

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7528212号  
(P7528212)

(45)発行日 令和6年8月5日(2024.8.5)

(24)登録日 令和6年7月26日(2024.7.26)

|                        |                             |          |                        |         |
|------------------------|-----------------------------|----------|------------------------|---------|
| (51)国際特許分類             |                             | F I      |                        |         |
| C 1 2 N                | 15/113 (2010.01)            | C 1 2 N  | 15/113                 | Z Z N A |
| A 6 1 K                | 31/711 (2006.01)            | A 6 1 K  | 31/711                 |         |
| A 6 1 K                | 31/7125 (2006.01)           | A 6 1 K  | 31/7125                |         |
| A 6 1 P                | 25/28 (2006.01)             | A 6 1 P  | 25/28                  |         |
| A 6 1 K                | 48/00 (2006.01)             | A 6 1 K  | 48/00                  |         |
| 請求項の数 6 (全149頁) 最終頁に続く |                             |          |                        |         |
| (21)出願番号               | 特願2022-530807(P2022-530807) | (73)特許権者 | 519102288              |         |
| (86)(22)出願日            | 令和2年11月25日(2020.11.25)      |          | ディスアーム セラピューティクス, イ    |         |
| (65)公表番号               | 特表2023-503994(P2023-503994  |          | ンコーポレイテッド              |         |
|                        | A)                          |          | アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2   |         |
| (43)公表日                | 令和5年2月1日(2023.2.1)          |          | 1 4 2, ケンブリッジ, メイン ストリ |         |
| (86)国際出願番号             | PCT/US2020/062289           |          | ート 1, 1 1 ティーエイチ フロア   |         |
| (87)国際公開番号             | WO2021/108602               | (74)代理人  | 100145403              |         |
| (87)国際公開日              | 令和3年6月3日(2021.6.3)          |          | 弁理士 山尾 憲人              |         |
| 審査請求日                  | 令和4年7月22日(2022.7.22)        | (74)代理人  | 100126778              |         |
| (31)優先権主張番号            | 62/940,437                  |          | 弁理士 品川 永敏              |         |
| (32)優先日                | 令和1年11月26日(2019.11.26)      | (74)代理人  | 100162684              |         |
| (33)優先権主張国・地域又は機関      | 米国(US)                      |          | 弁理士 呉 英燦               |         |
| 前置審査                   |                             | (74)代理人  | 100150500              |         |
|                        |                             |          | 弁理士 森本 靖               |         |
|                        |                             | (74)代理人  | 100176474              |         |
|                        |                             |          | 最終頁に続く                 |         |

(54)【発明の名称】 神経保護のための方法および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 8、9、13、および 38 からなる群から選択される配列からなる、滅菌アルファおよび T I R モチーフ含有 1 (S A R M 1) をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 2】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含み、前記 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3' エンドキャップ、3' ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 3】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、パターン R<sub>s</sub>R<sub>o</sub>R<sub>s</sub>R<sub>o</sub>R<sub>s</sub>D<sub>s</sub>D<sub>s</sub>D<sub>s</sub>D<sub>s</sub>D<sub>s</sub>D<sub>s</sub>D<sub>s</sub>D<sub>s</sub>D<sub>s</sub>D<sub>s</sub>R<sub>o</sub>R<sub>s</sub>R<sub>o</sub>R<sub>s</sub> のヌクレオチド間結合を含み、R<sub>s</sub> は RNA ホスホロチオエート結合であり、R<sub>o</sub> は RNA ホスホジエステル結合であり、D<sub>s</sub> は DNA ホスホロチオエート結合である、請求項 2 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよび医薬的に許容される希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項 5】

対象における軸索変性を治療および／または予防するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象を治療するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019 年 11 月 26 日に出願された、米国仮特許出願第 62／940,437 号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII フォーマットで電子的に提出された配列表を含んでおり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。2020 年 11 月 23 日に作成された ASCII コピーは、2012800-0042\_\_SL.txt という名前であり、サイズは 652,394 バイトである。

【背景技術】

【0003】

軸索変性は、末梢神経障害、外傷性脳損傷、および神経変性疾患を含むいくつかの神経学的障害の特質である (Gerdtset al., Science, 2015, 348: 453-457、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。神経変性疾患および損傷は、患者および介護者の両方に壊滅的な打撃を与えている。これらの疾患に関連する費用は、現在、米国だけで年間数千億ドルを超えている。これらの疾患および障害の多くの発生率は年齢とともに増加するため、それらの発生率は人口統計の変化につれて急速に増加している。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、軸索損傷に続いて、滅菌アルファおよび TIR モチーフ含有 1 (Sterile Alpha and TIR motif-containing 1) (SARM1) は、軸索変性経路における中心的な切断実行役として機能するという見識に少なくとも部分的に基づいている。本発明は、とりわけ、SARM1 を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドが軸索変性を防止するために特に有益であるという認識を提供する。

【0005】

一態様において、本開示は、配列番号 3～21、23～26、38 および 39 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 80% の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 3～21、23～26、38 および 39 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 85% の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 3～21、23～26、38 および 39 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 90% の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 3～21、23～26、38 および 39 からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 3～2412 からなる群から選択される配列を含む。

【0006】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1 つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態において、1 つ以上の修飾は、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオ

10

20

30

40

50

チド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む。

【0007】

別の態様において、本開示は、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、医薬的に許容される担体を含む。

【0008】

別の態様において、本開示は、滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1 (SARM1) をコードする核酸の標的領域に相補的であるアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与することを含む、対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法を含む。

10

【0009】

別の態様において、本開示は、神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、SARM1をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法を含む。

【0010】

いくつかの実施形態において、SARM1をコードする標的核酸は、SARM1 mRNAである。

【0011】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～21、23～26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～21、23～26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～21、23～26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～21、23～26、38および39からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～2412からなる群から選択される配列を含む。

20

30

【0012】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態において、1つ以上の修飾は、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む。

【0013】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1 mRNAのレベルが減少する。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1タンパク質のレベルが減少する。

40

【0014】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、末梢神経系 (PNS) の急性もしくは慢性疾患または障害、中枢神経系 (CNS) の急性もしくは慢性疾患または障害、または神経変性に関連する疾患を含む。

【0015】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、PNSの慢性疾患または障害を含む。いくつかの実施形態において、PNSの慢性疾患または障害は、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む。いくつかの実施形態において、PNSの慢性疾患または障害は、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺

50

伝性感覚性および自律神経性ニューロパシー（H S A N）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー（C I D P）、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む。いくつかの実施形態において、全身性障害は、糖尿病、尿毒症、A I D S、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー（A M A N）、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む。いくつかの実施形態において、疼痛障害は、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む。いくつかの実施形態において、代謝性疾患または障害は、

10

#### 【0016】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、末梢神経系の急性疾患または障害を含む。いくつかの実施形態において、P N Sの急性疾患または障害は、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である。いくつかの実施形態において、機械的損傷は、圧迫性もしくは絞扼性損傷または圧力損傷を含む。いくつかの実施形態において、圧迫性もしくは絞扼性損傷は、手根管症候群、直接外傷、穿通性損傷、挫傷、骨折または骨の脱臼を含む。いくつかの実施形態において、圧力損傷は、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍による圧力、または眼圧の上昇を含む。いくつかの実施形態において、化学剤または化学療法は、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ピンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む。いくつかの実施形態において、エポチロンは、イクサベピロンである。いくつかの実施形態において、タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。いくつかの実施形態において、ピンカアルカロイドは、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである。いくつかの実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。いくつかの実施形態において、白金ベースの薬物は、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである。いくつかの実施形態において、オーリスタチンは、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチンEである。

20

30

#### 【0017】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、C N Sの慢性疾患または障害を含む。いくつかの実施形態において、C N Sの慢性疾患または障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（M S）、ハンチントン病（H D）、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症（S M A）、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロボイド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺（P S P）、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む。

40

#### 【0018】

いくつかの実施形態において、C N Sの慢性疾患または障害は、視神経障害、外傷性C

50

N S 損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む。いくつかの実施形態において、視神経障害は、急性視神経症（A O N）、遺伝性もしくは特異性網膜状態、レーバー先天性黒内障（L C A）、レーバー遺伝性視神経症（L H O N）、原発性開放隅角緑内障（P O A G）、急性閉塞隅角緑内障（A A C G）、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミン B 1 2 欠乏症、葉酸（ビタミン B 9）欠乏症、ビタミン E 単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む。いくつかの実施形態において、外傷性 C N S 損傷は、外傷性脳損傷（T B I）、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症（C T E）を含む。いくつかの実施形態において、代謝性疾患または障害は、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む。

#### 【0019】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、C N S の急性疾患または障害を含む。いくつかの実施形態において、C N S の急性疾患または障害は、虚血、外傷性 C N S 損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む。いくつかの実施形態において、虚血は、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む。いくつかの実施形態において、外傷性 C N S 損傷は、脊髄損傷、T B I、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、C N S への貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む。いくつかの実施形態において、ウイルス性脳炎は、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス（H S V）脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、または H I V 脳症（H I V 関連認知症）を含む。いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する。

#### 【0020】

いくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態において、対象は、軸索変性を伴う状態を発症するための 1 つ以上のリスク因子を有する患者である。いくつかの実施形態において、軸索変性を伴う状態を発症するための 1 つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての 1 つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1 つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の 1 つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、神経変性についての 1 つ以上の遺伝的リスク因子は、既知の遺伝的リスク因子の 1 つ以上のコピー、第 9 染色体オープンリーディングフレーム 7 2 におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、A p o E 4 対立遺伝子の 1 つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、1 つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む。いくつかの実施形態において、神経変性の 1 つ以上のバイオマーカーは、以下を含む：対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質（N F - L）の濃度；対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質（N F - H）の濃度；対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるユビキチン C 末端加水分解

10

20

30

40

50

酵素 L 1 ( U C H - L 1 ) の濃度 ; 対象からの脳脊髄液 ( C S F ) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度 ; 対象のニューロンおよび / または軸索における構成的 N A D + レベル ; 対象のニューロンおよび / または軸索における構成的 c A D P R レベル ; 対象からの脳脊髄液 ( C S F ) サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの 1 つ以上におけるアルブミン、アミロイド  $\beta$  ( A  $\beta$  ) 3 8 、 A  $\beta$  4 0 、 A  $\beta$  4 2 、グリア線維性酸性タンパク質 ( G F A P ) 、心臓型脂肪酸結合タンパク質 ( h F A B P ) 、単球ケモアトラクチンタンパク質 ( M C P ) - 1 、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ ( N S E ) 、可溶性アミロイド前駆体タンパク質 ( s A P P )  $\alpha$  、 s A P P  $\beta$  、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体 ( s T R E M ) 2 、ホスホタウ、または総タウのレベル ; ならびに、対象からの脳脊髄液 ( C S F ) サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの 1 つ以上における C - C M o t i f C h e m o k i n e L i g a n d ( C C L ) 2 、 C C L 7 、 C C L 1 2 、コロニー刺激因子 ( C S F ) 1 、またはインターロイキン ( I L ) 6 のレベル。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 1 】

本発明の前述および他の特徴および利点は、添付の図面と併せて取られる例示的な実施形態の以下の詳細な説明からより完全に理解されるであろう。本発明は図面に示される実施形態の正確な配置および手段に限定されないことを理解されたい。

【 0 0 2 2 】

【図 1】ヒト S A R M 1 m R N A に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドのマップを示す。

【図 2】 S A R M 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドをトランスフェクトした後の細胞における S A R M 1 遺伝子発現における平均倍率変化を示すグラフを示す。

【図 3】 S A R M 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドをトランスフェクトした後の細胞における S A R M 1 遺伝子発現における平均倍率変化を示すグラフを示す。

【図 4】 S A R M 1 転写物を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドをトランスフェクトした後の、ヒト人工多能性幹細胞 ( I P S C ) 由来の運動ニューロンにおける相対的な S A R M 1 m R N A 発現を示すグラフを示す。

【図 5】 S A R M 1 転写物を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドによる遊離取り込みによる ( すなわち脂質担体の非存在下での ) 送達後のヒト人工多能性幹細胞 ( I P S C ) 由来の運動ニューロンにおける相対的な S A R M 1 m R N A 発現を示すグラフを示す。

【図 6】 S A R M 1 転写物を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドによる遊離取り込みによる ( すなわち脂質担体の非存在下での ) 送達の 2 日後および 6 日後のヒト人工多能性幹細胞 ( I P S C ) 由来の運動ニューロンにおける相対的な S A R M 1 m R N A 発現を示すグラフを示す。

【図 7】 S A R M 1 アンチセンスオリゴヌクレオチドが、遊離取り込み送達を使用して処理されたヒト i P S C 由来運動ニューロンにおける軸索切断後の軸索変性を防止することを示すグラフを示す。

【 0 0 2 3 】

定義

結合 : 本明細書で使用される「結合」という用語は、典型的には、2 つ以上の実体間またはそれらの中での会合 (例えば、非共有結合または共有結合) を指すものとして理解される。「直接的な」結合には、実体または部分の間の物理的接触が含まれ、間接的な結合には、1 つ以上の中間実体との物理的な接触による物理的な相互作用が含まれる。2 つ以上の実体間の結合は、通常、様々な関連のいずれかで評価することができ、相互作用する実体または部分が孤立して、またはより複雑な系の関連で研究される場合が含まれる (例えば、担体実体と共有的または他の関連で、かつ / または生物学的な系もしくは細胞にお

10

20

30

40

50

いて)。

【0024】

生物学的サンプル：本明細書で使用される場合、「生物学的サンプル」という用語は、典型的には、本明細書に記載されるように、目的の生物学的供給源（例えば、組織または生物または細胞培養物）から得られるかまたは由来するサンプルを指す。いくつかの実施形態において、目的の供給源は、動物またはヒトなどの生物を含む。いくつかの実施形態において、生物学的サンプルは、生物学的な組織または流体であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態において、生物学的サンプルは、骨髄、血液、血球、腹水、組織または細針生検サンプル、細胞を含有する体液、浮遊核酸、喀痰、唾液、尿、脳脊髄液、腹腔液、胸水、糞便、リンパ、婦人科流体、皮膚スワブ、膣スワブ、口腔スワブ、鼻腔スワブ、管灌流または気管支肺胞灌流などの洗浄または灌流、吸引物、掻把物、骨髄標本、組織生検標本、手術標本、他の体液、分泌物、および／または排泄物、ならびに／あるいはそこからの細胞などであり得るか、またはそれらを含み得る。いくつかの実施形態において、生物学的サンプルは、個体から得られた細胞であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態において、得られた細胞は、サンプルが得られる個体からの細胞であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態において、サンプルは、任意の適切な手段によって目的の供給源から直接得られる「一次サンプル」である。例えば、いくつかの実施形態において、一次生物学的サンプルは、生検（例えば、細針吸引または組織生検）、手術、体液（例えば、血液、リンパ、糞便など）の収集などからなる群から選択される方法によって得られる。いくつかの実施形態において、文脈から明かなように、「サンプル」という用語は、一次サンプルを処理することによって（例えば、1つ以上の成分を除去することによって、かつ／または1つ以上の薬剤を添加することによって）得られる調製物を指す。例えば、半透膜を使用したフィルタリング。かかる「処理されたサンプル」は、例えば、サンプルから抽出されるか、または一次サンプルをmRNAの増幅または逆転写、特定の成分の単離および／または精製などの技術に供することによって得られる、核酸もしくはタンパク質を含み得る。

【0025】

バイオマーカー：「バイオマーカー」という用語は、存在、レベル、程度、タイプ、および／または形態が、目的の特定の生物学的事象または状態と相関する実体、事象、または特性を指すために本明細書で使用され、そのため、その事象または状態の「マーカー」とみなされる。ほんの数例を挙げると、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、特定の病状における、あるいは特定の疾患、障害、もしくは状態が発症、発生、または再発する可能性における、マーカーであり得るか、またはそれを含み得る。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、特定の疾患もしくは治療結果、またはその可能性のためのマーカーであり得るか、またはそれを含み得る。したがって、目的の関連する生物学的事象または状態について、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは予測的であり、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは予後的であり、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは診断的である。バイオマーカーは、任意の化学クラスの実体であり得るか、またはそれを含み得、かつ実体の組み合わせであり得るか、またはそれを含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、核酸、ポリペプチド、脂質、炭水化物、小分子、無機物質（例えば、金属またはイオン）、もしくはそれらの組み合わせであり得るか、またはそれらを含み得る。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、細胞表面マーカーである。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、細胞内にある。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、細胞の外側で検出される（例えば、分泌されるか、またはそうでなければ、例えば、血液、尿、涙、唾液、脳脊髄液などの体液における細胞の外側で生成されるか、もしくは存在する。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、遺伝的もしくは後成的なシグネチャーであるか、またはそれを含み得る。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、遺伝子発現シグネチャーであり得るか、またはそれを含み得る。

【0026】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、神経変性における、あるいは神経変性疾患、障害、もしくは状態が発症、発生、または再発する可能性における、マーカーであり得るか、またはそれを含み得る。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、神経変性治療結果、またはその可能性のマーカーであり得るか、またはそれを含み得る。したがって、神経変性疾患、障害、または状態について、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは予測的であり、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは予後的であり、いくつかの実施形態において、バイオマーカーは診断的である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーレベルの変化は、脳脊髄液（CSF）、血漿、および／または血清を介して検出することができる。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、磁気共鳴画像法（MRI）、陽電子放出断層撮影法（PET）、および／またはコンピュータ断層撮影法（CT）を含むがこれらに限定されない医療画像技術によって生成される検出可能なシグナルであることができる。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、電気生理学的特性の検出可能な変化であることができる。

10

#### 【0027】

いくつかの実施形態において、神経変性は、例えば、脳脊髄液、血液、血清、および／または血漿が含まれるがこれらに限定されない、対象からの体液に含有されるニューロフィラメント軽鎖タンパク質（NF-L）および／またはニューロフィラメント重鎖タンパク質（NF-H）の濃度の増加および／または減少を検出することによって評価され得る。いくつかの実施形態において、神経変性の発生率および／または進行は、シナプス小胞糖タンパク質2a（SV2A）リガンドを用いた陽電子放出断層撮影（PET）を介して評価することができる。いくつかの実施形態において、ニューロンにおける構成的NAD<sup>+</sup>および／またはcADPRレベルにおける検出可能な変化を使用して、神経変性を評価することができる。

20

#### 【0028】

いくつかの実施形態において、対象における1つ以上の神経変性関連タンパク質での検出可能な変化を、健常な参照集団と比較して、神経変性のバイオマーカーとして使用することができる。かかるタンパク質には、アルブミン、アミロイドβ（Aβ）38、Aβ40、Aβ42、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）、心臓型脂肪酸結合タンパク質（hFABP）、単球ケモアトラクチンタンパク質（MCP）-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ（NSE）、可溶性アミロイド前駆体タンパク質（sAPP）α、sAPPβ、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体（sTREM）2、ホスホータウ、および／または総タウが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、Ccl2、Ccl7、Ccl12、Csfl、および／またはIl6を含むがこれらに限定されないサイトカインおよび／またはケモカインの増加は、神経変性のバイオマーカーとして使用することができる。

30

#### 【0029】

担体：本明細書で使用される場合、「担体」という用語は、組成物が一緒に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指す。いくつかの例示的な実施形態において、担体は、例えば、水および油などの無菌液体を含むことができ、石油、動物、植物、または合成由来の油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などが含まれる。いくつかの実施形態において、担体は、1つ以上の固体成分であるか、またはそれらを含む。

40

#### 【0030】

併用：本明細書で使用される「併用療法」または「併用して」という用語は、疾患の治療のための2つ以上の異なる医薬品が重複するレジメンで投与され、その結果、対象が少なくとも2つの薬剤に同時に曝露される状況を指す。いくつかの実施形態において、異なる薬剤は同時に投与される。いくつかの実施形態において、1つの薬剤の投与は、少なくとも1つの他の薬剤の投与と重複する。いくつかの実施形態において、異なる薬剤は、薬剤が対象内で同時に生物学的活性を有するように、連続して投与される（例えば、第1のレジメンのすべての「用量」が、第2のレジメンの任意の用量の投与の前に投与される）

50

。いくつかの実施形態において、併用療法の「投与」は、組み合わせで他の薬剤またはモダリティを受ける対象への1つ以上の薬剤またはモダリティの投与を含み得る。明確にするために、併用療法は、個々の薬剤が単一の組成物と一緒に（または必然的に同時にさえ）投与されることを必要としないが、いくつかの実施形態において、2つ以上の薬剤またはその活性部分が組み合わせ組成物と一緒に、または組み合わせ化合物（例えば、単一の化学複合体または共有結合体の一部として）においてさえ、投与され得る。

#### 【0031】

組成物：当業者は、「組成物」という用語が、1つ以上の特定の成分を含む個別の物理的実体を指すために使用され得ることを理解するであろう。一般に、特に明記しない限り、組成物は、任意の形態—例えば、気体、ゲル、液体、固体などであり得る。

#### 【0032】

ドメイン：本明細書で使用される「ドメイン」という用語は、実体のセクションまたは部分を指す。いくつかの実施形態において、「ドメイン」は、実体の特定の構造的および／または機能的特性に関連付けられ、その結果、ドメインがその親実体の残りの部分から物理的に分離されるとき、それは、特定の構造的および／または機能的な特性を完全に保持する。代替的または追加的に、ドメインは、その（親）実体から分離され、異なる（レシピエント）実体と結合されるとき、親実体でそれを特徴付ける1つ以上の構造的および／または機能的特性を、レシピエント実体に実質的に維持および／または付与する実体の一部であり得るか、またはそれを含み得る。いくつかの実施形態において、ドメインは、分子（例えば、小分子、炭水化物、脂質、核酸、またはポリペプチド）のセクションまたは部分である。いくつかの実施形態において、ドメインは、ポリペプチドのセクションであり、いくつかのかかる実施形態において、ドメインは、特定の構造要素（例えば、特定のアミノ酸配列または配列モチーフ、 $\alpha\alpha$ ヘリックス性状、 $\beta\beta$ シート性状、コイルドコイル性状、ランダムコイル性状など）、および／または特定の機能的特性（例えば、結合活性、酵素活性、フォルディング活性、シグナル伝達活性など）を特徴とする。

