(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-516679
(P2019-516679A)
(43)公表日　令和1年6月20日(2019.6.20)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 47/12	***(2006.01)***	A61K	47/12		4B065
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00	ZNA	4C076
A61P 21/00	***(2006.01)***	A61P	21/00		4C084
A61P 21/04	***(2006.01)***	A61P	21/04		4C085
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	105	4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 580 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-557083 (P2018-557083)
(86)(22)出願日　平成29年5月3日 (2017.5.3)
(85)翻訳文提出日　平成30年12月27日 (2018.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/030777
(87)国際公開番号　WO2017/192679
(87)国際公開日　平成29年11月9日 (2017.11.9)
(31)優先権主張番号　62/331,961
(32)優先日　平成28年5月4日 (2016.5.4)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/405,810
(32)優先日　平成28年10月7日 (2016.10.7)
(33)優先権主張国　米国 (US)

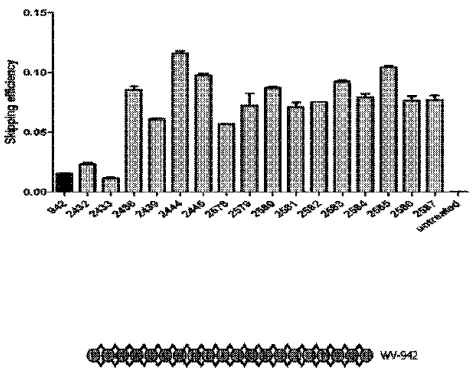
(71)出願人　516212924
ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド
WAVE　LIFE　SCIENCES　LTD.
シンガポール　０１８９３６　シンガポール，＃１２－００　マリナ　ワン　イースト　タワー，７　ストライツ　ビュー
(74)代理人　100116850
弁理士　廣瀬　隆行
(74)代理人　100165847
弁理士　関　大祐

最終頁に続く

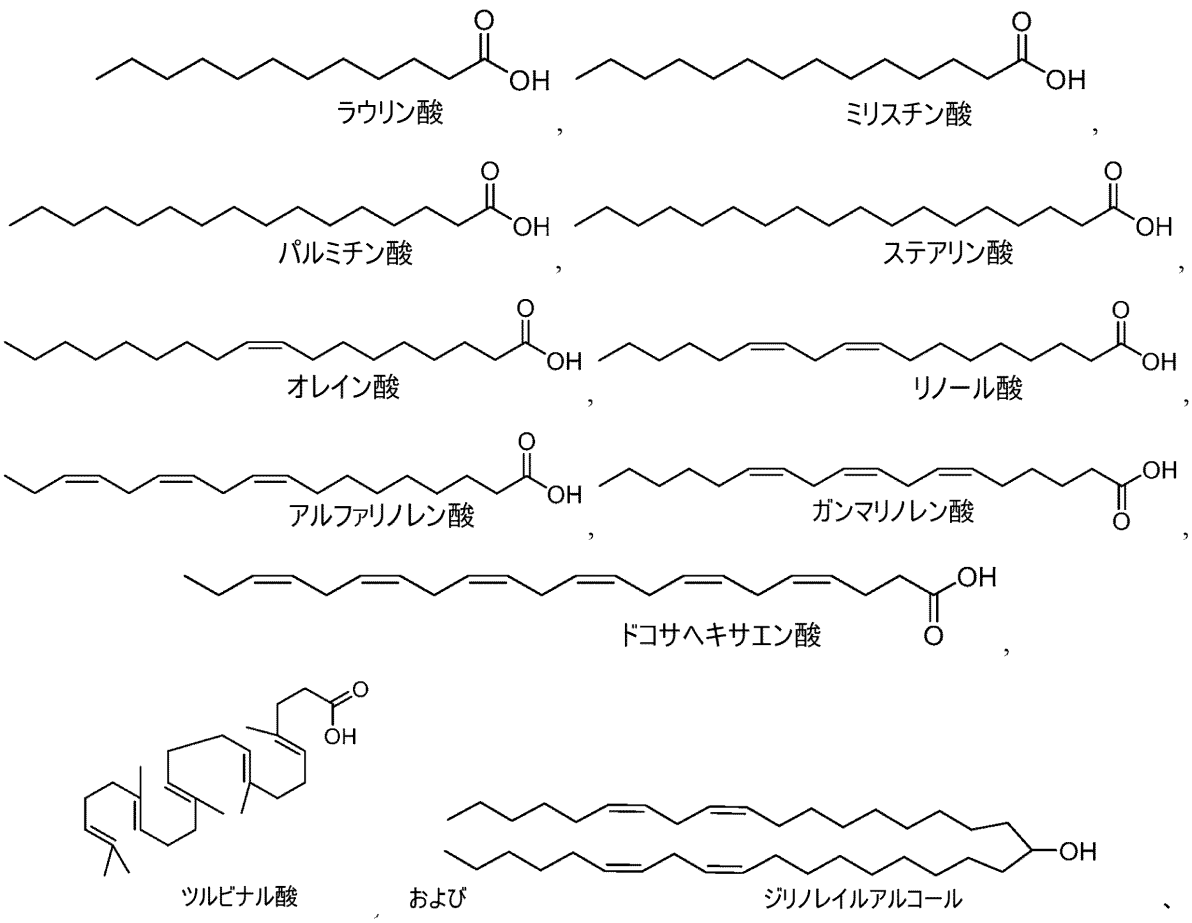
(54)【発明の名称】生物活性剤に関する方法および組成物

(57)【要約】
一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤の送達に関する組成物および方法に関連し、組成物は生物活性剤と脂質を含む。様々な実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される。一部の実施形態では、組成物および方法は、特定の細胞または組織、たとえば筋細胞または筋組織への生物活性剤の送達に有用である。
【選択図】図１

FIG. 1



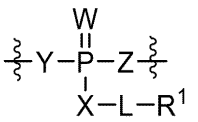
【特許請求の範囲】
【請求項１】
脂質と生物活性剤を含む組成物。
【請求項２】
前記組成物が、前記生物活性剤を細胞内に送達することを特徴とする、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記組成物が、生物活性剤と、以下の
【化１】



から選択される脂質を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記組成物が、生物活性剤と脂質を含み、
この場合において、前記脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含み、
この場合において、前記生物活性剤は、低分子、ペプチド、タンパク質、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系の構成要素、炭水化物、治療剤、化学療法剤、ワクチン、核酸、および脂質からなる群から選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記組成物が、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、
１）　共通塩基配列、
２）　骨格結合の共通パターン、および
３）　骨格リン修飾の共通パターンを共有し、
この場合において、前記複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、個々に脂質に複合体化されている、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】

前記組成物が、脂質と複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、前記オリゴヌクレオチドは、
１）　共通塩基配列、
２）　骨格結合の共通パターン、および
３）　骨格リン修飾の共通パターンを共有し、
式中：
ｂ．　前記組成物は、前記複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有するという点でキラル制御されており、
ｃ．　前記複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、個々に脂質に複合体化されており、
ｄ．　前記複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが任意に、および個々に標的化化合物または部分に複合体化されている、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
前記オリゴヌクレオチドが、対象の筋細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含み、この場合において前記標的要素は、筋疾患、筋障害または筋肉の状態と関連する、請求項６に記載の組成物。
【請求項８】
筋疾患、筋障害、または筋肉の状態が、ＤＭＤである、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
前記組成物中の前記オリゴヌクレオチドは、ジストロフィンのエクソン５１のエクソンスキップをもたらす、請求項８に記載の組成物。
【請求項１０】
前記複数のオリゴヌクレオチドが、５個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する、請求項６に記載の組成物。
【請求項１１】
前記複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、前記パターンは、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の２’－Ｆを含む、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１２】
前記複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、前記パターンは、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の連続的な２’－Ｆを含む、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１３】
前記複数のオリゴヌクレオチドの前記配列が、ＷＶ－８８７、ＷＶ－８９６、ＷＶ－１７０９、ＷＶ－１７１０、ＷＶ－１７１４、ＷＶ－２０９５、ＷＶ－２１００、ＷＶ－２１０６、ＷＶ－２１０７、ＷＶ－２１０８、ＷＶ－２１０９、ＷＶ－２２２３、ＷＶ－２２２４、ＷＶ－２２２５、ＷＶ－２２２６、ＷＶ－２２２７、ＷＶ－２２２８、ＷＶ－２２２９、ＷＶ－２２３０、ＷＶ－２４３８、ＷＶ－２４４４、ＷＶ－２４４５、ＷＶ－２５２６、ＷＶ－２５２７、ＷＶ－２５２８、ＷＶ－２５２９、ＷＶ－２５３０、ＷＶ－２５３１、ＷＶ－２５３３、ＷＶ－２５７８、ＷＶ－２５８０、ＷＶ－２５８７、ＷＶ－３０４７、ＷＶ－３１５２、ＷＶ－３４７２、ＷＶ－３４７３、ＷＶ－３５０７、ＷＶ－３５０８、ＷＶ－３５０９、ＷＶ－３５１０、ＷＶ－３５１１、ＷＶ－３５１２、ＷＶ－３５１３、ＷＶ－３５１４、ＷＶ－３５１５、ＷＶ－３５４５、またはＷＶ－３５４６のいずれかの配列を含む、またはいずれかの配列からなる、請求項１２に記載の組成物。
【請求項１４】
前記複数のオリゴヌクレオチドが、
$A^{c}-[-L^{LD}-(R^{LD})_{a}]_{b}$、または$[(A^{c})_{a}-L^{LD}]_{b}-R^{LD}$、またはその塩、の構造を有し、
式中：

A^cは、オリゴヌクレオチド鎖であり（［H］$_b$－Ａｃは、オリゴヌクレオチドである）、
ａは、１～１０００であり、
ｂは、１～１０００であり、
各L^{LD}は、独立して共有結合であるか、または任意で置換されるC_1－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、T^{LD}、またはC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
各R^{LD}は、独立して、任意で置換されるC_1－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
T^{LD}は、以下の構造を有し、
【化２】



Ｗは、Ｏ、ＳまたはＳｅであり、
Ｘ、ＹおよびＺの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－R^1）－、またはＬであり、
Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状または分枝状のC_1－C_{10}アルキレンであり、この場合においてＬの１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立してC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
R^1は、水素、Ｒ、または任意で置換されるC_1－C_{50}脂肪族であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立してC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、

各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、または－ＳＯ$_2$Ｒであるか、または、
２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し、
－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり、
各Ｒは、独立して、水素であるか、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である、請求項１２に記載の組成物。
【請求項１５】
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１６】
ヒト対象中の筋細胞または筋組織にオリゴヌクレオチドを送達する方法であって、
（ａ） 請求項１～１５のいずれか１項に記載の組成物を提供すること、および
（ｂ） 前記オリゴヌクレオチドが前記対象中の筋細胞または筋組織に送達されるように前記ヒト対象に前記組成物を投与すること、を含む、方法。
【請求項１７】
細胞中の遺伝子の転写産物または遺伝子産物のレベルを調節する方法であって、前記方法は、請求項１～１６のいずれか１項に記載の組成物と、前記細胞を接触させる工程を含み、この場合において前記生物活性剤が、前記転写産物または遺伝子産物のレベルを調節することができる、方法。
【請求項１８】
請求項１～１７のいずれか１項に記載の組成物を提供すること、および前記組成物を対象に投与することにより、癌、増殖性の疾患、障害、または状態、代謝性の疾患、障害、または状態、炎症性の疾患、障害、または状態、およびウイルス感染から選択される、対象中の疾患、障害、または状態の兆候および／または症状を治療する方法。
【請求項１９】
細胞中のエクソンスキップの量を調節する方法であって、前記方法は、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物と、前記細胞を接触させることを含み、この場合において前記生物活性剤が、エクソンスキップの前記量を調節することができる、方法。
【請求項２０】
細胞中のエクソンスキップの量を調節する方法であって、前記方法は、請求項１～１９のいずれか１項に記載の組成物と、前記細胞を接触させることを含み、この場合において前記生物活性剤が、ＤＭＤのエクソン５１のエクソンスキップの前記量を調節することができる、方法。
【請求項２１】
本開示の化合物、組成物、もしくは方法、またはそれらの任意の組み合わせ、または実施形態１～４３２のいずれか１つに記載の化合物、組成物、もしくは方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は２０１６年５月４日に出願された米国仮特許出願第６２／３３１，９６１号、および２０１６年１０月７日に出願された米国仮特許出願第６２／４０５，８１０号の優先権を主張し、それら各出願の全体は参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
多くの生物活性剤が、たとえば細胞、組織、臓器などのその標的位置に効果的に送達されることができず、それゆえに治療法としての用途が限定されている。当分野において、

かかる標的位置に生物活性剤を効率的および／または有効的に送達することが長年にわたり求められている。当分野において、特に細胞内（すなわち細胞内の部位）に生物活性剤を効率的および／または有効的に送達することが特に長年にわたり求められている。

【発明の概要】

【０００３】

特に本開示は、驚くべきことに脂質が生物活性剤をその標的位置（たとえば細胞、組織、臓器など）への送達を行うことができる、および/または送達を促進することができるという認識を包含する。一部の実施形態では、脂質は、たとえば哺乳類対象またはヒト対象などの対象中のその標的位置への生物活性剤の送達を効率的に改善するために使用され得る。本開示は特に、細胞内（すなわち細胞内の位置）への生物活性剤の効率的および／または有効的な送達に関する驚くべき成果を記載する。一部の実施形態では、本開示は、脂質が生物活性剤の多くの特性、たとえば薬物動態（たとえば半減期）、活性、免疫原性などを改善することができるという驚くべき成果も記載する。たとえば一部の実施形態では、本開示は、脂質を利用して、たとえばＴＬＲ９により介在される免疫反応を調節することにより、生物活性剤の免疫特性が効率的に改善され得ることを記載する。

【０００４】

本明細書に提示される研究成果を踏まえれば、当分野の当業者は、脂質の使用は、特に細胞内の位置への生物活性剤の送達を可能にする、または促進し得ることを認識するであろう。さらに本明細書に提示される研究成果を踏まえれば、当分野の当業者は、本明細書に記載される脂質の使用は、その標的位置への生物活性剤の有効量および／または望ましい量の送達を可能にし、または促進し、それによってたとえば生物活性剤が脂質無しで投与された場合に観察される量と同レベルの生物活性剤またはそれよりも高レベルの生物活性剤が標的位置に到達し得ること、一部の実施形態では、たとえ脂質無しの場合よりも少量の生物活性剤が脂質とともに投与された場合でさえ、同レベルの生物活性剤またはそれよりも高レベルの生物活性剤が標的位置に到達し得ることを認識するであろう。あるいは、またはさらに、本明細書に提示される研究成果を踏まえれば、当分野の当業者は、本明細書に記載される脂質の使用は、適切な対照（たとえばオリゴヌクレオチドなどの生物活性剤が脂質無しで同等投与された場合に観察されるレベル）と比較し、分布の改善（すなわち、非標的位置と比較して、標的位置での生物活性剤の相対レベルが上昇する）を可能にする、または促進し得ることを認識するであろう。さらに本明細書に提示される研究成果を踏まえれば、当分野の当業者は、本明細書に記載される脂質の使用は、相対的対照（たとえば脂質無し）と比較して有効性の改善および／または毒性の低下を可能とする、または促進し得ることを認識するであろう。たとえば一部の実施形態では、特性（たとえば活性、薬物動態など）を改善することで、単位投与量を減少させ得る、および／または投与頻度を減少させ得る。一部の実施形態では、特性の改善および／または毒性の低下（たとえば薬物動態の改善、ＴＬＲ９により介在される望ましくない免疫反応の改善）により、所望される場合には、単位用量の増加および／または投与頻度の増加が可能となり得る。さらに本明細書に提示される研究成果を踏まえれば、当分野の当業者は、本明細書に記載される脂質の使用は、別の場合では治療用途には不適切とみなされている生物活性剤を、様々な疾患、障害および／または状態の治療に対して有効に使用されるようにすることができることを認識するであろう。

【０００５】

一部の実施形態では、本開示は、ある脂質が、特定のタイプの細胞および組織への生物活性剤の送達に特に有効であるということを含む、ある驚くべき研究成果を包含するものであり、特定のタイプの細胞および組織としては、限定されないが、筋細胞および筋組織を含む、肝臓の外側（たとえば肝臓外）の細胞および組織が挙げられる。一部の実施形態では、本開示は、たとえば心臓、横隔膜の筋細胞および筋組織、骨格筋の細胞および組織、腓腹筋、大腿四頭筋、三頭筋、ならびに／または平滑筋の細胞および組織などへの生物活性剤の送達に驚くほどに有効である技術（化合物、組成物、方法など）を提供する。

【０００６】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する。本開示に従い提示される技術において、多くの脂質が利用され得る。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C$_1$－C$_6$アルキレン、C$_1$－C$_6$アルケニレン、－C≡C－、C$_1$－C$_6$ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）－、－N（R’）C（O）O－、－OC（O）N（R’）－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－N（R’）S（O）$_2$－、－SC（O）－、－C（O）S－、－OC（O）－、および－C（O）O－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において各変数は独立して、本明細書に規定され、および記載されるとおりである。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のC$_{1-4}$脂肪族基で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、置換されないC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のC$_{1-4}$脂肪族基で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、置換されないC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC$_{10}$－C$_{40}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC$_{10}$－C$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のC$_{1-4}$脂肪族基で置換されるC$_{10}$－C$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、置換されないC$_{10}$－C$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるC$_{10}$－C$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるC$_{10}$－C$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０００７】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する。本開示に従い提示される技術において、多くの脂質が利用され得る。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC$_{10}$－C$_{60}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C$_1$－C$_6$アルキレン、C$_1$－C$_6$アルケニレン、－C≡C－、C$_1$－C$_6$ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）－、－N（R’）C（O）O－、－OC（O）N（R’）－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－N（R’）S（O

）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において各変数は独立して、本明細書に規定され、および記載されるとおりである。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、置換されないＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、置換されないＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、置換されないＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０００８】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する。本開示に従い提示される技術において、多くの脂質が利用され得る。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において各変数は独立して、本明細書に規定され、および記載されるとおりである。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、置換されないＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、

は、１つ以下の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、置換されないＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、置換されないＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

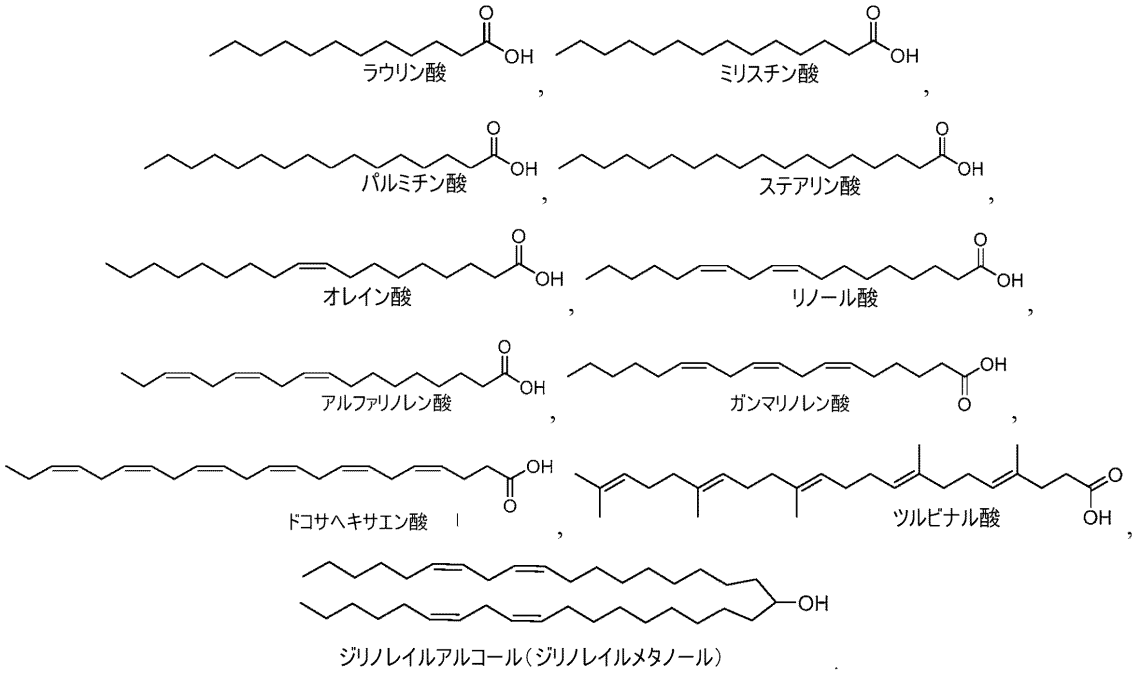
【０００９】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物に関する。

【００１０】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ ａｃｉｄ）およびジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）からなる群から選択される脂質を含有する組成物に関する。一部の実施形態では、脂質は、以下のいずれかの構造を有する：

【化１】



【００１１】

一部の実施形態では、脂質は、生物活性剤と複合体化される。当分野の通常の技能を有する当業者であれば、本開示に従い生物活性剤に脂質を複合体化させるために様々な技術が利用され得ることを認識する。一部の実施形態では、脂質は、生物活性剤と複合体化されない。

【００１２】

様々な生物活性剤が、本開示に従い、その標的に効率的に送達され得る。一部の実施形態では、生物活性剤は、低分子、ペプチド、タンパク質、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系の構成要素、炭水化物、治療剤、化学療法剤、ワクチン、核酸、および脂質からなる群から選択される。一部の実施形態では、核酸は、１つ以上のヌクレオチド（たとえば天然型ヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、ヌクレオチドアナログなど）を含有する。一部の実施形態では、核酸は、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、免疫調節性核酸、アプタマー、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、リボザイム、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部である。一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドと脂質を含有する組成物を提供する。とくにかかる組成物は、その標的位置へのオリゴヌクレオチドの送達に驚くほど効果的であり、一部の実施形態では、標的位置の細胞内にオリゴヌクレオチドを送達する。一部の実施形態では、提供される技術は、筋肉の細胞、組織などへのオリゴヌクレオチドの送達に驚くほど効果的である。一部の実施形態では、提供される化合物、たとえば脂質と複合体化されたオリゴヌクレオチドは、予想外の特性の改善、たとえば活性の改善、薬物動態の改善、毒性の減少（たとえば望ましくない免疫反応の減少）、標的（たとえば細胞、組織、臓器、生物体など）への送達の改善などを有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、特許出願公開ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、およびＷＯ２０１５１０７４２５、ならびに米国特許第９，２４３，２４５号、第９，２４９，４１６号、第９，１７５，２８６号、第９，２３４，１９８号、第８，８９５，３０９号、第８，７４１，８６３号、第８，０９７，５９６号、第５，８５４，２２３号、第５，７５６，４７６号、および第８，８７１，９１８号に記載されるオリゴヌクレオチドで

あり、それら各々のオリゴヌクレオチド組成物は、参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドに関し、提供される組成物は、当該キラルヌクレオチド間結合の各々の立体化学が制御されていないという点で、かかるオリゴヌクレオチドの立体不規則的な組成物である。一部の実施形態では、立体不規則的な組成物は、たとえば各キラルヌクレオチド間結合の立体化学を制御するためのキラル補助基などを介して、格別の試みを伴わずに、オリゴヌクレオチド合成により調製される。一部の実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドに関し、提供される組成物は、当該キラルヌクレオチド間結合の少なくとも１つの立体化学が制御されているという点で、かかるオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合の各々の立体化学は独立して制御され、提供される組成物は完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合の立体化学が制御され（キラル制御されたヌクレオチド間結合）、一方で１つ以上のキラルヌクレオチド間結合の立体化学が制御されず（立体不規則的／キラル制御されていないヌクレオチド間結合）、および提供される組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、たとえば特許出願公開ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、およびＷＯ２０１５１０７４２５に記載される技術などを使用した、１つ以上、またはすべてのキラルヌクレオチド間結合の立体選択的形成を含むオリゴヌクレオチド合成により調製されることができ、それら各技術は参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、提供される組成物は、特許出願公開ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、およびＷＯ２０１５１０７４２５に記載されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と、脂質を含有し、それら各々のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、脂質は、立体化学的に制御されたヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドに複合体化される。

【００１３】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、以下を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含有する：

１）共通塩基配列；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格リン修飾の共通パターン；

この場合において、

組成物は、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有しているという点でキラル制御されており、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、前もって規定されており；

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドは、独立して脂質に複合体化されており；および

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドは任意に、および独立して標的構成要素に複合体化されている。

【００１４】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、以下を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含有する：

１）共通塩基配列；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格リン修飾の共通パターン；

式中：

組成物は、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の

立体化学を共有し、ならびに共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、および骨格リン修飾の共通パターンを共有する組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％が、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有しているという点で、キラル制御されており；
当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドは、独立して脂質に複合体化されており；および
当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドは任意に、および独立して標的構成要素に複合体化されている。

【００１５】

一部の実施形態では、本開示は、以下の構造を有する複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する：

$A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$、または$[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$、

式中、
A^cは、生物活性剤であり；
ａは、１～１０００であり；
ｂは、１～１０００であり；
各L^{LD}は、独立してリンカー部分または共有結合であり；および
各R^{LD}は、独立して脂質部分または標的化構成要素である。

【００１６】

一部の実施形態では、本開示は、以下の構造を有する複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する：

$A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$、または$[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$、

式中：
A^cは、生物活性剤であり；
ａは、１～１０００であり；
ｂは、１～１０００であり；
各L^{LD}は、独立してリンカー部分であり；および
各R^{LD}は、独立して脂質部分または標的化構成要素であり、この場合において少なくとも１つのR^{LD}は脂質部分である。

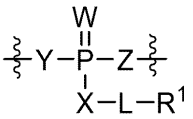
【００１７】

一部の実施形態では、本開示は、以下の構造を有する複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する：

$A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$、または$[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$、

式中：
A^cは、生物活性剤であり；
ａは、１～１０００であり；
ｂは、１～１０００であり；
各L^{LD}は、独立して共有結合であるか、または任意で置換されるC_1-C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、T^{LD}、またはC_1-C_6アルキレン、C_1-C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1-C_6ヘテロ脂肪族部分、$-C(R')_2-$、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ；

各R^{LD}は、独立して、任意で置換されるC_1－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）－、－N（R’）C（O）O－、－OC（O）N（R’）－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－N（R’）S（O）$_2$－、－SC（O）－、－C（O）S－、－OC（O）－、および－C（O）O－から選択される任意で置換される基により置き換えられ；
T^{LD}は以下の構造を有し：
【化２】



Wは、O、SまたはSeであり；
X、YおよびZの各々は、独立して、－O－、－S－、－N（－L－R^1）－、またはLであり；
Lは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状または分枝状のC_1－C_{10}アルキレンであり、この場合においてLの１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立してC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）－、－N（R’）C（O）O－、－OC（O）N（R’）－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－N（R’）S（O）$_2$－　－SC（O）－、－C（O）S－、－OC（O）－、および－C（O）O－から選択される任意で置換される基により置き換えられ；
R^1は、水素、R、または任意で置換されるC_1－C_{50}脂肪族であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立してC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）－、－N（R’）C（O）O－、－OC（O）N（R’）－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－N（R’）S（O）$_2$－　－SC（O）－、－C（O）S－、－OC（O）－、および－C（O）O－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
各R’は、独立して－R、－C（O）R、－CO_2R、または－SO_2Rであるか、または；
２つのR’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；
－Cy－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり；および
各Rは、独立して、水素であるか、またはC_1－C_6脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。
【００１８】
一部の実施形態では、A^cは、オリゴヌクレオチド鎖である（［H］$_b$－A^cは、オリゴヌクレオチドである）。一部の実施形態では、［H］$_b$－A^cは、表のいずれかのオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、H－A^cは、低分子である。一部の実施形態では、H－A^cは、ペプチドである。一部の実施形態では、H－A^cは、タンパク質で

ある。

【００１９】

一部の実施形態では、T^{LD}中のＰは、Ｐ＊である。一部の実施形態では、複合体は、$[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$の構造を有する。一部の実施形態では、複合体は、$(A^c)_a-L^{LD}-R^{LD}$の構造を有する。一部の実施形態では、ａは、１～１００である。一部の実施形態では、ａは、１～５０である。一部の実施形態では、ａは、１～４０である。一部の実施形態では、ａは、１～３０である。一部の実施形態では、ａは、１～２０である。一部の実施形態では、ａは、１～１５である。一部の実施形態では、ａは、１～１０である。一部の実施形態では、ａは、１～９である。一部の実施形態では、ａは、１～８である。一部の実施形態では、ａは、１～７である。一部の実施形態では、ａは、１～６である。一部の実施形態では、ａは、１～５である。一部の実施形態では、ａは、１～４である。一部の実施形態では、ａは、１～３である。一部の実施形態では、ａは、１～２である。一部の実施形態では、ａは、１である。一部の実施形態では、ａは、２である。一部の実施形態では、ａは、３である。一部の実施形態では、ａは、４である。一部の実施形態では、ａは、５である。一部の実施形態では、ａは、６である。一部の実施形態では、ａは、７である。一部の実施形態では、ａは、８である。一部の実施形態では、ａは、９である。一部の実施形態では、ａは、１０である。一部の実施形態では、ａは、１０より大きい。一部の実施形態では、ｂは、１～１００である。一部の実施形態では、ｂは、１～５０である。一部の実施形態では、ｂは、１～４０である。一部の実施形態では、ｂは、１～３０である。一部の実施形態では、ｂは、１～２０である。一部の実施形態では、ｂは、１～１５である。一部の実施形態では、ｂは、１～１０である。一部の実施形態では、ｂは、１～９である。一部の実施形態では、ｂは、１～８である。一部の実施形態では、ｂは、１～７である。一部の実施形態では、ｂは、１～６である。一部の実施形態では、ｂは、１～５である。一部の実施形態では、ｂは、１～４である。一部の実施形態では、ｂは、１～３である。一部の実施形態では、ｂは、１～２である。一部の実施形態では、ｂは、１である。一部の実施形態では、ｂは、２である。一部の実施形態では、ｂは、３である。一部の実施形態では、ｂは、４である。一部の実施形態では、ｂは、５である。一部の実施形態では、ｂは、６である。一部の実施形態では、ｂは、７である。一部の実施形態では、ｂは、８である。一部の実施形態では、ｂは、９である。一部の実施形態では、ｂは、１０である。一部の実施形態では、ｂは、１０より大きい。一部の実施形態では、複合体は、$A^c-L^{LD}-R^{LD}$の構造を有する。一部の実施形態では、A^cは、自身の糖、塩基、および／またはヌクレオチド間結合部分の内の１つ以上を介して複合体化される。一部の実施形態では、A^cは、自身の５’－ＯＨ（５’－Ｏ－）を介して複合体化される。一部の実施形態では、A^cは、自身の３’－ＯＨ（３’－Ｏ－）を介して複合体化される。一部の実施形態では、複合体化の前、$A^c-(H)_b$（ｂはA^cの価数に依存して１～１０００の整数である）は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド、例えば表のいずれか一つに記載のオリゴヌクレオチドのうちの１つである。一部の実施形態では、L^{LD}は、－Ｌ－である。一部の実施形態では、L^{LD}は、ホスホロチオエート基を含有する。一部の実施形態では、L^{LD}は、$-C(O)NH-(CH_2)_6-OP(=O)(S^-)-O-$である。一部の実施形態では、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ末端は$R^{LD}$に連結され、－Ｏ－末端はオリゴヌクレオチドに、たとえば５’－末端または３’－末端を介して連結される。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、またはC_{25}～C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{60}、C_{70}、またはC_{80}の脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-80}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-80}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-70}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-70}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-60}脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ

^{LD}は、任意で置換されるC_{20-60}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-40}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-40}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-30}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-30}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、またはC_{25}～C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{60}、C_{70}、またはC_{80}の脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-80}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-80}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-70}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-70}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-60}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-60}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-40}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-40}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-30}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-30}脂肪族である。

【００２０】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する（キラル制御されたヌクレオチド間結合）。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、２つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、３つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、４つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、５つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、６つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、７つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、８つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、９つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１１個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１２個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１３個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１４個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１５個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の１０％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の２０％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の３０％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の４０％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の５０％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌク

レオチド間結合の６０％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の７０％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の８０％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の９０％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の９５％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の９６％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の９７％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、キラルヌクレオチド間結合の９８％以上で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、各キラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。当分野の通常の技能を有する当業者には容易に認識され、および実施例に解説されるように、複数のオリゴヌクレオチドが同一の立体化学を共有するキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ＲｐまたはＳｐのいずれかであってもよく、たとえば第一のキラルヌクレオチド間結合で、複数のオリゴヌクレオチドがすべてＲｐであり、一方で第二の位置では複数のオリゴヌクレオチドがすべてＳｐである（ＲｐＳｐ；望ましい場合にはＲｐＲｐ、ＳｐＳｐ、もしくはＳｐＲｐであってもよい）。

【００２１】

一部の実施形態では、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、および骨格リン修飾の共通パターンを共有する提供される組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％が、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有している。一部の実施形態では、この割合は少なくとも０．５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも１％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも２％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも３％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも４％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも６％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも７％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも１０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも２０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも３０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも４０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも５０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも６０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも７０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも７５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８１％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８２％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８３％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８４％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８６％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８７％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８８％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８９％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９１％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９２％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９３％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９４％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９６％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９７％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９８％である。一部の実施形

態では、この割合は少なくとも９９％である。

【００２２】

一部の実施形態では、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、骨格リン修飾の共通パターン、および１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有するオリゴヌクレオチドは、たとえば共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、骨格リン修飾の共通パターンは共有するが１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学は共有しないオリゴヌクレオチドと比較して、富化される。一部の実施形態では、当分野の通常の技能を有する当業者により理解されるように、富化は、各ヌクレオチド間結合が立体選択的に（キラル制御されて）形成され、オリゴヌクレオチドが同一の立体化学を共有することを可能とする提供される技術の１つ以上の使用に由来する。

【００２３】

一部の実施形態では、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、骨格リン修飾の共通パターン、および１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有するオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの立体不規則的調製物と比較して、少なくとも５倍に富化される（かかるオリゴヌクレオチドは、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、および骨格リン修飾の共通パターンを共有するオリゴヌクレオチドの５＊（１／２^{n}の割合を有する。この場合においてｎは、かかるオリゴヌクレオチドが同一の立体化学を共有するヌクレオチド間結合の数である；または共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、骨格リン修飾の共通パターンは共有するが１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有しないオリゴヌクレオチドは、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、および骨格リン修飾の共通パターンを共有するオリゴヌクレオチドの［１－（１／２^{n}）］／５以下である）。この場合においてヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない（共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、骨格リン修飾の共通パターン、および１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有するヌクレオチドは多くの場合、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、および骨格リン修飾の共通パターンを共有するオリゴヌクレオチドの１／２^{n}の割合を有するとみなされ、この場合においてｎは、オリゴヌクレオチドが同一の立体化学を共有するキラルヌクレオチド間結合の数である。そして共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、骨格リン修飾の共通パターンは共有するが、特定のオリゴヌクレオチド型のものではないオリゴヌクレオチドは多くの場合、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、および骨格リン修飾の共通パターンを共有するオリゴヌクレオチドの［１－（１／２^{n}）］の割合を有するとみなされる）。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも３０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも５０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも６０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも７０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも８０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも９０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも３００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも５００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも６００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも７００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも８００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも９００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも８，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１０，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２０，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．５）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．６）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．７）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．１）^{n}である。

一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．８）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．９）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも３^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも５^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも６^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも７^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも８^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも９^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１５^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２５^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも３０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも５０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１００^{n}である。一部の実施形態では、富化は、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、骨格リン修飾の共通パターン、および１つ以上のキラルヌクレオチド間結合での同一の立体化学を共有するオリゴヌクレオチドの割合の増加により測定される。一部の実施形態では、富化は、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、骨格リン修飾の共通パターンを共有するが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有しないオリゴヌクレオチドの割合の低下により測定される。

【００２４】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の特定の型のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一（立体化学的に同一を含む）であり、オリゴヌクレオチドの立体不規則的調製物と比較して少なくとも５倍に富化されている（特定の型のオリゴヌクレオチドは、当該特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合パターン、および骨格リン修飾パターンを有するオリゴヌクレオチド５＊（１／２^{n}）の割合を有し、この場合においてｎはキラルヌクレオチド間結合の数である。または当該特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合のパターン、および骨格リン修飾のパターンを有するが、特定のオリゴヌクレオチド型ではないオリゴヌクレオチドは、当該特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合パターン、および骨格リン修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドの［１－（１／２^{n}）］／５以下である）（特定の型のオリゴヌクレオチドは、多くの場合、当該特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合パターン、および骨格リン修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドの１／２^{n}の割合を有するとみなされ、この場合においてｎはキラルヌクレオチド間結合の数である。そして当該特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合のパターン、および骨格リン修飾のパターンを有するが、特定のオリゴヌクレオチド型ではないオリゴヌクレオチドは、多くの場合、当該特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合のパターン、骨格リン修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドの［１－（１／２^{n}）］の割合を有するとみなされる）。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも３０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも５０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも６０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも７０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも８０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも９０倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも３００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも５００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも６００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも７００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも８００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも９００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４，０００倍である。一部の実施

形態では、この富化は少なくとも８，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１０，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２０，０００倍である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．５）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．６）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．７）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．１）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．８）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも（１．９）^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも３^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも５^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも６^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも７^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも８^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも９^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１５^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも２５^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも３０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも４０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも５０^{n}である。一部の実施形態では、この富化は少なくとも１００^{n}である。一部の実施形態では、富化は、特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合パターン、および骨格リン修飾パターンを有するオリゴヌクレオチド中の特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドの割合の増加により測定される。一部の実施形態では、富化は、特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合パターン、および骨格リン修飾パターンを有するが、特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合パターン、および骨格リン修飾パターンを有するオリゴヌクレオチド中の特定のオリゴヌクレオチド型のものではないオリゴヌクレオチドの割合の低下により測定される。

【００２５】

一部の実施形態では、組成物は、標的化構成要素をさらに含有する。標的化構成要素は、脂質または生物活性剤に複合体化されてもよく、または複合体化されなくてもよい。一部の実施形態では、標的化構成要素は、生物活性剤に複合体化される。一部の実施形態では、生物活性剤は、脂質と標的化構成要素の両方に複合体化される。たとえば脂質、抗体、ペプチド、炭水化物などの様々な標的化構成要素が本開示に従い使用されることができる。

【００２６】

一部の実施形態では、本開示は、脂質と生物活性剤を含有する組成物の使用を包含する。一部の実施形態では、本開示は、提供される組成物を投与することを含む、標的位置に生物活性剤を送達するための方法を提供する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を筋細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を組織内の細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を臓器内の細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、対象内の細胞中に生物活性剤を送達し、当該対象に提供される組成物を投与することを含む。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を細胞質内に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を核内に送達する。

【００２７】

一部の実施形態は、本開示は、筋肉の細胞もしくは組織、または哺乳類（たとえばヒト対象）中の筋肉の細胞もしくは組織への生物活性剤の送達に関する方法に関する。当該方法は、生物活性剤および脂質および以下から選択される任意の１種以上の追加の構成要素を含有する組成物の使用に関する：ポリヌクレオチド、染料、挿入剤（たとえばアクリジン）、炭酸脱水酵素阻害剤、架橋剤（たとえばソラレンまたはマイトマイシンＣ）、ポルフィリン（たとえばＴＰＰＣ４、テキサフィリン、またはサフィリン）、多環芳香族炭化

水素（たとえばフェナジン、またはジヒドロフェナジン）、人工エンドヌクレアーゼ、キレート剤、ＥＤＴＡ、アルキル化剤、リン酸塩、アミノ、メルカプト、ＰＥＧ（たとえばＰＥＧ－４０Ｋ）、ＭＰＥＧ、［ＭＰＥＧ］$_2$、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射性標識マーカー、酵素、ハプテン（たとえばビオチン）、輸送／吸収促進剤（たとえばアスピリン、ビタミンＥ、または葉酸）、合成リボヌクレアーゼ、タンパク質、たとえば糖タンパク質、もしくはペプチド、たとえば共リガンドに対する特異的アフィニティを有する分子、もしくは抗体、たとえば抗体、ホルモン、ホルモン受容体、非ペプチド種、脂質、レクチン、炭水化物、ビタミン、補因子、または薬剤。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、または組成物に関連する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、または組成物に関する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、または組成物に関連する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、または組成物に関する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、または組成物に関連する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、または組成物に関する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ ａｃｉｄ）およびジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）からなる群から選択される脂質を提供するものであり、この場合において当該組成物は、筋肉の細胞もしくは組織、または哺乳類（たとえばヒト対象）中の筋肉の細胞もしくは組織へのオリゴヌクレオチドの送達に適している。一部の実施形態では、生物活性剤は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドであり、提供される組成物は、当該オリゴヌクレオチドのキラル制御オリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、生物活性剤は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドであり、提供される組成物は、当該オリゴヌクレオチドの非キラル制御オリゴヌクレオチド組成物である。

【００２８】

一部の実施形態では、本開示は、細胞または組織へ生物活性剤を送達する方法に関するものであり、当該方法は、以下の工程を含む：生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程；および当該組成物と、細胞または組織を接触させる工程。一部の実施形態では、本開示は、対象に生物活性剤を投与する方法に関するものであり、当該方法は、以下の工程を含む：生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程；および対象に当該組成物を投与する工程。一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。様々な実施形態では、脂質は、ラウリン酸

、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ　ａｃｉｄ）およびジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）からなる群から選択される。一部の実施形態では、生物活性剤は、低分子、ペプチド、タンパク質、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系の構成要素、炭水化物、治療剤、化学療法剤、ワクチン、核酸、および脂質からなる群から選択される。一部の実施形態では、核酸は、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、免疫調節性核酸、アプタマー、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、リボザイム、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部である。一部の実施形態では、提供される組成物は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する核酸のキラル制御オリゴヌクレオチド組成物である。様々な実施形態では、肝臓外細胞または組織は、筋細胞または筋組織である。様々な実施形態では、筋細胞または筋組織は、対象中にある。様々な実施形態では、筋細胞または筋組織は、筋関連疾患または障害に罹患する対象中にある。様々な実施形態では、筋関連障害は、筋肉減弱症、筋肉運動障害、筋萎縮関連障害、筋肉変性、筋力低下、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、心不全、呼吸障害、栄養失調および疾患によって引き起こされる骨格筋変性、インスリン依存性シグナル伝達障害に関連する筋肉関連疾患、筋萎縮性側索硬化症、脊髄筋萎縮および脊髄損傷、虚血性筋疾患である。一部の実施形態では、本開示は、対象中の筋細胞または筋組織に核酸（非限定的な例として、オリゴヌクレオチドまたは立体規定的（ｓｔｅｒｅｏｄｅｆｉｎｅｄ）オリゴヌクレオチド）を投与する方法に関するものであり、当該対象は、筋関連疾患または障害を患い、当該方法は、以下の工程を含む：脂質および核酸を含有する組成物を提供する工程、ならびに対象に当該組成物の治療有効量を投与する工程。

【００２９】

一部の実施形態では、生物活性剤はオリゴヌクレオチドであり、その配列は、細胞核酸中の標的要素に対し実質的に相補的である要素であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、標的要素は、筋肉の疾患、障害、または状態に関連する配列要素であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、筋肉の疾患、障害、または状態はＤＭＤである。一部の実施形態では、細胞核酸は、転写産物であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、細胞核酸は、一次転写産物であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、細胞核酸は、ゲノム核酸であるか、またはそれを含有する。

【００３０】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する。

【００３１】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供するものであり、当該組成物は細胞内に生物活性剤を送達するという点で特徴付けられる。

【００３２】

一部の実施形態では、組成物は、細胞の細胞質内に生物活性剤を送達する。

【００３３】

一部の実施形態では、組成物は、細胞の核内に生物活性剤を送達する。

【００３４】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供するものであり、当該組成物は、脂質が無い場合の生物活性剤に対し観察されるレベルと比較し、高いレベルで細胞内に生物活性剤を送達する。

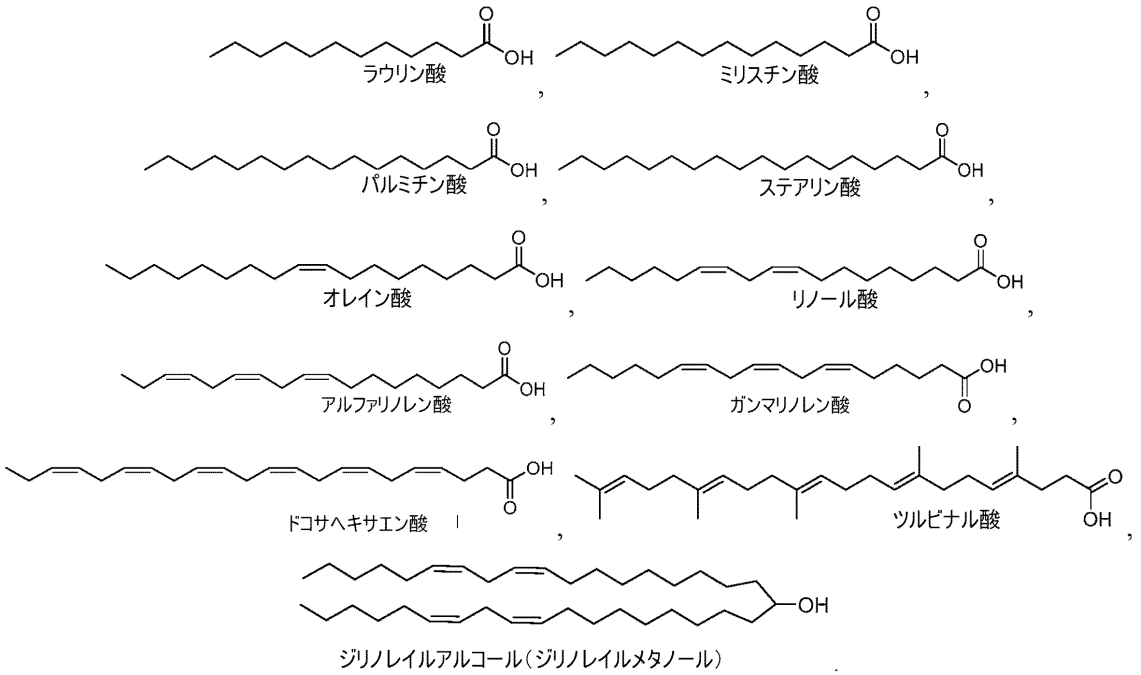
【００３５】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供するものであり、当該組成物は、筋細胞内に生物活性剤を送達するという点で特徴付けられる。

【００３６】

一部の実施形態では、組成物は、筋細胞の細胞質内に生物活性剤を送達する。

【００３７】
一部の実施形態では、組成物は、筋細胞の核内に生物活性剤を送達する。
【００３８】
一部の実施形態では、組成物は、対象に投与されたときに、当該組成物は生物活性剤を当該対象の筋細胞に送達する点で特徴付けられる。
【００３９】
一部の実施形態では、組成物は、筋細胞の細胞質内に生物活性剤を送達する。
【００４０】
一部の実施形態では、組成物は、筋細胞の核内に生物活性剤を送達する。
【００４１】
一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤を筋細胞または筋組織に送達するための、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する。
【００４２】
一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ ａｃｉｄ）およびジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）の一覧から選択される脂質を含有する組成物を提供する。
【００４３】
一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、以下から選択される脂質を含有する組成物を提供する：
【化３】



【００４４】
一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供するものであり、
この場合において、脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有し、
この場合において、生物活性剤は、低分子、ペプチド、タンパク質、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系の構成要素、炭水化物、治療剤、化学療法剤、ワクチン、核酸、および脂質からなる群から選択される。
【００４５】

一部の実施形態では、本開示は、脂質を筋細胞または筋組織に送達するための、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する。

【００４６】

一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、以下を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含有する：

１）共通塩基配列；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格リン修飾の共通パターン；

この場合において、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、個々に脂質に複合体化されている。

【００４７】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、以下を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含有する：

１）共通塩基配列；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格リン修飾の共通パターン；

この場合において、

当該組成物は、当該複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有するという点でキラル制御されており；

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、個々に脂質に複合体化されており；および

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが任意に、および個々に標的化化合物または部分に複合体化されている。

【００４８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有する。

【００４９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対象中の細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有する。

【００５０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該核酸はゲノム核酸である。

【００５１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対象中の細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該核酸はゲノム核酸である。

【００５２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、ｍＲＮＡまたはその一部である。

【００５３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対象中の細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、ｍＲＮＡまたはその一部である。

【００５４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、疾患または障害と関連している。

【００５５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対象中の細胞の核酸中の標的要素の配列

に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、疾患または障害と関連している。

【００５６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、筋細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、筋関連の疾患または障害と関連している。

【００５７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対象中の筋細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、筋関連の疾患または障害と関連している。

【００５８】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、５個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。

【００５９】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。

【００６０】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、各々のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有し、それにより、複数のオリゴヌクレオチドは、骨格キラル中心の共通パターンを共有する。

【００６１】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、独立して、当該オリゴヌクレオチド上の５’－ＯＨを介して脂質に複合体化されている。

【００６２】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、独立して、当該オリゴヌクレオチド上の３’－ＯＨを介して脂質に複合体化されている。

【００６３】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの各オリゴヌクレオチドが個々に脂質に複合体化されている。

【００６４】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの各オリゴヌクレオチドが個々に同一の脂質に複合体化されている。

【００６５】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供するものであり、当該剤は、本明細書に開示される任意の剤であり、当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。

【００６６】

一部の実施形態では、本開示は、ヒト対象中の筋細胞または筋組織にオリゴヌクレオチドを送達する方法を提供するものであり、当該方法は、以下を含む：

（ａ）いずれか１つの実施形態の組成物または方法を提供すること；および

（ｂ）当該ヒト対象に組成物を投与し、それにより当該オリゴヌクレオチドが当該対象中の筋細胞または筋組織に送達されること。

【００６７】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤を筋細胞または筋組織に送達するための方法を提供するものであり、当該方法は、実施形態のいずれか１つに従う組成物を調製すること、および当該組成物を用いて当該細胞または組織を治療すること［接触させること］を含む。

【００６８】

一部の実施形態では、本開示は、細胞中の遺伝子の転写産物または遺伝子産物のレベルを調節する方法を提供するものであり、当該方法は、実施形態のいずれか１つに従う組成物と、当該細胞を接触させる工程を含み、この場合において当該生物活性剤が、当該転写産物または遺伝子産物のレベルを調節することができる。

【００６９】

一部の実施形態では、本開示は、筋細胞または筋組織中の遺伝子の発現を阻害するための方法を提供するものであり、当該方法は、実施形態のいずれか１つに従う組成物を調製すること、および当該組成物を用いて当該筋細胞または筋組織を治療することを含む。

【００７０】

一部の実施形態では、本開示は、哺乳類中の筋細胞または筋組織中の遺伝子の発現を阻害するための方法を提供するものであり、当該方法は、実施形態のいずれか１つに従う組成物を調製すること、および当該組成物を当該哺乳類に投与することを含む。

【００７１】

一部の実施形態では、本開示は、対象中の筋細胞または筋組織中の１種または数種のタンパク質の過剰発現により引き起こされる疾患を治療する方法を提供するものであり、当該方法は、当該対象に、実施形態のいずれか１つに従う組成物を投与することを含む。

【００７２】

一部の実施形態では、本開示は、対象中の１種または数種のタンパク質の発現の低下、抑制、または喪失により引き起こされる疾患を治療する方法を提供するものであり、当該方法は、当該対象に、実施形態のいずれか１つに従う組成物を投与することを含む。

【００７３】

一部の実施形態では、本開示は、対象中の免疫反応を惹起させるための方法を提供するものであり、当該方法は、当該対象に、実施形態のいずれか１つに従う組成物を投与することを含み、この場合において生物活性化合物は、免疫調節性核酸である。

【００７４】

一部の実施形態では、本開示は、実施形態のいずれか１つに記載の組成物または方法を提供すること、および当該組成物を対象に投与することにより、癌、増殖性の疾患、障害、または状態、代謝性の疾患、障害、または状態、炎症性の疾患、障害、または状態、およびウイルス感染から選択される、対象中の疾患、障害、または状態の兆候および／または症状を治療するための方法を提供する。

【００７５】

一部の実施形態では、本開示は、細胞中のエクソンスキップの量を調節する方法を提供するものであり、当該方法は、実施形態のいずれか１つに従う組成物と、当該細胞を接触させる工程を含み、この場合において当該生物活性剤が、エクソンスキップの量を調節することができる。

【００７６】

一部の実施形態では、本開示は、その必要のある対象に生物活性剤を投与する方法を提供するものであり、当該方法は、剤および脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該組成物を当該対象に投与する工程を含み、当該剤は、本明細書に開示される任意の剤であり、当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。

【００７７】

一部の実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療する方法を提供するものであり、当該方法は、剤および脂質を含有する組成物を提供する工程、当該対象に当該組成物の治療有効量を投与する工程を含み、当該剤は、本明細書に開示される任意の剤であり、当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、当該疾患は、本明細書に開示される任意の疾患である。

【００７８】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{40}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【００７９】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ４０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【００８０】

一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のＣ１－４脂肪族基で置換されるＣ１０－Ｃ４０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【００８１】

一部の実施形態では、脂質は、置換されないＣ１０－Ｃ４０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【００８２】

一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ１０－Ｃ４０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【００８３】

一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ１０－Ｃ４０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【００８４】

一部の実施形態では、脂質は、三環式または多環式の部分を含まない。

【００８５】

一部の実施形態では、脂質は、Ｒ１－ＣＯＯＨの構造を有し、式中、Ｒ１は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ４０の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。

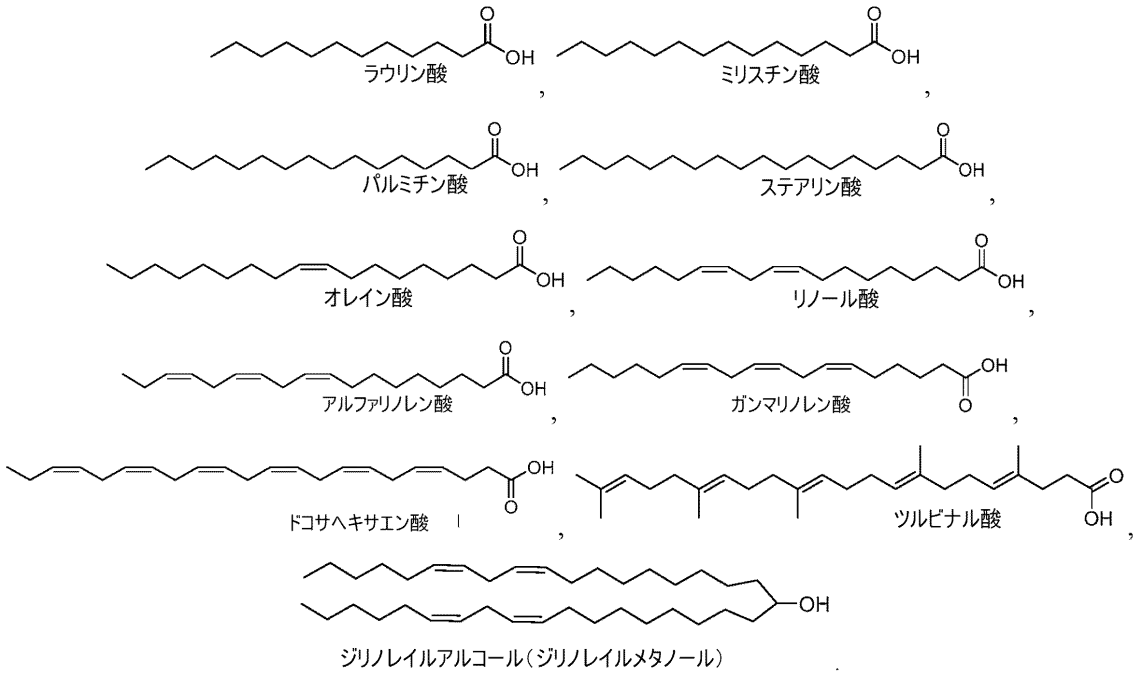
【００８６】

一部の実施形態では、脂質は、そのカルボキシル基を介して複合体化される。

【００８７】

一部の実施形態では、脂質は、以下から選択される：

【化４】



【００８８】

一部の実施形態では、脂質は、生物活性剤と複合体化される。

【００８９】

一部の実施形態では、脂質は、生物活性剤と直接的に複合体化される。

【００９０】

一部の実施形態では、脂質は、リンカーを介して生物活性剤と複合体化される。

【００９１】

一部の実施形態では、リンカーは、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸塩を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのレドックス切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸塩系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、および少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーから選択される。

【００９２】

一部の実施形態では、核酸は、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、スプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ：ｓｐｌｉｃｅ　ｓｗｉｔｃｈｉｎｇ　ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）、免疫調節性核酸、アプタマー、リボザイム、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部である。

【００９３】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｓｉｓｉＲＮＡ、メロデュプレックスＲＮＡ（ｍｄＲＮＡ：ｍｅｒｏｄｕｐｌｅｘ　ＲＮＡ）、ＤＮＡ－ＲＮＡキメラ、２つのミスマッチ（またはそれ以上のミスマッチ）を含有するｓｉＲＮＡ、中性ｓｉＲＮＡ、ａｉＲＮＡ、または末端スペーサーもしくは内部スペーサーを含有するｓｉＲＮＡである。

【００９４】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの各オリゴヌクレオチドが個々に同一の位置で同一の脂質に複合体化されている。

【００９５】

一部の実施形態では、脂質は、リンカーを介してオリゴヌクレオチドと複合体化されている。

【００９６】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、標的化化合物または標的化部分と複合体化されている。

【００９７】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、脂質、および標的化化合物または標的化部分と複合体化されている。

【００９８】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、一端では脂質と、および他方の端では標的化化合物または標的化部分と複合体化されている。

【００９９】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、同一の化学修飾パターンを共有する。

【０１００】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上の塩基修飾を含有する同一の化学修飾パターンを共有する。

【０１０１】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上の糖修飾を含有する同一の化学修飾パターンを共有する。

【０１０２】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、筋細胞中の転写産物とハイブリダイズすることができ、その転写産物は、筋疾患に関連付けられる変異、またはそのレベル、活性、および／もしくは分布が、筋疾患に関連づけられる変異を含有する。

【０１０３】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、筋細胞中の転写産物とハイブリダイズすること

ができ、組成物は、転写スプライシング系において転写産物と接触したときに、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のスプライシングを変化させる点で特徴付けられる。

【０１０４】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ：ｄｙｓｔｒｏｐｈｉａ ｍｙｏｔｏｎｉｃａ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）の転写産物とハイブリダイズする。

【０１０５】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィンの転写産物とハイブリダイズする。

【０１０６】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィンの転写産物とハイブリダイズし、組成物は、ジストロフィンにコードされる１つ以上の機能性タンパク質、または部分機能性タンパク質の産生を増加させる。

【０１０７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである。

【０１０８】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の２’－Ｆを含有する。

【０１０９】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。

【０１１０】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の連続的な２’－Ｆを５’末端の１０ヌクレオチド以内に含有する。

【０１１１】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の２’－Ｆを５’末端の１０ヌクレオチド以内に含有する。

【０１１２】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の連続的な２’－Ｆを５’末端で含有する。

【０１１３】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５個以上の連続的な２’－Ｆを３’末端の最初の１０ヌクレオチド以内に含有する。

【０１１４】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５個以上の２’－Ｆを３’末端の１０ヌクレオチド以内に含有する。

【０１１５】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、７個以上の連続的な２’－Ｆを３’末端で含有する。

【０１１６】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、５’末端で３個以上の連続的な２

’－Ｆ、３’末端で３個以上の連続的な２’－Ｆ、および５’末端の２’－Ｆ修飾と３’末端の２’－Ｆ修飾の間に３個以上の２’－ＯＲを含有する、糖修飾の共通パターンを共有する。

【０１１７】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、５’末端で３個以上の２’－Ｆ、３’末端で３個以上の２’－Ｆ、および５’末端の２’－Ｆ修飾と３’末端の２’－Ｆ修飾の間に３個以上の２’－ＯＲを含有する、糖修飾の共通パターンを共有する。

【０１１８】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に５個以上の２’－Ｆを含有する、

【０１１９】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の連続的な２’－Ｆを５’末端で含有する。

【０１２０】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に７個以上の２’－Ｆを含有する。

【０１２１】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。

【０１２２】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、７個以上の連続的な２’－Ｆを３’末端で含有する。

【０１２３】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、５’－ウィング－コア－ウィング－３’の構造を含有し、この場合において各ウィング領域は独立して、３～１０個のヌクレオシドを含有し、コア領域は独立して３～１０個のヌクレオシドを含有する。

【０１２４】

一部の実施形態では、コアは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ（たとえば、ＳｐまたはＲｐの配置）、およびキラルではないヌクレオチド間結合を少なくとも１つ（たとえば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）含有する。一部の実施形態では、コアは、Ｓｐ配置でキラル制御されたホスホロチオエートであるヌクレオチド間結合を少なくとも１つ、およびキラルではないヌクレオチド間結合を少なくとも１つ（たとえば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は、非修飾の糖部分を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１つ以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、コアヌクレオシド後の各ヌクレオチド間結合は、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィングは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ（たとえば、ＳｐまたはＲｐの配置のホスホロチオエート）、およびキラルではないヌクレオチド間結合を少なくとも１つ（たとえば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）含有する。一部の実施形態では、ウィングは、Ｓｐ配置でキラル制御されたホスホロチオエートであるヌクレオチド間結合を少なくとも１つ、およびキラルではないヌクレオチド間結合を少なくとも１つ（たとえば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアヌクレオシド後の各ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。

【０１２５】

一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、３つ以上の２’－Ｆを含有する。

【０１２６】

一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、３つ以上の連続的な２’－Ｆを含有する。

【０１２７】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、１０％以上の２’－Ｆを含有する。
【０１２８】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域の各糖は、２’－Ｆを含有する。
【０１２９】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、３つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。
【０１３０】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、３つ以上の連続的ヌクレオチド間結合を含有する。
【０１３１】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、１０％以上のヌクレオチド間結合を含有する。
【０１３２】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、キラルである。
【０１３３】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。
【０１３４】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、５つ以上のＲｐキラルヌクレオチド間結合を含有する。
【０１３５】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、５つ以上のＲｐ連続的ヌクレオチド間結合を含有する。
【０１３６】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、１０％以上のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。
【０１３７】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。
【０１３８】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、３つ以上の２’－Ｆを含有する。
【０１３９】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、５つ以上の連続的な２’－Ｆを含有する。
【０１４０】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、１０％以上の２’－Ｆを含有する。
【０１４１】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域の各糖は、２’－Ｆを含有する。
【０１４２】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、３つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。
【０１４３】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、５つ以上の連続的ヌクレオチド間結合を含有する。
【０１４４】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、１０％以上のヌクレオチド間結合を含有する。
【０１４５】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、キラルである。
【０１４６】

一部の実施形態では、３’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【０１４７】

一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、３つ以上のＲｐキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【０１４８】

一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、５つ以上のＲｐ連続的ヌクレオチド間結合を含有する。

【０１４９】

一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、１０％以上のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。

【０１５０】

一部の実施形態では、３’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。

【０１５１】

一部の実施形態では、５’－ウィングおよび３’－ウィングは、同じ長さ、化学修飾パターン、骨格ヌクレオチド間結合パターン、および骨格キラル中心パターンを有する。

【０１５２】

一部の実施形態では、５’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。

【０１５３】

一部の実施形態では、５’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【０１５４】

一部の実施形態では、５’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐホスホロチオエート結合である。

【０１５５】

一部の実施形態では、３’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。

【０１５６】

一部の実施形態では、３’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【０１５７】

一部の実施形態では、３’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐホスホロチオエート結合である。

【０１５８】

一部の実施形態では、コア領域は、３つ以上の２’－ＯＲを含有する。

【０１５９】

一部の実施形態では、コア領域は、５つ以上の連続的２’－ＯＲを含有する。

【０１６０】

一部の実施形態では、コア領域は、１０％以上の２’－ＯＲを含有する。

【０１６１】

一部の実施形態では、コア領域の各糖は、２’－ＯＲを含有する。

【０１６２】

一部の実施形態では、コア領域は、３つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【０１６３】

一部の実施形態では、コア領域は、５つ以上の連続的ヌクレオチド間結合を含有する。

【０１６４】

一部の実施形態では、コア領域は、１０％以上のヌクレオチド間結合を含有する。

【０１６５】

一部の実施形態では、コア領域の各ヌクレオチド間結合は、キラルである。

【０１６６】
一部の実施形態では、コア領域の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。
【０１６７】
一部の実施形態では、コア領域は、３つ以上のＳｐキラルヌクレオチド間結合を含有する。
【０１６８】
一部の実施形態では、コア領域は、５つ以上のＳｐ連続的ヌクレオチド間結合を含有する。
【０１６９】
一部の実施形態では、コア領域は、１０％以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する。
【０１７０】
一部の実施形態では、コア領域の各ヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。
【０１７１】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、５つ以上のＳｐキラルヌクレオチド間結合を含有する。
【０１７２】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、５つ以上のＳｐ連続的ヌクレオチド間結合を含有する。
【０１７３】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域は、１０％以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する。
【０１７４】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。
【０１７５】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、３つ以上のＳｐキラルヌクレオチド間結合を含有する。
【０１７６】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、５つ以上のＳｐ連続的ヌクレオチド間結合を含有する。
【０１７７】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域は、１０％以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する。
【０１７８】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。
【０１７９】
一部の実施形態では、５’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐホスホロチオエート結合である。
【０１８０】
一部の実施形態では、３’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐホスホロチオエート結合である。
【０１８１】
一部の実施形態では、核酸は、スプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）である。
【０１８２】
一部の実施形態では、核酸は、ジストロフィンを標的とするスプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）である。
【０１８３】
一部の実施形態では、核酸は、ジストロフィンのエクソン５１、４５、５３または４４を標的とするスプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）である。

【０１８４】
一部の実施形態では、核酸は、ジストロフィンのエクソン５１を標的とするスプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）である。
【０１８５】
一部の実施形態では、免疫調節性核酸は、ＣｐＧオリゴヌクレオチドである。
【０１８６】
一部の実施形態では、免疫調節性核酸は、ＴＬＲ９介在性、またはＴＬＲ９関連性の免疫反応を刺激することができるＣｐＧオリゴヌクレオチドである。
【０１８７】
一部の実施形態では、免疫調節性核酸は、ＴＬＲ９介在性、またはＴＬＲ９関連性の免疫反応と拮抗することができるＣｐＧオリゴヌクレオチドである。
【０１８８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約１４個～約４９個のヌクレオチドのストランドを含有する。
【０１８９】
当該オリゴヌクレオチドはさらに第二のストランドを含有する場合。
【０１９０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩基、糖、またはヌクレオシド間結合に対し、少なくとも１つの修飾を含有する。
【０１９１】
一部の実施形態では、修飾は、２’炭素での糖修飾である。
【０１９２】
一部の実施形態では、修飾は、以下から選択される２’炭素での糖修飾である：２’－ＭＯＥ、２’－ＯＭｅ、および２’－Ｆ。
【０１９３】
一部の実施形態では、生物活性剤は、核酸である。
【０１９４】
一部の実施形態では、生物活性剤は、免疫調節性核酸である。
【０１９５】
一部の実施形態では、生物活性剤は、免疫反応を刺激する、または拮抗するＣｐＧオリゴヌクレオチドである。
【０１９６】
一部の実施形態では、生物活性剤は、ＴＬＲ９介在性またはＴＬＲ９関連性の免疫反応を刺激する、または拮抗するＣｐＧオリゴヌクレオチドである。
【０１９７】
一部の実施形態では、生物活性剤は低分子であり、この場合において当該低分子は疎水性である。
【０１９８】
一部の実施形態では、生物活性剤は、ステロールおよび疎水性ビタミンからなる群から選択される疎水性低分子である。
【０１９９】
一部の実施形態では、生物活性剤は、コレステロールである。
【０２００】
一部の実施形態では、生物活性剤は、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチド、タンパク質に連結された低分子、および糖たんぱく質からなる群から選択されるタンパク質である。
【０２０１】
一部の実施形態では、生物活性剤は、一本鎖もしくは部分二本鎖のオリゴマー、またはリボヌクレオチドから構成されるポリマーの形態の核酸である。
【０２０２】

一部の実施形態では、生物活性剤は、ｍｉＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｓｉＲＮＡ、免疫刺激性オリゴヌクレオチド、アプタマー、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、リボザイム、および特定の遺伝子またはｓｉＲＮＡをコードするプラスミドからなる群から選択される核酸である。

【０２０３】

一部の実施形態では、細胞または組織は、筋細胞または筋組織である。

【０２０４】

一部の実施形態では、生物活性剤は、核酸である。

【０２０５】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチドである。

【０２０６】

一部の実施形態では、生物活性剤は、エクソンスキップを調節するオリゴヌクレオチドである。

【０２０７】

一部の実施形態では、生物活性剤は、エクソンスキップを調節する立体規定的オリゴヌクレオチドである。

【０２０８】

一部の実施形態では、疾患または障害は、筋関連疾患または障害である。

【０２０９】

一部の実施形態では、筋関連障害は、筋肉減弱症、筋肉運動障害、筋萎縮関連障害、筋肉変性、筋力低下、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、心不全、呼吸障害、栄養失調および疾患によって引き起こされる骨格筋変性、インスリン依存性シグナル伝達障害に関連する筋肉関連疾患、筋萎縮性側索硬化症、脊髄筋萎縮および脊髄損傷、虚血性筋疾患である。

【０２１０】

一部の実施形態では、細胞または組織は、筋細胞または筋組織であり、この場合において生物活性剤は、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである立体規定的オリゴヌクレオチドであり、対象は、筋障害を患っている。

【０２１１】

一部の実施形態では、細胞または組織は、筋細胞または筋組織であり、この場合において生物活性剤は、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである立体規定的オリゴヌクレオチドであり、対象は、筋ジストロフィーを患っている。

【０２１２】

一部の実施形態では、細胞または組織は、筋細胞または筋組織であり、この場合において生物活性剤は、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである立体規定的オリゴヌクレオチドであり、対象は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを患っている。

【０２１３】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において各変数は独立して、本明細書に規定され、および記載されるとおりである。

【０２１４】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０２１５】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０２１６】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０２１７】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０２１８】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０２１９】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０２２０】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において各変数は独立して、本明細書に規定され、および記載されるとおりである。
【０２２１】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０２２２】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０２２３】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０２２４】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において各変数は独立して、本明細書に規定され、および記載されるとおりである。
【０２２５】
一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０２２６】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ４０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０２２７】

一部の実施形態において、組成物は、以下から選択される１種以上の追加の構成要素をさらに含有する：ポリヌクレオチド、炭酸脱水酵素阻害剤、染料、挿入剤、アクリジン、架橋剤、ソラレン、マイトマイシンＣ、ポルフィリン、ＴＰＰＣ４、テキサフィリン、サフィリン、多環芳香族炭化水素フェナジン、ジヒドロフェナジン、人工エンドヌクレアーゼ、キレート剤、ＥＤＴＡ、アルキル化剤、リン酸塩、アミノ、メルカプト、ＰＥＧ、ＰＥＧ－４０Ｋ、ＭＰＥＧ、［ＭＰＥＧ］$_2$、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射性標識マーカー、酵素、ハプテンビオチン、輸送／吸収促進剤、アスピリン、ビタミンＥ、葉酸、合成リボヌクレアーゼ、タンパク質、糖タンパク質、ペプチド、共リガンドに対する特異的アフィニティを有する分子、抗体、ホルモン、ホルモン受容体、非ペプチド種、脂質、レクチン、糖、ビタミン、補因子、または薬剤。

【０２２８】

一部の実施形態では、脂質は、Ｃ１０－Ｃ８０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０２２９】

一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と脂質を連結させるリンカーをさらに含有し、この場合において当該リンカーは、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸塩を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのレドックス切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸塩系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーから選択される。

【０２３０】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有する。

【０２３１】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書に記載される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。

【０２３２】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、表４Ａに列記される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。

【０２３３】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、スプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。

【０２３４】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、ジストロフィン遺伝子のエクソンをスキップすることができる、またはスキップを介在することができるオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。

【０２３５】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、ジストロフィン遺伝子のエクソン５１をスキップすることができる、またはスキップを介在することができるオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。

【０２３６】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、ジストロフィン遺伝子のエクソン５１、４５、５３、または４４をスキップすることができる、またはスキップを介在することができるオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。

【０２３７】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、以下のいずれかの配列を含有するか、またはからなる：ＷＶ－８８７、ＷＶ－８９６、ＷＶ－１７０９、ＷＶ－１７１０、ＷＶ－１７１４、ＷＶ－２０９５、ＷＶ－２１００、ＷＶ－２１０６、ＷＶ－２１０７、ＷＶ－２１０８、ＷＶ－２１０９、ＷＶ－２２２３、ＷＶ－２２２４、ＷＶ－２２２５、ＷＶ－２２２６、ＷＶ－２２２７、ＷＶ－２２２８、ＷＶ－２２２９、ＷＶ－２２３０、ＷＶ－２４３８、ＷＶ－２４４４、ＷＶ－２４４５、ＷＶ－２５２６、ＷＶ－２５２７、ＷＶ－２５２８、ＷＶ－２５２９、ＷＶ－２５３０、ＷＶ－２５３１、ＷＶ－２５３３、ＷＶ－２５７８、ＷＶ－２５８０、ＷＶ－２５８７、ＷＶ－３０４７、ＷＶ－３１５２、ＷＶ－３４７２、ＷＶ－３４７３、ＷＶ－３５０７、ＷＶ－３５０８、ＷＶ－３５０９、ＷＶ－３５１０、ＷＶ－３５１１、ＷＶ－３５１２、ＷＶ－３５１３、ＷＶ－３５１４、ＷＶ－３５１５、ＷＶ－３５４５、またはＷＶ－３５４６。

【０２３８】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵである。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有する。

【０２３９】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵであり、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも１つのキラル制御中心を含有する。

【０２４０】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵであり、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列

は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも１つ含有する。

【０２４１】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵであり、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも３つのキラル制御中心を含有する。

【０２４２】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵであり、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエー

トであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの少なくとも１５個の連続塩基を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で３０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で４０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵの塩基配列から５個以下のミスマッチを有する配列を含有し、オリゴヌクレオチドは、最大で５０塩基の長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、各々Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御中心を少なくとも５つ含有する。

【０２４３】

一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、以下から選択される：SSS、SSSS、SSSSS、SOS、SSOSS、SSSOSSS、SSSSOSSSS、SSSSSOSSSSS、SSSSSSOSSSSSS、SSSSSSSOSSSSSSS、SSSSSSSSOSSSSSSSS、SSSSSSSSSOSSSSSSSSS、SOSOSOSOS、SSOSOSOSOSS、SSSOSOSOSOSSS、SSSSOSOSOSOSSSS、SSSSSOSOSOSOSSSSS、SSSSSSOSOSOSOSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOSS、SSSOSOSSOOSSS、SSSSOSOSSOOSSSS、SSSSSOSOSSOOSSSSS、SSSSSSOSOSSOOSSSSSS、SOSOOSOOS、SSOSOOSOOSS、SSSOSOOSOOSSS、SSSSOSOOSOOSSSS、SSSSSOSOOSOOSSSSS、SSSSSSOSOOSOOSSSSSS、SOSOSSOOS、SSOSOSSOOS0、SSSOSOSSOOSOS、SSSSOSOSSOOSOSS、SSSSSOSOSSOOSOSSS、SSSSSOSOOSOOSOSSS、SSSSSSOSOSSOOSOSSSS、SSOSOSSOO、SSSOSOSSOOS、SSSSOSOSSOOS、SSSSSOSOSSOOSS、SSSSSSOSOSSOOSSS、OSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOS、OOSSSSSSOSOSSOOSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSS、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSS、および00SSSSSSOSOSSOOSSSSSSであり、この場合においてＯは非キラル中心であり、ＳがＳｐ配置のキラル中心である。一部の実施形態では、非キラル中心は、ホスホジエステルである。一部の実施形態では、Ｓｐ配置のキラル中心は、ホスホロチオエートである。

【０２４４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの配列は、以下のいずれか１つ以上を含む：塩基配列（長さを含む）；糖および塩基部分への化学修飾のパターン；骨格結合のパターン；天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合、およびそれらの組み合わせのパターン；骨格キラル中心のパターン；キラルヌクレオチド間結合の立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）のパターン；骨格リン修飾のパターン；ヌクレオチド間のリン原子上の修飾パターン、例えば、式Ｉの－Ｓ$^{-}$、および－Ｌ－Ｒ^{1}。

【０２４５】

一部の実施形態では、筋細胞または筋組織は、以下から選択される：骨格筋、平滑筋、

心筋、横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、三頭筋、および／または心臓。
【０２４６】
一部の実施形態では、方法は、細胞の細胞質内に生物活性剤を送達する。
【０２４７】
一部の実施形態では、方法は、細胞の核内に生物活性剤を送達する。
【０２４８】
一部の実施形態では、キラルヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートである。
【０２４９】
一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ：ｄｙｓｔｒｏｐｈｉａ　ｍｙｏｔｏｎｉｃａ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｋｉｎａｓｅ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ　ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ　ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ　ｔｙｐｅ　９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）の転写産物とハイブリダイズする。
【図面の簡単な説明】
【０２５０】
【図１】ジムノティック（ｇｙｍｎｏｔｉｃ）送達（脂質と複合体化されていない）を介して送達される、または脂質と複合体化されて送達される、生物活性剤のオリゴヌクレオチドＷＶ－９４２により調節されるエクソンスキップ（表１に列記）。
【０２５１】
【図２】脂質複合体の例
【０２５２】
【図３】腓腹筋、心臓および大腿四頭筋の筋組織へのジムノティック送達（脂質に複合体化されていない）を介して送達されるか、または脂質と複合体化されて送達されるオリゴヌクレオチドＷＶ－９４２の送達に関するｉｎ　ｖｉｖｏ薬物動態（ＰＫ）データ。被験物質は表１に列記される。
【０２５３】
【図４】腓腹筋、心臓および大腿四頭筋ならびに横隔膜の筋組織に、ジムノティック送達（脂質と複合体化されていない）を介して送達された、または脂質に複合体化されて送達されたＷＶ－９４２の送達に関するｉｎ　ｖｉｖｏ薬物動態（ＰＫ）データ。
【０２５４】
【図５】異なる組織（大腿四頭筋および横隔膜）における脂質複合体の標準曲線。
【０２５５】
【図６】異なる組織（心臓および腓腹筋）における脂質複合体の標準曲線。
【０２５６】
【図７】生物活性剤と複合体化のための、脂質およびリンカーの構造例　略語：オリゴ：オリゴヌクレオチドの例
【０２５７】
【図８】ＡＳＯを検出するためのハイブリダイゼーションアッセイ：サンドイッチ。略語：Ｂ：ビオチン；ＳＡ：ストレプトアビジン；ＡＰ：アルカリホスファターゼ；ＡＳＯ：アンチセンスオリゴヌクレオチド。
【０２５８】
【図９Ａ】図９Ａ～図９Ｅ　様々なオリゴヌクレオチドの脂質複合体のＬＣ－ＭＳおよびデコンボリューション化（ｄｅｃｏｎｖｏｌｕｔｅｄ）質量
【図９Ｂ】同上。
【図９Ｃ】同上。
【図９Ｄ】同上。
【図９Ｅ】同上。
【０２５９】

【図１０Ａ】図１０Ａおよび図１０Ｂ　様々なオリゴヌクレオチドの配列および化学：ＷＶ３９５およびＷＶ８８４～ＷＶ８９７　ｓｕｆｆｉｃｅｓ．０１および．０２は、バッチ番号を示す。これらは、２’－ＯＭｅ修飾を含む立体的に純粋な（キラル的に純粋な）オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物を含む。
【図１０Ｂ】同上。
【０２６０】
【図１１Ａ】図１１Ａおよび図１１Ｂ　ヒトジストロフィンのエクソン５１のスキップを誘導する様々なオリゴヌクレオチドの能力。図１１Ｂは編集データであり、３つ以上の反復実験を含む。対照：ＷＶ－９４２、ＷＶ－１７１４および未処置；濃度：１０ｕＭ；期間：分化培地中で４日；処置はジムノティック（トランスフェクション試薬を伴わない）であった；細胞：Ｄｅｌ　４８－５０［（ジストロフィン欠失エクソン４８～５０）、ＤＬ　５８９．２（ジストロフィン欠失エクソン５１～５５）を有する患者由来の初代ヒト筋芽細胞］。
【図１１Ｂ】同上。
【０２６１】
【図１２Ａ】図１２Ａおよび図１２Ｂ。ＷＶ－２０９５～ＷＶ－２１０９を含む、様々なオリゴヌクレオチドのウィング上のＰＳ（ホスホロチオエート）および２’－Ｆの組成。ＷＶ－２１０６～ＷＶ－２１０９は、ヘミマー（ｈｅｍｉｍｅｒ）である。
【図１２Ｂ】同上。
【０２６２】
【図１３Ａ】図１３Ａおよび図１３Ｂ。ジストロフィンのエクソン５１のスキップを誘導する様々なオリゴヌクレオチドの能力。図１３Ｂは、ＷＶ－１７１４の追加データを示す。この実験の陰性対照であるＷＶ－１６８３は、マウスエクソン２３を標的とする。
【図１３Ｂ】同上。
【０２６３】
【図１４Ａ】図１４Ａおよび図１４Ｂ。様々なオリゴヌクレオチド、ＷＶ－１１０８およびＷＶ－２３８１～ＷＶ－２３９５の配列および化学。これらは、ウィング中にＰＳ（ホスホロチオエート）を有し、コア中にＰＯ（ホスホロジエステル）を有する。
【図１４Ｂ】同上。
【０２６４】
【図１５】ジストロフィンのエクソン５１のスキップを誘導する様々なオリゴヌクレオチドの能力。対照：ＷＶ－９４２（ドリサペルセン（Ｄｒｉｓａｐｅｒｓｅｎ）、立体不規則的）および未処置；濃度：１０ｕＭ；期間：分化培地中で４日；細胞：Ｄｅｌ　４８－５０；処置は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。
【０２６５】
【図１６Ａ】図１６Ａおよび図１６Ｂ。様々なオリゴヌクレオチド、　ＷＶ－２３６６～ＷＶ－２３７０の配列および化学。これらは、ウィング中にＳｐ配置のホスホロチオエートを有し、コア中にＰＯ（ホスホロジエステル）を有する。
【図１６Ｂ】同上。
【０２６６】
【図１７】ジストロフィンのエクソン５１のスキップを誘導する様々なオリゴヌクレオチドの能力。対照：ＷＶ－９４２および未処置；濃度　１０ｕＭ；期間：分化培地中で４日；細胞：Ｄｅｌ　４８－５０；処置は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。
【０２６７】
【図１８】ＷＶ－２３１３～ＷＶ－２３２０、およびＷＶ－２２２３～ＷＶ－２２３０を含む、２０ｍｅｒまたは２５ｍｅｒの様々なオリゴヌクレオチドの配列および化学。
【０２６８】
【図１９】ヒト（Ｈ）ジストロフィン配列とマウス（Ｍ）ジストロフィン配列に対する、ＷＶ－２３１３～ＷＶ－２３２０、およびＷＶ－２２２３～ＷＶ－２２３０を含む、２０

ｍｅｒまたは２５ｍｅｒの様々なオリゴヌクレオチドの配列の位置。
【０２６９】
【図２０】ジストロフィンのエクソン５１のスキップを誘導する様々なオリゴヌクレオチドの能力。対照：ＷＶ－９４２および未処置；濃度　１０ｕＭ；期間：分化培地中で４日；細胞：Ｄｅｌ　４８－５０；処置は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。
【０２７０】
【図２１】図２１は、ＷＶ－９４２（ドリサペルセン）と比較した、ヒトジストロフィンのエクソン５１のスキップにおける２’－Ｆウィング、およびＰＯコアまたはＲｐコアのいずれかを有する立体的に純粋なオリゴヌクレオチドの有効性を示す。処置は１０μＭ、ジムノティック処置であった。
【０２７１】
【図２２】図２２は、ＷＶ－９４２と比較した、ヒトジストロフィンのエクソン５１のスキップにおける立体的に純粋なオリゴヌクレオチドの有効性を示す。２つの異なる投与量（３μＭおよび１０μＭ）のデータが提示される。左下は、２’－Ｆ修飾および２’－ＯＭｅ修飾の異なるパターンを有する立体不規則的物質である。右下は、立体的に純粋なオリゴヌクレオチドである。
【０２７２】
【図２３】図２３は、様々なオリゴヌクレオチドの有効性を示す；ＷＶ－９４２と比較した倍数変化が示されている。２つの異なる投与量（３μＭおよび１０μＭ）のデータが提示される。
【０２７３】
【図２４】図２４は、生物活性剤（非限定的な例として、オリゴヌクレオチド）への付加のためのＣＡ（炭酸脱水酵素）阻害剤の例、およびリンカーの例を示す。
【０２７４】
【図２５】図２５は、ヒトジストロフィンのエクソン５１のスキップにおける、脂質部分を含有するオリゴヌクレオチドのスキップ効率の例を示す。０．３μＭ～３０μＭの異なる投与量のデータが提示される。概して濃度の上昇に伴い、スキップ効率が向上する。ＷＶ－３５４５（ＰＯおよびＣ６アミノリンカーによってステアリン酸と複合体化されたＷＶ－３４７３）およびＷＶ－３５４６（ＰＯおよびＣ６アミノリンカーによってツルビナル酸と複合体化されたＷＶ－３４７３）は、両方とも脂質部分を含有し、高い効率を示した。処置は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。実験を３回繰り返し、平均データを示した。
【０２７５】
【図２６】図２６は、いくつかの実施例で提供されるオリゴヌクレオチドが、試験された条件下ではｈＴＬＲ９アゴニスト活性を有さないことを示す。実験を３回繰り返し、平均データを示した。
【０２７６】
【図２７】図２７は、脂質部分を含有する、実施例で提供されるオリゴヌクレオチドが、ｈＴＬＲ９活性を効率的に減弱させ得る（そしてｈＴＬＲ９に拮抗する）ことを示す。示されるように、脂質（たとえばステアリン酸（ＷＶ－３５４５）またはツルビナル酸（ＷＶ－３５４６））とオリゴヌクレオチドの複合体（たとえばＷＶ－３４７３（ＷＶ－３５４５およびＷＶ－３５４６））は、ｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性を有意に増加させた。アゴニスト性オリゴヌクレオチドＯＤＮ２００６の濃度は、０．３μＭで一定に保たれた。各オリゴヌクレオチドは、以下の低減濃度で検証された：５、２．５、１．２５、０．６、０．３、０．１５および０．０７５μＭ（左から右）。処置は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。実験を３回繰り返し、平均データを示した。
【０２７７】
【図２８】図２８は、脂質部分を含有する、実施例で提供されるオリゴヌクレオチドが、

ｈＴＬＲ９活性を効率的に減弱させ得る（そしてｈＴＬＲ９に拮抗する）ことを示す。示されるように、脂質（たとえばステアリン酸（ＷＶ－３５４５）またはツルビナル酸（ＷＶ－３５４６））とオリゴヌクレオチドの複合体（たとえばＷＶ－３４７３（ＷＶ－３５４５およびＷＶ－３５４６））は、ｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性を有意に増加させた。ｎｅｇ：陰性対照（緩衝液のみ）。ＯＤＮ２００６ｃ：ＣｐＧ配列をＧｐＣに置き換えたアゴニスト対照。ＰＭＯ：エテプリルセン（Ｅｔｅｐｌｉｒｓｅｎ）。アゴニスト性オリゴヌクレオチドＯＤＮ２００６の濃度は、０．３μＭで一定に保たれた。各オリゴヌクレオチドは、以下の低減濃度で検証された：５、２．５、１．２５、０．６、０．３、０．１５および０．０７５μＭ（左から右）。処置は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。実験を３回繰り返し、平均データを示した。

【０２７８】

【図２９】図２９は、様々な脂質を含有する実施例で提供されるオリゴヌクレオチドが、ＷＶ－９４２と比較し、スキップ効率を有意に改善できることを示す。３μＭ（右側のカラム）および１０μＭ（左側のカラム）の２つの投与量のデータを示す。処置は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。ＮＤ：未測定。

【０２７９】

【図３０】図３０は、ヒトジストロフィンのエクソン５１のスキップにおける、実施例で提供されるオリゴヌクレオチドののスキップ効率の例を示す。脂質複合体（ＷＶ－３５３４、ＷＶ－３５５３、ＷＶ－３５４６、およびＷＶ－４１０６）は、有意に効率を改善した。概して濃度の上昇に伴い、スキップ効率が向上する。１μＭ、３μＭ、１０μＭおよび１０μＭの４つの異なる投与量のデータを提示する。ＤＭＤ　ｄｅｌ４８－５０細胞を使用した。処置は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。

【０２８０】

【図３１Ａ】同上。図３１Ａ～図３１Ｄ。図３１Ａ～図３１Ｄは、様々な筋肉：腓腹筋（図３１Ａ）、三頭筋（図３１Ｂ）、心臓（図３１Ｃ）、および横隔膜（図３１Ｄ）におけるオリゴヌクレオチドの分布を示す。以下のオリゴヌクレオチドが検証された：ＷＶ－３４７３、ＷＶ－３５４５、およびＷＶ－３５４６。対照としてＷＶ－９４２。脂質部分を含有する実施例のオリゴヌクレオチドは１種以上の筋組織への分布が改善され、および／または対照と比較し、一定期間後にただちに除去され得た。

【図３１Ｂ】同上。

【図３１Ｃ】同上。

【図３１Ｄ】同上。

【発明を実施するための形態】

【０２８１】

１．　定義

本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、以下の定義が適用される。本開示の目的に対し、化学元素は、元素の周期律表、ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｐｈｙｓｉｃｓ、第７５版に従って同定される。更に、有機化学の一般原則は、“Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｔｈｏｍａｓ　Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９、及び“Ｍａｒｃｈ’ｓ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，５ｔｈ　Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ及びＭａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：２００１に記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【０２８２】

脂肪族：本明細書で使用される場合には、「脂肪族」は、完全に飽和した、もしくは１つ以上の不飽和単位を含む、直鎖状の（即ち、非分枝状の）または分枝状の、置換または非置換の炭化水素鎖、または完全に飽和した、もしくは１つ以上の不飽和単位（芳香族ではない）を含む、置換または非置換の単環式、二環式または多環式の炭化水素環、またはそれらの組み合わせを意味する。特に明記しない限り、脂肪族基は１～１００個の脂肪族

炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は１～２０個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～１０個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～９個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～８個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～７個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～６個の脂肪族炭素原子を含む。更に別の実施形態では、脂肪族基は１～５個の脂肪族炭素原子を含み、更に他の実施形態では、脂肪族基は１、２、３又は４個の脂肪族炭素原子を含む。好適な脂肪族基には、直鎖状の又は分枝状の、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基及びそれらのハイブリッドが含まれるが、これらに限定されない。

【０２８３】

アルケニル：本明細書で使用される用語「アルケニル」は、本明細書で定義されるように１つ又は複数の二重結合を有するアルキル基を指す。

【０２８４】

アルキル：本明細書で使用される用語「アルキル」は、当該技術分野で通常の意味を有し、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を含み得る。いくつかの実施形態では、アルキルは１～１００個の炭素原子を有する。ある実施形態では、直鎖アルキルまたは分枝鎖アルキルはその主鎖中に約１～２０個（例えば、直鎖の場合はC_1－C_{20}、分枝鎖の場合はC_2－C_{20}）、あるいは約１～１０個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル環は、環が単環式、二環式又は多環式であるその環構造中に約３～１０個の炭素原子、あるいは環構造中に約５、６又は７個の炭素を有する。一部の実施形態では、アルキル基は低級アルキル基であってもよく、低級アルキル基は１～４個の炭素原子（例えば、直鎖低級アルキルの場合はC_1－C_4）を含む。

【０２８５】

アルキニル：本明細書で使用される用語「アルキニル」は、本明細書で定義されるように１つ又は複数の三重結合を有するアルキル基を指す。

【０２８６】

動物：本明細書において使用される場合、「動物」という用語は、動物界の任意のものを指す。一部の実施形態では、「動物」とは、任意の発達段階にあるヒトを指す。一部の実施形態では、「動物」とは、任意の発達段階にある非ヒト動物を指す。ある実施形態では、非ヒト動物は、哺乳類（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、および／またはブタ）である。一部の実施形態では、動物としては、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、および／または蠕虫類を挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子組み換え動物、および／またはクローンであってもよい。

【０２８７】

抗体：「抗体」、「イムノグロブリン」という用語、およびその関連用語は、本明細書において使用される場合、主にプラズマ細胞により産生されるタンパク質（またはその断片、またはその生物活性断片）を指し、プラズマ細胞は、免疫系に使用され、特定の抗原、エピトープ、構造、病原体、核酸、およびその他の分子を認識、特定、ならびに／または中和する。一部の実施形態では、抗体は、有害な主体、いわゆる抗原の固有分子を、可変領域を介して認識する。一部の実施形態では、抗体としては、限定されないが、モノクローナル抗体（イムノグロブリンＦｃ領域を有する全長抗体を含む）、多エピトープ的特異性を有する抗体組成物、多特異性抗体（たとえば二特異性抗体、ダイアボディ、および一本鎖分子）、ならびに抗体断片が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、抗体は、たとえば実質的に均一な抗体群から取得される抗体などのモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗体はキメラ抗体であり、キメラ抗体は、重鎖および／または軽鎖の一部が、特定種に由来する抗体中、または特定の抗体のクラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応配列と同一、または相同であり、一方で、当該鎖の残り

の部分は、別種に由来する抗体中、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中、ならびにかかる抗体断片が望ましい生物活性を示す限りにおいてはかかる抗体断片中の対応配列と同一、または相同である。本明細書における対象のキメラ抗体としては、限定されないが、非ヒト霊長類（たとえば、旧世界ザルの類人猿など）に由来する可変ドメイン抗原結合配列とヒト定常領域配列を含有する「霊長類化」された抗体が挙げられるが、これに限定されない。一部の実施形態では、抗体断片は、そのままの抗体の一部、好ましくはそのままの抗体の抗原結合領域および／または可変領域を含有する。抗体断片の非限定的な例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、およびＦｃ断片；ダイアボディ；直線状抗体；ナノボディ；抗体断片から形成された一本鎖抗体分子および多特異性抗体が挙げられる。一部の実施形態では、抗体は、５つのクラス、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭのうちのいずれかであってもよく、それらは各々、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、およびミューと指定される重鎖を含むｍＲＮＡによりコードされ得る。一部の実施形態では、任意の抗体サブクラスが、全体または一部でコードされてもよく、および以下のサブクラスを含んでもよい：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２。様々な実施形態では、抗体を利用して、多くの治療領域の状態または疾患を治療することができ、当該治療領域としては、限定されないがたとえば血液、心血管、ＣＮＳ、中毒（抗毒素を含む）、皮膚、内分泌、消化管、医学画像、骨格筋、癌、免疫、呼吸器、感覚器、および抗感染の分野が挙げられる。一部の実施形態では、抗体は、抗体バリアントのいずれかであり、抗体バリアントとしては限定されないが、置換型バリアント、保存的アミノ酸置換、挿入バリアント、欠失バリアント、および／または共有結合性バリアントが挙げられる。１つの実施形態では、本明細書に開示される主要構築物および／またはｍｍＲＮＡは、イムノグロブリンＦｃ領域をコードしてもよい。別の実施形態では、主要構築物および／またはｍｍＲＮＡは、バリアントイムノグロブリンＦｃ領域をコードしてもよい。一部の実施形態では、主要構築物および／またはｍｍＲＮＡは、米国特許第８，２１７，１４７号に記載されるバリアントイムノグロブリンＦｃ領域を有する抗体をコードしてもよい。

【０２８８】

アンチセンスオリゴヌクレオチド：「アンチセンスオリゴヌクレオチド」または「ＡＳＯ」という用語は、本明細書において使用される場合、たとえばワトソンクリック塩基対形成または非ワトソンクリック塩基対形成により、オリゴヌクレオチドまたは同種のものが、たとえば別の核酸、修飾核酸または核酸アナログなどの標的分子にハイブリダイズすることを可能とさせる塩基配列もしくは同種のものを有する、含有する、またはからなるオリゴヌクレオチドまたは同種のものを指す。一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的分子に対し完全に相補的、またはほぼ完全に相補的である。一部の実施形態では、本明細書に記載される、または当分野に公知のいずれかの型の任意のオリゴヌクレオチドをアンチセンスオリゴヌクレオチドとして使用することができる。様々な実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、様々な任意の生物機能において実施、または参与することができ、当該生物機能としては、ＲＮＡ干渉、ＲＮａｓｅＨ介在性切断、エクソンスキップ、エクソンスキップの阻害、主体（たとえばタンパク質、ＲＮＡ、タンパク質‐ＲＮＡ複合体、または任意のその他の分子）が別の核酸に結合することを増強もしくは阻害、またはアンチセンスオリゴヌクレオチドにより実行される本明細書に記載される、もしくは当分野に公知の任意の他の生物機能が挙げられる。一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ介在性切断に参与するオリゴヌクレオチドである。たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは配列特異的な様式で標的ｍＲＮＡの一部にハイブリダイズし、それにより当該ｍＲＮＡは、自身のＲＮａｓｅＨ切断の標的とされる。一部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、標的の野生型と変異アレルを識別することができる。一部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、変異アレルのＲＮａｓｅＨ介在性切断に特異的に参与するが、野生型アレルのＲＮａｓｅＨ介在性切断にはほとんど参与しない（たとえば、標的の野生型アレルのＲＮａｓｅＨ介在性切断には特異的に参与しない）。

【０２８９】
およそ：本明細書中で使用される場合、数に関連した場合の「およそ」または「約」という用語は、概して、特に明記もしくは特に文脈から明白でない限り、（かかる数が、０％より小さいまたは１００％を越える可能性がある値である場合を除き）当該数のいずれの方向（より大きいまたはより小さい）における、５％、１０％、１５％、または２０％の範囲内の数を含むととらえられる。一部の実施形態では、投与量に関連した場合の「約」という用語の使用は、±５／ｍｇ／ｋｇ／日を意味する。
【０２９０】
アプタマー：本明細書において使用される場合、「アプタマー」という用語は、核酸分子、たとえば高いアフィニティおよび特異性で特定の分子に結合することができるＲＮＡ、ＤＮＡまたはヌクレオチドアナログを含有する分子を指す（Ｅｌｌｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４６，８１８－２２（１９９０）；およびＴｕｅｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９，５０５－１０（１９９０））。様々な実施形態では、アプタマーに結合するリガンドとしては、限定されないが、たとえば薬剤などの低分子、代謝物、中間体、補因子、遷移状態アナログ、イオン類、金属類、核酸、および毒素が挙げられる。一部の実施形態では、アプタマーは、タンパク質、ペプチド、核酸、多糖類、糖たんぱく質、ホルモン、受容体、ならびにたとえば細胞壁および細胞膜などの細胞表面物質をはじめとする天然および合成のポリマーに結合してもよい。一部の実施形態では、アプタマーは、約１０～約３００ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、アプタマーは、約３０～約１００ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、広範な種々の分子に結合するアプタマーが作製される。これら各分子は、遺伝子発現の調節因子として使用することができる。一部の実施形態では、有機分子、ヌクレオチド、アミノ酸、ポリペプチド、細胞表面上の標的機能、イオン類、金属類、塩類、サッカリド類はすべて、各リガンドに特異的に結合し得るアプタマーの単離に適していることが示されている。たとえば、ヘキスト３３２５８などの有機染料は、ｉｎ ｖｉｔｒｏのアプタマー選択における標的リガンドとして使用されたことが報告されている（Ｗｅｒｓｔｕｃｋ ａｎｄ Ｇｒｅｅｎ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８２：２９６－２９８（１９９８））。ドーパミン、テオフィリン、スルホローダミンＢ、およびセロビオース等のその他の有機低分子もまた、アプタマー単離におけるリガンドとして報告されている。一部の実施形態では、たとえばカナマイシンＡ、リビドマイシン（ｌｉｖｉｄｏｍｙｃｉｎ）、トブラマイシン、ネオマイシンＢ、バイオマイシン、クロラムフェニコールおよびストレプトマイシンなどの抗生物質に対するアプタマーが単離される。低分子を認識するアプタマーの概要に関しては、Ｆａｍｕｌｏｋ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ９：３２４－９（１９９９）を参照のこと。一部の実施形態では、本発明のアプタマーに制御される核酸のアプタマーのリガンドは、細胞透過性の有機低分子である。翻訳に対し、汎阻害効果を有さない有機低分子をリガンドとして使用してもよい。低分子は、望ましいレベルの翻訳阻害を達成するために充分なｉｎ ｖｉｖｏ持続性を示すこともできる。当該分子をスクリーニングして、たとえば経口投与後に生体利用が可能なものを特定することもできる。一部の実施形態では、リガンドは非毒性である。リガンドは任意で、たとえばステロイドをはじめとする薬剤であってもよい。一部の実施形態では、遺伝子発現の制御法の一部において、リガンドは薬理学的に不活性であってもよい。一部の実施形態では、リガンドは、細胞中のその存在が疾患または病的状態の指標であるポリペプチドである。他の実施形態では、アプタマーに対するリガンドは、たとえばクロラムフェニコールなどの抗生物質である。別の実施形態では、アプタマーのリガンドは、たとえばヘキスト３３２５８染料などの有機染料である。さらに別の実施形態では、リガンドは金属イオンであってもよい。特定の実施形態では、アプタマーに制御される核酸のアプタマードメインは、カフェインへの結合に反応する。一部の実施形態では、ＳＥＬＥＸとして知られている、公知のｉｎ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｔｒｏ（最も典型的にはｉｎ ｖｉｔｒｏ）の選択技術を用いることにより、特定のリガンドに結合するようアプタマーが開発される（Ｅｌｌｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４６，８１８－２２（１９９０）；およびＴｕｅｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ

ｅｎｃｅ ２４９，５０５－１０（１９９０））。アプタマーの作製方法は、たとえば米国特許第５，５８２，９８１号、ＰＣＲ国際特許出願公開ＷＯ００／２００４０、米国特許第５，２７０，１６３号、Ｌｏｒｓｃｈ ａｎｄ Ｓｚｏｓｔａｋ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３３：９７３（１９９４）、Ｍａｎｎｉｒｏｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３６：９７２６（１９９７）、Ｂｌｉｎｄ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９６：３６０６－３６１０（１９９９）、Ｈｕｉｚｅｎｇａ ａｎｄ Ｓｚｏｓｔａｋ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３４：６５６－６６５（１９９５）、ＰＣＲ国際特許出願公開ＷＯ９９／５４５０６、ＷＯ９９／２７１３３、ＷＯ９７／４２３１７、および米国特許第５，７５６，２９１号にも記載されている。一部の実施形態では、アプタマーとして、以下のいずれかを標的とするものも挙げられる：ＶＥＧＦ、組織因子経路インヒビター（ＴＦＰＩ）、第ＩＸａ因子、補体成分５（Ｃ５）、ＨＩＶ Ｔａｔタンパク質、およびＨＩＶ Ｒｅｖタンパク質。

【０２９１】

アリール：本明細書において使用される場合、単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリールオキシアルキル」内のより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、総計５～３０個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系を指し、系内の少なくとも１個の環は芳香族である。いくつかの実施形態では、アリール基は、総計５～１４個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系であり、系内の少なくとも１個の環は芳香族であり、系中の各環は３～７個の環員を含む。いくつかの実施形態では、アリール基はビアリール基である。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。本開示のいくつかの実施形態では、「アリール」は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ビナフチル、アントラシル等を含み、１つ又は複数の置換基を有し得る芳香環系を指すが、これらに限定されない。また、本明細書で使用される用語「アリール」の範囲内に含まれるのは、芳香環が１個又は複数の非芳香環に縮合している基、例えばインダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチル等である。いくつかの実施形態では、アリール基は、芳香環上にラジカル又は結合点を有する。

【０２９２】

生物活性剤：本明細書において使用される場合、「生物活性剤」という用語は、生物活性を有する、介在する、または参与する任意の主体（限定されないが、活性成分を含む）を指す。様々な実施形態では、生物活性剤は、有機または無機であってもよい。生物活性剤の非限定的な例としては、低分子、ペプチド、タンパク質、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系の構成要素、炭水化物、治療剤、化学療法剤、ワクチン、核酸、および脂質が挙げられる。一部の実施形態では、生物活性剤としては、低分子、ペプチド（たとえば細胞浸透性ペプチド）、炭水化物（単糖、オリゴ糖、および多糖を含む）、タンパク質（核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチド、またはタンパク質に連結された低分子、糖たんぱく質を含む）、ステロイド、核酸、脂質、ホルモン、もしくはそれらの組み合わせを含む無機分子または有機分子が挙げられ、それらはｉｎ ｖｉｖｏで動物、限定されないが鳥類およびヒトを含む哺乳類に投与されたときに、生物学的効果を発揮する。一部の実施形態では、生物活性剤は、電荷を帯びている。一部の実施形態では、生物活性剤は、正の電荷を帯びている。一部の実施形態では、生物活性剤は、負の電荷を帯びている。一部の実施形態では、生物活性剤は、以下から選択される：１６－アルファフルオロエステラジオール、１６－アルファギトキシン、１６－エピエストリオール、１７－アルファジヒドロエキレニン、１７－アルファエストラジオール、１７－ベータエストラジオール、１７－ヒドロキシプロゲステロン、１－アルファ－ヒドロキシビタミンＤ２、１－ドデクピロリジノン（１－ｄｏｄｅｃｐｙｒｒｏｌｉｄｉｎｏｎｅ）、２０－ｅｐｉ－１，２５ジヒドロキシビタミンＤ３、２２－オキサカルシトリオール、２ＣＷ、２’－ｎｏｒ－ｃＧＭＰ、３－イソブチルＧＡＢＡ、５－エチニルウラシル、６－ＦＵＤＣＡ、７－メトキシタクリン、アバメクチン、アバノキル、アベカーニル、アビラテロン、アブルカスト、アブルカストナトリウム、アカデシン、アカンプロセート、アカルボース、アセ

ブトロール、アセサミド塩酸塩（Ａｃｅｃａｍｉｄｅ　Ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、アセクリジン、アセクロフェナエ、アセダプソン、アセグルタミドアルミニウム、アセマンナン、アセトアミノフェン、アセタゾラミド、アセトヘキサミド、アセトヒドロキサム酸、アセトメプレゲノール、マレイン酸アセトフェナジン、アセトスルホンナトリウム、塩化アセチルコリン、アセチルシステイン、アセチル－Ｌ－カルニチン、アセチルメタドール、アシフラン、アシピモックス、アシテマート、アシトレチン、アシビシン、アクラルビシン、アクラトニウム、塩酸アコダゾール（ａｃｏｄａｚｏｌｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、アコニアジド、アクリゾルシン、アクリバスチン、アクロニン、アクチソミド、アクトジギン、アシクロビル、アシルフルベン、アダフェノキサート、アダパレン、アダパレン、アダタンセリン、塩酸アダタンセリン、アデシペノール、アデシペノール、アデホビル、アデルミドロール、アデメチオニン、アデノシン、アジナゾラム、塩酸アジフェイニン（ａｄｉｐｈｅｉｎｉｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、アジポシン、アドゼレシン、アドラフィニル、アドレナロン、アイルブタミン（ａｉｒｂｕｔａｍｉｎｅ）、アラセプリル、アラメシン（ａｌａｍｅｃｉｎ）、アラニン、アラプロクラート、アラプチド、アルベンダゾール、アルボラブリン（ａｌｂｏｌａｂｒｉｎ）、アルブテロール、アルブトイン、アルクロフェナク（ａｌｃｌｏｆｅｎａｅ）、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アルクロキサ、アルデカルマイシン、アルデスロイキン、アルジオキサ、アレンドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸、アレンテモール、臭化水素酸アレンテモール、塩酸アレタミン（ａｌｅｔａｍｉｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、塩化アレウロニウム（ａｌｅｕｒｏｎｉｕｍ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）、アレキシジン、アルファカルシドール、塩酸アルフェンタニル、アルフゾシン、アルゲストンアセトニド、アルグルセラーゼ、アリフルラン、アリナスチン、アリパミド、アラントイン、アロバルビタール、アロプリノール、ＡＬＬ－ＴＫアンタゴニスト、アロニミド、アロセトロン、塩酸アロセトロン、アロブジン、アルペルチン、アルファアミラーゼ、アルファイドソン（ａｌｐｈａｉｄｏｓｏｎｅ）、アルピデム、アルプラゾラム、塩酸アルプレノロール、塩酸アルプレノキシム、アルプロスタジル、アルレスタチンナトリウム、酒石酸アルタンセリン、アルテプラーゼ、アルチアジド、アルトレタミン、アルトロマイシンＢ、クエン酸アルベリンク（ａｌｖｅｒｉｎｃ　ｃｉｔｒａｔｅ）、アルビルセプトスドトクス（ａｌｖｉｒｃｅｐｔ　ｓｕｄｏｔｏｘ）、酢酸アマジノン、塩酸アマンタジン、アンバムスチン、アンボマイシン（ａｍｂｏｍｙｃｉｎ）、アンブルチシン、アンブフィリン、アンブシド、アムシナファル、アムシノニド、アムジノシリン、アムジノシリンピボキシル、塩酸アメダリン、アメロメタゾン、アメルトリド、アメセルギド、酢酸アメタントロン、メチル硫酸アメジニウム、アンフェブタモン、アンフェナクナトリウム、アムフルチゾール、アミシクリン、メシル酸アミデフリン、アミドックス、アミフロキサシン、アミホスチン、アミカシン、塩酸アミロライド、塩酸アミナクリン、アミノ安息香酸カリウム、アミノ安息香酸ナトリウム、アミノカプロン酸、アミノグルテチミド、アミノ馬尿酸ナトリウム、アミノレブリン酸、アミノフィリン、アミノレックス、アミノサリチル酸ナトリウム、アミノサリチル酸、アミオダロン、塩酸アミプリロース、塩酸アミキンシン、アミスルプリド、アミトラズ、塩酸アミトリプチリン、アンレキサノクス、アムロジピン、アモバルビタールナトリウム、アモジアキン、塩酸アモジアキン、アモロルフィン、アモキサピン、アモキシシリン、アンフェクロラール、硫酸アンフェタミン、アンホマイシン、アムホテリシンＢ、アンピシリン、アンピロキシカム、硫酸アンピジン、アムキナート、アムリノン、アミノン（ａｍｉｎｏｎｅ）、アムルビシン、アムサクリン、アミリン、アミチアミシン、酢酸アナゲストン、アナグレリド、アナキンラ、アナナイン、アナリチド、酢酸アナリチド、アナストロゾール、アナゾレンナトリウム、アンクロッド、アンドログラホリド、アンドロステンジオン、血管新生阻害剤、アンジオテンシンアミド、アニドキシム、アニレリジン、塩酸アニロパム、アニラセタム、アニロラク、臭化メチルアニソトロピン、アニストレプラーゼ、アニトラザフェン、アノルドリン、アンタゴニストＤ、アンタゴニストＧ、アンタレリックス、リン酸アンタゾリン、アンテルマイシン、アントラリン、アントラマイシン、抗アンドロゲン剤、アセダプソン、フェルバメート、抗エストロゲン剤、

アンチネオプラストン、アンチピリン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アパドリン、アパファント、アパルシリンナトリウム、アパキシフィリン、アパゾン、アフィジコリングリシネート、アピキシフィリン（ａｐｉｘｉｆｙｌｌｉｎｅ）、塩酸アポモルフィン、アプラクロニジン、塩酸アプラクロニジン、アプラマイシン、アプリンジン、塩酸アプリンジン、アプロスラートナトリウム、アプロチニン、マレイン酸アプタザピン、アプチガネル、アプリン酸、アプリン酸、アラニジピン、アラノチン、アルバノプロスチル、アルベキシン（ａｒｂｅｋｉｃｉｎ）、アルビドール、塩酸アルブタミン、アルクロフェニン、アルデパリンナトリウム、アルガトロバン、アルギニン、タンニン酸アルギプレシン、アリルドン、アリピプラゾール、アロチノロール、アルピノシド（ａｒｐｉｎｏｃｉｄ）、アルテフレン、フマル酸アルチリド、アシマドリン、アスパラトン、アスパラギナーゼ、アスパラギン酸、アスパルトシン（ａｓｐａｒｔｏｃｉｎ）、アスペルフラン（ａｓｐｅｒｆｕｒａｎ）、アスピリン、アスポキシリン、アスプレリン（ａｓｐｒｅｌｉｎ）、アステミゾール、硫酸アストロマイシン、アスラクリン、アタメスタン、アテノロール、アテビルジン、アチパメゾール、マレイン酸アチプロシン（ａｔｉｐｒｏｓｉｎ　ｍａｌｅａｔｅ）、アトリド、アトルバスタチンカルシウム、アトシバン、アトバコン、アトペニンＢ、ベシル酸アトラクリウム、アトリムスチン、アトリノシトール、アトロピン、オーラノフィン、オーレオバシジンＡ、オーロチオグルコース、アビラマイシン、アボパルシン、アブリジン、アキシド（Ａｘｉｄ）、アキシナスタチン１、アキシナスタチン２、アキシナスタチン３、アザボン、アザシチジン（ａｚａｃｉｔｉｄｉｎｉｅ）、塩酸アザクロルジン、アザコナゾール、アザジラクチン（ａｚａｄｉｒａｃｈｔｉｎｅ）、二塩酸アザランスタット、フマル酸アザロキサン、マレイン酸アザナトル、アザニダゾール、アザペロン、アザリビン、アザセリン、アザセトロン、マレイン酸アザタジン、アザチオプリン、アザチオプリンナトリウム、アザトキシン、アザチロシン、アゼライン酸、アゼラスチン、アゼルニジピン、アゼピンドール、アゼテパ、アジミリド、アジスロマイシン、アズロシリン、アゾリミン、アゾセミド、アゾトマイシン、アズトレオナム、アズモレンナトリウム、塩酸バカンピシリン、バッカチンＩＩＩ、バシトラシン、バクロフェン、バコシドＡ、バコシドＢ、バクトボラミン、バラノール、バラジポン、バルヒマイシン、バロフロキサシン、バルサラジド、バンベルマイシン、バンブテロール、硫酸バメタン、塩酸バミフィリン、バミダゾール（ｂａｍｉｄａｚｏｌｅ）、バオフオシド１、バルマスチン（ｂａｒｍａｓｔｉｎｅ）、バルニジピン、バシファンギン（ｂａｓｉｆｕｎｇｉｎ）、塩酸バタノプリド、バテブラスト、マレイン酸バテラピン、バチマスタット、ボーベリシン、塩酸ベカントン、ベカプレルミン、ベクリコナゾール、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベフロキサトン、ベインセラジド（ｂｅｉｎｓｅｒａｚｉｄｅ）、ベルホスジル、ベラドンナ、ベロキサミド、ベメセトロン、ベミトラジン、ベモラダン、塩酸ベナプリジン（ｂｅｎａｐｒｙｚｉｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、塩酸ベナゼプリル、ベナゼプリラート、メシル酸ベンダカロール（ｂｅｎｄａｃａｌｏｌ　ｍｅｓｙｌａｔｅ）、ベンダザック、ベンドロフルメチアジド、ベンフルメトール、ベニジピン、ベノルテロン、ベノキサプロフェン、ベノキサプロフェン、塩酸ベノキシネート、ベンペリドール、ベンタゼパム、ベンチロミド、ベヌレスタット、ベンズブロマロン、塩化ベンゼトニウム、塩酸ベンゼチミド、臭化ベンジロニウム、塩酸ベンズインドピリン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾカイン、ベンゾクロリン、塩酸ベンズオクタミン、ベンゾデパ、ベンゾイダゾキサン（ｂｅｎｚｏｉｄａｚｏｘａｎ）、ベンゾナテート、過酸化ベンゾイル、ベンゾイルパスカルシウム、ベンゾイルスタウロスポリン、ベンズキナミド、ベンズチアジド、ベンズトロピン、メシル酸ベンズトロピン、塩酸ベンジダミン、ベンジルペニシロイルポリリジン、ベプリジル、塩酸ベプリジル、ベラクタント、ベラプロスト、ベレフリン、ベルラフェノン、ベルトサミル、ベリスロマイシン、ベシピルジン、ベーターアレチン、ベタクラマイシンＢ、ベタメタゾン、ベタミプロン、ベタキソロール、塩酸ベタキソロール、塩化ベタネコール、硫酸ベタニジン、ベツリン酸、ベバントロール、塩酸ベバントロール、ベザフィブラート、ｂＦＧＦ阻害剤、塩酸ビアラミコール、ビアペネム、ビカルタミド、塩酸ビシファジン、塩酸ビクロジル（ｂｉｃｌｏｄｉｌ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄ

ｅ）、ビジソミド、ビフェメラン、ビホナゾール、ビマカリム、ビミチル（ｂｉｍｉｔｈｉｌ）、ビンダリット、ビニラマイシン（ｂｉｎｉｒａｍｙｃｉｎ）、ビノスピロン、ビオキサロマイシンアルファ２、塩酸ビペナモール、ビペリデン、塩酸ビフェナミン、ビリペロン、ビサントレン、ビサラミル、ビスアジリジニルスペルミン、ビス－ベンゾイミダゾールＡ、ビス－ベンゾイミダゾールＢ、ビスナフィド、乳酸ビソブリン、ビソプロロール、ビスピリチオンマグスルフェクス（ｂｉｓｐｙｒｉｔｈｉｏｎｅ ｍａｇｓｕｌｆｅｘ）、ビストラミドＤ、ビストラミドＫ、ビストラテンＡ、ビチオノラートナトリウム、メシル酸ビトルテロール、ビバリルジン、ビゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ジプロピオン酸ボランジオール、ボラステロン、ウンデシレン酸ボルデノン、ボルジン、ボレノール、ボルマンタラート、ボピンドロール、ボセンタン、ボキシジン、ブレフェルジン、ブレフラート、ブレキナルナトリウム、ブレタゼニル、トシル酸ブレチリウム（ｂｒｅｔｙｌｉｕｍ ｂｏｓｙｌａｔｅ）、塩酸ブリフェンタニル、ブリモニジン、ブリノラーゼ、ブロクレシン、ブロクリナト（ｂｒｏｃｒｉｎａｔ）、ブロホキシン、マレイン酸ブロマドリン（ｂｒｏｍａｄｏｌｉｎｅ ｍａｌｅａｔｅ）、ブロマゼパム、ブロムクロレノン、ブロメライン、ブロムフェナク、ブロミニジオン（ｂｒｏｍｉｎｉｄｉｏｎｅ）、ブロモクリプチン、塩酸ブロモジフェンヒドラミン、ブロモキサミド、ブロムペリドール、デカン酸ブロムペリドール、マレイン酸ブロムフェニルアミン（ｂｒｏｍｐｈｅｎｉｒａｍｉｎｅ ｂａｌｅａｔｅ）、ブロペラモール、ブロピリミン、ブロチゾラム、マレイン酸ブカミド（ｂｕｃａｍｉｄｅ ｍａｌｅａｔｅ）、ブシンドロール、塩酸ブクリジン、ブクロマロン、ブデソニド、ブジピン、ブドチタン（ｂｕｄｏｔｉｔａｎｅ）、ブホルミン、ブメタミド（ｂｕｍｅｔａｍｉｄｅ）、ブナプロラスト、ブナゾシン、塩酸ブノロール、ブピコミド、塩酸ブピバカイン、塩酸ブプレノルフィン、塩酸ブプロピオン、ブラマート、酢酸ブセレリン、塩酸ブスピロン、ブスルファン、ブタバルビタール、ブタセチン、塩酸ブタクラモール、ブタルビタール、ブタンベン、クエン酸ブタミラート、ブタペラジン、ブタプロスト、ブテドロナート四ナトリウム（ｂｕｔｅｄｒｏｎａｔｅ ｔｅｔｒａｓｏｄｉｕｍ）、ブテナフィン、ブテリジン、ブチオニンスルホキシイミン、ブチカシン、ブチルフェニン、硫酸ブチロシン、ブチキシラート（ｂｕｔｉｘｉｒａｔｅ）、プロピオン酸ブチキソコルト、硝酸ブトコナゾール、ブトナート、ブトパミン、塩酸ブトプロジン、ブトルファノール、塩酸ブトキサミン、塩酸ブトリプチリン、カクチノマイシン、カデキソマーヨウ素、カフェイン、カラノリドＡ、カルシフェジオール、カルシポトリエン、カルシポトリオール、カルシトニン、カルシトリオール、ウンデシレン酸カルシウム、カルホスチンＣ、カルステロン、カンベンダゾール、カモナグレル、カンプトテシン誘導体、カナリアポックスＩＬ－２、カンデサルタン、カンジシジン、カンドキサトリル、カンドキサトリラト、カニグリボース（ｃａｎｉｇｌｉｂｏｓｅ）、カンレノ酸カリウム、カンレノン、カペシタビン、カポベン酸ナトリウム、カポベン酸、硫酸カプレオマイシン、カプロマブ、カプサイシン、カプトプリル、カプリド、カラセミド、カルバコール、カルバドクス、カルバマゼピン、過酸化カルバミド、ラウリル硫酸カルバンテル、カルバスピリンカルシウム（ｃａｒｂａｓｐｉｒｉｎ ｃａｌｃｉｕｍ）、カルバゼラン、カルバゾマイシン Ｃ、カルベニシリンカリウム、カルベノキソロンナトリウム、カルベチマー（ｃａｒｂｅｔｉｍｅｒ）、カルベトシン、カルビドパ、カルビドパ－レボドパ、マレイン酸カルビノキサミン、塩酸カルビフェン、カルボクロラール、カルボシステイン、カルボール－フクシン、カルボプラチン、カルボプロスト、カルボビル、カルボキサミド－アミノ－トリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、カルボキシメチル化ベータ－１，３－グルカン、塩酸カルブテロール、ＣａＲｅｓｔ Ｍ３、クエン酸カルフェンタニル、カリソプロドール、カルマンタジン、カルムスチン、ＣＡＲＮ ７００、カミダゾール（ｃａｍｉｄａｚｏｌｅ）、カロキサゾン、カルペリチド、マレイン酸カルフェナジン、カプロフェン、コハク酸カルサトリン、カルタゾラート、カルテオロール、塩酸カルテオロール、軟骨由来阻害剤、塩酸カルビシン、カルモナムナトリウム、カルベジロール、カルボトロリン、塩酸カルボトロリン、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤（ＩＣＯＳ）、カ

スタノスペルミン、カウルモナム（ｃａｕｒｕｍｏｎａｍ）、セバラセタム、セクロピンＢ、セデフィンゴール、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファパロール、セファトリジン、セファザフルールナトリウム、セファゾリン、セフブペラゾン、セフカペンピボキシル、セフダロキシムペンテキシルトシレート（ｃｅｆｄａｌｏｘｉｍｅ ｐｅｎｔｅｘｉｌ ｔｏｓｉｌａｔｅ）、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフェピム、セフェタメト、セフェテコール、セフィキシム、セフルプレナム、塩酸セフィメノキシム（ｃｅｆｉｎｅｎｏｘｉｍｅ ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、セフィネタゾール（ｃｅｆｉｎｅｔａｚｏｌｅ）、セフミンロクス（ｃｅｆｍｉｎｌｏｘ）、セフォジジム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォラニド（ｃｅｆｏｒａｍｉｄｅ）、セフォセリス、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、セフォチアム、セフォキシチン、セフォゾプラン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフロキサジン、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフチブテン、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアキソン、セフロキシム、セラストロール、セリカリム、セリプロロール、セパシジインＡ（ｃｅｐａｃｉｄｉｉｎｅ Ａ）、セファセトリルナトリウム、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロチンナトリウム、セファピリンナトリウム、セフラジン、セリクラミン、セリバスタチン、セロナプリル、セルトパリンナトリウム、セルレチド、セタベンナトリウム、塩化セタルコニウム、塩酸セタモロール（ｃｅｔａｍｏｌｏｌ ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、セチエジル、セチリジン、セトフェニコール、塩酸セトラキサート、セトロレリクス、塩化セチルピリジニウム、ケノジオール、塩酸クロフェジアノール、クロラールベタイン、クロラムブシル、クロラムフェニコール、クロルダントイン、クロルジアゼポキシド、グルコン酸クロルヘキシジン、クロリン、酢酸クロルマジノン、クロロオリエンチシンＡ、塩酸クロロプロカイン、クロロプロパミド（ｃｈｌｏｒｏｐｒｏｐａｍｉｄｅ）、クロロキン、クロロキノキサリンスルホンアミド、クロロチアジド、クロロトリアニセン、クロロキシン、クロロキシレノール、カルバミン酸クロルフェネシン、マレイン酸クロルフェニラミン、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルプロチキセン、重硫酸クロルテトラサイクリン、クロルタリドン、クロルゾキサゾン、コレスチラミン樹脂、塩酸クロモナール、シベンゾリン、シカプロスト、塩酸シクラフリン、シクラジンドール、シクレソニド、シクレタニン、シクロピロクス、シクロプロフェン、シクロプロロール、シドホビル、塩酸シドキセピン（ｃｉｄｏｘｅｐｉｎ ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、シフェンリン、シグリタゾン、塩酸シラドパ、シランセトロン、シラスタチンナトリウム、シラザプリル、シルニジピン、メシル酸シロバミン（ｃｉｌｏｂａｍｉｎｅ ｍｅｓｙｌａｔｅ）、シロブラジン、シロフンギン、シロスタゾール、シマテロール、シメチジン、臭化シメトロピウム、シナルカスト、塩酸シナンセリン、マレイン酸シネパゼト、シンフルミド、シンゲストール、シニタプリド、シンナメドリン、シンナリジン、シノラゼパム、シノキサシン、シンペレン、シンロミド、シンタゾン、シントリアミド、シオテロネル、シパムフィリン、コハク酸シプレファドール、シプロシノニド、シプロフィブラート、シプロフロキサシン、シプロステン、シラマドール、シロレマイシン（ｃｉｒｏｌｅｍｙｃｉｎ）、シサプリド、ベシル酸シサトラクリウム、シスコナゾール（ｃｉｓｃｏｎａｚｏｌｅ）、シスプラチン、ｃｉｓ－ポルフィリン、シスチネキシン（ｃｉｓｔｉｎｅｘｉｎｅ）、シタロプラム、シテナミド、シチコリン、シトレアミシンアルファ、クラドリビン、塩酸クラモキシキン、クラリスロマイシン、クラウセンアミド、クラブラン酸カリウム、クラゾラム、クラゾリミン、クレボプリド、クレマスチン、マレイン酸クレンチアゼム、臭化クリジニウム、クリナフロキサシン、クリンダマイシン、クリオキノール、クリオキサミド（ｃｌｉｏｘａｍｉｄｅ）、クリプロフェン、クロバザム、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾン、酢酸クロコルトロン、クロダノレン、塩酸クロダゾン、クロドロン酸、クロファジミン、クロフィブラート、リン酸クロフィリウム、酢酸クロゲストン、リン酸クロマクラン、酢酸クロメゲストン、クロメテロン（ｃｌｏｍｅｔｈｅｒｏｎｅ）、クロメチアゾール、クロミフェン類似体、クロミノレックス、クロミフェン、塩酸クロミプラミン、クロナゼパム、クロニジン、クロニトラート、ク

ロニキセリル、クロニキシン、クロパミド、クロペンチキソール、塩酸クロペリドン、クロピドグレル、クロピモジド、メシル酸クロピパザン、クロピラク、クロプレドノール、クロプロステノールナトリウム、クロラゼプ酸二カリウム、クロレタート、クロレキソロン、塩酸クロロペロン、塩酸クロルプレナリン、クロルスロン、塩酸クロルテルミン、クロサンテル、アセツル酸クロシラミン、クロチアピン、マレイン酸クロチキサミド、プロピオン酸クロチカソン、クロトリマゾール、クロキサシリンベンザチン、クロキシキン、クロザピン、コカイン、コクシジオイジン、コデイン、コドキシム、コルヒチン、コレスチミド、塩酸コレスチポール、コレストロン（ｃｏｌｅｓｔｏｌｏｎｅ）、コルホルシン、パルミチン酸コルホスセリル、コリスチメタン酸ナトリウム（Ｃｏｌｉｓｔｉｍｅｔｈａｔｅ　Ｓｏｄｉｕｍ）、硫酸コリスチン、コリスマイシンＡ、コリスマイシンＢ、メシル酸コルテロール、コンブレタスタチンＡ４、コンブレタスタチン類似体、コンプレスタチン、コナゲニン、塩酸コノルホン（ｃｏｎｏｒｐｈｏｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、コンチグナステロール、コントルトロスタチン（ｃｏｎｔｏｒｔｒｏｓｔａｔｉｎ）、酢酸コルメタソン、コルチコレリンオーバイントリフルテート、コルチコトロピン、酢酸コルチゾン、コルチバゾール、コルトドキソン、コサラン、コスタトリド、コシントロピン、コチニン、クマジン（Ｃｏｕｍａｄｉｎ）、クーママイシン（Ｃｏｕｍｅｒｍｙｃｉｎ）、クランベシジン８１６、クリルバスタチン、クリスナトール、クロミトリルナトリウム（ｃｒｏｍｉｔｒｉｌｅ　ｓｏｄｉｕｍ）、クロモリンナトリウム、クロタミトン、クリプトフィシン８、ククマリオシド（ｃｕｃｕｍａｒｉｏｓｉｄ）、クプリミキシン（ｃｕｐｒｉｍｙｘｉｎ）、クラシンＡ、硫酸カードラン、キュリオシン（ｃｕｒｉｏｓｉｎ）、シクラシリン、シクラゾシン、シクラゾシン、環状ＨＰＭＰＣ、シクリンドール、マレイン酸シクリラミン、シクリジン、シクロベンダゾール、シクロベンザプリン、シクロブトＡ、シクロブトＧ、シクロカプロン（ｃｙｃｌｏｃａｐｒｏｎ）、パモ酸シクログアニル、シクロヘキシミド、シクロペンタアントラキノン、シクロペンチアジド、塩酸シクロペントラート、塩酸シクロフェナジン、シクロホスファミド、シクロプラタム（ｃｙｃｌｏｐｌａｔａｍ）、シクロプロパン、シクロセリン、シクロシン、シクロスポリン、シクロチアリジン、シクロチアジド、シクロチアゾマイシン、シヘプタミド、シペマイシン、塩酸シペナミン、シプラゼパム、塩酸シプロヘプタジン、塩酸シプロリドール、シプロテロン、シプロキシミド、システアミン、塩酸システイン、シスチン、シタラビン、塩酸シタラビン、シタラビンオクホスファート、サイトカラシンＢ、細胞溶解因子、シトスタチン、ダカルバジン、ダクリキシマブ（ｄａｃｌｉｘｉｍａｂ）、ダクチミシン、ダクチノマイシン、ダイゼイン、トシル酸ダレダリン、ダルホプリスチン、ダルテパリンナトリウム、ダルトロバン、ダルバスタチン、ダナパロイド、ダナゾール、ダントロレン、ダフノドリンＡ（ｄａｐｈｌｎｏｄｏｒｉｎ　Ａ）、ダピプラゾール、ダピタント（ｄａｐｉｔａｎｔ）、塩酸ダポキセチン、ダプソン、ダプトマイシン、ダルグリタゾンナトリ
ウム、ダリフェナシン、ダルルシンＡ、ダロジピン、ダルシドミン（ｄａｒｓｉｄｏｍｉｎｅ）、塩酸ダウノルビシン、マレイン酸ダザドロール、塩酸ダゼピニル、ダズメグレル、フマル酸ダゾプリド、塩酸ダゾキシベン、硫酸デブリソキン、デシタビン、デフェリプロン、デフラザコート、デヒドロコール酸、デヒドロジデムニンＢ、デヒドロエピアンドロステロン、デラプリル、塩酸デラプリル、メシル酸デラビルジン、デレクアミン、デルファプラジン（ｄｅｌｆａｐｒａｚｉｎｅ）、酢酸デルマジノン、デルモピノール、デルフィニジン、臭化デメカリウム、デメクロサイクリン、デメサイクリン、デモキセパム、デノフンギン（ｄｅｎｏｆｕｎｇｉｎ）、デオキシピリジノリン、デパコテ（Ｄｅｐａｋｏｔｅ）、デプロドン、デプロスチル、デプシドマイシン（ｄｅｐｓｉｄｏｍｙｃｉｎ）、デラムシクラン、硫酸デルマタン、デスシクロビル、デシノロンアセトニド、デスフルラン、塩酸デシプラミン、デシルジン、デスラノシド、デスロレリン、デスモプレシン、デソゲストレル、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキソアミオダロン、酢酸デスオキシコルチコステロン、重酒石酸デタジミウム、塩酸デテレノール、酢酸デチレリックス、デバゼピド、デキサメタゾン、デキサミソール、マレイン酸デクスブロムフェニラミン

、マレイン酸デクスクロルフェニラミン、塩酸デクスクラモール、デキセチミド、塩酸デクスフェンフルラミン、デキシホスファミド（ｄｅｘｉｆｏｓｆａｍｉｄｅ）、デキシマフェン（ｄｅｘｉｍａｆｅｎ）、デキシバカイン、デクスケトプロフェン、デクスロキシグルミド、デクスメデトミジン、デキソルマプラチン（ｄｅｘｏｒｍａｐｌａｔｉｎ）、塩酸デキソキサドロール、デクスパンテノール、デクスペメドラク、塩酸デクスプロプラノロール、デクスラゾキサン、デキスソタロール（ｄｅｘｓｏｔａｌｏｌ）、２－硫酸デキストリン、デキストロアンフェタミン、デキストロメトルファン、塩酸デキストロルファン、デキストロチロキシンナトリウム、デクスベラパミル、デザグアニン、デジナミド、デゾシン、塩酸ジアセトロール（ｄｉａｃｅｔｏｌｏｌ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、シクラミン酸ジアモカイン、ジアパミド、ジアトリゾ酸メグルミン、ジアトリゾ酸、ジアベリジン、ジアゼパム、ジアジクオン、ジアゾキシド、塩酸ジベンゼピン、ジベンゾチオフェン、ジブカイン、ジクロルボス（ｄｉｃｈｌｉｏｒｖｏｓ）、ジクロラルフェナゾン、ジクロルフェナミド、ジシレノン、ジクロフェナクナトリウム、ジクロキサシリン、ジクラニン（ｄｉｃｒａｎｉｎ）、ジクマロール、塩酸ジシクロミン、ジダノシン、ジデムニンＢ、ジドックス、ジエネストロール、ジエノゲスト、クエン酸ジエチルカルバマジン、ジエチルホモスペルミン、ジエチルノルスペルミン、塩酸ジエチルプロピオン、ジエチルスチルベストロール、塩酸ジフェノキシミド、ジフェノキシン、二酢酸ジフロラゾン、塩酸ジフロキサシン、塩酸ジフルアニン、ジフルコルトロン、ジフルミドンナトリウム、ジフルニサル、ジフルプレドナート、ジフタロン、ジギタリス、ジギトキシン、ジゴキシン、塩酸ジヘキシベリン、ジヒドレキシジン、ジヒドロ－５－アザシチジン、重酒石酸ジヒドロコデイン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロテストステロン、硫酸ジヒドロストレプトマイシン、ジヒドロタキステロール、ジヒドロタキソール、９－、ジランチン（９－，Ｄｉｌａｎｔｉｎ）、塩酸ジレバロール、塩酸ジルチアゼム、ジメファダン、塩酸ジメフリン、ジメンヒドリナート、ジメルカプロール、ジメタジオン、マレイン酸ジメチンデン、ジメチステロン、ジメチルプロスタグランジン　Ａ１、ジメチルスルホキシド、ジメチルホモスペルミン、ジミラセタム、塩酸ジモキサミン、ジノプロスト、ジノプロストン、塩酸ジオキサドロール、ジオキサマイシン、クエン酸ジフェンヒドラミン、ジフェニドール、塩酸ジフェノキシラート、ジフェニルスピロムスチン（ｄｉｐｈｅｎｙｌ　ｓｐｉｒｏｍｕｓｔｉｎｅ）、塩酸ジピベフリン（ｄｉｐｉｖｅｆｉｎ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、ジピベフリン、ジフェンシプロン（ｄｉｐｌｉｅｎｃｙｐｒｏｎｅ）、ジプラフェノン、ジプロピルノルスペルミン（ｄｉｐｒｏｐｙｌｎｏｒｓｐｅｒｍｉｎｅ）、ジピリダモール、ジピリチオン、ジピロン、ジリスロマイシン、ディスコデルモリド、ジソブタミド、ジソフェニン、ジソピラミド、ジソキサリル、ジスルフラム（ｄｉｓｕｌｆｕｒａｍ）、ジテキレン、ジバルプロエクスナトリウム、マレイン酸ジゾシルピン、ドブタミン、ドカルパミン、ドセベノン、ドセタキセル、ドコナゾール、ドコサノール、ドフェチリド、ドラセトロン、エバスチン、エビラチド、エブロチジン、エブセレン、エカバピド、エカベト、　エカドトリル、エクジステロン（ｅｃｄｉｓｔｅｒｏｎ）、エキセチン（ｅｃｈｉｃｅｔｉｎ）、エキスタチン、ヨウ化エコチオファート、マレイン酸エクラナミン（ｅｃｌａｎａｍｉｎｅ　ｍａｌｅａｔｅ）、エクラゾラスト、エコムスチン、エコナゾール、エクテイナシジン７２２、エダラボン、エダトレキサート、エデルホシン、酢酸エジホロン、エドバコマブ（ｅｄｏｂａｃｏｍａｂ）、エドクスジン、エドレコロマブ、塩化エドロホニウム、酢酸ヒドロキシプロゲステロン（ｅｄｒｏｘｙｐｒｏｇｅｓｔｅｏｎｅ　ａｃｅｔａｔｅ）、エフェガトラン、エフロールニチン、エホニジピン、エグアルセン（ｅｇｕａｌｃｅｎ）、エラントリン、エルカトニン（ｅｌｅａｔｏｎｉｎ）、エレメン、エレトリプタン、エルゴジピン、エリプロジル、エルサミトルシン、エルテナエ（ｅｌｔｅｎａｅ）、エルカイン、エマルカリム（ｅｍａｌｋａｌｉｍ）、エメダスチン、塩酸エメチン、エミグリタート、トシル酸エミリウム、エミテフル、エモクタキン（ｅｍｏｃｔａｋｉｎ）、塩酸エナドリン、エナラプリル、エナラプリラト、エナルキレン、エナザドレム、エンシプラート、メシル酸エンドララジン、エンドリソン、エンフルラン、エングリタゾン、エニルコナゾール、エニソプロスト、エンリモマブ（ｅ

ｎｌｉｍｏｍａｂ）、エンロプラチン（ｅｎｌｏｐｌａｔｉｎ）、エノフェラスト、エノリカムナトリウム（ｅｎｏｌｉｃａｍ　ｓｏｄｉｕｍ）、エノキサシン、エノキサシン、エノキサパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、エノキシモン、リン酸エンピロリン、エンプロフィリン、エンプロマート、エンタカポン、エンテロスタチン、エンビラデン、エンビロキシム、エフェドリン、エピシリン、エピメストロール、エピネフリン、ホウ酸エピネフリル、エピプロピジン、エピリゾール、エピルビシン、塩酸エピテトラサイクリン、エピチアジド、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポプロステロール、エポプロステロールナトリウム、エポキシメクスレノン、エプリステリド、エプロサルタン、エプタスチグミン、エキレニン、エキリン、エルブロゾール、エルドステイン、メシル酸エルゴロイド、マレイン酸エルゴノビン、酒石酸エルゴタミン、エルセンチリド、エルソフェルミン（ｅｒｓｏｆｅｒｍｉｎ）、エリスリトール、四硝酸エリスリチル、エリスロマイシン、塩酸エスモロール、塩酸エソルビシン、塩酸エスプロキン、エスタゾラム、エストラジオール、エストラムスチン、エストラムスチンアナログ、臭化水素酸エストラジノール、エストリオール、エストロフラート、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニスト、エストロゲン、エステル化結合型エストロゲン、エストロン、エストロピペート、エスプロン、塩酸エタフェドリン、エタニダゾール、エタンテロール（ｅｔａｎｔｅｒｏｌ）、エタロテン、塩酸エタゾレート、エテロバルブ、エタシジン（ｅｔｈａｃｉｚｉｎ）、エタクリン酸ナトリウム、エタクリン酸、塩酸エタンブトール、エタミバン、オレイン酸エタノールアミン、エトクロルビノール、エーテル、エチニルエストラジオール、ヨード化ケシ油エチルエステル、エチオナミド、硝酸エトナム、塩酸エトプロパジン、エトスクシミド、エトトイン、塩酸エトキサゼン、エチベンズトロピン、塩化エチル、エチルジブナート、エチルエストレノール、エチノジオール（ｅｔｈｙｎｄｉｏｌ）、エチネロン、二酢酸エチノジオール、エチベンダゾール（ｅｔｉｂｅｎｄａｚｏｌｅ）、エチドカイン、エチドロン酸二ナトリウム、エチドロン酸、エチフェニン、塩酸エチンチジン、エチゾラム、エトドラク、エトフェナマート、塩酸エトホルミン、エトミデート、エトノゲストレル、塩酸エトペリドン、エトポシド、エトプリン、塩酸エトキサドロール、エトゾリン、エトラバミン（ｅｔｒａｂａｍｉｎｅ）、エトレチナート、酢酸エトリプタミン、塩酸オイカトロピン、オイゲノール、塩酸オイプロシン、エベミノミシン（ｅｖｅｍｉｎｏｍｉｃｉｎ）、エキサメタジム、エキサモレリン（ｅｘａｍｏｒｅｌｉｎ）、塩酸エキサプロロール、エキセメスタン、エゼチミブ（ｅｘｅｔｉｍｉｂｅ）、エストロン、エストロピペート、エスプロン、塩酸エタフェドリン、エタニダゾール、エタンテロール（ｅｔａｎｔｅｒｏｌ）、エタロテン、塩酸エタゾレート、エテロバルブ、エタシジン（ｅｔｈａｃｉｚｉｎ）、エタクリン酸ナトリウム、エタクリン酸、塩酸エタンブトール、エタミバン、オレイン酸エタノールアミン、エトクロルビノール、エーテル、エチニルエストラジオール、ヨード化ケシ油エチルエステル、エチオナミド、硝酸エトナム、塩酸エトプロパジン、エトスクシミド、エトトイン、塩酸エトキサゼン、エチベンズトロピン、塩化エチル、エチルジブナート、エチルエストレノール、エチノジオール（ｅｔｈｙｎｄｉｏｌ）、エチネロン、二酢酸エチノジオール、エチベンダゾール（ｅｔｉｂｅｎｄａｚｏｌｅ）、エチドカイン、エチドロン酸二ナトリウム、エチドロン酸、エチフェニン、塩酸エチンチジン、エチゾラム、エトドラク、エトフェナマート、塩酸エトホルミン、エトミデート、エトノゲストレル、塩酸エトペリドン、エトポシド、エトプリン、塩酸エトキサドロール、エトゾリン、エトラバミン（ｅｔｒａｂａｍｉｎｅ）、エトレチナート、酢酸エトリプタミン、塩酸オイカトロピン、オイゲノール、塩酸オイプロシン、エベミノミシン（ｅｖｅｍｉｎｏｍｉｃｉｎ）、エキサメタジム、エキサモレリン（ｅｘａｍｏｒｅｌｉｎ）、塩酸エキサプロロール、エキセメスタン、ファドロゾール、フェリエフンギン、ファムシクロビル、ファモチジン、ファンプリジン、ファントファロン、塩酸ファントリドン、ファロペネム、ファシドトリル、ファスジル、ファザラビン、フェドトジン、フェルバメート、フェルビナク、フェロジピン、フェリプレシン、フェナラミド、フェナモール、フェンベンダゾール、フェンブフェン、フェンシブチロール、フェンクロフェナク、フェンクロニン、フェンクロラク、フェンドサール、フェネストレル、塩酸

フェネチリン、塩酸フェンフルラミン、フェンガビン、フェニミド、フェニソレックス、塩酸フェンメトゾール、フェンメトラミド、フェノバム、硫酸フェノクチミン、フェノフィブラート、フェノルドパム、フェノプロフェン、フェノテロール、フェンピパロン、塩酸フェンプリナスト、フェンプロスタレン、フェンキゾン、フェンレチニド、フェンスピリド、クエン酸フェンタニル、フェンチアザク、フェンチクロール、フェンチコナゾール、塩酸フェニリポール、フェプラジノール、フェルピホサートナトリウム、フェリステン、フェリキサン（ｆｅｒｒｉｘａｎ）、乾燥硫酸第一鉄、フェルモキシデス、フェルモクシル、塩酸フェトキシラート、フェキソフェナジン、フマル酸フェゾラミン、フィアシタビン、フィアルリジン、フィブリノーゲンＩ　１２５、フィルグラスチム、フィリピン、フィナステリド、マレイン酸フラボジロール、フラボピリドール、塩酸フラボキサート、フラザロン、フレカイニド（ｆｌｅｃａｍｉｄｅ）、フレロブテロール、フレロキサシン、フレシノキサン、硫酸フレストロール、フレタゼパム、フレゼラスチン、フロブフェン、フロクタフェニン、フロモキセフ、フロルジピン、フロルフェニコール、フロリフェニン、フロサチジル、フロセキナン、フロキサシリン、フロクスウリジン、フルアステロン、
フルアザコート、塩酸フルバニラート、フルベンダゾール、フルシンドール、フルクロロニド、フルコナゾール、フルシトシン、フルダラニン、リン酸フルダラビン、塩化フルダゾニウム、フルデオキシグルコースＦ　１８、フルドレックス、酢酸フルドロコルチゾン、フルフェナム酸、フルフェニサール、フルマゼニル、フルメシノール、フルメキン、フルメリドン（ｆｌｕｍｅｒｉｄｏｎｅ）、フルメタゾン、フルメトラミド、フルメザピン、フルミノレックス、フルミゾール、フルモキソニド、フルナリジン、フルニダゾール、フルニソリド、フルニトラゼパム、フルニキシン、フルオカルシトリオール（ｆｌｕｏｃａｌｃｉｔｒｉｏｌ）、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオレセイン、塩酸フルオロダウノルビシン、フルオロドーパＦ１８、フルオロメトロン、フルオロウラシル、塩酸フルオトラセン、フルオキセチン、フルオキシメステロン、フルパロキサン、フルペラミド、酢酸フルペロロン、デカン酸フルフェナジン、フルピルチン、フルプレドニソロン、フルプロクアゾン、フルプロステノールナトリウム、フルクアゾン、塩酸フルラドリン、フルランドレノリド、塩酸フルラゼパム、フルルビプロフェン、フルレトフェン、フルリスロマイシン、フルオロシタビン（ｆｌｕｏｒｏｃｉｔａｂｉｎｅ）、フルオロファミド（ｆｌｕｏｒｏｆａｍｉｄｅ）、酢酸フルオロゲストン、フルロチル、フルオロキセン、フルスピペロン、フルスピリレン、プロピオン酸フルチカゾン、フルトリマゾール、フルトロリン、フルバスタチン、フルバスタチンナトリウム、フルボキサミン、フルジナミド、葉酸、濾胞調節タンパク質、フォリクロスタチン（ｆｏｌｌｉｃｕｌｏｓｔａｔｉｎ）、フォメピゾール、メシル酸ホナジン、フォラサルタン、ホルフェニメクス（ｆｏｒｆｅｎｉｍｅｘ）、ホルフェニルメクス（ｆｏｒｆｅｎｉｒｍｅｘ）、ホルメスタン、ホルモコータル、ホルモテロール、ホサリラート、ホサゼパム、ホスカルネットナトリウム、ホスホマイシン、ホスホネットナトリウム、ホシノプリル、ホシノプリラト、ホスフェニトイン（ｆｏｓｐｈｅｎｙｌｏｉｎ）、ホスキドン、ホステジル、ホストリエシン、ホテムスチン、塩基性フクシン、フモキシシリン、フンギマイシン（ｆｕｎｇｉｍｙｃｉｎ）、フラプロフェン、フラゾリドン、塩化フラゾリウム、フレグレラートナトリウム、フロブフェン、フロダゾール、フロセミド、フシジン酸ナトリウム、フシジン酸、ガバペンチン、ガドベン酸ジメグルミン、ガドベン酸、ガドブトロール、ガドジアミド、ガドリニウムテキサフィリン、ガドペンテト酸ジメグルミン（ｇａｄｏｐｅｎｔｅｔａｔｅ　ｄｉｍｅｇｉｕｍｉｎｅ）、ガドテル酸、ガドテリドール、ガドベルセタミド、ガランタミン、ガルダンセトロン（ｇａｌｄａｎｓｅｔｒｏｎ）、塩酸ガルダンセトロン、ガラミントリエチオジド、硝酸ガリウム、ガロパミル、ガロシタビン、ガンフェキシン（ｇａｍｆｅｘｉｎｅ）、ガモレン酸、ガンシクロビル、ガニレリクス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムカジオール、ゲムシタビン、ゲメプロスト、ゲムフィブロジル、硫酸ゲンタマイシン、ゲンチアナバイオレット、ゲピロン、ゲスタクロン、ゲストデン、カプロン酸ゲストノロン、ゲストリノン、塩酸ゲボトロリン、ギ

リソパム、グラスピモド（ｇｌａｓｐｉｍｏｄ）、グラウコカリキシンＡ（ｇｌａｕｃｏｃａｌｙｘｉｎ Ａ）、グレマンセリン、グリアミリド、グリボルヌリド、グリセタニルナトリウム、グリフルミド、グリメピリド、グリピジド、グロキシモナム（ｇｌｏｘｉｍｏｎａｍ）、グルカゴン、 グルタピロン、グルタチオン阻害剤、グルテチミド、グリブリド、グリコピン（ｇｌｙｃｏｐｉｎｅ）、グリコプリル（ｇｌｙｃｏｐｒｉｌ）、グリコピロレート、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリオクタミド、グリパラミド、コロイド金Ａｕ １９８、ゴナドクトリニン（ｇｏｎａｄｏｃｔｒｉｎｉｎｓ）、ゴナドレリン、ゴナドトロピン、ゴセレリン、グラミシジン、グラニセトロン、グレパフロキサシン、グリセオフルビン、グアイアパート、グアイシリン、グアナベンズ、酢酸グアナベンズ、硫酸グアナドレル、グアンシジン、一硫酸グアネチジン、塩酸グアンファシン、硫酸グアニソキン、硫酸グアノクロル、塩酸グアノクチン、グアノキサベンズ、硫酸グアノキサン、硫酸グアノキシフェン（ｇｕａｎｏｘｙｆｅｎ ｓｕｌｆａｔｅ）、三塩酸グスペリムス、ハラゼパム、ハルシノニド、ハリコンドリンＢ、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロファントリン、塩酸ハロファントリン、ハロフェナート、臭化水素酸ハロフジノン、ハロモン、ハロペミド（ｇａｌｏｐｅｍｉｄｅ）、ハロペリドール（ｇａｌｏｐｅｒｉｄｏｌ）、ハロプレドン、ハロプロゲステロン、ハロプロジン、ハロタン、ハルキノール、ハマイシン、ヒト閉経期ゴナドトロピン（ｈａｎ ｍｅｎｏｐａｕｓａｌ ｇｏｎａｄｏｔｒｏｐｉｎｓ）、ハトマミシン、ハトマルビギンＡ、ハトマルビギンＢ、ハトマルビギンＣ、ハトマルビギンＤ、ヘパリンナトリウム、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘタシリン、臭化ヘテロニウム（ｈｅｔｅｒｏｎｉｕｍ ｂｒｏｍｉｄｅ）、ヘキサクロロフェン：過酸化水素、臭化ヘキサフルオレニウム、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヘキセジン、ヘキソベンジン、硫酸ヘキソプレナリン、ヘキシルレゾルシノール、リン酸ヒスタミン、ヒスチジン、ヒストプラスミン、ヒストレリン、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸ホキジル、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒカントン、塩酸ヒドララジン、ヒドララジンポリスチレックス（ｈｙｄｒａｌａｚｉｎｅ ｐｏｌｉｓｔｉｒｅｘ）、ヒドロクロロチアジド、重酒石酸ヒドロコドン、ヒドロコルチゾン、ヒドロフルメチアジド、塩酸ヒドロモルホン、臭化水素酸ヒドロキシアンフェタミン、硫酸ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシフェナメート、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシ尿素、塩酸ヒドロキシジン、ヒメクロモン、ヒオスシアミン、ヒペリシン、イバフロキサシン、イバンドロン酸、イボガイン、イボパミン、イブジラスト、イブフェナク、イブプロフェン、フマル酸イブチリド、酢酸イカチバント、イクタモール、イコチジン、イダルビシン、イドキシフェン、イドクスウリジン、イドラマントン、レメフロキサシン（ｉｅｍｅｆｌｏｘａｃｉｎ）、レソピトロン（ｉｅｓｏｐｉｔｒｏｎ）、イフェトロバン、イホスファミド、イレペイミド（ｉｌｅｐｅｉｍｉｄｅ）、イリマキノン、イルモホシン、イロマスタット、イロニダップ、イロペリドン、イロプロスト、塩酸イマフェン、塩酸イマゾダン、イミダプリル、イミダゼニル、イミダゾアクリドン、イミデシルヨウ素、塩酸イミドカルブ、塩酸イミドリン、イミド尿素、塩酸イミロキサン、イミペネム、塩酸イミプラミン、イミキモド、免疫賦活ペプチド、塩酸インプロミジン、インダクリノン、インダパミド、塩酸インデカミド（ｉｎｄｅｃａｍｉｄｅ ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、塩酸インデロキサジン、インジゴチン二硫酸ナトリウム、インジナビル、インドシアニングリーン、塩酸インドラプリル、インドリダン、インドメタシン、インドメタシンナトリウム、インドプロフェン、インドラミン、塩酸インドレナート、インドキソール、塩酸インドリリン、イノコテロン（ｉｎｏｃｏｔｅｒｏｎｅ）、イノガトラン、イノリモマブ、ニコチン酸イノシトール、インスリン、インターフェロン、インターロイキン、イントラゾール、塩酸イントリプチリン、イオベングアン、イオベンザム酸、イオビトリドール、イオカルム酸メグルミン、イオカルム酸、イオセタム酸、ヨーダミド、ヨウ素、ヨージパミドメグルミン、イオジキサノール、ヨードアミロリド、ヨードアンチピリンＩ １３１、ヨードコレステロールＩ １３１、ヨードドキソルビシン、ヨード馬尿酸ナトリウムＩ １３１、ヨードピラセトＩ １２５、ヨードキノール、ヨードキサム酸メグルミン、ヨードキサム酸（ｉｏｄｏｘａｍｉｅ ａｃｉｄ）、イオグリシン酸、塩酸イオフェタミンＩ １２３、イオフラ

トール、イオグルコール、イオグルコミド、イオグリカム酸、イオグラミド（ｉｏｇｕｌａｍｉｄｅ）、イオヘキシル（ｉｏｈｅｘｙｌ）、イオメプロール、イオメチン（ｉｏｍｅｔｈｉｎ）Ｉ　１２５、イオパミドール、イオパノ酸、イオペントール、イオフェンジラート、イオプロセム酸、イオプロミド、イオプロン酸、イオピドール、イオピドン、イオピロール（ｉｏｐｙｒｏｌ）、イオセファム酸、イオセル酸、イオスラミドメグルミン、イオスメト酸、イオタスル、イオテトル酸、イオタラム酸ナトリウム、イオタラム酸、イオトリシド（ｉｏｔｒｉｓｉｄｅ）、イオトロラン、イオトロクス酸、イオチロシンＩ　１３１、イオベルソール、イオキサグル酸ナトリウム、イオキサグル酸メグルミン、イオキサグル酸、イオキシラン、イオキソトリゾ酸、イパジリド、イペノキサゾン、イピダクリン、イポド酸カルシウム、イポメアノール、４－、臭化イプラトロピウム、イプリフラボン、イプリンドール、イプロフェニン、イプロニダゾール、イプロプラチン（ｉｐｒｏｐｌａｔｉｎ）、塩酸イプロキサミン、イプサピロン、イルベサルタン、イリノテカン、イルロキサシン、イロプラクト（ｉｒｏｐｌａｃｔ）、イルソグラジン、イルテマゾール（ｉｒｔｅｍａｚｏｌｅ）、イサルステイン、イサモキソール、イスボグレル、イセパマイシン、イソベンガゾール、イソブタンベン、イソカルボキサジド、イソコナゾール、イソエタリン、イソフロキシテピン、酢酸イソフルプレドン、イソフルラン、イソフルロフェート（ｉｓｏｆｌｕｏｒｏｐｈａｔｅ）、イソホモハリコンドリン（ｉｓｏｈｏｍｏｈａｌｉｃｏｎｄｒｉｎ）Ｂ、イソロイシン、塩酸イソマゾール、塩酸イソミラミン、イソニアジド、ヨウ化イソプロパミド、イソプロピルアルコール、イソプロピルウノプロストン、塩酸イソプロテレノール、イソソルビド、一硝酸イソソルビド、イソチキミド（ｉｓｏｔｉｑｕｉｍｉｄｅ）、イソトレチノイン、イソキセパク、イソキシカム、塩酸イソクスプリン、イスラジピン、イタメリン、イタセトロン、イタジグレル、イトプリド、イトラコナゾール、イベルメクチン、ジャスプラキノリド、ジョサマイシン、カハラリドＦ、カラフンギン、硫酸カナマイシン、塩酸ケタミン、ケタンセリン、ケタゾシン、ケタゾラム、ケトキサール、フマル酸ケチプラミン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトルファノール（ｋｅｔｏｒｆａｎｏｌ）、ケトロラク、フマル酸ケトチフェン、キタサマイシン、塩酸ラベタロール、ラシジピン、ラシジピン、ラクチトール、ラクチビシン、ラエンネック、ラフチジン、ラメラリン－ｎトリアセテート、ラミフィバン、ラミブジン、ラモトリギン、ラノコナゾール、ラノキシン、ランペリゾン、ランレオチド、ランソプラゾール、ラタノプロスト、ラテリチン、ラウロカプラム、ラウリル臭化イソキノリン、コハク酸ラボルチジン、ラザベミド、レシミビド、レイナマイシン、レミルジピン、レミノプラゾール、レネルセプト、レニキンシン、レノグラスチム、レンペロン、硫酸レンチナン、レプチン、レプトルスタチン、レルカニジピン、レルゴトリル、レリセトロン、塩酸レチミド、レトラズリル、レトロゾール、ロイシン、ロイコマイシン（ｌｅｕｃｏｍｙｚｉｎ）、酢酸ロイプロリド、ロイプロリド＋エストロゲン＋プロゲステロン－、リューブロレリン、コハク酸レバムフェタミン、レバミソール、ラクトビオン酸レブドブタミン、レブクロマカリム、レベチラセタム、レベイクロセリン（ｌｅｖｅｙｃｌｏｓｅｒｉｎｅ）、レボベタキソロール、レボブノロール、レボブピバカイン、レボカバスチン、レボカルニチン、レボドパ、レボドロプロピジン（Ｌｅｖｏｄｒｏｐｒｏｐｉｚｉｎｅ）、レボフロキサシン、レボフラルタドン、レボロイコボリンカルシウム、酢酸レボメタジル、酢酸レボメタジル塩酸塩、レボモプロロール、塩酸レボナントラドール、レボノルデフリン、レボノルゲストレル、ナプシル酸レボプロポキシフェン、レボプロピルシリンカリウム、レボルメロキシフェン、酒石酸レボルファノール、レボシメンダン、レボスルピリド、レボ

チロキシンナトリウム、塩酸レボキサドロール、レキシパファント、レキシスロマイシン、リアロゾール、リベンザプリル、塩酸リダミジン、リドカイン、リドフェニン、リドフラジン、リファリジン、リフィブラート、リフィブロール、リナロテン、リンコマイシン、直鎖状ポリアミンアナログ、リノグリリド、リノピルジン、リノトロバン、リンシドミン、リンチトリプト（ｌｉｎｔｉｔｒｉｐｔ）、リントプリド、リオチロニンＩ　１２５、リオチロニンナトリウム、リオトリックス、リレキサプリド（ｌｉｒｅｘａｐｒｉｄｅ

）、リシノプリル、リッソクリナミド７、硫酸リキサジノン、ロバプラチン、ロベンザリットナトリウム、ロブカビル、ロデラベン（ｌｏｄｅｌａｂｅｎ）、ロドキサミド、塩酸ロフェミゾール、シュウ酸ロフェンタニル、塩酸ロフェプラミン、塩酸ロフェキシジン、ロンブリシン、ロメフロキサシン、ロメリジン、塩酸ロメトラリン、ロメトレキソール、ロモフンギン、ロルノキシカム（ｌｏｍｏｘｉｃａｍ）、ロムスチン、ロナパレン、ロナゾラク、ロニダミン、塩酸ロペラミド、ロラカルベフ、塩酸ロラジュミン、ロラタジン、ロラゼパム、ロルバマート、塩酸ロルカイニド（ｌｏｒｃａｍｉｄｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、ロレクレゾール、ロレイナドール（Ｌｏｒｅｉｎａｄｏｌ）、ロルグルミド、ロルメタゼパム、ロルノキシカム、ロルノキシカム、ロルタラミン、ロルザホン（ｌｏｒｚａｆｏｎｅ）、ロサルタン、ロシガモン、ロソキサントロン、塩酸ロスラジン、ロテプレドノール、ロバスタチン、ロビリド、ロキサピン、ロキソリビン、ルベルゾール、塩酸ルカントン、ルフィロニル、メシル酸ルロセトロン、ルルトテカン、黄体形成ホルモン、ルテチウム、酢酸ルトレリン、ルジンドール、リアポラートナトリウム、リセタミン、リジカマイシン、リジマイシン（ｌｙｄｉｍｙｃｉｎ）、リネストレノール、リプレシン、リジン、リソフィリン、リゾスタフィン、溶解性ペプチド、マヅラミシン、マフェニド、マガイニン２アミド、サリチル酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、マグノロール、マイタンシン、マレタマー（ｍａｌｅｔｈａｍｅｒ）、マロトクロメン、マロトジャポニン、マロチラート、マロチラート、マンガホジピール、マニジピン、マニワマイシンＡ（ｍａｎｉｗａｍｙｃｉｎ　Ａ）、マンニトール、マンノスタチンＡ、マニュマイシンＥ、マニュマイシンＦ、マピナスチン、マプロチリン、マリマスタット、マーテック（Ｍａｒｔｅｋ）１５８７０８、マーテック９２２１１、マソプロコール、マスピン、マッセトリド、マトリライシン阻害剤、メイタンシン、コハク酸マザペルチン、マジンドール、メベンダゾール、塩酸メベベリン、メブロフェニン、メブタメート、塩酸メカミラミン、塩酸メクロレタミン、メクロサイクリン、メクロフェナム酸ナトリウム、メクロカロン、メクロリソンジブチラート、塩酸メダゼパム、メドリノン、メドロゲストン、メドロキサロール、メドロキシプロゲステロン、メドリゾン、塩酸メクリジン（ｍｅｅｌｉｚｉｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、メフェナム酸、メフェニジル、塩酸メフェノレックス、メフェキサミド、塩酸メフロキン、メフルシド、メガロマイシンリン酸カリウム、酢酸メゲストロール、メグルミン、メグルトール、酢酸メレンゲストロール、塩酸メリトラセン、メルファラン、塩酸メモチン、塩酸メナビタン、メノクトン、メノガリル、メノトロピン、硫酸メオベンチン、メパルトリシン、臭化メペンゾラート、塩酸メペリジン、硫酸メフェンテルミン、メフェニトイン（ｍｅｐｈｅｎｙｌｏｉｎ）、メフォバルビタール、塩酸メピバカイン、メプロバメート、塩酸メプタジノール、メキドクス、メラレインナトリウム、メルバロン、メルカプトプリン、塩化メルクフェノール、水銀、アンモニア化物、メリソプロールＨｇ１９７、メロペネム、メサラミン、メセクラゾン、メソリダジン、メステロロン、メストラノール、塩酸メスプリン、塩酸メタロール、メタプロテレノールポリスチレックス、重酒石酸メタラミノール、メタキサロン、メテネプロスト、メテレリン、メトホルミン、塩化メタコリン、メタサイクリン、塩酸メタドン、酢酸メタジル、メタルチアジド、塩酸メタンフェタミン、メタカロン、メタゾラミド、メトジラジン、メテナミン、酢酸メテノロン、メテトイン、メチシリンナトリウム、メチマゾール、メチオニナーゼ、メチオニン、メチサゾン、塩酸メチキセン、メトカルバモール、メトヘキシタールナトリウム、メトフォリン、メトトレキサート、メトトリメプラジン、メトキサトン（ｍｅｔｈｏｘａｔｏｎｅ）、メトキシフルラン、メトスクシミド、メチクロチアジド、パルモキシル酸メチル１０、硝酸メチルアトロピン、塩化メチルベンゼトニウム、メチルドパ、塩酸メチルドパ、メチレンブルー、マレイン酸メチルエルゴノビン、Ｒ－αメチルヒスタミン、メチルイノシンモノホスフェート、塩酸メチルフェニデート、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、二酢酸メチノジオール（ｍｅｔｈｙｎｏｄｉｏｌ　ｄｉａｃｅｌａｔｅ）、メチセルジド、マレイン酸メチセルジド、メチアミド、メチアピン、メチオプリム、メチパミド（ｍｅｔｉｐａｍｉｄｅ）、メチプラノロール、塩酸メチゾリン、酢酸メトケファミド、メトクロプラミド、ヨウ化メトクリン、メトゲスト、メトラゾン、

メトピマジン、メトプリン、メトプロロール、メトキジン、メトリホナート、メトリザミド、メトリゾ酸ナトリウム、メトロニダゾール、メツレデパ、メチラポン、メチロシン、塩酸メキシレチン、メキスレノ酸カリウム、メズロシリン、アンホネリン酸（ｍｆｏｎｅｌｉｃ　ａｃｉｄ）、塩酸ミアンセリン、ミベフラジル、二塩酸ミベフラジル、ミボレロン、ミケラミンＢ、ミコナゾール、ミクロコリンＡ、ミダフルル、塩酸ミダゾラム、ミドドリン、ミフェプリストン、ミホバート、ミグリトール、ミラセミド、ミラメリン、ミルドロナート、ミレンペロン、ミリペルチン、ミルナシプラン、ミルリノン、ミルテホシン、塩酸ミンバン、ミナプリン、ミナキソロン、ミノクロミル、ミノサイクリン、ミノキシジル、塩酸ミオフラジン、ミオカマイシン、ミプラゴシド（ｍｉｐｒａｇｏｓｉｄｅ）、ミルフェンタニル、ミリモスチム、塩酸ミリンカマイシン、マレイン酸ミリセトロン（ｍｉｒｉｓｅｔｒｏｎ　ｍａｌｅａｔｅ）、ミルタザピン、ミスマッチ二本鎖ＲＮＡ、ミソニダゾール、ミソプロストール、ミチンドミド、ミトカルシン（ｍｉｔｏｃａｒｃｉｎ）、ミトクロミン（ｍｉｔｏｃｒｏｍｉｎ）、ミトギリン、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトマルシン（ｍｉｔｏｍａｌｃｉｎ）、マイトマイシン、ミトナフィド、ミトスペル（ｍｉｔｏｓｐｅｒ）、ミトタン、ミトキサントロン、塩化ミバクリウム、ミバゼロール、ミキサンプリル、ミキシジン、ミゾラスチン、ミゾリビン、モクロベミド、モダフィニル、硫酸モダリン、モデカイニド（ｍｏｄｅｃａｍｉｄｅ）、モエキシプリル、モファロテン、塩酸モフェギリン、モフェゾラク、モルグラモスチム、モリナゾン、塩酸モリンドン、モルシドミン、モメタゾン、マレイン酸モナテピル、モネンシン、モノクタノイン（ｍｏｎｏｃｔａｎｏｉｎ）、モンテルカストナトリウム、モンチレリン、モピダモール、モラシジン、酒石酸モランテル、モリシジン、モルニフルメート、硫酸モルヒネ、モルイン酸ナトリウム、モサプラミン、モサプリド、モチリド、モトレチニド、モキサラクタム二ナトリウム、モキサゾシン、モキシラプリン（ｍｏｘｉｒａｐｒｉｎｅ）、モクスニダゾール、モクソニジン、流行性耳下腺炎皮膚試験抗原、マスタード抗がん剤、ムゾリミン、ミカペルオキシドＢ、ミコフェノール酸、ミリアポロン、ナバゼニル、ナビロン、塩酸ナビタン、塩酸ナボクタート（ｎａｂｏｃｔａｔｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、ナブメトン、Ｎ－アセチルジナリン、ナダイド、ナジフロキサシン、ナドロール、ナドロパリンカルシウム、ナファドトリド、ナファモスタット、ナファレリン、ナフシリンナトリウム、ナフェノピン、塩酸ナフィミドン、ナフロコルト、リンゴ酸ナホミン、塩酸ナフォキシジン、シュウ酸ナフロニル、塩酸ナフチフィン、ナフトピジル、ナグリバン（ｎａｇｌｉｖａｎ）、ナグレスチプ（ｎａｇｒｅｓｔｉｐ）、塩酸ナルブフィン、ナリジクス酸ナトリウム、ナリジクス酸、ナルメフェン、塩酸ナルメキソン、ナロキソン＋ペンタゾシン、ナルトレキソン、ナモキシラート（ｎａｍｏｘｙｒａｔｅ）、フェンプロピオン酸ナンドロロン、塩酸ナントラドール、塩酸ナパクタジン、ナパジシル酸、塩酸ナパメゾール、ナパビイン（ｎａｐａｖｉｉｎ）、塩酸ナファゾリン、ナフテルピン、ナプロキセン、ナプロキソール、ナプサガトラン、塩酸ナラノール、ナラシン、ナラトリプタン、ナルトグラスチム、ナサルプラーゼ、ナタマイシン、ナテプラーゼ（ｎａｔｅｐｌａｓｅ）、塩酸ナキサゴリド、ネビボロール、ネブラマイシン、ネダプラチン、ネドクロミル、塩酸ネファゾドン、塩酸ネフルモジド（ｎｅｆｌｕｍｏｚｉｄｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、塩酸ネホパム、マレイン酸ネレザプリン（ｎｅｌｅｚａｐｒｉｎｅ　ｍａｌｅａｔｅ）、塩酸ネマゾリン、ネモルビシン、パルミチン酸ネオマイシン、臭化ネオスチグミン、ネリドロン酸、硫酸ネチルマイシン、中性エンドペプチダーゼ、ノイトラマイシン、ネビラピン、塩酸ネキセリジン、ナイアシン、ニブロキサン、塩酸ニカルジピン、ニセルゴリン、ニクロサミド、ニコランジル、ニコチニルアルコール、ニコチン、ニフェジピン、ニフィルメロン（ｎｉｆｉｒｍｅｒｏｎｅ）、ニフルリジド、ニフラデン、ニフラルデゾン、ニフラテル、ニフラトロン、ニフルダジル、ニフリミド（ｎｉｆｕｒｉｍｉｄｅ）、ニフルピリノール、ニフルキナゾール（ｎｉｆｕｒｑｕｉｎａｚｏｌ）、ニフルチアゾール、ニルタミド、ニルバジピン、ニマゾン、ニモジピン、ニペロチジン、ニラボリン、ニリダゾール、ニサマイシン、メシル酸ニスブテロール、ナイシン、ニソバマート、ニソルジピン、ニソキセチン、酢酸ニステリム、ニタルソン、ニタゾキサニド（ｎｉｔａｚｏｘａ

ｍｉｄｅ）、ニテカポン、塩酸ニトラフダム、塩酸ニトララミン、塩酸ニトラミソール、ニトラゼパム、ニトレンジピン、ニトロサイクリン、ニトロダン、ニトロフラントイン、ニトロフラゾン、ニトログリセリン、ニトロメルソール、ニトロミド、クエン酸ニトロミフェン、亜酸化窒素、窒素酸化物抗酸化剤、ニトルリン（ｎｉｔｒｕｌｌｙｎ）、ニバゾール、ニビメドンナトリウム、ニザチジン、ノベラスチン、ノコダゾール、ノガラマイシン、臭化ノリニウム（ｎｏｌｉｎｉｕｍ　ｂｒｏｍｉｄｅ）、マレイン酸ノミフェンシン、塩酸ノルアシメタドール、ノルボレトン、重酒石酸ノルエピネフリン、ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルフロキサシン、ノルフルラン、ノルゲスチメート、ノルゲストメト、ノルゲストレル、塩酸ノルトリプチリン、ノスカピン、ノボビオシンナトリウム、Ｎ－置換ベンズアミド（ｂｅｎｚａｉｍｉｄｅｓ）、ヌフェノキソール、ニレストリオール、ニスタチン、Ｏ６－ベンジルグアニン、塩化オビドキシム、オカペリドン、塩酸オクフェンタニル、オシナプロン、オクタン酸、オクタザミド、塩酸オクテニジン、オクトドリン、オクトレオチド、リン酸オクトリプチリン、オフロキサシン、オフォルミン（ｏｆｏｒｍｉｎｅ）、オキセノン、オランザピン、オリゴヌクレオチド、オロパタジン、オルプリノン、オルサラジン、オルサラジンナトリウム、オルバニル、オメプラゾール、オナプリストン、オンダンセトロン、オンタゾラスト、卵成熟抑制因子、塩酸オピプラモール、オラシン（ｏｒａｃｉｎ）、硝酸オルコナゾール（ｏｒｃｏｎａｚｏｌｅ　ｎｉｔｒａｔｅ）、オルゴテイン、オルリスタット（ｏｒｌｉｓｌａｔ）、オルマプラチン、オルメトプリム、オルニダゾール、オルパノキシン、クエン酸オルフェナドリン、オサテロン、オテンゼパド、オキサシリンナトリウム、オキサグレラート、オキサリプラチン、塩酸オキサマリン、オキサミソール（ｏｘａｍｉｓｏｌｅ）、オキサムニキン、オキサンドロロン、パモ酸オキサンテル、塩酸オキサプロチリン、オキサプロジン、オキサルバゾール、
オキサトミド、オキサウノマイシン、オキサゼパム、オクスカルバゼピン、オキセンドロン、オキセサゼイン、フマル酸オキセトロン、オクスフェンダゾール、オクスフェニシン、オキシベンダゾール、オキシコナゾール、オキシドパミン、オキシドロン酸、塩酸オキシフンギン、オキシロルファン、オキシモナム、オキシモナムナトリウム、オキシペロミド、オキシラセタム、オキシラミド、オキシスラン、塩酸オクスメチジン、オキソジピン、フェンプロピオン酸オキソゲストン、オキソリニン酸、塩酸オクスプレノロール、オクストリフィリン、塩化オキシブチニン、オキシクロロセン、オキシコドン、塩酸オキシメタゾリン、オキシメトロン、塩酸オキシモルホン、オキシペルチン、オキシフェンブタゾン、オキシプリノール、オキシテトラサイクリン、オキシトシン、オザグレル、オゾリノン、パクリタキセル、パラウアミン、パルジマイシン、パリナビル、パルミトイルリゾキシン、パルモキシル酸ナトリウム、パマクエシド、硫酸パマトロール、パミコグレル、パミドロン酸二ナトリウム、パミドロン酸、パナジプロン、パナメシン、パナキシトリオール、パンコプリド、臭化パンクロニウム、パニペネム、パンノリン、パノミフェン、パンテチン、パントプラゾール、塩酸パパベリン、パラバクチン、パラクロロフェノール、パラアルデヒド、酢酸パラメタゾン、塩酸パラニリン、臭化パラペンゾラート、パモ酸パラロサニリン、パルベンダゾール、塩酸パルコナゾール、パレゴリック、硫酸パレプチド、塩酸パルギリン、パルナパリンナトリウム、硫酸パラモマイシン、パロキセチン、パルテノリド、パルトリシン、パウロマイシン、パゼリプチン、パジナクロン、パゾキシド、パズフロキサシン、ペフロキサシン、ペグアスパルガーゼ、ペゴルゴテイン（ｐｅｇｏｒｇｏｔｅｉｎ）、塩酸ペランセリン、ペルデシン、ペリオマイシン（ｐｅｌｉｏｍｙｃｉｎ）、ペルレチン（ｐｅｌｒｅｔｉｎ）、塩酸ペルリノン、ペメドラク（ｐｅｍｅｄｏｌａｃ）、硝酸ペメリド、ペミロラスト、ペモリン、ペナメシリン、硫酸ペンブトロール、ペンシクロビル、ペンフルリドール、ペニシリンＧベンザチン、ペニシリンＧカリウム、ペニシリンＧプロカイン、ペニシリンＧナトリウム、ペニシリンＶ、ペニシリンＶベンザチン、ペニシリンＶヒドラバミン、ペニシリンＶカリウム、ペンタバマート、四硝酸ペンタエリスリトール、ペンタフシド（ｐｅｎｔａｆｕｓｉｄｅ）、ペンタミジン、ペンタモルホン、ペンタムスチン（ｂｅｎｔａｍｕｓｔｉｎｅ）、メチル硫酸ペンタピペリウム、ペ

