱合ヌクレオシドにより中断されていてもよい。

30

【0239】

特定の実施形態において、交互修飾の交互領域は、それぞれ単一のヌクレオシドから構成される（すなわち、パターンは、 $(AB)_x A_y$ であり、Aは、第1の種類の糖修飾を有するヌクレオシドであり、Bは、第2の種類の糖修飾を有するヌクレオシドであり、xは、1～20であり、yは、0または1である）。特定の実施形態において、交互モチーフにおける1つ以上の交互領域は、ある種のヌクレオシドを1つを超えて含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、以下のヌクレオシドモチーフ：

40

A A B B A A、
 A B B A B B、
 A A B A A B、
 A B B A B A A B B、
 A B A B A A、
 A A B A B A B、

50

A B A B A A、
 A B B A A B B A B A B A A、
 B A B B A A B B A B A B A A、または
 A B A B B A A B B A B A B A A

のいずれかの1つ以上の領域を含むことができ、

ここで、Aは第1の種類のヌクレオシドであり、Bは第2の種類のヌクレオシドである。特定の実施形態において、A及びBは、それぞれ2'-F、2'-OMe、BNA及びMOEから選択される。

【0240】

特定の実施形態において、そのような交互モチーフを有するオリゴヌクレオチドは、式 I Ic または I Ie のもののよう、修飾5'末端ヌクレオシドも含む。

10

【0241】

特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、2-2-3モチーフを有する領域を含む。そのような領域は、以下のモチーフを含み、

— (A)₂ — (B)_x — (A)₂ — (C)_y — (A)₃ —

ここで、Aは、第1の種類の修飾ヌクレオシドであり、
 B及びCは、Aと異なって修飾されるヌクレオチドであるが、B及びCは、互いに同じ、または異なる修飾を有してもよく、
 x及びyは、1～15である。

【0242】

20

特定の実施形態において、Aは、2'-OMe修飾ヌクレオシドである。特定の実施形態において、B及びCは、両方とも2'-F修飾ヌクレオシドである。特定の実施形態において、Aは、2'-OMe修飾ヌクレオシドであり、B及びCは、両方とも2'-F修飾ヌクレオシドである。

【0243】

特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは以下の糖モチーフを有し、

5' — (Q) — (A B)_x A_y — (D)_z

ここで、

Qは、安定したリン酸塩部分を含むヌクレオシドである。特定の実施形態において、Qは、式 I Ic または I Ie を有するヌクレオシドであり、

30

Aは、第1の種類の修飾ヌクレオシドであり、

Bは、第2の種類の修飾ヌクレオシドであり、

Dは、近接するヌクレオシドと異なる修飾を含む修飾ヌクレオシドである。したがって、yが0である場合、Dは、Bと異なって修飾されていなければならない、yが1である場合、Dは、Aと異なって修飾されていなければならない。特定の実施形態において、Dは、A及びBの両方と異なる。

Xは、5～15であり、

Yは、0または1であり、

Zは、0～4である。

【0244】

40

特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは以下の糖モチーフを有し、

5' — (Q) — (A)_x — (D)_z

ここで、

Qは、安定したリン酸塩部分を含むヌクレオシドである。特定の実施形態において、Qは、式 I Ic または I Ie を有するヌクレオシドであり、

Aは、第1の種類の修飾ヌクレオシドであり、

Dは、Aと異なる修飾を含む修飾ヌクレオシドである。

Xは、11～30であり、

Zは、0～4である。

【0245】

50

特定の実施形態において、上記のモチーフにおけるA、B、C及びDは、2'-OMe、2'-F、2'-MOE、LNA及びcEtから選択される。特定の実施形態において、Dは、末端ヌクレオシドを表す。特定の実施形態において、そのような末端ヌクレオシドは、標的核酸とハイブリッド形成するように設計されていない（しかし、1個以上が偶然にハイブリッド形成することもある）。特定の実施形態において、各Dヌクレオチドの核酸塩基は、標的核酸の対応する位置における核酸塩基の素性に関係なく、アデニンである。特定の実施形態において、各Dヌクレオシドの核酸塩基は、チミンである。

【0246】

特定の実施形態において、ssRNAとしての使用に特に適しているものが含まれるアンチセンス化合物は、修飾ヌクレオシド間連結を、オリゴヌクレオチドまたはその領域と共に、確定されたパターンまたは修飾ヌクレオシド間連結モチーフに配列して含む。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、交互ヌクレオシド間連結モチーフを有する領域を含む。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、均一に修飾されたヌクレオシド間連結の領域を含む。特定のそのような実施形態において、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結により均一に連結されている領域を含む。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結により均一に連結されている。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドのそれぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホジエステル及びホスホロチオエートから選択される。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドのそれぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホジエステル及びホスホロチオエートから選択され、少なくとも1つのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートである。

【0247】

特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも6個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも8個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも10個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも6連続ホスホロチオエートヌクレオシド間連結の少なくとも1ブロックを含む。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも8連続ホスホロチオエートヌクレオシド間連結の少なくとも1ブロックを含む。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも10連続ホスホロチオエートヌクレオシド間連結の少なくとも1ブロックを含む。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも12連続ホスホロチオエートヌクレオシド間連結の少なくとも1ブロックを含む。特定のそのような実施形態において、少なくとも1つのそのようなブロックは、オリゴヌクレオチドの3'末端に位置する。特定のそのような実施形態において、少なくとも1つのそのようなブロックは、オリゴヌクレオチドの3'末端の3個のヌクレオシド内に位置する。

【0248】

本明細書に記載されている様々な糖モチーフのいずれかを有するオリゴヌクレオチドは、任意の連結モチーフを有することができる。例えば、上記に記載されたものが含まれるが、それらに限定されないオリゴヌクレオチドは、下記の表から非限定的に選択される連結モチーフを有することができる。

【0249】

【表1】

最も5'にある連結	中央領域	3'領域
PS	交互PO/PS	6個のPS
PS	交互PO/PS	7個のPS
PS	交互PO/PS	8個のPS

【0250】

ii. siRNA化合物

特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、二本鎖RNA化合物（siRNA）である。そのような実施形態において、一方または両方の鎖は、ssRNAについて上記に記載された任意の修飾モチーフを含むことができる。特定の実施形態において、ssRNA化合物は、非修飾RNAでありうる。特定の実施形態において、siRNA化合物は、非修飾RNAヌクレオシドを含むことができるが、修飾ヌクレオシド間連結を含むことができる。

【0251】

幾つかの実施形態は、二本鎖組成物に関し、それぞれの鎖は、1個以上の修飾または非修飾ヌクレオシドの位置によって確定されるモチーフを含む。特定の実施形態において、組成物は、完全または少なくとも部分的にハイブリッド形成して二重鎖領域を形成する第1と第2のオリゴマー化合物を含み、核酸標的と相補的であり、且つハイブリッド形成する領域を更に含む組成物が、提供される。そのような組成物は、核酸標的と完全または部分的な相補性を有するアンチセンス鎖である第1のオリゴマー化合物と、第1のオリゴマー化合物と相補性のある1つ以上の領域を有し、且つ少なくとも1つの二重鎖領域を形成するセンス鎖である第2のオリゴマー化合物とを含むことが、適している。

【0252】

幾つかの実施形態の組成物は、核酸標的とハイブリッド形成することにより遺伝子発現を調節し、正常な機能の欠失をもたらす。幾つかの実施形態において、標的核酸はANGPTL3である。特定の実施形態において、標的ANGPTL3の分解は、本明細書に開示されている組成物により形成される活性化されたRISC複合体により推進される。

【0253】

幾つかの実施形態は、一方の鎖が、例えば、RISC（または、切断）複合体への逆鎖の優先的な装填に影響を及ぼすことに有用である、二本鎖組成物に向けられている。組成物は、選択された核酸分子を標的にすること及び1個以上の遺伝子の発現を調節することに有用である。幾つかの実施形態において、本発明の組成物は、標的RNAの部分とハイブリッド形成して、標的RNAの正常な機能の欠失をもたらす。

【0254】

特定の実施形態は、両方の鎖がヘミマー（hemimer）モチーフ、完全修飾モチーフ、位置修飾モチーフ、または交互モチーフを含む、二本鎖組成物に向けられている。本発明の組成物のそれぞれの鎖を修飾して、例えばsiRNA経路における特定の役割を実現することができる。それぞれの鎖における異なるモチーフ、またはそれぞれの鎖における異なる化学修飾を有する同じモチーフを使用することによって、アンチセンス鎖がRISC複合体を標的にし、同時にセンス鎖の組み込みを阻害することを可能にする。このモデルにおいて、それぞれの鎖は特定の役割が増強されるように独立して修飾されうる。アンチセンス鎖を5'末端で修飾して、RISCの1つの領域における役割を増強することができ、同時に3'末端を異なって修飾して、RISCの異なる領域における役割を増強することができる。

【0255】

二本鎖オリゴヌクレオチド分子は、自己相補的センス及びアンチセンス領域を含む二本鎖ポリヌクレオチド分子であり、アンチセンス領域は、標的核酸分子またはその部分のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含み、センス領域は、標的核酸配列またはその部分に対応するヌクレオチド配列を有する。二本鎖オリゴヌクレオチド分子は、2個の別個のオリゴヌクレオチドから組み立てることができ、一方の鎖はセンス鎖であり、他方はアンチセンス鎖であり、アンチセンス及びセンス鎖は、自己相補的である（すなわち、それぞれの鎖は、他方の鎖のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含み、例えば、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、二重鎖または二本鎖構造を形成する場合、例えば、二本鎖領域が、約15～30個、例えば、約15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30個の塩基対である場合、アンチセンス鎖は、標的核酸分子またはその部分のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含み、センス鎖は、標的核酸配列またはその部分に対応するヌクレオチド

配列を含む（例えば、二本鎖オリゴヌクレオチド分子の約15～約25個、またはそれ以上のヌクレオチドは、標的核酸またはその部分と相補的である）。あるいは、二本鎖オリゴヌクレオチドは、一本鎖オリゴヌクレオチドから組み立てられ、siRNAの自己相補的センス及びアンチセンス領域は、核酸に基づいた、または非核酸に基づいたリンカーによって連結される。

【0256】

二本鎖オリゴヌクレオチドは、自己相補的センス及びアンチセンス領域を有する、二重鎖、非対称二重鎖、ヘアピンまたは非対称ヘアピン二次構造を持つポリヌクレオチドであることができ、アンチセンス領域は、別個の標的核酸分子またはその部分のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含み、センス領域は、標的核酸配列またはその部分に対応するヌクレオチド配列を有する。二本鎖オリゴヌクレオチドは、2つ以上のループ構造と、自己相補的センス及びアンチセンス領域を含むステムとを有する環状一本鎖ポリヌクレオチドであることができ、アンチセンス領域は、標的核酸分子またはその部分のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含み、センス領域は、標的核酸配列またはその部分に対応するヌクレオチド配列を有し、環状ポリヌクレオチドは、インビボまたはインビトロで処理されて、RNAiを媒介することができる活性siRNA分子を生じることができる。

【0257】

特定の実施形態において、二本鎖オリゴヌクレオチドは、別個のセンス及びアンチセンス配列または領域を含み、センス及びアンチセンス領域は、当該技術において既知のヌクレオチドまたは非ヌクレオチドリンカーにより共有結合的に連結されている、あるいはイオン相互作用、水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、及び／またはスタッキング相互作用により非共有結合的に連結されている。特定の実施形態において、二本鎖オリゴヌクレオチドは、標的遺伝子のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含む。別の実施形態において、二本鎖オリゴヌクレオチドは、標的遺伝子の発現の阻害を引き起こすように、標的遺伝子のヌクレオチド配列と相互作用する。

【0258】

本明細書で使用されるとき、二本鎖オリゴヌクレオチドは、RNAのみを含有する分子に限定される必要はなく、化学的に修飾されたヌクレオチド及び非ヌクレオチドを更に包含する。特定の実施形態において、低分子干渉核酸分子は、2'-ヒドロキシ（2'-OH）含有ヌクレオチドを欠いている。特定の実施形態において、低分子干渉核酸は、場合によりリボヌクレオチド（例えば、2'-OH基を有するヌクレオチド）を何も含まない。しかし、RNAiを支持するために分子内にリボヌクレオチドの存在を必要としないような二本鎖オリゴヌクレオチドは、2'-OH基を有する1個以上のヌクレオチドを含有する、結合リンカー、または他の結合もしくは会合している基、部分、もしくは鎖を有することができる。場合により、二本鎖オリゴヌクレオチドは、約5、10、20、30、40、または50%のヌクレオチド部分にリボヌクレオチドを含むことができる。本明細書で使用されるとき、siRNAという用語は、配列特異的RNAi、例えば、低分子干渉RNA（siRNA）、二本鎖RNA（dsRNA）、マイクロRNA（miRNA）、低分子ヘアピンRNA（shRNA）、低分子干渉オリゴヌクレオチド、低分子干渉核酸、低分子干渉修飾オリゴヌクレオチド、化学修飾siRNA、転写後遺伝子抑制RNA（ptgsRNA）などを媒介することができる核酸分子を記載するために使用される他の用語と同等であることが意図される。加えて、本明細書で使用されるとき、RNAiという用語は、転写後遺伝子発現抑制、翻訳阻害、または後成学のような配列特異的RNA干渉を記載するために使用される他の用語と同等であることが意図される。例えば、二本鎖オリゴヌクレオチドを使用して、転写後レベル及び転写前レベルの両方において遺伝子を後成的に発現抑制することができる。非限定例において、本発明のsiRNA分子による遺伝子発現の後成的制御は、クロマチン構造のsiRNA媒介修飾またはメチル化パターンによりもたらされて、遺伝子発現を変更することができる（例えば、Verdel et al., 2004, Science, 303, 672-676; Pal-Bha

10

20

30

40

50

dra et al., 2004, Science, 303, 669-672; Allshire, 2002, Science, 297, 1818-1819; Volpe et al., 2002, Science, 297, 1833-1837; Jenuwein, 2002, Science, 297, 2215-2218; 及び Hall et al., 2002, Science, 297, 2232-2237 を参照すること)。

【0259】

本明細書において提供される幾つかの実施形態の化合物及び組成物は、例えば、自己相補的配列を有する単一のRNA鎖が、RNAの2つの別々の鎖を含む二本鎖立体構造または二重鎖dsRNAエフェクター分子を想定できる、「ヘアピン」またはステムループ二本鎖RNAエフェクター分子を含むdsRNA媒介遺伝子発現抑制またはRNAi機構により、ANGPTL3を標的にできることが考慮される。様々な実施形態において、dsRNAは、例えば、2000年4月19日出願のWO00/63364及び1999年4月21日出願の米国特許出願第60/130,377号に開示されているRNA/DNAハイブリッドのように、全体がリボヌクレオチドからなる、またはリボヌクレオチドとデオキシヌクレオチドの混合物からなる。dsRNAまたはdsRNAエフェクター分子は、分子の1つのセグメントのヌクレオチドが、分子の別のセグメントのヌクレオチドと塩基対形成するように、自己相補的な領域を有する単一の分子でありうる。様々な実施形態において、単一の分子からなるdsRNAは、全体的がりボヌクレオチドからなる、またはデオキシリボヌクレオチドの領域と相補的であるリボヌクレオチドの領域を含む。あるいは、dsRNAは、互いに相補的な領域を有する2つの異なる鎖を含むことができる。

【0260】

様々な実施形態において、両方の鎖は、全体がりボヌクレオチドからなる、1つの鎖は、全体がりボヌクレオチドからなる、1つの鎖は、全体がデオキシリボヌクレオチドからなる、または一方もしくは両方の鎖は、リボヌクレオチドとデオキシリボヌクレオチドの混合物を含有する。特定の実施形態において、相補性領域は、互いに及び標的核酸配列と、少なくとも70、80、90、95、98、または100%相補的である。特定の実施形態において、二本鎖立体構造に存在するdsRNAの領域は、少なくとも19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、50、75、100、200、500、1000、2000、または5000個のヌクレオチドを含む、あるいはdsRNAにおいて表されるcDNAまたは他の標的核酸配列の全てのヌクレオチドを含む。幾つかの実施形態において、dsRNAは、一本鎖末端のように、一本鎖領域を何も含有しない、またはdsRNAは、ヘアピンである。他の実施形態において、dsRNAは、1つ以上の一本鎖領域またはオーバーハングを有する。特定の実施形態において、RNA/DNAハイブリッドは、アンチセンス鎖または領域である（例えば、標的核酸に少なくとも70、80、90、95、98、または100%の相補性を有する）DNA鎖または領域、及びセンス鎖または領域である（例えば、標的核酸に少なくとも70、80、90、95、98、または100%の同一性を有する）RNA鎖または領域を含み、逆の場合も同じである。

【0261】

様々な実施形態において、RNA/DNAハイブリッドは、本明細書に記載されている、または2000年4月19日出願のWO00/63364もしくは1999年4月21日出願の米国特許出願第60/130,377号に記載されているような酵素または化学合成方法を使用して、インビトロで作製される。他の実施形態において、インビトロで合成されるDNA鎖は、細胞におけるDNA鎖の形質転換の前、後、またはそれと同時に発生的に、インビボまたはインビトロで作製されたRNA鎖と複合体を形成する。なお他の実施形態において、dsRNAは、センス及びアンチセンス領域を含有する単一の環状核酸である、またはdsRNAは、環状核酸と、第2の環状核酸または線状核酸のいずれかを含有（例えば、2000年4月19日出願のWO00/63364または1999年4月21日出願の米国特許出願第60/130,377号を参照すること）。例示的な環状核酸は、ヌクレオチドの遊離5'ホスホリル基が別のヌクレオチドの2'ヒドロキシル基と

折り返しで連結する、投げ縄構造を含む。

【0262】

他の実施形態において、dsRNAは、糖の2'位がハロゲン（例えば、フッ素基）を含有する、またはアルコキシ基（例えば、メトキシ基）を含有する、1個以上の修飾ヌクレオチドを含み、対応する2'位が水素またはヒドロキシル基を含有する対応するdsRNAと比較してdsRNAのインビトロまたはインビボにおける半減期を増加する。なお他の実施形態において、dsRNAは、天然に生じるホスホジエステル連結以外の近接ヌクレオチドの間に1つ以上の連結を含む。そのような連結の例には、ホスホルアミド、ホスホロチオエート及びホスホロジチオエート連結が含まれる。dsRNAは、米国特許第6,673,661号に教示されているように、化学的に修飾された核酸分子でもありうる。他の実施形態において、dsRNAは、例えば、2000年4月19日出願のWO00/63364及び1999年4月21日出願の米国特許出願第60/130,377号に開示されているように、1または2つのキャップされた鎖を含有する。

10

【0263】

他の実施形態において、dsRNAは、WO00/63364に開示されているdsRNA分子の少なくとも部分的なもののいずれか、並びに米国仮出願第60/399,998号、米国仮出願第60/419,532号及びPCT/US2003/033466に開示されているdsRNA分子のいずれかであることができ、これらの教示は、参照として本明細書に組み込まれる。dsRNAのいずれかは、本明細書に記載されている方法またはWO00/63364に記載されているような標準的な方法を使用して、インビトロまたはインビボにおいて発現させることができる。

20

【0264】

占有

特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、RNアーゼHを介して標的核酸の切断をもたらすこと、またはRISC経路を介して切断もしくは隔離をもたらすことが予測されない。特定のそのような実施形態において、アンチセンス活性は、占有によってもたらされることがあり、ハイブリッド形成したアンチセンス化合物の存在は、標的核酸の活性を妨げる。特定のそのような実施形態において、アンチセンス化合物は、均一に修飾されうる、または修飾の混合、並びに／または修飾及び非修飾ヌクレオシドを含みうる。

【0265】

標的核酸、標的領域及びヌクレオチド配列

ANGPTL3をコードするヌクレオチド配列には、以下のGenBank受入番号NM_014495.2（配列番号1として組み込まれる）またはGenBank受入番号NT_032977.9ヌクレオチド33032001～33046000（配列番号2として組み込まれる）に記載されているヒト配列が、限定されることなく含まれる。本明細書に含有されている実施例のそれぞれの配列番号に記載されている配列は、糖部分、ヌクレオシド間連結、または核酸塩基に対するあらゆる修飾から独立していることが理解される。このように、配列番号により確定されたアンチセンス化合物は、糖部分、ヌクレオシド間連結、または核酸塩基に対して1つ以上の修飾を独立して含むことができる。ISS番号により記載されるアンチセンス化合物は、核酸塩基配列とモチーフの組み合わせを示す。

30

40

【0266】

特定の実施形態において、標的領域は、標的核酸の構造的に確定された領域である。例えば、標的領域は、3'UTR、5'UTR、エクソン、イントロン、エクソン／イントロン接合部、コード領域、翻訳開始領域、翻訳終結領域、または他の確定された核酸領域を包含することができる。ANGPTL3の構造的に確定された領域は、NCBIのような配列データベースの受入番号により得ることができ、そのような情報は、本明細書に参照として組み込まれる。特定の実施形態において、標的領域は、標的領域内の1つの標的セグメントの5'標的部位から標的領域内の別の標的セグメントの3'標的部位までの配列を、包含することができる。

50

【0267】

特定の実施形態において、「標的セグメント」は、核酸内の標的領域の小さな下位部分である。例えば、標的セグメントは、1つ以上のアンチセンス化合物が標的にする標的核酸のヌクレオチドの配列でありうる。「5'標的部位」または「5'開始部位」は、標的セグメントの最も5'にあるヌクレオチドを指す。「3'標的部位」または「3'終止部位」は、標的セグメントの最も3'にあるヌクレオチドを指す。

【0268】

標的化には、アンチセンス化合物が、望ましい効果が生じるようにハイブリッド形成する少なくとも1つの標的セグメントを決定することが含まれる。特定の実施形態において、望ましい効果は、mRNA標的核酸レベルの低減である。特定の実施形態において、望ましい効果は、標的核酸によりコードされたタンパク質のレベルの低減、または標的核酸に関連する表現型の変化である。

10

【0269】

標的領域は、1つ以上の標的セグメントを含有することができる。標的領域内の複数の標的セグメントは、重複しうる。あるいは、これらは非重複でありうる。特定の実施形態において、標的領域内の標的セグメントは、約300個以下のヌクレオチドにより隔てられている。特定の実施形態において、標的領域内の標的セグメントは、多数のヌクレオチドにより、すなわち、標的核酸の約250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20、もしくは10個の、これら以下の、およそこれら以下のヌクレオチド、または前述の値の任意の2つにより確定された領域により、隔てられている。特定の実施形態において、標的領域内の標的セグメントは、標的核酸の5個以下、または約5個以下のヌクレオチドにより隔てられている。特定の実施形態において、標的セグメントは隣接している。本明細書に列挙されている5'標的部位または3'標的部位のいずれかの出発核酸を有する範囲により確定されている標的領域が、考慮される。

20

【0270】

適切な標的セグメントは、5'UTR、コード領域、3'UTR、イントロン、エクソン、またはエクソン／イントロン接合部内に見出すことができる。開始コドンまたは終止コドンを含む標的セグメントも、適切な標的セグメントである。適切な標的セグメントには、開始コドンまたは終止コドンのような特定の構造的に確定された領域を特異的に除くことができる。

30

【0271】

適切な標的セグメントの決定には、ゲノム全体にわたる標的核酸の配列と、他の配列との比較が含まれる。例えば、BLASTアルゴリズムを使用して、異なる核酸の間で類似性のある領域を特定することができる。この比較は、選択された標的核酸以外の配列（すなわち、非標的またはオフターゲット配列）と非特異的にハイブリッド形成しうるアンチセンス化合物配列の選択を、防止することができる。

【0272】

活性標的領域内のアンチセンス化合物の活性に変動がありうる（例えば、標的核酸レベルの低減率により確定される）。特定の実施形態において、ANGPTL3 mRNAレベルの低減は、ANGPTL3タンパク質発現の阻害を示す。ANGPTL3タンパク質のレベルの低減も、標的mRNA発現の阻害を示す。更に、コレステロール、LDL、トリグリセリド、またはグルコースのレベルの低減のような表現型の変化は、ANGPTL3 mRNA及び／またはタンパク質発現の阻害を示すことができる。

40

【0273】

ハイブリッド形成

幾つかの実施形態において、ハイブリッド形成は、本明細書に開示されているアンチセンス化合物とANGPTL3核酸の間に生じる。ハイブリッド形成の最も一般的な機構は、核酸分子の相補的核酸塩基の間の水素結合（例えば、ワトソン・クリック、フーグスティーン、または逆フーグスティーン水素結合）を伴う。

【0274】

50

ハイブリッド形成は、異なる条件下で生じうる。厳密条件は、配列依存性であり、ハイブリッド形成する核酸の性質及び組成によって決定される。

【0275】

配列が標的核酸と特異的にハイブリッド形成するかを決定する方法は、当該技術において良く知られている (Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Ed., 2001)。特定の実施形態において、本明細書において提供されるアンチセンス化合物は、ANGPTL3核酸と特異的にハイブリッド形成する。

【0276】

相補性

10

アンチセンス化合物及び標的核酸は、アンチセンス化合物の十分な数の核酸塩基が、望ましい効果（例えば、ANGPTL3核酸のような標的核酸のアンチセンス阻害）が生じるように、標的核酸の対応する核酸塩基と水素結合できる場合、互いに相補的である。

【0277】

アンチセンス化合物は、介在または近接セグメントがハイブリッド形成の事象（例えば、ループ構造、不適合、またはヘアピン構造）に関与しないように、ANGPTL3核酸の1つ以上のセグメントとハイブリッド形成することができる。

【0278】

特定の実施形態において、本明細書において提供されるアンチセンス化合物またはその特定の部分は、ANGPTL3核酸、標的領域、標的セグメント、またはこれらの特定の部分に70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%相補的である、または少なくともこれらの率の相補性がある。特定の実施形態において、本明細書において提供されるアンチセンス化合物またはその特定の部分は、配列番号1～2の1つ以上の配列に70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%相補的である、または少なくともこれらの率の相補性がある。アンチセンス化合物と標的核酸の相補性の率は、日常的な方法を使用して決定することができる。

20

【0279】

30

例えば、アンチセンス化合物の20個の核酸塩基の18個が標的領域と相補的であり、したがって特異的にハイブリッド形成するアンチセンス化合物は、90パーセントの相補性を表す。この例では、残りの非相補的核酸塩基は、群を形成する、または相補的核酸塩基に散在することができ、互いに、もしくは相補的核酸塩基に隣接する必要はない。このように、標的核酸と完全に相補的な2つの領域が隣接している4個の非相補的核酸塩基を有する、18個の核酸塩基長さであるアンチセンス化合物は、標的核酸と77.8%の全体的な相補性を有し、したがって本発明の範囲内である。アンチセンス化合物と標的核酸の領域との相補性の率は、当該技術に既知のBLASTプログラム（塩基局所整列検索ツール (basic local alignment search tool)）及びPowerBLASTプログラムを日常的に使用して決定することができる (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656)。相同性、配列同一性、または相補性の率は、例えば、Smith及びWatermanのアルゴリズムを使用するGapプログラム (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.) により、初期設定を使用して、決定することができる (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489)。

40

【0280】

特定の実施形態において、本明細書に提供されるアンチセンス化合物またはその特定の

50

部分は、標的核酸またはその特定の部分と完全に相補的（すなわち、100%相補的）である。例えば、アンチセンス化合物は、ANGPTL3核酸、または標的領域、またはその標的セグメントもしくは標的配列と完全に相補的でありうる。本明細書で使用されるとき、「完全に相補的」とは、アンチセンス化合物のそれぞれの核酸塩基が標的核酸の対応する核酸塩基と正確に塩基対形成できることを意味する。例えば、20核酸塩基アンチセンス化合物は、アンチセンス化合物と完全に相補的である標的核酸の対応する20核酸塩基部分がある限り、400個の核酸塩基長さの標的配列と完全に相補的である。完全に相補的を、第1及び／または第2の核酸の特定の部分を参照して使用することもできる。

例えば、30核酸塩基アンチセンス化合物の20核酸塩基部分は、400個の核酸塩基長さである標的配列と「完全に相補的」でありうる。30核酸塩基オリゴヌクレオチドの20核酸塩基部分は、標的配列が、それぞれの核酸塩基がアンチセンス化合物の20核酸塩基部分と相補的である対応する20核酸塩基部分を有する場合、標的配列と完全に相補的である。同時に、全ての30核酸塩基アンチセンス化合物は、アンチセンス化合物の残りの10個の核酸塩基も標的配列と相補的であるかによっては、標的配列と完全に相補的でありうる。

【0281】

非相補的核酸塩基の位置は、アンチセンス化合物の5'末端または3'末端でありうる。あるいは、非相補的核酸塩基または核酸塩基は、アンチセンス化合物の内部位置でありうる。2個以上の非相補的核酸塩基が存在する場合、これらは隣接（すなわち、連結）しうる、または非隣接でありうる。1つの実施形態において、非相補的核酸塩基は、ギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチドのウイングセグメントに位置する。

【0282】

特定の実施形態において、10、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20個の核酸塩基長さである、またはこれらの数までの長さであるアンチセンス化合物は、ANGPTL3核酸またはその特定の部分のような標的核酸に対して4個以下、3個以下、2個以下、または1個以下の非相補的核酸塩基を含む。

【0283】

特定の実施形態において、10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30個の核酸塩基長さである、またはこれらの数までの長さであるアンチセンス化合物は、ANGPTL3核酸またはその特定の部分のような標的核酸に対して4個以下、3個以下、2個以下、または1個以下の非相補的核酸塩基を含む。

【0284】

本明細書において提供されるアンチセンス化合物には、標的核酸の部分に相補的であるものも含まれる。本明細書で使用されるとき、「部分」は、標的核酸の領域またはセグメント内の確定された数の隣接（すなわち、連結）核酸塩基を指す。「部分」は、アンチセンス化合物の確定された数の隣接核酸塩基を指すこともできる。特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも8核酸塩基部分と相補的である。特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも10核酸塩基部分と相補的である。特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、標的セグメントの少なくとも15核酸塩基部分と相補的である。標的セグメントの少なくとも8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、もしくはそれ以上の核酸塩基部分、またはこれらの値の任意の2つにより確定された範囲に相補的であるアンチセンス化合物も、考慮される。

【0285】

同一性

本明細書において提供されるアンチセンス化合物は、特定のヌクレオチド配列、配列番号、または特定のISIS番号により表される化合物の配列、もしくはその部分と確定された同一性の率を有することもできる。本明細書で使用されるとき、アンチセンス化合物は、同じ核酸塩基対形成能力を有する場合、本明細書に開示されている配列と同一である

。例えば、開示されているDNA配列にチミジンの代わりにウラシルを含有するRNAは、ウラシルとチミジンの両方がアデニンと対形成するので、DNA配列と同一であると考慮される。本明細書に記載されているアンチセンス化合物の短縮型及び延長型、並びに本明細書において提供されるアンチセンス化合物に対して非同一塩基を有する化合物も、考慮される。非同一塩基は、互いに近接しうる、またはアンチセンス化合物の全体に分散されうる。アンチセンス化合物の正確な同一性は、比較される配列に対して同一塩基対形成を有する塩基の数によって計算される。

【0286】

特定の実施形態において、アンチセンス化合物またはその部分は、本明細書に開示されているアンチセンス化合物、または配列番号、またはその部分の1つ以上に少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一である。

10

【0287】

修飾

ヌクレオシドは、塩基と糖の組み合わせである。ヌクレオシドの核酸塩基（塩基としても知られている）部分は、通常、複素環式塩基部分である。ヌクレオチドは、ヌクレオシドの糖部分に共有結合的に連結しているリン酸基を更に有するヌクレオシドである。ペントフルァノシル糖を含むこれらのヌクレオシドでは、リン酸基は、糖の2'、3'、または5'ヒドロキシル部分に連結することができる。オリゴヌクレオチドは、近接ヌクレオシドの互いの共有結合的連結を介して、線状ポリマーオリゴヌクレオチドを形成することによって形成される。オリゴヌクレオチド構造内において、リン酸基は、一般にオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結を形成するものとして参照される。

20

【0288】

アンチセンス化合物への修飾は、ヌクレオシド間連結、糖部分または核酸塩基における置換または変化を包含する。修飾されたアンチセンス化合物は、例えば、細胞取り込みの増強、核酸標的への親和性の増強、ヌクレアーゼの存在下での安定性の増加、または阻害活性の増加のような望ましい特性のため、多くの場合に未変性形態よりも好ましい。

【0289】

化学修飾ヌクレオシドを用いて、標的核酸への短縮型または切断型アンチセンスオリゴヌクレオチドの結合親和性を増加することもできる。したがって、匹敵する結果を、そのような化学的に修飾されたヌクレオシドを有する短縮型アンチセンス化合物から、多くの場合に得ることができる。

30

【0290】

修飾ヌクレオシド間連結

RNA及びDNAの天然に生じるヌクレオシド間連結は、3'から5'へのホスホジエステル連結である。1つ以上の修飾された、すなわち非天然に生じるヌクレオシド間連結を有するアンチセンス化合物は、例えば、細胞取り込みの増強、核酸標的への親和性の増強及びヌクレアーゼの存在下での安定性の増加のような望ましい特性のため、天然に生じるヌクレオシド間連結を有するアンチセンス化合物より、多くの場合に選択される。

【0291】

修飾ヌクレオシド間連結を有するオリゴヌクレオチドは、リン原子を保持するヌクレオシド間連結、並びにリン原子を有さないヌクレオシド間連結を含む。代表的なリン含有ヌクレオシド間連結には、ホスホジエステル、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホルアミデート及びホスホロチオエートが含まれるが、これらに限定されない。リン含有及び非リン含有連結の調製方法は、良く知られている。

40

【0292】

特定の実施形態において、ANGPTL3核酸を標的にするアンチセンス化合物は、1つ以上の修飾ヌクレオシド間連結を含む。特定の実施形態において、修飾ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。特定の実施形態において、アンチセンス化合物のそれぞれのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である

50

【0293】

修飾糖部分

本発明のアンチセンス化合物は、場合により、糖基が修飾されている1個以上のヌクレオシドを含有する。そのような糖修飾ヌクレオシドは、ヌクレアーゼ安定性の増強、結合親和性の増加、または他の有益な生物学的特性を、アンチセンス化合物に付与することができる。特定の実施形態において、ヌクレオシドは、化学的に修飾されたリボフラノース環部分を含む。化学的に修飾されたリボフラノース環の例には、置換基（非ジェミナル環原子を架橋して二環式核酸（BNA）を形成する、5'及び2'置換基を含む）の付加、S、N(R)またはC(R₁)(R₂)(R、R₁及びR₂は、それぞれ独立して、H、C₁~C₁₂アルキル、もしくは保護基である)によるリボシル環酸素原子の交換、並びにこれらの組み合わせが、限定されることなく含まれる。化学的に修飾された糖の例には、2'-F-5'-メチル置換ヌクレオシド（他の開示されている5', 2'-ビス置換ヌクレオシドについては2008年8月21日に公開されたPCT国際出願WO2008/101157を参照すること）、または2'位における更なる置換を伴う、Sによるリボシル環酸素原子の交換（2005年6月16日に公開された米国特許出願公開US2005-0130923を参照すること）、あるいはBNAの5'置換（LNAが例えば5'-メチルまたは5'-ビニル基で置換されている、2007年11月22日に公開されたPCT国際出願WO2007/134181を参照すること）が含まれる。

10

【0294】

修飾糖部分を有するヌクレオシドの例には、5'-ビニル、5'-メチル(RまたはS)、4'-S、2'-F、2'-OCH₃、2'-OCH₂CH₃、2'-OCH₂CH₂F及び2'-O(CH₂)₂OCH₃置換基を含むヌクレオシドが、限定されることなく含まれる。2'位の置換基は、アリル、アミノ、アジド、チオ、O-アリル、O-C₁~C₁₀アルキル、OCF₃、OCH₂F、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)及びO-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n)から選択されることもでき、ここで各R₁、R_m及びR_nは、独立して、H、または置換もしくは非置換C₁~C₁₀アルキルである。

20

【0295】

本明細書で使用されるとき、「二環式ヌクレオシド」は、二環式糖分を含む修飾ヌクレオシドを指す。二環式核酸(BNA)の例には、4'と2'のリボシル環原子の間に架橋を含むヌクレオシドが、限定されることなく含まれる。特定の実施形態において、本明細書において提供されるアンチセンス化合物は、1個以上のBNAヌクレオシドを含み、ここで架橋は、式：4'-(CH₂)-O-2'(LNA)；4'-(CH₂)-S-2'；4'-(CH₂)₂-O-2'(ENA)；4'-CH(CH₃)-O-2'及び4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'(並びにその類縁体、2008年7月15日発行の米国特許第7,399,845を参照すること)；4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'(及びその類縁体、2009年1月8日に公開のWO/2009/006478として公開されたPCT/US2008/068922を参照すること)；4'-CH₂-N(OCH₃)-2'(及びその類縁体、2008年12月11日に公開のWO/2008/150729として公開されたPCT/US2008/064591を参照すること)；4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(2004年9月2日に公開された米国特許出願US2004-0171570を参照すること)；RがH、C₁~C₁₂アルキルまたは保護基である4'-CH₂-N(R)-O-2'(2008年9月23日に発行された米国特許第7,427,672号を参照すること)；4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'(Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照すること)；並びに4'-CH₂-C(=CH₂)-2'(及びその類縁体、2008年12月8日公開のWO2008/154401として公開されたPCT/US2008/066154を参照すること)の1つ以上を含む。

30

40

【0296】

50

更なる二環式ヌクレオシドは、出版された文献に報告されている（例えば、S r i v a s t a v a et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129 (26) 8362-8379; F r i e d e n et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372; E l a y a d i et al., Curr. Opinion Inven. Drugs, 2001, 2, 558-561; B r a a s c h et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; O r u m et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; W a h l e s t e d t et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638; S i n g h et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; K o s h k i n et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; K u m a r et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; S i n g h et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; 米国特許第7, 399, 845号; 同第7, 053, 207号; 同第7, 034, 133号; 同第6, 794, 499号; 同第6, 770, 748号; 同第6, 670, 461号; 同第6, 525, 191号; 同第6, 268, 490号; 米国特許公開US 2008-0039618; US 2007-0287831; US 2004-0171570; 米国特許出願第12/129, 154号; 同第61/099, 844号; 同第61/097, 787号; 同第61/086, 231号; 同第61/056, 564号; 同第61/026, 998号; 同第61/026, 995号; 同第60/989, 574号; 国際出願WO 2007/134181; WO 2005/021570; WO 2004/106356; WO 94/14226; 並びにPCT国際出願PCT/US 2008/068922; PCT/US 2008/066154; 及びPCT/US 2008/064591を参照すること）。例えば α -L-リボフラノース及び β -D-リボフラノースを含む1つ以上の立体化学糖配置を有する前述の二環式ヌクレオシドが、それぞれ調製されうる（WO 99/14226として1999年3月25日に公開されたPCT国際出願PCT/DK 98/00393を参照すること）。

【0297】

本明細書で使用されるとき、「単環式ヌクレオシド」は、二環式糖部分ではない修飾糖部分を含むヌクレオシドを指す。特定の実施形態において、ヌクレオシドの糖部分または糖部分類縁体を、任意の位置で修飾または置換することができる。

【0298】

本明細書で使用されるとき、「4'-2'二環式ヌクレオシド」または「4'~2'二環式ヌクレオシド」は、糖環の2'炭素原子と4'炭素原子を接続する、フラノース環の2個の炭素原子を接続する架橋を含むフラノース環を含む、二環式ヌクレオシドを指す。

【0299】

特定の実施形態において、BNAヌクレオシドの二環式糖部分には、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ 、 $-C(R_a)=C(R_b)-$ 、 $-C(R_a)=N-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-Si(R_a)_2-$ 、 $-S(=O)_x-$ 及び $-N(R_a)-$ から独立して選択される1つ、または1~4つの連結基を含む架橋を限定されことなく含む、ペントフルラノシル糖部分の4'と2'炭素原子の間に少なくとも1つの架橋を有する化合物が、限定されことなく含まれ、ここで、xは、0、1、または2であり、nは、1、2、3、または4であり、各 R_a 及び R_b は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、複素環式ラジカル、置換複素環式ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $C_5 \sim C_7$ 脂環式ラジカル、置換 $C_5 \sim C_7$ 脂環式ラジカル、ハロゲン、 OJ_1 、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 $COOJ_1$ 、アシル($C(=O)-H$)、置換アシル、CN、スルホニル($S(=O)_2-J_1$)、またはスルホキシル($S(=O)-J_1$)であり、

各 J_1 及び J_2 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、アシル ($C(=O)-H$)、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、または保護基である。

【0300】

特定の実施形態において、二環式糖部分の架橋は、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ 、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$ 、 $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ 、または $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$ である。特定の実施形態において、架橋は、 $4'-CH_2-2'$ 、 $4'-(CH_2)_2-2'$ 、 $4'-(CH_2)_3-2'$ 、 $4'-CH_2-O-2'$ 、 $4'-(CH_2)_2-O-2'$ 、 $4'-CH_2-O-N(R)-2'$ 及び $4'-CH_2-N(R)-O-2'$ であり、ここで各 R は、独立して、H、保護基、または $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである。

10

【0301】

特定の実施形態において、二環式ヌクレオシドは、異性体配置により更に確定される。例えば、 $4'-(CH_2)-O-2'$ 架橋を含むヌクレオシドは、 $\alpha-L$ 配置または $\beta-D$ 配置でありうる。以前は、 $\alpha-L$ -メチレンオキシ ($4'-CH_2-O-2'$) BNA が、アンチセンス活性を示したアンチセンスオリゴヌクレオチドに組み込まれた (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372)。

20

【0302】

特定の実施形態において、二環式ヌクレオシドには、 $4' \sim 2'$ 架橋を有するものが含まれ、ここでそのような架橋には、 $\alpha-L-4'-(CH_2)-O-2'$ 、 $\beta-D-4'-CH_2-O-2'$ 、 $4'-(CH_2)_2-O-2'$ 、 $4'-CH_2-O-N(R)-2'$ 、 $4'-CH_2-N(R)-O-2'$ 、 $4'-CH(CH_3)-O-2'$ 、 $4'-CH_2-S-2'$ 、 $4'-CH_2-N(R)-2'$ 、 $4'-CH_2-CH(CH_3)-2'$ 及び $4'-(CH_2)_3-2'$ が、限定されることなく含まれ、R は、H、保護基、または $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである。

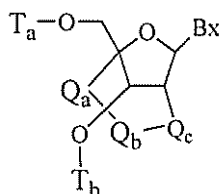
【0303】

特定の実施形態において、二環式ヌクレオシドは、下記式を有し、

30

【0304】

【化8】



【0305】

式中、

40

Bx は、複素環式塩基部分であり、

$-Q_a-Q_b-Q_c-$ は、 $-CH_2-N(R_c)-CH_2-$ 、 $-C(=O)-N(R_c)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-N(R_c)-$ 、 $-CH_2-N(R_c)-O-$ 、または $-N(R_c)-O-CH_2$ であり、

R_c は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、またはアミノ保護基であり、

T_a 及び T_b は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持媒体への共有結合である。

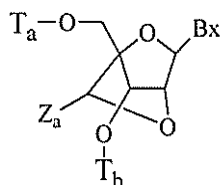
【0306】

特定の実施形態において、二環式ヌクレオシドは、下記式を有し、

【0307】

50

【化 9】



【0308】

式中、

B x は、複素環式塩基部分であり、

T_a 及び T_b は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持媒体への共有結合であり、

Z_a は、C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、置換 C₁～C₆ アルキル、置換 C₂～C₆ アルケニル、置換 C₂～C₆ アルキニル、アシル、置換アシル、置換アミド、チオール、または置換チオールである。

【0309】

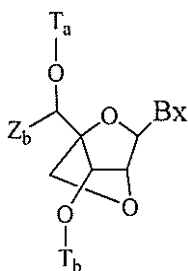
1つの実施形態において、それぞれの置換基は、独立して、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、OJ_c、NJ_cJ_d、SJ_c、N₃、OC(=X)J_c 及び NJ_eC(=X)NJ_cJ_d から独立して選択される置換基により一または多置換され、ここで、各 J_c、J_d 及び J_e は、独立して、H、C₁～C₆ アルキル、または置換 C₁～C₆ アルキルであり、X は、O または NJ_c である。

【0310】

特定の実施形態において、二環式ヌクレオシドは、下記式を有し、

【0311】

【化 10】



【0312】

式中、

B x は、複素環式塩基部分であり、

T_a 及び T_b は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持媒体への共有結合であり、

Z_b は、C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、置換 C₁～C₆ アルキル、置換 C₂～C₆ アルケニル、置換 C₂～C₆ アルキニル、または置換アシル(C(=O)-)である。

【0313】

特定の実施形態において、二環式ヌクレオシドは、下記式を有し、

【0314】

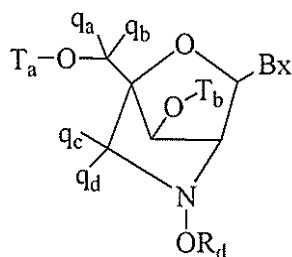
10

20

30

40

【化 1 1】



【0 3 1 5】

式中、

B x は、複素環式塩基部分であり、

T a 及び T b は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持媒体への共有結合であり、

R d は、C₁～C₆ アルキル、置換 C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、置換 C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、または置換 C₂～C₆ アルキニルであり、

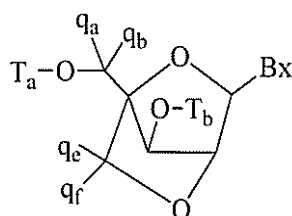
各 q a、q b、q c 及び q d は、独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆ アルキル、置換 C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、置換 C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、または置換 C₂～C₆ アルキニル、C₁～C₆ アルコキシル、置換 C₁～C₆ アルコキシル、アシル、置換アシル、C₁～C₆ アミノアルキル、または置換 C₁～C₆ アミノアルキルである。

【0 3 1 6】

特定の実施形態において、二環式ヌクレオシドは、下記式を有し、

【0 3 1 7】

【化 1 2】



【0 3 1 8】

式中、

B x は、複素環式塩基部分であり、

T a 及び T b は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持媒体への共有結合であり、

q a、q b、q e 及び q f は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₁₂ アルキル、置換 C₁～C₁₂ アルキル、C₂～C₁₂ アルケニル、置換 C₂～C₁₂ アルケニル、C₂～C₁₂ アルキニル、置換 C₂～C₁₂ アルキニル、C₁～C₁₂ アルコキシ、置換 C₁～C₁₂ アルコキシ、O J_j、S J_j、S O J_j、S O₂ J_j、N J_j J_k、N₃、C N、C (=O) O J_j、C (=O) N J_j J_k、C (=O) J_j、O-C (=O) N J_j J_k、N (H) C (=NH) N J_j J_k、N (H) C (=O) N J_j J_k、または N (H) C (=S) N J_j J_k であり、

あるいは、q e 及び q f は、一緒になって、=C (q g) (q h) であり、

q g 及び q h は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁～C₁₂ アルキル、または置換 C₁～C₁₂ アルキルである。

【0 3 1 9】

4'-CH₂-O-2' 架橋を有するアデニン、シトシン、グアニン、5-メチルシトシン、チミン及びウラシル二環式ヌクレオシドの合成及び調製が、これらのオリゴマー化及び核酸認識特性と共に記載されている (Koshkin et al., Tetra

10

20

30

40

50

hedron, 1998, 54, 3607-3630)。二環式ヌクレオシドの合成も、WO98/39352及びWO99/14226に記載されている。

【0320】

4'-CH₂-O-2'及び4'-CH₂-S-2'のような、4'～2'架橋基を有する様々な二環式ヌクレオシドの類縁体も調製されている(Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222)。核酸ポリメラーゼの基質として使用される二環式ヌクレオシドを含むオリゴデオキシヌクレオチド二重鎖の調製も、記載されている(Wengel et al., WO99/14226)。更に、新規の立体構造拘束型高親和性オリゴヌクレオチド類縁体である2'-アミノ-BNAの合成が、当該技術に記載されている(Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039)。加えて、2'-アミノ及び2'-メチルアミノ-BNAが調製されており、相補的RNA及びDNA鎖を有するこれらの二重鎖の熱安定性が、既に報告されている。

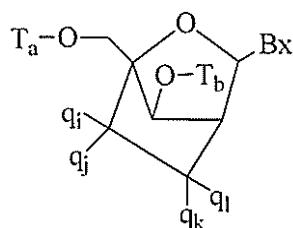
10

【0321】

特定の実施形態において、二環式ヌクレオシドは、下記式を有し、

【0322】

【化13】



20

【0323】

式中、

Bxは、複素環式塩基部分であり、

Ta及びTbは、それぞれ独立して、H、ヒドロキシル保護基、共役基、反応性リン基、リン部分、または支持媒体への共有結合であり、

各qi、qj、qk及びqlは、独立して、H、ハロゲン、C₁～C₁₂アルキル、置換C₁～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニル、置換C₂～C₁₂アルケニル、C₂～C₁₂アルキニル、置換C₂～C₁₂アルキニル、C₁～C₁₂アルコキシ、置換C₁～C₁₂アルコキシ、OJ_j、SJ_j、SOJ_j、SO₂J_j、NJ_jJ_k、N₃、CN、C(=O)OJ_j、C(=O)NJ_jJ_k、C(=O)J_j、O-C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k、またはN(H)C(=S)NJ_jJ_kであり、

30

qiとqj、またはqlとqkは、一緒になって、=C(q_g)(q_h)であり、ここでq_g及びq_hは、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁～C₁₂アルキル、または置換C₁～C₁₂アルキルである。

【0324】

40

4'-(CH₂)₃-2'架橋及びアルケニル類縁体架橋4'-CH=CH-CH₂-2'を有する1つの炭素環式二環式ヌクレオシドが、記載されている(Frier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443及びAlbaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740)。炭素環式二環式ヌクレオシドの合成及び調製も、これらのオリゴマー化及び生化学研究と共に記載されている(Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(26), 8362-8379)。

【0325】

特定の実施形態において、二環式ヌクレオシドには、下記に描写されているような、(

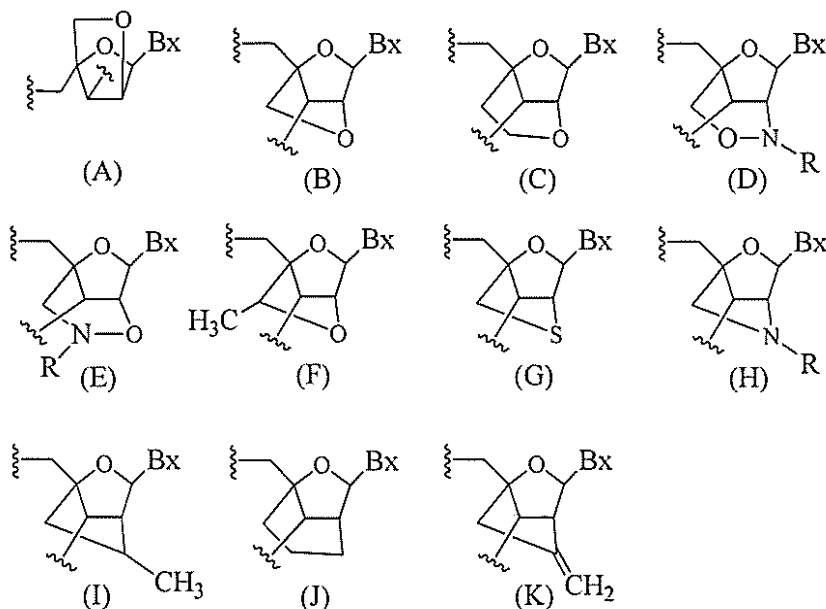
50

A) α -L-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') BNA、(B) β -D-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') BNA、(C) エチレンオキシ(4'-(CH₂)₂-O-2') BNA、(D) アミノオキシ(4'-CH₂-O-N(R)-2') BNA、(E) オキシアミノ(4'-CH₂-N(R)-O-2') BNA、(F) メチル(メチレンオキシ)(4'-CH(CH₃)-O-2') BNA(拘束エチルまたはcEtとも呼ばれる)、(G) メチレン-チオ(4'-CH₂-S-2') BNA、(H) メチレン-アミノ(4'-CH₂-N(R)-2') BNA、(I) メチル炭素環式(4'-CH₂-CH(CH₃)-2') BNA、(J) プロピレン炭素環式(4'-(CH₂)₃-2') BNA、及び(K) ビニルBNAが含まれるが、これらに限定されない。

【0326】

10

【化14】



20

【0327】

ここで、Bxは、塩基部分であり、Rは、独立して、H、保護基、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆アルコキシである。

30

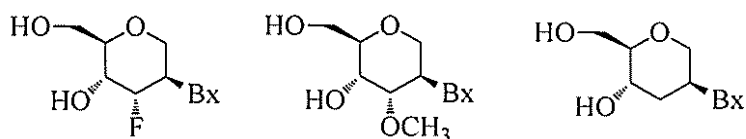
【0328】

本明細書で使用されるとき、用語「修飾テトラヒドロピランヌクレオシド」または「修飾THPヌクレオシド」は、正常なヌクレオシドにおいてペントフルラノシル残基を置換した6員テトラヒドロピラン「糖」を有するヌクレオシドを意味し、糖代替物と呼ぶことができる。修飾THPヌクレオシドには、ヘキシトール核酸(HNA)、アニトール(anitol)核酸(ANA)、マニトール(manitol)核酸(MNA)と当該技術において呼ばれるもの(Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854)、または下記に例示されているようなテトラヒドロピラニル環系を有するフルオロHNA(F-HNA)が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0329】

【化15】

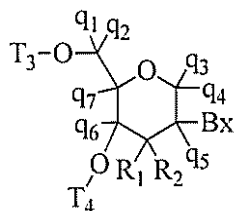


【0330】

特定の実施形態において、下記式を有する糖代替物が選択され、

【0331】

【化 1 6】



【0 3 3 2】

式中、

B x は、複素環式塩基部分であり、

T₃ 及び T₄ は、それぞれ独立して、テトラヒドロピランヌクレオシド類縁体をオリゴマー化合物に連結するヌクレオシド間連結基であり、あるいは T₃ 及び T₄ の一方は、テトラヒドロピランヌクレオシド類縁体をオリゴマー化合物またはオリゴヌクレオチドに連結するヌクレオシド間連結基であり、T₃ 及び T₄ の他方は、H、ヒドロキシル保護基、連結共役基、または 5' もしくは 3' 末端基であり、

q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆ 及び q₇ は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆ アルキル、置換 C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、置換 C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、または置換 C₂～C₆ アルキニルであり、

R₁ 及び R₂ の一方は、水素であり、他方は、ハロゲン、置換または非置換アルコキシ、N J₁ J₂、S J₁、N₃、O C (=X) J₁、O C (=X) N J₁ J₂、N J₃ C (=X) N J₁ J₂ 及び C N から選択され、ここで、X は O、S または N J₁ であり、各 J₁、J₂ 及び J₃ は、独立して、H または C₁～C₆ アルキルである。

【0 3 3 3】

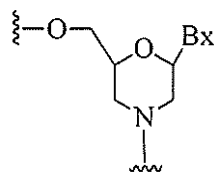
特定の実施形態において、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆ 及び q₇ は、それぞれ H である。特定の実施形態において、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆ 及び q₇ の少なくとも 1 つは、H 以外である。特定の実施形態において、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆ 及び q₇ の少なくとも 1 つは、メチルである。特定の実施形態において、R₁ 及び R₂ の一方が F である T H P ヌクレオシドが提供される。特定の実施形態において、R₁ はフルオロであり、R₂ は H であるか、R₁ はメトキシであり、R₂ は H であるか、R₁ はメトキシエトキシであり、R₂ は H である。

【0 3 3 4】

特定の実施形態において、糖代替物は、5 個を超える原子及び 1 個を超えるヘテロ原子を有する環を含む。例えば、モルホリノ糖部分を含むヌクレオシド及びオリゴマー化合物におけるこれらの使用が、報告されている（例えば、B r a a s c h e t a l., B i o c h e m i s t r y, 2 0 0 2, 4 1, 4 5 0 3-4 5 1 0、並びに米国特許第 5, 6 9 8, 6 8 5 号、同第 5, 1 6 6, 3 1 5 号、同第 5, 1 8 5, 4 4 4 号及び同第 5, 0 3 4, 5 0 6 号を参照すること）。本明細書で使用されるとき、用語「モルホリノ」は、以下の式を有する糖代替物を意味する。

【0 3 3 5】

【化 1 7】



【0 3 3 6】

特定の実施形態において、モルホリノは、例えば上記のモルホリノ構造において様々な置換基を付加する、または変更することによって修飾することができる。そのような糖代替物は、本明細書において「修飾モルホリノ」と呼ばれる。

【0 3 3 7】

2'-F-5'-メチル置換ヌクレオシド（他の開示されている5', 2'-ビス置換ヌクレオシドについては2008年8月21日に公開されたPCT国際出願WO2008/101157を参照すること）、並びにSによるリボシル環酸素原子の交換及び2'位における更なる置換（2005年6月16日に公開された米国特許出願公開US2005-0130923を参照すること）、あるいは二環式核酸の5'置換（4'-CH₂-O-2'二環式ヌクレオシドが5'-メチルまたは5'-ビニル基により5'位で置換されている、2007年11月22日に公開されたPCT国際出願WO2007/134181を参照すること）のような修飾の組み合わせも、限定されることなく提供される。炭素環式二環式ヌクレオシドの合成及び調製も、これらのオリゴマー化及び生化学研究と共に記載されている（例えば、Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(26), 8362-8379を参照すること）。

10

【0338】

特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、1個以上の修飾シクロヘキセニルヌクレオシドを含み、これは、天然に生じるヌクレオシドのペントフラノシル残基の代わりに6員シクロヘキセニルを有するヌクレオシドである。修飾シクロヘキセニルヌクレオシドには、当該技術に記載されているものが含まれるが、これらに限定されない（例えば、2010年4月10日公開の共同所有公開PCT出願WO2010/036696; Robeyns et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130(6), 1979-1984; Horvath et al., Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(30), 9340-9348; Gu et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2005, 24(5-7), 993-998; Nauwelaerts et al., Nucleic Acids Research, 2005, 33(8), 2452-2463; Robeyns et al., Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2005, F61(6), 585-586; Gu et al., Tetrahedron, 2004, 60(9), 2111-2123; Gu et al., Oligonucleotides, 2003, 13(6), 479-489; Wang et al., J. Org. Chem., 2003, 68, 4499-4505; Verbeure et al., Nucleic Acids Research, 2001, 29(24), 4941-4947; Wang et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 8478-82; Wang et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20(4-7), 785-788; Wang et al., J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 8595-8602; 公開PCT出願WO06/047842; 及び公開PCT出願WO01/049687を参照すること。それぞれの文章は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる）。特定の修飾シクロヘキセニルヌクレオシドは、式Xを有する。

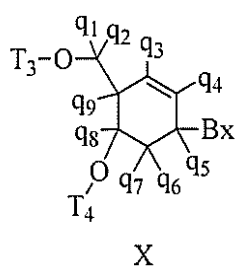
20

30

【0339】

40

【化18】



【0340】

50

式Xの前記少なくとも1つのシクロヘキセニルヌクレオシド類縁体におけるそれぞれから独立して、

B_xは、複素環式塩基部分であり、

T₃及びT₄は、それぞれ独立して、シクロヘキセニルヌクレオシド類縁体をアンチセンス化合物に連結するヌクレオシド間連結基であり、あるいはT₃及びT₄の一方は、テトラヒドロピランヌクレオシド類縁体をアンチセンス化合物に連結するヌクレオシド間連結基であり、T₃及びT₄の他方は、H、ヒドロキシル保護基、連結共役基、または5'もしくは3'末端基であり、

q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、q₇、q₈及びq₉は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、または他の糖置換基である。

【0341】

多くの他の単環式、二環式及び三環式環系が当該技術において知られており、本明細書に提供されているように、オリゴマー化合物への組み込みのためにヌクレオシドを修飾するのに使用できる糖代替物として適している（例えば、総説：Leumann, Christian J. Bioorg. & Med. Chem., 2002, 10, 841-854を参照すること）。そのような環系は、様々な追加の置換を受けて、活性を更に増強させることができる。

【0342】

本明細書で使用されるとき、「2'修飾糖」は、2'位が修飾されているフラノシル糖を意味する。特定の実施形態において、そのような修飾には、置換及び非置換アルコキシ、置換及び非置換チオアルキル、置換及び非置換アミノアルキル、置換及び非置換アルキル、置換及び非置換アリル、並びに置換及び非置換アルキニルが含まれるが、これらに限定されないハロゲン化物から選択される置換基が含まれる。特定の実施形態において、2'修飾は、O[(CH₂)_nO]_mCH₃、O(CH₂)_nNH₂、O(CH₂)_nCH₃、O(CH₂)_nF、O(CH₂)_nONH₂、OCH₂C(=O)N(H)CH₃及びO(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂が含まれるが、これらに限定されない置換基から選択され、ここでn及びmは、1～約10である。他の2'置換基も、C₁～C₁₂アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカリル、アラルキル、O-アルカリルまたはO-アラルキル、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、F、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリル、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、介入物、アンチセンス化合物の薬物動態特性を改善する基または薬力学特性を改善する基、及び同様の特性を有する他の置換基から選択されうる。特定の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-MOE側鎖を含む（Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000）。そのような2'-MOE置換は、非修飾ヌクレオシドと比較して、並びに2'-O-メチル、O-プロピル及びO-アミノプロピルのような他の修飾ヌクレオシドと比較して、改善された結合親和性を有すると記載されている。2'-MOE置換基を有するオリゴヌクレオチドは、インビボにおける使用が有望である、遺伝子発現のアンチセンス阻害剤であることも示されている（Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637; 及び Altmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926）。

【0343】

本明細書で使用されるとき、「2'修飾」または「2'置換」は、HまたはOH以外の置換基を2'位に含む糖を含むヌクレオシドを指す。2'修飾ヌクレオシドには、糖環の

2 個の炭素原子を接続する架橋が糖環の 2' 炭素と別の炭素を接続する、二環式ヌクレオシド、及びアリル、アミノ、アジド、チオ、O-アリル、O-C₁~C₁₀ アルキル、-OCF₃、O-(CH₂)₂-O-CH₃、2'-O(CH₂)₂SCH₃、O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、または O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n) のような非架橋 2' 置換基を有するヌクレオシドが含まれるが、これらに限定されず、ここで各 R_m 及び R_n は、独立して、H または置換もしくは非置換 C₁~C₁₀ アルキルである。2' 修飾ヌクレオシドは、他の修飾を、例えば糖の他の位置に、及び／または核酸塩基に更に含むことができる。

【0344】

本明細書で使用されるとき、「2'-F」は、フルオロ基を糖環の 2' 位に含む糖を含むヌクレオシドを指す。

10

【0345】

本明細書で使用されるとき、「2'-OMe」または「2'-OCH₃」、「2'-O-メチル」または「2'-メトキシ」は、それぞれ、-OCH₃ 基を糖環の 2' 位に含む糖を含むヌクレオシドを指す。

【0346】

本明細書で使用されるとき、「MOE」、または「2'-MOE」、または「2'-OCH₂CH₂OCH₃」、または「2'-O-メトキシエチル」は、それぞれ、-OCH₂CH₂OCH₃ 基を糖環の 2' 位に含む糖を含むヌクレオシドを指す。

【0347】

修飾糖を調製する方法は、当業者には良く知られている。そのような修飾糖の調製を教示する幾つかの代表的な米国特許には、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, 670, 633; 5, 700, 920; 5, 792, 847 及び 6, 600, 032、並びに 2005 年 6 月 2 日に出願され、2005 年 12 月 22 日に WO 2005/121371 として公開された国際出願 PCT/US 2005/019219 が限定されることなく含まれ、これらはそれぞれその全体が参照として本明細書に組み込まれる。

20

30

【0348】

本明細書で使用されるとき、「オリゴヌクレオチド」は、複数の連結ヌクレオシドを含む化合物を指す。特定の実施形態において、複数のヌクレオシドの 1 個以上は修飾されている。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1 個以上のリボヌクレオシド (RNA) 及び／またはデオキシリボヌクレオシド (DNA) を含む。

【0349】

修飾糖部分を有するヌクレオチドでは、核酸塩基部分 (天然、修飾、またはこれらの組み合わせ) は、適切な核酸標的とのハイブリッド形成のために維持される。

【0350】

特定の実施形態において、アンチセンス化合物は、修飾糖部分を有する 1 個以上のヌクレオシドを含む。特定の実施形態において、修飾糖部分は、2'-MOE である。特定の実施形態において、2'-MOE 修飾ヌクレオシドは、ギャップマーモチーフで配列される。特定の実施形態において、修飾糖部分は、(4'-CH(CH₃)-O-2') 架橋基を有する二環式ヌクレオシドである。特定の実施形態において、(4'-CH(CH₃)-O-2') 修飾ヌクレオシドは、ギャップマーモチーフのウイングの全体に配列される。

40

【0351】

修飾核酸塩基

核酸塩基 (もしくは、塩基) 修飾または置換は、天然に生じる、または合成の非修飾核酸塩基と構造的に区別可能であるが、それと機能的に交換可能である。天然及び修飾核酸

50

塩基は、両方とも水素結合に参加することができる。そのような核酸塩基修飾は、ヌクレアーゼ安定性、結合親和性、または幾つかの他の有益な生物学的特性を、アンチセンス化合物に付与することができる。修飾核酸塩基には、例えば5-メチルシトシン（5-me-C）のような合成及び天然核酸塩基が含まれる。5-メチルシトシン置換を含む特定の核酸塩基置換は、標的核酸へのアンチセンス化合物の結合親和性の増加に特に有用である。例えば、5-メチルシトシン置換は、核酸二重鎖の安定性を0.6～1.2℃増加することが示されている（Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., eds., Antisense Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278）。

10

【0352】

追加の修飾核酸塩基には、アデニン及びグアニンの5-ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2-アミノアデニン、6-メチル及び他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの2-プロピル及び他のアルキル誘導体、ピリミジン塩基の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（ $-C\equiv C-CH_3$ ）ウラシル及びシトシン、並びに他アルキニル誘導体、6-アゾウラシル、シトシン及びチミン、5-ウラシル（プソイドウラシル）、4-チオウラシル、8-ハロ、8-アミノ、8-チオール、8-チオアルキル、8-ヒドロキシル、並びに他の8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、並びに他の5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、2-F-アデニン、2-アミノアデニン、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-デアザアデニンが含まれる。

20

【0353】

複素環塩基部分も、プリンまたはピリミジン塩基が他の複素環に代えられているもの、例えば、7-デアザアデニン、7-デアザグアニン、2-アミノピリジン及び2-ピリドンが含まれる。アンチセンス化合物の結合親和性の増加に特に有用な核酸塩基には、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を含む、5-置換ピリミジン、6-アザピリジン、並びにN-2、N-6及びO-6置換プリンが含まれる。

30

【0354】

特定の実施形態において、ANGPTL3核酸を標的にするアンチセンス化合物は、1個以上の修飾核酸塩基を含む。特定の実施形態において、ANGPTL3核酸を標的にする短縮型またはギャップ拡大型アンチセンス化合物は、1個以上の修飾核酸塩基を含む。特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、5-メチルシトシンである。特定の実施形態において、シトシンは、それぞれ5-メチルシトシンである。

【0355】

薬学的組成物を処方する組成物及び方法

アンチセンスオリゴヌクレオチドを、薬学的組成物または製剤の調製のために薬学的に許容される活性または不活性物質と混合することができる。薬学的組成物を処方する組成物及び方法は、投与経路、疾患の程度、または投与される用量が含まれるが、これらに限定されない多数の基準によって決まる。

40

【0356】

ANGPTL3核酸を標的にするアンチセンス化合物は、アンチセンス化合物を適切な薬学的に許容される希釈剤または単体と組み合わせることによって、薬学的組成物に利用することができる。薬学的に許容される希釈剤には、リン酸緩衝食塩水（PBS）が含まれる。PBSは、非経口的に投与される組成物における使用に適した希釈剤である。したがって、1つの実施形態において、ANGPTL3核酸を標的にするアンチセンス化合物と、薬学的に許容される希釈剤とを含む薬学的組成物が、本明細書に記載されている方法に用いられる。特定の実施形態において、薬学的に許容される希釈剤はPBSである。特

50

定の実施形態において、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る。

【0357】

アンチセンス化合物を含む薬学的組成物は、任意の薬学的に許容される塩、エステル、もしくはそのようなエステルの塩、またはヒトを含む動物に投与されたとき、生物学的に活性な代謝産物もしくはその残留物を（直接的または間接的に）提供することができる他の任意のオリゴヌクレオチドを包含する。したがって、例えば、本開示は、アンチセンス化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、そのようなプロドラッグの薬学的に許容される塩、および他の生物学的同等物にも向けられている。適切な薬学的に許容される塩には、ナトリウム及びカリウム塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0358】

プロドラッグは、体内の内在性ヌクレアーゼにより切断される、アンチセンス化合物の一方または両方の末端に追加のヌクレオシドの組み込みを含むことができる。

【0359】

抱合アンチセンス化合物

アンチセンス化合物は、得られるアンチセンスオリゴヌクレオチドの活性、細胞分布、または細胞取り込みを増強する1つ以上の部分または抱合体と、共有結合的に連結することができる。典型的な抱合基には、コレステロール部分及び脂質部分が含まれる。追加の抱合基には、炭水化物、リン脂質、ビオチン、フェナジン、葉酸塩、フェナントリジン、アントラキノン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン及び色素が含まれる。

【0360】

アンチセンス化合物を、一般にアンチセンス化合物の一方または両方の末端に結合する1つ以上の安定基を有するように修飾して、例えばヌクレアーゼ安定性のような特性を増強させることもできる。キャップ構造が、安定基に含まれる。これらの末端修飾は、末端核酸を有する安置センス化合物を、エキソヌクレアーゼ分解から保護し、細胞内の送達及び／または局在化を助けることができる。キャップは、5'末端（5'キャップ）もしくは3'末端（3'キャップ）に存在することができる、または両方の末端に存在することができる。キャップ構造は、当該技術において良く知られており、例えば、逆デオキシ脱塩基キャップが含まれる。アンチセンス化合物の一方または両方の末端をキャップして、ヌクレアーゼ安定性を付与することに使用できる更なる3'及び5'安定基には、2003年1月16日に公開されたWO 03/004602に開示されているものが含まれる。

【0361】

細胞培養及びアンチセンス化合物処理

ANGPTL3核酸のレベル、活性または発現に対するアンチセンス化合物の効果を、様々な種類の細胞においてインビトロで試験することができる。そのような分析に使用される細胞の種類は、市販の供給会社（例えば、American Type Culture Collection, Manassas, VA; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, Walkersville, MD）から入手可能であり、細胞は、市販の試薬（例えば、Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA）を使用して供給会社の使用説明書に従って培養される。例示的な細胞の種類には、Hep G2細胞、Hep 3 B細胞、Hu h 7（肝細胞癌）細胞、初代肝細胞、A 5 4 9細胞、GM 0 4 2 8 1線維芽細胞及びLLC-MK 2細胞が含まれるが、これらに限定されない。

【0362】

アンチセンスオリゴヌクレオチドのインビトロ試験

他のアンチセンス化合物による処理のために適切に修飾されうる細胞を、アンチセンスオリゴヌクレオチドにより処理する方法が、本明細書に記載されている。

【0363】

一般に、細胞が培養中でおよそ60～80%の集密に達したときに、細胞はアンチセン

10

20

30

40

50

スオリゴヌクレオチドにより処理される。

【0364】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを培養細胞に導入するのに一般的に使用される1つの試薬には、カチオン性脂質形質移入試薬L I P O F E C T I N（登録商標）（I n v i t r o g e n, C a r l s b a d, C A）が含まれる。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、O P T I - M E M（登録商標）1（I n v i t r o g e n, C a r l s b a d, C A）中のL I P O F E C T I N（登録商標）と混合して、アンチセンスオリゴヌクレオチドの望ましい最終濃度及びアンチセンスオリゴヌクレオチド100nMあたり典型的には2～12ug/mLの範囲であるL I P O F E C T I N（登録商標）の濃度を達成する。

【0365】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを培養細胞に導入するのに使用される別の試薬には、L I P O F E C T A M I N E 2000（登録商標）（I n v i t r o g e n, C a r l s b a d, C A）が含まれる。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、O P T I - M E M（登録商標）1還元血清培地（I n v i t r o g e n, C a r l s b a d, C A）中のL I P O F E C T A M I N E 2000（登録商標）と混合して、アンチセンスオリゴヌクレオチドの望ましい最終濃度及びアンチセンスオリゴヌクレオチド100nMあたり典型的には2～12ug/mLの範囲であるL I P O F E C T A M I N E（登録商標）の濃度を達成する。

【0366】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを培養細胞に導入するのに使用される別の試薬には、C y t o f e c t i n（登録商標）（I n v i t r o g e n, C a r l s b a d, C A）が含まれる。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、O P T I - M E M（登録商標）1還元血清培地（I n v i t r o g e n, C a r l s b a d, C A）中のC y t o f e c t i n（登録商標）と混合して、アンチセンスオリゴヌクレオチドの望ましい最終濃度及びアンチセンスオリゴヌクレオチド100nMあたり典型的には2～12ug/mLの範囲であるC y t o f e c t i n（登録商標）の濃度を達成する。

【0367】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを培養細胞に導入するのに使用される別の試薬には、O l i g o f e c t a m i n e（商標）（I n v i t r o g e n L i f e T e c h n o l o g i e s, C a r l s b a d, C A）が含まれる。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、O p t i - M E M（商標）-1還元血清培地（I n v i t r o g e n L i f e T e c h n o l o g i e s, C a r l s b a d, C A）中のO l i g o f e c t a m i n e（商標）と混合して、O l i g o f e c t a m i n e（商標）とオリゴヌクレオチドの比が100nMあたりおよそ0.2～0.8μLであるオリゴヌクレオチドの望ましい濃度を達成する。

【0368】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを培養細胞に導入するのに使用される別の試薬には、F u G E N E 6（R o c h e D i a g n o s t i c s C o r p, I n d i a n a p o l i s, I N）が含まれる。アンチセンスオリゴマー化合物を、1mLの無血清R P M I中のF u G E N E 6と混合して、F u G E N E 6とオリゴマー化合物の比が100nMあたり1～4μLのF u G E N E 6であるオリゴヌクレオチドの望ましい最終濃度を達成する。

【0369】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを培養細胞に導入するのに使用される別の技術には、電気穿孔が含まれる（S a m b r o o k a n d R u s s e l l, M o l e c u l a r C l o n i n g : A L a b o r a t o r y M a n u a l, 3rd E d., 2001）。

【0370】

細胞は、日常的な方法によりアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて処理される。細胞は、典型的には、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理の16～24時間後に採取され

10

20

30

40

50

、この時点で、標的核酸のRNAまたはタンパク質レベルを、当該技術に既知であり、本明細書に記載されている方法により測定する。一般に、処理が多数の複製において実施される場合、データは複製処理の平均として提示される。

【0371】

使用されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの濃度は、細胞系毎に異なる。特定の細胞系に最適なアンチセンスオリゴヌクレオチドの濃度を決定する方法は、当該技術において良く知られている。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、典型的には、LIPOFECTAMINE 2000（登録商標）、LipofectinまたはCytofectinにより形質移入された場合、1nM～300nMの範囲の濃度で使用される。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、電気穿孔を使用して形質移入された場合、625～20,000nMの範囲の高い濃度で使用される。

10

【0372】

RNA単離

RNA分析は、全細胞RNAまたはポリ(A)+mRNAにより実施することができる。RNA単離の方法は、当該技術において良く知られている（Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Ed., 2001）。RNAは、当該技術に周知の方法を使用して、例えば、製造会社の推奨プロトコルに従ってTRIZOL（登録商標）Reagent（Invitrogen, Carlsbad, CA）を使用して調製される。

20

【0373】

標的レベルまたは発現の阻害の分析

ANGPTL3核酸のレベルまたは発現の阻害は、当該技術に既知の様々な方法によりアッセイすることができる（Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Ed., 2001）。例えば、標的核酸レベルは、例えば、ノーザンブロット分析、競合的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、または定量的リアルタイムPCRにより定量化することができる。RNA分析は、全細胞RNAまたはポリ(A)+mRNAにより実施することができる。RNA単離の方法は、当該技術において良く知られている。ノーザンブロット分析も、当該技術において日常的である。定量的リアルタイムPCRは、PE-Applied Biosystems, Foster City, CAから入手可能な市販のABI PRISM（登録商標）7600、7700または7900 Sequence Detection Systemを使用して都合良く達成することができ、製造会社の使用説明書に従って使用することができる。

30

【0374】

標的RNAレベルの定量的リアルタイムPCR分析

標的RNAレベルの定量化は、ABI PRISM（登録商標）7600、7700または7900 Sequence Detection System（PE-Applied Biosystems, Foster City, CA）を、製造会社の使用説明書に従って使用して、定量的リアルタイムPCRにより達成することができる。定量的リアルタイムPCRの方法は、当該技術において良く知られている。

40

【0375】

リアルタイムPCRの前に、単離されたRNAを逆転写酵素（RT）反応に付し、これは相補的DNA（cDNA）を産生し、次にこれをリアルタイムPCR増幅の基質として使用する。RT及びリアルタイムPCR反応は、同じ試料ウェルにおいて順次実施することもできる。RT及びリアルタイムPCR試薬は、Invitrogen（Carlsbad, CA）から得られる。RT及びリアルタイムPCR反応は、当業者に周知の方法により実施される。

【0376】

リアルタイムPCRにより得られる遺伝子（またはRNA）の標的量は、シクロフィリンAもしくはGADPHのような、発現が一定である遺伝子の発現レベルを使用すること

50

によって、またはRIBOGREEN（登録商標）（Life Technologies（商標）、Inc. Carlsbad, CA）の使用により全RNAを定量化することによって、正規化することができる。シクロフィリンAまたはGADPH発現は、標的と同時に、多重的または別々に実施するリアルタイムPCRにより定量化されうる。全RNAは、RIBOGREEN（登録商標）RNA定量化試薬を使用して定量化することができる。RIBOGREEN（登録商標）によるRNA定量化の方法は、Jones, L. J., et alにより教示されている（Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374）。CYTOFLUOR（登録商標）4000器具（PE Applied Biosystems）を使用して、RIBOGREEN（登録商標）蛍光を測定することができる。

10

【0377】

リアルタイムPCRプローブ及びプライマーを設計する方法は、当該技術において良く知られており、PRIMER EXPRESS（登録商標）Software（Applied Biosystems, Foster City, CA）のようなソフトウェアの使用が含まれうる。リアルタイムPCRに使用されるプローブ及びプライマーは、ANGPTL3特異的配列とハイブリッド形成するように設計され、下記の実施例に開示されている。標的特異的PCRプローブは、5'末端に共有結合的に連結しているFAM及び3'末端に共有結合的に連結しているTAMRAまたはMGBを有することができ、ここで、FAMは蛍光色素であり、TAMRAまたはMGBは消光色素である。

20

【0378】

タンパク質レベルの分析

ANGPTL3核酸のアンチセンス阻害は、ANGPTL3タンパク質レベルを測定することによって評価できる。ANGPTL3のタンパク質レベルは、免疫沈降、ウェスタンブロット分析（免疫ブロット）、酵素連結免疫吸着アッセイ（ELISA）、定量的タンパク質アッセイ、タンパク質活性アッセイ（例えば、カスパーゼ活性アッセイ）、免疫組織化学、免疫細胞化学、または蛍光活性化細胞選別（FACS）（Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Ed., 2001）のような様々な当該技術に周知の方法により評価または定量化することができる。標的に向けられる抗体を特定することができ、MSRS抗体カタログ（Aerie Corporation, Birmingham, MI）のような様々な供給源から得ることができる、または当該技術に周知の従来のモノクローナルもしくはポリクローナル抗体生成方法によって調製することができる。

30

【0379】

アンチセンス化合物のインビボ試験

アンチセンス化合物、例えばアンチセンスオリゴヌクレオチドを動物において試験して、これらの、ANGPTL3の発現を阻害する及び表現型の変化を生じる能力について評価する。試験は、正常な動物において、または実験疾患モデルにおいて実施することができる。動物への投与のため、アンチセンスオリゴヌクレオチドを、リン酸緩衝食塩水のような薬学的に許容される希釈剤で処方する。投与には、非経口投与経路が含まれる。アンチセンス化合物による治療期間の後、RNAを組織から単離し、ANGPTL3核酸発現の変化を測定する。ANGPTL3タンパク質レベルの変化も測定する。

40

【0380】

特定の適応症

特定の実施形態において、本明細書に記載されている1つ以上の薬学的組成物を投与することを含む、個体を治療する方法が、本明細書に提供される。特定の実施形態において、個体は、代謝疾患及び／または心血管疾患を有する。特定の実施形態において、個体は、高コレステロール血症（例えば、家族性ホモ接合型高コレステロール血症（HoFH）、家族性ヘテロ接合型高コレステロール血症（HeFH））、異脂肪血症、高トリグリセリド血症（例えば、ヘテロ接合性LPL欠乏症、ホモ接合性LPL欠乏症）、冠動脈疾患（CAD）、家族性カイミクロン血症症候群（FCS）、高リポタンパク血症IV型）、

50

脂肪異常栄養症、高脂血症（例えば、複合型高脂血症、家族性複合型高脂血症（FCHL））、代謝症候群、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、糖尿病（例えば、2型糖尿病）、血管壁肥厚、高血圧（例えば、肺動脈性高血圧症）、硬化症（例えば、アテローム性動脈硬化症、全身性硬化症、進行性皮膚硬化症、並びに指潰瘍及び肺血管病変のような増殖性閉塞性血管症）を有する。

【0381】

特定の実施形態において、本明細書に記載されているANGPTL3を標的にする化合物は、動物において脂質及び／またはエネルギー代謝を調節する。特定の実施形態において、本明細書に記載されているANGPTL3を標的にする化合物は、高コレステロール血症、異脂肪血症、高トリグリセリド血症、代謝症候群、NAFLD、NASH及び／または糖尿病の生理学的マーカーまたは表現型を調節する。例えば、動物への化合物の投与は、VLDL、非エステル化脂肪酸（NEFA）、LDL、コレステロール、トリグリセリド、グルコース、インスリン、またはANGPTL3のレベルの1つ以上を調節することができる。特定の実施形態において、生理学的マーカーまたは表現型の調節は、化合物によるANGPTL3の阻害によって評価することができる。

10

【0382】

特定の実施形態において、本明細書に記載されているANGPTL3を標的にする化合物は、肝臓TG蓄積（すなわち脂肪肝）、アテローム性動脈硬化症、血管壁肥厚（例えば、動脈内膜中膜肥厚）、高コレステロール血症（例えば、家族性ホモ接合型高コレステロール血症（HoFH）、家族性ヘテロ接合型高コレステロール血症（HeFH））、異脂肪血症、高トリグリセリド血症（例えば、ヘテロ接合性LPL欠乏症、ホモ接合性LPL欠乏症、家族性カイロミクロン血症症候群（FCS）、高リポタンパク血症IV型）、脂肪異常栄養症、高脂血症（例えば、複合型高脂血症、家族性複合型高脂血症（FCHL））、代謝症候群、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、糖尿病（例えば、2型糖尿病）、高血圧、及び硬化症の1つ以上を低減及び／または予防する。特定の実施形態において、本明細書に記載されているANGPTL3を標的にする化合物は、インスリン感受性を改善する。

20

【0383】

特定の実施形態において、本明細書に記載されているようにANGPTL3核酸を標的にするアンチセンス化合物の投与は、ANGPTL3発現の低減を、およそ少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは少なくとも99%、またはこれらの値の任意の2つにより確定された範囲でもたらす。

30

【0384】

特定の実施形態において、本明細書に記載されているようにANGPTL3核酸を標的にするアンチセンス化合物の投与は、トリグリセリド、LDLコレステロール、非HDLコレステロール、VLDLコレステロール、総コレステロール、アポB及びアポC-I Iの1つ以上の低減を、およそ少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは少なくとも99%、またはこれらの値の任意の2つにより確定された範囲でもたらす。

40

【0385】

特定の実施形態において、ANGPTL3を標的にするアンチセンス化合物を含む薬学的組成物が、代謝疾患または心血管疾患に罹患している、または罹りやすくなっている患者を治療する医薬の調製に使用される。特定の実施形態において、ANGPTL3を標的にするアンチセンス化合物を含む薬学的組成物は、高コレステロール血症（例えば、家族

50

性ホモ接合型高コレステロール血症（H o F H）、家族性ヘテロ接合型高コレステロール血症（H e F H）、異脂肪血症、高トリグリセリド血症（例えば、家族性カイロミクロン血症症候群（F C S）、高リポタンパク血症 I V 型）、脂肪異栄養症、高脂血症（例えば、複合型高脂血症、家族性複合型高脂血症（F C H L））、代謝症候群、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、糖尿病（例えば、2 型糖尿病）、血管壁肥厚、高血圧、及び硬化症の 1 つ以上に罹患している、または罹りやすくなっている患者を治療する医薬の調製に使用される。

【0386】

投与

特定の実施形態において、本明細書に記載されている化合物及び組成物は、非経口投与される。

10

【0387】

特定の実施形態において、非経口投与は、注入によるものである。注入は、慢性的、または連続的、または短期的、または断続的でありうる。特定の実施形態において、注入医薬品は、ポンプにより送達される。

【0388】

特定の実施形態において、非経口投与は、注射によるものである。注射は、シリンジまたはポンプにより送達することができる。特定の実施形態において、注射はボーラス注射である。特定の実施形態において、注射は、組織または臓器に直接投与される。特定の実施形態において、注射は皮下である。

20

【0389】

特定の併用療法

特定の実施形態において、本明細書に開示されている修飾オリゴヌクレオチドを含む第 1 の作用物質は、1 つ以上の第 2 の作用物質と共投与される。特定の実施形態において、そのような第 2 の作用物質は、本明細書に記載されている第 1 の作用物質と同じ疾患、障害または状態を治療するように設計される。特定の実施形態において、そのような第 2 の作用物質は、本明細書に記載されている第 1 の作用物質と異なる疾患、障害または状態を治療するように設計される。特定の実施形態において、そのような第 2 の作用物質は、本明細書に記載されている 1 つ以上の薬学的組成物の望ましくない副作用を治療するように設計される。特定の実施形態において、第 2 の作用物質は、第 1 の作用物質と共投与されて、第 1 の作用物質の望ましくない副作用を治療する。特定の実施形態において、第 2 の作用物質は、第 1 の作用物質と共投与されて、組み合わせ効果を生じる。特定の実施形態において、第 2 の作用物質は、第 1 の作用物質と共投与されて、相乗効果を生じる。

30

【0390】

特定の実施形態において、第 1 の作用物質及び 1 つ以上の第 2 の作用物質は、同じ時点で投与される。特定の実施形態において、第 1 の作用物質及び 1 つ以上の第 2 の作用物質は、異なる時点で投与される。特定の実施形態において、第 1 の作用物質及び 1 つ以上の第 2 の作用物質は、一緒に単一の薬学的製剤に調製される。特定の実施形態において、第 1 の作用物質及び 1 つ以上の第 2 の作用物質は、別々に調製される。

【0391】

40

特定の実施形態において、第 2 の作用物質には、グルコース低下剤または脂質低下剤が含まれるが、これらに限定されない。グルコース低下剤には、治療的な生活習慣の変化、P P A R 作動薬、ジペプチジルペプチダーゼ（I V）阻害剤、G L P - 1 類縁体、インスリンもしくはインスリン類縁体、インスリン分泌促進薬、S G L T 2 阻害剤、ヒトアミリン類縁体、ビッグアナイド、アルファーグルコシダーゼ阻害剤、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。グルコース低下剤には、メトホルミン、スルホニル尿素、ロシグリタゾン、メグリチニド、チアゾリジンジオン、アルファーグルコシダーゼ阻害剤、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。スルホニル尿素は、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミド、グリメピリド、グリピジド、グリブリド、またはグリクラジドでありうる。メグリチニドは、ナ

50

テグリニドまたはレパグリニドでありうる。チアゾリジンジオンは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンでありうる。アルファグルコシダーゼは、アカルボースまたはミグリトールでありうる。特定の実施形態において、脂質低下療法には、治療的な生活習慣の変化、ナイアシン、HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、MTP阻害剤（例えば、MTPを標的にする小分子、ポリペプチド、抗体もしくはアンチセンス化合物）、フィブレート、PCSK9阻害剤（例えば、PCSK9を標的にするPCSK9抗体、ポリペプチド、小分子、核酸化合物）、CETP阻害剤（例えば、CETPを標的にするトルセトラピブ及びアナセトラピブのような小分子、ポリペプチド、抗体もしくは核酸化合物）、アポC-I I I阻害剤（例えば、アポC-I I Iを標的にする小分子、ポリペプチド、抗体もしくは核酸化合物）、アポB阻害剤（例えば、アポBを標的にする小分子、ポリペプチド、抗体もしくは核酸化合物）、オメガ-3脂肪酸が豊富な有益油、オメガ-3脂肪酸、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤は、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチンなどでありうる。コレステロール吸収阻害剤は、エゼチミブでありうる。フィブレートは、フェノフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィブロジルなどでありうる。オメガ-3脂肪酸が豊富な有益油は、オキアミ、魚（例えば、Vascepa（登録商標））、アマニ油などでありうる。オメガ-3脂肪酸は、ALA、DHA、EPAなどでありうる。

10

【0392】

20

特定の化合物

ヒトANGPTL3を標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドは、以前の公報に記載されていた（その全体が参照として組み込まれる、2011年7月14日公開のPCT特許公開WO2011/085271を参照すること）。インビトロで最も強力なアンチセンス化合物の上位10個を含む、本明細書に記載されている幾つかのオリゴヌクレオチド（233676、233690、233710、233717、233721、233722、337459、337460、337474、337477、337478、337479、337481、337484、337487、337488、337490、337491、337492、337497、337498、337503、337505、337506、337508、337513、337514、337516、337520、337521、337525、337526及び337528）を、本明細書下記に記載される新たなアンチセンス化合物のインビトロ選別における選択全体におけるベンチマークとして使用した。WO2011/085271に記載されている最も強力な化合物のうち、ISIS233722には、ANGPTL3を阻害する能力に大きなばらつきがあることが見出された。したがって、最初はインビトロ研究における幾つかのうちに含まれたが、233722を更なる研究のベンチマークとして選択しなかった。以前に特定された強力なインビトロベンチマーク化合物のうち、5個（233710、233717、337477、337478、337479及び337487）を、ヒトmRNA転写及びタンパク質発現を低減するのに最も強力なものを評価するため、huANGPTL3遺伝子導入マウスにおける、本明細書下記に記載されるインビボ試験のために選択した（実施例11）。ANGPTL3レベルの低減に最高の初期インビボ効力を有するアンチセンスオリゴヌクレオチド（233710）を、本明細書下記に記載される新たなアンチセンス化合物のインビボ評価のためのベンチマークとして使用した。

30

40

【0393】

特定の実施形態において、本明細書に記載されているアンチセンス化合物は、WO2011/085271に記載されているアンチセンス化合物と比べて、1つ以上の改善された特性によって有益である。これらの改善された特性は、本明細書の実施例において実証されており、実施例の非限定的要約が、容易な参照のために下記に提供される。

【0394】

本明細書に記載されている第1の選別において、ヒトANGPTL3を標的にする約3

50

000個の新たに設計された5-10-5MOEギャップマーアンチセンス化合物を、インビトロのヒトANGPTL3 mRNAに対する効果についてHep3B細胞において試験した(実施例1)。新たなアンチセンス化合物のmRNA阻害レベルを、選択研究にベンチマークとして使用した、幾つかの以前に設計されたアンチセンス化合物(233717、337484、337487、337492及び337516)により評価した。第1の選別からの約3000個の新たに設計されたアンチセンス化合物のうち、約85個のアンチセンス化合物を、最大半減阻害濃度(IC₅₀)を決定するインビトロ用量依存性阻害研究のために選択した(実施例2~3)。最大半減阻害濃度(IC₅₀)について試験した約85個の新たなアンチセンス化合物のうち、ANGPTL3の強力な用量依存性低減を実証した約38個のアンチセンス化合物を、アンチセンス233710をベンチ

10

【0395】

本明細書に記載されている第2の選別において、MOEギャップマーモチーフまたは混合型モチーフ(デオキシ、5-10-5MOE及びcETギャップマー)を有する、ヒトANGPTL3を標的にする約2000個の新たに設計されたアンチセンス化合物も、インビトロにおけるヒトANGPTL3 mRNAに対する効果についてHep3Bにおいて試験した(実施例4~6)。新たなアンチセンス化合物の阻害レベルを、選択研究にベンチマークとして使用した、幾つかの以前に設計されたアンチセンス化合物(233717、337487、337513、337514及び337516)により評価した。第2の選別からの約2000個の新たに設計されたアンチセンス化合物のうち、約147個のアンチセンス化合物を、最大半減阻害濃度(IC₅₀)を決定するインビトロ用量依存性阻害研究のために選択した(実施例7~10)。最大半減阻害濃度(IC₅₀)について試験した約147個の新たなアンチセンス化合物のうち、ANGPTL3の強力な用量依存性低減を実証した約73個のアンチセンス化合物を、アンチセンス233710をベンチマークとして使用した、マウスにおけるインビボ効力及び耐容性(ALT及びAST)試験のために選択した(実施例11~12)。

20

【0396】

マウスにおいて効力及び耐容性について試験した選別1及び2の約111個のアンチセンス化合物のうち、24個を、アラントランスアミナーゼ(ALT)、アスパラギン酸トランス鰯網ナーゼ(AST)、アルブミン及びビリルビンのような肝臓代謝マーカー、並びに腎臓代謝マーカーのBUN及びクレアチニン、及び臓器重量を評価する、マウスにおけるより広範な耐容性試験のために選択した(実施例12)。

30

【0397】

インビボネズミ研究と並行して、17個のアンチセンス化合物を粘度試験のために選択した(実施例13)。一般に、粘度が最適化されていないアンチセンス化合物は、更なる研究に進めなかった。

【0398】

マウス耐容性試験の結果基づいて、20個のアンチセンス化合物を、ラットにおけるインビボ耐容性試験のために選択した(実施例14)。ラットでは、ALT、AST、アルブミン及びビリルビンのような肝臓代謝マーカー、体重及び臓器重量、並びにBUN、クレアチニン及び総タンパク質/クレアチニン比のような肝臓代謝マーカーを測定して、インビボにおける化合物の耐容性を決定した。

40

【0399】

ラットにおいて試験した20個のアンチセンス化合物を、アカゲザルANGPTL3遺伝子配列との交差反応性についても評価した(実施例15)。この研究のアンチセンス化合物をカニクイザルにおいて試験したが、カニクイザルANGPTL3配列は、比較のための完全長化合物の配列が入手できず、したがって、アンチセンス化合物の配列を、近縁関係にあるアカゲザルのものと比較した。8個のアンチセンス化合物の配列は、アカゲザルANGPTL3遺伝子配列と0~2個の不適合を有することが見出され、カニクイザル

50

において更に研究した（実施例15）。8個のアンチセンス化合物（ISIS563580、ISIS560400、ISIS567320、ISIS567321、ISIS544199、ISIS567233、ISIS561011及びISIS559277）を、サルにおけるANGPTL3 mRNA及びタンパク質発現の阻害、並びに耐受性について試験した。耐受性研究において、体重、肝臓代謝マーカー（ALT、AST及びビリルビン）、腎臓代謝マーカー（BUN及びクレアチニン）、血液学的パラメーター（血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）、並びに炎症促進性マーカー（CRP及びC3）を測定した。加えて、肝臓及び腎臓に存在する完全長オリゴヌクレオチド濃度を測定し、腎臓／肝臓における完全長オリゴヌクレオチドの比を計算した。

【0400】

したがって、任意の1つ以上の改善された、例えばWO2011/085271に記載されているアンチセンス化合物と比べて改善された特徴を有するアンチセンス化合物が、本明細書において提供される。特定の実施形態において、配列番号1～2のいずれか一方のヌクレオチドの領域を標的にする、または領域と特異的にハイブリッド形成する、本明細書に記載されている修飾オリゴヌクレオチドを含むアンチセンス化合物が、本明細書において提供される。

【0401】

特定の実施形態において、本明細書に記載されている特定のアンチセンス化合物は、ANGPTL3発現の阻害における効力によって効果的である。特定の実施形態において、化合物または組成物は、ANGPTL3を、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%阻害する。

【0402】

特定の実施形態において、本明細書に記載されている特定のアンチセンス化合物は、（実施例2～3及び7～10に記載されているように）ヒト細胞、例えばHep3B細胞系において試験されたとき、20 μM未満、10 μM未満、8 μM未満、5 μM未満、2 μM未満、1 μM未満、0.9 μM未満、0.8 μM未満、0.7 μM未満、0.6 μM未満、または0.5 μM未満のインビトロIC₅₀によって効果的である。特定の実施形態において、<1.0 μMのIC₅₀を有する好ましいアンチセンス化合物には、配列番号15、20、24、34、35、36、37、42、43、44、47、50、51、57、58、60、77、79、82、87、88、90、91、93、94、100、101、104、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、169、170、177、188、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231及び232のものが含まれる。特定の実施形態において、<0.9 μMのIC₅₀を有する好ましいアンチセンス化合物には、配列番号15、20、35、36、42、43、44、50、57、60、77、79、87、88、90、91、93、94、101、104、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、177、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231及び232のも

