

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-509976
(P2025-509976A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	
A 6 1 K	31/712(2006.01)	A 6 1 K	31/712		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全119頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-556159(P2024-556159)	(71)出願人	522243532		
(86)(22)出願日	令和5年3月23日(2023.3.23)		ピーワイシー セラピューティクス リミ		
(85)翻訳文提出日	令和6年11月18日(2024.11.18)		テッド		
(86)国際出願番号	PCT/AU2023/050213		オーストラリア国 6 0 0 9 ウェスタン		
(87)国際公開番号	WO2023/178386		・オーストラリア, ネッドランズ, バー		
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)		ダン・ストリート 6		
(31)優先権主張番号	2022900727	(74)代理人	100118902		
(32)優先日	令和4年3月23日(2022.3.23)		弁理士 山本 修		
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)	(74)代理人	100106208		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		弁理士 宮前 徹		
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),	(74)代理人	100196508		
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		弁理士 松尾 淳一		
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,	(72)発明者	グレイノク, ジャンヤ		
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		オーストラリア国 6 0 0 9 ウェスタン		
	最終頁に続く		・オーストラリア, ネッドランズ, バー		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 緑内障の処置方法

(57)【要約】

本開示は、一般に、対象の緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させる方法に関し、方法は、O P A 1 遺伝子転写産物またはその部分のm R N A 生産的転写産物、安定性、及び／または翻訳を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することを含む。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させる方法であって、前記方法が、OPA1 遺伝子転写産物またはその部分のmRNA生産的転写産物、安定性、及び／または翻訳を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、前記対象の細胞及び／または組織内のOPA1 mRNAのレベルまたは機能的OPA1タンパク質の量を増加させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記細胞及び／または前記組織内の機能的OPA1タンパク質の前記量が、約 1.1 ～ 約 10 倍増加する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組織が、網膜、網膜色素上皮、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 2 または 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、

(i) 細胞内のOPA1 遺伝子 pre-mRNA の標的部分に結合し、OPA1 pre-mRNA のスプライシング中に、ナンセンス介在的RNA分解誘導(NMD)エクソンの排除を促進して、全長の機能的OPA1をコードするOPA1 mRNA 転写産物の前記レベルを増加させる、

(ii) 細胞内のOPA1 遺伝子転写産物の5'非翻訳領域(UTR)の標的部分に結合して、OPA1 mRNA の翻訳効率を高める、

(iii) 細胞内のOPA1 遺伝子転写産物の前記5'UTRの標的部分に結合して、転写産物の安定性を高める、及び／または

(iv) 細胞内のOPA1 遺伝子転写産物の3'UTRの標的部分に結合して、転写産物の安定性を高める、

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、細胞内のOPA1 遺伝子 pre-mRNA のイントロン 7 に結合して、NMDエクソン 7x を排除することにより、全長の機能的OPA1をコードするOPA1 遺伝子転写産物の前記レベルを増加させる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 1、55、139 に対応するOPA1 pre-mRNA ヌクレオチド配列の標的部分内に結合する、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、OPA1 mRNA の5'UTRの標的部分内に結合し、前記標的部分が、配列番号 55 に対応するヌクレオチド配列内にある、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、OPA1 mRNA の3'UTRの標的部分内に結合し、前記標的部分が、配列番号 139 に対応するヌクレオチド配列内にある、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、主鎖修飾を含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ホスホロチオアート結合またはホスホロジアミダート結合を含む主鎖修飾を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ホスホロジアミダートモルホリノ、ロックされた核酸、ペプチド核酸、2'-O-メチル、2'-フルオロ、または2'-O-メトキシエチル部分を含む、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾糖部分を含む、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチド中の各糖部分が、修飾糖部分である、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、2'-O-メトキシエチル部分を含む、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドが、2'-O-メトキシエチル部分を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの前記ヌクレオチド配列が、10～50ヌクレオチド、15～40ヌクレオチド、18～40ヌクレオチド、17～25ヌクレオチド、20～35ヌクレオチド、20～30ヌクレオチド、22～30ヌクレオチド、22～28ヌクレオチド、24～30ヌクレオチド、25～30ヌクレオチド、または26～30ヌクレオチドからなる、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの前記ヌクレオチド配列が、20～30ヌクレオチドからなる、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上のホスホロジアミダートモルホリノ部分を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、機能部分に結合している、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記機能部分が、送達部分または安定化部分を含むか、またはそれからなる、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記送達部分が、脂質、ペプチド、炭水化物、及び抗体からなる群より選択される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記送達部分が、細胞透過性ペプチド (CPP) または N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) 部分を含む、請求項 21 または 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記機能部分が、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドに共有結合または非共有結合的に結合している、請求項 20～23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

前記機能部分が、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの 5' 末端に結合しているか、または前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの 3' 末端に結合している、請求項 20～24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの前記ヌクレオチド配列が、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの長さにわたって、前記標的部分の前記ヌクレオチド配列と少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%相補的である、請求項1～25のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの前記ヌクレオチド配列が、配列番号2～54、56～138、140～2488、または2491～2503のいずれか1つに対応する、請求項1～26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、送達ナノキャリアと複合化されている、請求項1～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

前記送達ナノキャリアが、リボプレックス、リボソーム、エクソソーム、無機ナノ粒子、及びDNAナノ構造体からなる群より選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記送達ナノキャリアが、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドを封入する脂質ナノ粒子(LNP)を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、硝子体内、脈絡膜上、網膜下、毛様体筋内、静脈内、動脈内、皮下、及び局所経路からなる群より選択される投与経路用に製剤化される、請求項1～30のいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

対象の緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させるための薬品の製造におけるアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用であって、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、OPA1遺伝子転写産物またはその部分のmRNA翻訳を調節する、前記使用。

【請求項33】

細胞内のOPA1遺伝子転写産物のイントロン7xの標的部分に結合し、NMDエクソン7xを排除することにより、全長の機能的OPA1をコードするOPA1遺伝子転写産物のレベルを増加させる、アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項34】

配列番号2～54または配列番号2491～2503のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される、請求項33に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項35】

アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、細胞内のOPA1遺伝子転写産物の5'UTRの標的部分に結合し、OPA1 mRNAの転写産物の安定性を高め、標的部分が、配列番号55に対応するヌクレオチド配列内にある、前記アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項36】

配列番号56～138のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される、請求項35に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項37】

アンチセンスオリゴヌクレオチドであって、細胞内のOPA1遺伝子転写産物の3'UTRの標的部分に結合し、OPA1 mRNAの転写産物の安定性を高める、前記アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項38】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、OPA1 mRNAの3'UTRの標的部分内に結合し、前記標的部分が、配列番号139に対応するヌクレオチド配列内にある、請求項37に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項39】

10

20

30

40

50

配列番号 1 4 0 ~ 2 4 8 8 のいずれか 1 つを含むか、またはそれから構成される、請求項 3 7 または 3 8 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願データ

本出願は、2 0 2 2 年 3 月 2 3 日に提出された「緑内障の処置方法」という名称のオーストラリア特許出願第 2 0 2 2 9 0 0 7 2 7 号の優先権を主張し、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

配列表

本出願は、電子書式の配列表と共に提出されている。配列表の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 3】

技術分野

本開示は、一般に、対象の緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させる方法に関し、方法は、O P A 1 遺伝子転写産物またはその部分の m R N A 翻訳、安定性、及び生産的転写産物を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することを含む。

【背景技術】

【0 0 0 4】

緑内障は、進行性視神経障害であり、失明の主な原因であり、視覚情報を脳に伝達する網膜神経節細胞（R G C）の障害または変性を特徴とする。現在、世界中で約 8 , 0 0 0 万人が緑内障に罹患しており、この数は、2 0 4 0 年までに 1 億 2 , 0 0 0 万人以上に増加すると予想されている。緑内障の有病率は、加齢と共に増加し、この増加は、アフリカ及びアジアの人口に大きく影響される。

【0 0 0 5】

緑内障は、房水が眼の前部に蓄積する時に引き起こされ得る。房水の過剰産生または排出低減により、眼圧（I O P）が増加し、これは、視神経及び R G C を不可逆的に損傷する。緑内障は、原発性または続発性のいずれかとして分類することができ、続発性緑内障は、眼内の別の障害または問題（例えば、損傷、手術、薬物、または他の眼疾患）に起因する。原発性緑内障は、開放隅角緑内障（P O A G）、正常眼圧緑内障（N T G）、閉塞隅角緑内障、及び先天性緑内障に分類される。続発性緑内障は、血管新生緑内障、色素性緑内障、落屑緑内障、及びぶどう膜炎緑内障に分類される。緑内障の全てのサブタイプにおいて、R G C が徐々に失われるのが顕著な特徴である。R G C の機能異常及び死滅は、視力障害につながり、最終的には失明につながる。

【0 0 0 6】

R G C を直接標的とする緑内障の承認済み処置はない。P O A G 患者の神経保護作用及び失明の低減について臨床的に研究されている薬物（例えば、プリモニジン及びメマンチン）のうち、これまでのところ、効果が決定的に証明されたものはない。代わりに、I O P レベルを低減させるために利用できる唯一の処置は、R G C を間接的に保護するものである。さらに、緑内障の症例の約 3 分の 1 では、I O P レベルが正常な眼において特徴的な視神経の変化及び視野欠損が生じ得ることが報告されている。従って、緑内障による視力障害及び失明の予測される負担を制限するために、R G C 神経保護の治療方策を特定することが緊急に必要である。神経栄養因子（例えば、脳由来、毛様体由来、グリア細胞由来、及び神経成長因子）の使用は、制御不能な R G C 損失を防ぎ、細胞の生存を助けることが知られているため、最近の研究の焦点となっている。しかし、その有効性は、半減期が比較的短いこと、透過性が不十分であること、及び標的 R G C における濃度が低いことにより制限される。

【0 0 0 7】

従って、依然として、緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させるため

10

20

30

40

50

の新たな介入の必要性がある。

【0008】

概要

本発明の提示において、本発明者らは、緑内障の処置または予防のための薬理的介入の潜在的な標的として視神経萎縮遺伝子1 (OPA1) を特定した。本発明者らは、緑内障の処置または予防に有用である、OPA1発現を増加させるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を特定している。本発明者らは、OPA1発現を上方調節するために様々な作用機序のいずれかに依存するASOを特定している。例えば、本発明者らが特定したASOは、以下によりOPA1の発現を増加させる：

●細胞内のOPA1遺伝子pre-mRNAに結合し、OPA1 pre-mRNAのスプライシング中に、ナンセンス介在的RNA分解誘導 (NMD) エクソンの排除を促進して、全長の機能的OPA1をコードするOPA1 mRNA転写産物のレベルを増加させること

●細胞内のOPA1遺伝子転写産物の5'非翻訳領域 (UTR) に結合し、OPA1 mRNAの翻訳効率及び／または転写産物の安定性を高めること

●細胞内のOPA1遺伝子転写産物の3'UTRに結合し、OPA1 mRNAの転写産物の安定性を高めること。

【0009】

これらの知見は、さらに、緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させる方法の基礎を提供する。

【0010】

従って、本開示は、対象の緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させる方法を提供し、方法は、対象における機能的OPA1タンパク質レベルを増加させるアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することを含む。例えば、対象におけるOPA1タンパク質のレベルは、OPA1の投与前の対象のレベルと比較して増加する。

【0011】

一例では、ASOは、対象の細胞及び／または組織内のOPA1 mRNAのレベル及び機能的OPA1タンパク質の量を増加させる。例えば、ASOは、対象の細胞及び／または組織内のOPA1 mRNAのレベルを増加させる。別の例では、ASOは、対象の細胞及び／または組織内の機能的OPA1タンパク質の量を増加させる。

【0012】

一例では、細胞及び／または組織内の機能的OPA1タンパク質の量が、約1.1～約10倍増加する。例えば、細胞及び／または組織内の機能的OPA1タンパク質の量は、約1.5～約10倍、約2～約10倍、約3～約10倍、約4～約10倍、約1.1～約5倍、約1.1～約6倍、約1.1～約7倍、約1.1～約8倍、約1.1～約9倍、約2～約5倍、約2～約6倍、約2～約7倍、約2～約8倍、約2～約9倍、約3～約6倍、約3～約7倍、約3～約8倍、約3～約9倍、約4～約7倍、約4～約8倍、約4～約9倍、少なくとも約1.1倍増加する。例えば、細胞及び／または組織内の機能的OPA1タンパク質の量は、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍増加する。例えば、細胞及び／または組織内の機能的OPA1タンパク質の量は、投与または接触前の組織内のレベルと比較して増加する。一例では、本明細書に開示のASOまたは医薬組成物のいずれかを、対象に投与するか、または細胞と接触させると、投与または接触前の組織内のレベルと比較して、OPA1タンパク質のレベルが約1.1～約2.5倍増加する。

【0013】

一例では、細胞及び／または組織は、眼組織、網膜色素上皮 (RPE) 細胞、ミュラーグリア細胞、内皮細胞、グリア細胞、アストロサイト、光受容体からなる群より選択される。例えば、細胞及び／または組織は、網膜、RPE細胞、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

20

30

40

50

【0014】

一例では、ASOは、

(i) 細胞内のOPA1遺伝子pre-mRNAの標的部分に結合し、OPA1 pre-mRNAのスプライシング中に、ナンセンス介在的RNA分解誘導(NMD)エクソンの排除を促進して、全長の機能的OPA1をコードするOPA1 mRNA転写産物のレベルを増加させる、

(ii) 細胞内のOPA1遺伝子転写産物の5'非翻訳領域(UTR)の標的部分に結合して、OPA1 mRNAの翻訳効率を高める、

(iii) 細胞内のOPA1遺伝子転写産物の5'UTRの標的部分に結合して、例えば、脱キャップ酵素の活性を阻害することにより、転写産物の安定性を高める、及び／または

(iv) 細胞内のOPA1遺伝子転写産物の3'UTRの標的部分に結合して、例えば、miRNAの3'UTRへの結合を防ぐことにより、転写産物の安定性を高める。

【0015】

一例では、ASOは、細胞内のOPA1 pre-mRNAの標的部分に結合し、OPA1 pre-mRNAのスプライシング中に、NMDエクソンの排除を促進して、全長の機能的OPA1をコードするOPA1 mRNA転写産物のレベルを増加させる。

【0016】

一例では、ASOは、イントロン7OPA1 pre-mRNAの標的部分に結合する。例示的なASOは、配列番号1の1つ以上に対応するOPA1 pre-mRNAヌクレオチド配列の標的部分内に結合する。

【0017】

一例では、ASOは、細胞内のOPA1遺伝子pre-mRNAのイントロン7に結合し、NMDエクソン7xを排除することにより、全長の機能的OPA1をコードするOPA1遺伝子転写産物のレベルを増加させる。例えば、ASOは、OPA1 mRNAのスプライシングでエクソン7xの排除を促進するくらいエクソン7xの受容部位に十分近接している。

【0018】

一例では、イントロン7OPA1 pre-mRNAの標的部分に結合するASOは、配列番号2～54のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。

【0019】

一例では、イントロン7OPA1 pre-mRNAの標的部分に結合するASOは、配列番号2～54または配列番号2491～2503のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。

【0020】

一例では、イントロン7OPA1 pre-mRNAの標的部分に結合するASOは、配列番号2491～2503のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。

【0021】

一例では、ASOは、細胞内のOPA1遺伝子転写産物の5'UTRの標的部分に結合して、OPA1 mRNAの翻訳効率または転写産物の安定性を高める。例えば、ASOは、OPA1タンパク質の発現を増加させる。理論または作用機序に束縛されるものではないが、そのようなASOは、上流のオープンリーディングフレーム(uORF)開始部位からの翻訳を立体的に阻害し、及び／または5'UTRの2次構造を立体的に阻害し、及び／または脱キャップ酵素の活性を阻害し得る。

【0022】

一例では、ASOは、OPA1 mRNAの5'UTRの標的部分内に結合し、標的部分は、配列番号55に対応するヌクレオチド配列内にある。

【0023】

一例では、OPA1 mRNAの5'UTRの標的部分に結合するASOは、配列番号56～138のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。

10

20

30

40

50

【0024】

一例では、OPA1 mRNAの5'UTRの標的部分に結合するASOは、配列番号112を含むか、またはそれから構成される。

【0025】

一例では、ASOは、細胞内のOPA1遺伝子転写産物の3'UTRの標的部分に結合し、OPA1 mRNAの転写産物の安定性を高める。例えば、ASOは、OPA1タンパク質の発現を増加させる。理論または作用機序に束縛されるものではないが、そのようなASOは、miRNAの3'UTRへの結合を立体的に阻害し得る。

【0026】

一例では、ASOは、OPA1 mRNAの3'UTRの標的部分内に結合し、標的部分は、配列番号139に対応するヌクレオチド配列内にある。

10

【0027】

一例では、OPA1 mRNAの3'UTRの標的部分に結合するASOは、配列番号140～2488のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。

【0028】

一例では、ASOのヌクレオチド配列は、ASOの長さにわたって、標的部分のヌクレオチド配列と少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%相補的である。

【0029】

一例では、ASOは、主鎖修飾を含む。例えば、主鎖修飾は、ホスホロチオアート結合またはホスホロジアミダート結合を含む。一例では、ASOは、ホスホロチオアート結合を含む。別の例では、ASOは、ホスホロジアミダート結合を含む。

20

【0030】

一例では、ASOは、ホスホロジアミダートモルホリノ、ロックされた核酸、ペプチド核酸、2'-O-メチル、2'-フルオロ、または2'-O-メトキシエチル部分を含む。例えば、ASOは、ホスホロジアミダートモルホリノ部分を含む。別の例では、ASOは、ロックされた核酸を含む。さらなる例では、ASOは、2'-O-メチル部分を含む。一例では、ASOは、2'-フルオロ部分を含む。別の例では、ASOは、2'-O-メトキシエチル部分を含む。

【0031】

一例では、ASOは、少なくとも1つの修飾糖部分を含む。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド中の各糖部分は、修飾された糖部分である。

30

【0032】

一例では、ASOは、2'-O-メトキシエチル部分を含む。例えば、ASOの各ヌクレオチドは、2'-O-メトキシエチル部分を含む。

【0033】

一例では、ASOのヌクレオチド配列は、10～50ヌクレオチド、15～40ヌクレオチド、18～40ヌクレオチド、17～25ヌクレオチド、20～35ヌクレオチド、20～30ヌクレオチド、22～30ヌクレオチド、22～28ヌクレオチド、24～30ヌクレオチド、25～30ヌクレオチド、または26～30ヌクレオチドで構成される。一例では、ASOのヌクレオチド配列は、20～30ヌクレオチドで構成される。例えば、ASOのヌクレオチド配列は、17ヌクレオチドで構成される。一例では、ASOのヌクレオチド配列は、19ヌクレオチドで構成される。別の例では、ASOのヌクレオチド配列は、21ヌクレオチドで構成される。さらなる例では、ASOのヌクレオチド配列は、22ヌクレオチドで構成される。一例では、ASOのヌクレオチド配列は、23ヌクレオチドで構成される。別の例では、ASOのヌクレオチド配列は、24ヌクレオチドで構成される。別の例では、ASOのヌクレオチド配列は、25ヌクレオチドで構成される。別の例では、ASOのヌクレオチド配列は、26ヌクレオチドで構成される。別の例では、ASOのヌクレオチド配列は、27ヌクレオチドで構成される。別の例では、ASOのヌクレオチド配列は、28ヌクレオチドで構成される。別の例では、ASOのヌクレオ

40

50

チド配列は、29ヌクレオチドで構成される。別の例では、ASOのヌクレオチド配列は、30ヌクレオチドで構成される。

【0034】

一例では、ASOは、1つ以上のホスホロジアミダートモルホリノ部分を含む。

【0035】

本明細書に記載される方法の一例では、ASOは、機能部分に結合している。機能部分は、ASOに共有結合または非共有結合し得る。機能部分は、ASOの5'末端及び／または3'末端に存在し得る。

【0036】

いくつかの例では、機能部分は、送達部分を含む。例えば、送達部分は、脂質、ペプチド、炭水化物、及び抗体からなる群より選択される。例示的な送達部分は、細胞透過性ペプチド(CPP)を含む。本開示は、さらに、送達部分、例えば、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)部分、脂肪酸部分、または脂質部分を考慮する。

10

【0037】

いくつかの例では、機能部分は、安定化部分を含む。

【0038】

本開示は、さらに、本開示のASO及び本開示の任意の方法に使用される薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0039】

一例では、ASOは、送達ナノキャリアと複合化されている。例えば、送達ナノキャリアは、リポブックス、リポソーム、エクソソーム、無機ナノ粒子、及びDNAナノ構造体からなる群より選択される。一例では、送達ナノキャリアは、アンチセンスオリゴヌクレオチドをカプセル化する脂質ナノ粒子(LNP)を含む。

20

【0040】

本明細書に記載される方法の一例では、ASOは、硝子体内、脈絡膜上、網膜下、毛様体筋内、静脈内、動脈内、皮下、及び局所経路からなる群より選択される投与経路用に製剤化される。

【0041】

本開示は、対象の緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させるための薬品の製造におけるASOの使用も提供し、ASOは、OPA1遺伝子転写産物またはその部分のmRNA翻訳を調節する。

30

【0042】

本開示は、本明細書に記載される任意の方法で使用される、本開示のASOを含む改変細胞も提供する。例えば、改変細胞は、ヒト細胞などの哺乳動物細胞である。

【0043】

本開示は、さらに、細胞内のOPA1遺伝子転写産物のイントロン7xの標的部分に結合し、NMDエクソン7xを排除することにより、全長の機能的OPA1をコードするOPA1遺伝子転写産物のレベルを増加させるASOを提供する。例えば、ASOは、配列番号2~54のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。一例では、ASOは、配列番号2~54または配列番号2491~2503のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。別の例では、ASOは、配列番号2491~2503のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。本開示は、さらに、細胞内のOPA1遺伝子転写産物の5'UTRの標的部分に結合して、例えば、脱キャップ酵素の活性を阻害することにより、OPA1 mRNAの転写産物の安定性を高めるASOを提供する。

40

【0044】

一例では、ASOは、配列番号56~138のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。

【0045】

本開示は、さらに、細胞内のOPA1遺伝子転写産物の3'UTRの標的部分に結合し、OPA1 mRNAの転写産物の安定性を高める、例えば、miRNAの3'UTRへ

50

の結合を立体的に阻害する、A S Oを提供する。

【0046】

一例では、A S Oは、O P A 1 mRNAの3' U T Rの標的部分内に結合し、標的部分は、配列番号139に対応するヌクレオチド配列内にある。

【0047】

一例では、O P A 1 mRNAの3' U T Rの標的部分に結合するA S Oは、配列番号140～2488のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。

【0048】

本開示は、さらに、状態を処置する方法を提供し、方法は、本開示のA S Oを投与することを含む。一例では、状態は、O P A 1発現（例えば、O P A 1発現の低減）に関連する。一例として、状態は、緑内障である。別の例では、状態は、常染色体優性視神経萎縮症である。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1-1】O P A 1タンパク質レベルを増加させるA S Oの結合部位を示す一連のグラフィック表現を含む。(A)開始コドン及び停止コドンならびに5' U T R、N M Dエクソン7x（スプライスされていない場合）、及び3' U T Rの領域を示す、O P A 1（転写産物I D：E N S T 0 0 0 0 0 3 6 1 5 1 0）のエクソン構造の模式図。(B)RNA fold Webツール(<http://rna.tbi.univie.ac.at/cgi-bin/RNAWebSuite/RNAfold.cgi>)を使用した、O P A 1転写産物の5' U T R（配列番号55に対応）の2次構造の予測。熱力学アンサンブルの自由エネルギーは、 -137.26 kcal/mol である。A S O 56～138を設計し、これは、上流のオープンリーディングフレーム（u O R F）、調節結合部位、阻害性5' U T R 2次構造、及び／またはG四重鎖の開始コドンを標的とする。

【図1-2】(C)早期終止コドン（P T C）を含有するエクソン7x（黒枠）は、エクソン7とエクソン8の間にある（縮尺通りに描かれていない）。pre-mRNAスプライシング中にエクソン7xの排除を仲介して、生産性の高いO P A 1転写産物を増加させるために、イントロン7（破線、配列番号1に対応）内のスプライシング調節エレメントを標的とするように、A S O（配列番号2～54）を設計した。

【図1-3】(D)エクソン31に位置する3' U T Rの模式図（縮尺通りに描かれていない）。転写産物とハイブリダイズし、miRNA（複数可）の結合をマスク／阻害して、mRNAの分解及びO P A 1タンパク質レベルの増加を防ぐように、A S Oを設計した。

【図2】A D O A患者の線維芽細胞におけるP M O（25及び50 μM ）のスクリーニングを示す。示されるように、O P A 1エクソン7xの除去を標的とするP M Oで、患者の線維芽細胞を48時間トランスフェクトした。O P A 1転写産物発現を、デジタルドロップレットPCR（d d P C R）で評価し、G A P D H、R P L 2 7、及びS C L 2 5 A 3転写産物レベルに正規化した。未処置細胞におけるO P A 1発現を1に設定した。

【図3】A D O A患者線維芽細胞におけるP M O（50及び100 μM ）のスクリーニングを示す。(A)ウェスタンブロットゲル画像は、48時間でO P A 1転写産物のイントロン7を標的とするP M Oでトランスフェクトされた患者の線維芽細胞における長いO P A 1アイソフォーム及び短いO P A 1アイソフォームの発現を示す。(B)O P A 1発現のバンド強度は、ベータアクチンに対して正規化された（I m a g e J（商標）で評価）。未処置細胞におけるO P A 1発現を1に設定した。

【図4】O P A 1の上方調節を改善するためのアンチセンスオリゴヌクレオチドの改良の概略図である。(A)O P A 1エクソンの図及び転写産物中に存在するエクソン7xの位置。(B)エクソン7xの上流のO P A 1転写産物上の親P M Oの結合領域。エクソン7xは、縮尺通りに描かれていない。(C)P M Oの有効性を向上させるためにマイクロウオーク、ヌクレオチド塩基置換、及び延長を有する娘配列の結合領域。

【図5】A D O A患者の線維芽細胞における細胞浸透性ペプチド結合P M O（P P M O）

10

20

30

40

50

(5、10、及び20 μ M)のスクリーニングを示す。示されるように、ADOA患者の線維芽細胞を、OPA1転写産物のイントロン7を標的とするPPMOで5日間トランスフェクトした。OPA1転写産物発現をddPCRで評価し、HPRT1に正規化した。未処置細胞におけるOPA1発現を1に設定した。

【図6】ADOA患者の線維芽細胞におけるエクソン7x排除(25及び50 μ M)を標的とするPMOのスクリーニングを示す。示されるように、OPA1エクソン7xの除去を標的とするPMOで、患者の線維芽細胞を48時間3回ずつトランスフェクトした。棒グラフ内のデータポイントの数で示されるように、1~4回の生物学的反復で実験を実施した。OPA1転写産物発現をddPCRで評価し、HPRT1転写産物レベルに正規化した。未処置細胞におけるOPA1発現を1に設定した。

10

【図7】ADOA患者の線維芽細胞における5'UTR PMO(25及び50 μ M)のスクリーニングを示す。OPA1 mRNAの5'UTRを標的とするPMOで、配列番号78、112、及び2500~2503のPMOを、ADOA患者の線維芽細胞に3回ずつ72時間トランスフェクトした。ウェスタンブロット分析を使用して、PMO処置細胞におけるOPA1タンパク質の上方調節を決定した。OPA1発現のバンド強度は、HPRT1に対して正規化された(ImageJ(商標)で評価)。未処置細胞におけるOPA1発現を1に設定した。PMO(配列番号78、112、及び2502)は、患者の線維芽細胞におけるOPA1タンパク質の上方調節を有意に増加させた(1.3倍超)。統計解析に、スチューデントt検定を使用した。

【図8】PMO OPA1 H1A(+10+32)1mm10C>T(配列番号112)が細胞浸透能力を高めるためにCPPと結合したことを示す。OPA1変異c.2708_2711delTTAG(患者1)及びc.985-1G>A(患者2)を含有するADOA患者由来の真皮線維芽細胞に、CPP-PMO(またはPPMO)を7日間インキュベートした。ウェスタンブロットアッセイを使用して、PPMO誘導OPA1の上方調節の有効性を評価した。結果は、異なるOPA1変異を有する2人の患者において、用量依存的にOPA1タンパク質の顕著な上方調節を示した。統計解析に、スチューデントt検定を使用した。

20

【図9】ADOA患者由来線維芽細胞におけるPPMO処置後のミトコンドリア機能の改善を示す。PMO OPA1 H1A(+10+32)1mm10C>T(配列番号112)を、6ウェルプレートフォーマットで線維芽細胞に7日間インキュベートした。7日目に、細胞をトリシン処理し、96ウェルプレートに8,000細胞/ウェルで再播種し、2.5mMの2-デオキシ-D-グルコース及び5mMのピルビン酸が補充されたグルコース枯渇DMEM細胞培地で18時間インキュベートした。CellTiter-Glo(登録商標)アッセイを使用して、ミトコンドリアATPを評価し、14.7~10,000nMのATP標準希釈液(ThermoFisher)を使用して、標準曲線に従ってATP濃度を計算した。統計解析に、スチューデントt検定を使用した。

30

【図10】OPA1c.985-1G>A変異を有するADOA患者から得られた濃縮iPSC由来RGCにおいて、PMO OPA1 H1A(+10+32)1mm10C>T(配列番号112)がOPA1タンパク質の上方調節を促進することを示す。タンパク質を採取する前の5日間PPMOで、iPSC-RGCをインキュベートした。ウェスタンブロットアッセイを使用して、PPMO誘導OPA1の上方調節の有効性を評価し、ベータアクチン発現に対して正規化した。結果は、10 μ MでOPA1タンパク質の顕著な上方調節を示した。統計解析に、スチューデントt検定を使用した。

40

【発明を実施するための形態】

【0050】

全般

本明細書全体を通して、別途具体的な記載のない限り、または文脈上別途要求されない限り、単一のステップ、物質の組成物、ステップの群、または物質の組成物の群への言及は、それらのステップ、物質の組成物、ステップの群、または物質の組成物の群の1つ及び複数(つまり、1つ以上)を包含するものと解釈されるべきである。従って、本明細書

50

で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈に別途明示のない限り、複数の態様を含む。例えば、「a」への言及は、1つ及び2つ以上を含み、「an」への言及は、1つ及び2つ以上を含み、「the」への言及は、1つ及び2つ以上を含む等である。

【0051】

本開示が、具体的に記載されたもの以外に変形及び修正しやすいことを、当業者らは、理解するであろう。当然のことながら、本開示は、そのような変形及び変更を全て含むものである。本開示はまた、個別にまたは包括的に本明細書で言及し、または示しているステップ、特徴、組成物、及び化合物の全て、ならびに該ステップまたは特徴のありとあらゆる組み合わせまたは任意の2つ以上を含む。

10

【0052】

本開示は、本明細書に記載の特定の実施例によって範囲を限定されるものではなく、そのような特定の実施例が目的するところは、単なる例示である。機能的に等価の物、組成物、及び方法が本開示の範囲内にあることは明らかなことである。

【0053】

本開示のいかなる例も、別段の具体的な記載がない限り、本開示の任意の他の例に準用できると解釈すべきである。つまり、本開示の任意の特定の例は、本開示の他の任意の特定の例と組み合わせることができる（相互に排他的である場合を除く）。

【0054】

特定の特徴もしくは特徴の群、または方法もしくは方法のステップを開示する本開示の任意の例が、特定の特徴もしくは特徴の群、または方法もしくは方法のステップの請求権を放棄するための明示的なサポートを提供するものと解釈されるであろう。

20

【0055】

別途具体的な明示のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者が一般に理解する意味と同じ意味を有するものと解釈すべきである（例えば、分子生物学、微生物学、ウイルス学、組み換えDNA技術、溶液中のペプチド合成、固相ペプチド合成、及び免疫学）。

【0056】

別途指示のない限り、本開示で利用される分子生物学、微生物学、ウイルス学、組み換えDNA技術、溶液中のペプチド合成、固相ペプチド合成、及び免疫学の従来手法は、当業者らに周知である標準的な手順である。そのような手法は、例えば、以下の出典の文献を通して記載及び説明されている：J. Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning, John Wiley and Sons (1984), J. Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press (1989), T. A. Brown (editor), Essential Molecular Biology: A Practical Approach, Volumes 1 and 2, IRL Press (1991), D. M. Glover and B. D. Hames (editors), DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes 1-4, IRL Press (1995 and 1996)、及びF. M. Ausubel et al. (editors), Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988、現在までの全ての更新を含む), Ed Harlow and David Lane (editors) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory, (1988)、及びJ. E. Coligan et al. (editors) Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (現在までの全ての更新を含む)。

30

40

【0057】

50

「及び／または」という用語、例えば、「X及び／またはY」は、「X及びY」または「XまたはY」のいずれかを意味するものと理解され、両方の意味またはいずれかの意味を明示的にサポートするものと解釈すべきである。

【0058】

「約」という用語は、反対の記載がない限り、指定された値の $+/-20\%$ 、より好ましくは、 $+/-10\%$ を指す。誤解を避けるために、「約」という用語とそれに続く指定値が、抽出指定値自体を包含するものとしても解釈されるべきである（例えば、「約10」は、ちょうど10も包含する）。

【0059】

本明細書全体を通じて、「含む」という単語、または「含む」もしくは「含むこと」などの変形は、記載された要素、整数、もしくはステップ、または要素、整数、もしくはステップの群を含むが、他の要素、整数、もしくはステップ、または要素、整数、もしくはステップの群を除外すること、を意味するものと理解されるであろう。

【0060】

選択された定義

本明細書で使用される「アンチセンスオリゴヌクレオチド」、「アンチセンスオリゴマー」、または「ASO」という用語は、標的RNA転写産物上の相補配列にハイブリダイズすることが可能な核酸塩基を含むが、ペプチド核酸（PNA）の場合のように糖部分を含まないオリゴヌクレオチド及び任意の他のオリゴマー分子を包含する。好ましくは、ASOは、ヌクレアーゼによる切断または分解に対して耐性のあるASOである。

【0061】

本明細書で使用される、ASOに関して「標的部分に結合する」または「標的部分内に結合する」という表現は、ASOヌクレオチド配列と、本明細書に記載の範囲内で相補的である標的ヌクレオチド配列の間の特定のハイブリダイゼーションを指す。いくつかの例では、特異的なハイブリダイゼーションが生じ、*ex vivo*条件下では、ハイブリダイゼーションは、高ストリンジェンシー条件下で生ずる。「高ストリンジェンシー条件」とは、そのような*ex vivo*条件下で、ASOが非特異的なハイブリダイゼーションよりも検出可能なほど強い量で標的配列にハイブリダイズすることを意味する。次に、高ストリンジェンシー条件は、ポリヌクレオチドを正確に相補的な配列と区別する条件、またはプローブに一致した少数の小さな領域（例えば、1～5塩基）を偶然有したランダム配列からの少数の散在したミスマッチのみを含有するものである。そのような小さな相補性領域は、12～17塩基以上の全長の相補体よりも容易に溶解され、中程度のストリンジェンシーハイブリダイゼーションにより容易に区別できるようになる。一例では、高ストリンジェンシー条件は、例えば、低塩及び／または高温条件（例えば、約0.02～0.1MのNaClまたは同等物、約50～70℃の温度により提供）を含む。*in vivo*条件下では、ASOとその標的配列の間のハイブリダイゼーションの特異性は、ASOと細胞内でハイブリダイズする標的配列の間の相補性のレベルにより定義されることを、当業者は理解するであろう。

【0062】

「ナンセンス介在的RNA分解誘導（NMD）エクソン」または「NMDエクソン」という用語は、イントロン内の領域であり、成熟したRNA転写産物に含まれる場合、NMD経路を活性化し得るエクソンまたはプソイドエクソンを指す。構成的スプライシングイベントでは、NMDエクソンを含有するイントロンは、通常、スプライスアウトされるが、選択的スプライシングイベントまたは異常なスプライシングイベント中に、イントロンまたはその一部を保持することができる。そのようなNMDエクソンを含有する成熟mRNA転写産物は、NMD経路を誘導するフレームシフトのために非生産的であり得る。成熟OPA1 RNA転写産物にNMDエクソンが含まれると、全体的なOPA1 mRNA及びOPA1タンパク質の発現が下方調節し得る。

【0063】

「前駆体mRNA」または「pre-mRNA」という用語は、特定の遺伝子の転写単

10

20

30

40

50

位のゲノムDNA配列の転写により合成される一本鎖RNA産物である1次転写産物を指し、これは、一般に、転写開始部位と終結シグナル間のヌクレオチド配列を包含する。

【0064】

「ペプチド」という用語には、アミド結合により結合しているアミノ酸残基からなる化合物を含むことを意図している。ペプチドは、天然または非天然のリボソームでコードされても、合成で誘導されてもよい。通常、ペプチドは、2～200個のアミノ酸からなる。例えば、ペプチドは、該範囲（複数可）内の任意の長さを含む、10～20アミノ酸または10～30アミノ酸または10～40アミノ酸または10～50アミノ酸または10～60アミノ酸または10～70アミノ酸または10～80アミノ酸または10～90アミノ酸または10～100アミノ酸の範囲の長さを有してもよい。ペプチドは、約150アミノ酸未満、または約125のアミノ酸未満、または約100アミノ酸未満、または約90アミノ酸未満、または約80アミノ酸未満、または約70アミノ酸未満、または約60アミノ酸未満、または約50アミノ酸未満を含んでも、それらから構成されてもよい。

10

【0065】

本明細書で言及されるペプチドは、全てのLアミノ酸が対応するDアミノ酸に置換される「インベルソ」ペプチド、アミノ酸の配列が逆転し、全てのLアミノ酸がDアミノ酸に置換される「レトロインベルソ」ペプチドを含む。

【0066】

ペプチドは、L型及び／またはD型の両方のアミノ酸を含んでもよい。例えば、L型及びD型の両方は、同じペプチド配列内の種々のアミノ酸に使用されてもよい。いくつかの例では、ペプチド配列内のアミノ酸は、天然アミノ酸などのL型である。いくつかの例では、ペプチド配列内のアミノ酸は、L型及びD型の組み合わせである。さらに、ペプチドは、限定されないが、ヒドロキシプロリン（Hyp）、ベータアラニン、シトルリン（Cit）、オルニチン（Orn）、ノルロイシン（Nle）、3-ニトロチロシン、ニトロアルギニン、ピログルタミン酸（Pyr）を含む、珍しいが天然に存在するアミノ酸を含んでもよい。ペプチドは、限定されないが、ホモアミノ酸、N-メチルアミノ酸、アルファメチルアミノ酸、ベータ（ホモ）アミノ酸、ガンマアミノ酸、及びN-置換グリシンを含む、非天然アミノ酸も組み込み得る。ペプチドは、線状ペプチドまたは環状ペプチドであってよい。

20

【0067】

「タンパク質」という用語は、単一のポリペプチド鎖、すなわち、ペプチド結合で結合している一連の連続したアミノ酸、または互いに共有結合または非共有結合で結合している一連のポリペプチド鎖（すなわち、ポリペプチド複合体）を含むと解釈すべきである。例えば、一連のポリペプチド鎖は、好適な化学結合またはジスルフィド結合を使用して共有結合的に結合させることができる。非共有結合の例としては、水素結合、イオン結合、ファンデルワールス力、及び疎水性相互作用を含む。

30

【0068】

所与のアミノ酸配列に対するアミノ酸配列同一性の割合は、配列をアラインさせ、必要に応じて、最大パーセント配列同一性を得るようにギャップを導入した後に、配列同一性の一部としての保存的置換を考慮しない、参照配列のアミノ酸残基と同一である候補配列のアミノ酸残基の割合として定義される。アミノ酸配列同一性は、欧州分子生物学研究所の一部である欧州バイオインフォマティクス研究所（EMBL-EBI）から入手できるEMBOSSPAアライメントアルゴリズムツールを使用して決定され得る。このツールは、www.ebi.ac.uk/Tools/emboss/align/にあるWebサイトでアクセスできる。このツールは、Needleman-Wunschグローバルアライメントアルゴリズム（Needleman and Wunsch、1970）を利用する。Gap Open：10.0及びGap Extend 0.5を含むデフォルト設定が利用される。デフォルトのマトリックス「Blossum62」は、アミノ酸配列及びデフォルトマトリックスに利用される。

40

【0069】

50

「細胞膜透過性ペプチド」(CPP)という用語は、細胞膜を通過することが可能なペプチドを指す。一例では、CPPは、哺乳動物の細胞膜を通過して移行し、細胞に入ることが可能である。別の例では、CPPは、コンジュゲートを所望の細胞内区画に誘導し得る。従って、CPPは、リン脂質、ミトコンドリア、エンドソーム、リソソーム、小胞、または核膜を介した目的分子の浸透を誘導または促進し得る。CPPは、アミノ酸配列が完全及びインタクトのまま膜を超えて移行するか、または部分的に分解され得る。

【0070】

CPPは、本明細書に開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドなどの目的分子を、細胞の外部から細胞膜を通過して細胞質または所望の細胞内区画に誘導し得る。代替的または追加的に、CPPは、目的分子を、血液脳関門、経粘膜関門、血液網膜関門、皮膚関門、胃腸関門、及び／または肺関門を超えて誘導し得る。

10

【0071】

「ペプチドリガンド」または「受容体結合ドメイン」という用語は、膜表面受容体に結合して、細胞膜を超えたペプチドの移行を可能にするペプチドを指す。一例では、ペプチドリガンドは、標的受容体の自然なエンドサイトーシスを介して細胞膜を超えた移行を可能にし得る。別の例では、ペプチドリガンドは、コンジュゲートされたCPPの利用を含む、細胞膜を超えた移行の補完的な機序を利用し得る。一例では、ペプチドリガンドは、哺乳動物の細胞膜を超えて移行し、細胞に進入することが可能である。別の例では、ペプチドリガンドは、コンジュゲートを所望の細胞内区画に誘導し得る。従って、ペプチドリガンドは、リン脂質、ミトコンドリア、エンドソーム、リソソーム、小胞、または核膜を介した目的分子の細胞内への取り込みを誘導または促進し得る。ペプチドリガンドは、アミノ酸配列が完全且つインタクトのまま膜を超えて移行するか、または部分的に分解され得る。

20

【0072】

標的受容体への結合を介するペプチドリガンドは、本明細書に開示のASOなどの目的分子を、細胞の外部から細胞膜を通過して細胞質または所望の細胞内区画に誘導し得る。代替的または追加的に、標的受容体への結合を介するペプチドリガンドは、関連生物学的関門、例えば、血液脳関門、経粘膜関門、血液網膜関門、皮膚関門、胃腸関門、及び／または肺関門を超えて目的分子を誘導し得る。

【0073】

緑内障の処置または予防方法

本開示は、例えば、対象の緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させる方法を提供する。本明細書に記載の方法は、本明細書に開示のASOのいずれかを含む治療的有効量の医薬組成物を対象に投与することにより、それを必要とする対象の緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させるための方法を含む。同様に、いくつかの例では、本明細書に記載のASOのいずれかが、緑内障を処置、予防、及び／またはこれの進行を遅延させるための薬品の製造に使用される。

30

【0074】

緑内障は、失明につながる一群の眼疾患である。それは、通常、眼圧(IOP)の増加により引き起こされ、これは、視神経の損傷につながり得る。緑内障は、原発性または続発性のいずれかとして分類することができ、続発性緑内障は、眼内の別の障害または問題(例えば、損傷、手術、薬物、または他の眼疾患)に起因する。原発性緑内障は、開放隅角緑内障(POAG)、正常眼圧緑内障(NTG)、閉塞隅角緑内障、及び先天性緑内障に分類される。続発性緑内障は、血管新生緑内障、色素性緑内障、落屑緑内障、及びぶどう膜炎緑内障に分類される。

40

【0075】

本開示の方法の一例では、緑内障は、原発性緑内障である。例えば、原発性緑内障は、開放隅角緑内障(POAG)、正常眼圧緑内障(NTG)、閉塞隅角緑内障、または先天性緑内障である。

【0076】

50

一例では、原発性緑内障は、開放隅角緑内障（POAG）である。

【0077】

一例では、原発性緑内障は、正常眼圧緑内障（NTG）である。

【0078】

一例では、原発性緑内障は、閉塞隅角緑内障である。

【0079】

一例では、原発性緑内障は、先天性緑内障である。

【0080】

本開示の方法の一例では、緑内障は、続発性緑内障である。例えば、続発性緑内障は、血管新生緑内障、色素性緑内障、落屑緑内障、またはぶどう膜炎緑内障である。

10

【0081】

一例では、続発性緑内障は、新生血管緑内障である。

【0082】

一例では、続発性緑内障は、色素性緑内障である。

【0083】

一例では、続発性緑内障は、落屑緑内障である。

【0084】

一例では、続発性緑内障は、ぶどう膜炎緑内障である。

【0085】

一例では、処置されるべき対象は、緑内障に罹患している。例えば、対象は、緑内障であると診断されているか、またはそれに罹患していると診断されている。一例では、対象は、緑内障に罹患している。例えば、対象は、処置を必要としている。そのような対象は、緑内障を処置するか、またはこれの進行を予防するために、本明細書に記載のASOを投与することができる。

20

【0086】

一例では、本明細書に記載のASOの投与により、緑内障の進行が減速する。

【0087】

一例では、対象は、緑内障を発症するリスクがある。そのような対象は、緑内障の発症を予防するために、本明細書に記載のASOを投与することができる。

【0088】

本明細書で使用される場合、「リスクがある」という用語は、対象が正常な個体と比較して緑内障を発症する可能性が高いことを意味する。対象は、当該技術分野で既知の任意の方法及び／または本明細書に記載の方法を使用して、緑内障を発症するリスクがあると確認することができる。例えば、対象が、1つ以上の一般的なリスク要因（家族歴、高眼圧、糖尿病、高血圧または低血圧、及びステロイド薬の長期使用を含む）を有する場合、対象は、緑内障を発症するリスクがあると確認され得る。

30

【0089】

本明細書では、細胞内のOPA1タンパク質を増加させるための方法も提供され、方法は、本明細書に開示の組成物または医薬組成物と細胞を接触させること（それにより、細胞内のOPA1タンパク質の量が増加する）を含む。本明細書では、細胞内（*ex vivo*）または組織内（*in vivo*）でOPA1タンパク質のレベルを増加させるための方法も提供され、方法は、本明細書に開示のASOまたは医薬組成物と細胞を接触させること（それにより、細胞内のOPA1タンパク質の量が増加する）を含む。いくつかの例では、細胞は、網膜細胞である。いくつかの例では、組織は、網膜組織、例えば、網膜及び／または網膜色素上皮である。

40

【0090】

いくつかの例では、本明細書に開示のASOまたは医薬組成物のいずれかを対象に投与するか、または細胞と接触させると、OPA1タンパク質のレベルが、投与または接触前の組織内のレベルと比較して、約1.1～約10倍、例えば、1.5～約10倍、約2～約10倍、約3～約10倍、約4～約10倍、約1.1～約5倍、約1.1～約6倍、約

50

1. 1～約7倍、約1.1～約8倍、約1.1～約9倍、約2～約5倍、約2～約6倍、約2～約7倍、約2～約8倍、約2～約9倍、約3～約6倍、約3～約7倍、約3～約8倍、約3～約9倍、約4～約7倍、約4～約8倍、約4～約9倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍に増加する。

【0091】

本明細書に開示の組成物、医薬組成物、または薬物による処置に適した投与経路としては、硝子体内、脈絡膜上、網膜下、毛様体筋内、静脈内、動脈内、皮下、及び局所が挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

いくつかの例では、投与は、硝子体内、脈絡膜上、または網膜下経路による眼内へのものである。例えば、眼への投与は、硝子体内投与によるものである。別の例では、眼への投与は、脈絡膜上投与によるものである。さらなる例では、眼への投与は、網膜下投与によるものである。一例では、眼への投与は、局所投与によるものである。

【0093】

当業者が理解するように、本明細書に開示の処置方法は、治療的有効量の本明細書に開示の組成物及び医薬組成物を対象（例えば、ヒト対象）に投与することを含む。本明細書で使用される「有効量」または「治療的有効量」という用語は、特定の疾患または健康状態における病的な炎症に関連する症状及び／または臨床徴候のうちの1つ以上を、ある程度緩和するために投与される、開示のASOの十分な量を指す。いくつかの例では、治療用途における「有効量」は、疾患症状及び／または炎症マーカーの臨床的に有意な減少をもたらすために、または過度の有害な副作用なしに疾患症状を予防するために必要とされる上述の薬剤のうちの1つの量である。個々のケースにおける適切な「有効量」は、用量漸増研究などの手法を使用して決定され得る。「治療的有効量」という用語は、例えば、予防的有効量を含む。「有効量」または「治療的有効量」は、対象の任意の年齢、体重、全般的な状態、処置される状態、治療される状態の重症度、及び処方医の判断による化合物の代謝の変動のために、対象間で変動し得ることが理解される。ほんの一例として、治療的有効量は、限定されないが、用量漸増臨床試験を含む日常的な実験により決定され得る。複数の治療剤が組み合わせて使用される場合、各治療剤の「治療的有効量」は、単独で使用される場合に治療効果がある治療剤の量を指し得るか、または、1つ以上の追加の治療剤と組み合わせることで治療効果がある低減した量を指してもよい。