ンタゾシン、ペンテト酸、マレイン酸ペンチアピン、ペンチゲチド、ペンチソミシン、ペンチジドンナトリウム、ペントバルビタール、ペントモン（ｐｅｎｔｏｍｏｎｅ）、ペントプリル、ペントサン、ペントスタチン、ペントキシフィリン、ペントリニトロール、ペントロゾール（ｐｅｎｔｒｏｚｏｌｅ）、硫酸ペプロマイシン、ペプスタチン、ペルフルブロン、ペルホファミド（ｐｅｒｆｏｆａｍｉｄｅ）、ペルホスファミド、ペルゴリド、マレイン酸ペルヘキシリン（ｐｅｒｈｅｘｙｌｉｎｅ　ｍａｌｅａｔｅ）、ペリリルアルコール、ペリンドプリル、ペリンドプリラト、ペルラピン、ペルメトリン、ペロスピロン、ペルフェナジン、フェナセミド、フェナリジン、フェナジノマイシン、塩酸フェナゾピリジン、フェンブタゾンナトリウムグリセラート、フェンカルバミド、塩酸フェンシクリジン、酒石酸フェンジメトラジン、硫酸フェネルジン、塩酸フェンメトラジン、フェノバルビタール、塩酸フェノキシベンザミン、フェンプロクモン、フェンセリン、フェンスクシナール（ｐｈｅｎｓｕｃｃｉｎａｌ）、フェンスクシミド、フェンテルミン、塩酸フェンテルミン、メシル酸フェントラミン、ペントキシフィリン（ｐｈｅｎｔｏｘｉｆｙｌｌｉｎｅ）、アミノサリチル酸フェニル、酢酸フェニル、フェニルアラニン、フェニルアラニルケトコナゾール、フェニルブタゾン、塩酸フェニレフリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、フェニルプロパノールアミンポリスチレックス、塩酸フェニラミドール、フェニトイン（ｐｈｅｎｙｌｏｉｎ）、ホスファターゼ阻害剤、フィゾスチグミン、ピセナドール、ピシバニール、ピコトリンジオラミン、ピクロリブ（ｐｉｃｒｏｌｉｖ）、ピクメテロール、ピドチモド、ピファミン（ｐｉｆａｍｉｎｅ）、ピロカルピン、ピルシカイニド（ｐｉｌｓｉｃａｍｉｄｅ）、ピマゲジン、塩酸ピメチン、ピミルプロスト、ピモベンダン、ピモジド、ピナシジル、ピナドリン、ピンドロール、ピネノール（ｐｉｎｎｅｎｏｌ）、ピノセンブリン（ｐｉｎｏｃｅｂｒｉｎ）、塩酸ピノキセピン、ピオグリタゾン、ピパンペロン、ピパゼタート、臭化ピペクロニウム、ピペラセタジン、ピペラシリンナトリウム、マレイン酸ピペラミド、ピペラジン、ピポブロマン、ピポスルファン、パルミチン酸ピポチアジン、塩酸ピポキソラン、ピプロゾリン、塩酸ピキンドン、塩酸ピキジル、ピラセタム、塩酸ピランダミン、ピラルビシン、ピラズモナムナトリウム、ピラゾラク、ピルベニシリンナトリウム、酢酸ピルブテロール、ピレンペロン、塩酸ピレンゼピン、ピレタニド、ピルフェニドン、ピリジシリンナトリウム、ピリドロナートナトリウム（ｐｉｒｉｄｒｏｎａｔｅ　ｓｏｄｉｕｍ）、ピリプロスト、ピリトレキシム、塩酸ピルリマイシン、ピルリンドール、ピルマグレル、塩酸ピルメノール、ピルナビン、ピロクトン、ピロダビル、ピロドマスト、酒石酸ピログリリド、ピロラート、ピロラザミド、塩酸ピロキサントロン（ｐｉｒｏｘａｎｔｒｏｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、ピロキシカム、ピロキシモン、ピルプロフェン、ピルキノゾール、ピルシドミン、プレニラミン、ピタバスタチン、脳下垂体後葉、塩酸ピバンピシリン、ピボプリル、ピゾチリン、プラセチン（ｐｌａｃｅｔｉｎ）Ａ、白金化合物、白金－トリアミン錯体、プリカマイシン、プロメスタン、ポビルカストエダミン、ポドフィロックス、ウルシエキス、メチル硫酸ポルジン、ポリグルサム（ｐｏｌｉｇｌｕｓａｍ）、ポリグナートナトリウム（ｐｏｌｉｇｎａｔｅ　ｓｏｄｉｕｍ）、硫酸ポリミキシンＢ、ポリチアジド、ポナルレスタット、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、塩化カリウム、ヨウ化カリウム、過マンガン酸カリウム、ポビドンヨード、プラクトロール、塩化プラリドキシム、塩酸プラミラセタム、塩酸プラモキシン、塩化プラノリウム、マレイン酸プラバドリン、プラバスタチン（プラバコール（ｐｒａｖａｃｈｏｌ））、プラゼパム、プラゾシン、塩酸プラゾシン、プレドナザート（ｐｒｅｄｎａｚａｔｅ）、プレドニカルベート、プレドニムスチン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバール、コハク酸プレグネノロン、塩酸プレナルテロール、塩酸プリデフィン、プリフェロン（ｐｒｉｆｅｌｏｎｅ）、塩酸プリロカイン、プリロセック（ｐｒｉｌｏｓｅｃ）、リン酸プリマキン、プリミドロール、プリミドン、プリニビル（ｐｒｉｎｉｖｉｌ）、プリノミドトロメタミン、プリノキソダン、塩酸プリジジロール、塩酸プロアジフェン、プロベネシド、プロビクロミルカルシウム、プロブコール、塩酸プロカインアミド、塩酸プロカイン、塩酸プロカルバジン、塩酸プロカテロール、プロクロルペラジン、プロシノニド、プロクロノール、塩酸プロシクリジン、塩酸プロジ

リジン、プロドール酸、塩酸プロファドール、プロガビド、プロゲステロン、プログルミド、ヒトプロインスリン、プロリン、塩酸プロリンタン、塩酸プロマジン、塩酸プロメタジン、塩酸プロパフェノン、プロパゲルマニウム、プロパニジド、臭化プロパンテリン、塩酸プロパラカイン、硝酸プロパチル、プロペントフィリン、塩酸プロペンゾラート、プロピカシン、プロピオマジン、プロピオン酸、プロピオニルカルニチン、Ｌ－、プロピラム、プロピラム＋パラセタモール、プロピベリン、プロポフォール、塩酸プロポキシカイン、塩酸プロポキシフェン、塩酸プロプラノロール、プロパルシド（ｐｒｏｐｕｌｓｉｄ）、プロピルビス－アクリドン、プロピルヘキセドリン、プロピリオドン、プロピルチオウラシル、プロカゾン、プロレノアートカリウム、塩酸プロロキサン、プロスシラリジン、プロスタレン（ｐｒｏｓｔａｌｅｎｅ）、プロストラチン、硫酸プロタミン、プロテグリン、プロチレリン、プロトスフロキサシン（ｐｒｏｔｏｓｕｆｌｏｘａｃｉｎ）、塩酸プロトリプチリン、プロキサゾール、クエン酸プロキサゾール、プロキシクロミル、酒石酸プロキソルファン、プルリフロキサシン、塩酸プソイドエフェドリン、ピューロマイシン、プルプリン、ピラブロム（ｐｙｒａｂｒｏｍ）、ピランテル、パモ酸塩、ピラジナミド、ピラゾフリン、ピラゾロアクリジン、臭化ピリドスチグミン、マレイン酸ピリラミン、ピリメタミン、ピリノリン、ピリチオンナトリウム、ピリチオン亜鉛、塩酸ピロバレロン、マレイン酸ピロキサミン、ピロカイン、塩酸ピロリフェン、ピロールニトリン（ｐｙｒｒｏｉｎｉｔｒｉｎ）、パモ酸ピルビニウム、メシル酸クアダゾシン、クアゼパム、クアジノン、クアゾジン、クアゾラスト、クエチアピン、キフラポン、キナゴリド、キナルジンブルー、キナプリル、キナプリラト、塩酸キナゾシン、キンボロン、キンクトラート（ｑｕｉｎｃｔｏｌａｔｅ）、酢酸キンデカミン、臭化キンドニウム、塩酸キネロラン、キネストロール、キンファミド、酢酸キンゲスタノール、キンゲストロン、グルコン酸キニジン、塩酸キニエロラン（ｑｕｉｎｉｅｌｏｒａｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、硫酸キニーネ、塩酸キンピロール、硫酸キンテレノール、臭化キヌクリウム、キヌプリスチン、マレイン酸キパジン、ラベプラゾールナトリウム、ラセフェニコール、ラセピネフリン、ｒａｆアンタゴニスト、ラフォキサニド（ｒａｆｏｘａｍｉｄｅ）、ラリトリン、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラマトロバン、ラミプリル、ラモプラニン、ラモセトロン、ラネル酸、ラニマイシン（ｒａｎｉｍｙｃｉｎ）、ラニチジン、ラノラジン、インド蛇木（ｒａｕｗｏｌｆｉａ　ｓｅｒｐｅｎｔｉｎａ）、レカイナム、塩酸レカイナム、レクラゼパム、レガビルマブ、レグラモスチム（ｒｅｇｒａｍｏｓｔｉｍ）、リラキシン、レロマイシン、塩酸レマセミド、塩酸レミフェンタニル、レミプロストール、レモキシプリド、レピリナスト、レプロマイシン、塩酸レプロテロール、レセルピン、レシニフェラトキシン（ｒｅｓｉｎｆｅｒａｔｏｘｉｎ）、レゾルシノール、脱メチル化レテリプチン、レチクロン（ｒｅｔｉｃｕｌｏｎ）、レビパリンナトリウム、レビジノン、レニウムｒｅ　１８６エチドロネート、リゾキシン、リバミノール（ｒｉｂａｍｉｎｏｌ）、リバビリン、リボプリン、リボザイム、リカセトロン、リドグレル、リファブチン、リファメタン、リファメキシル、リファミド、リファンピン、リファペンチン、リファキシミン、レチンアミド、リロピロックス、リルゾール、リマンタジン、塩酸リムカゾール、リメキソロン、臭化水素酸リミテロール、リモプロギン、リオジピン、リオプロスチル、リパゼパム、リピサルタン（ｒｉｐｉｓａｒｔａｎ）、リセドロン酸ナトリウム、リセドロン酸、リソカイン、塩酸リソチリド、リスペンゼピン、リスパダール、リスペリドン、リタンセリン、リチペネム、リトドリン、リトルカスト、リトナビル、安息香酸リザトリプタン、塩酸ロカスチン、臭化ロクロニウム、ロドカイン、ロフルラン、ログレチミド、ロヒツキン（ｒｏｈｉｔｕｋｉｎｅ）、ロキタマイシン、ロレタミシド（ｒｏｌｅｔａｍｉｃｉｄｅ）、ロルガミジン、ロリシプリン、ロリプラム、ロリテトラサイクリン、ロロジン、ロマザリット、ロムルチド、ロニダゾール、ロピニロール、塩酸ロピトイン、ロピバカイン、ロピジン、ロキニメクス、ロサミシン、ロソクサシン、ロトキサミン、ロキサチジン（ｒｏｘａｉｔｉｄｉｎｅ）、ロキサルソン、ロキシンドール、ロキシスロマイシン、ルビギノンＢ１、ルボキシル、ルフロキサシン、ルパタジン（ｒｕｐａｔｉｄｉｎｅ）、ルタマイシン、ルザドラン、サベルゾール、サフィンゴール、サフィロニル、サイント

ピン、サルブタモール、Ｒ－－、サルコレクス（ｓａｌｃｏｌｅｘ）、マレイン酸サレタミ
ド、サリチルアルコール、サリチルアミド、サリチル酸メグルミン、サリチル酸、サルメテロール、サルナセジイン（ｓａｌｎａｃｅｄｉｉｎ）、サルサラート、サメリジン、サンパトリラト、サンサイクリン、サンフェトリネム、塩化サンギナリウム、サペルコナゾール、サプリサルタン、サプロプテリン、サキナビル、塩酸サラフロキサシン、酢酸サララシン、ＳａｒＣＮＵ、サルコフィトールＡ、サルグラモスチム、サルモキシシリン、サルピシリン、サルポグレラート、サルプラーゼ、サテリノン、サチグレル、サツモマブペンテチド（ｓａｔｕｍｏｍａｂ　ｐｅｎｄｅｔｉｄｅ）、Ｓｃｈｉｃｋ試験対照、スコパフンギン、臭化水素酸スコポラミン、塩酸スクラザイピン（ｓｃｒａｚａｉｐｉｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、ｓｄｉ　１模倣体、セカルシフェロール、セコバルビタール、シールゾーン（ｓｅｅｌｚｏｎｅ）、酢酸セグリチド、セレギリン、塩酸セレギリン、硫化セレン、セレノメチオニンｓｅ　７５、セルホテル、セマチリド、センデュラマイシン、セモチアジル、セムスチン、センスオリゴヌクレオチド、塩化セパゾニウム、塩酸セペリドール、セプリロース（ｓｅｐｒｉｌｏｓｅ）、塩酸セプロキセチン、酢酸セラクチド（ｓｅｒａｃｔｉｄｅ　ａｃｅｔａｔｅ）、マレイン酸セルゴレキソール、セリン、セルメタシン、酢酸セルモレリン、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリン、セチプチリン、セトペロン、セビルマブ（ｓｅｖｉｒｕｍａｂ）、セボフルラン、セゾラミド、シボピルジン、塩酸シブトラミン、シグナル伝達阻害剤、シランドロン、シリピド（ｓｉｌｉｐｉｄｅ）、シルテプラーゼ、硝酸銀、シメンダン、シムトラゼン、シンバスタチン、シンカリド、シネフンギン、シニトロジル、シンナビドール（ｓｉｎｎａｂｉｄｏｌ）、シパトリギン、シロリムス、シソマイシン、シトグルシド、シゾフィラン（ｓｉｚｏｆｕｒａｎ）、ソブゾキサン、アミロ硫酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウムＩ１２３、ニトロプルシドナトリウム、ナトリウムオキシベート、フェニル酢酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ソルベロール（ｓｏｌｖｅｒｏｌ）、酒石酸ソリペルチン、ソマラポール（ｓｏｍａｌａｐｏｒ）、塩酸ソマンタジン、ソマトメジンＢ、ソマトメジンＣ、ソマトレム、ソマトロピン、ソメノポル（ｓｏｍｅｎｏｐｏｒ）、ソミドボブ（ｓｏｍｉｄｏｂｏｖｅ）、ソネルミン（ｓｏｎｅｒｍｉｎ）、ソルビニル、ソリブジン、ソタロール、塩酸ソテレノール、スパルフロキサシン、スパルホス酸ナトリウム（ｓｐａｒｆｏｓａｔｅ　ｓｏｄｉｕｍ）、スパルホス酸（ｓｐａｒｆｏｓｉｃ　ａｃｉｄ）、スパルソマイシン、硫酸スパルテイン、塩酸スペクチノマイシン、スピカマイシンＤ、スピペロン、メシル酸スピラドリン、スピラマイシン、塩酸スピラプリル、スピラプリラト、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロノラクトン、スピロプラチン（ｓｐｉｒｏｐｌａｔｉｎ）、スピロキサソン、スプレノペンチン、スポンギスタチン１、スプロジアミド（ｓｐｒｏｄｉａｍｉｄｅ）、スクアラミン、塩酸スタリマイシン、ピロリン酸第一スズ、第一スズ硫黄コロイド、スタノゾロール、スタトロン、スタウロスポリン、スタブジン、ステフィマイシン、酢酸ステンボロン、ステプロニン、ヨウ化スチルバジウム、ヨウ化スチロニウム（ｓｔｉｌｏｎｉｕｍ　ｉｏｄｉｄｅ）、スチピアミド、スチリペントール、ストバジン、硫酸ストレプトマイシン、ストレプトニコジド（ｓｔｒｅｐｔｏｎｉｃｏｚｉｄ）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ストロメライシン阻害剤、塩化ストロンチウムＳｒ　８９、サクシブン（ｓｕｃｃｉｂｕｎ）、サクシマー、塩化スクシニルコリン、スクラルファート、スクロソファートカリウム、スドキシカム、スフェンタニル、スホチジン（ｓｕｆｏｔｉｄｉｎｅ）、スラゼパム、スルバクタムピボキシル、硝酸スルコナゾール、スルファベンズ、スルファベンズアミド、スルファセタミド、スルファシチン、スルファジアジン、スルファドキシン、スルファレン、スルファメラジン、スルファメータ、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシン、スルファモキソール、スルファニル酸亜鉛、スルファニトラン、スルファサラジン、スルファソミゾール、スルファザメト、塩酸スルフィナロール、スルフィノシン、スルフィンピラゾン、スルフィソキサゾール、スルホミキシン、塩酸スルホンテロール、スルホキサミン、スリンダク（ｓｕｌｉｎｌｄａｃ）、スルマリン、スルニダゾール、

スロクチジル、スロフェヌル、スロペネム、シュウ酸スロキシフェン、スルピリド、スルプロストン、スルタミシリン、スルチアム、スルトプリド、スルカスト、スマロテン、スマトリプタン、サンシリンナトリウム（ｓｕｎｃｉｌｌｉｎ　ｓｏｄｉｕｍ）、スプロクロン（ｓｕｐｒｏｃｌｏｎｅ）、スプロフェン、スラジスタ（ｓｕｒａｄｉｓｔａ）、スラミン、スルホマー（ｓｕｒｆｏｍｅｒ）、マレイン酸スリカミド（ｓｕｒｉｃａｍｉｄｅ　ｍａｌｅａｔｅ）、スリトゾール、マレイン酸スロナクリン、硫酸スキセメリド、スワインソニン、シマカリム（ｓｙｍａｋａｌｉｍ）、シムクロセン、塩酸シメチン、合成グリコサミノグリカン、塩酸タシアミン（ｔａｃｉａｍｉｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、塩酸タクリン、タクロリムス、塩酸タランピシリン、タレラノール、タリソマイシン、タリムスチン、タルメタシン、タルニフルマート、塩酸タロプラム、タロサラート、塩酸タメトラリン、タモキシフェン、フマル酸タンプラミン、塩酸タムスロシン、塩酸タンダミン、タンドスピロン、タプゲン（ｔａｐｇｅｎ）、タプロステン、タソサルタン、タウロムスチン、タキサン、タキソイド、コハク酸タザドレン、タザノラスト、タザロテン、塩酸タジフィリン、タゾバクタム、タゾフェロン、塩酸タゾロール、テブフェロン、テブキン、ビシサートテクネチウムＴｃ　９９　ｍ（ｔｅｃｈｎｅｔｉｕｍ　Ｔｃ　９９　ｍ　ｂｉｃｉｓａｔｅ）、テクロザン、テコガランナトリウム（ｔｅｃｏｇａｌａｎ　ｓｏｄｉｕｍ）、テセロイキン（ｔｅｅｃｌｅｕｋｉｎ）、テフルラン、テガフール、テグレトール、テイコプラニン、テレンゼピン、テルラピリリウム（ｔｅｌｌｕｒａｐｙｒｙｌｉｕｍ）、テルメステイン、テルミサルタン、テロメラーゼ阻害剤、塩酸テロキサントロン、塩酸テルジピン、塩酸テマフロキサシン、メチル硫酸テマトロピウム、テマゼパム、テメラスチン、テモカプリル、テモシリン、テモポルフィン、テモゾロミド、テニダップ、テニポシド、テノサール、テノキシカム、テピリンドール、テポキサリン、テプロチド、テラゾシン、テルビナフィン、硫酸テルブタリン、テルコナゾール、テルフェナジン、テルフラボキサート、テルグリド、酢酸テリパラチド、テルラキレン、テルリプレシン、テロジリン、塩酸テロキサレン、テロキシロン（ｔｅｒｏｘｉｒｏｎｅ）、テルタトロール、テシカム、テシミド、テストラクトン、テストステロン、テトラカイン、テトラクロロデカオキシド、テトラサイクリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸テトラミゾール、テトラゾラストメグルミン、テトラゾミン、テトロホスミン、テトロキノン、テトロキソプリム、テトリダミン、タリブラスチン、サリドマイド、テオフィブラート、テオフィリン、チアベンダゾール、チアミプリン、チアンフェニコール、チアミラール、塩酸チアゼシム、塩化チアジナミウム、チエチルペラジン、チメルホナートナトリウム、チメロサール、チオコラリン、チオフェドリン（ｔｈｉｏｆｅｄｒｉｎｅ）、チオグアニン、チオマリノール、チオペンタールナトリウム、チオペラミド、チオリダジン、チオテパ、チオチキセン、塩酸チフェナミル、チフェンシリンカリウム、チラム、トザリノン、スレオニン、トロンビン、トロンボポエチン、トロンボポエチン模倣体、チマルファシン（ｔｈｙｍａｌｆａｓｉｎ）、チモポエチン受容体アゴニスト、チモトリナン、塩酸チロメダン、チロキシンＩ　１２５、チロキシンＩ　１３１、チアクリラスト、チアクリラストナトリウム、チアガビン、チアメニジン、チアネプチン、チアパファント（ｔｉａｐａｆａｎｔ）、塩酸チアパミル、塩酸チアラミド、チアゾフリン、チベネラストナトリウム、チボロン、チブル酸、プロピオン酸チカベソン、チカルボジン、チカルシリンクレシルナトリウム、チクラトン、チクロピジン、チクリナフェン、チエノキソロール、チフラクナトリウム（ｔｉｆｕｒａｃ　ｓｏｄｉｕｍ）、チゲモナムジコリン、チゲストール、塩酸チレタミン、塩酸チリジン、チリソロール、チルノプロフェンアルバメル（ｔｉｌｎｏｐｒｏｆｅｎ　ａｒｂａｍｅｌ）、塩酸チロロン、チルドロン酸二ナトリウム、チルドロン酸、チメフロン、酢酸チモベソン、チモロール、エチルエチオプルプリンスズ、チナビノール（ｔｉｎａｂｉｎｏｌ）、チミダゾール（ｔｉｍｉｄａｚｏｌｅ）、チンザパリンナトリウム、チオコナゾール、チオダゾシン、塩化チオドニウム、塩酸チオペリドン、チオピナク、塩酸チアスピロン、チオチジン、臭化チオトロピウム、チオキシダゾール、塩酸チペントシン（ｔｉｐｅｎｔｏｓｉｎ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、チプレダン、塩酸チプレノロール、チプリナストメグルミン、塩酸チプロピジル、チクエシド、塩酸チキナミ

ド、チランダリジギン、チラパザミン、チリラザド、チロフィバン、チロプラミド、二塩化チタノセン、チキサノクス、ピバル酸チキソコルトール、塩酸チザニジン、トブラマイシン、トカミド（ｔｏｃａｍｉｄｅ）、トカンフィル、塩酸トフェナシン、トラモロール、トラザミド、塩酸トラゾリン、トルブタミド、トルカポン、トルシクラート、トルファミド、トルガビド、ラモトリギン、トルイミドン、トリンダート、トルメチン、トルナフタート、トルポビドン（ｔｏｌｐｏｖｉｄｏｎｅ）Ｉ　１３１、トルピラミド、トルレスタット、トメルカスト、塩酸トモキセチン、メシル酸トナゾシン、トピラマート、トポテカン、塩酸トポテカン、トプセンチン、トプテロン、トキジン、トラセミド、トレミフェン、トルセミド、トシフェン、トスフロキサシン、全能性幹細胞因子、トラカゾラート、トラフェルミン、トラロニド、塩酸トラマドール、塩酸トラマゾリン、トランドラプリル、トラネキサム酸、トラニラスト、トランスカイニド（ｔｒａｎｓｃａｍｉｄｅ）、翻訳阻害剤、トラザノックス、塩酸トラゾドン、トラゾドン－ＨＣＬ、塩酸トレベンゾミン（ｔｒｅｂｅｎｚｏｍｉｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、塩酸トレフェンタニル、トレロキシナート、マレイン酸トレピパム、酢酸トレストロン、トレチノイン、トリアセチン、トリアセチルウリジン、トリアフンギン、トリアムシノロン、硫酸トリアンピジン、トリアムテレン、トリアゾラム、トリベノシド、トリカプリリン（ｔｒｉｃａｐｒｉｌｉｎ）、トリセタミド、トリクロルメチアジド、トリコヒアリン、トリシリビン、三クエン酸塩、トリクロフェノールピペラジン、トリクロホスナトリウム、トリクロニド、トリエンチン、トリフェナグレル、トリフラビン（ｔｒｉｆｌａｖｉｎ）、トリフロシン、トリフルバザム、トリフルミダート、塩酸トリフロペラジン、トリフルペリドール、トリフルプロマジン、塩酸トリフルプロマジン、トリフルリジン、塩酸トリヘキシフェニジル、トリロスタン、塩酸トリマゾシン、トリメゲストン、酒石酸トリメプラジン、トリメタジオン、カンシル酸トリメタファン、塩酸トリメトベンズアミド、トリメトプリム、トリメトジン、トリメトレキサート、トリミプラミン、トリモプロスチル、塩酸トリモキサミン、トリオレインＩ　１２５、トリオレインＩ　１３１、メシル酸トリオキシフェン（ｔｒｉｏｘｉｆｅｎｅ　ｍｅｓｙｌａｔｅ）、トリパミド、塩酸トリペレナミン、塩酸トリプロリジン、トリプトレリン、トリスルファピリミジン（ｔｒｉｓｕｌｆａｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｓ）、トロクロセンカリウム、トログリタゾン、トロラミン、トロレアンドマイシン、トロンボジピン（ｔｒｏｍｂｏｄｉｐｉｎｅ）、トロメタモール、塩酸トロパンセリン、トロピカミド、トロピンエステル、トロピセトロン、トロスペクトマイシン、トロバフロ
キサシン、トロビルジン、トリプトファン、ツベルクリン、塩化ツボクラリン、塩酸ツブロゾール、ツカルクソール（ｔｕｃａｒｃｓｏｌ）、ツロブテロール、ツロステリド、チバマート、チロゲニン、チロパノ酸ナトリウム、チロシン、チロスリシン、チルホスチン、ウベニメクス、ウルダゼパム、ウンデシレン酸、ウラシルマスタード、ウラピジル、尿素、ウレデパ、ウリジン三リン酸、ウロフォリトロピン、ウロキナーゼ、ウルソジオール、バラシクロビル、バリン、バルノクタミド、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、バルサルタン、バミカミド、バナデイン（ｖａｎａｄｅｉｎｅ）、バンコマイシン、バミノロール（ｖａｍｉｎｏｌｏｌ）、塩酸バピプロスト、バプレオチド、バリオリンＢ、バソプレシン、臭化ベクロニウム、ベラレソール、マレイン酸ベルナクリン、ベンラファキシン、塩酸ベラドリン（ｖｅｒａｄｏｌｉｎｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）、ベラミン（ｖｅｒａｍｉｎｅ）、塩酸ベラパミル、ベルジン、塩酸ベリロパム、ベルルカスト、ベロフィリン、ベロキサン（ｖｅｒｏｘａｎ）、ベルテポルフィン、ベスナリノン、ベキシビノール、ビダラビン、ビガバトリン、塩酸ビロキサジン、硫酸ビンブラスチン、クエン酸ビンブルニン、ビンコホス、ビンコナート、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシナート、硫酸ビンロイロシン、ビノレルビン、ビンポセチン、ビントペロール、ビンキサルチン（ｖｉｎｘａｌｔｉｎｅ）、硫酸ビンゾリジン（ｖｉｎｚｏｌｉｄｉｎｅ　ｓｕｌｆａｔｅ）、ビプロストール、バージニアマイシン、　ビリドフルビン（ｖｉｒｉｄｏｆｕｌｖｉｎ）、ビロキシム（ｖｉｒｏｘｉｍｅ）、ビタキシン（ｖｉｔａｘｉｎ）、ボラゾシン、ボリコナゾール、ボロゾール、ボキセ

ルゴリド、ワルファリンナトリウム、キサモテロール、キサノメリン、キサノキサートナトリウム、ニコチン酸キサンチノール、ゼミロフィバン、キセナリピン、キセンブシン、キシロバム、キシモプロフェン、キシパミド、メシル酸キソルファノール、トシル酸キシラミジン、塩酸キシラジン、塩酸キシロメタゾリン、 キシロース、ヤンガンビン、ザビシプリル、ザコプリド、ザフィルルカスト、ザルシタビン、ザレプロン、ザロスピロン、塩酸ザルチジン、ザルトプロフェン、ザナミビル、ザンキレン、ザノテロン、ザンタック、ザフィルルカスト（ｚａｒｉｒｌｕｋａｓｔ）、ザテブラジン、ザトセトロン、マレイン酸ザトセトロン、ゼナレスタット、メシル酸ゼナゾシン（ｚｅｎａｚｏｃｉｎｅ ｍｅｓｙｌａｔｅ）、ゼニプラチン（ｚｅｎｉｐｌａｔｉｎ）、ゼラノール、ジドメタシン、ジドブジン、ジフロシロン、ジランテル、ジラスコルブ、ジロートン、塩酸ジメルジン、ウンデシレン酸亜鉛、ジンドトリン、塩酸ジノコナゾール、ジノスタチン、塩酸ジンテロール、ジンビロキシム、ジプラシドン、ゾボルト（ｚｏｂｏｌｔ）、ゾフェノプリルカルシウム、ゾフェノプリラト、塩酸ゾラミン、塩酸ゾラゼパム、ゾレドロン酸（ｚｏｌｅｄｒｏｎｉｅ ａｃｉｄ）、塩酸ゾレルチン、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、ゾメピラックナトリウム、ゾメタピン、塩酸ゾニクレゾール、ゾニサミド、ゾピクロン、ゾポルレスタット、ゾルバマイシン（ｚｏｒｂａｍｙｃｉｉｎ）、塩酸ゾルビシン、ゾテピン、ズカプサイシン、ＪＴＴ－５０１（ＰＮＵ－１８２７１６）（レグリタザル（ｒｅｇｌｉｔａｚａｒ））、ＡＲ－Ｈ０３９１２２、ＭＣＣ－５５５（ネトグリタゾン）、ＡＲ－Ｈ０４９０２０（テサグリタザル）、ＣＳ－０１１（ＣＩ－１０３７）、ＧＷ－４０９５４４Ｘ、ＫＲＰ－２９７、ＲＧ－１２５２５、ＢＭ－１５．２０５４、ＣＬＸ－０９４０、ＣＬＸ－０９２１、ＤＲＦ－２１８９、ＧＷ－１９２９、ＧＷ－９８２０、ＬＲ－９０、ＬＹ－５１０９２９、ＮＩＰ－２２１、ＮＩＰ－２２３、ＪＴＰ－２０９９３、ＬＹ ２９３１１ Ｎａ、ＦＫ ６１４、ＢＭＳ ２９８５８５、Ｒ ４８３、ＴＡＫ ５５９、ＤＲＦ ２７２５（ラガグリタザル）、Ｌ－６８６３９８、Ｌ－１６８０４９、Ｌ－８０５６４５、Ｌ－０５４８５２、（デメチルアステリキノン（ｄｅｍｅｔｈｙｌ ａｓｔｅｒｉｑｕｉｎｏｎｅ）Ｂ１（Ｌ－７８３２８１）、Ｌ－３６３５８６、ＫＲＰ－２９７、Ｐ３２／９８、ＣＲＥ－１６３３６、ＥＭＬ－１６２５、それらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの生物学的に活性な断片、バリアントもしくは誘導体、またはそれらの組み合わせ。一部の実施形態では、生物活性剤は、ロイプロリド、オクトレオチド、ブリモニジン、ラタノプロスト、ラタノプロスト酸、トラボプロスト、トラボプロスト酸、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、ベタキソロール、テルビナフィン、リスペリドン、および／もしくはラパマイシン、またはそれらの組み合わせから選択される。

【０２９３】

炭水化物：本明細書において使用される場合、「炭水化物」という用語は、炭素、酸素、および水素を含有する生物分子を指す。一部の実施形態では、炭水化物は、サッカリド、糖、デンプン、またはセルロースを含む。一部の実施形態では、サッカリドは、単糖類、二糖類、オリゴ糖類、および多糖類を含む。一部の実施形態では、多糖類は、構造的構成要素として作用し、またはエネルギー貯蔵を代行する。一部の実施形態では、炭水化物は、免疫系、受精、発症阻害、血液凝固、および／または発生に関与する。一部の実施形態では、生物活性剤は、炭水化物を含有する。

【０２９４】

細胞浸透性ペプチド：本明細書において使用される場合、「細胞浸透性ペプチド」、「細胞浸透性タンパク質」、「ＣＰＰ」等という用語は、細胞膜を通過する能力を有するペプチドまたはタンパク質を指す。様々な実施形態では、ＣＰＰは、生物活性剤と複合体化され、膜を越えた剤の輸送を促進する。一部の実施形態では、ＣＰＰは、細胞膜、たとえば哺乳類細胞の原形質膜、および／または哺乳類細胞の核膜を越えて当該剤が取り込まれることを促進するのに役立つ。一部の実施形態では、ＣＰＰは、細胞内に内在化され、細胞膜（とくに外「境界」細胞膜（普遍的に、「原形質膜（ｐｌａｓｍａ ｍｅｍｂｒａｎｅ）」とも呼称される）、エンドソーム膜、および小胞体の膜を含む）を通過することができ、および／または所与の剤もしくは積荷のこれら細胞膜の通過を指示することができ

る。一部の実施形態では、任意の可能性のある内在化機序は、エネルギー依存性（すなわち能動）輸送機序（たとえばエンドサイトーシス）と、エネルギー非依存性（すなわち受動）輸送機序（たとえば、拡散）の両方を含むと予測されている。様々な実施形態では、内在化は、原形質細胞膜を通り、細胞質へと通過するペプチドの少なくとも一部の局在化を含む（たとえば小胞、エンドソーム、または核内などの異なる細胞コンパートメントにおける局在化とは対照的である）。ＣＰＰの非限定的な例は、ＧＲＫＫＲＲＱＲＲＲＰＰＱのアミノ酸配列を有するペプチドである（Ｖｉｖｅｓ；Ｅ．ｅｔ　ａｌ．（１９９７）、上記）。ＣＰＰの非限定的な例としては、ＨＩＶ－１　ＴＡＴ転座ドメイン（Ｇｒｅｅｎ；Ｍ．ａｎｄ　Ｌｏｅｗｅｎｓｔｅｉｎ，Ｐ．Ｍ．（１９８８）Ｃｅｌｌ　５５，１１７９－１１８８）、およびショウジョウバエ由来のアンテナペディアタンパク質のホメオドメイン（Ｊｏｌｉｏｔ；Ａ．ｅｔ　ａｌ．（１９９１）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８８，１８６４－１８６８）；アンテナペディアタンパク質のいわゆるペネトラチン（ｐｅｎｅｔｒａｔｉｎ）またはｐＡｎｔｐの１６アミノ酸の配列（Ｄｅｒｏｓｓｉ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．（１９９４）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９，１０４４４－１０４５０）；ＨＩＶ－１　ＴＡＴタンパク質の塩基性配列（Ｖｉｖｅｓ，Ｅ．ｅｔ　ａｌ．（１９９７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２，１６０１０－１６０１７）が挙げられる。および開発された合成ペプチドは、両親媒性モデルペプチドＭＡＰである（Ｏｅｈｌｋｅ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．（１９９８）Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ　１４１４，１２７－１３９）。ＣＰＰの非限定的な追加例は、米国特許第９，３０３，０７６号および第９，３０２，０１４号に記載されている。

【０２９５】

特徴的な部分：本明細書において使用される場合、タンパク質またはポリペプチドの「特徴的な部分」という文言は、連続的アミノ酸、または連続的アミノ酸の集まりを含有する部分であり、それら両方ともがタンパク質またはポリペプチドの特徴である。かかる各連続鎖は、概して、少なくとも２つのアミノ酸を含むであろう。さらに当分野の当業者は、多くの場合、少なくとも５、１０、１５、２０またはそれ以上のアミノ酸が、タンパク質の特徴であるために必要であると認識するであろう。概して、特徴的部分は、上記で特定される配列同一性に加えて、関連無傷タンパク質と少なくとも１つの機能的特徴を共有する部分である。

【０２９６】

特徴的な配列：本明細書において使用される場合、「特徴的配列」は、ポリペプチドまたは核酸のファミリーのすべての構成メンバーに存在し、ゆえに当該ファミリーのメンバーを定義するために当分野の当業者により使用され得る配列である。

【０２９７】

特徴的な構造的要素：本明細書において使用される場合、「特徴的構造要素」という用語は、ポリペプチド、低分子、または核酸のファミリーの全メンバーに存在する、明確に異なる構造的要素（例えば、コア骨格、懸垂部分の集合、配列要素など）を指し、ゆえに当該ファミリーのメンバーを定義するために当分野の当業者により使用され得る。

【０２９８】

化学療法剤：本明細書において使用される場合、「化学療法剤」という用語は、癌細胞をはじめとする増殖細胞を殺傷することができる薬または剤を指す。化学療法剤は、様々な形態の癌を治療するために頻繁に使用される。一部の実施形態では、化学療法剤の非限定的な例として、アドリアマイシン、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル（タキソテレ）、アクチノマイシンＤ、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、カンプトテシンおよびその誘導体、ブレオマイシン、エトポシド、テニポシド、マイトマイシン、ビンカアルカロイドのたとえばビンブラスチンおよびビンクリスチン、ならびにプラチナ系化合物のたとえばシスプラチン、ゲムシタビンが挙げられる。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、化学療法剤の少なくとも１つの機能を介在することができる化学療法剤の一部を含有する。

【０２９９】
同等（Ｃｏｍｐａｒａｂｌｅ）：本明細書において使用される場合、「同等（Ｃｏｍｐａｒａｂｌｅ）」という語は、得られた結果または観察された現象の比較が可能な、互いに充分に類似した状態または環境の２つ（またはそれ以上）の設定を記載するために、本明細書で使用される。一部の実施形態では、状態または環境の同等な設定は、複数の実質的に同一の特徴、および１つまたは少数の変更された特徴により特徴付けられる。当分野の当業者は、条件の設定は、充分な数と実質的に同一な特性の型により特徴づけられ、当該異なる条件設定または環境設定下で得られた結果と観察された現象における差異が、変更されたそれら特性における変化により引き起こされた、または変化の指標であると合理的に結論づけることが正当化されたときに互いに同等であると認識するであろう。

【０３００】
複合体：本明細書において使用される場合、「複合体」という用語は、（非限定的な例として、２つの隣接する構成要素、部分、または分子の間に入れられた１つ以上のリンカーを用いて）直接的または間接的のいずれかでたとえば共有結合など物理的に互いに連結された２つ以上の構成要素、部分、または分子を含有する組成物を指す。本明細書において使用される場合、２つ以上の構成要素、部分、または分子を含有する組成物に関連した「複合体化された」という用語は、当該２つ以上の構成要素、部分、または分子が物理的に互いに連結されている状態を言及している。一部の実施形態では、組成物は、脂質と生物活性剤を含有し、この場合において当該脂質と当該生物活性剤は、複合体化されている。

【０３０１】
ＣＲＩＳＰＲおよび関連用語：本明細書において使用される場合、「ＣＲＩＳＰＲ」、「ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系」という用語は、クラスター化規則的配置短回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ：ｃｌｕｓｔｅｒｅｄ ｒｅｇｕｌａｒｌｙ－ｉｎｔｅｒｓｐａｃｅｄ ｓｈｏｒｔ ｐａｌｉｎｄｒｏｍｉｃ ｒｅｐｅａｔｓ）を含む生物活性系を指し、塩基配列の短い反復を含有する原核細胞ＤＮＡのセグメントであり、または天然原核細胞系から誘導されたもしくは着想された様々な人工システムである。一部の実施形態では、生物活性剤は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系の構成要素を含有する。一部の実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓの構成要素としては、限定されないが、Ｃａｓタンパク質をコードする遺伝子（非限定的な例として、Ｃａｓ９、ｄＣａｓ９、およびそれらの変異体、天然および人工の変異体の両方を含む）またはタンパク質自体；ガイドＲＮＡ；ＣＡＳ ｃｒＲＮＡ複合体の任意の構成要素；ｃａｓ（ＣＲＩＳＰＲ関連）遺伝子または遺伝子産物；および天然または人工のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系に関与する任意の他の生物活性分子が挙げられる。たとえば、Ｊｉｎｅｋ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｓｃｉｅｎｃｅ ３３７：８１６－８２１；Ｃｏｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１３ Ｓｃｉｅｎｃｅ ３３９：８１９－８２３；米国特許出願２０１４０２３４９７２；ＤｉＣａｒｌｏ ２０１３ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４１：４３３６－４３；Ｈｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１３ Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．３１：２２７－９；およびＦｌｏｗｅｒｓ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ １４１：２１６５－７１を参照のこと。

【０３０２】
脂環式：本明細書で使用される用語「脂環式」は、例えば３～３０個の環員を有する飽和若しくは部分不飽和脂肪族単環式、二環式、又は多環式環系を指し、脂肪族環系は置換されていてもよい。脂環式基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル、及びシクロオクタジエニルを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは３～６個の炭素を有する。用語「脂環式」はまた、１つ若しくは複数の芳香又は非芳香環、例えばデカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチルに縮合している脂肪族環を含むことができ、ここでラジカル又は結合点は脂肪族環上にある。いくつかの実施形態では、炭素環式基は二環式である。いくつかの実施形態では、炭素環式基は三環式である。いくつ

かの実施形態では、炭素環式基は多環式である。いくつかの実施形態では、「脂環式」（又は「炭素環式」又は「シクロアルキル」）は、完全に飽和している若しくは１つ若しくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分へ単一の結合点を有する単環式C_3－C_6炭化水素若しくはC_8－C_{10}二環式炭化水素、又は、完全に飽和している若しくは１つ若しくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分へ単一の結合点を有するC_9－C_{16}三環式炭化水素を指す。

【０３０３】

投与計画：本明細書において使用される場合、「投与計画」または「治療レジメン」は多くの場合、ある期間により分けられる、対象に個別に投与される１組の単位用量（多くの場合、２つ以上）を指す。一部の実施形態では、所与の治療剤は、推奨される投与計画を有しており、それらは１つ以上の投与量を含む場合がある。一部の実施形態では、投与計画は複数の投与を含み、その各々が、同じ長さの期間により互いに分離される。一部の実施形態では、投与計画は、複数の投与と、個々の投与を分ける少なくとも２つの異なる期間を含む。一部の実施形態では、投与計画内のすべての投与量は、同じ単位用量である。一部の実施形態では、投与計画内の異なる投与量は、異なる量である。一部の実施形態では、投与計画は、１番目の投与量で１回目の投与、その後に１番目の投与量とは異なる２番目の投与量で、１回以上の追加の投与が行われる。一部の実施形態では、投与計画は、１番目の投与量で１回目の投与、その後に１番目の投与量と同じ２番目の投与量で、１回以上の追加の投与が行われる。

【０３０４】

均等な剤：本開示を読むことで、当分野の当業者は、本発明の文脈中の有用な剤の範囲が、本明細書で具体的に言及または例示されたものに限定されないことを認識するだろう。具体的には、当分野の当業者は、活性剤は多くの場合、コアと付加された懸垂部分から成る構造を有することを認識しており、従ってかかるコアおよび／または懸垂部分のシンプルな変更が、当該剤の活性を大きく変化させ得ないことを理解するだろう。例えば、一部の実施形態では、同等の３次元構造および／または化学反応特性の基を有する１つ以上の懸垂部分の置換は、元の基準化合物または部分と同等の置換化合物または部分を生成する場合がある。一部の実施形態では、１つ以上の懸垂部分の付加または除去は、元の基準化合物に対して均等な置換化合物を生成する場合がある。一部の実施形態では、例えば少数の結合（多くの場合、５、４、３、２以下、または１つの結合、およびしばしば一重結合のみ）の付加または除去によるコア構造の変更は、元の基準化合物に対し均等な置換化合物を生成する場合がある。多くの実施形態では、均等な化合物は、例えば、容易に入手可能な開始物質、試薬、および従来的な、または提供される合成手順を使用し、下記の一般的反応スキームで示された方法、またはその変法により、合成され得る。これらの反応において、それ自体では公知であるが、本明細書において言及されていないバリアントの使用も可能である。

【０３０５】

均等な投与量：本明細書において使用される場合、「均等な投与量」という語は、同じ生物学的結果をもたらす、薬剤的に異なる活性剤の投与量を比較するために、本明細書で使用される。２つの異なる薬剤の投与量は、それらが同等のレベルまたは同程度の生物学的結果を達成するならば、本発明に従い互いに「均等」であると見なされる。一部の実施形態では、本発明に従う用途に対する異なる薬品の均等な投与量は、本明細書に記載されるｉｎ　ｖｉｔｒｏおよび／またはｉｎ　ｖｉｖｏのアッセイを使用して決定される。一部の実施形態では、本発明に従う用途に対する１種以上のリソソーム活性化剤は、基準リソソーム活性化剤の投与量に対し均等な投与量で利用される。一部の実施形態では、かかる目的に対する基準リソソーム活性化剤は、低分子アロステリック活性化剤（たとえばピラゾールピリミジン）、イミノ糖（たとえばイソファゴミン）、抗酸化剤（たとえばｎ－アセチル－システイン）、および細胞輸送制御剤（たとえばＲａｂ１ａポリペプチド）からなる群から選択される。

【０３０６】

ハロゲン：「ハロゲン」という用語は、本明細書において使用される場合、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。

【０３０７】

ヘテロ脂肪族：「ヘテロ脂肪族」という用語は、当技術分野で通常の意味が与えられ、１個以上の炭素原子が独立して１個以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置換された、本明細書に記載の脂肪族基を指す。一部の実施形態では、Ｃ、ＣＨ、$ＣＨ_2$、または$ＣＨ_3$から選択される１個以上の単位は、独立して１個以上のヘテロ原子（その酸化型および／または置換型を含む）により置換される。一部の実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルキルである。一部の実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルケニルである。

【０３０８】

ヘテロアルキル：本明細書において使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、当技術分野で通常の意味が与えられ、１個以上の炭素原子が独立して１個以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置換された、本明細書に記載の脂肪族基を指す。ヘテロアルキル基の例としては、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）－、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０９】

ヘテロアリール：本明細書において使用される場合、単独で使用される、またはより大きい部分、例えば「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される「ヘテロアリール」および「ヘテロａｒ－」という用語は、総計５～３０個の環員を有する単環式、二環式又は多環式環系を指し、系内の少なくとも１個の環は芳香族であり、少なくとも１個の芳香環原子はヘテロ原子である。ヘテロアリール基は、いくつかの実施形態では５～１０個の環原子（即ち、単環式、二環式又は多環式）、いくつかの実施形態では５、６、９、又は１０個の環原子を有する基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環状配列中で共有され、及び炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を有する、６、１０、又は１４個のπ電子を有する。ヘテロアリール基には、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル及びプテリジニルが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールはヘテロビアリール基、例えばビピリジル等である。本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラルキル」はまた、ヘテロ芳香環が１個若しくは複数のアリール、脂環式又はヘテロシクリル環に縮合している基を含み、ここでラジカル又は結合点はヘテロ芳香環上にある。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式又は多環式であってもよい。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」又は「ヘテロ芳香族」と互換的に使用されることができ、これらの用語のいずれかは、置換されていてもよい環を含む。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロアリール部分は、独立して置換されていてもよい。

【０３１０】

ヘテロ原子：本明細書において使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、炭素でも水素でもない原子を意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、（窒素、硫黄、リン、又はケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素又は複素環式環の置換可能な窒

素の四級化形態（例えば、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中のＮ）、（ピロリジニル中の）ＮＨ、又は（Ｎ－置換ピロリジニル中の）ＮＲ$^+$等を含む）酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素である。

【０３１１】

ヘテロシクリル：本明細書において使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環式環」という用語は、相互交換可能に使用され、飽和または部分不飽和であり、１個以上のヘテロ原子環原子を有する単環式、二環式、又は多環式環部分（例えば３～３０員）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、炭素原子に加えて１個又は複数の、好ましくは上で定義した１～４個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和のいずれかの、安定な５員～７員単環式又は７員～１０員二環式複素環式部分である。複素環の環原子に関して使用される場合、用語「窒素」は置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄又は窒素から選択される０～３個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和の環において、窒素は（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中の）Ｎ、（ピロリジニルの中の）ＮＨ、又は（Ｎ－置換ピロリジニル中の）$^+$ＮＲであることができる。複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、任意の環原子は置換されていてもよい。このような飽和又は部分不飽和複素環式ラジカルの例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式基」、「複素環式部分」、及び「複素環式ラジカル」は、本明細書では互換的に使用され、また、ヘテロシクリル環が１つ若しくは複数のアリール、ヘテロアリール、又は脂環式環、例えばインドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、若しくはテトラヒドロキノリニル、に縮合した基を含む。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、又は多環式であってもよい。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロシクリル部分は、独立して置換されていてもよい。

【０３１２】

免疫調節性核酸およびＣｐＧオリゴヌクレオチドおよび関連用語：本明細書において使用される場合、「免疫調節性核酸」という用語は、たとえば哺乳類、たとえばヒト対象において免疫反応を調節することができる核酸を指す。様々な実施形態では、免疫調節性核酸は、免疫反応を刺激（アゴナイズ）することができる。他の実施形態では、異なる免疫調節性核酸は、免疫反応を低下（アンタゴナイズ（拮抗））させることができる。非限定的な例において、免疫調節性核酸としては、ＣｐＧオリゴヌクレオチドが挙げられる。本明細書において使用される場合、「ＣｐＧオリゴヌクレオチド」という用語は、非メチル化ＣｐＧモチーフを含有するオリゴヌクレオチドを指し、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、ヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、および／またはヌクレオチドアナログを含有することができる。一部の実施形態では、ＣｐＧオリゴヌクレオチドは、ＴＬＲ９介在性および／またはＴＬＲ９関連性免疫反応を少なくとも１種のアッセイにおいて刺激することができる。一部の実施形態では、ＣｐＧオリゴヌクレオチドは、免疫反応を少なくとも１種のアッセイにおいて拮抗することができる。その他は、どちらも行わない。一部の実施形態では、ＣｐＧオリゴヌクレオチドは任意で、糖、塩基、またはリン酸（ホスホジエステル）の修飾、ならびに二次構造および三次構造を含有することができる。たとえば、Ｖｏｌｌｍｅｒ ｅｔ ａｌ．２００９ Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ．Ｄｅｌ．Ｒｅｖ．６１：１９５－２０４を参照のこと。一部の実施形態では、修飾ホスホジエステルの例は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、１つ以上のホスホロチオエート（ＰＳ）がＣｐＧオリゴヌクレオチドの骨格内に（ホスホジエステルまたはＰＯの代わりに）組み込まれる。ＰＳは、ヌクレアーゼ分解を低下させ、少なくともいくつかの例では、Ｃｐ

Ｇオリゴヌクレオチドの免疫原性活性を１０～１００倍に強化することができると報告されている。Ｖｏｌｌｍｅｒ ｅｔ ａｌ．２００９ Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌ．Ｒｅｖ．６１：１９５－２０４を参照のこと。一部の実施形態では、ＣｐＧオリゴヌクレオチドは骨格中にすべてのホスホジエステルを含有することができる。または骨格中にホスホジエステルとヌクレオシド間リンカーの混合物を含有することができる。または骨格中にすべてのヌクレオシド間リンカーを含有することができる。たとえば、ＷＯ２０１５／１０８０４７は、ホスホジエステルとヌクレオシド間（たとえばホスホロチオエート）結合の混合物を伴うＣｐＧオリゴヌクレオチドを報告している。この例では、ＣｐＧ領域モチーフは、ＣｐＧ領域モチーフに隣接するホスホロチオエートとともにホスホジエステルを含有する。様々な実施形態では、ＣｐＧオリゴヌクレオチドは、Ｒｐ配置またはＳｐ配置にあるホスホロチオエートを含有してもよい。文献において使用されるように、および本明細書において使用されるように、「ＣｐＧ ＯＤＮ」または「ＣｐＧオリゴデオキシヌクレオチド」という用語は、厳密にオリゴヌクレオチドに限定されるわけではなく、この場合において「ｐ」はリン酸塩である。これらの用語は文献において従前に使用されており、および本明細書において、ホスホジエステルの代わりに１つ以上のホスホロチオエートを含有する、もしくはさらにはその骨格中にすべてホスホロチオエートを含有し、および／または他の修飾を含有するオリゴヌクレオチドを包含するように使用される。一部の実施形態では、「免疫調節性」ＣｐＧは、免疫反応を刺激することができる。一部の実施形態では、ＣｐＧオリゴヌクレオチドは、１つのストランドを含有してもよく、または任意で、第二もしくは他の追加のストランドをさらに含有してもよい。一部の実施形態では、ＣｐＧオリゴヌクレオチドは、ヌクレオチドではない他の構成要素をさらに含有してもよく、またはこれに複合体化されてもよい。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、免疫調節性核酸の少なくとも１つの機能を調節することができる免疫調節性核酸の一部を含有する。

【０３１３】

腹腔内：本明細書において使用される場合、「腹腔内投与」および「腹腔内に投与された」という文言は、対象の腹膜中への化合物または組成物の投与を表す、当該技術分野で理解される意味を有する。

【０３１４】

Ｉｎ ｖｉｔｒｏ：本明細書において使用される場合、「ｉｎ ｖｉｔｒｏ」という用語は、生物体（たとえば、動物、植物、および／または微生物）内でなく、人工的環境、たとえば、試験管または反応器中、細胞培養液中、などで発生する事象を指す。

【０３１５】

Ｉｎ ｖｉｖｏ：本明細書において使用される場合、「ｉｎ ｖｉｖｏ」という用語は、生物体（たとえば、動物、植物、および／または微生物）内で起こる事象を指す。

【０３１６】

リンカー：本明細書において使用される場合、「リンカー」という用語は、組成物の２つの部分を繋げる部分を指す。非限定的な例として、リンカーは、生物活性剤を脂質に物理的に繋げる。適切なリンカーの非限定的な例としては、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸塩を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのレドックス切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸塩系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーが挙げられる。リンカーのその他の非限定的な例は、本明細書に記載されるか、または図７に詳細がある。

【０３１７】

低級アルキル：本明細書において使用される場合、「低級アルキル」という用語は、C_{1-4}の直線状または分枝状のアルキル基を指す。低級アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびｔｅｒｔ－ブチルである。

【０３１８】
脂質：本明細書において使用される場合、「脂質」という用語は、分子の大きな群の任意のメンバーを指し、それらは概して、少なくとも部分的に疎水性または両親媒性であり、とくにリン脂質、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド、脂溶性ビタミン、ステロール、脂肪およびワックスが挙げられる。一部の実施形態では、脂質としては、脂肪酸、グリセロ脂質、グリセロホスホ脂質、スフィンゴ脂質、ステロール脂質、プレノール脂質、サッカロ脂質、ポリケチド、およびその他の分子が挙げられる。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、C_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、C_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物に関する。一部の実施形態では、脂質としては限定されないが、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ　ａｃｉｄ）およびジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）が挙げられる。一部の実施形態において、脂質としては、限定されないが、アミノ脂質；両親媒性脂質；アニオン性脂質；アポリポタンパク質；カチオン性脂質；低分子量カチオン性脂質；カチオン性脂質、例えば、ＣＬｉｎＤＭＡおよびＤＬｉｎＤＭＡ；イオン化可能なカチオン性脂質；クローキング成分；ヘルパー脂質；リポペプチド；中性脂質；中性の双性イオン性脂質；疎水性低分子；疎水性ビタミン；ＰＥＧ－脂質；１つ以上の親水性ポリマーで修飾された帯電していない脂質；リン脂質；１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミンなどのリン脂質；ステルス脂質；ステロール；コレステロール；および標的化脂質；および本明細書中に記載されるか、または当該技術分野で報告される任意の他の脂質が挙げられる。一部の実施形態において、組成物は、脂質と、別の脂質の少なくとも１つの機能を介在することができる別の脂質の一部を含む。様々な実施形態において、本開示の組成物は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で公知の任意の脂質のいずれか１種以上を含有する。

【０３１９】
ｌｎｃＲＮＡ：本明細書において使用される場合、「長鎖非コードＲＮＡ」および「ｌｎｃＲＮＡ」という用語は、約２００ヌクレオチドよりも長い、非タンパク質コードＲＮＡ転写産物を指す。この数字上の限定は、長鎖ｎｃＲＮＡと、たとえばマイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、短鎖干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、Ｐｉｗｉ－相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、核小体低分子ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、およびその他の短鎖ＲＮＡなどの低分子制御性ＲＮＡを区別する。一部の実施形態では、ｌｎｃＲＮＡは、５’キャッピング、スプライシング、およびポリアデニル化をはじめとするｍＲＮＡの特徴を１つ以上有しているが、オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）はほとんど無いか、有していない。一部の実施形態では、ｌｎｃＲＮＡは、ＡｉｒまたはＸｉｓｔである。一部の実施形態では、ｌｎｃＲＮＡは、別の遺伝子の発現制御において機能する。一部の実施形態では、ｌｎｃＲＮＡは、限定されないが、以下を含む任意のｌｎｃＲＮＡデータベース中に列記されるｌｎｃＲＮＡである：ＣｈＩＰＢａｓｅ、Ｃ－Ｉｔ－Ｌｏｃｉ、ＬＮＣｉｐｅｄｉａ、ｌｎｃＲＮＡＢａｓｅ、ｌｎｃＲＮＡｄｂ、ｌｎｃＲＮｏｍｅ、ＭＯＮＯＣＬｄｂ、ＮＯＮＣＯＤＥ、およびＮＲＥＤ。一部の実施形態において、組成物は、脂質と、ｌｎｃＲＮＡの少

なくとも１つの機能を介在することができるｌｎｃＲＮＡの一部を含む。
【０３２０】
ｍＲＮＡ：本明細書において使用される場合、「メッセンジャーＲＮＡ」、「ｍＲＮＡ」などの用語は、ＤＮＡからリボソームへ遺伝情報を伝達するＲＮＡ分子の任意の大きなファミリーを指し、リボソームで、ｍＲＮＡは遺伝子発現のタンパク質産物のアミノ酸配列を指定する。様々な実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼによる一次転写産物のｍＲＮＡ（ｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）として知られる）の転写後、分子生物学のセントラルドグマにおいて集約されるように、プロセッシングされた成熟ｍＲＮＡがアミノ酸ポリマー：タンパク質へと翻訳される。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは、修飾されたｍＲＮＡまたはｍｍＲＮＡを含む。米国特許第９，２２０，７９２号。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは以下のいずれかをコードする：アレルゲン、血液成分、遺伝子療法製品、移殖で使用されるヒト組織または細胞製品、ワクチン、抗体、サイトカイン、増殖因子、酵素、血栓溶解剤、または免疫調節性物質。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、ｍＲＮＡの少なくとも１つの機能を介在することができるｍＲＮＡの一部を含む。
【０３２１】
筋肉：本明細書において使用される場合、「筋肉」という用語は、動物（限定されないが、ヒトを含む哺乳類を含む）に存在する組織の一種を指す。筋組織は、身体部分の位置を収縮、移動を行う、または維持する能力を有する線維組織の一種である。筋細胞または筋組織は、任意の骨格筋細胞もしくは骨格筋組織、心筋細胞もしくは心筋組織、平滑筋細胞もしくは平滑筋組織、および／または筋上皮細胞もしくは筋上皮組織を含む。一部の実施形態では、筋細胞または筋組織は、心筋細胞または心筋組織を含む。一部の実施形態では、筋細胞または筋組織は、横隔膜筋細胞または横隔膜筋組織を含む。一部の実施形態では、筋細胞または筋組織は、骨格筋細胞または骨格筋組織を含む。様々な実施形態では、筋細胞または筋組織は、以下から選択される：小指外転筋（足）、小指外転筋（手）、母指外転筋、短母指外転筋、長母指外転筋、短内転筋、母趾内転筋、長内転筋、大内転筋、母指内転筋、肘筋、肘関節筋、披裂喉頭蓋筋、アリヨルダニクス（ａｒｙｊｏｒｄａｎｉｃｕｓ）、耳介筋、上腕二頭筋、大腿二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、頬筋、球海綿体筋、下咽頭の収縮筋、中咽頭の収縮筋、上咽頭の収縮筋、烏口腕筋、皺眉筋、精巣挙筋、輪状甲状筋、肉様膜、深会陰横筋（ｄｅｅｐ　ｔｒａｎｓｖｅｒｓｅ　ｐｅｒｉｎｅｉ）、三角筋、口角下制筋、下唇下制筋、横隔膜、二腹筋、二腹筋（前面像）、脊柱起立筋－棘筋、脊柱起立筋－腸肋筋、脊柱起立筋－最長筋、短橈側手根伸筋、長橈側手根伸筋、尺側手根伸筋、小指伸筋（手）、指伸筋（手）、短指伸筋（足）、長指伸筋（足）、長母趾伸筋、示指伸筋、短母指伸筋、長母指伸筋、外腹斜筋（ｅｘｔｅｒｎａｌ　ｏｂｌｉｑｕｅ　ａｂｄｏｍｉｎｉｓ）、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、短小指屈筋（足）、短小指屈筋（手）、短指屈筋、長指屈筋（足）、深指屈筋、浅指屈筋、短母趾屈筋、長母趾屈筋、短母指屈筋、長母指屈筋、前頭筋、腓腹筋、下双子筋、上双子筋、オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋、大殿筋、中殿筋、小殿筋、薄筋、舌骨舌筋、腸骨筋、下斜筋、下直筋、棘下筋、外肋間筋、最内肋間筋、内肋間筋、内腹斜筋（ｉｎｔｅｒｎａｌ　ｏｂｌｉｑｕｅ　ａｂｄｏｍｉｎｉｓ）、手の背側骨間筋、足の背側骨間筋、手の掌側骨間筋、足の底側骨間筋、棘間筋、横突間筋、舌の内在筋、坐骨海綿体筋、外側輪状披裂筋、外側翼突筋、外側直筋、広背節、口角挙筋、肛門挙筋－尾骨、肛門挙筋－腸骨尾骨筋、肛門挙筋－恥骨尾骨筋、肛門挙筋－恥骨直腸筋、肛門挙筋－恥骨膣筋、上唇挙筋、上唇挙筋、上唇鼻翼挙筋、上眼瞼挙筋、肩甲挙筋、口蓋帆挙筋、肋骨挙筋、頭長筋、頚長筋、足の中様筋（４）、手の中様筋、咬筋、内側翼突筋、内直筋、オトガイ筋、口蓋垂筋、顎舌骨筋、鼻筋、斜披裂筋、下頭斜筋、上頭斜筋、外閉鎖筋、内閉鎖筋（Ａ）、内閉鎖筋（Ｂ）、肩甲舌骨筋、小指対立筋（手）、母指対立筋、眼輪筋、口輪筋、舌口蓋筋、口蓋咽頭筋、短掌筋、長掌筋、恥骨筋、大胸筋、小胸筋、短腓骨筋、長腓骨筋、第三腓骨筋、梨状筋（Ａ）、梨状筋（Ｂ）、足底筋、広頚筋、膝窩筋、後輪状披裂筋、鼻根筋、方形回内筋、円回内筋、大腰筋、小腰筋、錐体筋、大腿方形筋、腰方形筋、足底方形筋、腹直筋、前側頭直筋、外側頭直筋、大後頭直筋、小後頭直筋、大腿直筋、大菱形筋、小菱形筋、笑筋、耳管咽頭筋、縫工筋、前

斜角筋、中斜角筋、最小斜角筋、後斜角筋、半膜様筋、半腱様筋、前鋸筋、下後鋸筋、上後鋸筋、ヒラメ筋、肛門括約筋、尿道括約筋、頭板状筋、頚板状筋、アブミ骨筋、胸鎖乳突筋、胸骨舌骨筋、胸骨甲状筋、茎突舌筋、茎突舌骨筋、茎突舌骨筋（前面像）、茎突咽頭筋、鎖骨下筋、肋下筋、肩甲下筋、浅会陰横筋、上斜筋、上直筋、回外筋、棘上筋、側頭筋、側頭頭頂筋、大腿筋膜張筋、鼓膜張筋、口蓋帆張筋、大円筋、小円筋、甲状披裂筋および声帯筋、甲状喉頭蓋筋、甲状舌骨筋、前脛骨筋、後脛骨筋、横披裂筋、横突棘筋－多裂筋、横突棘筋－回旋筋、横突棘筋－半棘筋、腹横筋、胸横筋、僧帽筋、三頭筋、中間広筋、外側広筋、内側広筋、大頬骨筋および小頬骨筋。一部の実施形態では、筋細胞または筋組織は、平滑筋細胞または平滑筋組織である。様々な実施形態では、筋細胞または筋組織は、以下のいずれかに存在する筋細胞または筋組織から選択される：食道、胃、腸、気管支、子宮、尿道、膀胱、血管、および皮膚の立毛筋。様々な実施形態では、筋細胞または筋組織は、限定されないが以下を含む筋肉の一部である任意の構造または副構造を含む：筋外膜、筋細胞、筋節、腱、束、筋線維、筋周膜、コラーゲン、コラーゲン線維、筋紡錘、筋繊維鞘、筋小胞体、細フィラメント、太いフィラメント、Ｚ板、Ｈ帯、Ｉ帯、Ａ帯、またはＭ線。一部の実施形態では、筋細胞または筋組織は、健常である。一部の実施形態では、筋細胞または筋組織は、疾患または障害を患っている。

【０３２２】

筋肉関連障害など：本明細書において使用される場合、「筋肉関連障害」、「筋肉関連疾患」などの用語は、骨格筋の細胞もしくは組織、心筋の細胞もしくは組織、平滑筋の細胞もしくは組織、または筋上皮の細胞もしくは組織、またはその他の筋肉の細胞もしくは組織を含む、筋細胞もしくは筋組織または筋神経系に関連した疾患または障害を指す。様々な実施形態では、本開示は、脂質と生物活性剤を含有する組成物に関連する方法に関し、この場合において当該組成物は筋関連障害に罹患した対象に投与される。様々な実施形態では、筋関連障害は、筋肉減弱症、筋肉運動障害、筋萎縮関連障害、筋肉変性、筋力低下、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、心不全、呼吸障害、栄養失調および疾患によって引き起こされる骨格筋変性、インスリン依存性シグナル伝達障害に関連する筋肉関連疾患、筋萎縮性側索硬化症、脊髄筋萎縮および脊髄損傷、虚血性筋疾患である。一部の実施形態では、筋関連障害としては、たとえば、肩凝り、四十肩（加齢による肩凝り）、リウマチ性関節炎、筋膜炎、頸筋の硬直、肩‐腕‐手症候群、頸椎捻挫症候群、捻挫、腱鞘炎、腰痛症候群、骨格筋萎縮などが挙げられる。一部の実施形態では、筋運動障害としては、歯ぎしり、周期性四肢運動障害、むずむず脚症候群、筋ジストロフィー、筋炎、圧迫神経（ｐｉｎｃｈｅｄ　ｎｅｒｖｅ）、末梢神経損傷、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、および椎間板ヘルニア、睡眠関連不随意筋運動障害（ｓｌｅｅｐ－ｒｅｌａｔｅｄ　ｉｎｖｏｌｕｎｔａｒｙ　ｍｕｓｃｌｅ　ｍｏｖｅｍｅｎｔ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）の内の１つ以上に関連した状態を含む。一部の実施形態では、筋肉消耗関連障害は、たとえば筋肉量が徐々に失われるなどの症状を含む疾患または状態である。一部の実施形態では、筋肉消耗は、遺伝性素因；加齢関連疾患、たとえば高血圧、糖耐性異常、糖尿病、肥満、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、および心血管系疾患；慢性疾患、たとえば癌、自己免疫性疾患、感染性疾患、ＡＩＤＳ、慢性炎症性疾患、関節炎、栄養不良、腎疾患、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、くる病、慢性下部脊椎疼痛、末梢神経損傷、中枢神経損傷、および化学損傷；長期間の固定、たとえば骨折または外傷などの無奏功様状態、および外科手術後床上安静；ならびに老化により発生する骨格筋肉の量および強度の進行性の減少を含む様々な原因のいずれかに起因する。筋肉消耗関連疾患は、身体状態の弱体化をもたらし、これにより健康状態の悪化がもたらされ、肉体活動の不能がもたらされ得る。一部の実施形態では、筋肉減少症は、加齢による骨格筋肉量の漸減であり、筋肉の強度の低下の直接的な原因となり得、様々な身体機能の低下および機能障害をもたらす。一部の実施形態では、筋ジストロフィーは、強度と筋肉量が徐々に低下する障害である。筋ジストロフィー疾患の非限定的な例としては、ベッカー型筋ジストロフィー、脛骨筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、エメリ‐ドレヒュス型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、サルコグリカノパチー、先天性筋ジストロフィー

、たとえば部分的ＬＡＭＡ２欠損による先天性筋ジストロフィー、メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー、１Ｄ型先天性筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、肢帯１Ａ型筋ジストロフィー、肢帯２Ａ型筋ジストロフィー、肢帯２Ｂ型筋ジストロフィー、肢帯２Ｃ型筋ジストロフィー、肢帯２Ｄ型筋ジストロフィー、肢帯２Ｅ型筋ジストロフィー、肢帯２Ｆ型筋ジストロフィー、肢帯２Ｇ型筋ジストロフィー、肢帯２Ｈ型筋ジストロフィー、肢帯２１型筋ジストロフィー、肢帯２１型筋ジストロフィー、肢帯２Ｊ型筋ジストロフィー、肢帯２Ｋ型筋ジストロフィー、肢帯ＩＣ型筋ジストロフィー、単純型表皮水疱症を伴う強直性脊椎型筋ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、ウールリッヒ型先天性筋ジストロフィー（Ｕｌｌｒｉｃｈ ｃｏｎｇｅｎｉｔａｌ ｍｕｓｃｕｌａｒ ｄｙｓｔｒｏｐｈｙ）、およびウールリッヒ型先天性筋ジストロフィー（Ｕｌｌｒｉｃｈ ｓｃｌｅｒｏａｔｏｎｉｃ ｍｕｓｃｕｌａｒ ｄｙｓｔｒｏｐｈｙ）が挙げられる。一部の実施形態では、対象は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを有する。一部の実施形態では、筋変性は、損傷により、変性性筋疾患または障害により、または筋肉の除神経をもたらす神経系への疾患、障害もしくは損傷により引き起こされる。かかる疾患または障害としては、限定されないが、たとえば筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型ジストロフィー、肢帯型ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィー、または筋炎、または糖尿病性神経障害、急性一過性神経伝導障害、神経断裂、もしくは軸索断裂に関連した末梢神経障害などの変性性または炎症性の筋疾患が挙げられる。さらに、本明細書に記載される方法を使用して、神経変性性疾患、特に運動神経の変性に関連した疾患、たとえば筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、ポリオ後症候群、小児筋委縮症、ポリオウイルス感染症、またはシャーロットマリートゥース症、または炎症性もしくは脱髄性の神経疾患または障害、たとえばギランバレー症候群または慢性炎症性脱髄性多発性神経障害の診断または監視を行うことができる。本発明方法を使用して、神経損傷、たとえば手根管症候群、圧迫、神経の機械的切断、または腫瘍に関連した神経損傷により引き起こされた変性を診断または監視してもよい。さらに本明細書に開示される方法を利用して、神経系腫瘍または非神経系腫瘍を診断してもよい。

【０３２３】

ｎｃＲＮＡ：本明細書において使用される場合、「ｎｃＲＮＡ」という用語は非コードＲＮＡを指し、いくつかのタイプがあり、限定されないが、ｌｎｃＲＮＡ（長鎖非コードＲＮＡ）が挙げられる。一部の実施形態では、ｎｃＲＮＡは、遺伝子またはタンパク質または遺伝子産物の発現の制御に参与する。Ｗａｈｌｅｓｔｅｄｔ ２０１３ Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ．１２：４３３－４４６。ｎｃＲＮＡに対するアンタゴニストが報告されている。Ｍｅｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｎａｔｕｒｅ ５１８：４０９－４１２；およびＬｉｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１３ Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．１２：８４７－８６５。一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と脂質を含有し、この場合において生物活性剤は、核酸であるか、またはｎｃＲＮＡに対する他のアンタゴニストである。一部の実施形態において、組成物は、脂質と、ｌｎｃＲＮＡの少なくとも１つの機能を介在することができるｌｎｃＲＮＡの一部を含む。

【０３２４】

任意で置換される：本明細書において記載される場合、たとえば本開示のオリゴヌクレオチドは、任意で置換されたおよび／または置換された部分を含有してもよい。一般に、用語「置換された」は、用語「任意に」が前にあるか否かにかかわらず、指定された部分の１つ又は複数の水素が好適な置換基で置換されていることを意味する。特に指示しない限り、「置換されていてもよい」基は、基の各置換可能な位置に好適な置換基を有していてもよく、任意の所定の構造中の２つ以上の位置が特定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基はあらゆる位置で同じであっても又は異なっていてもよい。一部の実施形態では、任意で置換される基は、置換されない。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす置換基である。本明細書で使用される用語「安定な」は、化合物の産生、検出、並びに、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される１つ又は複数の目的のための

それらの回収、精製、及び使用を可能にする条件にさらされた場合に、実質的に改変されない化合物を指す。

【０３２５】

好適な一価置換基は、ハロゲン；－（CH_2）$_{0-4}R^o$；－（CH_2）$_{0-4}OR^o$；－O（CH_2）$_{0-4}R^o$，－O－（CH_2）$_{0-4}C$（O）OR^o；－（CH_2）$_{0-4}CH$（OR^o）$_2$；R°で置換されていてもよい－（CH_2）$_{0-4}$Ph；R°で置換されていてもよい－（CH_2）$_{0-4}O$（CH_2）$_{0-1}$Ph；R°で置換されていてもよい－CH＝CHPh；R°で置換されていてもよい－（CH_2）$_{0-4}O$（CH_2）$_{0-1}$－ピリジル；－NO_2；－CN；－N_3；－（CH_2）$_{0-4}N$（R^o）$_2$；－（CH_2）$_{0-4}N$（R^o）C（O）R^o；－N（R^o）C（S）R^o；－（CH_2）$_{0-4}N$（R^o）C（O）NR^o_2；－N（R^o）C（S）NR^o_2；－（CH_2）$_{0-4}N$（R^o）C（O）OR^o；－N（R^o）N（R^o）C（O）R^o；－N（R^o）N（R^o）C（O）NR^o_2；－N（R^o）N（R^o）C（O）OR^o；－（CH_2）$_{0-4}C$（O）R^o；－C（S）R^o；－（CH_2）&$_{0-4}C$（O）OR^o；－（CH_2）$_{0-4}$C（O）SR^o；－（CH_2）$_{0-4}C$（O）$OSiR^o_3$；－（CH_2）$_{0-4}OC$（O）R^o；－OC（O）（CH_2）$_{0-4}$SR，－SC（S）SR°；－（CH_2）$_{0-4}SC$（O）R^o；－（CH_2）$_{0-4}C$（O）NR^o_2；－C（S）NR^o_2；－C（S）SR°；－SC（S）SR°，－（CH_2）$_{0-4}OC$（O）NR^o_2；－C（O）N（OR^o）R^o；－C（O）C（O）R^o；－C（O）CH_2C（O）R^o；－C（NOR^o）R^o；－（CH_2）$_{0-4}SSR^o$；－（CH_2）$_{0-4}S$（O）$_2R^o$；－（CH_2）$_{0-4}S$（O）$_2OR^o$；－（CH_2）$_{0-4}OS$（O）$_2R^o$；－S（O）$_2NR^o_2$；－（CH_2）$_{0-4}S$（O）R^o；－N（R^o）S（O）$_2NR^o_2$；－N（R^o）S（O）$_2R^o$；－N（OR^o）R^o；－C（NH）NR^o_2；－P（O）$_2R^o$；－P（O）R^o_2；－OP（O）R^o_2；－OP（O）（OR^o）$_2$；－SiR^o_3；－$OSiR^o_3$；－（C_{1-4}直鎖若しくは分枝鎖のアルキレン）O－N（R^o）$_2$；又は、－（C_{1-4}直鎖若しくは分枝鎖のアルキレン）C（O）O－N（R^o）$_2$、（式中、各R^oは、以下に定義されるように置換されていてもよく、独立して、水素、C_{1-20}脂肪族、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有するC_{1-20}、ヘテロ脂肪族、－CH_2－（C_{6-14}アリール）、－O（CH_2）$_{0-1}$（アリール）、（C_{6-14}アリール）、－CH_2－（５～１４員ヘテロアリール環）、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員の、単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環であり、又は、上記定義にかかわらず、独立して出現する２つの^{o}は、それらの介在する原子と一緒になって、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員の、単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環を形成し、これらは以下に定義されるように置換されていてもよい）を含む。

【０３２６】

好適なR^o上の一価置換基（又は独立して出現する２つのR°がその介在する原子と一緒になって形成する環）は、独立して、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}R$●、－（ハロR●）、－（CH_2）$_{0-2}OH$、－（CH_2）$_{0-2}OR$●、－（CH_2）$_{0-2}CH$（OR●）$_2$；－O（ハロR●）、－CN、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}C$（O）R●、－（CH_2）$_{0-2}C$（O）OH、－（CH_2）$_{0-2}C$（O）OR●、－（CH_2）$_{0-2}SR$●、－（CH_2）$_{0-2}SH$、－（CH_2）$_{0-2}NH_2$、－（CH_2）$_{0-2}NHR$●、－（CH_2）$_{0-2}NR$●$_2$、－NO_2、－SiR●$_3$、－$OSiR$●$_3$、－C（O）SR●、－（C_{1-4}直鎖若しくは分枝鎖のアルキレン）C（O）OR●、又は－SSR●、（式中、各R●は、非置換の、若しくは「ハロ」が前に付く場合には１つ若しくは複数のハロゲンでのみ置換され、及び、独立して、C_{1-4}脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0-1}$Ph、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される

）である。Ｒ°の飽和炭素原子上の好適な二価置換基は、＝Ｏ及び＝Ｓを含む。

【０３２７】

好適な二価置換基は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｏ－、又は－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｓ－、（式中、独立して出現する各Ｒ＊は、水素、以下に定義されるように置換されていてもよいＣ$_{1-6}$脂肪族、又は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換の５～６員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される）を含む。「置換されていてもよい」基の隣接の置換可能な炭素に結合している好適な二価置換基は、－Ｏ（ＣＲ＊$_2$）$_{2-3}$Ｏ－、（式中、独立して出現する各Ｒ＊は、水素、以下に定義されるように置換されていてもよいＣ$_{1-6}$脂肪族、又は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換の５～６員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される）を含む。

【０３２８】

Ｒ＊の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$が挙げられ、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に付く場合には１つ以上のハロゲンでのみ置換され、および独立して、Ｃ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の、飽和、部分不飽和もしくはアリールの環である。

【０３２９】

一部の実施形態では、置換可能な窒素上の好適な置換基としては、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$、または－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†が挙げられ、式中、各Ｒ†は、独立して、水素、下記に定義されるように置換されていてもよいＣ$_{1-6}$脂肪族、非置換－ＯＰｈ、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換の５～６員の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環であり、または、上記の定義にかかわらず、独立して出現する２つのＲ†は、それらの介在する原子と一緒になって、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換の３～１２員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリールの単環式または二環式の環を形成する。

【０３３０】

Ｒ†の脂肪族基上の好適な置換基は、独立してハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$であり、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、または「ハロ」が前に付く場合には１個以上のハロゲンでのみ置換され、および独立して、Ｃ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の、飽和、部分不飽和もしくはアリールの環である。

【０３３１】

経口：本明細書において使用される場合、「経口投与」および「経口的に投与される」という文言は、化合物または組成物の口による投与を指す、当該技術分野で理解される意味を有する。

【０３３２】

非経口：本明細書において使用される場合、「非経口投与」および「非経口的に投与される」という文言は、腸内および局所的投与以外の通常は注射による投与様式を指す、当該技術分野で理解される意味を有し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊

髄内、および胸骨内の注射および点滴が挙げられるが、これに限定されない。

【０３３３】

部分不飽和：本明細書で使用される用語「部分不飽和」は、少なくとも１つの二重又は三重結合を含む部分を指す。用語「部分不飽和」は、不飽和の複数の部位を有する基を含むことが意図されるが、アリール部分及びヘテロアリール部分のいずれも含むことを意図するものではない。

【０３３４】

ペプチド：本明細書において使用される場合、「ペプチド」という用語は、ペプチド結合を介して互いに結合された複数のアミノ酸を含有する分子を指す。一部の実施形態では、ペプチドは、ジペプチド、トリペプチド、オリゴペプチドおよびポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ジペプチドは２個のアミノ酸を含有する。トリペプチドは３個のアミノ酸を含有する。そしてオリゴペプチドは約２～約５０個、またはそれ以上のアミノ酸を含有する。一部の実施形態では、ペプチドは、約５０個を超えるアミノ酸を含有する。一部の実施形態では、ポリペプチドおよびタンパク質は、ペプチド結合を介して互いに結合した複数のアミノ酸を含有する分子でもある。一部の実施形態では、ペプチドは、治療用ペプチドのＳＡＴＰｄｂデータベース中に列記される任意の治療用ペプチドを含む。Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．ｄｏｉ：１０．１０９３／ｎａｒ／ｇｋｖ１１１４。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、ペプチドの少なくとも１つの機能を介在することができるペプチドの一部を含む。

【０３３５】

医薬組成物：本明細書において使用される場合、「医薬組成物」という用語は、１種以上の薬学的に許容可能な担体とともに製剤化された活性剤を指す。一部の実施形態では、活性剤は、関連集団に投与したときに、所定の治療効果を達成する統計的有意な確率を示す治療レジメンにおける投与に適した単位投与量中に存在する。一部の実施形態では、医薬組成物は、以下に対し適合したものを含む、固体または液体の形態での投与用に特に製剤化されてもよい：経口投与、たとえば飲薬（ｄｒｅｎｃｈｅｓ）（水溶液もしくは非水溶液または懸濁液）、錠剤、たとえば口腔、舌下および全身吸収を標的とした錠剤、ボーラス投与、粉末、顆粒、舌への適用のためのペースト；非経口投与、たとえば滅菌溶液もしくは懸濁液または徐放製剤として、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射または硬膜外注射；局所投与、たとえばクリーム、軟膏もしくは放出制御パッチまたは皮膚、肺もしくは口腔内に塗布されるスプレー；膣内投与または直腸内投与、たとえばペッサリー、クリームまたは泡状物質；舌下投与；眼内投与；経皮投与；または鼻内、肺内、およびその他の粘膜表面への投与。

【０３３６】

薬学的に許容可能：薬学的に許容可能：本明細書中で使用されるとき、「薬学的に許容可能」という文言は、正当な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合っており、過剰な有害性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適切な化合物、物質、組成物、および／または剤形を指す。

【０３３７】

薬学的に許容可能な担体：本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」という用語は、１つの臓器、または身体の部分から、別の臓器、または身体の部分への対象化合物の運搬または輸送に関与する液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒封入材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物または媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、対象に有害でないという意味で、「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として使用することができる材料のいくつかの例としては以下が挙げられる：ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐薬蝋などの賦形

剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油類；プロピレングリコールなどのグルコール類；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；アガー；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質フリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝溶液；ポリエステル類、ポリカーボネート類および／またはポリ無水物；および医薬製剤で使用される他の無毒性の適合物質。

【０３３８】

薬学的に許容可能な塩：本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、薬学的な文脈中での使用に適切なかかる化合物の塩、すなわち、正当な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合っており、過度の有害性、刺激、アレルギー応答などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触した使用に適切な塩を指す。薬学的に許容可能な塩は、当技術分野で公知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，６６：１－１９（１９７７）で、薬学的に許容可能な塩を詳細に記載している。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、限定されないが、たとえば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と形成された、またはたとえば酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸と形成された、またはイオン交換など糖分で使用される他の方法を使用することで形成されたアミノ基の塩である非毒性の酸付加塩が挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩（ｃａｍｐｈｏｒａｔｅ）、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられるが、これに限定されない。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属の塩類としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して生成された非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。

【０３３９】

プラスミド：本明細書において使用される場合、「プラスミド」という用語は、染色体外（染色体から離れている）のＤＮＡ長を指す。プラスミドは概して環状であり、および概して独立して複製することができるが、たとえば直線状プラスミド、および独立複製が不可能なプラスミド（限定されないが、自殺ベクターが挙げられる）はその限りではない。一部の実施形態では、プラスミドは、一部の条件下（たとえば実験室中）では染色体外であるが、染色体内に統合されることもできる（たとえば、細胞または対象中の染色体内に統合されることもできる自殺ベクターとして作用する）。プラスミドは自然界において細菌および一部の真核生物体を含む多くの生物体中に存在し、生物体内に遺伝子を運搬するよう普遍的に操作され、人工的に製造されている。プラスミドは概して二本鎖であり、あるいは一本鎖、または部分的に一本鎖および二本鎖であってもよく、または他の鎖形成性を有してもよい。遺伝子操作において人工プラスミドは普遍的に使用されている。プラスミドとしては、限定されないが、ｍＲＮＡ、ＲＮＡｉ剤もしくはその前駆体、別の核酸

に対するアンタゴニスト（限定されないが、ｍｉＲＮＡ、ＲＮＡｉ剤、ｍＲＮＡなどに対するアンタゴニストが挙げられる）もしくはその前駆体、または治療利益のある他の核酸をはじめとする核酸をコードする、または発現することができるプラスミドが挙げられる。プラスミドの追加部分は任意で、以下から選択されるいずれか１種以上の構成要素のコピーを１つ以上含んでもよい：複製に関連するタンパク質をコードする遺伝子、複製起源、複製開始タンパク質をコードする遺伝子、複製起源エンハンサー、治療利益のある核酸（またはその前駆体）をコードする遺伝子、１つまたは複数のプロモーター、１つまたは複数の転写エンハンサー、１つまたは複数の転写終結物質、１つ以上のマーカー遺伝子（たとえば、抗生物質に対する抵抗性をコードする遺伝子、またはある実験条件下での生存および／もしくは増殖に必要とされる酵素をコードする遺伝子）。一部の実施形態では、プラスミドは自殺ベクターである。自殺ベクターは以下のいずれかを欠いてもよい：複製起源、ＤＮＡ複製開始タンパク質をコードする遺伝子、または独立複製に必要とされる任意の他の構成要素。一部の実施形態では、２つのプラスミドは物理的に離れていてもよいが、それらは強調して作用する産物を生産する。たとえば１つのプラスミドは他方のプラスミド上にコードされる遺伝子の転写を増強する転写エンハンサーの遺伝子をコードしてもよい。別の例では、１つのプラスミドは、他方のプラスミド上のＤＮＡ複製起源で複製を開始させるＤＮＡ複製開始タンパク質をコードする遺伝子を備えてもよい。様々なプラスミドが当分野に公知である。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、プラスミドの少なくとも１つの機能を介在することができるプラスミドの一部を含む。

【０３４０】

保護基：本明細書において使用される場合、「保護基」という用語は当分野において公知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９に詳述される保護基を含む。当該文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｓｅｒｇｅ Ｌ．Ｂｅａｕｃａｇｅ ｅｔ ａｌ．０６／２０１２に記載されるヌクレオシドおよびヌクレオチド化学に特に適合される保護基もまた含まれる。当該文献のチャプター２の全体が、参照により本明細書に組み込まれる。適切なアミノ保護基としては、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、カルバミン酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、カルバミン酸９－（２－スルホ）フルオレニルメチル、カルバミン酸９－（２，７－ジブロモ）フルオレニルメチル、カルバミン酸２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチル（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、カルバミン酸４－メトキシフェナシル（Ｐｈｅｎｏｃ）、カルバミン酸２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、カルバミン酸２－トリメチルシリルエチル（Ｔｅｏｃ）、カルバミン酸２－フェニルエチル（ｈＺ）、カルバミン酸１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチル（Ａｄｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－ハロエチル、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチル（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチル（ＴＣＢＯＣ）、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチル（Ｂｐｏｃ）、カルバミン酸１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチル（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、カルバミン酸２－（２’－および４’－ピリジル）エチル（Ｐｙｏｃ）、カルバミン酸２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチル、カルバミン酸ｔ－ブチル（ＢＯＣ）、カルバミン酸１－アダマンチル（Ａｄｏｃ）、カルバミン酸ビニル（Ｖｏｃ）、カルバミン酸アリル（Ａｌｌｏｃ）、カルバミン酸１－イソプロピルアリル（Ｉｐａｏｃ）、カルバミン酸シンナミル（Ｃｏｃ）、カルバミン酸４－ニトロシンナミル（Ｎｏｃ）、カルバミン酸８－キノリル、カルバミン酸Ｎ－ヒドロキシピペリジニル、カルバミン酸アルキルジチオ、カルバミン酸ベンジル（Ｃｂｚ）、カルバミン酸ｐ－メトキシベンジル（Ｍｏｚ）、カルバミン酸ｐ－ニトベンジル、カルバミン酸ｐ－ブロモベンジル、カルバミン酸ｐ－クロロベンジル、カルバミン酸２，４－ジクロロベンジル、カルバミン酸４－メチルス

ルフィニルベンジル（Ｍｓｚ）、カルバミン酸９－アントリルメチル、カルバミン酸ジフェニルメチル、カルバミン酸２－メチルチオエチル、カルバミン酸２－メチルスルホニルエチル、カルバミン酸２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチル、カルバミン酸［２－（１，３－ジチアニル）］メチル（Ｄｍｏｃ）、カルバミン酸４－メチルチオフェニル（Ｍｔｐｃ）、カルバミン酸２，４－ジメチルチオフェニル（Ｂｍｐｃ）、カルバミン酸２－ホスホニオエチル（Ｐｅｏｃ）、カルバミン酸２－トリフェニルホスホニオイソプロピル（Ｐｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－シアノエチル、カルバミン酸ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジル、カルバミン酸ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジル、カルバミン酸５－ベンズイソキサゾルイルメチル、カルバミン酸２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチル（Ｔｃｒｏｃ）、カルバミン酸ｍ－ニトロフェニル、カルバミン酸３，５－ジメトキシベンジル、カルバミン酸ｏ－ニトロベンジル、カルバミン酸３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジル、カルバミン酸フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチル、フェノチアジニル－（１０）－カルボニル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオカルボニル誘導体、カルバミン酸ｔ－アミル、チオカルバミン酸Ｓ－ベンジル、カルバミン酸ｐ－シアノベンジル、カルバミン酸シクロブチル、カルバミン酸シクロヘキシル、カルバミン酸シクロペンチル、カルバミン酸シクロプロピルメチル、カルバミン酸ｐ－デシルオキシベンジル、カルバミン酸２，２－ジメトキシカルボニルビニル、カルバミン酸ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジル、カルバミン酸１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピル、カルバミン酸１，１－ジメチルプロピニル、カルバミン酸ジ（２－ピリジル）メチル、カルバミン酸２－フラニルメチル、カルバミン酸２－ヨードエチル、カルバミン酸イソボリニル、カルバミン酸イソブチル、カルバミン酸イソニコチニル、カルバミン酸ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸１－メチルシクロブチル、カルバミン酸１－メチルシクロヘキシル、カルバミン酸１－メチル－１－シクロプロピルメチル、カルバミン酸１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－フェニルエチル、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ピリジル）エチル、カルバミン酸フェニル、カルバミン酸ｐ－（フェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニル、カルバミン酸４－（トリメチルアンモニウム）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリメチルベンジル、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミドトリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド、ｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミド、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロオリン－３－イル）アミン、四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）

ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボロン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタカルボニルクロミウム－またはタングステン）カルボニル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホラミダート、ジベンジルホスホラミダート、ジフェニルホスホラミダート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６，－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド，およびフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【０３４１】

適切に保護されたカルボン酸としては、シリル－、アルキル－、アルケニル－、アリール－、およびアリールアルキル－保護されたカルボン酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切なシリル基の例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルなどが挙げられる。適切なアルキル基の例としてはメチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチル、テトラヒドロピラン－２－イルが挙げられる。適切なアルケニル基の例としては、アリルが挙げられる。適切なアリール基の例としては、任意で置換されるフェニル、ビフェニル、またはナフチルが挙げられる。適切なアリールアルキル基の例としては、任意で置換されるベンジル（例えば、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル）、ならびに２－および４－ピコリルが挙げられる。

【０３４２】

適切なヒドロキシル保護基としては、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアヤコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥ

ＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシメチル、１－（２－クロロエトキシ）メチル、１－メチル－１－メトキシメチル、１－メチル－１－ベンジルオキシメチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロメチル、２，２，２－トリクロロメチル、２－トリメチルシリルメチル、２－（フェニルセレニル）メチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンズイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリメチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシルイルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ギ酸塩、ギ酸ベンゾイル、酢酸塩、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、プロピオン酸３－フェニル、４－オキソ吉草酸塩（レブリン酸塩）、４，４－（メチレンジチオ）吉草酸（レブリノイルジチオアセタール）、ピバルサン塩（ｐｉｖａｌｏａｔｅ）、アダマントエート（ａｄａｍａｎｔｏａｔｅ）、クロトン酸塩、４－メトキシクロトン酸塩、安息香酸塩、安息香酸ｐ－フェニル、安息香酸２，４，６－トリメチル（メシトエート）、炭酸アルキルメチル、炭酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、炭酸アルキルメチル、２，２，２－トリクロロメチル炭酸アルキル（Ｔｒｏｃ）、炭酸２－（トリメチルシリル）メチル（ＴＭＳＥＣ）、炭酸２－（フェニルスルホニル）メチル（Ｐｓｅｃ）、炭酸２－（トリフェニルホスホニオ）メチル（Ｐｅｏｃ）、炭酸アルキルイソブチル、炭酸アルキルビニル、炭酸アルキルアリル、炭酸アルキルｐ－ニトロフェニル、炭酸アルキルベンジル、炭酸アルキルｐ－メトキシベンジル、炭酸アルキル３，４－ジメトキシベンジル、炭酸アルキルｏ－ニトロベンジル、炭酸アルキルｐ－ニトロベンジル、チオ炭酸アルキルＳ－ベンジル、炭酸４－エトキシ－１－ナフチル、ジチオ炭酸メチル、２－ヨード安息香酸、４－アジド酪酸塩、吉草酸４－ニトロ－４－メチル、ｏ－（ジブロモメチル）安息香酸塩、２－ホルミルベンゼンスルホン酸塩、２－（メチルチオメトキシ）メチル、４－（メチルチオメトキシ）酪酸塩、２－（メチルチオメトキシメチル）安息香酸塩、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシア

セテート、クロロジフェニルアセテート、イソ酪酸塩、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブタノエート、ｏ－（メトキシカルボニル）安息香酸塩、α－ナフトエ酸、硝酸塩、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルＮ－フェニルカルバミン酸塩、ホウ酸塩、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルフェナート、硫酸塩、メタンスルホン酸塩（メシラート）、スルホン酸ベンジル、およびトシラート（Ｔｓ）が挙げられる。１，２－または１，３－ジオール類の保護に関し、保護基としては、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、１－ｔ－ブチルエチリデンケタール、１－フェニルエチリデンケタール、（４－メトキシフェニル）エチリデンアセタール、２，２，２－トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、ｐ－メトキシベンジリデンアセタール、２，４－ジメトキシベンジリデンケタール、３，４－ジメトキシベンジリデンアセタール、２－ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、１－メトキシエチリデンオルトエステル、１－エトキシエチリジンオルトエステル、１，２－ジメトキシエチリデンオルトエステル、α－メトキシベンジリデンオルトエステル、１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチリデン誘導体、α－（Ｎ，Ｎ’－ジメチルアミノ）ベンジリデン誘導体、２－オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ－ｔ－ブチルシリレン基（ＤＴＢＳ）、１，３－（１，１，３，３－テトライソプロピルジシロキサニリデン）誘導体（ＴＩＰＤＳ）、テトラ－ｔ－ブトキシジシロキサン－１，３－ジイリデン誘導体（ＴＢＤＳ）、環状炭酸エステル類、環状ボロン酸エステル類、ボロン酸エチル、およびボロン酸フェニルが挙げられる。

【０３４３】

一部の実施形態では、ヒドロキシル保護基は、アセチル、ｔ－ブチル、ｔ－ブトキシメチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、２－トリメチルシリルエチル、ｐ－クロロフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ベンゾイル、ｐ－フェニルベンゾイル、２，６－ジクロロベンジル、ジフェニルメチル、ｐ－ニトロベンジル、トリフェニルメチル（トリチル）、４，４’－ジメトキシトリチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、ベンゾイルギ酸エステル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ピバロイル、炭酸９－フルオレニルメチル、メシレート、トシレート、トリフレート、トリチル、モノメトキシトリチル（ＭＭＴｒ）、４，４’－ジメトキシトリチル、（ＤＭＴｒ）および４，４’，４’’－トリメトキシトリチル（ＴＭＴｒ）、２－シアノエチル（ＣＥまたはＣｎｅ）、２－（トリメチルシリル）エチル（ＴＳＥ）、２－（２－ニトロフェニル）エチル、２－（４－シアノフェニル）エチル２－（４－ニトロフェニル）エチル（ＮＰＥ）、２－（４－ニトロフェニルスルホニル）エチル、３，５－ジクロロフェニル、２，４－ジメチルフェニル、２－ニトロフェニル、４－ニトロフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－（２－ニトロフェニル）エチル、ブチルチオカルボニル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシ）トリチル、ジフェニルカルバモイル、レブリニル、２－（ジブロモメチル）ベンゾイル（Ｄｂｍｂ）、２－（イソプロピルチオメトキシメチル）ベンゾイル（Ｐｔｍｔ）、９－フェニルキサンテン－９－イル（ｐｉｘｙｌ）または９－（ｐ－メトキシフェニル）キサンチン－９－イル（ＭＯＸ）である。一部の実施形態では、ヒドロキシル保護基の各々は、独立して、アセチル、ベンジル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリルおよび４，４’－ジメトキシトリチルから選択される。一部の実施形態では、ヒドロキシル保護基は、トリチル、モノメトキシトリチルおよび４，４’－ジメトキシトリチル基からなる群から選択される。

【０３４４】

一部の実施形態では、亜リン酸保護基は、オリゴヌクレオチド合成全体を通して、ヌクレオチド間亜リン酸結合に付加される基である。一部の実施形態では、当該亜リン酸保護基は、ヌクレオチド間ホスホロチオエート結合の硫黄原子に付加される。一部の実施形態

では、当該亜リン酸保護基は、ヌクレオチド間ホスホロチオエート結合の酸素原子に付加される。一部の実施形態では、当該亜リン酸保護基は、ヌクレオチド間リン酸結合の酸素原子に付加される。一部の実施形態では、当該亜リン酸保護基は、２－シアノエチル（ＣＥまたはＣｎｅ）、２－トリメチルシリルエチル、２－ニトロエチル、２－スルホニルエチル、メチル、ベンジル、ｏ－ニトロベンジル、２－（ｐ－ニトロフェニル）エチル（ＮＰＥまたはＮｐｅ）、２－フェニルエチル、３－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルカルボキサミド）－１－プロピル、４－オキソペンチル、４－メチルチオ－１－ブチル、２－シアノ－１，１－ジメチルエチル、４－Ｎ－メチルアミノブチル、３－（２－ピリジル）－１－プロピル、２－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジル）］アミノエチル、２－（Ｎ－ホルミル，Ｎ－メチル）アミノエチル、４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ブチルである。

【０３４５】

タンパク質：本明細書において使用される場合、「タンパク質」という用語は、ポリペプチド（すなわち、ペプチド結合により互いに連結された少なくとも２つのアミノ酸の鎖）を指す。一部の実施形態では、タンパク質は、天然に存在するアミノ酸のみを含む。一部の実施形態では、タンパク質は、１つ以上の天然に存在しないアミノ酸（例えば、隣接アミノ酸と１つ以上のペプチド結合を形成する部分）を含む。一部の実施形態では、タンパク質鎖中の１つ以上の残基は、非アミノ酸部分（例えば、グリカン、他）を含む。一部の実施形態では、タンパク質は、例えば、１つ以上のジスルフィド結合により連結された、または他手段により会合した２つ以上のポリペプチド鎖を含む。一部の実施形態では、タンパク質は、ｌ－アミノ酸、ｄ－アミノ酸、またはその両方を含む。一部の実施形態では、タンパク質は、当分野で公知の１つ以上のアミノ酸修飾またはアナログを含む。有用な修飾としては、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化、他が挙げられる。「ペプチド」という用語は概して、約１００個未満のアミノ酸、約５０個未満のアミノ酸、約２０個未満のアミノ酸、または約１０個未満のアミノ酸の長さを有するポリペプチドを指すために使用される。一部の実施形態では、タンパク質は、抗体、抗体断片、その生物学的活性部分、および／またはその特徴的部分である。

【０３４６】

リボザイム：本明細書において使用される場合、「リボザイム」という用語は、酵素として機能するが、触媒反応にタンパク質を必要としない触媒的ＲＮＡを指す。一部の実施形態では、リボザイムは、ＲＮＡ切断とライゲーション反応を触媒する自己プロセッシングＲＮＡである。一部の実施形態では、リボザイムの基質認識ドメインは、シス（同じ核酸鎖）またはトランス（非共有結合核酸）での部位特異的切断を刺激するよう人工的に操作される。Ｓｃｈｅｒｅｒ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２１：１４５７－１４６５。一部の実施形態では、リボザイムにｉｎ ｖｉｔｒｏ選択が行われ、治療用試薬および診断用試薬としての特性の改善ならびに新たな機能が生じる進化を遂げるよう方向づけられる。一部の実施形態では、リボザイムは、エフェクター分子によりアロステリックに活性化されるよう操作され、それにより、バイオセンサーおよび合成生物ツールとしての人工「リボスイッチ」の開発がもたらされる。Ｗｉｅｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．１７：２３６－２４２；Ｌｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１１ Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ．４３：９１５－９２６。一部の実施形態では、リボザイムは、「ハンマーヘッド型」または「ヘアピン／ペーパークリップ型」のモチーフから誘導される。一部の実施形態では、リボザイムは、ＲＮＡの形態で標的細胞に送達され、または治療遺伝子から転写されてもよい。一部の実施形態では、リボザイムは、以下の修飾のうちのいずれか１つ以上を用いて化学的に修飾される：５’－ＰＳ骨格結合、２’－Ｏ－Ｍｅ、２’－デオキシ－２’－Ｃ－アリルウリジン、および末端逆位３’－３’デオキシ脱塩基ヌクレオチド（ｔｅｒｍｉｎａｌ ｉｎｖｅｒｔｅｄ ｄｅｏｘｙａｂａｓｉｃ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ）。リボザイムの非限定的な例は、アンギオザイム（Ａｎｇｉｏｚｙｍｅ）（ＲＰＩ．４６１０）であり、これは血管内皮増殖因子受容体－１（ＶＥＧＦＲ－１）のｍＲＮＡを標的とし、血管新生と腫瘍増殖を阻害する。Ｋｏｂａｙａｓ

ｈｉ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５６：３２９－３３６；Ｗｅｎｇ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．４：９４８－９５５。リボザイムのその他の非限定的な例は、ヘプタザイム（Ｈｅｐｔａｚｙｍｅ）であり、これはＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）に対する合成リボザイムである。Ｓａｎｄｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．２００１ Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ ３４：３３３ａ－３３３ａ；Ｔｏｎｇ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ ３６：３６０ａ－３６０ａ；Ｂｅｒｋ ２００６ Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ ４３：Ｓ１３－Ｓ３０。一部の実施形態では、リボザイムとして、以下のいずれかを標的とするものも挙げられる：ＶＥＧＦＲ－１、ＨＣＶ ＩＲＥＳ、ＨＩＶ Ｕ５およびｐｏｌ、ＨＩＶ ＴａｔおよびＶｐｒ、ＣＣＲ５、ＨＩＶ ＴａｔおよびＲｅｖ。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、リボザイムの少なくとも１つの機能を介在することができるリボザイムの一部を含む。

【０３４７】

ＲＮＡｉ剤：本明細書において使用される場合、「ＲＮＡｉ剤」という用語は、ＲＮＡ干渉を介在することができる分子を指す。この用語は、ＲＮＡ干渉を介在することができる様々な天然構造および人工構造に加えて、ｓｉＲＮＡ（限定されないが、「正統な」構造のものを含む）をはじめとする様々な構造及び形式を包含する。本明細書において使用される場合、「ＲＮＡ干渉」または「ＲＮＡｉ」という用語は、転写後の標的遺伝子サイレンシング技術を指し、これはＲＮＡｉ剤を使用して、ＲＮＡｉ標的と同一または非常に類似した配列を含有するメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を分解する技術である。以下を参照のこと：Ｚａｍｏｒｅ ａｎｄ Ｈａｌｅｙ，２００５，Ｓｃｉｅｎｃｅ，３０９，１５１９－１５２４；Ｚａｍｏｒｅ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｃｅｌｌ，１０１，２５－３３；Ｅｌｂａｓｈｉｒ ｅｔ ａｌ．，２００１，Ｎａｔｕｒｅ，４１１，４９４－４９８；ならびにＫｒｅｕｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．、ＰＣＴ国際特許出願公開ＷＯ００／４４８９５；Ｆｉｒｅ、ＰＣＲ国際特許出願公開ＷＯ９９／３２６１９；ＭｅｌｌｏおよびＦｉｒｅ、ＰＣＴ国際特許出願公開ＷＯ０１／２９０５８、など。ＲＮＡｉのプロセスは、長いｄｓＲＮＡが細胞内に導入され、リボヌクレアーゼＩＩＩ（Ｄｉｃｅｒ）によりｓｉＲＮＡと呼ばれる短い断片へと切断されたときに自然発生する。自然に産生されるｓｉＲＮＡは多くの場合約２１ヌクレオチドの長さであり、２つの２－ｎｔオーバーハングを有する約１９塩基対の二重鎖（「正統な」構造）を含有する。ｓｉＲＮＡの１つの鎖は、ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）へと組み込まれることが報告されている。この鎖（アンチセンス鎖またはガイド鎖として知られている）はＲＩＳＣを相補的ｍＲＮＡへと誘導する。その後、ＲＩＳＣ中の１つ以上のヌクレアーゼが標的ｍＲＮＡの切断を介在し、サイレンシングを発生させる。標的ＲＮＡの切断は、アンチセンス鎖に相補的な領域の中間で発生することが報告されている。以下を参照のこと：Ｎｙｋａｎｅｎ，ｅｔ ａｌ．２００１ Ｃｅｌｌ １０７：３０９；Ｓｈａｒｐ ｅｔ ａｌ．２００１ Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．１５：４８５；Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎ，ｅｔ ａｌ．２００１ Ｎａｔｕｒｅ ４０９：３６３；Ｅｌｂａｓｈｉｒ，ｅｔ ａｌ．２００１ Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．１５：１８８。様々な非限定的な例として、ＲＮＡｉ剤としては、以下が挙げられる：ｓｉＲＮＡ（限定されないが、正統な構造のものを含む）、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｓｉｓｉＲＮＡ、メロデュプレックスＲＮＡ（ｍｄＲＮＡ）、ＤＮＡ－ＲＮＡキメラ、２つのミスマッチ（またはそれ以上のミスマッチ）を含有するｓｉＲＮＡ、中性ｓｉＲＮＡ、ａｉＲＮＡ、または末端スペーサーもしくは内部スペーサーを含有するｓｉＲＮＡ（たとえば１８ｍｅｒ形式のｓｉＲＮＡ）。様々な非限定的な例において、ＲＮＡｉ剤は、ｓｈＲＮＡ（低分子ヘアピンＲＮＡまたは短ヘアピンＲＮＡ）であり、それらは締ったヘアピンターンを形成し、ｓｉＲＮＡのようにＲＩＳＣを介して標的をサイレンシングするＲＮＡ配列を含有することが報告されている。ゆえにヘアピンにより繋げられたアンチセンス鎖およびセンス鎖が報告されている。ｓｈＲＮＡは、たとえばプラスミド送達を介して、またはウイルスベクターもしくは細菌ベクターを介して発現され得ることが報告されている。様々な種類のｓｈＲＮＡが当分野で報告されている。例えば以下を参照

のこと：Ｘｉａｎｇ ｅｔ ａｌ．２００６．Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２４：６９７－７０２；Ｍａｃｒａｅ ｅｔ ａｌ．２００６ Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１ １：１９５－８．Ｌｏｍｂａｒｄｏ ｅｔ ａｌ．２００７．Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２５：１２９８－１３０６；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１１．Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．２８：２９８３－２９９５；Ｓｅｎｚｅｒ ｅｔ ａｌ．２０１１ Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０：６７９－６８６。様々な非限定的な例において、ＲＮＡｉ剤は、ｍｉＲＮＡ（マイクロＲＮＡ）であり、これもまたｓｉＲＮＡのようにＲＩＳＣを介して標的をサイレンシングする小さなＲＮＡ分子（およそ２２ｎｔ）であることが報告されている。天然型ｍｉＲＮＡは真核細胞の核ＤＮＡによりコードされる。ｍｉＲＮＡは転写後ＲＮＡプロセッシングにより精製され、ｍＲＮＡ分子内の相補的配列との塩基対形成を介して機能し、通常、翻訳抑制または標的分解または遺伝子サイレンシングをもたらす。ヒトゲノムは１０００個を超えるｍｉＲＮＡをコードし得ると報告されており、これは哺乳類の遺伝子の約６０％を標的とすることができ、多くのヒト細胞型に豊富に存在する。様々な種類の天然型ｍｉＲＮＡ、およびｍｉＲＮＡの人工誘導体が当分野において報告されている。例えば以下を参照のこと：Ｌｅｗｉｓ ｅｔ ａｌ．２００３．Ｃｅｌｌ １１５：７８７－７９８；Ｌｉｍ ｅｔ ａｌ．２００３．Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．１７：９９１－１００８；Ｈｅ ｅｔ ａｌ．２００４．Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．５：５２２－３１；Ｂｅｎｔｗｉｃｈ ｅｔ ａｌ．２００５．Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．３７：７６６－７０；Ｌｅｗｉｓ ｅｔ ａｌ．２００５．Ｃｅｌｌ １２０：１５－２０；Ｋｕｓｅｎｄａ ｅｔ ａｌ．２００６．Ｂｉｏｍｅｄ Ｐａｐ Ｍｅｄ Ｆａｃ Ｕｎｉｖ Ｐａｌａｃｋｙ Ｏｌｏｍｏｕｃ Ｃｚｅｃｈ Ｒｅｐｕｂ １５０：２０５－１５；Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．２００６．Ｊ．Ｇｅｎ．Ｇｅｎ．３６：１－６；Ｂｒｏｄｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００８．Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２０：１ １８５－９０；Ｆｒｉｅｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．２００９．Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．１９（１）：９２－１０５；Ｂａｒｔｅｌ ２００９．Ｃｅｌｌ １３６（２）：２１５－３３。様々な非限定的な例において、ＲＮＡｉ剤は、ｓｉｓｉＲＮＡ（低分子内部セグメント化干渉ＲＮＡ：ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｒｎａｌｌｙ ｓｅｇｍｅｎｔｅｄ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡ）であり、この場合においてセンス鎖は少なくとも１つの一本鎖化の切れ目（ニック）を含有する。この切れ目はＲＩＳＣ複合体への当該センス鎖の取り込みを低下させ、それによりオフターゲット効果を減少させる。以下を参照のこと：ＷＯ２００７／１０７１６２。様々な非限定的な例において、ＤＮＡ－ＲＮＡキメラであり、この場合において各鎖の種（シード）部分はＤＮＡであり、一方で各鎖の残りの部分はＲＮＡである。以下を参照のこと：Ｙａｍａｔｏ ｅｔ ａｌ．２０１１ Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．１８：５８７－５９７。様々な非限定的な例において、ＲＮＡｉ剤は、２つのミスマッチを含有するｓｉＲＮＡであり、この場合において当該分子は、３つの短い二本鎖領域を含有すると報告されている。このＲＮＡｉ剤の１つの実施形態において、ガイド（アンチセンス）鎖は２２ｍｅｒであり、一方でセンス鎖は２０ｍｅｒである（アンチセンス鎖の３’末端上に１つの２ｎｔのオーバーハングのみ生成される）。２つのミスマッチは６、８、および４ｂｐの二本鎖領域を生成することが報告されている。以下を参照のこと：米国特許出願２００９／０２０９６２６。様々な実施形態において、ＲＮＡｉ剤は中性ｓｉＲＮＡであり、そのリン酸骨格の負の電荷は可逆的に隠されている。Ｍｅａｄｅ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．３２：１２５６－１２６１。様々な非限定的な例において、ＲＮＡｉ剤は、１９ｎｔの長さよりも短いセンス鎖を含有するａｉＲＮＡ（非対称干渉ＲＮＡ：ａｓｓｙｍｅｔｒｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｆｅｒｉｎｇ ＲＮＡ）であり、それによりアンチセンス鎖はＲＩＳＣ内に優先的に組み込まれ、オフターゲット効果が低下すると報告されている。このＲＮＡｉ剤の様々な実施形態において、アンチセンス鎖は２１ｎｔの長さであるが、センス鎖はたった１５または１６ｎｔの長さである。以下を参照のこと：Ｓｕｎ ｅｔ ａｌ．２００８ Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２６：１３７９－１３８２；およびＣｈｕ ａｎｄ Ｒａｎａ．２００８ ＲＮＡ １４：１７１４－１７１９。様々な非限定的な例において、ＲＮＡｉ剤は、末端スペーサーまたは内部スペーサーを含有するｓｉ

ＲＮＡ（たとえば１８ｍｅｒ形式のｓｉＲＮＡ）であり、正統なｓｉＲＮＡよりも短い鎖を含有すると報告され、この場合において当該鎖は、たとえばリビトールもしくは他のタイプの非ヌクレオチドスペーサーなどの内部スペーサーまたは末端スペーサーを含有する。以下を参照のこと：ＷＯ２０１５／０５１３６６。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかを標的とするものを含む：ｍｉＲ－１２２、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦ－Ｒ１、ＲＴＰ８０１、カスパーゼ２、ＫＲＴ６Ａ（Ｎ１７１Ｋ）、ＡＤＲＢ２、ＴＲＰＶ１、Ｓｙｋキナーゼ、ＲＳＶヌクレオカプシド、ベータカテニン、ＫＲＡＳＧ１２Ｄ、ＡｐｏＢ、ＰＬＫ１、ＫＳＰおよびＶＥＧＦ、ＴＴＲ、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、ＰＫＮ３、Ｐ５３、ＲＲＭ２、ＦｕｒｉｎおよびＧＭ－ＣＳＦ、ＬＭＰ２、ＬＭＰ７、ＭＥＣＬ１、ＨＩＶＴａｔおよびＲｅｖ。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、ＲＮＡｉ剤の少なくとも１つの機能を介在することができるＲＮＡｉ剤の一部を含有する。

【０３４８】

試料：本明細書において使用される場合、「試料」は、特定の生物体、またはそれから取得される物質である。一部の実施形態において、試料は、本明細書に記載される、対象となる源から取得される、または由来する生物試料である。一部の実施形態では、対象となる源は、たとえば動物またはヒトなどの生物体を含有する。一部の実施形態では、生物試料は、生物組織または体液を含有する。一部の実施形態では、生物試料は、骨髄；血液；血液細胞；腹水；組織または細針生検試料；細胞含有体液；浮遊核酸；痰；唾液：尿；脳脊髄液、腹水；胸水；糞便：リンパ液；婦人科液；皮膚スワブ；膣スワブ；口腔スワブ；鼻スワブ；導管洗浄液または気管支肺胞洗浄液などの洗液または洗浄液；吸引液；擦過；骨髄検体；組織生検検体；外科検体；糞便、他の体液、分泌液、および／もしくは排出液；ならびに／またはそれら由来の細胞などであるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、生物試料は、個体から得られる細胞であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、試料は、いずれかの適切な手段により、対象となる源から直接取得される「一次試料」である。例えば、一部の実施形態では、一次生物試料は、生検（例えば、細針吸引または組織生検）、手術、体液（例えば、血液、リンパ液、糞便など）の収集などから成る群から選択される方法により取得される。一部の実施形態では、文脈から明白であるように、「試料」という語は、一次試料を処理することにより（例えば、その１つ以上の成分を除去することにより、および／またはそれに１つ以上の剤を添加することにより）得られる調製物を表す。例えば、半透膜を用いた濾過。かかる「処理試料」は、例えば、試料から抽出される核酸もしくはタンパク質、またはたとえばｍＲＮＡの増幅もしくは逆転写、ある成分の単離および／または精製などの技術を一次試料に行うことにより取得される核酸もしくはタンパク質を含有してもよい。一部の実施形態において、試料は生物体である。一部の実施形態において、試料は植物である。一部の実施形態において、試料は動物である。一部の実施形態において、試料はヒトである。一部の実施形態において、試料は、ヒト以外の生物体である。

【０３４９】

低分子：本明細書において使用される場合、「低分子」、または「低分子量の分子」、または「ＬＭＷ分子」などの用語は、比較的低い分子量を有する分子を指す。非限定的な例として、低分子は、約７５００、７０００、６０００、５０００、４０００、３０００、２５００、２０００、１５００、１０００、９００、８００、７００、６００、５００、４００、３００、２００、または１００の分子量未満の分子を含む。一部の実施形態では、低分子は生物活性剤であり、標的遺伝子または標的遺伝子の産物レベル、産物および／もしくは活性を阻害または低下させる。低分子の例としては、限定されないが、有機低分子（たとえば、Ｃａｎｅ ｅｔ ａｌ．１９９８．Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８２：６３）および天然産物抽出物ライブラリーが挙げられる。別の実施形態では、低分子は、小さな有機非ペプチド化合物である。一部の実施形態では、低分子阻害物質は、標的遺伝子または標的遺伝子の産物レベル、産物および／もしくは活性を直接的、または間接的に阻害または低下させる。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、低分子の少なくとも１つの機能を介在することができる低分子の一部を含む。

【０３５０】
核小体低分子ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）：本明細書において使用される場合、「核小体低分子ＲＮＡ」、「ｓｎｏＲＮＡ」などの用語は、たとえば他のＲＮＡの化学修飾を誘導するあるクラスのＲＮＡ低分子のいずれかを指す。一部の実施形態では、ｓｎｏＲＮＡは、リボソームＲＮＡ、トランスファーＲＮＡ、および核内低分子ＲＮＡをはじめとする他のＲＮＡの化学修飾を誘導することができる。一部の実施形態では、ｓｎｏＲＮＡには２つの主要なクラスがあると報告されており、Ｃ／Ｄボックスｓｎｏ ＲＮＡは、メチル化に関与しており、Ｈ／ＡＣＡボックスｓｎｏＲＮＡは、偽ウリジル化に関与している。
【０３５１】
スプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ：Ｓｐｌｉｃｅ ｓｗｉｔｃｈｉｎｇ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）：本明細書において使用される場合、「スプライススイッチオリゴヌクレオチド」または「ＳＳＯ」という用語は、ｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）のスプライシングを変えることができるオリゴヌクレオチドを指す。非限定的な例において、ＳＳＯは５’または３’のスプライシングジャンクションに結合することができ、またはスプライシングエンハンサーもしくはサイレンシング部位に結合することができる。そうすることで、ＳＳＯは様々な方法、たとえばエクソンの代替的使用、エクソン排除（ｅｘｃｌｕｓｉｏｎ）、またはエクソン取込（ｉｎｃｌｕｓｉｏｎ）などの方法でスプライシングを改変することができる。様々な実施形態において、ＳＳＯはエクソンをスキップさせることができ、他の例では、エクソンのスキップを阻害することができる。Ｃｒｏｏｋｅ ２００４ Ｃｕｒｒ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．４：４６５－４８７；Ｂｅｎｎｅｔｔ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．５０：２５９－２９３；およびＫｏｌｅ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．１１：１２５－１４０。ＳＳＯの非限定的な例は、ジストロフィンのｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）のエクソンのスキップを介在することができると報告されているオリゴヌクレオチドである。ＳＳＯの非限定的な例は、ＷＶ－９４２である。ＳＳＯの非限定的な例は、ＳＭＮ２のｍＲＮＡ前駆体のエクソンのスキップを阻害することができるオリゴヌクレオチドである。Ｒｉｇｏ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１９９：２１－２５；およびＫａｃｚｍａｒｅｋ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｅｘｐ．Ｄｒｕｇｓ ２４：８６７－８８１を参照のこと。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、ｓｎｏＲＮＡの少なくとも１つの機能を介在することができるｓｎｏＲＮＡの一部を含む。一部の実施形態では、ＳＳＯは、筋肉関連障害に関連した遺伝子においてスプライシングをスイッチする。一部の実施形態では、ＳＳＯは、エクソンをスキップすることができ、またはエクソンのスキップを介在することができ、この場合において当該エクソン中の変異は、筋肉関連障害に関連している。一部の実施形態では、ＳＳＯは、エクソンをスキップを阻害することができ、またはエクソンのスキップの阻害を介在することができ、この場合において当該エクソン中の変異は、筋肉関連障害に関連している。一部の実施形態では、ＳＳＯは、ジストロフィン遺伝子中のエクソンのスキップを行うことができる、または介在することができる。一部の実施形態では、ＳＳＯは、ジストロフィン遺伝子中のエクソン５１、４５、５３、または４４のスキップを行うことができる、または介在することができる。一部の実施形態では、ＳＳＯは、ＳＭＡに関連した遺伝子中のエクソンのスキップを阻害することができ、またはエクソンのスキップの阻害を介在することができる。一部の実施形態では、ＳＳＯは、ＳＭＮ２遺伝子中のエクソンのスキップを阻害することができ、またはエクソンのスキップの阻害を介在することができる。一部の実施形態では、ＳＳＯは、ＳＭＮ２遺伝子中のエクソン７のスキップを阻害することができ、またはエクソン７のスキップの阻害を介在することができる。
【０３５２】
立体化学異性体：本明細書において使用される場合、「立体化学異性体」、「立体異性体」という文言は、同一配列の結合により結合された同一原子で構成されているが、置き換え可能ではない異なる三次元構造を有する異なる化合物を指す。本発明の一部の実施形

態では、提供される化学組成物は、化合物の個々の立体化学異性体の純粋な調製物であってもよく、または含んでもよい。一部の実施形態では、提供される化学組成物は、当該化合物の２種以上の立体化学異性体の混合物であってもよく、または含んでもよい。ある実施形態では、かかる混合物は、等量の異なる立体化学異性体を含有する。ある実施形態では、かかる混合物は、異なる量の少なくとも２種の異なる立体化学異性体を含有する。一部の実施形態では、化学組成物は、当該化合物の全てのジアステレオマーおよび／または鏡像異性体を含有してもよい。一部の実施形態では、化学組成物は、当該化合物の全てではないジアステレオマーおよび／または鏡像異性体を含有してもよい。一部の実施形態では、本発明化合物の特定の鏡像異性体が望ましい場合、得られたジアステレオマー混合物を分離させ、当該補助基を切断して純水の所望の鏡像異性体が得られる、たとえば不斉合成により、またはキラル補助基を用いた誘導により調製可能である。あるいは、当該分子がたとえばアミノなどの塩基性官能基を含有する場合、ジアステレオマー塩を、適切な光学活性酸を用いて形成させ、たとえば分別再結晶により分割させる。一部の実施形態では、立体不規則的な組成物は、２種以上の立体異性体を含有する。

【０３５３】

対象および関連用語：本明細書において使用される場合、「対象」、「ヒト対象」、「被験対象」という用語、および関連用語は、たとえば実験目的、診断目的、予防目的、および／または治療目的に対して、提供される化合物または組成物が本発明に従い投与される任意の生物体を指す。典型的な対象としては、動物（たとえば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、およびヒトなどの哺乳類；昆虫；蠕虫；他など）および植物が挙げられる。一部の実施形態では、対象は、疾患、障害、および／または状態に罹患、および／または感受性があってもよい。一部の実施形態では、対象は、ヒト、または他の哺乳類である。一部の実施形態では、対象は、男性または女性であってもよい。非限定的な例において、動物は、たとえば霊長類、齧歯類、家畜、または狩猟動物などの脊椎動物である。非限定的な例において、霊長類としては、チンパンジー、カニクイザル、クモザル、およびマカクザル、たとえばアカゲザルが挙げられる。齧歯類としては、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギおよびハムスターが挙げられる。非限定的な例において、家畜および狩猟動物としては、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコ科の動物、たとえば飼い猫、イヌ科の動物、たとえばイヌ、キツネ、オオカミ、鳥類、たとえばニワトリ、エミュー、ダチョウ、および魚類、たとえばトラウト、ナマズおよびサーモンが挙げられる。本明細書に記載される態様のある実施形態では、対象は、哺乳類であり、たとえば霊長類、たとえばヒトである。非限定的な例において、哺乳類は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、またはウシであってもよいが、これらの例に限定されない。一部の実施形態では、ヒト以外の哺乳類が、自己免疫疾患または炎症に関連した障害の動物モデルを表す対象として、有益に使用され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載される方法および組成物を使用して、家畜および／またはペットを治療してもよい。

【０３５４】

実質的：本明細書において使用される場合、「実質的」という用語は、対象の特徴または特性の全て、もしくはほとんど全ての範囲または程度を示す定性的状態を指す。当生物学分野の当業者であれば、生物学的現象および化学的現象が、めったに完結まで行かないこと、および／または完了まで進行しないこと、または絶対的帰結を達成もしくは回避しないことを理解するであろう。従って、「実質的」という用語は、多くの生物学的減少および／または化学的現象に本来備わる完全性の潜在的欠如を取り込むために、本明細書で使用される。

【０３５５】

罹患している：疾患、障害、および／または状態を「罹患している」個体は、疾患、障害、および／または状態の１種以上の症状を有すると診断された、および／または示している。

【０３５６】

感受性がある：疾患、障害、および／または状態に対し「感受性がある」個体は、一般社会の個体よりも、当該疾患、障害、および／または状態を発生させるリスクが高い個体である。一部の実施形態では、疾患、障害、および／または状態に対し感受性がある個体は、当該疾患、障害、および／または状態を有すると診断されていなくてもよい。一部の実施形態では、疾患、障害、および／または状態に対し感受性がある個体は、当該疾患、障害、および／または状態の症状を示してもよい。一部の実施形態では、疾患、障害、および／または状態に対し感受性がある個体は、当該疾患、障害、および／または状態の症状を示さなくてもよい。一部の実施形態では、疾患、障害、および／または状態に対し感受性がある個体は、当該疾患、障害、および／または状態を発生させるであろう。一部の実施形態では、疾患、障害、および／または状態に対し感受性がある個体は、当該疾患、障害、および／または状態を発生させないであろう。

【０３５７】

全身的：本明細書において使用される場合、「全身的投与」、「全身的に投与された」、「末梢的投与」、および「末梢的に投与された」という文言は、レシピエントの全身に入るように化合物または組成物を投与することを指す、当該技術分野で理解される意味を有する。

【０３５８】

標的化化合物または部分または構成要素：本明細書において使用される場合、「標的化部分」、「標的化化合物または部分」、「標的化化合物」、「標的構成要素」などの用語は、特定の細胞もしくは組織、または細胞もしくは組織のサブセットへと、化合物または組成物を標的化させることができる構造である。一部の実施形態において、標的化部分は、特定の標的、受容体、タンパク質、またはその他の細胞内構成要素の、細胞または組織に特異的な発現を利用するように設計されている。一部の実施形態において、標的化部分は、化合物または組成物を、細胞または組織へと標的化し、および／または標的、受容体、タンパク質もしくは他の細胞内構成要素に結合させるリガンド（たとえば、低分子、抗体、ペプチド、タンパク質、炭水化物、アプタマーなど）である。一部の実施形態では、標的化部分は、脂質と生物活性剤を含有する組成物を、筋細胞または筋組織へと標的化させる。一部の実施形態では、標的化部分は、筋細胞または筋組織を標的とする化合物を含有する。一部の実施形態では、標的化部分は、フェチュイン（ｆｅｔｕｉｎ）、上皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、インシュリン、および／もしくはデキサメタゾン、またはそれらの構成要素もしくは断片もしくは組み合わせを含有する。一部の実施形態では、標的化部分は、脂質と生物活性剤を含有する組成物を、神経筋系中の神経または他の細胞もしくは組織へと標的化させる。一部の実施形態では、標的化部分は、狂犬病ウイルスを含有する（Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．２００７ Ｎａｔｕｒｅ ４４８：３９－４３；およびＨｗａｎｇ ｄｏ ｅｔ ａｌ．２０１１ Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ ３２：４９６８－４９７５を参照のこと）。一部の実施形態では、標的化部分は、神経伝達物質輸送体、ドーパミン輸送体、セロトニン輸送体、またはノルエピネフリン輸送体、またはアルファ‐シヌクレイン、またはこれらの構成要素のいずれかをコードするｍＲＮＡに結合することができる部分である（米国特許第９，０８４，８２５号を参照のこと）。一部の実施形態では、標的化部分は、トランスフェリン受容体リガンドまたはアルファ‐トランスフェリン抗体であり、血管内皮細胞全体にわたるトランスフェリン受容体介在経路を利用することが報告されている。Ｃｌａｒｋ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １１２：１２４８６－１２４９１；Ｂｉｅｎ－Ｌｙ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．２１１：２３３－２４４；およびＹｏｕｎ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍ．１１：４８６－４９５。一部の実施形態では、標的化部分は、インテグリンに結合する。一部の実施形態では、標的化部分は、たとえば血小板上のアルファＩＩベータ３に結合する。一部の実施形態では、標的化部分は、たとえば白血球上のベータ２インテグリンに結合する。一部の実施形態では、標的化部分は、たとえば腫瘍細胞上のアルファｖベータ３に結合する。一部の実施形態では、標的化部分はＧＰＣＲ（Ｇタンパク質共役受容体）に結合する（Ｈａｎｙａｌｏｇｌｕ ｅｔ ａｌ．２

００８　Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍ．Ｔｏｘ．４８：５３７－５６８を参照のこと）。一部の実施形態では、標的化部分は、たとえば癌細胞上のガストリン放出ペプチド受容体に結合する（Ｃｏｒｎｅｌｉｏ　ｅｔ　ａｌ．２００７　Ａｎｎ．Ｏｎｃｏｌ．１８：１４５７－１４６６を参照のこと）。一部の実施形態では、標的化部分は、炭酸脱水素酵素阻害剤を含有する。

【０３５９】

互変異性体：本明細書において使用される場合、「互変異性体」という文言は、容易に相互変換可能な異なる異性体の有機化合物を記載するために使用される。互変異性体は、一重結合および隣接する二重結合の転換に付随する、水素原子またはプロトンのホルマール移動により特徴付けられ得る。一部の実施形態では、互変異性体は、プロトトロピー互変異性（ｐｒｏｔｏｔｒｏｐｉｃ　ｔａｕｔｏｍｅｒｉｓｍ）（すなわち、プロトンの再配置）から生じてもよい。一部の実施形態では、互変異性体は、原子価互変異性（すなわち、結合電子の急速な再構築）から生じてもよい。かかる互変異性体はすべて、本発明の範囲内に含まれることが意図される。一部の実施形態では、化合物の互変異性体は互いに可動平衡状態で存在するため、別個の物質を調製しようとすると、混合物の形成が生じる。一部の実施形態では、化合物の互変異性体は、分離可能および単離可能な化合物である。本発明の一部の実施形態では、、化合物の単一の互変異性体の純粋な調製物である、またはそれを含む化学組成物が提供されてもよい。本発明の一部の実施形態では、化学組成物は、化合物の２種以上の互変異性体の混合物として提供され得れてもよい。ある実施形態では、かかる混合物は、等量の異なる互変異性体を含有する。ある実施形態では、かかる混合物は、化合物の、異なる量の少なくとも２種の互変異性体を含有する。本発明の一部の実施形態では、化学組成物は、化合物の互変異性体のすべてを含有してもよい。本発明の一部の実施形態では、化学組成物は、化合物の互変異性体のすべては含有しなくてもよい。本発明の一部の実施形態では、化学組成物は、相互変換の結果として経時的に変化する量で、化合物の１種以上の互変異性体を含有してもよい。本発明の一部の実施形態では、互変異性は、ケトエノール互変異性である。化学技術分野の当業者は、ケトエノール互変異性体は、化学技術分野で公知の任意の適切な試薬を使用して「捕捉」（すなわち、「エノール」体を保持するように化学的に修飾）され、エノール誘導体を生成し、その後にこれを当技術分野で公知の１つ以上の適切な技術を使用して単離することができることを認識している。別段の示唆が無い限り、本発明は、純粋な形態または互いの混合物のいずれであっても、関連する化合物の互変異性体のすべてをを包含する。

【０３６０】

治療剤：本明細書において使用される場合、「治療剤」という文言は、対象に投与されたとき、治療効果を有する、ならびに／または所望の生物学的作用および／もしくは薬理学的作用を惹起する任意の剤を指す。一部の実施形態では、治療剤を使用して、疾患、障害、および／または状態の１つ以上の症状もしくは特徴を、緩和、改善、軽減、阻害、予防、発生遅延、重篤度を低下、および／または発生率を低下させることができる任意の物質である。

【０３６１】

治療有効量：本明細書において使用される場合、「治療有効量」という語は、治療レジメンの一部として投与されるとき、所望の生物学的応答を惹起する物質（たとえば、治療剤、組成物、および／または製剤）の量を意味する。一部の実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、障害、および／または状態に罹患する、または感受性のある対象に投与するとき、当該疾患、障害、および／または状態を治療、診断、予防、および／または発生を遅延するために十分な量である。当分野の当業者により認識されるように、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される物質、標的の細胞または組織などの要因に依存して変化し得る。例えば、疾患、障害、および／または状態を治療するための製剤中の化合物の有効量は、当該疾患、障害、および／または状態の１つ以上の症状または特徴を、緩和、改善、軽減、阻害、予防、発生遅延、重篤度を低下、および／または発生率を低下させる量である。一部の実施形態では、治療有効量は、単回投与で投与される。

一部の実施形態では、複数の単位用量が、治療有効量を送達するために必要である。

【０３６２】

治療する：本明細書において使用される場合、「治療する」、「治療」または「治療すること」という用語は、疾患、障害、および／または状態の１つ以上の症状または特徴を、部分的にもしくは完全に、緩和、改善、軽減、阻害、予防、発生遅延、重篤度を低下、および／または発生率を低下させるために使用される任意の方法を指す。治療は、疾患、障害、および／または状態の兆候を示さない対象に対して行われる場合がある。一部の実施形態では、たとえば疾患、障害、および／または状態に関連した病態を発生させるリスクを低下させる目的で、当該疾患、障害、および／または状態の初期兆候のみを示す対象に投与される場合もある。

【０３６３】

不飽和：本明細書で使用される用語「不飽和」は、部分が１つ又は複数の不飽和単位を有することを意味する。

【０３６４】

単位用量：本明細書において使用される場合、「単位用量」という表現は、医薬組成物の単回投与として投与される、および／または物理的に別個の単位で投与される量を指す。多くの実施形態では、単位用量は、所定量の活性剤を含む。一部の実施形態では、単位用量は、剤の単回投与全体を含む。一部の実施形態では、２以上の単位用量が、全ての単回投与を達成するために投与される。一部の実施形態では、意図された効果を達成するために、複数の単位用量の投与が必要とされる、または必要であると予測される。単位用量は、たとえば所定量の１種以上の治療剤、所定量の固形の１種以上の治療剤を含有する液体（たとえば許容可能な担体）体積であってもよく、所定量の１種以上の治療剤を含有する徐放製剤または薬剤送達デバイスであってもよい。単位用量は、治療剤に加えて任意の様々な成分を含む製剤中に存在し得ることが認識されるであろう。例えば、許容可能な担体（たとえば薬学的に許容可能な担体）、希釈剤、安定剤、緩衝剤、保存剤などが下記のように含有されてもよい。多くの実施形態では、特定治療剤の１日の適切な全投与量が、単位容量の一部、または複数部分を含み得ること、例えば正当な医学的判断の範囲内で主治医により決定され得ることが、当分野の当業者により理解されるだろう。一部の実施形態では、任意の特定の対象または生物体に対する個別の有効用量レベルは、治療される障害および当該障害の重篤度、利用される個別の活性化合物の活性、利用される個別の組成物、対象の年齢、体重、一般健康状態、性別および食事、投与時間、および利用される個別の活性化物の排出速度、治療期間、利用される個別の化合物と組み合わせて、もしくは同時に使用される薬剤および／または療法を含む様々な因子、ならびに医学分野で公知の同様の因子に依存し得る。

【０３６５】

ワクチン：本明細書において使用される場合、「ワクチン」という用語は、特定の疾患または感染性主体に対する免疫を改善する分子を指す。本発明のポリヌクレオチド、一次構築物またはｍｍＲＮＡ中にコードされるワクチンを利用して、たとえば限定されないが、心血管系、ＣＮＳ、皮膚科学、内分泌学、腫瘍学、免疫学、呼吸器系、および抗感染などの多くの治療領域の状態または疾患を治療することができる。一部の実施形態では、ワクチンは、疾患原因の微生物体またはその断片と類似する。一部の実施形態では、ワクチンは、弱毒化された、もしくは死滅させたウイルス、微生物、寄生虫、または他の病原体、またはその断片から作製される。一部の実施形態では、ワクチンは身体の免疫系を刺激し、脅威として主体を認識し、それを破壊し、そしてそれを記憶し続け、それにより当該免疫系は後に出会うこれら微生物体のすべてをより容易にに認識し、破壊することができる。一部の実施形態では、ワクチンは予防用または治療用である。様々な実施形態では、ワクチンは、ウイルス、細菌、寄生虫、または別の病原体に対するものであってもよい。一部の実施形態では、ワクチンは、以下から選択されるウイルスに対するものである：かぜウイルス、Ａ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｅ型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイル

ス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、風疹ウイルス、水痘帯状ヘルペスウイルス、天然痘ウイルス、および黄熱ウイルス。様々な実施形態では、ワクチンは、以下から選択されるワクチンである：ウイルスワクチン、アデノウイルスワクチン、コクサッキーウイルスＢ群ワクチン、サイトメガロウイルスワクチン、ヒトに対するデング熱ワクチン、ヒトに対する頭部ウマ脳炎ウイルスワクチン、エボラワクチン、エンテロウイルス７１ワクチン、エプスタインバールワクチン、Ｃ型肝炎ワクチン、ＨＩＶワクチン、ヒトに対するＨＴＬＶ－１Ｔリンパ球性白血病ワクチン、マールブルグウイルス病ワクチン、ノロウイルスワクチン、ヒトに対する呼吸器合胞体ウイルスワクチン、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）ワクチン、ヒトに対するウェストナイルウイルスワクチン、およびジカ熱ウイルスワクチン。一部の実施形態では、ワクチンは、以下から選択される細菌に対するものである：炭疽菌、コレラ菌、百日咳菌、破傷風菌、ジフテリア菌、ヘモフィルス・インフルエンザＢ型菌（Ｈｉｂ）、髄膜炎菌、肺炎連鎖球菌、コクシエラ・バーネッティイ（Ｃｏｘｉｅｌｌａ　ｂｕｒｎｅｔｉｉ）、結核菌、およびチフス菌。様々な実施形態では、ワクチンは以下から選択されるワクチンである：細菌性疾患ワクチン、齲蝕ワクチン、エーリキア症ワクチン、ハンセン病ワクチン、ライム病ワクチン、黄色ブドウ球菌ワクチン、化膿レンサ球菌ワクチン、梅毒ワクチン、野兎病ワクチン、およびペスト菌ワクチン。様々な実施形態では、ワクチンは、以下から選択されるワクチンである：寄生虫性疾患ワクチン、マラリアワクチン、住血吸虫症ワクチン、シャーガス病ワクチン、鉤虫ワクチン、ヒトに対するオンコセルカ河川盲目症ワクチン、トリパノソーマ病ワクチン、および内臓リーシュマニア病ワクチン。様々な実施形態では、ワクチンは、以下から選択されるワクチンである：非感染性疾患ワクチン、アルツハイマー病アミロイドタンパク質ワクチン、乳癌ワクチン、卵巣癌ワクチン、前立腺癌ワクチン、および腫瘍溶解性免疫療法薬（Ｔ－ＶＥＣ：Ｔａｌｉｍｏｇｅｎｅ　ｌａｈｅｒｐａｒｅｐｖｅｃ）。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、ワクチンの少なくとも１つの機能を介在することができるワクチンの一部を含む。

【０３６６】

野生型：本明細書において使用される場合、「野生型」という用語は、（突然変異の、疾患性の、改変された等とは対照的に）「正常な」状態または状況において、自然界に存在する構造および／または活性を有する実体を表す、当該技術分野で理解される意味を有する。当分野の当業者であれ、野生型の遺伝子およびポリペプチドが、しばしば、複数の異なる形態（例えば、アレル）で存在することを認識するだろう。

【０３６７】

核酸：本明細書において使用される場合、「核酸」という用語は、任意のヌクレオチド、アナログ、およびそれらのポリマーを含む。本明細書において使用される場合、「ポリヌクレオチド」という用語は、リボヌクレオチド（ＲＮＡ）またはデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）のいずれかの任意の長さのヌクレオチドの多量体型を指す。これらの用語は、当該分子の一次構造を指しており、従って、二本鎖および一本鎖のＤＮＡ、および二本鎖および一本鎖のＲＮＡを含む。これらの用語は、均等物として、限定されないが、メチル化、保護化および／もしくはキャップ化されたヌクレオチドまたはポリヌクレオチドなどのヌクレオチドアナログおよび修飾ポリヌクレオチドから作製されたＲＮＡあるいはＤＮＡいずれかのアナログを含む。当該用語は、ポリリボヌクレオチドまたはオリゴリボヌクレオチド（ＲＮＡ）、およびポリデオキシリボヌクレオチドまたはオリゴデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）；核酸塩基および／もしくは修飾核酸塩基のＮグリコシドまたはＣグリコシドから誘導されたＲＮＡまたはＤＮＡ；糖類および／または修飾糖類から誘導された核酸；ならびにリン酸架橋および／もしくは修飾リン原子架橋またはヌクレオチド間結合から誘導された核酸、を包含する。当該用語は、核酸塩基、修飾核酸塩基、糖類、修飾糖類、リン酸架橋または修飾リン原子架橋のいずれかの組み合わせを含む核酸を包含する。例としては、限定されないが、リボース部分を含む核酸、デオキシリボース部分を含む核酸、リボース部分とデオキシリボース部分の両方を含む核酸、リボース部分と修飾リボース部分を含む核酸が挙げられる。接頭語のポリ‐は、２～約１０，０００個のヌ

クレオチドモノマー単位を含む核酸を指し、接頭語のオリゴ‐は、２～約２００個のヌクレオチドモノマー単位を含む核酸を指す。一部の実施形態では、核酸としては、限定されないが、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、およびそれらのポリマーが挙げられ、たとえば少なくとも部分的に一本鎖型または二本鎖型である。一部の実施形態では、核酸は、任意のヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、および／またはヌクレオチドアナログ、ならびにそれらのポリマーを含む。一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、リボヌクレオチド（ＲＮＡ）またはデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）のいずれかの任意の長さのヌクレオチドの多量体型を含む。これらの用語は、当該分子の一次構造を指しており、従って、二本鎖および一本鎖のＤＮＡ、および二本鎖および一本鎖のＲＮＡを含む。これらの用語は、均等物として、限定されないが、メチル化、保護化および／もしくはキャップ化されたヌクレオチドまたはポリヌクレオチドなどのヌクレオチドアナログおよび修飾ポリヌクレオチドから作製されたＲＮＡあるいはＤＮＡいずれかのアナログを含む。ＲＮＡおよびＤＮＡのアナログ（たとえばヌクレオチドアナログ）としては、限定されないが、以下が挙げられる：モルホリノ、ＰＮＡ、ＬＮＡ、ＢＮＡ、ＴＮＡ、ＧＮＡ、ＡＮＡ、ＦＡＮＡ、ＣｅＮａ、ＨＮＡおよびＵＮＡ。修飾ヌクレオチドとしては、リン酸、糖、および／または塩基において修飾されたものが挙げられる。かかる修飾としては、２’炭素の糖修飾、たとえば２’－ＭＯＥ、２’－ＯＭｅ、および２’－Ｆが挙げられる。一部の実施形態では、核酸は、ポリリボヌクレオチドまたはオリゴリボヌクレオチド（ＲＮＡ）、およびポリデオキシリボヌクレオチドまたはオリゴデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）；核酸塩基および／もしくは修飾核酸塩基のＮグリコシドまたはＣグリコシドから誘導されたＲＮＡまたはＤＮＡ；糖類および／または修飾糖類から誘導された核酸；ならびにリン酸架橋および／もしくは修飾リン原子架橋またはヌクレオチド間結合から誘導された核酸、を含む。当該用語は、核酸塩基、修飾核酸塩基、糖類、修飾糖類、リン酸架橋または修飾リン原子架橋のいずれかの組み合わせを含む核酸を包含する。例としては、限定されないが、リボース部分を含む核酸、デオキシリボース部分を含む核酸、リボース部分とデオキシリボース部分の両方を含む核酸、リボース部分と修飾リボース部分を含む核酸が挙げられる。一部の実施形態では、核酸は、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、スプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）、免疫調節性核酸、アプタマー、リボザイム、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部である。一部の実施形態では、核酸は、キラル制御された核酸組成物である。一部の実施形態では、生物活性剤は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物またはキラル制御された核酸組成物である。一部の実施形態では、塩基、核酸塩基、窒素含有塩基、複素環塩基などは、配列特異的な様式で１つの核酸鎖を別の相補的な鎖に結合する水素結合に関与する核酸の一部（またはその修飾バリアント）を含む。天然塩基（グアニン（Ｇ）、アデニン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、チミン（Ｔ）、およびウラシル（Ｕ））は、プリン（Ｐｕ）またはピリミジン（Ｐｙ）の誘導体であるが、天然および非天然の塩基アナログも含まれると理解すべきである。一部の実施形態では、核酸塩基は、修飾されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。一部の実施形態では、修飾核酸塩基模倣体は、空間配置、電子状態、または核酸塩基の他のなんらかの物理化学的特性を模倣し、配列特異的な様式で、１つの核酸鎖を別の核酸鎖に結合する水素結合の特性を保持する。一部の実施形態では、修飾核酸塩基は、融解挙動、細胞内酵素による認識、またはオリゴヌクレオチド二重鎖の活性に実質的に影響を及ぼすことなく、５種のすべての天然塩基（ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、またはグアニン）と対形成することができる。塩基の様々な追加的修飾が当分野に公知である。一部の例では、核酸配列は、塩基の配列として定義され、概して、５’～３’の方向で表され得る。核酸を背景とすると、塩基は通常、ヌクレオチド間結合（たとえばリン酸塩またはホスホロチオエート）とともに骨格を形成する糖と複合体化されるが、本明細書において使用される場合、「塩基」という用語は、糖または

ヌクレオチド間結合を含まない。一部の実施形態では、ヌクレオシドは、以下からなる単位を含む：（ｂ）糖に共有結合された（ａ）塩基。塩基および／または糖は、修飾されても、または修飾されなくてもよい。一部の実施形態では、核酸に言及する文脈において、本明細書に言及されるように、糖は閉状態および／または開状態の単糖を含む。天然糖は、ペントース（五炭糖）のデオキシリボース（ＤＮＡを形成する）またはリボース（ＲＮＡを形成する）であるが、天然および非天然の糖アナログも含まれると理解すべきである。糖類としては、リボース、デオキシリボース、ペントフラノース、ペントピラノース、およびヘキソピラノース部分を挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において使用される場合、当該用語は、たとえばグリコールなど、従来的な糖分子に代わり使用される構造アナログも包含し、そのポリマーは、核酸アナログのグリコール核酸（ＧＮＡ）の骨格を形成する。デオキシヌクレオシドは、デオキシリボースを含有する。一部の例では、核酸配列は、塩基と糖修飾の配列として定義されてもよい。一部の実施形態では、糖は、修飾糖または非修飾糖を含む。一部の実施形態では、修飾糖は、核酸に関する文脈において言及されるように、修飾された糖、または核酸もしくは修飾核酸において機能的に糖に置き換わることができる部分を含む。修飾糖は、空間配置、電子状態、または糖の他のなんらかの物理化学的特性を模倣する。非限定的な例として、修飾糖は、２’炭素に修飾を有してもよい。様々な修飾としては、２’－ＭＯＥ、２’－ＯＭｅ、および２’－Ｆが挙げられる。様々な追加の糖修飾が当分野に公知である。一部の実施形態では、ヌクレオチドは、以下からなるポリヌクレオチドのモノマー単位を含む：（ａ）複素環式の塩基、糖、および１つ以上のリン酸基またはリン含有ヌクレオチド間結合。ヌクレオチドはポリヌクレオチド、核酸、またはオリゴヌクレオチドのサブ単位である。各塩基、糖、およびリン酸またはヌクレオシド間結合は、独立して修飾されてもよく、または修飾されなくてもよい。多くのヌクレオチド間結合が当分野に公知である（限定されないが、たとえばリン酸塩、ホスホロチオエート、ボラノリン酸塩など）。人工核酸としては、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、ホスホトリエステル、ホスホロチオナート、Ｈ－ホスホン酸塩、アミド亜リン酸塩、ボラノリン酸塩、メチルホスホン酸塩、ホスホノ酢酸塩、チオホスホノ酢酸塩、および本明細書に記載されるものなど、天然核酸のリン酸骨格の他のバリアントが挙げられる。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド単位の間の結合を含む。多くの例において、当該結合は、リンまたは結合リンを含む。一部の実施形態では、結合は、「ｐ」と言及される。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、天然ＤＮＡ分子および天然ＲＮＡ分子中に見られるホスホジエステル結合である。一部の実施形態では、結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは核酸の骨格は、交互に並ぶ糖とヌクレオチド間結合（たとえばホスホジエステルまたはホスホロチオエート）を含む。特有の限定が無い限り、当該用語は、基準核酸と類似した結合特性を有し、天然ヌクレオチドと類似した様式で代謝される公知の天然ヌクレオチドアナログを含有する核酸を包含する。別段の示唆が無い限り、特定の核酸配列は、保存的に修飾されたそれらのバリアント（たとえば縮重コドン置換）および相補配列ならびに明示的に示唆された配列も黙示的に包含される。具体的には、縮重コドン置換は、１つ以上の選択（またはすべての）コドンの三番目の位置が、混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換された配列を作製することにより行うことができる（Ｂａｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１９：５０８１（１９９１）；Ｏｈｔｓｕｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８（１９８５）；およびＲｏｓｓｏｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ ８：９１－９８（１９９４））。たとえば安定化の目的に対し、天然のホスホジエステル結合を有する分子ならびに非天然結合を有する分子もまた含まれる。核酸の任意の物理的形状、たとえば直線状、環状、またはスーパーコイル状であってもよい。核酸という用語は、オリゴヌクレオチド、遺伝子、ｃＤＮＡ、および遺伝子によりコードされるｍＲＮＡと相互交換可能に使用される。様々な実施形態において、１つ以上のヌクレオチドが修飾され、または１つ以上のＤＮＡ、ペプチド核酸（ＰＮＡ：ｐｅｐｔｉｄｅ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、ロックド核酸（ＬＮＡ：ｌｏｃｋｅｄ ｎｕｃｌ

ｅｉｃ ａｃｉｄ）、モルホリノヌクレオチド、トレオース核酸（ＴＮＡ：ｔｈｒｅｏｓｅ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、グリコール核酸（ＧＮＡ：ｇｌｙｃｏｌ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、アラビノース核酸（ＡＮＡ：ａｒａｂｉｎｏｓｅ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、２’－フルオロアラビノース核酸（ＦＡＮＡ：２’－ｆｌｕｏｒｏａｒａｂｉｎｏｓｅ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、シクロヘキセン核酸（ＣｅＮＡ：ｃｙｃｌｏｈｅｘｅｎｅ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、アンヒドロヘキシトール核酸（ＨＮＡ：ａｎｈｙｄｒｏｈｅｘｉｔｏｌ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、拘束エチル（ｃＥｔ：ｃｏｎｓｔｒａｉｎｅｄ ｅｔｈｙｌ）、トリシクロ－ＤＮＡ（ｔｃ－ＤＮＡ：ｔｒｉｃｙｃｌｏ－ＤＮＡ）、ゼノ核酸（ＸＮＡ：ｘｅｎｏ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）、および／またはアンロックド核酸（ＵＮＡ：ｕｎｌｏｃｋｅｄ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ）で置換
される。様々な実施形態において、核酸は修飾ヌクレオシド間リンカーを含有する。

【０３６８】

ヌクレオチド：本明細書において使用される場合、「ヌクレオチド」という用語は、複素環式塩基、糖、および１つ以上のリン酸基またはリン含有ヌクレオチド間結合からなるポリヌクレオチドのモノマー単位を指す。天然塩基（グアニン（Ｇ）、アデニン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、チミン（Ｔ）、およびウラシル（Ｕ））は、プリンまたはピリミジンの誘導体であるが、天然および非天然の塩基アナログも含まれると理解すべきである。天然糖は、ペントース（五炭糖）のデオキシリボース（ＤＮＡを形成する）またはリボース（ＲＮＡを形成する）であるが、天然および非天然の糖アナログも含まれると理解すべきである。ヌクレオチドは、ヌクレオチド間結合を介して結合して、核酸、またはポリヌクレオチドを形成する。多くのヌクレオチド間結合が当分野に公知である（限定されないが、たとえばリン酸塩、ホスホロチオエート、ボラノリン酸塩など）。人工核酸としては、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、ホスホトリエステル、ホスホロチオナート、Ｈ－ホスホン酸塩、アミド亜リン酸塩、ボラノリン酸塩、メチルホスホン酸塩、ホスホノ酢酸塩、チオホスホノ酢酸塩、および本明細書に記載されるものなど、天然核酸のリン酸骨格の他のバリアントが挙げられる。本明細書に記載されるように、一部の実施形態では、ヌクレオチドは天然ヌクレオチドである。一部の実施形態では、ヌクレオチドは修飾されている。

【０３６９】

ヌクレオシド：本明細書において使用される場合、「ヌクレオシド」という用語は、核酸塩基または修飾核酸塩基が、糖または修飾糖に共有結合される部分を指す。

【０３７０】

糖：本明細書において使用される場合、「糖」という用語は、サッカリドを指し、一部の実施形態では、閉状態および／または開状態の単糖類を指す。糖類としては、リボース、デオキシリボース、ペントフラノース、ペントピラノース、およびヘキソピラノース部分を挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において使用される場合、当該用語は、たとえばグリコールなど、従来的な糖分子に代わり使用される構造アナログも包含し、そのポリマーは、核酸アナログのグリコール核酸（ＧＮＡ）の骨格を形成する。

【０３７１】

修飾糖：本明細書において使用される場合、「修飾糖」という用語は、一部の実施形態ではオリゴヌクレオチド中の糖を置換することができる部分を指す。修飾糖は、空間配置、電子状態、または糖の他のなんらかの物理化学的特性を模倣する。

【０３７２】

核酸塩基：本明細書において使用される場合、「核酸塩基」という用語は、配列特異的な様式で１つの核酸鎖を別の相補的な鎖に結合する水素結合に関与する核酸の部分を指す。もっとも一般的な天然核酸塩基は、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、およびチミン（Ｔ）である。一部の実施形態では、天然核酸塩基は、修飾されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。一部の実施形態では、天然核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。一部の実施形態では、核酸塩基は、たとえばアデニン（Ａ）、グア

ニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、およびチミン（Ｔ）以外の核酸塩基などの「修飾核酸塩基」である。一部の実施形態では、修飾核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。一部の実施形態では、修飾核酸塩基模倣体は、空間配置、電子状態、または核酸塩基の他のなんらかの物理化学的特性を模倣し、配列特異的な様式で、１つの核酸鎖を別の核酸鎖に結合する水素結合の特性を保持する。一部の実施形態では、修飾核酸塩基は、融解挙動、細胞内酵素による認識、またはオリゴヌクレオチド二重鎖の活性に実質的に影響を及ぼすことなく、５種のすべての天然塩基（ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、またはグアニン）と対形成することができる。

【０３７３】

キラルリガンド：本明細書において使用される場合、「キラルリガンド」または「キラル補助基」という用語は、キラルであり、反応に組み込まれることができる部分を指し、当該反応は、ある立体選択性を有して実行され得る。

【０３７４】

縮合試薬：本明細書において使用される場合、縮合反応における「縮合試薬」という用語は、反応性の低い部位を活性化し、別の試薬との作用感受性をより高くする試薬を表す。一部の実施形態では、かかる別の試薬は、求核試薬である。

【０３７５】

ブロッキング基：本明細書において使用される場合、「ブロッキング基」という用語は、官能基の反応性を覆い隠す基を指す。その後、官能基はブロッキング基の除去により覆いを取り払われてもよい。一部の実施形態では、ブロッキング基は、保護基である。

【０３７６】

部分：本明細書において使用される場合、「部分」という用語は、分子の官能基の特定のセグメントを指す。化学的部分は、分子中に組み込まれた、または分子に付加された、広く認識されている化学的実体である。

【０３７７】

固形支持体：本明細書において使用される場合、「固形支持体」という用語は、核酸合成を可能とする任意の支持体を指す。一部の実施形態では、当該用語は、ガラスまたはポリマーを指し、それらは核酸を合成するために実施される反応工程において利用される培地中で不溶性であり、そして誘導体化されて反応基を含有する。一部の実施形態では、固形支持体は、高度架橋ポリスチレン（ＨＣＰ：Ｈｉｇｈｌｙ　Ｃｒｏｓｓ－ｌｉｎｋｅｄ　Ｐｏｌｙｓｔｙｒｅｎｅ）または制御ポアガラス（ＣＰＧ：Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｐｏｒｅ　Ｇｌａｓｓ）である。一部の実施形態では、固形支持体は、制御ポアガラス（ＣＰＧ）である。一部の実施形態では、固形支持体は、制御ポアガラス（ＣＰＧ）と高度架橋ポリスチレン（ＨＣＰ）のハイブリッド支持体である。

【０３７８】

コード配列：ＤＮＡの「コード配列」または「コード領域」は、適切な発現制御配列の制御下に置かれたとき、ｉｎ　ｖｉｖｏで転写され、およびポリペプチドに翻訳される二本鎖ＤＮＡである。コード配列の境界（「オープンリーディングフレーム」または「ＯＲＦ」）は、５’（アミノ）末端の開始コドン、および３’（カルボキシル）末端の翻訳終止コドンにより決定される。コード配列としては、限定されないが、原核生物配列、真核生物のｍＲＮＡからのｃＤＮＡ、真核生物（たとえば哺乳類）のＤＮＡからのゲノムＤＮＡ配列、および合成ＤＮＡ配列が挙げられる。ポリアデニル化シグナルと転写終結配列は通常、コード配列に対して３’に位置付けられる。「非コード配列」または「非コード領域」という用語は、アミノ酸に翻訳されないポリヌクレオチド配列の領域を指す（たとえば５’および３’の非翻訳領域）。

【０３７９】

リーディングフレーム：本明細書において使用される場合、「リーディングフレーム」という用語は、二本鎖ＤＮＡ分子の各方向に３つ、計６つの可能性のあるリーディングフレームの内の１つを表す。使用されるリーディングフレームは、どのコドンが、ＤＮＡ分

子のコード配列内のアミノ酸をコードするために使用されるかを決定する。

【０３８０】

相同性：本明細書において使用される場合、「相同性」または「同一性」または「類似性」という用語は、２つの核酸分子間の配列類似性を指す。相同性および同一性は各々、比較目的で配置し得る各配列中の位置の比較により決定され得る。比較される配列の同等の位置が、同じ塩基により占有されるとき、当該分子はその位置で同一である。同等の部位が、同一または類似（例えば、立体的および／または電子的な性質において類似）の核酸残基により占有されるとき、当該分子はその位置で相同（類似）と呼称され得る。相同性／類似性または同一性の百分率としての表現は、比較される配列により共有される位置での、同一または類似の核酸の数の関数を指す。「無関係」または「非相同」な配列は、本明細書に記載される配列と、４０％未満の同一性、３５％未満の同一性、３０％未満の同一性、または２５％未満の同一性を共有する。２つの配列の比較において、残基（アミノ酸または核酸）の欠如または余剰な残基の存在も、同一性および相同性／類似性を低下させる。一部の実施形態では、「相同性」という用語は、数学に基づいた配列類似性の比較を解説するものであり、類似の機能またはモチーフを有する遺伝子を特定するために使用される。本明細書に記載される核酸配列を「クエリ配列」として使用し、公開データベースに対する検索を実行することで、たとえば他のファミリーのメンバー、関連配列、またはホモログを特定することができる。一部の実施形態では、かかる検索は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０のＮＢＬＡＳＴおよびＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０を使用して実施することができる。一部の実施形態では、ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索を、ＮＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝１００、ワード長＝１２で実行して、本発明の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を取得することができる。一部の実施形態では、比較目的でギャップ化アライメントを得るため、Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２５（１７）：３３８９－３４０２に記載されるように、ギャップ化ＢＬＡＳＴを利用してもよい。ＢＬＡＳＴおよびギャップ化ＢＬＡＳＴプログラムを利用する際、それぞれのプログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴおよびＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメータを使用してもよい（ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照のこと）。

【０３８１】

同一性：本明細書において使用される場合、「同一性」は、２つ以上の配列中の対応する位置での同一なヌクレオチド残基の割合を意味する。その際、当該配列は配列マッチングが最大化されるように、すなわち、ギャップと挿入が考慮されてアライメントされる。同一性は公知の方法により容易に算出することができる。当該方法としては限定されないが、Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．，ｅｄ．，Ｏｘｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８８；Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　ａｎｄ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｐｒｏｊｅｃｔｓ，Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．，ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９９３；Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｏｆ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｄａｔａ，Ｐａｒｔ　Ｉ，Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ａ．Ｍ．，ａｎｄ　Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ｈ．Ｇ．，ｅｄｓ．，Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ，１９９４；Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｎ　Ｈｅｉｎｊｅ，Ｇ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，１９８７；ａｎｄ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｐｒｉｍｅｒ，Ｇｒｉｂｓｋｏｖ，Ｍ．ａｎｄ　Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．，ｅｄｓ．，Ｍ　Ｓｔｏｃｋｔｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９９１；およびＣａｒｉｌｌｏ，Ｈ．，ａｎｄ　Ｌｉｐｍａｎ，Ｄ．，ＳＩＡＭ　Ｊ．Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｍａｔｈ．，４８：１０７３（１９８８）に記載される方法が挙げられる。同一性を決定する方法は、検証される配列の間の合致が最大となるよう設計される。さらに、同一性を決定する方法は、公的に入手可能なコンピュータープログラムにおいて体系化されている。２つの配列間の同一性を決定するためのコンピュータープログラム方法としては、ＧＣＧプログラムパッケージ（Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．，ｅｔ　ａｌ．，

Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １２（１）：３８７（１９８４））、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、およびＦＡＳＴＡ（Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０）およびＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．Ｎｕｃ．ＡｃｉｄｓＲｅｓ．２５：３３８９－３４０２（１９９７））が挙げられるが、これらに限定されない。ＢＬＡＳＴ Ｘプログラムは、ＮＣＢＩおよび他のソースから公的に入手可能である（ＢＬＡＳＴ Ｍａｎｕａｌ，Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，ＮＣＢＩ ＮＬＭ ＮＩＨ Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．２０８９４；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０）。公知のスミスウォーターマンアルゴリズム（Ｓｍｉｔｈ Ｗａｔｅｒｍａｎ ａｌｇｏｒｉｔｈｍ）も、同一性決定に使用することができる。

【０３８２】

異種：ＤＮＡ配列の「異種」領域は、より大きなＤＮＡ配列内の識別可能なＤＮＡセグメントであり、自然界において当該大きな配列と関連して発見されていない。従って、異種領域が哺乳類遺伝子をコードする場合、当該遺伝子は通常、供給源生物体のゲノム中の当該哺乳類ゲノムＤＮＡに隣接しないＤＮＡに隣接されることができる。異種コード配列の他の例は、コード配列自体が自然界において発見されない配列である（たとえば、ゲノムコード配列が、非修飾遺伝子と異なるコドンまたはモチーフを有するイントロンまたは合成配列を含むゲノムコード配列）。アレルの変化、または天然の突然変異事象は、本明細書に規定されるＤＮＡの異種領域を生じさせない。

【０３８３】

オリゴヌクレオチド：本明細書において使用される場合、「オリゴヌクレオチド」という用語は、核酸塩基、修飾核酸塩基、糖、修飾糖、リン酸架橋、または修飾リン原子架橋（本明細書において、本明細書にさらに定義される「ヌクレオチド間結合」とも呼称される）の任意の組み合わせを含む、ヌクレオチドモノマーのポリマーまたはオリゴマーを指す。

【０３８４】

オリゴヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖であってもよい。本明細書において使用される場合、「オリゴヌクレオチド鎖」という用語は、一本鎖オリゴヌクレオチドを包含する。一本鎖オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域を有してもよく、二本鎖オリゴヌクレオチドは、一本鎖領域を有してもよい。オリゴヌクレオチドの例としては、構造遺伝子、制御領域および終結領域を含む遺伝子、たとえばウィルスＤＮＡまたはプラスミドＤＮＡなどの自己複製系、一本鎖ｓｉＲＮＡおよび二本鎖ｓｉＲＮＡならびに他のＲＮＡ干渉試薬（ＲＮＡｉ剤またはｉＲＮＡ剤）、ｓｈＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、マイクロＲＮＡ、マイクロＲＮＡ模倣体、スーパーマイクロＲＮＡ（ｓｕｐｅｒｍｉｒｓ）、アプタマー、抗マイクロＲＮＡ（ａｎｔｉｍｉｒｓ）、アンタゴマイクロＲＮＡ（ａｎｔａｇｏｍｉｒ）、Ｕｌアダプター、三重鎖形成性オリゴヌクレオチド、グアニン四重鎖オリゴヌクレオチド、ＲＮＡアクチベーター、免疫賦活性オリゴヌクレオチド、およびデコイオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３８５】

ＲＮＡ干渉の誘導に有効である二本鎖および一本鎖のオリゴヌクレオチドは、本明細書中、ｓｉＲＮＡ、ＲＮＡｉ剤、またはｉＲＮＡ剤とも呼称される 一部の実施形態では、これらのＲＮＡ干渉誘導オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡｉ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）として知られる細胞質マルチタンパク質複合体と関連する。多くの実施形態では、一本鎖および二本鎖のＲＮＡｉ剤は充分に長く、それにより内因性分子、たとえばＤｉｃｅｒにより切断されて、より小さなオリゴヌクレオチドが生成され、それらがＲＩＳＣ機構へと入り、標的配列、たとえば、標的ｍＲＮＡのＲＩＳＣ介在性切断に関与することができる。

【０３８６】

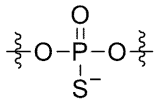
本発明のオリゴヌクレオチドは、様々な長さのものであってもよい。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２～約２００ヌクレオチドの長さの範囲であってもよい。

様々な関連実施形態では、一本鎖、二本鎖、および三本鎖のオリゴヌクレオチドは、約４～約１０ヌクレオチド、約１０～約５０ヌクレオチド、約２０～約５０ヌクレオチド、約１５～約３０ヌクレオチド、約２０～約３０ヌクレオチドの長さの範囲であってもよい。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約９～約３９ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも６ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも７ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも８ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも９ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１０ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１１ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１２ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２０ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２５ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３０ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオチドの長さの相補二重鎖である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１ヌクレオチドの長さの相補二重鎖である。一部の実施形態では、核酸またはオリゴヌクレオチドの配列は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）の転写産物とハイブリダイズする共通塩基配列を含有するか、またはそれらからなる。一部の実施形態では、核酸またはオリゴヌクレオチドの配列は、ハンチントン病、脊髄性筋萎縮症、１型脊髄性筋萎縮症、筋委縮性側索硬化症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、１型筋強直性ジストロフィー、肝臓の遺伝性疾患、肝臓の代謝性疾患、単純型表皮水疱症、皮膚の遺伝性疾患、皮膚の遺伝性疾患、または過敏性腸症候群、または遺伝性疾患、または代謝性疾患に関連する遺伝子の転写産物とハイブリダイズする共通塩基配列を含有するか、またはそれらからなる。

【０３８７】

ヌクレオチド間結合：本明細書において使用される場合、「ヌクレオチド間結合」という文言は概して、オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位間のリン含有結合を指し、上記および本明細書において使用されるように、「糖間結合」および「リン原子架橋」と相互交換可能である。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、天然ＤＮＡ分子および天然ＲＮＡ分子中に見られるホスホジエステル結合である。一部の実施形態において、ヌクレオチド間結合は、修飾ホスホジエステル結合である。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、「修飾ヌクレオチド間結合」であり、この場合においてホスホジエステル結合の各酸素原子は任意で、および独立して有機部分または無機部分により置き換えられる。一部の実施形態では、かかる有機部分または無機部分は、限定されないが、＝Ｓ、＝Ｓｅ、＝ＮＲ’、－ＳＲ’、－ＳｅＲ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｂ（Ｒ’）$_3$、－Ｓ－、－Ｓｅ－、および－Ｎ（Ｒ’）－から選択され、式中、各Ｒ’は、以下に規定され、記載されるとおりである。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホトリエステル結合、ホスホロチオエートジエステル結合

【化５】



または修飾ホスホロチオエートトリエステル結合である。当分野の当業者であれば、当該ヌクレオチド間結合は、当該結合中の酸性部分または塩基性部分の存在によって、所与のｐＨでアニオンまたはカチオンとして存在し得ることを理解する。

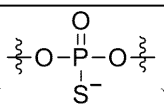
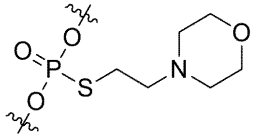
【０３８８】

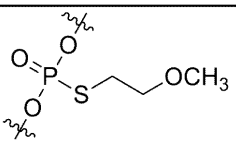
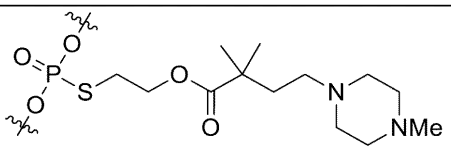
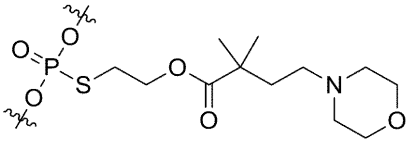
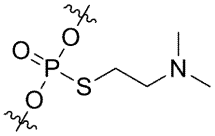
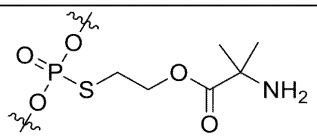
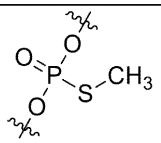
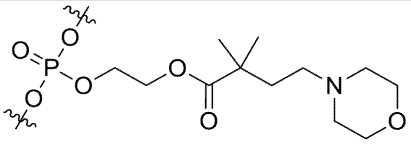
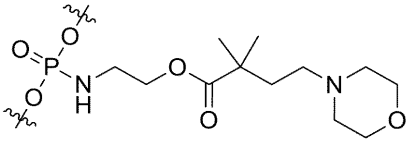
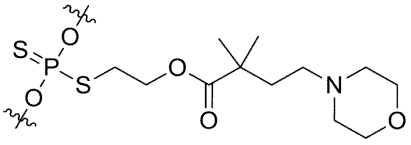
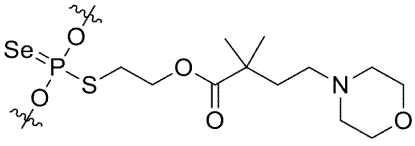
別段の示唆が無い限り、オリゴヌクレオチド配列とともに使用される場合、ｓ、ｓ１、ｓ２、ｓ３、ｓ４、ｓ５、ｓ６およびｓ７の各々は独立して、以下の表２に図示される以下の修飾ヌクレオチド間結合を表す。

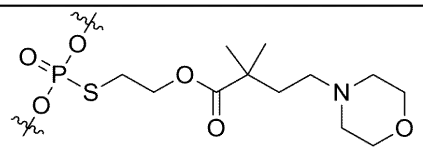
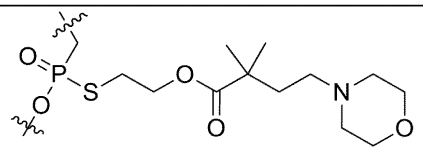
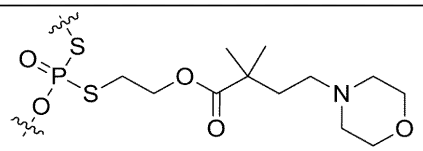
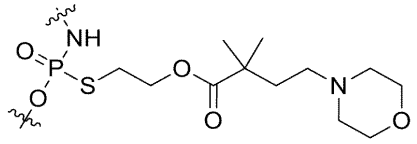
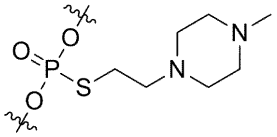
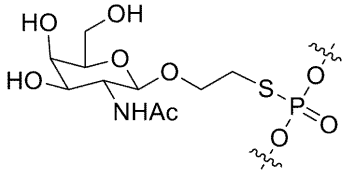
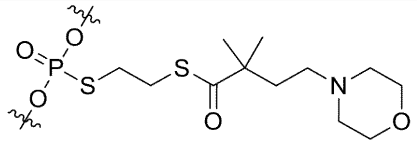
【０３８９】

表２。修飾ヌクレオチド間結合の例

【表１】

記号	修飾ヌクレオチド間結合
s	 ホスホロチオエート（　　）
s1	

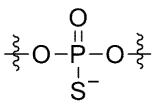
s2	
s3	
s4	
s5	
s6	
s7	
s8	
s9	
s10	
s11	

s12	
s13	
s14	
s15	
s16	
s17	
s18	

【０３９０】

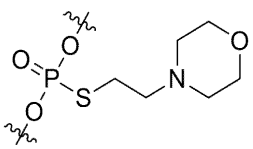
たとえば、（Ｒｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓ１ＧＡは、１）ＴとＣの間のホスホロチオエートヌクレオチド間結合

【化６】



および２）ＣとＧの間の

【化７】



の構造を有するホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合、を有する。別段の示唆が無い限り、オリゴヌクレオチド配列の前のＲｐ／Ｓｐという記号表示は、当該オリゴヌクレオチド配列のヌクレオチド間結合中のキラル結合リン原子の立体配置を５’から

３’の方向に順々に記載するものである。たとえば（Ｒｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓ１ＧＡにおいて、ＴとＣの間の「ｓ」結合のリンは、Ｒｐの立体配置を有し、ＣとＧの間の「ｓ１」結合は、Ｓｐの立体配置を有する。一部の実施形態では、「全（Ａｌｌ）-（Ｒｐ）」または「全－（Ｓｐ」は、オリゴヌクレオチドのすべてのキラル結合リン原子が、それぞれ、同じＲｐまたはＳｐの立体配置を有することを示すために使用される。例えば、全（Ｒｐ）－ＧｓＣｓＣｓＴｓＣｓＡｓＧｓＴｓＣｓＴｓＧｓＣｓＴｓＴｓＣｓＧｓＣｓＡｓＣｓＣは、当該オリゴヌクレオチドの全てのキラル結合リン原子が、Ｒｐの立体配置を有することを示す。全（Ｓｐ）（Ｓｐ）－ＧｓＣｓＣｓＴｓＣｓＡｓＧｓＴｓＣｓＴｓＧｓＣｓＴｓＴｓＣｓＧｓＣｓＡｓＣｓＣは、当該オリゴヌクレオチドの全てのキラル結合リン原子が、Ｓｐの立体配置を有することを示す。

【０３９１】

オリゴヌクレオチド型：本明細書において使用される場合、「オリゴヌクレオチド型」という文言は、特定の塩基配列、骨格結合パターン（すなわち、ヌクレオチド間結合型のパターン、例えば、リン酸、ホスホロチオエートなど）、骨格キラル中心パターン（すなわち、結合リン立体化学のパターン（Ｒｐ／Ｓｐ））、および骨格リン修飾のパターン（たとえば、式Ｉの「－ＸＬＲ^{1}」基のパターン）を有するオリゴヌクレオチドを定義するために使用される。一部の実施形態では、共通に指定される「型」のオリゴヌクレオチドは、互いに構造的に同一である。

【０３９２】

当分野の当業者であれば、本発明の合成方法が、オリゴヌクレオチド鎖合成を行う間にある程度の制御をもたらし、それにより当該オリゴヌクレオチド鎖の各ヌクレオチド単位が、結合リンで特定の立体化学および／もしくは結合リンで特定の修飾、ならびに／または特定の塩基、ならびに／または特定の糖を有するようにあらかじめ設計可能および／または選択可能であることを認識するであろう。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンで特定の組み合わせの立体中心を有するように前もって設計および／または選択される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンで特定の組み合わせの修飾を有するように、設計されおよび／または決定される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、特定の組み合わせの塩基を有するように、設計されおよび／または選択される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、上述の構造特性のうちの１つ以上の特定の組み合わせを有するように、設計および／または選択される。本発明は、複数のオリゴヌクレオチド分子を含有する、またはからなる組成物を提供する（たとえばキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）。一部の実施形態では、かかる分子のすべてが同じ型の分子である。一部の実施形態では、提供される組成物は異なる型の複数のオリゴヌクレオチドを、典型的には所定の相対量で含有する。

【０３９３】

キラル制御：本明細書において使用される場合、「キラル制御」とは、オリゴヌクレオチド内のキラルヌクレオチド間結合中のキラル結合リンの立体化学指定を制御する能力を指す。一部の実施形態では、制御は、オリゴヌクレオチドの糖部分と塩基部分に無いキラル要素を介して達成される。たとえば一部の実施形態では、制御は、本開示において例示されるように、オリゴヌクレオチド調製の間の１つ以上のキラル補助基を介して達成される。キラル制御とは対照的に、当分野の当業者であれば、キラル補助基を使用しない従来的なオリゴヌクレオチド合成では、当該従来的なオリゴヌクレオチド合成を使用してキラルヌクレオチド間結合を形成させた場合に、キラルヌクレオチド間結合で立体化学を制御することができないことを認識する。

【０３９４】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物：本明細書において使用される場合、「キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物」、「キラル制御された核酸組成物」などの用語は、１）共通塩基配列、２）骨格結合の共通パターン、および３）骨格リン修飾の共通パターンを共有する複数のオリゴヌクレオチド（または核酸）を含有する組成物を指し、この場合において当該複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラルヌクレオチド間結

合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ立体化学を共有し、および当該組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、前もって決定されている。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、全てではないキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、所定レベルの個々のオリゴヌクレオチド型または核酸型を含有する。たとえば一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１つのオリゴヌクレオチド型を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２種以上のオリゴヌクレオチド型を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数種のオリゴヌクレオチド型を含有する。

【０３９５】

キラル的に純粋：本明細書において使用される場合、「キラル的に純粋」という文言は、その中のすべてのオリゴヌクレオチドが、結合リンに関して単一のジアステレオマー型で存在するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物または複数のオリゴヌクレオチドを記載するために使用される。

【０３９６】

キラル的に均一：本明細書において使用される場合、「キラル的に均一」という文言は、その中のすべてのヌクレオチド単位が、結合リンで同じ立体化学を有するオリゴヌクレオチド分子または型を記載するために使用される。たとえば、そのヌクレオチド単位がすべて結合リンでＲｐの立体化学を有するオリゴヌクレオチドは、キラル的に均一である。同様に、そのヌクレオチド単位がすべて結合リンでＳｐの立体化学を有するオリゴヌクレオチドは、キラル的に均一である。

【０３９７】

所定の：所定の（または前もって決定された）とは、たとえば制御されることなく無作為に発生する、または実現される事とは対照的に、意図的に選択されたことが意味される。当分野の当業者であれば、本明細書を読むことで、本開示が、オリゴヌクレオチド組成物に組み込まれる特定の化学および／または立体化学の選択が可能となる技術を提供し、さらにかかる化学および／または立体化学の特性を有するオリゴヌクレオチド組成物の調製制御を可能とする技術を提供することを理解するであろう。かかる提供される組成物は、本明細書に記載される場合、「所定」である。あるオリゴヌクレオチドを含有し得る組成物は、特定の化学および／または立体化学を意図して生成するための制御ができないプロセスを介してたまたま生成された組成物であり、これは「所定の」組成物ではない。一部の実施形態では、所定の組成物は、（たとえば制御されたプロセスの反復を介して）意図して再生産されることができる組成物である。一部の実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの所定レベルとは、当該組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの絶対量および／または相対量（比率、割合など）が制御されていることを意味する。

【０３９８】

結合リン：本明細書において定義されるように、「結合リン」という文言は、言及される特定のリン原子が、ヌクレオチド間結合中に存在するリン原子であり、そのリン原子は、天然のＤＮＡおよびＲＮＡ中に存在するヌクレオチド間結合のホスホジエステルリン酸原子に相当することを示すために使用される。一部の実施形態では、結合リン原子は、修飾ヌクレオチド間結合中にあり、この場合においてホスホジエステル結合の各酸素原子は任意で、および独立して有機部分または無機部分により置き換えられる。一部の実施形態では、結合リン原子は、式ＩのＰ＊である。一部の実施形態では、結合リン原子は、キラルである。一部の実施形態では、キラル結合リン原子は、式ＩのＰ＊である。

【０３９９】

Ｐ－修飾：本明細書において使用される場合、「Ｐ－修飾」という用語は、立体化学的修飾以外の結合リンでの任意の修飾を指す。一部の実施形態では、Ｐ－修飾は、結合リン

に共有結合した懸垂部分の付加、置換、または除去を含む。一部の実施形態では、「Ｐ－修飾」は、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}であり、式中、Ｘ、ＬおよびＲ^{1}の各々は独立して本明細書および以下に定義され、記載されるとおりである。