10

20

30

40

50

のが含まれる。特定の実施形態において、 $< 0.8 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する好ましいアンチセンス化合物には、配列番号15、20、35、36、42、43、44、50、57、60、77、79、87、88、90、91、93、94、101、104、110、111、112、113、114、115、116、117、118、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、177、209、210、211、212、213、214、215、217、218、219、220、221、222、223、224、225、228、229、230、231及び232のものが含まれる。特定の実施形態において、 $< 0.7 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する好ましいアンチセンス化合物には、配列番号15、20、36、42、43、57、60、114、117、127、131、177、209、210、211、212、213、214、215、217、218、219、220、221、222、223、224、225、228、229、230、231及び232のものが含まれる。特定の実施形態において、 $< 0.6 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する好ましいアンチセンス化合物には、配列番号15、20、36、42、43、57、60、114、117、127、131、177、209、210、211、212、213、215、217、218、219、220、221、222、224、225、228、229、230、231及び232のものが含まれる。特定の実施形態において、 $< 0.5 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する好ましいアンチセンス化合物には、配列番号43、114、117、127、131、177、209、210、211、212、215、217、218、219、220、221、222、229、230及び232のものが含まれる。

10

20

【0403】

特定の実施形態において、本明細書に記載されている特定のアンチセンス化合物は、（実施例13に記載されているように）アッセイにより測定したとき、40 cP未満、35 cP未満、30 cP未満、25 cP未満、20 cP未満、15 cP未満、または10 cP未満の粘度を有することによって効果的である。40 cPを超える粘度を有するオリゴヌクレオチドは、最適に満たない粘度を有する。特定の実施形態において、 $< 20 \text{ cP}$ の粘度を有する好ましいアンチセンス化合物には、配列番号16、18、20、34、35、36、38、49、77、90、93及び94のものが含まれる。特定の実施形態において、 $< 15 \text{ cP}$ の粘度を有する好ましいアンチセンス化合物には、配列番号16、18、20、34、35、38、49、90、93及び94のものが含まれる。特定の実施形態において、 $< 10 \text{ cP}$ の粘度を有する好ましいアンチセンス化合物には、配列番号18、34、35、49、90、93及び94のものが含まれる。

30

【0404】

特定の実施形態において、本明細書に記載されている特定のアンチ化合物は、実施例に記載されているインビボ耐容性測定により実証されているように、高い耐容性がある。特定の実施形態において、本明細書に記載されている特定のアンチセンス化合物は、ALT及び／またはAST値に食塩水処理動物の3倍、2倍または1.5倍以下の増加を有することによって実証されているように、高い耐容性がある。

40

【0405】

特定の実施形態において、本明細書に記載されている特定のアンチセンス化合物は、50%を超える阻害効力、 $1 \mu\text{M}$ 未満のインビトロ IC_{50} 、20 cP未満の粘度、並びにALT及び／またはASTの3倍以下の増加の1つ以上を有することによって効果的である。

【0406】

特定の実施形態において、ISIS563580（配列番号77）が好ましい。この化合物は、ANGPTL3遺伝子導入マウスにおける強力な阻害剤であり、最も耐容性のあるアンチセンス化合物であることが見出された。これは、約16.89 cPの許容可能な

50

粘度及びインビトロで $<0.8 \mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有した。マウスにおいて、食塩処理動物と比べてALT及び／またはASTレベルに3倍以下の増加を有した。またサルでは、ANGPTL3の阻害において最も耐容性及び効力がある化合物のうちの1つであり、完全長オリゴヌクレオチド濃度の最適な比を有した。

【0407】

特定の実施形態において、ISIS544199（配列番号20）が好ましい。この化合物は、強力な耐容性のあるアンチセンス化合物であることが見出された。これは、約1.7cPの許容可能な粘度及びインビトロで $<0.5 \mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有した。マウスにおいて、食塩処理動物と比べてALT及び／またはASTレベルに3倍以下の増加を有した。またサルでは、ANGPTL3の阻害において最も効力がある化合物のうちの1つ

10

【0408】

特定の実施形態において、ISIS559277（配列番号110）が好ましい。この化合物は、強力な耐容性のあるアンチセンス化合物であることが見出された。これは、インビトロにおいて $<0.8 \mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有した。マウスにおいて、食塩処理動物と比べてALT及び／またはASTレベルに3倍以下の増加を有した。またサルでは、ANGPTL3の阻害において最も効力がある化合物のうちの1つであり、完全長オリゴヌクレオチド濃度の良好な比を有した。

【実施例】

【0409】

20

非限定的開示及び参照としての組み込み

本明細書に記載されている特定の化合物、組成物及び方法が、特定の実施形態に従って特定の記載されてきたが、以下の実施例は、本明細書に記載されている化合物を例示するためだけに役立つものであり、それらを限定することは意図されない。本出願に引用されているそれぞれの参考文献は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

【0410】

実施例1：MOEギャップマーによるHep3B細胞におけるヒトアンジオポエチン様3のアンチセンス阻害

アンチセンスオリゴヌクレオチドを、アンジオポエチン様3（ANGPTL3）核酸を標的にするように設計し、インビトロでのANGPTL3 mRNAに対するこれらの効果について試験した。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、類似した培養条件を有した一連の実験によって試験した。それぞれの実験の結果を、下記に示す別々の表に提示する。1ウエルあたり20,000個の細胞密度の培養Hep3B細胞に、電気穿孔を使用して、4,500nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ24時間の処理時間の後、RNAを細胞から単離し、ANGPTL3 mRNAレベルを定量的リアルタイムPCRにより測定した。ヒトプライマープローブセットRTS3492__MGB（本明細書において配列番号4と指定されている順方向配列CCGTGGAAGACCAATATAACAATT、本明細書において配列番号5と指定されている逆方向配列AGTCTTCTGTGAGCTGATTTTCTATTTCT、本明細書において配列番号6と指定されているプローブ配列AACCAACAGCATAGTCAATA）を使用して、mRNAレベルを測定した。ANGPTL3 mRNAレベルを、RIBOGREEN（登録商標）により測定して、全RNA含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べたANGPTL3の阻害率として提示する。

30

40

【0411】

下記の表における新たに設計されたキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドを、5-10-5MOEギャップマーとして設計した。5-10-5MOEギャップマーは、20個のヌクレオシドの長さであり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドから構成され、それぞれ5個のヌクレオシドを含むウイングセグメントが5'方向及び3'方向に隣接している。5'ウイングセグメントにおけるそれぞれのヌクレオシド及び3'ウイングセグメントにおけるそれぞれのヌクレオシドは、2'-MOE修飾を

50

有する。それぞれのギャップマー全体におけるヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート（P=S）連結である。それぞれのギャップマー全体における全てのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的にする最も5'にあるヌクレオシドを示す。「終止部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的にするヒト遺伝子配列の最も3'にあるヌクレオシドを示す。下記の表に列挙されているそれぞれのギャップマーは、本明細書において配列番号1と指定されるヒトANGPTL3 mRNA（GENBANK受入番号NM_014495.2）、または本明細書において配列番号2と指定されるヒトANGPTL3ゲノム配列（GENBANK受入番号NT_032977.9、ヌクレオチド33032001～33046000の切断型）を標的にする。「該当なし」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、その特定の遺伝子配列を100%の相補性で標的にしないことを示す。

10

【0412】

【表 2 - 1】

表 1

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
544059	23	42	GATTTTCAATTTCAAGCAAC	40	3127	3146	238
337459	49	68	AGCTTAATTGTGAACATTTT	47	3153	3172	239
544060	54	73	GAAGGAGCTTAATTGTGAAC	1	3158	3177	240
544061	63	82	CAATAAAAAGAAGGAGCTTA	37	3167	3186	241
544062	66	85	GAACAATAAAAAGAAGGAGC	38	3170	3189	242
544063	85	104	CTGGAGGAAATAACTAGAGG	30	3189	3208	243
337460	88	107	ATTCTGGAGGAAATAACTAG	39	3192	3211	244
544064	112	131	TCAAATGATGAATTGTCTTG	36	3216	3235	245
544065	138	157	TTGATTTTGGCTCTGGAGAT	26	3242	3261	246
544066	145	164	GCAAATCTTGATTTTGGCTC	56	3249	3268	247
233676	148	167	ATAGCAAATCTTGATTTTGG	69	3252	3271	248
544067	156	175	CGTCTAACATAGCAAATCTT	64	3260	3279	249
544068	174	193	TGGCTAAAATTTTACATCG	28	3278	3297	250
544069	178	197	CCATTGGCTAAAATTTTAC	0	3282	3301	251
544070	184	203	AGGAGGCCATTGGCTAAAAT	7	3288	3307	252
544071	187	206	TGAAGGAGGCCATTGGCTAA	32	3291	3310	253
544072	195	214	GTCCCAACTGAAGGAGGCCA	9	3299	3318	254
544073	199	218	CCATGTCCCAACTGAAGGAG	6	3303	3322	255
544074	202	221	AGACCATGTCCCAACTGAAG	18	3306	3325	256
544075	206	225	TTTAAGACCATGTCCCAACT	0	3310	3329	257
544076	209	228	GTCTTTAAGACCATGTCCCA	0	3313	3332	258
544077	216	235	GGACAAAGTCTTTAAGACCA	0	3320	3339	259
544078	222	241	TCTTATGGACAAAGTCTTTA	0	3326	3345	260
544079	245	264	TATGTCATTAATTTGGCCCT	0	3349	3368	261
544080	270	289	GATCAAATATGTTGAGTTTT	27	3374	3393	262
233690	274	293	GA CTGATCAAATATGTTGAG	49	3378	3397	263
544081	316	335	TCTTCTTTGATTTCACTGGT	62	3420	3439	264
544082	334	353	CTTCTCAGTTCCTTTTCTTC	35	3438	3457	265
544083	337	356	GTTCTTCTCAGTTCCTTTTC	60	3441	3460	266
544084	341	360	TGTAGTTCTTCTCAGTTCCT	51	3445	3464	267
544431	345	364	TATATGTAGTTCTTCTCAGT	9	3449	3468	268

【 0 4 1 3 】

【表 2 - 2】

544086	348	367	GTTTATATGTAGTTCTTCTC	39	3452	3471	269
544087	352	371	TGTAGTTTATATGTAGTTCT	30	3456	3475	270
544088	356	375	GACTTGAGTTTATATGTAG	12	3460	3479	271
544089	364	383	TCATTTTTGACTTGAGTTT	31	3468	3487	272
544090	369	388	CCTCTTCATTTTTGACTTGT	61	3473	3492	273
544091	375	394	TCTTTACCTCTTCATTTTTG	48	3479	3498	274
544092	380	399	CATATTCTTTACCTCTTCAT	35	3484	3503	275
544093	384	403	GTGACATATTCTTTACCTCT	63	3488	3507	276
544094	392	411	GAGTTCAAGTGACATATTCT	53	3496	3515	277
544095	398	417	TGAGTTGAGTTCAAGTGACA	31	3502	3521	278
544096	403	422	AGTTTTGAGTTGAGTTCAAG	14	3507	3526	279
544097	406	425	TCAAGTTTTGAGTTGAGTTC	38	3510	3529	280
544098	414	433	GGAGGCTTTCAAGTTTTGAG	39	3518	3537	281
544099	423	442	TTTCTTCTAGGAGGCTTTCA	57	3527	3546	282
544100	427	446	ATTTTTCTTCTAGGAGGCT	39	3531	3550	283
544101	432	451	GTAGAATTTTTCTTCTAGG	28	3536	3555	284
544102	462	481	GCTCTTCTAAATATTTCACT	60	3566	3585	285
544103	474	493	AGTTAGTTAGTTGCTCTTCT	40	3578	3597	286
544104	492	511	CAGGTTGATTTTGAATTAAG	38	3596	3615	287
544105	495	514	TTTCAGGTTGATTTTGAATT	28	3599	3618	288
544106	499	518	GGAGTTTCAGGTTGATTTTG	38	3603	3622	289
544107	504	523	GTTCTGGAGTTTCAGGTTGA	50	3608	3627	290
544108	526	545	TTAAGTGAAGTTACTTCTGG	20	3630	3649	291
544109	555	574	TGCTATTATCTTGTTTTCT	23	4293	4312	292
544110	564	583	GGTCTTTGATGCTATTATCT	67	4302	4321	293
544111	567	586	GAAGGTCTTTGATGCTATTA	49	4305	4324	294
544112	572	591	CTGGAGAAGGTCTTTGATGC	52	4310	4329	295
544113	643	662	CTGAGCTGATTTTCTATTTT	12	該 当 なし	該 当 なし	296
337477	664	683	GGTTCTTGAATACTAGTCCT	70	6677	6696	234
544114	673	692	ATTTCTGTGGGTTCTTGAAT	32	6686	6705	297
337478	675	694	AAATTTCTGTGGGTTCTTGA	51	6688	6707	235
544115	678	697	GAGAAATTTCTGTGGGTTCT	54	6691	6710	298
544116	682	701	GATAGAGAAATTTCTGTGGG	25	6695	6714	299
544117	689	708	CTTGGAAGATAGAGAAATTT	16	6702	6721	300
337479	692	711	TGGCTTGGAAGATAGAGAAA	34	6705	6724	236
544118	699	718	GTGCTCTTGGCTTGGAAGAT	64	6712	6731	301
544119	703	722	CTTGGTGCTCTTGGCTTGGA	70	6716	6735	302
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	82	6720	6739	15
233710	710	729	AGTAGTTCTTGGTGCTCTTG	63	6723	6742	233
544121	713	732	GGGAGTAGTTCTTGGTGCTC	64	6726	6745	303
544122	722	741	CTGAAGAAAGGGAGTAGTTC	24	6735	6754	304
544123	752	771	ATCATGTTTTACATTTCTTA	0	6765	6784	305
544124	755	774	GCCATCATGTTTTACATTTT	35	該 当 なし	該 当 なし	306

【表 2－3】

544125	759	778	GAATGCCATCATGTTTACA	8	該 当 なし	該 当 なし	307
544126	762	781	CAGGAATGCCATCATGTTTT	6	該 当 なし	該 当 なし	308
337487	804	823	CACTTGTATGTTACCTCTG	65	7389	7408	28
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	33	7876	7895	14

【 0 4 1 5 】

【表 3 - 1】

表 2

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配 列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
544204	該 当 なし	該 当 なし	GACTTCTTAACTCTATATAT	0	3076	3095	309
544205	該 当 なし	該 当 なし	CTAGACTTCTTAACTCTATA	0	3079	3098	310
544206	該 当 なし	該 当 なし	GACCTAGACTTCTTAACTCT	0	3082	3101	311
544207	該 当 なし	該 当 なし	GGAAGCAGACCTAGACTTC T	21	3089	3108	312
544208	該 当 なし	該 当 なし	TCTGGAAGCAGACCTAGAC T	23	3092	3111	313
544209	該 当 なし	該 当 なし	TCTTCTGGAAGCAGACCTAG	7	3095	3114	314
544210	該 当 なし	該 当 なし	CTAATCTTTAGGGATTAGG	24	11433	1145 2	315
544211	該 当 なし	該 当 なし	TGTATCTAATCTTTAGGGAT	2	11438	1145 7	316
544213	該 当 なし	該 当 なし	TAACTTGGGCACTATATCCT	44	11553	1157 2	317
544214	該 当 なし	該 当 なし	ATTGACAAAGGTAGGTCAC C	59	11576	1159 5	318
544215	該 当 なし	該 当 なし	ATATGACATGTATATTGGAT	41	11620	1163 9	319
544216	該 当 なし	該 当 なし	TTTTGTACTTTTCTGGAACA	34	11704	1172 3	320
544217	該 当 なし	該 当 なし	TAGTCTGTGGTCCTGAAAAT	32	11748	1176 7	321
544218	該 当 なし	該 当 なし	AGCTTAGTCTGTGGTCCTGA	20	11752	1177 1	322
544219	該 当 なし	該 当 なし	GACAGCTTAGTCTGTGGTCC	45	11755	1177 4	323
544220	該 当 なし	該 当 なし	GTATTCTGGCCCTAAAAAAA	2	11789	1180 8	324

【 0 4 1 6 】

【表 3 - 2】

544221	該 当 なし	該 当 なし	ATTTTGGTATTCTGGCCCTA	39	11795	1181 4	325
544223	該 当 なし	該 当 なし	TTTGCATTTGAAATTGTCCA	32	11837	1185 6	326
544224	該 当 なし	該 当 なし	GGAAGCAACTCATATATTA A	39	11869	1188 8	327
544225	該 当 なし	該 当 なし	TATCAGAAAAAGATACCTG A	0	9821	9840	328
544226	該 当 なし	該 当 なし	ATAATAGCTAATAATGTGG G	15	9875	9894	329
544227	該 当 なし	該 当 なし	TGCAGATAATAGCTAATAAT	31	9880	9899	330
544228	該 当 なし	該 当 なし	TGTCATTGCAGATAATAGCT	61	9886	9905	331
544229	該 当 なし	該 当 なし	TAAAAGTTGTCATTGCAGAT	38	9893	9912	332
544230	該 当 なし	該 当 なし	CGGATTTTTTAAAAGTTGTCA	45	9901	9920	333
544231	該 当 なし	該 当 なし	GGGATTCGGATTTTTTAAAAG	0	9907	9926	334
544232	該 当 なし	該 当 なし	TTTGGGATTCGGATTTTTTAA	24	9910	9929	335
544233	該 当 なし	該 当 なし	ACGCTTATTTGGGATTCGGA	53	9917	9936	336
544251	該 当 なし	該 当 なし	TTTAAGAGATTTACAAGTCA	11	2811	2830	337
544252	該 当 なし	該 当 なし	GACTACCTGTTTTTAAAAGC	6	2851	2870	338
544253	該 当 なし	該 当 なし	TATGGTGACTACCTGTTTTT	12	2857	2876	339
544254	該 当 なし	該 当 なし	ACTTTGCTGTATTATAAACT	12	2890	2909	340
544255	該 当 なし	該 当 なし	ATTGTATTTAACTTTGCTGT	0	2900	2919	341
544256	該 当 なし	該 当 なし	GAGCAACTAACTTAATAGG T	13	2928	2947	342
544257	該 当 なし	該 当 なし	GAAATGAGCAACTAACTTA A	25	2933	2952	343
544258	該 当 なし	該 当 なし	AATCAAAGAAATGAGCAAC T	0	2940	2959	344
544259	該 当 なし	該 当 なし	ACCTTCTTCCACATTGAGTT	8	2977	2996	345

【 0 4 1 7 】

【表 3 - 3】

544260	該 当 なし	該 当 なし	CACGAATGTAACCTTCTTCC	0	2987	3006	346
544261	該 当 なし	該 当 なし	TTAACTTGCACGAATGTAAC	27	2995	3014	347
544262	該 当 なし	該 当 なし	TATATATACCAATATTTGCC	0	3063	3082	348
544263	該 当 なし	該 当 なし	TCTTAACTCTATATATACCA	0	3072	3091	349
544264	該 当 なし	該 当 なし	CTTTAAGTGAAGTTACTTCT	17	3632	3651	350
544265	該 当 なし	該 当 なし	TCTACTTACTTTAAGTGAAG	9	3640	3659	351
544266	該 当 なし	該 当 なし	GAACCCTCTTTATTTTCTAC	1	3655	3674	352
544267	該 当 なし	該 当 なし	ACATAAACATGAACCCTCTT	6	3665	3684	353
544268	該 当 なし	該 当 なし	CCACATTGAAAACATAAAC A	25	3676	3695	354
544269	該 当 なし	該 当 なし	GCATGCCTTAGAAATATTTT	7	3707	3726	355
544270	該 当 なし	該 当 なし	CAATGCAACAAAGTATTTCA	0	3731	3750	356
544271	該 当 なし	該 当 なし	CTGGAGATTATTTTCTTGG	34	3768	3787	357
544272	該 当 なし	該 当 なし	TTCATATATAACATTAGGGA	0	3830	3849	358
544273	該 当 なし	該 当 なし	TCAGTGTTTTTCATATATAAC	18	3838	3857	359
544274	該 当 なし	該 当 なし	GACATAGTGTTCTAGATTGT	14	3900	3919	360
544275	該 当 なし	該 当 なし	CAATAGTGTAATGACATAGT	21	3912	3931	361
544276	該 当 なし	該 当 なし	TTACTTACCTTCAGTAATTT	0	3933	3952	362
544277	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTTTCCATTTACTGTAT	8	4005	4024	363
544278	該 当 なし	該 当 なし	AGAAAAAGCCCAGCATATT T	11	4037	4056	364
544279	該 当 なし	該 当 なし	GTATGCTTCTTTCAAATAGC	36	4130	4149	365
544280	該 当 なし	該 当 なし	CCTTCCCCTTGTATGCTTCT	41	4140	4159	366

【 0 4 1 8 】

【表 3 - 4】

544281	該 当 なし	該 当 なし	CCTGTAACACTATCATAATC	1	4207	4226	367
544282	該 当 なし	該 当 なし	TGACTTACCTGATTTTCTAT	6	4384	4403	368
544283	該 当 なし	該 当 なし	GATGGGACATACCATTAAA A	0	4407	4426	369
544284	該 当 なし	該 当 なし	GTGAAAGATGGGACATACC A	20	4413	4432	370
544285	該 当 なし	該 当 なし	CCTGTGTGAAAGATGGGAC A	6	4418	4437	371
544286	該 当 なし	該 当 なし	CATTGGCTGCTATGAATTAA	41	4681	4700	372
544287	該 当 なし	該 当 なし	GATGACATTGGCTGCTATGA	40	4686	4705	373
544288	該 当 なし	該 当 なし	GAGAAACATGATCTAATTTG	12	4717	4736	374
544289	該 当 なし	該 当 なし	ATGGAAAGCTATTGTGTGGT	0	4747	4766	375
544290	該 当 なし	該 当 なし	GTCTAAAGAGCCAATATGA G	22	4771	4790	376
544291	該 当 なし	該 当 なし	AATCTTGGTCTAAAGAGCCA	46	4778	4797	377
544433	該 当 なし	該 当 なし	GAGATTTACAAGTCAAAAA T	4	2806	2825	378
544434	該 当 なし	該 当 なし	ATTTAACTTTGCTGTATTAT	0	2895	2914	379
544435	該 当 なし	該 当 なし	ATCAATGCTAAATGAAATC A	0	2955	2974	380
544436	該 当 なし	該 当 なし	TATTTTCTGGAGATTATTTT	0	3774	3793	381
544437	該 当 なし	該 当 なし	AAAATGAATATTGGCAATTC	0	4159	4178	382
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	36	7876	7895	14
544202	2081	210 0	AAAGTCAATGTGACTTAGTA	42	11053	1107 2	383
544203	2104	212 3	AAGGTATAGTGATACCTCAT	56	11076	1109 5	384

【 0 4 1 9 】

10

20

30

【表 4 - 1】

表 3

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部位	配列番 号 1 の 終止部 位	配列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部位	配列番 号 2 の 終止部 位	配列 番号
544127	765	784	CAGCAGGAATGCCATCATGT	4	該 当 なし	該 当 なし	385
544128	819	838	TGATGGCATAACATGCCACTT	0	7404	7423	386
544129	828	847	TGCTGGGTCTGATGGCATAAC	44	7413	7432	387
544130	832	851	GAGTTGCTGGGTCTGATGGC	16	7417	7436	388
544131	841	860	AAAACCTTGAGAGTTGCTGGG	0	7426	7445	389
544132	848	867	GACATGAAAACTTGAGAG T	0	7433	7452	390
544133	859	878	ACATCACAGTAGACATGAA A	25	7444	7463	391
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	36	7876	7895	14
544134	915	934	AGTTTTGTGATCCATCTATT	46	7902	7921	392
544135	918	937	TGAAGTTTTGTGATCCATCT	42	7905	7924	393
544136	926	945	CGTTTCATTGAAGTTTTGTG	45	7913	7932	394
544137	946	965	CCATATTTGTAGTTCTCCCA	44	7933	7952	395
544138	949	968	AAACCATATTTGTAGTTCTC	25	7936	7955	396
544139	970	989	AATTCTCCATCAAGCCTCCC	35	該 当 なし	該 当 なし	397
233722	991	1010	ATCTTCTCTAGGCCCAACCA	65	9566	9585	398
544432	997	1016	GAGTATATCTTCTCTAGGCC	0	9572	9591	399
544140	1002	1021	CTATGGAGTATATCTTCTCT	6	9577	9596	400
544141	1008	1027	GCTTCACTATGGAGTATATC	63	9583	9602	401
544142	1013	1032	AGATTGCTTCACTATGGAGT	52	9588	9607	402
544143	1046	1065	CCAGTCTTCCAACCTCAATTC	35	9621	9640	403
544144	1052	1071	GTCTTTCCAGTCTTCCAACCT	64	9627	9646	404
544145	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	80	9630	9649	16
544146	1059	1078	GTTTGTGTCTTTCCAGTCT	59	9634	9653	405
544147	1062	1081	AATGTTTGTGTCTTTCCAG	12	9637	9656	406
544148	1095	1114	CGTGATTTCCCAAGTAAAAA	56	9670	9689	407
544149	1160	1179	GTTTTCCGGGATTGCATTGG	33	9735	9754	408
544150	1165	1184	TCTTTGTTTTCCGGGATTGC	54	9740	9759	409
544151	1170	1189	CCAAATCTTTGTTTTCCGGG	64	9745	9764	410
544152	1173	1192	ACACCAAATCTTTGTTTTCC	37	9748	9767	411
544153	1178	1197	AGAAAACACCAAATCTTTGT	32	9753	9772	412

【 0 4 2 0 】

【表 4 - 2】

544154	1183	1202	CAAGTAGAAAACACCAAAT C	13	9758	9777	413
544155	1188	1207	GATCCCAAGTAGAAAACAC C	0	9763	9782	414
544156	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	74	9770	9789	17
544157	1198	1217	TTTGCTTTGTGATCCCAAGT	73	9773	9792	415
544158	1202	1221	TCCTTTTGCTTTGTGATCCC	62	9777	9796	416
544159	1208	1227	GAAGTGTCTTTTGCTTTGT	30	9783	9802	417
544160	1246	1265	TGCCACCACCAGCCTCCTGA	60	該 当 なし	該 当 なし	418
544161	1253	1272	CTCATCATGCCACCACCAGC	73	1022 5	10244	419
544162	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	76	1024 1	10260	18
544163	1276	1295	CCATTTAGGTTGTTTTCTCC	25	1024 8	10267	420
544164	1283	1302	ATATTTACCATTTAGGTTGT	25	1025 5	10274	421
544165	1294	1313	CTTGGTTTGTTATATTTACC	63	1026 6	10285	422
544166	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	75	1032 5	10344	19
544167	1363	1382	ATAGAGTATAACCTTCCATT	71	1033 5	10354	423
544168	1367	1386	TTTTATAGAGTATAACCTTC	37	1033 9	10358	424
544169	1374	1393	TGGTTGATTTTATAGAGTAT	37	1034 6	10365	425
544170	1378	1397	ATTTTGGTTGATTTTATAGA	3	1035 0	10369	426
544171	1383	1402	TCAACATTTTGGTTGATTTT	16	1035 5	10374	427
544172	1390	1409	GGATGGATCAACATTTTGGT	51	1036 2	10381	428
544173	1393	1412	GTTGGATGGATCAACATTTT	62	1036 5	10384	429
544174	1396	1415	TCTGTTGGATGGATCAACAT	5	1036 8	10387	430
544175	1401	1420	CTGAATCTGTTGGATGGATC	55	1037 3	10392	431
544176	1407	1426	AGCTTTCTGAATCTGTTGGA	65	1037 9	10398	432
544177	1414	1433	CATTCAAAGCTTTCTGAATC	21	1038 6	10405	433
544178	1417	1436	GTTCAATCAAAGCTTTCTGA	66	1038 9	10408	434

【 0 4 2 1 】

【表 4 - 3】

544179	1420	1439	TCAGTTCATTCAAAGCTTTC	6	1039 2	10411	435
544180	1423	1442	GCCTCAGTTCATTCAAAGCT	68	1039 5	10414	436
544181	1427	1446	ATTTGCCTCAGTTCATTCAA	53	1039 9	10418	437
544182	1431	1450	TTAAATTTGCCTCAGTTCAT	40	1040 3	10422	438
544183	1436	1455	GCCTTTTAAATTTGCCTCAG	70	1040 8	10427	439
544184	1498	1517	AGGATTTAATACCAGATTAT	38	1047 0	10489	440
544185	1502	1521	CTTAAGGATTTAATACCAGA	56	1047 4	10493	441
544186	1505	1524	TCTCTTAAGGATTTAATACC	33	1047 7	10496	442
544187	1546	1565	GACAGTGACTTTAAGATAAA	35	1051 8	10537	443
544188	1572	1591	TGTGATTGTATGTTTAATCT	48	1054 4	10563	444
544189	1578	1597	AGGTTATGTGATTGTATGTT	48	1055 0	10569	445
544190	1583	1602	CTTTAAGGTTATGTGATTGT	48	1055 5	10574	446
544191	1589	1608	GGTATTCTTTAAGGTTATGT	62	1056 1	10580	447
544192	1656	1675	ATTGATTCCCACATCACAAA	47	1062 8	10647	448
544193	1661	1680	CTAAAATTGATTCCCACATC	67	1063 3	10652	449
544194	1665	1684	CCATCTAAAATTGATTCCCA	63	1063 7	10656	450
544195	1771	1790	TTGTGATATTAGCTCATATG	59	1074 3	10762	451
544196	1794	1813	ACTAGTTTTTTAACTGGGA	28	1076 6	10785	452
544197	1820	1839	GTCAAGTTTAGAGTTTAAAC	44	1079 2	10811	453
544198	1826	1845	TATTTAGTCAAGTTTAGAGT	14	1079 8	10817	454
544199	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	82	1087 9	10898	20
544200	1913	1932	GATTTTTACACATACTCTGT	57	1088 5	10904	455
544201	2008	2027	CTGCTTCATTAGGTTTCATA	61	1098 0	10999	456

【 0 4 2 2 】

【表 5 - 1】

表 4

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

ISI S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
54412 7	765	784	CAGCAGGAATGCCATCATG T	0	該 当 な し	該 当 なし	457
54412 8	819	838	TGATGGCATAACATGCCACTT	13	7404	7423	458
54412 9	828	847	TGCTGGGTCTGATGGCATAAC	49	7413	7432	459
54413 0	832	851	GAGTTGCTGGGTCTGATGGC	27	7417	7436	460
54413 1	841	860	AAAACCTTGAGAGTTGCTGG G	0	7426	7445	461
54413 2	848	867	GACATGAAAACTTGAGAG T	0	7433	7452	462
54413 3	859	878	ACATCACAGTAGACATGAA A	18	7444	7463	463
23371 7	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	55	7876	7895	14
54413 4	915	934	AGTTTTGTGATCCATCTATT	68	7902	7921	464
54413 5	918	937	TGAAGTTTTGTGATCCATCT	77	7905	7924	465
54413 6	926	945	CGTTTCATTGAAGTTTTGTG	60	7913	7932	466
54413 7	946	965	CCATATTTGTAGTTCTCCCA	64	7933	7952	467
54413 8	949	968	AAACCATATTTGTAGTTCTC	45	7936	7955	468
54413 9	970	989	AATTCTCCATCAAGCCTCCC	70	該 当 な し	該 当 なし	469
23372 2	991	1010	ATCTTCTCTAGGCCCAACCA	96	9566	9585	470
54443 2	997	1016	GAGTATATCTTCTCTAGGCC	69	9572	9591	471
54414 0	1002	1021	CTATGGAGTATATCTTCTCT	37	9577	9596	472
54414 1	1008	1027	GCTTCACTATGGAGTATATC	65	9583	9602	473

【 0 4 2 3 】

【表 5 - 2】

54414 2	1013	1032	AGATTGCTTCACTATGGAGT	55	9588	9607	474
54414 3	1046	1065	CCAGTCTTCCAACCTCAATTC	31	9621	9640	475
54414 4	1052	1071	GTCTTTCCAGTCTTCCAACCT	72	9627	9646	476
54414 5	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	86	9630	9649	16
54414 6	1059	1078	GTTTGTGTCTTTCCAGTCT	66	9634	9653	477
54414 7	1062	1081	AATGTTTGTGTCTTTCCAG	21	9637	9656	478
54414 8	1095	1114	CGTGATTTCCAAGTAAAAA	63	9670	9689	479
54414 9	1160	1179	GTTTTCCGGGATTGCATTGG	32	9735	9754	480
54415 0	1165	1184	TCTTTGTTTTCCGGGATTGC	48	9740	9759	481
54415 1	1170	1189	CCAAATCTTTGTTTTCCGGG	72	9745	9764	482
54415 2	1173	1192	ACACCAAATCTTTGTTTTCC	39	9748	9767	483
54415 3	1178	1197	AGAAAACACCAAATCTTTGT	39	9753	9772	484
54415 4	1183	1202	CAAGTAGAAAACACCAAAT C	22	9758	9777	485
54415 5	1188	1207	GATCCCAAGTAGAAAACAC C	5	9763	9782	486
54415 6	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	79	9770	9789	17
54415 7	1198	1217	TTTGCTTTGTGATCCCAAGT	80	9773	9792	487
54415 8	1202	1221	TCCTTTTGCTTTGTGATCCC	73	9777	9796	488
54415 9	1208	1227	GAAGTGTCTTTTGCTTTGT	33	9783	9802	489
54416 0	1246	1265	TGCCACCACCAGCCTCCTGA	67	該当なし	該当なし	490
54416 1	1253	1272	CTCATCATGCCACCACCAGC	79	10225	10244	491
54416 2	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	84	10241	10260	18
54416 3	1276	1295	CCATTTAGGTTGTTTTCTCC	34	10248	10267	492
54416 4	1283	1302	ATATTTACCATTTAGGTTGT	17	10255	10274	493

【 0 4 2 4 】

【表 5 - 3】

54416 5	1294	1313	CTTGGTTTGTATATTTACC	76	10266	1028 5	494
54416 6	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	79	10325	1034 4	19
54416 7	1363	1382	ATAGAGTATAACCTTCCATT	73	10335	1035 4	495
54416 8	1367	1386	TTTTATAGAGTATAACCTTC	41	10339	1035 8	496
54416 9	1374	1393	TGGTTGATTTTATAGAGTAT	53	10346	1036 5	497
54417 0	1378	1397	ATTTTGGTTGATTTTATAGA	28	10350	1036 9	498
54417 1	1383	1402	TCAACATTTTGGTTGATTTT	19	10355	1037 4	499
54417 2	1390	1409	GGATGGATCAACATTTTGGT	66	10362	1038 1	500
54417 3	1393	1412	GTTGGATGGATCAACATTTT	71	10365	1038 4	501
54417 4	1396	1415	TCTGTTGGATGGATCAACAT	35	10368	1038 7	502
54417 5	1401	1420	CTGAATCTGTTGGATGGATC	68	10373	1039 2	503
54417 6	1407	1426	AGCTTTCTGAATCTGTTGGA	70	10379	1039 8	504
54417 7	1414	1433	CATTCAAAGCTTTCTGAATC	35	10386	1040 5	505
54417 8	1417	1436	GTTCAATCAAAGCTTTCTGA	76	10389	1040 8	506
54417 9	1420	1439	TCAGTTCATTCAAAGCTTTC	15	10392	1041 1	507
54418 0	1423	1442	GCCTCAGTTCATTCAAAGCT	68	10395	1041 4	508
54418 1	1427	1446	ATTTGCCTCAGTTCATTCAA	67	10399	1041 8	509
54418 2	1431	1450	TTAAATTTGCCTCAGTTCAT	51	10403	1042 2	510
54418 3	1436	1455	GCCTTTTAAATTTGCCTCAG	80	10408	1042 7	511
54418 4	1498	1517	AGGATTTAATACCAGATTAT	54	10470	1048 9	512
54418 5	1502	1521	CTTAAGGATTTAATACCAGA	69	10474	1049 3	513
54418 6	1505	1524	TCTCTTAAGGATTTAATACC	58	10477	1049 6	514
54418 7	1546	1565	GACAGTGACTTTAAGATAA A	34	10518	1053 7	515
54418 8	1572	1591	TGTGATTGTATGTTTAATCT	47	10544	1056 3	516

【 0 4 2 5】

【表 5 - 4】

54418 9	1578	1597	AGGTTATGTGATTGTATGTT	68	10550	1056 9	517
54419 0	1583	1602	CTTTAAGGTTATGTGATTGT	62	10555	1057 4	518
54419 1	1589	1608	GGTATTCTTTAAGGTTATGT	66	10561	1058 0	519
54419 2	1656	1675	ATTGATTCCCACATCACAAA	50	10628	1064 7	520
54419 3	1661	1680	CTAAAATTGATTCCCACATC	73	10633	1065 2	521
54419 4	1665	1684	CCATCTAAAATTGATTCCCA	73	10637	1065 6	522
54419 5	1771	1790	TTGTGATATTAGCTCATATG	57	10743	1076 2	523
54419 6	1794	1813	ACTAGTTTTTTAAACTGGGA	21	10766	1078 5	524
54419 7	1820	1839	GTCAAGTTTAGAGTTTAAAC	53	10792	1081 1	525
54419 8	1826	1845	TATTTAGTCAAGTTTAGAGT	11	10798	1081 7	526
54419 9	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	84	10879	1089 8	20
54420 0	1913	1932	GATTTTTACACATACTCTGT	53	10885	1090 4	527
54420 1	2008	2027	CTGCTTCATTAGGTTTCATA	67	10980	1099 9	528

10

20

【 0 4 2 6 】

【表 6 - 1】

表 5

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

ISI S 番号	配列 番号 1 の 開始 部位	配列 番号 1 の 終了 部位	配列	阻 害 %	配列 番号 2 の 開始 部位	配列番 号 2 の 終了部 位	配列 番号
54412 7	765	784	CAGCAGGAATGCCATCATG T	18	該 当 なし	該 当 なし	529
54412 8	819	838	TGATGGCATAACATGCCACTT	0	7404	7423	530
54412 9	828	847	TGCTGGGTCTGATGGCATAAC	48	7413	7432	531
54413 0	832	851	GAGTTGCTGGGTCTGATGGC	14	7417	7436	532
54413 1	841	860	AAAACCTTGAGAGTTGCTGG G	5	7426	7445	533
54413 2	848	867	GACATGAAAAAAGTTGAGAG T	0	7433	7452	534
54413 3	859	878	ACATCACAGTAGACATGAA A	28	7444	7463	535
23371 7	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	51	7876	7895	14
54413 4	915	934	AGTTTTGTGATCCATCTATT	36	7902	7921	536
54413 5	918	937	TGAAGTTTTGTGATCCATCT	61	7905	7924	537
54413 6	926	945	CGTTTCATTGAAGTTTTGTG	54	7913	7932	538
54413 7	946	965	CCATATTTGTAGTTCTCCCA	67	7933	7952	539
54413 8	949	968	AAACCATATTTGTAGTTCTC	39	7936	7955	540
54413 9	970	989	AATTCTCCATCAAGCCTCCC	77	該 当 なし	該 当 なし	541
23372 2	991	1010	ATCTTCTCTAGGCCCAACCA	95	9566	9585	542
54443 2	997	1016	GAGTATATCTTCTCTAGGCC	86	9572	9591	543
54414 0	1002	1021	CTATGGAGTATATCTTCTCT	57	9577	9596	544
54414 1	1008	1027	GCTTCACTATGGAGTATATC	52	9583	9602	545

【 0 4 2 7 】

【表 6 - 2】

54414 2	1013	1032	AGATTGCTTCACTATGGAGT	40	9588	9607	546
54414 3	1046	1065	CCAGTCTTCCAACCTCAATTC	32	9621	9640	547
54414 4	1052	1071	GTCTTTCCAGTCTTCCAACCT	53	9627	9646	548
54414 5	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	80	9630	9649	16
54414 6	1059	1078	GTTTGTGTCTTTCCAGTCT	59	9634	9653	549
54414 7	1062	1081	AATGTTTGTGTCTTTCCAG	42	9637	9656	550
54414 8	1095	1114	CGTGATTTCCAAGTAAAAA	76	9670	9689	551
54414 9	1160	1179	GTTTTCCGGGATTGCATTGG	29	9735	9754	552
54415 0	1165	1184	TCTTTGTTTTCCGGGATTGC	50	9740	9759	553
54415 1	1170	1189	CCAAATCTTTGTTTTCCGGG	56	9745	9764	554
54415 2	1173	1192	ACACCAAATCTTTGTTTTCC	26	9748	9767	555
54415 3	1178	1197	AGAAAACACCAAATCTTTGT	22	9753	9772	556
54415 4	1183	1202	CAAGTAGAAAACACCAAAT C	29	9758	9777	557
54415 5	1188	1207	GATCCCAAGTAGAAAACAC C	16	9763	9782	558
54415 6	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	71	9770	9789	17
54415 7	1198	1217	TTTGCTTTGTGATCCCAAGT	55	9773	9792	559
54415 8	1202	1221	TCCTTTTGCTTTGTGATCCC	51	9777	9796	560
54415 9	1208	1227	GAAGTGTCTTTTGCTTTGT	8	9783	9802	561
54416 0	1246	1265	TGCCACCACCAGCCTCCTGA	68	該 当 なし	該 当 なし	562
54416 1	1253	1272	CTCATCATGCCACCACCAGC	48	1022 5	10244	563
54416 2	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	74	1024 1	10260	18
54416 3	1276	1295	CCATTTAGGTTGTTTTCTCC	33	1024 8	10267	564
54416 4	1283	1302	ATATTTACCATTTAGGTTGT	0	1025 5	10274	565

【 0 4 2 8 】

【表 6 - 3】

54416 5	1294	1313	CTTGGTTTGTATATTTACC	52	1026 6	10285	566
54416 6	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	69	1032 5	10344	19
54416 7	1363	1382	ATAGAGTATAACCTTCCATT	72	1033 5	10354	567
54416 8	1367	1386	TTTTATAGAGTATAACCTTC	27	1033 9	10358	568
54416 9	1374	1393	TGGTTGATTTTATAGAGTAT	39	1034 6	10365	569
54417 0	1378	1397	ATTTTGGTTGATTTTATAGA	7	1035 0	10369	570
54417 1	1383	1402	TCAACATTTTGGTTGATTTT	0	1035 5	10374	571
54417 2	1390	1409	GGATGGATCAACATTTTGGT	48	1036 2	10381	572
54417 3	1393	1412	GTTGGATGGATCAACATTTT	51	1036 5	10384	573
54417 4	1396	1415	TCTGTTGGATGGATCAACAT	46	1036 8	10387	574
54417 5	1401	1420	CTGAATCTGTTGGATGGATC	58	1037 3	10392	575
54417 6	1407	1426	AGCTTTCTGAATCTGTTGGA	57	1037 9	10398	576
54417 7	1414	1433	CATTCAAAGCTTTCTGAATC	0	1038 6	10405	577
54417 8	1417	1436	GTTCATTCAAAGCTTTCTGA	62	1038 9	10408	578
54417 9	1420	1439	TCAGTTCATTCAAAGCTTTC	21	1039 2	10411	579
54418 0	1423	1442	GCCTCAGTTCATTCAAAGCT	73	1039 5	10414	580
54418 1	1427	1446	ATTTGCCTCAGTTCATTCAA	46	1039 9	10418	581
54418 2	1431	1450	TTAAATTTGCCTCAGTTCAT	52	1040 3	10422	582
54418 3	1436	1455	GCCTTTTAAATTTGCCTCAG	66	1040 8	10427	583
54418 4	1498	1517	AGGATTTAATACCAGATTAT	31	1047 0	10489	584
54418 5	1502	1521	CTTAAGGATTTAATACCAGA	49	1047 4	10493	585
54418 6	1505	1524	TCTCTTAAGGATTTAATACC	49	1047 7	10496	586
54418 7	1546	1565	GACAGTGACTTTAAGATAA A	27	1051 8	10537	587
54418 8	1572	1591	TGTGATTGTATGTTTAATCT	30	1054 4	10563	588

【 0 4 2 9】

【表 6 - 4】

54418 9	1578	1597	AGGTTATGTGATTGTATGTT	35	1055 0	10569	589
54419 0	1583	1602	CTTTAAGGTTATGTGATTGT	50	1055 5	10574	590
54419 1	1589	1608	GGTATTCTTTAAGGTTATGT	54	1056 1	10580	591
54419 2	1656	1675	ATTGATTCCCACATCACAAA	47	1062 8	10647	592
54419 3	1661	1680	CTAAAATTGATTCCCACATC	69	1063 3	10652	593
54419 4	1665	1684	CCATCTAAAATTGATTCCCA	74	1063 7	10656	594
54419 5	1771	1790	TTGTGATATTAGCTCATATG	54	1074 3	10762	595
54419 6	1794	1813	ACTAGTTTTTTAAACTGGGA	27	1076 6	10785	596
54419 7	1820	1839	GTCAAGTTTAGAGTTTAAAC	18	1079 2	10811	597
54419 8	1826	1845	TATTTAGTCAAGTTTAGAGT	12	1079 8	10817	598
54419 9	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	83	1087 9	10898	20
54420 0	1913	1932	GATTTTTTACACATACTCTGT	58	1088 5	10904	599
54420 1	2008	2027	CTGCTTCATTAGGTTTCATA	62	1098 0	10999	600

【 0 4 3 0 】

10

20

【表 7 - 1】

表 6

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

ISI S 番号	配列 番号 1 の 開始 部位	配列 番号 1 の 終 止 部位	配列	阻 害 %	配列番 号 2 の 開始部 位	配列 番号 2 の 終 止 部位	配 列 番号
33752 0	該 当 なし	該 当 なし	CAGTGTTATTCAGATTGTAC	64	6517	6536	601
33752 1	該 当 なし	該 当 なし	AGTGTCTTACCATCATGTTT	40	6776	6795	602
33752 5	該 当 なし	該 当 なし	CACCAGCCTCCTAAAGGAGA	39	10212	10231	603
54429 2	該 当 なし	該 当 なし	GAGGAGGTGAAGTCAGTGA G	35	4815	4834	604
54429 3	該 当 なし	該 当 なし	TAGAGTAGAGGAGGTGAAG T	23	4822	4841	605
54429 4	該 当 なし	該 当 なし	TGTTTGATGTGTTTGAATAC	19	4863	4882	606
54429 5	該 当 なし	該 当 なし	GAAACAACAAGGGCAAAGG C	23	4898	4917	607
54429 6	該 当 なし	該 当 なし	TGTTTGATAACGACCCTAAG	43	4974	4993	608
54429 7	該 当 なし	該 当 なし	TTTTTGTTAAGTGACCTTG	48	5016	5035	609
54429 8	該 当 なし	該 当 なし	GTAGAAGTTTTCAGGGATGG	23	5052	5071	610
54429 9	該 当 なし	該 当 なし	AGGAAGTAGAAGTTTTCAGG	5	5057	5076	611
54430 0	該 当 なし	該 当 なし	AGGTGAGTGTGCAGGAGAA A	11	5085	5104	612
54430 1	該 当 なし	該 当 なし	TTAAATAAAGGTGAGTGTGC	14	5093	5112	613
54430 2	該 当 なし	該 当 なし	AGTGCAGGAATAGAAGAGA T	35	5136	5155	614
54430 3	該 当 なし	該 当 なし	CATTTTAGTGCAGGAATAGA	21	5142	5161	615
54430 6	該 当 なし	該 当 なし	CTATATTCTGGAGTATATAC	39	5216	5235	616

【 0 4 3 1】

【表 7 - 2】

544307	該 当 なし	該 当 なし	CAGTATTCTATATTCTGGAG	72	5223	5242	617
544308	該 当 なし	該 当 なし	GTGCCATACAGTATTCTATA	50	5231	5250	618
544309	該 当 なし	該 当 なし	CTGTGTGAATATGACATTAC	52	5281	5300	619
544310	該 当 なし	該 当 なし	TGAGGCACACTATTTCTAGT	47	5333	5352	620
544311	該 当 なし	該 当 なし	GACCTTTAATTATGAGGCAC	67	5345	5364	621
544312	該 当 なし	該 当 なし	GAATGTTGACCTTTAATTAT	23	5352	5371	622
544313	該 当 なし	該 当 なし	TTGTTGAATGTTGACCTTTA	69	5357	5376	623
544314	該 当 なし	該 当 なし	TCTACTAAGTAACTATGTGA	37	5915	5934	624
544315	該 当 なし	該 当 なし	CTCTTTTCTACTAAGTAACT	31	5921	5940	625
544316	該 当 なし	該 当 なし	AAGGATCTATTGTAAAGTTT	24	5956	5975	626
544317	該 当 なし	該 当 なし	CTAGGACCTTATTTAAAAGG	24	5972	5991	627
544318	該 当 なし	該 当 なし	ATTCCTAGGACCTTATTTA	8	5977	5996	628
544319	該 当 なし	該 当 なし	TTGACAGTAAGAAAAGCAG A	28	6051	6070	629
544320	該 当 なし	該 当 なし	TTCTCATTGACAGTAAGAAA	56	6057	6076	630
544321	該 当 なし	該 当 なし	AGTTTTTCTCATTGACAGTA	50	6062	6081	631
544322	該 当 なし	該 当 なし	ATTGAATGATAGTTTTTCTC	42	6072	6091	632
544323	該 当 なし	該 当 なし	TTGGGTTTGCAATTTATTGA	36	6087	6106	633
544324	該 当 なし	該 当 なし	AGTGTGTTGGGTTTGCAATT	25	6093	6112	634
544325	該 当 なし	該 当 なし	TATTTAAGTGTGTTGGGTTT	27	6099	6118	635
544326	該 当 なし	該 当 なし	ATATATTCAGTAGTTTATCG	25	6145	6164	636
544327	該 当 なし	該 当 なし	AGATGTTGGCAGGTTGGCAA	51	6184	6203	637

【 0 4 3 2 】

10

20

30

40

【表 7 - 3】

54432 8	該 当 なし	該 当 なし	TCTGTAGATGTTGGCAGGTT	48	6189	6208	638
54432 9	該 当 なし	該 当 なし	TTGATAATTTTGGACCTGTA	34	6215	6234	639
54433 0	該 当 なし	該 当 なし	GGCTTTCTTGATAATTTGAT	52	6230	6249	640
54433 1	該 当 なし	該 当 なし	GTCTTACTGATCTTCAGACC	27	6282	6301	641
54433 2	該 当 なし	該 当 なし	TTTAGGTCTTACTGATCTTC	14	6287	6306	642
54433 3	該 当 なし	該 当 なし	TCAGTTTTAGGTCTTACTGA	28	6292	6311	643
54433 4	該 当 なし	該 当 なし	TGATATTCTGTTCAGATTTT	44	6326	6345	644
54433 5	該 当 なし	該 当 なし	TAGAGACTGCTTTGCTTAGA	31	6388	6407	645
54433 6	該 当 なし	該 当 なし	AGGCCAAAAGTAGAGACTG C	29	6398	6417	646
54433 7	該 当 なし	該 当 なし	GGCAAAAAAGCAGACATTG G	38	6433	6452	647
54433 8	該 当 なし	該 当 なし	AATCAGGGACATTATTTAAT	13	6473	6492	648
54433 9	該 当 なし	該 当 なし	TATTTAATCAGGGACATTAT	28	6478	6497	649
54434 0	該 当 なし	該 当 なし	CTCAAAATATTTAATCAGGG	27	6485	6504	650
54434 1	該 当 なし	該 当 なし	TACCTGTTCTCAAAATATTT	18	6493	6512	651
54434 2	該 当 なし	該 当 なし	GTACAGATTACCTGTTCTCA	68	6501	6520	652
54434 3	該 当 なし	該 当 なし	GGTGTTTGATATTTAGATAA	25	6538	6557	653
54434 4	該 当 なし	該 当 なし	TTGTCTTTCAGTTCATAATG	29	6565	6584	654
54434 5	該 当 なし	該 当 なし	ACAGTTTGTCTTTCAGTTCA	23	6570	6589	655
54434 6	該 当 なし	該 当 なし	TCTGAGCTGATAAAAGAATA	15	6657	6676	656
54434 7	該 当 なし	該 当 なし	CCCACCAAAGTGTCTTACCA	49	6784	6803	657
54434 8	該 当 なし	該 当 なし	CTTCAAGAAGGAAACCCACC	39	6798	6817	658

【 0 4 3 3】

10

20

30

40

【表 7 - 4】

544349	該 当 なし	該 当 なし	AATAGCTTCAAGAAGGAAA C	12	6803	6822	659
544350	該 当 なし	該 当 なし	ACAAGTCCTAAGAATAGGG A	25	6833	6852	660
544351	該 当 なし	該 当 なし	GTCTAGAACAAGTCCTAAGA	53	6840	6859	661
544352	該 当 なし	該 当 なし	TCTAATAATCAAGTCCATAT	33	6972	6991	662
544353	該 当 なし	該 当 なし	ACCTTCTATATTATCTAATA	19	6985	7004	663
544354	該 当 なし	該 当 なし	GCATGTATCTCTTAAACAGG	50	7060	7079	664
544355	該 当 なし	該 当 なし	TTTCAGCATGTATCTCTTAA	79	7065	7084	21
544356	該 当 なし	該 当 なし	GTCCAGTGACCTTTAACTCC	69	7092	7111	665
544357	該 当 なし	該 当 なし	TCTTACCAAACACTATTTTCTT	28	7166	7185	666
544358	該 当 なし	該 当 なし	GTAATGTTTATGTAAAGCA	17	7226	7245	667
544359	該 当 なし	該 当 なし	TTGTGGCAAATGTAGCATTT	52	7251	7270	668
544360	該 当 なし	該 当 なし	GAGATTTCACTTGACATTTT	30	7277	7296	669
544361	該 当 なし	該 当 なし	GGAGCTTGAGATTTCACTTG	30	7284	7303	670
544362	該 当 なし	該 当 なし	CATCAGATTTAGTAATAGGA	0	7315	7334	671
544363	該 当 なし	該 当 なし	GTTATTACATCAGATTTAGT	6	7322	7341	672
544365	該 当 なし	該 当 なし	CAGCAGGAATGCCTAGAATC	32	7350	7369	673
544366	該 当 なし	該 当 なし	CTCCTTAGACAGGTTTTACC	31	7471	7490	674
544367	該 当 なし	該 当 なし	GTCTATTCTCCTTAGACAGG	23	7478	7497	675
544368	該 当 なし	該 当 なし	ACCAGGTTAATCTTCCTAAT	71	7526	7545	22
544369	該 当 なし	該 当 なし	ATGAATGATTGAATGTAGTC	26	7977	7996	676
544370	該 当 なし	該 当 なし	ATATGAAGGCTGAGACTGCT	58	8072	8091	677

【 0 4 3 4】

10

20

30

40

【表 7 - 5】

54437 1	該 当 なし	該 当 なし	ATAAATTATATGAAGGCTGA	7	8079	8098	678
54437 2	該 当 なし	該 当 なし	ATATTTAAGAACAGACATGT	12	8175	8194	679
54437 3	該 当 なし	該 当 なし	AGTTATGATCATTGTAAGCC	60	8217	8236	23
54437 4	該 当 なし	該 当 なし	ATTTGTAACAGTTACTACTT	51	8276	8295	680
54437 5	該 当 なし	該 当 なし	CACAGCTTATTTGTAACAGT	70	8284	8303	681
54437 6	該 当 なし	該 当 なし	GGAGTGGTTCTTTTCACAGC	71	8298	8317	24
54437 7	該 当 なし	該 当 なし	GTGACTAATGCTAGGAGTGG	34	8311	8330	682
54437 8	該 当 なし	該 当 なし	GAATAGAGTGACTAATGCTA	45	8318	8337	683
54437 9	該 当 なし	該 当 なし	ATGAGAGAATAGAGTGACT A	58	8324	8343	684
54438 0	該 当 なし	該 当 なし	TGGTCCTTTTAACTTCCAAT	70	8365	8384	25
54438 1	該 当 なし	該 当 なし	TATACTGTATGTCTGAGTTT	66	8387	8406	685
54438 2	該 当 なし	該 当 なし	AACTAATTCATTATAAGCCA	67	8450	8469	686
54438 3	該 当 なし	該 当 なし	GCATTGAGTTAACTAATTCA	64	8460	8479	26
54438 5	該 当 なし	該 当 なし	TTTGGATTTTAAACATCTGT	61	8528	8547	687
54438 6	該 当 なし	該 当 なし	TGTATGTGCTTTTGGATTT	37	8539	8558	688
54438 7	該 当 なし	該 当 なし	CATGGATTTTGTATGTGCT	62	8549	8568	689
54438 8	該 当 なし	該 当 なし	TCATTCATGGATTTTGTAT	34	8554	8573	690
54438 9	該 当 なし	該 当 なし	ACTTAGACATCATTCATGGA	55	8563	8582	691
54439 0	該 当 なし	該 当 なし	GTGAGTACTTAGACATCATT	66	8569	8588	692
54439 1	該 当 なし	該 当 なし	TTTATAAGTGAGTACTTAGA	36	8576	8595	693
54439 2	該 当 なし	該 当 なし	GTCTTCTACTTTATAAGTGA	65	8585	8604	694

【 0 4 3 5】

10

20

30

40

【表 7 - 6】

54439 3	該 当 なし	該 当 なし	ATGAATGTCTTCTACTTTAT	34	8591	8610	695
54439 4	該 当 なし	該 当 なし	CAAATAGTACTGAGCATTTA	30	8627	8646	696
54439 5	該 当 なし	該 当 なし	TTAGAAGATTTGGAGCTACA	54	8718	8737	697
54439 6	該 当 なし	該 当 なし	TCACTATTAGAAGATTTGGA	37	8724	8743	698
54439 7	該 当 なし	該 当 なし	GGGTACACTCACTATTAGA	36	8733	8752	699
54439 8	該 当 なし	該 当 なし	ACTTACCTGTCAGCCTTTTA	54	8758	8777	700
54439 9	該 当 なし	該 当 なし	CTTACCAGAATTAAGTGAGT	26	8785	8804	701
54440 0	該 当 なし	該 当 なし	AATACAAGTACAAATGGGTT	22	8810	8829	702
54440 1	該 当 なし	該 当 なし	CTGGTAAATACAAGTACAAA	55	8816	8835	703
54440 2	該 当 なし	該 当 なし	GGATTGCTGGTAAATACAAG	40	8822	8841	704
54440 3	該 当 なし	該 当 なし	TCATTTTAAGGATTGCTGGT	62	8831	8850	705
54440 4	該 当 なし	該 当 なし	AGTTAGTAGGAAGCTTCATT	56	8846	8865	706
54440 5	該 当 なし	該 当 なし	GCTATTGAGTTAGTAGGAAG	67	8853	8872	707
54440 7	該 当 なし	該 当 なし	AGCATGGTTCTTAATAACTT	67	9012	9031	708
54440 8	該 当 なし	該 当 なし	CTTTGTAGAAAAAGACAGG A	27	9062	9081	709
54440 9	該 当 なし	該 当 なし	ACCTGGCCTTTGGTATTTGC	49	9096	9115	710
54441 0	該 当 なし	該 当 なし	CATCCATATACAGTCAAGAG	80	9174	9193	27
54441 1	該 当 なし	該 当 なし	AGTCTTTATATGGATAAACT	15	9215	9234	711
54441 2	該 当 なし	該 当 なし	CGTCATTGGTAGAGGAATAT	51	9240	9259	712
54441 3	該 当 なし	該 当 なし	GATTATCCTTTCTATAATGC	48	9321	9340	713
54441 4	該 当 なし	該 当 なし	GTCTTGAATCCCTTGATCAT	40	9436	9455	714

【 0 4 3 6 】

【表 7 - 7】

54441 5	該 当 なし	該 当 なし	GGTGCAACTAATTGAGTTGT	27	9459	9478	715
54441 6	該 当 なし	該 当 なし	GTGTTTTTTATTGGTGCAAC	31	9471	9490	716
54441 7	該 当 なし	該 当 なし	ATTCTCCTGAAAAGAAAAGT	24	9544	9563	717
54441 8	該 当 なし	該 当 なし	ATGCCACCACCAGCCTCCTA	73	10219	1023 8	718
54441 9	該 当 なし	該 当 なし	ATATCCTTTAACAAATGGGT	62	11540	1155 9	719
54442 0	該 当 なし	該 当 なし	GCACTATATCCTTTAACAAA	50	11545	1156 4	720
54442 1	該 当 なし	該 当 なし	ACTTGGGCACTATATCCTTT	68	11551	1157 0	721
54442 2	該 当 なし	該 当 なし	GAAACATGTCCTATGAGAGT	32	11918	1193 7	722
54442 4	該 当 なし	該 当 なし	TTGAGCACTTTAAGCAAAGT	7	12070	1208 9	723
54442 5	該 当 なし	該 当 なし	GGAATTTGAGCACTTTAAGC	34	12075	1209 4	724
54442 6	該 当 なし	該 当 なし	TAGATTAGACAACCTGTGAGT	52	12101	1212 0	725
54442 7	該 当 なし	該 当 なし	AAAATGAAGGTCAAGTTTGA	17	12197	1221 6	726
54442 8	該 当 なし	該 当 なし	GTGAAAGCAAAATGAAGGT C	33	12205	1222 4	727
54442 9	該 当 なし	該 当 なし	GTATTGTGAAAGCAAAATGA	39	12210	1222 9	728
54443 0	該 当 なし	該 当 なし	TGGAGAGTATAGTATTGTGA	35	12221	1224 0	729
54443 8	該 当 なし	該 当 なし	AGGAATAGAAGAGATAAAT A	10	5131	5150	730
54443 9	該 当 なし	該 当 なし	TGGAGTATATACAAATAATG	30	5208	5227	731
54444 0	該 当 なし	該 当 なし	TGTTTACATTGTAGATTAAT	15	5381	5400	732
54444 1	該 当 なし	該 当 なし	CAGAATATATAATATCTTGC	57	6035	6054	733
54444 2	該 当 なし	該 当 なし	TGCAATTTATTGAATGATAG	31	6080	6099	734
54444 3	該 当 なし	該 当 なし	CATAATACATAATTTGAACC	0	6251	6270	735

【表 7 - 8】

54444 4	該 当 なし	該 当 なし	ATAATTTTCAGTTTTAGGTC	0	6299	6318	736
54444 5	該 当 なし	該 当 なし	TTTCAGTAATGTTTATGTTA	9	7231	7250	737
54444 6	該 当 なし	該 当 なし	AATGCCTAGAATCAATAAAA	36	7343	7362	738
54444 7	該 当 なし	該 当 なし	GTAAATATTTGTAGATTAGC	49	8003	8022	739
54444 8	該 当 なし	該 当 なし	ACAAATGTGTAATTGTTTGA	25	8101	8120	740
54444 9	該 当 なし	該 当 なし	TACTAACAAATGTGTAATTG	35	8106	8125	741
54445 0	該 当 なし	該 当 なし	TGATAAGTATATTTAAGAAC	35	8183	8202	742
54445 1	該 当 なし	該 当 なし	TTAACTTCCAATTAATTGAT	29	8357	8376	743
54445 2	該 当 なし	該 当 なし	TCTGTTATTTTATCTTGCTT	67	8513	8532	744
54445 3	該 当 なし	該 当 なし	ATCACAATCCTTTTTATTAA	18	8921	8940	745
54445 4	該 当 なし	該 当 なし	AGAGACTTGAGTAATAATAA	25	9137	9156	746
54445 5	該 当 なし	該 当 なし	AACAAAATGAAACATGTCCT	59	11926	11945	747
54412 7	765	784	CAGCAGGAATGCCATCATGT	33	該 当 な し	該 当 なし	748
54412 8	819	838	TGATGGCATAACATGCCACTT	13	7404	7423	749
54412 9	828	847	TGCTGGGTCTGATGGCATAAC	53	7413	7432	750
54413 0	832	851	GAGTTGCTGGGTCTGATGGC	22	7417	7436	751
54413 1	841	860	AAAACCTTGAGAGTTGCTGGG	13	7426	7445	752
54413 2	848	867	GACATGAAAACTTGAGAG T	0	7433	7452	753
54413 3	859	878	ACATCACAGTAGACATGAA A	27	7444	7463	754
23371 7	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	58	7876	7895	14
54413 4	915	934	AGTTTTGTGATCCATCTATT	46	7902	7921	755
54413 5	918	937	TGAAGTTTTGTGATCCATCT	54	7905	7924	756

【 0 4 3 8 】

【表 7 - 9】

54413 6	926	945	CGTTTCATTGAAGTTTTGTG	40	7913	7932	757
54413 7	946	965	CCATATTTGTAGTTCTCCCA	45	7933	7952	758
54413 8	949	968	AAACCATATTTGTAGTTCTC	41	7936	7955	759
54413 9	970	989	AATTCTCCATCAAGCCTCCC	43	該当なし	該当なし	760
23372 2	991	1010	ATCTTCTCTAGGCCCAACCA	65	9566	9585	761
54443 2	997	1016	GAGTATATCTTCTCTAGGCC	40	9572	9591	762
54414 0	1002	1021	CTATGGAGTATATCTTCTCT	28	9577	9596	763
54414 1	1008	1027	GCTTCACTATGGAGTATATC	55	9583	9602	764
54414 2	1013	1032	AGATTGCTTCACTATGGAGT	47	9588	9607	765
54414 3	1046	1065	CCAGTCTTCCAACCTCAATTC	33	9621	9640	766
54414 4	1052	1071	GTCTTTCCAGTCTTCCAAC	59	9627	9646	767
54414 5	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	77	9630	9649	16
54414 6	1059	1078	GTTTGTGTCTTTCCAGTCT	58	9634	9653	768
54414 7	1062	1081	AATGTTTGTGTCTTTCCAG	43	9637	9656	769
54414 8	1095	1114	CGTGATTTCCCAAGTAAAAA	57	9670	9689	770
54414 9	1160	1179	GTTTTCCGGGATTGCATTGG	44	9735	9754	771
54415 0	1165	1184	TCTTTGTTTTCCGGGATTGC	53	9740	9759	772
54415 1	1170	1189	CCAAATCTTTGTTTTCCGGG	57	9745	9764	773
54415 2	1173	1192	ACACCAAATCTTTGTTTTCC	44	9748	9767	774
54415 3	1178	1197	AGAAAACACCAAATCTTTGT	36	9753	9772	775
54415 4	1183	1202	CAAGTAGAAAACACCAAAT C	29	9758	9777	776
54415 5	1188	1207	GATCCCAAGTAGAAAACAC C	29	9763	9782	777
54415 6	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	71	9770	9789	17

【 0 4 3 9 】

【表 7 - 1 0】

54415 7	1198	1217	TTTGCTTTGTGATCCCAAGT	66	9773	9792	778
54415 8	1202	1221	TCCTTTTGCTTTGTGATCCC	53	9777	9796	779
54415 9	1208	1227	GAAGTGTCCTTTTGCTTTGT	10	9783	9802	780
54416 0	1246	1265	TGCCACCACCAGCCTCCTGA	65	該当なし	該当なし	781
54416 1	1253	1272	CTCATCATGCCACCACCAGC	59	10225	10244	782
54416 2	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	74	10241	10260	18
54416 3	1276	1295	CCATTTAGGTTGTTTTCTCC	38	10248	10267	783
54416 4	1283	1302	ATATTTACCATTTAGGTTGT	13	10255	10274	784
54416 5	1294	1313	CTTGGTTTGTTATATTTACC	53	10266	10285	785
54416 6	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	70	10325	10344	19
54416 7	1363	1382	ATAGAGTATAACCTTCCATT	69	10335	10354	786
54416 8	1367	1386	TTTTATAGAGTATAACCTTC	34	10339	10358	787
54416 9	1374	1393	TGGTTGATTTTATAGAGTAT	38	10346	10365	788
54417 0	1378	1397	ATTTTGGTTGATTTTATAGA	0	10350	10369	789
54417 1	1383	1402	TCAACATTTTGGTTGATTTT	12	10355	10374	790
54417 2	1390	1409	GGATGGATCAACATTTTGGT	58	10362	10381	791
54417 3	1393	1412	GTTGGATGGATCAACATTTT	66	10365	10384	792
54417 4	1396	1415	TCTGTTGGATGGATCAACAT	49	10368	10387	793
54417 5	1401	1420	CTGAATCTGTTGGATGGATC	60	10373	10392	794
54417 6	1407	1426	AGCTTTCTGAATCTGTTGGA	64	10379	10398	795
54417 7	1414	1433	CATTCAAAGCTTTCTGAATC	21	10386	10405	796
54417 8	1417	1436	GTTCAATCAAAGCTTTCTGA	60	10389	10408	797
54417 9	1420	1439	TCAGTTCATTCAAAGCTTTC	18	10392	10411	798

【 0 4 4 0】

10

20

30

40

【表 7 - 1 1】

54418 0	1423	1442	GCCTCAGTTCATTCAAAGCT	72	10395	1041 4	799
54418 1	1427	1446	ATTTGCCTCAGTTCATTCAA	51	10399	1041 8	800
54418 2	1431	1450	TTAAATTTGCCTCAGTTCAT	48	10403	1042 2	801
54418 3	1436	1455	GCCTTTTAAATTTGCCTCAG	70	10408	1042 7	802
54418 4	1498	1517	AGGATTTAATACCAGATTAT	44	10470	1048 9	803
54418 5	1502	1521	CTTAAGGATTTAATACCAGA	47	10474	1049 3	804
54418 6	1505	1524	TCTCTTAAGGATTTAATACC	44	10477	1049 6	805
54418 7	1546	1565	GACAGTGACTTTAAGATAAA	38	10518	1053 7	806
54418 8	1572	1591	TGTGATTGTATGTTTAATCT	47	10544	1056 3	807
54418 9	1578	1597	AGGTTATGTGATTGTATGTT	43	10550	1056 9	808
54419 0	1583	1602	CTTTAAGGTTATGTGATTGT	42	10555	1057 4	809
54419 1	1589	1608	GGTATTCTTTAAGGTTATGT	60	10561	1058 0	810
54419 2	1656	1675	ATTGATTCCACATCACAAA	46	10628	1064 7	811
54419 3	1661	1680	CTAAAATTGATTCCACATC	65	10633	1065 2	812
54419 4	1665	1684	CCATCTAAAATTGATTCCCA	70	10637	1065 6	813
54419 5	1771	1790	TTGTGATATTAGCTCATATG	56	10743	1076 2	814
54419 6	1794	1813	ACTAGTTTTTTAACTGGGA	33	10766	1078 5	815
54419 7	1820	1839	GTCAAGTTTAGAGTTTAAAC	39	10792	1081 1	816
54419 8	1826	1845	TATTTAGTCAAGTTTAGAGT	21	10798	1081 7	817
54419 9	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	80	10879	1089 8	20
54420 0	1913	1932	GATTTTACACATACTCTGT	56	10885	1090 4	818
54420 1	2008	2027	CTGCTTCATTAGGTTTCATA	65	10980	1099 9	819

【 0 4 4 1 】

10

20

30

40

【表 8 - 1】

表 7

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

ISI S 番号	配列 番号 1 の開始 部位	配列 番号 1 の終了 部位	配列	阻 害 %	配列番 号 2 の 開始部 位	配列番 号 2 の 終了部 位	配列 番号
33752 5	該 当 なし	該 当 なし	CACCAGCCTCCTAAAGGAG A	58	10212	1023 1	820
54420 4	該 当 なし	該 当 なし	GACTTCTTAACTCTATATAT	67	3076	3095	821
54420 5	該 当 なし	該 当 なし	CTAGACTTCTTAACTCTATA	61	3079	3098	822
54420 6	該 当 なし	該 当 なし	GACCTAGACTTCTTAACTCT	54	3082	3101	823
54420 7	該 当 なし	該 当 なし	GGAAGCAGACCTAGACTTCT	58	3089	3108	824
54420 8	該 当 なし	該 当 なし	TCTGGAAGCAGACCTAGACT	48	3092	3111	825
54420 9	該 当 なし	該 当 なし	TCTTCTGGAAGCAGACCTAG	54	3095	3114	826
54421 0	該 当 なし	該 当 なし	CTAATCTTTAGGGATTTAGG	57	11433	1145 2	827
54421 1	該 当 なし	該 当 なし	TGTATCTAATCTTTAGGGAT	53	11438	1145 7	828
54421 3	該 当 なし	該 当 なし	TAACTTGGGCACTATATCCT	74	11553	1157 2	829
54421 4	該 当 なし	該 当 なし	ATTGACAAAGGTAGGTCACC	79	11576	1159 5	830
54421 5	該 当 なし	該 当 なし	ATATGACATGTATATTGGAT	66	11620	1163 9	831
54421 6	該 当 なし	該 当 なし	TTTTGTACTTTTCTGGAACA	61	11704	1172 3	832
54421 7	該 当 なし	該 当 なし	TAGTCTGTGGTCCTGAAAAT	56	11748	1176 7	833
54421 8	該 当 なし	該 当 なし	AGCTTAGTCTGTGGTCCTGA	72	11752	1177 1	834
54421 9	該 当 なし	該 当 なし	GACAGCTTAGTCTGTGGTCC	74	11755	1177 4	835

【 0 4 4 2 】

【表 8 - 2】

54422 0	該 当 なし	該 当 なし	GTATTCTGGCCCTAAAAAA	52	11789	1180 8	836
54422 1	該 当 なし	該 当 なし	ATTTTGGTATTCTGGCCCTA	56	11795	1181 4	837
54422 2	該 当 なし	該 当 なし	GAAATTGTCCAATTTTGGG	56	該 当 な し	該 当 なし	838
54422 3	該 当 なし	該 当 なし	TTTGCATTTGAAATTGTCCA	61	11837	1185 6	839
54422 4	該 当 なし	該 当 なし	GGAAGCAACTCATATATTAA	57	11869	1188 8	840
54422 5	該 当 なし	該 当 なし	TATCAGAAAAAGATACCTG A	56	9821	9840	841
54422 6	該 当 なし	該 当 なし	ATAATAGCTAATAATGTGGG	59	9875	9894	842
54422 7	該 当 なし	該 当 なし	TGCAGATAATAGCTAATAAT	60	9880	9899	843
54422 8	該 当 なし	該 当 なし	TGTCATTGCAGATAATAGCT	79	9886	9905	844
54422 9	該 当 なし	該 当 なし	TAAAAGTTGTCATTGCAGAT	59	9893	9912	845
54423 0	該 当 なし	該 当 なし	CGGATTTTTTAAAAGTTGTCA	61	9901	9920	846
54423 1	該 当 なし	該 当 なし	GGGATTCGGATTTTTTAAAAG	28	9907	9926	847
54423 2	該 当 なし	該 当 なし	TTTGGGATTCGGATTTTTTAA	44	9910	9929	848
54423 3	該 当 なし	該 当 なし	ACGCTTATTTGGGATTCGGA	72	9917	9936	849
54425 1	該 当 なし	該 当 なし	TTTAAGAGATTTACAAGTCA	52	2811	2830	850
54425 2	該 当 なし	該 当 なし	GACTACCTGTTTTTAAAAGC	48	2851	2870	851
54425 3	該 当 なし	該 当 なし	TATGGTGACTACCTGTTTTT	39	2857	2876	852
54425 4	該 当 なし	該 当 なし	ACTTTGCTGTATTATAAACT	35	2890	2909	853
54425 5	該 当 なし	該 当 なし	ATTGTATTTAACTTTGCTGT	35	2900	2919	854
54425 6	該 当 なし	該 当 なし	GAGCAACTAACTTAATAGGT	42	2928	2947	855
54425 7	該 当 なし	該 当 なし	GAAATGAGCAACTAACTTA A	32	2933	2952	856

【 0 4 4 3 】

10

20

30

40

【表 8 - 3】

54425 8	該 なし	該 なし	AATCAAAGAAATGAGCAAC T	42	2940	2959	857
54425 9	該 なし	該 なし	ACCTTCTTCCACATTGAGTT	44	2977	2996	858
54426 0	該 なし	該 なし	CACGAATGTAACCTTCTTCC	52	2987	3006	859
54426 1	該 なし	該 なし	TTAACTTGCACGAATGTAAC	45	2995	3014	860
54426 2	該 なし	該 なし	TATATATACCAATATTTGCC	43	3063	3082	861
54426 3	該 なし	該 なし	TCTTAACTCTATATATACCA	49	3072	3091	862
54426 4	該 なし	該 なし	CTTTAAGTGAAGTTACTTCT	53	3632	3651	863
54426 5	該 なし	該 なし	TCTACTTACTTTAAGTGAAG	44	3640	3659	864
54426 6	該 なし	該 なし	GAACCCTCTTTATTTTCTAC	46	3655	3674	865
54426 7	該 なし	該 なし	ACATAAACATGAACCCTCTT	50	3665	3684	866
54426 8	該 なし	該 なし	CCACATTGAAAACATAAAC A	57	3676	3695	867
54426 9	該 なし	該 なし	GCATGCCTTAGAAATATTTT	23	3707	3726	868
54427 0	該 なし	該 なし	CAATGCAACAAAGTATTTCA	37	3731	3750	869
54427 1	該 なし	該 なし	CTGGAGATTATTTTCTTGG	61	3768	3787	870
54427 2	該 なし	該 なし	TTCATATATAACATTAGGGA	14	3830	3849	871
54427 3	該 なし	該 なし	TCAGTGTTTTCATATATAAC	32	3838	3857	872
54427 4	該 なし	該 なし	GACATAGTGTTCTAGATTGT	47	3900	3919	873
54427 5	該 なし	該 なし	CAATAGTGTAATGACATAGT	39	3912	3931	874
54427 6	該 なし	該 なし	TTACTTACCTTCAGTAATTT	35	3933	3952	875
54427 7	該 なし	該 なし	ATCTTTTCCATTTACTGTAT	39	4005	4024	876
54427 8	該 なし	該 なし	AGAAAAAGCCCAGCATATTT	23	4037	4056	877

【 0 4 4 4 】

10

20

30

40

【表 8 - 4】

54427 9	該 当 なし	該 当 なし	GTATGCTTCTTTCAAATAGC	46	4130	4149	878
54428 0	該 当 なし	該 当 なし	CCTTCCCCTTGTATGCTTCT	47	4140	4159	879
54428 1	該 当 なし	該 当 なし	CCTGTAACACTATCATAATC	49	4207	4226	880
54428 2	該 当 なし	該 当 なし	TGACTTACCTGATTTTCTAT	24	4384	4403	881
54428 3	該 当 なし	該 当 なし	GATGGGACATAACCATTAAA A	41	4407	4426	882
54428 4	該 当 なし	該 当 なし	GTGAAAGATGGGACATACC A	54	4413	4432	883
54428 5	該 当 なし	該 当 なし	CCTGTGTGAAAGATGGGAC A	27	4418	4437	884
54428 6	該 当 なし	該 当 なし	CATTGGCTGCTATGAATTAA	45	4681	4700	885
54428 7	該 当 なし	該 当 なし	GATGACATTGGCTGCTATGA	49	4686	4705	886
54428 8	該 当 なし	該 当 なし	GAGAAACATGATCTAATTTG	33	4717	4736	887
54428 9	該 当 なし	該 当 なし	ATGGAAAGCTATTGTGTGGT	42	4747	4766	888
54429 0	該 当 なし	該 当 なし	GTCTAAAGAGCCAATATGA G	39	4771	4790	889
54429 1	該 当 なし	該 当 なし	AATCTTGGTCTAAAGAGCCA	65	4778	4797	890
54436 1	該 当 なし	該 当 なし	GGAGCTTGAGATTTCACTTG	66	7284	7303	891
54436 2	該 当 なし	該 当 なし	CATCAGATTTAGTAATAGGA	61	7315	7334	892
54436 3	該 当 なし	該 当 なし	GTTATTACATCAGATTTAGT	63	7322	7341	893
54436 5	該 当 なし	該 当 なし	CAGCAGGAATGCCTAGAAT C	72	7350	7369	894
54436 6	該 当 なし	該 当 なし	CTCCTTAGACAGGTTTTACC	67	7471	7490	895
54436 7	該 当 なし	該 当 なし	GTCTATTCTCCTTAGACAGG	59	7478	7497	896
54436 8	該 当 なし	該 当 なし	ACCAGGTAAATCTTCTAAT	79	7526	7545	22
54436 9	該 当 なし	該 当 なし	ATGAATGATTGAATGTAGTC	56	7977	7996	897

【 0 4 4 5 】

【表 8 - 5】

54437 0	該 当 なし	該 当 なし	ATATGAAGGCTGAGACTGCT	73	8072	8091	898
54437 1	該 当 なし	該 当 なし	ATAAATTATATGAAGGCTGA	51	8079	8098	899
54437 2	該 当 なし	該 当 なし	ATATTTAAGAACAGACATGT	54	8175	8194	900
54437 3	該 当 なし	該 当 なし	AGTTATGATCATTGTAAGCC	77	8217	8236	23
54437 4	該 当 なし	該 当 なし	ATTTGTAACAGTTACTACTT	69	8276	8295	901
54437 5	該 当 なし	該 当 なし	CACAGCTTATTTGTAACAGT	72	8284	8303	902
54437 6	該 当 なし	該 当 なし	GGAGTGGTTCTTTTCACAGC	82	8298	8317	24
54437 7	該 当 なし	該 当 なし	GTGACTAATGCTAGGAGTGG	54	8311	8330	903
54437 8	該 当 なし	該 当 なし	GAATAGAGTGACTAATGCTA	55	8318	8337	904
54437 9	該 当 なし	該 当 なし	ATGAGAGAATAGAGTGACT A	66	8324	8343	905
54438 0	該 当 なし	該 当 なし	TGGTCCTTTTAACTTCCAAT	79	8365	8384	25
54438 1	該 当 なし	該 当 なし	TATACTGTATGTCTGAGTTT	72	8387	8406	906
54438 2	該 当 なし	該 当 なし	AACTAATTCATTATAAGCCA	56	8450	8469	907
54438 3	該 当 なし	該 当 なし	GCATTGAGTTAACTAATTCA	78	8460	8479	26
54438 5	該 当 なし	該 当 なし	TTTGGATTTTAAACATCTGT	73	8528	8547	908
54438 6	該 当 なし	該 当 なし	TGTATGTGCTTTTTGGATTT	57	8539	8558	909
54438 7	該 当 なし	該 当 なし	CATGGATTTTGTATGTGCT	64	8549	8568	910
54438 8	該 当 なし	該 当 なし	TCATTCATGGATTTTGTAT	53	8554	8573	911
54438 9	該 当 なし	該 当 なし	ACTTAGACATCATTCATGGA	66	8563	8582	912
54439 0	該 当 なし	該 当 なし	GTGAGTACTTAGACATCATT	74	8569	8588	913
54439 1	該 当 なし	該 当 なし	TTTATAAGTGAGTACTTAGA	32	8576	8595	914

【 0 4 4 6 】

10

20

30

40

【表 8 - 6】

54439 2	該 当 なし	該 当 なし	GTCTTCTACTTTATAAGTGA	63	8585	8604	915
54439 3	該 当 なし	該 当 なし	ATGAATGTCTTCTACTTTAT	68	8591	8610	916
54439 4	該 当 なし	該 当 なし	CAAATAGTACTGAGCATTTA	53	8627	8646	917
54439 5	該 当 なし	該 当 なし	TTAGAAGATTTGGAGCTACA	55	8718	8737	918
54439 6	該 当 なし	該 当 なし	TCACTATTAGAAGATTTGGA	60	8724	8743	919
54439 7	該 当 なし	該 当 なし	GGGTTACACTCACTATTAGA	52	8733	8752	920
54439 8	該 当 なし	該 当 なし	ACTTACCTGTCAGCCTTTTA	61	8758	8777	921
54439 9	該 当 なし	該 当 なし	CTTACCAGAATTAAGTGAGT	43	8785	8804	922
54440 0	該 当 なし	該 当 なし	AATACAAGTACAAATGGGTT	29	8810	8829	923
54440 1	該 当 なし	該 当 なし	CTGGTAAATACAAGTACAA A	76	8816	8835	924
54440 2	該 当 なし	該 当 なし	GGATTGCTGGTAAATACAAG	59	8822	8841	925
54440 3	該 当 なし	該 当 なし	TCATTTTAAGGATTGCTGGT	63	8831	8850	926
54440 4	該 当 なし	該 当 なし	AGTTAGTAGGAAGCTTCATT	54	8846	8865	927
54440 5	該 当 なし	該 当 なし	GCTATTGAGTTAGTAGGAAG	63	8853	8872	928
54440 7	該 当 なし	該 当 なし	AGCATGGTTCTTAATAACTT	69	9012	9031	929
54440 8	該 当 なし	該 当 なし	CTTTGTAGAAAAAGACAGG A	45	9062	9081	930
54440 9	該 当 なし	該 当 なし	ACCTGGCCTTTGGTATTTGC	66	9096	9115	931
54441 0	該 当 なし	該 当 なし	CATCCATATACAGTCAAGAG	78	9174	9193	27
54441 1	該 当 なし	該 当 なし	AGTCTTTATATGGATAAACT	46	9215	9234	932
54441 2	該 当 なし	該 当 なし	CGTCATTGGTAGAGGAATAT	45	9240	9259	933
54441 3	該 当 なし	該 当 なし	GATTATCCTTTCTATAATGC	45	9321	9340	934

【 0 4 4 7 】

【表 8 - 7】

54441 4	該 当 なし	該 当 なし	GTCTTGAATCCCTTGATCAT	61	9436	9455	935
54441 5	該 当 なし	該 当 なし	GGTGCAACTAATTGAGTTGT	49	9459	9478	936
54441 6	該 当 なし	該 当 なし	GTGTTTTTTTATTGGTGCAAC	46	9471	9490	937
54441 7	該 当 なし	該 当 なし	ATTCTCCTGAAAAGAAAAGT	50	9544	9563	938
54441 8	該 当 なし	該 当 なし	ATGCCACCACCAGCCTCCTA	73	10219	1023 8	939
54441 9	該 当 なし	該 当 なし	ATATCCTTTAACAAATGGGT	68	11540	1155 9	940
54442 0	該 当 なし	該 当 なし	GCACTATATCCTTTAACAAA	74	11545	1156 4	941
54442 1	該 当 なし	該 当 なし	ACTTGGGCACTATATCCTTT	68	11551	1157 0	942
54442 2	該 当 なし	該 当 なし	GAAACATGTCCTATGAGAGT	56	11918	1193 7	943
54442 4	該 当 なし	該 当 なし	TTGAGCACTTTAAGCAAAGT	15	12070	1208 9	944
54442 5	該 当 なし	該 当 なし	GGAATTTGAGCACTTTAAGC	35	12075	1209 4	945
54442 6	該 当 なし	該 当 なし	TAGATTAGACAACTGTGAGT	54	12101	1212 0	946
54442 7	該 当 なし	該 当 なし	AAAATGAAGGTCAAGTTTG A	45	12197	1221 6	947
54442 8	該 当 なし	該 当 なし	GTGAAAGCAAAATGAAGGT C	55	12205	1222 4	948
54442 9	該 当 なし	該 当 なし	GTATTGTGAAAGCAAAATG A	54	12210	1222 9	949
54443 0	該 当 なし	該 当 なし	TGGAGAGTATAGTATTGTGA	53	12221	1224 0	950
54443 3	該 当 なし	該 当 なし	GAGATTTACAAGTCAAAAAT	41	2806	2825	951
54443 4	該 当 なし	該 当 なし	ATTAACTTTGCTGTATTAT	29	2895	2914	952
54443 5	該 当 なし	該 当 なし	ATCAATGCTAAATGAAATCA	34	2955	2974	953
54443 6	該 当 なし	該 当 なし	TATTTTCTGGAGATTATTTT	24	3774	3793	954
54443 7	該 当 なし	該 当 なし	AAAATGAATATTGGCAATTC	34	4159	4178	955

10

20

30

40

【 0 4 4 8 】

【表 8 - 8】

54444 6	該 当 なし	該 当 なし	AATGCCTAGAAATCAATAAA A	50	7343	7362	956
54444 7	該 当 なし	該 当 なし	GTAAATATTTGTAGATTAGC	38	8003	8022	957
54444 8	該 当 なし	該 当 なし	ACAAATGTGTAATTGTTTGA	43	8101	8120	958
54444 9	該 当 なし	該 当 なし	TACTAACAAATGTGTAATTG	59	8106	8125	959
54445 0	該 当 なし	該 当 なし	TGATAAGTATATTTAAGAAC	45	8183	8202	960
54445 1	該 当 なし	該 当 なし	TTAACTTCCAATTAATTGAT	55	8357	8376	961
54445 2	該 当 なし	該 当 なし	TCTGTTATTTTATCTTGCTT	67	8513	8532	962
54445 3	該 当 なし	該 当 なし	ATCACAATCCTTTTTATTAA	39	8921	8940	963
54445 4	該 当 なし	該 当 なし	AGAGACTTGAGTAATAATA A	43	9137	9156	964
54445 5	該 当 なし	該 当 なし	AACAAAATGAAACATGTCCT	47	11926	1194 5	965
54405 9	23	42	GATTTTCAATTTCAAGCAAC	74	3127	3146	966
33745 9	49	68	AGCTTAATTGTGAACATTTT	77	3153	3172	967
54406 0	54	73	GAAGGAGCTTAATTGTGAAC	59	3158	3177	968
54406 1	63	82	CAATAAAAAGAAGGAGCTT A	64	3167	3186	969
54406 2	66	85	GAACAATAAAAAGAAGGAG C	67	3170	3189	970
54406 3	85	104	CTGGAGGAAATAACTAGAG G	49	3189	3208	971
33746 0	88	107	ATTCTGGAGGAAATAACTAG	65	3192	3211	972
54406 4	112	131	TCAAATGATGAATTGTCTTG	58	3216	3235	973
54406 5	138	157	TTGATTTTGGCTCTGGAGAT	67	3242	3261	974
54406 6	145	164	GCAAATCTTGATTTTGGCTC	82	3249	3268	975
23367 6	148	167	ATAGCAAATCTTGATTTTGG	81	3252	3271	976
54406 7	156	175	CGTCTAACATAGCAAATCTT	87	3260	3279	977

【 0 4 4 9 】

【表 8 - 9】

54406 8	174	193	TGGCTAAAATTTTACATCG	66	3278	3297	978
54406 9	178	197	CCATTGGCTAAAATTTTAC	41	3282	3301	979
54407 0	184	203	AGGAGGCCATTGGCTAAAA T	36	3288	3307	980
54407 1	187	206	TGAAGGAGGCCATTGGCTA A	44	3291	3310	981
54407 2	195	214	GTCCCAACTGAAGGAGGCC A	59	3299	3318	982
54407 3	199	218	CCATGTCCCAACTGAAGGAG	54	3303	3322	983
54407 4	202	221	AGACCATGTCCCAACTGAAG	68	3306	3325	984
54407 5	206	225	TTTAAGACCATGTCCCAACT	51	3310	3329	985
54407 6	209	228	GTCTTTAAGACCATGTCCCA	64	3313	3332	986
54407 7	216	235	GGACAAAGTCTTTAAGACCA	45	3320	3339	987
54407 8	222	241	TCTTATGGACAAAGTCTTTA	40	3326	3345	988
54407 9	245	264	TATGTCATTAATTTGGCCCT	30	3349	3368	989
54408 0	270	289	GATCAAATATGTTGAGTTTT	65	3374	3393	990
23369 0	274	293	GACTGATCAAATATGTTGAG	75	3378	3397	991
54408 1	316	335	TCTTCTTTGATTTCACTGGT	86	3420	3439	992
54408 2	334	353	CTTCTCAGTTCCTTTTCTTC	69	3438	3457	993
54408 3	337	356	GTTCTTCTCAGTTCCTTTTC	77	3441	3460	994
54408 4	341	360	TGTAGTTCTTCTCAGTTCCT	75	3445	3464	995
54443 1	345	364	TATATGTAGTTCTTCTCAGT	15	3449	3468	996
54408 6	348	367	GTTTATATGTAGTTCTTCTC	65	3452	3471	997
54408 7	352	371	TGTAGTTTATATGTAGTTCT	49	3456	3475	998
54408 8	356	375	GACTTGTAGTTTATATGTAG	21	3460	3479	999
54408 9	364	383	TCATTTTGGACTTGAGTTT	60	3468	3487	100 0
54409 0	369	388	CCTCTTCATTTTGGACTTGT	83	3473	3492	100 1

【 0 4 5 0】

【表 8 - 1 0】

54409 1	375	394	TCTTTACCTCTTCATTTTGG	75	3479	3498	100 2
54409 2	380	399	CATATTCTTTACCTCTTCAT	77	3484	3503	100 3
54409 3	384	403	GTGACATATTCTTTACCTCT	76	3488	3507	100 4
54409 4	392	411	GAGTTCAAGTGACATATTCT	71	3496	3515	100 5
54409 5	398	417	TGAGTTGAGTTCAAGTGACA	44	3502	3521	100 6
54409 6	403	422	AGTTTTGAGTTGAGTTCAAG	33	3507	3526	100 7
54409 7	406	425	TCAAGTTTTGAGTTGAGTTC	69	3510	3529	100 8
54409 8	414	433	GGAGGCTTTCAAGTTTTGAG	68	3518	3537	100 9
54409 9	423	442	TTTCTTCTAGGAGGCTTTCA	79	3527	3546	101 0
54410 0	427	446	ATTTTTTCTTCTAGGAGGCT	63	3531	3550	101 1
54410 1	432	451	GTAGAATTTTTTCTTCTAGG	56	3536	3555	101 2
54410 2	462	481	GCTCTTCTAAATATTTCACT	85	3566	3585	101 3
54410 3	474	493	AGTTAGTTAGTTGCTCTTCT	71	3578	3597	101 4
54410 4	492	511	CAGGTTGATTTTGAATTAAG	69	3596	3615	101 5
54410 5	495	514	TTTCAGGTTGATTTTGAATT	53	3599	3618	101 6
54410 6	499	518	GGAGTTTCAGGTTGATTTTG	64	3603	3622	101 7
54410 7	504	523	GTTCTGGAGTTTCAGGTTGA	74	3608	3627	101 8
54410 8	526	545	TTAAGTGAAGTTACTTCTGG	60	3630	3649	101 9
54410 9	555	574	TGCTATTATCTTGTTTTTCT	63	4293	4312	102 0
54411 0	564	583	GGTCTTTGATGCTATTATCT	65	4302	4321	102 1
54411 1	567	586	GAAGGTCTTTGATGCTATTA	49	4305	4324	102 2
54411 2	572	591	CTGGAGAAGGTCTTTGATGC	65	4310	4329	102 3
54411 3	643	662	CTGAGCTGATTTTCTATTTC	64	該当なし	該当なし	102 4

【 0 4 5 1】

10

20

30

40

【表 8 - 1 1】

33747 7	664	683	GGTTCTTGAATACTAGTCCT	82	6677	6696	234
54411 4	673	692	ATTTCTGTGGGTTCTTGAAT	57	6686	6705	102 5
33747 8	675	694	AAATTTCTGTGGGTTCTTGA	29	6688	6707	235
54411 5	678	697	GAGAAATTTCTGTGGGTTCT	68	6691	6710	102 6
54411 6	682	701	GATAGAGAAATTTCTGTGGG	54	6695	6714	102 7
54411 7	689	708	CTTGAAGATAGAGAAATTT	36	6702	6721	102 8
33747 9	692	711	TGGCTTGAAGATAGAGAA A	54	6705	6724	236
54411 8	699	718	GTGCTCTTGGCTTGAAGAT	64	6712	6731	102 9
54411 9	703	722	CTTGGTGCTCTTGGCTTGA	68	6716	6735	103 0
54412 0	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	91	6720	6739	15
23371 0	710	729	AGTAGTTCTTGGTGCTCTTG	80	6723	6742	233
54412 1	713	732	GGGAGTAGTTCTTGGTGCTC	76	6726	6745	103 1
54412 2	722	741	CTGAAGAAAGGGAGTAGTT C	55	6735	6754	103 2
54412 3	752	771	ATCATGTTTTACATTTCTTA	52	6765	6784	103 3
54412 4	755	774	GCCATCATGTTTTACATTTTC	61	該当なし	該当なし	103 4
54412 5	759	778	GAATGCCATCATGTTTTACA	30	該当なし	該当なし	103 5
54412 6	762	781	CAGGAATGCCATCATGTTTT	34	該当なし	該当なし	103 6
33748 7	804	823	CACTTGTATGTTACCTCTG	83	7389	7408	28
23371 7	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	75	7876	7895	14
54420 2	2081	2100	AAAGTCAATGTGACTTAGTA	70	11053	1107 2	103 7
54420 3	2104	2123	AAGGTATAGTGATACCTCAT	84	11076	1109 5	103 8

【 0 4 5 2】

【表 9 - 1】

表 8

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部位	配 列 番 号 1 の 終 止 部位	配 列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部位	配列番 号 2 の 終止部 位	配 列 番 号
560535	該 当 なし	該 当 なし	ACTGTTTTCTTCTGGAAGCA	0	3102	3121	1039
560536	該 当 なし	該 当 なし	AAATAAGGTATAGTGATAC C	0	1108 0	11099	1040
560537	該 当 なし	該 当 なし	ACAAATAAGGTATAGTGAT A	1	1108 2	11101	1041
560538	該 当 なし	該 当 なし	TAACAAATAAGGTATAGTG A	0	1108 4	11103	1042
560539	該 当 なし	該 当 なし	TTTAACAAATAAGGTATAGT	16	1108 6	11105	1043
560540	該 当 なし	該 当 なし	ATATATTTTAACAAATAAGG	0	1109 2	11111	1044
560541	該 当 なし	該 当 なし	CAGTATATATTTTAACAAAT	0	1109 6	11115	1045
560542	該 当 なし	該 当 なし	TACAGTATATATTTTAACAA	0	1109 8	11117	1046
560543	該 当 なし	該 当 なし	TATACAGTATATATTTTAAC	0	1110 0	11119	1047
560544	該 当 なし	該 当 なし	ATAGTATTAAGTGTTAAAAT	0	1113 0	11149	1048
560545	該 当 なし	該 当 なし	TCATAGTATTAAGTGTTAAA	0	1113 2	11151	1049
560546	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTCATAGTATTAAGTGT	26	1113 6	11155	1050
560547	該 当 なし	該 当 なし	ATTATTTGTTTTCATAGTAT	0	1114 3	11162	1051
560548	該 当 なし	該 当 なし	CTTTACAATTATTTGTTTTTC	0	1115 0	11169	1052
560549	該 当 なし	該 当 なし	ATTCCTTTACAATTATTTGT	21	1115 4	11173	1053
560550	該 当 なし	該 当 なし	AGATTCCTTTACAATTATTT	18	1115 6	11175	1054