【0094】

OPA1タンパク質レベルを増加させるための組成物

OPA1ミトコンドリアダイナミン様GTPase遺伝子（OPA1、FLJ12460、KIAA0567、MGM1、NPG、及びNTGとも呼ばれ、本明細書では、OPA1と呼ばれる）は、90kbを超えるゲノムDNAに分布している30のコーディングエクソンで構成される。これは、染色体3q29に位置し、偏在して発現する動的関連GTPaseをコードし、これは、N末端移入配列によりミトコンドリアに移入され、膜間空間に面した内膜に局在する。OPA1は、機械酵素のダイナミンスーパーファミリーのメンバーにより共有される高度に保存された機能的なGTPaseドメインを含有し、ミトコンドリアネットワークの安定性を含むいくつかの重要な細胞プロセスを調節する。ヒトでは、OPA1は、エクソン4、4b、及び5bの異なるスプライシングにより少なくとも8つのアイソフォームを生成する。限定ではなく、命名のみを目的として、ヒトOPA1遺伝子配列全体の配列及び既知の転写産物マップ及び配列は、レコードENSG00000198836下で、オンラインアンサンブルデータベースにより、一般公開されている。ヒトOPA1の例示的な遺伝子配列は、NCBI参照配列NM_130837、または配列番号2489、及びUniProt ID O60313、または配列番号2490に記載されている。

【0095】

OPA1 遺伝子は、イントロン7（エクソン7と8の間に位置）に早期終止コドン（PTC）を有するイントロンを含有する。いくつかの対象では、野生型OPA1 遺伝子からのOPA1 RNA転写産物の一部は、このPTCを含有するイントロン7のセクションを保持する；この保持されたイントロンセクションは、転写されたRNAではエクソン7xと呼ばれる。エクソン7x（PTCを含有する保持されたイントロンセグメント）を含有するRNA転写産物は、ナンセンス介在的RNA分解の対象となる。それ故、OPA1 RNAの一部は、成熟野生型タンパク質に翻訳され、OPA1 RNAの一部は、PTCが存在するので、ほぼ即座にRNaseで分解される。

【0096】

本明細書に記載される場合、いずれの例によるASOも、ヒトOPA1 プレ-mRNAの標的部分に結合し、これは、哺乳動物細胞のOPA1のスプライシングにおけるエクソン7xの排除の促進による、OPA1 タンパク質の発現を増加させる。

10

【0097】

理論または作用機序に束縛されるものではないが、哺乳動物細胞内のヒトOPA1 pre-mRNAの標的部分に結合し、NMDエクソン7xの排除をもたらすASOは、NMDエクソン7xの翻訳を妨げることによりOPA1 タンパク質の発現を増加させると考えられている。

【0098】

また、本明細書に記載の通り、任意の例によるASOは、OPA1 mRNAの5' UTRまたは3' UTRに結合し、OPA1 タンパク質の発現を増加させる。

20

【0099】

理論または作用機序に束縛されるものではないが、5' UTRに結合するASOは、上流のオープンリーディングフレーム（uORF）開始部位からの翻訳の立体障害、ならびに／またはUTRの2次構造の立体障害、ならびに／または脱キャッピング酵素の結合及び／もしくは活性の障害を介して、OPA1 タンパク質の発現を増加させると考えられている。

【0100】

また、本明細書に記載の通り、任意の例によるASOは、OPA1 mRNAの3' UTRまたは3' UTRに結合し、OPA1 タンパク質の発現を増加させる。理論または作用機序に束縛されるものではないが、そのようなASOは、miRNAの3' UTRへの結合を立体的に障害し得る。

30

【0101】

アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）

本明細書に記載の組成物及び方法のいくつかの例では、ASOは、長さにわたって、標的配列と完全に相補的な配列、または相補性（例えば、標的配列に結合してエクソンスプライシングを促進するのに十分な相補性）に近い配列を有する。ASOは、標的RNA配列（例えば、pre-mRNA転写産物の標的部分）に結合（ハイブリダイズ）し、生理学的条件下でハイブリダイズしたままになるように設計されている。ASOに適した配列を選択すると、通常、可能な限り、ゲノム内または細胞内のmRNAまたはmiRNA内の他の（つまり、オフターゲット）箇所にある類似の核酸配列を回避し、その結果、ASOがそのような場所でハイブリダイズする可能性が制限される。

40

【0102】

いくつかの例では、ASOは、標的核酸またはOPA1 mRNAの5' UTRの標的部分に「特異的にハイブリダイズ」するか、または「特異的」である。いくつかの例では、ASOは、標的核酸またはOPA1 pre-mRNAの標的部分に「特異的にハイブリダイズ」するか、または「特異的」である。所与のイオン強度及びpHにおいて、T_mは、標的配列の50%が相補オリゴヌクレオチドにハイブリダイズする温度である。

【0103】

ASO配列は、2つの一本鎖ポリヌクレオチド間で逆平行構成でハイブリダイゼーションが生ずる場合、その標的配列に「相補的」である。相補性は、一般に受け入れられてい

50

る塩基対形成ルールに従って、互いに水素結合を形成すると予想される反対の鎖の塩基の割合（例えば、パーセンテージ）で定量化可能である。A S Oのヌクレオチド配列は、ハイブリダイズするために、その標的核酸のヌクレオチド配列と100%相補的である必要はない。特定の例では、本明細書に開示の組成物中のA S Oのヌクレオチド配列は、A S Oヌクレオチド配列の長さにわたって、RNA転写産物の標的部分のヌクレオチド配列に少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相補的であり得る。例えば、A S O配列の20ヌクレオチドのうち18ヌクレオチドが標的領域に相補的であり、それ故、特異的にハイブリダイズするA S Oは、90パーセントの相補性を表すことになる。そのような例では、A S Oの残りの非相補的ヌクレオチドは、一緒にクラスター化されるか、または相補的ヌクレオチドと点在する可能性があり、連続している必要はない。A S O配列の標的ヌクレオチド配列に対する相補性（その標的配列に対する「相補性パーセント」、またはその逆相補配列に対する「同一性パーセント」として表される）は、B L A S Tプログラム（基本的な局所アラインメント検索ツール）及びPower B L A S Tプログラム（A l t s c h u l , e t a l . , 1990, J. M o l . B i o l . , 215:403-410; Z h a n g e t a l . , 1997, G e n o m e R e s . , 7:649-656）に例示されるように、当該技術分野で既知のアルゴリズムを使用して、規定通りに決定することができる。

10

【0104】

いくつかの例では、A S Oは、標的配列内の全てのヌクレオチドにハイブリダイズするわけではなく、ハイブリダイズするヌクレオチドの位置は、連続または非連続であってよい。A S Oは、mRNAの5' UTR領域の1つ以上のセグメント、またはO P A 1 p r e -mRNAのイントロン7の1つ以上のセグメントとハイブリダイズし得、その結果、介在セグメントまたは隣接セグメントは、ハイブリダイゼーションイベントに関与しない（例えば、ループ構造またはヘアピン構造が形成され得る）。

20

【0105】

いくつかの例では、本明細書に記載のA S Oのヌクレオチド配列は、O P A 1 mRNAの5' UTRの標的部分に相補的である。例えば、A S Oは、配列番号55に対応するO P A 1 mRNAの5' UTRの標的部分に相補的である。いくつかの例では、A S Oは、5' UTRを含む配列番号55に対応するO P A 1 mRNAの標的部分に相補的である。いくつかの例では、A S Oのヌクレオチド配列は、A S Oの長さにわたって、O P A 1の5' UTRの標的部分のヌクレオチド配列と少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%相補的である。

30

【0106】

いくつかの例では、O P A 1 mRNAの5' UTRの標的部分に結合するA S Oのヌクレオチド配列は、配列番号56~138のいずれか1つを含むか、またはそれから構成される。

【0107】

いくつかの例では、本明細書に記載のA S Oのヌクレオチド配列は、O P A 1 p r e -mRNAのイントロン7の標的部分に相補的である。いくつかの例では、A S Oは、O P A 1 mRNAのスプライシングにおいてエクソン7xの排除を促進するためにエクソン7xの受容部位に十分近接した標的部分に相補的であり、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号2~54のいずれか1つを含む。いくつかの例では、A S Oは、O P A 1 mRNAのスプライシングにおいてエクソン7xの排除を促進するためにエクソン7xの受容部位に十分近接した標的部分に相補的であり、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号2~54または配列番号2491~2503のいずれか1つを含む。いくつかの例では、A S Oは、O P A 1 mRNAのスプライシングにおいてエクソン7xの排除を促進するためにエクソン7xの受容部位に十分近接した標的部分に相補的であり、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号2491~2503のいずれか1つを含む。いくつかの例では、A S Oのヌクレオチド配列は、A S Oの長

40

50

さにわたって、OPA1 pre-mRNAのイントロン7の標的部分のヌクレオチド配列と少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%相補的である。

【0108】

いくつかの例では、本明細書に記載のASOのヌクレオチド配列は、OPA1 mRNAの3' UTRの標的部分に相補的である。例えば、ASOは、配列番号139に対応するOPA1 mRNAの3' UTRの標的部分に相補的である。いくつかの例では、ASOは、3' UTRを含む配列番号139に対応するOPA1 mRNAの標的部分に相補的である。いくつかの例では、ASOのヌクレオチド配列は、ASOの長さにわたって、OPA1の3' UTRの標的部分のヌクレオチド配列と少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%相補的である。

10

【0109】

本明細書に記載のASOは、標的配列への特定のハイブリダイゼーションに適した任意の長さであってよい。いくつかの例では、ASOのヌクレオチド配列は、8~50ヌクレオチドで構成される。例えば、ASO配列は、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、40、45、または50ヌクレオチド長であり得る。いくつかの例では、ASOは、50を超えるヌクレオチド長で構成されるが、100以下のヌクレオチド長である。

【0110】

いくつかの例では、ASOヌクレオチド配列は、8~50ヌクレオチド長、8~40ヌクレオチド長、8~35ヌクレオチド長、8~30ヌクレオチド長、8~25ヌクレオチド長、8~20ヌクレオチド長、8~15ヌクレオチド長、9~50ヌクレオチド長、9~40ヌクレオチド長、9~35ヌクレオチド長、9~30ヌクレオチド長、9~25ヌクレオチド長、9~20ヌクレオチド長、9~15ヌクレオチド長、10~50ヌクレオチド長、10~40ヌクレオチド長、10~35ヌクレオチド長、10~30ヌクレオチド長、10~25ヌクレオチド長、10~20ヌクレオチド長、10~15ヌクレオチド長、11~50ヌクレオチド長、11~40ヌクレオチド長、11~35ヌクレオチド長、11~30ヌクレオチド長、11~25ヌクレオチド長、11~20ヌクレオチド長、11~15ヌクレオチド長、12~50ヌクレオチド長、12~40ヌクレオチド長、12~35ヌクレオチド長、12~30ヌクレオチド長、12~25ヌクレオチド長、12~20ヌクレオチド長、12~15ヌクレオチド長、13~50ヌクレオチド長、13~40ヌクレオチド長、13~35ヌクレオチド長、13~30ヌクレオチド長、13~25ヌクレオチド長、13~20ヌクレオチド長、14~50ヌクレオチド長、14~40ヌクレオチド長、14~35ヌクレオチド長、14~30ヌクレオチド長、14~25ヌクレオチド長、14~20ヌクレオチド長、15~50ヌクレオチド長、15~40ヌクレオチド長、15~35ヌクレオチド長、15~30ヌクレオチド長、15~25ヌクレオチド長、15~20ヌクレオチド長、20~50ヌクレオチド長、20~40ヌクレオチド長、20~35ヌクレオチド長、20~30ヌクレオチド長、20~25ヌクレオチド長、25~50ヌクレオチド長、25~40ヌクレオチド長、25~35ヌクレオチド長、または25~30ヌクレオチド長である。いくつかの例では、ASOは、17ヌクレオチド長である。いくつかの好ましい例では、ASOヌクレオチドのヌクレオチド配列は、25ヌクレオチド長である。

20

30

40

【0111】

ASOの化学及び修飾

本明細書に記載の組成物に使用されるASOは、天然ヌクレオチド、ヌクレオチドアナログ、修飾ヌクレオチド、またはそれらの任意の組み合わせを含んでもよい。「天然ヌクレオチド」という用語は、デオキシリボヌクレオチド及びリボヌクレオチドを含む。「修飾ヌクレオチド」という用語は、修飾もしくは置換された糖基を有するヌクレオチド、及び／または修飾された主鎖を有するヌクレオチドを含む。いくつかの例では、ASOの全

50

てのヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドである。本明細書に記載の組成物及び方法に適合するASOまたはASOの構成要素の化学修飾は、例えば、以下に記載されるような当該技術分野で既知のものである：米国特許第8,258,109号、米国特許第5,656,612号、米国特許公開第2012/0190728号、及びRoberts et al., 2020, Nature Rev. Drug Disc., 19:673-694。

【0112】

ASOの1つ以上のヌクレオチドは、天然に存在する未修飾核酸塩基（例えば、アデニン、グアニン、シトシン、チミン、ウラシル、及びイノシン）、または標的RNA転写産物上に存在する核酸塩基との水素結合が可能になるように、未修飾核酸塩基と十分に類似している任意の合成もしくは修飾核酸塩基であってよい。好適な修飾核酸塩基の例としては、ヒポキサンチン、キサンチン、7-メチルグアニン、5,6-ジヒドロウラシル、5-メチルシトシン、及び5-ヒドロキシメトイルシトシンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0113】

ASOは、ASOのヌクレオチド／モノマー間の連結を指す「主鎖」構造を含む。天然に存在するオリゴヌクレオチドは、主鎖は、隣接するヌクレオチドの糖部分を連結する3'-5'ホスホジエステル結合を含む。本明細書に記載のASOに適したタイプの主鎖結合としては、ホスホジエステル、ホスホロチオアート、ホスホロジチオアート、ホスホロジアミデート、ホスホロセレノアート、ホスホロジセレノアート、ホスホロアニロチオアート、ホスホロアニラデート、ホスホロアミデートなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例では、主鎖修飾は、ホスホロチオアート結合である。他の例では、主鎖修飾は、ホスホロジアミデート結合である。例えば、以下を参照のこと：上掲のRoberts et al. 及びAgrawal (2021), Biomedicines, 9:503。いくつかの例では、ASOの主鎖構造は、リンベースの結合を含有しないが、むしろ、例えば、ペプチド核酸(PNA)内のペプチド結合、またはカルバマート、アミド、ならびに線状及び環状炭化水素基を含む結合基を含有する。

20

【0114】

いくつかの例では、ASO主鎖のリンヌクレオチド間結合のそれぞれにおける立体化学はランダムである。他の例では、ASO主鎖のリンヌクレオチド間結合のそれぞれにおける立体化学は制御されており、ランダムではない。例えば、米国特許第9,605,019号は、オリゴヌクレオチド内の各リン原子におけるキラリティーの左右性を独立して選択するための方法について記載している。いくつかの例では、本明細書に開示の方法で使用する組成物または組成物は、純粋なジアステレオマーASOを含む。他の例では、組成物は、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、約100%、約90%～約100%、約91%～約100%、約92%～約100%、約93%～約100%、約94%～約100%、約95%～約100%、約96%～約100%、約97%～約100%、約98%～約100%、または約99%～約100%のジアステレオマー純度を有するASOを含む。

30

40

【0115】

いくつかの例では、ASOは、リンヌクレオチド間結合においてRp構成及びSp構成の非ランダムな混合物を有する。いくつかの例では、本明細書に開示の組成物及び方法で使用するASOは、約5～100%のRp、少なくとも約5%のRp、少なくとも約10%のRp、少なくとも約15%のRp、少なくとも約20%のRp、少なくとも約25%のRp、少なくとも約30%のRp、少なくとも約35%のRp、少なくとも約40%のRp、少なくとも約45%のRp、少なくとも約50%のRp、少なくとも約55%のRp、少なくとも約60%のRp、少なくとも約65%のRp、少なくとも約70%のRp、少なくとも約75%のRp、少なくとも約80%のRp、少なくとも約85%のRp

50

、少なくとも約 90 % の R p、または少なくとも約 95 % の R p（残りは S p）、または約 100 % の R p を含む。

【0116】

いくつかの例では、本明細書に記載の A S O は、リボースもしくはデオキシリボースを含む糖部分、またはモルホリン環を含む修飾糖部分もしくは糖アナログを含有する。修飾糖部分の好適例としては、2' 置換、例えば、2' - O 修飾、2' - O - メチル (2' - O - Me)、2' - O - メトキシエチル (2' MOE)、2' - O - アミノエチル、2' F、N 3' → P 5' ホスホロアミダート、2' - ジメチルアミノオキシエトキシ、2' ジメチルアミノエトキシエトキシ、2' - グアニジニウム、2' - O - グアニジニウムエチル、カルバマート修飾糖、及び二環式修飾糖が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例では、糖部分修飾は、2' - O - Me、2' F、及び 2' MOE の中から選択される。他の例では、糖部分修飾は、ロックされた核酸 (LNA) などの追加のブリッジ結合である。いくつかの例では、糖アナログは、ホスホロジアミダートモルホリノ (PMO) などのモルホリン環を含有する。いくつかの例では、糖部分は、リボフランシルまたは 2' デオキシリボフランシル修飾を含む。いくつかの例では、糖部分は、2' 4' - 拘束性 2' - O - メチルオキシエチル (cMOE) 修飾を含む。いくつかの例では、糖部分は、cEt 2'、4' 拘束性 2' - O エチル BNA 修飾を含む。他の例では、糖部分は、トリシクロ DNA (tcDNA) 修飾を含む。いくつかの例では、糖部分は、エチレン核酸 (ENA) 修飾を含む。いくつかの例では、糖部分は、2' - O - (2 - N - メチルカルバモイルエチル) (MCE) を含む。修飾は、以下に例示されるように当該技術分野で既知である：Jarver, et al., 2014, Nucleic Acid Therapeutics, 24 (1) : 37 47。

【0117】

いくつかの例では、A S O の各構成ヌクレオチドは、同様に修飾されており、例えば、A S O の主鎖の全結合は、ホスホロチオアート結合を含むか、または各リボース糖部分は、2' - O - メチル修飾を含む。他の例では、異なる修飾の組み合わせ、例えば、ホスホロジアミダート結合及びモルホリン環 (モルフォリノ) を含む糖部分との組み合わせを含む A S O、が使用される。

【0118】

いくつかの例では、A S O は、1 つ以上の主鎖修飾を含む。いくつかの例では、A S O は、1 つ以上の糖部分修飾を含む。いくつかの例では、A S O は、1 つ以上の主鎖修飾と 1 つ以上の糖部分修飾を含む。いくつかの例では、A S O は、2' MOE 修飾及びホスホロチオアート主鎖を含む。いくつかの例では、A S O は、ペプチド核酸 (PNA) を含む。

【0119】

いくつかの例では、A S O は、ホスホロジアミダートモルホリノ (PMO) を含む。

【0120】

A S O の所望の特性もしくは活性を達成するために、または A S O の望ましくない特性もしくは活性を低減するために、A S O が改変され得ることを、当業者は理解するであろう。いくつかの例では、A S O は、1 つ以上の特性が変更するように修飾される。例えば、そのような修飾は、pre-mRNA 転写産物上の標的配列への結合親和性を高め；任意の非標的配列への結合を低減させ；細胞ヌクレアーゼ (例えば、RNase H) による分解を低減させ；A S O の細胞及び／もしくは特定の細胞内区画への取り込みを改善し；A S O の薬物動態もしくは薬力学を変え；及び／または A S O の in vivo 半減期を調節し得る。

【0121】

いくつかの例では、A S O は、1 つ以上の 2' - O - (2 - メトキシエチル) (MOE) ホスホロチオアート修飾ヌクレオチドを含み、これは、A S O のヌクレアーゼ分解に対する耐性が大幅に向上し、バイオアベイラビリティが向上することを示している。

【0122】

10

20

30

40

50

A S Oの合成及び化学修飾、ならびにA S Oコンジュゲートの合成のための方法は、当該技術分野で周知であり、そのようなA S Oは、市販されている。

【0123】

いくつかの例では、本明細書で提供される組成物（例えば、医薬組成物）は、化学作用は異なるが、O P A 1 mRNAの5' U T Rの同じ標的部分に相補的な2つ以上のA S Oを含む。他の例では、O P A 1 mRNAの5' U T Rの異なる標的部分に相補的な2つ以上のA S Oがある。

【0124】

いくつかの例では、本明細書で提供される組成物（例えば、医薬組成物）は、化学作用は異なるが、O P A 1 pre-mRNAのイントロン7の同じ標的部分に相補的な2つ以上のA S Oを含む。他の例では、O P A 1 pre-mRNAのイントロン7の異なる標的部分に相補的な2つ以上のA S Oがある。

10

【0125】

いくつかの例では、本明細書で提供される組成物（例えば、医薬組成物）は、化学作用は異なるが、O P A 1 mRNAの3' U T Rの同じ標的部分に相補的な2つ以上のA S Oを含む。他の例では、O P A 1 mRNAの3' U T Rの異なる標的部分に相補的な2つ以上のA S Oがある。

【0126】

いくつかの例では、本明細書に開示の組成物は、機能部分に結合しているA S Oを含む。いくつかの例では、機能部分は、送達部分、標的部分、検出部分、安定化部分、または治療部分である。いくつかの例では、機能部分は、送達部分または標的部分を含む。いくつかの例では、機能部分は、安定化部分を含む。いくつかの例では、機能部分は、送達部分である。

20

【0127】

好適な送達部分としては、脂質、ペプチド、炭水化物、及び抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0128】

いくつかの例では、送達部分は、細胞透過性ペプチド（C P P）を含む。C P Pの好適例は、例えば、P C T / A U 2 0 2 0 / 0 5 1 3 9 7に記載されている。いくつかの例では、C P Pのアミノ酸配列は、R R S R T A R A G R P G R N S S R P S A P R G A S G G A S G（配列番号2504）を含むか、またはそれから構成される。一例では、C P Pは、配列R R S R T A R A G R P G R N S S R P S A P R G A S G G A S G（配列番号2504）を含み、任意に、グリシン以外のアミノ酸は、Dアミノ酸である。他の例では、送達部分は、受容体結合ドメインを含む。他の例では、送達部分は、炭水化物を含む。いくつかの例では、炭水化物送達部分は、Nアセチルガラクトサミン（G a l N A c）、N-Ac-グルコサミン（G l u N A c）、及びマンノースの中から選択される。一例では、炭水化物送達部分は、G a l N A cである。

30

【0129】

他の例では、送達部分は、脂質を含む。送達部分として好適な脂質の例としては、コレステロール部分、コレステリル部分、及び脂肪族脂質が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例では、送達部分は、脂肪酸または脂質部分を含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸鎖の長さは、約C 8～C 20である。好適な脂肪酸部分及びそれらのオリゴヌクレオチドへのコンジュゲーションの例は、例えば、国際特許公開W O 2 0 1 9 2 3 2 2 5 5及びP r a k a s h e t a l . , (2 0 1 9)に見出される。

40

【0130】

さらなる例では、送達部分は、例えば、D u g a l - T e s s i e r e t a l . , (2 0 2 1) , J C l i n M e d . , 1 0 (4) : 8 3 8に記載の抗体を含む。

【0131】

安定化部分の好適例としては、ポリエチレングリコール（P E G）、ポリ（オリゴ（エチレングリコール）メチルエーテルメタクリレート）（P O E G M A）、及びポリ（2-

50

オキサゾリン) (POx) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0132】

いくつかの例では、ASOが機能部分に結合している場合、機能部分は、ASOに共有結合している。他の例では、機能部分は、ASOに非共有結合で結合している。

【0133】

機能部分は、当該技術分野で理解され、文献に記載されているように、例えば、リンカーを使用して、糖、塩基、またはリン酸基上のいくつかの位置のいずれかで、ASO内の任意のヌクレオチドの1つ以上に結合することができる。リンカーは、二価または三価の分岐リンカーを含み得る。いくつかの例では、機能部分は、ASOの5'末端に結合している。他の例では、機能部分は、ASOの3'末端に結合している。さらなる例では、機能部分は、ASOの5'末端及び3'末端に結合している。

10

【0134】

いくつかの例では、本明細書に開示のASOのいずれかを含む組成物は、ASOと複合した送達ナノキャリアも含む。いくつかの例では、送達ナノキャリアは、リポプレックス、リポソーム、エクソソーム、無機ナノ粒子、及びDNAナノ構造体の中から選択される。他の例では、送達ナノキャリアは、ASOをカプセル化する脂質ナノ粒子を含む。例えば、上掲のRoberts et al. で概説されているように、様々な送達ASO-ナノキャリア複合体フォーマットが当該技術分野で既知である。

【0135】

医薬組成物

20

本明細書では、上述のASOのいずれか、及び本明細書に開示の修飾メッセンジャーRNA (mmRNA) を含み、少なくとも薬学的に許容される賦形剤 (担体、充填剤、防腐剤、補助剤、可溶化剤、及び／または希釈剤を含む) と共に製剤化される医薬組成物も提供される。

【0136】

本明細書で開示の方法で使用される、本明細書に記載のASO組成物のいずれかを含有する医薬組成物は、製薬業界で周知であり、公開文献に記載されている従来手法に従って調製することができる。いくつかの例では、対象を処置するための医薬組成物は、治療的有效量の本明細書に開示の任意のASOを含む。

【0137】

30

薬学的に許容される塩は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒト及び下等動物の組織との接触時に使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合っている。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、無機酸 (例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸) または有機酸 (例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸) と共に形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、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、樟脳酸塩、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、グルコヘプトン酸塩、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、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、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。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、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。さらに、薬学的に許容される塩としては、適切な場合、カウンターイオン (例えば、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、低級アルキルスルホン酸塩、及びア

40

50

リールスルホン酸塩)を使用して形成される非毒性のアンモニウム、4級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【0138】

本開示の組成物に有用な例示的な塩としては、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、または塩化ナトリウムが挙げられる。

【0139】

一例では、組成物は、バッファーを含む。本開示の組成物に有用な例示的なバッファーとしては、リン酸ナトリウムが挙げられる。

【0140】

いくつかの例では、医薬組成物は、多数の可能な剤形(限定されないが、眼用乳剤、局所用軟膏、硝子体内注射用溶液、静脈内投与、髄腔内投与、大槽内投与、錠剤、カプセル、ゲルカプセル、液体シロップ、及びソフトゲルを含む)のいずれかに製剤化される。いくつかの例では、組成物は、水性、非水性、または混合媒体中の懸濁液として製剤化される。水性懸濁液は、さらに、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、及び／またはデキストランを含む、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有してもよい。懸濁液は、また、安定剤を含有してもよい。いくつかの例では、本明細書に開示の医薬製剤は、限定されないが、溶液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、泡状物、またはリポソーム含有製剤(例えば、カチオン性または非カチオン性リポソーム)を含む形態で提供される。

【0141】

いくつかの例では、本明細書に記載のASOのいずれかを含む医薬製剤は、必要に応じて、当業者に既知の1つ以上の浸透促進剤、担体、賦形剤、または他の有効成分もしくは不有効成分を含んでもよい。いくつかの例では、医薬組成物がリポソームを含む場合、そのようなリポソームは、立体的に安定化されたリポソーム、例えば、1つ以上の特殊な脂質を含むリポソーム、も含み得る。これらの特殊な脂質は、循環寿命が延長されたリポソームをもたらす。いくつかの例では、立体的に安定化されたリポソームは、1つ以上の糖脂質を含むか、または1つ以上の親水性ポリマー(例えば、PEG部分)で誘導体化されている。いくつかの例では、界面活性剤が、医薬製剤に含まれている。

【0142】

いくつかの例では、医薬組成物は、ASOの送達を強化するための(例えば、細胞膜を超えた拡散を促進し、及び／または親油性薬物の浸透性を増強させるための)浸透促進剤も含む。いくつかの例では、浸透促進剤は、界面活性剤、脂肪酸、胆汁酸塩、またはキレート剤を含む。

【0143】

いくつかの例では、医薬組成物は、約0.01mg/kg~20mg/kg、例えば、0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、8mg/kg、10mg/kg、15mg/kgの用量、または約0.01mg/kg~20mg/kgの範囲の別の用量のASOを含む。

【0144】

いくつかの例では、医薬組成物は、複数のASOを含む。いくつかの例では、医薬組成物は、ASOに加えて、緑内障に罹患している対象の処置に適した別の薬物または治療剤を含む。

【0145】

併用療法

本明細書に開示のASOのいずれかを含む医薬組成物は、緑内障の処置において治療価値のある他の薬剤と組み合わせて使用することもできる。一般に、他の薬剤は、必ずしも同じ医薬組成物で投与される必要はなく、物理的及び化学的特性が異なるので、異なる経路で投与され得る。投与様式の決定及び、可能であれば、同じ医薬組成物での投与の妥当性は、十分に、熟練臨床医の知識の範囲内である。初期投与は、当該技術分野で既知の確

10

20

30

40

50

立されたプロトコールに従って行うことができ、その後、観察された効果に基づいて、投薬量、投与様式、及び投与時間を熟練臨床医が変更することができる。

【0146】

A S O 及び追加の治療剤を含む組成物及び医薬組成物は、処置されるべき緑内障の段階及び進行、患者の状態、ならびに使用される特定の治療剤の選択に応じて、同時に（例えば、同時に、本質的に同時に、もしくは同じ処置プロトコール内で）または逐次的に投与され得る。治療プロトコール中の各治療薬の投与順序及び投与の反復回数の決定は、十分に、処置される緑内障及び患者の状態の評価後の熟練医師の知識の範囲内である。

【0147】

薬物が処置の組み合わせで使用される場合、治療的有効投薬量の変動し得ることは、当業者らには既知である。併用処置レジメンで使用される薬物及び他の薬剤の治療的有効投薬量を実験的に決定するための方法は、文献に記載されている。例えば、メトロノミック投与（すなわち、毒性副作用を最小限に抑えるために、より頻繁に低用量を投与）の使用は、文献で広範に記載されている。併用処置は、さらに、患者の臨床管理を支援するために、様々な時期に開始及び終了する定期的な処置を含む。

【0148】

併用療法では、同時投与される治療薬の投薬量は、当然、用いられる助剤の種類、A S O、及び処置されるべき患者の疾患の病期に応じて変動する。

【0149】

本明細書に開示の併用療法を構成するA S O 及び追加の治療薬を含む医薬組成物は、組み合わせた剤形であっても、実質的に同時投与を意図する別々の剤形であってもよい。併用療法を構成する医薬組成物は、また、逐次的に投与され得、いずれかの治療薬が、2段階投与を必要とするレジメンで投与される。2段階投与レジメンは、活性薬を連続的に投与するか、または別々の活性薬の間隔をあけた投与を必要とし得る。複数の投与ステップ間の時間は、各薬剤の特性（例えば、医薬品の効力、溶解性、生物学的利用能、血漿半減期、及び動態プロファイル）に応じて、数分から数時間の範囲であってもよい。最適な投与間隔を決定するために、様々な生理学的パラメータの概日変動も評価され得る。

【0150】

本明細書に開示の組成物または医薬組成物と同時投与するのに適した治療薬の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：プロスタグランジン（例えば、ラタノプロスト（Xalatan（登録商標））、トラボプロスト（Travatan Z（登録商標））、タフルプロスト（Zioptan（登録商標））、ビマトプロスト（Lumigan（登録商標））及びラタノプロステネブノド（Vyzulta（登録商標）））、ベータ遮断薬（例えば、チモロール（Betimol（登録商標））、Istalol（登録商標））、Timoptic（登録商標））及びベタキソロール（Betoptic（登録商標）））、アルファアドレナリンアゴニスト（例えば、アブラクロニジン（Iopidine（登録商標））及びブリモニジン（Alphagan P、Qoliana（登録商標）））、炭酸脱水酵素阻害薬（例えば、ドルゾラミド（Trusopt（登録商標））及びプリンゾラミド（Azopt（登録商標）））、rhoキナーゼ阻害薬（例えば、ネタルスジル（Rhopressa（登録商標）））ならびに縮瞳薬またはコリン作動薬（例えば、ピロカルピン（Isopto Carpine（登録商標）））。

【0151】

本開示は、以下の非限定例により限定されるものではない。

【実施例】

【0152】

実施例1：OPA1 NMDエクソン7xの排除を標的とするA S O 設計

OPA1イントロン7及びエクソン7xのA S O 標的領域が、図1A及びCに示される。24～25ヌクレオチド長のA S O（表1、配列番号2～9）は、エクソン7xの排除を媒介し、生産性の高いOPA1転写産物を生成するために、イントロン7のイントロンスプライスエンハンサーモチーフ（Splice Aidオンラインツールを使用した予測

）を標的とするように設計されている。特定された A S O 配列を、P M O 及び／または 2' M O E 化学として合成し、N E O N（登録商標）エレクトロポレーションシステム（T h e r m o F i s h e r）を使用して、25 μ M 及び 50 μ M で H E K 2 9 3 細胞または O P A 1 変異（c. 2 7 0 8 _ 2 7 1 1 d e l T T A G）を有する A D O A 患者の線維芽細胞にヌクレオフェクトする。ヌクレオフェクトされた細胞を 48 時間培養する。M a g M A X（商標）- 9 6 T o t a l R N A 単離キットを使用して、総 R N A を抽出し、O P A 1 転写産物のレベルを、デジタルドロップレット P C R（Q i a g e n、プローブカタログ番号：d H s a C P E 5 0 4 3 5 4 5）で評価した。O P A 1 転写産物発現を、G A P D H、R P L 2 7、及び S C L 2 5 A 3 転写産物レベルに正規化する（Q i a g e n、プローブカタログ番号：それぞれ、d H s a C P E 5 0 3 1 5 9 6、d H s a C P E 5 0 3 6 4 0 7、d H s a C P E 5 0 3 2 9 2 6）。A S O スクリーニングの結果が図 2 に示される。さらに、図 3 に示されるように、ウェスタンブロットアッセイを使用して、O P A 1 m R N A レベルの誘導を示す P M O を、O P A 1 タンパク質の上方調節を増加させる能力について検証した。A S O の長さ及びマイクロウオークまたは人工ミスマッチオリゴを短縮または延長するために、A S O 配列（図 4、表 1、配列番号 1 0 ~ 3 1、表 2、配列番号 3 2 ~ 5 4）のさらなる改良を実施し、d d P C R 及びタンパク質アッセイで再検証する。O P A 1 の上方調節の誘導における精製 A S O の有効性が、図 5 及び 6 に示される。

10

【0153】

実施例 2．O P A 1 転写産物の 5' U T R を標的とする A S O 設計

20

u O R F を立体的に阻害するか、または 5' U T R の R N A 2 次構造の複雑さを低減させるように、18 ~ 25 ヌクレオチド長の A S O（表 3、配列番号 5 6 ~ 1 1 6）を設計する。R N A f o l d オンラインツールを使用して、R N A の 2 次構造を予測する。特定された A S O 配列を、P M O 及び／または 2' M O E 化学として合成し、N E O N（登録商標）エレクトロポレーションシステム（T h e r m o F i s h e r）を使用して、25 μ M 及び 50 μ M で H E K 2 9 3 細胞または O P A 1 変異（c. 2 7 0 8 _ 2 7 1 1 d e l T T A G）を有する A D O A 患者の線維芽細胞にヌクレオフェクトする。ヌクレオフェクトされた細胞を 48 時間培養した。製造元の使用説明書に従って C y t o B u s t e r タンパク質抽出試薬（M e r c k M i l l i p o r e）を使用してトランスフェクトされた細胞から、総タンパク質を収集し、T B S T バッファー中の 5% の B S A で 1 : 2 5 0 に希釈したウサギ抗 O P A 1 モノクローナル抗体（C e l l S i g n a l l i n g、カタログ番号 6 7 5 8 9）、続いて、ヤギ抗ウサギ I g G H & L 抗体（A b c a m、カタログ番号 a b 2 1 6 7 7 3、I R D y e（登録商標）8 0 0 C W）を使用するウェスタンブロットアッセイで評価する。ベータアクチンは、負荷対照として機能し、モノクローナルマウス抗ベータアクチン抗体（S i g m a - A l d r i c h、カタログ番号 A 5 4 4 1）、続いて、ヤギ抗マウス I g G H & L 抗体（A b c a m、カタログ番号 a b 2 1 6 7 7 6、I R D y e（登録商標）6 8 0 R D）を使用して検出する。さらに、A S O 配列を、マイクロウオークまたは人工ミスマッチオリゴで改良し、及び／または最大 30 ヌクレオチドに延長する（表 3、配列番号 1 1 7 ~ 1 3 8）。その後、ウェスタンブロットアッセイを使用して、A S O を再検証した。結果は、図 7 に示される。

30

40

【0154】

実施例 3．O P A 1 発現レベルを増加させるために 3' U T R を標的とする A S O 設計

R N A 安定性の向上を媒介するために、E N S T 0 0 0 0 0 3 6 1 5 1 0 転写産物の 3' U T R の配列にわたって、距離の 3 b p 増分で 25 m e r（表 4、配列番号 1 4 0 ~ 1 3 1 2）または 17 m e r（表 5、配列番号 1 3 1 3 ~ 2 4 8 8）の A S O 配列「マイクロウオーク」を実施する。実施例 1 及び 2 に記載の d d P C R 及びウェスタンブロットアッセイを使用して、O P A 1 発現上方調節についての A S O 選択を導くために、A S O をスクリーニングする。

【0155】

実施例 4．ミトコンドリア A T P 産生を改善するための P P M O 介在的 O P A 1 上方調節

50

PMO OPA1 H1A (+10+32) 1mm10C>T (配列番号112) を、細胞への送達を強化するためにCPPでコンジュゲートした。異なるOPA1変異を有するADOA患者由来の線維芽細胞におけるOPA1タンパク質の上方調節を改善する能力について、CPP-PMO (またはPPMO) を試験する。PPMOを患者の線維芽細胞にインキュベートし、ウェスタンブロットアッセイを使用して、PPMO誘導OPA1の上方調節の有効性を評価した。製造元の使用説明書に従ってRIPAバッファ (ThermoFisher) を使用してトランスフェクトされた細胞から、総タンパク質を収集し、TBSTバッファ中の5%のBSAで1:250に希釈したウサギ抗OPA1モノクローナル抗体 (Cell Signaling Technology、カタログ番号67589)、続いて、ヤギ抗ウサギIgG H&L抗体 (Abcam、カタログ番号ab216773、IRDye (登録商標) 800CW) を使用するウェスタンブロットアッセイで評価した。HPRT1は、負荷対照として機能し、HPRT1ポリクローナル抗体 (ProteinTech、カタログ番号15059-1-AP) を使用して検出した。OPA1タンパク質の発現レベルを、PPMOがトランスフェクトされた細胞 (UT) とOPA1 PPMOでインキュベートされた細胞間で比較した。図8は、PPMOが、未処置の患者の線維芽細胞 (n=3 生物学的複製) と比較して、OPA1タンパク質発現の上方調節を示したことを示す。加えて、ATPレベルを評価するCellTiter-Glo (登録商標) アッセイを使用して、PPMO処置細胞をミトコンドリア機能の改善について評価した。ミトコンドリア呼吸連鎖反応の基質を継続的に供給するために、5mMのピルビン酸 (カタログ番号11360070、ThermoFisher) が補充されたグルコース飢餓条件で、PPMO処置細胞を培養したが、2.5mMのD-デオキシグルコース (カタログ番号D8375、Sigma-Aldrich) を使用して、解糖を阻害した。14.7~10,000nMのATP (カタログ番号R0441、ThermoFisher) を使用して、ATP標準曲線を分析した。図9の結果は、OPA1転写産物の5' UTRを標的とするPPMO (配列番号112) で処置された患者の線維芽細胞におけるミトコンドリアATP産生の改善を示す。

【0156】

実施例5. PPMO処置は、ADOA患者由来のRGC濃縮培養物中の総OPA1タンパク質を誘導する

PPMO OPA1 H1A (+10+32) 1mm10C>T (配列番号112) を、OPA1変異 (c. 985-1G>A) を有するADOA患者由来のiPSC-RGCに3回ずつ120時間インキュベートした。製造元の使用説明書に従ってCytoBusterタンパク質抽出試薬 (Merck Millipore) を使用してトランスフェクトされた細胞から、総タンパク質を収集し、TBSTバッファ中の5%のBSAで1:250に希釈したウサギ抗OPA1モノクローナル抗体 (Cell Signaling Technology、カタログ番号67589)、続いて、ヤギ抗ウサギIgG H&L抗体 (Abcam、カタログ番号ab216773、IRDye (登録商標) 800CW) を使用するウェスタンブロットアッセイで評価した。ベータアクチンは、負荷対照として機能し、モノクローナルマウス抗ベータアクチン抗体 (Sigma-Aldrich、カタログ番号A5441)、続いて、ヤギ抗マウスIgG H&L抗体 (Abcam、カタログ番号ab216776、IRDye (登録商標) 680RD) を使用して検出した。図10は、未処置の患者の線維芽細胞と比較して、10μMで最大1.3倍の総OPA1タンパク質のPPMO介在的上方調節を示す。統計解析に、スチューデントt検定を使用した。

配列

配列番号1: OPA1イントロン7 (小文字) 及びエクソン7X (大文字) cDNA配列 (GRCh38/hg38: chr3 193626203-193628616)

gtgatggatgggtttaagggggctaccgatatacattcacact
aatcagccattttctgccaagatcatgtcacctcaatctgtt
tcatggactccaaatacaagaaatttaatttgacaaagtga

a a a t a t a a a a g a t g c a t c a t a t a a a t a t g t a a c t t t t c t g
g a g t g g g t a g t a t a g g t a a a g c c a a a a g a a a c a a a t t c a a
g c a g a g g a a t t t t g g t t t c t g a a a a t t a g g t t g t c t g t a g
g g t c c c t g t a t t t a t a c t t a g a a c a a a a t t a g g a a t t t c t
g t t t a t g t g g t c c a g t t a t t g a g t c a c c c t a a g t t t g t a g
g c a t c t t a c c t a c c t a c t t g c t c c c c a a g t t t t a t t t c t
a a a a t g a a a a g c a t t g c t g t a g a t g a c c a g t t t a c a c t a a
a g a a t a a c a t t t t a t t t a t t t g t t t t a g c t a a a g t a t a t g g
a c a g g g a a c a t t t c a t a t t c t t g t a g a a g a a a a t t a t t t t g
a c t t t t g g g c a a a a g c a t g t a g t t c t t a t a c a c t t t g a c a
a a c t c a t t g c g t a c a t t t t t c a c a t t a a t c a a a g t c a g c a
c a a a t a a a t t t t c a c c t t g g a c c a c g g a g g g t t t g a a c a c
t g g a a a t t t g a t a t a a t t c t g g t t g c t a a a g a a c a a g t t c
t a a t a a a a g c t t a a g t g t a t a c c a a t a t g t g g c t g t t g g t
g c a a t c a g c a g g t c c g t a a a a a t a t g a t t t t a a t g g t t a g
g t a a t c c c a c a a c g g a g a t c c c a a a g t t c a t g t t t g g a a g
a g a c t t t t g g g t c a a a g t g a a a t c a g t g t a a t g a a t t t a a
a a t t a t a c t c t g a g a t c t t g a a a t c a g c t a a t t a t g t t a c
a t c t t a t t a g c t c a g a a a a g t t t t g a a g t t a t a t a c a a a t
g c t a g t c a g g a a a a a a g a t t c a g t c a t g t a a t t c t t g t a c
a t t c t a c t a t t t a a a t c a a c c a a t a t t a t a g a t t a t g a t t
t a g t g c a g t a a t t c t g c t g g c t a a c c t t a t c t c a t t t g g t
g g t g g t t a g t a c t t c a g a g t a c t c a c c a t a g t t t c a t t t a
t g t t t t c a g c a t c a c t t c c t g g t t t t t c t c a a t t c c a t g g
c t g t g g a a t c a a t t c a t a t g t a t a t t t a g c t t c g g t g a g c
a a a a a c a t a g c t a g a a a a a g a a a a g a a g t g a g t t t c c t a c
c t g g t t a a a t t a a a g t c g a t g t g t t a a g c c a a g g a g g a c t
t c t t t t g a a t g g t a c t t t a a c a a t c c c t g t t c t g t a t a c t
g t g a a t a t a t c a t t t t a a a t a g c c t a a t a a a t t g g a t g c t t
a g g c t g a g c c a c c t a t a c t t t a g t t t t g t t a t g g a a a g a a
g g g a g a g g a g c a a g t a t g t t c t t a t a t g t t a c t t a g a a a t
a a g a a t g t a g c t g t a g t t a c a c a t t g t t c t t a a g t t t t t t
t c g t a a g a c a a c t t g a a a t g a g t c c c a t a g g c c t g c t a t t
t a a c a t t c t a a g a t a t g a c t t a a g g t t a a t g a t g a g c t t t
t g a a t c t g a c a a t t c a a g a g a t a t c c a t a a t g a a t a c t g a
t t c a t t t t c t a c a t t g c t g a a a g c t a a t g t t c a t t t t a a g
c c t a c t t t a g t a g c c t t t a t t t g g g c t t a g a g a t g t t a t t
c c t c t t t c t g a t a t t t a t t g g g t t a t c t g t t t a a c c c t t t
t a t a t c t c c c t t t c c c g a t t t g t a a a t t a g a g a c t g g c a a
g a c t t t t t a c c c t g a g t a g a g c a c c a a a c a t g g c t t g t t t
c t g c c c a c a c t g t a g t t a c c t t g a g g g g a a g t a a a t g g g a
c t t t a a a a g c a a t t t a t g c t c t t t t a t a g t g a a a t t a t c c
c t c t t a c t a t c c c g a a a g a c t g t t a c c t t a c a a t a t c c t c
c a c t c c t t t c c c c c t g t a g t t a c t a t a g a g a t g a c t t t t c
g g t t c t t c a c t g c c a t a a t g a t c a a a a t c c t a a t t c a t g a
g a t t t t t a t c a t t c c a g g c a t g t g a g g t t t a c t t g a t g c a
t a a a a c c g c a a g t a c t t t t t g t t g t t t t t a a t t g t t t t t
t c t c t c t t a t c t t c t t g a a a g t c t a a g t a g a t c a t c a t t t
t t g a t g t c t t a t t a g t a g c a a c t a a t a a a t t t t c c c t g t a
t c t t c t c a g c a a a a g a a c t c a a g c a g a g a c a g a a g a t t a g

10

20

30

40

50

a a c t a c c a t t g g t a g t t t t g c t t c c t a t g g a t a t g t t c a c
a t a c a t a g a a a t t t t a c a a t g a c c t t t t a t a t a t g t a t
t t c a g a a t t t c a g a a t g g c c t c a a t g c c t t a a t a g g a a g a
a a t a c t t g a a a t t t t a a a t t a g g g c t t g g t t t t g t g a g g
a g c t a g t a a a g g t t t t t c t c t t t c a g C T T T A G C T T G T T T C
T G C G G A G G A T T C C G C T C T T T C T C C A T C A G T T T C A T A G C C C
T G G A A T T G T A G A A A A G C T C T G G T T T C A A G A C C A T T G A T A T
C C A T T T T C T G T C A G G

【表 1】

表 1 : O P A I 転写産物の NMD エクソン 7 X の除去を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド配列のリスト

配列 ID	ASO 同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO 同等物	配列 5'>3'
2	hOPAI_Ex7xA(-99-76)	CTGAAATACATATATATAAAAAAGGTC	17	hOPAI_Ex7xA(-108-79)	GGCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC GAAAT
3	hOPAI_Ex7xA(-99-76)Imm	CTGAAATACATATATATAAGAGGTC	18	hOPAI_Ex7xA(-107-78)	AGCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC TGAAA
4	hOPAI_Ex7xA(-100-76)ImmA+G	CTGAAATACATATATATAAGAGGTC A	19	hOPAI_Ex7xA(-106-77)	AAGCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC CTGAA
5	hOPAI_Ex7xA(-106-82)ImmA+G	TACATATATAAGAGGTCATTGTA A	20	hOPAI_Ex7xA(-105-76)	TAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC TCTGA
6	hOPAI_Ex7xA(-117-93)ImmA+G	AAAGGTCATTGTAAGAAATTCCTATG	21	hOPAI_Ex7xA(-104-76)	TAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC TCTG
7	hOPAI_Ex7xA(-127-103)	GTAAAAATTTCTATGTATGTGAACA	22	hOPAI_Ex7xA(-103-76)	TAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC TCT
8	hOPAI_Ex7xA(-139-115)	TCTATGTATGTGAACATATCCATAG	23	hOPAI_Ex7xA(-102-76)	TAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC TC
9	hOPAI_Ex7xA(-187-163)	AATCTTCTGTCTCTGCTTGAGTTCT	24	hOPAI_Ex7xA(-101-76)	TAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC T
10	hOPAI_Ex7xA(-113-84)	TGAGGCCAATTCCTGAAATTCCTGAAAT ACATA	25	hOPAI_Ex7xA(-100-76)22mmA>G	TAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC T
11	hOPAI_Ex7xA(-113-84)14mmA>G	TGAGGCCAATTCCTGAAATTCCTGAAAT ACATA	26	hOPAI_Ex7xA(-104-75)	TTAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC TCTG
12	hOPAI_Ex7xA(-112-83)	TTGAGGCCAATTCCTGAAATTCCTGAAAT TACAT	27	hOPAI_Ex7xA(-103-74)	ATTAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC ATTCT
13	hOPAI_Ex7xA(-111-82)	AITGAGGCCAATTCCTGAAATTCCTGAAAT ATACA	28	hOPAI_Ex7xA(-102-73)	TAITTAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC AATTC
14	hOPAI_Ex7xA(-110-81)	CAITGAGGCCAATTCCTGAAATTCCTGAAAT AATAC	29	hOPAI_Ex7xA(-101-72)	CTAITTAAGGCCAITGAGGCCAATTCCTGAAATTC AAATT
15	hOPAI_Ex7xA(-110-81)25mmA>G	CAITGAGGCCAATTCCTGAAATTCCTGAAAT AATAC	30	hOPAI_Ex7xA(-100-71)	CCTAITTAAGGCCAATTCCTGAGGCCAATTCCT GAAAT
16	hOPAI_Ex7xA(-109-80)	GCATTGAGGCCAATTCCTGAAATTCCTGAAAT AAATA	31	hOPAI_Ex7xA(-99-70)	TCCTAITTAAGGCCAATTCCTGAGGCCAATTCCT TGAAA