【０４００】

ブロックマー（Ｂｌｏｃｋｍｅｒ）：本明細書において使用される場合、「ブロックマー」という用語は、その各個別のヌクレオチド単位を特徴付ける構造的特徴のパターンが、当該ヌクレオチド間リン結合で共通の構造的特徴を共有する少なくとも２つの連続したヌクレオチド単位の存在により特徴付けられるオリゴヌクレオチド鎖を表す。共通の構造的特徴とは、結合リンでの共通立体化学、または結合リンでの共通修飾を意味する。一部の実施形態では、ヌクレオチド間リン結合で共通構造的特徴を共有する少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、「ブロック」と呼称される。

【０４０１】

一部の実施形態では、ブロックマーは、「ステレオブロックマー（ｓｔｅｒｅｏｂｌｏｃｋｍｅｒ）」であり、たとえば少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、結合リンで同じ立体化学を有する。かかる少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、「ステレオブロック（ｓｔｅｒｅｏｂｌｏｃｋ）」を形成する。たとえば（Ｓｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓ１ＧＡは、少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位のＴｓとＣｓ１が、結合リンで同じ立体化学を有している（両方ともＳｐ）ことから、ステレオブロックマーである。同じオリゴヌクレオチドの（Ｓｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓ１ＧＡにおいて、ＴｓＣｓ１はブロックを形成し、これはステレオブロックである。

【０４０２】

一部の実施形態では、ブロックマーは、「Ｐ－修飾ブロックマー」であり、たとえば少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、結合リンで同じ修飾を有する。かかる少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、「Ｐ－修飾ブロック」を形成する。たとえば、（Ｒｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓＧＡは、少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位であるＴｓとＣｓが、同じＰ－修飾を有していることから（すなわち、両方ともホスホロチオエートジエステルである）、Ｐ－修飾ブロックマーである。同じオリゴヌクレオチドの（Ｒｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓＧＡにおいて、ＴｓＣｓはブロックを形成し、これはＰ－修飾ブロックである。

【０４０３】

一部の実施形態では、ブロックマーは、「結合ブロックマー」であり、たとえば少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、結合リンで同一の立体化学と同一の修飾を有する。少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、「結合ブロック」を形成する。たとえば、（Ｒｐ、Ｒｐ）－ＡＴｓＣｓＧＡは、少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位であるＴｓとＣｓが、同じ立体化学（両方ともＲｐ）とＰ－修飾（両方ともホスホロチオエート）を有していることから、結合ブロックマーである。同じオリゴヌクレオチドの　（Ｒｐ、Ｒｐ）－ＡＴｓＣｓＧＡにおいて、ＴｓＣｓはブロックを形成し、これは結合ブロックである。

【０４０４】

一部の実施形態では、ブロックマーは、ステレオブロック、Ｐ－修飾ブロック、および結合ブロックから独立して選択される１つ以上のブロックを含有する。一部の実施形態では、ブロックマーは、１つのブロックに関してはステレオブロックマーであり、および／または別のブロックに関してはＰ－修飾ブロックマーであり、および／またはさらに別のブロックに関しては結合ブロックマーである。たとえば、（Ｒｐ、Ｒｐ、Ｒｐ、Ｒｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｓｐ、Ｓｐ）－ＡＡｓＴｓＣｓＧｓＡｓ１Ｔｓ１Ｃｓ１Ｇｓ１ＡＴＣＧは、ステレオブロックのＡｓＴｓＣｓＧｓＡｓ１（結合リンですべてＲｐである）、またはＴｓ１Ｃｓ１Ｇｓ１（結合リンですべてＳｐである）に関してはステレオブロックマーであり、Ｐ－修飾ブロックのＡｓＴｓＣｓＧｓ（すべてｓ結合）もしくはＡｓ１Ｔｓ１Ｃｓ１Ｇｓ１（すべてｓ１結合）に関してはＰ－修飾ブロックマーであり、または結合ブロックのＡｓＴｓＣｓＧｓ（結合リンですべてＲｐであり、およびすべてｓ結合）またはＴｓ１Ｃ

ｓ１Ｇｓ１（結合リンですべてＳｐであり、およびすべてｓ１結合）に関しては結合ブロックマーである。

【０４０５】

アルトマー（Ａｌｔｍｅｒ）：本明細書において使用される場合、「アルトマー」という用語は、その各個別のヌクレオチド単位を特徴付ける構造的特徴のパターンが、オリゴヌクレオチド鎖の２つの連続ヌクレオチド単位が、ヌクレオチド間リン結合で特定の構造的特徴を共有しないという点で特徴付けられるオリゴヌクレオチドを指す。一部の実施形態では、アルトマーは、繰り返しパターンを含むように設計される。一部の実施形態では、アルトマーは、繰り返しパターンを含まないように設計される。

【０４０６】

一部の実施形態では、アルトマーは、「ステレオアルトマー（ｓｔｅｒｅｏａｌｔｍｅｒ）」であり、たとえば２つの連続ヌクレオチド単位は、結合リンで同じ立体化学を有しない。たとえば、（Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ　Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ）－ＧｓＣｓＣｓＴｓＣｓＡｓＧｓＴｓＣｓＴｓＧｓＣｓＴｓＴｓＣｓＧｓＣｓＡｓＣｓＣ。

【０４０７】

一部の実施形態では、アルトマーは、「Ｐ－修飾アルトマー」であり、たとえば、結合リンで、同じ修飾を有する２つの連続ヌクレオチド単位はない。たとえば、全－（Ｓｐ）－ＣＡｓ１ＧｓＴは、その中の各結合リンが、他とは異なるＰ－修飾を有している。

【０４０８】

一部の実施形態では、アルトマーは、「結合アルトマー」であり、たとえば、２つの連続するヌクレオチド単位は、結合リンで同一の立体化学または同一の修飾を有しない。たとえば、（Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ　Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ）－ＧｓＣｓ１ＣｓＴｓ１ＣｓＡｓ１ＧｓＴｓ１ＣｓＴｓ１ＧｓＣｓ１ＴｓＴｓ２ＣｓＧｓ３ＣｓＡｓ４ＣｓＣ。

【０４０９】

配列：本明細書において使用される場合、「配列」という用語は、分子の任意の配置、または特定の分子の特徴である原子の任意の配置を指す。一部の実施形態では、核酸に関連して、「配列」とは以下のいずれかを指す：塩基配列（長さを含む）、糖および塩基部分への化学修飾のパターン、骨格結合のパターン（たとえば、天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合、およびそれらの組み合わせのパターン）、骨格キラル中心のパターン（たとえば、キラルヌクレオチド間結合の立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）のパターン）、および骨格リン修飾のパターン（たとえば、ヌクレオチド間リン原子上の修飾パターン、たとえば式Ｉの－Ｓ$^{-}$、および－Ｌ－Ｒ^{1}）。一部の実施形態では、核酸またはオリゴヌクレオチドに関して、「配列」とは、塩基の配列または塩基配列を指す。一部の実施形態では、ペプチドまたはタンパク質に関して、配列とは、アミノ酸の配列を指す。

【０４１０】

ユニマー（Ｕｎｉｍｅｒ）：本明細書において使用される場合、「ユニマー」という用語は、その各個別のヌクレオチド単位を特徴付ける構造的特徴のパターンは、当該鎖内のすべてのヌクレオチド単位が、ヌクレオチド間リン結合で少なくとも１つの共通の構造的特徴を共有することであるオリゴヌクレオチドを指す。共通の構造的特徴とは、結合リンでの共通立体化学、または結合リンでの共通修飾を意味する。

【０４１１】

一部の実施形態では、ユニマーは、「ステレオユニマー」であり、たとえば、すべてのヌクレオチド単位が、結合リンで、同じ立体化学を有する。たとえば、すべての全－（Ｓｐ）－ＣｓＡｓ１ＧｓＴは、その中ですべての結合が、Ｓｐリンを有している。

【０４１２】

一部の実施形態では、ユニマーは、「Ｐ－修飾ユニマー」であり、たとえばすべてのヌクレオチド単位が、結合リンで同じ修飾を有している。たとえば、（Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、

Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ　Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ、Ｓｐ、Ｒｐ）－ＧｓＣｓＣｓＴｓＣｓＡｓＧｓＴｓＣｓＴｓＧｓＣｓＴｓＴｓＣｓＧｓＣｓＡｓＣｓＣであり、この中ですべてのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートジエステルである。

【０４１３】

一部の実施形態では、ユニマーは、「結合ユニマー」であり、たとえばすべてのヌクレオチド単位が、結合リンで同じ立体化学と同じ修飾を有している。たとえば、全－（Ｓｐ）－ＧｓＣｓＣｓＴｓＣｓＡｓＧｓＴｓＣｓＴｓＧｓＣｓＴｓＴｓＣｓＧｓＣｓＡｓＣｓＣは、この中ですべてのヌクレオチド間結合が、Ｓｐ結合リンを有するホスホロチオエートジエステルである。

【０４１４】

ギャップマー（Ｇａｐｍｅｒ）：本明細書において使用される場合、「ギャップマー」という用語は、オリゴヌクレオチド鎖の少なくとも１つのヌクレオチド間リン結合が、リン酸ジエステル結合、たとえば天然のＤＮＡまたはＲＮＡで存在するものなどであることで特徴付けられるオリゴヌクレオチド鎖を指す。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖の２つ以上のヌクレオチド間リン結合は、天然のＤＮＡまたはＲＮＡに存在しているものなどのリン酸ジエステル結合である。たとえば、全－（Ｓｐ）－ＣＡｓ１ＧｓＴは、ＣとＡの間のヌクレオチド間結合がリン酸ジエステル結合である。

【０４１５】

スキップマー：本明細書において使用される場合、「スキップマー」という用語は、オリゴヌクレオチド鎖の１つおきのヌクレオチド間リン結合が、リン酸ジエステル結合、たとえば天然のＤＮＡまたはＲＮＡ中に存在しているものなどであり、当該オリゴヌクレオチド鎖のその他のヌクレオチド間リン結合は、修飾ヌクレオチド間結合であるギャップマー型を指す。たとえば、全－（Ｓｐ）－ＡｓＴＣｓ１ＧＡｓ２ＴＣｓ３Ｇ。

【０４１６】

別段の示唆が無い限り、化合物および組成物に関し本明細書に記載される方法および構造は、薬学的に許容可能な酸付加塩または塩基付加塩、ならびにこれら化合物および組成物の立体異性体にも適用される。

２．　発明を実施するためのいくつかの形態

【０４１７】

生物活性剤を送達するための多くの技術には、望ましい細胞または組織に標的化することができないという難点があり得る。たとえば肝臓外の組織に生物活性剤を送達することは、未だ特に困難である。Ｊｕｌｉａｎｏは、臨床レベルでの進化にもかかわらず、ｉｎｖｉｖｏで、特に肝臓部位外でオリゴヌクレオチドを効率的に送達するのは未だ大きな課題であると報告している。Ｊｕｌｉａｎｏ　２０１６　Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．Ｄｏｉ：１０．１０９３／ｎａｒ／ｇｋｗ２３６。Ｌｏｕも、肝臓外の臓器にｓｉＲＮＡを送達することは、疾患宿主に対する技術を使用することの未だ最も大きなハードルであると報告している。Ｌｏｕ　２０１４　ＳｃｉＢＸ　７（４８）；ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓｃｉｂｘ．２０１４．１３９４。一部の実施形態では、本開示は、非限定的な例で筋細胞および筋組織を含む、肝臓外の細胞および組織を含む、特定の細胞および組織への生物活性剤の送達に、脂質は特に有効であり得るという驚くべき発見を包含するものである。

【０４１８】

特に本開示は、驚くべきことに脂質が生物活性剤をその標的位置（たとえば細胞、組織、臓器など）への送達を行うことができる、および／または送達を促進することができるという認識を包含する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する。一部の実施形態では、提供される組成物および方法は、その中の生物活性剤の標的位置への送達に特に有効である。一部の実施形態では、標的位置は、細胞である。一部の実施形態では、標的位置は、組織中のあるタイプの細胞である。一部の実施形態では、標的位置は、組織である。一部の実施形態では、標的位置は、臓器である。一部

の実施形態では、標的位置で、提供される組成物の生物活性剤は、細胞内、たとえば細胞質、核などに送達される。

【０４１９】

一部の実施形態では、提供される技術を利用して、対象中、たとえば哺乳類対象またはヒト対象中のその標的位置への生物活性剤の送達を効果的に改善することができる。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の細胞内（すなわち、たとえば細胞質、核などの細胞内の位置）への生物活性剤の効率的および／または効果的な送達の予想外の達成を提供する。

【０４２０】

一部の実施形態では、提供される技術は、その標的位置への生物活性剤の有効量および／または望ましい量の送達を可能にし、または促進し、それによってたとえば生物活性剤が脂質無しで投与された場合に観察される量と同レベルの生物活性剤または高レベルの生物活性剤が標的位置に到達し得ること、一部の実施形態では、たとえ脂質無しの場合よりも少量の生物活性剤が脂質とともに投与された場合でさえ、同レベルの生物活性剤または高レベルの生物活性剤が標的位置に到達し得ることを認識するであろう。一部の実施形態では、提供される技術は、適切な対照（たとえばオリゴヌクレオチドが脂質無しで同等投与された場合に観察されるレベル）と比較し、分布の改善（すなわち、非標的位置と比較して、標的位置での生物活性剤の相対レベルが上昇する）を可能にする、または促進する。一部の実施形態では、提供される技術は、別の状況では治療用途には不適切であるとみなされる生物活性剤を、様々な疾患、障害、および／または状態の治療に対し成功裏に使用されるようにする。

【０４２１】

一部の実施形態では、提供される技術は、特定のタイプの細胞および組織への生物活性剤の送達に特に有効であり、特定のタイプの細胞および組織としては、限定されないが、筋細胞および筋組織を含む、肝臓の外側（たとえば肝臓外）の細胞および組織が挙げられる。一部の実施形態では、本開示は、筋細胞および筋組織、たとえば骨格筋、腓腹筋、心臓、大腿四頭筋、三頭筋、および／または横隔膜の筋細胞ならびに筋組織などへの生物活性剤の送達に予想外に有効である技術を提供する。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の腓腹筋の細胞内に生物活性剤を効率的に送達する。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の心筋の細胞内に生物活性剤を効率的に送達する。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の大腿四頭筋の細胞内に生物活性剤を効率的に送達する。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の三頭筋の細胞内に生物活性剤を効率的に送達する。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の横隔膜の細胞内に生物活性剤を効率的に送達する。

【０４２２】

一部の実施形態では、提供される脂質部分含有オリゴヌクレオチドは、たとえば脂質部分を有さない参照オリゴヌクレオチドと比較して、脂質部分を有さず、そして立体化学が異なる（たとえばキラル制御されたものと、立体不規則的なもの。骨格キラル中心の１つのパターンと別のパターン、など）参照オリゴと比較して、筋肉、たとえば腓腹筋、三頭筋、心臓、横隔膜などの筋肉への送達改善を提供する。一部の実施形態では、提供される脂質部分含有オリゴヌクレオチドは、参照オリゴヌクレオチドと比較して、薬物動態の改善を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、参照オリゴヌクレオチドよりも全身からのクリアランスが早い。これは当分野の当業者に認識されるように、参照オリゴヌクレオチドと比較して毒性が低い場合がある。データ例を図３１Ａ～３１Ｄに示す。

【０４２３】

一部の実施形態では、提供される技術は、生物活性剤の免疫原性性の改善に特に有効である。一部の実施形態では、脂質と生物活性剤の複合体は、当該生物活性剤の免疫原性を低下させ得る。一部の実施形態では、脂質と生物活性剤の複合体は、免疫反応に拮抗する当該生物活性剤の能力を強化させ得る。一部の実施形態では、脂質と生物活性剤の複合体

は、免疫反応に拮抗する当該生物活性剤の能力を強化させることができ、この場合において当該免疫反応は、少なくとも部分的にＴＬＲ９により介在されている。一部の実施形態では、脂質をオリゴヌクレオチドに複合体化することにより、当該オリゴヌクレオチドの少なくとも１つの特性が改善される。一部の実施形態において、改善される特性としては、活性の増加（たとえば、有害なエクソンの望ましいスキップを誘導する能力の増加）、毒性の減少、および／または組織分布の改善が挙げられる。一部の実施形態では、組織は、筋組織である。一部の実施形態では、組織は骨格筋、腓腹筋、三頭筋、心臓または横隔膜である。一部の実施形態では、改善される特性としては、ｈＴＬＲ９アゴニスト活性の低下が挙げられる。一部の実施形態では、改善される特性としては、ｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性が挙げられる。一部の実施形態では、改善される特性としては、ｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性の上昇が挙げられる。一部の実施形態では、脂質とオリゴヌクレオチドの複合体化は、ｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性を提供することができ、たとえばこれは図２７および２８に示される。

脂質

【０４２４】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する。本開示に従い提示される技術において、多くの脂質が利用され得る。

【０４２５】

一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}基を含み、式中、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において、

各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、または－ＳＯ$_2$Ｒであるか、または；

２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；

－Ｃｙ－は、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意で置換される二価の環であり；および

各Ｒは、独立して、水素であるか、またはC_1－C_6の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０４２６】

一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}基を含み、式中、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において、

各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、または－ＳＯ$_2$Ｒであるか、または；

２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；
－Ｃｙ－は、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意で置換される二価の環であり；および
各Ｒは、独立して、水素であるか、または$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０４２７】

一部の実施形態では、脂質は、$Ｒ^{ＬＤ}$基を含み、式中、$Ｒ^{ＬＤ}$は、任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{40}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキレン、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において、
各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－$ＣＯ_{2}$Ｒ、または－$ＳＯ_{2}$Ｒであるか、または；
２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；
－Ｃｙ－は、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意で置換される二価の環であり；および
各Ｒは、独立して、水素であるか、または$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０４２８】

一部の実施形態では、$Ｒ^{ＬＤ}$は、任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{80}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキレン、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、および－Ｃｙ－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、$Ｒ^{ＬＤ}$は、任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{60}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキレン、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、および－Ｃｙ－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、$Ｒ^{ＬＤ}$は、炭素原子と水素原子からなる炭化水素基である。

【０４２９】

一部の実施形態では、$Ｒ^{ＬＤ}$は、任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{60}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキレン、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、および－Ｃｙ－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、$Ｒ^{ＬＤ}$は、任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{60}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキレン、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、および－Ｃｙ－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、$Ｒ^{ＬＤ}$は、炭素原子と水素原子からなる炭化水素基である。

【０４３０】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{40}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、および－Cy－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、および－Cy－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{LD}は、炭素原子と水素原子からなる炭化水素基である。

【０４３１】

R^{LD}の脂肪族基は、様々な適切な長さであってもよい。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{80}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{75}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{70}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{65}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{60}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{50}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{40}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{35}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{30}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{25}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{24}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{23}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{21}である。一部の実施形態では、それはC_{12}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{13}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{14}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{15}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{16}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{17}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{18}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{20}である。一部の実施形態では、当該範囲の下限は、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、またはC_{18}である。一部の実施形態では、当該範囲の上限は、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{55}、またはC_{60}である。一部の実施形態では、それはC_{10}である。一部の実施形態では、それはC_{11}である。一部の実施形態では、それはC_{12}である。一部の実施形態では、それはC_{13}である。一部の実施形態では、それはC_{14}である。一部の実施形態では、それはC_{15}である。一部の実施形態では、それはC_{16}である。一部の実施形態では、それはC_{17}である。一部の実施形態では、それはC_{18}である。一部の実施形態では、それはC_{19}である。一部の実施形態では、それはC_{20}である。一部の実施形態では、それはC_{21}である。一部の実施形態では、それはC_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{23}である。一部の実施形態では、それはC_{24}である。一部の実施形態では、それはC_{25}である。一部の実施形態では、それはC_{30}である。一部の実施形態では、それはC_{35}である。一部の実施形態では、それはC_{40}である。一部の実施形態では、それはC_{45}である。一部の実施形態では、それはC_{50}である。一部の実施形態では、それはC_{55}である。一部の実施形態では、それはC_{60}である。

【０４３２】

一部の実施形態では、脂質は、１つ以下のR^{LD}基を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上のR^{LD}基を含有する。

【０４３３】

一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}基を含有する部分として、任意でリンカーを介して生物活性剤に複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下のR^{LD}基を含有する部分として、任意でリンカーを介して生物活性剤に複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}として、任意でリンカーを介して生物活性剤に複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上のR^{LD}基を含有する部分として、任意でリンカ

ーを介して生物活性剤に複合体化される。

【０４３４】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{40}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{40}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０４３５】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{40}の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０４３６】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のメチル基で置換される、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のメチル基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０４３７】

一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10}－C_{40}の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、置換されないC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０４３８】

一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０４３９】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{60}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０４４０】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{60}の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【０４４１】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のメチル基で置換される、C_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のメチル基で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

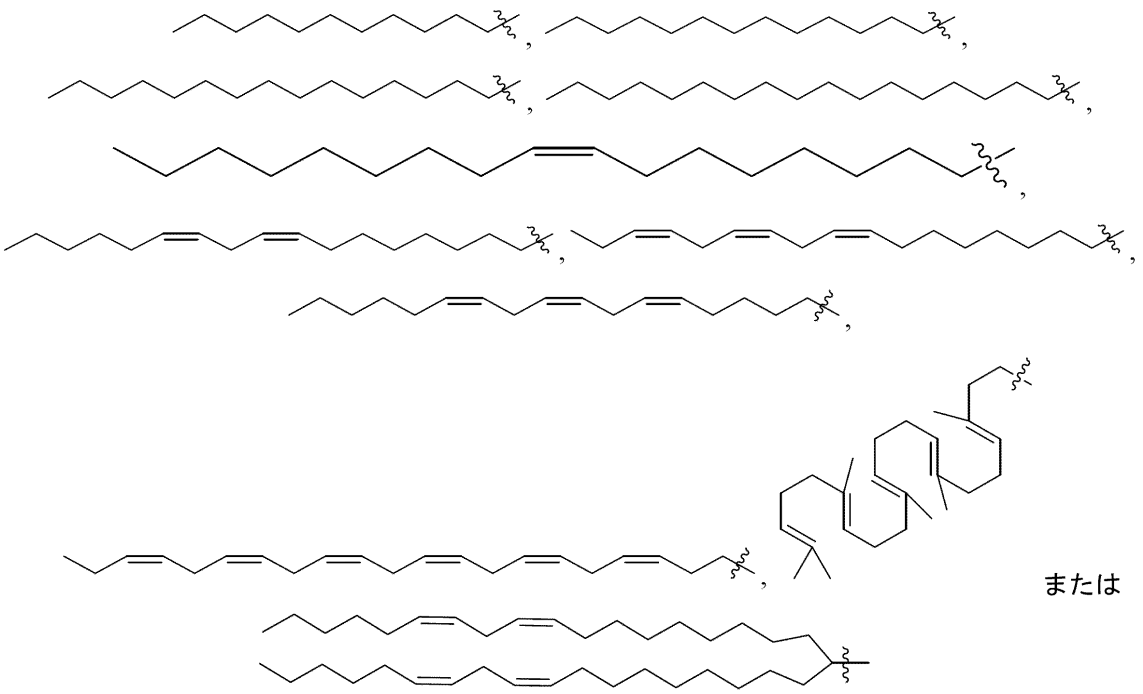
【０４４２】
一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10}－C_{60}の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、置換されないC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０４４３】
一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０４４４】
一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{80}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０４４５】
一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{80}の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０４４６】
一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のメチル基で置換される、C_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態において、脂質は、任意で１つ以上のメチル基で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０４４７】
一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10}－C_{80}の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、置換されないC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０４４８】
一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【０４４９】
一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{10}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{10}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{11}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{11}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{12}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{12}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{13}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{13}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{14}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{14}の部分不飽和直線状脂肪族鎖

であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{15}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{15}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{16}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{16}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{17}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{17}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{18}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{18}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{19}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{19}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{20}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{20}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{21}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{21}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{22}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{22}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{23}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{23}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{24}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{24}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{25}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{25}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{26}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{26}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{27}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{27}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{28}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{28}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{29}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{29}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{30}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{30}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。

【０４５０】

一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}－ＯＨの構造を有する。一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}－Ｃ（Ｏ）ＯＨの構造を有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

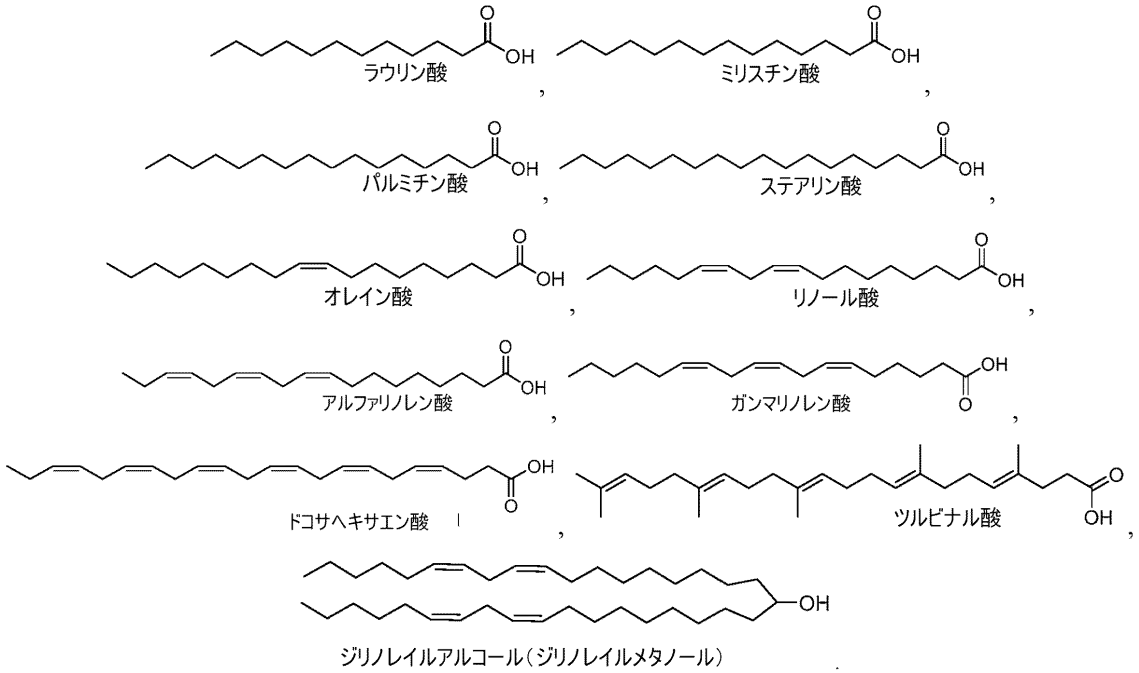
【化８】



である。

かかるＲ^{D}基を含有するオリゴヌクレオチド例は、たとえば表４Ａに図示される。一部の実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡまたはシス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ　ａｃｉｄ）、アラキドン酸、およびジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）である。一部の実施形態では、脂質は、以下の構造を有する：

【化９】



これらの脂質との複合体化を含むオリゴヌクレオチド例は、たとえば表４に図示される。

【０４５１】

一部の実施形態では、脂質は、以下のいずれかであるか、いずれかを含有するか、またはいずれかからなる：少なくとも部分的に疎水性または両親媒性の分子、リン脂質、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド、脂溶性ビタミン、ステロール、脂肪およびワックス。一部の実施形態では、脂質は、以下のいずれかである：脂肪酸、グリセロ脂質、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、ステロール脂質、プレノール脂質、サッカロ脂質（ｓａｃｃｈａｒｏｌｉｐｉｄ）、ポリケチド、およびその他の分子。

【０４５２】

一部の実施形態では、脂質は、任意でリンカー部分を介して生物活性剤に複合体化される。当分野の通常の技能を有する当業者であれば、本開示に従い生物活性剤に脂質を複合体化させるために様々な技術が利用され得ることを認識する。たとえばカルボキシル基を含有する脂質に関し、かかる脂質は、カルボキシル基を介して複合体化されることができる。

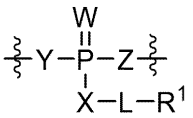
【０４５３】

脂質は、任意でリンカーを介してオリゴヌクレオチドに複合体されることができる。当分野の様々なタイプのリンカーが、本開示に従い利用されることができる。一部の実施形態では、リンカーはリン酸基を含有し、それをたとえば、オリゴヌクレオチド合成で使用される化学と類似した化学方法を介した脂質の複合体化に使用することができる。一部の実施形態では、リンカーは、アミド基、エステル基、またはエーテル基を含有する。

【０４５４】

一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ^{ＬＤ}－の構造を有する。一部の実施形態において、Ｌ^{ＬＤ}は、

【化１０】



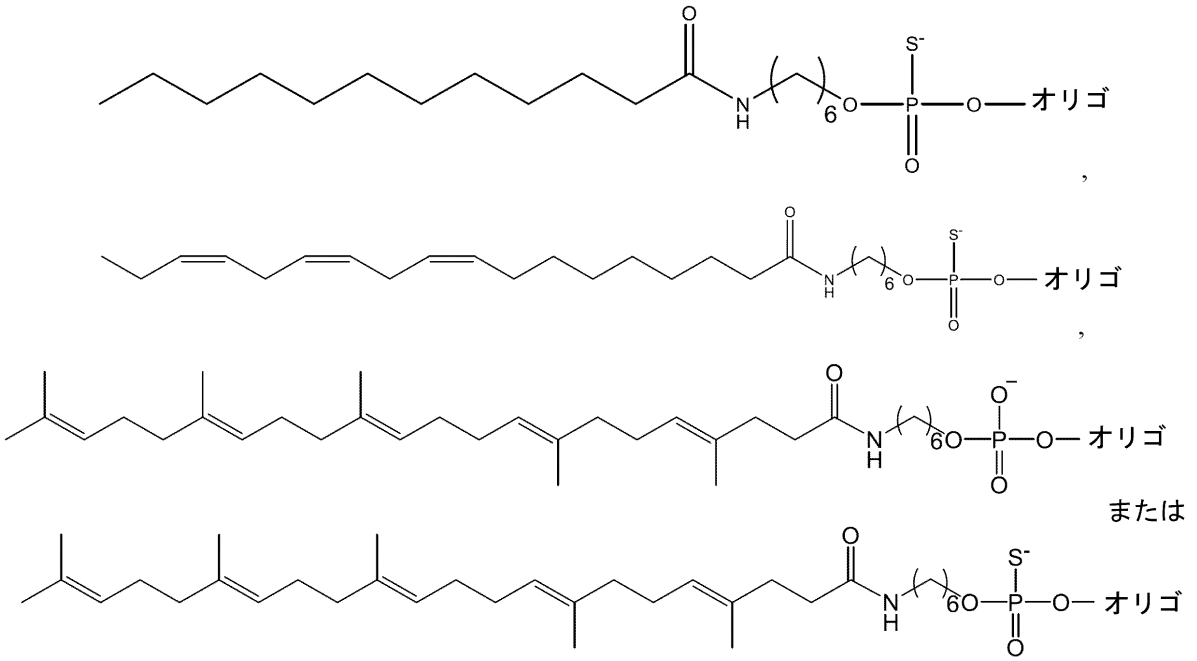
の構造を有するＴ^{ＬＤ}であり、式中、各変数は独立して定義され、記載されるとおりである。一部の実施形態において、Ｔ^{ＬＤ}は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－とともに、Ｔ^{ＬＤ}は、ホスホロチオエート結合（－ＯＰ（Ｏ）（Ｓ$^{－}$）Ｏ－）を形成する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－とともに、Ｔ^{ＬＤ}は、Ｓｐホスホロチオエート結合を形成する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－とともに、Ｔ^{ＬＤ}は、Ｒｐホスホロチオエート結合を形成する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－とともに、Ｔ^{ＬＤ}は、リン酸結合（－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ$^{－}$）Ｏ－）を形成する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－とともに、Ｔ^{ＬＤ}は、ホスホロジチオエート結合を形成する。一部の実施形態では、Ｌ^{ＬＤ}は、－Ｌ－Ｔ^{ＬＤ}－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｌ－に結合し、－Ｚ　－は共有結合であるため、Ｐは、オリゴヌクレオチド鎖のヒドロキシル基に直接結合する。一部の実施形態では、Ｐは５’末端ヒドロキシル（５’－Ｏ－）に結合し、リン酸基（天然のリン酸結合）またはホスホロチオエート基（ホスホロチオエート結合）を形成する。一部の実施形態では、ホスホロチオエート結合はキラル制御され、ＲｐまたはＳｐのいずれかであってもよい。別段の特定が無い限り、リンカーのキラル中心（たとえばＴ^{ＬＤ}中のＰ）は、立体不規則的であっても、キラル制御されてもよく、およびそれらは、組成物がキラル制御されてるか否かの決定に対し、骨格キラル中心の一部とはみなされない。一部の実施形態では、Ｌ^{ＬＤ}は、－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｔ^{ＬＤ}－である。一部の実施形態では、Ｌ^{ＬＤ}は、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｔ^{ＬＤ}－である。

【０４５５】

一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ－の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドへの複合体化後、脂質は、－Ｌ－Ｒ^{ＬＤ}の構造を有する部分を形成し、式中、ＬおよびＲ^{ＬＤ}の各々は独立して本明細書に定義され、記載されるとおりである。

【０４５６】
一部の実施形態では、－Ｌ－は、二価の脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、リン酸基を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、ホスホロチオエート基を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｓ$^-$）－の構造を有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｏ$^-$）－の構造を有する。
【０４５７】
脂質は、任意でリンカーを介して、様々な適切な位置でオリゴヌクレオチドに複合体化されてもよい。一部の実施形態では、脂質は、５’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、３’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上の糖部分を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上の塩基を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のヌクレオチド間結合を介して組み込まれる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の複合体化脂質を含有してもよく、当該複数の複合体化脂質は、独立して、その５’－ＯＨ、３’－ＯＨ、糖部分、塩基部分、および／またはヌクレオチド間結合を介して複合体化される。
【０４５８】
一部の実施形態では、リンカーは、組成物の２つの部分を結合させる部分である。非限定的な例として、リンカーは、活性化合物を脂質に物理的に結合させる。適切なリンカーの非限定的な例としては、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸塩を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのレドックス切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸塩系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーが挙げられる。
【０４５９】
一部の実施形態では、脂質は、任意でリンカー部分を介して活性化合物に複合体化される。当分野の通常の技能を有する当業者であれば、本開示に従い活性化合物に脂質を複合体化させるために様々な技術が利用され得ることを認識する。たとえばカルボキシル基を含有する脂質に関し、かかる脂質は、カルボキシル基を介して複合体化されることができる。一部の実施形態では、脂質は、－Ｌ－の構造を有するリンカーを介して複合体化され、式中、Ｌは、式Ｉにおいて定義され、記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、リン酸ジエステル部分または修飾リン酸ジエステル部分を含有する。一部の実施形態では、脂質複合体化により形成される化合物は、（Ｒ^{LD}－Ｌ－）$_x$－（活性化合物）の構造を有し、式中、ｘは１または１よりも大きい整数であり、各Ｒ^{LD}およびＬは、独立して本明細書に定義され、記載されるとおりである。一部の実施形態では、ｘは、１である。一部の実施形態では、ｘは、１よりも大きい。一部の実施形態では、ｘは、１～５０である。一部の実施形態では、活性化合物は、オリゴヌクレオチドである。たとえば、一部の実施形態では、複合体は、以下の構造を有する：

【化１１】



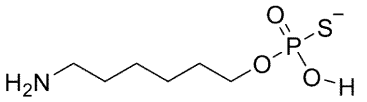
【０４６０】

一部の実施形態では、リンカーは、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸塩を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのレドックス切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸塩系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、および少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーから選択される。リンカーのその他の非限定的な例は、本明細書に記載されるか、または図７に詳細がある。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ^{ＬＤ}－の構造を有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ－の構造を有する。一部の実施形態では、リンカーは、式Ｉの結合を含有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｌ^{Ｉ}－であり、式中、Ｌ^{Ｉ}は、本明細書に記載される式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＳＲ^1）－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｈであり、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－であり、一部の実施形態では、たとえばあるｐＨでは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（Ｓ$^-$）－Ｏ－である。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（ＳＲ^1）－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｈであり、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－であり、一部の実施形態では、たとえばあるｐＨでは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（Ｓ$^-$）－Ｏ－である。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（ＯＲ^1）－Ｏ－であり、式中、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮである。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（ＳＲ^1）－Ｏ－であり、式中、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、リンカーと連結され、Ｈ－リンカー－オリゴヌクレオチドの構造を形成する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、脂質と複合体化され、脂質－リンカー－オリゴヌクレオチドの構造、たとえばＲ^{ＬＤ}－Ｌ^{ＬＤ}－オリゴヌクレオチドを形成する。一部の実施形態では、リンカーの－Ｏ－末端は、オリゴヌクレオチドに繋がれる。一部の実施形態では、リンカーの－Ｏ－末端は、５’末端オリゴヌクレオチドに繋がれる（－Ｏ－は、５’－ＯＨ中の酸素である）。

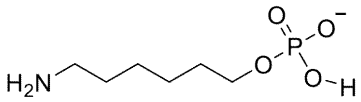
【０４６１】

一部の実施形態では、リンカーは、ＰＯ（ホスホジエステル結合）、ＰＳ（ホスホロチオエート結合）、またはＰＳ２（ホスホロジチオエート結合）を含有する。ＰＳリンカーを含む非限定的な例を以下に示す。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－［ホスホジエステル］、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－［ホスホロチオエート］、または－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－［ホスホロジチオエート］である。一部の実施形態では、リンカーは、以下に図示される、Ｃ６アミノ部分（－ＮＨ－（CH_2）$_6$－）を含有する。一部の実施形態では、リンカーは、ＰＯ、ＰＳ、またはＰＳ２に結合されたＣ６アミノを含有する。一部の実施形態では、リンカーは、ＰＯ、ＰＳ、またはＰＳ２に結合されたＣ６アミノである。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－である。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－であり、式中、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－はオリゴヌクレオチド鎖に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－であり、式中、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－はオリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－であり、式中、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－はオリゴヌクレオチド鎖の３’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－である。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－であり、式中、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド鎖に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－であり、式中、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－であり、式中、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド鎖の３’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－である。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－であり、式中、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に接続され、－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド鎖に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－であり、式中、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に接続され、－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、たとえばL^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－であり、式中、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に接続され、－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド鎖の３’－Ｏ－に繋がれる。当分野の通常の技能を有する当業者に認識されるように、あるｐＨでは、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－はそれぞれ、－Ｐ（Ｏ）（O^-）－、－Ｐ（Ｏ）（S^-）－、－Ｐ（Ｓ）（S^-）－として存在し得る。一部の実施形態では、脂質部分は、R^{LD}である。

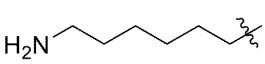
【化１２】



ホスホロチオエートを有するC6アミノ



リン酸塩を有するC6アミノ

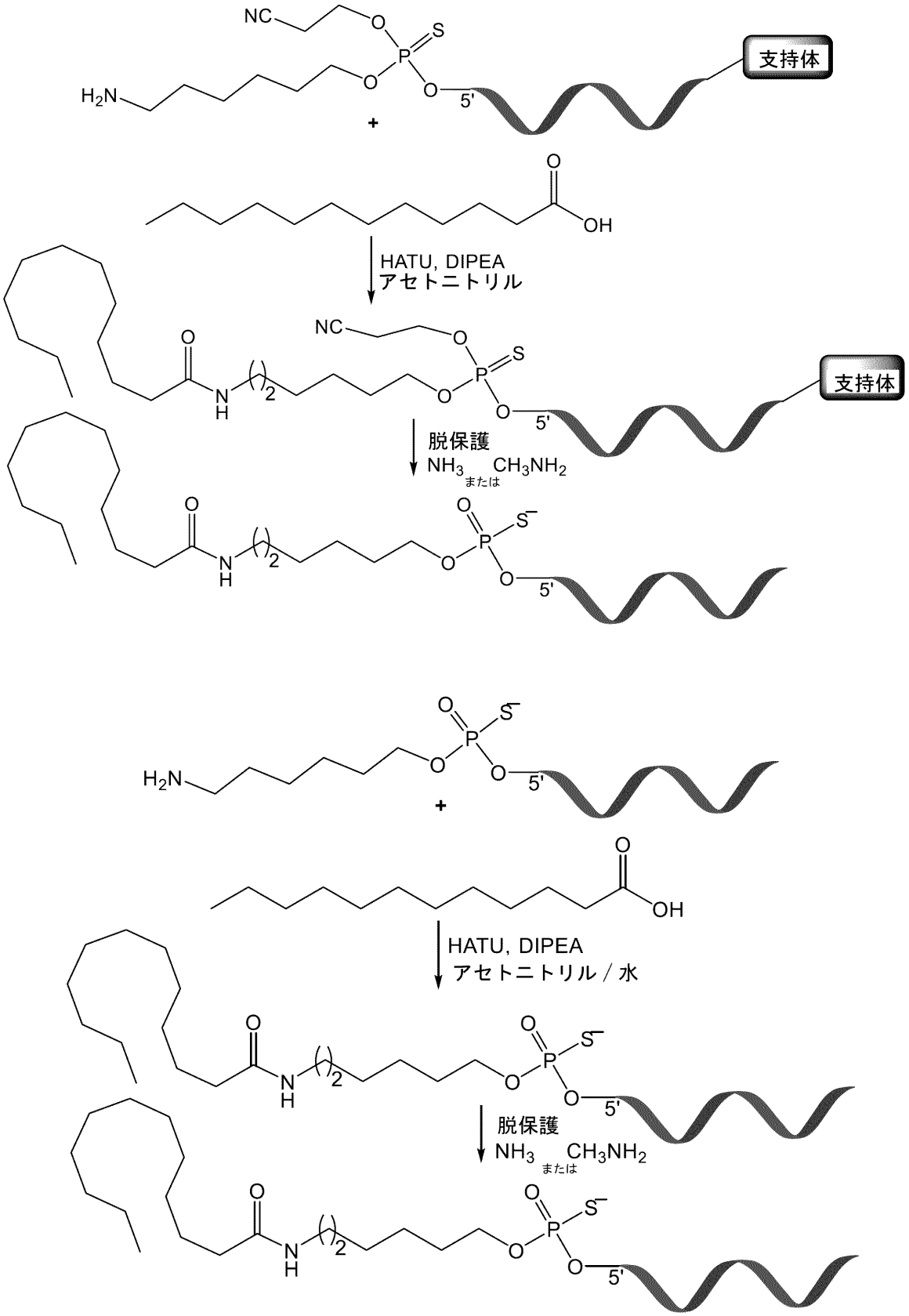


C6アミノ基

【０４６２】

様々な化学およびリンカーを、本開示に従う複合体化に使用することができる。たとえば、脂質、標的化構成要素などは、固相上で、または溶液相中のいずれかで、以下に記載される化学を使用して、リンカーを介してオリゴヌクレオチドに複合体化され、たとえば表４に記載されるもの（ＷＶ－２５３８、ＷＶ－２７３３、ＷＶ－２７３４、ＷＶ－２５７８～ＷＶ－２５８８、ＷＶ－２８０７、ＷＶ－２８０８、ＷＶ－３０２２～ＷＶ－３０２７、ＷＶ－３０２９～ＷＶ－３０３８、ＷＶ－３０８４～ＷＶ－３０８９、ＷＶ－３３５７～ＷＶ－３３６６、ＷＶ－３５１７、ＷＶ－３５２０、ＷＶ－３５４３～ＷＶ－３５６０、ＷＶ－３７５３、ＷＶ－３７５４、ＷＶ－３８２０、ＷＶ－３８２１、ＷＶ－３８５５、ＷＶ－３８５６、ＷＶ－３９７６、ＷＶ－３９７７、ＷＶ－３９７９、ＷＶ－３９８０、ＷＶ－４１０６、ＷＶ－４１０７）など、ある提供されるオリゴヌクレオチドを調製することができる。

【化１３】



【０４６３】

脂質と生物活性剤（たとえばオリゴヌクレオチド）のリンカーを使用した複合体化のためのプロトコールの非限定的な例を、たとえば実施例に記載する。

【０４６４】

一部の実施形態では、脂質は、生物活性剤と複合体化されない。

生物活性剤

【０４６５】

様々な生物活性剤が、本開示に従い、その標的に効率的に送達され得る。一部の実施形態では、生物活性剤は、低分子、ペプチド、タンパク質、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系の構成要素、炭水化物、治療剤、化学療法剤、ワクチン、核酸、および脂質からなる群から選択される。一部の実施形態では、核酸は、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、免疫調節性核酸、アプタマー、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、リボザイム、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部である。

【０４６６】

一部の実施形態では、生物活性剤は、低分子である。一部の実施形態では、生物活性剤は、生物製剤から選択される。一部の実施形態では、生物活性剤は、タンパク質である。一部の実施形態では、生物活性剤は、抗体である。一部の実施形態では、生物活性剤は、ペプチドである。

【０４６７】

一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドと脂質を含有する組成物を提供する。とくにかかる組成物は、その標的位置へのオリゴヌクレオチドの送達に驚くほど効果的であり、一部の実施形態では、標的位置の細胞内にオリゴヌクレオチドを送達する。一部の実施形態では、提供される技術は、筋肉の細胞、組織などへのオリゴヌクレオチドの送達に驚くほど効果的である。当分野の通常の技能を有する当業者に認識されるように、様々な配列、機能などのオリゴヌクレオチドが提供される技術に含まれ、本開示に従い、細胞内を含む標的位置に効果的に、および効率的に送達され得る。

【０４６８】

一部の実施形態では、提供される技術を利用して、対象中、たとえば哺乳類対象またはヒト対象中のその標的位置へのオリゴヌクレオチドの送達を効果的に改善することができる。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の細胞内（すなわち、たとえば細胞質、核などの細胞内の位置）へのオリゴヌクレオチドの効率的および／または効果的な送達の予想外の達成を提供する。

【０４６９】

一部の実施形態では、提供される技術は、有効量および／または望ましい量のオリゴヌクレオチドがその標的位置への送達されることを可能にし、または促進して、それによりたとえば脂質無しでオリゴヌクレオチドが投与された場合に観察されるレベルと比較して、同等または高いレベルのオリゴヌクレオチドが標的位置に到達する。一部の実施形態では、脂質無しの場合よりも少ない量のオリゴヌクレオチドが脂質とともに投与された場合でさえ、同等または高いレベルのオリゴヌクレオチドが標的位置に到達する。一部の実施形態では、提供される技術は、適切な対照（たとえばオリゴヌクレオチドが脂質無しで同等投与された場合に観察されるレベル）と比較し、分布の改善（すなわち、非標的位置と比較して、標的位置でのオリゴヌクレオチドの相対レベルが上昇する）を可能にする、または促進する。一部の実施形態では、提供される技術は、別の状況では治療用途には不適切であるとみなされるオリゴヌクレオチドを、様々な疾患、障害、および／または状態の治療に対し成功裏に使用されるようにする。

【０４７０】

一部の実施形態では、提供される技術は、特定のタイプの細胞および組織へのオリゴヌクレオチドの送達に特に有効であり、特定のタイプの細胞および組織としては、限定されないが、筋細胞および筋組織を含む、肝臓の外側（たとえば肝臓外）の細胞および組織が挙げられる。一部の実施形態では、本開示は、筋細胞および筋組織、たとえば腓腹筋、心

臓、大腿四頭筋、三頭筋、および／または横隔膜の筋細胞ならびに筋組織などへのオリゴヌクレオチドの送達に予想外に有効である技術を提供する。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の腓腹筋の細胞内にオリゴヌクレオチドを効率的に送達する。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の心筋の細胞内にオリゴヌクレオチドを効率的に送達する。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の大腿四頭筋の細胞内にオリゴヌクレオチドを効率的に送達する。一部の実施形態では、提供される技術は、対象の横隔膜の細胞内にオリゴヌクレオチドを効率的に送達する。

【０４７１】

一部の実施形態では、提供される組成物は、１つ以上の脂質と複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物であり、それは以下を共有する：

１）共通塩基配列；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格リン修飾の共通パターン；

この場合において、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、独立して、および任意で脂質に複合体化される。

【０４７２】

一部の実施形態では、提供される組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物であり、それは以下を共有する：

１）共通塩基配列；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格リン修飾の共通パターン；

この場合において、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、独立して、１つ以上の脂質に複合体化される。

【０４７３】

一部の実施形態では、提供される組成物は、１つ以上の脂質と複数のオリゴヌクレオチドを含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、それは以下を共有する：

１）共通塩基配列；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格リン修飾の共通パターン；

式中：

組成物は、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有しているという点でキラル制御されており、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、前もって規定されており；

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが任意で、および独立して１つ以上の脂質に複合体化される。

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドは任意に、および独立して標的構成要素に複合体化されている。

【０４７４】

一部の実施形態では、提供される組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、それは以下を共有する：

１）共通塩基配列；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格リン修飾の共通パターン；

式中：

組成物は、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有しているという点でキラル制御されており、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、前もって規定されており；

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、独立して、１つ以上の脂質に複合体化され；および

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドは任意に、および独立して標的構成要素に複合体化されている。

【０４７５】

一部の実施形態では、提供される組成物は、１つ以上の脂質と複数のオリゴヌクレオチドを含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、それは以下を共有する：

１）共通塩基配列；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格リン修飾の共通パターン；

式中：

組成物は、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有しているという点でキラル制御されており、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、前もって規定されており；

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが任意で、および独立して１つ以上の脂質に複合体化される。

当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドは任意に、および独立して標的構成要素に複合体化されている。

【０４７６】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）の転写産物とハイブリダイズする。一部の実施形態では、核酸またはオリゴヌクレオチドまたはその他の生物活性剤は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）のいずれかの変異型のレベルおよび／または活性を低下させることができる。一部の実施形態では、核酸またはオリゴヌクレオチドまたはその他の生物活性剤は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）のいずれかの野生型および／もしくは機能型のレベルならびに／または活性を上昇させることができる。

【０４７７】

一部の実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合の立体化学が、同一である（キラル制御されている）。一部の実施形態では、２つ以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、３つ以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、４つ以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、５つ以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、６つ以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、７つ以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、８つ以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、９つ以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１１個以上のキラルヌクレオチド間

結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１２個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１３個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１４個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１５個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１６個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１７個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１８個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、１９個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２０個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２１個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２２個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２３個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２４個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２５個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２６個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２７個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２８個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、２９個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、３０個以上のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されている。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合がキラル制御され、オリゴヌクレオチドは骨格キラル中心の共通パターンを共有する。

【０４７８】

一部の実施形態では、全てではないキラルヌクレオチド間結合がキラル制御され、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合がキラル制御され、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【０４７９】

一部の実施形態では、キラルヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ホスホロチオエートは、ＲｐまたはＳｐの立体配置で存在してもよい。様々なその他のヌクレオチド間結合がキラルであってもよく、本明細書に記載される。

【０４８０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、特許出願公開ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、およびＷＯ２０１５１０７４２５に記載されるオリゴヌクレオチドであり、それら各々のオリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド組成物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０４８１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの配列は、本明細書に記載される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの配列は、表４Ａに列記される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、ジストロフィン遺伝子中のエクソンのスキップを行うことができる、または介在することができる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、ジストロフィン遺伝子中のエクソン５１のスキップを行うことができる、または介在することができる。一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラ

ル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、ジストロフィン遺伝子のエクソン５１、４５、５３、または４４をスキップすることができる、またはスキップを介在することができるオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの配列は、ＷＶ－８８７、ＷＶ－８９６、ＷＶ－１７０９、ＷＶ－１７１０、ＷＶ－１７１４、ＷＶ－２０９５、ＷＶ－２１００、ＷＶ－２１０６、ＷＶ－２１０７、ＷＶ－２１０８、ＷＶ－２１０９、ＷＶ－２２２３、ＷＶ－２２２４、ＷＶ－２２２５、ＷＶ－２２２６、ＷＶ－２２２７、ＷＶ－２２２８、ＷＶ－２２２９、ＷＶ－２２３０、ＷＶ－２４３８、ＷＶ－２４４４、ＷＶ－２４４５、ＷＶ－２５２６、ＷＶ－２５２７、ＷＶ－２５２８、ＷＶ－２５２９、ＷＶ－２５３０、ＷＶ－２５３１、ＷＶ－２５３３、ＷＶ－２５７８、ＷＶ－２５８０、ＷＶ－２５８７、ＷＶ－３０４７、ＷＶ－３１５２、ＷＶ－３４７２、ＷＶ－３４７３、ＷＶ－３５０７、ＷＶ－３５０８、ＷＶ－３５０９、ＷＶ－３５１０、ＷＶ－３５１１、ＷＶ－３５１２、ＷＶ－３５１３、ＷＶ－３５１４、ＷＶ－３５１５、ＷＶ－３５４５、またはＷＶ－３５４６の配列を含有するか、またはからなる。

【０４８２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの構造的要素としては、以下のいずれか１つ以上が挙げられる：塩基配列（長さを含む）、糖および塩基部分への化学修飾のパターン、骨格結合のパターン（たとえば、天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合、およびそれらの組み合わせのパターン）、骨格キラル中心のパターン（たとえば、キラルヌクレオチド間結合の立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）のパターン）、および骨格リン修飾のパターン（たとえば、ヌクレオチド間リン原子上の修飾パターン、たとえば式Ｉの－Ｓ$^{-}$、および－Ｌ－Ｒ^{1}）。一部の実施形態では、構造的要素としては、たとえば糖、塩基、および／またはヌクレオチド間結合に繋がれる部分などのような、脂質部分および／または標的化構成要素が挙げられる。一部の実施形態では、構造的要素は、塩基配列である。一部の実施形態では、構造的要素は、化学修飾パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、糖修飾パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、核酸塩基修飾である。一部の実施形態では、構造的要素は、脂質部分パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、標的化構成要素パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、生物活性剤、たとえば提供されるオリゴヌクレオチドと、脂質部分および／または標的化構成要素を繋げるリンカーである。一部の実施形態では、構造的要素は、骨格結合パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、骨格キラル中心パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、骨格リン修飾パターンである。一部の実施形態では、本明細書に列記される任意のオリゴヌクレオチドの任意の構造的要素のオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物は、本明細書に記載される任意の組成物および／または方法と組み合わせて使用することができ、限定されないが、本明細書に記載される任意の脂質、本明細書に記載される任意の追加的構成要素、または本明細書に記載される任意のその他の組成物（またはその構成要素）もしくは方法との任意の組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの構造的要素は、本明細書に記載される任意のオリゴヌクレオチドの１つ以上の構造的要素を含有し、またはからなる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの構造的要素は、表４Ａに列記される任意のオリゴヌクレオチドの１つ以上の構造的要素を含有し、またはからなる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、ジストロフィン遺伝子中のエクソンのスキップを行うことができる、または介在することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、ジストロフィン遺伝子中のエクソン５１のスキップを行うことができる、または介在すること

ができる。一部の実施形態では、生物活性剤は、提供されるオリゴヌクレオチドであるか、または含有し、またはからなり、この場合において当該オリゴヌクレオチドの構造的要素は、ジストロフィン遺伝子のエクソン５１、４５、５３、または４４のスキップを行うことができる、またはスキップを介在するオリゴヌクレオチドの１つ以上の構造的要素を含有し、またはからなる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの１つ以上の構造的要素は、ＷＶ－８８７、ＷＶ－８９６、ＷＶ－１７０９、ＷＶ－１７１０、ＷＶ－１７１４、ＷＶ－２０９５、ＷＶ－２１００、ＷＶ－２１０６、ＷＶ－２１０７、ＷＶ－２１０８、ＷＶ－２１０９、ＷＶ－２２２３、ＷＶ－２２２４、ＷＶ－２２２５、ＷＶ－２２２６、ＷＶ－２２２７、ＷＶ－２２２８、ＷＶ－２２２９、ＷＶ－２２３０、ＷＶ－２４３８、ＷＶ－２４４４、ＷＶ－２４４５、ＷＶ－２５２６、ＷＶ－２５２７、ＷＶ－２５２８、ＷＶ－２５２９、ＷＶ－２５３０、ＷＶ－２５３１、ＷＶ－２５３３、ＷＶ－２５７８、ＷＶ－２５８０、ＷＶ－２５８７、ＷＶ－３０４７、ＷＶ－３１５２、ＷＶ－３４７２、ＷＶ－３４７３、ＷＶ－３５０７、ＷＶ－３５０８、ＷＶ－３５０９、ＷＶ－３５１０、ＷＶ－３５１１、ＷＶ－３５１２、ＷＶ－３５１３、ＷＶ－３５１４、ＷＶ－３５１５、ＷＶ－３５４５、またはＷＶ－３５４６のうちの１つ以上の構造的要素を含有し、またはからなる　たとえば一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－８８７の塩基配列を含有する、またはからなる塩基配列である。一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－８８７の化学修飾パターンを含有する、またはからなる化学修飾パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－８８７の糖修飾パターンを含有する、またはからなる糖修飾パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－８８７の核酸塩基修飾を含有する、またはからなる核酸塩基修飾である。一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－３５４６の脂質部分パターンを含有する、またはからなる脂質部分パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－３５４８の標的化構成要素パターンを含有する、またはからなる標的化構成要素パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－３５４８のリンカーを含有する、またはからなるリンカーである。一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－８８７の骨格結合パターンを含有する、またはからなる骨格結合パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－８８７の骨格キラル中心パターンを含有する、またはからなる骨格キラル中心パターンである。一部の実施形態では、構造的要素は、ＷＶ－８８７の骨格リン修飾パターンを含有する、またはからなる骨格リン修飾パターンである。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２４４４の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４８３】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２４４５の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４８４】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５２６の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４８５】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５２７の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４８６】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５２８の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４８７】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し

、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５３０の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４８８】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５３１の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４８９】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５７８の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９０】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５８０の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９１】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５８７の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９２】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３０４７の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９３】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３１５２の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９４】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３４７２の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９５】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３４７３の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９６】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５０７の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９７】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５０８の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９８】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５０９の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０４９９】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１０の１つ以上の構造的要素を含有する。

【０５００】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１１の１つ以上の構造的要素を含有する。
【０５０１】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１２の１つ以上の構造的要素を含有する。
【０５０２】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１３の１つ以上の構造的要素を含有する。
【０５０３】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１４の１つ以上の構造的要素を含有する。
【０５０４】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１５の１つ以上の構造的要素を含有する。
【０５０５】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５４５の１つ以上の構造的要素を含有する。
【０５０６】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５４６の１つ以上の構造的要素を含有する。
【０５０７】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２４４４の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５０８】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２４４５の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５０９】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５２６の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５１０】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５２７の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５１１】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５２８の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５１２】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し

、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５３０の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５１３】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５３１の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５１４】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５７８の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５１５】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５８０の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５１６】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５８７の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５１７】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３０４７の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５１８】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３１５２の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５１９】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３４７２の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５２０】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３４７３の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５２１】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５０７の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５２２】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５０８の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５２３】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５０９の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５２４】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１０の１つ以上の構造的要素からなる。

【０５２５】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１１の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５２６】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１２の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５２７】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１３の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５２８】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１４の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５２９】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１５の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５３０】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５４５の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５３１】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５４６の１つ以上の構造的要素からなる。
【０５３２】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２４４４の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５３３】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２４４５の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５３４】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５２６の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５３５】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５２７の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５３６】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５２８の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５３７】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し

、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５３０の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５３８】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５３１の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５３９】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５７８の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４０】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５８０の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４１】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－２５８７の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４２】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３０４７の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４３】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３１５２の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４４】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３４７２の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４５】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３４７３の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４６】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５０７の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４７】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５０８の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４８】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５０９の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５４９】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１０の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。

【０５５０】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１１の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５５１】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１２の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５５２】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１３の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５５３】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１４の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５５４】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチドの構造的要素のうちの１つ以上は、ＷＶ－３５１５の１つ以上の構造的要素を含有するか、またはからなり、当該組成物は脂質をさらに含有する。
【０５５５】
一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－８８７、ＷＶ－８９２、ＷＶ－８９６、ＷＶ－１７１４、ＷＶ－２４４４、ＷＶ－２４４５、ＷＶ－２５２６、ＷＶ－２５２７、ＷＶ－２５２８、ＷＶ－２５３０、ＷＶ－２５３１、ＷＶ－２５７８、ＷＶ－２５８０、ＷＶ－２５８７、ＷＶ－３０４７、ＷＶ－３１５２、ＷＶ－３４７２、ＷＶ－３４７３、ＷＶ－３５０７、ＷＶ－３５０８、ＷＶ－３５０９、ＷＶ－３５１０、ＷＶ－３５１１、ＷＶ－３５１２、ＷＶ－３５１３、ＷＶ－３５１４、ＷＶ－３５１５、ＷＶ－３５４５、またはＷＶ－３５４６のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－８８７のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－８９２のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－８９６のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－１７１４のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２４４４のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２４４５のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２５２６のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２５２７のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２５２８のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２５３０のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２５３１のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２５７８のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２５８０のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－２５８７のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３０４７のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３１５２のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３４７２のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３４７３のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態

では、本開示は、ＷＶ－３５０７のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５０８のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５０９のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５１０のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５１１のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５１２のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５１３のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５１４のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５１５のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５４５のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＷＶ－３５４６のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。当分野の当業者には容易に認識されるように、かかるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、所定レベルのＷＶ－８８７、ＷＶ－８９２、ＷＶ－８９６、ＷＶ－１７１４、ＷＶ－２４４４、ＷＶ－２４４５、ＷＶ－２５２６、ＷＶ－２５２７、ＷＶ－２５２８、ＷＶ－２５３０、ＷＶ－２５３１、ＷＶ－２５７８、ＷＶ－２５８０、ＷＶ－２５８７、ＷＶ－３０４７、ＷＶ－３１５２、ＷＶ－３４７２、ＷＶ－３４７３、ＷＶ－３５０７、ＷＶ－３５０８、ＷＶ－３５０９、ＷＶ－３５１０、ＷＶ－３５１１、ＷＶ－３５１２、ＷＶ－３５１３、ＷＶ－３５１４、ＷＶ－３５１５、ＷＶ－３５４５、またはＷＶ－３５４６を含有する。

【０５５６】

一部の実施形態では、脂質は脂肪酸である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、脂肪酸と複合体化される。一部の実施形態では、脂肪酸は、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、２４個、２５個、２６個、２７個、２８個、２９個、３０個またはそれ以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１０個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１１個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１２個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１３個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１４個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１５個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１６個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１７個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１８個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１９個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２０個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２１個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２２個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２３個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２４個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２５個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２６個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２７個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２８個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２９個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、３０個以上の炭素原子を含有する。

【０５５７】

一部の実施形態では、脂質は、ステアリン酸またはツルビナル酸である。一部の実施形態では、脂質は、ステアリン酸である。一部の実施形態では、脂質は、ツルビナル酸である。

【０５５８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０塩基以下の長さである。一

部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４０塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５０塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、６０塩基以下の長さである。

【０５５９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドに関し、提供される組成物は、当該キラルヌクレオチド間結合の各々の立体化学が制御されていないという点で、かかるオリゴヌクレオチドの立体不規則的な組成物である。一部の実施形態では、立体不規則的な組成物は、たとえば各キラルヌクレオチド間結合の立体化学を制御するためのキラル補助基などを介して、格別の試みを伴わずに、オリゴヌクレオチド合成により調製される。一部の実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドに関し、提供される組成物は、当該キラルヌクレオチド間結合の少なくとも１つの立体化学が制御されているという点で、かかるオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合の各々の立体化学は独立して制御され、提供される組成物は完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合の立体化学が制御され（キラル制御されたヌクレオチド間結合）、一方で１つ以上のキラルヌクレオチド間結合の立体化学が制御されず（立体不規則的／キラル制御されていないヌクレオチド間結合）、および提供される組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、たとえば特許出願公開ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、およびＷＯ２０１５１０７４２５に記載される技術などを使用した、１つ以上、またはすべてのキラルヌクレオチド間結合の立体選択的形成を含むオリゴヌクレオチド合成により調製されることができ、それら各技術は参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、提供される組成物は、特許出願公開ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、およびＷＯ２０１５１０７４２５に記載されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と、脂質を含有し、それら各々のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、脂質は、立体化学的に制御されたヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドに複合体化される。

【０５６０】

一部の実施形態では、本開示は、共通塩基配列を有し、および１つ以上の修飾糖部分、１つ以上の天然リン酸結合、またはそれらの組み合わせを含有する第一の複数のオリゴヌクレオチドと、脂質を含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、脂質、およびオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド組成物は、共通塩基配列を有し、１つ以上の就職ヌクレオチド間結合を含有し、および１つ以上の修飾糖部分、１つ以上の天然リン酸結合、またはそれらの組み合わせを含有する第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、第一の複数のオリゴヌクレオチドは、ウィング‐コア‐ウィング構造を有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１つ以上の天然リン酸結合と、任意で１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有し、コアは、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、任意で１つ以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１つ以上の天然リン酸結合と、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有し、コアは、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有するが、天然リン酸結合は含有しない。一部の実施形態では、ウィングは、修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、置換さ

れたホスホロチオエートである。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、本開示に記載される式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、修飾糖部分は、２’－修飾される。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｒ^{1}である。

【０５６１】

一部の実施形態では、ウィングは、少なくとも３個の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、少なくとも４個の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、少なくとも５個の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、少なくとも６個の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、２’－Ｆ修飾、２’－ＯＭｅ修飾、または２’－ＯＨのうちのいずれか２つ以上を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１個の２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個の２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも３個の２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個の２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも４個の２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１個の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも３個の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも４個の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１個の２’－Ｆ修飾と、少なくとも１個の２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１個の２’－Ｆ修飾と、少なくとも２個の２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個の２’－Ｆ修飾と、少なくとも１個の２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個の２’－Ｆ修飾と、少なくとも２個の２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、コアおよび／またはウィングの２’－Ｆ修飾は、連続している、または非連続である。一部の実施形態では、コアおよび／またはウィングの２’－ＯＭｅ修飾は、連続している、または非連続である。一部の実施形態では、コアおよび／またはウィングの２’－ＯＨは、連続している、または非連続である。

【０５６２】

一部の実施形態では、各ウィングは、少なくとも１個のキラルヌクレオチド間結合と、少なくとも１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィングは、少なくとも１個の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、各ウィングの糖部分は修飾される。一部の実施形態では、ウィングの糖部分は、コア領域には無い修飾により修飾される。一部の実施形態では、ウィング領域のみが、その末端の一方または両方で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィング領域のみが、その５’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィング領域のみが、その３’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィング領域のみが、その５’－末端と３’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの５’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その５’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの５’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その３’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの５’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その５’－末端と３’－末端の両方で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの３’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その５’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの３’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その３’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの３’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その５’－末端と３’－末端の両方で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。

【０５６３】

一部の実施形態では、ウィングは、少なくとも４個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、少なくとも５個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、少なくとも６個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも３個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも４個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも５個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも６個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個のホスホジエステルを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも３個のホスホジエステルを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも４個のホスホジエステルを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも５個のホスホジエステルを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも６個のホスホジエステルを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１個のホスホジエステルと、少なくとも１個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１個のホスホジエステルと、少なくとも２個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個のホスホジエステルと、少なくとも１個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個のホスホジエステルと、少なくとも２個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個のホスホジエステルと、少なくとも３個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも３個のホスホジエステルと、少なくとも２個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも３個のホスホジエステルと、少なくとも３個のホスホロチオエートを含有する。一部の実施形態では、コア、および／または１つもしくは両方のウィングのホスホジエステルは、任意で連続的、または非連続的である。一部の実施形態では、かかる提供される組成物は、毒性が低い。一部の実施形態では、提供される組成物は、補体活性化が低い。

【０５６４】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）の転写産物とハイブリダイズする。一部の実施形態では、核酸またはオリゴヌクレオチドまたはその他の生物活性剤は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）のいずれかの変異型のレベルおよび／または活性を低下させることができる。一部の実施形態では、核酸またはオリゴヌクレオチドまたはその他の生物活性剤は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）のいずれかの野生型および／もしくは機能型のレベルならびに／または活性を上昇させることができる。

【０５６５】

一部の実施形態では、提供される組成物は、オリゴヌクレオチドと任意で複合体化される脂質を含有するキラル制御オリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラ

ル制御されており、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の糖部分の２’－修飾、１つ以上の天然リン酸結合、および１つ以上のキラルヌクレオチド間結合の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されており、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の糖部分の２’－修飾、１つ以上の天然リン酸結合、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合の組み合わせを含有し、この場合において５’－末端および／または３’－末端のヌクレオチド間結合はキラルである。一部の実施形態では、５’－末端および３’－末端の両方のヌクレオチド間結合は、キラルである。一部の実施形態では、５’－末端および３’－末端の両方のヌクレオチド間結合は、キラルであり、Ｓｐである。一部の実施形態では、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されており、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の糖部分の２’－修飾、１つ以上の天然リン酸結合、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合、および（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍの立体化学パターンの組み合わせを含有し、式中、ｍ＞２である。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、キラルヌクレオシド間結合は、置換ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、第一の複数のオリゴヌクレオチドは任意で、および独立して脂質と複合体化される。

【０５６６】

一部の実施形態では、提供される技術中の提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング領域とコア領域を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィングの構造を有し、当該コア領域は、当該ウィング領域中にはない１つ以上の糖部分および／またはヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィングの構造を有し、当該コア領域は、当該ウィング領域中にはない１つ以上の糖部分およびヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィングの構造を有し、当該コア領域は、当該ウィング領域中にはない１つ以上の糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィングの構造を有し、当該コア領域は、当該ウィング領域中にはない１つ以上のヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コア領域中の各糖部分は、修飾される。糖修飾の例は当分野に広く公知であり、本開示に記載される修飾が挙げられるが、これに限定されない。一部の実施形態では、各ウィング領域は、非修飾の糖部分を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１つ以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、コアヌクレオシド後の各ヌクレオチド間結合は、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィングは、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアヌクレオシド後の各ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。

【０５６７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ブロックマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含有するアルトマーである。一部の実施形態では、ブロックマーまたはアルトマーは、たとえば塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾、立体化学などの化学修飾（存在または非存在を含む）により定義づけられる。

【０５６８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なるヌクレオチド間結合を含有するブロックを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド間結合と天然リン酸結合を含有するブロックを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なる修飾ヌクレオチド間結合を含有するブ

ロックを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なるヌクレオチド間結合を含有する、交互に並ぶブロックを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド間結合と天然リン酸結合を含有する、交互に並ぶブロックを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なる修飾ヌクレオチド間結合を含有する、交互に並ぶブロックを含有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含有するブロックは、本明細書に記載される骨格キラル中心のパターンを有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含有する各ブロックは、骨格キラル中心の同じパターンを有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含有するブロックは、骨格キラル中心の異なるパターンを有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含有するブロックは、異なる長さおよび／または修飾を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含有するブロックは、同じ長さおよび／または修飾を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含有するブロックは、同じ長さを有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含有するブロックは、同じヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－末端（５’－ブロック）で第一のブロック、および３’－末端（３’－ブロック）で第二のブロックを含有し、それら各々は独立して、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックおよび３’－ブロックの各々は独立して、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個またはそれ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、４個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、６個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、７個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、４個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、６個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、７個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックおよび３’－ブロックの各々は独立して、少なくとも４個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックおよび３’－ブロックの各々は独立して、少なくとも５個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックおよび３’－ブロックの各々は独立して、少なくとも６個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックおよび３’－ブロックの各々は独立して、少なくとも７個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ブロック内の修飾ヌクレオチド間結合は、連続している。一部の実施形態では、５’－ブロックの各結合は独立して、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、５’－ブロックの各結合は独立して、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、５’－ブロックの各結合は独立して、キラル制御される。一部の実施形態では、５’－ブロックの各結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、３’－ブロックの各結合は独立して、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、３’－ブロックの各結合は独立して、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、３’－ブロックの各結合は独立して、キラル制御される。一部の実施形態では、３’－ブロックの各結合は、Ｓｐである。

【０５６９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖修飾を含有するブロックを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の２’－Ｆ修飾を含有するブロック（２’－Ｆブロック）を１つ以上含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、連続する２’－Ｆ修飾を含有するブロックを含有する。一部の実施形態では、ブロックは、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９

個、２０個またはそれ以上の連続する２’－Ｆ修飾を含有する　一部の実施形態では、ブロックは、４個以上の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、ブロックは、５個以上の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、ブロックは、６個以上の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、ブロックは、７個以上の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の２’－ＯＲ^{1}修飾を含有するブロック（２’－ＯＲ^{1}ブロック）を１つ以上含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２’－Ｆブロックおよび２’－ＯＲ^{1}ブロックの両方を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶ２’－Ｆブロックと２’－ＯＲ^{1}ブロックを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－末端で第一の２’－Ｆブロック、３’－末端で第二の２’－Ｆブロックを含有し、それら各々は独立して、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個またはそれ以上の連続する２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、それら各々は独立して、４個以上の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、それら各々は独立して、５個以上の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、それら各々は独立して、６個以上の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、それら各々は独立して、７個以上の２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－ブロックを含有し、当該５’－ブロックの各糖部分は、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３’－ブロックを含有し、当該３’－ブロックの各糖部分は、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、かかる提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－の２’－Ｆブロックと３’－の２’－Ｆブロックの間に、１個以上の２’-ＯＲ^{1}ブロック、および任意で１個以上の２’－Ｆブロックを含有する。一部の実施形態では、かかる提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－の２’－Ｆブロックと３’－の２’－Ｆブロックの間に、１個以上の２’-ＯＲ^{1}ブロック、および１個以上の２’－Ｆブロックを含有する（たとえば、ＷＶ－３４０７、ＷＶ－３４０８など）。

【０５７０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖部分を含有し、その糖部分の３’ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラル制御され、およびＲｐである。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラル制御され、およびＳｐである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の２’－ＯＲ^{1}修飾糖部分を含有し、その糖部分の３’ヌクレオチド間結合は、天然リン酸結合である。

【０５７１】

一部の実施形態では、ブロックは、立体化学ブロックである。一部の実施形態では、ブロックは、当該ブロックの各ヌクレオチド間結合が、Ｒｐであるという点で、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、ブロックは、当該ブロックの各ヌクレオチド間結合が、Ｓｐであるという点で、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲｐブロックおよびＳｐブロックの両方を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＲｐブロックを含有するが、Ｓｐブロックは含有しない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＳｐブロックを含有するが、Ｒｐブロックは含有しない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＯブロックを含有し、この場合において各ヌクレオチド間結合は、天然リン酸結合である。

【０５７２】

一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｓｐブロックであり、この場合において各糖

部分は、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｓｐブロックであり、この場合においてヌクレオチド間結合の各々は、修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分は、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｓｐブロックであり、この場合においてヌクレオチド間結合の各々は、ホスホロチオエート結合であり、各糖部分は、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、４個以上のヌクレオシド単位を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、５個以上のヌクレオシド単位を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、６個以上のヌクレオシド単位を含有する。一部の実施形態では、５’－ブロックは、７個以上のヌクレオシド単位を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｓｐブロックであり、この場合において各糖部分は、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｓｐブロックであり、この場合においてヌクレオチド間結合の各々は、修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分は、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｓｐブロックであり、この場合においてヌクレオチド間結合の各々は、ホスホロチオエート結合であり、各糖部分は、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、４個以上のヌクレオシド単位を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、５個以上のヌクレオシド単位を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、６個以上のヌクレオシド単位を含有する。一部の実施形態では、３’－ブロックは、７個以上のヌクレオシド単位を含有する。

【０５７３】

一部の実施形態では、領域またはオリゴヌクレオチドにおいて、あるタイプのヌクレオシドの後に、特定のタイプのヌクレオチド間結合、たとえば、天然リン酸結合、修飾ヌクレオチド間結合、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合などが続く。一部の実施形態では、Ａの後に、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ａの後に、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ａの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｕの後に、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｕの後に、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｕの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｃの後に、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｃの後に、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｃの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｇの後に、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｇの後に、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｇの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、ＣおよびＵの後に、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、ＣおよびＵの後に、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、ＣおよびＵの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、ＡおよびＧの後に、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、ＡおよびＧの後に、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、ＡおよびＧの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が続く。

【０５７４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含有し、当該ブロックは、修飾糖部分と非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、修飾糖部分は、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶ２’－ＯＭｅの修飾糖部分と非修飾糖部分を含有する。たとえば、ＷＶ－１１１２、ＷＶ－１１１３などを参照のこと。

【０５７５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含有し、当該ブロックは、異なる修飾糖部分および／または非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含有し、当該ブロックは、異なる修飾糖部分および非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含有し、当該ブロックは、異なる修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含有し、当該ブロックは、異なる修飾糖部分を含有し、この場合において当該修飾糖部分は、異なる２’－Ｆ修飾を含有する。たとえば一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含有し、当該ブロックはそれぞれ２’－

ＯＭｅと２’－Ｆを含有する。たとえば、ＷＶ－１７１２、ＷＶ１７１３、ＷＶ－１７１４などを参照のこと。

【０５７６】

一部の実施形態では、領域またはオリゴヌクレオチドにおいて、あるタイプのヌクレオシドは修飾され、任意で、別のタイプのヌクレオシドと比べ異なる修飾で修飾される。一部の実施形態では、領域またはオリゴヌクレオチドにおいて、あるタイプのヌクレオシドは、別のタイプのヌクレオシドと比べ異なる修飾で修飾される。たとえば一部の実施形態では、ピリミジンヌクレオシドは、２’－Ｆ修飾を含有し、プリンヌクレオシドは、２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一部の実施形態では、ピリミジンヌクレオシドは、２’－ＯＭｅ修飾を含有し、プリンヌクレオシドは、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、ＧとＣは、１つのタイプの糖修飾を有し、ＡとＵは、別のタイプの糖修飾を有する。一部の実施形態では、ＧとＣは、２’－ＯＭｅ修飾を含有し、ＡとＵは、２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、ＧとＣは、２’－Ｆ修飾を含有し、ＡとＵは、２’－ＯＭｅ修飾を含有する。

【０５７７】

一部の実施形態では、非修飾糖部分の後のヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、非修飾糖部分の後のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、非修飾糖部分の後の各ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、非修飾糖部分の後の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、修飾糖部分の後のヌクレオチド間結合は、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、修飾糖部分の後の各ヌクレオチド間結合は、天然リン酸結合である。

【０５７８】

一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ単位、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ単位、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ単位の繰り返しを含有する。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＳｐＲｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＳｐＳｐＲｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＳｐＲｐＲｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＲｐＲｐＳｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。

【０５７９】

一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ単位、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ単位、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ単位を含有する。一部の実施形態では、単位は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎである。一部の実施形態では、単位は、ＳｐＲｐである。一部の実施形態では、単位は、ＳｐＳｐＲｐである。一部の実施形態では、単位は、ＳｐＲｐＲｐである。一部の実施形態では、単位は、ＲｐＲｐＳｐである。一部の実施形態では、単位は、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、単位は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎである。一部の実施形態では、単位は、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、単位は、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、単位は、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。

【０５８０】

一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（全てＲｐまたは全てＳｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）を含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）－（全てＳｐ）－（Ｒｐ）を含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）－（全てＲｐ）－（Ｓｐ）を含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）を含有する。一部の実施形

態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し　ＳｐＳｐＲｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）を含有する。

【０５８１】

一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（全てＲｐまたは全てＳｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）－（全てＳｐ）－（Ｓｐ）である。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）－（全てＳｐ）－（Ｒｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）－（全てＲｐ）－（Ｓｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し　ＳｐＳｐＲｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）である。

【０５８２】

一部の実施形態では、本開示は、低毒性のオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、タンパク質結合プロファイルが改善されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、アルブミンへの結合が改善されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、提供される組成物は、低毒性であり、ある所望されるタンパク質への結合が改善されている。一部の実施形態では、提供される組成物は、低毒性であり、ある所望されるタンパク質への結合が改善されている。一部の実施形態では、同時に提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、同レベルの、もしくはより強化された安定性および／または活性、たとえばより良い標的‐切断パターン、より高い標的‐切断効率、より高い標的特異性などを提供する。

【０５８３】

一部の実施形態では、本開示は、脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、

１）転写産物中の標的配列に対し相補的な共通塩基配列を有し、および

２）１個以上の修飾糖部分および修飾ヌクレオチド間結合を含有し、

この場合において、当該脂質は任意で、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。

【０５８４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、転写スプライシング系において転写産物と接触したときに、組成物の脂質の非存在、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のスプライシングを変化させる点で特徴付けられる。

【０５８５】

一部の実施形態では、参照条件は、組成物中の脂質の非存在である。一部の実施形態では、参照条件は、組成物の非存在である。一部の実施形態では、参照条件は、参照組成物の存在である。参照用の複数のオリゴヌクレオチドを含有する参照組成物の例は、本開示に詳細に記載される。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第一の複数のオリゴヌクレオチドと比べ、異なる構造的要素（化学修飾、立体化学など）を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの立体不規則的調製物である。一部の実施形態では、参照組成物は、立体異性体の混合物であり、一方で提供される組成物は、１つの立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第一の複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第一の複数のオリゴヌクレオチドと同じ化学修飾を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第一の複数のオリゴヌクレオチドと同じ糖修飾を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供され

る組成物中の第一の複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基修飾を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第一の複数のオリゴヌクレオチドと同じヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第一の複数のオリゴヌクレオチドと同じ立体化学を有するが、異なる化学修飾、たとえば、塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾などを有する。。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、脂質に複合体化されないという点でのみ異なる。

【０５８６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、低毒性である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、安全性プロファイルが改善されている。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、より良いタンパク質結合特性を提供した。

【０５８７】

スプライシング系の例は、当分野に広く公知である。一部の実施形態では、スプライシング系は、関連標的転写産物のスプライシングを実施するのに充分な構成要素を含むｉｎ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏの系である。一部の実施形態では、スプライシング系は、スプライソソーム（たとえば、タンパク質および／またはそのＲＮＡ構成要素）であるか、スプライソソームを含有する。一部の実施形態では、スプライシング系は、オルガネラ膜（たとえば、核膜）および／またはオルガネラ（たとえば、核）であるか、またはこれらを含有する。一部の実施形態では、スプライシング系は、細胞またはその集団であるか、またはこれらを含有する。一部の実施形態では、スプライシング系は、組織であるか、または組織を含有する。一部の実施形態では、スプライシング系は、たとえば、マウス、ラット、サル、ヒトなどの哺乳類といった動物などの生物体であるか、または生物体を含有する。

【０５８８】

一部の実施形態では、脂質とオリゴヌクレオチドの複合体化は、オリゴヌクレオチドの特性、たとえば活性、毒性などを改善し得る。一部の実施形態では、本開示に示されるように、複合体化は、オリゴヌクレオチドの活性を改善し得る。一部の実施形態では、本開示に示されるように、複合体化は、オリゴヌクレオチドの安定性を改善し得る。一部の実施形態では、本開示に示されるように、複合体化は、標的位置へのオリゴヌクレオチドの送達を改善し得る。一部の実施形態では、本開示に示されるように、複合体化は、細胞内へのオリゴヌクレオチドの送達を改善し得る。一部の実施形態では、本開示に示されるように、複合体化は、対象の細胞内へのオリゴヌクレオチドの送達を改善し得る。一部の実施形態では、本開示に示されるように、複合体化は、オリゴヌクレオチドの活性、安全性、安定性、および／または送達を改善し得る。

【０５８９】

一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、

１）転写産物中の標的配列に対し相補的な共通塩基配列を有し、および

２）１個以上の修飾糖部分および修飾ヌクレオチド間結合を含有し、

当該オリゴヌクレオチド組成物は、転写スプライシング系において転写産物と接触したときに、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のスプライシングを変化させる点で特徴付けられ、

この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。

【０５９０】

一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、特定のオリゴヌクレオチド型の第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該特定

のオリゴヌクレオチド型は以下により規定される：
１）塩基配列；
２）骨格結合のパターン；
３）骨格キラル中心のパターン；および
４）骨格リン修飾のパターン；
この場合において当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化され、当該複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、前もって決定される。
【０５９１】
一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、特定のオリゴヌクレオチド型の第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該特定のオリゴヌクレオチド型は以下により規定される：
１）塩基配列；
２）骨格結合のパターン；
３）骨格キラル中心のパターン；および
４）骨格リン修飾のパターン、
その組成物は、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して富化されているという点でキラル制御されており、
当該オリゴヌクレオチド組成物は、転写スプライシング系において転写産物と接触したときに、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のスプライシングを変化させる点で特徴付けられ；および
この場合において当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化され、当該複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、前もって決定される。
【０５９２】
一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上のウィング領域とコア領域を含有し、この場合において：
第一の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；および
各ウィング領域は独立して、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、任意で１つ以上の天然リン酸結合を含有し、コア領域は独立して、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有し；または
各ウィング領域は独立して１つ以上の修飾糖部分を含有し、コア領域は１つ以上の非修飾糖部分を含有し；および
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。
【０５９３】
一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上のウィング領域とコア領域を含有し、この場合において：
第一の複数のオリゴヌクレオチドは同じ塩基配列を有し；
各ウィング領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、任意で１つ以上の天然リン酸結合を含有し；および
コア領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合含有し；
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。
【０５９４】

一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上のウィング領域とコア領域を含有し、この場合において：
第一の複数のオリゴヌクレオチドは同じ塩基配列を有し；
各ウィング領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１つ以上の天然リン酸結合を含有し；および
コア領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合含有し；
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。

【０５９５】

一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、２つのウィング領域とコア領域を含有し、この場合において：
第一の複数のオリゴヌクレオチドは同じ塩基配列を有し；
各ウィング領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１つ以上の天然リン酸結合を含有し；および
コア領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合含有し；
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。

【０５９６】

一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、２つのウィング領域とコア領域を含有し、この場合において：
第一の複数のオリゴヌクレオチドは同じ塩基配列を有し；
各ウィング領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１つ以上の天然リン酸結合を含有し；
コア領域の５’－末端の方向のウィング領域は、当該ウィング中に少なくとも１つの修飾ヌクレオチド間結合と、その後に続く天然リン酸結合を含有し；
コア領域の３’－末端の方向のウィング領域は、当該ウィング中に少なくとも１つの修飾ヌクレオチド間結合と、その前に続く天然リン酸結合を含有し；
コア領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合含有し；
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。

【０５９７】

一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、ウィング領域とコア領域を含有し、この場合において：
第一の複数のオリゴヌクレオチドは同じ塩基配列を有し；
ウィング領域は、２塩基以上の長さを有し、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１つ以上の天然リン酸結合を含有し；
ウィング領域は、コア領域の５’－末端の方向にあり、その３’－末端で２個のヌクレオシドの間に天然リン酸結合を含み、またはウィング領域は、コア領域の３’－末端の方向にあり、その５’－末端で２個のヌクレオシドの間に天然リン酸結合を含有し；および
コア領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合含有し；
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。

【０５９８】
一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、２つのウィング領域とコア領域を含有し、この場合において：
第一の複数のオリゴヌクレオチドは同じ塩基配列を有し；
各ウィング領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１つ以上の天然リン酸結合を含有し；
コア領域の５’－末端の方向のウィング領域は、その３’－末端で２個のヌクレオシドの間に天然リン酸結合を含有し；
コア領域の３’－末端の方向のウィング領域は、その５’－末端で２個のヌクレオシドの間に天然リン酸結合を含有し；および
コア領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、独立して１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合含有し；
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。
【０５９９】
一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上のウィング領域とコア領域を含有し、この場合において：
第一の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；および
各ウィング領域は独立して、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、任意で１つ以上の天然リン酸結合を含有し、コア領域は独立して、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有し；および
各ウィング領域は独立して１つ以上の修飾糖部分を含有し、コア領域は１つ以上の非修飾糖部分を含有し；および
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。
【０６００】
一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上のウィング領域とコア領域を含有し、この場合において：
第一の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；および
各ウィング領域は独立して、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１つ以上の天然リン酸結合を含有し、コア領域は独立して、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有し；および
各ウィング領域は独立して１つ以上の修飾糖部分を含有し、コア領域は１つ以上の非修飾糖部分を含有し；および
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。
【０６０１】
一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドは、
１）共通塩基配列を有し；および
２）１つ以上のウィング領域とコア領域を含有し；
式中：
各ウィング領域は、少なくとも１つの修飾糖部分を含有し；および
各コア領域は、少なくとも１つの非修飾糖部分を含有し；および
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。

【０６０２】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、１つ以上の脂質と、以下を有することにより規定されるオリゴヌクレオチドを含有する：
１）共通の塩基配列および長さ；
２）骨格結合の共通パターン；および
３）骨格キラル中心の共通パターンであって、当該組成物は、組成物中の所定レベルのオリゴヌクレオチドが、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するという点で、単一オリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物であり；および
この場合において、当該脂質は任意で、規定のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上と複合体化される。
【０６０３】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、１つ以上の脂質と、以下により特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含有する：
１）共通の塩基配列および長さ；
２）骨格結合の共通パターン；および
３）骨格キラル中心の共通パターン；
当該組成物は、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配列と長さを有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して、富化されているという点でキラル制御されており；および
この場合において、当該脂質は任意で、オリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。
【０６０４】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、１つ以上の脂質と、以下により特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含有する：
１）共通の塩基配列および長さ；
２）骨格結合の共通パターン；および
３）骨格キラル中心の共通パターンであって、当該組成物は、組成物中の少なくとも約１０％のオリゴヌクレオチドが、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するという点で、単一オリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物であり；および
この場合において当該脂質は任意で、および独立して、当該オリゴヌクレオチ型の１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。
【０６０５】
一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と、所定レベルのオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供するものであり、当該オリゴヌクレオチドは、１つ以上のウィング領域と共通コア領域を含有し、この場合において：
各ウィング領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、ならびに独立して、および任意で１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有し；
コア領域は独立して、２塩基以上の長さを有し、および独立して１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有し、および共通コア領域は、以下を有する：
１）共通の塩基配列および長さ；
２）骨格結合の共通パターン；および
３）骨格キラル中心の共通パターン；ならびに
この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該オリゴヌクレオチドのうちの１つ以上と複合体化される。
【０６０６】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ：ｄｙｓｔｒｏｐｈｉａ ｍｙｏｔｏｎｉｃａ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）の転写産物とハイブリダイズする。

【０６０７】

一部の実施形態では、提供される組成物中の所定のオリゴヌクレオチド（たとえば、複数のオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチド、配列、骨格結合および／または骨格キラル中心により規定されるオリゴヌクレオチド）のレベルは、前もって決定される。一部の実施形態では、所定のオリゴヌクレオチドのレベルは、組成物内のそれらの絶対量または相対量（たとえば比率、割合など）が制御されるという点で、前もって決定される。

【０６０８】

ウィングとコアは、任意の構造的要素により規定されてもよい。一部の実施形態では、ウィングとコアは、ヌクレオシド修飾により規定され、この場合においてウィングは、コア領域が有さないヌクレオシド修飾を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア構造のヌクレオシド修飾を有する。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、コア－ウィング構造のヌクレオシド修飾を有する。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィング構造のヌクレオシド修飾を有する。一部の実施形態では、ウィングおよびコアは、糖部分の修飾により規定される。一部の実施形態では、ウィングおよびコアは、塩基部分の修飾により規定される。一部の実施形態では、ウィング領域中の各糖部分は、コア領域中には存在しない、同じ２’－修飾を有する。一部の実施形態では、ウィング領域中の各糖部分は、コア領域中のいずれの糖修飾とも異なる、同じ２’－修飾を有する。一部の実施形態では、ウィング領域中の各糖部分は、同じ２’－修飾を有し、コア領域は、２’－修飾を有さない。一部の実施形態では、２つ以上のウィングが存在する場合、ウィング領域中の各糖部分は、同じ２’－修飾を有するが、第一のウィング領域中の共通２’－修飾は、第二のウィング領域中の共通２’－修飾と同じであっても、異なっていてもいずれでもよい。一部の実施形態では、ウィングとコアは、骨格ヌクレオチド間結合により規定される。一部の実施形態では、ウィングは、コアには存在しない、ある型のヌクレオチド間結合、および／またはヌクレオチド間結合のパターンを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、修飾ヌクレオチド間結合と、天然リン酸結合の両方を含有する。一部の実施形態では、コア領域の５’－末端の方向のウィングの５’－末端のヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域の３’－末端の方向のウィングの３’－末端のヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。

【０６０９】

一部の実施形態では、各ウィングは、少なくとも１個のキラルヌクレオチド間結合と、少なくとも１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィングは、少なくとも１個の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、各ウィングの糖部分は修飾される。一部の実施形態では、ウィングの糖部分は、コア領域には無い修飾により修飾される。一部の実施形態では、ウィング領域のみが、その末端の一方または両方で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィング領域のみが、その５’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィング領域のみが、その３’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィング領域のみが、その５’－末端と３’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの５’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その５’－末

端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの５’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その３’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの５’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その５’－末端と３’－末端の両方で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの３’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その５’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの３’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その３’－末端で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。一部の実施形態では、ウィングは、コアの３’－末端の方向にあり、当該ウィングのみが、その５’－末端と３’－末端の両方で、修飾ヌクレオチド間結合を有する。

【０６１０】

一部の実施形態では、コア領域内の各ヌクレオチド間結合は、修飾される。一部の実施形態では、コア領域内の各ヌクレオチド間結合は、キラルである。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍの骨格キラル中心のパターンを含有する。一部の実施形態では、コア領域の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍの骨格キラル中心のパターンを含有し、式中、ｍ＞２である。一部の実施形態では、コア領域の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであり、式中、ｍ＞２である。特に一部の実施形態では、かかるパターンは、標的配列、たとえばＲＮＡ配列の制御切断を提供または強化することができる。

【０６１１】

一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、提供される組成物は、当該組成物が、所定レベルの個々のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含有するという点でキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、この場合においてオリゴヌクレオチド型は以下により定義される：

１）塩基配列；
２）骨格結合のパターン；
３）骨格キラル中心のパターン；および
４）骨格リン修飾のパターン。

【０６１２】

上述され、当分野に置いて理解されるように、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、当該オリゴヌクレオチド中のヌクレオシド残基の同一性および／または修飾の状態（たとえば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、およびウラシルなどの標準的な天然ヌクレオチドと比較した、糖および／または塩基の構成要素の状態）を指すことができ、および／またはかかる残基のハイブリダイゼーション特性（すなわち、特定の相補的残基とハイブリダイズする能力）を指すことができる。

【０６１３】

一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、以下により定義され得る：

１Ａ）　塩基同一性；
１Ｂ）　塩基修飾のパターン；
１Ｃ）　糖修飾のパターン；
２）　骨格結合のパターン；
３）　骨格キラル中心のパターン；および
４）　骨格リン修飾のパターン。

【０６１４】

従って一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同一の塩基を共有し得るが、塩基修飾および／または糖修飾のそれらのパターンにおいて異なっている。一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同一の塩基および塩基修飾のパターン（たとえば塩基修飾の不在を含む）を共有し得るが、糖修飾のパターンにおいて異なっていてもよい。一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同じ塩基配列（長さを含む）、糖および塩基部分への同じ化学修飾パターン、同じ骨格結合パターン（たとえば、天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合、およびそれらの組み合わせのパターン）、同じ骨格キラル中心パターン（たとえば、キラルヌクレオチド間結合の立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）パターン）、および同じ骨格リン修飾パターン（たとえば、ヌクレオチド間リン原子上の修飾パターン、たとえば式Ｉの－Ｓ$^{-}$、および－Ｌ－Ｒ^{1}）を有するという点で化学的に同一である。

【０６１５】

一部の実施形態では、本開示は、複数の（たとえば、５個、６個、７個、８個、９個または１０個超）のヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチド、特に複数の（たとえば、５個、６個、７個、８個、９個または１０個超）のキラルヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチドのキラル制御オリゴヌクレオチド組成物を提供するものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体不規則的調製物またはラセミ調製物において、少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合は、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、または９８：２未満のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、または９８：２超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９５：５超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９６：４超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９７：３超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９８：２超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９９：１超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド中のキラルヌクレオチド間結合のジアステレオ選択性は、たとえば、本質的に同じ、または同等の条件下での二量体形成などのモデル反応を介して測定することができ、この場合において当該二量体は、キラルヌクレオチド間結合と同じヌクレオチド間結合を有し、当該二量体の５’－ヌクレオシドは、キラルヌクレオチド間結合の５’－末端の方向のヌクレオシドと同じであり、および当該二量体の３’－ヌクレオシドは、キラルヌクレオチド間結合の３’－末端の方向のヌクレオシドと同じである。

【０６１６】

本明細書に記載される場合、提供される組成物および方法は、転写産物のスプライシングを変えることができる。一部の実施形態では、提供される組成物および方法は、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件と比較し、転写産物のスプライシングパターンを改善する。改善は、任意の所望される生物学的機能の改善であってもよい。一部の実施形態では、たとえばＤＮＤにおいて、改善は、ｍＲＮＡの生成であり、そのｍＲＮＡから生物学的活性が改善されたジストロフィンが生成される。一部のその他の実施形態では、たとえば、改善は、ＳＴＡＴ３、ＨＮＲＮＰＨ１および／またはＫＤＲを下方制御し、強制スプライシング誘導型ナンセンス変異依存分解機構（ＤＳＤ－ＮＭＤ：ｆｏｒｃｅｄ　ｓｐｌｉｃｉｎｇ－ｉｎｄｕｃｅｄ　ｎｏｎｓｅｎｓｅ－ｍｅｄｉａｔｅｄ　ｄｅｃａｙ）を介して腫瘍の進行、悪性度、および血管新生を軽減する。

【０６１７】
一部の実施形態では、本開示は、提供される組成物を投与することを含む、系中の標的核酸のレベルを調節する方法を提供する。一部の実施形態では、系は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ系である。一部の実施形態では、系は、細胞である。一部の実施形態では、系は、組織である。一部の実施形態では、系は、臓器である。一部の実施形態では、系は、対象である。一部の実施形態では、標的核酸は、ゲノムＤＮＡである。一部の実施形態では、標的核酸は、転写産物である。一部の実施形態では、標的核酸は、一次転写産物である。一部の実施形態では、標的核酸は、プロセッシング済みの転写産物である。一部の実施形態では、標的核酸は、スプライシング済みの転写産物である。一部の実施形態では、標的核酸は、ＲＮＡである。一部の実施形態では、標的核酸は、ｍＲＮＡである。一部の実施形態では、標的核酸は、ｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）である。一部の実施形態では、１つ以上の脂質を含有する本開示技術は、たとえば脂質無しの場合などと比較し、標的位置へのより優れた送達、より優れた安全性、より優れた活性、より優れた安定性、および／またはより優れた全体的効果を提供する。

【０６１８】
一部の実施形態では、本開示は、標的転写産物のスプライシングを変える方法を提供し、当該方法は、１つ以上の脂質を含有する提供される組成物を投与することを含み、この場合において標的転写産物のスプライシングは、脂質の非存在、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件と比較し、変化する。

【０６１９】
一部の実施形態では、本開示は、標的転写産物からスプライシング産物のセットを生成する方法を提供するものであり、当該方法は、以下の工程を含む：
脂質の非存在、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で生成されたセットとは異なるスプライシング産物のセットが生成されるために充分な条件下で、１個以上の脂質と第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する提供されるオリゴヌクレオチド組成物と、標的転写産物を含有するスプライシング系を、ある期間、ある量で接触させる工程。

【０６２０】
当分野で広く知られるように、多くの疾患および／または状態が、転写産物のスプライシングと関連している。たとえば、Ｇａｒｃｉａ－Ｂｌａｎｃｏ，ｅｔ ａｌ．，Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｉｎ ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ ｔｈｅｒａｐｙ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００４ Ｍａｙ；２２（５）：５３５－４６；Ｗａｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｉｎ ｄｉｓｅａｓｅ：ｄｉｓｒｕｐｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｃｏｄｅ ａｎｄ ｔｈｅ ｄｅｃｏｄｉｎｇ ｍａｃｈｉｎｅｒｙ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．２００７ Ｏｃｔ；８（１０）：７４９－６１；Ｈａｖｅｎｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＲＮＡ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｆｏｒ ｄｉｓｅａｓｅ ｔｈｅｒａｐｙ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｄｉｓｃｉｐ．Ｒｅｖ．ＲＮＡ．２０１３ Ｍａｙ－Ｊｕｎ；４（３）：２４７－６６を参照のこと。一部の実施形態では、本開示は、疾患を治療および予防するための組成物ならびに方法を提供する。

【０６２１】
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【０６２２】
一部の実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【０６２３】
一部の実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供するものであり、

当該オリゴヌクレオチド組成物は、転写スプライシング系において転写産物と接触したときに、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のスプライシングを変化させる点で特徴付けられる。

【０６２４】

一部の実施形態では、疾患は、提供される組成物が投与された後、１つ以上のスプライシング転写産物が修復、回復、または新たな有益な機能を導入する疾患である。たとえばＤＭＤにおいて、１つ以上のエクソンのスキップ後、短縮されるが、（部分的には）活性型になることで、ジストロフィンの機能は回復し、または部分的に回復し得る。一部の実施形態では、疾患は、提供される組成物が投与された後、１つ以上のスプライシング転写産物が修復され、遺伝子転写産物のスプライシングの変化により当該遺伝子が効果的にノックダウンされる疾患である。

【０６２５】

一部の実施形態では、疾患は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである。一部の実施形態では、疾患は、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ：ｓｐｉｎａｌ　ｍｕｓｃｕｌａｒ　ａｔｒｏｐｈｙ）である。一部の実施形態では、疾患は、癌である。

【０６２６】

概して、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド組成物の特性は、任意の適切なアッセイを使用して評価されることができる。異なる組成物に対する（たとえば、立体制御組成物と非立体制御組成物および／または異なる立体制御組成物など）、相対毒性および／またはタンパク質結合特性および／または活性および／または送達は、典型的には同じアッセイで決定されることが望ましい。一部の実施形態では、実質的に同時に、および一部の実施形態では、ヒストリカルな結果と関連付けることが望ましい。

【０６２７】

当分野の当業者であれば、特定のオリゴヌクレオチド組成物に対して適切なアッセイを認識し、および／または開発することは容易に可能であろう。本開示は、たとえばオリゴヌクレオチド組成物の振る舞い、たとえば補体活性化、注入部位の炎症、タンパク質結合などのうちの１つ以上の特性の評価に有用であり得るある特定のアッセイに関する解説を提供する。

【０６２８】

たとえば、オリゴヌクレオチド組成物の毒性および／またはタンパク質結合特性および／または活性および／または送達の評価に有用であり得るあるアッセイとしては、本明細書に記載され、および／または例示される任意のアッセイが挙げられる。

【０６２９】

一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の脂質と複合体化されたオリゴヌクレオチドと、たとえば制御された化学修飾および／または制御された骨格立体化学パターンなどの制御された構造的要素を含有するオリゴヌクレオチドが、限定されないが、本明細書に記載される特性を含む、予想外の特性を提供することを示す。一部の実施形態では、提供される組成物は、たとえばスプライシング変化機能の改善、毒性低下、もしくはタンパク質結合プロファイルの改善および／または送達の改善など、改善された特性を有する。特に一部の実施形態では、本開示は、標的位置への送達の改善のための組成物および方法を提供する。さらに一部の実施形態では、本開示は、転写産物のスプライシングを変化させるための組成物および方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、転写産物のスプライシングを改善させるための組成物および方法を提供する。一部の実施形態では、提供される組成物及び方法により変化した転写産物のスプライシングは、望ましいおよび／もしくは改善された生物学的機能を有する産物の精製、ならびに／またはたとえば、望ましくない生物学的機能が抑制または除去されるようなスプライシング産物の改変による望ましくない産物のノックダウンを含む。

【０６３０】

一部の実施形態では、転写産物は、ｍＲＮＡ前駆体である。一部の実施形態では、スプ

ライシング産物は、成熟ＲＮＡである。一部の実施形態では、スプライシング産物は、ｍＲＮＡである。一部の実施形態では、変化は、１つ以上のエクソンのスキップを含有する。一部の実施形態では、転写産物のスプライシングは、エクソンスキップが無い場合と比較して、改善された有益活性を有するｍＲＮＡおよびタンパク質のレベルをエクソンスキップが上昇させるという点で改善される。一部の実施形態では、フレームシフトの原因となるエクソンがスキップされる。一部の実施形態では、望ましくない変異を含有するエクソンがスキップされる。一部の実施形態では、未成熟な終結コドンを含有するエクソンがスキップされる。望ましくない変異は、タンパク質配列に変化をもたらす変異であってもよい。望ましくない変異は、サイレントな変異であってもよい。一部の実施形態では、望ましくないＳＮＰを含有するエクソンがスキップされる。

【０６３１】

一部の実施形態では、転写産物のスプライシングは、エクソンスキップが無い場合と比較して、望ましくない活性を有するｍＲＮＡおよびタンパク質のレベルをエクソンスキップが低下させるという点で改善される。一部の実施形態では、標的は、エクソンスキップを介してノックダウンされ、１つ以上のエクソンをスキップすることによって未成熟な終結コドンおよび／またはフレームシフト変異がもたらされる。

【０６３２】

リーディングフレームの修正は、欠失に隣接する１つまたは２つのエクソンをスキップすることにより、ナンセンス変異を含有するフレーム内エクソンをスキップすることにより、または重複エクソンをスキップすることにより、実施される。

【０６３３】

一部の実施形態では、本開示は、たとえばエクソンスキップなどによりスプライシングを変化させることにより、たとえばＣＡＧリピート（たとえば、Ｅｖｅｒｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｓｅｖｅｒａｌ ＣＡＧ ｅｘｐａｎｓｉｏｎ ｄｉｓｅａｓｅｓ ｂｙ ａ ｓｉｎｇｌｅ ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ．２０１１；６（９）：ｅ２４３０８．ｄｏｉ：１０．１３７１／ｊｏｕｒｎａｌ．ｐｏｎｅ．００２４３０８；Ｍｕｌｄｅｒｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｉｐｌｅｔ－ｒｅｐｅａｔ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｒｅｖｅｒｓａｌ ｏｆ ＲＮＡ ｔｏｘｉｃｉｔｙ ｉｎ ｍｙｏｔｏｎｉｃ ｄｙｓｔｒｏｐｈｙ，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．２００９ Ａｕｇ １８；１０６（３３）：１３９１５－２０、などを参照のこと）などのある望ましくないリピートを減少させる組成物および方法を提供する。一部の実施形態では、標的例としては、限定されないが、以下が挙げられる。ＨＴＴ（Ｈｕｎｔｉｎｇｔｉｎ：ハンチンチン）、ＡＴＸＮ３（Ａｔａｘｉｎ３：アタキシン３）、ＤＭＰＫ（ｄｙｓｔｒｏｐｈｉａ ｍｙｏｔｏｎｉｃａ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ：ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ）、ＣＮＢＰ（Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｂｉｎｄｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎ：細胞性核酸結合タンパク質）、ＡＲ（Ａｎｄｒｏｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ：アンドロゲン受容体）、ＦＯＸＯ１（ｆｏｒｋｈｅａｄ ｂｏｘ ｐｒｏｔｅｉｎ Ｏ１：フォークヘッドボックスタンパク質Ｏ１）、ＰＣＳＫ９（ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９：前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型）、ＴＴＲ（ｔｒａｎｓｔｈｙｒｅｔｉｎ：トランスサイレチン）、ＡＡＴ（ａｌｐｈａ－１ ａｎｔｉｔｒｙｐｓｉｎ：アルファ-１型抗トリプシン）、ＴＭＰＲＳＳ６（ｔｒａｎｓｍｅｍｂｒａｎｅ ｐｒｏｔｅａｓｅ、ｓｅｒｉｎｅ ６：膜貫通型プロテアーゼ、セリン６）、ＡＬＡＳ１（ａｍｉｎｏｌｅｖｕｌｉｎａｔｅ ｓｙｎｔｈａｓｅ １：アミノレブリン酸シンターゼ１）、ＡＴＩＩＩ（ａｎｔｉｔｈｒｏｍｂｉｎ ３：抗トロンビン３）、ＦＶＩＩ（ｆａｃｔｏｒ ＶＩＩ：第ＶＩＩ因子）、ＨＡＭＰ（ｈｅｐｃｉｄｉｎ ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ ｐｅｐｔｉｄｅ：ヘプシジン抗菌ペプチド）、ＦＸＩ（ｆａｃｔｏｒ ＸＩ：第ＸＩ因子）、ＦＸＩＩ（ｆａｃｔｏｒ ＸＩＩ：第ＸＩＩ因子）、およびＰＤ－Ｌ１（ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ ｄｅａｔｈ－ｌｉｇａｎｄ １：プログラム化死-リガンド１）、ＡＰＯＣ３

（Ａｐｏｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ Ｃ－ＩＩＩ：アポリポプロテインＣ－ＩＩＩ）、ＰＮＰＬＡ３（ｐａｔａｔｉｎ ｌｉｋｅ ｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐａｓｅ ｄｏｍａｉｎ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ３：パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３）、およびＣ９ｏｒｆ７２。一部の実施形態では、標的としては、ＨＴＴ、ＡＴＸＮ３、ＤＭＰＫ、ＣＮＢＰ、ＡＲ、Ｃ９ＯＲＦ７２（家族性前頭側頭型認知症および筋萎縮性側索硬化症の標的）および以下に列挙するものが挙げられるが、これらに限定されない：

【表２】

疾患	配列	位置	伸長起源の親	リピート数（正常）	リピート数（未成熟）	リピート数（疾患）	体細胞不安定性
コードTNRを伴う疾患							
DRPLA	CAG	*ATN1*（エクソン5）	P	6-35	35-48	49-88	イエス
HD	CAG	*HTT*（エクソン1）	P	6-29	29-37	38-180	イエス
OPMD	GCN	*PABPN1*（エクソン1）	PおよびM	10	12-17	>11	検証した組織（視床下部）中に発見されず
SCA1	CAG	*ATXN1*（エクソン8）	P	6-39	40	41-83	イエス
SCA2	CAG	*ATXN2*（エクソン1）	P	<31	31-32	32-200	未知
SCA3（マチャドージョセフ病）	CAG	*ATXN3*（エクソン8）	P	12-40	41-85	52-86	未知
SCA6	CAG	*CACNA1A*(エクソン47)	P	<18	19	20-33	発見されず
SCA7	CAG	*ATXN7*（エクソン3）	P	4-17	28-33	>36 to >460	イエス
SCA17	CAG	*TBP*（エクソン3）	P > M	25-42	43-48	45-66	イエス
SMBA	CAG	*AR*（エクソン1）	P	13-31	32-39	40	発見されず
非コードTNRを伴う疾患							
DM1	CTG	*DMPK*(3′ UTR)	M	5-37	37-50	<50	イエス
DM2	CCTG	*CNBP*(intron 1)	不明	<30	31-74	75-11,000	イエス
FRAX-E	GCC	*AFF2*(5′ UTR)	M	4-39	40-200	>200	未知
FRDA	GAA	*FXN*(intron 1)	劣性	5-30	31-100	70-1,000	イエス
FXS	CGG	*FMR1*(5′ UTR)	M	6-50	55-200	200-4,000	イエス
HDL2	CTG	*JPH3*(exon 2A)	M	6-27	29-35	36-57	未知
SCA8	CTG	*ATXN8OS*(3′ UTR)	M	15-34	34-89	89-250	未知
SCA10	ATTCT	*ATXN10*(intron 9)	MおよびP（Mに小さな変化）	10-29	29-400	400-4,500	イエス
SCA12	CAG	*PPP2R2B*(5′ UTR)	MおよびP（Pがより不安定）	7-28	28-66	66-78	発見されず

AFF2、AF4/FMR2ファミリー、メンバー2（AF4/FMR2 family, member 2）；*AR*、アンドロゲン受容体；*ATN1*、アトロフィン1（atrophin1）；ATXN、アタキシン（ataxin）；*ATXN8OS*、ATXN8逆鎖（非タンパク質をコード）；*CACNA1A*、カルシウムチャンネル、電圧依存性、P/Q型、アルファ1Aサブユニット（calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit）；*CNBP*、CCHC-型ジンクフィンガー核酸結合タンパク質（CCHC-type zinc finger nucleic acid binding protein）；DM、筋強直性ジストロフィー（myotonic dystrophy）；*DMPK*、ジストロフィーミオトニン-タンパク質キナーゼ（dystrophia myotonica-protein kinase）；DRPLA、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubral-pallidoluysian atrophy）；*FMR1*、脆弱性X精神遅滞1（fragile X mental retardation 1）；FRAX-E、精神遅滞、X連鎖性、FRAXE関連（mental retardation、X-linked、associated with FRAXE）；FRDA、フリードライヒ運動失調症（Friedreich's ataxia）；*FXN*、フラタキシン（frataxin）；FXS、脆弱性X症候群（fragile X syndrome）；FXTAS、脆弱性X関連振戦/運動失調症候群（fragile X-associated tremor/ataxia syndrome）；HD、ハンチントン病（Huntington's disease）；HDL2、ハンチントン病様2（Huntington's disease-like 2）；*HTT*、ハンチンチン（huntingtin）；*JPH3*、ジャンクトフィリン3（junctophilin 3）；M、母系（maternal）；OPMD、眼咽頭型筋ジストロフィー（oculopharyngeal muscular dystrophy）；P、父系（paternal）；*PABPN1*、ポリ（A）結合タンパク質核1（poly(A) binding protein nuclear 1）；*PPP2R2B*、タンパク質ホスファターゼ2制御性サブユニットB（protein phosphatase 2、regulatory subunit B）；SCA、脊髄小脳性運動失調症（spinocerebellar ataxia）；SMBA、球脊髄性筋萎縮症（spinomuscular bulbar atrophy）；*TBP*、TATA-ボックス結合タンパク質（TATA-box binding protein）；TNR、トリヌクレオチドリピート（trinucleotide repeat）。

【０６３４】

一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチド、たとえば第一の複数のオリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、および／またはヌクレオチド間結合修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基修飾と糖修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基修飾とヌクレオチド間結合修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖修飾とヌクレオチド間結合修飾を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物は、塩基修飾、糖修飾、およびヌクレオチド間結合修飾を含有する。たとえば塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾などの化学修飾の例は、当分野に広く公知であり、本開示に記載される修飾が挙げられるが、これに限定されない。一部の実施形態では、修飾塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵである。一部の実施形態では、糖修飾は、２’－修飾である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｒ^{1}である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆ修飾である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態において、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}は任意で置換アルキルである。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、修飾糖部分は、架橋された二環または多環の環である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、５～２０個の環原子を有する架橋された二環または多環の環であり、式中、１個以上の還原子が任意で、および独立してヘテロ原子である。環構造の例は当分野に広く公知であり、たとえばＢＮＡ、ＬＮＡなどに見出されるものがある。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の糖修飾型を含有してもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２’－Ｆ修飾と２’－ＯＲ^{1}修飾の両方を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２’－Ｆ修飾と２’－ＯＭｅ修飾の両方を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２’－Ｆ修飾と２’－ＯＭｅ修飾の両方、ならびにホスホロチオエート結合と天然リン酸結合の両方を含有する。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合、たとえば、ホスホロチオエート結合はキラル制御される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と１つ以上の天然リン酸結合の両方を

含有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合と天然リン酸結合の両方を含有するオリゴヌクレオチドと、その組成物は、たとえば活性および毒性などの改善された特性を提供する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、置換ホスホロチオエート結合である。

【０６３５】

特に本開示は、立体不規則的オリゴヌクレオチド調製物が、たとえばオリゴヌクレオチド鎖内の個々の骨格キラル中心の立体化学構造において、互いに異なる複数の別個の化学的実体を含有するという認識を包含する。骨格キラル中心の立体化学の制御が伴わない場合、立体不規則的なオリゴヌクレオチド調製物は、未確定レベルのオリゴヌクレオチド立体異性体を含有する、非制御の組成物を提供する。これらの立体異性体は同じ塩基配列を有し得るが、これらの立体異性体は、少なくともそれらの異なる骨格立体化学に起因する異なる化学実体であり、本明細書に示されるように、異なる特性、例えば、活性、毒性などを有し得る。特に本開示は、対象のオリゴヌクレオチドの特定の立体異性体であるか、またはそれを含む、新たな組成物を提供する。一部の実施形態では、特定の立体異性体は、たとえばその塩基配列、長さ、骨格結合パターン、および骨格キラル中心パターンにより規定されてもよい。当分野に置いて理解されるように、一部の実施形態では、塩基配列は、オリゴヌクレオチド中のヌクレオシド残基の同一性および／または修飾の状態（たとえば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、およびウラシルなどの標準的な天然ヌクレオチドと比較した、糖および／または塩基の構成要素の状態）を指すことができ、および／またはかかる残基のハイブリダイゼーション特性（すなわち、特定の相補的残基とハイブリダイズする能力）を指すことができる。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、糖修飾、たとえばウィング領域で２’－修飾を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、糖修飾を持たない中間の領域、たとえばコア領域を含有する。一部の実施形態では、本開示は、化学的に同一である個々のオリゴヌクレオチド型の所定レベルのオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供するものであり、たとえばそれらは、同じ塩基配列、同じパターンのヌクレオシド修飾（存在する場合、糖部分および塩基部分への修飾）、同じパターンの骨格キラル中心、および同じパターンの骨格リン修飾を有する。本開示は特に、特定のオリゴヌクレオチドの個々の立体異性体が、互いに異なる安定性および／または活性（たとえば、機能特性および／または毒性）を示し得ることを示す。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド内に特定のキラル構造を含めることおよび／または配置することによって達成される適切な改良は、特定の骨格結合、残基修飾などを使用することによって　（たとえば、あるタイプの修飾リン酸塩［たとえば、ホスホロチオエート、置換ホスホロチオエートなど］、糖修飾［たとえば、２’－修飾など］、および／または塩基修飾［たとえば、メチル化など］の使用することによって）、達成されるものと同等か、またはより優れている場合がある。特に、本開示は、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの１個以上のその他の特性（たとえば結合パターン、ヌクレオシド修飾パターンなど）の調節／最適化と任意で組み合わせて、骨格キラル中心のパターンを最適化することによって、オリゴヌクレオチドの特性（たとえば活性、毒性など）を調節することができることを認識している。本開示のさまざまな例によって例示されるように、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、たとえば毒性の低下、タンパク質結合プロファイルの改善、送達の改善などの改善された特性を示し得る。

【０６３６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの特性は、立体化学（骨格キラル中心のパターン）および化学修飾（塩基、糖および／またはヌクレオチド間結合の修飾）を最適化することによって調節することができる。特に本開示は、立体化学が、化学修飾を含むオリゴヌクレオチドの特性をさらに改良することができることを示す。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物を提供するものであり、この場合においてオリゴヌ

クレオチドは、ヌクレオシド修飾、キラルヌクレオチド間結合および天然リン酸結合を含有する。たとえば、ＷＶ－１０９２（ｍＧ＊ＳｍＧｍＣｍＡｍＣ＊ＳＡ＊ＳＡ＊ＳＧ＊ＳＧ＊ＳＧ＊ＳＣ＊ＳＡ＊ＳＣ＊ＲＡ＊ＳＧ＊ＳｍＡｍＣｍＵｍＵ＊ＳｍＣ）は、その５’－ウィング領域および３’－ウィング領域に、２’－ＯＭｅ修飾、リン酸結合およびホスホロチオエート結合を含有し、そのコア領域にホスホロチオエート結合を含有する。

【０６３７】

一部の実施形態では、本開示は、予想外にオリゴヌクレオチドの特性を大きく改善したオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、驚くべき低毒性を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、タンパク質結合プロファイルの驚くべき改善を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、送達の驚くべき強化を提供する。一部の実施形態では、ある特性の改善、たとえば毒性の低下、タンパク質結合プロファイルの改善、および／または送達の強化などは、たとえば活性、特異性などの他の特性を犠牲にすることなく達成される。一部の実施形態では、提供される組成物は、毒性の低下、タンパク質結合プロファイルの改善、および／または送達の強化、なｒばいに活性、安定性、および／または特異性の改善（たとえば標的特異性、切断部位特異性など）を提供する。改善された活性の例（たとえば、切断速度の強化、標的特異性、切断部位特異性の増加など）としては、限定されないが、ＷＯ／２０１４／０１２０８１およびＷＯ／２０１５／１０７４２５に記載されるものが挙げられる。

【０６３８】

一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、安定性の上昇を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、活性の驚くべき上昇を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、安定性および活性の上昇を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、驚くほど低い毒性を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、驚くほど低い免疫反応を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、驚くほど低い補体活性化を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、代替経路を介した、驚くほど低い補体活性化を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、タンパク質結合プロファイルの驚くべき改善を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、あるタンパク質への結合を驚くほど増加させる。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、驚くほど強化された送達を提供する。

【０６３９】

一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有するか、またはこれらである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有し、またはこれらであり、式中、ｍ＞２である。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有し、またはこれらであり、式中、ｎは１であり、ｔ＞１であり、およびｍ＞２である。一部の実施形態では、ｍ＞３である。一部の実施形態では、ｍ＞４である。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、１つ以上のアキラルな天然リン酸結合を含有する。

【０６４０】

一部の実施形態では、本開示は、たとえばヌクレオシドおよびヌクレオチド間結合の修飾などの化学修飾は、特性の強化をもたらし得ると認識する。一部の実施形態では、本開示は、化学修飾および立体化学の組み合わせが、予想外の大幅に改善された特性（たとえば生物活性、選択性など）をもたらし得ることを示す。一部の実施形態では、糖、塩基、および／またはヌクレオチド間結合の修飾などの化学修飾は、立体化学パターン、たとえば（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍと組み合わされて、特性が驚くほど強化されたオリゴヌクレオチドおよびそ

の組成物を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されており、ならびに１つ以上の糖部分の２’－修飾、１つ以上の天然リン酸結合、１つ以上のホスホロチオエート結合、および（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍの立体化学パターンの組み合わせを含有し、式中、ｍ＞２である。一部の実施形態では、ｎは１であり、ｔ＞１、およびｍ＞２である。一部の実施形態では、ｍ＞３である。一部の実施形態では、ｍ＞４である。

【０６４１】

一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有するか、またはこれらである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有するか、またはこれである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎを含有するか、またはこれである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有するか、またはこれである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有するか、またはこれである。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、１よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、３よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、４よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、５よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、６よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、７よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、８よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、９よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、１０よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、１１よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、１２よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、１３よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、１４よりも大きい。一部の実施形態では、ｔおよびｍの各々は、独立して、１５よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、１よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、３よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、４よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、５よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、６よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、７よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、８よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、９よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、１０よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、１１よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、１２よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、１３よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、１４よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、１５よりも大きい。一部の実施形態では、ｔは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。一部の実施形態では、ｔは、１である。一部の実施形態では、ｔは、２である。一部の実施形態では、ｔは、２である。一部の実施形態では、ｔは、３である。一部の実施形態では、ｔは、４である。一部の実施形態では、ｔは、５である。一部の実施形態では、ｔは、６である。一部の実施形態では、ｔは、７である。一部の実施形態では、ｔは、８である。一部の実施形態では、ｔは、９である。一部の実施形態では、ｔは、１０である。一部の実施形態では、ｔは、１１である。一部の実施形態では、ｔは、１２である。一部の実施形態では、ｔは、１３である。一部の実施形態では、ｔは、１４

である。一部の実施形態では、ｔは、１５である。一部の実施形態では、ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、１よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、５よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、６よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、７よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、８よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、９よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、１０よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、１１よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、１２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、１３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、１４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、１５よりも大きい。一部の実施形態では、ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。一部の実施形態では、ｍは、１である。一部の実施形態では、ｍは、２である。一部の実施形態では、ｍは、２である。一部の実施形態では、ｍは、３である。一部の実施形態では、ｍは、４である。一部の実施形態では、ｍは、５である。一部の実施形態では、ｍは、６である。一部の実施形態では、ｍは、７である。一部の実施形態では、ｍは、８である。一部の実施形態では、ｍは、９である。一部の実施形態では、ｍは、１０である。一部の実施形態では、ｍは、１１である。一部の実施形態では、ｍは、１２である。一部の実施形態では、ｍは、１３である。一部の実施形態では、ｍは、１４である。一部の実施形態では、ｍは、１５である。一部の実施形態では、ｔ＝ｍである。一部の実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、１よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、３よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、４よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、５よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、６よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、７よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、８よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、９よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、１０よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、１１よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、１２よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、１３よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、１４よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、１５よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。一部の実施形態では、ｎは、１である。一部の実施形態では、ｎは、２である。一部の実施形態では、ｎは、２である。一部の実施形態では、ｎは、３である。一部の実施形態では、ｎは、４である。一部の実施形態では、ｎは、５である。一部の実施形態では、ｎは、６である。一部の実施形態では、ｎは、７である。一部の実施形態では、ｎは、８である。一部の実施形態では、ｎは、９である。一部の実施形態では、ｎは、１０である。一部の実施形態では、ｎは、１１である。一部の実施形態では、ｎは、１２である。一部の実施形態では、ｎは、１３である。一部の実施形態では、ｎは、１４である。一部の実施形態では、ｎは、１５である。

【０６４２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチ

ドは、８個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の修飾糖部分を含有する。

【０６４３】

提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な数のキラルヌクレオチド間結合を含有してもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラルヌクレオチド間結合を含有しない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【０６４４】

提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な数のアキラルなヌクレオチド間結合を含有してもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アキラルなヌクレオチド間結合を含有しない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上のアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。

【０６４５】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の１０％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の１５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の２０％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の２５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の３０％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の３５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の４０％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の４５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の５０％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の５５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の６０％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の６５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の７０％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の７５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の８０％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の８５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の９０％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の９５％以上が、修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの各糖部分が、修飾される。

【０６４６】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１１個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１２個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１３個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１４個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１６個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１７個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１８個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１９個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２１個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２２個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２３個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２４個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の２’－Ｆを含

有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３５個以上の２’－Ｆを含有する。

【０６４７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１１個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１２個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１３個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１４個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１６個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１７個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１８個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１９個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２１個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２２個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２３個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２４個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３５個の２’－Ｆを含有する。

【０６４８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１１個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１２個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１４個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１６個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１７個以上の

連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１８個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１９個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２１個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２２個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２４個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。

【０６４９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１１個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１２個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１３個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１４個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１６個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１７個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１８個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１９個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２１個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２２個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２３個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２４個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３５個の連続的な２’－Ｆを含有する。

【０６５０】

一部の実施形態では、２’－修飾を含有するヌクレオシドの後に、修飾ヌクレオチド間結合が続く。一部の実施形態では、２’－修飾を含有するヌクレオシドの前に、修飾ヌクレオチド間結合がある。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、２’－修飾を含有するヌクレオシドの後に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合

が続く。一部の実施形態では、２’－Ｆを含有するヌクレオシドの後に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合が続く。一部の実施形態では、２’－修飾を含有するヌクレオシドの前に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合がある。一部の実施形態では、２’－Ｆを含有するヌクレオシドの前に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合がある。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、２’－修飾を含有するヌクレオシドの後に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が続く。一部の実施形態では、２’－Ｆを含有するヌクレオシドの後に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が続く。一部の実施形態では、２’－修飾を含有するヌクレオシドの前に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合がある。一部の実施形態では、２’－Ｆを含有するヌクレオシドの前に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合がある。

【０６５１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の天然リン酸結合と、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。

【０６５２】

提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な数の天然リン酸結合を含有してもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然リン酸結合を含有しない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の天然リン酸結合を含有する。

【０６５３】

提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な数の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有してもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有しない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一

部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【０６５４】

提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な数の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有してもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有しない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の連続的なアキラルなヌクレオチド間結合を含有する。

【０６５５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の６０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の６５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の７０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の７５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の８０％以上が、天然リ

ン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の８５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の９０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の９５％以上が、天然リン酸結合である。

【０６５６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２５個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２０個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約９個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約８個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約７個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約６個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約３個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２５個以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２０個以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５個以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０個以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５個以下の非修飾糖部分を含有する。

【０６５７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約９５％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約９０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約８５％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約８０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約７０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約６０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約３０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約９個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約８個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約７個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約６個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部

の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約３個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２個以下の連続的な非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２５個以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２０個以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５個以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０個以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５個以下の非修飾糖部分を含有する。

【０６５８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約９５％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約９０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約８５％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約８０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約７０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約６０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約３０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５％以下の非修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、第一の複数のオリゴヌクレオチドの各糖部分は、独立して修飾される。

【０６５９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２０個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。

【０６６０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約５％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約１０％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約２０％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約３０％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約４０％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約５０％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約６０％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約７０％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド

中のヌクレオチド間結合の約８０％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約８５％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約９０％が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のヌクレオチド間結合の約９５％が、修飾ヌクレオチド間結合である。

【０６６１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２５個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２０個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約９個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約８個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約７個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約６個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約３個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２個以下の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２５個以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２０個以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５個以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０個以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５個以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約９５％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約９０％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約８５％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約８０％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約７０％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約６０％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５０％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４０％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約３０％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２０％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０％以下の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５％以下の天然リン酸結合を含有する。

【０６６２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、ＤＮＡヌクレオチドを含有しない。ＤＮＡヌクレオチドは、糖部分が非修飾ＤＮＡ糖部分であり、ヌクレオチド間結合が天然リン酸結合であるヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、２個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、３個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、４個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、

５個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、６個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、７個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、８個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、９個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１０個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１１個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１２個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１３個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１４個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１５個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、２０個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、２５個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、３０個以下のＤＮＡヌクレオチドを含有する。

【０６６３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、２個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、３個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、４個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、５個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、６個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、７個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、８個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、９個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１０個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１１個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１２個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１３個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１４個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１５個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、２０個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、２５個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、３０個以下の連続的なＤＮＡヌクレオチドを含有する。

【０６６４】

一部の実施形態では、参照条件と比較して、提供されるオリゴヌクレオチドは、驚くほど有効である。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果（たとえば、望ましいｍＲＮＡ、タンパク質などのレベルの上昇、望ましくないｍＲＮＡ、タンパク質のレベルの低下、標的位置への送達などにより測定される）は、５倍超、１０倍超、１５倍超、２０倍超、２５倍超、３０倍超、４０倍超、５０倍超、または１００倍超まで強化され得る。一部の実施形態では、変化は、参照条件と比較した、望ましいｍＲＮＡレベルの上昇により測定される。一部の実施形態では、変化は、参照条件と比較した、望ましくないｍＲＮＡレベルの低下により測定される。一部の実施形態では、変化は、参照条件と比較した、標的

位置への送達の増加により測定される。一部の実施形態では、参照条件は、オリゴヌクレオチド処置が無い。一部の実施形態では、参照条件は、同じ塩基配列と化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの立体不規則的な組成物である。

【０６６５】

一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、２倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、３倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、４倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、５倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、６倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、７倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、８倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、９倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、１０倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、１１倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、１２倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、１３倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、１４倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、１５倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、２０倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、２５倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、３０倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、３５倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、４０倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、４５倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、５０倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、６０倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、７０倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、８０倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、９０倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、１００倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、２００倍超まで強化される。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果は、５００倍超まで強化される。

【０６６６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個のウィング領域と、１個のコア領域を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－ウィング－コア－ウィング－３’の構造を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－ウィング－コア－ウィング－３’のギャップマー構造を含有する。一部の実施形態では、当該２個のウィング領域は同一である。一部の実施形態では、当該２個のウィング領域は異なっている。一部の実施形態では、当該２個のウィング領域は、化学修飾において同一である。一部の実施形態では、当該２個のウィング領域は、２’－修飾において同一である。一部の実施形態では、当該２個のウィング領域は、ヌクレオチド間結合修飾において同一である。一部の実施形態では、当該２個のウィング領域は、骨格キラル中心パターンにおいて同一である。一部の実施形態では、当該２個のウィング領域は、骨格結合パターンにおいて同一である。一部の実施形態では、当該２個のウィング領域は、骨格結合型のパターンにおいて同一である。一部の実施形態において、当該２個のウィング領域は、骨格リン修飾のパターンにおいて同一である。

【０６６７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個のウィング領域と、１個のコア領域を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－ウィング－コア－３’のヘミマー構造を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－ウィング－コア－３’のヘミマー構造のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－コア－ウィング－３’のヘミマー構造を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’－コア－ウィング－３’のヘミマー構造のオリゴヌクレオチドである。

【０６６８】
ウィング領域は、当該ウィング領域がコア領域とは異なる構造的特性を含有するという点で、コア領域から識別され得る。たとえば一部の実施形態では、ウィング領域は、異なる糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド間結合、ヌクレオチド間結合の立体化学などを有するという点で、コア領域と異なる。一部の実施形態では、ウィング領域は、異なる糖の２’－修飾を有するという点でコア領域と異なる。
【０６６９】
一部の実施形態では、ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、ウィング領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、５’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、ウィング領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、３’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、ウィング領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、コア領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、５’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、コア領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、３’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、コア領域の一部とみなされる。
【０６７０】
一部の実施形態では、ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、ウィング領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、５’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、ウィング領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、３’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、ウィング領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、コア領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、５’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、コア領域の一部とみなされる。一部の実施形態では、３’－ウィング領域とコア領域の間のヌクレオチド間結合は、コア領域の一部とみなされる。
【０６７１】
一部の実施形態では、ウィング領域は、２個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、３個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、４個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、５個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、６個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、７個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、８個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、９個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１０個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１１個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１２個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１３個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１４個以上のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１５個以上のヌクレオシドを含有する。
【０６７２】
一部の実施形態では、ウィング領域は、２個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、３個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、４個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、６個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、７個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、８個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、９個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１０個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１１個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１２個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含

有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１３個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１４個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。

【０６７３】

一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合または修飾ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合または修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合または修飾ヌクレオチド間結合は独立して、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合または修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。

【０６７４】

一部の実施形態では、ウィング領域は、２個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、３個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、４個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、５個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、６個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、７個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、８個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、９個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１０個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１１個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１２個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１３個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１４個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１５個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域中の各ヌクレオチド間結合は独立して、修飾ヌクレオチド間結合である。

【０６７５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の４５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の５０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の５５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の６０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の６５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の７０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の７５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一

部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の８０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の８５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の９０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の９５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。

【０６７６】

一部の実施形態では、ウィング領域は、２個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、３個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、４個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、５個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、６個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、７個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、８個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、９個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１０個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１２個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１３個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１４個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１５個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、２個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、３個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、４個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、５個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、６個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、７個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、８個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、９個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１０個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１１個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１２個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１３個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１４個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、１５個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域中の各ヌクレオチド間結合は独立して、天然リン酸結合である。

【０６７７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の４５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の５０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形

態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の５５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の６０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の６５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の７０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の７５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の８０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の８５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の９０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域のヌクレオチド間結合の９５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィング領域の各ヌクレオチド間結合は、天然リン酸結合である。

【０６７８】

一部の実施形態では、コア領域は、２個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、３個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、４個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、６個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、７個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、８個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、９個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１０個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１１個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１２個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１３個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１４個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、２個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、３個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、４個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、５個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、６個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、７個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、８個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、９個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１０個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１１個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１２個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１３個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１４個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、１５個以上の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域中の各ヌクレオチド間結合は独立して、修飾ヌクレオチド間結合である。

【０６７９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２５％以上が、修飾ヌクレオチド間結

合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の４５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の５０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の５５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の６０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の６５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の７０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の７５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の８０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の８５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の９０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域のヌクレオチド間結合の９５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域の各ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。

【０６８０】

【０６８１】

提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な数の修飾ヌクレオチド間結合を含有してもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。

【０６８２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一

部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の６０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の６５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の７０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の７５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の８０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の８５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の９０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の９５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのそれぞれのヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。

【０６８３】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、１つ以上の脂質と、以下を有することにより規定される第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する：

１）共通の塩基配列および長さ；

２）骨格結合の共通パターン；および

３）骨格キラル中心の共通パターンであって、当該組成物は、当該組成物中の所定レベルのオリゴヌクレオチドが、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するという点で、単一オリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物であり；

この場合において、当該脂質は任意で、および独立して、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される。

【０６８４】

一部の実施形態では、共通の塩基配列および長さは、共有塩基配列と呼称される場合がある。一部の実施形態では、共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドは、同じパターンのたとえば糖修飾、塩基修飾などのヌクレオシド修飾を有してもよい。一部の実施形態では、ヌクレオシド修飾のパターンは、位置と修飾の組み合わせにより表される場合がある。

【０６８５】

当分野の通常の技能を有する当業者に理解されるように、オリゴヌクレオチドの立体不規則的調製物またはラセミ調製物は、多くの場合、いずれのキラル補助基、キラル修飾試薬および／またはキラル触媒も使用しない、非立体選択的および／または低立体選択的なヌクレオチドモノマーのカップリングにより調製される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの実質的にラセミな（またはキラル的に非制御な）調製物において、全てまたは大部分のカップリング工程が、当該カップリング工程は立体選択性の強化をもたらすように特異的に実施されていないという点で、キラル的に制御されていない。オリゴヌクレオチドの実質的にラセミな調製物の例は、当分野に公知のプロセスである、テトラエチルチウラムジスルフィド（ｔｔｅｒａｅｔｈｙｌｔｈｉｕｒａｍ　ｄｉｓｕｌｆｉｄｅ）または（ＴＥＴＤ）または３Ｈ－１，２－ベンゾジチオール（ｂｅｎｓｏｄｉｔｈｉｏｌ）－３－オン　１，１－ジオキシド（ＢＤＴＤ）のいずれかを用いた、一般的に使用されるホスホロアミダイトオリゴヌクレオチド合成から、亜リン酸トリエステルを硫化すること

による、ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの実質的にラセミな調製物は、実質的にラセミなオリゴヌクレオチド組成物（またはキラル非制御なオリゴヌクレオチド組成物）を提供する。一部の実施形態では、ヌクレオチドモノマーの少なくとも１個のカップリングは、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、ヌクレオチドモノマーの少なくとも２個のカップリングは、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、ヌクレオチドモノマーの少なくとも３個のカップリングは、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、ヌクレオチドモノマーの少なくとも４個のカップリングは、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、ヌクレオチドモノマーの少なくとも５個のカップリングは、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、ヌクレオチドモノマーの各カップリングは独立して、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、立体不規則的調製物またはラセミ調製物において、少なくとも１個のヌクレオチド間結合が、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも２個のヌクレオチド間結合が、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも３個のヌクレオチド間結合が、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも４個のヌクレオチド間結合が、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも５個のヌクレオチド間結合が、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、各ヌクレオチド間結合は独立して、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約６０：４０よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約７０：３０よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約８０：２０よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９０：１０よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９１：９よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９２：８よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９３：７よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９４：６よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９５：５よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９６：４よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９７：３よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９８：２よりも低い。一部の実施形態では、ジアステレオ選択性は、約９９：１よりも低い。一部の実施形態では、少なくとも１個のカップリングが、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも２個のカップリングが、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも３個のカップリングが、約９

０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも４個のカップリングが、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも５個のカップリングが、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリングが独立して、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも１個のヌクレオチド間結合が、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも２個のヌクレオチド間結合が、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも３個のヌクレオチド間結合が、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも４個のヌクレオチド間結合が、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、少なくとも５個のヌクレオチド間結合が、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、各ヌクレオチド間結合が独立して、約９０：１０よりも低いジアステレオ選択性を有する。

【０６８６】

当分野の通常の技能を有する当業者に理解されるように、一部の実施形態では、カップリングまたは結合のジアステレオ選択性は、同一または同等の条件下での二量体生成のジアステレオ選択性を介して評価することができ、この場合において当該二量体は、同じ５’－ヌクレオシドおよび３’－ヌクレオシドならびにヌクレオチド間結合を有する。たとえばＮＮＮＮＮＮＮＧ＊ＳＧＮＮＮＮＮＮＮにおいて、下線が引かれたカップリングまたは結合のジアステレオ選択性は、たとえばモノマー、キラル、補助基、溶媒、活性化剤、温度などの同一または同等の条件下での２個のＧ部分のカップリングから評価することができる。

【０６８７】

一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび塩基修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよびヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、同一の構造を有する。

【０６８８】

一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび糖修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび塩基修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよびヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、同一である。

【０６８９】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、あるオリゴヌクレオチド型ではない組成物中のオリゴヌクレオチドが、当該オリゴヌクレオチド型の調製プロセスからの不純物、一部の例では、ある精製手順後の不純物であるという点で、実質的に純粋な当該ヌクレオチド型の調製物である。

【０６９０】

一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約２０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約２５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約３０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを

有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約３５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約４０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約４５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約５５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約６０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約６５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約７０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約７５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約８０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約８５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９２％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９４％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９９％超が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドの純度は、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する組成物中のオリゴヌクレオチドの割合として表され得る。

【０６９１】

一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよびヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび糖修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび塩基修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨

格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよびヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、同一である。

【０６９２】

一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、あるオリゴヌクレオチド型の塩基配列である。

【０６９３】

上述され、当分野に置いて理解されるように、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、当該オリゴヌクレオチド中のヌクレオシド残基の同一性および／または修飾の状態（たとえば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、およびウラシルなどの標準的な天然ヌクレオチドと比較した、糖および／または塩基の構成要素の状態）を指すことができ、および／またはかかる残基のハイブリダイゼーション特性（すなわち、特定の相補的残基とハイブリダイズする能力）を指すことができる。

【０６９４】

一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、以下により定義され得る：

１Ａ）　塩基同一性；

１Ｂ）　塩基修飾のパターン；

１Ｃ）　糖修飾のパターン；

２）　骨格結合のパターン；

３）　骨格キラル中心のパターン；および

４）　骨格リン修飾のパターン。

従って一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同一の塩基を共有し得るが、塩基修飾および／または糖修飾のそれらのパターンにおいて異なっている。一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同一の塩基および塩基修飾のパターン（たとえば塩基修飾の不在を含む）を共有し得るが、糖修飾のパターンにおいて異なっていてもよい。

【０６９５】

一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同じ塩基配列（長さを含む）、糖および塩基部分への同じ化学修飾パターン、同じ骨格結合パターン（たとえば、天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合、およびそれらの組み合わせのパターン）、同じ骨格キラル中心パターン（たとえば、キラルヌクレオチド間結合の立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）パターン）、および同じ骨格リン修飾パターン（たとえば、ヌクレオチド間リン原子上の修飾パターン、たとえば式Ｉの－Ｓ$^{-}$、および－Ｌ－Ｒ^{1}）を有するという点で化学的に同一である。

【０６９６】

一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の純度は、当該組成物中の当該オリゴヌクレオチド型であるオリゴヌクレオチドの割合として表される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約２０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約３０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約４０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリ

ゴヌクレオチドの少なくとも約６０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約７０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約８０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９２％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９４％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９５％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９６％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９７％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９８％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９９％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。

【０６９７】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の純度は、その調製プロセスにおける各カップリング工程の立体選択性により制御され得る。一部の実施形態では、カップリング工程は、６０％の立体選択性（たとえば、ジアステレオ選択性）を有する（当該カップリング工程から形成された新たなヌクレオチド間結合の６０％が、意図された立体化学を有している）。かかるカップリング工程の後、形成された新たなヌクレオチド間結合は、６０％の純度を有すると呼称され得る。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも６０％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも７０％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも８０％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも８５％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９０％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９１％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９２％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９３％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９４％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９５％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９６％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９７％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９８％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９９％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、少なくとも９９．５％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリング工程は、実質的に１００％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、カップリング工程は、分析的方法（たとえば、ＮＭＲ、ＨＰＬＣなど）により検出可能な当該カップリング工程由来のすべての産物が、意図された立体選択性を有するという点で、実質的に１００％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド中のキラルヌクレオチド間結合の立体選択性は、たとえば、本質的に同じ、または同等の条件下での二量体形成などのモデル反応を介して測定することができ、この場合において当該二量体は、キラルヌクレオチド間結合と同じヌクレオチド間結合を有し、当該二量体の５’

－ヌクレオシドは、キラルヌクレオチド間結合の５’－末端の方向のヌクレオシドと同じであり、および当該二量体の３’－ヌクレオシドは、キラルヌクレオチド間結合の３’－末端の方向のヌクレオシドと同じである（たとえば、ｆＵ＊ＳｆＵ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵに対して、ｆＵ＊ＳｆＣの二量体を介して）。当分野の通常の技能を有する当業者に認識されるように、ｎ個のヌクレオチド間結合を有する特定の型のオリゴヌクレオチドの調製物中の割合は、SE^1＊SE^2＊SE^3＊…SE^nとして算出されることができ、この場合において、SE^1、SE^2、SE^3、…、SE^nは独立して、１番目、２番目、３番目、…、およびｎ番目のキラルヌクレオチド間結合の立体選択性である。

【０６９８】

一部の実施形態では、提供される組成物において、特定のオリゴヌクレオチド型（１）塩基配列、２）骨格結合のパターン、３）骨格キラル中心のパターン、および４）骨格リン修飾のパターンにより規定される）の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの少なくとも０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９７％、または９９％が、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合のパターン、および骨格リン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの少なくとも０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９７％、または９９％が、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、この割合は少なくとも０．５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも１％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも２％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも３％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも４％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも６％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも７％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも１０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも２０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも３０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも４０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも５０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも６０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも７０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも７５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８１％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８２％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８３％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８４％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８６％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８７％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８８％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも８９％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９０％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９１％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９２％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９３％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９４％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９５％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９６％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９７％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９８％である。一部の実施形態では、この割合は少なくとも９９％である。

【０６９９】

本明細書に記載されるように、一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上のウィング領域と、１個のコア領域を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、コア領域にはない構造的特性を含有する。一部の実施形態では、ウィングとコアは、任意の構造的要素、たとえば塩基修飾（たとえば、メチル化／非メチル化、１位／２位でのメチル化など）、糖修飾（たとえば、修飾／非修飾、２’－修飾／別の型の修飾、２’－修飾のうちの１つの型／別の型の２’－修飾など）、骨格結合の型（たとえば、リン酸／ホスホロチオエート、ホスホロチオエート／置換ホスホロチオエートなど）、骨格キラル中心の立体化学（たとえば、すべてＳｐ／すべてＲｐ、（ＳｐＲｐ）リピート／すべてＲｐなど）、骨格リン修飾の型（たとえば、ｓ１／ｓ２、ｓ１／ｓ３など）などにより規定されることができる。

【０７００】

一部の実施形態では、ウィングとコアは、ヌクレオシド修飾により規定され、この場合においてウィングは、コア領域が有さないヌクレオシド修飾を含有する。一部の実施形態では、ウィングとコアは、糖修飾により規定され、この場合においてウィングは、コア領域が有さない糖修飾を含有する。一部の実施形態では、糖修飾は、２’－修飾である。一部の実施形態では、糖修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、糖修飾は、２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、糖修飾は、２’－ＯＭｅである。追加的な糖修飾の例が、本開示に記載される。一部の実施形態では、ウィングとコアは、ヌクレオチド間結合により規定され、この場合においてウィングは、コア領域が有さないヌクレオチド間結合型（たとえば、天然リン酸結合、ある型の修飾ヌクレオチド間結合など）を含有する。一部の実施形態では、ウィングとコアは、ヌクレオチド間結合により規定され、この場合においてウィングは、コアとは異なる骨格結合パターンを有する。

【０７０１】

一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ウィング－コアまたはコア－ウィングの構造（ヘミマー）を有する。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア構造のヌクレオシド修飾を有する。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、コア－ウィングの構造（別の型のヘミマー）を有する。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、コア－ウィング構造のヌクレオシド修飾を有する。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィングの構造（ギャップマー）を有する。一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィング構造のヌクレオシド修飾を有する。一部の実施形態では、ウィングおよびコアは、糖部分の修飾により規定される。一部の実施形態では、ウィングおよびコアは、塩基部分の修飾により規定される。一部の実施形態では、ウィング領域中の各糖部分は、コア領域中には存在しない、同じ２’－修飾を有する。一部の実施形態では、ウィング領域中の各糖部分は、コア領域中のいずれの糖修飾とも異なる、同じ２’－修飾を有する。一部の実施形態では、コア領域は、糖修飾を有さない。一部の実施形態では、ウィング領域中の各糖部分は、同じ２’－修飾を有し、コア領域は、２’－修飾を有さない。一部の実施形態では、２個以上のウィンが存在するとき、各ウィングは、それ固有の修飾により規定される。一部の実施形態では、各ウィングは、それ独自の糖修飾を有する。一部の実施形態では、各ウィングは、各ウィングとコアを識別する、同じ特徴的な糖修飾を有する。一部の実施形態では、各ウィングの糖部分は、同じ修飾を有する。一部の実施形態では、各ウィングの糖部分は、同じ２’－修飾を有する。一部の実施形態では、ウィング領域中の各糖部分は、同じ２’－修飾を有するが、第一のウィング領域中の共通２’－修飾は、第二のウィング領域中の共通２’－修飾と同じであっても、異なっていてもいずれでもよい。一部の実施形態では、ウィング領域中の各糖部分は、同じ２’－修飾を有し、および第一のウィング領域中の共通２’－修飾は、第二のウィング領域中の共通２’－修飾と同じである。一部の実施形態では、ウィング領域中の各糖部分は、同じ２’－修飾を有し、および第一のウィング領域中の共通２’－修飾は、第二のウィング領域中の共通２’－修飾と異なる。

【０７０２】
一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、アンチセンスオリゴヌクレオチド（たとえば、キロメルセン（ｃｈｉｒｏｍｅｒｓｅｎ））である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、ｓｉＲＮＡオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンタゴマイクロＲＮＡ（ａｎｔａｇｏｍｉｒ）、マイクロＲＮＡ、マイクロＲＮ前駆体、抗マイクロＲＮＡ（ａｎｔｉｍｉｒ）、スーパーマイクロＲＮＡ（ｓｕｐｅｒｍｉｒｓ）、リボザイム、ＵＩアダプター、ＲＮＡアクチベーター、ＲＮＡｉ剤、デコイオリゴヌクレオチド、三重鎖形成性オリゴヌクレオチド、アプタマーまたはアジュバントであり得るオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、アンタゴマイクロＲＮＡオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、マイクロＲＮＡオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、マイクロＲＮＡ前駆体オリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、抗マイクロＲＮＡオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、スーパーマイクロＲＮＡオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、リボザイムオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＵＩアダプターオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＲＮＡアクチベーターオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＲＮＡｉ剤オリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、デコイオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、三重鎖形成性オリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、アプタマーオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、アジュバントオリゴヌクレオチドの組成物である。
【０７０３】
一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、１個以上の修飾された骨格結合、塩基、および／または糖を含むオリゴヌクレオチドの調製物である。
【０７０４】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８，９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、２４個、または２５個のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、５個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、６個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、７個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、８個以上のキラルな

修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、９個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１０個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１１個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１２個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１３個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１４個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１５個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１６個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１７個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１８個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、１９個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、２０個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、２１個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、２２個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、２３個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、２４個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、２５個以上のキラルな修飾リン酸結合を含有する。

【０７０５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％のキラルな修飾リン酸結合を含有する。かかるキラルな修飾リン酸結合の例は、上記および本明細書に記載される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％のＳｐ立体配置のキラルな修飾リン酸結合を含有する。

【０７０６】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約８０％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約８５％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約９０％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約９１％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約９２％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約９３％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約９４％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約９５％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約９６％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約９７％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋

な）調製物は、立体化学的に約９８％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、立体化学的に約９９％超の純度の調製物である。一部の実施形態では、かかる提供される純度は、部分的にキラル制御された組成物中の１つ以上のキラルヌクレオチド間結合の純度である。

【０７０７】

一部の実施形態では、キラルな修飾リン酸結合は、キラルなホスホロチオエート結合、すなわちホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、すべてのキラルな修飾リン酸結合は、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、または９０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約２０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約３０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約４０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約６０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約７０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約８０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約９０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約９５％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。

【０７０８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、または９０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約２０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約３０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約４０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約６０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約７０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約８０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実

施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約９０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約９５％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。

【０７０９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、または９０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約１０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約２０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約３０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約４０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約５０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約６０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約７０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約８０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約９０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの約９５％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｒｐのキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合をただ１つ有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｒｐのキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合をただ１つ有し、この場合においてすべてのヌクレオチド間結合が、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０７１０】

一部の実施形態では、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラルなホスホロチオエートジエステル間結合である。一部の実施形態では、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合の各々は独立して、キラルなホスホロチオエートジエステル間結合である。一部の実施形態では、各ヌクレオチド間結合は独立して、キラルなホスホロチオエートジエステル間結合である。一部の実施形態では、各ヌクレオチド間結合は独立して、キラルなホスホロチオエートジエステル間結合であり、ただ１個のみがＲｐである。

【０７１１】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、１個以上の修飾塩基を含むオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、修飾塩基を含まないオリゴヌクレオチドの調製物である。かかる修飾塩基の例は、上記および本明細書に記載される。

【０７１２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合（たとえば、ＳｐまたはＲｐの立体配置のホスホロチオエート）を少なくとも１つ、およびキラルではないヌクレオチド間結合（たとえば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）を少なくとも１つ、含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｓｐ立体配置でキラル制御されたホスホロチオエートであるヌクレオチド間結合を少なくとも１つ、およびキラルではないヌクレオチド間結合（たとえば、ホスホジエステルまたは

ホスホロジチオエート）を少なくとも１つ、含有する。
【０７１３】
一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも２個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも３個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも４個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも５個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも６個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも７個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも８個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも９個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも１０個の天然リン酸結合を含有する。
【０７１４】
一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、２個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、３個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、４個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、５個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、６個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、７個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、８個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、９個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、１０個の天然リン酸結合を含有する。
【０７１５】
一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも２個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも３個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも４個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも５個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも６個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも７個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも８個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも９個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも１０個の連続的な天然リン酸結合を含有する。
【０７１６】
一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、２、３、４、５、６

、７、８、９または１０個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、２個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、３個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、４個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、５個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、６個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、７個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、８個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、９個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、１０個の連続的な天然リン酸結合を含有する。

【０７１７】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも８塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも９塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１０塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１１塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１２塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１３塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１４塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１５塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１６塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１７塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１８塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１９塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも２０塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも２１塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも２２塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも２３塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも２４塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／また

は立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも２５塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、または７５塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。

【０７１８】

一部の実施形態では、提供される組成物は、糖部分で修飾される１つ以上の残基を含有するオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供される組成物は、糖部分の２’位で修飾される（本明細書において、「２’－修飾」と呼称される）残基を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを含有する。そのような修飾の例は、上述および本明細書に記載され、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、２’－ＬＮＡ、２’－Ｆ、ＦＲＮＡ、ＦＡＮＡ、Ｓ－ｃＥｔなどが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、提供される組成物は、２’－修飾される残基を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを含有する。たとえば、一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’－ＭＯＥ）修飾される残基を１個以上含有する。一部の実施形態では、提供される組成物は、任意の２’－修飾を含まないオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供される組成物は、任意の２’－ＭＯＥ残基を含まないオリゴヌクレオチドである。すなわち一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＭＯＥ修飾されない。糖修飾の追加例は、本開示に記載される。

【０７１９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング－コアまたはコア－ウィング（ヘミマー、本明細書において概してそれぞれＸ－ＹまたはＹ－Ｘとも表される）の全体的モチーフのオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィング（ギャップマー、本明細書において概してそれぞれＸ－Ｙ－Ｘとも表される）の全体的モチーフのオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、特定の修飾を有する残基を１個以上含有し、当該修飾は、コア「Ｙ」部分には無い。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、特定のヌクレオシド修飾を有する残基を１個以上含有し、当該修飾は、コア「Ｙ」部分には無い。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、特定の塩基修飾を有する残基を１個以上含有し、当該修飾は、コア「Ｙ」部分には無い。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、特定の糖修飾を有する残基を１個以上含有し、当該修飾は、コア「Ｙ」部分には無い。糖修飾の例は、当分野に広く公知である。一部の実施形態では、糖修飾は、ＵＳ９００６１９８に記載される修飾から選択される修飾であり、それら糖修飾は参照により本明細書に組み込まれる。糖修飾の追加例は、本開示に記載される。一部の実施形態では、各ウィングは、コア部分には存在しない２’修飾を有する残基を１個以上含有する。一部の実施形態では、２’修飾は、２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}は本開示に規定され、記載されるとおりである。

【０７２０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙとして表されるウィング－コアモチーフ、またはＹ－Ｘとして表されるコア－ウィングモチーフを有し、この場合において「Ｘ」部分の残基は、特定の型の糖修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、同じ特定型の糖修飾残基ではない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙ－Ｘとして表されるウィング－コア－ウィングモチーフを有し、この場合において各「Ｘ」部分の残基は、特定の型の糖修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、同じ特定型の糖修飾残基ではない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙとして表されるウィング－コアモチーフ、またはＹ－Ｘとして表されるコア－ウィングモチーフを有し、この場合において「Ｘ」部分の残基は、特定の型の２’－修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、同じ特定型の２’－修飾残基ではない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙとして表されるウィング－コアモチーフを有し、この場合において「Ｘ」部分の残基は、特定の型の２’－修飾残基であり

、コア「Ｙ」部分の残基は、同じ特定型の２’－修飾残基ではない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｙ－Ｘとして表されるコア－ウィングモチーフを有し、この場合において「Ｘ」部分の残基は、特定の型の２’－修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、同じ特定型の２’－修飾残基ではない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙ－Ｘとして表されるウィング－コア－ウィングモチーフを有し、この場合において各「Ｘ」部分の残基は、特定の型の２’－修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、同じ特定型の２’－修飾残基ではない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙとして表されるウィング－コアモチーフを有し、この場合において「Ｘ」部分の残基は、特定の型の２’－修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｙ－Ｘとして表されるコア－ウィングモチーフを有し、この場合において「Ｘ」部分の残基は、特定の型の２’－修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙ－Ｘとして表されるウィング－コア－ウィングモチーフを有し、この場合において各「Ｘ」部分の残基は、特定の型の２’－修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙ－Ｘとして表されるウィング－コア－ウィングモチーフを有し、この場合において各「Ｘ」部分の残基は、特定の型の２’－修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシドである。たとえば一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙ－Ｘとして表されるウィング－コア－ウィングモチーフを有し、この場合において各「Ｘ」部分の残基は、２’－ＭＯＥ修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、２’－ＭＯＥ修飾残基ではない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｘ－Ｙ－Ｘとして表されるウィング－コア－ウィングモチーフを有し、この場合において各「Ｘ」部分の残基は、２’－ＭＯＥ修飾残基であり、コア「Ｙ」部分の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシドである。関連分野の当業者であれば、このようなＸ－Ｙ、Ｙ－Ｘ、および／またはＸ－Ｙ－Ｘのモチーフの文脈において、上記および本明細書に記載されるかかるすべての２’－修飾が予期されることを認識するであろう。

【０７２１】

一部の実施形態では、ウィングは、１塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、２塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、３塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、４塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、５塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、６塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、７塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、８塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、９塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１１塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１２塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１３塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１４塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１５塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１６塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１７塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１８塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１９塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０塩基以上の長さを有する。

【０７２２】

一部の実施形態では、ウィングは、１塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、２塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、３塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、４塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、５塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、６塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、７塩基の長さを有する。一部の実施形態では、

ウィングは、８塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、９塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１１塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１２塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１３塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１４塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１５塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１６塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１７塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１８塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１９塩基の長さを有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０塩基の長さを有する。

【０７２３】

一部の実施形態では、ウィングは、１個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１個以上のキラルヌクレオチド間結合と、１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１個以上のキラルヌクレオチド間結合と、２個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１個以上のキラルヌクレオチド間結合と、２個以上の天然リン酸結合を含有し、この場合において２個以上の天然リン酸結合は連続的である。一部の実施形態では、ウィングは、キラルヌクレオチド間結合を含有しない。一部の実施形態では、各ウィングの結合は、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、ウィングは、リン酸結合を含有しない。一部の実施形態では、各ウィングは独立して、キラルヌクレオチド間結合である。

【０７２４】

一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１個以上のキラルヌクレオチド間結合と、１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１個以上のキラルヌクレオチド間結合と、２個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１個以上のキラルヌクレオチド間結合と、２個以上の天然リン酸結合を含有し、この場合において２個以上の天然リン酸結合は連続的である。

【０７２５】

一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも２個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも３個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも４個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも５個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも６個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも７個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも８個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも９個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１０個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１２個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１３個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１４個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１５個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１６個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態で

は、各ウィング領域は独立して、少なくとも１７個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１８個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１９個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも２０個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【０７２６】

一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、２個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、３個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、４個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、５個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、６個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、７個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、８個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、９個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１０個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１２個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１３個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１４個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１５個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１６個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１７個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１８個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１９個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、２０個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【０７２７】

一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも２個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも３個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも４個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも５個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも６個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも７個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも８個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも９個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１０個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１１個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１２個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１３個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１４個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１５個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の

実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１６個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１７個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１８個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１９個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも２０個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【０７２８】

一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、２個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、３個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、４個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、５個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、６個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、７個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、８個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、９個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１０個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１１個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１２個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１３個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１４個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１５個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１６個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１７個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１８個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１９個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、２０個の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【０７２９】

一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも２個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも３個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも４個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも５個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも６個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも７個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも８個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも９個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１０個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１２個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１３個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１４個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は

独立して、少なくとも１５個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１６個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１７個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１８個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１９個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも２０個の天然リン酸結合を含有する。

【０７３０】

一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、２個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、３個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、４個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、５個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、６個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、７個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、８個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、９個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１０個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１２個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１３個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１４個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１５個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１６個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１７個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１８個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１９個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、２０個の天然リン酸結合を含有する。

【０７３１】

一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも２個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも３個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも４個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも５個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも６個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも７個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも８個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも９個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１０個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１１個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１２個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１３個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１４個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１５個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１６個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１７個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング

領域は独立して、少なくとも１８個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも１９個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、少なくとも２０個の連続的な天然リン酸結合を含有する。

【０７３２】

一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、２個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、３個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、４個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、５個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、６個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、７個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、８個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、９個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１０個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１１個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１２個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１３個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１４個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１５個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１６個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１７個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１８個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、１９個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は独立して、２０個の連続的な天然リン酸結合を含有する。

【０７３３】

一部の実施形態では、ウィングは、コアの５’－末端の方向にある（５’－末端ウィング）。一部の実施形態では、ウィングは、コアの３’－末端の方向にある（３’－末端ウィング）。

【０７３４】

一部の実施形態では、５’－末端ウィングは、１個以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１個以上の天然リン酸ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、３’－末端ウィングは、１個以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１個以上の天然リン酸ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各ウィングは独立して、１個以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１個以上の天然リン酸ヌクレオチド間結合を含有する。

【０７３５】

一部の実施形態では、５’－末端ウィングは、５’－末端ウィング中の修飾ヌクレオチド間結合の後ろで（３’－末端方向に）、２個以上のヌクレオシドを繋ぐ天然リン酸結合を１個以上を有する修飾ヌクレオチド間結合を含有する。たとえば５’－末端ウィングのｍＧ＊ＳｍＧｍＣｍＡｍＣは、修飾ヌクレオチド間結合（ｍＧ＊ＳｍＧ）を含有し、当該修飾ヌクレオチド間結合は、５’－末端ウィング中の修飾ヌクレオチド間結合の後ろで、４個のヌクレオシドを繋ぐ３個の天然リン酸結合（ｍＧｍＣｍＡｍＣ）を有する。一部の実施形態では、５’－末端ウィングは、修飾ヌクレオチド間結合を含有し、その後ろに、１個以上の天然リン酸結合および／または１個以上の修飾ヌクレオチド間結合が続き、それらの後に、５’－末端ウィングにおいて１個以上の天然リン酸結合が続く（たとえば、ｍＧ＊ＳｍＧ＊ＳｍＣｍＡｍＣにおいて、ｍＧ＊ＳｍＧおよびｍＧ＊ＳｍＣ）。一部の実施形態では、５’－末端ウィングは、修飾ヌクレオチド間結合を含有し、その後に、５’－末端ウィングにおいて１個以上の天然リン酸結合が続く。一部の実施形態では、５’－

末端ウィングは、修飾ヌクレオチド間結合を含有し、その後に、５’－末端ウィングにおいて１個以上の連続的な天然リン酸結合が続く。一部の実施形態では、５’－末端ウィングは、その３’－末端で２個のヌクレオシドの間に天然リン酸結合を含有する。たとえば５’－末端ウィングのｍＧ＊ＳｍＧｍＣｍＡｍＣは、その３’－末端で２個のヌクレオシドの間に天然リン酸結合を有する（ｍＧ＊ＳｍＧｍＣｍＡｍＣ）。

【０７３６】

一部の実施形態では、３’－末端ウィングは、３’－末端ウィング中の修飾ヌクレオチド間結合の前で（５’－末端方向に）、２個以上のヌクレオシドを繋ぐ天然リン酸結合を１個以上を有する修飾ヌクレオチド間結合を含有する。たとえば３’－末端ウィングのｍＡｍＣｍＵｍＵ＊ＳｍＣは、修飾ヌクレオチド間結合（ｍＵ＊ＳｍＣ）を含有し、当該修飾ヌクレオチド間結合は、３’－末端ウィング中の修飾ヌクレオチド間結合の前で、４個のヌクレオシドを繋ぐ３個の天然リン酸結合（ｍＡｍＣｍＵｍＵ）を有する。一部の実施形態では、３’－末端ウィングは、修飾ヌクレオチド間結合を含有し、その前に、１個以上の天然リン酸結合および／または１個以上の修飾ヌクレオチド間結合があり、それらの前に、３’－末端ウィングにおいて１個以上の天然リン酸結合がある（たとえば、ｍＡｍＣｍＵ＊ＳｍＵ＊ＳｍＣにおいて、ｍＵ＊ＳｍＵおよびｍＵ＊ＳｍＣ）。一部の実施形態では、３’－末端ウィングは、修飾ヌクレオチド間結合を含有し、その前に、３’－末端ウィングにおいて１個以上の天然リン酸結合がある。一部の実施形態では、３’－末端ウィングは、修飾ヌクレオチド間結合を含有し、その前に、３’－末端ウィングにおいて１個以上の連続的な天然リン酸結合がある。一部の実施形態では、３’－末端ウィングは、その５’－末端で２個のヌクレオシドの間に天然リン酸結合を含有する。たとえばｍＡｍＣｍＵｍＵ＊ＳｍＣの構造を有する３’－末端ウィングは、その５’－末端で２個のヌクレオシドの間に天然リン酸結合を有する（ｍＡｍＣｍＵｍＵ＊ＳｍＣ）。

【０７３７】

一部の実施形態では、１個以上は、１個である。一部の実施形態では、１個以上は、２個である。一部の実施形態では、１個以上は、３個である。一部の実施形態では、１個以上は、４個である。一部の実施形態では、１個以上は、５個である。一部の実施形態では、１個以上は、６個である。一部の実施形態では、１個以上は、７個である。一部の実施形態では、１個以上は、８個である。一部の実施形態では、１個以上は、９個である。一部の実施形態では、１個以上は、１０個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも１個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも２個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも３個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも４個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも５個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも６個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも７個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも８個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも９個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも１０個である。

【０７３８】

一部の実施形態では、ウィングは、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－末端ウィングは、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－末端ウィングは、当該ウィングの５’末端で、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－末端ウィングは、当該ウィングの５’末端で、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、当該キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、５’－末端ウィングは、当該ウィングの５’末端で、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、当該キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、３’－末端ウィングは、当該ウィングの３’末端で、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、３’－末端ウィングは、当該ウィングの３’末端で、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、当該キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、３’－末端ウィングは、当該ウィングの３’末端で、ただ１個のキラルヌクレオチド

間結合を含有し、当該キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。
【０７３９】
一部の実施形態では、ウィングは、２個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング内のすべてのリン酸結合は連続的であり、ウィング内の任意の２個のリン酸結合の間に、非リン酸結合は存在しない。
【０７４０】
一部の実施形態では、ウィングとコアを繋ぐ結合は、たとえば結合化学、結合立体化学などの結合を解説する場合にはコアの一部とみなされる。
【０７４１】
一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。
【０７４２】
一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。
【０７４３】
一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間

結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。

【０７４４】

一部の実施形態では、２’－修飾のない糖部分は、天然ＤＮＡヌクレオシド中に存在する糖部分である。

【０７４５】

一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィング構造に対し、５’－末端ウィングは、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィング構造に対し、５’－末端ウィングは、当該ウィングの５’末端で、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィング構造に対し、３’－末端ウィングは、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィング構造に対し、３’－末端ウィングは、当該ウィングの３’末端で、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィング構造に対し、各ウィングは、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィング構造に対し、各ウィングは、ただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、この場合において５’－末端ウィングはその５’－末端でただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、３’－末端ウィングは、その３’－末端でただ１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、５’－ウィング中の唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、５’－ウィング中の唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、３’－ウィング中の唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、３’－ウィング中の唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、５’－ウィングおよび３’－ウィングの両方における唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、５’－ウィングおよび３’－ウィングの両方における唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、５’－ウィング中の唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐであり、３’－ウィング中の唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、５’－ウィング中の唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐであり、３’－ウィング中の唯一のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。

【０７４６】

一部の実施形態では、ウィングは、２個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合と、１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合と、２個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合と、２個以上の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合と、２個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合と、３個の連続的な天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、（コアの方向に向かって）５’－ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、１個はその５’－末端に、もう１個はその３’－末端にあり、その間に１個以上の天然リン酸結合がある。一部の実施形態では、（コアの方向に向かって）５’－ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、１個はその５’－末端に、もう１個はその３’－末端にあり、その間に２個以上の天然リン酸結合がある。一部の実施形態では、（コアの方向に向かって）３’－ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、１個はその３’－末端に、もう１個はその３’－末端にあり、その間に１個以上の天然リン酸結合がある。一部の実施形態では、（コアの方向に向かって）３’－ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、１個はその３’－末端に、も

う１個はその３’－末端にあり、その間に２個以上の天然リン酸結合がある。
【０７４７】
一部の実施形態では、５’－ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、１個はその５’－末端に、もう１個はその３’－末端にあり、その間に１個以上の天然リン酸結合があり、および３’－ウィングは、その３’－末端にただ１個のヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、（コアの方向に向かって）５’－ウィングは、ただ２個のキラルヌクレオチド間結合を含有し、１個はその５’－末端に、もう１個はその３’－末端にあり、その間に２個以上の天然リン酸結合があり、および３’－ウィングは、その３’－末端にただ１個のヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は独立して、それ固有の立体化学を有する。一部の実施形態では、５’－ウィング中の両キラルヌクレオチド間結合は、同じ立体化学を有する。一部の実施形態では、５’－ウィング中の両キラルヌクレオチド間結合は、異なる立体化学を有する。一部の実施形態では、５’－ウィング中の両キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、５’－ウィング中の両キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、５’－ウィングおよび３’－ウィング中のキラルヌクレオチド間結合は、同じ立体化学を有する。一部の実施形態では、５’－ウィングおよび３’－ウィング中のキラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、５’－ウィングおよび３’－ウィング中のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、５’－ウィングおよび３’－ウィング中のキラルヌクレオチド間結合は、異なる立体化学を有する。
【０７４８】
一部の実施形態では、キラルな修飾リン酸結合は、キラルなホスホロチオエート結合、すなわちホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域は、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、すべてのキラルな修飾リン酸結合は、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約１０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約２０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約３０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約４０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約５０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約６０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約７０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約８０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約９０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約９５％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。
【０７４９】
一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約１個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約２個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置

のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約３個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約４個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約５個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約６個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約７個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約８個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約９個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。

【０７５０】

一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約２個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約３個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約４個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約５個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約６個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約７個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約８個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約９個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。

【０７５１】

一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約１０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約２０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約３０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約４０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約５０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約６０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約７０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約８０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約９０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約９５％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。

【０７５２】

一部の実施形態では、ウィング領域の約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間

結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約１０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約２０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約３０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約４０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約５０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約６０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約７０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約８０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約９０％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の約９５％未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域は、Ｒｐのキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合をただ１つ有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、Ｒｐのキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合をただ１つ有し、この場合においてすべてのヌクレオチド間結合が、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０７５３】

一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約１個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約２個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約３個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約４個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約５個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約６個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約７個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約８個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約９個のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。

【０７５４】

一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約２個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約３個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約４個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約５個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約６個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約７個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約８個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、ウィング領域の少なくとも約９個の連続的なキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間

結合が、Ｒｐ立体配置のものである。

【０７５５】

一部の実施形態では、ウィングは、１個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、４個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、６個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、７個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、８個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、９個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１１個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１２個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１３個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１４個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１６個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１７個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１８個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１９個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２０個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２１個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２２個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２３個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２４個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３０個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３５個以上の修飾糖部分を含有する。

【０７５６】

一部の実施形態では、ウィングは、１個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、４個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、５個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、６個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、７個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、８個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、９個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１１個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１２個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１３個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１４個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１５個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１６個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１７個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１８個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１９個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２０個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２１個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２２個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２３個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２４個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２５個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３０個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３５個以上の２’－修飾糖部分を含

有する。
【０７５７】
一部の実施形態では、ウィングは、１個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、４個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、５個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、６個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、７個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、８個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、９個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１１個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１２個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１３個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１４個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１５個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１６個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１７個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１８個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１９個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２０個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２１個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２２個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２３個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２４個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２５個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３０個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３５個以上の２’－Ｆを含有する。
【０７５８】
一部の実施形態では、ウィングは、１個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、４個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、５個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、６個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、７個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、８個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、９個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１１個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１２個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１３個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１４個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１５個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１６個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１７個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１８個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１９個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２０個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２１個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２２個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２３個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２４個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２５個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３０個の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３５個の２’－Ｆを含有する。
【０７５９】
一部の実施形態では、ウィングは、１個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィング

は、４個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、６個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、７個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、８個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、９個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１１個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１２個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１４個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１６個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１７個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１８個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１９個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２０個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２１個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２２個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２４個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３０個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。

【０７６０】

一部の実施形態では、ウィングは、１個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、４個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、５個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、６個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、７個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、８個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、９個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１０個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１１個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１２個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１３個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１４個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１５個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１６個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１７個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１８個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、１９個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２０個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２１個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２２個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２３個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２４個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、２５個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３０個の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィングは、３５個の連続的な２’－Ｆを含有する。

【０７６１】

一部の実施形態では、コア領域は、１塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、コア領域は、２塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、コア領域は、３塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、コア領域は、４塩基以上の長さを有する。一部の

実施形態では、コア領域は、５塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、コア領域は、６塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、コア領域は、７塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、コア領域は、８塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、コア領域は、９塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、コア領域は、１０塩基以上の長さを有する。一部の実施形態では、コア領域は、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５塩基またはそれ以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１１塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１２塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１３塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１４塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１５塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１６塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１７塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１８塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１９塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、２０塩基以上の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、２０塩基超の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、２塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、３塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、４塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、５塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、６塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、７塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、８塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、９塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１０塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１１塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１２塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１３塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１４塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１５塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１６塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１７塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１８塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、１９塩基の長さを有する。ある実施形態では、コア領域が、２０塩基の長さを有する。

【０７６２】

一部の実施形態では、コアは、１個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、コアは独立して、１個以上の修飾ヌクレオチド間結合と、１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、天然リン酸結合を含有しない。一部の実施形態では、各コアの結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。

【０７６３】

一部の実施形態では、コアは、少なくとも１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも３個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも４個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも５個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも６個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも７個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも８個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも９個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１０個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１１個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１２個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１３個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１４個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１５個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１６個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア

は、少なくとも１７個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１８個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１９個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２０個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。

【０７６４】

一部の実施形態では、コアは、１個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、コアは独立して、１個以上のキラルヌクレオチド間結合と、１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、天然リン酸結合を含有しない。一部の実施形態では、各コアの結合は、キラルヌクレオチド間結合である。

【０７６５】

一部の実施形態では、コアは、少なくとも１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも３個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも４個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも５個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも６個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも７個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも８個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも９個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１０個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１２個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１３個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１４個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１５個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１６個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１７個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１８個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも１９個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、少なくとも２０個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【０７６６】

一部の実施形態では、コアは、１個の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、２個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、３個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、４個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、５個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、６個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、７個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、８個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、９個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１０個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１１個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１２個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１３個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１４個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１５個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１６個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１７個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１８個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コアは、１９個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では

、コアは、２０個のキラルヌクレオチド間結合を含有する。
【０７６７】
一部の実施形態では、コア領域は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有し、式中、ｍ、ｎ、ｔおよびＮｐの各々は独立して、本開示に定義され、記載されるとおりである。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有する。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎを含有する骨格キラル中心のパターンを有する。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎを含有する骨格キラル中心のパターンを有し、式中、ｍ＞２およびｎは１である。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有する。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有し、式中、ｍ＞２およびｎは１である。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有する。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有し、式中、ｍ＞２およびｎは１である。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有し、式中、ｔ＞２、ｍ＞２およびｎは１である。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有する。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有し、式中、ｍ＞２およびｎは１である。一部の実施形態では、コア領域は、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する骨格キラル中心のパターンを有し、式中、ｔ＞２、ｍ＞２およびｎは１である。特に本開示は、一部の実施形態では、かかるパターンは、たとえばＲＮＡ配列などの標的配列の制御された切断、切断速度の改善、選択性等を提供し、および／または強化し得ることを示す。骨格キラル中心のパターン例が、本開示に記載される。
【０７６８】
一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも６０％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも６５％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも６６％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも６７％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも７０％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも７５％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも８０％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも８５％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも９０％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも９５％が、Ｓｐである。一部の実施形態では、コア領域中の各キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。
【０７６９】
一部の実施形態では、少なくとも１個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも２個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも３個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも４個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも５個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも６個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも７個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも８個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも９個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態で

は、少なくとも１０個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１１個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１２個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１３個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１４個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１５個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１６個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１７個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１８個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１９個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも２０個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも２１個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも2個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである。一部の実施形態では、Ｓｐヌクレオチド間結合は、連続的である。

【０７７０】

一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも６０％が、Ｒｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも６５％が、Ｒｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも６６％が、Ｒｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも６７％が、Ｒｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも７０％が、Ｒｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも７５％が、Ｒｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも８０％が、Ｒｐである。一部の実施形態では、コア領域中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも８５％が、Ｒｐである。一部の実施形態では、コア領域中の各キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。

【０７７１】

一部の実施形態では、少なくとも１個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも２個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも３個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも４個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも５個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも６個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも７個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも８個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも９個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１０個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１１個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１２個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１３個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１４個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１５個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１６個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１７個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１８個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも１９個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも２０個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも２１個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、少なくとも2個のコア領域ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである。一部の実施形態では、Ｒｐヌクレオチド間結合は、連続的である。

【０７７２】

一部の実施形態では、コアは、１個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、３個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、４個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、６個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、７個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、８個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、９個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１０個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１１個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１２個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１３個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１４個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１６個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１７個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１８個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１９個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２０個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２１個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２２個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２３個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２４個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、３０個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、３５個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。

【０７７３】

一部の実施形態では、コアは、１個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、３個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、４個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、５個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、６個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、７個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、８個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、９個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１０個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１１個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１２個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１３個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１４個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１５個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１６個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１７個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１８個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、１９個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２０個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２１個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２２個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２３個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２４個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、２５個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、３０個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、コアは、３５個以上の２’－修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。

【０７７４】

一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィング（すなわちＸ－Ｙ－Ｘ）のモチーフは、たおえば５－１０－４などの数字として表される。これは、コアの５’－末端の方向のウィングが５塩基の長さであり、コア領域が１０塩基の長さであり、そしてコア領域の３’－末端の方向のウィング領域が４塩基の長さであることを意味する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、たとえば２－１６－２、３－１４－３、４－１２－４、５－１０－５、２－９－６、３－９－３、３－９－４、３－９－５、４－７－４、４－９－３、４－９－４、４－９－５、４－１０－５、４－１１－４、４－１１－５、５－７－５、５－８－６、８－７－５、７－７－６、５－９－３、５－９－５、５－１０－４、５－１０－５、６－７－６、６－８－５、および６－９－２などのいずれかである。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、７－７－６である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、８－７－５である。