【 0 4 5 3 】

【表 9 - 2】

560551	該 当 なし	該 当 なし	CAAGATTCCTTTACAATTAT	21	1115 8	11177	1055
560552	該 当 なし	該 当 なし	GACAAGATTCCTTTACAATT	55	1116 0	11179	1056
560553	該 当 なし	該 当 なし	CTGACAAGATTCCTTTACAA	47	1116 2	11181	1057
560554	該 当 なし	該 当 なし	AATCTGACAAGATTCCTTTA	52	1116 5	11184	1058
560555	該 当 なし	該 当 なし	GTAATCTGACAAGATTCCTT	56	1116 7	11186	1059
560556	該 当 なし	該 当 なし	CTGTAATCTGACAAGATTCC	51	1116 9	11188	1060
560557	該 当 なし	該 当 なし	TACTGTAATCTGACAAGATT	18	1117 1	11190	1061
560558	該 当 なし	該 当 なし	CTTACTGTAATCTGACAAGA	33	1117 3	11192	1062
560559	該 当 なし	該 当 なし	TTCTTACTGTAATCTGACAA	47	1117 5	11194	1063
560560	該 当 なし	該 当 なし	CATTCTTACTGTAATCTGAC	65	1117 7	11196	1064
560561	該 当 なし	該 当 なし	TTCATTCTTACTGTAATCTG	54	1117 9	11198	1065
560562	該 当 なし	該 当 なし	TGTTCAATTCTTACTGTAATC	44	1118 1	11200	1066
560563	該 当 なし	該 当 なし	TATGTTCAATTCTTACTGTAA	39	1118 3	11202	1067
560564	該 当 なし	該 当 なし	AATATGTTCAATTCTTACTGT	0	1118 5	11204	1068
560565	該 当 なし	該 当 なし	ACAAATATGTTCAATTCTTAC	3	1118 8	11207	1069
560566	該 当 なし	該 当 なし	CCACAAATATGTTCAATTCTT	75	1119 0	11209	42
560567	該 当 なし	該 当 なし	TGCCACAAATATGTTCAATTC	80	1119 2	11211	43
560568	該 当 なし	該 当 なし	CGATGCCACAAATATGTTCA	64	1119 5	11214	1070
560569	該 当 なし	該 当 なし	CTCGATGCCACAAATATGTT	65	1119 7	11216	1071
560570	該 当 なし	該 当 なし	AACTCGATGCCACAAATATG	46	1119 9	11218	1072
560571	該 当 なし	該 当 なし	TTAACTCGATGCCACAAATA	52	1120 1	11220	1073

【 0 4 5 4 】

10

20

30

40

【表 9 - 3】

560572	該 当 なし	該 当 なし	CTTTAACTCGATGCCACAAA	66	1120 3	11222	1074
560573	該 当 なし	該 当 なし	AACTTTAACTCGATGCCACA	53	1120 5	11224	1075
560574	該 当 なし	該 当 なし	TAAACTTTAACTCGATGCCA	72	1120 7	11226	44
560575	該 当 なし	該 当 なし	AATATAAACTTTAACTCGAT	6	1121 1	11230	1076
560576	該 当 なし	該 当 なし	GAAATATAAACTTTAACTCG	17	1121 3	11232	1077
560577	該 当 なし	該 当 なし	GGGAAATATAAACTTTAACT	0	1121 5	11234	1078
560578	該 当 なし	該 当 なし	GAATCACAGCATATTTAGGG	46	1123 3	11252	1079
560579	該 当 なし	該 当 なし	TAGAATCACAGCATATTTAG	32	1123 5	11254	1080
560580	該 当 なし	該 当 なし	GTATTAGAATCACAGCATAT	51	1123 9	11258	1081
560581	該 当 なし	該 当 なし	ATGTATTAGAATCACAGCAT	64	1124 1	11260	1082
560582	該 当 なし	該 当 なし	GAATGTATTAGAATCACAGC	44	1124 3	11262	1083
560583	該 当 なし	該 当 なし	ACGAATGTATTAGAATCACA	44	1124 5	11264	1084
560584	該 当 なし	該 当 なし	ACACGAATGTATTAGAATCA	41	1124 7	11266	1085
560585	該 当 なし	該 当 なし	CTACACGAATGTATTAGAAT	15	1124 9	11268	1086
560586	該 当 なし	該 当 なし	ACCTACACGAATGTATTAGA	37	1125 1	11270	1087
560587	該 当 なし	該 当 なし	AAACCTACACGAATGTATTA	3	1125 3	11272	1088
560588	該 当 なし	該 当 なし	GAAAACCTACACGAATGTA T	27	1125 5	11274	1089
560589	該 当 なし	該 当 なし	TTGAAAACCTACACGAATGT	19	1125 7	11276	1090
560590	該 当 なし	該 当 なし	ACTTGAAAACCTACACGAAT	21	1125 9	11278	1091
560591	該 当 なし	該 当 なし	CTACTTGAAAACCTACACGA	43	1126 1	11280	1092
560592	該 当 なし	該 当 なし	TATTTCTACTTGAAAACCTA	29	1126 6	11285	1093

【 0 4 5 5 】

【表 9 - 4】

560593	該 当 なし	該 当 なし	TTTATTTCTACTTGAAAACC	2	1126 8	11287	1094
560594	該 当 なし	該 当 なし	GGTTTATTTCTACTTGAAAA	27	1127 0	11289	1095
560595	該 当 なし	該 当 なし	GAGGTTTATTTCTACTTGAA	45	1127 2	11291	1096
560596	該 当 なし	該 当 なし	ACGAGGTTTATTTCTACTTG	75	1127 4	11293	45
560597	該 当 なし	該 当 なし	TTACGAGGTTTATTTCTACT	49	1127 6	11295	1097
560598	該 当 なし	該 当 なし	TGTTACGAGGTTTATTTCTA	39	1127 8	11297	1098
560599	該 当 なし	該 当 なし	CTTGTTACGAGGTTTATTTTC	32	1128 0	11299	1099
560600	該 当 なし	該 当 なし	AACTTGTTACGAGGTTTATT	27	1128 2	11301	1100
560601	該 当 なし	該 当 なし	GTAACCTTGTTACGAGGTTTA	55	1128 4	11303	1101
560602	該 当 なし	該 当 なし	CAGTAACTTGTTACGAGGTT	51	1128 6	11305	1102
560603	該 当 なし	該 当 なし	TTCAGTAACTTGTTACGAGG	40	1128 8	11307	1103
560604	該 当 なし	該 当 なし	CGTTCAGTAACTTGTTACGA	53	1129 0	11309	1104
560605	該 当 なし	該 当 なし	CTTGTCAGGCTGTTTAAACG	24	1130 8	11327	1105
560606	該 当 なし	該 当 なし	TGCTTGTCAGGCTGTTTAAA	46	1131 0	11329	1106
560607	該 当 なし	該 当 なし	CATGCTTGTCAGGCTGTTTA	72	1131 2	11331	46
560608	該 当 なし	該 当 なし	TACATGCTTGTCAGGCTGTT	72	1131 4	11333	47
560609	該 当 なし	該 当 なし	TATACATGCTTGTCAGGCTG	63	1131 6	11335	1107
560610	該 当 なし	該 当 なし	TATATACATGCTTGTCAGGC	55	1131 8	11337	1108
560611	該 当 なし	該 当 なし	CATATATACATGCTTGTCAG	47	1132 0	11339	1109
560235	2	21	TGGAACCTGTTTCTTCTGGA	43	3106	3125	1110
337526	4	23	CGTGGAACCTGTTTCTTCTG	54	3108	3127	1111
560236	25	44	TTGATTTTCAATTCAAGCA	91	3129	3148	30
560237	27	46	TCTTGATTTTCAATTCAAG	33	3131	3150	1112

【 0 4 5 6 】

10

20

30

40

【表 9 - 5】

560238	32	51	TTTTATCTTGATTTTCAATT	0	3136	3155	1113
560239	35	54	CATTTTTATCTTGATTTTCA	6	3139	3158	1114
560240	43	62	ATTGTGAACATTTTTATCTT	0	3147	3166	1115
560241	45	64	TAATTGTGAACATTTTTATC	20	3149	3168	1116
560242	56	75	AAGAAGGAGCTTAATTGTG A	39	3160	3179	1117
560243	58	77	AAAAGAAGGAGCTTAATTG T	17	3162	3181	1118
560244	60	79	TAAAAAGAAGGAGCTTAAT T	0	3164	3183	1119
560245	75	94	TAACTAGAGGAACAATAAA A	37	3179	3198	1120
560246	77	96	AATAACTAGAGGAACAATA A	3	3181	3200	1121
560247	79	98	GAAATAACTAGAGGAACAA T	13	3183	3202	1122
560248	81	100	AGGAAATAACTAGAGGAAC A	28	3185	3204	1123
560249	83	102	GGAGGAAATAACTAGAGGA A	12	3187	3206	1124
560250	90	109	CAATTCTGGAGGAAATAACT	34	3194	3213	1125
560251	92	111	ATCAATTCTGGAGGAAATA A	32	3196	3215	1126
560252	96	115	CTTGATCAATTCTGGAGGAA	15	3200	3219	1127
560253	98	117	GTCTTGATCAATTCTGGAGG	53	3202	3221	1128
560254	100	119	TTGTCTTGATCAATTCTGGA	48	3204	3223	1129
560255	102	121	AATTGTCTTGATCAATTCTG	23	3206	3225	1130
560256	104	123	TGAATTGTCTTGATCAATTC	14	3208	3227	1131
560257	106	125	GATGAATTGTCTTGATCAAT	46	3210	3229	1132
560258	108	127	ATGATGAATTGTCTTGATCA	33	3212	3231	1133
560259	110	129	AAATGATGAATTGTCTTGAT	24	3214	3233	1134
560260	114	133	AATCAAATGATGAATTGTCT	25	3218	3237	1135
560261	116	135	AGAATCAAATGATGAATTGT	16	3220	3239	1136
560262	119	138	TAGAGAATCAAATGATGAA T	7	3223	3242	1137
560263	126	145	CTGGAGATAGAGAATCAAA T	40	3230	3249	1138
560264	128	147	CTCTGGAGATAGAGAATCA A	51	3232	3251	1139
560265	130	149	GGCTCTGGAGATAGAGAAT C	63	3234	3253	31
560266	132	151	TTGGCTCTGGAGATAGAGA A	49	3236	3255	1140
560267	135	154	ATTTTGGCTCTGGAGATAGA	49	3239	3258	1141
560268	140	159	TCTTGATTTTGGCTCTGGAG	69	3244	3263	32
560269	142	161	AATCTTGATTTTGGCTCTGG	53	3246	3265	1142

【 0 4 5 7 】

10

20

30

40

【表 9 - 6】

560270	150	169	ACATAGCAAATCTTGATTTT	25	3254	3273	1143
560271	152	171	TAACATAGCAAATCTTGATT	0	3256	3275	1144
560272	154	173	TCTAACATAGCAAATCTTGA	53	3258	3277	1145
560273	176	195	ATTGGCTAAAATTTTACAT	12	3280	3299	1146
560274	180	199	GGCCATTGGCTAAAATTTT	34	3284	3303	1147
560275	182	201	GAGGCCATTGGCTAAAATTT	26	3286	3305	1148
560276	189	208	ACTGAAGGAGGCCATTGGC T	51	3293	3312	1149
560277	191	210	CAACTGAAGGAGGCCATTG G	28	3295	3314	1150
560278	193	212	CCCAACTGAAGGAGGCCAT T	10	3297	3316	1151
560279	197	216	ATGTCCCAACTGAAGGAGG C	0	3301	3320	1152
560280	204	223	TAAGACCATGTCCCAACTGA	13	3308	3327	1153
560281	211	230	AAGTCTTTAAGACCATGTCC	4	3315	3334	1154
560282	213	232	CAAAGTCTTTAAGACCATGT	24	3317	3336	1155
560283	219	238	TATGGACAAAGTCTTTAAGA	8	3323	3342	1156
560284	224	243	CGTCTTATGGACAAAGTCTT	11	3328	3347	1157
560285	242	261	GTCATTAATTTGGCCCTTCG	57	3346	3365	33
560286	247	266	AATATGTCATTAATTTGGCC	0	3351	3370	1158
560287	249	268	GAAATATGTCATTAATTTGG	0	3353	3372	1159
560288	252	271	TTTGAAATATGTCATTAATT	4	3356	3375	1160
560289	256	275	AGTTTTTGAAATATGTCATT	7	3360	3379	1161
560290	258	277	TGAGTTTTTGAAATATGTCA	41	3362	3381	1162
560291	267	286	CAAATATGTTGAGTTTTTGA	30	3371	3390	1163
560292	272	291	CTGATCAAATATGTTGAGTT	32	3376	3395	1164
560293	276	295	AAGACTGATCAAATATGTTG	37	3380	3399	1165
560294	280	299	TAAAAAGACTGATCAAATA T	0	3384	3403	1166
560295	282	301	CATAAAAAGACTGATCAAA T	6	3386	3405	1167
560296	284	303	ATCATAAAAAGACTGATCA A	10	3388	3407	1168
560297	287	306	TAGATCATAAAAAGACTGA T	0	3391	3410	1169
560298	289	308	GATAGATCATAAAAAGACT G	21	3393	3412	1170
560299	291	310	GCGATAGATCATAAAAAGA C	20	3395	3414	1171
560300	293	312	CAGCGATAGATCATAAAAA G	16	3397	3416	1172
560301	295	314	TGCAGCGATAGATCATAAA A	38	3399	3418	1173
560302	297	316	TTTGCAGCGATAGATCATAA	32	3401	3420	1174
560303	299	318	GGTTTGCAGCGATAGATCAT	34	3403	3422	1175

【 0 4 5 8】

【表 9 - 7】

560304	301	320	CTGGTTTGCAGCGATAGATC	25	3405	3424	1176
560305	303	322	CACTGGTTTGCAGCGATAGA	28	3407	3426	1177
560306	305	324	TTCAGTTGGTTTGCAGCGATA	65	3409	3428	34
560307	307	326	ATTTCACTGGTTTGCAGCGA	23	3411	3430	1178
560308	310	329	TTGATTTCACTGGTTTGCAG	5	3414	3433	1179
560309	318	337	CTTCTTCTTTGATTTCACTG	25	3422	3441	1180
560310	327	346	GTTCTTTTCTTCTTCTTTG	19	3431	3450	1181
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	77	6720	6739	15
560311	801	820	TTGTATGTTACCTCTGTTA	25	7386	7405	1182
560312	802	821	CTTGATGTTACCTCTGTT	37	7387	7406	1183
337487	804	823	CACTTGATGTTACCTCTG	83	7389	7408	28
560313	806	825	GCCACTTGATGTTACCTC	40	7391	7410	1184
560314	807	826	TGCCACTTGATGTTACCT	56	7392	7411	1185
560315	808	827	ATGCCACTTGATGTTACCC	39	7393	7412	1186
337488	809	828	CATGCCACTTGATGTTAC	19	7394	7413	1187
560316	810	829	ACATGCCACTTGATGTTCA	26	7395	7414	1188
560317	811	830	TACATGCCACTTGATGTTT	20	7396	7415	1189
560318	814	833	GCATACATGCCACTTGATG	2	7399	7418	1190
560319	815	834	GGCATACATGCCACTTGAT	24	7400	7419	1191
560320	816	835	TGGCATACATGCCACTTGTA	7	7401	7420	1192
560321	817	836	ATGGCATACATGCCACTTGT	0	7402	7421	1193
560322	821	840	TCTGATGGCATACATGCCAC	26	7406	7425	1194
560323	822	841	GTCTGATGGCATACATGCCA	39	7407	7426	1195
560324	824	843	GGGTCTGATGGCATACATGC	15	7409	7428	1196
560325	825	844	TGGGTCTGATGGCATACATG	23	7410	7429	1197
560326	826	845	CTGGGTCTGATGGCATACAT	9	7411	7430	1198
560327	834	853	GAGAGTTGCTGGGTCTGATG	0	7419	7438	1199
560328	835	854	TGAGAGTTGCTGGGTCTGAT	2	7420	7439	1200
560329	836	855	TTGAGAGTTGCTGGGTCTGA	35	7421	7440	1201
560330	837	856	CTTGAGAGTTGCTGGGTCTG	17	7422	7441	1202
560331	838	857	ACTTGAGAGTTGCTGGGTCT	0	7423	7442	1203
560332	839	858	AACTTGAGAGTTGCTGGGTC	13	7424	7443	1204
560333	843	862	GAAAACTTGAGAGTTGCT G	22	7428	7447	1205
560334	844	863	TGAAAACTTGAGAGTTGCT	16	7429	7448	1206
560335	845	864	ATGAAAACTTGAGAGTTG C	10	7430	7449	1207
560336	846	865	CATGAAAACTTGAGAGTT G	2	7431	7450	1208
560337	851	870	GTAGACATGAAAACTTGA G	13	7436	7455	1209
560338	853	872	CAGTAGACATGAAAACTT G	3	7438	7457	1210
560339	861	880	TAACATCACAGTAGACATG A	30	7446	7465	1211

【 0 4 5 9 】

【表 9 - 8】

560340	862	881	ATAACATCACAGTAGACAT G	34	7447	7466	1212
560341	863	882	TATAACATCACAGTAGACAT	0	7448	7467	1213
560342	864	883	ATATAACATCACAGTAGAC A	10	7449	7468	1214
560343	865	884	GATATAACATCACAGTAGA C	9	7450	7469	1215
560344	866	885	TGATATAACATCACAGTAGA	20	7451	7470	1216
337490	867	886	CTGATATAACATCACAGTAG	24	7452	7471	1217
560345	868	887	CCTGATATAACATCACAGTA	36	7453	7472	1218
560346	869	888	ACCTGATATAACATCACAGT	35	7454	7473	1219
560347	870	889	TACCTGATATAACATCACAG	26	7455	7474	1220
560348	871	890	CTACCTGATATAACATCACA	38	該 当 なし	該 当 なし	1221
560349	872	891	ACTACCTGATATAACATCAC	12	該 当 なし	該 当 なし	1222
560350	873	892	GACTACCTGATATAACATCA	28	該 当 なし	該 当 なし	1223
560351	874	893	GGACTACCTGATATAACATC	15	該 当 なし	該 当 なし	1224
560352	875	894	TGGACTACCTGATATAACAT	0	該 当 なし	該 当 なし	1225
560353	876	895	ATGGACTACCTGATATAACA	11	該 当 なし	該 当 なし	1226
337491	877	896	CATGGACTACCTGATATAAC	3	該 当 なし	該 当 なし	1227
560354	878	897	CCATGGACTACCTGATATAA	0	該 当 なし	該 当 なし	1228
560355	879	898	TCCATGGACTACCTGATATA	13	該 当 なし	該 当 なし	1229
560356	880	899	GTCCATGGACTACCTGATAT	50	該 当 なし	該 当 なし	1230
560357	881	900	TGTCCATGGACTACCTGATA	12	該 当 なし	該 当 なし	1231
560358	882	901	ATGTCCATGGACTACCTGAT	20	該 当 なし	該 当 なし	1232
560359	883	902	AATGTCCATGGACTACCTGA	16	7870	7889	1233
560360	884	903	TAATGTCCATGGACTACCTG	26	7871	7890	1234
560361	885	904	TTAATGTCCATGGACTACCT	31	7872	7891	1235
560362	886	905	ATTAATGTCCATGGACTACC	42	7873	7892	1236
560363	887	906	AATTAATGTCCATGGACTAC	21	7874	7893	1237
560364	891	910	GTTGAATTAATGTCCATGGA	18	7878	7897	1238
560365	892	911	TGTTGAATTAATGTCCATGG	36	7879	7898	1239

【 0 4 6 0 】

10

20

30

40

【表 9 - 9】

560366	893	912	ATGTTGAATTAATGTCCATG	13	7880	7899	1240
560367	894	913	GATGTTGAATTAATGTCCAT	14	7881	7900	1241
560368	895	914	CGATGTTGAATTAATGTCCA	30	7882	7901	1242
560369	896	915	TCGATGTTGAATTAATGTCC	29	7883	7902	1243
560370	897	916	TTCGATGTTGAATTAATGTC	4	7884	7903	1244
560371	898	917	ATTCGATGTTGAATTAATGT	22	7885	7904	1245
560372	899	918	TATTCGATGTTGAATTAATG	0	7886	7905	1246
560373	900	919	CTATTCGATGTTGAATTAAT	0	7887	7906	1247
337492	901	920	TCTATTCGATGTTGAATTAA	59	7888	7907	29
560374	902	921	ATCTATTCGATGTTGAATTA	18	7889	7908	1248
560375	903	922	CATCTATTCGATGTTGAATT	27	7890	7909	1249
560376	904	923	CCATCTATTCGATGTTGAAT	40	7891	7910	1250
560377	905	924	TCCATCTATTCGATGTTGAA	23	7892	7911	1251
560378	906	925	ATCCATCTATTCGATGTTGA	47	7893	7912	1252
560379	907	926	GATCCATCTATTCGATGTTG	46	7894	7913	1253
560380	908	927	TGATCCATCTATTCGATGTT	16	7895	7914	1254
560381	909	928	GTGATCCATCTATTCGATGT	24	7896	7915	1255
560382	910	929	TGTGATCCATCTATTCGATG	21	7897	7916	1256
560383	911	930	TTGTGATCCATCTATTCGAT	19	7898	7917	1257
560384	1273	1292	TTTAGGTTGTTTTCTCCACA	35	1024 5	10264	1258
560385	1274	1293	ATTTAGGTTGTTTTCTCCAC	34	1024 6	10265	1259
560386	1278	1297	TACCATTTAGGTTGTTTTCT	15	1025 0	10269	1260
560387	1286	1305	GTTATATTTACCATTTAGGT	20	1025 8	10277	1261
560388	1287	1306	TGTTATATTTACCATTTAGG	17	1025 9	10278	1262
560389	1288	1307	TTGTTATATTTACCATTTAG	21	1026 0	10279	1263
560390	1289	1308	TTTGTTATATTTACCATTTA	4	1026 1	10280	1264
560391	1292	1311	TGGTTTGTTATATTTACCAT	23	1026 4	10283	1265
560392	1296	1315	CTCTTGGTTTGTTATATTTA	63	1026 8	10287	1266
560393	1297	1316	GCTCTTGGTTTGTTATATTT	61	1026 9	10288	1267
560394	1298	1317	TGCTCTTGGTTTGTTATATT	51	1027 0	10289	1268
560395	1301	1320	TTTTGCTCTTGGTTTGTTAT	2	1027 3	10292	1269
560396	1302	1321	ATTTTGCTCTTGGTTTGTTA	0	1027 4	10293	1270

【 0 4 6 1】

【表 9 - 1 0】

560397	1303	1322	GATTTTGCTCTTGGTTTGTT	0	1027 5	10294	1271
560398	1304	1323	AGATTTTGCTCTTGGTTTGT	16	1027 6	10295	1272
560399	1305	1324	TAGATTTTGCTCTTGGTTTG	28	1027 7	10296	1273
560400	1307	1326	CTTAGATTTTGCTCTTGGTT	69	1027 9	10298	35
560401	1308	1327	GCTTAGATTTTGCTCTTGGT	77	1028 0	10299	36
560402	1309	1328	GGCTTAGATTTTGCTCTTGG	72	1028 1	10300	37
560403	1315	1334	CTCTCTGGCTTAGATTTTGC	38	1028 7	10306	1274
560404	1316	1335	CCTCTCTGGCTTAGATTTTG	49	1028 8	10307	1275
560405	1317	1336	TCCTCTCTGGCTTAGATTTT	46	1028 9	10308	1276
560406	1321	1340	CTTCTCCTCTCTGGCTTAGA	40	1029 3	10312	1277
560407	1322	1341	TCTTCTCCTCTCTGGCTTAG	57	1029 4	10313	1278
560408	1323	1342	CTCTTCTCCTCTCTGGCTTA	40	1029 5	10314	1279
337505	1328	1347	TAATCCTCTTCTCCTCTCTG	28	1030 0	10319	1280
560409	1329	1348	ATAATCCTCTTCTCCTCTCT	30	1030 1	10320	1281
560410	1330	1349	GATAATCCTCTTCTCCTCTC	9	1030 2	10321	1282
560411	1331	1350	AGATAATCCTCTTCTCCTCT	23	1030 3	10322	1283
560412	1332	1351	AAGATAATCCTCTTCTCCTC	12	1030 4	10323	1284
560413	1333	1352	CAAGATAATCCTCTTCTCCT	40	1030 5	10324	1285
560414	1334	1353	CCAAGATAATCCTCTTCTCC	52	1030 6	10325	1286
560415	1335	1354	TCCAAGATAATCCTCTTCTC	56	1030 7	10326	1287
560416	1336	1355	TTCCAAGATAATCCTCTTCT	60	1030 8	10327	1288
560417	1337	1356	CTTCCAAGATAATCCTCTTC	58	1030 9	10328	1289
560418	1338	1357	ACTTCCAAGATAATCCTCTT	31	1031 0	10329	1290
560419	1339	1358	GACTTCCAAGATAATCCTCT	52	1031 1	10330	1291

【 0 4 6 2】

【表 9 - 1 1】

560420	1340	1359	AGACTTCCAAGATAATCCTC	49	1031 2	10331	1292
560421	1341	1360	GAGACTTCCAAGATAATCCT	56	1031 3	10332	1293
337506	1342	1361	TGAGACTTCCAAGATAATCC	49	1031 4	10333	1294
560422	1343	1362	TTGAGACTTCCAAGATAATC	34	1031 5	10334	1295
560423	1344	1363	TTTGAGACTTCCAAGATAAT	14	1031 6	10335	1296
560424	1345	1364	TTTTGAGACTTCCAAGATAA	27	1031 7	10336	1297
560425	1346	1365	ATTTTGAGACTTCCAAGATA	23	1031 8	10337	1298
560426	1348	1367	CCATTTTGAGACTTCCAAGA	40	1032 0	10339	1299
560427	1351	1370	CTTCCATTTTGAGACTTCCA	58	1032 3	10342	1300
560428	1355	1374	TAACCTTCCATTTTGAGACT	36	1032 7	10346	1301
560429	1356	1375	ATAACCTTCCATTTTGAGAC	51	1032 8	10347	1302
560430	1357	1376	TATAACCTTCCATTTTGAGA	33	1032 9	10348	1303
560431	1358	1377	GTATAACCTTCCATTTTGAG	53	1033 0	10349	1304
337508	1360	1379	GAGTATAACCTTCCATTTTG	28	1033 2	10351	1305
560432	1361	1380	AGAGTATAACCTTCCATTTT	50	1033 3	10352	1306
560433	1365	1384	TTATAGAGTATAACCTTCCA	63	1033 7	10356	1307
560434	1369	1388	GATTTTATAGAGTATAACCT	31	1034 1	10360	1308
560435	1370	1389	TGATTTTATAGAGTATAACC	6	1034 2	10361	1309
560436	1371	1390	TTGATTTTATAGAGTATAAC	14	1034 3	10362	1310
560437	1372	1391	GTTGATTTTATAGAGTATAA	2	1034 4	10363	1311
560438	1376	1395	TTTGGTTGATTTTATAGAGT	20	1034 8	10367	1312
560439	1386	1405	GGATCAACATTTTGGTTGAT	42	1035 8	10377	1313
560440	1387	1406	TGGATCAACATTTTGGTTGA	10	1035 9	10378	1314
560441	1388	1407	ATGGATCAACATTTTGGTTG	34	1036 0	10379	1315

【 0 4 6 3】

【表 9 - 1 2】

560442	1398	1417	AATCTGTTGGATGGATCAAC	52	1037 0	10389	1316
560443	1399	1418	GAATCTGTTGGATGGATCAA	47	1037 1	10390	1317
560444	1403	1422	TTCTGAATCTGTTGGATGGA	30	1037 5	10394	1318
560445	1404	1423	TTTCTGAATCTGTTGGATGG	34	1037 6	10395	1319
560446	1405	1424	CTTTCTGAATCTGTTGGATG	50	1037 7	10396	1320
560447	1409	1428	AAAGCTTTCTGAATCTGTTG	29	1038 1	10400	1321
560448	1425	1444	TTGCCTCAGTTCATTCAAAG	38	1039 7	10416	1322
560449	1429	1448	AAATTTGCCTCAGTTCATTC	27	1040 1	10420	1323
560450	1434	1453	CTTTTAAATTTGCCTCAGTT	34	1040 6	10425	1324
560451	1440	1459	TATTGCCTTTTAAATTTGCC	21	1041 2	10431	1325
560452	1441	1460	TTATTGCCTTTTAAATTTGC	23	1041 3	10432	1326
560453	1446	1465	TTAAATTATTGCCTTTTAAA	1	1041 8	10437	1327
560454	1447	1466	TTTAAATTATTGCCTTTTAA	1	1041 9	10438	1328
560455	1448	1467	GTTTAAATTATTGCCTTTTA	48	1042 0	10439	1329
560456	1449	1468	TGTTTAAATTATTGCCTTTT	25	1042 1	10440	1330
560457	1450	1469	ATGTTTAAATTATTGCCTTT	0	1042 2	10441	1331
560458	1704	1723	TTTAATAAGTTCACCTATTG	26	1067 6	10695	1332
560459	1705	1724	ATTTAATAAGTTCACCTATT	26	1067 7	10696	1333
560460	1706	1725	TATTTAATAAGTTCACCTAT	16	1067 8	10697	1334
560461	1707	1726	TTATTTAATAAGTTCACCTA	4	1067 9	10698	1335
560462	1708	1727	GTTATTTAATAAGTTCACCT	36	1068 0	10699	1336
560463	1709	1728	AGTTATTTAATAAGTTCACC	0	1068 1	10700	1337
560464	1712	1731	AAAAGTTATTTAATAAGTTC	12	1068 4	10703	1338
560465	1719	1738	TATTTAGAAAAGTTATTTAA	0	1069 1	10710	1339

【 0 4 6 4】

【表 9 - 1 3】

560466	1738	1757	TAAAAGTCTCTAAATTTTT	0	1071 0	10729	1340
560467	1739	1758	ATAAAAGTCTCTAAATTTTT	0	1071 1	10730	1341
560468	1740	1759	AATAAAAGTCTCTAAATTTT	25	1071 2	10731	1342
560469	1760	1779	GCTCATATGATGCCTTTTAA	77	1073 2	10751	38
560470	1761	1780	AGCTCATATGATGCCTTTTA	73	1073 3	10752	39
560471	1762	1781	TAGCTCATATGATGCCTTTT	67	1073 4	10753	40
560472	1763	1782	TTAGCTCATATGATGCCTTT	42	1073 5	10754	1343
560473	1764	1783	ATTAGCTCATATGATGCCTT	61	1073 6	10755	1344
560474	1765	1784	TATTAGCTCATATGATGCCT	55	1073 7	10756	41
560475	1766	1785	ATATTAGCTCATATGATGCC	42	1073 8	10757	1345
560476	1767	1786	GATATTAGCTCATATGATGC	36	1073 9	10758	1346
560477	1768	1787	TGATATTAGCTCATATGATG	21	1074 0	10759	1347
560478	1769	1788	GTGATATTAGCTCATATGAT	40	1074 1	10760	1348
560479	1776	1795	GAAAGTTGTGATATTAGCTC	43	1074 8	10767	1349
560480	1777	1796	GGAAAGTTGTGATATTAGCT	19	1074 9	10768	1350
560481	1778	1797	GGGAAAGTTGTGATATTAGC	17	1075 0	10769	1351
560482	1779	1798	TGGGAAAGTTGTGATATTAG	29	1075 1	10770	1352
560483	1780	1799	CTGGGAAAGTTGTGATATTA	35	1075 2	10771	1353
560484	1781	1800	ACTGGGAAAGTTGTGATATT	25	1075 3	10772	1354
560485	1782	1801	AACTGGGAAAGTTGTGATAT	12	1075 4	10773	1355
560486	1783	1802	AACTGGGAAAGTTGTGAT A	21	1075 5	10774	1356
560487	1784	1803	TAAACTGGGAAAGTTGTGAT	22	1075 6	10775	1357
560488	1785	1804	TTAAACTGGGAAAGTTGTGA	12	1075 7	10776	1358
560489	1786	1805	TTTAAACTGGGAAAGTTGTG	22	1075 8	10777	1359

【 0 4 6 5】

【表 9 - 1 4】

560490	1787	1806	TTTTAAACTGGGAAAGTTGT	23	1075 9	10778	1360
560491	1790	1809	GTTTTTTTAAACTGGGAAAGT	1	1076 2	10781	1361
560492	1791	1810	AGTTTTTTTAAACTGGGAAAG	0	1076 3	10782	1362
560493	1792	1811	TAGTTTTTTTAAACTGGGAAA	0	1076 4	10783	1363
560494	1796	1815	GTACTAGTTTTTTTAAACTGG	23	1076 8	10787	1364
560495	1799	1818	AGAGTACTAGTTTTTTTAAAC	0	1077 1	10790	1365
560496	1801	1820	CAAGAGTACTAGTTTTTTTAA	0	1077 3	10792	1366
560497	1806	1825	TTTAACAAGAGTACTAGTTT	21	1077 8	10797	1367
560498	1807	1826	TTTTAACAAGAGTACTAGTT	19	1077 9	10798	1368
560499	1808	1827	GTTTTAACAAGAGTACTAGT	37	1078 0	10799	1369
560500	1809	1828	AGTTTTAACAAGAGTACTAG	20	1078 1	10800	1370
560501	1810	1829	GAGTTTTAACAAGAGTACTA	21	1078 2	10801	1371
560502	1811	1830	AGAGTTTTAACAAGAGTACT	0	1078 3	10802	1372
560503	1814	1833	TTTAGAGTTTTAACAAGAGT	0	1078 6	10805	1373
560504	1815	1834	GTTTAGAGTTTTAACAAGAG	18	1078 7	10806	1374
560505	1817	1836	AAGTTTAGAGTTTTAACAAG	9	1078 9	10808	1375
560506	1818	1837	CAAGTTTAGAGTTTTAACAA	1	1079 0	10809	1376
560507	1822	1841	TAGTCAAGTTTAGAGTTTTA	21	1079 4	10813	1377
560508	1823	1842	TTAGTCAAGTTTAGAGTTTT	10	1079 5	10814	1378
560509	1824	1843	TTTAGTCAAGTTTAGAGTTT	20	1079 6	10815	1379
560510	1828	1847	TGTATTTAGTCAAGTTTAGA	8	1080 0	10819	1380
560511	1829	1848	CTGTATTTAGTCAAGTTTAG	37	1080 1	10820	1381
560512	1830	1849	TCTGTATTTAGTCAAGTTTA	46	1080 2	10821	1382
560513	1834	1853	GTCCTCTGTATTTAGTCAAG	38	1080 6	10825	1383

【 0 4 6 6 】

【表 9 - 1 5】

560514	1835	1854	AGTCCTCTGTATTTAGTCAA	29	1080 7	10826	1384
560515	1836	1855	CAGTCCTCTGTATTTAGTCA	47	1080 8	10827	1385
560516	1837	1856	CCAGTCCTCTGTATTTAGTC	31	1080 9	10828	1386
560517	1838	1857	ACCAGTCCTCTGTATTTAGT	31	1081 0	10829	1387
560518	1839	1858	TACCAGTCCTCTGTATTTAG	35	1081 1	10830	1388
560519	1840	1859	TTACCAGTCCTCTGTATTTA	30	1081 2	10831	1389
560520	1841	1860	ATTACCAGTCCTCTGTATTT	37	1081 3	10832	1390
560521	1842	1861	AATTACCAGTCCTCTGTATT	12	1081 4	10833	1391
560522	1843	1862	CAATTACCAGTCCTCTGTAT	38	1081 5	10834	1392
560523	1844	1863	ACAATTACCAGTCCTCTGTA	35	1081 6	10835	1393
560524	1845	1864	TACAATTACCAGTCCTCTGT	51	1081 7	10836	1394
560525	1846	1865	GTACAATTACCAGTCCTCTG	52	1081 8	10837	1395
560526	1847	1866	TGTACAATTACCAGTCCTCT	38	1081 9	10838	1396
560527	1848	1867	CTGTACAATTACCAGTCCTC	19	1082 0	10839	1397
560528	1849	1868	ACTGTACAATTACCAGTCCT	13	1082 1	10840	1398
560529	1850	1869	AACTGTACAATTACCAGTCC	27	1082 2	10841	1399
560530	1851	1870	GAACTGTACAATTACCAGTC	20	1082 3	10842	1400
560531	1852	1871	AGAACTGTACAATTACCAGT	24	1082 4	10843	1401
560532	1854	1873	TAAGAACTGTACAATTACCA	22	1082 6	10845	1402
560533	1855	1874	TTAAGAACTGTACAATTACC	20	1082 7	10846	1403
560534	1856	1875	TTTAAGAACTGTACAATTAC	1	1082 8	10847	1404

【 0 4 6 7 】

【表 10-1】

表 9

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5-10-5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配 列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
544355	該 当 なし	該 当 なし	TTTCAGCATGTATCTCTTAA	69	7065	7084	21
544376	該 当 なし	該 当 なし	GGAGTGGTTCTTTTCACAGC	64	8298	8317	24
544380	該 当 なし	該 当 なし	TGGTCCTTTTAACTTCCAAT	50	8365	8384	25
560612	該 当 なし	該 当 なし	ACTTGAAATTATAATAGGAA	0	3798	3817	1405
560613	該 当 なし	該 当 なし	AAAAAACTAACTTGAAATTA	0	3807	3826	1406
560614	該 当 なし	該 当 なし	GAAACAAAAAACTAACTTG A	21	3812	3831	1407
560615	該 当 なし	該 当 なし	GTGTTTTTCATATATAACATT	19	3835	3854	1408
560616	該 当 なし	該 当 なし	AATTTTCAGTGTTTTTCATAT	0	3843	3862	1409
560617	該 当 なし	該 当 なし	AAAATGCAAATTTTCAGTGT	0	3851	3870	1410
560618	該 当 なし	該 当 なし	GTAATTTTCATATAAAATGC	0	3864	3883	1411
560619	該 当 なし	該 当 なし	GATTTGTAATTTTCATATAA	0	3869	3888	1412
560620	該 当 なし	該 当 なし	TAACCGATTTGTAATTTTCA	16	3874	3893	1413
560621	該 当 なし	該 当 なし	TAATTTAACCGATTTGTAAT	5	3879	3898	1414
560622	該 当 なし	該 当 なし	TTGTATAATTTAACCGATTT	13	3884	3903	1415
560623	該 当 なし	該 当 なし	CTAGATTGTATAATTTAACC	8	3889	3908	1416
560624	該 当 なし	該 当 なし	GTGTTCTAGATTGTATAATT	24	3894	3913	1417

【 0 4 6 8 】

【表 10 - 2】

560625	該 当 なし	該 当 なし	AATGACATAGTGTTCTAGAT	0	3903	3922	1418
560626	該 当 なし	該 当 なし	AGTGTAATGACATAGTGTTTC	10	3908	3927	1419
560627	該 当 なし	該 当 なし	TTACAATAGTGTAATGACAT	0	3915	3934	1420
560628	該 当 なし	該 当 なし	TTCAGTAATTTACAATAGTG	12	3924	3943	1421
560629	該 当 なし	該 当 なし	TTACCTTCAGTAATTTACAA	9	3929	3948	1422
560630	該 当 なし	該 当 なし	TTAACTTTTTACTTACCTTC	7	3941	3960	1423
560631	該 当 なし	該 当 なし	GAATAGTTTTTAAATTTTTTT	0	3960	3979	1424
560632	該 当 なし	該 当 なし	ACACTGGAGAATAGTTTTTAA	10	3968	3987	1425
560633	該 当 なし	該 当 なし	TTTAAACACTGGAGAATAGT	0	3973	3992	1426
560634	該 当 なし	該 当 なし	TCTGTTTTTAAACACTGGAGA	25	3978	3997	1427
560635	該 当 なし	該 当 なし	GTATTATTTAATCTGTTTTA	0	3989	4008	1428
560636	該 当 なし	該 当 なし	TTACTGTATTATTTAATCTG	5	3994	4013	1429
560637	該 当 なし	該 当 なし	TAAATCTTTTCCATTTACTG	18	4008	4027	1430
560638	該 当 なし	該 当 なし	ATGAATAAATCTTTTCCATT	12	4013	4032	1431
560639	該 当 なし	該 当 なし	GCATATTTTCATATGAATAA	9	4025	4044	1432
560640	該 当 なし	該 当 なし	GCCCAGCATATTTTCATATG	20	4030	4049	1433
560641	該 当 なし	該 当 なし	AAAAGAAAAAGCCCAGCAT A	20	4040	4059	1434
560642	該 当 なし	該 当 なし	CTGAACTTCAATTAAAAGAA	5	4053	4072	1435
560643	該 当 なし	該 当 なし	GATTTTCTGAACTTCAATTA	9	4059	4078	1436
560644	該 当 なし	該 当 なし	TCTAAAATTTGATTTTCTGA	0	4069	4088	1437
560645	該 当 なし	該 当 なし	ACTATCTCTAAAATTTGATT	8	4075	4094	1438

【0469】

10

20

30

40

【表 10 - 3】

560646	該 当 なし	該 当 なし	TTAAATTGTACTATCTCTAA	5	4084	4103	1439
560647	該 当 なし	該 当 なし	ACATTTTATTTTAAATTGTAC	17	4093	4112	1440
560648	該 当 なし	該 当 なし	GTCCTTAACATTTTATTTAA	0	4100	4119	1441
560649	該 当 なし	該 当 なし	CATATTTTTGTCCTTAACAT	0	4109	4128	1442
560650	該 当 なし	該 当 なし	TAGCACATATTTTTGTCCTT	25	4114	4133	1443
560651	該 当 なし	該 当 なし	TCAAATAGCACATATTTTTG	0	4119	4138	1444
560652	該 当 なし	該 当 なし	CTTCTTTCAAATAGCACATA	41	4125	4144	1445
560653	該 当 なし	該 当 なし	CTTGTATGCTTCTTTCAAAT	19	4133	4152	1446
560654	該 当 なし	該 当 なし	ATTCCTTCCCCTTGTATGCT	12	4143	4162	1447
560655	該 当 なし	該 当 なし	TTGGCAATTCCTTCCCCTTG	36	4149	4168	1448
560656	該 当 なし	該 当 なし	GAATATTGGCAATTCCTTCC	38	4154	4173	1449
560657	該 当 なし	該 当 なし	TGAAAAATGAATATTGGCAA	0	4162	4181	1450
560658	該 当 なし	該 当 なし	TAATGGATTGAAAAATGAA	0	4171	4190	1451
560659	該 当 なし	該 当 なし	ACTAATAATGGATTGAAAA	1	4176	4195	1452
560660	該 当 なし	該 当 なし	CATAATCTAAATTTTAAAC	6	4194	4213	1453
560661	該 当 なし	該 当 なし	CACTATCATAATCTAAATTT	4	4200	4219	1454
560662	該 当 なし	該 当 なし	AATTCCTGTAACACTATCA	2	4212	4231	1455
560663	該 当 なし	該 当 なし	CTATTAATTCCTGTAACAC	9	4217	4236	1456
560664	該 当 なし	該 当 なし	CTTTTCTATTAATTCCTGT	5	4222	4241	1457
560665	該 当 なし	該 当 なし	CTCTTTCTTTTCTATTAATT	0	4228	4247	1458
560666	該 当 なし	該 当 なし	AGTTGCTTTCCTCTTTCTTT	0	4238	4257	1459

【 0 4 7 0 】

10

20

30

40

【表 10 - 4】

560667	該 当 なし	該 当 なし	TTATAAGTTGCTTTCCTCTT	10	4243	4262	1460
560668	該 当 なし	該 当 なし	GTTGGTTATAAGTTGCTTTC	6	4248	4267	1461
560669	該 当 なし	該 当 なし	AGTAGGTTGGTTATAAGTTG	4	4253	4272	1462
560670	該 当 なし	該 当 なし	TAGAGAGTAGGTTGGTTATA	0	4258	4277	1463
560671	該 当 なし	該 当 なし	GGATATAGAGAGTAGGTTGG	0	4263	4282	1464
560672	該 当 なし	該 当 なし	AGTCTGGATATAGAGAGTAG	0	4268	4287	1465
560673	該 当 なし	該 当 なし	TACAAAAGTCTGGATATAGA	7	4274	4293	1466
560674	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTTCTACAAAAGTCTGG	12	4281	4300	1467
560675	該 当 なし	該 当 なし	TTACCTGATTTTCTATTTCT	15	4380	4399	1468
560676	該 当 なし	該 当 なし	ATACTGACTTACCTGATTTT	15	4388	4407	1469
560677	該 当 なし	該 当 なし	TTAAAATACTGACTTACCTG	2	4393	4412	1470
560678	該 当 なし	該 当 なし	TACCATTAAAATACTGACTT	0	4398	4417	1471
560679	該 当 なし	該 当 なし	GGACATACCATTAAAATACT	7	4403	4422	1472
560680	該 当 なし	該 当 なし	AAAGATGGGACATACCATTA	0	4410	4429	1473
560681	該 当 なし	該 当 なし	AGACCTGTGTGAAAGATGGG	19	4421	4440	1474
560682	該 当 なし	該 当 なし	TTACAGACCTGTGTGAAAG	22	4426	4445	1475
560683	該 当 なし	該 当 なし	GTGTTTTTACAGACCTGTGT	47	4431	4450	1476
560684	該 当 なし	該 当 なし	ATTCAGTGTTTTTACAGACC	44	4436	4455	1477
560685	該 当 なし	該 当 なし	TTAGGATTCAGTGTTTTTAC	46	4441	4460	1478
560686	該 当 なし	該 当 なし	ATAATTTTAGGATTCAGTGT	15	4447	4466	1479
560687	該 当 なし	該 当 なし	GCTTGTAATAATTTTAGGA	0	4455	4474	1480

【 0 4 7 1 】

10

20

30

40

【表 10 - 5】

560688	該 当 なし	該 当 なし	GTTAAAGCTTGTAATAATT	0	4461	4480	1481
560689	該 当 なし	該 当 なし	TGTTTTATATCTCTTGAAAA	0	5571	5590	1482
560690	該 当 なし	該 当 なし	TTGGTAATAATATTTGTTTT	9	5585	5604	1483
560691	該 当 なし	該 当 なし	GGAAATTGGTAATAATATTT	0	5590	5609	1484
560692	該 当 なし	該 当 なし	TTAGTGGAATTGGTAATAA	22	5595	5614	1485
560693	該 当 なし	該 当 なし	TTTGTTTAGTGGAATTGGT	8	5600	5619	1486
560694	該 当 なし	該 当 なし	TTATGTTTGTGTTAGTGAAA	0	5605	5624	1487
560695	該 当 なし	該 当 なし	TAACATTATGTTTGTTTAGT	12	5610	5629	1488
560696	該 当 なし	該 当 なし	ACTACTAACATTATGTTTGT	4	5615	5634	1489
560697	該 当 なし	該 当 なし	GCAGCACTACTAACATTATG	38	5620	5639	1490
560698	該 当 なし	該 当 なし	TTTTAGCAGCACTACTAACA	15	5625	5644	1491
560699	該 当 なし	該 当 なし	AAACCTTTTAGCAGCACTAC	52	5630	5649	1492
560700	該 当 なし	該 当 なし	GATAAAAAACCTTTTAGCAG	0	5636	5655	1493
560701	該 当 なし	該 当 なし	TAGTTGATAAAAAACCTTTT	0	5641	5660	1494
560702	該 当 なし	該 当 なし	CAAAAGTAGTTGATAAAAA A	0	5647	5666	1495
560703	該 当 なし	該 当 なし	ATGGAAACCAAAAGTAGTTG	13	5655	5674	1496
560704	該 当 なし	該 当 なし	AAAGTATGGAAACCAAAAG T	20	5660	5679	1497
560705	該 当 なし	該 当 なし	GAAGGAAAGTATGGAAACC A	45	5665	5684	1498
560706	該 当 なし	該 当 なし	CATAAGAAGGAAAGTATGG A	10	5670	5689	1499
560707	該 当 なし	該 当 なし	TAACATCATAAGAAGGAAA G	0	5676	5695	1500
560708	該 当 なし	該 当 なし	GAATAATAACATCATAAGAA	0	5682	5701	1501

【 0 4 7 2 】

10

20

30

40

【表 10 - 6】

560709	該 当 なし	該 当 なし	GAATTTAGAATAATAACATC	1	5689	5708	1502
560710	該 当 なし	該 当 なし	TATAATTGAAAAGAATTTAG	8	5701	5720	1503
560711	該 当 なし	該 当 なし	TAGTAAAAGATATAATTGAA	0	5711	5730	1504
560712	該 当 なし	該 当 なし	AATCATAGTAAAAGATATAA	10	5716	5735	1505
560713	該 当 なし	該 当 なし	CAGGTTTCATTTAATCATAGT	43	5727	5746	1506
560714	該 当 なし	該 当 なし	CTATAGTAACATTTTGCTTT	24	5753	5772	1507
560715	該 当 なし	該 当 なし	GTATATTACTATAGTAACAT	18	5761	5780	1508
560716	該 当 なし	該 当 なし	ACAATGTATATTACTATAGT	0	5766	5785	1509
560717	該 当 なし	該 当 なし	TAGACACAATGTATATTACT	46	5771	5790	1510
560718	該 当 なし	該 当 なし	TATTTTTAGACACAATGTAT	29	5777	5796	1511
560719	該 当 なし	該 当 なし	ACACATTTTTATTTTTAGAC	15	5786	5805	1512
560720	該 当 なし	該 当 なし	TTGGTTTCTTCACACATTTT	62	5797	5816	1513
560721	該 当 なし	該 当 なし	TTCATTGTTTTGGTTTCTTC	55	5806	5825	1514
560722	該 当 なし	該 当 なし	CAGAAATTCATTGTTTTGGT	55	5812	5831	1515
560723	該 当 なし	該 当 なし	TCCAACCTCAGAAATTCATTG	65	5819	5838	48
560724	該 当 なし	該 当 なし	CTTCTTCCAACCTCAGAAATT	41	5824	5843	1516
560725	該 当 なし	該 当 なし	TGATCTAACTCTTCTTCCAA	24	5834	5853	1517
560726	該 当 なし	該 当 なし	TTAAATGATCTAACTCTTCT	23	5839	5858	1518
560727	該 当 なし	該 当 なし	TGAGAAAGTTAAATGATCTA	0	5847	5866	1519
560728	該 当 なし	該 当 なし	TACTTAAATTTTTAGAGTTT	10	5886	5905	1520
560729	該 当 なし	該 当 なし	AAAGTTACTTAAATTTTTAG	3	5891	5910	1521

10

20

30

40

【表 10-7】

560730	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTAAAGTTACTTAAATT	0	5896	5915	1522
560731	該 当 なし	該 当 なし	ATGTGATCTTAAAGTTACTT	24	5901	5920	1523
560732	該 当 なし	該 当 なし	TAACTATGTGATCTTAAAGT	0	5906	5925	1524
560733	該 当 なし	該 当 なし	TTACTCTTTTCTACTAAGTA	39	5924	5943	1525
560734	該 当 なし	該 当 なし	GGGTATTACTCTTTTCTACT	48	5929	5948	1526
560735	該 当 なし	該 当 なし	TTGCTGGGTATTACTCTTTT	75	5934	5953	49
560736	該 当 なし	該 当 なし	TTTGCTTGCTGGGTATTACT	65	5939	5958	50
560737	該 当 なし	該 当 なし	TAAAGTTTGCTTGCTGGGTA	49	5944	5963	1527
560738	該 当 なし	該 当 なし	TATTGTAAAGTTTGCTTGCT	15	5949	5968	1528
560739	該 当 なし	該 当 なし	TAAAAGGATCTATTGTAAAG	0	5959	5978	1529
560740	該 当 なし	該 当 なし	TTATTTAAAAGGATCTATTG	9	5964	5983	1530
560741	該 当 なし	該 当 なし	GGACCTTATTTAAAAGGATC	17	5969	5988	1531
560742	該 当 なし	該 当 なし	GATATTTCTTAGGACCTTAT	27	5980	5999	1532
560743	該 当 なし	該 当 なし	TGAATGATATTTCTTAGGAC	0	5985	6004	1533
560744	該 当 なし	該 当 なし	TGGCATGAATGATATTTCT	74	5990	6009	51
560745	該 当 なし	該 当 なし	GATGCTGGCATGAATGATAT	40	5995	6014	1534
560746	該 当 なし	該 当 なし	TTTTTTGATGCTGGCATGAA	38	6001	6020	1535
560747	該 当 なし	該 当 なし	GTTAGTTTTTTGATGCTGGC	35	6006	6025	1536
560748	該 当 なし	該 当 なし	TTAGTGTTAGTTTTTTGATG	0	6011	6030	1537
560749	該 当 なし	該 当 なし	GCATTATTAGTGTTAGTTTT	50	6017	6036	1538
560750	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTGCATTATTAGTGTTA	49	6022	6041	1539

【0474】

10

20

30

40

【表 10 - 8】

560751	該 当 なし	該 当 なし	ATAATATCTTGCATTATTAG	17	6027	6046	1540
560752	該 当 なし	該 当 なし	CAGTAAGAAAAGCAGAATA T	15	6047	6066	1541
560753	該 当 なし	該 当 なし	TCATTGACAGTAAGAAAAGC	47	6054	6073	1542
560754	該 当 なし	該 当 なし	GATAGTTTTCTCATTGACA	40	6065	6084	1543
560755	該 当 なし	該 当 なし	GTTTGCAATTTATTGAATGA	12	6083	6102	1544
560756	該 当 なし	該 当 なし	GTGTTGGGTTTGCAATTTAT	55	6090	6109	1545
560757	該 当 なし	該 当 なし	TTAAGTGTGTTGGGTTTGCA	50	6096	6115	1546
560758	該 当 なし	該 当 なし	TTTTATTTAAGTGTGTTGGG	5	6102	6121	1547
560759	該 当 なし	該 当 なし	TTTAGCAGTAACATTTTATT	19	6121	6140	1548
560760	該 当 なし	該 当 なし	GTTAGTTTAGCAGTAACATT	30	6126	6145	1549
560761	該 当 なし	該 当 なし	TCTATATATTCAGTAGTTTA	17	6148	6167	1550
560762	該 当 なし	該 当 なし	TTACTTTCTATATATTCAGT	14	6154	6173	1551
560763	該 当 なし	該 当 なし	GTTTGCTTACTTTCTATATA	20	6160	6179	1552
560764	該 当 なし	該 当 なし	AGTTTGTTTGCTTACTTTCT	36	6165	6184	1553
560765	該 当 なし	該 当 なし	TGGCAAGTTTGTTTGCTTAC	43	6170	6189	1554
560766	該 当 なし	該 当 なし	TTACTGTTACTGTATTTCCC	39	1015 5	1017 4	1555
560767	該 当 なし	該 当 なし	ATGTAGTTACTGTTACTGTA	18	1016 1	1018 0	1556
560768	該 当 なし	該 当 なし	ATTTAATGGGTACAGACTCG	47	1018 2	1020 1	61
560769	該 当 なし	該 当 なし	ATGCAATTTAATGGGTACAG	32	1018 7	1020 6	1557
560770	該 当 なし	該 当 なし	TAGATATGCAATTTAATGGG	4	1019 2	1021 1	1558
560771	該 当 なし	該 当 なし	AGGAGATAGATATGCAATTT	5	1019 8	1021 7	1559

【 0 4 7 5 】

10

20

30

40

【表 10 - 9】

560772	該 当 なし	該 当 なし	CCTAAAGGAGATAGATATGC	36	1020 3	1022 2	1560
560773	該 当 なし	該 当 なし	AGCCTCCTAAAGGAGATAGA	0	1020 8	1022 7	1561
560774	該 当 なし	該 当 なし	CACCACCAGCCTCCTAAAGG	35	1021 5	1023 4	1562
560775	該 当 なし	該 当 なし	ATCTAAGAAAATTAATAAAC	17	7003	7022	1563
560776	該 当 なし	該 当 なし	ATGATCACATCTAAGAAAAT	8	7011	7030	1564
560777	該 当 なし	該 当 なし	ATACCATGATCACATCTAAG	49	7016	7035	62
560778	該 当 なし	該 当 なし	GCAATACCATGATCACATCT	59	7019	7038	52
560779	該 当 なし	該 当 なし	AACTGCAATACCATGATCAC	35	7023	7042	1565
560780	該 当 なし	該 当 なし	TAAAACTGCAATACCATGAT	43	7026	7045	1566
560781	該 当 なし	該 当 なし	CTTTAAAACTGCAATACCAT	13	7029	7048	1567
560782	該 当 なし	該 当 なし	TCTCCTTTAAAACTGCAATA	18	7033	7052	1568
560783	該 当 なし	該 当 なし	TGTTCTCCTTTAAAACTGCA	13	7036	7055	1569
560784	該 当 なし	該 当 なし	GATTGTTCTCCTTTAAAACT	23	7039	7058	1570
560785	該 当 なし	該 当 なし	AGGAGATTGTTCTCCTTTAA	14	7043	7062	1571
560786	該 当 なし	該 当 なし	AACAGGAGATTGTTCTCCTT	0	7046	7065	1572
560787	該 当 なし	該 当 なし	TTAAACAGGAGATTGTTCTC	7	7049	7068	1573
560788	該 当 なし	該 当 なし	CTCTTAAACAGGAGATTGTT	10	7052	7071	1574
560789	該 当 なし	該 当 なし	ACTCCGTAAATATTTTCAGCA	55	7077	7096	53
560790	該 当 なし	該 当 なし	CTTTAACTCCGTAAATATTT	22	7082	7101	1575
560791	該 当 なし	該 当 なし	GACCTTTAACTCCGTAAATA	54	7085	7104	63
560792	該 当 なし	該 当 なし	AGTGACCTTTAACTCCGTAA	35	7088	7107	1576

【 0 4 7 6 】

10

20

30

40

【表 10 - 10】

560793	該 当 なし	該 当 なし	GGAGTCCAGTGACCTTTAAC	15	7095	7114	1577
560794	該 当 なし	該 当 なし	TCTGGAGTCCAGTGACCTTT	46	7098	7117	64
560795	該 当 なし	該 当 なし	ACCAGTCTGGAGTCCAGTGA	8	7103	7122	1578
560796	該 当 なし	該 当 なし	TCATCTTACCAAACCTATTTT	22	7169	7188	1579
560797	該 当 なし	該 当 なし	GAATCATCTTACCAAACCTAT	39	7172	7191	1580
560798	該 当 なし	該 当 なし	TAAGAATCATCTTACCAAAC	35	7175	7194	1581
560799	該 当 なし	該 当 なし	ATGTAAGAATCATCTTACCA	52	7178	7197	65
560800	該 当 なし	該 当 なし	AAGAATGTAAGAATCATCTT	22	7182	7201	1582
560801	該 当 なし	該 当 なし	GTTATTTAAGAATGTAAGAA	0	7189	7208	1583
560802	該 当 なし	該 当 なし	CGTGTTATTTAAGAATGTAA	3	7192	7211	1584
560803	該 当 なし	該 当 なし	AGCATTTTTCTTAGATGGCG	48	7210	7229	66
560804	該 当 なし	該 当 なし	TAAAGCATTTTTCTTAGATG	0	7213	7232	1585
560805	該 当 なし	該 当 なし	TGTTAAAGCATTTTTCTTAG	0	7216	7235	1586
560806	該 当 なし	該 当 なし	TTTATGTTAAAGCATTTTTTC	20	7220	7239	1587
560807	該 当 なし	該 当 なし	ATGTTTATGTTAAAGCATTT	8	7223	7242	1588
560808	該 当 なし	該 当 なし	GCATTTTTTCAGTAATGTTT	40	7237	7256	1589
560809	該 当 なし	該 当 なし	TGTAGCATTTTTTCAGTAAT	24	7241	7260	1590
560810	該 当 なし	該 当 なし	CAAATGTAGCATTTTTTCAG	0	7245	7264	1591
560811	該 当 なし	該 当 なし	TGGCAAATGTAGCATTTTTT	60	7248	7267	54
560812	該 当 なし	該 当 なし	AAGTTGTGGCAAATGTAGCA	26	7254	7273	1592
560813	該 当 なし	該 当 なし	ATGAAGTTGTGGCAAATGTA	11	7257	7276	1593

【 0 4 7 7 】

10

20

30

40

【表 10 - 11】

560814	該 当 なし	該 当 なし	TTTATGAAGTTGTGGCAAAT	36	7260	7279	1594
560815	該 当 なし	該 当 なし	CATTTTATGAAGTTGTGGCA	45	7263	7282	67
560816	該 当 なし	該 当 なし	TGACATTTTATGAAGTTGTG	16	7266	7285	1595
560817	該 当 なし	該 当 なし	CACTTGACATTTTATGAAGT	47	7270	7289	68
560818	該 当 なし	該 当 なし	CTTGAGATTTCACTTGACAT	18	7280	7299	1596
560819	該 当 なし	該 当 なし	TTTGGAGCTTGAGATTTTAC	0	7287	7306	1597
560820	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTTGGAGCTTGAGATTT	0	7290	7309	1598
560821	該 当 なし	該 当 なし	AATATCTTTGGAGCTTGAGA	6	7293	7312	1599
560822	該 当 なし	該 当 なし	AATAATATCTTTGGAGCTTG	24	7296	7315	1600
560823	該 当 なし	該 当 なし	AGGAATAATATCTTTGGAGC	1	7299	7318	1601
560824	該 当 なし	該 当 なし	AATAGGAATAATATCTTTGG	0	7302	7321	1602
560825	該 当 なし	該 当 なし	AGTAATAGGAATAATATCTT	0	7305	7324	1603
560826	該 当 なし	該 当 なし	TTACATCAGATTTAGTAATA	0	7318	7337	1604
560827	該 当 なし	該 当 なし	AAATGTTATTACATCAGATT	0	7326	7345	1605
560828	該 当 なし	該 当 なし	ATAAAATGTTATTACATCAG	12	7329	7348	1606
560829	該 当 なし	該 当 なし	CCTAGAATCAATAAAATGTT	13	7339	7358	1607
560830	該 当 なし	該 当 なし	AGGAATGCCTAGAATCAATA	9	7346	7365	1608
560831	該 当 なし	該 当 なし	ATTCAGCAGGAATGCCTAGA	26	7353	7372	1609
560832	該 当 なし	該 当 なし	TACATTCAGCAGGAATGCCT	23	7356	7375	1610
560833	該 当 なし	該 当 なし	TTACCTGATATAACATCACA	30	7456	7475	1611
560834	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTACCTGATATAACATC	6	7459	7478	1612

10

20

30

40

【表 10 - 12】

560835	該 当 なし	該 当 なし	CAGGTTTTACCTGATATAAC	4	7462	7481	1613
560836	該 当 なし	該 当 なし	TTAGACAGGTTTTACCTGAT	6	7467	7486	1614
560837	該 当 なし	該 当 なし	ATTCTCCTTAGACAGGTTTT	6	7474	7493	1615
560838	該 当 なし	該 当 なし	ACTGTCTATTCTCCTTAGAC	0	7481	7500	1616
560839	該 当 なし	該 当 なし	ACTACTGTCTATTCTCCTTA	17	7484	7503	1617
560840	該 当 なし	該 当 なし	ACTAACTACTGTCTATTCTC	0	7488	7507	1618
560841	該 当 なし	該 当 なし	TGAACTAACTACTGTCTATT	0	7491	7510	1619
560842	該 当 なし	該 当 なし	AGTTGAACTAACTACTGTCT	0	7494	7513	1620
560844	該 当 なし	該 当 なし	ATTAATTGATATGTAAAACG	0	8347	8366	1621
560845	該 当 なし	該 当 なし	CCAATTAATTGATATGTAAA	15	8350	8369	1622
560846	該 当 なし	該 当 なし	TCCTTTTAACTTCCAATTAA	29	8362	8381	1623
560847	該 当 なし	該 当 なし	TCCTGGTCCTTTTAACTTCC	58	8368	8387	69
560848	該 当 なし	該 当 なし	GTTTCCTGGTCCTTTTAACT	0	8371	8390	1624
560849	該 当 なし	該 当 なし	TCTGAGTTTCCTGGTCCTTT	36	8376	8395	1625
560850	該 当 なし	該 当 なし	ATGTCTGAGTTTCCTGGTCC	31	8379	8398	1626
560851	該 当 なし	該 当 なし	TGTATGTCTGAGTTTCCTGG	0	8382	8401	1627
560852	該 当 なし	該 当 なし	ATGTATACTGTATGTCTGAG	19	8390	8409	1628
560853	該 当 なし	該 当 なし	AAAATGTATACTGTATGTCT	12	8393	8412	1629
560854	該 当 なし	該 当 なし	TTTTAAAATGTATACTGTAT	0	8397	8416	1630
560855	該 当 なし	該 当 なし	CATACATTCTATATATTATA	29	8432	8451	1631
560856	該 当 なし	該 当 なし	AAGCCATACATTCTATATAT	38	8436	8455	55

10

20

30

40

【表 10 - 13】

560857	該 当 なし	該 当 なし	ATTATAAGCCATACATTCTA	6	8441	8460	1632
560858	該 当 なし	該 当 なし	TTCATTATAAGCCATACATT	0	8444	8463	1633
560859	該 当 なし	該 当 なし	TAATTCATTATAAGCCATAC	19	8447	8466	1634
560860	該 当 なし	該 当 なし	TGAGTTAACTAATTCATTAT	0	8456	8475	1635
560861	該 当 なし	該 当 なし	TTTGCATTGAGTTAACTAAT	26	8463	8482	1636
560862	該 当 なし	該 当 なし	TAATTTGCATTGAGTTAACT	0	8466	8485	1637
560863	該 当 なし	該 当 なし	GAATAATTTGCATTGAGTTA	0	8469	8488	1638
560864	該 当 なし	該 当 なし	ATAGAATAATTTGCATTGAG	0	8472	8491	1639
560865	該 当 なし	該 当 なし	AAAATAGAATAATTTGCATT	0	8475	8494	1640
560866	該 当 なし	該 当 なし	TTGTAATCAAAATAGAATAA	0	8483	8502	1641
560867	該 当 なし	該 当 なし	TATTTGTAATCAAAATAGAA	16	8486	8505	1642
560868	該 当 なし	該 当 なし	TACTATTTGTAATCAAAATA	0	8489	8508	1643
560869	該 当 なし	該 当 なし	TTTTACTATTTGTAATCAAA	0	8492	8511	1644
560870	該 当 なし	該 当 なし	GCTTATTTTACTATTTGTAA	0	8497	8516	1645
560871	該 当 なし	該 当 なし	CTTGCTTATTTTACTATTTG	0	8500	8519	1646
560872	該 当 なし	該 当 なし	TTATCTTGCTTATTTTACTA	1	8504	8523	1647
560873	該 当 なし	該 当 なし	GTTATTTTATCTTGCTTATT	0	8510	8529	1648
560874	該 当 なし	該 当 なし	AAACATCTGTTATTTTATCT	0	8518	8537	1649
560875	該 当 なし	該 当 なし	GGATTTTAAACATCTGTTAT	0	8525	8544	1650
560876	該 当 なし	該 当 なし	CTTTTGGATTTTAAACATC	24	8531	8550	1651
560877	該 当 なし	該 当 なし	GTGCTTTTGGATTTTAAAC	6	8534	8553	1652

10

20

30

40

【表 10 - 14】

560878	該 当 なし	該 当 なし	TTTTGTATGTGCTTTTTGGA	24	8542	8561	1653
560879	該 当 なし	該 当 なし	GACATCATTCATGGATTTTT	50	8558	8577	70
560880	該 当 なし	該 当 なし	AGTACTTAGACATCATTCAT	43	8566	8585	71
560881	該 当 なし	該 当 なし	TAAGTGAGTACTTAGACATC	17	8572	8591	1654
560882	該 当 なし	該 当 なし	TACTTTATAAGTGAGTACTT	0	8579	8598	1655
560883	該 当 なし	該 当 なし	TTCTACTTTATAAGTGAGTA	32	8582	8601	1656
560884	該 当 なし	該 当 なし	AATGTCTTCTACTTTATAAG	0	8588	8607	1657
560885	該 当 なし	該 当 なし	AATAATGAATGTCTTCTACT	9	8595	8614	1658
560886	該 当 なし	該 当 なし	TATAATAATGAATGTCTTCT	0	8598	8617	1659
560887	該 当 なし	該 当 なし	TGATATAATAATGAATGTCT	29	8601	8620	1660
560888	該 当 なし	該 当 なし	AAAATTTGATATAATAATGA	0	8607	8626	1661
560889	該 当 なし	該 当 なし	CATTTAAAAATTTGATATAA	0	8613	8632	1662
560890	該 当 なし	該 当 なし	GTACTGAGCATTTAAAAATT	8	8621	8640	1663
560891	該 当 なし	該 当 なし	GGTCAAATAGTACTGAGCAT	40	8630	8649	72
560892	該 当 なし	該 当 なし	AATGGTCAAATAGTACTGAG	23	8633	8652	1664
560893	該 当 なし	該 当 なし	TTAAATGGTCAAATAGTACT	17	8636	8655	1665
560894	該 当 なし	該 当 なし	AGTTTGAATACAAAATTTTT	0	8654	8673	1666
560895	該 当 なし	該 当 なし	GGTAGTTTGAATACAAAATT	38	8657	8676	73
560896	該 当 なし	該 当 なし	ACTGGTAGTTTGAATACAAA	0	8660	8679	1667
560897	該 当 なし	該 当 なし	TTCACTGGTAGTTTGAATAC	0	8663	8682	1668
560898	該 当 なし	該 当 なし	GCTTTCCTGGTAGTTTGAA	25	8666	8685	1669

10

20

30

40

【表 10 - 15】

560899	該 当 なし	該 当 なし	AGGGCTTTCAGGTAGTTT	30	8669	8688	1670
560900	該 当 なし	該 当 なし	GGTAGGGCTTTCAGGTAG	9	8672	8691	1671
560901	該 当 なし	該 当 なし	CTAGGTAGGGCTTTCAGTG	37	8675	8694	1672
560902	該 当 なし	該 当 なし	CTTCTAGGTAGGGCTTTCAC	32	8678	8697	1673
560903	該 当 なし	該 当 なし	TACCTTCTAGGTAGGGCTTT	26	8681	8700	1674
560904	該 当 なし	該 当 なし	GTATACCTTCTAGGTAGGGC	0	8684	8703	1675
560905	該 当 なし	該 当 なし	TGAGTATACCTTCTAGGTAG	15	8687	8706	1676
560906	該 当 なし	該 当 なし	CACTGAGTATACCTTCTAGG	36	8690	8709	1677
560907	該 当 なし	該 当 なし	TATCACTGAGTATACCTTCT	0	8693	8712	1678
560908	該 当 なし	該 当 なし	ACTTATCACTGAGTATACCT	28	8696	8715	1679
560909	該 当 なし	該 当 なし	ACAAAACCTTATCACTGAGTA	32	8701	8720	1680
560910	該 当 なし	該 当 なし	GCTACAAAACCTTATCACTGA	15	8704	8723	1681
560911	該 当 なし	該 当 なし	GGAGCTACAAAACCTTATCAC	21	8707	8726	1682
560912	該 当 なし	該 当 なし	GATTTGGAGCTACAAAACCTT	0	8712	8731	1683
560913	該 当 なし	該 当 なし	GAAGATTTGGAGCTACAAAA	0	8715	8734	1684
560914	該 当 なし	該 当 なし	CTATTAGAAGATTTGGAGCT	0	8721	8740	1685
560915	該 当 なし	該 当 なし	CACTCACTATTAGAAGATTT	33	8727	8746	1686
560916	該 当 なし	該 当 なし	TGTCAGCCTTTTATTTTGGG	0	8751	8770	1687
560917	該 当 なし	該 当 なし	ACCTGTCAGCCTTTTATTTT	11	8754	8773	1688
560918	該 当 なし	該 当 なし	TCGACTTACCTGTCAGCCTT	0	8761	8780	1689
560919	該 当 なし	該 当 なし	TTCTCGACTTACCTGTCAGC	0	8764	8783	1690

【 0 4 8 2 】

10

20

30

40

【表 10 - 16】

560920	該 当 なし	該 当 なし	GTATTCTCGACTTACCTGTC	0	8767	8786	1691
560921	該 当 なし	該 当 なし	TAACATCCATATACAGTCAA	25	9177	9196	1692
560922	該 当 なし	該 当 なし	TATTAACATCCATATACAGT	20	9180	9199	1693
560923	該 当 なし	該 当 なし	ATTTATTAACATCCATATAC	20	9183	9202	1694
560924	該 当 なし	該 当 なし	GCTATTTATTAACATCCATA	47	9186	9205	1695
560925	該 当 なし	該 当 なし	TCAGCTATTTATTAACATCC	58	9189	9208	56
560926	該 当 なし	該 当 なし	CTGTCAGCTATTTATTAACA	30	9192	9211	1696
560927	該 当 なし	該 当 なし	TTACTGTCAGCTATTTATTA	22	9195	9214	1697
560928	該 当 なし	該 当 なし	ACTTTACTGTCAGCTATTTA	27	9198	9217	1698
560929	該 当 なし	該 当 なし	TAAACTTTACTGTCAGCTAT	41	9201	9220	1699
560930	該 当 なし	該 当 なし	GGATAAACTTTACTGTCAGC	45	9204	9223	1700
560931	該 当 なし	該 当 なし	TATGGATAAACTTTACTGTC	15	9207	9226	1701
560932	該 当 なし	該 当 なし	TTATATGGATAAACTTTACT	0	9210	9229	1702
560933	該 当 なし	該 当 なし	TTGCAAGTCTTTATATGGAT	47	9220	9239	1703
560934	該 当 なし	該 当 なし	TATTTGCAAGTCTTTATATG	26	9223	9242	1704
560935	該 当 なし	該 当 なし	GAATATTTGCAAGTCTTTAT	4	9226	9245	1705
560936	該 当 なし	該 当 なし	GAGGAATATTTGCAAGTCTT	58	9229	9248	57
560937	該 当 なし	該 当 なし	GTAGAGGAATATTTGCAAGT	47	9232	9251	1706
560938	該 当 なし	該 当 なし	TTGGTAGAGGAATATTTGCA	65	9235	9254	58
560939	該 当 なし	該 当 なし	GTTACATTATTATAGATATT	33	9269	9288	1707
560940	該 当 なし	該 当 なし	TGTGTTACATTATTATAGAT	20	9272	9291	1708

【 0 4 8 3 】

10

20

30

40

【表 10 - 17】

560941	該 当 なし	該 当 なし	GAAATGTGTTACATTATTAT	0	9276	9295	1709
560942	該 当 なし	該 当 なし	ACCAGTGAAATGTGTTACAT	56	9282	9301	59
560943	該 当 なし	該 当 なし	TTCACCAGTGAAATGTGTTA	19	9285	9304	1710
560944	該 当 なし	該 当 なし	TGTTTCACCAGTGAAATGTG	41	9288	9307	1711
560945	該 当 なし	該 当 なし	ACATGTTTCACCAGTGAAAT	0	9291	9310	1712
560946	該 当 なし	該 当 なし	AAGACATGTTTCACCAGTGA	48	9294	9313	1713
560947	該 当 なし	該 当 なし	GACAAGACATGTTTCACCAG	28	9297	9316	1714
560948	該 当 なし	該 当 なし	TATGACAAGACATGTTTCAC	13	9300	9319	1715
560949	該 当 なし	該 当 なし	GCATATGACAAGACATGTTT	12	9303	9322	1716
560950	該 当 なし	該 当 なし	TAATGCATATGACAAGACAT	4	9307	9326	1717
560951	該 当 なし	該 当 なし	CTATAATGCATATGACAAGA	22	9310	9329	1718
560952	該 当 なし	該 当 なし	TTTCTATAATGCATATGACA	23	9313	9332	1719
560953	該 当 なし	該 当 なし	TCCTTTCTATAATGCATATG	16	9316	9335	1720
560954	該 当 なし	該 当 なし	TCTGATTATCCTTTCTATAA	32	9324	9343	1721
560955	該 当 なし	該 当 なし	AAGTCTGATTATCCTTTCTA	42	9327	9346	1722
560956	該 当 なし	該 当 なし	TGAAAGTCTGATTATCCTTT	51	9330	9349	60
560957	該 当 なし	該 当 なし	AACTGAAAGTCTGATTATCC	31	9333	9352	1723
560958	該 当 なし	該 当 なし	TATAACTGAAAGTCTGATTA	6	9336	9355	1724
560959	該 当 なし	該 当 なし	GTAAAAAATATTAATATAAC	3	9350	9369	1725
560960	該 当 なし	該 当 なし	TGTGCACAAAAATGTAAAA	0	9363	9382	1726
560961	該 当 なし	該 当 なし	CTATGTGCACAAAAATGTTA	9	9366	9385	1727

【表 10 - 18】

560962	該 当 なし	該 当 なし	TAGCTATGTGCACAAAAATG	29	9369	9388	1728
560963	該 当 なし	該 当 なし	AGATAGCTATGTGCACAAAA	41	9372	9391	1729
560964	該 当 なし	該 当 なし	TGAAGATAGCTATGTGCACA	23	9375	9394	1730
560965	該 当 なし	該 当 なし	TATTGAAGATAGCTATGTGC	13	9378	9397	1731
560966	該 当 なし	該 当 なし	TTTTATTGAAGATAGCTATG	4	9381	9400	1732
560967	該 当 なし	該 当 なし	CAATTTTATTGAAGATAGCT	17	9384	9403	1733
560968	該 当 なし	該 当 なし	AAACAATTTTATTGAAGATA	27	9387	9406	1734
560969	該 当 なし	該 当 なし	GTGTATCTTAAAAATAATACC	7	9412	9431	1735
560970	該 当 なし	該 当 なし	TTAGTGTATCTTAAAAATAAT	25	9415	9434	1736
560971	該 当 なし	該 当 なし	TGATCATTTTGTGTATCTT	34	9423	9442	1737
560972	該 当 なし	該 当 なし	CCCTTGATCATTTTAGTGTA	7	9427	9446	1738
560973	該 当 なし	該 当 なし	AATCCCTTGATCATTTTAGT	0	9430	9449	1739
560974	該 当 なし	該 当 なし	TTGAATCCCTTGATCATTTT	20	9433	9452	1740
560975	該 当 なし	該 当 なし	TTAGTCTTGAATCCCTTGAT	28	9439	9458	1741
560976	該 当 なし	該 当 なし	TTGTTTAGTCTTGAATCCCT	40	9443	9462	1742
560977	該 当 なし	該 当 なし	GAGTTGTTTAGTCTTGAATC	6	9446	9465	1743
560978	該 当 なし	該 当 なし	ATTGAGTTGTTTAGTCTTGA	14	9449	9468	1744
560979	該 当 なし	該 当 なし	CTAATTGAGTTGTTTAGTCT	0	9452	9471	1745
560980	該 当 なし	該 当 なし	CAACTAATTGAGTTGTTTAG	0	9455	9474	1746
560981	該 当 なし	該 当 なし	ATTGGTGCAACTAATTGAGT	0	9462	9481	1747
560982	該 当 なし	該 当 なし	TTTATTGGTGCAACTAATTG	9	9465	9484	1748

【 0 4 8 5 】

10

20

30

40

【表 10 - 19】

560983	該 当 なし	該 当 なし	TTTTTTATTGGTGCAACTAA	8	9468	9487	1749
560984	該 当 なし	該 当 なし	TAAGTGTTTTTTATTGGTGC	20	9474	9493	1750
560985	該 当 なし	該 当 なし	ACTGACAGTTTTTTTAAGTG	16	9488	9507	1751
560986	該 当 なし	該 当 なし	GACACTGACAGTTTTTTTAA	6	9491	9510	1752
560987	該 当 なし	該 当 なし	TTGGACACTGACAGTTTTTT	0	9494	9513	1753
560988	該 当 なし	該 当 なし	AGGTTGGACACTGACAGTTT	6	9497	9516	1754
560989	該 当 なし	該 当 なし	TACAGGTTGGACACTGACAG	0	9500	9519	1755
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	72	6720	6739	15
337487	804	823	CACTTGTATGTTACCTCTG	80	7389	7408	28
544145	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	69	9630	9649	16
544156	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	61	9770	9789	17
544162	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	71	1024 1	1026 0	18
544166	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	65	1032 5	1034 4	19
544199	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	69	1087 9	1089 8	20

10

20

【 0 4 8 6 】

【表 1 1 - 1】

表 1 0

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配 列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配列番号 2 の 終止部 位	配 列 番 号
563720	該 当 なし	該 当 なし	TATATTGGATAATTTGAAAT	7	1161 0	11629	1756
563721	該 当 なし	該 当 なし	ATGTATATTGGATAATTTGA	17	1161 3	11632	1757
563722	該 当 なし	該 当 なし	GACATGTATATTGGATAATT	20	1161 6	11635	1758
563723	該 当 なし	該 当 なし	ATGACATGTATATTGGATAA	29	1161 8	11637	1759
563724	該 当 なし	該 当 なし	TATATATGACATGTATATTG	9	1162 3	11642	1760
563725	該 当 なし	該 当 なし	ATGTGACATATAAAAATATA	4	1163 9	11658	1761
563726	該 当 なし	該 当 なし	ATATGTGACATATAAAAATA	0	1164 1	11660	1762
563727	該 当 なし	該 当 なし	TTTATATATGTGACATATAA	0	1164 6	11665	1763
563728	該 当 なし	該 当 なし	CTTTTATATATGTGACATAT	16	1164 8	11667	1764
563729	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTTTATATATGTGACAT	13	1165 0	11669	1765
563730	該 当 なし	該 当 なし	CATATCTTTTATATATGTGA	2	1165 3	11672	1766
563731	該 当 なし	該 当 なし	TCATACATATCTTTTATATA	2	1165 8	11677	1767
563732	該 当 なし	該 当 なし	TAGATCATACATATCTTTTA	31	1166 2	11681	1768
563733	該 当 なし	該 当 なし	CATAGATCATACATATCTTT	28	1166 4	11683	1769
563734	該 当 なし	該 当 なし	CACATAGATCATACATATCT	56	1166 6	11685	1770
563735	該 当 なし	該 当 なし	AGGATTCACATAGATCATAC	56	1167 2	11691	1771

【 0 4 8 7 】

【表 1 1 - 2】

563736	該 当 なし	該 当 なし	TTAGGATTCACATAGATCAT	24	1167 4	11693	1772
563737	該 当 なし	該 当 なし	ACTTAGGATTCACATAGATC	49	1167 6	11695	1773
563738	該 当 なし	該 当 なし	TTACTTAGGATTCACATAGA	15	1167 8	11697	1774
563739	該 当 なし	該 当 なし	TATTTACTTAGGATTCACAT	6	1168 1	11700	1775
563740	該 当 なし	該 当 なし	AATATTTACTTAGGATTCAC	28	1168 3	11702	1776
563741	該 当 なし	該 当 なし	TGTACTTTTCTGGAACAAAA	63	1170 1	11720	1777
563742	該 当 なし	該 当 なし	GATTATTTTACCTTTATTA	21	1172 4	11743	1778
563743	該 当 なし	該 当 なし	TAGATTATTTTACCTTTAT	5	1172 6	11745	1779
563744	該 当 なし	該 当 なし	ATTATAGATTATTTTACCT	12	1173 0	11749	1780
563745	該 当 なし	該 当 なし	GAAAATTATAGATTATTTT	15	1173 4	11753	1781
563746	該 当 なし	該 当 なし	GGTCCTGAAAATTATAGATT	7	1174 0	11759	1782
563747	該 当 なし	該 当 なし	GTGGTCCTGAAAATTATAGA	29	1174 2	11761	1783
563748	該 当 なし	該 当 なし	CTGTGGTCCTGAAAATTATA	37	1174 4	11763	1784
563749	該 当 なし	該 当 なし	GTCTGTGGTCCTGAAAATTA	47	1174 6	11765	1785
563750	該 当 なし	該 当 なし	TCGACAGCTTAGTCTGTGGT	66	1175 7	11776	1786
563751	該 当 なし	該 当 なし	TTTCGACAGCTTAGTCTGTG	41	1175 9	11778	1787
563752	該 当 なし	該 当 なし	AATTCGACAGCTTAGTCTG	40	1176 1	11780	1788
563753	該 当 なし	該 当 なし	TTAATTCGACAGCTTAGTC	35	1176 3	11782	1789
563754	該 当 なし	該 当 なし	CGTTAATTCGACAGCTTAG	50	1176 5	11784	1790
563755	該 当 なし	該 当 なし	TGGCCCTAAAAAATCAGC G	7	1178 3	11802	1791
563756	該 当 なし	該 当 なし	TCTGGCCCTAAAAAATCAG	0	1178 5	11804	1792

【 0 4 8 8 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

563757	該 当 なし	該 当 なし	TGGTATTCTGGCCCTAAAAA	37	1179 1	11810	1793
563758	該 当 なし	該 当 なし	TTTGGTATTCTGGCCCTAAA	29	1179 3	11812	1794
563759	該 当 なし	該 当 なし	CCATTTTGGTATTCTGGCCC	35	1179 7	11816	1795
563760	該 当 なし	該 当 なし	GAGGAGCCATTTTGGTATTC	34	1180 3	11822	1796
563761	該 当 なし	該 当 なし	GAGAGGAGCCATTTTGGTAT	18	1180 5	11824	1797
563762	該 当 なし	該 当 なし	AAGAGAGGAGCCATTTTGGT	17	1180 7	11826	1798
563763	該 当 なし	該 当 なし	TGAAATTGTCCAATTTTGGG	28	1182 9	11848	1799
563764	該 当 なし	該 当 なし	TTTGAAATTGTCCAATTTTG	10	1183 1	11850	1800
563765	該 当 なし	該 当 なし	CATTTGAAATTGTCCAATTT	22	1183 3	11852	1801
563766	該 当 なし	該 当 なし	TGCATTTGAAATTGTCCAAT	45	1183 5	11854	1802
563767	該 当 なし	該 当 なし	ATTTTGCATTTGAAATTGTC	35	1183 9	11858	1803
563768	該 当 なし	該 当 なし	ATAATGAATTATTTTGCATT	0	1184 9	11868	1804
563769	該 当 なし	該 当 なし	TAAATAATGAATTATTTTGC	17	1185 2	11871	1805
563770	該 当 なし	該 当 なし	CTCATATATTAAATAATGAA	0	1186 1	11880	1806
563771	該 当 なし	該 当 なし	AACTCATATATTAAATAATG	16	1186 3	11882	1807
563772	該 当 なし	該 当 なし	TAGAGGAAGCAACTCATAT A	7	1187 3	11892	1808
563773	該 当 なし	該 当 なし	AATAGAGGAAGCAACTCAT A	20	1187 5	11894	1809
563774	該 当 なし	該 当 なし	CAAATAGAGGAAGCAACTC A	29	1187 7	11896	1810
563775	該 当 なし	該 当 なし	ACCAAATAGAGGAAGCAAC T	27	1187 9	11898	1811
563776	該 当 なし	該 当 なし	AAACCAAATAGAGGAAGCA A	22	1188 1	11900	1812
563777	該 当 なし	該 当 なし	GGAAACCAAATAGAGGAAG C	37	1188 3	11902	1813

【表 1 1 - 4】

563778	該 当 なし	該 当 なし	TAAGGAAACCAAATAGAGG A	0	1188 6	11905	1814
563779	該 当 なし	該 当 なし	TTTAAGGAAACCAAATAGA G	0	1188 8	11907	1815
563780	該 当 なし	該 当 なし	TGTTTTCTTCTGGAAGCAGA	5	3100	3119	1816
563781	該 当 なし	該 当 なし	CTTACTTTAAGTGAAGTTAC	0	3636	3655	1817
563782	該 当 なし	該 当 なし	TTTTCTACTTACTTTAAGTG	3	3643	3662	1818
563783	該 当 なし	該 当 なし	ACATGAACCCTCTTTATTTT	0	3659	3678	1819
563784	該 当 なし	該 当 なし	GAAAACATAAACATGAACC C	0	3669	3688	1820
563785	該 当 なし	該 当 なし	AGATCCACATTGAAAACATA	8	3680	3699	1821
563786	該 当 なし	該 当 なし	TTAAAAGATCCACATTGAAA	8	3685	3704	1822
563787	該 当 なし	該 当 なし	GCCTTAGAAATATTTTTTTT	2	3703	3722	1823
563788	該 当 なし	該 当 なし	CAAATGGCATGCCTTAGAAA	29	3713	3732	1824
563789	該 当 なし	該 当 なし	TATTTCAAATGGCATGCCTT	24	3718	3737	1825
563790	該 当 なし	該 当 なし	CAAAGTATTTCAAATGGCAT	8	3723	3742	1826
563791	該 当 なし	該 当 なし	TGCAACAAAGTATTTCAAAT	0	3728	3747	1827
563792	該 当 なし	該 当 なし	TCAACAATGCAACAAAGTAT	3	3735	3754	1828
563793	該 当 なし	該 当 なし	GAAAAAAAAGTATTTCAAC A	4	3749	3768	1829
563794	該 当 なし	該 当 なし	GATTATTTTCTTGGA AAAA	11	3763	3782	1830
563795	該 当 なし	該 当 なし	GAAATTTTATTTTCTGGAGA	10	3781	3800	1831
563796	該 当 なし	該 当 なし	AAATTATAATAGGAAATTTT	14	3793	3812	1832
563797	該 当 なし	該 当 なし	CTGAATATAATGAATGAAAT	1	7854	7873	1833
563798	該 当 なし	該 当 なし	TACCTGAATATAATGAATGA	4	7857	7876	1834

【表 1 1 - 5】

563799	該 当 なし	該 当 なし	GACTACCTGAATATAATGAA	25	7860	7879	1835
563800	該 当 なし	該 当 なし	ATGGACTACCTGAATATAAT	15	7863	7882	1836
563801	該 当 なし	該 当 なし	TCCATGGACTACCTGAATAT	39	7866	7885	1837
563802	該 当 なし	該 当 なし	ACCATCAAGCCTCCCAAAAC	23	7952	7971	1838
563803	該 当 なし	該 当 なし	CCTTACCATCAAGCCTCCCA	29	7956	7975	1839
563804	該 当 なし	該 当 なし	AGTCCCCTTACCATCAAGCC	31	7961	7980	1840
563805	該 当 なし	該 当 なし	TGTAGTCCCCTTACCATCAA	18	7964	7983	1841
563806	該 当 なし	該 当 なし	GAATGTAGTCCCCTTACCAT	0	7967	7986	1842
563807	該 当 なし	該 当 なし	ATTGAATGTAGTCCCCTTAC	12	7970	7989	1843
563808	該 当 なし	該 当 なし	ATGATTGAATGTAGTCCCCT	14	7973	7992	1844
563809	該 当 なし	該 当 なし	GATTAGCAAGTGAATGAAT G	13	7990	8009	1845
563810	該 当 なし	該 当 なし	GTAGATTAGCAAGTGAATG A	25	7993	8012	1846
563811	該 当 なし	該 当 なし	TTTGTAGATTAGCAAGTGAA	9	7996	8015	1847
563812	該 当 なし	該 当 なし	ATATTTGTAGATTAGCAAGT	0	7999	8018	1848
563813	該 当 なし	該 当 なし	CCATAAGAGGTTCTCAGTAA	44	8019	8038	1849
563814	該 当 なし	該 当 なし	GGTCCATAAGAGGTTCTCAG	37	8022	8041	1850
563815	該 当 なし	該 当 なし	CCTGGTCCATAAGAGGTTCT	25	8025	8044	1851
563816	該 当 なし	該 当 なし	TAATACCTGGTCCATAAGAG	9	8030	8049	1852
563817	該 当 なし	該 当 なし	TCCTAATACCTGGTCCATAA	39	8033	8052	1853
563818	該 当 なし	該 当 なし	TTTTCCTAATACCTGGTCCA	43	8036	8055	1854
563819	該 当 なし	該 当 なし	TACTTTTCCTAATACCTGGT	43	8039	8058	1855

【表 1 1 - 6】

563820	該 当 なし	該 当 なし	CGTTACTACTTTTCCTAATA	47	8045	8064	1856
563821	該 当 なし	該 当 なし	AAGGCTGAGACTGCTTCTCG	46	8067	8086	1857
563822	該 当 なし	該 当 なし	GATAATAAATTATATGAAGG	5	8083	8102	1858
563823	該 当 なし	該 当 なし	GTTTGATAATAAATTATATG	0	8087	8106	1859
563824	該 当 なし	該 当 なし	GTGTAATTGTTTGATAATAA	14	8095	8114	1860
563825	該 当 なし	該 当 なし	AATGTGTAATTGTTTGATAA	0	8098	8117	1861
563826	該 当 なし	該 当 なし	GTAATTTACTAACAAATGTG	18	8112	8131	1862
563827	該 当 なし	該 当 なし	AGTGTAATTTACTAACAAAT	0	8115	8134	1863
563828	該 当 なし	該 当 なし	ATAAGTGTAATTTACTAACA	0	8118	8137	1864
563829	該 当 なし	該 当 なし	GTAATAAGTGTAATTTACTA	0	8121	8140	1865
563830	該 当 なし	該 当 なし	GTTGTAATAAGTGTAATTTA	20	8124	8143	1866
563831	該 当 なし	該 当 なし	ACAGTTGTAATAAGTGTAAT	1	8127	8146	1867
563832	該 当 なし	該 当 なし	ATAACAGTTGTAATAAGTGT	4	8130	8149	1868
563833	該 当 なし	該 当 なし	TTCAAATAATAACAGTTGTA	0	8138	8157	1869
563834	該 当 なし	該 当 なし	ATAATTCAAATAATAACAGT	16	8142	8161	1870
563835	該 当 なし	該 当 なし	AATTGTGATAAATATAATTC	0	8155	8174	1871
563836	該 当 なし	該 当 なし	ATGTAATTGTGATAAATATA	0	8159	8178	1872
563837	該 当 なし	該 当 なし	GACATGTAATTGTGATAAAT	8	8162	8181	1873
563838	該 当 なし	該 当 なし	ACAGACATGTAATTGTGATA	33	8165	8184	1874
563839	該 当 なし	該 当 なし	AGAACAGACATGTAATTGTG	34	8168	8187	1875
563840	該 当 なし	該 当 なし	TTAAGAACAGACATGTAATT	0	8171	8190	1876

【表 1 1 - 7】

563841	該 当 なし	該 当 なし	AAGTATATTTAAGAACAGAC	0	8179	8198	1877
563842	該 当 なし	該 当 なし	TTAAATTGTGATAAGTATAT	1	8191	8210	1878
563843	該 当 なし	該 当 なし	GAATTAAATTGTGATAAGTA	0	8194	8213	1879
563844	該 当 なし	該 当 なし	GTGGAATTAAATTGTGATAA	0	8197	8216	1880
563845	該 当 なし	該 当 なし	GCCGTGGAATTAAATTGTGA	20	8200	8219	1881
563846	該 当 なし	該 当 なし	TAAGCCGTGGAATTAAATTG	16	8203	8222	1882
563847	該 当 なし	該 当 なし	TTGTAAGCCGTGGAATTAAA	28	8206	8225	1883
563848	該 当 なし	該 当 なし	TCATTGTAAGCCGTGGAATT	25	8209	8228	1884
563849	該 当 なし	該 当 なし	TGATCATTGTAAGCCGTGGA	49	8212	8231	1885
563850	該 当 なし	該 当 なし	TATAGTTATGATCATTGTAA	0	8220	8239	1886
563851	該 当 なし	該 当 なし	AATTATAGTTATGATCATTG	0	8223	8242	1887
563852	該 当 なし	該 当 なし	CTTTAATAATTATAGTTATG	0	8230	8249	1888
563853	該 当 なし	該 当 なし	TGTCTTTAATAATTATAGTT	4	8233	8252	1889
563854	該 当 なし	該 当 なし	AATTGCTTTAATAATTATA	0	8236	8255	1890
563855	該 当 なし	該 当 なし	TCAAAATTGTCTTTAATAAT	7	8240	8259	1891
563856	該 当 なし	該 当 なし	ATTTAATCAAAATTGTCTTT	0	8246	8265	1892
563857	該 当 なし	該 当 なし	TAACATTTAATCAAAATTGT	0	8250	8269	1893
563858	該 当 なし	該 当 なし	ACATAACATTTAATCAAAAT	0	8253	8272	1894
563859	該 当 なし	該 当 なし	ATGACATAACATTTAATCAA	13	8256	8275	1895
563860	該 当 なし	該 当 なし	TACTTATGACATAACATTTA	0	8261	8280	1896
563861	該 当 なし	該 当 なし	TTACTACTTATGACATAACA	0	8265	8284	1897