#### 【0033】

剤形または単位剤形：当業者は、「剤形」という用語が、対象への投与のための活性剤（例えば、治療薬または診断薬）の物理的な個別の単位を指すために使用され得ることを理解するであろう。典型的には、かかる各単位は、活性剤の所定量を含有する。いくつかの実施形態において、かかる量は、関連する集団に投与されたときに望ましいまたは有益な結果と相関することが決定されている投薬レジメン（すなわち、治療的投薬レジメン）に従った投与に適切な単位投薬量（またはその全部分）である。当業者は、特定の対象に投与される治療用組成物または薬剤の総量が、1人以上の主治医によって決定され、複数の剤形の投与を含み得ることを理解している。

#### 【0034】

投薬レジメンまたは治療レジメン：当業者は、「投薬レジメン」および「治療レジメン」という用語が、対象に、典型的には期間で分けられて、個別に投与される一連の単位用量（典型的には1回を超える）を指すために使用され得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態において、所与の治療薬は、推奨される投薬レジメンを有し、これは、1回以上の用量を含み得る。いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、各々が他の用量から時間的に分けられる複数回の用量を含む。いくつかの実施形態において、個々の用量は、同じ長さの期間によって互いに分けられており、いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、複数回の用量および個々の用量を分ける少なくとも2つの異なる期間を含む。いくつかの実施形態において、投薬レジメン内のすべての用量は、同じ単位用量の量である。いくつかの実施形態において、投薬レジメン内の異なる用量は、異なる量である。いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、第1の用量を第1の用量の量で、続いて、1回以上の追加の用量を、第1の用量の量とは異なる第2の用量の量で含む。いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、第1の用量を第1の用量の量で、続いて、1回以上の追加の用量を、第1の用量の量と同じ第2の用量の量で含む。いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、関連する集団にわたって投与されたときの所望のまたは有益

10

20

30

40

50

な結果と相関している（すなわち、治療的投薬レジメンである）。

【0035】

賦形剤：本明細書で使用される場合、例えば、所望の粘稠度または安定化効果を提供またはそれに寄与するために、医薬組成物に含まれ得る非治療薬を指す。好適な医薬賦形剤には、例えば、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、コメ、コムギ粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが含まれる。

【0036】

阻害剤：本明細書で使用される場合、「阻害剤」という用語は、存在、レベル、または程度が標的のレベルまたは活性の低下と相関する実体、状態、または事象を指す。いくつかの実施形態において、阻害剤は、直接的に作用し得（その場合、それは、例えば、標的に結合することによって、その標的に直接的にその影響を及ぼす）、いくつかの実施形態において、阻害剤は、間接的に作用し得る（その場合、それは、標的の調節因子と相互作用し、かつ／またはそうでなければそれを変化させることによってその影響を及ぼし、その結果、標的のレベルおよび／または活性が低減される）。いくつかの実施形態において、阻害剤は、存在またはレベルが、特定の参照レベルまたは活性（例えば、既知の阻害剤の存在、または問題となる阻害剤の非存在などの適切な参照条件下で観察される）と比較して低減する標的レベルまたは活性と相関するものである。

【0037】

神経変性：本明細書で使用される場合、「神経変性」という用語は、ニューロンまたは神経組織の1つ以上の特性、構造、機能、または特徴の低減を指す。いくつかの実施形態において、神経変性は、生物における病理学的低減として観察される。当業者は、神経変性が、ヒトに影響を与えるものを含む特定の疾患、障害、および状態に関連していることを理解するであろう。いくつかの実施形態において、神経変性は一過性であり得（例えば、特定の感染症および／または化学的もしくは機械的破壊に関連して時々発生する）、いくつかの実施形態において、神経変性は、慢性および／または進行性であり得る（例えば、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ハンチントン病、またはアルツハイマー病などであるがこれらに限定されない特定の疾患、障害、または状態にしばしば関連する）。いくつかの実施形態において、神経変性は、例えば、対象において、神経変性に関連するバイオマーカーの増加を検出することによって評価され得る。いくつかの実施形態において、神経変性は、例えば、対象において、神経変性に関連するバイオマーカーの減少を検出することによって評価され得る。代替的または追加的に、いくつかの実施形態において、神経変性は、磁気共鳴画像法（MRI）、脳脊髄液を含有するバイオマーカー、または対象で観察される他のバイオマーカーによって評価され得る。いくつかの実施形態において、神経変性は、ミニメンタルステート検査で24未満のスコアとして定義される。いくつかの実施形態において、神経変性は、シナプスの喪失を指す。いくつかの実施形態において、神経変性は、外傷性損傷（例えば、神経組織の完全性を破壊する外力への曝露）に関連する神経組織の低減を指す。いくつかの実施形態において、神経変性は、末梢神経組織の低減を指す。いくつかの実施形態において、神経変性は、中枢神経組織の低減を指す。

【0038】

核酸：本明細書で使用される場合、その最も広い意味で、オリゴヌクレオチド鎖に組み込まれる、または組み込まれ得る任意の化合物および／または物質を指す。いくつかの実施形態において、核酸は、ホスホジエステル結合を介してオリゴヌクレオチド鎖に組み込まれる、または組み込まれ得る化合物および／または物質である。文脈から明らかなように、いくつかの実施形態において、「核酸」は、個々の核酸残基（例えば、ヌクレオチドおよび／またはヌクレオシド）を指す。いくつかの実施形態において、「核酸」は、個々の核酸残基を含むオリゴヌクレオチド鎖を指す。いくつかの実施形態において、「核酸」は、RNAであるか、またはRNAを含む。いくつかの実施形態において、「核酸」は、

10

20

30

40

50

DNAであるか、またはDNAを含む。いくつかの実施形態において、核酸は、1つ以上の天然の核酸残基であるか、それを含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、核酸は、1つ以上の核酸類似体であるか、それを含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、核酸類似体は、それがホスホジエステル骨格を利用しないという点で核酸とは異なる。例えば、いくつかの実施形態において、核酸は、1つ以上の「ペプチド核酸」であるか、それを含むか、またはそれからなり、これらは、当該技術分野で知られており、骨格においてホスホジエステル結合の代わりにペプチド結合を有し、本発明の範囲内であるとみなされる。代替的または追加的に、いくつかの実施形態において、核酸は、ホスホジエステル結合ではなく、1つ以上のホスホロチオエートおよび／または5'-N-ホスホルアミダイト結合を有する。いくつかの実施形態において、核酸は、1つ以上の天然ヌクレオシド（例えば、アデノシン、チミジン、グアノシン、シチジン、ウリジン、デオキシアデノシン、デオキシチミジン、デオキシグアノシン、およびデオキシシチジン）であるか、それを含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、核酸は、1つ以上のヌクレオシド類似体（例えば、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、イノシン、ピロローピリミジン、3-メチルアデノシン、5-メチルシチジン、C-5プロピニル-シチジン、C-5プロピニル-ウリジン、2-アミノアデノシン、C-5-プロモウリジン、C-5-フルオロウリジン、C-5-ヨードウリジン、C-5-プロピニル-ウリジン、C-5-プロピニル-シチジン、C-5-メチルシチジン、2-アミノアデノシン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソアデノシン、8-オキソグアノシン、0(6)-メチルグアニン、2-チオシチジン、メチル化塩基、挿入塩基、およびそれらの組み合わせ）であるか、それらを含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、核酸は、天然核酸におけるものと比較して、1つ以上の修飾された糖（例えば、2'-フルオロリボース、リボース、2'-デオキシリボース、アラビノース、およびヘキソース）を含む。いくつかの実施形態において、核酸は、RNAまたはタンパク質などの機能的遺伝子産物をコードするヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態において、核酸は、1つ以上のイントロンを含む。いくつかの実施形態において、核酸は、天然源からの単離、相補的テンプレート（インビボまたはインビトロでの）に基づく重合による酵素的合成、組換え細胞またはシステムにおける複製、および化学合成のうちの1つ以上によって調製される。いくつかの実施形態において、核酸は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000以上の残基長である。いくつかの実施形態において、核酸は、部分的または全体的に一本鎖である。いくつかの実施形態において、核酸は、部分的または全体的に二本鎖である。いくつかの実施形態において、核酸は、ポリペプチドをコードする、またはコードする配列の相補体である少なくとも1つの要素を含むヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態において、核酸は酵素活性を有する。いくつかの実施形態において、核酸は、低分子干渉RNA（siRNA）、ショートヘアピンRNA（shRNA）、アンチセンスオリゴヌクレオチド、マイクロRNA、ギャップマー、またはアプタマーを含む。

#### 【0039】

経口：本明細書で使用される「経口投与」および「経口によって投与される」という句は、化合物または組成物の口による投与を指すことを意味するそれらの当技術分野の理解を有する。

#### 【0040】

非経口：本明細書で使用される「非経口投与」および「非経口によって投与される」という句は、経腸および局所投与以外の、通常、注射による投与方式を指すことを意味するそれらの当技術分野の理解を有し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、被膜内、眼窩内、

10

20

30

40

50

心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、および胸骨内の注射および注入を含むがこれらに限定されない。

【0041】

患者：本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、提供される組成物が、例えば、実験、診断、予防、美容、および／または治療の目的で投与される、または投与され得る任意の生物を指す。典型的な患者には、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、および／またはヒトなどの哺乳動物）が含まれる。いくつかの実施形態において、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態において、患者は、1つ以上の障害または状態に罹患しているか、または罹患しやすい。いくつかの実施形態において、患者は、障害または状態の1つ以上の症状を示す。いくつかの実施形態において、患者は、疾患、障害、または状態を診断および／または治療するために、特定の療法を受けているか、または受けていた。

10

【0042】

医薬組成物：本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、1つ以上の医薬的に許容される担体と一緒に製剤化された活性剤を指す。いくつかの実施形態において、活性剤は、関連する集団に投与されたときに所定の治療効果を達成する統計学的に有意な確率を示す、治療または投薬レジメンでの投与のために適した単位用量の量で存在する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、投与のために固体または液体形態で具体的に製剤化され得、経口投与、例えば、水薬（水性もしくは非水性の溶液または懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、および全身の吸収のために標的化されたもの、ボラス、粉末、顆粒、舌に適用するためのペーストなど、非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、または硬膜外注射による、例えば、無菌溶液もしくは懸濁液、または徐放性製剤など、局所塗布、例えば、皮膚、肺、または口腔に適用されるクリーム、軟膏、または徐放性パッチもしくはスプレーなど、腔内または直腸内、例えば、ペッサリー、クリーム、またはフォームなど、舌下による、眼による、経皮的に、または鼻、肺、および他の粘膜表面のために適応されものが含まれる。

20

【0043】

医薬的に許容される：「医薬的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、妥当なリスク対効果比に見合い、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに好適である、それらの化合物、材料、組成物、および／または剤形を指す。

30

【0044】

医薬的に許容される担体：本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される担体」という用語は、対象化合物をある器官または体の一部から別の器官または体の一部へ運搬もしくは輸送することに関与する、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒封入材料などの医薬的に許容される材料、組成物、あるいはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に害を及ぼさないという意味で「許容可能」でなければならない。医薬的に許容される担体として供することができる材料のいくつかの例には、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖、コーンスターチおよびポテトスターチなどのデンプン、セルロースおよびその誘導体であるカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロースなど、粉末トラガカント、モルト、ゼラチン、タルク、カカオバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、大豆油などの油、プロピレングリコールなどのグリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコールなどのポリオール、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、寒天、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、アルギン酸、パイロジエンフリー水、等張生理食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、pH緩衝化溶液、ポリエステル、ポリカーボネート、および／またはポリ無水物、ならびに医薬製剤に使用される他の非毒性の適合性物質が含まれる。

40

50

## 【0045】

医薬的に許容される塩：本明細書で使用される「医薬的に許容される塩」という用語は、医薬の文脈での使用に適切であるかある化合物の塩、すなわち、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当なリスク対効果比に見合っている塩、を指す。医薬的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、66：1～19（1977）において、医薬的に許容される塩を詳細に説明している。いくつかの実施形態において、医薬的に許容される塩には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸によって生成されるか、あるいはイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用することによる、アミノ基の塩である非毒性の酸付加塩が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、医薬的に許容される塩には、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、シクロペンタプロピオン酸塩、ジグルコン酸、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、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、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、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、吉草酸塩が含まれるが、これらに限定されない。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、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含まれる。いくつかの実施形態において、医薬的に許容される塩には、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1～6個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩、およびスルホン酸アリールなどの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが含まれる。

## 【0046】

予防する、または予防：本明細書で使用される場合、「予防する」または「予防」という用語は、疾患、障害、および／または状態の発生に関連して使用されるとき、疾患、障害、および／または状態を発症するリスクを低減すること、および／または疾患、障害、または状態のうちの1つ以上の特徴または症状の発症を遅延させることを指す。疾患、障害、または状態の発症が所定の期間遅延している場合、予防は完了したとみなされ得る。

## 【0047】

特異的：「特異的」という用語は、活性を有する薬剤に関して本明細書で使用される場合、当業者によって、薬剤が潜在的な標的実体または状態を区別することを意味すると理解される。例えば、いくつかの実施形態において、薬剤は、1つ以上の競合する代替標的の存在下でその標的と優先的に結合する場合、その標的に「特異的に」結合すると言われる。多くの実施形態において、特異的相互作用は、標的実体の特定の構造的特性（例えば、エピトープ、間隙、結合部位）の存在に依存する。特異性は絶対的である必要はないことを理解されたい。いくつかの実施形態において、特異性は、1つ以上の他の潜在的な標的実体（例えば、競合物質）に対する結合剤のものと比較して評価され得る。いくつかの実施形態において、特異性は、参照特異的結合剤のものと比較して評価される。いくつかの実施形態において、特異性は、参照非特異的結合剤のものと比較して評価される。いくつかの実施形態において、薬剤または実体は、その標的実体に結合する条件下で、競合する代替標的に検出可能には結合しない。いくつかの実施形態において、結合剤は、競合する代替標的と比較して、その標的実体に高い結合速度、低い解離速度、増加した親和性、

減少した解離、および／または増加した安定性でその標的実体に結合する。

【0048】

対象：本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、生物、典型的には哺乳動物（例えば、ヒト、いくつかの実施形態において出生前のヒト形態を含む）を指す。いくつかの実施形態において、対象は、関連する疾患、障害、または状態に罹患している。いくつかの実施形態において、対象は、疾患、障害、または状態に罹患しやすい。いくつかの実施形態において、対象は、疾患、障害、または状態の1つ以上の症状または特徴を示す。いくつかの実施形態において、対象は、疾患、障害、または状態のいかなる症状または特徴も示さない。いくつかの実施形態において、対象は、疾患、障害、または状態に対する感受性またはリスクに特徴的な1つ以上の特性を有するものである。いくつかの実施形態において、対象は患者である。いくつかの実施形態において、対象は、診断および／または療法が行われる、および／または行われている個体である。

10

【0049】

治療薬：本明細書で使用される場合、「治療薬」という句は、一般に、生物に投与されたときに所望の薬理学的効果を誘発する任意の薬剤を指す。いくつかの実施形態において、薬剤は、それが適切な集団にわたって統計学的に有意な効果を示す場合、治療薬であるとみなされる。いくつかの実施形態において、適切な集団は、モデル生物の集団であり得る。いくつかの実施形態において、適切な集団は、特定の年齢群、性別、遺伝的背景、既存の臨床的状态などなどの様々な基準によって定義され得る。いくつかの実施形態において、治療薬は、疾患、障害、および／または状態の1つ以上の症状または特性の発症を緩和、改善、軽減、阻害、予防、遅延させ、それらの重症度を低減させ、かつ／またはそれらの発生率を低下させるために使用することができる物質である。いくつかの実施形態において、「治療薬」は、それがヒトへの投与のために販売されることができるときに、政府機関によって承認されているか、または承認される必要がある薬剤である。いくつかの実施形態において、「治療薬」は、ヒトへの投与のために処方箋が必要とされる薬剤である。

20

【0050】

治療する：本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」、または「治療すること」という用語は、部分的または完全に、疾患、障害、および／または状態の1つ以上の症状または特性の発症を緩和、改善、軽減、阻害、予防、遅延させ、それらの重症度を低減させ、かつ／またはそれらの発生率を低下させるために使用される任意の方法を指す。治療は、疾患、障害、および／または状態の兆候を示さない対象に投与され得る。いくつかの実施形態において、治療は、疾患、障害、および／または状態の初期の兆候のみを示す対象に、例えば、疾患、障害、および／または状態に関連する病状を発症するリスクを低減する目的のために、投与され得る。いくつかの実施形態において、治療は、医療処置および／または治療に関連する、またはその結果として生じる病状を発症するリスクを予防するために、対象に投与され得る。

30

【発明を実施するための形態】

【0051】

軸索変性およびSARM1

本発明は、軸索変性に苦しんでいる、またはその影響を受けやすい対象を治療するために使用され得る。軸索変性は、限定されないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、糖尿病性末梢神経障害、化学療法誘発性末梢神経障害、遺伝性神経障害、外傷性脳損傷、および／または緑内障などの神経疾患の主要な病理学的特性である。損傷または不健全な軸索は、アポトーシスのような従来の細胞死経路とは異なる、ワーラー変性として知られる内因性の自己破壊プログラムによって排除される（Gerdtts, J., et al., Neuron, 2016, 89, 449-460、Whitmore, A. et al., Cell Death Differ., 2003, 10, 260-261、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。ワーラー変性の際、神経は損傷の遠位にある軸索セグメントの選択的分解を受けるが、一方、近位軸索セグメントおよび細胞体は無傷のままである。損傷後の軸

40

50

索変性は、NMNAT2、NAD<sup>+</sup>、およびATPの連続的な枯渇と、それに続く最初の損傷の約8～24時間後に発生するニューロフィラメントタンパク質分解および軸索フラグメント化を特徴とする（Gerdtts, J., et al., Neuron, 2016, 89, 449-460、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

#### 【0052】

SARM1の発現をロックダウンまたは排除すると、損傷誘発性軸索変性に対する感覚ニューロンの長期的な保護につながる事が最近発見されている（Gerdtts et al., J. Neurosci., 2013, 33, 13569-13580、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。軸索の損傷に続いて、SARM1は軸索変性経路における中心的な切断実行役として機能する。活性化されたSARM1は非常に効力のあるNADaseであり、活性化後、数分から数時間以内に局所的な軸索NAD<sup>+</sup>貯蔵を枯渇させ、局所的な生体エネルギーの危機を引き起こし、その後急速な軸索変性をもたらす。軸索損傷またはSARM1-TIRドメインの強制された二量体化を介したSARM1の活性化は、NAD<sup>+</sup>の急速かつ壊滅的な枯渇を促進し、その後すぐに軸索変性が起こり、そのため軸索の完全性におけるNAD<sup>+</sup>ホメオスタシスの中心的な役割が強調される（Gerdtts, J., et al., Science, 2015, 348, 453-457）。SARM1はインビトロおよびインビボの両方でこの損傷誘発性NAD<sup>+</sup>枯渇に必要とされ、SARM1活性化はNAD<sup>+</sup>破壊を介して局所的に軸索変性を引き起こす（Gerdtts et al., et al., Science, 2015, 348, 452-457、Sasaki et al., J. Biol. Chem. 2015, 290, 17228-17238、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

#### 【0053】

野生型ヒトSARM1のタンパク質配列は次のとおりである。

MVLTLLLSAYKLCRFFAMSGPRPGAERLAVPGPDGGGGTG  
PWWAAGGRGPREVSPGAGTEVQDALERALPELQQALSALK  
QAGGARAVGAGLAEVFQLVEEAWLLPAVGREVAQGLCDAI  
RLDGGGLDLLRLRLQAPELETRVQAARLLEQILVAENRDRV  
ARIGLGVILNLAKEREPVELARSVAGILEHMFKHSEETCQ  
RLVAAGGLDAVLYWCRRTPALLRHCAALALGNCAALHGGQA  
VQRRMVEKRAAEWLFPLAFSKEDELRLHACLAVAVLATN  
KEVEREVERSGTLALVEPLVASLDPGRFARCLVDASDTSQ  
GRGPDDLQRLVPLLDNRLEAQCIGAFYLCAEAAIKSLQG  
KTKVFSDIGAIQSLKRLVSYSTNGTKSALAKRALRLLGEE  
VPRPILPSVPSWKEAEVQTWLQQIGFSKYCESFREQQVDG  
DLLRLRTEEEELQTDLGMSGITRKRFFRELTELKTFANY  
TCDRSNLA DWLGS LDPRFRQYTYGLVSCGLDRSL LHRVSE  
QQLLED CGIHLGVHRARILTAAREMLHSPLPCTGGKPSGD  
TPDVFI SYRRNSGSQ LASLLKVHLQLHGFSVFIDVEKLEA  
GKFEDKLIQSVMGARNFVLVLSPGALDKCMQDHDCKDWVH  
KEIVTALSCGKNIVPIIDGFEWPEPQVLPEDMQAVLTFNG  
IKWSHEYQEATIEKIIIRFLQGRSSRDSSAGSDTSLEGAAP  
MGPT（配列番号1）。

#### 【0054】

遺伝的機能喪失研究は、SARM1が損傷後の軸索変性経路の中心的な切断実行役として機能することを示す。SARM1の遺伝子欠失またはノックアウトは、神経切断後14日間以上の軸索の保存を可能にし（Osterloh, J. M., et al., Science, 2012, 337, 481-484、Gerdtts, J., et al., J. Neurosci., 2013, 33, 13569-13580、これらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）、また外傷性脳損傷後のマウスの機能的転帰を改善する（Henninger, N. et al., Brain, 139, 2016, 1

094-1105、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。SARM1が軸索損傷で果たす直接的な役割に加えて、SARM1はまた、化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)で観察される軸索変性にも必要とされる。SARM1の喪失は、CIPNを遮断し、化学療法ビンクリスチン治療後に発症する軸索変性および疼痛感受性の増加の両方を阻害する(Geisler et al, Brain, 2016, 139, 3092-3108、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

【0055】

SARM1アンチセンスオリゴヌクレオチド

いくつかの実施形態において、本開示は、アンチセンスオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、RNase H依存性オリゴヌクレオチドであり、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、mRNAの分解を誘導する。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、立体的遮断オリゴヌクレオチドであり、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、スプライシングまたは翻訳機構の進行を物理的に防止または阻害する。本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的核酸にハイブリダイズすることができ、少なくとも1つのアンチセンス活性をもたらす。いくつかの実施形態において、アンチセンス活性は、RNase Hによる標的核酸の分解を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス活性は、スプライシングまたは翻訳機構の進行を物理的に防止または阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。