【０７７５】

一部の実施形態では、ウィング－コアのモチーフは、５－１５、６－１４、７－１３、８－１２、９－１２などである。一部の実施形態では、コア－ウィングのモチーフは、５－１５、６－１４、７－１３、８－１２、９－１２などである。

【０７７６】

一部の実施形態では、かかるウィング－コア－ウィング（すなわち、Ｘ－Ｙ－Ｘ）のモチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合は、すべてキラルな修飾リン酸結合である。一部の実施形態では、かかるウィング－コア－ウィング（すなわち、Ｘ－Ｙ－Ｘ）のモチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合は、すべてキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、かかるウィング－コア－ウィングのモチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのキラルヌクレオチド間結合は、少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、５０、７０、８０、または９０％のキラルな修飾リン酸ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、かかるウィング－コア－ウィングのモチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのキラルヌクレオチド間結合は、少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、または９０％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、かかるウィング－コア－ウィングのモチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのキラルヌクレオチド間結合は、少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、５０、７０、８０、または９０％のＳｐ立体配置のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０７７７】

一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフの各ウィング領域は任意で、キラルな修飾リン酸ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフの各ウィング領域は任意で、キラルな修飾ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフの各ウィング領域は、キラルな修飾ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフの２個のウィング領域は、同じヌクレオチド間結合の立体化学を有する。一部の実施形態では、当該２個のウィング領域は、異なるヌクレオチド間結合の立体化学を有する。一部の実施形態では、ウィング中の各ヌクレオチド間結合は独立して、キラルヌクレオチド間結合である。

【０７７８】

一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は任意で、キラルな修飾リン酸ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は任意で、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを含有し、この場合にお

いて当該繰り返しパターンは、（Ｓｐ）ｍＲｐまたは Ｒｐ（Ｓｐ）ｍであり、式中、ｍは１～５０である。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを含有し、この場合において当該繰り返しパターンは、（Ｓｐ）ｍＲｐまたは Ｒｐ（Ｓｐ）ｍであり、式中、ｍは１～５０である。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを含有し、この場合において当該繰り返しパターンは、（Ｓｐ）ｍＲｐであり、式中、ｍは１～５０である。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを含有し、この場合において当該繰り返しパターンは、Ｒｐ（Ｓｐ）ｍであり、式中、ｍは１～５０である。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有し、この場合において当該繰り返しパターンは、（Ｓｐ）ｍＲｐまたは Ｒｐ（Ｓｐ）ｍであり、式中、ｍは１～５０である。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有し、この場合において当該繰り返しパターンは、（Ｓｐ）ｍＲｐであり、式中、ｍは１～５０である。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有し、この場合において当該繰り返しパターンは、Ｒｐ（Ｓｐ）ｍであり、式中、ｍは１～５０である。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有し、この場合において当該繰り返しパターンは、少なくとも３３％のＳ立体配置のヌクレオチド間結合を含有するモチーフである。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有し、この場合において当該繰り返しパターンは、少なくとも５０％のＳ立体配置のヌクレオチド間結合を含有するモチーフである。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有し、この場合において当該繰り返しパターンは、少なくとも６６％のＳ立体配置のヌクレオチド間結合を含有するモチーフである。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有し、この場合において当該繰り返しパターンは、ＲｐＲｐＳｐおよびＳｐＳｐＲｐから選択される繰り返し三重モチーフである。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有し、この場合において当該繰り返しパターンは、ＲｐＲｐＳｐの繰り返しである。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間結合の立体化学の繰り返しパターンを有し、この場合において当該繰り返しパターンは、ＳｐＳｐＲｐの繰り返しである。

【０７７９】

一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍＲｐまたは Ｒｐ（Ｓｐ）ｍを含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、Ｒｐ（Ｓｐ）ｍを含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍＲｐを含有する。一部の実施形態では、ｍは、２である。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、$Rp(Sp)_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、$(Sp)_2Rp(Sp)_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル

制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）$_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、ＲｐＳｐＲｐ（Ｓｐ）$_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、ＳｐＲｐＲｐ（Ｓｐ）$_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐを含有する。

【０７８０】

一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍＲｐまたはＲｐ（Ｓｐ）ｍを含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、Ｒｐ（Ｓｐ）ｍを含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍＲｐを含有する。一部の実施形態では、ｍは、２である。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）$_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）$_2$ＲｐＲｐ（Ｓｐ）$_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）$_2$ＲｐＲｐ（Ｓｐ）$_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、ＲｐＳｐＲｐ（Ｓｐ）$_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、ＳｐＲｐＲｐ（Ｓｐ）$_2$を含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐを含有する。

【０７８１】

本明細書において定義されるように、ｍは、１～５０である。一部の実施形態では、ｍは、１である。一部の実施形態では、ｍは、２－５０である。一部の実施形態において、ｍは、２、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態において、ｍは、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態において、ｍは、４、５、６、７または８である。一部の実施形態において、ｍは、５、６、７または８である。一部の実施形態において、ｍは、６、７または８である。一部の実施形態において、ｍは、７または８である。一部の実施形態では、ｍは、２である。一部の実施形態では、ｍは、３である。一部の実施形態では、ｍは、４である。一部の実施形態では、ｍは、５である。一部の実施形態では、ｍは、６である。一部の実施形態では、ｍは、７である。一部の実施形態では、ｍは、８である。一部の実施形態では、ｍは、９である。一部の実施形態では、ｍは、１０である。一部の実施形態では、ｍは、１１である。一部の実施形態では、ｍは、１２である。一部の実施形態では、ｍは、１３である。一部の実施形態では、ｍは、１４である。一部の実施形態では、ｍは、１５である。一部の実施形態では、ｍは、１６である。一部の実施形態では、ｍは、１７である。一部の実施形態では、ｍは、１８である。一部の実施形態では、ｍは、１９である。一部の実施形態では、ｍは、２０である。一部の実施

形態では、ｍは、２１である。一部の実施形態では、ｍは、２２である。一部の実施形態では、ｍは、２３である。一部の実施形態では、ｍは、２４である。一部の実施形態では、ｍは、２５である。一部の実施形態では、ｍは、２５よりも大きい。

【０７８２】

一部の実施形態では、繰り返しパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎであり、式中、ｎは１～１０であり、およびｍは独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎを含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎを含有する。一部の実施形態では、繰り返しパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであり、式中、ｎは１～１０であり、およびｍは独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する。一部の実施形態では、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｒｐ）（Ｓｐ）$_2$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｎ（Ｒｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_2$（Ｒｐ）である。

【０７８３】

一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔを含有する。一部の実施形態では、繰り返しパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔであり、式中、ｎは１～１０であり、ｔは１～５０であり、およびｍは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔを含有する。一部の実施形態では、繰り返しパターンは、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであり、式中、ｎは１～１０であり、ｔは１～５０であり、およびｍは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する。

【０７８４】

一部の実施形態では、繰り返しパターンは、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであり、式中、ｎは１～１０であり、ｔは１～５０であり、ＮｐはＲｐまたはＳｐであり、およびｍは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有する。一部の実施形態では、繰り返しパターンは、（Ｎｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔであり、式中、ｎは１～１０であり、ｔは１～５０であり、ＮｐはＲｐまたはＳｐであり、およびｍは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供

し、当該オリゴヌクレオチド型の骨格キラル中心のパターンは、（Ｎｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔを含有する。一部の実施形態では、本開示は、あるオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型のコア領域中の骨格キラル中心のパターンは、（Ｎｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔを含有する。一部の実施形態では、Ｎｐは、Ｒｐである。一部の実施形態では、Ｎｐは、Ｓｐである。一部の実施形態では、すべてのＮｐは、同じである。一部の実施形態では、すべてのＮｐは、Ｓｐである。一部の実施形態では、少なくとも１個のＮｐは、その他のＮｐと異なる。一部の実施形態では、ｔは、２である。

【０７８５】

本明細書に定義されるように、ｎは、１～１０である。一部の実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｎは、１である。一部の実施形態では、ｎは、２、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｎは、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｎは、４、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｎは、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｎは、６、７または８である。一部の実施形態では、ｎは、７または８である。一部の実施形態では、ｎは、１である。一部の実施形態では、ｎは、２である。一部の実施形態では、ｎは、３である。一部の実施形態では、ｎは、４である。一部の実施形態では、ｎは、５である。一部の実施形態では、ｎは、６である。一部の実施形態では、ｎは、７である。一部の実施形態では、ｎは、８である。一部の実施形態では、ｎは、９である。一部の実施形態では、ｎは、１０である。

【０７８６】

本明細書に定義されるように、ｔは、１～５０である。一部の実施形態では、ｔは、１である。一部の実施形態では、ｔは、２～５０である。一部の実施形態では、ｔは、２、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｔは、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｔは、４、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｔは、５、６、７または８である。一部の実施形態では、ｔは、６、７または８である。一部の実施形態では、ｔは、７または８である。一部の実施形態では、ｔは、２である。一部の実施形態では、ｔは、３である。一部の実施形態では、ｔは、４である。一部の実施形態では、ｔは、５である。一部の実施形態では、ｔは、６である。一部の実施形態では、ｔは、７である。一部の実施形態では、ｔは、８である。一部の実施形態では、ｔは、９である。一部の実施形態では、ｔは、１０である。一部の実施形態では、ｔは、１１である。一部の実施形態では、ｔは、１２である。一部の実施形態では、ｔは、１３である。一部の実施形態では、ｔは、１４である。一部の実施形態では、ｔは、１５である。一部の実施形態では、ｔは、１６である。一部の実施形態では、ｔは、１７である。一部の実施形態では、ｔは、１８である。一部の実施形態では、ｔは、１９である。一部の実施形態では、ｔは、２０である。一部の実施形態では、ｔは、２１である。一部の実施形態では、ｔは、２２である。一部の実施形態では、ｔは、２３である。一部の実施形態では、ｔは、２４である。一部の実施形態では、ｔは、２５である。一部の実施形態では、ｔは、２５よりも大きい。

【０７８７】

一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、５よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、６よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、７よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、８よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、９よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、１０よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、１１よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、１２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍ

およびｔの内の少なくとも１個は、１３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、１４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、１５よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、１６よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、１７よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、１８よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、１９よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、２０よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、２１よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、２２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、２３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、２４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの内の少なくとも１個は、２５よりも大きい。

【０７８８】

一部の実施形態では、ｍおよびｔのうちの１つひとつが、２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、５よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、６よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、７よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、８よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、９よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１０よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１１よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１５よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１６よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１７よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１８よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、１９よりも大きい。一部の実施形態では、ｍおよびｔの１つひとつが、２０よりも大きい。

【０７８９】

一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、５よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、６よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、７よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、８よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、９よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１０よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１１よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１５よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１６よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１７よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１８よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、１９よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、２０よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、２１よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、２２よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、２３よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、２４よりも大きい。一部の実施形態では、ｍとｔの合計は、２５よりも大きい。

【０７９０】

一部の実施形態では、ｎは１であり、ｍおよびｔのうちの少なくとも１個は１よりも大きい。一部の実施形態では、ｎは１であり、ｍおよびｔの各々は独立して、１よりも大きい。一部の実施形態では、ｍ＞ｎおよびｔ＞ｎである。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ

（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔは、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）$_2$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）$_2$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、ＳｐＲｐ（Ｓｐ）$_2$である。一部の実施形態では、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｎｐ）ｔＲｐ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｎｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｒｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、ＲｐＳｐＲｐ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、ＳｐＲｐＲｐ（Ｓｐ）ｍである。

【０７９１】

一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、ＳｐＲｐＳｐＳｐである。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）$_2$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_3$Ｒｐ（Ｓｐ）$_3$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_4$Ｒｐ（Ｓｐ）$_4$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）ｔＲｐ（Ｓｐ）$_5$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、ＳｐＲｐ（Ｓｐ）$_5$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）$_5$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_3$Ｒｐ（Ｓｐ）$_5$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_4$Ｒｐ（Ｓｐ）$_5$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍは、（Ｓｐ）$_5$Ｒｐ（Ｓｐ）$_5$である。

【０７９２】

一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔは、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）$_2$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔは、（Ｓｐ）$_3$Ｒｐ（Ｓｐ）$_3$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔは、（Ｓｐ）$_4$Ｒｐ（Ｓｐ）$_4$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔは、（Ｓｐ）ｍＲｐ（Ｓｐ）$_5$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔは、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）$_5$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔは、（Ｓｐ）$_3$Ｒｐ（Ｓｐ）$_5$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔは、（Ｓｐ）$_4$Ｒｐ（Ｓｐ）$_5$である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｔは、（Ｓｐ）$_5$Ｒｐ（Ｓｐ）$_5$である。

【０７９３】

一部の実施形態では、コア領域は、少なくとも１個のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、少なくとも１個のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、少なくとも１個のＲｐホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、少なくとも１個のＲｐホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、ただ１個のＲｐホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域のモチーフは、少なくとも２個のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、少なくとも２個のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、少なくとも２個のＲｐホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、少なくとも３個のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、少なくとも３個のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、少なくとも３個のＲｐホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、少なくとも３個のＲｐホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施

形態では、コア領域は、少なくとも４、５、６、７、８、９、または１０個のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、少なくとも４、５、６、７、８、９、または１０個のＲｐヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、コア領域は、少なくとも４、５、６、７、８、９、または１０個のＲｐホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフのコア領域は、少なくとも４、５、６、７、８、９、または１０個のＲｐホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。

【０７９４】

一部の実施形態では、ウィング領域は、コア領域とは異なる糖部分の２’－修飾を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、コア領域とは異なる同型の２’－修飾を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、コア領域には無い２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、コア領域には無い２’－Ｆのパターンを含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、コア領域とは異なる量の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、量は、２’－Ｆ修飾の数により測定される絶対値である。一部の実施形態では、量は、２’－Ｆ修飾の割合により測定される相対値である。一部の実施形態では、ウィング領域は、かかる２’－修飾の数および／または割合で測定される場合、コア領域に存在する２’－修飾よりも少ない量を含有するという点で、コア領域とは異なる。一部の実施形態では、ウィング領域は、コア領域中の２’－ＯＲ^{1}修飾よりも少ない量を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、コア領域中の２’－ＯＭｅ修飾よりも少ない量を含有する。一部の実施形態では、ウィング領域は、かかる２’－修飾の数および／または割合で測定される場合、コア領域に存在する非修飾糖部分よりも少ない量を含有するという点で、コア領域とは異なる。

【０７９５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上のウィング領域、およびコア領域を含有し、たとえば提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィングの構造を含有してもよい。一部の実施形態では、各ウィング領域は、コア領域とは異なる糖部分の２’－修飾を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は、コア領域とは異なる同型の２’－修飾を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は、コア領域には無い２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は、コア領域には無い２’－Ｆのパターンを含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は、コア領域とは異なる量の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、量は、２’－Ｆ修飾の数により測定される絶対値である。一部の実施形態では、量は、２’－Ｆ修飾の割合により測定される相対値である。一部の実施形態では、各ウィング領域は、かかる２’－修飾の数および／または割合で測定される場合、コア領域に存在する２’－修飾よりも少ない量を含有するという点で、コア領域とは異なる。一部の実施形態では、各ウィング領域は、コア領域中の２’－ＯＲ^{1}修飾よりも少ない量を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は、コア領域中の２’－ＯＭｅ修飾よりも少ない量を含有する。一部の実施形態では、各ウィング領域は、かかる２’－修飾の数および／または割合で測定される場合、コア領域に存在する非修飾糖部分よりも少ない量を含有するという点で、コア領域とは異なる。

【０７９６】

ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合において各ウィング領域の残基は、２’－修飾された残基である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合において各ウィング領域の残基は、２’－ＯＲ^{1}修飾された残基である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合において各ウィング領域の残基は、２’－ＭＯＥ修飾された残基である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合において各ウィング領域の残基は、２’－ＯＭｅ修飾された残基である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり

、この場合において各ウィング領域の残基は、２’－Ｆ修飾された残基である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合においてコア領域の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシド残基である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合においてすべてのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合においてすべてのヌクレオチド間結合は、キラルホスホロチオエート結合である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合において各ウィング領域の残基は、２’－修飾された残基であり、コア領域中の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシド残基であり、およびコア領域中のすべてのヌクレオチド間結合は、キラルホスホロチオエート結合である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合において各ウィング領域の残基は、２’－ＯＲ^{1}修飾された残基であり、コア領域中の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシド残基であり、およびコア領域中のすべてのヌクレオチド間結合は、キラルホスホロチオエート結合である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合において各ウィング領域の残基は、２’－ＭＯＥ修飾された残基であり、コア領域中の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシド残基であり、およびコア領域中のすべてのヌクレオチド間結合は、キラルホスホロチオエート結合である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合において各ウィング領域の残基は、２’－ＯＭｅ修飾された残基であり、コア領域中の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシド残基であり、およびコア領域中のすべてのヌクレオチド間結合は、キラルホスホロチオエート結合である。

【０７９７】

一部の実施形態では、「Ｘ」ウィング領域の残基は、２’－ＭＯＥ修飾された残基ではない。ある実施形態では、ウィング－コアのモチーフは、「Ｘ」ウィング領域の残基が２’－ＭＯＥ修飾された残基ではないモチーフである。ある実施形態では、コア－ウィングのモチーフは、「Ｘ」ウィング領域の残基が２’－ＭＯＥ修飾された残基ではないモチーフである。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、各「Ｘ」ウィング領域の残基が２’－ＭＯＥ修飾された残基ではないモチーフである。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、各「Ｘ」ウィング領域の残基が２’－ＭＯＥ修飾された残基ではない５－１０－５モチーフである。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合においてコア「Ｙ」領域の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシド残基である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合においてすべてのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、５－１０－５のモチーフであり、この場合においてすべてのヌクレオチド間結合は、キラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。ある実施形態では、ウィング－コア－ウィングのモチーフは、各「Ｘ」ウィング領域の残基は、２’－ＭＯＥ修飾された残基ではなく、コア「Ｙ」領域中の残基は、２’－デオキシリボヌクレオシドであり、およびすべてのヌクレオチド間結合は、キラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、５－１０－５モチーフである。

【０７９８】

一部の実施形態では、キラルな修飾リン酸結合は、キラルなホスホロチオエート結合、すなわちホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域は、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、すべてのキラルな修飾リン酸結合は、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約１０％、２０％、

３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約１０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約２０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約３０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約４０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約５０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約６０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約７０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約８０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約９０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約９５％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐ立体配置のものである。

【０７９９】

一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約１０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約２０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約３０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約４０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約５０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約６０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約７０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約８０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約９０％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の少なくとも約９５％のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。

【０８００】

一部の実施形態では、コア領域の約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約１０％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約２０％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約３０％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約４０％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約５０％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約６０％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約７０％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約８０％未

満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約９０％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域の約９５％未満のキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｒｐ立体配置のものである。一部の実施形態では、コア領域は、Ｒｐのキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合をただ１つ有する。一部の実施形態では、コア領域は、Ｒｐのキラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合をただ１つ有し、この場合においてすべてのヌクレオチド間結合が、キラルホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０８０１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ブロックマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含有するアルトマーである。一部の実施形態では、ブロックマーまたはアルトマーは、たとえば塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾、立体化学などの化学修飾（存在または非存在を含む）により定義づけられる。ブロック単位および／または交互に並ぶ単位に対する、化学修飾、立体化学、およびそれらのパターンの例としては、たとえばウィング、コア、オリゴヌクレオチドなどに関し記載されるものなど、本開示において記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、ブロックマーは、．．ＳＳ．．ＲＲ．．ＳＳ．．ＲＲ．．のパターンを含有する。一部の実施形態では、アルトマーは、ＳＲＳＲＳＲＳＲのパターンを含有する。

【０８０２】

一部の実施形態では、たとえばウィング、コア、ブロックなどの骨格キラル中心のパターンは、１個以上の（Ｒｐ）ｐ（Ｓｐ）ｘ（Ｒｐ）ｑ（Ｓｐ）ｙを含有し、式中、ｐ、ｘ、ｑ、ｙの各々は独立して０～５０であり、ｐ＋ｑ＞０、およびｘ＋ｙ＞０である。

【０８０３】

一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ単位、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ単位、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ単位の繰り返しを含有する。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＳｐＲｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＳｐＳｐＲｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＳｐＲｐＲｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＲｐＲｐＳｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。

【０８０４】

一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）ｘ－（全てＲｐまたは全てＳｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）ｙを含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（全てＲｐまたは全てＳｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）を含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｘ－（全てＳｐ）－（Ｒｐ）ｙを含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）－（全てＳｐ）－（Ｒｐ）を含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｘ－（全てＲｐ）－（Ｓｐ）ｙを含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）－（全てＲｐ）－（Ｓｐ）を含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）ｘ－（繰り返し（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）ｙを含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）を含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）ｘ－（繰り返し　ＳｐＳｐＲｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）ｙを含有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し　ＳｐＳｐＲｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）を

含有する。
【０８０５】
一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）ｘ－（全てＲｐまたは全てＳｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）ｙである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（全てＲｐまたは全てＳｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｘ－（全てＳｐ）－（Ｒｐ）ｙである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）－（全てＳｐ）－（Ｒｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｘ－（全てＲｐ）－（Ｓｐ）ｙである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）－（全てＲｐ）－（Ｓｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）ｘ－（繰り返し（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）ｙである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）ｘ－（繰り返し　ＳｐＳｐＲｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）ｙである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し　ＳｐＳｐＲｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）である。
【０８０６】
当分野の当業者であれば、標的転写産物の様々な領域が、提供される組成物および方法により標的化され得ることを理解する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、イントロン配列を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、エクソン配列を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、イントロン配列とエクソン配列を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、スプライシング部位にまでわたる配列を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、５’スプライシング部位、分岐点配列（ＢＰＳ：ｂｒａｎｃｈ　ｐｏｉｎｔ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ）、ポリピリミジン領域（ｐｙ　ｔａｃｔ）、３’スプライシング部位、イントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）、エクソンスプライシングサイレンサー（ＥＳＳ）、イントロンスプライシングエンハンサー（ＩＳＥ）、および／またはエクソンスプライシングエンハンサーの中に存在する配列、またはこれらを含有する配列を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、イントロン配列である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、エクソン配列である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、スプライシング部位にまでわたる配列である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、５’スプライシング部位、分岐点配列（ＢＰＳ：ｂｒａｎｃｈ　ｐｏｉｎｔ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ）、ポリピリミジン領域（ｐｙ　ｔａｃｔ）、３’スプライシング部位、イントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）、エクソンスプライシングサイレンサー（ＥＳＳ）、イントロンスプライシングエンハンサー（ＩＳＥ）、および／またはエクソンスプライシングエンハンサーの中に存在する配列、またはこれらを含有する配列である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、分岐点配列（ＢＰＳ：ｂｒａｎｃｈ　ｐｏｉｎｔ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ）、ポリピリミジン領域（ｐｙ　ｔａｃｔ）、イントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）、エクソンスプライシングサイレンサー（ＥＳＳ）、イントロンスプライシングエンハンサー（ＩＳＥ）、および／またはエクソンスプライシングエンハンサーの中に存在する配列である。
【０８０７】
当分野の通常の技能を有する当業者に理解されるように、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は特に、非常に多くの核酸ポリマーを標的とすることができる。たとえば一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、核酸配列の転写産物を標的とすることができ、この場合においてオリゴヌクレオチドの共通塩基配列（たとえば、あるオリゴヌクレオチド型の塩基配列）は、その転写産物の配列に対し相補的な配

列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し相補的な配列を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し相補的な配列である。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し１００％相補的な配列を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し１００％相補的な配列である。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、標的の配列に対し相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、標的の配列に対し相補的な配列を含有する。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、標的の配列に対し％相補的な配列である。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、標的の配列に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、標的の配列に対し１００％相補的な配列を含有する。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、標的の配列に対し１００％相補的な配列である。

【０８０８】

一部の実施形態では、本開示に記載されるように、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、新たな切断パターン、速い切断速度、高い切断度、高い切断選択性などを提供し得る。一部の実施形態では、提供される組成物は、対象内または集団内に存在する１個以上の類似配列を有する標的核酸配列からの転写産物を選択的に抑制する（例えば、切断する）ことができ、標的配列およびその類似配列の各々は、類似配列と比較して標的配列を定義する固有のヌクレオチドの特徴的な配列要素を含む。一部の実施形態では、たとえば標的配列は、野生型アレルまたは遺伝子のコピーであり、類似配列は、非常に類似した塩基配列を有する配列であり、たとえばＳＮＰ、突然変異などを有する配列である。

【０８０９】

一部の実施形態では、類似配列は、標的配列と６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％を越える配列相同性を有する。一部の実施形態において、標的配列は、１個以上の突然変異および／またはＳＮＰを含む核酸配列の疾患原因となるコピーであり、類似配列は、疾患原因とならないコピー（野生型）である。一部の実施形態において、標的配列は突然変異を含み、この場合において類似配列は、対応する野生型配列である。一部の実施形態において、標的配列は変異アレルであり、一方で類似配列は野生型アレルである。一部の実施形態において、標的配列は、疾患原因となるアレルに関連するＳＮＰを含み、一方で類似配列は、疾患原因となるアレルに関連しない同じＳＮＰを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％を越える配列相同性を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、５塩基対未満、４塩基対未満、３塩基対未満、２塩基対未満、またはたった１塩基対で異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、１つの突然変異部位またはＳＮＰ部位のみで異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、１つの突然変異部位のみで異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、ＳＮＰ部位のみで異なる。

【０８１０】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し相補的な配列を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し相補的な配列である。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対

し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列である。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し相補的な配列を含有する。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し相補的な配列である。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列を含有する。一部の実施形態では、コア中の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列である。

【０８１１】

特に本開示は、塩基配列は、オリゴヌクレオチドの特性に影響を与え得ると認識している。一部の実施形態では、ある塩基配列を有するオリゴヌクレオチドが、たとえばＲＮａｓｅＨを含む経路を介した標的の抑制に利用されるとき、当該塩基配列は標的の切断パターンに影響を与え得る。たとえば図３３において、異なる配列を有する構造的には類似な（すべてのホスホロチオエート結合、すべての立体化学）オリゴヌクレオチドが、異なる切断パターンを有し得ることを示している。一部の実施形態において、立体不規則的ではないオリゴヌクレオチド組成物（例えば、本開示において提供される特定のオリゴヌクレオチド組成物）の共通塩基配列とは、ＤＮＡオリゴヌクレオチド組成物または立体不規則的な全ホスホロチオエートオリゴヌクレオチド組成物に適用されるとき、ＤＮＡ組成物の切断パターン（ＤＮＡ切断パターン）および／または立体不規則的な全ホスホロチオエート組成物の切断パターン（立体不規則な切断パターン）は、特徴的な配列要素内またはその近傍の切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、内部または近傍の切断部位は、共通配列のコア領域に対して相補的な配列内にある。一部の実施形態において、内部または近傍の切断部位は、共通配列のコア領域に対して１００％相補的な配列内にある。

【０８１２】

一部の実施形態において、共通塩基配列は、そのＤＮＡ切断パターン中の特徴的な配列要素の内、または近傍に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、そのＤＮＡ切断パターン中の特徴的な配列要素の内に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、そのＤＮＡ切断パターン中の特徴的な配列要素の近傍に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、そのＤＮＡ切断パターン中の特徴的な配列要素の突然変異またはＳＮＰの近傍に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、そのＤＮＡ切断パターン中の突然変異の近傍に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、そのＤＮＡ切断パターン中のＳＮＰの近傍に切断部位を有する塩基配列である。

【０８１３】

一部の実施形態において、共通塩基配列は、その立体不規則的な切断パターン中の特徴的な配列要素の内、または近傍に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、その立体不規則的な切断パターン中の特徴的な配列要素の内に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、その立体不規則的な切断パターン中の特徴的な配列要素の近傍に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、その立体不規則的な切断パターン中の特徴的な配列要素の突然変異またはＳＮＰの近傍に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、その立体不規則的な切断パターン中の突然変異の近傍に切断部位を有する塩基配列である。一部の実施形態において、共通塩基配列は、その立体不規則的な切断パターン中のＳＮＰの近傍に切断部位を有する塩基配列である。

【０８１４】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、核酸配列に対して相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、核酸配列に対して１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患原因となる核酸配列に対して相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患原因となる核酸配列に対して１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患原因となる核酸配列の特徴的な配列要素に対し相補的な配列であるか、またはそれを含有し、その特徴的な配列は、疾患原因とならない核酸配列と、疾患原因となる核酸配列を識別する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患原因となる核酸配列の特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有し、その特徴的な配列は、疾患原因とならない核酸配列と、疾患原因となる核酸配列を識別する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患に関連した核酸配列に対して相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患に関連した核酸配列に対して１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患に関連した核酸配列の特徴的な配列要素に対し相補的な配列であるか、またはそれを含有し、その特徴的な配列は、疾患に関連しない核酸配列と、疾患に関連した核酸配列を識別する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患に関連した核酸配列の特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有し、その特徴的な配列は、疾患に関連しない核酸配列と、疾患に関連した核酸配列を識別する。

【０８１５】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、遺伝子に対して相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、遺伝子に対して１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、遺伝子の特徴的な配列要素に対し相補的な配列であるか、またはそれを含有し、当該特徴的な配列は、当該遺伝子と、当該遺伝子と相同性を共有する類似の配列を識別する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、遺伝子の特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有し、当該特徴的な配列は、当該遺伝子と、当該遺伝子と相同性を共有する類似の配列を識別する。一部の実施形態において、共通塩基配列は、標的遺伝子の特徴的な配列要素に対して相補的な配列であるか、またはそれを含有し、当該特徴的な配列は、当該遺伝子のその他のコピー、たとえば当該遺伝子の野生型のコピーや、当該遺伝子の別の変異型コピー中には存在しない突然変異を含有する。一部の実施形態において、共通塩基配列は、標的遺伝子の特徴的な配列要素に対して１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有し、当該特徴的な配列は、当該遺伝子のその他のコピー、たとえば当該遺伝子の野生型のコピーや、当該遺伝子の別の変異型コピー中には存在しない突然変異を含有する。

【０８１６】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＳＮＰを含有する配列に対して相補的な配列であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＳＮＰを含有する配列に対して相補的な配列であるか、またはそれを含有し、および当該共通塩基配列は、疾患に関連したＳＮＰに対し１００％相補的である。

【０８１７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中のキラルヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチド中の各キラルヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチド中の各キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。

【０８１８】

一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾塩基部分を含

有する。当分野の通常の技能を有する当業者には公知であり、および本開示に記載されるように、様々な修飾を当および／または部分に導入することができる。たとえば一部の実施形態では、修飾は、ＵＳ９００６１９８、ＷＯ２０１４／０１２０８１、およびＷＯ／２０１５／１０７４２５に記載される修飾であり、それら各々の糖修飾および塩基修飾は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０８１９】

一部の実施形態では、糖修飾は、２’－修飾である。普遍的に使用される２’－修飾としては限定されないが、２’－ＯＲ^{1}が挙げられ、式中、Ｒ^{1}は水素ではない。一部の実施形態では、修飾は２’－ＯＲであり、式中、Ｒは任意で置換される脂肪族である。一部の実施形態では、修飾は、２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、修飾は、２’－Ｏ－ＭＯＥである。一部の実施形態では、本開示は、特定のキラル的に純粋なヌクレオチド間結合の含有および／または配置は、修飾された骨格結合、塩基、および／または糖の使用を介して達成されるものと同等、またはより優れた安定性の改善をもたらし得ることを示す。一部の実施形態では、提供される組成物の提供される単一オリゴヌクレオチドは、糖上に修飾を有さない。一部の実施形態では、提供される組成物の提供される単一オリゴヌクレオチドは、糖の２’－位置上に修飾を有さない（すなわち、２’－位置の２個の基は、－Ｈ／－ＨまたはＨ／－ＯＨのいずれかである）。一部の実施形態では、提供される組成物の提供される単一オリゴヌクレオチドは、２’－ＭＯＥ修飾を１個も有さない。

【０８２０】

一部の実施形態では、２’－修飾は、－Ｏ－Ｌ－または－Ｌ－であり、それらは糖部分の２’－炭素を、糖部分の別の炭素に繋げる。一部の実施形態では、２’－修飾は、－Ｏ－Ｌ－または－Ｌ－であり、それらは糖部分の２’－炭素を、糖部分の４’－炭素に繋げる。一部の実施形態では、２’－修飾は、Ｓ－ｃＥｔである。一部の実施形態では、修飾糖部分は、ＬＮＡ部分である。。

【０８２１】

一部の実施形態では、２’－修飾は、－Ｆである。一部の実施形態では、２’－修飾は、ＦＡＮＡである。一部の実施形態では、２’－修飾は、ＦＲＮＡである。

【０８２２】

一部の実施形態では、糖修飾は、５’－修飾であり、たとえばＲ－５’－Ｍｅ、Ｓ－５’－Ｍｅなどである。

【０８２３】

一部の実施形態では、糖修飾は、糖の環のサイズを変化させる。一部の実施形態では、糖修飾は、ＦＨＮＡ中の糖部分である。

【０８２４】

一部の実施形態では、糖修飾は、糖部分を、別の環式部分または非環式部分と置き換える。このような部分の例は当分野に広く公知であり、限定されないが、モルホリオで（任意でそのホスホロジアミデート結合とともに）使用されるもの、グリコール核酸などが挙げられる。

【０８２５】

一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約２５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約３０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約３５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約４０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約４５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約５０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレ

オチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約５５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約６０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約６５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約７０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約７５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約８０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約８５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約９０％がＳｐ立体配置である。

【０８２６】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、それらは高い粗純度と高いジアステレオマー純度の組成物である。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、それらは高い粗純度の組成物である。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、それらは高いジアステレオマー純度の組成物である。

【０８２７】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、あるオリゴヌクレオチド型ではない組成物中のオリゴヌクレオチドが、当該オリゴヌクレオチド型の調製プロセスからの不純物、一部の例では、ある精製手順後の不純物であるという点で、実質的に純粋な当該ヌクレオチド型の調製物である。

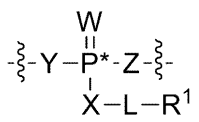
【０８２８】

一部の実施形態では、本開示は、当該組成物内のキラル結合リンに関し、１個以上のジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの構造を有するジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、キラル結合リンに関し、ジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を１個以上含有し、および１個以上のリン酸ジエステル結合を含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では本開示は、式Ｉの構造を有するジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を１個以上、およびリン酸ジエステル結合を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では本開示は、式Ｉ－ｃの構造を有するジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を１個以上、およびリン酸ジエステル結合を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態ではかかるオリゴヌクレオチドは、本出願に記載される、立体選択的オリゴヌクレオチド合成を使用することにより調製され、キラル結合リンに関して予め設計されたジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を形成する。

【０８２９】

ある実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、以下の式Ｉの構造を有する：

【化１４】



(**I**)

式中、各変数は、以下に定義され、および記載されるとおりである。一部の実施形態では、式Ｉの結合は、キラルである。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチ

ド間結合を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを提供し、およびこの場合において当該オリゴヌクレオチド内の式Ｉの個々のヌクレオチド間結合は、互いに異なるＰ－修飾を有する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを提供し、およびこの場合において、当該オリゴヌクレオチド内の式Ｉの個々のヌクレオチド間結合は、互いに異なる－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}を有する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを提供し、およびこの場合において、当該オリゴヌクレオチド内の式Ｉの個々のヌクレオチド間結合は、互いに異なるＸを有する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを提供し、およびこの場合において、当該オリゴヌクレオチド内の式Ｉの個々のヌクレオチド間結合は、互いに異なる－Ｌ－Ｒ^{1}を有する。

【０８３０】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチド型の組成物であるキラル制御された組成物中のオリゴヌクレオチドであり、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、当該型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、所定レベルの複数のオリゴヌクレオチドを含有する提供される組成物中のオリゴヌクレオチドであり、当該複数のオリゴヌクレオチドは、共通塩基配列、共通パターンの骨格結合、および共通パターンの骨格キラル中心を共有し、およびキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、共通塩基配列、共通パターンの骨格結合、および共通パターンの骨格キラル中心を共有する。

【０８３１】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、この場合において当該オリゴヌクレオチド内の個々のヌクレオチド間結合のうちの少なくとも２個は、互いに異なる立体化学、および／または互いに異なるＰ－修飾を有する。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、この場合において当該オリゴヌクレオチド内の個々のヌクレオチド間結合のうちの少なくとも２個は、互いに異なる立体化学を有し、およびこの場合において、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドの構造の少なくとも一部は、交互に並ぶ立体化学の繰り返しパターンにより特徴付けられる。

【０８３２】

一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供するものであり、この場合において当該オリゴヌクレオチド内の個々のヌクレオチド間結合のうちの少なくとも２個は、それらが自身の－ＸＬＲ^{1}部分に異なるＸ原子を有する点、および／またはそれらが自身の－ＸＬＲ^{1}部分に異なるＬ基を有する点、および／またはそれらが自身の－ＸＬＲ^{1}部分に異なるＲ^{1}原子を有する点で、互いに異なるＰ－修飾を有する。

【０８３３】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、この場合において当該オリゴヌクレオチド内の個々のヌクレオチド間結合のうちの少なくとも２個は、互いに異なる立体化学、および／または互いに異なるＰ－修飾を有し、当該オリゴヌクレオチドは、以下の式により表される構造を有する：

［Ｓ^{B}ｎ１Ｒ^{B}ｎ２Ｓ^{B}ｎ３Ｒ^{B}ｎ４．．．Ｓ^{B}ｎｘＲ^{B}ｎｙ］

式中：

各Ｒ^{B}は独立して、結合リンでＲ立体配置を有するヌクレオチド単位のブロックを表し；

各Ｓ^{B}は独立して、結合リンでＳ立体配置を有するヌクレオチド単位のブロックを表し；

ｎ１～ｎｙの各々は、ゼロまたは整数であり、少なくとも１個の奇数ｎと、少なくとも１個の偶数ｎが、ゼロではなく、それにより当該オリゴヌクレオチドは、互いに異なる立体化学を有する個々のヌクレオチド間結合を少なくとも２個含み：および

この場合においてｎ１～ｎｙの合計は、２～２００の間であり、一部の実施形態では、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１

８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５またはそれ以上からなる群から選択される下限と、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、および２００からなる群から選択される上限の間であり、当該上限は、当該下限よりも大きい。

【０８３４】

一部のかかる実施形態では、各ｎは、同じ値を有する。一部の実施形態では、各偶数ｎは、互いの偶数ｎと同じ値を有する。一部の実施形態では、各奇数ｎは、互いの奇数ｎと同じ値を有する。一部の実施形態では、少なくとも２個の偶数ｎは、互いに異なる値を有する。一部の実施形態では、少なくとも２個の奇数ｎは、互いに異なる値を有する。

【０８３５】

一部の実施形態では、少なくとも２個の隣接するｎは、互いに等しい。それにより提供されるオリゴヌクレオチドは、等しい長さのＳ立体化学結合と、Ｒ立体化学結合の隣接するブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、等しい長さのＳおよびＲの立体化学結合の繰り返しブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＳおよびＲの立体化学結合の繰り返しブロックを含み、そこで少なくとも２個のそのようなブロックは、互いに異なる長さのブロックである。一部のかかる実施形態では、各Ｓ立体化学ブロックは、同じ長さのブロックであり、各Ｒ立体化学ブロックの長さとは異なる長さのブロックであり、各Ｒ立体化学ブロックは互いに任意で同じ長さのブロックであっても良い。

【０８３６】

一部の実施形態では、少なくとも２個のスキップして隣接するｎは、互いに等しく、それにより、提供されるオリゴヌクレオチドは、第一の立体化学の結合のブロックを少なくとも２個含み、当該第一の立体化学の結合のブロックは、互いに長さが等しく、およびその他の立体化学の結合のブロックにより分離される。それら分離ブロックは、第一の立体化学のブロックと同じ長さまたは異なる長さのブロックであってもよい。

【０８３７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの末端で結合ブロックと関連したｎは、同じ長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、同じ結合立体化学の末端ブロックを有する。一部のかかる実施形態では、末端ブロックは、その他の結合立体化学の中間ブロックにより互いに分離される。

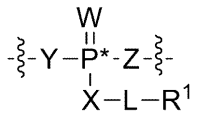
【０８３８】

一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーである。一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオスキップマーである。一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーである。一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。

【０８３９】

一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、上述のパターンのいずれかのオリゴヌクレオチドであり、およびＰ－修飾のパターンをさらに含有する。たとえば一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオスキップマーであり、およびＰ－修飾スキップマーである。一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーであり、およびＰ－修飾アルトマーである。一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーであり、およびＰ－修飾ブロックマーである。

【０８４０】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、たとえば式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］のオリゴヌクレオチドであり、独立して以下の式Ｉの構造を有する修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドである：
【化１５】



(**I**)

式中：
Ｐ＊は、不斉リン原子であり、ＲｐまたはＳｐのいずれかであり；
Ｗは、Ｏ、ＳまたはＳｅであり；
Ｘ、ＹおよびＺの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－R^{1}）－、またはＬであり；
Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状または分枝状の$C_{1}-C_{10}$アルキレンであり、この場合においてＬの１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して$C_{1}-C_{6}$アルキレン、$C_{1}-C_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、$C_{1}-C_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ；
R^{1}は、水素、Ｒ、または任意で置換される$C_{1}-C_{50}$脂肪族であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して$C_{1}-C_{6}$アルキレン、$C_{1}-C_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、$C_{1}-C_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_{2}Ｒ、または－SO_{2}Ｒであるか、または；
２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；
－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり；
各Ｒは、独立して、水素であるか、または$C_{1}-C_{6}$脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であり；および
各
【化１６】



は、独立してヌクレオシドとの結合を表す。
【０８４１】

一部の実施形態では、キラル制御さｒたオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾ヌクレオチド間リン結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、たとえばホスホロチオエート結合またはホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも２個のホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも３個のホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも４個のホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも５個のホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。そのような修飾ヌクレオチド間リン結合の例を本明細書にさらに記載する。

【０８４２】

一部の実施形態では、キラル制御さｒたオリゴヌクレオチドは、異なるヌクレオチド間リン結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも１個の修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも１個のホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも２個のホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも３個のホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも４個のホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも５個のホスホロチオエートトリエステル結合を含有する。そのような修飾ヌクレオチド間リン結合の例を本明細書にさらに記載する。

【０８４３】

一部の実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、キラル補助基を含有し、たとえばそれを使用して、反応の立体選択性を制御する。一部の実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、キラル補助基を含有しない。一部の実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、対象への投与まで、および／または対象への投与の間、意図的に維持される。

【０８４４】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、固形支持体に結合される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、固形支持体から切り離される。

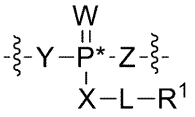
【０８４５】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも２個の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも２個の連続的なホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合を含有する。

【０８４６】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ブロックマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾ブロックマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、結合ブロックマーである。

【０８４７】
一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾アルトマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、結合アルトマーである。
【０８４８】
一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ユニマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ステレオユニマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾ユニマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、結合ユニマーである。
【０８４９】
一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。
【０８５０】
一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、スキップマーである。
【０８５１】
一部の実施形態では、本開示は、独立して式Ｉの構造を有する修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含有するオリゴヌクレオチドを提供する。
【化１７】



(**I**)

式中：
Ｐ＊は、不斉リン原子であり、ＲｐまたはＳｐのいずれかであり；
Ｗは、Ｏ、ＳまたはＳｅであり；
Ｘ、ＹおよびＺの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－、またはＬであり；
Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、この場合においてＬの１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、およびＣ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ；
Ｒ^{1}は、水素、Ｒ、または任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、およびＣ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、または－ＳＯ$_{2}$Ｒであるか、または；

２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；
－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり；
各Ｒは、独立して、水素であるか、またはC_1－C_6脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であり；および
各
【化１８】



は、独立してヌクレオシドとの結合を表す。
【０８５２】
一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。式（Ｉ）の構造を有するヌクレオチド間結合の例は当分野において広く公知であり、限定されないが、ＵＳ２０１１０２９４１２４、ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、ＵＳ２０１５０１９７５４０、ＷＯ２０１５１０７４２５、ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５４２、およびＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５９８に記載されるものなどが挙げられる。これら各々は参照により本明細書に組み込まれる。
【０８５３】
ヌクレオチド間結合の非限定的な例としては、当分野に報告されるものなどが挙げられ、限定されないが、以下のいずれかに記載されるものが挙げられる：Ｇｒｙａｚｎｏｖ，Ｓ．；Ｃｈｅｎ，Ｊ．－Ｋ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９４，１１６，３１４３，Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，２９８３，Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ５４：３６０７－３６３０，Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．５：５３０－５３１，Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１３：２５３－２５６，Ｍｅｓｍａｅｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．１９９４，３３，２２６，Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ ＴＲＥＮＤＳ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１：７４－８１，Ｓｃｈｕｌｔｚ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２４：２９６６，Ｔｓ’ｏ ｅｔ ａｌ．１９８８ Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．５０７：２２０，およびＶａｓｓｅｕｒ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９２，１１４，４００６；ならびに、Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ；Ｓａｎｇｈｖｉ ａｎｄ Ｃｏｏｋ，ｅｄｓ．，ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ ５８０：Ｃｈａｐｔｅｒｓ ３ ａｎｄ ４，４０－６５）に記載されるもの。
【０８５４】
一部の実施形態では、Ｐ＊は、不斉リン原子であり、ＲｐまたはＳｐのいずれかである。一部の実施形態では、Ｐ＊は、Ｒｐである。他の実施形態では、Ｐ＊は、Ｓｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を１個以上含有し、式中、各Ｐ＊は独立して、ＲｐまたはＳｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を１個以上含有し、式中、各Ｐ＊は、Ｒｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を１個以上含有し、式中、各Ｐ＊は、Ｓｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｐ＊は、Ｒｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｐ＊は、Ｓｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｐ＊は、Ｒｐであり、および式Ｉのヌクレ

オチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｐ＊は、Ｓｐである。

【０８５５】

一部の実施形態では、Ｗは、Ｏ、Ｓ、またはＳｅである。一部の実施形態では、ＷはＯである。一部の実施形態では、ＷはＳである。一部の実施形態では、ＷはＳｅである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、ＷはＯである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、ＷはＳである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、ＷはＳｅである。

【０８５６】

一部の実施形態では、各Ｒは独立して水素であるか、または$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０８５７】

いくつかの実施形態では、Ｒは水素である。一部の実施形態では、Ｒは、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０８５８】

一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される、直線状または分枝状のヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される、直線状または分枝状のペンチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される、直線状または分枝状のブチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される、直線状または分枝状のプロピルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるエチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるメチルである。

【０８５９】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、Ｒは置換フェニルである。一部の実施形態では、Ｒはフェニルである。

【０８６０】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるカルボシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{10}$カルボシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される単環式カルボシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロヘプチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロペンチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロブチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロプロピルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される二環式カルボシクリルである。

【０８６１】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるアリールである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される二環式アリール環である。

【０８６２】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄、または酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄、または酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、非置換の５～６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０８６３】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～３個

のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０８６４】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、ピロリル、フラニル、またはチエニルから選択される。

【０８６５】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。ある実施形態では、Ｒは、１個の窒素原子、および硫黄または酸素から選択される追加のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。Ｒ基の例としては、任意で置換されるピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、又はイソキサゾリルが挙げられる。

【０８６６】

一部の実施形態では、Ｒは、１～３個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、１～２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。ある実施形態では、Ｒは、１個の窒素を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。Ｒ基の例としては、任意で置換されるピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、またはテトラジニルが挙げられる。

【０８６７】

ある実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。ある実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるアザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。ある実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるアザインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾイミダゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾキサゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインダゾリルである。ある実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。

【０８６８】

ある実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるイソキノリニルである。１つの態様によると、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択さ

れる２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、キナゾリンまたはキノキサリンである。

【０８６９】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、非置換の３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【０８７０】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の酸素原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。

【０８７１】

ある実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。ある実施形態では、Ｒは、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキソラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキソランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、またはテトラヒドロチオピラニルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【０８７２】

ある実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の部分不飽和の単環式環である。ある実施形態では、Ｒは、任意で置換されるテトラヒドロピリジニル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、またはオキサゾリニル基である。

【０８７３】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインドリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるイソインドリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロキノリンである。一部の実

施形態では、Ｒは、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンである。

【０８７４】

一部の実施形態では、各Ｒ’は独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、または－ＳＯ$_2$Ｒであるか、または
同じ窒素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換される複素環またはヘテロアリール環を形成するか、または
同じ炭素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリールの環を形成する。

【０８７５】

一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、または－ＳＯ$_2$Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０８７６】

一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ’は、水素である。

【０８７７】

一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ’は、－ＣＯ$_2$Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ’は、－ＳＯ$_2$Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０８７８】

一部の実施形態では、同じ窒素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換される複素環またはヘテロアリール環を形成する。一部の実施形態では、同じ炭素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリールの環を形成する。

【０８７９】

一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンから選択される任意で置換される二価の環である。

【０８８０】

一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるフェニレンである。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるカルボシクリレンである。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるアリーレンである。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるヘテロアリーレンである。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるヘテロシクリレンである。

【０８８１】

一部の実施形態では、Ｘ、ＹおよびＸの各々は独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）－、またはＬであり、式中、ＬおよびＲ^{1}の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０８８２】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ－である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｘは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｘは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式中、Ｘは、－Ｏ－である式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個、および式中、Ｘは、－Ｓ－である式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個、含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式中、Ｘは、－Ｏ－である式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個、および式中、Ｘは、－Ｓ－である式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個、および、式中、Ｌは任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_1$－Ｃ$_1$

$_{0}$アルキレンである式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。

【０８８３】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ^{1}）－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ’）－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ）－である。一部の実施形態では、Ｘは、－ＮＨ－である。

【０８８４】

一部の実施形態では、Ｘは、Ｌである。一部の実施形態では、Ｘは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｘは、任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。一部の実施形態では、Ｘは任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレン、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルケニレンである。一部の実施形態では、Ｘは、メチレンである。

【０８８５】

一部の実施形態では、Ｙは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｓ－である。

【０８８６】

一部の実施形態では、Ｙは、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｎ（Ｒ^{1}）－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｎ（Ｒ’）－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｎ（Ｒ）－である。一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨ－である。

【０８８７】

一部の実施形態では、Ｙは、Ｌである。一部の実施形態では、Ｙは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｙは、任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。一部の実施形態では、Ｙは任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレン、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルケニレンである。一部の実施形態では、Ｙは、メチレンである。

【０８８８】

一部の実施形態では、Ｚは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｚは、－Ｓ－である。

【０８８９】

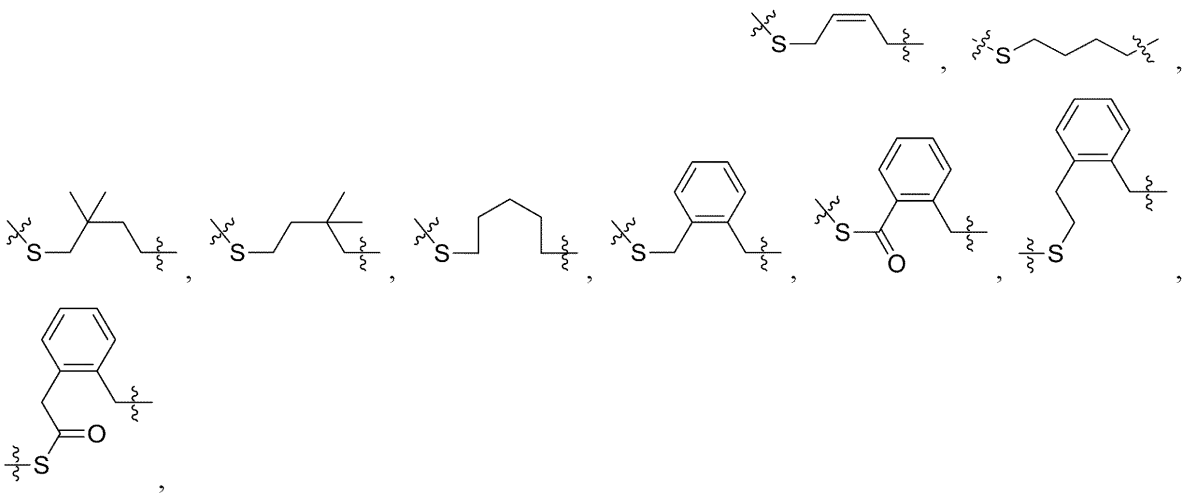
一部の実施形態では、Ｚは、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－である。一部の実施形態では、Ｚは、－Ｎ（Ｒ^{1}）－である。一部の実施形態では、Ｚは、－Ｎ（Ｒ’）－である。一部の実施形態では、Ｚは、－Ｎ（Ｒ）－である。一部の実施形態では、Ｚは、－ＮＨ－である。

【０８９０】
一部の実施形態では、Ｚは、Ｌである。一部の実施形態では、Ｚは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｚは、任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、またはＣ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。一部の実施形態では、Ｚは任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレン、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルケニレンである。一部の実施形態では、Ｚは、メチレンである。

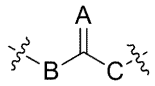
【０８９１】
一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。

【０８９２】
一部の実施形態では、Ｌは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｌは、任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。

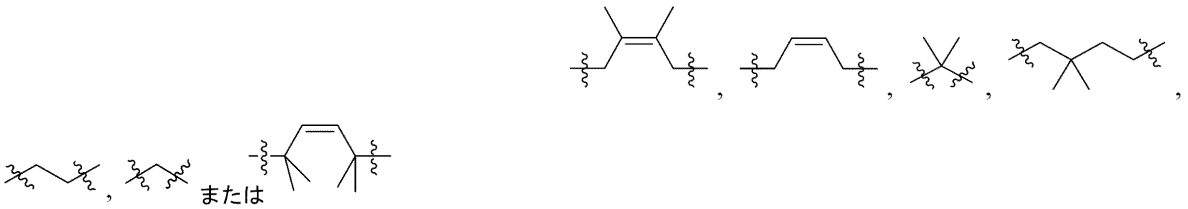
【０８９３】
一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｖ－の構造を有し、式中：
Ｌ^{1}は、
【化１９】



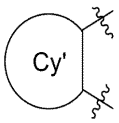
C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、カルボシクリレン、アリーレン、C_1－C_6ヘテロアルキレン、ヘテロシクリレン、およびヘテロアリーレンから選択される任意の置換基であり；
Vは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、Ｃ（Ｒ’）$_2$、－Ｓ－Ｓ－、－Ｂ－Ｓ－Ｓ－Ｃ－、
【化２０】



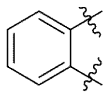
またはC_1－C_6アルキレン、アリーレン、C_1－C_6ヘテロアルキレン、ヘテロシクリレン、およびヘテロアリーレンから選択される任意の置換基から選択され；
Ａは、＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＲ’、または＝Ｃ（Ｒ’）$_2$であり；
ＢおよびＣの各々は独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、またはC_1－C_6アルキレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、もしくはヘテロアリーレンから選択される任意で置換される基であり；および
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０８９４】
一部の実施形態では、L^1は、
【化２１】



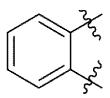
である。
【０８９５】
一部の実施形態では、L^1は、
【化２２】



であり、式中、環Ｃｙ’は、任意で置換されるアリーレン、カルボシクリレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンである。一部の実施形態では、L^1は任意で置換される
【化２３】

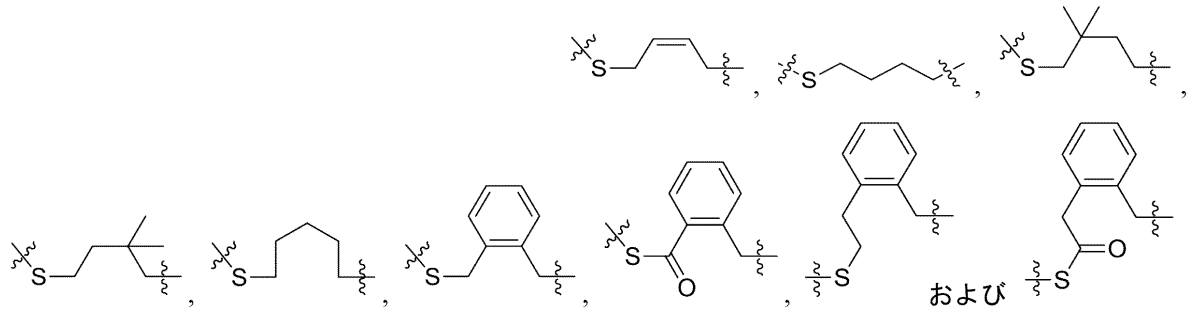


である。一部の実施形態では、L^1は
【化２４】



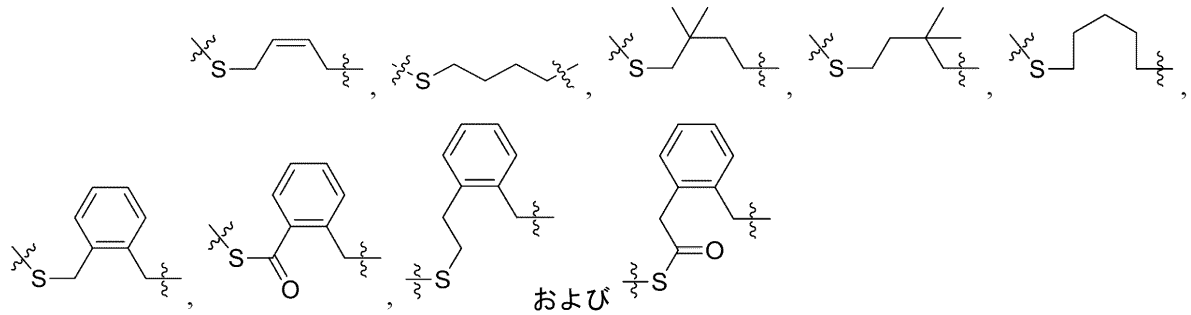
である。
【０８９６】
一部の実施形態では、L^1は、Ｚに繋がれている。一部の実施形態では、L^1は、

【化２５】



から選択される任意で置換される基であり、硫黄原子は、Ｖに繋がれている。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、

【化２６】

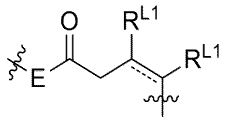


から選択される任意で置換される基であり、炭素原子は、Ｘに繋がれている。

【０８９７】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化２７】



式中：

Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－であり；

【化２８】

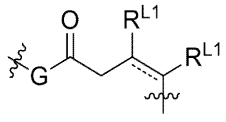
は、一重結合または二重結合であり；

２つのＲ^{Ｌ１}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成し；各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０８９８】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化２９】

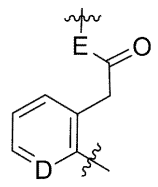


式中：

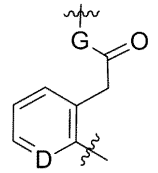
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；

【化３０】

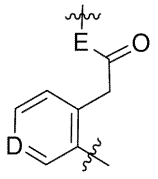
は、一重結合または二重結合であり；および
２つのR^{L1}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、C_3－C_{10}炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成する。
【０８９９】
一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：
【化３１】



式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（NO_2）－、＝Ｃ（CO_2－（C_1－C_6脂肪族））－、または＝Ｃ（CF_3）－であり；および
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０９００】
一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：
【化３２】

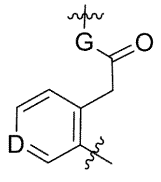


式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（NO_2）－、＝Ｃ（CO_2－（C_1－C_6脂肪族））－、または＝Ｃ（CF_3）－である。
【０９０１】
一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：
【化３３】

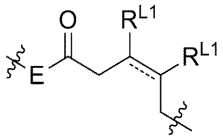


式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（NO_2）－、＝Ｃ（CO_2－（C_1－C_6脂肪族））－、または＝Ｃ（CF_3）－であり；および
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９０２】
一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：
【化３４】

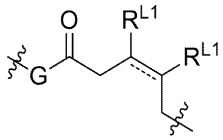


式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（NO_2）－、＝Ｃ（CO_2－（C_1－C_6脂肪族））－、または＝Ｃ（CF_3）－である。
【０９０３】
一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：
【化３５】



式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり；
【化３６】

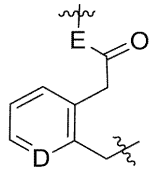
は、一重結合または二重結合であり；
２つのR^{L1}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、C_3－C_{10}炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成し；
および各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０９０４】
一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：
【化３７】



式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；
【化３８】

は、一重結合または二重結合であり；
２つのR^{L1}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、C_3－C_{10}炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成し；
および各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０９０５】
一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化３９】

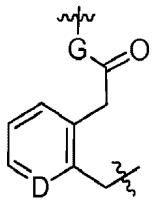


式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり；および
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９０６】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化４０】

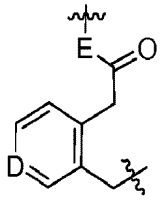


式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり；および
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９０７】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化４１】

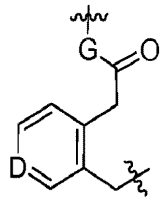


式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり；および
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９０８】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化４２】

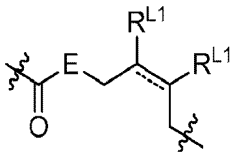


式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（NO_2）－、＝Ｃ（CO_2－（C_1－C_6脂肪族））－、または＝Ｃ（CF_3）－であり；および
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９０９】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化４３】



式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり；

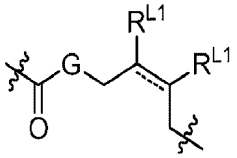
【化４４】

は、一重結合または二重結合であり；
２つのR^{L1}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、C_3－C_{10}炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成し；および各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９１０】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化４５】



式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；

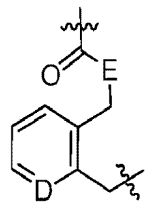
【化４６】

は、一重結合または二重結合であり；
２つのR^{L1}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、C_3－C_{10}炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成し；および各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９１１】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化４７】

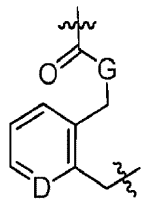


式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり；および
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９１２】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化４８】

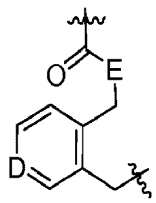


式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり；および
Ｒ’は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９１３】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化４９】

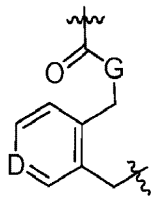


式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり；および
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９１４】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化５０】

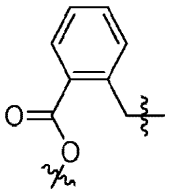


式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（NO_2）－、＝Ｃ（CO_2－（C_1－C_6脂肪族））－、または＝Ｃ（CF_3）－であり；および
Ｒ’は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９１５】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化５１】

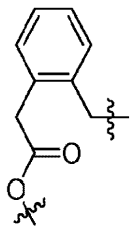


式中、フェニル環は任意で置換される。一部の実施形態では、フェニル環は置換されない。一部の実施形態では、フェニル環は置換される。

【０９１６】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化５２】

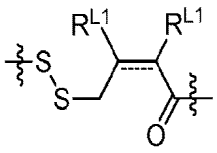


式中、フェニル環は任意で置換される。一部の実施形態では、フェニル環は置換されない。一部の実施形態では、フェニル環は置換される。

【０９１７】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化５３】

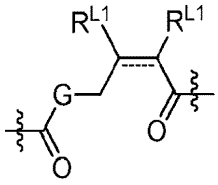


式中：

【化５４】

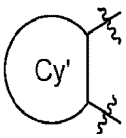
は、一重結合または二重結合であり；および
２つのR^{L1}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリー

ル、Ｃ３－Ｃ１０炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成する。
【０９１８】
一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：
【化５５】



式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり；
【化５６】

は、一重結合または二重結合であり；および
２つのＲ^Ｌ１は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、Ｃ３－Ｃ１０炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成する。
【０９１９】
一部の実施形態では、Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）２－であり、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’－である。一部の実施形態では、Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＨ－である。一部の実施形態では、Ｅは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｅは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｅは、－ＮＨ－である。
【０９２０】
一部の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’－であり、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＨ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－ＮＨ－である。
【０９２１】
一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ３－Ｇ－であり、式中：
Ｌ３は、任意で置換されるＣ１－Ｃ５のアルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、－Ｏ－、－Ｓ－，－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、または
【化５７】



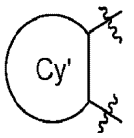
により置き換えられ；および
式中、Ｇ、Ｒ’および環Ｃｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０９２２】
一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ３－Ｓ－であり、式中、Ｌ３は上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ３－Ｏ－であり、式中、Ｌ３は上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ３－Ｎ（Ｒ’）－であり、式中、Ｌ３およびＲ’の各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ３－ＮＨ－であり、

式中、L^3およびR'の各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９２３】

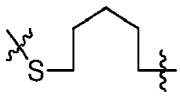
一部の実施形態では、L^3は、任意で置換されるC_5のアルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、または

【化５８】



により置き換えられ、ならびにR'および環Ｃｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、L^3は、任意で置換されるC_5アルキレンである。一部の実施形態では、－L^3－Ｇ－は、

【化５９】

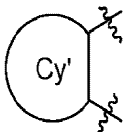


である。

【０９２４】

一部の実施形態では、L^3は、任意で置換されるC_4のアルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、または

【化６０】

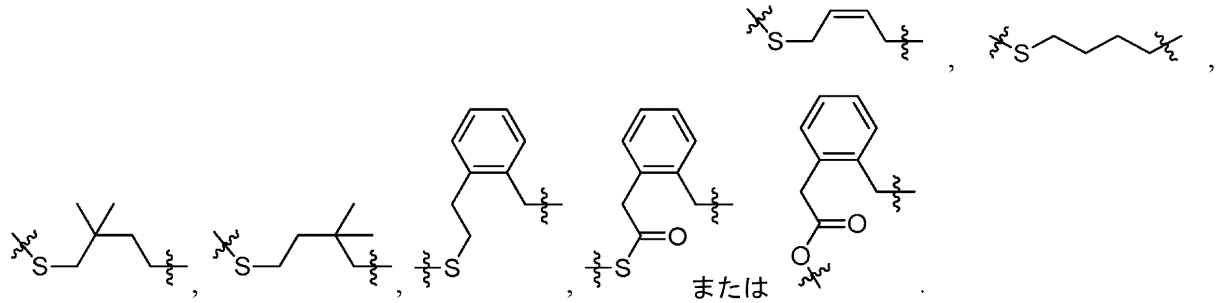


により置き換えられ、ならびにR'および環Ｃｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９２５】

一部の実施形態では、－L^3－Ｇ－は、

【化６１】

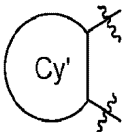


である。

【０９２６】

一部の実施形態では、L^3は、任意で置換されるC_3のアルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、または

【化６２】

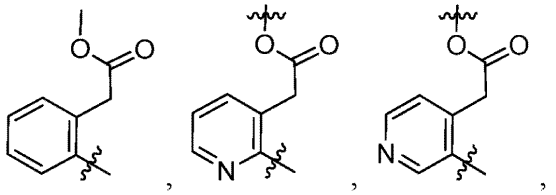


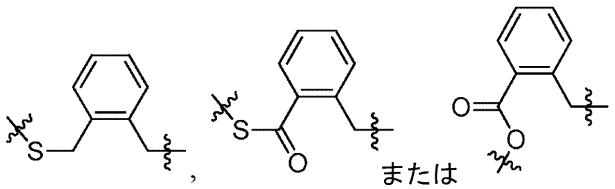
により置き換えられ、ならびにＲ’および環Ｃｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９２７】

一部の実施形態では、－Ｌ^{3}－Ｇ－は、

【化６３】





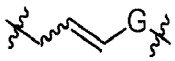
または

である。

【０９２８】

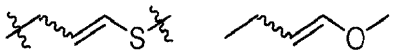
一部の実施形態では、Ｌは、

【化６４】



である。一部の実施形態では、Ｌは、

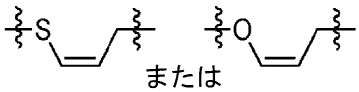
【化６５】



または

である。一部の実施形態では、Ｌは、

【化６６】



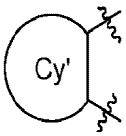
または

である。

【０９２９】

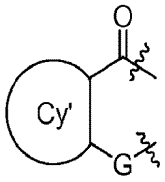
一部の実施形態では、Ｌ^{3}は、任意で置換されるＣ$_{2}$のアルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、または

【化６７】

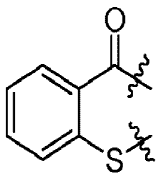


により置き換えられ、ならびにＲ’および環Ｃｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

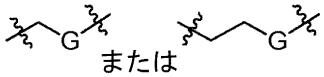
【０９３０】
一部の実施形態では、－Ｌ^{3}－Ｇ－は、
【化６８】



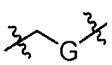
であり、式中、ＧおよびＣｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、
【化６９】



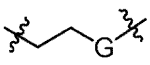
である。
【０９３１】
一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレンであり；およびＧは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレンであり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；およびＧは、Ｒ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は任意で置換されるメチレンであり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；およびＧは、Ｒ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}はメチレンであり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；およびＧは、Ｒ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－であり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；およびＧは、Ｒ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－であり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；およびＧは、Ｒ^{1}に繋がれている。
【０９３２】
一部の実施形態では、Ｌは
【化７０】



であり、式中、Ｇは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり、およびＧはＲ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは
【化７１】

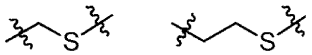


であり、式中、Ｇは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり、およびＧはＲ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは
【化７２】

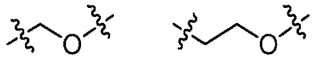


であり、式中、Ｇは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり、およびＧはＲ

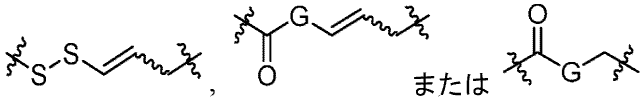
[1]に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは
【化７３】



であり、式中、硫黄原子はR[1]に繋がれている。一部の実施形態では、Lは
【化７４】

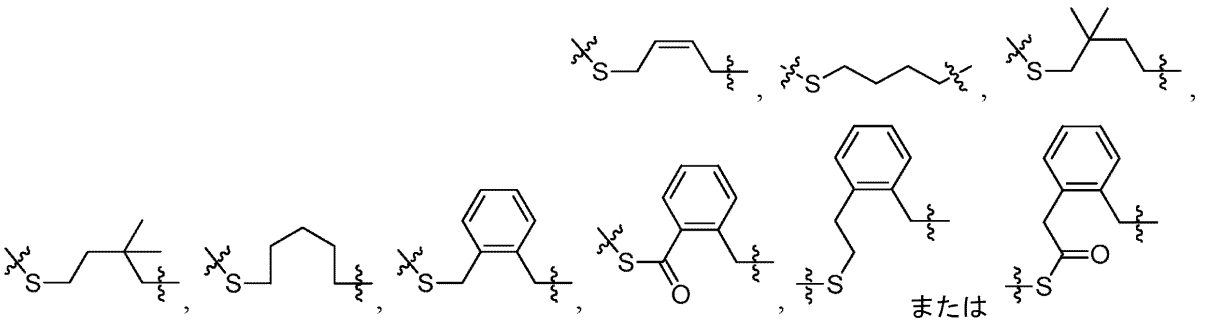


であり、式中、酸素原子はＲ[1]に繋がれている。
【０９３３】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化７５】



であり、式中、Ｇは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０９３４】
一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ[Ｌ３]－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ[Ｌ３]－であり、式中、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換される、直線状または分枝状のＣ[1]－Ｃ[9]アルキレンであり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルキレン、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）[2]－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）[2]－、－Ｓ（Ｏ）[2]Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）[2]－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、Ｒ’および‐Ｃｙ‐の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ[Ｌ３]－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ[Ｌ３]－であり、式中、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルキレンである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ[Ｌ３]－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ[Ｌ３]－であり、式中、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルケニレンである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ[Ｌ３]－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ[Ｌ３]－であり、式中、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルキレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルケニレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、一部の実施形態では、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換される－Ｓ－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルケニレン）－、－Ｓ－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－、－Ｓ－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－アリーレン－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－、－Ｓ－ＣＯ－アリーレン－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－、または－Ｓ－ＣＯ－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－アリーレン－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－である。
【０９３５】
一部の実施形態では、Ｌは、

【化７６】



である。

【０９３６】

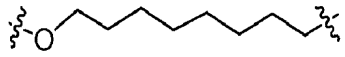
一部の実施形態では、Ｌは、

【化７７】



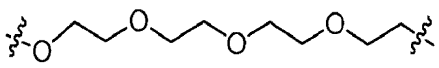
である。一部の実施形態では、Ｌは、

【化７８】



である。一部の実施形態では、

【化７９】



【０９３７】

一部の実施形態では、上記および本明細書に記載されるＬの実施形態における硫黄原子は、Ｘに繋がれる。一部の実施形態では、上記および本明細書に記載されるＬの実施形態における硫黄原子は、R^1に繋がれる。

【０９３８】

一部の実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｒ、または任意で置換されるC_1－C_{50}脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｒまたは任意で置換されるC_1－C_{10}脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９３９】

一部の実施形態では、R^1は、水素である。一部の実施形態では、R^1は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｆである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｃｌ

である。一部の実施形態では、R^1は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｉである。

【０９４０】

一部の実施形態では、R^1は、Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９４１】

一部の実施形態では、R^1は、水素である。一部の実施形態では、R^1は、C_1－C_{50}の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０９４２】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{10}脂肪族である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_6脂肪族である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のヘキシルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のペンチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のブチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のプロピルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるエチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるメチルである。

【０９４３】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、R^1は、置換フェニルである。一部の実施形態では、R^1は、フェニルである。

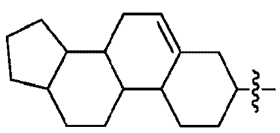
【０９４４】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるカルボシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_3－C_{10}カルボシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される単環式カルボシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロヘプチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロヘキシルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロペンチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロブチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロプロピルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される二環式カルボシクリルである。

【０９４５】

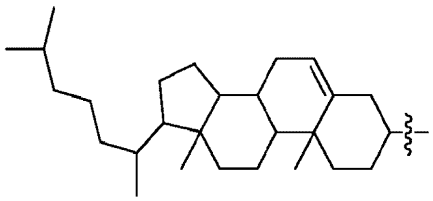
一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{50}多環式炭化水素である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{50}の多環式炭化水素であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される

【化８０】



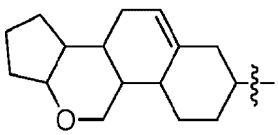
である。一部の実施形態では、R^1は、

【化８１】



である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、任意で置換される

【化８２】

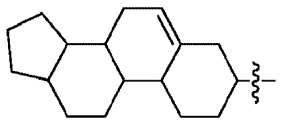
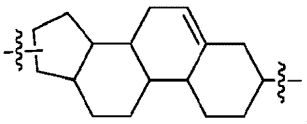
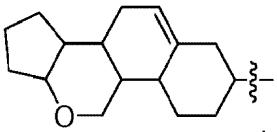
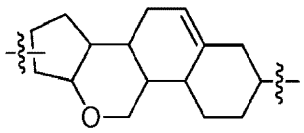


である。

【０９４６】

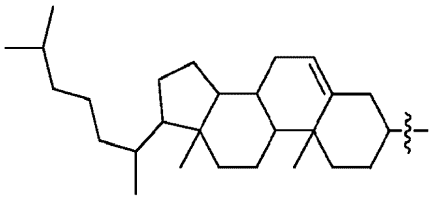
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１個以上の任意で置換される多環式炭化水素部分を含有する、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１個以上の任意で置換される多環式炭化水素部分を含有する、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１個以上の任意で置換される

【化８３】


,

,

または

.

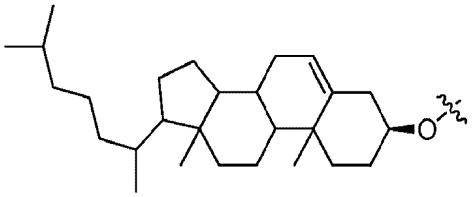
を含有する、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$の脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化８４】



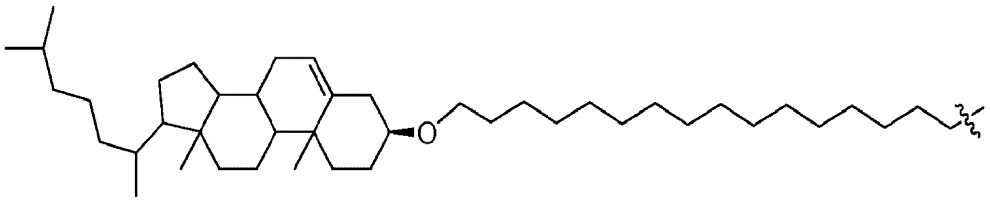
である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化８５】



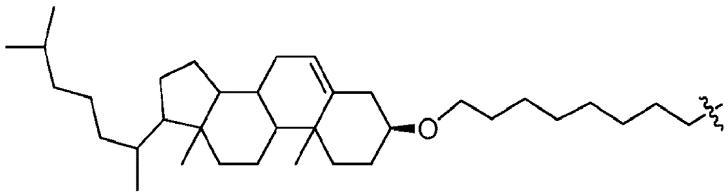
である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、

【化８６】



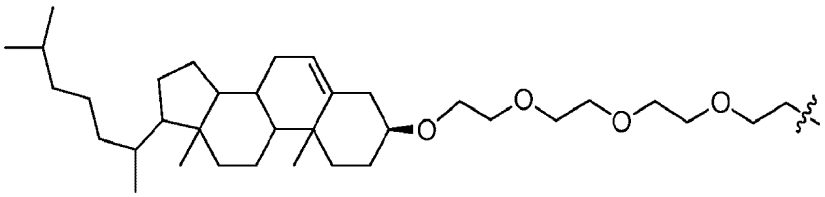
である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、

【化８７】



である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、

【化８８】



である。

【０９４７】

一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換されるアリールである。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換される二環式アリール環である。

【０９４８】

一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換されるヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、硫黄、または酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、硫黄、または酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、非置換の５～６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０９４９】

一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０９５０】

一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、または硫黄から選択される１個のヘテロ原

子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、ピロリル、フラニル、またはチエニルから選択される。

【０９５１】

一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。ある実施形態では、R^1は、１個の窒素原子、および硫黄または酸素から選択される追加のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。R^1基の例としては、任意で置換されるピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、またはイソキサゾリルが挙げられる。

【０９５２】

一部の実施形態では、R^1は、１～３個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール環である。他の実施形態では、R^1は、１～２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。ある実施形態では、R^1は、１個の窒素を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。R^1基の例としては、任意で置換されるピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、またはテトラジニルが挙げられる。

【０９５３】

ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるインドリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるアザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるアザインドリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるベンゾイミダゾリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるベンゾキサゾリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるインダゾリルである。ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。

【０９５４】

ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるキノリニルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるイソキノリニルである。１つの態様によると、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、キナゾリンまたはキノキサリンである。

【０９５５】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子

を有する、任意で置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、非置換の３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【０９５６】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、２個の酸素原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。

【０９５７】

ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。ある実施形態では、R^1は、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキソラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキソランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、またはテトラヒドロチオピラニルである。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【０９５８】

ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の部分不飽和の単環式環である。ある実施形態では、R^1は、任意で置換されるテトラヒドロピリジニル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、またはオキサゾリニル基である。

【０９５９】

一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるインドリニルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるイソインドリニルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロキノリンである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンである。

【０９６０】

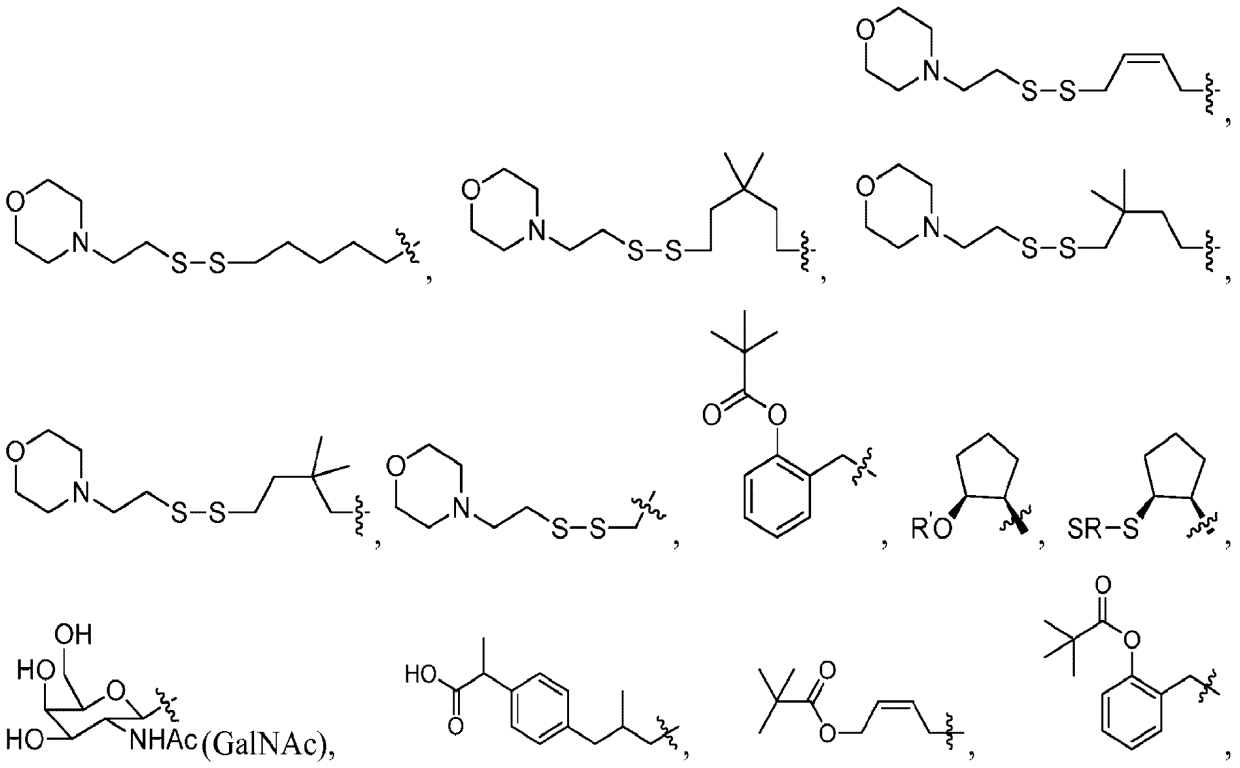
一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{10}の脂肪族であり、式中、

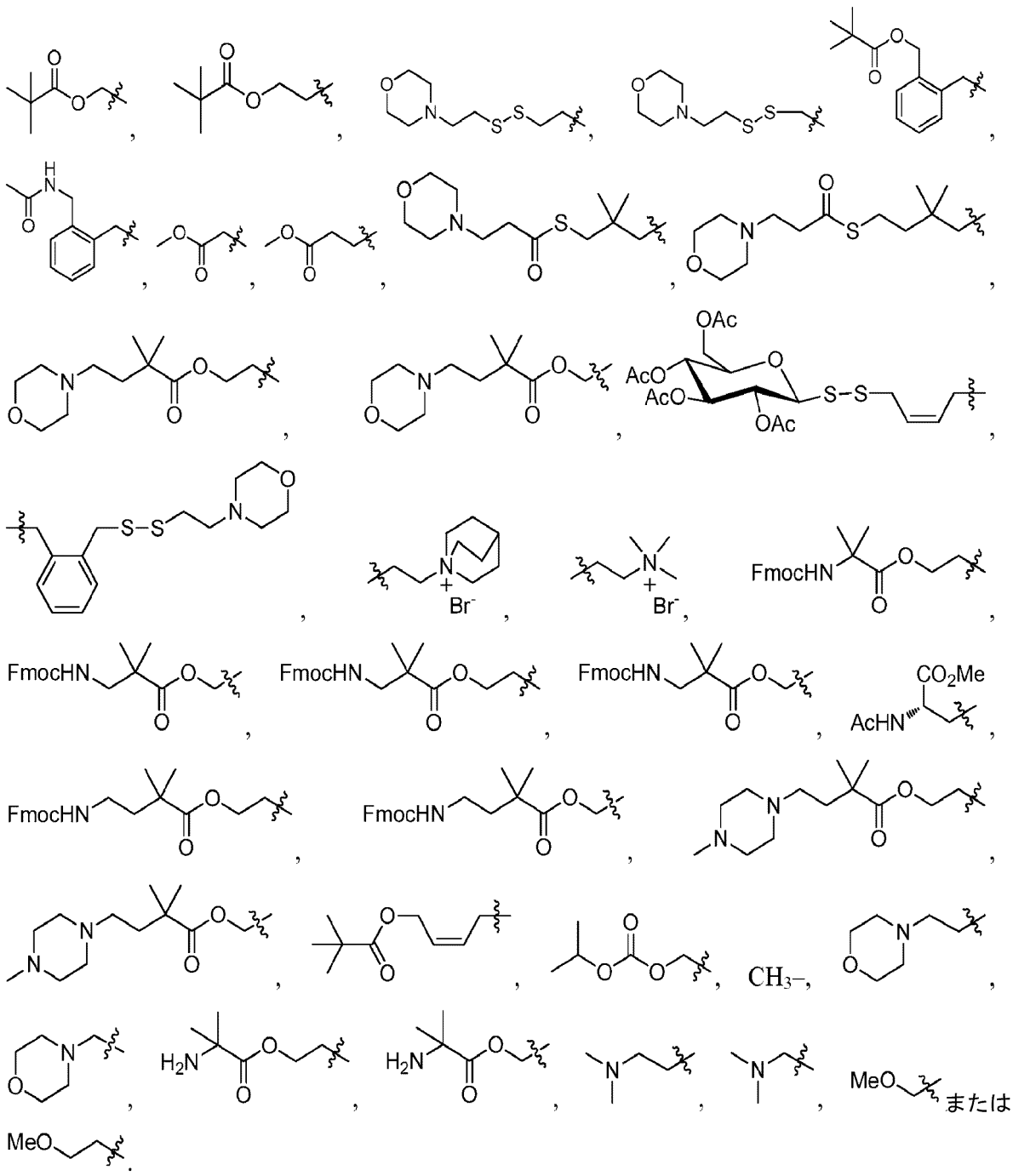
１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意の－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意の－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９６１】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化８９】



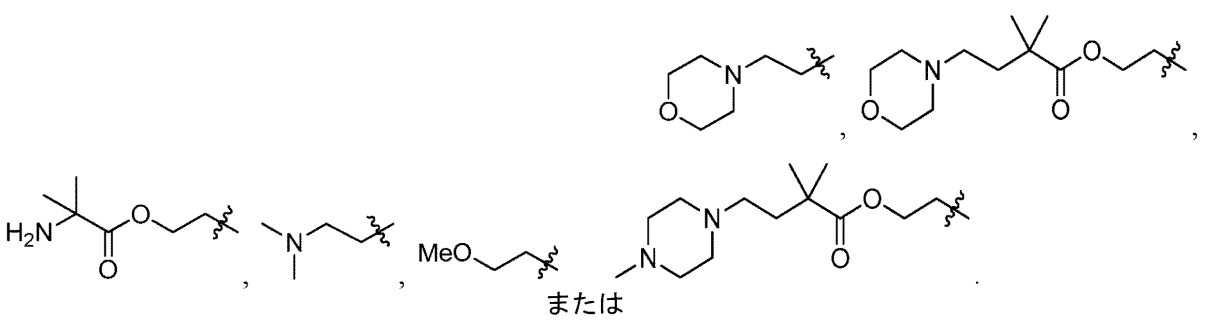


である。

【０９６２】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{3}$－、

【化９０】

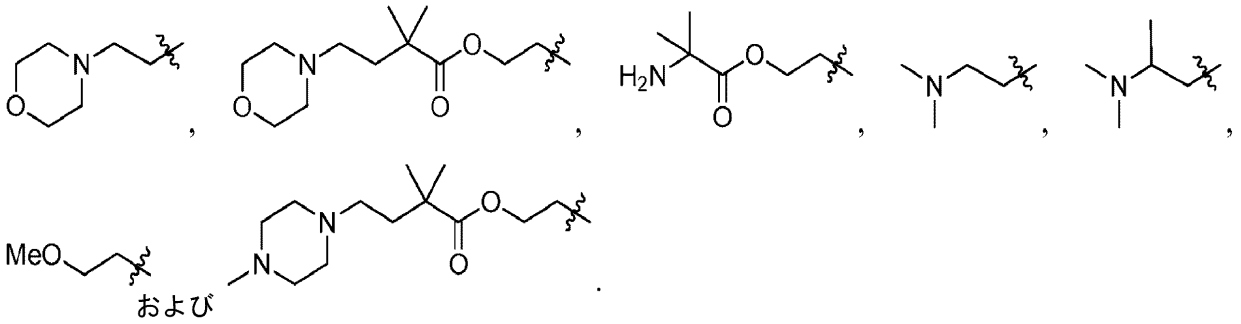


である。

【０９６３】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｌに繋がれている、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－部分を含有する。かかるＲ^{1}基の例を以下に図示する：

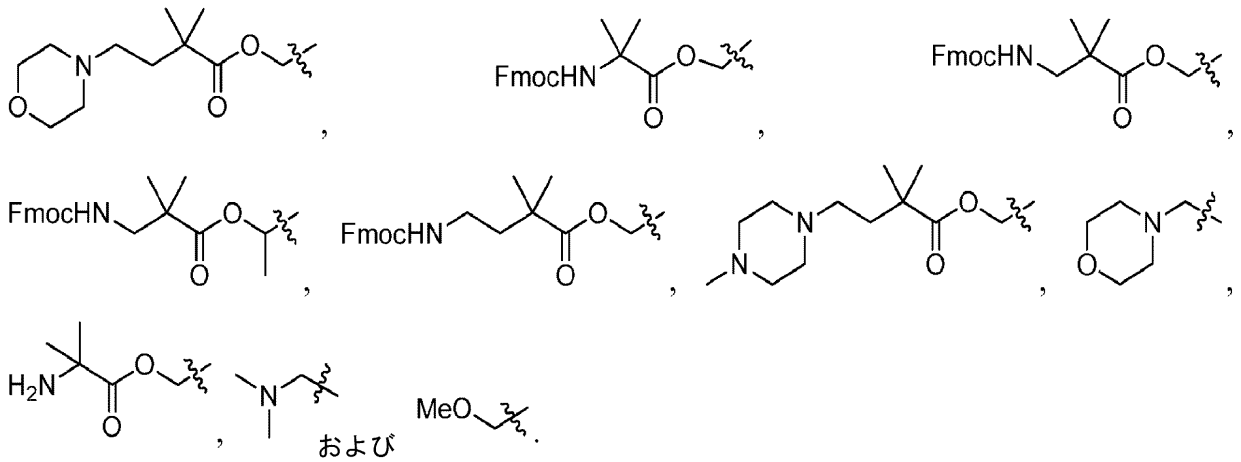
【化９１】



【０９６４】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｌに繋がれている、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）－部分を含有する。かかるＲ^{1}基の例を以下に図示する：

【化９２】



【０９６５】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、Ｒ^{Ｌ２}は任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{9}$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、Ｒ’および－Ｃｙ－の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、硫黄原子は、Ｌ基中の硫黄原子と結合される。

【０９６６】

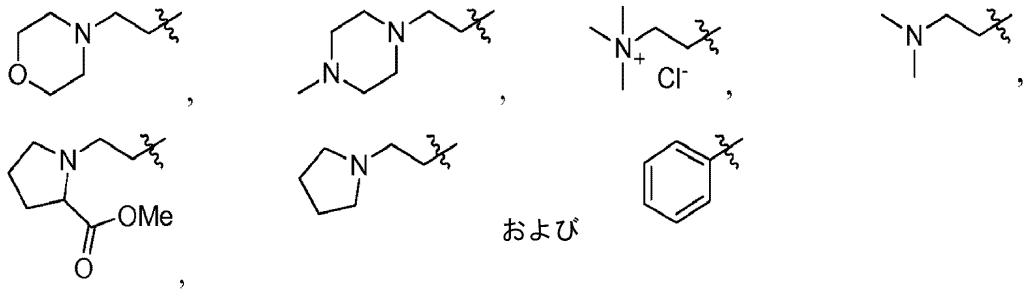
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、Ｒ^{Ｌ２}は任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{9}$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ

（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、Ｒ’および－Ｃｙ－の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）－R^{L2}であり、式中、カルボニル基は、Ｌ基中のＧと結合される。一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）－R^{L2}であり、式中、カルボニル基は、Ｌ基中の硫黄原子と結合される。

【０９６７】

一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$アルキルである。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$アルケニルである。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$アルキニルである。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、－Ｃｙ－または－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、－Ｃｙ－により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるヘテロシクリレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるアリーレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるヘテロアリーレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_3$－Ｃ$_{10}$カルボシクリレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、２個のメチレン単位が任意で、および独立して、－Ｃｙ－または－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、２個のメチレン単位が任意で、および独立して、－Ｃｙ－または－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる。R^{L2}基の例を以下に図示する：

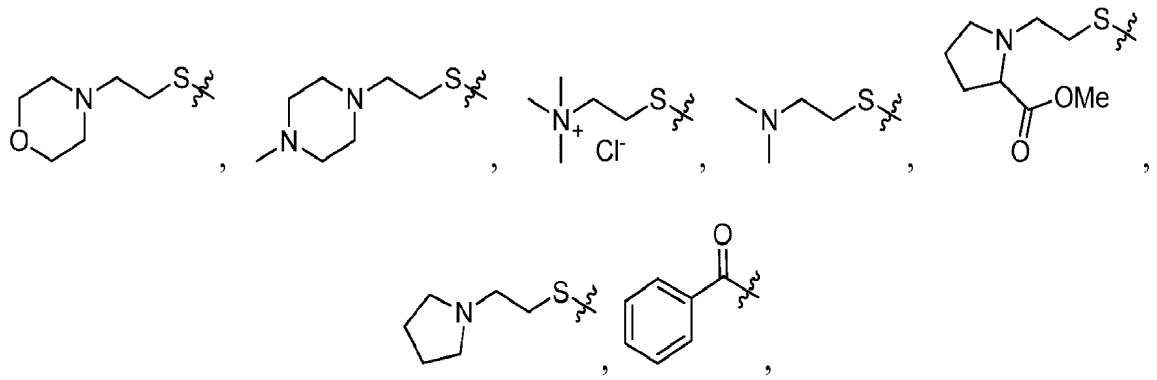
【化９３】



【０９６８】

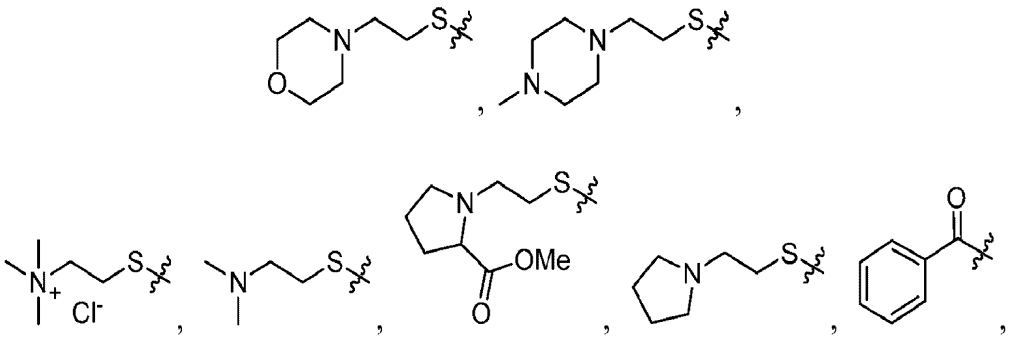
一部の実施形態では、R^1は、水素であるか、または

【化９４】



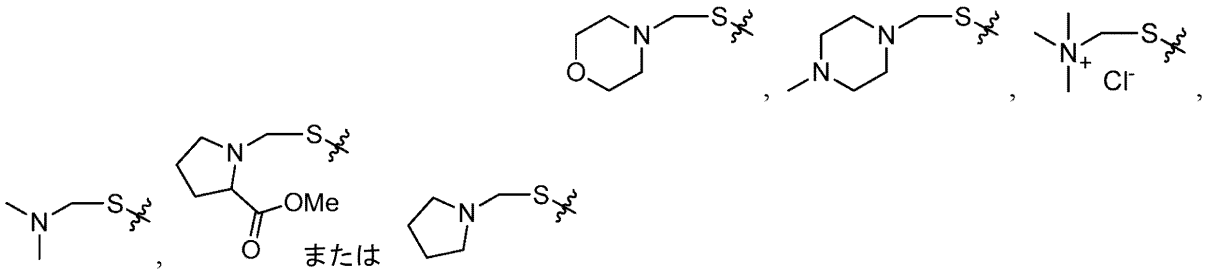
－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族、アリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化９５】



または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化９６】



である。

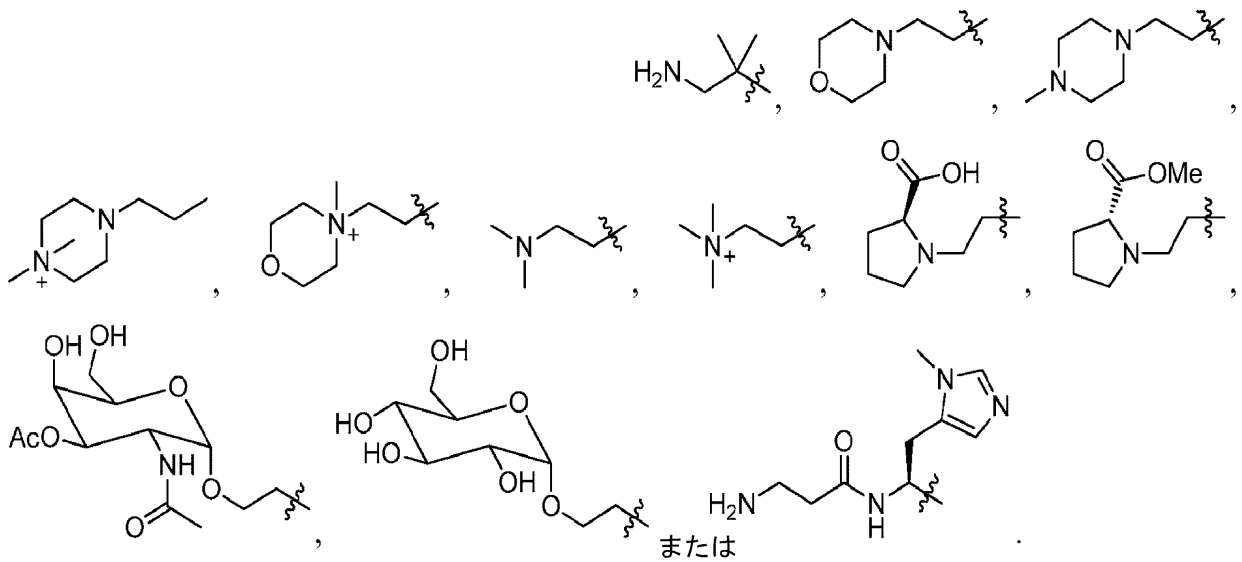
【０９６９】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択される、任意で置換される基である。

【０９７０】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化９７】



である。

【０９７１】

一部の実施形態では、上記および本明細書に記載されるＲ^{1}の実施形態における硫黄原子は、上記および本明細書に記載されるＬの実施形態における、硫黄原子、Ｇ、Ｅ、また

は－Ｃ（Ｏ）－部分と結合される。一部の実施形態では、上記および本明細書に記載されるＲ^{1}の実施形態における－Ｃ（Ｏ）－部分は、上記および本明細書に記載されるＬの実施形態における、硫黄原子、Ｇ、Ｅ、または－Ｃ（Ｏ）－部分と結合される。

【０９７２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、上記および本明細書に記載されるＬの実施形態ならびにＲ^{1}の実施形態の任意の組み合わせである。

【０９７３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{3}－Ｇ－Ｒ^{1}であり、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９７４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{4}－Ｇ－Ｒ^{1}であり、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９７５】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{3}－Ｇ－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

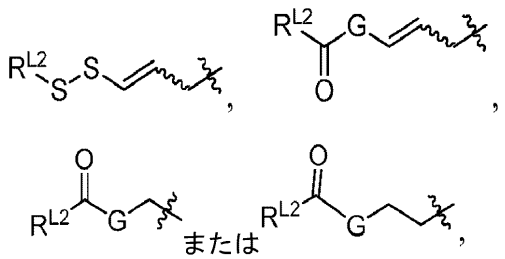
【０９７６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{3}－Ｇ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９７７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化９８】



であり、式中、Ｒ^{Ｌ２}は、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{9}$の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、および各Ｇは、独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

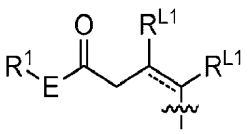
【０９７８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｒ^{Ｌ３}－Ｓ－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｒ^{Ｌ３}－Ｃ（Ｏ）－Ｓ－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９７９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化９９】

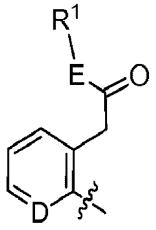


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１００】

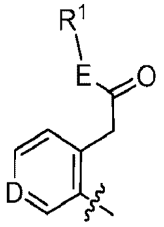


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８１】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１０１】

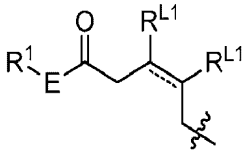


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１０２】

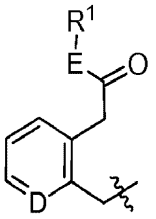


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１０３】

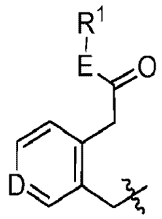


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１０４】

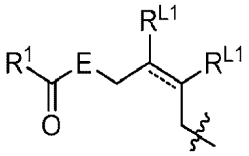


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８５】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１０５】

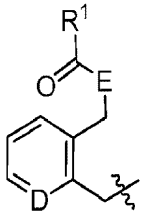


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１０６】

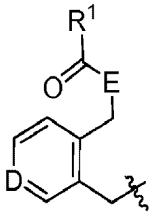


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１０７】

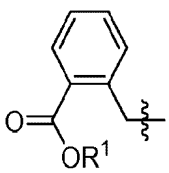


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１０８】

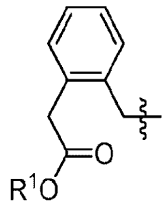


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９８９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１０９】

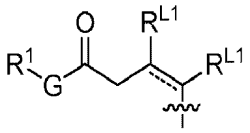


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１０】

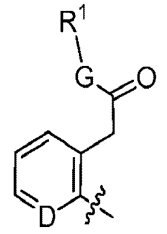


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９１】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１１】

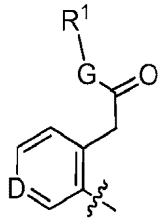


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１２】

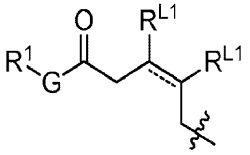


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１３】

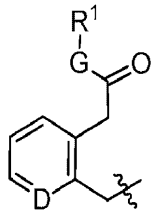


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１４】

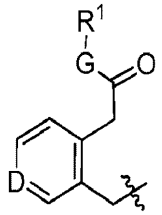


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９５】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１５】

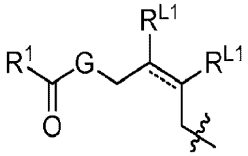


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１６】

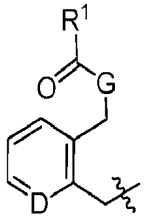


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１７】

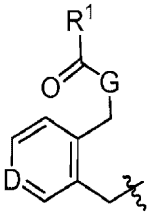


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１８】

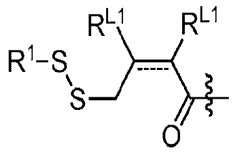


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０９９９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１１９】

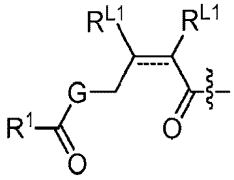


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１０００】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化１２０】

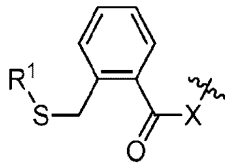


式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１００１】

一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化１２１】



式中：

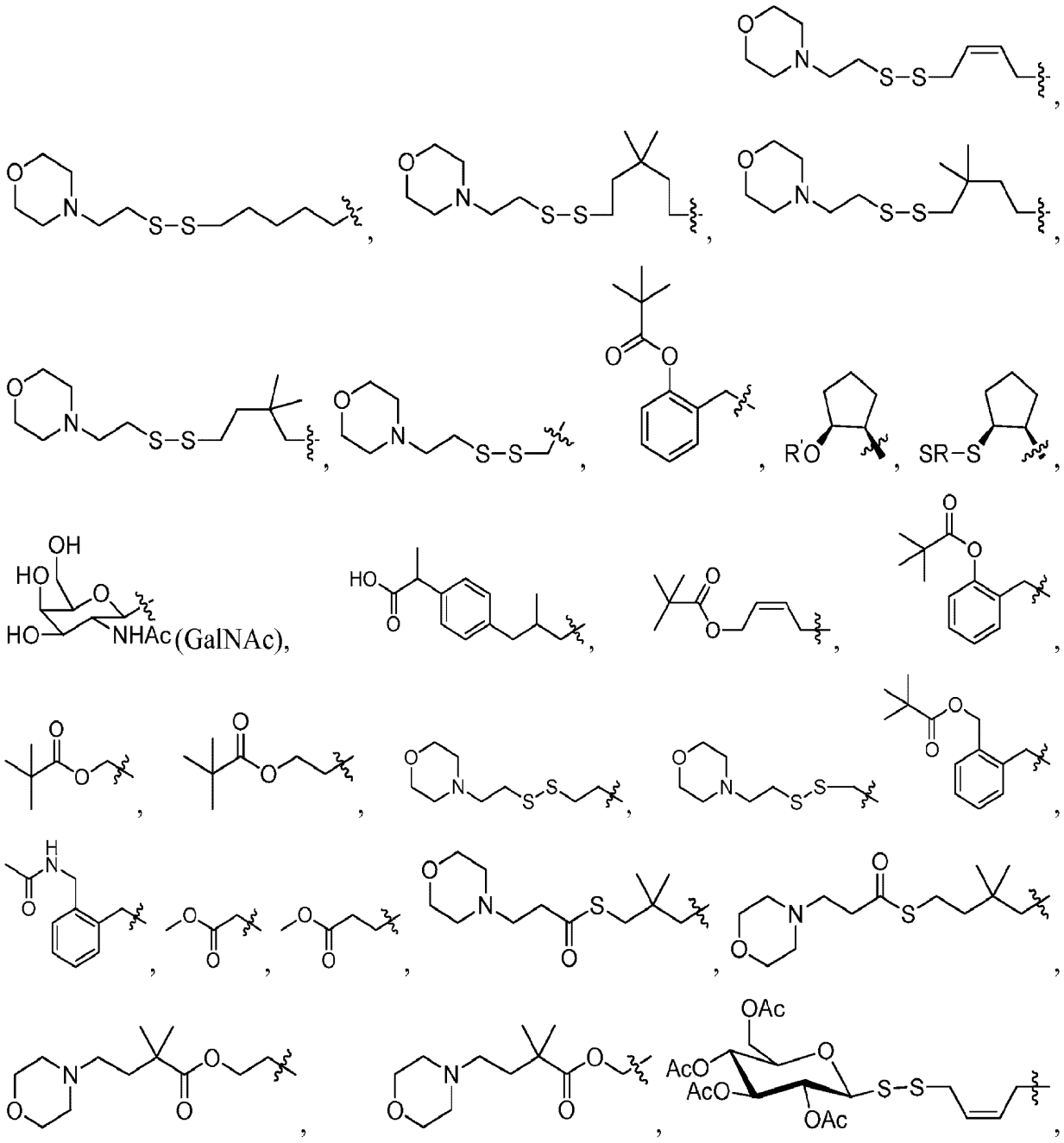
フェニル環は任意で置換され、および

各Ｒ^{1}およびＸは独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

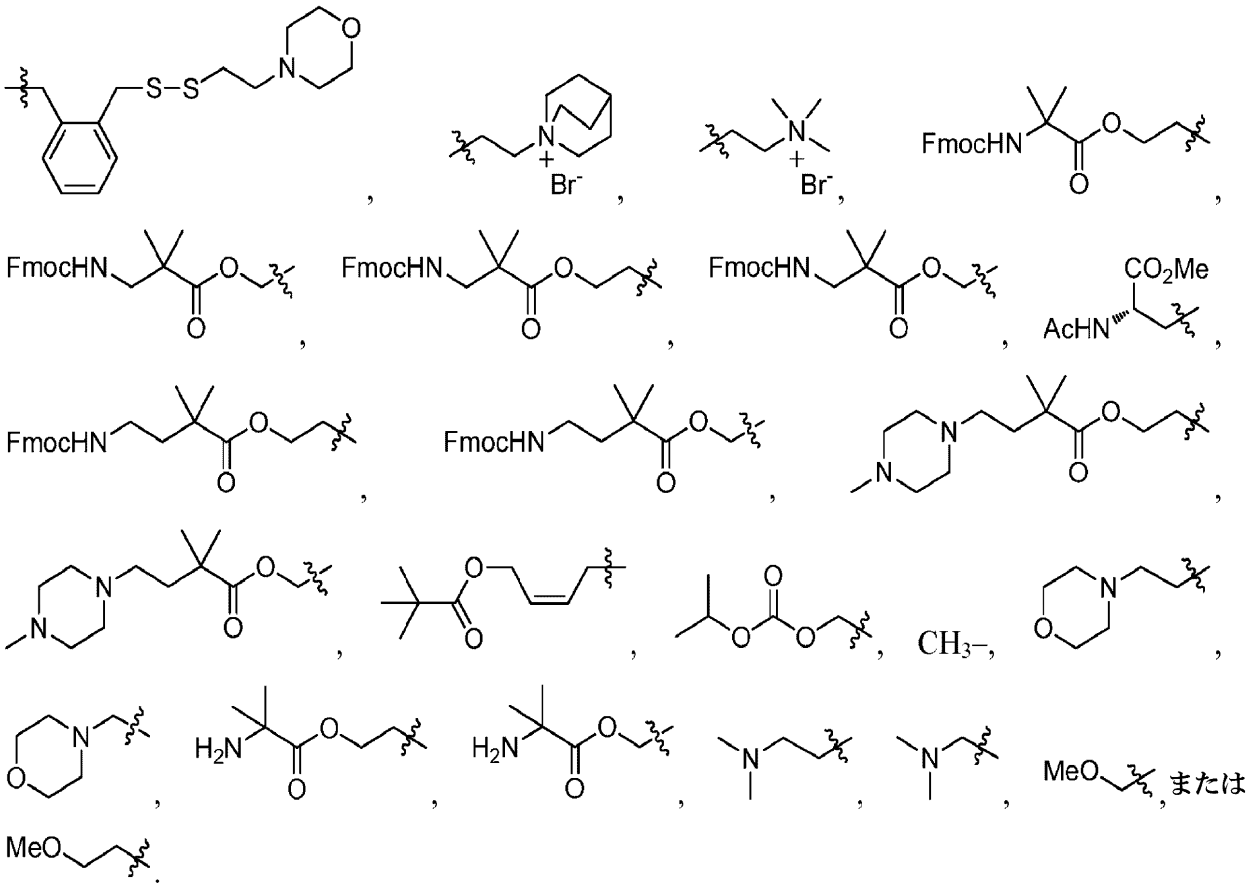
【１００２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１２２】



【化１２３】

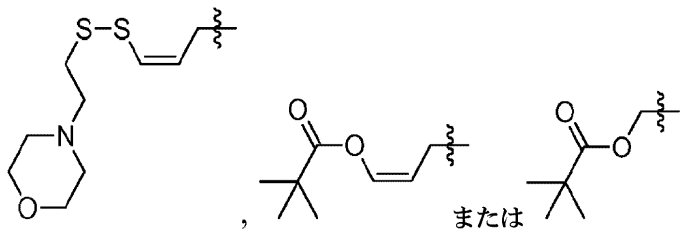


である。

【１００３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下である：

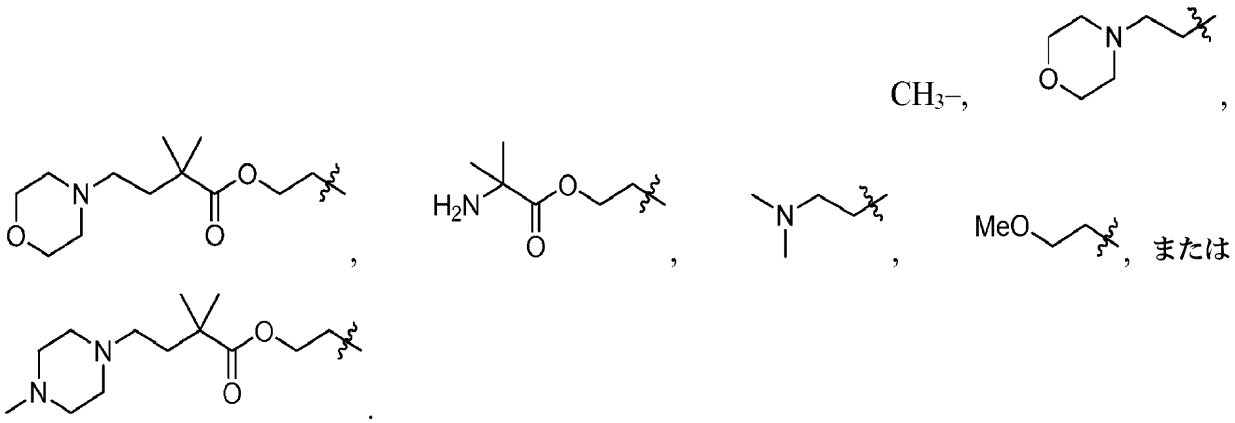
【化１２４】



【１００４】

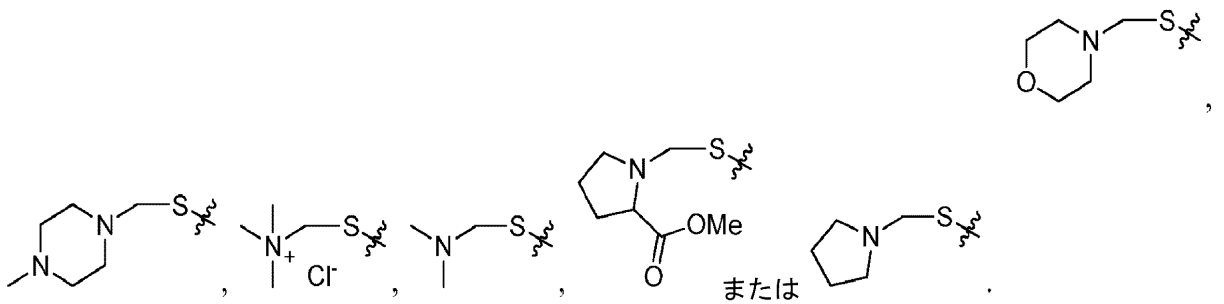
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１２５】



である。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１２６】

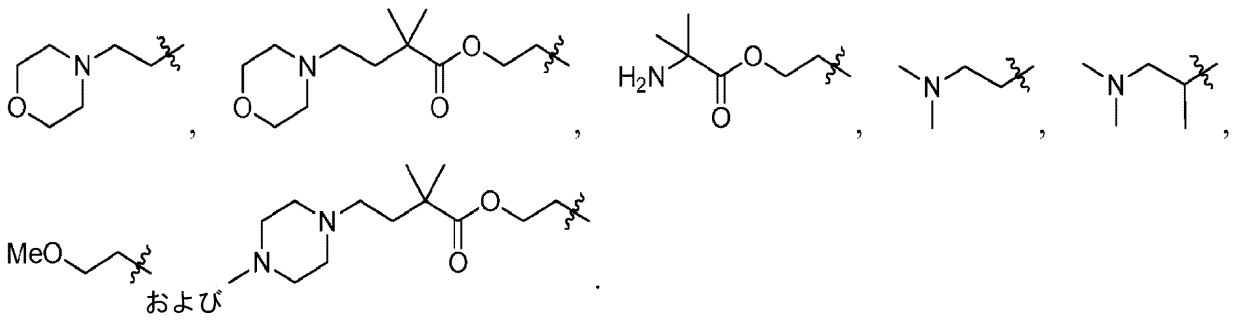


である。

【１００５】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－部分を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－部分を含有する。かかる－Ｌ－Ｒ^{1}部分の例を、以下に図示する：

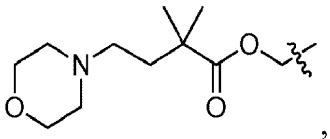
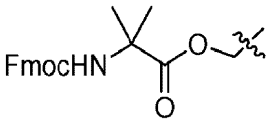
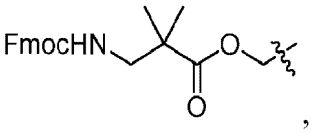
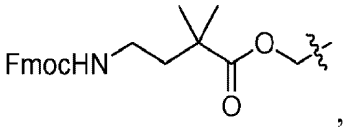
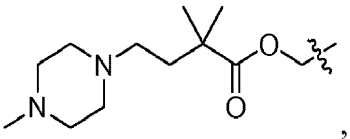
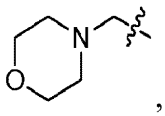
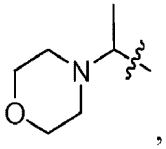
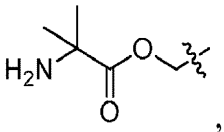
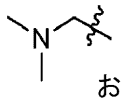
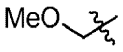
【化１２７】



【１００６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）－部分を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の－（ＣＨ$_{2}$）－　部分を含有する。かかる－Ｌ－Ｒ^{1}部分の例を、以下に図示する：

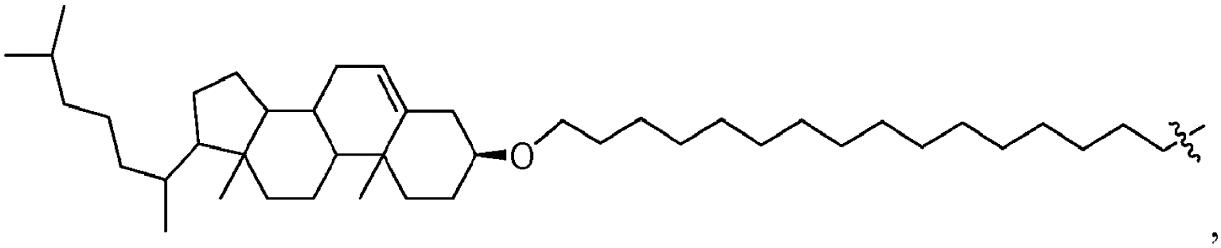
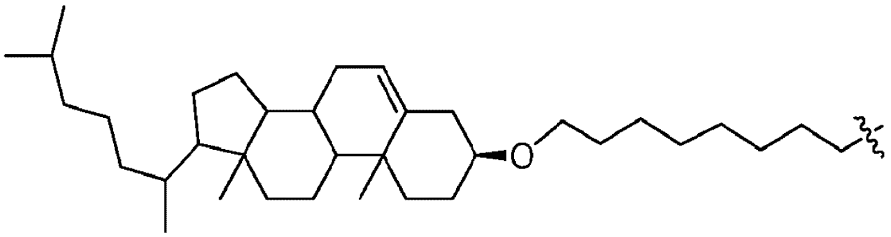
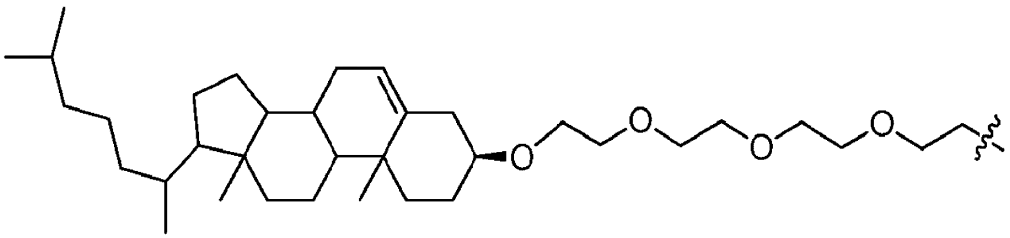
【化１２８】


,

,

,

,

,

,

,

,

および

.

【１００７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１２９】

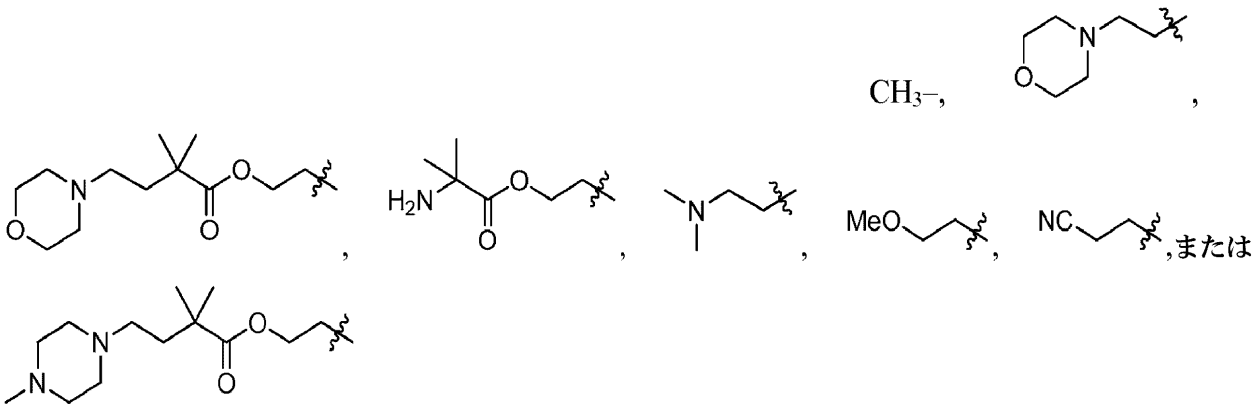

,

，または

.

である。

【１００８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１３０】

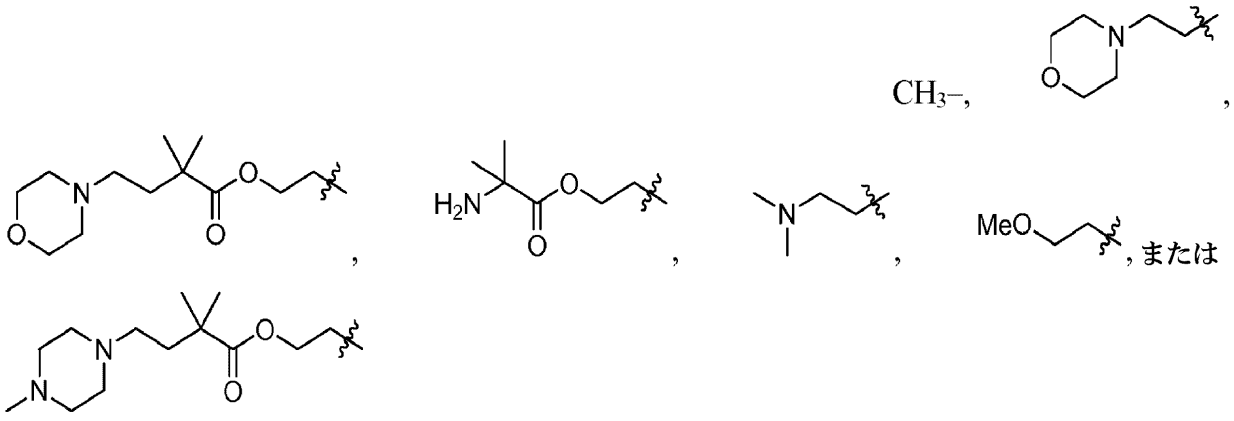


であり；およびＸは、－Ｓ－である。

【１００９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{3}$－、

【化１３１】

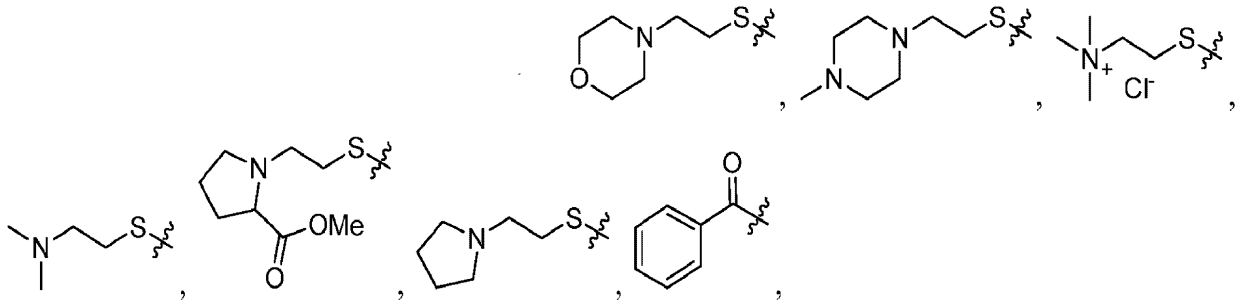


であり、Ｘは、－Ｓ－であり、Ｗは、Ｏであり、Ｙは、－Ｏ－であり、およびＺは、－Ｏ－である。

【１０１０】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１３２】

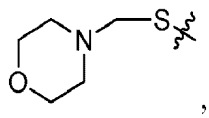
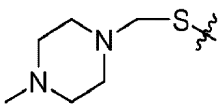
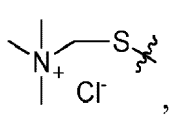
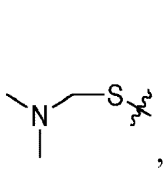
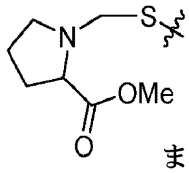
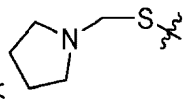


または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）である。

【１０１１】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１３３】

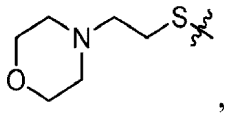
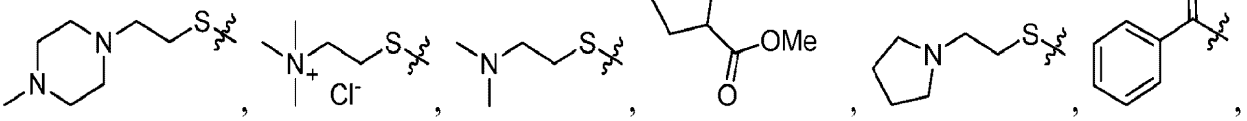







である。

【１０１２】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ－であり、およびＲ^{1}は、

【化１３４】

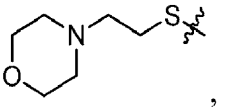
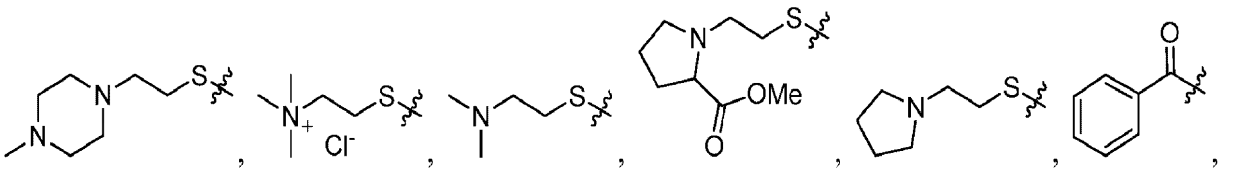
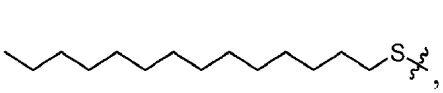
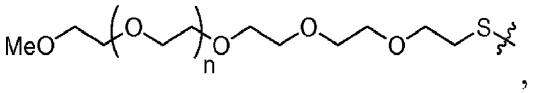
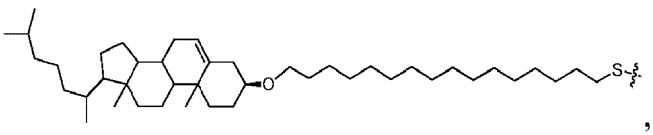
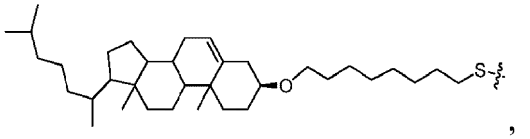
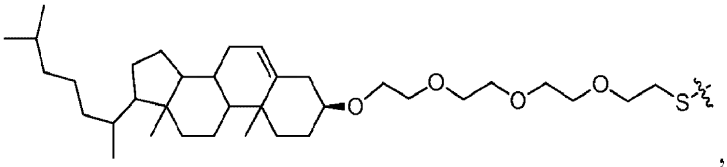



または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）である。

【１０１３】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ－であり、Ｒ^{1}は、

【化１３５】

－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族）である。

【１０１４】

一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であり、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}である。

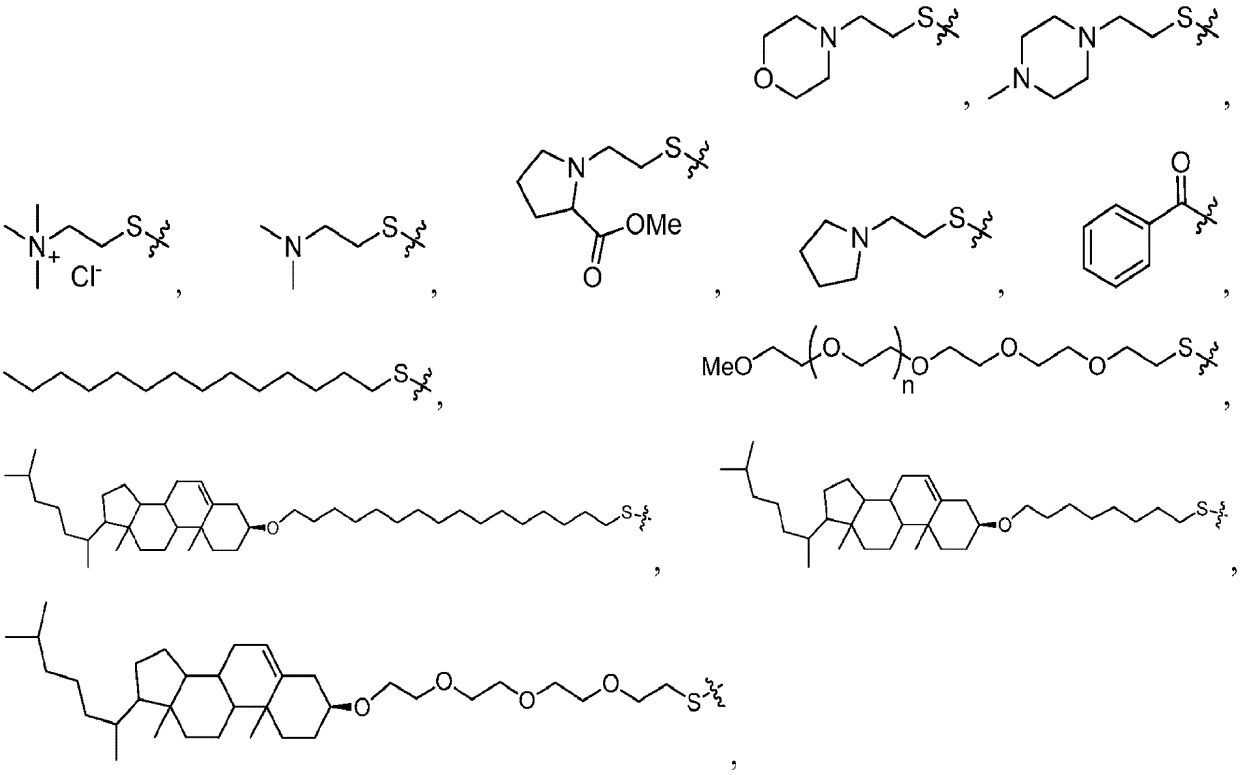
【１０１５】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、水素ではない。

【１０１６】

一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}は、

【化１３６】

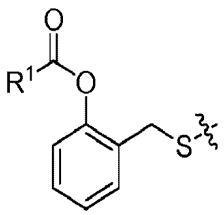


－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族）である。

【１０１７】

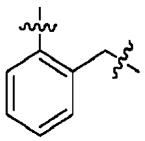
一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１３７】



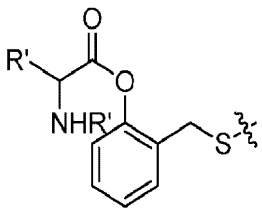
の構造を有し、式中、

【化１３８】



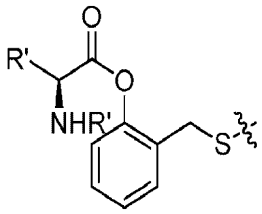
部分は任意で置換される。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１３９】



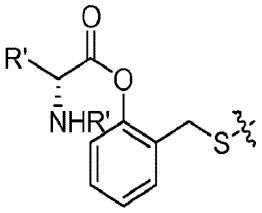
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１４０】



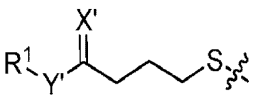
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１４１】



である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}　は、

【化１４２】



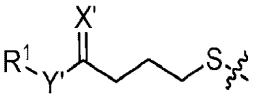
の構造を有し、式中、Ｘ’は、ＯまたはＳであり、Ｙ’は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’－であり、および

【化１４３】



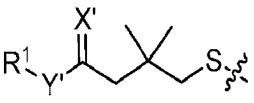
部分は任意で置換される。一部の実施形態では、Ｙ’は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＨ－である。一部の実施形態では、

【化１４４】



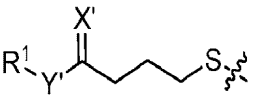
は、

【化１４５】



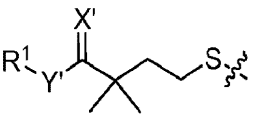
である。一部の実施形態では、

【化１４６】



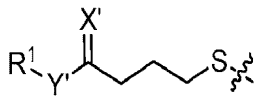
は、

【化１４７】



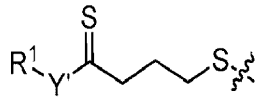
である。一部の実施形態では、

【化１４８】



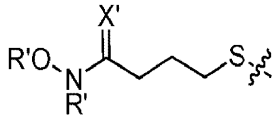
は、

【化１４９】



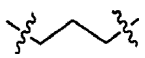
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５０】



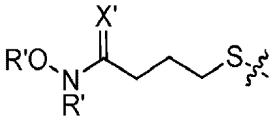
の構造を有し、式中、Ｘ’は、ＯまたはＳであり、および

【化１５１】



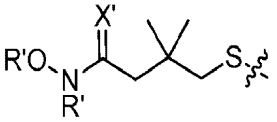
部分は任意で置換される。一部の実施形態では、

【化１５２】



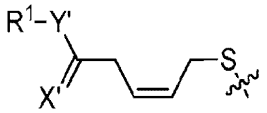
は、

【化１５３】



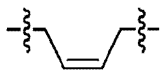
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５４】



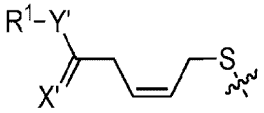
であり、式中、

【化１５５】



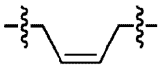
は、任意で置換される。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５６】



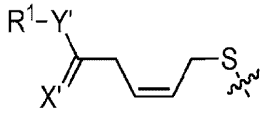
であり、式中、

【化１５７】



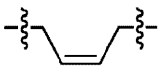
は、置換される。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５８】



であり、式中、

【化１５９】

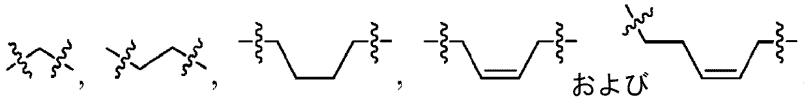


は、置換されない。

【１０１８】

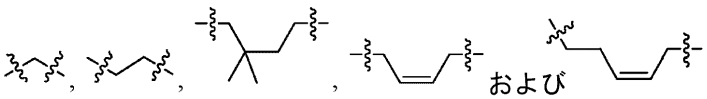
一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}－Ｃ（Ｏ）－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－であり、式中、Ｌ^{x}は、

【化１６０】



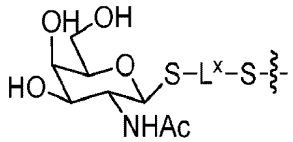
から選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｌ^{x}は、

【化１６１】



である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$Ｃ－Ｓ－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}－Ｃ（＝Ｘ’）－Ｙ’－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ－Ｃ（＝Ｘ’）－Ｙ’－ＣＨ$_{2}$－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６２】



である。

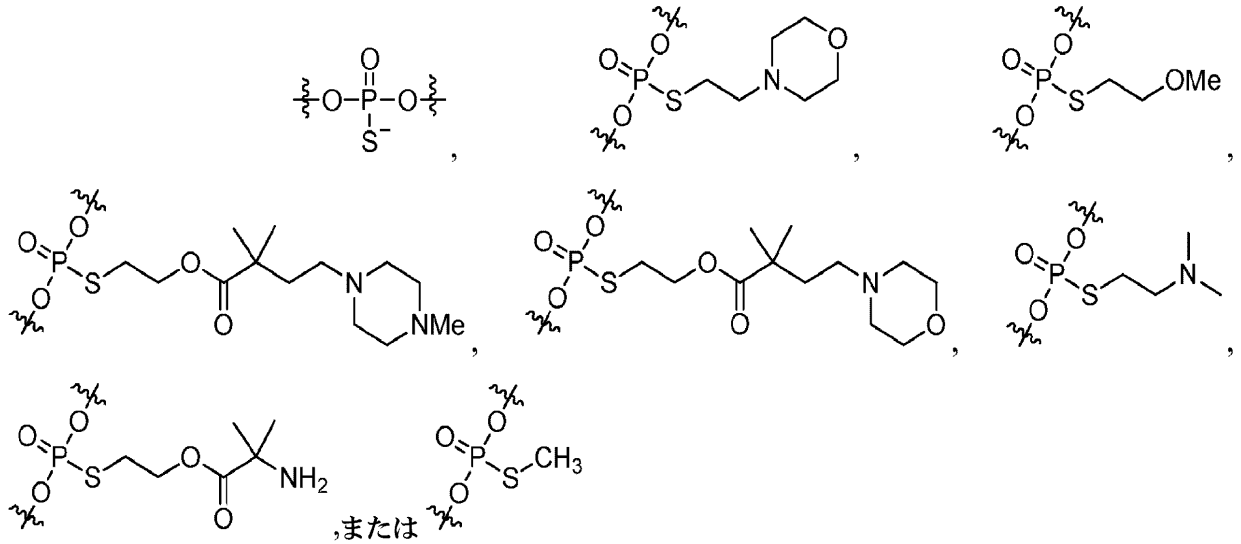
【１０１９】

当分野の当業者に認識されるように、本明細書に記載される－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}基の多くが切断可能であり、対象に投与された後、－Ｘ$^{－}$へと転換され得る。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、切断可能である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｓ－Ｌ－Ｒ^{1}であり、対象に投与された後、－Ｓ$^{－}$へと転換される。一部の実施形態では、転換は、対象の酵素により促進される。当分野の当業者により認識されるように、－Ｓ－Ｌ－Ｒ^{1}基が、投与後に－Ｓ$^{－}$へと転換されるか否かを決定する方法は当分野に広く公知であり、および実施されており、薬物代謝および薬物動態の研究に使用される方法が挙げられる。

【１０２０】

一部の実施形態では、式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化１６３】

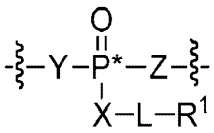


である。

【１０２１】

一部の実施形態では、式Ｉのヌクレオチド間結合は、以下の式Ｉ－ａの構造を有する：

【化１６４】



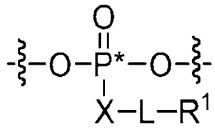
(I-a)

式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１０２２】

一部の実施形態では、式Ｉのヌクレオチド間結合は、以下の式Ｉ－ｂの構造を有する：

【化１６５】



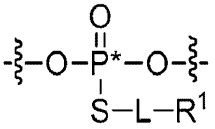
(I-b)

式中、各変数は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１０２３】

一部の実施形態では、式Ｉのヌクレオチド間結合は、以下の式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合である：

【化１６６】



(I-c)

式中：

Ｐ＊は、不斉リン原子であり、ＲｐまたはＳｐのいずれかであり；

Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$

アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ；

Ｒ^{1}　は、水素、Ｒ、または任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{5\ 0}$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ；

各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、または－ＳＯ$_{2}$Ｒであるか、または；

同じ窒素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換される複素環またはヘテロアリール環を形成するか、または

同じ炭素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリールの環を形成し；

－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり；

各Ｒは、独立して、水素であるか、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であり；

各

【化１６７】



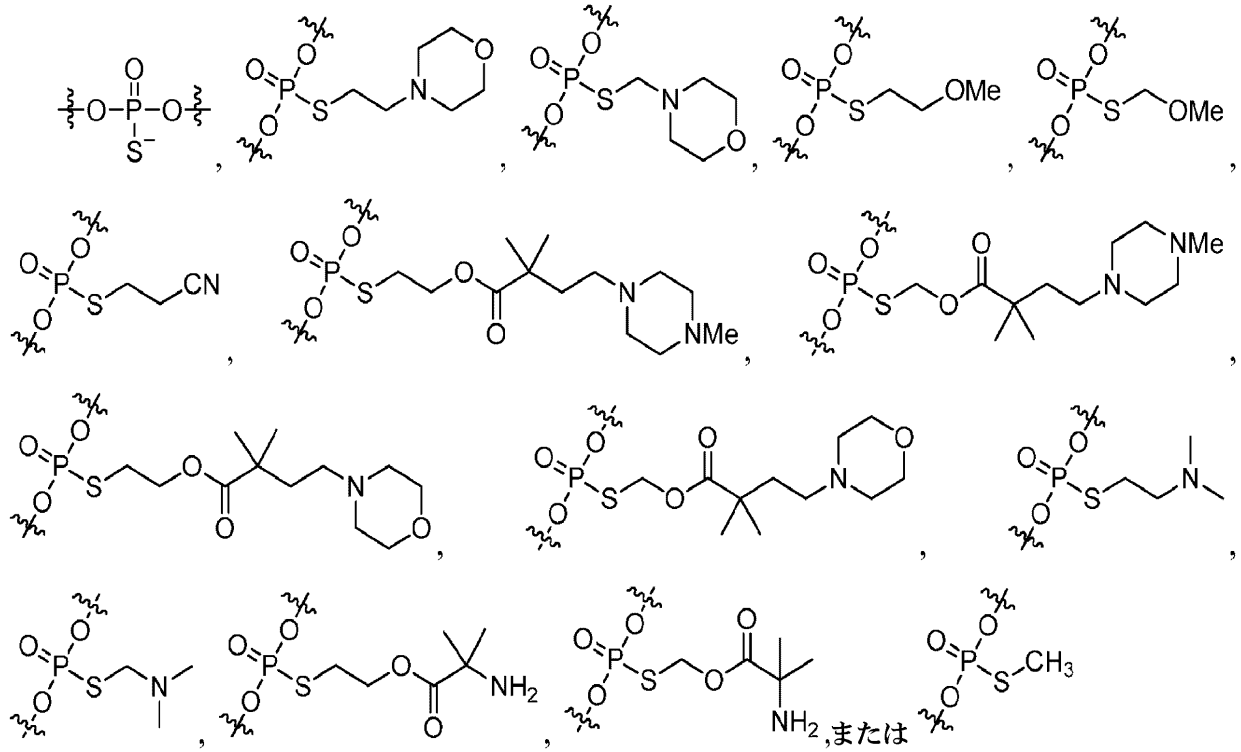
は、独立してヌクレオシドとの結合を表し；

Ｒ^{1}は、Ｌが共有結合の場合、－Ｈではない。

【１０２４】

一部の実施形態では、式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化１６８】



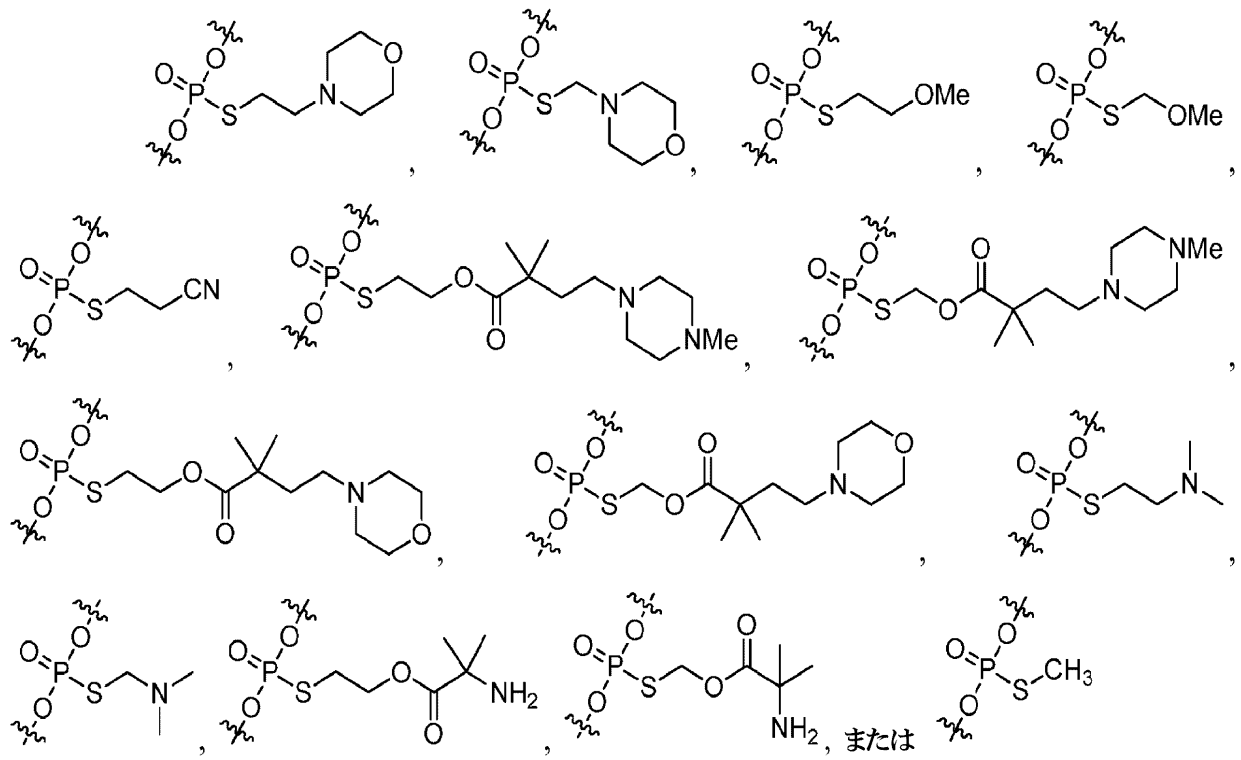
,または

である。

【１０２５】

一部の実施形態では、式Ｉ－ｃの構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化１６９】



, または

である。

【１０２６】

一部の実施形態では、本開示は、リン酸ジエステル結合を１個以上、および式Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、またはＩ－ｃを有する修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。

【１０２７】
一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、Ｉ－ａの構造を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、Ｉ－ｂの構造を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、Ｉ－ｃの構造を有する。
【１０２８】
一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合の例は当分野において広く公知であり、限定されないが、ＵＳ２０１１０２９４１２４、ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、ＵＳ２０１５０１９７５４０、ＷＯ２０１５１０７４２５、ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５４２、およびＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５９８に記載されるものなどが挙げられる。これら各々は参照により本明細書に組み込まれる。
【１０２９】
ヌクレオチド間結合の非限定的な例としては、当分野に報告されるものなどが挙げられ、限定されないが、以下のいずれかに記載されるものが挙げられる：Ｇｒｙａｚｎｏｖ，Ｓ．；Ｃｈｅｎ，Ｊ．－Ｋ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９４，１１６，３１４３，Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，２９８３，Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ５４：３６０７－３６３０，Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．５：５３０－５３１，Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１３：２５３－２５６，Ｍｅｓｍａｅｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．１９９４，３３，２２６，Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ ＴＲＥＮＤＳ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１：７４－８１，Ｓｃｈｕｌｔｚ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２４：２９６６，Ｔｓ’ｏ ｅｔ ａｌ．Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１９８８，５０７，２２０，およびＶａｓｓｅｕｒ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９２，１１４，４００６。
【１０３０】
一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチド、たとえば第一の複数のオリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、および／またはヌクレオチド間結合修飾を含有し、この場合において１個以上の修飾は、重水素の富化である。一部の実施形態では、たとえばオリゴヌクレオチドは、その糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、脂質部分、リンカー部分、標的化構成要素などのうちの１個以上で重水素化される。かかるオリゴヌクレオチドを、本明細書に記載される任意の組成物または方法に使用することができる。
【１０３１】
提供される技術のオリゴヌクレオチドは、様々な長さのものであってもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０個またはそれ以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０個またはそれ以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０個またはそれ以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１６個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１７個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１８個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１９個以上の塩基を含

有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２１個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２２個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２３個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２４個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２６個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２７個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２８個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２９個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４０個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５０個以上の塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１６ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１７ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１８ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１９ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２１ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２２ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２３ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２４ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２６ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２７ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２８ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２９ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０ｍｅｒである。

【１０３２】

一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、および式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも１個含有する。一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、および式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも２個含有する。一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、および式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも３個含有する。一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、および式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも４個含有する。一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、および式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも５個含有する。

【１０３３】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、１個以上のヌクレオチドが、ある条件下で「自己放出」する傾向があるリン修飾を含有するよう設計される。すなわちある条件下で、特定のリン修飾は、オリゴヌクレオチドから自己開裂し、たとえば天然型のＤＮＡおよびＲＮＡに存在するものなどのリン酸ジエステルを生成するように設

計される。一部の実施形態では、かかるリン修飾は、－Ｏ－Ｌ－Ｒ^{1}の構造を有し、式中、ＬおよびＲ^{1}の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、自己放出基は、モルホリノ基を含有する。一部の実施形態では、自己放出基は、剤をヌクレオチド間結合に送達する能力により特徴付けられる。当該剤は、たとえば脱硫など、リン原子のさらなる修飾を促進する。一部の実施形態では、当該剤は水であり、当該さらなる修飾は、天然型のＤＮＡおよびＲＮＡに存在するものなどのリン酸ジエステルを形成する加水分解である。

【１０３４】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、得られた薬剤学的性質が、リンでの１個以上の特定の修飾を介して改善されるよう設計される。当分野において、あるオリゴヌクレオチドはヌクレアーゼにより急速に分解され、細胞質膜を介した細胞取り込みが少ないことが多く報告されている（Ｐｏｉｊａｒｖｉ－Ｖｉｒｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００６），１３（２８）；３４４１－６５；Ｗａｇｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｒｅｖ．（２０００），２０（６）：４１７－５１；Ｐｅｙｒｏｔｔｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｎｉ Ｒｅｖ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００４），４（４）：３９５－４０８；Ｇｏｓｓｅｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９６），４３（１）：１９６－２０８；Ｂｏｌｏｇｎａ ｅｔ ａｌ．，（２００２），Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ＆Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ １２：３３－４１）。たとえばＶｉｖｅｓら（Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（１９９９），２７（２０）：４０７１－７６）は、親オリゴヌクレオチドと比較し、ＳＡＴＥｔｅｒｔ－ブチル プローオリゴヌクレオチドは細胞透過性の著しい上昇を示すことを発見した。

【１０３５】

一部の実施形態では、結合リンでの修飾は、たとえば天然型のＤＮＡおよびＲＮＡに存在するものなどのようなリン酸ジエステルに、１個以上のエステラーゼ、ヌクレアーゼ、および／または、限定されないが以下に列記されるものなどのチトクロームＰ４５０の酵素により変換される能力により特徴付けられる：

【表３】

ファミリー	遺伝子
CYP1	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1
CYP3	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
CYP4	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	CYP5A1
CYP7	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	CYP8A1（プロスタサイクリンシンターゼ）, CYP8B1（胆汁酸生合成）
CYP11	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	CYP17A1
CYP19	CYP19A1
CYP20	CYP20A1
CYP21	CYP21A2
CYP24	CYP24A1
CYP26	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	CYP27A1（胆汁酸生合成）, CYP27B1（ビタミンD3 1－アルファヒドロキシラーゼ、ビタミンD3を活性化）, CYP27C1（機能不明）
CYP39	CYP39A1
CYP46	CYP46A1
CYP51	CYP51A1（ラノステロール14－アルファデメチラーゼ）

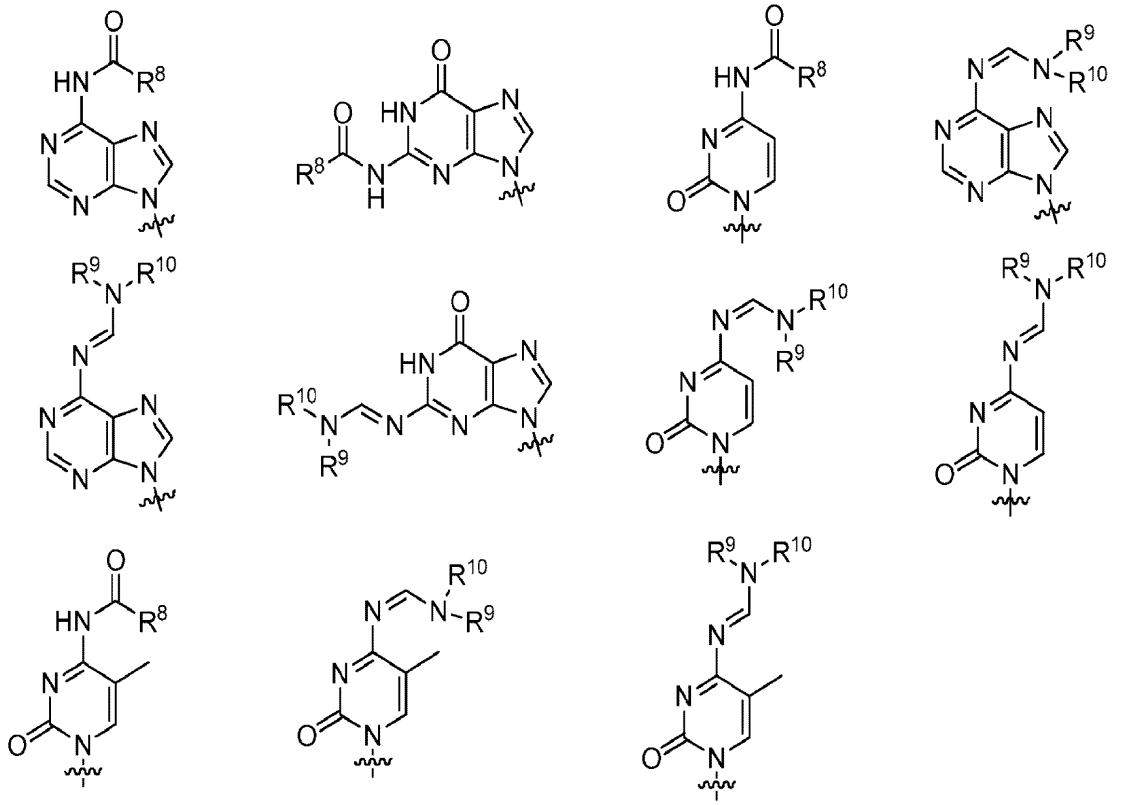
【１０３６】

一部の実施形態では、リンでの修飾は、Ｐ－修飾部分を生じさせ、当該Ｐ－修飾部分は、プロドラッグとして作用するという点で特徴付けられる。たとえばＰ－修飾部分は、所望される位置へのオリゴヌクレオチドの送達を促進した後、除去される。たとえば一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、結合リンでのＰＥＧ化から生じる。関連分野の当業者であれば、様々なＰＥＧ鎖長が有用であること、および鎖長の選択は、ＰＥＧ化により達成されようとする結果により部分的に決定されることを認識するであろう。たとえば一部の実施形態では、ＰＥＧ化は、ＲＥＳ取り込みの低下、およびオリゴヌクレオチドのｉｎ

ｖｉｖｏ循環存続期間の延長に効果的である。
【１０３７】
一部の実施形態では、本開示に従う用途に対するＰＥＧ化試薬は、約３００ｇ／モル～約１００，０００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約３００ｇ／モル～約１０，０００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約３００ｇ／モル～約５，０００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約５００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約１０００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約３０００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約５０００ｇ／モルの分子量のものである。
【１０３８】
ある実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、ＰＥＧ５００である。ある実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、ＰＥＧ１０００である。ある実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、ＰＥＧ３０００である。ある実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、ＰＥＧ５０００である。
【１０３９】
一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、たとえば脂質、ＰＥＧ化脂質など、ＰＫエンハンサーとして作用するという点で特徴付けられる。
【１０４０】
一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、たとえば膜－破壊性の脂質またはペプチドなど、細胞への侵入および／またはエンドソーム回避を促進する剤として作用するという点で特徴付けられる。
【１０４１】
一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、標的化剤として作用するという点で特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、標的化剤である、またはそれを含有する。本明細書において使用される場合、「標的化剤」という文言は、対象のペイロードと（例えば、オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物と）関連する実体であり、および対象の標的部位と相互作用し、対象のペイロードが当該標的化剤と関連していない場合の別段の同等条件下で観察される場合よりも大幅に、当該標的化剤と関連した場合には、対象の標的部位に、対象のペイロードを標的化させる実体である。標的化剤は、例えば、低分子部分、核酸、ポリペプチド、炭水化物をはじめとする様々な任意の化学的部分であってもよい、またはこれらを含んでもよい。標的化剤はさらに、ｅｔ　ａｌ．，“Ｏｒｇａｎｅｌｌｅ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｔａｒｇｅｔｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ－Ａ　Ｒｅｖｉｅｗ，”Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ａｎｄ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２０１１，ｐ．８９５に解説される。
【１０４２】
かかる標的化剤の例としては、限定されないが、タンパク質（例えば、トランスフェリン）、オリゴペプチド（例えば、環式および非環式のＲＧＤ含有オリゴペプチド）、抗体（モノクローナル抗体およびポリクローナる抗体、例えば、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＥの抗体）、糖／炭水化物（例えば、単糖および／またはオリゴ糖（マンノース、マンノース－６－リン酸、ガラクトースなど））、ビタミン（例えば、葉酸）、またはその他の生体低分子が挙げられる。一部の実施形態では、標的化部分は、ステロイド分子である（例えば、コール酸、デオキシコール酸、デヒドロコール酸を含む胆汁酸；コルチゾン；ジゴキシゲニン；テストステロン；コレステロール；コルチゾン環の３位での二重結合を通じて結合されるトリメチルアミノメチルヒドラジド基を有するコルチゾンなどのカチオン性ステロイドなど）。一部の実施形態では、標的化部分は、脂溶性分子（例えば、脂環式炭化水素、飽和および不飽和の脂肪酸、ワックス、テルペン、ならびにたとえばアダマンティン（ａｄａｍａｎｔｉｎｅ）およびバックミンスターフラーレンなどの多脂環式炭化水素）である。一部の実施形態では、脂溶性分子は、たとえばビタミンＡ、レチノイン酸、レチナール、またはデヒドロレチナールなどのテルペノイドである。一部の

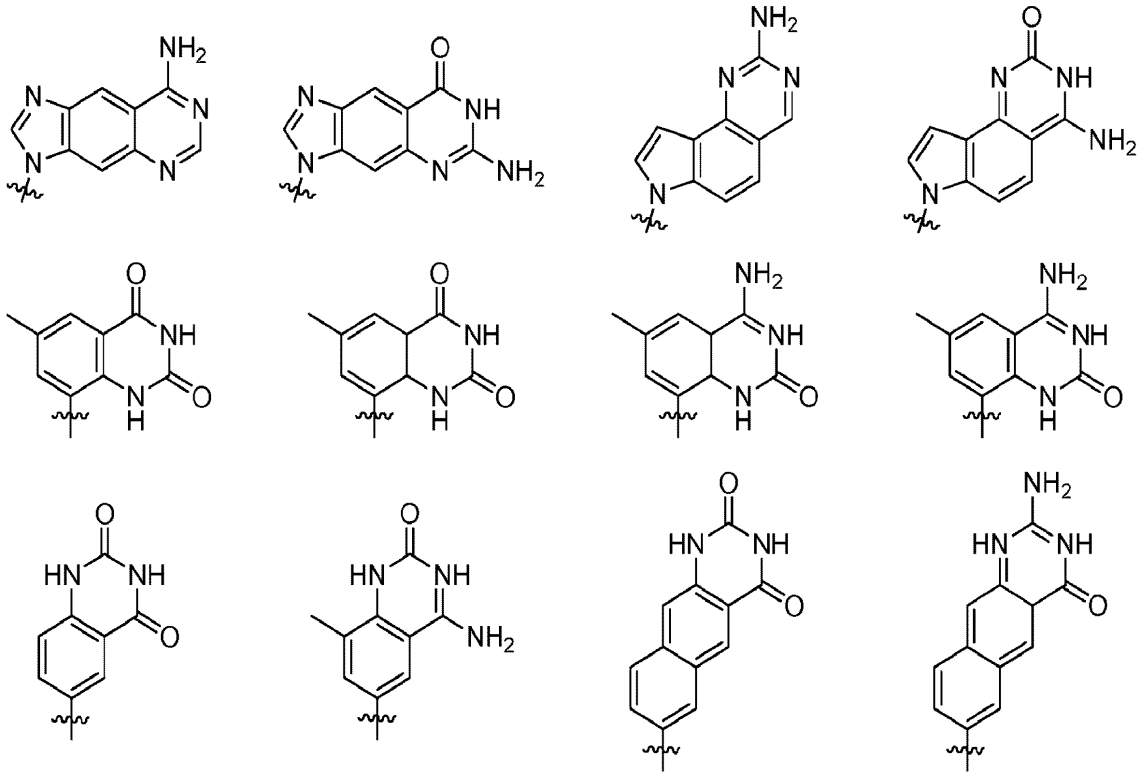
実施形態では、標的化部分は、ペプチドである。
【１０４３】
一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、式－－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}　の標的化剤であり、式中、Ｘ、ＬおよびＲ^{1}の各々は、上記の式Ｉにおいて定義されるとおりである。
【１０４４】
一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、細胞特異的送達を促進するという点で特徴付けられる。
【１０４５】
一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、上記のカテゴリーの内の１個以上に含まれるという点で特徴付けられる。たとえば一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、ＰＫエンハンサーおよび標的化リガンドとして作用する。一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、プロドラッグおよびエンドソーム回避剤として作用する。関連技術の当業者であれば、本開示により、そのような組み合わせが他にも数多く可能であり、予期されることを理解するであろう。
【１０４６】
一部の実施形態では、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基、またはそれらの二価もしくは多価の基は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{30}$のカルボシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基、またはそれらの二価もしくは多価の基である。
核酸塩基
【１０４７】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中に存在する核酸塩基は、天然の核酸塩基、または天然核酸塩基から誘導された修飾核酸塩基である。例としては、限定されないが、それぞれのアミノ基がアシル保護基により保護されているウラシル、チミン、アデニン、シトシン、およびグアニンと、フルオロウラシル、２－フルオロシトシン、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、２，６－ジアミノプリン、アザシトシン、疑似イソシトシンや疑似ウラシルなどのピリミジンアナログ、８－置換のプリン、キサンチン、またはヒポキサンチンなどのその他の修飾核酸塩基が挙げられる（最後の２つは、自然分解生成物である）。修飾核酸塩基の例は、Ｃｈｉｕ　ａｎｄ　Ｒａｎａ，ＲＮＡ，２００３，９，１０３４－１０４８，Ｌｉｍｂａｃｈ　ｅｔ　ａｌ．Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９９４，２２，２１８３－２１９６およびＲｅｖａｎｋａｒ　ａｎｄ　Ｒａｏ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｖｏｌ．７，３１３に記載されている。いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、置換されたウラシル、チミン、アデニン、シトシンまたはグアニンである。いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、例えば、ウラシル、チミン、アデニン、シトシンまたはグアニンの水素結合および／または塩基対形成に関する、機能的な置き換えである。いくつかの実施形態において、核酸塩基は任意で、置換されたウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシンまたはグアニンである。いくつかの実施形態において、核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシンまたはグアニンである。
【１０４８】
一部の実施形態では、修飾塩基は任意で、置換されたアデニン、シトシン、グアニン、チミンまたはウラシルである。いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は独立して、１つ以上の修飾によって修飾されたアデニン、シトシン、グアニン、チミンまたはウラシルであり、当該修飾により：
（１）核酸塩基は、アシル、ハロゲン、アミノ、アジド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボキシル、ヒドロキシル、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、置換シリル、およびこれらの組み合わせから独立して選択される、１個以上の任意で置換される基によって修飾され；

（２）核酸塩基の１個以上の原子が独立して、炭素、窒素または硫黄から選択される異なる原子で置き換えられ；
（３）核酸塩基中の１つ以上の二重結合が、独立して水素化されているか；または
（４）１個以上のアリール環またはヘテロアリール環は独立して核酸塩基に挿入される。
【１０４９】
以下の一般式で表される構造も、修飾核酸塩基として予期される：
【化１７０】



式中、R^8は、１～１５個の炭素原子を有する、脂肪族、アリール基、アラルキル基、アリールオキシルアルキル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基またはヘテロアリール基から選択される、任意で置換される直線状または分枝状の基であり、例にすぎないが、メチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、またはフェノキシメチル基が挙げられる。R^9およびR^{10}のそれぞれは独立して、直線状または分枝状の脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される任意で置換される基である。
【１０５０】
修飾された核酸塩基としては、例えばフェニル環などの１個以上のアリール環が付加された、大きさが拡大された核酸塩基が挙げられる。Ｇｌｅｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｃａｔａｌｏｇ（ｗｗｗ．ｇｌｅｎｒｅｓｅａｒｃｈ．ｃｏｍ）；Ｋｒｕｅｇｅｒ ＡＴ ｅｔ ａｌ，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．，２００７，４０，１４１－１５０；Ｋｏｏｌ，ＥＴ，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．，２００２，３５，９３６－９４３；Ｂｅｎｎｅｒ Ｓ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．，２００５，６，５５３－５４３；Ｒｏｍｅｓｂｅｒｇ，Ｆ．Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，２００３，７，７２３－７３３；Ｈｉｒａｏ，Ｉ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，２００６，１０，６２２－６２７に記載される核酸塩基置換も、，本明細書に記載される核酸合成に有用であると予期される。大きさが拡大された核酸塩基のいくつかの例を、以下に示す：

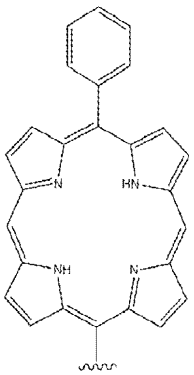
【化１７１】



【１０５１】

本明細書において、修飾核酸塩基には、核酸塩基とは見做されず、その他の部分である構造も包含され、たとえば限定されないが、コリンまたはポルフィリンから誘導される環が挙げられる。ポルフィリン誘導塩基置換は、Ｍｏｒａｌｅｓ－Ｒｏｊａｓ，Ｈ ａｎｄ Ｋｏｏｌ，ＥＴ，Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２００２，４，４３７７－４３８０に記載される。塩基置換として使用され得るポルフィリン誘導環の一例を以下に示す：

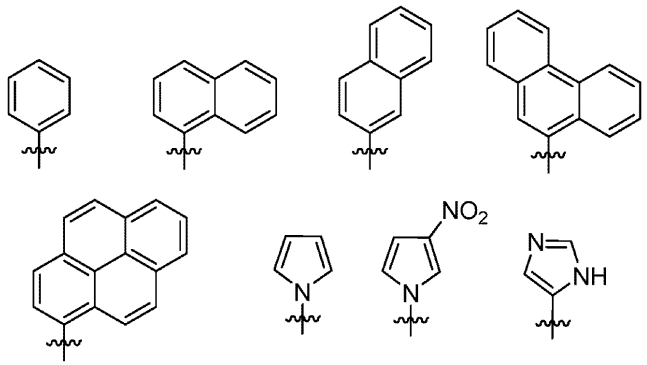
【化１７２】



【１０５２】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、任意で置換される、以下の構造のいずれかのものである：

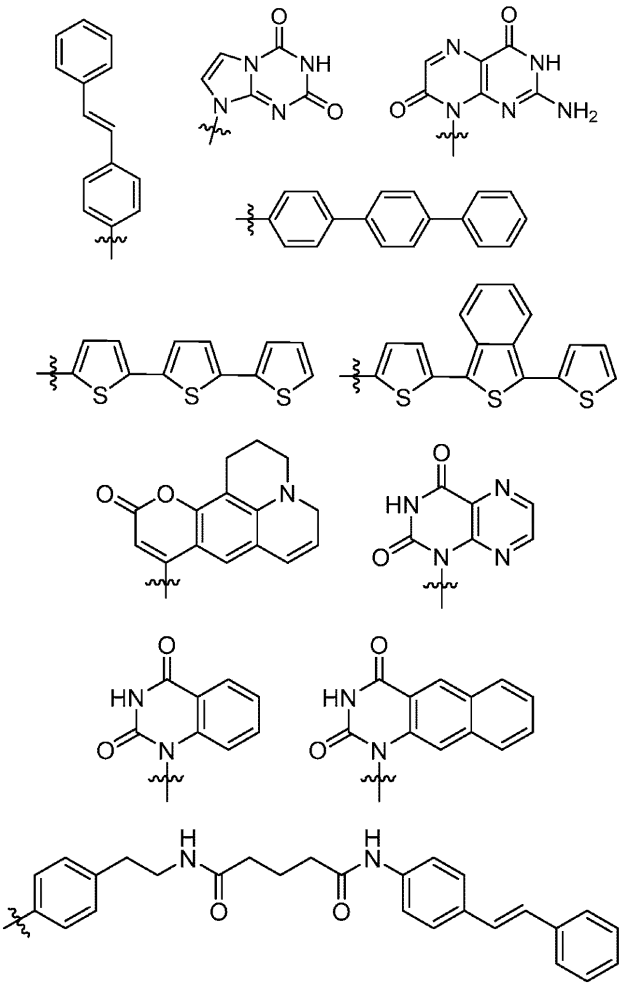
【化１７３】



【１０５３】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、蛍光性である。そのような蛍光性の修飾塩基例としては、以下に示すフェナントレン、ピレン、スチルベン、イソキサンチン、イソザントプテリン（ｉｓｏｚａｎｔｈｏｐｔｅｒｉｎ）、テルフェニル、テルチオフェン、ベンゾテルチオフェン、クマリン、ルマジン、テザースチルベン、ベンゾ－ウラシル、およびナフト－ウラシルが挙げられる：

【化１７４】



【１０５４】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、非置換である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換される。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、例えば、蛍光

性部分、ビオチンもしくはアビジン部分、またはその他のタンパク質もしくはペプチドに結合されたヘテロ原子、アルキル基、または結合部分を含有するように置換される。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、最も古典的な意味では核酸塩基ではないが、核酸塩基と同様に機能する「ユニバーサル塩基」である。そのようなユニバーサル塩基の代表的な例の１つは、３－ニトロピロールである。

【１０５５】

一部の実施形態において、別のヌクレオシドもまた本明細書中に開示されるプロセスにおいて使用することができ、修飾核酸塩基、または修飾糖と共有結合する核酸塩基を組み込んだヌクレオシドを含む。修飾核酸塩基を組み込んだヌクレオシドまたはヌクレオチドのいくつかの例としては、４－アセチルシチジン；５－（カルボキシヒドロキシルメチル）ウリジン；２′－Ｏ－メチルシチジン；５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオウリジン；５－カルボキシメチルアミノメチルウリジン；ジヒドロウリジン；２′－Ｏ－メチルシュードウリジン；ベータ，Ｄ－ガラクトシルキューオシン（ｂｅｔａ，Ｄ－ｇａｌａｃｔｏｓｙｌｑｕｅｏｓｉｎｅ）；２′－Ｏ－メチルグアノシン；N^6－イソペンテニルアデノシン；１－メチルアデノシン；１－メチルシュードウリジン；１－メチルグアノシン；１－メチルイノシン；２，２－ジメチルグアノシン；２－メチルアデノシン；２－メチルグアノシン；N^7－メチルグアノシン；３－メチル－シチジン；５－メチルシチジン；５－ヒドロキシメチルシチジン；５－ホルミルシトシン；５－カルボキシルシトシン；N^6－メチルアデノシン；７－メチルグアノシン；５－メチルアミノエチルウリジン；５－メトキシアミノメチル－２－チオウリジン；ベータ，Ｄ－マンノシルキューオシン（ｂｅｔａ，Ｄ－ｍａｎｎｏｓｙｌｑｕｅｏｓｉｎｅ）；５－メトキシカルボニルメチルウリジン；５－メトキシウリジン；２－メチルチオ－N^6－イソペンテニルアデノシン；Ｎ－（（９－ベータ，Ｄ－リボフラノシル－２－メチルチオプリン－６－イル）カルバモイル）トレオニン；Ｎ－（（９－ベータ，Ｄ－リボフラノシルプリン－６－イル）－Ｎ－メチルカルバモイル）トレオニン；ウリジン－５－オキシ酢酸メチルエステル；ウリジン－５－オキシ酢酸（ｖ）；シュードウリジン；キューオシン（ｑｕｅｏｓｉｎｅ）；２－チオシチジン；５－メチル－２－チオウリジン；２－チオウリジン；４－チオウリジン；５－メチルウリジン；２′－Ｏ－メチル－５－メチルウリジン；および２′－Ｏ－メチルウリジンが挙げられる。

【１０５６】

一部の実施形態において、ヌクレオシドは、６′位に（Ｒ）または（Ｓ）のいずれかのキラリティーを有する６′－修飾二環式ヌクレオシドアナログを含み、および米国特許第７，３９９，８４５号に記載されるアナログを含む。他の実施形態において、ヌクレオシドは、５′位に（Ｒ）または（Ｓ）のいずれかのキラリティーを有する５′－修飾二環式ヌクレオシドアナログを含み、および米国特許出願２００７０２８７８３１に記載されるアナログを含む。

【１０５７】

一部の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基は、例えば、抗体、抗体断片、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、受容体リガンド、またはキレート部分などの１個以上の生体分子結合部分を含む。別の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基は、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、または２，６－ジアミノプリンである。一部の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基は、蛍光性部分または生体分子結合部分との置換により修飾される。一部の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基上の置換基は、蛍光性部分である。一部の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基上の置換基は、ビオチンまたはアビジンである。

【１０５８】

上述の特定の修飾核酸塩基ならびに他の修飾核酸塩基の調製を教示する代表的な米国特許としては、限定されないが、上述の米国特許第　３，６８７，８０８号ならびに米国特許第　４，８４５，２０５号；第５，１３０，３０号；第５，１３４，０６６号；第５，１７５，２７３号；第５，３６７，０６６号；第５，４３２，２７２号；第５，４５７，

１８７号；第５，４５７，１９１号；第５，４５９，２５５号；第５，４８４，９０８号；第５，５０２，１７７号；第５，５２５，７１１号；第５，５５２，５４０号；第５，５８７，４６９号；第５，５９４，１２１号、第５，５９６，０９１号；第５，６１４，６１７号；第５，６８１，９４１号；第５，７５０，６９２号；第６，０１５，８８６号；第６，１４７，２００号；第６，１６６，１９７号；第６，２２２，０２５号；第６，２３５，８８７号；第６，３８０，３６８号；第６，５２８，６４０号；第６，６３９，０６２号；第６，６１７，４３８号；第７，０４５，６１０号；第７，４２７，６７２号；および第７，４９５，０８８号が挙げられ、それら各々の修飾核酸塩基、修飾糖、および修飾ヌクレオチド間結合は参照により組み込まれる。

【１０５９】

一部の実施形態では、塩基は、任意で置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵであり、この場合において１個以上の－ＮＨ$_2$が独立して、および任意で、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_3$と置き換えられ、１個以上の－ＮＨ－が独立して、および任意で、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$－と置き換えられ、１個以上＝ＮＨ－が独立して、および任意で、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）－と置き換えられ、１個以上の＝ＣＨ－が独立して、および任意で、＝Ｎ－と置き換えられ、ならびに１個以上の＝Ｏが独立して、および任意で、＝Ｓ、＝Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）、または＝Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$と置き換えられ、この場合において２個以上の－Ｌ－Ｒ^{1}が任意で、それらの間に挟まれる原子とともに、０～１０個のヘテロ原子環原子を有する３～３０員の二環式または多環式の環を形成する。一部の実施形態では、修飾塩基は、任意で置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵであり、この場合において１個以上の－ＮＨ$_2$が独立して、および任意で、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_3$と置き換えられ、１個以上の－ＮＨ－が独立して、および任意で、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$－と置き換えられ、１個以上＝ＮＨ－が独立して、および任意で、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）－と置き換えられ、１個以上の＝ＣＨ－が独立して、および任意で、＝Ｎ－と置き換えられ、ならびに１個以上の＝Ｏが独立して、および任意で、＝Ｓ、＝Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）、または＝Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$と置き換えられ、この場合において２個以上の－Ｌ－Ｒ^{1}が任意で、それらの間に挟まれる原子とともに、０～１０個のヘテロ原子環原子を有する３～３０員の二環式または多環式の環を形成し、この場合において当該修飾塩基は、天然型のＡ、Ｔ、Ｃ、ＧおよびＵとは異なる。一部の実施形態では、塩基は任意で置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵである。一部の実施形態では、修飾塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵであり、この場合において当該修飾塩基は、天然型のＡ、Ｔ、Ｃ、ＧおよびＵとは異なる。

【１０６０】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドまたはヌクレオチドアナログは、以下のいずれかに記載される任意の修飾ヌクレオチドまたはヌクレオチドアナログである：Ａｌｂａｅｋ ｅｔ ａｌ．２００６ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．７１：７７３１－７７４０；Ｂｒａａｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，２００１，８，１－７；Ｃｈａｔｔｏｐａｄｈｙａｙａ ｅｔ ａｌ．２００９ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．７４：１８－１３４；Ｅｌａｙａｄｉ ｅｔ ａｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｉｎｖｅｎｓ．Ｄｒｕｇｓ，２００１，２，５５６１；Ｆｒｉｅｄｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２１：６３６５－６３７２；Ｆｒｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：４４２９－４４４３；Ｇｒｙａｚｎｏｖ ｅｔ ａｌ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９４，１１６，３１４３；Ｈｅｎｄｒｉｘ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．３：１１０；Ｈｙｒｕｐ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４：５；Ｊｅｐｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｏｌｉｇｏ．１４：１３０－１４６；Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，２９８３；Ｋｏｉｚｕｍｉ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２：３２６７－３２７３；Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ５４：３６０７－３６３０；Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔ．８：２２１９－２２２２；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．５：５３０－５３１；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅ

t al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13：253－256；Leumann et al. 2002 Bioorg. Med. Chem. 10：841－854；Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1：241－242；Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12：73－76；Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211－2226；Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1：3423－3433；Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38（50）：8735－8；Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39：5401－5404；Oram et al, Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239－243；Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48：8195－8197；Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21：74－81；Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395－1396；Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24：2966；Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52：10－13；Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53：8309－8318；Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75：1569－1581；Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22：296－299；Seth et al. 2012 Mol. Ther－Nuc. Acids. 1, e47；Seth et al. From Nucleic Acids Symposium Series（2008）, 52（1）, 553－554；Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247－1248；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63：10035－39；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63：6078－6079；Singh et al. 1998 Chem. Commun. 4：455－456；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130－2131；Srivastava et al. 2007 J. Am. Chem. Soc, 129：8362－8379；Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220；Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34：1338；Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006；Wahlestedt et al. 2000 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97：5633－5638；米国特許第3，687，808号；第4，845，205号；第5，130，302号；第5，134，066号；第5，175，273号；第5，367，066号；第5，432，272号；第5，457，187号；第5，459，255号；第5，484，908号；第5，502，177号；第5，525，711号；第5，552，540号；第5，587，469号；第5，594，121号；第5，596，091号；第5，614，617号；第5，645，985号；第5，681，941号；第5，750，692号；第6，268，490号；第6，525，191号；第6，670，461号；第6，770，748号；第6，794，499号；第7，034，133号；第7，053，207号；第7，399，845号；および第7，427，672号；米国特許出願公開US2004／0171570；US2005／0130923；US2007／0287831；およびUS2008／0039618；米国特許出願12／129，154；60／989，574；61／026，995；61／026，998；61／056，564；61／086，231；61／097，787；および61／099，844；PCT国際特許出願PCT／US2008／064591；PCT／US2008／066154；およびPCT／US2008／068922。WO2004／106356；