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：O P A 1 転写産物のインシロ 7 を標的とする 1 7 スクレオチドのアシセンサオリゴヌクレオチドマイクログルーク配列のリスト。

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
32	OPAI H7XA(-215-199)	CTCTGCTTGAGTTCCTT	44	OPAI H7XA(-143-127)	TTGTAAAAAATTTCTATG
33	OPAI H7XA(-212-196)	TGTCCTCTGCTTGAGTTC	45	OPAI H7XA(-140-124)	TCATTTGTAAAAAATTTCT
34	OPAI H7XA(-209-193)	TTCTGCTCTGCTTGAG	46	OPAI H7XA(-137-121)	AGGTCATTTGTAAAAATTT
35	OPAI H7XA(-206-190)	ATCTTCTGCTCTGCTT	47	OPAI H7XA(-134-118)	AAAAAGGTCATTGTAAAA
36	OPAI H7XA(-203-187)	CTAACTCTTCTGCTCTG	48	OPAI H7XA(-131-115)	ATAAAAAAGGTCATTGTA
37	OPAI H7XA(-164-148)	TGAACATATCCATAGGA	49	OPAI H7XA(-128-112)	TATATAAAAAAGGTCATT
38	OPAI H7XA(-161-145)	ATGTGAACATATCCATA	50	OPAI H7XA(-125-109)	ACATATATAAAAAAGGTC
39	OPAI H7XA(-158-142)	TGTATGTGAACATATCC	51	OPAI H7XA(-122-106)	AATACATATATAAAAAAG
40	OPAI H7XA(-155-139)	CTATGTATGTGAACATA	52	OPAI H7XA(-119-103)	TGAAATACATATATAAAA
41	OPAI H7XA(-152-136)	TTTCTATGTATGTGAAC	53	OPAI H7XA(-116-100)	TTCTGAAATACATATAT
42	OPAI H7XA(-149-133)	AAATTTCTATGTATGTG	54	OPAI H7XA(-113-97)	AAATTTCTGAAATACATA
43	OPAI H7XA(-146-130)	TAAAAATTTCTATGTAT			

配列 ID 55：O P A 1 転写産物の 5' UTR の cDNA 配列 (G R C h 3 8 / h g 3 8 : chr 3 1 9 3 5 9 3 0 6 4 - 1 9 3 5 9 3 3 8 0)。

G T C C G T T C C C G A C G C A C T G T G C G C A T G C G C T G G T C C T C C G
C G G A C C G T T C G T G C T G C C C G C C T A G A A A G G G T G A A G T G G T
T G T T T C C G T G A C G G A C T G A G T A C G G G T G C C T G T C A G G C T C
T T G C G G A A G T C C A T G C G C C A T T G G G A G G G C C T C G G C C G C G
G C T C T G T G C C C T T G C T G C T G A G G G C C A C T T C C T G G G T C A T
T C C T G G A C C G G G A G C C G G G C T G G G G C T C A C A C G G G G G C T C
C C G C G T G G C C G T C T C G G C G C C T G C G T G A C C T C C C C G C C G G

C G G G

【表 3 - 1】

表 3 : O P A 1 転写産物の 5' U T R を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド配列のリスト。

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
56	OPAL_H1A(-39-17)	ACCAAGCGCATGGGCACAGGCGT	75	hOPAL_H1A(-10+12)2mmT(C>T)	GGTGGCAGCACGAATGGTGCG
57	OPAL_H1A(-35-14)	AGGACCAGCGCATGCGCACAGT	76	hOPAL_H1A(-6+16)	TCTAGCGGGCAGCACGAACGG
58	OPAL_H1A(-26-6)1mm	GTCGCTGAGGACGACGCGCAT	77	hOPAL_H1A(-3+21)	CCTTCTAGGCGGGCAGCACGA
59	OPAL_H1A(-3+18)	TTTCTAGGCGGGCAGACCGAA	78	hOPAL_H1A(+2+25)	TCACCTTTCTAGGCGGGCAGC
60	OPAL_H1A(+10+32)	CAACCACTTCACTCTTCTAGGC	79	hOPAL_H1A(+7+31)	AACCACTTCACTCTTCTAGGCGG
61	OPAL_H1A(+13+31)	AACCACTTCACTCTTCTA	80	hOPAL_H1A(+12+36)	GAAACAACTTCACTCTTCTAG
62	OPAL_H1A(+53+57)	ACCCGTACTCAGTCCTGTCACGGAA	81	hOPAL_H1A(+17+41)	TCACGGAAACAACTTCACTCT
63	OPAL_H1A(+53+54)	CGTACTCAGTCGTCACGGAAA	82	hOPAL_H1A(+22+46)	GTCCGTACGGAAACAACTTCT
64	OPAL_H1A(+56+80)	ACTTCCGCAAGAGCTTCACAGGCA	83	hOPAL_H1A(+27+51)	ACTCAGTCCGTTCACGGAAACAACT
65	hOPAL_H1A(+63+82)	GGACTTCCGCAAGAGCTTGA	84	hOPAL_H1A(+38+62)	CAGGCACCCGTACTCAGTCCGTCA
66	OPAL_H1A(+68+92)	CAATGGCGCATGGACTTCCGCAAG	85	hOPAL_H1A(+44+67)	CCTGACAGGCACCCGTACTCAGTCT
67	OPAL_H1A(+78+98)	CTTCCCATGGCGCATGCACT	86	hOPAL_H1A(+50+71)	GAGCCTGACAGGCACCCGTACTCT
68	OPAL_H1A(+128+146)1mm	CCCAGGAAGTGGTCTCTCAG	87	hOPAL_H1A(+56+75)	GCAAGAGCTGACAGGCACCCCG
69	OPAL_H1A(+148+166)	GGCTCCCGGTCCAGGAATG	88	hOPAL_H1A(+120+141)	AAGTGGCCCTCAGCAGCAAGGG
70	OPAL_H1A(+200+218)2mm	TCACGCAGGTGCTGAGACG	89	hOPAL_H1A(+125+148)2mm T(C>T)	ACCTAGGAAGTGGTCTCTCAGCAGC
71	hOPAL_H1A(-30-9)2mmT(C>T)	CGTGGAGGACCAAGTGCATGCGC	90	hOPAL_H1A(+129+154)	GGAATGACCCAGGAAGTGGCCCTC
72	hOPAL_H1A(-22-2)	AACGGTCCGCGGAGGACCAAGC	91	hOPAL_H1A(+134+159)	GTCCAGGAATGACCCAGGAAGTGG
73	hOPAL_H1A(-18+4)	GCACGAAACGGTCCGCGGAGGAC	92	hOPAL_H1A(+42+66)	CTGACAGGCACCCGTACTCAGTCC
74	hOPAL_H1A(-14+8)2mmT(C>T)	GGCAGTACGAACGGTCTGCGGA	93	hOPAL_H1A(+44+68)	GCCTGACAGGCACCCGTACTCAGT

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
94	hOPAI_H1A(+45+69)	AGCCTGACAGGCACCCGTACTCAG T	112	OPAI_H1A(+10+32)1mm10C>T	CAACCACTTTACCTTTCTTAGGC
95	hOPAI_H1A(+46+70)	GAGCCTGACAGGCACCCGTACTCA G	113	OPAI_H1A(+10+32)1mm12C>T	CAACCACTTCACTCTTTCTTAGGC
96	hOPAI_H1A(+47+71)	AGAACCCTGACAGGCACCCGTACTC A	114	hOPAI_H1A(+63+80)	ACTTCCCAAGAGCCCTGA
97	hOPAI_H1A(+48+72)	AAGAGCCTGACAGGCACCCGTACTC C	115	hOPAI_H1A(+79+96)	TCCCAATGGCGCATGGAC
98	hOPAI_H1A(+49+73)	CAAGAGCCTGACAGGCACCCGTACTC T	116	hOPAI_H1A(-50-21)	GGCATGCGCACAGTGCCTCGGGA ACGGAC
99	hOPAI_H1A(+50+74)	GCAAGAGCCTGACAGGCACCCCGT AC	117	hOPAI_H1A(-49-20)	AGGCATGGCGCACAGTGCCTCGG AAGGGA
100	hOPAI_H1A(+42+66)2mmC >T	CTGACAGGCATTCTGACTCAGTCC G	118	hOPAI_H1A(-48-19)	CAGCGCATGGCGCACAGTGCCTCGG GAACGG
101	hOPAI_H1A(+44+68)2mmC >T	GCCTGACAGGCACCTTGTACTCAGT C	119	hOPAI_H1A(-47-18)	CCAGCGCATGGCGCACAGTGCCTCG GGAACG
102	hOPAI_H1A(+45+69)2mmC >T	AGCCTGACAGGCATTCTGACTCAG T	120	hOPAI_H1A(-46-17)	ACCAGCGCATGGCGCACAGTGCCTC GGGAAC
103	hOPAI_H1A(+46+70)2mmC >T	GAGCTTGACAGGCACCTGTACTCA G	121	hOPAI_H1A(-45-16)	GACCAGCGCATGGCGCACAGTGCCT CGGGA
104	hOPAI_H1A(+47+71)2mmC >T	AGAGCTTGACAGGCACCTGTACTC A	122	hOPAI_H1A(-44-15)	GGACCAGCGCATGGCGCACAGTGC TCGGGA
105	hOPAI_H1A(+48+72)2mmC >T	AAGAGCTTGACAGGCACCTGTACTC C	123	hOPAI_H1A(-43-14)	AGGACCAAGCGCATGGCGCACAGTGC GTCGGG
106	hOPAI_H1A(+49+73)2mmC >T	CAAGAGCTTGACAGGCATCCGTAC T	124	hOPAI_H1A(-42-13)	GAGGACCAAGCGCATGGCGCACAGT GTCGG
107	hOPAI_H1A(+50+74)2mmC >T	GCAAGAGCTTGACAGGCATCCGTA C	125	hOPAI_H1A(-41-12)	GGAGGACCAAGCGCATGGCGCACAGT CGCTCG
108	OPAI_H1A(+10+34)	AACAACCACTTCAACCTTTCTAGG C	126	hOPAI_H1A(-40-11)	CGGAGGACCAAGCGCATGGCGCACAG TGCCTC
109	OPAI_H1A(+10+33)	ACAACCACTTCAACCTTTCTAGGC	127	hOPAI_H1A(-2+28)mm	CACCTTACCTTTCTAGGCGGGCAG CACGA
110	OPAI_H1A(+9+33)	ACAACCACTTCAACCTTTCTAGGC G	128	hOPAI_H1A(-1+29)mm	CCACCTTACCTTTCTAGGCGGGCA GCACG
111	OPAI_H1A(+11+35)	AAACAACCACTTCAACCTTTCTAG G	129	hOPAI_H1A(+1+30)mm	ACCACCTTACCTTTCTAGGCGGGC AGCAC

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
130	hOPAL_H1A(+2+31)mm	AACCACTTTACCCCTTTCTAGGCGG GCAGCA	134	hOPAL_H1A(+6+32)mm	CAACCACTTTACCCCTTTCTAGGCGG GC
131	hOPAL_H1A(+3+32)mm	CAACCACTTTACCCCTTTCTAGGCGG GGCAGC	135	hOPAL_H1A(+7+32)mm	CAACCACTTTACCCCTTTCTAGGCGG G
132	hOPAL_H1A(+4+32)mm	CAACCACTTTACCCCTTTCTAGGCGG GGCAG	136	hOPAL_H1A(+8+32)mm	CAACCACTTTACCCCTTTCTAGGCGG
133	hOPAL_H1A(+5+32)mm	CAACCACTTTACCCCTTTCTAGGCGG GGCA	137	hOPAL_H1A(+9+32)mm	CAACCACTTTACCCCTTTCTAGGCGG
			138	hOPAL_H1A(+10+34)mm	AACAACCACTTTACCCCTTTCTAGGCG

10

20

30

40

配列 ID 139 : OPA 転写産物のエクソン 30 内に位置する 3' UTR の cDNA 配列
(GRCh38 / hg38 : chr3 193694606-193697811)
G T C C G T T C C C G A C G C A C T G T G C G C A T G C G C T G G T C C T C C G
C G G A C C G T T C G T G C T G C C C G C C T A G A A A G G G T G A A G A A T C
G T A C T C A T A A T C A G C T C T G C A T A C A T C T G A A G A A C A A A A A
C A T C A A C G T C T T T T G T C C A G C C T C T T T T T C T T C T G C T G T T
C C A C C T T T C T A A A C A T A C A A T A A A G T C A T G G G A T A A A A A T
A A T C G A T G T A T G T T A C G G G C G C T T T A A C C A T C A G C T G C C T
C T C G A A T G G A A G A A C A G T G G T A A T G G A T T A A C A T C C T A T T

50

TTGTTGTACTAAAGTGAACAATCGGAATAATAATTGGT
ATGGCCATTAGGTTTCAGTCCTTGAAGATAAGAAACTTTGTT
CTCTGTTTGTGTCTTATTTGTGGTGGCACTCGTTTAAATG
GATTAACCTGAGGTTGCTCAATGTTTCAGTTTCTTTTCCAGA
AATACAATGCTAGGTGTTTTGAAATAAAAACCTTATATAGCA
ATTGTTTTAAAGTTATCAATTGTATATAAAAATCACAGTAGC
CTGCTAAATCATTGTATGTGTCTGTAGTATTCTATTCCCA
GAAACTATTTGACCATGATAATTTCAGTTTATATTCAACCAC
ATGAAAGAAAAAATGGGTAAACAGAAAGAACCCCTTAAAAACAGG
TTAATTTTGGATTGTAAACGTTTCAGTGAAGAAATTTCAACC
CTTCATAGCCAGCGAAGAAATTTGCCTTGGAAAGCCAAGTC
AGTACCAGCTTACCTATTTGATTTCAGTTGCTGTTTTCTCA
CTCTCTATATCCATTTGAAATTGATTTATTTTAGATGTTG
TATACTTACGTTAGGCTTTCTGTTAATAGTGGTTTTTTCTC
CTGTTGACAGAGCCACC GGATTATGACACAGGATGAGGAA
GATTAAGGATAATCAATTGACTAATTTTCATTTAGAAATATT
ATCAAAACATTTTCAACTAGGTATCAGAAAAAGGCTTTCTTT
CATAAGACTATTTTAAATAGAAATTTATTTCAACAATTTAA
GTAATGTTGACCATCCCCCTCTCAGCTGAATAAAGAAAAA
TTTAGTTCAATTTATTGCAATTTAATTACAATACTACCTT
CACAAACATTTTTCATGTGTTTTTAAATAAATATTTTTTAATT
GGCTAAAGGACATTTCAAGCAAAGAAATGCTTTCTTTACTT
AAAAATGTCATCTCATTTGCTGCCTTTTTCACTAAGCCTTT
ACTTTGTTAATAAAAAGTGTCCATTTGTGTGATGTTTTTTGAT
TTTACAGTTTGTCTAAATCTTATTTTCTTGGAGTTGCTTTT
TGGTAACAGCCCCCATTTGCTACTCCCCCATTTTATTGTTTTA
CATCAATGCATGCTTTCGTTGTGATCCCTCAAGATGTAACA
CTTGGTATGCTCGGTGTGAGGATATGAAAAAATACTTCCGA
AACCAGGAATTTCAATGTATGTTTTGTTTTTATACTGTTTTGAT
AAGAAAAAGTAGGTCCAGCCTTAAGCAGCACAGATGCGCTG
GTAGATGCATAGTCAAGGAACTTTTTTTTTATTCTTTTAGGT
CTAGGGACAGGAGTGAATAGAAAGGGAGGAGAGCTCTATT
ATGTTCTATACACAGATTAGGAGATGACCTTACTGGGTAC
ACCCCTCTAACCAGTGCTTACAGGTTAATGCATGTTAATG
AATATTTTTTGCAGTTGTAAAGCATAAACAATTACAACCTACA
CATCTATTTCTAAAGAATAAAAACAGGACCATATTTTATTTA
CTTCTGTCAACTATAGAAAGAAAGACCTTCAGCTGTATTT
CCACAGATTTCTCCCAAGGAAAAAGGCTAATAATTAGTCACT
ACTGTTATCACATCCCTTTGTATAAGTTTTTAAAAAGAGAT
GGAGGGAGATCTTCATTTCTTTGAGGAGATCAGTATTGTA
ACGTATGTGAATAGATGATAACAATTAAATATTACTAAAAAG
TCCACATGAGAGTCCCTGACGCCCTCTCCATGCCCCACAG
TAATGTGGCTTCTTTTCATGGGTTTTTTTTTTCTTCTTTTTTA
GCTGATCTCATCCTAAGCATGCTTTTATTTTTTCTTTGAAAG
CTAGGTATTTATCAACTGCAGATGTTATTGAAAGAAAAATA
AAATTTCAGTCTCAAGAGTAAACCCTGTGTCTTGTGTCTGT
AGTTCAAAAAGTCAGAAATGATTCTAATTTAAACAAAAAGA
TACTAAATATACAGAAAGTTAAATTCGAACCTAGCCACAGAA
TCATTTGTTTTTTATGTCAGAAATTTGCAAAGAGTGGAGTGG
ACAAAGCTCTGTATGGAAGACTGAACAACCTGTAAATAGAT

10

20

30

40

50

G A T A T C C A A A C T T A A T T T G G C T A G G A C T T C A A T T T T A A A A
A T C A G T G T A C C T A G G C A G T G C A C A G C A C G A A A T A A G T G G C
C C T T G C A G C T T C C C C G T T T A A C C C A C T G T G C T A T A G T T G C
G G G T G G A A C A G T C A A C C T T T C T A G T A G T T T A T G A T A T T G C
C C T C T T T G T A T T C C C A T T T T C T A C A G T T T T T T C C G C A G A C
T T C T T T C T G C A A A T T A T T C A G C C T C C A A A T G C A A A T G A A T
G A T A T A A A A A T A A G T A G G G A A C A T G G C A G A G A G T G G T G C T
T C C C A G C C T C A C A A T G T G G G A A T T T G A C A T A G G A T G A G A G
T C A G A G T A T A G G T T T A A A A G A T A A A A T C T T T A G T T A A T A A
T T T T G T A T T T A T T T A T T C T A G A T G T A T G T A T C T G A G G A A A
G A A A T C T G G T A T T T T T G C T T T C C A A T A A A G G G G A T C A A A G
T A A T G G T T T T T C T C T C A G T T C T C T A A G C T G G T C T A T G T T A
T A G C T C T A G C A G T A T G G A A A T G T G C T T T A A A A T A T G C T T A
C C T T T T G A A T G A T C A T G G C T A T A T G T T G T T G A G A T A T T T G
A A A C T T A C C T T G T T T T C A C T T G T G C A C T G T G A A T G A A C T T
T G T A T T A T T T T T T T A A A A C C T T C A C A T T A C G T G T A G A T A T
T A T T G C A A C T T A T A T T T T G C C T G A G C T T G A T C A A A G G T C A
T T T G T G T A G A T G A G T A A T T A A A A A A T A T T T A A A T C A C A T T
A T A A T T C T A T T A T T G G A G A G C A T C T T T T A A A T T T T T T T C T
G T T T T A A C G A G G G A A A G A G A A A C C T G T A T A C C T A G G G T C A
T T A T T T G A C C C C A T A G T A T A A C C A G A T T C A T G G T C T A A C A
A G C T C T C A G T G T G G C T T T T C T C T G A A T G C T T G A A T T T C A C
A T G C C T T G C A T T T C A C A G T T G T A C T C C A T G G T C A A C C G G T
G C T T T T T T T C A C A T C G T G G T A C T T G T C A A A A C A T T T T G T T
A T T T T C C T T G G T A A A A T A T A T A A A A A A G G T T T T C T A A T T T
C A

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4. O P A I 転写産物の 3' U T R を標的とする 2 5 スクレオサド長のアンチセンス オリゴヌクレオチド配列のリスト。

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
140	OPAI H30:31 3UTR(+1+25)	AGCTGATTATGAGTACGATTTAAT	156	OPAI H31 3UTR(+49+73)	GAGGCTGGACAAAAAGACGTTGATGT
141	OPAI H30:31 3UTR(+4+28)	CAGAGCTGATTATGAGTACGATTTT	157	OPAI H31 3UTR(+52+76)	AAAGAGGCTGGACAAAAAGACGTTGA
142	OPAI H31 3UTR(+7+31)	ATGCAGAGCTGATTATGATACGAT	158	OPAI H31 3UTR(+55+79)	GAAAAAGAGGCTGGACAAAAAGACGT
143	OPAI H31 3UTR(+10+34)	TGTATGCAGAGCTGATTATGATAC	159	OPAI H31 3UTR(+58+82)	GAAAGAAAAAGAGGCTGGACAAAAAGA
144	OPAI H31 3UTR(+13+37)	AGATGTATGCAGAGCTGATTATGAG	160	OPAI H31 3UTR(+61+85)	GCAGAAAGAAAAAGAGGCTGGACAAA
145	OPAI H31 3UTR(+16+40)	TTCAGATGTATGCAGAGCTGATTAT	161	OPAI H31 3UTR(+64+88)	ACAGCAGAAAGAAAAAGAGGCTGGAC
146	OPAI H31 3UTR(+19+43)	TTCCTCAGATGTATGCAGAGCTGAT	162	OPAI H31 3UTR(+67+91)	GGAACAGCAGAGAAAGAAAAAGAGGCTG
147	OPAI H31 3UTR(+22+46)	TTCCTCCTCAGATGTATGCAGAGCT	163	OPAI H31 3UTR(+70+94)	GCTGGAACAGCAGAGAGAAAAAGAGG
148	OPAI H31 3UTR(+25+49)	TTTTTGTTCCTCAGATGTATGCAGA	164	OPAI H31 3UTR(+73+97)	AAAGGTGGAACAGCAGAGAAAAAG
149	OPAI H31 3UTR(+28+52)	ATGTTTTTGTTCCTCAGATGTATGC	165	OPAI H31 3UTR(+76+100)	TAGAAAAGGTGGAACAGCAGAGAAAA
150	OPAI H31 3UTR(+31+55)	TTGATGTTTTTGTTCCTCAGATGTA	166	OPAI H31 3UTR(+79+103)	GTTTAGAAAAGGTGGAACAGCAGAGAG
151	OPAI H31 3UTR(+34+58)	ACGTTGATGTTTTTTTGTTCCTCAGAT	167	OPAI H31 3UTR(+82+106)	TATGTTTAGAAAAGGTGGAACAGCAGAG
152	OPAI H31 3UTR(+37+61)	AAGACGTTGATGTTTTTGTTCCTCA	168	OPAI H31 3UTR(+85+109)	TTGTAATGTTTAGAAAAGGTGGAACAG
153	OPAI H31 3UTR(+40+64)	CAAAAAGACGTTGATGTTTTTGTTCCT	169	OPAI H31 3UTR(+88+112)	TTAATGATGTTTAGAAAAGGTGGAAG
154	OPAI H31 3UTR(+43+67)	GGACAAAAGACGTTGATGTTTTTGT	170	OPAI H31 3UTR(+91+115)	ACTTTAATGTAATGTTTAGAAAAGGTG
155	OPAI H31 3UTR(+46+70)	GCTGGACAAAAGACGTTGATGTTTT			

【表 4 - 2】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
171	OPAI H31 3UTR(+94+118)	ATGACTTTATTTGTATGTTTAAAG	189	OPAI H31 3UTR(+148+172)	GAGAGGCAGCTGATGGTTAAAGCGC
172	OPAI H31 3UTR(+97+121)	CCCATGACTTTATTTGTATGTTTAAAG	190	OPAI H31 3UTR(+151+175)	TTGAGAGGCAGCTGATGGTTAAAG
173	OPAI H31 3UTR(+100+124)	TATCCCATGACTTTATTTGTATGTTT	191	OPAI H31 3UTR(+154+178)	CCATTGAGAGGCAGCTGATGGTTA
174	OPAI H31 3UTR(+103+127)	TTTATCCCATGACTTTATTTGTATG	192	OPAI H31 3UTR(+157+181)	CTTCCATTCGAGAGGCAGCTGATGG
175	OPAI H31 3UTR(+106+130)	TATTTTATCCCATGACTTTATTTGT	193	OPAI H31 3UTR(+160+184)	GTTCTTCCATTCGAGAGGCAGCTGA
176	OPAI H31 3UTR(+109+133)	GATTAJTTTTATCCCATGACTTTAT	194	OPAI H31 3UTR(+163+187)	ACTGTTCTTCCATTCGAGAGGCAGC
177	OPAI H31 3UTR(+112+136)	ATCGATTATTTTATCCCATGACTT	195	OPAI H31 3UTR(+166+190)	ACCACTGTTCTTCCATTCGAGAGGC
178	OPAI H31 3UTR(+115+139)	TACATCGATTATTTTATCCCATGA	196	OPAI H31 3UTR(+169+193)	ATTACCACTGTTCTTCCATTCGAGA
179	OPAI H31 3UTR(+118+142)	ACATACATCGATTATTTTATCCCA	197	OPAI H31 3UTR(+172+196)	TCCATTACCACTGTTCTTCCATTCG
180	OPAI H31 3UTR(+121+145)	GTAACATACATCGATTATTTTATC	198	OPAI H31 3UTR(+175+199)	TAATCCATTACCACTGTTCTTCCAT
181	OPAI H31 3UTR(+124+148)	CCCGTAAACATACATCGATTATTT	199	OPAI H31 3UTR(+178+202)	TGTTAATCCATTACCACTGTTCTTC
182	OPAI H31 3UTR(+127+151)	GCGCCCGTAAACATACATCGATTAT	200	OPAI H31 3UTR(+181+205)	GGATGTTAAATCCATTACCACTGTT
183	OPAI H31 3UTR(+130+154)	AAAGCGCCCGTAAACATACATCGATT	201	OPAI H31 3UTR(+184+208)	ATAGGATGTTAAATCCATTACCACTG
184	OPAI H31 3UTR(+133+157)	GTTAAAGCGCCCGTAAACATACATCG	202	OPAI H31 3UTR(+187+211)	AAAATAGGATGTTAAATCCATTACCA
185	OPAI H31 3UTR(+136+160)	ATGGTTAAAGCGCCCGTAAACATACA	203	OPAI H31 3UTR(+190+214)	AACAAAATAGGATGTTAAATCCATT
186	OPAI H31 3UTR(+139+163)	CTGATGGTTAAAGCGCCCGTAAACAT	204	OPAI H31 3UTR(+193+217)	TACAACAAAATAGGATGTTAAATCCA
187	OPAI H31 3UTR(+142+166)	CAGCTGATGGTTAAAGCGCCCGTAA	205	OPAI H31 3UTR(+196+220)	TAGTACAACAAAATAGGATGTTAAT
188	OPAI H31 3UTR(+145+169)	AGGCAGCTGATGGTTAAAGCGCCCG	206	OPAI H31 3UTR(+199+223)	CTTTAGTACAACAAAATAGGATGTT

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

配列 ID	ASO1同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO1同等物	配列 5'>3'
207	OPAI H31 3UTR(+202+226)	TCACCTTTAGTACAAACAAAATAGGAT	225	OPAI H31 3UTR(+256+280)	CTTATCTTCAAGGACTGAACCTAAT
208	OPAI H31 3UTR(+205+229)	TTGTCACCTTTAGTACAAACAAATAG	226	OPAI H31 3UTR(+259+283)	TTTCTTATCTTCAAGGACTGAACCT
209	OPAI H31 3UTR(+208+232)	GATTGTGCACCTTAGTACAAACAAA	227	OPAI H31 3UTR(+262+286)	AAGTTTCTTATCTTCAAGGACTGAA
210	OPAI H31 3UTR(+211+235)	TCCGATTGTGCACCTTAGTACAAACA	228	OPAI H31 3UTR(+265+289)	AACAAGTTTCTTATCTTCAAGGACT
211	OPAI H31 3UTR(+214+238)	TATTCGGATTGTGCACCTTAGTACA	229	OPAI H31 3UTR(+268+292)	GAGAACAAAGTTTCTTATCTTCAAGG
212	OPAI H31 3UTR(+217+241)	TATTATTCGGATTGTGCACCTTAGT	230	OPAI H31 3UTR(+271+295)	ACAGAGAACAAAGTTTCTTATCTTCA
213	OPAI H31 3UTR(+220+244)	TTATATTATTCGGATTGTGCACCTT	231	OPAI H31 3UTR(+274+298)	CAAAACAGAGAACAAAGTTTCTTATCT
214	OPAI H31 3UTR(+223+247)	CAATTATATTATTCGGATTGTGCAC	232	OPAI H31 3UTR(+277+301)	CAACAAACAGAGAACAAAGTTTCTTA
215	OPAI H31 3UTR(+226+250)	TACCAATTATATTATTCGGATTGT	233	OPAI H31 3UTR(+280+304)	AGACAACAAACAGAGAACAAAGTTTC
216	OPAI H31 3UTR(+229+253)	CCATACCAATTATATTATTCGGAAT	234	OPAI H31 3UTR(+283+307)	ATAAGACAACAAACAGAGAACAAAGT
217	OPAI H31 3UTR(+232+256)	TGGCCATACCAATTATATTATTCGG	235	OPAI H31 3UTR(+286+310)	CAAATAAGACAACAAACAGAGAACAA
218	OPAI H31 3UTR(+235+259)	TAATGGCCATACCAATTATATTATTT	236	OPAI H31 3UTR(+289+313)	CCACAAATAAGACAACAAACAGAGAGA
219	OPAI H31 3UTR(+238+262)	ACCTAATGGCCATACCAATTATATT	237	OPAI H31 3UTR(+292+316)	CCACCACAAATAAGACAACAAACACAG
220	OPAI H31 3UTR(+241+265)	TGAACCTAATGGCCATACCAATTAT	238	OPAI H31 3UTR(+295+319)	GTGCCACCACAAATAAGACAACAAA
221	OPAI H31 3UTR(+244+268)	GACTGAACCTAATGGCCATACCAAT	239	OPAI H31 3UTR(+298+322)	CGAGTGCCACCACAAATAAGACAAC
222	OPAI H31 3UTR(+247+271)	AAGGACTGAACCTAATGGCCATACC	240	OPAI H31 3UTR(+301+325)	AAACGAGTGCCACCACAAATAAGAC
223	OPAI H31 3UTR(+250+274)	TTCAAGGACTGAACCTAATGGCCAT	241	OPAI H31 3UTR(+304+328)	ATTAACGAGTGCCACCACAAATAAA
224	OPAI H31 3UTR(+253+277)	ATCTTCAAGGACTGAACCTAATGGC	242	OPAI H31 3UTR(+307+331)	TCCATTAAACGAGTGCCACCACAAA

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
243	OPAI H31 3UTR(+310+334)	TAAATCCATTAAACGAGTGCACACCAC	261	OPAI H31 3UTR(+364+388)	AAACACCTAGCATTTGTATTTCGGGA
244	OPAI H31 3UTR(+313+337)	AGTTAAATCCATTAAACGAGTGCCAC	262	OPAI H31 3UTR(+367+391)	TCAAAACACCTAGCATTTGTATTTC
245	OPAI H31 3UTR(+316+340)	CTCAGTTAATCCATTAAACGAGTGC	263	OPAI H31 3UTR(+370+394)	ATTTCAAAAACACCTAGCATTTGATT
246	OPAI H31 3UTR(+319+343)	AACCTCAGTTAATCCATTAAACGAG	264	OPAI H31 3UTR(+373+397)	TTTATTTCAAAAACACCTAGCATTTGT
247	OPAI H31 3UTR(+322+346)	AGCAACCTCAGTTAATCCATTAAAC	265	OPAI H31 3UTR(+376+400)	AGTTTATATTTCAAAAACACCTAGCAT
248	OPAI H31 3UTR(+325+349)	TTGAGCAACCTCAGTTAATCCATTAA	266	OPAI H31 3UTR(+379+403)	ATAAGTTTATTTTCAAAAACACCTAG
249	OPAI H31 3UTR(+328+352)	ACATTGAGCAACCTCAGTTAATCCA	267	OPAI H31 3UTR(+382+406)	TATATAAGTTTATTTTCAAAAACAC
250	OPAI H31 3UTR(+331+355)	TGAACATTGAGCAACCTCAGTTAAT	268	OPAI H31 3UTR(+385+409)	TGCTATATAAGTTTATTTTCAAAAAC
251	OPAI H31 3UTR(+334+358)	AACTGAACAATTGAGCAACCTCAGTT	269	OPAI H31 3UTR(+388+412)	AAATTGCTATATAAGTTTATTTTCAA
252	OPAI H31 3UTR(+337+361)	AGAAACTGAACATTGAGCAACCTCA	270	OPAI H31 3UTR(+391+415)	AACAATTGCTATATAAGTTTATTT
253	OPAI H31 3UTR(+340+364)	AAAAGAAACTGAACATTGAGCAAC	271	OPAI H31 3UTR(+394+418)	TTAAACAAATTGCTATATAAGTTTAA
254	OPAI H31 3UTR(+343+367)	TGGAAAAAGAACTGAACATTGAGCA	272	OPAI H31 3UTR(+397+421)	ACTTTAAACAAATTGCTATATAAGTT
255	OPAI H31 3UTR(+346+370)	TTCTGGAAAAAGAACTGAACATTGA	273	OPAI H31 3UTR(+400+424)	ATAACTTTAAACAAATTGCTATATAA
256	OPAI H31 3UTR(+349+373)	TATTTCTGGAAAAAGAACTGAACAT	274	OPAI H31 3UTR(+403+427)	TTGATAACTTTAAACAAATTGCTATA
257	OPAI H31 3UTR(+352+376)	TTGTATTTCTGGAAAAAGAACTGAA	275	OPAI H31 3UTR(+406+430)	CAATTGTAACTTTTAAACAAATTGCT
258	OPAI H31 3UTR(+355+379)	GCATTGTATTTCTGGAAAAAGAACT	276	OPAI H31 3UTR(+409+433)	ATACAAATTGATAACTTTTAAACAAAT
259	OPAI H31 3UTR(+358+382)	CTAGCATTTGTATTTCTGGAAAAAGAA	277	OPAI H31 3UTR(+412+436)	TATATACAAATTGATAACTTTTAAACA
260	OPAI H31 3UTR(+361+385)	CACCTAGCATTTGTATTTCTGGAAAA	278	OPAI H31 3UTR(+415+439)	TTTTATATACAAATTGATAACTTTTAA

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
279	OPAI H31 3UTR(+418+442)	TGATTTTATATACAAATTGATAACTT	297	OPAI H31 3UTR(+472+496)	TAGTTTCTGGGAATAGAATACTACA
280	OPAI H31 3UTR(+421+445)	CTGTGATTTTATATACAAATTGATAA	298	OPAI H31 3UTR(+475+499)	AAATAGTTTCTGGGAATAGAATACT
281	OPAI H31 3UTR(+424+448)	CTACTGTGATTTTATATACAAATTGA	299	OPAI H31 3UTR(+478+502)	GTCAAAATAGTTTCTGGGAATAGAAT
282	OPAI H31 3UTR(+427+451)	AGGCTACTGTGATTTTATATACAAAT	300	OPAI H31 3UTR(+481+505)	ATGGTCAAAATAGTTTCTGGGAATAG
283	OPAI H31 3UTR(+430+454)	AGCAGGCTACTGTGATTTTATATAC	301	OPAI H31 3UTR(+484+508)	ATCATGGTCAAAATAGTTTCTGGGAA
284	OPAI H31 3UTR(+433+457)	TTTAGCAGGCTACTGTGATTTTATA	302	OPAI H31 3UTR(+487+511)	ATTATCATGGTCAAAATAGTTTCTGG
285	OPAI H31 3UTR(+436+460)	TGATTTAGCAGGCTACTGTGATTTT	303	OPAI H31 3UTR(+490+514)	TGAAATTATCATGGTCAAAATAGTTTC
286	OPAI H31 3UTR(+439+463)	CAATGATTTAGCAGGCTACTGTGAT	304	OPAI H31 3UTR(+493+517)	AACTGAATTATCATGGTCAAAATAGT
287	OPAI H31 3UTR(+442+466)	ATACAAATGATTTAGCAGGCTACTGT	305	OPAI H31 3UTR(+496+520)	ATAAACTGAAATTATCATGGTCAAAAT
288	OPAI H31 3UTR(+445+469)	CACATACAAATGATTTAGCAGGCTAC	306	OPAI H31 3UTR(+499+523)	AAATAAACTGAAATTATCATGGTCA
289	OPAI H31 3UTR(+448+472)	AGACACATACAAATGATTTAGCAGGC	307	OPAI H31 3UTR(+502+526)	GTGAATATAAACTGAAATTATCATGG
290	OPAI H31 3UTR(+451+475)	TACAGACACATACAAATGATTTAGCA	308	OPAI H31 3UTR(+505+529)	GTGGTGAATATAAACTGAAATTATCA
291	OPAI H31 3UTR(+454+478)	TACTACAGACACATACAAATGATTTA	309	OPAI H31 3UTR(+508+532)	CATGTGGTGAATATAAACTGAAATTA
292	OPAI H31 3UTR(+457+481)	GAAATACTACAGACACATACAAATGAT	310	OPAI H31 3UTR(+511+535)	TTTCATGTGGTGAATATAAACTGAA
293	OPAI H31 3UTR(+460+484)	ATAGAATACTACAGACACATACAAAT	311	OPAI H31 3UTR(+514+538)	TTCTTTCATGTGGTGAATATAAACT
294	OPAI H31 3UTR(+463+487)	GGAATAGAATACTACAGACACATAC	312	OPAI H31 3UTR(+517+541)	TTTTTCTTTCATGTGGTGAATATAA
295	OPAI H31 3UTR(+466+490)	CTGGGAATAGAATACTACAGACACA	313	OPAI H31 3UTR(+520+544)	CCATTTTCTTTCATGTGGTGAATA
296	OPAI H31 3UTR(+469+493)	TTTCTGGGAATAGAATACTACAGAC	314	OPAI H31 3UTR(+523+547)	TACCCATTTTTCTTTCATGTGGTGA

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
315	OPAI H31 3UTR(+526+550)	TGTTACCCATTTTCTTTCATGTGG	333	OPAI H31 3UTR(+580+604)	AAATTTCCTTTCACCTGAACGTTACAA
316	OPAI H31 3UTR(+529+553)	TTCTGTTACCCATTTTCTTTCATG	334	OPAI H31 3UTR(+583+607)	TTGAAAATTTCTTTCACCTGAACGTTA
317	OPAI H31 3UTR(+532+556)	TTCTTCTGTTACCCATTTTCTTTC	335	OPAI H31 3UTR(+586+610)	GGGTTGAAAATTTCTTTCACCTGAACG
318	OPAI H31 3UTR(+535+559)	GGGTTCTTCTGTTACCCATTTTCT	336	OPAI H31 3UTR(+589+613)	GAAGGGTTGAAAATTTCTTTCACCTGA
319	OPAI H31 3UTR(+538+562)	TAAGGGTTCTTCTGTTACCCATTTT	337	OPAI H31 3UTR(+592+616)	TATGAAGGGTTGAAAATTTCTTTCAC
320	OPAI H31 3UTR(+541+565)	TTTTAAGGGTTCTTCTGTTACCCAT	338	OPAI H31 3UTR(+595+619)	GGCTATGAAGGGTTGAAAATTTCTTT
321	OPAI H31 3UTR(+544+568)	CTGTTTAAAGGGTTCTTCTGTTACC	339	OPAI H31 3UTR(+598+622)	GCCTGGCTATGAAGGGTTGAAAATTC
322	OPAI H31 3UTR(+547+571)	AACCTGTTTAAAGGGTTCTTCTGTT	340	OPAI H31 3UTR(+601+625)	TTCGCTGGCTATGAAGGGTTGAAAT
323	OPAI H31 3UTR(+550+574)	ATTAACTGTTTAAAGGGTTCTTCT	341	OPAI H31 3UTR(+604+628)	TTCTTCGCTGGCTATGAAGGGTTGA
324	OPAI H31 3UTR(+553+577)	CAAAATTAACCTGTTTAAAGGGTTCT	342	OPAI H31 3UTR(+607+631)	AATLTCTTCGCTGGCTATGAAGGGT
325	OPAI H31 3UTR(+556+580)	ATCCAAAATTAACCTGTTTAAAGGGT	343	OPAI H31 3UTR(+610+634)	GCAAAATTTCTTCGCTGGCTATGAAG
326	OPAI H31 3UTR(+559+583)	ACAATCCAAAATTAACCTGTTTAAAG	344	OPAI H31 3UTR(+613+637)	AAGGCAAAATTTCTTCGCTGGCTATG
327	OPAI H31 3UTR(+562+586)	GTTACAAATCCAAAATTAACCTGTTT	345	OPAI H31 3UTR(+616+640)	TCCAAGGCAAAATTTCTTCGCTGGCT
328	OPAI H31 3UTR(+565+589)	AACGTTACAAATCCAAAATTAACCTGT	346	OPAI H31 3UTR(+619+643)	GCTTCCAAGGCAAAATTTCTTCGCTG
329	OPAI H31 3UTR(+568+592)	CTGAACGTTACAAATCCAAAATTAACC	347	OPAI H31 3UTR(+622+646)	TTGGCTTCCAAGGCAAAATTTCTTCG
330	OPAI H31 3UTR(+571+595)	TCACTGAACGTTACAAATCCAAAATTA	348	OPAI H31 3UTR(+625+649)	GACTTGGCTTCCAAGGCAAAATTTCT
331	OPAI H31 3UTR(+574+598)	CTTTCACCTGAACGTTACAAATCCAAA	349	OPAI H31 3UTR(+628+652)	ACTGACCTTGGCTTCCAAGGCAAAAT
332	OPAI H31 3UTR(+577+601)	TTTCTTTTCACTGAACGTTACAAATCC	350	OPAI H31 3UTR(+631+655)	GGTACTGACTTGGCTTCCAAGGCAAA

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
351	OPAI H31 3UTR(+634+658)	GCTGGTACTGACTTGGCTTCCAAAG	369	OPAI H31 3UTR(+688+712)	CAATTTCAAATGGATATAGAGAGTG
352	OPAI H31 3UTR(+637+661)	TAAAGCTGGTACTGACTTGGCTTCCA	370	OPAI H31 3UTR(+691+715)	AATCAATTTCAAATGGATATAGAGA
353	OPAI H31 3UTR(+640+664)	AGGTAAGCTGGTACTGACTTGGCTT	371	OPAI H31 3UTR(+694+718)	ATAAATCAATTTCAAATGGATATAG
354	OPAI H31 3UTR(+643+667)	AATAGGTAAGCTGGTACTGACTTGG	372	OPAI H31 3UTR(+697+721)	AAAATAAATCAATTTCAAATGGATA
355	OPAI H31 3UTR(+646+670)	TCAAAATAGGTAAGCTGGTACTGACT	373	OPAI H31 3UTR(+700+724)	TC'TAAAAATAAATCAATTTCAAATGG
356	OPAI H31 3UTR(+649+673)	GAAATCAAAATAGGTAAGCTGGTACTG	374	OPAI H31 3UTR(+703+727)	ACATCTAAAAATAAATCAATTTCAAAT
357	OPAI H31 3UTR(+652+676)	ACTGAATCAAAATAGGTAAGCTGGTA	375	OPAI H31 3UTR(+706+730)	ACAACATCTAAAAATAAATCAATTTTC
358	OPAI H31 3UTR(+655+679)	GCAACTGAATCAAAATAGGTAAGCTG	376	OPAI H31 3UTR(+709+733)	TATACAAATCTAAAAATAAATCAAT
359	OPAI H31 3UTR(+658+682)	ACAGCAACTGAATCAAAATAGGTAAG	377	OPAI H31 3UTR(+712+736)	AAGTATACAAATCTAAAAATAAATC
360	OPAI H31 3UTR(+661+685)	AAAAACAGCAACTGAATCAAAATAGGT	378	OPAI H31 3UTR(+715+739)	CGTAAGTATACAAATCTAAAAATAA
361	OPAI H31 3UTR(+664+688)	GAGAAAAACAGCAACTGAATCAAAATA	379	OPAI H31 3UTR(+718+742)	TAACGTAAGTATACAAATCTAAAA
362	OPAI H31 3UTR(+667+691)	ACTGAGAAAAACAGCAACTGAATCAA	380	OPAI H31 3UTR(+721+745)	GCCTAACGTAAGTATACAAATCTA
363	OPAI H31 3UTR(+670+694)	GAGAGTGAGAAAAACAGCAACTGAAT	381	OPAI H31 3UTR(+724+748)	AAAGCCTAACGTAAGTATACAAAT
364	OPAI H31 3UTR(+673+697)	ATAGAGAGTGAGAAAAACAGCAACTG	382	OPAI H31 3UTR(+727+751)	CAGAAAAGCCTAACGTAAGTATACAA
365	OPAI H31 3UTR(+676+700)	GATATAGAGAGTGAGAAAAACAGCAA	383	OPAI H31 3UTR(+730+754)	TAAACAGAAAAGCCTAACGTAAGTATA
366	OPAI H31 3UTR(+679+703)	ATGGATATAGAGAGTGAGAAAAACAG	384	OPAI H31 3UTR(+733+757)	TATTACAGAAAAGCCTAACGTAAGT
367	OPAI H31 3UTR(+682+706)	CAAAATGGATATAGAGAGTGAGAAAA	385	OPAI H31 3UTR(+736+760)	CACATATTAACAGAAAAGCCTAACGTA
368	OPAI H31 3UTR(+685+709)	TTTCAAAATGGATATAGAGAGTGAGA	386	OPAI H31 3UTR(+739+763)	AACCACTATTAAACAGAAAAGCCTAAC

10

20

30

40

50

【表 4 - 8】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
387	OPAI H31 3UTR(+742+766)	AAAAACCACTATTAAACAGAAAGCCT	405	OPAI H31 3UTR(+796+820)	TATCCTTAATCTTCCTCATCCTGTG
388	OPAI H31 3UTR(+745+769)	GAGAAAAACCACTATTAAACAGAAAG	406	OPAI H31 3UTR(+799+823)	GATTATCCTTAATCTTCCTCATCCT
389	OPAI H31 3UTR(+748+772)	CAGGAGAAAAACCACTATTAAACAGA	407	OPAI H31 3UTR(+802+826)	ATTGATTATCCTTAATCTTCCTCAT
390	OPAI H31 3UTR(+751+775)	CAACAGGAGAAAAACCACTATTAAAC	408	OPAI H31 3UTR(+805+829)	TCAATTGATTATCCTTAATCTTCCT
391	OPAI H31 3UTR(+754+778)	TGTC AACAGGAGAAAAACCACTATT	409	OPAI H31 3UTR(+808+832)	TAGTCAATTGATTATCCTTAATCTT
392	OPAI H31 3UTR(+757+781)	CTCTGTCAACAGGAGAAAAACCACT	410	OPAI H31 3UTR(+811+835)	AATTAGTCAATTGATTATCCTTAAT
393	OPAI H31 3UTR(+760+784)	TGGCTCTGTCAACAGGAGAAAAAACC	411	OPAI H31 3UTR(+814+838)	TGAAATTAGTCAATTGATTATCCTT
394	OPAI H31 3UTR(+763+787)	CGGTGGCTCTGTCAACAGGAGAAAA	412	OPAI H31 3UTR(+817+841)	AAATGAAATTAGTCAATTGATTATC
395	OPAI H31 3UTR(+766+790)	ATCCGGTGGCTCTGTCAACAGGAGA	413	OPAI H31 3UTR(+820+844)	TCTAAATGAAATTAGTCAATTGATT
396	OPAI H31 3UTR(+769+793)	ATAATCCGGTGGCTCTGTCAACAGG	414	OPAI H31 3UTR(+823+847)	TATTCTAAATGAAATTAGTCAATTG
397	OPAI H31 3UTR(+772+796)	GTCAATAATCCGGTGGCTCTGTCAAC	415	OPAI H31 3UTR(+826+850)	TAATAITCTAAATGAAATTAGTCAA
398	OPAI H31 3UTR(+775+799)	TGTGTCAATAATCCGGTGGCTCTGTCT	416	OPAI H31 3UTR(+829+853)	TGATAATATTCTAAATGAAATTAGT
399	OPAI H31 3UTR(+778+802)	TCCTGTGTCAATAATCCGGTGGCTCT	417	OPAI H31 3UTR(+832+856)	GTTTGATAAATTCTTAAATGAAATT
400	OPAI H31 3UTR(+781+805)	TCATCCTGTGTCAATAATCCGGTGGC	418	OPAI H31 3UTR(+835+859)	AATGTTTGATAAATTCTTAAATGAA
401	OPAI H31 3UTR(+784+808)	TCCTCATCCTGTGTCAATAATCCGGT	419	OPAI H31 3UTR(+838+862)	TGAAATGTTTGATAAATTCTTAAAT
402	OPAI H31 3UTR(+787+811)	TCTTCTCATCCTGTGTCAATAATCC	420	OPAI H31 3UTR(+841+865)	AGTTGAAATGTTTGATAAATTCTTA
403	OPAI H31 3UTR(+790+814)	TAAATCTTCTCATCCTGTGTCAATAA	421	OPAI H31 3UTR(+844+868)	CCTAGTTGAAATGTTTGATAAATT
404	OPAI H31 3UTR(+793+817)	CCTTAATCTTCTCATCCTGTGTCA	422	OPAI H31 3UTR(+847+871)	ATACCTAGTTGAAATGTTTGATAAT