【0056】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1つ以上の標的核酸に特異的にハイブリダイズする。いくつかの実施形態において、標的核酸は、完全長のmRNAを含む。いくつかの実施形態において、標的核酸は、mRNAの領域を含む。いくつかの実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、同じ標的核酸にハイブリダイズする。いくつかの実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、異なる標的核酸にハイブリダイズする。いくつかの実施形態において、特異的にハイブリダイズするアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ハイブリダイゼーションを可能にし、アンチセンス活性および任意の非標的に対する不十分な相補性をもたらして、特定のハイブリダイゼーションが望まれる条件下(例えば、インビボまたは治療的使用のための生理学的条件下、およびインビトロアッセイの場合にアッセイが行われる条件下)での任意の非標的核酸配列に対する非特異的ハイブリダイゼーションを回避するために、標的核酸に対して十分な相補性を有する領域を含む核酸塩基配列を有する。

【0057】

いくつかの実施形態において、本開示は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に完全に相補的であるアンチセンスオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に対して99%相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に対して95%相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に対して90%相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に対して85%相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に対して80%相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に対して80%~99%相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的核酸に完全に相補的であり、オリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に少なくとも80%相補的である領域を含む。いくつかの実施形態において、完全な相補性の領域は、長さが6~14個の核酸塩基である。

## 【0058】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～26からなる群から選択される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～26からなる群から選択される配列に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～26からなる群から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～2081からなる群から選択される配列を含む。

10

## 【0059】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～21、23～26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～21、23～26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～21、23～26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～21、23～26、38および39からなる群から選択される配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3～2412からなる群から選択される配列を含む。

20

## 【0060】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号8、9、13、22、38、および549からなる群から選択される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号8、9、13、22、38、および549からなる群から選択される配列に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号8、9、13、22、38、および549からなる群から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号8、9、13、22、38、および549からなる群から選択される配列を含む。

30

## 【0061】

いくつかの実施形態において、標的核酸は、内因性RNA分子である。いくつかの実施形態において、標的核酸は、外因性RNA分子である。いくつかの実施形態において、標的核酸は、プレmRNAである。いくつかの実施形態において、標的核酸は、成熟mRNAである。いくつかの実施形態において、標的核酸は、SARM1転写物である。

## 【0062】

いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、SARM1 mRNAの領域に相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、SARM1 mRNAの5'非翻訳領域(UTR)の領域に相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、SARM1 mRNAのコード領域に相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、SARM1 mRNAの3'UTRの領域に相補的である。いくつかの実施形態において、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、図1および表1に示されるように、SARM1 mRNAの領域に相補的である表1には、例示的なSARM1アンチセンスオリゴヌクレオチド配列、SARM1 mRNAの相補性領域(5'UTR、コード領域(CDS)、または3'UTR)、オリゴヌクレオチド開始位置(SARM1 mRNAの5'末端からの開始位置)、および図1のアンチセンスオリゴヌクレオチドに対応するコード文字が含まれている。

40

50

## 【表 1】

表 1 アンチセンスオリゴヌクレオチド配列、相補性領域および開始位置

| 配列番号 | アンチセンスオリゴヌクレオチド配列(5'-3') | 領域    | オリゴヌクレオチド<br>スタート | コード |
|------|--------------------------|-------|-------------------|-----|
| 3    | GGCCTCCTCCACCAGTTGGA     | CDS   | 626               | B   |
| 4    | GCAGGCTCTTGATGGCAGCC     | CDS   | 1395              | E   |
| 5    | GCCATCCACCTGCTGCTCCC     | CDS   | 1640              | H   |
| 6    | TCCCCACTGGGTTTGCCACC     | CDS   | 1999              | L   |
| 7    | ACTTGCCTGCTTCCAGCTTC     | CDS   | 2127              | M   |
| 8    | CTTGTCCAGTGCTCCAGGTG     | CDS   | 2204              | N   |
| 9    | GCACAGCCTGCATGTCCTCA     | CDS   | 2346              | O   |
| 10   | CCCAGGTTGTCTCAGCCCAG     | 3'UTR | 2596              | Q   |
| 11   | TCCCTTCCCTCTCCAGATAC     | 3'UTR | 2688              | R   |
| 12   | TGCAGAACCACCCCCACCCC     | 3'UTR | 2814              | S   |
| 13   | GCCCAGGCCCTTGCTCAGAA     | 3'UTR | 2932              | T   |
| 14   | GGCACTCATCCCTGGCTGGC     | 3'UTR | 2958              | U   |
| 15   | CCCCATGCCCAGACCCAGGC     | 3'UTR | 3231              | W   |
| 16   | GCCTCTTTCCACAGAGCTGC     | 3'UTR | 3420              | X   |
| 17   | TCTCAGCCACCAGGATCTGC     | CDS   | 786               | D   |
| 18   | GAGCTCCCTAAAGAACCTCT     | CDS   | 1730              | J   |
| 19   | CCAGGTTGTCTCAGCCCAGG     | 3'UTR | 2595              | P   |
| 20   | GGTGCAGCAGGGAGCGGTCC     | CDS   | 1869              | K   |
| 21   | GCAGCGTCAGGACCATGGGC     | 5'UTR | 336               | A   |
| 22   | ACCAGGCGTTTCAGGCTCTG     | CDS   | 1453              | F   |
| 23   | CACCTCCTCGCCCAGCAGGC     | CDS   | 1523              | G   |
| 24   | GTCTGGAGTTCCTCCTCCGT     | CDS   | 1678              | I   |
| 25   | CCCTCGCCCTGGATGTGGCA     | 3'UTR | 3124              | V   |
| 26   | GGCCTGCACACGCGTCTCCA     | CDS   | 752               | C   |
| 38   | AGGTTGTCTCAGCCCAGGGA     | 3'UTR | 2593              | Y   |
| 39   | CAGGTTGTCTCAGCCCAGGG     | 3'UTR | 2594              | Z   |

## 【0063】

いくつかの実施形態において、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、8～30の連結ヌクレオチドからなり、SARM1転写物の等しい長さの標的領域に相補的な少なくとも8つの隣接する核酸塩基を含む相補領域を含む核酸塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを含む。

## 【0064】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、RNAを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、DNAを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、RNAおよびDNAの両方

を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～90個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～80個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～70個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～60個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～50個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～40個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～30個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～25個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～20個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～15個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、5～10個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、10～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、15～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、20～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、25～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、30～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、40～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、50～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、60～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、70～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、90～100個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、20個のヌクレオチドの長さである。

#### 【0065】

いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態において、1つ以上の修飾は、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下のパターン（5'～3'）のヌクレオチド間結合を含む： $R_S R_O R_S R_O R_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S R_O R_S R_O R_S$ 、式中、 $R_S$ はRNA（2'-MOE）ホスホロチオエート結合であり、 $R_O$ はRNA（2'-MOE）ホスホジエステル結合であり、 $D_S$ はDNAホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号2410を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号2411を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号2412を含む。

#### 【0066】

#### 神経変性を治療する方法

本明細書に記載の方法には、対象における軸索変性の治療および／または予防が含まれ

る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、対象に SARM1 アンチセンス剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、対象に SARM1 アンチセンス剤を投与することを含む。本明細書に記載の方法には、神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に SARM1 アンチセンス剤を投与することが含まれる。いくつかの実施形態において、SARM1 阻害剤は、SARM1 アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

#### 【0067】

疾患、障害、および状態

いくつかの実施形態において、本開示は、1つ以上の疾患、障害、または状態に罹患する対象を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、1つ以上の疾患、障害、または状態は、SARM1 によって媒介される。

#### 【0068】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、末梢神経系 (PNS) の急性もしくは慢性疾患または障害、中枢神経系 (CNS) の急性もしくは慢性疾患または障害、または神経変性に関連する疾患を含む。

#### 【0069】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、PNS の急性疾患または障害を含む。いくつかの実施形態において、PNS の急性疾患または障害は、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である。いくつかの実施形態において、機械的損傷は、圧迫性もしくは絞扼性損傷または圧力損傷を含む。いくつかの実施形態において、圧迫性もしくは絞扼性損傷は、手根管症候群、直接外傷、穿通性損傷、挫傷、骨折または骨の脱臼を含む。いくつかの実施形態において、圧力損傷は、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍による圧力、または眼圧の上昇を含む。いくつかの実施形態において、化学剤または化学療法は、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む。いくつかの実施形態において、エポチロンは、イクサベピロンである。いくつかの実施形態において、タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。いくつかの実施形態において、ビンカアルカロイドは、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである。いくつかの実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。いくつかの実施形態において、白金ベースの薬物は、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである。いくつかの実施形態において、オーリスタチンは、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチン E である。

#### 【0070】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、PNS の慢性疾患または障害を含む。いくつかの実施形態において、PNS の慢性疾患または障害は、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む。

#### 【0071】

いくつかの実施形態において、PNS の慢性疾患または障害は、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚性および自律神経性ニューロパシー (HSAN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー (CIDP)、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む。

#### 【0072】

いくつかの実施形態において、全身性障害は、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー (AMAN)、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む。

#### 【0073】

いくつかの実施形態において、疼痛障害は、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、带状疱疹

10

20

30

40

50

疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む。

【0074】

いくつかの実施形態において、代謝性疾患または障害は、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む。

【0075】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、CNSの急性疾患または障害を含む。いくつかの実施形態において、CNSの急性疾患または障害は、虚血、外傷性CNS損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む。

10

【0076】

いくつかの実施形態において、虚血は、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む。

【0077】

いくつかの実施形態において、外傷性CNS損傷は、脊髄損傷、TBI、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む。

20

【0078】

いくつかの実施形態において、ウイルス性脳炎は、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス（HSV）脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、プニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症（HIV関連認知症）を含む。

【0079】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、CNSの慢性疾患または障害を含む。

【0080】

いくつかの実施形態において、CNSの慢性疾患または障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（MS）、ハンチントン病（HD）、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症（SMA）、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロバイド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺（PSP）、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む。

30

40

【0081】

いくつかの実施形態において、CNSの慢性疾患または障害は、視神経障害、外傷性CNS損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む。

【0082】

いくつかの実施形態において、視神経障害は、急性視神経症（AON）、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHO

50

N)、原発性開放隅角緑内障(POAG)、急性閉塞隅角緑内障(AACG)、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸(ビタミンB9)欠乏症、ビタミンE単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む。

【0083】

いくつかの実施形態において、外傷性CNS損傷は、外傷性脳損傷(TBI)、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症(CTE)を含む。

【0084】

いくつかの実施形態において、代謝性疾患または障害は、真性糖尿病、低血糖症、バセレン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質/糖脂質代謝障害、栄養/ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む。

10

【0085】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、神経変性に関連する疾患を含む。いくつかの実施形態において、神経変性疾患または障害は、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する。

【0086】

いくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態において、対象には、軸索変性を特徴とする状態を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、対象は、軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子を有する患者である。いくつかの実施形態において、軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の1つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む。

20

【0087】

いくつかの実施形態において、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子は、既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピー、第9染色体オープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、ApoE4対立遺伝子の1つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む。

30

【0088】

いくつかの実施形態において、対象は、軸索変性を特徴とする状態を有する。いくつかの実施形態において、対象は、軸索変性を特徴とする状態と診断されている。

【0089】

いくつかの実施形態において、1つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および/またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む。

40

【0090】

いくつかの実施形態において、神経変性の1つ以上のバイオマーカーは、対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質(NF-L)の濃度;対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質(NF-H)の濃度;対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素L1(UCH-L1)の濃度;対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度;対象

50

のニューロンおよび／または軸索における構成的 N A D + レベル；対象のニューロンおよび／または軸索における構成的 c A D P R レベル；対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイド-β（A β）38、A β40、A β42、グリア線維性酸性タンパク質（G F A P）、心臓型脂肪酸結合タンパク質（h F A B P）、単球ケモアトラクチンタンパク質（M C P）-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ（N S E）、可溶性アミロイド前駆体タンパク質（s A P P）α、s A P P β、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体（s T R E M）2、ホスホタウ、または総タウのレベル；ならびに、対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上における C - C M o t i f C h e m o k i n e L i g a n d（C C L）2、C C L 7、C C L 1 2、コロニー刺激因子（C S F）1、またはインターロイキン（I L）6のレベルを含む。

10

#### 【0091】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される療方は、対象の集団に投与される時、療方が神経変性の1つ以上の症状または特性を低減させることを特徴とする。例えば、いくつかの実施形態において、関連する症状または特性は、ニューロン破壊の程度、速度、および／またはタイミングからなる群から選択され得る。

#### 【0092】

対象

20

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載の疾患、障害もしくは状態に罹患している、または罹患しやすい対象に投与される。いくつかの実施形態において、かかる疾患、障害、または状態は、本明細書で言及される状態のうちの1つなどの軸索変性で特徴付けられる。

#### 【0093】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるように組成物が投与される対象は、軸索変性に関連する1つ以上の兆候または症状を示す。いくつかの実施形態において、対象は、神経変性の兆候または症状を示さない。

#### 【0094】

いくつかの実施形態において、提供される方法は、組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。いくつかのそのような実施形態において、患者は、軸索変性を特徴とする状態を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、患者は、軸索変性を特徴とする状態を有する。いくつかの実施形態において、患者は、軸索変性を特徴とする状態と診断されている。

30

#### 【0095】

いくつかの実施形態において、提供される方法は、本明細書に記載の組成物を、それを必要とする患者集団に投与することを含む。いくつかの実施形態において、集団は、外傷性神経損傷の可能性が高い活動に従事する個体から採取される。いくつかの実施形態において、集団は、コンタクトスポーツまたは他の高リスク活動に従事する運動選手から採取される。

40

#### 【0096】

いくつかの実施形態において、対象は、軸索変性を特徴とする状態を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、対象は、例えば、対象の遺伝子型、軸索変性に関連する状態の診断、ならびに／あるいは薬剤への曝露および／または軸索変性を誘発する状態に基づいて、軸索変性のリスクがあると同定される。

#### 【0097】

いくつかの実施形態において、患者は、神経変性障害を発症するリスクがある。いくつかの実施形態において、患者は、高齢である。いくつかの実施形態において、患者は、神経変性の遺伝的リスク因子を有することが知られている。いくつかの実施形態において、患者は、神経変性疾患の家族歴を有する。いくつかの実施形態において、患者は、神経変

50

性についての既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピーを発現する（L i l l e t a l . , S e m i n N e u r o l , 2 0 1 1 , 3 1 : 5 3 1 - 5 4 1、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。いくつかの実施形態において、患者は、神経変性の高い発生率を有する集団から採取される。いくつかの実施形態において、患者は、第9染色体のオープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復伸長を有する。いくつかの実施形態において、患者は、アポリポタンパク質E4（A p o E 4）対立遺伝子の1つ以上のコピーを有する。

【0098】

いくつかの実施形態において、患者は、APP、PSEN1、またはPSEN2に疾患を引き起こす突然変異の1つ以上のコピーを有する。いくつかの実施形態において、患者は、以下の遺伝子内またはその近くに疾患関連多型の1つ以上のコピーを有する：ABCA7、APOE、BIN1、CD2AP、CD33、CLU、CR1、MS4A4E、MS4A6A、およびPICALM。

10

【0099】

いくつかの実施形態において、患者は、EIF4G1、LRRK2、PARK2、PARK7、PINK1、SNCA、またはVPS35に疾患を引き起こす突然変異の1つ以上のコピーを有する。いくつかの実施形態において、患者は、以下の遺伝子内またはその近くに疾患関連多型の1つ以上のコピーを有する：ACMSD/TMEM163、BST1、CCDC62/HIP1R、FAM47E/STBD1、GAK/DGKQ、GBA、GPNMB、QWA\_\_8p22/FGF20、HLA-II、LRRK2、MAPT、MCCC1/LAMP3、PARK16、SETD1A/STX1B、SNCA、SREBF1/RAI1、STK29、およびSYT11/RAB25。

20

【0100】

いくつかの実施形態において、患者は、C9ORF72、CHMP2B、GRN、MAPT、またはVCPに疾患を引き起こす突然変異の1つ以上のコピーを有する。いくつかの実施形態において、患者は、TMEM106B遺伝子内またはその近くに疾患関連多型の1つ以上のコピーを有する。

【0101】

いくつかの実施形態において、患者は、ANG、ALS2、C9ORF72、FIG4、FUS、OPTN、SETX、SOD1、SPG11、TARDBP、UBQLN2、VAPB、またはVCPに疾患を引き起こす突然変異の1つ以上のコピーを有する。いくつかの実施形態において、患者は、以下の遺伝子内またはその近くに疾患関連多型の1つ以上のコピーを有する：GWA\_\_9p21.2、UNC13AおよびATXN2。

30

【0102】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物が投与される対象は、神経変性疾患、障害、または状態に罹患しているか、もしくは罹患しやすい対象であるか、またはそれを含み得る。いくつかの実施形態において、神経変性疾患、障害、または状態は、外傷性神経損傷であり得るか、またはそれを含み得る。いくつかの実施形態において、外傷性神経損傷は、鈍力外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃および／もしくは爆発力への曝露、脳腔もしくは身体の神経支配領域におけるか、またはそれらへの貫通損傷である。いくつかの実施形態において、外傷性神経損傷は、軸索を変形、伸張、挫滅、または回転させる力である。

40

【0103】

いくつかの実施形態において、対象は、神経変性のリスク因子として特定される活動に従事し、例えば、外傷性神経損傷の高い機会を有するコンタクトスポーツまたは職業に従事する対象である。

【0104】

例えば、対象は、末梢神経障害に関連する化学療法を受けている、または処方されている患者であり得る。化学療法剤の例には、サリドマイド、エボチロン（例えば、イクサベピロン）、タキサン（例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル）、ビンカルカロイ

50

ド（例えば、ビンブラスチン、ビノレルビン、ピンクリスチン、およびビンデシン）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、オーリスタチン（例えば、オーリスタチンE）ならびに白金ベースの薬物（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、およびカルボプラチン）などが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0105】

いくつかの実施形態において、提供される方法は、本明細書に記載されるような組成物を、1つ以上のバイオマーカーの存在または非存在に基づいて患者または患者集団に投与することを含む。いくつかの実施形態において、提供される方法は、患者または患者集団におけるバイオマーカーのレベルをモニタリングして、それに応じて投薬レジメンを調整することをさらに含む。

10

#### 【0106】

##### 投与

当業者は、いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるような医薬組成物もしくはレジメンの投与に含まれるおよび／または投与によって送達される特定のSARM1アンチセンス剤の正確な量が、医師によって選択され得、例えば、対象の1つ以上の種、年齢、および一般的な状態、および／または特定のSARM1アンチセンス剤の同一性、その投与方法などを考慮して、異なる対象に対して異なってもよいことを理解するであろう。代替的に、いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるような医薬組成物またはレジメンの投与に含まれるおよび／または投与によって送達されるSARM1アンチセンス剤の量は、関連する患者集団（例えば、すべての患者、特定の年齢もしくは疾患ステージのすべての患者、または特定のバイオマーカーを発現しているすべての患者など）にわたって標準化され得る。

20

#### 【0107】

本開示の提供されるSARM1アンチセンス剤または組成物は、好ましくは、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために投薬量単位形態で処方される。本明細書で使用される「投薬量単位形態」という表現は、治療される患者のために適切である薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかしながら、本開示の提供されるSARM1アンチセンス剤および組成物の1日全使用量は、主治医によって健全な医学的判断の範囲内で決定されることが理解されるであろう。任意の特定の患者または生物における特定の有効な用量レベルは、治療される障害および障害の重症度、個々の患者の臨床的状态、障害の原因、使用されるSARM1アンチセンス剤の活性、使用される特定の組成物、患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、および食事、使用される特定のSARM1アンチセンス剤の投与の時期、薬剤の送達部位、投与経路、および排泄率、治療期間、使用される特定のSARM1アンチセンス剤と組み合わせる、または同時に使用される薬物、ならびに医学の技術分野において周知の同様の要因を含む様々な要因に依存するであろう。投与されるSARM1アンチセンス剤の有効量は、かかる考慮事項によって支配され、例えば、神経変性もしくは外傷性神経損傷などの望ましくない疾患もしくは障害を予防または治療するために必要なSARM1活性、炎症活性、ネクロトーシス、または免疫活性を阻害するために必要な最小量である。

30

#### 【0108】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、経口的、非経口的、吸入スプレーによって、局所的、直腸的、鼻腔的、頬側、腔内に、または移植されたリザーバーを介して投与され得る。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、皮内、眼内、硝子体内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、髄腔内、心室内、脳室内、大槽内、実質内または硝子体内注射を介して投与される。

40

#### 【0109】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬的に許容される組成物はまた、特に治療の標的が、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合、局所投与され得る。これらの領域または器官の各々につい

50

て、好適な局所製剤が容易に調製される。

【0110】

1日用量は、特定の実施形態において、1日1回の用量として、または1日2～6回の分割用量として、または徐放性の形態で与えられる。この投与レジメンは、最適な治療反応を提供するように調整され得る。いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、1週間に4回、1週間に3回、1週間に2回、1週間に1回、10日ごとに、2週間ごとに、3週間ごとに、またはより好ましくは4週間ごとに、1ヶ月ごと、6週間ごと、8週間ごと、1ヶ月おきに、3ヶ月ごとに、4ヶ月ごとに、6ヶ月ごとに、8ヶ月ごとに、9ヶ月ごとに、または毎年1回送達されてもよい。

【0111】

本開示の組成物は、他の治療薬と組み合わせて投与され得る。それらの追加の薬剤は、複数回投与レジメンの一部として、提供されるSARM1アンチセンス剤またはその組成物とは別に投与され得る。あるいは、それらの薬剤は、単一の剤形の一部であり、単一の組成物で提供されるSARM1アンチセンス剤と一緒に混合され得る。複数の投与レジメンの一部として投与される場合、2つの活性剤は、同時に、連続して、または互いに一定期間内に、通常は互いに5時間以内に提出され得る。

【0112】

また、任意の特定の患者に対する特定の投与および治療レジメンは、使用される特定のSARM1アンチセンス剤の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、および治療する医師の判断、および治療される特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存し得ることも理解されたい。いくつかの実施形態において、組成物中の本開示のSARM1アンチセンス剤の量はまた、組成物中の特定のSARM1アンチセンス剤にも依存するであろう。