【 0 4 9 3 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 8】

563862	該 当 なし	該 当 なし	AACAGTTACTACTTATGACA	31	8270	8289	1898
563863	該 当 なし	該 当 なし	TGTAACAGTTACTACTTATG	29	8273	8292	1899
563864	該 当 なし	該 当 なし	CTTATTTGTAACAGTTACTA	0	8279	8298	1900
563865	該 当 なし	該 当 なし	TTTCACAGCTTATTTGTAAC	29	8287	8306	1901
563866	該 当 なし	該 当 なし	TCTTTTCACAGCTTATTTGT	22	8290	8309	1902
563867	該 当 なし	該 当 なし	GGTTCTTTTCACAGCTTATT	66	8293	8312	1903
563868	該 当 なし	該 当 なし	CTAGGAGTGGTTCTTTTCAC	37	8301	8320	1904
563869	該 当 なし	該 当 なし	ATGCTAGGAGTGGTTCTTTT	20	8304	8323	1905
563870	該 当 なし	該 当 なし	CTAATGCTAGGAGTGGTTCT	30	8307	8326	1906
563871	該 当 なし	該 当 なし	AGAGTGACTAATGCTAGGA G	41	8314	8333	1907
563872	該 当 なし	該 当 なし	AGAGAATAGAGTGACTAAT G	28	8321	8340	1908
563873	該 当 なし	該 当 なし	TTAATGAGAGAATAGAGTG A	4	8327	8346	1909
563496	608	627	CTGTTGGTTTAATTGTTTAT	33	4346	4365	1910
563497	610	629	TGCTGTTGGTTTAATTGTTT	29	4348	4367	1911
563498	612	631	TATGCTGTTGGTTTAATTGT	27	4350	4369	1912
563499	614	633	ACTATGCTGTTGGTTTAATT	24	4352	4371	1913
563500	616	635	TGACTATGCTGTTGGTTTAA	68	4354	4373	1914
563501	619	638	ATTTGACTATGCTGTTGGTT	45	4357	4376	1915
563502	621	640	TTATTTGACTATGCTGTTGG	39	4359	4378	1916
563503	623	642	TTTTATTTGACTATGCTGTT	33	4361	4380	1917
563504	625	644	TCTTTTATTTGACTATGCTG	55	4363	4382	1918
563505	627	646	TTTCTTTTATTTGACTATGC	29	4365	4384	1919
563506	646	665	CTTCTGAGCTGATTTTCTAT	40	該 当 なし	該 当 なし	1920
563507	648	667	TCCTTCTGAGCTGATTTTCT	76	該 当 なし	該 当 なし	1921
563508	650	669	AGTCCTTCTGAGCTGATTTT	37	該 当 なし	該 当 なし	1922
563509	652	671	CTAGTCCTTCTGAGCTGATT	52	該 当 なし	該 当 なし	1923
563510	654	673	TACTAGTCCTTCTGAGCTGA	52	6667	6686	1924

【 0 4 9 4 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 9】

563511	656	675	AATACTAGTCCTTCTGAGCT	41	6669	6688	1925
563512	658	677	TGAATACTAGTCCTTCTGAG	55	6671	6690	1926
563513	660	679	CTTGAATACTAGTCCTTCTG	43	6673	6692	1927
563514	662	681	TTCTTGAATACTAGTCCTTC	34	6675	6694	1928
563515	666	685	TGGGTTCTTGAATACTAGTC	52	6679	6698	1929
563516	668	687	TGTGGGTTCTTGAATACTAG	34	6681	6700	1930
563517	670	689	TCTGTGGGTTCTTGAATACT	43	6683	6702	1931
563518	680	699	TAGAGAAATTTCTGTGGGTT	0	6693	6712	1932
563519	684	703	AAGATAGAGAAATTTCTGTG	4	6697	6716	1933
563520	686	705	GGAAGATAGAGAAATTTCT G	0	6699	6718	1934
563521	694	713	CTTGGCTTGAAGATAGAGA	29	6707	6726	1935
563522	696	715	CTCTTGGCTTGAAGATAGA	51	6709	6728	1936
563523	705	724	TTCTTGGTGCTCTTGGCTTG	63	6718	6737	75
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	86	6720	6739	15
563524	715	734	AAGGGAGTAGTTCTTGGTGC	44	6728	6747	1937
563525	716	735	AAAGGGAGTAGTTCTTGGTG	14	6729	6748	1938
563526	717	736	GAAAGGGAGTAGTTCTTGGT	33	6730	6749	1939
563527	718	737	AGAAAGGGAGTAGTTCTTG G	0	6731	6750	1940
563528	719	738	AAGAAAGGGAGTAGTTCTT G	0	6732	6751	1941
563529	720	739	GAAGAAAGGGAGTAGTTCT T	0	6733	6752	1942
563530	726	745	TCAACTGAAGAAAGGGAGT A	0	6739	6758	1943
337481	728	747	ATTCAACTGAAGAAAGGGA G	23	6741	6760	1944
563531	729	748	CATTCAACTGAAGAAAGGG A	16	6742	6761	1945
563532	730	749	TCATTCAACTGAAGAAAGG G	23	6743	6762	1946
563533	732	751	TTTCATTCAACTGAAGAAAG	8	6745	6764	1947
563534	733	752	ATTTTCATTCAACTGAAGAAA	6	6746	6765	1948
563535	734	753	TATTTTCATTCAACTGAAGAA	0	6747	6766	1949
563536	735	754	TTATTTTCATTCAACTGAAGA	0	6748	6767	1950
563537	736	755	CTTATTTTCATTCAACTGAAG	11	6749	6768	1951
337482	737	756	TCTTATTTTCATTCAACTGAA	26	6750	6769	1952
563538	738	757	TTCTTATTTTCATTCAACTGA	17	6751	6770	1953
563539	740	759	ATTTCTTATTTTCATTCAACT	18	6753	6772	1954
563540	743	762	TACATTTCTTATTTTCATTCA	20	6756	6775	1955
563541	767	786	TTCAGCAGGAATGCCATCAT	34	該 当 なし	該 当な し	1956
563542	768	787	ATTCAGCAGGAATGCCATCA	2	該 当 なし	該 当な し	1957

【表 1 1 - 1 0】

563543	769	788	CATTCAGCAGGAATGCCATC	21	該 当 なし	該 当 なし	1958
563544	770	789	ACATTCAGCAGGAATGCCAT	5	該 当 なし	該 当 なし	1959
563545	771	790	TACATTCAGCAGGAATGCCA	37	該 当 なし	該 当 なし	1960
563546	772	791	GTACATTCAGCAGGAATGCC	50	7357	7376	1961
563547	773	792	GGTACATTCAGCAGGAATGC	64	7358	7377	76
563548	774	793	TGGTACATTCAGCAGGAATG	42	7359	7378	1962
563549	775	794	GTGGTACATTCAGCAGGAAT	51	7360	7379	1963
563550	776	795	GGTGGTACATTCAGCAGGA A	24	7361	7380	1964
563551	777	796	TGGTGGTACATTCAGCAGGA	47	7362	7381	1965
563552	778	797	ATGGTGGTACATTCAGCAGG	0	7363	7382	1966
563553	779	798	AATGGTGGTACATTCAGCAG	15	7364	7383	1967
563554	780	799	AAATGGTGGTACATTCAGCA	32	7365	7384	1968
563555	781	800	TAAATGGTGGTACATTCAGC	29	7366	7385	1969
563556	783	802	TATAAATGGTGGTACATTCA	33	7368	7387	1970
563557	784	803	TTATAAATGGTGGTACATTC	1	7369	7388	1971
563558	785	804	GTTATAAATGGTGGTACATT	4	7370	7389	1972
563559	786	805	TGTTATAAATGGTGGTACAT	0	7371	7390	1973
563560	787	806	CTGTTATAAATGGTGGTACA	4	7372	7391	1974
563561	788	807	TCTGTTATAAATGGTGGTAC	29	7373	7392	1975
337484	789	808	CTCTGTTATAAATGGTGGTA	62	7374	7393	74
563562	792	811	CACCTCTGTTATAAATGGTG	22	7377	7396	1976
563563	793	812	TCACCTCTGTTATAAATGGT	38	7378	7397	1977
337485	794	813	TTCACCTCTGTTATAAATGG	18	7379	7398	1978
563564	795	814	GTTCACCTCTGTTATAAATG	52	7380	7399	1979
563565	797	816	ATGTTCACCTCTGTTATAAA	24	7382	7401	1980
563566	798	817	TATGTTCACCTCTGTTATAA	2	7383	7402	1981
337486	799	818	GTATGTTCACCTCTGTTATA	32	7384	7403	1982
563567	800	819	TGTATGTTCACCTCTGTTAT	38	7385	7404	1983
337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	87	7389	7408	28
563568	1128	1147	TAATCGCAACTAGATGTAGC	39	9703	9722	1984
563569	1129	1148	GTAATCGCAACTAGATGTAG	26	9704	9723	1985
563570	1130	1149	AGTAATCGCAACTAGATGTA	17	9705	9724	1986
563571	1131	1150	CAGTAATCGCAACTAGATGT	43	9706	9725	1987
563572	1132	1151	CCAGTAATCGCAACTAGATG	39	9707	9726	1988
563573	1133	1152	GCCAGTAATCGCAACTAGAT	59	9708	9727	1989
563574	1134	1153	TGCCAGTAATCGCAACTAGA	57	9709	9728	1990
563575	1135	1154	TTGCCAGTAATCGCAACTAG	54	9710	9729	1991
563576	1136	1155	ATTGCCAGTAATCGCAACTA	43	9711	9730	1992
563577	1137	1156	CATTGCCAGTAATCGCAACT	49	9712	9731	1993

【表 1 1 - 1 1】

563578	1138	1157	ACATTGCCAGTAATCGCAAC	59	9713	9732	1994
563579	1139	1158	GACATTGCCAGTAATCGCAA	64	9714	9733	1995
563580	1140	1159	GGACATTGCCAGTAATCGCA	79	9715	9734	77
563581	1141	1160	GGGACATTGCCAGTAATCGC	47	9716	9735	1996
563582	1162	1181	TTGTTTTCCGGGATTGCATT	20	9737	9756	1997
563583	1163	1182	TTTGTTCCTCCGGGATTGCAT	31	9738	9757	1998
563584	1167	1186	AATCTTTGTTTTCCGGGATT	14	9742	9761	1999
563585	1168	1187	AAATCTTTGTTTTCCGGGAT	54	9743	9762	2000
563586	1175	1194	AAACACCAAATCTTTGTTTT	32	9750	9769	2001
563587	1176	1195	AAAACACCAAATCTTTGTTT	7	9751	9770	2002
563588	1180	1199	GTAGAAAACACCAAATCTTT	18	9755	9774	2003
563589	1181	1200	AGTAGAAAACACCAAATCTT	0	9756	9775	2004
563590	1185	1204	CCCAAGTAGAAAACACCAA A	26	9760	9779	2005
563591	1186	1205	TCCCAAGTAGAAAACACCA A	27	9761	9780	2006
563592	1190	1209	GTGATCCCAAGTAGAAAAC A	26	9765	9784	2007
563593	1191	1210	TGTGATCCCAAGTAGAAAAC	28	9766	9785	2008
563594	1192	1211	TTGTGATCCCAAGTAGAAAA	12	9767	9786	2009
563595	1193	1212	TTTGTGATCCCAAGTAGAAA	14	9768	9787	2010
563596	1200	1219	CTTTTGCTTTGTGATCCCAA	64	9775	9794	2011
563597	1204	1223	TGTCCTTTTGCTTTGTGATC	24	9779	9798	2012
563598	1205	1224	GTGTCCTTTTGCTTTGTGAT	31	9780	9799	2013
563599	1206	1225	AGTGTCTTTTGCTTTGTGA	41	9781	9800	2014
563600	1210	1229	TTGAAGTGTCTTTTGCTTT	21	9785	9804	2015
563601	1211	1230	GTTGAAGTGTCTTTTGCTT	35	9786	9805	2016
563602	1212	1231	AGTTGAAGTGTCTTTTGCT	27	9787	9806	2017
563603	1213	1232	CAGTTGAAGTGTCTTTTGCT	17	9788	9807	2018
563604	1214	1233	ACAGTTGAAGTGTCTTTTG	0	9789	9808	2019
563605	1215	1234	GACAGTTGAAGTGTCTTTT	19	9790	9809	2020
563606	1216	1235	GGACAGTTGAAGTGTCTTT	34	9791	9810	2021
563607	1217	1236	TGGACAGTTGAAGTGTCTT	12	9792	9811	2022
563608	1218	1237	CTGGACAGTTGAAGTGTCTT	39	9793	9812	2023
563609	1219	1238	TCTGGACAGTTGAAGTGTCC	10	9794	9813	2024
563610	1220	1239	CTCTGGACAGTTGAAGTGTC	6	9795	9814	2025
563611	1221	1240	CCTCTGGACAGTTGAAGTGT	24	9796	9815	2026
563612	1222	1241	CCCTCTGGACAGTTGAAGTG	24	9797	9816	2027
563613	1223	1242	ACCCTCTGGACAGTTGAAGT	31	9798	9817	2028
563614	1224	1243	AACCCTCTGGACAGTTGAAG	34	9799	9818	2029
563615	1225	1244	TAACCCTCTGGACAGTTGAA	34	9800	9819	2030
563616	1226	1245	ATAACCCTCTGGACAGTTGA	31	9801	9820	2031
563617	1227	1246	AATAACCCTCTGGACAGTTG	22	9802	9821	2032
563618	1228	1247	GAATAACCCTCTGGACAGTT	25	9803	9822	2033

【表 1 1 - 1 2】

563619	1229	1248	TGAATAACCCTCTGGACAGT	18	9804	9823	2034
563620	1230	1249	CTGAATAACCCTCTGGACAG	24	9805	9824	2035
563621	1231	1250	CCTGAATAACCCTCTGGACA	39	9806	9825	2036
563622	1232	1251	TCCTGAATAACCCTCTGGAC	31	該 当 なし	該 当 なし	2037
563623	1233	1252	CTCCTGAATAACCCTCTGGA	15	該 当 なし	該 当 なし	2038
563624	1234	1253	CCTCCTGAATAACCCTCTGG	27	該 当 なし	該 当 なし	2039
563625	1235	1254	GCCTCCTGAATAACCCTCTG	25	該 当 なし	該 当 なし	2040
563626	1236	1255	AGCCTCCTGAATAACCCTCT	32	該 当 なし	該 当 なし	2041
563627	1237	1256	CAGCCTCCTGAATAACCCTC	44	該 当 なし	該 当 なし	2042
563628	1238	1257	CCAGCCTCCTGAATAACCCT	26	該 当 なし	該 当 なし	2043
563629	1239	1258	ACCAGCCTCCTGAATAACCC	23	該 当 なし	該 当 なし	2044
337503	1240	1259	CACCAGCCTCCTGAATAACC	25	該 当 なし	該 当 なし	2045
563630	1241	1260	CCACCAGCCTCCTGAATAAC	26	該 当 なし	該 当 なし	2046
563631	1242	1261	ACCACCAGCCTCCTGAATAA	25	該 当 なし	該 当 なし	2047
563632	1243	1262	CACCACCAGCCTCCTGAATA	33	該 当 なし	該 当 なし	2048
563633	1244	1263	CCACCACCAGCCTCCTGAAT	45	該 当 なし	該 当 なし	2049
563634	1248	1267	CATGCCACCACCAGCCTCCT	54	1022 0	10239	2050
563635	1250	1269	ATCATGCCACCACCAGCCTC	58	1022 2	10241	2051
563636	1251	1270	CATCATGCCACCACCAGCCT	61	1022 3	10242	2052
563637	1255	1274	CACTCATCATGCCACCACCA	68	1022 7	10246	78
563638	1256	1275	AACTCATCATGCCACCACC	65	1022 8	10247	2053
563639	1260	1279	CTCCACACTCATCATGCCAC	76	1023 2	10251	79
563640	1262	1281	TTCTCCACACTCATCATGCC	55	1023 4	10253	2054

【表 1 1 - 1 3】

563641	1263	1282	TTTCTCCACACTCATCATGC	63	1023 5	10254	80
563642	1264	1283	TTTTCTCCACACTCATCATG	24	1023 6	10255	2055
563643	1265	1284	GTTTTCTCCACACTCATCAT	53	1023 7	10256	2056
563644	1857	1876	ATTTAAGAACTGTACAATTA	7	1082 9	10848	2057
563645	1858	1877	CATTTAAGAACTGTACAATT	15	1083 0	10849	2058
563646	1859	1878	ACATTTAAGAACTGTACAAT	4	1083 1	10850	2059
563647	1860	1879	AACATTTAAGAACTGTACAA	4	1083 2	10851	2060
563648	1861	1880	CAACATTTAAGAACTGTACA	4	1083 3	10852	2061
563649	1862	1881	ACAACATTTAAGAACTGTAC	22	1083 4	10853	2062
563650	1863	1882	TACAACATTTAAGAACTGTA	21	1083 5	10854	2063
563651	1864	1883	CTACAACATTTAAGAACTGT	44	1083 6	10855	2064
563652	1865	1884	ACTACAACATTTAAGAACTG	20	1083 7	10856	2065
563653	1866	1885	TACTACAACATTTAAGAACT	15	1083 8	10857	2066
563654	1867	1886	ATACTACAACATTTAAGAAC	17	1083 9	10858	2067
563655	1868	1887	AATACTACAACATTTAAGAA	11	1084 0	10859	2068
563656	1869	1888	TAATACTACAACATTTAAGA	9	1084 1	10860	2069
563657	1870	1889	TTAATACTACAACATTTAAG	3	1084 2	10861	2070
563658	1874	1893	GAAATTAATACTACAACATT	0	1084 6	10865	2071
563659	1878	1897	TTTTGAAATTAATACTACAA	0	1085 0	10869	2072
563660	1879	1898	GTTTTGAAATTAATACTACA	15	1085 1	10870	2073
563661	1880	1899	AGTTTTGAAATTAATACTAC	2	1085 2	10871	2074
563662	1881	1900	TAGTTTTGAAATTAATACTA	14	1085 3	10872	2075
563663	1882	1901	TTAGTTTTGAAATTAATACT	8	1085 4	10873	2076
563664	1888	1907	CGATTTTTAGTTTTGAAATT	0	1086 0	10879	2077

【 0 4 9 9 】

【表 1 1 - 1 4】

563665	1889	1908	ACGATTTTTAGTTTTGAAAT	0	1086 1	10880	2078
563666	1890	1909	GACGATTTTTAGTTTTGAAA	20	1086 2	10881	2079
563667	1891	1910	TGACGATTTTTAGTTTTGAA	17	1086 3	10882	2080
563668	1892	1911	CTGACGATTTTTAGTTTTGA	64	1086 4	10883	2081
563669	1893	1912	GCTGACGATTTTTAGTTTTG	66	1086 5	10884	81
563670	1894	1913	TGCTGACGATTTTTAGTTTT	45	1086 6	10885	2082
563671	1895	1914	GTGCTGACGATTTTTAGTTT	42	1086 7	10886	2083
563672	1896	1915	TGTGCTGACGATTTTTAGTT	50	1086 8	10887	2084
563673	1897	1916	CTGTGCTGACGATTTTTAGT	55	1086 9	10888	2085
563674	1898	1917	TCTGTGCTGACGATTTTTAG	53	1087 0	10889	2086
563675	1899	1918	CTCTGTGCTGACGATTTTAA	49	1087 1	10890	2087
563676	1900	1919	ACTCTGTGCTGACGATTTTT	22	1087 2	10891	2088
563677	1901	1920	TACTCTGTGCTGACGATTTT	8	1087 3	10892	2089
563678	1902	1921	ATACTCTGTGCTGACGATTT	61	1087 4	10893	2090
563679	1903	1922	CATACTCTGTGCTGACGATT	68	1087 5	10894	2091
563680	1904	1923	ACATACTCTGTGCTGACGAT	4	1087 6	10895	2092
563681	1905	1924	CACATACTCTGTGCTGACGA	73	1087 7	10896	82
563682	1909	1928	TTACACATACTCTGTGCTG	67	1088 1	10900	83
563683	1911	1930	TTTTTACACATACTCTGTGC	58	1088 3	10902	2093
563684	1915	1934	CAGATTTTTACACATACTCT	54	1088 7	10906	2094
563685	1916	1935	ACAGATTTTTACACATACTC	52	1088 8	10907	2095
563686	1917	1936	TACAGATTTTTACACATACT	40	1088 9	10908	2096
563687	1918	1937	TTACAGATTTTTACACATAC	22	1089 0	10909	2097
337528	1920	1939	TATTACAGATTTTTACACAT	4	6720	6739	2098

【 0 5 0 0 】

【表 1 1 - 1 5】

563688	1922	1941	TGTATTACAGATTTTACAC	0	1089 4	10913	2099
563689	1935	1954	CAGTTTAAAAATTTGTATTA	8	1090 7	10926	2100
563690	1938	1957	CATCAGTTTAAAAATTTGTA	18	1091 0	10929	2101
563691	1941	1960	AAGCATCAGTTTAAAAATTT	16	1091 3	10932	2102
563692	1942	1961	GAAGCATCAGTTTAAAAATT	16	1091 4	10933	2103
563693	1951	1970	TAGCAAAATGAAGCATCAG T	40	1092 3	10942	2104
563694	1952	1971	GTAGCAAAATGAAGCATCA G	42	1092 4	10943	2105
563695	1953	1972	TGTAGCAAAATGAAGCATC A	44	1092 5	10944	2106
563696	1954	1973	TTGTAGCAAAATGAAGCATC	48	1092 6	10945	2107
563697	1955	1974	TTTGTAGCAAAATGAAGCAT	19	1092 7	10946	2108
563698	1974	1993	AACATTTACTCCAAATTATT	27	1094 6	10965	2109
563699	1976	1995	CAAACATTTACTCCAAATTA	23	1094 8	10967	2110
563700	1978	1997	ATCAAACATTTACTCCAAAT	24	1095 0	10969	2111
563701	1981	2000	CATATCAAACATTTACTCCA	61	1095 3	10972	2112
563702	1982	2001	TCATATCAAACATTTACTCC	50	1095 4	10973	2113
563703	1983	2002	ATCATATCAAACATTTACTC	31	1095 5	10974	2114
563704	1990	2009	TAAATAAATCATATCAAACA	10	1096 2	10981	2115
563705	1993	2012	TCATAAATAAATCATATCAA	20	1096 5	10984	2116
563706	1994	2013	TTCATAAATAAATCATATCA	11	1096 6	10985	2117
563707	1995	2014	TTTCATAAATAAATCATATC	5	1096 7	10986	2118
563708	1996	2015	GTTTCATAAATAAATCATAT	0	1096 8	10987	2119
563709	1997	2016	GGTTTCATAAATAAATCATA	8	1096 9	10988	2120
563710	1998	2017	AGGTTTCATAAATAAATCAT	15	1097 0	10989	2121
563711	1999	2018	TAGGTTTCATAAATAAATCA	19	1097 1	10990	2122

【 0 5 0 1】

【表 1 1－1 6】

563712	2001	2020	ATTAGGTTTCATAAATAAAT	12	1097 3	10992	2123
563713	2002	2021	CATTAGGTTTCATAAATAAA	2	1097 4	10993	2124
563714	2003	2022	TCATTAGGTTTCATAAATAA	7	1097 5	10994	2125
563715	2004	2023	TTCATTAGGTTTCATAAATA	11	1097 6	10995	2126
563716	2005	2024	CTTCATTAGGTTTCATAAAT	15	1097 7	10996	2127
563717	2006	2025	GCTTCATTAGGTTTCATAAA	49	1097 8	10997	2128
563718	2010	2029	TTCTGCTTCATTAGGTTTCA	57	1098 2	11001	2129
563719	2013	2032	TAATTCTGCTTCATTAGGTT	43	1098 5	11004	2130

【0 5 0 2】

【表 1 2 - 1】

表 1 1

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
566915	343	362	TATGTAGTTCTTCTCA GTTC	22	3447	3466	2131
566916	350	369	TAGTTTATATGTAGTT CTTC	21	3454	3473	2132
566917	354	373	CTTGTAGTTTATATGT AGTT	12	3458	3477	2133
566918	358	377	TTGACTTGTAGTTTAT ATGT	12	3462	3481	2134
566919	360	379	TTTTGACTTGTAGTTT ATAT	0	3464	3483	2135
566920	362	381	ATTTTGGACTTGTAGT TTAT	7	3466	3485	2136
566921	367	386	TCTTCATTTTGGACTT GTAG	33	3471	3490	2137
566922	371	390	TACCTCTTCATTTTGG ACTT	22	3475	3494	2138
566923	377	396	ATTCTTTACCTCTTCA TTTT	12	3481	3500	2139
566924	387	406	CAAGTGACATATTCT TTACC	36	3491	3510	2140
566925	389	408	TTCAAGTGACATATT CTTTA	31	3493	3512	2141
566926	394	413	TTGAGTTCAAGTGAC ATATT	18	3498	3517	2142
566927	396	415	AGTTGAGTTCAAGTG ACATA	6	3500	3519	2143
566928	400	419	TTTGAGTTGAGTTCA AGTGA	11	3504	3523	2144
566929	408	427	TTTCAAGTTTGGAGTT GAGT	15	3512	3531	2145
566930	410	429	GCTTTCAGTTTGTGA GTTGA	13	3514	3533	2146
566931	412	431	AGGCTTTCAGTTTGT GAGTT	22	3516	3535	2147
566932	416	435	TAGGAGGCTTTCAG TTTTG	4	3520	3539	2148
566933	419	438	TTCTAGGAGGCTTTC AAGTT	35	3523	3542	2149

【表 1 2 - 2】

566934	421	440	TCTTCTAGGAGGCTTT CAAG	26	3525	3544	2150
566935	429	448	GAATTTTTTCTTCTAG GAGG	1	3533	3552	2151
566936	434	453	AAGTAGAATTTTTTCT TCTA	0	3538	3557	2152
566937	436	455	TGAAGTAGAATTTTT TCTTC	11	3540	3559	2153
566938	438	457	GTTGAAGTAGAATTT TTTCT	29	3542	3561	2154
566939	441	460	TTTGTTGAAGTAGAA TTTTT	11	3545	3564	2155
566940	443	462	TTTTTGTTGAAGTAG AATTT	35	3547	3566	2156
566941	464	483	TTGCTCTTCTAAATAT TTCA	35	3568	3587	2157
566942	466	485	AGTTGCTCTTCTAAAT ATTT	53	3570	3589	2158
566943	468	487	TTAGTTGCTCTTCTAA ATAT	18	3572	3591	2159
566944	471	490	TAGTTAGTTGCTCTTC TAAA	38	3575	3594	2160
566945	476	495	TAAGTTAGTTAGTTG CTCTT	28	3580	3599	2161
566946	478	497	ATTAAGTTAGTTAGT TGCTC	28	3582	3601	2162
566947	480	499	GAATTAAGTTAGTTA GTTGC	27	3584	3603	2163
566948	482	501	TTGAATTAAGTTAGT TAGTT	21	3586	3605	2164
566949	484	503	TTTTGAATTAAGTTA GTTAG	2	3588	3607	2165
566950	487	506	TGATTTTGAATTAAG TTAGT	9	3591	3610	2166
566951	490	509	GGTTGATTTTGAATT AAGTT	52	3594	3613	2167
566952	497	516	AGTTTCAGGTTGATTT TGAA	13	3601	3620	2168
566953	501	520	CTGGAGTTTCAGGTT GATTT	50	3605	3624	2169
566954	507	526	GGTGTTCTGGAGTTT CAGGT	35	3611	3630	2170
566955	509	528	TGGGTGTTCTGGAGT TTCAG	18	3613	3632	2171
566956	511	530	TCTGGGTGTTCTGGA GTTTC	32	3615	3634	2172
566957	513	532	CTTCTGGGTGTTCTGG AGTT	28	3617	3636	2173

【 0 5 0 4】

【表 1 2 - 3】

566958	515	534	TACTTCTGGGTGTTCT GGAG	23	3619	3638	2174
566959	517	536	GTTACTTCTGGGTGTT CTGG	12	3621	3640	2175
566960	519	538	AAGTTACTTCTGGGT GTTCT	1	3623	3642	2176
566961	522	541	GTGAAGTTACTTCTG GGTGT	0	3626	3645	2177
566962	528	547	TTTTAAGTGAAGTTA CTTCT	6	該 当 なし	該 当 なし	2178
566963	530	549	AGTTTTAAGTGAAGT TACTT	16	該 当 なし	該 当 なし	2179
566964	532	551	AAAGTTTTAAGTGAA GTTAC	12	該 当 なし	該 当 なし	2180
566965	535	554	ACAAAAGTTTTAAGT GAAGT	8	該 当 なし	該 当 なし	2181
337474	537	556	CTACAAAAGTTTTAA GTGAA	10	該 当 なし	該 当 なし	2182
566966	539	558	TTCTACAAAAGTTTT AAGTG	46	該 当 なし	該 当 なし	2183
566967	544	563	TGTTTTTCTACAAA GTTTT	12	該 当 なし	該 当 なし	2184
566968	546	565	CTTGTTTTTCTACAAA AGTT	0	該 当 なし	該 当 なし	2185
566969	552	571	TATTATCTTGTTTTTC TACA	0	4290	4309	2186
566970	557	576	GATGCTATTATCTTGT TTTT	18	4295	4314	2187
566971	560	579	TTTGATGCTATTATCT TGTT	22	4298	4317	2188
566972	562	581	TCTTTGATGCTATTAT CTTG	21	4300	4319	2189
566973	569	588	GAGAAGGTCTTTGAT GCTAT	37	4307	4326	2190
566974	574	593	GTCTGGAGAAGGTCT TTGAT	26	4312	4331	2191
566975	576	595	CGGTCTGGAGAAGGT CTTTG	20	4314	4333	2192
566976	578	597	CACGGTCTGGAGAAG GTCTT	53	4316	4335	2193
566977	580	599	TCCACGGTCTGGAGA AGGTC	58	4318	4337	2194
566978	582	601	CTTCCACGGTCTGGA GAAGG	39	4320	4339	2195
566979	584	603	GTCTTCCACGGTCTG GAGAA	63	4322	4341	2196

【 0 5 0 5】

10

20

30

40

【表 1 2 - 4】

566980	586	605	TGGTCTTCCACGGTCT GGAG	81	4324	4343	2197
566981	588	607	ATTGGTCTTCCACGG TCTGG	57	4326	4345	2198
566982	590	609	ATATTGGTCTTCCAC GGTCT	60	4328	4347	2199
566983	592	611	TTATATTGGTCTTCCA CGGT	49	4330	4349	2200
566984	594	613	GTTTATATTGGTCTTC CACG	54	4332	4351	2201
566985	596	615	TTGTTTATATTGGTCT TCCA	36	4334	4353	2202
566986	598	617	AATTGTTTATATTGGT CTTC	23	4336	4355	2203
566987	600	619	TTAATTGTTTATATTG GTCT	26	4338	4357	2204
566988	602	621	GTTTAATTGTTTATAT TGGT	23	4340	4359	2205
566989	604	623	TGGTTTAATTGTTTAT ATTG	8	4342	4361	2206
566990	606	625	GTTGGTTTAATTGTTT ATAT	1	4344	4363	2207
544120	707	726	AGTTCCTTGGTGCTCTT GGCT	78	6720	6739	15
337487	804	823	CACTTGTATGTTCCACC TCTG	82	7389	7408	28
566991	912	931	TTTGTGATCCATCTAT TCGA	25	7899	7918	2208
566992	913	932	TTTTGTGATCCATCTA TTCG	12	7900	7919	2209
566993	920	939	ATTGAAGTTTTGTGA TCCAT	32	7907	7926	2210
566994	921	940	CATTGAAGTTTTGTG ATCCA	26	7908	7927	2211
566995	922	941	TCATTGAAGTTTTGTG ATCC	0	7909	7928	2212
566996	923	942	TTCATTGAAGTTTTGT GATC	1	7910	7929	2213
566997	924	943	TTTCATTGAAGTTTTG TGAT	20	7911	7930	2214
566998	944	963	ATATTTGTAGTTCTCC CACG	35	7931	7950	2215
566999	952	971	CCAAAACCATATTTG TAGTT	13	7939	7958	2216
567000	953	972	CCAAAACCATATTT GTAGT	21	7940	7959	2217
567001	954	973	TCCAAAACCATATT TG TAG	0	7941	7960	2218

【 0 5 0 6 】

【表 1 2 - 5】

567002	955	974	CTCCCAAAACCATAT TTGTA	5	7942	7961	2219
567003	958	977	AGCCTCCCAAAACCA TATTT	0	7945	7964	2220
567004	960	979	CAAGCCTCCCAAAAC CATAT	14	7947	7966	2221
567005	961	980	TCAAGCCTCCCAAAA CCATA	0	7948	7967	2222
567006	962	981	ATCAAGCCTCCCAAA ACCAT	17	7949	7968	2223
567007	963	982	CATCAAGCCTCCCAA AACCA	31	7950	7969	2224
567008	964	983	CCATCAAGCCTCCCA AAACC	11	7951	7970	2225
567009	965	984	TCCATCAAGCCTCCC AAAAC	27	該 当 なし	該 当 なし	2226
567010	966	985	CTCCATCAAGCCTCC CAAAA	42	該 当 なし	該 当 なし	2227
567011	972	991	AAAATTCTCCATCAA GCCTC	48	該 当 なし	該 当 なし	2228
567012	974	993	CCAAAATTCTCCATC AAGCC	41	該 当 なし	該 当 なし	2229
567013	975	994	ACCAAAATTCTCCAT CAAGC	49	該 当 なし	該 当 なし	2230
567014	978	997	CCAACCAAAATTCTC CATCA	32	該 当 なし	該 当 なし	2231
567015	979	998	CCCAACCAAAATTCT CCATC	47	該 当 なし	該 当 なし	2232
337497	980	999	GCCCAACCAAAATTC TCCAT	46	該 当 なし	該 当 なし	2233
567016	981	1000	GGCCCAACCAAAATT CTCCA	48	該 当 なし	該 当 なし	2234
567017	982	1001	AGGCCCAACCAAAAT TCTCC	30	9557	9576	2235
567018	983	1002	TAGGCCCAACCAAAA TTCTC	0	9558	9577	2236
567019	984	1003	CTAGGCCCAACCAAA ATTCT	31	9559	9578	2237
567020	985	1004	TCTAGGCCCAACCAA AATTC	39	9560	9579	2238
233721	986	1005	CTCTAGGCCCAACCA AAATT	15	9561	9580	2239
567021	987	1006	TCTCTAGGCCCAACC AAAAT	36	9562	9581	2240

【 0 5 0 7 】

10

20

30

40

【表 1 2 - 6】

567022	988	1007	TTCTCTAGGCCCAAC CAAAA	26	9563	9582	2241
567023	989	1008	CTTCTCTAGGCCCAA CAAAA	44	9564	9583	2242
567024	993	1012	ATATCTTCTCTAGGCC CAAC	29	9568	9587	2243
567025	994	1013	TATATCTTCTCTAGGC CCAA	41	9569	9588	2244
567026	995	1014	GTATATCTTCTCTAGG CCCA	53	9570	9589	2245
567027	1000	1019	ATGGAGTATATCTTC TCTAG	18	9575	9594	2246
567028	1004	1023	CACTATGGAGTATAT CTTCT	35	9579	9598	2247
567029	1005	1024	TCACTATGGAGTATA TCTTC	9	9580	9599	2248
567030	1006	1025	TTCCTATGGAGTAT ATCTT	11	9581	9600	2249
567031	1010	1029	TTGCTTCACTATGGA GTATA	43	9585	9604	2250
567032	1011	1030	ATTGCTTCACTATGG AGTAT	4	9586	9605	2251
567033	1015	1034	TTAGATTGCTTCACTA TGGA	17	9590	9609	2252
567034	1016	1035	ATTAGATTGCTTCACT ATGG	35	9591	9610	2253
567035	1017	1036	AATTAGATTGCTTCA CTATG	18	9592	9611	2254
567036	1018	1037	TAATTAGATTGCTTC ACTAT	17	9593	9612	2255
567037	1019	1038	ATAATTAGATTGCTT CACTA	19	9594	9613	2256
567038	1020	1039	CATAATTAGATTGCT TCACT	27	9595	9614	2257
567039	1021	1040	ACATAATTAGATTGC TTCAC	17	9596	9615	2258
337498	1022	1041	AACATAATTAGATTG CTTCA	9	9597	9616	2259
567040	1023	1042	AAACATAATTAGATT GCTTC	0	9598	9617	2260
567041	1024	1043	AAAACATAATTAGAT TGCTT	0	9599	9618	2261
567042	1025	1044	TAAAACATAATTAGA TTGCT	23	9600	9619	2262
567043	1026	1045	GTAACATAATTAG ATTGC	25	9601	9620	2263
567044	1027	1046	CGTAAAACATAATTA GATTG	0	9602	9621	2264

【 0 5 0 8 】

【表 1 2 - 7】

567045	1048	1067	TTCCAGTCTTCCAAC CAAT	9	9623	9642	2265
337500	1050	1069	CTTCCAGTCTTCCAA CTCA	30	9625	9644	2266
567046	1057	1076	TTGTTGTCTTCCAGT CTTC	40	9632	9651	2267
567047	1064	1083	ATAATGTTTGTTGTCT TTCC	26	9639	9658	2268
567048	1065	1084	TATAATGTTTGTTGTC TTTC	6	9640	9659	2269
567049	1066	1085	ATATAATGTTTGTTGT CTTT	9	9641	9660	2270
567050	1069	1088	TCAATATAATGTTTGT TGTC	20	9644	9663	2271
567051	1073	1092	ATATTCAATATAATG TTTGT	15	9648	9667	2272
567052	1074	1093	AATATTCAATATAAT GTTTG	16	9649	9668	2273
567053	1075	1094	GAATATTCAATATAA TGTTT	7	9650	9669	2274
567054	1076	1095	AGAATATTCAATATA ATGTT	3	9651	9670	2275
567055	1077	1096	AAGAATATTCAATAT AATGT	7	9652	9671	2276
567056	1085	1104	CAAGTAAAAAGAATA TTCAA	0	9660	9679	2277
567057	1086	1105	CCAAGTAAAAAGAAT ATTCA	0	9661	9680	2278
567058	1087	1106	CCAAGTAAAAAGAA TATTC	13	9662	9681	2279
567059	1090	1109	TTTCCCAAGTAAAAA GAATA	0	9665	9684	2280
567060	1091	1110	ATTTCCCAAGTAAAA AGAAT	2	9666	9685	2281
567061	1092	1111	GATTTCCCAAGTAAA AAGAA	14	9667	9686	2282
567062	1093	1112	TGATTTCCCAAGTAA AAAGA	14	9668	9687	2283
567063	1127	1146	AATCGCAACTAGATG TAGCG	15	9702	9721	2284
563874	1586	1605	ATTCTTTAAGGTTATG TGAT	13	10558	1057 7	2285
563875	1587	1606	TATTCTTTAAGGTTAT GTGA	25	10559	1057 8	2286
563876	1591	1610	ACGGTATTCTTTAAG GTTAT	50	10563	1058 2	2287
563877	1592	1611	AACGGTATTCTTTAA GGTTA	48	10564	1058 3	2288

【 0 5 0 9 】

【表 1 2 - 8】

563878	1593	1612	AAACGGTATTCTTTA AGGTT	45	10565	1058 4	2289
563879	1594	1613	TAAACGGTATTCTTT AAGGT	16	10566	1058 5	2290
563880	1595	1614	GTAACGGTATTCTT TAAGG	14	10567	1058 6	2291
563881	1596	1615	TGTAAACGGTATTCT TTAAG	0	10568	1058 7	2292
563882	1597	1616	ATGTAAACGGTATTC TTTAA	10	10569	1058 8	2293
563883	1598	1617	AATGTAAACGGTATT CTTTA	12	10570	1058 9	2294
563884	1599	1618	AAATGTAAACGGTAT TCTTT	15	10571	1059 0	2295
563885	1600	1619	GAAATGTAAACGGTA TTCTT	13	10572	1059 1	2296
563886	1601	1620	AGAAATGTAAACGGT ATTCT	22	10573	1059 2	2297
563887	1602	1621	GAGAAATGTAAACGG TATTC	35	10574	1059 3	2298
563888	1603	1622	TGAGAAATGTAAACG GTATT	14	10575	1059 4	2299
563889	1604	1623	TTGAGAAATGTAAAC GGTAT	0	10576	1059 5	2300
563890	1605	1624	ATTGAGAAATGTAAA CGGTA	18	10577	1059 6	2301
563891	1606	1625	GATTGAGAAATGTAA ACGGT	40	10578	1059 7	2302
563892	1607	1626	TGATTGAGAAATGTA AACGG	33	10579	1059 8	2303
563893	1608	1627	TTGATTGAGAAATGT AAACG	7	10580	1059 9	2304
563894	1609	1628	TTTGATTGAGAAATG TAAAC	0	10581	1060 0	2305
563895	1610	1629	TTTTGATTGAGAAAT GTAAA	0	10582	1060 1	2306
563896	1611	1630	ATTTTGATTGAGAAA TGTA	0	10583	1060 2	2307
563897	1612	1631	AATTTTGATTGAGAA ATGTA	0	10584	1060 3	2308
563898	1613	1632	GAATTTTGATTGAGA AATGT	4	10585	1060 4	2309
563899	1614	1633	AGAATTTTGATTGAG AAATG	4	10586	1060 5	2310
563900	1615	1634	AAGAATTTTGATTGA GAAAT	26	10587	1060 6	2311
563901	1617	1636	ATAAGAATTTTGATT GAGAA	4	10589	1060 8	2312

【 0 5 1 0 】

【表 1 2 - 9】

563902	1618	1637	TATAAGAATTTTGAT TGAGA	0	10590	1060 9	2313
563903	1619	1638	TTATAAGAATTTTGA TTGAG	0	10591	1061 0	2314
563904	1620	1639	ATTATAAGAATTTTG ATTGA	0	10592	1061 1	2315
563905	1621	1640	TATTATAAGAATTTT GATTG	3	10593	1061 2	2316
563906	1622	1641	GTATTATAAGAATTT TGATT	1	10594	1061 3	2317
563907	1623	1642	AGTATTATAAGAATT TTGAT	44	10595	1061 4	2318
563908	1624	1643	TAGTATTATAAGAAT TTTGA	29	10596	1061 5	2319
563909	1632	1651	AAAACAAATAGTATT ATAAG	11	10604	1062 3	2320
563910	1633	1652	TAAAACAAATAGTAT TATAA	16	10605	1062 4	2321
563911	1652	1671	ATTCCCACATCACAA AATTT	27	10624	1064 3	2322
563912	1653	1672	GATTCCCACATCACA AAATT	21	10625	1064 4	2323
563913	1654	1673	TGATTCCCACATCAC AAAAT	49	10626	1064 5	2324
563914	1658	1677	AAATTGATTCCCACA TCACA	47	10630	1064 9	2325
563915	1659	1678	AAAATTGATTCCCAC ATCAC	48	10631	1065 0	2326
563916	1663	1682	ATCTAAAATTGATTC CCACA	58	10635	1065 4	2327
563917	1667	1686	GACCATCTAAAATTG ATTCC	41	10639	1065 8	2328
563918	1668	1687	TGACCATCTAAAATT GATTC	25	10640	1065 9	2329
563919	1669	1688	GTGACCATCTAAAAT TGATT	33	10641	1066 0	2330
563920	1670	1689	TGTGACCATCTAAAA TTGAT	34	10642	1066 1	2331
563921	1671	1690	TTGTGACCATCTAAA ATTGA	20	10643	1066 2	2332
563922	1672	1691	ATTGTGACCATCTAA AATTG	2	10644	1066 3	2333
563923	1673	1692	GATTGTGACCATCTA AAATT	43	10645	1066 4	2334
563924	1674	1693	AGATTGTGACCATCT AAAAT	39	10646	1066 5	2335
563925	1675	1694	TAGATTGTGACCATC TAAAA	36	10647	1066 6	2336

【 0 5 1 1 】

10

20

30

40

【表 1 2 - 1 0】

563926	1676	1695	CTAGATTGTGACCAT CTAAA	56	10648	1066 7	2337
563927	1677	1696	TCTAGATTGTGACCA TCTAA	37	10649	1066 8	2338
563928	1678	1697	ATCTAGATTGTGACC ATCTA	46	10650	1066 9	2339
563929	1679	1698	AATCTAGATTGTGAC CATCT	56	10651	1067 0	2340
563930	1680	1699	TAATCTAGATTGTGA CCATC	46	10652	1067 1	2341
563931	1681	1700	ATAATCTAGATTGTG ACCAT	35	10653	1067 2	2342
563932	1682	1701	TATAATCTAGATTGT GACCA	45	10654	1067 3	2343
563933	1683	1702	TTATAATCTAGATTGT GACC	37	10655	1067 4	2344
563934	1686	1705	TGATTATAATCTAGA TTGTG	28	10658	1067 7	2345
563935	1687	1706	TTGATTATAATCTAG ATTGT	0	10659	1067 8	2346
563936	1688	1707	ATTGATTATAATCTA GATTG	0	10660	1067 9	2347
563937	1689	1708	TATTGATTATAATCTA GATT	0	10661	1068 0	2348
563938	1690	1709	CTATTGATTATAATCT AGAT	5	10662	1068 1	2349
563939	1691	1710	CCTATTGATTATAATC TAGA	0	10663	1068 2	2350
563940	1692	1711	ACCTATTGATTATAA TCTAG	9	10664	1068 3	2351
563941	1693	1712	CACCTATTGATTATA ATCTA	5	10665	1068 4	2352
563942	1694	1713	TCACCTATTGATTATA ATCT	0	10666	1068 5	2353
563943	1695	1714	TTCACCTATTGATTAT AATC	10	10667	1068 6	2354
563944	1696	1715	GTTACCTATTGATTAT TAAT	31	10668	1068 7	2355
563945	1697	1716	AGTTCACCTATTGATT ATAA	15	10669	1068 8	2356
563946	1698	1717	AAGTTCACCTATTGA TTATA	31	10670	1068 9	2357
563947	1700	1719	ATAAGTTCACCTATT GATT	9	10672	1069 1	2358
563948	1701	1720	AATAAGTTCACCTAT TGATT	5	10673	1069 2	2359
563949	1702	1721	TAATAAGTTCACCTA TTGAT	14	10674	1069 3	2360

【 0 5 1 2 】

【表 1 2 - 1 1】

563950	1703	1722	TTAATAAGTTCACCT ATTGA	0	10675	1069 4	2361

【0 5 1 3】

【表 1 3 - 1】

表 1 2

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3
mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部位	配 列 番 号 1 の 終 止 部位	配列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部位	配 列 番 号 2 の 終 止 部位	配 列 番 号
567064	該 当 なし	該 当 なし	TGAGTATTCTCGACTTACCT	26	8770	8789	2362
567065	該 当 なし	該 当 なし	AAGTGAGTATTCTCGACTTA	2	8773	8792	2363
567066	該 当 なし	該 当 なし	ATTAAGTGAGTATTCTCGAC	20	8776	8795	2364
567067	該 当 なし	該 当 なし	CCAGAATTAAGTGAGTATTC	36	8781	8800	2365
567068	該 当 なし	該 当 なし	GCTTTCTTACCAGAATTAAG	75	8790	8809	84
567069	該 当 なし	該 当 なし	GTTGCTTTCTTACCAGAATT	78	8793	8812	85
567070	該 当 なし	該 当 なし	TGGGTTGCTTTCTTACCAGA	26	8796	8815	2366
567071	該 当 なし	該 当 なし	AAATGGGTTGCTTTCTTACC	3	8799	8818	2367
567072	該 当 なし	該 当 なし	TACAAATGGGTTGCTTTCTT	24	8802	8821	2368
567073	該 当 なし	該 当 なし	AAGTACAAATGGGTTGCTTT	24	8805	8824	2369
567074	該 当 なし	該 当 なし	GTAAATACAAGTACAAATG G	7	8813	8832	2370
567075	該 当 なし	該 当 なし	TTGCTGGTAAATACAAGTAC	24	8819	8838	2371
567076	該 当 なし	該 当 なし	TAAGGATTGCTGGTAAATAC	6	8825	8844	2372
567077	該 当 なし	該 当 なし	TTTAAAGGATTGCTGGTAAA	4	8828	8847	2373
567078	該 当 なし	該 当 なし	GCTTCATTTTAAGGATTGCT	60	8834	8853	87
567079	該 当 なし	該 当 なし	GAAGCTTCATTTTAAGGATT	0	8837	8856	2374

【0 5 1 4】

【表 1 3 - 2】

567080	該 当 なし	該 当 なし	TAGGAAGCTTCATTTTAAGG	9	8840	8859	2375
567081	該 当 なし	該 当 なし	TAGTAGGAAGCTTCATTTTA	18	8843	8862	2376
567082	該 当 なし	該 当 なし	TTGAGTTAGTAGGAAGCTTC	30	8849	8868	2377
567083	該 当 なし	該 当 なし	ATTGCTATTGAGTTAGTAGG	21	8856	8875	2378
567084	該 当 なし	該 当 なし	CTTATTGCTATTGAGTTAGT	28	8859	8878	2379
567085	該 当 なし	該 当 なし	ATTGTCTTATTGCTATTGAG	16	8864	8883	2380
567086	該 当 なし	該 当 なし	ACTATTGTCTTATTGCTATT	10	8867	8886	2381
567087	該 当 なし	該 当 なし	TTCAC TATTGTCTTATTGCT	35	8870	8889	2382
567088	該 当 なし	該 当 なし	ACATTCAC TATTGTCTTATT	30	8873	8892	2383
567089	該 当 なし	該 当 なし	TAAACATTCAC TATTGTCTT	58	8876	8895	2384
567090	該 当 なし	該 当 なし	CATTAAACATTCAC TATTGT	28	8879	8898	2385
567091	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTCATTTAAACATTCAC T	54	8884	8903	2386
567092	該 当 なし	該 当 なし	AAATACTGTTTTTCATTAAAC	34	8891	8910	2387
567093	該 当 なし	該 当 なし	AAAGTATTTATAAAA TACTG	0	8903	8922	2388
567094	該 当 なし	該 当 なし	CCTTTTTATTAAAGTATTTA	0	8913	8932	2389
567095	該 当 なし	該 当 なし	CAATCCTTTTTATTAAAGTA	10	8917	8936	2390
567096	該 当 なし	該 当 なし	CTTCATCACAATCCTTTTTA	52	8925	8944	2391
567097	該 当 なし	該 当 なし	GTTCTTCATCACAATCCTTT	57	8928	8947	2392
567098	該 当 なし	該 当 なし	ATTGTTCTTCATCACAATCC	37	8931	8950	2393
567099	該 当 なし	該 当 なし	TAGATTGTTCTTCATCACAA	31	8934	8953	2394
567100	該 当 なし	該 当 なし	AAATAGATTGTTCTTCATCA	11	8937	8956	2395

【 0 5 1 5 】

10

20

30

40

【表 1 3 - 3】

567101	該 当 なし	該 当 なし	AACAAATATAAATAGATTGT	0	8946	8965	2396
567102	該 当 なし	該 当 なし	CAAATAACAAATATAAATA G	3	8951	8970	2397
567103	該 当 なし	該 当 なし	TGGAATTAAAAACAAATAA C	3	8963	8982	2398
567104	該 当 なし	該 当 なし	TTATTGGAATTAAAAACAAA	12	8967	8986	2399
567105	該 当 なし	該 当 なし	TTTTTATTGGAATTAAAAAC	17	8970	8989	2400
567106	該 当 なし	該 当 なし	TAATAACTTTTTCTGTAAT	6	9001	9020	2401
567107	該 当 なし	該 当 なし	GTTCTTAATAACTTTTTCT	21	9006	9025	2402
567108	該 当 なし	該 当 なし	AAAAGCATGGTTCTTAATAA	0	9015	9034	2403
567109	該 当 なし	該 当 なし	AAATTTAAAAGCATGGTTCT	0	9021	9040	2404
567110	該 当 なし	該 当 なし	AGGAATAAATTTAAAAAAT C	0	9046	9065	2405
567111	該 当 なし	該 当 なし	AGACAGGAATAAATTTAAA A	7	9050	9069	2406
567112	該 当 なし	該 当 なし	AAAAGACAGGAATAAATTT A	0	9053	9072	2407
567113	該 当 なし	該 当 なし	CTTTCTTTGTAGAAAAAGAC	29	9066	9085	2408
567114	該 当 なし	該 当 なし	ATGCTTTCTTTGTAGAAAAA	12	9069	9088	2409
567115	該 当 なし	該 当 なし	GCTTAATGTATGCTTTCTTT	67	9078	9097	88
567116	該 当 なし	該 当 なし	TTTGCTTAATGTATGCTTTC	21	9081	9100	2410
567117	該 当 なし	該 当 なし	GTATTTGCTTAATGTATGCT	0	9084	9103	2411
567118	該 当 なし	該 当 なし	TTGGTATTTGCTTAATGTAT	0	9087	9106	2412
567119	該 当 なし	該 当 なし	CCTTTGGTATTTGCTTAATG	35	9090	9109	2413
567120	該 当 なし	該 当 なし	TGGCCTTTGGTATTTGCTTA	0	9093	9112	2414
567121	該 当 なし	該 当 なし	TAAACCTGGCCTTTGGTATT	27	9099	9118	2415

【 0 5 1 6 】

10

20

30

40

【表 1 3 - 4】

567122	該 当 なし	該 当 なし	ATGTAAACCTGGCCTTTGGT	16	9102	9121	2416
567123	該 当 なし	該 当 なし	CAAATGTAAACCTGGCCTTT	0	9105	9124	2417
567124	該 当 なし	該 当 なし	CTTCAAATGTAAACCTGGCC	25	9108	9127	2418
567125	該 当 なし	該 当 なし	TTTCTTCAAATGTAAACCTG	2	9111	9130	2419
567126	該 当 なし	該 当 なし	TGTCACCTTTCTTCAAATGTA	57	9117	9136	2420
567127	該 当 なし	該 当 なし	TAATGTCACCTTTCTTCAAAT	6	9120	9139	2421
567128	該 当 なし	該 当 なし	AATAATAATGTCACCTTTCTT	3	9125	9144	2422
567129	該 当 なし	該 当 なし	GAGTAATAATAATGTCACCTT	18	9129	9148	2423
567130	該 当 なし	該 当 なし	GACTTGAGTAATAATAATGT	1	9134	9153	2424
567131	該 当 なし	該 当 なし	CCTAGAGACTTGAGTAATAA	32	9140	9159	2425
567132	該 当 なし	該 当 なし	ATTCCTAGAGACTTGAGTAA	8	9143	9162	2426
567133	該 当 なし	該 当 なし	AAGTATTCCTAGAGACTTGA	11	9147	9166	2427
567134	該 当 なし	該 当 なし	GT,TAAGTATTCCTAGAGACT	61	9150	9169	89
567135	該 当 なし	該 当 なし	TGTGT,TAAGTATTCCTAGAG	28	9153	9172	2428
567136	該 当 なし	該 当 なし	AGAGATGTGT,TAAGTATTC	31	9158	9177	2429
567137	該 当 なし	該 当 なし	GTCAAGAGATGTGT,TAAGTA	52	9162	9181	2430
567138	該 当 なし	該 当 なし	ACAGTCAAGAGATGTGT,TA	22	9165	9184	2431
567139	該 当 なし	該 当 なし	TATACAGTCAAGAGATGTGT	30	9168	9187	2432
567140	該 当 なし	該 当 なし	CCATATACAGTCAAGAGATG	45	9171	9190	2433
567141	該 当 なし	該 当 なし	GTAAGTTGAACTAACTACTG	9	7497	7516	2434
567142	該 当 なし	該 当 なし	TGAGTAAGTTGAACTAACTA	0	7500	7519	2435

【 0 5 1 7 】

10

20

30

40

【表 1 3 - 5】

567143	該 当 なし	該 当 なし	TAATGAGTAAGTTGAACTAA	2	7503	7522	2436
567144	該 当 なし	該 当 なし	AGGTTAATCTTCCTAATACG	18	7523	7542	2437
567145	該 当 なし	該 当 なし	ATAACCAGGTTAATCTTCCT	34	7529	7548	2438
567146	該 当 なし	該 当 なし	ATGATAACCAGGTTAATCTT	13	7532	7551	2439
567147	該 当 なし	該 当 なし	AACAATGATAACCAGGTTA A	7	7536	7555	2440
567148	該 当 なし	該 当 なし	TAAAACAATGATAACCAGG T	45	7539	7558	2441
567149	該 当 なし	該 当 なし	GTATAAAACAATGATAACC A	26	7542	7561	2442
567150	該 当 なし	該 当 なし	CGAATACTCATATATATTTC	25	7572	7591	2443
567151	該 当 なし	該 当 なし	ATACGAATACTCATATATAT	30	7575	7594	2444
567152	該 当 なし	該 当 なし	TTTATACGAATACTCATATA	32	7578	7597	2445
567153	該 当 なし	該 当 なし	ATATTTATACGAATACTCAT	25	7581	7600	2446
567154	該 当 なし	該 当 なし	GTATTATATTTATACGAATA	0	7586	7605	2447
567155	該 当 なし	該 当 なし	AAAAGTATTATATTTATACG	0	7590	7609	2448
567156	該 当 なし	該 当 なし	GGTAAAAGTATTATATTTAT	0	7593	7612	2449
567157	該 当 なし	該 当 なし	ACAAGGTAAAAGTATTATAT	10	7597	7616	2450
567158	該 当 なし	該 当 なし	TAAACAAGGTAAAAGTATT A	11	7600	7619	2451
567159	該 当 なし	該 当 なし	ACATAAACAAGGTAAAAGT A	3	7603	7622	2452
567160	該 当 なし	該 当 なし	TTGAGTAAATACATAAACAA	12	7613	7632	2453
567161	該 当 なし	該 当 なし	GAGAATATTGAGTAAATAC A	4	7620	7639	2454
567162	該 当 なし	該 当 なし	AAGGAGAATATTGAGTAAA T	8	7623	7642	2455
567163	該 当 なし	該 当 なし	GAAAAGGAGAATATTGAGT A	3	7626	7645	2456

【 0 5 1 8 】

10

20

30

40

【表 1 3 - 6】

567164	該 当 なし	該 当 なし	GAGGAAAAGGAGAATATTG A	19	7629	7648	2457
567165	該 当 なし	該 当 なし	TTAGAGGAAAAGGAGAATA T	41	7632	7651	2458
567166	該 当 なし	該 当 なし	ATTATTTTAGAGGAAAAGGA	30	7638	7657	2459
567167	該 当 なし	該 当 なし	CAGATTATTTTAGAGGAAAA	9	7641	7660	2460
567168	該 当 なし	該 当 なし	CTTCAGATTATTTTAGAGGA	24	7644	7663	2461
567169	該 当 なし	該 当 なし	TAGTCACTTCAGATTATTTT	38	7650	7669	2462
567170	該 当 なし	該 当 なし	TAATAGTCACTTCAGATTAT	13	7653	7672	2463
567171	該 当 なし	該 当 なし	TGATAATAGTCACTTCAGAT	39	7656	7675	2464
567172	該 当 なし	該 当 なし	TATTGATAATAGTCACTTCA	41	7659	7678	2465
567173	該 当 なし	該 当 なし	ACTTATTGATAATAGTCACT	29	7662	7681	2466
567174	該 当 なし	該 当 なし	TAAACTTATTGATAATAGTC	14	7665	7684	2467
567175	該 当 なし	該 当 なし	TAGTAACTTATTGATAATA	31	7668	7687	2468
567176	該 当 なし	該 当 なし	GCATAGTAACTTATTGATA	23	7671	7690	2469
567177	該 当 なし	該 当 なし	TTGGCATAGTAACTTATTG	21	7674	7693	2470
567178	該 当 なし	該 当 なし	ATTTTGGCATAGTAACTTA	8	7677	7696	2471
567179	該 当 なし	該 当 なし	TGAATTTTGGCATAGTAAAC	5	7680	7699	2472
567180	該 当 なし	該 当 なし	TTAATGAATTTTGGCATAGT	0	7684	7703	2473
567181	該 当 なし	該 当 なし	CAATTAATGAATTTTGGCAT	39	7687	7706	2474
567182	該 当 なし	該 当 なし	AAAGGCAATTAATGAATTTT	12	7692	7711	2475
567183	該 当 なし	該 当 なし	GTGAAAGGCAATTAATGAA T	28	7695	7714	2476
567184	該 当 なし	該 当 なし	TTAAGTGAAAGGCAATTAAT	7	7699	7718	2477

【 0 5 1 9】

10

20

30

40

【表 1 3 - 7】

567185	該 当 なし	該 当 なし	AAGTTAAGTGAAAGGCAAT T	25	7702	7721	2478
567186	該 当 なし	該 当 なし	CCAAAAGTTAAGTGAAAGG C	50	7706	7725	2479
567187	該 当 なし	該 当 なし	GTCCCAAAAGTTAAGTGAA A	30	7709	7728	2480
567188	該 当 なし	該 当 なし	ATGGTCCCAAAAGTTAAGTG	39	7712	7731	2481
567189	該 当 なし	該 当 なし	ATTATGGTCCCAAAAGTTAA	19	7715	7734	2482
567190	該 当 なし	該 当 なし	TTTATTATGGTCCCAAAAGT	33	7718	7737	2483
567191	該 当 なし	該 当 なし	TTATTATTTATTATGGTCCC	50	7724	7743	2484
567192	該 当 なし	該 当 なし	ATGGCAATACATTTTATTAT	13	7737	7756	2485
567193	該 当 なし	該 当 なし	GTTATGGCAATACATTTTAT	39	7740	7759	2486
567194	該 当 なし	該 当 なし	TAATGTTATGGCAATACATT	0	7744	7763	2487
567195	該 当 なし	該 当 なし	TATTAATGTTATGGCAATAC	22	7747	7766	2488
567196	該 当 なし	該 当 なし	GTTTATTAATGTTATGGCAA	28	7750	7769	2489
567197	該 当 なし	該 当 なし	GTAGTTTATTAATGTTATGG	20	7753	7772	2490
567198	該 当 なし	該 当 なし	AAGGTAGTTTATTAATGTTA	27	7756	7775	2491
567199	該 当 なし	該 当 なし	TGTAAGGTAGTTTATTAATG	0	7759	7778	2492
567200	該 当 なし	該 当 なし	TTTTGTAAGGTAGTTTATTA	0	7762	7781	2493
567201	該 当 なし	該 当 なし	TGGTTTTGTAAGGTAGTTTA	18	7765	7784	2494
567202	該 当 なし	該 当 なし	TGGTGGTTTTGTAAGGTAGT	0	7768	7787	2495
567203	該 当 なし	該 当 なし	AATTGGTGGTTTTGTAAGGT	11	7771	7790	2496
567204	該 当 なし	該 当 なし	TTTAATTGGTGGTTTTGTAA	0	7774	7793	2497
567205	該 当 なし	該 当 なし	TTGATTTTAATTGGTGGTTT	19	7779	7798	2498

【 0 5 2 0 】

10

20

30

40

【表 1 3 - 8】

567206	該 当 なし	該 当 なし	TGTTTGATTTTAATTGGTGG	26	7782	7801	2499
567207	該 当 なし	該 当 なし	ATGTAAATAACACTTTTTTG	1	7804	7823	2500
567208	該 当 なし	該 当 なし	CAGATGTAAATAACACTTTT	1	7807	7826	2501
567209	該 当 なし	該 当 なし	TGACAGATGTAAATAACACT	21	7810	7829	2502
567210	該 当 なし	該 当 なし	ATGTTGACAGATGTAAATAA	0	7814	7833	2503
567211	該 当 なし	該 当 なし	TTTATGTTGACAGATGTAAA	0	7817	7836	2504
567212	該 当 なし	該 当 なし	AGATTTATGTTGACAGATGT	0	7820	7839	2505
567213	該 当 なし	該 当 なし	AGTAGATTTATGTTGACAGA	19	7823	7842	2506
567214	該 当 なし	該 当 なし	TTTAGTAGATTTATGTTGAC	4	7826	7845	2507
567215	該 当 なし	該 当 なし	ATTTTATAGTAGATTTATGTT	0	7829	7848	2508
567216	該 当 なし	該 当 なし	CATGTATTTTATAGTAGATTT	5	7834	7853	2509
567217	該 当 なし	該 当 なし	GAAATCATGTATTTTATAGTA	0	7839	7858	2510
567218	該 当 なし	該 当 なし	ATTGTATTTGATGGATATCT	43	6875	6894	2511
567219	該 当 なし	該 当 なし	GATACATTGTATTTGATGGA	20	6880	6899	2512
567220	該 当 なし	該 当 なし	TAGGTTGATACATTGTATTT	18	6886	6905	2513
567221	該 当 なし	該 当 なし	CAGTTTAGGTTGATACATTG	18	6891	6910	2514
567222	該 当 なし	該 当 なし	GCATCCAGTTTAGGTTGATA	31	6896	6915	2515
567223	該 当 なし	該 当 なし	CCCCAGCATCCAGTTTAGGT	14	6901	6920	2516
567224	該 当 なし	該 当 なし	AAGAACCCCAGCATCCAGTT	41	6906	6925	2517
567225	該 当 なし	該 当 なし	GTGTAAAAAGAACCCCAGC A	0	6913	6932	2518
567226	該 当 なし	該 当 なし	ATAGGGTGTA AAAAGAACC C	13	6918	6937	2519

【 0 5 2 1】

10

20

30

40

【表 1 3 - 9】

567227	該 当 なし	該 当 なし	CTTTTATAGGGTGTA AAAAG	0	6923	6942	2520
567228	該 当 なし	該 当 なし	TATGTCTTTTATAGGGTGTA	26	6928	6947	2521
567229	該 当 なし	該 当 なし	TTAGGTATGTCTTTTATAGG	0	6933	6952	2522
567230	該 当 なし	該 当 なし	TTGTCTTAGGTATGTCTTTT	30	6938	6957	2523
567231	該 当 なし	該 当 なし	CTCTGATTGTCTTAGGTATG	27	6944	6963	2524
567232	該 当 なし	該 当 なし	TATTTCTCTGATTGTCTTAG	21	6949	6968	2525
567233	該 当 なし	該 当 なし	TCCATATTTGTATTTCTCTG	61	6959	6978	90
567234	該 当 なし	該 当 なし	TCAAGTCCATATTTGTATTT	20	6964	6983	2526
567235	該 当 なし	該 当 なし	AATAATCAAGTCCATATTTG	0	6969	6988	2527
567236	該 当 なし	該 当 なし	TTATCTAATAATCAAGTCCA	0	6975	6994	2528
567237	該 当 なし	該 当 なし	CTATATTATCTAATAATCAA	12	6980	6999	2529
567238	該 当 なし	該 当 なし	TAAACCTTCTATATTATCTA	12	6988	7007	2530
567239	該 当 なし	該 当 なし	AATTAATAAACCTTCTATAT	0	6994	7013	2531
567240	該 当 なし	該 当 なし	TAAGTACAGGTTGGACACTG	0	9504	9523	2532
567241	該 当 なし	該 当 なし	GTTATTAAGTACAGGTTGGA	2	9509	9528	2533
567242	該 当 なし	該 当 なし	TGTGAGTTATTAAGTACAGG	0	9514	9533	2534
567243	該 当 なし	該 当 なし	AAATCTGTGAGTTATTAAGT	0	9519	9538	2535
567244	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTAAAAATCTGTGAGTT	19	9526	9545	2536
567245	該 当 なし	該 当 なし	CAAAATTCTCCTGAAAAGAA	20	9548	9567	2537
567246	該 当 なし	該 当 なし	CCCAACCAAAATTCTCCTGA	48	9554	9573	2538
567247	該 当 なし	該 当 なし	ACCTGAATAACCCTCTGGAC	21	9807	9826	2539

【 0 5 2 2 】

10

20

30

40

【表 1 3 - 1 0】

567248	該 当 なし	該 当 なし	AAGATACCTGAATAACCCTC	30	9812	9831	2540
567249	該 当 なし	該 当 なし	AGAAAAAGATACCTGAATA A	0	9817	9836	2541
567250	該 当 なし	該 当 なし	TGGTATCAGAAAAAGATAC C	0	9824	9843	2542
567251	該 当 なし	該 当 なし	AGTATTGGTATCAGAAAAA G	0	9829	9848	2543
567252	該 当 なし	該 当 なし	AATAAAGTATTGGTATCAGA	10	9834	9853	2544
567253	該 当 なし	該 当 なし	ATGAAAATAAAGTATTGGTA	3	9839	9858	2545
567254	該 当 なし	該 当 なし	AGATACTTTGAAGATATGAA	0	9854	9873	2546
567255	該 当 なし	該 当 なし	TGGGAAGATACTTTGAAGAT	0	9859	9878	2547
567256	該 当 なし	該 当 なし	CTAATAATGTGGGAAGATAC	0	9868	9887	2548
567257	該 当 なし	該 当 なし	CATTGCAGATAATAGCTAAT	0	9883	9902	2549
567258	該 当 なし	該 当 なし	AAGTTGTCATTGCAGATAAT	0	9890	9909	2550
567259	該 当 なし	該 当 なし	TTTTAAAAGTTGTCATTGCA	7	9896	9915	2551
567260	該 当 なし	該 当 なし	ATTCGGATTTTTTAAAAGTTG	5	9904	9923	2552
567261	該 当 なし	該 当 なし	TTATTTGGGATTCGGATTTT	15	9913	9932	2553
567262	該 当 なし	該 当 なし	TTATAGTTAAGAGGTTTTCG	27	9949	9968	2554
567263	該 当 なし	該 当 なし	TTTCATTATAGTTAAGAGGT	12	9954	9973	2555
567264	該 当 なし	該 当 なし	GAACACTTTCATTATAGTTA	13	9960	9979	2556
567265	該 当 なし	該 当 なし	GAACTAGAATGAACACTTTC	28	9970	9989	2557
567266	該 当 なし	該 当 なし	TGATTGAACTAGAATGAACA	23	9975	9994	2558
567267	該 当 なし	該 当 なし	ATACCTGATTGAACTAGAAT	9	9980	9999	2559
567268	該 当 なし	該 当 なし	GTAAAATACCTGATTGAACT	6	9985	1000 4	2560

【 0 5 2 3】

10

20

30

40

【表 1 3 - 1 1】

567269	該 当 なし	該 当 なし	TAGAGGTAAAATACCTGATT	16	9990	1000 9	2561
567270	該 当 なし	該 当 なし	AAGATTAGAGGTAAAATAC C	0	9995	1001 4	2562
567271	該 当 なし	該 当 なし	TGAGGAAGATTAGAGGTAA A	6	1000 0	1001 9	2563
567272	該 当 なし	該 当 なし	GAAAATCTGAGGAAGATTA G	0	1000 7	1002 6	2564
567273	該 当 なし	該 当 なし	AAATAGAAAATCTGAGGAA G	0	1001 2	1003 1	2565
567274	該 当 なし	該 当 なし	ATCTATACACTACCAAAAAA	0	1002 9	1004 8	2566
567275	該 当 なし	該 当 なし	AAATAATCTATACACTACCA	19	1003 4	1005 3	2567
567276	該 当 なし	該 当 なし	AAATAATCTGTATAAATAAT	3	1004 7	1006 6	2568
567277	該 当 なし	該 当 なし	CCCAATTTTAAATAATCTGT	24	1005 6	1007 5	2569
567278	該 当 なし	該 当 なし	TAAGTCCCAATTTTAAATAA	0	1006 1	1008 0	2570
567279	該 当 なし	該 当 なし	TCTGTATAAGTCCCAATTTT	15	1006 7	1008 6	2571
567280	該 当 なし	該 当 なし	AATAATCTGTATAAGTCCCA	47	1007 2	1009 1	2572
567281	該 当 なし	該 当 なし	AGTTTTAAATAATCTGTATA	0	1007 9	1009 8	2573
567282	該 当 なし	該 当 なし	ATCCCAGTTTTAAATAATCT	6	1008 4	1010 3	2574
567283	該 当 なし	該 当 なし	CATGTATCCCAGTTTTAAAT	6	1008 9	1010 8	2575
567284	該 当 なし	該 当 なし	TAGATGCATGTATCCCAGTT	41	1009 5	1011 4	2576
567285	該 当 なし	該 当 なし	TGTTTTAGATGCATGTATCC	4	1010 0	1011 9	2577
567286	該 当 なし	該 当 なし	TACAGTGTTTTAGATGCATG	25	1010 5	1012 4	2578
567287	該 当 なし	該 当 なし	AATATTACAGTGTTTTAGAT	0	1011 0	1012 9	2579
567288	該 当 なし	該 当 なし	CTTATAAATATTACAGTGTT	2	1011 6	1013 5	2580
567289	該 当 なし	該 当 なし	CTTCCTTTCTTATAAATATT	12	1012 4	1014 3	2581

【 0 5 2 4 】

10

20

30

40

【表 1 3 - 1 2】

567290	該 当 なし	該 当 なし	TTTATCTTCCTTTCTTATAA	0	1012 9	1014 8	2582
567291	該 当 なし	該 当 なし	CGTAAGTTTATCTTCCTTTC	61	1013 5	1015 4	91
567292	該 当 なし	該 当 なし	TTCCCCGTAAGTTTATCTTC	22	1014 0	1015 9	2583
567293	該 当 なし	該 当 なし	TGTATTTCCCCGTAAGTTTA	0	1014 5	1016 4	2584
567294	該 当 なし	該 当 なし	GTTACTGTATTTCCCCGTAA	43	1015 0	1016 9	2585
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	80	6720	6739	15
337487	804	823	CACTTGTATGTTACCTCTG	80	7389	7408	28

【 0 5 2 5 】

【表 1 4 - 1】

表 1 3

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部位	配 列 番 号 1 の 終 止 部位	配列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部位	配 列 番 号 2 の 終 止 部位	配 列 番号
563780	該 当 なし	該 当 なし	TGTTTTCTTCTGGAAGCAGA	10	3100	3119	2586
568085	該 当 なし	該 当 なし	CAGACCTAGACTTCTTAACT	8	3084	3103	2587
568086	該 当 なし	該 当 なし	AGCAGACCTAGACTTCTTAA	6	3086	3105	2588
568087	該 当 なし	該 当 なし	TTTTCTTCTGGAAGCAGACC	0	3098	3117	2589
568088	該 当 なし	該 当 なし	AAACATATATACATGCTTGT	52	1132 3	1134 2	2590
568089	該 当 なし	該 当 なし	TTAAACATATATACATGCTT	39	1132 5	1134 4	2591
568090	該 当 なし	該 当 なし	GTTTATTGAATTTTAAACAT	0	1133 7	1135 6	2592
568091	該 当 なし	該 当 なし	TTGTTTATTGAATTTTAAAC	9	1133 9	1135 8	2593
568092	該 当 なし	該 当 なし	CTTTGTTTATTGAATTTTAA	0	1134 1	1136 0	2594
568093	該 当 なし	該 当 なし	GTCCTTGTTTATTGAATTTT	28	1134 3	1136 2	2595
568094	該 当 なし	該 当 なし	GGGTCTTGTTTATTGAATT	0	1134 5	1136 4	2596
568095	該 当 なし	該 当 なし	CTGGGTCTTGTTTATTGAA	11	1134 7	1136 6	2597
568096	該 当 なし	該 当 なし	GACTGGGTCTTGTTTATTG	35	1134 9	1136 8	2598
568097	該 当 なし	該 当 なし	TTTCTATAATTTAGGGACTG	12	1136 4	1138 3	2599
568098	該 当 なし	該 当 なし	AATTTCTATAATTTAGGGAC	0	1136 6	1138 5	2600
568099	該 当 なし	該 当 なし	TAAATTTCTATAATTTAGGG	5	1136 8	1138 7	2601

【 0 5 2 6 】

【表 1 4 - 2】

568100	該 当 なし	該 当 なし	CAAGAATAATTTAAATTTCT	38	1137 9	1139 8	2602
568101	該 当 なし	該 当 なし	GATAAACATGCAAGAATAAT	1	1138 9	1140 8	2603
568102	該 当 なし	該 当 なし	TCGATAAACATGCAAGAATA	51	1139 1	1141 0	2604
568103	該 当 なし	該 当 なし	TGTCGATAAACATGCAAGAA	37	1139 3	1141 2	2605
568104	該 当 なし	該 当 なし	GATGTCGATAAACATGCAAG	57	1139 5	1141 4	2606
568105	該 当 なし	該 当 なし	GTGATGTCGATAAACATGCA	61	1139 7	1141 6	2607
568106	該 当 なし	該 当 なし	TTGTGATGTCGATAAACATG	57	1139 9	1141 8	2608
568107	該 当 なし	該 当 なし	TGTTGTGATGTCGATAAACA	47	1140 1	1142 0	2609
568108	該 当 なし	該 当 なし	TCTGTTGTGATGTCGATAAA	53	1140 3	1142 2	2610
568109	該 当 なし	該 当 なし	GATCTGTTGTGATGTCGATA	36	1140 5	1142 4	2611
568110	該 当 なし	該 当 なし	GGGATCTGTTGTGATGTCGA	41	1140 7	1142 6	2612
568111	該 当 なし	該 当 なし	TAGGGATCTGTTGTGATGTC	43	1140 9	1142 8	2613
568112	該 当 なし	該 当 なし	TTTAGGGATCTGTTGTGATG	18	1141 1	1143 0	2614
568113	該 当 なし	該 当 なし	GATTTAGGGATCTGTTGTGA	41	1141 3	1143 2	2615
568114	該 当 なし	該 当 なし	ATCTAATCTTTAGGGATTTA	37	1143 5	1145 4	2616
568115	該 当 なし	該 当 なし	TTTGTATCTAATCTTTAGGG	28	1144 0	1145 9	2617
568116	該 当 なし	該 当 なし	AATTTGTATCTAATCTTTAG	0	1144 2	1146 1	2618
568117	該 当 なし	該 当 なし	GTGGTAAAAAATTTGTATCT	13	1145 1	1147 0	2619
568118	該 当 なし	該 当 なし	CTGTGGTAAAAAATTTGTAT	5	1145 3	1147 2	2620
568119	該 当 なし	該 当 なし	TACTGTGGTAAAAAATTTGT	10	1145 5	1147 4	2621
568120	該 当 なし	該 当 なし	GATACTGTGGTAAAAAATTT	17	1145 7	1147 6	2622

【 0 5 2 7】

【表 1 4 - 3】

568121	該 当 なし	該 当 なし	AGTGATACTGTGGTAAAAAA	38	1146 0	1147 9	2623
568122	該 当 なし	該 当 なし	CAAGTGATACTGTGGTAAAA	58	1146 2	1148 1	2624
568123	該 当 なし	該 当 なし	GACAAGTGATACTGTGGTAA	52	1146 4	1148 3	2625
568124	該 当 なし	該 当 なし	CTGACAAGTGATACTGTGGT	62	1146 6	1148 5	2626
568125	該 当 なし	該 当 なし	TTCTGACAAGTGATACTGTG	27	1146 8	1148 7	2627
568126	該 当 なし	該 当 なし	AATTCTGACAAGTGATACTG	33	1147 0	1148 9	2628
568127	該 当 なし	該 当 なし	ATAAATTCTGACAAGTGATA	38	1147 3	1149 2	2629
568128	該 当 なし	該 当 なし	CTGGCAGTTTTAAAAAATCA	28	1150 2	1152 1	2630
568129	該 当 なし	該 当 なし	TTCTTACTGGCAGTTTTAAA	56	1150 8	1152 7	2631
568130	該 当 なし	該 当 なし	ATTTCTTACTGGCAGTTTTA	47	1151 0	1152 9	2632
568131	該 当 なし	該 当 なし	AAATTTCTTACTGGCAGTTT	53	1151 2	1153 1	2633
568132	該 当 なし	該 当 なし	TTAAAAATTTCTTACTGGCA	46	1151 6	1153 5	2634
568133	該 当 なし	該 当 なし	TTAATTTAAAATTTCTTACT	9	1152 0	1153 9	2635
568134	該 当 なし	該 当 なし	CAAATGGGTTTAATTTAAAA	1	1152 9	1154 8	2636
568135	該 当 なし	該 当 なし	AACAAATGGGTTTAATTTAA	11	1153 1	1155 0	2637
568136	該 当 なし	該 当 なし	TTAACAAATGGGTTTAATTT	12	1153 3	1155 2	2638
568137	該 当 なし	該 当 なし	CTTTAACAAATGGGTTTAAT	27	1153 5	1155 4	2639
568138	該 当 なし	該 当 なし	TCCTTTAACAAATGGGTTTA	52	1153 7	1155 6	2640
568139	該 当 なし	該 当 なし	CTATATCCTTTAACAAATGG	24	1154 2	1156 1	2641
568140	該 当 なし	該 当 なし	GGGCACTATATCCTTTAACA	45	1154 7	1156 6	2642
568141	該 当 なし	該 当 なし	TTGGGCACTATATCCTTTAA	20	1154 9	1156 8	2643

【 0 5 2 8 】

10

20

30

40

【表 1 4 - 4】

568142	該 当 なし	該 当 なし	TATAACTTGGGCACTATATC	27	1155 5	1157 4	2644
568143	該 当 なし	該 当 なし	CATATAACTTGGGCACTATA	40	1155 7	1157 6	2645
568144	該 当 なし	該 当 なし	ACCATATAACTTGGGCACTA	69	1155 9	1157 8	103
568145	該 当 なし	該 当 なし	TCACCATATAACTTGGGCAC	60	1156 1	1158 0	2646
568146	該 当 なし	該 当 なし	GGTCACCATATAACTTGGGC	73	1156 3	1158 2	104
568147	該 当 なし	該 当 なし	TAGGTCACCATATAACTTGG	51	1156 5	1158 4	2647
568148	該 当 なし	該 当 なし	GGTAGGTCACCATATAACTT	57	1156 7	1158 6	2648
568149	該 当 なし	該 当 なし	AAGGTAGGTCACCATATAAC	52	1156 9	1158 8	2649
568150	該 当 なし	該 当 なし	CAAAGGTAGGTCACCATATA	28	1157 1	1159 0	2650
568151	該 当 なし	該 当 なし	GACAAAGGTAGGTCACCATA	67	1157 3	1159 2	105
568152	該 当 なし	該 当 なし	GTATTGACAAAGGTAGGTCA	55	1157 8	1159 7	2651
568153	該 当 なし	該 当 なし	AAGTATTGACAAAGGTAGGT	36	1158 0	1159 9	2652
568154	該 当 なし	該 当 なし	CTAAGTATTGACAAAGGTAG	24	1158 2	1160 1	2653
568155	該 当 なし	該 当 なし	TGCTAAGTATTGACAAAGGT	49	1158 4	1160 3	2654
568156	該 当 なし	該 当 なし	AATGCTAAGTATTGACAAAG	10	1158 6	1160 5	2655
568157	該 当 なし	該 当 なし	CATAATGCTAAGTATTGACA	19	1158 9	1160 8	2656
568158	該 当 なし	該 当 なし	TACATAATGCTAAGTATTGA	4	1159 1	1161 0	2657
568159	該 当 なし	該 当 なし	AATACATAATGCTAAGTATT	1	1159 3	1161 2	2658
568160	該 当 なし	該 当 なし	GAAATACATAATGCTAAGTA	23	1159 5	1161 4	2659
568161	該 当 なし	該 当 なし	TTTGAAATACATAATGCTAA	8	1159 8	1161 7	2660
568162	該 当 なし	該 当 なし	GGATAATTTGAAATACATAA	16	1160 4	1162 3	2661

【 0 5 2 9】

10

20

30

40

【表 1 4 - 5】

568163	該 当 なし	該 当 なし	TTGGATAATTTGAAATACAT	0	1160 6	1162 5	2662
568164	該 当 なし	該 当 なし	TATTGGATAATTTGAAATAC	0	1160 8	1162 7	2663
568165	該 当 なし	該 当 なし	ATCCAGTTAAAGCTTGTAAG	46	4466	4485	2664
568166	該 当 なし	該 当 なし	TCATGATCCAGTTAAAGCTT	32	4471	4490	2665
568167	該 当 なし	該 当 なし	TTTACTCATGATCCAGTTAA	24	4476	4495	2666
568168	該 当 なし	該 当 なし	GATAATTTTACTCATGATCC	53	4482	4501	2667
568169	該 当 なし	該 当 なし	GATGTGATAATTTTACTCAT	27	4487	4506	2668
568170	該 当 なし	該 当 なし	ATGCTGATGTGATAATTTTA	42	4492	4511	2669
568171	該 当 なし	該 当 なし	CAGTTATGCTGATGTGATAA	0	4497	4516	2670
568172	該 当 なし	該 当 なし	TTTAACAGTTATGCTGATGT	17	4502	4521	2671
568173	該 当 なし	該 当 なし	GCAATTTTAACAGTTATGCT	11	4507	4526	2672
568174	該 当 なし	該 当 なし	AGAGCCTGCAATTTTAACAG	25	4514	4533	2673
568175	該 当 なし	該 当 なし	GCTTCAGAGCCTGCAATTTT	47	4519	4538	2674
568176	該 当 なし	該 当 なし	TATTAGCTTCAGAGCCTGCA	48	4524	4543	2675
568177	該 当 なし	該 当 なし	TAGTTTATTAGCTTCAGAGC	20	4529	4548	2676
568178	該 当 なし	該 当 なし	GCAGGTAGTTTATTAGCTTC	39	4534	4553	2677
568179	該 当 なし	該 当 なし	TAAATGCAGGTAGTTTATTA	0	4539	4558	2678
568180	該 当 なし	該 当 なし	ATGGTTTAAATGCAGGTAGT	20	4545	4564	2679
568181	該 当 なし	該 当 なし	GAGCCATGGTTTAAATGCAG	33	4550	4569	2680
568182	該 当 なし	該 当 なし	TTTtagagccatggTTTAAA	40	4555	4574	2681
568183	該 当 なし	該 当 なし	CAAAGTTTtagagccatGGT	54	4560	4579	2682

【 0 5 3 0 】

【表 1 4 - 6】

568184	該 当 なし	該 当 なし	TCACACAAAGTTTTAGAGCC	61	4565	4584	2683
568185	該 当 なし	該 当 なし	CAAGGTCACACAAAGTTTTA	17	4570	4589	2684
568186	該 当 なし	該 当 なし	GGGTGAAGTAATTTATTCAA	0	4587	4606	2685
568187	該 当 なし	該 当 なし	GTGAGGAAACTGAGAGATA A	12	4609	4628	2686
568188	該 当 なし	該 当 なし	TGTAGTATATGTGAGGAAAC	38	4619	4638	2687
568189	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTTGTAGTATATGTGAG	30	4624	4643	2688
568190	該 当 なし	該 当 なし	TTATTATCTTTGTAGTATAT	19	4629	4648	2689
568191	該 当 なし	該 当 なし	TTCTGTTATTATCTTTGTAG	48	4634	4653	2690
568192	該 当 なし	該 当 なし	ATAAGTTCTGTTATTATCTT	16	4639	4658	2691
568193	該 当 なし	該 当 なし	ATCCTATAAGTTCTGTTATT	22	4644	4663	2692
568194	該 当 なし	該 当 なし	CAATAATCCTATAAGTTCTG	0	4649	4668	2693
568195	該 当 なし	該 当 なし	TAAGATGACATTGGCTGCTA	49	4689	4708	2694
568196	該 当 なし	該 当 なし	TTTAGTAAGATGACATTGGC	32	4694	4713	2695
568197	該 当 なし	該 当 なし	TTGAATTTTAGTAAGATGAC	19	4700	4719	2696
568198	該 当 なし	該 当 なし	CTAATTTGAATTTTAGTAAG	34	4705	4724	2697
568199	該 当 なし	該 当 なし	CATGATCTAATTTGAATTTT	29	4711	4730	2698
568200	該 当 なし	該 当 なし	CAAAGAGAAACATGATCTA A	27	4721	4740	2699
568201	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTGAGCAAAGAGAAACA	36	4729	4748	2700
568202	該 当 なし	該 当 なし	GTGTGGTTTTGAGCAAAGAG	3	4734	4753	2701
568203	該 当 なし	該 当 なし	AGCTATTGTGTGGTTTTGAG	13	4741	4760	2702
568204	該 当 なし	該 当 なし	TGAAATGGAAAGCTATTGTG	15	4751	4770	2703

【 0 5 3 1】

【表 1 4 - 7】

568205	該 当 なし	該 当 なし	TATGAGTGAAATGGAAAGCT	27	4757	4776	2704
568206	該 当 なし	該 当 なし	GCCAATATGAGTGAAATGGA	62	4762	4781	106
568207	該 当 なし	該 当 なし	AAAGAGCCAATATGAGTGA A	25	4767	4786	2705
568208	該 当 なし	該 当 なし	TTGGTCTAAAGAGCCAATAT	42	4774	4793	2706
568209	該 当 なし	該 当 なし	GGTAATCTTGGTCTAAAGAG	29	4781	4800	2707
568210	該 当 なし	該 当 なし	GTGAGATGACGAAGGGTTG G	0	4800	4819	2708
568211	該 当 なし	該 当 なし	AGTCAGTGAGATGACGAAG G	5	4805	4824	2709
568212	該 当 なし	該 当 なし	GGTGAAGTCAGTGAGATGAC	12	4810	4829	2710
568213	該 当 なし	該 当 なし	GTAGAGGAGGTGAAGTCAG T	13	4818	4837	2711
568214	該 当 なし	該 当 なし	AACTAGAGTAGAGGAGGTG A	20	4825	4844	2712
568215	該 当 なし	該 当 なし	AGAATAACTAGAGTAGAGG A	33	4830	4849	2713
568216	該 当 なし	該 当 なし	CGGTCAGAATAACTAGAGTA	39	4835	4854	2714
568217	該 当 なし	該 当 なし	TAAAGCGGTCAGAATAACTA	29	4840	4859	2715
568218	該 当 なし	該 当 なし	ACTGGTAAAGCGGTCAGAAT	17	4845	4864	2716
568219	該 当 なし	該 当 なし	TGAATACTGGTAAAGCGGTC	37	4850	4869	2717
568220	該 当 なし	該 当 なし	TGTGTTTGAATACTGGTAAA	21	4856	4875	2718
568221	該 当 なし	該 当 なし	AGTATGTTTGATGTGTTTGA	25	4867	4886	2719
568222	該 当 なし	該 当 なし	GTGGCAGTATGTTTGATGTG	15	4872	4891	2720
568223	該 当 なし	該 当 なし	TTGAGGTGGCAGTATGTTTG	14	4877	4896	2721
568224	該 当 なし	該 当 なし	AGGCTTTGAGGTGGCAGTAT	33	4882	4901	2722
568225	該 当 なし	該 当 なし	GGCAAAGGCTTTGAGGTGGC	27	4887	4906	2723

【 0 5 3 2 】

10

20

30

40

【表 1 4 - 8】

568226	該 当 なし	該 当 なし	AACAAGGGCAAAGGCTTTG A	24	4893	4912	2724
568227	該 当 なし	該 当 なし	TAGAGGAAACAACAAGGGC A	24	4903	4922	2725
568228	該 当 なし	該 当 なし	CCAGTTAGAGGAAACAACA A	4	4908	4927	2726
568229	該 当 なし	該 当 なし	GATACCAGGGCAGAAGAGC G	24	4930	4949	2727
568230	該 当 なし	該 当 なし	AAATCAGAGAGTGGGCCAC G	24	4952	4971	2728
568231	該 当 なし	該 当 なし	CCTAAGGGAAATCAGAGAG T	19	4960	4979	2729
568232	該 当 なし	該 当 なし	ACGACCCTAAGGGAAATCA G	30	4965	4984	2730
568233	該 当 なし	該 当 なし	TGATAACGACCCTAAGGGAA	0	4970	4989	2731
568234	該 当 なし	該 当 なし	TTTTGTTTGATAACGACCCT	22	4977	4996	2732
568235	該 当 なし	該 当 なし	GTCTTCATTGGGAATTTTTT	37	4993	5012	2733
568236	該 当 なし	該 当 なし	TGTAAGTCTTCATTGGGAAT	23	4998	5017	2734
568237	該 当 なし	該 当 なし	GACCTTGTAAGTCTTCATTG	52	5003	5022	2735
568238	該 当 なし	該 当 なし	TAAGTGACCTTGTAAGTCTT	36	5008	5027	2736
568239	該 当 なし	該 当 なし	TTGGTTAAGTGACCTTGTA	11	5013	5032	2737
568240	該 当 なし	該 当 なし	TGATTTTTGGTTAAGTGACC	12	5019	5038	2738
568241	該 当 なし	該 当 なし	GGTTGTGATTTTTGGTTAAG	11	5024	5043	2739
568242	該 当 なし	該 当 なし	CAGGCGGTTGTGATTTTTGG	41	5029	5048	2740
568243	該 当 なし	該 当 なし	GGGACCAGGCGGTTGTGATT	22	5034	5053	2741
568244	該 当 なし	該 当 なし	CTAAGGAAGTAGAAGTTTTC	42	5060	5079	2742
568245	該 当 なし	該 当 なし	AGTAGCTAAGGAAGTAGAA G	11	5065	5084	2743
568246	該 当 なし	該 当 なし	CAGGAGAAAAGTAGCTAAG G	36	5074	5093	2744

【 0 5 3 3】

10

20

30

40

【表 1 4 - 9】

568247	該 当 なし	該 当 なし	GTGTGCAGGAGAAAAGTAG C	14	5079	5098	2745
568248	該 当 なし	該 当 なし	TAAAGGTGAGTGTGCAGGA G	7	5088	5107	2746
568249	該 当 なし	該 当 なし	ATGTTAAATAAAGGTGAGTG	8	5096	5115	2747
568250	該 当 なし	該 当 なし	ATGTTATGTTAAATAAAGGT	27	5101	5120	2748
568251	該 当 なし	該 当 なし	AATTTATGTTATGTTAAATA	27	5106	5125	2749
568252	該 当 なし	該 当 なし	TAACTAAAATTTATGTTATG	28	5113	5132	2750
568253	該 当 なし	該 当 なし	GATAAATAACTAAAATTTAT	32	5119	5138	2751
568254	該 当 なし	該 当 なし	TTTAGTGCAGGAATAGAAGA	33	5139	5158	2752
568255	該 当 なし	該 当 なし	AATCCCTGTATTCACAGAGC	68	5165	5184	2753
568256	該 当 なし	該 当 なし	GAAAAAATCCCTGTATTCAC	0	5170	5189	2754
568257	該 当 なし	該 当 なし	TAATGGAAAAAATCCCTGTA	8	5175	5194	2755
568258	該 当 なし	該 当 なし	AAATATGAAGATAATGGAA A	26	5186	5205	2756
568259	該 当 なし	該 当 なし	ATAATGGAAAATATGAAGAT	18	5194	5213	2757
568260	該 当 なし	該 当 なし	TATACAAATAATGGAAAATA	30	5201	5220	2758
568261	該 当 なし	該 当 なし	TTCTGGAGTATATACAAATA	45	5211	5230	2759
568262	該 当 なし	該 当 なし	ATTCTATATTCTGGAGTATA	40	5219	5238	2760
568263	該 当 なし	該 当 なし	CCATACAGTATTCTATATTC	57	5228	5247	2761
568264	該 当 なし	該 当 なし	CTGTGTGCCATACAGTATTC	28	5235	5254	2762
568265	該 当 なし	該 当 なし	GCCTACTGTGTGCCATACAG	60	5240	5259	2763
568266	該 当 なし	該 当 なし	AGAAATGCCTACTGTGTGCC	42	5246	5265	2764
568267	該 当 なし	該 当 なし	TCAACAGAAATGCCTACTGT	52	5251	5270	2765

【 0 5 3 4】

10

20

30

40

【表 1 4 - 1 0】

568268	該 当 なし	該 当 なし	ATTAATTCAACAGAAATGCC	46	5257	5276	2766
568269	該 当 なし	該 当 なし	GACATTACATTTATTAATTC	32	5269	5288	2767
568270	該 当 なし	該 当 なし	GTGAATATGACATTACATTT	32	5277	5296	2768
568271	該 当 なし	該 当 なし	CTTCTGTGTGAATATGACAT	50	5284	5303	2769
568272	該 当 なし	該 当 なし	ACACGCTTCTGTGTGAATAT	43	5289	5308	2770
568273	該 当 なし	該 当 なし	ATAGCACACGCTTCTGTGTG	31	5294	5313	2771
568274	該 当 なし	該 当 なし	TAATCATAGCACACGCTTCT	40	5299	5318	2772
568275	該 当 なし	該 当 なし	AATAATAATCATAGCACACG	20	5304	5323	2773
568276	該 当 なし	該 当 なし	CCAAGTAATAATAATCATAG	35	5310	5329	2774
568277	該 当 なし	該 当 なし	CTAGTAATCCAAGTAATAAT	38	5318	5337	2775
568278	該 当 なし	該 当 なし	TATTTCTAGTAATCCAAGTA	39	5323	5342	2776
568279	該 当 なし	該 当 なし	CACACTATTTCTAGTAATCC	51	5328	5347	2777
568280	該 当 なし	該 当 なし	TTATGAGGCACACTATTTCT	25	5336	5355	2778
568281	該 当 なし	該 当 なし	TTTAATTATGAGGCACACTA	35	5341	5360	2779
568282	該 当 なし	該 当 なし	GTTGACCTTTAATTATGAGG	63	5348	5367	2780
568283	該 当 なし	該 当 なし	TTACATTGTTGAATGTTGAC	45	5362	5381	2781
568284	該 当 なし	該 当 なし	ATTAATTACATTGTTGAATG	31	5367	5386	2782
568285	該 当 なし	該 当 なし	TGTAGATTAATTACATTGTT	49	5372	5391	2783
568286	該 当 なし	該 当 なし	TACATTGTAGATTAATTACA	43	5377	5396	2784
568287	該 当 なし	該 当 なし	AGATGTTTACATTGTAGATT	28	5384	5403	2785
568288	該 当 なし	該 当 なし	TTCACCAGATGTTTACATTG	36	5390	5409	2786