10

20

30

40

50

【表 4 - 9】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
423	OPAI H31 3UTR(+850+874)	CTGATACCTAGTTGAAAATGTTTGAT	441	OPAI H31 3UTR(+904+928)	TTAAATGTTGAAAATAATTTCTATTT
424	OPAI H31 3UTR(+853+877)	TTTCTGATACCTAGTTGAAAATGTTT	442	OPAI H31 3UTR(+907+931)	ACTTTAAATGTTGAAAATAATTTCTA
425	OPAI H31 3UTR(+856+880)	CTTTTCTGATACCTAGTTGAAAATG	443	OPAI H31 3UTR(+910+934)	ATTACTTTAAATGTTGAAAATAATTT
426	OPAI H31 3UTR(+859+883)	AGCCTTTTCTGATACCTAGTTGAA	444	OPAI H31 3UTR(+913+937)	AACATTACTTTAAATGTTGAAAATAA
427	OPAI H31 3UTR(+862+886)	GAAAGCCTTTTCTGATACCTAGTT	445	OPAI H31 3UTR(+916+940)	GTCAACATTACTTTAAATGTTGAAA
428	OPAI H31 3UTR(+865+889)	AAAGAAAGCCTTTTCTGATACCTA	446	OPAI H31 3UTR(+919+943)	ATGGTCAACATTACTTTAAATGTTG
429	OPAI H31 3UTR(+868+892)	ATGAAAGAAAGCCTTTTCTGATAC	447	OPAI H31 3UTR(+922+946)	GGGATGGTCAACATTACTTTAAATG
430	OPAI H31 3UTR(+871+895)	CTTATGAAAGAAAGCCTTTTCTGA	448	OPAI H31 3UTR(+925+949)	AGGGGATGGTCAACATTACTTTAA
431	OPAI H31 3UTR(+874+898)	AGTCTTATGAAAGAAAGCCTTTTCT	449	OPAI H31 3UTR(+928+952)	GAGAGGGGATGGTCAACATTACTT
432	OPAI H31 3UTR(+877+901)	AATAGTCTTATGAAAGAAAGCCTTT	450	OPAI H31 3UTR(+931+955)	GCTGAGAGGGGATGGTCAACATT
433	OPAI H31 3UTR(+880+904)	TAAATAGTCTTATGAAAGAAAGCC	451	OPAI H31 3UTR(+934+958)	TCAGCTGAGAGGGGATGGTCAACA
434	OPAI H31 3UTR(+883+907)	ATTTAAATATAGTCTTATGAAAGAAA	452	OPAI H31 3UTR(+937+961)	TATTCAGCTGAGAGGGGATGGTCA
435	OPAI H31 3UTR(+886+910)	TCTATTTAAATATAGTCTTATGAAAG	453	OPAI H31 3UTR(+940+964)	CTTTATTCAGCTGAGAGGGGATGG
436	OPAI H31 3UTR(+889+913)	ATTTCTATTTAAATATAGTCTTATGA	454	OPAI H31 3UTR(+943+967)	TTTCTTTATTCAGCTGAGAGGGGGA
437	OPAI H31 3UTR(+892+916)	ATAATTTCTATTTAAATATAGTCTTA	455	OPAI H31 3UTR(+946+970)	ATTTTCTTTATTCAGCTGAGAGGG
438	OPAI H31 3UTR(+895+919)	GAAATAATTTCTATTTAAATATAGTC	456	OPAI H31 3UTR(+949+973)	TAAATTTTCTTTTATTCAGCTGAGA
439	OPAI H31 3UTR(+898+922)	GTTGAAATAATTTCTATTTAAATA	457	OPAI H31 3UTR(+952+976)	AACTAAATTTTCTTTTATTCAGCTG
440	OPAI H31 3UTR(+901+925)	ATTGTTGAAATAATTTCTATTTAA	458	OPAI H31 3UTR(+955+979)	TTGAACTAAATTTTCTTTTATTCAG

10

20

30

40

50

【表 4 - 10】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
459	OPA1 H31 3UTR(+958+982)	AAATTGAACATAAAATTTTCTTTATT	477	OPA1 H31 3UTR(+1012+1036)	TTATTTAAAAACACATGAAAAATGTTG
460	OPA1 H31 3UTR(+961+985)	AATAAAATTGAACATAAAATTTTCTTT	478	OPA1 H31 3UTR(+1015+1039)	TATTTATTTAAACACATGAAAAATG
461	OPA1 H31 3UTR(+964+988)	TGCAATAAAATGAACATAAAATTTTTC	479	OPA1 H31 3UTR(+1018+1042)	AAATAJTATTTTAAAAACACATGAAA
462	OPA1 H31 3UTR(+967+991)	AATTGCAATAAAATGAACATAAAATTT	480	OPA1 H31 3UTR(+1021+1045)	AAAAAATATTTATTTAAAAACACATG
463	OPA1 H31 3UTR(+970+994)	TTAAAATTGCAATAAAATGAACATAAA	481	OPA1 H31 3UTR(+1024+1048)	ATTAAAAAATATTTATTTAAAAACAC
464	OPA1 H31 3UTR(+973+997)	TAATTAATTTGCAATAAAATTTGAACCT	482	OPA1 H31 3UTR(+1027+1051)	CCCAATTAAAAAATATTTATTTAAAA
465	OPA1 H31 3UTR(+976+1000)	TTGTAATTAATTTGCAATAAAATTTGA	483	OPA1 H31 3UTR(+1030+1054)	TAGCCAAATTAAAAAATATTTATTTA
466	OPA1 H31 3UTR(+979+1003)	GTATTGTAATTAATTTGCAATAAAAT	484	OPA1 H31 3UTR(+1033+1057)	CTTTAGCCCAATTAAAAAATATTTAT
467	OPA1 H31 3UTR(+982+1006)	GTAATAATTGTAATTTAAATTTGCAATA	485	OPA1 H31 3UTR(+1036+1060)	GTCTTTTAGCCCAATTAAAAAATATTT
468	OPA1 H31 3UTR(+985+1009)	AAGGTAGTATTGTAATTTAAATTTGCA	486	OPA1 H31 3UTR(+1039+1063)	AATGTCTTTTAGCCCAATTAAAAAAT
469	OPA1 H31 3UTR(+988+1012)	GTGAAAGGTAGTATTGTAATTTAAATTT	487	OPA1 H31 3UTR(+1042+1066)	TTGAAATGTCCTTTAGCCCAATTAAAA
470	OPA1 H31 3UTR(+991+1015)	GTTGTGAAGGTAGTATTGTAATTTAA	488	OPA1 H31 3UTR(+1045+1069)	TGCTTGAATGTCCTTTAGCCCAATTA
471	OPA1 H31 3UTR(+994+1018)	AATGTTGTGAAGGTAGTATTGTAAT	489	OPA1 H31 3UTR(+1048+1072)	CTTTGCTTGAATGTCCTTTAGCCAA
472	OPA1 H31 3UTR(+997+1021)	GAAAAATGTTGTGAAGGTAGTATTGT	490	OPA1 H31 3UTR(+1051+1075)	TTTCTTTGCTTGAATGTCCTTTAGC
473	OPA1 H31 3UTR(+1000+1024)	CATGAAAAATGTTGTGAAGGTAGTAT	491	OPA1 H31 3UTR(+1054+1078)	GCATTTCCTTTGCTTGAATGTCCTTT
474	OPA1 H31 3UTR(+1003+1027)	ACACATGAAAAATGTTGTGAAGGTAG	492	OPA1 H31 3UTR(+1057+1081)	AAAGCATTTCTTTGCTTGAATGTCCT
475	OPA1 H31 3UTR(+1006+1030)	AAAACACATGAAAAATGTTGTGAAGG	493	OPA1 H31 3UTR(+1060+1084)	AAGAAAAGCATTTCTTTGCTTGAATG
476	OPA1 H31 3UTR(+1009+1033)	TTTAAAAACACATGAAAAATGTTGTGA	494	OPA1 H31 3UTR(+1063+1087)	GTAAGAAAAGCATTTCTTTGCTTGA

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
495	OPAI H31 3UTR(+1066+1090)	TAAGTAAAGAAAGCATTTCTTGCT	513	OPAI H31 3UTR(+1120+1144)	TTTTATTAACAAAGTAAAGGCTTAG
496	OPAI H31 3UTR(+1069+1093)	TTTTAAGTAAAGAAAGCATTTCTTT	514	OPAI H31 3UTR(+1123+1147)	CACCTTTTATTAAACAAAGTAAAGGCT
497	OPAI H31 3UTR(+1072+1096)	ACATTTTAAGTAAAGAAAGCATTTTC	515	OPAI H31 3UTR(+1126+1150)	GGACACTTTTATTAAACAAAGTAAAG
498	OPAI H31 3UTR(+1075+1099)	TAGACATTTTAAAGTAAAGAAAGCAT	516	OPAI H31 3UTR(+1129+1153)	AATGGACACTTTTATTAAACAAAGTA
499	OPAI H31 3UTR(+1078+1102)	AGATAGACATTTTAAAGTAAAGAAAG	517	OPAI H31 3UTR(+1132+1156)	CACAATGGACACTTTTATTAAACAAA
500	OPAI H31 3UTR(+1081+1105)	ATGAGATAGACATTTTAAAGTAAAGA	518	OPAI H31 3UTR(+1135+1159)	TCACACAATGGACACTTTTATTAAAC
501	OPAI H31 3UTR(+1084+1108)	CAATGAGATAGACATTTTAAAGTAA	519	OPAI H31 3UTR(+1138+1162)	ACATCACACAATGGACACTTTTATT
502	OPAI H31 3UTR(+1087+1111)	CAGCAATGAGATAGACATTTTAAAG	520	OPAI H31 3UTR(+1141+1165)	AAAACATCACACAATGGACACTTTT
503	OPAI H31 3UTR(+1090+1114)	AGGCAGCAATGAGATAGACATTTT	521	OPAI H31 3UTR(+1144+1168)	TCAAAAACATCACACAATGGACACT
504	OPAI H31 3UTR(+1093+1117)	AAAAGGCAGCAATGAGATAGACAT	522	OPAI H31 3UTR(+1147+1171)	AAATCAAAAAACATCACACAATGGAC
505	OPAI H31 3UTR(+1096+1120)	GTGAAAAAGGCAGCAATGAGATAGA	523	OPAI H31 3UTR(+1150+1174)	GTAAAAATCAAAAAACATCACACAATG
506	OPAI H31 3UTR(+1099+1123)	TTAGTGAAGAGGCAGCAATGAGAT	524	OPAI H31 3UTR(+1153+1177)	ACTGTAAAAATCAAAAAACATCACACA
507	OPAI H31 3UTR(+1102+1126)	GGCTTAGTGAAGAGGCAGCAATGA	525	OPAI H31 3UTR(+1156+1180)	CAAACTGTAAAAATCAAAAAACATCAC
508	OPAI H31 3UTR(+1105+1129)	AAAGGCTTAGTGAAGAGGCAGCAAAA	526	OPAI H31 3UTR(+1159+1183)	TAGCAAACTGTAAAAATCAAAAAACAT
509	OPAI H31 3UTR(+1108+1132)	AGTAAAGGCTTAGTGAAGAGGCAGC	527	OPAI H31 3UTR(+1162+1186)	ATTAGCAAACTGTAAAAATCAAAAA
510	OPAI H31 3UTR(+1111+1135)	CAAAGTAAAGGCTTAGTGAAGAGGC	528	OPAI H31 3UTR(+1165+1189)	AAGATTTAGCAAACTGTAAAAATCAA
511	OPAI H31 3UTR(+1114+1138)	TAACAAAAGTAAAGGCTTAGTGA AAA	529	OPAI H31 3UTR(+1168+1192)	AATAAGATTTAGCAAACTGTAAAAAT
512	OPAI H31 3UTR(+1117+1141)	TATTAACAAAAGTAAAGGCTTAGTGA	530	OPAI H31 3UTR(+1171+1195)	GAAAAATAAGATTTAGCAAACTGTAA

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 2】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
531	OPAI H31 3UTR(+1174+1198)	CAAGAAAATAAGATTAGCAAACTG	549	OPAI H31 3UTR(+1238+1252)	ATGTAAAACAATAAAATGGGAGTA
532	OPAI H31 3UTR(+1177+1201)	CTCCAAGAAAATAAGATTAGCAAA	550	OPAI H31 3UTR(+1231+1255)	TTGATGTAAAACAATAAAATGGGGA
533	OPAI H31 3UTR(+1180+1204)	CAACTCCAAGAAAATAAGATTAGC	551	OPAI H31 3UTR(+1234+1258)	GCATTGATGTAAAAACAATAAAATGG
534	OPAI H31 3UTR(+1183+1207)	AAGCAACTCCAAGAAAATAAGATT	552	OPAI H31 3UTR(+1237+1261)	CATGCATTGATGTAAAAACAATAAA
535	OPAI H31 3UTR(+1186+1210)	AAAAAGCAACTCCAAGAAAATAAGA	553	OPAI H31 3UTR(+1240+1264)	AAGCATGCATTGATGTAAAAACAATA
536	OPAI H31 3UTR(+1189+1213)	ACCAAAAAGCAACTCCAAGAAAATA	554	OPAI H31 3UTR(+1243+1267)	ACGAAGCATGCATTGATGTAAAAACA
537	OPAI H31 3UTR(+1192+1216)	GTTACCAAAAAGCAACTCCAAGAAA	555	OPAI H31 3UTR(+1246+1270)	ACAAAGAAAGCATGCATTGTAAAA
538	OPAI H31 3UTR(+1195+1219)	GCTGTTACCAAAAAGCAACTCCAAG	556	OPAI H31 3UTR(+1249+1273)	ATCACAACGAAGCATGCATTGTGT
539	OPAI H31 3UTR(+1198+1222)	GGGGCTGTTACCAAAAAGCAACTCC	557	OPAI H31 3UTR(+1252+1276)	GGGATCACAACGAAGCATGCATTGA
540	OPAI H31 3UTR(+1201+1225)	AATGGGGCTGTTACCAAAAAGCAAC	558	OPAI H31 3UTR(+1255+1279)	TGAGGGGATCACAACGAAGCATGCAT
541	OPAI H31 3UTR(+1204+1228)	AGCAATGGGGCTGTTACCAAAAAGC	559	OPAI H31 3UTR(+1258+1282)	TCTTGAGGGGATCACAACGAAGCATG
542	OPAI H31 3UTR(+1207+1231)	AGTAGCAATGGGGCTGTTACCAAAA	560	OPAI H31 3UTR(+1261+1285)	ACATCTTGAGGGATCACAACGAAGC
543	OPAI H31 3UTR(+1210+1234)	GGGAGTAGCAATGGGGCTGTTACCA	561	OPAI H31 3UTR(+1264+1288)	GTTACATCTTGAGGGGATCACAACGA
544	OPAI H31 3UTR(+1213+1237)	ATGGGGAGTAGCAATGGGGCTGTTA	562	OPAI H31 3UTR(+1267+1291)	AGTGTTACATCTTGAGGGGATCACAA
545	OPAI H31 3UTR(+1216+1240)	AAAATGGGGAGTAGCAATGGGGCTG	563	OPAI H31 3UTR(+1270+1294)	CCAAGTGTTACATCTTGAGGGGATCA
546	OPAI H31 3UTR(+1219+1243)	AATAAAAATGGGGAGTAGCAATGGGG	564	OPAI H31 3UTR(+1273+1297)	ATACCAAGTGTTACATCTTGAGGGGA
547	OPAI H31 3UTR(+1222+1246)	AACAATAAAAATGGGGAGTAGCAATG	565	OPAI H31 3UTR(+1276+1300)	AGCATACCAAGTGTTACATCTTGAG
548	OPAI H31 3UTR(+1225+1249)	TAAAAACAATAAAAATGGGGAGTAGCA	566	OPAI H31 3UTR(+1279+1303)	CCGAGCATACCAAGTGTTACATCTT

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 3】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
567	OPA1 H31 3UTR(+1282+1306)	CAACCGAGCATACCAAGTGTACAT	585	OPA1 H31 3UTR(+1336+1360)	TATAAACAAACATACATTGAATTC
568	OPA1 H31 3UTR(+1285+1309)	CCTCAACCGAGCATACCAAGTGTAA	586	OPA1 H31 3UTR(+1339+1363)	CAGTATAAAACAAACATACATTGAA
569	OPA1 H31 3UTR(+1288+1312)	TATCCTCAACCGAGCATACCAAGTG	587	OPA1 H31 3UTR(+1342+1366)	AAACAGTATAAAACAAACATACATT
570	OPA1 H31 3UTR(+1291+1315)	TCATATCCTCAACCGAGCATACCAA	588	OPA1 H31 3UTR(+1345+1369)	ATCAAAACAGTATAAAACAAACATAC
571	OPA1 H31 3UTR(+1294+1318)	TTTTCATATCCTCAACCGAGCATAC	589	OPA1 H31 3UTR(+1348+1372)	CTTATCAAAACAGTATAAAACAAACA
572	OPA1 H31 3UTR(+1297+1321)	ATTTTTCATATCCTCAACCGAGCA	590	OPA1 H31 3UTR(+1351+1375)	TTTTCTTATCAAAACAGTATAAAACAA
573	OPA1 H31 3UTR(+1300+1324)	AGTATTTTTCATATCCTCAACCGA	591	OPA1 H31 3UTR(+1354+1378)	ACTTTTCTTATCAAAACAGTATAAAA
574	OPA1 H31 3UTR(+1303+1327)	GGAAAGTATTTTTCATATCCTCAAC	592	OPA1 H31 3UTR(+1357+1381)	CCTACTTTTCTTATCAAAACAGTATA
575	OPA1 H31 3UTR(+1306+1330)	TTCGGAAAGTATTTTTCATATCCTC	593	OPA1 H31 3UTR(+1360+1384)	GGACCTACTTTTCTTATCAAAACAGT
576	OPA1 H31 3UTR(+1309+1333)	GGTTTCGGAAAGTATTTTTCATATC	594	OPA1 H31 3UTR(+1363+1387)	GCTGGAGCTACTTTTCTTATCAAAAC
577	OPA1 H31 3UTR(+1312+1336)	CCTGGTTTCGGAAAGTATTTTTCAT	595	OPA1 H31 3UTR(+1366+1390)	AAGGCTGGACCTACTTTTCTTATCA
578	OPA1 H31 3UTR(+1315+1339)	ATTCTGGTTTCGGAAAGTATTTTTC	596	OPA1 H31 3UTR(+1369+1393)	CTTAAGGCTGGACCTACTTTTCTTAA
579	OPA1 H31 3UTR(+1318+1342)	TGAAATTCCTGGTTTCGGAAAGTATTT	597	OPA1 H31 3UTR(+1372+1396)	CTGCTTAAGGCTGGACCTACTTTTTC
580	OPA1 H31 3UTR(+1321+1345)	CATTGAAATTCCTGGTTTCGGAAAGTA	598	OPA1 H31 3UTR(+1375+1399)	GTGCTGCTTAAGGCTGGACCTACTTT
581	OPA1 H31 3UTR(+1324+1348)	ATACATTGAAATTCCTGGTTTCGGAA	599	OPA1 H31 3UTR(+1378+1402)	TCTGTGCTGCTTAAGGCTGGACCTA
582	OPA1 H31 3UTR(+1327+1351)	AACATACATTGAAATTCCTGGTTTCG	600	OPA1 H31 3UTR(+1381+1405)	GCATCTGTGCTGCTTAAGGCTGGAC
583	OPA1 H31 3UTR(+1330+1354)	ACAAACATACATTGAAATTCCTGGTT	601	OPA1 H31 3UTR(+1384+1408)	AGCGCATCTGTGCTGCTTAAGGCTG
584	OPA1 H31 3UTR(+1333+1357)	AAAACAAACATACATTGAAATTCCTG	602	OPA1 H31 3UTR(+1387+1411)	ACCAGCGCATCTGTGCTGCTTAAGG

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 4】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
603	OPAI H31 3UTR(+1390+1414)	TCTACCAGCGCATCTGTGCTGCTTA	621	OPAI H31 3UTR(+1444+1468)	TATTCACCTCTGTCTCCCTAGACCTAA
604	OPAI H31 3UTR(+1393+1417)	GCACTCACCAGCGCATCTGTGCTGC	622	OPAI H31 3UTR(+1447+1471)	TTCTATTTCACCTCTGTCTCCCTAGACC
605	OPAI H31 3UTR(+1396+1420)	TATGCAJCTACACAGCGCATCTGTGC	623	OPAI H31 3UTR(+1450+1474)	CCTTCTATTTCACCTCTGTCTCCCTAG
606	OPAI H31 3UTR(+1399+1423)	GACTATGCATCTACCAGCGCATCTG	624	OPAI H31 3UTR(+1453+1477)	CTCCCTTTCTATTTCACCTCTGTCTCC
607	OPAI H31 3UTR(+1402+1426)	CCTGACTATGCATCTACCAGCGCAT	625	OPAI H31 3UTR(+1456+1480)	CTCTCTCCCTTTCTATTTCACCTCTGT
608	OPAI H31 3UTR(+1405+1429)	GTTCCTGACTATGCATCTACCAGCG	626	OPAI H31 3UTR(+1459+1483)	GCTCTCTCTCCCTTTCTATTTCACCTC
609	OPAI H31 3UTR(+1408+1432)	AAAGTTCTGACTATGCATCTACCA	627	OPAI H31 3UTR(+1462+1486)	AGAGCTCTCTCCCTTTCTATTTCAC
610	OPAI H31 3UTR(+1411+1435)	AAAAAGTTCTGACTATGCATCTA	628	OPAI H31 3UTR(+1465+1489)	AATAGAGCTCTCTCTCCCTTTCTATT
611	OPAI H31 3UTR(+1414+1438)	ATAAAAAAGTTCTGACTATGCAT	629	OPAI H31 3UTR(+1468+1492)	CATAATAGAGCTCTCTCTCCCTTTCT
612	OPAI H31 3UTR(+1417+1441)	GAAATAAAAAAGTTCTGACTATG	630	OPAI H31 3UTR(+1471+1495)	GAAACATAATAGAGCTCTCTCTCCCTT
613	OPAI H31 3UTR(+1420+1444)	AAAGAAATAAAAAAGTTCTGACT	631	OPAI H31 3UTR(+1474+1498)	ATAGAACATAATAGAGCTCTCTCTCC
614	OPAI H31 3UTR(+1423+1447)	CTAAAAAGAAATAAAAAAGTTCTG	632	OPAI H31 3UTR(+1477+1501)	TGTATAGAACATAATAGAGCTCTCTC
615	OPAI H31 3UTR(+1426+1450)	GACCTAAAAAGAAATAAAAAAGTTCT	633	OPAI H31 3UTR(+1480+1504)	CTGTGTATAGAACATAATAGAGCTC
616	OPAI H31 3UTR(+1429+1453)	CTAGACCTAAAAAGAAATAAAAAAG	634	OPAI H31 3UTR(+1483+1507)	AATCTGTGTATAGAACATAATAGAG
617	OPAI H31 3UTR(+1432+1456)	TCCTTAGACCTAAAAAGAAATAAAAA	635	OPAI H31 3UTR(+1486+1510)	CCTAATCTGTGTATAGAACATAATA
618	OPAI H31 3UTR(+1435+1459)	CTGTCCCTAGACCTAAAAAGAAATAA	636	OPAI H31 3UTR(+1489+1513)	TCCTCTAATCTGTGTATAGAACATA
619	OPAI H31 3UTR(+1438+1462)	CTCTGTCTCCTAGACCTAAAAAGAAA	637	OPAI H31 3UTR(+1492+1516)	TCATCTCTAATCTGTGTATAGAAC
620	OPAI H31 3UTR(+1441+1465)	TCACTCTCTGTCTCCTAGACCTAAAAAG	638	OPAI H31 3UTR(+1495+1519)	AGGTCATCTCTCTAATCTGTGTATAG

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 5】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
639	OPAI H31 3UTR(+1498+1522)	GTAAGGTCATCTCTAAATCTGTGTA	657	OPAI H31 3UTR(+1552+1576)	AAATATTCATTAACATGCATTAACC
640	OPAI H31 3UTR(+1501+1525)	CCAGTAAGGTCATCTCTAAATCTGT	658	OPAI H31 3UTR(+1555+1579)	CAAAAATAATTCATTAACATGCATTA
641	OPAI H31 3UTR(+1504+1528)	TACCCAGTAAGGTCATCTCTAATC	659	OPAI H31 3UTR(+1558+1582)	CTGCAAAAATATTCATTAACATGCA
642	OPAI H31 3UTR(+1507+1531)	GTGTACCCAGTAAGGTCATCTCTA	660	OPAI H31 3UTR(+1561+1585)	CAACTGCAAAAATATTCATTAACAT
643	OPAI H31 3UTR(+1510+1534)	GGGGTGTACCCAGTAAGGTCATCTC	661	OPAI H31 3UTR(+1564+1588)	TTACAACTGCAAAAATATTCATTA
644	OPAI H31 3UTR(+1513+1537)	AGAGGGGTGTACCCAGTAAGGTCAT	662	OPAI H31 3UTR(+1567+1591)	GCCTTACAACTGCAAAAATATTCAT
645	OPAI H31 3UTR(+1516+1540)	GTTAGAGGGGTGTACCCAGTAAGGT	663	OPAI H31 3UTR(+1570+1594)	TATGCTTTACAACTGCAAAAATAT
646	OPAI H31 3UTR(+1519+1543)	CTGGTTAGAGGGGTGTACCCAGTAA	664	OPAI H31 3UTR(+1573+1597)	TGTTATGCTTTACAACTGCAAAAAT
647	OPAI H31 3UTR(+1522+1546)	GCACCTGGTTAGAGGGGTGTACCCAG	665	OPAI H31 3UTR(+1576+1600)	AAITGTTATGCTTTACAACTGCAAA
648	OPAI H31 3UTR(+1525+1549)	TAAGCACTGGTTAGAGGGGTGTACCC	666	OPAI H31 3UTR(+1579+1603)	TGTAATGTTATGCTTTACAACTGC
649	OPAI H31 3UTR(+1528+1552)	CTGTAAGCACTGGTTAGAGGGGTGT	667	OPAI H31 3UTR(+1582+1606)	AGTTGTAATGTTATGCTTTACAACT
650	OPAI H31 3UTR(+1531+1555)	AACCTGTAAGCACTGGTTAGAGGGG	668	OPAI H31 3UTR(+1585+1609)	TGTAAGTTGTAATGTTATGCTTTAC
651	OPAI H31 3UTR(+1534+1558)	ATTAACTGTAAGCACTGGTTAGAG	669	OPAI H31 3UTR(+1588+1612)	ATGCTGATGTTGTAATGTTATGCTT
652	OPAI H31 3UTR(+1537+1561)	TGCA'TTAACTGTAAGCACTGGTTA	670	OPAI H31 3UTR(+1591+1615)	TAGATGCTGATGTTGTAATGTTATG
653	OPAI H31 3UTR(+1540+1564)	ACATGCA'TTAACTGTAAGCACTGG	671	OPAI H31 3UTR(+1594+1618)	AAATAGATGTTGTAATGTTAAATGTT
654	OPAI H31 3UTR(+1543+1567)	TTAAACATGCA'TTAACTGTAAGCAC	672	OPAI H31 3UTR(+1597+1621)	TAGAAAATAGATGTTGTAATGTTAA
655	OPAI H31 3UTR(+1546+1570)	TCATTAACATGCA'TTAACTGTAAG	673	OPAI H31 3UTR(+1600+1624)	CTTTAGAAAATAGATGTTGTAATGTA
656	OPAI H31 3UTR(+1549+1573)	TATTCATTAACATGCA'TTAACTGTT	674	OPAI H31 3UTR(+1603+1627)	ATTCTTTAGAAAATAGATGTTGTAAT

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 6】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
675	OPAI H31 3UTR(+1606+1630)	TTTATTCTTTAGAAAATAGATGCTA	693	OPAI H31 3UTR(+1660+1684)	CAGCTGAAGGCTTTCTTTCTATAG
676	OPAI H31 3UTR(+1609+1633)	TGTTTATTCTTTAGAAAATAGATGT	694	OPAI H31 3UTR(+1663+1687)	ATACAGCTGAAGGCTTTCTTTCTA
677	OPAI H31 3UTR(+1612+1636)	TCCTGTTTATTCTTTAGAAAATAGA	695	OPAI H31 3UTR(+1666+1690)	GAAATACAGCTGAAAGGCTTTCTTT
678	OPAI H31 3UTR(+1615+1639)	TGGTCTGTTTATTCTTTAGAAAAT	696	OPAI H31 3UTR(+1669+1693)	GTGGAAAATACAGCTGAAGGCTTTCT
679	OPAI H31 3UTR(+1618+1642)	ATATGGTCTGTTTATTCTTTAGAGA	697	OPAI H31 3UTR(+1672+1696)	TCTGTGGAATACAGCTGAAGGCTCT
680	OPAI H31 3UTR(+1621+1645)	TAAATATGGTCTGTTTATTCTTTT	698	OPAI H31 3UTR(+1675+1699)	AAATCTGTGGAATACAGCTGAAGG
681	OPAI H31 3UTR(+1624+1648)	AAATAAATATGGTCTGTTTATTCT	699	OPAI H31 3UTR(+1678+1702)	GAGAAAATCTGTGGAATACAGCTGA
682	OPAI H31 3UTR(+1627+1651)	AGTAAATAAATATGGTCTGTTTATA	700	OPAI H31 3UTR(+1681+1705)	TGGGAGAAAATCTGTGGAATACAGC
683	OPAI H31 3UTR(+1630+1654)	AGAAGTAAATAAATATGGTCTGTT	701	OPAI H31 3UTR(+1684+1708)	CCTTGGGAGAAAATCTGTGGAATAC
684	OPAI H31 3UTR(+1633+1657)	GACAGAGTAAATAAATAATGGTCTCT	702	OPAI H31 3UTR(+1687+1711)	TTCTTTGGGAGAAAATCTGTGGA
685	OPAI H31 3UTR(+1636+1660)	GTGACAGAGTAAATAAATAATGGT	703	OPAI H31 3UTR(+1690+1714)	CCTTTCTTGGGAGAAAATCTGTGG
686	OPAI H31 3UTR(+1639+1663)	ATAGTTGACAGAGTAAATAAATAAT	704	OPAI H31 3UTR(+1693+1717)	TAGCTTTTCTTGGGAGAAAATCTG
687	OPAI H31 3UTR(+1642+1666)	TCTATAGTTGACAGAGTAAATAAATA	705	OPAI H31 3UTR(+1696+1720)	TATTAGCCCTTTCTTGGGAGAAAAT
688	OPAI H31 3UTR(+1645+1669)	CTTTCTATAGTTGACAGAGTAAAT	706	OPAI H31 3UTR(+1699+1723)	TAATATTAGCCCTTTCTTGGGAGA
689	OPAI H31 3UTR(+1648+1672)	TTTCTTTCTATAGTTGACAGAGTAA	707	OPAI H31 3UTR(+1702+1726)	GACTAATAATTAGCCCTTTCTTGGG
690	OPAI H31 3UTR(+1651+1675)	GTCCTTTCTTCTATAGTTGACAGAA	708	OPAI H31 3UTR(+1705+1729)	AGTGACTAATAATTAGCCCTTTCTCT
691	OPAI H31 3UTR(+1654+1678)	AAGGTCTTTCTTCTATAGTTGACA	709	OPAI H31 3UTR(+1708+1732)	AGTAGTGACTAATAATTAGCCCTTTCT
692	OPAI H31 3UTR(+1657+1681)	CTGAAGGCTTTCTTCTATAGTTG	710	OPAI H31 3UTR(+1711+1735)	AACAGTAGTGACTAATAATTAGCCCT

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 7】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
711	OPAI H31 3UTR(+1714+1738)	GATAACAGTAGTGAATAATATTAGC	729	OPAI H31 3UTR(+1768+1792)	CAAGAAATGAAGATCTCCCTCCAT
712	OPAI H31 3UTR(+1717+1741)	TGTGATAACAGTAGTGAATAATTT	730	OPAI H31 3UTR(+1771+1795)	CCTCAAAGAAATGAAGATCTCCCTC
713	OPAI H31 3UTR(+1720+1744)	GGATGTGATAACAGTAGTGAATAAT	731	OPAI H31 3UTR(+1774+1798)	TCTCTCAAGAAATGAAGATCTCC
714	OPAI H31 3UTR(+1723+1747)	AAGGGATGTGATAACAGTAGTGAATA	732	OPAI H31 3UTR(+1777+1801)	TGATCTCTCAAGAAATGAAGATC
715	OPAI H31 3UTR(+1726+1750)	ACAAAAGGGATGTGATAACAGTAGTG	733	OPAI H31 3UTR(+1780+1804)	TACTGATCTCTCAAGAAATGAAG
716	OPAI H31 3UTR(+1729+1753)	TATACAAAGGGATGTGATAACAGTA	734	OPAI H31 3UTR(+1783+1807)	CAATACTGATCTCTCAAGAAATG
717	OPAI H31 3UTR(+1732+1756)	ACTTATACAAAGGGATGTGATAACA	735	OPAI H31 3UTR(+1786+1810)	TTACAATACTGATCTCTCAAGAA
718	OPAI H31 3UTR(+1735+1759)	AAAACCTTATACAAAGGGATGTGATA	736	OPAI H31 3UTR(+1789+1813)	ACGTTACAATACTGATCTCTCAAA
719	OPAI H31 3UTR(+1738+1762)	TTTAAACCTTATACAAAGGGATGTG	737	OPAI H31 3UTR(+1792+1816)	CATACGTTACAATACTGATCTCTC
720	OPAI H31 3UTR(+1741+1765)	CTTTTAAACCTTATACAAAGGGAT	738	OPAI H31 3UTR(+1795+1819)	TCACATACGTTACAATACTGATCTC
721	OPAI H31 3UTR(+1744+1768)	TCCTTTTAAACCTTATACAAAGGG	739	OPAI H31 3UTR(+1798+1822)	TATTCACATACGTTACAATACTGAT
722	OPAI H31 3UTR(+1747+1771)	CCATCTCTTTTAAACCTTATACAA	740	OPAI H31 3UTR(+1801+1825)	ATCTATTACATACGTTACAATACT
723	OPAI H31 3UTR(+1750+1774)	CCTCCATCTCTTTTAAACCTTATA	741	OPAI H31 3UTR(+1804+1828)	ATCATCTATTACATACGTTACAAT
724	OPAI H31 3UTR(+1753+1777)	CTCCCTCCATCTCTTTTAAACCTTT	742	OPAI H31 3UTR(+1807+1831)	GTTATCATCTATTACATACGTTAC
725	OPAI H31 3UTR(+1756+1780)	GATCTCCCTCCATCTCTTTTAAAA	743	OPAI H31 3UTR(+1810+1834)	ATTGTTATCATCTATTACATACGT
726	OPAI H31 3UTR(+1759+1783)	GAAGATCTCCCTCCATCTCTTTTAA	744	OPAI H31 3UTR(+1813+1837)	TTAAATGTTATCATCTATTACATA
727	OPAI H31 3UTR(+1762+1786)	AATGAAGATCTCCCTCCATCTCTTT	745	OPAI H31 3UTR(+1816+1840)	ATATTAATTTGTTATCATCTATTAC
728	OPAI H31 3UTR(+1765+1789)	AGAAATGAAGATCTCCCTCCATCTC	746	OPAI H31 3UTR(+1819+1843)	GTAATATTAATTTGTTATCATCTATT

10

20

30

40

50

【表 4 - 18】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
747	OPAI H31 3UTR(+1822+1846)	TTAGTAATAATTAATGTTATCATCT	765	OPAI H31 3UTR(+1876+1900)	AAGCCACATTACTGTGGGGCATGGA
748	OPAI H31 3UTR(+1825+1849)	CTTTTAGTAATAATTAATGTTATCA	766	OPAI H31 3UTR(+1879+1903)	AAGAA GCCACATTACTGTGGGCAT
749	OPAI H31 3UTR(+1828+1852)	GGACTTTTAGTAATAATTAATGTTA	767	OPAI H31 3UTR(+1882+1906)	TGAAAGAAAGCCACATTACTGTGGGG
750	OPAI H31 3UTR(+1831+1855)	GTGGGACTTTTAGTAATAATTAATTG	768	OPAI H31 3UTR(+1885+1909)	CCATGAAAGAAAGCCACATTACTGTG
751	OPAI H31 3UTR(+1834+1858)	CATGTGGGACTTTTAGTAATAATTA	769	OPAI H31 3UTR(+1888+1912)	AACTCATGAAAGAAAGCCACATTACT
752	OPAI H31 3UTR(+1837+1861)	TCTCATGTGGGACTTTTAGTAATAT	770	OPAI H31 3UTR(+1891+1915)	AAAAACCATGAAAAAGAGCCACATT
753	OPAI H31 3UTR(+1840+1864)	GACTCTCATGTGGGACTTTTAGTAA	771	OPAI H31 3UTR(+1894+1918)	AAAAAAACCCCATGAAAGAAAGCCAC
754	OPAI H31 3UTR(+1843+1867)	CAGGACTCTCATGTGGGACTTTTAG	772	OPAI H31 3UTR(+1897+1921)	AGAAAAAAACCCCATGAAAGAAAGC
755	OPAI H31 3UTR(+1846+1870)	CGTCAGGACTCTCATGTGGGACTTT	773	OPAI H31 3UTR(+1900+1924)	AGAAAGAAAAAAACCCCATGAAAGA
756	OPAI H31 3UTR(+1849+1873)	GGGCGTCAGGACTCTCATGTGGGAC	774	OPAI H31 3UTR(+1903+1927)	AAAAAGAAAGAAAAAAACCCCATGAA
757	OPAI H31 3UTR(+1852+1876)	AGAGGGCGTCAGGACTCTCATGTGG	775	OPAI H31 3UTR(+1906+1930)	CTAAAAAGAAAGAAAAAAACCCCAT
758	OPAI H31 3UTR(+1855+1879)	TGGAGAGGGCGTCAGGACTCTCATG	776	OPAI H31 3UTR(+1909+1933)	CAGCTAAAAAGAAAGAAAAAAACCC
759	OPAI H31 3UTR(+1858+1882)	GCATGGAGAGGGCGTCAGGACTCTC	777	OPAI H31 3UTR(+1912+1936)	GATCAGCTAAAAAGAAAGAAAAAA
760	OPAI H31 3UTR(+1861+1885)	GGGGCATGGAGAGGGCGTCAGGACT	778	OPAI H31 3UTR(+1915+1939)	TGAGATCAGCTAAAAAGAAAGAAAA
761	OPAI H31 3UTR(+1864+1888)	TGTGGGGCATGGAGAGGGCGTCAGG	779	OPAI H31 3UTR(+1918+1942)	GGATGAGATCAGCTAAAAAGAAAGAA
762	OPAI H31 3UTR(+1867+1891)	TACTGTGGGGCATGGAGAGGGCGTC	780	OPAI H31 3UTR(+1921+1945)	TTAGGATGAGATCAGCTAAAAAGAA
763	OPAI H31 3UTR(+1870+1894)	CATTACTGTGGGGCATGGAGAGGGC	781	OPAI H31 3UTR(+1924+1948)	TGCTTAGGATGAGATCAGCTAAAA
764	OPAI H31 3UTR(+1873+1897)	CCACATTACTGTGGGGCATGGAGAG	782	OPAI H31 3UTR(+1927+1951)	GCATGCTTAGGATGAGATCAGCTAA

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 9】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
783	OPAI H31 3UTR(+1930+1954)	AAAGCATGCTTAGGATGAGATCAGC	801	OPAI H31 3UTR(+1984+2008)	ATTTCTTTCAATAACATCTGCAGT
784	OPAI H31 3UTR(+1933+1957)	AATAAAGCATGCTTAGGATGAGATC	802	OPAI H31 3UTR(+1987+2011)	TTTATTTCTTTCAATAACATCTGC
785	OPAI H31 3UTR(+1936+1960)	AAAAATAAAGCATGCTTAGGATGAG	803	OPAI H31 3UTR(+1990+2014)	AATTTATTTCTTTCAATAACATC
786	OPAI H31 3UTR(+1939+1963)	AGGAAAAATAAAGCATGCTTAGGAT	804	OPAI H31 3UTR(+1993+2017)	CTGAATTTTATTTCTTTCAATAAC
787	OPAI H31 3UTR(+1942+1966)	TCAAGGAAAAATAAAGCATGCTTAG	805	OPAI H31 3UTR(+1996+2020)	AGACTGAATTTTATTTCTTTCAAT
788	OPAI H31 3UTR(+1945+1969)	CTTCAAGGAAAAATAAAGCATGCT	806	OPAI H31 3UTR(+1999+2023)	TTGAGACTGAATTTTATTTCTTTTC
789	OPAI H31 3UTR(+1948+1972)	TAGCTTTCAAGGAAAAATAAAGCAT	807	OPAI H31 3UTR(+2002+2026)	CTCTTGAGACTGAATTTTATTTCT
790	OPAI H31 3UTR(+1951+1975)	ACCTAGCTTTCAAGGAAAAATAAAG	808	OPAI H31 3UTR(+2005+2029)	TTACTCTTGAGACTGAATTTTATTT
791	OPAI H31 3UTR(+1954+1978)	AATACCTAGCTTTCAAGGAAAAATA	809	OPAI H31 3UTR(+2008+2032)	GGTTTACTCTTGAGACTGAATTTTA
792	OPAI H31 3UTR(+1957+1981)	ATAAATACCTAGCTTTCAAGGAAAA	810	OPAI H31 3UTR(+2011+2035)	CAGGGTTTACTCTTGAGACTGAAT
793	OPAI H31 3UTR(+1960+1984)	TTGATAAATACCTAGCTTTCAAGGA	811	OPAI H31 3UTR(+2014+2038)	ACACAGGGTTTACTCTTGAGACTGA
794	OPAI H31 3UTR(+1963+1987)	CAGTTGATAAATACCTAGCTTTCAA	812	OPAI H31 3UTR(+2017+2041)	AAGACACAGGGTTTACTCTTGAGAC
795	OPAI H31 3UTR(+1966+1990)	CTGCAGTTGATAAATACCTAGCTTT	813	OPAI H31 3UTR(+2020+2044)	CACAAGACACAGGGTTTACTCTTGA
796	OPAI H31 3UTR(+1969+1993)	CATCTGCAGTTGATAAATACCTAGC	814	OPAI H31 3UTR(+2023+2047)	AGACACAAGACACAGGGTTTACTCT
797	OPAI H31 3UTR(+1972+1996)	TAACATCTGCAGTTGATAAATACCT	815	OPAI H31 3UTR(+2026+2050)	TACAGACACAAGACACAGGGTTTAC
798	OPAI H31 3UTR(+1975+1999)	CAATAACATCTGCAGTTGATAAATA	816	OPAI H31 3UTR(+2029+2053)	AACTACAGACACAAGACACAGGGTT
799	OPAI H31 3UTR(+1978+2002)	TTTCAATAACATCTGCAGTTGATAA	817	OPAI H31 3UTR(+2032+2056)	TTGAACCTACAGACACAAGACACAGG
800	OPAI H31 3UTR(+1981+2005)	TTCTTTCAATAACATCTGCAGTTGA	818	OPAI H31 3UTR(+2035+2059)	CTTTTGAACCTACAGACACAAGACAC

【表 4 - 2 0】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
819	OPAI H31 3UTR(+2038+2062)	TGACTTTTGAACCTACAGACACAAGA	837	OPAI H31 3UTR(+2092+2116)	TCGAATTTAACTTCTGTATATTAG
820	OPAI H31 3UTR(+2041+2065)	TTCTGACTTTTGAACCTACAGACACA	838	OPAI H31 3UTR(+2095+2119)	AGTTCGAATTTAACTTCTGTATATT
821	OPAI H31 3UTR(+2044+2068)	CATTCTGACTTTTGAACCTACAGAC	839	OPAI H31 3UTR(+2098+2122)	GCTAGTTCGAATTTAACTTCTGTAT
822	OPAI H31 3UTR(+2047+2071)	AATCAATTTCTGACTTTTGAACCTACA	840	OPAI H31 3UTR(+2101+2125)	GTGGCTAGTTCGAATTTAACTTCTG
823	OPAI H31 3UTR(+2050+2074)	TAGAAATCAATTTCTGACTTTTGAACCT	841	OPAI H31 3UTR(+2104+2128)	TCTGTGGCTAGTTCGAATTTAACTT
824	OPAI H31 3UTR(+2053+2077)	AATTAGAATCAATTTCTGACTTTTGA	842	OPAI H31 3UTR(+2107+2131)	GATTCGTGGCTAGTTCGAATTTAA
825	OPAI H31 3UTR(+2056+2080)	TTAAAATTAGAATCAATTTCTGACTTT	843	OPAI H31 3UTR(+2110+2134)	AATGATTCGTGGCTAGTTCGAATTT
826	OPAI H31 3UTR(+2059+2083)	TGTTAAATTAGAATCAATTTCTGAC	844	OPAI H31 3UTR(+2113+2137)	ACAAAATGATTCGTGGCTAGTTCGA
827	OPAI H31 3UTR(+2062+2086)	TTTGTTTAAATTAGAATCAATTTCT	845	OPAI H31 3UTR(+2116+2140)	AAAACAAATGATTCGTGGCTAGT
828	OPAI H31 3UTR(+2065+2089)	TCTTTTGTTTAAATTAGAATCAAT	846	OPAI H31 3UTR(+2119+2143)	ATAAAAAACAAATGATTCGTGGCTA
829	OPAI H31 3UTR(+2068+2092)	GTAATCTTTTGTTTAAATTAGAATC	847	OPAI H31 3UTR(+2122+2146)	GACATAAAAAACAAATGATTCGTGG
830	OPAI H31 3UTR(+2071+2095)	TTAGTATCTTTTGTTTAAATTAGA	848	OPAI H31 3UTR(+2125+2149)	TCTGACATAAAAAACAAATGATTCG
831	OPAI H31 3UTR(+2074+2098)	TATTTAGTATCTTTTGTTTAAAT	849	OPAI H31 3UTR(+2128+2152)	AATTCGTACATAAAAAACAAATGAT
832	OPAI H31 3UTR(+2077+2101)	GTATA TTTAGTATCTTTTGTTTAA	850	OPAI H31 3UTR(+2131+2155)	GCAAAATTCGACATAAAAAACAAATG
833	OPAI H31 3UTR(+2080+2104)	TCTGTATATTTAGTATCTTTTGT	851	OPAI H31 3UTR(+2134+2158)	TTTGCAAAATTCGACATAAAAAACAA
834	OPAI H31 3UTR(+2083+2107)	ACTTCTGTATATTTAGTATCTTTT	852	OPAI H31 3UTR(+2137+2161)	CTCTTTGCAAAATTCGACATAAAAA
835	OPAI H31 3UTR(+2086+2110)	TTAACTTCTGTATATTTAGTATCT	853	OPAI H31 3UTR(+2140+2164)	CCACTCTTTTGCAAAATTCGACATAA
836	OPAI H31 3UTR(+2089+2113)	AATTTAACTTCTGTATATTTAGTAT	854	OPAI H31 3UTR(+2143+2167)	ACTCCACTCTTTTGCAAAATTCGACA