【0113】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のSARM1アンチセンス剤は、関連する疾患、障害、または状態を治療するために、1つ以上の他の療法と組み合わせて利用され得る。いくつかの実施形態において、SARM1アンチセンス剤の投与は、単剤療法として投与される場合と比較して、併用療法で利用される場合に変更される。代替的または追加的に、いくつかの実施形態において、本明細書に記載のSARM1アンチセンス剤と組み合わせて投与される療法は、単独で、または本開示のSARM1アンチセンス剤以外の1つ以上の療法と組み合わせて投与される場合、そのレジメンまたはプロトコルとは異なるレジメンまたはプロトコルに従って投与される。いくつかの実施形態において、追加の治療薬を含む組成物、その追加の治療薬および相乗的に作用し得る提供されるSARM1アンチセンス剤は、相乗的に作用し得る。いくつかの実施形態において、併用レジメンで利用される一方または両方の療法は、それらが単剤療法として利用される場合よりも低いレベルで、またはより少ない頻度で投与される。

【0114】

いくつかの実施形態において、本開示は、神経変性疾患、障害、または状態を治療、予防、および／または改善する方法であって、i) a) 神経変性疾患、障害、または状態と診断されたか、そのリスクがあるか、またはその症状を示す対象、ならびにb) SARM1アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびSARM1阻害剤を含む組み合わせを提供することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態において、本開示は、SARM1アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびSARM1阻害剤を含む併用療法と、i) i) 当該神経変性疾患、障害または状態が低減されるような条件下で、当該対象に当該組み合わせを投与することと、を提供する。いくつかの実施形態において、SARM1アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびSARM1阻害剤は、神経変性疾患、障害または状態を治療、予防、および／または改善する際に相乗的に作用する。いくつかの実施形態において、SARM1阻害剤は、小分子である。

【0115】

いくつかの実施形態において、本開示は、神経変性疾患、障害、または状態を治療、予

10

20

30

40

50

防、および／または改善する方法に関するものであり、この方法は、i) a) 神経変性疾患、障害、または状態と診断されたか、そのリスクがあるか、またはその症状を示す対象、ならびに b) SARM1 アンチセンスオリゴヌクレオチド、および NAD<sup>+</sup> または NAD<sup>+</sup> 前駆体（例えば、NR、NRH、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、ビタミン B<sub>3</sub>、または NAAD）を含む組み合わせを提供することと、i) i) 当該組み合わせを当該対象に、当該神経変性疾患、障害、または状態が軽減されるような条件下で投与することと、を含む。いくつかの実施形態において、本開示は、SARM1 アンチセンスオリゴヌクレオチドと、NAD<sup>+</sup> または NAD<sup>+</sup> 前駆体（例えば、NR、NRH、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、ビタミン B<sub>3</sub>、または NAAD）と、を含む併用療法を提供する。いくつかの実施形態において、SARM1 アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび NAD<sup>+</sup> または NAD<sup>+</sup> 前駆体（例えば、NR、NRH、NA、NaR、NAM、NMN、NaMN、TRP、ビタミン B<sub>3</sub>、または NAAD）は、神経変性疾患、障害または状態を治療、予防、および／または改善することにおいて相乗的に作用する。

#### 【0116】

いくつかの実施形態において、本開示は、神経変性疾患、障害、または状態を治療、予防、および／または改善する方法であって、i) a) 神経変性疾患、障害、または状態と診断されたか、そのリスクがあるか、またはその症状を示す対象、ならびに b) SARM1 アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび当該技術分野で既知の任意の生物学的製剤（例えば、限定されないが、抗体、アプタマー、栄養因子、または SARM1 以外の標的に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド）を含む組み合わせを提供することと、i) i) 当該組み合わせを当該対象に当該神経変性疾患、障害、または状態が低減されるような条件下で投与することと、を含む、方法に関する。

#### 【0117】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される SARM1 アンチセンス剤および／または SARM1 剤を含む組成物は、アルキル化剤、アントラサイクリン、タキサン、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、ペプチド抗生物質、白金ベースの薬剤、レチノイド、ビンカルカロイドおよび誘導体を含むがこれらに限定されない化学療法剤とともに投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の SARM1 アンチセンス剤および／または組成物は、PARP 阻害剤と組み合わせて投与される。

#### 【0118】

##### 医薬組成物

いくつかの実施形態において、本発明は、1つ以上のアンチセンス剤を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、適切な医薬的に許容される希釈剤または担体を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、滅菌生理食塩水および1つ以上のアンチセンス剤を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、滅菌生理食塩水および1つ以上のアンチセンス剤からなる。いくつかの実施形態において、滅菌生理食塩水は、医薬品グレードの生理食塩水である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、滅菌水および1つ以上のアンチセンス剤を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、滅菌水および1つ以上のアンチセンス剤からなる。いくつかの実施形態において、滅菌生理食塩水は、医薬品グレードの水である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）および1つ以上のアンチセンス剤を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、滅菌リン酸緩衝生理食塩水（PBS）および1つ以上のアンチセンス剤からなる。いくつかの実施形態において、滅菌生理食塩水は、医薬品グレードのPBSである。

#### 【0119】

いくつかの実施形態において、アンチセンス剤は、医薬組成物または製剤の調製のために、医薬的に許容される活性および／または不活性物質と混合され得る。医薬組成物を処方するための組成物および方法は、投与の経路、疾患の程度、または投与される用量を含

むがこれらに限定されない、複数の基準に依存する。

【0120】

本明細書に開示されるアンチセンス剤を含む医薬組成物は、任意の医薬的に許容される塩、エステル、またはそのようなエステルの塩を包含する。いくつかの実施形態において、アンチセンス剤を含む医薬組成物は、ヒトを含む動物への投与時に、生物学的に活性な代謝物またはその残基を（直接的または間接的に）提供することができる1つ以上のオリゴヌクレオチドを含む。したがって、例えば、本開示はまた、アンチセンス剤の医薬的に許容される塩、プロドラッグ、そのようなプロドラッグの医薬的に許容される塩、および他の生物学的同等物にも引き寄せられる。適切な医薬的に許容される塩には、ナトリウム塩およびカリウム塩が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0121】

プロドラッグは、体内の内因性ヌクレアーゼによって切断されて、活性なアンチセンスオリゴマー剤を形成する、オリゴマー化合物の一端または両端に追加のヌクレオシドを組み込むことを含み得る。

【0122】

脂質部分は、様々な方法で核酸療法に使用されてきた。特定のそのような方法において、核酸は、カチオン性脂質および中性脂質の混合物からなる予め形成されたリポソームまたはリポプレックスに導入される。いくつかの方法において、モノカチオン性またはポリカチオン性脂質とのDNA複合体は、中性脂質の存在なしに形成される。いくつかの実施形態において、脂質部分は、特定の細胞または組織への医薬品の分布を増加させるように選択される。いくつかの実施形態において、脂質部分は、CNS組織への医薬品の分布を増加させるように選択される。いくつかの実施形態において、脂質部分は、PNS組織への医薬品の分布を増加させるように選択される。

20

【0123】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、1つ以上の修飾オリゴヌクレオチドおよび1つ以上の賦形剤を含む。特定のそのような実施形態において、賦形剤は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘稠性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選択される。

【0124】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、送達系を含む。送達系の例には、リポソームおよびエマルジョンが含まれるが、これらに限定されない。特定の送達系は、疎水性化合物を含むものを含む特定の医薬組成物を調製するために有用である。いくつかの実施形態において、ジメチルスルホキシドなどの特定の有機溶媒が使用される。

30

【0125】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、本発明の1つ以上の医薬品を特定の組織または細胞型に送達するように設計された1つ以上の組織特異的送達分子を含む。例えば、いくつかの実施形態において、医薬組成物は、組織特異的抗体でコーティングされたリポソームを含む。

40

【0126】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、共溶媒系を含む。そのような共溶媒系のいくつかは、例えば、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、および水相を含む。いくつかの実施形態において、そのような共溶媒系は、疎水性化合物に使用される。そのような共溶媒系の非限定的な例は、VPD共溶媒系であり、これは、3% w/vのベンジルアルコール、8% w/vの非極性界面活性剤ポリソルベート80（商標）および65% w/vのポリエチレングリコール300を含む無水エタノールの溶液である。そのような共溶媒系の比率は、それらの溶解性および毒性特性を著しく変えることなく、かなり変化され得る。さらに、共溶媒成分の同一性を変えることができる。例えば、ポリソルベート80（商標）の代わりに他の界面活性剤を使用

50

することができる。ポリエチレングリコールの画分サイズは変化する可能性がある。他の生体適合性ポリマーは、ポリエチレングリコール、例えば、ポリビニルピロリドンの代わりになる可能性がある。他の糖または多糖類がデキストロースの代わりになる可能性がある。

#### 【0127】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、経口投与のために調製される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、頬側投与のために調製される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、注射による投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内など）のために調製される。特定のそのような実施形態において、医薬組成物は、担体を含み、水などの水溶液、またはハンス液、リンゲル液、または生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合性のある緩衝液中に処方される。いくつかの実施形態において、他の成分（例えば、溶解性を助けるか、または防腐剤として機能する成分）が含まれる。いくつかの実施形態において、注射可能な懸濁液は、適切な液体担体、懸濁剤などを使用して調製される。注射用の特定の医薬組成物は、単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回投与容器で提示される。注射用の特定の医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンであり、懸濁剤、安定剤および／または分散剤などの処方剤を含み得る。注射用医薬組成物での使用に適した特定の溶媒には、親油性溶媒、およびゴマ油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、ならびにリポソームが含まれるが、これらに限定されない。水性注射懸濁液には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなど、懸濁液の粘度を高める物質が含まれている場合がある。場合により、そのような懸濁液はまた、医薬品の溶解度を増加させて高濃度の溶液の調製を可能にする適切な安定剤または薬剤を含み得る。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、経粘膜投与のために調製される。特定のそのような実施形態において、浸透する障壁に適した浸透剤が処方に使用される。そのような浸透剤は、当該技術分野では既知である。

#### 【0128】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、治療有効量のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、治療有効量は、疾患の症状を予防、緩和または改善するために、または治療される対象の生存を延長するために十分である。治療有効量の決定は、十分当業者の能力の範囲内である。

#### 【0129】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される1つ以上の修飾オリゴヌクレオチドは、プロドラッグとして処方される。いくつかの実施形態において、インビボ投与時に、プロドラッグは、生物学的、薬学的または治療的により活性な形態のオリゴヌクレオチドに化学的に変換される。いくつかの実施形態において、プロドラッグは、対応する活性型よりも投与が容易であるために、有用である。例えば、特定の例において、プロドラッグは、対応する活性型よりもより生物学的に（例えば、経口投与を通じて）利用可能であり得る。場合によっては、プロドラッグは、対応する活性型と比較して溶解度が改善されている可能性がある。いくつかの実施形態において、プロドラッグは、対応する活性型よりも水溶性が低い。場合によっては、そのようなプロドラッグは、水溶性が移動性に有害である細胞膜を横切る優れた透過性を有する。いくつかの実施形態において、プロドラッグは、エステルである。特定のそのような実施形態において、エステルは、投与時にカルボン酸に代謝的に加水分解される。特定の例において、カルボン酸含有化合物は、対応する活性型である。特定の実施形態において、プロドラッグは、酸基に結合した短いペプチド（ポリアミノ酸）を含む。特定のそのような実施形態において、ペプチドは、投与時に切断されて、対応する活性型を形成する。

#### 【0130】

いくつかの実施形態において、本発明は、細胞内の標的核酸の量または活性を低減させるための組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、細胞は、動物内にある。いくつかの実施形態において、動物は、哺乳類である。いくつかの実施形態におい

10

20

30

40

50

て、動物は、齧歯類である。いくつかの実施形態において、動物は、霊長類である。いくつかの実施形態において、動物は、非ヒト霊長類である。いくつかの実施形態において、動物は、ヒトである。

#### 【0131】

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明のオリゴマー剤を含む医薬組成物を動物に投与する方法を提供する。適切な投与経路には、経口、直腸、経粘膜、腸管、経腸、局所、坐薬、吸入、髄腔内、脳室内、腹腔内、鼻腔内、眼内、腫瘍内、大槽内および非経口（例えば、静脈内、筋肉内、髄内、および皮下）が含まれるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、全身的曝露ではなく局所的曝露を達成するように投与される。例えば、医薬組成物は、所望の効果の領域（例えば、目、耳）に直接注射され得る。

10

#### 【0132】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、神経変性疾患または障害に関連する少なくとも1つの症状を有する動物に投与される。いくつかの実施形態において、そのような投与は、少なくとも1つの症状の改善をもたらす。いくつかの実施形態において、動物への医薬組成物の投与は、動物の細胞におけるSARM1 mRNAの減少をもたらす。いくつかの実施形態において、そのような投与は、SARM1タンパク質の減少をもたらす。

#### 【0133】

例示的な実施形態

1. 配列番号3～26からなる群から選択される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。
2. 配列番号3～26からなる群から選択される配列に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態1に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
3. 配列番号3～26からなる群から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態1または2に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
4. 配列番号3～26からなる群から選択される配列を含む、実施形態1～3のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
5. 配列番号3～2081からなる群から選択される配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。
6. アンチセンスオリゴヌクレオチドが1つ以上の修飾を含む、実施形態1～5のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
7. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態6に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
8. 先行実施形態のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。
9. 医薬組成物が医薬的に許容される担体を含む、実施形態8に記載の医薬組成物。
10. 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、  
滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1（SARM1）をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与することを含む、方法。
11. 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、SARM1をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法。
12. SARM1をコードする標的核酸がSARM1 mRNAである、実施形態10または11に記載の方法。
13. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号3～26からなる群から選択される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、実施形態10～12のいずれか1つに記載の方法。
14. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号3～26からなる群から選択される

20

30

40

50

配列に対して少なくとも 85% の同一性を有する配列を含む、実施形態 10～13 のいずれか 1 つに記載の方法。

15. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 3～26 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 90% の同一性を有する配列を含む、実施形態 10～14 のいずれか 1 つに記載の方法。

16. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 3～26 からなる群から選択される配列を含む、実施形態 10～15 のいずれか 1 つに記載の方法。

17. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 3～2081 からなる群から選択される配列を含む、実施形態 10～12 のいずれか 1 つに記載の方法。

18. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 つ以上の修飾を含む、実施形態 10～17 のいずれか 1 つに記載の方法。

19. 1 つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3' エンドキャップ、3' ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 18 に記載の方法。

20. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における SARM1 mRNA のレベルが減少する、実施形態 10～19 のいずれか 1 つに記載の方法。

21. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における SARM1 タンパク質のレベルが減少する、実施形態 10～19 のいずれか 1 つに記載の方法。

22. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系 (PNS) の急性もしくは慢性疾患または障害、中枢神経系 (CNS) の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関連する疾患を含む、実施形態 11～21 のいずれか 1 つに記載の方法。

23. 神経変性疾患または障害が、PNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 11～21 のいずれかに記載の方法。

24. PNS の慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 23 に記載の方法。

25. PNS の慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー (HSAN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー (CIDP)、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態 23 に記載の方法。

26. 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー (AMAN)、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態 24 に記載の方法。

27. 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態 24 に記載の方法。

28. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態 24 に記載の方法。

29. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態 11～22 のいずれか 1 つに記載の方法。

30. PNS の急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態 29 に記載の方法。

31. 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態 30 に記載の方法。

32. 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨

10

20

30

40

50

脱臼を含む、実施形態 3 1 に記載の方法。

3 3 . 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の上昇を含む、実施形態 3 1 に記載の方法。

3 4 . 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態 3 0 に記載の方法。

3 5 . エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態 3 4 に記載の方法。

3 6 . タキサンの、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態 3 4 に記載の方法。

3 7 . ビンカアルカロイドが、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビנקリスチン、またはビンデシンである、実施形態 3 4 に記載の方法。

3 8 . プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態 3 4 に記載の方法。

3 9 . 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態 3 4 に記載の方法。

4 0 . オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチン E である、実施形態 3 4 に記載の方法。

4 1 . 神経変性疾患または障害が、C N S の慢性疾患または障害を含む、実施形態 1 1 ~ 2 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 2 . C N S の慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S 、ルーゲーリック病)、多発性硬化症 ( M S )、ハンチントン病 ( H D )、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症 ( S M A )、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロバイド細胞白質ジストロフィー ( クラッペ病)、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺 ( P S P )、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態 4 1 に記載の方法。

4 3 . C N S の慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性 C N S 損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 4 1 に記載の方法。

4 4 . 視神経障害が、急性視神経症 ( A O N )、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障 ( L C A )、レーバー遺伝性視神経症 ( L H O N )、原発性開放隅角緑内障 ( P O A G )、急性閉塞隅角緑内障 ( A A C G )、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミン B 1 2 欠乏症、葉酸 ( ビタミン B 9 ) 欠乏症、ビタミン E 単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態 4 3 に記載の方法。

4 5 . 外傷性 C N S 損傷が、外傷性脳損傷 ( T B I )、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症 ( C T E ) を含む、実施形態 4 3 に記載の方法。

4 6 . 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態 4 3 に記載の方法。

4 7 . 神経変性疾患または障害が、C N S の急性疾患または障害を含む、実施形態 1 1 ~ 2 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

48. CNSの急性疾患または障害が、虚血、外傷性CNS損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態47に記載の方法。

49. 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態48に記載の方法。

50. 外傷性CNS損傷が、脊髄損傷、TBI、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態48に記載の方法。

51. ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス(HSV)脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症(HIV関連認知症)を含む、実施形態48に記載の方法。

10

52. 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態11～22のいずれか1つに記載の方法。

53. 対象が、ヒトである、実施形態10～52のいずれか1つに記載の方法。

54. 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態10～53のいずれか1つに記載の方法。

55. 軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の1つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態54に記載の方法。

20

56. 神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピー、第9染色体オープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、ApoE4対立遺伝子の1つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態55に記載の方法。

57. 1つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態55に記載の方法。

30

58. 神経変性の1つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質(NF-L)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質(NF-H)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素L1(UCH-L1)の濃度と、

40

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的NAD<sup>+</sup>レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的cADPRレベルと、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイドβ(Aβ)38、Aβ40、Aβ42、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)、心臓型脂肪酸結合タンパク質(hFABP)、単球ケモアトラクチンタンパク質(MCP)-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ(NSE)、可溶性アミロイド前駆体タンパク質(sAPP)α、sAPPβ、骨髄細胞で発現する可溶性トリ

50

ガー受容体 (s T R E M) 2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるC - C M o t i f C h e m o k i n e L i g a n d (C C L) 2、C C L 7、C C L 1 2、コロニー刺激因子 (C S F) 1、またはインターロイキン (I L) 6のレベルと、を含む、実施形態55に記載の方法。

59. 配列番号3~21、23~26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

60. 配列番号3~21、23~26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態59に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

61. 配列番号3~21、23~26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態59または60に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

62. 配列番号3~21、23~26、38および39からなる群から選択される配列を含む、実施形態59~61のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

63. 配列番号8、9、13、22、38、および549からなる群から選択される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

64. 配列番号8、9、13、22、38、および549からなる群から選択される配列に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態63に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

20

65. 配列番号8、9、13、22、38、および549からなる群から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態63または64に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

66. 配列番号8、9、13、22、38、および549からなる群から選択される配列を含む、実施形態63~65のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

67. 配列番号3~2412からなる群から選択される配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

68. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態59~66のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

30

69. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態68に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

70. 先行実施形態のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

71. 実施形態59~70のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

72. 医薬組成物が、医薬的に許容される担体を含む、実施形態70または71に記載の医薬組成物。

40

73. 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、滅菌アルファおよびT I Rモチーフ含有1 (S A R M 1) をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与する、方法。

74. 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、S A R M 1 をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法。

75. S A R M 1 をコードする標的核酸がS A R M 1 m R N Aである、実施形態73または74に記載の方法。

76. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号3~21、23~26、38および39からなる群から選択される配列に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む

50

む、実施形態 73～75 のいずれか 1 つに記載の方法。

77. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 3～21、23～26、38 および 39 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 85 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 73～76 のいずれか 1 つに記載の方法。

78. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 3～21、23～26、38 および 39 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 90 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 73～77 のいずれか 1 つに記載の方法。

79. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 3～21、23～26、38 および 39 からなる群から選択される配列を含む、実施形態 73～78 のいずれか 1 つに記載の方法。

80. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 8、9、13、22、38、および 549 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 80 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 73～75 のいずれか 1 つに記載の方法。

81. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 8、9、13、22、38、および 549 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 85 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 73～75 および 80 のいずれか 1 つに記載の方法。

82. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 8、9、13、22、38、および 549 からなる群から選択される配列に対して少なくとも 90 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 73～75 および 80～81 のいずれか 1 つに記載の方法。

83. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 8、9、13、22、38、および 549 からなる群から選択される配列を含む、実施形態 73～75 および 80～82 のいずれか 1 つに記載の方法。

84. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 3～2412 からなる群から選択される配列を含む、実施形態 73～75 のいずれか 1 つに記載の方法。

85. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 つ以上の修飾を含む、実施形態 73～84 のいずれか 1 つに記載の方法。

86. 1 つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3' エンドキャップ、3' ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 85 に記載の方法。

87. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における SARM1 mRNA のレベルが低下する、実施形態 73～86 のいずれか 1 つに記載の方法。

88. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における SARM1 タンパク質のレベルが低下する、実施形態 73～86 のいずれか 1 つに記載の方法。

89. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系 (PNS) の急性もしくは慢性疾患または障害、中枢神経系 (CNS) の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関連する疾患を含む、実施形態 74～88 のいずれか 1 つに記載の方法。

90. 神経変性疾患または障害が、PNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 74～88 のいずれかに記載の方法。

91. PNS の慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 90 に記載の方法。

92. PNS の慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー (HSAN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー (CIDP)、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態 90 に記載の方法。

93. 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー (AMAN)、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態 91 に記載の方法。

94. 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎

10

20

30

40

50

、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態 91 に記載の方法。

95. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態 91 に記載の方法。

96. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態 74～89 のいずれか 1 つに記載の方法。

97. PNS の急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態 96 に記載の方法。

98. 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態 97 に記載の方法。

99. 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態 98 に記載の方法。

100. 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の上昇を含む、実施形態 98 に記載の方法。

101. 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態 97 に記載の方法。

102. エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態 101 に記載の方法。

103. タキサンの、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態 101 に記載の方法。

104. ビンカルカロイドが、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態 101 に記載の方法。

105. プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態 101 に記載の方法。

106. 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態 101 に記載の方法。

107. オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチン E である、実施形態 101 に記載の方法。