ＷＯ１９９４／１４２２６；ＷＯ２００５／０２１５７０；ＷＯ２００７／１３４１８１；ＷＯ２００７／０９０００７１；ＷＯ２００８／１５４４０１；ＷＯ２００８／１０１１５７；ＷＯ２００８／１５０７２９；ＷＯ２００９／００６４７８；またはＷＯ２０１６／０７９１８１。核酸塩基の例は、Ｓ２０１１０２９４１２４、ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、ＵＳ２０１５０１９７５４０、ＷＯ２０１５１０７４２５、ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５４２、およびＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５９８にも記載されており、それら各々は参照により本明細書に組み込まれる。

糖類

【１０６１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾糖部分を含有する。

【１０６２】

最も普遍的な天然ヌクレオチドは、核酸塩基のアデノシン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、およびチミン（Ｔ）またはウラシル（Ｕ）に結合したリボース糖から構成される。また、ヌクレオチド内のリン酸基または結合したリン酸が、糖または修飾された糖のさまざまな位置に結合可能である修飾されたヌクレオチドが企図される。非限定的な例としては、リン酸基または結合リンは、糖または修飾糖の２’、３’、４’または５’のヒドロキシル部分に結合可能である。本明細書中で記載される修飾核酸塩基を組み込むヌクレオチドもまたこの文脈において予期される。一部の実施形態において、保護されていない－ＯＨ部分を含むヌクレオチドまたは修飾ヌクレオチドが、本開示方法に従い使用される。

【１０６３】

その他の修飾糖も、提供されるオリゴヌクレオチド内に組み込まれ得る。一部の実施形態では、修飾糖は、以下のうちの１個を含む２’位で１個以上の置換基を含有する：－Ｆ；－CF_3、－ＣＮ、－N_3、－ＮＯ、－NO_2、－ＯＲ’、－ＳＲ’、もしくは－Ｎ（Ｒ’）$_2$であって、式中、各Ｒ’は独立して上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである；－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキル）、－Ｓ－（C_1－C_{10}アルキル）、－ＮＨ－（C_1－C_{10}アルキル）、もしくは－Ｎ（C_1－C_{10}アルキル）$_2$；－Ｏ－（C_2－C_{10}アルケニル）、－Ｓ－（C_2－C_{10}アルケニル）、－ＮＨ－（C_2－C_{10}アルケニル）、もしくは－Ｎ（C_2－C_{10}アルケニル）$_2$；－Ｏ－（C_2－C_{10}アルキニル）、－Ｓ－（C_2－C_{10}アルキニル）、－ＮＨ－（C_2－C_{10}アルキニル）、もしくは－Ｎ（C_2－C_{10}アルキニル）$_2$；または－Ｏ－－（C_1－C_{10}アルキレン）－Ｏ－－（C_1－C_{10}アルキル）、－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキレン）－ＮＨ－（C_1－C_{10}アルキル）もしくは－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキレン）－ＮＨ（C_1－C_{10}アルキル）$_2$、－ＮＨ－（C_1－C_{10}アルキレン）－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキル）、もしくは－Ｎ（C_1－C_{10}アルキル）－（C_1－C_{10}アルキレン）－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキル）であって、式中、アルキル、アルキレン、アルケニルおよびアルキニルは置換されても、非置換であってもよい。置換基の例としては、－Ｏ（CH_2）$_n$$OCH_3$、および－Ｏ（$CH_2$）$_n$$NH_2$であって、式中、ｎは１～約１０であるもの、他にＭＯＥ、ＤＭＡＯＥ、ＤＭＡＥＯＥが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書ではまた、ＷＯ２００１／０８８１９８、およびＭａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ，１９９５，７８，４８６－５０４に記載される修飾糖が予期される。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、置換シリル基、ＲＮＡ切断基、レポーター基、蛍光標識、インターカレーター、核酸の薬物動態特性を改善するための基、核酸の薬力学的特性を改善するための基、又は同様の特性を有する他の置換基から選択される１つ又は複数の基を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、３’－末端ヌクレオチドの糖の３’位又は５’－末端ヌクレオチド５’位を含む、糖又は修飾された糖の２’、３’、４’、５’、又は６’位の１つ又は複数において修飾が行われる。

【１０６４】

一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆである。

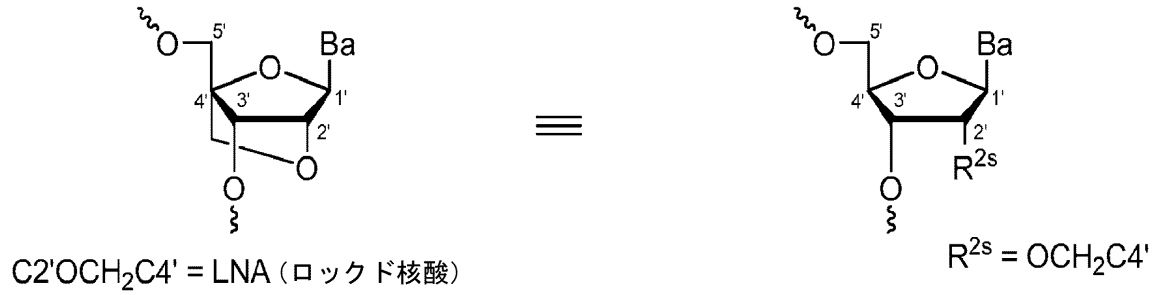
【１０６５】

一部の実施形態では、リボースの２’－ＯＨは、以下のうちの１つを含む置換基で置き換えられる：－Ｈ、－Ｆ；－CF_3、－ＣＮ、－N_3、－NO、－NO_2、－ＯＲ’、－ＳＲ’、もしくは－Ｎ（Ｒ’）$_2$であって、式中、各Ｒ’は独立して上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである；－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキル）、－Ｓ－（C_1－C_{10}アルキル）、－ＮＨ－（C_1－C_{10}アルキル）、もしくは－Ｎ（C_1－C_{10}アルキル）$_2$；－Ｏ－（C_2－C_{10}アルケニル）、－Ｓ－（C_2－C_{10}アルケニル）、－ＮＨ－（C_2－C_{10}アルケニル）、もしくは－Ｎ（C_2－C_{10}アルケニル）$_2$；－Ｏ－（C_2－C_{10}アルキニル）、－Ｓ－（C_2－C_{10}アルキニル）、－ＮＨ－（C_2－C_{10}アルキニル）、もしくは－Ｎ（C_2－C_{10}アルキニル）$_2$；または－Ｏ－－（C_1－C_{10}アルキレン）－Ｏ－－（C_1－C_{10}アルキル）、－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキレン）－ＮＨ－（C_1－C_{10}アルキル）もしくは－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキレン）－ＮＨ（C_1－C_{10}アルキル）$_2$、－ＮＨ－（C_1－C_{10}アルキレン）－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキル）、もしくは－Ｎ（C_1－C_{10}アルキル）－（C_1－C_{10}アルキレン）－Ｏ－（C_1－C_{10}アルキル）であって、式中、アルキル、アルキレン、アルケニルおよびアルキニルは置換されても、非置換であってもよい。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－Ｈ（デオキシリボース）と置き換えられる。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－Ｆと置き換えられる。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＲ’と置き換えられる。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＭｅと置き換えられる。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－OCH_2CH_2OMeと置き換えられる。

【１０６６】

修飾された糖は、ロックド核酸（ＬＮＡ）を含む。いくつかの実施形態では、糖炭素原子上の２つの置換基が一緒になって二価部分を形成する。いくつかの実施形態では、２つの置換基は、２個の異なる糖炭素原子上にある。いくつかの実施形態では、形成された二価部分は、本明細書で定義される－Ｌ－の構造を有する。いくつかの実施形態では、－Ｌ－は－Ｏ－CH_2－であり、－CH_2－は置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、－Ｌ－は－Ｏ－CH_2－である。いくつかの実施形態では、－Ｌ－は－Ｏ－ＣＨ（Ｅｔ）－である。いくつかの実施形態では、－Ｌ－は糖部分のＣ２とＣ４との間にある。いくつかの実施形態では、ロックド核酸は、以下に示す構造を有する。ロックド核酸の構造を以下に示す。Ｂａは本明細書に記載の核酸塩基又は修飾された核酸塩基を表し、R^{2s}は－OCH_2Ｃ４’－である。

【化１７５】



C2'OCH$_2$C4' = LNA（ロックド核酸）　　R^{2s} = OCH$_2$C4'

【１０６７】

いくつかの実施形態では、修飾糖は、例えば、Ｓｅｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ａｍ　Ｃｈｅｍ　Ｓｏｃ．２０１０　Ｏｃｔｏｂｅｒ　２７；１３２（４２）：１４９４２－１４９５０に記載されるものなどのＥＮＡである。一部の実施形態では、修飾された糖は、ＸＮＡ（ゼノ核酸）、例えば、アラビノース、アンヒドロヘキシトール、トレオース、２’－フルオロアラビノース、又はシクロヘキセンに見られる糖のいずれかである。

【１０６８】

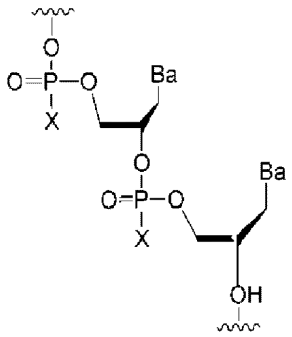
修飾された糖は、ペントフラノシル糖の代わりに糖模倣物、例えばシクロブチル又はシクロペンチル部分等を含む。このような修飾された糖の構造の調製を教示する代表的な米

国特許は、米国特許第４，９８１，９５７号、５，１１８，８００号、５，３１９，０８０号、及び５，３５９，０４４号であるが、これらに限定されない。考慮されるいくつかの修飾された糖は、リボース環内の酸素原子が窒素、硫黄、セレン、又は炭素で置換される糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾糖は、リボース環内の酸素原子が窒素と置換される修飾リボースであり、当該窒素はアルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル等）と任意で置換される。

【１０６９】

修飾糖の非限定的な例としては、グリセロールが挙げられ、これはグリセロール核酸（ＧＮＡ）アナログを形成する。ＧＮＡアナログの１つの例は以下に示され、またＺｈａｎｇ，Ｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００８，１３０，５８４６－５８４７；Ｚｈａｎｇ Ｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００５，１２７，４１７４－４１７５、およびＴｓａｉ ＣＨ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ，２００７，１４５９８－１４６０３（Ｘ＝Ｏ⁻）に記載される：

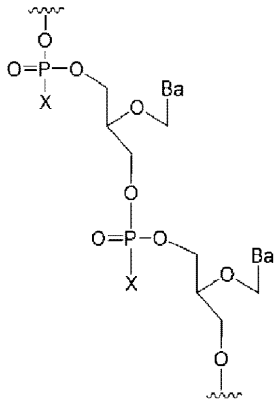
【化１７６】



【１０７０】

ＧＮＡ誘導型アナログのもう１つの例は、ホルミルグリセロールの混合アセタールアミナールに基づく柔軟性核酸（ＦＮＡ）は、Ｊｏｙｃｅ ＧＦ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ，１９８７，８４，４３９８－４４０２、およびＨｅｕｂｅｒｇｅｒ ＢＤ ａｎｄ Ｓｗｉｔｚｅｒ Ｃ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００８，１３０，４１２－４１３に記載されう、および以下に示される：

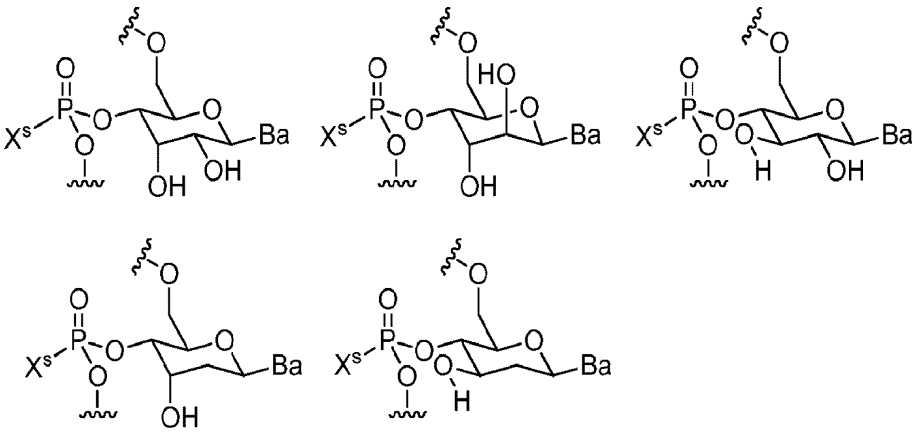
【化１７７】



【１０７１】

修飾糖のさらなる非限定的な例は、ヘキソピラノシル（６’～４’）、ペントピラノシル（４’～２’）、ペントピラノシル（４’～３’）、またはテトロフラノシル（３’～２’）の糖が挙げられる。一部の実施形態では、ヘキソピラノシル（６’～４’）の糖は、以下の式中のいずれか１つのものである：

【化１７８】

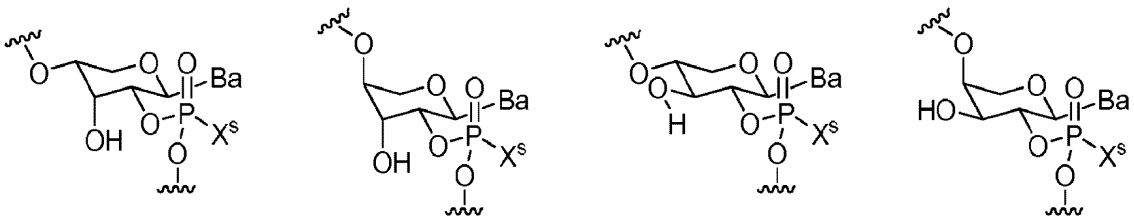


式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^{1}」に相当し、Ｂａは、本明細書に定義されるとおりである。

【１０７２】

一部の実施形態では、ペントピラノシル（４’～２’）の糖は、以下の式中のいずれか１つのものである：

【化１７９】

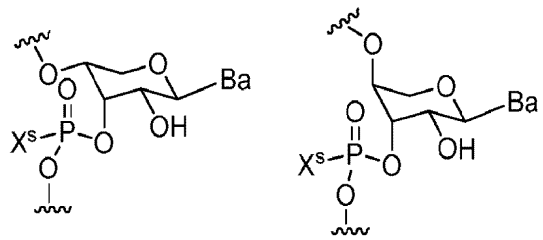


式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^{1}」に相当し、Ｂａは、本明細書に定義されるとおりである。

【１０７３】

一部の実施形態では、ペントピラノシル（４’～３’）の糖は、以下の式中のいずれか１つのものである：

【化１８０】

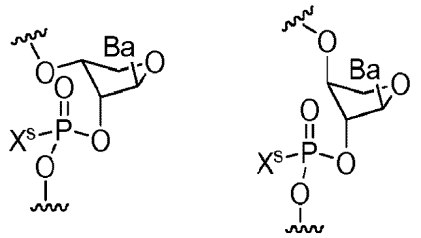


式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^{1}」に相当し、Ｂａは、本明細書に定義されるとおりである。

【１０７４】

一部の実施形態では、テトロフラノシル（３’～２’）の糖は、以下の式中のいずれかのものである：

【化１８１】

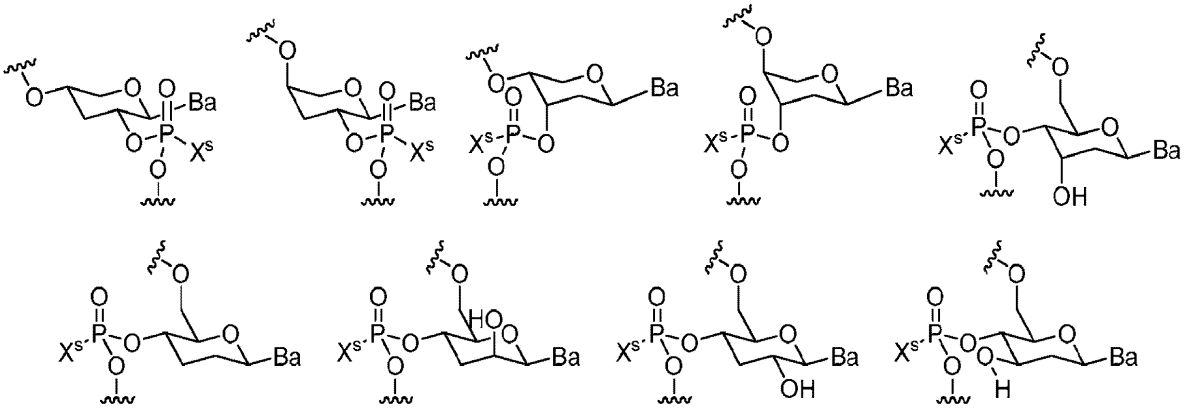


式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^{1}」に相当し、Ｂａは、本明細書に定義されるとおりである。

【１０７５】

一部の実施形態では、修飾糖は、以下の式中のいずれか１つのものである：

【化１８２】



式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^{1}」に相当し、Ｂａは、本明細書に定義されるとおりである。

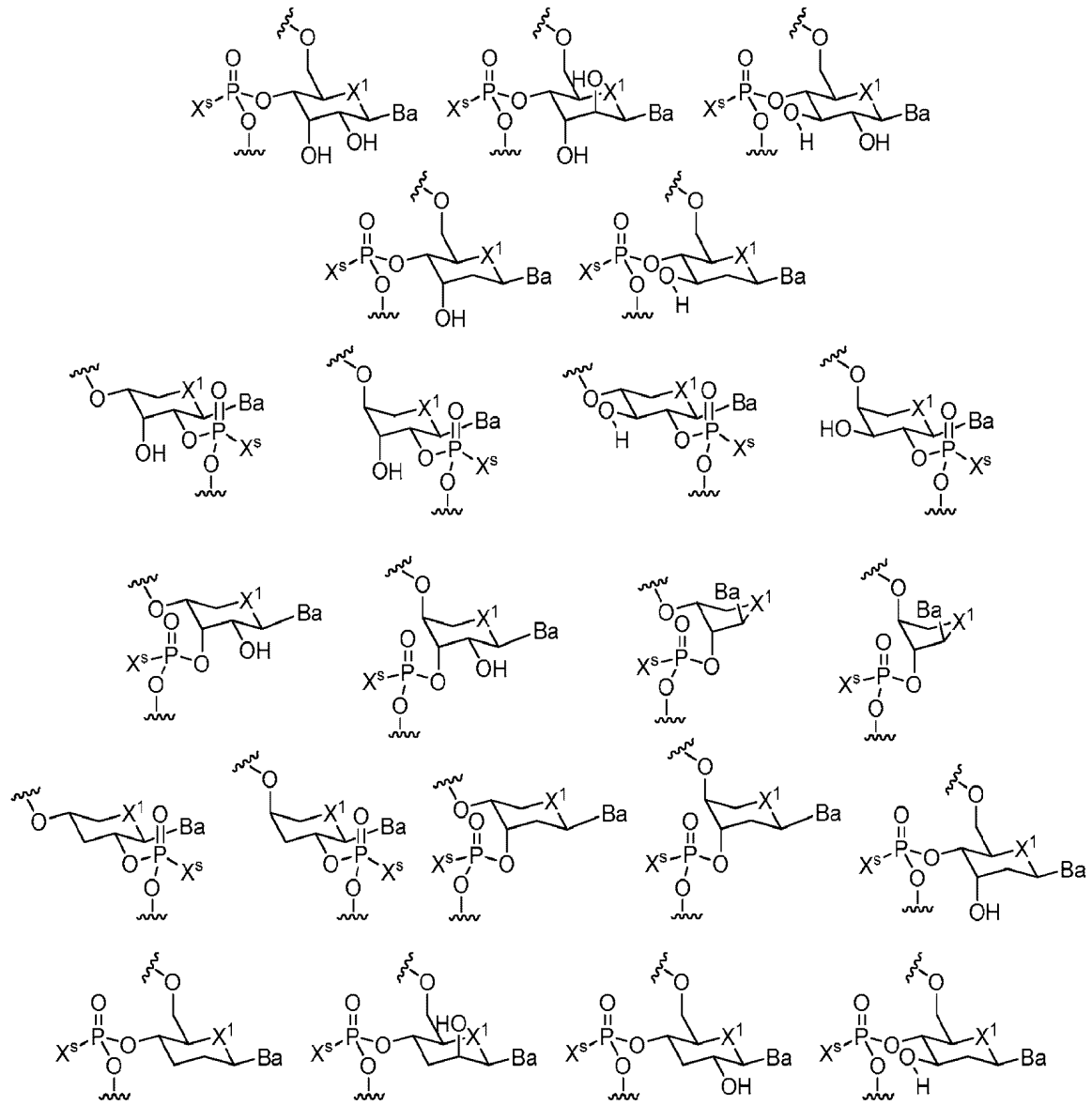
【１０７６】

一部の実施形態では、糖部分中の１個以上のヒドロキシル基は任意で、および独立して、水素、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＯＲ’または－ＳＲ’と置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１０７７】

一部の実施形態では、糖の模倣物は以下に図解され、式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^{1}」に相当し、Ｂａは本明細書に定義されるとおりであり、およびＸ^{1}は、－Ｓ－、－Ｓｅ－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＭｅ－、－ＮＥｔ－、または－ＮｉＰｒ－から選択される。

【化１８３】



【１０７８】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の糖の少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、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％、またはそれ以上（たとえば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれ以上）（それらを含む）が就職される。一部の実施形態では、プリン残基のみが修飾される（たとえば、プリン残基の約１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、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％、またはそれ以上［たとえば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれ以上］が修飾される）。一部の実施形態では、ピリミジン残基のみが修飾される（たとえば、ピリミジン残基の約１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、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％、またはそれ以上［たとえば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれ以上］が修飾される）。一部の実施形態では、プリン残基とピリミジン残基の両方が修飾される。

【１０７９】

修飾糖と、糖模倣物は、限定されないが、以下をはじめとする当分野に公知の方法により調製することができる：Ａ．Ｅｓｃｈｅｎｍｏｓｅｒ，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９９），２８４：２１１８；Ｍ．Ｂｏｈｒｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ （１９９２），７５：１４１６－１４７７；Ｍ．Ｅｇｌｉ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（２００６），１２８（３３）：１０８４７－５６；Ａ．Ｅｓｃｈｅｎｍｏｓｅｒ ｉｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ｇｎｏｓｉｓ ｔｏ Ｐｒｏｇｎｏｓｉｓ，Ｃ．Ｃｈａｔｇｉｌｉａｌｏｇｌｕ ａｎｄ Ｖ．Ｓｎｉｅｋｕｓ，Ｅｄ．，（Ｋｌｕｗｅｒ Ａｃａｄｅｍｉｃ，Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ，１９９６），ｐ．２９３；Ｋ．－Ｕ．Ｓｃｈｏｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ（２０００），２９０：１３４７－１３５１；Ａ．Ｅｓｃｈｅｎｍｏｓｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ（１９９２），７５：２１８；Ｊ．Ｈｕｎｚｉｋｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ（１９９３），７６：２５９；Ｇ．Ｏｔｔｉｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ（１９９３），７６：２７０１；Ｋ．Ｇｒｏｅｂｋｅ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ（１９９８），８１：３７５；およびＡ．Ｅｓｃｈｅｎｍｏｓｅｒ，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９９），２８４：２１１８。２’修飾への修飾は、Ｖｅｒｍａ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９９８，６７，９９－１３４、ならびに当該文献中のすべての参照文献中に見出すことができる。リボースへの特定の修飾は、以下の参照文献中に見出すことができる：２’－フルオロ（Ｋａｗａｓａｋｉ ｅｔ．ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９３，３６，８３１－８４１）、２’－ＭＯＥ（Ｍａｒｔｉｎ，Ｐ．Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ １９９６，７９，１９３０－１９３８）、「ＬＮＡ」（Ｗｅｎｇｅｌ，Ｊ．Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．１９９９，３２，３０１－３１０）。一部の実施形態では、修飾糖は、ＰＣＴ国際特許出願公開ＷＯ２０１２／０３０６８３に記載されるもののいずれかであり、当該文献は参照により本明細書に組み込まれ、および／または本明細書に図示される。一部の実施形態では、修飾糖は、以下のいずれかにおいて記載される任意の修飾糖である：Ｇｒｙａｚｎｏｖ，Ｓ；Ｃｈｅｎ，Ｊ．－Ｋ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９４，１１６，３１４３；Ｈｅｎｄｒｉｘ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．３：１１０；Ｈｙｒｕｐ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４：５；Ｊｅｐｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｏｌｉｇｏ．１４：１３０－１４６；Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，２９８３；Ｋｏｉｚｕｍｉ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２：３２６７－３２７３；Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ５４：３６０７－３６３０；Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔ．８：２２１９－２２２２；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．５：５３０－５３１；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１３：２５３－２５６；Ｍｅｓｍａｅｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．１９９４，３３，２２６；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．２００１ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．Ｓｕｐｐ．１：２４１－２４２；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１２：７３－７６；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２２１１－２２２６；Ｎｉｅｌｓｅｎ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．７３；Ｎｉｅｌｓｅｎ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋ

ins Transl. 1：3423－3433；Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38（50）：8735－8；Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39：5401－5404；Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48：8195－8197；Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21：74－81；Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395－1396；Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24：2966；Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52：10－13；Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53：8309－8318；Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75：1569－1581；Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22：296－299；Seth et al. 2012 Mol. Ther－Nuc. Acids. 1, e47；Seth, Punit P；Siwkowski, Andrew；Allerson, Charles R；Vasquez, Guillermo；Lee, Sam；Prakash, Thazha P；Kinberger, Garth；Migawa, Michael T；Gaus, Hans；Bhat, Balkrishen；et al. From Nucleic Acids Symposium Series（2008）, 52（1）, 553－554；Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247－1248；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63：10035－39；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63：6078－6079；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130－2131；Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220；Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34：1338；Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006；WO2007090071；WO2007090071；またはWO 2016／079181。

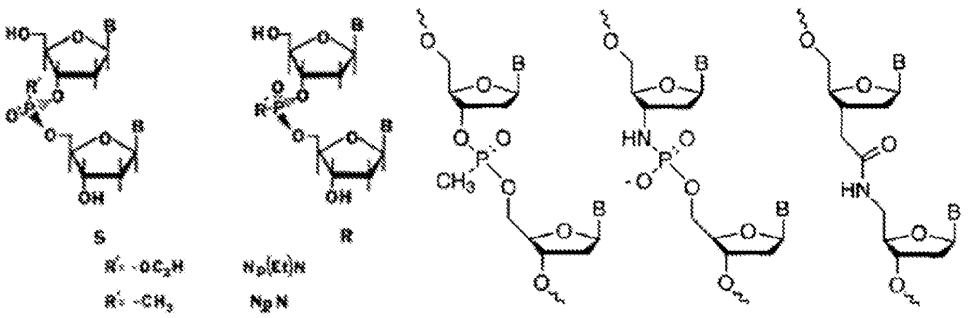
【1080】

一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるペントース部分またはヘキソース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるペントース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるヘキソース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるリボース部分またはヘキシトール部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるリボース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるヘキシトール部分である。

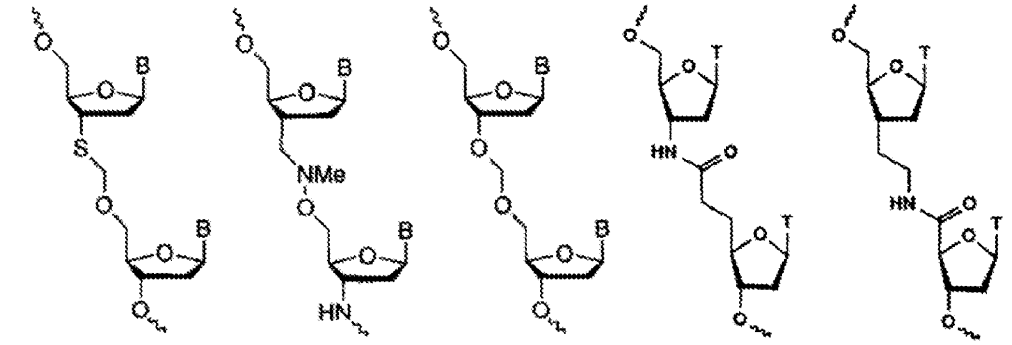
【1081】

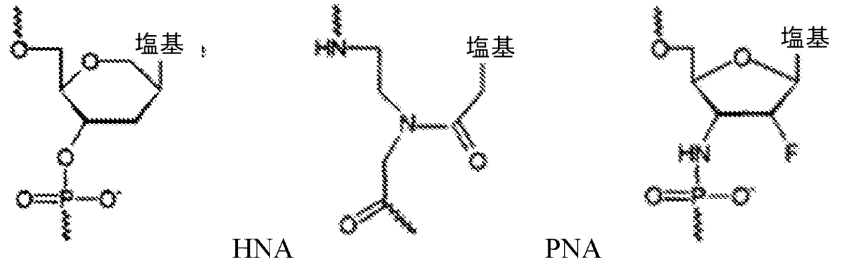
一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合および／または糖の例は、以下のものから選択される：

【化184】

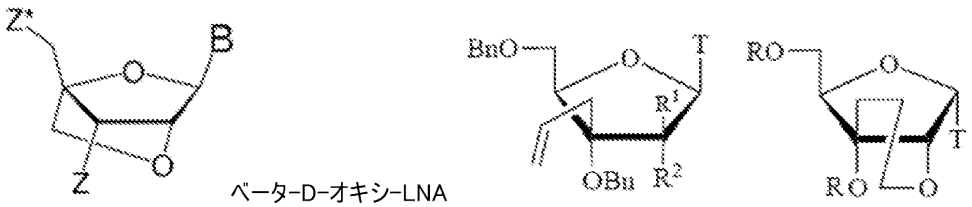


【化１８５】

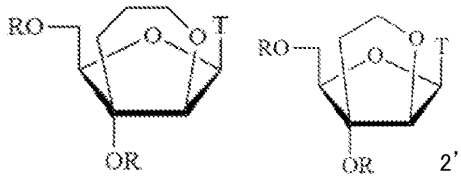




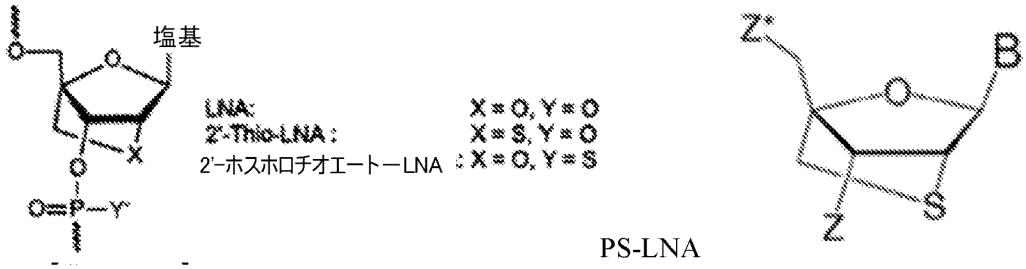
HNA PNA 2’−フルオロ N3’−P5’−アミド亜リン酸塩



LNA ベータ−D−オキシ−LNA

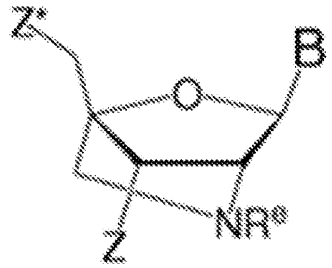


2’−O,3’−C−結合二環式

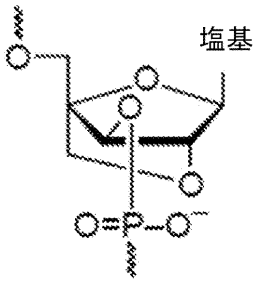


PS-LNA

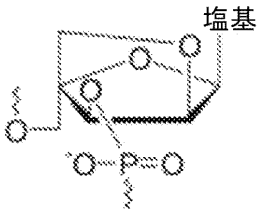
【化１８６】



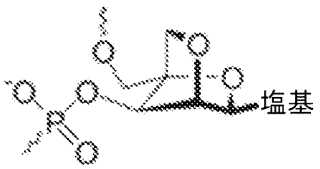
ベータ-D-チオ-LNA



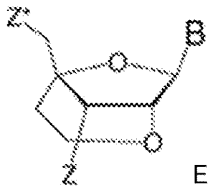
ベータ-D-アミノ-LNA



キシロ-LNA [c]

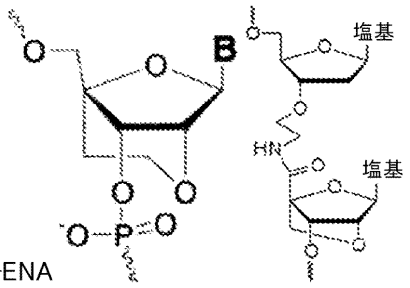


アルファ-L-LNA



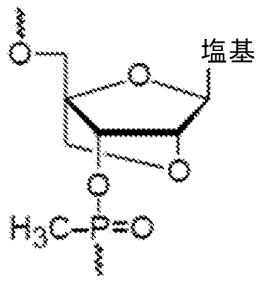
ENA

ENA

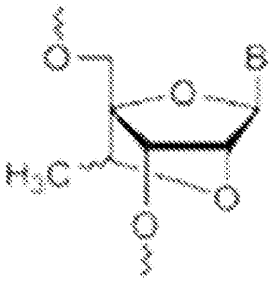


ベータ-D-ENA

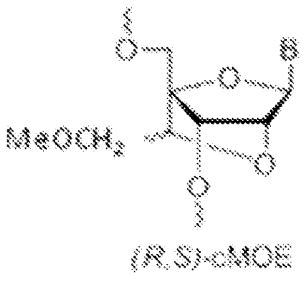
アミド結合 LNA



メチルホスホン酸-LNA

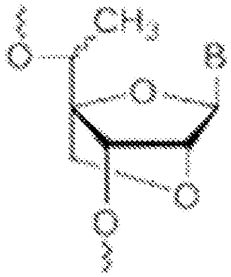


(*R*, *S*)-cEt



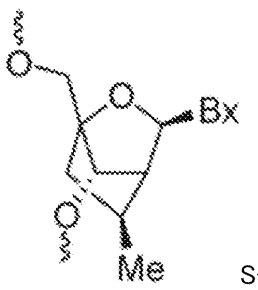
(*R*,*S*)-cMOE

(*R*, *S*)-cMOE

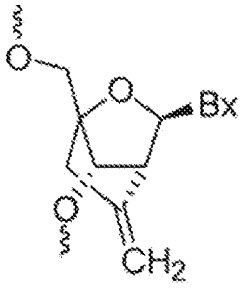


(*R*, *S*)-5'-Me-LNA

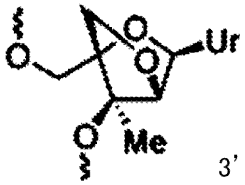
【化１８７】



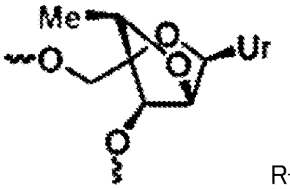
S-Me cLNA



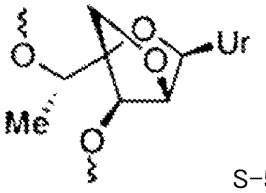
メチレン-cLNA



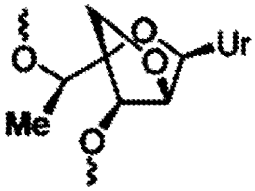
3'-Me-アルファ-L-LNA



R-6'-Me-アルファ-L-LNA



S-5'-Me-アルファ-L-LNA



R-5'-Me-アルファ-L-LNA

一部の実施形態では、R^1は、本明細書に定義され、記載されるＲである。一部の実施形態では、R^2はＲである。一部の実施形態では、R^eはＲである。一部の実施形態では、R^eはＨ、CH_3、Ｂｎ、$COCF_3$、ベンゾイル、ベンジル、ピレン－１－イルカルボニル、ピレン－１－イルメチル、２－アミノエチルである。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合および／または糖の例は、以下に記載されるものから選択される：Ｔｓ'ｏ ｅｔ ａｌ．Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１９８８，５０７，２２０；Ｇｒｙａｚｎｏｖ，Ｓ．；Ｃｈｅｎ，Ｊ．－Ｋ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９４，１１６，３１４３；Ｍｅｓｍａｅｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．１９９４，３３，２２６；Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，２９８３；Ｖａｓｓｅｕｒ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９２，１１４，４００６；Ｖａｎ Ａｅｒｓｃｈｏｔ ｅｔ ａｌ．１９９５ Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．３４：１３３８；Ｈｅｎｄｒｉｘ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．３：１１０；Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ５４：３６０７－３６３０；Ｈｙｒｕｐ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４：５；Ｎｉｅｌｓｅｎ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．７３；Ｓｃｈｕｌｔｚ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２４：２９６６；Ｏｂｉｋａ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３８（５０）：８７３５－８；Ｏｂｉｋａ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９：５４０１－５４０４；Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．１２４７－１２４８；Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔ．８：２２１９－２２２２；Ｎｉｅｌｓｅｎ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎｓ Ｔｒａｎｓｌ．１：３４２３－３４３３；Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６３：６０７８－６０７９；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．７５：１５６９－１５８１；Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６３：１００３５－３９；Ｓｏｒｅｎｓｅｎ ２００３ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．２１３０－２１３１；Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ ＴＲＥＮＤＳ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１：７４－８１；Ｒａｊｗａｎｓｈｉ ｅｔ ａｌ．１９９９ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．１３９５－１３９６；Ｊｅｐｓｅｎ ｅｔ ａ

l．２００４ Ｏｌｉｇｏ．１４：１３０－１４６；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．２００１ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．Ｓｕｐｐ．１：２４１－２４２；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１２：７３－７６；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２２１１－２２２６；Ｋｏｉｚｕｍｉ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２：３２６７－３２７３；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．５：５３０－５３１；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１３：２５３－２５６；ＷＯ ２００７０９０００７１；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ（２００８），５２（１），５５３－５５４；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２００９ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５２：１０－１３；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ－Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ．１，ｅ４７；Ｐａｌｌａｎ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．４８：８１９５－８１９７；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５３：８３０９－８３１８；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２２：２９６－２９９；ＷＯ２０１６／０７９１８１；ＵＳ６，３２６，１９９；ＵＳ６，０６６，５００；およびＵＳ６，４４０，７３９。それら各々の塩基修飾および糖修飾は、参照により本明細書に組み込まれる。

【１０８２】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド組成物を提供する。たとえば一部の実施形態では、提供される組成物は、所定レベルの１個以上の個々のオリゴヌクレオチド型を含有し、この場合において、オリゴヌクレオチド型は以下により定義される：１）塩基配列；２）骨格結合のパターン；３）骨格キラル中心のパターン；および４）骨格Ｐ－修飾のパターン。一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、１Ａ）塩基同一性；１Ｂ）塩基修飾のパターン；１Ｃ）糖修飾のパターン；２）骨格結合のパターン；３）骨格キラル中心のパターン；および４）骨格Ｐ－修飾のパターン、により定義されてもよい。一部の実施形態では、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、同一である。

【１０８３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ユニマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾ユニマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオユニマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｒｐ立体配置のステレオユニマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｓｐ立体配置のステレオユニマーである。

【１０８４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾アルトマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーである。

【１０８５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ブロックマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾ブロックマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーである。

【１０８６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。

【１０８７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、スキップマーである。

【１０８８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ヘミマーである。一部の実施形態では、ヘミマーは、当該オリゴヌクレオチドの残りの部分が有さない構造的特性を保有する配列を５’末端または３’末端が有するオリゴヌクレオチドである。一部の実施形

態では、５’末端または３’末端は、２～２０ヌクレオチドを有するか、または含有する。一部の実施形態では、構造的特性は、塩基修飾である。一部の実施形態では、構造的特性は、糖修飾である。一部の実施形態では、構造的特性は、Ｐ－修飾である。一部の実施形態では、構造的特性は、キラルヌクレオチド間結合の立体化学である。一部の実施形態では、構造的特性は、塩基修飾、糖修飾、Ｐ－修飾、もしくはキラルヌクレオチド間結合の立体化学、またはそれらの組み合わせであるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、ヘミマーは、その５’末端配列の各糖部分が、共通修飾を共有するオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、ヘミマーは、その３’末端配列の各糖部分が、共通修飾を共有するオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、５’末端または３’末端の共通糖修飾は、当該オリゴヌクレオチド中の任意の他の糖部分には共有されない。一部の実施形態では、ヘミマーの例は、一方の末端に、置換または非置換の２’－Ｏ－アルキル糖修飾ヌクレオシド、二環式糖修飾ヌクレオシド、β－Ｄ－リボヌクレオシドまたはβ－Ｄ－デオキシリボヌクレオシド（例えば、２’－ＭＯＥ修飾ヌクレオシド、およびＬＮＡ（商標）またはＥＮＡ（商標）二環式糖（ｓｙｕｇａｒ）修飾ヌクレオシド）の配列、もう一方の末端に、異なる糖部分を有するヌクレオシド（たとえば置換または非置換の２’－Ｏ－アルキル糖修飾ヌクレオシド、二環式糖修飾ヌクレオシドまたは天然型ヌクレオシドなど）の配列を含むオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ユニマー、アルトマー、ブロックマー、ギャップマー、ヘミマーおよびスキップマーのうちの１個以上の組み合わせである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ユニマー、アルトマー、ブロックマー、ギャップマー、およびスキップマーのうちの１個以上の組み合わせである。たとえば一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーとギャップマーの両方である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーとスキップマーの両方である。数多くの別のパターンの組み合わせが利用可能であり、それらは、本発明による方法に基づき提供されるオリゴヌクレオチドを合成するために必要とされる構成要素が市販および／または合成での入手可能性によってのみ限定されることが、化学および合成分野の当業者により認識されるであろう。一部の実施形態では、ヘミマーの構造は、図２９により例示されるように、有益な利益をもたらす。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’末端配列に修飾糖部分を含有する５’－ヘミマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’末端配列に修飾２’－糖部分を含有する５’－ヘミマーである。

【１０８９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾ヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾ヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるＬＮＡを含有する。

【１０９０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換される核酸塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換される天然型核酸塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換される修飾核酸塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の５－メチルシチジン；５－ヒドロキシメチルシチジン、５－ホルミルシトシン、または５－カルボキシルシトシンを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の５－メチルシチジンを含有する。

【１０９１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換される

糖を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然型のＤＮＡおよびＲＮＡ中に存在する１個以上の任意で置換される糖を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるリボースまたはデオキシリボースを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるリボースまたはデオキシリボースを含有し、この場合において当該リボース部分またはデオキシリボース部分のヒドロキシル基の１個以上は任意で、および独立して、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’または－ＳＲ’と置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、この場合において当該デオキシリボースの２’位は任意で、および独立して、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’または－ＳＲ’と置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、この場合において当該デオキシリボースの２’位は任意で、および独立して、ハロゲンで置換される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、この場合において当該デオキシリボースの２’位は任意で、および独立して、１個以上の－Ｆ．ハロゲンで置換される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、この場合において当該デオキシリボースの２’位は任意で、および独立して、－ＯＲ’と置換され、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、この場合において当該デオキシリボースの２’位は任意で、および独立して、－ＯＲ’と置換され、式中、各Ｒ’は独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$の脂肪族である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、この場合において当該デオキシリボースの２’位は任意で、および独立して、－ＯＲ’と置換され、式中、各Ｒ’は独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$のアルキルである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、この場合において当該デオキシリボースの２’位は任意で、および独立して、－ＯＭｅで置換される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、この場合において当該デオキシリボースの２’位は任意で、および独立して、－Ｏ－メトキシエチルで置換される。

【１０９２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖オリゴヌクレオチドである。

【１０９３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ハイブリダイズされたオリゴヌクレオチド鎖である。ある実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、部分的にハイブリダイズされたオリゴヌクレオチド鎖である。ある実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、完全にハイブリダイズされたオリゴヌクレオチド鎖である。ある実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、二本鎖オリゴヌクレオチドである。ある実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、三本鎖オリゴヌクレオチド（例えば、三重鎖）である。

【１０９４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キメラ性である。たとえば一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＤＮＡ－ＲＮＡのキメラ、ＤＮＡ－ＬＮＡのキメラなどである。

【１０９５】

一部の実施形態では、ＷＯ２０１２／０３０６８３に記載されるオリゴヌクレオチドを含有する構造のいずれか１個が本開示方法に従い修飾され、そのキラル制御されたバリア

ントが生成され得る。たとえば一部の実施形態では、キラル制御されたバリアントは、結合リンのうちの任意の１個以上で立体化学修飾を含有し、および／または結合リンの任意の１個以上でＰ－修飾を含有する。たとえば一部の実施形態では、ＷＯ２０１２／０３０６８３のオリゴヌクレオチドのうちの特定のヌクレオチド単位が前もって選択され、当該ヌクレオチド単位の結合リンで立体化学修飾され、および／または当該ヌクレオチド単位の結合リンでＰ－修飾される。たとえば、ＷＯ２０１２／０３０６８３の関連出願は、参照によりその全体で本明細書に組み込まれる。

【１０９６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、治療剤である。

【１０９７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【１０９８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アンチジーン（ａｎｔｉｇｅｎｅ）オリゴヌクレオチドである。

【１０９９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、デコイオリゴヌクレオチドである。

【１１００】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＤＮＡワクチンの一部である。

【１１０１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、免疫調節性オリゴヌクレオチド、たとえば、免疫刺激性オリゴヌクレオチドおよび免疫抑制性オリゴヌクレオチドである。

【１１０２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アジュバントである。

【１１０３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アプタマーである。

【１１０４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、リボザイムである。

【１１０５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、デオキシリボザイム（ＤＮＡザイムまたはＤＮＡ酵素）である。

【１１０６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ｓｉＲＮＡである。

【１１０７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、マイクロＲＮＡ、またはｍｉＲＮＡである。

【１１０８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、長鎖非コードＲＮＡ（ｌｎｃＲＮＡ）およびたとえばｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）などの低分子非コードＲＮＡである。

【１１０９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、構造ＲＮＡ、たとえばｔＲＮＡに対し相補的である。

【１１１０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、核酸アナログ、たとえば、ＧＮＡ、ＬＮＡ、ＰＮＡ、ＴＮＡおよびモルホリノである。

【１１１１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾プロドラッグである。

【１１１２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、プライマーである。一部の実施形態では、プライマーは、核酸を増幅させるためのポリメラーゼ鎖反応（すなわちＰＣＲ）において使用される。一部の実施形態では、プライマーは、たとえば逆転写ＰＣＲ（ＲＴ－ＰＣＲ）およびリアルタイムＰＣＲなど、任意の公知のＰＣＲバリエーションにおいて使用される。

【１１１３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ活性化を調節する能力を有するとして特徴付けられる。たとえば一部の実施形態では、ＲＮａｓｅＨ活性化は、立体制御されたホスホロチオエート核酸アナログの存在により調節され、天然型ＤＮＡ／ＲＮＡは、Ｒｐ立体異性体と比べて同等または高い感受性があり、同様に、対応するＳｐ立体異性体よりも感受性が高い。

【１１１４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、タンパク質の活性、またはタンパク質発現の阻害もしくは促進を直接または間接的に増加させ、または減少させる能力を有するとして特徴付けられる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、細胞増殖、ウイルス複製、および／または任意のその他の細胞シグナル伝達家庭の制御に有用であるという点で特徴付けられる。

【１１１５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１８０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１６０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１４０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１２０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約９０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約８０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約７０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約６０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約５０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約４０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約３０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２９ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２８ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２７ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２６ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２４ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２３ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２１ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２０ヌクレオチド単位の長さである。

【１１１６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１８０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１６０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１４０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１２０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約９０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約８０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約７０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約６０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約５０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約４０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約３０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２９ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２８ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２７ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２６ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２４ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２３ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２１ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２０ヌクレオチド単位の長さである。

【１１１７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５～約１０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０～約３０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５～約２５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチド単位の長さである。

【１１１８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも６ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも７ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも８ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも９ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１１ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１３ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オ

リゴヌクレオチドは、少なくとも１４ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１６ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１７ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１９ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２３ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２４ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２５ヌクレオチド単位の長さである。一部のその他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３０ヌクレオチド単位の長さである。一部のその他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオチド単位の長さの相補的二重鎖である。一部のその他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１ヌクレオチド単位の長さの相補的二重鎖である。

【１１１９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの５’末端および／または３’末端が修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの５’末端および／または３’末端は、末端キャップ部分を用いて修飾される。末端キャップ部分を含むかかる修飾例は、本明細書、およびたとえば米国特許出願公開ＵＳ　２００９／００２３６７５Ａ１に記載されるものなど、当分野において詳述される。

【１１２０】

一部の実施形態では、１）共通の塩基配列と長さ、２）骨格結合の共通パターン、および３）骨格キラル中心の共通パターンにより特徴付けられるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、同じ化学構造を有する。たとえばそれらは同じ塩基配列、同じヌクレオチド修飾パターン、同じ骨格結合パターン（すなわち、たとえばリン酸、ホスホロチオエートなどのヌクレオチド間結合型のパターン）、同じ骨格キラル中心のパターン（すなわち、結合リン立体化学のパターン（Ｒｐ／Ｓｐ））、および同じ骨格リン修飾のパターン（たとえば、式Ｉの「－ＸＬＲ^{1}」基のパターン）を有する。

【１１２１】

本開示は、提供される複数のオリゴヌクレオチドからなる、またはこれを含有する組成物を提供する（たとえばキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）。一部の実施形態では、そのような提供されるオリゴヌクレオチドはすべて同じ型のものである。すなわち、すべてが、同じ塩基配列、骨格結合パターン（すなわち、ヌクレオチド間結合型のパターン、例えば、リン酸、ホスホロチオエートなど）、骨格キラル中心パターン（すなわち、結合リン立体化学のパターン（Ｒｐ／Ｓｐ））、および骨格リン修飾のパターン（たとえば、式Ｉの「－ＸＬＲ^{1}」基のパターン）を有する。一部の実施形態では、同じオリゴヌクレオチド型のすべてが、同一である。しかしながら多くの実施形態において、提供される組成物は複数のオリゴヌクレオチド型を、典型的には所定の相対量で含有する。

【１１２２】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドの１個以上の型の各々の選択および量は、当該組成物の使用目的に依存することが、化学および医薬分野の当業者により、認識されるであろう。すなわち関連技術分野の当業者は、組成物中に含有される提供されるオリゴヌクレオチドの量および型によって、組成物が全体としてある望ましい特性（例えば、生物学的に好ましい特性、治療上好ましい特性等）を有するように、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を設計するであろう。

【１１２３】
一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、３個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、４個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、５個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、６個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、７個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、８個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、９個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１０個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１５個以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。

【１１２４】
一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、一定量のＲｐ立体配置のキラル的に均一なミポメルセン（ｍｉｐｏｍｅｒｓｅｎ）と、一定量のＳｐ立体配置のキラル的に均一なミポメルセンの組み合わせである。

【１１２５】
一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、一定量のＲｐ立体配置のキラル的に均一なミポメルセン（ｍｉｐｏｍｅｒｓｅｎ）、一定量のＳｐ立体配置のキラル的に均一なミポメルセン、および一定量の望ましいジアステレオマー形態の１つ以上のキラル的に純粋なミポメルセンの組み合わせである。

【１１２６】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＷＯ／２０１４／０１２０８１およびＷＯ／２０１５／１０７４２５に記載されるものから選択され、それら出願公開の各々のオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド型、オリゴヌクレオチド組成物、および方法は、参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＷＯ／２０１４／０１２０８１およびＷＯ／２０１５／１０７４２５に記載されるものから選択されるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含有する。

脂質の組み込み

【１１２７】
脂質は、本開示従う多くの形式の方法によって、提供される技術に取り込まれることができる。一部の実施形態では、脂質は、提供されるオリゴヌクレオチドと物理的に混合され、提供される組成物を生成する。一部の実施形態では、脂質は、オリゴヌクレオチドと化学的に複合体化される。

【１１２８】
一部の実施形態では、提供される組成物は、２種以上の脂質を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２種以上の複合体化脂質を含有する。一部の実施形態では、２種以上の複合体化脂質は、同一である。一部の実施形態では、２種以上の複合体化脂質は、異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１種を越えない脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、異なる型の複合体化脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、同じ型の複合体化脂質を含有する。

【１１２９】
脂質は、任意でリンカーを介して、生物活性剤、たとえばオリゴヌクレオチドに複合体されることができる。当分野の様々なタイプのリンカーが、本開示に従い利用されることができる。一部の実施形態では、リンカーはリン酸基を含有し、それをたとえば、オリゴヌクレオチド合成で使用される化学と類似した化学方法を介した脂質の複合体化に使用することができる。一部の実施形態では、リンカーは、アミド基、エステル基、またはエーテル基を含有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ^{ＬＤ}－の構造を有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ－の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドとの複合体化後、脂質は、－Ｌ^{ＬＤ}－Ｒ^{ＬＤ}の構造を有する部分を形成し、式中、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}の各々は独立して、本明細書に定義され、記載されるとおりである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドとの複合体化後、脂質は、－Ｌ－Ｒ^{ＬＤ}の構造を有する部分を形成し、ＬおよびＲ^{ＬＤ}の各々は独立して、本明細書に定義され、記載されるとおりである。

【１１３０】
一部の実施形態では、－Ｌ－は、二価の脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、リン酸基を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、ホスホロチオエート基を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｓ$^-$）－の構造を有する。

【１１３１】
脂質は、任意でリンカーを介して、様々な適切な位置でオリゴヌクレオチドに複合体化されてもよい。一部の実施形態では、脂質は、５’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、３’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上の糖部分を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上の塩基を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のヌクレオチド間結合を介して組み込まれる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の複合体化脂質を含有してもよく、当該複数の複合体化脂質は、独立して、その５’－ＯＨ、３’－ＯＨ、糖部分、塩基部分、および／またはヌクレオチド間結合を介して複合体化される。

【１１３２】
本開示に記載されるように、脂質とオリゴヌクレオチドの複合体化は、たとえば安全性、活性、送達などのオリゴヌクレオチドの特性を著しく改善し得る。

ある生物学的応用および使用

【１１３３】
本明細書に記載される場合、提供される組成物および方法は、転写産物のスプライシングを変えることができる。一部の実施形態では、提供される組成物および方法は、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件からのパターンである参照パターンと比較し、転写産物のスプライシングパターンを改善する。改善は、任意の所望される生物学的機能の改善であってもよい。一部の実施形態では、たとえばＤＮＤにおいて、改善は、ｍＲＮＡの生成であり、そのｍＲＮＡから生物学的活性が改善されたジストロフィンが生成される。一部のその他の実施形態では、たとえば、改善は、ＳＴＡＴ３、ＨＮＲＮＰＨ１および／またはＫＤＲを下方制御し、強制スプライシング誘導型ナンセンス変異依存分解機構（ＤＳＤ－ＮＭＤ：ｆｏｒｃｅｄ ｓｐｌｉｃｉｎｇ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｎｏｎｓｅｎｓｅ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｄｅｃａｙ）を介して腫瘍の進行、悪性度、および血管新生を軽減する。

【１１３４】
一部の実施形態では、本開示は、標的転写産物のスプライシングを変える方法を提供し、当該方法は、第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する組成物を投与することを含み、この場合において標的転写産物のスプライシングは、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件と比較し、変化する。

【１１３５】

一部の実施形態では、本開示は、標的転写産物からスプライシング産物のセットを生成する方法を提供するものであり、当該方法は、以下の工程を含む：

提供される組成物中の脂質の非存在、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で生成されたセットとは異なるスプライシング産物のセットが生成されるために充分な条件下で、標的転写産物を含有するスプライシング系と、提供されるオリゴヌクレオチド組成物を、ある期間、ある量で接触させること。

【１１３６】

当分野で広く知られるように、多くの疾患および／または状態が、転写産物のスプライシングと関連している。たとえば、Ｇａｒｃｉａ－Ｂｌａｎｃｏ，ｅｔ ａｌ．，Ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｉｎ ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ ｔｈｅｒａｐｙ，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００４ Ｍａｙ；２２（５）：５３５－４６；Ｗａｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｉｎ ｄｉｓｅａｓｅ：ｄｉｓｒｕｐｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｃｏｄｅ ａｎｄ ｔｈｅ ｄｅｃｏｄｉｎｇ ｍａｃｈｉｎｅｒｙ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｇｅｎｅｔ．２００７ Ｏｃｔ；８（１０）：７４９－６１；Ｈａｖｅｎｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＲＮＡ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｆｏｒ ｄｉｓｅａｓｅ ｔｈｅｒａｐｙ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｄｉｓｃｉｐ Ｒｅｖ ＲＮＡ．２０１３ Ｍａｙ－Ｊｕｎ；４（３）：２４７－６６；Ｐｅｒｅｚ，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ｍｅｄｉａｔｅｄ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ｄｉｓｅａｓｅｓ：ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ ｆｏｒ ｄｅｌｉｖｅｒｙ，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｔｈｅｒ．２０１４ Ｆｅｂ；２４（１）：４８－５６などを参照のこと。追加の標的および／または疾患の例は、Ｘｉｏｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ｓｐｌｉｃｉｎｇ ｃｏｄｅ ｒｅｖｅａｌｓ ｎｅｗ ｉｎｓｉｇｈｔｓ ｉｎｔｏ ｔｈｅ ｇｅｎｅｔｉｃ ｄｅｔｅｒｍｉｎａｎｔｓ ｏｆ ｄｉｓｅａｓｅ，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２０１５ Ｊａｎ ９；３４７（６２１８）：１２５４８０６．ｄｏｉ：１０．１１２６／ｓｃｉｅｎｃｅ．１２５４８０６に記載される。一部の実施形態では、本開示は、限定されないが、本開示に引用される参照文献中に記載される疾患を含む、疾患を治療または予防するための組成物および方法を提供する。

【１１３７】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【１１３８】

一部の実施形態では、本開示は、脂質と、当該脂質が複合体化される第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する提供されるオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供するものであり、当該オリゴヌクレオチドは：

１）転写産物中の標的配列に対し相補的な共通塩基配列を有し、および

２）１個以上の修飾糖部分および修飾ヌクレオチド間結合を含有し、

当該オリゴヌクレオチド組成物は、転写スプライシング系において転写産物と接触したときに、脂質の非存在、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のスプライシングを変化させる点で特徴付けられる。

【１１３９】

一部の実施形態では、本開示は、脂質と、特定のオリゴヌクレオチド型の第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する提供されるオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供するものであり、当該オリゴヌクレオチド型は以下により定義される：

１）塩基配列；

２）骨格結合のパターン；

３）骨格キラル中心のパターン；および
４）骨格リン修飾のパターン、
その組成物は、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して富化されているという点でキラル制御されており、この場合において：
当該脂質は任意で、当該第一の複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化され；および
当該オリゴヌクレオチド組成物は、転写スプライシング系において転写産物と接触したときに、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のスプライシングを変化させる点で特徴付けられる。

【１１４０】
一部の実施形態では、疾患は、提供される組成物が投与された後、１つ以上のスプライシング転写産物が修復、回復、または新たな有益な機能を導入する疾患である。たとえばＤＭＤにおいて、１つ以上のエクソンのスキップ後、短縮されるが、（部分的には）活性型になることで、ジストロフィンの機能は回復し、または部分的に回復し得る。その他の例としては、限定されないが、表ＥＳ１、ＥＳ２、またはＥＳ３に列記されるものが挙げられる。一部の実施形態では、標的は、「異常スプライシングの修正」と表ＥＳ３に列記されるものである。

【１１４１】
一部の実施形態では、疾患は、提供される組成物が投与された後、１つ以上のスプライシング転写産物が修復され、遺伝子転写産物のスプライシングの変化により当該遺伝子が効果的にノックダウンされる疾患である。例としては、限定されないが、表ＥＳ１、ＥＳ２、またはＥＳ３に列記されるものが挙げられる。一部の実施形態では、標的は、「有害遺伝子発現のノックダウン」と表ＥＳ３に列記されるものである。

【１１４２】
一部の実施形態では、疾患は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである。一部の実施形態では、疾患は、脊髄性筋萎縮症である。一部の実施形態では、疾患は、癌である。

【１１４３】
一部の実施形態では、本開示は、共通塩基配列を含有する共通塩基配列を共有する第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する組成物を投与することによる、疾患の治療方法を提供するものであり、そのヌクレオチド配列は、標的転写産物中の標的配列に対し相補的であり、
立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物をオリゴヌクレオチド組成物として使用することを含む改善を提供するものであり、当該立体制御オリゴヌクレオチド組成物は、１）脂質は、当該立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物のうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される；および２）転写スプライシング系において転写産物と接触されたとき、当該転写産物のスプライシングを、組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、変化させる、という点で特徴付けられる。

【１１４４】
一部の実施形態では、本開示は、共通塩基配列を含有する共通塩基配列を共有する第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有する組成物を投与することによる、疾患の治療方法を提供するものであり、そのヌクレオチド配列は、標的転写産物中の標的配列に対し相補的であり、
立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物をオリゴヌクレオチド組成物として使用することを含む改善を提供するものであり、当該立体制御オリゴヌクレオチド組成物は、１）脂質は、当該立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物のうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドと複合体化される；および２）転写スプライシング系において転写産物と接触されたとき、当該転写産物のスプライシングを、組成物の非存在、参照組成物の存在、および

それらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、変化させる、という点で特徴付けられる。

【１１４５】

一部の実施形態では、提供オリゴヌクレオチドの配列は、細胞核酸中の標的要素に対し実質的に相補的な要素であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、標的要素は、筋肉の疾患、障害、または状態に関連する配列要素であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、細胞核酸は、転写産物であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、細胞核酸は、一次転写産物であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、細胞核酸は、ＲＮＡである。一部の実施形態では、細胞核酸は、ｍＲＮＡ前駆体である。一部の実施形態では、細胞核酸は、ｍＲＮＡである。一部の実施形態では、細胞核酸は、ゲノム核酸であるか、またはそれを含有する。一部の実施形態では、配列は、標的ＲＮＡに対し実質的に相補的な要素であるか、またはそれを含有し、および提供されるオリゴヌクレオチド配列はエクソンスキップを生じさせ、それにより、当該提供されるオリゴヌクレオチド無しで形成されたタンパク質よりも機能が改善されたタンパク質へと翻訳されるｍＲＮＡが形成される。一部の実施形態では、活性が改善された当該タンパク質は、１つ以上の筋肉の機能を回復させ、または部分的に回復させることができ、ならびに筋肉の疾患、障害および／または状態の治療に使用され得る。

【１１４６】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドの共通配列は、表から選択される配列を含有する。一部の実施形態では、共通配列は、表ＥＳ１から選択される配列である。一部の実施形態では、共通配列は、表ＥＳ１、ＥＳ２、およびＥＳ３から選択される遺伝子のいずれかの転写産物中に存在する配列である。

【１１４７】

治療され得る疾患例は、限定されないが、表ＥＳ２およびＥＳ３に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態では、疾患は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである。一部の実施形態では、疾患は、脊髄性筋萎縮症である。一部の実施形態では、疾患は、癌である。

【１１４８】

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに関し、スキップに適した突然変異および／または適切なＤＭＤエクソンの例は当分野に広く公知であり、限定されないが、米国特許第８，７５９，５０７号、第８，４８６，９０７号、およびその中に引用される参照文献に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態では、１つ以上のスキップされるエクソンは、エクソン２、２９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１および５３から選択される。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン２がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン２９がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４０がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４１がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４２がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４３がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４４がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４５がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４６がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４７がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４８がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン４９がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン５０がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン５１がスキップされる。一部の実施形態では、ＤＭＤのエクソン５３がスキップされる。一部の実施形態では、スキップされるエクソンは、取り込まれることでＤＭＤの望ましい機能が低下する任意のエクソンである。一部の実施形態では、スキップされるエクソンは、スキップされることでＤＭＤの望まれる機能が上昇する任意のエクソンである。

【１１４９】

一部の実施形態では、ＤＭＤ転写産物のエクソンスキップに対し、またはＤＭＤの治療

に対し、提供される複数のオリゴヌクレオチドは、表ＥＳ１から選択されるＤＭＤ配列を含有する。一部の実施形態では、配列は、米国特許第８，７５９，５０７号の配列番号１～３０のうちの１つを含有する。一部の実施形態では、配列は、米国特許第８，４８６，９０７号の配列番号１～２１１のうちの１つを含有する。一部の実施形態では、ＤＭＤ転写産物のエクソンスキップに対し、またはＤＭＤの治療に対し、提供される複数のオリゴヌクレオチドは、表ＥＳ１から選択されるＤＭＤ配列である。一部の実施形態では、配列は、米国特許第８，７５９，５０７号の配列番号１～３０のうちの１つである。一部の実施形態では、配列は、米国特許第８，４８６，９０７号の配列番号１～２１１のうちの１つである。一部の実施形態では、配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有する。一部の実施形態では、配列は、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵである。一部の実施形態では、配列は、ＣＴＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡＧＧＡＡＧＡＴＧＧＣＡＴＴＴＣＴＡＧを含有する。一部の実施形態では、配列は、ＣＴＣＣＡＡＣＡＴＣＡＡＧＧＡＡＧＡＴＧＧＣＡＴＴＴＣＴＡＧである。一部の実施形態では、配列は、表４Ａから選択される。一部の実施形態では、配列は、Ｋｅｍａｌａｄｅｗｉ，ｅｔ ａｌ．，Ｄｕａｌ ｅｘｏｎ ｓｋｉｐｐｉｎｇ ｉｎ ｍｙｏｓｔａｔｉｎ ａｎｄ ｄｙｓｔｒｏｐｈｉｎ ｆｏｒ Ｄｕｃｈｅｎｎｅ ｍｕｓｃｕｌａｒ ｄｙｓｔｒｏｐｈｙ，ＢＭＣ Ｍｅｄ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ．２０１１ Ａｐｒ ２０；４：３６．ｄｏｉ：１０．１１８６／１７５５－８７９４－４－３６；またはＭａｌｅｒｂａ ｅｔ ａｌ．，Ｄｕａｌ Ｍｙｏｓｔａｔｉｎ ａｎｄ Ｄｙｓｔｒｏｐｈｉｎ Ｅｘｏｎ Ｓｋｉｐｐｉｎｇ ｂｙ Ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｏ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｏｌｉｇｏｍｅｒｓ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ ｔｏ ａ Ｃｅｌｌ－ｐｅｎｅｔｒａｔｉｎｇ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｉｓ ａ Ｐｒｏｍｉｓｉｎｇ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｓｔｒａｔｅｇｙ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｄｕｃｈｅｎｎｅ Ｍｕｓｃｕｌａｒ Ｄｙｓｔｒｏｐｈｙ，Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ．２０１２ Ｄｅｃ １８；１：ｅ６２．ｄｏｉ：１０．１０３８／ｍｔｎａ．２０１２．５４に記載される配列である。

【１１５０】

一部の実施形態では、疾患治療は、その転写産物のスプライシングを変えることにより遺伝子の機能をノックダウンすることを含む。疾患および標的遺伝子の例としては、限定されないが、表ＥＳ３に列記されるもの、特に「有害遺伝子発現のノックダウン」と分類されているものが挙げられる。

【１１５１】

表ＥＳ１。配列例

【表４】

cccauuuugugaauguuuucuuuu	TAGATAGCTATATAT
uuguguauuuacccauuuugug	ATAGATAGCTATATA
Uauccucugaaugucgcauc	TATAGATAGCTATAT
gguuauccucugaaugucgc	ATATAGATAGCTATA
Gagccuuuuuucuucuuug	GATATAGATAGCTAT
Uccuuucgucucugggcuc	ATAGATAGCTAT
Cuccucuuucuucuucugc	AGATATAGATAGCTA
Cuucgaaacugagcaaauuu	TATAGATAGCTA
cuugugagacaugagug	TAGATATAGATAGCT
cagagacuccucuugcuu	ATATAGATAGCT
ugcugcugucuucuugcu	ATAGATATAGATAGC
Uuguuaacuuuuucccauu	GATATAGATAGC
cgccgccauuucucaacag	TATAGATATAGATAG
	AGATATAGATAG
	ATATAGATATAGATA
	TAGATATAGATA
	TATATAGATATAGAT
	ATAGATATAGAT

TATAGATATAGA

ATATAGATATAG

ATAGCTATATAGATA

AAAAAATAGCTATAT

GTTAAAAAAAATAGC

AGGAAGTTAAAAAAA

AATAAAGGAAGTTAA

AGGAAAATAAAGGAA

GTGTAAGGAAAATAA

ATTTTGTCTAAAACC

GATTTTGTCTAAAAC

TTTTGTCTAAAA

TGATTTTGTCTAAAA

ATTTTGTCTAAA

TTGATTTTGTCTAAA

GATTTTTGTCTAA

TTTGATTTTGTCTAA

TTTTGATTTTGTCTAA

TTTTGATTTTGTCTA

TGATTTTGTCTA

TTGATTTTGTCT

TTTTTGATTTTGTCT

TTTGATTTTGTC

CTTTTTGATTTTGTC

TTTTGATTTTGT

TTTTTGATTTTG

CTTCTTTTTGATTTT

CTTTTTGATTTT

TCTTTTTGATTT

CCTTCCTTCTTTTTG

GAGCACCTTCCTTCT

AATGTGAGCACCTTC

TAAGGAATGTGAGCA

AATTTAAGGAATGTGAGC

TTAAGGAATGTGAGC

TAATTTAAGGAATGTGAG

TTTAAGGAATGTGAG

AAGGAATGTGAG

TTAATTTAAGGAATGTGA

ATTTAAGGAATGTGA

TAAGGAATGTGA

CTTAATTTAAGGAATGTG

AATTTAAGGAATGTG

TTAAGGAATGTG

TAATTTAAGGAATGT

CCTTAATTTAAGGAATGT

TTTAAGGAATGT

TTAATTTAAGGAATG

ATTTAAGGAATG

CTTAATTTAAGGAAT

AATTTAAGGAAT

CCTTAATTTAAGGAA

TAATTTAAGGAA

TCCTTAATTTAAGGA

TTAATTTAAGGA

CTTAATTTAAGG

CCTTAATTTAAG

TGCTGGCAGACTTAC

CATAATGCTGGCAGA

TCATAATGCTGGCAG

TTCATAATGCTGGCA

TTTCATAATGCTGGC

ATTCACTTTCATAATGCTGG

CTTTCATAATGCTGG

TCATAATGCTGG

ACTTTCATAATGCTG

TTCATAATGCTG

CACTTTCATAATGCT

TTTCATAATGCT

TCACTTTCATAATGC

GTTTCATAATGC

TTCACTTTCATAATG

ACTTTCATAATG

ATTCACTTTCATAAT

CACTTTCATAAT

GATTCACTTTCATAA

TCACTTTCATAA

TTCACTTTCATA

ATTCACTTTCAT

AGTAAGATTCACTTT

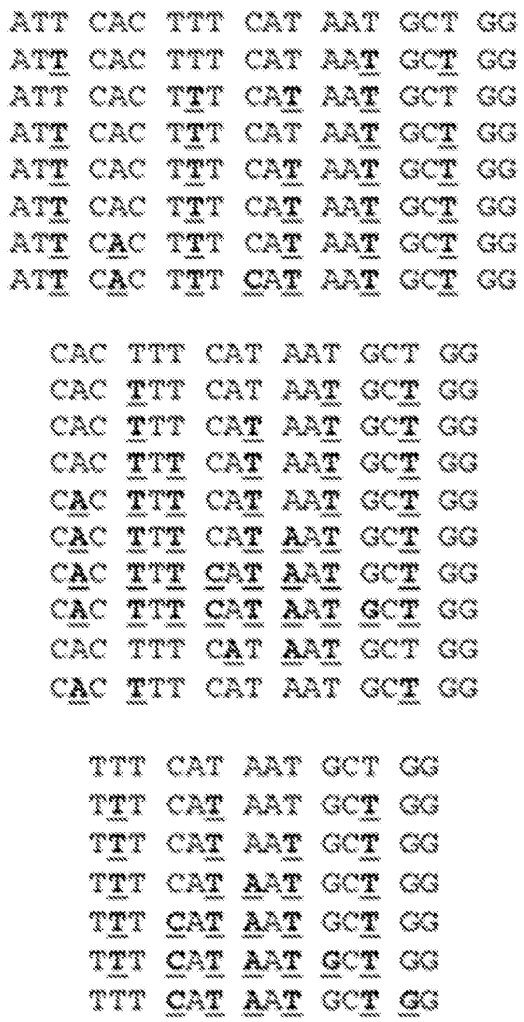
ACAAAAGTAAGATTC

GTTTTACAAAAGTAA

ATAAAGTTTTACAAA

AAACCATAAAGTTTT

TCCACAAACCATAAA



AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG
AAT GCT GGC AG

GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG
GCT GGC AG

C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG

C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG

A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA

GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A

米国特許第8,759,507号の配列番号1～30；
米国特許第8,486,907号の配列番号1～211；
表ES2。

【表５】

疾患	配列	位置	伸長起源の親	リピート数（正常）	リピート数（未成熟）	リピート数（疾患）	体細胞不安定性
コードTNRを伴う疾患							
DRPLA	CAG	*ATN1*（エクソン5）	P	6–35	35–48	49–88	イエス
HD	CAG	*HTT*（エクソン1）	P	6–29	29–37	38–180	イエス
OPMD	GCN	PABPN1（エクソン1）	PおよびM	10	12–17	>11	検証した組織（視床下部）中に発見されず
SCA1	CAG	ATXN1（エクソン8）	P	6–39	40	41–83	イエス
SCA2	CAG	ATXN2（エクソン1）	P	<31	31–32	32–200	未知
SCA3（マチャドージョセフ病）	CAG	ATXN3（エクソン8）	P	12–40	41–85	52–86	未知
SCA6	CAG	CACNA1A(エクソン47)	P	<18	19	20–33	発見されず
SCA7	CAG	ATXN7（エクソン3）	P	4–17	28–33	>36 to >460	イエス
SCA17	CAG	*TBP*（エクソン3）	P > M	25–42	43–48	45–66	イエス
SMBA	CAG	*AR*（エクソン1）	P	13–31	32–39	40	発見されず
非コードTNRを伴う疾患							
DM1	CTG	*DMPK* (3′ UTR)	M	5–37	37–50	<50	イエス
DM2	CCTG	CNBP（イントロン1）	不明	<30	31–74	75–11,000	イエス
FRAXE	GCC	*AFF2* (5′ UTR)	M	4–39	40–200	>200	未知
FRDA	GAA	*FXN*（イントロン1）	劣性	5–30	31–100	70–1,000	イエス
FXS	CGG	*FMR1* (5′ UTR)	M	6–50	55–200	200–4,000	イエス
HDL2	CTG	*JPH3*（エクソン2A）	M	6–27	29–35	36–57	未知
SCA8	CTG	*ATXN8OS* (3′ UTR)	M	15–34	34–89	89–250	未知
SCA10	ATTCT	ATXN10(イントロン9)	MおよびP（Mにより小さな変化）	10–29	29–400	400–4,500	イエス
SCA12	CAG	*PPP2R2B* (5′ UTR)	MおよびP（Pがより不安定）	7–28	28–66	66–78	発見されず

AFF2、AF4/FMR2ファミリー、メンバー2（AF4/FMR2 family, member 2）；AR、アンドロゲン受容体；*ATN1*、アトロフィン1（atrophin1）；ATXN、アタキシン（ataxin）；*ATXN8OS*、ATXN8逆鎖（非タンパク質をコード）；CACNA1A、カルシウムチャンネル、電圧依存性、P/Q型、アルファ1Aサブユニット（calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit）；*CNBP*、CCHC-型ジンクフィンガー核酸結合タンパク質（CCHC-type zinc finger nucleic acid binding protein）；DM、筋強直性ジストロフィー（myotonic dystrophy）；*DMPK*、ジストロフィーミオトニン-タンパク質キナーゼ（dystrophia myotonica-protein kinase）；DRPLA、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubral-pallidoluysian atrophy）；*FMR1*、脆弱性X精神遅滞1（fragile X mental retardation 1）；FRAXE、精神遅滞、X連鎖性、FRAXE関連（mental retardation, X-linked, associated with FRAXE）；FRDA、フリードライヒ運動失調症（Friedreich's ataxia）；*FXN*、フラタキシン（frataxin）；FXS、脆弱性X症候群（fragile X syndrome）；FXTAS、脆弱性X関連振戦/運動失調症候群（fragile X-associated tremor/ataxia syndrome）；HD、ハンチントン病（Huntington's disease）；HDL2、ハンチントン病様2（Huntington's disease-like 2）；*HTT*、ハンチンチン（huntingtin）；*JPH3*、ジャンクトフィリン3（junctophilin 3）；M、母系（maternal）；OPMD、眼咽頭型筋ジストロフィー（oculopharyngeal muscular dystrophy）；P、父系（paternal）；*PABPN1*、ポリ（A）結合タンパク質核1（poly(A) binding protein nuclear 1）；PPP2R2B、タンパク質ホスファターゼ2制御性サブユニットB（protein phosphatase 2、regulatory subunit B）；SCA、脊髄小脳性運動失調症（spinocerebellar ataxia）；SMBA、球脊髄性筋萎縮症（spinomuscular bulbar atrophy）；*TBP*、TATA-ボックス結合タンパク質（TATA-box binding protein）；TNR、トリヌクレオチドリピート（trinucleotide repeat）。

表ES3。

【表６】

		毛細血管拡張性運動失調症	*ATM*
		β－サラセミア	*HBB*
		癌	*BRCA2*
		CDG1A[2]	*PMM2*
		先天性副腎機能不全	*CYP11A*
		嚢胞性線維症	*CFTR*
バルデー・ビードル症候群	*BBS1*	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	*DMD*
β－サラセミア	*HBB*	福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)	*FKTN*
癌	*BRCA1*	成長ホルモン不応症	*GHR*
	PTCH1	HPABH4A[2]	*PTS*
嚢胞性線維症	*CFTR*	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群(HGPS)	*LMNA*
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	*DMD*	MLC1[2]	*MLC1*
第 VII 因子欠乏症	*F7*	メチルマロン酸血症	*MUT*
家族性自律神経失調症	*IKBKAP*	乳酸性アシドーシスを伴うミオパチー	*ISCU*
ファンコニ貧血	*FANCC*	筋強直性ジストロフィー	*CLC1*
血友病 A	*F9*	神経線維腫症	*NF1*
プロピオン酸血症	*PCCA*	ニーマンピック病 C 型	*NPC1*
網膜色素変性症	*RHO*	プロピオン酸血症	*PCCB*
	RPGR	アッシャー症候群	*USH1C*
		アルツハイマー病/FTDP-17 タウオパシー（Taupathies）	*MAPT*
		癌	*BCL2L1*
			FGFR1
			MCL1
			MDM2
無フィブリノーゲン症	*FGB*		Multiple
癌	*BRCA1*		*PKM*
プロピオン酸血症	*PCCA*		*MST1R*
神経線維腫症	*NF1*		*USP5*
眼白皮症 1 型	*GRP143*	脊椎性筋萎縮症	*SMN2*

アルツハイマー病	*BACE1*			
癌	*CDKN1A*			
	ERBB2			
	FLT1			
	HNRNPH1			
	KDR			
	MYC			
	Multiple			
	PHB			
	SRA1			
	STAT3			
	TERT			
	WT1	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	hy	*DMD*
FHBL/アテローム性動脈硬化症 [2]	*APOB*			
免疫反応	*CD40*			
炎症性疾患	*TNFRSF1B*			
	IL5RA			
	TMPRSS2	ジストロフィー型表皮水疱症	illosa	*COL7A1*
インフルエンザウイルス	*MSTN*			
筋消耗性疾患	*ATXN1*	三好型ミオパチー		*DYSF*
脊髄小脳変性症 1 型				

遺伝子	効果	疾患	バリアントの位置	スプライシング/タンパク質に対する効果
疾患表現型を変える				
CFTR	*cis*	嚢胞性線維症	*CFTR* イントロン 8 における(TG)n および Tn の多型性	エクソン 9 のスキップの量に影響を与える
MCAD	*cis*	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	ESS はエクソン 5 内にある	疾患原因となる ESE 突然変異の効果を防ぐ
SCN1A	*cis*	抗てんかん薬に対する感受性	新生児選択的エクソンの 5’スプライス部位	新生児選択的エクソンの使用増加
CFTR	*cis* および *trans*	嚢胞性線維症	イントロン 19 の点変異により、可変的にスプライシングされた 84 ヌクレオチドのエクソンが生じる	s潜在的なエクソン取込のレベル変化は、重篤度に影響を与える。
IKBKAP	*trans*	家族性自律神経失調症	n/a	変異 5’スプライス部位の認識における組織特異的な差異
Scn8a	*cis* および *trans*	神経障害（マウス）	エクソン 3 の 5’スプライス部位内の 4–bp 欠失	*Scnm1* により修飾される 5’スプライス部位変異
疾患感受性と関連				
IRF5	*cis*	全身性エリテマトーデス（SLE）	選択的プロモーターの間の 1 つの SNP が、5’スプライス部位を生成する	SNP により、5’スプライス部位と新たな第一エクソンが生成される。
CTLA4	*cis*	自己免疫性疾患	3’ UTR に 2 つの SNP（エクソン 4）	エクソン 3 スキップの増加；可溶性アイソフォームの減少
NCAM1	*cis*	双極性障害	2 つの SNP のうち、1 つは選択的エクソンのクラスター内にある	分泌型スプライスバリアントの発現低下
ERBB4	*cis*	統合失調症	イントロン 12 中の 1 つの SNP と、エクソン 3 近傍の SNP はそれぞれエクソン 16 と 26 のスプライシングに関連する	エクソン 16 および 26 の使用の増加

OLR1	*cis*	心筋梗塞	6 個の SNP イントロン 4 に 3 個、イントロン 5 に 2 個、エクソン 6 の 3' UTR に 1 個	エクソン 5 のスキップにより、アポトーシス効果が低下したアイソフォームが生じる
OAS1	*cis*	1 型糖尿病	Intron6 の AG → AA のバリアントは、1 ヌクレオチドまで 3' スプライス部位をシフトさせ、リーディングフレームを変化させる	SNP は 3 ヌクレオチドまでスプライス部位を移動させ、より長いタンパク質を生じさせる
TNNT2	*cis*	心臓肥大	5-bp 欠失は、イントロン 3 のスプライス部位に影響を与える	E4 スキップが生じる（ミニ遺伝子解析）
GPRA	*cis*	ぜんそく	選択的部位に対し遠位の 3 つの SNP	より遠位の 2 つの末端エクソンの使用増加
MAPT	*cis*	タウオパシー	イントロン 9 に 238-bp の挿入	エクソン 10 取込の強化
PTPRC (CD45)	*cis*	免疫機能の変化	A138G 多型 エクソン 6	エクソン 6 のスキップ強化
PTPRC (CD45)	*cis*	多発性硬化症	C77G 多型 エクソン 4	エクソン 4 取込の強化
LDLR	*cis*	コレステロールの上昇	C688T 多型 エクソン 12	エクソン 12 のスキップ強化
SFRS8	*trans*	ぜんそく	n/a	報告なし

スプライシング因子 [a]	OMIM 番号 [b]	疾患関連性 [c]
CUG 三塩基反復、RNA 結合タンパク質 1（CUG triplet repeat, RNA-binding protein 1）;CUGBP1 (CUGBP; NAB50; BRUNOL2)	601074	筋強直性ジストロフィー（DM）
CUG 三塩基反復、RNA 結合タンパク質 2（CUG triplet repeat, RNA-binding protein 2）; CUGBP2 (ETR3)	602538	筋強直性ジストロフィー（DM）
FUS-相互作用タンパク質 1（FUS-interacting protein 1）; FUSIP1 (TASR(1 または 2); SRp38; SRRp40;NSSR)	605221	白血病および肉腫
融合体、12～16 転座由来、悪性脂肪肉腫（Fusion, derived from 12-16 translocation, malignant liposarcoma）; FUS (TLS)	137070	脂肪肉腫、急性骨髄性白血病（AML）
グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3-ベータ GSK3B（GSK-3β）	605004	アルツハイマー病（AD）
ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A1a（Hydroxymethylglutaryl coenzyme A1a）(HMGA1a)（HMG-1）	600701	アルツハイマー病（AD）
筋ブラインド様タンパク質 1（Muscleblind-like protein 1）; MBNL1 (MBNL)	606516	筋強直性ジストロフィー（DM）

筋ブラインド様タンパク質 2(Muscleblind-like protein 2); MBNL2 (MBLL)	607327	筋強直性ジストロフィー(DM)
筋ブラインド様タンパク質 3(Muscleblind-like protein 3); MBNL3 (MBXL)	300413	筋強直性ジストロフィー(DM)
神経腫瘍学的腹部抗原 1(Neurooncologic ventral antigen 1); NOVA 1(Ri AG)	602157	腫瘍随伴症候群
前駆体 mRNAープロセッシング因子 3(Precursor mRNA-processing factor 3)、出芽酵母(*Saccharomyces. cerevisiae*)PRPF3(PRP3; HPRP3)のホモログ	607301	網膜色素変性症
前駆体 mRNAープロセッシング因子 31(Precursor mRNA-processing factor 31)、出芽酵母(*S. cerevisiae*) PRPF31(PRP31)のホモログ	606419	網膜色素変性症
前駆体 mRNAープロセッシング因子 8(Precursor mRNA-processing factor 8)、出芽酵母(*S. cerevisiae*)PRPF8 (PRP8 PRPC8 U5 snRNP-特異的タンパク質, 220-K; p220) のホモログ	607300	網膜色素変性症
RNA 結合モチーフタンパク質、Y 染色体ファミリー1、メンバーA1(RNA-binding motif protein, Y chromosome family 1, member A1); RBMY1A1 (RBMY; RBM1; RBM2; YRRM1; YRRM2)	400006	無精子症
スプライシング因子 HCC1(Splicing factor HCC1) (HCC1.3; HCC1.4)	604739	肝細胞癌
スプライシング因子、プロリンーおよびグルタミンーリッチ SFPQ (Splicing factor, proline- and glutamine-rich SFPQ) (PSF)	605199	乳頭状腎細胞癌
運動神経 1 生存、テロメア性(Survival of motor neuron 1, telomeric) : SMN1 (SMN; SMNT; T-BCD541)	600354	脊椎性筋萎縮症
運動神経 2 生存、セントロメア性(Survival of motor neuron 2, centromeric) : SMN2 (SMNC;C-BCD541)	601627	脊椎性筋萎縮症
腫瘍タンパク質 p73-様(Tumor protein p73-like) : TP73Lp(63)	603273	Hay-Wells 症候群

【表 7】

疾患	ヒト標的遺伝子	遺伝子欠損	治療法	方法
癌	BRCA1	スプライス部位の突然変異	ASO	異常なスプライシングの修正
癌	PTCH1	スプライス部位の突然変異	ASO	異常なスプライシングの修正
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	スプライス部位の突然変異	ASO	異常なスプライシングの修正
毛細血管拡張性運動失調症	ATM	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
ベーターサラセミア	HBB	潜在的なスプラ	ASO	異常なスプラ

		イス部位		イシングの修正
癌	BRCA2	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
CDG1A	PMM2	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
先天性副腎機能不全	CYP11A	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
嚢胞性線維症	CFTR	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）	FKTN	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
成長ホルモン不応症	GHR	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
HPABH4A	PTS	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群(HGPS)	LMNA	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
MLC1	MLC1	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
メチルマロン酸血症	MUT	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
乳酸性アシドーシスを伴うミオパチー	ISCU	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
筋強直性ジストロフィー	CLC1	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
神経線維腫症	NF1	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
ニーマンピック病C型	NPC1	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
プロピオン酸血症	PCCB	潜在的なスプラ	ASO	異常なスプラ

		イス部位		イシングの修正
アッシャー症候群	USH1C	潜在的なスプライス部位	ASO	異常なスプライシングの修正
無フィブリノーゲン症	FGB	制御性配列の突然変異	ASO	異常なスプライシングの修正
癌	BRCA1	制御性配列の突然変異	ASO	異常なスプライシングの修正
プロピオン酸血症	PCCA	制御性配列の突然変異	ASO	異常なスプライシングの修正
眼白皮症１型	GRP143	制御性配列の突然変異	ASO	異常なスプライシングの修正
アルツハイマー病/FTDP-17 タウオパシー (Taupathies)	MAPT	無秩序な選択的スプライシング	ASO	異常なスプライシングの修正
癌	BCL2L1	無秩序な選択的スプライシング	ASO	異常なスプライシングの修正
癌	FGFR1	無秩序な選択的スプライシング	ASO	異常なスプライシングの修正
癌	MCL1	無秩序な選択的スプライシング	ASO	異常なスプライシングの修正
癌	MDM2	無秩序な選択的スプライシング	ASO	異常なスプライシングの修正
癌	PKM	無秩序な選択的スプライシング	ASO	異常なスプライシングの修正
癌	MST1R	無秩序な選択的スプライシング	ASO	異常なスプライシングの修正
癌	USP5	無秩序な選択的スプライシング	ASO	異常なスプライシングの修正
脊椎性筋萎縮症	SMN2	無秩序な選択的スプライシング	ASO	異常なスプライシングの修正
アルツハイマー病	BACE1	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	ERBB2	有害遺伝子の発	ASO	有害遺伝子発

		現		現のノックダウン
癌	FLT1	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	HNRNPH1	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	KDR	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	SRA1	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	STAT3	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	TERT	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	WT1	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
FHBL/アテローム性動脈硬化症	APOB	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
免疫反応	CD40	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
炎症性疾患	TNFRSF1B	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
炎症性疾患	IL5RA	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
インフルエンザウイルス	TMPRSS2	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
筋消耗性疾患	MSTN	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
脊髄小脳変性症１型	ATXN1	有害遺伝子の発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	RNA リフレーミング	ASO	RNA リフレーミング
ジストロフィー型表皮水疱症	COL7A1	RNA リフレーミング	ASO	RNA リフレーミング

三好型ミオパチー	DYSF	RNA リフレーミング	ASO	RNA リフレーミング

【表８】

ベーターサラセミア	HBB	スプライス部位の突然変異
アルツハイマー病/FTDP-17 タウオパシー（Taupathies）	MAPT	無秩序な選択的スプライシング
脊椎性筋萎縮症	SMN2	無秩序な選択的スプライシング
ジストロフィー型表皮水疱症	COL7A1	RNA リフレーミング
家族性自律神経失調症	IKBKAP	スプライス部位の突然変異
嚢胞性線維症	CFTR	潜在的なスプライス部位
神経線維腫症	NF1	制御性配列の突然変異
アルツハイマー病/FTDP-17 タウオパシー（Taupathies）	MAPT	無秩序な選択的スプライシング
癌	複数	無秩序な選択的スプライシング
脊椎性筋萎縮症	SMN2	無秩序な選択的スプライシング
癌	CDKN1A	有害遺伝子の発現
癌	MYC	有害遺伝子の発現
癌	複数	有害遺伝子の発現
癌	PHB	有害遺伝子の発現
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	RNA リフレーミング
嚢胞性線維症	CFTR	スプライス部位の突然変異
第 VII 因子欠乏症	F7	スプライス部位の突然変異
ファンコニ貧血	FANCC	スプライス部位の突然変異
血友病 A	F9	スプライス部位の突然変異
プロピオン酸血症	PCCA	スプライス部位の突然変異
網膜色素変性症	RHO	スプライス部位の突然変異
網膜色素変性症	RPGR	スプライス部位の突然変異
脊椎性筋萎縮症	SMN2	無秩序な選択的スプライシング

バルデー・ビードル症候群	BBS1	スプライス部位の突然変異

【表９】

疾患	ヒト標的遺伝子	治療	段階
バルデー・ビードル症候群	BBS1	U1/U6 snRNA*	患者細胞
ベーターサラセミア	HBB	PTM	ミニ遺伝子
癌	BRCA1	ASO	ミニ遺伝子
癌	PTCH1	ASO	ミニ遺伝子
嚢胞性線維症	CFTR	U1 snRNA*	ミニ遺伝子
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	ASO	イヌ科モデル
第VII因子欠乏症	F7	U1 snRNA*	ミニ遺伝子
家族性自律神経失調症	IKBKAP	SM	患者
ファンコニ貧血	FANCC	U1 snRNA*	患者細胞
血友病A	F9	U1 snRNA*	ミニ遺伝子
プロピオン酸血症	PCCA	U1 snRNA*	患者細胞
網膜色素変性症	RHO	U1 snRNA*	ミニ遺伝子
網膜色素変性症	RPGR	U1 snRNA*	患者細胞
毛細血管拡張性運動失調症	ATM	ASO	患者細胞
ベーターサラセミア	HBB	ASO	マウスモデル
癌	BRCA2	ASO	ミニ遺伝子
CDG1A	PMM2	ASO	患者細胞
先天性副腎機能不全	CYP11A	ASO	ミニ遺伝子
嚢胞性線維症	CFTR	ASO	細胞株
嚢胞性線維症	CFTR	SM	患者細胞
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	ASO	患者細胞
福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）	FKTN	ASO	マウスモデル
成長ホルモン不応症	GHR	ASO	ミニ遺伝子
HPABH4A	PTS	ASO	患者細胞
ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群(HGPS)	LMNA	ASO	マウスモデル
MLC1	MLC1	ASO	ミニ遺伝子
メチルマロン酸血症	MUT	ASO	患者細胞
乳酸性アシドーシスを伴うミオパチー	ISCU	ASO	患者細胞
筋強直性ジストロフィー	CLC1	ASO	マウスモデル
神経線維腫症	NF1	ASO	患者細胞
ニーマンピック病C型	NPC1	ASO	患者細胞
プロピオン酸血症	PCCB	ASO	患者細胞
アッシャー症候群	USH1C	ASO	マウスモデル
無フィブリノーゲン症	FGB	ASO	ミニ遺伝子
癌	BRCA1	ASO	In vitro
プロピオン酸血症	PCCA	ASO	患者細胞
神経線維腫症	NF1	SM	患者細胞
眼白皮症1型	GRP143	ASO	患者細胞

アルツハイマー病/FTDP-17 タウオパシー (Taupathies)	MAPT	ASO	細胞株
アルツハイマー病/FTDP-17 タウオパシー (Taupathies)	MAPT	PTM	ミニ遺伝子
アルツハイマー病/FTDP-17 タウオパシー (Taupathies)	MAPT	SM	細胞株
癌	BCL2L1	ASO	マウスモデル
癌	FGFR1	ASO	細胞株
癌	MCL1	ASO	細胞株
癌	MDM2	ASO	細胞株
癌	Multiple	SM	細胞株
癌	PKM	ASO	細胞株
癌	MST1R	ASO	細胞株
癌	USP5	ASO	細胞株
脊椎性筋萎縮症	SMN2	ASO	臨床
脊椎性筋萎縮症	SMN2	SM	臨床試験
脊椎性筋萎縮症	SMN2	U1 snRNA*	ミニ遺伝子
脊椎性筋萎縮症	SMN2	PTM	マウスモデル
アルツハイマー病	BACE1	ASO	細胞株
癌	CDKN1A	SM	細胞株
癌	ERBB2	ASO	細胞株
癌	FLT1	ASO	マウスモデル
癌	HNRNPH1	ASO	患者細胞
癌	KDR	ASO	マウスモデル
癌	MYC	SM	細胞株
癌	複数	SM	第Ｉ相臨床試験、E7107
癌	PHB	SM	細胞株
癌	SRA1	ASO	細胞株
癌	STAT3	ASO	マウスモデル
癌	TERT	ASO	細胞株
癌	WT1	ASO	細胞株
FHBL/アテローム性動脈硬化症	APOB	ASO	細胞株
免疫反応	CD40	ASO	細胞株
炎症性疾患	TNFRSF1B	ASO	マウスモデル
炎症性疾患	IL5RA	ASO	細胞株
インフルエンザウイルス	TMPRSS2	ASO	細胞株
筋消耗性疾患	MSTN	ASO	マウスモデル
脊髄小脳変性症１型	ATXN1	ASO	細胞株
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	ASO	臨床
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	SM	細胞株
ジストロフィー型表皮水疱症	COL7A1	ASO	外植
ジストロフィー型表皮水疱症	COL7A1	PTM	患者細胞
三好型ミオパチー	DYSF	ASO	患者細胞

【１１５２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写産物のスプライシングの変化において同等に有効な別手段による同等参照オリゴヌクレオチド組成物よりも低い投与量および／または頻度で投与される。一部の実施形態では、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写産物のスプライシングの変化において同等に有効

な別手段による立体不規則的同等参照オリゴヌクレオチド組成物よりも低い投与量および／または頻度で投与される。もし望ましい場合には、提供される組成物は、毒性の低さに起因して、高い投与量／頻度で投与されてもよい。

【１１５３】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよびその組成物の特性、例えば、活性、毒性などが、化学修飾および／または立体化学によって最適化され得ることを認識する。いくつかの実施形態において、本開示は、化学修飾および立体化学によってオリゴヌクレオチドの特性を最適化するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、毒性の低いオリゴヌクレオチドおよびその組成物およびその方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、毒性が低く、活性（例えば、標的阻害効率、特異性、切断速度、切断パターンなど）が強化されたオリゴヌクレオチドおよびその組成物およびその方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、タンパク質結合プロファイルが改善されたオリゴヌクレオチドおよびその組成物およびその方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、タンパク質結合プロファイルが改善され、および活性が強化されたオリゴヌクレオチドおよびその組成物およびその方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、送達が改善され、および活性が強化されたオリゴヌクレオチドおよびその組成物およびその方法を提供する。

【１１５４】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、たとえば参照組成物と比較した場合に毒性が低い。当分野で広く知られているように、オリゴヌクレオチドは、例えば、細胞、組織、生物体などに投与したとき、毒性を誘発することがある。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、望ましくない免疫応答を誘発することがある。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、補体活性化を誘発することがある。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、補体の第二経路の活性化を誘発することがある。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、炎症を誘発することがある。特に補体系は、細胞を損傷し得る強い細胞溶解活性を有し、それゆえに潜在的な損傷を減らすように調整されなければならない。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドによって誘発される血管損傷は、例えば、医薬用途のためのオリゴヌクレオチドの開発において何度も発生する課題である。いくつかの実施形態において、高用量のオリゴヌクレオチドを投与したときの主な炎症発生源は、第二補体カスケードの活性化を含んでいる。いくつかの実施形態において、補体活性化は、ホスホロチオエートを含有するオリゴヌクレオチドに関連する共通の課題であり、ホスホロチオエートの一部の配列が、自然免疫細胞の活性化を誘導する可能性も存在する。いくつかの実施形態において、サイトカインの放出は、オリゴヌクレオチドの投与と関係がある。例えば、いくつかの実施形態において、インターロイキン－６（ＩＬ－６）単球走化性タンパク質（ＭＣＰ－１）および／またはインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）の増加が観察される。たとえば、Ｆｒａｚｉｅｒ，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｉｅｓ：Ｔｈｅ Ｐｒｏｍｉｓｅ ａｎｄ ｔｈｅ Ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ ｆｒｏｍ ａ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｉｃ Ｐａｔｈｏｌｏｇｉｓｔ’ｓ Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅ．Ｔｏｘｉｃｏｌ Ｐａｔｈｏｌ．，４３：７８－８９，２０１５；およびＥｎｇｅｌｈａｒｄｔ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ａｎｄ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｐｏｌｉｃｙ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ Ｐｏｉｎｔｓ－ｔｏ－ｃｏｎｓｉｄｅｒ Ｐａｐｅｒ：Ｄｒｕｇ－ｉｎｄｕｃｅｄ Ｖａｓｃｕｌａｒ Ｉｎｊｕｒｙ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ Ｎｏｎｓｍａｌｌ Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ｉｎ Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ：Ｐａｒｔ ２．Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ．Ｔｏｘｉｃｏｌ Ｐａｔｈｏｌ．４３：９３５－９４４，２０１５を参照のこと。

【１１５５】

化学修飾および／または立体化学を制御することによって、本開示は、改良されたオリゴヌクレオチド組成物および方法を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌ

クレオチドは、化学修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾、またはそれらの任意の組み合わせを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖修飾を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖部分上に２’－修飾を含む。一部の実施形態では、本開示は、２’－修飾が毒性を低下させ得ることを示す。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾ヌクレオチド間結合と１個以上の天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、本開示は、１個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有するオリゴヌクレオチド内に、１個以上の天然リン酸結合を組み込むことで、毒性を低下させ得ることを示す。天然リン酸結合を、オリゴヌクレオチドのさまざまな位置に組み込むことができる。一部の実施形態では、天然リン酸結合は、ウィング領域、または５’－末端または３’－末端に近い領域内に組み込まれる。一部の実施形態では、天然リン酸結合は、オリゴヌクレオチドの中間に組み込まれる。一部の実施形態では、天然リン酸結合は、コア領域内に組み込まれる。一部の実施形態では、本開示は、立体化学単独、または立体化学と化学修飾の組み合わせのいずれかが毒性を調節し得ることを示す。一部の実施形態では、本開示は、立体化学単独、または立体化学と化学修飾の組み合わせのいずれかが免疫反応を調節し得ることを示す。一部の実施形態では、本開示は、立体化学単独、または立体化学と化学修飾の組み合わせのいずれかが補体活性化を調節し得ることを示す。驚くべきことに、個々の立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、対応する立体不規則的組成物および／または別の個々の立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と比較して、顕著に異なる毒性プロフィール、例えば、補体活性化を有し得ることが見いだされた。一部の実施形態では、本開示は、立体化学単独、または立体化学と化学修飾の組み合わせのいずれかが第二経路を介した補体活性化を調節し得ることを示す。化学修飾、立体化学およびそれらのパターンの例は、本開示に詳述され、およびこれらを組み合わせて使用することができる。組成物およびその方法の例も、本開示に詳述される。当分野の通常の技能を有する当業者であれば、本明細書に記載される方法および組成物を使用して、参照組成物と比較し、補体活性化を含む免疫反応を増大または低下させ得えることを理解するだろう。

【１１５６】

標的位置へのオリゴヌクレオチドの送達は、脂質との複合体化で利益を得ることができる。一部の実施形態では、本開示は、提供される組成物を投与することを含む方法を提供するものであり、当該組成物は、提供される組成物中に脂質を含有しない参照組成物と比較し、送達の改善を示す。

【１１５７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物、および方法は、細胞質送達の改善を提供する。一部の実施形態では、送達の改善は、細胞集合への送達である。一部の実施形態では、送達の改善は、組織への送達である。一部の実施形態では、送達の改善は、臓器への送達である。一部の実施形態では、送達の改善は、生物体への送達である。一部の実施形態では、送達の改善は、筋肉への送達である。

【１１５８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の参照オリゴヌクレオチド組成物は、提供される組成物中に脂質が存在しない同等の組成物である。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、立体不規則的なオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、すべてのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートであるオリゴヌクレオチドの立体不規則的な組成物である。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、すべてリン酸結合のＤＮＡオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列と化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの

キラル制御されていない（または立体不規則的な）組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列を有するが、化学修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列、塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾を有するが、糖修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、より少ない２’－修飾された糖修飾を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列、塩基修飾、糖修飾を有するが、ヌクレオチド間結合修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、より多くのヌクレオチド間結合修飾を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、より少ない天然リン酸結合を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、天然リン酸結合を有さないオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、参照組成物は、参照の複数のオリゴヌクレオチドを含有する組成物であり、当該参照の複数のオリゴヌクレオチド内の個々のオリゴヌクレオチドは、立体化学構造において互いに異なっている。一部の実施形態では、参照組成物は、参照の複数のオリゴヌクレオチドを含有する組成物であり、当該参照の複数のオリゴヌクレオチド内の少なくとも一部のオリゴヌクレオチドは、参照組成物と比較して、組成物の複数のオリゴヌクレオチドにより表される構造とは異なる構造を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、参照の複数のオリゴヌクレオチドを含有する組成物であり、当該参照の複数のオリゴヌクレオチド内の少なくとも一部のオリゴヌクレオチドは、ウィング領域およびコア領域を含有しない。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通ヌクレオチド配列を有するが、参照組成物と比較してオリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドにおいて１個以上の修飾糖部分のうちの少なくとも１個の糖修飾部分を欠く参照の複数のオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通ヌクレオチド配列を有するが、修飾糖部分は有さない参照の複数のオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通ヌクレオチド配列を有するが、天然リン酸結合は含有しない参照の複数のオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ化学修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、別の立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【１１５９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の構造的要素（たとえば修飾、立体化学、パターンなど）を含有し、参照の複数のオリゴヌクレオチドはすべて、当該構造的要素を有さない。このような構造的要素は、本開示に記載される任意のものであってもよい。

【１１６０】

一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、５’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、３’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドの対応する領域よりも多くのホスホロチオエート結合をウィング領域に含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチド中の対応する領域よりも多くのホスホロチオエート結合を各ウィング領域に含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、５’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、３’末端

領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐホスホロチオエート結合をウィング領域に含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐホスホロチオエート結合を各ウィング領域に含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くの修飾塩基を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化塩基を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、５’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化塩基を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、３’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化塩基を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化塩基をウィング領域に含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化塩基を各ウィング領域に含有する。

【１１６１】

一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、５’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、３’末端で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾をウィング領域中に含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を各ウィング領域中に含有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチド内の個々のオリゴヌクレオチドは、立体化学構造において互いに異なっている。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチド内の少なくとも一部のオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドにより表される構造とは異なる構造を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチド内の少なくとも一部のオリゴヌクレオチドは、ウィング領域とコア領域を含有しない。一部の実施形態では、参照組成物は実質的に、塩基配列を共有するオリゴヌクレオチドのラセミ調製物である。一部の実施形態では、参照組成物は、別のオリゴヌクレオチド型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くのホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート結合のみを含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ない修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ない修飾糖部分を含有し、この場合において当該修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くの修飾糖部分を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くの修飾糖部分を含有し、当該修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ないホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィングを有し、および当該ウィングでより少ないホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ないＳｐホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィングを有し、および当該ウィングでより少ないＳｐホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くのＲｐホスホロチオエート結合

を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィングを有し、および当該ウィングでより多くのＲｐホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ないメチル化塩基を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くの２’－ＭＯＥ修飾を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ない天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、５’末端および／または３’末端で、より少ない天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、第一の複数のオリゴヌクレオチドのウィングに相当する領域において、より少ない天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィング中に天然リン酸結合を含有し、および参照組成物のオリゴヌクレオチドは、対応するウィング領域で、より少ない天然リン酸結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィング中に天然リン酸結合を含有し、および参照組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィング中の１個以上の当該天然リン酸結合の位置で、修飾ヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィング中に天然リン酸結合を含有し、および参照組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィング中の１個以上の当該天然リン酸結合の位置で、ホスホロチオエート結合を含有する。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、天然リン酸結合を含有しない。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィング構造を含有しない。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、５’末端ウィング領域を含有し、当該ウィング領域は、その３’末端で２つのヌクレオシドの間に天然リン酸結合を含有し、および参照の複数のオリゴヌクレオチドは、その同じ位置で天然リン酸結合を有さない。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、３’末端ウィング領域を含有し、当該ウィング領域は、その５’末端で２つのヌクレオシドの間に天然リン酸結合を含有し、および参照の複数のオリゴヌクレオチドは、その同じ位置で天然リン酸結合を有さない。

【１１６２】

一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィング領域中により多くの２’－Ｆ修飾を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、各ウィング領域中により多くの２’－Ｆ修飾を含有する。

【１１６３】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ただ１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ただ１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２個以上のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、かかる組成物を使用して、提供される方法は、２個以上の標的を標的化することができる。一部の実施形態では、２個以上のオリゴヌクレオチド型を含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２個以上の標的を標的化する。一部の実施形態では、２個以上のオリゴヌクレオチド型を含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２個以上のミスマッチを標的化する。一部の実施形態では、単一のオリゴヌクレオチド型が２個以上の標的、たとえば突然変異などを標的化する。一部の実施形態では、１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドの標的領域は、たとえば突然変異またはＳＮＰなど、２個以上の「標的部位」を含有する。

【１１６４】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリ

ゴヌクレオチドは、任意で修飾糖または修飾塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、いずれの修飾塩基も修飾糖も有さない。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、いずれの修飾塩基も有さない。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、修飾糖と修飾塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、修飾塩基を含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、修飾糖を含有する。オリゴヌクレオチドに対する、修飾塩基および修飾糖は当分野に広く公知であり、限定されないが、本開示に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態では、修飾塩基は、５－ｍＣである。一部の実施形態では、修飾糖は、２’－修飾糖である。オリゴヌクレオチド糖の適した２’－修飾は、当分野の通常の技能を有する当業者に広く知られている。一部の実施形態では、２’－修飾としては、限定されないが、２’－ＯＲ^{1}が挙げられ、式中、Ｒ^{1}は水素ではない。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}は任意で置換されるＣ$_{1-6}$の脂肪族である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、修飾は、２’－ハロゲンである。一部の実施形態では、修飾は、２’－Ｆである。一部の実施形態では、修飾塩基または修飾糖は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の活性、安定性、および／または選択性をさらに強化することができ、その骨格キラル中心の共通パターンは、予想外の活性、安定性、および／または選択性を提供する。

【１１６５】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、いずれの修飾糖も有さない。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、いずれの２’－修飾糖も有さない。一部の実施形態では、本開示は驚くべきことに、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を使用することにより、安定性、活性、および／または切断パターンの制御に修飾糖は必須ではないことを明らかとした。さらに一部の実施形態では、本開示は驚くべきことに、修飾糖を有さないオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、安定性、活性、ターンオーバー、および／または切断パターンの制御という観点で、より優れた特性をもたらすことを明らかとした。たとえば一部の実施形態では驚くべきことに、修飾糖を有さないオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、修飾糖を有するオリゴヌクレオチドの組成物よりも、より迅速に切断産物から解離し、大幅に高いターンオーバーをもたらすことが明らかとなった。

【１１６６】

本明細書に詳細に検討されるように、本開示はとくに、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、つまり少なくとも１つの型のオリゴヌクレオチドを複数含有する組成物を提供する。特定の「型」の各オリゴヌクレオチド分子は、以下の点に関し、前もって選択された（たとえば所定の）構造要素から構成される：１）塩基配列；２）骨格結合のパターン；３）骨格キラル中心のパターン；および４）骨格Ｐ－修飾のパターン。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、単一の合成プロセスで調製されるオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供される組成物は、単一のオリゴヌクレオチド分子内に２個以上のキラル立体配置を有するオリゴヌクレオチドを含有する（たとえば、オリゴヌクレオチドに沿って異なる残基が異なる立体化学を有する）。一部のかかる実施形態では、かかるオリゴヌクレオチドは、単一の合成プロセスで取得することができ、２個以上のキラル立体配置を有する個々のオリゴヌクレオチド分子を生成するための第二の複合体化工程は必要ない。

【１１６７】

本明細書に提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、転写、翻訳、免疫反応、エピジェネティクスなどをはじめとする多くの細胞プロセスおよび機構を調節するための剤として使用することができる。さらに本明細書に提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、研究

目的および／または診断目的の試薬として使用することができる。当分野の通常の技能を有する当業者であれば、本明細書の本開示が、特定の用途に限定されず、合成オリゴヌクレオチドの使用が望ましい任意の状況に応用可能であることを容易に認識するであろう。とくに提供される組成物は、様々な治療応用、診断応用、農学的応用、および／または研究応用に有用である。

【１１６８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、本明細書に詳述される１個以上の構造的修飾を含むオリゴヌクレオチドおよび／またはその残基を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１個以上の核酸アナログを含有するオリゴヌクレオチドを含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１個以上の人工の核酸または残基を含有するオリゴヌクレオチドを含有し、人工の核酸または残基としては、限定されないが、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、モルホリノおよびロックド核酸（ＬＮＡ）、グリコン核酸（ＧＮＡ）、トレオース核酸（ＴＮＡ）、ゼノ核酸（ＺＮＡ）、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【１１６９】

いずれの実施形態においても、本開示は、遺伝子発現、免疫反応等のオリゴヌクレオチドに基づく調節に有用である。したがって、本開示の立体的に規定されるオリゴヌクレオチド組成物は、所定の型の（即ち、キラル制御されており、任意でキラル的に純粋である）オリゴヌクレオチドを含有するものであり、従来の立体不規則的またはキラル的に不純な相当物の代わりに使用され得る。一部の実施形態では、提供される組成物は、目的の効果の強化および／または望ましくない副作用の低減を示す。本開示の生物学的用途および臨床的／治療的な応用のある実施形態を、以下に明示的に検討する。

【１１７０】

様々な投与計画を利用して、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を投与してもよい。一部の実施形態では、複数単位用量が、時間の間隔をあけて投与される。一部の実施形態では、所与の組成物は推奨される投与計画を有しており、当該計画には１回以上の投与が含まれ得る。一部の実施形態では、投与計画は複数の投与を含み、その各々が、同じ長さの期間により互いに分離される。一部の実施形態では、投与計画は、複数の投与と、個々の投与を分ける少なくとも２つの異なる期間を含む。一部の実施形態では、投与計画内のすべての投与量は、同じ単位用量である。一部の実施形態では、投与計画内の異なる投与量は、異なる量である。一部の実施形態では、投与計画は、１番目の投与量で１回目の投与、その後に１番目の投与量とは異なる２番目の投与量で、１回以上の追加の投与が行われる。一部の実施形態では、投与計画は、１番目の投与量で１回目の投与、その後に１番目の投与量（または別の前投与量）と同じ、または異なる２番目の投与量（または継続投与量）で、１回以上の追加の投与が行われる。一部の実施形態では、投与計画は、少なくとも１日間、少なくとも１つの単位用量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、少なくとも１日、場合により２日以上の期間にわたり、２以上の投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、少なくとも週の期間にわたり、複数用量を投与することを含む。一部の実施形態では、期間は、少なくとも２、３、４、５、６、７、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以上（たとえば、約４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００以上）週である。一部の実施形態では、投与計画は、１週を越える期間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、２、３、４、５、６、７、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以上（たとえば、約４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００以上）週の間、１週当たり、１つの投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、２週間を越える間、２週ごとに１投与量を

投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、２、３、４、５、６、７、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以上（たとえば、約４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００以上）週の期間にわたり、２週ごとに１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、１カ月間、１月当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、１カ月を越える間、１月当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２カ月以上の間、１月当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、約１０週間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、約２０週間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、約３０週間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、約２６週間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が投与計画に従い投与され、当該投与計画は、同じ塩基配列のキラル制御されていない（たとえば、立体不規則的な）オリゴヌクレオチド組成物、および／または同じ配列の異なるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物に対し利用されるものとは異なる。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、投与計画に従い投与され、当該投与計画は、所与の単位時間にわたる総暴露レベルの低下を達成させた点、１つ以上のより少ない単位用量を含む点、および／または所与の期間にわたる投与回数がより少ないという点で、同じ配列のキラル制御されていない（たとえば、立体不規則的な）オリゴヌクレオチド組成物と比較して減少している。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、投与計画に従い投与され、当該投与計画は、同じ配列のキラル制御されていない（たとえば、立体不規則的な）オリゴヌクレオチド組成物よりも長い期間に延長されている。学説に拘束されることは望まないが、出願人は、一部の実施形態において、短い投与計画、および／または投与間隔がより長期間であることは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の安定性、生体利用効率、および／または有効性の改善に起因し得ると指摘する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、対応するキラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物と比較し、長い投与計画を有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、対応するキラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物と比較して、少なくとも２回の投与の間隔が短い。学説により限定されることは望まないが、一部の実施形態では、長い投与計画、および／または投与間隔が短期間であることは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の安全性の改善に起因し得ると出願人は指摘する。

【１１７１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、高い用量で、および／または高い頻度で、投与されてもよい。一部の実施形態では、送達（およびその他の特性）の改善に伴い、提供される組成物は、たとえば臨床効果などの生物学的効果を達成するために低い用量で、および／または低い頻度で投与され得る。

【１１７２】

単回投与は、様々な量のオリゴヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、単回投与は、ある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を、用途に適し、望ましい場合には、様々な量で含み得る。一部の実施形態では、単回投与は、約１、５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００以上（たとえば、約３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００以上）ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約５ｍｇのある型のキラル制御された

オリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１５ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約２０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約５０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１００ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１５０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約２００ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約２５０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約３００ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチドよりも少量の単回投与で、および／または少量の総投与で、投与される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチドよりも有効性が改善されたことによって少量の単回投与で、および／または少量の総投与で、投与される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチドよりも多い量の単回投与で、および／または多い量の総投与で、投与される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチドよりも安全性が改善されたことによって多い量の単回投与で、および／または多い量の総投与で、投与される。

【１１７３】

本明細書において使用される場合、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖および／または複数鎖のオリゴヌクレオチドを含有してもよい。一部の実施形態では、一本鎖のオリゴヌクレオチドは、関連条件下でハイブリダイズし得る自己相補的部分を含有しているため、使用される場合、一本鎖オリゴヌクレオチドであっても、少なくとも部分的には二本鎖の特徴を有し得る。一部の実施形態では、提供される組成物中に含まれるオリゴヌクレオチドは、一本鎖、二本鎖、または三本鎖である。一部の実施形態では、提供される組成物中に含まれるオリゴヌクレオチドは、そのオリゴヌクレオチド内に一本鎖部分と複数鎖部分を含有する。一部の実施形態では、上述のように、個々の一本鎖オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域と一本鎖領域を有し得る。

【１１７４】

一部の実施形態では、提供される組成物は、構造遺伝子、遺伝子制御領域および／もしくは遺伝子末端領域、ならびに／またはたとえばウイルスもしくはプラスミドＤＮＡなどの自己複製系の鎖に対して、完全または部分的に相補的なオリゴヌクレオチドを１個以上含む。一部の実施形態では、提供される組成物は、ｓｉＲＮＡ又は他のＲＮＡ干渉試薬（ＲＮＡｉ剤又はｉＲＮＡ剤）、ｓｈＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、自己開裂ＲＮＡ、リボザイム、その断片及び／又はそのバリアント（例えば、ペプチジルトランスフェラーゼ２３Ｓ　ｒＲＮＡ、ＲＮａｓｅ　Ｐ、グループＩ及びグループＩＩイントロン、ＧＩＲ１分岐リボザイム、レッドザイム、ヘアピンリボザイム、ハンマーヘッド型リボザイム、ＨＤＶリボザイム、哺乳動物ＣＰＥＢ３リボザイム、ＶＳリボザイム、ｇｌｍＳリボザイム、ＣｏＴＣリボザイム等）、マイクロＲＮＡ、マイクロＲＮＡ模倣物、スーパーマイクロＲＮＡ、アプタマー、抗マイクロＲＮＡ、アンタゴマイクロＲＮＡ、Ｕｌアダプター、三重鎖形成オリゴヌクレオチド、ＲＮＡアクチベーター、長鎖非コーディングＲＮＡ、短鎖非コーディング（例えば、ｐｉＲＮＡｓ）、免疫調節性オリゴヌクレオチド（たとえば免疫刺激性オリゴヌクレオチド、免疫阻害性オリゴヌクレオチド）、ＧＮＡ、ＬＮＡ、ＥＮＡ、ＰＮＡ、ＴＮＡ、モルホルノ、Ｇ－四重鎖（ＲＮＡ及びＤＮＡ）、抗ウイルスオリゴヌクレオチド、ならびにデコイオリゴヌクレオチドである、又はそのようなものとして作用する、１個以上のオリゴヌクレオチドを含む。

【１１７５】

一部の実施形態では、提供される組成物は、１個以上のハイブリッド（たとえばキメラ）オリゴヌクレオチドを含む。本開示の文脈において、「ハイブリッド」という用語は広く、オリゴヌクレオチドの混合された構造構成要素を指す。ハイブリッドオリゴヌクレオチドとは、たとえば（１）ヌクレオチドの混合クラスを有するオリゴヌクレオチド分子、たとえば単一分子内の部分ＤＮＡおよび部分ＲＮＡ（たとえばＤＮＡ－ＲＮＡ）、（２）異なるクラスの核酸の相補的ペアであり、それによりたとえば分子内または分子間またはその両方でＤＮＡ：ＲＮＡ塩基対形成が発生する、（３）２種以上の骨格結合またはヌクレオチド間結合を伴うオリゴヌクレオチドを指す場合がある。

【１１７６】

一部の実施形態では、提供される組成物は、単一分子内に２以上のクラスの核酸を含有するオリゴヌクレオチドを１個以上含む。たとえば本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドは、ＤＮＡ部分とＲＮＡ部分を含有してもよい。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非修飾部分と修飾部分を含有してもよい。

【１１７７】

提供される組成物は、たとえば本明細書に記載されるものなどの様々な修飾のうちのいずれかを含有するオリゴヌクレオチドを含んでもよい。一部の実施形態では、たとえば意図される用途の点から、特定の修飾が選択される。一部の実施形態では、二本鎖オリゴヌクレオチド（または一本鎖オリゴヌクレオチドの二本鎖部分）の１つの鎖または両方の鎖が修飾されることが望ましい。一部の実施形態では、当該２つの鎖（または部分）は、異なる修飾を含む。一部の実施形態では、当該２つの鎖は、同じ修飾を含む。当分野の当業者は、本発明の方法によって可能となる修飾の程度及び種類により、修飾の多数の再配置が実行可能であることを認識するであろう。かかる修飾の例を本明細書に記載するが、限定を意味しない。

【１１７８】

本明細書において使用される場合、「アンチセンス鎖」という文言は、対象の標的配列に対し実質的に、または１００％相補的なオリゴヌクレオチドを指す。「アンチセンス鎖」という文言は、２つの別々の鎖から形成されるオリゴヌクレオチドの両方のアンチセンス領域、及びヘアピン又はダンベル型構造を形成することができる単分子オリゴヌクレオチドを含む。「アンチセンス」及び「ガイド鎖」という用語は本明細書において相互交換可能に使用される。

【１１７９】

「センス鎖」という用語は、たとえばメッセンジャーＲＮＡまたはＤＮＡ配列などの標的配列と、全体的または部分的に同じヌクレオチド配列を有するオリゴヌクレオチドを指す。「センス鎖」および「パッセンジャー鎖」という用語は本明細書において相互交換可能に使用される。

【１１８０】

「標的配列」とは、その発現または活性が調節される任意の核酸配列を意味する。標的核酸は、ＤＮＡまたはＲＮＡ、例えば、内因性ＤＮＡもしくはＲＮＡ、ウイルスＤＮＡもしくはウイルスＲＮＡ、又は遺伝子、ウイルス、細菌、真菌、哺乳動物、もしくは植物によってコードされる他のＲＮＡであり得る。一部の実施形態では、標的配列は、疾患または障害と関連する。

【１１８１】

「特異的にバイブリダイズすることができる」および「相補的」とは、核酸が、古典的なワトソンクリックまたは他の非古典的な型のいずれかによって、別の核酸と水素結合を形成することができることを意味する。本発明の核酸分子と関連して、核酸分子とその相補性配列の結合自由エネルギーは、核酸の関連機能、例えばＲＮＡｉ活性などを進行させるために充分である。核酸分子の結合自由エネルギーの決定は当分野において公知である（たとえば、Ｔｕｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ，１９８７，ＣＳＨ Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．ＬＩＴ ｐｐ．１２３－１３３；Ｆｒｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８６，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８３：９３７３－９３７７；Ｔｕｒｎｅｒ

ｅｔ　ａｌ．，１９８７，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１０９：３７８３－３７８５を参照のこと）。

【１１８２】

相補性のパーセントは、第二の核酸配列との水素結合（例えば、ワトソンクリック塩基対）を形成することができる核酸分子中の連続的な残基のパーセンテージを示す（例えば、１０個のうち５、６、７、８、９、１０個であれば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、及び１００％相補性である）。「完全に相補的」または１００％相補的とは、核酸配列のすべての連続残基が、第二の核酸配列中の同数の連続残基と水素結合を形成するであろうことを意味する。完全相補的未満とは、２つの鎖のヌクレオシド単位の一部、但しすべてではない、が互いに水素結合を形成できる状態を意味する。「実質的に相補的」とは、非相補的であるように選択される、たとえばオーバーハングのようなポリヌクレオチド鎖の領域を除いて、９０％以上の相補性を示すポリヌクレオチド鎖を指す。特異的結合は、特異的結合が望ましい条件下、例えばｉｎ　ｖｉｖｏアッセイ又は治療的処置の場合、又はｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイの場合などの生理学的条件下、アッセイが行われる条件下で、オリゴマー化合物の非標的配列への非特異的結合を避けるために十分な程度の相補性を必要とする。いくつかの実施形態では、非標的配列は、対応する標的配列と少なくとも５個のヌクレオチドが異なる。

【１１８３】

治療として使用されるとき、提供されるオリゴヌクレオチドは、医薬組成物として投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、提供されるオリゴヌクレオチドまたはその薬学的許容可能な塩の治療有効量と、薬学的に許容可能な希釈剤、薬学的に許容可能な賦形剤、および薬学的に許容可能な担体から選択される薬学的に許容可能な不活性成分を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、提供される組成物において、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩として、好ましくな薬学的に許容可能な塩、たとえばナトリウム塩、アンモニウム塩などとして存在してもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩は、２種以上のカチオンを含有する。たとえば一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド中の負に荷電した酸性基（たとえば、リン酸塩、ホスホロチオエートなど）の数までのカチオンを含有する。別の実施形態では、医薬組成物は、静脈注射、経口投与、口腔投与、吸入、鼻腔内投与、局所投与、眼投与または耳投与に対し、製剤化される。さらなる実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、吸入剤、点鼻液剤、坐剤、懸濁剤、ゲル剤、コロイド剤、分散剤、懸濁剤、溶液、乳剤、軟膏、ローション、点眼剤または点耳剤である。

医薬組成物

【１１８４】

治療として使用されるとき、本明細書に記載の提供されるオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物は、医薬組成物として投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、提供されるオリゴヌクレオチドまたはその薬学的許容可能な塩の治療有効量と、薬学的に許容可能な希釈剤、薬学的に許容可能な賦形剤、および薬学的に許容可能な担体から選択される薬学的に許容可能な不活性成分を少なくとも１つ含有する。一部の実施形態では、医薬組成物は、静脈注射、経口投与、口腔投与、吸入、鼻腔内投与、局所投与、眼投与または耳投与に対し、製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、吸入剤、点鼻液剤、坐剤、懸濁剤、ゲル剤、コロイド剤、分散剤、懸濁剤、溶液、乳剤、軟膏、ローション、点眼剤または点耳剤である。

【１１８５】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド、または薬学的に許容可能な賦形剤と混合したその組成物を含む医薬組成物を提供する。当業者であれば、医薬組成物は、上記の該キラル制御されたオリゴヌクレオチドの薬学的に許容可能な塩、またはその組成物を含むことを認識するだろう。

【１１８６】

様々な超分子ナノ担体を使用して、核酸を送達することができる。ナノ担体の例として

は、リポソーム、カチオン性ポリマー複合体および様々な高分子が挙げられるが、これらに限定されない。様々なポリカチオンと核酸の複合体形成は、細胞内送達のための別のアプローチ法である。これには、ＰＥＧ化ポリカチオン、ポリエチレンアミン（ＰＥＩ）複合体、カチオン性ブロックコポリマー、およびデンドリマーの使用が挙げられる。ＰＥＩおよびポリアミドアミンデンドリマーを含むいくつかのカチオン性ナノ担体は、エンドソームからの内容物の放出を助ける。他のアプローチ法としては、ポリマーナノ粒子、ポリマーミセル、量子ドットおよびリポプレックスの使用が挙げられる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、別の分子と複合体化される。

【１１８７】

本明細書に記載の例示的送達戦略に加え、さらなる核酸送達戦略が公知である。

【１１８８】

治療および／または診断応用において、本開示化合物は、全身投与および局所投与または局在的投与を含む様々な投与方法用途で製剤化され得る。技術および製剤は概して、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，（２０ｔｈ　ｅｄ．２０００）に見出すことができる。

【１１８９】

提供されるオリゴヌクレオチド、およびその組成物は、広い用量範囲に渡って有効である。たとえば成人の治療においては、１日当たり約０．０１～約１０００ｍｇ、約０．５～約１００ｍｇ、約１～約５０ｍｇ、および１日当たり約５～約１００ｍｇの用量が、使用され得る用量例である。正確な用量は、投与経路、化合物が投与される形態、被治療対象、被治療対象の体重、ならびに主治医の選好および経験に依存するだろう。

【１１９０】

薬学的に許容可能な塩は概して当分野の当業者に公知であり、例えば、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カルンシレート（ｃａｒｎｓｙｌａｔｅ）、炭酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、またはテオクル酸塩が挙げられるが、これに限定されない。他の薬学的に許容可能な塩は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ　（２０ｔｈ　ｅｄ．２０００）に見出され得る。好ましい薬学的に許容可能な塩としては、例えば、酢酸塩、安息香酸塩、臭化物、炭酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、ナプシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、リン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、または酒石酸塩が挙げられる。

【１１９１】

治療される特定の状態に依存して、かかる剤は、液または固形の剤形で製剤化され、全身的にまたは局所的に投与され得る。剤は、例えば、当分野の当業者に公知の時限的または持続的な低放出形態で送達され得る。製剤および投与の技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０ｔｈ　ｅｄ．２０００）に見出される。適切な経路としては、経口、口腔、吸入スプレー、舌下、直腸内、経皮、経膣、経粘膜、経鼻または経腸投与が挙げられ、筋肉内、皮下、髄内注射、ならびにくも膜下腔内、直接的脳（心）室内、静脈内、関節内、胸骨内、髄液包内、肝内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、鼻腔内、もしくは眼内注射を含む非経口送達、または他の送達方法が挙げられ得る。

【１１９２】

注射用では、本発明の剤は、たとえばハンクス液、リンゲル溶液、または生理食塩水な

どの生理的に適合した緩衝液中などの水溶液中に製剤化および希釈され得る。かかる経粘膜投与用では、浸透される関門に適切な浸透剤が、製剤に使用される。かかる浸透剤は概して、当分野で公知である。

【１１９３】

全身投与に適切な剤型内に、本発明の実施のために本明細書に開示された化合物を製剤化するための薬学的に許容可能な不活性担体の使用は、本発明の範囲内である。担体の適切な選択および適切な製造を実施することで、本発明の組成物、特に溶液として製剤化された組成物は、たとえば静脈内注射などの非経口投与が可能となる。

【１１９４】

化合物は、当分野の当業者に公知の薬学的に許容可能な担体を使用して、経口投与用途に適した剤型内に容易に製剤化されることができる。かかる担体は、本開示化合物を、被治療対象（例えば、患者）の経口摂取用途の錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとしての処方を可能にする。

【１１９５】

経鼻または吸入送達用途では、本開示の剤は、当分野の当業者に公知の方法により製剤化することもでき、例えば、生理食塩水などの可溶化、希釈、または分散物質、ベンジルアルコールなどの保存剤、吸収促進剤、およびフッ化炭素の例が挙げられるが、これらに限定されない。

【１１９６】

ある実施形態では、オリゴヌクレオチドおよび組成物は、ＣＮＳに送達される。ある実施形態では、オリゴヌクレオチドおよび組成物は、脳脊髄液に送達される。ある実施形態では、オリゴヌクレオチドおよび組成物は、脳実質に投与される。ある実施形態では、オリゴヌクレオチドおよび組成物は、髄腔内投与または脳室内投与によって動物／対象に送達される。中枢神経系内における、本明細書に記述されるオリゴヌクレオチドおよび組成物の広汎な分布は、実質内投与、髄腔内投与または脳室内投与により実現されてもよい。

【１１９７】

ある実施形態では、非経口投与は、例えば、シリンジ、ポンプなどによる注入による。ある実施形態では、注入はボーラス注入である。ある実施形態では、注入剤は、たとえば線条体、尾状核、皮質、海馬および小脳などの組織に直接投与される。

【１１９８】

ある実施形態では、ボーラス注入によるなど、医薬品を特異的に局在させる方法は、半数効果濃度（ＥＣ５０）を２０分の１、２５分の１、３０分の１、３５分の１、４０分の１、４５分の１または５０分の１にまで低下させる。ある実施形態では、本明細書にさらに記述されるアンチセンス化合物中の医薬品。ある実施形態において、標的組織は脳組織である。ある実施形態において、標的組織は線条体組織である。ある実施形態では、ＥＣ５０を低下させることが望ましいが、その理由は、それを必要とする患者において薬理学的な結果を得るのに必要な投与量を減少させるからである。

【１１９９】

ある実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、１カ月毎、２カ月毎、９０日毎、３カ月毎、６カ月毎に１回、１年に２回または１年に１回注入または点滴することにより送達される。

【１２００】

本発明の使用に適切な医薬組成物としては、活性成分がその意図される目的を達成するために有効な量で含有される組成物が挙げられる。有効な量の決定は、特に、本明細書で提供される詳細な開示に照らすことで、当分野の当業者の能力の範囲内にある。

【１２０１】

活性成分に加えて、これらの医薬組成物は、薬学的に使用され得る調製物中に、活性化合物のプロセッシングを促進する賦形剤および助剤を含む適切な薬学的に許容可能な担体を含み得る。経口投与用途に製剤化された調製物は、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、または溶液の形態であってもよい。

【１２０２】
経口使用のための医薬調製物は、活性剤と固形賦形剤を混合し、任意で得られた混合物を粉砕し、および当該顆粒混合物を処理して、適切な助剤を添加後、望ましい場合には、錠剤または糖衣剤コアを得ることで取得可能である。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む糖類；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンブン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）ナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ：ポビドン）などの充填剤である。望ましい場合には、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはたとえばアルギン酸ナトリウムなどのその塩など、崩壊剤が添加され得る。
【１２０３】
糖衣剤コアは、適切なコーティングと一緒に提供される。この目的に対し、高濃度糖溶液が使用され得、これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、および／または二酸化チタン、ラッカー液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を任意で含有してもよい。色素または顔料が、異なる組み合わせの活性化合物投与を識別または特徴付けするために、錠剤または糖衣剤コーティングに添加され得る。
【１２０４】
経口的に使用され得る医薬調製物としては、ゼラチン、およびたとえばグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で製造される密封軟カプセル剤、ならびにゼラチンで製造されたプッシュフィットカプセル剤が挙げられる。プッシュフィットカプセル剤は、たとえばラクトースなどの充填剤、たとえばデンプンなどの結合剤、および／またはたとえばタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および任意で安定剤との混合物中で、活性成分を含み得る。軟カプセル剤中、活性化合物は、たとえば脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの適切な液体中に溶解または懸濁され得る。加えて、安定剤が添加され得る。
【１２０５】
治療または予防される特定の状態または疾患状態に依存して、当該状態を治療または予防するために通常に投与される追加の治療剤を、本開示のオリゴヌクレオチドと一緒に投与してもよい。例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤を本開示のオリゴヌクレオチドと組み合わせて、増殖性疾患および癌を治療してもよい。公知の化学療法剤の例としては、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン類、および白金誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。
【１２０６】
本開示のこれらおよび他の実施形態の機能および利点は、以下に記載される実施例からより完全に理解されるだろう。以下の実施例は、本開示の利益を解説することを意図しているが、本開示の完全な範囲を例示するものではない。
標的化構成要素
【１２０７】
一部の実施形態では、提供される組成物は、標的化構成要素をさらに含有する。標的化構成要素は、脂質または生物活性剤に複合体化されてもよく、または複合体化されなくてもよい。一部の実施形態では、標的化構成要素は、生物活性剤に複合体化される。一部の実施形態では、生物活性剤は、脂質と標的化構成要素の両方に複合体化される。本明細書に記載される場合、一部の実施形態では、生物活性剤は、提供されるオリゴヌクレオチドである。ゆえに一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、脂質とオリゴヌクレオチドに加えて、標的要素をさらに含有する。たとえば脂質、抗体、ペプチド、炭水化物などの様々な標的化構成要素が本開示に従い使用されることができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、$A^{c}-[-L^{LD}-(R^{LD})_{a}]_{b}$

の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、［（Ａ^{c}）$_{a}$－Ｌ^{ＬＤ}］$_{b}$－Ｒ^{ＬＤ}の構造を有する。一部の実施形態では、Ｌ^{ＬＤ}、Ｒ^{ＬＤ}、Ｌ^{ＬＤ}とＲ^{ＬＤ}の組み合わせ、または－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、１個以上の標的化構成要素を含有する。

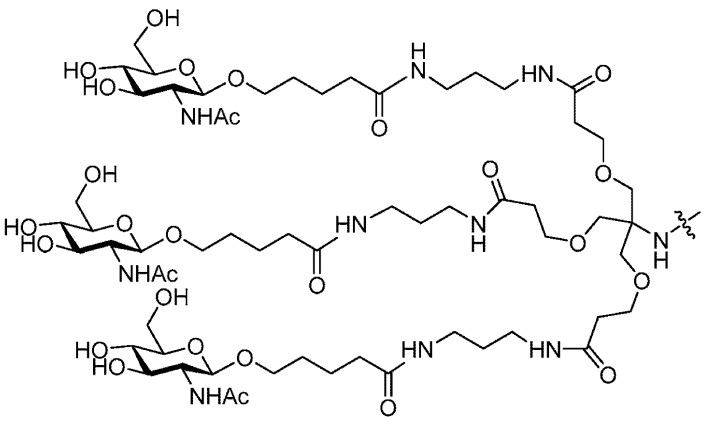
【１２０８】

一部の実施形態では、標的化構成要素は、標的細胞の表面上のタンパク質と相互作用する。一部の実施形態では、かかる相互作用により、標的細胞内への内在化が促進される。一部の実施形態では、標的化構成要素は、糖部分を含有する。一部の実施形態では、標的化構成要素は、ポリペプチド部分を含有する。一部の実施形態では、標的化構成要素は、抗体を含有する。一部の実施形態では、標的化構成要素は、抗体である。一部の実施形態では、標的化構成要素は、阻害剤を含有する。一部の実施形態では、標的化構成要素は、低分子阻害剤由来の部分である。一部の実施形態では、阻害剤は、標的細胞の表面上のタンパク質の阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水素酵素阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、標的細胞の表面上に発現される炭酸脱水素酵素阻害剤である。一部の実施形態では、炭酸脱水素酵素は、Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩ、ＸＩＶ、ＸＶまたはＸＶＩである。一部の実施形態では、炭酸脱水素酵素は、膜結合型である。一部の実施形態では、炭酸脱水素酵素は、ＩＶ、ＩＸ、ＸＩＩまたはＸＩＶである。一部の実施形態では、阻害剤は、ＩＶ、ＩＸ、ＸＩＩおよび／またはＸＩＶに対する阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水素酵素ＩＩＩ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水素酵素ＩＶ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水素酵素ＩＸ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水素酵素ＸＩＩ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水素酵素ＸＩＶ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、スルホンアミド（たとえば、Ｓｕｐｕｒａｎ，ＣＴ．Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒ　２００８，７，１６８－１８１に記載されるものであり、そのスルホンアミドは本明細書に組み込まれる）であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、阻害剤は、スルホンアミドである。一部の実施形態では、標的細胞は、筋肉細胞である。

【１２０９】

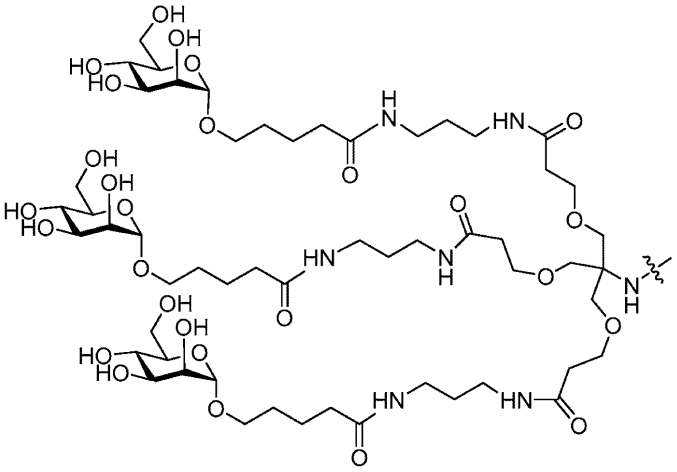
一部の実施形態では、標的化構成要素は、本開示に規定され、及び記載されるＲ^{ＬＤ}である。一部の実施形態では、本開示は、Ｒ^{ＬＤ}を含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、Ｒ^{ＬＤ}を含有するオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、Ｒ^{ＬＤ}を含有する第一の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、Ｒ^{ＬＤ}を含有するオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、Ｒ^{ＬＤ}は、

【化１８８】



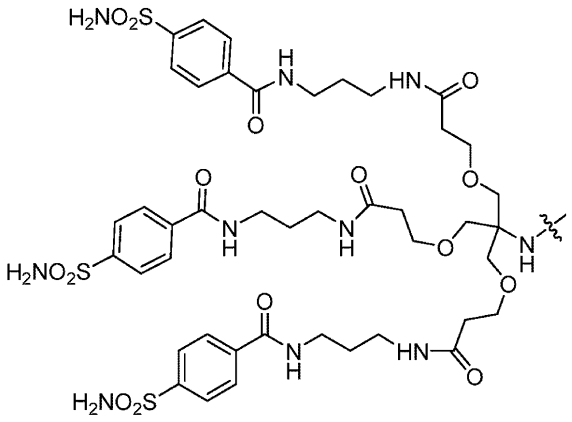
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、Ｒ^{ＬＤ}は、

【化１８９】



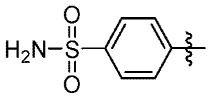
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化１９０】



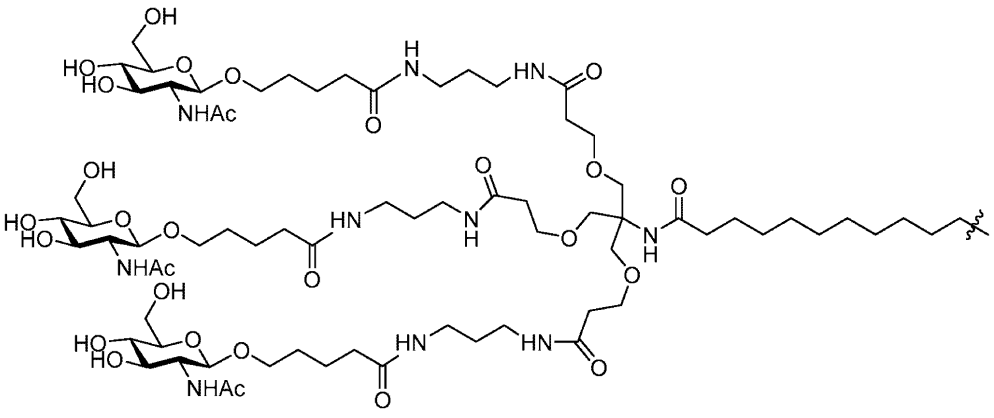
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化１９１】



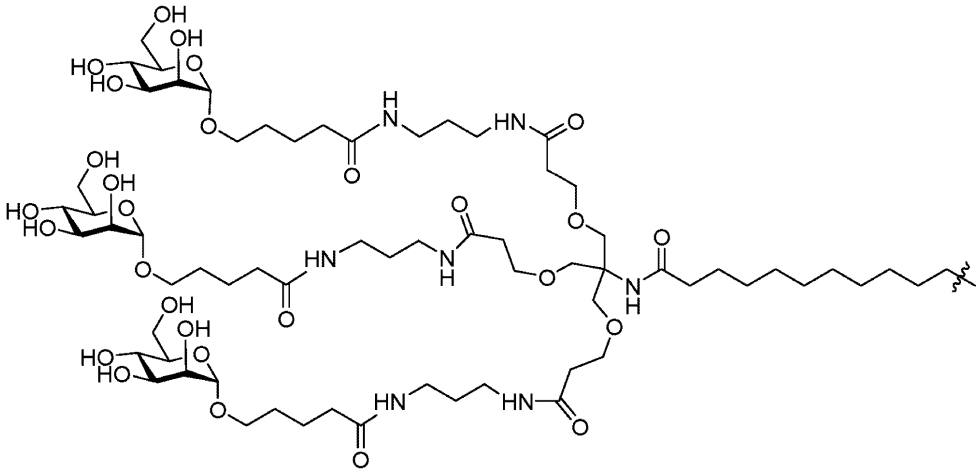
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化１９２】



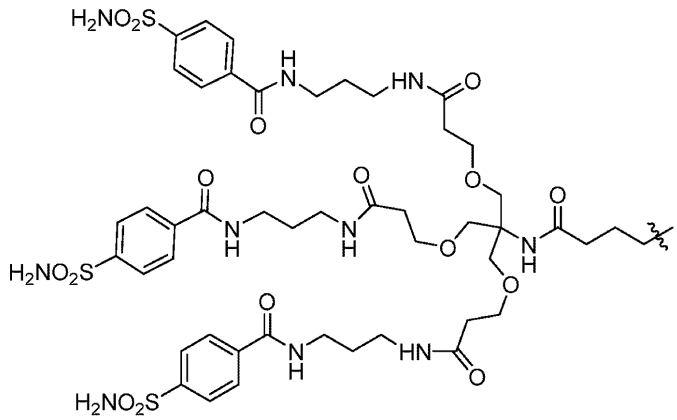
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化１９３】



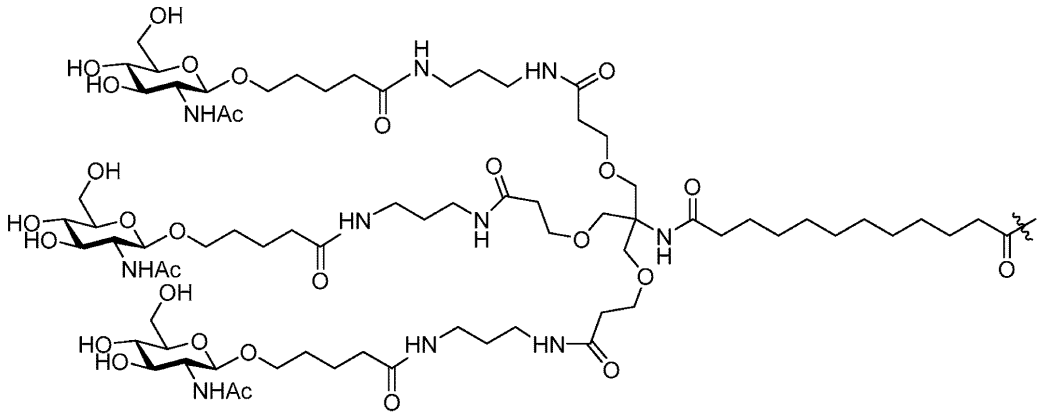
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化１９４】



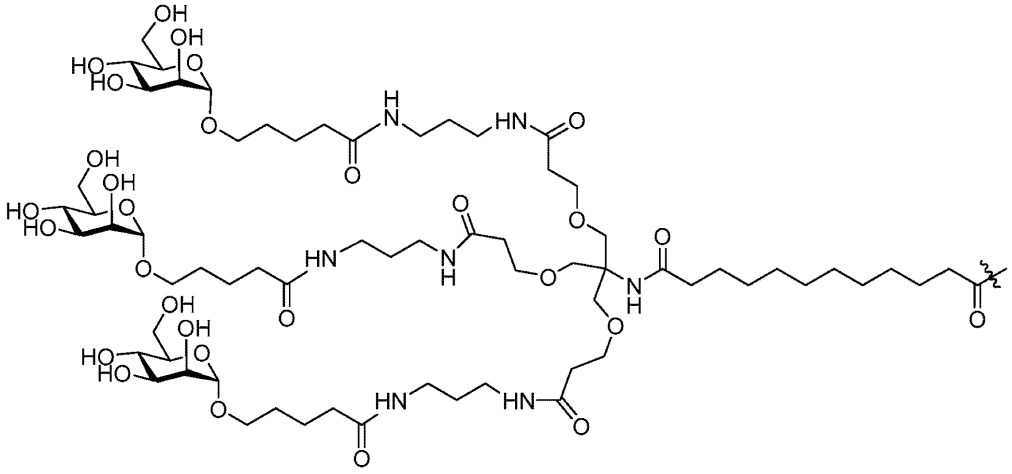
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化１９５】



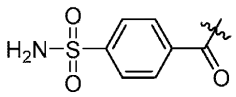
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化１９６】



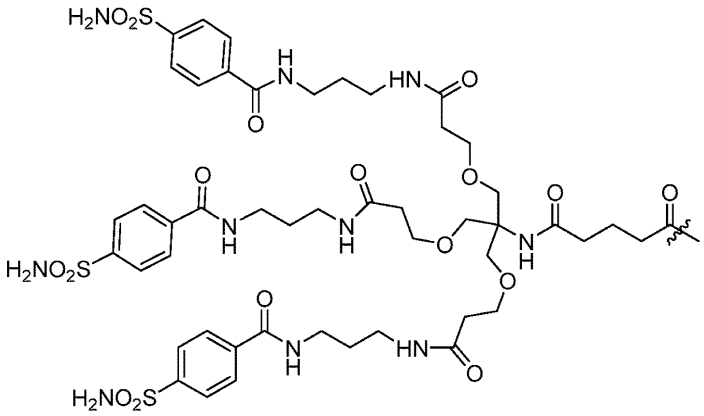
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化１９７】



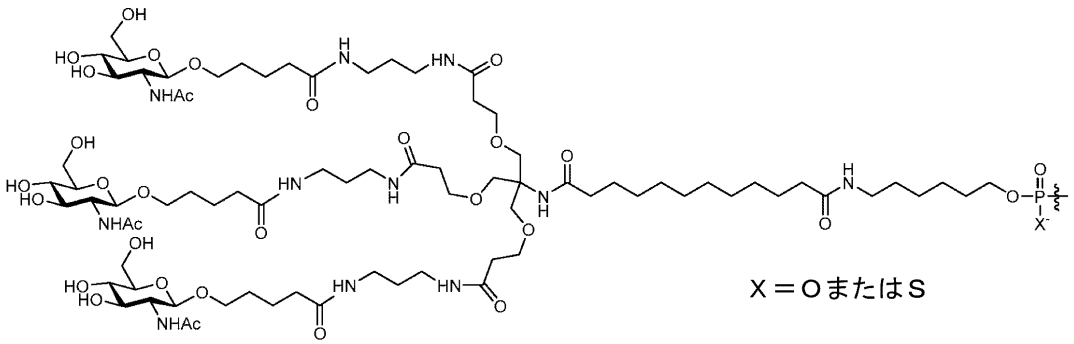
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化１９８】



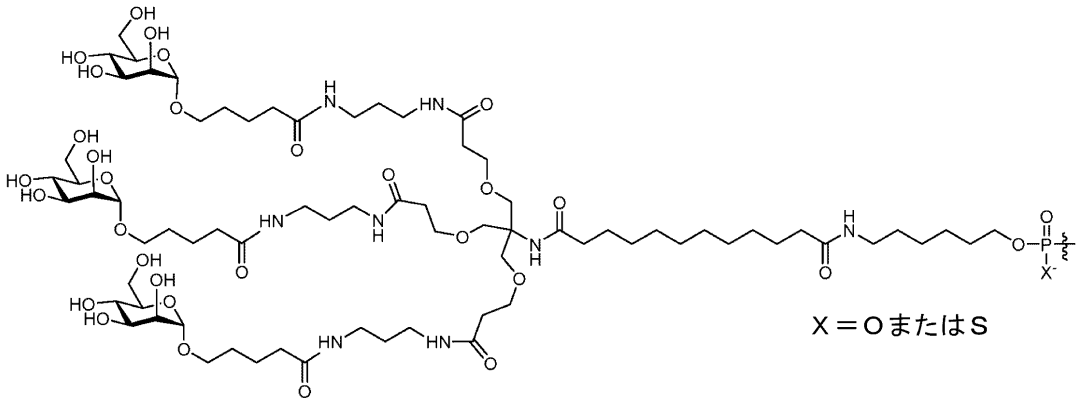
であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、であるか、またはこれを含有する。

【化１９９】



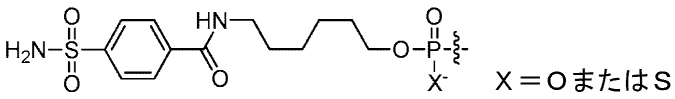
。一部の実施形態では、R^{LD}は、であるか、またはこれを含有する。

【化２００】



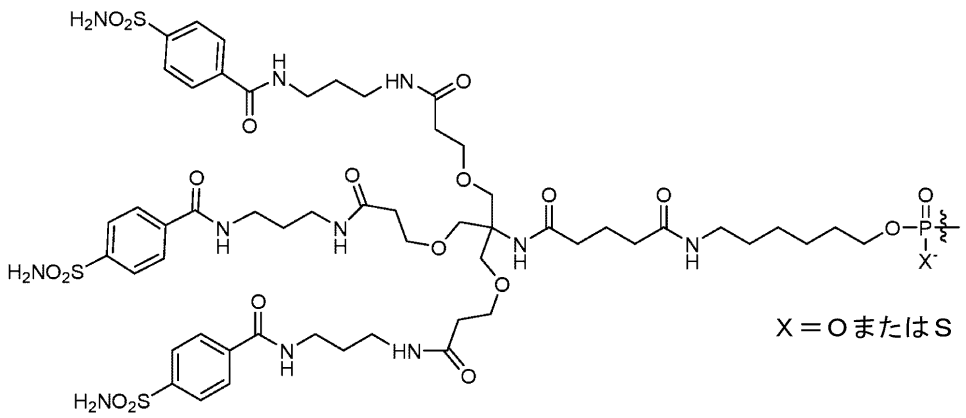
。一部の実施形態では、Ｒ^{ＬＤ}は、であるか、またはこれを含有する。

【化２０１】



。一部の実施形態では、Ｒ^{ＬＤ}は、であるか、またはこれを含有する。は、

【化２０２】

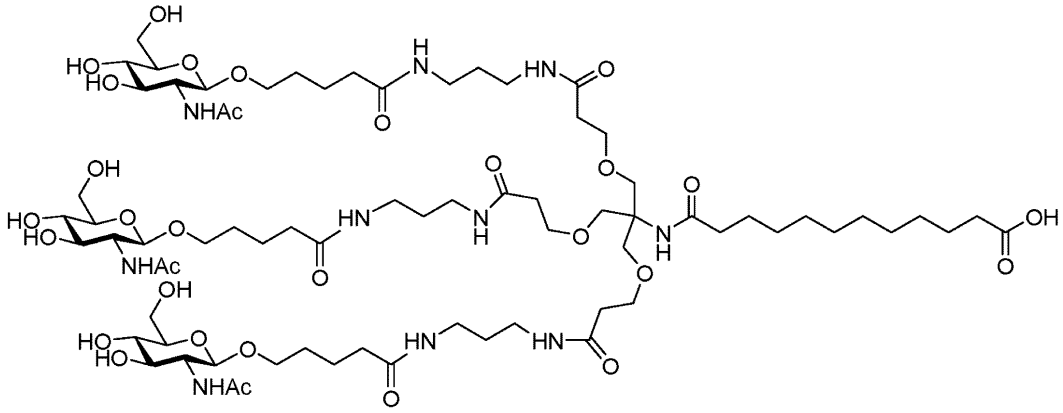


である。一部の実施形態では、Ｘは、Ｏである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｓである。

【１２１０】

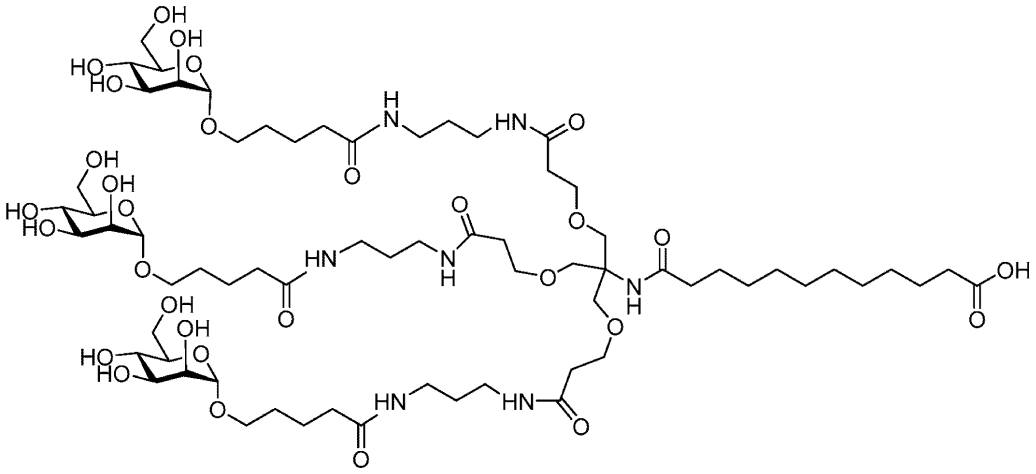
一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド鎖の様々な部分を複合体化するための技術（たとえば、試薬、方法など）を提供する。一部の実施形態では、本開示は、標的化構成要素を、オリゴヌクレオチド鎖に複合体化するための技術を提供する。一部の実施形態では、本開示は、たとえば、Ｒ^{ＬＤ}－ＣＯＯＨなど、複合体化のための標的化構成要素を含有する酸類を提供する。一部の実施形態では、本開示は、たとえば、Ｌ^{ＬＤ}など、複合体化のためのリンカーを提供する。当分野の通常の技能を有する当業者であれば、多くの公知で広く実施されている技術を、本開示に従いオリゴヌクレオチド鎖との複合体化に利用可能であることを理解するであろう。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化２０３】



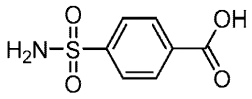
である。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化２０４】



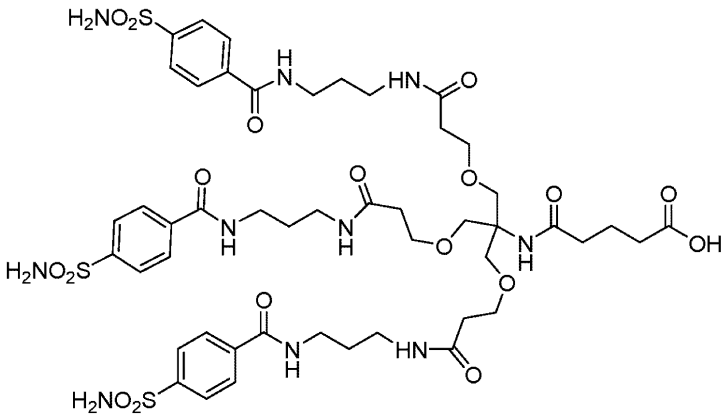
である。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化２０５】



である。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化２０６】



である。一部の実施形態では、本開示は、かかる酸を調製するための方法および試薬を提

供する。

【１２１１】

一部の実施形態では、たとえば、試薬、産物（たとえば、オリゴヌクレオチド、アミダイトなど）の提供される化合物などは、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９７％または９９％の純度である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも５０％である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも７５％である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも８０％である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも８５％である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも９０％である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも９５％である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも９６％である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも９７％である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも９８％である。一部の実施形態では、この純度は、少なくとも９９％である。

【１２１２】

標的構成要素は、本開示従う多くの形式の方法によって、提供される技術に取り込まれることができる。一部の実施形態では、標的構成要素は、提供されるオリゴヌクレオチドと物理的に混合され、提供される組成物を形成する。一部の実施形態では、標的構成要素は、オリゴヌクレオチドと化学的に複合体化される。一部の実施形態では、標的構成要素は、たとえばL^{LD}などのリンカーを介してオリゴヌクレオチドと化学的に複合体化される。

【１２１３】

一部の実施形態では、提供される組成物は、２個以上の標的構成要素を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の複合体化標的構成要素を含有する。一部の実施形態では、２個以上の複合体化標的構成要素が、同じである。一部の実施形態では、２個以上の複合体化標的構成要素が、異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以下の標的構成要素を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、異なる型の複合体化標的構成要素を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、同じ型の標的構成要素を含有する。

【１２１４】

標的構成要素は、任意でリンカーを介してオリゴヌクレオチドに複合体されることができる。当分野の様々なタイプのリンカーが、本開示に従い利用されることができる。一部の実施形態では、リンカーはリン酸基を含有し、それをたとえば、オリゴヌクレオチド合成で使用される化学と類似した化学方法を介した標的構成要素の複合体化に使用することができる。一部の実施形態では、リンカーは、アミド基、エステル基、またはエーテル基を含有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ－の構造を有する。標的構成要素は、脂質と比較し、同じまたは異なるリンカーのいずれかを介して複合体化されることができる。

【１２１５】

標的構成要素は、任意でリンカーを介して、様々な適切な位置でオリゴヌクレオチドと複合体化されることができる。一部の実施形態では、標的構成要素は、５’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的構成要素は、３’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的構成要素は、１個以上の糖部分を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的構成要素は、１個以上の塩基を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的構成要素は、１個以上のヌクレオチド間結合を介して組み込まれる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の複合体化標的構成要素を含有してもよく、当該複数の複合体化脂質は、独立して、その５’－ＯＨ、３’－ＯＨ、糖部分、塩基部分、および／またはヌクレオチド間結合を介して複合体化される。標的構成要素と脂質は、同じ位置、近傍の位置、および／または離れた位置のいずれかで複合体化

されることができる。一部の実施形態では、標的構成要素は、オリゴヌクレオチドの一端で複合体化され、脂質は、他方の端で複合体化される。

使用例

【１２１６】

一部の実施形態では、本開示は、脂質と生物活性剤を含有する組成物の使用を包含する。一部の実施形態では、本開示は、提供される組成物を投与することを含む、標的位置に生物活性剤を送達するための方法を提供する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を筋細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を組織内の細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を臓器内の細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、対象内の細胞中に生物活性剤を送達し、当該対象に提供される組成物を投与することを含む。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を細胞質内に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、生物活性剤を核内に送達する。

【１２１７】

一部の実施形態では、本開示は、筋細胞もしくは筋組織、または哺乳類（たとえばヒト対象）中の筋細胞もしくは筋組織への生物活性剤の送達に関する方法に関連するものであり、当該方法は、生物学的剤と脂質を含有する組成物の使用に関連する。

【１２１８】

生物活性剤：核酸

【１２１９】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関連する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤の送達に関する組成物および方法に関連し、当該組成物は生物活性剤と脂質を含有する。様々な実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡまたはシス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ　ａｃｉｄ）およびジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）から選択される。

【１２２０】

一部の実施形態では、生物活性剤は、核酸である。

【１２２１】

一部の実施形態では、核酸は、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、スプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）、免疫調節性核酸、アプタマー、リボザイム、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部である。

【１２２２】

一部の実施形態では、核酸は、オリゴヌクレオチドである。

【１２２３】

一部の実施形態では、本開示は、以下を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物に関連する：１）共通塩基配列、２）骨格結合の共通パターン、および３）骨格リン修飾の共通パターン。この場合において当該複数のオリゴヌクレオチドの１個以上のオリゴヌクレオチドは個々に脂質と複合体化される。一部の実施形態では、本開示は、以下を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物に関連する：１）共通塩基配列、２）骨格結合の共通パターン、

および３）骨格リン修飾の共通パターン。この場合において当該組成物は、当該複数のオリゴヌクレオチドが、１個以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ化学を共有している点、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１個以上のオリゴヌクレオチドが、個々に脂質と複合体化される点、および当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１個以上のオリゴヌクレオチドが、任意で、および個々に標的化化合物または部分と複合体化される点で、キラル制御される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、生物活性剤は、筋肉関連の疾患または障害に関連した遺伝子のエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、生物活性剤は、ジストロフィン遺伝子のエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ：ｄｙｓｔｒｏｐｈｉａ ｍｙｏｔｏｎｉｃａ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）の転写産物とハイブリダイズする。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のスプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２２４】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、５個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、各々のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有し、それにより、複数のオリゴヌクレオチドは、骨格キラル中心の共通パターンを共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、独立して、当該オリゴヌクレオチド上の５’－ＯＨを介して脂質に複合体化されている。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、独立して、当該オリゴヌクレオチド上の３’－ＯＨを介して脂質に複合体化されている。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの各オリゴヌクレオチドが個々に脂質に複合体化されている。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの各オリゴヌクレオチドが個々に同一の脂質に複合体化されている。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と脂質を含有する組成物に関連するものであり、当該剤は、本明細書に開示される任意の剤であり、当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの各オリゴヌクレオチドが個々に同一の位置で同一の脂質に複合体化されている。一部の実施形態では、脂質は、リンカーを介してオリゴヌクレオチドと複合体化されている。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、標的化化合物または標的化部分と複合体化されている。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、脂質、および標的化化合物または標的化部分と複合体化されている。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、一端では脂質と、および他方の端では標的化化合物または標的化部分と複合体化されている。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、同一の化学修飾パターンを共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上の塩基修飾を含有する同一の化学修飾パターンを共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上の糖修飾を含有する同一の化学修飾パターンを共有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のスプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２２５】
一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の連続的な２’－Ｆを５’末端の１０ヌクレオチド以内に含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に３個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の連続的な２’－Ｆを５’末端で含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５個以上の連続的な２’－Ｆを３’末端の最初の１０ヌクレオチド以内に含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に５個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、７個以上の連続的な２’－Ｆを３’末端で含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、５’末端で３個以上の連続的な２’－Ｆ、３’末端で３個以上の連続的な２’－Ｆ、および５’末端の２’－Ｆ修飾と３’末端の２’－Ｆ修飾の間に３個以上の２’－ＯＲを含有する、糖修飾の共通パターンを共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、５’末端で３個以上の２’－Ｆ、３’末端で３個以上の２’－Ｆ、および５’末端の２’－Ｆ修飾と３’末端の２’－Ｆ修飾の間に３個以上の２’－ＯＲを含有する、糖修飾の共通パターンを共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に５個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の連続的な２’－Ｆを５’末端で含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に７個以上の２’－Ｆを含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５個以上の連続的な２’－Ｆを３’末端の１０ヌクレオチド以内に含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、７個以上の連続的な２’－Ｆを３’末端で含有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、５’－ウィング－コア－ウィング－３’の構造を含有し、この場合において各ウィング領域は独立して、３～１０個のヌクレオシドを含有し、コア領域は独立して３～１０個のヌクレオシドを含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２２６】
一部の実施形態では、本開示は、ヒト対象中の筋細胞または筋組織にオリゴヌクレオチドを送達する方法に関連するものであり、当該方法は、以下を含む：（ａ）前述の請求項のいずれか１つに記載の組成物を提供すること、および（ｂ）当該ヒト対象に組成物を投与し、それにより当該オリゴヌクレオチドが当該対象中の筋細胞または筋組織に送達されること。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２２７】
一部の実施形態では、共通塩基配列は、筋細胞中の転写産物とハイブリダイズすることができ、その転写産物は、筋疾患に関連付けられる変異、またはそのレベル、活性、および／もしくは分布が、筋疾患に関連づけられる変異を含有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、筋細胞中の転写産物とハイブリダイズすることができ、組成物は、転写スプライシング系において転写産物と接触したときに、組成物の非存在、参照組成物の存在

、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のスプライシングを変化させる点で特徴付けられる。一部の実施形態では、共通塩基配列は、細胞中の転写産物とハイブリダイズすることができる。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィーミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ：ｄｙｓｔｒｏｐｈｉａ ｍｙｏｔｏｎｉｃａ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）の転写産物とハイブリダイズする。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィンの転写産物とハイブリダイズする。一部の実施形態では、共通塩基配列は、ジストロフィンの転写産物とハイブリダイズし、組成物は、ジストロフィンにコードされる１つ以上の機能性タンパク質、または部分機能性タンパク質の産生を増加させる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２２８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２２９】

いくつかの実施形態において、本開示は以下に関する：

【１２３０】

哺乳類の筋細胞または筋組織の遺伝子の発現を阻害する方法であって、当該方法は、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を調製すること、および当該組成物を、当該哺乳類に投与することを含む。

【１２３１】

対象の筋細胞または筋組織の１個または複数個のタンパク質の過剰発現が原因である疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を投与することを含む。

【１２３２】

対象の１個または複数個のタンパク質の発現の低下、抑制または喪失が原因である疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を投与することを含む。

【１２３３】

対象の筋関連の障害または疾患に関連した疾患、障害、または状態の兆候および／または症状を、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を提供すること、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与することにより治療する方法。

【１２３４】

その必要のある対象に生物活性剤を投与する方法であって、当該方法は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物を投与する工程を含み、この場合において当該生物活性化合物は、オリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）であり、およびこの場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。

【１２３５】

対象の疾患を治療する方法であって、当該方法は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与する工程を含み、この場合において当該生物活性化合物は、オリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）であり、およびこの場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、およびこの場合において当該疾患は、本明細書に開示される任意の疾患である。

【１２３６】
哺乳類の筋細胞または筋組織の遺伝子の発現を阻害する方法であって、この場合において当該遺伝子は、筋関連の疾患または障害に関連づけられており、当該方法は、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を調製する工程、および当該組成物を、当該哺乳類に投与する工程を含む。
【１２３７】
対象の筋細胞または筋組織の１個または複数個のタンパク質の過剰発現が原因である疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を投与することを含む。
【１２３８】
対象の筋肉中の１個または複数個のタンパク質の発現の低下、抑制または喪失が原因である疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を投与することを含む。
【１２３９】
対象の筋関連の障害または疾患に関連した疾患、障害、または状態の兆候および／または症状を、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を提供すること、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与することにより治療する方法。
【１２４０】
その必要のある対象に生物活性剤を投与する方法であって、当該方法は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物を投与する工程を含み、この場合において当該生物活性化合物は、オリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）であり、およびこの場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。
【１２４１】
対象の筋関連の疾患または障害を治療する方法であって、当該方法は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与する工程を含み、この場合において当該生物活性化合物は、オリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）であり、およびこの場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。
【１２４２】
哺乳類の筋細胞または筋組織の遺伝子のエクソンをスキップする方法であって、当該方法は、脂質とスプライススイッチオリゴヌクレオチドを含有する組成物を調製する工程、および当該哺乳類に当該組成物を投与する工程を含む。
【１２４３】
遺伝子中に変異を含有するエクソンに関連する疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とスプライススイッチオリゴヌクレオチドを含有する組成物を投与することを含み、この場合において当該スプライススイッチオリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができる。一部の実施形態では、疾患は、筋関連疾患である。
【１２４４】
遺伝子のエクソンの変異により引き起こされる疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とオリゴヌクレオチドを含有する組成物を投与することを含み、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができる。一部の実施形態では、疾患は、筋関連疾患である。
【１２４５】
対象の筋関連の障害または疾患に関連した疾患、障害、または状態の兆候および／または症状を、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を提供すること、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与することにより治療す

る方法。
【１２４６】
その必要のある対象に生物活性剤を投与する方法であって、当該方法は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物を投与する工程を含み、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができ、およびこの場合において、当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。
【１２４７】
対象の筋関連疾患または障害を治療する方法であって、当該疾患または障害は遺伝子中に変異を含有するエクソンに関連づけられており、当該方法は、オリゴヌクレオチドと脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与する工程を含み、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができ、およびこの場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。
【１２４８】
哺乳類の筋細胞または筋組織のジストロフィン遺伝子のエクソンをスキップする方法であって、当該方法は、脂質とスプライススイッチオリゴヌクレオチドを含有する組成物を調製する工程、および当該哺乳類に当該組成物を投与する工程を含む。
【１２４９】
ジストロフィン遺伝子中に変異を含有するエクソンに関連する疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とスプライススイッチオリゴヌクレオチドを含有する組成物を投与することを含み、この場合において当該スプライススイッチオリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができる。
【１２５０】
ジストロフィン遺伝子のエクソンの変異により引き起こされる疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とオリゴヌクレオチドを含有する組成物を投与することを含み、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができる。
【１２５１】
対象の筋関連の障害または疾患に関連した疾患、障害、または状態の兆候および／または症状を、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を提供すること、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与することにより治療する方法。
【１２５２】
その必要のある対象に生物活性剤を投与する方法であって、当該方法は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物を投与する工程を含み、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができ、およびこの場合において、当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。
【１２５３】
対象のデュシェンヌ型筋ジストロフィーを治療する方法であって、当該デュシェンヌ型筋ジストロフィーはジストロフィン遺伝子のエクソン中の変異に関連づけられており、当該方法は、オリゴヌクレオチドと脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与する工程を含み、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができ、およびこの場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である。
【１２５４】
哺乳類の筋細胞または筋組織のジストロフィン遺伝子のエクソンをスキップする方法で

あって、当該方法は、脂質とスプライススイッチオリゴヌクレオチドを含有する組成物を調製する工程、および当該哺乳類に当該組成物を投与する工程を含み、この場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、およびこの場合において、当該スプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のスプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２５５】

ジストロフィン遺伝子において変異を含有するエクソンに関連した疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とスプライススイッチオリゴヌクレオチドを含有する組成物を投与する工程を含み、この場合において当該スプライススイッチオリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができ、この場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、およびこの場合において当該スプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のスプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２５６】

ジストロフィン遺伝子のエクソン中の変異により引き起こされる疾患を治療する方法であって、当該方法は、脂質とオリゴヌクレオチドを含有する組成物を投与することを含み、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができ、この場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、およびこの場合において当該オリゴヌクレオチドは、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のスプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２５７】

対象の筋関連の障害または疾患に関連した疾患、障害、または状態の兆候および／または症状を、脂質とオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、ＳＳＯ）を含有する組成物を提供すること、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与することにより治療する方法であって、この場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、およびこの場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のスプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２５８】

その必要のある対象に生物活性剤を投与する方法であって、当該方法は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物を投与する工程を含み、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができ、およびこの場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、この場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、およびこの場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のスプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２５９】

対象のデュシェンヌ型筋ジストロフィーを治療する方法であって、当該デュシェンヌ型筋ジストロフィーはジストロフィン遺伝子のエクソン中の変異に関連づけられており、当該方法は、オリゴヌクレオチドと脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該対象に当該組成物の治療有効量を投与する工程を含み、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、当該変異を含有するエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを介在することができ、およびこの場合において当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、およびこの場合において当該オリゴヌクレオチドは、本明細書（たとえば、表４Ａ）に開示される任意のスプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列からなるか、またはこれを含有する。

【１２６０】
筋ジストロフィーを伴う一部の個体において、ジストロフィン遺伝子中のエクソンは、変異を含有する。多くの症例において、この変異はフレームシフトを引き起こし、それにより未成熟な終止コドンがもたらされ得る。この未成熟に終止したじすとふぉは全長ではなく、ゆえにこのたんぱく質の必須機能のすべてを果たすことができなくなる。筋ジストロフィーの治療法の一部に関し、オリゴヌクレオチド（たとえば、スプライススイッチオリゴヌクレオチド）は、変異を含有する１個以上のエクソンのスキップを行うことができる、またはスキップを生じさせることができる。これにより、短縮されたジストロフィン遺伝子産物の発現が可能となり、この産物はスキップされたエクソンに相当する部分は欠いているが、その他は機能している。筋ジストロフィーの非限定的な例は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）である。フレームシフト変異を生じさせ、未成熟な終止を生じさせる変異を含有するエクソンの非限定的な例は、ジストロフィン遺伝子のエクソン５１である。

【１２６１】
一部の実施形態では、生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、ジストロフィン遺伝子のエクソン５１、４５、５３、または４４をスキップすることができる、またはスキップを介在することができるオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる。

【１２６２】
様々なオリゴヌクレオチドが表４Ａに列記される。これらの多くは、２０１５年１０月９日に出願された米国特許出願６２／２３９，８３９に提示されるデータにおいて示されるように、および本明細書に示されるデータで示されるように、ヒトジストロフィン遺伝子のエクソン５１のスキップを行うことができ、またはスキップを介在することができる。当該出願はその全体で参照により組み込まれる。

【１２６３】
特にヒトジストロフィンのエクソン５１のスキップを介在することができる様々なオリゴヌクレオチドとしては、以下が挙げられる：特に、ＷＶ－８８７、ＷＶ－８９６、ＷＶ－１７０９、ＷＶ－１７１０、ＷＶ－１７１４、ＷＶ－２０９５、ＷＶ－２１００、ＷＶ－２１０６、ＷＶ－２１０７、ＷＶ－２１０８、ＷＶ－２１０９、ＷＶ－２２２３、ＷＶ－２２２４、ＷＶ－２２２５、ＷＶ－２２２６、ＷＶ－２２２７、ＷＶ－２２２８、ＷＶ－２２２９、ＷＶ－２２３０、ＷＶ－２４３８、ＷＶ－２４４４、ＷＶ－２４４５、ＷＶ－２５２６、ＷＶ－２５２７、ＷＶ－２５２８、ＷＶ－２５２９、ＷＶ－２５３０、ＷＶ－２５３３。ゆえに本明細書に記載される任意の組成物または方法は、生物活性剤を含有することができ、この場合において当該生物活性剤は、以下から選択される：ＷＶ－８８７、ＷＶ－８９６、ＷＶ－１７０９、ＷＶ－１７１０、ＷＶ－１７１４、ＷＶ－２０９５、ＷＶ－２１００、ＷＶ－２１０６、ＷＶ－２１０７、ＷＶ－２１０８、ＷＶ－２１０９、ＷＶ－２２２３、ＷＶ－２２２４、ＷＶ－２２２５、ＷＶ－２２２６、ＷＶ－２２２７、ＷＶ－２２２８、ＷＶ－２２２９、ＷＶ－２２３０、ＷＶ－２４３８、ＷＶ－２４４４、ＷＶ－２４４５、ＷＶ－２５２６、ＷＶ－２５２７、ＷＶ－２５２８、ＷＶ－２５２９、ＷＶ－２５３０、ＷＶ－２５３３、または本明細書に開示される任意のその他の核酸（限定されないが、表４Ａに列記されるものなどが挙げられる）。