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 1】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
855	OPAI H31 3UTR(+2146+2170)	TCCACTCCACTCTTTGCAAAATCTG	873	OPAI H31 3UTR(+2200+2224)	TTAAGTTTGGATATCATCTATTAC
856	OPAI H31 3UTR(+2149+2173)	TTGTCCACTCCACTCTTTGCAAAAT	874	OPAI H31 3UTR(+2203+2227)	AAATTAAGTTTGGATATCATCTATT
857	OPAI H31 3UTR(+2152+2176)	GCITTTGCCACTCCACTCTTTGCAA	875	OPAI H31 3UTR(+2206+2230)	GCCAAATTAAGTTTGGATATCATCT
858	OPAI H31 3UTR(+2155+2179)	AGAGCTTTGTCCACTCCACTCTTTG	876	OPAI H31 3UTR(+2209+2233)	CTAGCCAAATTAAGTTTGGATATCA
859	OPAI H31 3UTR(+2158+2182)	TACAGAGCTTTGTCCACTCCACTCT	877	OPAI H31 3UTR(+2212+2236)	GTCTAGCCAAATTAAGTTTGGATA
860	OPAI H31 3UTR(+2161+2185)	CCATACAGAGCTTTGTCCACTCCAC	878	OPAI H31 3UTR(+2215+2239)	GAAGTCTAGCCAAATTAAGTTTGG
861	OPAI H31 3UTR(+2164+2188)	CTTCCATACAGAGCTTTGTCCACTC	879	OPAI H31 3UTR(+2218+2242)	ATTGAAGTCTAGCCAAATTAAGTT
862	OPAI H31 3UTR(+2167+2191)	AGTCTCCATACAGAGCTTTGTCCA	880	OPAI H31 3UTR(+2221+2245)	AAAAATTGAAGTCTAGCCAAATTA
863	OPAI H31 3UTR(+2170+2194)	TTCAGTCTTCCATACAGAGCTTTGT	881	OPAI H31 3UTR(+2224+2248)	TTTTAAATTTGAAGTCTAGCCAAAT
864	OPAI H31 3UTR(+2173+2197)	TTGTTCAGTCTTCCATACAGAGCTT	882	OPAI H31 3UTR(+2227+2251)	ATTTTAAAAATTGAAGTCTAGCCA
865	OPAI H31 3UTR(+2176+2200)	CAGTTGTTCAGTCTTCCATACAGAG	883	OPAI H31 3UTR(+2230+2254)	CTGATTTTAAAAATTGAAGTCTAG
866	OPAI H31 3UTR(+2179+2203)	TTACAGTTGTTCAGTCTTCCATACA	884	OPAI H31 3UTR(+2233+2257)	ACACTGATTTTAAAAATTGAAGTCC
867	OPAI H31 3UTR(+2182+2206)	TATTTACAGTTGTTCAGTCTTCCAT	885	OPAI H31 3UTR(+2236+2260)	GGTACACTGATTTTAAAAATTGAAG
868	OPAI H31 3UTR(+2185+2209)	ATCTATTTACAGTTGTTCAGTCTTC	886	OPAI H31 3UTR(+2239+2263)	CTAGGTACACTGATTTTAAAAATTG
869	OPAI H31 3UTR(+2188+2212)	ATCATCTATTTACAGTTGTTCAGTCT	887	OPAI H31 3UTR(+2242+2266)	TGCCTAGGTACACTGATTTTAAAAA
870	OPAI H31 3UTR(+2191+2215)	GATATCATCTATTTACAGTTGTTC	888	OPAI H31 3UTR(+2245+2269)	CACTGCCCTAGGTACACTGATTTTAA
871	OPAI H31 3UTR(+2194+2218)	TTGGATATCATCTATTTACAGTTGT	889	OPAI H31 3UTR(+2248+2272)	GTGCACTGCCCTAGGTACACTGATTT
872	OPAI H31 3UTR(+2197+2221)	AGTTTGGATATCATCTATTTACAGT	890	OPAI H31 3UTR(+2251+2275)	GC'TGTGCACTGCCCTAGGTACACTGA

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 2】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
891	OPAI H31 3UTR(+2254+2278)	CGTGTGTGCACTGCCCTAGGTACAC	909	OPAI H31 3UTR(+2308+2332)	CCCGCAACTATAGCACAGTGGGTTTA
892	OPAI H31 3UTR(+2257+2281)	TTTCGTGCTGTGCACTGCCCTAGGTA	910	OPAI H31 3UTR(+2311+2335)	CCACCCGCAACTATAGCACAGTGGG
893	OPAI H31 3UTR(+2260+2284)	TTATTTCTGTGCTGTGCACTGCCCTAG	911	OPAI H31 3UTR(+2314+2338)	GTTCCACCCGCAACTATAGCACAGT
894	OPAI H31 3UTR(+2263+2287)	CACCTTATTTCTGTGCTGTGCACTGCC	912	OPAI H31 3UTR(+2317+2341)	ACTGTTCCACCCGCAACTATAGCAC
895	OPAI H31 3UTR(+2266+2290)	GGCCACTTATTTCTGTGCTGTGCACT	913	OPAI H31 3UTR(+2320+2344)	TTGACTGTTCCACCCGCAACTATAG
896	OPAI H31 3UTR(+2269+2293)	AAGGGCCACTTATTTCTGTGCTGTGC	914	OPAI H31 3UTR(+2323+2347)	AGGTTGACTGTTCCACCCGCAACTA
897	OPAI H31 3UTR(+2272+2296)	TGCAAGGGCCACTTATTTCTGTGCTG	915	OPAI H31 3UTR(+2326+2350)	GAAAAGTTGACTGTTCCACCCGCAA
898	OPAI H31 3UTR(+2275+2299)	AGTGCAAGGGCCACTTATTTCTGTG	916	OPAI H31 3UTR(+2329+2353)	CTAGAAAGTTGACTGTTCCACCCCG
899	OPAI H31 3UTR(+2278+2302)	GGAAGCTGCAAGGGCCACTTATTTTC	917	OPAI H31 3UTR(+2332+2356)	CTACTAGAAAGTTGACTGTTCCAC
900	OPAI H31 3UTR(+2281+2305)	CGGGGAAAGCTGCAAGGGCCACTTAT	918	OPAI H31 3UTR(+2335+2359)	AAACTACTAGAAAGTTGACTGTTTC
901	OPAI H31 3UTR(+2284+2308)	AAACGGGAAAGCTGCAAGGGCCACT	919	OPAI H31 3UTR(+2338+2362)	CATAAACTACTAGAAAGTTGACTG
902	OPAI H31 3UTR(+2287+2311)	GTTAAACGGGGAAGCTGCAAGGGCC	920	OPAI H31 3UTR(+2341+2365)	TATCATAAACTACTAGAAAGTTGA
903	OPAI H31 3UTR(+2290+2314)	TGGGTTAAACGGGGAAGCTGCAAGG	921	OPAI H31 3UTR(+2344+2368)	CAATATCATAAACTACTAGAAAGGT
904	OPAI H31 3UTR(+2293+2317)	CAGTGGGTTAAACGGGGAAGCTGCA	922	OPAI H31 3UTR(+2347+2371)	GGGCAATATCATAAACTACTAGAAA
905	OPAI H31 3UTR(+2296+2320)	GCACACTGGGTTAAACGGGGAAGCT	923	OPAI H31 3UTR(+2350+2374)	AGAGGGCAATATCATAAACTACTAG
906	OPAI H31 3UTR(+2299+2323)	ATAGCACAGTGGGTTAAACGGGGAA	924	OPAI H31 3UTR(+2353+2377)	CAAAAGGGGCAATATCATAAACTAC
907	OPAI H31 3UTR(+2302+2326)	ACTATAGCACAGTGGGTTAAACGGG	925	OPAI H31 3UTR(+2356+2380)	ATACAAAAGAGGGGCAATATCATAAAC
908	OPAI H31 3UTR(+2305+2329)	GCAACTATAGCACAGTGGGTTAAAC	926	OPAI H31 3UTR(+2359+2383)	GGAATACAAAGAGGGGCAATATCATA

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 3】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
927	OPAI H31 3UTR(+2362+2386)	ATGGGAATACAAAGAGGGCAATATC	945	OPAI H31 3UTR(+2416+2440)	CATTGGAGGCTGAATAAATTTGCAG
928	OPAI H31 3UTR(+2365+2389)	AAATGGGAATACAAAGAGGGCAAT	946	OPAI H31 3UTR(+2419+2443)	TTGCATTTGGAGGCTGAATAAATTTG
929	OPAI H31 3UTR(+2368+2392)	TAGAAAATGGGAATACAAAGAGGGC	947	OPAI H31 3UTR(+2422+2446)	CATTGCAATTTGGAGGCTGAATAAT
930	OPAI H31 3UTR(+2371+2395)	CTGTAGAAAATGGGAATACAAAGAG	948	OPAI H31 3UTR(+2425+2449)	ATTCAATTTGCATTTGGAGGCTGAAT
931	OPAI H31 3UTR(+2374+2398)	AACTGTAGAAAATGGGAATACAAA	949	OPAI H31 3UTR(+2428+2452)	ATCATTCAATTTGCATTTGGAGGCTG
932	OPAI H31 3UTR(+2377+2401)	AAAAAATGTAGAAAATGGGAATAC	950	OPAI H31 3UTR(+2431+2455)	TATATCATTCATTTGCAATTTGGAGG
933	OPAI H31 3UTR(+2380+2404)	CGGAAAAAATGTAGAAAATGGGAA	951	OPAI H31 3UTR(+2434+2458)	TTTATATCATTCATTTGCAATTTGG
934	OPAI H31 3UTR(+2383+2407)	CTGGGAAAAAATGTAGAAAATGG	952	OPAI H31 3UTR(+2437+2461)	TATTTTATATCATTCATTTGCAAT
935	OPAI H31 3UTR(+2386+2410)	AGTCTGCGGAAAAAATGTAGAAAA	953	OPAI H31 3UTR(+2440+2464)	ACTTATTTTATATCATTCATTTGC
936	OPAI H31 3UTR(+2389+2413)	AGAAATCTGCGGAAAAAATGTAGA	954	OPAI H31 3UTR(+2443+2467)	CCTACTTATTTTATATCATTCAT
937	OPAI H31 3UTR(+2392+2416)	GAAAGAAATCTGCGGAAAAAATGT	955	OPAI H31 3UTR(+2446+2470)	TTCCCTACTTATTTTATATCATTC
938	OPAI H31 3UTR(+2395+2419)	GCAGAAAGAAATCTGCGGAAAAAAT	956	OPAI H31 3UTR(+2449+2473)	ATGTTCCCTACTTATTTTATATCA
939	OPAI H31 3UTR(+2398+2422)	TTTGCAGAAAGAAATCTGCGGAAAA	957	OPAI H31 3UTR(+2452+2476)	GCCATGTTCCCTACTTATTTTATA
940	OPAI H31 3UTR(+2401+2425)	TAATTTGCAGAAAGAAATCTGCGGA	958	OPAI H31 3UTR(+2455+2479)	TCTGCCAATGTTCCCTACTTATTTT
941	OPAI H31 3UTR(+2404+2428)	GAATAATTTGCAGAAAGAAATCTGC	959	OPAI H31 3UTR(+2458+2482)	CTCTCTGCCATGTTCCCTACTTAT
942	OPAI H31 3UTR(+2407+2431)	GCTGAATAATTTGCAGAAAGAAATGC	960	OPAI H31 3UTR(+2461+2485)	CCACTCTCTGCCATGTTCCCTACTT
943	OPAI H31 3UTR(+2410+2434)	GAGGCTGAATAATTTGCAGAAAGAA	961	OPAI H31 3UTR(+2464+2488)	GCACCACTCTCTGCCATGTTCCCTA
944	OPAI H31 3UTR(+2413+2437)	TTGGAGGCTGAATAATTTGCAGAAA	962	OPAI H31 3UTR(+2467+2491)	GAAGCACCACCTCTCTGCCATGTTCC

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 4】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
963	OPAI H31 3UTR(+2470+2494)	TGGGAAGCACCACTCTCTGCCATGT	981	OPAI H31 3UTR(+2524+2548)	TTTTAAACCTATACTCTGACTCTCA
964	OPAI H31 3UTR(+2473+2497)	GGCTGGGAAGCACCACTCTCTGCA	982	OPAI H31 3UTR(+2527+2551)	ATCTTTAAACCTATACTCTGACTC
965	OPAI H31 3UTR(+2476+2500)	TGAGGCTGGGAAGCACCACTCTCTG	983	OPAI H31 3UTR(+2530+2554)	TTTATCTTTTAAACCTATACTCTGA
966	OPAI H31 3UTR(+2479+2503)	TTGTGAGGCTGGGAAGCACCACTCT	984	OPAI H31 3UTR(+2533+2557)	GATTTATCTTTTAAACCTATACTC
967	OPAI H31 3UTR(+2482+2506)	ACATTGTGAGGCTGGGAAGCACCAAC	985	OPAI H31 3UTR(+2536+2560)	AAAAGATTTTATCTTTTAAACCTATA
968	OPAI H31 3UTR(+2485+2509)	CACACATTGTGAGGCTGGGAAGCAC	986	OPAI H31 3UTR(+2539+2563)	ACTAAAGATTTTATCTTTTAAACCT
969	OPAI H31 3UTR(+2488+2512)	ATTCCACATTGTGAGGCTGGGAAG	987	OPAI H31 3UTR(+2542+2566)	TTAACTAAAGATTTTATCTTTTAA
970	OPAI H31 3UTR(+2491+2515)	CAAAATCCACATTGTGAGGCTGGG	988	OPAI H31 3UTR(+2545+2569)	TTATTAACCTAAAGATTTTATCTTTT
971	OPAI H31 3UTR(+2494+2518)	TGTCAAAATCCACATTGTGAGGCT	989	OPAI H31 3UTR(+2548+2572)	AAATTATTAACCTAAAGATTTTATCT
972	OPAI H31 3UTR(+2497+2521)	CTAATGCAAAATCCACATTGTGAG	990	OPAI H31 3UTR(+2551+2575)	ACAAAATTTATTAACCTAAAGATTTA
973	OPAI H31 3UTR(+2500+2524)	ATCCTATGTCAAAATCCACATTGT	991	OPAI H31 3UTR(+2554+2578)	AATACAAAATTTATTAACCTAAAGATT
974	OPAI H31 3UTR(+2503+2527)	CTCATCTATGTCAAAATCCACAT	992	OPAI H31 3UTR(+2557+2581)	ATAAATACAAAATTTATTAACCTAAAG
975	OPAI H31 3UTR(+2506+2530)	ACTCTCATCTATGTCAAAATCCCA	993	OPAI H31 3UTR(+2560+2584)	TAAATAAATACAAAATTTATTAACCTA
976	OPAI H31 3UTR(+2509+2533)	CTGACTCTCATCTATGTCAAAATTC	994	OPAI H31 3UTR(+2563+2587)	GAATAAATAAATACAAAATTTATTA
977	OPAI H31 3UTR(+2512+2536)	ACTCTGACTCTCATCTATGTCAAA	995	OPAI H31 3UTR(+2566+2590)	CTAGAATAAATAAATACAAAATTTAT
978	OPAI H31 3UTR(+2515+2539)	TATACTCTGACTCTCATCTATGTCT	996	OPAI H31 3UTR(+2569+2593)	CATCTAGAATAAATAAATACAAAAT
979	OPAI H31 3UTR(+2518+2542)	ACCTATACTCTGACTCTCATCTAT	997	OPAI H31 3UTR(+2572+2596)	ATACATCTAGAATAAATAAATACAA
980	OPAI H31 3UTR(+2521+2545)	TAAACCTATACTCTGACTCTCATCC	998	OPAI H31 3UTR(+2575+2599)	TACATACATCTAGAATAAATAAATA

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 5】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
999	OPAI H31 3UTR(+2578+2602)	AGATACATACATCTAGAATAAATAA	1017	OPAI H31 3UTR(+2632+2656)	ACCAITTACTTTGATCCCCTTTATTG
1000	OPAI H31 3UTR(+2581+2605)	CTCAGATACATACATCTAGAATAAA	1018	OPAI H31 3UTR(+2635+2659)	AAAACCAITTACTTTGATCCCCTTTA
1001	OPAI H31 3UTR(+2584+2608)	TTCTTCAGATACATACATCTAGAAT	1019	OPAI H31 3UTR(+2638+2662)	AGAAAAACCAITTACTTTTGATCCCT
1002	OPAI H31 3UTR(+2587+2611)	TCTTTCTCAGATACATACATCTAG	1020	OPAI H31 3UTR(+2641+2665)	GAGAGAAAAACCAITTACTTTTGATCC
1003	OPAI H31 3UTR(+2590+2614)	ATTTCCTTCCTCAGATACATACATC	1021	OPAI H31 3UTR(+2644+2668)	ACTGAGAGAAAAACCAITTACTTTTGA
1004	OPAI H31 3UTR(+2593+2617)	CAGATTTCTTCTCCTCAGATACATAC	1022	OPAI H31 3UTR(+2647+2671)	AGAACTGAGAGAAAAAACCAITTACTT
1005	OPAI H31 3UTR(+2596+2620)	TACCAGATTTCTTCTCCTCAGATACA	1023	OPAI H31 3UTR(+2650+2674)	TAGAGAACTGAGAGAAAAAACCAITTA
1006	OPAI H31 3UTR(+2599+2623)	AAATACCAGATTTCTTCTCCTCAGAT	1024	OPAI H31 3UTR(+2653+2677)	GCTTAGAGAACTGAGAGAAAAAACCA
1007	OPAI H31 3UTR(+2602+2626)	CAAAAAATACCAGATTTCTTCTCCTCA	1025	OPAI H31 3UTR(+2656+2680)	CCAGCTTAGAGAACTGAGAGAAAAAA
1008	OPAI H31 3UTR(+2605+2629)	AAAGCAAAAATACCAGATTTCTTCTCC	1026	OPAI H31 3UTR(+2659+2683)	AGACCAGCTTAGAGAACTGAGAGAA
1009	OPAI H31 3UTR(+2608+2632)	GGAAAAAGCAAAAATACCAGATTTCTT	1027	OPAI H31 3UTR(+2662+2686)	CATAGACCAGCTTAGAGAACTGAGA
1010	OPAI H31 3UTR(+2611+2635)	ATTGGAAAGCAAAAATACCAGATTTT	1028	OPAI H31 3UTR(+2665+2689)	TAAACATAGACCAGCTTAGAGAACTG
1011	OPAI H31 3UTR(+2614+2638)	TTTATTGGAAAGCAAAAATACCAGAA	1029	OPAI H31 3UTR(+2668+2692)	CTATAACATAGACCAGCTTAGAGAA
1012	OPAI H31 3UTR(+2617+2641)	CCCTTTATTGGAAAGCAAAAATACC	1030	OPAI H31 3UTR(+2671+2695)	GAGCTATAACATAGACCAGCTTAGA
1013	OPAI H31 3UTR(+2620+2644)	ATCCCTTTATTGGAAAGCAAAAAT	1031	OPAI H31 3UTR(+2674+2698)	CTAGAGCTATAACATAGACCAGCTT
1014	OPAI H31 3UTR(+2623+2647)	TTGATCCCTTTATTGGAAAGCAAAA	1032	OPAI H31 3UTR(+2677+2701)	CTGCTAGAGCTATAACATAGACCAG
1015	OPAI H31 3UTR(+2626+2650)	ACTTTGATCCCTTTATTGGAAAGC	1033	OPAI H31 3UTR(+2680+2704)	ATACTGCTAGAGCTATAACATAGAC
1016	OPAI H31 3UTR(+2629+2653)	ATTACTTTGATCCCTTTATTGGAA	1034	OPAI H31 3UTR(+2683+2707)	TCCATACTGCTAGAGCTATAACATA

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 6】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1035	OPAI H31 3UTR(+2686+2710)	ATTTCCATACTGCTAGAGCTATAAC	1053	OPAI H31 3UTR(+2740+2764)	ATCTCAACAACATATATAGCCATGATC
1036	OPAI H31 3UTR(+2689+2713)	CACATTTCATACTGCTAGAGCTAT	1054	OPAI H31 3UTR(+2743+2767)	AATATCTCAACAACATATATAGCCATG
1037	OPAI H31 3UTR(+2692+2716)	AAGCACATTTCATACTGCTAGAGC	1055	OPAI H31 3UTR(+2746+2770)	TCAAATATCTCAACAACATATATAGCC
1038	OPAI H31 3UTR(+2695+2719)	TTAAAGCACATTTCATACTGCTAG	1056	OPAI H31 3UTR(+2749+2773)	GTTCAAATATCTCAACAACATATA
1039	OPAI H31 3UTR(+2698+2722)	ATTTAAAGCACATTTCATACTGCT	1057	OPAI H31 3UTR(+2752+2776)	TAAGTTTCAAAATATCTCAACAACAT
1040	OPAI H31 3UTR(+2701+2725)	CATATTTTAAAGCACATTTCATAC	1058	OPAI H31 3UTR(+2755+2779)	AGGTAAGTTTCAAAATATCTCAACAA
1041	OPAI H31 3UTR(+2704+2728)	AAGCATATTTTAAAGCACATTTC	1059	OPAI H31 3UTR(+2758+2782)	ACAAAGGTAAGTTTCAAAATATCTCAA
1042	OPAI H31 3UTR(+2707+2731)	GGTAAGCATATTTTAAAGCACATT	1060	OPAI H31 3UTR(+2761+2785)	AAAACAAGGTAAGTTTCAAAATATCT
1043	OPAI H31 3UTR(+2710+2734)	AAAGGTAAGCATATTTTAAAGCAC	1061	OPAI H31 3UTR(+2764+2788)	GTGAAAACAAGGTAAGTTTCAAAATA
1044	OPAI H31 3UTR(+2713+2737)	TCAAAAGGTAAGCATATTTTAAAGC	1062	OPAI H31 3UTR(+2767+2791)	CAAGTGAAAACAAGGTAAGTTTCAA
1045	OPAI H31 3UTR(+2716+2740)	CATTCAAAAAGGTAAGCATATTTTAA	1063	OPAI H31 3UTR(+2770+2794)	GCACAAGTGAAAACAAGGTAAGTTT
1046	OPAI H31 3UTR(+2719+2743)	GATCATTCAAAAAGGTAAGCATATTT	1064	OPAI H31 3UTR(+2773+2797)	AGTGCAACAAGTGAAAACAAGGTAAG
1047	OPAI H31 3UTR(+2722+2746)	CATGATCATTTCAAAAAGGTAAGCATA	1065	OPAI H31 3UTR(+2776+2800)	CACAGTGCAACAAGTGAAAACAAGGT
1048	OPAI H31 3UTR(+2725+2749)	AGCCATGATCATTTCAAAAAGGTAAGC	1066	OPAI H31 3UTR(+2779+2803)	ATTACAGTGCAACAAGTGAAAACA
1049	OPAI H31 3UTR(+2728+2752)	TATAGCCATGATCATTTCAAAAAGGTA	1067	OPAI H31 3UTR(+2782+2806)	TTTCATTACAGTGCAACAAGTGAAAA
1050	OPAI H31 3UTR(+2731+2755)	ACATATAGCCATGATCATTTCAAAAAG	1068	OPAI H31 3UTR(+2785+2809)	AAGTTTCATTACAGTGCAACAAGTGA
1051	OPAI H31 3UTR(+2734+2758)	ACAACATATAGCCATGATCATTTCAA	1069	OPAI H31 3UTR(+2788+2812)	ACAAAGTTTCATTACAGTGCAACAAG
1052	OPAI H31 3UTR(+2737+2761)	TCAACAACATATAGCCATGATCATTT	1070	OPAI H31 3UTR(+2791+2815)	AATACAAAAGTTTCATTACAGTGCA

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 7】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1071	OPAI H31 3UTR(+2794+2818)	AATAATACAAAGTTTCATTCACAGTG	1089	OPAI H31 3UTR(+2848+2872)	CAGGC AAAATATAAGTTGCAATAAT
1072	OPAI H31 3UTR(+2797+2821)	AAAAATAATACAAAGTTCATTACACA	1090	OPAI H31 3UTR(+2851+2875)	GCCTCAGGCAAAAATAATAAGTTGCAAT
1073	OPAI H31 3UTR(+2800+2824)	TAAAAAAATAATACAAAGTTCATTC	1091	OPAI H31 3UTR(+2854+2878)	CAAGCTCAGGCAAAAATAATAAGTTGC
1074	OPAI H31 3UTR(+2803+2827)	TTTTAAAAAAATAATACAAAGTTCA	1092	OPAI H31 3UTR(+2857+2881)	GATCAAGCTCAGGCAAAAATAATAAGT
1075	OPAI H31 3UTR(+2806+2830)	AGGTTTTAAAAAAATAATACAAAGT	1093	OPAI H31 3UTR(+2860+2884)	TTTGATCAAGCTCAGGCAAAAATAATA
1076	OPAI H31 3UTR(+2809+2833)	TGAAGGTTTTAAAAAAATAATACAA	1094	OPAI H31 3UTR(+2863+2887)	ACCTTTGATCAAGCTCAGGCAAAAAT
1077	OPAI H31 3UTR(+2812+2836)	ATGTGAAGGTTTTAAAAAAATAATA	1095	OPAI H31 3UTR(+2866+2890)	ATGACCTTTGATCAAGCTCAGGCAA
1078	OPAI H31 3UTR(+2815+2839)	GTAATGTGAAGGTTTTAAAAAAATA	1096	OPAI H31 3UTR(+2869+2893)	CAAAATGACCTTTGATCAAGCTCAGG
1079	OPAI H31 3UTR(+2818+2842)	CACGTAATGTGAAGGTTTTAAAAAA	1097	OPAI H31 3UTR(+2872+2896)	ACACAAAATGACCTTTGATCAAGCTC
1080	OPAI H31 3UTR(+2821+2845)	CTACACGTAATGTGAAGGTTTTAAA	1098	OPAI H31 3UTR(+2875+2899)	TTTACACAAAATGACCTTTGATCAAG
1081	OPAI H31 3UTR(+2824+2848)	TATCTACACGTAATGTGAAGGTTTT	1099	OPAI H31 3UTR(+2878+2902)	TCATCTACACAAAATGACCTTTGATC
1082	OPAI H31 3UTR(+2827+2851)	TAATATCTACACGTAATGTGAAGGT	1100	OPAI H31 3UTR(+2881+2905)	TACTCATCTACACAAAATGACCTTTG
1083	OPAI H31 3UTR(+2830+2854)	CAATAATATCTACACGTAATGTGAA	1101	OPAI H31 3UTR(+2884+2908)	AATTACTCATCTACACAAAATGACCT
1084	OPAI H31 3UTR(+2833+2857)	TTGCAATAATATCTACACGTAATGT	1102	OPAI H31 3UTR(+2887+2911)	TTTAATTACTCATCTACACAAAATGA
1085	OPAI H31 3UTR(+2836+2860)	AAGTTGCAATAATATCTACACGTAA	1103	OPAI H31 3UTR(+2890+2914)	TTTTTTAAATTACTCATCTACACAAA
1086	OPAI H31 3UTR(+2839+2863)	TATAAGTTGCAATAATATCTACACG	1104	OPAI H31 3UTR(+2893+2917)	ATATTTTTTAATTACTCATCTACAC
1087	OPAI H31 3UTR(+2842+2866)	AAATATAAGTTGCAATAATATCTAC	1105	OPAI H31 3UTR(+2896+2920)	TAAATATTTTTTAATTACTCATCTA
1088	OPAI H31 3UTR(+2845+2869)	GCAAAATATAAGTTGCAATAATATC	1106	OPAI H31 3UTR(+2899+2923)	ATTAAATATTTTTTAATTACTCAT

10

20

30

40

50

【表 4 - 28】

配列 ID	AS01等物	配列 5'>3'	配列 ID	AS01等物	配列 5'>3'
1107	OPAI H31 3UTR(+2902+2926)	GTGATTTAAATATTTTAAATTACT	1125	OPAI H31 3UTR(+2956+2980)	CTCGTTAAACACAGAAAAAATTAA
1108	OPAI H31 3UTR(+2905+2929)	AATGTGATTTAAATATTTTAAATT	1126	OPAI H31 3UTR(+2959+2983)	TCCCTCGTTAAACACAGAAAAAATT
1109	OPAI H31 3UTR(+2908+2932)	TATAATGTGATTTAAATATTTTAA	1127	OPAI H31 3UTR(+2962+2986)	CTTCCCTCGTTAAACACAGAAAAA
1110	OPAI H31 3UTR(+2911+2935)	AATTATAATGTGATTTAAATATTTT	1128	OPAI H31 3UTR(+2965+2989)	TCCTCTTCCCTCGTTAAACACAGAAA
1111	OPAI H31 3UTR(+2914+2938)	TAGAAATTATAATGTGATTTAAATAT	1129	OPAI H31 3UTR(+2968+2992)	GTTTCTCTTTCCCTCGTTAAACACAG
1112	OPAI H31 3UTR(+2917+2941)	TAAATAGAAATTATAATGTGATTT	1130	OPAI H31 3UTR(+2971+2995)	CAGGTTCTCTTTCCCTCGTTAAAAA
1113	OPAI H31 3UTR(+2920+2944)	CAATAATAGAAATTATAATGTGATTT	1131	OPAI H31 3UTR(+2974+2998)	ATACAGGTTCTCTTTCCCTCGTTA
1114	OPAI H31 3UTR(+2923+2947)	CTCCAATAATAGAAATTATAATGTGA	1132	OPAI H31 3UTR(+2977+3001)	GGTATACAGGTTCTCTTTCCCTCG
1115	OPAI H31 3UTR(+2926+2950)	GCTCTCCAATAATAGAAATTATAATG	1133	OPAI H31 3UTR(+2980+3004)	CTAGGTATACAGGTTCTCTTTCCCC
1116	OPAI H31 3UTR(+2929+2953)	GATGCTCTCCAATAATAGAAATTATA	1134	OPAI H31 3UTR(+2983+3007)	ACCTAGGTATACAGGTTCTCTTT
1117	OPAI H31 3UTR(+2932+2956)	AAAGATGCTCTCCAATAATAGAAATT	1135	OPAI H31 3UTR(+2986+3010)	ATGACCTAGGTATACAGGTTCTC
1118	OPAI H31 3UTR(+2935+2959)	TTAAAAGATGCTCTCCAATAATAGAA	1136	OPAI H31 3UTR(+2989+3013)	ATAATGACCTAGGTATACAGGTTT
1119	OPAI H31 3UTR(+2938+2962)	AATTTAAAAGATGCTCTCCAATAAT	1137	OPAI H31 3UTR(+2992+3016)	CAATAATGACCTAGGTATACAGG
1120	OPAI H31 3UTR(+2941+2965)	AAAAATTTAAAAGATGCTCTCCAAT	1138	OPAI H31 3UTR(+2995+3019)	GGTCAAATAATGACCTAGGTATAC
1121	OPAI H31 3UTR(+2944+2968)	GAAAAAATTTAAAAGATGCTCTCC	1139	OPAI H31 3UTR(+2998+3022)	TGGGGTCAAATAATGACCTAGGTA
1122	OPAI H31 3UTR(+2947+2971)	ACAGAAAAAATTTAAAAGATGCTC	1140	OPAI H31 3UTR(+3001+3025)	CTATGGGGTCAAATAATGACCTAG
1123	OPAI H31 3UTR(+2950+2974)	AAAACAGAAAAAATTTAAAAGATG	1141	OPAI H31 3UTR(+3004+3028)	ATACTATGGGGTCAAATAATGACCC
1124	OPAI H31 3UTR(+2953+2977)	GTTAAAACAGAAAAAATTTAAAAG	1142	OPAI H31 3UTR(+3007+3031)	GTTTACTATGGGGTCAAATAATGA

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 9】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1143	OPAI H31 3UTR(+3010+3034)	CTGGTTATACTATATGGGGTCAAAATAA	1161	OPAI H31 3UTR(+3064+3088)	TGAAAATTCAAGCATTCAGAGAAAAG
1144	OPAI H31 3UTR(+3013+3037)	AATCTGGTTATACTATGGGGTCAAAA	1162	OPAI H31 3UTR(+3067+3091)	ATGTGAAATTCAAGCATTCAGAGAA
1145	OPAI H31 3UTR(+3016+3040)	ATGAAATCTGGTTATACTATGGGGTTC	1163	OPAI H31 3UTR(+3070+3094)	GGCATGTGAAAATTCAAGCATTCAGA
1146	OPAI H31 3UTR(+3019+3043)	ACCATGAATCTGGTTATACTATGGG	1164	OPAI H31 3UTR(+3073+3097)	CAAGGCATGTGAAAATTCAAGCATTC
1147	OPAI H31 3UTR(+3022+3046)	TAGACCATGAATCTGGTTATACTAT	1165	OPAI H31 3UTR(+3076+3100)	ATGCAAGGCATGTGAAAATTCAAGCA
1148	OPAI H31 3UTR(+3025+3049)	TGTTAGACCATGAATCTGGTTATAC	1166	OPAI H31 3UTR(+3079+3103)	GAAATGCAAGGCATGTGAAAATTCAA
1149	OPAI H31 3UTR(+3028+3052)	GCTTGTAGACCATGAATCTGGTTA	1167	OPAI H31 3UTR(+3082+3106)	TGTGAAAATGCAAGGCATGTGAAAATT
1150	OPAI H31 3UTR(+3031+3055)	AGAGCTTGTAGACCATGAATCTGG	1168	OPAI H31 3UTR(+3085+3109)	AACCTGTGAAAATGCAAGGCATGTGAA
1151	OPAI H31 3UTR(+3034+3058)	CTGAGAGCTTGTAGACCATGAATC	1169	OPAI H31 3UTR(+3088+3112)	TACAACTGTGAAAATGCAAGGCATGT
1152	OPAI H31 3UTR(+3037+3061)	ACACTGAGAGCTTGTAGACCATGA	1170	OPAI H31 3UTR(+3091+3115)	GAGTACAACTGTGAAAATGCAAGGCA
1153	OPAI H31 3UTR(+3040+3064)	GCCACACTGAGAGCTTGTAGACCA	1171	OPAI H31 3UTR(+3094+3118)	ATGGAGTACAACTGTGAAAATGCAAG
1154	OPAI H31 3UTR(+3043+3067)	AAAGCCA CACTGAGAGCTTGTAGAG	1172	OPAI H31 3UTR(+3097+3121)	ACCATGGAGTACAACTGTGAAAATGC
1155	OPAI H31 3UTR(+3046+3070)	AGAAAAGCCACACTGAGAGCTTGT	1173	OPAI H31 3UTR(+3100+3124)	TTGACCATGGAGTACAACTGTGAAA
1156	OPAI H31 3UTR(+3049+3073)	CAGAGAAAAGCCACACTGAGAGCTT	1174	OPAI H31 3UTR(+3103+3127)	CGGTTGACCATGGAGTACAACTGTG
1157	OPAI H31 3UTR(+3052+3076)	ATTTCAGAGAAAAGCCACACTGAGAG	1175	OPAI H31 3UTR(+3106+3130)	CACCGGTTGACCATGGAGTACAACT
1158	OPAI H31 3UTR(+3055+3079)	AGCATTCAGAGAAAAGCCACACTGA	1176	OPAI H31 3UTR(+3109+3133)	AAGCACCGGTTGACCATGGAGTACA
1159	OPAI H31 3UTR(+3058+3082)	TCAAAGCATTCAGAGAAAAGCCACAC	1177	OPAI H31 3UTR(+3112+3136)	AAAAAGCACCGGTTGACCATGGAGT
1160	OPAI H31 3UTR(+3061+3085)	AATTCAAGCATTCAGAGAAAAGCCA	1178	OPAI H31 3UTR(+3115+3139)	GAAAAAAGCACCGGTTGACCATGG

10

20

30

40

50

【表 4 - 3 0】

配列 ID	ASO 同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO 同等物	配列 5'→3'
1179	OPAI H31 3UTR(+3118+3142)	TGTGAAAAAAGCACC GGTTGACCA	1197	OPAI H31 3UTR(+3172+3196)	TTTTTATATATTTTACCAAGAAA
1180	OPAI H31 3UTR(+3121+3145)	CGATGTGAAAAAAGCACC GGTTGA	1198	OPAI H31 3UTR(+3175+3199)	ACCTTTTATATATTTTACCAAGG
1181	OPAI H31 3UTR(+3124+3148)	CCACGATGTGAAAAAAGCACC GGT	1199	OPAI H31 3UTR(+3178+3202)	AAAACCTTTTATATATTTTACCA
1182	OPAI H31 3UTR(+3127+3151)	GTACCACGATGTGAAAAAAGCACC	1200	OPAI H31 3UTR(+3181+3205)	TAGAAAAACCTTTTATATATTTTA
1183	OPAI H31 3UTR(+3130+3154)	CAAGTACACGATGTGAAAAAAGC	1201	OPAI H31 3UTR(+3184+3208)	AATTAGAAAAACCTTTTATATAT
1184	OPAI H31 3UTR(+3133+3157)	TGACAAGTACCACGATGTGAAAAA	1202	OPAI H31 3UTR(+3187+3211)	TGAAATTAGAAAAACCTTTTATAT
1185	OPAI H31 3UTR(+3136+3160)	TTTTGACAAAGTACCACGATGTGAAA	1203	OPAI H31 3UTR(+3190+3214)	AAAGTAAATTAGAAAAACCTTTTFA
1186	OPAI H31 3UTR(+3139+3163)	ATGTTTGTGACAAAGTACCACGATGTG	1204	OPAI H31 3UTR(+3193+3217)	GCAAGTGAATTAGAAAAACCTTTT
1187	OPAI H31 3UTR(+3142+3166)	AAAATGTTTGTGACAAAGTACCACGAT	1205	OPAI H31 3UTR(+3196+3220)	GCAGCAAGTGAATTAGAAAAACCT
1188	OPAI H31 3UTR(+3145+3169)	AACAAAAATGTTTGTGACAAAGTACCAC	1206	OPAI H31 3UTR(+3199+3223)	TTGGCAGCAAGTGAATTAGAAAA
1189	OPAI H31 3UTR(+3148+3172)	AATAACAAAAATGTTTGTGACAAAGTAC	1207	OPAI H31 3UTR(+3202+3226)	GCCTTGGCAGCAAGTGAATTAGAA
1190	OPAI H31 3UTR(+3151+3175)	GAAAAATAACAAAAATGTTTGTGACAAG	1208	OPAI H31 3UTR(+3205+3229)	ACAGCCTTGGCAGCAAGTGAATT
1191	OPAI H31 3UTR(+3154+3178)	AAGGAAAAATAACAAAAATGTTTGTGAC	1209	OPAI H31 3UTR(+3208+3232)	ATGACAGCCTTGGCAGCAAGTGA
1192	OPAI H31 3UTR(+3157+3181)	ACCAAGGAAAAATAACAAAAATGTTT	1210	OPAI H31 3UTR(+3211-24)	AAAATGACAGCCTTGGCAGCAAGT
1193	OPAI H31 3UTR(+3160+3184)	TTTACCAAGGAAAAATAACAAAAATGT	1211	OPAI H31 3UTR(-3-27)	ATGAAAAATGACAGCCTTGGCAGCAA
1194	OPAI H31 3UTR(+3163+3187)	TATTTTACCAAGGAAAAATAACAAAA	1212	OPAI H31 3UTR(-6-30)	TTAATGAAAAATGACAGCCTTGGCAG
1195	OPAI H31 3UTR(+3166+3190)	ATATATTTTACCAAGGAAAAATAACA	1213	OPAI H31 3UTR(-9-33)	GCATTAATGAAAAATGACAGCCTTGG
1196	OPAI H31 3UTR(+3169+3193)	TTTATATATTTTACCAAGGAAAAATA	1214	OPAI H31 3UTR(-12-36)	GCAGCATTAATGAAAAATGACAGCCT

10

20

30

40

50

【表 4 - 3 1】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1215	OPAI H31 3UTR(-15-39)	TTGGCAGCATTAATGAATAATGACAG	-		
1216	OPAI H31 3UTR(-18-42)	ATGTTGGCAGCATTAATGAATAATGA	1237	OPAI H31 3UTR(-81-105)	GAAATTAAGTCCTCTTCACAGTTCTA
1217	OPAI H31 3UTR(-21-45)	AACATGTTGGCAGCATTAATGAATAATGA	1238	OPAI H31 3UTR(-84-108)	GATGAAATTAAGTCCTCTTCAGTT
1218	OPAI H31 3UTR(-24-48)	ATGAACATGTTGGCAGCATTAATGA	1239	OPAI H31 3UTR(-87-111)	GTAGATGAATAATGAAGTCCTCTTCCA
1219	OPAI H31 3UTR(-27-51)	CATATGAACATGTTGGCAGCATTAATGA	1240	OPAI H31 3UTR(-90-114)	ATGGTAGATGAATAATGAAGTCCTCTT
1220	OPAI H31 3UTR(-30-54)	CCTCATATGAACATGTTGGCAGCAT	1241	OPAI H31 3UTR(-93-117)	CAGATGGTAGATGAATAATGAAGTCCT
1221	OPAI H31 3UTR(-33-57)	AAGCCTCATATGAACATGTTGGCAG	1242	OPAI H31 3UTR(-96-120)	AATCAGATGGTAGATGAATAATGAAG
1222	OPAI H31 3UTR(-36-60)	AGTAAAGCCTCATATGAACATGTTGG	1243	OPAI H31 3UTR(-99-123)	TATAATCAGATGGTAGATGAATAATGA
1223	OPAI H31 3UTR(-39-63)	CTTAGTAAGCCTCATATGAACATGTT	1244	OPAI H31 3UTR(-102-126)	GTTTATAATCAGATGGTAGATGAATAATGA
1224	OPAI H31 3UTR(-42-66)	CTTCTTAGTAAGCCTCATATGAACATGA	1245	OPAI H31 3UTR(-105-129)	GGAGTTTATAATCAGATGGTAGATG
1225	OPAI H31 3UTR(-45-69)	TAACTTCTTAGTAAGCCTCATATGA	1246	OPAI H31 3UTR(-108-132)	ACAGGAGTTTATAATCAGATGGTAG
1226	OPAI H31 3UTR(-48-72)	TTATAACTTCTTAGTAAGCCTCATATA	1247	OPAI H31 3UTR(-111-135)	GTAACAGGAGTTTATAATCAGATGG
1227	OPAI H31 3UTR(-51-75)	TAGTTATAACTTCTTAGTAAGCCTC	1248	OPAI H31 3UTR(-114-138)	TCAGTAACAGGAGTTTATAATCAGA
1228	OPAI H31 3UTR(-54-78)	GCTTAGTTATAACTTCTTAGTAAGC	1249	OPAI H31 3UTR(-117-141)	AAGTGAGTAACAGGAGTTTATAATC
1229	OPAI H31 3UTR(-57-81)	AAAGCTTAGTTATAACTTCTTAGTA	1250	OPAI H31 3UTR(-120-144)	ACAAAAGTGAGTAACAGGAGTTTATA
1230	OPAI H31 3UTR(-60-84)	TCTAAAGCTTAGTTATAACTTCTTA	1251	OPAI H31 3UTR(-123-147)	ATAACAAAGTGAGTAACAGGAGTTT
1231	OPAI H31 3UTR(-63-87)	AGTTCTAAAGCTTAGTTATAACTTCT	1252	OPAI H31 3UTR(-126-150)	GGAATAACAAAGTGAGTAACAGGAG
1232	OPAI H31 3UTR(-66-90)	TCACAGTTCTAAAGCTTAGTTATAAC	1253	OPAI H31 3UTR(-129-153)	GGAGGAATAACAAAGTGAGTAACAG
1233	OPAI H31 3UTR(-69-93)	TCTTCCAGTTCTAAAGCTTAGTTAT	1254	OPAI H31 3UTR(-132-156)	TCTGGAGGAATAACAAAGTGAGTAA
1234	OPAI H31 3UTR(-72-96)	GTCTCTTCCAGTTCTAAAGCTTAGT	1255	OPAI H31 3UTR(-135-159)	AGTTCTGGAGGAATAACAAAGTGAG
1235	OPAI H31 3UTR(-75-99)	AAAGTCTCTTCCAGTTCTAAAGCTT	1256	OPAI H31 3UTR(-138-162)	CAAAAGTTCTGGAGGAATAACAAAGT
1236	OPAI H31 3UTR(-78-102)	ATTAAAGTCTCTTCCAGTTCTAAAG	1257	OPAI H31 3UTR(-141-165)	GAGCAAAAGTTCTTGGAGGAATAACAA

10

20

30

40

50

【表 4 - 3 2】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1258	OPA1 H31 3UTR(-144-168)	TATGAGCAAAAGTTCTGGAGGAATAA	1276	OPA1 H31 3UTR(-198-222)	CTATACGCTACCTAACTTTGACATAT
1259	OPA1 H31 3UTR(-147-171)	ATTTATGAGCAAAAGTTCTGGAGGAA	1277	OPA1 H31 3UTR(-201-225)	CACCTATACGCTACCTAACTTGACA
1260	OPA1 H31 3UTR(-150-174)	ATCAATTATGAGCAAAAGTTCTGGAG	1278	OPA1 H31 3UTR(-204-228)	GCACACCTATACGCTACCTAACTTG
1261	OPA1 H31 3UTR(-153-177)	GGTATCATTTTATGAGCAAAAGTTCTG	1279	OPA1 H31 3UTR(-207-231)	AAGGCACACCTATACGCTACCTAAC
1262	OPA1 H31 3UTR(-156-180)	GTAGGTATCATTTTATGAGCAAAAGTT	1280	OPA1 H31 3UTR(-210-234)	AAGAAAGGCACACCTATACGCTACCT
1263	OPA1 H31 3UTR(-159-183)	TTAGTAGGTATCATTTTATGAGCAAA	1281	OPA1 H31 3UTR(-213-237)	ATTAAGAAAGGCACACCTATACGCTA
1264	OPA1 H31 3UTR(-162-186)	CAATTAGTAGGTATCATTTTATGAGC	1282	OPA1 H31 3UTR(-216-240)	GGAATTAAAGAAAGGCACACCTATACG
1265	OPA1 H31 3UTR(-165-189)	CGACAATTAGTAGGTATCATTTTATG	1283	OPA1 H31 3UTR(-219-243)	GAAGGAATTAAAGAAAGGCACACCTAT
1266	OPA1 H31 3UTR(-168-192)	GATCGACAAATTAGTAGGTATCATTT	1284	OPA1 H31 3UTR(-222-246)	TCTGAAGGAATTAAAGAAAGGCACACC
1267	OPA1 H31 3UTR(-171-195)	AATGATCGACAAATTAGTAGGTATCA	1285	OPA1 H31 3UTR(-225-249)	TCTTCTGAAGGAATTAAAGAAAGGCAC
1268	OPA1 H31 3UTR(-174-198)	TCCAATGATCGACAAATTAGTAGGTAT	1286	OPA1 H31 3UTR(-228-252)	GCACTCTCTGAAGGAATTAAAGAAAGG
1269	OPA1 H31 3UTR(-177-201)	ATATCCAATGATCGACAAATTAGTAG	1287	OPA1 H31 3UTR(-231-255)	TCTGCATCTTCTGAAGGAATTAAAGA
1270	OPA1 H31 3UTR(-180-204)	GACATATCCAATGATCGACAAATTAG	1288	OPA1 H31 3UTR(-234-258)	GCCTCTGCATCTTCTGAAGGAATTAA
1271	OPA1 H31 3UTR(-183-207)	CTTGACATATCCAATGATCGACAAT	1289	OPA1 H31 3UTR(-237-261)	CTTGCCCTCTGCATCTTCTGAAGGAA
1272	OPA1 H31 3UTR(-186-210)	TAACTTGACATATCCAATGATCGAC	1290	OPA1 H31 3UTR(-240-264)	GTTTCTTGCCCTCTGCATCTTCTGAAG
1273	OPA1 H31 3UTR(-189-213)	ACCTAACTTGACATATCCAATGATC	1291	OPA1 H31 3UTR(-243-267)	CATGTTCTTGCCCTCTGCATCTTCTG
1274	OPA1 H31 3UTR(-192-216)	GCTACCTAACTTGACATATCCAATG	1292	OPA1 H31 3UTR(-246-270)	AAACATGTTCTTGCCCTCTGCATCTT
1275	OPA1 H31 3UTR(-195-219)	TACGCTACCTAACTTGACATATCCA	1293	OPA1 H31 3UTR(-249-273)	TTGAAACATGTTCTTGCCCTCTGCAT

10

20

30

40

50

【表 4 - 3 3】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
1294	OPAI H31 3UTR(-252-276)	CGATTGAAACATGTTCTTGCTCTG	-		
1295	OPAI H31 3UTR(-255-279)	ACACGATTGAAACATGTTCTTGCTCT	1304	OPAI H31 3UTR(-282-306)	TAGCACTGATAAAGAAAAACCAATGC
1296	OPAI H31 3UTR(-258-282)	CTAACACGATTGAAACATGTTCTTG	1305	OPAI H31 3UTR(-285-309)	TGTTAGCACTGATAAAGAAAAACCAA
1297	OPAI H31 3UTR(-261-285)	ATGCTAACACGATTGAAACATGTTCT	1306	OPAI H31 3UTR(-288-312)	GTCTGTTAGCACTGATAAAGAAAAAC
1298	OPAI H31 3UTR(-264-288)	CCAATGCTAACACGATTGAAACATG	1307	OPAI H31 3UTR(-291-315)	TGAGTCTGTTAGCACTGATAAAGAA
1299	OPAI H31 3UTR(-267-291)	AAACCAATGCTAACACGATTGAAAC	1308	OPAI H31 3UTR(-294-318)	CACGTGAGTCTGTTAGCACTGATAAAA
1300	OPAI H31 3UTR(-270-294)	AGAAAAACCAATGCTAACACGATTGA	1309	OPAI H31 3UTR(-297-321)	TCACACTGAGTCTGTTAGCACTGAT
1301	OPAI H31 3UTR(-273-297)	TAAAGAAAAACCAATGCTAACACGAT	1310	OPAI H31 3UTR(-300-324)	GCCTCACACTGAGTCTGTTAGCACT
1302	OPAI H31 3UTR(-276-300)	TGATAAAGAAAAACCAATGCTAACAC	1311	OPAI H31 3UTR(-303-327)	GGGGCCTCACACTGAGTCTGTTAGC
1303	OPAI H31 3UTR(-279-303)	CACTGATAAAGAAAAACCAATGCTAA	1312	OPAI H31 3UTR(-306-330)	TATGGGGCCTCACACTGAGTCTGTT

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5. OPA1 転写産物の 3' UTR を標的とする 17ヌクレオチドのアンチセンスオリゴヌクレオチドマイクロRNA配列のリスト。