108. 神経変性疾患または障害が、CNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 74～89 のいずれか 1 つに記載の方法。

109. CNS の慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS、ルーゲーリック病)、多発性硬化症 (MS)、ハンチントン病 (HD)、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロボイド細胞白質ジストロフィー (クラッペ病)、バクセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺 (PSP)、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態 108 に記載の方法。

110. CNS の慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性 CNS 損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 108 に記載の方法。

10

20

30

40

50

111. 視神経障害が、急性視神経症（AON）、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、原発性開放隅角緑内障（POAG）、急性閉塞隅角緑内障（AACG）、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸（ビタミンB9）欠乏症、ビタミンE単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態110に記載の方法。

112. 外傷性CNS損傷が、外傷性脳損傷（TBI）、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症（CTE）を含む、実施形態110に記載の方法。

113. いくつかの実施形態において、代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態110に記載の方法。

114. 神経変性疾患または障害が、CNSの急性疾患または障害を含む、実施形態74～89のいずれか1つに記載の方法。

115. CNSの急性疾患または障害が、虚血、外傷性CNS損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態114に記載の方法。

116. 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態115に記載の方法。

117. 外傷性CNS損傷が、脊髄損傷、TBI、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態115に記載の方法。

118. ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス（HSV）脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症（HIV関連認知症）を含む、実施形態115に記載の方法。

119. 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態74～89のいずれか1つに記載の方法。

120. 対象が、ヒトである、実施形態73～119のいずれか1つに記載の方法。

121. 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態73～120のいずれか1つに記載の方法。

122. 軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の1つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態121に記載の方法。

123. 神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピー、第9染色体オープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、ApoE4対立遺伝子の1つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態122に記載の方法。

124. 1つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態122に記載の方法。

125. 神経変性の1つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの

10

20

30

40

50

1つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質（N F - L）の濃度と、  
 対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの  
 1つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質（N F - H）の濃度と、  
 対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの  
 1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素L 1（U C H - L 1）の濃度と、  
 対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの  
 1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、  
 対象のニューロンおよび／または軸索における構成的N A D +レベルと、  
 対象のニューロンおよび／または軸索における構成的c A D P Rレベルと、  
 対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サン  
 プル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、  
 アミロイドβ（A β）3 8、A β 4 0、A β 4 2、グリア線維性酸性タンパク質（G F  
 A P）、心臓型脂脂肪酸結合タンパク質（h F A B P）、単球ケモアトラクチンタンパク質  
 （M C P）- 1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ（N S E）、可溶性ア  
 ミロイド前駆体タンパク質（s A P P）α、s A P P β、骨髄細胞で発現する可溶性トリ  
 ガー受容体（s T R E M）2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、  
 対象からの脳脊髄液（C S F）サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サン  
 プル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるC - C M o  
 t i f C h e m o k i n e L i g a n d（C C L）2、C C L 7、C C L 1 2、コロ  
 ー刺激因子（C S F）1、またはインターロイキン（I L）6のレベルと、を含む、実施  
 形態1 2 2に記載の方法。  
 1 2 6．医薬品の製造に使用するための、表3から選択されたアンチセンスオリゴヌクレ  
 オチド。  
 1 2 7．疾患、障害または損傷の治療に使用するための、表3から選択されるアンチセン  
 スオリゴヌクレオチド。  
 1 2 8．疾患、障害または損傷が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥー  
 ス病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー（H S A N）、慢性炎症性脱髄性多発  
 ニューロパシー（C I D P）、特発性ニューロパシー、他の末梢ニューロパシー、糖尿病  
 、尿毒症、A I D S、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸  
 索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー（A M A N）、全  
 身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、結節性多発動脈炎、  
 慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛  
 、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経  
 障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、带状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、糖尿病、真  
 性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドー  
 シス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非ア  
 ルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、  
 ミトコンドリア障害、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折もしくは骨脱臼、  
 浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力、眼圧の上昇、化学剤もしくは化学療法による損  
 傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S、ルーゲーリック  
 病）、多発性硬化症（M S）、ハンチントン病（H D）、老人性認知症、ピック病、ゴー  
 シェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形  
 成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血  
 症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症（S M A）、ニー  
 マンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペ  
 リツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損  
 失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー  
 小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロボ  
 イド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断  
 性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対

10

20

30

40

50

麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺（PSP）、フリードライヒ運動失調症、脊髄損傷、急性視神経症（AON）、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、原発性開放隅角緑内障（POAG）、急性閉塞隅角緑内障（AACG）、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸（ビタミンB9）欠乏症、ビタミンE単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、シアン化物への曝露、外傷性脳損傷（TBI）、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、慢性外傷性脳症（CTE）、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、ミトコンドリア障害、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、非動脈炎性前部虚血性視神経症、脊髄損傷、TBI、頭部および／もしくは脊椎への機械的損傷、頭部および／もしくは脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／もしくは爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス（HSV）脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症（HIV関連認知症）を含む、実施形態127に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

129．配列番号8に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

130．配列番号8に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態129に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

131．配列番号8に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態129または130に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

132．配列番号8を含む、実施形態129～131のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

133．アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態129～132のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

30

134．1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態133に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

135．実施形態129～134のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

136．医薬組成物が医薬的に許容される担体を含む、実施形態135に記載の医薬組成物。

137．配列番号9に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

40

138．配列番号9に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態137に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

139．配列番号9に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態137または138に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

140．配列番号9を含む、実施形態137～139のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

141．アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態137～140のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

142．1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデ

50

ートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態141に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

143. 実施形態137~142のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

144. 医薬組成物が医薬的に許容される担体を含む、実施形態143に記載の医薬組成物。

145. 配列番号13に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

146. 配列番号13に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態145に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

147. 配列番号13に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態145または146に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

148. 配列番号13を含む、実施形態145~147のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

149. アンチセンスオリゴヌクレオチドが1つ以上の修飾を含む、実施形態145~148のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

150. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態149に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

151. 実施形態145~150のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

152. 医薬組成物が、医薬的に許容される担体を含む、実施形態151に記載の医薬組成物。

153. 配列番号22に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

154. 配列番号22に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態153に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

155. 配列番号22に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態153または154に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

156. 配列番号22を含む、実施形態153~155のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

157. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態153~156のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

158. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態157に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

159. 実施形態153~158のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

160. 医薬組成物が、医薬的に許容される担体を含む、実施形態159に記載の医薬組成物。

161. 配列番号38に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

162. 配列番号38に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態161に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

163. 配列番号38に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態161または162に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

164. 配列番号38を含む、実施形態161~163のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

20

30

40

50

165. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態161～164のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

166. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態165に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

167. 実施形態161～166のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

168. 医薬組成物が、医薬的に許容される担体を含む、実施形態167に記載の医薬組成物。

169. 配列番号549に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

170. 配列番号549に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態169に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

171. 配列番号549に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態169または170に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

172. 配列番号549を含む、実施形態169～171のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

173. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態169～172のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

174. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態173に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

175. 実施形態169～174のいずれか1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

176. 医薬組成物が、医薬的に許容される担体を含む、実施形態175に記載の医薬組成物。

177. 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、

滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1 (SARM1) をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与し、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号8に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、方法。

178. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号8に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態177に記載の方法。

179. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号8に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態177または178に記載の方法。

180. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号8を含む、実施形態177～179のいずれか1つに記載の方法。

181. 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、SARM1をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法であって、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号8に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、方法。

182. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号8に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態181に記載の方法。

183. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号8に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態181または182に記載の方法。

184. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号8を含む、実施形態181～183のいずれか1つに記載の方法。

185. SARM1をコードする標的核酸が、SARM1 mRNAである、実施形態177～184のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

186. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態177～185のいずれか1つに記載の方法。

187. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態186に記載の方法。

188. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1 mRNAのレベルが減少する、実施形態177～187のいずれか1つに記載の方法。

189. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1タンパク質のレベルが減少する、実施形態177～187のいずれか1つに記載の方法。

190. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系(PNS)の急性または慢性疾患または障害、中枢神経系(CNS)の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関連する疾患を含む、実施形態181～189のいずれか1つに記載の方法。

191. 神経変性疾患または障害が、PNSの慢性疾患または障害を含む、実施形態181～189のいずれかに記載の方法。

192. PNSの慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態191に記載の方法。

193. PNSの慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー(HSAN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー(CIDP)、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態191に記載の方法。

194. 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー(AMAN)、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態192に記載の方法。

195. 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態192に記載の方法。

196. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、脂質/糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態192に記載の方法。

197. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態181～190のいずれか1つに記載の方法。

198. PNSの急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態197に記載の方法。

199. 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態198に記載の方法。

200. 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態199に記載の方法。

201. 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の上昇を含む、実施形態199に記載の方法。

202. 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態198に記載の方法。

203. エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態202に記載の方法。

204. タキサンが、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態202に記載の方法。

10

20

30

40

50

205. ビンカルカロイドが、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態202に記載の方法。

206. プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態202に記載の方法。

207. 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態202に記載の方法。

208. オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチンEである、実施形態202に記載の方法。

209. 神経変性疾患または障害が、CNSの慢性疾患または障害を含む、実施形態181～190のいずれか1つに記載の方法。

210. CNSの慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（MS）、ハンチントン病（HD）、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症（SMA）、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロボイド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺（PSP）、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態209に記載の方法。

211. CNSの慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性CNS損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態209に記載の方法。

212. 視神経障害が、急性視神経症（AON）、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、原発性開放隅角緑内障（POAG）、急性閉塞隅角緑内障（AACG）、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸（ビタミンB9）欠乏症、ビタミンE単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態211に記載の方法。

213. 外傷性CNS損傷が、外傷性脳損傷（TBI）、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症（CTE）を含む、実施形態211に記載の方法。

214. いくつかの実施形態において、代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態211に記載の方法。

215. 神経変性疾患または障害が、CNSの急性疾患または障害を含む、実施形態181～190のいずれか1つに記載の方法。

216. CNSの急性疾患または障害が、虚血、外傷性CNS損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態215に記載の方法。

217. 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態216に記載の方法。

218. 外傷性CNS損傷が、脊髄損傷、TBI、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態216に記載の方法。

10

20

30

40

50

219. ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス（HSV）脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症（HIV関連認知症）を含む、実施形態216に記載の方法。

220. 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態181～190のいずれか1つに記載の方法。

221. 対象が、ヒトである、実施形態177～220のいずれか1つに記載の方法。

222. 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態177～221のいずれか1つに記載の方法。

223. 軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の1つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態222に記載の方法。

10

224. 神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピー、第9染色体オープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、ApoE4対立遺伝子の1つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態223に記載の方法。

225. 1つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態223に記載の方法。

20

226. 神経変性の1つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質（NF-L）の濃度と、

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質（NF-H）の濃度と、

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素L1（UCH-L1）の濃度と、

30

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的NAD<sup>+</sup>レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的cADPRレベルと、

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイド-β（Aβ）38、Aβ40、Aβ42、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）、心臓型脂肪酸結合タンパク質（hFABP）、単球ケモアトラクチンタンパク質（MCP）-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ（NSE）、可溶性アミロイド前駆体タンパク質（sAPP）α、sAPPβ、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体（sTREM）2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、

40

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるC-C Motif Chemokine Ligand（CCL）2、CCL7、CCL12、コロニー刺激因子（CSF）1、またはインターロイキン（IL）6のレベルと、を含む、実施形態223に記載の方法。

227. 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、

滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1（SARM1）をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与し、アンチセンスオリゴヌクレ

50

オチドは、配列番号 9 に対して少なくとも 80 % の同一性を有する配列を含む、方法。

228. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 9 に対して少なくとも 85 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 227 に記載の方法。

229. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 9 に対して少なくとも 90 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 227 または 228 に記載の方法。

230. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 9 を含む、実施形態 227 ~ 229 のいずれか 1 つに記載の方法。

231. 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、SARM1 をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法であって、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 9 に対して少なくとも 80 % の同一性を有する配列を含む、方法。

10

232. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 9 に対して少なくとも 85 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 231 に記載の方法。

233. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 9 に対して少なくとも 90 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 231 または 232 に記載の方法。

234. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 9 を含む、実施形態 231 ~ 233 のいずれか 1 つに記載の方法。

235. SARM1 をコードする標的核酸が、SARM1 mRNA である、実施形態 227 ~ 234 のいずれか 1 つに記載の方法。

236. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 つ以上の修飾を含む、実施形態 227 ~ 235 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

237. 1 つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3' エンドキャップ、3' ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 236 に記載の方法。

238. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における SARM1 mRNA のレベルが減少する、実施形態 227 ~ 237 のいずれか 1 つに記載の方法。

239. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における SARM1 タンパク質のレベルが減少する、実施形態 227 ~ 237 のいずれか 1 つに記載の方法。

240. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系 (PNS) の急性または慢性疾患または障害、中枢神経系 (CNS) の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関連する疾患を含む、実施形態 231 ~ 239 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

241. 神経変性疾患または障害が、PNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 231 ~ 239 のいずれかに記載の方法。

242. PNS の慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 241 に記載の方法。

243. PNS の慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー (HSAN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー (CIDP)、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態 241 に記載の方法。

40

244. 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー (AMAN)、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態 242 に記載の方法。

245. 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態 242 に記載の方法。

246. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール

50

性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態242に記載の方法。

247．神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態231～240のいずれか1つに記載の方法。

248．PNSの急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態247に記載の方法。

249．機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態248に記載の方法。

250．圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態249に記載の方法。

251．圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の上昇を含む、実施形態249に記載の方法。

252．化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態248に記載の方法。

253．エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態252に記載の方法。

254．タキサンが、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態252に記載の方法。

255．ビンカルカロイドが、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態252に記載の方法。

256．プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態252に記載の方法。

257．白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態252に記載の方法。

258．オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチンEである、実施形態252に記載の方法。

259．神経変性疾患または障害が、CNSの慢性疾患または障害を含む、実施形態231～240のいずれか1つに記載の方法。

260．CNSの慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（MS）、ハンチントン病（HD）、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症（SMA）、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロボイド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺（PSP）、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態259に記載の方法。

261．CNSの慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性CNS損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態259に記載の方法。

262．視神経障害が、急性視神経症（AON）、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、原発性開放隅角緑内障（POAG）、急性閉塞隅角緑内障（AACG）、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジエール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸（

10

20

30

40

50

ビタミンB 9) 欠乏症、ビタミンE 単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態 2 6 1 に記載の方法。  
2 6 3 . 外傷性 C N S 損傷が、外傷性脳損傷 (T B I)、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症 (C T E) を含む、実施形態 2 6 1 に記載の方法。

2 6 4 . 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態 2 6 1 に記載の方法。

2 6 5 . 神経変性疾患または障害が、C N S の急性疾患または障害を含む、実施形態 2 3 1 ~ 2 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

2 6 6 . C N S の急性疾患または障害が、虚血、外傷性 C N S 損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態 2 1 5 に記載の方法。

2 6 7 . 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態 2 6 6 に記載の方法。

2 6 8 . 外傷性 C N S 損傷が、脊髄損傷、T B I、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、C N S への貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態 2 6 6 に記載の方法。

2 6 9 . ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス (H S V) 脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、または H I V 脳症 (H I V 関連認知症) を含む、実施形態 2 6 6 に記載の方法。

2 7 0 . 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態 2 3 1 ~ 2 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

2 7 1 . 対象が、ヒトである、実施形態 2 2 7 ~ 2 7 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

2 7 2 . 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための 1 つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態 2 2 7 ~ 2 7 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

2 7 3 . 軸索変性を伴う状態を発症するための 1 つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての 1 つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1 つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の 1 つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 2 7 2 に記載の方法。

2 7 4 . 神経変性についての 1 つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の 1 つ以上のコピー、第 9 染色体オープンリーディングフレーム 7 2 におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、A p o E 4 対立遺伝子の 1 つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 2 7 3 に記載の方法。

2 7 5 . 1 つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォータースポーツ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態 2 7 3 に記載の方法。

2 7 6 . 神経変性の 1 つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質 (N F - L) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質 (N F - H) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるユビキチン C 末端加水分解酵素 L 1 (U C H - L 1) の濃度と、

10

20

30

40

50

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的NAD<sup>+</sup>レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的cADPRレベルと、

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイド-β（Aβ）38、Aβ40、Aβ42、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）、心臓型脂肪酸結合タンパク質（hFABP）、単球ケモアトラクチンタンパク質（MCP）-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ（NSE）、可溶性アミロイド前駆体タンパク質（sAPP）α、sAPPβ、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体（sTREM）2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、

対象からの脳脊髄液（CSF）サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるC-C Motif Chemokine Ligand（CCL）2、CCL7、CCL12、コロニー刺激因子（CSF）1、またはインターロイキン（IL）6のレベルと、を含む、実施形態273に記載の方法。

277. 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、

滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1（SARM1）をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与し、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号13に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、方法。

278. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号13に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態277に記載の方法。

279. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号13に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態277または278に記載の方法。

280. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号13を含む、実施形態277～279のいずれか1つに記載の方法。

281. 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、SARM1をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法であって、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号13に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、方法。

282. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号13に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態281に記載の方法。

283. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号13に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態281または282に記載の方法。

284. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号13を含む、実施形態281～283のいずれか1つに記載の方法。

285. SARM1をコードする標的核酸が、SARM1 mRNAである、実施形態277～284のいずれか1つに記載の方法。

286. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態277～285のいずれか1つに記載の方法。

287. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホリアルミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態286に記載の方法。

288. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1 mRNAのレベルが減少する、実施形態277～287のいずれか1つに記載の方法。

289. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1タンパク質のレベルが減少する、実施形態277～287のいずれか1つに記載の方法。

290. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系（PNS）の急性または慢性疾患または障害、中枢神経系（CNS）の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関

10

20

30

40

50

連する疾患を含む、実施形態 281～289 のいずれか 1 つに記載の方法。

291. 神経変性疾患または障害が、PNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 281～289 のいずれかに記載の方法。

292. PNS の慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 291 に記載の方法。

293. PNS の慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー（HSAN）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー（CIDP）、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態 291 に記載の方法。

294. 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー（AMAN）、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態 292 に記載の方法。

295. 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態 292 に記載の方法。

296. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態 292 に記載の方法。

297. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態 281～290 のいずれか 1 つに記載の方法。

298. PNS の急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態 297 に記載の方法。

299. 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態 298 に記載の方法。

300. 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態 298 に記載の方法。

301. 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の上昇を含む、実施形態 298 に記載の方法。

302. 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態 298 に記載の方法。

303. エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態 302 に記載の方法。

304. タキサンの、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態 302 に記載の方法。

305. ビンカルカロイドが、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態 302 に記載の方法。

306. プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態 302 に記載の方法。

307. 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態 302 に記載の方法。

308. オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチン E である、実施形態 302 に記載の方法。

309. 神経変性疾患または障害が、CNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 281～290 のいずれか 1 つに記載の方法。

310. CNS の慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（MS）、ハンチントン病（HD）、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、

10

20

30

40

50

アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症（SMA）、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロボイド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙性対麻痺、痙性対麻痺、家族性痙性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺（PSP）、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態309に記載の方法。

10

311. CNSの慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性CNS損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態309に記載の方法。

312. 視神経障害が、急性視神経症（AON）、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、原発性開放隅角緑内障（POAG）、急性閉塞隅角緑内障（AACG）、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸（ビタミンB9）欠乏症、ビタミンE単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態311に記載の方法。

20

313. 外傷性CNS損傷が、外傷性脳損傷（TBI）、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症（CTE）を含む、実施形態311に記載の方法。

314. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態311に記載の方法。

315. 神経変性疾患または障害が、CNSの急性疾患または障害を含む、実施形態281～290のいずれか1つに記載の方法。

316. CNSの急性疾患または障害が、虚血、外傷性CNS損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態315に記載の方法。

30

317. 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態316に記載の方法。

318. 外傷性CNS損傷が、脊髄損傷、TBI、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態316に記載の方法。

319. ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス（HSV）脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症（HIV関連認知症）を含む、実施形態316に記載の方法。

40

320. 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態281～290のいずれか1つに記載の方法。

321. 対象が、ヒトである、実施形態277～320のいずれか1つに記載の方法。

322. 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態277～321のいずれか1つに記載の方法。

323. 軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の1つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態

50

3 2 2 に記載の方法。

3 2 4 . 神経変性についての 1 つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の 1 つ以上のコピー、第 9 染色体オープンリーディングフレーム 7 2 におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、A p o E 4 対立遺伝子の 1 つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 3 2 3 に記載の方法。

3 2 5 . 1 つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態 3 2 3 に記載の方法。

3 2 6 . 神経変性の 1 つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質 (N F - L) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質 (N F - H) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるユビキチン C 末端加水分解酵素 L 1 (U C H - L 1) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的 N A D + レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的 c A D P R レベルと、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの 1 つ以上におけるアルブミン、アミロイド -  $\beta$  (A  $\beta$ ) 3 8、A  $\beta$  4 0、A  $\beta$  4 2、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P)、心臓型脂肪酸結合タンパク質 (h F A B P)、単球ケモアトラクチンタンパク質 (M C P) - 1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ (N S E)、可溶性アミロイド前駆体タンパク質 (s A P P)  $\alpha$ 、s A P P  $\beta$ 、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体 (s T R E M) 2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの 1 つ以上における C - C M o t i f C h e m o k i n e L i g a n d (C C L) 2、C C L 7、C C L 1 2、コロニー刺激因子 (C S F) 1、またはインターロイキン (I L) 6 のレベルと、を含む、実施形態 3 2 3 に記載の方法。

3 2 7 . 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、

滅菌アルファおよび T I R モチーフ含有 1 (S A R M 1) をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与し、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 2 2 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有する配列を含む、方法。

3 2 8 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 2 に対して少なくとも 8 5 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 3 2 7 に記載の方法。

3 2 9 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 2 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 3 2 7 または 3 2 8 に記載の方法。

3 3 0 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 2 を含む、実施形態 3 2 7 ~ 3 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

3 3 1 . 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、S A R M 1 をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法であって、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 2 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有する配列を含む、方法。

3 3 2 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 2 に対して少なくとも 8 5 % の

10

20

30

40

50

同一性を有する配列を含む、実施形態 3 3 1 に記載の方法。

3 3 3 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 2 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 3 3 1 または 3 3 2 に記載の方法。