10

20

30

40

【表 1 4 - 1 1】

568289	該 当 なし	該 当 なし	GTCAC TTCACCAGATGTTTA	65	5395	5414	2787
568290	該 当 なし	該 当 なし	CCTCTGTCACTTCACCAGAT	67	5400	5419	2788
568291	該 当 なし	該 当 なし	GCTTCCCTCTGTCACTTCAC	70	5405	5424	2789
568292	該 当 なし	該 当 なし	CAAGTGCTTCCCTCTGTAC	33	5410	5429	2790
568293	該 当 なし	該 当 なし	TTTCTAAACAAGTGCTTCCC	70	5418	5437	107
568294	該 当 なし	該 当 なし	GCTTTTTTCTAAACAAGTGC	45	5423	5442	2791
568295	該 当 なし	該 当 なし	ACATAGCTTTTTTCTAAACA	9	5428	5447	2792
568296	該 当 なし	該 当 なし	TTCTGACATAGCTTTTTTCT	23	5433	5452	2793
568297	該 当 なし	該 当 なし	ATGGATTCTGACATAGCTTT	46	5438	5457	2794
568298	該 当 なし	該 当 なし	AATACATGGATTCTGACATA	37	5443	5462	2795
568299	該 当 なし	該 当 なし	ATTAGAATACATGGATTCTG	57	5448	5467	2796
568300	該 当 なし	該 当 なし	CTGCATATTAGAATACATGG	75	5454	5473	108
568301	該 当 なし	該 当 なし	TTGTACTGCATATTAGAATA	53	5459	5478	2797
568302	該 当 なし	該 当 なし	AACTATTGTACTGCATATTA	25	5464	5483	2798
568303	該 当 なし	該 当 なし	TTTTAACTATTGTACTGCA	25	5469	5488	2799
568304	該 当 なし	該 当 なし	TGAGAGTATTATTAATATTT	8	5487	5506	2800
568305	該 当 なし	該 当 なし	GCTGTTTGAGAGTATTATTA	50	5493	5512	2801
568306	該 当 なし	該 当 なし	GAATAGCTGTTTGAGAGTAT	38	5498	5517	2802
568307	該 当 なし	該 当 なし	CCTCTTGAATAGCTGTTTGA	55	5504	5523	2803
568308	該 当 なし	該 当 なし	TGAATCCTCTTGAATAGCTG	55	5509	5528	2804
568309	該 当 なし	該 当 なし	TTTTTTGAATCCTCTTGAAT	46	5514	5533	2805

【表 1 4 - 1 2】

568310	該 当 なし	該 当 なし	TTATGTTTTTTGAATCCTCT	36	5519	5538	2806
568311	該 当 なし	該 当 なし	GTTTATATTATGTTTTTTGA	6	5526	5545	2807
568312	該 当 なし	該 当 なし	TCTGAGTTTATATTATGTTT	29	5531	5550	2808
568313	該 当 なし	該 当 なし	CAGTTTCTCTGAGTTTATAT	28	5538	5557	2809
568314	該 当 なし	該 当 なし	GTTTACCAGTTTCTCTGAGT	44	5544	5563	2810
568315	該 当 なし	該 当 なし	ATTTTGTTTACCAGTTTCTC	58	5549	5568	2811
568316	該 当 なし	該 当 なし	AAATGATTTTGTTTACCAGT	29	5554	5573	2812
568317	該 当 なし	該 当 なし	CTCTTGAAAATGATTTTGTT	22	5561	5580	2813
568318	該 当 なし	該 当 なし	TATATCTCTTGAAAATGATT	5	5566	5585	2814
568319	該 当 なし	該 当 なし	CAGGTTGGCAAGTTTGTTTG	27	6175	6194	2815
568320	該 当 なし	該 当 なし	GTTGGCAGGTTGGCAAGTTT	44	6180	6199	2816
568321	該 当 なし	該 当 なし	ATATCTGTAGATGTTGGCAG	59	6192	6211	2817
568322	該 当 なし	該 当 なし	TAAACATATCTGTAGATGTT	18	6197	6216	2818
568323	該 当 なし	該 当 なし	ACCTGTAAACATATCTGTAG	57	6202	6221	2819
568324	該 当 なし	該 当 なし	TTTTGACCTGTAAACATATC	23	6207	6226	2820
568325	該 当 なし	該 当 なし	ATAATTTTGGACCTGTAAAC	7	6212	6231	2821
568326	該 当 なし	該 当 なし	TAATTTGATAATTTTGGACC	7	6219	6238	2822
568327	該 当 なし	該 当 なし	TTCTTGATAATTTGATAATT	8	6226	6245	2823
568328	該 当 なし	該 当 なし	ACCAGGCTTCTTGATAATT	55	6234	6253	2824
568329	該 当 なし	該 当 なし	TTTGAACCAGGCTTCTTGA	49	6239	6258	2825
568330	該 当 なし	該 当 なし	CATAATTTGAACCAGGCTTT	68	6244	6263	109

【 0 5 3 7 】

10

20

30

40

【表 1 4 - 1 3】

568331	該 当 なし	該 当 なし	AGACATAATACATAATTTGA	8	6254	6273	2826
568332	該 当 なし	該 当 なし	CTGTGATAAAGACATAATAC	40	6263	6282	2827
568333	該 当 なし	該 当 なし	CAGACCTGTGATAAAGACAT	16	6268	6287	2828
568334	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTCAGACCTGTGATAAA	7	6273	6292	2829
568335	該 当 なし	該 当 なし	TACTGATCTTCAGACCTGTG	47	6278	6297	2830
568336	該 当 なし	該 当 なし	TTAATAATTTTCAGTTTTAG	35	6302	6321	2831
568337	該 当 なし	該 当 なし	TAAGTTTAATAATTTTCAGT	23	6307	6326	2832
568338	該 当 なし	該 当 なし	TTCAGATTTTAAGTTTAATA	10	6316	6335	2833
568339	該 当 なし	該 当 なし	TATATTTGATATTCTGTTCA	42	6332	6351	2834
568340	該 当 なし	該 当 なし	ATATTGTAATGTATTCTTTT	0	6368	6387	2835
568341	該 当 なし	該 当 なし	TTAGAATATTGTAATGTATT	19	6373	6392	2836
568342	該 当 なし	該 当 なし	TTTGCTTAGAATATTGTAAT	9	6378	6397	2837
568343	該 当 なし	該 当 なし	ACTGCTTTGCTTAGAATATT	36	6383	6402	2838
568344	該 当 なし	該 当 なし	AAGTAGAGACTGCTTTGCTT	60	6391	6410	2839
568345	該 当 なし	該 当 なし	GCAAGGCCAAAAGTAGAGA C	59	6401	6420	2840
568346	該 当 なし	該 当 なし	ACAGAGCAAGGCCAAAAGT A	45	6406	6425	2841
568347	該 当 なし	該 当 なし	GGAAAACAGAGCAAGGCCA A	49	6411	6430	2842
568348	該 当 なし	該 当 なし	TGGTCGGAAAACAGAGCAA G	38	6416	6435	2843
568349	該 当 なし	該 当 なし	GACATTGGTCGGAAAACAG A	26	6421	6440	2844
568350	該 当 なし	該 当 なし	AAGCAGACATTGGTCGGAA A	50	6426	6445	2845
568351	該 当 なし	該 当 なし	CAAGGCCAAAAAAGCAGACA T	39	6436	6455	2846

10

20

30

40

【表 1 4 - 1 4】

568352	該 当 なし	該 当 なし	ATAAAGCAAGGCCAAAAAG C	20	6442	6461	2847
568353	該 当 なし	該 当 なし	CATTATTTAATAAGATAAAA	29	6464	6483	2848
568354	該 当 なし	該 当 なし	AAATATTTAATCAGGGACAT	35	6481	6500	2849
568355	該 当 なし	該 当 なし	TGTTCTCAAAATATTTAATC	32	6489	6508	2850
568356	該 当 なし	該 当 なし	GATTACCTGTTCTCAAAATA	40	6496	6515	2851
568357	該 当 なし	該 当 なし	GATTGTACAGATTACCTGTT	12	6505	6524	2852
568358	該 当 なし	該 当 なし	ATTCAGATTGTACAGATTAC	34	6510	6529	2853
568359	該 当 なし	該 当 なし	AAACAGTGTTATTCAGATTG	32	6520	6539	2854
568360	該 当 なし	該 当 なし	TAGATAAACAGTGTTATTCA	25	6525	6544	2855
568361	該 当 なし	該 当 なし	ATATTTAGATAAACAGTGTT	14	6530	6549	2856
568362	該 当 なし	該 当 なし	GTTTGATATTTAGATAAACA	27	6535	6554	2857
568363	該 当 なし	該 当 なし	AACGGTGTTTGATATTTAGA	33	6541	6560	2858
568364	該 当 なし	該 当 なし	GTTATAACGGTGTTTGATAT	29	6546	6565	2859
568365	該 当 なし	該 当 なし	ATAATGTTATAACGGTGTTT	21	6551	6570	2860
568366	該 当 なし	該 当 なし	AGTTCATAATGTTATAACGG	37	6556	6575	2861
568367	該 当 なし	該 当 なし	CTTTCAGTTCATAATGTTAT	46	6561	6580	2862
568368	該 当 なし	該 当 なし	AGTACAGTTTGTCTTTCAGT	48	6573	6592	2863
568369	該 当 なし	該 当 なし	TCAGAAGTACAGTTTGTCTT	47	6578	6597	2864
568370	該 当 なし	該 当 なし	GGATGTCAGAAGTACAGTTT	46	6583	6602	2865
568371	該 当 なし	該 当 なし	GAGTAAGGATGTCAGAAGT A	45	6589	6608	2866
568372	該 当 なし	該 当 なし	GAAATCTGAGTAAGGATGTC	31	6596	6615	2867

10

20

30

40

【表 1 4 - 1 5】

568373	該 当 なし	該 当 なし	TACTGAATATACAATTAGGG	5	6616	6635	2868
568374	該 当 なし	該 当 なし	AATGATACTGAATATACAAT	21	6621	6640	2869
568375	該 当 なし	該 当 なし	GAATATAAATCTGTTTTTTA	19	6642	6661	2870
568376	該 当 なし	該 当 なし	TAAAAGAATATAAATCTGTT	32	6647	6666	2871
568377	該 当 なし	該 当 なし	GCTGATAAAAGAATATAAAT	50	6652	6671	2872
568378	該 当 なし	該 当 なし	CCTTCTGAGCTGATAAAAGA	37	6660	6679	2873
568379	該 当 なし	該 当 なし	CTAGTCCTTCTGAGCTGATA	45	6665	6684	2874
568380	該 当 なし	該 当 なし	TTACCATCATGTTTTACATT	30	6770	6789	2875
568381	該 当 なし	該 当 なし	CAAAGTGTCTTACCATCATG	24	6779	6798	2876
568382	該 当 なし	該 当 なし	AAACCCACCAAAGTGTCTTA	15	6787	6806	2877
568383	該 当 なし	該 当 なし	AGAAGGAAACCCACCAAAG T	22	6793	6812	2878
568384	該 当 なし	該 当 なし	AATAATAGCTTCAAGAAGGA	25	6806	6825	2879
568385	該 当 なし	該 当 なし	AATTTGATAATAATAGCTTC	24	6814	6833	2880
568386	該 当 なし	該 当 なし	TAGGGAATTTGATAATAATA	20	6819	6838	2881
568387	該 当 なし	該 当 なし	AAGAATAGGGAATTTGATAA	0	6824	6843	2882
568388	該 当 なし	該 当 なし	GTCCTAAGAATAGGGAATTT	45	6829	6848	2883
568389	該 当 なし	該 当 なし	TAGAACAAGTCCTAAGAATA	21	6837	6856	2884
568390	該 当 なし	該 当 なし	TTAGTCTAGAACAAGTCCTA	28	6843	6862	2885
568391	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTTTAGTCTAGAACAAG	21	6848	6867	2886
568392	該 当 なし	該 当 なし	TAACTATCTTTTAGTCTAGA	13	6853	6872	2887
568393	該 当 なし	該 当 なし	ATCTCTTAACTATCTTTTAG	28	6859	6878	2888

10

20

30

40

【表 1 4 - 1 6】

568394	該 当 なし	該 当 なし	TGGATATCTCTTAACATCT	48	6864	6883	2889
568395	該 当 なし	該 当 なし	TTTGATGGATATCTCTTAAC	35	6869	6888	2890
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	80	6720	6739	15
337487	804	823	CACTTGATGTTACCTCTG	76	7389	7408	28
568006	2014	2033	TTAATTCTGCTTCATTAGGT	53	1098 6	1100 5	2891
568007	2015	2034	TTTAATTCTGCTTCATTAGG	38	1098 7	1100 6	2892
568008	2020	2039	CAGTATTTAATTCTGCTTCA	56	1099 2	1101 1	2893
568009	2021	2040	ACAGTATTTAATTCTGCTTC	63	1099 3	1101 2	2894
568010	2022	2041	TACAGTATTTAATTCTGCTT	56	1099 4	1101 3	2895
568011	2023	2042	ATACAGTATTTAATTCTGCT	39	1099 5	1101 4	2896
568012	2024	2043	AATACAGTATTTAATTCTGC	21	1099 6	1101 5	2897
568013	2025	2044	TAATACAGTATTTAATTCTG	12	1099 7	1101 6	2898
568014	2027	2046	TTTAATACAGTATTTAATTC	0	1099 9	1101 8	2899
568015	2028	2047	TTTTAATACAGTATTTAATT	15	1100 0	1101 9	2900
568016	2031	2050	TTATTTTAATACAGTATTTA	0	1100 3	1102 2	2901
568017	2034	2053	AACTTATTTTAATACAGTAT	24	1100 6	1102 5	2902
568018	2035	2054	GAACTTATTTTAATACAGTA	21	1100 7	1102 6	2903
568019	2036	2055	CGAACTTATTTTAATACAGT	2	1100 8	1102 7	2904
568020	2037	2056	GCGAACTTATTTTAATACAG	54	1100 9	1102 8	2905
568021	2038	2057	AGCGAACTTATTTTAATACA	35	1101 0	1102 9	2906
568022	2039	2058	CAGCGAACTTATTTTAATAC	50	1101 1	1103 0	2907
568023	2040	2059	ACAGCGAACTTATTTTAATA	34	1101 2	1103 1	2908
568024	2041	2060	GACAGCGAACTTATTTTAAT	52	1101 3	1103 2	2909
568025	2042	2061	AGACAGCGAACTTATTTTAA	58	1101 4	1103 3	2910

【 0 5 4 1】

【表 1 4 - 1 7】

568026	2044	2063	AAAGACAGCGAACTTATTTT	32	1101 6	1103 5	2911
568027	2045	2064	TAAAGACAGCGAACTTATTT	26	1101 7	1103 6	2912
568028	2048	2067	GTTTAAAGACAGCGAACTTA	62	1102 0	1103 9	2913
568029	2049	2068	TGTTTAAAGACAGCGAACTT	58	1102 1	1104 0	2914
568030	2050	2069	TTGTTTAAAGACAGCGAACT	52	1102 2	1104 1	2915
568031	2051	2070	TTTGTTTAAAGACAGCGAAC	61	1102 3	1104 2	2916
568032	2052	2071	ATTTGTTTAAAGACAGCGAA	41	1102 4	1104 3	2917
568033	2053	2072	CATTTGTTTAAAGACAGCGA	60	1102 5	1104 4	2918
568034	2054	2073	CCATTTGTTTAAAGACAGCG	88	1102 6	1104 5	98
568035	2055	2074	TCCATTTGTTTAAAGACAGC	57	1102 7	1104 6	2919
568036	2056	2075	CTCCATTTGTTTAAAGACAG	58	1102 8	1104 7	2920
568037	2058	2077	ATCTCCATTTGTTTAAAGAC	56	1103 0	1104 9	2921
568038	2059	2078	CATCTCCATTTGTTTAAAGA	54	1103 1	1105 0	2922
568039	2060	2079	TCATCTCCATTTGTTTAAAG	62	1103 2	1105 1	2923
568040	2061	2080	GTCATCTCCATTTGTTTAAA	53	1103 3	1105 2	2924
568041	2063	2082	TAGTCATCTCCATTTGTTTA	48	1103 5	1105 4	2925
568042	2064	2083	GTAGTCATCTCCATTTGTTT	44	1103 6	1105 5	2926
568043	2065	2084	AGTAGTCATCTCCATTTGTT	48	1103 7	1105 6	2927
568044	2066	2085	TAGTAGTCATCTCCATTTGT	45	1103 8	1105 7	2928
568045	2067	2086	TTAGTAGTCATCTCCATTTG	66	1103 9	1105 8	2929
568046	2068	2087	CTTAGTAGTCATCTCCATTT	66	1104 0	1105 9	2930
568047	2069	2088	ACTTAGTAGTCATCTCCATT	68	1104 1	1106 0	99
568048	2070	2089	GACTTAGTAGTCATCTCCAT	77	1104 2	1106 1	100
568049	2071	2090	TGACTTAGTAGTCATCTCCA	70	1104 3	1106 2	101

【表 1 4 - 1 8】

568050	2072	2091	GTGACTTAGTAGTCATCTCC	65	1104 4	1106 3	2931
568051	2073	2092	TGTGACTTAGTAGTCATCTC	49	1104 5	1106 4	2932
568052	2074	2093	ATGTGACTTAGTAGTCATCT	47	1104 6	1106 5	2933
568053	2075	2094	AATGTGACTTAGTAGTCATC	48	1104 7	1106 6	2934
568054	2076	2095	CAATGTGACTTAGTAGTCAT	60	1104 8	1106 7	2935
568055	2077	2096	TCAATGTGACTTAGTAGTCA	54	1104 9	1106 8	2936
568056	2078	2097	GTCAATGTGACTTAGTAGTC	72	1105 0	1106 9	102
568057	2079	2098	AGTCAATGTGACTTAGTAGT	62	1105 1	1107 0	2937
568058	2083	2102	TTAAAGTCAATGTGACTTAG	15	1105 5	1107 4	2938
568059	2084	2103	GTAAAGTCAATGTGACTTA	28	1105 6	1107 5	2939
568060	2085	2104	TGTTAAAGTCAATGTGACTT	35	1105 7	1107 6	2940
568061	2086	2105	ATGTTAAAGTCAATGTGACT	17	1105 8	1107 7	2941
568062	2087	2106	CATGTTAAAGTCAATGTGAC	27	1105 9	1107 8	2942
568063	2089	2108	CTCATGTTAAAGTCAATGTG	28	1106 1	1108 0	2943
568064	2090	2109	CCTCATGTTAAAGTCAATGT	50	1106 2	1108 1	2944
568066	2091	2110	ACCTCATGTTAAAGTCAATG	48	1106 3	1108 2	2945
568068	2092	2111	TACCTCATGTTAAAGTCAAT	13	1106 4	1108 3	2946
568069	2093	2112	ATACCTCATGTTAAAGTCAA	43	1106 5	1108 4	2947
568072	2094	2113	GATACCTCATGTTAAAGTCA	40	1106 6	1108 5	2948
568073	2095	2114	TGATACCTCATGTTAAAGTC	40	1106 7	1108 6	2949
568075	2096	2115	GTGATACCTCATGTTAAAGT	37	1106 8	1108 7	2950
568077	2097	2116	AGTGATACCTCATGTTAAAG	6	1106 9	1108 8	2951
568078	2098	2117	TAGTGATACCTCATGTTAAA	12	1107 0	1108 9	2952
568079	2099	2118	ATAGTGATACCTCATGTTAA	8	1107 1	1109 0	2953

【 0 5 4 3 】

【表 1 4－1 9】

568080	2100	2119	TATAGTGATACCTCATGTTA	13	1107 2	1109 1	2954
568081	2101	2120	GTATAGTGATACCTCATGTT	41	1107 3	1109 2	2955
568082	2102	2121	GGTATAGTGATACCTCATGT	53	1107 4	1109 3	2956
568083	2106	2125	ATAAGGTATAGTGATACCTC	54	1107 8	1109 7	2957
568084	2107	2126	AATAAGGTATAGTGATACCT	38	1107 9	1109 8	2958

【 0 5 4 4 】

【表 15-1】

表 14

配列番号 1 及び 2 を標的にする 5-10-5 MOE ギャップマーによる ANGPTL3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配 列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配列番号 2 の 終止部 位	配 列 番 号
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGC T	83	6720	6739	15
337487	804	823	CAC TTGTATGTT CACCTCT G	81	7389	7408	28
567295	1452	1471	TAATGTTTAAATTATTGCC T	43	1042 4	10443	2959
567296	1455	1474	GGTTAATGTTTAAATTATT G	22	1042 7	10446	2960
567297	1456	1475	AGGTAAATGTTTAAATTAT T	0	1042 8	10447	2961
567298	1457	1476	GAGGTAAATGTTTAAATTA T	0	1042 9	10448	2962
567299	1458	1477	TGAGGTAAATGTTTAAATT A	6	1043 0	10449	2963
567300	1460	1479	AATGAGGTAAATGTTTAAA T	14	1043 2	10451	2964
567301	1461	1480	GAATGAGGTAAATGTTTAA A	5	1043 3	10452	2965
567302	1462	1481	GGAATGAGGTAAATGTTTA A	27	1043 4	10453	2966
567303	1463	1482	TGGAATGAGGTAAATGTTT A	32	1043 5	10454	2967
567304	1464	1483	TTGGAATGAGGTAAATGTT T	37	1043 6	10455	2968
567305	1465	1484	CTTGGAATGAGGTAAATGT T	25	1043 7	10456	2969
567306	1468	1487	TAACTTGGAATGAGGTAA T	29	1044 0	10459	2970
567307	1469	1488	TTAACTTGGAATGAGGTAA A	44	1044 1	10460	2971
337513	1470	1489	ATTA ACTTGGAATGAGGTT A	52	1044 2	10461	2972
567308	1471	1490	CATTA ACTTGGAATGAGGT T	62	1044 3	10462	2973
567309	1472	1491	ACATTA ACTTGGAATGAGG T	58	1044 4	10463	2974
567310	1473	1492	CACATTA ACTTGGAATGAG G	78	1044 5	10464	92

【 0 5 4 5 】

【表 1 5 - 2】

567311	1475	1494	ACCACATTAACCTTGAATG A	59	1044 7	10466	2975
567312	1476	1495	GACCACATTAACCTTGAAT G	57	1044 8	10467	2976
337514	1477	1496	AGACCACATTAACCTTGGAA T	71	1044 9	10468	2977
567313	1478	1497	TAGACCACATTAACCTTGG A	43	1045 0	10469	2978
567314	1479	1498	TTAGACCACATTAACCTTGG A	59	1045 1	10470	2979
567315	1480	1499	ATTAGACCACATTAACCTT G	70	1045 2	10471	2980
567316	1481	1500	TATTAGACCACATTAACCT G	53	1045 3	10472	2981
567317	1482	1501	TTATTAGACCACATTAAC T	49	1045 4	10473	2982
567318	1483	1502	ATTATTAGACCACATTAAC T	41	1045 5	10474	2983
567319	1484	1503	GATTATTAGACCACATTAA C	47	1045 6	10475	2984
567320	1487	1506	CCAGATTATTAGACCACAT T	86	1045 9	10478	93
567321	1489	1508	TACCAGATTATTAGACCAC A	85	1046 1	10480	94
337516	1490	1509	ATACCAGATTATTAGACCA C	77	1046 2	10481	86
567322	1491	1510	AATACCAGATTATTAGACC A	50	1046 3	10482	2985
567323	1492	1511	TAATACCAGATTATTAGAC C	56	1046 4	10483	2986
567324	1494	1513	TTTAATACCAGATTATTAG A	9	1046 6	10485	2987
567325	1495	1514	ATTTAATACCAGATTATTA G	24	1046 7	10486	2988
567326	1496	1515	GATTTAATACCAGATTATT A	37	1046 8	10487	2989
567327	1500	1519	TAAGGATTTAATACCAGAT T	60	1047 2	10491	2990
567328	1507	1526	TTTCTCTTAAGGATTTAAT A	34	1047 9	10498	2991
567329	1508	1527	CTTTCTCTTAAGGATTTAAT	46	1048 0	10499	2992
567330	1509	1528	GCTTTCTCTTAAGGATTTA A	75	1048 1	10500	95
567331	1510	1529	AGCTTTCTCTTAAGGATTT A	59	1048 2	10501	2993
567332	1511	1530	AAGCTTTCTCTTAAGGATT T	30	1048 3	10502	2994

【 0 5 4 6 】

【表 1 5 - 3】

567333	1513	1532	TCAAGCTTTCTCTTAAGGA T	65	1048 5	10504	2995
567334	1514	1533	CTCAAGCTTTCTCTTAAGG A	77	1048 6	10505	96
567335	1515	1534	TCTCAAGCTTTCTCTTAAG G	75	1048 7	10506	97
567336	1516	1535	TTCTCAAGCTTTCTCTTAAG	59	1048 8	10507	2996
567337	1517	1536	TTTCTCAAGCTTTCTCTTAA	52	1048 9	10508	2997
567338	1521	1540	TCTATTTCTCAAGCTTTCTC	68	1049 3	10512	2998
567339	1522	1541	ATCTATTTCTCAAGCTTTCT	71	1049 4	10513	2999
567340	1523	1542	AATCTATTTCTCAAGCTTTC	74	1049 5	10514	3000
567341	1524	1543	AAATCTATTTCTCAAGCTT T	63	1049 6	10515	3001
567342	1525	1544	AAAATCTATTTCTCAAGCT T	54	1049 7	10516	3002
567343	1532	1551	GATAAAAAAAAAATCTATTT C	30	1050 4	10523	3003
567344	1548	1567	TAGACAGTGACTTTAAGAT A	37	1052 0	10539	3004
567345	1549	1568	ATAGACAGTGACTTTAAGA T	29	1052 1	10540	3005
567346	1550	1569	AATAGACAGTGACTTTAAG A	48	1052 2	10541	3006
567347	1551	1570	AAATAGACAGTGACTTTAA G	26	1052 3	10542	3007
567348	1552	1571	TAAATAGACAGTGACTTTA A	26	1052 4	10543	3008
567349	1553	1572	TTAAATAGACAGTGACTTT A	50	1052 5	10544	3009
567350	1554	1573	CTTAAATAGACAGTGACTT T	63	1052 6	10545	3010
567351	1555	1574	TCTTAAATAGACAGTGACT T	57	1052 7	10546	3011
567352	1556	1575	ATCTTAAATAGACAGTGAC T	69	1052 8	10547	3012
567353	1557	1576	AATCTTAAATAGACAGTGA C	40	1052 9	10548	3013
567354	1558	1577	TAATCTTAAATAGACAGTG A	30	1053 0	10549	3014
567355	1559	1578	TTAATCTTAAATAGACAGT G	25	1053 1	10550	3015
567356	1560	1579	TTTAATCTTAAATAGACAG T	0	1053 2	10551	3016

【 0 5 4 7 】

【表 1 5 - 4】

567357	1561	1580	GTTTAATCTTAAATAGACA G	34	1053 3	10552	3017
567358	1562	1581	TGTTTAATCTTAAATAGAC A	5	1053 4	10553	3018
567359	1563	1582	ATGTTTAATCTTAAATAGA C	0	1053 5	10554	3019
567360	1567	1586	TTGTATGTTTAATCTTAAAT	0	1053 9	10558	3020
567361	1568	1587	ATTGTATGTTTAATCTTAA A	8	1054 0	10559	3021
567362	1569	1588	GATTGTATGTTTAATCTTA A	20	1054 1	10560	3022
567363	1570	1589	TGATTGTATGTTTAATCTTA	29	1054 2	10561	3023
567364	1574	1593	TATGTGATTGTATGTTTAA T	7	1054 6	10565	3024
567365	1576	1595	GTTATGTGATTGTATGTTT A	43	1054 8	10567	3025
567366	1580	1599	TAAGGTTATGTGATTGTAT G	28	1055 2	10571	3026
567367	1581	1600	TTAAGGTTATGTGATTGTA T	31	1055 3	10572	3027
567368	1585	1604	TTCTTTAAGGTTATGTGATT	12	1055 7	10576	3028

【0 5 4 8】

実施例 2：MOEギャップマーによるHe p 3 B細胞におけるヒトANGPTL3の用量依存性アンチセンス阻害

上記に記載された研究においてANGPTL3 mRNAの有意なインビトロ阻害を示した5-10-5MOEギャップマーを選択し、He p 3 B細胞において様々な用量で試験した。細胞を1ウエルあたり20,000個の細胞密度で平板培養し、電気穿孔を使用して、下記の表に特定されているように0.75 μM、1.50 μM、3.00 μM、6.00 μM及び12.00 μMの濃度でアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ16時間の処理時間の後、RNAを細胞から単離し、ANGPTL3 mRNAレベルを定量的リアルタイムPCRにより測定した。ヒトプライマープローブセットRTS3492_MGBを使用して、mRNAレベルを測定した。ANGPTL3 mRNAレベルを、RIBOGREEN（登録商標）により測定して、全RNA含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べたANGPTL3の阻害率として提示する。

【0 5 4 9】

それぞれのオリゴヌクレオチドの最大半減阻害濃度（IC₅₀）も提示されている。ANGPTL3 mRNAレベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞において、用量依存的に有意に低減された。

【0 5 5 0】

【表 16】

表 15

I S I S 番号	0.75 μM	1.50 μM	3.00 μM	6.00 μM	12.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
233717	23	45	13	33	40	>12	14
544120	45	65	76	88	91	0.7	15
544145	38	42	61	82	84	1.6	16
544156	31	42	63	78	84	1.8	17
544162	35	43	71	76	82	1.6	18
544166	30	47	60	76	84	1.8	19
544199	54	61	73	83	84	0.5	20
544355	45	46	69	77	83	1.2	21
544368	12	37	63	74	81	2.6	22
544373	1	27	40	29	28	>12	23
544376	26	53	61	63	59	2.4	24
544380	16	33	41	64	39	8.4	25
544383	14	33	46	61	63	4.4	26
544410	10	41	48	62	69	3.6	27

10

【0551】

実施例 3: MOEギャップマーによる Hep 3 B 細胞におけるヒト ANGPTL 3 の用量依存性アンチセンス阻害

20

上記に記載された研究において ANGPTL 3 mRNA の有意なインビトロ阻害を示した 5-10-5 MOEギャップマーを選択し、Hep 3 B 細胞において様々な用量で試験した。細胞を 1 ウェルあたり 20,000 個の細胞密度で平板培養し、電気穿孔を使用して、下記の表に特定されているように 0.813 μM、1.625 μM、3.25 μM、6.50 μM 及び 13.00 μM の濃度でアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ 16 時間の処理時間の後、RNA を細胞から単離し、ANGPTL 3 mRNA レベルを定量的リアルタイム PCR により測定した。ヒトプライマープローブセット RTS 3492_MGB を使用して、mRNA レベルを測定した。ANGPTL 3 mRNA レベルを、RIBOGREEN (登録商標) により測定して、全 RNA 含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べた ANGPTL 3 の阻害率として提示する。

30

【0552】

それぞれのオリゴヌクレオチドの最大半減阻害濃度 (IC₅₀) も提示されている。ANGPTL 3 mRNA レベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞において、用量依存的に有意に低減された。

【0553】

【表 1 7】

表 1 6

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
337487	17	37	58	72	92	2.7	28
337492	0	0	0	5	58	>13	29
544120	23	40	65	81	91	2.2	15
560236	39	22	46	9	60	>13	30
560265	38	48	58	64	73	2.0	31
560268	37	57	60	71	83	1.5	32
560285	5	29	48	68	78	3.8	33
560306	45	64	67	81	86	0.9	34
560400	48	63	75	87	88	0.7	35
560401	49	75	79	89	88	0.5	36
560402	42	67	70	85	90	0.9	37
560469	43	55	70	74	83	1.2	38
560470	31	54	64	73	81	1.8	39
560471	26	43	59	62	77	2.7	40
560474	42	50	60	54	72	1.8	41

10

20

【 0 5 5 4 】

【表 18】

表 17

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
337487	20	35	51	78	89	1.8	28
544120	31	46	62	84	90	0.5	15
544145	4	36	60	58	89	3.8	16
544156	22	35	46	66	73	1.8	17
544162	2	21	54	69	87	>13	18
544166	15	0	25	59	89	>13	19
544199	61	37	57	53	81	0.9	20
544355	0	47	50	73	84	>13	21
544376	4	14	38	66	88	0.9	24
560566	53	68	70	76	85	>13	42
560567	55	70	75	78	89	2.7	43
560574	49	63	68	74	84	2.0	44
560596	28	40	41	52	75	1.5	45
560607	35	53	65	70	85	3.8	46
560608	40	50	62	68	83	0.9	47
560723	36	51	59	65	75	2.2	48
560735	36	44	59	72	85	>13	49
560736	26	34	50	64	80	0.7	50
560744	28	49	59	75	83	0.9	51
560778	24	46	60	67	85	1.8	52
560789	14	23	36	49	71	2.7	53
560811	32	50	65	73	87	1.2	54
560856	0	20	17	32	69	3.8	55
560925	2	16	38	52	82	2.7	56
560936	0	0	24	41	65	0.5	57
560938	0	26	30	43	50	0.9	58
560942	0	0	12	36	74	1.8	59
560956	0	16	16	68	81	0.5	60

【0 5 5 5】

【表 1 9】

表 1 8

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
337487	20	35	51	78	89	2.7	28
544120	31	46	62	84	90	1.9	15
560566	53	68	70	76	85	0.5	42
560567	55	70	75	78	89	0.4	43
560574	49	63	68	74	84	0.7	44
560596	28	40	41	52	75	3.9	45
560607	35	53	65	70	85	1.6	46
560608	40	50	62	68	83	1.6	47
560723	36	51	59	65	75	1.9	48
560735	36	44	59	72	85	2.0	49
560736	26	34	50	64	80	3.2	50
560744	28	49	59	75	83	2.1	51
560778	24	46	60	67	85	2.4	52
560789	14	23	36	49	71	5.7	53
560811	32	50	65	73	87	1.8	54

【0 5 5 6】

【表 2 0】

表 1 9

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
337487	10	21	49	73	90	3.4	28
544120	19	38	62	77	88	2.5	15
560768	1	14	14	28	51	>13	61
560777	13	35	37	56	80	4.2	62
560791	13	28	28	24	11	>13	63
560794	8	31	42	57	76	4.4	64
560799	0	14	21	43	72	7.2	65
560803	26	44	52	55	69	3.4	66
560815	16	26	26	52	60	7.6	67
560817	0	0	11	18	37	>13	68
560847	37	52	56	68	87	1.8	69
560879	15	18	38	53	72	5.4	70
560880	0	8	21	38	71	8.0	71
560891	7	25	32	35	62	8.9	72
560895	11	10	0	5	48	>13	73

【0 5 5 7】

【表 2 1】

表 2 0

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
337487	20	14	38	65	88	3.9	28
544120	22	34	51	71	86	2.9	15
544145	21	39	62	63	90	2.6	16
544156	31	41	55	72	78	2.4	17
544162	0	37	59	75	87	2.7	18
544166	8	43	45	55	75	4.0	19
544199	53	46	64	62	81	1.1	20
544355	0	0	52	72	84	2.9	21
544376	2	22	39	51	76	5.2	24
560856	10	29	36	41	69	6.4	55
560925	0	35	46	59	81	3.5	56
560936	18	9	35	55	69	5.9	57
560938	14	34	42	49	58	6.5	58
560942	8	13	27	47	77	6.1	59
560956	16	31	0	69	81	3.9	60

【0 5 5 8】

【表 2 2】

表 2 1

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
233717	11	0	33	58	75	5.0	14
337484	39	54	55	66	79	1.7	74
337487	35	42	67	82	92	1.8	28
544120	53	47	78	84	92	<0.8	15
563523	12	44	59	63	79	3.0	75
563547	33	51	55	43	58	4.6	76
563580	61	73	71	82	91	<0.8	77
563637	36	55	69	77	88	1.4	78
563639	56	71	79	88	93	<0.8	79
563641	30	42	56	77	84	2.2	80
563669	28	61	66	79	85	1.6	81
563681	35	67	74	75	70	0.9	82
563682	41	45	68	76	85	1.5	83
567068	32	37	50	66	81	2.8	84
567069	23	28	48	56	62	5.0	85

【0 5 5 9】

【表 2 3】

表 2 2

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
233717	9	0	25	62	74	5.5	14
337487	22	40	71	84	92	2.1	28
337516	36	54	78	81	92	1.3	86
544120	25	50	72	86	92	1.8	15
567078	54	64	70	78	78	<0.8	87
567115	55	65	72	80	81	<0.8	88
567134	33	58	53	57	69	2.2	89
567233	54	74	83	87	91	<0.8	90
567291	54	67	71	80	89	<0.8	91
567310	36	61	73	80	89	1.2	92
567320	63	77	88	88	92	<0.8	93
567321	55	75	89	89	93	<0.8	94
567330	31	68	76	85	93	1.2	95
567334	36	54	76	82	87	1.3	96
567335	31	49	72	80	92	1.7	97

【0 5 6 0】

【表 2 4】

表 2 3

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
233717	0	0	23	66	64	6.6	14
337487	13	44	60	74	85	2.6	28
544120	24	47	53	78	83	2.3	15
568034	35	54	51	59	46	4.2	98
568047	36	55	70	69	72	1.4	99
568048	41	64	63	66	66	0.9	100
568049	50	70	70	74	73	<0.8	101
568056	33	56	68	63	64	1.7	102
568144	27	57	63	63	76	2.0	103
568146	50	61	61	63	77	<0.8	104
568151	23	46	59	68	66	2.8	105
568206	24	40	56	61	75	3.0	106
568293	0	39	46	59	78	4.1	107
568300	22	36	61	68	73	3.0	108
568330	16	48	54	73	82	2.7	109

【0 5 6 1】

実施例 4：デオキシ、MOE 及び (S) - c E t ギャップマーによる H e p 3 B におけるヒト A N G P T L 3 のアンチセンス阻害

追加のアンチセンスオリゴヌクレオチドを、A N G P T L 3 核酸を標的にするように設計し、インビトロでの A N G P T L 3 mRNA に対するこれらの効果について試験した。1 ウェルあたり 20, 000 個の細胞密度の培養 H e p 3 B 細胞に、電気穿孔を使用して、4, 500 nM のアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ 24 時間の処理時間の後、RNA を細胞から単離し、A N G P T L 3 mRNA レベルを定量的リアルタイム PCR により測定した。ヒトプライマープロブセット R T S 3 4 9 2 _ M G

10

20

30

40

50

Bを使用して、mRNAレベルを測定した。ANGPTL3 mRNAレベルを、RIBOGREEN（登録商標）により測定して、全RNA含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べたANGPTL3の阻害率として提示する。

【0562】

下記の表における新たに設計されたキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドを、デオキシ、MOE及び（S）-cEtオリゴヌクレオチドとして設計した。デオキシ、MOE及び（S）-cEtオリゴヌクレオチドは、16個のヌクレオシドの長さであり、ここでヌクレオシドは、MOE糖修飾、（S）-cEt修飾、またはデオキシ糖残基のいずれかを有する。それぞれのアンチセンスオリゴヌクレオチドの糖修飾は、「eek-d10-kke」と記載されており、ここで、「k」は、（S）-cEt糖修飾を示し、「d」は、
10
デオキシリボースを示し、数字は、デオキシリボース糖残基の数を示し、「e」は、MOE糖修飾を示す。それぞれのオリゴヌクレオチド全体におけるヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート（P=S）連結である。それぞれのオリゴヌクレオチド全体における全てのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてオリゴヌクレオチドが標的にする最も5'にあるヌクレオシドを示す。「終止部位」は、オリゴヌクレオチドが標的にするヒト遺伝子配列の最も3'にあるヌクレオシドを示す。下記の表に列挙されているオリゴヌクレオチドは、それぞれ、本明細書において配列番号1と指定されるヒトANGPTL3 mRNA（GENBANK受入番号NM_014495.2）、または本明細書において配列番号2と指定されるヒトANGPTL3ゲノム配列（GENBANK受入番号NT_032977.9、ヌクレオチド330320
20
01～33046000の切断型）を標的にする。「該当なし」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、その特定の遺伝子配列を100%の相補性で標的にしないことを示す。

【0563】

【表 25-1】

表 24

配列番号 1 及び 2 を標的にするデオキシ、MOE 及び c E t オリゴヌクレオチドによる
ANGPTL3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配 列	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
561681	該 当 なし	該 当 なし	TCTGGAAGCAGACCTA	37	3096	3111	3029
561682	該 当 なし	該 当 なし	CTTCTGGAAGCAGACC	27	3098	3113	3030
561683	該 当 なし	該 当 なし	AAATAAGGTATAGTGA	2	11084	11099	3031
561684	該 当 なし	該 当 なし	TAGTATTAAGTGTTAA	14	11133	11148	3032
561685	該 当 なし	該 当 なし	TCATAGTATTAAGTGT	0	11136	11151	3033
561686	該 当 なし	該 当 なし	AGATTCCTTTACAATT	21	11160	11175	3034
561687	該 当 なし	該 当 なし	ACAAGATTCCTTTACA	21	11163	11178	3035
561688	該 当 なし	該 当 なし	CTGACAAGATTCCTTT	70	11166	11181	3036
561689	該 当 なし	該 当 なし	AATCTGACAAGATTCC	83	11169	11184	180
561690	該 当 なし	該 当 なし	TGTAATCTGACAAGAT	46	11172	11187	3037
561691	該 当 なし	該 当 なし	TACTGTAATCTGACAA	47	11175	11190	3038
561692	該 当 なし	該 当 なし	TCTTACTGTAATCTGA	50	11178	11193	3039
561693	該 当 なし	該 当 なし	CATTCTTACTGTAATC	40	11181	11196	3040
561694	該 当 なし	該 当 なし	GTTCAATCTTACTGTA	71	11184	11199	3041
561695	該 当 なし	該 当 なし	ATATGTTCAATCTTAC	2	11188	11203	3042
561696	該 当 なし	該 当 なし	GCCACAAATATGTTCA	80	11195	11210	3043

【 0 5 6 4 】

【表 2 5 - 2】

561697	該 当 なし	該 当 なし	GATGCCACAAATATGT	70	11198	11213	3044
561698	該 当 なし	該 当 なし	CTCGATGCCACAAATA	80	11201	11216	181
561699	該 当 なし	該 当 なし	TAACTCGATGCCACAA	86	11204	11219	182
561700	該 当 なし	該 当 なし	CTTTAACTCGATGCCA	77	11207	11222	3045
561701	該 当 なし	該 当 なし	AAACTTTAACTCGATG	39	11210	11225	3046
561702	該 当 なし	該 当 なし	TATAAACTTTAACTCG	13	11213	11228	3047
561703	該 当 なし	該 当 なし	CACAGCATATTTAGGG	71	11233	11248	3048
561704	該 当 なし	該 当 なし	TAGAATCACAGCATAT	68	11239	11254	3049
561705	該 当 なし	該 当 なし	TATTAGAATCACAGCA	73	11242	11257	3050
561706	該 当 なし	該 当 なし	AATGTATTAGAATCAC	40	11246	11261	3051
561707	該 当 なし	該 当 なし	ACGAATGTATTAGAAT	22	11249	11264	3052
561708	該 当 なし	該 当 なし	TACACGAATGTATTAG	33	11252	11267	3053
561709	該 当 なし	該 当 なし	ACCTACACGAATGTAT	42	11255	11270	3054
561710	該 当 なし	該 当 なし	AAAACCTACACGAATG	24	11258	11273	3055
561711	該 当 なし	該 当 なし	TTGAAAACCTACACGA	34	11261	11276	3056
561712	該 当 なし	該 当 なし	TACTTGAAAACCTACA	33	11264	11279	3057
561713	該 当 なし	該 当 なし	GTTTATTTCTACTTGA	53	11273	11288	3058
561714	該 当 なし	該 当 なし	GAGGTTTATTTCTACT	69	11276	11291	3059
561715	該 当 なし	該 当 なし	TACGAGGTTTATTCT	21	11279	11294	3060
561716	該 当 なし	該 当 なし	TGTTACGAGGTTTATT	47	11282	11297	3061
561717	該 当 なし	該 当 なし	ACTTGTTACGAGGTTT	70	11285	11300	3062

【 0 5 6 5 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 3】

561718	該 当 なし	該 当 なし	CAGTAACTTGTTACGA	60	11290	11305	3063
561719	該 当 なし	該 当 なし	G TTCAGTAACTTGTTA	40	11293	11308	3064
561720	該 当 なし	該 当 なし	TCAGGCTGTTTAAACG	59	11308	11323	3065
561721	該 当 なし	該 当 なし	TTGTCAGGCTGTTTAA	74	11311	11326	3066
561722	該 当 なし	該 当 なし	TGCTTGTCAGGCTGTT	82	11314	11329	183
561723	該 当 なし	該 当 なし	ACATGCTTGTCAGGCT	84	11317	11332	184
561724	該 当 なし	該 当 なし	TATACATGCTTGTCAG	75	11320	11335	3067
561725	該 当 なし	該 当 なし	GTCTTTGTTTATTGAA	49	11347	11362	3068
561726	該 当 なし	該 当 なし	TGGGTCTTTGTTTATT	27	11350	11365	3069
561727	該 当 なし	該 当 なし	GACTGGGTCTTTGTTT	20	11353	11368	3070
561728	該 当 なし	該 当 なし	ATAATTTAGGGACTGG	20	11363	11378	3071
561729	該 当 なし	該 当 なし	TCTATAATTTAGGGAC	39	11366	11381	3072
561730	該 当 なし	該 当 なし	CGATAAACATGCAAGA	68	11394	11409	3073
561731	該 当 なし	該 当 なし	TGTCGATAAACATGCA	80	11397	11412	3074
561732	該 当 なし	該 当 なし	TGATGTCGATAAACAT	68	11400	11415	3075
561733	該 当 なし	該 当 なし	TTGTGATGTCGATAAA	28	11403	11418	3076
561734	該 当 なし	該 当 なし	CTGTTGTGATGTCGAT	74	11406	11421	3077
561735	該 当 なし	該 当 なし	GATCTGTTGTGATGTC	59	11409	11424	3078
561736	該 当 なし	該 当 なし	AGGGATCTGTTGTGAT	24	11412	11427	3079
561737	該 当 なし	該 当 なし	TTTAGGGATCTGTTGT	19	11415	11430	3080
561738	該 当 なし	該 当 なし	GGATTTAGGGATCTGT	27	11418	11433	3081

【 0 5 6 6 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 4】

561739	該 当 なし	該 当 なし	GATTTAGGGATTTAGG	44	11425	11440	3082
561740	該 当 なし	該 当 なし	TCTTTAGGGATTTAGG	38	11433	11448	3083
561741	該 当 なし	該 当 なし	TAATCTTTAGGGATTT	0	11436	11451	3084
561742	該 当 なし	該 当 なし	ATCTAATCTTTAGGGA	0	11439	11454	3085
561743	該 当 なし	該 当 なし	TGTATCTAATCTTTAG	15	11442	11457	3086
561744	該 当 なし	該 当 なし	AAATTTGTATCTAATC	21	11447	11462	3087
561745	該 当 なし	該 当 なし	GTAAAAAATTTGTATC	23	11452	11467	3088
561746	該 当 なし	該 当 なし	GTGGTAAAAAATTTGT	32	11455	11470	3089
561747	該 当 なし	該 当 なし	GATACTGTGGTAAAAA	45	11461	11476	3090
561748	該 当 なし	該 当 なし	AGTGATACTGTGGTAA	60	11464	11479	3091
561749	該 当 なし	該 当 なし	ACAAGTGATACTGTGG	75	11467	11482	3092
561750	該 当 なし	該 当 なし	CTGACAAGTGATACTG	59	11470	11485	3093
561751	該 当 なし	該 当 なし	ATTCTGACAAGTGATA	48	11473	11488	3094
561752	該 当 なし	該 当 なし	TAAATTCTGACAAGTG	59	11476	11491	3095
561753	該 当 なし	該 当 なし	TACTGGCAGTTTTAAA	42	11508	11523	3096
561754	該 当 なし	該 当 なし	TCTTACTGGCAGTTTT	51	11511	11526	3097
561755	該 当 なし	該 当 なし	ATTTCTTACTGGCAGT	69	11514	11529	3098
561756	該 当 なし	該 当 なし	AAAATTTCTTACTGGC	57	11517	11532	3099
561757	該 当 なし	該 当 なし	AACAAATGGGTTTAAT	0	11535	11550	3100
562374	該 当 なし	該 当 なし	GAATATTTGCAAGTCT	68	9230	9245	3101
562375	該 当 なし	該 当 なし	GTAGAGGAATATTTGC	83	9236	9251	151

【 0 5 6 7 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 5】

562376	該 当 なし	該 当 なし	TCATTGGTAGAGGAAT	23	9242	9257	3102
562377	該 当 なし	該 当 なし	ATATTTTAAAGTCTCG	17	9258	9273	3103
562378	該 当 なし	該 当 なし	GTTACATTATTATAGA	29	9273	9288	3104
562379	該 当 なし	該 当 なし	GTGAAATGTGTTACAT	54	9282	9297	3105
562380	該 当 なし	該 当 なし	TCACCAGTGAAATGTG	64	9288	9303	3106
562381	該 当 なし	該 当 なし	CATGTTTCACCAGTGA	78	9294	9309	3107
562382	該 当 なし	該 当 なし	ACAAGACATGTTTCAC	36	9300	9315	3108
562383	該 当 なし	該 当 なし	CATATGACAAGACATG	42	9306	9321	3109
562384	該 当 なし	該 当 なし	CTATAATGCATATGAC	5	9314	9329	3110
562385	該 当 なし	該 当 なし	TCCTTTCTATAATGCA	65	9320	9335	3111
562386	該 当 なし	該 当 なし	TGATTATCCTTTCTAT	27	9326	9341	3112
562387	該 当 なし	該 当 なし	AAAGTCTGATTATCCT	90	9332	9347	152
562388	該 当 なし	該 当 なし	TAACTGAAAGTCTGAT	59	9338	9353	3113
562389	該 当 なし	該 当 なし	GTGCACAAAAATGTTA	42	9366	9381	3114
562390	該 当 なし	該 当 なし	AGCTATGTGCACAAAA	77	9372	9387	3115
562391	該 当 なし	該 当 なし	GAAGATAGCTATGTGC	64	9378	9393	3116
562392	該 当 なし	該 当 なし	TTTATTGAAGATAGCT	33	9384	9399	3117
562393	該 当 なし	該 当 なし	TCATTTTAGTGTATCT	40	9424	9439	3118
562394	該 当 なし	該 当 なし	CCTTGATCATTTTAGT	15	9430	9445	3119
562395	該 当 なし	該 当 なし	TGAATCCCTTGATCAT	59	9436	9451	3120
562396	該 当 なし	該 当 なし	TAGTCTTGAATCCCTT	83	9442	9457	153

【 0 5 6 8 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 6】

562397	該 当 なし	該 当 なし	GTTGTTTAGTCTTGAA	65	9448	9463	3121
562398	該 当 なし	該 当 なし	AATTGAGTTGTTTAGT	21	9454	9469	3122
562399	該 当 なし	該 当 なし	GCAACTAATTGAGTTG	15	9460	9475	3123
562400	該 当 なし	該 当 なし	ATTGGTGCAACTAATT	25	9466	9481	3124
562401	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTTTATTGGTGCA	53	9473	9488	3125
562402	該 当 なし	該 当 なし	GGACACTGACAGTTTT	43	9496	9511	3126
562403	該 当 なし	該 当 なし	CAGGTTGGACACTGAC	23	9502	9517	3127
562404	該 当 なし	該 当 なし	TAAGTACAGGTTGGAC	33	9508	9523	3128
562405	該 当 なし	該 当 なし	AGTTATTAAGTACAGG	34	9514	9529	3129
562406	該 当 なし	該 当 なし	TCTGTGAGTTATTAAG	10	9520	9535	3130
562407	該 当 なし	該 当 なし	ACCAAAATTCTCCTGA	1	9554	9569	3131
562408	該 当 なし	該 当 なし	ACCTGAATAACCCTCT	73	9811	9826	3132
562409	該 当 なし	該 当 なし	GGTATCAGAAAAAGAT	14	9827	9842	3133
562410	該 当 なし	該 当 なし	AGTATTGGTATCAGAA	13	9833	9848	3134
562411	該 当 なし	該 当 なし	GGAAGATACTTTGAAG	25	9861	9876	3135
562412	該 当 なし	該 当 なし	AATGTGGGAAGATACT	23	9867	9882	3136
562413	該 当 なし	該 当 なし	CAGATAATAGCTAATA	29	9882	9897	3137
562414	該 当 なし	該 当 なし	TCATTGCAGATAATAG	45	9888	9903	3138
562415	該 当 なし	該 当 なし	AAGTTGTCATTGCAGA	86	9894	9909	154
562416	該 当 なし	該 当 なし	GATTCGGATTTTAAA	19	9909	9924	3139
562417	該 当 なし	該 当 なし	ATTGGGATTCGGATT	34	9915	9930	3140

【 0 5 6 9 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 7】

562418	該 当 なし	該 当 なし	ACGCTTATTTGGGATT	64	9921	9936	3141
562419	該 当 なし	該 当 なし	TCTAGAGAGAAAACGC	64	9933	9948	3142
562420	該 当 なし	該 当 なし	AGTTAAGAGGTTTTCG	34	9949	9964	3143
562421	該 当 なし	該 当 なし	CATTATAGTTAAGAGG	24	9955	9970	3144
562422	該 当 なし	該 当 なし	CACTTTCATTATAGTT	13	9961	9976	3145
562423	該 当 なし	該 当 なし	TAGAATGAACACTTTC	63	9970	9985	3146
562424	該 当 なし	該 当 なし	TTGAACTAGAATGAAC	16	9976	9991	3147
562425	該 当 なし	該 当 なし	ACCTGATTGAACTAGA	51	9982	9997	3148
562426	該 当 なし	該 当 なし	TAAAATACCTGATTGA	19	9988	10003	3149
562427	該 当 なし	該 当 なし	TAGAGGTAAAATACCT	12	9994	10009	3150
562428	該 当 なし	該 当 なし	GAAGATTAGAGGTAAA	1	10000	10015	3151
562429	該 当 なし	該 当 なし	TCTGAGGAAGATTAGA	31	10006	10021	3152
562430	該 当 なし	該 当 なし	TATACACTACCAAAAA	0	10030	10045	3153
562431	該 当 なし	該 当 なし	ATAATCTATACACTAC	0	10036	10051	3154
562432	該 当 なし	該 当 なし	TAAGTCCCAATTTTAA	33	10065	10080	3155
562433	該 当 なし	該 当 なし	TCTGTATAAGTCCCAA	89	10071	10086	155
562434	該 当 なし	該 当 なし	CCAGTTTTAAATAATC	20	10085	10100	3156
562435	該 当 なし	該 当 なし	TGTATCCCAGTTTTAA	44	10091	10106	3157
562436	該 当 なし	該 当 なし	GATGCATGTATCCCAG	91	10097	10112	156
562437	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTAGATGCATGTA	69	10103	10118	3158
562438	該 当 なし	該 当 なし	TACAGTGTTTTAGATG	28	10109	10124	3159

【 0 5 7 0 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 8】

562439	該 当 なし	該 当 なし	GTAAGTTTATCTTCCT	78	10138	10153	157
562440	該 当 なし	該 当 なし	TTCCCCGTAAGTTTAT	33	10144	10159	3160
562441	該 当 なし	該 当 なし	CTGTATTTCCCCGTAA	55	10150	10165	3161
562442	該 当 なし	該 当 なし	CTGTTACTGTATTTCC	79	10156	10171	158
562443	該 当 なし	該 当 なし	TAGTTACTGTTACTGT	70	10162	10177	3162
562444	該 当 なし	該 当 なし	CGTATGTAGTTACTGT	66	10168	10183	3163
562445	該 当 なし	該 当 なし	AATGGGTACAGACTCG	72	10182	10197	3164
562446	該 当 なし	該 当 なし	GCAATTTAATGGGTAC	59	10189	10204	3165
562447	該 当 なし	該 当 なし	GATAGATATGCAATTT	20	10198	10213	3166
562448	該 当 なし	該 当 なし	AAAGGAGATAGATATG	22	10204	10219	3167
562449	該 当 なし	該 当 なし	CCTCCTAAAGGAGATA	42	10210	10225	3168
562450	該 当 なし	該 当 なし	CACCAGCCTCCTAAAG	37	10216	10231	3169
560990	709	724	TTCTTGGTGCTCTTGG	89	6722	6737	111
561373	1197	1212	TTTGTGATCCCAAGTA	40	9772	9787	3170
561374	1199	1214	GCTTTGTGATCCCAAG	76	9774	9789	3171
561375	1201	1216	TTGCTTTGTGATCCCA	82	9776	9791	3172
561376	1203	1218	TTTTGCTTTGTGATCC	40	9778	9793	3173
561377	1205	1220	CCTTTTGCTTTGTGAT	38	9780	9795	3174
561378	1207	1222	GTCCTTTTGCTTTGTG	75	9782	9797	3175
561379	1209	1224	GTGTCCTTTTGCTTTG	40	9784	9799	3176
561527	1604	1619	GAAATGTAAACGGTAT	47	10576	10591	3177
561528	1606	1621	GAGAAATGTAAACGGT	89	10578	10593	174
561529	1608	1623	TTGAGAAATGTAAACG	55	10580	10595	3178
561530	1611	1626	TGATTGAGAAATGTAA	18	10583	10598	3179
561531	1613	1628	TTTGATTGAGAAATGT	30	10585	10600	3180
561532	1619	1634	AAGAATTTTGATTGAG	53	10591	10606	3181
561533	1621	1636	ATAAGAATTTTGATTG	29	10593	10608	3182
561534	1632	1647	CAAATAGTATTATAAG	6	10604	10619	3183
561535	1653	1668	CCCACATCACAAAATT	70	10625	10640	3184
561536	1657	1672	GATTCCCACATCACAA	77	10629	10644	3185
561537	1659	1674	TTGATTCCCACATCAC	78	10631	10646	3186

【 0 5 7 1 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 9】

561538	1661	1676	AATTGATTCCCACATC	68	10633	10648	3187
561539	1663	1678	AAAATTGATTCCCACA	72	10635	10650	3188
561540	1665	1680	CTAAAATTGATTCCCA	54	10637	10652	3189
561541	1668	1683	CATCTAAAATTGATTC	0	10640	10655	3190
561542	1670	1685	ACCATCTAAAATTGAT	35	10642	10657	3191
561543	1672	1687	TGACCATCTAAAATTG	55	10644	10659	3192
561544	1674	1689	TGTGACCATCTAAAAT	56	10646	10661	3193
561545	1676	1691	ATTGTGACCATCTAAA	73	10648	10663	3194
561546	1678	1693	AGATTGTGACCATCTA	67	10650	10665	3195
561547	1680	1695	CTAGATTGTGACCATC	50	10652	10667	3196
561548	1682	1697	ATCTAGATTGTGACCA	77	10654	10669	3197
561549	1684	1699	TAATCTAGATTGTGAC	55	10656	10671	3198
561550	1686	1701	TATAATCTAGATTGTG	28	10658	10673	3199
561551	1688	1703	ATTATAATCTAGATTG	52	10660	10675	3200
561552	1690	1705	TGATTATAATCTAGAT	43	10662	10677	3201
561553	1692	1707	ATTGATTATAATCTAG	53	10664	10679	3202
561554	1694	1709	CTATTGATTATAATCT	54	10666	10681	3203
561555	1696	1711	ACCTATTGATTATAAT	44	10668	10683	3204
561556	1698	1713	TCACCTATTGATTATA	52	10670	10685	3205
561557	1700	1715	GTTACCTATTGATTA	50	10672	10687	3206
561558	1702	1717	AAGTTCACCTATTGAT	58	10674	10689	3207
561559	1704	1719	ATAAGTTCACCTATTG	66	10676	10691	3208
561560	1706	1721	TAATAAGTTCACCTAT	38	10678	10693	3209
561561	1708	1723	TTAATAAGTTCACCT	50	10680	10695	3210
561562	1710	1725	TATTTAATAAGTTCAC	32	10682	10697	3211
561563	1712	1727	GTTATTTAATAAGTTC	47	10684	10699	3212
561564	1761	1776	CATATGATGCCTTTTA	63	10733	10748	3213
561565	1763	1778	CTCATATGATGCCTTT	81	10735	10750	175
561566	1765	1780	AGCTCATATGATGCCT	81	10737	10752	176
561567	1767	1782	TTAGCTCATATGATGC	84	10739	10754	177
561568	1769	1784	TATTAGCTCATATGAT	46	10741	10756	3214
561569	1771	1786	GATATTAGCTCATATG	49	10743	10758	3215
561570	1773	1788	GTGATATTAGCTCATA	81	10745	10760	3216
561571	1775	1790	TTGTGATATTAGCTCA	85	10747	10762	178
561572	1777	1792	AGTTGTGATATTAGCT	68	10749	10764	3217
561573	1779	1794	AAAGTTGTGATATTAG	45	10751	10766	3218
561574	1781	1796	GGAAAGTTGTGATATT	27	10753	10768	3219
561575	1783	1798	TGGGAAAGTTGTGATA	36	10755	10770	3220
561576	1785	1800	ACTGGGAAAGTTGTGA	83	10757	10772	179
561577	1787	1802	AAACTGGGAAAGTTGT	56	10759	10774	3221
561578	1789	1804	TTAAACTGGGAAAGTT	44	10761	10776	3222
561579	1794	1809	GTTTTTTAAACTGGGA	58	10766	10781	3223
561580	1796	1811	TAGTTTTTTAAACTGG	0	10768	10783	3224

【 0 5 7 2 】

10

20

30

40

【表 2 5 - 1 0】

561581	1802	1817	GAGTACTAGTTTTTTA	18	10774	10789	3225
561582	1804	1819	AAGAGTACTAGTTTTT	55	10776	10791	3226
561583	1806	1821	ACAAGAGTACTAGTTT	51	10778	10793	3227
561584	1808	1823	TAACAAGAGTACTAGT	53	10780	10795	3228
561585	1810	1825	TTTAACAAGAGTACTA	48	10782	10797	3229
561586	1812	1827	GTTTTAACAAGAGTAC	49	10784	10799	3230
561587	1814	1829	GAGTTTTAACAAGAGT	54	10786	10801	3231
561588	1816	1831	TAGAGTTTTAACAAGA	9	10788	10803	3232
561589	1819	1834	GTTTAGAGTTTTAACA	24	10791	10806	3233
561590	1822	1837	CAAGTTTAGAGTTTTA	30	10794	10809	3234
561591	1824	1839	GTCAAGTTTAGAGTTT	60	10796	10811	3235
561592	1826	1841	TAGTCAAGTTTAGAGT	56	10798	10813	3236
561593	1828	1843	TTTAGTCAAGTTTAGA	41	10800	10815	3237
561594	1830	1845	TATTTAGTCAAGTTTA	14	10802	10817	3238
561595	1832	1847	TGTATTTAGTCAAGTT	39	10804	10819	3239
561596	1834	1849	TCTGTATTTAGTCAAG	51	10806	10821	3240
561597	1836	1851	CCTCTGTATTTAGTCA	72	10808	10823	3241
561598	1838	1853	GTCCTCTGTATTTAGT	55	10810	10825	3242
561599	1840	1855	CAGTCCTCTGTATTTA	63	10812	10827	3243
561600	1842	1857	ACCAGTCCTCTGTATT	66	10814	10829	3244
561601	1844	1859	TTACCAGTCCTCTGTA	57	10816	10831	3245
561602	1846	1861	AATTACCAGTCCTCTG	43	10818	10833	3246
561603	1848	1863	ACAATTACCAGTCCTC	67	10820	10835	3247

【 0 5 7 3 】

10

20

【表 2 6 - 1】

表 2 5

配列番号 1 及び 2 を標的にするデオキシ、MOE 及び (S) - c E t ギャップマーによる ANGPTL3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配列番号 1 の終止 部位	配列	阻 害%	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配列番号 2 の終止 部位	配 列 番 号
561770	該 当 なし	該当なし	ACAAAGGTAGGTCACC	77	11576	11591	143
586719	該 当 なし	該当なし	TCTGACAAGATTCCTT	76	11167	11182	3248
586720	該 当 なし	該当なし	ATCTGACAAGATTCCT	79	11168	11183	3249
586721	該 当 なし	該当なし	TAATCTGACAAGATTC	50	11170	11185	3250
586722	該 当 なし	該当なし	GTAATCTGACAAGATT	41	11171	11186	3251
586723	該 当 なし	該当なし	CTTGTCAGGCTGTTTA	50	11312	11327	3252
586724	該 当 なし	該当なし	GCTTGTCAGGCTGTTT	81	11313	11328	3253
586725	該 当 なし	該当なし	ATGCTTGTCAGGCTGT	78	11315	11330	3254
586726	該 当 なし	該当なし	TACATGCTTGTCAGGC	78	11318	11333	3255
586727	該 当 なし	該当なし	ATACATGCTTGTCAGG	76	11319	11334	3256
586728	該 当 なし	該当なし	AAAGGTAGGTCACCAT	72	11574	11589	3257
586729	該 当 なし	該当なし	CAAAGGTAGGTCACCA	69	11575	11590	3258
586730	該 当 なし	該当なし	GACAAAGGTAGGTCAC	55	11577	11592	3259
586731	該 当 なし	該当なし	TGACAAAGGTAGGTCA	32	11578	11593	3260
586732	該 当 なし	該当なし	TCTGACATAGCTTTTT	63	5436	5451	3261
586733	該 当 なし	該当なし	ATTCTGACATAGCTTT	76	5438	5453	3262

【 0 5 7 4 】

【表 2 6 - 2】

586734	該 当 なし	該当なし	GATTCTGACATAGCTT	73	5439	5454	3263
586735	該 当 なし	該当なし	GGATTCTGACATAGCT	81	5440	5455	3264
586736	該 当 なし	該当なし	ATGGATTCTGACATAG	74	5442	5457	3265
586737	該 当 なし	該当なし	CATGGATTCTGACATA	72	5443	5458	3266
586738	該 当 なし	該当なし	ACATGGATTCTGACAT	59	5444	5459	3267
586739	該 当 なし	該当なし	TACATGGATTCTGACA	71	5445	5460	3268
586740	該 当 なし	該当なし	ATACATGGATTCTGAC	60	5446	5461	3269
586741	該 当 なし	該当なし	TTTAGCAGCACTACTA	65	5628	5643	3270
586742	該 当 なし	該当なし	TTTTAGCAGCACTACT	51	5629	5644	3271
586743	該 当 なし	該当なし	CTTTTAGCAGCACTAC	74	5630	5645	3272
586744	該 当 なし	該当なし	CCTTTTAGCAGCACTA	83	5631	5646	223
586745	該 当 なし	該当なし	ACCTTTTAGCAGCACT	84	5632	5647	224
586746	該 当 なし	該当なし	AAACCTTTTAGCAGCA	87	5634	5649	225
586747	該 当 なし	該当なし	AAAACCTTTTAGCAGC	80	5635	5650	3273
586748	該 当 なし	該当なし	GATAAAAAACCTTTTA	16	5640	5655	3274
586749	該 当 なし	該当なし	TGATAAAAAACCTTTT	25	5641	5656	3275
586750	該 当 なし	該当なし	AGATGTTGGCAGGTTG	72	6188	6203	3276
586751	該 当 なし	該当なし	TAGATGTTGGCAGGTT	76	6189	6204	3277
586752	該 当 なし	該当なし	GTAGATGTTGGCAGGT	73	6190	6205	3278
586753	該 当 なし	該当なし	TGTAGATGTTGGCAGG	65	6191	6206	3279
586754	該 当 なし	該当なし	CTGTAGATGTTGGCAG	61	6192	6207	3280

【 0 5 7 5 】

10

20

30

40

【表 2 6 - 3】

586755	該 当 なし	該当なし	ATCTGTAGATGTTGGC	84	6194	6209	226
586756	該 当 なし	該当なし	TATCTGTAGATGTTGG	71	6195	6210	3281
586757	該 当 なし	該当なし	ATATCTGTAGATGTTG	61	6196	6211	3282
586758	該 当 なし	該当なし	CATATCTGTAGATGTT	63	6197	6212	3283
586759	該 当 なし	該当なし	TTTGAACCAGGCTTTC	47	6243	6258	3284
586760	該 当 なし	該当なし	AATTTGAACCAGGCTT	78	6245	6260	3285
586761	該 当 なし	該当なし	TAATTTGAACCAGGCT	83	6246	6261	227
586762	該 当 なし	該当なし	CATAATTTGAACCAGG	81	6248	6263	3286
586763	該 当 なし	該当なし	ACATAATTTGAACCAG	36	6249	6264	3287
586764	該 当 なし	該当なし	TACATAATTTGAACCA	38	6250	6265	3288
586765	該 当 なし	該当なし	ATACATAATTTGAACC	15	6251	6266	3289
586766	該 当 なし	該当なし	ACATTGGTCGGAAAAC	43	6424	6439	3290
586767	該 当 なし	該当なし	GACATTGGTCGGAAAA	49	6425	6440	3291
586768	該 当 なし	該当なし	AGACATTGGTCGGAAA	59	6426	6441	3292
586769	該 当 なし	該当なし	CAGACATTGGTCGGAA	66	6427	6442	3293
586770	該 当 なし	該当なし	GCAGACATTGGTCGGA	80	6428	6443	3294
586771	該 当 なし	該当なし	AAGCAGACATTGGTCG	65	6430	6445	3295
586772	該 当 なし	該当なし	TGTACAGATTACCTGT	51	6506	6521	3296
586773	該 当 なし	該当なし	TTGTACAGATTACCTG	34	6507	6522	3297
586774	該 当 なし	該当なし	ATTGTACAGATTACCT	62	6508	6523	3298
586775	該 当 なし	該当なし	GATTGTACAGATTACC	59	6509	6524	3299

【 0 5 7 6 】

10

20

30

40

【表 2 6 - 4】

586776	該 当 なし	該 当なし	AGATTGTACAGATTAC	46	6510	6525	3300
586777	該 当 なし	該 当なし	TCAGATTGTACAGATT	63	6512	6527	3301
586778	該 当 なし	該 当なし	TTCAGATTGTACAGAT	63	6513	6528	3302
586779	該 当 なし	該 当なし	ATTCAGATTGTACAGA	71	6514	6529	3303
586780	該 当 なし	該 当なし	TATTCAGATTGTACAG	55	6515	6530	3304
586781	該 当 なし	該 当なし	TTATTCAGATTGTACA	52	6516	6531	3305
586782	該 当 なし	該 当なし	TAGGTATGTCTTTTAT	52	6936	6951	3306
586783	該 当 なし	該 当なし	TGTCTTAGGTATGTCT	76	6941	6956	3307
586784	該 当 なし	該 当なし	ATTGTCTTAGGTATGT	73	6943	6958	3308
586785	該 当 なし	該 当なし	GATTGTCTTAGGTATG	60	6944	6959	3309
586786	該 当 なし	該 当なし	TTCTTAGATGGCGTGT	74	7207	7222	3310
586787	該 当 なし	該 当なし	TTTTCTTAGATGGCGT	86	7209	7224	228
586788	該 当 なし	該 当なし	ATTTTTCTTAGATGGC	75	7211	7226	3311
586789	該 当 なし	該 当なし	CATTTTTCTTAGATGG	49	7212	7227	3312
586790	該 当 なし	該 当なし	GCATTTTTCTTAGATG	47	7213	7228	3313
586791	該 当 なし	該 当なし	ATAAGTCCCAATTTTA	27	10066	10081	3314
586792	該 当 なし	該 当なし	TATAAGTCCCAATTTT	27	10067	10082	3315
586793	該 当 なし	該 当なし	GTATAAGTCCCAATTT	28	10068	10083	3316
586794	該 当 なし	該 当なし	TGTATAAGTCCCAATT	38	10069	10084	3317
586795	該 当 なし	該 当なし	CTGTATAAGTCCCAAT	69	10070	10085	3318
586796	該 当 なし	該 当なし	ATCTGTATAAGTCCCA	88	10072	10087	229

【 0 5 7 7 】

【表 2 6 - 5】

586797	該 当 なし	該当なし	AATCTGTATAAGTCCC	84	10073	10088	230
586798	該 当 なし	該当なし	TAATCTGTATAAGTCC	58	10074	10089	3319
586799	該 当 なし	該当なし	ATAATCTGTATAAGTC	21	10075	10090	3320
586800	該 当 なし	該当なし	AATAATCTGTATAAGT	12	10076	10091	3321
586801	該 当 なし	該当なし	TGCATGTATCCCAGTT	80	10095	10110	3322
586802	該 当 なし	該当なし	ATGCATGTATCCCAGT	83	10096	10111	231
586803	該 当 なし	該当なし	AGATGCATGTATCCCA	79	10098	10113	232
586804	該 当 なし	該当なし	TAGATGCATGTATCCC	87	10099	10114	3323
586805	該 当 なし	該当なし	TTAGATGCATGTATCC	78	10100	10115	3324
586806	該 当 なし	該当なし	TTTAGATGCATGTATC	50	10101	10116	3325
586653	7	22	GTGGAAGTGTCTT	63	3111	3126	3326
586656	9	24	ACGTGGAAGTGTCTT	72	3113	3128	3327
586658	99	114	TTGATCAATTCTGGAG	74	3203	3218	3328
586660	101	116	TCTTGATCAATTCTGG	71	3205	3220	3329
561011	102	117	GTCTTGATCAATTCTG	91	3206	3221	114
586661	103	118	TGTCTTGATCAATTCT	85	3207	3222	209
586663	134	149	GGCTCTGGAGATAGAG	63	3238	3253	3330
586665	136	151	TTGGCTCTGGAGATAG	63	3240	3255	3331
586668	140	155	GATTTTGGCTCTGGAG	64	3244	3259	3332
586669	142	157	TTGATTTTGGCTCTGG	89	3246	3261	210
561026	143	158	CTTGATTTTGGCTCTG	84	3247	3262	117
586670	144	159	TCTTGATTTTGGCTCT	71	3248	3263	3333
586671	146	161	AATCTTGATTTTGGCT	70	3250	3265	3334
586672	148	163	CAAATCTTGATTTTGG	81	3252	3267	3335
586673	298	313	GCAGCGATAGATCATA	76	3402	3417	3336
586674	300	315	TTGCAGCGATAGATCA	76	3404	3419	3337
586675	304	319	TGGTTTGCAGCGATAG	82	3408	3423	3338
586676	306	321	ACTGGTTTGCAGCGAT	89	3410	3425	211
586677	315	330	TTTGATTTCACTGGTT	62	3419	3434	3339
586678	317	332	TCTTTGATTTCACTGG	66	3421	3436	3340
586679	342	357	AGTTCTTCTCAGTTCC	77	3446	3461	3341
586680	476	491	TTAGTTAGTTGCTCTT	65	3580	3595	3342
586681	478	493	AGTTAGTTAGTTGCTC	69	3582	3597	3343

【 0 5 7 8 】

【表 2 6 - 6】

586682	703	718	GTGCTCTTGGCTTGGA	78	6716	6731	3344
586683	705	720	TGGTGCTCTTGGCTTG	77	6718	6733	3345
586684	802	817	TATGTTACCTCTGTT	55	7387	7402	3346
586685	804	819	TGTATGTTACCTCTG	79	7389	7404	3347
586686	1260	1275	ACACTCATCATGCCAC	72	10232	10247	3348
586687	1262	1277	CCACACTCATCATGCC	82	10234	10249	3349
586688	1308	1323	AGATTTTGCTCTTGGT	87	10280	10295	212
586689	1310	1325	TTAGATTTTGCTCTTG	78	10282	10297	3350
586690	1351	1366	CATTTTGAGACTTCCA	91	10323	10338	213
586691	1353	1368	TCCATTTTGAGACTTC	86	10325	10340	214
586692	1365	1380	AGAGTATAACCTTCCA	88	10337	10352	220
586693	1367	1382	ATAGAGTATAACCTTC	69	10339	10354	3351
586694	1402	1417	AATCTGTTGGATGGAT	59	10374	10389	3352
586695	1404	1419	TGAATCTGTTGGATGG	79	10376	10391	3353
586696	1420	1435	TTCATTCAAAGCTTTC	82	10392	10407	3354
586697	1422	1437	AGTTCATTCAAAGCTT	73	10394	10409	3355
561463	1423	1438	CAGTTCATTCAAAGCT	88	10395	10410	127
586698	1424	1439	TCAGTTCATTCAAAGC	69	10396	10411	3356
586699	1488	1503	GATTATTAGACCACAT	63	10460	10475	3357
586700	1490	1505	CAGATTATTAGACCAC	90	10462	10477	221
561487	1491	1506	CCAGATTATTAGACCA	95	10463	10478	131
586701	1492	1507	ACCAGATTATTAGACC	85	10464	10479	215
586702	1552	1567	TAGACAGTGACTTTAA	83	10524	10539	216
586703	1554	1569	AATAGACAGTGACTTT	70	10526	10541	3358
586704	1605	1620	AGAAATGTAAACGGTA	76	10577	10592	3359
586705	1607	1622	TGAGAAATGTAAACGG	83	10579	10594	217
586706	1762	1777	TCATATGATGCCTTTT	69	10734	10749	3360
586707	1764	1779	GCTCATATGATGCCTT	84	10736	10751	218
586708	1766	1781	TAGCTCATATGATGCC	83	10738	10753	222
561567	1767	1782	TTAGCTCATATGATGC	81	10739	10754	177
586709	1768	1783	ATTAGCTCATATGATG	40	10740	10755	3361
586710	1774	1789	TGTGATATTAGCTCAT	73	10746	10761	3362
586711	1776	1791	GTTGTGATATTAGCTC	80	10748	10763	3363
586712	1905	1920	TACTCTGTGCTGACGA	81	10877	10892	3364
586713	1907	1922	CATACTCTGTGCTGAC	81	10879	10894	3365
586714	2052	2067	GTTTAAAGACAGCGAA	72	11024	11039	3366
586715	2054	2069	TTGTTTAAAGACAGCG	81	11026	11041	3367
586716	2068	2083	GTAGTCATCTCCATTT	63	11040	11055	3368
586717	2070	2085	TAGTAGTCATCTCCAT	74	11042	11057	3369
561650	2071	2086	TTAGTAGTCATCTCCA	79	11043	11058	142
586718	2072	2087	CTTAGTAGTCATCTCC	84	11044	11059	219

【0 5 7 9】

実施例 5：デオキシ、MOE 及び (S) - c E t ギャップマーによる H e p 3 B におけるヒト A N G P T L 3 のアンチセンス阻害

追加のアンチセンスオリゴヌクレオチドを、A N G P T L 3 核酸を標的にするように設計し、インビトロでの A N G P T L 3 mRNA に対するこれらの効果について試験した。5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーである I S I S 3 3 7 4 8 7 及び I S I S 2 3 3 7 1 7 も、ベンチマークオリゴヌクレオチドとしてアッセイに含めた。1 ウエルあたり 2 0 ,

10

20

30

40

50

000個の細胞密度の培養Hep3B細胞に、電気穿孔を使用して、4,500nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ24時間の処理時間の後、RNAを細胞から単離し、ANGPTL3 mRNAレベルを定量的リアルタイムPCRにより測定した。ヒトプライマープローブセットRTS3492_MGBを使用して、mRNAレベルを測定した。ANGPTL3 mRNAレベルを、RIBOGREEN（登録商標）により測定して、全RNA含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べたANGPTL3の阻害率として提示する。

【0580】

下記の表における新たに設計されたキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドを、デオキシ、MOE及び（S）-cEtオリゴヌクレオチドまたは5'-10'-5MOEギャップマーとして設計した。デオキシ、MOE及び（S）-cEtオリゴヌクレオチドは、16個のヌクレオシドの長さであり、ここでヌクレオシドは、MOE糖修飾、（S）-cEt修飾、またはデオキシ糖残基のいずれかを有する。それぞれのアンチセンスオリゴヌクレオチドの糖修飾は、「eek-d10-kke」と記載されており、ここで、「k」は、（S）-cEt糖修飾を示し、「d」は、デオキシリボースを示し、数字は、デオキシリボース糖残基の数を示し、「e」は、MOE修飾を示す。5'-10'-5MOEギャップマーは、20個のヌクレオシドの長さであり、中央ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドから構成され、それぞれ5個のヌクレオシドを含むウイングセグメントが5'方向及び3'方向に隣接している。それぞれのオリゴヌクレオチド全体におけるヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート（P=S）連結である。それぞれのオリゴヌクレオチド全体における全てのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてオリゴヌクレオチドが標的にする最も5'にあるヌクレオシドを示す。「終止部位」は、オリゴヌクレオチドが標的にするヒト遺伝子配列の最も3'にあるヌクレオシドを示す。下記の表に列挙されているオリゴヌクレオチドは、それぞれ、本明細書において配列番号1と指定されるヒトANGPTL3 mRNA（GENBANK受入番号NM_014495.2）、または本明細書において配列番号2と指定されるヒトANGPTL3ゲノム配列（GENBANK受入番号NT_032977.9、ヌクレオチド33032001～33046000の切断型）を標的にする。「該当なし」は、アンチセンスオリゴヌクレオチド、その特定の遺伝子配列を100%の相補性で標的にしないことを示す。

【0581】

10

20

30

【表 27-1】

表 26

配列番号 1 及び 2 を標的にするオリゴヌクレオチドによる ANGPTL3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配 列	化 学 的 性 質	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
561671	該 当 な し	該 当 な し	TCTTAACTCTATATAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	12	3076	3091	3370
561672	該 当 な し	該 当 な し	CTTCTTAACTCTATAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	12	3078	3093	3371
561673	該 当 な し	該 当 な し	GACTTCTTAACTCTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	3080	3095	3372
561674	該 当 な し	該 当 な し	TAGACTTCTTAACTCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	3082	3097	3373

【0582】

10

20

30

【表 27-2】

561675	該 当 なし	該 当 なし	CCTAGACTTCTTAACT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	9	3084	3099	3374
561676	該 当 なし	該 当 なし	GACCTAGACTTCTTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	3086	3101	3375
561677	該 当 なし	該 当 なし	CAGACCTAGACTTCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	3088	3103	3376
561678	該 当 なし	該 当 なし	AGCAGACCTAGACTTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	26	3090	3105	3377
561679	該 当 なし	該 当 なし	GAAGCAGACCTAGACT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	3092	3107	3378
561680	該 当 なし	該 当 なし	TGGAAGCAGACCTAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	30	3094	3109	3379

10

20

30

40

【表 27-3】

561758	該 当 なし	該 当 なし	CTTTAACAAATGGGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	25	1153 9	1155 4	3380
561759	該 当 なし	該 当 なし	ATCCTTTAACAAATGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	31	1154 2	1155 7	3381
561760	該 当 なし	該 当 なし	CTATATCCTTTAACAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	28	1154 6	1156 1	3382
561761	該 当 なし	該 当 なし	GCACTATATCCTTTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	59	1154 9	1156 4	3383
561762	該 当 なし	該 当 なし	TGGGCACTATATCCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	34	1155 2	1156 7	3384
561763	該 当 なし	該 当 なし	ACTTGGGCACTATATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	30	1155 5	1157 0	3385

10

20

30

40

【表 27-4】

561764	該 当 なし	該 当 なし	ATAACTTGGGCACTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	51	1155 8	1157 3	3386
561765	該 当 なし	該 当 なし	CATATAACTTGGGCAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	1156 1	1157 6	3387
561766	該 当 なし	該 当 なし	CACCATATAACTTGGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	1156 4	1157 9	3388
561767	該 当 なし	該 当 なし	GGTCACCATATAACTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	1156 7	1158 2	3389
561768	該 当 なし	該 当 なし	GTAGGTCACCATATAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	62	1157 0	1158 5	3390
561769	該 当 なし	該 当 なし	AAGGTAGGTCACCATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	65	1157 3	1158 8	3391

10

20

30

40

【表 27-5】

561770	該 当 なし	該 当 なし	ACAAAGGTAGGTCACC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	73	1157 6	1159 1	143
561771	該 当 なし	該 当 なし	TTGACAAAGGTAGGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	70	1157 9	1159 4	3392
561772	該 当 なし	該 当 なし	GTATTGACAAAGGTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	1158 2	1159 7	3393
561773	該 当 なし	該 当 なし	TAAGTATTGACAAAGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	1158 5	1160 0	3394
561774	該 当 なし	該 当 なし	TGCTAAGTATTGACAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	51	1158 8	1160 3	3395
561775	該 当 なし	該 当 なし	TAATGCTAAGTATTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	1159 1	1160 6	3396

10

20

30

40

【0586】

【表 27-6】

561776	該 当 なし	該 当 なし	TACATAATGCTAAGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	1159 5	1161 0	3397
561777	該 当 なし	該 当 なし	GGATAATTTGAAATAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	1160 8	1162 3	3398
561778	該 当 なし	該 当 なし	TATTGGATAATTTGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	1161 2	1162 7	3399
561779	該 当 なし	該 当 なし	GTATATTGGATAATTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	1161 5	1163 0	3400
561780	該 当 なし	該 当 なし	CATGTATATTGGATAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	1161 8	1163 3	3401
561781	該 当 なし	該 当 なし	TGACATGTATATTGGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	73	1162 1	1163 6	144

10

20

30

40

【表 27-7】

561782	該 当 なし	該 当 なし	CTTTTATATATGTGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	37	1165 2	1166 7	3402
561783	該 当 なし	該 当 なし	GATCATACATATCTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	51	1166 4	1167 9	3403
561784	該 当 なし	該 当 なし	ATAGATCATACATATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	46	1166 7	1168 2	3404
561785	該 当 なし	該 当 なし	CACATAGATCATACAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	65	1167 0	1168 5	3405
561786	該 当 なし	該 当 なし	ATTACATAGATCATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	1167 3	1168 8	3406
561787	該 当 なし	該 当 なし	AGGATTACATAGATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	1167 6	1169 1	3407

10

20

30

40

【0588】

【表 27-8】

561788	該 当 なし	該 当 なし	CTTAGGATTCACATAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	1167 9	1169 4	3408
561789	該 当 なし	該 当 なし	TTACTTAGGATTCACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	1168 2	1169 7	3409
561790	該 当 なし	該 当 なし	TATTTACTTAGGATTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	45	1168 5	1170 0	3410
561791	該 当 なし	該 当 なし	GTA CTTTTCTGGAACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	77	1170 4	1171 9	145
561792	該 当 なし	該 当 なし	CCTGAAAATTATAGAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	1174 1	1175 6	3411
561793	該 当 なし	該 当 なし	GGTCCTGAAAATTATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	32	1174 4	1175 9	3412

10

20

30

40

【0589】

【表 27-9】

561794	該 当 なし	該 当 なし	TGTGGTCCTGAAAATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	45	1174 7	1176 2	3413
561795	該 当 なし	該 当 なし	GTCTGTGGTCCTGAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	1175 0	1176 5	3414
561796	該 当 なし	該 当 なし	TTAGTCTGTGGTCCTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	67	1175 3	1176 8	3415
561797	該 当 なし	該 当 なし	AGCTTAGTCTGTGGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	55	1175 6	1177 1	3416
561798	該 当 なし	該 当 なし	GACAGCTTAGTCTGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	1175 9	1177 4	3417
561799	該 当 なし	該 当 なし	TTCGACAGCTTAGTCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	68	1176 2	1177 7	3418

10

20

30

40

【0590】

【表 27-10】

561800	該 当 なし	該 当 なし	AATTTTCGACAGCTTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	61	1176 5	1178 0	3419
561801	該 当 なし	該 当 なし	GTTAATTTTCGACAGCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	70	1176 8	1178 3	3420
561802	該 当 なし	該 当 なし	CCTAAAAAATCAGCG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	19	1178 3	1179 8	3421
561803	該 当 なし	該 当 なし	GGCCCTAAAAAATCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	1178 6	1180 1	3422
561804	該 当 なし	該 当 なし	TTCTGGCCCTAAAAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	10	1179 0	1180 5	3423
561805	該 当 なし	該 当 なし	GTATTCTGGCCCTAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	44	1179 3	1180 8	3424

10

20

30

40

【表 27-11】

561806	該 当 なし	該 当 なし	TTGGTATTCTGGCCCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	45	1179 6	1181 1	3425
561807	該 当 なし	該 当 なし	ATTTTGGTATTCTGGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	59	1179 9	1181 4	3426
561808	該 当 なし	該 当 なし	GCCATTTTGGTATTCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	1180 2	1181 7	3427
561809	該 当 なし	該 当 なし	GGAGCCATTTTGGTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	1180 5	1182 0	3428
561810	該 当 なし	該 当 なし	AGAGGAGCCATTTTGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	1180 8	1182 3	3429
561811	該 当 なし	該 当 なし	AAGAGAGGAGCCATTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	14	1181 1	1182 6	3430

10

20

30

40

【表 27-12】

561812	該 当 なし	該 当 なし	ATTGTCCAATTTTGGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	25	1182 9	1184 4	3431
561813	該 当 なし	該 当 なし	GAAATTGTCCAATTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	1183 2	1184 7	3432
561814	該 当 なし	該 当 なし	TTTGAAATTGTCCAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	1183 5	1185 0	3433
561815	該 当 なし	該 当 なし	GCATTTGAAATTGTCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	67	1183 8	1185 3	3434
561816	該 当 なし	該 当 なし	GCAACTCATATATTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	57	1186 9	1188 4	3435
561817	該 当 なし	該 当 なし	GAAGCAACTCATATAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	46	1187 2	1188 7	3436

10

20

30

40

【表 27-13】

561818	該 当 なし	該 当 なし	GAGGAAGCAACTCATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	14	1187 5	1189 0	3437
561819	該 当 なし	該 当 なし	ATAGAGGAAGCAACTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	60	1187 8	1189 3	3438
561820	該 当 なし	該 当 なし	CAAATAGAGGAAGCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	1188 1	1189 6	3439
561821	該 当 なし	該 当 なし	AACCAAATAGAGGAAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	1188 4	1189 9	3440
561822	該 当 なし	該 当 なし	GGAAACCAAATAGAGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	51	1188 7	1190 2	3441
561823	該 当 なし	該 当 なし	CTTTAAGTGAAGTTAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	30	3636	3651	3442

10

20

30

40

【表 27-14】

561824	該 当 なし	該 当 なし	TACTTACTTTAAGTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	27	3642	3657	3443
561825	該 当 なし	該 当 なし	GAACCCTCTTTATTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	25	3659	3674	3444
561826	該 当 なし	該 当 なし	AAACATGAACCCTCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	14	3665	3680	3445
561827	該 当 なし	該 当 なし	GATCCACATTGAAAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	3683	3698	3446
561828	該 当 なし	該 当 なし	CATGCCTTAGAAATAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	3710	3725	3447
561829	該 当 なし	該 当 なし	AAATGGCATGCCTTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	46	3716	3731	3448

10

20

30

40

【表 27-15】

561830	該 当 なし	該 当 なし	GTATTTCAAATGGCAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	54	3723	3738	3449
561831	該 当 なし	該 当 なし	GCAACAAAGTATTTCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	60	3731	3746	3450
561832	該 当 なし	該 当 なし	GTATTTCAACAATGCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	28	3744	3759	3451
561833	該 当 なし	該 当 なし	ATAACATTAGGGAAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	3827	3842	3452
561834	該 当 なし	該 当 なし	TCATATATAACATTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	3833	3848	3453
561912	該 当 なし	該 当 なし	GTGGTTTTGAGCAAAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	5	4736	4751	3454

10

20

30

40

【表 27-16】

561913	該 当 なし	該 当 なし	CTATTGTGTGGTTTGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	4743	4758	3455
561914	該 当 なし	該 当 なし	GGAAAGCTATTGTGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	4749	4764	3456
561915	該 当 なし	該 当 なし	TATGAGTGAAATGGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	4761	4776	3457
561916	該 当 なし	該 当 なし	AGCCAATATGAGTGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	57	4767	4782	3458
561917	該 当 なし	該 当 なし	CTAAAGAGCCAATATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	4773	4788	3459
561918	該 当 なし	該 当 なし	CTTGGTCTAAAGAGCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	70	4779	4794	146

10

20

30

40

【表 27-17】

561919	該 当 なし	該 当 なし	GGTAATCTTGGTCTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	46	4785	4800	3460
561920	該 当 なし	該 当 なし	GATGACGAAGGGTTGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	28	4800	4815	3461
561921	該 当 なし	該 当 なし	CAGTGAGATGACGAAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	39	4806	4821	3462
561922	該 当 なし	該 当 なし	TGAAGTCAGTGAGATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	4812	4827	3463
561923	該 当 なし	該 当 なし	AGGAGGTGAAGTCAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	4818	4833	3464
561924	該 当 なし	該 当 なし	GAGTAGAGGAGGTGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	4824	4839	3465

10

20

30

40

【表 27-18】

561925	該 当 なし	該 当 なし	TAACTAGAGTAGAGGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	4830	4845	3466
561926	該 当 なし	該 当 なし	TCAGAATAACTAGAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	4836	4851	3467
561927	該 当 なし	該 当 なし	AAGCGGTCAGAATAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	39	4842	4857	3468
561928	該 当 なし	該 当 なし	CTGGTAAAGCGGTCAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	51	4848	4863	3469
561929	該 当 なし	該 当 なし	TGAATACTGGTAAAGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	63	4854	4869	3470
561930	該 当 なし	該 当 なし	TGTGTTTGAATACTGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	65	4860	4875	3471

10

20

30

40

【表 27-19】

561931	該 当 なし	該 当 なし	GTTTGATGTGTTTGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	4866	4881	3472
561932	該 当 なし	該 当 なし	CAGTATGTTTGATGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	4872	4887	3473
561933	該 当 なし	該 当 なし	AGGTGGCAGTATGTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	4878	4893	3474
561934	該 当 なし	該 当 なし	GCTTTGAGGTGGCAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	4884	4899	3475
561935	該 当 なし	該 当 なし	GGGCAAAGGCTTTGAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	28	4892	4907	3476
561936	該 当 なし	該 当 なし	CAACAAGGGCAAAGGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	65	4898	4913	3477

10

20

30

40

【0600】

【表 27-20】

561937	該 当 なし	該 当 なし	GAGGAAACAACAAGGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	4905	4920	3478
561938	該 当 なし	該 当 なし	CCAGTTAGAGGAAACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	52	4912	4927	3479
561939	該 当 なし	該 当 なし	CCAGGGCAGAAGAGCG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	61	4930	4945	3480
561940	該 当 なし	該 当 なし	TAGATACCAGGGCAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	68	4936	4951	3481
561941	該 当 なし	該 当 なし	CAGAGAGTGGGCCACG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	46	4952	4967	3482
561942	該 当 なし	該 当 なし	GGAAATCAGAGAGTGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	4958	4973	3483

10

20

30

40

【表 27-21】

561943	該 当 なし	該 当 なし	CCTAAGGGAAATCAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	26	4964	4979	3484
561944	該 当 なし	該 当 なし	AACGACCCTAAGGGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	45	4970	4985	3485
561945	該 当 なし	該 当 なし	TTTGATAACGACCCTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	57	4976	4991	3486
561946	該 当 なし	該 当 なし	TTTTTGTTTGATAACG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	4982	4997	3487
561947	該 当 なし	該 当 なし	CATTGGGAATTTTTTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	4992	5007	3488
561948	該 当 なし	該 当 なし	AGTCTTCATTGGGAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	69	4998	5013	3489

10

20

30

40

【表 27-22】

561949	該 当 なし	該 当 なし	CTTGTAAGTCTTCATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	5004	5019	3490
561950	該 当 なし	該 当 なし	AGTGACCTTGTAAGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	56	5010	5025	3491
561951	該 当 なし	該 当 なし	TGGTTAAGTGACCTTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	67	5016	5031	3492
561952	該 当 なし	該 当 なし	GATTTTTGGTTAAGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	43	5022	5037	3493
561953	該 当 なし	該 当 なし	GGTTGTGATTTTTGGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	5028	5043	3494
561954	該 当 なし	該 当 なし	CCAGGCGGTTGTGATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	5034	5049	3495

10

20

30

40

【表 27-23】

561955	該 当 なし	該 当 なし	ATGGGACCAGGCGGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	52	5040	5055	3496
561956	該 当 なし	該 当 なし	AAGTTTTTCAGGGATGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	5052	5067	3497
561957	該 当 なし	該 当 なし	AAGTAGAAGTTTTTCAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	16	5058	5073	3498
561958	該 当 なし	該 当 なし	CTAAGGAAGTAGAAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	5064	5079	3499
561959	該 当 なし	該 当 なし	AAGTAGCTAAGGAAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	5070	5085	3500
561960	該 当 なし	該 当 なし	GGAGAAAAGTAGCTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	5076	5091	3501

10

20

30

40

【表 27-24】

561961	該 当 なし	該 当 なし	TGTGCAGGAGAAAAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	53	5082	5097	3502
561962	該 当 なし	該 当 なし	GGTGAGTGTGCAGGAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	44	5088	5103	3503
561963	該 当 なし	該 当 なし	AATAAAGGTGAGTGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	5094	5109	3504
561964	該 当 なし	該 当 なし	TGCAGGAATAGAAGAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	5138	5153	3505
561965	該 当 なし	該 当 なし	TTTTAGTGCAGGAATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	5144	5159	3506
561966	該 当 なし	該 当 なし	TATTCACAGAGCTTAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	63	5161	5176	3507

10

20

30

40

【表 27-25】

561967	該 当 なし	該 当 なし	TCCCTGTATTACAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	61	5167	5182	3508
561968	該 当 なし	該 当 なし	GAAAAAATCCCTGTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	22	5174	5189	3509
561969	該 当 なし	該 当 なし	TATGAAGATAATGGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	34	5187	5202	3510
561970	該 当 なし	該 当 なし	GGAGTATATACAAATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	46	5211	5226	3511
561971	該 当 なし	該 当 なし	TATTCTGGAGTATATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	29	5217	5232	3512
561972	該 当 なし	該 当 なし	ATTCTATATTCTGGAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	5223	5238	3513

10

20

30

40

【0606】

【表 27-26】

561973	該 当 なし	該 当 なし	CATACAGTATTCTATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	39	5231	5246	3514
561974	該 当 なし	該 当 なし	GTGTGCCATACAGTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	5237	5252	3515
561975	該 当 なし	該 当 なし	AGAAATGCCTACTGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	34	5250	5265	3516
561976	該 当 なし	該 当 なし	ATTCAACAGAAATGCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	52	5257	5272	3517
561977	該 当 なし	該 当 なし	GAATATGACATTACAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	5279	5294	3518
561978	該 当 なし	該 当 なし	CTGTGTGAATATGACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	63	5285	5300	3519