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1313	OPA1 H30:31 3UTR(+1+17)	ATGAGTACGATTTTAAAT	1319	OPA1 H31 3UTR(+19+35)	ATGTATGCAGAGCTGAT
1314	OPA1 H30:31 3UTR(+4+20)	ATTATGAGTACGATTTT	1320	OPA1 H31 3UTR(+22+38)	CAGATGTATGCAGAGCT
1315	OPA1 H31 3UTR(+7+23)	CTGATTATGAGTACGAT	1321	OPA1 H31 3UTR(+25+41)	CTTCAGATGTATGCAGA
1316	OPA1 H31 3UTR(+10+26)	GAGCTGATTATGAGTAC	1322	OPA1 H31 3UTR(+28+44)	GTTCCTCAGATGTAIGC
1317	OPA1 H31 3UTR(+13+29)	GCAGAGCTGATTATGAG	1323	OPA1 H31 3UTR(+31+47)	TTTGTCTTCAGATGTA
1318	OPA1 H31 3UTR(+16+32)	TATGCAGAGCTGATTAT	1324	OPA1 H31 3UTR(+34+50)	GTTTGTGTCTTCAGAT

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1325	OPAI H31 3UTR(+37+53)	GATGTTTGTGTTCTCA	1343	OPAI H31 3UTR(+91+107)	GTATGTTAGAAAGGTG
1326	OPAI H31 3UTR(+40+56)	GTTGATGTTTGTGTTCT	1344	OPAI H31 3UTR(+94+110)	ATTGTATGTTTAGAAAG
1327	OPAI H31 3UTR(+43+59)	GACGTTGATGTTTGTGTT	1345	OPAI H31 3UTR(+97+113)	TTTATTGTTATGTTTAGA
1328	OPAI H31 3UTR(+46+62)	AAAGACGTTGATGTTTGT	1346	OPAI H31 3UTR(+100+116)	GACTTTATTGTTATGTTT
1329	OPAI H31 3UTR(+49+65)	ACAAAAAGACGTTGATGT	1347	OPAI H31 3UTR(+103+119)	CATGACTTTATTGTTATG
1330	OPAI H31 3UTR(+52+68)	TGGACAAAAGACGTTGA	1348	OPAI H31 3UTR(+106+122)	TCCCATGACTTTATTGTT
1331	OPAI H31 3UTR(+55+71)	GGCTGGACAAAAGACGT	1349	OPAI H31 3UTR(+109+125)	TTATCCCATGACTTTTAT
1332	OPAI H31 3UTR(+58+74)	AGAGGCTGGACAAAAGA	1350	OPAI H31 3UTR(+112+128)	TTTTTATCCCATGACTT
1333	OPAI H31 3UTR(+61+77)	AAAAAGAGGCTGGACAAA	1351	OPAI H31 3UTR(+115+131)	TTATTTTATCCCATGA
1334	OPAI H31 3UTR(+64+80)	AGAAAAAGAGGCTGGAC	1352	OPAI H31 3UTR(+118+134)	CGATTATTTTATATCCA
1335	OPAI H31 3UTR(+67+83)	AGAAAGAAAAAGAGGCTG	1353	OPAI H31 3UTR(+121+137)	CATCGATTATTTTATC
1336	OPAI H31 3UTR(+70+86)	AGCAGAAAGAAAAAGAGG	1354	OPAI H31 3UTR(+124+140)	ATACATCGATTATTTT
1337	OPAI H31 3UTR(+73+89)	AACAGCAGAAAGAAAAAG	1355	OPAI H31 3UTR(+127+143)	AACATACATCGATTATT
1338	OPAI H31 3UTR(+76+92)	TGGAACAGCAGAAAGAAA	1356	OPAI H31 3UTR(+130+146)	CGTAAACATACATCGATT
1339	OPAI H31 3UTR(+79+95)	AGGTGGAACAGCAGAAAG	1357	OPAI H31 3UTR(+133+149)	GCCCGTAACATACATCG
1340	OPAI H31 3UTR(+82+98)	GAAAGGTGGAACAGCAG	1358	OPAI H31 3UTR(+136+152)	AGCGCCCGTAACATACA
1341	OPAI H31 3UTR(+85+101)	TTAGAAAAGGTGGAACAG	1359	OPAI H31 3UTR(+139+155)	TAAAGCGCCCGTAACAT
1342	OPAI H31 3UTR(+88+104)	TGTTTAGAAAAGGTGGA	1360	OPAI H31 3UTR(+142+158)	GGTTAAAGCGCCCGTAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1361	OPAI H31 3UTR(+145+161)	GATGGTTAAAGCGCCCG	1379	OPAI H31 3UTR(+199+215)	CAACAAAATAGGATGTT
1362	OPAI H31 3UTR(+148+164)	GCTGATGGTTAAAGCGC	1380	OPAI H31 3UTR(+202+218)	GTACAAACAAAATAGGAT
1363	OPAI H31 3UTR(+151+167)	GCAGCTGATGGTTAAAG	1381	OPAI H31 3UTR(+205+221)	TTAGTACAAACAAAATAG
1364	OPAI H31 3UTR(+154+170)	GAGGCAGCTGATGGTTA	1382	OPAI H31 3UTR(+208+224)	ACTTTAGTACAAACAAA
1365	OPAI H31 3UTR(+157+173)	CGAGAGGCAGCTGATGG	1383	OPAI H31 3UTR(+211+227)	GTCACTTTAGTACAACA
1366	OPAI H31 3UTR(+160+176)	ATTCGAGAGGCAGCTGA	1384	OPAI H31 3UTR(+214+230)	TTTGTCACTTTAGTACA
1367	OPAI H31 3UTR(+163+179)	TCCATTTCGAGAGGCAGC	1385	OPAI H31 3UTR(+217+233)	CGATTTTGTCACTTTAGT
1368	OPAI H31 3UTR(+166+182)	TCCTCCATTTCGAGAGGC	1386	OPAI H31 3UTR(+220+236)	TTCCGATTTTGTCACTTT
1369	OPAI H31 3UTR(+169+185)	TGTTCTTCCAATTCGAGA	1387	OPAI H31 3UTR(+223+239)	TTATTCGGATTTTGTCAC
1370	OPAI H31 3UTR(+172+188)	CACGTGTTCTTCCAATTCG	1388	OPAI H31 3UTR(+226+242)	ATATTATTCCGATTTGT
1371	OPAI H31 3UTR(+175+191)	TACCACTGTTCTTCAT	1389	OPAI H31 3UTR(+229+245)	ATTATATTATTCGGATT
1372	OPAI H31 3UTR(+178+194)	CATTACCACGTGTTCTTC	1390	OPAI H31 3UTR(+232+248)	CCAAATTATATTATTCGG
1373	OPAI H31 3UTR(+181+197)	ATCCATTACCACGTGTTTC	1391	OPAI H31 3UTR(+235+251)	ATACCAAATTATATTATT
1374	OPAI H31 3UTR(+184+200)	TTAAATCCATTACCACGTG	1392	OPAI H31 3UTR(+238+254)	GCCATACCAATTATATT
1375	OPAI H31 3UTR(+187+203)	ATGTTAAJCCATTACCA	1393	OPAI H31 3UTR(+241+257)	ATGGCCATACCAATTAT
1376	OPAI H31 3UTR(+190+206)	AGGATGTTAATCCATTTA	1394	OPAI H31 3UTR(+244+260)	CTAATGGCCATACCAAT
1377	OPAI H31 3UTR(+193+209)	AATAGGATGTTAATCCA	1395	OPAI H31 3UTR(+247+263)	AACCTAATGGCCATACC
1378	OPAI H31 3UTR(+196+212)	CAAAATAGGATGTTAAT	1396	OPAI H31 3UTR(+250+266)	CTGAACCTAATGGCCAT

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
1397	OPAI H31 3UTR(+253+269)	GGACTGAACCTAATGGC	1415	OPAI H31 3UTR(+307+323)	ACGAGTCCACCAACAAA
1398	OPAI H31 3UTR(+256+272)	CAAGGACTGAACCTAAT	1416	OPAI H31 3UTR(+310+326)	TAAACGAGTGCCACCCAC
1399	OPAI H31 3UTR(+259+275)	CTTCAAGGACTGAACCT	1417	OPAI H31 3UTR(+313+329)	CATTAAACGAGTGCCAC
1400	OPAI H31 3UTR(+262+278)	TATCTTCAAGGACTGAA	1418	OPAI H31 3UTR(+316+332)	ATCCATTAAACGAGTGC
1401	OPAI H31 3UTR(+265+281)	TCTTATCTTCAAGGACT	1419	OPAI H31 3UTR(+319+335)	TTAATCCATTAAACGAG
1402	OPAI H31 3UTR(+268+284)	GTTTCTTATCTTCAAGG	1420	OPAI H31 3UTR(+322+338)	CAGTTAATCCATTAAAC
1403	OPAI H31 3UTR(+271+287)	CAAAGTTTCTTATCTTCA	1421	OPAI H31 3UTR(+325+341)	CCTCAGTTAATCCATTA
1404	OPAI H31 3UTR(+274+290)	GAAACAAGTTTCTTATCT	1422	OPAI H31 3UTR(+328+344)	CAACCTCAGTTAATCCA
1405	OPAI H31 3UTR(+277+293)	AGAGAACAAGTTTCTTCA	1423	OPAI H31 3UTR(+331+347)	GAGCAACCTCAGTTAAT
1406	OPAI H31 3UTR(+280+296)	AACAGAGAACAAGTTTC	1424	OPAI H31 3UTR(+334+350)	ATTGAGCAACCTCAGTT
1407	OPAI H31 3UTR(+283+299)	ACAAACAGAGAACCAAGT	1425	OPAI H31 3UTR(+337+353)	AACATTGAGCAACCTCA
1408	OPAI H31 3UTR(+286+302)	ACAACAAACAGAGAACA	1426	OPAI H31 3UTR(+340+356)	CTGAACATTGAGCAACC
1409	OPAI H31 3UTR(+289+305)	AAGACAACAAACAGAGA	1427	OPAI H31 3UTR(+343+359)	AAACTGAACATTGAGCA
1410	OPAI H31 3UTR(+292+308)	AATAAGACAACAACACAG	1428	OPAI H31 3UTR(+346+362)	AAGAAACTGAACATTGA
1411	OPAI H31 3UTR(+295+311)	ACAAATAAGACAACAAA	1429	OPAI H31 3UTR(+349+365)	GAAAAAGAAACTGAACAT
1412	OPAI H31 3UTR(+298+314)	ACCACAAATAAGACAAC	1430	OPAI H31 3UTR(+352+368)	CTGGAAAAAGAAACTGAA
1413	OPAI H31 3UTR(+301+317)	GCCACCACAAATAAGAC	1431	OPAI H31 3UTR(+355+371)	TTTCTGGAAAAAGAAACT
1414	OPAI H31 3UTR(+304+320)	AGTGCCACCACAAATAA	1432	OPAI H31 3UTR(+358+374)	GTATTTCTGGAAAAAGAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1433	OPAI H31 3UTR(+361+377)	ATTGTAATTCGGAAAA	1451	OPAI H31 3UTR(+415+431)	ACAATTGATAACTTTAA
1434	OPAI H31 3UTR(+364+380)	AGCAATGTAATTCGGA	1452	OPAI H31 3UTR(+418+434)	TATACAAATTGATAACTTT
1435	OPAI H31 3UTR(+367+383)	CCTAGCAATTCGTAATTC	1453	OPAI H31 3UTR(+421+437)	TTATATACAAATTGATAA
1436	OPAI H31 3UTR(+370+386)	ACACCTAGCAATTCGTAAT	1454	OPAI H31 3UTR(+424+440)	ATTTTATATACAAATGGA
1437	OPAI H31 3UTR(+373+389)	AAAACACCTAGCAATTCG	1455	OPAI H31 3UTR(+427+443)	GTGATTTTATATACAAT
1438	OPAI H31 3UTR(+376+392)	TTCAAAAACACCTAGCAT	1456	OPAI H31 3UTR(+430+446)	ACTGTGATTTTATATAC
1439	OPAI H31 3UTR(+379+395)	TATTTCAAAAACACCTAG	1457	OPAI H31 3UTR(+433+449)	GCTACTGTGATTTTATA
1440	OPAI H31 3UTR(+382+398)	TTTTATTTCAAAAACACC	1458	OPAI H31 3UTR(+436+452)	CAGGCTACTGTGATTTT
1441	OPAI H31 3UTR(+385+401)	AAGTTTTTATTTCAAAAC	1459	OPAI H31 3UTR(+439+455)	TAGCAGGCTACTGTGAT
1442	OPAI H31 3UTR(+388+404)	TATAAGTTTATTTTCAA	1460	OPAI H31 3UTR(+442+458)	ATTTAGCAGGCTACTGT
1443	OPAI H31 3UTR(+391+407)	CTATATAAGTTTATTT	1461	OPAI H31 3UTR(+445+461)	ATGATTTAGCAGGCTAC
1444	OPAI H31 3UTR(+394+410)	TTGCTATATAAGTTTTA	1462	OPAI H31 3UTR(+448+464)	ACAAATGATTTAGCAGGC
1445	OPAI H31 3UTR(+397+413)	CAATTGCTATATAAGTT	1463	OPAI H31 3UTR(+451+467)	CATACAATGATTTAGCA
1446	OPAI H31 3UTR(+400+416)	AAACAATTGCTATATAA	1464	OPAI H31 3UTR(+454+470)	ACACATACAATGATTTA
1447	OPAI H31 3UTR(+403+419)	TTTAAACAATTGCTATA	1465	OPAI H31 3UTR(+457+473)	CAGACACATACAATGAT
1448	OPAI H31 3UTR(+406+422)	AACTTTAAACAATTGCT	1466	OPAI H31 3UTR(+460+476)	CTACAGACACATACAAT
1449	OPAI H31 3UTR(+409+425)	GATAAAGTTTAAACAATT	1467	OPAI H31 3UTR(+463+479)	ATACTACAGACACATAC
1450	OPAI H31 3UTR(+412+428)	ATTGATAAAGTTTAAACA	1468	OPAI H31 3UTR(+466+482)	AGAAATACTACAGACACA

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1469	OPAI H31 3UTR(+469+485)	AATAGAATACTACAGAC	1487	OPAI H31 3UTR(+523+539)	TTTCTTTCATGTGGTGA
1470	OPAI H31 3UTR(+472+488)	GGGAATAGAACTACTACA	1488	OPAI H31 3UTR(+526+542)	ATTTTCTTTCATGTGG
1471	OPAI H31 3UTR(+475+491)	TCTGGGAATAGAACTACT	1489	OPAI H31 3UTR(+529+545)	CCCAITTTTCTTTCATG
1472	OPAI H31 3UTR(+478+494)	GTTTCTGGGAATAGAAAT	1490	OPAI H31 3UTR(+532+548)	TTACCCATTTTCTTTC
1473	OPAI H31 3UTR(+481+497)	ATAGTTTCTGGGAATAG	1491	OPAI H31 3UTR(+535+551)	CTGTTACCCATTTTCT
1474	OPAI H31 3UTR(+484+500)	CAAAATAGTTTCTGGGAA	1492	OPAI H31 3UTR(+538+554)	CTTCTGTTACCCATTTT
1475	OPAI H31 3UTR(+487+503)	GGTCAAAATAGTTTCTGG	1493	OPAI H31 3UTR(+541+557)	GTTCCTCTGTTACCCAT
1476	OPAI H31 3UTR(+490+506)	CATGGTCAAAATAGTTTC	1494	OPAI H31 3UTR(+544+560)	AGGGTCTCTCTGTTACC
1477	OPAI H31 3UTR(+493+509)	TATCATGGTCAAAATAGT	1495	OPAI H31 3UTR(+547+563)	TTAAGGGTCTCTCTGTT
1478	OPAI H31 3UTR(+496+512)	AATTATCATGGTCAAAAT	1496	OPAI H31 3UTR(+550+566)	GTTTTAAAGGGTCTCT
1479	OPAI H31 3UTR(+499+515)	CTGAATTATCATGGTCA	1497	OPAI H31 3UTR(+553+569)	CCTGTTTAAAGGGTCT
1480	OPAI H31 3UTR(+502+518)	AAACTGAATTATCATGG	1498	OPAI H31 3UTR(+556+572)	TAACCTGTTTAAAGGGT
1481	OPAI H31 3UTR(+505+521)	TATAAACTGAATTATCA	1499	OPAI H31 3UTR(+559+575)	AATTAACTGTTTAAAG
1482	OPAI H31 3UTR(+508+524)	GAAATATAAACTGAATTA	1500	OPAI H31 3UTR(+562+578)	CCAAATTAACCTGTTTT
1483	OPAI H31 3UTR(+511+527)	GGTGAATATAAACTGAA	1501	OPAI H31 3UTR(+565+581)	AATCCAAATTAACCTGT
1484	OPAI H31 3UTR(+514+530)	TGTGGTGAATATAAACT	1502	OPAI H31 3UTR(+568+584)	TACAATCCAAATTAACC
1485	OPAI H31 3UTR(+517+533)	TCATGTGGTGAATATAA	1503	OPAI H31 3UTR(+571+587)	CGTTACAATCCAAATTA
1486	OPAI H31 3UTR(+520+536)	CTTTCATGTGGTGAATA	1504	OPAI H31 3UTR(+574+590)	GAAACGTTACAATCCAAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	ASO同等物	配列 ID	配列 5'→3'
1505	OPAI H31 3UTR(+577+593)	ACTGAACGTTACAATCC	OPAI H31 3UTR(+651+647)	1523	CTTGGCTTCCAAAGCAA
1506	OPAI H31 3UTR(+580+596)	TTCACCTGAACGTTACAA	OPAI H31 3UTR(+654+650)	1524	TGACTTGGCTTCCAAAGG
1507	OPAI H31 3UTR(+583+599)	TCTTTCACCTGAACGTTA	OPAI H31 3UTR(+657+653)	1525	TACTGACTTGGCTTCCA
1508	OPAI H31 3UTR(+586+602)	ATTTCTTTCACCTGAACG	OPAI H31 3UTR(+640+656)	1526	TGGTACTGACTTGGCTT
1509	OPAI H31 3UTR(+589+605)	GAAATTTCTTTCACCTGA	OPAI H31 3UTR(+643+659)	1527	AGCTGGTACTGACTTGG
1510	OPAI H31 3UTR(+592+608)	GTTGAAATTTCTTTCAC	OPAI H31 3UTR(+646+662)	1528	GTAAGCTGGTACTGACT
1511	OPAI H31 3UTR(+595+611)	AGGGTTGAAATTTCTTT	OPAI H31 3UTR(+649+665)	1529	TAGGTAAGCTGGTACTG
1512	OPAI H31 3UTR(+598+614)	TGAAGGTTGAAAATTTC	OPAI H31 3UTR(+652+668)	1530	AAATAGGTAAGCTGGTA
1513	OPAI H31 3UTR(+601+617)	CTATGAAAGGTTGAAAT	OPAI H31 3UTR(+655+671)	1531	ATCAAATAGGTAAGCTG
1514	OPAI H31 3UTR(+604+620)	TGGCTATGAAGGGTTGA	OPAI H31 3UTR(+658+674)	1532	TGAATCAAATAGGTAAG
1515	OPAI H31 3UTR(+607+623)	CGCTGGCTATGAAGGGT	OPAI H31 3UTR(+661+677)	1533	AACTGAATCAAATAGGT
1516	OPAI H31 3UTR(+610+626)	CTTCGCTGGCTATGAAG	OPAI H31 3UTR(+664+680)	1534	AGCAACTGAATCAAATA
1517	OPAI H31 3UTR(+613+629)	TTTCTTCGCTGGCTATG	OPAI H31 3UTR(+667+683)	1535	AACAGCAACTGAATCAA
1518	OPAI H31 3UTR(+616+632)	AAATTTCTTCGCTGGCT	OPAI H31 3UTR(+670+686)	1536	GAAAAACAGCAACTGAAT
1519	OPAI H31 3UTR(+619+635)	GGCAAAATTCTTCGCTG	OPAI H31 3UTR(+673+689)	1537	TGAGAAAAACAGCAACTG
1520	OPAI H31 3UTR(+622+638)	CAAGGCAAAATTCTTCG	OPAI H31 3UTR(+676+692)	1538	GAGTGAGAAAAACAGCAA
1521	OPAI H31 3UTR(+625+641)	TTCCAAGGCAAAATTCT	OPAI H31 3UTR(+679+695)	1539	AGAGAGTGAGAAAAACAG
1522	OPAI H31 3UTR(+628+644)	GGCTTCCAAGGCAAAAT	OPAI H31 3UTR(+682+698)	1540	TATAGAGAGTGAGAAAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1541	OPAI H31 3UTR(+685+701)	GGATATAGAGAGTGAGA	1559	OPAI H31 3UTR(+739+755)	TTAACAGAAAGCCTAAC
1542	OPAI H31 3UTR(+688+704)	AATGGATATAGAGAGTG	1560	OPAI H31 3UTR(+742+758)	CTATTACAGAAAGCCT
1543	OPAI H31 3UTR(+691+707)	TCAAAATGGATATAGAGA	1561	OPAI H31 3UTR(+745+761)	CCACTATTAAACAGAAAG
1544	OPAI H31 3UTR(+694+710)	ATTTCAAATGGATATAG	1562	OPAI H31 3UTR(+748+764)	AAACCACTATTAAACAGA
1545	OPAI H31 3UTR(+697+713)	TCAAATTTCAAATGGATA	1563	OPAI H31 3UTR(+751+767)	GAAAAACCACTATTAAAC
1546	OPAI H31 3UTR(+700+716)	AAATCAATTTCAAATGG	1564	OPAI H31 3UTR(+754+770)	GGAGAAAAAACCACTATT
1547	OPAI H31 3UTR(+703+719)	AAATAATCAATTTCAAA	1565	OPAI H31 3UTR(+757+773)	ACAGGAGAAAAAACCACT
1548	OPAI H31 3UTR(+706+722)	TAAATAAATCAATTTTC	1566	OPAI H31 3UTR(+760+776)	TCAACAGGAGAAAAAACCC
1549	OPAI H31 3UTR(+709+725)	ATCTAAAAATAAATCAAT	1567	OPAI H31 3UTR(+763+779)	CTGTCAACAGGAGAAAAA
1550	OPAI H31 3UTR(+712+728)	AACATCTAAAAATAAATC	1568	OPAI H31 3UTR(+766+782)	GCTCTGTCAACAGGAGA
1551	OPAI H31 3UTR(+715+731)	TACAACATCTAAAAATAA	1569	OPAI H31 3UTR(+769+785)	GTGGCTCTGTCAACAGG
1552	OPAI H31 3UTR(+718+734)	GTATACAAACATCTAAAA	1570	OPAI H31 3UTR(+772+788)	CCGGTGGCTCTGTCAAC
1553	OPAI H31 3UTR(+721+737)	TAAGTATACAAACATCTA	1571	OPAI H31 3UTR(+775+791)	AATCCGGTGGCTCTGTCTC
1554	OPAI H31 3UTR(+724+740)	ACGTAAAGTATACAACAT	1572	OPAI H31 3UTR(+778+794)	CATAATCCGGTGGCTCT
1555	OPAI H31 3UTR(+727+743)	CTAACGTAAGTATACAA	1573	OPAI H31 3UTR(+781+797)	TGTCATAATCCGGTGGC
1556	OPAI H31 3UTR(+730+746)	AGCCTAACGTAAGTATA	1574	OPAI H31 3UTR(+784+800)	CTGTGTCAATAATCCGGT
1557	OPAI H31 3UTR(+733+749)	GAAAGCCTAACGTAAGT	1575	OPAI H31 3UTR(+787+803)	ATCCTGTGTCAATAATCC
1558	OPAI H31 3UTR(+736+752)	ACAGAAAGCCTAACGTA	1576	OPAI H31 3UTR(+790+806)	CTCATCTCTGTGTCAATAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 9】

配列 ID	ASO同等物	配列 ID	ASO同等物	配列 ID	ASO同等物	配列 ID	ASO同等物
1577	OPAI H31 3UTR(+793+809)	TTCTTCATCCTGTGTCA	1595	OPAI H31 3UTR(+847+863)	TTGAAATGTTTGATAAT	1601	OPAI H31 3UTR(+865+881)
1578	OPAI H31 3UTR(+796+812)	ATCTTCTCATCTGTG	1596	OPAI H31 3UTR(+850+866)	TAGTTGAAATGTTTGAT	1602	OPAI H31 3UTR(+868+884)
1579	OPAI H31 3UTR(+799+815)	TTAATCTTCTCATCTCT	1597	OPAI H31 3UTR(+853+869)	ACCTAGTTGAAATGTTT	1603	OPAI H31 3UTR(+871+887)
1580	OPAI H31 3UTR(+802+818)	TCCTTAATCTTCTCAT	1598	OPAI H31 3UTR(+856+872)	GATACCTAGTTGAAATG	1604	OPAI H31 3UTR(+874+890)
1581	OPAI H31 3UTR(+805+821)	TTATCCCTTAATCTTCT	1599	OPAI H31 3UTR(+859+875)	TCTGATACCTAGTTGAA	1605	OPAI H31 3UTR(+877+893)
1582	OPAI H31 3UTR(+808+824)	TGATTATCCTTAATCTT	1600	OPAI H31 3UTR(+862+878)	TTTTCTGATACCTAGTT	1606	OPAI H31 3UTR(+880+896)
1583	OPAI H31 3UTR(+811+827)	AATTGATTATCCTTAAT	1601	OPAI H31 3UTR(+865+881)	CCTTTTCTGATACCTA	1607	OPAI H31 3UTR(+883+899)
1584	OPAI H31 3UTR(+814+830)	GTCAATTGATTATCTT	1602	OPAI H31 3UTR(+868+884)	AAGCCTTTTCTGATAC	1608	OPAI H31 3UTR(+886+902)
1585	OPAI H31 3UTR(+817+833)	TTAGTCAATTGATTATC	1603	OPAI H31 3UTR(+871+887)	AGAAAGCCTTTTCTGA	1609	OPAI H31 3UTR(+889+905)
1586	OPAI H31 3UTR(+820+836)	AAATTAGTCAATTGATT	1604	OPAI H31 3UTR(+874+890)	GAAAGAAAGCCTTTTC	1610	OPAI H31 3UTR(+892+908)
1587	OPAI H31 3UTR(+823+839)	ATGAAATTAGTCAATTG	1605	OPAI H31 3UTR(+877+893)	TATGAAAGAAAGCCTTT	1611	OPAI H31 3UTR(+895+911)
1588	OPAI H31 3UTR(+826+842)	TAAATGAAATTAGTCAA	1606	OPAI H31 3UTR(+880+896)	TCTTATGAAAGAAAGCC	1612	OPAI H31 3UTR(+898+914)
1589	OPAI H31 3UTR(+829+845)	TTCTAAATGAAATTAGT	1607	OPAI H31 3UTR(+883+899)	TAGTCTTATGAAAGAAA		
1590	OPAI H31 3UTR(+832+848)	ATATTCTAAATGAAATT	1608	OPAI H31 3UTR(+886+902)	AAATAGTCTTATGAAAG		
1591	OPAI H31 3UTR(+835+851)	ATAATATTCTAAATGAA	1609	OPAI H31 3UTR(+889+905)	TTAAAAATAGTCTTATGA		
1592	OPAI H31 3UTR(+838+854)	TTGATAAATTCTTAAAT	1610	OPAI H31 3UTR(+892+908)	TATTTAAAAATAGTCTTA		
1593	OPAI H31 3UTR(+841+857)	TGTTTGATAAATATCTA	1611	OPAI H31 3UTR(+895+911)	TTCTATTTAAAAATAGTC		
1594	OPAI H31 3UTR(+844+860)	AAATGTTTGATAAATATT	1612	OPAI H31 3UTR(+898+914)	AATTTCTATTAAAAATA		

10

20

30

40

50

【表 5 - 10】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1613	OPAI H31 3UTR(+901+917)	AATAATTTCATTTAAA	1631	OPAI H31 3UTR(+955+971)	AAATTTTCTTTATTCAG
1614	OPAI H31 3UTR(+904+920)	TGAAATAATTCTATTT	1632	OPAI H31 3UTR(+958+974)	CTAAATTTTCTTTATTT
1615	OPAI H31 3UTR(+907+923)	TGTTGAAATAATTCTA	1633	OPAI H31 3UTR(+961+977)	GAACATAAATTTTCTTT
1616	OPAI H31 3UTR(+910+926)	AATTGTTGAAATAATTT	1634	OPAI H31 3UTR(+964+980)	ATTGAACATAAATTTTC
1617	OPAI H31 3UTR(+913+929)	TTTAATTGTTGAAATAA	1635	OPAI H31 3UTR(+967+983)	TAAATTGAACTAAATTT
1618	OPAI H31 3UTR(+916+932)	TACTTTAATTGTTGAAA	1636	OPAI H31 3UTR(+970+986)	CAATAAATTGAACTAAA
1619	OPAI H31 3UTR(+919+935)	CATTACTTTAATTGTTG	1637	OPAI H31 3UTR(+973+989)	TTGCAATAAATTGAACT
1620	OPAI H31 3UTR(+922+938)	CAACATTACTTTAATTG	1638	OPAI H31 3UTR(+976+992)	AAATTGCAATAAATTGA
1621	OPAI H31 3UTR(+925+941)	GGTCAACATTACTTTAA	1639	OPAI H31 3UTR(+979+995)	ATTAAATTGCAATAAAT
1622	OPAI H31 3UTR(+928+944)	GATGGTCAACATTACTT	1640	OPAI H31 3UTR(+982+998)	GTAAATTAAATTGCAATA
1623	OPAI H31 3UTR(+931+947)	GGGGATGGTCAACATTA	1641	OPAI H31 3UTR(+985+1001)	ATTGTAATTAAATTGCA
1624	OPAI H31 3UTR(+934+950)	GAGGGGATGGTCAACA	1642	OPAI H31 3UTR(+988+1004)	AGTATTGTAATTAAATT
1625	OPAI H31 3UTR(+937+953)	TGAGAGGGGGATGGTCA	1643	OPAI H31 3UTR(+991+1007)	GGTAGTATTGTAATTAA
1626	OPAI H31 3UTR(+940+956)	AGCTGAGAGGGGGATGG	1644	OPAI H31 3UTR(+994+1010)	GAAGGTAGTATTGTAAT
1627	OPAI H31 3UTR(+943+959)	TTCAGCTGAGAGGGGGA	1645	OPAI H31 3UTR(+997+1013)	TGTGAAGGTAGTATTGT
1628	OPAI H31 3UTR(+946+962)	TTATTCAGCTGAGAGGG	1646	OPAI H31 3UTR(+1000+1016)	TGTTGTGAAGGTAGTAT
1629	OPAI H31 3UTR(+949+965)	TCTTTATTCAGCTGAGA	1647	OPAI H31 3UTR(+1003+1019)	AAATGTTGTGAAGGTAG
1630	OPAI H31 3UTR(+952+968)	TTTCTTTTATTCAGCTG	1648	OPAI H31 3UTR(+1006+1022)	TGAAAAATGTTGTGAAGG

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1649	OPAI H31 3UTR(+1009+1025)	ACATGAAAAATGTTGTGA	1667	OPAI H31 3UTR(+1063+1079)	AGCATTTCTTTGCTTGA
1650	OPAI H31 3UTR(+1012+1028)	AACACATGAAAAATGTTG	1668	OPAI H31 3UTR(+1066+1082)	GAAAGCATTTCTTTGCT
1651	OPAI H31 3UTR(+1015+1031)	TAAAAACACATGAAAAATG	1669	OPAI H31 3UTR(+1069+1085)	AAAGAAAAGCATTTCTTT
1652	OPAI H31 3UTR(+1018+1034)	ATTTAAAAACACATGAAA	1670	OPAI H31 3UTR(+1072+1088)	AGTAAAAAGAAAGCATTTTC
1653	OPAI H31 3UTR(+1021+1037)	TTTATTTAAAAACACATG	1671	OPAI H31 3UTR(+1075+1091)	TTAAGTAAAGAAAAGCAT
1654	OPAI H31 3UTR(+1024+1040)	ATATTTATTTAAAAACAC	1672	OPAI H31 3UTR(+1078+1094)	ATTTTAAAGTAAAGAAAAG
1655	OPAI H31 3UTR(+1027+1043)	AAAAATATTTATTTAAAA	1673	OPAI H31 3UTR(+1081+1097)	GACATTTTAAAGTAAAGA
1656	OPAI H31 3UTR(+1030+1046)	TAAAAAATATTTATTTA	1674	OPAI H31 3UTR(+1084+1100)	ATAGACATTTTAAAGTAA
1657	OPAI H31 3UTR(+1033+1049)	AATTAATAAATAATTTAT	1675	OPAI H31 3UTR(+1087+1103)	GAGATAGACATTTTAAAG
1658	OPAI H31 3UTR(+1036+1052)	GCCCAATTAATAAATAAT	1676	OPAI H31 3UTR(+1090+1106)	AATGAGATAGACATTTT
1659	OPAI H31 3UTR(+1039+1055)	TTAGCCAATTAATAAATA	1677	OPAI H31 3UTR(+1093+1109)	GCAAAATGAGATAGACAT
1660	OPAI H31 3UTR(+1042+1058)	CTTTAGCCAATTAATAA	1678	OPAI H31 3UTR(+1096+1112)	GCAGCAAAATGAGATAGA
1661	OPAI H31 3UTR(+1045+1061)	TGTCTTTAGCCAATTA	1679	OPAI H31 3UTR(+1099+1115)	AAGGCAGCAAAATGAGAT
1662	OPAI H31 3UTR(+1048+1064)	GAAATGTCCTTTAGCCAA	1680	OPAI H31 3UTR(+1102+1118)	GAAAAAGGCAGCAAAATGA
1663	OPAI H31 3UTR(+1051+1067)	CTTGAAATGTCCTTTAGC	1681	OPAI H31 3UTR(+1105+1121)	AGTGAAAAAGGCAGCAAAA
1664	OPAI H31 3UTR(+1054+1070)	TTGCTTGAATGTCCTTT	1682	OPAI H31 3UTR(+1108+1124)	CTTAGTAAAAAGGCAGC
1665	OPAI H31 3UTR(+1057+1073)	TCTTTGCTTGAATGTC	1683	OPAI H31 3UTR(+1111+1127)	AGGCTTAGTGAAAAAGGC
1666	OPAI H31 3UTR(+1060+1076)	ATTTCTTTGCTTGAATG	1684	OPAI H31 3UTR(+1114+1130)	TAAAGGCTTAGTGAAAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1685	OPAI H31 3UTR(+117+1133)	AAAGTAAAGGCTTAGTGA	1703	OPAI H31 3UTR(+1171+1187)	GATTTAGCAAACTGTAA
1686	OPAI H31 3UTR(+1120+1136)	ACAAAGTAAAGGCTTAG	1704	OPAI H31 3UTR(+1174+1190)	TAAGATTTAGCAAACTG
1687	OPAI H31 3UTR(+1123+1139)	TTAACAAAGTAAAGGCT	1705	OPAI H31 3UTR(+1177+1193)	AAATAAGATTTAGCAAA
1688	OPAI H31 3UTR(+1126+1142)	TTATTACAAAGTAAAG	1706	OPAI H31 3UTR(+1180+1196)	AGAAAAATAAGATTAGC
1689	OPAI H31 3UTR(+1129+1145)	CTTTTATTACAAAGTA	1707	OPAI H31 3UTR(+1183+1199)	CCAAAGAAAAATAAGATTT
1690	OPAI H31 3UTR(+1132+1148)	ACACTTTTATTACAAA	1708	OPAI H31 3UTR(+1186+1202)	ACTCCAAGAAAAATAAGA
1691	OPAI H31 3UTR(+1135+1151)	TGGACACTTTTATTAC	1709	OPAI H31 3UTR(+1189+1205)	GCAACTCCAAGAAAAATA
1692	OPAI H31 3UTR(+1138+1154)	CAATGGACACTTTTATT	1710	OPAI H31 3UTR(+1192+1208)	AAAGCAACTCCAAGAAA
1693	OPAI H31 3UTR(+1141+1157)	ACACAAATGGACACTTTT	1711	OPAI H31 3UTR(+1195+1211)	CAAAAAAGCAACTCCAAG
1694	OPAI H31 3UTR(+1144+1160)	ATCACACAATGGACACT	1712	OPAI H31 3UTR(+1198+1214)	TACCAAAAAAGCAACTCC
1695	OPAI H31 3UTR(+1147+1163)	AACATCACACAATGGAC	1713	OPAI H31 3UTR(+1201+1217)	TGTTACCAAAAAAGCAAC
1696	OPAI H31 3UTR(+1150+1166)	AAAAACATCACACAATG	1714	OPAI H31 3UTR(+1204+1220)	GGCTGTTACCAAAAAAGC
1697	OPAI H31 3UTR(+1153+1169)	ATCAAAAAACATCACACA	1715	OPAI H31 3UTR(+1207+1223)	TGGGGCTGTTACCAAAA
1698	OPAI H31 3UTR(+1156+1172)	AAAAATCAAAAAACATCAC	1716	OPAI H31 3UTR(+1210+1226)	CAATGGGGCTGTTACCA
1699	OPAI H31 3UTR(+1159+1175)	TGTAAAAATCAAAAAACAT	1717	OPAI H31 3UTR(+1213+1229)	TAGCAATGGGGCTGTTA
1700	OPAI H31 3UTR(+1162+1178)	AACTGTAAAAATCAAAAA	1718	OPAI H31 3UTR(+1216+1232)	GAGTAGCAATGGGGCTG
1701	OPAI H31 3UTR(+1165+1181)	GCAAACTGTAAAAATCAA	1719	OPAI H31 3UTR(+1219+1235)	GGGGAGTAGCAATGGGG
1702	OPAI H31 3UTR(+1168+1184)	TTAGCAAACTGTAAAAAT	1720	OPAI H31 3UTR(+1222+1238)	AATGGGGAGTAGCAATG

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1721	OPAI H31 3UTR(+1225+1241)	TAAAAATGGGGAGTAGCA	1739	OPAI H31 3UTR(+1279+1295)	ACCAAGTGTTACATCTT
1722	OPAI H31 3UTR(+1228+1244)	CAATAAAAATGGGGAGTA	1740	OPAI H31 3UTR(+1282+1298)	CATACCAAGTGTACAT
1723	OPAI H31 3UTR(+1231+1247)	AAACAATAAAAATGGGGA	1741	OPAI H31 3UTR(+1285+1301)	GAGCATACCAAGTGTTA
1724	OPAI H31 3UTR(+1234+1250)	GTAAAAACAATAAAATGG	1742	OPAI H31 3UTR(+1288+1304)	ACCGAGCATACCAAGTG
1725	OPAI H31 3UTR(+1237+1253)	GATGTAAAACAATAAAA	1743	OPAI H31 3UTR(+1291+1307)	TCAACCGAGCATACCAA
1726	OPAI H31 3UTR(+1240+1256)	ATTGATGTAAAACAATA	1744	OPAI H31 3UTR(+1294+1310)	TCCTCAACCGAGCATAC
1727	OPAI H31 3UTR(+1243+1259)	TGCATTGATGTAAAACA	1745	OPAI H31 3UTR(+1297+1313)	ATATCCTCAACCGAGCA
1728	OPAI H31 3UTR(+1246+1262)	GCATGCATTGATGTAAA	1746	OPAI H31 3UTR(+1300+1316)	TTCATATCCTCAACCGA
1729	OPAI H31 3UTR(+1249+1265)	GAAAGCATGCATTGATGT	1747	OPAI H31 3UTR(+1303+1319)	TTTTTCATATCCTCAAC
1730	OPAI H31 3UTR(+1252+1268)	AACGAAGCATGCATTGA	1748	OPAI H31 3UTR(+1306+1322)	TATTTTTCATATCCTC
1731	OPAI H31 3UTR(+1255+1271)	CACAAACGAAGCATGCAT	1749	OPAI H31 3UTR(+1309+1325)	AAGTATTTTTCATATC
1732	OPAI H31 3UTR(+1258+1274)	GATCACAAACGAAGCATG	1750	OPAI H31 3UTR(+1312+1328)	CGGAAGTATTTTTCAT
1733	OPAI H31 3UTR(+1261+1277)	AGGGATCACAAACGAAGC	1751	OPAI H31 3UTR(+1315+1331)	TTTCGGGAAGTATTTT
1734	OPAI H31 3UTR(+1264+1280)	TTGAGGGATCACAAACGA	1752	OPAI H31 3UTR(+1318+1334)	TGGTTTCGGGAAGTATT
1735	OPAI H31 3UTR(+1267+1283)	ATCTTGAGGGATCACAA	1753	OPAI H31 3UTR(+1321+1337)	TCCTGGTTTCGGGAAGTA
1736	OPAI H31 3UTR(+1270+1286)	TACATCTTGAGGGATCA	1754	OPAI H31 3UTR(+1324+1340)	AATCCTGGTTTCGGAA
1737	OPAI H31 3UTR(+1273+1289)	TGTTACATCTTGAGGGA	1755	OPAI H31 3UTR(+1327+1343)	TTGAAATTCCTGGTTTCG
1738	OPAI H31 3UTR(+1276+1292)	AAGTGTTACATCTTGAG	1756	OPAI H31 3UTR(+1330+1346)	ACATTGAATTCCTGGTT

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 4】

自己列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1757	OPAI H31 3UTR(+1353+1349)	CATACATTGAATTCCTG	1775	OPAI H31 3UTR(+1387+1403)	ATCTGTGCTGCTTAAGG
1758	OPAI H31 3UTR(+1356+1352)	AAACATACATTGAATTC	1776	OPAI H31 3UTR(+1390+1406)	CGCATCTGTGCTGCTTA
1759	OPAI H31 3UTR(+1359+1355)	AACAAACATACATTGAA	1777	OPAI H31 3UTR(+1393+1409)	CAGCGCATCTGTGCTGC
1760	OPAI H31 3UTR(+1342+1358)	TAAAACAAAACATACATT	1778	OPAI H31 3UTR(+1396+1412)	TACCAGCGCATCTGTGC
1761	OPAI H31 3UTR(+1345+1361)	GTATAAAACAAACATAC	1779	OPAI H31 3UTR(+1399+1415)	ATCTACCAGCGCATCTG
1762	OPAI H31 3UTR(+1348+1364)	ACAGTATAAAACAAACA	1780	OPAI H31 3UTR(+1402+1418)	TGCATCTACCAGCGCAT
1763	OPAI H31 3UTR(+1351+1367)	CAAAACAGTATAAAACAA	1781	OPAI H31 3UTR(+1405+1421)	CTATGCATCTACCAGCG
1764	OPAI H31 3UTR(+1354+1370)	TATCAAAACAGTATAAAA	1782	OPAI H31 3UTR(+1408+1424)	TGACTATGCATCTACCA
1765	OPAI H31 3UTR(+1357+1373)	TCTTATCAAAACAGTATA	1783	OPAI H31 3UTR(+1411+1427)	TCCTGACTATGCATCTA
1766	OPAI H31 3UTR(+1360+1376)	TTTTCTTATCAAAACAGT	1784	OPAI H31 3UTR(+1414+1430)	AGTTCCTGACTATGCAT
1767	OPAI H31 3UTR(+1363+1379)	TACTTTTCTTATCAAAAC	1785	OPAI H31 3UTR(+1417+1433)	AAAAAGTTCCTGACTATG
1768	OPAI H31 3UTR(+1366+1382)	ACCTACTTTTCTTATCA	1786	OPAI H31 3UTR(+1420+1436)	AAAAAAAAGTTCCTGACT
1769	OPAI H31 3UTR(+1369+1385)	TGGACCTACTTTTCTTCTTA	1787	OPAI H31 3UTR(+1423+1439)	AATAAAAAAAGTTCCTG
1770	OPAI H31 3UTR(+1372+1388)	GGCTGGACCTACTTTTC	1788	OPAI H31 3UTR(+1426+1442)	AGAAATAAAAAAAGTTC
1771	OPAI H31 3UTR(+1375+1391)	TAAAGGCTGGACCTACTT	1789	OPAI H31 3UTR(+1429+1445)	AAAAGAAATAAAAAAAG
1772	OPAI H31 3UTR(+1378+1394)	GCTTAAGGCTGGACCTA	1790	OPAI H31 3UTR(+1432+1448)	CCTAAAAAGAAATAAAAA
1773	OPAI H31 3UTR(+1381+1397)	GCTGCTTAAGGCTGGAC	1791	OPAI H31 3UTR(+1435+1451)	AGACCTAAAAAGAAATAA
1774	OPAI H31 3UTR(+1384+1400)	TGTGCTGCTTAAGGCTG	1792	OPAI H31 3UTR(+1438+1454)	CCTAGACCTAAAAAGAAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 5】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1793	OPAI H31 3UTR(+1441+1457)	GTCCCTAGACCTAAAAG	1811	OPAI H31 3UTR(+1495+1511)	TCCTAATCTGTGTATAG
1794	OPAI H31 3UTR(+1444+1460)	CCTGTCCCTAGACCTAA	1812	OPAI H31 3UTR(+1498+1514)	ATCTCCTAATCTGTGTA
1795	OPAI H31 3UTR(+1447+1463)	ACTCCTGTCCCTAGACC	1813	OPAI H31 3UTR(+1501+1517)	GTCATCTCCTAATCTGT
1796	OPAI H31 3UTR(+1450+1466)	TTCACCTCCTGTCCCTAG	1814	OPAI H31 3UTR(+1504+1520)	AAGGTCATCTCCTAAATC
1797	OPAI H31 3UTR(+1453+1469)	CTATTCACCTCCTGTCCC	1815	OPAI H31 3UTR(+1507+1523)	AGTAAAGGTCATCTCCTA
1798	OPAI H31 3UTR(+1456+1472)	TTCCTATTCACTCCTGT	1816	OPAI H31 3UTR(+1510+1526)	CCCAGTAAAGGTCATCTC
1799	OPAI H31 3UTR(+1459+1475)	CCCTTCTATTCACTCC	1817	OPAI H31 3UTR(+1513+1529)	GTACCCAGTAAAGGTCAT
1800	OPAI H31 3UTR(+1462+1478)	CCTCCCTTTCTATTAC	1818	OPAI H31 3UTR(+1516+1532)	GGTGTACCCAGTAAAGGT
1801	OPAI H31 3UTR(+1465+1481)	TCTCCTCCTTTTCTATT	1819	OPAI H31 3UTR(+1519+1535)	AGGGGTGTACCCAGTAA
1802	OPAI H31 3UTR(+1468+1484)	AGCTCTCCTCCTTTCT	1820	OPAI H31 3UTR(+1522+1538)	TAGAGGGGTGTACCCAG
1803	OPAI H31 3UTR(+1471+1487)	TAGAGCTCTCCTCCTT	1821	OPAI H31 3UTR(+1525+1541)	GGTTAGAGGGGTGTACC
1804	OPAI H31 3UTR(+1474+1490)	TAATAGAGCTCTCCTCC	1822	OPAI H31 3UTR(+1528+1544)	ACTGGTTAGAGGGGTGT
1805	OPAI H31 3UTR(+1477+1493)	ACATAATAGAGCTCTCC	1823	OPAI H31 3UTR(+1531+1547)	AGCACTGGTTAGAGGGG
1806	OPAI H31 3UTR(+1480+1496)	AGAACATAATAGAGCTC	1824	OPAI H31 3UTR(+1534+1550)	GTAAGCACTGGTTAGAG
1807	OPAI H31 3UTR(+1483+1499)	TATAGAACATAATAGAG	1825	OPAI H31 3UTR(+1537+1553)	CCTGTAAGCACTGGTTA
1808	OPAI H31 3UTR(+1486+1502)	GTGTATAGAACATAATA	1826	OPAI H31 3UTR(+1540+1556)	TAACTGTAAAGCACTGG
1809	OPAI H31 3UTR(+1489+1505)	TCTGTGTATAGAACATA	1827	OPAI H31 3UTR(+1543+1559)	CATTAACTGTAAAGCAC
1810	OPAI H31 3UTR(+1492+1508)	TAACTGTGTATAGAAC	1828	OPAI H31 3UTR(+1546+1562)	ATGCATTAACTGTAAAG