3 3 4 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 2 2 を含む、実施形態 3 3 1 ~ 3 3 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

3 3 5 . S A R M 1 をコードする標的核酸が S A R M 1 m R N A である、実施形態 3 2 7 ~ 3 3 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

3 3 6 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1 つ以上の修飾を含む、実施形態 3 2 7 ~ 3 3 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

3 3 7 . 1 つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3 ' エンドキャップ、3 ' ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 3 3 6 に記載の方法。

10

3 3 8 . アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における S A R M 1 m R N A のレベルが減少する、実施形態 3 2 7 ~ 3 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

3 3 9 . アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における S A R M 1 タンパク質のレベルが減少する、実施形態 3 2 7 ~ 3 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

3 4 0 . 神経変性疾患または障害が、末梢神経系 ( P N S ) の急性または慢性疾患または障害、中枢神経系 ( C N S ) の急性もしくは慢性疾患または障害、または神経変性に関連する疾患を含む、実施形態 3 3 1 ~ 3 3 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

3 4 1 . 神経変性疾患または障害が、P N S の慢性疾患または障害を含む、実施形態 3 3 1 ~ 3 3 9 のいずれかに記載の方法。

3 4 2 . P N S の慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 3 4 1 に記載の方法。

3 4 3 . P N S の慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー ( H S A N ) 、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー ( C I D P ) 、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態 3 4 1 に記載の方法。

3 4 4 . 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、A I D S 、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー ( A M A N ) 、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態 3 4 2 に記載の方法。

30

3 4 5 . 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態 3 4 2 に記載の方法。

3 4 6 . 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D ) 、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) 、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態 3 4 2 に記載の方法。

40

3 4 7 . 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態 3 3 1 ~ 3 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

3 4 8 . P N S の急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態 3 4 7 に記載の方法。

3 4 9 . 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態 3 4 8 に記載の方法。

3 5 0 . 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態 3 4 8 に記載の方法。

3 5 1 . 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の上昇を含む、

50

実施形態 3 4 8 に記載の方法。

3 5 2 . 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態 3 4 8 に記載の方法。

3 5 3 . エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態 3 5 2 に記載の方法。

3 5 4 . タキサンの、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態 3 5 2 に記載の方法。

3 5 5 . ビンカアルカロイドが、ビンブラスチン、ビンORELビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態 3 5 2 に記載の方法。

3 5 6 . プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態 3 5 2 に記載の方法。

3 5 7 . 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態 3 5 2 に記載の方法。

3 5 8 . オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチン E である、実施形態 3 5 2 に記載の方法。

3 5 9 . 神経変性疾患または障害が、C N S の慢性疾患または障害を含む、実施形態 3 3 1 ~ 3 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

3 6 0 . C N S の慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S 、ルーゲーリック病)、多発性硬化症 ( M S )、ハンチントン病 ( H D )、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症 ( S M A )、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロバイド細胞白質ジストロフィー ( クラッペ病)、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙攣性対麻痺、痙攣性対麻痺、家族性痙攣性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺 ( P S P )、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態 3 5 9 に記載の方法。

3 6 1 . C N S の慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性 C N S 損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 3 5 9 に記載の方法。

3 6 2 . 視神経障害が、急性視神経症 ( A O N )、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障 ( L C A )、レーバー遺伝性視神経症 ( L H O N )、原発性開放隅角緑内障 ( P O A G )、急性閉塞隅角緑内障 ( A A C G )、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミン B 1 2 欠乏症、葉酸 ( ビタミン B 9 ) 欠乏症、ビタミン E 単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態 3 6 1 に記載の方法。

3 6 3 . 外傷性 C N S 損傷が、外傷性脳損傷 ( T B I )、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症 ( C T E ) を含む、実施形態 3 6 1 に記載の方法。

3 6 4 . 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポリフィリン症、脂質 / 糖脂質代謝障害、栄養 / ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態 3 6 1 に記載の方法。

3 6 5 . 神経変性疾患または障害が、C N S の急性疾患または障害を含む、実施形態 3 3 1 ~ 3 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

3 6 6 . C N S の急性疾患または障害が、虚血、外傷性 C N S 損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態 3 6 5 に記載の方法。

10

20

30

40

50

367. 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態366に記載の方法。

368. 外傷性CNS損傷が、脊髄損傷、TBI、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態366に記載の方法。

369. ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス(HSV)脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症(HIV関連認知症)を含む、実施形態366に記載の方法。

10

370. 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態331～340のいずれか1つに記載の方法。

371. 対象が、ヒトである、実施形態327～370のいずれか1つに記載の方法。

372. 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態327～371のいずれか1つに記載の方法。

373. 軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の1つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態372に記載の方法。

20

374. 神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピー、第9染色体オープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、ApoE4対立遺伝子の1つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態373に記載の方法。

375. 1つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態373に記載の方法。

30

376. 神経変性の1つ以上のバイオマーカーであって、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質(NF-L)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質(NF-H)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素L1(UCH-L1)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

40

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的NAD<sup>+</sup>レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的cADPRレベルと、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイド-β(Aβ)38、Aβ40、Aβ42、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)、心臓型脂肪酸結合タンパク質(hFABP)、単球ケモアトラクチンタンパク質(MCP)-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ(NSE)、可溶性アミロイド前駆体タンパク質(sAPP)α、sAPPβ、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体(sTREM)2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプ

50

ル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるC-C Motif Chemokine Ligand (CCL) 2、CCL7、CCL12、コロニー刺激因子(CSF) 1、またはインターロイキン(IL) 6のレベルと、を含む、実施形態373に記載の方法。

377. 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、

滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1(SARM1)をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与し、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号38に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、方法。

378. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号38に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態377に記載の方法。

379. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号38に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態377または378に記載の方法。

380. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号38を含む、実施形態377～379のいずれか1つに記載の方法。

381. 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、SARM1をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法であって、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号38に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、方法。

382. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号38に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態381に記載の方法。

383. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号38に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態381または382に記載の方法。

384. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号38を含む、実施形態381～383のいずれか1つに記載の方法。

385. SARM1をコードする標的核酸が、SARM1 mRNAである、実施形態377～384のいずれか1つに記載の方法。

386. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態377～385のいずれか1つに記載の方法。

387. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態386に記載の方法。

388. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1 mRNAのレベルが減少する、実施形態377～387のいずれか1つに記載の方法。

389. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1タンパク質のレベルが減少する、実施形態377～387のいずれか1つに記載の方法。

390. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系(PNS)の急性または慢性疾患または障害、中枢神経系(CNS)の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関連する疾患を含む、実施形態381～389のいずれか1つに記載の方法。

391. 神経変性疾患または障害が、PNSの慢性疾患または障害を含む、実施形態381～389のいずれかに記載の方法。

392. PNSの慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態391に記載の方法。

393. PNSの慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー(HSAN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー(CIDP)、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態391に記載の方法。

394. 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー(AMAN)、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節

10

20

30

40

50

リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態 392 に記載の方法。

395. 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態 392 に記載の方法。

396. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態 392 に記載の方法。

397. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態 381～390 のいずれか 1 つに記載の方法。

398. PNS の急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態 397 に記載の方法。

399. 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態 398 に記載の方法。

400. 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態 398 に記載の方法。

401. 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の増加を含む、実施形態 398 に記載の方法。

402. 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態 398 に記載の方法。

403. エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態 402 に記載の方法。

404. タキサンの、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態 402 に記載の方法。

405. ビンカアルカロイドが、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態 402 に記載の方法。

406. プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態 402 に記載の方法。

407. 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態 402 に記載の方法。

408. オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチン E である、実施形態 402 に記載の方法。

409. 神経変性疾患または障害が、CNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 381～390 のいずれか 1 つに記載の方法。

410. CNS の慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ルーゲーリック病)、多発性硬化症 (MS)、ハンチントン病 (HD)、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロバイド細胞白質ジストロフィー (クラッペ病)、バスセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙性対麻痺、痙性対麻痺、家族性痙性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺 (PSP)、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態 409 に記載の方法。

10

20

30

40

50

4 1 1 . C N S の慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性 C N S 損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 4 0 9 に記載の方法。

4 1 2 . 視神経障害が、急性視神経症 ( A O N ) 、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障 ( L C A ) 、レーバー遺伝性視神経症 ( L H O N ) 、原発性開放隅角緑内障 ( P O A G ) 、急性閉塞隅角緑内障 ( A A C G ) 、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミン B 1 2 欠乏症、葉酸 ( ビタミン B 9 ) 欠乏症、ビタミン E 単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態 4 1 1 に記載の方法。

4 1 3 . 外傷性 C N S 損傷が、外傷性脳損傷 ( T B I ) 、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症 ( C T E ) を含む、実施形態 4 1 1 に記載の方法。

4 1 4 . 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態 4 1 1 に記載の方法。

4 1 5 . 神経変性疾患または障害が、C N S の急性疾患または障害を含む、実施形態 3 8 1 ～ 3 9 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 1 6 . C N S の急性疾患または障害が、虚血、外傷性 C N S 損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態 4 1 5 に記載の方法。

4 1 7 . 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態 4 1 6 に記載の方法。

4 1 8 . 外傷性 C N S 損傷が、脊髄損傷、T B I 、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、C N S への貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態 4 1 6 に記載の方法。

4 1 9 . ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス ( H S V ) 脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、プニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、または H I V 脳症 ( H I V 関連認知症) を含む、実施形態 4 1 6 に記載の方法。

4 2 0 . 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態 3 8 1 ～ 3 9 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 2 1 . 対象が、ヒトである、実施形態 3 7 7 ～ 4 2 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 2 2 . 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための 1 つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態 3 7 7 ～ 4 2 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 2 3 . 軸索変性を伴う状態を発症するための 1 つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての 1 つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1 つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の 1 つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 4 2 2 に記載の方法。

4 2 4 . 神経変性についての 1 つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の 1 つ以上のコピー、第 9 染色体オープンリーディングフレーム 7 2 におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、A p o E 4 対立遺伝子の 1 つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 4 2 3 に記載の方法。

4 2 5 . 1 つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態 4 2 3 に記載の方法。

10

20

30

40

50

#### 4 2 6 . 神経変性の1つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質 (N F - L) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質 (N F - H) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素 L 1 (U C H - L 1) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的 N A D + レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的 c A D P R レベルと、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイド-β (A β) 3 8、A β 4 0、A β 4 2、グリア線維性酸性タンパク質 (G F A P)、心臓型脂肪酸結合タンパク質 (h F A B P)、単球ケモアトラクチンタンパク質 (M C P) - 1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ (N S E)、可溶性アミロイド前駆体タンパク質 (s A P P) α、s A P P β、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体 (s T R E M) 2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、

対象からの脳脊髄液 (C S F) サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上における C - C M o t i f C h e m o k i n e L i g a n d (C C L) 2、C C L 7、C C L 1 2、コロニー刺激因子 (C S F) 1、またはインターロイキン (I L) 6 のレベルと、を含む、実施形態 4 2 3 に記載の方法。

#### 4 2 7 . 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、

滅菌アルファおよび T I R モチーフ含有 1 (S A R M 1) をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与し、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号 5 4 9 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有する配列を含む、方法。

4 2 8 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 5 4 9 に対して少なくとも 8 5 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 4 2 7 に記載の方法。

4 2 9 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 5 4 9 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 4 2 7 または 4 2 8 に記載の方法。

4 3 0 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 5 4 9 を含む、実施形態 4 2 7 ~ 4 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 3 1 . 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、S A R M 1 をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法であって、アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 5 4 9 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有する配列を含む、方法。

4 3 2 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 5 4 9 に対して少なくとも 8 5 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 4 3 1 に記載の方法。

4 3 3 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 5 4 9 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 4 3 1 または 4 3 2 に記載の方法。

4 3 4 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号 5 4 9 を含む、実施形態 4 3 1 ~ 4 3 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 3 5 . S A R M 1 をコードする標的核酸が、S A R M 1 m R N A である、実施形態 4 2 7 ~ 4 3 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 3 6 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態 4 2 7 ~ 4 2 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 3 7 . 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3' エンドキャップ、3' ヘアピンループ構造、またはそれらの

10

20

30

40

50

組み合わせを含む、実施形態 4 3 6 に記載の方法。

4 3 8 . アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における S A R M 1 mRNA のレベルが減少する、実施形態 4 2 7 ~ 4 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 3 9 . アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象における S A R M 1 タンパク質のレベルが減少する、実施形態 4 2 7 ~ 4 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 0 . 神経変性疾患または障害が、末梢神経系 ( P N S ) の急性または慢性疾患または障害、中枢神経系 ( C N S ) の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関連する疾患を含む、実施形態 4 3 1 ~ 4 3 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 1 . 神経変性疾患または障害が、P N S の慢性疾患または障害を含む、実施形態 4 3 1 ~ 4 3 9 のいずれかに記載の方法。

4 4 2 . P N S の慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 4 4 1 に記載の方法。

4 4 3 . P N S の慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー ( H S A N ) 、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー ( C I D P ) 、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態 4 4 1 に記載の方法。

4 4 4 . 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、A I D S 、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー ( A M A N ) 、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態 4 4 2 に記載の方法。

4 4 5 . 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態 4 4 2 に記載の方法。

4 4 6 . 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D ) 、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) 、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態 4 4 2 に記載の方法。

4 4 7 . 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態 4 3 1 ~ 4 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 8 . P N S の急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態 4 4 7 に記載の方法。

4 4 9 . 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態 4 4 8 に記載の方法。

4 5 0 . 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態 4 4 8 に記載の方法。

4 5 1 . 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の増加を含む、実施形態 4 4 8 に記載の方法。

4 5 2 . 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスチンを含む、実施形態 4 4 8 に記載の方法。

4 5 3 . エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態 4 5 2 に記載の方法。

4 5 4 . タキサンの、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態 4 5 2 に記載の方法。

4 5 5 . ビンカアルカロイドが、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態 4 5 2 に記載の方法。

4 5 6 . プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態 4 5 2 に記載の方法。

4 5 7 . 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態 4 5 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50

458. オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチンEである、実施形態452に記載の方法。

459. 神経変性疾患または障害が、CNSの慢性疾患または障害を含む、実施形態431～440のいずれか1つに記載の方法。

460. CNSの慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（MS）、ハンチントン病（HD）、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症（SMA）、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロボイド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙性対麻痺、痙性対麻痺、家族性痙性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺（PSP）、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態459に記載の方法。

10

461. CNSの慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性CNS損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態459に記載の方法。

20

462. 視神経障害が、急性視神経症（AON）、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、原発性開放隅角緑内障（POAG）、急性閉塞隅角緑内障（AACG）、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸（ビタミンB9）欠乏症、ビタミンE単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態461に記載の方法。

463. 外傷性CNS損傷が、外傷性脳損傷（TBI）、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症（CTE）を含む、実施形態461に記載の方法。

30

464. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態461に記載の方法。

465. 神経変性疾患または障害が、CNSの急性疾患または障害を含む、実施形態431～440のいずれか1つに記載の方法。

466. CNSの急性疾患または障害が、虚血、外傷性CNS損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態465に記載の方法。

467. 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態465に記載の方法。

40

468. 外傷性CNS損傷が、脊髄損傷、TBI、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態465に記載の方法。

469. ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス（HSV）脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症（HIV関連認知症）を含む、実施形態465に記載の方法。

470. 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌

50

、または糖尿病に起因する、実施形態 4 3 1～4 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 7 1 . 対象が、ヒトである、実施形態 4 2 7～4 7 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 7 2 . 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための 1 つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態 4 2 7～4 7 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 7 3 . 軸索変性を伴う状態を発症するための 1 つ以上のリスク因子は、年齢、神経変性についての 1 つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1 つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の 1 つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 4 7 2 に記載の方法。

4 7 4 . 神経変性についての 1 つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の 1 つ以上のコピー、第 9 染色体オープンリーディングフレーム 7 2 におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、ApoE4 対立遺伝子の 1 つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態 4 7 3 に記載の方法。

4 7 5 . 1 つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォータースポーツ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態 4 7 3 に記載の方法。

4 7 6 . 神経変性の 1 つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液 (CSF) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質 (NFL) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (CSF) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質 (NFH) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (CSF) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるユビキチン C 末端加水分解酵素 L1 (UCHL1) の濃度と、

対象からの脳脊髄液 (CSF) サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの 1 つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的 NAD<sup>+</sup> レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的 cADPR レベルと、

対象からの脳脊髄液 (CSF) サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの 1 つ以上におけるアルブミン、アミロイド-β (Aβ) 38、Aβ40、Aβ42、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP)、心臓型脂肪酸結合タンパク質 (hFABP)、単球ケモアトラクチンタンパク質 (MCP)-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ (NSE)、可溶性アミロイド前駆体タンパク質 (sAPP) α、sAPPβ、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体 (sTREM) 2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、

対象からの脳脊髄液 (CSF) サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの 1 つ以上における C-C Motif Chemokine Ligand (CCL) 2、CCL7、CCL12、コロニー刺激因子 (CSF) 1、またはインターロイキン (IL) 6 のレベルと、を含む、実施形態 4 7 3 に記載の方法。

4 7 7 . 配列番号 2 4 1 0 に対して少なくとも 8 0 % の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

4 7 8 . 配列番号 2 4 1 0 に対して少なくとも 8 5 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 4 7 7 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

4 7 9 . 配列番号 2 4 1 0 に対して少なくとも 9 0 % の同一性を有する配列を含む、実施形態 4 7 7 または 4 7 8 に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

4 8 0 . 配列番号 2 4 1 0 を含む、実施形態 4 7 7～4 7 9 のいずれか 1 つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

10

20

30

40

50

481. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態477～480のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

482. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態481に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

483. 任意の1つの実施形態477～482に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

484. 医薬組成物が、医薬的に許容される担体を含む、実施形態483に記載の医薬組成物。

485. 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1 (SARM1) をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与することを含む、方法。

486. 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、SARM1 をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法。

487. SARM1 をコードする標的核酸が、SARM1 mRNAである、実施形態485または486に記載の方法。

488. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2410に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、実施形態485～487のいずれか1つに記載の方法。

489. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2410に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態485～488のいずれか1つに記載の方法。

490. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2410に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態485～489のいずれか1つに記載の方法。

491. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2410を含む、実施形態485～490のいずれか1つに記載の方法。

492. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態485～491のいずれか1つに記載の方法。

493. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態492に記載の方法。

494. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1 mRNAのレベルが減少する、実施形態485～493のいずれか1つに記載の方法。

495. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1タンパク質のレベルが減少する、実施形態485～493のいずれか1つに記載の方法。

496. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系(PNS)の急性または慢性疾患または障害、中枢神経系(CNS)の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関連する疾患を含む、実施形態486～495のいずれか1つに記載の方法。

497. 神経変性疾患または障害が、PNSの慢性疾患または障害を含む、実施形態486～495のいずれかに記載の方法。

498. PNSの慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態497に記載の方法。

499. PNSの慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー(HS AN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー(CIDP)、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態497に記載の方法。

500. 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー(AMAN)、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節

10

20

30

40

50

リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態 498 に記載の方法。

501. 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態 498 に記載の方法。

502. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態 498 に記載の方法。

10

503. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態 486～496 のいずれか 1 つに記載の方法。

504. PNS の急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態 503 に記載の方法。

505. 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態 504 に記載の方法。

506. 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態 505 に記載の方法。

507. 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の増加を含む、実施形態 505 に記載の方法。

20

508. 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態 504 に記載の方法。

509. エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態 508 に記載の方法。

510. タキサンの、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態 508 に記載の方法。

511. ビンカアルカロイドが、ビンブラスチン、ビンレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態 508 に記載の方法。

512. プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態 508 に記載の方法。

513. 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態 508 に記載の方法。

30

514. オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチン E である、実施形態 508 に記載の方法。

515. 神経変性疾患または障害が、CNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 486～496 のいずれか 1 つに記載の方法。

516. CNS の慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ルーゲーリック病)、多発性硬化症 (MS)、ハンチントン病 (HD)、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロバイド細胞白質ジストロフィー (クラッペ病)、バスセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙性対麻痺、痙性対麻痺、家族性痙性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺 (PSP)、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態 515 に記載の方法。

40

50

517. CNSの慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性CNS損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態515に記載の方法。

518. 視神経障害が、急性視神経症(AON)、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障(LCA)、レーバー遺伝性視神経症(LHON)、原発性開放隅角緑内障(POAG)、急性閉塞隅角緑内障(AACG)、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸(ビタミンB9)欠乏症、ビタミンE単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態517に記載の方法。

519. 外傷性CNS損傷が、外傷性脳損傷(TBI)、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症(CTE)を含む、実施形態517に記載の方法。

520. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質/糖脂質代謝障害、栄養/ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態517に記載の方法。

521. 神経変性疾患または障害が、CNSの急性疾患または障害を含む、実施形態486~496のいずれか1つに記載の方法。

522. CNSの急性疾患または障害が、虚血、外傷性CNS損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態521に記載の方法。

523. 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態522に記載の方法。

524. 外傷性CNS損傷が、脊髄損傷、TBI、頭部および/または脊椎への機械的損傷、頭部および/または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および/または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態522に記載の方法。

525. ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス(HSV)脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、プニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症(HIV関連認知症)を含む、実施形態522に記載の方法。

526. 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態486~496のいずれか1つに記載の方法。

527. 対象が、ヒトである、実施形態485~526のいずれか1つに記載の方法。

528. 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態485~527のいずれか1つに記載の方法。

529. 軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子が、年齢、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の1つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態528に記載の方法。

530. 神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピー、第9染色体オープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、ApoE4対立遺伝子の1つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態529に記載の方法。

531. 1つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および/またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態529に記載の方法。

10

20

30

40

50

532. 神経変性の1つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質(NF-L)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質(NF-H)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素L1(UCH-L1)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的NAD<sup>+</sup>レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的cADPRレベルと、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイド-β(Aβ)38、Aβ40、Aβ42、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)、心臓型脂肪酸結合タンパク質(hFABP)、単球ケモアトラクチンタンパク質(MCP)-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ(NSE)、可溶性アミロイド前駆体タンパク質(sAPP)α、sAPPβ、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体(sTREM)2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるC-C Motif Chemokine Ligand(CCL)2、CCL7、CCL12、コロニー刺激因子(CSF)1、またはインターロイキン(IL)6のレベルと、を含む、実施形態529に記載の方法。