【１２６４】
表４Ａ。オリゴヌクレオチド例。

【表１０】

WAVE ID	塩基配列	摘要	立体化学[1]	注記	標的/プログラム
ONT-395	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmC*SmC*SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSS	PR0051（ドリサペルセン（Drisapersen））のキラル型	DMD
WV-942	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	PR0051（ドリサペルセン）	DMD
WV-943	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	Exon 23 対照	DMD
WV-2165	CUCCAACAUCAAGGAA GAUGGCAUUUCUAG	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA*mU*mC*mC*mA*mA*mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	エテプリルセン（eteplirsen）-全て-2’-Me 30mer	DMD
WV-2179	ACCAGAGUAACAGUCU GAGUAGGAG	mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2’-OMethyl	DMD
WV-2180	CACCAGAGUAACAGUC UGAGUAGGA	mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2’-OMethyl	DMD
WV-2181	UCACCAGAGUAACAGU CUGAGUAGG	mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2’-OMethyl	DMD
WV-2182	GUCACCAGAGUAACAG UCUGAGUAG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2’-OMethyl	DMD
WV-2183	GUUGUGUCACCAGAGU AACAGUCUG	mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2’-OMethyl	DMD
WV-2184	GGUUGUGUCACCAGAG UAACAGUCU	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2’-OMethyl	DMD
WV-2185	AGGUUGUGUCACCAGA GUAACAGUC	mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2’-OMethyl	DMD
WV-2186	CAGGUUGUGUCACCAG AGUAACAGU	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2’-OMethyl	DMD
WV-2187	ACAGGUUGUGUCACCA GAGUAACAG	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2’-OMethyl	DMD

WV-2188	CCACAGGUUGUGUCAC CAGAGUAAC	mC*mC*mA*mC*mA*mC*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA *mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2189	ACCACAGGUUGUGUCA CCAGAGUAA	mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC *mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2190	AACCACAGGUUGUGUC ACCAGAGUA	mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU *mC*mA*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2191	UAACCACAGGUUGUGU CACCAGAGU	mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG *mU*mC*mA*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2192	GUAACCACAGGUUGUG UCACCAGAG	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU *mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2193	AGUAACCACAGGUUGU GUCACCAGA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG *mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2194	UAGUAACCACAGGUUG UGUCACCAG	mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU *mG*mU*mG*mU*mC*mA*mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2195	UUAGUAACCACAGGUU GUGUCACCA	mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU *mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2196	CUUAGUAACCACAGGU UGUGUCACC	mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG *mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2197	CCUUAGUAACCACAGG UUGUGUCAC	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG *mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2198	UCCUUAGUAACCACAG GUUGUGUCA	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA *mG*mU*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2199	GUUUCCUUAGUAACCA CAGGUUGUG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC *mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2200	AGUUUCCUUAGUAACC ACAGGUUGU	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mU*mA*mA*mC *mC*mA*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2201	CAGUUUCCUUAGUAAC CACAGGUUG	mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mU*mA*mA *mC*mC*mA*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2202	GCAGUUUCCUUAGUAA CCACAGGUU	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA *mA*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2203	GGCAGUUUCCUUAGUA ACCACAGGU	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU *mA*mA*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

WV-2204	UGGCAGUUUCCUUAGU AACCACAGG	mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mA*mG *mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2205	AUGGCAGUUUCCUUAG UAACCACAG	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA *mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2206	AGAUGGCAGUUUCCUU AGUAACCAC	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU *mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2207	GAGAUGGCAGUUUCCU UAGUAACCA	mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC *mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2208	GGAGAUGGCAGUUUCC UUAGUAACC	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC *mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2209	UGGAGAUGGCAGUUUC CUUAGUAAC	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU *mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2210	UUGGAGAUGGCAGUUU CCUUAGUAA	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU *mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2211	UUUGGAGAUGGCAGUU UCCUUAGUA	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU *mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2212	AGUUUGGAGAUGGCAG UUUCCUUAG	mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA *mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2213	UAGUUUGGAGAUGGCA GUUUCCUUA	mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC *mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2214	CUAGUUUGGAGAUGGC AGUUUCCUU	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG *mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2215	UCUAGUUUGGAGAUGG CAGUUUCCU	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG *mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2216	UUCUAGUUUGGAGAUG GCAGUUUCC	mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU *mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2217	CAUUUCUAGUUUGGAG AUGGCAGUU	mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA *mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2218	GCAUUUCUAGUUUGGA GAUGGCAGU	mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG *mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2219	AUGGCAUUUCUAGUUU GGAGAUGGC	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU *mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

WV-2220	GAAGAUGGCAUUUCUA GUUUGGAGA	mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA	XXXXXXXX		
WV-2221	AGGAAGAUGGCAUUUC UAGUUUGGA	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA	XXXXXXXX		
WV-2222	AAGGAAGAUGGCAUUU CUAGUUUGG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mU*mC*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG	XXXXXXXX		
WV-2223	CAAGGAAGAUGGCAUU UCUAGUUUG	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXX		
WV-2224	CAUCAAGGAAGAUGGC AUUUCUAGU	mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mC*mA*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXX		
WV-2225	ACAUCAAGGAAGAUGG CAUUUCUAG	mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXX		
WV-2226	AACAUCAAGGAAGAUG GCAUUUCUA	mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU*mA	XXXXXXXX		
WV-2227	CAACAUCAAGGAAGAU GGCAUUUCU	mC*mA*mA*mC*mA*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mU*mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXX		
WV-2228	CUCCAACAUCAAGGAA GAUGGCAUU	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mA*mG*mA*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU	XXXXXXXX		
WV-2229	ACCUCCAACAUCAAGG AAGAUGGCA	mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA	XXXXXXXX		
WV-2230	GUACCUCCAACAUCAA GGAAGAUGG	mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXX		
WV-2231	AGGUACCUCCAACAUC AAGGAAGAU	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mC*mA*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXX		
WV-2232	AGAGCAGGUACCUCCA ACAUCAAGG	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXX		
WV-2233	CAGAGCAGGUACCUCC AACAUCAAG	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXX		
WV-2234	CUGCCAGAGCAGGUAC CUCCAACAU	mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXX		
WV-2235	UCUGCCAGAGCAGGUA CCUCCAACA	mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
		*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXX		

WV-2236	AUCUGCCAGAGCAGGU ACCUCCAAC	mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG *mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2237	AAUCUGCCAGAGCAGG UACCUCCAA	mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mC*mA*mG *mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2238	AAAUCUGCCAGAGCAG GUACCUCCA	mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA *mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2239	GAAAUCUGCCAGAGCA GGUACCUCC	mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC *mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2240	UGAAAUCUGCCAGAGC AGGUACCUC	mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG *mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2241	UUGAAAUCUGCCAGAG CAGGUACCU	mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA *mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2242	CCCGGUUGAAAUCUGC CAGAGCAGG	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG *mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2243	CCAAGCCCGGUUGAAA UCUGCCAGA	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA *mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2244	UCCAAGCCCGGUUGAA AUCUGCCAG	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA *mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2245	GUCCAAGCCCGGUUGA AAUCUGCCA	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG *mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2246	UCUGUCCAAGCCCGGU UGAAAUCUG	mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG *mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2247	UUCUGUCCAAGCCCGG UUGAAAUCU	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG *mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2248	GUUCUGUCCAAGCCCG GUUGAAAUC	mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC *mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2249	AGUUCUGUCCAAGCCC GGUUGAAAU	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC *mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2250	AAGUUCUGUCCAAGCC CGGUUGAAA	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC *mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2251	UAAGUUCUGUCCAAGC CCGGUUGAA	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG *mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

WV-2252	GUAAGUUCUGUCCAAG CCCGGUUGA	mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA *mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2253	GGUAAGUUCUGUCCAA GCCCGGUUG	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA *mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2254	CGGUAAGUUCUGUCCA AGCCCGGUU	mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC *mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2255	UCGGUAAGUUCUGUCC AAGCCCGGU	mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC *mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2256	GUCGGUAAGUUCUGUC CAAGCCCGG	mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU *mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2257	AGUCGGUAAGUUCUGU CCAAGCCCG	mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG *mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2258	CAGUCGGUAAGUUCUG UCCAAGCCC	mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU *mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2259	AAAGCCAGUCGGUAAG UUCUGUCCA	mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA *mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2260	GAAAGCCAGUCGGUAA GUUCUGUCC	mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA *mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2261	GUCACCCACCAUCACC CUCUGUGAU	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC *mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2262	GGUCACCCACCAUCAC CCUCUGUGA	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA *mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2263	AAGGUCACCCACCAUC ACCCUCUGU	mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU *mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2' -O メチル	DMD
WV-2264	CAAGGUCACCCACCAU CACCCUCUG	mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA *mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2265	UCAAGGUCACCCACCA UCACCCUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC *mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2266	CUCAAGGUCACCCACC AUCACCCUC	mC*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC *mC*mA*mU*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2267	CUUGAUCAAGCAGAGA AAGCCAGUC	mC*mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*mA*mG *mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

WV-2268	AUAACUUGAUCAAGCA GAGAAAGCC	mA*mU*mA*mA*mC*mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mC *mA*mG*mA*mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2273	AGUAACAGUCUGAGUA GGAG	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mA*mG*mU *mA*mA*mG*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2274	GAGUAACAGUCUGAGU AGGA	mG*mA*mA*mG*mU*mA*mA*mA*mC*mA*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mA*mG *mU*mA*mA*mG*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2275	AGAGUAACAGUCUGAG UAGG	mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mA*mC*mA*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA *mG*mU*mA*mA*mG*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2276	CAGAGUAACAGUCUGA GUAG	mC*mA*mG*mA*mA*mG*mU*mA*mA*mA*mC*mA*mA*mG*mU*mC*mC*mU*mG *mA*mA*mG*mU*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2277	GUCACCAGAGUAACAG UCUG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mU*mA*mA*mA*mC*mA *mG*mU*mU*mC*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2278	UGUCACCAGAGUAACA GUCU	mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mU*mA*mA*mA*mC *mA*mG*mG*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2279	GUGUCACCAGAGUAAC AGUC	mG*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mU*mA*mA*mA *mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2280	UGUGUCACCAGAGUAA CAGU	mU*mG*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mA*mG*mU*mA *mA*mA*mC*mA*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2281	UUGUGUCACCAGAGUA ACAG	mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mA*mG*mU *mA*mA*mA*mC*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2282	GGUUGUGUCACCAGAG UAAC	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mG*mU*mC*mA*mA*mC*mC*mC*mA*mA*mG*mA *mG*mG*mU*mA*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2283	AGGUUGUGUCACCAGA GUAA	mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mA*mG *mA*mA*mG*mU*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2284	CAGGUUGUGUCACCAG AGUA	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mA*mC*mC*mC*mA *mG*mA*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2285	ACAGGUUGUGUCACCA GAGU	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mA*mC*mC*mC *mA*mG*mA*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2286	CACAGGUUGUGUCACC AGAG	mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mC *mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2287	CCACAGGUUGUGUCAC CAGA	mC*mC*mA*mC*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mU*mC*mA *mC*mC*mC*mA*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD

WV-2288	ACCACAGGUUGUGUCA CCAG	mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mC*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2289	AACCACAGGUUGUGUC ACCA	mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mC*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2290	UAACCACAGGUUGUGU CACC	mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2291	GUAACCACAGGUUGUG UCAC	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2292	AGUAACCACAGGUUGU GUCA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2293	CUUAGUAACCACAGGU UGUG	mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2294	CCUUAGUAACCACAGG UUGU	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2295	UCCUUAGUAACCACAG GUUG	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2296	UUCCUUAGUAACCACA GGUU	mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2297	UUUCCUUAGUAACCAC AGGU	mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2298	GUUUCCUUAGUAACCA CAGG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2299	AGUUUCCUUAGUAACC ACAG	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2300	GCAGUUUCCUUAGUAA CCAC	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2301	GGCAGUUUCCUUAGUA ACCA	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2302	UGGCAGUUUCCUUAGU AACC	mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2303	AUGGCAGUUUCCUUAG UAAC	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD

WV-2304	GAUGGCAGUUUCCUUA GUAA	mC*mA*mU*mC*mC*mA*mG*mU*mU*mC*mC*mU*mU *mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2305	AGAUGGCAGUUUCCUU AGUA	mA*mC*mA*mU*mC*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mC*mC*mU *mU*mA*mG*mU*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2306	GGAGAUGGCAGUUUUCC UUAG	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mC *mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2307	UGGAGAUGGCAGUUUC CUUA	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU *mC*mC*mU*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2308	UUGGAGAUGGCAGUUU CCUU	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU *mU*mC*mC*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2309	UUUGGAGAUGGCAGUU UCCU	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU *mU*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2310	GUUUGGAGAUGGCAGU UUCC	mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG *mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2311	CUAGUUUGGAGAUGGC AGUU	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG *mC*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2312	UCUAGUUUGGAGAUGG CAGU	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG *mG*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2313	AUUUCUAGUUUGGAGA UGGC	mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG *mA*mU*mG*mG*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2314	UGGCAUUUCUAGUUUG GAGA	mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU *mG*mG*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2315	GAUGGCAUUUCUAGUU UGGA	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU *mU*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2316	AGAUGGCAUUUCUAGU UUGG	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG *mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2317	AAGAUGGCAUUUCUAG UUUG	mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA *mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2318	AGGAAGAUGGCAUUUC UAGU	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU *mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2319	AAGGAAGAUGGCAUUU CUAG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU *mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD

WV-2320	CAAGGAAGAUGGCAUU UCUA	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mC*mA*mU*mU*mC*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2321	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2322	ACAUCAAGGAAGAUGG CAUU	mA*mC*mA*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA*mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2323	CAACAUCAAGGAAGAU GGCA	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA*mU*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2324	UCCAACAUCAAGGAAG AUGG	mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2325	CCUCCAACAUCAAGGA AGAU	mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2326	AGGUACCUCCAACAUC AAGG	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2327	CAGGUACCUCCAACAU CAAG	mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2328	AGAGCAGGUACCUCCA ACAU	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2329	CAGAGCAGGUACCUCC AACA	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2330	CCAGAGCAGGUACCUC CAAC	mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2331	GCCAGAGCAGGUACCU CCAA	mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2332	UGCCAGAGCAGGUACC UCCA	mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2333	CUGCCAGAGCAGGUAC CUCC	mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2334	UCUGCCAGAGCAGGUA CCUC	mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2335	AUCUGCCAGAGCAGGU ACCU	mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD

WV-2336	UUGAAAUCUGCCAGAG CAGG	mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA *mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2337	CCCGGUUGAAAUCUGC CAGA	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG *mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2338	GCCCGGUUGAAAUCUG CCAG	mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU *mG*mC*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2339	AGCCCGGUUGAAAUCU GCCA	mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC *mU*mG*mC*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2340	CCAAGCCCGGUUGAAA UCUG	mC*mC*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA *mA*mU*mC*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2341	UCCAAGCCCGGUUGAA AUCU	mU*mC*mC*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA *mA*mA*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2342	GUCCAAGCCCGGUUGA AAUC	mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG *mA*mA*mA*mA*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2343	UGUCCAAGCCCGGUUG AAAU	mU*mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU *mG*mA*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2344	CUGUCCAAGCCCGGUU GAAA	mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU *mU*mG*mA*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2345	UCUGUCCAAGCCCGGU UGAA	mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG *mU*mU*mG*mG*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2346	UUCUGUCCAAGCCCGG UUGA	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG *mG*mU*mU*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2347	GUUCUGUCCAAGCCCG GUUG	mG*mU*mU*mC*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC *mG*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2348	AGUUCUGUCCAAGCCC GGUU	mA*mG*mU*mU*mC*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC *mC*mG*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2349	AAGUUCUGUCCAAGCC CGGU	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mG*mC *mC*mC*mG*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2350	UAAGUUCUGUCCAAGC CCGG	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA*mG *mC*mC*mC*mG*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2351	GUAAGUUCUGUCCAAG CCCG	mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mC*mA*mA *mG*mC*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD

WV-2352	GGUAAGUUCUGUCCAA GCCC	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2353	CAGUCGGUAAGUUCUG UCCA	mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2354	CCAGUCGGUAAGUUCU GUCC	mC*mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2355	CCACCAUCACCCUCUG UGAU	mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2356	CCCACCAUCACCCUCU GUGA	mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2357	CACCCACCAUCACCCU CUGU	mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2358	UCACCCACCAUCACCC UCUG	mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2359	GUCACCCACCAUCACC CUCU	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2360	GGUCACCCACCAUCAC CCUC	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2361	UCAAGCAGAGAAAGCC AGUC	mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*mA*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2362	UUGAUCAAGCAGAGAA AGCC	mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2625	CAAAGAAGAUGGCAUU UCUAGUUUG	mC*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*mC*mA*mA*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	WV-2223 合致マウス標的配列に基づく	DMD
WV-2627	GCAAAGAAGAUGGCAU UUCU	mG*mC*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-942 合致マウス標的配列に基づく	DMD
WV-2628	GCAAAGAAGAUGGCAU UUCU	fG*fC*fA*fA*fA*fA*fG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-1714 合致マウス標的配列に基づく	DMD
WV-2095	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン 51：5F-10OMe-5F 全て-PS	DMD エクソン 51
WV-2096	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン 51：4F-12OMe-4F 全て-PS	DMD エクソン 51

WV-2097	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*mA*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA *mU*mU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン51：3F-140Me- 3F 全て-PS	DMD エクソン51
WV-2098	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA *mU*mU*mU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン51：2F-160Me- 2F 全て-PS	DMD エクソン51
WV-2099	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA *mU*mU*mU*mC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン51：1F-180Me- 1F 全て-PS	DMD エクソン51
WV-2100	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfA*f U*fU*fU*fC*fU	XXXXXOXXXXXXXOXX XXX	エクソン51：6F-80Me- 6F 5PS-1PO-7PS-1PO-5PS	DMD エクソン51
WV-2101	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfU* fU*fU*fC*fU	XXXXOOXXXXXXOOX XXX	エクソン51：6F-80Me- 6F 4PS-2PO-7PS-2PO-4PS	DMD エクソン51
WV-2102	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfU *fU*fC*fU	XXXOOOXXXXXXOOO XXX	エクソン51：6F-80Me- 6F 3PS-3PO-7PS-3PO-3PS	DMD エクソン51
WV-2103	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfUf U*fC*fU	XXOOOOXXXXXXOOO OXX	エクソン51：6F-80Me- 6F 2PS-4PO-7PS-4PO-2PS	DMD エクソン51
WV-2104	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfUfU fC*fU	XOOOOOXXXXXXOOO OOX	エクソン51：6F-80Me- 6F 1PS-5PO-7PS-5PO-1PS	DMD エクソン51
WV-2105	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fUfCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfUfUfUf CfU	OOOOOOXXXXXXOOO OOO	エクソン51：6F-80Me- 6F 6PO-7PS-6PO	DMD エクソン51
WV-2106	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*mG*mG*mC*mA *mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン51：10F-100Me 全て-PS	DMD エクソン51
WV-2107	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*fG*fG*fC*fA *fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン51：100Me-10F 全て-PS	DMD エクソン51
WV-2108	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA *mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン51：6F-140Me 全て-PS	DMD エクソン51
WV-2109	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA *fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン51：140Me-6F 全て-PS	DMD エクソン51
WV-884	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmC*RmU	RRRRRRRRRRRRRRRRR RRR	全て-R；2’-OMe オリゴジストロフィン	
WV-885	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*RmA*SmA*RmG*SmG*RmA*SmA*RmG*SmA*RmU*S mG*RmG*SmC*RmA*SmU*RmU*SmU*RmC*SmU	SRSRSRSRSRSRSRSRS SRS	(SR)9S；2’-OMe オリゴジストロフィン	
WV-886	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*S mG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU	RRRSSSSSSSSSSSSSS RRR	R3S13R3；2’-OMe オリゴ	ジストロフィン

WV-887	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU	SSSRRRRRRRRRRRRRR SSS	S3R13S3；2’-OMe オリゴ	ジストロフィン
WV-888	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*R mG*SmG*SmC*RmA*RmU*RmU*RmC*RmU	RRRRRRSSRSSRSSRRR RRR	R5(SSR)3R5；2’-OMe オリゴ	ジストロフィン
WV-889	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*S mG*RmG*RmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSRRSRRSRRSSS SSS	S5(RRS)3S5；2’-OMe オリゴ	ジストロフィン
WV-890	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*R mG*SmG*RmC*RmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU	RRRSSRRSRRRSRRSS RRR	R3S2R2SR3SR2S2R3；2’-OMe オリゴ	ジストロフィン
WV-891	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*S mG*RmG*SmC*SmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU	SSSRRSSRSSSRSSRR SSS	S3R2S2RS3RS2R2S3；2’-OMe オリゴ	ジストロフィン
WV-892	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmC*SmU	SRRRRRRRRRRRRRRR RRS	SR17S；2’-OMe キメラオリゴ	ジストロフィン
WV-893	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*RmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*S mG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU	RSSSSSSSSSSSSSSS SSR	RS17R；2’-OMe キメラオリゴ	ジストロフィン
WV-894	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU*S mG*RmG*RmC*RmA*SmU*SmU*SmC*RmU	SRSSRRSSRSSRRRSS SSR	GC(R)およびAU(S) 2’-OMe オリゴ	ジストロフィン
WV-895	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*RmG*SmA*RmU*R mG*SmG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmC*SmU	RSRRSSRRSRRSSSRR RRS	GC(S)およびAU(R) 2’-OMe オリゴ	ジストロフィン
WV-896	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*S mG*RmG*RmC*SmA*RmU*SmU*SmC*SmU	SSRRRRRRRRSRRSRS SSS	GA(R)およびCU(S) 2’-OMe オリゴ	ジストロフィン
WV-897	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*RmC*RmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*R mG*SmG*SmC*RmA*SmU*RmU*RmC*RmU	RRSSSSSSSSRSSRSR RRR	GA(S)およびCU(R) 2’-OMe オリゴ	ジストロフィン
WV-1678	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	fG*fG*fC*fC*fA*fA*fA*fC*fC*fU*fC*fG*fG*fC*fU *fU*fA*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	全て2’—F修飾 23	エクソン
WV-1679	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mG*fC*fC*mA*mA*mA*fC*fC*fU*fC*mG*mG*fC*fU *fU*mA*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	2’—Fピリミジン；2’—OMeプリン 23	エクソン
WV-1680	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	fG*fG*mC*mC*fA*fA*fA*mC*mC*mU*mC*fG*fG*mC*mU *mU*fA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	2’—Fプリン；2’—OMeピリミジン 23	エクソン
WV-1681	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*fG*mC*fC*mA*fA*mA*fC*mC*fU*mC*fG*mG*fC*mU *fU*mA*fC*mC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	交互に並ぶ2’—OMe/2’ F 23	エクソン
WV-1682	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mA*fA*fC*fC*fU*fC*fG*fG*fC*mU *mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	2’-OMe/2’-F/2’-OMe ギャップマー 23	エクソン

WV-1683	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	fG*fG*fC*fC*fC*fA*fA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*fU *fU*fA*fC*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	2’ −F/2’ −OMe/2’ −F ギャップマー	エクソン 23
WV-1684	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	fG*fG*fC*fC*fC*mA*mA*mA*fC*fC*mU*fC*fG*fG*fC*mU *mU*mA*fC*fC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	2’ −F (C；G)；2’ −OMe (U；A)	エクソン 23
WV-1685	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mG*mC*mC*fC*fA*fA*fA*mC*mC*fU*mC*mG*mG*mC*fU *fU*fA*mC*mC*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	2’ −F (U；A)；2’ −OMe (C；G)	エクソン 23
WV-1709	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG*fC*fC*fA *fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX		エクソン 51
WV-1710	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*mA *fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX		エクソン 51
WV-1711	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*fG*fG*mC*fA *mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX		エクソン 51
WV-1712	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*fC*mA*fA*mG*fG*mA*fA*mG*fA*mU*fG*mG*fC*mA *fU*mU*fU*mC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX		エクソン 51
WV-1713	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG*fC*mA *mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX		エクソン 51
WV-1714	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA *fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX		エクソン 51
WV-1715	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*fC*mA*mA*fG*fG*mA*mA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*mA *mU*mU*mU*fC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX		エクソン 51
WV-1716	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*mC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*fA*fU*mG*mG*mC*fA *fU*fU*fU*mC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX		エクソン 51
WV-1093	GGCCAAACCTCGGCTT ACCT	G*G*C*C*A*A*A*C*C*T*C*G*G*C*T*T*A*C*C*T XXX	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン 23 全 PS の立体不規則的 DNA 型：WV943 のアナログ	エクソン 23
WV-1094	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mGmGmCmCmAmAmAmCmCmUmCmGmGmCmUmUmAmCmCmU OOO	OOOOOOOOOOOOOOO OOO	WV943 の全 PO 型	エクソン 23
WV-1095	GGCCAAACCTCGGCTT ACCT	G*RG*RC*RC*RA*RA*RA*RC*RC*RT*RC*RG*RG*RC*RT* RT*RA*RC*RC*RT	RRRRRRRRRRRRRRR RRR	エクソン 23 の全 Rp DNA 型 WV943 のアナログ	エクソン 23
WV-1096	GGCCAAACCTCGGCTT ACCT	G*SG*SC*SC*SA*SA*SA*SC*SC*ST*SC*SG*SG*SC*ST* ST*SA*SC*SC*ST	SSSSSSSSSSSSSSS SSS	エクソン 23 の全 Sp DNA 型 WV943 のアナログ	エクソン 23
WV-1097	GGCCAAACCUCGGCTT	G*SG*SC*SC*SA*SmAmAmCmCmUmCmGmGmCT*ST*SA*SC*	SSSSSOOOOOOOOSS	エクソン 23 の立体純粋	エクソン

	ACCT	SC*ST	SSS	的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	23
WV-1098	GGCCAAACCTCGGCTT ACCU	mGmGmCmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC*SG*SmGC*ST*ST*SmA mCmCmU	OOOOSSSOSSSSOSSS OOO	エクソン 23 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	エクソン 23
WV-1099	GGCCAAACCUCGGCTU ACCU	G*SmGC*SmCA*SmAA*SmCC*SmUC*SmGG*SmCT*SmUA*Sm CC*SmU	SOSOSOSOSOSOSOSO SOS	エクソン 23 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	エクソン 23
WV-1100	GGCCAAACCTCGGCUT ACCU	mGG*SmCC*SmAA*SmAC*SmCT*SmCG*SmGC*SmUT*SmAC* SmCmU	OSOSOSOSOSOSOSOS OSO	エクソン 23 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	エクソン 23
WV-1101	GGCCAAACCTCGGCTU ACCU	G*SG*SmCmCA*SA*SmAmCC*ST*SC*SmGmGC*ST*SmUmAC *SC*SmU	SSOOSSOOSSSOOSSO OSS	エクソン 23 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	エクソン 23
WV-1102	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	G*SG*SC*SmCmAmAA*SC*SmCmUmCG*SG*SmCmUmUA*SC* SC*SmU	SSSOOOSSOOOSSOOO SSS	エクソン 23 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	エクソン 23
WV-1103	GGCCAAACCTCGGCUT ACCU	G*SG*SC*SC*SmAmAmAmCC*ST*SC*SmGmGmCmUT*SA*SC *SC*SmU	SSSSOOOOSSSOOOOS SSS	エクソン 23 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	エクソン 23
WV-1104	GGCCAAACCTCGGCTU ACCU	G*SG*SC*SmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC*SmGG*SC*ST*SmU A*SC*SC*SmU	SSSOSSSOSSSOSSSO SSS	エクソン 23 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	エクソン 23
WV-1105	GGCCAAACCUCGGCTT ACCU	mGmGmCmCA*SA*SA*SC*SC*SmUmCmGmGmCT*ST*SA*SC* SC*SmU	OOOOSSSSSOOOOOSS SSS	エクソン 23 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	エクソン 23
WV-1121	GGCCAAACCUCGGCTT ACCT	G*G*C*C*A*mAmAmCmCmUmCmGmGmCT*T*A*C*C*T	XXXXXOOOOOOOOXX XXX	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1097 のアナログ	エクソン 23
WV-1122	GGCCAAACCTCGGCTT ACCU	mGmGmCmCA*A*A*mCC*T*C*G*mGC*T*T*mAmCmCmU	OOOOXXXOXXXXOXXX OOO	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメ	エクソン 23

				ラ型：WV1098 のアナログ
WV-1123	GGCCAAACCUCGGCTU ACCU	G*mG*mC*mCA*mA*mCC*mUC*mG*mCT*mUA*mCC*mU	X0X0X0X0X0X0X0 X0X	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1099 のアナログ
WV-1124	GGCCAAACCTCGGCUT ACCU	mG*mC*mCC*mA*mAC*mCT*mCG*mGC*mUT*mAC*mCmU	OX0X0X0X0X0X0X0X 0X0	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1100 のアナログ
WV-1125	GGCCAAACCTCGGCTU ACCU	G*G*mCmCA*A*mAmCmCT*C*mGmGC*T*mUmAC*C*mU	XX00XX000X00XX0 OXX	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1101 のアナログ
WV-1126	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	G*G*C*mCmAmA*C*mCmUmCG*G*mCmUmUA*C*C*mU	XXX000XX000XX000 XXX	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1102 のアナログ
WV-1127	GGCCAAACCTCGGCUT ACCU	G*G*C*C*mAmAmAmCC*T*C*mGmGmCmUT*A*C*C*mU	XXXX0000XXX0000X XXX	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1103 のアナログ
WV-1128	GGCCAAACCTCGGCTU ACCU	G*G*C*mCA*A*A*mCC*T*C*mGG*C*T*mUA*C*C*mU	XXX0XXX0XXX0XXX0 XXX	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1104 のアナログ
WV-1129	GGCCAAACCUCGGCTT ACCU	mGmGmCmCA*A*A*C*C*mUmCmGmGmCT*T*A*C*C*mU	OOOOXXXXX00000XX XXX	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1105 のアナログ
WV-1130	GGCCAAACCUCGGCUT ACCU	G*G*mCmCmAmAmAmCmCmUC*mGmGC*mUT*A*C*C*mU	XX0000000X00X0X XXX	エクソン 23 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型

				ラ型：WV1106 のアナログ	
WV-1141	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mAmAmCmCmUmCmGmGmCmU*mU*mA*mC *mC*mU	XXXXXOOOOOOOOXX XXX	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe P0/PS キメラ型：WV1097 のアナログ	エクソン 23
WV-1142	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mGmGmCmCmAmA*mA*mCmC*mU*mC*mG*mGmC*mU*mU*mA mCmCmU	OOOOXXXOXXXXOXXX OOO	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe P0/PS キメラ型：WV1098 のアナログ	エクソン 23
WV-1143	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mGmC*mCmA*mAmA*mCmC*mUmC*mGmG*mCmU*mUmA*m CmC*mU	XOXOXOXOXOXOXOXO XOX	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe P0/PS キメラ型：WV1099 のアナログ	エクソン 23
WV-1144	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mGmG*mCmC*mAmA*mAmC*mCmU*mCmG*mGmC*mUmU*mAmC *mCmU	OXOXOXOXOXOXOXOX OXO	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe P0/PS キメラ型：WV1100 のアナログ	エクソン 23
WV-1145	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mG*mCmCmCmA*mA*mAmGmGmU*mC*mGmGmC*mU*mUmAmC *mC*mU	XXOOXXOOOXXOOXXO OXX	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe P0/PS キメラ型：WV1101 のアナログ	エクソン 23
WV-1146	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mG*mC*mCmAmAmA*mC*mCmUmCmG*mG*mCmUmUmA*mC *mC*mU	XXXOOOXXOOOXXOOO XXX	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe P0/PS キメラ型：WV1102 のアナログ	エクソン 23
WV-1147	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mG*mC*mC*mAmAmAmCmC*mU*mC*mGmGmCmUmU*mA*m C*mC*mU	XXXXOOOOXXXOOOOX XXX	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe P0/PS キメラ型：WV1103 のアナログ	エクソン 23
WV-1148	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mG*mC*mCmA*mA*mA*mCmC*mU*mC*mGmG*mC*mU*mU mA*mC*mC*mU	XXXOXXXOXXXOXXXO XXX	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe P0/PS キ	エクソン 23

				メラ型：WV1104 のアナログ	
WV-1149	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mGmGmCmCmCmA*mA*mA*mC*mC*mU*mCmCmGmCmU*mU*mA*mC *mC*mU	OOOOXXXXXOOOOOXX XXX	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe PO/PS キメラ型：WV1105 のアナログ	エクソン 23
WV-1150	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	mG*mC*mC*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mC*mG*mC*mU*mU*mA*mC*m C*mU	XXOOOOOOOOXOOXOX XXX	エクソン 23 の立体不規則的な 2’ OMe PO/PS キメラ型：WV1106 のアナログ	エクソン 23
WV-2733	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	L001*mG*mC*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mG*mC* mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXXX	全て-OMe　全-PS	エクソン 23
WV-2734	GGCCAAACCUCGGCUU ACCUGAAAU	L001*mG*mC*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mG*mC* mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX	全て-OMe　全-PS	エクソン 23
WV-1106	GGCCAAACCUCGGCUT ACCU	G*SG*SmCmCmCmAmAmAmCmCmC*SmGmGC*SmUT*SA*SC*SC *SmU	SSOOOOOOOOSOOSOS SSS	エクソン 23 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：943 のアナログ	エクソン 51
WV-1107	TCAAGGAAGATGGCAT TTCT	T*C*A*A*G*G*A*A*G*A*T*G*G*C*A*T*T*T*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	エクソン 51　全 PS の立体不規則的 DNA 型：WV942 のアナログ	エクソン 51
WV-1108	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmCmU	OOOOOOOOOOOOOOOO OOO	WV942 の全 PO 型	エクソン 51
WV-1109	TCAAGGAAGATGGCAT TTCT	T*RC*RA*RA*RG*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RG*RC*RA* RT*RT*RT*RC*RT	RRRRRRRRRRRRRRRR RRR	エクソン 51 の全 Rp DNA 型 WV942 のアナログ	エクソン 51
WV-1110	TCAAGGAAGATGGCAT TTCT	T*SC*SA*SA*SG*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*SG*SC*SA* ST*ST*ST*SC*ST	SSSSSSSSSSSSSSSS SSS	エクソン 51 の全 Rp DNA 型 WV942 のアナログ	エクソン 51
WV-1111	TCAAGGAAGAUGGCAT TTCT	T*SC*SA*SA*SG*SmGmAmAmGmAmUmUmGmGmCA*ST*ST*ST* SC*ST	SSSSSOOOOOOOOOSS SSS	エクソン 51 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：942 のアナログ	エクソン 51
WV-1112	UCAAGGAAGATGGCAT UUCU	mUmCmAmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SG*SmGC*SA*ST*SmU mUmCmU	OOOOSSSOSSSSOSSS OOO	エクソン 51 の立体純粋的な DNA/2’ OMe キメラ型：942 のアナログ	エクソン 51

WV-1113	TCAAGGAAGATGGCAU TUCU	T*SmCA*SmAG*SmCA*SmAG*SmAT*SmGG*SmCA*SmUT*Sm UC*SmU	SOSOSOSOSOSOSOSO SOS	エクソン51の立体純粋的なDNA/2’ OMeキメラ型：942のアナログ エクソン51
WV-1114	UCAAGGAAGAUGGCAT UTCU	mUC*SmAA*SmGG*SmAA*SmCA*SmUG*SmGC*SmAT*SmUT* SmCmU	OSOSOSOSOSOSOSOS OSO	エクソン51の立体純粋的なDNA/2’ OMeキメラ型：942のアナログ エクソン51
WV-1115	TCAAGGAAGATGGCAU UTCU	T*SC*SmAmAG*SG*SmAmAG*SA*ST*SmGmGC*SA*SmUmUT *SC*SmU	SSOOSSOOSSSOOSSO OSS	エクソン51の立体純粋的なDNA/2’ OMeキメラ型：942のアナログ エクソン51
WV-1116	TCAAGGAAGAUGGCAU TTCU	T*SC*SA*SmAmGmGA*SA*SmGmAmUG*SG*SmCmAmUT*ST* SC*SmU	SSSOOOSSOOOSSOOO SSS	エクソン51の立体純粋的なDNA/2’ OMeキメラ型：942のアナログ エクソン51
WV-1117	TCAAGGAAGATGGCAT TTCU	T*SC*SA*SA*SmGmGmAmAG*SA*ST*SmGmGmCmAT*ST*ST *SC*SmU	SSSSOOOOSSSOOOOS SSS	エクソン51の立体純粋的なDNA/2’ OMeキメラ型：942のアナログ エクソン51
WV-1118	TCAAGGAAGATGGCAU TTCU	T*SC*SA*SmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SmGG*SC*SA*SmU T*ST*SC*SmU	SSSOSSSOSSSOSSSO SSS	エクソン51の立体純粋的なDNA/2’ OMeキメラ型：942のアナログ エクソン51
WV-1119	UCAAGGAAGAUGGCAT TTCU	mUmCmAmAG*SG*SA*SA*SG*SmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST* SC*SmU	OOOOSSSSSOOOOOSS SSS	エクソン51の立体純粋的なDNA/2’ OMeキメラ型：942のアナログ エクソン51
WV-1120	TCAAGGAAGATGGCAT TTCU	T*SC*SmAmAmGmGmAmAmGmAT*SmGmGC*SmAT*ST*ST*SC *SmU	SSOOOOOOOSOOSOS SSS	エクソン51の立体純粋的なDNA/2’ OMeキメラ型：942のアナログ エクソン51
WV-1131	TCAAGGAAGAUGGCAT TTCT	T*C*A*A*G*mGmAmAmGmAmUmGmGmCA*T*T*T*C*T	XXXXXOOOOOOOOXX XXX	エクソン51の立体不規則的なDNA/2’ OMeキメラ型：WV1111のアナログ エクソン51
WV-1132	UCAAGGAAGATGGCAT UUCU	mUmCmAmAG*G*A*mAG*A*T*G*mGC*A*T*mUmUmCmU	OOOOXXXOXXXXOXXX OOO	エクソン51の立体不規則的なDNA/2’ OMeキメラ型：WV1112のアナログ エクソン51

WV-1133	TCAAGGAAGATGGCAU TUCU	T*mCA*mAG*mGA*mAG*mAT*mGG*mCA*mUT*mUC*mU	XOXOXOXOXOXOXOXO X0X	エクソン 51 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1113 のアナログ	エクソン 51
WV-1134	UCAAGGAAGAUGGCAT UTCU	mUC*mAA*mGG*mAA*mGA*mUG*mGC*mAT*mUT*mCmU	OXOXOXOXOXOXOXOX OX0	エクソン 51 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1114 のアナログ	エクソン 51
WV-1135	TCAAGGAAGATGGCAU UTCU	T*C*mAmAG*G*mAmAG*A*T*mGmGC*A*mUmUT*C*mU	XXOOXXOOXXXOOXX0 OXX	エクソン 51 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1115 のアナログ	エクソン 51
WV-1136	TCAAGGAAGAUGGCAU TTCU	T*C*A*mAmGmGA*A*mGmAmUG*G*mCmAmUT*T*C*mU	XXXOOOXXOOOXXOOO XXX	エクソン 51 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1116 のアナログ	エクソン 51
WV-1137	TCAAGGAAGATGGCAT TTCU	T*C*A*A*mGmGmAmAG*A*T*mGmGmCmAT*T*T*C*mU	XXXXOOOOXXXOOOOX XXX	エクソン 51 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1117 のアナログ	エクソン 51
WV-1138	TCAAGGAAGATGGCAU TTCU	T*C*A*mAG*G*A*mAG*A*T*mGG*C*A*mUT*T*C*mU	XXXOXXXOXXXOXXX0 XXX	エクソン 51 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1118 のアナログ	エクソン 51
WV-1139	UCAAGGAAGAUGGCAT TTCU	mUmCmAmAG*G*A*A*G*mAmUmGmGmCA*T*T*T*C*mU	OOOOXXXXXOOOOOXX XXX	エクソン 51 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1119 のアナログ	エクソン 51
WV-1140	TCAAGGAAGATGGCAT TTCU	T*C*mAmAmGmGmAmAmGmAT*mGmGC*mAT*T*T*C*mU	XXOOOOOOOOXOOXOX XXX	エクソン 51 の立体不規則的な DNA/2’ OMe キメラ型：WV1120 のアナログ	エクソン 51

WV-1151	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*mU*mU *mC*mU	XXXXXOOOOOOOOXX XXX	エクソン51の立体不規則的な2’OMe P0/PSキメラ型：WV1111のアナログ	エクソン51
WV-1152	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mUmCmAmAmG*mG*mA*mA*mG*mAmG*mA*mU*mG*mGmC*mA*mU*mU mUmCmU	OOOOXXXOXXXXOXXX OOO	エクソン51の立体不規則的な2’OMe P0/PSキメラ型：WV1112のアナログ	エクソン51
WV-1153	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mCmA*mA*mA*mG*mGmA*mA*mA*mG*mA*mG*mGmC*mA*mU*mU UmC*mU	XOXOXOXOXOXOXOXO XOX	エクソン51の立体不規則的な2’OMe P0/PSキメラ型：WV1113のアナログ	エクソン51
WV-1154	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mUmC*mAmA*mG*mG*mAmA*mGmA*mA*mU*mG*mGmC*mA*mU*mU *mCmU	OXOXOXOXOXOXOXOX OXO	エクソン51の立体不規則的な2’OMe P0/PSキメラ型：WV1114のアナログ	エクソン51
WV-1155	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mU*mG*mGmGmC*mA*mU*mU U*mC*mU	XXOOXXOOXXXOOXXO OXX	エクソン51の立体不規則的な2’OMe P0/PSキメラ型：WV1115のアナログ	エクソン51
WV-1156	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mU*mG*mGmGmA*mA*mA*mG*mA*mG*mG*mC*mA*mU*mU *mC*mU	XXXOOOXXOOOXXOOO XXX	エクソン51の立体不規則的な2’OMe P0/PSキメラ型：WV1116のアナログ	エクソン51
WV-1157	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mA*mG*mGmGmAmAmAmG*mA*mA*mU*mG*mGmGmC*mA*mU*mU U*mC*mU	XXXXOOOOXXXOOOOX XXX	エクソン51の立体不規則的な2’OMe P0/PSキメラ型：WV1117のアナログ	エクソン51
WV-1158	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU*mU*mG*mGmG*mC*mC*mA*mU*mU mU*mU*mC*mU	XXXOXXXOXXXOXXXO XXX	エクソン51の立体不規則的な2’OMe P0/PSキメラ型：WV1118のアナログ	エクソン51

WV-1159	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mUmCmAmAmG*mG*mA*mA*mG*mAmUmGmGmCmA*mU*mU*mU *mC*mU	0000XXXXXOOOOOXX XXX	エクソン 51 の立体不規則的な 2’ OMe PO/PS キメラ型：WV1119 のアナログ	エクソン 51
WV-1160	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mAmAmGmGmAmAmGmAmU*mGmGmC*mAmU*mU*mU*m C*mU	XXOOOOOOOOXOOXOX XXX	エクソン 51 の立体不規則的な 2’ OMe PO/PS キメラ型：WV1120 のアナログ	エクソン 51
WV-1687	AGAAAUGCCAUCUUCC UUGA	rArGrArArArUrGrCrCrArUrCrUrUrCrCrUrUrGrA	OOOOOOOOOOOOOOO OOO	RNA	エクソン 51
WV-2363	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*SmC*SmU	SSRRRRRRRRRRRRRR RSS	エクソン 51：2S-15R-2S	エクソン 51
WV-2364	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*RmU*SmU*SmC*SmU	SSSSRRRRRRRRRRS SSS	エクソン 51：4S-11R-4S	エクソン 51
WV-2365	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSRRRRRRRRSS SSS	エクソン 51：5S-9R-5S	エクソン 51
WV-2366	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU mG*RmG*RmC*RmA*SmU*SmU*SmC*SmU	SOOOOOOOOOOOOOO OOS	エクソン 51：1S-17PO-1S	エクソン 51
WV-2367	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*SmC *SmU	SSOOOOOOOOOOOOO OSS	エクソン 51：2S-15PO-2S	エクソン 51
WV-2368	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*SmU *SmC*SmU	SSSOOOOOOOOOOOO SSS	エクソン 51：3S-13PO-3S	エクソン 51
WV-2369	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*SmU *SmU*SmC*SmU	SSSSOOOOOOOOOOS SSS	エクソン 51：4S-11PO-4S	エクソン 51
WV-2370	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SmU *SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSOOOOOOOOSS SSS	エクソン 51：5S-9PO-5S	エクソン 51
WV-2381	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*mU OOX	XOOOOOOOOOOOOOO 1PS	エクソン 51：1PS-17PO-1PS 立体不規則的	エクソン 51
WV-2382	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*mC*mU OXX	XXOOOOOOOOOOOOO 2PS	エクソン 51：2PS-15PO-2PS 立体不規則的	エクソン 51
WV-2383	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*mU*mC* mU	XXXOOOOOOOOOOOO XXX	エクソン 51：3PS-13PO-3PS 立体不規則的	エクソン 51

WV-2384	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*mU*mC*mU	XXXXOOOOOOOOOOX XXX	エクソン51：4PS-11PO-4PS 立体不規則的	エクソン51
WV-2385	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXOOOOOOOOOXX XXX	エクソン51：5PS-9PO-5PS 立体不規則的	エクソン51
WV-2432	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmAmUmGmGmC*fA*fU*fU* fC*fU	XXXXXXOOOOOOOOXXX XXX	6F-80Me-6F 6PS-7PO-6PS	エクソン51
WV-2433	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*fU*fU*fU *fC*fU	XXXXXOOOOOOOOOXX XXX	5F-100Me-5F 5PS-9PO-5PS	エクソン51
WV-2434	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*fU*fU*f C*fU	XXXXOOOOOOOOOOX XXX	4F-120Me-4F 4PS-11PO-4PS	エクソン51
WV-2435	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*mAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*fU*fC* fU	XXXOOOOOOOOOOOOO XXX	3F-140Me-3F 3PS-13PO-3PS	エクソン51
WV-2436	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*mAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*fC*fU	XXOOOOOOOOOOOOOO OXX	2F-160Me-2F 2PS-15PO-2PS	エクソン51
WV-2437	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*mCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*fU	XOOOOOOOOOOOOOO OOX	1F-180Me-1F 1PS-17PO-1PS	エクソン51
WV-2438	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAmUmGmGmC*SfA *SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOOOOOSSS SSS	6F-80Me-6F 6Sp-7PO-6Sp	エクソン51
WV-2439	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SfU *SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSOOOOOOOOOSS SSS	5F-100Me-5F 5Sp-9PO-5Sp	エクソン51
WV-2440	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*SfU *SfU*SfC*SfU	SSSSOOOOOOOOOOS SSS	4F-120Me-4F 4Sp-11PO-4Sp	エクソン51
WV-2441	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*SfU *SfC*SfU	SSSOOOOOOOOOOOO SSS	3F-140Me-3F 3Sp-13PO-3Sp	エクソン51
WV-2442	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*SfC *SfU	SSOOOOOOOOOOOOO OSS	2F-160Me-2F 2Sp-15PO-2Sp	エクソン51
WV-2443	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SfU *SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SOOOOOOOOOOOOOO OOS	1F-180Me-1F 1Sp-17PO-1Sp	エクソン51
WV-2444	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRRRRRRRRSSS SSS	6F-80Me-6F 6Sp-7Rp-6Sp	エクソン51
WV-2445	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSRRRRRRRRRSS SSS	5F-100Me-5F 5Sp-9Rp-5Sp	エクソン51

WV-2446	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*RmU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSRRRRRRRRRRRRS SSS	4F-120Me-4F 4Sp-11Rp- 4Sp	エクソン 51
WV-2447	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SmA*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*RmU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSRRRRRRRRRRRRRR SSS	3F-140Me-3F 3Sp-13Rp- 3Sp	エクソン 51
WV-2448	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*SfC*SfU	SSRRRRRRRRRRRRRRR RSS	2F-160Me-2F 2Sp-15Rp- 2Sp	エクソン 51
WV-2449	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmC*SfU	SRRRRRRRRRRRRRRRR RRS	1F-180Me-1F 1Sp-17Rp- 1Sp	エクソン 51
WV-2526	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSRRRRRRSSSS SSS	7F-60Me-7F 7Sp-5Rp-7Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2527	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG*RmA*RmU*R mG*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSRRRRSSSSS SSS	8F-40Me-8F 8Sp-3Rp-8Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2528	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmA*RmU*S fG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSRSSSSSSS SSS	9F-20Me-9F 9Sp-1Rp-9Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2529	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfAmGmAmUmGmG*SfC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOOOSSSS SSS	7F-60Me-7F 7Sp-5PO-7Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2530	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG *SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOSSSSS SSS	8F-40Me-8F 8Sp-3PO-8Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2531	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG *SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOSSSSSSS SSS	9F-20Me-9F 9Sp-1PO-9Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2532	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*mA*mG*mA*mU*mG*mG *fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSXXXXXXXSSS SSS	6F-80Me-6F 6Sp-7PS-6Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2533	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRRRRSSSS SSS	A11-OMe 6Sp-7Rp-6Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2534	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSRRRRRSSSSS SSS	A11-OMe 7Sp-5Rp-7Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2535	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*RmA*RmU*R mG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSRRRRSSSSS SSS	A11-OMe 8Sp-3Rp-8Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2536	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*RmU*S mG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSRSSSSSSS SSS	全て-OMe 9Sp-1Rp-9Sp 5Sp	エクソン 51
WV-2537	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG *mC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSXXXXXXXSSS SSS	全て-OMe 6Sp-7PS-6Sp 5Sp	エクソン 51

WV-2538	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mU*mG*mC* mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXXX	C6 アミノリンカーを伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2578	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod013L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mC*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびラウリン酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2579	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod014L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mC*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびミリスチン酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2580	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod005L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびパルミチン酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2581	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびステアリン酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2582	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod016L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびオレイン酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2583	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod017L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびリノール酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2584	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod018L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびアルファ-リノレン酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2585	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod019L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびガンマ-リノレン酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2586	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod006L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびDHAを伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2587	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod020L001*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 およびツルビナル酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2588	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod021*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mG*mA*mU*mG*m G*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXXX	C6 およびジリノール酸を伴うドリサペルセン	エクソン51
WV-2660	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mC*mAmAmGmAmUmGmCmC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	XXXXXXOOOOOOOXXX XXX	全て-OMe 6PS-7PO-6PS	エクソン51
WV-2661	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mAmGmAmUmGmCmC*mA*mU*m U*mU*mC*mU	XXXXXXXOOOOOXXXX XXX	全て-OMe 7PS-5PO-7PS	エクソン51
WV-2662	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mA*mGmAmUmG*mC*mA*mU* *mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXOOOOXXXXX XXX	全て-OMe 8PS-3PO-8PS	エクソン51

WV-2663	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mC*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXOXXXXXX XXX	全て-OMe 9PS-1PO-9PS	エクソン51
WV-2664	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmC*SmC*SmAmAmGmAmUmGmGmC*SmA*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSOOOOOOSSS SSS	全て-OMe 6Sp-7PO-6Sp	エクソン51
WV-2665	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmC*SmC*SmA*SmAmGmAmUmGmGmC*SmC*SmA*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSOOOOOSSSS SSS	全て-OMe 7Sp-5PO-7Sp	エクソン51
WV-2666	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmC*SmC*SmA*SmGmAmUmGmC*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSOOOSSSSS SSS	全て-OMe 8Sp-3PO-8Sp	エクソン51
WV-2667	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmC*SmC*SmA*SmC*SmAmUmU*SmG*SmC*SmC*SmA*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSOSSSSSS SSS	全て-OMe 9Sp-1PO-9Sp	エクソン51
WV-2668	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*mAmGmAmUmGmC*fC*fA*fU*f U*fU*fC*fC*fU	XXXXXXXOOOOOXXXX XXX	7F-6OMe-7F 7PS-5PO-7PS	エクソン51
WV-2669	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmC*fG*fC*fA*fU *fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXX XXX	8F-4OMe-8F 8PS-3PO-8PS	エクソン51
WV-2670	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mAmU*fG*fG*fC*fC*fA* fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXOXXXXXX XXX	9F-2OMe-9F 9PS-1PO-9PS	エクソン51
WV-2737	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmA*RmUmGmGmC*S fA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOORROOOSSS SSS		DMD
WV-2738	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmC*RmA*RmU*RmGmG mC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOORRRROOSSS SSS		エクソン51
WV-2739	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmA*RmC*RmA*RmU*RmG *RmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSORRRRROSSS SSS		エクソン51
WV-2740	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*RmGmAmUmC*RmG *RmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRROOORRSSS SSS		エクソン51
WV-2741	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmAmGmAmUmGmC*RmC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSROOOOORSSS SSS		エクソン51
WV-2742	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmGmAmUmGmC*SmG *SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOSSSSS SSS		エクソン51
WV-2743	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmAmGmAmUmGmC*SmC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOOOSSSS SSS		エクソン51
WV-2744	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*S mG*SmG*SmC*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSSSSSSSS SSS		エクソン51

WV-2745	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAfU*SmGmG*SfC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOOSOSSSS SSS		エクソン51
WV-2746	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*RmG*RmA*RfU*S mG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRRRRRSRSSSS SSS		エクソン51
WV-2747	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfAfAmGmAfU*SmGmG*SfC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOOSOSSSS SSS		エクソン51
WV-2748	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfA*RfA*RmG*RmA*RfU*S mG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRRRRRSRSSSS SSS		エクソン51
WV-2749	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAmGmAmUmGmG*SfC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOOOSSSS SSS		エクソン51
WV-2750	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSRRRRRRSSSS SSS		エクソン51
WV-2791	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*RmC*SfA*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRRRRSSS SSS		エクソン51
WV-2792	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*RmG*RmA*RmU*R mG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSRRRRRRSSSS SSS		エクソン51
WV-2793	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG*RmA*RmU*R mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSRRRRSSSSS SSS		エクソン51
WV-2794	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmA*RmU*S fG*SfG*SfC*SfC*SfA*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSRSSSSSS SSS		エクソン51
WV-2795	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG *SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSOOOSSSSS SSS		エクソン51
WV-2796	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG *SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSOSSSSSS SSS		エクソン51
WV-2797	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mG*mA*mU*mG*mG*fC*fA *fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2526 に基づくランダマー (randomer)	DMD
WV-2798	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mG*mA*mU*mG*fG*fC*fA *fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2527 に基づくランダマー	DMD
WV-2799	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*fA *fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2528 に基づくランダマー	DMD

WV-2800	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*mA*mA*mU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2750 に基づくランダマー	DMD エクソン 51
WV-2801	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-に基づくランダマー2791	DMD エクソン 51
WV-2802	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2792 に基づくランダマー	DMD エクソン 51
WV-2803	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*mG*mA*mU*mG*mG*fC*fC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2793 に基づくランダマー	DMD エクソン 51
WV-2804	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2794 に基づくランダマー	DMD エクソン 51
WV-2805	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXOOOXXXXX XXX	WV-2795 に基づくランダマー	DMD エクソン 51
WV-2806	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXOXXXXX XXX	WV-2796 に基づくランダマー	DMD エクソン 51
WV-2807	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod024L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXXX	全て-OMe 全-PS TriGlcNAc 複合体化 WV942 C6 PS	エクソン 51
WV-2808	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod026L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXXX	全て-OMe 全-PS トリアルファマンノース複合体化 WV942 C6 PS	エクソン 51
WV-2812	UCAAGGAAGATGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mA*BrdU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	中心部に WV-1714 に基づく BrdU	DMD エクソン 51
WV-2813	UCAAGGAAGATGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mA*BrdU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	中心部に WV-2528 および WV-2799 に基づくランダマーBrdU	DMD エクソン 51
WV-2814	UCAAGGAAGATGGCAU UUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA*BrdU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	中心部に WV-942 に基づく BrdU	DMD エクソン 51
WV-3017	UCAAGGAAGATGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmABrdUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOSSSSS SSS	中間部に WV-2530 に基づく BrdU	エクソン 51
WV-3018	UCAAGGAAGATGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmABrdUmG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXX XXX	中間部に WV-2530 に基づくランダマー、BrdU	エクソン 51
WV-3019	UCAAGGAAGATGGCAU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmABrdUmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOOOOOSSS	中間部に WV-2438 に基づく	エクソン

	UUCU	fA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSS	く BrdU	51
WV-3020	UCAAGGAAGATGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmABrdUmGmGmC*fA*fU*f U*fU*fC*fU	XXXXXOOOOOOOXXX XXX	中間部に WV-2438 に基づくランダマー、BrdU	エクソン51
WV-3022	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAmUmGmGm C*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOOOOOOOSS SSSS	WV-2438 に基づく；C6 PS；支持体上；複合体化に使用される	DMD
WV-3023	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAm UmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOOOOOOOS SSSSS	WV-2438 に基づく；ステアリン酸 C6 PS と複合体化される	DMD
WV-3024	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAm UmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOOOOOOOS SSSSS	WV-2438 に基づく；DHA C6 PS と複合体化される	DMD
WV-3025	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUm G*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSSSOOOSSSS SSSS	WV-2530 に基づく；C6 PS；支持体上；複合体化に使用される	DMD
WV-3026	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*Sm GmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSSOOOSSS SSSSS	WV-2530 に基づく；ステアリン酸 C6 PS と複合体化される	DMD
WV-3027	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*Sm GmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSSOOOSSS SSSSS	WV-2530 に基づく；DHA C6 PS と複合体化される	DMD
WV-3028	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmGmG*S fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOOSSSS SSS	WV-2529 に基づく、8 番目と 9 番目の nt の間の PO が、PS に転換	DMD
WV-3029	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	WV-1714 に基づく；立体不規則的；C6 PS；支持体上	DMD
WV-3030	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	WV-1714 に基づく；立体不規則的；ステアリン酸 C6 PS と複合体化される	DMD
WV-3031	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod006L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	WV-1714 に基づく；立体不規則的；DHA C6 PS と複合体化される	DMD
WV-3032	UCAAGGAAGAUGGCAU	Mod020L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*	OXXXXXXXXXXXXXX	WV-1714 に基づく；立体	DMD

	UUCU	mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXX	不規則的；ツルビナル酸 C6 PS と複合体化される
WV-3033	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod019L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	WV-1714 に基づく；立体 不規則的；ガンマ-リノ レン酸 C6 PS と複合体化 される
WV-3034	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG*fG*fC* fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXOOOXXXX XXXX	WV-2530 に基づく；立体 不規則的；C6 PS；支持 体上
WV-3035	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG* fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXOOOXXX XXXXX	WV-2530 に基づく；立体 不規則的；ステアリン酸 C6 PS と複合体化される
WV-3036	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod006L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG* fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXOOOXXX XXXXX	WV-2530 に基づく；立体 不規則的；DHA C6 PS と 複合体化される
WV-3037	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod020L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG* fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXOOOXXX XXXXX	WV-2530 に基づく；立体 不規則的；ツルビナル酸 C6 PS と複合体化される
WV-3038	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod019L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmAmUmG* fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXXOOOXXX XXXXX	WV-2530 に基づく；立体 不規則的；ガンマ-リノ レン酸 C6 PS と複合体化 される
WV-3039	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmA*mUmGmGmC*fA*fU*fU *fU*fC*fU	XXXXXOOOXOOOXXX XXX	WV-2737 のランダマー； WV-2438 に基づく；コア 中に Rp/PO を伴う	DMD エクソン 51
WV-3040	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fG*fG*mAmAmG*mA*mU*mGmGmC*fA*fU* fU*fU*fC*fU	XXXXXOOXXXOOXXX XXX	WV-2738 のランダマー； WV-2438 に基づく；コア 中に Rp/PO を伴う	DMD エクソン 51
WV-3041	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fG*fG*mAmA*mG*mA*mU*mG*mGmC*fA*f U*fU*fU*fC*fU	XXXXXOXXXXXOXXX XXX	WV-2739 のランダマー； WV-2438 に基づく；コア 中に Rp/PO を伴う	DMD エクソン 51
WV-3042	UCAAGGAAGAUGGCAU	fU*fC*fA*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mGmAmUmG*mG*mC*fA*fU	XXXXXXXXOOOXXXXX	WV-2740 のランダマー；	DMD エク

	UUCU	*fU*fU*fC*fU	XXX	WV-2438 に基づく；コア中に Rp/P0 を伴う	ソン 51
WV-3043	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mAmGmAmUmGmG*mC*fA*fU*f U*fU*fC*fU	XXXXXXXOOOOOXXXX XXX	WV-2741 のランダマー；WV-2438 に基づく；コア中に Rp/P0 を伴う	DMD エクソン 51
WV-3044	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mGmAmUmG*mG*mC*fA*fU *fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXX XXX	WV-2742 のランダマー；WV-2438 に基づく；コア中に Sp/P0 を伴う	DMD エクソン 51
WV-3045	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mAmGmAmUmGmG*mC*fA*fU*f U*fU*fC*fU	XXXXXXXOOOOOXXXX XXX	WV-2743 のランダマー；WV-2438 に基づく；コア中に Sp/P0 を伴う	DMD エクソン 51
WV-3046	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmAfU*mGmG*fC*fA*fU*f U*fU*fC*fU	XXXXXXOOOOXOXXXX XXX	WV-2745 のランダマー；WV-2444 に基づく；コア中に Sp/P0；コア中に追加の fU fC を伴う	DMD エクソン 51
WV-3047	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA *fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2746 のランダマー；WV-2444 に基づく；コア中に Sp/Rp；コア中に追加の fU fC を伴う	DMD エクソン 51
WV-3048	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fAfAmGmAfU*mGmG*fC*fA*fU*f U*fU*fC*fU	XXXXXXOOOOXOXXXX XXX	WV-2747 のランダマー；WV-2444 に基づく；コア中に Sp/P0；左のウィング上に mGmG を伴い、コア中に追加の fA fA fU fC を伴う	DMD エクソン 51
WV-3049	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA *fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2748 のランダマー；WV-2444 に基づく；コア中に Sp/Rp；左のウィング上に mGmG を伴い、コア中に追加の fA fA fU fC を伴う	DMD エクソン 51
WV-3050	UCAAGGAAGAUGGCAU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX	WV-2745/2746 のランダ	DMD エク

	UUCU	*fU*fU*fU*fC*fU	XXX	マーの全てPS型；WV-2444に基づく；コア中にfU fCを伴う	ソン51
WV-3051	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA*fU*mG*mC*fC*fA *fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	WV-2747/2748のランダマーの全てPS型；WV-2444に基づく；コア中にSp/PO；左のウィングング上にmGmGを伴い、コア中に追加のfA fA fU fCを伴う	DMD エクソン51
WV-3052	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mGmAmUmG*mC*fC*fA*fU *fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXX XXX	WV-2530に基づく；全ての2’ＦＧを2’Ome Ｇと置換	DMD エクソン51
WV-3053	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mGmAfUmG*mC*fC*fA*fU *fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOXXXXX XXX	WV-2107に基づく；5’上に4個の2’－Ｆ；3’上に7個の2’－Ｆ；中心部に2’ＦＵ	DMD エクソン51
WV-3054	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fC*fA *fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	全てPS；WV-2530/2529に基づく；全ての2’ＦＧを2’Ome Ｇと置換	DMD エクソン51
WV-3055	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*mC*fC*fA *fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	全てPS；WV-2107に基づく；5’上に4個の2’－Ｆ；3’上に7個の2’－Ｆ；中心部に2’ＦＵ	DMD エクソン51
WV-3056	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fAfAmGmA*fU*mGmG*fC*fA*fU* fU*fU*fC*fU	XXXXXXOOOXXOXXXX XXX	WV-2747に基づく；中心部においてＡとＵの間に追加のPSを伴う	DMD エクソン51
WV-3057	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA*fU*mG*mG*mC*fC*fA *fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	全てPS型；WV-2747に基づく；中心部においてＡとＵの間に追加のPSを伴う	DMD エクソン51
WV-3058	UCAAGGAAGAUGGCAU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX	WV-1716に基づく；全て	DMD エク

	UUCU	*fU*fU*fU*fC*fU	XXX	のmCがfCへと転換されるエクソン51	
WV-3059	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*mGmAmUmGmG*fC*fA*fU* fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXOOOOXXXX XXX	WV-2529に基づくランダマー；mGとして全てG；AとGの間に追加のPSを伴う	DMD エクソン51
WV-3060	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*mGmAfU*mGmG*fC*fA*fU *fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXOOXOXXXX XXX	ランダマー；コア中にSp/PO；左のウィング上にmGmGを伴い、コア中に追加のfA fA fU fCを伴う	DMD エクソン51
WV-3061	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mA*mGmAfU*mGmG*fC*fA*fU *fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXOOXOXXXX XXX	WV-2107に基づく；5’上に4個の2’-F；3’上に7個の2’-F；中心部に2’FU	DMD エクソン51
WV-3070	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmAmGmAmU:mGmGmC*Sf A*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOODOOSSS SSS	WV-2438に基づく、ヌクレオチド11の後ろにPS2を伴う	エクソン51
WV-3071	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmA:mGmA:mUmG:mGmC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSODODODOSSS SSS	WV-2438に基づく、ヌクレオチド8、10、12の後ろにPS2を伴う	エクソン51
WV-3072	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA:mAmG:mAmU:mGmG:mC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSDODODODSSS SSS	WV-2438に基づく、ヌクレオチド7、9、11、13の後ろにPS2を伴う	エクソン51
WV-3073	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA:mAmGmAmU:mGmG:mC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSDOOODODSSS SSS	WV-2438に基づく、ヌクレオチド7、10、13の後ろにPS2を伴う	エクソン51
WV-3074	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA*S fU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOOOODOOSSS SSS	WV-2438に基づく、ヌクレオチド11の後ろにPS2を伴う；5’ウィング上の2個のSfG *が、fG-PS2へと転換される	エクソン51

WV-3075	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:mAmAmGmAmU:mGmCmC*SfA*S fU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOOOODOOSSS SSS	WV-2438 に基づく、ヌクレオチド 11 の後ろに PS2 を伴う；5’ウィング上の 2 個の SfG *が、mG-PS2 へと転換される	エクソン 51
WV-3076	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAmGmAmU:mGmG*Sf C*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOODOSSSS SSS	WV-2749 に基づく、ヌクレオチド 11 の後ろに PS2 を伴う	エクソン 51
WV-3077	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:fA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*S fA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOOODOSSSS SSS	WV-2749 に基づく、ヌクレオチド 11 の後ろに PS2 を伴う；5’ウィング上の 2 個の SfG *が、fG-PS2 へと転換される	エクソン 51
WV-3078	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SmAmGmAmU:mGmG*SfC*S fA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOOODOSSSS SSS	WV-2749 に基づく、ヌクレオチド 11 の後ろに PS2 を伴う；5’ウィング上の 2 個の SfG *が、mG-PS2 へと転換される	エクソン 51
WV-3079	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmU:mG*Sf G*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOODSSSSS SSS	WV-2530 に基づく、ヌクレオチド 11 の後ろに PS2 を伴う	エクソン 51
WV-3080	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mA:mU:mG* SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSDDDSSSSS SSS	WV-2530 に基づく、ヌクレオチド 9、10、11 の後ろに PS2 を伴う	エクソン 51
WV-3081	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mAmU:mG*S fG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSDODSSSSS SSS	WV-2530 に基づく、ヌクレオチド 9、11 の後ろに PS2 を伴う	エクソン 51
WV-3082	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*S fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSSOODSSSSS SSS	WV-2530 に基づく、ヌクレオチド 11 の後ろに PS2 を伴う；5’ウィング上の 2 個の SfG *が、fG-PS2 へと転換される	エクソン 51

WV-3083	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*S fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSSOODSSSSS SSS	WV-2530 に基づく、ヌクレオチド 11 の後ろに PS2 を伴う；5’ ウィング上の 2 個の SfG *が、mG-PS2 へと転換される	エクソン 51
WV-3084	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 PO およびステアリン酸を伴う WV942	エクソン 51
WV-3085	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod019L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 PO およびガンマ-リノレン酸を伴う WV942	エクソン 51
WV-3086	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod020L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 PO およびツルビナール酸を伴う WV942	エクソン 51
WV-3087	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	ODXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 PS2 およびステアリン酸を伴う WV942	エクソン 51
WV-3088	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod019L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	ODXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 PS2 およびガンマ-リノレン酸を伴う WV942	エクソン 51
WV-3089	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod020L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	ODXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 PS2 およびツルビナール酸を伴う WV942	エクソン 51
WV-3113	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA* SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDOOOODOOSSS SSS	WV-3074 のバリアント。WV-3074 においてランダマーPS が存在した	エクソン 51
WV-3114	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:mAmAmGmAmU:mGmGmC*SfA* SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDOOOODOOSSS SSS	WV-3075 のバリアント。WV-3075 においてランダマーPS が存在した	エクソン 51
WV-3115	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA*SmAmGmAmU:mGmC*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSOOODOSSSS SSS	WV-3077 のバリアント。WV-3077 においてランダマーPS が存在した	エクソン 51
WV-3116	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fA*SmAmGmAmU:mGmC*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSOOODOSSSS SSS	WV-3078 のバリアント。WV-3078 においてランダマーPS が存在した	エクソン 51
WV-3117	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA*SfA*SmGmAmU:mC*SfG* SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSSOODSSSSS SSS	WV-3082 のバリアント。WV-3082 においてランダマーPS が存在した	エクソン 51

WV-3118	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG* SfC*SfA*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSSOODSSSSS SSS	WV-3083 のバリアント。 WV-3083 においてランダマーPS が存在した	エクソン51
WV-3120	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmUmG*S fG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOOSSSSS SSS	9F-30Me-8F 9Sp-2PO-8Sp	エクソン51
WV-3121	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mAmUmG*fG*fC*fA*f U*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXOOXXXXX XXX	9F-30Me-8F 9PS-2PO-8PS、WV-3120 のランダマー型	エクソン51
WV-3152	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SmUfG*SmG fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSOSOSOSOSSS SSS	WV-2438 修飾された	DMD
WV-3153	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGfA*SmUfG*S mG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOSOSSSSS SSS	WV-2529 修飾された	DMD
WV-3357	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*m C*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXXXX XXXX	C6 PO リンカーを伴うWV942	エクソン51
WV-3358	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU *SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSOSOSSSS SSSS	C6 PO リンカーを伴うWV2531	エクソン51
WV-3359	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod013L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 アミン PO リンカー、ラウリン酸を伴うWV942	エクソン51
WV-3360	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG *SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSOSOSSS SSSSS	C6 アミン PO リンカー、ラウリン酸を伴うWV2531	エクソン51
WV-3361	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod014L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG *SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfC*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSOSOSSS SSSSS	C6 アミン PO リンカー、ミリスチン酸を伴うWV2531	エクソン51
WV-3362	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod005L001fU*SfC*SfA*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG *SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfC*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSOSOSSS SSSSS	C6 アミン PO リンカー、パルミチン酸を伴うWV2531	エクソン51
WV-3363	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG *SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfC*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSOSOSSS SSSSS	C6 アミン PO リンカー、ステアリン酸を伴うWV2531	エクソン51
WV-3364	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG *SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfC*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSOSOSSS SSSSS	C6 アミン PO リンカー、ツルビナル酸を伴うWV2531	エクソン51

				WV2531	
WV-3365	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod027L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG *SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSSOSSSSS SSSS	C6 アミン PO リンカー、モノスルホンアミドを伴うWV2531	エクソン51
WV-3366	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod029L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG *SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSSOSSSSS SSSS	C6 アミン PO リンカー、トリスルホンアミドを伴うWV2531	エクソン51
WV-3463	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAfG*SmAfU*SmGfGfC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSOSOSOSOOSSS SSS	中間部において、WV-3152、2’ f-U および Sp を修飾	エクソン51
WV-3464	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAfU*SmG*S mG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSOSSSSSS SSS	中間部において、WV-3153、2’ f-U および Sp を修飾	エクソン51
WV-3465	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAfU*SmG *SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOSOSSSSS SSS	中間部において、WV-2531、2’ f-U および Sp を修飾	エクソン51
WV-3466	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAfU*SmGmG *SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOSOSOSSSS SSS	中間部において、WV-3028、2’ f-U および Sp を修飾	エクソン51
WV-3467	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAfU*SmG fG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOSOSOSSSS SSS	中間部において、WV-3120、2’ f-U および Sp を修飾	エクソン51
WV-3468	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*mAmAmGmAfU*SmGmG*SfC* SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSXOOOOSOSSSS SSS	中間部において、WV-3046、2’ f-U および Sp を修飾	エクソン51
WV-3469	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG*SmA*SfU*S mG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSSSSSSSSS SSS	中間部において、WV-3047、2’ f-U および Sp を修飾	エクソン51
WV-3470	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfUfG*SmG fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSOSOSSSS SSS	中間部のU上に2’F；WV-3152上で修飾される	DMD
WV-3471	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfUmGmGfC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSOOOSSS SSS	中間部のU上に2’F；WV-3152上で修飾される	DMD

WV-3472	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfU*SmGmG fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSSOOSSS SSS	中間部のU上に2'F； WV-3152上で修飾される	DMD
WV-3473	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmG fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSSOOSSS SSS	中間部のU上に2'F； WV-3152上で修飾される	DMD
WV-3506	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSS SSS	WV-3472上で修飾される；fA（10番目のnt）とfU（11番目のnt）の間のPOリンカーは除く	エクソン51
WV-3507	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC *SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSS SSS	WV-3473上で修飾される；mA（10番目のnt）とfU（11番目のnt）の間のPOリンカーは除く	エクソン51
WV-3508	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfU*SmGmG fC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSSOOSOS SSS	WV-3472上で修飾される；fA（15番目のnt）とfU（16番目のnt）の間のPOリンカーは除く	エクソン51
WV-3509	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmG fC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSSOOSOS SSS	WV-3473上で修飾される；fA（15番目のnt）とfU（16番目のnt）の間のPOリンカーは除く	エクソン51
WV-3510	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC *SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSS SSS	WV-3472上で修飾される；15番目のnt上のmAは除くk	エクソン51
WV-3511	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC *SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSSS SSS	WV-3473上で修飾される；15番目のnt上のmAは除くk	エクソン51
WV-3512	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC *SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSOS SSS	WV-3472上で修飾される；fA（10番目のnt）とfU（11番目のnt）の間のPOリンカーは除く；15番目のnt上のmA、およびmA（15番目のnt）と	エクソン51

WV-3513	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC *SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSOS SSS	WV-3472 上で修飾されるシーケンス；mA（10番目のnt）とfU（11番目のnt）の間のPOリンカーは除く；15番目のnt上のmA、およびmA（15番目のnt）とfU（16番目のnt）の間のPO	エクソン51
WV-3514	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC *SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSOS SSS	WV-3472 上で修飾されるシーケンス；fA（10番目のnt）とfU（11番目のnt）の間のPOリンカーは除く；fA（15番目のnt）とfU（16番目のnt）の間のPO	エクソン51
WV-3515	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC *SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOOSOOSOS SSS	WV-3472 上で修飾されるシーケンス；mA（10番目のnt）とfU（11番目のnt）の間のPOリンカーは除く；fA（15番目のnt）とfU（16番目のnt）の間のPO	エクソン51
WV-3516	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU* fU*fU*fC*fU	XXXXXXOXOXOXOXXX XXX	WV-3152 のランダマー型	エクソン51
WV-3517	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod030fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC* fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXOXOXOXX XXXX	POリンカー、ラウリン酸を伴う	エクソン51
WV-3518	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod031fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC* fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXOXOXOXX XXXX	POリンカー、ミリスチン酸を伴う	エクソン51
WV-3519	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod032fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC* fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXOXOXOXX XXXX	POリンカー、パルミチン酸を伴う	エクソン51

WV-3520	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod033fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA fA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXOXOXOXX XXXX	PO リンカー、ステアリン酸を伴う	エクソン51
WV-3543	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod013L001fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OOSSSSSSOSOSSOOS SSSSS	WV-3473、ラウリン酸、C6 PO リンカー	エクソン51
WV-3544	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod005L001fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OOSSSSSSOSOSSOOS SSSSS	WV-3473、パルミチン酸、C6 PO リンカー	エクソン51
WV-3545	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OOSSSSSSOSOSSOOS SSSSS	WV-3473、ステアリン酸、C6 PO リンカー	エクソン51
WV-3546	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod020L001fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OOSSSSSSOSOSSOOS SSSSS	WV-3473、ツルビナル酸、C6 PO リンカー	エクソン51
WV-3547	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod027L001fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、モノスルホンアミド、C6 PO リンカー	エクソン51
WV-3548	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod029L001fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、トリスルホンアミド、C6 PO リンカー	エクソン51
WV-3549	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod030fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、ラウリン酸、PO リンカー	エクソン51
WV-3550	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod032fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、パルミチン酸、PO リンカー	エクソン51
WV-3551	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod033fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、ステアリン酸、PO リンカー	エクソン51
WV-3552	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod020L001*fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OXSSSSSSOSOSSOOS SSSSS	WV-3473、ツルビナル酸、C6 PS リンカー	エクソン51
WV-3553	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod005L001*fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OXSSSSSSOSOSSOOS SSSSS	WV-3473、パルミチン酸、C6 PS リンカー	エクソン51
WV-3554	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod014L001fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	OOSSSSSSOSOSSOOS SSSSS	WV-3473、ミリスチン酸、C6 PO リンカー	エクソン51
WV-3555	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod030*fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	XSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、ラウリン酸 PSリンカー	エクソン51
WV-3556	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod032*fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	XSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、パルミチン酸 PSリンカー	エクソン51
WV-3557	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod033*fU*sfC*sfA*sfA*sfG*sfG*SmAfA*SmGmA*sfU*sSmGmGfC*sfA*sfU*sfU*sfU*sfC*sfU	XSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、ステアリン酸 PSリンカー	エクソン51

WV-3558	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod033*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC *fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOXOXOXOXX XXXX	PS リンカー、ステアリン酸リンカーを伴う	エクソン51
WV-3559	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod020L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*m GfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OOXXXXXXOXOXOXOX XXXXX	C6 アミン PO リンカー、ツルビナル酸を伴う	エクソン51
WV-3560	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod020L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG* mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXOXOXOXOX XXXXX	C6 アミン PS リンカー、ツルビナル酸を伴う	エクソン51
WV-3753	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU* SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、C6 PS リンカー	エクソン51
WV-3754	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*S mGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、C6 PO リンカー	エクソン51
WV-3812	GCCAACUGGGAGCUGG AGCGCACCAACCAG	rGrCrCrArArCrUrGrGrGrArGrCrUrGrGrArGrCrGrCrA rCrCrArArCrCrArG	000000000000000 OOOOOOOOOOO	相補的 RNA	MSTN
WV-3820	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*f A*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOXOXOXOXX XXXX	WV-3516、C6 PS リンカー	エクソン51
WV-3821	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA *fU*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXOXOXOXOXX XXXX	WV-3516、C6 PO リンカー	エクソン51
WV-3855	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG* mGfC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXOXOXOXOX XXXXX	WV-3516、C6 PS リンカー、ステアリン酸	エクソン51
WV-3856	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*m GfC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	OOXXXXXXOXOXOXOX XXXXX	WV-3516、C6 PO リンカー、ステアリン酸	エクソン51
WV-3975	CCUUCCCUGAAGGUUC CUCC	fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*GmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC *fU*fC*fC	XXXXXXOXOOXOOXXX XX	陰性対照	NA
WV-3976	CCUUCCCUGAAGGUUC CUCC	L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*GmAfA*mGmGfU*fU*f C*fC*fU*fC*fC	OXXXXXXOXOOXOOXX XXXX	陰性対照	NA
WV-3977	CCUUCCCUGAAGGUUC CUCC	Mod020L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*GmAfA*mGmGf U*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OOXXXXXXOXOOXOOX XXXXX	陰性対照	NA
WV-3978	CCUUCCCUGAAGGUUC CUCC	fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*f C*fU*fC*fC	XXXXXXOXOOXOOXXX XX	陰性対照	NA
WV-3979	CCUUCCCUGAAGGUUC CUCC	L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU* fC*fC*fU*fC*fC	XXXXXXXOXOOXOOXX XXXX	陰性対照	NA
WV-3980	CCUUCCCUGAAGGUUC CUCC	Mod020L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmG fU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OOXXXXXXOXOOXOOX XXXXX	陰性対照	NA

WV-4106	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGm A*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSOSOSSOOS SSSSS	WV-3473、C6 PS リンカー、ステアリン酸	エクソン 51
WV-4107	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	Mod015L001*SfU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmG mA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSOSOSSOOS SSSSS	WV-3473、Sp 立体純粋 C6 リンカー、ステアリン酸	DMD
WV-4191	UCAAGGAAGAUGGCAU UUCU	L001 * SfU * SfC * SfA * SfA * SfG * SfG * SmAfA * SmGmA * SfU * SmGmGfC * SfA * SfU * SfU * SfC * SfU	SSSSSSSOSOSSOOSS SSSS	WV-3473、C6 および Sp 立体純粋リンカー	DMD
WV-4231	UCAAGGAAGAUGGCAU UUC	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmG fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC	SSSSSSOSOSSOOSSS SS	WV-3473 に基づく、3’上に n-1	DMD
WV-4232	UCAAGGAAGAUGGCAU UU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmG fC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU	SSSSSSOSOSSOOSSS S	WV-3473 に基づく、3’上に n-2	DMD
WV-4233	CAAGGAAGAUGGCAUU UCU	fC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*S fA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSOSOSSOOSSSS SS	WV-3473 に基づく、5’上に n-1	DMD
WV-4610	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	Mod020L001mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*m G*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	WV-943、C6 リンカーおよび P0、ツルビナル酸	DMD マウスエクソン 23
WV-4611	GGCCAAACCUCGGCUU ACCU	Mod015L001mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*m G*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	OOXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	WV-943、C6 リンカーおよび P0、ステアリン酸	DMD マウスエクソン 23
WV-4614	UUCUGUAAGGUUUUUA UGUG	fU*fU*fC*fU*fG*fU*mA*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mU*fU *fA*fU*fG*fU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4615	AUUUCUGUAAGGUUUU UAUG	fA*fU*fU*fU*fC*fU*mG*mU*mA*mA*mG*mG*mU*mU*fU *fU*fU*fA*fU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4616	CCAUUUCUGUAAGGUU UUUA	fC*fC*fA*fU*fU*fU*mC*mU*mG*mU*mA*mA*mG*mG*fU *fU*fU*fU*fU*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4617	AUCCAUUUCUGUAAGG UUUU	fA*fU*fC*fC*fC*fA*fU*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mA*mA*fG *fG*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4618	CAUCCAUUUCUGUAAG GUUU	fC*fA*fU*fC*fC*fC*fA*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mA*fA *fG*fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4619	CCAUCCAUUUCUGUAA GGUU	fC*fC*fA*fU*fU*fC*fC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mG*mU*fA *fA*fG*fG*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4620	GCCAUCCAUUUCUGUA	fG*fC*fC*fC*fA*fU*fC*mC*mA*mU*mU*mC*mU*mG*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX	DMD マウスエクソン 23	DMD

	AGGU	*fA*fA*fA*fG*fG*fU	XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4621	AGCCAUCCAUUUCUGU AAGG	fA*fG*fC*fC*fA*fU*mC*mC*mA*mU*mU*mC*mU*fG *fU*fA*fA*fG*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4622	CAGCCAUCCAUUUCUG UAAG	fC*fA*fG*fC*fC*fA*mU*mC*mA*mU*mU*mC*fU *fG*fU*fA*fA*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4623	UCAGCCAUCCAUUUCU GUAA	fU*fC*fA*fG*fC*fC*mA*mU*mC*mA*mU*mU*fC *fU*fG*fU*fA*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4624	UUCAGCCAUCCAUUUC UGUA	fU*fU*fC*fC*fA*fG*fC*mC*mA*mU*mC*mA*mU*fU *fC*fU*fG*fU*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4625	CUUCAGCCAUCCAUUU CUGU	fC*fU*fU*fC*fA*fG*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mU*fU *fU*fC*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4626	ACUUCAGCCAUCCAUU UCUG	fA*fC*fU*fU*fC*fA*mG*mC*mC*mA*mU*mC*mC*mA*fU *fU*fC*fC*fU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4627	AACUUCAGCCAUCCAU UUCU	fA*fA*fC*fC*fU*fU*fC*mA*mG*mC*mC*mA*mU*mC*fA *fU*fU*fU*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4628	CAACUUCAGCCAUCCA UUUC	fC*fA*fA*fC*fU*fU*mC*mA*mG*mC*mC*mA*mU*mC*fC *fA*fU*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4629	UCAACUUCAGCCAUCC AUUU	fU*fC*fA*fA*fA*fC*fU*mU*mC*mA*mG*mC*mC*mA*mU*fC *fC*fA*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4630	AUCAACUUCAGCCAUC CAUU	fA*fU*fC*fC*fA*fA*fC*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*fU *fC*fC*fC*fA*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4631	CAUCAACUUCAGCCAU CCAU	fC*fA*fU*fU*fC*fA*fA*mC*mU*mU*mC*mA*mG*mC*mC*mC*fA *fU*fC*fC*fC*fA*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4632	ACAUCAACUUCAGCCA UCCA	fA*fC*fA*fA*fU*fC*fC*fA*mA*mC*mU*mU*mC*mA*mG*mC*fC *fA*fU*fU*fC*fC*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4633	AACAUCAACUUCAGCC AUCC	fA*fA*fC*fA*fU*fC*mA*mA*mC*mU*mU*mC*mA*mG*fC *fC*fC*fA*fU*fU*fC*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4634	GAAAACAUCAACUUCA GCCA	fG*fA*fA*fA*fA*fC*mA*mA*mU*mC*mA*mA*mC*mU*fC *fA*fA*fG*fC*fC*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4635	CAGGAAAACAUCAACU UCAG	fC*fA*fG*fG*fA*fA*mA*mA*mC*mA*mU*mU*mC*mA*mA*fC *fU*fU*fC*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4636	UUUCAGGAAAACAUCA	fU*fU*fU*fC*fC*fA*fG*mG*mA*mA*mA*mA*mC*mA*mU*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX	DMD マウスエクソン 23	DMD

	ACUU	*fA*fA*fC*fU*fU	XXX		
WV-4637	CUCUUUCAGGAAAACA UCAA	fC*fU*fC*fU*fU*mC*mA*mG*mA*mA*mA*mA*fC *fA*fU*fC*fA*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4638	UUCCUCUUUCAGGAAA ACAU	fU*fU*fC*fC*fU*fC*mU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*fA *fA*fA*fC*fA*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4639	GCCAUUCCUCUUUCAG GAAA	fG*fC*fC*fA*fU*fU*mC*mC*mU*mU*mC*fA *fG*fG*fA*fA*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4640	GGCCAUUCCUCUUUCA GGAA	fG*fG*fC*fC*fC*fA*fU*mU*mC*mC*mU*mU*mU*fC *fA*fG*fG*fA*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4641	AGGCCAUUCCUCUUUC AGGA	fA*fG*fG*fC*fC*fC*fA*mU*mC*mC*mU*mU*mU*fU *fC*fA*fG*fG*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4642	CAGGCCAUUCCUCUUU CAGG	fC*fA*fG*fG*fC*fC*mA*mU*mU*mC*mC*mU*mU*fU *fU*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4643	GCAGGCCAUUCCUCUU UCAG	fG*fC*fA*fG*fG*fC*mC*mA*mU*mU*mC*mC*mU*fC *fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4644	GGCAGGCCAUUCCUCU UUCA	fG*fG*fC*fA*fG*fG*mC*mC*mA*mU*mU*mC*mC*mU*fC *fU*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4645	GGGCAGGCCAUUCCUC UUUC	fG*fG*fG*fC*fA*fG*mG*mC*mC*mA*mU*mU*mC*mC*mU*fU *fC*fU*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4646	AGGGCAGGCCAUUCCU CUUU	fA*fG*fG*fG*fC*fC*fA*mG*mC*mC*mC*mA*mU*mU*mC*fC *fU*fC*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4647	CAGGGCAGGCCAUUCC UCUU	fC*fA*fG*fG*fG*fC*mA*mG*mG*mC*mC*mA*mU*mU*mU*fC *fC*fU*fU*fC*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4648	CCAGGGCAGGCCAUUC CUCU	fC*fC*fA*fG*fG*fG*mC*mA*mG*mG*mC*mC*mA*mU*mU*fU *fC*fC*fC*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4649	CCCAGGGCAGGCCAUU CCUC	fC*fC*fC*fC*fA*fG*fG*mG*mC*mA*mG*mC*mC*mA*mU*fU *fU*fU*fC*fC*fC*fU*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4650	CCCCAGGGCAGGCCAU UCCU	fC*fC*fC*fC*fC*fA*fG*mG*mG*mC*mA*mG*mG*mC*mC*fA *fU*fU*fU*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4651	CCCCCAGGGCAGGCCA UUCC	fC*fC*fC*fC*fC*fC*fA*mG*mG*mC*mA*mG*mG*mC*fC *fA*fU*fU*fU*fC*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4652	UCCCCCCAGGGCAGGCC	fU*fC*fC*fC*fC*fC*mA*mG*mG*mC*mA*mG*mG*mC*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX	DMD マウスエクソン 23	DMD

	AUUC	*fC*fA*fU*fU*fC	XXX		
WV-4653	AUCCCCCCAGGGCAGGC CAUU	fA*fU*fC*fC*fC*mC*mA*mG*mG*mC*mA*mG*fG *fC*fC*fA*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4654	CAUCCCCCAGGGCAGG CCAU	fC*fA*fU*fC*fC*fC*mC*mA*mG*mG*mC*mA*fG *fG*fC*fC*fC*fA*fU	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4655	GCAUCCCCCCAGGGCAG GCCA	fG*fC*fA*fU*fC*fC*mC*mC*mA*mG*mG*mC*fA *fG*fG*fC*fC*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4656	AGCAUCCCCCCAGGGCA GGCC	fA*fG*fC*fC*fA*fU*fC*mC*mC*mA*mG*mG*mC*fC *fA*fG*fG*fC*fC*fC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4657	CAGCAUCCCCCCAGGGC AGGC	fC*fA*fG*fC*fC*fA*fU*mC*mC*mC*mC*mA*mG*mC*fG *fC*fC*fA*fG*fG*fC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4658	UCAGCAUCCCCCCAGGG CAGG	fU*fC*fA*fG*fG*fC*fA*mU*mC*mC*mC*mC*mA*mG*fG *fG*fC*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4659	UUCAGCAUCCCCCCAGG GCAG	fU*fU*fC*fC*fA*fG*fC*mA*mU*mC*mC*mC*mC*mA*fG *fG*fG*fC*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4660	UUUCAGCAUCCCCCCAG GGCA	fU*fU*fU*fC*fC*fA*fG*mC*mA*mU*mC*mC*mC*mC*fA *fG*fG*fG*fG*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4661	AUUUCAGCAUCCCCCCA GGGC	fA*fU*fU*fU*fC*fC*fA*mG*mC*mA*mU*mC*mC*mC*mC*fC *fA*fG*fG*fG*fG*fC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4662	GAUUUCAGCAUCCCCC AGGG	fG*fA*fU*fU*fU*fC*mA*mG*mC*mA*mU*mC*mC*mC*fC *fC*fA*fG*fG*fG*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4663	GGAUUUCAGCAUCCCC CAGG	fG*fG*fA*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mC*mA*mU*mC*mC*fC *fC*fC*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4664	AGGAUUUCAGCAUCCC CCAG	fA*fG*fG*fG*fA*fU*fU*mU*mC*mA*mG*mC*mA*mU*mC*fC *fC*fC*fC*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4665	CAGGAUUUCAGCAUCC CCCA	fC*fA*fG*fG*fG*fA*fU*mU*mC*mC*mA*mG*mC*mA*mU*fC *fC*fC*fC*fC*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4666	UCAGGAUUUCAGCAUC CCCC	fU*fC*fA*fG*fG*fG*fA*mU*mU*mC*mC*mA*mG*mC*mA*fU *fC*fC*fC*fC*fC*fC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4667	UUCAGGAUUUCAGCAU CCCC	fU*fU*fC*fC*fA*fG*fG*mA*mU*mU*mC*mC*mA*mG*mC*fA *fU*fC*fC*fC*fC*fC	XXXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4668	UUUCAGGAUUUCAGCA	fU*fU*fU*fC*fC*fA*fG*mG*mA*mU*mU*mC*mC*mA*mG*fC	XXXXXXXXXXXXXXXXX	DMD マウスエクソン 23	DMD

	UCCC	*fA*fU*fC*fC*fC	XXX		
WV-4669	UUUUCAGGAUUUCAGC AUCC	fU*fU*fU*fU*fC*fA*mG*mA*mU*mU*mC*mA*fG *fC*fA*fU*fC*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4670	UUUUUCAGGAUUUCAG CAUC	fU*fU*fU*fU*fC*mA*mG*mA*mU*mU*mC*fA *fG*fC*fA*fU*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4671	UUUUUUCAGGAUUUCA GCAU	fU*fU*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mA*mU*mU*mC*fC *fA*fG*fC*fA*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4672	GUUUUUUCAGGAUUUC AGCA	fG*fU*fU*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mG*mA*mU*mU*fU *fC*fA*fG*fC*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4673	UGUUUUUUCAGGAUUU CAGC	fU*fG*fU*fU*fU*fU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*mU*fU *fU*fC*fC*fA*fG*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4674	CUGUUUUUUCAGGAUU UCAG	fC*fU*fG*fU*fU*fU*mU*mU*mC*mA*mG*mG*mA*fU *fU*fU*fC*fC*fA*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4675	GCUGUUUUUUCAGGAU UUCA	fG*fC*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mC*mA*mG*mG*fA *fU*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4676	AGCUGUUUUUUCAGGA UUUC	fA*fG*fC*fC*fU*fG*fU*mU*mU*mU*mU*mC*mA*mG*fG *fA*fU*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4677	GAGCUGUUUUUUCAGG AUUU	fG*fA*fG*fC*fC*fU*fG*mU*mU*mU*mU*mC*mA*fG *fG*fA*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4678	UGAGCUGUUUUUUCAG GAUU	fU*fG*fA*fG*fC*fC*fU*mG*mU*mU*mU*mU*mC*fA *fG*fG*fG*fA*fA*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4679	UUGAGCUGUUUUUUCA GGAU	fU*fU*fG*fA*fG*fC*mU*mG*mU*mU*mU*mU*mC*fC *fA*fG*fG*fG*fA*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4680	UUUGAGCUGUUUUUUC AGGA	fU*fU*fU*fG*fA*fG*mC*mU*mG*mU*mU*mU*mU*fU *fC*fA*fG*fG*fG*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4681	GUUUGAGCUGUUUUUU CAGG	fG*fU*fU*fU*fU*fG*fA*mG*mC*mU*mG*mU*mU*mU*fU *fU*fC*fA*fG*fG*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4682	UUGUUUGAGCUGUUUU UUCA	fU*fU*fG*fU*fU*fU*fU*mG*mA*mG*mC*mU*mG*mU*mU*fU *fU*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4683	CAUUGUUUGAGCUGUU UUUU	fC*fA*fU*fU*fG*fU*mU*mU*mG*mA*mG*mC*mU*mG*fU *fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4684	GCAUUGUUUGAGCUGU	fG*fC*fA*fU*fU*fU*fG*mU*mU*mU*mG*mA*mG*mC*mU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX	DMD マウスエクソン 23	DMD

	UUUU	*fU*fU*fU*fU*fU	XXX		
WV-4685	UGCAUUGUUUGAGCUG UUUU	fU*fG*fC*fA*fU*fU*mG*mU*mU*mG*mA*mG*mC*fU *fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4686	CUGCAUUGUUUGAGCU GUUU	fC*fU*fG*fC*fA*fU*mU*mG*mU*mU*mG*mA*mG*fC *fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4687	UCUGCAUUGUUUGAGC UGUU	fU*fC*fU*fG*fC*fA*mU*mG*mU*mU*mG*mA*fG *fC*fU*fG*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4688	CUCUGCAUUGUUUGAG CUGU	fC*fU*fC*fU*fG*fC*mA*mU*mU*mG*mU*mU*mG*fA *fG*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4689	ACUCUGCAUUGUUUGA GCUG	fA*fC*fU*fC*fU*fG*mC*mA*mU*mU*mG*mU*mU*mU*fG *fA*fG*fC*fU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4690	UACUCUGCAUUGUUUG AGCU	fU*fA*fC*fU*fC*fU*mG*mC*mA*mU*mU*mG*mU*mU*fU *fG*fA*fG*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4691	UUACUCUGCAUUGUUU GAGC	fU*fU*fA*fC*fC*fU*fC*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mG*mU*fU *fU*fG*fA*fG*fC	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4692	CUUACUCUGCAUUGUU UGAG	fC*fU*fU*fU*fA*fC*fU*mC*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mG*fU *fU*fU*fU*fG*fA*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4693	UCUUACUCUGCAUUGU UUGA	fU*fC*fU*fU*fU*fA*fC*mU*mC*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mG*fG *fU*fU*fU*fU*fG*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4694	AUCUUACUCUGCAUUG UUUG	fA*fU*fC*fC*fU*fU*fA*mC*mU*mU*mG*mC*mA*mU*mU*fU *fG*fU*fU*fU*fU*fG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4695	AAUCUUACUCUGCAUU GUUU	fA*fA*fU*fC*fU*fU*mA*mC*mU*mU*mG*mC*mA*fU *fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4696	CAAAUCUUACUCUGCA UUGU	fC*fA*fA*fA*fU*fC*mU*mU*mA*mC*mU*mU*mG*fC *fA*fU*fU*fU*fG*fU	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-4697	GAUACAAAUCUUACUC UGCA	fG*fA*fU*fU*fA*fC*fA*mA*mA*mU*mU*mA*mC*fU *fC*fU*fU*fG*fC*fA	XXXXXXXXXXXXXXXX XXX	DMD マウスエクソン 23	DMD
WV-2559	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	mG*mG*mG*mU*mU*mC*mA*mG*C*T*G*C*C*A*A*T*mG*mC*m U*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXX XXXX	AS01 Malat1 20Me 5-10-5 全PS型	Malat1
WV-2560	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmUmA*m G	X000XXXXXXXXXXXX 000X	AS01 Malat1 20Me 5-10-5 WV-1497 類似型	Malat1
WV-	GGGUCAGCTGCCAAT	mG*G*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mG*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXX	AS01 Malat1 20Me 1-	Malat1

2562	GCUAG	*A*mG	XXXX	1-3-10-3-1-1 全 PS 型 Frank2	
WV-2564	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	mG*G*mGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmUA*mG	XXOOXXXXXXXXXX OOOX	ASO1 Malat1 2OMe 1-1-3-10-3-1-1 PO PS Frank2	Malat1
WV-2566	GGGUCAGCTGCCAAT GCTAG	mG*mG*G*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mG*mC*T*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXX XXXX	ASO1 Malat1 2OMe 2-1-2-10-2-1-2 全 PS 型 Frank3	Malat1
WV-2568	GGGUCAGCTGCCAAT GCTAG	mG*mGG*mUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCT*mA*mG	XOXOXXXXXXXXXX OOXX	ASO1 Malat1 2OMe 2-1-2-10-2-1-2 PO PS 型 Frank3	Malat1
WV-2570	GGGTCAGCTGCCAAT GCUAG	mG*mG*mG*T*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mG*C*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXX XXXX	ASO1 Malat1 2OMe 3-1-1-10-1-1-3 全 PS 型 Nenad1	Malat1
WV-2572	GGGTCAGCTGCCAAT GCUAG	mG*mGmGT*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mGC*mUmA*mG	XOOXXXXXXXXXXX OXOX	ASO1 Malat1 2OMe 3-1-1-10-1-1-3 PO PS 類似型 Nenad1	Malat1
WV-2574	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	G*G*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mG*mC*mU*A*G	XXXXXXXXXXXXXX XXXX	ASO1 Malat1 2OMe 2-3-10-3-2 PO PS 類似型 Chandra1	Malat1
WV-2576	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	G*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCmUmA*G	XOOOXXXXXXXXXX OOOX	ASO1 Malat1 2OMe 1-4-10-4-1 PO PS 類似型 Chandra2	Malat1
WV-2735	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXXXXXXXX XXXX	WV-2526 に対するラングマー	Malat1
WV-2736	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Geo*Geo*Geo*Teo*Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXXXXXXXX XXXX	WV-2526 に対するラングマー	Malat1
WV-2753	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod013L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mG*mC*mU*mA*mG	OXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ラウリン酸 OMe 全-PS	Malat1
WV-2754	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod014L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mG*mC*mU*mA*mG	OXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ミリスチン酸 OMe 全-PS	Malat1
WV-	GGGUCAGCTGCCAAT	Mod005L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*	OXXXXXXXXXXXXX	パルミチン酸 OMe 全-	Malat1

2755	GCUAG	A*T*mG*mC*mU*mA*mG	XXXXXX	PS	
WV-2756	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod015L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	OXXXXXXXXXXXXX XXXXXX	ステアリン酸 OMe 全-PS	Malat1
WV-2757	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod016L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	OXXXXXXXXXXXXX XXXXXX	オレイン酸 OMe 全-PS	Malat1
WV-2758	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod017L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	OXXXXXXXXXXXXX XXXXXX	リノール酸 OMe 全-PS	Malat1
WV-2759	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod018L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	OXXXXXXXXXXXXX XXXXXX	アルファ-リノレン酸 OMe 全-PS	Malat1
WV-2760	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod019L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	OXXXXXXXXXXXXX XXXXXX	ガンマ-リノレン酸 OMe 全-PS	Malat1
WV-2761	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod006L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	OXXXXXXXXXXXXX XXXXXX	DHA OMe 全-PS	Malat1
WV-2762	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod020L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	OXXXXXXXXXXXXX XXXXXX	ツルビナル酸 OMe 全-PS	Malat1
WV-2763	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod021*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T* mG*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ジリノレイルアルコール OMe 全-PS	Malat1
WV-2764	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod024L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ミアンテナ型 GlcNAc OMe 全-PS	Malat1
WV-2765	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod025L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ミアンテナ型ベータ-マンノース OMe 全-PS	Malat1
WV-2766	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod026L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A* A*T*mG*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ミアンテナ型アルファ-マンノース OMe 全-PS	Malat1
WV-2767	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod013L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXX000XXXXXXXX XX000X	ラウリン酸 OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2768	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod014L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXX000XXXXXXXX XX000X	ミリスチン酸 OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2769	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod005L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXX000XXXXXXXX XX000X	パルミチン酸 OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2770	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod015L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXX000XXXXXXXX XX000X	ステアリン酸 OMe PS\/PO ウィング	Malat1

WV-2771	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod016L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXXOOOXXXXXXXXX XXOOOX	オレイン酸 OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2772	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod017L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXXOOOXXXXXXXXX XXOOOX	リノール酸 OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2773	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod018L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXXOOOXXXXXXXXX XXOOOX	アルファ-リノレン酸 OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2774	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod019L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXXOOOXXXXXXXXX XXOOOX	ガンマ-リノレン酸 OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2775	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod006L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXXOOOXXXXXXXXX XXOOOX	DHA OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2776	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod020L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	OXXOOOXXXXXXXXX XXOOOX	ツルビナル酸 OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2777	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod021*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mGm CmUmA*mG	XXOOOXXXXXXXXXX XOOOX	ジリノレイルアルコール OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2778	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod024L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	XXOOOXXXXXXXXXX XOOOX	ミアンテナ型 GlcNAc OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2779	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod025L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	XXOOOXXXXXXXXXX XOOOX	ミアンテナ型ベータ-マンノース OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2780	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	Mod026L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T *mGmCmUmA*mG	XXOOOXXXXXXXXXX XOOOX	ミアンテナ型アルファ-マンノース OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-2781	CUAGCAUUGGCAGCU GACCC	rCrUrArGrCrArUrUrGrGrCrArGrCrUrGrArCrCrC	OOOOOOOOOOOOOOO OOOO	Malat1 をコードする相補的 RNA	Malat1
WV-2809	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A *A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 アミンリンカー MOE 全-PS	Malat1
WV-2810	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	L001*mG*mG*mG*mU*mC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mG *mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6 アミンリンカー OMe 全-PS	Malat1
WV-2811	GGGUCAGCTGCCAAT GCUAG	L001*mG*mGmGmUmC*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*mGmCm UmA*mG	XXOOOXXXXXXXXXX XOOOX	C6 アミンリンカー OMe PS\/PO ウィング	Malat1
WV-	GGGTCAGCTGCCAAT	Mod013L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXX	ラウリン酸 MOE 全-PS	Malat1

2821	GCTAG	*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXX		
WV-2822	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod014L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod014L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ミリスチン酸 MOE 全-PS	Malat1
WV-2823	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod005L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod005L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	パルミチン酸 MOE 全-PS	Malat1
WV-2824	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod015L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod015L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ステアリン酸 MOE 全-PS	Malat1
WV-2825	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod016L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod016L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	オレイン酸 MOE 全-PS	Malat1
WV-2826	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod017L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod017L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	リノール酸 MOE 全-PS	Malat1
WV-2827	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod018L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod018L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	アルファ-リノレン酸 MOE 全-PS	Malat1
WV-2828	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod019L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod019L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ガンマ-リノレン酸 MOE 全-PS	Malat1
WV-2829	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod006L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod006L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	DHA MOE 全-PS	Malat1
WV-2830	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod020L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod020L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ツルビナル酸 MOE 全-PS	Malat1
WV-2831	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod021*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ジリノレイルアルコール MOE 全-PS	Malat1
WV-2832	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod024L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod024L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	三アンテナ型 GlcNAc MOE 全-PS	Malat1
WV-2833	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod025L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod025L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	三アンテナ型ベータ-マンノース MOE 全-PS	Malat1
WV-2834	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod026L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod026L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	三アンテナ型アルファ-マンノース MOE 全-PS	Malat1
WV-2835	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod027L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod027L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	スルホンアミド MOE 全-PS	Malat1
WV-2836	GGGTCAGCTGCCAATGCTAG	Mod028L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*GMod028L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	スルホンアミドアルキル鎖 MOE 全-PS	Malat1

WV-3062	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod015L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G *C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod02 4	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ステアリン酸およびGlucNAc、MOE 全-PS	Malat1
WV-3063	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod019L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G *C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod02 4	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ガンマ-リノレン酸およびGlucNAc、MOE 全-PS	Malat1
WV-3064	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod020L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G *C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod02 4	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ツルビナル酸およびGlucNAc、MOE 全-PS	Malat1
WV-3065	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod015L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G *C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod02 6	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ステアリン酸およびマンノース、MOE 全-PS	Malat1
WV-3066	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod019L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G *C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod02 6	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ガンマ-リノレン酸およびマンノース、MOE 全-PS	Malat1
WV-3067	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod020L001*Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G *C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo*L004Mod02 6	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	ツルビナル酸およびマンノース、MOE 全-PS	Malat1
WV-3154	UAGCGCCCACCTCAC CCCUC	mU*mA*mG*mC*mC*C*C*A*C*C*T*C*A*C*mC*mC*m C*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3155	UUAGCGCCCACCTCA CCCCU	mU*mU*mA*mG*mC*G*C*C*C*A*C*C*T*C*A*mC*mC*m C*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3156	CUUAGCGCCCACCTC ACCCC	mC*mU*mU*mA*mG*C*G*C*C*C*A*C*C*T*C*mA*mC*m C*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3157	ACCCCGTCCTGGAAA CCAGG	mA*mC*mC*mC*mC*mC*G*T*C*C*T*G*G*A*A*A*mC*mC*m A*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3158	CCCCGTCCTGGAAAC CAGGA	mC*mC*mC*mC*mC*mG*T*C*C*T*G*G*A*A*A*C*mC*mA*m G*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1

WV-3159	GCUUAGCGCCCACCT CACCC	mG*mC*mU*mU*mA*G*C*C*C*A*C*T*mC*mA*m C*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3160	GGCUUAGCGCCCACC UCACC	mG*mG*mC*mU*mU*A*G*C*C*C*A*C*C*mU*mC*m A*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3161	CCCGUCCTGGAAACC AGGAG	mC*mC*mC*mG*mU*C*C*T*G*G*A*A*C*C*mA*mG*m G*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3162	UGAACCCCGTCCTGG AAACC	mU*mG*mA*mA*mC*C*C*C*G*T*C*C*T*G*G*mA*mA*m A*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3163	UUUCCCCCTCCCTCAT CAACA	mU*mU*mU*mC*mC*C*C*C*T*C*C*C*T*C*A*T*mC*mA*m A*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3164	AGCUCCAGTCCCTGA AGGUG	mA*mG*mC*mU*mC*C*A*G*T*C*C*C*T*G*A*mA*mG*m G*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3165	AGGCUTAGCGCCCAC CUCAC	mA*mG*mG*mC*mU*T*A*G*G*C*C*C*A*C*mC*mU*m C*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3166	GUUUCCCCTCCCTCA UCAAC	mG*mU*mU*mU*mC*C*C*C*T*C*C*C*T*C*A*mU*mC*m A*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3167	AACCCCGTCCTGGAA ACCAG	mA*mA*mC*mC*mC*G*T*C*C*T*G*G*A*A*mA*mC*m C*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3168	GAACCCCGTCCTGGA AACCA	mG*mA*mA*mC*mC*C*C*C*G*T*C*C*T*G*G*A*mA*mA*m C*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-	GCUCCAGTCCCTGAA	mG*mC*mU*mC*mC*A*G*T*C*C*C*T*G*A*A*mG*mC*m	XXXXXXXXXXXXXXX	20mers、全PS、5-10-	Malat1

3169	GGUGU	U*mG*mU	XXXX	5 2’ OMe ギャップマー	
WV-3170	UUGAACCCCGTCCTG GAAAC	mU*mU*mG*mA*mA*C*C*C*G*T*C*C*T*G*mG*mA*m A*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3171	UUCCCCTCCCTCATC AACAA	mU*mU*mC*mC*mC*C*T*C*C*C*T*C*A*T*C*mA*mA*m C*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3172	CCGUCCTGGAAACCA GGAGU	mC*mC*mG*mU*mC*C*T*G*G*A*A*A*C*C*A*mG*mG*m A*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3173	GCAGCTCCAGTCCCT GAAGG	mG*mC*mA*mG*mC*T*C*C*A*G*T*C*C*C*T*mG*mA*m A*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3174	UGCCAGGCTGGTTAT GACUC	mU*mG*mC*mC*mA*G*G*C*T*G*G*T*T*A*T*mG*mA*m C*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3175	CGUCCTGGAAACCAG GAGUG	mC*mG*mU*mC*mC*T*G*G*A*A*A*C*C*A*G*mG*mA*m G*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3176	CAGCUCCAGTCCCTG AAGGU	mC*mA*mG*mC*mU*C*C*A*G*T*C*C*C*T*G*mA*mA*m G*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3177	CUGCCAGGCTGGTTA UGACU	mC*mU*mG*mC*mC*A*G*G*C*T*G*G*T*T*A*mU*mG*m A*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3178	UCCUGGAAACCAGGA GUGCC	mU*mC*mC*mU*mG*G*A*A*A*C*C*A*G*G*A*mG*mU*m G*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1
WV-3179	AAGGCTTAGCGCCCA CCUCA	mA*mA*mG*mG*mC*T*T*A*G*C*G*C*C*A*mC*mC*m U*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMe ギャップマー	Malat1

WV-3180	CCAGGCTGGTTATGA CUCAG	mC*mC*mA*mG*mG*mC*T*mG*mT*T*A*T*G*A*mC*mU*m C*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3181	CCUGGAAACCAGGAG UGCCA	mC*mC*mU*mG*mG*A*A*A*C*C*A*G*G*A*G*mU*mG*m C*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3182	GCCAGGCTGGTTATG ACUCA	mC*mC*mC*mA*mG*mG*C*T*G*G*T*T*A*T*G*mA*mC*m U*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3183	AAAGGCTTAGCGCCC ACCUC	mA*mA*mA*mG*mG*C*T*T*A*G*C*G*C*C*C*mA*mC*m C*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3184	GGAUUGGGAGTTACT UGCCA	mG*mG*mA*mU*mU*G*G*G*A*G*T*T*A*C*T*mU*mG*m C*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3185	GUCCUGGAAACCAGG AGUGC	mG*mU*mC*mC*mU*G*G*A*A*A*C*C*A*G*G*mA*mG*m U*mG*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3186	CAGGCTGGTTATGAC UCAGA	mC*mA*mG*mG*mC*T*G*G*T*T*A*T*G*A*C*mU*mC*m A*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3187	GGGAGTTACTTGCCA ACUUG	mG*mG*mG*mA*mG*T*T*A*C*T*T*G*C*C*A*mA*mC*m U*mU*mG	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3188	UGGGAGTTACTTGCC AACUU	mU*mG*mG*mG*mA*G*T*T*A*C*T*T*G*C*C*mA*mA*m C*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3189	UUGGGAGTTACTTGC CAACU	mU*mU*mG*mG*mG*A*G*T*T*A*C*T*T*G*C*mC*mA*m A*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3190	AUUUCCTCAACACTC AGCCU	mA*mU*mU*mU*mC*mC*T*C*A*A*C*A*C*T*C*mA*mG*m C*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1

				ー	
WV-3191	CCCCUCCCTCATCAA CAAAA	mC*mC*mC*mC*mU*C*C*C*T*C*A*T*C*A*A*mC*mA*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3192	ACAUUTCCACTTGCC AGUUA	mA*mC*mA*mU*mU*T*C*C*A*C*T*T*G*C*C*mA*mG*mU*mU*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3193	AAAAGGCTTAGCGCC CACCU	mA*mA*mA*mA*mG*G*C*T*T*A*G*C*G*C*C*mC*mA*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3194	ACCUGTCTGAGGCAA ACGAA	mA*mC*mC*mU*mG*T*C*T*G*A*G*G*C*A*A*mA*mC*mG*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3195	AUUGGGAGTTACTTG CCAAC	mA*mU*mU*mG*mG*G*A*G*T*T*A*C*T*T*G*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3196	UCAACAAAAGCCCAC CCUCU	mU*mC*mA*mA*mC*A*A*A*A*G*C*C*C*A*C*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3197	CUAAGATGCTAGCTT GGCCA	mC*mU*mA*mA*mG*A*T*G*C*T*A*G*C*T*T*mG*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXX XXXX	20mers、全PS、5-10-5 2’ OMeギャップマー	Malat1
WV-3356	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	L001Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	C6アミンPOリンカー、MOE、全-PS	Malat1
WV-3521	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod030Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	WV-2735に基づく；POリンカー、ラウリン酸を伴う	Malat1
WV-3522	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod031Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	WV-2735に基づく；POリンカー、ミリスチン酸を伴う	Malat1
WV-3523	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod032Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXXX XXXXX	WV-2735に基づく；POリンカー、パルミチン	Malat1

WV-3524	GGGTCAGCTGCCAAT GCTAG	Mod033Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C*C* A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	OXXXXXXXXXXXXX XXXXX	WV-2735に基づく；POリンカー、ステアリン酸を伴う	Malat1

[1] MODとC6アミノリンカーのアミノ基を繋ぐ-C(O)-（Oと記載される）、およびC6アミノリンカーとオリゴヌクレオチド鎖（X（立体不規則的）、S（Sp）またはR（Sp)と記載される）を繋ぐリン酸結合またはホスホロチオエート結合を含む。

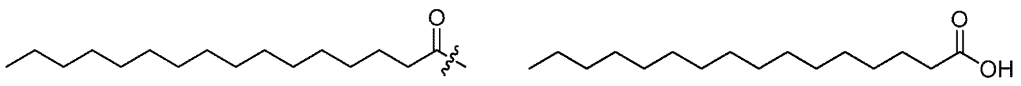
略語：

2\': 2'

5Ceo: 5-メチル　2’-メトキシエチル　C

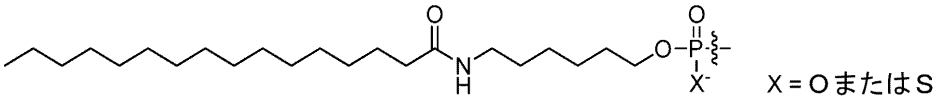
C6：C6アミノリンカー(L001、-NH-$(CH_2)_6$- は、式中、-NH-は、Mod（-C(O)-を介して)または-Hに繋がれ、および-$(CH_2)_6$-は、たとえばホスホジエステル（表においてOまたはPSと示されている）、ホスホロチオエート（表において、当該ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合には*と、キラル制御されSpの立体配置を有する場合には*S、S、またはSpと、およびキラル制御されRp の立体配置を有する場合には*R、R、またはRpと示される）またはホスホロジチオエート（表においてPS2または：と示される）を介して、オリゴヌクレオチド鎖の5’末端に繋がれており、C6リンカーまたはC6アミンリンカーとも呼称され得る）
eo: 2’-MOE
エクソン：ジストロフィンのエクソン
F、f：2’-F
ラウリン酸(Mod013において)、ミリスチン酸(Mod014において)、パルミチン酸(Mod005において)、ステアリン酸(Mod015において)、オレイン酸(Mod016において)、リノール酸(Mod017において)、アルファ－リノレン酸(Mod018において)、ガンマ-リノレン酸(Mod019において)、DHA(Mod006において)、ツルビナル酸(Mod020において)、ジリノール酸(Mod021において)、TriGlcNAc(Mod024において)、トリアルファマンノース(Mod026において)、モノスルホンアミド(Mod 027において)、トリスルホンアミド(Mod029において)、ラウリン酸(Mod030において)、ミリスチン酸(Mod031において)、パルミチン酸(Mod032において)、およびステアリン酸（Mod033において)：それぞれ、ラウリン酸(Mod013に対して)、ミリスチン酸(Mod014に対して)、パルミチン酸(Mod005に対して)、ステアリン酸(Mod015に対して)、オレイン酸(Mod016に対して)、リノール酸(Mod017に対して)、アルファ－リノレン酸(Mod018に対して)、ガンマ-リノレン酸(Mod019に対して)、ドコサヘキサエン酸（Mod006に対して)、ツルビナル酸(Mod020に対して)、ジリノレイルに対するアルコール(Mod021に対して)、TriGlcNAcに対する酸(Mod024に対して)、トリアルファマンノースに対する酸(Mod026に対して)、モノスルホンアミドに対する酸(Mod 027に対して)、トリスルホンアミドに対する酸(Mod029に対して)、ラウリルアルコール（Mod030に対して)、ミリスチルアルコール(Mod031に対して)、パルミチルアルコール(Mod032に対して)、およびステアリルアルコール（Mod033に対して)が、アミド基、C6アミノリンカー、ホスホロジエステル結合（PO）、および/またはホスホロチオエート結合（PS）を介してオリゴヌクレオチド鎖に複合体化された。Mod013（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うラウリン酸)、Mod014（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うミリスチン酸)、Mod005（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うパルミチン酸)、Mod015（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うステアリン酸)、Mod016（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うオレイン酸)、Mod017（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うリノール酸)、Mod018（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うアルファ-リノレン酸)、Mod019（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うガンマ-リノレン酸)、Mod006（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うDHA)、Mod020（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴うツルビナル酸)、Mod021(POまたはPSを伴うアルコール（以下を参照）)、Mod024（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴う酸（以下を参照）)、Mod026（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴う酸（以下を参照）)、Mod027（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴う酸（以下を参照）)、Mod029（C6アミノリンカーおよびPOまたはPSを伴う酸（以下を参照）)、Mod030（POまたはPSを伴うラウリルアルコール)、Mod031（POまたはPSを伴うミリスチルアルコール)、Mod032（POまたはPSを伴うパルミチルアルコール)、およびMod033（POまたはPSを伴うステアリルアルコール)、各オリゴヌクレオチドに対するPOまたはPSは、表中に示されている（たとえば、アミド基、C6、およびPOを介してWV-3473のオリゴヌクレオチド鎖と複合体化されるWV-3473ラウリン酸：Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU（摘要)、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学)、および/またはWV-3473、ラウリン酸、C6 POリンカー(注記)；
PSを介してWV-3473のオリゴヌクレオチド鎖と複合体化されたWV-3557ステアリルアルコール：Mod033*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*Sf

U（摘要)、XSSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学）および/またはWV-3473、ステアリン酸PS（注記）；および
アミド基、C6およびPSを介してWV-3473のオリゴヌクレオチド鎖と複合体化されたWV-4106ステアリン酸：Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU（摘要)、OXSSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学）、および/またはWV-3473、C6 PSリンカー、ステアリン酸（注記））
複合体化のための部分、および試薬の例（その多くは、すでに知られているものであり、市販されているか、または本開示にしたがって公知の技術を使用して容易に調製することができる。 例えば、ラウリン酸（Ｍｏｄ013に対して）、ミリスチン酸（Ｍｏｄ014に対して）、パルミチン酸（Ｍｏｄ005に対して）、ステアリン酸（Ｍｏｄ015に対して）、オレイン酸（Ｍｏｄ016に対して）、リノール酸（Ｍｏｄ017に対して）、アルファ－リノレン酸（Ｍｏｄ018に対して）、ガンマ－リノレン酸（Ｍｏｄ019に対して）、ドコサヘキサエン酸（Ｍｏｄ006に対して）、ツルビナル酸（Ｍｏｄ020に対して）、ジリノレイルに対するアルコール（Ｍｏｄ021に対して）、ラウリルアルコール（Ｍｏｄ030に対して）、ミリスチルアルコール（Ｍｏｄ031に対して）、パルミチルアルコール（Ｍｏｄ032に対して）、ステアリルアルコール（Ｍｏｄ033に対して）など）が、以下に列挙される。
m: 2’-OMe.
NA: 適用せず；この用語は一般的に陰性対照に対して使用される
OMe: 2’-OMe
Ｏ、ＰＯ：ホスホジエステル（リン酸塩）、またはＭｏｄおよびＬ001と共に使用される場合、－Ｃ（Ｏ）－（ＭｏｄおよびＬ001を繋げる、例えば、Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU（摘要)、OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学)および/またはWV-3473、ラウリン酸、C6 POリンカー（注記）。2番目のO OOSSSSSSOSOSSOOSSSSSS（立体化学)は、L001と、オリゴヌクレオチド鎖の5’-O-を繋ぐホスホジエステル結合を表すことに注意されたい：Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU)
*、PS：：ホスホロチオエート
PS2、：：ホスホロジチオエート（たとえば、 WV-3078であり、式中、コロン（：）は、ホスホロジチオエートを示す）
*R、R、Rp：Rp立体配置におけるホスホロチオエート
*S、S、Sp：Sp立体配置におけるホスホロチオエート
WV、W V-：WV-
X：ホスホロチオエート立体不規則的
例えば、本開示に従いかかる部分を含有する表1～4のオリゴヌクレオチドの例などの提供されるオリゴヌクレオチドを調製する複合体化のための部分の例（例えば、脂質部分、標的化構成要素など）および調製試薬の例（例えば、酸、アルコールなど）としては以下が挙げられる：
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本開示中の表に提示されるものから選択され、この場合において当該オリゴヌクレオチドは、脂質、および任意で標的構成要素に複合体化される。
Ｍｏｄ００５（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびパルミチン酸
【化２０７】



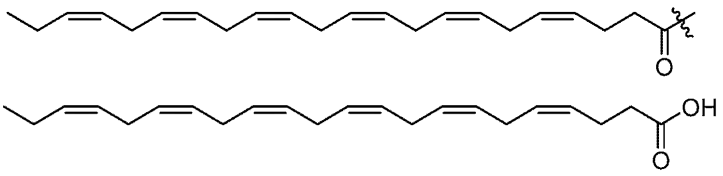
Ｍｏｄ００５Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２０８】



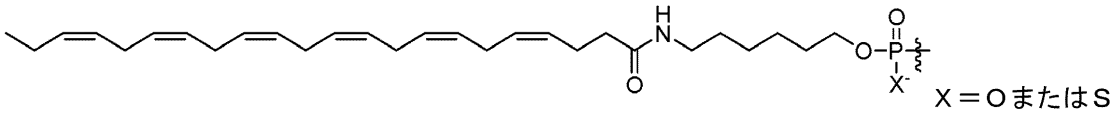
Ｍｏｄ００６（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびＤＨＡ

【化２０９】



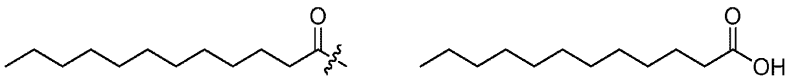
Ｍｏｄ００６Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２１０】



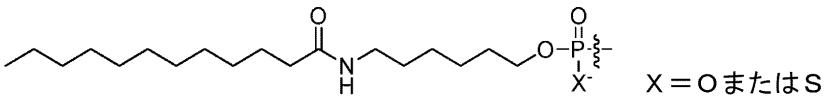
Ｍｏｄ０１３（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびラウリン酸

【化２１１】



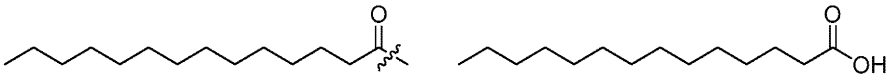
Ｍｏｄ０１３Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２１２】



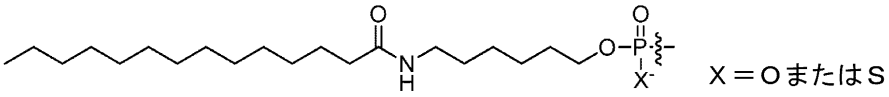
Ｍｏｄ０１４（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびミリスチン酸

【化２１３】



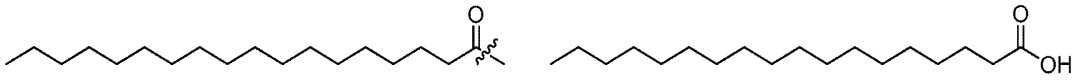
Ｍｏｄ０１４Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２１４】



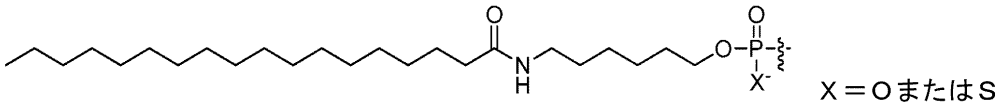
Ｍｏｄ０１５（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる　－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびステアリン酸

【化２１５】



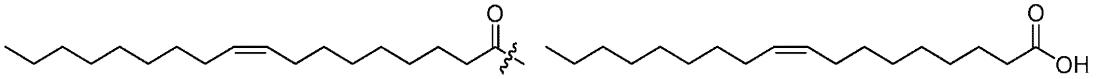
Ｍｏｄ０１５Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２１６】



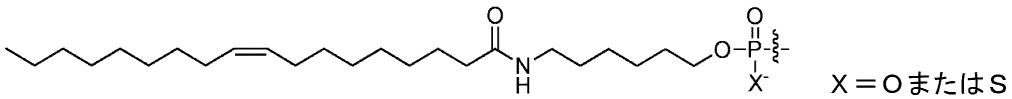
Ｍｏｄ０１６（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる　－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびオレイン酸

【化２１７】



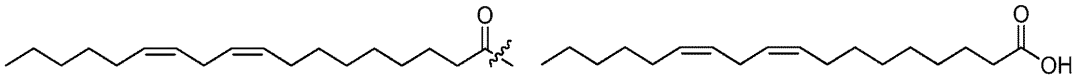
Ｍｏｄ０１６Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２１８】



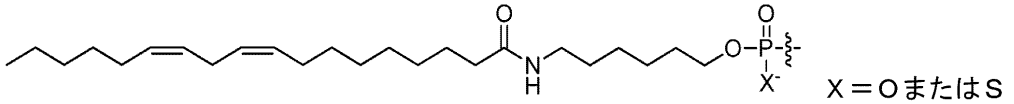
Ｍｏｄ０１７（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる　－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびリノール酸

【化２１９】



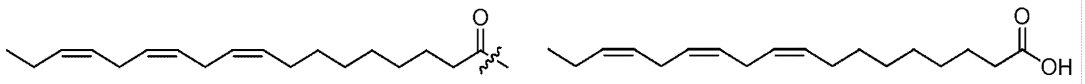
Ｍｏｄ０１７Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２２０】



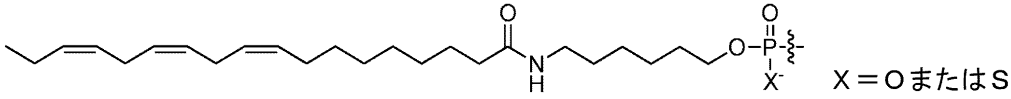
Ｍｏｄ０１８（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびアルファ－リノレン酸

【化２２１】



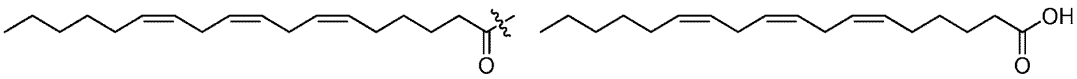
Ｍｏｄ０１８Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２２２】



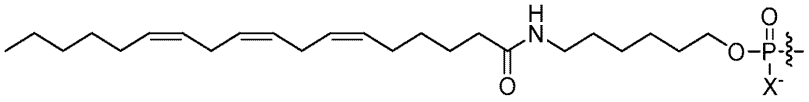
Ｍｏｄ０１９（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびガンマ－リノレン酸

【化２２３】



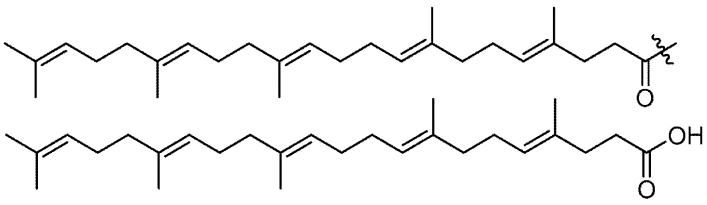
Ｍｏｄ０１９Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２２４】



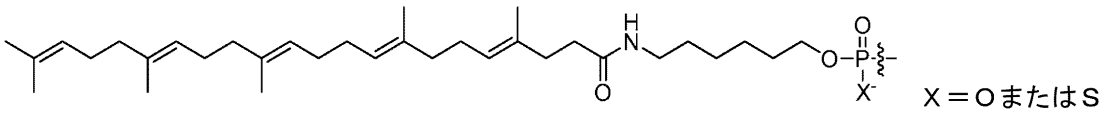
Ｍｏｄ０２０（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）およびツルビナル酸

【化２２５】



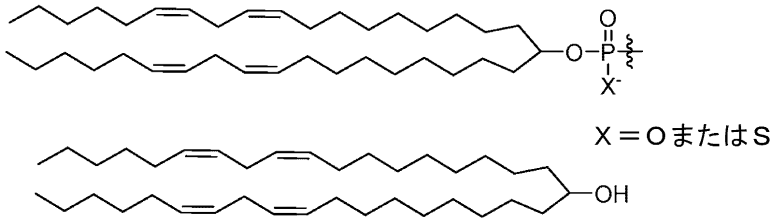
Ｍｏｄ０２０Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２２６】



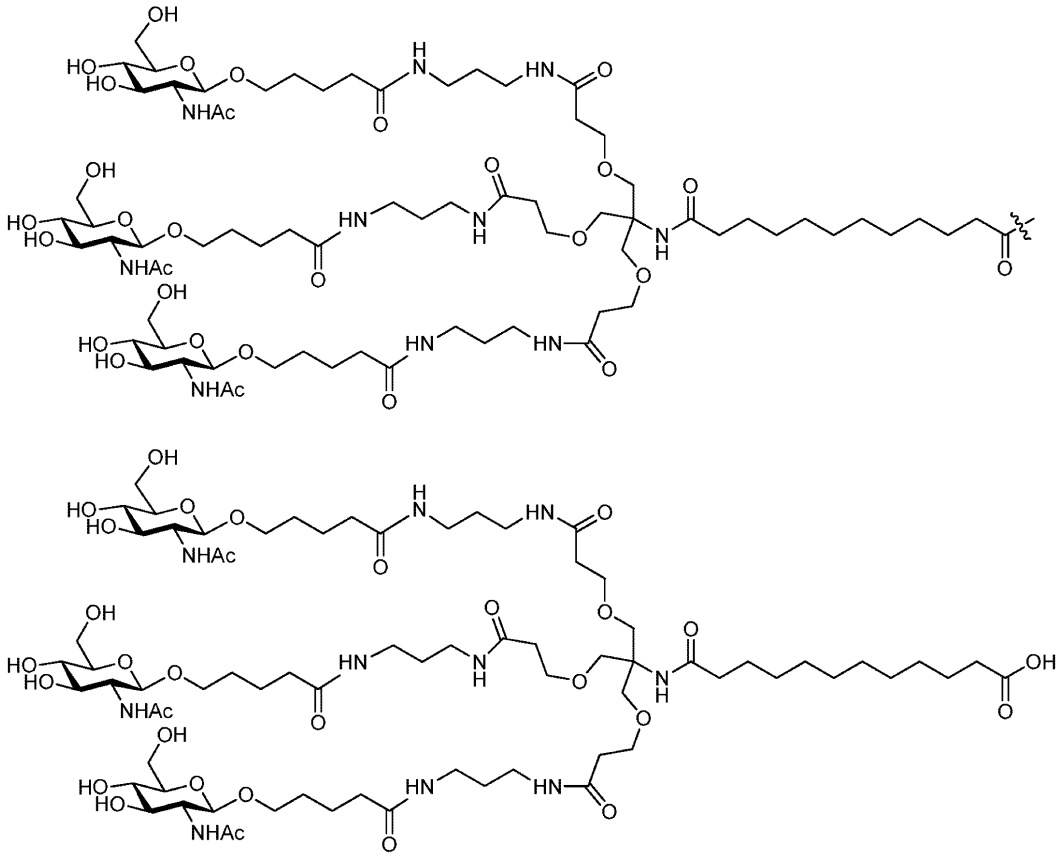
Ｍｏｄ０２１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）およびアルコール

【化２２７】



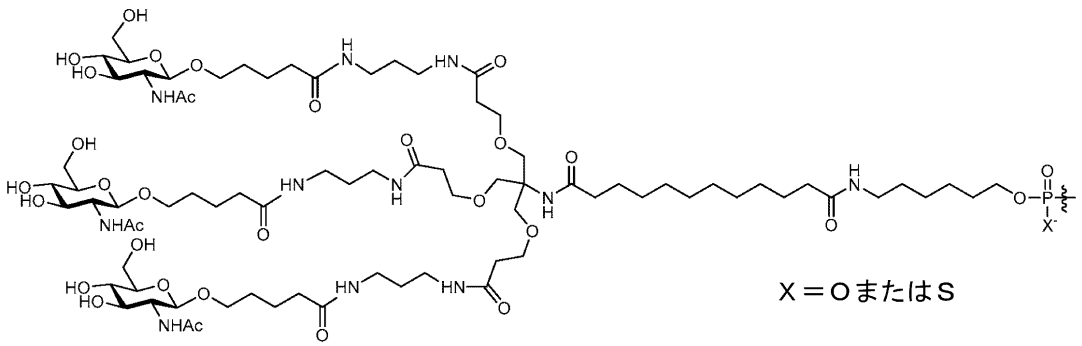
Ｍｏｄ０２４（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）および酸

【化２２８】



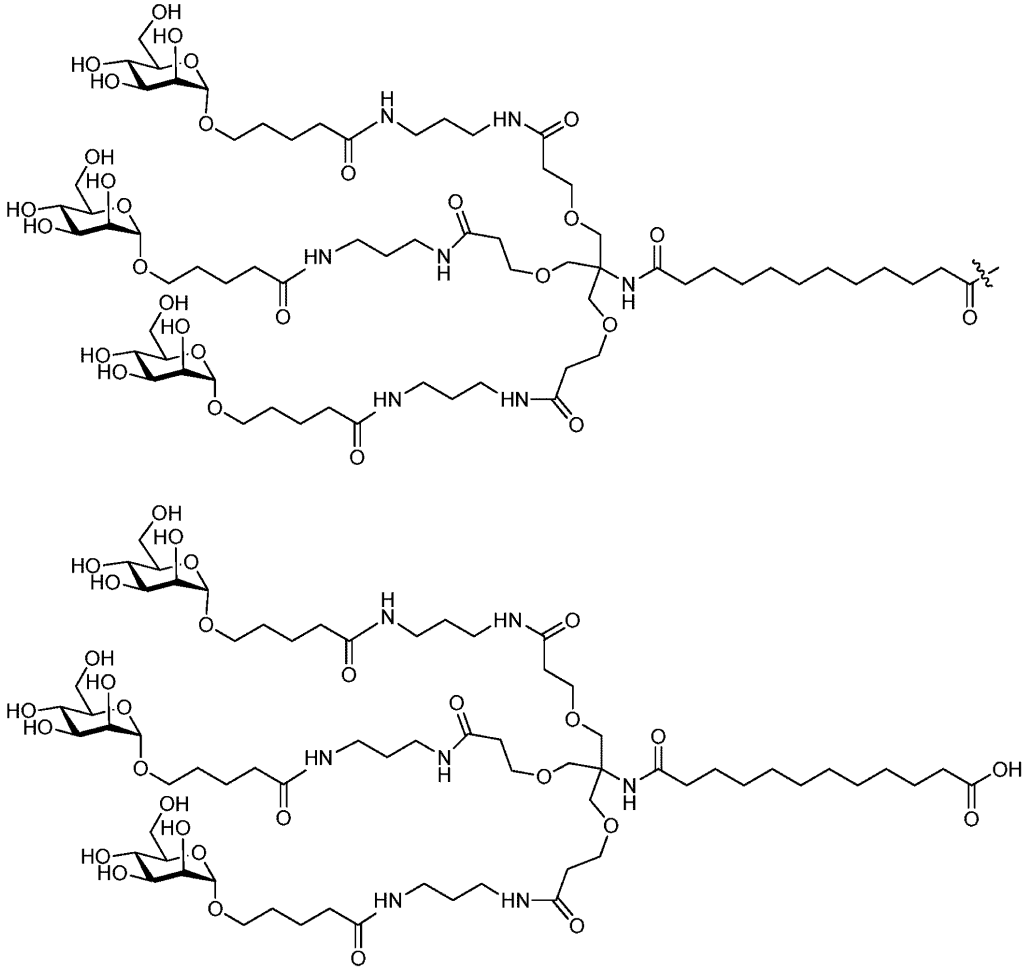
Ｍｏｄ０２４Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２２９】



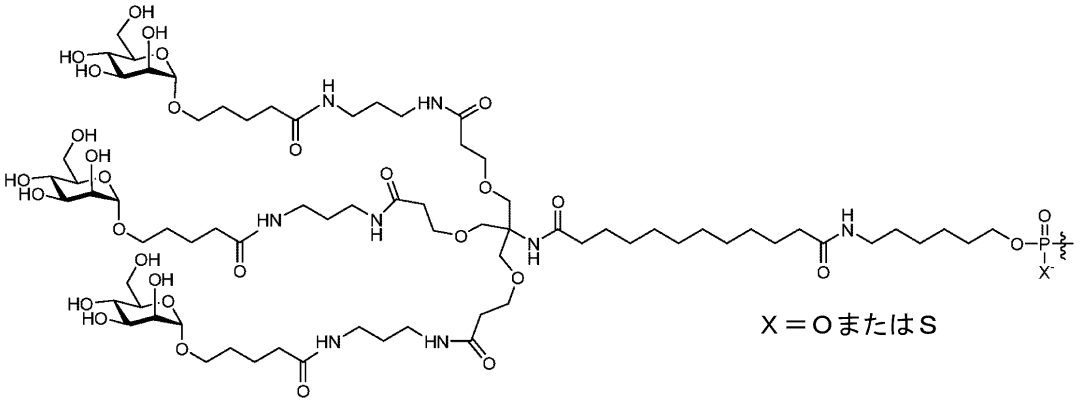
Ｍｏｄ０２６（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）および酸

【化２３０】



Ｍｏｄ０２６Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

【化２３１】



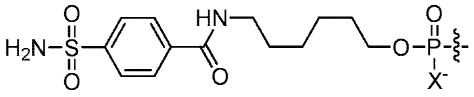
Ｍｏｄ０２７（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）および酸

【化２３２】



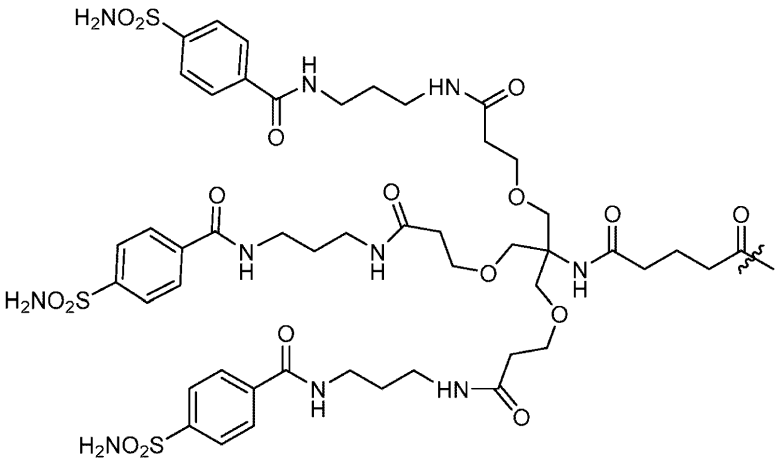
Ｍｏｄ０２７Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

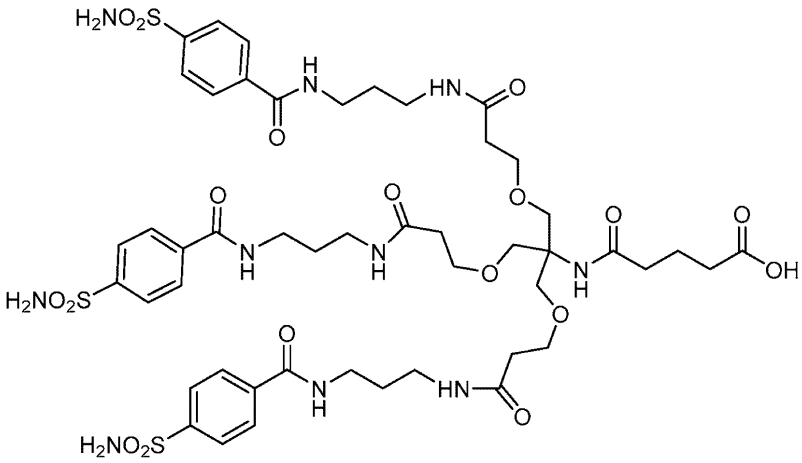
【化２３３】



Ｍｏｄ０２９（Ｌ００１の－ＮＨ－に繋がる－Ｃ（Ｏ）－を伴う）および酸

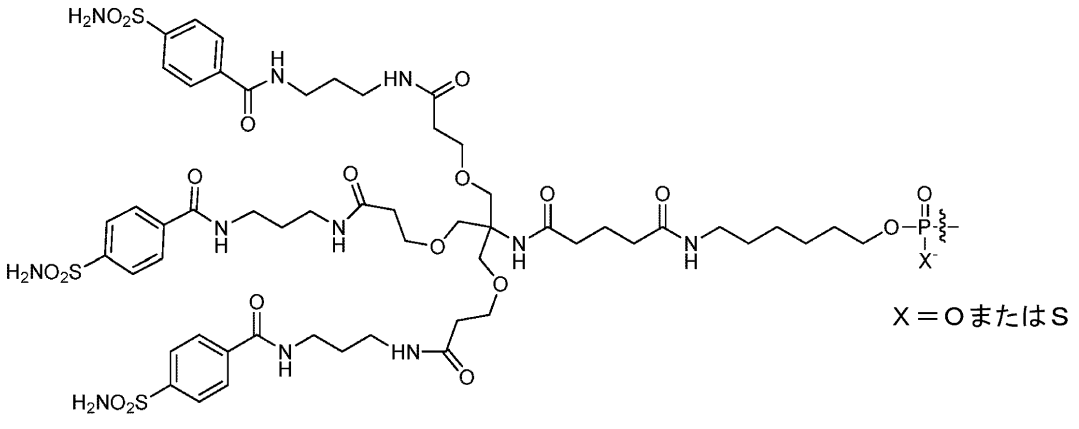
【化２３４】



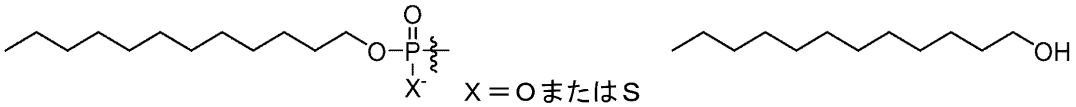


Ｍｏｄ０２９Ｌ００１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）

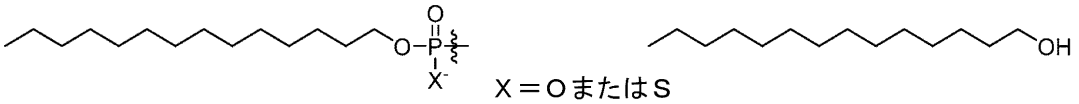
【化２３５】



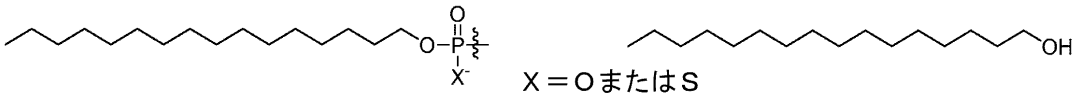
Ｍｏｄ０３０（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）およびラウリルアルコール
【化２３６】



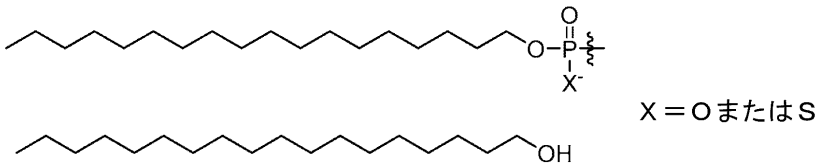
Ｍｏｄ０３１（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）およびミリスチルアルコール
【化２３７】



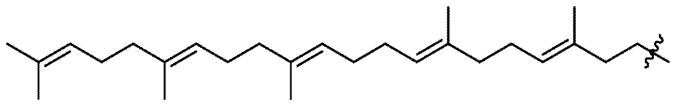
Ｍｏｄ０３２（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）およびパルミチルアルコール
【化２３８】



Ｍｏｄ０３３（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－に繋がるＰＯまたはＰＳを伴う）およびステアリルアルコール
【化２３９】



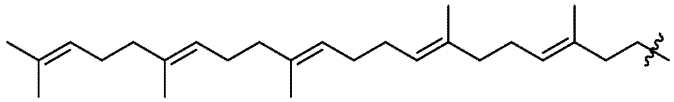
.
【１２６５】
上記において表中に提示される出願人の注記は、提供されるオリゴヌクレオチドの構造を示す例示であり、たとえばＷＶ－３５４６（Ｍｏｄ０２０Ｌ００１ｆＵ＊ＳｆＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＧ＊ＳｍＡｆＡ＊ＳｍＧｍＡ＊ＳｆＵ＊ＳｍＧｍＧｆＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＵ＊ＳｆＵ＊ＳｆＵ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ）は、－Ｃ（Ｏ）－（ＯＯＳＳＳＳＳＳＯＳＯＳＳＯＯＳＳＳＳＳＳ）を介して－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－の－ＮＨ－に繋がれる脂質部分（Ｍｏｄ０２０、
【化２４０】



）として表されることができ、式中、－（ＣＨ$_2$）$_6$－は、ホスホジエステル結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に繋がれる（ＯＯＳＳＳＳＳＳＯＳＯＳＳＯＯＳＳＳＳＳＳ）。当分野の当業者は、提供されるオリゴヌクレオチドが、脂質、リンカーおよびオリゴヌクレオチド鎖単位の組み合わせとして多くの異なる様式で提示され得、それぞれの様式において、単位の組み合わせによって同じオリゴヌクレオチドが提供されることを理解している。たとえば、ＷＶ－３５４６は、Ａ^c－［－Ｌ^{LD}－（Ｒ^{LD}）$_a$］$_b$、式中、ａは１であり、ｂは１である構造を有し、そして－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－

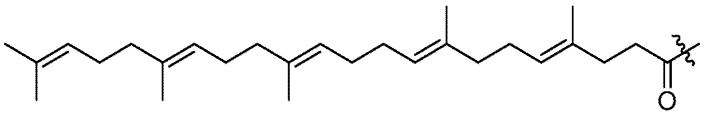
ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－のリンカーＬ^{LD}を介して、そのオリゴヌクレオチド鎖（Ａ^{c}）部分に繋がれる脂質部分

【化２４１】



のＲ^{LD}を有するとみなされ得る。式中、－Ｃ（Ｏ）－はＲ^{LD}に繋がれ、および－Ｏ－はＡ^{c}に（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－として）繋がれる。多くの代替様式の１つは、Ｒ^{LD}は

【化２４２】



であり、およびＬ^{LD}は－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－であり、式中、－ＮＨ－は、Ｒ^{LD}に繋がれ、および－Ｏ－は、Ａ^{c}に（オリゴヌクレオチド鎖の５’－Ｏ－として）繋がれる。

【１２６６】

オリゴヌクレオチドは、本開示に従う様々な方法を使用して調製され、特徴解析された。ＭＳデータの例を以下に提示する：

【１２６７】

【表１１】

WAVE ID	質量計算値	質量実測値
WV-2531	6767.90000	6766.3
WV-3152	6743.77000	6742.8
WV-3472	6720.78472	6720.8
WV-3473	6732.82024	6735
WV-3507	6716.75464	6717.3
WV-3508	6704.71912	6706
WV-3509	6716.75464	6718
WV-3510	6716.75464	6717.6
WV-3511	6728.79016	6731
WV-3512	6700.68904	6702
WV-3513	6712.72456	6713
WV-3514	6688.65352	6688.9
WV-3515	6700.68904	6701.2
WV-3545	7178.43622	7178
WV-3546	7294.59604	7295

＊ＷＶ－２５３１およびＷＶ－３１５２の質量の計算値および実測値のデータは、ナトリウム付加物のものである。

【１２６８】

様々な実施形態では、組成物は、脂質、および本明細書に列記される任意の遺伝子を標的とする核酸［非限定的な例として：オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、免疫調節性核酸、アプタマー、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、リボザイム、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部

］を含有する。
【１２６９】
一部の実施形態では、組成物は、脂質と、以下のいずれかを標的とする核酸を含有する：ＡＦＦ２、ＡＰＯＢ、ＡＰＯＣ３、ＡＲ、ＡＴＭ、ＡＴＮ１、ＡＴＸＮ１、ＡＴＸＮ１０、ＡＴＸＮ２、ＡＴＸＮ３、ＡＴＸＮ７、ＡＴＸＮ８ＯＳ、ＢＡＣＥ１、ＢＢＳ１、ＢＣＬ２Ｌ１、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、Ｃ９ｏｒｆ７２、ＣＡＣＮＡ１Ａ、ＣＤ４０、ＣＤ４０、ＣＤＫＮ１Ａ、ＣＦＴＲ、ＣＬＣ１、ＣＮＢＰ、ＣＯＬ７Ａ１、ＣＹＰ１１Ａ、ＤＭＤ、ＤＭＰＫ、ＤＹＳＦ、ジストロフィン、ＥＲＢＢ２、Ｆ７、Ｆ９、ＦＡＮＣＣ、ＦＧＢ、ＦＧＦＲ１、ＦＫＴＮ、ＦＬＴ１、ＦＭＲ１、ＦＸＮ、ＧＨＲ、ＧＲＰ１４３、ＨＢＢ、ＨＮＲＮＰＨ１、ＨＴＴ　（ハンチンチン）、ＩＫＢＫＡＰ、ＩＬ５ＲＡ、ＩＳＣＵ、ＪＰＨ３、ＫＤＲ、ＬＭＮＡ、ＭＡＰＴ、ＭＣＬ１、ＭＤＭ２、ＭＬＣ１、ＭＳＴ１Ｒ、ＭＳＴＮ、ＭＵＴ、ＭＹＣ、ＮＦ１、ＮＰＣ１、ＰＣＣＡ、ＰＣＣＢ、ＰＨＢ、ＰＫＭ、ＰＭＭ２、ＰＰＰ２Ｒ２Ｂ、ＰＴＣＨ１、ＰＴＳ、ＰＴＳ、ＲＨＯ、ＲＨＯ、ＲＰＧＲ、ＲＰＧＲ、ＳＭＮ２、ＳＲＡ１、ＳＴＡＴ３、ＴＢＰ、ＴＥＲＴ、ＴＭＰＲＳＳ２、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＵＳＨ１Ｃ、ＵＳＰ５、およびＷＴ１。
【１２７０】
一部の実施形態では、共通塩基配列は、細胞中の転写産物とハイブリダイズすることができる。一部の実施形態では、共通塩基配列は、本明細書に記載される任意の遺伝子、または当分野に公知の任意の遺伝子の転写産物とハイブリダイズする。
【１２７１】
一部の実施形態では、組成物は、脂質と、以下のいずれかの治療に適した生物活性剤を含有する：無フィブリノーゲン症、アルツハイマー病、アルツハイマー病／ＦＴＤＰ－１７タウオパシー、毛細血管拡張性運動失調症、バルデー・ビードル症候群、ベーターサラセミア、癌、ＣＤＧ１Ａ、先天性副腎機能不全、嚢胞性線維症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ジストロフィー型表皮水疱症、第ＶＩＩ因子欠乏症、家族性自律神経失調症、ファンコニ貧血、ＦＨＢＬ／アテローム性動脈硬化症、脆弱性Ｘ精神遅滞、脆弱性Ｘ症候群、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、福山型先天性筋ジストロフィー（ＦＣＭＤ）、成長ホルモン不応症、血友病Ａ、ＨＰＡＢＨ４Ａ、ハンチントン病、ハンチントン病様２、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（ＨＧＰＳ）、免疫反応、炎症性疾患、インフルエンザウイルス、マチャドージョセフ病、精神遅滞、精神遅滞、Ｘ連鎖性、ＦＲＡＸＥ関連、メチルマロン酸血症、三好型ミオパチー、ＭＬＣ１、筋消耗性疾患、乳酸性アシドーシスを伴うミオパチー、筋強直性ジストロフィー、神経線維腫症、ニーマンピック病Ｃ型、眼白皮病１型、眼咽頭型筋ジストロフィー、プロピオン酸血症、網膜色素変性症、脊椎性筋萎縮症、脊髄小脳変性症、脊髄小脳変性症１型、球脊髄性筋萎縮症、またはアッシャー症候群。
【１２７２】
一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ介在性切断に参与するオリゴヌクレオチドである。たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは配列特異的な様式で標的ｍＲＮＡの一部にハイブリダイズし、それにより当該ｍＲＮＡは、自身のＲＮａｓｅＨ切断の標的とされる。一部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、標的の野生型と変異アレルを識別することができる。一部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、変異アレルのＲＮａｓｅＨ介在性切断に特異的に参与するが、野生型アレルのＲＮａｓｅＨ介在性切断にはほとんど参与しない（たとえば、標的の野生型アレルのＲＮａｓｅＨ介在性切断には特異的に参与しない）。
【１２７３】
様々な実施形態では、組成物は、脂質、およびハンチンチン遺伝子を標的とする核酸［非限定的な例として：オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、免疫調節性核酸、アプタマー、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、リボザイム、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸

に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部］を含有する。
【１２７４】
様々な実施形態では、組成物は、脂質、およびハンチンチン遺伝子の変異体型アレルを標的とする核酸［非限定的な例として：オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、免疫調節性核酸、アプタマー、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、リボザイム、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部］を含有する。
【１２７５】
様々な実施形態では、組成物は、脂質、およびハンチンチン遺伝子の野生型アレルと変異体型アレルを識別することができる核酸［非限定的な例として：オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、免疫調節性核酸、アプタマー、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、リボザイム、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部］を含有する。
【１２７６】
ＨＴＴ（ハンチンチン遺伝子）に対する様々なオリゴヌクレオチドを以下の表８において列記する。
表８　ＨＴＴオリゴヌクレオチドの例。

【表１２】

WAVE ID	塩基配列	摘要	立体化学	注記１	注記２
ONT-450	ATTAATAAATTGTCATCACC	A*T*T*A*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	立体不規則的なHtt配列	Htt SNP rs7685686
ONT-451 (WV-451)	ATTAATAAATTGTCATCACC	A*ST*ST*SA*SA*ST*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*SC	SSSSSSSSSSSSSRSSSSS	立体的に純粋なHtt配列Ｉ	Htt SNP rs7685686
ONT-452	ATTAATAAATTGTCATCACC	A*ST*ST*SA*SA*ST*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA*SC*SC	SSSSSSSSSSSSSRSSSS	立体的に純粋なHtt配列ＩＩ	Htt SNP rs7685686
ONT-453	GGUGAUGACAAUUUAUUAAU	rGrGrUrGrArUrGrArCrArArUrUrUrArArUrU rArArU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO	Htt配列変異体に対するRNA	Htt SNP rs7685686
ONT-454	GGUGAUGGCAAUUUAUUAAU	rGrGrUrGrArUrGrGrCrArArUrUrUrArArUrU rArArU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO	Htt配列野生型に対するRNA	Htt SNP rs7685686
WV-902	UUUGGAAGUCUGCGCCCUUGU GCCC	rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrCrGrCrCrC rUrUrGrUrGrCrCrC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO OOOO	wtRNA	muHTT SNP 362307
WV-903	UUUGGAAGUCUGUGCCCUUGU GCCC	rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrC rUrUrGrUrGrCrCrC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO OOOO	mRNA	muHTT SNP 362307
WV-904	GGGCACAAGGGCACAGACTT	G*G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO1 全DNA；立体不規則的PS	muHTT SNP 362307
WV-905	GGCACAAGGGCACAGACTTC	G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO2 全DNA；立体不規則的PS	muHTT SNP 362307
WV-906	GCACAAGGGCACAGACTTCC	G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO3 全DNA；立体不規則的PS	muHTT SNP 362307
WV-907	CACAAGGGCACAGACTTCCA	C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO4 全DNA；立体不規則的PS	muHTT SNP 362307
WV-908	ACAAGGGCACAGACTTCCAA	A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO5 全DNA；立体不規則的PS	muHTT SNP 362307
WV-909	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO6 全DNA；立体不規則的PS	muHTT SNP 362307
WV-910	GGGCACAAGGGCACAGACTT	mG*mG*mG*mC*mA*C*A*A*G*G*C*A*C*A*C*T*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO7 5-15（2'-OMe-DNA）；立体不規則的PS	muHTT SNP 362307

WV-911	GGCACAAGGGCACAGACTTC	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO8 5-15 (2'-OMe-DNA)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-912	GCACAAGGGCACAGACTTCC	mG*mC*mA*mC*mA*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO9 5-15 (2'-OMe-DNA)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-913	CACAAGGGCACAGACTTCCA	mC*mA*mC*mA*mA*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO10 5-15 (2'-OMe-DNA)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-914	ACAAGGGCACAGACTTCCAA	mA*mC*mA*mA*mG*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO11 5-15 (2'-OMe-DNA)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-915	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	mC*mA*mA*mG*mG*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO12 5-15 (2'-OMe-DNA)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-916	GGGCACAAGGGCACAGACUU	mG*mG*mG*mC*mA*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*mG*mA*mC*mU*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO13 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-917	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mA*mC*mU*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO14 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-918	GCACAAGGGCACAGACUUCC	mG*mC*mA*mC*mA*A*G*G*G*C*A;C*A*G*A*mC*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO15 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-919	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mC*mA*mC*mA*mA*G*G*G*C*A;C*A*G*A*C*mU*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO16 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-920	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	mA*mC*mA*mA*mG*G*G*C*A;C*A*G*A*C*T*mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO17 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307
WV-921	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	mC*mA*mA*mG*mG*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*mC*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO18 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不规则的 PS	muHTT SNP 362307

				立体不規則的 PS	
WV-922	GCACAAGGGCACAGACUUCC	mG*mC*mA*mC*mA*mA*mG*mG*G*C*A*C*A*C*A*G*A*mC*mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO19 8-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体不規則的 PS	muHTT SNP 362307
WV-923	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mC*mA*mC*mA*mA*mG*mG*G*C*A*C*A*G*A*mC*mU*mU*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO20 7-7-6 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体不規則的 PS	muHTT SNP 362307
WV-924	ACAAGGGCACAGACUUCCAA	mA*mC*mA*mA*mG*mG*G*C*A*C*A*G*A*mC*mU*mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO21 6-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体不規則的 PS; ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-925	CAAGGGCACAGACUUCCAAA	mC*mA*mA*mG*mG*G*C*A*C*A*G*A*mC*mU*mU*mC*mC*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO22 5-7-8 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体不規則的 PS; ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-926	GCACAAGGGCACAGACUUCC	mGmCmAmCmAmAmGmG*G*C*A*C*A*G*A*mCm UmUmCmC	OOOOOOOXXXXXXXX0000	ASO23 8-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体不規則的 PS; ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-927	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mCmAmCmAmAmGmG*G*C*A*C*A*G*A*mCmUm UmCmCmA	OOOOOOXXXXXXX00000	ASO24 7-7-6 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体不規則的 PS; ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-928	ACAAGGGCACAGACUUCCAA	mAmCmAmAmGmG*G*C*A*C*A*G*A*mCmUmUm CmCmAmA	OOOOOXXXXXXXX000000	ASO25 6-7-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体不規則的 PS; ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-929	CAAGGGCACAGACUUCCAAA	mCmAmAmGmG*G*C*A*C*A*G*A*mCmUmUmCm CmAmAmA	OOOOXXXXXXXX0000000	ASO26 5-7-8 (2'-OMe-DNA-2'-OMe); 立体不規則的 PS; ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-930	GGGCACAAGGGCACAGACUU	mGmGmGmCmA*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*mGm	OOOOXXXXXXXXXX0000	ASO27 5-10-5 (2'-	muHTT SNP

		AmCmUmU		OMe-DNA-2’-OMe）；立体不規則的 PS；ウイング中の PO	362307
WV-931	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mGmGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAm CmUmUmC	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	AS028 5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不規則的 PS；ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-932	GCACAAGGGCACAGACUUCC	mGmCmAmCmA*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*mCm UmUmCmC	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	AS029 5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不規則的 PS；ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-933	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mCmAmCmAmA*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*mUm UmCmCmA	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	AS030 5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不規則的 PS；ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-934	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	mAmCmAmAmG*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*mUm CmCmAmA	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	AS031 5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不規則的 PS；ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-935	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	mCmAmAmGmG*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*mCm CmAmAmA	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	AS032 5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不規則的 PS；ウイング中の PO	muHTT SNP 362307
WV-936	GGGCACAAGGGCACAGACTT	G*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SA*SG*SG*SG*SC *SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST	SSSSSSSSSSSSSRSSSSS	AS033 立体的に純粋な DNA；1 個の Rp；14 位	muHTT SNP 362307
WV-937	GGCACAAGGGCACAGACTTC	G*SG*SC*SA*SC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA *SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST*SC	SSSSSSSSSSSSRSSSSSS	AS034 立体的に純粋な DNA；1 個の Rp；13 位	muHTT SNP 362307
WV-938	GCACAAGGGCACAGACTTCC	G*SC*SA*SC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC *RA*SG*SA*SC*ST*ST*SC*SC	SSSSSSSSSSSRSSSSSSS	AS035 立体的に純粋な DNA；1 個の Rp；12 位	muHTT SNP 362307

WV-939	CACAAGGGCACAGACTTCCA	C*SA*SC*SA*SA*SG*SG*SC*SA*SC*RA *SG*SA*SC*ST*ST*SC*SC*SA	SSSSSSSSSSRSSSSSSSS	ASO36 立体的に純粋な DNA；1 個の Rp；11 位	muHTT SNP 362307
WV-940	ACAAGGGCACAGACTTCCAA	A*SC*SA*SA*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG *SA*SC*ST*ST*SC*SC*SA*SA	SSSSSSSSSRSSSSSSSSS	ASO37 立体的に純粋な DNA；1 個の Rp；10 位	muHTT SNP 362307
WV-941	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	C*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA *SC*ST*ST*SC*SC*SA*SA*SA	SSSSSSSSRSSSSSSSSSS	ASO38 立体的に純粋な DNA；1 個の Rp；9 位	muHTT SNP 362307
WV-944	UUUGGAAGUCUGCGCCCUUGU GCCC	rUrUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrCrGrGrCrCrC rUrUrGrGrUrGrCrCrC	00000000000000000000 0000	HTT-rs362307 ヒト	ハンチントン
WV-945	UUUGGAAGUCUGUGCCCUUGU GCCC	rUrUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrC rUrUrGrUrGrCrCrC	00000000000000000000 0000	HTT-rs362307 ヒト	ハンチントン
WV-948	GAGCAGCTGCAACCTGGCAA	G*A*G*C*A*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G* C*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	HTT-rs362306	HTT-rs362306
WV-949	GGGCCAACAGCCAGCCTGCA	G*G*G*C*C*A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*T* G*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	HTT-rs362268	HTT-rs362268
WV-950	GGUUGUUGCCAGGUUACAGCU GCUC	rGrGrUrUrGrUrUrGrCrCrArGrGrUrUrArC rArGrCrUrGrCrUrC	00000000000000000000 0000		HTT-rs362306
WV-951	GGUUGUUGCCAGGUUGCAGCU GCUC	rGrGrUrUrGrUrUrGrCrCrArGrGrUrUrGrC rArGrCrUrGrCrUrC	00000000000000000000 0000		HTT-rs362306
WV-952	GAGCAGCTGCAACCTGGCAA	G*SA*SG*SC*SA*SG*SC*ST*SG*SC*SA*RA *SC*SC*ST*SG*SG*SC*SA*SA	SSSSSSSSSSRSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；11 位に 1 個の Rp	HTT-rs362306
WV-953	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	A*SG*SC*SA*SG*SC*ST*SG*SC*SA*RA*SC *SC*ST*SG*SG*SC*SA*SA*SC	SSSSSSSSSRSSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；10 位に 1 個の Rp	HTT-rs362306
WV-954	GCAGCTGCAACCTGGCAACA	G*SC*SA*SG*SC*ST*SG*SC*SA*RA*SC*SC *ST*SG*SG*SC*SA*SA*SC*SA	SSSSSSSSRSSSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；9 位に 1 個の Rp	HTT-rs362306
WV-955	CAGCTGCAACCTGGCAACAA	C*SA*SG*SC*ST*SG*SC*SA*RA*SC*SC*ST *SG*SC*SA*SA*SC*SA*SA	SSSSSSSRSSSSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；8 位に 1 個の	HTT-rs362306

				Rp	
WV-956	AGCTGCAACCTGGCAACAAC	A*SG*SC*SC*ST*SG*SC*SC*SA*RA*SC*SC*ST*SG*SC*SC*SA*SA*SC*SA*SA*SC	SSSSSSRSSSSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；7 位に 1 個の Rp	HTT-rs362306
WV-957	GCTGCAACCTGGCAACAACC	G*SC*SC*ST*SG*SC*SC*SA*RA*SC*SC*SC*ST*SG*SC*SC*SA*SA*SC*SC*SA*SA*SC*SC	SSSSSRSSSSSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；6 位に 1 個の Rp	HTT-rs362306
WV-958	CCUCCUGCAGGCUGGGUGUUG GCCC	rCrCrUrCrCrUrGrCrArGrGrCrUrGrGrGrU	00000000000000000000 0000		HTT-rs362268
WV-959	CCUCCUGCAGGCUGGCUGUUG GCCC	rCrCrUrCrCrUrGrCrArGrGrCrUrGrGrCrU rGrUrUrGrGrCrCrC	00000000000000000000 0000		HTT-rs362268
WV-960	GGGCCAACAGCCAGCCTGCA	G*SG*SG*SC*SC*SA*SA*SC*SA*SG*SC*RC*SA*SG*SC*SC*ST*SG*SC*SC*SA	SSSSSSSSSSRSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；11 位に 1 個の Rp	HTT-rs362268
WV-961	GGCCAACAGCCAGCCTGCAG	G*SG*SC*SC*SA*SA*SC*SA*SG*SC*RC*SA*SG*SC*SC*SC*ST*SG*SC*SC*SA*SG	SSSSSSSSSRSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；10 位に 1 個の Rp	HTT-rs362268
WV-962	GCCAACAGCCAGCCTGCAGG	G*SC*SC*SA*SA*SC*SA*SG*SC*RC*SA*SG*SC*SC*ST*SG*SC*SC*SA*SG*SC*SG	SSSSSSSSRSSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；9 位に 1 個の Rp	HTT-rs362268
WV-963	CCAACAGCCAGCCTGCAGGA	C*SC*SA*SA*SC*SA*SG*SC*RC*SA*SG*SC*SC*ST*SG*SC*SC*SA*SG*SC*SG*SA	SSSSSSSRSSSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；8 位に 1 個の Rp	HTT-rs362268
WV-964	CAACAGCCAGCCTGCAGGAG	C*SA*SA*SC*SC*SA*SG*SC*RC*SA*SG*SC*SC*ST*SG*SC*SA*SG*SC*SG*SA*SG	SSSSSSRSSSSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；7 位に 1 個の Rp	HTT-rs362268
WV-965	AACAGCCAGCCTGCAGGAGG	A*SA*SC*SC*SA*SG*SC*RC*SA*SG*SC*SC*ST*SG*SC*SC*SA*SG*SC*SA*SG*SC*SG	SSSSSRSSSSSSSSSSSSS	立体的に純粋な PS DNA；6 位に 1 個の Rp	HTT-rs362268
WV-973	GGCCUUUCACUACUCCUACTT	rGrGrCrCrUrUrUrCrArCrUrUrArCrUrCrCrU rArCTT	00000000000000000000	siRNA（psiCHECK2 プラスミド中のウミシイタケルシフェラー	Htt

				ゼに対する＋対照) アンチセンス鎖	
WV-974	GUAGGAGUAGUGAAAGGCCTT	rGrUrArGrGrArGrUrArGrUrGrArArArGrG rCrCTT	00000000000000000000	siRNA（psiCHECK2 プラスミド中のウミシイタケルシフェラーゼに対する＋対照) センス鎖	Htt SNP rs362268
WV-975	GTAGGAGTAGTGAAAGGCCA	G*T*A*G*G*A*G*T*A*G*T*G*A*A*A*G*G* C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	ASO（psiCHECK2 プラスミド中のウミシイタケルシフェラーゼに対する＋対照)	Htt SNP rs362268
WV-982	GCAGGGCACAAGGGCACAGA	G*SC*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SA*SG *SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA	SSSSSSSSSSSSSSSRSS	3’に向かって 3nt 拡張した Htt seq 307　実施例 3	Htt rs362307
WV-983	CAGGGCACAAGGGCACAGAC	C*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SA*SG*SG *SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC	SSSSSSSSSSSSSSRSSS	3’に向かって 3nt 拡張した Htt seq 307　実施例 2	Htt rs362307
WV-984	AGGGCACAAGGGCACAGACT	A*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SA*SG*SG*SG *SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST	SSSSSSSSSSSSSRSSSS	3’に向かって 3nt 拡張した Htt seq 307　実施例 1	Htt rs362307
WV-985	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	A*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC *ST*ST*SC*SC*SA*SA*SA*SG	SSSSSSSRSSSSSSSSSS	5’に向かって 3nt 拡張した Htt seq 307　実施例 1	Htt rs362307
WV-986	AGGGCACAGACTTCCAAAGG	A*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST *ST*SC*SC*SA*SA*SA*SG*SG	SSSSSSRSSSSSSSSSSS	5’に向かって 3nt 拡張した Htt seq 307　実施例 2	Htt rs362307
WV-987	GGGCACAGACTTCCAAAGGC	G*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST *SC*SC*SA*SA*SA*SG*SG*SC	SSSSSRSSSSSSSSSSSS	5’に向かって 3nt 拡張した Htt seq 307　実施例 3	Htt rs362307
WV-1001	GAGCAGCTGCAACCTGGCAA	G*A*G*C*A*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G* C*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不規則的 PS	HTT-rs362306
WV-1002	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	A*G*C*A*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不規則	HTT-rs362306

		A*A*C		的 PS	
WV-1003	GCAGCTGCAACCTGGCAACA	G*C*A*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1004	CAGCTGCAACCTGGCAACAA	C*A*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1005	AGCTGCAACCTGGCAACAAC	A*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*C*A*A*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1006	GCTGCAACCTGGCAACAACC	G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*C*A*A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1007	GAGCAGCTGCAACCTGGCAA	mG*mA*mG*mC*mA*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1008	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mA*mG*mC*mA*mG*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1009	GCAGCTGCAACCTGGCAACA	mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1010	CAGCUGCAACCTGGCAACAA	mC*mA*mG*mC*mU*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1011	AGCUGCAACCTGGCAACAAC	mA*mG*mC*mU*mG*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A*A*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1012	GCUGCAACCTGGCAACAACC	mG*mC*mU*mG*mC*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*C*A*A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1013	GAGCAGCTGCAACCTGGCAA	mG*mA*mG*mC*mA*G*C*T*G*C*A*A*C*C*T*mG*mG*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不规则的 PS	HTT-rs362306
WV-1014	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mA*mG*mC*mA*mG*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*mG*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体	HTT-rs362306

				不規則的 PS	
WV-1015	GCAGCTGCAACCTGGCAACA	mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*T*G*G*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362306
WV-1016	CAGCUGCAACCTGGCAACAA	mC*mA*mG*mC*mU*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*mA*mA*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362306
WV-1017	AGCUGCAACCTGGCAACAAC	mA*mG*mC*mU*mG*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*mA*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362306
WV-1018	GCUGCAACCTGGCAACAACC	mG*mC*mU*mG*mC*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*mC*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362306
WV-1019	GAGCAGCTGCAACCUGGCAA	mG*mA*mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*mU*mG*mG*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	7-7-6 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362306
WV-1020	GAGCAGCTGCAACCUGGCAA	mGmAmGmCmAmGmC*T*G*C*A*A*C*C*mUmGmGmCmAmA	OOOOOOXXXXXXXXOOOOO	7-7-6 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS ; ウィング中の PO	HTT-rs362306
WV-1021	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mA*mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*T*G*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	6-7-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362306
WV-1022	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mAmGmCmAmGmC*T*G*C*A*A*C*C*T*G*mGmCmAmAmC	OOOOOXXXXXXXXXOOOO	6-7-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS ; ウィング中の PO	HTT-rs362306
WV-1023	GCAGCTGCAACCUGGCAACA	mG*mC*mA*mG*mC*T*G*C*A*A*C*C*mU*mG*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-7-8 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362306
WV-1024	GCAGCTGCAACCUGGCAACA	mGmCmAmGmC*T*G*C*A*A*C*C*mUmGmGmCmAmAmCmA	OOOOXXXXXXXOOOOOOO	5-7-8 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体	HTT-rs362306

WV-1025	GAGCAGCTGCAACCTGGCAA	mGmAmGmCmAmG*C*T*G*C*A*A*C*C*T*mGm GmCmAmA	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不規則的 PS；ウィング中の PO	HTT-rs362306
WV-1026	AGCAGCTGCAACCTGGCAAC	mAmGmCmAmG*C*T*G*C*A*A*C*C*T*G*mGm CmAmAmC	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不規則的 PS；ウィング中の PO	HTT-rs362306
WV-1027	GCAGCTGCAACCTGGCAACA	mGmCmAmGmCT*G*C*A*A*C*C*T*G*G*mCmA mAmCmA	OOOOOXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不規則的 PS；ウィング中の PO	HTT-rs362306
WV-1028	CAGCUGCAACCTGGCAACAA	mCmAmGmCmU*G*C*A*A*C*C*T*G*G*C*mAm AmCmAmA	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不規則的 PS；ウィング中の PO	HTT-rs362306
WV-1029	AGCUGCAACCTGGCAACAAC	mAmGmCmUmG*C*A*A*C*C*T*G*G*C*A*mAm CmAmAmC	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不規則的 PS；ウィング中の PO	HTT-rs362306
WV-1030	GCUGCAACCTGGCAACAACC	mGmCmUmGmC*A*A*C*C*T*G*G*C*A*A*mCm AmAmCmC	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；立体不規則的 PS；ウィング中の PO	HTT-rs362306
WV-1031	GGGCCAACAGCCAGCCTGCA	G*G*G*C*C*A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*T* G*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不規則的 PS	HTT-rs362268
WV-1032	GGCCAACAGCCAGCCTGCAG	G*G*C*C*A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*T*G* C*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不規則的 PS	HTT-rs362268
WV-1033	GCCAACAGCCAGCCTGCAGG	G*C*C*A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*T*G*C* A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不規則的 PS	HTT-rs362268

WV-1034	CCAACAGCCAGCCTGCAGGA	C*C*A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*T*G*C*A*G*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1035	CAACAGCCAGCCTGCAGGAG	C*A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*T*G*C*A*G*G*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1036	AACAGCCAGCCTGCAGGAGG	A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*C*T*G*C*A*G*G*G*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1037	GGGCCAACAGCCAGCCTGCA	mG*mG*mG*mC*mC*mC*A*A*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*T*G*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1038	GGCCAACAGCCAGCCTGCAG	mG*mG*mC*mC*mC*mA*A*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*T*G*C*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1039	GCCAACAGCCAGCCTGCAGG	mG*mC*mC*mA*mA*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1040	CCAACAGCCAGCCTGCAGGA	mC*mC*mA*mA*mC*A*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*A*G*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1041	CAACAGCCAGCCTGCAGGAG	mC*mA*mA*mC*mA*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*A*G*G*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1042	AACAGCCAGCCTGCAGGAGG	mA*mA*mC*mA*mG*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*A*G*G*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1043	GGGCCAACAGCCAGCCUGCA	mG*mG*mG*mC*mC*A*A*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*mC*mU*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1044	GGCCAACAGCCAGCCUGCAG	mG*mG*mC*mC*mA*A*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*mU*mG*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不规则的 PS	HTT-rs362268
WV-1045	GCCAACAGCCAGCCTGCAGG	mG*mC*mC*mA*mA*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体	HTT-rs362268

				不規則的 PS	
WV-1046	CCAACAGCCAGCCTGCAGGA	mC*mC*mA*mA*mC*A*G*C*C*A*G*C*C*T*G*mC*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362268
WV-1047	CAACAGCCAGCCTGCAGGAG	mC*mA*mA*mC*mA*G*C*C*A*G*C*C*T*G*C*mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362268
WV-1048	AACAGCCAGCCTGCAGGAGG	mA*mA*mC*mA*mG*C*C*A*G*C*C*T*G*C*A*mG*mG*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362268
WV-1049	GGGCCAACAGCCAGCCUGCA	mG*mG*mG*mC*mC*mA*mA*C*A*G*C*C*A*G*mC*mC*mC*mU*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	7-7-6 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362268
WV-1050	GGGCCAACAGCCAGCCUGCA UmGmCmA	mGmGmGmCmCmAmA*C*A*G*C*C*A*G*mCmCmCm	OOOOOOXXXXXXXOOOOO	7-7-6 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS ; ウィング中の P0	HTT-rs362268
WV-1051	GGCCAACAGCCAGCCUGCAG	mG*mG*mC*mC*mA*mA*C*A*G*C*C*A*G*C*C*mU*mG*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	6-7-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362268
WV-1052	GGCCAACAGCCAGCCUGCAG GmCmAmG	mGmGmCmCmAmA*C*A*G*C*C*A*G*C*C*mUm	OOOOOXXXXXXXXXOOOO	6-7-5 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS ; ウィング中の P0	HTT-rs362268
WV-1053	GCCAACAGCCAGCCUGCAGG	mG*mC*mC*mA*mA*C*A*G*C*C*A*G*mC*mC*mU*mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-7-8 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS	HTT-rs362268
WV-1054	GCCAACAGCCAGCCUGCAGG CmAmGmG	mGmCmCmAmA*C*A*G*C*C*A*G*mCmCmUmGm	OOOOXXXXXXXOOOOOOO	5-7-8 (2' -OMe-DNA-2' -OMe) ; 立体不規則的 PS ; ウィング中の P0	HTT-rs362268
WV-1055	GGGCCAACAGCCAGCCUGCA	mGmGmGmCmC*A*A*C*A*G*C*C*A*G*C*mCm	OOOOXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2' -OMe-	HTT-rs362268