10

20

30

40

【表 27-27】

561979	該 当 なし	該 当 なし	ACGCTTCTGTGTGAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	59	5291	5306	3520
561980	該 当 なし	該 当 なし	TAGCACACGCTTCTGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	29	5297	5312	3521
561981	該 当 なし	該 当 なし	TAATCATAGCACACGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	64	5303	5318	3522
561982	該 当 なし	該 当 なし	CCAAGTAATAATAATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	26	5314	5329	3523
561983	該 当 なし	該 当 なし	AGTAATCCAAGTAATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	5320	5335	3524
561984	該 当 なし	該 当 なし	ATTTCTAGTAATCCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	5326	5341	3525

10

20

30

40

【表 27-28】

561985	該 当 なし	該 当 なし	CACACTATTTCTAGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	40	5332	5347	3526
561986	該 当 なし	該 当 なし	ATGAGGCACACTATTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	5338	5353	3527
561987	該 当 なし	該 当 なし	TTAATTATGAGGCACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	5344	5359	3528
561988	該 当 なし	該 当 なし	TGACCTTTAATTATGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	5350	5365	3529
562066	該 当 なし	該 当 なし	GCAATTTATTGAATGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	27	6083	6098	3530
562067	該 当 なし	該 当 なし	GGGTTTGCAATTTATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	6089	6104	3531

10

20

30

40

【0609】

【表 27-29】

562068	該 当 なし	該 当 なし	TGTGTTGGGTTTGCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	43	6095	6110	3532
562069	該 当 なし	該 当 なし	TTTAAGTGTGTTGGGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	71	6101	6116	3533
562070	該 当 なし	該 当 なし	GTTTAGCAGTAACATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	6126	6141	3534
562071	該 当 なし	該 当 なし	ATTCAGTAGTTTATCG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	17	6145	6160	3535
562072	該 当 なし	該 当 なし	CTATATATTCAGTAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	6151	6166	3536
562073	該 当 なし	該 当 なし	GCTTACTTTCTATATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	6160	6175	3537

10

20

30

40

【0610】

【表 27-30】

562074	該 当 なし	該 当 なし	AGTTTGTTTGCTTACT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	63	6169	6184	3538
562075	該 当 なし	該 当 なし	TTGGCAAGTTTGTTTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	55	6175	6190	3539
562076	該 当 なし	該 当 なし	GGCAGGTTGGCAAGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	68	6181	6196	3540
562077	該 当 なし	該 当 なし	GATGTTGGCAGGTTGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	54	6187	6202	3541
562078	該 当 なし	該 当 なし	TCTGTAGATGTTGGCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	81	6193	6208	147
562079	該 当 なし	該 当 なし	AACATATCTGTAGATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	32	6199	6214	3542

10

20

30

40

【表 27-31】

562080	該 当 なし	該 当 なし	CCTGTAAACATATCTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	51	6205	6220	3543
562081	該 当 なし	該 当 なし	TTTTGACCTGTAAACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	14	6211	6226	3544
562082	該 当 なし	該 当 なし	GATAATTTTGTGACCTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	6217	6232	3545
562083	該 当 なし	該 当 なし	TCTTGATAATTTGATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	6229	6244	3546
562084	該 当 なし	該 当 なし	AGGCTTTCTTGATAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	55	6235	6250	3547
562085	該 当 なし	該 当 なし	TGAACCAGGCTTTCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	74	6241	6256	3548

10

20

30

40

【表 27-32】

562086	該 当 なし	該 当 なし	ATAATTTGAACCAGGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	82	6247	6262	148
562087	該 当 なし	該 当 なし	GATAAAGACATAATAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	6263	6278	3549
562088	該 当 なし	該 当 なし	ACCTGTGATAAAGACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	27	6269	6284	3550
562089	該 当 なし	該 当 なし	CTTCAGACCTGTGATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	23	6275	6290	3551
562090	該 当 なし	該 当 なし	ACTGATCTTCAGACCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	6281	6296	3552
562091	該 当 なし	該 当 なし	GGTCTTACTGATCTTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	59	6287	6302	3553

10

20

30

40

【0613】

【表 27-33】

562092	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTAGGTCTTACTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	6293	6308	3554
562093	該 当 なし	該 当 なし	G TTCAGATTTTAAGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	31	6321	6336	3555
562094	該 当 なし	該 当 なし	A TATTCTG TTCAGATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	6328	6343	3556
562095	該 当 なし	該 当 なし	A TATTGTAATGTATTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	52	6372	6387	3557
562096	該 当 なし	該 当 なし	C TTAGAATATTGTAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	6378	6393	3558
562097	該 当 なし	該 当 なし	G CTTTGCTTAGAATAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	6384	6399	3559

10

20

30

40

【表 27-34】

562098	該 当 なし	該 当 なし	GAGACTGCTTTGCTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	6390	6405	3560
562099	該 当 なし	該 当 なし	AAAGTAGAGACTGCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	44	6396	6411	3561
562100	該 当 なし	該 当 なし	AGGCCAAAAGTAGAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	59	6402	6417	3562
562101	該 当 なし	該 当 なし	TCGGAAAACAGAGCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	63	6417	6432	3563
562102	該 当 なし	該 当 なし	CATTGGTCGGAAAACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	53	6423	6438	3564
562103	該 当 なし	該 当 なし	AGCAGACATTGGTCGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	83	6429	6444	149

10

20

30

40

【表 27-35】

562104	該 当 なし	該 当 なし	AGCAAGGCAAAAAAGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	22	6442	6457	3565
562105	該 当 なし	該 当 なし	GACATTATTTAATAAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	6470	6485	3566
562106	該 当 なし	該 当 なし	ATCAGGGACATTATTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	34	6476	6491	3567
562107	該 当 なし	該 当 なし	TATTTAATCAGGGACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	6482	6497	3568
562108	該 当 なし	該 当 なし	ATTACCTGTTCTCAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	30	6499	6514	3569
562109	該 当 なし	該 当 なし	GTACAGATTACCTGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	6505	6520	3570

10

20

30

40

【表 27-36】

562110	該 当 なし	該 当 なし	CAGATTGTACAGATTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	76	6511	6526	150
562111	該 当 なし	該 当 なし	GTTATTCAGATTGTAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	32	6517	6532	3571
562112	該 当 なし	該 当 なし	AACAGTGTTATTCAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	6523	6538	3572
562113	該 当 なし	該 当 なし	TAGATAAACAGTGTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	6529	6544	3573
562114	該 当 なし	該 当 なし	TGATATTTAGATAAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	26	6536	6551	3574
562115	該 当 なし	該 当 なし	GGTGTTTGATATTTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	60	6542	6557	3575

10

20

30

40

【0617】

【表 27-37】

562116	該 当 なし	該 当 なし	TATAACGGTGTTTGAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	6548	6563	3576
562117	該 当 なし	該 当 なし	TAATGTTATAACGGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	62	6554	6569	3577
562118	該 当 なし	該 当 なし	AGTTCATAATGTTATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	6560	6575	3578
562119	該 当 なし	該 当 なし	GTCTTTCAGTTCATAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	57	6567	6582	3579
562120	該 当 なし	該 当 なし	ACAGTTTGTCTTTCAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	59	6574	6589	3580
562121	該 当 なし	該 当 なし	AGAAGTACAGTTTGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	3	6580	6595	3581

10

20

30

40

【0618】

【表 27-38】

562122	該 当 なし	該 当 なし	GATGTCAGAAGTACAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	45	6586	6601	3582
562123	該 当 なし	該 当 なし	AGTAAGGATGTCAGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	44	6592	6607	3583
562124	該 当 なし	該 当 なし	AATCTGAGTAAGGATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	45	6598	6613	3584
562125	該 当 なし	該 当 なし	GAATATACAATTAGGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	6616	6631	3585
562126	該 当 なし	該 当 なし	TGATACTGAATATACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	6623	6638	3586
562127	該 当 なし	該 当 なし	CTGAGCTGATAAAAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	1	6660	6675	3587

10

20

30

40

【表 27-39】

562128	該 当 なし	該 当 なし	ACCATCATGTTTTACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	44	6772	6787	3588
562129	該 当 なし	該 当 なし	TGTCTTACCATCATGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	29	6778	6793	3589
562130	該 当 なし	該 当 なし	CCAAAGTGTCTTACCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	6784	6799	3590
562131	該 当 なし	該 当 なし	AACCCACCAAAGTGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	6790	6805	3591
562132	該 当 なし	該 当 なし	GAAGGAAACCCACCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	6796	6811	3592
562133	該 当 なし	該 当 なし	CTTCAAGAAGGAAACC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	28	6802	6817	3593

10

20

30

40

【表 27-40】

562134	該 当 なし	該 当 なし	TAATAGCTTCAAGAAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	1	6808	6823	3594
562135	該 当 なし	該 当 なし	GGGAATTTGATAATAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	6821	6836	3595
562136	該 当 なし	該 当 なし	AGAATAGGGAATTTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	6827	6842	3596
562137	該 当 なし	該 当 なし	GTCCTAAGAATAGGGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	9	6833	6848	3597
562138	該 当 なし	該 当 なし	GAACAAGTCCTAAGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	7	6839	6854	3598
562139	該 当 なし	該 当 なし	AGTCTAGAACAAGTCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	70	6845	6860	3599

10

20

30

40

【表 27-41】

562140	該 当 なし	該 当 なし	TCTTTTAGTCTAGAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	22	6851	6866	3600
562141	該 当 なし	該 当 なし	TAACTATCTTTTAGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	15	6857	6872	3601
562142	該 当 なし	該 当 なし	ATCTCTTAACTATCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	6863	6878	3602
560991	3	18	AACTGTTTTCTTCTGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	37	3107	3122	3603
560992	8	23	CGTGGAAGTGTCTTCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	74	3112	3127	112
560993	22	37	TCAATTTCAAGCAACG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	68	3126	3141	3604

10

20

30

40

【0622】

【表 27-42】

560994	51	66	CTTAATTGTGAACATT	デオキシ、 MOE及びcEt	21	3155	3170	3605
560995	53	68	AGCTTAATTGTGAACA	デオキシ、 MOE及びcEt	59	3157	3172	3606
560996	55	70	GGAGCTTAATTGTGAA	デオキシ、 MOE及びcEt	0	3159	3174	3607
560997	57	72	AAGGAGCTTAATTGTG	デオキシ、 MOE及びcEt	36	3161	3176	3608
560998	59	74	AGAAGGAGCTTAATTG	デオキシ、 MOE及びcEt	47	3163	3178	3609
560999	61	76	AAAGAAGGAGCTTAAT	デオキシ、 MOE及びcEt	20	3165	3180	3610

10

20

30

40

【表 27-43】

561000	76	91	CTAGAGGAACAATAAA	デオキシ、 MOE及び cEt	23	3180	3195	3611
561001	79	94	TAACTAGAGGAACAAT	デオキシ、 MOE及び cEt	19	3183	3198	3612
561002	81	96	AATAACTAGAGGAACA	デオキシ、 MOE及び cEt	38	3185	3200	3613
561003	84	99	GGAAATAACTAGAGGA	デオキシ、 MOE及び cEt	48	3188	3203	3614
561004	86	101	GAGGAAATAACTAGAG	デオキシ、 MOE及び cEt	37	3190	3205	3615
561005	88	103	TGGAGGAAATAACTAG	デオキシ、 MOE及び cEt	68	3192	3207	3616

10

20

30

40

【0624】

【表 27-44】

561006	90	105	TCTGGAGGAAATAACT	デオキシ、 MOE及び cEt	49	3194	3209	3617
561007	94	109	CAATTCTGGAGGAAAT	デオキシ、 MOE及び cEt	43	3198	3213	3618
561008	96	111	ATCAATTCTGGAGGAA	デオキシ、 MOE及び cEt	73	3200	3215	3619
561009	98	113	TGATCAATTCTGGAGG	デオキシ、 MOE及び cEt	72	3202	3217	3620
561010	100	115	CTTGATCAATTCTGGA	デオキシ、 MOE及び cEt	82	3204	3219	113
561011	102	117	GTCTTGATCAATTCTG	デオキシ、 MOE及び cEt	85	3206	3221	114

10

20

30

40

【0625】

【表 27-45】

561012	104	119	TTGTCTTGATCAATTC	デオキシ、 MOE 及び c Et	64	3208	3223	3621
561013	106	121	AATTGTCTTGATCAAT	デオキシ、 MOE 及び c Et	21	3210	3225	3622
561014	108	123	TGAATTGTCTTGATCA	デオキシ、 MOE 及び c Et	66	3212	3227	3623
561015	110	125	GATGAATTGTCTTGAT	デオキシ、 MOE 及び c Et	51	3214	3229	3624
561016	112	127	ATGATGAATTGTCTTG	デオキシ、 MOE 及び c Et	71	3216	3231	3625
561017	115	130	CAAATGATGAATTGTC	デオキシ、 MOE 及び c Et	36	3219	3234	3626

10

20

30

40

【0626】

【表 27-46】

561018	117	132	ATCAAATGATGAATTG	デオキシ、 MOE及び cEt	27	3221	3236	3627
561019	125	140	GATAGAGAATCAAATG	デオキシ、 MOE及び cEt	11	3229	3244	3628
561020	129	144	TGGAGATAGAGAATCA	デオキシ、 MOE及び cEt	73	3233	3248	3629
561021	131	146	TCTGGAGATAGAGAAT	デオキシ、 MOE及び cEt	51	3235	3250	3630
561022	135	150	TGGCTCTGGAGATAGA	デオキシ、 MOE及び cEt	76	3239	3254	115
561023	137	152	TTTGGCTCTGGAGATA	デオキシ、 MOE及び cEt	73	3241	3256	3631

10

20

30

40

【0627】

【表 27-47】

561024	139	154	ATTTTGGCTCTGGAGA	デオキシ、 MOE及びcEt	61	3243	3258	3632	10
561025	141	156	TGATTTTGGCTCTGGA	デオキシ、 MOE及びcEt	83	3245	3260	116	
561026	143	158	CTTGATTTTGGCTCTG	デオキシ、 MOE及びcEt	83	3247	3262	117	
561027	145	160	ATCTTGATTTTGGCTC	デオキシ、 MOE及びcEt	67	3249	3264	3633	30
559277	147	162	AAATCTTGATTTTGGC	デオキシ、 MOE及びcEt	75	3251	3266	110	
561028	149	164	GCAAATCTTGATTTTG	デオキシ、 MOE及びcEt	53	3253	3268	3634	40

【0628】

【表 27-48】

561029	151	166	TAGCAAATCTTGATTT	デオキシ、 MOE及び cEt	27	3255	3270	3635
561030	153	168	CATAGCAAATCTTGAT	デオキシ、 MOE及び cEt	63	3257	3272	3636
561031	155	170	AACATAGCAAATCTTG	デオキシ、 MOE及び cEt	56	3259	3274	3637
561032	157	172	CTAACATAGCAAATCT	デオキシ、 MOE及び cEt	67	3261	3276	3638
561033	159	174	GTCTAACATAGCAAAT	デオキシ、 MOE及び cEt	51	3263	3278	3639
561034	174	189	TAAAATTTTTACATCG	デオキシ、 MOE及び cEt	4	3278	3293	3640

10

20

30

40

【表 27-49】

561035	177	192	GGCTAAAATTTTACA	デオキシ、 MOE及びcEt	0	3281	3296	3641
561036	182	197	CCATTGGCTAAAATTT	デオキシ、 MOE及びcEt	3	3286	3301	3642
561037	184	199	GGCCATTGGCTAAAAT	デオキシ、 MOE及びcEt	16	3288	3303	3643
561038	186	201	GAGGCCATTGGCTAAA	デオキシ、 MOE及びcEt	42	3290	3305	3644
561039	188	203	AGGAGGCCATTGGCTA	デオキシ、 MOE及びcEt	61	3292	3307	3645
561040	190	205	GAAGGAGGCCATTGGC	デオキシ、 MOE及びcEt	35	3294	3309	3646

10

20

30

40

【0630】

【表 27-50】

561041	192	207	CTGAAGGAGGCCATTG	デオキシ、 MOE及びcEt	37	3296	3311	3647
561042	194	209	AACTGAAGGAGGCCAT	デオキシ、 MOE及びcEt	22	3298	3313	3648
561043	196	211	CCAAGTGAAGGAGGCC	デオキシ、 MOE及びcEt	33	3300	3315	3649
561044	198	213	TCCCAAGTGAAGGAGG	デオキシ、 MOE及びcEt	19	3302	3317	3650
561045	200	215	TGTCCCAAGTGAAGGA	デオキシ、 MOE及びcEt	33	3304	3319	3651
561046	202	217	CATGTCCCAAGTGAAG	デオキシ、 MOE及びcEt	19	3306	3321	3652

10

20

30

40

【0631】

【表 27-51】

561047	204	219	ACCATGTCCCAACTGA	デオキシ、 MOE及びcEt	19	3308	3323	3653	10
561048	206	221	AGACCATGTCCCAACT	デオキシ、 MOE及びcEt	19	3310	3325	3654	
561049	208	223	TAAGACCATGTCCCAA	デオキシ、 MOE及びcEt	0	3312	3327	3655	20
561050	210	225	TTTAAGACCATGTCCC	デオキシ、 MOE及びcEt	5	3314	3329	3656	30
561051	212	227	TCTTTAAGACCATGTC	デオキシ、 MOE及びcEt	10	3316	3331	3657	
561052	214	229	AGTCTTTAAGACCATG	デオキシ、 MOE及びcEt	10	3318	3333	3658	40

【0632】

【表 27-52】

561053	216	231	AAAGTCTTTAAGACCA	デオキシ、 MOE及びcEt	29	3320	3335	3659
561054	218	233	ACAAAGTCTTTAAGAC	デオキシ、 MOE及びcEt	19	3322	3337	3660
561055	220	235	GGACAAAGTCTTTAAG	デオキシ、 MOE及びcEt	21	3324	3339	3661
561056	222	237	ATGGACAAAGTCTTTA	デオキシ、 MOE及びcEt	12	3326	3341	3662
561057	224	239	TTATGGACAAAGTCTT	デオキシ、 MOE及びcEt	10	3328	3343	3663
561058	226	241	TCTTATGGACAAAGTC	デオキシ、 MOE及びcEt	9	3330	3345	3664

10

20

30

40

【0633】

【表 27-53】

561059	228	243	CGTCTTATGGACAAAG	デオキシ、 MOE及び cEt	0	3332	3347	3665
561060	242	257	TTAATTTGGCCCTTCG	デオキシ、 MOE及び cEt	28	3346	3361	3666
561061	244	259	CATTAATTTGGCCCTT	デオキシ、 MOE及び cEt	13	3348	3363	3667
561062	246	261	GTCATTAATTTGGCCC	デオキシ、 MOE及び cEt	63	3350	3365	3668
561063	248	263	ATGTCATTAATTTGGC	デオキシ、 MOE及び cEt	37	3352	3367	3669
561064	267	282	TATGTTGAGTTTTGA	デオキシ、 MOE及び cEt	16	3371	3386	3670

10

20

30

40

【0634】

【表 2 7 - 5 4】

561065	272	287	TCAAATATGTTGAGTT	デオキシ、 MOE 及び c E t	21	3376	3391	3671
561066	274	289	GATCAAATATGTTGAG	デオキシ、 MOE 及び c E t	36	3378	3393	3672
560990	709	724	TTCTTGGTGCTCTTGG	デオキシ、 MOE 及び c E t	73	6722	6737	111
337487	804	823	CACTTGTATGTTACCTC TG	5- 10-5 MOE	76	7389	7408	28
561604	1850	1865	GTACAATTACCAGTCC	デオキシ、 MOE 及び c E t	59	1082 2	1083 7	3673
561605	1852	1867	CTGTACAATTACCAGT	デオキシ、 MOE 及び c E t	54	1082 4	1083 9	3674

10

20

30

40

【 0 6 3 5】

【表 27-55】

561606	1854	1869	AACTGTACAATTACCA	デオキシ、 MOE及びcEt	57	1082 6	1084 1	3675
561607	1856	1871	AGAACTGTACAATTAC	デオキシ、 MOE及びcEt	36	1082 8	1084 3	3676
561608	1858	1873	TAAGAACTGTACAATT	デオキシ、 MOE及びcEt	29	1083 0	1084 5	3677
561609	1862	1877	CATTTAAGAACTGTAC	デオキシ、 MOE及びcEt	24	1083 4	1084 9	3678
561610	1870	1885	TACTACAACATTTAAG	デオキシ、 MOE及びcEt	1	1084 2	1085 7	3679
561611	1874	1889	TTAATACTACAACATT	デオキシ、 MOE及びcEt	0	1084 6	1086 1	3680

10

20

30

40

【0636】

【表 27-56】

561612	1880	1895	TTGAAATTAATACTAC	デオキシ、 MOE及び cEt	6	1085 2	1086 7	3681
561613	1883	1898	GTTTTGAAATTAATAC	デオキシ、 MOE及び cEt	34	1085 5	1087 0	3682
561614	1892	1907	CGATTTTGTAGTTTGA	デオキシ、 MOE及び cEt	22	1086 4	1087 9	3683
561615	1894	1909	GACGATTTTGTAGTTT	デオキシ、 MOE及び cEt	29	1086 6	1088 1	3684
561616	1896	1911	CTGACGATTTTGTAGTT	デオキシ、 MOE及び cEt	50	1086 8	1088 3	3685
561617	1898	1913	TGCTGACGATTTTGTAG	デオキシ、 MOE及び cEt	54	1087 0	1088 5	3686

10

20

30

40

【0637】

【表 27-57】

561618	1900	1915	TGTGCTGACGATTTT	デオキシ、 MOE及び cEt	70	1087 2	1088 7	3687
561619	1902	1917	TCTGTGCTGACGATTT	デオキシ、 MOE及び cEt	69	1087 4	1088 9	3688
561620	1904	1919	ACTCTGTGCTGACGAT	デオキシ、 MOE及び cEt	78	1087 6	1089 1	135
561621	1906	1921	ATACTCTGTGCTGACG	デオキシ、 MOE及び cEt	87	1087 8	1089 3	134
561622	1908	1923	ACATACTCTGTGCTGA	デオキシ、 MOE及び cEt	80	1088 0	1089 5	136
561623	1911	1926	TACACATACTCTGTGC	デオキシ、 MOE及び cEt	61	1088 3	1089 8	3689

10

20

30

40

【0638】

【表 27-58】

561624	1913	1928	TTTACACATACTCTGT	デオキシ、 MOE及び cEt	68	1088 5	1090 0	3690
561625	1917	1932	GATTTTACACATACT	デオキシ、 MOE及び cEt	17	1088 9	1090 4	3691
561626	1946	1961	GAAGCATCAGTTTAAA	デオキシ、 MOE及び cEt	27	1091 8	1093 3	3692
561627	1948	1963	ATGAAGCATCAGTTTA	デオキシ、 MOE及び cEt	5	1092 0	1093 5	3693
561628	1956	1971	GTAGCAAAATGAAGCA	デオキシ、 MOE及び cEt	73	1092 8	1094 3	137
561629	1958	1973	TTGTAGCAAAATGAAG	デオキシ、 MOE及び cEt	42	1093 0	1094 5	3694

10

20

30

40

【表 27-59】

561630	1976	1991	CATTTACTCCAAATTA	デオキシ、 MOE 及び c Et	43	1094 8	1096 3	3695
561631	1981	1996	TCAAACATTTACTCCA	デオキシ、 MOE 及び c Et	82	1095 3	1096 8	138
561632	2006	2021	CATTAGGTTTCATAAA	デオキシ、 MOE 及び c Et	19	1097 8	1099 3	3696
561633	2008	2023	TTCATTAGGTTTCATA	デオキシ、 MOE 及び c Et	15	1098 0	1099 5	3697
561634	2010	2025	GCTTCATTAGGTTTCA	デオキシ、 MOE 及び c Et	57	1098 2	1099 7	3698
561635	2012	2027	CTGCTTCATTAGGTTT	デオキシ、 MOE 及び c Et	0	1098 4	1099 9	3699

10

20

30

40

【0640】

【表 27-60】

561636	2014	2029	TTCTGCTTCATTAGGT	デオキシ、 MOE及びcEt	65	1098 6	1100 1	3700
561637	2016	2031	AATTCTGCTTCATTAG	デオキシ、 MOE及びcEt	48	1098 8	1100 3	3701
561638	2024	2039	CAGTATTTAATTCTGC	デオキシ、 MOE及びcEt	38	1099 6	1101 1	3702
561639	2039	2054	GAACTTATTTTAATAC	デオキシ、 MOE及びcEt	29	1101 1	1102 6	3703
561640	2041	2056	GCGAACTTATTTTAAT	デオキシ、 MOE及びcEt	38	1101 3	1102 8	3704
561641	2043	2058	CAGCGAACTTATTTTA	デオキシ、 MOE及びcEt	46	1101 5	1103 0	3705

10

20

30

40

【0641】

【表 27-61】

561642	2045	2060	GACAGCGAACTTATTT	デオキシ、 MOE及び cEt	64	1101 7	1103 2	3706	10
561643	2047	2062	AAGACAGCGAACTTAT	デオキシ、 MOE及び cEt	19	1101 9	1103 4	3707	
561644	2049	2064	TAAAGACAGCGAACTT	デオキシ、 MOE及び cEt	76	1102 1	1103 6	139	20
561645	2051	2066	TTTAAAGACAGCGAAC	デオキシ、 MOE及び cEt	49	1102 3	1103 8	3708	30
561646	2053	2068	TGTTTAAAGACAGCGA	デオキシ、 MOE及び cEt	81	1102 5	1104 0	140	
561647	2065	2080	GTCATCTCCATTTGTT	デオキシ、 MOE及び cEt	60	1103 7	1105 2	3709	40

【0642】

【表 27-62】

561648	2067	2082	TAGTCATCTCCATTTG	デオキシ、 MOE及び cEt	69	1103 9	1105 4	3710
561649	2069	2084	AGTAGTCATCTCCATT	デオキシ、 MOE及び cEt	82	1104 1	1105 6	141
561650	2071	2086	TTAGTAGTCATCTCCA	デオキシ、 MOE及び cEt	79	1104 3	1105 8	142
561651	2073	2088	ACTTAGTAGTCATCTC	デオキシ、 MOE及び cEt	66	1104 5	1106 0	3711
561652	2075	2090	TGACTTAGTAGTCATC	デオキシ、 MOE及び cEt	62	1104 7	1106 2	3712
561653	2077	2092	TGTGACTTAGTAGTCA	デオキシ、 MOE及び cEt	52	1104 9	1106 4	3713

10

20

30

40

【0643】

【表 27-63】

561654	2079	2094	AATGTGACTTAGTAGT	デオキシ、 MOE及び cEt	44	1105 1	1106 6	3714
561655	2081	2096	TCAATGTGACTTAGTA	デオキシ、 MOE及び cEt	65	1105 3	1106 8	3715
561656	2083	2098	AGTCAATGTGACTTAG	デオキシ、 MOE及び cEt	70	1105 5	1107 0	3716
561657	2085	2100	AAAGTCAATGTGACTT	デオキシ、 MOE及び cEt	2	1105 7	1107 2	3717
561658	2087	2102	TTAAAGTCAATGTGAC	デオキシ、 MOE及び cEt	15	1105 9	1107 4	3718
561659	2089	2104	TGTTAAAGTCAATGTG	デオキシ、 MOE及び cEt	27	1106 1	1107 6	3719

10

20

30

40

【0644】

【表 27-64】

561660	2091	2106	CATGTTAAAGTCAATG	デオキシ、 MOE及び cEt	51	1106 3	1107 8	3720
561661	2093	2108	CTCATGTTAAAGTCAA	デオキシ、 MOE及び cEt	53	1106 5	1108 0	3721
561662	2095	2110	ACCTCATGTTAAAGTC	デオキシ、 MOE及び cEt	55	1106 7	1108 2	3722
561663	2097	2112	ATACCTCATGTTAAAG	デオキシ、 MOE及び cEt	25	1106 9	1108 4	3723
561664	2099	2114	TGATACCTCATGTTAA	デオキシ、 MOE及び cEt	0	1107 1	1108 6	3724
561665	2101	2116	AGTGATACCTCATGTT	デオキシ、 MOE及び cEt	38	1107 3	1108 8	3725

10

20

30

40

【0645】

【表 2 7 - 6 5】

561666	2103	2118	ATAGTGATACCTCATG	デオキシ、 MOE 及び c E t	61	1107 5	1109 0	3726
561667	2105	2120	GTATAGTGATACCTCA	デオキシ、 MOE 及び c E t	63	1107 7	1109 2	3727
561668	2107	2122	AGGTATAGTGATACCT	デオキシ、 MOE 及び c E t	27	1107 9	1109 4	3728
561669	2109	2124	TAAGGTATAGTGATAC	デオキシ、 MOE 及び c E t	34	1108 1	1109 6	3729
561670	2111	2126	AATAAGGTATAGTGAT	デオキシ、 MOE 及び c E t	22	1108 3	1109 8	3730

10

20

30

【 0 6 4 6 】

【表 28-1】

表 27

配列番号 1 及び 2 を標的にするオリゴヌクレオチドによる ANGPTL3 mRNA の阻害

I S I S 番号	配 列 番 号 1 の 開 始 部 位	配 列 番 号 1 の 終 止 部 位	配 列	化 学 的 性 質	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
562220	該 当 な し	該 当 な し	GTAAACTTATTGATAA	デ オ キ シ、 M O E 及 び c E t	0	7670	7685	3731
562221	該 当 な し	該 当 な し	GGCATAGTAAACTTAT	デ オ キ シ、 M O E 及 び c E t	22	7676	7691	3732
562222	該 当 な し	該 当 な し	AATTTTGGCATAGTAA	デ オ キ シ、 M O E 及 び c E t	0	7682	7697	3733
562223	該 当 な し	該 当 な し	GGCAATTAATGAATTT	デ オ キ シ、 M O E 及 び c E t	15	7693	7708	3734

【0647】

10

20

30

40

【表 28-2】

562224	該 当 なし	該 当 なし	GTGAAAGGCAATTAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	7	7699	7714	3735
562225	該 当 なし	該 当 なし	AGTTAAGTGAAAGGCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	7705	7720	3736
562226	該 当 なし	該 当 なし	CCCAAAAGTTAAGTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	27	7711	7726	3737
562227	該 当 なし	該 当 なし	TATGGTCCCAAAAGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	7717	7732	3738
562228	該 当 なし	該 当 なし	ATTATTATGGTCCCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	67	7723	7738	3739
562229	該 当 なし	該 当 なし	GTTATGGCAATACATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	37	7744	7759	3740

10

20

30

40

【表 28-3】

562230	該 当 なし	該 当 なし	ATTAATGTTATGGCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	7750	7765	3741
562231	該 当 なし	該 当 なし	GTAGTTTATTAATGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	15	7757	7772	3742
562232	該 当 なし	該 当 なし	TGTAAGGTAGTTTATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	23	7763	7778	3743
562233	該 当 なし	該 当 なし	TGGTTTTGTAAGGTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	43	7769	7784	3744
562234	該 当 なし	該 当 なし	AATTGGTGGTTTTGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	7775	7790	3745
562235	該 当 なし	該 当 なし	GATTTTAATTGGTGGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	7781	7796	3746

10

20

30

40

【表 28-4】

562236	該 当 なし	該 当 なし	GATGTAAATAACACTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	9	7809	7824	3747
562237	該 当 なし	該 当 なし	TTGACAGATGTAAATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	11	7815	7830	3748
562238	該 当 なし	該 当 なし	TTTATGTTGACAGATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	7821	7836	3749
562239	該 当 なし	該 当 なし	AGTAGATTTATGTTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	9	7827	7842	3750
562240	該 当 なし	該 当 なし	CCTGAATATAATGAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	29	7859	7874	3751
562241	該 当 なし	該 当 なし	GGACTACCTGAATATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	17	7865	7880	3752

10

20

30

40

【表 28-5】

562242	該 当 なし	該 当 なし	ACCATCAAGCCTCCCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	45	7956	7971	3753
562243	該 当 なし	該 当 なし	CCCCTTACCATCAAGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	31	7962	7977	3754
562244	該 当 なし	該 当 なし	TGTAGTCCCCTTACCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	16	7968	7983	3755
562245	該 当 なし	該 当 なし	ATTGAATGTAGTCCCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	19	7974	7989	3756
562246	該 当 なし	該 当 なし	GATTAGCAAGTGAATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	6	7994	8009	3757
562247	該 当 なし	該 当 なし	TTTGTAGATTAGCAAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	8000	8015	3758

【0651】

【表 28-6】

562248	該 当 なし	該 当 なし	AAGAGGTTCTCAGTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	28	8019	8034	3759
562249	該 当 なし	該 当 なし	GTCCATAAGAGGTTCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	34	8025	8040	3760
562250	該 当 なし	該 当 なし	TACCTGGTCCATAAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	10	8031	8046	3761
562251	該 当 なし	該 当 なし	TCCTAATACCTGGTCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	32	8037	8052	3762
562252	該 当 なし	該 当 なし	TACTTTTCCTAATACC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	8043	8058	3763
562253	該 当 なし	該 当 なし	CGTTACTACTTTTCCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	29	8049	8064	3764

10

20

30

40

【表 28-7】

562254	該 当 なし	該 当 なし	CTGAGACTGCTTCTCG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	8067	8082	3765
562255	該 当 なし	該 当 なし	TGAAGGCTGAGACTGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	40	8073	8088	3766
562256	該 当 なし	該 当 なし	TAAATTATATGAAGGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	9	8082	8097	3767
562257	該 当 なし	該 当 なし	GTAATTGTTTGATAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8097	8112	3768
562258	該 当 なし	該 当 なし	TACTAACAAATGTGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8110	8125	3769
562259	該 当 なし	該 当 なし	GTAATTTACTAACAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8116	8131	3770

10

20

30

40

【表 28-8】

562260	該 当 なし	該 当 なし	ATAAGTGTAATTTACT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8122	8137	3771
562261	該 当 なし	該 当 なし	GTTGTAATAAGTGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8128	8143	3772
562262	該 当 なし	該 当 なし	GTGATAAATATAATTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8155	8170	3773
562263	該 当 なし	該 当 なし	CATGTAATTGTGATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	8164	8179	3774
562264	該 当 なし	該 当 なし	GTATATTTAAGAACAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	8181	8196	3775
562265	該 当 なし	該 当 なし	TTGTGATAAGTATATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	3	8190	8205	3776

10

20

30

40

【表 28-9】

562266	該 当 なし	該 当 なし	TGGAATTAAATTGTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8200	8215	3777
562267	該 当 なし	該 当 なし	AAGCCGTGGAATTAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	10	8206	8221	3778
562268	該 当 なし	該 当 なし	CATTGTAAGCCGTGGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	54	8212	8227	3779
562269	該 当 なし	該 当 なし	TATGATCATTGTAAGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8218	8233	3780
562270	該 当 なし	該 当 なし	TATAGTTATGATCATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8224	8239	3781
562271	該 当 なし	該 当 なし	GACATAACATTTAATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	8258	8273	3782

10

20

30

40

【表 28-10】

562272	該 当 なし	該 当 なし	ACTTATGACATAACAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	14	8264	8279	3783
562273	該 当 なし	該 当 なし	GTTACTACTTATGACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	30	8270	8285	3784
562274	該 当 なし	該 当 なし	GTAACAGTTACTACTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	8276	8291	3785
562275	該 当 なし	該 当 なし	GCTTATTTGTAACAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	17	8284	8299	3786
562276	該 当 なし	該 当 なし	TTCACAGCTTATTTGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	8290	8305	3787
562277	該 当 なし	該 当 なし	GTTCTTTTCACAGCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	46	8296	8311	3788

10

20

30

40

【表 28-11】

562278	該 当 なし	該 当 なし	GGAGTGGTTCTTTTCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	8302	8317	3789
562279	該 当 なし	該 当 なし	ATGCTAGGAGTGGTTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	29	8308	8323	3790
562280	該 当 なし	該 当 なし	TGACTAATGCTAGGAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	4	8314	8329	3791
562281	該 当 なし	該 当 なし	ATAGAGTGACTAATGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	23	8320	8335	3792
562282	該 当 なし	該 当 なし	GAGAGAATAGAGTGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	15	8326	8341	3793
562284	該 当 なし	該 当 なし	ATTGATATGTAAAACG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	7	8347	8362	3794

10

20

30

40

【表 28-12】

562285	該 当 なし	該 当 なし	CAATTAATTGATATGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	14	8353	8368	3795
562286	該 当 なし	該 当 なし	CCTTTTAACTTCCAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	40	8365	8380	3796
562287	該 当 なし	該 当 なし	CCTGGTCCTTTTAACT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	29	8371	8386	3797
562288	該 当 なし	該 当 なし	GAGTTTCCTGGTCCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	8377	8392	3798
562289	該 当 なし	該 当 なし	ATGTCTGAGTTTCCTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	16	8383	8398	3799
562290	該 当 なし	該 当 なし	TACTGTATGTCTGAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	8389	8404	3800

10

20

30

40

【0658】

【表 28-13】

562291	該 当 なし	該 当 なし	CCATACATTCTATATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	10	8437	8452	3801
562292	該 当 なし	該 当 なし	TATAAGCCATACATTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	8443	8458	3802
562293	該 当 なし	該 当 なし	ATTCATTATAAGCCAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	8449	8464	3803
562295	該 当 なし	該 当 なし	CATTGAGTTAACTAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	7	8463	8478	3804
562296	該 当 なし	該 当 なし	AATTTGCATTGAGTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	8469	8484	3805
561144	525	540	TGAAGTTACTTCTGGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	39	3629	3644	3806

10

20

30

40

【表 28-14】

561145	527	542	AGTGAAGTTACTTCTG	デオキシ、 MOE及びc Et	51	3631	3646	3807
561146	529	544	TAAGTGAAGTTACTTC	デオキシ、 MOE及びc Et	40	3633	3648	3808
561147	533	548	GTTTAAAGTGAAGTTA	デオキシ、 MOE及びc Et	29	該当なし	該当なし	3809
561148	535	550	AAGTTTAAAGTGAAGT	デオキシ、 MOE及びc Et	19	該当なし	該当なし	3810
561149	547	562	GTTTTTCTACAAAAGT	デオキシ、 MOE及びc Et	38	4285	4300	3811
561150	560	575	ATGCTATTATCTTGTT	デオキシ、 MOE及びc Et	30	4298	4313	3812

10

20

30

40

【0660】

【表 28-15】

561151	562	577	TGATGCTATTATCTTG	デオキシ、 MOE及び cEt	36	4300	4315	3813
561152	564	579	TTTGATGCTATTATCT	デオキシ、 MOE及び cEt	23	4302	4317	3814
561153	567	582	GTCTTTGATGCTATTA	デオキシ、 MOE及び cEt	51	4305	4320	3815
561154	569	584	AGGTCTTTGATGCTAT	デオキシ、 MOE及び cEt	60	4307	4322	3816
561155	571	586	GAAGGTCTTTGATGCT	デオキシ、 MOE及び cEt	61	4309	4324	3817
561156	573	588	GAGAAGGTCTTTGATG	デオキシ、 MOE及び cEt	30	4311	4326	3818

10

20

30

40

【0661】

【表 2 8 - 1 6】

561157	575	590	TGGAGAAGGTCTTTGA	デオキシ、 MOE 及び c Et	40	4313	4328	3819
561158	577	592	TCTGGAGAAGGTCTTT	デオキシ、 MOE 及び c Et	46	4315	4330	3820
561159	579	594	GGTCTGGAGAAGGTCT	デオキシ、 MOE 及び c Et	57	4317	4332	3821
561160	581	596	ACGGTCTGGAGAAGGT	デオキシ、 MOE 及び c Et	57	4319	4334	3822
561161	583	598	CCACGGTCTGGAGAAG	デオキシ、 MOE 及び c Et	56	4321	4336	3823
561162	585	600	TTCCACGGTCTGGAGA	デオキシ、 MOE 及び c Et	50	4323	4338	3824

10

20

30

40

【 0 6 6 2 】

【表 28-17】

561163	587	602	TCTTCCACGGTCTGGA	デオキシ、 MOE及び cEt	77	4325	4340	3825
561164	589	604	GGTCTTCCACGGTCTG	デオキシ、 MOE及び cEt	89	4327	4342	3826
561165	591	606	TTGGTCTTCCACGGTC	デオキシ、 MOE及び cEt	79	4329	4344	3827
561166	593	608	TATTGGTCTTCCACGG	デオキシ、 MOE及び cEt	39	4331	4346	3828
561167	595	610	TATATTGGTCTTCCAC	デオキシ、 MOE及び cEt	22	4333	4348	3829
561168	597	612	TTTATATTGGTCTTCC	デオキシ、 MOE及び cEt	43	4335	4350	3830

10

20

30

40

【表 28-18】

561169	599	614	TGTTTATATTGGTCTT	デオキシ、 MOE及び cEt	50	4337	4352	3831
561170	601	616	ATTGTTTATATTGGTC	デオキシ、 MOE及び cEt	27	4339	4354	3832
561171	603	618	TAATTGTTTATATTGG	デオキシ、 MOE及び cEt	21	4341	4356	3833
561172	607	622	GGTTTAATTGTTTATA	デオキシ、 MOE及び cEt	22	4345	4360	3834
561173	610	625	GTTGGTTTAATTGTTT	デオキシ、 MOE及び cEt	33	4348	4363	3835
561174	612	627	CTGTTGGTTTAATTGT	デオキシ、 MOE及び cEt	13	4350	4365	3836

10

20

30

40

【0664】

【表 28-19】

561175	614	629	TGCTGTTGGTTTAATT	デオキシ、 MOE及び cEt	26	4352	4367	3837
561176	616	631	TATGCTGTTGGTTTAA	デオキシ、 MOE及び cEt	40	4354	4369	3838
561177	618	633	ACTATGCTGTTGGTTT	デオキシ、 MOE及び cEt	68	4356	4371	3839
561178	620	635	TGACTATGCTGTTGGT	デオキシ、 MOE及び cEt	64	4358	4373	3840
561179	622	637	TTTGACTATGCTGTTG	デオキシ、 MOE及び cEt	42	4360	4375	3841
561180	624	639	TATTTGACTATGCTGT	デオキシ、 MOE及び cEt	16	4362	4377	3842

10

20

30

40

【0665】

【表 28-20】

561181	626	641	TTTATTTGACTATGCT	デオキシ、 MOE及びc Et	17	4364	4379	3843
561182	628	643	CTTTTATTTGACTATG	デオキシ、 MOE及びc Et	7	4366	4381	3844
561183	645	660	GAGCTGATTTTCTATT	デオキシ、 MOE及びc Et	18	該当なし	該当なし	3845
561184	647	662	CTGAGCTGATTTTCTA	デオキシ、 MOE及びc Et	42	該当なし	該当なし	3846
561185	649	664	TTCTGAGCTGATTTTC	デオキシ、 MOE及びc Et	32	該当なし	該当なし	3847
561186	651	666	CCTTCTGAGCTGATTT	デオキシ、 MOE及びc Et	14	該当なし	該当なし	3848

10

20

30

40

【0666】

【表 2 8 - 2 1】

561187	653	668	GTCCTTCTGAGCTGAT	デオキシ、 MOE 及び c Et	39	6666	6681	3849
561188	655	670	TAGTCCTTCTGAGCTG	デオキシ、 MOE 及び c Et	7	6668	6683	3850
561189	657	672	ACTAGTCCTTCTGAGC	デオキシ、 MOE 及び c Et	32	6670	6685	3851
561190	659	674	ATACTAGTCCTTCTGA	デオキシ、 MOE 及び c Et	19	6672	6687	3852
561191	661	676	GAATACTAGTCCTTCT	デオキシ、 MOE 及び c Et	37	6674	6689	3853
561192	663	678	TTGAATACTAGTCCTT	デオキシ、 MOE 及び c Et	50	6676	6691	3854

10

20

30

40

【 0 6 6 7】

【表 28-22】

561193	665	680	TCTTGAATACTAGTCC	デオキシ、 MOE及び cEt	28	6678	6693	3855
561194	667	682	GTTCTTGAATACTAGT	デオキシ、 MOE及び cEt	34	6680	6695	3856
561195	669	684	GGGTTCTTGAATACTA	デオキシ、 MOE及び cEt	61	6682	6697	3857
561196	671	686	GTGGGTTCTTGAATAC	デオキシ、 MOE及び cEt	21	6684	6699	3858
561197	673	688	CTGTGGGTTCTTGAAT	デオキシ、 MOE及び cEt	45	6686	6701	3859
561198	675	690	TTCTGTGGGTTCTTGA	デオキシ、 MOE及び cEt	0	6688	6703	3860

10

20

30

40

【0668】

【表 28-23】

561199	679	694	AAATTTCTGTGGGTTC	デオキシ、 MOE及びcEt	31	6692	6707	3861
561200	681	696	AGAAATTTCTGTGGGT	デオキシ、 MOE及びcEt	60	6694	6709	3862
561201	684	699	TAGAGAAATTTCTGTG	デオキシ、 MOE及びcEt	35	6697	6712	3863
561202	686	701	GATAGAGAAATTTCTG	デオキシ、 MOE及びcEt	36	6699	6714	3864
561203	694	709	GCTTGGAAGATAGAGA	デオキシ、 MOE及びcEt	39	6707	6722	3865
561204	696	711	TGGCTTGGAAGATAGA	デオキシ、 MOE及びcEt	32	6709	6724	3866

10

20

30

40

【0669】

【表 2 8 - 2 4】

561205	698	713	CTTGGCTTGGAAGATA	デオキシ、 MOE 及び c Et	23	6711	6726	3867
561206	700	715	CTCTTGGCTTGGAAGA	デオキシ、 MOE 及び c Et	21	6713	6728	3868
561207	702	717	TGCTCTTGGCTTGGA	デオキシ、 MOE 及び c Et	34	6715	6730	3869
561208	704	719	GGTGCTCTTGGCTTGG	デオキシ、 MOE 及び c Et	71	6717	6732	118
561209	706	721	TTGGTGCTCTTGGCTT	デオキシ、 MOE 及び c Et	59	6719	6734	3870
561210	708	723	TCTTGGTGCTCTTGGC	デオキシ、 MOE 及び c Et	65	6721	6736	3871

10

20

30

40

【 0 6 7 0 】

【表 2 8 - 2 5】

560990	709	724	TTCTTGGTGCTCTTGG	デオキシ、 MOE 及び c Et	54	6722	6737	111
561211	710	725	GTTCTTGGTGCTCTTG	デオキシ、 MOE 及び c Et	60	6723	6738	3872
561212	712	727	TAGTTCTTGGTGCTCT	デオキシ、 MOE 及び c Et	53	6725	6740	3873
561213	714	729	AGTAGTTCTTGGTGCT	デオキシ、 MOE 及び c Et	50	6727	6742	3874
561214	716	731	GGAGTAGTTCTTGGTG	デオキシ、 MOE 及び c Et	31	6729	6744	3875
561215	718	733	AGGGAGTAGTTCTTGG	デオキシ、 MOE 及び c Et	0	6731	6746	3876

10

20

30

40

【表 2 8 - 2 6】

561216	720	735	AAAGGGAGTAGTTCTT	デオキシ、 MOE 及び c Et	25	6733	6748	3877
561217	722	737	AGAAAGGGAGTAGTTC	デオキシ、 MOE 及び c Et	28	6735	6750	3878
561218	724	739	GAAGAAAGGGAGTAGT	デオキシ、 MOE 及び c Et	10	6737	6752	3879
561219	726	741	CTGAAGAAAGGGAGTA	デオキシ、 MOE 及び c Et	47	6739	6754	3880
561220	730	745	TCAACTGAAGAAAGGG	デオキシ、 MOE 及び c Et	50	6743	6758	3881
337487	804	823	CACTTGTATGTTACCTCT G	5- 10-5 MOE	52	7389	7408	28

10

20

30

40

【 0 6 7 2 】

【表 28 - 27】

561297	926	941	TCATTGAAGTTTGTG	デオキシ、 MOE 及び c Et	28	7913	7928	3882
561298	930	945	CGTTTCATTGAAGTTT	デオキシ、 MOE 及び c Et	35	7917	7932	3883
561299	944	959	TTGTAGTTCTCCCACG	デオキシ、 MOE 及び c Et	30	7931	7946	3884
561300	946	961	ATTTGTAGTTCTCCCA	デオキシ、 MOE 及び c Et	32	7933	7948	3885
561301	948	963	ATATTTGTAGTTCTCC	デオキシ、 MOE 及び c Et	24	7935	7950	3886
561302	950	965	CCATATTTGTAGTTCT	デオキシ、 MOE 及び c Et	5	7937	7952	3887

10

20

30

40

【0673】

【表 28-28】

561303	952	967	AACCATATTTGTAGTT	デオキシ、 MOE及び cEt	3	7939	7954	3888
561304	956	971	CCAAAACCATATTTGT	デオキシ、 MOE及び cEt	19	7943	7958	3889
561305	959	974	CTCCCAAACCATATT	デオキシ、 MOE及び cEt	23	7946	7961	3890
561306	961	976	GCCTCCCAAACCATATA	デオキシ、 MOE及び cEt	25	7948	7963	3891
561307	963	978	AAGCCTCCCAAACCA	デオキシ、 MOE及び cEt	30	7950	7965	3892
561308	965	980	TCAAGCCTCCCAAAC	デオキシ、 MOE及び cEt	16	7952	7967	3893

10

20

30

40

【0674】

【表 28-29】

561309	969	984	TCCATCAAGCCTCCCA	デオキシ、 MOE及び cEt	46	該当 なし	該当 なし	3894
561310	971	986	TCTCCATCAAGCCTCC	デオキシ、 MOE及び cEt	13	該当 なし	該当 なし	3895
561311	973	988	ATTCTCCATCAAGCCT	デオキシ、 MOE及び cEt	16	該当 なし	該当 なし	3896
561312	975	990	AAATTCTCCATCAAGC	デオキシ、 MOE及び cEt	20	該当 なし	該当 なし	3897
561313	979	994	ACCAAAATTCTCCATC	デオキシ、 MOE及び cEt	18	該当 なし	該当 なし	3898
561314	981	996	CAACCAAAATTCTCCA	デオキシ、 MOE及び cEt	26	該当 なし	該当 なし	3899

10

20

30

40

【0675】

【表 28-30】

561315	983	998	CCCAACCAAAATTCTC	デオキシ、 MOE 及び c Et	38	9558	9573	3900
559316	985	1000	GGCCCAACCAAAATTC	デオキシ、 MOE 及び c Et	14	9560	9575	3901
561316	987	1002	TAGGCCCAACCAAAAT	デオキシ、 MOE 及び c Et	38	9562	9577	3902
561317	989	1004	TCTAGGCCCAACCAAA	デオキシ、 MOE 及び c Et	51	9564	9579	3903
561318	991	1006	TCTCTAGGCCCAACCA	デオキシ、 MOE 及び c Et	35	9566	9581	3904
561319	993	1008	CTTCTCTAGGCCCAAC	デオキシ、 MOE 及び c Et	31	9568	9583	3905

10

20

30

40

【0676】

【表 28-31】

561320	995	1010	ATCTTCTCTAGGCCCA	デオキシ、 MOE及び cEt	68	9570	9585	119
561321	997	1012	ATATCTTCTCTAGGCC	デオキシ、 MOE及び cEt	30	9572	9587	3906
561322	999	1014	GTATATCTTCTCTAGG	デオキシ、 MOE及び cEt	25	9574	9589	3907
561323	1001	1016	GAGTATATCTTCTCTA	デオキシ、 MOE及び cEt	26	9576	9591	3908
561324	1003	1018	TGGAGTATATCTTCTC	デオキシ、 MOE及び cEt	46	9578	9593	3909
561325	1005	1020	TATGGAGTATATCTTC	デオキシ、 MOE及び cEt	20	9580	9595	3910

10

20

30

40

【表 28-32】

561326	1007	1022	ACTATGGAGTATATCT	デオキシ、 MOE及び cEt	20	9582	9597	3911
561327	1009	1024	TCACTATGGAGTATAT	デオキシ、 MOE及び cEt	22	9584	9599	3912
561328	1011	1026	CTTCACTATGGAGTAT	デオキシ、 MOE及び cEt	33	9586	9601	3913
561329	1013	1028	TGCTTCACTATGGAGT	デオキシ、 MOE及び cEt	50	9588	9603	3914
561330	1015	1030	ATTGCTTCACTATGGA	デオキシ、 MOE及び cEt	43	9590	9605	3915
561331	1017	1032	AGATTGCTTCACTATG	デオキシ、 MOE及び cEt	31	9592	9607	3916

10

20

30

40

【0678】

【表 28-33】

561332	1019	1034	TTAGATTGCTTCACTA	デオキシ、 MOE及びcEt	36	9594	9609	3917
561333	1021	1036	AATTAGATTGCTTCAC	デオキシ、 MOE及びcEt	17	9596	9611	3918
561334	1023	1038	ATAATTAGATTGCTTC	デオキシ、 MOE及びcEt	23	9598	9613	3919
561335	1025	1040	ACATAATTAGATTGCT	デオキシ、 MOE及びcEt	13	9600	9615	3920
561336	1031	1046	CGTAAACATAATTAG	デオキシ、 MOE及びcEt	25	9606	9621	3921
561337	1045	1060	CTTCCAACCTCAATTCG	デオキシ、 MOE及びcEt	0	9620	9635	3922

10

20

30

40

【表 28-34】

561338	1047	1062	GTCTTCCAACCTCAATT	デオキシ、 MOE及び cEt	0	9622	9637	3923
561339	1049	1064	CAGTCTTCCAACCTCAA	デオキシ、 MOE及び cEt	15	9624	9639	3924
561340	1051	1066	TCCAGTCTTCCAACCTC	デオキシ、 MOE及び cEt	22	9626	9641	3925
561341	1053	1068	TTTCCAGTCTTCCAAC	デオキシ、 MOE及び cEt	2	9628	9643	3926
561342	1056	1071	GTCTTTCCAGTCTTCC	デオキシ、 MOE及び cEt	45	9631	9646	3927
561343	1059	1074	GTTGTCTTTCCAGTCT	デオキシ、 MOE及び cEt	67	9634	9649	120

10

20

30

40

【0680】

【表 28-35】

561344	1061	1076	TTGTTGTCTTTCCAGT	デオキシ、 MOE 及び c Et	43	9636	9651	3928
561345	1063	1078	GTTTGTGTCTTTCCA	デオキシ、 MOE 及び c Et	57	9638	9653	121
561346	1068	1083	ATAATGTTTGTGTCT	デオキシ、 MOE 及び c Et	6	9643	9658	3929
561347	1098	1113	GTGATTTCCTCAAGTAA	デオキシ、 MOE 及び c Et	66	9673	9688	122
561348	1113	1128	CGTATAGTTGGTTTCG	デオキシ、 MOE 及び c Et	54	9688	9703	3930
561349	1127	1142	GCAACTAGATGTAGCG	デオキシ、 MOE 及び c Et	50	9702	9717	3931

10

20

30

40

【0681】

【表 28-36】

561350	1129	1144	TCGCAACTAGATGTAG	デオキシ、 MOE及びcEt	9	9704	9719	3932
561351	1131	1146	AATCGCAACTAGATGT	デオキシ、 MOE及びcEt	9	9706	9721	3933
561352	1133	1148	GTAATCGCAACTAGAT	デオキシ、 MOE及びcEt	15	9708	9723	3934
561353	1135	1150	CAGTAATCGCAACTAG	デオキシ、 MOE及びcEt	41	9710	9725	3935
561354	1137	1152	GCCAGTAATCGCAACT	デオキシ、 MOE及びcEt	38	9712	9727	3936
561355	1139	1154	TTGCCAGTAATCGCAA	デオキシ、 MOE及びcEt	32	9714	9729	3937

10

20

30

40

【0682】

【表 28-37】

561356	1141	1156	CATTGCCAGTAATCGC	デオキシ、 MOE及びcEt	54	9716	9731	3938
561357	1143	1158	GACATTGCCAGTAATC	デオキシ、 MOE及びcEt	20	9718	9733	3939
561358	1145	1160	GGGACATTGCCAGTAA	デオキシ、 MOE及びcEt	0	9720	9735	3940
561359	1160	1175	TCCGGGATTGCATTGG	デオキシ、 MOE及びcEt	43	9735	9750	3941
561360	1162	1177	TTTCCGGGATTGCATT	デオキシ、 MOE及びcEt	31	9737	9752	3942
561361	1164	1179	GTTTTCCGGGATTGCA	デオキシ、 MOE及びcEt	31	9739	9754	3943

10

20

30

40

【表 28-38】

561362	1166	1181	TTGTTTTCCGGGATTG	デオキシ、 MOE 及び cEt	36	9741	9756	3944
561363	1168	1183	CTTGTTTTCCGGGAT	デオキシ、 MOE 及び cEt	22	9743	9758	3945
561364	1170	1185	ATCTTTGTTTTCCGGG	デオキシ、 MOE 及び cEt	13	9745	9760	3946
561365	1172	1187	AAATCTTTGTTTTCCG	デオキシ、 MOE 及び cEt	7	9747	9762	3947
561366	1177	1192	ACACCAAATCTTTGTT	デオキシ、 MOE 及び cEt	8	9752	9767	3948
561367	1179	1194	AAACACCAAATCTTTG	デオキシ、 MOE 及び cEt	11	9754	9769	3949

10

20

30

40

【表 28-39】

561368	1187	1202	CAAGTAGAAAACACCA	デオキシ、 MOE及びcEt	16	9762	9777	3950
561369	1189	1204	CCCAAGTAGAAAACAC	デオキシ、 MOE及びcEt	23	9764	9779	3951
561370	1191	1206	ATCCCAAGTAGAAAAC	デオキシ、 MOE及びcEt	27	9766	9781	3952
561371	1193	1208	TGATCCCAAGTAGAAA	デオキシ、 MOE及びcEt	25	9768	9783	3953
561372	1195	1210	TGTGATCCCAAGTAGA	デオキシ、 MOE及びcEt	45	9770	9785	3954

10

20

30

【0685】

【表 29-1】

表 28

配列番号 1 及び 2 を標的にするオリゴヌクレオチドによる ANGPTL3 mRNA の阻害

ISIS 番号	配列 番号 1 の 開始 部位	配列 番号 1 の 終止 部位	配列	化学的性 質	阻 害%	配 列 番 号 2 の 開 始 部位	配 列 番 号 2 の 終 止 部位	配 列 番 号
561067	276	291	CTGATC AAATAT GTTG	デオキシ、 MOE 及び c Et	54	3380	3395	3955
561068	278	293	GACTGA TCAAAT ATGT	デオキシ、 MOE 及び c Et	19	3382	3397	3956
561069	280	295	AAGACT GATCAA ATAT	デオキシ、 MOE 及び c Et	17	3384	3399	3957
561070	286	301	CATAAA AAGACT GATC	デオキシ、 MOE 及び c Et	18	3390	3405	3958
561071	289	304	GATCAT AAAAAG ACTG	デオキシ、 MOE 及び c Et	11	3393	3408	3959
561072	291	306	TAGATC ATAAAA AGAC	デオキシ、 MOE 及び c Et	0	3395	3410	3960
561073	293	308	GATAGA TCATAA AAAG	デオキシ、 MOE 及び c Et	15	3397	3412	3961
561074	295	310	GCGATA GATCAT AAAA	デオキシ、 MOE 及び c Et	39	3399	3414	3962

【0686】

【表 2 9 - 2】

561075	297	312	CAGCGA TAGATC ATAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	53	3401	3416	3963
561076	299	314	TGCAGC GATAGA TCAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	70	3403	3418	159
561077	301	316	TTTGCA GCGATA GATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	60	3405	3420	3964
561078	303	318	GGTTTG CAGCGA TAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	63	3407	3422	3965
561079	305	320	CTGGTT TGCAGC GATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	76	3409	3424	160
561080	307	322	CACTGG TTTGCA GCGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	65	3411	3426	3966
561081	309	324	TTCACT GGTTTG CAGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	45	3413	3428	3967
561082	311	326	ATTTCA CTGGTT TGCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	56	3415	3430	3968
561083	313	328	TGATTT CACTGG TTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	65	3417	3432	3969
561084	316	331	CTTTGA TTTCAC TGGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	73	3420	3435	161

【 0 6 8 7】

10

20

30

40

【表 2 9 - 3】

561085	341	356	GTTCTT CTCAGT TCCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	79	3445	3460	162
561086	343	358	TAGTTC TTCTCA GTTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	50	3447	3462	3970
561087	345	360	TGTAGT TCTTCT CAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	42	3449	3464	3971
561088	347	362	TATGTA GTTCTT CTCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	27	3451	3466	3972
561089	349	364	TATATG TAGTTC TTCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	3453	3468	3973
561090	352	367	GTTTAT ATGTAG TTCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	39	3456	3471	3974
561091	355	370	GTAGTT TATATG TAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	55	3459	3474	3975
561092	358	373	CTTGTA GTTTAT ATGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	48	3462	3477	3976
561093	360	375	GACTTG TAGTTT ATAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	43	3464	3479	3977
561094	362	377	TTGACT TGTAGT TTAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	35	3466	3481	3978

【0688】

10

20

30

40

【表 2 9 - 4】

561095	365	380	TTTTTG ACTTGT AGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	3469	3484	3979
561096	367	382	CATTTT TGA CTT GTAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	34	3471	3486	3980
561097	373	388	CCTCTT CATTTT TGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	48	3477	3492	3981
561098	386	401	GACATA TTCTTT ACCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	3490	3505	3982
561099	388	403	GTGACA TATTCT TTAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	43	3492	3507	3983
561100	393	408	TTCAAG TGACAT ATTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	51	3497	3512	3984
561101	395	410	AGTTCA AGTGAC ATAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	27	3499	3514	3985
561102	397	412	TGAGTT CAAGTG ACAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	63	3501	3516	3986
561103	399	414	GTTGAG TTCAAG TGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	48	3503	3518	3987
561104	401	416	GAGTTG AGTTCA AGTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	57	3505	3520	3988

【 0 6 8 9 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 5】

561105	403	418	TTGAGT TGAGTT CAAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	32	3507	3522	3989
561106	405	420	TTTTGA GTTGAG TTCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	3509	3524	3990
561107	407	422	AGTTTT GAGTTG AGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	46	3511	3526	3991
561108	409	424	CAAGTT TTGAGT TGAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	48	3513	3528	3992
561109	411	426	TTCAAG TTTTGA GTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	17	3515	3530	3993
561110	413	428	CTTTCA AGTTTT GAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	48	3517	3532	3994
561111	415	430	GGCTTT CAAGTT TTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	56	3519	3534	3995
561112	417	432	GAGGCT TTCAAG TTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	39	3521	3536	3996
561113	419	434	AGGAGG CTTTCA AGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	49	3523	3538	3997
561114	421	436	CTAGGA GGCTTT CAAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	49	3525	3540	3998

【 0 6 9 0 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 6】

561115	423	438	TTCTAG GAGGCT TTCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	3527	3542	3999
561116	425	440	TCTTCT AGGAGG CTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	66	3529	3544	4000
561117	427	442	TTTCTT CTAGGA GGCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	74	3531	3546	4001
561118	442	457	GTTGAA GTAGAA TTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	3546	3561	4002
561119	469	484	GTTGCT CTTCTA AATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	44	3573	3588	4003
561120	471	486	TAGTTG CTCTTC TAAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	19	3575	3590	4004
561121	473	488	GTTAGT TGCTCT TCTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	67	3577	3592	4005
561122	475	490	TAGTTA GTTGCT CTTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	51	3579	3594	4006
561123	477	492	GTTAGT TAGTTG CTCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	73	3581	3596	163
561124	479	494	AAGTTA GTTAGT TGCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	51	3583	3598	4007

10

20

30

40

【表 2 9 - 7】

561125	481	496	TTAAGT TAGTTA GTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	3585	3600	4008
561126	483	498	AATTAA GTTAGT TAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	3587	3602	4009
561127	485	500	TGAATT AAGTTA GTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	5	3589	3604	4010
561128	487	502	TTTGAA TTAAGT TAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	18	3591	3606	4011
561129	494	509	GGTTGA TTTTGA ATTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	20	3598	3613	4012
561130	496	511	CAGGTT GATTTT GAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	27	3600	3615	4013
561131	498	513	TTCAGG TTGATT TTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	3602	3617	4014
561132	500	515	GTTTCA GGTTGA TTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	38	3604	3619	4015
561133	502	517	GAGTTT CAGGTT GATT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	3606	3621	4016
561134	504	519	TGGAGT TTCAGG TTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	67	3608	3623	4017

【 0 6 9 2 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 8】

561135	507	522	TTCTGG AGTTTC AGGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	32	3611	3626	4018
561136	509	524	TGTTCT GGAGTT TCAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	14	3613	3628	4019
561137	511	526	GGTGTT CTGGAG TTTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	23	3615	3630	4020
561138	513	528	TGGGTG TTCTGG AGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	30	3617	3632	4021
561139	515	530	TCTGGG TGTTCT GGAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	24	3619	3634	4022
561140	517	532	CTTCTG GGTGTT CTGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	17	3621	3636	4023
561141	519	534	TACTTC TGGGTG TTCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	10	3623	3638	4024
561142	521	536	GTTACT TCTGGG TGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	11	3625	3640	4025
561143	523	538	AAGTTA CTTCTG GGTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	15	3627	3642	4026
560990	709	724	TTCTTG GTGCTC TTGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	79	6722	6737	111

【 0 6 9 3 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 9】

561221	758	773	CCATCA TGTTTT ACAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	17	6771	6786	4027
561222	760	775	TGCCAT CATGTT TTAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	該 当 なし	該 当 なし	4028
561223	763	778	GAATGC CATCAT GTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	12	該 当 なし	該 当 なし	4029
561224	765	780	AGGAAT GCCATC ATGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	26	該 当 なし	該 当 なし	4030
561225	767	782	GCAGGA ATGCCA TCAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	32	該 当 なし	該 当 なし	4031
561226	769	784	CAGCAG GAATGC CATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	29	該 当 なし	該 当 なし	4032
561227	771	786	TTCAGC AGGAAT GCCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	該 当 なし	該 当 なし	4033
561228	773	788	CATTCA GCAGGA ATGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	23	7358	7373	4034
561229	775	790	TACATT CAGCAG GAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	28	7360	7375	4035
561230	777	792	GGTACA TTCAGC AGGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	61	7362	7377	4036

【 0 6 9 4】

10

20

30

40

【表 29-10】

561231	779	794	GTGGTA CATTCA GCAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	57	7364	7379	4037
561232	781	796	TGGTGG TACATT CAGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	7366	7381	4038
561233	787	802	TATAAA TGGTGG TACA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	51	7372	7387	4039
561234	789	804	GTTATA AATGGT GGTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	50	7374	7389	4040
561235	791	806	CTGTTA TAAATG GTGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	49	7376	7391	4041
561236	793	808	CTCTGT TATAAA TGGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	39	7378	7393	4042
561237	795	810	ACCTCT GTTATA AATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	7380	7395	4043
561238	797	812	TCACCT CTGTTA TAAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	44	7382	7397	4044
561239	799	814	GTTCAC CTCTGT TATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	43	7384	7399	4045
561240	801	816	ATGTTC ACCTCT GTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	7386	7401	4046

【0695】

10

20

30

40

【表 2 9 - 1 1】

561241	803	818	GTATGT TCACCT CTGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	69	7388	7403	164
337487	804	823	CACTTG TATGTT CACCTC TG	5-10-5 MOE	74	7389	7408	28
561242	805	820	TTGTAT GTTTAC CTCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	63	7390	7405	4047
561243	807	822	ACTTGT ATGTTC ACCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	63	7392	7407	4048
561244	809	824	CCACTT GTATGT TCAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	57	7394	7409	4049
561245	811	826	TGCCAC TTGTAT GTTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	36	7396	7411	4050
561246	813	828	CATGCC ACTTGT ATGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	7398	7413	4051
561247	815	830	TACATG CCACTT GTAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	7400	7415	4052
561248	817	832	CATACA TGCCAC TTGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	36	7402	7417	4053
561249	819	834	GGCATA CATGCC ACTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	20	7404	7419	4054

10

20

30

40

【 0 6 9 6】

【表 2 9 - 1 2】

561250	821	836	ATGGCA TACATG CCAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	7406	7421	4055
561251	823	838	TGATGG CATACA TGCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	7408	7423	4056
561252	825	840	TCTGAT GGCATA CATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	34	7410	7425	4057
561253	827	842	GGTCTG ATGGCA TACA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	46	7412	7427	4058
561254	829	844	TGGGTC TGATGG CATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	51	7414	7429	4059
561255	834	849	GTTGCT GGGTCT GATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	45	7419	7434	4060
561256	836	851	GAGTTG CTGGGT CTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	70	7421	7436	165
561257	838	853	GAGAGT TGCTGG GTCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	57	7423	7438	4061
561258	840	855	TTGAGA GTTGCT GGGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	7425	7440	4062
561259	842	857	ACTTGA GAGTTG CTGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	53	7427	7442	4063

【 0 6 9 7】

10

20

30

40

【表 2 9 - 1 3】

561260	844	859	AAACTT GAGAGT TGCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	71	7429	7444	166
561261	846	861	AAAAAC TTGAGA GTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	23	7431	7446	4064
561262	848	863	TGAAAA ACTTGA GAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	11	7433	7448	4065
561263	850	865	CATGAA AAACTT GAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	34	7435	7450	4066
561264	852	867	GACATG AAAAAC TTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	25	7437	7452	4067
561265	860	875	TCACAG TAGACA TGAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	16	7445	7460	4068
561266	862	877	CATCAC AGTAGA CATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	7447	7462	4069
561267	864	879	AACATC ACAGTA GACA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	57	7449	7464	4070
561268	866	881	ATAACA TCACAG TAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	7451	7466	4071
561269	868	883	ATATAA CATCAC AGTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	26	7453	7468	4072

【 0 6 9 8】

10

20

30

40

【表 2 9 - 1 4】

561270	870	885	TGATAT AACATC ACAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	35	7455	7470	4073
561271	872	887	CCTGAT ATAACA TCAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	60	7457	7472	4074
561272	874	889	TACCTG ATATAA CATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	7459	7474	4075
561273	876	891	ACTACC TGATAT AACA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	24	該 当 なし	該 当 なし	4076
561274	878	893	GGACTA CCTGAT ATAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	7	該 当 なし	該 当 なし	4077
561275	880	895	ATGGAC TACCTG ATAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	該 当 なし	該 当 なし	4078
561276	882	897	CCATGG ACTACC TGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	52	該 当 なし	該 当 なし	4079
561277	884	899	GTCCAT GGACTA CCTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	71	7871	7886	167
561278	886	901	ATGTCC ATGGAC TACC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	67	7873	7888	4080
561279	888	903	TAATGT CCATGG ACTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	44	7875	7890	4081

【 0 6 9 9 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 1 5】

559390	890	905	ATTAAT GTCCAT GGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	28	7877	7892	4082
561280	892	907	GAATTA ATGTCC ATGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	51	7879	7894	4083
561281	894	909	TTGAAT TAATGT CCAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	30	7881	7896	4084
561282	896	911	TGTTGA ATTAAT GTCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	38	7883	7898	4085
561283	898	913	GATGTT GAATTA ATGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	11	7885	7900	4086
561284	900	915	TCGATG TTGAAT TAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	20	7887	7902	4087
561285	902	917	ATTCGA TGTTGA ATTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	12	7889	7904	4088
561286	904	919	CTATTC GATGTT GAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	17	7891	7906	4089
561287	906	921	ATCTAT TCGATG TTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	32	7893	7908	4090
561288	908	923	CCATCT ATTCGA TGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	69	7895	7910	168

【 0 7 0 0 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 1 6】

561289	910	925	ATCCAT CTATTC GATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	32	7897	7912	4091
561290	912	927	TGATCC ATCTAT TCGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	41	7899	7914	4092
561291	914	929	TGTGAT CCATCT ATTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	50	7901	7916	4093
561292	916	931	TTTGTG ATCCAT CTAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	50	7903	7918	4094
561293	918	933	GTTTTG TGATCC ATCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	41	7905	7920	4095
561294	920	935	AAGTTT TGTGAT CCAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	56	7907	7922	4096
561295	922	937	TGAAGT TTTGTG ATCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	57	7909	7924	4097
561296	924	939	ATTGAA GTTTTG TGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	7911	7926	4098
561450	138 6	140 1	CAACAT TTTGGT TGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	45	1035 8	10373	4099
561451	138 9	140 4	GATCAA CATTTT GGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	1036 1	10376	4100

【 0 7 0 1 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 1 7】

561452	139 1	140 6	TGGATC AACATT TTGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	81	1036 3	10378	123
561453	139 3	140 8	GATGGA TCAACA TTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1036 5	10380	4101
561455	139 7	141 2	GTTGGA TGGATC AACA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	53	1036 9	10384	4102
561456	139 9	141 4	CTGTTG GATGGA TCAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	71	1037 1	10386	4103
561457	140 1	141 6	ATCTGT TGGATG GATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	71	1037 3	10388	4104
561458	140 3	141 8	GAATCT GTTGGA TGGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	84	1037 5	10390	124
561459	140 5	142 0	CTGAAT CTGTTG GATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	72	1037 7	10392	4105
561460	140 7	142 2	TTCTGA ATCTGT TGGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	78	1037 9	10394	125
561461	141 4	142 9	CAAAGC TTTCTG AATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	45	1038 6	10401	4106
561462	142 1	143 6	GTTCAT TCAAAG CTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	87	1039 3	10408	126

【 0 7 0 2 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 1 8】

561463	142 3	143 8	CAGTTC ATTCAA AGCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	85	1039 5	10410	127
561464	142 5	144 0	CTCAGT TCATTC AAAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	1039 7	10412	4107
561465	142 7	144 2	GCCTCA GTTCAT TCAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	60	1039 9	10414	4108
561466	142 9	144 4	TTGCCT CAGTTC ATTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	68	1040 1	10416	4109
561467	143 1	144 6	ATTTGC CTCAGT TCAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	61	1040 3	10418	4110
561468	143 3	144 8	AAATTT GCCTCA GTTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	48	1040 5	10420	4111
561469	143 6	145 1	TTTAAA TTTGCC TCAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1040 8	10423	4112
561470	143 8	145 3	CTTTTA AATTTG CCTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	50	1041 0	10425	4113
561471	144 0	145 5	GCCTTT TAAATT TGCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	73	1041 2	10427	4114
561472	145 2	146 7	GTTTAA ATTATT GCCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	48	1042 4	10439	4115

【 0 7 0 3 】

10

20

30

40

【表 29-19】

561473	146 3	147 8	ATGAGG TTAATG TTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	1043 5	10450	4116
561474	146 5	148 0	GAATGA GGTTAA TGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	29	1043 7	10452	4117
561475	146 7	148 2	TGGAAT GAGGTT AATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	66	1043 9	10454	4118
561476	146 9	148 4	CTTGGA ATGAGG TTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	72	1044 1	10456	4119
561477	147 1	148 6	AACTTG GAATGA GGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	69	1044 3	10458	4120
561478	147 3	148 8	TTAACT TGGAAT GAGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	74	1044 5	10460	128
561479	147 5	149 0	CATTAA CTTGGA ATGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	5	1044 7	10462	4121
561480	147 7	149 2	CACATT AACTTG GAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	26	1044 9	10464	4122
561481	147 9	149 4	ACCACA TTAACT TGGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1045 1	10466	4123
561482	148 1	149 6	AGACCA CATTAA CTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	76	1045 3	10468	129

【0704】

10

20

30

40

【表 2 9 - 2 0】

561483	148 3	149 8	TTAGAC CACATT AACT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	1045 5	10470	4124
561484	148 5	150 0	TATTAG ACCACA TTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	38	1045 7	10472	4125
561485	148 7	150 2	ATTATT AGACCA CATT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1045 9	10474	4126
561486	148 9	150 4	AGATTA TTAGAC CACA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	84	1046 1	10476	130
561487	149 1	150 6	CCAGAT TATTAG ACCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	93	1046 3	10478	131
561488	149 3	150 8	TACCAG ATTATT AGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	1046 5	10480	4127
561489	149 5	151 0	AATACC AGATTA TTAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	48	1046 7	10482	4128
561490	149 7	151 2	TTAATA CCAGAT TATT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	1046 9	10484	4129
561491	149 9	151 4	ATTTAA TACCAG ATTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	14	1047 1	10486	4130
561492	150 1	151 6	GGATTT AATACC AGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	74	1047 3	10488	4131

【 0 7 0 5】

10

20

30

40

【表 2 9 - 2 1】

561493	150 3	151 8	AAGGAT TTAATA CCAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	70	1047 5	10490	4132
561494	150 5	152 0	TTAAGG ATTTAA TACC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	14	1047 7	10492	4133
561495	150 8	152 3	CTCTTA AGGATT TAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	12	1048 0	10495	4134
561496	151 0	152 5	TTCTCT TAAGGA TTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	1048 2	10497	4135
561497	151 3	152 8	GCTTTC TCTTAA GGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	73	1048 5	10500	4136
561498	151 5	153 0	AAGCTT TCTCTT AAGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1048 7	10502	4137
561499	151 7	153 2	TCAAGC TTTCTC TTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	62	1048 9	10504	4138
561500	152 6	154 1	ATCTAT TTCTCA AGCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	76	1049 8	10513	132
561501	154 7	156 2	AGTGAC TTTAAG ATAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	23	1051 9	10534	4139
561502	154 9	156 4	ACAGTG ACTTTA AGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	62	1052 1	10536	4140

【 0 7 0 6 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 2 2】

561503	155 1	156 6	AGACAG TGACTT TAAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	55	1052 3	10538	4141
561504	155 3	156 8	ATAGAC AGTGAC TTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	74	1052 5	10540	133
561505	155 5	157 0	AAATAG ACAGTG ACTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1052 7	10542	4142
561506	155 7	157 2	TTAAAT AGACAG TGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	38	1052 9	10544	4143
561507	155 9	157 4	TCTTAA ATAGAC AGTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	54	1053 1	10546	4144
561508	156 1	157 6	AATCTT AAATAG ACAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	1053 3	10548	4145
561509	156 3	157 8	TTAATC TTAAAT AGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	1053 5	10550	4146
561510	156 5	158 0	GTTTAA TCTTAA ATAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	1053 7	10552	4147
561511	156 9	158 4	GTATGT TTAATC TTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	13	1054 1	10556	4148
561512	157 2	158 7	ATTGTA TGTTTA ATCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	1054 4	10559	4149

【 0 7 0 7 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 2 3】

561513	157 5	159 0	GTGATT GTATGT TTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	71	1054 7	10562	4150
561514	157 8	159 3	TATGTG ATTGTA TGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	58	1055 0	10565	4151
561515	158 0	159 5	GTTATG TGATTG TATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	68	1055 2	10567	4152
561516	158 2	159 7	AGGTTA TGTGAT TGTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	73	1055 4	10569	4153
561517	158 4	159 9	TAAGGT TATGTG ATTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	64	1055 6	10571	4154
561518	158 6	160 1	TTTAAG GTTATG TGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	1055 8	10573	4155
561519	158 8	160 3	TCTTTA AGGTTA TGTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	53	1056 0	10575	4156
561520	159 0	160 5	ATTCTT TAAGGT TATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	29	1056 2	10577	4157
561521	159 2	160 7	GTATTC TTTAAG GTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	24	1056 4	10579	4158
561522	159 4	160 9	CGGTAT TCTTTA AGGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	70	1056 6	10581	4159

【 0 7 0 8 】

10

20

30

40

【表 2 9 - 2 4】

561523	159 6	161 1	AACGGT ATTCTT TAAG	デ オ キ シ、M O E 及 ビ c E t	42	1056 8	10583	4160
561524	159 8	161 3	TAAACG GTATTC TTTA	デ オ キ シ、M O E 及 ビ c E t	26	1057 0	10585	4161
561525	160 0	161 5	TGTAAA CGGTAT TCTT	デ オ キ シ、M O E 及 ビ c E t	59	1057 2	10587	4162
561526	160 2	161 7	AATGTA AACGGT ATTC	デ オ キ シ、M O E 及 ビ c E t	57	1057 4	10589	4142

10

【 0 7 0 9】

20

【表 30-1】

表 29

配列番号 1 及び 2 を標的にするオリゴヌクレオチドによる ANGPTL3 mRNA の
阻害

ISIS 番号	配列 番号 1 の開始 部位	配列 番号 1 の終止 部位	配列	化学的性 質	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
56168 1	該 当 な し	該 当 な し	TCTGGAAGCAGACCTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	3096	3111	416 4
56168 2	該 当 な し	該 当 な し	CTTCTGGAAGCAGACC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	27	3098	3113	416 5
56168 3	該 当 な し	該 当 な し	AAATAAGGTATAGTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	2	1108 4	1109 9	416 6
56168 4	該 当 な し	該 当 な し	TAGTATTAAGTGTTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	14	1113 3	1114 8	416 7
56168 5	該 当 な し	該 当 な し	TCATAGTATTAAGTGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	1113 6	1115 1	416 8
56168 6	該 当 な し	該 当 な し	AGATTCCTTTACAATT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	21	1116 0	1117 5	416 9
56168 7	該 当 な し	該 当 な し	ACAAGATTCCTTTACA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	21	1116 3	1117 8	417 0

【0710】

【表 3 0 - 2】

56168 8	該 当 な し	該 当 な し	CTGACAAGATTCCTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	70	1116 6	1118 1	417 1
56168 9	該 当 な し	該 当 な し	AATCTGACAAGATTCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	83	1116 9	1118 4	180
56169 0	該 当 な し	該 当 な し	TGTAATCTGACAAGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	46	1117 2	1118 7	417 2
56169 1	該 当 な し	該 当 な し	TACTGTAATCTGACAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	1117 5	1119 0	417 3
56169 2	該 当 な し	該 当 な し	TCTTACTGTAATCTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	50	1117 8	1119 3	417 4
56169 3	該 当 な し	該 当 な し	CATTCTTACTGTAATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	1118 1	1119 6	417 5
56169 4	該 当 な し	該 当 な し	GTTCAATTCTTACTGTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	71	1118 4	1119 9	417 6
56169 5	該 当 な し	該 当 な し	ATATGTTCAATTCTTAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	2	1118 8	1120 3	417 7
56169 6	該 当 な し	該 当 な し	GCCACAAATATGTTCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	80	1119 5	1121 0	417 8
56169 7	該 当 な し	該 当 な し	GATGCCACAAATATGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	70	1119 8	1121 3	417 9

【 0 7 1 1 】

【表 30-3】

561698	該 当 な し	該 当 な し	CTCGATGCCACAAATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	80	1120 1	1121 6	181
561699	該 当 な し	該 当 な し	TAACTCGATGCCACAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	86	1120 4	1121 9	182
561700	該 当 な し	該 当 な し	CTTTAACTCGATGCCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	77	1120 7	1122 2	418 0
561701	該 当 な し	該 当 な し	AAACTTTAACTCGATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	39	1121 0	1122 5	418 1
561702	該 当 な し	該 当 な し	TATAAACTTTAACTCG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	13	1121 3	1122 8	418 2
561703	該 当 な し	該 当 な し	CACAGCATATTTAGGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	71	1123 3	1124 8	418 3
561704	該 当 な し	該 当 な し	TAGAATCACAGCATAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	68	1123 9	1125 4	418 4
561705	該 当 な し	該 当 な し	TATTAGAATCACAGCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	73	1124 2	1125 7	418 5
561706	該 当 な し	該 当 な し	AATGTATTAGAATCAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	1124 6	1126 1	418 6
561707	該 当 な し	該 当 な し	ACGAATGTATTAGAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	1124 9	1126 4	418 7

【表 30-4】

561708	該当なし	該当なし	TACACGAATGTATTAG	デオキシ、MOE及びcEt	33	11252	11267	4188
561709	該当なし	該当なし	ACCTACACGAATGTAT	デオキシ、MOE及びcEt	42	11255	11270	4189
561710	該当なし	該当なし	AAAACCTACACGAATG	デオキシ、MOE及びcEt	24	11258	11273	4190
561711	該当なし	該当なし	TTGAAAACCTACACGA	デオキシ、MOE及びcEt	34	11261	11276	4191
561712	該当なし	該当なし	TACTTGAAAACCTACA	デオキシ、MOE及びcEt	33	11264	11279	4192
561713	該当なし	該当なし	GTTTATTTCTACTTGA	デオキシ、MOE及びcEt	53	11273	11288	4193
561714	該当なし	該当なし	GAGGTTTATTTCTACT	デオキシ、MOE及びcEt	69	11276	11291	4194
561715	該当なし	該当なし	TACGAGGTTTATTTCT	デオキシ、MOE及びcEt	21	11279	11294	4195
561716	該当なし	該当なし	TGTTACGAGGTTTATT	デオキシ、MOE及びcEt	47	11282	11297	4196
561717	該当なし	該当なし	ACTTGTTACGAGGTTT	デオキシ、MOE及びcEt	70	11285	11300	4197

10

20

30

40

【表 30-5】

561718	該当なし	該当なし	CAGTAACTTGTTACGA	デオキシ、MOE及びcEt	60	11290	11305	4198
561719	該当なし	該当なし	GTTTCAGTAACTTGTTA	デオキシ、MOE及びcEt	40	11293	11308	4199
561720	該当なし	該当なし	TCAGGCTGTTTAAACG	デオキシ、MOE及びcEt	59	11308	11323	4200
561721	該当なし	該当なし	TTGTCAGGCTGTTTAA	デオキシ、MOE及びcEt	74	11311	11326	4201
561722	該当なし	該当なし	TGCTTGTCAGGCTGTT	デオキシ、MOE及びcEt	82	11314	11329	183
561723	該当なし	該当なし	ACATGCTTGTCAGGCT	デオキシ、MOE及びcEt	84	11317	11332	184
561724	該当なし	該当なし	TATACATGCTTGTCAG	デオキシ、MOE及びcEt	75	11320	11335	4202
561725	該当なし	該当なし	GTCTTTGTTTATTGAA	デオキシ、MOE及びcEt	49	11347	11362	4203
561726	該当なし	該当なし	TGGGTCTTTGTTTATT	デオキシ、MOE及びcEt	27	11350	11365	4204
561727	該当なし	該当なし	GACTGGGTCTTTGTTT	デオキシ、MOE及びcEt	20	11353	11368	4205

10

20

30

40

【0714】

【表 30-6】

561728	該当なし	該当なし	ATAATTTAGGGACTGG	デオキシ、MOE及びcEt	20	11363	11378	4206
561729	該当なし	該当なし	TCTATAATTTAGGGAC	デオキシ、MOE及びcEt	39	11366	11381	4207
561730	該当なし	該当なし	CGATAAACATGCAAGA	デオキシ、MOE及びcEt	68	11394	11409	4208
561731	該当なし	該当なし	TGTCGATAAACATGCA	デオキシ、MOE及びcEt	80	11397	11412	4209
561732	該当なし	該当なし	TGATGTCGATAAACAT	デオキシ、MOE及びcEt	68	11400	11415	4210
561733	該当なし	該当なし	TTGTGATGTCGATAAA	デオキシ、MOE及びcEt	28	11403	11418	4211
561734	該当なし	該当なし	CTGTTGTGATGTCGAT	デオキシ、MOE及びcEt	74	11406	11421	4212
561735	該当なし	該当なし	GATCTGTTGTGATGTC	デオキシ、MOE及びcEt	59	11409	11424	4213
561736	該当なし	該当なし	AGGGATCTGTTGTGAT	デオキシ、MOE及びcEt	24	11412	11427	4214
561737	該当なし	該当なし	TTTAGGGATCTGTTGT	デオキシ、MOE及びcEt	19	11415	11430	4215

【0715】

【表 30-7】

56173 8	該 当 な し	該 当 な し	GGATTAGGGATCTGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	27	1141 8	1143 3	421 6
56173 9	該 当 な し	該 当 な し	GATTAGGGATTAGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	44	1142 5	1144 0	421 7
56174 0	該 当 な し	該 当 な し	TCTTAGGGATTAGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	38	1143 3	1144 8	421 8
56174 1	該 当 な し	該 当 な し	TAATCTTAGGGATT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	1143 6	1145 1	421 9
56174 2	該 当 な し	該 当 な し	ATCTAATCTTAGGGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	1143 9	1145 4	422 0
56174 3	該 当 な し	該 当 な し	TGTATCTAATCTTAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	15	1144 2	1145 7	422 1
56174 4	該 当 な し	該 当 な し	AAATTTGTATCTAATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	21	1144 7	1146 2	422 2
56174 5	該 当 な し	該 当 な し	GTAAAAAATTTGTATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	23	1145 2	1146 7	422 3
56174 6	該 当 な し	該 当 な し	GTGGTAAAAAATTTGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	32	1145 5	1147 0	422 4
56174 7	該 当 な し	該 当 な し	GATACTGTGGTAAAAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	45	1146 1	1147 6	422 5

【0716】

【表 3 0 - 8】

56174 8	該 当 な し	該 当 な し	AGTGATACTGTGGTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	60	1146 4	1147 9	422 6
56174 9	該 当 な し	該 当 な し	ACAAGTGATACTGTGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	75	1146 7	1148 2	422 7
56175 0	該 当 な し	該 当 な し	CTGACAAGTGATACTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1147 0	1148 5	422 8
56175 1	該 当 な し	該 当 な し	ATTCTGACAAGTGATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	48	1147 3	1148 8	422 9
56175 2	該 当 な し	該 当 な し	TAAATTCTGACAAGTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1147 6	1149 1	423 0
56175 3	該 当 な し	該 当 な し	TACTGGCAGTTTTAAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	42	1150 8	1152 3	423 1
56175 4	該 当 な し	該 当 な し	TCTTACTGGCAGTTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	51	1151 1	1152 6	423 2
56175 5	該 当 な し	該 当 な し	ATTTCTTACTGGCAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	69	1151 4	1152 9	423 3
56175 6	該 当 な し	該 当 な し	AAAATTTCTTACTGGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	57	1151 7	1153 2	423 4
56175 7	該 当 な し	該 当 な し	AACAAATGGGTTTAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	1153 5	1155 0	423 5

【 0 7 1 7 】

10

20

30

40

【表 30-9】

56237 4	該 当 な し	該 当 な し	GAATATTTGCAAGTCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	68	9230	9245	423 6
56237 5	該 当 な し	該 当 な し	GTAGAGGAATATTTGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	83	9236	9251	151
56237 6	該 当 な し	該 当 な し	TCATTGGTAGAGGAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	23	9242	9257	423 7
56237 7	該 当 な し	該 当 な し	ATATTTTAAAGTCTCG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	17	9258	9273	423 8
56237 8	該 当 な し	該 当 な し	GTTACATTATTATAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	29	9273	9288	423 9
56237 9	該 当 な し	該 当 な し	GTGAAATGTGTTACAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	54	9282	9297	424 0
56238 0	該 当 な し	該 当 な し	TCACCAGTGAAATGTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	64	9288	9303	424 1
56238 1	該 当 な し	該 当 な し	CATGTTTCACCAGTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	78	9294	9309	424 2
56238 2	該 当 な し	該 当 な し	ACAAGACATGTTTCAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	36	9300	9315	424 3
56238 3	該 当 な し	該 当 な し	CATATGACAAGACATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	42	9306	9321	424 4

【0718】

10

20

30

40

【表 30-10】

56238 4	該 当 な し	該 当 な し	CTATAATGCATATGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	5	9314	9329	424 5
56238 5	該 当 な し	該 当 な し	TCCTTTCTATAATGCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	65	9320	9335	424 6
56238 6	該 当 な し	該 当 な し	TGATTATCCTTTCTAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	27	9326	9341	424 7
56238 7	該 当 な し	該 当 な し	AAAGTCTGATTATCCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	90	9332	9347	152
56238 8	該 当 な し	該 当 な し	TAACTGAAAGTCTGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	9338	9353	424 8
56238 9	該 当 な し	該 当 な し	GTGCACAAAAATGTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	42	9366	9381	424 9
56239 0	該 当 な し	該 当 な し	AGCTATGTGCACAAAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	77	9372	9387	425 0
56239 1	該 当 な し	該 当 な し	GAAGATAGCTATGTGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	64	9378	9393	425 1
56239 2	該 当 な し	該 当 な し	TTTATTGAAGATAGCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	9384	9399	425 2
56239 3	該 当 な し	該 当 な し	TCATTTTAGTGTATCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	9424	9439	425 3

【0719】

【表 3 0 - 1 1】

56239 4	該 当 な し	該 当 な し	CCTTGATCATTTTAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	15	9430	9445	425 4
56239 5	該 当 な し	該 当 な し	TGAATCCCTTGATCAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	9436	9451	425 5
56239 6	該 当 な し	該 当 な し	TAGTCTTGAATCCCTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	83	9442	9457	153
56239 7	該 当 な し	該 当 な し	GTTGTTTAGTCTTGAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	65	9448	9463	425 6
56239 8	該 当 な し	該 当 な し	AATTGAGTTGTTTAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	21	9454	9469	425 7
56239 9	該 当 な し	該 当 な し	GCAACTAATTGAGTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	15	9460	9475	425 8
56240 0	該 当 な し	該 当 な し	ATTGGTGCAACTAATT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	25	9466	9481	425 9
56240 1	該 当 な し	該 当 な し	GTTTTTTATTGGTGCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	53	9473	9488	426 0
56240 2	該 当 な し	該 当 な し	GGACACTGACAGTTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	43	9496	9511	426 1
56240 3	該 当 な し	該 当 な し	CAGGTTGGACACTGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	23	9502	9517	426 2

10

20

30

40

【 0 7 2 0】

【表 3 0 - 1 2】

56240 4	該 当 な し	該 当 な し	TAAGTACAGGTTGGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	9508	9523	426 3
56240 5	該 当 な し	該 当 な し	AGTTATTAAGTACAGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	34	9514	9529	426 4
56240 6	該 当 な し	該 当 な し	TCTGTGAGTTATTAAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	10	9520	9535	426 5
56240 7	該 当 な し	該 当 な し	ACCAAAATTCTCCTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	1	9554	9569	426 6
56240 8	該 当 な し	該 当 な し	ACCTGAATAACCCTCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	73	9811	9826	426 7
56240 9	該 当 な し	該 当 な し	GGTATCAGAAAAAGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	14	9827	9842	426 8
56241 0	該 当 な し	該 当 な し	AGTATTGGTATCAGAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	13	9833	9848	426 9
56241 1	該 当 な し	該 当 な し	GGAAGATACTTTGAAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	25	9861	9876	427 0
56241 2	該 当 な し	該 当 な し	AATGTGGGAAGATACT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	23	9867	9882	427 1
56241 3	該 当 な し	該 当 な し	CAGATAATAGCTAATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	29	9882	9897	427 2

【 0 7 2 1】

10

20

30

40

【表 3 0 - 1 3】

56241 4	該 当 な し	該 当 な し	TCATTGCAGATAATAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	45	9888	9903	427 3
56241 5	該 当 な し	該 当 な し	AAGTTGTCATTGCAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	86	9894	9909	154
56241 6	該 当 な し	該 当 な し	GATTCCGATTTTAAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	19	9909	9924	427 4
56241 7	該 当 な し	該 当 な し	ATTTGGGATTCGGATT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	34	9915	9930	427 5
56241 8	該 当 な し	該 当 な し	ACGCTTATTTGGGATT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	64	9921	9936	427 6
56241 9	該 当 な し	該 当 な し	TCTAGAGAGAAAACGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	64	9933	9948	427 7
56242 0	該 当 な し	該 当 な し	AGTTAAGAGGTTTTTCG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	34	9949	9964	427 8
56242 1	該 当 な し	該 当 な し	CATTATAGTTAAGAGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	24	9955	9970	427 9
56242 2	該 当 な し	該 当 な し	CACTTTCATTATAGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	13	9961	9976	428 0
56242 3	該 当 な し	該 当 な し	TAGAATGAACACTTTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	63	9970	9985	428 1

【 0 7 2 2 】

10

20

30

40

【表 3 0 - 1 4】

56242 4	該 当 な し	該 当 な し	TTGAACTAGAATGAAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	16	9976	9991	428 2
56242 5	該 当 な し	該 当 な し	ACCTGATTGAACTAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	51	9982	9997	428 3
56242 6	該 当 な し	該 当 な し	TAAAATACCTGATTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	19	9988	1000 3	428 4
56242 7	該 当 な し	該 当 な し	TAGAGGTAAAATACCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	12	9994	1000 9	428 5
56242 8	該 当 な し	該 当 な し	GAAGATTAGAGGTAAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	1	1000 0	1001 5	428 6
56242 9	該 当 な し	該 当 な し	TCTGAGGAAGATTAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	31	1000 6	1002 1	428 7
56243 0	該 当 な し	該 当 な し	TATACACTACCAAAAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	1003 0	1004 5	428 8
56243 1	該 当 な し	該 当 な し	ATAATCTATACACTAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	0	1003 6	1005 1	428 9
56243 2	該 当 な し	該 当 な し	TAAGTCCCAATTTTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	1006 5	1008 0	429 0
56243 3	該 当 な し	該 当 な し	TCTGTATAAGTCCCAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	89	1007 1	1008 6	155

【 0 7 2 3】

10

20

30

40

【表 3 0 - 1 5】

56243 4	該 当 な し	該 当 な し	CCAGTTTTAAATAATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	20	1008 5	1010 0	429 1
56243 5	該 当 な し	該 当 な し	TGTATCCCAGTTTTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	44	1009 1	1010 6	429 2
56243 6	該 当 な し	該 当 な し	GATGCATGTATCCCAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	91	1009 7	1011 2	156
56243 7	該 当 な し	該 当 な し	GTTTTAGATGCATGTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	69	1010 3	1011 8	429 3
56243 8	該 当 な し	該 当 な し	TACAGTGTTTTAGATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	28	1010 9	1012 4	429 4
56243 9	該 当 な し	該 当 な し	GTAAGTTTATCTTCCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	78	1013 8	1015 3	157
56244 0	該 当 な し	該 当 な し	TTCCCCGTAAGTTTAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	33	1014 4	1015 9	429 5
56244 1	該 当 な し	該 当 な し	CTGTATTTCCCCGTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	55	1015 0	1016 5	429 6
56244 2	該 当 な し	該 当 な し	CTGTTACTGTATTTCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	79	1015 6	1017 1	158
56244 3	該 当 な し	該 当 な し	TAGTTACTGTTACTGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	70	1016 2	1017 7	429 7