533. 配列番号2411に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

534. 配列番号2411に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態533に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

535. 配列番号2411に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態533または534に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

536. 配列番号2411を含む、実施形態533～535のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

537. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態533～536のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

538. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホリアルミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態537に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

539. 任意の1つの実施形態533～538に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

540. 医薬組成物が、医薬的に許容される担体を含む、実施形態539に記載の医薬組成物。

541. 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、

滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1(SARM1)をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与することを含む、方法。

542. 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、SARM1をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法。

543. SARM1をコードする標的核酸が、SARM1 mRNAである、実施形態541または542に記載の方法。

544. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2411に対して少なくとも80

10

20

30

40

50

%の同一性を有する配列を含む、実施形態541～543のいずれか1つに記載の方法。

545. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2411に対して少なくとも85

%の同一性を有する配列を含む、実施形態541～544のいずれか1つに記載の方法。

546. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2411に対して少なくとも90

%の同一性を有する配列を含む、実施形態541～545のいずれか1つに記載の方法。

547. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2411を含む、実施形態541～546のいずれか1つに記載の方法。

548. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態541～547のいずれか1つに記載の方法。

549. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態548に記載の方法。

10

550. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1 mRNAのレベルが減少する、実施形態541～549のいずれか1つに記載の方法。

551. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1タンパク質のレベルが減少する、実施形態541～549のいずれか1つに記載の方法。

552. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系(PNS)の急性または慢性疾患または障害、中枢神経系(CNS)の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関連する疾患を含む、実施形態542～551のいずれか1つに記載の方法。

20

553. 神経変性疾患または障害が、PNSの慢性疾患または障害を含む、実施形態542～551のいずれかに記載の方法。

554. PNSの慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態553に記載の方法。

555. PNSの慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー(HSAN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー(CIDP)、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態553に記載の方法。

556. 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー(AMAN)、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態554に記載の方法。

30

557. 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態554に記載の方法。

558. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、脂質/糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態554に記載の方法。

40

559. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態542～552のいずれか1つに記載の方法。

560. PNSの急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態559に記載の方法。

561. 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態560に記載の方法。

562. 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態561に記載の方法。

563. 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の増加を含む、

50

実施形態 5 6 1 に記載の方法。

5 6 4 . 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカアルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態 5 6 0 に記載の方法。

5 6 5 . エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態 5 6 4 に記載の方法。

5 6 6 . タキサンが、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態 5 6 4 に記載の方法。

5 6 7 . ビンカアルカロイドが、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態 5 6 4 に記載の方法。

5 6 8 . プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態 5 6 4 に記載の方法。

5 6 9 . 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態 5 6 4 に記載の方法。

5 7 0 . オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチン E である、実施形態 5 6 4 に記載の方法。

5 7 1 . 神経変性疾患または障害が、C N S の慢性疾患または障害を含む、実施形態 5 4 2 ~ 5 5 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

5 7 2 . C N S の慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S 、ルーゲーリック病)、多発性硬化症 ( M S )、ハンチントン病 ( H D )、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症 ( S M A )、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロバイド細胞白質ジストロフィー ( クラッペ病)、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙性対麻痺、痙性対麻痺、家族性痙性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺 ( P S P )、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態 5 7 1 に記載の方法。

5 7 3 . C N S の慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性 C N S 損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 5 7 1 に記載の方法。

5 7 4 . 視神経障害が、急性視神経症 ( A O N )、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障 ( L C A )、レーバー遺伝性視神経症 ( L H O N )、原発性開放隅角緑内障 ( P O A G )、急性閉塞隅角緑内障 ( A A C G )、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミン B 1 2 欠乏症、葉酸 ( ビタミン B 9 ) 欠乏症、ビタミン E 単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態 5 7 3 に記載の方法。

5 7 5 . 外傷性 C N S 損傷が、外傷性脳損傷 ( T B I )、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症 ( C T E ) を含む、実施形態 5 7 3 に記載の方法。

5 7 6 . 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポリフィリン症、脂質 / 糖脂質代謝障害、栄養 / ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態 5 7 3 に記載の方法。

5 7 7 . 神経変性疾患または障害が、C N S の急性疾患または障害を含む、実施形態 5 4 2 ~ 5 5 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

5 7 8 . C N S の急性疾患または障害が、虚血、外傷性 C N S 損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態 5 7 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

579. 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態578に記載の方法。

580. 外傷性CNS損傷が、脊髄損傷、TBI、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態578に記載の方法。

581. ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス(HSV)脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症(HIV関連認知症)を含む、実施形態578に記載の方法。

10

581. 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態542～552のいずれか1つに記載の方法。

582. 対象が、ヒトである、実施形態541～581のいずれか1つに記載の方法。

583. 対象が軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態541～582のいずれか1つに記載の方法。

584. 軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子が、年齢、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の1つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態583に記載の方法。

20

585. 神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピー、第9染色体オープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、ApoE4対立遺伝子の1つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態584に記載の方法。

586. 1つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォータースポーツ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態584に記載の方法。

30

587. 神経変性の1つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質(NF-L)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質(NF-H)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素L1(UCH-L1)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

40

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的NAD<sup>+</sup>レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的cADPRレベルと、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイド-β(Aβ)38、Aβ40、Aβ42、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)、心臓型脂肪酸結合タンパク質(hFABP)、単球ケモアトラクチンタンパク質(MCP)-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ(NSE)、可溶性アミロイド前駆体タンパク質(sAPP)α、sAPPβ、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体(sTREM)2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプ

50

ル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるC-C Motif Chemokine Ligand (CCL) 2、CCL7、CCL12、コロニー刺激因子(CSF) 1、またはインターロイキン(IL) 6のレベルと、を含む、実施形態584に記載の方法。

588. 配列番号2412に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチド。

589. 配列番号2412に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態588に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

590. 配列番号2412に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態588または589に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

591. 配列番号2412を含む、実施形態588～590のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

592. アンチセンスオリゴヌクレオチドが1つ以上の修飾を含む、実施形態588～591のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

593. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態592に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。

594. 任意の1つの実施形態588～593に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

595. 医薬組成物が、医薬的に許容される担体を含む、実施形態594に記載の医薬組成物。

596. 対象における軸索変性を治療および／または予防するための方法であって、

滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1(SARM1)をコードする核酸の標的領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与することを含む、方法。

597. 神経変性疾患または障害を発症するリスクのある対象に、SARM1をコードする核酸の標的領域に相補的であ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方法。

598. SARM1をコードする標的核酸が、SARM1 mRNAである、実施形態596または597に記載の方法。

599. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2412に対して少なくとも80%の同一性を有する配列を含む、実施形態596～598のいずれか1つに記載の方法。

600. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2412に対して少なくとも85%の同一性を有する配列を含む、実施形態596～599のいずれか1つに記載の方法。

601. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2412に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、実施形態596～600のいずれか1つに記載の方法。

602. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号2412を含む、実施形態596～601のいずれか1つに記載の方法。

603. アンチセンスオリゴヌクレオチドが、1つ以上の修飾を含む、実施形態596～602のいずれか1つに記載の方法。

604. 1つ以上の修飾が、メチルホスホノチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、メチルホスホネートヌクレオチド間結合、ホスホルアミデートヌクレオチド間結合、3'エンドキャップ、3'ヘアピンループ構造、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態603に記載の方法。

605. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1 mRNAのレベルが減少する、実施形態596～604のいずれか1つに記載の方法。

606. アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することにより、対象におけるSARM1タンパク質のレベルが減少する、実施形態596～604のいずれか1つに記載の方法。

607. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系(PNS)の急性または慢性疾患または障害、中枢神経系(CNS)の急性もしくは慢性疾患または障害、あるいは神経変性に関

10

20

30

40

50

連する疾患を含む、実施形態 597～606 のいずれか 1 つに記載の方法。

608. 神経変性疾患または障害が、PNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 597～606 のいずれかに記載の方法。

609. PNS の慢性疾患または障害が、全身性障害、疼痛障害、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態 608 に記載の方法。

610. PNS の慢性疾患または障害が、遺伝性ニューロパシー、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性感覚および自律神経性ニューロパシー (HSAN)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー (CIDP)、特発性ニューロパシーまたは他の末梢ニューロパシーを含む、実施形態 608 に記載の方法。

611. 全身性障害が、糖尿病、尿毒症、AIDS、ハンセン病、栄養不足、アテローム性動脈硬化症、腸神経障害、軸索障害、ギランバレー症候群、重度の急性運動性軸索型ニューロパシー (AMAN)、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、関節リウマチ、または結節性多発動脈炎を含む、実施形態 609 に記載の方法。

612. 疼痛障害が、慢性疼痛、線維筋痛、脊椎痛、手根管症候群、癌による疼痛、関節炎、坐骨神経痛、頭痛、手術による疼痛、筋痙攣、背痛、内臓痛、損傷による疼痛、歯痛、神経原性疼痛、神経障害性疼痛、神経炎症、神経損傷、帯状疱疹、椎間板ヘルニア、靱帯の断裂、または糖尿病を含む、実施形態 609 に記載の方法。

613. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質／糖脂質代謝障害、栄養不足、ビタミン不足、またはミトコンドリア障害を含む、実施形態 609 に記載の方法。

614. 神経変性疾患または障害が、末梢神経系の急性疾患または障害を含む、実施形態 597～607 のいずれか 1 つに記載の方法。

615. PNS の急性疾患または障害が、機械的損傷、熱的損傷、または化学剤もしくは化学療法による損傷の結果である、実施形態 614 に記載の方法。

616. 機械的損傷が、圧迫もしくは絞扼損傷または圧力損傷を含む、実施形態 615 に記載の方法。

617. 圧迫または絞扼損傷が、手根管症候群、直接外傷、貫通損傷、挫傷、骨折または骨脱臼を含む、実施形態 616 に記載の方法。

618. 圧力損傷が、浅腓骨神経を含む圧力、腫瘍からの圧力または眼圧の増加を含む、実施形態 616 に記載の方法。

619. 化学剤または化学療法が、細胞毒性抗癌剤、サリドマイド、エポチロン、タキサン、ビンカルカロイド、プロテアソーム阻害剤、白金ベースの薬剤またはオーリスタチンを含む、実施形態 615 に記載の方法。

620. エポチロンが、イクサベピロンである、実施形態 619 に記載の方法。

621. タキサンの、パクリタキセルまたはドセタキセルである、実施形態 619 に記載の方法。

622. ビンカルカロイドが、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、またはビンデシンである、実施形態 619 に記載の方法。

623. プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、実施形態 619 に記載の方法。

624. 白金ベースの薬剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンである、実施形態 619 に記載の方法。

625. オーリスタチンが、コンジュゲートされたモノメチルオーリスタチン E である、実施形態 619 に記載の方法。

626. 神経変性疾患または障害が、CNS の慢性疾患または障害を含む、実施形態 597～607 のいずれか 1 つに記載の方法。

627. CNS の慢性疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS、ルーゲーリック病)、多発性硬化症 (MS)、ハンチントン病 (HD)、老人性認知症、ピック病、ゴーシェ病、ハーラー症候群、進行性多巣性白質脳症、

10

20

30

40

50

アレクサンダー病、先天性大脳白質形成不全症、脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症、浸透圧性低ナトリウム血症、テイサックス病、運動ニューロン疾患、運動失調、脊髄性筋萎縮症（SMA）、ニーマンピック病、急性出血性白質脳炎、三叉神経痛、ベル麻痺、脳虚血、多系統萎縮症、ペリツェウスメルツバッハ病、脳室周囲白質軟化症、遺伝性運動失調症、騒音誘発性聴力損失、先天性難聴、加齢性難聴、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝染性海綿状脳症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパシー、グロボイド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）、バッセン・コルンツヴァイク症候群、横断性脊髄炎、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、子癇前症、遺伝性痙性対麻痺、痙性対麻痺、家族性痙性対麻痺、フランス植民地症、ストランペル・ロレイン病、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、副腎脊髄ニューロパシー、進行性核上性麻痺（PSP）、フリードライヒ運動失調症、または脊髄損傷を含む、実施形態626に記載の方法。

10

628. CNSの慢性疾患または障害が、視神経障害、外傷性CNS損傷、または代謝性疾患もしくは障害を含む、実施形態626に記載の方法。

629. 視神経障害が、急性視神経症（AON）、遺伝性もしくは特発性網膜状態、レーバー先天性黒内障（LCA）、レーバー遺伝性視神経症（LHON）、原発性開放隅角緑内障（POAG）、急性閉塞隅角緑内障（AACG）、常染色体優性視神経萎縮症、網膜神経節変性、網膜色素変性症、外側網膜ニューロパシー、視神経炎、多発性硬化症に関連する視神経変性、ケジュール視神経症、虚血性視神経症、ビタミンB12欠乏症、葉酸（ビタミンB9）欠乏症、ビタミンE単独欠乏症候群、非動脈炎性前部虚血性視神経症、エタンブトールへの曝露、またはシアン化物への曝露を含む、実施形態628に記載の方法。

20

630. 外傷性CNS損傷が、外傷性脳損傷（TBI）、脊髄損傷、外傷性軸索損傷、または慢性外傷性脳症（CTE）を含む、実施形態628に記載の方法。

631. 代謝性疾患または障害が、真性糖尿病、低血糖症、バッセン・コルンツヴァイク症候群、尿毒症、甲状腺機能低下症、肝不全、赤血球増加症、アミロイドーシス、先端巨大症、ポルフィリン症、脂質／糖脂質代謝障害、栄養／ビタミン欠乏症、およびミトコンドリア障害を含む、実施形態628に記載の方法。

632. 神経変性疾患または障害が、CNSの急性疾患または障害を含む、実施形態597～607のいずれか1つに記載の方法。

633. CNSの急性疾患または障害が、虚血、外傷性CNS損傷、化学剤による損傷、熱的損傷、またはウイルス性脳炎を含む、実施形態632に記載の方法。

30

634. 虚血が、脳虚血、低酸素性脱髄、虚血性脱髄、虚血性視神経症、または非動脈炎性前部虚血性視神経症を含む、実施形態633に記載の方法。

635. 外傷性CNS損傷が、脊髄損傷、TBI、頭部および／または脊椎への機械的損傷、頭部および／または脊椎への外傷性損傷、鈍的外傷、閉鎖性頭部損傷、開放性頭部損傷、衝撃的および／または爆発的な力への曝露、CNSへの貫通損傷、眼内圧の上昇、または軸索を変形、伸展、押しつぶすもしくは薄くする力による損傷を含む、実施形態633に記載の方法。

636. ウイルス性脳炎が、エンテロウイルス脳炎、アルボウイルス脳炎、単純ヘルペスウイルス（HSV）脳炎、ウェストナイルウイルス脳炎、ラクロス脳炎、ブニヤウイルス脳炎、小児ウイルス性脳炎、またはHIV脳症（HIV関連認知症）を含む、実施形態633に記載の方法。

40

637. 神経変性疾患または障害が、血液凝固の問題、炎症、肥満、老化、ストレス、癌、または糖尿病に起因する、実施形態597～6070のいずれか1つに記載の方法。

638. 対象が、ヒトである、実施形態596～637のいずれか1つに記載の方法。

639. 対象が、軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子を有する患者である、実施形態596～638のいずれか1つに記載の方法。

640. 軸索変性を伴う状態を発症するための1つ以上のリスク因子が、年齢、神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子、家族歴、1つ以上の高リスク活動に従事すること、神経変性の1つ以上のバイオマーカー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態

50

6 3 9 に記載の方法。

6 4 1 . 神経変性についての1つ以上の遺伝的リスク因子が、既知の遺伝的リスク因子の1つ以上のコピー、第9染色体オープンリーディングフレーム72におけるヘキサヌクレオチド反復増殖、ApoE4対立遺伝子の1つ以上のコピー、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態640に記載の方法。

6 4 2 . 1つ以上の高リスク活動に従事することは、アメリカンフットボール、バスケットボール、ボクシング、ダイビング、フィールドホッケー、サッカー、アイスホッケー、ラクロス、武道、ロデオ、ラグビー、スキージャンプ、ウォーターポロ、レスリング、野球、サイクリング、チアリーディング、フェンシング、陸上競技、体操、ハンドボール、乗馬、スケート、スキー、スケートボーディング、ソフトボール、スカッシュ、アルティメットフリスビー、バレーボール、および／またはウィンドサーフィンを含む活動に参加することを含む、実施形態640に記載の方法。

6 4 3 . 神経変性の1つ以上のバイオマーカーが、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント軽鎖タンパク質(NF-L)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるニューロフィラメント重鎖タンパク質(NF-H)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるユビキチンC末端加水分解酵素L1(UCH-L1)の濃度と、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、および血漿サンプルのうちの1つ以上におけるアルファシヌクレインの濃度と、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的NAD<sup>+</sup>レベルと、

対象のニューロンおよび／または軸索における構成的cADPRレベルと、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるアルブミン、アミロイド-β(Aβ)38、Aβ40、Aβ42、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)、心臓型脂肪酸結合タンパク質(hFABP)、単球ケモアトラクチンタンパク質(MCP)-1、ニューログラニン、ニューロン特異的エノラーゼ(NSE)、可溶性アミロイド前駆体タンパク質(sAPP)α、sAPPβ、骨髄細胞で発現する可溶性トリガー受容体(sTREM)2、ホスホタウ、または総タウのレベルと、

対象からの脳脊髄液(CSF)サンプル、血液サンプル、血漿サンプル、皮膚生検サンプル、神経生検サンプル、および脳生検サンプルのうちの1つ以上におけるC-C Motif Chemokine Ligand(CCL)2、CCL7、CCL12、コロニー刺激因子(CSF)1、またはインターロイキン(IL)6のレベルと、を含む、実施形態640に記載の方法。

6 4 4 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、滅菌アルファおよびTIRモチーフ含有1(SARM1)をコードする核酸の標的領域に相補的である、実施形態1~643のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド、医薬組成物、または方法。

6 4 5 . アンチセンスオリゴヌクレオチドが、パターンR<sub>S</sub>R<sub>O</sub>R<sub>S</sub>R<sub>O</sub>R<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>R<sub>O</sub>R<sub>S</sub>R<sub>O</sub>R<sub>S</sub>のヌクレオチド間結合を含み、R<sub>S</sub>はRNA(2'-MOE)ホスホロチオエート結合であり、R<sub>O</sub>はRNA(2'-MOE)ホスホジエステル結合であり、D<sub>S</sub>はDNAホスホロチオエート結合である、実施形態1~644のいずれか1つに記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド、医薬組成物、または方法。

【実施例】

【0134】

実施例によって提供される記載を含む本教示は、特許請求の範囲を限定することが意図されていない。過去形で具体的に提示されていない限り、実施例に含まれるものは、実験が実際に実行されたことを意味するものではない。以下の非限定的な例は、本教示をさらに説明するために提供される。当業者は、本開示に照らして、開示される特定の実施形態において多くの変更を行うことができ、それでも本教示の精神および範囲から逸脱するこ

10

20

30

40

50

となく同様または類似の結果を得ることができることを理解するであろう。

【0135】

実施例1：ヒト神経芽細胞腫細胞株におけるSARM1転写物のアンチセンス調節

この実施例は、オリゴヌクレオチドを特徴付けるために使用されるインビトロアッセイを示している。SARM1転写物の異なる領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを合成し、ヒト神経芽細胞腫細胞株においてインビトロでSARM1転写物を阻害するそれらの能力について試験した。

【0136】

ヒト神経芽細胞腫細胞株

ヒト神経芽細胞腫細胞株SH-SY5Y(ATCC-CRL-2266)を、10%ウシ胎児血清(Gibco)および1mMペニシリン-ストレプトマイシン(Sigma)を添加したDMEM培地(Sigma-Aldrich)で培養した。培養物を、ポリ-D-リジン(0.1mg/mL, Sigma)およびラミニン(3mg/mL, Invitrogen)でコーティングされた24ウェル組織培養プレートに100,000細胞/ウェルの密度でプレーティングした。細胞を、加湿組織培養インキュベーター(5%CO<sub>2</sub>)内のプレートに付着させることができた。Opti-MEM(ThermoFisher)で希釈したLipofectamine RNAiMAXを使用して、配列番号3~26から選択した配列を最終濃度10~500nMで含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを70%コンフルエンスで細胞にトランスフェクトした。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号3~26から選択されるヌクレオチド配列の非相補的5-mer配列5'および3'、ならびに以下のパターン(5'から3')のヌクレオチド間結合を含んでいた：R<sub>S</sub>R<sub>O</sub>R<sub>S</sub>R<sub>O</sub>R<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>D<sub>S</sub>R<sub>O</sub>R<sub>S</sub>R<sub>O</sub>R<sub>S</sub>、式中、R<sub>S</sub>はRNA(2'-MOE)ホスホロチオエート結合であり、R<sub>O</sub>はRNA(2'-MOE)ホスホジエステル結合であり、D<sub>S</sub>はDNAホスホロチオエート結合である。SARM1 siRNA(20nM, Dharmacon)をポジティブコントロールとして使用した。すべての条件は3回実行された。トランスフェクトされた細胞を24~72時間インキュベートし、RNA分析のために回収した。SARM1転写物レベルを、TaqMan Real-Time PCRシステム(ThermoFisher)を使用して実行した定量的PCRを使用して評価した。SARM1 RNAレベルは、GAPDH(deltaCt)およびプレートマッチコントロールトランスフェクトサンプル(delta-deltaCt)に正規化され、コントロール定量(2-(delta-deltaCt))に対する倍率変化を生成した。

【0137】

結果

コントロールをトランスフェクトした細胞の平均倍率変化を図2にプロットし、SARM1転写物の全体的なノックダウン率の概要を表2に示す。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2－SARM1 転写物のノックダウン率

| 配列番号 | 平均ノックダウン率 |
|------|-----------|
| 3    | 31        |
| 4    | 46        |
| 5    | 0         |
| 6    | 0         |
| 7    | 16        |
| 8    | 12        |
| 9    | 23        |
| 10   | 34        |
| 11   | 26        |
| 12   | 11        |
| 13   | 40        |
| 14   | 50        |
| 15   | 27        |
| 16   | 60        |
| 17   | 53        |
| 18   | 59        |
| 19   | 69        |
| 20   | 43        |
| 21   | 35        |
| 22   | 31        |
| 23   | 8         |
| 24   | 24        |
| 25   | 34        |
| 26   | 35        |