		UmGmCmA			
WV-1056	GGCCAACAGCCAGCCUGCAG	mGmGmCmCmCmA*A*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*mUm GmCmAmG	OOOOXXXXXXXXXXXX0000	DNA-2’ -OMe）；立体不規則的 PS；ウィング中の P0	
				5-10-5 （2’ -OMe- DNA-2’ -OMe）；立体不規則的 PS；ウィング中の P0	HTT-rs362268
WV-1057	GCCAACAGCCAGCCTGCAGG	mGmCmCmCmAmA*C*A*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*mGm CmAmGmG	OOOOXXXXXXXXXXXX0000	5-10-5 （2’ -OMe- DNA-2’ -OMe）；立体不規則的 PS；ウィング中の P0	
					HTT-rs362268
WV-1058	CCAACAGCCAGCCTGCAGGA	mCmCmAmAmC*A*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*mCm AmGmCmA	OOOOXXXXXXXXXXXX0000	5-10-5 （2’ -OMe- DNA-2’ -OMe）；立体不規則的 PS；ウィング中の P0	
					HTT-rs362268
WV-1059	CAACAGCCAGCCTGCAGGAG	mCmAmAmCmA*G*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*mAm GmGmAmG	OOOOXXXXXXXXXXXX0000	5-10-5 （2’ -OMe- DNA-2’ -OMe）；立体不規則的 PS；ウィング中の P0	
					HTT-rs362268
WV-1060	AACAGCCAGCCTGCAGGAGG	mAmAmCmCmAmG*C*C*C*A*G*C*C*C*T*G*C*C*A*mGm GmAmGmG	OOOOXXXXXXXXXXXX0000	5-10-5 （2’ -OMe- DNA-2’ -OMe）；立体不規則的 PS；ウィング中の P0：HTT-rs362268	
					HTT-rs362268
WV-1061	GUAGGAGTAGTGAAAGGCCA	mG*mU*mA*mG*mC*A*G*C*T*A*G*C*T*G*A*A*A *mG*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 （2’ -OMe- DNA-2’ -OMe）；立体不規則的 PS：psiCHECK2 に対する＋ve ルシフェラーゼ対照；WV-975 アナログ	
					HTT-rs362268
WV-1062	GUAGGAGTAGTGAAAGGCCA	mGmUmAmGmG*A*G*T*A*G*T*G*A*A*A*mGm	OOOOXXXXXXXXXXXX0000	5-10-5 （2’ -OMe-	HTT-対照

	GmCmCmA			DNA-2’-OMe）；立体不規則的PS；ウィング中のPO：psiCHECK2に対する＋veルシフェラーゼ対照；WV-975アナログ
WV-1063	GUAGGAGTAGTGAAAGGCCA	mG*mU*mA*mG*mG*A*G*T*A*G*T*G*A*A*A*G*G*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不規則的PS：psiCHECK2に対する＋veルシフェラーゼ対照；WV-975アナログ HTT-対照
WV-1064	CUCUUACTGTGCTGTGGACA	mC*mU*mC*mU*mU*A*C*T*G*T*G*C*T*G*T*mG*mG*mA*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不規則的PS：psiCHECK2に対する陰性ルシフェラーゼ対照；ONT-67アナログ HTT-対照
WV-1065	CUCUUACTGTGCTGTGGACA	mCmUmCmUmU*A*C*T*G*T*G*C*T*G*T*mGmGmAmCmA	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）；立体不規則的PS；ウィング中のPO：psiCHECK2に対する陰性ルシフェラーゼ対照；ONT-67アナログ HTT-対照
WV-1066	CUCUUACTGTGCTGTGGACA	mC*mU*mC*mU*mU*A*C*T*G*T*G*C*T*G*T*G*G*A*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15（2’-OMe-DNA）；立体不規則的PS：psiCHECK2に対する陰性ルシフェラ HTT-対照

				ーゼ対照；ONT-67 アナログ
WV-1067	GGGCACAAGGGCACAGACTT	G*G*G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*d2AP*C*A*G*A*C*T*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA 立体不規則的；P13（2-アミノプリン）：rs362307；WV-904 アナログ	HTT-対照
WV-1068	GGCACAAGGGCACAGACTTC	G*G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*d2AP*C*A*G*A*C*T*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA 立体不規則的；P12（2-アミノプリン）：rs362307；WV-905 アナログ	rs362307
WV-1069	GCACAAGGGCACAGACTTCC	G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*d2AP*C*A*G*A*C*T*T*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA 立体不規則的；P11（2-アミノプリン）：rs362307；WV-906 アナログ	rs362307
WV-1070	GGGCACAAGGGCACAGACTT	G*G*G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*dDAP*C*A*G*A*C*T*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA 立体不規則的；P13（2;6-ジアミノプリン）：rs362307；WV-904 アナログ	rs362307
WV-1071	GGCACAAGGGCACAGACTTC	G*G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*dDAP*C*A*G*A*C*T*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA 立体不規則的；P12（2;6-ジアミノプリン）：rs362307；WV-905 アナログ	rs362307
WV-1072	GCACAAGGGCACAGACTTCC	G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*dDAP*C*A*G*A*C*T*T*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	全 DNA 立体不規則的；P12（2;6-ジアミノプリン）：rs362307；WV-906 アナログ	rs362307

WV-1073	GAGCCUUUGGAAGUCUGCGCC CUUGUGCCCUGCCU	rGrArGrCrCrUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrG rCrGrCrCrUrUrGrUrGrCrCrCrUrGrCrC rU	0000000000000000000 0000000000000	wtRNA	rs362307
WV-1074	GAGCCUUUGGAAGUCUGUGCC CUUGUGCCCUGCCU	rGrArGrCrCrUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrG rUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrCrUrGrCrC rU	0000000000000000000 0000000000000	muRNA	rs362307
WV-1075	CACACGGGCACAGACUUCCAA	rCrArCrArCrGrGrGrCrArCrArGrArCrUrU rCrCrArA	0000000000000000000	アンチセンス鎖：陽性対照；Curr. Bio. Vol 19 No 9; 776	rs362307
WV-1076	GGAAGUCUGUGCCCGUGUGCC	rGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrGrUrG rUrGrCrC	0000000000000000000	センス鎖：陽性対照；Curr. Bio. Vol 19 No 9; 777：注記：データベースの初期バージョンにおいて、 rGrGrArArGrUrCrUrGrU rUrGrCrCrCrGrUrGrU rUrCrC として不正確に追加された	rs362307
WV-1077	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mA*SmU*SmU*SmA*SmA*SmU*SA*SA*SA*ST *ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmC*SmA*SmC*SmC	SSSSSSSSSSSSSSRSSSSS	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)ギャップマー：WV-451 のアナログ	HTT rs7685686
WV-1078	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mA*RmU*RmU*RmA*RmA*RmU*SA*SA*SA*ST *ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmC*RmA*RmC*RmC	RRRRRRSSSSSSSSRSSRRR	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)ギャップマー：WV-451 のアナログ	HTT rs7685686
WV-1079	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mA*SmU*SmU*SmA*SmA*SmU*SmA*SmA*SA* ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*SC	SSSSSSSSSSSSSSRSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA) ヘミマー：WV-451 のアナログ	HTT rs7685686
WV-1080	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mA*RmU*RmU*RmA*RmA*RmU*RmA*RmA*SA* ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*SC	RRRRRRRSSSSSSSRSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA) ヘミマー：WV-451 の	HTT rs7685686

				アナログ	
WV-1081	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mAmUmUmAmAmUmAmA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*SC	OOOOOOOSSSSSSRSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA) ヘミマー；P0 ウィング：WV-451 のアナログ	HTT rs7685686
WV-1082	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mAmUmUmAmAmUmL*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmCmAmCmC	OOOOOSSSSSSSRSS000	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；P0 ウィング：WV-451 のアナログ	HTT rs7685686
WV-1083	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mA*SmUmUmUmAmAmUmL*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmCmAmC*SmC	SOOOOSSSSSSSSRSS00S	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)ギャップマー：WV-451 のアナログ	HTT rs7685686
WV-1084	AUUAAUAAATTGTCATCACC	mA*RmUmUmUmAmAmUmL*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmCmAmC*RmC	ROOOOSSSSSSSSRSS00R	6-10-4 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)ギャップマー：WV-451 のアナログ	HTT rs7685686
WV-1085	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmG*SmC*SmA*SmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*SmC*SmU*SmU*SmC	SSSSSSSSSSSSRSSSSSS	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)ギャップマー：WV-905 とWV-937 のアナログ	HTT rs362307
WV-1086	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*RmG*RmC*RmA*RmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*RmC*RmU*RmU*RmC	RRRRSSSSSSSSRSSRRRR	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)ギャップマー：WV-905 とWV-937 のアナログ	HTT rs362307
WV-1087	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mGmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmUmC	OOOOSSSSSSSSRSS0000	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)；P0 ウィング：WV-905 とWV-937 のアナログ	HTT rs362307
WV-1088	GGCACAAGGGCACAGACTTC	mG*SmG*SmC*SmA*SmC*SmA*SmA*SmG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST*SC	SSSSSSSSSSSSRSSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA) ヘミマー：WV-905 とWV-937 のアナログ	HTT rs362307

WV-1089	GGCACAAGGGCACAGACTTC	mG*RmG*RmC*RmA*RmC*RmA*RmA*RmA*RmG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST*SC	RRRRRRRSSSSSRSSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA) ヘミマー：WV-905 と WV-937 のアナログ	HTT rs362307
WV-1090	GGCACAAGGGCACAGACTTC	mGmGmCmAmCmAmAmG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*ST*ST*SC	OOOOOOOSSSSSRSSSSSS	8-12 (2'-OMe-DNA) ヘミマー；P0 ウィング：WV-905 と WV-937 のアナログ	HTT rs362307
WV-1091	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*RmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*RmC	ROOOSSSSSSSSRSSOOOR	8-12 (2'-OMe-DNA) ギャップマー P0 ウィング：WV-905 とWV-937 のアナログ：データベースの初期バージョンにおいて、gsSgcacsSdAsSdAsSdGsSdGsSdGsSdCsSdAsSdCsRdAsSdGsSacuus Sc として不正確に追加された	HTT rs362307
WV-1092	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS	8-12 (2'-OMe-DNA) ギャップマー P0 ウィング：WV-905 とWV-937 のアナログ	HTT rs362307
WV-1183	GCAGGGCACAAGGGCACAGA	G*C*A*G*G*G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ホスホロチオエート DNA；立体不規則的	ハンチントン rs362307
WV-1184	GCAGGGCACAAGGGCACAGA	mG*mC*mA*mG*mG*G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA) ヘミマー	ハンチントン rs362307
WV-1185	GCAGGGCACAAGGGCACAGA	mGmCmAmGmG*G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A	OOOOXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA) ヘミマー；P0 ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1186	GCAGGGCACAAGGGCACAGA	mG*mC*mA*mG*mG*mG*mC*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	7-13 (2'-OMe-DNA) ヘミマー	ハンチントン rs362307

WV-1187	GCAGGGCACAAGGGCACAGA	mGmCmAmGmGmGmC*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*C*A*G*A	OOOOOOXXXXXXXXXXXXX	7-13 (2’ -OMe-DNA) ヘミマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1188	CAGGGCACAAGGGCACAGAC	C*A*G*G*G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*C*A*A*G*A*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ホスホロチオエート DNA；立体不規則的	ハンチントン rs362307
WV-1189	CAGGGCACAAGGGCACAGAC	mC*mA*mG*mG*mG*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2’ -OMe-DNA) ヘミマー	ハンチントン rs362307
WV-1190	CAGGGCACAAGGGCACAGAC	mCmAmGmGmG*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*C*A*C*A*G*A*C	OOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2’ -OMe-DNA) ヘミマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1191	CAGGGCACAAGGGCACAGAC	mC*mA*mG*mG*mG*mC*mA*C*A*A*A*G*G*G*C*A*mC*mA*mG*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	7-13 (2’ -OMe-DNA) ヘミマー	ハンチントン rs362307
WV-1192	CAGGGCACAAGGGCACAGAC	mCmAmGmGmGmCmA*C*A*A*A*G*G*G*C*A*mCmAmGmAmC	OOOOOOXXXXXXXXXXXXX	7-13 (2’ -OMe-DNA) ヘミマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1193	AGGGCACAAGGGCACAGACT	A*G*G*G*C*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*C*A*A*G*A*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ホスホロチオエート DNA；立体不規則的	ハンチントン rs362307
WV-1194	AGGGCACAAGGGCACAGACT	mA*mG*mG*mG*mC*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*A*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2’ -OMe-DNA) ヘミマー	ハンチントン rs362307
WV-1195	AGGGCACAAGGGCACAGACT	mAmGmGmGmC*A*C*A*A*A*G*G*G*C*A*A*C*A*A*G*A*C*T	OOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2’ -OMe-DNA) ヘミマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1196	AGGGCACAAGGGCACAGACU	mA*mG*mG*mG*mC*mA*mC*A*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*U	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	7-12-1 (2’ -OMe-DNA-2’ -DNA) ギャップマー	ハンチントン rs362307
WV-1197	AGGGCACAAGGGCACAGACU	mAmGmGmGmCmAmC*A*A*A*G*G*G*C*A*A*C*A*A*G*A*C*U	OOOOOOXXXXXXXXXXXXX	7-12-1 (2’ -OMe-DNA-2’ -DNA) ギャップマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1198	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	A*A*G*G*G*C*A*C*A*A*G*A*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ホスホロチオエート DNA；立体不規則的	ハンチントン rs362307
WV-1199	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mA*mA*mG*mG*mG*C*A*C*A*A*G*A*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2’ -OMe-DNA) ヘミマー	ハンチントン rs362307

WV-1200	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mAmAmGmGmG*C*A*C*A*G*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G	OOOOXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA) ヘミマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1201	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mA*mA*mG*mG*mG*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*mC*mA*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) ギャップマー	ハンチントン rs362307
WV-1202	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mAmAmGmGmG*C*A*C*A*G*A*G*A*C*T*T*C*mCmAmAmG	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) ギャップマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1203	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mA*mA*mG*mG*G*C*A*C*A*G*A*A*C*T*T*mC*mC*mA*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	4-10-6 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) ギャップマー	ハンチントン rs362307
WV-1204	AAGGGCACAGACTTCCAAAG	mAmAmGmGG*C*A*C*A*G*A*A*C*T*T*mCmCmAmAmG	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOOO	4-10-6 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) ギャップマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1205	AGGGCACAGACTTCCAAAGG	A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	ホスホロチオエート DNA；立体不規則的	ハンチントン rs362307
WV-1206	AGGGCACAGACTTCCAAAGG	mA*mG*mG*mG*mG*mC*A*C*A*G*A*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA) ヘミマー	ハンチントン rs362307
WV-1207	AGGGCACAGACTTCCAAAGG	mAmGmGmGmC*A*C*A*G*A*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G*G	OOOOXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 (2'-OMe-DNA) ヘミマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1208	AGGGCACAGACTTCCAAAGG	mA*mG*mG*mG*mC*A*C*A*G*A*A*C*T*T*C*C*mA*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) ギャップマー	ハンチントン rs362307
WV-1209	AGGGCACAGACTTCCAAAGG	mAmGmGmGmC*A*C*A*G*A*A*C*T*T*C*C*mAmAmGmG	OOOOXXXXXXXXXXXXOOOO	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) ギャップマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1210	AGGGCACAGACTTCCAAAGG	mA*mG*mG*mG*C*A*C*A*G*A*A*C*T*T*C*mC*mA*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	4-10-6 (2'-OMe-DNA-2'-DNA) ギャップマー	ハンチントン rs362307
WV-1211	AGGGCACAGACTTCCAAAGG	mAmGmGmG*C*A*C*A*G*A*A*C*T*T*C*mCmAm	OOOXXXXXXXXXXXXXOOOOO	4-10-6 (2'-OMe-	ハンチントン

		AmAmGmG		DNA-2’-DNA)ギャップマー；PO ウィング	rs362307
WV-1212	GGGCACAGACTTCCAAAGGC	G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	ホスホロチオエート DNA；立体不規則的	ハンチントン rs362307
WV-1213	GGGCACAGACTTCCAAAGGC	mG*mG*mG*mC*mA*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	4-16（2’-OMe-DNA）ヘミマー	ハンチントン rs362307
WV-1214	GGGCACAGACTTCCAAAGGC	mGmGmGmCmA*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*A*A*G*G*C	OOOOXXXXXXXXXXXXXX	4-16（2’-OMe-DNA）ヘミマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1215	GGGCACAGACTTCCAAAGGC	mG*mG*mG*mC*mA*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*mA*mA*mC*mG*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	4-10-6（2’-OMe-DNA-2’-DNA）ギャップマー	ハンチントン rs362307
WV-1216	GGGCACAGACTTCCAAAGGC	mGmGmGmCmA*C*A*G*A*C*T*T*C*C*A*mAmAmGmGmC	OOOOXXXXXXXXXXXXXX	4-10-6（2’-OMe-DNA-2’-DNA）ギャップマー；PO ウィング	ハンチントン rs362307
WV-1234	GGCACAAGGGCACAGACUTC	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mA*mC*mC*mU*BrdU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）ギャップマー；1 個の Br-dU	HTT-rs362307
WV-1235	GGCACAAGGGCACAGACTTC	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mA*mC*BrdU*BrdU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5（2’-OMe-DNA-2’-OMe）ギャップマー；2 個の Br-dU	HTT-rs362307
WV-1497	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*mC	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX	WV-1092 の立体不規則型	HTT rs362307
WV-1508	AUUAAUAAATTGTCATCACC	A*SmUmUmAmAmU*SA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SmCmAmC*SC	SOOOOSSSSSSSSRSSOOS	1-5-10-3-1（DNA/2’-OMe）ギャップマー：：WV-1083 のアナログ	HTT rs7685686
WV-1509	AUUAAUAAATTGTCATCACC	A*mUmUmAmAmU*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*mCmAmC*C	XOOOOXXXXXXXXXXOOX	1-5-10-3-1（DNA/2’-OMe）ギャップマー；1 番目お	HTT rs7685686

				よび最後はPS：：WV-1083 のアナログ	
WV-1510	GGCACAAGGGCACAGACUUC	G*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SC	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS	1-4-10-4-1 (DNA/2’ -OMe)ギャップマー：：WV-1092 のアナログ	HTT rs362307
WV-1511	GGCACAAGGGCACAGACUUC	G*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*C	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	1-4-10-4-1 (DNA/2’ -OMe) ギャップマー；1番目および最後はPS：：WV-1092 のアナログ	HTT rs362307
WV-1654	GGCACAAGGGCACAGACTTC	Geo*Geo*m5Ceo*Aeo*m5Ceo*A*A*G*G*C*A*C*A*G*Aeo*m5Ceo*Teo*Teo*m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5；2’ -OMOE ギャップマー；全PS	HTT rs362307
WV-1655	GGCACAAGGGCACAGACTTC	Geo*Geom5CeoAeom5Ceo*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*Aeom5CeoTeoTeo*m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	5-10-5；2’ -OMOE ギャップマー；ウィング中、1番目および最後はPS；ウィングの残りはPO	HTT rs362307
WV-1656	CTCAGTAACATTGACACCAC	m5Ceo*Teo*m5Ceo*Aeo*Geo*T*A*A*C*A*T*T*G*A*C*Aeo*m5Ceo*m5Ceo*Aeo*m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5；2’ -OMOE ギャップマー；全PS	ハンチントン
WV-1657	CUCAGTAACATTGACACCAC	mC*mU*mC*mA*mG*T*A*A*C*A*T*T*G*A*C*mA*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5；2’ -OMe ギャップマー；全PS	ハンチントン
WV-1788	GGCACAAGGGCACAGACUTC	mG*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmU*BrdU*mC	XOOOXXXXXXXXXXOOXX	5/10/5 2’ Ome ギャップマー BrdU PO ウィング	HTT
WV-1789	CTCAGTAACATTGACACCAC	mC*BrdU*mC*mA*mG*T*A*A*C*A*T*T*G*A*C*mA*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5/10/5 2’ Ome ギャップマー BrdU	HTT
WV-1790	CTCAGTAACATTGACACCAC	mC*BrdU*mCmAmG*T*A*A*C*A*T*T*G*A*C*mAmCmCmA*mC	XXOOXXXXXXXXXXOOOX	5/10/5 2’ Ome ギャップマー BrdU PO ウィング	HTT
WV-1799	GAAGUCUGUGCCCUUGUGCC	rGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrU	OOOOOOOOOOOOOOOOOO	WV1092 に相補的な	HTT

		rGrCrC		RNA	
WV-2022	GGCACAAGGGCACAGACUTC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmU*SBrdU*SmC	SOOOSSSSSSSSRSSOOSS	WV-1092 の BrdU 型	HTT rs362307
WV-2023	TGTCATCACCAGAAAAAGUC	T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*A*A*mA*mA*G*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	15-5 ヘミマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2024	UTGTCATCACCAGAAAAAGU	mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*A*mA*mA*mA*G*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	1-14-5 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2025	TTGTCATCACCAGAAAAAGU	T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*A*mA*mA*mA*G*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	15-5 ヘミマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2026	AUTGTCATCACCAGAAAAAG	mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*mA*mA*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	2-13-5 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2027	ATTGTCATCACCAGAAAAAG	mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*mA*mA*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	1-14-5 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2028	AAUTGTCATCACCAGAAAAA	mA*mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*mA*mA*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3-12-5 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2029	AATTGTCATCACCAGAAAAA	mA*mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*mA*mA*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	2-13-5 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2030	AAATTGTCATCACCAGAAAA	mA*mA*mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*mG*mA*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3-12-5 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2031	AAAUTGTCATCACCAGAAAA	mA*mA*mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*mG*mA*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	4-11-5 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2032	UAAAUTGTCATCACCAGAAA	mU*mA*mA*mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-11-4 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2033	UAAAUTGTCATCACCAGAAA	mU*mA*mA*mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2034	AUAAATTGTCATCACCAGAA	mA*mU*mA*mA*mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA*mG*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-11-4 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2035	AUAAATTGTCATCACCAGAA	mA*mU*mA*mA*mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*mC*mA*mG*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2036	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*mA*mU*mA*mA*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA*mG*mA*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-12-3 ギャップマー 全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2037	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*mA*mU*mA*mA*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-11-4 ギャップマー	rs7685686

		*C*mC*mA*mG*mA		一 全PS	(A/G)
WV-2038	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*mA*mU*mA*mA*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2039	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*mA*mA*mU*mA*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2040	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*mA*mA*mU*mA*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-12-3 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2041	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*mA*mA*mU*mA*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-11-4 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2042	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*mA*mA*mU*mA*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-10-5 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2043	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mU*mA*mA*mU*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*A*T*C*A*C*C*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2044	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mU*mA*mA*mU*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*A*T*C*A*C*C*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2045	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mU*mA*mA*mU*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*A*T*C*A*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-12-3 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2046	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mU*mA*mA*mU*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*A*T*C*A*C*C*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-11-4 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2047	AUUAATAAATTGTCATCACC	mA*mU*mU*mA*mA*T*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 ヘミマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2048	AUUAATAAATTGTCATCACC	mA*mU*mU*mA*mA*T*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2049	AUUAATAAATTGTCATCACC	mA*mU*mU*mA*mA*T*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2050	AUUAATAAATTGTCATCACC	mA*mU*mU*mA*mA*T*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-12-3 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2051	UAUUAATAAATTGTCATCAC	mU*mA*mU*mU*mA*A*A*T*A*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 ヘミマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2052	UAUUAATAAATTGTCATCAC	mU*mA*mU*mU*mA*A*T*A*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 ギャップマー 全PS	rs7685686 (A/G)
WV-2053	UAUUAATAAATTGTCATCAC	mU*mA*mU*mU*mA*A*A*T*A*A*A*A*A*T*T*G*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 ギャップマー	rs7685686

		*A*T*C*mA*mC		一　全 PS	(A/G)
WV-2054	CUAUUAATAAATTGTCATCA	mC*mU*mA*mU*mU*A*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 へミマー　全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2055	CUAUUAATAAATTGTCATCA	mC*mU*mA*mU*mU*A*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 ギャップマー　全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2056	ACUAUTAATAAATTGTCATC	mA*mC*mU*mA*mU*T*A*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 へミマー　全 PS	rs7685686 (A/G)
WV-2057	TGTCATCACCAGAAAAAGUC	T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*A*mA*mA*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	15-5 へミマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2058	UTGTCATCACCAGAAAAAGU	mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*A*mA*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	1-14-5 ギャップマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2059	TTGTCATCACCAGAAAAAGU	T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*A*mA*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	15-5 へミマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2060	AUTGTCATCACCAGAAAAAG	mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*mA*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	2-13-5 ギャップマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2061	ATTGTCATCACCAGAAAAAG	mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*A*A*mA*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	1-14-5 ギャップマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2062	AAUTGTCATCACCAGAAAAA	mA*mA*mU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*mA*mA*mA*mA	XOXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3-12-5 ギャップマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2063	AATTGTCATCACCAGAAAAA	mA*mA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*G*mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	2-13-5 ギャップマー	rs7685686

		mAmAmA*mA		一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	(A/G)
WV-2064	AAATTGTCATCACCAGAAAA	mA*mAmA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*A*mG mAmAmA*mA	XOXXXXXXXXXXXXXOOOX	3-12-5 ギャップマー　一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2065	AAAUTGTCATCACCAGAAAA	mA*mAmAmU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*A*mG mAmAmA*mA	XOOXXXXXXXXXXXXOOOX	4-11-5 ギャップマー　一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2066	UAAAUTGTCATCACCAGAAA	mU*mAmAmAmU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A** mGmAmA*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	5-11-4 ギャップマー　一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2067	UAAAUTGTCATCACCAGAAA	mU*mAmAmAmU*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C*A*mA mGmAmA*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	5-11-4 ギャップマー　一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2068	AUAAATTGTCATCACCAGAA	mA*mU*mAmAmA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*C* mAmGmA*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	5-11-4 ギャップマー　一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2069	AUAAATTGTCATCACCAGAA	mA*mU*mAmAmA*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*mC mAmGmA*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	5-10-5 ギャップマー　一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2070	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*mAmU*mAmA*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C* C*mAmG*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXOX	5-12-3 ギャップマー　一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2071	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*mAmU*mAmA*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*C*	XOOOXXXXXXXXXXXXXOOX	5-11-4 ギャップマー	rs7685686

		mCmAmG*mA		一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	(A/G)
WV-2072	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*mAmUmAmA*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A*mC mCmAmG*mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX	5-10-5 ギャップマー 一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2073	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*mAmAmUmA*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A* C*C*mA*mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 ギャップマー 一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2074	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*mAmAmUmA*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A* C*mCmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXOX	5-12-3 ギャップマー 一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2075	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*mAmAmUmA*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A* mCmCmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXOOX	5-11-4 ギャップマー 一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2076	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*mAmAmUmA*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*mA mCmCmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX	5-10-5 ギャップマー 一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2077	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mUmAmAmU*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C* A*C*C*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 ギャップマー 一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2078	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mUmAmAmU*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C* A*C*mC*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 ギャップマー 一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2079	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mUmAmAmU*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*	XOOOXXXXXXXXXXXXXXOX	5-12-3 ギャップマー	rs7685686

		A*mCmC*mA		一　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	(A/G)
WV-2080	UUAAUAAATTGTCATCACCA	mU*mUmAmAmU*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C* mAmCmC*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOX	5-11-4 ギャップマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2081	AUUAATAAATTGTCATCACC	mA*mUmUmAmA*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T* C*A*C*C	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 ヘミマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2082	AUUAATAAATTGTCATCACC	mA*mUmUmAmA*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T* C*A*C*mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 ギャップマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2083	AUUAATAAATTGTCATCACC	mA*mUmUmAmA*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T* C*A*mC*mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 ギャップマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2084	AUUAATAAATTGTCATCACC	mA*mUmUmAmA*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T* C*mAmC*mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXOX	5-12-3 ギャップマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2085	UAUUAATAAATTGTCATCAC	mU*mAmUmUmA*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A* T*C*A*C	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 ヘミマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2086	UAUUAATAAATTGTCATCAC	mU*mAmUmUmA*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A* T*C*A*mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 ギャップマー　各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に 1 個の PS	rs7685686 (A/G)
WV-2087	UAUUAATAAATTGTCATCAC	mU*mAmUmUmA*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-13-2 ギャップマー	rs7685686

		T*C*mA*mC		ー 各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に1個の PS (A/G)
WV-2088	CUAUUAATAAATTGTCATCA	mC*mUmAmUmU*A*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*A	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 へミマー 各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に1個の PS rs7685686 (A/G)
WV-2089	CUAUUAATAAATTGTCATCA	mC*mUmAmUmU*A*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C*mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-14-1 ギャップマー 各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に1個の PS rs7685686 (A/G)
WV-2090	ACUAUTAATAAATTGTCATC	mA*mCmUmAmU*T*A*A*T*A*A*A*T*T*G*T*C*A*T*C	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX	5-15 へミマー 各末端上、および dN-mN と dN-dN の間に1個の PS rs7685686 (A/G)
WV-2163	GACUUUUUCUGGUGAUGGCAA UUUAUUAAUAG	rGrArCrUrUrUrUrUrCrUrGrGrUrGrArUrG rGrCrArArUrUrUrArUrUrArArUrArG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOO	HTT rs7685686 HTT rs7685686
WV-2164	GACUUUUUCUGGUGAUGACAA UUUAUUAAUAG	rGrArCrUrUrUrUrUrCrUrGrGrUrGrArUrG rArCrArArUrUrUrArUrUrArArUrArG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOO	HTT rs7685686 HTT rs7685686
WV-2269	UAAAUTGTCATCACCAGAAA	mU*SmAmAmAmU*ST*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA*SC*SC*SmAmGmAmA*SmA	SOOOSSSSSRSSSSSOOOS	5-10-5 2'OMe-DNA-2'-OMe ギャップマー 1-3-11-3-1 (PS/PO) HTT rs7685686
WV-2270	AUAAATTGTCATCACCAGAA	mA*SmUmAmAmA*ST*ST*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA*SC*SmCmAmGmA*SmA	SOOOSSSSSSRSSSOOOS	5-10-5 2'OMe-DNA-2'-OMe ギャップマー 1-3-11-3-1 (PS/PO) HTT rs7685686
WV-2271	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*SmAmUmAmA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA*SmCmCmAmG*SmA	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS	5-10-5 2'OMe-DNA-2'-OMe ギャップマー 1-3-11-3-1 (PS/PO) HTT rs7685686
WV-2272	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*SmAmAmUmA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS	5-10-5 2'OMe-DNA- HTT

	SA*RT*SC*SmAmCmCmA*SmG		2’-OMe ギャップマー 1-3-11-3-1 (PS/PO)	rs7685686
WV-2374	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*SmAmUmAmA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA*SC*SmCmAmG*SmA	SOOOSSSSSSRSSSSOOS	WV-2071 の P10 立体的に純粋なアナログ 5-11-4 2’-OMe-DNA-2’-OMe ギャップマー 1-3-12-2-1 (PS/PO) HTT rs7685686
WV-2375	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*SmAmAmUmA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*SA*RT*SC*SA*SmCmCmA*SmG	SOOOSSSSSSSSRSSSOOS	WV-20755 の P11 立体的に純粋なアナログ 5-11-4 2’-OMe-DNA-2’-OMe ギャップマー 1-3-12-2-1 (PS/PO) HTT rs7685686
WV-2377	GCACAAGGGCACAGACUUCC	mG*mCmAmCmA*A*G*G*C*A*C*A*G*A*mCmUmUmC*mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	WV-932 の P11 立体不規則的なアナログ 5-10-5 2’-OMe-DNA-2’-OMe ギャップマーおよび 1-3-11-3-1 (PS/PO) HTT rs362307
WV-2378	GCACAAGGGCACAGACUUCC	mG*SmCmAmCmA*SA*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SmCmUmUmC*SmC	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS	WV-932 の P11 立体不規則的なアナログ 5-10-5 2’-OMe-DNA-2’-OMe ギャップマーおよび 1-3-11-3-1 (PS/PO) HTT rs362307
WV-2379	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mC*mAmCmAmA*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*mUmUmC*mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	WV-933 の P10 立体不規則的なアナログ 5-10-5 2’-OMe-DNA-2’-OMe ギャップマーおよび 1-3- HTT rs362307

				11-3-1 (PS/P0)	
WV-2380	CACAAGGGCACAGACUUCCA	mC*SmAmCmAmA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SC*SmUmUmCmC*SmA	SOOOSSSSSRSSSS000S	WV-933 の P10 立体的に純粋なアナログ 5-10-5 2'-OMe-DNA-2'-OMe ギャップマーおよび 1-3-11-3-1 (PS/P0)	HTT rs362307
WV-2416	UAAAUTGTCATCACCAGAAA	mU*SmAmAmAmU*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*SC*SmAmGmAmA*SmA	SOOOSSSSRSSSSSS000S	P8 5-10-5 2'OMe-DNA-2'-OMe ギャップマー 1-3-11-3-1 (PS/P0)	HTT rs7685686
WV-2417	AUAAATTGTCATCACCAGAA	mA*SmUmAmAmA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SC*SmCmAmGmA*SmA	SOOOSSSSSRSSSSS000S	P9 5-10-5 2'OMe-DNA-2'-OMe ギャップマー 1-3-11-3-1 (PS/P0)	HTT rs7685686
WV-2418	AAUAAATTGTCATCACCAGA	mA*SmAmUmAmA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SA*SmCmCmAmG*SmA	SOOOSSSSSRSSSSS000S	P10 5-10-5 2'OMe-DNA-2'-OMe ギャップマー 1-3-11-3-1 (PS/P0)	HTT rs7685686
WV-2419	UAAUAAATTGTCATCACCAG	mU*SmAmAmUmA*SA*SA*ST*ST*SG*ST*SC*RA*ST*SC*SmAmCmCmA*SmG	SOOOSSSSSSSRSSS000S	P11 5-10-5 2'OMe-DNA-2'-OMe ギャップマー 1-3-11-3-1 (PS/P0)	HTT rs7685686
WV-2589	UCCCCACAGAGGGAGGAAGC	mU*SmCmCmCmC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SG*SG*SA*SG*SmGmAmAmG*SmC	SOOOSSRSSSSSSSS000S	P6 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/P0) ギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2590	CUCCCCACAGAGGGAGGAAG	mC*SmUmCmCmC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SG*SG*SA*SmGmGmAmA*SmG	SOOOSSSRSSSSSSS000S	P7 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 1-3-11-3-1 (PS/P0) ギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2591	CCUCCCCACAGAGGGAGGAA	mC*SmCmUmCmC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SA*	SOOOSSSSRSSSSSS000S	P8 5-10-5 (2'-	HTT

		SG*SG*SG*SmAmGmGmA*SmA		OMe-DNA-2’ -OMe 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	rs2530595 (C/T)
WV-2592	UCCUCCCCACAGAGGGAGGA	mU*SmCmCmUmC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SG*SmGmAmGmG*SmA	SOOOSSSSSRSSSSSOOOS	P9 5-10-5 (2’ -OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2593	GUCCUCCCCACAGAGGGAGG	mG*SmUmCmCmU*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SG*SmGmGmAmG*SmG	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS	P10 5-10-5 (2’ -OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2594	GGUCCTCCCCACAGAGGGAG	mG*SmGmUmCmC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SA*SmGmGmGmA*SmG	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS	P11 5-10-5 (2’ -OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2595	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*SmGmGmUmC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmGmGmG*SmA	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS	P12 5-10-5 (2’ -OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2596	CGGGUCCTCCCCACAGAGGG	mC*SmGmGmGmU*SC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SmGmAmGmG*SmG	SOOOSSSSSSSSSRSOOOS	P13 5-10-5 (2’ -OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2597	ACAGUAGATGAGGGAGCAGG	mA*SmCmAmGmU*SA*SG*RA*ST*SG*SA*SG*SG*SG*SA*SmGmCmAmG*SmG	SOOOSSRSSSSSSSOOOS	P6 5-10-5 (2’ -OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT (rs362331) (C/T)
WV-2598	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	mC*SmAmCmAmG*ST*SA*SG*RA*ST*SG*SA*SG*SG*SG*SmAmGmCmA*SmG	SOOOSSSRSSSSSSSOOOS	P7 5-10-5 (2’ -OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT (rs362331) (C/T)
WV-2599	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	mA*SmCmAmCmA*SG*ST*SA*SG*RA*ST*SG*S	SOOOSSSSRSSSSSSOOOS	P8 5-10-5 (2’ -	HTT

		SA*SG*SG*SmGmAmGmC*SmA		OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	(rs362331) (C/T)
WV-2600	CACACAGTAGATGAGGGAGC	mC*SmAmCmAmC*SA*SG*ST*SA*SG*RA*ST*SG*SA*SG*SmGmGmAmG*SmC	SOOOSSSSSRSSSSSOOOS	P9 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT (rs362331) (C/T)
WV-2601	GCACACAGTAGATGAGGGAG	mG*SmCmAmCmA*SC*SA*SG*ST*SA*SG*RA*ST*SG*SA*SmGmGmGmA*SmG	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS	P10 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT (rs362331) (C/T)
WV-2602	UGCACACAGTAGATGAGGGA	mU*SmGmCmAmC*SA*SC*SA*SG*ST*SA*SG*RA*ST*SG*SmAmGmGmG*SmA	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS	P11 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT (rs362331) (C/T)
WV-2603	GUGCACACAGTAGATGAGGG	mG*SmUmGmCmA*SC*SA*SC*SA*SG*ST*SA*SG*RA*ST*SmGmAmGmG*SmG	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS	P12 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT (rs362331) (C/T)
WV-2604	AGUGCACACAGTAGAUGAGG	mA*SmGmUmGmC*SA*SC*SA*SC*SA*SG*ST*SA*SG*RA*SmUmGmAmG*SmG	SOOOSSSSSSSSSRSOOOS	P13 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (PS/PO) ギャップマー	HTT (rs362331) (C/T)
WV-2605	UCCCCACAGAGGGAGGAAGC	mU*mCmCmCmC*A*C*A*G*A*G*G*G*A*G*mGmAmAmG*mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P6 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT r2530595 (C/T)
WV-2606	CUCCCCACAGAGGGAGGAAG	mC*mUmCmCmC*C*A*C*A*G*A*G*G*G*A*mGmGmAmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P7 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT r2530595 (C/T)
WV-2607	CCUCCCCACAGAGGGAGGAA	mC*mCmUmCmC*C*C*A*C*A*G*A*G*G*G*mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P8 5-10-5 (2’ -	HTT

		mGmGmA*mA		OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	r2530595 (C/T)
WV-2608	UCCUCCCCACACAGAGGAGGA	mU*mCmCmUmC*C*C*C*A*C*A*G*A*G*G*mG mAmGmG*mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P9 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT r2530595 (C/T)
WV-2609	GUCCUCCCCACACAGAGGAGG	mG*mUmCmCmU*C*C*C*C*A*C*A*G*A*G*mG mGmAmG*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P10 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT r2530595 (C/T)
WV-2610	GGUCCTCCCCACACAGAGGAG	mG*mGmUmCmC*T*C*C*C*C*A*C*A*G*A*A*mG mGmGmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P11 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT r2530595 (C/T)
WV-2611	GGGUCCTCCCCACACAGAGGA	mG*mGmGmUmC*C*T*C*C*C*C*C*A*C*A*G*mA mGmGmG*mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P12 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT r2530595 (C/T)
WV-2612	CGGGUCCTCCCCACACAGAGGG	mC*mGmGmGmU*C*C*T*C*C*C*C*C*A*C*A*A*mG mAmGmG*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P13 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT r2530595 (C/T)
WV-2613	ACAGUAGATGAGGGAGCAGG	mA*mCmAmGmU*A*G*A*T*G*A*G*G*G*A*A*mG mCmAmG*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P6 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT (r362331) (C/T)
WV-2614	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	mC*mAmCmAmG*T*A*G*A*T*G*A*G*G*G*mA mGmCmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P7 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT (r362331) (C/T)
WV-2615	ACACAGTAGATGAGGAGCA	mA*mCmAmCmA*G*T*A*G*A*T*G*A*G*G*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P8 5-10-5 (2’ -	HTT

		mAmGmC*mA		OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	(r362331) (C/T)
WV-2616	CACACAGTAGATGAGGGAGC	mC*mAmCmAmC*A*G*T*A*G*A*T*G*A*G*mG mGmAmG*mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P9 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT (r362331) (C/T)
WV-2617	GCACACAGTAGATGAGGGAG	mG*mCmAmCmA*C*A*G*T*A*G*A*T*G*A*mG mGmGmA*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P10 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT (r362331) (C/T)
WV-2618	UGCACACAGTAGATGAGGGA	mU*mGmCmAmC*A*C*A*G*T*A*G*A*T*G*mA mGmGmG*mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P11 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT (r362331) (C/T)
WV-2619	GUGCACACAGTAGATGAGGG	mG*mUmGmCmA*C*A*C*A*G*T*A*G*A*T*mG mAmGmG*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P12 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT (r362331) (C/T)
WV-2620	AGUGCACACAGTAGAUGAGG	mA*mGmUmGmC*A*C*A*C*A*G*T*A*G*A*mU mGmAmG*mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX	P13 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 1-3-11-3-1 (P/PO) ギャップマー	HTT (r362331) (C/T)
WV-2623	GGCACAAGGGCACAGACTTC	GGCACAAGGGCACAGACTTC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO	WV-1092 の DNA 型	HTT rs362307 (C/T)
WV-2659	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA* SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSSSSOOOS	全て Sp 立体化学の WV-1092 アナログ	rs362307 ヒト HTT
WV-2671	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*SmG*SmGmUmC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*S A*SC*RA*SG*SmAmGmG*SmG*SmA	SSOOSSSSSSSSRSSOOSS	P12 5-10-5 (2’ - OMe-DNA-2’ -OMe) 2-2-11-2-2 (PS/PO) Sp ウィングを伴うギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)

WV-2672	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*RmG*RmGmUmC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmGmG*RmG*RmA	RROOSSSSSSSRSSOORR	P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 4-11-4 (PS/PO) Rp ウィングを伴うギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2673	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*SmG*SmG*SmU*SmC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*SmG*SmG*SmG*SmA	SSSSSSSSSSSSRSSSSSS	P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 2-2-11-2-2 (PS/PO) Sp ウィングを伴うギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2674	GGGUCCTCCCCACAGAGGGA	mG*RmG*RmG*RmU*RmC*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*RmG*RmG*RmG*RmA	RRRRSSSSSSSSRSSRRRR	P12 5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) 2-2-11-2-2 (PS/PO) Rp ウィングを伴うギャップマー	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2675	GGGUUCTCCCCACAGAGGGA	mG*SmGmGmUmU*SC*ST*SC*SC*SC*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmGmGmG*SmA	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS	P12 5位でG:Uミスマッチを伴うWV-2595のアナログ	HTT rs2530595 (C/T)
WV-2676	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*RmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	ROOOSSSSSSSSSSOOOS	CMCに対するWV-1092アナログ	rs362307ヒトHTT
WV-2682	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*RA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOORSSSSSSSSSSOOOS	CMCに対するWV-1092アナログ	rs362307ヒトHTT
WV-2683	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*RA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSRSSSSSSSSSOOOS	CMCに対するWV-1092アナログ	rs362307ヒトHTT
WV-2684	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*RG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSRSSSSSSSSOOOS	CMCに対するWV-1092アナログ	rs362307ヒトHTT
WV-2685	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*RG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSRSSSSSSSOOOS	CMCに対するWV-1092アナログ	rs362307ヒトHTT
WV-2686	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*RG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSRSSSSSSOOOS	CMCに対するWV-1092アナログ	rs362307ヒトHTT
WV-2687	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*RC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSRSSSSSOOOS	CMCに対するWV-1092アナログ	rs362307ヒトHTT

WV-2688	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SC*RA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS	CMC に対する WV-1092 アナログ	rs362307 ヒト HTT
WV-2689	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SC*SA*RC*SA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS	CMC に対する WV-1092 アナログ	rs362307 ヒト HTT
WV-2690	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*RG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSSSRSOOOS	CMC に対する WV-1092 アナログ	rs362307 ヒト HTT
WV-2691	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*RmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSSSSSROOOS	CMC に対する WV-1092 アナログ	rs362307 ヒト HTT
WV-2692	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*SA*SG*SmAmCmUmU*RmC	SOOOSSSSSSSSSSSSOOOR	CMC に対する WV-1092 アナログ	rs362307 ヒト HTT
WV-2728	GGCAC	mG*SmGmCmAmC	SOOO	CMC に対する WV-1092 断片	rs362307 ヒト HTT
WV-2729	GGCAC	mG*RmGmCmAmC	ROOO	CMC に対する WV-1092 断片	rs362307 ヒト HTT
WV-2730	ACUUC	mAmCmUmU*SmC	OOOS	CMC に対する WV-1092 断片	rs362307 ヒト HTT
WV-2731	ACUUC	mAmCmUmU*RmC	OOOR	CMC に対する WV-1092 断片	rs362307 ヒト HTT
WV-2732	GGCACAAGGGCACAGACUUC	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*RA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC	SOOOSSSSSSRSRSSOOOS	CM に対する WV-1092	rs362307 ヒト HTT

略語：
2\': 2'
3\': 3'
5\': 5'
307: SNP rs362307
C6：C6アミノリンカー

F、f：2’-F
Htt、HTT: ハンチンチン遺伝子またはハンチントン病
ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ-リノレン酸、ガンマ-リノレン酸、DHA、ツルビナル酸、ジリノール酸：それぞれ、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸、ツルビナル酸およびジリノレイルメタノール。
muHttまたはmuHTT：変異体ハンチンチン遺伝子または遺伝子産物
OMe: 2’-OMe
O、PO：ホスホジエステル（リン酸塩）
*、PS：: ホスホロチオエート
R、Rp：Rp立体配置のホスホロチオエート
S、Sp：Sp立体配置のホスホロチオエート
X：ホスホロチオエート、立体不規則的

【１２７７】
一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物または方法は、本明細書に記載される任意の生物活性剤、および本明細書に記載される任意の脂質に関するものであってもよく、当該生物活性剤は、本明細書に記載される任意の遺伝子を標的としてもよい。
【１２７８】
一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物または方法は、本明細書に記載される任意の疾患の治療のための、本明細書に記載される任意の生物活性剤、および本明細書に記載される任意の脂質に関するものであってもよい。
【１２７９】
一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物または方法は、本明細書に記載される任意の生物活性剤、および本明細書に記載される任意の脂質に関するものであってもよい。
【１２８０】
生物活性剤送達に対する組成物の有効性
【１２８１】
一部の実施形態では、生物活性剤送達のための組成物は、以下の２つの異なる機能を実行することができる：（ａ）生物活性剤を（たとえば、特定の標的細胞または組織に）送達すること；および（ｂ）生物活性剤の機能を可能とすること（たとえば、当該機能を阻害しないこと、または当該機能に干渉しないこと）。一部の実施形態では、脂質は、生物活性剤の有効性、活性、安定性、生体利用効率、組織標的化、および／または生物学的半減期を増加させる。
【１２８２】
図１に示されるように、生物活性剤送達のための組成物の調製における使用のためのある脂質例は、当該生物活性剤の機能を可能とする（たとえば、当該機能を阻害しない、または当該機能に干渉しない）。脂質の非限定的な例としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡまたはシス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ　ａｃｉｄ）およびジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）が挙げられる。
【１２８３】
生物活性剤であるオリゴヌクレオチドＷＶ－９４２を、ヒトＤＭＤ（デュシェンヌ型筋ジストロフィー）の筋芽細胞におけるその生物学的活性に関して検証した。エクソン５１スキップが無い場合、タンパク質は、フレームシフト変異のために大きく短縮化され、未成熟終止コドンが生じる。オリゴヌクレオチドＷＶ－９４２は、キンドリサ（Ｋｙｎｄｒｉｓａ）、ＰＲＯ０５１およびＧＳＫ２４０２９６８としても知られているドリサペルセ

ンと同一の配列および化学性を有し、エキソン５１のスキップを可能とすることを目的としており、これにより、エクソン５１を欠いた、フレーム修正されたジストロフィン転写産物の産生が可能となる。実験の詳細は、実施例２に提示される。

【１２８４】

本実験では、筋芽細胞を、裸のＷＶ－９４２（いずれの脂質とも複合体化されていない）、または以下の数種の脂質のうちのいずれか１種と複合体化されたＷＶ－９４２を用いて処理した：ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイル。

【１２８５】

表１。生物活性剤のオリゴヌクレオチドＷＶ－９４２と複合体化された脂質。

【表１３】

オリゴヌクレオチド	複合体化された酸
WV-942	–
WV-2578	ラウリン酸
WV-2579	ミリスチン酸
WV-2580	パルミチン酸
WV-2581	ステアリン酸
WV-2582	オレイン酸
WV-2583	リノール酸
WV-2584	アルファ－リノレン酸
WV-2585	ガンマ－リノレン酸
WV-2586	シス-DHA
WV-2587	ツルビナル酸
WV-2588	ジリノレイル

【１２８６】

これらの結果は、生物活性剤のＷＶ－９４２と、数種の脂質（ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイル）のうちのいずれかを含有する組成物の調製は、当該剤の生物活性を阻害しなかったことを示す。事実、いくつかの例において、脂質の添加において、生物活性は数倍増加した。

【１２８７】

特に本開示は、驚くべきことに脂質が生物活性剤をその標的位置（たとえば細胞、組織、臓器など）への送達を行うことができる、および／または送達を促進することができるという認識を包含する。一部の実施形態では、脂質は、たとえば哺乳類対象またはヒト対象などの対象中のその標的位置への生物活性剤の送達を効率的に改善するために使用され得る。本開示は特に、細胞内（すなわち細胞内の位置）への生物活性剤の効率的および／または有効的な送達に関する驚くべき成果を記載する。本開示はまた、脂質は、投与された生物活性剤の薬物動態（たとえば、半減期の最適化）を改善し得るというさらなる驚くべき発見を示す。本開示はまた、脂質を利用して、送達された生物活性剤の免疫特性を、たとえばＴＬＲ９により介在される免疫反応に拮抗することにより、改善し得るというさらなる驚くべき発見を記載する。

【１２８８】

特定の細胞または組織の標的化

【１２８９】

一部の実施形態では、生物活性剤送達のための組成物は、望ましい場合には当該生物活性剤を特定の細胞または組織に標的化することができる。

【１２９０】
一部の実施形態では、生物活性剤送達のための組成物は、当該生物活性剤を筋細胞または筋組織に標的化することができる。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤の送達に関する組成物および方法に関連し、当該組成物は生物活性剤と脂質を含有する。筋細胞または筋組織に関する様々な実施形態では、脂質は、以下から選択される：ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ　ａｃｉｄ）およびジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）。
【１２９１】
図２～６に示されるように、組成物例は、生物活性剤（ＷＶ－９４２）と脂質を含有して調製され、およびこれらの組成物は、当該生物活性剤を、標的細胞および組織、たとえば、筋細胞および筋組織に送達することができた。使用される脂質の例としては、ステアリン酸、オレイン酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、シス‐ＤＨＡ、ツルビナル酸およびジリノレイル酸が挙げられる。これらの図において、「ＴＢＤ」は、特定の組成物が送達に有効であったが、数値結果は標準範囲外であったため、最終結果はいまだ決定されていないことを示す。しかしながら、図において「ＴＢＤ」と示された組成物は、生物活性剤の送達に有効であった。
【１２９２】
図３に示される：生物活性剤と、以下のいずれかを含有する組成物：ステアリン酸、オレイン酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、シス‐ＤＨＡ、またはツルビナル酸は、生物活性剤を、腓腹筋組織に送達することができた。
【１２９３】
生物活性剤と、以下のいずれかを含有する組成物：ステアリン酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、シス‐ＤＨＡ、またはツルビナル酸は、生物活性剤を、心筋組織に送達することができた。
【１２９４】
生物活性剤と、以下のいずれかを含有する組成物：ステアリン酸、オレイン酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、シス‐ＤＨＡ、またはツルビナル酸は、生物活性剤を、大腿四頭筋組織に送達することができた。
【１２９５】
図４に示される：生物活性剤と、以下のいずれかを含有する組成物：ステアリン酸、オレイン酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、シス‐ＤＨＡ、またはツルビナル酸は、生物活性剤を、腓腹筋組織に送達することができた。
【１２９６】
生物活性剤と、以下のいずれかを含有する組成物：ステアリン酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、シス‐ＤＨＡ、またはツルビナル酸は、生物活性剤を、心筋組織に送達することができた。
【１２９７】
生物活性剤と、以下のいずれかを含有する組成物：ジリノレイル、ステアリン酸、オレイン酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、シス‐ＤＨＡ、またはツルビナル酸は、生物活性剤を、横隔膜の筋組織に送達することができた。
【１２９８】
一部の実施形態では、脂質をオリゴヌクレオチドに複合体化することにより、当該オリゴヌクレオチドの少なくとも１つの特徴が改善される。一部の実施形態では、当該特徴は、活性の増加（たとえば、有害なエクソンの望ましいスキップを誘導する能力の増加）、毒性の減少、または組織分布の改善である。一部の実施形態では、組織は、筋組織である。一部の実施形態では、組織は骨格筋、腓腹筋、三頭筋、心臓または横隔膜である。
【１２９９】
脂質の複合体化のオリゴヌクレオチドの分布を改善する能力は、図３１Ａ～３１Ｄに示される。

【１３００】
検証されたオリゴヌクレオチド（ＷＶ－３４７３、ＷＶ－３５４５、ＷＶ－３５４６、およびＷＶ－９４２）は、オスの１０ｍｇ／ｋｇまたは３０ｍｇ／ｋｇのＣ５７ＢＬ／１０ＳｃＳｎｄｍｄｍｄｘマウス（４～５週齢）に尾静脈を経て静脈内注射された。組織は注射後２日目、７日目、および１４日目に回収され、液体窒素中で新鮮凍結され、解析を行うまで－８０℃で保存された。
【１３０１】
ハイブリッド－ＥＬＩＳＡを使用して、標準曲線として被験物質の連続希釈を使用し、組織中のＡＳＯレベルを定量する。無水マレイン酸活性化９６ウェルプレート（Ｐｉｅｒｃｅ社　１５１１０）を、２．５％ＮａＨＣＯ３中、５００ｎＭの捕捉プローブ（Ｇｉｂｃｏ社　２５０８０－０９４）５０μＬで２時間、３７℃でカバーした。このプレートを次いでＰＢＳＴ（ＰＢＳ＋０．１％Ｔｗｅｅｎ－２０）で３回洗浄し、５％無脂肪乳－ＰＢＳＴで１時間、３７℃でブロックした。被験物質ＡＳＯもマトリクス内に連続希釈した。全てのサンプル中のＡＳＯ量が１００ｎｇ／ｍｌ未満となるように、元のサンプルと共にこの標準物質を溶解バッファー（４Ｍグアニジン；０．３３％Ｎ－ラウリルサルコシン；２５ｍＭクエン酸ナトリウム；１０ｍＭ　ＤＴＴ）で希釈した。２０μｌの希釈サンプルを、ＰＢＳＴで希釈した３３３ｎＭの検出プローブ１８０μｌと混合し、次いでＰＣＲ装置（６５℃、１０分、９５℃、１５分、４℃で継続）で変性させた。５０μｌの変性サンプルを、ブロッキングしたＥＬＩＳＡプレートに３個ずつ分配し、４℃で一晩インキュベートした。　ＰＢＳＴで３回洗浄した後、ＰＢＳＴ中の１：２０００のストレプトアビジン－ＡＰをウェルあたり５０μｌ加え、室温で１時間インキュベートした。ＰＢＳＴで十分に洗浄した後、１００μｌのＡｔｔｏＰｈｏｓ（Ｐｒｏｍｅｇａ社、Ｓ１０００）を添加し、暗所で１０分間室温でインキュベートし、プレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅ社、Ｍ５）蛍光チャネル：Ｅｘ４３５ｎｍ、Ｅｍ５５５ｎｍで読み取った。　サンプル中のＡＳＯを、４パラメータ回帰分析によって、標準曲線に従い計算した。
【１３０２】
一部の実施形態では、たとえば特定の図において示されるように、ＷＶ－９４２とは対照的に、ＷＶ－３４７３は腓腹筋、三頭筋、心臓または横隔膜において検出不可能なレベルであった。ＷＶ－３４７３の安定性は、血漿および組織ホモジネートの両方において良好である。一部の実施形態では、たとえば特定の図において示されるように、ＷＶ－３４７３の脂質複合体化により、ＷＶ－３４７３の筋肉分布が改善され、多くの場合、全身からのオリゴヌクレオチドの排泄に影響を与えなかった。
【１３０３】
したがって：ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質、および生物活性剤を含有する組成物は、肝細胞外および組織、たとえば筋細胞および筋組織に生物活性剤を送達することが可能である。
薬物動態
【１３０４】
一部の実施形態では、薬剤（たとえば、限定されないが、オリゴヌクレオチドをはじめとする生物活性剤を含有する薬剤）の薬物動態の特徴の１個以上は、脂質と複合体化することにより最適化され得る。
【１３０５】
一部の実施形態では、薬物動態は、投与の瞬間から、身体から排除される時間までの薬剤の運命の解析をはじめとする、薬物代謝の解析に関連する。薬物動態は、非限定的な例として、特定の組織（たとえば血液または筋肉）における経時的な薬剤またはその代謝物の定量を包含し得る。
【１３０６】

様々な薬物動態特性として、限定されないが、以下が挙げられる：C_{max}、投与後の薬剤のピーク血漿濃度；t_{max}、C_{max}に到達するまでの時間；C_{min}、次の投薬が行われる前に薬剤が到達する最低（トラフ）濃度；排出半減期、薬剤濃度が、その元の値の半分に到達するために必要とされる時間；消失速度定数、薬剤が身体から除去される速度；曲線下面積、（単回投与後または定常状態での）濃度－時間曲線の積分；およびクリアランス、薬剤が血漿から除去される単位時間当たりの量。

【１３０７】

特定の薬剤の様々な薬物動態特性が、以下のいずれか１個以上に影響を受け得る：総投与量、投与回数、投与速度、投与方法、投与ビヒクル、投与される身体の部位など。薬物動態の様々な特性、およびそれらへの様々な影響が当分野に公知である。

【１３０８】

本開示は特に、生物活性剤（たとえばオリゴヌクレオチド）を含有する薬物の薬物動態の１個以上の特性が、脂質と当該剤の複合体化により影響を受け、改善され、および／または最適化され得ることを示す。

【１３０９】

概して、たとえば半減期などの薬物動態特性の最適化は、最大化とは識別され得ることを注記する。一部の実施形態では概して、特定の薬物は、その所望の機能の実行を可能にするのに十分な半減期を有するが、一方でオフターゲット効果および他の毒性を最小化するためには充分に短いことが望ましいだろう。ゆえに一部の実施形態では、最適化された半減期は、毒性を最小にしながら、活性を可能にするために充分に長い。　長期化された半減期または最大限の半減期は、望ましくない場合がある。

【１３１０】

本開示は、脂質との複合体化が、生物活性剤の半減期を改善し得ることを示す。図３１Ａ～３１Ｄは、種々の筋肉組織におけるオリゴヌクレオチド（一部は脂質と複合体化したものを含む）の分布を示す。検証された筋肉には、腓腹筋（図３１Ａ）；三頭筋（図３１Ｂ）；心臓（図３１Ｃ）；横隔膜（図３１Ｄ）が含まれる。対照オリゴヌクレオチドであるＷＶ－９４２は、ドリサペルセンに対する同等物である。ドリセルペンは望ましくない長期の半減期を有し、これが毒性に寄与する可能性がある。試験オリゴヌクレオチドＷＶ－３４７３を、裸の状態で、または脂質（ステアリン酸、ＷＶ－３５４５、またはツルビナル酸、ＷＶ－３５４６）と複合体化して動物に投与した。アッセイの一部において、脂質との複合体化によりオリゴヌクレオチドの半減期が改善され、望ましくないほど長期にまで延長されなかった。たとえば図３０Ｃを参照すると、ステアリン酸またはツルビナル酸のいずれかとオリゴヌクレオチドの複合体が、３０ｍｇ／ｋｇで投与され、これらは心組織への分布を、特に３日目と８日目に増大させ、一方で、望ましくない長期の半減期を有することが知られているＷＶ－９４２のレベルにまでは増大させなかった。

脂質、免疫刺激、およびＴＬＲ９

【１３１１】

一部の実施形態では、本開示は、脂質複合体がたとえばＴＬＲ９により介在される免疫反応などの免疫反応に効果的に拮抗し得るという驚くべき発見を包含する。

【１３１２】

一部の実施形態では、実施例データにおいて、提供されるオリゴヌクレオチドの多くが、ｈＴＬＲ９のアゴニズムの欠落により測定されるように、免疫反応を調節しないことが示された。図２６を参照のこと。特に本開示は驚くべきことに脂質と複合体化されたオリゴヌクレオチドが、たとえば対照オリゴヌクレオチドのＯＤＮ２００６により介在されたｈＴＬＲ９のアゴニズムに対抗したこと（たとえば、脂質とオリゴヌクレオチドの複合体化は、ＯＤＮ２００６により介在されるｈＴＬＲ９活性に拮抗する）を示す。たとえば、図２７および２８のＷＶ－３５４５およびＷＶ３５４６を参照のこと（それらは標的ジストロフィンに対するオリゴヌクレオチドである）。脂質部分を含有するその他のオリゴヌクレオチドもまた検証され、ｈＴＬＲ９活性に拮抗する能力が大きく強化されたことが示された。たとえばＷＶ－２８２４とＷＶ－２８３０はそれぞれＭａｌａｔ１を標的とする

ＷＶ－２７３５とステアリン酸の複合体（ＷＶ－２８２４）、およびツルビナル酸との複合体（ＷＶ－２８３０）であり、これらもＯＤＮ２００６により介在されるｈＴＬＲ９活性に拮抗する能力が大きく強化されたことが示された。とくにこれらの実験は、たとえばステアリン酸、ツルビナル酸などの脂質とオリゴヌクレオチドの複合体化が、ｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性を大きく強化し得ることを示す。

【１３１３】

ＴＬＲ９は、Ｔｏｌｌ－Ｌｉｋｅ受容体９であり、ＣＤ２８９；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）ＮＭ＿０１７４４２；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）ＮＰ＿０５９１３８としても知られている。ｈＴＬＲ９は、ヒトのＴＬＲ９である。

【１３１４】

マイクロアレイ

【１３１５】

一部の実施形態では、本開示は、１個以上のキラル制御されたオリゴヌクレオチドのコレクションを含有するマイクロアレイに関連する。一部の実施形態では、マイクロアレイは、複数の空間的に規定された領域を含有しており、各領域がキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含有する。一部の実施形態では、マイクロアレイは、表面（たとえば平面）を有する固相支持体を含有し、表面に、種々の型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドのコレクションが担持され、この場合において各型は、空間的に規定された領域に、または表面上の部位に固定され、この場合において１つの型の領域または部位は、任意の他の領域または部位と重複しない。一部の実施形態では、異なる型のオリゴヌクレオチドは、塩基配列（たとえば重複配列または並べられた配列を含有する）、骨格修飾パターン、立体化学パターン、および／または様々な脂質もしくは部分のうちのいずれかとの複合体化において異なっていてもよい。

【１３１６】

一部の実施形態では、マイクロアレイは、様々な目的に対して使用され得る。一部の実施形態では、マイクロアレイを使用して、異なる型のオリゴヌクレオチドの様々な態様（たとえば塩基配列、骨格修飾パターン、立体化学パターン、および／または脂質もしくは他の部分との複合体化）の相対的な質を検証することができる。一部の実施形態では、異なる型のオリゴヌクレオチドを、特定の標的タンパク質または核酸に対する結合能力、ＲＮＡ干渉を介在する能力、エクソンスキップを変える能力（たとえば望ましいスキップを増加させる、または望ましくないスキップを減少させる）、ＲＮＡｓｅＨ機序を介したノックダウンを介在する能力、ヌクレアーゼ抵抗性、免疫原性、ＴＬＲ９アゴニズムおよび／またはアンタゴニズムなどに関して検証することができる。一部の実施形態では、マイクロアレイを使用して、複数のオリゴヌクレオチド型が、同一の実験液および試験条件に暴露されることができ、ゆえに、複数のオリゴヌクレオチド型を同時に検証することができる。非限定的な例として、複数のオリゴヌクレオチド型のヌクレアーゼに対する抵抗性を検証するために、様々なオリゴヌクレオチド型がマイクロアレイ上の異なる領域で固定化されてもよく、次いで、ヌクレアーゼを含有する液体に供される。様々なオリゴヌクレオチド型のヌクレアーゼ分解に対する相対的な抵抗性は容易に決定することができる。別の非限定的な例として、ＲＮＡ干渉を介在する異なるオリゴヌクレオチド型の相対的能力を検証するために、異なる型をマイクロアレイの異なる領域に固定してもよく、次いでそれらをＲＮＡ干渉の検証に必要とされる様々な構成要素（ｍＲＮＡ標的、ＲＮＡ干渉複合体、緩衝液、検出部分など）を含有する液体で処置する。従って、ＲＮＡ干渉を介在する異なるオリゴヌクレオチド型の相対的能力は、容易に決定することができる。当分野で公知の任意の方法を使用して、各オリゴヌクレオチド型の対象の相対的活性することができる。たとえば限定されないが、蛍光、化学発光、化学的マーカーもしくは放射性マーカー、ラベルまたは染料の検出または使用が挙げられる。

【１３１７】

遺伝子チップ、遺伝子アレイ、もしくは核酸チップまたはその他の用語により呼称され得るマイクロアレイの作製方法は当分野に公知であり、本開示に従い使用することができ

る。一部の実施形態では、マイクロアレイはロボットにより作製される。一部の実施形態では、マイクロアレイの作製方法は、様々なオリゴヌクレオチド型を別個に生成する工程、次いで様々なオリゴヌクレオチド型を、マイクロアレイの指定領域に置く工程を含む。一部の実施形態では、各オリゴヌクレオチド型に対し、細い針またはピンが、当該型を含有するウェルに浸され、そしてその針またはピンを使用して各型がマイクロアレイ上に置かれる。一部の実施形態では、マイクロアレイの作製方法は、様々なオリゴヌクレオチド型を、マイクロアレイの指定領域上で重合する工程を含む。様々なマイクロアレイの作製方法が当分野に公知である。またマイクロアレイが構築され得る様々な材料も当分野に公知である（ガラス、プラスチック、ポリスチレンなど）。

【１３１８】

一部の実施形態では、マイクロアレイはビーズのコレクションを含有する。各ビーズは物理的に互いに別個であるが、この場合において様々なビーズが、単一のサンプル中で混合され、または組み合わされる。各ビーズまたはビーズ型（たとえば、あるオリゴヌクレオチド型が固定された特定のビーズ型）は、たとえば特定の比率の２種以上の定量剤（たとえば染料）を含有してもよく、それにより、当該ビーズを識別することができ、各オリゴヌクレオチド型の相対的活性を決定することができる。

【１３１９】

一部の実施形態では、本開示は、種々のオリゴヌクレオチド型のコレクションに関するものであり、この場合において各型は、以下のうちのいずれか１個以上により規定される：塩基配列、骨格修飾パターン、立体化学パターン、および／または脂質もしくは他の部分との複合体化。そのコレクション（たとえばマイクロアレイ）を使用して、様々なオリゴヌクレオチド型の相対的な質または能力を検証することができる。

【１３２０】

組成物の追加的な任意の構成要素

【１３２１】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤の送達に関する組成物および方法に関連するものであり、当該組成物は、生物活性剤と、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤の送達に関する組成物および方法に関連するものであり、当該組成物は、生物活性剤と、１個以上のC_{1-4}脂肪族基で任意で置換される、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する。

【１３２２】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤の送達に関する組成物および方法に関連し、当該組成物は生物活性剤と脂質を含有する。様々な実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される。

【１３２３】

様々な実施形態では、生物活性剤送達のための組成物は、追加的な任意の構成要素をさらに含有する。様々な実施形態では、その追加的な任意の構成要素は、１個以上の追加の脂質、標的化化合物または部分、３’末端キャップ（核酸の実施例において）、および炭酸脱水素酵素阻害剤から選択される。

【１３２４】

一部の実施形態において、組成物は、脂質、生物活性剤、および以下から選択されるいずれか１種以上の追加の構成要素を含有する：ポリヌクレオチド、染料、挿入剤（たとえばアクリジン）、架橋剤（たとえばソラレンまたはマイトマイシンＣ）、ポルフィリン（たとえばＴＰＰＣ４、テキサフィリンまたはサフィリン）、多環芳香族炭化水素（たとえばフェナジンまたはジヒドロフェナジン）、人工エンドヌクレアーゼ、キレート剤、ＥＤＴＡ、アルキル化剤、リン酸塩、アミノ、メルカプト、ＰＥＧ（たとえばＰＥＧ－４０Ｋ）、ＭＰＥＧ、［ＭＰＥＧ］$_2$、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射性標識マー

カー、酵素、ハプテン（たとえばビオチン）、輸送／吸収促進剤（たとえばアスピリン、ビタミンＥ、または葉酸）、合成リボヌクレアーゼ、タンパク質、たとえば糖タンパク質、もしくはペプチド、たとえば共リガンドに対する特異的アフィニティを有する分子、もしくは抗体、たとえば抗体、ホルモン、ホルモン受容体、非ペプチド種、脂質、レクチン、糖、ビタミン、補因子、炭酸脱水素酵素阻害剤、または薬剤。

【１３２５】

一部の実施形態では、組成物は、脂質、生物活性剤、および任意の１個以上の追加の構成要素を含有し、当該１個以上の追加の構成要素は、炭酸脱水素酵素阻害剤からなるか、またはこれを含有する。炭酸脱水素酵素は、細胞内および細胞外のｐＨを制御する１６種のファミリーである。一部の実施形態では、ＣＡ３遺伝子の発現は厳密に組織特異的であり、骨格筋で高レベルで存在し、心筋および平滑筋では非常に低レベルで存在する。一部の実施形態では、ＣＡ３は、重症筋無力症患者の筋肉において不十分である。一部の実施形態では、ある割合のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの保因者は、正常よりも高いレベルのＣＡ３を有する。一部の実施形態では、ＣＡ　ＩＶは、研究されている第一の膜関連型アイソフォームであり、腎臓、心臓、肺、胆のう、遠位小腸、大腸および骨格筋を含む広範な組織で発現されている。一部の実施形態では、ヒト組織において、ＣＡ　ＸＩＶは心臓で発現され、次いで脳、骨格筋および肝臓で発現されている。肺または腎臓ではシグナルは検出されなかった。一部の実施形態では、炭酸脱水素酵素阻害剤は、ＣＡ３、ＣＡ　ＩＶ、ＣＡ　ＸＩＶ、ならびに／またはいずれか１種以上のＣＡ遺伝子、および／もしくは遺伝子産物を阻害する。ＣＡ阻害剤の非限定的な例を、ＣＡ阻害剤と生物活性剤を連結するためのリンカーとともに図３０に示す。

追加の脂質

【１３２６】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関連する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関する。

【１３２７】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質、および追加の脂質を含有する組成物、および組成物に関連する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質、および追加の脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関する。

【１３２８】

様々な実施形態では、生物活性剤の送達のための組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質、ならびに追加の脂質を含有する。

【１３２９】

一部の実施形態では、追加の脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される。非限定的な例として：様々な実施形態では、生物活性剤の送達のための組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される２種以上の脂質を含有する。

【１３３０】

様々な実施形態では、追加の脂質は、以下から選択されてもよい：アミノ脂質；両親媒

性脂質；アニオン性脂質；アポリポタンパク質；カチオン性脂質；低分子量カチオン性脂質；カチオン性脂質、例えば、ＣＬｉｎＤＭＡおよびＤＬｉｎＤＭＡ；イオン化可能なカチオン性脂質；クローキング成分；ヘルパー脂質；リポペプチド；中性脂質；中性の双性イオン性脂質；疎水性低分子；疎水性ビタミン；ＰＥＧ－脂質；１つ以上の親水性ポリマーで修飾された帯電していない脂質；リン脂質；１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミンなどのリン脂質；ステルス脂質；ステロール；コレステロール；および標的化脂質または他の標的化構成要素；ならびに本明細書中に記載されるか、または当該技術分野で報告される任意の他の脂質。様々な実施形態では追加の脂質は、非限定的な例として、アミノ－脂質、カチオン性脂質、ヘルパー脂質、および／またはＰＥＧ－脂質、および／または疎水性低分子などの脂質の組み合わせを含有してもよい。脂質粒子中に存在し得る追加の構成要素としては、たとえばポリアミンオリゴマー（米国特許第６，３２０，０１７号を参照）などの二重層安定化構成要素、ペプチド、タンパク質、洗剤、脂質誘導体、たとえばホスファチジルエタノールアミンとカップリングされたＰＥＧおよびセラミド類と複合体化されたＰＥＧ（米国特許第５，８８５，６１３号を参照）が挙げられる。

【１３３１】

組成物中の様々な脂質の型および比率（たとえば、脂質と、追加の任意の脂質）を調節して、以下のいずれか１個以上を実施することができる：細胞標的化または組織標的化の改善、細胞取り込みの改善、エンドソーム脱出の改善、肝毒性の減少、送達効率の上昇、忍容性の上昇、脂質ナノ粒子のサイズにおける一貫性の改善、脂質ナノ粒子の凝集の減少、脂質ナノ粒子の荷電誘導型凝集の阻害、化学的安定性の改善、循環中の半減期の改善、および／または生物活性剤の分解の減少（たとえば、核酸の場合にはヌクレアーゼによる分解、またはタンパク質の場合にはプロテアーゼによる分解）。

【１３３２】

本開示の送達用組成物は、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ：ｌｉｐｉｄ　ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅ）の形態であってもよい。本明細書において使用される場合、「脂質ナノ粒子」という用語は、その層状性、形状、または構造にかかわらず、リポソームを含み、および細胞内へのｐＤＮＡの導入に関し記載されるリポプレックス（ＰＮＡＳ，１９８７，８４，７４１３）を含む。これらの脂質ナノ粒子は、生物活性剤と複合体化することができ、ｉｎｖｉｖｏ送達ビヒクルとして有用である。

【１３３３】

様々な脂質が以下に記載され、および／または当分野に報告されている。非限定的な例として以下が挙げられる：米国特許出願第９，３１５，４３７号、第９，２７８，１３０号、第９，２５４，３２７号、第９，２４２，００１号、および第９，２２０，７８５号；米国特許出願ＵＳ２００９／０２６３４０７、ＵＳ２００９／０２８５８８１、ＵＳ２０１０／００５５１６８、ＵＳ２０１０／００５５１６９、ＵＳ２０１０／００６３１３５、ＵＳ２０１０／００７６０５５、ＵＳ２０１０／００９９７３８、およびＵＳ２０１０／０１０４６２９；Ｓｅｍｐｌｅ　Ｓ．Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，Ｒａｔｉｏｎａｌ　ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　ｃａｔｉｏｎｉｃ　ｌｉｐｉｄｓ　ｆｏｒ　ｓｉＲＮＡ　ｄｅｌｉｖｅｒｙ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ　ｏｎｌｉｎｅ　１７　Ｊａｎ．２０１０；ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｂｔ．１６０２；およびその中に引用される文献。

【１３３４】

一部の実施形態では、追加の脂質は、アミノ脂質を含有する。非限定的な例として、アミノ脂質としては、少なくとも１個の脂肪酸鎖に組み込まれた窒素原子を少なくとも１個有する脂質が挙げられる。この脂肪酸鎖は、アルキル、アルケニル、またはアルキニルの炭素鎖であってもよい。非限定的な例として、脂質は、Ｃ１０～Ｃ２０の範囲の長さの炭素鎖を含有する。アミノ－脂質の脂肪酸部分は、たとえばアルデヒド類（Ｒ－－ＣＨＯ）およびケトン類（Ｒ－－ＣＯ－－Ｒ）などの適切なカルボニル化合物の使用を介して組み込まれることができる。非対称性ケトン類（Ｒ－－ＣＯ－－Ｒ’）の使用を介して、対応

する非対称性置換脂質が調製され得る。同様に、カルボニルエーテル、エステル、カルバミン酸、およびアミド、ならびに適切な還元剤の使用を介して、対応するアミノ－脂質が入手可能である。

【１３３５】

一部の実施形態では、追加の脂質は、両親媒性脂質を含有する。非限定的な例として、両親媒性脂質としては、任意の適切なマテリアルが挙げられ、この場合において当該脂質マテリアルの疎水性部分は、疎水相の方を向き、一方で、親水性部分は、水相の方を向く。かかる化合物としては、限定されないが、リン脂質、アミノ脂質、およびスフィンゴ脂質が挙げられる。さらにかかる両親媒性脂質は、たとえばトリグリセリドおよびステロールなどの他の脂質と容易に混合することができる。

【１３３６】

一部の実施形態では、追加の脂質は、アニオン性脂質を含有する。非限定的な例として、アニオン性脂質としては、ホスファチジルグリセロール、カルジオリピン、ジアシルホスファチジルセリン、ジアシルホスファチジン酸、Ｎ－ドデカノイルホスファチジルエタノールアミン、Ｎ－スクシニルホスファチジルエタノールアミン、Ｎ－グルタリルホスファチジルエタノールアミン、リシルホスファチジルグリセロール、および他の中性脂質に結合されたアニオン性修飾基から選択される化合物が挙げられる。

【１３３７】

一部の実施形態では、追加の脂質は、リポタンパク質としても公知のアポリポタンパク質、またはその断片を含有する。非限定的な例として、アポリポタンパク質としては、ＡｐｏＡ－Ｉ、ＡｐａＡ－ＩＩ、ＡｐｏＡ－ＩＶ、ＡｐａＡ－Ｖ、およびＡｐｏＥ、ならびにそれらの活性多形型、アイソフォーム、バリアントおよび突然変異体、ならびにそれらの断片または短縮型が挙げられる。ある実施形態では、アポリポタンパク質は、チオール含有アポリポタンパク質であり、それらは少なくとも１個のシステイン残基を含有する。最も普遍的なチオール含有アポリポタンパク質は、ＡｐｏＡ－Ｉ ミラノ（$ApoA\text{-}I_M$）およびＡｐｏＡ－Ｉ パリ（$ApoA\text{-}I_P$）である。それらは１個のシステイン残基を含有する（Ｊｉａ ｅｔ ａｌ．，２００２，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．２９７：２０６－１３；Ｂｉｅｌｉｃｋｉ ａｎｄ Ｏｄａ，２００２，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４１：２０８９－９６）。ＡｐｏＡ－ＩＩ、ＡｐｏＥ２、およびＡｐｏＥ３もまたチオール含有アポリポタンパク質である。単離されたＡｐｏＥならびに／またはその断片およびその組み換え型を含むポリペプチドアナログは、米国特許第５，６７２，６８５号、第５，５２５，４７２号、第５，４７３，０３９号、第５，１８２，３６４号、第５，１７７，１８９号、第５，１６８，０４５号、および第５，１１６，７３９号に記載される。ＡｐｏＥ３は、Ｗｅｉｓｇｒａｂｅｒ，ｅｔ ａｌ．，”Ｈｕｍａｎ Ｅ ａｐｏｐｒｏｔｅｉｎ ｈｅｔｅｒｏｇｅｎｅｉｔｙ：ｃｙｓｔｅｉｎｅ－ａｒｇｉｎｉｎｅ ｉｎｔｅｒｃｈａｎｇｅｓ ｉｎ ｔｈｅ ａｍｉｎｏ ａｃｉｄ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｏｆ ｔｈｅ ａｐｏ－Ｅ ｉｓｏｆｏｒｍｓ，”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（１９８１）２５６：９０７７－９０８３、およびＲａｌｌ，ｅｔ ａｌ．，”Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｂａｓｉｓ ｆｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｂｉｎｄｉｎｇ ｈｅｔｅｒｏｇｅｎｅｉｔｙ ｏｆ ａｐｏｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎ Ｅ ｆｒｏｍ ｔｙｐｅ ＩＩＩ ｈｙｐｅｒｌｉｐｏｐｒｏｔｅｉｎｅｍｉｃ ｓｕｂｊｅｃｔｓ，”Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（１９８２）７９：４６９６－４７００に記載される。また、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ｋ００３９６を参照のこと。ある実施形態では、アポリポタンパク質は、その成熟型であってもよく、プロＡｐｏＡ－Ｉおよび成熟ＡｐｏＡ－Ｉ（Ｄｕｖｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９６，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ．Ｔｈｒｏｍｂ．Ｖａｓｅ．Ｂｉｏｌ．１６（１２）：１４２４－２９）のそのプレプロアポリポタンパク質型、またはそのプロアポリポタンパク質型、ホモ二量体およびヘテロ二量体（実現可能であれば）であってもよく、ＡｐｏＡ－Ｉミラノ（Ｋｌｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｊ．７９：（３）１６７９－８７；Ｆｒａｎｃｅｓｃｈｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，１９８５，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：１６３２－３５）

、ＡｐｏＡ－Ｉパリ（Ｄａｕｍ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．７７：６１４－２２）、ＡｐｏＡ－ＩＩ（Ｓｈｅｌｎｅｓｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８５，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０（１４）：８６３７－４６；Ｓｈｅｌｎｅｓｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８４，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５９（１５）：９９２９－３５）、ＡｐｏＡ－ＩＶ（Ｄｕｖｅｒｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９１，Ｅｕｒｏ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２０１（２）：３７３－８３）、およびＡｐｏＥ（ＭｃＬｅａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９８３，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５８（１４）：８９９３－９０００）も利用することができる。

【１３３８】

一部の実施形態では、追加の脂質は、カチオン性脂質を含有する。非限定的な例において、カチオン性脂質は、アミノ脂質である。非限定的な例として、カチオン性脂質として、４個の有機置換基を有する窒素原子を伴う四級アミンを含有する脂質が挙げられる。四級アミンを含有するカチオン性脂質の非限定的な例としては、Ｎ－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチル塩化アンモニウム（”ＤＯＴＡＰ”）、Ｎ，Ｎ，－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチル臭化アンモニウム（”ＤＤＢＡ”）、１－メチル－４－（シス－９－ジオレイル）－メチルピリジニウムークロリド（”ＳＡＩＮＴ－固体”）Ｎ－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリエチル塩化アンモニウム（”ＤＯＴＭＡ”）、Ｎ，Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチル塩化アンモニウム（”ＤＯＤＡＣ”）、（１，２－ジミリスチルオキシプロパ－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチル臭化アンモニウム（”ＤＩＭＲＩＥ”）、Ｎ，Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチル塩化アンモニウム（”ＤＯＤＡＣ”）；Ｎ－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル－Ｎ，Ｎ－－Ｎ－トリエチル塩化アンモニウム（”ＤＯＴＭＡ”）；Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチル臭化アンモニウム（”ＤＤＡＢ”）；Ｎ－（２，３－ジオレオイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチル塩化アンモニウム（”ＤＯＴＡＰ”）；１，２－ジオレイルオキシ－３－トリメチル塩化アミノプロパン塩（”ＤＯＴＡＰ．Ｃｌ”）；３ベーター（Ｎ－－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル）コレステロール（”ＤＣ－Ｃｈｏｌ”）、Ｎ－（１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ－２－（スペルミンカルボキサミド）エチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－トリフルオロ酢酸アンモニウム（”ＤＯＳＰＡ”）、ジオエタデシルアミドグリシルカルボキシスペルミン（”ＤＯＧＳ”）、１，２－ジレオイル－ｓｎ－３－ホスホエタノールアミン（”ＤＯＰＥ”）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウムプロパン（”ＤＯＤＡＰ”）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ジオレイルオキシ）プロピルアミン（”ＤＯＤＭＡ”）、およびＮ－（１，２－ジミリスチルオキシプロパ－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチル臭化アンモニウム（”ＤＭＲＩＥ”）が挙げられる。さらに、多くの市販のカチオン性脂質を使用することができ、たとえばリポフェクチン（ＬＩＰＯＦＥＣＴＩＮ）（ＤＯＴＭＡとＤＯＰＥを含有する。ＧＩＢＣＯ／ＢＲＬ社から販売）、およびリポフェクトアミン（ＬＩＰＯＦＥＣＴＡＭＩＮＥ）（ＤＯＳＰＡとＤＯＰＥを含有する。ＧＩＢＣＯ／ＢＲＬ社から販売）が挙げられる。非限定的な例として、カチオン性脂質は、ヘッドグループ（ｈｅａｄ　ｇｒｏｕｐ）、１個以上の疎水性尾部、および当該ヘッドグループと当該１個以上の尾部の間のリンカーを含む、ある設計上の特性を有してもよい。ヘッドグループは、たとえば所望されるｐＫ$_a$を有するアミンなどのアミンを含んでもよい。ｐＫ$_a$は、脂質の構造、特にヘッドグループの性質により影響を受け得る。たとえば、アニオン性官能基、水素結合ドナー官能基、水素結合アクセプター基、疎水性基（たとえば脂肪族基）、親水性基（たとえば、ヒドロキシルまたはメトキシ）、またはアリール基などの官能基の存在、非存在、および位置などにより影響を受け得る。ヘッドグループのアミンは、カチオン性アミン；一級アミン、二級アミン、または三級アミンであってもよい。ヘッドグループは、１個のアミン基（モノアミン）、２個のアミン基（ジアミン）、３個のアミン基（トリアミン）、またはより多くのアミン基を、オリゴアミンまたはポリアミンとして含んでもよい。ヘッドグループは、たとえばイミダゾール、ピリジン、またはグアニジニウム基など、アミンよりもあまり塩基性が強くない

官能基を含んでもよい。ヘッドグループは、双性イオン性であってもよい。他のヘッドグループも同様に適している。１個以上の疎水性尾部が、２個の疎水性鎖を含むことができ、それらは同じまたは異なってもよい。当該尾部は脂肪族であってもよい。たとえばそれらは炭素と水素から構成されてもよく、飽和または不飽和のいずれかであるが、芳香族環は伴わない、当該尾部は、脂肪酸尾部であってもよい。いくつかのかかる基としては、オクタニル、ノナニル、デシル、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アルファ－リノレイル、ステアリドニル、リノレイル、ガンマ－リノレイル、アラチャドニル（ａｒａｃｈａｄｏｎｙｌ）、オレイル、およびその他が挙げられる。その他の疎水性尾部も同様に適している。リンカーとしては、たとえばグリセリドリンカー、非環式グリセリドアナログリンカー、または環式リンカー（スピロリンカー、二環式リンカー、および多環式リンカーを含む）が挙げられる。リンカーは、たとえばエーテル、エステル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスホロチオエート、スルホン酸塩、ジスルフィド、アセタール、ケタール、イミン、ヒドラゾン、またはオキシムなどの官能基を含んでもよい。その他のリンカーおよび官能基も同様に適している。

【１３３９】

一部の実施形態では、追加の脂質は、クローキング構成要素を含有する。非限定的な例として、クローキング構成要素としては、融合遅延構成要素が挙げられる。非限定的な例として、クローキング構成要素は、ＡＴＴＡ－脂質複合体またはＰＥＧ－脂質複合体が挙げられ、経時的に脂質粒子膜から単純に交換され得る。脂質粒子が適切に身体内に分布するときまでに、クローキング構成要素は必要なクローキング手段を失い、融合性となる。

【１３４０】

一部の実施形態では、追加の脂質は、ヘルパー脂質を含有する。ヘルパー脂質の非限定的な例としては、１，２－ジステアロイル－ｓａ－グリセロ－３－ホスホコリン（”ＤＳＰＣ”）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（”ＤＰＰＣ”）、またはたとえば天然型スフィンゴミエリン（”ＳＭ”）およびその合成誘導体、たとえば１－オレオイル－２－コレステリル－ヘミスクシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（”ＯＣｈｅｍｓＰＣ”）などの任意の関連ホスファチジルコリンが挙げられる。その他のヘルパー脂質としては、１，２－ジレオイル－ｓｎ－３－ホスホエタノールアミン（”ＤＯＰＥ”）、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノール－アミン（”ＭＥ　１６：０　ＰＥ”）が挙げられる。

【１３４１】

一部の実施形態では、追加の脂質は、リポペプチド化合物を含有する。非限定的な例としては、リポペプチド化合物は、中心ペプチドを含み、各末端に付加された親油性基、ならびにその塩および使用を有する。親油性基は、天然型脂質から誘導されたものであってもよく、またはＣ（１－２２）アルキル、Ｃ（６－１２）シクロアルキル、Ｃ（６－１２）シクロアルキル－アルキル、Ｃ（３－１８）アルケニル、Ｃ（３－１８）アルキニル、Ｃ（１－５）アルコキシ－Ｃ（１－５）アルキル、またはスフィンガニン（ｓｐｈｉｎｇａｎｉｎｅ）、または（２Ｒ，３Ｒ）－２－アミノ－１，３－オクタデカンジオール、イコサスフィンガニン、スフィンゴシン、フィトスフィンゴシン、およびシス－４－スフィンゲニンであってもよい。

【１３４２】

一部の実施形態では、追加の脂質は、ＰＥＧ－脂質を含有する。非限定的な例としては、ＰＥＧ－脂質は、１個以上の親水性ポリマー、たとえばポリエチレングリコール（本明細書において「ＰＥＧ－脂質」とも呼称される）で修飾された非荷電脂質を含み、それにより脂質ナノ粒子を安定化させ、凝集を回避する。ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）のサイズは、およそ１～およそ５ｋＤａに変化し得る。製剤中のこれら分子の相対量と、炭水化物鎖の長さに応じて、ＰＥＧ－脂質は、製剤の薬物動態特性、生体分布、および有効性に影響を与えうる。約１４個の炭素の比較的短い脂質炭水化物鎖を有するＰＥＧ脂質は、１時間よりも短い血漿半減期でｉｎ　ｖｉｖｏでＬＮＰから解離する。対照的に、約１８個の炭素の比較的長い脂質炭水化物鎖を有するＰＥＧ脂質は、数日間、完全に製剤と結

合したまま循環する。ゆえに１つの実施形態では、ＰＥＧ脂質は、１２～２０個の炭素原子、１４～１８個の炭素原子、または１４個の炭素原子の脂質炭水化物鎖を含有する。適切なＰＥＧ修飾脂質の非限定的な例としては、ＰＥＧ化セレミド複合体、ＰＥＧ化ジステアロイルホスファチジル－エタノールアミン（ＰＥＧ－ＤＳＰＥ）が挙げられる。脂質ナノ粒子の安定化に使用され得るその他の化合物としては、ガングリオシド（ＧＭｔ、ＧＭ３など）が挙げられる。非限定的な例として、ＰＥＧ脂質は、約１～約２ｋＤａのサイズ範囲のＰＥＧを有する。具体的な例は、メトキシ－ポリエチレングリコール－カルバモイル－ジミリスチルオキシ－プロピルアミン（ＰＥＧ２０００－ｃ－ＤＭＡ）、および（アルファ－（３’－（１，２－ジミリストリル－３－プロパンオキシ）カルボキサミド－プロピル］－．オメガ．－メタ－ホキシ－ポリオキシエチレン（ＰＥＧ２０００－ｃ－ＤＯＭＧ）である。一部の実施形態では、ＰＥＧ－脂質は、ポリエチレングリコール－ジミリストイル－ホスファチジルエタノールアミンである。

【１３４３】

一部の実施形態では、追加の脂質は、疎水性低分子を含有する。非限定的な例において、疎水性低分子としては、硬いコア構造をもたらす２個以上の炭素または複素環を含有する約３００～約７００Ｄａの分子量を有する化合物が挙げられる。非限定的な例として、疎水性低分子は、たとえばコレステロール、スティグマステロールまたはたとえばトコフェノールなどの疎水性ビタミンなどのステロール群から選択される。非限定的な例において、疎水性低分子はコレステロールである。

【１３４４】

一部の実施形態では、追加の脂質は、中性脂質を含有する。非限定的な例として、中性脂質としては、生理学的ｐＨで、非荷電または中性双性イオン性の形態のいずれかで存在する多くの種類の脂質のいずれかが挙げられる。かかる脂質としては、たとえば、ジアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルエタノタミン、セラミド、スフィンゴミエリン、ジヒドロスフィンゴミエリン、セファリン、およびセレブロシドが挙げられる。本明細書に記載される粒子における使用のための中性脂質の選択は概して、たとえばリポソームのサイズ、および血流中でのリポソームの安定性などの検討事項から導かれる。非限定的な例として、中性脂質構成要素は、２個のアシル基を有する脂質（すなわちジアシルホスファチジルコリンおよびジアシルホスファチジルエタノールアミン）である。多様な鎖長と飽和度の様々なアシル鎖基を有する脂質が入手可能であり、または公知の技術により単離もしくは合成され得る。実施形態の１つの群において、脂質は、C_{10}～C_{20}の範囲の炭素鎖長の飽和脂肪酸を含有する。実施形態の別の群において、C_{10}～C_{20}の範囲の炭素鎖長の単不飽和脂肪酸または二不飽和脂肪酸（ｄｉｕｎｓａｔｕｒａｔｅｄ　ｆａｔｔｙ　ａｃｉｄｓ）を有する脂質が使用される。さらに飽和脂肪酸鎖と不飽和脂肪酸鎖の混合物を有する脂質が使用されてもよい。非限定的な例として、中性脂質は、ＤＯＰＥ、ＤＳＰＣ、ＰＯＰＣ、ＤＰＰＣまたは任意の関連ホスファチジルコリンである。中性脂質は、スフィンゴミエリン、ジヒドロスフィンゴミエリン、またはたとえばセリンおよびイノシトールなどの他のヘッドグループを有するリン脂質から構成されてもよい。

【１３４５】

一部の実施形態では、追加の脂質は、リン脂質を含有する。非限定的な例として、リン脂質は、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミンを含む。リン脂質の追加的な非限定的な例として、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、リソホスファチジルコリン、リソホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、またはジリノレオイルホスファチジルコリンが挙げられる。他のリン欠失化合物、たとえばスフィンゴ脂質、グリコスフィンゴ脂質のファミリー、ジアシルグリセロールおよびベーターアシルオキシ酸。

【１３４６】
一部の実施形態では、追加の脂質は、ステルス脂質を含有する。非限定的な例において、ステルス脂質は、疎水性のヘッド部分と脂質部分を含有する。様々な実施形態では、ステルス脂質は、ｉｎ ｖｉｖｏでの作用を改善し、効能を上昇させ、および／または毒性を減少させることができる。ステルス脂質の非限定定な例は、たとえばＷＯ ２０１１／０７６８０７に提供される。
【１３４７】
一部の実施形態では、追加の脂質は、ステロールを含有する。非限定的な例において、ステロールは、ステロイドアルコール、またはステロイドの亜群のメンバーである。非限定的な例において、ステロールは、リポソーム、脂質小胞、または脂質粒子調製の分野において従来から使用されるステロール類のいずれかであってもよい。非限定的な例において、ステロールはコレステロールである。非限定的な例において、ステロールは、コレステロール、エルゴステロール、ホパノイド、フィトステロール、またはステロイドである。
【１３４８】
一部の実施形態では、追加の脂質は、標的化脂質またはその他の標的化構成要素を含有する。非限定的な例において、標的化脂質またはその他の標的化構成要素は、ある細胞型または組織に特異的な標的化部分を使用する脂質粒子を標的とする。たとえばリガンド、細胞表面受容体、糖タンパク質、たとえばリボフラビンなどのビタミン類、およびモノクローナル抗体などの様々な標的化部分を使用する脂質粒子の標的化は、従前に報告されている（たとえば、米国特許第４，９５７，７７３号および第４，６０３，０４４号を参照のこと）。標的化部分は、タンパク質全体またはその断片を含有してもよい。標的化のメカニズムは概して、標的部分、たとえば細胞表面受容体などが、標的との相互作用に利用可能であるような様式で、標的化の主体が脂質粒子の表面上に配置されることを必要とする。様々な異なる標的化の主体および方法が当分野において公知および利用可能であり、たとえば、Ｓａｐｒａ，Ｐ．ａｎｄ Ａｌｌｅｎ，Ｔ Ｍ，Ｐｒｏｇ．Ｌｉｐｉｄ Ｒｅｓ．４２（５）：４３９－６２（２００３）；ａｎｄ Ａｂｒａ，Ｒ Ｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｌｉｐｏｓｏｍｅ Ｒｅｓ．１２：１－３，（２００２）に記載されるものが挙げられる。標的化のために、脂質粒子、すなわちリポソームを、たとえばポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖などの親水性ポリマー鎖の表面コーティングとともに使用することが提言されている（Ａｌｌｅｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ ｅｔ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａ Ａｃｔａ １２３７：９９－１０８（１９９５）；ＤｅＦｒｅｅｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｓｏｃｉｅｔｙ １１８：６１０１－６１０４ （１９９６）；Ｂｌｕｍｅ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ ｅｔ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａ Ａｃｔａ １１４９：１８０－１８４（１９９３）；Ｋｌｉｂａｎｏｖ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｉｐｏｓｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２：３２１－３３４（１９９２）；米国特許第 ５，０１３，５５６号；Ｚａｌｉｐｓｋｙ，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４：２９６－２９９（１９９３）；Ｚａｌｉｐｓｋｙ，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ３５３：７１－７４（１９９４）；Ｚａｌｉｐｓｋｙ，ｉｎ Ｓｔｅａｌｔｈ Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ Ｃｈａｐｔｅｒ ９（Ｌａｓｉｃ ａｎｄ Ｍａｒｔｉｎ，Ｅｄｓ）ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ Ｆｌａ．（１９９５））。１つの方法では、脂質粒子の標的化のために、たとえば抗体などのリガンドを、脂質粒子を形成する脂質の極性ヘッド基に連結させる。別の方法では、標的化リガンドを、親水性ポリマーコーティングを形成するＰＥＧ鎖の遠位末端に付加させる（Ｋｌｉｂａｎｏｖ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｉｐｏｓｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２：３２１－３３４ （１９９２）；Ｋｉｒｐｏｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ３８８：１１５－１１８ （１９９６））。標的主体をカップリングさせるための標準的な方法を使用することができる。たとえば標的主体の付加のために活性化され得るホスファチジルエタノールアミン、またはたとえば脂質誘導体化ブレオマイシンなどの誘導体化親水性化合物を使用する

ことができる。

【１３４９】

様々な実施形態では、追加の脂質は、本明細書に記載される、または当分野に報告される任意の脂質を含有する。一部の実施形態では、追加の脂質は、以下を含有する：５－ヘプタデシルベンゼン－１，３－ジオール（レソルシノール）、コレステロールヘミスクシナート（ＣＨＥＭＳ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ホスファチジルコリン（ＰＬＰＣ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、卵ホスファチジルコリン（ＥＰＣ）、ジラウリルオイルホスファチジルコリン（ＤＬＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、１－ミリストイル－２－パルミトイル　ホスファチジルコリン（ＭＰＰＣ）、１－パルミトイル－２－ミリストイル　ホスファチジルコリン（ＰＭＰＣ）、Ｉ，２－ジアラキドイル－ｓｎ－グリセロ－３－　ホスホコリン（ＤＢＰＣ）、１－パルミトイル－２－ステアロイルホスファチジルコリン（ＰＳＰＣ）、Ｉ－ステアロイル－２－　パルミトイル　ホスファチジルコリン（ＳＰＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＡＰＣ）、１，２－ジエイコセノイル－ｓｎ－グリセロ　－３－ホスホコリン（ＤＥＰＣ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）、リソホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリンジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＳＰＥ）、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、ジパルミトイル　ホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、リソホスファチジルエタノールアミン、またはそれらの組み合わせ。１つの実施形態では、中性リン脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）および／またはジミリストイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＭＰＥ）からなる群から選択される。

【１３５０】

本開示に、本明細書に記載される任意の脂質の遊離型も含まれ、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩および立体異性体も含まれる。本明細書に例示される単離された特定のカチオン性脂質の一部は、アミンカチオン性脂質のプロトン化塩である。包含される薬学的に許容可能な塩には、本明細書に記載される特定の脂質に対し例示された単離された塩だけでなく、本明細書に記載される任意の脂質の遊離型の典型的なすべての薬学的に許容可能な塩も含まれる。

【１３５１】

本脂質の薬学的に許容可能な塩は、従来的な化学的方法により塩基性部分または酸性部分を含有する、本発明の脂質から合成することができる。概して、塩基性カチオン性脂質の塩は、イオン交換クロマトグラフィーにより、または所望される塩形成性の無機酸もしくは有機酸の化学量論量または過剰量と、遊離塩基を、適切な溶媒または様々な溶媒の組み合わせにおいて反応させることにより、調製される。同様に、酸性化合物の塩は、適切な無機塩基または有機塩基と反応させることにより形成される。

【１３５２】

ゆえに本開示の脂質の薬学的に許容可能な塩は、無機酸または有機酸と、塩基性の本発明脂質を反応させることにより形成される、本発明の脂質の従来的な非毒性の塩を含む。たとえば、従来的な非毒性の塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩、ならびにたとえば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ－安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）などの有機酸から調製される塩が挙げられる。

【１３５３】

本開示の脂質が、酸性である場合、適切な「薬学的に許容可能な塩」とは、無機塩基お

よび有機塩基を含む薬学的に許容可能な非毒性の塩基から調製される塩を指す。無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガンの塩、亜マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛の塩などが挙げられる。非限定的な例としては、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、およびナトリウム塩が挙げられる。薬学的に許容可能な有機の非毒性塩基から誘導される塩としては、一級アミン、二級アミン、および三級アミンの塩、天然型置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、たとえばアルギニン、ベタイン　カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ^{1}－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン　トリプロピルアミン、トロメタミンなどが挙げられる。

標的化化合物または部分

【１３５４】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、Ｃ$_{１０}$－Ｃ$_{４０}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質、および標的化化合物または部分（標的化構成要素）を含有する組成物、および組成物に関連する方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のＣ$_{１－４}$脂肪族基で置換されるＣ$_{１０}$－Ｃ$_{４０}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質、および標的化化合物または部分を含有する組成物、および組成物に関する方法に関する。

【１３５５】

様々な実施形態では、生物活性剤の送達のための組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質、および標的化化合物または部分を含有する。

【１３５６】

様々な実施形態では、標的化化合物または部分は、抗体、糖、抗原、低分子、ペプチド、および細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ：ｃｅｌｌ　ｐｅｎｅｔｒａｔｉｎｇ　ｐｅｐｔｉｄｅ）から選択される。

【１３５７】

一部の実施形態では、標的化化合物または部分は、特定の細胞または組織または細胞サブセットまたは組織サブセットに対し、化合物または組成物を標的化することができる構造である。一部の実施形態において、標的化部分は、特定の標的、受容体、タンパク質、またはその他の細胞内構成要素の、細胞または組織に特異的な発現を利用するように設計されている。一部の実施形態において、標的化部分は、化合物または組成物を、細胞または組織へと標的化し、および／または標的、受容体、タンパク質もしくは他の細胞内構成要素に結合させるリガンド（たとえば、低分子、抗体、ペプチド、タンパク質、炭水化物、アプタマーなど）である。一部の実施形態では、標的化部分は、脂質と生物活性剤を含有する組成物を、筋細胞または筋組織へと標的化させる。一部の実施形態では、標的化部分は、筋細胞または筋組織を標的とする化合物を含有する。一部の実施形態では、標的化部分は、フェチュイン（ｆｅｔｕｉｎ）、上皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、インシュリン、および／もしくはデキサメタゾン、またはそれらの構成要素もしくは断片もしくは組み合わせを含有する。一部の実施形態では、標的化部分は、脂質と生物活性剤を含有する組成物を、神経筋系中の神経または他の細胞もしくは組織へと標的化させる。一部の実施形態では、標的化部分は、狂犬病ウイルスを含有する（Ｋｕｍａｒ　ｅｔ　ａｌ．２００７　Ｎａｔｕｒｅ　４４８：３９－４３；およびＨｗａｎｇ　ｄｏ　ｅｔ　ａｌ．２０１１　Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ　３２：４９６８－４９７５を参照のこと）。一部の実施形態では、標的化部分は、神経伝達物質輸送体、ドーパミン輸送体、セロトニン輸送体

、またはノルエピネフリン輸送体、またはアルファ‐シヌクレイン、またはこれらの構成要素のいずれかをコードするｍＲＮＡに結合することができる部分である（米国特許第９，０８４，８２５号を参照のこと）。一部の実施形態では、標的化部分は、トランスフェリン受容体リガンドまたはアルファ‐トランスフェリン抗体であり、血管内皮細胞全体にわたるトランスフェリン受容体介在経路を利用することが報告されている。Ｃｌａｒｋ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １１２：１２４８６－１２４９１；Ｂｉｅｎ－Ｌｙ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．２１１：２３３－２４４；およびＹｏｕｎ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍ．１１：４８６－４９５。一部の実施形態では、標的化部分は、インテグリンに結合する。一部の実施形態では、標的化部分は、たとえば血小板上のアルファＩＩベータ３に結合する。一部の実施形態では、標的化部分は、たとえば白血球上のベータ２インテグリンに結合する。一部の実施形態では、標的化部分は、たとえば腫瘍細胞上のアルファｖベータ３に結合する。一部の実施形態では、標的化部分はＧＰＣＲ（Ｇタンパク質共役受容体）に結合する（Ｈａｎｙａｌｏｇｌｕ ｅｔ ａｌ．２００８ Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍ．Ｔｏｘ．４８：５３７－５６８を参照のこと）。一部の実施形態では、標的化部分は、たとえば癌細胞上のガストリン放出ペプチド受容体に結合する（Ｃｏｒｎｅｌｉｏ ｅｔ ａｌ．２００７ Ａｎｎ．Ｏｎｃｏｌ．１８：１４５７－１４６６を参照のこと）。一部の実施形態では、標的化部分は、炭酸脱水素酵素阻害剤を含有する。

【１３５８】

抗体を標的とするリポソームは、たとえば、プロテインＡを組み込んだリポソームを使用して構築することができる（Ｒｅｎｎｅｉｓｅｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏ．Ｃｈｅｍ．，２６５：１６３３７－１６３４２（１９９０）ａｎｄ Ｌｅｏｎｅｔｔｉ，ｅｔ．ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（ＵＳＡ），８７：２４４８－２４５１（１９９０）を参照のこと）。抗体複合体のその他の例は、米国特許第６，０２７，７２６号に開示される。 標的化部分の例としては、新生物または腫瘍に関連した抗原を含む、細胞構成要素に特異的なその他のタンパク質も挙げられる。標的化部分として使用されるタンパク質は、共有結合を介してリポソームに付加されることができる（Ｈｅａｔｈ，Ｃｏｖａｌｅｎｔ Ａｔｔａｃｈｍｅｎｔ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｔｏ Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ，１４９ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １１１－１１９（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．１９８７）を参照のこと）。その他の標的化方法としては、ビオチン－アビジン系が挙げられる。

【１３５９】

様々な実施形態では、標的化化合物または部分は、生物活性剤を含有する組成物の、特定の細胞または組織への標的化を増加させる。たとえば、身体の特定の細胞または組織は、特定の受容体またはその他の構造を備えており、それらにより、特定の化合物の選択的取込が可能となることが報告されている。たとえば筋細胞は、糖を取り込みやすいことが報告されている。ゆえに非限定的な例として、筋細胞または筋組織への送達の場合には、生物活性剤の送達のための組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質、および標的化化合物または部分を含有し、この場合において標的化化合物または部分は、筋細胞または筋組織を標的とする。かかる標的化化合物または部分は、非限定的な例として、糖、たとえばグルコサミン（たとえば、三重グルコサミンまたは一グルコサミン）またはマンノース（たとえば、一マンノース）を含有してもよい。組成物の様々な実施形態では、脂質および／または標的化化合物もしくは部分は、生物活性剤と複合体化される。非限定的な例として、生物活性剤が核酸の場合、当該核酸は、脂質と標的化化合物または部分、たとえば糖を含有してもよい。非限定的な例として、生物活性剤が核酸の場合、当該核酸は、脂質および／または標的化化合物もしくは部分、たとえば糖と複合体化されてもよい。非限定的な例として、生物活性剤が核酸の場合、当該核酸は、脂質と一方の末端上（たとえば５’または３’末端上）で複合体化され、および標的化化合

物または部分、たとえば糖、たとえばグルコサミン（たとえば三重または一グルコサミン）またはマンノース（たとえば一マンノース）と他方の末端（たとえば他方の５’または３’末端）で複合体化されてもよい。一部の実施形態では、標的化化合物または部分は、炭酸脱水素酵素阻害剤を含有する。

核酸である生物活性剤に対する、任意の５’末端および３’末端の修飾

【１３６０】

一部の実施形態では、本開示は、脂質と生物活性剤を含有する組成物に関するものであり、この場合において当該生物活性剤は、核酸（たとえばオリゴヌクレオチド）からなるか、または核酸を含有する。一部の実施形態では、核酸は、非ヌクレオチド性の５’末端キャップおよび３’末端キャップ（「修飾」とも呼称される）をさらに含有してもよい。「非ヌクレオチド性」として５’末端キャップおよび３’末端キャップを記載するとは、ヌクレオチドが３つの構成要素：リン酸、ペントース（たとえばリボースまたはデオキシリボース）と核酸塩基を含有し、３’末端キャップは、当該構成要素の３つすべてを含有しないことを意味する。

【１３６１】

５’末端キャップは、非限定的な例として、以下のいずれかから選択され得る：ＧａｌＮＡｃを含有する組成物；５’リン酸塩または５’－ＯＨを欠くヌクレオチド；５’リン酸塩または５’－ＯＨを欠き、２－ＯＭｅまたは２’－ＭＯＥの修飾も含有するヌクレオチド；５’－デオキシ－２’－Ｏ－メチル修飾；５’－ＯＭＥ－ｄＴ；ｄｄＴ；および５’－ＯＴｒ－ｄＴ。当分野に公知の任意の５’末端キャップを、ＣｐＧオリゴヌクレオチド上で使用することができる。

【１３６２】

３’末端キャップは、非限定的な例として、以下のいずれかから選択され得る：Ｃ３、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、Ｃ１２、リトコール酸、ビフェニル、トリエチレングリコール、シクロヘキシル、フェニル、アダマンタン、Ｃ３アミノ、Ｃ７アミノ、Ｘ０２７、Ｘ０３８、Ｘ０５０～５２、Ｘ０５８～６９、Ｘ０９７～９８、Ｘ１０９～１１３、Ｘ１００９～１０２８、およびＸ１０４７～１０４９。たとえば、米国特許第第８，０８４，６００号、第８，４０４，８３２号、第８，４０４，８３１号、第８，９５７，０４１号、およびＷＯ２０１５０５１３６６を参照のこと。

【１３６３】

当分野に公知の任意の３’末端キャップを、ＣｐＧオリゴヌクレオチド上で使用することができる。

【１３６４】

任意の５’末端キャップを、任意の３’末端キャップと組み合わせて使用することができる。

【１３６５】

様々な実施形態では、本開示は、脂質と生物活性剤を含有する組成物に関するものであり、この場合において当該生物活性剤は、核酸であり、当該核酸は、５’末端キャップ、３’末端キャップ、または５’末端キャップと３’末端キャップを含有し、または５’末端キャップと３’末端キャップのいずれも含有しない。

脂質と生物活性剤を含有する組成物の作製方法

【１３６６】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関連するものであり、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化される。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関連するものであり、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化される。

【１３６７】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関連するものであり、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化されない。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関連するものであり、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化されない。

【１３６８】

一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質を含有し、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化されない。

【１３６９】

一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質を含有し、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化される。

【１３７０】

一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質を含有し、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と直接複合体化される（当該脂質と当該生物活性剤の間に入るリンカーは無い）。

【１３７１】

一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質を含有し、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と間接的に複合体化される（当該脂質と当該生物活性剤の間に入るリンカーを伴う）。

【１３７２】

脂質を含有する組成物の様々な作製方法が当分野に公知である。

【１３７３】

脂質と様々な分子を複合体化する様々な方法が当分野に公知である。

【１３７４】

脂質とオリゴヌクレオチドを複合体化するための方法の非限定的な例を実施例２に提供する。類似の方法を使用して、様々な脂質と、立体不規則的なオリゴヌクレオチドおよび立体的に純粋なオリゴヌクレオチドを複合体化することができる。

【１３７５】

当分野に公知の任意の適切な方法を使用して、本明細書に記載される脂質と生物活性剤を含有する組成物を作製することができる。

リンカー

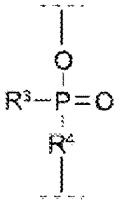
【１３７６】

一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関連するものであり、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化される。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関連するものであり、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化される。

【１３７７】
一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関連するものであり、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化されない。一部の実施形態では、本開示は、生物活性剤と、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する脂質を含有する組成物、および組成物に関する方法に関連するものであり、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化されない。
【１３７８】
一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質を含有し、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化されない。
【１３７９】
一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質を含有し、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と複合体化される。
【１３８０】
一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質を含有し、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と直接複合体化される（当該脂質と当該生物活性剤の間に入るリンカーは無い）。
【１３８１】
一部の実施形態では、組成物は、生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルから選択される脂質を含有し、この場合において当該脂質は、当該生物活性剤と間接的に複合体化される（当該脂質と当該生物活性剤の間に入るリンカーを伴う）。
【１３８２】
リンカーは、組成物の２つの部分を繋げる部分を指す。非限定的な例として、リンカーは、生物活性剤を脂質に物理的に繋げる。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ^{LD}－である。
【１３８３】
適切なリンカーの非限定的な例としては、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸塩を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのレドックス切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸塩系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーが挙げられる。
【１３８４】
いくつかの実施形態において、リンカーは、電荷を帯びていないリンカー、または電荷を帯びたリンカーを含む。
【１３８５】
いくつかの実施形態において、リンカーはアルキルを含む。
【１３８６】
いくつかの実施形態において、リンカーはリン酸塩を含む。様々な実施形態において、リン酸塩は、架橋する酸素（すなわち、リン酸塩とヌクレオシドに連結する酸素）を、窒

素（架橋したホスホロアミダート）、硫黄（架橋したホスホロチオエート）および炭素（架橋したメチレンホスホン酸塩）で置き換えることによって修飾することもできる。置換は、いずれかの結合酸素または両方の結合酸素で起こり得る。いくつかの実施形態において、架橋酸素は、ヌクレオシドの３’－酸素であり、炭素との置き換えが行われている。いくつかの実施形態において、架橋酸素は、ヌクレオシドの５’－酸素であり、炭素との置き換えが行われている。様々な実施形態において、リン酸塩を含むリンカーは、ホスホロジチオエート、アミド亜リン酸塩、ボラノホスホノエート、または以下の式（Ｉ）の化合物のうちのいずれか１個以上を含有する：

【化２４３】



（Ｉ）式中、R^3は、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、BH_3、CH_3、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-6}アルコキシおよびC_{6-10}アリール－オキシから選択され、式中、C_{1-6}アルキルおよびC_{6-10}アリールは、非置換であるか、または任意で独立して、ハロ、ヒドロキシル、およびNH_2から独立して選択される１～３個の基で置換され、およびR^4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、またはCH_2から選択される。

【１３８７】

一部の実施形態では、リンカーは、直接結合、または酸素もしくは硫黄などの原子、たとえばNR^1、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＳＯ、SO_2、SO_2NHなどのユニット、または置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキニルアリールアルキル、アルキニルアリールアルケニル、アルキニルアリールアルキニル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルケニル、アルキルヘテロアリールアルキニル、アルケニルヘテロアリールアルキル、アルケニルヘテロアリールアルケニル、アルケニルヘテロアリールアルキニル、アルキニルヘテロアリールアルキル、アルキニルヘテロアリールアルケニル、アルキニルヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、アルキルヘテロシクリルアルキニル、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキニルヘテロシクリルアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルヘテロアリールなどの原子鎖を含み、ここで、１個以上のメチレンは、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、$N(R_1)_2$、Ｃ（Ｏ）、切断可能な結合基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環で中断または終了されてもよく、ここで、R^1は、水素、アシル、脂肪族または置換脂肪族である。

【１３８８】

いくつかの実施形態において、リンカーは分枝鎖リンカーである。いくつかの実施形態において、分枝鎖リンカーの分枝点は、少なくとも三価でもよいが、四価、五価もしくは六価の原子、またはこのような複数の原子価を示す基でもよい。一部の実施形態では、分

枝点は、－Ｎ（Ｑ）－Ｃ、－Ｏ－Ｃ、－Ｓ－Ｃ、－ＳＳ－Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｑ）－Ｃ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｑ）－Ｃ、－Ｎ（Ｑ）Ｃ（Ｏ）－Ｃ、または－Ｎ（Ｑ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃであり、式中、Ｑは独立して、各々に存在するＨであるか、または任意で置換されるアルキルである。他の実施形態において、分枝点は、グリセロールまたはグリセロール誘導体である。

【１３８９】

１つの実施形態では、リンカーは、少なくとも１つの切断可能な結合基を含む。

【１３９０】

非限定的な例として、切断可能な結合基は、細胞外で十分安定であり得るが、標的細胞に入ると切断されて、リンカーがともに保持している２つの部分を放出する。非限定的な例として、切断可能な結合基は、標的細胞内または第１の参照条件下（これは、例えば、細胞内条件を模倣するか、または細胞内条件を表すように選択され得る）で、対象の血液中よりも、または第２の参照条件下（これは、例えば、血液または血清に見られる条件を模倣するか、その条件を表すように選択され得る）よりも、少なくとも１０倍以上、少なくとも１００倍速く切断される。切断可能な結合基は、切断剤、例えば、ｐＨ、酸化還元電位または分解分子の存在に影響されやすい。概して、切断剤は、血清中または血液中よりも細胞内でより普遍的にあるか、またはより高レベルもしくは高活性で存在する。このような分解剤の例としては、以下が挙げられる：酸化還元切断が可能な結合基を還元によって分解することができて、細胞内に存在する、例えば酸化酵素もしくは還元酵素、またはメルカプタンなどの還元剤を含む、特定の基質に対し選択されるか、または基質特異性を持たない酸化還元剤；エステラーゼ；エンドソーム、または酸性環境を作り出すことができる剤、例えば、５以下のｐＨを生じさせる剤；一般的な酸として作用することによって酸切断可能な結合基を加水分解または分解することができる酵素、ペプチダーゼ（基質特異性であり得る。）およびホスファターゼ。

【１３９１】

非限定的な例として、ジスルフィド結合などの切断可能な結合基はｐＨに影響されやすい。ヒト血清のｐＨは７．４であるが、細胞内の平均ｐＨはわずかに低く、約７．１～７．３の範囲である。エンドソームはさらに酸性のｐＨを有し、５．５～６．０の範囲であり、リソソームはさらにより酸性のｐＨで約５．０である。一部のリンカーは、所望のｐＨで切断され、それによってリガンドからカチオン性脂質を細胞内または細胞の所望の区画内に放出する切断可能な結合基を有することになるであろう。

【１３９２】

非限定的な例として、リンカーは、特定の酵素によって切断可能である切断可能な結合基を含むことができる。リンカーに組み込まれる切断可能な結合基の型は、標的にされる細胞に依存し得る。例えば、肝臓標的化リガンドは、エステル基を含むリンカーにより、カチオン性脂質に結合することができる。肝細胞はエステラーゼが豊富であり、従って、リンカーは、エステラーゼが豊富でない細胞型よりも肝細胞において、より効率的に切断されることになるであろう。エステラーゼが豊富な他の細胞型としては、肺、腎皮質および精巣の細胞が含まれる。

【１３９３】

非限定的な例として、リンカーは、ペプチド結合を含んでもよく、これは、たとえば肝細胞および滑膜細胞など、ペプチダーゼが豊富な細胞型を標的にするときに利用することができる。

【１３９４】

非限定的な例として、切断可能な候補結合基の適合性は、候補結合基を切断する分解剤（または条件）の能力を試験することによって評価することができる。血液中の切断、または他の非標的組織と接触したときの切断に耐える能力について、切断可能な候補結合基を試験することも同様に望ましいであろう。従って、第１の条件と第２の条件の間の切断に対する相対的感受性を決定することができて、ここで、第１の条件は、標的細胞内の切断の指標となるよう選択され、第２の条件は、他の組織または生体液、例えば、血液また

は血清における切断の指標となるよう選択される。評価は、無細胞系、細胞中、細胞培養中、臓器または組織培養中、あるいは動物全体で実施することができる。無細胞条件または培養条件で初期評価を行い、動物全体でさらに評価することによって確認することが有用であり得る。非限定的な例として、有用な候補化合物は、血液もしくは血清（または細胞外条件を模倣するよう選択されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下）と比べて、細胞内（または細胞内条件を模倣するよう選択されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下）で、少なくとも２倍、４倍、１０倍または１００倍速く切断される。

【１３９５】

いくつかの実施形態において、リンカーは、酸化還元切断可能な結合基を含む。非限定的な例として、切断可能な結合基の１つの種類は、還元時または酸化時に切断される、酸化還元切断が可能な結合基である。還元的に切断が可能な結合基の非限定的な例は、ジスルフィド結合基（－Ｓ－Ｓ－）である。切断可能な結合基の候補物質が適切な「還元的に切断可能な結合基」であるかどうかを決定するために、または例えば特定のオリゴヌクレオチド部分および特定の標的化剤との使用に適切であるかどうかを決定するために、本明細書に記載の方法を調べることができる。非限定的な例として、候補物質は、細胞、例えば標的細胞において観察されるであろう切断速度を模倣する、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、または当分野で公知の試薬を使用する他の還元剤とのインキュベーションによって評価することができる。候補物質は、血液条件または血清条件を模倣するよう選択された条件下で評価することもできる。非限定的な例として、候補化合物は、血液中で最大で１０％まで切断される。非限定的な例として、有用な候補化合物は、血液（または細胞外条件を模倣するよう選択されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下）と比べて、細胞内（または細胞内条件を模倣するよう選択されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下）で、少なくとも２倍、４倍、１０倍または１００倍速く分解される。候補の化合物の切断速度は、細胞内媒体を模倣するよう選ばれた条件下で標準的な酵素反応速度論アッセイを使用して決定することができ、細胞外媒体を模倣するよう選ばれた条件と比べることができる。

【１３９６】

いくつかの実施形態において、リン酸塩系の切断可能な結合基を含むリンカーは、リン酸塩基を分解または加水分解する剤によって切断される。細胞内のリン酸塩基を切断する薬剤の一例は、細胞内のホスファターゼなどの酵素である。リン酸塩系の結合基の例は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＲｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｓ－である。さらなる非限定的な例は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｓ－である。さらなる非限定的な例は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－である。様々な実施形態では、Ｒｋは、以下のいずれかである：NH_2、BH_3、CH_3、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-6}アルコキシおよびC_{6-10}アリール－オキシであって、式中、C_{1-6}アルキルおよびC_{6-10}アリールは非置換であるか、または任意で独立して、ハロ、ヒドロキシル、およびNH_2から独立して選択される１～３個の基で置換され、およびR^4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、またはCH_2から選択される。

【１３９７】

一部の実施形態では、リンカーは、酸性条件下で切断される結合基である酸切断可能な結合基を含有する。非限定的な例として、酸切断可能な結合基は、約６．５以下のｐＨを有する酸性環境下（たとえば約６．０、５．５、５．０以下）で切断されるか、または一

般的な酸として作用し得る酵素などの剤により切断される。細胞内において、たとえばエンドソームおよびリソソームなどの特定の低ｐＨオルガネラは、酸切断可能な結合基に切断環境を提供することができる。酸切断可能な結合基の例には、ヒドラゾン、エステル、およびアミノ酸のエステルが含まれるが、これらに限定されない。酸切断可能な基は、一般式の－Ｃ＝ＮＮ－、Ｃ（Ｏ）Ｏ、または－ＯＣ（Ｏ）を有してもよい。別の非限定的な例において、エステルの酸素（アルコキシ基）に結合している炭素がアリール基、置換アルキル基、またはたとえばジメチルペンチルまたはｔ－ブチルなどの三級アルキル基に結合しているとき。

【１３９８】

いくつかの実施形態において、リンカーは、エステル系の結合基を含む。非限定的な例として、エステル系の切断可能な結合基は、細胞内のエステラーゼおよびアミダーゼなどの酵素によって切断される。エステル系の切断可能な結合基の例には、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基のエステルが含まれるが、これらに限定されない。エステル切断可能な結合基は、一般式の－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－を有する。これらの候補物質は、上述の方法と類似の方法を用いて評価することができる。

【１３９９】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ペプチド系の切断基を含む。ペプチド系の切断可能な結合基は、細胞内のペプチダーゼおよびプロテアーゼなどの酵素によって切断される。ペプチド系の切断可能な結合基は、アミノ酸の間で形成されて、オリゴペプチド（例えば、ジペプチド、トリペプチドなど）およびポリペプチドを与えるペプチド結合である。非限定的な例として、ペプチド系の切断可能な基は、アミド基（－－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－－）を含まない。アミド基は、任意のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンの間で形成され得る。ペプチド結合は、アミノ酸の間で形成されて、ペプチドおよびタンパク質を与える特別なタイプのアミド結合である。非限定的な例として、ペプチド系の切断可能な基は、アミノ酸の間で形成されて、ペプチドおよびタンパク質を与えるペプチド結合（すなわち、アミド結合）に限定することができて、およびアミド官能基全体を含まない。非限定的な例として、ペプチド系の切断可能な結合基は、一般式の－ＮＨＣＨＲ^{A}Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨＲ^{B}Ｃ（Ｏ）－を有してもよく、式中、Ｒ^{A}およびＲ^{B}は、２個の隣接するアミノ酸のＲ基である。これらの候補物質は、上述の方法と類似の方法を用いて評価することができる。

【１４００】

非限定的な例として、米国特許出願第２０１５０２６５７０８号明細書に記載のリンカーををはじめとする、当分野において報告された任意のリンカーを使用することができる。

【１４０１】

一部の実施形態では、脂質は、本開示に従い、当分野に公知の任意の方法を使用して生物活性剤と複合体化される。

【１４０２】

脂質と生物活性剤を複合体化するのための手順の非限定的な例を、実施例に提供する。たとえば脂質（たとえばステアリン酸またはツルビナル酸）は、Ｃ６　ＰＯリンカーを使用してオリゴヌクレオチド（たとえばＷＶ－３４７３）と複合体化され、ＷＶ－３５４５、５’－　Ｍｏｄ０１５Ｌ００１ｆＵ＊ｆＣ＊ｆＡ＊ｆＡ＊ｆＧ＊ｆＧ＊ｍＡｆＡ＊ｍＧｍＡ＊ｆＵ＊ｍＧｍＧｆＣ＊ｆＡ＊ｆＵ＊ｆＵ＊ｆＵ＊ｆＣ＊ｆＵ　－３’を生成させることができ、式中、Ｍｏｄ０１５Ｌ００１は、ステアリン酸とＣ６　ＰＯリンカーに基づいている。およびＷＶ－３５４６、５’－　Ｍｏｄ０２０Ｌ００１ｆＵ＊ｆＣ＊ｆＡ＊ｆＡ＊ｆＧ＊ｆＧ＊ｍＡｆＡ＊ｍＧｍＡ＊ｆＵ＊ｍＧｍＧｆＣ＊ｆＡ＊ｆＵ＊ｆＵ＊ｆＵ＊ｆＣ＊ｆＵ　－３’を生成させることができ、式中、Ｍｏｄ０２０Ｌ００１は、ツルビナル酸とＣ６　ＰＯリンカーに基づいている。およびＷＶ－３８５６、５’－　Ｍｏｄ０１５Ｌ００１ｆＵ＊ｆＣ＊ｆＡ＊ｆＡ＊ｆＧ＊ｆＧ＊ｍＡｆＡ＊ｍＧｆＡ＊ｍＵｆＧ＊ｍＧｆＣ＊ｆＡ＊ｆＵ＊ｆＵ＊ｆＵ＊ｆＣ＊ｆＵ　－３’を生成させることができ、式中、Ｍ

ｏｄ０１５Ｌ００１は、ステアリン酸とＣ６　ＰＯリンカーに基づいている。およびＷＶ－３５５９、５’－　Ｍｏｄ０２０Ｌ００１ｆＵ＊ｆＣ＊ｆＡ＊ｆＡ＊ｆＧ＊ｆＧ＊ｍＡｆＡ＊ｍＧｆＡ＊ｍＵｆＧ＊ｍＧｆＣ＊ｆＡ＊ｆＵ＊ｆＵ＊ｆＵ＊ｆＣ＊ｆＵ　－３’を生成させることができ、式中、Ｍｏｄ０２０Ｌ００１はツルビナル酸とＣ６　ＰＯリンカーに基づいている。これらのオリゴヌクレオチドは、様々なｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイにおいて有効であった。

医薬製剤

【１４０３】

医薬組成物は、脂質と生物活性剤を含有してもよい。

【１４０４】

様々な実施形態では、本開示は、脂質および生物活性剤および薬学的に許容可能な担体を含有する組成物または医薬組成物に関連する。

【１４０５】

一部の実施形態では、医薬組成物は、以下に対し適合したものを含む、固体または液体の形態での投与用に特に製剤化されてもよい：経口投与、たとえば飲薬（ｄｒｅｎｃｈｅｓ）（水溶液もしくは非水溶液または懸濁液）、錠剤、たとえば口腔、舌下および全身吸収を標的とした錠剤、ボーラス投与、粉末、顆粒、舌への適用のためのペースト；非経口投与、たとえば滅菌溶液もしくは懸濁液または徐放製剤として、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射または硬膜外注射；局所投与、たとえばクリーム、軟膏もしくは放出制御パッチまたは皮膚、肺もしくは口腔内に塗布されるスプレー；膣内投与または直腸内投与、たとえばペッサリー、クリームまたは泡状物質；舌下投与；眼内投与；経皮投与；または鼻内、肺内、およびその他の粘膜表面への投与。脂質と生物活性剤含有する医薬組成物は、静脈内点滴、皮下注射、筋肉内注射、鼻内送達、髄腔内送達、局所送達、粘膜送達、膣送達、経口送達、直腸内送達、結膜送達、眼内送達、経皮送達、または当分野に公知の任意のその他のモダリティにより送達されてもよい。

【１４０６】

本医薬組成物は、脂質と生物活性剤を含有する組成物の送達に適した任意の構成要素をさらに含有してもよい。かかる構成要素としては、非限定的な例として、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な担体が挙げられる。

【１４０７】

薬学的に許容可能な塩は、当分野に公知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，６６：１－１９　（１９７７）で、薬学的に許容可能な塩を詳細に記載している。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、限定されないが、たとえば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と形成された、またはたとえば酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸と形成された、またはイオン交換など糖分で使用される他の方法を使用することで形成されたアミノ基の塩である非毒性の酸付加塩が挙げられる。一部の実施形態では、薬剤的に許容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩（ｃａｍｐｈｏｒａｔｅ）、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられるが、これに限定されない。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属の塩類としては、ナトリウム、リチ

ウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して生成された非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。

【１４０８】

薬学的に許容可能な担体は、当分野に公知である。例えば、許容可能な担体（たとえば薬学的に許容可能な担体）、希釈剤、安定剤、緩衝剤、保存剤などが下記のように含有されてもよい。

【１４０９】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」という用語は、１つの臓器、または身体の部分から、別の臓器、または身体の部分への対象化合物の運搬または輸送に関与する液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒封入材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物または媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、対象に有害でないという意味で、「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として使用することができる材料のいくつかの例としては以下が挙げられる：ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐薬蝋などの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油類；プロピレングリコールなどのグルコール類；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；アガー；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質フリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝溶液；ポリエステル類、ポリカーボネート類および／またはポリ無水物；および医薬製剤で使用される他の無毒性の適合物質。

【１４１０】

医薬組成物の製造に使用することができる薬学的に許容可能な担体または賦形剤としては、限定されないが、結合剤、緩衝剤、崩壊剤、分散剤および／または造粒剤、不活性希釈剤、平滑剤、油類、保存剤、表面活性剤、および／または乳化剤が挙げられる。かかる賦形剤を任意で医薬組成物中に含めてもよい。

【１４１１】

非限定的な希釈剤の例としては、限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、セルロース、コーンスターチ、リン酸二カルシウム、乾燥デンプン、イノシトール、カオリン、マンニトール、微結晶性セルロース、粉糖、炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウムラクトース、ソルビトール、スクロール、および／またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【１４１２】

造粒剤および／または分散剤の非限定的な例としては、限定されないが、アガー、アルギン酸、ベントナイト、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、カチオン交換樹脂、セルロースおよび木製品、柑橘類パルプ、粘土、コーンスターチ、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（たとえばクロスカルメロース）、グアーガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（たとえばＶＥＥＧＵＭ（登録商標））、メチルセルロース、微結晶性デンプン、天然スポンジ、ジャガイモデンプン、アルファデンプン（たとえばスターチ１５００）、四級アンモニウム化合物、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、タピオカデンプン、水不溶性デンプン、および／またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【１４１３】
表面活性剤および／または乳化剤の非限定的な例としては、限定されないが、ポリオキシエチレンラウリルエーテル［ＢＲＩＪ（登録商標）３０］、アカシア、アクリル酸ポリマー、アガー、アルギン酸、およびカルボキシビニルポリマー、およびモノステアリン酸プロピレングリコール、およびＳＯＬＵＴＯＬ（登録商標））、塩化ベンザルコニウム、カルボマー、カルボキシポリメチレン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、カゼイン、セルロース誘導体、臭化セトリモニウム、セチルアルコール、塩化セチルピリジニウム、コレステロール、コレステロール、コンドラクス（ｃｈｏｎｄｒｕｘ）、コロイド状粘土（たとえばベントナイト［ケイ酸アルミニウム］およびＶＥＥＧＵＭ（登録商標）［ケイ酸アルミニウムマグネシウム］）、モノラウリン酸ジエチレングリコール、ドキュセートナトリウム、卵黄、ラウリン酸エチル、オレイン酸エチル、ジステアリン酸エチレングリコール、ゼラチン、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、高分子量アルコール、ステアリルアルコール、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、レシチン、長鎖アミノ酸誘導体、メチルセルロース、天然乳化剤、オレイン酸、オレイルアルコール、ペクチン、ＰＬＵＯＲＩＮＣ（登録商標）Ｆ　６８、ＰＯＬＯＸＡＭＥＲ（登録商標）１８８、ポリ（ビニル－ピロリドン）、ポリアクリル酸、ポリエトキシ化キャスター油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（たとえばＣＲＥＭＯＰＨＯＲ（登録商標））、ポリオキシエチレンエステル、（たとえば、モノステアリン酸ポリオキシエチレン［ＭＹＲＪ（登録商標）４５］、ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン水素化キャスター油、ポリオキシエチレンソルビタン［ＴＷＥＥＮｎ（登録商標）６０］、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン［ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０］、ステアリン酸ポリオキシメチレン、ポリビニルアルコール）、オレイン酸カリウム、粉末化セルロース、アルギン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル（たとえばモノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン［ＴＷＥＥＮ（登録商標）２０）］、モノオレイン酸ソルビタン［ＳＰＡＮ（登録商標）８０］、モノパルミチン酸ソルビタン［ＳＰＡＮ（登録商標）４０］、モノステアリン酸ソルビタン［ＳＰＡＮ（登録商標）６０］、トリステアリン酸ソルビタン［ＳＰＡＮ（登録商標）６５］、スクロース脂肪酸エステル、トラガカント、モノステアリン酸トリアセチン、オレイン酸トリエタノールアミン、ワックス、羊毛脂、キサンタン、および／またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【１４１４】
結合剤の非限定的な例としては、限定されないが、デンプン（たとえば、コーンスターチ、およびデンプンペースト）、ゼラチン、糖類（たとえばスクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）、天然ゴムおよび合成ゴム（たとえば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイルランドコケ抽出物、パンワールゴム（ｐａｎｗａｒ　ｇｕｍ）、ガッチゴム（ｇｈａｔｔｉ　ｇｕｍ）、イサポール（ｉｓａｐｏｌ）ハスクの粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニル－ピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Ｖｅｅｇｕｍ（登録商標））、およびラーチアラボガラクタン（ｌａｒｃｈ　ａｒａｂｏｇａｌａｃｔａｎ）、アルギン酸塩、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリル酸塩、ワックス、水、アルコール、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【１４１５】
保存剤の非限定的な例としては、限定されないが、酸性保存剤、アルコール保存剤、抗真菌保存剤、抗菌保存剤、抗酸化剤、キレート剤、および／または他の保存剤が挙げられる。

【１４１６】

抗酸化剤の非限定的な例としては、限定されないが、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

【１４１７】

キレート剤の非限定的な例としては、クエン酸一水和物、エデト酸二カリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、およびエデト酸三ナトリウムが挙げられる。

【１４１８】

抗菌保存剤の非限定的な例としては、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサールが挙げられる。

【１４１９】

抗真菌保存剤の非限定的な例としては、限定されないが、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、ヒドロキシ安息香酸、メチルパラベン、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸が挙げられる。

【１４２０】

アルコール保存剤の非限定的な例としては、限定されないが、ビスフェノール、クロロブタノール、エタノール、ヒドロキシ安息香酸塩、フェノール、フェノール化合物、フェニルエチルアルコール、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【１４２１】

酸性保存剤の非限定的な例としては、限定されないが、酢酸、アスコルビン酸、ベータ－カロテン、クエン酸、デヒドロ酢酸、フィチン酸、ソルビン酸、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥが挙げられる。他の保存剤としては、限定されないが、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、セトリミド、デテロキシムメシラート（ｄｅｔｅｒｏｘｉｍｅ　ｍｅｓｙｌａｔｅ）、エチレンジアミン、ＥＵＸＹＬ（登録商標）、ＧＥＲＭＡＢＥＮ（登録商標）ＩＩ、ＧＥＲＭＡＬＬ（登録商標）１１５、ＧＬＹＤＡＮＴ　ＰＬＵＳ（登録商標）、ＫＡＴＨＯＮ（商標）、メチルパラベン、ＮＥＯＬＯＮＥ（商標）、ＰＨＥＮＯＮＩＰ（登録商標）、メタ重亜硫酸カリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸ナトリウム、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（ＳＬＥＳ）、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、メタ重亜硫酸ナトリウム、トコフェロール酢酸、およびトコフェロールが挙げられる。

【１４２２】

緩衝剤の非限定的な例としては、限定されないが、酢酸緩衝溶液、アルギン酸、水酸化アルミニウム、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、乳酸カルシウム、レブリン酸カルシウム、クエン酸緩衝溶液、Ｄ－グルコン酸、第二リン酸カルシウム、リン酸二カリウム、リン酸水素ナトリウム、エチルアルコール、等張生理食塩水、水酸化マグネシウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、ペンタン酸、リン酸緩衝溶液、リン酸、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、リン酸カリウム混合物、プロパン酸、パイロジェンフリー水、リンゲル溶液、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、第三リン酸カルシウム、トロメタミン、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【１４２３】

平滑剤の非限定的な例としては、限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、モルト、ポリエチレングリコール、シリカ、酢酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸、滑石、および／またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【１４２４】

非限定的な油の例としては、限定されないが、アーモンド油、杏仁油（ａｐｒｉｃｏｔ　ｋｅｒｎｅｌ　ｏｉｌ）、アボカド油、ババス油、ベルガモット油、クロフサスグリ油、ルリヂサ油、杜松油、カモミール油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナバ油、ヒマシ油、シナモン油、ココアバター、ココナッツ油、タラ肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、月見草油、魚油、亜麻仁油、ゲラニオール油、ウリ油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイ実油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、アオモジ油、マカダミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラッフィー油、パーム油、パーム核油、杏仁油（ｐｅａｃｈ　ｋｅｒｎｅｌ　ｏｉｌ）、ピーナッツ油、ケシ油、カボチャ種子油、菜種油、ぬか油、ローズマリー油、サフラワー油、サンダルウッド油、サザンカ油、セイボリー油、シーバックソーン油、ごま油、シアバター、シリコン、大豆油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、椿油、ベチバル油、クルミ油、および小麦胚種油が挙げられる。

【１４２５】

油の非限定的な例としては、限定されないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン３６０、ミリスチン酸イソプロピル、鉱物油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコン油、および／またはそれらの組み合わせが挙げられる。賦形剤の非限定的な例としては、限定されないが、ココアバターおよび座薬ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料および／または芳香剤が挙げられる。

【１４２６】

非限定的な例として、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ実験において、その結果は図１に示されるが、生物活性剤と脂質を含有する組成物は、筋細胞増殖培地中の細胞に送達された。非限定的な例として、ｉｎ　ｖｉｖｏ実験において、その結果は図２～６に示されるが、生物活性剤と脂質を含有する組成物は、ＰＢＳ中、皮下でマウスに送達された。

【１４２７】

本明細書に開示される脂質と生物活性剤を含有する任意の組成物は、本明細書に記載される、または当分野において別段により公知の任意の医薬組成物中で使用されてもよい。

脂質と生物活性剤を含有する医薬組成物の送達方法

【１４２８】

脂質と生物活性剤を含有する医薬組成物は、限定されないが、本明細書に記載される投与方法のいずれかをはじめとする、当分野に公知の任意の方法またはデバイスまたはその他のモダリティを使用して送達されることができる。

【１４２９】

非限定的な例として：脂質と生物活性剤を含有する医薬組成物は、従来的な非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、および／またはビヒクルを含有する用量単位製剤で、経口投与、局所投与、非経口投与、吸入もしくはスプレーによる投与、または直腸投与されてもよい。本明細書に記載される場合、非経口という用語は、経皮、皮下、血管内（すなわち静脈内）、筋肉内、腹腔内、もしくは髄腔内、または点滴技術などを含む。別の非限定的な例として：脂質と生物活性剤含有する医薬組成物は、静脈内点滴、皮下注射、筋肉内注射、鼻内送達、髄腔内送達、局所送達、粘膜送達、膣送達、経口送達、直腸内送達、結膜送達、眼内送達、経皮送達、または当分野に公知の任意のその他のモダリティにより送達されてもよい。

【１４３０】

医薬組成物は、脂質と生物活性剤の治療有効量または用量を含有してもよい。

【１４３１】

１日当たり、体重１キログラム当たり、約０．１ｍｇ～約１４０ｍｇの位数の用量レベルが、様々な状態の治療において有用である（１日当たり、対象当たり、約０．５ｍｇ～約７ｇ）。単回剤型を生成するための担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療されるホストおよび特定の投与様式に応じて変化する。概して単位剤型は、約１ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含有する。任意の特定の対象に対する具体的な投薬レベルは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路および排泄経路、薬剤の組み合わせ、ならびに治療を受ける特定の疾患の重篤度をはじめとする様々な因子に依存することを理解されたい。

【１４３２】

脂質と生物活性剤を含有する任意の組成物は、本明細書に記載される、または当分野で別段により公知の任意の医薬組成物中で使用することができ、および本明細書に記載される、または当分野で別段により公知の任意の送達方法とともに使用することができる。

治療方法

【１４３３】

本明細書に記載される場合、脂質と生物活性剤を含有する組成物は、その必要のある対象を治療するために使用されることができる。

【１４３４】

様々な実施形態では、生物活性剤は、特定の標的遺伝子または遺伝子産物（たとえばＲＮＡ、タンパク質、またはその他の遺伝子産物）に対して活性である。様々な実施形態では、生物活性剤は、特定の標的遺伝子または遺伝子産物（たとえばＲＮＡ、タンパク質、またはその他の遺伝子産物）に対して活性であり、この場合において当該遺伝子または遺伝子産物は、少なくとも部分的に、特定の疾患または障害（たとえば、標的遺伝子が関連する、または標的遺伝子もしくは遺伝子産物が関連する障害または疾患）に介在する、および／または関連する。非限定的な例として、生物活性剤が抗体である場合、当該抗体は、特定の標的遺伝子産物に結合することができ、当該標的遺伝子産物は、少なくとも部分的に、当該標的遺伝子または遺伝子産物と関連する障害または疾患に介在するか、または関連する。

【１４３５】

脂質と生物活性剤を含有する組成物の文脈において本明細書において使用される場合、「治療する」、「治療」などの用語は、病的過程からの解放、または軽減を指す。本開示の文脈において、本明細書において以下に列挙されるその他の状態（標的遺伝子またはたとえばタンパク質などの遺伝子産物の発現により介在される病的過程以外）のいずれかに関連する限りにおいて、「治療する」、「治療」などの用語は、かかる状態と関連した少なくとも１つの症状の緩和または軽減を意味し、またはかかる状態の進行もしくは予測される進行の遅延または逆行、たとえばアテローム性動脈硬化症などの脂質障害の進行の遅延などを意味する。

【１４３６】

疾患マーカーまたは症状の文脈において「下がる」とは、かかるレベルにおける統計的に有意な減少を意味する。減少は、たとえば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％またはそれ以上であってもよい。もし特定の疾患に対し、または特定の疾患に罹患する個体に対し、標的遺伝子または遺伝子産物の発現レベルが上昇する場合、本開示の脂質と生物活性剤を含有する組成物を用いた治療は、好ましくは、かかる障害を有していない個体に対する正常範囲内と文献においてみなされるレベルにまで、標的遺伝子のレベルまたは発現を低下させてもよい。

【１４３７】

標的遺伝子のレベルまたは発現は、ｍＲＮＡ（たとえばノーザンブロットまたはＰＣＲ）またはタンパク質（たとえばウェスタンブロット）の評価により測定することができる。脂質と生物活性剤を含有する組成物の標的遺伝子発現に対する効果は、標的遺伝子の転

写速度により決定することができる（たとえば、ノーザンブロット、または逆転写ポリメラーゼ鎖反応またはリアルタイムポリメラーゼ鎖反応を介して）。たとえば標的遺伝子が発現される組織のウェスタンブロットなどによって、標的遺伝子産物レベルの直接的な測定を行うことができる。

【１４３８】

別の実施形態では、脂質と生物活性剤を含有する組成物は、非ヒト動物に投与されてもよい。たとえば、組成物は、ニワトリ、七面鳥、家畜動物（たとえばヒツジ、ブタ、ウマ、ウシなど）、コンパニオン動物（たとえばネコおよびイヌ）に与えられてもよく、ならびに癌およびウイルス性の疾患の治療に有効であり得る。そのような場合には、生物活性剤は、当該動物のゲノムの標的遺伝子または遺伝子産物の特性（たとえば構造、配列など）に合致するよう選択される。

【１４３９】

「治療」とは、予防、療法、治癒、または物理的状態の悪化の改善または不存在を示す、患者の状態における任意のその他の変化を意味する。「治療」とは、標的遺伝子が関連した疾患（たとえば癌またはウイルス性疾患）の治療、患者が有する任意のその他の病気の任意の適切な治療を意味する。本明細書において使用される場合、「治療」および「治療する」という用語は、疾患にかかるリスクのある患者、または疾患を有する疑いのある患者、ならびにすでに病気の患者または状態に苦しんでいると診断された患者の治療を含む、予防的または防止的治療、および治癒的治療または疾患改善的治療のすべてを指す。「治療」および「治療する」という用語は、疾患に罹患していないが、たとえば窒素平衡失調または筋力低下などの不健康な状態を発現させやすい可能性がある個体における健康状態の維持および／または促進も指す。１つの実施形態では、「治療」は、疾患状態の防止を包含しない。ゆえに本開示は、標的遺伝子が関連する疾患に苦しむ個体、または標的遺伝子が関連する疾患にかかりやすい個体における、標的遺伝子もしくは遺伝子産物の発現抑制、および／または標的遺伝が関連する疾患の治療に対し有用である。標的遺伝子が関連する疾患に「苦しむ」個体は、当該疾患に特徴的な症状が検出可能であることが示され、または標的遺伝子が関連する疾患の病原体もしくはマーカーに暴露され、またはそれを担持することが別手段で臨床的に示されている。非限定的な例として、標的遺伝子が関連する疾患に苦しむ個体は、外見上の症状を示す場合があり、または外見上の症状は示さないが、臨床検査で、標的遺伝子関連疾患と関連するタンパク質マーカーを担持すること、または血中で病原体に関連したタンパク質もしくは遺伝物質を担持することが示される場合がある。

【１４４０】

「有効量」または「治療有効量」は、個体の疾患状態または医学的状態を治療する量であり、またはより一般的には、個体に、栄養的利益、生理的利益、または医学的利益をもたらす量である。本明細書において使用される場合、「治療有効量」および「予防有効量」という文言は、標的遺伝子発現により介在される病的過程の治療、防止、または管理に治療的利益をもたらす量、または標的遺伝子発現により介在される病的過程の明白な症状の治療、防止、または管理に治療的利益をもたらす量を指す。治療的に有効な具体的な量は、通常の医師により容易に決定することができ、および当分野に公知の因子、たとえば標的遺伝子発現により介在される病的過程の型、患者の病歴および年齢、標的遺伝子発現により介在される病的過程の段階、ならびに標的遺伝子により介在される病的過程を阻害する他の剤の投与などの因子に依存し変化し得る。

【１４４１】

本開示の様々な実施形態では、患者は、少なくとも約１、５、１０、２０、３０、４０、５０、５５、６０、６５、７０、または７５歳である。様々な実施形態では、患者は、約１、５、１０、２０、３０、４０、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、９０、または１００歳を越えない。様々な実施形態では、患者は、少なくとも約２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１４０、１６０、１８０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、また

は４００ｌｂｓ（ポンド）の体重を有する。様々な実施形態では、患者は、約２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１４０、１６０、１８０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３００、３２０、３４０、３６０、３８０、または４００ｌｂｓ（ポンド）を越えない体重を有する。

【１４４２】

本開示の様々な実施形態では、用量［活性成分のみを測定］は、少なくとも約１、５、１０、２５、５０、１００、２００、２５０、３００、２５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０または１０００ｎｇ、１、５、１０、２５、５０、１００、２００、２５０、３００、２５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０または１０００マイクログラム、１、５、１０、２５、５０、１００、２００、２５０、３００、２５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０または１０００ｍｇであってもよい。様々な実施形態では、用量は、約１０、２５、５０、１００、２００、２５０、３００、２５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０または１０００ｍｇを越えなくてもよい。様々な実施形態では、用量は、少なくとも１日に１回超、１週に１回超、週、二週、月、および／または２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１もしくは１２カ月に１回超、またはそれらの組み合わせで投与されてもよい。

【１４４３】

様々な実施形態では、用量は、個体の体重または体の表面積に相関する。実際の用量レベルは、特定の患者、組成物および投与様式に有効であり、当該患者に対する毒性を伴わない量の活性剤を得るために変化してもよい。選択された投与量は、使用される特定の生物活性剤の活性、投与経路、生物活性剤の排泄速度、治療期間、生物活性剤と併用して使用されるその他の薬剤、化合物、および／またはマテリアル、患者の年齢、性別、体重、状態、一般健康状態、および医学的既往歴、ならびに医学分野に公知の同様の因子をはじめとする様々な薬物動態的因子に依存するであろう。当分野の通常の技能を有する医師または獣医師であれば、必要とされる生物活性剤の有効量を容易に決定することができる。適切な投与量は、治療効果を発揮するのに有効な最も少ない投与量であるか、または副作用を生じさせることなく治療効果を発揮するのために充分に低い投与量の量であろう。

筋関連疾患および障害の治療における使用。

【１４４４】

様々な実施形態では、脂質と生物活性剤を含有する組成物は、筋関連障害を有する対象の治療に使用され得る。

【１４４５】

様々な実施形態では、筋関連障害は、筋肉減弱症、筋肉運動障害、筋萎縮関連障害、筋肉変性、筋力低下、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、心不全、呼吸障害、栄養失調および疾患によって引き起こされる骨格筋変性、インスリン依存性シグナル伝達障害に関連する筋肉関連疾患、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、脊髄筋萎縮および脊髄損傷、虚血性筋疾患である。一部の実施形態では、筋関連障害としては、たとえば、肩凝り、四十肩（加齢による肩凝り）、リウマチ性関節炎、筋膜炎、頸筋の硬直、肩‐腕‐手症候群、頸椎捻挫症候群、捻挫、腱鞘炎、腰痛症候群、骨格筋萎縮などが挙げられる。

【１４４６】

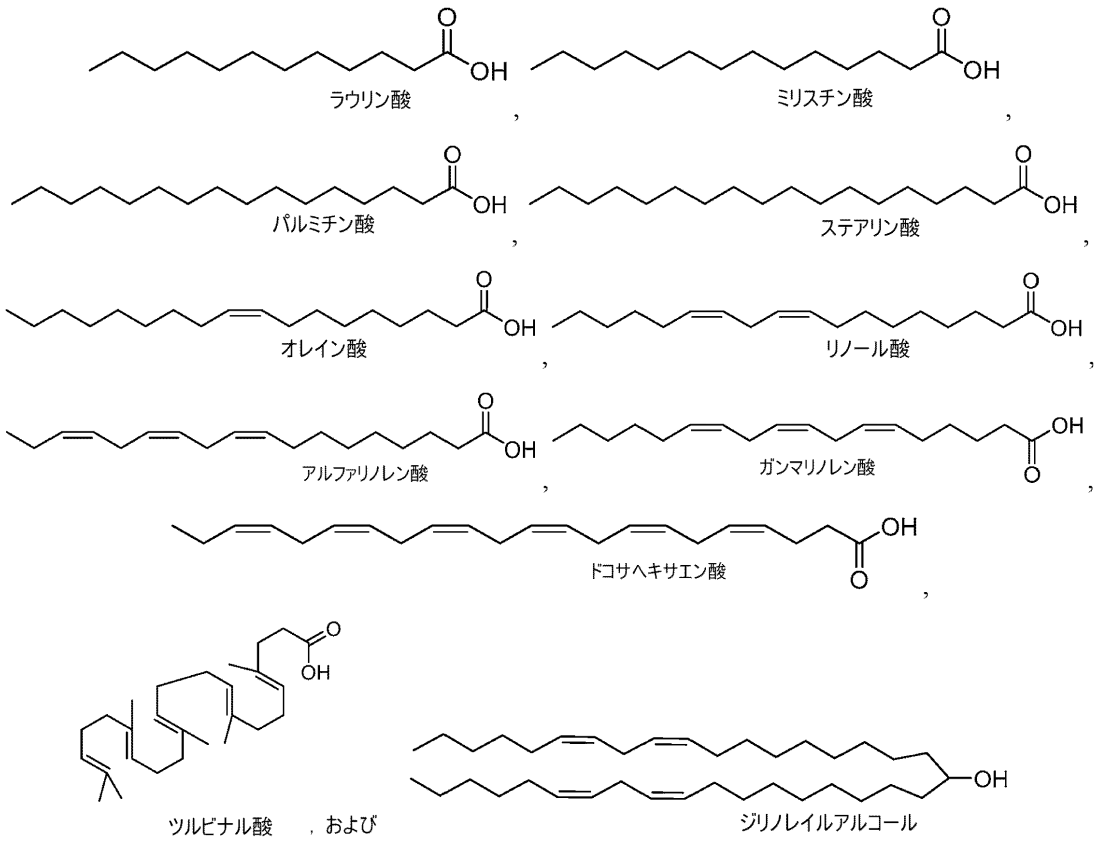
いくつかの実施形態では、本開示は、以下の実施形態を提供する。

１．　脂質と生物活性剤を含有する組成物。

２．　脂質と生物活性剤を含有する組成物であって、当該組成物は細胞内に生物活性剤を送達するという点で特徴付けられる、当該組成物。

３．　当該組成物が、細胞の細胞質内に当該生物活性剤を送達する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

４．　当該組成物が、細胞の核内に当該生物活性剤を送達する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
５．　脂質と生物活性剤を含有する組成物であって、当該組成物は、当該脂質が無い場合の当該生物活性剤に対し観察されるレベルと比較し、高いレベルで細胞内に当該生物活性剤を送達する、当該組成物。
６．　脂質と生物活性剤を含有する組成物であって、当該組成物は筋細胞内に生物活性剤を送達するという点で特徴付けられる、当該組成物。
７．　当該組成物が、細胞の筋細胞の細胞質内に当該生物活性剤を送達する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
８．　当該組成物が、筋細胞の核内に当該生物活性剤を送達する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
９．　当該組成物は、対象に投与されたときに、当該生物活性剤を当該対象の筋細胞に当該組成物が送達する点で特徴付けられる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
１０．　当該組成物が、細胞の筋細胞の細胞質内に当該生物活性剤を送達する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
１１．　当該組成物が、筋細胞の核内に当該生物活性剤を送達する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
１２．　生物活性剤を筋細胞または筋組織に送達するための組成物であって、当該生物活性剤と脂質を含有する当該組成物。
１３．　生物活性剤と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ‐リノレン酸、ガンマ‐リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス‐ＤＨＡ）、ツルビナル酸およびジリノレイルの一覧から選択される脂質を含有する組成物。
１４．　生物活性剤と、以下から選択される脂質を含有する組成物：
【化２４４】



１５．　生物活性剤と、脂質を含有する組成物であって、

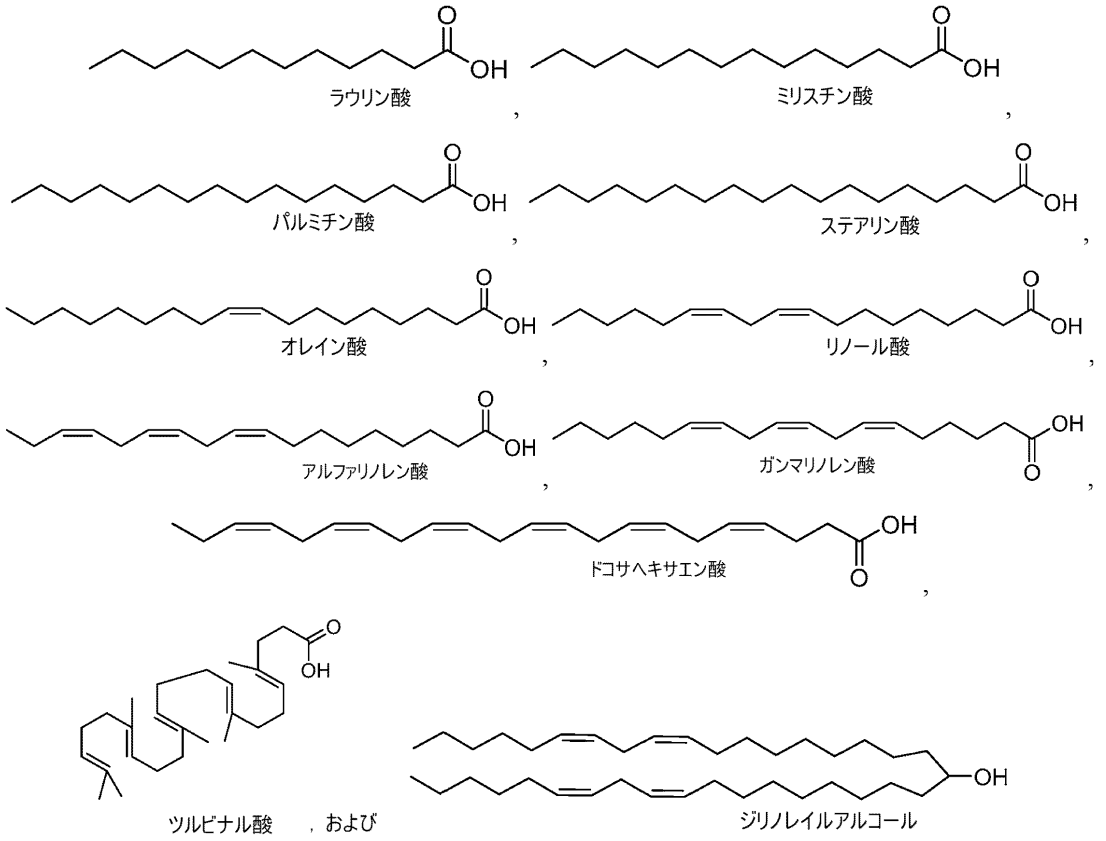
この場合において、当該脂質は、任意で１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有し、
この場合において、生物活性剤は、低分子、ペプチド、タンパク質、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ系の構成要素、炭水化物、治療剤、化学療法剤、ワクチン、核酸、および脂質からなる群から選択される、当該組成物。
１６．　脂質を筋細胞または筋組織に送達するための、核酸と当該脂質を含有する組成物。
１７．　複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物であって：
１）　共通塩基配列；
２）　骨格結合の共通パターン；および
３）　骨格リン修飾の共通パターンを共有し、
この場合において、当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、個々に脂質に複合体化されている、当該組成物。
１８．　脂質と複数のオリゴヌクレオチドを含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、当該オリゴヌクレオチドは：
１）　共通塩基配列；
２）　骨格結合の共通パターン；および
３）　骨格リン修飾の共通パターンを共有し、
式中：
ｂ．　当該組成物は、当該複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有するという点でキラル制御されており；
ｃ．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが、個々に脂質に複合体化されており；および
ｄ．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが任意に、および個々に標的化化合物または部分に複合体化されている、当該組成物。
１９．　当該オリゴヌクレオチドが、細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２０．　当該オリゴヌクレオチドが、対象の細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２１．　当該オリゴヌクレオチドが、細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該核酸はゲノム核酸である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２２．　当該オリゴヌクレオチドが、対象の細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該核酸はゲノム核酸である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２３．　当該オリゴヌクレオチドが、細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、ｍＲＮＡまたはその一部である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２４．　当該オリゴヌクレオチドが、対象の細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、ｍＲＮＡまたはその一部である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２５．　当該オリゴヌクレオチドが、細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、疾患、障害または状態と関連する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２６．　当該オリゴヌクレオチドが、対象の細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、疾患、障害または状態と関連する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２７．　当該オリゴヌクレオチドが、筋細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、筋疾患、筋障害または筋肉の状態と関連する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

２８．　当該オリゴヌクレオチドが、対象の筋細胞の核酸中の標的要素の配列に対し実質的に相補的である配列を含有し、この場合において当該標的要素は、筋疾患、筋障害または筋肉の状態と関連する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２９．　筋疾患、筋障害、または筋肉の状態が、ＤＭＤである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
３０．　筋細胞中の標的要素は、ジストロフィンの転写産物中の標的要素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
３１．　当該組成物中の当該オリゴヌクレオチドは、ジストロフィンのエクソン５１のエクソンスキップをもたらす、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
３２．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、５個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する、実施形態１７～３１のいずれか１個に記載の組成物。
３３．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有する、実施形態１７～３１のいずれか１個に記載の組成物。
３４．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、各々のキラルヌクレオチド間結合で同一の立体化学を共有し、それにより、当該複数のオリゴヌクレオチドが、骨格キラル中心の共通パターンを共有する、実施形態１７～３１のいずれか１個に記載の組成物。
３５．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、糖部分を介して脂質と複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
３６．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、当該オリゴヌクレオチド上の５’－ＯＨを介して脂質と複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
３７．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、当該オリゴヌクレオチド上の３’－ＯＨを介して脂質と複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
３８．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、核酸塩基部分を介して脂質と複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
３９．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、ヌクレオチド間結合を介して脂質と複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
４０．　当該複数のオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドが個々に、脂質と複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
４１．　当該複数のオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドが個々に、同じ脂質と複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
４２．　１個以上のオリゴヌクレオチドが、２個以上の複合体化脂質を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
４３．　１個以上のオリゴヌクレオチドが、２個以上の複合体化脂質を含有し、この場合において当該脂質は同じである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
４４．　１個以上のオリゴヌクレオチドが、２個以上の複合体化脂質を含有し、この場合において当該脂質は異なる、実施形態１～４３のいずれか１個に記載の組成物。
４５．　生物活性剤と脂質を含有する組成物であって、当該剤は、本明細書に開示される任意の剤であり、当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である、当該組成物。
４６．　ヒト対象中の筋細胞または筋組織にオリゴヌクレオチドを送達する方法であって：
（ａ）　前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物を提供すること；および
（ｂ）　当該ヒト対象に当該組成物を投与し、それにより当該オリゴヌクレオチドが当該対象中の筋細胞または筋組織に送達されること、を含む方法。
４７．　生物活性剤を筋細胞または筋組織に送達するための方法であって、前述の実施形態のいずれか一つに従う組成物を調製すること、および当該組成物と、当該細胞または組

織を接触させることを含む、当該方法。
４８．　細胞中の遺伝子の転写産物または遺伝子産物のレベルを調節する方法であって、当該方法は、前述の実施形態のいずれか一つに従う組成物と、当該細胞を接触させる工程を含み、この場合において当該生物活性剤が、当該転写産物または遺伝子産物のレベルを調節することができる、当該方法。
４９．　筋細胞または筋組織中の遺伝子の発現を阻害する方法であって、当該方法は、前述の実施形態のいずれか一つに従う組成物を調製すること、および当該組成物を用いて当該筋細胞または筋組織を治療することを含む、当該方法。
５０．　哺乳類中の筋細胞または筋組織中の遺伝子の発現を阻害する方法であって、当該方法は、前述の実施形態のいずれか一つに従う組成物を調製すること、および当該組成物を当該哺乳類に投与することを含む、当該方法。
５１．　対象中の筋細胞または筋組織中の１種または数種のタンパク質の過剰発現により引き起こされる疾患を治療する方法であって、当該方法は、当該対象に、前述実施形態のいずれか一つに従う組成物を投与することを含む、当該方法。
５２．　対象中の１種または数種のタンパク質の発現の低下、抑制、または喪失により引き起こされる疾患を治療する方法であって、当該方法は、当該対象に、前述の実施形態のいずれか一つに従う組成物を投与することを含む、当該方法。
５３．　対象中の免疫反応を惹起させるための方法であって、当該方法は、当該対象に、前述の実施形態のいずれか一つに従う組成物を投与することを含み、この場合において当該生物活性化合物は、免疫調節性核酸である、当該方法。
５４．　前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物を提供すること、および当該組成物を対象に投与することにより、癌、増殖性の疾患、障害、または状態、代謝性の疾患、障害、または状態、炎症性の疾患、障害、または状態、およびウイルス感染から選択される、対象中の疾患、障害、または状態の兆候および／または症状を治療する方法。
５５．　細胞中のエクソンスキップの量を調節する方法であって、当該方法は、前述の実施形態のいずれか一つに従う組成物と、当該細胞を接触させることを含み、この場合において当該生物活性剤が、エクソンスキップの量を調節することができる、当該方法。
５６．　その必要のある対象に生物活性剤を投与する方法であって、当該方法は、剤と脂質を含有する組成物を提供する工程、および当該組成物を当該対象に投与する工程を含み、当該剤は、本明細書に開示される任意の剤であり、当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質である、当該方法。
５７．　対象の疾患を治療する方法であって、当該方法は、生物活性剤と脂質を含有する組成物を提供する工程、当該対象に当該組成物の治療有効量を投与する工程を含み、この場合において当該剤は、本明細書に開示される任意の剤であり、当該脂質は、本明細書に開示される任意の脂質であり、当該疾患は、本明細書に開示される任意の疾患である、当該方法。
５８．　脂質が、R^{LD}基を含み、式中、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ：式中、
各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、または－ＳＯ$_2$Ｒであるか、または；
２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；

－Ｃｙ－は、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意で置換される二価の環であり；および
各Ｒは、独立して、水素であるか、または$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
５９．　脂質は、任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{40}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
６０．　脂質は、任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
６１．　脂質は、任意で１つ以上の$Ｃ_{1-4}$脂肪族基で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
６２．　脂質は、非置換の$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
６３．　脂質は、１個以下の任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
６４．　脂質は、２個以上の任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
６５．　脂質が、三環式または多環式の部分を含有しない、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
６６．　脂質は、$Ｒ^{1}$－ＣＯＯＨの構造を有し、式中、$Ｒ^{1}$は、任意で置換される$Ｃ_{10}$－$Ｃ_{40}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
６７．　当該脂質が、そのカルボキシル基を介して複合体化される、実施形態１６のいずれか１個に記載の組成物または方法。
６８．　当該脂質が、以下から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法：

【化２４５】



６９．　当該脂質が、生物活性剤と複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７０．　当該脂質が、生物活性剤と直接複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７１．　当該脂質が、生物活性剤とリンカーを介して複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７２．　当該リンカーが、－Ｌ－であり、この場合においてＬは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状または分枝状の$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$アルキレンであり、この場合においてＬの１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキレン、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ；

各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－$ＣＯ_{2}$Ｒ、または－$ＳＯ_{2}$Ｒであるか、または；

２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；

－Ｃｙ－は、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意で置換される二価の環であり；および

各Ｒは、独立して、水素であるか、または$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７３．　当該リンカーが、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー

、リン酸塩を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのレドックス切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸塩系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、および少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーから選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７４．　当該核酸は、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉ剤、ｍｉＲＮＡ、スプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）、免疫調節性核酸、アプタマー、リボザイム、ｍＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、アンチゴミール（例えば、ｍｉＲＮＡ、ＩｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはそれらの一部である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７５．　当該ＲＮＡｉ剤は、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｓｉｓｉＲＮＡ、メロデュプレックスＲＮＡ　（ｍｄＲＮＡ）、ＤＮＡ－ＲＮＡキメラ、２つのミスマッチ（またはそれ以上のミスマッチ）を含有するｓｉＲＮＡ、中性ｓｉＲＮＡ、ａｉＲＮＡ、または末端スペーサーもしくは内部スペーサーを含有するｓｉＲＮＡである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７６．　当該複数のオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドが個々に、同じ位置で同じ脂質に複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７７．　脂質が、リンカーを介してオリゴヌクレオチドに複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７８．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、標的化化合物または部分に複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

７９．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、脂質と、標的化化合物または部分に複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

８０．　当該複数のオリゴヌクレオチドのうちの１つ以上のオリゴヌクレオチドが独立して、一端で脂質と、他方の端で標的化化合物または部分に複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

８１．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、同一の化学修飾パターンを共有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

８２．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、１個以上の塩基修飾を含有する同一の化学修飾パターンを共有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

８３．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、１個以上の糖修飾を含有する同一の化学修飾パターンを共有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

８４．　当該共通塩基配列は、筋細胞中の転写産物とハイブリダイズすることができ、当該転写産物は、筋疾患に関連付けられる変異、またはそのレベル、活性、および／もしくは分布が、筋疾患に関連づけられる変異を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

８５．　当該共通塩基配列は、筋細胞中の転写産物とハイブリダイズすることができ、および当該組成物は、転写スプライシング系において転写産物と接触したときに、当該組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、当該転写産物のスプライシングを変化させる点で特徴付けられる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

８６．　当該共通塩基配列は、ジストロフィンの転写産物とハイブリダイズする、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

８７．　当該共通塩基配列は、ジストロフィンの転写産物とハイブリダイズし、および当該組成物は、ジストロフィンにコードされる１つ以上の機能性タンパク質、または部分機能性タンパク質の産生を増加させる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物また

は方法。
８８．　当該オリゴヌクレオチドは、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
８９．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９０．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９１．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９２．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９３．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９４．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に、３個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９５．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端で３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９６．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端で３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９７．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９８．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に、３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
９９．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１００．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に、３個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１０１．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端で３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１０２．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端で３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１０３．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

１０４．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に、３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１０５．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に、５個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１０６．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に、５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１０７．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に、５個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１０８．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端の１０ヌクレオチド以内に、６個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１０９．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に、６個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１０．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、５’末端で７個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１１．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端で７個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１２．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、５’末端で３個以上の連続的な２’－Ｆ、３’末端で３個以上の連続的な２’－Ｆ、および５’末端の２’－Ｆ修飾と３’末端の２’－Ｆ修飾の間に３個以上の２’－ＯＲを含有する、糖修飾の共通パターンを共有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１３．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、５’末端で３個以上の２’－Ｆ、３’末端で３個以上の２’－Ｆ、および５’末端の２’－Ｆ修飾と３’末端の２’－Ｆ修飾の間に３個以上の２’－ＯＲを含有する、糖修飾の共通パターンを共有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１４．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に、７個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１５．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端の１０ヌクレオチド以内に、５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１６．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、糖修飾の共通パターンを共有し、当該パターンは、３’末端で７個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１７．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、５’－ウィング－コア－ウィング－３’の構造を含有し、この場合において各ウィング領域は独立して、３～１０個のヌクレオシドを含有し、コア領域は独立して３～１０個のヌクレオシドを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１８．　当該複数のオリゴヌクレオチドが、５’－ウィング－コア－３’、または５’－コア－ウィング－３’の構造を含有し、この場合において各ウィング領域は独立して、３～１０個のヌクレオシドを含有し、コア領域は独立して３～１０個のヌクレオシドを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１１９．　５’－ウィング領域が、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の２’

－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２０．　５’－ウィング領域が、３個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２１．　５’－ウィング領域が、５個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２２．　５’－ウィング領域が、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２３．　５’－ウィング領域が、３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２４．　５’－ウィング領域が、５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２５．　５’－ウィング領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２６．　５’－ウィング領域の各糖が、２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２７．　５’－ウィング領域が、３個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２８．　５’－ウィング領域が、３個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１２９．　５’－ウィング領域が、１０％以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１３０．　５’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合が、キラルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１３１．　５’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１３２．　５’－ウィング領域が、５個以上のＲｐキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１３３．　５’－ウィング領域が、５個以上のＲｐの連続的なヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１３４．　５’－ウィング領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上のＲｐヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１３５．　５’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１３６．　５’－ウィング領域が、５個以上のＳｐキラルヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１３４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１３７．　５’－ウィング領域が、５個以上のＳｐ連続的ヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１３４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１３８．　５’－ウィング領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１３４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１３９．　５’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、実施形態１～１３４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１４０．　３’－ウィング領域が、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１４１．　３’－ウィング領域が、３個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１４２．　３’－ウィング領域が、５個以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

１４３．　３’－ウィング領域が、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１４４．　３’－ウィング領域が、３個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１４５．　３’－ウィング領域が、５個以上の連続的な２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１４６．　３’－ウィング領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上の２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１４７．　３’－ウィング領域の各糖が、２’－Ｆを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１４８．　３’－ウィング領域が、３個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１４９．　３’－ウィング領域が、５個以上の連続的なヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１５０．　３’－ウィング領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１５１．　３’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合が、キラルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１５２．　３’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１５３．　３’－ウィング領域が、３個以上のＲｐキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１５４．　３’－ウィング領域が、５個以上のＲｐの連続的なヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１５５．　３’－ウィング領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上のＲｐヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１５６．　３’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１５７．　３’－ウィング領域が、３個以上のＳｐキラルヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１５５のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１５８．　３’－ウィング領域が、５個以上のＳｐ連続的ヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１５５のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１５９．　３’－ウィング領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１５５のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１６０．　３’－ウィング領域の各ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、実施形態１～１５５のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１６１．　当該５’－ウィングおよび当該３’－ウィングは、同じ長さ、化学修飾パターン、骨格ヌクレオチド間結合パターン、および骨格キラル中心パターンを有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１６２．　当該５’－ウィング領域と当該コア領域の間のヌクレオチド間結合が、キラルヌクレオチド間結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１６３．　当該５’－ウィング領域と当該コア領域の間のヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１６４．　当該５’－ウィング領域と当該コア領域の間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐホスホロチオエート結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

１６５．　当該３’－ウィング領域と当該コア領域の間のヌクレオチド間結合が、キラルヌクレオチド間結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１６６．　当該３’－ウィング領域と当該コア領域の間のヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１６７．　当該３’－ウィング領域と当該コア領域の間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐホスホロチオエート結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１６８．　コア領域が、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上の２’－ＯＲを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１６９．　コア領域が、３個以上の２’－ＯＲを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７０．　コア領域が、５個以上の連続的な２’－ＯＲを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７１．　コア領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上の２’－ＯＲを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７２．　コア領域の各糖が、２’－ＯＲを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７３．　２’－ＯＲ修飾が、２’－ＯＭｅ修飾である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７４．　コア領域が、３個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７５．　コア領域が、５個以上の連続的なキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７６．　コア領域が、１０％以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７７．　コア領域の各ヌクレオチド間結合が、キラルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７８．　コア領域の各ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１７９．　コア領域が、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上のＳｐキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１８０．　コア領域が、３個以上のＳｐキラルヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１８１．　コア領域が、５個以上のＳｐの連続的なヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１８２．　コア領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１８３．　コア領域の各ヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１８４．　コア領域が、３、４、５、６、７、８、９個またはそれ以上のＲｐキラルヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１８２のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１８５．　コア領域が、３個以上のＲｐキラルヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１８２のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１８６．　コア領域が、５個以上のＲｐの連続的なヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１８２のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１８７．　コア領域が、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％またはそれ以上のＲｐヌクレオチド間結合を含有する、実施形態１～１８２

のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１８８．　コア領域の各ヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、実施形態１～１７８のいずれか１個に記載の組成物または方法。
１８９．　５’－ウィング領域が、１０％以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９０．　３’－ウィング領域が、１０％以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９１．　当該５’－ウィング領域と当該コア領域の間のヌクレオチド間結合が、Ｓｐホスホロチオエート結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９２．　当該３’－ウィング領域と当該コア領域の間のヌクレオチド間結合が、Ｓｐホスホロチオエート結合である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９３．　当該核酸が、スプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９４．　当該核酸が、ジストロフィンを標的とするスプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９５．　当該核酸が、ジストロフィンのエクソン５１、４５、５３または４４を標的とするスプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９６．　当該核酸が、ジストロフィンのエクソン５１を標的とするスプライススイッチオリゴヌクレオチド（ＳＳＯ）である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９７．　当該免疫調節性核酸が、ＣｐＧオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９８．　当該免疫調節性核酸が、ＴＬＲ９介在性、またはＴＬＲ９関連性の免疫反応を刺激することができるＣｐＧオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
１９９．　当該免疫調節性核酸が、ＴＬＲ９介在性、またはＴＬＲ９関連性の免疫反応と拮抗することができるＣｐＧオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２００．　当該オリゴヌクレオチドが、約１４個～約４９個のヌクレオチドのストランドを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２０１．　当該オリゴヌクレオチドが、第二のストランドをさらに含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２０２．　当該オリゴヌクレオチドが、塩基、糖、またはヌクレオシド間結合に対し、少なくとも１つの修飾を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２０３．　当該修飾が、２’炭素での糖修飾である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２０４．　当該修飾が、以下から選択される２’炭素での糖修飾である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。２’－ＭＯＥ、２’－ＯＭｅ、および２’－Ｆ。
２０５．　当該生物活性剤が、核酸である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２０６．　当該生物活性剤が、免疫調節性核酸である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２０７．　当該生物活性剤が、免疫反応を刺激する、または拮抗するＣｐＧオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２０８．　当該生物活性剤が、ＴＬＲ９介在性、またはＴＬＲ９関連性の免疫反応を刺激

する、または拮抗するＣｐＧオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２０９．　当該生物活性剤が低分子であり、この場合において当該低分子が疎水性である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１０．　当該生物活性剤が、ステロールおよび疎水性ビタミンからなる群から選択される疎水性低分子である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１１．　当該生物活性剤が、コレステロールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１２．　当該生物活性剤が、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチド、タンパク質に連結された低分子、および糖タンパク質からなる群から選択されるタンパク質である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１３．　当該生物活性剤が、一本鎖もしくは部分二本鎖のオリゴマー、またはリボヌクレオチドから構成されるポリマーの形態の核酸である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１４．　当該生物活性剤は、ｍｉＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｓｉＲＮＡ、免疫刺激性オリゴヌクレオチド、アプタマー、Ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ（ｐｉＲＮＡ）、低分子核小体ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、リボザイム、および特定の遺伝子またはｓｉＲＮＡをコードするプラスミドからなる群から選択される核酸である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１５．　当該細胞または組織が、筋細胞または筋組織である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１６．　当該生物活性剤が、オリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１７．　当該生物活性剤が、エクソンスキップを介在するオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１８．　当該生物活性剤が、エクソンスキップを介在する立体規定的オリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２１９．　当該疾患または障害が、筋肉に関連する疾患または障害である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２０．　当該筋肉に関連した障害は、筋肉減弱症、筋肉運動障害、筋萎縮関連障害、筋肉変性、筋力低下、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、心不全、呼吸障害、栄養失調および疾患によって引き起こされる骨格筋変性、インスリン依存性シグナル伝達障害に関連する筋肉関連疾患、筋萎縮性側索硬化症、脊髄筋萎縮および脊髄損傷、虚血性筋疾患である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２１．　当該細胞または組織は、筋細胞または筋組織であり、この場合において当該生物活性剤は、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである立体規定的オリゴヌクレオチドであり、および当該対象は、筋障害を患っている、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２２．　当該細胞または組織は、筋細胞または筋組織であり、この場合において当該生物活性剤は、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである立体規定的オリゴヌクレオチドであり、および当該対象は、筋ジストロフィーを患っている、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２３．　当該細胞または組織は、筋細胞または筋組織であり、この場合において当該生物活性剤は、スプライススイッチオリゴヌクレオチドである立体規定的オリゴヌクレオチドであり、および当該対象は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを患っている、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２４．　当該オリゴヌクレオチドの配列が、明細書中の表に列記される配列を含有するか、またはそれからなる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２５．　当該オリゴヌクレオチドの配列が、ＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵを含有するか、またはＵＣＡＡＧＧＡＡＧＡＵＧＧＣＡＵＵＵＣＵからなる、前述の実