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 6】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1829	OPAI H31 3UTR(+1549+1565)	AACATGCATTAACTGT	1847	OPAI H31 3UTR(+1603+1619)	GAAATAGATGTGTAGTT
1830	OPAI H31 3UTR(+1552+1568)	ATTAAACATGCATTAACT	1848	OPAI H31 3UTR(+1606+1622)	TTAGAAAATAGATGTGTA
1831	OPAI H31 3UTR(+1555+1571)	TTCATTAAACATGCATTAA	1849	OPAI H31 3UTR(+1609+1625)	TCCTTAGAAAATAGATGT
1832	OPAI H31 3UTR(+1558+1574)	ATATTCAATTAAACATGCA	1850	OPAI H31 3UTR(+1612+1628)	TATTCCTTAGAAAATAGA
1833	OPAI H31 3UTR(+1561+1577)	AAAATATTCAATTAAACAT	1851	OPAI H31 3UTR(+1615+1631)	TTTTATTCTTTAGAAAT
1834	OPAI H31 3UTR(+1564+1580)	GCAAAAAATATTCATTAA	1852	OPAI H31 3UTR(+1618+1634)	CTGTTTATTCTTTAGA
1835	OPAI H31 3UTR(+1567+1583)	ACTGCAAAAAATATTCAT	1853	OPAI H31 3UTR(+1621+1637)	GTCCTGTTTATTCTTT
1836	OPAI H31 3UTR(+1570+1586)	ACAACTGCAAAAAATATT	1854	OPAI H31 3UTR(+1624+1640)	ATGGTCTCTGTTTATTTC
1837	OPAI H31 3UTR(+1573+1589)	TTTACAACTGCAAAAAAT	1855	OPAI H31 3UTR(+1627+1643)	AATATGCTCTGTTTATA
1838	OPAI H31 3UTR(+1576+1592)	TGCTTTACAACTGCAAAA	1856	OPAI H31 3UTR(+1630+1646)	ATAAATATGGTCTCTGTT
1839	OPAI H31 3UTR(+1579+1595)	TTATGCTTTACAACTGC	1857	OPAI H31 3UTR(+1633+1649)	TAAATAAATATGGTCTCT
1840	OPAI H31 3UTR(+1582+1598)	TTGTTATGCTTTACAAAC	1858	OPAI H31 3UTR(+1636+1652)	AAGTAAATAAATATGGT
1841	OPAI H31 3UTR(+1585+1601)	TAATTGTTATGCTTTAC	1859	OPAI H31 3UTR(+1639+1655)	CAGAAAGTAAATAAATAT
1842	OPAI H31 3UTR(+1588+1604)	TTGTAATTGTTATGCTT	1860	OPAI H31 3UTR(+1642+1658)	TGACAGAAAGTAAATAAA
1843	OPAI H31 3UTR(+1591+1607)	TAGTTGTAATTGTTATG	1861	OPAI H31 3UTR(+1645+1661)	AGTTGACAGAAAGTAAAT
1844	OPAI H31 3UTR(+1594+1610)	GTGTAGTTGTAATTGTT	1862	OPAI H31 3UTR(+1648+1664)	TATAGTTGACAGAAAGTA
1845	OPAI H31 3UTR(+1597+1613)	GATGTGATGTTGTAATT	1863	OPAI H31 3UTR(+1651+1667)	TTCTATAGTTGACAGAA
1846	OPAI H31 3UTR(+1600+1616)	ATAGATGTGTAGTTGTA	1864	OPAI H31 3UTR(+1654+1670)	TCCTTCTATAGTTGACA

10

20

30

40

50

【表 5 - 17】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1865	OPAI H31 3UTR(+1657+1673)	CTTCTTTCTATAGTG	1885	OPAI H31 3UTR(+1711+1727)	TGACTAATATTAGCCTT
1866	OPAI H31 3UTR(+1660+1676)	GGTCTTTCTTTCTATAG	1884	OPAI H31 3UTR(+1714+1730)	TAGTGACTAATATTAGC
1867	OPAI H31 3UTR(+1663+1679)	GAAGGCTCTTTCTTTCTA	1885	OPAI H31 3UTR(+1717+1733)	CAGTAGTGACTAATATT
1868	OPAI H31 3UTR(+1666+1682)	GCTGAAGGCTCTTTCTTT	1886	OPAI H31 3UTR(+1720+1736)	TAACAGTAGTGACTAAT
1869	OPAI H31 3UTR(+1669+1685)	ACAGCTGAAGGCTTTTC	1887	OPAI H31 3UTR(+1723+1739)	TGATAACAGTAGTGACT
1870	OPAI H31 3UTR(+1672+1688)	AATACAGCTGAAGGTCT	1888	OPAI H31 3UTR(+1726+1742)	ATGTGATAACAGTAGTG
1871	OPAI H31 3UTR(+1675+1691)	GGAAATACAGCTGAAGG	1889	OPAI H31 3UTR(+1729+1745)	GGGATGTGATAACAGTA
1872	OPAI H31 3UTR(+1678+1694)	TGTGGAAATACAGCTGA	1890	OPAI H31 3UTR(+1732+1748)	AAAGGATGTGATAACA
1873	OPAI H31 3UTR(+1681+1697)	ATCTGTGGAAATACAGC	1891	OPAI H31 3UTR(+1735+1751)	TACAAAGGGATGTGATA
1874	OPAI H31 3UTR(+1684+1700)	GAAATCTGTGGAAATAC	1892	OPAI H31 3UTR(+1738+1754)	TTATACAAAGGGATGTG
1875	OPAI H31 3UTR(+1687+1703)	GGAGAAATCTGTGGAAA	1893	OPAI H31 3UTR(+1741+1757)	AACTTATACAAAGGGAT
1876	OPAI H31 3UTR(+1690+1706)	TTGGGAGAAATCTGTGG	1894	OPAI H31 3UTR(+1744+1760)	TAAAACTTATACAAAGG
1877	OPAI H31 3UTR(+1693+1709)	TCCTTGGGAGAAATCTG	1895	OPAI H31 3UTR(+1747+1763)	TTTAAAACTTATACAA
1878	OPAI H31 3UTR(+1696+1712)	TTTTCCTTGGGAGAAAT	1896	OPAI H31 3UTR(+1750+1766)	TCCTTTTAAAACTTATA
1879	OPAI H31 3UTR(+1699+1715)	GCCTTTTCCTTGGGAGA	1897	OPAI H31 3UTR(+1753+1769)	ATCTCTTTTAAAACTT
1880	OPAI H31 3UTR(+1702+1718)	TTAGCCCTTTTCCTGGG	1898	OPAI H31 3UTR(+1756+1772)	TCCATCTCTTTTAAAA
1881	OPAI H31 3UTR(+1705+1721)	ATATTAGCCCTTTTCCTT	1899	OPAI H31 3UTR(+1759+1775)	CCCTCCCATCTCTTTTA
1882	OPAI H31 3UTR(+1708+1724)	CTAAATATTAGCCTTTTC	1900	OPAI H31 3UTR(+1762+1778)	TCTCCCTCCCATCTCTTT

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 8】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
1901	OPAI H31 3UTR(+1765+1781)	AGATCTCCCTCCATCTC	1919	OPAI H31 3UTR(+1819+1835)	AATGTTATCATCTATT
1902	OPAI H31 3UTR(+1768+1784)	TGAAGATCTCCCTCCAT	1920	OPAI H31 3UTR(+1822+1838)	ATTAATTGTTATCATCT
1903	OPAI H31 3UTR(+1771+1787)	AAATGAAGATCTCCCTC	1921	OPAI H31 3UTR(+1825+1841)	AATATAATTGTTATCA
1904	OPAI H31 3UTR(+1774+1790)	AAGAAATGAAGATCTCC	1922	OPAI H31 3UTR(+1828+1844)	AGTAATATTAATTGTTA
1905	OPAI H31 3UTR(+1777+1793)	TCAAAGAAATGAAGATC	1923	OPAI H31 3UTR(+1831+1847)	TTTAGTAAATTAAATTG
1906	OPAI H31 3UTR(+1780+1796)	TCCTCAAAGAAATGAAG	1924	OPAI H31 3UTR(+1834+1850)	ACITTTAGTAATATTAA
1907	OPAI H31 3UTR(+1783+1799)	ATCTCTCAAAGAAATG	1925	OPAI H31 3UTR(+1837+1853)	GGGACTTTTAGTAATAT
1908	OPAI H31 3UTR(+1786+1802)	CTGATCTCTCCAAAGAA	1926	OPAI H31 3UTR(+1840+1856)	TGTGGGACTTTTAGTAA
1909	OPAI H31 3UTR(+1789+1805)	ATACTGATCTCTCCTCAA	1927	OPAI H31 3UTR(+1843+1859)	TCATGTGGGACTTTTAG
1910	OPAI H31 3UTR(+1792+1808)	ACAATACTGATCTCTCTC	1928	OPAI H31 3UTR(+1846+1862)	CTCTCATGTGGGACTTT
1911	OPAI H31 3UTR(+1795+1811)	GTTACAATACTGATCTCTC	1929	OPAI H31 3UTR(+1849+1865)	GGACTCTCATGTGGGAC
1912	OPAI H31 3UTR(+1798+1814)	TACGTTACAATACTGAT	1930	OPAI H31 3UTR(+1852+1868)	TCAGGACTCTCATGTGG
1913	OPAI H31 3UTR(+1801+1817)	ACATACGTTACAATACT	1931	OPAI H31 3UTR(+1855+1871)	GGGTCAAGGACTCTCATG
1914	OPAI H31 3UTR(+1804+1820)	TTCACATACGTTACAAT	1932	OPAI H31 3UTR(+1858+1874)	AGGGCGTCAGGACTCTC
1915	OPAI H31 3UTR(+1807+1823)	CTATTACATACGTTAC	1933	OPAI H31 3UTR(+1861+1877)	GAGAGGGCGTCAGGACT
1916	OPAI H31 3UTR(+1810+1826)	CATCTATTACATACGT	1934	OPAI H31 3UTR(+1864+1880)	ATGGAGAGGGCGTCAGG
1917	OPAI H31 3UTR(+1813+1829)	TATCATCTATTACATA	1935	OPAI H31 3UTR(+1867+1883)	GGCATGGAGAGGGCGTC
1918	OPAI H31 3UTR(+1816+1832)	TGTTATCATCTATTAC	1936	OPAI H31 3UTR(+1870+1886)	TGGGGCATGGAGAGGGC

10

20

30

40

50

【表 5 - 19】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1937	OPAI H31 3UTR(+1873+1889)	CTGTGGGGCATGGAGAG	1955	OPAI H31 3UTR(+1927+1943)	AGGATGAGATCAGCTAA
1938	OPAI H31 3UTR(+1876+1892)	TTACTGTGGGCATGGA	1956	OPAI H31 3UTR(+1930+1946)	CTTAGGATGAGATCAGC
1939	OPAI H31 3UTR(+1879+1895)	ACATTACTGTGGGGCAT	1957	OPAI H31 3UTR(+1933+1949)	ATGCTTAGGATGAGATC
1940	OPAI H31 3UTR(+1882+1898)	GCCACATTACTGTGGGG	1958	OPAI H31 3UTR(+1936+1952)	AGCATGCTTAGGATGAG
1941	OPAI H31 3UTR(+1885+1901)	GAAGCCACATTACTGTG	1959	OPAI H31 3UTR(+1939+1955)	TAAAGCATGCTTAGGAT
1942	OPAI H31 3UTR(+1888+1904)	AAAGAAAGCCACATTACT	1960	OPAI H31 3UTR(+1942+1958)	AAATAAAGCATGCTTAG
1943	OPAI H31 3UTR(+1891+1907)	ATGAAAAGAGCCACATT	1961	OPAI H31 3UTR(+1945+1961)	GAAAAATAAAGCATGCT
1944	OPAI H31 3UTR(+1894+1910)	CCCATGAAAGAGCCAC	1962	OPAI H31 3UTR(+1948+1964)	AAGGAAAAATAAAGCAT
1945	OPAI H31 3UTR(+1897+1913)	AAACCCATGAAAGAGC	1963	OPAI H31 3UTR(+1951+1967)	TTCAAGGAAAAATAAAG
1946	OPAI H31 3UTR(+1900+1916)	AAAAAACCCATGAAAGA	1964	OPAI H31 3UTR(+1954+1970)	GCITTCAGGAAAAATA
1947	OPAI H31 3UTR(+1903+1919)	AAAAAAAACCCATGAA	1965	OPAI H31 3UTR(+1957+1973)	CTAGCTTTCAGGAAAA
1948	OPAI H31 3UTR(+1906+1922)	AAGAAAAAAAACCCAT	1966	OPAI H31 3UTR(+1960+1976)	TACCTAGCTTTCAGGA
1949	OPAI H31 3UTR(+1909+1925)	AAGAAAGAAAAAACCC	1967	OPAI H31 3UTR(+1963+1979)	AAATACCTAGCTTTCAA
1950	OPAI H31 3UTR(+1912+1928)	AAAAAGAAAGAAAAAAA	1968	OPAI H31 3UTR(+1966+1982)	GATAAAATACCTAGCTTT
1951	OPAI H31 3UTR(+1915+1931)	GCTAAAAAGAGAAAAA	1969	OPAI H31 3UTR(+1969+1985)	GTTGATAAAATACCTAGC
1952	OPAI H31 3UTR(+1918+1934)	TCAGCTAAAAAGAGAA	1970	OPAI H31 3UTR(+1972+1988)	GCAGTTGATAAATACCT
1953	OPAI H31 3UTR(+1921+1937)	AGATCAGCTAAAAAGAA	1971	OPAI H31 3UTR(+1975+1991)	TCTGCAGTTGATAAATA
1954	OPAI H31 3UTR(+1924+1940)	ATGAGATCAGCTAAAAA	1972	OPAI H31 3UTR(+1978+1994)	ACATCTGCAGTTGATAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 0】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
1973	OPAI H31 3UTR(+1981+1997)	ATAACATCTGCAGTTGA	1991	OPAI H31 3UTR(+2035+2051)	CTACAGACACAAGACAC
1974	OPAI H31 3UTR(+1984+2000)	TCAATAACATCTGCAGT	1992	OPAI H31 3UTR(+2038+2054)	GAACATACAGACACAAGA
1975	OPAI H31 3UTR(+1987+2003)	CTTCAATAACATCTGC	1993	OPAI H31 3UTR(+2041+2057)	TTTGAACACAGACACA
1976	OPAI H31 3UTR(+1990+2006)	TTTCTTTCAATAACATC	1994	OPAI H31 3UTR(+2044+2060)	ACTTTTGAACACAGAC
1977	OPAI H31 3UTR(+1993+2009)	TATTTCTTTCAATAAC	1995	OPAI H31 3UTR(+2047+2063)	CTGACTTTTGAACACACA
1978	OPAI H31 3UTR(+1996+2012)	TTTATTTTCTTTCAAT	1996	OPAI H31 3UTR(+2050+2066)	TTTCTGACTTTTGAACCT
1979	OPAI H31 3UTR(+1999+2015)	GAATTTTATTTCTTTC	1997	OPAI H31 3UTR(+2053+2069)	TCATTTCTGACTTTTGA
1980	OPAI H31 3UTR(+2002+2018)	ACTGAAATTTTATTTTCT	1998	OPAI H31 3UTR(+2056+2072)	GAATCATTTCTGACTTTT
1981	OPAI H31 3UTR(+2005+2021)	GAGACTGAAATTTTATTT	1999	OPAI H31 3UTR(+2059+2075)	TTAGAAATCATTTCTGAC
1982	OPAI H31 3UTR(+2008+2024)	CTTGAGACTGAAATTTTA	2000	OPAI H31 3UTR(+2062+2078)	AAATTAGAAATCATTTCT
1983	OPAI H31 3UTR(+2011+2027)	ACTCTTGAGACTGAAAT	2001	OPAI H31 3UTR(+2065+2081)	TTTAAATTAGAAATCAT
1984	OPAI H31 3UTR(+2014+2030)	TTTACTCTTGAGACTGA	2002	OPAI H31 3UTR(+2068+2084)	TTGTTTAAATTAGAAATC
1985	OPAI H31 3UTR(+2017+2033)	GGGTTTACTCTTGAGAC	2003	OPAI H31 3UTR(+2071+2087)	TTTGTGTTTAAATTAGA
1986	OPAI H31 3UTR(+2020+2036)	ACAGGGTTTACTCTTGA	2004	OPAI H31 3UTR(+2074+2090)	ATCTTTTGTGTTTAAAT
1987	OPAI H31 3UTR(+2023+2039)	GACACAGGGTTTACTCT	2005	OPAI H31 3UTR(+2077+2093)	AGTATCTTTTGTGTTAA
1988	OPAI H31 3UTR(+2026+2042)	CAAGACACAGGGTTTAC	2006	OPAI H31 3UTR(+2080+2096)	TTTAGTATCTTTTGTGTT
1989	OPAI H31 3UTR(+2029+2045)	ACACAAAGACACAGGGTT	2007	OPAI H31 3UTR(+2083+2099)	ATATTTAGTATCTTTT
1990	OPAI H31 3UTR(+2032+2048)	CAGACACAAGACACAGG	2008	OPAI H31 3UTR(+2086+2102)	TGTATATTAGTATCTTT

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 1】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2009	OPAI H31 3UTR(+2089+2105)	TTCTGTATATTAGTAT	2027	OPAI H31 3UTR(+2143+2159)	C'TTTGCAAAATTCAGACA
2010	OPAI H31 3UTR(+2092+2108)	AAC'TTCTGTATATTAG	2028	OPAI H31 3UTR(+2146+2162)	ACTCTTTGCAAAATTCAG
2011	OPAI H31 3UTR(+2095+2111)	TTTAACTTCTGTATATT	2029	OPAI H31 3UTR(+2149+2165)	TCCACTCTTTGCAAAATT
2012	OPAI H31 3UTR(+2098+2114)	GAA'TTTAACTTCTGTAT	2030	OPAI H31 3UTR(+2152+2168)	CAC'TCCACTCTTTTGCAA
2013	OPAI H31 3UTR(+2101+2117)	TTCGAA'TTTAACTTCTGT	2031	OPAI H31 3UTR(+2155+2171)	GTCCACTCCACTCTTTTG
2014	OPAI H31 3UTR(+2104+2120)	TAGTTCGAATTTAACTT	2032	OPAI H31 3UTR(+2158+2174)	TTTGTCCACTCCACTCT
2015	OPAI H31 3UTR(+2107+2123)	GGCTAGTTCGAATTTAA	2033	OPAI H31 3UTR(+2161+2177)	AGCTTTTGTCCACTCCAC
2016	OPAI H31 3UTR(+2110+2126)	TGTGGCTAGTTCGAATT	2034	OPAI H31 3UTR(+2164+2180)	CAGAGCTTTGTCTCCACTC
2017	OPAI H31 3UTR(+2113+2129)	TTCTGTGGCTAGTTCGA	2035	OPAI H31 3UTR(+2167+2183)	ATACAGAGCTTTGTCCA
2018	OPAI H31 3UTR(+2116+2132)	TGATTCTGTGGCTAGTT	2036	OPAI H31 3UTR(+2170+2186)	TCCATACAGAGCTTTGT
2019	OPAI H31 3UTR(+2119+2135)	AAATGATTCTGTGGCTA	2037	OPAI H31 3UTR(+2173+2189)	TCTTCCATACAGAGCTT
2020	OPAI H31 3UTR(+2122+2138)	AACAAATGATTCTGTGG	2038	OPAI H31 3UTR(+2176+2192)	CAGTCTTCCATACAGAG
2021	OPAI H31 3UTR(+2125+2141)	AAAAACAAATGATTCTG	2039	OPAI H31 3UTR(+2179+2195)	GTTTCAGTCTTCCATACA
2022	OPAI H31 3UTR(+2128+2144)	CATAAAAAACAAATGATT	2040	OPAI H31 3UTR(+2182+2198)	GTTGTTTCAGTCTTCCAT
2023	OPAI H31 3UTR(+2131+2147)	TGACATAAAAAACAAATG	2041	OPAI H31 3UTR(+2185+2201)	ACAGTTGTTTCAGTCTC
2024	OPAI H31 3UTR(+2134+2150)	TTCTGACATAAAAAACAA	2042	OPAI H31 3UTR(+2188+2204)	TTTACAGTTGTTTCAGTC
2025	OPAI H31 3UTR(+2137+2153)	AAATTCTGACATAAAAA	2043	OPAI H31 3UTR(+2191+2207)	CTATTTCAGTTGTTCA
2026	OPAI H31 3UTR(+2140+2156)	TGCAAAATCTGACATAA	2044	OPAI H31 3UTR(+2194+2210)	CATCTATTTCAGTTGT

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 2】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2045	OPAI H31 3UTR(+2197+2213)	TATCATCTATTACAGT	2063	OPAI H31 3UTR(+2251+2267)	CTGCCTAGGTACACTGA
2046	OPAI H31 3UTR(+2200+2216)	GGATATCATCTATTAC	2064	OPAI H31 3UTR(+2254+2270)	GCACTGCCTAGGTACAC
2047	OPAI H31 3UTR(+2203+2219)	TTTGGATATCATCTATT	2065	OPAI H31 3UTR(+2257+2273)	TGTGCACTGCCTAGGTA
2048	OPAI H31 3UTR(+2206+2222)	AAGTTTGGATATCATCT	2066	OPAI H31 3UTR(+2260+2276)	TGCTGTGCACCTGCCCTAG
2049	OPAI H31 3UTR(+2209+2225)	ATTAAGTTTGGATATCA	2067	OPAI H31 3UTR(+2263+2279)	TCGTGCTGTGCACCTGCC
2050	OPAI H31 3UTR(+2212+2228)	CAAAATTAAGTTTGGATA	2068	OPAI H31 3UTR(+2266+2282)	ATTTCGTGCTGTGCACCT
2051	OPAI H31 3UTR(+2215+2231)	AGCCAAAATTAAGTTTGG	2069	OPAI H31 3UTR(+2269+2285)	CTTATTTCTGTGCTGTGC
2052	OPAI H31 3UTR(+2218+2234)	CCTAGCCAAAATTAAGTT	2070	OPAI H31 3UTR(+2272+2288)	CCACTTATTTCTGTGCTG
2053	OPAI H31 3UTR(+2221+2237)	AGTCTTAGCCAAAATTA	2071	OPAI H31 3UTR(+2275+2291)	GGGCCACTTATTTCTGTG
2054	OPAI H31 3UTR(+2224+2240)	TGAAAGTCTAGCCAAAT	2072	OPAI H31 3UTR(+2278+2294)	CAAGGGCCACTTATTTCT
2055	OPAI H31 3UTR(+2227+2243)	AATTGAAAGTCTAGCCA	2073	OPAI H31 3UTR(+2281+2297)	CTGCAAGGGCCACTTAT
2056	OPAI H31 3UTR(+2230+2246)	TAAAAATTGAAAGTCTAG	2074	OPAI H31 3UTR(+2284+2300)	AAGCTGCAAGGGCCACT
2057	OPAI H31 3UTR(+2233+2249)	TTTTAAAAATTGAAAGTCC	2075	OPAI H31 3UTR(+2287+2303)	GGGAAAGCTGCAAGGGCC
2058	OPAI H31 3UTR(+2236+2252)	GATTTTAAAAATTGAAAG	2076	OPAI H31 3UTR(+2290+2306)	ACGGGGAAGCTGCAAGG
2059	OPAI H31 3UTR(+2239+2255)	ACTGATTTTAAAAATTG	2077	OPAI H31 3UTR(+2293+2309)	TAAACGGGGGAAGCTGCA
2060	OPAI H31 3UTR(+2242+2258)	TACACTGATTTTAAAAA	2078	OPAI H31 3UTR(+2296+2312)	GGTTAAACGGGGGAAGCT
2061	OPAI H31 3UTR(+2245+2261)	AGGTACACTGATTTTAA	2079	OPAI H31 3UTR(+2299+2315)	GTGGGTTAAACGGGGAA
2062	OPAI H31 3UTR(+2248+2264)	CCTAGGTACACTGATTT	2080	OPAI H31 3UTR(+2302+2318)	ACAGTGGGTTAAACGGGG

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 3】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
2081	OPAI H31 3UTR(+2305+2321)	AGCACAGTGGGTTAAAC	2099	OPAI H31 3UTR(+2359+2375)	AAAGGGCAATATCATA
2082	OPAI H31 3UTR(+2308+2324)	TATAGCACAGTGGGTTA	2100	OPAI H31 3UTR(+2362+2378)	ACAAAGAGGGCAATATC
2083	OPAI H31 3UTR(+2311+2327)	AACTATAGCACAGTGGG	2101	OPAI H31 3UTR(+2365+2381)	AATACAAAGAGGGCAAT
2084	OPAI H31 3UTR(+2314+2330)	CGCAACTATAGCACAGT	2102	OPAI H31 3UTR(+2368+2384)	GGGAATACAAAGAGGGC
2085	OPAI H31 3UTR(+2317+2333)	ACCCGCAACTATAGCAC	2103	OPAI H31 3UTR(+2371+2387)	AATGGGAATACAAAGAG
2086	OPAI H31 3UTR(+2320+2336)	TCCACCCGCAACTATAG	2104	OPAI H31 3UTR(+2374+2390)	GAAATGGGAATACAAA
2087	OPAI H31 3UTR(+2323+2339)	TGTTCCACCCGCAACTA	2105	OPAI H31 3UTR(+2377+2393)	GTAGAAAATGGGAATAC
2088	OPAI H31 3UTR(+2326+2342)	GACTGTTCCACCCGCAA	2106	OPAI H31 3UTR(+2380+2396)	ACTGTAGAAAATGGGAA
2089	OPAI H31 3UTR(+2329+2345)	GTTGACTGTTCCACCCG	2107	OPAI H31 3UTR(+2383+2399)	AAAACTGTAGAAAATGG
2090	OPAI H31 3UTR(+2332+2348)	AAGGTTGACTGTTCCAC	2108	OPAI H31 3UTR(+2386+2402)	GAAAAAACTGTAGAAAA
2091	OPAI H31 3UTR(+2335+2351)	AGAAAGGTTGACTGTTC	2109	OPAI H31 3UTR(+2389+2405)	GCGGAAAAAACTGTAGA
2092	OPAI H31 3UTR(+2338+2354)	ACTAGAAAAGTTGACTG	2110	OPAI H31 3UTR(+2392+2408)	TCTGCGGAAAAAACTGT
2093	OPAI H31 3UTR(+2341+2357)	ACTACTAGAAAAGTTGA	2111	OPAI H31 3UTR(+2395+2411)	AAGTCTGCGGAAAAAAAC
2094	OPAI H31 3UTR(+2344+2360)	TAAACTACTAGAAAAGGT	2112	OPAI H31 3UTR(+2398+2414)	AAAGAGTCTGCGGAAAA
2095	OPAI H31 3UTR(+2347+2363)	TCATAAACTACTAGAAA	2113	OPAI H31 3UTR(+2401+2417)	AGAAAAAGAGTCTGCGGA
2096	OPAI H31 3UTR(+2350+2366)	ATATCATAAACTACTAG	2114	OPAI H31 3UTR(+2404+2420)	TGCAGAAAAGAGTCTGC
2097	OPAI H31 3UTR(+2353+2369)	GCAATATCATAAACTAC	2115	OPAI H31 3UTR(+2407+2423)	ATTTGCAGAAAAAGATC
2098	OPAI H31 3UTR(+2356+2372)	AGGGCAATATCATAAAC	2116	OPAI H31 3UTR(+2410+2426)	ATAATTTGCAGAAAAAGAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 4】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2117	OPAI H31 3UTR(+2413+2429)	TGAATAAATTTGCAGAAA	2135	OPAI H31 3UTR(+2467+2483)	ACTCTCTGCCATGTTCC
2118	OPAI H31 3UTR(+2416+2432)	GGCTGAATAAATTTGCAG	2136	OPAI H31 3UTR(+2470+2486)	ACCACTCTCTGCCATGT
2119	OPAI H31 3UTR(+2419+2435)	GGAGGCTGAATAAATTTG	2137	OPAI H31 3UTR(+2473+2489)	AGCACCACTCTCTGCCA
2120	OPAI H31 3UTR(+2422+2438)	TTTGGAGGCTGAATAAT	2138	OPAI H31 3UTR(+2476+2492)	GGAAGCACCACTCTCTG
2121	OPAI H31 3UTR(+2425+2441)	GCATTTGGAGGCTGAAT	2139	OPAI H31 3UTR(+2479+2495)	CTGGGAAGCACCACTCT
2122	OPAI H31 3UTR(+2428+2444)	TTTGCAATTTGGAGGCTG	2140	OPAI H31 3UTR(+2482+2498)	AGGCTGGGAAGCACAC
2123	OPAI H31 3UTR(+2431+2447)	TCATTTGCAATTTGGAGG	2141	OPAI H31 3UTR(+2485+2501)	GTGAGGCTGGGAAGCAC
2124	OPAI H31 3UTR(+2434+2450)	CATTCAATTTGCAATTTGG	2142	OPAI H31 3UTR(+2488+2504)	ATTCTGAGGCTGGGAAG
2125	OPAI H31 3UTR(+2437+2453)	TATCATTCATTTGCAATT	2143	OPAI H31 3UTR(+2491+2507)	CACATTTGAGGCTGGG
2126	OPAI H31 3UTR(+2440+2456)	TTATATCATTCATTTGC	2144	OPAI H31 3UTR(+2494+2510)	TCCACATTTGTGAGGCT
2127	OPAI H31 3UTR(+2443+2459)	TTTTATATCATTCATT	2145	OPAI H31 3UTR(+2497+2513)	AATTCACACATTTGTGAG
2128	OPAI H31 3UTR(+2446+2462)	TTATTTTATATCATTC	2146	OPAI H31 3UTR(+2500+2516)	TCAAAATTCACACATTTGT
2129	OPAI H31 3UTR(+2449+2465)	TACTTATTTTATATCA	2147	OPAI H31 3UTR(+2503+2519)	ATGTCAAAATTCACACAT
2130	OPAI H31 3UTR(+2452+2468)	CCCTACTTATTTTATA	2148	OPAI H31 3UTR(+2506+2522)	CCTATGTCAAAATTCCCA
2131	OPAI H31 3UTR(+2455+2471)	GTTCCTACTTATTTT	2149	OPAI H31 3UTR(+2509+2525)	CATCCTATGTCAAAATTC
2132	OPAI H31 3UTR(+2458+2474)	CATGTTCCCTACTTATT	2150	OPAI H31 3UTR(+2512+2528)	TCTCATCCTATGTCAAA
2133	OPAI H31 3UTR(+2461+2477)	TGCCATGTTCCCTACTT	2151	OPAI H31 3UTR(+2515+2531)	GACTCTCATCCTATGTCT
2134	OPAI H31 3UTR(+2464+2480)	CTCTGCCATGTTCCCTA	2152	OPAI H31 3UTR(+2518+2534)	TCTGACTCTCATCCTAT

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 5】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2153	OPAI H31 3UTR(+2521+2537)	TACTCTGACTCTCATCC	2171	OPAI H31 3UTR(+2575+2591)	TCTAGAAATAAATAATA
2154	OPAI H31 3UTR(+2524+2540)	CTATACTCTGACTCTCA	2172	OPAI H31 3UTR(+2578+2594)	ACATCTAGAAATAAATA
2155	OPAI H31 3UTR(+2527+2543)	AACCTATACTCTGACTC	2173	OPAI H31 3UTR(+2581+2597)	CATACATCTAGAAATAA
2156	OPAI H31 3UTR(+2530+2546)	TTAAACCTATACTCTGA	2174	OPAI H31 3UTR(+2584+2600)	ATACATACATCTAGAAT
2157	OPAI H31 3UTR(+2533+2549)	CTTTAAACCTATACTC	2175	OPAI H31 3UTR(+2587+2603)	CAGATACATACATCTAG
2158	OPAI H31 3UTR(+2536+2552)	TATCTTTTAAACCTATA	2176	OPAI H31 3UTR(+2590+2606)	CCTCAGATACATACATC
2159	OPAI H31 3UTR(+2539+2555)	TTTATCTTTTAAACCT	2177	OPAI H31 3UTR(+2593+2609)	TTTCTCAGATACATAC
2160	OPAI H31 3UTR(+2542+2558)	AGATTTTATCTTTTAAA	2178	OPAI H31 3UTR(+2596+2612)	TTCTTTCTCAGATACA
2161	OPAI H31 3UTR(+2545+2561)	TAAAGATTTTATCTTTT	2179	OPAI H31 3UTR(+2599+2615)	GATTTCTTTCTCTCAGAT
2162	OPAI H31 3UTR(+2548+2564)	AACTAAAGATTTTATCT	2180	OPAI H31 3UTR(+2602+2618)	CCAGATTTCTTTCTCTCA
2163	OPAI H31 3UTR(+2551+2567)	ATTAACCTAAAGATTTTA	2181	OPAI H31 3UTR(+2605+2621)	ATACCAGATTTCTTTTCC
2164	OPAI H31 3UTR(+2554+2570)	ATTATTAACTAAAGATT	2182	OPAI H31 3UTR(+2608+2624)	AAAAATACCAGATTTCTT
2165	OPAI H31 3UTR(+2557+2573)	AAAAATTATTAACTAAAG	2183	OPAI H31 3UTR(+2611+2627)	GCAAAAATAC'CAGATTT
2166	OPAI H31 3UTR(+2560+2576)	TACAAAATTATTAACTA	2184	OPAI H31 3UTR(+2614+2630)	AAAGCAAAAATACCAGA
2167	OPAI H31 3UTR(+2563+2579)	AAATACAAAATTATTAA	2185	OPAI H31 3UTR(+2617+2633)	TGGAAAGCAAAAATACC
2168	OPAI H31 3UTR(+2566+2582)	AAATAAATACAAAATTAT	2186	OPAI H31 3UTR(+2620+2636)	TATTGAAAAGCAAAAAT
2169	OPAI H31 3UTR(+2569+2585)	ATAAATAAATACAAAAT	2187	OPAI H31 3UTR(+2623+2639)	CTTTATTGAAAAGCAAA
2170	OPAI H31 3UTR(+2572+2588)	AGAATAAATAAATACAA	2188	OPAI H31 3UTR(+2626+2642)	CCCTTTATTGGAAAGC

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 6】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2189	OPAI H31 3UTR(+2629+2645)	GATCC'CCCTTTATTGGAA	2207	OPAI H31 3UTR(+2683+2699)	GCTAGAGCTATAACATA
2190	OPAI H31 3UTR(+2632+2648)	TTTGATCC'CCCTTTATTG	2208	OPAI H31 3UTR(+2686+2702)	ACTGCTAGAGCTATAAC
2191	OPAI H31 3UTR(+2635+2651)	TACTTTGATCC'CCCTTTA	2209	OPAI H31 3UTR(+2689+2705)	CATAC'GCTAGAGCTAT
2192	OPAI H31 3UTR(+2638+2654)	CATTACTTTGATCC'CT	2210	OPAI H31 3UTR(+2692+2708)	TTCCATAC'GCTAGAGC
2193	OPAI H31 3UTR(+2641+2657)	AACCA'CTTACTTTGATCC	2211	OPAI H31 3UTR(+2695+2711)	CA'TTTCCATAC'GCTAG
2194	OPAI H31 3UTR(+2644+2660)	AAAAA'CCATTACTTTGA	2212	OPAI H31 3UTR(+2698+2714)	GCACATTT'CCATAC'GTC
2195	OPAI H31 3UTR(+2647+2663)	GAGAAAA'ACCATTACTT	2213	OPAI H31 3UTR(+2701+2717)	AAAGCACATTT'CCATAC
2196	OPAI H31 3UTR(+2650+2666)	TGAGAGAAA'AA'CCATTA	2214	OPAI H31 3UTR(+2704+2720)	TTTAAAGCACATTT'CCA
2197	OPAI H31 3UTR(+2653+2669)	AACTGAGAGAAA'AA'CCA	2215	OPAI H31 3UTR(+2707+2723)	TATTTTAAAGCACATTT
2198	OPAI H31 3UTR(+2656+2672)	GAGAA'CTGAGAGAAAAA	2216	OPAI H31 3UTR(+2710+2726)	GCATATTTTAAAGCAC
2199	OPAI H31 3UTR(+2659+2675)	TTAGAGAA'CTGAGAGAA	2217	OPAI H31 3UTR(+2713+2729)	TAAGCATATTTTAAAGC
2200	OPAI H31 3UTR(+2662+2678)	AGCTTAGAGAA'CTGAGA	2218	OPAI H31 3UTR(+2716+2732)	AGGTAAGCATATTTTAA
2201	OPAI H31 3UTR(+2665+2681)	ACCAGCTTAGAGAA'CTG	2219	OPAI H31 3UTR(+2719+2735)	AAAAAGTAAGCATATTT
2202	OPAI H31 3UTR(+2668+2684)	TAGACCAGCTTAGAGAA	2220	OPAI H31 3UTR(+2722+2738)	TTCAAAAAGGTAAGCAT
2203	OPAI H31 3UTR(+2671+2687)	ACATAGACCAGCTTAGA	2221	OPAI H31 3UTR(+2725+2741)	TCATTCAAAAAGGTAAGC
2204	OPAI H31 3UTR(+2674+2690)	ATAACATAGACCAGCTT	2222	OPAI H31 3UTR(+2728+2744)	TGATCATTCAAAAAGGTA
2205	OPAI H31 3UTR(+2677+2693)	GCTATAACATAGACCAG	2223	OPAI H31 3UTR(+2731+2747)	CCATGATCATTCAAAAAG
2206	OPAI H31 3UTR(+2680+2696)	AGAGCTATAAACATAGAC	2224	OPAI H31 3UTR(+2734+2750)	TAGCCATGATCATTCAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 7】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2225	OPAI H31 3UTR(+2737+2753)	ATATAGCCATGATCAIT	2243	OPAI H31 3UTR(+2791+2807)	GTTCAATTCACAGTGCAC
2226	OPAI H31 3UTR(+2740+2756)	AACATATAGCCATGATC	2244	OPAI H31 3UTR(+2794+2810)	AAAGTTCATTCACAGTG
2227	OPAI H31 3UTR(+2743+2759)	AACAACATATAGCCATG	2245	OPAI H31 3UTR(+2797+2813)	TACAAAGTTTCATTCACA
2228	OPAI H31 3UTR(+2746+2762)	CTCAACAACATATAGCC	2246	OPAI H31 3UTR(+2800+2816)	TAATACAAAGTTCATTC
2229	OPAI H31 3UTR(+2749+2765)	TATCTCAACAACATATA	2247	OPAI H31 3UTR(+2803+2819)	AAATAATACAAAGTTCA
2230	OPAI H31 3UTR(+2752+2768)	AAATATCTCAACAACAT	2248	OPAI H31 3UTR(+2806+2822)	AAAAAATAATACAAAGT
2231	OPAI H31 3UTR(+2755+2771)	TTCAAAATATCTCAACAA	2249	OPAI H31 3UTR(+2809+2825)	TTAAAAAAATAATACAA
2232	OPAI H31 3UTR(+2758+2774)	AGTTTCAAATATCTCAA	2250	OPAI H31 3UTR(+2812+2828)	GTTTAAAAAAATAATA
2233	OPAI H31 3UTR(+2761+2777)	GTAAGTTTCAAATATCT	2251	OPAI H31 3UTR(+2815+2831)	AAGGTTTTAAAAAAATA
2234	OPAI H31 3UTR(+2764+2780)	AAGGTAAAGTTTCAAAATA	2252	OPAI H31 3UTR(+2818+2834)	GTGAAGGTTTAAAAAAA
2235	OPAI H31 3UTR(+2767+2783)	AACAAGGTAAGTTTCAA	2253	OPAI H31 3UTR(+2821+2837)	AATGTGAAGGTTTITAAA
2236	OPAI H31 3UTR(+2770+2786)	GAAAACAAGGTAAGTTT	2254	OPAI H31 3UTR(+2824+2840)	CGTAATGTGAAGGTTTT
2237	OPAI H31 3UTR(+2773+2789)	AGTGAAAAACAAGGTAAG	2255	OPAI H31 3UTR(+2827+2843)	ACACGTAA TGTGAAGGT
2238	OPAI H31 3UTR(+2776+2792)	ACAAGTGAAAAACAAGGT	2256	OPAI H31 3UTR(+2830+2846)	TCTACACGTAA TGTGAA
2239	OPAI H31 3UTR(+2779+2795)	TGCACAAAGTGAAAACAA	2257	OPAI H31 3UTR(+2833+2849)	ATACTACACGTAA TGT
2240	OPAI H31 3UTR(+2782+2798)	CAGTGCACAAAGTGAAAA	2258	OPAI H31 3UTR(+2836+2852)	ATAATATCTACACGTAA
2241	OPAI H31 3UTR(+2785+2801)	TCACAGTGCACAAGTGA	2259	OPAI H31 3UTR(+2839+2855)	GCAATAATATCTACACG
2242	OPAI H31 3UTR(+2788+2804)	CATTCACAGTGCAACAAG	2260	OPAI H31 3UTR(+2842+2858)	GTTGCAATAATATCTAC

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 8】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2261	OPAI H31 3UTR(+2845+2861)	TAAAGTTGCAATAATATC	2279	OPAI H31 3UTR(+2899+2915)	ATTTTTAATTACTCAT
2262	OPAI H31 3UTR(+2848+2864)	ATATAAGTTGCAATAAT	2280	OPAI H31 3UTR(+2902+2918)	AATATTTTTTAATTACT
2263	OPAI H31 3UTR(+2851+2867)	AAAATATAAGTTGCAAT	2281	OPAI H31 3UTR(+2905+2921)	TAAATATTTTTTAATT
2264	OPAI H31 3UTR(+2854+2870)	GGCAAAATATAAGTTGC	2282	OPAI H31 3UTR(+2908+2924)	GATTAATAATTTTTTA
2265	OPAI H31 3UTR(+2857+2873)	TCAGGCAAAATATAAGT	2283	OPAI H31 3UTR(+2911+2927)	TGTGATTTAAATAATTT
2266	OPAI H31 3UTR(+2860+2876)	AGCTCAGGCAAAATATA	2284	OPAI H31 3UTR(+2914+2930)	TAATGTGATTTAAATAT
2267	OPAI H31 3UTR(+2863+2879)	TCAAGCTCAGGCAAAAT	2285	OPAI H31 3UTR(+2917+2933)	TTATAATGTGATTTAAA
2268	OPAI H31 3UTR(+2866+2882)	TGATCAAGCTCAGGCAA	2286	OPAI H31 3UTR(+2920+2936)	GAATTATAATGTGATTT
2269	OPAI H31 3UTR(+2869+2885)	CTTTGATCAAGCTCAGG	2287	OPAI H31 3UTR(+2923+2939)	ATAGAAATTATAATGTGA
2270	OPAI H31 3UTR(+2872+2888)	GACCTTTGATCAAGCTC	2288	OPAI H31 3UTR(+2926+2942)	ATAATAGAAATTATAATG
2271	OPAI H31 3UTR(+2875+2891)	AATGACCTTTGATCAAG	2289	OPAI H31 3UTR(+2929+2945)	CCAATAATAGAAATTATA
2272	OPAI H31 3UTR(+2878+2894)	ACAAATGACCTTTGATC	2290	OPAI H31 3UTR(+2932+2948)	TCTCCAATAATAGAAATT
2273	OPAI H31 3UTR(+2881+2897)	TACACAAATGACCTTTG	2291	OPAI H31 3UTR(+2935+2951)	TGCTCTCCAATAATAGAA
2274	OPAI H31 3UTR(+2884+2900)	ATCTACACAAATGACCT	2292	OPAI H31 3UTR(+2938+2954)	AGATGCTCTCCAATAAT
2275	OPAI H31 3UTR(+2887+2903)	CTCATCTACACAAATGA	2293	OPAI H31 3UTR(+2941+2957)	AAAAGATGCTCTCCAAT
2276	OPAI H31 3UTR(+2890+2906)	TTACTCATCTACACAAA	2294	OPAI H31 3UTR(+2944+2960)	TTTAAAGATGCTCTCTCC
2277	OPAI H31 3UTR(+2893+2909)	TAATTACTCATCTACAC	2295	OPAI H31 3UTR(+2947+2963)	AAATTTAAAAAGATGCTC
2278	OPAI H31 3UTR(+2896+2912)	TTTTAATTACTCATCTA	2296	OPAI H31 3UTR(+2950+2966)	AAAAAATTTAAAAAGATG

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 9】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
2297	OPAI H31 3UTR(+2933+2969)	AGAAAAAATTAAAAAG	2315	OPAI H31 3UTR(+3007+3023)	ATGGGGTCAAAATAATGA
2298	OPAI H31 3UTR(+2956+2972)	AACAGAAAAAATTAA	2316	OPAI H31 3UTR(+3010+3026)	ACTATGGGGTCAAAATAA
2299	OPAI H31 3UTR(+2950+2975)	TAAACACAGAAAAAATT	2317	OPAI H31 3UTR(+3013+3029)	TATACTATGGGGTCAAAA
2300	OPAI H31 3UTR(+2962+2978)	CGTTAAACACAGAAAAAA	2318	OPAI H31 3UTR(+3016+3032)	GGTTATACTATGGGGTC
2301	OPAI H31 3UTR(+2965+2981)	CCTCGTTAAACACAGAAA	2319	OPAI H31 3UTR(+3019+3035)	TCTGGTTATACTATGGG
2302	OPAI H31 3UTR(+2968+2984)	TTCCCTCGTTAAACAG	2320	OPAI H31 3UTR(+3022+3038)	GAATCTGGTTATACTAT
2303	OPAI H31 3UTR(+2971+2987)	TCTTCCCTCGTTAAAA	2321	OPAI H31 3UTR(+3025+3041)	CATGAATCTGGTTATAC
2304	OPAI H31 3UTR(+2974+2990)	TTCTCTTTCCCTCGTTA	2322	OPAI H31 3UTR(+3028+3044)	GACCATGAATCTGGTTA
2305	OPAI H31 3UTR(+2977+2993)	GGTTTCTCTTTCCCTCG	2323	OPAI H31 3UTR(+3031+3047)	TTAGACCATGAATCTGG
2306	OPAI H31 3UTR(+2980+2996)	ACAGGTTTCTCTTTCCC	2324	OPAI H31 3UTR(+3034+3050)	TTGTTAGACCATGAATC
2307	OPAI H31 3UTR(+2983+2999)	TATACAGGTTTCTCTTT	2325	OPAI H31 3UTR(+3037+3053)	AGCTTGTAGACCATGA
2308	OPAI H31 3UTR(+2986+3002)	AGGTATACAGGTTTCTC	2326	OPAI H31 3UTR(+3040+3056)	GAGAGCTTGTAGACCA
2309	OPAI H31 3UTR(+2989+3005)	CCTAGGTATACAGGTTT	2327	OPAI H31 3UTR(+3043+3059)	ACTGAGAGCTTGTAGAG
2310	OPAI H31 3UTR(+2992+3008)	GACCCTAGGTATACAGG	2328	OPAI H31 3UTR(+3046+3062)	CACACTGAGAGCTTGT
2311	OPAI H31 3UTR(+2995+3011)	AATGACCCCTAGGTATAC	2329	OPAI H31 3UTR(+3049+3065)	AGCCACACTGAGAGCTT
2312	OPAI H31 3UTR(+2998+3014)	AATAATGACCCCTAGGTA	2330	OPAI H31 3UTR(+3052+3068)	AAAAGCCACACTGAGAG
2313	OPAI H31 3UTR(+3001+3017)	TCAAATAATGACCCCTAG	2331	OPAI H31 3UTR(+3055+3071)	GAGAAAAAGCCACACTGA
2314	OPAI H31 3UTR(+3004+3020)	GGGTCAAAATAATGACCC	2332	OPAI H31 3UTR(+3058+3074)	TCAGAGAAAAAGCCACAC

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 0】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2333	OPAI H31 3UTR(+3061+3077)	CATTGAGAGAAAAGCCA	2351	OPAI H31 3UTR(+3115+3131)	GCACCGTTTGACCATGG
2334	OPAI H31 3UTR(+3064+3080)	AAGCATTGAGAAAAAG	2352	OPAI H31 3UTR(+3118+3134)	AAAGCACCGGTTGACCA
2335	OPAI H31 3UTR(+3067+3083)	TTCAAGCATTGAGAGAA	2353	OPAI H31 3UTR(+3121+3137)	AAAAAAGCACCGGTTGA
2336	OPAI H31 3UTR(+3070+3086)	AAATTCAAGCATTCAGA	2354	OPAI H31 3UTR(+3124+3140)	TGAAAAAAGCACCGGT
2337	OPAI H31 3UTR(+3073+3089)	GTGAAATTCAAGCATTC	2355	OPAI H31 3UTR(+3127+3143)	ATGTGAAAAAAGCACCC
2338	OPAI H31 3UTR(+3076+3092)	CATGTGAAATTCAAAGCA	2356	OPAI H31 3UTR(+3130+3146)	ACGATGTGAAAAAAGC
2339	OPAI H31 3UTR(+3079+3095)	AGGCATGTGAAATTCAA	2357	OPAI H31 3UTR(+3133+3149)	ACCACGATGTGAAAAAA
2340	OPAI H31 3UTR(+3082+3098)	GCAAGGCATGTGAAATT	2358	OPAI H31 3UTR(+3136+3152)	AGTACCACGATGTGAAA
2341	OPAI H31 3UTR(+3085+3101)	AATGCAAGGCATGTGAA	2359	OPAI H31 3UTR(+3139+3155)	ACAAAGTACCACGATGTG
2342	OPAI H31 3UTR(+3088+3104)	TGAAATGCAAGGCATGT	2360	OPAI H31 3UTR(+3142+3158)	TTGACAAAGTACCACGAT
2343	OPAI H31 3UTR(+3091+3107)	CTGTGAAATGCAAGGCA	2361	OPAI H31 3UTR(+3145+3161)	GTTTGTGACAAAGTACCAC
2344	OPAI H31 3UTR(+3094+3110)	CAACTGTGAAATGCAAG	2362	OPAI H31 3UTR(+3148+3164)	AATGTTTTTGACAAAGTAC
2345	OPAI H31 3UTR(+3097+3113)	GTACAACTGTGAAATGC	2363	OPAI H31 3UTR(+3151+3167)	CAAAATGTTTTTGACAAAG
2346	OPAI H31 3UTR(+3100+3116)	GGAGTACAACTGTGAAA	2364	OPAI H31 3UTR(+3154+3170)	TAACAAAAATGTTTTTGAC
2347	OPAI H31 3UTR(+3103+3119)	CATGGAGTACAACTGTG	2365	OPAI H31 3UTR(+3157+3173)	AAATAACAAAAATGTTTT
2348	OPAI H31 3UTR(+3106+3122)	GACCATGGAGTACAACT	2366	OPAI H31 3UTR(+3160+3176)	GGAAAAATAACAAAAATGT
2349	OPAI H31 3UTR(+3109+3125)	GTTGACCATGGAGTACA	2367	OPAI H31 3UTR(+3163+3179)	CAAGGAAAAATAACAAAA
2350	OPAI H31 3UTR(+3112+3128)	CCGGTTGACCATGGAGT	2368	OPAI H31 3UTR(+3166+3182)	TACCAAGGAAAAATAACA