【 0 7 2 4】

10

20

30

40

【表 3 0 - 1 6】

56244 4	該 当 な し	該 当 な し	CGTATGTAGTTACTGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	66	1016 8	1018 3	429 8
56244 5	該 当 な し	該 当 な し	AATGGGTACAGACTCG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	72	1018 2	1019 7	429 9
56244 6	該 当 な し	該 当 な し	GCAATTTAATGGGTAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1018 9	1020 4	430 0
56244 7	該 当 な し	該 当 な し	GATAGATATGCAATTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	20	1019 8	1021 3	430 1
56244 8	該 当 な し	該 当 な し	AAAGGAGATAGATATG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	1020 4	1021 9	430 2
56244 9	該 当 な し	該 当 な し	CCTCCTAAAGGAGATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	42	1021 0	1022 5	430 3
56245 0	該 当 な し	該 当 な し	CACCAGCCTCCTAAAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	1021 6	1023 1	430 4
54412 0	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGG CT	5-10-5 MOE	83	6720	6739	15
56099 0	709	724	TTCTTGGTGCTCTTGG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	89	6722	6737	111
33748 7	804	823	CACTTGTATGTTACCTC TG	5-10-5 MOE	81	7389	7408	28
56137 3	119 7	121 2	TTTGTGATCCCAAGTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	9772	9787	430 5

10

20

30

40

【 0 7 2 5】

【表 3 0 - 1 7】

56137 4	119 9	121 4	GCTTTGTGATCCCAAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	76	9774	9789	430 6
56137 5	120 1	121 6	TTGCTTTGTGATCCCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	82	9776	9791	430 7
56137 6	120 3	121 8	TTTTGCTTTGTGATCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	9778	9793	430 8
56137 7	120 5	122 0	CCTTTTGCTTTGTGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	38	9780	9795	430 9
56137 8	120 7	122 2	GTCCTTTTGCTTTGTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	75	9782	9797	431 0
56137 9	120 9	122 4	GTGTCCTTTTGCTTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	40	9784	9799	431 1
56138 0	121 2	122 7	GAAGTGTCTTTTGCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	23	9787	9802	431 2
56138 1	121 4	122 9	TTGAAGTGTCTTTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	26	9789	9804	431 3
56138 2	121 6	123 1	AGTTGAAGTGTCTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	34	9791	9806	431 4
56138 3	121 8	123 3	ACAGTTGAAGTGTCTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	27	9793	9808	431 5

【 0 7 2 6 】

10

20

30

40

【表 30-18】

56138 4	122 0	123 5	GGACAGTTGAAGTGTC	デオキシ、 MOE及びc Et	19	9795	9810	431 6
56138 5	122 2	123 7	CTGGACAGTTGAAGTG	デオキシ、 MOE及びc Et	34	9797	9812	431 7
56138 6	122 4	123 9	CTCTGGACAGTTGAAG	デオキシ、 MOE及びc Et	19	9799	9814	431 8
56138 7	122 6	124 1	CCCTCTGGACAGTTGA	デオキシ、 MOE及びc Et	54	9801	9816	431 9
56138 8	122 8	124 3	AACCCTCTGGACAGTT	デオキシ、 MOE及びc Et	50	9803	9818	432 0
56138 9	123 0	124 5	ATAACCCTCTGGACAG	デオキシ、 MOE及びc Et	35	9805	9820	432 1
56139 0	123 2	124 7	GAATAACCCTCTGGAC	デオキシ、 MOE及びc Et	34	9807	9822	432 2
56139 1	123 4	124 9	CTGAATAACCCTCTGG	デオキシ、 MOE及びc Et	62	9809	9824	432 3
56139 2	123 6	125 1	TCCTGAATAACCCTCT	デオキシ、 MOE及びc Et	57	該当 なし	該当 なし	432 4
56139 3	123 8	125 3	CCTCCTGAATAACCCT	デオキシ、 MOE及びc Et	30	該当 なし	該当 なし	432 5

10

20

30

40

【0727】

【表 3 0 - 1 9】

56139 4	124 6	126 1	ACCACCAGCCTCCTGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	70	該 当 なし	該 当 なし	432 6
56139 5	125 1	126 6	ATGCCACCACCAGCCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	68	1022 3	1023 8	432 7
56139 6	125 3	126 8	TCATGCCACCACCAGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	72	1022 5	1024 0	432 8
56139 7	125 5	127 0	CATCATGCCACCACCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	67	1022 7	1024 2	432 9
56139 8	125 7	127 2	CTCATCATGCCACCAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	77	1022 9	1024 4	172
56139 9	125 9	127 4	CACTCATCATGCCACC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	74	1023 1	1024 6	233 0
56140 0	126 1	127 6	CACACTCATCATGCCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	80	1023 3	1024 8	173
56140 1	126 3	127 8	TCCACACTCATCATGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	64	1023 5	1025 0	433 1
56140 2	126 5	128 0	TCTCCACACTCATCAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	42	1023 7	1025 2	433 2
56140 3	126 7	128 2	TTTCTCCACACTCATC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	1023 9	1025 4	433 3

【 0 7 2 8 】

10

20

30

40

【表 30 - 20】

56140 4	126 9	128 4	GTTTTCTCCACACTCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	77	1024 1	1025 6	433 4
56140 5	127 2	128 7	GTTGTTTTCTCCACAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	53	1024 4	1025 9	433 5
56140 6	127 4	128 9	AGGTTGTTTTCTCCAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	67	1024 6	1026 1	433 6
56140 7	127 6	129 1	TTAGGTTGTTTTCTCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	73	1024 8	1026 3	433 7
56140 8	128 2	129 7	TACCATTTAGGTTGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	30	1025 4	1026 9	433 8
56140 9	128 4	129 9	TTTACCATTTAGGTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	1025 6	1027 1	433 9
56141 0	128 6	130 1	TATTTACCATTTAGGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	24	1025 8	1027 3	434 0
56141 1	129 2	130 7	TTGTTATATTTACCAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	41	1026 4	1027 9	434 1
56141 2	129 4	130 9	GTTTGTTATATTTACC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	1026 6	1028 1	434 2
56141 3	129 8	131 3	CTTGGTTTGTTATATT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	45	1027 0	1028 5	434 3

10

20

30

40

【0729】

【表 30-21】

56141 4	130 0	131 5	CTCTTGGTTTGTATA	デオキシ、 MOE及びc Et	73	1027 2	1028 7	434 4
56141 5	130 2	131 7	TGCTCTTGGTTTGTATA	デオキシ、 MOE及びc Et	45	1027 4	1028 9	434 5
56141 6	130 4	131 9	TTTGCTCTTGGTTTGT	デオキシ、 MOE及びc Et	67	1027 6	1029 1	434 6
56141 7	130 7	132 2	GATTTTGCTCTTGGTT	デオキシ、 MOE及びc Et	75	1027 9	1029 4	434 7
56141 8	130 9	132 4	TAGATTTTGCTCTTGG	デオキシ、 MOE及びc Et	87	1028 1	1029 6	169
56141 9	131 1	132 6	CTTAGATTTTGCTCTT	デオキシ、 MOE及びc Et	64	1028 3	1029 8	434 8
56142 0	131 3	132 8	GGCTTAGATTTTGCTC	デオキシ、 MOE及びc Et	58	1028 5	1030 0	434 9
56142 1	131 5	133 0	CTGGCTTAGATTTTGC	デオキシ、 MOE及びc Et	70	1028 7	1030 2	435 0
56142 2	131 7	133 2	CTCTGGCTTAGATTTT	デオキシ、 MOE及びc Et	38	1028 9	1030 4	435 1
56142 3	131 9	133 4	CTCTCTGGCTTAGATT	デオキシ、 MOE及びc Et	63	1029 1	1030 6	435 2

【0730】

10

20

30

40

【表 3 0 - 2 2】

56142 4	132 1	133 6	TCCTCTCTGGCTTAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	76	1029 3	1030 8	435 3
56142 5	132 3	133 8	TCTCCTCTCTGGCTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	67	1029 5	1031 0	435 4
56142 6	133 2	134 7	TAATCCTCTTCTCCTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	50	1030 4	1031 9	435 5
56142 7	133 4	134 9	GATAATCCTCTTCTCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	36	1030 6	1032 1	435 6
56142 8	133 6	135 1	AAGATAATCCTCTTCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	43	1030 8	1032 3	435 7
56142 9	133 8	135 3	CCAAGATAATCCTCTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	59	1031 0	1032 5	435 8
56143 0	134 0	135 5	TTCCAAGATAATCCTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	65	1031 2	1032 7	435 9
56143 1	134 2	135 7	ACTTCCAAGATAATCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	74	1031 4	1032 9	436 0
56143 2	134 4	135 9	AGACTTCCAAGATAAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	52	1031 6	1033 1	436 1
56143 3	134 6	136 1	TGAGACTTCCAAGATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	49	1031 8	1033 3	436 2

【 0 7 3 1】

【表 3 0 - 2 3】

56143 4	134 8	136 3	TTTGAGACTTCCAAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	1032 0	1033 5	436 3
56143 5	135 0	136 5	ATTTTGAGACTTCCAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	64	1032 2	1033 7	436 4
56143 6	135 2	136 7	CCATTTTGAGACTTCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	84	1032 4	1033 9	170
56143 7	135 4	136 9	TTCCATTTTGAGACTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	67	1032 6	1034 1	436 5
56143 8	135 6	137 1	CCTTCCATTTTGAGAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	53	1032 8	1034 3	436 6
56143 9	135 8	137 3	AACCTTCCATTTTGAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	1033 0	1034 5	436 7
56144 0	136 0	137 5	ATAACCTTCCATTTTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	50	1033 2	1034 7	436 8
56144 1	136 2	137 7	GTATAACCTTCCATTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	27	1033 4	1034 9	436 9
56144 2	136 4	137 9	GAGTATAACCTTCCAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	65	1033 6	1035 1	437 0
56144 3	136 6	138 1	TAGAGTATAACCTTCC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	84	1033 8	1035 3	171

【 0 7 3 2 】

【表 3 0 - 2 4】

56144 4	136 8	138 3	TATAGAGTATAACCTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	17	1034 0	1035 5	437 1
56144 5	137 0	138 5	TTTATAGAGTATAACC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	37	1034 2	1035 7	437 2
56144 6	137 3	138 8	GATTTTATAGAGTATA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	28	1034 5	1036 0	437 3
56144 7	137 5	139 0	TTGATTTTATAGAGTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	21	1034 7	1036 2	437 4
56144 8	137 7	139 2	GGTTGATTTTATAGAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	28	1034 9	1036 4	437 5
56144 9	137 9	139 4	TTGGTTGATTTTATAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	22	1035 1	1036 6	437 6
56729 5	145 2	147 1	TAATGTTTAAATTATTGC CT	5-10-5 MOE	43	1042 4	1044 3	437 7
56729 6	145 5	147 4	GGTTAATGTTTAAATTAT TG	5-10-5 MOE	22	1042 7	1044 6	437 8
56729 7	145 6	147 5	AGGTTAATGTTTAAATTA TT	5-10-5 MOE	0	1042 8	1044 7	437 9
56729 8	145 7	147 6	GAGGTTAATGTTTAAATT AT	5-10-5 MOE	0	1042 9	1044 8	438 0
56729 9	145 8	147 7	TGAGGTTAATGTTTAAAT TA	5-10-5 MOE	6	1043 0	1044 9	438 1
56730 0	146 0	147 9	AATGAGGTTAATGTTTA AAT	5-10-5 MOE	14	1043 2	1045 1	438 2
56730 1	146 1	148 0	GAATGAGGTTAATGTTT AAA	5-10-5 MOE	5	1043 3	1045 2	438 3
56730 2	146 2	148 1	GGAATGAGGTTAATGTT TAA	5-10-5 MOE	27	1043 4	1045 3	438 4
56730 3	146 3	148 2	TGGAATGAGGTTAATGT TTA	5-10-5 MOE	32	1043 5	1045 4	438 5
56730 4	146 4	148 3	TTGGAATGAGGTTAATG TTT	5-10-5 MOE	37	1043 6	1045 5	438 6

【 0 7 3 3 】

10

20

30

40

【表 3 0 - 2 5】

56730 5	146 5	148 4	CTTGGAATGAGGTTAAT GTT	5-10-5 MOE	25	1043 7	1045 6	438 7
56730 6	146 8	148 7	TAACTTGGAATGAGGTT AAT	5-10-5 MOE	29	1044 0	1045 9	438 8
56730 7	146 9	148 8	TTAACTTGGAATGAGGTT AA	5-10-5 MOE	44	1044 1	1046 0	438 9
33751 3	147 0	148 9	ATTAACCTTGGAATGAGG TTA	5-10-5 MOE	52	1044 2	1046 1	439 0
56730 8	147 1	149 0	CATTAACCTTGGAATGAG GTT	5-10-5 MOE	62	1044 3	1046 2	439 1
56730 9	147 2	149 1	ACATTAACCTTGGAATGA GGT	5-10-5 MOE	58	1044 4	1046 3	439 2
56731 0	147 3	149 2	CACATTAACCTTGGAATG AGG	5-10-5 MOE	78	1044 5	1046 4	92
56731 1	147 5	149 4	ACCACATTAACCTTGGA TGA	5-10-5 MOE	59	1044 7	1046 6	439 3
56731 2	147 6	149 5	GACCACATTAACCTTGGA ATG	5-10-5 MOE	57	1044 8	1046 7	439 4
33751 4	147 7	149 6	AGACCACATTAACCTTGG AAT	5-10-5 MOE	71	1044 9	1046 8	439 5
56731 3	147 8	149 7	TAGACCACATTAACCTTG GAA	5-10-5 MOE	43	1045 0	1046 9	439 6
56731 4	147 9	149 8	TTAGACCACATTAACCTTG GA	5-10-5 MOE	59	1045 1	1047 0	439 7
56731 5	148 0	149 9	ATTAGACCACATTAACCTT GG	5-10-5 MOE	70	1045 2	1047 1	439 8
56731 6	148 1	150 0	TATTAGACCACATTAACCT TG	5-10-5 MOE	53	1045 3	1047 2	439 9
56731 7	148 2	150 1	TTATTAGACCACATTAAC TT	5-10-5 MOE	49	1045 4	1047 3	440 0
56731 8	148 3	150 2	ATTATTAGACCACATTAA CT	5-10-5 MOE	41	1045 5	1047 4	440 1
56731 9	148 4	150 3	GATTATTAGACCACATTA AC	5-10-5 MOE	47	1045 6	1047 5	440 2
56732 0	148 7	150 6	CCAGATTATTAGACCAC ATT	5-10-5 MOE	86	1045 9	1047 8	93
56732 1	148 9	150 8	TACCAGATTATTAGACC ACA	5-10-5 MOE	85	1046 1	1048 0	94
33751 6	149 0	150 9	ATACCAGATTATTAGAC CAC	5-10-5 MOE	77	1046 2	1048 1	86
56732 2	149 1	151 0	AATACCAGATTATTAGA CCA	5-10-5 MOE	50	1046 3	1048 2	440 3
56732 3	149 2	151 1	TAATACCAGATTATTAG ACC	5-10-5 MOE	56	1046 4	1048 3	440 4
56732 4	149 4	151 3	TTTAATACCAGATTATTA GA	5-10-5 MOE	9	1046 6	1048 5	440 5
56732 5	149 5	151 4	ATTTAATACCAGATTATT AG	5-10-5 MOE	24	1046 7	1048 6	440 6

10

20

30

40

【表 3 0 - 2 6】

56732 6	149 6	151 5	GATTTAATACCAGATTAT TA	5-10-5 MOE	37	1046 8	1048 7	440 7
56732 7	150 0	151 9	TAAGGATTTAATACCAG ATT	5-10-5 MOE	60	1047 2	1049 1	440 8
56732 8	150 7	152 6	TTTCTCTTAAGGATTAA TA	5-10-5 MOE	34	1047 9	1049 8	440 9
56732 9	150 8	152 7	CTTTCTCTTAAGGATTTA AT	5-10-5 MOE	46	1048 0	1049 9	441 0
56733 0	150 9	152 8	GCTTTCTCTTAAGGATTT AA	5-10-5 MOE	75	1048 1	1050 0	95
56733 1	151 0	152 9	AGCTTTCTCTTAAGGATT TA	5-10-5 MOE	59	1048 2	1050 1	441 1
56733 2	151 1	153 0	AAGCTTTCTCTTAAGGAT TT	5-10-5 MOE	30	1048 3	1050 2	441 2
56733 3	151 3	153 2	TCAAGCTTTCTCTTAAGG AT	5-10-5 MOE	65	1048 5	1050 4	441 3
56733 4	151 4	153 3	CTCAAGCTTTCTCTTAAG GA	5-10-5 MOE	77	1048 6	1050 5	96
56733 5	151 5	153 4	TCTCAAGCTTTCTCTTAA GG	5-10-5 MOE	75	1048 7	1050 6	97
56733 6	151 6	153 5	TTCTCAAGCTTTCTCTTA AG	5-10-5 MOE	59	1048 8	1050 7	441 4
56733 7	151 7	153 6	TTTCTCAAGCTTTCTCTT AA	5-10-5 MOE	52	1048 9	1050 8	441 5
56733 8	152 1	154 0	TCTATTTCTCAAGCTTTC TC	5-10-5 MOE	68	1049 3	1051 2	441 6
56733 9	152 2	154 1	ATCTATTTCTCAAGCTTT CT	5-10-5 MOE	71	1049 4	1051 3	441 7
56734 0	152 3	154 2	AATCTATTTCTCAAGCTT TC	5-10-5 MOE	74	1049 5	1051 4	441 8
56734 1	152 4	154 3	AAATCTATTTCTCAAGCT TT	5-10-5 MOE	63	1049 6	1051 5	441 9
56734 2	152 5	154 4	AAAATCTATTTCTCAAGC TT	5-10-5 MOE	54	1049 7	1051 6	442 0
56734 3	153 2	155 1	GATAAAAAAATCTATT TCT	5-10-5 MOE	30	1050 4	1052 3	442 1
56734 4	154 8	156 7	TAGACAGTGACTTTAAG ATA	5-10-5 MOE	37	1052 0	1053 9	442 2
56734 5	154 9	156 8	ATAGACAGTGACTTTAA GAT	5-10-5 MOE	29	1052 1	1054 0	442 3
56734 6	155 0	156 9	AATAGACAGTGACTTTA AGA	5-10-5 MOE	48	1052 2	1054 1	442 4
56734 7	155 1	157 0	AAATAGACAGTGACTTT AAG	5-10-5 MOE	26	1052 3	1054 2	442 5
56734 8	155 2	157 1	TAAATAGACAGTGACTT TAA	5-10-5 MOE	26	1052 4	1054 3	442 6
56734 9	155 3	157 2	TTAAATAGACAGTGACT TTA	5-10-5 MOE	50	1052 5	1054 4	442 7

【 0 7 3 5】

10

20

30

40

【表 3 0 - 2 7】

56735 0	155 4	157 3	CTTAAATAGACAGTGAC TTT	5-10-5 MOE	63	1052 6	1054 5	442 8	10
56735 1	155 5	157 4	TCTTAAATAGACAGTGA CTT	5-10-5 MOE	57	1052 7	1054 6	442 9	
56735 2	155 6	157 5	ATCTTAAATAGACAGTG ACT	5-10-5 MOE	69	1052 8	1054 7	443 0	
56735 3	155 7	157 6	AATCTTAAATAGACAGT GAC	5-10-5 MOE	40	1052 9	1054 8	443 1	
56735 4	155 8	157 7	TAATCTTAAATAGACAG TGA	5-10-5 MOE	30	1053 0	1054 9	443 2	
56735 5	155 9	157 8	TTAATCTTAAATAGACA GTG	5-10-5 MOE	25	1053 1	1055 0	443 3	
56735 6	156 0	157 9	TTTAATCTTAAATAGACA GT	5-10-5 MOE	0	1053 2	1055 1	443 4	
56735 7	156 1	158 0	GTTTAATCTTAAATAGAC AG	5-10-5 MOE	34	1053 3	1055 2	443 5	
56735 8	156 2	158 1	TGTTTAATCTTAAATAGA CA	5-10-5 MOE	5	1053 4	1055 3	443 6	
56735 9	156 3	158 2	ATGTTTAATCTTAAATAG AC	5-10-5 MOE	0	1053 5	1055 4	443 7	20
56736 0	156 7	158 6	TTGTATGTTTAATCTTAA AT	5-10-5 MOE	0	1053 9	1055 8	443 8	
56736 1	156 8	158 7	ATTGTATGTTTAATCTTA AA	5-10-5 MOE	8	1054 0	1055 9	443 9	
56736 2	156 9	158 8	GATTGTATGTTTAATCTT AA	5-10-5 MOE	20	1054 1	1056 0	444 0	
56736 3	157 0	158 9	TGATTGTATGTTTAATCT TA	5-10-5 MOE	29	1054 2	1056 1	444 1	
56736 4	157 4	159 3	TATGTGATTGTATGTTTA AT	5-10-5 MOE	7	1054 6	1056 5	444 2	
56736 5	157 6	159 5	GTTATGTGATTGTATGTT TA	5-10-5 MOE	43	1054 8	1056 7	444 3	
56736 6	158 0	159 9	TAAGGTTATGTGATTGTA TG	5-10-5 MOE	28	1055 2	1057 1	444 4	
56736 7	158 1	160 0	TTAAGGTTATGTGATTGT AT	5-10-5 MOE	31	1055 3	1057 2	444 5	
56736 8	158 5	160 4	TTCTTTAAGGTTATGTGA TT	5-10-5 MOE	12	1055 7	1057 6	444 6	30
56152 7	160 4	161 9	GAAATGTAAACGGTAT	デオキシ、 MOE及びc Et	47	1057 6	1059 1	444 7	
56152 8	160 6	162 1	GAGAAATGTAAACGGT	デオキシ、 MOE及びc Et	89	1057 8	1059 3	174	

10

20

30

40

【表 30 - 28】

56152 9	160 8	162 3	TTGAGAAATGTAAACG	デオキシ、 MOE及びc Et	55	1058 0	1059 5	444 8
56153 0	161 1	162 6	TGATTGAGAAATGTAA	デオキシ、 MOE及びc Et	18	1058 3	1059 8	444 9
56153 1	161 3	162 8	TTTGATTGAGAAATGT	デオキシ、 MOE及びc Et	30	1058 5	1060 0	445 0
56153 2	161 9	163 4	AAGAATTTTGATTGAG	デオキシ、 MOE及びc Et	53	1059 1	1060 6	445 1
56153 3	162 1	163 6	ATAAGAATTTTGATTG	デオキシ、 MOE及びc Et	29	1059 3	1060 8	445 2
56153 4	163 2	164 7	CAAATAGTATTATAAG	デオキシ、 MOE及びc Et	6	1060 4	1061 9	445 3
56153 5	165 3	166 8	CCCACATCACAAAATT	デオキシ、 MOE及びc Et	70	1062 5	1064 0	445 4
56153 6	165 7	167 2	GATTCCCACATCACAA	デオキシ、 MOE及びc Et	77	1062 9	1064 4	445 5
56153 7	165 9	167 4	TTGATTCCCACATCAC	デオキシ、 MOE及びc Et	78	1063 1	1064 6	445 6
56153 8	166 1	167 6	AATTGATTCCCACATC	デオキシ、 MOE及びc Et	68	1063 3	1064 8	445 7

【0737】

【表 30-29】

56153 9	166 3	167 8	AAAATTGATTCCCACA	デオキシ、 MOE及びc Et	72	1063 5	1065 0	445 8
56154 0	166 5	168 0	CTAAAATTGATTCCCA	デオキシ、 MOE及びc Et	54	1063 7	1065 2	445 9
56154 1	166 8	168 3	CATCTAAAATTGATTC	デオキシ、 MOE及びc Et	0	1064 0	1065 5	446 0
56154 2	167 0	168 5	ACCATCTAAAATTGAT	デオキシ、 MOE及びc Et	35	1064 2	1065 7	446 1
56154 3	167 2	168 7	TGACCATCTAAAATTG	デオキシ、 MOE及びc Et	55	1064 4	1065 9	446 2
56154 4	167 4	168 9	TGTGACCATCTAAAAT	デオキシ、 MOE及びc Et	56	1064 6	1066 1	446 3
56154 5	167 6	169 1	ATTGTGACCATCTAAA	デオキシ、 MOE及びc Et	73	1064 8	1066 3	446 4
56154 6	167 8	169 3	AGATTGTGACCATCTA	デオキシ、 MOE及びc Et	67	1065 0	1066 5	446 5
56154 7	168 0	169 5	CTAGATTGTGACCATC	デオキシ、 MOE及びc Et	50	1065 2	1066 7	446 6
56154 8	168 2	169 7	ATCTAGATTGTGACCA	デオキシ、 MOE及びc Et	77	1065 4	1066 9	446 7

【0738】

【表 30 - 30】

56154 9	168 4	169 9	TAATCTAGATTGTGAC	デオキシ、 MOE及びc Et	55	1065 6	1067 1	446 8
56155 0	168 6	170 1	TATAATCTAGATTGTG	デオキシ、 MOE及びc Et	28	1065 8	1067 3	446 9
56155 1	168 8	170 3	ATTATAATCTAGATTG	デオキシ、 MOE及びc Et	52	1066 0	1067 5	447 0
56155 2	169 0	170 5	TGATTATAATCTAGAT	デオキシ、 MOE及びc Et	43	1066 2	1067 7	447 1
56155 3	169 2	170 7	ATTGATTATAATCTAG	デオキシ、 MOE及びc Et	53	1066 4	1067 9	447 2
56155 4	169 4	170 9	CTATTGATTATAATCT	デオキシ、 MOE及びc Et	54	1066 6	1068 1	447 3
56155 5	169 6	171 1	ACCTATTGATTATAAT	デオキシ、 MOE及びc Et	44	1066 8	1068 3	447 4
56155 6	169 8	171 3	TCACCTATTGATTATA	デオキシ、 MOE及びc Et	52	1067 0	1068 5	447 5
56155 7	170 0	171 5	GTTACCTATTGATTA	デオキシ、 MOE及びc Et	50	1067 2	1068 7	447 6
56155 8	170 2	171 7	AAGTTCACCTATTGAT	デオキシ、 MOE及びc Et	58	1067 4	1068 9	447 7

10

20

30

40

【0739】

【表 3 0 - 3 1】

56155 9	170 4	171 9	ATAAGTTCACCTATTG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	66	1067 6	1069 1	447 8
56156 0	170 6	172 1	TAATAAGTTCACCTAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	38	1067 8	1069 3	447 9
56156 1	170 8	172 3	TTTAATAAGTTCACCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	50	1068 0	1069 5	448 0
56156 2	171 0	172 5	TATTTAATAAGTTCAC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	32	1068 2	1069 7	448 1
56156 3	171 2	172 7	GTTATTTAATAAGTTC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	47	1068 4	1069 9	448 2
56156 4	176 1	177 6	CATATGATGCCTTTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	63	1073 3	1074 8	448 3
56156 5	176 3	177 8	CTCATATGATGCCTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	81	1073 5	1075 0	175
56156 6	176 5	178 0	AGCTCATATGATGCCT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	81	1073 7	1075 2	176
56156 7	176 7	178 2	TTAGCTCATATGATGC	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	84	1073 9	1075 4	177
56156 8	176 9	178 4	TATTAGCTCATATGAT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	46	1074 1	1075 6	448 4

10

20

30

40

【 0 7 4 0 】

【表 3 0 - 3 2】

56156 9	177 1	178 6	GATATTAGCTCATATG	デオキシ、 MOE及びc Et	49	1074 3	1075 8	448 5
56157 0	177 3	178 8	GTGATATTAGCTCATA	デオキシ、 MOE及びc Et	81	1074 5	1076 0	448 6
56157 1	177 5	179 0	TTGTGATATTAGCTCA	デオキシ、 MOE及びc Et	85	1074 7	1076 2	178
56157 2	177 7	179 2	AGTTGTGATATTAGCT	デオキシ、 MOE及びc Et	68	1074 9	1076 4	448 7
56157 3	177 9	179 4	AAAGTTGTGATATTAG	デオキシ、 MOE及びc Et	45	1075 1	1076 6	448 8
56157 4	178 1	179 6	GGAAAGTTGTGATATT	デオキシ、 MOE及びc Et	27	1075 3	1076 8	448 9
56157 5	178 3	179 8	TGGGAAAGTTGTGATA	デオキシ、 MOE及びc Et	36	1075 5	1077 0	449 0
56157 6	178 5	180 0	ACTGGGAAAGTTGTGA	デオキシ、 MOE及びc Et	83	1075 7	1077 2	179
56157 7	178 7	180 2	AAACTGGGAAAGTTGT	デオキシ、 MOE及びc Et	56	1075 9	1077 4	449 1
56157 8	178 9	180 4	TTAAACTGGGAAAGTT	デオキシ、 MOE及びc Et	44	1076 1	1077 6	449 2

10

20

30

40

【0 7 4 1】

【表 30-33】

56157 9	179 4	180 9	GTTTTTTTAAACTGGGA	デオキシ、 MOE及びc Et	58	1076 6	1078 1	449 3	10
56158 0	179 6	181 1	TAGTTTTTTTAAACTGG	デオキシ、 MOE及びc Et	0	1076 8	1078 3	449 4	
56158 1	180 2	181 7	GAGTACTAGTTTTTTA	デオキシ、 MOE及びc Et	18	1077 4	1078 9	449 5	
56158 2	180 4	181 9	AAGAGTACTAGTTTTT	デオキシ、 MOE及びc Et	55	1077 6	1079 1	449 6	20
56158 3	180 6	182 1	ACAAGAGTACTAGTTT	デオキシ、 MOE及びc Et	51	1077 8	1079 3	449 7	
56158 4	180 8	182 3	TAACAAGAGTACTAGT	デオキシ、 MOE及びc Et	53	1078 0	1079 5	449 8	
56158 5	181 0	182 5	TTTAACAAGAGTACTA	デオキシ、 MOE及びc Et	48	1078 2	1079 7	449 9	30
56158 6	181 2	182 7	GTTTTTAACAAGAGTAC	デオキシ、 MOE及びc Et	49	1078 4	1079 9	450 0	
56158 7	181 4	182 9	GAGTTTTTAACAAGAGT	デオキシ、 MOE及びc Et	54	1078 6	1080 1	450 1	
56158 8	181 6	183 1	TAGAGTTTTTAACAAGA	デオキシ、 MOE及びc Et	9	1078 8	1080 3	450 2	40

【0742】

【表 3 0 - 3 4】

56158 9	181 9	183 4	GTTTAGAGTTTAAACA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	24	1079 1	1080 6	450 3	10
56159 0	182 2	183 7	CAAGTTTAGAGTTTAA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	30	1079 4	1080 9	450 4	
56159 1	182 4	183 9	GTCAAGTTTAGAGTTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	60	1079 6	1081 1	450 5	
56159 2	182 6	184 1	TAGTCAAGTTTAGAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	56	1079 8	1081 3	450 6	
56159 3	182 8	184 3	TTTAGTCAAGTTTAGA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	41	1080 0	1081 5	450 7	20
56159 4	183 0	184 5	TATTTAGTCAAGTTTA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	14	1080 2	1081 7	450 8	30
56159 5	183 2	184 7	TGTATTTAGTCAAGTT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	39	1080 4	1081 9	450 9	
56159 6	183 4	184 9	TCTGTATTTAGTCAAG	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	51	1080 6	1082 1	451 0	
56159 7	183 6	185 1	CCTCTGTATTTAGTCA	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	72	1080 8	1082 3	451 1	
56159 8	183 8	185 3	GTCCTCTGTATTTAGT	デ オ キ シ、MO E 及び c E t	55	1081 0	1082 5	451 2	40

【 0 7 4 3 】

【表 3 0 - 3 5】

56159 9	184 0	185 5	CAGTCCTCTGTATTTA	デオキシ、 MOE及びc Et	63	1081 2	1082 7	451 3
56160 0	184 2	185 7	ACCAGTCCTCTGTATT	デオキシ、 MOE及びc Et	66	1081 4	1082 9	451 4
56160 1	184 4	185 9	TTACCAGTCCTCTGTA	デオキシ、 MOE及びc Et	57	1081 6	1083 1	451 5
56160 2	184 6	186 1	AATTACCAGTCCTCTG	デオキシ、 MOE及びc Et	43	1081 8	1083 3	451 6
56160 3	184 8	186 3	ACAATTACCAGTCCTC	デオキシ、 MOE及びc Et	67	1082 0	1083 5	451 7

10

20

【 0 7 4 4 】

【表 3 1 - 1】

表 3 0

配列番号 1 及び 2 を標的にするオリゴヌクレオチドによる ANGPTL3 mRNA の
阻害

I S I S 番号	配列 番号 1 の 開始 部位	配列 番号 1 の 終止 部位	配列	化学 的性 質	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部 位	配 列 番 号 2 の 終 止 部 位	配 列 番 号
561835	該当 なし	該当 なし	GCAAATTTTCAGTGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	3850	3865	4518
561836	該当 なし	該当 なし	CGATTTGTAATTTTCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	3874	3889	4519
561837	該当 なし	該当 なし	TTTAACCGATTTGTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	3880	3895	4520
561838	該当 なし	該当 なし	GTATAATTTAACCGAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	15	3886	3901	4521

【表 3 1 - 2】

561839	該 当 なし	該 当 なし	CTAGATTGTATAATTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	15	3893	3908	4522
561840	該 当 なし	該 当 なし	AGTGTTCTAGATTGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	45	3899	3914	4523
561841	該 当 なし	該 当 なし	TGACATAGTGTTCTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	51	3905	3920	4524
561842	該 当 なし	該 当 なし	GTGTAATGACATAGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	3911	3926	4525
561843	該 当 なし	該 当 なし	ACAATAGTGTAATGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	12	3917	3932	4526
561844	該 当 なし	該 当 なし	GTAATTTACAATAGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	3924	3939	4527

10

20

30

40

【表 3 1 - 3】

561845	該 当 なし	該 当 なし	CCTTCAGTAATTTACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	3930	3945	4528
561846	該 当 なし	該 当 なし	TACTTACCTTCAGTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	2	3936	3951	4529
561847	該 当 なし	該 当 なし	CTGGAGAATAGTTTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	19	3969	3984	4530
561848	該 当 なし	該 当 なし	TTAAACACTGGAGAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	14	3976	3991	4531
561849	該 当 なし	該 当 なし	GCCCAGCATATTTTCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	22	4034	4049	4532
561850	該 当 なし	該 当 なし	GAAAAAGCCCAGCATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	15	4040	4055	4533

10

20

30

40

【表 3 1 - 4】

561851	該当 なし	該当 なし	GATTTTCTGAACTTCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	52	4063	4078	4534
561852	該当 なし	該当 なし	GTACTATCTCTAAAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	6	4081	4096	4535
561853	該当 なし	該当 なし	TAAATTGTACTATCTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	4087	4102	4536
561854	該当 なし	該当 なし	CACATATTTTTGTCCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	4115	4130	4537
561855	該当 なし	該当 なし	CTTTCAAATAGCACAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	31	4126	4141	4538
561856	該当 なし	該当 なし	GTATGCTTCTTTCAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	22	4134	4149	4539

10

20

30

40

【表 3 1 - 5】

561857	該 当 なし	該 当 なし	CCCCTTGTATGCTTCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	55	4140	4155	4540
561858	該 当 なし	該 当 なし	TTCCTTCCCCTTGTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	32	4146	4161	4541
561859	該 当 なし	該 当 なし	TGGCAATTCCTTCCCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	43	4152	4167	4542
561860	該 当 なし	該 当 なし	GAATATTGGCAATTCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	52	4158	4173	4543
561861	該 当 なし	該 当 なし	CTAATAATGGATTGGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	4179	4194	4544
561862	該 当 なし	該 当 なし	CTATCATAATCTAAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	4202	4217	4545

10

20

30

40

【表 3 1 - 6】

561863	該 当 なし	該 当 なし	GTAACACTATCATAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	7	4208	4223	4546
561864	該 当 なし	該 当 なし	AATTCCTGTAACACT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	17	4216	4231	4547
561865	該 当 なし	該 当 なし	AAGTTGCTTTCCTCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	12	4243	4258	4548
561866	該 当 なし	該 当 なし	GGTTATAAGTTGCTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	6	4249	4264	4549
561867	該 当 なし	該 当 なし	TAGGTTGGTTATAAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	10	4255	4270	4550
561868	該 当 なし	該 当 なし	AGAGAGTAGGTTGGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	10	4261	4276	4551

10

20

30

40

【表 3 1 - 7】

561869	該 当 なし	該 当 なし	GGATATAGAGAGTAGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	23	4267	4282	4552
561870	該 当 なし	該 当 なし	AAGTCTGGATATAGAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	4273	4288	4553
561871	該 当 なし	該 当 なし	CTACAAAAGTCTGGAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	1	4279	4294	4554
561872	該 当 なし	該 当 なし	CTTACCTGATTTTCTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	4385	4400	4555
561873	該 当 なし	該 当 なし	TACTGACTTACCTGAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	2	4391	4406	4556
561874	該 当 なし	該 当 なし	CCATTAAAATACTGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	1	4400	4415	4557

10

20

30

40

【表 3 1 - 8】

561875	該 当 なし	該 当 なし	GGACATACCATTAAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	11	4407	4422	4558
561876	該 当 なし	該 当 なし	AAGATGGGACATACCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	4413	4428	4559
561877	該 当 なし	該 当 なし	GTGTGAAAGATGGGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	25	4419	4434	4560
561878	該 当 なし	該 当 なし	AGACCTGTGTGAAAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	4425	4440	4561
561879	該 当 なし	該 当 なし	TTTTACAGACCTGTGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	29	4431	4446	4562
561880	該 当 なし	該 当 なし	CAGTGTTTTTACAGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	40	4437	4452	4563

10

20

30

40

【表 3 1 - 9】

561881	該 当 なし	該 当 なし	TAGGATTCAGTGTTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	62	4444	4459	4564
561882	該 当 なし	該 当 なし	GTAAAGCTTGTAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	16	4465	4480	4565
561883	該 当 なし	該 当 なし	GATCCAGTTAAAGCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	39	4471	4486	4566
561884	該 当 なし	該 当 なし	ACTCATGATCCAGTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	60	4477	4492	4567
561885	該 当 なし	該 当 なし	AATTTTACTCATGATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	4483	4498	4568
561886	該 当 なし	該 当 なし	TGTGATAATTTTACTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	30	4489	4504	4569

10

20

30

40

【表 3 1 - 1 0】

561887	該 当 なし	該 当 なし	TGCTGATGTGATAATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	41	4495	4510	4570
561888	該 当 なし	該 当 なし	CAGTTATGCTGATGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	86	4501	4516	185
561889	該 当 なし	該 当 なし	GCAATTTTAACAGTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	4511	4526	4571
561890	該 当 なし	該 当 なし	GAGCCTGCAATTTTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	14	4517	4532	4572
561891	該 当 なし	該 当 なし	TAGCTTCAGAGCCTGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	61	4525	4540	4573
561892	該 当 なし	該 当 なし	GTTTATTAGCTTCAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	45	4531	4546	4574

10

20

30

40

【表 3 1 - 1 1】

561893	該 当 なし	該 当 なし	CAGGTAGTTTATTAGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	37	4537	4552	4575
561894	該 当 なし	該 当 なし	TAAATGCAGGTAGTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	11	4543	4558	4576
561895	該 当 なし	該 当 なし	ATGGTTTAAATGCAGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	53	4549	4564	4577
561896	該 当 なし	該 当 なし	TAGAGCCATGGTTTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	4556	4571	4578
561897	該 当 なし	該 当 なし	AAGTTTTAGAGCCATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	81	4562	4577	186
561898	該 当 なし	該 当 なし	TCACACAAAGTTTTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	17	4569	4584	4579

10

20

30

40

【表 3 1 - 1 2】

561899	該 当 なし	該 当 なし	GTGAAGTAATTTATTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	8	4589	4604	4580
561900	該 当 なし	該 当 なし	ACTGAGAGATAAAGGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	34	4605	4620	4581
561901	該 当 なし	該 当 なし	GTATATGTGAGGAAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	4619	4634	4582
561902	該 当 なし	該 当 なし	TTTGTAGTATATGTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	3	4625	4640	4583
561903	該 当 なし	該 当 なし	ATTATCTTTGTAGTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	8	4631	4646	4584
561904	該 当 なし	該 当 なし	ATAAGTTCTGTTATTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	4643	4658	4585

10

20

30

40

【表 3 1 - 1 3】

561905	該 当 なし	該 当 なし	AATCCTATAAGTTCTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	55	4649	4664	4586
561906	該 当 なし	該 当 なし	CTGCTATGAATTAATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	16	4679	4694	4587
561907	該 当 なし	該 当 なし	CATTGGCTGCTATGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	4685	4700	4588
561908	該 当 なし	該 当 なし	AGATGACATTGGCTGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	71	4691	4706	4589
561909	該 当 なし	該 当 なし	TTAGTAAGATGACATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	4697	4712	4590
561910	該 当 なし	該 当 なし	GATCTAATTTGAATTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	7	4712	4727	4591

10

20

30

40

【表 3 1 - 1 4】

561911	該 当 なし	該 当 なし	TTGAGCAAAGAGAAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	6	4730	4745	4592
561989	該 当 なし	該 当 なし	GAATGTTGACCTTTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	5356	5371	4593
561990	該 当 なし	該 当 なし	ATTGTTGAATGTTGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	57	5362	5377	4594
561991	該 当 なし	該 当 なし	TTAATTACATTGTTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5370	5385	4595
561992	該 当 なし	該 当 なし	TTGTAGATTAATTACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	5377	5392	4596
561993	該 当 なし	該 当 なし	TTTACATTGTAGATTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	3	5383	5398	4597

10

20

30

40

【表 3 1 - 1 5】

561994	該 当 なし	該 当 なし	CAGATGTTTACATTGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	71	5389	5404	4598
561995	該 当 なし	該 当 なし	CTTCACCAGATGTTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	19	5395	5410	4599
561996	該 当 なし	該 当 なし	CTGTCACTTCACCAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	77	5401	5416	187
561997	該 当 なし	該 当 なし	AGTGCTTCCCTCTGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	66	5412	5427	4600
561998	該 当 なし	該 当 なし	TAAACAAGTGCTTCCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	62	5418	5433	4601
561999	該 当 なし	該 当 なし	TAGCTTTTTTCTAAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5429	5444	4602

10

20

30

40

【表 3 1 - 1 6】

562000	該 当 なし	該 当 なし	CTGACATAGCTTTTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	66	5435	5450	4603
562001	該 当 なし	該 当 なし	TGGATTCTGACATAGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	85	5441	5456	188
562002	該 当 なし	該 当 なし	AATACATGGATTCTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	5447	5462	4604
562003	該 当 なし	該 当 なし	TATTAGAATACATGGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	7	5453	5468	4605
562004	該 当 なし	該 当 なし	GTA CTGCATATTAGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	5461	5476	4606
562005	該 当 なし	該 当 なし	ACTATTGTACTGCATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	53	5467	5482	4607

10

20

30

40

【 0 7 6 0 】

【表 3 1 - 1 7】

562006	該 当 なし	該 当 なし	TTTTAAACTATTGTAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5473	5488	4608
562007	該 当 なし	該 当 なし	GAGAGTATTATTAATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	8	5490	5505	4609
562008	該 当 なし	該 当 なし	CTGTTTGAGAGTATTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5496	5511	4610
562009	該 当 なし	該 当 なし	GAATAGCTGTTTGAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	34	5502	5517	4611
562010	該 当 なし	該 当 なし	AATCCTCTTGAATAGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	62	5511	5526	4612
562011	該 当 なし	該 当 なし	TTTTTGAATCCTCTTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	50	5517	5532	4613

10

20

30

40

【表 3 1 - 1 8】

562012	該 当 なし	該 当 なし	GAGTTTATATTATGTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	5	5532	5547	4614
562013	該 当 なし	該 当 なし	GTTTCTCTGAGTTTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	5540	5555	4615
562014	該 当 なし	該 当 なし	TTACCAGTTTCTCTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	64	5546	5561	4616
562015	該 当 なし	該 当 なし	GATTTTGTTTACCAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	68	5554	5569	4617
562016	該 当 なし	該 当 なし	GTTTTATATCTCTTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	5574	5589	4618
562017	該 当 なし	該 当 なし	TTGGTAATAATATTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	5589	5604	4619

10

20

30

40

【表 3 1 - 1 9】

562018	該 当 なし	該 当 なし	TGGAAATTGGTAATAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	1	5595	5610	4620
562019	該 当 なし	該 当 なし	GTTTAGTGGAAATTGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	44	5601	5616	4621
562020	該 当 なし	該 当 なし	ATGTTTGTTTAGTGGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	5607	5622	4622
562021	該 当 なし	該 当 なし	CTAACATTATGTTTGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5615	5630	4623
562022	該 当 なし	該 当 なし	GCACTACTAACATTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	5621	5636	4624
562023	該 当 なし	該 当 なし	TTAGCAGCACTACTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	5627	5642	4625

10

20

30

40

【 0 7 6 3 】

【表 3 1 - 2 0】

562024	該 当 なし	該 当 なし	AACCTTTTAGCAGCAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	76	5633	5648	189
562025	該 当 なし	該 当 なし	TTGATAAAAAACCTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5642	5657	4626
562026	該 当 なし	該 当 なし	CAAAAGTAGTTGATAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5651	5666	4627
562027	該 当 なし	該 当 なし	GGAAACCAAAAGTAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	28	5657	5672	4628
562028	該 当 なし	該 当 なし	GAAAGTATGGAAACCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	52	5665	5680	4629
562029	該 当 なし	該 当 なし	ACATCATAAGAAGGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	8	5678	5693	4630

10

20

30

40

【 0 7 6 4】

【表 3 1 - 2 1】

562030	該 当 なし	該 当 なし	TCATAGTAAAAGATAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5718	5733	4631
562031	該 当 なし	該 当 なし	TCATTTAATCATAGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	7	5726	5741	4632
562032	該 当 なし	該 当 なし	GCAGGTTCAATTTAATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	56	5732	5747	4633
562033	該 当 なし	該 当 なし	GTAACATTTTGCTTTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	44	5752	5767	4634
562034	該 当 なし	該 当 なし	ATATTACTATAGTAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	4	5763	5778	4635
562035	該 当 なし	該 当 なし	CAATGTATATTACTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	19	5769	5784	4636

10

20

30

40

【表 3 1 - 2 2】

562036	該 当 なし	該 当 なし	TAGACACAATGTATAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	17	5775	5790	4637
562037	該 当 なし	該 当 なし	GGTTTCTTCACACATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	63	5799	5814	4638
562038	該 当 なし	該 当 なし	CTCAGAAATTCATTGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	5818	5833	4639
562039	該 当 なし	該 当 なし	CTTCTTCCAAC TCAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	56	5828	5843	4640
562040	該 当 なし	該 当 なし	CTAACTCTTCTTCCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	39	5834	5849	4641
562041	該 当 なし	該 当 なし	AATGATCTAACTCTTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	5840	5855	4642

10

20

30

40

【表 3 1 - 2 3】

562042	該 当 なし	該 当 なし	GAAAGTTAAATGATCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	3	5848	5863	4643
562043	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTAAAGTTACTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	56	5900	5915	4644
562044	該 当 なし	該 当 なし	TATGTGATCTTAAAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	5	5906	5921	4645
562045	該 当 なし	該 当 なし	AGTAACTATGTGATCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	60	5912	5927	4646
562046	該 当 なし	該 当 なし	CTACTAAGTAACTATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5918	5933	4647
562047	該 当 なし	該 当 なし	TCTTTTCTACTAAGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	5924	5939	4648

10

20

30

40

【表 3 1 - 2 4】

562048	該 当 なし	該 当 なし	TATTACTCTTTTCTAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	3	5930	5945	4649	10
562049	該 当 なし	該 当 なし	GCTGGGTATTACTCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	76	5936	5951	4650	
562050	該 当 なし	該 当 なし	TTGCTTGCTGGGTATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	77	5942	5957	190	
562051	該 当 なし	該 当 なし	TAAAGTTTGCTTGCTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	5948	5963	4651	30
562052	該 当 なし	該 当 なし	CTATTGTAAAGTTTGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	16	5954	5969	4652	
562053	該 当 なし	該 当 なし	AAGGATCTATTGTAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	5	5960	5975	4653	40

【 0 7 6 8 】

【表 3 1 - 2 5】

562054	該 当 なし	該 当 なし	CTTATTTAAAAGGATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5969	5984	4654
562055	該 当 なし	該 当 なし	TAGGACCTTATTTAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	5975	5990	4655
562056	該 当 なし	該 当 なし	ATTTCTAGGACCTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	10	5981	5996	4656
562057	該 当 なし	該 当 なし	CATGAATGATATTTCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	39	5991	6006	4657
562058	該 当 なし	該 当 なし	TGCTGGCATGAATGAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	62	5997	6012	4658
562059	該 当 なし	該 当 なし	TTTTGATGCTGGCATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	74	6003	6018	4659

10

20

30

40

【 0 7 6 9 】

【表 3 1 - 2 6】

562060	該 当 なし	該 当 なし	TTAGTTTTTTGATGCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	25	6009	6024	4660
562061	該 当 なし	該 当 なし	GCATTATTAGTGTTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	44	6021	6036	4661
562062	該 当 なし	該 当 なし	TATCTTGCATTATTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	6027	6042	4662
562063	該 当 なし	該 当 なし	ATATAATATCTTGCAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	6033	6048	4663
562064	該 当 なし	該 当 なし	CATTGACAGTAAGAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	6057	6072	4664
562065	該 当 なし	該 当 なし	AGTTTTTCTCATTGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	62	6066	6081	4665

10

20

30

40

【 0 7 7 0 】

【表 3 1 - 2 7】

562143	該 当 なし	該 当 なし	ATGGATATCTCTTAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	6869	6884	4666
562144	該 当 なし	該 当 なし	TATTTGATGGATATCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	6875	6890	4667
562145	該 当 なし	該 当 なし	ACATTGTATTTGATGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	41	6881	6896	4668
562146	該 当 なし	該 当 なし	GTTGATACATTGTATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	8	6887	6902	4669
562147	該 当 なし	該 当 なし	GTTTAGGTTGATACAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	6893	6908	4670
562148	該 当 なし	該 当 なし	CATCCAGTTTAGGTTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	59	6899	6914	4671

10

20

30

40

【表 3 1 - 2 8】

562149	該 当 なし	該 当 なし	CCCCAGCATCCAGTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	37	6905	6920	4672
562150	該 当 なし	該 当 なし	AAAGAACCCCAGCATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	6911	6926	4673
562151	該 当 なし	該 当 なし	GTGTAAAAAGAACCCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	6917	6932	4674
562152	該 当 なし	該 当 なし	TATAGGGTGTA AAAAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	6923	6938	4675
562153	該 当 なし	該 当 なし	GTCTTTTATAGGGTGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	75	6929	6944	191
562154	該 当 なし	該 当 なし	AGGTATGTCTTTTATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	6935	6950	4676

10

20

30

40

【表 3 1 - 2 9】

562155	該 当 なし	該 当 なし	TTGTCTTAGGTATGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	84	6942	6957	192
562156	該 当 なし	該 当 なし	CTCTGATTGTCTTAGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	77	6948	6963	193
562157	該 当 なし	該 当 なし	GTATTTCTCTGATTGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	77	6954	6969	194
562158	該 当 なし	該 当 なし	AGTCCATATTTGTATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	6965	6980	4677
562159	該 当 なし	該 当 なし	TAATCAAGTCCATATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	19	6971	6986	4678
562160	該 当 なし	該 当 なし	ATCTAATAATCAAGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	5	6977	6992	4679

10

20

30

40

【表 3 1 - 3 0】

562161	該 当 なし	該 当 なし	CCTTCTATATTATCTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	6988	7003	4680
562162	該 当 なし	該 当 なし	TAATAAACCTTCTATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	8	6995	7010	4681
562163	該 当 なし	該 当 なし	GATCACATCTAAGAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	25	7013	7028	4682
562164	該 当 なし	該 当 なし	TACCATGATCACATCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	66	7019	7034	4683
562165	該 当 なし	該 当 なし	CTGCAATACCATGATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	54	7025	7040	4684
562166	該 当 なし	該 当 なし	GTTCTCCTTTAAAACT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	7039	7054	4685

10

20

30

40

【表 3 1 - 3 1】

562167	該 当 なし	該 当 なし	GAGATTGTTCTCCTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	7	7045	7060	4686
562168	該 当 なし	該 当 なし	AAACAGGAGATTGTTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	6	7051	7066	4687
562169	該 当 なし	該 当 なし	TCTCTTAAACAGGAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	1	7057	7072	4688
562170	該 当 なし	該 当 なし	CATGTATCTCTTAAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	40	7063	7078	4689
562171	該 当 なし	該 当 なし	CGTAAATATTTTCAGCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	30	7077	7092	4690
562172	該 当 なし	該 当 なし	TAACTCCGTAAATATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	7083	7098	4691

10

20

30

40

【表 3 1 - 3 2】

562173	該 当 なし	該 当 なし	GACCTTTAACTCCGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	68	7089	7104	4692
562174	該 当 なし	該 当 なし	TCCAGTGACCTTTAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	6	7095	7110	4693
562175	該 当 なし	該 当 なし	CACCAGTCTGGAGTCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	52	7108	7123	4694
562176	該 当 なし	該 当 なし	TTCTATCACCAGTCTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	67	7114	7129	4695
562177	該 当 なし	該 当 なし	ATCTTACCAAACCTATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	23	7171	7186	4696
562178	該 当 なし	該 当 なし	AGAATCATCTTACCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	55	7177	7192	4697

10

20

30

40

【表 3 1 - 3 3】

562179	該 当 なし	該 当 なし	GAATGTAAGAATCATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	7184	7199	4698
562180	該 当 なし	該 当 なし	GTGTTATTTAAGAATG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	7195	7210	4699
562181	該 当 なし	該 当 なし	TTTTCTTAGATGGCG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	82	7210	7225	195
562182	該 当 なし	該 当 なし	GTTTATGTTAAAGCAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	8	7225	7240	4700
562183	該 当 なし	該 当 なし	AGTAATGTTTATGTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	4	7231	7246	4701
562184	該 当 なし	該 当 なし	GTAGCATTTTTTCAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	7244	7259	4702

10

20

30

40

【 0 7 7 7 】

【表 3 1 - 3 4】

562185	該 当 なし	該 当 なし	GCAAATGTAGCATTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	61	7250	7265	4703
562186	該 当 なし	該 当 なし	GTTGTGGCAAATGTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	32	7256	7271	4704
562187	該 当 なし	該 当 なし	TATGAAGTTGTGGCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	54	7262	7277	4705
562188	該 当 なし	該 当 なし	GATTTCACTTGACATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	19	7279	7294	4706
562189	該 当 なし	該 当 なし	GCTTGAGATTTCACTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	7285	7300	4707
562190	該 当 なし	該 当 なし	TTTGGAGCTTGAGATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	22	7291	7306	4708

10

20

30

40

【 0 7 7 8 】

【表 3 1 - 3 5】

562191	該 当 なし	該 当 なし	AATATCTTTGGAGCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	7297	7312	4709
562192	該 当 なし	該 当 なし	AGGAATAATATCTTTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	5	7303	7318	4710
562193	該 当 なし	該 当 なし	ATTTAGTAATAGGAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	5	7313	7328	4711
562194	該 当 なし	該 当 なし	CATCAGATTTAGTAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	7319	7334	4712
562195	該 当 なし	該 当 なし	GTTATTACATCAGATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	23	7326	7341	4713
562196	該 当 なし	該 当 なし	GCCTAGAATCAATAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	8	7344	7359	4714

10

20

30

40

【表 3 1 - 3 6】

562197	該 当 なし	該 当 なし	AGGAATGCCTAGAATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	2	7350	7365	4715	10
562198	該 当 なし	該 当 なし	TTCAGCAGGAATGCCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	46	7356	7371	4716	
562199	該 当 なし	該 当 なし	TTACCTGATATAACAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	41	7460	7475	4717	
562200	該 当 なし	該 当 なし	CAGGTTTTACCTGATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	31	7466	7481	4718	30
562201	該 当 なし	該 当 なし	CTTAGACAGGTTTAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	41	7472	7487	4719	
562202	該 当 なし	該 当 なし	ATTCTCCTTAGACAGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	37	7478	7493	4720	40

【 0 7 8 0 】

【表 3 1 - 3 7】

562203	該 当 なし	該 当 なし	CTGTCTATTCTCCTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	53	7484	7499	4721
562204	該 当 なし	該 当 なし	TAACTACTGTCTATTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	5	7490	7505	4722
562205	該 当 なし	該 当 なし	TTGAACTAACTACTGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	3	7496	7511	4723
562206	該 当 なし	該 当 なし	AGTAAGTTGAACTAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	11	7502	7517	4724
562207	該 当 なし	該 当 なし	GTAATGAGTAAGTTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	37	7508	7523	4725
562208	該 当 なし	該 当 なし	TAATCTTCCTAATACG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	5	7523	7538	4726

10

20

30

40

【 0 7 8 1 】

【表 3 1 - 3 8】

562209	該 当 なし	該 当 なし	ACCAGGTTAATCTTCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	71	7530	7545	4727
562210	該 当 なし	該 当 なし	ATGATAACCAGGTAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	7536	7551	4728
562211	該 当 なし	該 当 なし	CGAATACTCATATATA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	7576	7591	4729
562212	該 当 なし	該 当 なし	TTTATACGAATACTCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	17	7582	7597	4730
562213	該 当 なし	該 当 なし	ATTATATTTATACGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	7588	7603	4731
562214	該 当 なし	該 当 なし	GGTAAAAGTATTATAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	7597	7612	4732

10

20

30

40

【表 3 1 - 3 9】

562215	該 当 なし	該 当 なし	GAGAATATTGAGTAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	9	7624	7639	4733
562216	該 当 なし	該 当 なし	CAGATTATTTTAGAGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	16	7645	7660	4734
562217	該 当 なし	該 当 なし	TCACTTCAGATTATTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	34	7651	7666	4735
562218	該 当 なし	該 当 なし	TAATAGTCACTTCAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	33	7657	7672	4736
562219	該 当 なし	該 当 なし	TATTGATAATAGTCAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	1	7663	7678	4737
562297	該 当 なし	該 当 なし	TACTATTTGTAATCAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8493	8508	4738

10

20

30

40

【表 3 1 - 4 0】

562298	該 当 なし	該 当 なし	CTTGCTTATTTTACTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	8504	8519	4739
562299	該 当 なし	該 当 なし	CATCTGTTATTTTATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8519	8534	4740
562300	該 当 なし	該 当 なし	ATGTGCTTTTTGGATT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	20	8540	8555	4741
562301	該 当 なし	該 当 なし	GGATTTTTGTATGTGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	64	8550	8565	4742
562302	該 当 なし	該 当 なし	CATCATTCATGGATTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	55	8560	8575	4743
562303	該 当 なし	該 当 なし	CTTAGACATCATTCAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	32	8566	8581	4744

10

20

30

40

【表 3 1 - 4 1】

562304	該 当 なし	該 当 なし	TGAGTACTTAGACATC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	8572	8587	4745
562305	該 当 なし	該 当 なし	TATAAGTGAGTACTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	3	8578	8593	4746
562306	該 当 なし	該 当 なし	CTACTTTATAAGTGAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8584	8599	4747
562307	該 当 なし	該 当 なし	TGAATGTCTTCTACTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	42	8594	8609	4748
562308	該 当 なし	該 当 なし	TATAATAATGAATGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	2	8602	8617	4749
562309	該 当 なし	該 当 なし	GTA CTGAGCATT TAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	8625	8640	4750

10

20

30

40

【表 3 1 - 4 2】

562310	該 当 なし	該 当 なし	CAAATAGTACTGAGCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	48	8631	8646	4751	10
562311	該 当 なし	該 当 なし	AATGGTCAAATAGTAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8637	8652	4752	
562312	該 当 なし	該 当 なし	GTAGTTTGAATACAAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	9	8660	8675	4753	
562313	該 当 なし	該 当 なし	TCACTGGTAGTTTGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	56	8666	8681	4754	30
562314	該 当 なし	該 当 なし	GGGCTTTCAC TGGTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	70	8672	8687	196	
562315	該 当 なし	該 当 なし	TAGGTAGGGCTTTCAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	50	8678	8693	4755	40

【 0 7 8 6 】

【表 3 1 - 4 3】

562316	該 当 なし	該 当 なし	ACCTTCTAGGTAGGGC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	8684	8699	4756
562317	該 当 なし	該 当 なし	GAGTATACCTTCTAGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	38	8690	8705	4757
562318	該 当 なし	該 当 なし	ATCACTGAGTATACCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	61	8696	8711	4758
562319	該 当 なし	該 当 なし	AAACTTATCACTGAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8702	8717	4759
562320	該 当 なし	該 当 なし	GCTACAAAACCTTATCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	8	8708	8723	4760
562321	該 当 なし	該 当 なし	TTTGGAGCTACAAAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8714	8729	4761

10

20

30

40

【 0 7 8 7 】

【表 3 1 - 4 4】

562322	該 当 なし	該 当 なし	AGAAGATTTGGAGCTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	24	8720	8735	4762
562323	該 当 なし	該 当 なし	ACTATTAGAAGATTTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8726	8741	4763
562324	該 当 なし	該 当 なし	ACACTCACTATTAGAA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8732	8747	4764
562325	該 当 なし	該 当 なし	AGCCTTTTATTTTGGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	37	8751	8766	4765
562326	該 当 なし	該 当 なし	CCTGTCAGCCTTTTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8757	8772	4766
562327	該 当 なし	該 当 なし	GACTTACCTGTCAGCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	47	8763	8778	4767

10

20

30

40

【表 3 1 - 4 5】

562328	該 当 なし	該 当 なし	ATTCTCGACTTACCTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	12	8769	8784	4768
562329	該 当 なし	該 当 なし	GTGAGTATTCTCGACT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	25	8775	8790	4769
562330	該 当 なし	該 当 なし	AATTAAGTGAGTATTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8781	8796	4770
562331	該 当 なし	該 当 なし	TACCAGAATTAAGTGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8787	8802	4771
562332	該 当 なし	該 当 なし	GCTTTCTTACCAGAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	23	8794	8809	4772
562333	該 当 なし	該 当 なし	TGGGTTGCTTTCTTAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	8800	8815	4773

10

20

30

40

【表 3 1 - 4 6】

562334	該 当 なし	該 当 なし	TACAAGTACAAATGGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	36	8812	8827	4774
562335	該 当 なし	該 当 なし	GGTAAATACAAGTACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	19	8818	8833	4775
562336	該 当 なし	該 当 なし	ATTGCTGGTAAATACA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	13	8824	8839	4776
562337	該 当 なし	該 当 なし	TTAAGGATTGCTGGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	43	8830	8845	4777
562338	該 当 なし	該 当 なし	GCTTCATTTTAAGGAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	12	8838	8853	4778
562339	該 当 なし	該 当 なし	GTAGGAAGCTTCATTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	23	8845	8860	4779

10

20

30

40

【表 3 1 - 4 7】

562340	該 当 なし	該 当 なし	GAGTTAGTAGGAAGCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	58	8851	8866	4780
562341	該 当 なし	該 当 なし	GCTATTGAGTTAGTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	8857	8872	4781
562342	該 当 なし	該 当 なし	CTTATTGCTATTGAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	34	8863	8878	4782
562343	該 当 なし	該 当 なし	TATTGTCTTATTGCTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	17	8869	8884	4783
562344	該 当 なし	該 当 なし	ATCACTATTGTCTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	22	8875	8890	4784
562345	該 当 なし	該 当 なし	ATCACAATCCTTTTTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	18	8925	8940	4785

10

20

30

40

【表 3 1 - 4 8】

562346	該 当 なし	該 当 なし	TTCTTCATCACAATCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	43	8931	8946	4786
562347	該 当 なし	該 当 なし	AGATTGTTCTTCATCA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	35	8937	8952	4787
562348	該 当 なし	該 当 なし	TATAAATAGATTGTTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	10	8944	8959	4788
562349	該 当 なし	該 当 なし	GGTTCTTAATAACTTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	31	9011	9026	4789
562350	該 当 なし	該 当 なし	AAGCATGGTTCTTAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	12	9017	9032	4790
562351	該 当 なし	該 当 なし	CTTTGTAGAAAAAGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	9066	9081	4791

10

20

30

40

【表 3 1 - 4 9】

562352	該 当 なし	該 当 なし	TATGCTTTCTTTGTAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	26	9074	9089	4792
562353	該 当 なし	該 当 なし	CTTAATGTATGCTTTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	55	9081	9096	4793
562354	該 当 なし	該 当 なし	GTATTTGCTTAATGTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	9088	9103	4794
562355	該 当 なし	該 当 なし	CCTTTGGTATTTGCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	54	9094	9109	4795
562356	該 当 なし	該 当 なし	ACCTGGCCTTTGGTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	9100	9115	4796
562357	該 当 なし	該 当 なし	ATGTAAACCTGGCCTT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	1	9106	9121	4797

10

20

30

40

【表 3 1 - 5 0】

562358	該 当 なし	該 当 なし	CTTCAAATGTAAACCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	9112	9127	4798
562359	該 当 なし	該 当 なし	GTAATAATAATGTCAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	9131	9146	4799
562360	該 当 なし	該 当 なし	AGACTTGAGTAATAAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	0	9139	9154	4800
562361	該 当 なし	該 当 なし	TCCTAGAGACTTGAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	25	9145	9160	4801
562362	該 当 なし	該 当 なし	AAGTATTCCTAGAGAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	28	9151	9166	4802
562363	該 当 なし	該 当 なし	TGTGTTAAGTATTCCT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	50	9157	9172	4803

10

20

30

40

【表 3 1 - 5 1】

562364	該 当 なし	該 当 なし	AAGAGATGTGTTAAGT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	21	9163	9178	4804
562365	該 当 なし	該 当 なし	ACAGTCAAGAGATGTG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	74	9169	9184	197
562366	該 当 なし	該 当 なし	CCATATACAGTCAAGA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	49	9175	9190	4805
562367	該 当 なし	該 当 なし	TAACATCCATATACAG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	16	9181	9196	4806
562368	該 当 なし	該 当 なし	CTATTTATTAACATCC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	2	9189	9204	4807
562369	該 当 なし	該 当 なし	TGTCAGCTATTTATTA	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	22	9195	9210	4808

10

20

30

40

【表 3 1 - 5 2】

562370	該 当 なし	該 当 なし	CTTTACTGTCAGCTAT	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	56	9201	9216	4809
562371	該 当 なし	該 当 なし	GATAAACTTTACTGTC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	37	9207	9222	4810
562372	該 当 なし	該 当 なし	CTTTATATGGATAAAC	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	31	9216	9231	4811
562373	該 当 なし	該 当 なし	GCAAGTCTTTATATGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	62	9222	9237	4812
560990	709	724	TTCTTGCTGCTCTTGG	デオ キシ、 MO E 及 び c E t	74	6722	6737	111
337487	804	823	CACTTGATGTTACCTC TG	5- 10-5 MO E	30	7389	7408	28
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGG ACT	5- 10-5 MO E	38	7876	7895	14

【0796】

実施例 6：MOE ギャップマーによる Hep 3 B 細胞におけるヒト ANGPTL 3 のアンチセンス阻害

追加のアンチセンスオリゴヌクレオチドを、ANGPTL 3 核酸を標的にするように設計し、インビトロでの ANGPTL 3 mRNA に対するこれらの効果について試験した

10

20

30

40

50

。1 ウェルあたり 20,000 個の細胞密度の培養 Hep3B 細胞に、電気穿孔を使用して、4,500 nM のアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ 24 時間の処理時間の後、RNA を細胞から単離し、ANGPTL3 mRNA レベルを定量的リアルタイム PCR により測定した。ヒトプライマープローブセット RTS3492__MGB を使用して、mRNA レベルを測定した。ANGPTL3 mRNA レベルを、RIBOGREEN (登録商標) により測定して、全 RNA 含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べた ANGPTL3 の阻害率として提示する。

【0797】

下記の表における新たに設計されたキメラアンチセンスオリゴヌクレオチドを、5-10-5 MOE または 3-10-4 MOE ギャップマーとして設計した。5-10-5 MOE ギャップマーは、20 個のヌクレオシドの長さであり、中央ギャップセグメントは、10 個の 2'-デオキシヌクレオシドから構成され、それぞれ 5 個のヌクレオシドを含むウイングセグメントが 5' 方向及び 3' 方向に隣接している。3-10-4 MOE ギャップマーは、17 個のヌクレオシドの長さであり、中央ギャップセグメントは、10 個の 2'-デオキシヌクレオシドをから構成され、それぞれ 3 個及び 4 個のヌクレオシドを含むウイングセグメントが 5' 方向及び 3' 方向に隣接している。5' ウイングセグメントにおけるそれぞれのヌクレオシド及び 3' ウイングセグメントにおけるそれぞれのヌクレオシドは、2'-MOE 修飾を有する。5' ウイングセグメントにおけるそれぞれのヌクレオシド及び 3' ウイングセグメントにおけるそれぞれのヌクレオシドは、2'-MOE 修飾を有する。それぞれのギャップマー全体におけるヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート (P=S) 連結である。それぞれのギャップマー全体における全てのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的にする最も 5' にあるヌクレオシドを示す。「終止部位」は、ギャップマーが標的にするヒト遺伝子配列の最も 3' にあるヌクレオシドを示す。下記の表に列挙されている各ギャップマーは、本明細書において配列番号 1 と指定されるヒト ANGPTL3 mRNA (GENBANK 受入番号 NM_014495.2)、または本明細書において配列番号 2 と指定されるヒト ANGPTL3 ゲノム配列 (GENBANK 受入番号 NT_032977.9、ヌクレオチド 33032001~33046000 の切断型) を標的にする。「該当なし」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、その特定の遺伝子配列を 100% の相補性で標的にしないことを示す。

【0798】

10

20

30

【表 3 2 - 1】

表 3 1

配列番号 1 及び 2 を標的にする MOE ギャップマーによる ANGPTL 3 mRNA の阻害

ISI S 番号	配列 番号 1 の 開始 部位	配列 番号 1 の 終止 部位	配列	モ チ ーフ	阻 害 %	配 列 番 号 2 の 開 始 部位	配 列 番 号 2 の 終 止 部位	配 列 番 号
58271 5	該当 なし	該当 なし	CTGGGTATTACTCTTTTC TA	5-10- 5	60	5931	5950	4813
58271 6	該当 なし	該当 なし	CTTGCTGGGTATTACTCT TT	5-10- 5	59	5935	5954	4814
58271 7	該当 なし	該当 なし	TGCTTGCTGGGTATTACT CT	5-10- 5	59	5937	5956	4815
58271 8	該当 なし	該当 なし	CATGAATGATATTTTCCT AGG	5-10- 5	39	5987	6006	4816
58271 9	該当 なし	該当 なし	GGCATGAATGATATTTTC CTA	5-10- 5	60	5989	6008	4817
58272 0	該当 なし	該当 なし	CTGGCATGAATGATATT TCC	5-10- 5	46	5991	6010	4818
58272 1	該当 なし	該当 なし	TGCTGGCATGAATGATA TTT	5-10- 5	32	5993	6012	4819
58272 2	該当 なし	該当 なし	AAGTCCATATTTGTATTT CT	5-10- 5	50	6962	6981	4820
58272 3	該当 なし	該当 なし	GCAAATGTAGCATTTTTT CA	5-10- 5	32	7246	7265	4821
58272 4	該当 なし	該当 なし	GGCAAATGTAGCATTTT TTC	5-10- 5	55	7247	7266	4822
58272 5	該当 なし	該当 なし	GTGGCAAATGTAGCATT TTT	5-10- 5	62	7249	7268	203
58272 6	該当 なし	該当 なし	CTGGTCCTTTTAACTTCC AA	5-10- 5	40	8366	8385	4823
58272 7	該当 なし	該当 なし	CCTGGTCCTTTTAACTTC CA	5-10- 5	58	8367	8386	4824
58272 8	該当 なし	該当 なし	TTCCTGGTCCTTTTAACT TC	5-10- 5	32	8369	8388	4825
58272 9	該当 なし	該当 なし	TGCTTAATGTATGCTTTC TT	5-10- 5	51	9079	9098	4826
58273 0	該当 なし	該当 なし	CCGTAAGTTTATCTTCCT TT	5-10- 5	58	10136	1015 5	4827

【 0 7 9 9 】

【表 3 2 - 2】

58273 1	該当 なし	該当 なし	CCCCGTAAGTTTATCTTC CT	5-10- 5	51	10138	1015 7	4828
58273 2	該当 なし	該当 なし	CACAAATATGTTTCATTCT TA	5-10- 5	22	11189	1120 8	4829
58273 3	該当 なし	該当 なし	GCCACAAATATGTTTCAT TCT	5-10- 5	71	11191	1121 0	204
58273 4	該当 なし	該当 なし	AAACTTTAACTCGATGC CAC	5-10- 5	51	11206	1122 5	4830
58273 5	該当 なし	該当 なし	ATAAACTTTAACTCGAT GCC	5-10- 5	57	11208	1122 7	4831
58273 6	該当 なし	該当 なし	ATGCTTGTCAGGCTGTTT AA	5-10- 5	56	11311	1133 0	4832
58273 7	該当 なし	該当 なし	GTCACCATATAACTTGG GCA	5-10- 5	48	11562	1158 1	4833
58273 8	該当 なし	該当 なし	AGGTCACCATATAACTT GGG	5-10- 5	44	11564	1158 3	4834
58276 6	該当 なし	該当 なし	GCTGGGTATTACTCTTT	3-10- 4	55	5935	5951	4835
58276 7	該当 なし	該当 なし	GCATGAATGATATTTCC	3-10- 4	4	5991	6007	4836
58276 8	該当 なし	該当 なし	GGCAAATGTAGCATTTT	3-10- 4	33	7250	7266	4837
58276 9	該当 なし	該当 なし	CTGGTCCTTTTAACTTC	3-10- 4	29	8369	8385	4838
58277 0	該当 なし	該当 なし	GTAAGTTTATCTTCCTT	3-10- 4	26	10137	1015 3	4839
58277 1	該当 なし	該当 なし	ACTTTAACTCGATGCCA	3-10- 4	42	11207	1122 3	4840
58277 2	該当 なし	該当 なし	AACTTTAACTCGATGCC	3-10- 4	55	11208	1122 4	4841
58277 3	該当 なし	該当 なし	AAACTTTAACTCGATGC	3-10- 4	1	11209	1122 5	4842
58277 4	該当 なし	該当 なし	GCTTGTCAGGCTGTTTA	3-10- 4	65	11312	1132 8	208
58277 5	該当 なし	該当 なし	CACCATATAACTTGGGC	3-10- 4	38	11563	1157 9	4843
58277 6	該当 なし	該当 なし	TCACCATATAACTTGGG	3-10- 4	37	11564	1158 0	4844
58277 7	該当 なし	該当 なし	GTCACCATATAACTTGG	3-10- 4	31	11565	1158 1	4845
58270 2	139	158	CTTGATTTTGGCTCTGGA GA	5-10- 5	53	3243	3262	4846

【0 8 0 0】

10

20

30

40

【表 3 2 - 3】

58273 9	140	156	TGATTTTGGCTCTGGAG	3-10- 4	41	3244	3260	4847
58270 3	141	160	ATCTTGATTTTGGCTCTG GA	5-10- 5	64	3245	3264	198
58274 0	305	321	ACTGGTTTGCAGCGATA	3-10- 4	58	3409	3425	4848
58270 4	306	325	TTTCACTGGTTTGCAGCG AT	5-10- 5	60	3410	3429	4849
58274 1	306	322	CACTGGTTTGCAGCGAT	3-10- 4	57	3410	3426	4850
58274 2	307	323	TCACTGGTTTGCAGCGA	3-10- 4	60	3411	3427	4851
58270 5	706	725	GTTCTTGGTGCTCTTGGC TT	5-10- 5	78	6719	6738	199
54412 0	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGG CT	5-10- 5	75	6720	6739	15
58274 3	707	723	TCTTGGTGCTCTTGGCT	3-10- 4	63	6720	6736	205
58270 6	708	727	TAGTTCTTGGTGCTCTTG GC	5-10- 5	69	6721	6740	200
58274 4	708	724	TTCTTGGTGCTCTTGGC	3-10- 4	51	6721	6737	4852
58274 5	709	725	GTTCTTGGTGCTCTTGG	3-10- 4	50	6722	6738	4853
33748 7	804	823	CACTTGTATGTTACCTC TG	5-10- 5	25	7389	7408	28
23371 7	889	908	TGAATTAATGTCCATGG ACT	5-10- 5	22	7876	7895	14
58270 7	105 4	107 3	TTGTCTTTCCAGTCTTCC AA	5-10- 5	42	9629	9648	4854
58270 8	105 6	107 5	TGTTGTCTTTCCAGTCTT CC	5-10- 5	52	9631	9650	4855
58274 6	114 0	115 6	CATTGCCAGTAATCGCA	3-10- 4	53	9715	9731	4856
58274 7	114 1	115 7	ACATTGCCAGTAATCGC	3-10- 4	61	9716	9732	4857
58274 8	114 2	115 8	GACATTGCCAGTAATCG	3-10- 4	34	9717	9733	4858
58270 9	119 4	121 3	CTTTGTGATCCCAAGTA GAA	5-10- 5	28	9769	9788	4859
58274 9	119 5	121 1	TTGTGATCCCAAGTAGA	3-10- 4	16	9770	9786	4860
58271 0	119 6	121 5	TGCTTTGTGATCCCAAGT AG	5-10- 5	54	9771	9790	4861
58275 0	119 6	121 2	TTTGTGATCCCAAGTAG	3-10- 4	19	9771	9787	4862
58275 1	119 7	121 3	CTTTGTGATCCCAAGTA	3-10- 4	32	9772	9788	4863

【0 8 0 1】

【表 3 2 - 4】

58275 2	126 0	127 6	CACACTCATCATGCCAC	3-10- 4	42	10232	1024 8	4864
58271 1	126 8	128 7	GTTGTTTTCTCCACACTC AT	5-10- 5	51	10240	1025 9	4865
58271 2	127 0	128 9	AGGTTGTTTTCTCCACAC TC	5-10- 5	63	10242	1026 1	201
58275 3	130 7	132 3	AGATTTTGCTCTTGTT	3-10- 4	54	10279	1029 5	4866
58275 4	130 8	132 4	TAGATTTTGCTCTTGTT	3-10- 4	52	10280	1029 6	4867
58275 5	130 9	132 5	TTAGATTTTGCTCTTGG	3-10- 4	44	10281	1029 7	4868
58275 6	131 0	132 6	CTTAGATTTTGCTCTTG	3-10- 4	34	10282	1029 8	4869
56732 0	148 7	150 6	CCAGATTATTAGACCAC ATT	5-10- 5	77	10459	1047 8	93
58275 7	148 8	150 4	AGATTATTAGACCACAT	3-10- 4	0	10460	1047 6	4870
58275 8	148 9	150 5	CAGATTATTAGACCACA	3-10- 4	39	10461	1047 7	4871
58275 9	149 0	150 6	CCAGATTATTAGACCAC	3-10- 4	63	10462	1047 8	206
58276 0	149 1	150 7	ACCAGATTATTAGACCA	3-10- 4	31	10463	1047 9	4872
58276 1	176 3	177 9	GCTCATATGATGCCTTT	3-10- 4	71	10735	1075 1	207
58271 3	190 6	192 5	ACACATACTCTGTGCTG ACG	5-10- 5	68	10878	1089 7	202
58276 2	190 7	192 3	ACATACTCTGTGCTGAC	3-10- 4	57	10879	1089 5	4873
58271 4	190 8	192 7	TTACACATACTCTGTGCT GA	5-10- 5	49	10880	1089 9	4874
58276 3	207 1	208 7	CTTAGTAGTCATCTCCA	3-10- 4	49	11043	1105 9	4875
58276 4	207 2	208 8	ACTTAGTAGTCATCTCC	3-10- 4	53	11044	1106 0	4876
58276 5	207 3	208 9	GACTTAGTAGTCATCTC	3-10- 4	36	11045	1106 1	4877

【0802】

実施例 7 : H e p 3 B 細胞におけるヒト A N G P T L 3 の用量依存性アンチセンス阻害

上記に記載された研究において A N G P T L 3 mRNA の有意なインビトロ阻害を示したデオキシ、MOE 及び c E t オリゴヌクレオチドを選択し、H e p 3 B 細胞において様々な用量で試験した。両方とも 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーである I S I S 2 3 3 7 1 7 及び I S I S 3 3 7 8 4 7 も、研究に含めた。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、類似した培養条件を有した一連の実験によって試験した。それぞれの実験の結果を、下記の別々の表に提示する。

【0803】

細胞を 1 ウェルあたり 2 0 , 0 0 0 個の細胞密度で平板培養し、電気穿孔を使用して、下記の表に特定されているように 0 . 8 1 3 μ M 、 1 . 6 2 5 μ M 、 3 . 2 5 μ M 、 6 . 5 0 0 μ M 及び 1 3 . 0 0 μ M の濃度でアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ 1 6 時間の処理時間の後、RNA を細胞から単離し、A N G P T L 3 mRNA

10

20

30

40

50

レベルを定量的リアルタイムPCRにより測定した。ヒトプライマープローブセットRTS3492_MGBを使用して、mRNAレベルを測定した。ANGPTL3 mRNAレベルを、RIBOGREEN（登録商標）により測定して、全RNA含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べたANGPTL3の阻害率として提示する。

【0804】

それぞれのオリゴヌクレオチドの最大半減阻害濃度（ IC_{50} ）も提示されている。ANGPTL3 mRNAレベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞において、用量依存的に有意に低減された。

【0805】

【表33】

表32

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	配列番号
233717	0	27	43	66	79	4.4	14
337487	26	49	63	85	94	2.0	28
559277	54	68	70	82	91	<0.8	110
560990	36	61	74	90	96	1.2	111
560992	60	67	76	81	93	<0.8	112
561010	71	77	82	86	94	<0.8	113
561011	80	87	91	95	97	<0.8	114
561022	75	79	84	89	93	<0.8	115
561025	68	82	81	91	96	<0.8	116
561026	72	85	85	89	90	<0.8	117
561208	63	80	87	92	93	<0.8	118
561320	47	60	86	92	96	0.8	119
561343	45	59	79	86	93	0.9	120
561345	38	59	80	88	95	1.1	121
561347	53	63	84	88	97	<0.8	122

【0806】

【表34】

表33

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	配列番号
233717	7	19	55	60	77	4.2	14
337487	33	44	69	83	88	2.0	28
560990	36	64	81	87	95	1.1	111
561452	58	69	75	85	88	<0.8	123
561458	69	77	84	91	94	<0.8	124
561460	54	50	72	79	85	<0.8	125
561462	49	72	80	90	92	<0.8	126
561463	63	79	84	92	93	<0.8	127
561478	56	53	80	86	91	<0.8	128
561482	46	69	80	86	91	<0.8	129
561486	56	73	80	91	92	<0.8	130
561487	82	87	88	90	93	<0.8	131
561500	52	60	71	80	91	<0.8	132
561504	49	72	85	91	93	<0.8	133
561621	68	76	85	91	94	<0.8	134

【0807】

【表35】

表34

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
233717	28	35	48	56	60	4.7	14
337487	43	58	72	82	89	1.0	28
560990	57	73	82	86	96	<0.8	111
561620	51	74	80	85	88	<0.8	135
561622	63	73	85	88	87	<0.8	136
561628	48	69	77	79	80	<0.8	137
561631	60	75	84	86	90	<0.8	138
561644	59	69	77	85	83	<0.8	139
561646	67	81	84	91	92	<0.8	140
561649	70	76	85	89	89	<0.8	141
561650	78	85	88	90	91	<0.8	142
561770	66	81	79	88	91	<0.8	143
561781	65	67	80	81	91	<0.8	144
561791	68	73	83	82	85	<0.8	145
561918	63	71	81	86	92	<0.8	146

【0808】

【表36】

表35

I S I S 番号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
233717	21	26	47	62	69	4.2	14
337487	35	54	73	82	92	1.0	28
560990	42	76	81	88	96	<0.8	111
562078	55	85	86	91	93	<0.8	147
562086	64	83	87	92	93	<0.8	148
562103	72	83	90	90	94	<0.8	149
562110	66	80	83	89	92	<0.8	150
562375	56	61	63	84	90	<0.8	151
562387	67	75	81	90	88	<0.8	152
562396	60	71	80	80	85	<0.8	153
562415	66	73	77	77	81	<0.8	154
562433	68	84	86	90	91	<0.8	155
562436	78	87	87	91	94	<0.8	156
562439	55	66	78	82	93	<0.8	157
562442	55	57	60	76	86	<0.8	158

【0809】

実施例8：Hep3B細胞におけるヒトANGPTL3の用量依存性アンチセンス阻害

上記に記載された研究においてANGPTL3 mRNAの有意なインビトロ阻害を示したデオキシ、MOE及びcEtオリゴヌクレオチドを選択し、Hep3B細胞において様々な用量で試験した。5-10-5MOEギャップマーであるISIS337847も、研究に含めた。アンチセンスオリゴヌクレオチドを、類似した培養条件を有した一連の実験によって試験した。それぞれの実験の結果を、下記の別々の表に提示する。

【0810】

10

20

30

40

50

細胞を1ウェルあたり20,000個の細胞密度で平板培養し、電気穿孔を使用して、下記の表に特定されているように0.160 μM 、0.481 μM 、1.444 μM 、4.333 μM 及び13.00 μM の濃度でアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ16時間の処理時間の後、RNAを細胞から単離し、ANGPTL3 mRNAレベルを定量的リアルタイムPCRにより測定した。ヒトプライマープローブセットRTS3492_MGBを使用して、mRNAレベルを測定した。ANGPTL3 mRNAレベルを、RIBOGREEN（登録商標）により測定して、全RNA含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べたANGPTL3の阻害率として提示する。

【0811】

それぞれのオリゴヌクレオチドの最大半減阻害濃度（ IC_{50} ）も提示されている。ANGPTL3 mRNAレベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞において、用量依存的に有意に低減された。

【0812】

【表37】

表36

ISI S番号	0.160 μM	0.481 μM	1.444 μM	4.333 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	配列番号
337487	0	18	24	49	73	4.1	28
560990	2	27	39	59	80	2.0	111
561076	20	33	59	73	89	1.1	159
561079	24	39	51	72	84	1.0	160
561084	7	17	46	66	87	1.9	161
561085	21	35	55	69	86	1.2	162
561123	20	39	52	72	87	1.1	163
561241	13	22	41	68	86	2.0	164
561256	12	22	35	54	82	2.6	165
561260	22	16	34	54	82	2.6	166
561277	21	21	37	59	69	2.9	167
561288	6	8	23	36	68	6.9	168
561418	25	36	61	79	86	0.9	169
561436	21	40	61	77	88	0.9	170
561443	18	32	52	82	88	1.1	171

【0813】

【表 3 8】

表 3 7

I S I S 番号	0.160 μM	0.481 μM	1.444 μM	4.333 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
337487	0	8	21	52	81	3.7	28
560990	6	14	40	61	74	3.0	111
561398	3	9	22	64	79	3.0	172
561400	11	28	50	65	83	1.7	173
561528	2	39	59	74	84	1.3	174
561565	18	43	58	75	83	1.0	175
561566	21	29	54	71	79	1.4	176
561567	16	35	56	67	78	1.4	177
561571	18	32	60	80	86	1.1	178
561576	11	12	42	65	77	2.4	179
561689	16	27	52	76	80	1.4	180
561698	1	24	31	61	74	2.9	181
561699	2	19	48	65	81	2.0	182
561722	14	34	59	72	85	1.2	183
561723	7	31	69	71	75	1.4	184

10

20

【0 8 1 4】

【表 3 9】

表 3 8

I S I S 番号	0.160 μM	0.481 μM	1.444 μM	4.333 μM	13.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
337487	14	9	9	47	72	5.9	28
560990	13	26	39	58	81	2.0	111
561888	16	19	46	72	84	1.7	185
561897	6	31	50	67	82	2.0	186
561996	19	31	49	59	83	1.6	187
562001	22	46	57	67	89	0.9	188
562024	17	29	59	71	83	1.3	189
562050	21	38	46	62	74	1.6	190
562153	22	35	42	61	71	2.0	191
562155	29	29	50	72	84	1.2	192
562156	15	17	39	60	82	2.3	193
562157	14	15	43	54	75	3.0	194
562181	24	34	58	73	80	1.1	195
562314	22	30	42	54	64	3.1	196
562365	25	27	46	64	77	1.7	197

30

40

【0 8 1 5】

実施例 9：MOEギャップマーによる Hep 3 B 細胞におけるヒト ANGPTL 3 の用量依存性アンチセンス阻害

上記の実施例において ANGPTL 3 mRNA の有意なインビトロ阻害を示した MOEギャップマーを選択し、Hep 3 B 細胞において様々な用量で試験した。細胞を 1 ウェルあたり 20,000 個の細胞密度で平板培養し、電気穿孔を使用して、下記の表に特定されているように 0.160 μM、0.481 μM、1.444 μM、4.333 μM 及び 13.00 μM の濃度でアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ 16 時間の処理時間の後、RNA を細胞から単離し、ANGPTL 3 mRNA レベルを定量

50

的リアルタイムPCRにより測定した。ヒトプライマープローブセットRTS3492__MGBを使用して、mRNAレベルを測定した。ANGPTL3 mRNAレベルを、RIBOGREEN（登録商標）により測定して、全RNA含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べたANGPTL3の阻害率として提示する。

【0816】

それぞれのオリゴヌクレオチドの最大半減阻害濃度（ IC_{50} ）も提示されている。ANGPTL3 mRNAレベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞において、用量依存的に有意に低減された。

【0817】

【表40】

表39

ISI S番号	モチーフ	0.16 μ M	0.48 μ M	1.44 μ M	4.33 μ M	13.00 μ M	IC_{50} (μ M)	配列番号
233717	5-10-5	0	3	12	38	64	8.0	14
337487	5-10-5	0	0	15	30	66	8.0	28
544120	5-10-5	10	37	62	81	94	1.0	15
567320	5-10-5	0	30	67	84	95	1.1	93
582703	5-10-5	0	18	47	71	83	2.0	198
582705	5-10-5	22	18	46	82	93	1.0	199
582706	5-10-5	2	0	32	67	85	2.6	200
582712	5-10-5	0	0	54	71	89	2.2	201
582713	5-10-5	25	25	52	75	85	1.2	202
582725	5-10-5	0	3	43	62	84	2.7	203
582733	5-10-5	0	30	66	77	87	1.3	204
582743	3-10-4	0	6	37	51	87	2.9	205
582759	3-10-4	0	2	51	76	93	2.0	206
582761	3-10-4	4	38	58	72	87	1.3	207
582774	3-10-4	5	29	46	72	86	1.6	208

【0818】

実施例10：デオキシ、MOE及びcEtオリゴヌクレオチドによるHep3B細胞におけるヒトANGPTL3の用量依存性アンチセンス阻害

上記に記載された研究においてANGPTL3 mRNAの有意なインビトロ阻害を示したデオキシ、MOE及びcEtオリゴヌクレオチドを選択し、Hep3B細胞において様々な用量で試験した。細胞を1ウエルあたり20,000個の細胞密度で平板培養し、電気穿孔を使用して、下記の表に特定されているように0.111 μ M、0.333 μ M、1.00 μ M、3.00 μ M及び9.00 μ Mの濃度でアンチセンスオリゴヌクレオチドを形質移入した。およそ16時間の処理時間の後、RNAを細胞から単離し、ANGPTL3 mRNAレベルを定量的リアルタイムPCRにより測定した。ヒトプライマープローブセットRTS3492__MGBを使用して、mRNAレベルを測定した。ANGPTL3 mRNAレベルを、RIBOGREEN（登録商標）により測定して、全RNA含有量に従って調整した。結果を、未処理対照細胞と比べたANGPTL3の阻害率として提示する。

【0819】

それぞれのオリゴヌクレオチドの最大半減阻害濃度（ IC_{50} ）も提示されている。ANGPTL3 mRNAレベルは、アンチセンスオリゴヌクレオチド処理細胞において、用量依存的に有意に低減された。

【0820】

【表 4 1】

表 4 0

I S I S 番号	0.111 μM	0.333 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
561011	20	39	65	81	94	0.5	114
561026	23	43	65	84	94	0.5	117
561463	26	25	59	76	91	0.7	127
561487	42	61	81	89	95	0.1	131
586661	24	36	46	76	92	0.7	209
586669	31	50	68	85	95	0.3	210
586676	26	50	73	83	95	0.3	211
586688	4	24	51	82	91	0.9	212
586690	19	39	64	84	95	0.5	213
586691	6	37	60	81	93	0.7	214
586701	10	32	55	76	90	0.8	215
586702	16	25	55	69	86	0.9	216
586705	10	30	54	80	89	0.8	217
586707	33	42	71	83	89	0.3	218
586718	38	54	72	78	85	0.2	219

【0 8 2 1】

【表 4 2】

表 4 1

I S I S 番号	0.111 μM	0.333 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
561011	13	29	41	76	89	1.0	114
561567	20	46	57	75	78	0.7	177
586692	32	30	71	85	95	0.4	220
586700	3	46	70	82	95	1.0	221
586708	36	46	62	77	86	0.4	222
586744	0	19	54	81	92	1.0	223
586745	35	22	66	78	92	0.5	224
586746	14	30	59	82	92	0.7	225
586755	18	22	53	74	90	0.9	226
586761	26	26	54	73	90	0.8	227
586787	0	38	64	79	90	0.8	228
586796	12	13	56	83	93	0.9	229
586797	4	26	58	82	90	0.9	230
586802	12	28	56	76	81	0.9	231
586804	17	40	65	86	93	0.5	232

【0 8 2 2】

【表 4 3】

表 4 2

I S I S 番号	0.111 μM	0.333 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
561011	20	48	75	84	94	0.4	114
561026	31	48	70	88	95	0.3	117
561463	27	40	67	85	94	0.4	127
561487	41	66	84	91	95	0.1	131
586661	36	45	64	82	91	0.3	209
586669	21	55	73	90	96	0.3	210
586676	23	59	77	87	94	0.3	211
586688	25	41	70	82	93	0.4	212
586690	16	45	74	86	92	0.5	213
586691	13	40	65	86	92	0.6	214
586701	22	49	70	82	93	0.4	215
586702	11	31	58	76	92	0.8	216
586705	26	45	66	82	89	0.4	217
586707	28	58	75	85	88	0.3	218
586718	33	59	73	80	88	0.2	219

10

20

【0 8 2 3】

【表 4 4】

表 4 3

I S I S 番号	0.111 μM	0.333 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC ₅₀ (μM)	配列番号
561011	23	41	63	82	92	0.5	114
561567	31	44	65	75	83	0.4	177
586692	16	58	74	89	93	0.4	220
586700	25	62	75	91	94	0.3	221
586708	36	53	72	81	90	0.3	222
586744	30	29	64	75	94	0.6	223
586745	21	44	59	81	89	0.5	224
586746	19	48	57	85	87	0.5	225
586755	6	30	59	78	89	0.8	226
586761	12	29	59	72	87	0.9	227
586787	27	35	64	84	97	0.5	228
586796	31	40	72	91	95	0.3	229
586797	36	47	67	82	88	0.3	230
586802	35	32	61	76	90	0.5	231
586804	35	50	75	91	91	0.2	232

30

40

【0 8 2 4】

実施例 1 1 : h u A N G P T L 3 遺伝子導入マウスにおけるヒト A N G P T L 3 のアンチセンス阻害

上記に研究において記載されたアンチセンスオリゴヌクレオチドを、ヒト A N G P T L 3 導入遺伝子を有する C 5 7 B l / 6 マウス (T g マウス) におけるヒト A N G P T L 3 m R N A 転写物を低減する能力について更に評価した。

【0 8 2 5】

研究 1

雌 T g マウスを 1 2 時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研

50

究施設において少なくとも7日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド（A S O）を、緩衝食塩水（P B S）により調製し、0.2ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に0.9% P B Sに溶解した。

【0826】

マウスの群は、5-10-5 M O E ギャップマーの腹腔内注射を、50 mg / k g の用量で1週間に1回、2週間にわたって受けた。1つのマウス群は、P B S の皮下注射を、毎週1回、2週間にわたって受けた。P B S 注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療群と比較するための対照群として機能した。

【0827】

R N A 分析

治療期間の終了時に、R N A を、R T S 3 4 9 2 _ M G B を用いた A N G P T L 3 の m R N A 発現を測定するリアルタイム P C R 分析のために、肝臓から抽出した。m R N A レベルも、ヒトプライマープローブセット R T S 1 9 8 4（本明細書において配列番号7と指定されている順方向配列 C T T C A A T G A A A C G T G G G A G A A C T、本明細書において配列番号8と指定されている逆方向配列 T C T C T A G G C C C A A C C A A A A T T C、本明細書において配列番号9と指定されているプローブ配列 A A A T A T G G T T T T G G G A G G C T T G A T）を用いて測定した。結果を、R I B O G R E E N（登録商標）により正規化した、P B S 対照と比べた m R N A の変化率として提示する。下記の表に示されているように、I S I S アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、P B S 対照と比較して A N G P T L 3 m R N A に有意な低減をもたらした。

【0828】

【表45】

表44

P B S 対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓における A N G P T L 3 m R N A の阻害率

I S I S 番号	RTS3492_MGB	RTS1984	配 列 番号
233710	91	94	233
233717	49	58	14
337477	76	82	234
337478	52	65	235
337479	53	76	236
337487	80	92	28