施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２６．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において各変数は独立して、本明細書に規定され、および記載されるとおりである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２７．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２８．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２２９．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２３０．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２３１．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２３２．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２３３．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において各変数は独立して、本明細書に規定され、および記載されるとおりである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２３４．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２３５．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２３６．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２３７．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－

、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、この場合において各変数は独立して、本明細書に規定され、および記載されるとおりである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

２３８．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

２３９．　当該脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

２４０．　当該組成物は、以下から選択される１種以上の追加の構成要素をさらに含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法：ポリヌクレオチド、炭酸脱水酵素阻害剤、染料、挿入剤、アクリジン、架橋剤、ソラレン、マイトマイシンＣ、ポルフィリン、ＴＰＰＣ４、テキサフィリン、サフィリン、多環芳香族炭化水素フェナジン、ジヒドロフェナジン、人工エンドヌクレアーゼ、キレート剤、ＥＤＴＡ、アルキル化剤、リン酸塩、アミノ、メルカプト、ＰＥＧ、ＰＥＧ－４０Ｋ、ＭＰＥＧ、［ＭＰＥＧ］$_2$、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射性標識マーカー、酵素、ハプテンビオチン、輸送／吸収促進剤、アスピリン、ビタミンＥ、葉酸、合成リボヌクレアーゼ、タンパク質、糖タンパク質、ペプチド、共リガンドに対する特異的アフィニティを有する分子、抗体、ホルモン、ホルモン受容体、非ペプチド種、脂質、レクチン、糖、ビタミン、補因子、または薬剤。

２４１．　当該脂質が、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

２４２．　当該組成物が、生物活性剤と脂質を連結させるリンカーをさらに含有し、この場合において当該リンカーは、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸塩を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのレドックス切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸塩系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーから選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

２４３．　当該生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

２４４．　当該生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書に記載される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

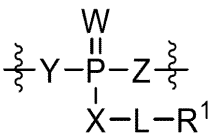
２４５．　当該生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、表４Ａに列記される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

２４６．　当該生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、スプライススイッチオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる、前述の実施形態のいずれか一つ

に記載の組成物または方法。
２４７．　当該生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、ジストロフィン遺伝子のエクソンをスキップすることができる、またはスキップを介在することができるオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２４８．　当該生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、ジストロフィン遺伝子のエクソン５１をスキップすることができる、またはスキップを介在することができるオリゴヌクレオチドの配列を含有するか、またはからなる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２４９．　当該生物活性剤は、オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド組成物、またはキラル制御オリゴヌクレオチド組成物からなるか、またはこれであるか、またはこれを含有し、この場合において当該オリゴヌクレオチドの配列は、以下のいずれかの配列からなるか、またはこれを含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法：ＷＶ－８８７、ＷＶ－８９６、ＷＶ－１７０９、ＷＶ－１７１０、ＷＶ－１７１４、ＷＶ－２０９５、ＷＶ－２１００、ＷＶ－２１０６、ＷＶ－２１０７、ＷＶ－２１０８、ＷＶ－２１０９、ＷＶ－２２２３、ＷＶ－２２２４、ＷＶ－２２２５、ＷＶ－２２２６、ＷＶ－２２２７、ＷＶ－２２２８、ＷＶ－２２２９、ＷＶ－２２３０、ＷＶ－２４３８、ＷＶ－２４４４、ＷＶ－２４４５、ＷＶ－２５２６、ＷＶ－２５２７、ＷＶ－２５２８、ＷＶ－２５２９、ＷＶ－２５３０、ＷＶ－２５３１、ＷＶ－２５３３、ＷＶ－２５７８、ＷＶ－２５８０、ＷＶ－２５８７、ＷＶ－３０４７、ＷＶ－３１５２、ＷＶ－３４７２、ＷＶ－３４７３、ＷＶ－３５０７、ＷＶ－３５０８、ＷＶ－３５０９、ＷＶ－３５１０、ＷＶ－３５１１、ＷＶ－３５１２、ＷＶ－３５１３、ＷＶ－３５１４、ＷＶ－３５１５、ＷＶ－３５４５、またはＷＶ－３５４６。
２５０．　オリゴヌクレオチドの配列は、以下のいずれか１つ以上を含む、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法：塩基配列（長さを含む）；糖および塩基部分への化学修飾のパターン；骨格結合のパターン；天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合、およびそれらの組み合わせのパターン；骨格キラル中心のパターン；キラルヌクレオチド間結合の立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）のパターン；骨格リン修飾のパターン；ヌクレオチド間のリン原子上の修飾パターン、例えば、式Ｉの－Ｓ$^{-}$、および－Ｌ－Ｒ^{1}。
２５１．　当該筋細胞または筋組織は、以下から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法：骨格筋、平滑筋、心筋、横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋、三頭筋、および／または心臓。
２５２．　当該方法が、細胞の細胞質内に当該生物活性剤を送達する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法。
２５３．　当該方法が、細胞の核内に当該生物活性剤を送達する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法。
２５４．　当該キラルヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２５５．　共通塩基配列が、ジストロフィン、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＤＭＰＫ、Ｍａｌａｔ１、ＳＭＮ２、ジストロフィンミオトニンタンパク質キナーゼ（ＤＭＰＫ）、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９：Ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｎｖｅｒｔａｓｅ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ／ｋｅｘｉｎ ｔｙｐｅ ９）、ＳＭＡＤ７またはＫＲＴ１４（ケラチン１４）の転写産物とハイブリダイズする、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

２５６．　当該組成物が、脂質が無い場合の生物活性剤に対し観察されるレベルと比較し、高いレベルで細胞内に生物活性剤を送達する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２５７．　当該組成物が、脂質が無い場合の組成物に対して観察される活性よりも高いｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性を有する点で特徴付けられる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２５８．　生物活性剤を、１個以上の脂質に複合体化することを含む、ｈＴＬＲ９アゴニスト活性を低下させる方法。
２５９．　生物活性剤を、１個以上の脂質に複合体化することを含む、ｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性を上昇させる方法。
２６０．　脂質が無い場合の生物活性剤と比較し、当該アゴニスト活性が低下される、または当該アンタゴニスト活性が上昇される、実施形態２５８～２５９のいずれか１個に記載の方法。
２６１．　当該生物活性剤が、オリゴヌクレオチドである、実施形態２５８～２６０のいずれか１個に記載の方法。
２６２．　当該生物活性剤が、前述の実施形態のいずれか一つに記載のオリゴヌクレオチドである、実施形態２５８～２６１のいずれか１個に記載の方法。
２６３．　当該脂質が、前述の実施形態のいずれか一つに記載の脂質である、実施形態２５８～２６２のいずれか１個に記載の方法。
２６４．　脂質が、生物活性剤とリンカーを介して複合体化される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２６５．　当該リンカーが、－Ｌ^{ＬＤ}－である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２６６．　当該リンカーが、－Ｌ－である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２６７．　当該リンカーが、－ＮＨ－（ＣＨ２）６－である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２６８．　当該リンカーが、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ２）６－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－）－である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２６９．　当該リンカーが、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ２）６－Ｐ（Ｏ）（Ｓ－）－である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
２７０．　当該脂質が、アミド基－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－の形成を介して当該リンカーに結合され、当該オリゴヌクレオチドが、その５’－ＯＨまたは３’－ＯＨと、リンカーの－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－）－または－Ｐ（Ｏ）（Ｓ－）－の間のリン酸結合またはホスホロチオエート結合の形成を介して当該リンカーに結合される、実施形態２６８または２６９に記載の組成物。
２７１．　当該脂質が、アミド基－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－の形成を介して当該リンカーに結合され、当該オリゴヌクレオチドが、その５’－ＯＨと、リンカーの－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－）－または－Ｐ（Ｏ）（Ｓ－）－の間のリン酸結合またはホスホロチオエート結合の形成を介して当該リンカーに結合される、実施形態２６８または２６９に記載の組成物。
２７２．　当該脂質が、アミド基－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－の形成を介して当該リンカーに結合され、当該オリゴヌクレオチドが、その３’－ＯＨと、リンカーの－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－）－または－Ｐ（Ｏ）（Ｓ－）－の間のリン酸結合またはホスホロチオエート結合の形成を介して当該リンカーに結合される、実施形態２６８または２６９に記載の組成物。
２７３．　１個以上の標的化構成要素をさらに含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。
２７４．　以下の構造を有する複数の化合物を含有する組成物：
Ａ^{ｃ}－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{ａ}$］$_{ｂ}$、または［（Ａ^{ｃ}）$_{ａ}$－Ｌ^{ＬＤ}］$_{ｂ}$－Ｒ^{ＬＤ}、またはその塩、
式中：

A^cは、生物活性剤であり；
ａは、１～１０００であり；
ｂは、１～１０００であり；
各L^{LD}は、独立してリンカー部分であり；および
各R^{LD}は、独立して脂質部分または標的化構成要素であり、この場合において少なくとも１つのR^{LD}は脂質部分である。
２７５．　以下の構造を有する複数の化合物を含有する組成物：
$A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$、または$[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$、またはその塩、
式中：
A^cは、生物活性剤であり；
ａは、１～１０００であり；
ｂは、１～１０００であり；
各L^{LD}は、独立して共有結合であるか、または任意で置換されるC_1-C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、T^{LD}、またはC_1-C_6アルキレン、C_1-C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1-C_6ヘテロ脂肪族部分、$-C(R')_2-$、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ；
各R^{LD}は、独立して、任意で置換されるC_1-C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1-C_6アルキレン、C_1-C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1-C_6ヘテロ脂肪族部分、$-C(R')_2-$、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ；
T^{LD}は以下の構造を有し：
【化２４６】



Ｗは、Ｏ、ＳまたはＳｅであり；
Ｘ、ＹおよびＺの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、$-N(-L-R^1)-$、またはＬであり；
Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状または分枝状のC_1-C_{10}アルキレンであり、この場合においてＬの１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立してC_1-C_6アルキレン、C_1-C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1-C_6ヘテロ脂肪族部分、$-C(R')_2-$、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ

（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ；
Ｒ^{1}は、水素、Ｒ、または任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、または－ＳＯ$_{2}$Ｒであるか、または；
２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；
－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり；および
各Ｒは、独立して、水素であるか、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。
２７６．　Ａ^{c}が、オリゴヌクレオチド鎖（［Ｈ］$_{b}$－Ａｃはオリゴヌクレオチドである）である、実施形態２７４～２７５のいずれか１個に記載の組成物。
２７７．　当該組成物が、実施形態２７４～２７６のいずれか１個に記載の組成物である、実施形態１～２７３のいずれか１個に記載の組成物。
２７８．　当該オリゴヌクレオチドが、Ａ^{c}－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$の構造を有する、実施形態２７４～２７７のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２７９．　当該オリゴヌクレオチドが、［（Ａ^{c}）$_{a}$－Ｌ^{ＬＤ}］$_{b}$－Ｒ^{ＬＤ}の構造を有する、実施形態２７４～２７７のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８０．　Ｌ^{ＬＤ}、Ｒ^{ＬＤ}、Ｌ^{ＬＤ}とＲ^{ＬＤ}の組み合わせ、または－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、１個以上の脂質部分を含有する、実施形態２７４～２７９のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８１．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$が、１個以上の脂質部分を含有する、実施形態２７４～２７９のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８２．　Ｒ^{ＬＤ}が、１個以上の脂質部分を含有する、実施形態２７４～２８０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８３．　Ｌ^{ＬＤ}、Ｒ^{ＬＤ}、Ｌ^{ＬＤ}とＲ^{ＬＤ}の組み合わせ、または－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、１個以上の標的化構成要素を含有する、実施形態２７４～２７９のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８４．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$が、１個以上の標的化構成要素を含有する、実施形態２７４～２７９のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８５．　Ｒ^{ＬＤ}が、１個以上の標的化構成要素を含有する、実施形態２７４～２８０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８６．　ｂは１である、実施形態２７４～２８５のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８７．　ａは１である、実施形態２７４～２８６のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８８．　Ａ^{c}が、１個以上の修飾塩基、糖、またはヌクレオチド間結合部分を含有する、実施形態２７４～２８７のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２８９．　Ａ^{c}が、１個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有する、実施形態２７４～２８８のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２９０．　Ａ^{c}が、１個以上のキラルヌクレオチド間結合を含有し、Ａ^{c}の各キラルヌクレオチド間結合がキラル制御される、実施形態２７４～２８９のいずれか１個に記載の組

成物または方法。
２９１．　Ａ^{c}－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$または［（Ａ^{c}）$_{a}$－Ｌ^{ＬＤ}］$_{b}$－Ｒ^{ＬＤ}の構造を有するオリゴヌクレオチドが、Ａ^{c}の１）塩基配列、２）骨格結合のパターン、３）骨格キラル中心のパターン、および４）骨格リン修飾のパターンにより規定される特定のオリゴヌクレオチド型である、実施形態２７４～２９０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２９２．　Ａ^{c}が、前述の実施形態のいずれか一つに記載のオリゴヌクレオチド鎖である、実施形態２７４～２８７のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２９３．　Ａ^{c}が、糖部分のヒドロキシル基（－Ｏ－）を介してＬ^{ＬＤ}と結合する、前述の実施形態のいずれか一つに記載のオリゴヌクレオチドである、実施形態２７４～２９２のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２９４．　Ａ^{c}が、その５’－Ｏ－を介してＬ^{ＬＤ}と結合する、前述の実施形態のいずれか一つに記載のオリゴヌクレオチドである、実施形態２７４～２９３のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２９５．　Ａ^{c}が、核酸塩基を介してＬ^{ＬＤ}と結合する、前述の実施形態のいずれか一つに記載のオリゴヌクレオチドである、実施形態２７４～２９２のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２９６．　Ａ^{c}が、ヌクレオチド間結合を介してＬ^{ＬＤ}と結合する、前述の実施形態のいずれか一つに記載のオリゴヌクレオチドである、実施形態２７４～２９２のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２９７．　Ａ^{c}が、表のいずれかから選択されるオリゴヌクレオチドであり、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合される（［Ｈ］$_{b}$－Ａｃは、表のいずれかから選択されるオリゴヌクレオチドである）、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２９８．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－８８７である（［Ｈ］$_{b}$－Ａｃは、ＷＶ－８８７である）、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
２９９．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－８９２である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３００．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－８９６である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３０１．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－１７１４である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３０２．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－２４４４である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３０３．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－２４４５である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３０４．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－２５２６である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３０５．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－２５２７である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３０６．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－２５２８である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３０７．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－２５３０である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３０８．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－２５３１である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３０９．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－２５７８である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３１０．　Ａ^{c}は、Ｌ^{ＬＤ}およびＲ^{ＬＤ}と結合されるＷＶ－２５８０である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３１１．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－２５８７である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３１２．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３０４７である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３１３．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３１５２である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３１４．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３４７２である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３１５．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３４７３である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３１６．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３５０７である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３１７．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３５０８である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３１８．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３５０９である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３１９．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３５１０である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３２０．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３５１１である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３２１．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３５１２である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３２２．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３５１３である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３２３．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３５１４である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３２４．　A^cは、L^{LD}およびR^{LD}と結合されるＷＶ－３５１５である、実施形態２７４～２９４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３２５．　L^{LD}は、独立して共有結合であるか、または任意で置換されるC_1－C_{10}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１つ以上のメチレン単位が任意で、および独立して、T^{LD}、またはC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられる、実施形態２７４～３２４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３２６．　L^{LD}は、任意で置換されるC_1－C_{10}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基、またはT^{LD}により置き換えられ、この場合においてＷは、ＯまたはＳであり、ＹおよびＺの各々は独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｌ－である、実施形態２７４～３２４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３２７．　L^{LD}は、任意で置換されるC_1－C_{10}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、Ｃ

$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基、またはＴ^{ＬＤ}により置き換えられ、この場合においてＷは、ＯまたはＳであり、ＹおよびＹの各々は独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｌ－であり、Ｚは共通結合である、実施形態２７４～３２４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３２８．　Ｌ^{ＬＤ}は、Ａ^{ｃ}のヒドロキシル基と結合する、実施形態２７４～３２６のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３２９．　Ｌ^{ＬＤ}は、Ａ^{ｃ}の５’－ＯＨと結合する、実施形態２７４～３２６のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３３０．　Ｌ^{ＬＤ}は、Ａ^{ｃ}の３’－ＯＨと結合する、実施形態２７４～３２６のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３３１．　各Ｒ’が独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、または－ＳＯ$_{2}$Ｒであるか、または
２つのＲ’が、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換されるＣ$_{3}$－Ｃ$_{14}$の単環式、二環式もしくは多環式のアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリールの環を形成する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

３３２．　－Ｃｙ－が、０～１０個のヘテロ原子を有する、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{14}$の単環式、二環式または多環式のカルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

３３３．　各Ｒは独立して、水素であるか、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$の脂肪族、および０～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{3}$－Ｃ$_{14}$の単環式、二環式、もしくは多環式のアリール、炭素環、複素環、またはヘテロアリールの環から選択される任意で置換される基である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。

３３４．　Ｌ^{ＬＤ}は、Ｔ^{ＬＤ}である、実施形態２７４～３２６のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３３５．　Ｌ^{ＬＤ}は、－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{6}$－Ｔ^{ＬＤ}－である、実施形態２７４～３２６のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３３６．　Ｌ^{ＬＤ}は、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{6}$－Ｔ^{ＬＤ}－である、実施形態２７４～３２６のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３３７．　－Ｃ（Ｏ）－は、－Ｒ^{ＬＤ}に結合される、実施形態３３６に記載の組成物または方法。

３３８．　Ｔ^{ＬＤ}は、Ａ^{ｃ}の５’－Ｏ－または３’－Ｏ－と結合される、実施形態２７４～３３７のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３３９．　Ｔ^{ＬＤ}は、Ａ^{ｃ}の５’－Ｏ－と結合される、実施形態２７４～３３８のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３４０．　Ｔ^{ＬＤ}は、Ａ^{ｃ}の３’－Ｏ－と結合される、実施形態２７４～３３８のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３４１．　式中、Ｔ^{ＬＤ}は、Ａ^{ｃ}の５’－Ｏ－または３’－Ｏ－とホスホロチオエート結合を形成する、実施形態２７４～３４０のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３４２．　ホスホロチオエート結合が、キラル制御され、およびＳｐである、実施形態３４１に記載の組成物または方法。

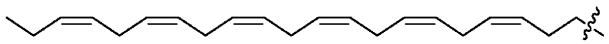
３４３．　ホスホロチオエート結合が、キラル制御され、およびＲｐである、実施形態３４１に記載の組成物または方法。

３４４．　Ｔ^{ＬＤ}は、Ａ^{ｃ}の５’－Ｏ－または３’－Ｏ－とリン酸結合を形成する、実施形態２７４～３４０のいずれか１個に記載の組成物または方法。

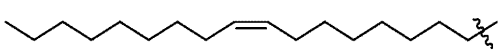
３４５．　Ｌ^{ＬＤ}は、共有結合である、実施形態２７４～３２４のいずれか１個に記載の

組成物または方法。
３４６．　R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１個以上のメチレン単位が任意で、および独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、ａ　C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３４７．　R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３４８．　R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３４９．　R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{40}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、この場合において１個以上のメチレン単位は任意で、および独立して、－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５０．　R^{LD}は、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個またはそれ以上の炭素原子を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５１．　少なくとも１個のR^{LD}が、標的化構成要素であるか、または標的化構成要素を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５２．　少なくとも１個のR^{LD}が、標的化構成要素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５３．　少なくとも１個のR^{LD}が、脂質部分を含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５４．　少なくとも１個のR^{LD}が、脂質部分である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５５．　R^{LD}が、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５６．　R^{LD}が、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５７．　R^{LD}が、任意で置換されるC_{10}－C_{40}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５８．　R^{LD}が、非置換の直線状または分枝状のC_{10}－C_{80}の脂肪族基である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３５９．　R^{LD}が、非置換の直線状または分枝状のC_{10}－C_{60}の脂肪族基である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３６０．　R^{LD}が、非置換の直線状または分枝状のC_{10}－C_{40}の脂肪族基である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
３６１．　R^{LD}は、パルミチルである、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３６２．　R^{LD}は、である、前述の実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。

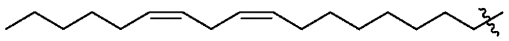
【化２４７】



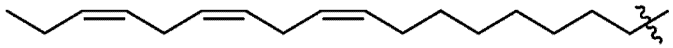
３６３．　R^{LD}は、ラウリルである、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３６４．　R^{LD}は、ミリスチルである、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３６５．　R^{LD}は、ステアリルである、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３６６．　R^{LD}は、
【化２４８】



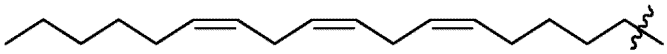
である、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３６７．　R^{LD}は、
【化２４９】



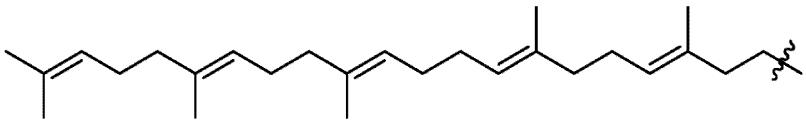
である、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３６８．　R^{LD}は、
【化２５０】



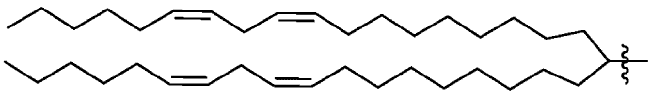
である、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３６９．　R^{LD}は、
【化２５１】



である、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７０．　R^{LD}は、
【化２５２】

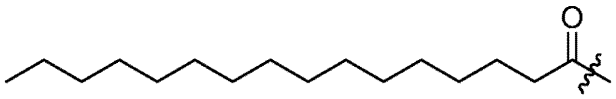


である、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７１．　R^{LD}は、
【化２５３】

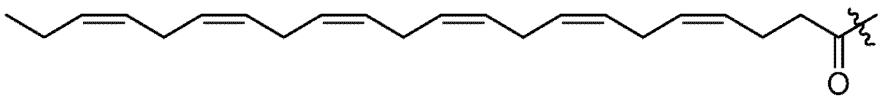


である、実施形態２７４～３６０のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７２．　R^{LD}は、

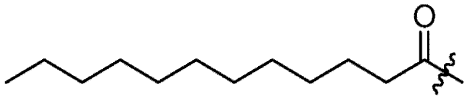
【化２５４】



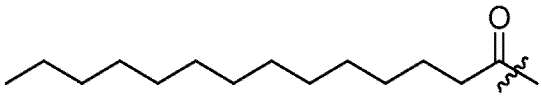
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７３．　R^{LD}は、
【化２５５】



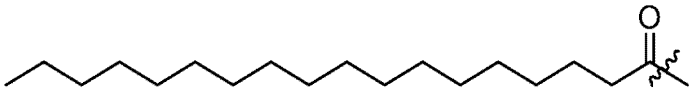
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７４．　R^{LD}は、
【化２５６】



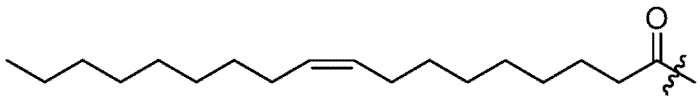
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７５．　R^{LD}は、
【化２５７】



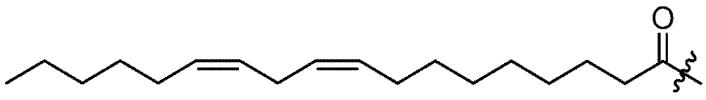
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７６．　R^{LD}は、
【化２５８】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７７．　R^{LD}は、
【化２５９】

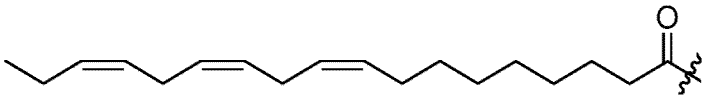


である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７８．　R^{LD}は、
【化２６０】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３７９．　R^{LD}は、

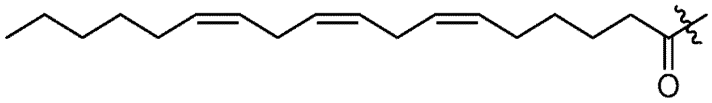
【化２６１】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３８０．　R^{LD}は、

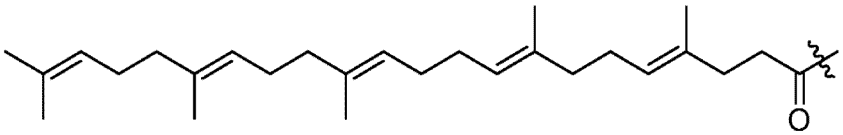
【化２６２】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３８１．　R^{LD}は、

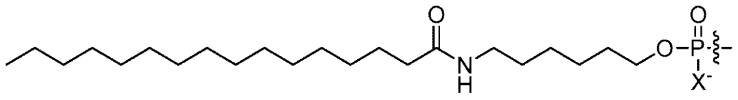
【化２６３】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３８２．　R^{LD}は、

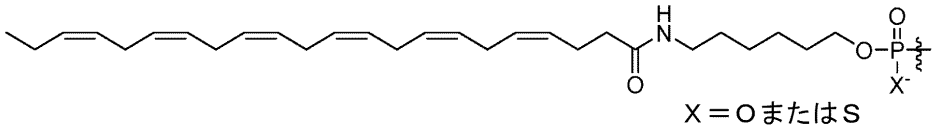
【化２６４】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３８３．　R^{LD}は、

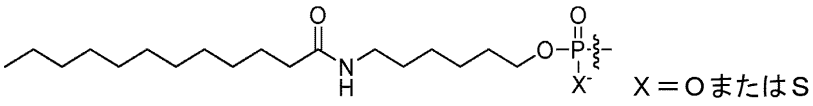
【化２６５】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

３８４．　R^{LD}は、

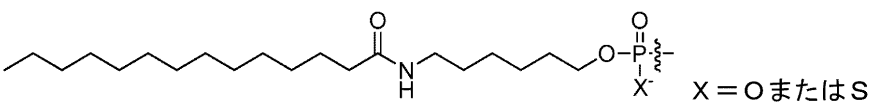
【化２６６】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

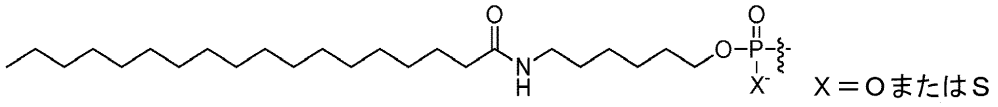
３８５．　R^{LD}は、

【化２６７】

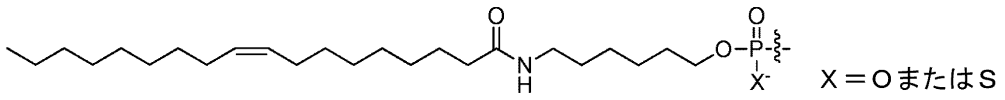


である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

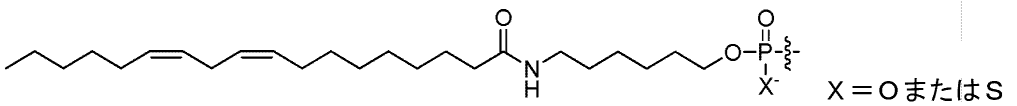
３８６．　Ｒ^{ＬＤ}は、
【化２６８】



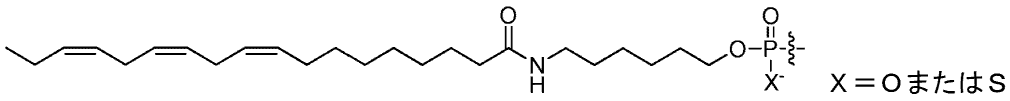
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３８７．　Ｒ^{ＬＤ}は、
【化２６９】



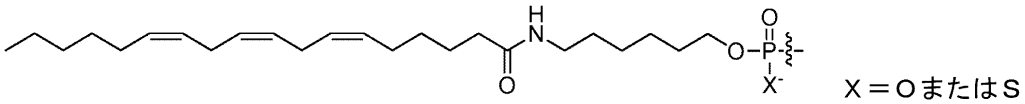
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３８８．　Ｒ^{ＬＤ}は、
【化２７０】



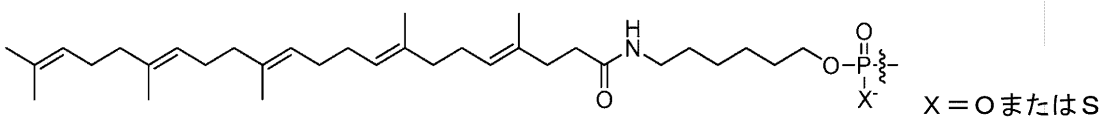
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３８９．　Ｒ^{ＬＤ}は、
【化２７１】



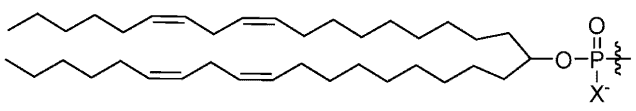
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３９０．　Ｒ^{ＬＤ}は、
【化２７２】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３９１．　Ｒ^{ＬＤ}は、
【化２７３】

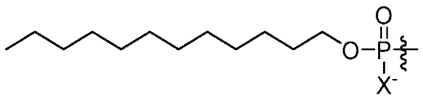


である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３９２．　Ｒ^{ＬＤ}は、
【化２７４】

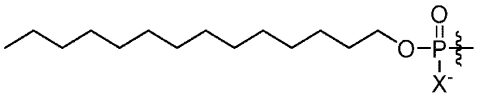


である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

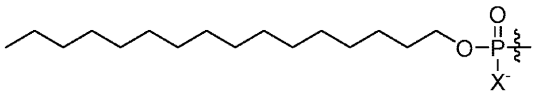
３９３．　R^{LD}は、
【化２７５】



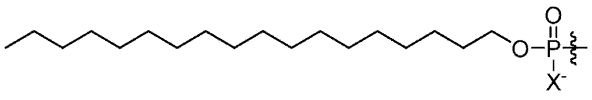
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３９４．　R^{LD}は、
【化２７６】



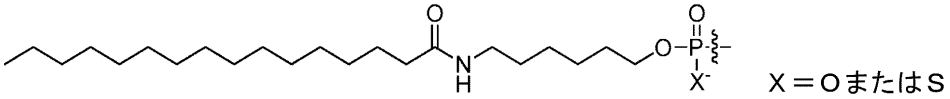
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３９５．　R^{LD}は、ｖ
【化２７７】



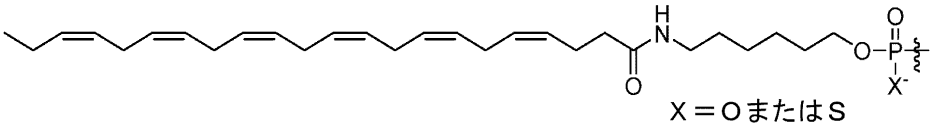
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３９６．　R^{LD}は、
【化２７８】



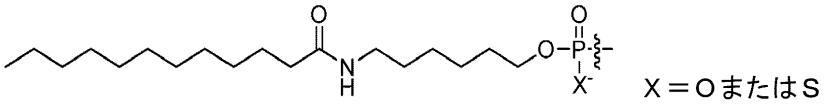
である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３９７．　$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$は、
【化２７９】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３９８．　$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$は、
【化２８０】

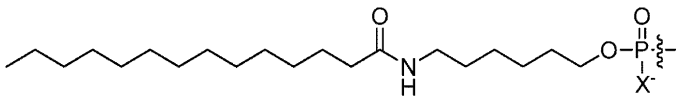


である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
３９９．　$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$は、
【化２８１】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。
４００．　$-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$は、

【化２８２】

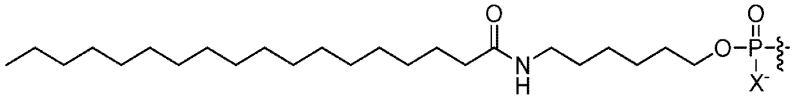


Ｘ＝ＯまたはＳ

である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４０１．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

【化２８３】

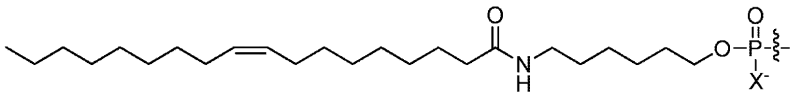


Ｘ＝ＯまたはＳ

である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４０２．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

【化２８４】

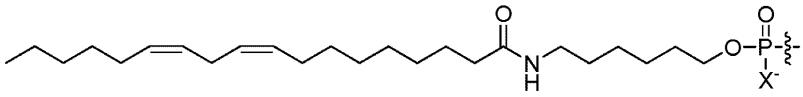


Ｘ＝ＯまたはＳ

である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４０３．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

【化２８５】

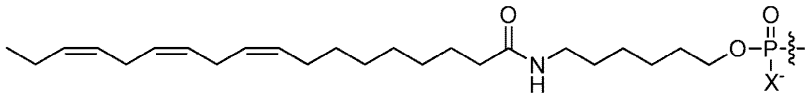


Ｘ＝ＯまたはＳ

である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４０４．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

【化２８６】

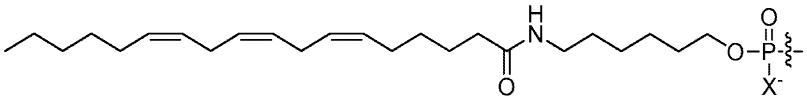


Ｘ＝ＯまたはＳ

である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４０５．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

【化２８７】

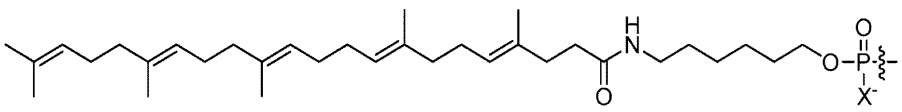


Ｘ＝ＯまたはＳ

である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４０６．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

【化２８８】

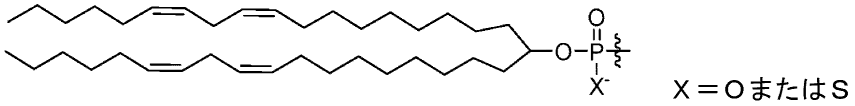


Ｘ＝ＯまたはＳ

である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４０７．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

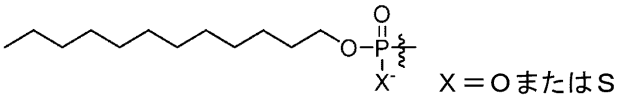
【化２８９】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４０８．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

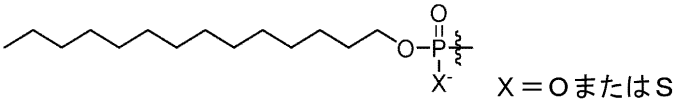
【化２９０】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４０９．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

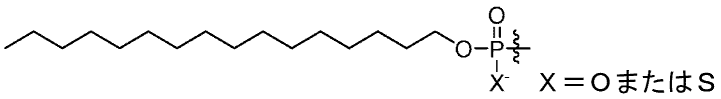
【化２９１】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４１０．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

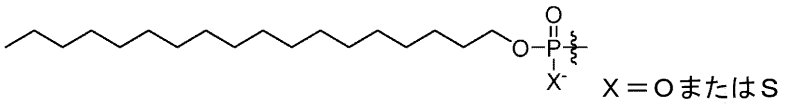
【化２９２】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４１１．　－［－Ｌ^{ＬＤ}－（Ｒ^{ＬＤ}）$_{a}$］$_{b}$は、

【化２９３】



である、実施形態２７４～３５４のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４１２．　Ｘは、Ｏである、実施形態３８２～４１１のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４１３．　Ｘは、Ｓである、実施形態３８２～４１１のいずれか１個に記載の組成物または方法。

４１４．　－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｘ$^{－}$）－が、Ａ^{ｃ}の５’－Ｏ－に結合し、リン酸結合を形成する、実施形態４１２に記載の組成物または方法。

４１５．　－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｘ$^{－}$）－が、Ａ^{ｃ}の３’－Ｏ－に結合し、リン酸結合を形成する、実施形態４１２に記載の組成物または方法。

４１６．　－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｘ$^{－}$）－が、Ａ^{ｃ}の５’－Ｏ－に結合し、ホスホロチオエート結合を形成する、実施形態４１３に記載の組成物または方法。

４１７．　－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｘ$^{－}$）－が、Ａ^{ｃ}の３’－Ｏ－に結合し、ホスホロチオエート結合を形成する、実施形態４１３に記載の組成物または方法。

４１８．　当該ホスホロチオエート結合が、キラル制御される、実施形態４１６または４１７に記載の組成物または方法。

４１９．　当該ホスホロチオエート結合が、キラル制御され、およびＳｐである、実施形態４１６または４１７に記載の組成物または方法。

４２０．　当該ホスホロチオエート結合が、キラル制御され、およびＲｐである、実施形態４１６または４１７に記載の組成物または方法。
４２１．　１）塩基配列、２）骨格結合のパターン、３）骨格キラル中心のパターン、および４）骨格リン修飾のパターンにより規定される特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの少なくとも０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９７％、または９９％が、当該特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
４２２．　１）塩基配列、２）骨格結合のパターン、３）骨格キラル中心のパターン、および４）骨格リン修飾のパターンにより規定される特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの少なくとも１０％が、当該特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
４２３．　１）塩基配列、２）骨格結合のパターン、３）骨格キラル中心のパターン、および４）骨格リン修飾のパターンにより規定される特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合のパターン、および骨格リン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの少なくとも０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９７％、または９９％が、当該特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
４２４．　１）塩基配列、２）骨格結合のパターン、３）骨格キラル中心のパターン、および４）骨格リン修飾のパターンにより規定される特定のオリゴヌクレオチド型の塩基配列、骨格結合のパターン、および骨格リン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの少なくとも１０％が、当該特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
４２５．　当該組成物が、１個以上の薬学的に許容可能な当該オリゴヌクレオチドの塩を含有する医薬組成物である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
４２６．　当該組成物が、１個以上の当該オリゴヌクレオチドのナトリウム塩を含有する医薬組成物である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
４２７．　当該組成物が、１個以上の他の治療剤をさらに含有する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物または方法。
４２８．　標的転写産物からスプライシング産物のセットを生成する方法であって、
標的転写産物を含有するスプライシング系と、前述の実施形態のうちの１個に記載のオリゴヌクレオチド組成物を、当該組成物の非存在、参照組成物の存在、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で生成されたセットとは異なるスプライシング産物のセットが生成されるために充分な条件下で、ある期間、ある量で接触させる工程を含有する、当該方法。
４２９．　前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物を対象に投与することを含む疾患を治療する方法。
４３０．　当該疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法。
４３１．　オリゴヌクレオチド組成物の特定する、および／または特徴解析を行う方法であって、
前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物を少なくとも１個提供する工程；
参照組成物と比較して、転写産物のスプライスパターンを評価する工程を含む、当該方法。

４３２．　前述の実施形態のいずれか一つに記載されるオリゴヌクレオチド、またはそれらの塩。

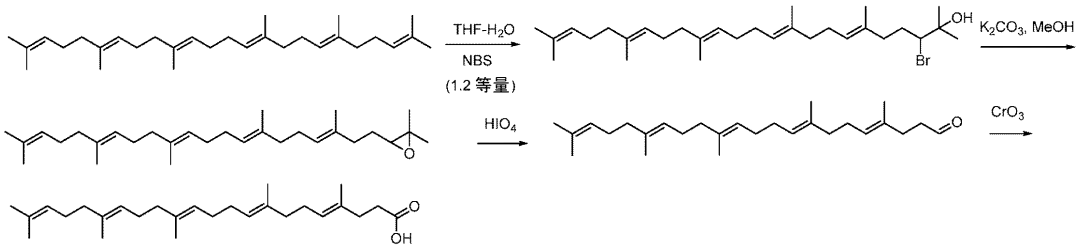
【実施例】

【１４４７】

非限定的な例を以下に提供する。当分野の当業者であれば、その他の組成物および方法も同様に、本開示に従い調製され、および実施され得ることを認識する。

実施例１。ツルビナル酸、および２－シアノエチル（（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル）ジイソプロピルホスホラミダイトの合成

【化２９４】



ツルビナル酸

【１４４８】

ツルビナル酸の合成：（４Ｅ，８Ｅ，１２Ｅ，１６Ｅ）－４，８，１３，１７，２１－ペンタメチルドコサ－４，８，１２，１６，２０－ペンタエン酸。第一の工程、２－ヒドロキシ－３－ブロモスクアレンの合成。スクアレン（３０．０３ｇ、７３．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２１０ｍＬ）溶液に、水（３５ｍＬ）を添加し、次いで、少量のＴＨＦを滴下し、アルゴン下で透明な溶液を得た。Ｎ－ブロモスクシンイミド（１５．６２ｇ、８８ｍｍｏｌ）を、０℃で少しずつ添加し、反応混合物を０℃で３０分間、および室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、ブライン（５００ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡ（１００ｍＬ×５）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをヘキサン～５０％　ＥｔＯＡｃヘキサン溶液を用いて溶出させるＩＳＣＯ（２２０ｇの金シリカゲルカートリッジ）によって精製し（生成物は、１０～２０％のＥｔＯＡｃヘキサン溶液から得た）、２－ヒドロキシ－３－ブロモスクアレン（９．９２ｇ、１９．５４ｍｍｏｌ、収率２６．７　％）を淡黄色がかった油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 5.24 - 5.05 (m, 5H), 3.98 (dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 2.35 -2.32 (m, 1H), 2.16 - 1.90 (m, 18H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.67 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.60 (bs, 15H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。MS (ESI), 551.1および553.3 (M+ HCOO)$^{-}$。

【１４４９】

第二の工程、２，２－ジメチル－３－（（３Ｅ，７Ｅ，１１Ｅ，１５Ｅ）－３，７，１２，１６，２０－ペンタメチルヘニコサ－３，７，１１，１５，１９－ペンタエン－１－イル）オキシランの合成。２－ヒドロキシ－３－ブロモスクアレン（９．７２ｇ、１９．１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３６０ｍＬ）溶液に、K_2CO_3（５．２９ｇ、３８．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２時間室温で攪拌し、ろ過し、その後減圧下で濃縮した。その後、３００ｍＬのＥｔＯＡｃを加え、ろ過し、濃縮して、無色油状物の２，３－オキシドスクアレン（８．３８ｇ、１９．６４ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 5.20 - 5.04 (m, 5H), 2.70 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.20 - 1.95 (m, 20H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3 H), 1.59 (bs, 15H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

【１４５０】

第三の工程、（４Ｅ，８Ｅ，１２Ｅ，１６Ｅ）－４，８，１３，１７，２１－ペンタメチルドコサ－４，８，１２，１６，２０－ペンタエナール（ｐｅｎｔａｅｎａｌ）の合成

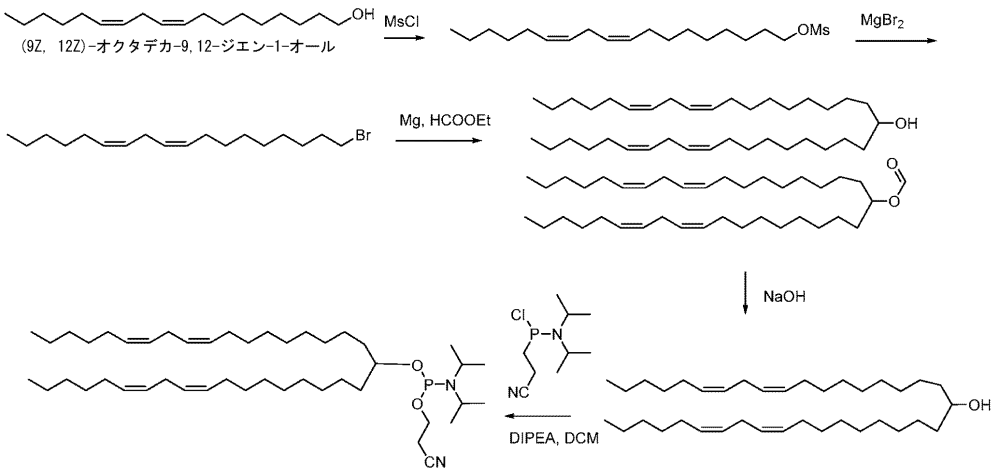
。０℃の過ヨウ素酸（７．７９ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）の水溶液（２８ｍＬ）に、２，３－オキシドスクアレン（８．１０ｇ、１８．９８ｍｍｏｌ）のジオキサン（６５ｍＬ）溶液を加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌した。水（１５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをヘキサン～１０％　ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液を用いて溶出させるＩＳＣＯ（１２０ｇの金シリカゲルカートリッジ）によって精製し（生成物は、５～７％のＥｔＯＡｃヘキサン溶液から得る）、（４Ｅ，８Ｅ，１２Ｅ，１６Ｅ）－４，８，１３，１７，２１－ペンタメチルドコサ－４，８，１２，１６，２０－ペンタエナール（５．８０ｇ、１５．０８ｍｍｏｌ、収率７９％）を無色油状物として得る。^{1}H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 9.74 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.18 - 5.04 (m, 5H), 2.50 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 16H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (bs, 12H)。

【１４５１】

第四の工程、ツルビナル酸の合成　　硫酸（８．２ｍＬ）の後に、重クロム酸ナトリウム二水和物（４．４２ｇ、１４．８２ｍｍｏｌ）をＨＰＬＣ水（８０ｍＬ）に０℃で加えた。上記のクロム酸溶液を、（４Ｚ，８Ｚ，１２Ｅ，１６Ｅ）－４，８，１３，１７，２１－ペンタメチルドコサ－４，８，１２，１６，２０－ペンタエナール（５．７０ｇ、１４．８２ｍｍｏｌ）のエチルエーテル（１１５ｍＬ）溶液に０℃で滴下して加えた。反応混合物を２時間、０℃で攪拌した。２時間後、ＴＬＣは、反応が完了したことを示した（３：１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ×４）で洗浄し、無水物上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをＤＣＭから５％ＭｅＯＨ　ＤＣＭ溶液までを用いて溶出させるＩＳＣＯ（８０ｇのシリカゲルカートリッジ）によって精製し、無色油状物としてツルビナル酸（５．００ｇ、収率８４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 5.18-5.07 (m, 5H), 2.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 16H), 1.67 (s, 3 H), 1.59 (bs, 15H); MS (ESI), 399.3 (M-H)$^-$。

実施例２。２－シアノエチル（（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル）ジイソプロピルホスホラミダイトの合成

【化２９５】



【１４５２】

２－シアノエチル（（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル）ジイソプロピルホスホラミダイトの合成。第一の工程、（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル　メタンスルホン酸塩（またはリノレイルメタンスルホン酸塩）の合成。０℃のリノレイルアルコール（２３．３１ｍｌ，７５ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１３．６０ｍｌ，９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液に、塩化メタンスルホニル（６．３９ｍｌ，８３ｍｍｏｌ）を滴

下して加えた。反応混合物を０℃で３０分間、および室温で３時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濃縮し、黄色がかった油状物としてリノレイルメタンスルホン酸塩（２６．１７ｇ、収率１００％）を得た。さらに精製を行うことなく、次の工程に直接使用する。^{1}H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) δ 5.30-5.41 (m, 4H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.74 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 16H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

【１４５３】

第二の工程、臭化リノレイルの合成。リノレイルメタンスルホン酸塩（２６ｇ、７５ｍｍｏｌ）のエーテル（８００ｍＬ）溶液に、臭化マグネシウムエチルエーテラート（５８．５ｇ、２２６ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌した。ＴＬＣは、反応が完了しなかったことを示した。追加の臭化マグネシウムエチルエーテラート（１４．５ｇ）を反応混合物に加え、その反応混合物を室温で２２時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した（９／１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）。反応混合物を濾過し、エーテル（２００ｍＬ）、ヘキサン（１００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをヘキサン～１０％ＥｔＯＡｃヘキサン溶液で溶出するＩＳＣＯ（２００ｇ金シリカゲルカートリッジ）によって精製し、無色油状物として臭化リノレイル（２２．８ｇ、６９．２ｍｍｏｌ、収率９２％）を得た。^{1}H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) δ 5.42 - 5.31 (m, 4H), 3.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.85 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 16H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【１４５４】

第三の工程、ジリノレイルメタノールの合成。ＲＢフラスコ中、Ｍｇ（０．８９７ｇ、３６．９ｍｍｏｌ）とエーテル（２０ｍＬ）の懸濁液に、臭化リノレイル（１０．０ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）のエーテル（２５ｍＬ）溶液を滴下して加えながら、水中でＲＢフラスコを冷却することにより反応物を穏やかに還流させ続けた。反応混合物を３５℃で１時間攪拌した。０℃の上述の反応混合物に、ギ酸エチル（１．０１３ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）のエーテル（３０ｍＬ）溶液を滴下して１０分間添加し、反応混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、水（３０ｍＬ）でクエンチし、溶液が均質になるまで１０％H_2SO_4（１５０ｍＬ）で処理し、層を分離させた。水層をエーテル（２００ｍＬ×２）で抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＴＨＦ（５０ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＯＨ（３０ｍＬ）に再び溶解させた。反応混合物を４０℃で５時間攪拌した。ＴＬＣは、反応が完了しなかったことを示した。１．５ｇのＮａＯＨを反応混合物に加え、反応混合物を４０℃で一晩、絶え間なく撹拌した。反応混合物をエーテルで抽出し（２ｘ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをヘキサン～１０％ＥｔＯＡｃヘキサン溶液で溶出するＩＳＣＯ（１２０ｇ金シリカゲルカートリッジ）によって精製し、無色油状物としてジリノレイルメタノール（５．１６ｇ、９．７６ｍｍｏｌ、収率７１．３％）を得た。^{1}H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) δ 5.41 -5.30 (m, 8H), 3.58 (s, 1H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.05 (q, J = 6.9 Hz, 8H), 1.49 - 1.25 (m, 40H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。

【１４５５】

第四の工程、２－シアノエチル　（（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル）ジイソプロピルホスホラミダイト室温で、ジリノレイルメタノール（２．５ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（４．１２ｍｌ，２３．６３ｍｍｏｌ）と３－（クロロ（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノ）プロパンニトリル（１．１８０ｍｌ，５．６７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物にＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を加え、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをヘキサン～５％ＴＥＡを含有する５％ＥｔＯＡｃヘ

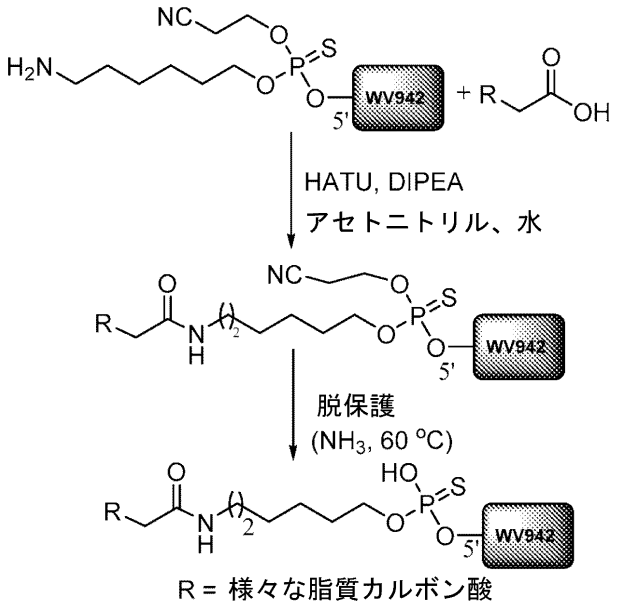
キサン溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇ金シリカゲルカートリッジ）によって精製し、２－シアノエチル（（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル）ジイソプロピルホスホラミダイト（２．９７ｇ、４．０７ｍｍｏｌ、収率８６％）を無色油状物として得た。^{1}H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) δ 5.30-5.41 (m, 8H), 3.85-3.72 (m, 3H), 3.59 (dp, J = 10.2, 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 7.1 Hz, 8H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.42 - 1.27 (m, 36H), 1.18 (dd, J = 6.8, 3.0 Hz, 12H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。^{31}P NMR (202 MHz、クロロホルム-d) δ 147.68。

実施例３。ＷＶ－９４２アミノリンカーの脂質複合体化

【１４５６】

Ｃ６－アミノ結合したＷＶ－９４２と脂質の複合体化に対する一般的経路を、以下のスキーム（スキーム１）に例示する。

【化２９６】



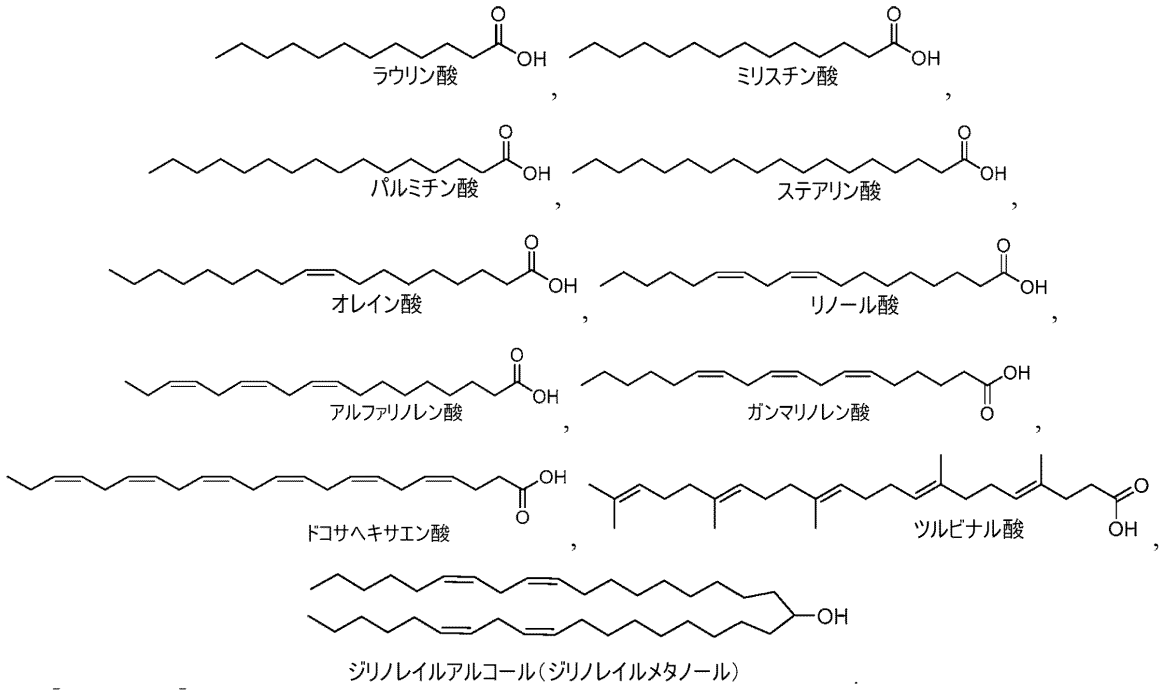
WV-942: mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU

スキーム1

【１４５７】

複合体化に使用される様々な脂質カルボン酸とアルコールの構造を以下に示す：

【化２９７】



【１４５８】

Ｃ６－アミノ結合したＷＶ－９４２と脂質の複合体化に対する一般的手順。脂質酸（ｌｉｐｉｄ　ａｃｉｄ）（５５μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５０μｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（１００μｍｏｌ）、およびＮＭＰ（５００μｌ）の混合物を、３ｍｌのプラスチックバイアル中で１０分間、室温で良く振とうさせた。この活性化酸を、ＣＰＧ（５μｍｏｌ、ＣＰＧはアミノ結合オリゴに結合される）を含有するプラスチックバイアルにピペッティングで入れた。バイアルの内容物を十分に混合し、１２時間よく振とうした。この後、上清のＮＭＰを慎重に除去した。ＣＰＧをアセトニトリル（１ｍｌｘ３）で洗浄し、スピードバキューム中で乾燥させた。水酸化アンモニウムとメチルアミン（ＡＭＡ）の１：１混合物（１ｍＬ）を加え、間欠的に振とうしながら３５℃で１時間加熱した。１時間後、ＣＰＧを小型濾過カートリッジに移し、濾過し、ＤＭＳＯ（５００μｌ×２）で洗浄し、水（１ｍＬ×３）で洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、水を使用して１０ｍＬに希釈した。この溶液を０℃に冷却し、氷酢酸を用いて溶液のｐＨが７．５に到達するまで中和した。粗生成物をＵＶ分光計、逆相ＨＰＬＣおよびＬＣ－ＭＳで分析した。粗生成物の精製は、ＲＰ－ＨＰＬＣによって行った。

【１４５９】

表５（カップリング反応に使用したＣＰＧ、脂質酸、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、およびＮＭＰの量）。

【表１４】

実験番号	CPG (5μmol)	酸 [55μmol]	HATU (50μmol) (MW=379.24)	DIPEA (MW=129) d=0.726 (100μmol)	NMP
1	70.5	ラウリル酸(MW=200.32) 11.01 mg	19 mg	18 μL	500 μL
2	70.5	ミリスチン酸(MW=228.38) 12.56 mg	19 mg	18 μL	500 μL
3	70.5	パルミチン酸 (MW= 256.26) 14.1 mg	19 mg	18 μL	500 μL
4	70.5	ステアリン酸(MW= 284.27) 15.63 mg	19 mg	18 μL	500 μL
5	70.5	オレイン酸(MW = 282.47) 15.53g	19 mg	18 μL	500 μL
6	70.5	リノレン酸(MW = 280.45) 15.4 mg	19 mg	18 μL	500 μL
7	70.5	α-リノール酸(MW=278.44) 15.3 mg	19 mg	18 μL	500 μL
8	70.5	γ-リノール酸(MW=278.44) 15.3 mg	19 mg	18 μL	500 μL
9	70.5	シス-DHA(MW=328.24) 18.05 mg	19 mg	18 μL	500 μL
10	70.5	ツルビナル酸(MW=400.36) 22 mg	19 mg	18 μL	500 μL

【１４６０】

ＨＰＬＣ精製後、各画分をＲＰ－ＨＰＬＣおよびＬＣ－ＭＳによって分析した。純粋な画分を合わせ、溶媒を真空下で除去した（スピードバキューム）。残渣を水に溶解し、Ｃ－１８カートリッジ上で脱塩した（トリエチルアンモニウムイオンをナトリウムイオンで置換した）。溶媒をスピードバキューム上で除去し、残渣を遠心フィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社のＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ－１５）で濾過し、凍結乾燥させ、分析した。

【表１５】

オリゴ（Wave番号）	複合体化された酸	総ODs	量（μmol）	量(mg)
WV2578	ラウリン酸	287	1.40	9.79
WV2579	ミリスチン酸	331	1.62	11.29
WV2580	パルミチン酸	268	1.31	9.14
WV2581	ステアリン酸	265	1.30	9.04
WV2582	オレイン酸	262	1.28	8.94
WV2583	リノール酸	120	0.59	4.09
WV2584	α-リノレン酸	285	1.39	9.72
WV2585	γ-リノレン酸	297	1.45	10.13
WV2586	シス-DHA	274	1.34	9.35
WV2587	ツルビナル酸	186	0.91	6.35
WV2588	ジリノレイル*	345	1.69	11.77

＊固形支持体上で合成された。

実施例４。脂質と複合体化されたオリゴヌクレオチドのｉｎ　ｖｉｔｒｏの有効性

【１４６１】

細胞処置およびＲＮＡ抽出

【１４６２】

（欠失エクソン４８～５０）、ＤＬ　５８９．２（エクソン５１～５５の欠失）を有する患者由来の初代ヒト筋芽細胞を、マトリゲル（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）で前もってコーティングされた１２ウェルプレート内に、筋細胞増殖培地（ＰｒｏｍｏＣｅｌｌ　ＧｍｂＨ社、ハイデルベルグ、ドイツ）中、１ウェル当たり６０ｘ１０^{3}細胞の密度、３７℃、５％CO_2で播種した。翌日、増殖培地を、図１および表１に示される、１０μＭオリゴを含有する、５％ウマ血清を補充した筋分化培地と置き換えた。

【１４６３】

ドリサペルセンと同一のオリゴヌクレオチドは、以下の配列を有する：５’－　ｍＵ＊ｍＣ＊ｍＡ＊ｍＡ＊ｍＧ＊ｍＧ＊ｍＡ＊ｍＡ＊ｍＧ＊ｍＡ＊ｍＵ＊ｍＧ＊ｍＧ＊ｍＣ＊ｍＡ＊ｍＵ＊ｍＵ　＊ｍＵ＊ｍＣ＊ｍＵ　－３’、式中、＊は、立体不規則的ホスホロチオエートを示し、ｍは、２’－ＯＭｅを示す。ＷＶ－９４２は、表１に示されるように、オリゴヌクレオチドの５’末端上で脂質と複合体化された。

表５。生物活性剤のオリゴヌクレオチドＷＶ－９４２と複合体化された脂質。

【表１６】

オリゴヌクレオチド	複合体化された酸
WV-942	-
WV-2578	ラウリン酸
WV-2579	ミリスチン酸
WV-2580	パルミチン酸
WV-2581	ステアリン酸
WV-2582	オレイン酸
WV-2583	リノール酸
WV-2584	アルファ－リノレン酸
WV-2585	ガンマ－リノレン酸
WV-2586	シス-DHA
WV-2587	ツルビナル酸
WV-2588	ジリノレイル

【１４６４】

細胞を４日間、分化させた。次いで、分化培地を各ウェルから取り出し、５００μｌのＴｒｉｚｏｌと置き換えた。総ＲＮＡを、３００μｌのフェノール／クロロホルムで抽出し、２５０ｕｌのイソプロパノールで沈殿させ、８００μｌの７５％エタノールで洗浄し、最後に５０μｌのＲＮａｓｅを含まない水に溶解させた。

【１４６５】

ＤＭＤスキップのためのネスティドＰＣＲ（ｎｅｓｔｅｄ　ＰＣＲ）とタックマン（Ｔａｑｍａｎ）アッセイの手順

【１４６６】

総細胞ＲＮＡは最初に、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社のＨｉｇｈ－Ｃａｐａｃｉｔｙ　ＲＮＡ－ｔｏ－ｃＤＮＡ（商標）キットをベンダーにより提供されたプロトコールに従い使用して、ｃＤＮＡへと逆転写した。

【１４６７】

ネスティドＰＣＲのために、得られたｃＤＮＡは、ネスティドＰＣＲ用の２セットのプライマーを使用して順次増幅させた。ＰＣＲ産物を検証し、アガロースゲル上で可視化した。

【１４６８】

タックマンアッセイのために、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社のＴａｑＭａｎ（登録商標）ＰｒｅＡｍｐ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｍｉｘを提供されたプロトコー

ルに従い使用して、ｃＤＮＡ中のスキップされた転写産物とスキップされなかった転写産物を１４サイクルで前増幅させた。増幅で順は、９５℃で１０分間、その後、９５℃を１５秒と６０℃を４分で１４サイクルである。前増幅されたｃＤＮＡをその後、ＬｉｇｈｔＣｙｃｌｅｒシステム上で４０サイクルで分析した（９５℃で１０分間、その後、９５℃を１５秒と６０℃を１分で４０サイクル）。反応物は、５μｌの前増幅させたｃＤＮＡ、０．５μｌのスキップされた、またはスキップされなかったタックマンアッセイ、および０．５μｌの内因性対照用のタックマンアッセイ、４μｌの水、および１０μｌのタックマンユニバーサルＰＣＲマスターミックスを総量２０μｌで含有した。ＬｉｇｈｔＣｙｃｌｅｒプログラムを使用してデータを解析し、Ｃｔ値を算出した。内在性対照には、ＧＡＰＤＨ、ならびにたとえばＭｙｏＤ、デスミン、ミオゲニン、ユートロフィン、ミオシン重鎖およびＤＭＤ自体などの筋分化マーカーを含む。

カスタムのタックマンＭＧＢプローブとプライマーは、以下の配列を使用してＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社により合成された：

スキップされていない（エクソン５１）

フォワード：ＧＴＧＡＴＧＧＴＧＧＧＴＧＡＣＣＴＴＧＡＧ

リバース：ＴＴＴＧＧＧＣＡＧＣＧＧＴＡＡＴＧＡＧ

プローブ：ＣＡＡＧＣＡＧＡＡＧＧＣＡＡＣＡＡ

スキップされた（エクソン５１）

フォワード：ＴＧＡＡＡＡＴＡＡＧＣＴＣＡＡＧＣＡＧＡＣＡＡＡＴＣ

リバース：ＧＡＣＧＣＣＴＣＴＧＴＴＣＣＡＡＡＴＣＣ

プローブ：ＣＡＧＴＧＧＡＴＡＡＡＧＧＣＡＡＣＡ

結果を図１に示す。

実施例５。生物活性剤と、脂質を含有する組成物のｉｎ　ｖｉｖｏ送達

【１４６９】

ｉｎ　ｖｉｖｏオリゴ処置

【１４７０】

５週齢のｍｄｘマウスに、１日目、１０ｍｇ／ｍｌの濃度、５ｍｇ／ｋｇで皮下投与した。４日目、全ての動物に、最終血液採取および組織採取の両方を行った。血漿をポリプロピレンチューブに分注し、－７０℃で保存した。組織採取に関しては、全ての動物をCO_2窒息により安楽死させ、ＰＢＳを使用してかん流した。以下の組織も採取した：肝臓、腎臓、脾臓、心臓、横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋および三頭筋。組織を（液体窒素中で）急速冷凍し、－７０℃で保存した。

【１４７１】

手順：

【１４７２】

対照の非複合体化ＡＳＯ　ＷＶ－９４２、または７種の異なる脂質と複合体化されたＷＶ－９４２（ＷＶ－２５８８、－２５８１、－２５８２、－２５８４、－２５８５、－２５８６、－２５８７）のｉｎ　ｖｉｖｏ生体分布は、５週齢のＣ５７ＢＬ／１０ＳｃＳｎ－Ｄｍｄ^{mdx}／Ｊのオスマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ社、ストック番号００１８０１）に単回皮下投与した後に検証した。試験デザインを表１に記載する。

【１４７３】

馴化期間中と研究期間中、動物は、ポリカーボネートケージにおいて１ケージ当たり２匹で、１８℃～２６℃、３０％～７０％の湿度で飼育した。飼育ケージには、ＢｅｔａＣｈｉｐ（登録商標）とＥｎｖｉｒｏ－Ｄｒｉの接触寝具を備えた。標準食と水を自由に与えた。

【１４７４】

本試験は、Ｆｉｎａｌ　Ｒｕｌｅｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｎｉｍａｌ　Ｗｅｌｆａｒｅ　Ａｃｔ　ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ（Ｃｏｄｅ　ｏｆ　Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ，Ｔｉｔｌｅ　９）、ｔｈｅ　Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ　Ｐｏｌｉｃｙ　ｏｎ　Ｈｕｍａｎｅ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔ

ｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓ ｆｒｏｍ ｔｈｅ Ｏｆｆｉｃｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｗｅｌｆａｒｅ、およびｔｈｅ Ｇｕｉｄｅ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓ ｆｒｏｍ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌのすべての適用項に適合した。本試験での動物の世話または使用を含むプロトコールおよび任意の改正または手順は、当該て順の開始前に、Ｔｅｓｔｉｎｇ Ｆａｃｉｌｉｔｙ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅによるレビューと承認を得た。

表６。試験デザイン。

【表１７】

群	被験物質	投与量、mg/kg	投与経路/投与日	動物数(オス)	被験物質の濃度、mg/ml	投与量、ml/kg	終了日
1	PBS	-	SC、１日目	3	0	5	３日目
2	WV-942	50	SC、１日目	3	10	5	３日目
3	WV-2588	50	SC、１日目	3	10	5	３日目
4	WV-2581	50	SC、１日目	3	10	5	３日目
5	WV-2582	50	SC、１日目	3	10	5	３日目
6	WV-2584	50	SC、１日目	3	10	5	３日目
7	WV-2585	50	SC、１日目	3	10	5	３日目
8	WV-2586	50	SC、１日目	3	10	5	３日目
9	WV-2587	50	SC、１日目	3	10	5	３日目

【１４７５】

動物は、１日目の皮下注射後４８時間（±１時間）で、CO_2窒息により安楽死させた。ＰＢＳを使用して全ての動物をかん流した。以下の採取された組織（肝臓、腎臓２個、脾臓、心臓、横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋および三頭筋）をＰＢＳで簡単にリンスし、穏やかに拭き取って乾燥させ、ポリプロピレンチューブ中で急速凍結（液体窒素）し、さらなる分析のために処理するまでは－７０℃で保存した。

【１４７６】

オリゴの定量

【１４７７】

簡潔に述べると、各マウス組織の重量を計測し、組織溶解緩衝液中で溶解させた。

【１４７８】

ＡＳＯ検出のためのハイブリダイゼーションアッセイ：サンドイッチ

【１４７９】

方法：

【１４８０】

プローブ：

【１４８１】

捕捉プローブ：／５ＡｍＭＣ１２／Ａ＋ＧＡ＋ＡＡ＋ＴＧ＋ＣＣ＋Ａ

【１４８２】

検出プローブ：Ｔ＋ＣＴ＋ＴＣ＋ＣＴ＋ＴＧ＋Ａ／３Ｂｉｏ／

【１４８３】

プレート：

【１４８４】

Ｐｉｅｒｃｅ（登録商標）アミン結合、無水マレイン酸９６ウェルプレートを、２．５％　ＮａＨＣＯ３中で希釈した捕捉プローブ５００ｎＭを用いて、３７℃で少なくとも１時間（または４℃一晩）、コーティングする。ＰＢＳＴ（１ｘＰＢＳ＋０．１％ＴＷｅｅｎ－２０）で洗浄した後、５％無脂肪乳／ＰＢＳＴ中、３７℃で１時間超、ブロッキングする。

【１４８５】

組織サンプル調製

【１４８６】

組織片を重量計測し、４体積の溶解緩衝液を組織に加え、組織溶解緩衝液（ＩＧＥＰＡＬ　０．５％、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＥＤＴＡ、１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８、プロテアーゼＫ　３００ｕｇ／ｍｌ）中、０．２ｇ組織／ｍｌとした。ホモジネートはＢｕｌｌｅｔ　Ｂｌｅｎｄｅｒ（ＮｅｘｔＡｄｖａｎｃｅ社）によって作成された。

【１４８７】

標準曲線：

【１４８８】

１０～５０ｕｇ／ｍｌで、未処置ブランク組織ホモジネート（マトリクス）へ被験物質を希釈する（５０～２５０ｕｇ／ｇ組織）。８点のマトリックスを用いて標準物質を１：１にさらに連続希釈して一連の標準曲線を形成した。

【１４８９】

ハイブリッドＥＬＩＳＡ：

【１４９０】

標準曲線サンプル、処置した組織ホモジネートを、ハイブリダイゼーション緩衝液（４Ｍグアニジン、０．３３％　Ｎ－ラウリルサルコシン、２５ｍＭ　クエン酸ナトリウム、１０ｍＭ　ＤＴＴ）を用いて１００～５００倍希釈する。２０μＬの希釈組織サンプルを、ＰＢＳＴで３３３ｎＭに希釈した検出プローブ１８０μＬと混合した。サンプルを以下の条件で変性させた：６５℃、１０分；９５℃、１５分；４℃で持続　変性サンプルを、コーティングした９６ウェルに５０ｕｌ／ウェルで加える。４℃で一晩インキュベートする。プレートをＰＢＳＴで３回洗浄する。ＰＢＳＴで１：２０００に希釈したストレプトアビジン－ＡＰを加える。室温で１時間インキュベートする。プレートを、分子デバイスプレート洗浄機上で、ＰＢＳＴを用いて５回×２サイクル洗浄する。１００ｕｌ／ウェルでＡｔｔｏＰｈｏｓ基質を添加する。１０分間インキュベートし、蛍光チャネル：Ｅｘ４３５ｎｍ、Ｅｍ５５５ｎｍにて、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅ　Ｍ５でプレートを読み取る。２０分でもう１度読み取る。ＡＳＯ濃度は、線形曲線フィッティングまたは４パラメータ曲線フィッティングのいずれかを使用して、標準曲線に対して算出される。

【１４９１】

プロトコール例を図８に示す。

実施例６。ＴＬＲ９アゴニストおよびアンタゴニスト活性を測定するためのアッセイ例。

【１４９２】

様々なアッセイを利用して、本開示によって提供される組成物のＴＬＲ９活性を評価することができる。ヒトＴＬＲ９レポートアッセイの一例では、ヒトＴＬＲ９遺伝子およびＮＦ－ｋＢ誘導性分泌胚性アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）を安定に過剰発現するＨＥＫ－Ｂｌｕｅ（商標）ＴＬＲ９細胞を、Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ社（サンディエゴ、ＣＡ、ＵＳＡ）から入手した。示される濃度のオリゴヌクレオチドを、水溶液中、最終体積２０ｍＬで、９６ウェルプレートへと播種した。$4x10^4$　ＨＥＫ－Ｂｌｕｅ　ＴＬＲ９細胞を、ＳＥＡＰ検出培地中、１８０ｍＬの体積で各ウェルに添加した。ある実験では、種々の濃度のＴＬＲ９アゴニスト（例えば、オリゴヌクレオチドＯＤＮ２００６）の存在下

または非存在下でオリゴヌクレオチドを添加し、培養を１６時間続けた。処理の終了時に、ＯＤを６５５ｎＭで測定した。結果は、リン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ）で処理された細胞に対する、ＮＦ－κＢ活性化の倍数変化として表される。

実施例７。提供される化合物および組成物のｉｎ　ｖｉｖｏ送達の例

【１４９３】

ｉｎ　ｖｉｖｏオリゴヌクレオチド処置の例：５週齢のｍｄｘマウスに、１日目、１０ｍｇ／ｍｌの濃度、５ｍｇ／ｋｇで静脈内投与または皮下投与した。４日目（または所望の他の日）に、全ての動物に最終血液最終と組織採取の両方を行った。血漿をポリプロピレンチューブに分注し、－７０℃で保存した。組織採取に関しては、全ての動物をCO_2窒息により安楽死させ、ＰＢＳを使用してかん流した。以下の組織も採取した：肝臓、腎臓、脾臓、心臓、横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋および三頭筋。組織を（液体窒素中で）急速冷凍し、－７０℃で保存した。

【１４９４】

手順例：対照のオリゴヌクレオチドＷＶ－９４２、および検証されるオリゴヌクレオチド（たとえば、ＷＶ－２５８８、ＷＶ－２５８１、ＷＶ－２５８２、ＷＶ－２５８４、ＷＶ－２５８５、ＷＶ－２５８６、ＷＶ－２５８７）のｉｎ　ｖｉｖｏ生体分布は、５週齢のＣ５７ＢＬ／１０ＳｃＳｎ－Ｄｍｄ^{mdx}／Ｊのオスマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ社、ストック番号００１８０１）に単回皮下投与した後に検証した。馴化期間中と研究期間中、動物は、ポリカーボネートケージにおいて１ケージ当たり２匹で、１８℃～２６℃、３０％～７０％の湿度で飼育した。飼育ケージには、Ｂｅｔａ　Ｃｈｉｐ（登録商標）とＥｎｖｉｒｏ－Ｄｒｉの接触寝具を備えた。標準食と水を自由に与えた。本試験は、Ｆｉｎａｌ　Ｒｕｌｅｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｎｉｍａｌ　Ｗｅｌｆａｒｅ　Ａｃｔ　ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ（Ｃｏｄｅ　ｏｆ　Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ，Ｔｉｔｌｅ　９）、ｔｈｅ　Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ　Ｐｏｌｉｃｙ　ｏｎ　Ｈｕｍａｎｅ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｎｉｍａｌｓ　ｆｒｏｍ　ｔｈｅ　Ｏｆｆｉｃｅ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｎｉｍａｌ　Ｗｅｌｆａｒｅ、およびｔｈｅ　Ｇｕｉｄｅ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｎｉｍａｌｓ　ｆｒｏｍ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｏｕｎｃｉｌのすべての適用項に適合した。本試験での動物の世話または使用を含むプロトコールおよび任意の改正または手順は、当該て順の開始前に、Ｔｅｓｔｉｎｇ　Ｆａｃｉｌｉｔｙ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅによるレビューと承認を得た。

【１４９５】

動物は、１日目の皮下注射後４８時間（＋１時間）で、CO_2窒息により安楽死させた。ＰＢＳを使用して全ての動物をかん流した。以下の採取された組織（肝臓、腎臓２個、脾臓、心臓、横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋および三頭筋）をＰＢＳで簡単にリンスし、穏やかに拭き取って乾燥させ、ポリプロピレンチューブ中で急速凍結（液体N_2）し、さらなる分析のために処理するまでは－７０℃で保存した。

【１４９６】

オリゴヌクレオチド定量：簡潔に述べると、各マウス組織の重量を計測し、組織溶解緩衝液中で溶解させた。

【１４９７】

ＡＳＯ検出のためのハイブリダイゼーションアッセイ：サンドイッチ

【１４９８】

方法：

【１４９９】

プローブ：捕捉プローブ：／５ＡｍＭＣ１２／Ａ＋ＧＡ＋ＡＡ＋ＴＧ＋ＣＣ＋Ａ；検出プローブ：Ｔ＋ＣＴ＋ＴＣ＋ＣＴ＋ＴＧ＋Ａ／３Ｂｉｏ／

【１５００】

プレート：Ｐｉｅｒｃｅ（登録商標）アミン結合、無水マレイン酸９６ウェルプレートを、２．５％　ＮａＨＣＯ$_3$中で希釈した捕捉プローブ５００ｎＭを用いて、３７℃で少なくとも１時間（または４℃一晩）、コーティングする。ＰＢＳＴ（１ｘＰＢＳ＋０．１％ＴＷｅｅｎ－２０）で洗浄した後、５％無脂肪乳／ＰＢＳＴ中、３７℃で１時間超、ブロッキングする。

【１５０１】

組織サンプル調製：組織片を重量計測し、４体積の溶解緩衝液を組織に加え、組織溶解緩衝液（ＩＧＥＰＡＬ　０．５％、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＥＤＴＡ、１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８、プロテアーゼＫ　３００μｇ／ｍＬ）中、０．２ｇ組織／ｍＬとした。ホモジネートはＢｕｌｌｅｔ　Ｂｌｅｎｄｅｒ（ＮｅｘｔＡｄｖａｎｃｅ社）によって作成された。

【１５０２】

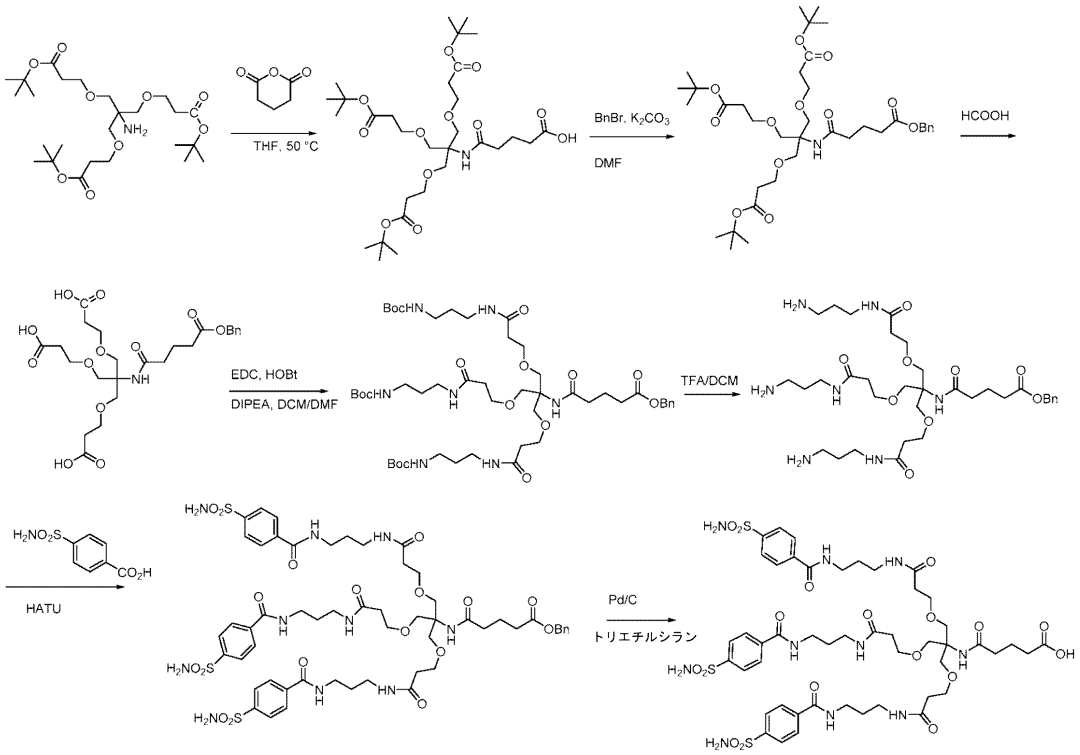
標準曲線：１０～５０μｇ／ｍＬで、未処置ブランク組織ホモジネート（マトリクス）へ被験物質を希釈する（５０～２５０μｇ／ｇ組織）。８点のマトリックスを用いて標準物質を１：１にさらに連続希釈して一連の標準曲線を形成した。

【１５０３】

ハイブリッドＥＬＩＳＡ：標準曲線サンプル、処置した組織ホモジネートを、ハイブリダイゼーション緩衝液（４Ｍグアニジン、０．３３％　Ｎ－ラウリルサルコシン、２５ｍＭ　クエン酸ナトリウム、１０ｍＭ　ＤＴＴ）を用いて１００～５００倍希釈する。２０μＬの希釈組織サンプルを、ＰＢＳＴで３３３ｎＭに希釈した検出プローブ１８０μＬと混合した。サンプルを以下の条件で変性させた：６５℃、１０分；９５℃、１５分；４℃で持続。変性サンプルを、コーティングした９６ウェルに５０μＬ／ウェルで加える。４℃で一晩インキュベートする。プレートをＰＢＳＴで３回洗浄する。ＰＢＳＴで１：２０００に希釈したストレプトアビジン－ＡＰを加える。室温で１時間インキュベートする。プレートを、分子デバイスプレート洗浄機上で、ＰＢＳＴを用いて５回×２サイクル洗浄する。１００ｕｌ／ウェルでＡｔｔｏＰｈｏｓ基質を添加する。１０分間インキュベートし、蛍光チャネル：Ｅｘ４３５ｎｍ、Ｅｍ５５５ｎｍにて、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅ　Ｍ５でプレートを読み取る。　２０分でもう１度読み取る。オリゴヌクレオチド濃度は、線形曲線フィッティングまたは４パラメータ曲線フィッティングのいずれかを使用して、標準曲線に対して算出される。

【１５０４】

実施例の試験結果は、たとえば図３１Ａ～３１Ｄに示され、脂質部分を含有する提供されるオリゴヌクレオチドは、特性（たとえば分布、代謝など）が改善されたことを示す。実施例８。１，７，１４－トリオキソ－１２，１２－ビス（（３－オキソ－３－（（３－（４－スルファモイルベンズアミド）プロピル）アミノ）プロポキシ）メチル）－１－（４－スルファモイルフェニル）－１０－オキサ－２，６，１３－トリアザオクタデカン－１８－酸の合成例。



【１５０５】

工程１：３，３’－（（２－アミノ－２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４．０ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）と、ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２，６（３Ｈ）－ジオン（０．９０３ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液を、３時間、５０℃で攪拌し、室温で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望される産物を示した。溶媒を蒸発させ、５－（（９－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－２，２，１６，１６－テトラメチル－４，１４－ジオキソ－３，７，１１，１５－テトラオキサヘプタデカン－９－イル）アミノ）－５－オキソペンタン酸を得て、それを精製することなく次の工程に直接使用した。

【１５０６】

工程２：５－（（９－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－２，２，１６，１６－テトラメチル－４，１４－ジオキソ－３，７，１１，１５－テトラオキサヘプタデカン－９－イル）アミノ）－５－オキソペンタン酸（４．９０ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）と（ブロモメチル）ベンゼン（１．６２３ｇ、９．４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液に、無水K_2CO_3（３．２７ｇ、２３．７３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で４時間、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これを１０％ＥｔＯＡｃヘキサン溶液～５０％ＥｔＯＡｃヘキサン溶液で溶出させるＩＳＣＯによって精製し、３，３’－（（２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタンアミド）－２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．４３ｇ、７．６５ｍｍｏｌ、収率９７％）を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 12H), 2.50 - 2.38 (m, 8H), 2.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.95 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 27H); MS (ESI), 710.5 (M+H)+。

【１５０７】

工程３：３，３’－（（２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタンアミド）－２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）プロパン－１

，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．４３ｇ、７．６５ｍｍｏｌ）のギ酸（５０ｍＬ）溶液を、室温で４８時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了しなかったことを示した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をギ酸（５０ｍＬ）に再溶解させ、室温で６時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で蒸発させ、減圧下でトルエン（３Ｘ）と共に蒸発させ、真空で乾燥させ、３，３’－（（２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタンアミド）－２－（（２－カルボキシエトキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸（４．２２ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、収率１００％）を白色固形物として得た。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 3H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.55 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.40 (t, J = 6.3 Hz, 6H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (p, J = 7.4 Hz, 2H); MS (ESI), 542.3 $(M+H)^+$。

【１５０８】

工程４：０℃の３，３’－（（２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタンアミド）－２－（（２－カルボキシエトキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸（４．１０ｇ、７．５７ｍｍｏｌ）とＨＯＢｔ（４．６０ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）とＤＭＦ（１５ｍＬ）の溶液に、（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．９４ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）、ＥＤＡＣ　ＨＣｌ塩（６．５３ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０．５５ｍＬ、６０．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１５分間、および室温で２０時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了しなかったことを示した。ＥＤＡＣ　ＨＣｌ塩（２．０ｇ）と（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ）を反応混合物に加えた。反応混合物を室温で４時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ　（３００　ｍＬ）に溶解し、水（１ｘ）、飽和炭酸水素ナトリウム（２ｘ）、１０％クエン酸（２ｘ）および水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを、ＤＣＭ～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（８０ｇ金カートリッジ）によって精製し、１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザヘニコサン－２１－酸ベンジル５（６．９９ｇ、６．９２ｍｍｏｌ、収率９１％）を白色固形物として得た。^{1}H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) δ 7.35 (t, J = 4.7 Hz, 5H), 6.89 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 12H), 3.29 (q, J = 6.2 Hz, 6H), 3.14 (q, J = 6.5 Hz, 6H), 2.43 (dt, J = 27.0, 6.7 Hz, 8H), 2.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 6H), 1.43 (d, J = 5.8 Hz, 27H); MS (ESI): 1011.5 (M+H)+。

【１５０９】

工程５：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザヘニコサン－２１－酸ベンジル（１．８４ｇ、１．８２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（４０ｍＬ）に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（７．０２ｍＬ，９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、５－（（１，１９－ジアミノ－１０－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１０－イル）アミノ）－５－オキソ吉草酸ベンジルを無色油状物として得た。MS (ESI), 710.6 $(M+H)^+$。

【１５１０】

工程６：４－スルファモイル安息香酸（１．４６６ｇ、７．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（４０ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（２．７７ｇ、７．２８ｍｍｏｌ）を加え、次いで５－（（１，１９－ジアミノ－１０－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１０－イル）アミノ）－５－オキソ吉草酸ベンジル（１．２９３ｇ、１．８２１

ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４．０ｍＬ）溶液を加えた。混合物を室温で５時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＤＣＭ～５０％　ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇ、金カラム）で精製し、１，７，１４－トリオキソ－１２，１２－ビス（（３－オキソ－３－（（３－（４－スルファモイルベンズアミド）プロピル）アミノ）－プロポキシ）メチル）－１－（４－スルファモイルフェニル）－１０－オキサ－２，６，１３－トリアザオクタデカン－１８－酸ベンジル（０．３６ｇ、０．２８６ｍｍｏｌ、収率１６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.96 - 7.81 (m, 15H), 7.44 (s, 6H), 7.35 - 7.23 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 3.48 (s, 6 H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 6H), 3.06 (q, J = 6.6 Hz, 6H),, 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.69-1.57 (m, 8H)。

【１５１１】

工程７：Ａｒでフラッシュした丸底フラスコに、１０％Ｐｄ／Ｃ（８０ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）とＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）を加えた。１，７，１４－トリオキソ－１２，１２－ビス（（３－オキソ－３－（（３－（４－スルファモイルベンズアミド）プロピル）アミノ）－プロポキシ）メチル）－１－（４－スルファモイルフェニル）－１０－オキサ－２，６，１３－トリアザオクタデカン－１８－酸ベンジル（３６０ｍｇ）のメタノール（１５ｍＬ）溶液を加え、次いでジエチル（メチル）シラン（０．５８５ｇ、５．７２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。混合物を室温で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、セライトで濾過し、２０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液で洗浄し、減圧下で濃縮して、１，７，１４－トリオキソ－１２，１２－ビス（（３－オキソ－３－（（３－（４－スルファモイルベンズアミド）プロピル）－アミノ）プロポキシ）メチル）－１－（４－スルファモイルフェニル）－１０－オキサ－２，６，１３－トリアザオクタデカン－１８－酸（３６０ｍｇ、収率１００％）を白色固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.94 - 7.81 (m, 15H), 7.44 (s, 6H), 7.04 (s, 1H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 3.48 (s, 6 H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 6H), 3.06 (q, J = 6.6 Hz, 6H),, 2.24 (t, J = 6.4 Hz, 6H), 2.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.66-1.57 (m, 8H); MS (ESI), 1170.4 $(M+H)^{+}$。

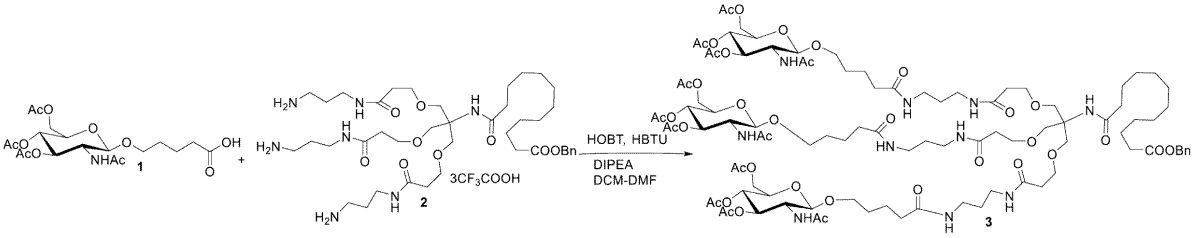
実施例９。Ｍｏｄ０３０－Ｍｏｄ０３３に対するアミダイトの合成例。

【１５１２】

ラウリルアルコール（５．２ｇ、２８ｍｍｏｌ）のドライＤＣＭ　６０ｍＬの溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で、ＤＩＰＥＡ（１８ｇ、１４０ｍｍｏｌ）を加え、５分間攪拌した。この溶液に、２－シアノエチル　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（７．９ｇ、３３．５ｍｍｏｌ）を滴下して加え、４時間攪拌した。反応混合物から溶媒を減圧下で蒸発させ、３００ｍＬの酢酸エチルで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、ＩＳＣＯを使用したシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（８０ｇの正規のシリカ、５％トリエチルアミンを含有するヘキサン中、０～３０％酢酸エチル）により、生成物を得た。得られた生成物の重量：３．８ｇ（３５％）。^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ 3.88-3.76 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 18H), 1.19-1.17 (m, 12H), 0.87 (t, 3H)。^{31}P NMR (202.4 MHz; $CDCl_3$): δ 147.2 (s)。Ｍｏｄ０３１、Ｍｏｄ０３２およびＭｏｄ０３３に対するアミダイトも、同じ手順を使用して調製した。これらのアミダイドを、合成サイクルにおいて最後のアミダイトとして使用して、Ｍｏｄ０３０～Ｍｏｄ０３３を含むオリゴヌクレオチドを調製した。

実施例１０。Ｍｏｄ０２４に対する酸の調製例。

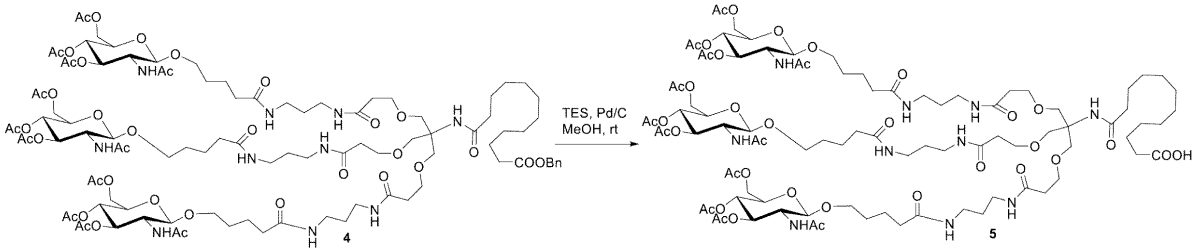
【化２９８】



【１５１３】

ＧｌｕｃＮＡｃ酸１（ＷＯ２０１４／０２５８０５Ａ１）（１．８８ｇ、４．２ｍｍｏｌ）とＨＯＢＴ（０．７３ｇ、５．４ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、室温で１０分間、無水ＤＭＦ－ＤＣＭ混合物（１１＋１５ｍＬ）中で攪拌した。１０℃でＨＢＴＵ（２．０５ｇ、５．４ｍｍｏｌ）を加え、次いでＤＩＰＥＡ（２．１７ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液にトリアミン塩２（ＷＯ２０１４／０２５８０５Ａ１）（１．３８ｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶解させた。この溶液に飽和塩化アンモニウム、飽和塩化ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウムおよび水（１：１：１：１）の混合物１００ｍｌを加えた。酢酸エチル層は当初、濁っていた。十分に振とうした後、層が分離した。水層を、酢酸エチルで抽出した（ｘ２）。有機画分を１つにまとめ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去し、４９０ｍｇの粗生成物を得た。この生成物をＩＳＣＯ装置上でＣＣにより精製した。溶出液は、ＤＣＭ－メタノール（０～２０％メタノールのＤＣＭ溶液）であった。得られた生成物の量は、１．２６ｇ（５０％）であった。LC-MS (+モード）：1768 (M- 1GlucNAc)、1438 (M-2 GlucNAc)、1108 (M-3 GlucNAc)、1049 (M/2 +1)。

【化２９９】



【１５１４】

ベンジルエステル４（０．２５ｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）のドライメタノール７ｍＬ溶液に、アルゴン雰囲気下、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）を加え、次いで１．５ｍＬ（９．４ｍｍｏｌ）のトリエチルシラン（ＴＥＳ）を滴下して加えた。激しい反応が起こり、ＲＭを３時間撹拌した。生成物のＬＣ－ＭＳ分析は、反応の終了を示している。ＲＭをセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をエーテル－メタノール（３：１）混合物で粉砕し（Ｘ３）、減圧下で乾燥させた。この生成物５をさらに精製することなくオリゴヌクレオチド鎖との複合体化に使用した。複合体化後、例えばＭｏｄ０２４を組み込むためのオリゴヌクレオチドの切断および／または脱保護の間などで、ヒドロキシル基を脱保護した。望ましい場合、多くのプロトコルを利用して、５のヒドロキシル基を脱保護し、脱保護したヒドロキシル基を有する酸を得ることができる。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D6): δ 7.90 (3H, d, J=10 Hz), 7.80 (t, 3H), 7.70 (t, 3H), 5.03 (t, 3H), 4.77 (t, 3H), 4.54 (3H, d, J=10 Hz), 4.14 (3H, dd, J_1=9 Hz, J_2=5Hz), 3.97-3.93 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 6H), 3.51-3.47 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.31(d, 3H, J=9Hz), 2.98 (m, 12H), 2.23 (t, 3H), 2.13 (t, 3H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.97(s, 9H), 1.92(s, 9H), 1.86(s, 9H), 1.71(s, 9H), 1.49-1.32 (m, 22H), 1.18 (brs, 12H)。Ｍｏｄ０２６も、同様の戦略を使用して組み込んだ。

実施例１１。複合体化のための手順例－アミノ基を有するオリゴヌクレオチドの調製

【１５１５】

当分野の通常の技能を有する当業者には理解されるように、たとえばリンカー、方法、官能基などの様々な技術を利用して、脂質部分および／または標的化構成要素を含有するオリゴヌクレオチドをはじめとする、本開示によって提供されるオリゴヌクレオチドを調製することができる。以下は、種々な部分、例えば、脂質部分、標的化構成要素などを組み込むためのアミノ基を有するオリゴヌクレオチドの調製の手順例である。当分野の当業者であれば、本開示に従う、当分野において広く公知であり使用される方法および試薬などをはじめとする様々な技術を使用して、その他の型の生物活性剤、たとえば低分子、ペプチド、タンパク質などと脂質を複合体化することができることを理解する。

【１５１６】

「支持体上」での複合体化戦略

【１５１７】

「支持体上」の複合体化のための５’－アミノ修飾されたオリゴヌクレオチドの調製は、ＭＭＴ－アミノ　Ｃ６　ＣＥホスホラミダイト（ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、カタログ番号ＣＬＰ－１５６３またはＧｌｅｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ社、カタログ番号１０－１９０６）を使用して実施され、これを最後のホスホラミダイトとして加え、オリゴヌクレオチド合成化学を使用して固形支持体上でオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨにカップリングさせた。カップリング後、望ましい場合には、オリゴヌクレオチド合成化学に応じて例えば、ｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（例えば、２０：８０のデカン／ジクロロメタン中、１．１Ｍ）、$Ｉ_2$（例えば、ピリジン／水中、ＴＨＦ／ピリジン／水中など）などを使用して、新たに生成された結合を任意で参加させ、ホスホジエステル結合を生じさせた。ホスホロチオエート結合が望ましい場合、硫化のためにＰｏｌｙＯｒｇ　Ｓｕｌｆａ（例えばアセトニトリル中、０．１Ｍ）またはＤＤＴＴ（たとえば、ピリジン中、０．１Ｍ）を使用した。次いで、黄色がもはや観察されなくなるまで、オリゴヌクレオチドを脱保護試薬（たとえばジクロロメタン中、３％トリクロロ酢酸、トルエン中、３％ジクロロ酢酸など）とともに支持体上に置きながら、ＭＭＴ保護基を除去した。次いで様々な化合物、たとえば脂肪酸、糖　酸などをカップリングさせ、任意でその後、支持体からの切断、脱保護、および／または精製を行った。

【１５１８】

「溶液中」での複合体化戦略

【１５１９】

「溶液中」での複合体化戦略のための５’－アミノ修飾されたオリゴヌクレオチドの調製は、ＴＦＡ－アミノ　Ｃ６　ＣＥＤホスホラミダイト（ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、カタログ番号ＣＬＰ－１５５３またはＧｌｅｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ社、カタログ番号１０－１９１６）を使用して実施され、これを最後のホスホラミダイトとして加え、オリゴヌクレオチド合成化学を使用して固形支持体上でオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨにカップリングさせた。カップリング後、望ましい場合には、オリゴヌクレオチド合成化学に応じて例えば、ｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（例えば、２０：８０のデカン／ジクロロメタン中、１．１Ｍ）、$Ｉ_2$（例えば、ピリジン／水中、ＴＨＦ／ピリジン／水中など）などを使用して、新たに生成された結合を任意で参加させ、ホスホジエステル結合を生じさせた。ホスホロチオエート結合が望ましい場合、硫化のためにＰｏｌｙＯｒｇ　Ｓｕｌｆａ（例えばアセトニトリル中、０．１Ｍ）またはＤＤＴＴ（たとえば、ピリジン中、０．１Ｍ）を使用した。次いでアミノ修飾されたオリゴヌクレオチドを支持体から切り離し、脱保護し、および精製して、複合体化のための遊離アミノ基を有する生成物を得た。多くの場合、ＴＦＡ基は、オリゴヌクレオチドの切断と脱保護の間に除去された。その後、当該オリゴヌクレオチドを複合体化に利用した

実施例１２。固形支持体上での複合体化のための手順の例。

【１５２０】

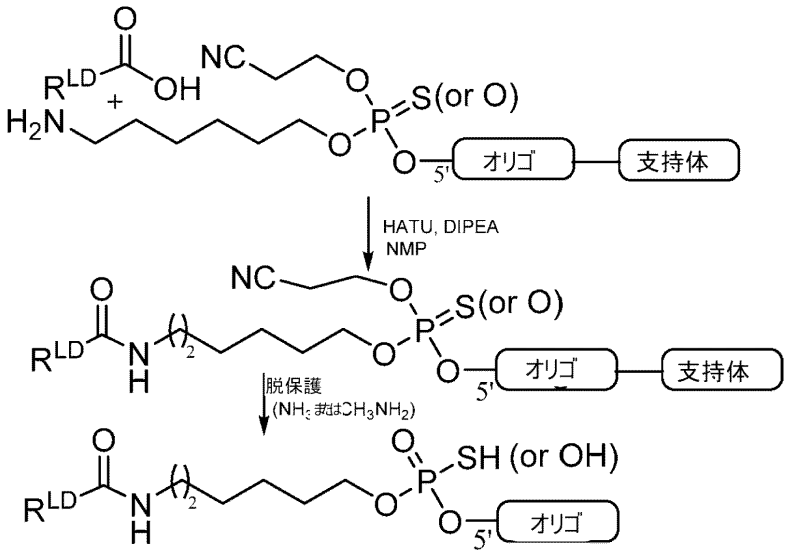
一部の実施形態では、生物活性剤への脂質複合体化は、固形支持体を使用して実施され

得る。当分野の通常の技能を有する当業者に理解されるように、多くの広く公知であり実施される技術、たとえば試薬、方法などを利用して、本開示に従う脂質部分を含有する組成物を含む提供されるオリゴヌクレオチド組成物が調製され得る。脂質、標的化構成要素などのオリゴヌクレオチドへの複合体化を解説するために、本実施例および以下の実施例において２つのスキーム例を提供する。一部の実施形態では、R^{LD}－ＣＯＯＨは、本明細書に記載される脂肪酸であり（調製され、および／または市販されている）、たとえば表４の特定のオリゴヌクレオチド例などの提供されるオリゴヌクレオチドにおいて解説されるR^{LD}をもたらす。一部の実施形態では、R^{LD}－ＣＯＯＨは、本明細書に記載される標的化構成要素を含有する酸であり（調製され、および／または市販されている）、たとえば表４の特定のオリゴヌクレオチド例などの提供されるオリゴヌクレオチドにおいて解説されるR^{LD}をもたらす。

【１５２１】

固形支持体上での複合体化のための手順の例。

【化３００】



【１５２２】

手順例において、脂質（１μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．９当量）、ジイソプロピルエチルアミン（１０当量）およびＮＭＰ（５００μｌ）の混合物を３ｍＬのプラスチックバイアル中、室温で１０分間よく振とうした。この活性化酸を、固形支持体上でオリゴヌクレオチド（たとえば上記の実施例を参照）を含有するプラスチックバイアルへとピペッティングで移した（０．０９μｍｏｌ、０．９当量）。バイアルの内容物を十分に混合し、１２時間よく振とうした。この後、上清のＮＭＰを慎重に除去した。固形支持体をアセトニトリル（１ｍＬｘ３）で洗浄し、スピードバキューム中で乾燥させた。水酸化アンモニウムとメチルアミン（ＡＭＡ）の１：１混合物（１ｍＬ）を加え、間欠的に振とうしながら３５℃で１時間加熱した。１時間後、ＣＰＧを小型濾過カートリッジに移し、濾過し、ＤＭＳＯ（５００μｌ×２）で洗浄し、水（１ｍＬ×３）で洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、水を使用して１０ｍＬに希釈した。この溶液を０℃に冷却し、氷酢酸を用いて溶液のｐＨが７．５に到達するまで中和した。（あるいは乾燥した固形支持体を、３５％のNH_4OHを用いて１２時間、６０℃で処置し、冷却してろ過し、氷酢酸で中和してもよい。フルオロ基を２’位に含有するオリゴに対しては、３５％水酸化アンモニウムとエタノールの混合物（３：１）を、４０℃を越えない温度で使用した）。粗生成物をＵＶ分光計、逆相ＨＰＬＣおよびＬＣ－ＭＳで分析した。　粗生成物の精製は、ＲＰ－ＨＰＬＣによって行った。ＨＰＬＣ精製後、各画分をＲＰ－ＨＰＬＣおよびＬＣ－ＭＳによって分析した。純粋な画分を合わせ、溶媒を真空下で除去した（スピードバキューム）。残渣を水に溶解し、Ｃ－１８カートリッジ上で脱塩した（トリエチルアンモニウムイオンをナトリウムイオンで置換した）。溶媒をスピードバキューム上で除去し、残渣を遠心フ

ィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社のＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ－１５）で濾過し、凍結乾燥させ、分析した。

【１５２３】

たとえばＷＶ－２５７８の合成に対しては、ラウリル酸（１１．０１ｍｇ、０．０５４９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ　（１９ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（１８　μＬ，０．１ｍｍｏｌ）の混合物を、５００μＬのドライＮＭＰ中に溶解させ、５分間充分に振とうさせた。この活性化酸を、固形支持体上でオリゴヌクレオチドを含有するプラスチックバイアルへとピペッティングで移した（７０．５ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）。バイアルの内容物を十分に混合し、１２時間よく振とうした。この後、上清のＮＭＰを慎重に除去した。固形支持体をアセトニトリル（１ｍＬｘ３）で洗浄し、スピードバキューム中で乾燥させた。水酸化アンモニウムとメチルアミン（ＡＭＡ）の１：１混合物（１ｍＬ）を加え、間欠的に振とうしながら３５℃で１時間加熱した。１時間後、ＣＰＧを小型濾過カートリッジに移し、濾過し、ＤＭＳＯ（５００μＬ×２）で洗浄し、水（１ｍＬ×３）で洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、水を使用して１０ｍＬに希釈した。この溶液を０℃に冷却し、氷酢酸を用いて溶液のｐＨが７．５に到達するまで中和した。粗生成物の精製は、ＲＰ－ＨＰＬＣにより行った。ＨＰＬＣ精製後、各画分をＲＰ－ＨＰＬＣおよびＬＣ－ＭＳによって分析した。純粋な画分を合わせ、溶媒を真空下で除去した（スピードバキューム）。残渣を水に溶解し、Ｃ－１８カートリッジ上で脱塩した（トリエチルアンモニウムイオンをナトリウムイオンで置換した）。溶媒をスピードバキューム上で除去し、残渣を遠心フィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社のＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ－１５）で濾過し、凍結乾燥させ、分析した。ＷＶ２５７８の平均質量の計算値：７３５５、実測値（デコンボリューションされた質量）：７３５８。追加例は、以下を含む：

【表１８】

実験番号*	CPG(5μmol)	酸（55μmol）
1	70.5	ラウリル酸(MW=200.32)　11.01 mg
2	70.5	ミリスチン酸(MW=228.38)　12.56 mg
3	70.5	パルミチン酸(MW= 256.26)　14.1 mg
4	70.5	ステアリン酸(MW= 284.27)　15.63 mg
5	70.5	オレイン酸(MW = 282.47)　15.53g
6	70.5	リノレン酸(MW = 280.45)　15.4 mg
7	70.5	α－リノレン酸(MW = 278.44)　15.3 mg
8	70.5	γ－リノレン酸(MW = 278.44)　15.3 mg
9	70.5	シス-DHA(MW=328.24)　18.05 mg
10	70.5	ツルビナル酸(MW=400.36)　22 mg

* HATU（50μmol、MW=379.24、19mg)、DIPEA（MW=129、d=0.726、100μmol、18μL)、NMP（500μL)。生成物の例には、以下を含む（精製後の脂質複合体の総ＯＤおよび量；一部は、上述の実施例に記載されている場合がある）：

【表１９】

オリゴヌクレオチド	複合体化された酸	総ODs	量（μmol）	量(mg)
WV2578	ラウリン酸	287	1.40	9.79
WV2579	ミリスチン酸	331	1.62	11.29
WV2580	パルミチン酸	268	1.31	9.14
WV2581	ステアリン酸	265	1.30	9.04
WV2582	オレイン酸	262	1.28	8.94
WV2583	リノール酸	120	0.59	4.09
WV2584	α－リノレン酸	285	1.39	9.72
WV2585	γ－リノレン酸	297	1.45	10.13
WV2586	シス-DHA	274	1.34	9.35
WV2587	ツルビナル酸	186	0.91	6.35
WV2588	ジリノレイル*	345	1.69	11.77

*固形支持体上で合成された；2-シアノエチル ((6Z,9Z,28Z,31Z)-ヘプタトリアコンタ-6,9,28,31-テトラエン-19-イル)ジイソプロピルホスホラミダイトを使用した最終サイクル。

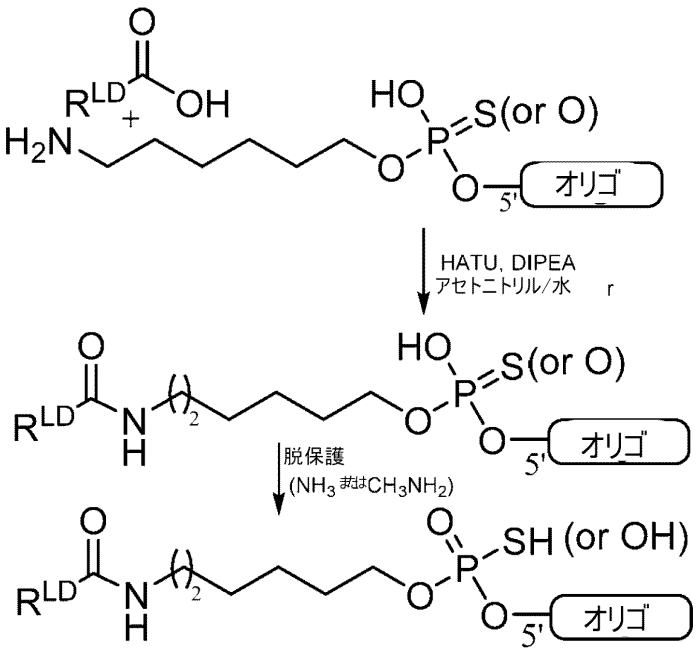
実施例１３。溶液中での複合体化の手順例。

【１５２４】

一部の実施形態では、生物活性剤との脂質複合体化は、溶液中で実施され得る。一部の実施形態では、脂質部分を含有する提供されるオリゴヌクレオチドは、溶液相で調製された。

【１５２５】

液相での複合体化の手順例：



【１５２６】

手順例では、脂質酸（１当量）、ＨＡＴＵ（１当量）、およびＤＩＰＥＡ（１０当量）の混合物をドライＡｃＣＮ（１０ｍＬ）中で良く混合させ、１０分間維持させた。この活

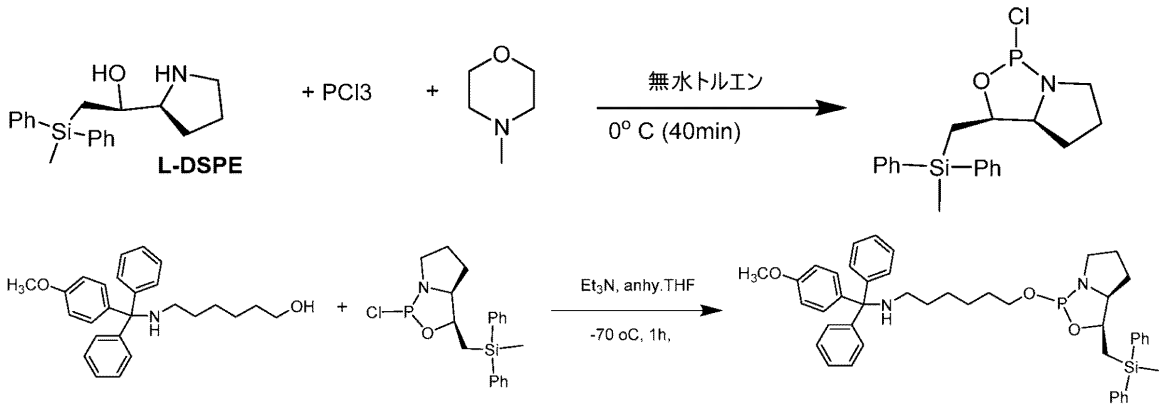
性化した酸をオリゴヌクレオチド（５μｍｏｌ）水溶液（５ｍＬ）に添加し、ボルテックスで良く混合させた。この反応物を１時間振とうした。１時間後、反応の終了をＬＣ－ＭＳにより確認した（通常、反応は１時間で終了する。終了していなければ、さらに多くの酸－ＨＡＴＵ複合体を加え、反応を終了させることができる）。アセトニトリルと水を、スピードバキューム上、真空下で除去した。得られた固体を３５％水酸化アンモニウム（１５ｍＬ）で処理し、６０℃で１２時間振とうした。２’フルロ（ｆｌｕｒｏ）オリゴヌクレオチドに対しては、３５％水酸化アンモニウムとエタノールの３：１混合物を脱保護に使用した。１２時間後、溶媒を減圧下で除去し、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＬＣ－ＭＳおよびＲＰ－ＨＰＬＣによって分析した。次いで、粗生成物をＲＰ－ＨＰＬＣによって精製し、脱塩した。

【１５２７】

たとえばＷＶ－３５４６の合成に関しては、ツルビナル酸（７ｍｇ、０．０１７４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６．２７ｍｇ、０．０１６５ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（２２．２ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）をドライＡｃＣＮ（１０ｍＬ）中で良く混合し、４０ｍＬプラスチックバイアル中で５分間維持した。この活性化した酸を、３．７７ｍＬのオリゴヌクレオチド水溶液（８０ｍｇ、０．０１１７ｍｍｏｌ）に添加し、ボルテックス上で良く混合した。この反応物を２時間振とうした。２時間後、反応の完了をＬＣ－ＭＳによって確認した（反応は完了した）。アセトニトリルと水を、スピードバキューム上、真空下で除去した。得られた固形物を、アンモニア：エタノールの混合物（３：１、１５ｍＬ）で処理し、４０℃で１２時間振とうした。１２時間後、溶媒を減圧下で除去し、水（約１５ｍＬ）で希釈し、ＬＣ－ＭＳによって分析した。粗生成物をＲＰ－ＨＰＬＣ（水－アセトニトリル系において、５０ｍＭの酢酸アンモニウムトリエチル（４５分で０～７０％アセトニトリル）、Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　前調製済Ｃ８（１９×２５０ｍｍカラム））によって精製した。ＷＶ３５４６の平均質量の計算値：７２９５。実測値（デコンボリューションされた質量）：７２９５。

実施例１４。ＭＭＴ－Ｃ６－アミノ　ＤＰＳＥ－Ｌアミダイトの合成例。

【化３０１】



【１５２８】

クロロオキサザホスホリジンの調製：Ｌ－ＤＰＳＥ（３７．１ｇ、１１９ｍｍｏｌ）を無水トルエン（１５０ｍＬ）とともに回転エバポレーター中、３５℃で共沸蒸発させることにより乾燥させ、一晩高真空下に置いた。次いでこの乾燥したＬ－ＤＰＳＥ（３７．１ｇ）と４－メチルモルホリン（２６．４ｍＬ，２４．３１ｇ、２４０ｍｍｏｌ）を無水トルエン（１５０ｍＬ）に溶解させた溶液を、カニューレを介して三つ首丸底フラスコに置かれたトリクロロホスフィン（１６．５１ｇ、１０．４９ｍＬ，１２０ｍｍｏｌ）の無水トルエン溶液（１１０ｍＬ）の氷冷溶液にアルゴン下で加え（開始温度：０．６℃、最大温度：１４℃、２５分添加）、反応混合物を４０分間、０℃で攪拌した。その後、沈殿した白色固形物をアルゴン下、空間フィルター管を使用してバキュームによりろ過した（Ｃｈｅｍｇｌａｓｓ社：フィルター管、２４／４０内部ジョイント、８０ｍｍ　ＯＤ　中間

フリット（Ｍｅｄｉｕｍ　Ｆｒｉｔ）、Ａｉｒｆｒｅｅ、Ｓｃｈｌｅｎｋ）。アルゴン下、低温（２５℃）で、回転エバポレーターにより溶媒を除去し、その後、真空下で一晩（約１５時間）乾燥させ、得られた油状のクロロオキサザホスホリジンを次の工程に使用した。

【１５２９】

ＭＭＴ－Ｃ６－アミノ　ＤＰＳＥ－Ｌアミダイト：６－（モノメトキシトリチルアミノ）ヘキサン－１－オール（７．０ｇ、１７．９７ｍｍｏｌ）を最初に、無水トルエン（５０ｍｌ）による共沸蒸発により乾燥させ、一晩真空下で乾燥させた。その後、乾燥した６－（モノメトキシトリチルアミノ）ヘキサン－１－オールを無水ＴＨＦ（８０ｍＬ）に溶解させ、トリエチルアミン（９．０ｇ、９０ｍｍｏｌ）を加え、その後、反応溶液を－７０℃に冷却した。この冷却溶液に、無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解させたクロロオキサザホスホリジン（６．７６ｇ、１７．９７ｍｍｏｌ）を１０分かけて加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで加温させた後（約１時間）、ＴＬＣは開始物質の完全な転換を示した。次いで、反応混合物を、ぴったりと適合したろ過管を使用して、真空／アルゴン下で注意深くろ過し、沈殿した固形物を取り出して、ＴＨＦ（８０ｍＬ）で洗浄した。溶液を２５℃で蒸発させ、得られた油状残渣を、５％ＴＥＡとヘキサン－CH_2Cl_2の混合物に溶解させ、ＩＳＣＯ　Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈシステム２２０ｇシリカカラム（３ＣＶ　ＭｅＯＨであらかじめ脱活性化し、次いで酢酸エチル（５％ＴＥＡ）３　ＣＶで平衡化した）を使用して、ヘキサン－ＥｔＯＡｃ混合物（５％ＴＥＡ）を用いて精製した。純粋な画分を集め、濃縮し、一晩乾燥させ、無色油状液体としてＭＭＴ－Ｃ６－アミノ　ＤＰＳＥ－Ｌアミダイトを得た。収量：８．０ｇ　（６２％）。ＭＳ：計算値：７２８．３８；＋Ｖｅ　イオンモード　ｍ／ｚでのＬＣＭＳ解析による実測値：729.54 (M^+ イオン)、747.50 (M^++18、H2O)。^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 - 7.43 (m, 8H), 7.41 - 7.31 (m, 6H), 7.31 - 7.23 (m, 6H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.82 (dt, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.54 (qt, J = 11.0, 5.2 Hz, 2H), 2.54 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 4H), 1.51 - 1.35 (m, 6H), 1.26 (q, J = 9.9, 8.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.67 (s, 3H)。^{13}C NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 157.87, 146.73, 146.67, 138.63, 136.89, 136.43, 134.71, 134.57, 134.48, 129.88, 129.46, 129.42, 128.66, 128.05, 127.96, 127.87, 127.81, 126.17, 113.13, 78.14, 78.07, 77.48, 77.43, 77.22, 76.97, 70.45, 68.03, 68.01, 63.50, 63.40, 55.22, 47.46, 47.17, 46.40, 43.69, 34.79, 31.34, 31.07, 27.19, 27.09, 26.04, 25.98,17.60, 11.78, -3.17。^{31}P-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 154.27 (92.18%), 157.68(3.56%), 146.35(4.26%)。

実施例１５。ＷＶ－４１０７の調製例。

【１５３０】

オリゴヌクレオチドは、提供されるオリゴヌクレオチド技術を使用して固形支持体上にあり、および維持される、全ての保護基および補助基とともにＷＶ－３４７３に対する条件を使用して調製された（もし切り離され、および脱保護される場合、ＷＶ－３４７３を生じさせる）。手順例において、ＤＰＳＥ化学およびＧＥプライマーサポート５Ｇ（２．１ｇ）、および以下のサイクルを使用した：

【表２０】

工程	操作	試薬および溶媒	1サイクル当たりの体積	待ち時間
1	脱トリチル化	トルエン中、3%DCA	約150mL	約6分
2	カップリング	MeCN中、0.175Mのモノマー、またはMeCN中、20%のイソブチロニトリル＋MeCN中、0.6MのCMIMT	21mL	8分
3	キャッピング	MeCN中、20%のAc_2O、30%の2,6-ルチジン＋MeCN中、20%のMeIm	23mL	1.5分
4	酸化または硫化	DCM-デカン中、1.1MのTBHPまたはMeCN中、0.1MのPsOS	44mLまたは39mL	2分または6分

【１５３１】
最後のサイクルの後、オリゴヌクレオチドの一部をＱＣまたは他の目的のために切り離し、および脱保護することができる。手順例において、支持体上のオリゴヌクレオチドを、６カラム体積の２０％ジエチルアミンのアセトニトリル溶液を用いて１５分間洗浄し、その後アセトニトリルで洗浄した。支持体を乾燥させ、次いで３：１のジメチルホルムアミド／水中の１Ｍトリエチルアミンフッ化水素中で１～１．５時間、５０℃でインキュベートさせた。サンプルをろ過し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。次いで、支持体を３：１の水酸化アンモニウム／エタノール中、４０℃で一晩インキュベートした。
【１５３２】
ＷＶ－４１０７の調製に関しては、最終サイクルの後、ＤＭＴ保護基を、３％ジクロロ酢酸のトルエン溶液を使用して除去した。カップリング工程の間に、ＭＭＴ－Ｃ６－アミノ　ＤＰＳＥ－Ｌアミダイト（イソブチロニトリル中、０．１７５Ｍ）とＣＭＩＭＴアクチベーター（アセトニトリル中、０．６Ｍ）を、８分の接触時間で加えた。アクチベーターの体積割合は５５％であった。キャッピングは、２０％の１－メチルイミダゾールのアセトニトリル溶液と、２０／３０／５０の無水酢酸／２，６－ルチジン／アセトニトリルを用いて行われた。０．１ＭのＰＯｌｙＯｒｇ　Ｓｕｌｆａを使用して流加が行われた。
【１５３３】
次いで、黄色がもはや観察されなくなるまで、オリゴヌクレオチドを脱保護試薬（３％ジクロロ酢酸のトルエン溶液）とともに支持体上に置きながら、ＭＭＴ保護基を除去し、ＷＶ－４１９１を得た。次いで、上記の手順を使用してステアリン酸をアミンにカップリングさせた。支持体上のオリゴヌクレオチドを、２０％ジエチルアミンのアセトニトリル溶液で３０分間、室温で洗浄し、その後、アセトニトリルで洗浄した。支持体を乾燥させ、次いで３：１のジメチルホルムアミド／水中の１Ｍトリエチルアミンフッ化水素中で１～１．５時間、５０℃でインキュベートさせた。サンプルをろ過し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。次いで、支持体を３：１の水酸化アンモニウム／エタノール中、４０℃で一晩インキュベートした。粗生成物をＲＰ－ＨＰＬＣを使用してさらに精製し、ＷＶ－４１０７を得た。
実施例１６。Ｍｏｄ０２１を用いたオリゴヌクレオチドの調製例。
【１５３４】
オリゴヌクレオチドは、標準的なシアノエチルホスホラミダイト化学を使用して、１０μｍｏｌの規模で合成され、ＷＶ－９４２に対するサイクル条件を使用して、保護基を有する状態で支持体上に残された（もし切り離され、脱保護された場合には、ＷＶ－９４２を生じさせる）。ＤＭＴ保護基は、３％トリクロロ酢酸のジクロロメタン溶液を使用して除去した。次いで、合成装置上で脂質アミダイトをオリゴヌクレオチドの５’末端に付加させた。カップリング工程の間に、等量の脂質アミダイト（たとえば、イソブチロニトリ

ル中、０．１Ｍ）と５－エチルチオテトラゾール（たとえば、アセトニトリル中、０．５Ｍ）を、たとえば５分の接触時間で添加した。カップリング工程は任意で２回繰り返された。ピリジン中、０．１ＭのＤＤＴＴを使用して硫化が行われた。オリゴヌクレオチドを切り離し、ＡＭＡ条件（水酸化アンモニウム／４０％水性メチルアミン　１：１ｖ／ｖ）を使用して脱保護し、ＷＶ－２５８８を得た。

実施例１７。Ｍｏｄ０３０、Ｍｏｄ０３１、Ｍｏｄ０３２、およびＭｏｄ０３３を用いたオリゴヌクレオチドの調製例。

【１５３５】

オリゴヌクレオチドを、ＷＶ－２７３５に対するようなシアノエチルホスホラミダイト化学を使用して合成し、保護基を有する状態で支持体上に残した（もし切り離され、脱保護した場合には、ＷＶ－２７３５が生じる）。５’－ＤＭＴ保護基は、３％トリクロロ酢酸のジクロロメタン溶液を使用して除去した。次いで、合成装置上で脂質アミダイトをオリゴヌクレオチドの５’末端に付加させた。カップリング工程の間に、等量の脂質アミダイト（イソブチロニトリル中、またはジクロロメタン中、０．１Ｍ）と５－エチルチオテトラゾール（アセトニトリル中、０．５Ｍ）を、１０分の接触時間で添加した。カップリング工程は再度反復された。ＴＨＦ／ピリジン／水中、０．０２ＭのI_2を使用して酸化が行われた。オリゴヌクレオチドを、２０％ジエチルアミンのアセトニトリル溶液で脱保護し、続いてアセトニトリルで洗浄した。オリゴヌクレオチドを支持体から切り離し、さらに５０℃で一晩、水酸化アンモニウム中で脱保護した。

【１５３６】

生成物であるオリゴヌクレオチドは、種々の化学的分析、例えばＵＶ、ＨＰＬＣ－ＭＳ（例えば、ＭＳデータは表６を参照）、および生物学的アッセイ、例えば本明細書に記載のアッセイにおいて、特徴解析された。類似の手順に従って、および／または当分野で広く公知であり、実施される技術を使用して、提供されるオリゴヌクレオチドのその他の例を、本開示に従って容易に調製し、特徴解析を行った、または調製し、特徴解析を行うことができる。

均等論

【１５３７】

本開示のいくつかの例示的実施形態が記載されているが、上述は、単なる例示であって限定ではなく、例としてのみ提示されたものであることは、当分野の当業者には明白のはずである。多くの修正および他の例示的実施形態は、当分野の通常の技能のうちの１つの範囲内であり、本開示の範囲内であることが予期される。特に、本明細書中に提示される実施例の多くは、方法行為またはシステム要素の特定の組み合わせを含むが、これらの行為およびこれらの要素が、同じ目的を達成するための他の方法において、併用され得ることを理解すべきである。１つの実施形態に関してのみ検討される行為、要素、および特徴は、他の実施形態における類似の役割から除外されることを意図されない。さらに、以下の請求の範囲中に列挙される１つ以上のミーンズプラスファンクションの限定（ｍｅａｎｓ－ｐｌｕｓ－ｆｕｎｃｔｉｏｎ　ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎｓ）に関し、当該手段は、列挙される機能を実施するために、本明細書に開示される手段を限定することを意図せず、当該列挙機能の実施のための現在公知または将来的に開発されるいずれの手段も範囲に含むことが意図される。

【１５３８】

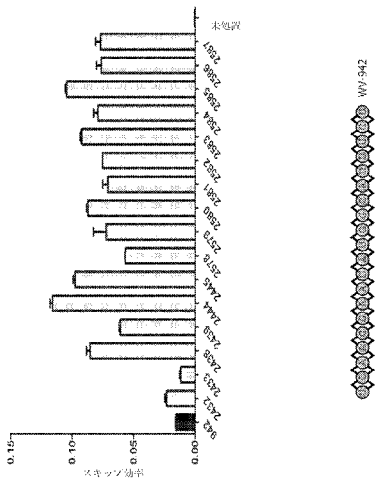
本請求範囲の要素を修正するために、本請求の範囲中のたとえば「第一」、「第二」、「第三」などの通常の語の使用は、それ自体が、１つの請求の範囲の要素の任意の優先度、先行、または順序が、別の請求の範囲の要素を越えることを暗示するものではなく、または方法のその行為が行われる時間的順序を暗示するものでもないが、特定の名称を有する１つの請求の範囲の要素を、同じ名称を有する（しかし順序の用語の使用に関し）別の請求の範囲の要素と識別し、当該請求の範囲の要素を識別するための単なる標識として使用される。同様に、ａ）、ｂ）など、またはｉ）、ｉｉ）などの使用は、それ自体は、当該請求の範囲内の任意の工程の優先度、先行、または順序を暗示するものではない。同様

に、本明細書におけるこれらの用語の使用は、それ自体は、任意の必要とされる優先度、先行、または順序も暗示するものではない。

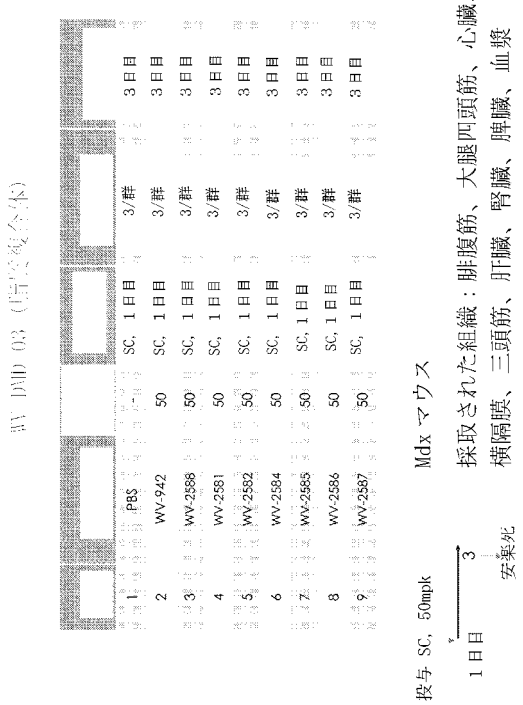
【１５３９】

上記明細書は、当分野の当業者が、本発明の実施を可能にするのに十分であるとみなされる。本開示は、提供される実施例によって範囲が限定されるものではなく、実施例は本発明の一態様の一つの解説と意図されるものであり、他の機能的均等な実施形態も、本発明の範囲内にある。本明細書中で示され、記載されたものに加えて、本発明の様々な修正は、先の明細書から当分野の当業者に明白となり、添付の請求の範囲の範囲内であろう。本発明の利益および目的は、本発明の各実施形態に必ずしも包含されない。

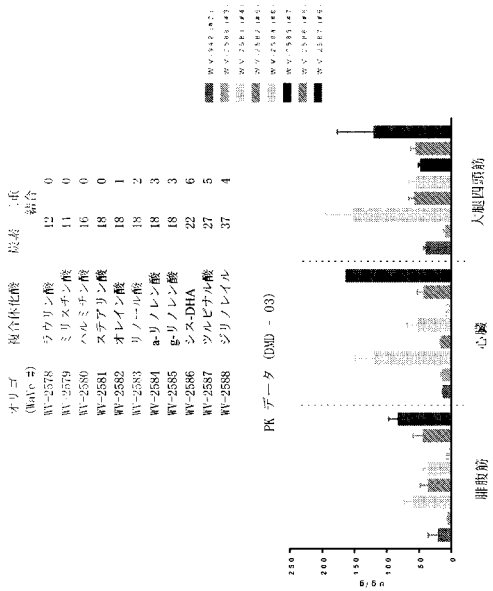
【図１】



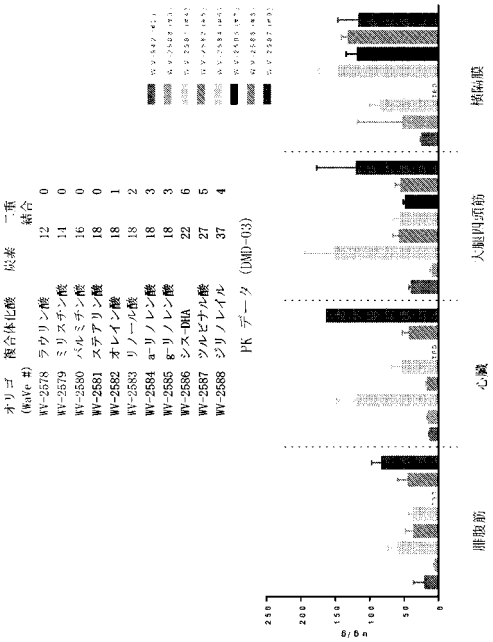
【図２】



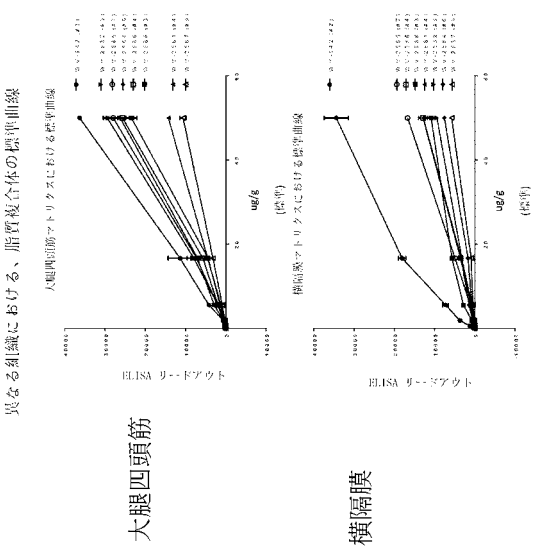
【図３】


PK データ (DMD - 03)
腓腹筋
心臓
大腿四頭筋

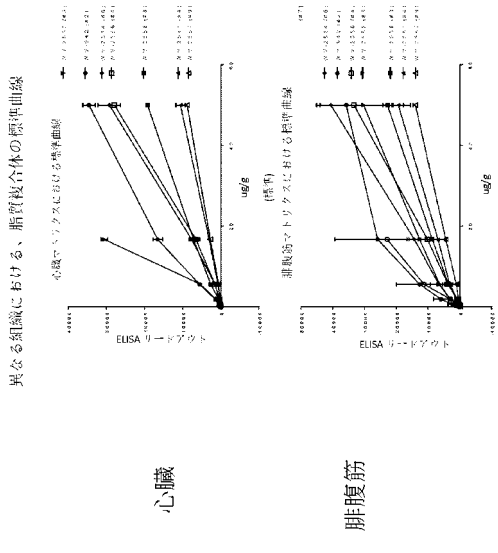
【図４】


PK データ (DMD-03)
腓腹筋
心臓
大腿四頭筋
横隔膜

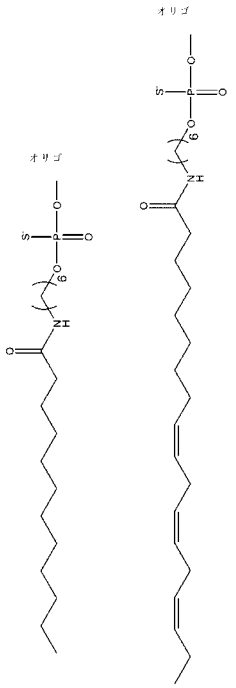
【図５】


異なる組織における、脂質複合体の標準曲線
大腿四頭筋
横隔膜
ELISA リードアウト

【図６】

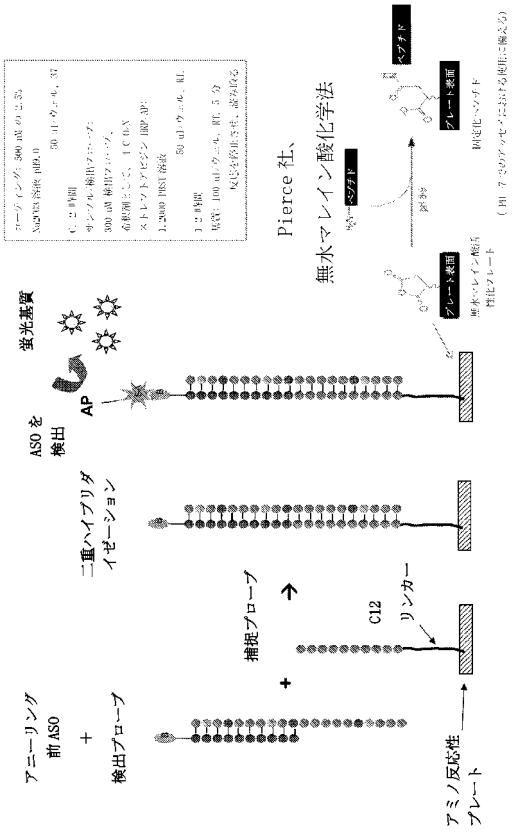

異なる組織における、脂質複合体の標準曲線
心臓
腓腹筋
ELISA リードアウト

【図７】

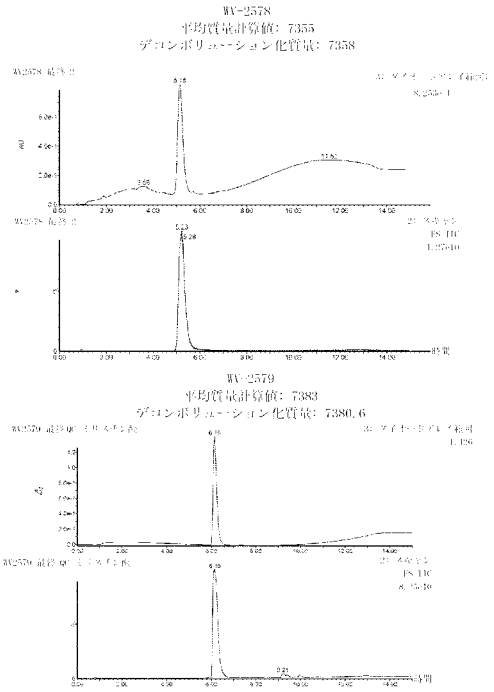


複合体上の脂質およびリンカーの構造例

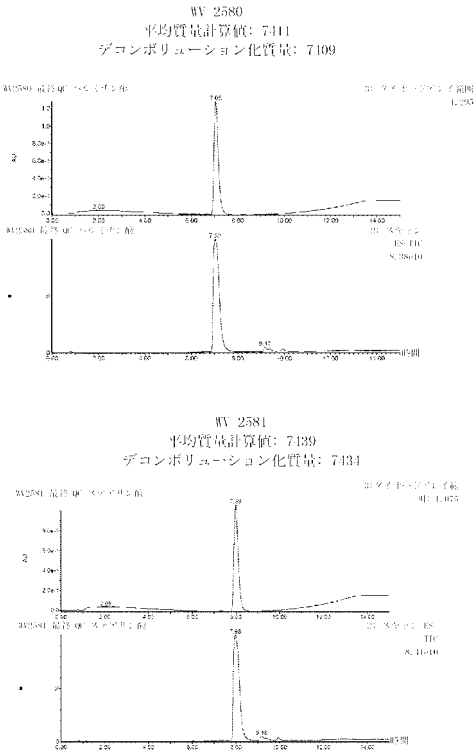
【図８】



【図９Ａ】

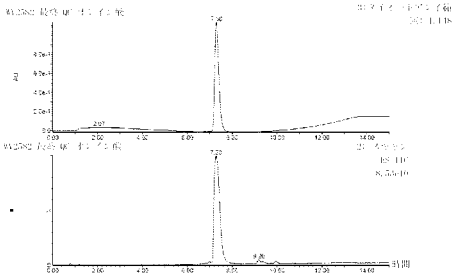


【図９Ｂ】

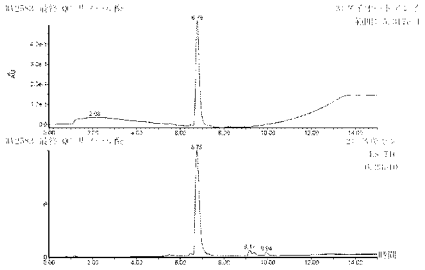


【図９Ｃ】

WV 2582
平均質量計算値：7437
デコンボリューション化質量：7433

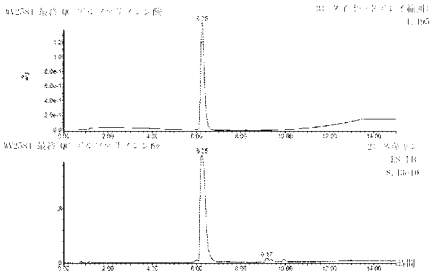


WV 2583
平均質量計算値:7435
デコンボリューション化質量:7431

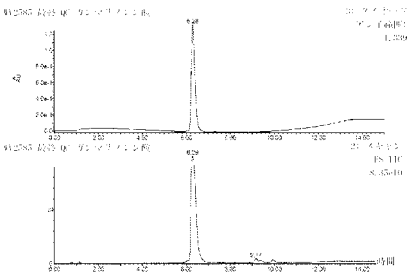


【図９Ｄ】

WV 2584
平均質量計算値：7433
デコンボリューション化質量：7430

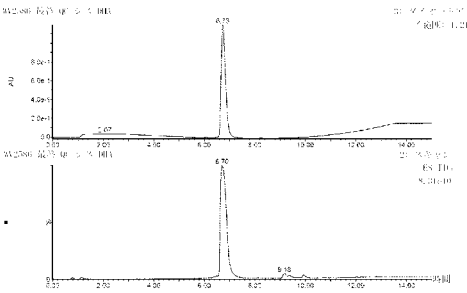


WV-2585
平均質量計算値：7433
デコンボリューション化質量：7430

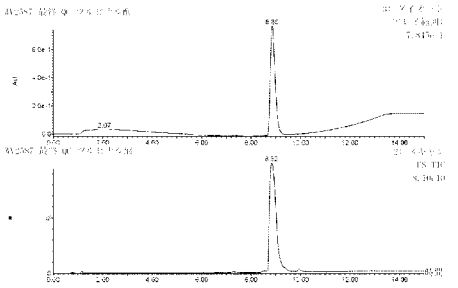


【図９Ｅ】

WV 2586
平均質量計算値：7483
デコンボリューション化質量：7480



WV 2587
平均質量計算値：7555
デコンボリューション化質量：7551

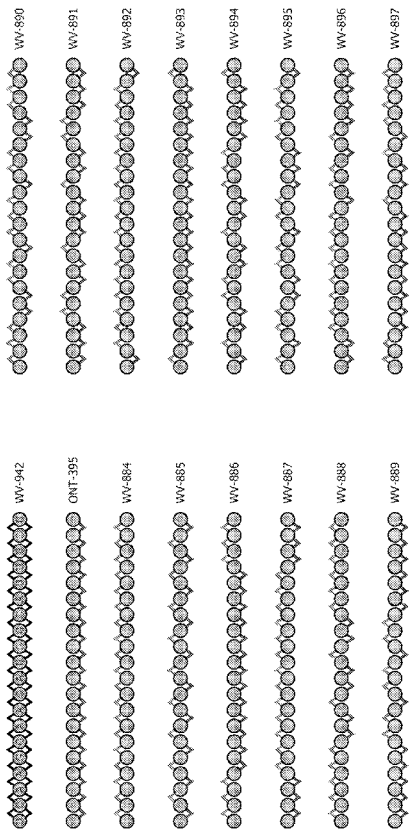


WV 2588
平均質量計算値：7584
デコンボリューション化質量：7583.5（直接注入；クロマトグラム無し）

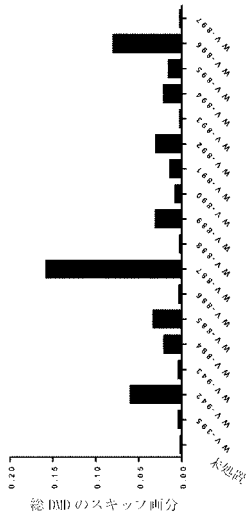
【図１０Ａ】

WV395.02	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmC*SmU
WV884.01	mU*SmC*fmA*fmA*fmG*fmG*fmA*fmA*fmG*fmA*fmU*fmG*fmG*fmC*fmA*fmU*fmU*fmC*fmU
WV885.01	mU*SmC*fmA*SmA*fmG*SmG*fmA*SmA*fmG*SmA*fmU*SmG*SmG*SmC*fmA*SmU*fmU*SmC*SmU
WV886.01	mU*fmC*fmA*fmA*SmG*SmG*fmA*fmA*fmG*fmA*fmU*fmG*fmG*fmC*fmA*fmU*fmU*fmC*fmU
WV887.01	mU*SmC*fmA*SmA*fmG*SmG*fmA*SmA*fmG*SmA*fmU*SmG*SmG*SmC*fmA*SmU*fmU*SmC*SmU
WV888.02	mU*fmC*fmA*fmA*fmG*fmG*fmA*fmA*fmG*fmA*fmU*fmG*fmG*fmC*fmA*fmU*fmU*fmC*fmU
WV889.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*fmA*fmA*fmG*fmA*fmU*fmG*fmG*fmC*fmA*SmU*SmU*SmC*SmU
WV890.01	mU*fmC*fmA*fmA*SmG*SmG*fmA*fmA*SmG*fmA*fmU*SmG*SmG*fmC*fmA*SmU*fmU*fmC*fmU
WV891.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*fmA*SmA*fmG*SmA*fmU*fmG*fmG*SmC*SmA*fmU*fmU*SmC*SmU
WV892.01	mU*SmC*fmA*fmA*fmG*fmG*fmA*fmA*fmG*fmA*fmU*fmG*fmG*fmC*fmA*fmU*fmU*fmC*fmU
WV893.01	mU*fmC*SmA*SmA*fmG*SmG*SmA*SmA*fmG*SmA*SmU*fmG*SmG*SmC*fmA*SmU*SmU*fmC*SmU
WV894.01	mU*SmC*fmA*SmA*fmG*SmG*fmA*SmA*fmG*SmA*fmU*SmG*SmG*fmC*fmA*SmU*SmU*SmC*fmU
WV895.01	mU*fmC*SmA*fmA*SmG*fmG*SmA*fmA*SmG*fmA*SmU*fmG*SmG*SmC*SmA*fmU*fmU*fmC*SmU
WV896.01	mU*SmC*fmA*SmA*fmG*SmG*fmA*SmA*fmG*SmA*fmU*SmG*fmG*fmC*fmA*SmU*SmU*SmC*SmU
WV897.01	mU*fmC*fmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*fmG*SmG*SmC*fmA*SmU*fmU*fmC*fmU

【図１０Ｂ】

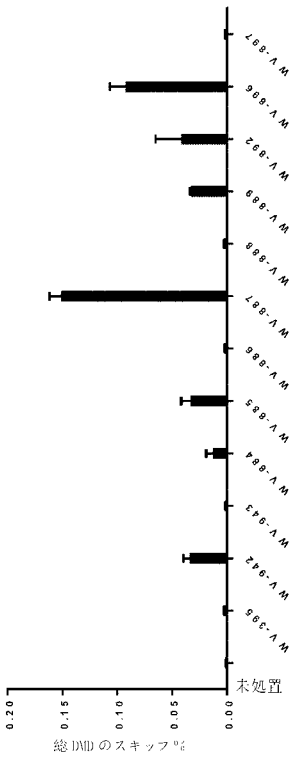


【図１１Ａ】



タックマン

【図１１Ｂ】

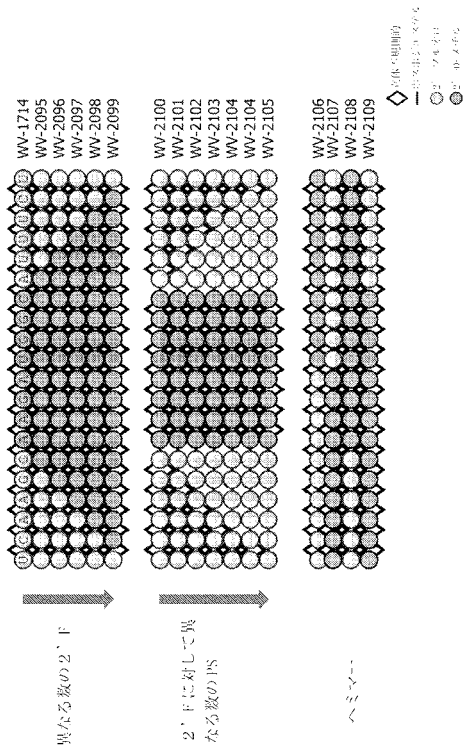


タックマン

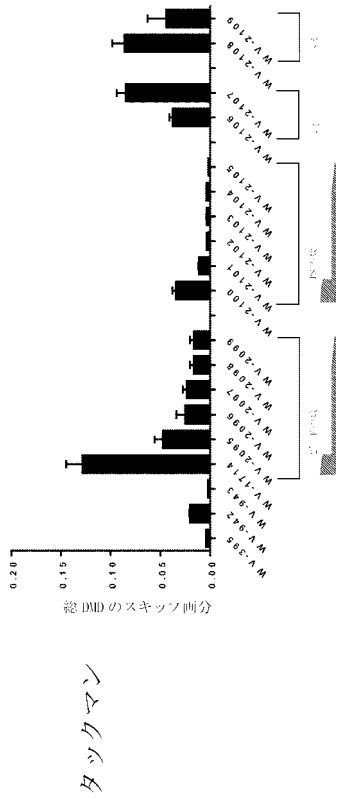
【図１２Ａ】

異なる数の2'-F	WV-2095	fU*fC*fA*fA*fG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU
	WV-2096	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU
	WV-2097	fU*fC*fA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*fU*fC*fU
	WV-2098	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*fC*fU
	WV-2099	fU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*fU
2'-Fに対して異なる数のPS	WV-2100	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfA*fU*fU*fU*fC*fU
	WV-2101	fU*fC*fA*fA*fGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfU*fU*fU*fC*fU
	WV-2102	fU*fC*fA*fAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfU*fU*fU*fC*fU
	WV-2103	fU*fC*fAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfU*fU*fU*fC*fU
	WV-2104	fU*fCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfU*fU*fU*fC*fU
	WV-2105	fUfCfAfAfGfGmA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mCfAfU*fU*fU*fC*fU
ヘミマー	WV-2106	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
	WV-2107	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU
	WV-2108	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
	WV-2109	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU

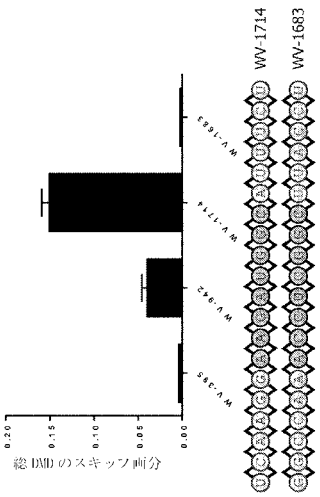
【図１２Ｂ】



【図１３Ａ】



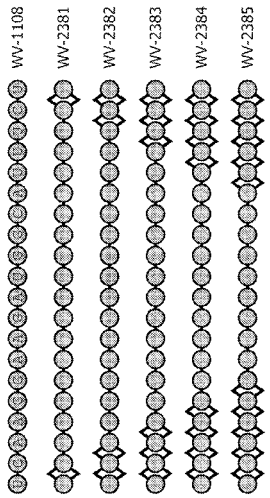
【図１３Ｂ】



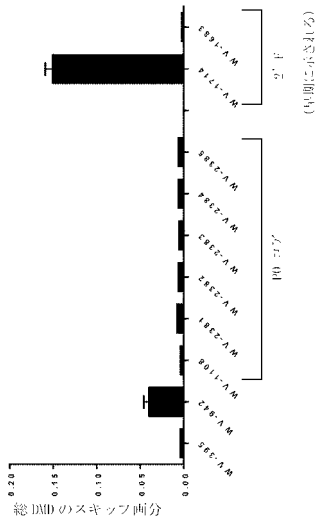
【図１４Ａ】

WV-1108	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmCmU
WV-2381	mU*mCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*mU
WV-2382	mU*mC*mAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*mC*mU
WV-2383	mU*mC*mA*mAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*mU*mC*mU
WV-2384	mU*mC*mA*mA*mGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*mU*mU*mC*mU
WV-2385	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU

【図１４Ｂ】



【図１５】

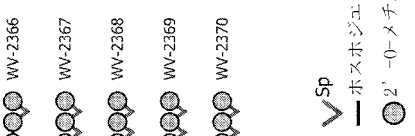


タックマン

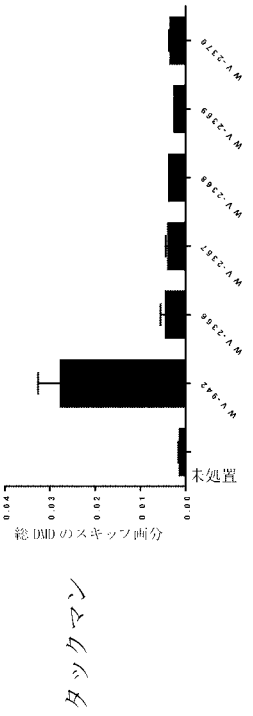
【図１６Ａ】

WV-2366	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU
WV-2367	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*SmC*SmU
WV-2368	mU*SmC*SmA*SmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*SmU*SmC*SmU
WV-2369	mU*SmC*SmA*SmA*SmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-2370	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU

【図１６Ｂ】



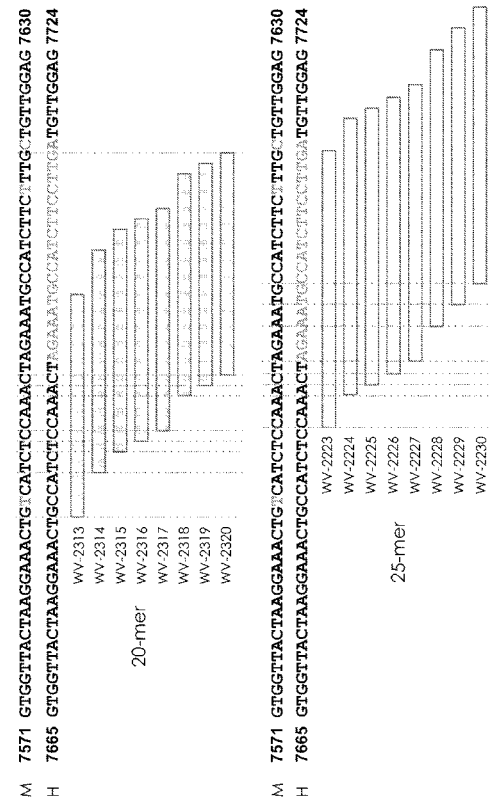
【図１７】



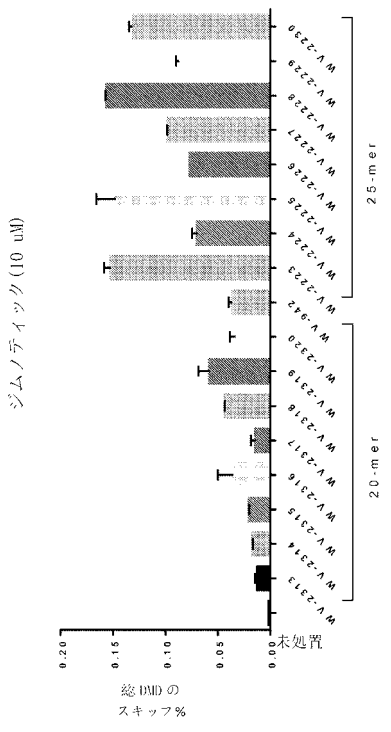
【図１８】

WV-2223	mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU*mA*mG* mU*mU*mU*mG
WV-2224	mC*mA*mU* mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU*mA*mG* mU
WV-2225	mA*mC*mA* mU*mC*mA* mA*mG*mG* mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU*mA* mG
WV-2226	mA*mA*mC* mA*mU*mC* mA*mA*mG* mG*mA*mA* mG*mA*mU* mG*mG*mC* mA*mU*mU* mU*mC*mU* mA
WV-2227	mC*mA*mA* mC*mA*mU* mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU
WV-2228	mC*mU*mC* mC*mA*mA* mC*mA*mU* mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mG* mC*mA*mU* mU
WV-2229	mA*mC*mC* mU*mC*mC* mA*mA*mC* mA*mU*mC* mA*mA*mG* mG*mA*mA* mG*mU*mG* mC*mA
WV-2230	mG*mU*mA* mC*mC*mC*mU* mC*mC*mC*mA* mA*mC*mC*mA* mA*mA*mG* mA*mA*mG* mA*mU*mG* mG
WV-2313	mA*mU*mU* mU*mC*mU* mA*mG*mU* mU*mU*mG* mG*mA*mG* mA*mU*mG* mG*mC
WV-2314	mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC*mC* mU*mA*mG* mU*mU*mU* mG*mG*mA* mG*mA
WV-2315	mG*mA*mU* mG*mG*mC* mA*mU*mU* mU*mC*mU* mA*mG*mU* mU*mU*mG* mG*mA
WV-2316	mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mU*mC* mU*mA*mG* mU*mU*mU*mG*mG
WV-2317	mA*mA*mG* mA*mU*mG* mG*mC*mA*mA* mU*mU*mU*mC* mC*mU*mA*mG* mG*mU*mU* mU*mG
WV-2318	mA*mG*mG* mA*mA*mG* mA*mU*mG* mG*mC*mA* mU*mU*mU* mC*mU*mA* mG*mU
WV-2319	mA*mA*mG* mG*mA*mA*mA* mG*mA*mU* mG*mG*mC* mA*mU*mU* mU*mC*mU* mA*mG
WV-2320	mC*mA*mA* mG*mG*mA*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mG* mC*mA*mU* mU*mU*mC* mU*mA

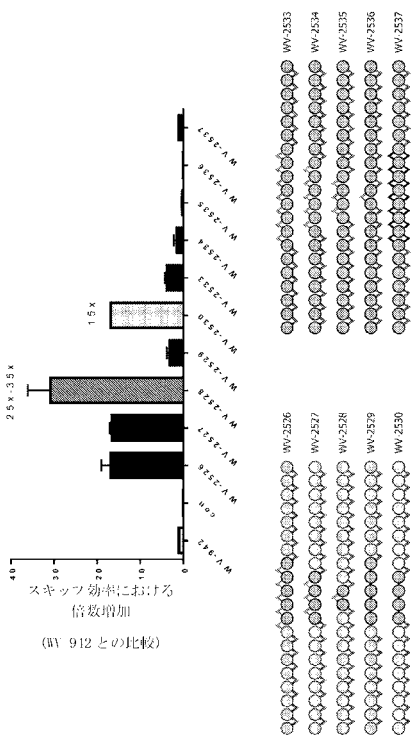
【図１９】



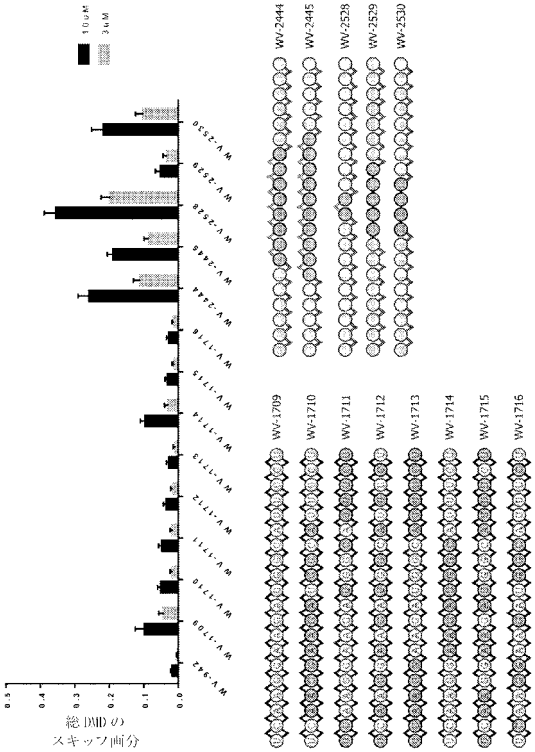
【図２０】



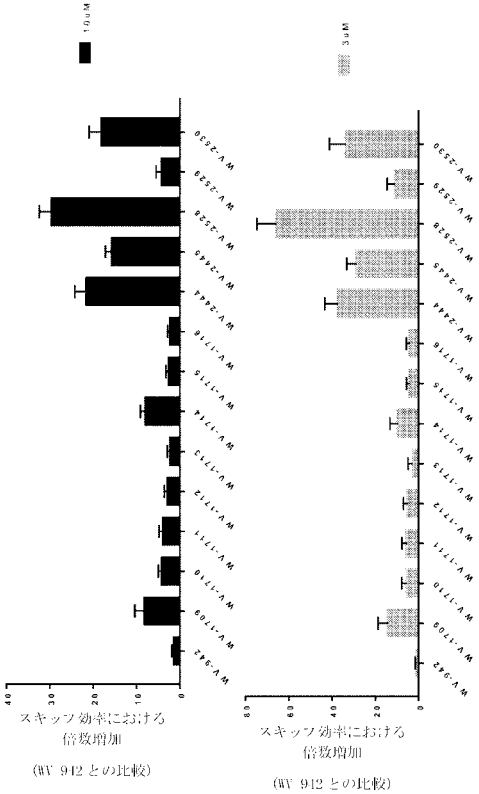
【図２１】



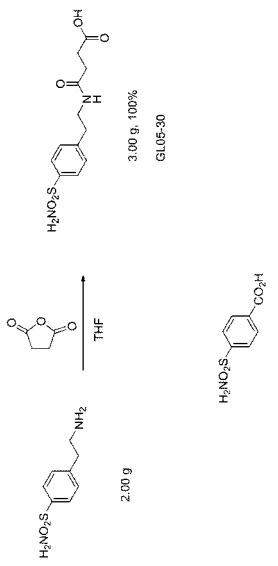
【図２２】



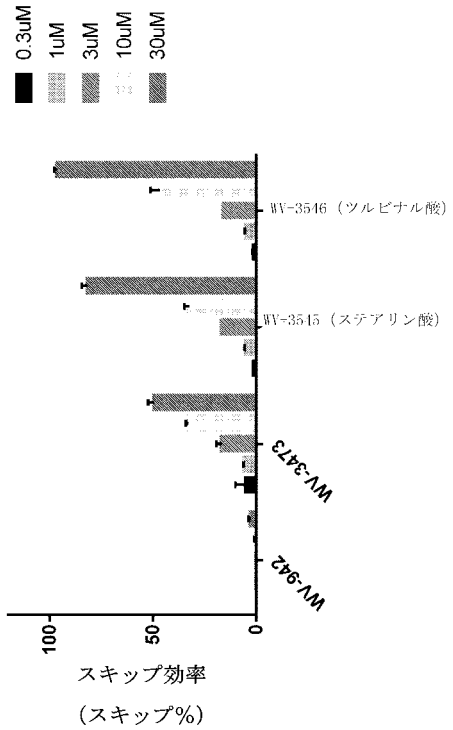
【図２３】



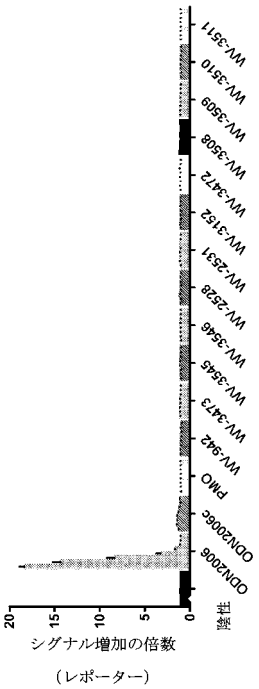
【図２４】



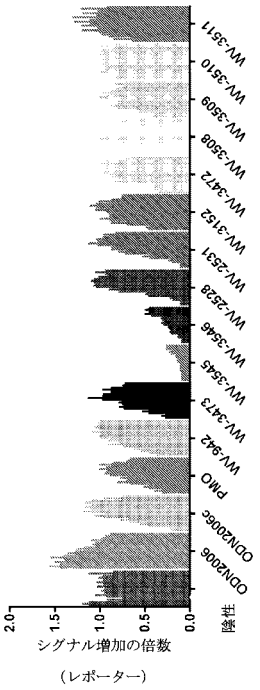
【図２５】



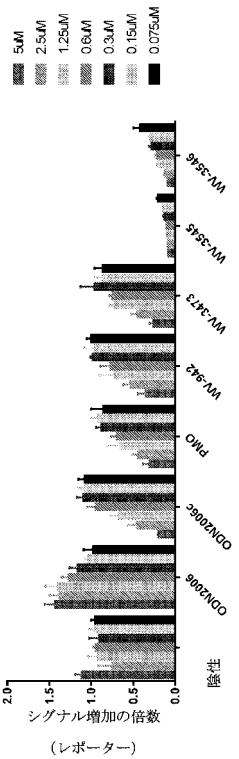
【図２６】



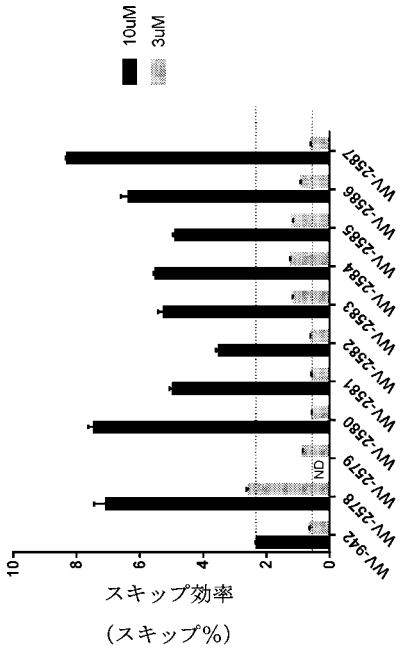
【図２７】



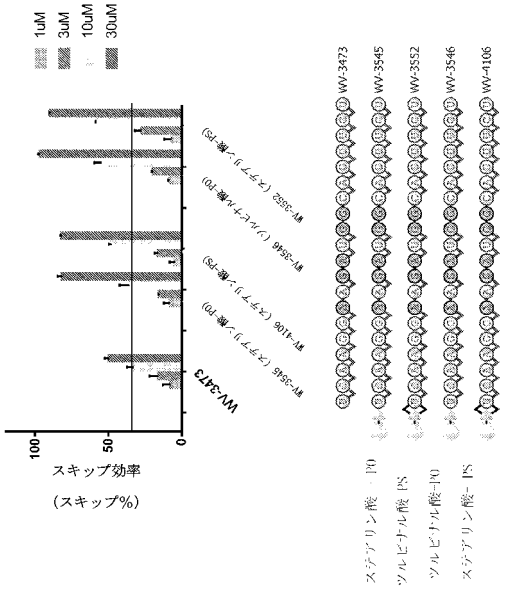
【図２８】



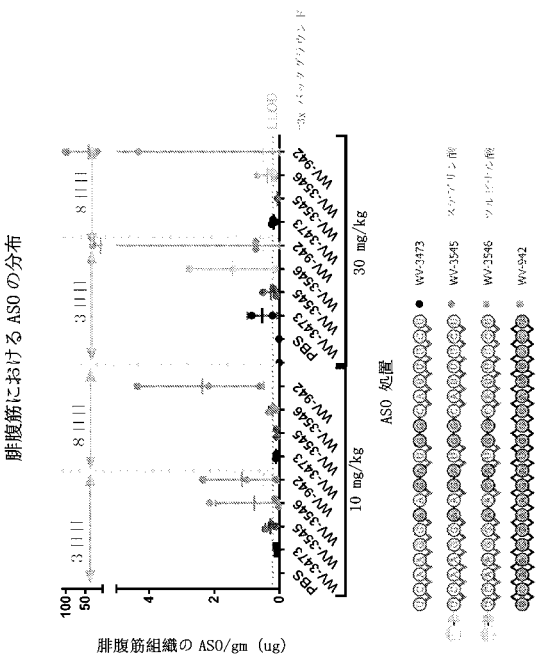
【図２９】



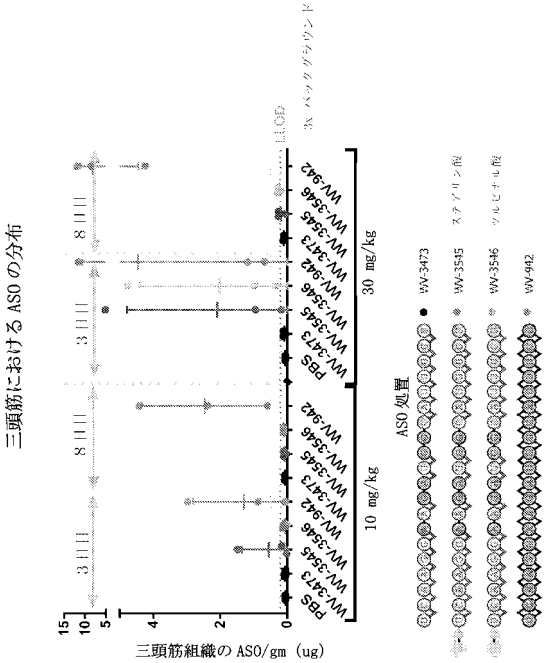
【図３０】



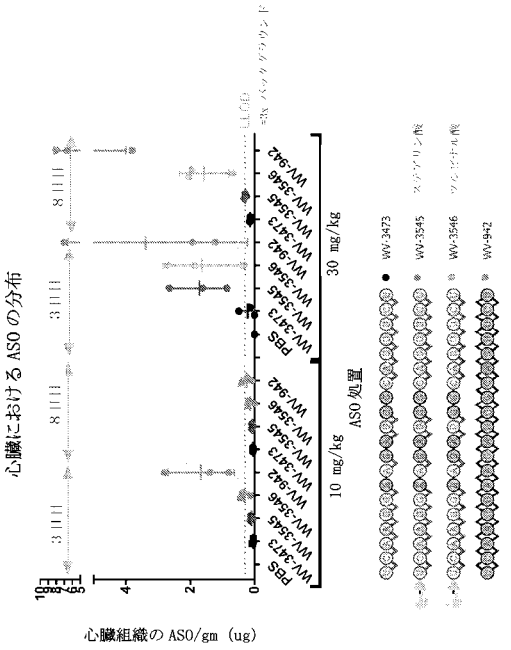
【図３１Ａ】



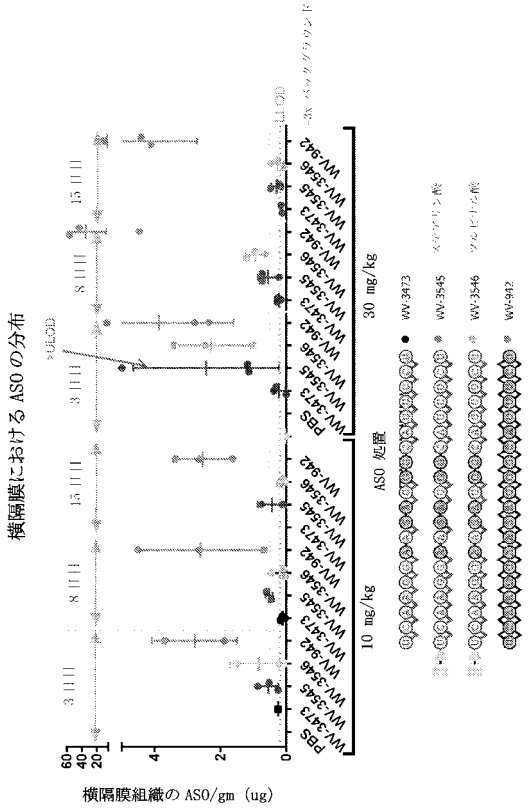
【図３１Ｂ】



【図３１Ｃ】


心臓における ASO の分布
心臓組織の ASO/gm (ug)
ASO 処置
10 mg/kg
30 mg/kg
PBS
WV-3473
WV-3545
WV-3546
WV-942

【図３１Ｄ】


横隔膜における ASO の分布
横隔膜組織の ASO/gm (ug)
ASO 処置
10 mg/kg
30 mg/kg
PBS
WV-3473
WV-3545
WV-3546
WV-942

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/30777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C12N 15/113, C12Q 1/68, C12N 15/11 (2017.01)
CPC - C12N 15/113, C12Q 1/6876, C12N 2310/351, C12N 2310/3515

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X – Y	US 2015/0376624 A1 (GERON CORPORATION) 31 December 2015 (31.12.2015) abstract, para [0031], [0033]	1-4, 21 – 4, 16/(1-4)
Y	US 2010/0008937 A1 (PEER et al.) 14 January 20140 (14.01.2010) abstract, para [0077]	4
Y	US 2008/0119426 A1 (Dale) 22 May 2008 (22.05.2008) abstract, para [0012], [0103], [0112]	16/(1-4)

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 September 2017	02 OCT 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/30777

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 17-20
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-16, 21, directed to a composition comprising a lipid and a biologically active agent. The composition will be searched to the extent that the biologically active agent encompasses a small molecule. It is believed that claims 1-4, 16/(1-4), 21 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a biologically active agent comprising a small molecule. Additional biologically active agent(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected biologically active agents. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be a composition comprising a biologically active agent, oligonucleotide, wherein the oligonucleotide encompasses WV-997 (claims 1-16, 21).
- Please see extra sheet for continuation -

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, 16/(1-4), 21 limited to small molecules

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/30777

Continuation of:
Box NO III. Observations where unity of invention is lacking

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

The technical feature of each of the inventions listed as Group I+ is the specific biologically active agents, recited therein. Each invention requires a specific biologically active agent, not required by any of the other inventions.

Common Technical Features

The inventions of Group I+ share the technical feature of a composition comprising a lipid and a biologically active agent.

The inventions of Group I+ share the technical feature of a chirally controlled oligonucleotide composition (claims 5, 6), a conjugate comprising A.sup.c-[-L.sup.LD-(R.sup.LD)a]b (claim 14), and a method of delivering an oligonucleotide to a cell or tissue in a human subject (claim 16).

However, this shared technical features do not represent a contribution over prior art in view of US 2015/0376624 A1 to GERON CORPORATION (hereinafter 'Geron'). Geron teaches a composition comprising a lipid and a biologically active agent (abstract, Compounds comprising an oligonucleotide moiety covalently linked to a lipid moiety are disclosed. The oligonucleotide moiety comprises a sequence that is complementary to the RNA component of human telomerase. The compounds inhibit telomerase activity in cells with a high potency and have superior cellular uptake characteristics.).

Geron further teaches [claim 14] a plurality of oligonucleotides have the structure of:
A.sup.c-[-L.sup.LD-(R.sup.LD)a]b, wherein:
Ac is an oligonucleotide chain ([H]b-Ac is an oligonucleotide) para [0028], The compounds of the invention may be represented by the formula: O-(x-L)n; [0029], where O represents the oligonucleotide, x is an optional linker group, L represents the lipid moiety and n is an integer from 1-5.);
a is 1-1000; b is 1-1000 (para [0029], n is 1-5);
each L.sup.LD is independently a C1-C80 saturated or partially unsaturated aliphatic group, wherein one or more methylene units are optionally and independently replaced by an optionally substituted group selected from C1-C6 alkylene, -C(O)-, -N(R')- wherein R' is R and R is H (para [0031], see structure, x is linker group of -C(O)-NH-CH2-CH2(OH)-);
each R.sup.LD is independently an optionally substituted, C1-C80 saturated or partially unsaturated
aliphatic group (para [0031], see structure, L is a lipid moiety comprising C16 aliphatic chain).

Geron further teaches [claim 16] a method of delivering an oligonucleotide to a cell or tissue in a human subject (para [0027], The compounds of the invention have superior cellular uptake properties compared to unmodified oligonucleotides. This means that an equivalent biological effect may be obtained using smaller amounts of the conjugated oligonucleotide compared to the unmodified form. When applied to the human therapeutic setting.; [0149], parenteral administration of the oligonucleotides.).

US 2015/0211006 A1 to WAVE LIFE SCIENCE PTE. LTD. (hereinafter 'WLS') teaches [claims 5 and 6] a chirally controlled oligonucleotide composition comprising a plurality of oligonucleotides, which
oligonucleotides share:
1) a common base sequence;
2) a common pattern of backbone linkages; and
3) a common pattern of backbone phosphorus modifications; wherein:
b. the composition is chirally controlled in that the plurality of oligonucleotides share the same stereochemistry at one or more chiral internucleotidic linkages (claim 21, An oligonucleotide composition that is chirally controlled in that the composition contains predetermined levels of one or more individual oligonucleotide types, wherein an oligonucleotide type is defined by:
1) base sequence;
2) pattern of backbone linkages;
3) pattern of backbone chiral centers; and
4) pattern of backbone X-moieties.; claim 26, wherein one or more oligonucleotide types is selected from Table 2; para [0510], Table 2, Exemplary chirally controlled oligonucleotides; for example, oligo 103: (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (5R-9S-5R).).

As said technical features were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical feature that would otherwise unify the groups.

Group I+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7088*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088		
Ａ６１Ｋ	*48/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*3/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｋ	*38/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/00		
Ａ６１Ｋ	*31/70*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/70		
Ａ６１Ｋ	*39/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｇ	
Ａ６１Ｋ	*47/54*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54		
Ｃ１２Ｎ	*15/09*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/09	１１０	
Ｃ１２Ｎ	*15/113*	*(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*15/87*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/87	Ｚ	
Ａ０１Ｋ	*67/027*	*(2006.01)*	Ａ０１Ｋ	67/027		
Ｃ１２Ｎ	*5/10*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

(72)発明者 ヴァージェシー チャンドラ
アメリカ合衆国 ０２１３８ マサチューセッツ, ケンブリッジ ７３３ コンコード アベニュー ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 チャン ジェイソン ジンシン
アメリカ合衆国 ０２１３８ マサチューセッツ, ケンブリッジ ７３３ コンコード アベニュー ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ディバカラメノン セスマダバン
アメリカ合衆国 ０２１３８ マサチューセッツ, ケンブリッジ ７３３ コンコード アベニュー ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 バトラー デビット チャールズ ドネル
アメリカ合衆国 ０２１３８ マサチューセッツ, ケンブリッジ ７３３ コンコード アベニュー ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ル ゲンリャン
アメリカ合衆国 ０２１３８ マサチューセッツ, ケンブリッジ ７３３ コンコード アベニュー ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 イワモト ナオキ
アメリカ合衆国 ０２１３８ マサチューセッツ, ケンブリッジ ７３３ コンコード アベニュー ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ヤン ハイリン
アメリカ合衆国 ０２１３８ マサチューセッツ, ケンブリッジ ７３３ コンコード アベニュー ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 フランクーカメネスキー マリア デイビッド
アメリカ合衆国 ０２１３８ マサチューセッツ, ケンブリッジ ７３３ コンコード アベニュ

ー　ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド内
(72)発明者　マラッパン　スブラマニアン
アメリカ合衆国　０２１３８　マサチューセッツ，ケンブリッジ　７３３　コンコード　アベニュ
ー　ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド内

Ｆターム(参考) 4B065 AA93X AA93Y AB01 BA01 BA05
4C076 AA95 CC04 CC09 CC21 CC27 CC35 DD41A EE59 FF34 FF63
FF67
4C084 AA02 AA03 AA13 AA17 BA03 MA05 NA13 ZA941 ZA942 ZB111
ZB112 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB331 ZB332 ZC211 ZC212
4C085 AA03 BA01 EE05
4C086 AA01 AA02 EA01 EA16 EA20 MA02 MA05 NA13 ZA94 ZB11
ZB21 ZB26 ZB33 ZC21