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 1】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2369	OPAI H31 3UTR(+3169+3185)	TTTTACCAGGAAAAATA	2388	OPAI H31 3UTR(-15-31)	ATTAATGAAAAATGACAG
2370	OPAI H31 3UTR(+3172+3188)	ATATTTTACCAGGAAA	2389	OPAI H31 3UTR(-18-34)	AGCATTAATGAAAAATGA
2371	OPAI H31 3UTR(+3175+3191)	TATATATTTTACCAAGG	2390	OPAI H31 3UTR(-21-37)	GGCAGCATTAATGAAAA
2372	OPAI H31 3UTR(+3178+3194)	TTTATATATATTTTACCA	2391	OPAI H31 3UTR(-24-40)	GTTGGCAGCATTAATGA
2373	OPAI H31 3UTR(+3181+3197)	CTTTTATATATATTTTA	2392	OPAI H31 3UTR(-27-43)	CATGTTGGCAGCATTA
2374	OPAI H31 3UTR(+3184+3200)	AACCTTTTATATATAT	2393	OPAI H31 3UTR(-30-46)	GAAACATGTTGGCAGCAT
2375	OPAI H31 3UTR(+3187+3203)	GAAAAACCTTTTATATAT	2394	OPAI H31 3UTR(-33-49)	TATGAACATGTTGGCAG
2376	OPAI H31 3UTR(+3190+3206)	TTAGAAAAACCTTTTATA	2395	OPAI H31 3UTR(-36-52)	TCAATATGAACAATGTTGG
2377	OPAI H31 3UTR(+3193+3209)	AAATTAGAAAAACCTTTT	2396	OPAI H31 3UTR(-39-55)	GCCTCATATGAACATGT
2378	OPAI H31 3UTR(+3196+3212)	GTGAAATTAGAAAAACCT	2397	OPAI H31 3UTR(-42-58)	TAAAGCCTCATATGAACA
2379	OPAI H31 3UTR(+3199+3215)	AAAGTGAAATTAGAAAA	2398	OPAI H31 3UTR(-45-61)	TAGTAAGCCTCATATGA
2380	OPAI H31 3UTR(+3202+3218)	AGCAAAAGTGAAATTAGA	2399	OPAI H31 3UTR(-48-64)	TC'TTAGTAAGCCCTCATA
2381	OPAI H31 3UTR(+3205+3221)	GGCAGCAAAAGTGAAATT	2400	OPAI H31 3UTR(-51-67)	ACTTCTTAGTAAGCCTC
2382	OPAI H31 3UTR(+3208+3224)	CTTGGCAGCAAAAGTGAA	2401	OPAI H31 3UTR(-54-70)	ATAACTTCTTAGTAAGC
2383	OPAI H31 3UTR(+3211-16)	AGCCTTGGCAGCAAAAGT	2402	OPAI H31 3UTR(-57-73)	GTTATAAACTTCTTAGTA
2384	OPAI H31 3UTR(-3-19)	GACAGCCTTGGCAGCAA	2403	OPAI H31 3UTR(-60-76)	TTAGTTATAAACTTCTTA
2385	OPAI H31 3UTR(-6-22)	AATGACAGCCTTGGCAG	2404	OPAI H31 3UTR(-63-79)	AGCTTAGTTATAAACTTC
2386	OPAI H31 3UTR(-9-25)	GAAAAATGACAGCCTTGG	2405	OPAI H31 3UTR(-66-82)	TAAAGCTTAGTTATAAAC
2387	OPAI H31 3UTR(-12-28)	AATGAAAAATGACAGCCT	2406	OPAI H31 3UTR(-69-85)	TTCTAAAGCTTAGTTAT

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 2】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'→3'
2407	OPAI H31 3UTR(-72-88)	CAGTTCCTAAAGCTTAGT	2425	OPAI H31 3UTR(-126-142)	AAAGTGAGTAACAGGAG
2408	OPAI H31 3UTR(-75-91)	TTCCAGTTCCTAAAGCTT	2426	OPAI H31 3UTR(-129-145)	AACAAAGTGAGTAACAG
2409	OPAI H31 3UTR(-78-94)	CTCTCCAGTTCCTAAAG	2427	OPAI H31 3UTR(-152-148)	AATAACAAAGTGAGTAA
2410	OPAI H31 3UTR(-81-97)	AGTCTCTCCAGTTCCTA	2428	OPAI H31 3UTR(-155-151)	AGGAATAACAAAGTGAG
2411	OPAI H31 3UTR(-84-100)	TAAAGTCTCTCCAGTT	2429	OPAI H31 3UTR(-158-154)	TGGAGGAATAACAAAGT
2412	OPAI H31 3UTR(-87-103)	AATTAAAGTCTCTTCCA	2430	OPAI H31 3UTR(-141-157)	TTCTGGAGGAATAACAA
2413	OPAI H31 3UTR(-90-106)	TGAAATTAAAGTCTCTT	2431	OPAI H31 3UTR(-144-160)	AAGTTCTGGAGGAATAA
2414	OPAI H31 3UTR(-93-109)	AGATGAAATTAAAGTCT	2432	OPAI H31 3UTR(-147-163)	GCAAAAGTTCGGAGGAA
2415	OPAI H31 3UTR(-96-112)	GGTAGATGAAATTAAAG	2433	OPAI H31 3UTR(-150-166)	TGAGCAAAAGTTCGGAG
2416	OPAI H31 3UTR(-99-115)	GATGGTAGATGAAATTA	2434	OPAI H31 3UTR(-153-169)	TTATGAGCAAAAGTTCG
2417	OPAI H31 3UTR(-102-118)	TCAGATGGTAGATGAAA	2435	OPAI H31 3UTR(-156-172)	CATTATGAGCAAAAGTT
2418	OPAI H31 3UTR(-105-121)	TAATCAGATGGTAGATG	2436	OPAI H31 3UTR(-159-175)	TATCATTTATGAGCAAA
2419	OPAI H31 3UTR(-108-124)	TTATAATCAGATGGTAG	2437	OPAI H31 3UTR(-162-178)	AGGTATCATTATGAGC
2420	OPAI H31 3UTR(-111-127)	AGTTTATAATCAGATGG	2438	OPAI H31 3UTR(-165-181)	AGTAGGTATCATTATG
2421	OPAI H31 3UTR(-114-130)	AGGAGTTTATAATCAGA	2439	OPAI H31 3UTR(-168-184)	ATTAGTAGGTATCATTT
2422	OPAI H31 3UTR(-117-133)	AACAGGAGTTTATAATC	2440	OPAI H31 3UTR(-171-187)	ACAATTAGTAGGTATCA
2423	OPAI H31 3UTR(-120-136)	AGTAACAGGAGTTTATA	2441	OPAI H31 3UTR(-174-190)	TCGACAAATTAGTAGGTA
2424	OPAI H31 3UTR(-123-139)	GTGAGTAACAGGAGTTT	2442	OPAI H31 3UTR(-177-193)	TGATCGACAAATTAGTAG

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 3】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2443	OPAI H31 3UTR(-180-196)	CAATGATCGACAATTAG	2461	OPAI H31 3UTR(-234-250)	ATCTTCTGAAGGAATTA
2444	OPAI H31 3UTR(-183-199)	ATCCAATGATCGACAAT	2462	OPAI H31 3UTR(-237-253)	TGCATCTTCTGAAGGAA
2445	OPAI H31 3UTR(-186-202)	CATATCCAATGATCGAC	2463	OPAI H31 3UTR(-240-256)	CTCTGCATCTTCTGAAG
2446	OPAI H31 3UTR(-189-205)	TGACATATCCAATGATC	2464	OPAI H31 3UTR(-243-259)	TGCCCTCTGCATCTTCTG
2447	OPAI H31 3UTR(-192-208)	ACTTGACATATCCAATG	2465	OPAI H31 3UTR(-246-262)	TCTTGCCCTCTGCACTTT
2448	OPAI H31 3UTR(-195-211)	CTAACTTGACATATCCA	2466	OPAI H31 3UTR(-249-265)	TGTTCTTGCCCTCTGCAT
2449	OPAI H31 3UTR(-198-214)	TACCTAACTTGACATAT	2467	OPAI H31 3UTR(-252-268)	ACATGTTCTTGCCCTCTG
2450	OPAI H31 3UTR(-201-217)	CGCTACCTAACTTGACA	2468	OPAI H31 3UTR(-255-271)	GAAACATGTTCTTGCCCT
2451	OPAI H31 3UTR(-204-220)	ATACGCTACCTAACTTG	2469	OPAI H31 3UTR(-258-274)	ATTGAAAACATGTTCTTG
2452	OPAI H31 3UTR(-207-223)	CCTATACGCTACCTAAC	2470	OPAI H31 3UTR(-261-277)	ACGATTGAAAACATGTTTC
2453	OPAI H31 3UTR(-210-226)	ACACCTATACGCTACCT	2471	OPAI H31 3UTR(-264-280)	AACACGATTGAAAACATG
2454	OPAI H31 3UTR(-213-229)	GGCACACCTATACGCTA	2472	OPAI H31 3UTR(-267-283)	GCTAAACACGATTGAAAC
2455	OPAI H31 3UTR(-216-232)	GAAGGCACACCTATACG	2473	OPAI H31 3UTR(-270-286)	AATGCTAACACGATTGA
2456	OPAI H31 3UTR(-219-235)	TAAGAAAGGCACACCTAT	2474	OPAI H31 3UTR(-273-289)	ACCAATGCTAACACCGAT
2457	OPAI H31 3UTR(-222-238)	AATTAAGAAAGGCACACC	2475	OPAI H31 3UTR(-276-292)	AAAACCAATGCTAACAC
2458	OPAI H31 3UTR(-225-241)	AGGAATTAAAGAAAGGCAC	2476	OPAI H31 3UTR(-279-295)	AAGAAAAACCAATGCTAA
2459	OPAI H31 3UTR(-228-244)	TGAAGGAATTAAAGAAAGG	2477	OPAI H31 3UTR(-282-298)	ATAAAGAAAAACCAATGC
2460	OPAI H31 3UTR(-231-247)	TTCTGAAGGAATTAAAGA	2478	OPAI H31 3UTR(-285-301)	CTGATAAAGAAAAACCAA

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 4】

配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'	配列 ID	ASO同等物	配列 5'>3'
2479	OPA1 H31 3UTR(-288-304)	GCACTGATAAAAGAAAAC	2484	OPA1 H31 3UTR(-303-319)	ACACTGAGTCTGTTAGC
2480	OPA1 H31 3UTR(-291-307)	TTAGCACTGATAAAAGAA	2485	OPA1 H31 3UTR(-306-322)	CTCACACTGAGTCTGTT
2481	OPA1 H31 3UTR(-294-310)	CTGTTAGCACTGATAAA	2486	OPA1 H31 3UTR(-309-325)	GGCCTCACACTGAGTCT
2482	OPA1 H31 3UTR(-297-313)	ACTCTGTAGCACTGAT	2487	OPA1 H31 3UTR(-312-328)	TGGGGCCTCACACTGAG
2483	OPA1 H31 3UTR(-300-316)	CTGAGTCTGTTAGCACT	2488	OPA1 H31 3UTR(-315-331)	GTATGGGGCCTCACACT

配列 ID 2489 : OPA1 転写産物 cDNA 配列 (NM_130837)

A G G C T C T T G C G G A A G T C C A T G C G C C A T T G G G A G G G C C T C G
G C C G C G G C T C T G T G C C C T T G C T G C T G A G G G C C A C T T C C T G
G G T C A T T C C T G G A C C G G G A G C C G G G C T G G G G C T C A C A C G G
G G G C T C C C G C G T G G C C G T C T C G G C G C C T G C G T G A C C T C C C
C G C C G G C G G G A T G T G G C G A C T A C G T C G G G C C G C T G T G G C C
T G T G A G G T C T G C C A G T C T T T A G T G A A A C A C A G C T C T G G A A
T A A A A G G A A G T T T A C C A C T A C A A A A A C T A C A T C T G G T T T C
A C G A A G C A T T T A T C A T T C A C A T C A T C C T A C C T T A A A G C T T
C A A C G A C C C C A A T T A A G G A C A T C C T T T C A G C A G T T C T C T T

CTCTGACAAACCTTTCCTTTTACGTAAACTGAAATTCTCTCC
AATTAAATATGGCTACCGAGCCTCGCAGGAATTTTGGCCA
GCAAGATTAGCTACGAGACTCTTAAAACTTCGCTATCTCA
TACTAGGATCGGCTGTTGGGGGGTGGCTACACAGCCAAAAA
GACTTTTGTATCAGTGGAAAGATATGATACCGGACCTTAGT
GAATATAAATGGATTGTGCTGACATTGTGTGGGAAATTG
ATGAGTATATCGATTTTGTAGAAAAATTAGAAAGGCCCTTCC
TAGTTTCAGAAAGACCTTGTAAAGTTAGCACCCAGACTTTTGAC
AAGATTGTTGAAAGCCCTTAGCTTATTGAAGGACTTTTTTA
CCTCAGGTCACAAATTTGGTTAGTGAAGTCAATAGGAGCTTC
TGACCTACTTCTCTTGTTAGGTTCTCCGGGAAGAAACGGCG
TTTAGAGGCAACAGATCGTGGATCTGAAAGTGAACAAGCAT
TTAGAAAGGGTCTGCTTGGTGAGCTCATTTCTCTTACAACA
ACAAATTTCAAGAGCATGAAGAGGGAAGCGCGCAGAGCCGCT
GGCCAATATAGCACGAGCTATGCCCAACAGAAAGCGCAAGG
TGTCAGACAAAGAGAAATTTGACCAACTTCAGGAAGAACT
TCTGCACACTCAGTTGAAGTATCAGAGAAATCTTGGAAACGA
TTAGAAAAGGAGAAACAAGAATTGAGAAAATTAGTATTGC
AGAAAGATGACAAAGGCATTCATCATAGAAAGCTTAAGAA
ATCTTTGATTGACATGTATTTCTGAAGTTCTTGTATGTTCTC
TCTGATTATGATGCCAGTTATAATACGCAAGATCATCTGC
CACGGGGTTGTTGTGGTTGGAGATCAGAGTGCTGGAAAGAC
TAGTGTTGTTGGAAATGATTGCCCAAGCTCGAATATTCCCA
AGAGGATCTGGGGGAGATGATGACACGTTCTCCAGTTAAGG
TGACTCTGAGTGAAGGTCCTCACCATGTGGCCCTATTTAA
AGATAGTTCTCGGGAGTTTGTATCTTACCAAGAAGAAGAT
CTTGCAAGCATTAAGACATGAAAATAGAACTTCGAATGAGGA
AAAATGTGAAGAAGAGGCTGTACCGTTAGCCCTGAGACCAT
ATCCTTAAATGTAAAAGGCCCTGGACTACAGAGGATGGTG
CTTGTTGACTTACCAGGTGTGATTAAATACTGTGACATCAG
GCATGGCTCCTGACACAAAGGAAACTATTTTTCAGTATCAG
CAAAGCTTACATGCAGAATCCTAATGCCATCATACTGTGT
ATTCAAGATGGATCTGTGGATGCTGAACGCGAGTATTGTTA
CAGACTTGGTCAAGTCAAAATGGACCCCTCATGGAAAGGAGAAC
CATATTCTGTTTTTGACCAAAAGTAGACCTGGGCAGAGAAAAAT
GTAGCCAGTCCAAGCAGGATTTCAGCAGATAAATTGAAGGAA
AGCTCTTCCCAATGAAGAAGCTTTAGGTTATTTTGTCTGTTGT
AACAGGAAAGAAGGGAACAGCTCTGAAAGCATTTGAAGCTATA
AGAGAATATGAAGAAGAGTTTTTTTTCAGAAATTCAAAGCTCC
TAAAGACAAAGCATGCTAAAGGACACCCAAGTGACTACAAG
AAATTTAAGCCTTGCAGTATCAGACTGCTTTTGGAAAAATG
GTACGAGAGTCTGTTGAACAACAGGCTGATAGTTTTCAAAG
CAACACGTTTTTAACCTTGAAACTGAATGGAAAGAAATACTA
TCCTCGCCTGCGGGGAACCTTGACCGGAATGAACCTATTTGAA
AAAGCTAAAAAATGAAAATCCTTGATGAAGTTATCAGTCTGA
GCCAGGTTACACCAAAACATTTGGGAGGAAATCCTTCAACA
ATCTTTGTGGGAAAGAGTATCAACTCATGTGATTGAAAAC
ATCTACCTTCCAGCTGCGCAGACCATGAATTCAGGAACTT
TTAACACACAGTGGATATCAAGCTTAAACAGTGGACTGA
TAAACAACCTTCTTAATAAAGCAGTAGAGGTTGCTTGGGAG

10

20

30

40

50

A C C C T A C A A G A A G A A T T T T C C C G C T T T A T G A C A G A A C C G A
A A G G G A A A G A G C A T G A T G A C A T A T T T G A T A A A C T T A A A G A
G G C T G T T A A G G A A G A A A G T A T T A A A C G A C A C A A G T G G A A T
G A C T T T G C G G A G G A C A G C T T G A G G G T T A T T C A A C A C A A T G
C T T T G G A A G A C C G A T C C A T A T C T G A T A A A C A G C A A T G G G A
T G C A G C T A T T T A T T T T A T G G A A G A G G C T C T G C A G G C T C G T
C T C A A G G A T A C T G A A A A T G C A A T T G A A A A C A T G G T G G G T C
C A G A C T G G A A A A A G A G G T G G T T A T A C T G G A A G A A T C G G A C
C C A A G A A C A G T G T G T T C A C A A T G A A A C C A A G A A T G A A T T G
G A G A A G A T G T T G A A A T G T A A T G A G G A G C A C C C A G C T T A T C
T T G C A A G T G A T G A A A T A A C C A C A G T C C G G A A G A A C C T T G A
A T C C C G A G G A G T A G A A G T A G A T C C A A G C T T G A T T A A G G A T
A C T T G G C A T C A A G T T T A T A G A A G A C A T T T T T T A A A A A C A G
C T C T A A A C C A T T G T A A C C T T T G T C G A A G A G G T T T T T A T T A
C T A C C A A A G G C A T T T T T G T A G A T T C T G A G T T G G A A T G C A A T
G A T G T G G T C T T G T T T T G G C G T A T A C A G C G C A T G C T T G C T A
T C A C C G C A A A T A C T T T A A G G C A A C A A C T T A C A A A T A C T G A
A G T T A G G C G A T T A G A G A A A A A T G T T A A A G A G G T A T T G G A A
G A T T T T G C T G A A G A T G G T G A G A A G A A G A T T A A A T T G C T T A
C T G G T A A A C G C G T T C A A C T G G C G G A A G A C C T C A A G A A A G T
T A G A G A A A T T C A A G A A A A A C T T G A T G C T T T C A T T G A A G C T
C T T C A T C A G G A G A A A T A A A T T A A A A T C G T A C T C A T A A T C A
G C T C T G C A T A C A T C T G A A G A A C A A A A A C A T C A A C G T C T T T
T G T C C A G C C T C T T T T T C T T C T G C T G T T C C A C C T T T C T A A A
C A T A C A A T A A A G T C A T G G G A T A A A A A T A A T C G A T G T A T G T
T A C G G G C G C T T T A A C C A T C A G C T G C C T C T C G A A T G G A A G A
A C A G T G G T A A T G G A T T A A C A T C C T A T T T T G T T G T A C T A A A
G T G A C A A A T C G G A A T A A T A T A A T T G G T A T G G C C A T T A G G T
T C A G T C C T T G A A G A T A A G A A A C T T G T T C T C T G T T T G T T G T
C T T A T T T G T G G T G G C A C T C G T T T A A T G G A T T A A C T G A G G T
T G C T C A A T G T T C A G T T T C T T T T C C A G A A A T A C A A T G C T A G
G T G T T T T G A A A T A A A A C T T A T A T A G C A A T T G T T T A A A G T T
A T C A A T T G T A T A T A A A A T C A C A G T A G C C T G C T A A A T C A T T
G T A T G T G T C T G T A G T A T T C T A T T C C C A G A A A C T A T T T T G A C
C A T G A T A A T T C A G T T T A T A T T C A C C A C A T G A A A G A A A A A T
G G G T A A C A G A A G A A C C C T T A A A A C A G G T T A A T T T T G G A T T G
T A A C G T T C A G T G A A A G A A A T T T C A A C C C T T C A T A G C C A G C
G A A G A A A T T T G C C T T G G A A G C C A A G T C A G T A C C A G C T T A C
C T A T T T T G A T T C A G T T G C T G T T T T C T C A C T C T C T A T A T C C A
T T T G A A A T T G A T T T A T T T T A G A T G T T G T A T A C T T A C G T T A
G G C T T T C T G T T A A T A G T G G T T T T T C T C C T G T T G A C A G A G C
C A C C G G A T T A T G A C A C A G G A T G A G G A A G A T T A A G G A T A A T
C A A T T G A C T A A T T T C A T T T A G A A T A T T A T C A A A C A T T T T C A
A C T A G G T A T C A G A A A A A G G C T T T C T T T C A T A A G A C T A T T T
T A A A T A G A A A T T A T T T C A A C A A T T A A A G T A A T G T T G A C C A
T C C C C C T C T C A G C T G A A T A A A G A A A A A T T T A G T T C A A T T T
A T T G C A A T T T A A T T A C A A T A C T A C C T T C A C A A C A T T T T T C A
T G T G T T T T A A A T A A A T A T T T T T T A A T T G G C T A A A G G A C A T
T C A A G C A A A G A A A T G C T T T C T T T A C T T A A A A T G T C T A T C T
C A T T T G C T G C C T T T T C A C T A A G C C T T T A C T T T G T T A A T A A

10

20

30

40

50

AAGTGTC CATTTGTGTGATGTTT TTTGATTTT TACAGTTT TGCT
AAATCTTATTTTCTTGGAGTTGCTTT TTTGGTAACAGCCCC
ATTGCTACTCCCCATTTTATTGTTT TACATCAATGCATGC
TTCGTTGTGATCCCTCAAGATGTAACACTTGGGTATGCTCG
GTTGAGGATATGAAAAAATACTTCCGAAACCAGGAATTCA
ATGTATGTTTGT TTTTATACTGTTTGTATAAGAAAAGTAGGT
CCAGCCTTAAGCAGCACAGATGCGCTGGGTAGATGCATAGT
CAGGAAC TTTT TTTTATTTCTTTTAGGTC TAGGGACAGGAG
TGAATAGAAAAGGGAGGAGAGCTCTATTATGTTCTATACAC
AGATTAGGAGATGACCTTACTGGGTACACCCCTCTAACCA
GTGCTTACAGGTTAATGCATGTTAATGAATATTTT TG CAG
TTGTAAAGCATAAACAATTACAAC TACACATCTATTTCTAA
AGAATAAAACAGGACCATATTTATTTACTTCTGTCAACTA
TAGAAAAGAAAAGACCTTCAGCTGTATTTCCACAGATTTCTC
CCAAGGAAAAGGCTAATATTAGTCACTACTGTTATCACAT
CCCTTTGTATAAGTTT TAAAAAGAGATGGAGGGAGATCTT
CATTTCTTTGAGGAGATCAGTATTGTAAACGTATGTGAATA
GATGATAACAATTAAATATTACTAAAAGTCCCACATGAGAG
TCCTGACGCCCTCTCCATGCCCCACAGTAATGTGGCTTCT
T

10

20

TCATGGGTTT TTTT TTTCTTCTTTT TAGCTGATCTCATCTCT
AAGCATGCTTTATTTTTCCTTGAAAGCTAGGTTATTTATCA
ACTGCAGATGTTATTGAAAGAAAATAAAAATTTCAGTCTCAA
GAGTAAACCCTGTGTCTTGTGTCTGTAGTTTCAAAAAGT CAG
AAATGATTTCTAATTTTAAACA AAAAAGATACTAAATATACAG
AAGTTAAATTTCGAAC TAGCCACAGAAATCATTTGT TTTTAT
GTCAGAAATTTGCAAAGAGTGGAGTGGACAAAAGCTCTGTAT
GGAAGACTGAACAAC TGTAAATAGATGATATCCAAACTTAA
ATTTGGCTAGGACTTCAATTTTAAAAATCAGTGTACCTAG
GCAGTGCACAGCACGAAATAAGTGGCCCTTG CAGCTTCCC
CGTTTAAACCCACTGTGCTATAGTTTGC GGGTGGAAACAGTCA
ACCTTTCTAGTAGTTTATGATATTGCCCTCTTTGTATTCC
CATTTTCTACAGTTT TTTTCTCGCAGACTTCTTTCTGCAAAAT
TATTCAGCCTCCAAATGCAAATGAATGATATAAAAAATAAG
TAGGGAACATGGCAGAGAGTGGTGCTTCCCAGCCTCACAA
TGTGGGAATTTGACATAGGATGAGAGT CAGAGTATAGGTT
TAAAAGATAAAAATCTTTAGTTAATAATTTTGTATTTATTT
ATTCTAGATGTATGTATCTGAGGAAAGAAATCTGGGTATTT
TTGCTTTCCAATAAAGGGGATCAAAGTAATGGTTTTTCTC
TCAGTTCTCTAAGCTGGTCTATGTTATAGCTCTAGCAGTA
TGGAAATGTGCTTTAAAATATGCTTACCTTTTGAATGATC
ATGGCTATATGTTGT TGTGAGATATTTGAAACTTACCTTGTT
TTCAC TTTGTGCACTGTGAATGAAC TTTGTATTTATTTT
AAAACTTTCACATTACGTGTAGATATTATTGCAACTTATA
TTTTGCCTGAGCTTGATCAAAGGTCTTTGTGTAGATGAGT
AATTAAAAAATAATTTAAATCACATTTATAATTCTATTATTG
GAGAGCATCTTTTAAATTTT TTTCTGTTT TAAACGAGGGAA
AGAGAAACCTGTATACCTAGGGTCAATTATTTGACCCCAT
GTATAACCAGATT CATGGTCTAACAAAGCTCTCAGTGTGGC

30

40

50

TTTTCTCTGAATGCTTGAATTTTCACATGCCTTGCATTTTCA
 CAGTTGTACTCCATGGTCAACCGGTGCTTTTTTTTTCACATC
 GTGGTACTTGTCAAAACATTTTGTATTTCCTTGGTAAA
 ATATATAAAAAAGGTTTTCTAATTTCA

配列ID 2490: OPA1タンパク質配列 (UniProt ID O60313)

MWRLRRAAVACEVCQSLVKHSSGIKGSLPLQLHLVSRSI
 YHSHHPTLKLQRPQLRTSFQQFSSLTNLPLRLKLFSPIKY
 GYQPRRNFWPARLATRLKLRLYLILGSAVGGGYTAKKTFD
 QWKDMIPDLSEYKWIVPDIVWEID EYIDFEKIRKALPSSSE
 DLVKLAPDFDKIVESLSLLKDDFTSGSPEETAFRATDRGS
 ESDKHFRKVS DKEKIDQLQEELLHTQLKYQRILERLEKEN
 KELRKLVLQKDDKG IHHRLKKS LIDMYSEVLDVLSDYDA
 SYNTQDHLPRVVVVGDQSAGKTSVLEMIAQARIFPRGSGE
 MMTRSPVKVTLSEGP HHVALFKDSSREFDLTKEEDLAALR
 HEIELRMRKNVKEGCTVSPETISLNVKGPGLQRMVLDLPL
 GVINTVTSGMAPDTKETIFSI SKAYMQNPNAIILCIQDGS
 VDAERSIVTDLVSQMDPHGRRTIFVLT KVDLA EKNVASPS
 RIQQIIEGKLFPMKALGYFAVVTGKGNSSESIEAIREYEE
 EFFQNSKLLKT SMLKAHQVTTRNLSLAVSDCFWKMVRESV
 EQQADSFKATR FNLETEWKN NYPR LRELDRNELFEKAKNE
 ILDEVISLSQVTPKHWE EILQQSLWERVSTHVIENIYLP A
 AQTMNSGTFNTTVDIKLKQWTDKQLPNKAVEVAVWETLQEE
 FSRFMTEPKGKEHDDIFDKLKEAVKEESI KRHKW NDF AED
 SLRVIQHNALED RSISDKQQWDA AIYFME EALQARLK DTE
 NAIENMVGPDWKKRWLYWKNRTQE QC VHN ETKNELEKMLK
 CNEEHPAYLASDEITTVRKNLESRGVEVDPSLIKDTWHQV
 YRRHFLKTALNHCNLCRRGFYYYQRHFVDSELECNDVVLF
 WRIQRMLAITANTLRQQLTNTEVRRLEKNVKEVLEDF AED
 GEKKIKLLTGKRVQLAEDLKKVREIQEKLD AFIEALHQEK

【表6】

表6: OPA1転写産物のイントロン7を標的とするPMOの改良

配列ID	ASO同等物	配列5' >3'
2491	OPA1_H7xA(-134-105)	AAATACATATATAAAAAAGGTCATTGTAAAA
2492	OPA1_H7xA(-133-104)	GAAATACATATATAAAAAAGGTCATTGTAAA
2493	OPA1_H7xA(-132-108)	TACATATATAAAAAAGGTCATTGTAA
2494	OPA1_H7xA(-132-103)	TGAAATACATATATAAAAAAGGTCATTGTAA
2495	OPA1_H7xA(-131-102)	CTGAAATACATATATAAAAAAGGTCATTGTA
2496	OPA1_H7xA(-127-98)	AATTCTGAAATACATATATAAAAAAGGTCAT
2497	OPA1_H7xA(-126-97)	AAATTCTGAAATACATATATAAAAAAGGTCA
2498	OPA1_H7xA(-126-102)	CTGAAATACATATATAAAAAAGGTCA
2499	OPA1_H7xA(-125-96)	GAAATTCTGAAATACATATATAAAAAAGGTC

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7 : OPA1 転写産物の 5' UTR を標的とする PMO の改良

配列ID	ASO同等物	配列5' >3'
2500	hOPA1_H1A (-45-24) 2MM	CATGCGCACAGTGCCTCGGAAT
2501	hOPA1_H1A (-2+21) 2MM	CCTTTCTAGGCGTGCAGCACTA
2502	hOPA1_H1A (+64+85) 2MM	CATGGACTTCTGCAAGAGCCTA
2503	hOPA1_H1A (+66+87) 2MM	CGCATGGACTTCCGCAAGAGAT

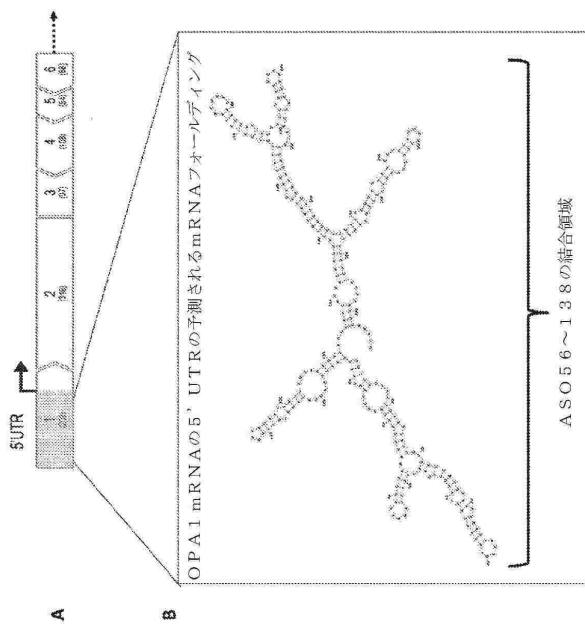
10

配列番号 2504 : CPP 配列

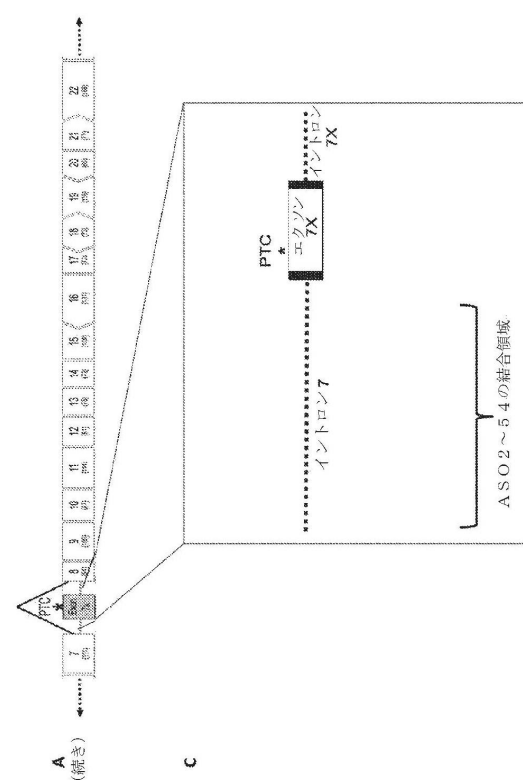
RRSRTARAGRPGRNSSSRPSAPRGASGGASG

【図面】

【図 1 - 1】



【図 1 - 2】



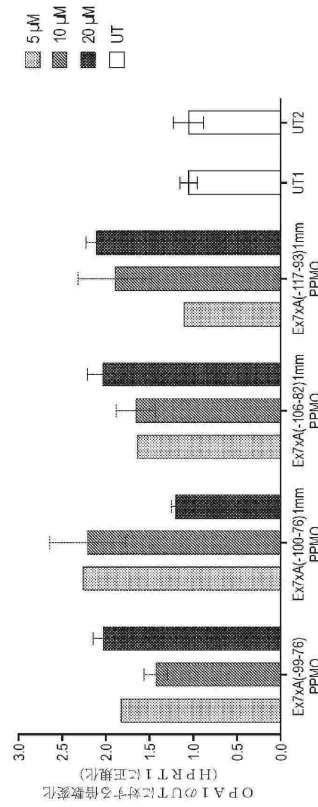
20

30

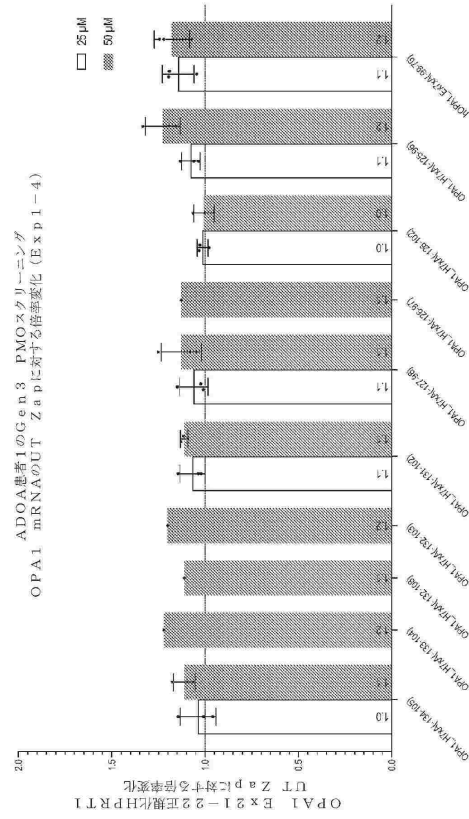
40

50

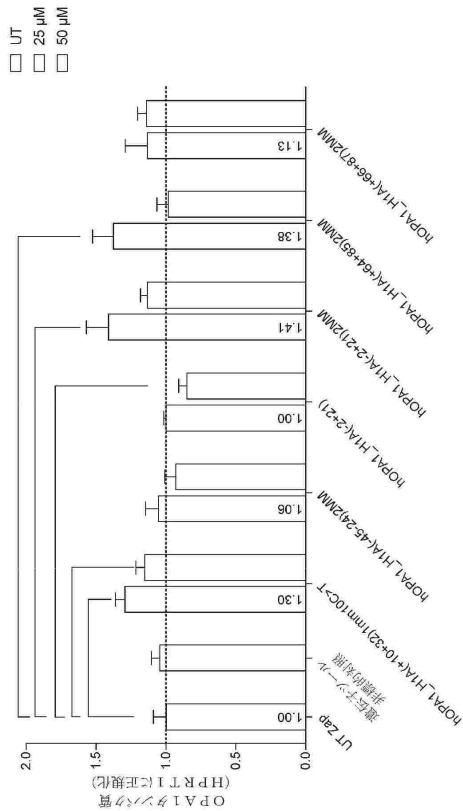
【図 5】



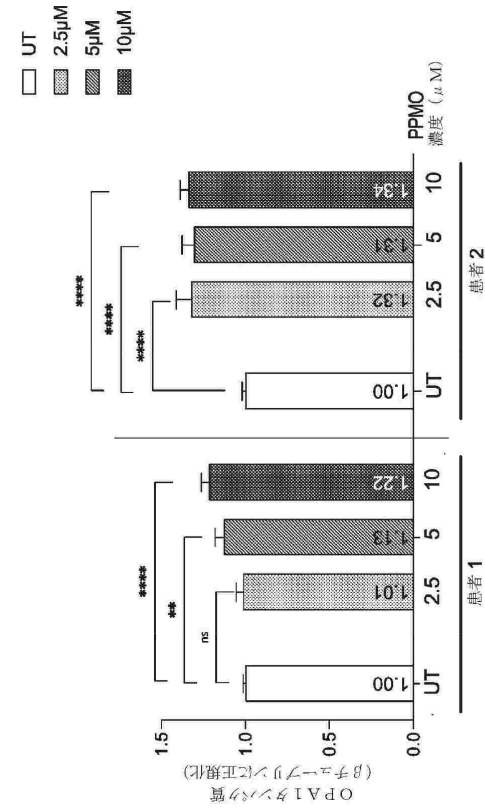
【図 6】



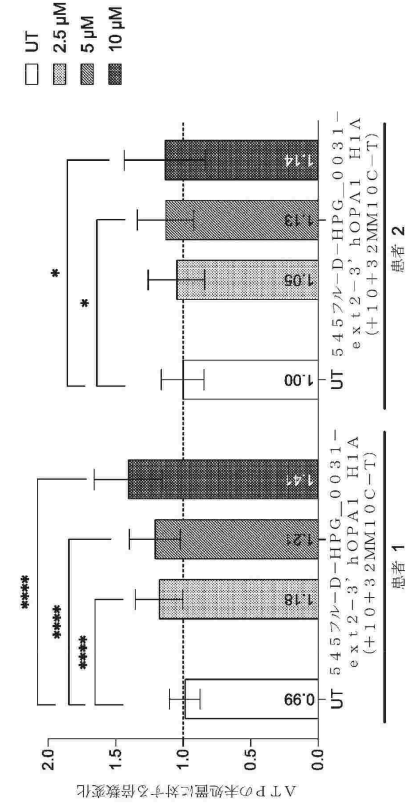
【図 7】



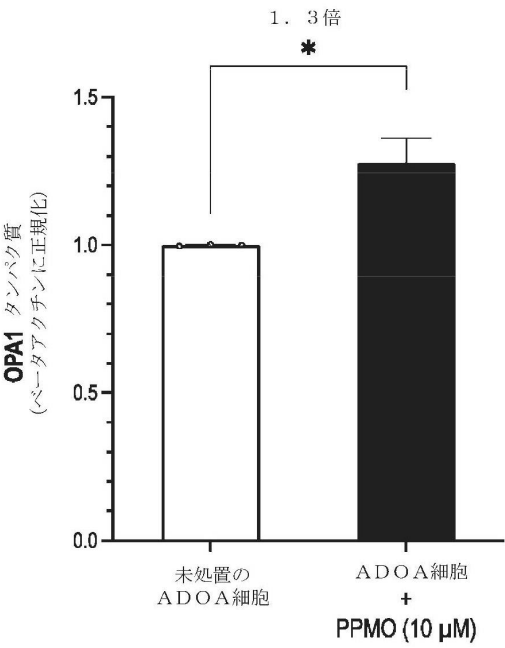
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【配列表】

2025509976000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2023/050213
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7125 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
PATENW, CAPLUS, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS: Keywords; OPA1, OPA_1, 5'UTR, AON and like terms. GENOMEQUEST: SEQ ID NOs: 56-138 were searched @ 90% and 100% sequence identity. SEQ ID NO: 55 was searched @ 80% sequence identity. SEQ ID NO: 55 was also searched as a fragment search with a window size of 15bp @ 100% identity over window size, and 20bp @ 96% identity over window size. STN REGISTRY: SEQ ID NO: 55. CPC/IPC: C12N15/113. ESPACENET, GOOGLE SCHOLAR and INTERNAL DATABASES: Applicant and Inventors names.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 1 June 2023		Date of mailing of the international search report 01 June 2023
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Cara Mortimer AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2661

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2023/050213
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021231107 A1 (STOKE THERAPEUTICS, INC.) 18 November 2021 Title, abstract, paragraphs [0022], [0025], [0179-0185], [0194-0197], table 5, claims 148, 152, 159, 166-170 and SEQ ID NOs: 56-138.	1-5, 8, 10-32, 35-36
X	XIAO, T. et al., "Exploration of AON-based uORF Blockage to Counteract OPA1 Haploinsufficiency", Young Researcher Vision Camp - An International Career Building Symposium, 12-14 July 2019, Poster No. 70. visioncamp.2019-abstract-booklet-v07-final-2019-07-04.pdf (vision-research.eu) Title and abstract.	1-5, 8, 10-32, 35-36
X	XIAO, T., Wissinger Lab, University of Tübingen [viewed on internet on 24 May 2023] <URL: https://web.archive.org/web/20191022233241/http://www.eve-tuebingen.de/wissingerlab/members/ting-xiao/ > published on 22 October 2019 as per Wayback Machine. Entire document.	1-5, 8, 10-32, 35-36
X	Lenaers, G, et al. "Dominant optic atrophy: Culprit mitochondria in the optic nerve." Progress in Retinal and Eye Research 83 (2021): e100935. https://doi.org/10.1016/j.preteyres.2020.100935 Page 18, left hand column, 4th paragraph.	1-5, 8, 10-32, 35-36
X	US 2021/363525 A1 (MiNA THERAPEUTICS LIMITED) 25 November 2021 Title, abstract, paragraphs [0010-0015], [0115-0140], [0203-0233], [0301], page 13 right hand column last two lines, claims 1-8, 11-15 and SEQ ID NO: 316043.	1-5, 8, 10-26, 28-32, 35
X	US 05/0244851 A1 (AFFYMETRIX, INC) 03 November 2005 Title, abstract and SEQ ID NO: 4236202.	35-36
A	Liang, X, et al. "Translation efficiency of mRNAs is increased by antisense oligonucleotides targeting upstream open reading frames." Nature biotechnology 34.8 (2016): 875-880. https://www.nature.com/articles/nbt.3589 Title and abstract.	1-5, 8, 10-32, 35-36
A	Bosley T. M, et al. "Down-regulation of OPA1 in patients with primary open angle glaucoma." Molecular Vision 17 (2011): 1074-1079. http://www.molvis.org/molvis/v17/a121 Entire document.	1-5, 8, 10-32, 35-36
A	Ju, W, et al. "Increased optic atrophy type 1 expression protects retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma." Molecular vision 16 (2010): 1331-1342. http://www.molvis.org/molvis/v16/a147 Entire document.	1-5, 8, 10-32, 35-36
A	Hu, X, et al. "Overexpression of optic atrophy type 1 protects retinal ganglion cells and upregulates Parkin expression in experimental glaucoma." Frontiers in Molecular Neuroscience 11 (2018): article 350. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2018.00350/full Entire document.	1-5, 8, 10-32, 35-36
P,X	WO 2022/067398 A1 (PYC THERAPEUTICS LIMITED) 07 April 2022 Title, abstract, paragraphs [0009-0012], [0042-0052], [0077-0090], [0136-0141], claims 10-15, 28-30 and SEQ ID NOs: 0006-0044.	1-5, 8, 10-32, 35-36
P,X	WO 2022/074396 A1 (TRANSINE THERAPEUTICS LIMITED) 14 April 2022 Title, abstract, claims 1, 5-6, 11-12, 25, page 17 and example 1.	1-5, 8, 10-32, 35-36
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2023/050213	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)			10
			20
			30
			40
			50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2023/050213

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13~~ter~~.1(a)).
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2023/050213

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:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
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.:
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:

See Supplemental Box for Details

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.:
Claims 8, 35-36 (in full) and 1-5, 10-32 (in part): Antisense oligonucleotides that modulate OPA1 and target SEQ ID NO: 55, including SEQ ID NOs: 56-138.

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/AU2023/050213
Supplemental Box	
Continuation of: Box III This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. This Authority has found that there are different inventions based on the following features: - GROUP 1. Claims 6-7, 33-34 (in full) and 1-5, 10-32 (in part): relate to antisense oligonucleotides (AONs) and methods of treating, preventing and/or delaying the progression of glaucoma comprising administering AONs, that modulate OPA1 and target SEQ ID NO: 1; wherein each AON directed to SEQ ID NO: 1 recited (SEQ ID NOs: 2-54 and 2491-2503) represents a separate invention. - GROUP 2. Claims 8, 35-36 (in full) and 1-5, 10-32 (in part): relate to AONs and methods of treating, preventing and/or delaying the progression of glaucoma comprising administering AONs, that modulate OPA1 and target SEQ ID NO: 55; wherein each AON directed to SEQ ID NO: 55 recited (SEQ ID NOs: 56-138) represents a separate invention. - GROUP 3. Claims 9, 37-39 (in full) and 1-5, 10-32 (in part): relate to AONs and methods of treating, preventing and/or delaying the progression of glaucoma comprising administering AONs, that modulate OPA1 and target SEQ ID NO: 139; wherein each AON directed to SEQ ID NO: 139 recited (SEQ ID NOs: 140-2488) represents a separate invention. In the above group of claims the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is AONs that bind to and modulate the mRNA productive transcript, stability and/or translation of OPA1. However, this feature does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in both documents below, both of which exemplify AONs that bind to OPA1 intron 7 pre-mRNA (instant SEQ ID NO: 1) and both of which disclose the use of said AONs in methods of treating glaucoma. - WO 2019/084050 A1 (STOKE THERAPEUTICS, INC.) 02 May 2019: see figures 10 and 65, and examples 3 and 5 and paragraph [00124]. - WO 2021/231107 A1 (STOKE THERAPEUTICS, INC.) 18 November 2021: see figures 2 and 4, and examples 5 and 11-20, paragraph [0031] and claims 166-170. In the light of these documents this common feature cannot be a special technical feature. Therefore, there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a posteriori</i>. The instant search and examination has been restricted to the inventions of GROUP 2 at the request of the applicant. This comprises AONs that modulate OPA1 and target SEQ ID NO: 55 and includes the AONs recited in instant SEQ ID NOs: 56-138 at 100% sequence identity. Each AON is considered a separate invention. <i>Claims 6-7, 9, 33-34, and 37-39 are not covered by the instant search and are excluded from the instant opinion.</i>	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2023/050213	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2021231107 A1	18 November 2021	WO 2021231107 A1	18 Nov 2021
		AR 121975 A1	27 Jul 2022
		AU 2021270720 A1	08 Dec 2022
		BR 112022022889 A2	04 Apr 2023
		CA 3173647 A1	18 Nov 2021
		CN 115867657 A	28 Mar 2023
		EP 4150092 A1	22 Mar 2023
		IL 298063 A	01 Jan 2023
		KR 20230022409 A	15 Feb 2023
		TW 202208627 A	01 Mar 2022
US 2021/363525 A1	25 November 2021	US 2021363525 A1	25 Nov 2021
		EP 3286318 A2	28 Feb 2018
		JP 2018512876 A	24 May 2018
		JP 2021035360 A	04 Mar 2021
		JP 2023040138 A	22 Mar 2023
		US 2018305689 A1	25 Oct 2018
		WO 2016170348 A2	27 Oct 2016
US 05/0244851 A1	03 November 2005	None	
WO 2022/067398 A1	07 April 2022	WO 2022067398 A1	07 Apr 2022
		BR 112023005748 A2	09 May 2023
WO 2022/074396 A1	14 April 2022	CA 3193706 A1	07 Apr 2022
		WO 2022074396 A1	14 Apr 2022
		CA 3196633 A1	14 Apr 2022
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 K 47/54	
A 6 1 K 47/62 (2017.01)	A 6 1 K 47/62	
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
A 6 1 K 9/51 (2006.01)	A 6 1 K 9/51	
A 6 1 K 9/127(2025.01)	A 6 1 K 9/127	
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113	Z Z N A
C 1 2 N 15/88 (2006.01)	C 1 2 N 15/88	Z

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT, JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
 ダン・ストリート 6・オブ, ケア・オブ・ピーワイシー・セラピューティクス・リミテッド

- (72)発明者 チャイ, リー
 オーストラリア国 6 0 0 9 ウェスタン・オーストラリア, ネッドランズ, バーダン・ストリート
 6・オブ, ケア・オブ・ピーワイシー・セラピューティクス・リミテッド
- (72)発明者 ガオ, クワン・キン
 オーストラリア国 6 0 0 9 ウェスタン・オーストラリア, ネッドランズ, バーダン・ストリート
 6・オブ, ケア・オブ・ピーワイシー・セラピューティクス・リミテッド

F ターム (参考) 4C076 AA19 AA65 BB24 CC10 FF34 FF63
 4C084 AA13 MA58 NA03 NA11 NA14 ZA33 ZB21
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA58 NA03 NA11 NA14 ZA33
 ZB21