【0829】

タンパク質分析

ヒト A N G P T L 3 タンパク質レベルを、市販の E L I S A キット（R & D S y s t e m s, M i n n e a p o l i s, M N のカタログ番号 D A N L 3 0）の使用により、製造会社記載のプロトコールを使用して1:20,000に希釈した遺伝子導入血漿試料を用いて定量化した。結果を、下記の表に提示する。結果は、I S I S オリゴヌクレオチドによる治療が、A N G P T L 3 タンパク質レベルの低減をもたらしたことを示している。

【0830】

【表 4 6】

表 4 5

遺伝子導入マウスの血漿タンパク質レベルの阻害率

ISIS 番号	%	配列番 号
233710	92	233
233717	47	14
337477	68	234
337478	36	235
337479	48	236
337487	78	28

10

【0831】

血漿化学マーカー

10日目のISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（ALT及びAST）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

20

【0832】

【表 4 7】

表 4 6

10日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル（IU/L）

	ALT	AST	配列番 号
PBS	27	36	
ISIS 233710	19	37	233
ISIS 233717	16	32	14
ISIS 337477	22	35	234
ISIS 337478	23	49	235
ISIS 337479	21	29	236
ISIS 337487	19	35	28

30

【0833】

研究 2

雄Tgマウスを12時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研究施設において少なくとも7日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を、緩衝食塩水（PBS）により調製し、0.2ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に0.9%PBSに溶解した。

40

【0834】

マウスの群は、5-10-5MOEギャップマーの腹腔内注射を、50mg/kgの用量で1週間に1回、2週間にわたって受けた。1つのマウス群は、PBSの皮下注射を、毎週1回、2週間にわたって受けた。PBS注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療群と比較するための対照群として機能した。

【0835】

RNA分析

治療期間の終了時に、RNAを、RTS1984を用いたANGPTL3のmRNA発現を測定するリアルタイムPCR分析のために、肝臓から抽出した。結果を、RIBOGRREEN（登録商標）により正規化した、PBS対照と比べたmRNAの変化率として提

50

示する。下記の表に示されているように、I S I S アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、P B S 対照と比較してANGPTL3 mRNAに有意な低減をもたらした。

【0836】

【表48】

表47

P B S 対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓におけるANGPTL3 mRNAの阻害率

I S I S 番号	%	配列番号
233710	81	233
337487	92	28
544145	98	16
544162	75	18
544199	97	20
560306	90	34
560400	97	35
560401	95	36
560402	98	37
560469	98	38
560735	87	49
567320	95	93
567321	93	94

10

20

【0837】

タンパク質分析

ヒトANGPTL3タンパク質レベルを、市販のELISAキット(R&D Systems, Minneapolis, MNのカatalog番号DANL30)の使用により、製造会社記載のプロトコルを使用して1:20,000に希釈した遺伝子導入血漿試料を用いて定量化した。結果を、下記の表に提示する。結果は、I S I S オリゴヌクレオチドによる治療が、ANGPTL3タンパク質レベルの低減をもたらしたことを示している。

【0838】

【表49】

表48

遺伝子導入マウスの血漿タンパク質レベルの阻害率

I S I S 番号	%	配列番号
233710	96	233
337487	78	28
544145	96	16
544162	97	18
544199	98	20
560306	97	34
560400	98	35
560401	97	36
560402	94	37
560469	96	38
560735	91	49
567320	98	93
567321	96	94

30

40

【0839】

50

血漿化学マーカー

8日目のISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（ALT及びAST）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0840】

【表50】

表49

8日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル（IU/L）

	ALT	AST	配列番号
PBS	29	44	
ISIS 233710	29	47	233
ISIS 337487	22	36	28
ISIS 544145	29	45	16
ISIS 544162	31	62	18
ISIS 544199	29	51	20
ISIS 560306	23	42	34
ISIS 560400	24	52	35
ISIS 560401	20	38	36
ISIS 560402	29	49	37
ISIS 560469	22	50	38
ISIS 560735	20	38	49
ISIS 567320	49	71	93
ISIS 567321	20	44	94

【0841】

研究3

雄及び雌Tgマウスを12時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研究施設において少なくとも7日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を、緩衝食塩水（PBS）により調製し、0.2ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に0.9%PBSに溶解した。

【0842】

マウスの群は、5-10-5MOEギャップマーの腹腔内注射を、2.5mg/kg、12.5mg/kg、または25mg/kgの用量で1週間に1回、3週間にわたって受けた。1つのマウス群は、PBSの皮下注射を、毎週1回、2週間にわたって受けた。PBS注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療群と比較するための対照群として機能した。

【0843】

RNA分析

治療期間の終了時に、RNAを、hANGPTL3_LTS01022（本明細書において配列番号10と指定されている順方向配列AAATTTAGCCAAATGGCCCTCC、本明細書において配列番号11と指定されている逆方向配列TGTCATTAAATTTGGCCCTTCG、本明細書において配列番号12と指定されているプローブ配列TCAGTTGGGACATGGTCTTAAGACTTTGTCC）を用いたANGPTL3のmRNA発現を測定するリアルタイムPCR分析のために、肝臓から抽出した。結果を、RIBOGREEN（登録商標）により正規化した、PBS対照と比べたmRNAの変化率として提示する。下記の表に示されているように、ISISアンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、PBS対照と比較してANGPTL3 mRNAに有意

な低減をもたらした。それぞれのギャップマーのED₅₀も、下記の表に提示されている。「決定されず」は、ED₅₀を決定できなかったことを示す。

【0844】

【表51】

表50

PBS対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓におけるANGPTL3 mRNAの阻害率

ISIS 番号	用量 (mg / kg)	%	ED ₅₀	配列番号
233710	25	88	8	233
	12.5	79		
	2.5	0		
544145	25	90	4	16
	12.5	74		
	2.5	39		
544162	25	53	9	18
	12.5	63		
	2.5	39		
544199	25	81	7	20
	12.5	82		
	2.5	7		
560306	25	0	決定されず	34
	12.5	0		
	2.5	0		
560400	25	87	5	35
	12.5	76		
	2.5	24		
560401	25	89	8	36
	12.5	62		
	2.5	5		
560469	25	73	3	38
	12.5	78		
	2.5	50		
560735	25	26	31	49
	12.5	37		
	2.5	51		
567320	25	74	12	93
	12.5	37		
	2.5	32		
567321	25	75	11	94
	12.5	61		
	2.5	0		

【0845】

タンパク質分析

ヒトANGPTL3タンパク質レベルを、市販のELISAキット（R&D Systems, Minneapolis, MNのカatalog番号DANL30）の使用により、製造会社記載のプロトコルを使用して1:20,000に希釈した遺伝子導入血漿試料を用いて定量化した。結果を、下記の表に提示する。結果は、ISISオリゴヌクレオチドによる治療が、ANGPTL3タンパク質レベルの低減をもたらしたことを示している。「決定されず」は、ED₅₀を決定できなかったことを示す。

【0846】

【表 5 2】

表 5 1

遺伝子導入マウスの血漿タンパク質レベルの阻害率

ISIS 番号	用量 (mg / kg)	%	ED ₅₀	配列番号
233710	25	80	11	233
	12.5	56		
	2.5	0		
544145	25	88	9	16
	12.5	64		
	2.5	0		
544162	25	56	15	18
	12.5	46		
	2.5	24		
544199	25	73	6	20
	12.5	73		
	2.5	31		
560306	25	63	決定されず	34
	12.5	55		
	2.5	53		
560400	25	88	6	35
	12.5	73		
	2.5	20		
560401	25	88	10	36
	12.5	61		
	2.5	0		
560469	25	75	4	38
	12.5	70		
	2.5	52		
560735	25	27	34	49
	12.5	37		
	2.5	34		
567320	25	69	10	93
	12.5	44		
	2.5	39		
567321	25	68	12	94
	12.5	62		
	2.5	1		

【0847】

血漿化学マーカー

17日目のISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（ALT及びAST）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0848】

10

20

30

40

【表 5 3】

表 5 2

17 日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル (IU/L)

	用量 (mg / kg)	ALT	AST	配列番号
PBS	-	25	38	
ISIS 233710	25	27	40	233
	12.5	24	45	
	2.5	23	36	
ISIS 544145	25	30	56	16
	12.5	25	52	
	2.5	28	43	
ISIS 544162	25	28	52	18
	12.5	36	53	
	2.5	28	50	
ISIS 544199	25	24	47	20
	12.5	23	60	
	2.5	24	44	
ISIS 560306	25	21	45	34
	12.5	24	49	
	2.5	24	47	
ISIS 560400	25	22	38	35
	12.5	21	53	
	2.5	23	52	
ISIS 560401	25	36	80	36
	12.5	27	75	
	2.5	22	49	
ISIS 560469	25	24	121	38
	12.5	23	53	
	2.5	21	88	
ISIS 560735	25	20	48	49
	12.5	22	138	
	2.5	24	78	
ISIS 567320	25	21	65	93
	12.5	20	58	
	2.5	23	46	
ISIS 567321	25	23	62	94
	12.5	21	49	
	2.5	24	67	

【0849】

研究 4

雄及び雌 Tg マウスを 12 時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研究施設において少なくとも 7 日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を、緩衝食塩水 (PBS) により調製し、0.2 ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に 0.9% PBS に溶解した。

【0850】

マウスの群は、5-10-5 MOE ギャップマーの腹腔内注射を、25 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回、2 週間にわたって受けた。1 つのマウス群は、PBS の皮下注射を、毎週 1 回、2 週間にわたって受けた。PBS 注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療

10

20

30

40

50

群と比較するための対照群として機能した。

【0851】

RNA分析

治療期間の終了時に、RNAを、hANGPTL3_LTS01022を用いたANGPTL3のmRNA発現を測定するリアルタイムPCR分析のために、肝臓から抽出した。結果を、RIBOGREEN（登録商標）により正規化した、PBS対照と比べたmRNAの変化率として提示する。下記の表に示されているように、ISISアンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、PBS対照と比較してANGPTL3 mRNAに有意な低減をもたらした。

【0852】

【表54】

表53

PBS対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓におけるANGPTL3 mRNAの阻害率

ISIS 番号	%	配列番号
233710	68	233
544120	63	15
544199	82	20
544355	0	21
560268	36	32
560470	47	39
560471	67	40
560474	57	41
560566	45	42
560567	68	43
560607	37	46
560608	15	47
560744	25	51
560778	32	52
560811	27	54
560925	0	56
563639	5	79
567291	8	91
567330	30	95
568049	48	101
568146	26	104

【0853】

血漿化学マーカー

10日目のISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（ALT及びAST）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0854】

10

20

30

40

【表 5 5】

表 5 4

10日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル (IU/L)

	ALT	AST	配列番号
PBS	29	41	
ISIS 233710	29	48	233
ISIS 544120	24	35	15
ISIS 544199	27	57	20
ISIS 544355	23	44	21
ISIS 560268	23	42	32
ISIS 560470	26	42	39
ISIS 560471	21	50	40
ISIS 560474	20	33	41
ISIS 560566	27	102	42
ISIS 560567	20	37	43
ISIS 560607	25	47	46
ISIS 560608	20	49	47
ISIS 560744	26	66	51
ISIS 560778	24	87	52
ISIS 560811	21	63	54
ISIS 560925	25	115	56
ISIS 563639	20	43	79
ISIS 567291	20	67	91
ISIS 567330	29	78	95
ISIS 568049	25	63	101
ISIS 568146	28	140	104

【0855】

研究 5

雄及び雌 Tg マウスを 12 時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研究施設において少なくとも 7 日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を、緩衝食塩水 (PBS) により調製し、0.2 ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に 0.9% PBS に溶解した。

【0856】

マウスの群は、5-10-5 MOE ギャップマー、またはデオキシ、MOE 及び cEt ギャップマーの腹腔内注射を、25 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回、2 週間にわたって受けた。1 つのマウス群は、PBS の皮下注射を、毎週 1 回、2 週間にわたって受けた。PBS 注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療群と比較するための対照群として機能した。

【0857】

RNA 分析

治療期間の終了時に、RNA を、RTS1984 を用いた ANGPTL3 の mRNA 発現を測定するリアルタイム PCR 分析のために、肝臓から抽出した。結果を、RIBO GREEN (登録商標) により正規化した、PBS 対照と比べた mRNA の変化率として提示する。下記の表に示されているように、ISIS アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、PBS 対照と比較して ANGPTL3 mRNA に有意な低減をもたらした。

【0858】

【表 5 6】

表 5 5

P B S 対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓における A N G P T L 3 m R N A の阻害率

I S I S 番号	化学的性質	%	配 列 番 号
233710	5-10-5 MOE	79	233
544156	5-10-5 MOE	92	17
559277	デオキシ、 M O E 及び c E t	75	110
560265	5-10-5 MOE	52	31
560285	5-10-5 MOE	42	33
560574	5-10-5 MOE	93	44
560847	5-10-5 MOE	61	69
560992	デオキシ、 M O E 及び c E t	80	112
561010	デオキシ、 M O E 及び c E t	66	113
561011	デオキシ、 M O E 及び c E t	96	114
561022	デオキシ、 M O E 及び c E t	79	115
561025	デオキシ、 M O E 及び c E t	57	116
563580	5-10-5 MOE	80	77
567115	5-10-5 MOE	78	88
567233	5-10-5 MOE	91	90

【 0 8 5 9】

血漿化学マーカー

9日目の I S I S オリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（A L T 及び A S T）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 e, M e l v i l l e, N Y）を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こした I S I S オリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【 0 8 6 0】

10

20

30

40

【表 5 7】

表 5 6

9 日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル (IU/L)

	化学的性質	ALT	AST	配列番号
PBS	-	48	65	
ISIS 233710	5-10-5 MOE	24	43	233
ISIS 544156	5-10-5 MOE	29	44	17
ISIS 559277	デオキシ、MOE 及び c E t	22	38	110
ISIS 560265	5-10-5 MOE	28	83	31
ISIS 560285	5-10-5 MOE	29	44	33
ISIS 560574	5-10-5 MOE	24	54	44
ISIS 560847	5-10-5 MOE	25	45	69
ISIS 560992	デオキシ、MOE 及び c E t	32	128	112
ISIS 561010	デオキシ、MOE 及び c E t	22	51	113
ISIS 561011	デオキシ、MOE 及び c E t	28	43	114
ISIS 561022	デオキシ、MOE 及び c E t	51	85	115
ISIS 561025	デオキシ、MOE 及び c E t	22	48	116
ISIS 563580	5-10-5 MOE	28	109	77
ISIS 567115	5-10-5 MOE	21	42	88
ISIS 567233	5-10-5 MOE	22	73	90

【0 8 6 1】

研究 6

雄及び雌 T g マウスを 1 2 時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研究施設において少なくとも 7 日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) を、緩衝食塩水 (P B S) により調製し、0. 2 ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に 0. 9 % P B S に溶解した。

【0 8 6 2】

マウスの群は、デオキシ、MOE 及び c E t オリゴヌクレオチドの腹腔内注射を、2 5 m g / k g の用量で 1 週間に 1 回、2 週間にわたって受けた。5-1 0-5 MOE ギャップマーである I S I S 2 3 3 7 1 0 も、ベンチマークとして含めた。1 つのマウス群は、P B S の皮下注射を、毎週 1 回、2 週間にわたって受けた。P B S 注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療群と比較するための対照群として機能した。

【0 8 6 3】

RNA 分析

治療期間の終了時に、RNA を、h A N G P T L 3 _ L T S 0 1 0 2 2 を用いた A N G P T L 3 の mRNA 発現を測定するリアルタイム PCR 分析のために、肝臓から抽出した。結果を、R I B O G R E E N (登録商標) により正規化した、P B S 対照と比べた mRNA の変化率として提示する。下記の表に示されているように、幾つかの I S I S アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、P B S 対照と比較して A N G P T L 3 mRNA に有意な低減をもたらした。

【0 8 6 4】

【表 5 8】

表 5 7

PBS 対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓における ANGPTL3 mRNA の阻害率

I S I S 番号	化学的性質	%	配列番号
233710	5-10-5 MOE	68	233
561026	デオキシ、MOE 及び c E t	94	117
561079	デオキシ、MOE 及び c E t	51	160
561084	デオキシ、MOE 及び c E t	56	161
561123	デオキシ、MOE 及び c E t	47	163
561208	デオキシ、MOE 及び c E t	42	118
561241	デオキシ、MOE 及び c E t	13	164
561400	デオキシ、MOE 及び c E t	31	173
561418	デオキシ、MOE 及び c E t	32	169
561436	デオキシ、MOE 及び c E t	67	170
561443	デオキシ、MOE 及び c E t	12	171
561458	デオキシ、MOE 及び c E t	57	124

【0865】

タンパク質分析

ヒト ANGPTL3 タンパク質レベルを、市販の ELISA キット (R&D Systems, Minneapolis, MN のカタログ番号 DANL30) の使用により、製造会社記載のプロトコルを使用して 1:20,000 に希釈した遺伝子導入血漿試料を用いて定量化した。結果を、下記の表に提示する。結果は、幾つかの ISIS オリゴヌクレオチドによる治療が、ANGPTL3 タンパク質レベルの低減をもたらしたことを示している。

【0866】

【表 5 9】

表 5 8

遺伝子導入マウスの血漿タンパク質レベルの阻害率

I S I S 番号	化学的性質	%	配 列 番号
233710	5-10-5 MOE	82	233
561026	デオキシ、MOE 及び c E t	92	117
561079	デオキシ、MOE 及び c E t	80	160
561084	デオキシ、MOE 及び c E t	89	161
561123	デオキシ、MOE 及び c E t	62	163
561208	デオキシ、MOE 及び c E t	0	118
561241	デオキシ、MOE 及び c E t	36	164
561400	デオキシ、MOE 及び c E t	60	173
561418	デオキシ、MOE 及び c E t	42	169
561436	デオキシ、MOE 及び c E t	46	170
561443	デオキシ、MOE 及び c E t	27	171
561458	デオキシ、MOE 及び c E t	71	124

【0 8 6 7】

血漿化学マーカー

10日目の I S I S オリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ (A L T 及び A S T) の血漿レベルを、自動臨床化学分析器 (H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 e, M e l v i l l e, N Y) を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こした I S I S オリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0 8 6 8】

10

20

30

【表 60】

表 59

10日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル (IU/L)

	化学的性質	ALT	AST	配列 番号
PBS	-	41	64	
ISIS 233710	5-10-5 MOE	25	74	233
ISIS 561026	デオキシ、MOE E及びc E t	30	67	117
ISIS 561079	デオキシ、MOE E及びc E t	42	62	160
ISIS 561084	デオキシ、MOE E及びc E t	70	101	161
ISIS 561123	デオキシ、MOE E及びc E t	24	41	163
ISIS 561208	デオキシ、MOE E及びc E t	203	168	118
ISIS 561241	デオキシ、MOE E及びc E t	26	47	164
ISIS 561400	デオキシ、MOE E及びc E t	27	83	173
ISIS 561418	デオキシ、MOE E及びc E t	58	164	169
ISIS 561436	デオキシ、MOE E及びc E t	24	42	170
ISIS 561443	デオキシ、MOE E及びc E t	27	91	171
ISIS 561458	デオキシ、MOE E及びc E t	30	144	124

【0869】

研究7

雄及び雌Tgマウスを12時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研究施設において少なくとも7日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を、緩衝食塩水 (PBS) により調製し、0.2ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に0.9% PBSに溶解した。

【0870】

マウスの群は、デオキシ、MOE及びc E tオリゴヌクレオチドの腹腔内注射を、25mg/kgの用量で1週間に1回、2週間にわたって受けた。5-10-5 MOEギャップマーであるISIS 233710も、ベンチマークとして含めた。1つのマウス群は、PBSの皮下注射を、毎週1回、2週間にわたって受けた。PBS注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療群と比較するための対照群として機能した。

【0871】

RNA分析

治療期間の終了時に、RNAを、hANGPTL3_LTS01022を用いたANGPTL3のmRNA発現を測定するリアルタイムPCR分析のために、肝臓から抽出した。結果を、RIBOGREEN (登録商標) により正規化した、PBS対照と比べたmRNAの変化率として提示する。下記の表に示されているように、ISISアンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、PBS対照と比較してANGPTL3 mRNAに有意

な低減をもたらした。

【0872】

【表61-1】

表60

PBS対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓におけるANGPTL3 mRNAの阻害率

I S I S 番号	化学的性質	%	配列番号
233710	5-10-5 MOE	80	233
561462	デオキシ、MOE 及びc E t	84	126
561463	デオキシ、MOE 及びc E t	84	127
561486	デオキシ、MOE 及びc E t	74	130
561487	デオキシ、MOE 及びc E t	82	131
561504	デオキシ、MOE 及びc E t	51	133
561528	デオキシ、MOE 及びc E t	87	174
561565	デオキシ、MOE 及びc E t	94	175
561566	デオキシ、MOE 及びc E t	76	176
561571	デオキシ、MOE 及びc E t	51	178
561621	デオキシ、MOE 及びc E t	93	134
561646	デオキシ、MOE 及びc E t	39	140
561649	デオキシ、MOE 及びc E t	93	141
561650	デオキシ、MOE 及びc E t	82	142
561689	デオキシ、MOE 及びc E t	51	180
561722	デオキシ、MOE 及びc E t	88	183
561723	デオキシ、MOE 及びc E t	85	184
561770	デオキシ、MOE 及びc E t	70	143

【0873】

【表61-2】

562024	デオキシ、MOE 及びc E t	82	189

【0874】

タンパク質分析

ヒトANGPTL3タンパク質レベルを、市販のELISAキット（R&D Systems, Minneapolis, MNのカatalog番号DANL30）の使用により、製造会社記載のプロトコールを使用して1：20,000に希釈した遺伝子導入血漿試料を用いて定量化した。結果を、下記の表に提示する。結果は、幾つかのISISオリゴヌクレオチドによる治療が、ANGPTL3レベルの低減をもたらしたことを示している。この場合、「0」値は、ISISオリゴヌクレオチドによる治療が、発現を阻害せず、幾つかの場合では、発現レベルの増加が記録されたこともありうることを示唆している。

【0875】

【表 6 2】

表 6 1

遺伝子導入マウスの血漿タンパク質レベルの阻害率

I S I S 番号	化学的性質	%	配 列 番 号
233710	5-10-5 MOE	60	233
561462	デオキシ、MOE 及び c E t	62	126
561463	デオキシ、MOE 及び c E t	59	127
561486	デオキシ、MOE 及び c E t	0	130
561487	デオキシ、MOE 及び c E t	0	131
561504	デオキシ、MOE 及び c E t	0	133
561528	デオキシ、MOE 及び c E t	0	174
561565	デオキシ、MOE 及び c E t	71	175
561566	デオキシ、MOE 及び c E t	0	176
561571	デオキシ、MOE 及び c E t	0	178
561621	デオキシ、MOE 及び c E t	72	134
561646	デオキシ、MOE 及び c E t	0	140
561649	デオキシ、MOE 及び c E t	63	141
561650	デオキシ、MOE 及び c E t	0	142
561689	デオキシ、MOE 及び c E t	0	180
561722	デオキシ、MOE 及び c E t	0	183
561723	デオキシ、MOE 及び c E t	0	184
561770	デオキシ、MOE 及び c E t	0	143
562024	デオキシ、MOE 及び c E t	0	189

【0 8 7 6】

血漿化学マーカー

9日目の I S I S オリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレ

10

20

30

40

50

オチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0877】

【表63-1】

表62

9日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル (IU/L)

	化学的性質	ALT	AST	配列番号
PBS	-	35	72	
ISIS 233710	5-10-5 MOE	23	39	233
ISIS 561462	デオキシ、MOE 及びc E t	26	56	126
ISIS 561463	デオキシ、MOE 及びc E t	34	61	127
ISIS 561486	デオキシ、MOE 及びc E t	23	61	130
ISIS 561487	デオキシ、MOE 及びc E t	21	64	131
ISIS 561504	デオキシ、MOE 及びc E t	26	66	133
ISIS 561528	デオキシ、MOE 及びc E t	26	86	174
ISIS 561565	デオキシ、MOE 及びc E t	24	43	175
ISIS 561566	デオキシ、MOE 及びc E t	23	62	176
ISIS 561571	デオキシ、MOE 及びc E t	26	68	178
ISIS 561621	デオキシ、MOE 及びc E t	26	96	134
ISIS 561646	デオキシ、MOE 及びc E t	24	77	140
ISIS 561649	デオキシ、MOE 及びc E t	22	94	141
ISIS 561650	デオキシ、MOE 及びc E t	34	121	142
ISIS 561689	デオキシ、MOE 及びc E t	24	73	180
ISIS 561722	デオキシ、MOE 及びc E t	34	89	183
ISIS 561723	デオキシ、MOE 及びc E t	24	65	184
ISIS 561770	デオキシ、MOE 及びc E t	22	69	143

【0878】

10

20

30

40

【表 6 3 - 2】

ISIS 562024	デオキシ、MOE 及び c E t	32	162	189

【0 8 7 9】

研究 8

雄及び雌 T g マウスを 1 2 時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研究施設において少なくとも 7 日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) を、緩衝食塩水 (P B S) により調製し、0. 2 ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に 0. 9 % P B S に溶解した。

10

【0 8 8 0】

マウスの群は、デオキシ、MOE 及び c E t オリゴヌクレオチドの腹腔内注射を、2 5 m g / k g の用量で 1 週間に 1 回、2 週間にわたって受けた。5 - 1 0 - 5 M O E ギャップマーである I S I S 2 3 3 7 1 0 も、ベンチマークとして含めた。1 つのマウス群は、P B S の皮下注射を、毎週 1 回、2 週間にわたって受けた。P B S 注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療群と比較するための対照群として機能した。

【0 8 8 1】

R N A 分析

治療期間の終了時に、R N A を、h A N G P T L 3 _ L T S 0 1 0 2 2 を用いた A N G P T L 3 の m R N A 発現を測定するリアルタイム P C R 分析のために、肝臓から抽出した。結果を、R I B O G R E E N (登録商標) により正規化した、P B S 対照と比べた m R N A の変化率として提示する。下記の表に示されているように、I S I S アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、P B S 対照と比較して A N G P T L 3 m R N A に有意な低減をもたらした。

20

【0 8 8 2】

【表 6 4】

表 6 3

PBS 対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓における ANGPTL3 mRNA の阻害率

ISIS 番号	化学的性質	%	配列番号
233710	5-10-5 MOE	99	233
562078	デオキシ、MOE 及び c E t	73	147
562086	デオキシ、MOE 及び c E t	85	148
562103	デオキシ、MOE 及び c E t	58	149
562110	デオキシ、MOE 及び c E t	94	150
562155	デオキシ、MOE 及び c E t	85	192
562181	デオキシ、MOE 及び c E t	79	195
562433	デオキシ、MOE 及び c E t	59	155
562436	デオキシ、MOE 及び c E t	99	156
586669	デオキシ、MOE 及び c E t	95	210
586676	デオキシ、MOE 及び c E t	80	211

【0883】

タンパク質分析

ヒト ANGPTL3 タンパク質レベルを、市販の ELISA キット (R&D Systems, Minneapolis, MN のカタログ番号 DANL30) の使用により、製造会社記載のプロトコールを使用して 1:20,000 に希釈した遺伝子導入血漿試料を用いて定量化した。結果を、下記の表に提示する。結果は、ISIS オリゴヌクレオチドによる治療が、ANGPTL3 レベルの低減をもたらしたことを示している。

【0884】

【表 6 5】

表 6 4

遺伝子導入マウスの血漿タンパク質レベルの阻害率

ISIS番号	化学的性質	%	配列番号
233710	5-10-5 MOE	69	233
562078	デオキシ、MOE 及び c E t	44	147
562086	デオキシ、MOE 及び c E t	91	148
562103	デオキシ、MOE 及び c E t	26	149
562110	デオキシ、MOE 及び c E t	68	150
562155	デオキシ、MOE 及び c E t	75	192
562181	デオキシ、MOE 及び c E t	86	195
562433	デオキシ、MOE 及び c E t	80	155
562436	デオキシ、MOE 及び c E t	98	156
586669	デオキシ、MOE 及び c E t	98	210
586676	デオキシ、MOE 及び c E t	95	211

【0885】

血漿化学マーカー

8日目のISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（ALT及びAST）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0886】

10

20

30

【表 6 6】

表 6 5

8 日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル (IU/L)

	化学的性質	ALT	AST	配 列 番 号
PBS	-	44	248	
ISIS 233710	5-10-5 MOE	27	52	233
ISIS 562078	デオキシ、MOE 及び c E t	41	130	147
ISIS 562086	デオキシ、MOE 及び c E t	30	62	148
ISIS 562103	デオキシ、MOE 及び c E t	35	99	149
ISIS 562110	デオキシ、MOE 及び c E t	30	161	150
ISIS 562155	デオキシ、MOE 及び c E t	68	622	192
ISIS 562181	デオキシ、MOE 及び c E t	37	168	195
ISIS 562433	デオキシ、MOE 及び c E t	33	209	155
ISIS 562436	デオキシ、MOE 及び c E t	30	93	156
ISIS 586669	デオキシ、MOE 及び c E t	27	141	210
ISIS 586676	デオキシ、MOE 及び c E t	22	60	211

【0887】

研究 9

雄及び雌 T g マウスを 12 時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研究施設において少なくとも 7 日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を、緩衝食塩水 (PBS) により調製し、0.2 ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に 0.9 % PBS に溶解した。

【0888】

マウスの群は、デオキシ、MOE 及び c E t オリゴヌクレオチドの腹腔内注射を、25 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回、2 週間にわたって受けた。5-10-5 MOE ギャップマーである ISIS 233710 も、ベンチマークとして含めた。1 つのマウス群は、PBS の皮下注射を、毎週 1 回、2 週間にわたって受けた。PBS 注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療群と比較するための対照群として機能した。

【0889】

RNA 分析

治療期間の終了時に、RNA を、h ANGPTL3_LTS01022 を用いた ANGPTL3 の mRNA 発現を測定するリアルタイム PCR 分析のために、肝臓から抽出した。結果を、RIBOGREEN (登録商標) により正規化した、PBS 対照と比べた mRNA の変化率として提示する。下記の表に示されているように、幾つかの ISIS アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、PBS 対照と比較して ANGPTL3 mRNA に有意な低減をもたらした。この場合、「0」値は、ISIS オリゴヌクレオチドによる治療が、発現を阻害せず、幾つかの場合では、発現レベルの増加が記録されたこともあ

りうることを示唆している。

【0890】

【表67】

表66

PBS対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓におけるANGPTL3 mRNAの阻害率

ISIS 番号	化学的性質	%	配列番号
233710	5-10-5 MOE	84	233
586690	デオキシ、MOE 及びcEt	45	213
586692	デオキシ、MOE 及びcEt	45	220
586700	デオキシ、MOE 及びcEt	46	221
586707	デオキシ、MOE 及びcEt	88	218
586708	デオキシ、MOE 及びcEt	73	222
586718	デオキシ、MOE 及びcEt	20	219
586744	デオキシ、MOE 及びcEt	0	223
586745	デオキシ、MOE 及びcEt	0	224
586755	デオキシ、MOE 及びcEt	75	226
586761	デオキシ、MOE 及びcEt	66	227
586787	デオキシ、MOE 及びcEt	47	228
586796	デオキシ、MOE 及びcEt	88	229
586797	デオキシ、MOE 及びcEt	81	230
586802	デオキシ、MOE 及びcEt	33	231
586804	デオキシ、MOE 及びcEt	60	232

【0891】

タンパク質分析

ヒトANGPTL3タンパク質レベルを、市販のELISAキット（R&D Systems, Minneapolis, MNのカatalog番号DANL30）の使用により、製造会社記載のプロトコルを使用して1:20,000に希釈した遺伝子導入血漿試料を用いて定量化した。結果を、下記の表に提示する。結果は、幾つかのISISオリゴヌクレオチドによる治療が、ANGPTL3レベルの低減をもたらしたことを示している。この場合、「0」値は、ISISオリゴヌクレオチドによる治療が、発現を阻害せず、幾つかの場合では、発現レベルの増加が記録されたこともありうることを示唆している。

【0892】

【表68】

表67

遺伝子導入マウスの血漿タンパク質レベルの阻害率

ISIS番号	化学的性質	%	配列番号
233710	5-10-5 MOE	80	233
586690	デオキシ、MOE 及びcEt	21	213
586692	デオキシ、MOE 及びcEt	46	220
586700	デオキシ、MOE 及びcEt	0	221
586707	デオキシ、MOE 及びcEt	84	218
586708	デオキシ、MOE 及びcEt	32	222
586718	デオキシ、MOE 及びcEt	0	219
586744	デオキシ、MOE 及びcEt	0	223
586745	デオキシ、MOE 及びcEt	0	224
586755	デオキシ、MOE 及びcEt	0	226
586761	デオキシ、MOE 及びcEt	0	227
586787	デオキシ、MOE 及びcEt	0	228
586796	デオキシ、MOE 及びcEt	40	229
586797	デオキシ、MOE 及びcEt	50	230
586802	デオキシ、MOE 及びcEt	0	231
586804	デオキシ、MOE 及びcEt	0	232

【0893】

血漿化学マーカー

9日目のISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（ALT及びAST）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0894】

【表 6 9】

表 6 8

9 日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル (IU/L)

	化学的性質	ALT	AST	配列番号
PBS	-	28	73	
ISIS 233710	5-10-5 MOE	22	86	233
ISIS 586690	デオキシ、MOE 及び c E t	42	120	213
ISIS 586692	デオキシ、MOE 及び c E t	22	45	220
ISIS 586700	デオキシ、MOE 及び c E t	24	84	221
ISIS 586707	デオキシ、MOE 及び c E t	26	44	218
ISIS 586708	デオキシ、MOE 及び c E t	22	48	222
ISIS 586718	デオキシ、MOE 及び c E t	22	39	219
ISIS 586744	デオキシ、MOE 及び c E t	26	83	223
ISIS 586745	デオキシ、MOE 及び c E t	25	56	224
ISIS 586746	デオキシ、MOE 及び c E t	77	77	225
ISIS 586755	デオキシ、MOE 及び c E t	28	148	226
ISIS 586761	デオキシ、MOE 及び c E t	36	126	227
ISIS 586787	デオキシ、MOE 及び c E t	23	88	228
ISIS 586796	デオキシ、MOE 及び c E t	32	148	229
ISIS 586797	デオキシ、MOE 及び c E t	29	151	230
ISIS 586802	デオキシ、MOE 及び c E t	35	200	231
ISIS 586804	デオキシ、MOE 及び c E t	24	87	232

【0895】

研究 10

雄及び雌 T g マウスを 12 時間の明暗サイクルに維持した。動物を、実験を開始する前に、研究施設において少なくとも 7 日間順化させた。アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を、緩衝食塩水 (PBS) により調製し、0.2 ミクロンフィルターで濾過して滅菌した。オリゴヌクレオチドを注射用に 0.9% PBS に溶解した。

【0896】

マウスの群は、5-10-5 MOE ギャップマー、またはデオキシ、MOE 及び c E t オリゴヌクレオチドの腹腔内注射を、5 mg/kg、12.5 mg/kg、または 25 mg/kg

10

20

30

40

50

g / k g の用量で1週間に1回、2週間にわたって受けた。1つのマウス群は、P B S の皮下注射を、毎週1回、2週間にわたって受けた。P B S 注射群は、対応するオリゴヌクレオチド治療群と比較するための対照群として機能した。

【0897】

R N A 分析

治療期間の終了時に、R N A を、h A N G P T L 3 _ L T S 0 1 0 2 2 を用いた及び R T S 3 4 9 2 _ M G B も用いた A N G P T L 3 の m R N A 発現を測定するリアルタイム P C R 分析のために、肝臓から抽出した。結果を、R I B O G R E E N (登録商標)により正規化した、P B S 対照と比べた m R N A の変化率として提示する。下記の表に示されているように、幾つかの I S I S アンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、P B S 対照と比較して A N G P T L 3 m R N A に低減をもたらした。

【0898】

【表70】

表69

P B S 対照と比べた遺伝子導入マウスの肝臓における A N G P T L 3 m R N A の阻害率

I S I S 番号	化学的性質	用量 (m g / k g)	RTS3492_MGB	hANGPTL3_LTS01022	配列番号
233710	5-10-5 MOE	25	0	8	233
		12.5	24	22	
		5	12	22	
544199	5-10-5 MOE	25	63	59	20
		12.5	43	43	
		5	17	24	
559277	デオキシ、MOE 及び c E t	25	37	46	110
		12.5	0	0	
		5	0	0	
560400	5-10-5 MOE	25	45	48	35
		12.5	36	50	
		5	0	0	
561010	デオキシ、MOE 及び c E t	25	5	37	113
		12.5	0	6	
		5	0	0	
563580	5-10-5 MOE	25	56	59	77
		12.5	43	44	
		5	5	9	
567320	5-10-5 MOE	25	47	50	93
		12.5	0	0	
		5	0	0	
567321	5-10-5 MOE	25	46	32	94
		12.5	0	0	
		5	0	0	

【0899】

血漿化学マーカー

8日目の I S I S オリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ (A L T 及び A S T) の血漿レベルを、自動臨床化学分析器 (H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 e, M e l v i l l e, N Y) を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こした I S I S オリゴヌクレオチドを、更

なる研究から除外した。

【0900】

【表71】

表70

8日目の遺伝子導入マウスの血漿トランスアミナーゼレベル (IU/L)

	化学的性質	用量 (mg / kg)	ALT	AST	配列番号
PBS	-	-	22	82	
ISIS 233710	5-10-5 MOE	25	21	41	233
		12.5	23	66	
		5	22	118	
ISIS 544199	5-10-5 MOE	25	25	47	20
		12.5	20	40	
		5	27	43	
ISIS 559277	デオキシ、 MOE 及び cEt	25	21	34	110
		12.5	21	37	
		5	22	39	
ISIS 560400	5-10-5 MOE	25	21	37	35
		12.5	20	44	
		5	24	35	
ISIS 561010	デオキシ、 MOE 及び cEt	25	22	48	113
		12.5	33	64	
		5	24	41	
ISIS 563580	5-10-5 MOE	25	21	36	77
		12.5	29	81	
		5	21	59	
ISIS 567320	5-10-5 MOE	25	22	47	93
		12.5	29	58	
		5	21	70	
ISIS 567321	5-10-5 MOE	25	20	50	94
		12.5	24	102	
		5	19	53	

【0901】

実施例12：CD1マウスにおけるヒトANGPTL3を標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドの耐容性

CD1（登録商標）マウス（Charles River, MA）は、安全性及び効力試験に頻繁に利用される多目的マウスモデルである。マウスを、上記に記載された研究から選択したISISアンチセンスオリゴヌクレオチドで治療し、様々な血漿化学マーカーのレベルの変化を評価した。

【0902】

研究1

雄CD1マウス（治療群あたり1匹の動物）に、200mg/kgのデオキシ、MOE及びcEtオリゴヌクレオチドを単回用量で腹腔内注射した。1匹のCD1マウスに、単回用量のPBSを皮下注射した。マウスを、最後の用量の48時間後に安楽死させ、臓器及び血漿を更なる分析のために採取した。

【0903】

血漿化学マーカー

4日目のISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（ALT及びAST）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympu

10

20

30

40

50

s AU400e, Melville, NY) を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こした ISIS オリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0904】

【表72】

表71

4日目のCD1マウスの血漿中の血漿トランスアミナーゼレベル

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	配列 番号
ISIS 559277	29	43	110
ISIS 560990	19	43	111
ISIS 560992	21	36	112
ISIS 561010	31	40	113
ISIS 561011	27	32	114
ISIS 561022	35	48	115
ISIS 561025	17	28	116
ISIS 561026	31	43	117
ISIS 561208	32	47	118
ISIS 561320	25	37	119
ISIS 561343	41	90	120
ISIS 561345	30	45	121
ISIS 561347	31	41	122
ISIS 561458	18	38	124
ISIS 561460	42	59	125
ISIS 561463	21	33	127
ISIS 561486	17	39	130
ISIS 561487	18	39	131
ISIS 561504	24	41	133
ISIS 561621	31	56	134

【0905】

体重

体重を、単回用量の ISIS オリゴヌクレオチドの1日後に測定し、下記に表に提示する。臓器の重量に、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える任意の変化を引き起こした ISIS オリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0906】

【表 7 3】

表 7 2

アンチセンスオリゴヌクレオチド治療後のCD1マウスの体重 (g)

	体重	配列番号
ISIS 559277	27	110
ISIS 560990	28	111
ISIS 560992	29	112
ISIS 561010	30	113
ISIS 561011	27	114
ISIS 561022	24	115
ISIS 561025	28	116
ISIS 561026	27	117
ISIS 561208	29	118
ISIS 561320	27	119
ISIS 561343	24	120
ISIS 561345	25	121
ISIS 561347	28	122
ISIS 561458	25	124
ISIS 561460	26	125
ISIS 561463	26	127
ISIS 561486	26	130
ISIS 561487	27	131
ISIS 561504	26	133
ISIS 561621	27	134

10

20

【0907】

研究 2

雄CD1マウス（治療群あたり1匹の動物）に、200mg/kgのデオキシ、MOE及びcEtオリゴヌクレオチドを単回用量で腹腔内注射した。1匹のCD1マウスに、単回用量のPBSを皮下注射した。マウスを、最後の用量の48時間後に安楽死させ、臓器及び血漿を更なる分析のために採取した。

30

【0908】

血漿化学マーカー

5日目のISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼ（ALT及びAST）の血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して測定した。結果を、下記の表に提示する。これらの肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0909】

【表 7 4】

表 7 3

5 日目の C D 1 マウスの血漿中の血漿トランスアミナーゼレベル

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	配 列 番 号
ISIS 561622	29	64	136
ISIS 561628	17	24	137
ISIS 561646	16	34	140
ISIS 561650	32	51	142
ISIS 561079	19	32	160
ISIS 561084	24	56	161
ISIS 561241	60	70	164
ISIS 561462	22	54	126
ISIS 561649	56	53	141
ISIS 561770	23	39	143
ISIS 561781	20	41	144
ISIS 561918	31	112	146
ISIS 562078	15	33	147
ISIS 562086	19	32	148
ISIS 562110	20	41	150
ISIS 562415	13	30	154
ISIS 562433	19	35	155
ISIS 562436	21	37	156
ISIS 562442	19	34	158

10

20

【0 9 1 0】

体重

体重を、単回用量の I S I S オリゴヌクレオチド後の 5 日目に測定し、下記に表に提示する。臓器の重量に、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える任意の変化を引き起こした I S I S オリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

30

【0 9 1 1】

【表 7 5】

表 7 4

アンチセンスオリゴヌクレオチド治療後のCD1マウスの体重 (g)

	体重	配列番号
ISIS 561622	27	136
ISIS 561628	28	137
ISIS 561646	29	140
ISIS 561650	30	142
ISIS 561079	27	160
ISIS 561084	24	161
ISIS 561241	28	164
ISIS 561462	27	126
ISIS 561649	29	141
ISIS 561770	27	143
ISIS 561781	24	144
ISIS 561918	25	146
ISIS 562078	28	147
ISIS 562086	25	148
ISIS 562110	26	150
ISIS 562415	26	154
ISIS 562433	26	155
ISIS 562436	27	156
ISIS 562442	26	158

10

20

【0912】

研究 3

雄CD1マウス（治療群あたり4匹の動物）に、100mg/kgの5-10-5MOEギャップマーを1週間に1回、6週間にわたって腹腔内注射した。4匹の雄CD1マウスの1つの群には、PBSを1週間に1回、6週間にわたって腹腔内注射した。マウスを、最後の用量の48時間後に安楽死させ、臓器及び血漿を更なる分析のために採取した。

【0913】

血漿化学マーカー

ISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、様々な肝臓及び腎臓機能マーカーの血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して、45日目に測定した。結果を、下記の表に提示する。これらのマーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0914】

30

【表 7 6】

表 7 5

4 5 日目の C D 1 マウスの血漿中の血漿化学マーカーレベル

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	アルブ ミン (g / d L)	BUN (mg/dL)	クレア チニン (m g / d L)	ビリル ビン (m g / d L)	配 列 番号
PBS	30	55	2.7	26	0.15	0.17	
ISIS 544145	1146	1081	2.5	29	0.14	0.24	16
ISIS 544199	244	213	2.6	25	0.13	0.15	20
ISIS 560400	211	244	2.5	28	0.14	0.14	35
ISIS 560401	212	269	2.4	31	0.14	0.12	36
ISIS 560469	165	160	2.4	24	0.11	0.14	38
ISIS 567320	141	146	2.7	25	0.14	0.15	93
ISIS 567321	106	122	2.5	24	0.11	0.13	94

【 0 9 1 5 】

体重

体重を 4 3 日目に測定し、下記に表に提示する。腎臓、肝臓及び脾臓の重量を、研究の終了時の 4 5 日目に測定した。臓器の重量に、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える任意の変化を引き起こした I S I S オリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【 0 9 1 6 】

【表 7 7】

表 7 6

アンチセンスオリゴヌクレオチド治療後の C D 1 マウスの重量 (g)

	体	腎臓	肝臓	脾臓	配列番号
PBS	39	0.6	2.1	0.1	
ISIS 544145	30	0.5	1.9	0.1	16
ISIS 544199	42	0.6	2.9	0.3	20
ISIS 560400	40	0.6	2.8	0.3	35
ISIS 560401	38	0.6	2.7	0.2	36
ISIS 560469	40	0.6	2.7	0.2	38
ISIS 567320	39	0.6	2.3	0.3	93
ISIS 567321	42	0.6	2.6	0.3	94

【 0 9 1 7 】

研究 4

雄 C D 1 マウス（治療群あたり 4 匹の動物）に、5 0 m g / k g または 1 0 0 m g / k g の 5 - 1 0 - 5 M O E ギャップマー、またはデオキシ、M O E 及び c E t オリゴヌクレオチドを 1 週間に 1 回、6 週間にわたって腹腔内注射した。4 匹の雄 C D 1 マウスの 1 つの群には、P B S を 1 週間に 1 回、6 週間にわたって腹腔内注射した。マウスを、最後の用量の 4 8 時間後に安楽死させ、臓器及び血漿を更なる分析のために採取した。

【0918】

血漿化学マーカー

ISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、様々な肝臓及び腎臓機能マーカーの血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して、46日目に測定した。結果を、下記の表に提示する。これらのマーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0919】

【表78】

表77

45日目のCD1マウスの血漿中の血漿化学マーカーレベル

	化 学 的 性 質	用 量 (mg/kg)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	アルブ ミン (g/dL)	BUN (mg/dL)	クレ アチ ニン (mg/dL)	ビリ ルビン (mg/dL)	配 列 番 号
PBS		-	28	46	2.7	28	0.13	0.13	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	80	145	2.2	26	0.12	0.10	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	182	184	2.5	25	0.14	0.15	44
ISIS 561010	デオキシ、 MOE及び cEct	50	32	53	2.4	31	0.15	0.12	113
ISIS 561011	デオキシ、 MOE及び cEct	50	93	152	1.8	27	0.15	0.08	114
ISIS 560580	5-10-5 MOE	100	50	76	2.5	25	0.12	0.13	237
ISIS 567115	5-10-5 MOE	100	202	304	2.5	19	0.14	0.12	88
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	123	145	2.5	24	0.12	0.12	90

【0920】

体重

体重を44日目に測定し、下記に表に提示する。腎臓、肝臓及び脾臓の重量を、研究の終了時の46日目に測定した。臓器の重量に、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える任意の変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0921】

【表 7 9】

表 7 8

アンチセンスオリゴヌクレオチド治療後のCD1マウスの重量 (g)

	化学的性質	用 量 (m g / k g)	体	腎臓	肝臓	脾臓	配列番号
PBS		-	38	0.6	2.1	0.2	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	36	0.5	2.2	0.2	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	40	0.6	2.6	0.4	44
ISIS 561010	デオキシ、MOE 及びcEt	50	39	0.5	2.2	0.2	113
ISIS 561011	デオキシ、MOE 及びcEt	50	39	0.6	2.9	0.3	114
ISIS 560580	5-10-5 MOE	100	39	0.5	2.4	0.2	237
ISIS 567115	5-10-5 MOE	100	36	0.5	2.2	0.2	88
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	39	0.6	2.2	0.3	90

【0922】

研究 5

雄CD1マウス（治療群あたり4匹の動物）に、50mg/kgのデオキシ、MOE及びcEtオリゴヌクレオチドを1週間に1回、6週間にわたって腹腔内注射した。4匹の雄CD1マウスの1つの群には、PBSを1週間に1回、6週間にわたって腹腔内注射した。マウスを、最後の用量の48時間後に安楽死させ、臓器及び血漿を更なる分析のために採取した。

【0923】

血漿化学マーカー

ISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、様々な肝臓及び腎臓機能マーカーの血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して、43日目に測定した。結果を、下記の表に提示する。これらのマーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0924】

【表 80】

表 79

43日目のCD1マウスの血漿中の血漿化学マーカーレベル

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	アルブ ミン (g/ dL)	BUN (mg/dL)	クレア チニン (mg/ dL)	ビリル ビン (mg/ dL)	配列番 号
PBS	35	166	2.6	29	0.12	0.32	
ISIS 559277	45	77	2.5	29	0.13	0.16	110
ISIS 561022	826	802	2.9	29	0.13	0.99	115
ISIS 561025	146	183	2.3	28	0.14	0.13	116
ISIS 561026	93	154	2.6	26	0.11	0.16	117
ISIS 561079	1943	1511	2.9	28	0.15	0.94	160
ISIS 561084	153	227	2.6	27	0.12	0.16	161
ISIS 561123	49	90	2.5	31	0.13	0.13	163
ISIS 561436	29	57	2.6	25	0.12	0.12	170

10

【0925】

体重

20

体重を、41日目に測定し、下記に表に提示する。腎臓、肝臓及び脾臓の重量を、研究の終了時の43日目に測定した。臓器の重量に、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える任意の変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0926】

【表 81】

表 80

アンチセンスオリゴヌクレオチド治療後のCD1マウスの重量 (g)

	体	腎臓	肝臓	脾臓	配列番号
PBS	37	0.5	2.0	0.1	
ISIS 559277	38	0.6	2.5	0.3	110
ISIS 561022	31	0.4	3.2	0.1	115
ISIS 561025	37	0.5	2.6	0.2	116
ISIS 561026	39	0.6	2.1	0.2	117
ISIS 561079	42	0.6	4.0	0.2	160
ISIS 561084	37	0.6	2.4	0.2	161
ISIS 561123	36	0.6	2.2	0.2	163
ISIS 561436	41	0.6	2.4	0.2	170

30

【0927】

40

実施例13：ヒトANGPTL3を標的にするISISアンチセンスオリゴヌクレオチドの粘度の測定

上記に記載された研究から選択されたアンチセンスオリゴヌクレオチドの粘度を、40センチポアズ (cP) を超える粘度を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドを選別して除く目的で測定した。40cPを超える粘度を有するオリゴヌクレオチドは、最適に及ばない粘度を有する。

【0928】

ISISオリゴヌクレオチド (32~35mg) を計量して、ガラスバイアルに入れ、120μLの水を加え、バイアルを50℃に加熱することにより、アンチセンスオリゴヌクレオチドを溶液に溶解した。予熱試料の一部 (75μL) を、マイクロ粘度計 (C

50

ambridge) にピペットで移した。マイクロ粘度計の温度を 25℃ に設定し、試料の粘度を測定した。予熱試料の別の一部 (20 μL) を、260 nM、85℃ での UV 読み取り (Cary UV instrument) のため、10 mL の水にピペットで加えた。結果を下記の表に提示し、それぞれのアンチセンスオリゴヌクレオチドの濃度は 350 mg/mL であり、大部分のアンチセンスオリゴヌクレオチド溶液は、上記に記述された基準下で粘度が最適であることを示している。

【0929】

【表 82】

表 81

ヒト ANGPTL3 を標的にする ISIS アンチセンスオリゴヌクレオチドの粘度

ISIS 番号	粘度 (cP)	配列番号
233710	14.65	233
337478	13.34	235
544145	11.97	16
544162	8.50	18
544199	11.70	20
560306	5.67	34
560400	9.26	35
560401	18.11	36
560402	90.67	37
560469	12.04	38
560735	7.49	49
567320	9.05	93
567321	9.62	94
567233	6.72	90
563580	16.83	77
561010	26.32	113
561011	43.15	114

【0930】

実施例 14: Sprague-Dawley ラットにおけるヒト ANGPTL3 を標的にするアンチセンスオリゴヌクレオチドの耐容性

Sprague-Dawley ラットは、安全性及び効力評価に使用される多目的モデルである。ラットを、上記の実施例に記載された研究の ISIS アンチセンスオリゴヌクレオチドにより治療し、様々な血漿化学マーカーのレベルの変化を評価した。

【0931】

研究 1

雄 Sprague-Dawley ラットを 12 時間の明暗サイクルに維持し、Purina の通常のラット用固形飼料、diet 5001 を自由に摂取させた。4 匹の Sprague-Dawley ラットの群には、それぞれ、PBS または 100 mg/kg の 5-10-5 MOE ギャップマーを 1 週間に 1 回、6 週間にわたって皮下注射した。最後の用量の 48 時間後に、ラットを安楽死させ、臓器及び血漿を更なる分析のために採取した。

【0932】

肝臓機能

肝臓機能に対する ISIS オリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼの血漿レベルを、自動臨床化学分析器 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) を使用して測定した。ALT (アラニントランスアミナーゼ) 及び AST (アスパラギン酸トランスアミナーゼ) の血漿レベルを 45 日目に測定し

、結果を、IU/Lで表して下記の表に提示する。ビリルビンの血漿レベルも、同じ臨床化学分析器を使用して測定し、結果も、mg/dLで表して下記の表に提示する。肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0933】

【表83】

表82

Sprague-Dawleyラットにおける肝臓機能マーカー

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ビリルビン (mg/dL)	配列番号
PBS	25	65	0.11	
ISIS 544145	225	407	0.30	16
ISIS 544199	56	102	0.11	20
ISIS 560400	55	175	0.12	35
ISIS 560401	89	206	0.13	36
ISIS 560469	227	290	0.15	38
ISIS 567320	55	172	0.11	93
ISIS 567321	39	109	0.10	94

10

【0934】

腎臓機能

腎臓機能に対するISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、血中尿素窒素（BUN）及びクレアチニンの血漿レベルを、自動臨床化学分析器（Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY）を使用して測定した。結果を、mg/dLで表して下記の表に提示する。腎臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。総尿タンパク質及び尿クレアチニンのレベルを測定し、総尿タンパク質とクレアチニンとの比を評価した。結果を、下記の表に提示する。

20

【0935】

【表84】

表83

Sprague-Dawleyラットにおける腎臓機能血漿マーカー（mg/dL）

	BUN	クレアチニン	配列番号
PBS	16	0.27	
ISIS 544145	53	0.26	16
ISIS 544199	24	0.34	20
ISIS 560400	28	0.31	35
ISIS 560401	29	0.28	36
ISIS 560469	23	0.32	38
ISIS 567320	26	0.35	93
ISIS 567321	24	0.37	94

30

40

【0936】

【表 8 5】

表 8 4

S p r a g u e e - D a w l e y ラットにおける腎臓機能尿マーカー

	クレアチニン (mg/dL)	総タンパク質 (mg/dL)	タンパク質 : クレアチニン 比	配列番号
PBS	59	90	1.5	
ISIS 544145	27	2131	84.8	16
ISIS 544199	24	199	8.6	20
ISIS 560400	32	176	5.4	35
ISIS 560401	29	521	17.3	36
ISIS 560469	43	351	8.2	38
ISIS 567320	34	177	5.2	93
ISIS 567321	54	269	5.3	94

10

【0937】

臓器重量

体重を42日目に測定し、下記に表に提示する。肝臓、脾臓及び腎臓の重量を研究の終了時の45日目に測定し、下記の表に提示する。臓器の重量に、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える任意の変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

20

【0938】

【表 8 6】

表 8 5

S p r a g u e e - D a w l e y ラットの体及び臓器の重量 (g)

	体	腎臓	肝臓	脾臓	配列番号
PBS	441	3.3	11.8	0.8	
ISIS 544145	240	3.0	11.2	1.7	16
ISIS 544199	307	2.6	10.3	2.0	20
ISIS 560400	294	2.8	12.3	2.0	35
ISIS 560401	281	3.4	11.6	2.3	36
ISIS 560469	316	3.0	11.8	2.0	38
ISIS 567320	312	3.1	12.4	2.5	93
ISIS 567321	332	3.3	11.6	2.3	94

30

【0939】

研究 2

雄 S p r a g u e e - D a w l e y ラットを12時間の明暗サイクルに維持し、Purinaの通常のラット用固形飼料、diet 5001を自由に摂取させた。4匹の S p r a g u e e - D a w l e y ラットの群には、それぞれ、PBSまたは50mg/kgもしくは100mg/kgの5-10-5MOEギャップマー、もしくはデオキシ、MOE及びcEtオリゴヌクレオチドを1週間に1回、6週間にわたって皮下注射した。最後の用量の48時間後に、ラットを安楽死させ、臓器及び血漿を更なる分析のために採取した。

40

【0940】

肝臓機能

肝臓機能に対するISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼの血漿レベルを、自動臨床化学分析器 (Hitachi Olympus AU400

50

e, Melville, NY) を使用して測定した。ALT (アラニントランスアミナーゼ) 及びAST (アスパラギン酸トランスアミナーゼ) の血漿レベルを44日目に測定し、結果を、IU/Lで表して下記の表に提示する。ビリルビンの血漿レベルも、同じ臨床化学分析器を使用して測定し、結果も、mg/dLで表して下記の表に提示する。肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

【0941】

【表87】

表86

Sprague-Dawleyラットにおける肝臓機能マーカー

	化学的性質	用量 (mg / k g)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ビリルビン (mg / dL)	配列番号
PBS	-	-	22	63	0.09	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	153	221	0.19	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	62	128	0.24	44
ISIS 561010	デオキシ、MOE 及びcEt	50	32	99	0.12	113
ISIS 561011	デオキシ、MOE 及びcEt	50	56	100	0.11	114
ISIS 563580	5-10-5 MOE	100	74	89	0.09	77
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	41	136	0.08	90

【0942】

腎臓機能

腎臓機能に対するISISオリゴヌクレオチドの効果を評価するため、血中尿素窒素 (BUN) 及びクレアチニンの血漿レベルを、自動臨床化学分析器 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) を使用して44日目に測定した。結果を、mg/dLで表して下記の表に提示する。腎臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。総尿タンパク質及び尿クレアチニンのレベルを測定し、総尿タンパク質とクレアチニンとの比を評価した。結果を、下記の表に提示する。

【0943】

10

20

30

【表 8 8】

表 8 7

Sprague-Dawleyラットにおける腎臓機能血漿マーカー (mg/dL)

	化学的性質	用 量 (mg / kg)	BUN	クレア チニン	配 列 番 号
PBS	-	-	18	0.31	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	27	0.27	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	32	0.24	44
ISIS 561010	デオキシ、MOE 及びcEt	50	24	0.31	113
ISIS 561011	デオキシ、MOE 及びcEt	50	33	0.32	114
ISIS 563580	5-10-5 MOE	100	25	0.20	77
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	37	0.23	90

10

【0944】

【表 8 9】

表 8 8

20

Sprague-Dawleyラットにおける腎臓機能尿マーカー

	化学的性質	用 量 (mg / kg)	クレア チニン (mg / dL)	総タン パク質 (mg / dL)	タンパ ク質 : クレア チニン 比	配列番号
PBS	-	-	55	66	1.2	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	26	166	6.2	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	39	276	6.8	44
ISIS 561010	デオキシ、MOE 及びcEt	50	54	299	5.6	113
ISIS 561011	デオキシ、MOE 及びcEt	50	41	525	11.7	114
ISIS 563580	5-10-5 MOE	100	44	338	8.1	77
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	46	307	6.4	90

30

【0945】

臓器重量

体重を42日目に測定し、下記に表に提示する。肝臓、脾臓及び腎臓の重量を研究の終了時の44日目に測定し、下記の表に提示する。臓器の重量に、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える任意の変化を引き起こしたISISオリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

40

【0946】

【表 90】

表 89

Sprague-Dawley ラットの体及び臓器の重量 (g)

	化学的性質	用 量 (mg / kg)	体	腎臓	肝臓	脾臓	配列 番号
PBS	-	-	433	3.1	10.8	0.6	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	291	2.4	10.6	1.6	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	315	3.1	10.7	2.1	44
ISIS 561010	デオキシ、M OE 及び c E t	50	386	3.0	11.9	2.1	113
ISIS 561011	デオキシ、M OE 及び c E t	50	324	4.1	12.5	2.4	114
ISIS 563580	5-10-5 MOE	100	358	3.0	12.8	1.5	77
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	286	2.9	13.0	2.9	90

10

【0947】

20

研究 3

雄 Sprague-Dawley ラットを 12 時間の明暗サイクルに維持し、Purina の通常のラット用固形飼料、diet 5001 を自由に摂取させた。4 匹の Sprague-Dawley ラットの群には、それぞれ、PBS または 50 mg / kg のデオキシ、MOE 及び c Et オリゴヌクレオチドを 1 週間に 1 回、6 週間にわたって皮下注射した。最後の用量の 48 時間後に、ラットを安楽死させ、臓器及び血漿を更なる分析のために採取した。

【0948】

肝臓機能

肝臓機能に対する ISIS オリゴヌクレオチドの効果を評価するため、トランスアミナーゼの血漿レベルを、自動臨床化学分析器 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) を使用して測定した。ALT (アラニントランスアミナーゼ) 及び AST (アスパラギン酸トランスアミナーゼ) の血漿レベルを 44 日目に測定し、結果を、IU / L で表して下記の表に提示する。ビリルビンの血漿レベルも、同じ臨床化学分析器を使用して測定し、結果も、mg / dL で表して下記の表に提示する。肝臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こした ISIS オリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

30

【0949】

【表 9 1】

表 9 0

S p r a g u e - D a w l e y ラットにおける肝臓機能マーカー

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ビリルビン (m g / d L)	配 列 番 号
PBS	27	87	0.08	
ISIS 559277	36	108	0.10	110
ISIS 561025	150	260	0.15	116
ISIS 561026	53	105	0.08	117
ISIS 561079	87	196	0.09	160
ISIS 561084	62	177	0.11	161
ISIS 561123	39	94	0.07	163
ISIS 561436	64	225	0.13	170

10

【0 9 5 0】

腎臓機能

腎臓機能に対する I S I S オリゴヌクレオチドの効果を評価するため、血中尿素窒素 (BUN) 及びクレアチニンの血漿レベルを、自動臨床化学分析器 (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) を使用して 44 日目に測定した。結果を、m g / d L で表して下記の表に提示する。腎臓機能マーカーのいずれかのレベルに、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える変化を引き起こした I S I S オリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。総尿タンパク質及び尿クレアチニンのレベルを測定し、総尿タンパク質とクレアチニンとの比を評価した。結果を、下記の表に提示する。

20

【0 9 5 1】

【表 9 2】

表 9 1

S p r a g u e - D a w l e y ラットにおける腎臓機能血漿マーカー (m g / d L)

	BUN	ク レ ア チ ニ ン	配列番号
PBS	12	0.26	
ISIS 559277	16	0.30	110
ISIS 561025	24	0.34	116
ISIS 561026	61	0.38	117
ISIS 561079	87	0.67	160
ISIS 561084	24	0.35	161
ISIS 561123	16	0.31	163
ISIS 561436	39	0.37	170

30

【0 9 5 2】

40

【表 9 3】

表 9 2

Sprague-Dawley ラットにおける腎臓機能尿マーカー

	クレアチニン (mg/dL)	総タンパク質 (mg/dL)	タンパク質 : クレアチニン 比	配列番号
PBS	42	77	1.9	
ISIS 559277	35	253	7.2	110
ISIS 561025	47	583	14.3	116
ISIS 561026	22	1993	111.4	117
ISIS 561079	17	1313	75.5	160
ISIS 561084	73	571	7.9	161
ISIS 561123	33	925	29.5	163
ISIS 561436	25	789	36.6	170

10

【0953】

臓器重量

体重を 42 日目に測定し、下記に表に提示する。肝臓、脾臓及び腎臓の重量を研究の終了時の 44 日目に測定し、下記の表に提示する。臓器の重量に、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える任意の変化を引き起こした ISIS オリゴヌクレオチドを、更なる研究から除外した。

20

【0954】

【表 9 4】

表 9 3

Sprague-Dawley ラットの体及び臓器の重量 (g)

	体	腎臓	肝臓	脾臓	配列番号
PBS	419	3.2	10.7	0.7	
ISIS 559277	365	3.5	11.2	1.6	110
ISIS 561025	335	3.2	12.8	2.7	116
ISIS 561026	334	4.9	13.9	2.3	117
ISIS 561079	302	3.9	9.9	0.9	160
ISIS 561084	317	3.5	12.2	1.9	161
ISIS 561123	367	3.3	13.5	1.5	163
ISIS 561436	272	3.1	9.8	2.9	170

30

【0955】

実施例 15：カニクイザルにおけるヒト ANGPTL3 を標的にする ISIS アンチセンスオリゴヌクレオチドの効果

40

カニクイザルを、上記の実施例に記載された研究から選択された ISIS アンチセンスオリゴヌクレオチドで治療した。肝臓及び腎臓におけるアンチセンスオリゴヌクレオチドの効力及び耐容性、並びにこれらの薬物動態プロファイルを、評価した。

【0956】

この研究を実施した時点では、カニクイザルのゲノム配列は、全米バイオテクノロジー情報センター (NCBI) のデータベースから入手可能ではなく、したがって、カニクイザルの遺伝子配列との交差反応を確認することができなかった。代わりに、カニクイザルに使用した ISIS アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列を、アカゲザル配列と相同性について比較した。アカゲザル配列と相同性がある ISIS オリゴヌクレオチドは、カニクイザル配列とも完全に交差反応することが、予測される。試験したヒトアンチセンスオ

50

リゴヌクレオチドは、アカゲザルのゲノム配列（GENBANK受入番号NW_001108682.1、ヌクレオチド3049001～3062000の切断型、本明細書において配列番号3と指定されている）と交差反応する。ヒトオリゴヌクレオチドとアカゲザル配列との相補性が大きいほど、ヒトオリゴヌクレオチドがアカゲザル配列と交差反応できる可能性が大きくなる。配列番号3へのそれぞれのヌクレオチドの開始及び終止部位を下記の表に提示する。「開始部位」は、アカゲザル遺伝子配列においてギャップマーが標的にする最も5'にあるヌクレオチドを示す。「不適合」は、アカゲザルのゲノム配列と不適合である、ヒトオリゴヌクレオチドにおける核酸塩基の数を示す。

【0957】

【表95】

表94

アカゲザルANGPTL3ゲノム配列（配列番号3）と相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチド

ISIS番号	標的開始部位	不適合	化学的性質	配列番号
563580	9315	2	5-10-5 MOE	77
560400	10052	1	5-10-5 MOE	35
567320	10232	1	5-10-5 MOE	93
567321	10234	1	5-10-5 MOE	94
544199	10653	0	5-10-5 MOE	20
567233	6834	2	5-10-5 MOE	90
561011	3220	1	デオキシ、MOE 及び（S）-cEt	114
559277	3265	0	デオキシ、MOE 及び（S）-cEt	110

【0958】

治療

研究の前に、サルを少なくとも30日間、隔離したままにし、その期間、動物を、一般的な健康について毎日観察した。サルは、年齢が2～4歳であり、体重が2～4kgであった。5匹の無作為に指定した雄カニクイザルの9つの群のそれぞれには、ISISオリゴヌクレオチドまたはPBSを、時計回りで背部の4つの部位（すなわち、左側、上部、右側及び下部）に、1つの部位に1用量により皮下注射した。サルには、負荷投与量のPBSまたは40mg/kgのISISオリゴヌクレオチドを、第1週は2日に1回（1、3、5及び7日目に）与え、続いてPBSまたは40mg/kgのISISヌクレオチドを1週間に1回、12週間にわたって（14、21、28、35、42、49、56、63、70、77及び84日目に）投与した。

【0959】

試験期間の間、サルを、病気または苦痛の兆候について毎日2回観察した。治療、損傷、または病気に起因する瞬間または軽微を超える疼痛または苦痛を経験する任意の動物は、研究指導者と相談した後に、承認された鎮痛薬または作用物質を用いて獣医職員が治療して、疼痛を緩和した。健康不良な、または瀕死状態の可能性のある任意の動物を、更なるモニタリング及び安楽死の可能性のために特定した。例えば、ISIS567321治療群の1匹の動物は、45日目に瀕死であることが見出され、殺処分された。動物の予定安楽死は、86日目（最終用量のおよそ48時間後）に、ケタミン/キシラジン誘発性麻酔及びペントバルビタールナトリウム投与の後で瀉血により実施した。実施例に記載されているプロトコールは、実験動物委員会（Institutional Animal Care and Use Committee）（IACUC）によって承認された。

10

20

30

40

50

【0960】

肝標的の低減

RNA分析

86日目に、RNAを、ANGPTL3のmRNA発現を測定するリアルタイムPCR分析のために、肝臓から抽出した。結果を、RIBOGREEN（登録商標）により正規化した、PBS対照と比べたmRNAの変化率として提示する。下記の表に示されているように、ISISアンチセンスオリゴヌクレオチドによる治療は、PBS対照と比較してANGPTL3 mRNAに有意な低減をもたらした。ANGPTL3 mRNAレベルの分析は、両方ともアカゲザル配列と完全に交差反応するISIS544199及びISIS559277が、発現レベルを有意に低減したことを明らかにした。不適合を有するサル配列を標的にする他のISISオリゴヌクレオチドも、ANGPTL3 mRNAレベルを低減することができた。

10

【0961】

【表96】

表95

PBS対照と比べたカニクイザルの肝臓におけるANGPTL3 mRNAの阻害率

ISIS 番号	%	配列番号
563580	62	77
560400	59	35
567320	67	93
567321	34	94
544199	88	20
561011	47	114
559277	85	110

20

【0962】

タンパク質分析

およそ1mLの血液を利用可能な全ての動物から85日目に採血し、EDTAのカリウム塩を含有する管に入れた。血液試料を、氷中に設置し、遠心分離して（3000rpmにより4℃で10分間）、血漿を得た。

30

【0963】

ヒトANGPTL3タンパク質レベルを、市販のELISAキット（R&D Systems, Minneapolis, MNのカatalog番号DANL30）の使用により、製造会社記載のプロトコールを使用して1:20,000に希釈した遺伝子導入血漿試料を用いて定量化した。結果を、下記の表に提示する。ANGPTL3の血漿の分析は、ISIS563580、544199及びISIS559277が、持続的にタンパク質レベルを低減したことを明らかにした。他のISISオリゴヌクレオチドも、ANGPTL3レベルを低減することができた。

【0964】

40

【表 9 7】

表 9 6

カニクイザルにおける血漿タンパク質レベル (n g / m L)

	1 日 目	3 日 目	1 6 日 目	3 0 日目	4 4 日目	5 8 日目	7 2 日目	8 6 日目	配 列 番号
PBS	142	113	122	75	147	170	130	158	
ISIS 563580	113	99	102	46	109	93	82	81	77
ISIS 560400	92	107	145	63	170	182	157	178	35
ISIS 567320	87	72	94	56	176	181	134	166	93
ISIS 567321	80	84	98	62	156	116	122	112	94
ISIS 544199	114	84	50	34	66	56	81	71	20
ISIS 567233	115	111	174	134	162	125	122	109	90
ISIS 561011	89	92	111	106	104	100	140	129	114
ISIS 559277	86	62	63	54	77	64	68	70	110

10

20

【 0 9 6 5】

耐容性研究

体重測定

動物の全体的な健康に対する I S I S オリゴヌクレオチドの効果を評価するため、体重を測定し、下記に表に提示する。結果は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの体重に対する治療効果が、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測範囲内であったことを示している。特に I S I S 5 6 3 5 8 0 による治療は、サル体重に関して十分に耐容された。

【 0 9 6 6】

30

【表 9 8】

表 9 7

カニクイザルの最終体重 (g)

	1 日 目	14 日 目	28 日 目	35 日 目	56 日 目	70 日 目	84 日 目	配列 番号
PBS	2713	2709	2721	2712	2761	2754	2779	
ISIS 563580	2678	2669	2724	2699	2797	2798	2817	77
ISIS 560400	2713	2738	2808	2767	2867	2920	2976	35
ISIS 567320	2682	2707	2741	2731	2804	2830	2853	93
ISIS 567321	2672	2745	2849	2845	2995	2965	3002	94
ISIS 544199	2760	2813	2851	2897	2905	2888	2871	20
ISIS 567233	2657	2668	2650	2677	2907	2963	2903	90
ISIS 561011	2753	2797	2801	2811	2921	2967	2941	114
ISIS 559277	2681	2688	2701	2755	2826	2831	2965	110

10

20

【0 9 6 7】

肝臓機能

ISISオリゴヌクレオチドの肝機能への効果を評価するため、血液試料を全ての研究群から採血した。血液試料を橈側皮、伏在または大腿静脈から、投与の48時間後に採血した。サルは、採血の前に一晩絶食させた。血液は、血清分離用の抗凝血薬を有さない管の中に採血した。管を室温で最低90分間保持し、次に遠心分離して（およそ3,000rpmで10分間）、血清を得た。様々な肝臓機能マーカーのレベルを、Toshiba 200FR NEO化学分析器（Toshiba Co., Japan）を使用して測定した。ALT及びASTの血漿レベルを測定し、結果を、IU/Lで表して下記の表に提示する。肝臓機能マーカーのビリルビンと同様に測定し、mg/dLで表して下記の表に提示する。結果は、大部分のアンチセンスオリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える効果を、肝臓機能に対して有さなかったことを示している。特にISIS563580による治療は、サルの肝臓機能に関して十分に耐容された。

30

【0 9 6 8】

【表 9 9】

表 9 8

カニクイザルの血漿におけるALTレベル (IU/L)

	1 日目	30 日目	58 日目	86 日目	配 列 番 号
PBS	47	35	32	46	
ISIS 563580	56	55	55	83	77
ISIS 560400	50	35	47	68	35
ISIS 567320	72	44	51	106	93
ISIS 567321	53	39	44	75	94
ISIS 544199	58	49	51	51	20
ISIS 567233	42	38	47	64	90
ISIS 561011	48	35	34	43	114
ISIS 559277	49	45	53	60	110

10

【0 9 6 9】

【表 1 0 0】

表 9 9

カニクイザルの血漿におけるASTレベル (IU/L)

	1 日目	30 日目	58 日目	86 日目	配 列 番 号
PBS	76	42	39	60	
ISIS 563580	75	56	42	81	77
ISIS 560400	85	63	59	99	35
ISIS 567320	104	64	55	153	93
ISIS 567321	83	47	45	66	94
ISIS 544199	68	68	70	91	20
ISIS 567233	46	80	66	86	90
ISIS 561011	48	39	41	51	114
ISIS 559277	50	56	55	77	110

20

30

【0 9 7 0】

【表 1 0 1】

表 1 0 0

カニクイザルの血漿におけるビリルビンレベル (mg/dL)

	1 日目	30 日目	58 日 目	86 日目	配 列 番 号
PBS	0.31	0.24	0.20	0.19	
ISIS 563580	0.34	0.23	0.17	0.18	77
ISIS 560400	0.29	0.19	0.14	0.13	35
ISIS 567320	0.38	0.24	0.16	0.19	93
ISIS 567321	0.35	0.20	0.16	0.17	94
ISIS 544199	0.23	0.16	0.17	0.15	20
ISIS 567233	0.26	0.17	0.15	0.12	90
ISIS 561011	0.20	0.13	0.16	0.13	114
ISIS 559277	0.22	0.15	0.16	0.15	110

40

【0 9 7 1】

腎臓機能

I S I S オリゴヌクレオチドの腎臓機能への効果を評価するため、血液試料を全ての研

50

究群から採血した。血液試料を橈側皮、伏在または大腿静脈から、投与の48時間後に採血した。サルは、採血の前に一晩絶食させた。血液は、血清分離用の抗凝血薬を有さない管の中に採血した。管を室温で最低90分間保持し、次に遠心分離して（およそ3,000rpmで10分間）、血清を得た。BUN及びクレアチニンのレベルを、Toshiba 200FR NEO化学分析器（Toshiba Co., Japan）を使用して測定した。結果を、mg/dLで表して下記の表に提示する。

【0972】

血漿化学データは、大部分のISISオリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドの予測された範囲を超える効果を、腎臓機能に対して有さなかったことを示している。特にISIS563580による治療は、サルの腎臓機能に関して十分に耐容された。

【0973】

【表102】

表101

カニクイザルにおける血漿BUNレベル（mg/dL）

	1日目	30日目	58日目	86日目	配列番号
PBS	28	28	27	29	
ISIS 563580	27	27	25	27	77
ISIS 560400	25	24	21	27	35
ISIS 567320	27	28	26	32	93
ISIS 567321	25	24	23	24	94
ISIS 544199	23	25	24	23	20
ISIS 567233	23	32	30	29	90
ISIS 561011	25	24	23	24	114
ISIS 559277	26	28	24	26	110

【0974】

【表103】

表102

カニクイザルにおける血漿クレアチニンレベル（mg/dL）

	1日目	30日目	58日目	86日目	配列番号
PBS	0.96	0.95	0.89	0.88	
ISIS 563580	0.97	1.04	0.88	0.85	77
ISIS 560400	0.99	1.00	0.93	0.91	35
ISIS 567320	0.95	0.94	0.89	0.87	93
ISIS 567321	0.97	0.94	0.89	0.87	94
ISIS 544199	0.86	0.87	0.88	0.87	20
ISIS 567233	0.89	1.08	1.06	1.00	90
ISIS 561011	0.93	0.93	0.91	0.90	114
ISIS 559277	0.86	0.91	0.87	0.91	110

【0975】

血液学

カニクイザルにおけるISISアンチセンスオリゴヌクレオチドの、血液学的パラメーターに対する任意の効果を評価するため、およそ0.5mLの血液の血液試料を、利用可能な研究動物からそれぞれ採取して、K₂-EDTAを含有する管の中に入れた。試料を、ADVIA 120血液分析器（Bayer, USA）を使用して、赤血球（RBC）数、白血球（WBC）数、単球、好中球、リンパ球のような個別の白血球数、並びに血小板

数、ヘモグロビン含有量及びヘマトクリットについて分析した。データを、下記の表に提示する。

【0976】

データは、オリゴヌクレオチドが血液学的パラメーターに、この用量のアンチセンスオリゴヌクレオチドに予測された範囲を超える任意の変化を引き起こさなかったことを示している。特にISIS563580による治療は、サル血液学的パラメーターに関して十分に耐容された。

【0977】

【表104】

表103

カニクイザルにおける血球数

	RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	血小板 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	好中球 (WBC %)	リンパ球 (総%)	単球 (総%)	配列 番号
PBS	5.6	462	12.2	58	39	2	
ISIS 563580	5.5	394	10.7	52	44	2	77
ISIS 560400	5.7	269	10.2	44	50	3	35
ISIS 567320	5.1	329	9.1	51	44	3	93
ISIS 567321	5.3	363	8.9	60	36	2	94
ISIS 544199	5.6	316	9.7	34	61	3	20
ISIS 567233	5.0	298	12.1	40	53	4	90
ISIS 561011	5.5	356	10.2	33	62	3	114
ISIS 559277	5.1	343	8.3	45	49	3	110

【0978】

【表105】

表104

カニクイザルにおける血液学的パラメーター

	ヘモグロ ビン (g /dL)	HCT (%)	配列番号
PBS	13	43	
ISIS 563580	12	40	77
ISIS 560400	12	41	35
ISIS 567320	11	38	93
ISIS 567321	12	41	94
ISIS 544199	13	44	20
ISIS 567233	11	38	90
ISIS 561011	13	42	114
ISIS 559277	12	40	110

【0979】

炎症促進性分子に対する効果

カニクイザルにおけるISISオリゴヌクレオチドの任意の炎症効果を評価するため、血液試料を、C反応性タンパク質及びC3レベルの分析のために、投与前の84日目に採取した。およそ1.5mLの血液を、それぞれの動物から採血し、血清分離用の抗凝血漿を有さない管の中に入れた。管を室温で最低90分間保持し、次におよそ3,000rpmにより室温で10分間遠心分離して、血清を得た。炎症のマーカーとして機能するC反応性タンパク質(CRP)及び補体C3を、Toshiba 200FR NEO化学分析器(Toshiba Co., Japan)を使用して測定した。結果は、ISIS563580による治療がサルにおいて耐容性があったことを示している。

【0980】

【表106】

表105

カニクイザルの血漿におけるC反応性タンパク質レベル (mg/L)

	1日目	30日目	58日目	86日目	配列番号
PBS	3.1	5.5	2.7	4.1	
ISIS 563580	2.4	2.4	4.5	3.9	77
ISIS 560400	3.4	7.5	9.2	14.4	35
ISIS 567320	2.5	1.7	2.5	4.3	93
ISIS 567321	3.7	3.1	5.5	7.0	94
ISIS 544199	1.2	1.5	8.8	8.1	20
ISIS 567233	1.9	12.0	6.8	6.6	90
ISIS 561011	1.7	1.2	2.1	3.7	114
ISIS 559277	1.8	2.1	10.9	5.2	110

10

【0981】

【表107】

表106

カニクイザルの血漿におけるC3レベル (mg/dL)

	投与前	84日目	配列番号
PBS	122	117	
ISIS 563580	116	84	77
ISIS 560400	120	105	35
ISIS 567320	114	100	93
ISIS 567321	106	93	94
ISIS 544199	113	66	20
ISIS 567233	113	63	90
ISIS 561011	115	79	114
ISIS 559277	119	87	110

20

30

【0982】

オリゴヌクレオチド濃度の測定

完全長オリゴヌクレオチドの濃度を測定した。使用した方法は、フェノールクロロホルム（液-液）抽出、続く固相抽出から構成される、以前に公開された方法（Leeds et al., 1996; Geary et al., 1999）の変更である。内部標準（ISIS 355868、27-アミノ塩基長2'-O-メトキシエチル修飾ホスホロチオエートヌクレオシドのGCGTTTGCTCTTCTTCTTGCGTTTTTTT、本明細書において配列番号13と指定されている）を、抽出の前に付加した。組織試料濃度を、定量下限（LLOQ）がおよそ1.14 μg/gである校正曲線の使用により計算した。結果を、肝臓または腎臓組織をμg/gで表して下記の表に提示する。腎臓と肝臓における完全長オリゴヌクレオチド濃度の比を計算した。ISIS 563580による治療後の腎臓と肝臓における完全長オリゴヌクレオチド濃度の比は、評価した他の化合物と比較して、最も最適であることが見出された。

40

【0983】

【表 108】

表 107

オリゴヌクレオチド完全長濃度

ISIS 番号	腎臓	肝臓	腎臓／肝臓 比	配列 番号
563580	1822	1039	1.8	77
560400	3807	1375	2.8	35
567320	2547	569	4.5	93
567321	2113	463	4.6	94
544199	1547	561	2.8	20
561011	2027	477	4.3	114
559277	2201	508	4.3	110

10

【0984】

実施例 16：ISIS563580 の臨床試験

研究薬剤の ISIS563580 の効果を評価するため、第 1 相盲検無作為化プラセボ対照用量増加試験を、正常な脂質プロファイルを有する健康な志願者に実施した。研究は、研究薬剤 ISIS563580 の単回及び多回用量の後に、安全性、耐受性、薬物動態、ANGPTL3 の血漿レベルに対する効果及び研究対象のリポタンパク質プロファイル

20

【0985】

研究集団は、年齢が 18 歳から 65 歳までを含む健康な男性及び女性であった。除外基準には、いずれかの対象の病歴における及び実験値の選別における臨床的に有意な異常が含まれた。対象を、それぞれの単回用量及び多回用量群内で ISIS563580 またはプラセボを受けるために、3：1 に無作為化した。対象には、研究薬剤またはプラセボを皮下（SC）投与した。

【0986】

血液及び尿試料を、安全性、薬物動態及び薬力学的分析について、研究全体にわたって定期的に集めた。ISIS563580 の安全性及び耐受性は、有害事象の発生率、重篤度及び用量関連性、生命兆候、並びに臨床実験パラメーターを決定することによって評価した。ISIS563580 を投与した対象における安全性の結果を、プラセボを投与した対象と比較した。

30

【0987】

最も頻繁な有害事象は、注射部位の軽度な局所反応である。ISIS563580 による治療は、一般に十分に耐受され、許容される安全性プロファイルを実証した。

【0988】

研究薬剤及び単回用量研究による治療

2 mL の共栓付ガラスバイアルに含有された研究薬剤 ISIS563580 の溶液（200 mg/mL、1.0 mL）を、準備した。バイアルは使い捨て用であった。ISIS563580 溶液及びプラセボは、薬剤師（または、有資格代理人）により調製される。熟練専門家が、研究薬剤の単回用量を腹部、大腿部または上腕部の外側領域に、それぞれの投与日に投与した。合計で 16 人の対象がこの研究に登録した。研究設計を、下記の表に提示する。

40

【0989】

【表109】

表108：ISIS563580による単回用量研究の研究設計

群	用量 (mg)
A	50
B	100
C	200
D	400

【0990】

皮下注射量は、A、B、C及びD群において、それぞれ0.25、0.5、1.0及び2.0mLであり、2.0mLの量は2回の非連続的な1.0mLの注射で与えられた。A群では、群内の最初の2人の対象と残りの2人の対象への研究薬剤の投与には、少なくとも24時間の間隔が必要であった。前の単回用量群の対象が投与を完了し、4日目安全性評価が許容される安全性プロファイルを実証した場合に、用量増加を進めた。

10

【0991】

それぞれの対象の参加期間は、4週間の選別期間、単回用量及び4週間の治療後評価期間を含む、およそ8週間であった。対象は、2、4、8、15日目に研究施設に追跡調査のために来診し、30日目に電話接触を受けた。研究薬剤の効果が評価されている。

【0992】

研究薬剤及び多回用量研究による治療

共栓付ガラスバイアルに含有された研究薬剤ISIS563580の溶液(200mg/mL、1.0mL)を、準備した。バイアルは使い捨て用であった。ISIS563580溶液及びプラセボは、薬剤師(または、有資格代理人)により調製される。熟練専門家が、研究薬剤を腹部、大腿部または上腕部の外側領域に、それぞれの投与日に投与した。合計で32人の対象がこの研究に登録した。研究設計を、下記の表に提示する。

20

【0993】

【表110】

表109：ISIS563580による多回用量研究の研究設計

群	用量総計	1用量あたりの薬剤の量	総用量 (mg)
AA	8	100	800
BB	8	200	1600
CC	8	300	2400
DD	8	400	3200

30

【0994】

皮下注射量は、AA、BB、CC及びDD群において、それぞれ0.5、1.0、1.5及び2.0mLであり、2.0mLの量は2回の非連続的な1.0mLの注射で与えられた。単回用量群(D群)の少なくとも4人の対象が投与を完了し、4日目評価が許容される安全性プロファイルを実証した後に、第1の群(AA群)の投与を開始した。対象は、研究薬剤を第1週には隔日で(1、3及び5日目に)3回の皮下用量を受け、続いて次の5週間にわたって1週間に1回(8、15、22、29及び36日目)の皮下投与を受け、合計8用量であった。

40

【0995】

それぞれの対象の参加期間は、4週間の選別期間、6週間の治療期間及び13週間の治療後評価期間を含む、およそ5.5か月間であった。対象は、37、43、50、64、78、92、106及び127日目に研究施設に追跡調査のために来診した。36日目の対象における脂質プロファイルの結果を、下記の表に提示する。星印は、統計的に有意な変化を示す($p < 0.05$)。

【0996】

ISIS563580による治療は、36日目に血漿ANGPTL3、トリグリセリド、LDLコレステロール、非HDLコレステロール、VLDLコレステロール、総コレス

50

テロール、アポB及びアポC－I I Iにおいて、一般に用量依存性低減を生じた。一般に、低減の程度はベースライン脂質レベルと関連し、ベースラインが高いほど大きな低減が対象において観察された。

【0997】

【表111】

表110：36日目にベースラインと比較した平均％変化

パラメーター	プラセボ (N=8)	100 mg ISIS 563580 (N=6)	200 mg ISIS 563580 (N=6)	300 mg ISIS 563580 (N=6)	400 mg ISIS 563580 (N=6)
ANGPTL3	-8.1	-17.3	-51.6**	-62.4**	-81.9**
LDLコレステロール	-0.9	-5.3	-12.8	-20.4*	-22.4**
トリグリセリド	-15.3	-23.8	-21.0	-49.1**	-44.3**
非HDLコレステロール	-3.2	-9.0	-15.4*	-25.4**	-25.6**
VLDLコレステロール	-15.2	-25.1	-21.5	-50.0**	-43.5*
総コレステロール	0.4	-2.1	-12.4*	-22.4**	-28.1**
アポB	-5.1	-8.2	-8.8	-27.1*	-12.5
アポC－I I I	20.6	8.2	-20.3	-51.3**	-65.0**

* $P < 0.05$; ** $p < 0.01$

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

〔態様1〕12～30個の連結ヌクレオシドから成り、且つ配列番号1の核酸塩基1140～1159の等長部分に相補的な少なくとも8個の隣接核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を含む修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号1に少なくとも80%相補的である、化合物。

〔態様2〕前記修飾オリゴヌクレオチドが、15～30個、18～24個、19～22個、13～25個、14～25個、15～25個、16または20個の連結ヌクレオシドからなる、態様1に記載の化合物。

〔態様3〕前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1の等長部分に相補的な少なくとも10個、少なくとも12個、少なくとも14個、少なくとも16個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の隣接核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を含む、態様1に記載の化合物。

〔態様4〕12～30個の連結ヌクレオシドから成り、且つ配列番号1の核酸塩基1140～1159の等長部分に相補的な少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の隣接核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を含む修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号1に少なくとも80%相補的である、化合物。

〔態様5〕前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号1に少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%相補的である、態様1～4のいずれかーに記載の化合物。

〔態様6〕12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号77の核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または20個の隣接核酸塩基

を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 7]

12～30個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号77、20、110のいずれかの核酸塩基配列の少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

[態様 8] 前記修飾オリゴヌクレオチドが一本鎖である、態様1～7のいずれかーに記載の化合物。

[態様 9] 少なくとも1つのヌクレオシド間連結が、修飾ヌクレオシド間連結である、態様1～8のいずれかーに記載の化合物。 10

[態様 10] それぞれのヌクレオシド間連結が、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である、態様9に記載の化合物。

[態様 11] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾糖を含む、態様1～10のいずれかーに記載の化合物。

[態様 12] 少なくとも1つの修飾糖が二環式糖である、態様11に記載の化合物。

[態様 13] 少なくとも1つの修飾糖が、2'-O-メトキシエチル、拘束エチル、3'-フルオロ-HNA、または4'-(CH₂)_n-O-2'架橋を含み、ここでnが1または2である、態様11に記載の化合物。

[態様 14] 少なくとも1個のヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、態様1～13のいずれかーに記載の化合物。 20

[態様 15] 前記修飾核酸塩基が5-メチルシトシンである、態様14に記載の化合物。

[態様 16] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、12～30個の連結ヌクレオシドからなり、
、
連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント (gap segment) と
、
連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント (wing segment) と、
連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントと
を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドが、修飾糖を含む、態様1～15のいずれかーに記載の化合物。 30

[態様 17] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、20個の連結ヌクレオシドからなり、

10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、

5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントと

を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドが、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結が、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基が、5-メチルシトシンである、態様16に記載の化合物。 40

[態様 18] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、20個の連結ヌクレオシドからなる、態様16に記載の化合物。

[態様 19] 20個の連結ヌクレオシドからなり、且つ配列番号77のいずれかの等長部分に相補的な少なくとも8個の隣接核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10個の連結デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5個の連結ヌクレオシドからなる5'ウイングセグメントと、

5個の連結ヌクレオシドからなる3'ウイングセグメントと 50

を含み、

前記ギャップセグメントが、前記5'ウイングセグメントと前記3'ウイングセグメントの間に位置し、それぞれのウイングセグメントのそれぞれのヌクレオシドが、2'-O-メトキシエチル糖を含み、それぞれのヌクレオシド間連結が、ホスホロチオエート連結であり、それぞれのシトシン残基が、5-メチルシトシンである、化合物。

[態様20] 以下の式： $Ges\ Ges\ Aes\ mCes\ Aes\ Tds\ Tds\ Gds\ mCds\ mCds\ Ads\ Gds\ Tds\ Ads\ Ads\ Tes\ mCes\ Ges\ mCes\ Ae$ [式中、

A = アデニンであり、

mC = 5'-メチルシトシンであり、

G = グアニンであり、

T = チミンであり、

e = 2'-O-メトキシエチル修飾ヌクレオシドであり、

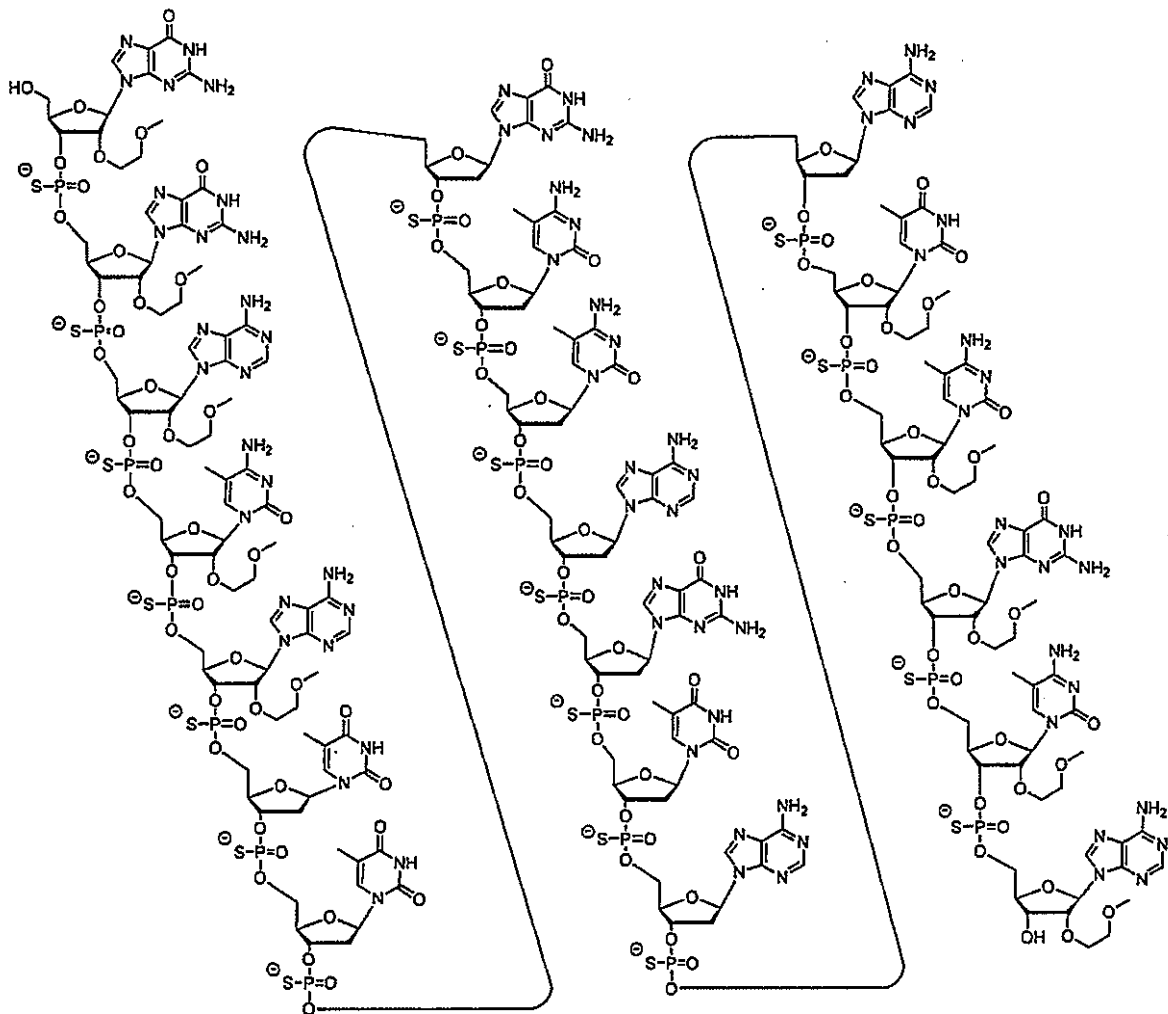
d = 2'-デオキシヌクレオシドであり、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である]

による修飾オリゴヌクレオチド。

[態様21] 以下の式による修飾オリゴヌクレオチド。

【化19】



[態様22] 態様1～21のいずれかに記載の化合物もしくは修飾オリゴヌクレオチド、またはその塩、及び薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、組成物。

[態様23] 療法に使用される、態様1～22のいずれかに記載の化合物または修飾オリゴヌクレオチド。

[態様24] ANGPTL3の上昇に関連する疾患の治療、予防、または進行の緩徐に使

10

20

30

40

50

用される、態様 19、20 または 21 に記載の化合物または修飾オリゴヌクレオチド。

〔態様 25〕 前記疾患が、心血管及び／または代謝の疾患、障害、または状態である、態様 19、20 または 21 に記載の化合物または修飾オリゴヌクレオチド。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 3/00 (2006.01) A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100163784

弁理士 武田 健志

(72)発明者 フレアー, スーザン・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールズバッド, ガゼル・コート 2855

(72)発明者 グラハム, マーク・ジェイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールズバッド, ガゼル・コート 2855

(72)発明者 クルック, ロザンヌ・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールズバッド, ガゼル・コート 2855

審査官 飯室 里美

(56)参考文献 国際公開第2004/072046 (WO, A1)

特表2013-516489 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N 15/00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

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