10

20

30

【0138】

具体的には、配列番号 5 は 5' UTR 領域を標的とし、配列番号 4、17、18、20 および 26 はコード領域を標的とし、配列番号 13、14、16 および 19 は 3' UTR を標的とした。驚くべきことに、SARM1 転写物の異なる領域を標的とするいくつかのアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 配列は、コントロールと比較して SARM1 発現の強力なノックダウンをもたらしたが、他の ASO 配列はほとんどまたはまったく効果がなかった。総合すると、これらの結果は、SARM1 転写物の測定可能なノックダウンが、SARM1 mRNA 配列の特定の領域を標的とするアンチセンスによってもたらされ得ることを確認している。

40

【0139】

実施例 2：ヒト神経芽細胞腫細胞株における SARM1 転写物のアンチセンス調節

この実施例は、オリゴヌクレオチドを特徴付けるために使用されるインビトロアッセイを示している。SARM1 転写物の異なる領域に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを合成し、ヒト神経芽細胞腫細胞株においてインビトロで SARM1 転写物を阻害する

50

それらの能力について試験した。

【0140】

ヒト神経芽細胞腫細胞株

ヒト神経芽細胞腫細胞株 SH-SY5Y (ATCC-CRL-2266) を、10%ウシ胎児血清 (Gibco) および 1mM ペニシリン-ストレプトマイシン (Sigma) を添加した DMEM 培地 (Sigma-Aldrich) で培養した。培養物を、ポリ-D-リジン (0.1mg/mL, Sigma) および ラミニン (3mg/mL, Invitrogen) でコーティングされた 24 ウェル組織培養プレートに 100,000 細胞/ウェルの密度でプレATINGした。細胞を、加湿組織培養インキュベーター (5% CO<sub>2</sub>) 内のプレートに付着させることができた。Opti-MEM (ThermoFisher) で希釈した Lipofectamine RNAiMAX を使用して、配列番号 3~26 から選択したアンチセンスオリゴヌクレオチドを最終濃度 10~500 nM で 70% コンフルエンスで細胞にトランスフェクトした。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下のパターン (5' から 3') のヌクレオチド間結合を含んでいた:  $sRRORsRORsDsDsDsDsDsDsDsDsDsDsRsRORsRORs$ 、式中、Rs は RNA (2'-MOE) ホスホロチオエート結合であり、Ro は RNA (2'-MOE) ホスホジエステル結合であり、Ds は DNA ホスホロチオエート結合である。SARM1 siRNA (20 nM, Dharmacon) をポジティブコントロールとして使用した。すべての条件は 3 回実行された。トランスフェクトされた細胞を 24~72 時間インキュベートし、RNA 分析のために回収した。SARM1 転写物レベルを、TaqMan Real-Time PCR システム (ThermoFisher) を使用して実行した定量的 PCR を使用して評価した。SARM1 RNA レベルは、GAPDH (delta Ct) およびプレートマッチコントロールトランスフェクトサンプル (delta-delta Ct) に正規化され、コントロール定量 (2<sup>-(delta-delta Ct)</sup>) に対する倍率変化を生成した。

【0141】

結果

コントロールをトランスフェクトした細胞に対する平均倍率変化を図 3 にプロットしている。具体的には、配列番号 5 は 5' UTR 領域を標的とし、配列番号 4、17、18、20 および 26 はコード領域を標的とし、配列番号 13、14、16 および 19 は 3' UTR を標的とした。驚くべきことに、SARM1 転写物の異なる領域を標的とするいくつかのアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 配列は、コントロールと比較して SARM1 発現の強力なノックダウンをもたらしたが、他の ASO 配列はほとんどまたはまったく効果がなかった。総合すると、これらの結果は、SARM1 転写物の測定可能なノックダウンが、SARM1 mRNA 配列の特定の領域を標的とするアンチセンスによってもたらされ得ることを確認している。

【0142】

実施例 3: ヒト運動ニューロンにおける SARM1 転写物のアンチセンス調節

この実施例は、SARM1 転写物を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクションした後の、ヒト人工多能性幹細胞 (iPSC) 由来の運動ニューロンにおけるインビトロでの SARM1 遺伝子発現レベルの強力な濃度依存性ノックダウンを示している。

【0143】

ヒト iPSC 由来の運動ニューロン (Cellular Dynamics-R1049) を、iCell Complete Maintenance Medium および DAPT (Cellular Dynamics) を使用して、製造元の指示に従って 14 日間培養および維持した。運動ニューロン分散培養物を、ポリ-D-リジン (0.1mg/mL, Sigma) および ラミニン (3mg/mL, Invitrogen) でコーティングされた 24 ウェル組織培養プレートに 80,000 細胞/ウェルを播種することによって作成した。Opti-MEM (ThermoFisher) で希釈した Lipof

ectamine RNAiMAXを使用して、配列番号9、13、22、または38を含む0.1、0.3、1、3または10 nMのアンチセンスオリゴヌクレオチドを細胞にトランスフェクトした。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下のパターン（5'から3'）のヌクレオチド間結合を含んでいた： $R_5 R_0 R_S R_0 R_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S R_0 R_S R_0 R_S$ 、式中、 $R_S$ はRNA（2'-MOE）ホスホロチオエート結合であり、 $R_0$ はRNA（2'-MOE）ホスホジエステル結合であり、 $D_S$ はDNAホスホロチオエート結合である。24時間後、トランスフェクション溶液を洗浄して除去するために、培地を4分の3交換した。48時間後、細胞を回収し、SARM1遺伝子発現レベルのTaqMan RT-PCR分析のために溶解し、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）遺伝子発現レベルに正規化した。結果を図4に示し、データ（n=3）は平均±SEMとして表され、コントロール処理された細胞に対して正規化されている。図4は、4つのアンチセンスオリゴヌクレオチドすべてについて、濃度が増加するにつれて、IPSC由来の運動ニューロンにおけるSARM1発現が減少したことを示している。

10

#### 【0144】

実施例4：遊離取り込み送達後のヒト運動ニューロンにおけるSARM1転写物のアンチセンス調節

この実施例は、SARM1転写物を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドによる遊離取り込み（すなわち脂質担体の非存在下）による送達後のヒト人工多能性幹細胞（IPSC）由来の運動ニューロンにおけるインビトロでのSARM1遺伝子発現レベルの強力な濃度依存性ノックダウンを示している。

20

#### 【0145】

ヒトIPSC由来の運動ニューロン（Cellular Dynamics-R1049）を、iCell Complete Maintenance MediumおよびDAPT（Cellular Dynamics）を使用して、製造元の指示に従って14日間培養および維持した。運動ニューロン培養物を、ポリ-D-リジン（0.1 mg/mL、Sigma）およびラミニン（3 mg/mL、Invitrogen）でコーティングされた96ウェル組織培養プレートに10,000細胞/ウェルを播種することによって作成した。細胞を加湿組織培養インキュベーター（5% CO<sub>2</sub>）内のプレートに付着させることができた後、組織培養ウェルに1 mLの細胞培養培地を充填した。配列番号9、13または38を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを、1.25~10 μMの濃度範囲でOpti-MEM（ThermoFisher）で希釈し、細胞培養培地に添加した。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下のパターン（5'から3'）のヌクレオチド間結合を含んでいた： $R_S R_0 R_S R_0 R_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S D_S R_0 R_S R_0 R_S$ 、式中、 $R_S$ はRNA（2'-MOE）ホスホロチオエート結合であり、 $R_0$ はRNA（2'-MOE）ホスホジエステル結合であり、 $D_S$ はDNAホスホロチオエート結合である。9日後、細胞を回収し、SARM1遺伝子発現レベルのTaqMan RT-PCR分析のために溶解し、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）遺伝子発現レベルに正規化した。結果を図5に示し、データ（n=2）は平均±SEMとして表され、コントロール処理された細胞に対して正規化されている。図5は、3つのアンチセンスオリゴヌクレオチドすべてについて、濃度が増加するにつれて、IPSC由来の運動ニューロンにおけるSARM1の発現が減少したことを示している。

30

40

#### 【0146】

実施例5：遊離取り込み送達後のヒト運動ニューロンにおけるSARM1転写物の時間依存性アンチセンス調節

この実施例は、SARM1転写物を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドによる遊離取り込み（脂質担体なし）送達後の、ヒト人工多能性幹細胞（IPSC）由来の運動ニューロンにおけるインビトロでのSARM1遺伝子発現レベルの時間依存性ノックダウンを示している。

#### 【0147】

50

ヒトiPSC由来の運動ニューロン (Cellular Dynamics-R1049) を、iCell Complete Maintenance MediumおよびDAPT (Cellular Dynamics) を使用して、製造元の指示に従って14日間培養および維持した。運動ニューロン培養物を、ポリ-D-リジン (0.1mg/mL、Sigma) およびラミニン (3mg/mL、Invitrogen) でコーティングされた各24ウェル組織培養プレートに80,000細胞/ウェルを播種することによって作成した。細胞を加湿組織培養インキュベーター (5%CO<sub>2</sub>) 内のプレートに付着させることができた後、組織培養ウェルに1mLの細胞培養培地を充填した。配列番号8、9、13、22、または38を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドをOpti-MEM (ThermoFisher) で10μMの濃度に希釈し、遊離取り込み送達のために細胞培養培地に添加した。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下のパターン (5'から3') のヌクレオチド間結合を含んでいた: R<sub>5</sub>R<sub>0</sub>R<sub>5</sub>R<sub>0</sub>R<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>R<sub>0</sub>R<sub>5</sub>R<sub>0</sub>R<sub>5</sub>、式中、R<sub>5</sub>はRNA (2'-MOE) ホスホロチオエート結合であり、R<sub>0</sub>はRNA (2'-MOE) ホスホジエステル結合であり、R<sub>5</sub>はDNAホスホロチオエート結合である。2日または6日後、細胞を回収し、SARM1遺伝子発現レベルのTaqMan RT-PCR分析のために溶解し、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) 遺伝子発現レベルに正規化した。結果を図6に示し、データ (n=3) は平均±SEMとして表され、コントロール処理された細胞に対して正規化されている。図6は、5つのアンチセンスオリゴヌクレオチドのいずれかで処理された運動ニューロンについて、SARM1の発現が未処理のコントロールと比較して両方の時点で減少したことを示している。

【0148】

実施例6: SARM1アンチセンスは、ヒトiPSC由来の運動ニューロンにおける軸索切断後の軸索変性を防止する

この実施例は、SARM1アンチセンスオリゴヌクレオチドによる処理が軸索切断後の軸索変性を防止したことを示している。具体的には、インビトロ軸索変性アッセイを使用して、SARM1転写物の異なる領域に相補的なオリゴヌクレオチドの有効性を試験し、ヒト人工多能性幹細胞 (iPSC) 由来の運動ニューロンドロップ培養における軸索変性を防止した。

【0149】

ヒト運動ニューロンドロップ培養

ヒトiPSC由来の運動ニューロン (Cellular Dynamics-R1049) を、iCell Complete Maintenance MediumおよびDAPT (Cellular Dynamics) を使用して、製造元の指示に従って14日間培養および維持した。運動ニューロン培養物を、ポリ-D-リジン (0.1mg/mL、Sigma) およびラミニン (3mg/mL、Invitrogen) でコーティングされた各24ウェル組織培養プレートに10,000細胞/ウェルを播種することによって作成した。細胞を加湿組織培養インキュベーター (5%CO<sub>2</sub>) 内のプレートに付着させることができた後、組織培養ウェルに1mLの細胞培養培地を充填した。配列番号9、22、38、または39を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドをOpti-MEM (ThermoFisher) で5μMの濃度に希釈し、遊離取り込み送達のために細胞培養培地に添加した。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、以下のパターン (5'から3') のヌクレオチド間結合を含んでいた: R<sub>5</sub>R<sub>0</sub>R<sub>5</sub>R<sub>0</sub>R<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>D<sub>5</sub>R<sub>0</sub>R<sub>5</sub>R<sub>0</sub>R<sub>5</sub>、式中、R<sub>5</sub>はRNA (2'-MOE) ホスホロチオエート結合であり、R<sub>0</sub>はRNA (2'-MOE) ホスホジエステル結合であり、R<sub>5</sub>はDNAホスホロチオエート結合である。トランスフェクションの10日後、軸索変性アッセイを行った。

【0150】

軸索変性アッセイ

軸索変性は、メスの刃を使用した手動の軸索切断によって刺激された。16時間後、運動ニューロン培養物を1%PFAおよびスクロースで固定し、イメージング前に冷蔵庫に

保管した。細胞をベーター3 Tubulin (Clone TuJ1、R&D systems) 用に免疫染色し、Phoenix自動化共焦点顕微鏡 (PerkinElmer) の20倍水浸レンズを使用してニューロン軸索および細胞体の画像を収集し、軸索の定量化をインハウスで開発したスクリプト (Acapella、PerkinElmer) を使用して行った。変性指数は軸索の完全性を反映しており、値が高いほど軸索のフラグメント化のレベルが高く、値が低いほど軸索のフラグメント化のレベルが低いことを示す。図7に示すように、SARM1発現をノックダウンするASOは、このアッセイで軸索変性を減少させた。図7のデータは、平均±SEM (n=3-4) として表される。「カット」とラベル付けされた破線は、コントロールカット軸索で観察された変性の平均レベルを示し、「非カット」とラベル付けされた破線は、無傷のコントロール軸索で観察された変性の平均レベルを示す。

10

【0151】

例示的な配列

野生型ヒトSARM1タンパク質配列

MVLTLLLSAYKLCRFFAMSGPRPGAERLAVPGPDGGGGTG  
PWWAAGGRGPREVSPGAGTEVQDALERALPELQQALSALK  
QAGGARAVGAGLAEVFQLVEEAWLLPAVGREVAQGGLCDAI  
RLDGGGLDLLRLRLQAPELETRVQAARLLEQILVAENRDRV  
ARIGLGVILNLAKEREPVELARSVAGILEHMFKHSEETCQ  
RLVAAGGLDAVLYWCRRTPALLRHCALALGNCALHGGQA  
VQRRMVEKRAAEWLFPLAFSKEDELLRLHACLAVAVLATN  
KEVEREVERSGTLALVEPLVASLDPGRFARCLVDASDTSQ  
GRGPDDLQRLVPLLDSDNRLEAQCIGAFYLCAEAAIKSLQG  
KTKVFSDIGAIQSLKRLVSYSTNGTKSALAKRALRLLGEE  
VPRPILPSVPSWKEAEVQTWLQQIGFSKYCESFREQQVDG  
DLLRLRTEEELQTDLGMSGITRKRFFRELTELKTFANYS  
TCDRSNLADWLGSLDPRFRQYTYGLVSCGLDRSLHRVSE  
QQLLEDGCIHLGVHRARILTAAREMLHSPPLPCTGGKPSGD  
TPDVFI SYRRNSGSQ LASLLKVHLQLHGFSVFIDVEKLEA  
GKFEDKLIQSVMGARNFVLVLSPGALDKCMQDHDCKDWVH  
KEIVTALSCGKNIVPIIDGFEWPEPQVLPEDMQAVLTFNG  
IKWSHEYQEATIEKIIIRFLQGRSSRDSSAGSDTSLEGAAP  
MGPT (配列番号1)。

20

30

【0152】

野生型ヒトSARM1 cDNA配列 (mRNA配列に対応) (NCBIアクセッション番号: NM\_15077.4) 例示的なASOの標的配列は太字の大文字で示され、配列が重複する場合は下線で示される。ASO標的化に重複がある1つの例では、配列は太字および下線付きの大文字の両方で示される。

[配列表1-1]

40

1 atctcccagctcagccgagcccgtgcccagggccacgctttgttccagccgcccctcctc  
 61 taccctacggcgctccggagccatccctcgccgtgctcgctctctctcttccgcccactccct  
 121 gcatctgggctgcatcacctttgccaaccgctcccccgatcctgccgacactcctcccc  
 181 caaacttctgaccggcacccttgccctggtaacccttctctccattcctccccctccatctt  
 241 ctttccccgacccctctcggggtccctctttttccaaaaccgggtctctccgctgggccc  
 301 cgcctccagggcggggatgtcccccgcgccccgc**GCCCATGGTCCTGACGCTGC**ttctc  
 361 tccgctacaagctgtgtcgcttcttccgcatgtcggggccacggccgggcgccgagcgg  
 421 ctggcggtgcctgggcccagatgggggcggtggcacggggcccatggtgggctgcgggtggc  
 481 cgcgggccccgcgaagtgtcgccgggggcaggcaccgaggtgcaggacgcccctggagcgc  
 541 gcgctgccgagctgcagcaggccttgtccgctgaagcaggcgggcccgcgcggggcc  
 601 gtgggcccggcctggccgaggtct**TCCAAC TGGTGGAGGAGGCC**tggctgctgccggcc  
 661 gtgggcccgcgaggtagcccagggtctgtgcgacgccatccgcctcgatggcgggcctcgac  
 721 ctgctgttgccgctgctgcaggcgccggagt**TGGAGACGCGTGTGCAGGCC**gcgcgcctg  
 781 ctgga**GCAGATCCTGGTGGCTGAGA**accgagaccgctggcgcgcatgggctgggctg  
 841 atcctgaacctggcgaaggaaacgcgaaccgcgtagagctggcgcgaggcgtggcaggcatc  
 901 ttggagcacatgttcaagcattcggaggagacatgccagaggctggtggcgccggcgcc  
 961 ctggacgcggtgctgtattggtgcccgcgcacggaccccgcgctgctgcgccactgcgcg  
 1021 ctggcgctgggcaactgcgcgctgcacgggggcccaggcgggtgcagcgacgcctgtagag  
 1081 aagcgcgccagcagtggtcttcccgcctgccttctccaaggaggacgagctgcttcgg  
 1141 ctgcacgcctgcctcgagtagcgggtgttggcgactaacaaggaggtggagcgcgaggtg  
 1201 gagcgctcgggcacgctggcgctcgtggagccgcttgtggcctcgctggacctggccgc  
 1261 ttgcgccgctgtctggtggacgcccagcgacacaagccagggcccgcgggcccgaacgactg  
 1321 cagcgccctcgctgcggttgcctcgaactctaaccgcttggaggcgagtgcatcggggcttct  
 1381 tacctctgcgcga**GGCTGCCATCAAGAGCCTGC**aaggcaagaccaaggtgttcagcgac  
 1441 atcggcgccatc**CAGAGCCTGAAACGCCTGGT**ttcctaactctaccaatggcactaagtcg  
 1501 gcgctggccaagcgcgcgctgc**GCCTGCTGGGCGAGGAGGTG**ccacggcccatacctgccc  
 1561 tccgtgcccagctggaaggaggccgaggttcagacgtggctgcagcagatcggtttctcc  
 1621 aagtactgcgagagcttcc**GGGAGCAGCAGGTGGATGGC**gacctgcttctgcggctc**ACG**  
 1681 **GAGGAGGAACTCCAGAC**cgacctgggcatgaaatcgggcatcaccgcga**AGAGGTTCTTT**  
 1741 **AGGGAGCTC**acggagctcaagaccttcgccaaactattctacgtgcgaccgcagcaacctg  
 1801 gcggactggctgggcagcctggaccgcgcttccgccagtagacctaaggcctggtcagc  
 1861 tgcggcct**GGACCGCTCCCTGCTGCACC**gcgtgtctgagcagcagctgctggaagactgc  
 1921 ggcattccacctgggctgcaccgcgcccgcatacctcagggcgccagagaaatgctacac  
 1981 tccccgctgcctgtact**GGTGGCAAACCCAGTGGGGA**caactccagatgtcttcatcagc

10

20

30

[配列表 1 - 2]

40

50

2041 taccgccggaactcagggttcccagctggccagctctcctgaaggtgcacctgcagctgcat  
 2101 ggcttcagtgcttctcattgatgtgga**GAAGCTGGAAGCAGGCAAGT**togaggacaaactc  
 2161 atccagagtgatcattgggtgcccgaactttgtgttggtgctat**CACCTGGAGCACTGGAC**  
 2221 **AAGT**gcatgcaagaccatgactgcaaggattgggtgcataaggagattgtgactgcttta  
 2281 agctgcccgaagaacattgtgcccattcattgatggcttcgagtgccctgagccccaggtc  
 2341 ctgccc**TGAGGACATGCAGGCTGTGC**ttactttcaacggtatcaagtgggtccacgaatac  
 2401 caggagggccaccattgagaagatcatccgcttccctgcaggggccgctcctcccgggactca  
 2461 tctgcaggctctgcacaccagtttgagggtgctgcacccatgggtccaacctaacccagtc  
 2521 cccagttccccagccctgctgtgacttccatttccatcgctcctttctgaaggaaacagctc  
 2581 ctgaaaccagtc**TCCCTGGGCTGAGACAACCTGGG**ctcttcttaggaaatggctctccct  
 2641 cccctgtccccaccctcatggcccacctccaaccactttcctca**GTATCTGGAGAGG**  
 2701 **GAAGGGA**agtcaggcttggggcacgggaggttagaactccccaggccctgccattgggtt  
 2761 gtctgtctccgtcatggggaggggtccctgctcagttctggagacactggagtt**GGGGTGG**  
 2821 **GGGTGGTTCTGCA**tcccttctcctgctgatagcagtcagcttgaggaggtatgacggaag  
 2881 gcagcctcagacaggaattaaggcaatgccaggcggtgggctgggactgta**TTCTGAGCA**  
 2941 **AGGGCTTGGGC**ccagga**GCCAGCCAGGGATGAGTGCC**atcatggctctccactcagactg  
 3001 tgcttgccccctgcacttacaacttccctgcccgtctgtggccttgccctgtaatacactca  
 3061 gtgccttagctagctgactgaagtcccagatccccctacagcttccctcggtgtggtatc  
 3121 **tttTGCCACATCCAGGGCGAGGG**ttgaggcaaaccagccctccctctgacttccctgtca  
 3181 ctgcagccagcttctgtgcacttctgtggtgcacaggagcctcctgtttgg**GCCTGGGTCT**  
 3241 **GGGCATGGGG**aggccgtgctcaaagcccacctaccccatgccttgggtgctgtgcctca  
 3301 ggctccttccctgtctgtgcccagctggcttcccagccctcagccatccagggtaccc  
 3361 actgcttactcagggaccaggcagcccccatggcagtaaaagcagcctagacagaacct**G**  
 3421 **CAGCTCTGTGGAAGAG**gcaagtcctgaaaaggcaagggttgcacttagggcagctt  
 3481 ctccaaactttaacatgcattccaagtcacctgggaatgtgtgtaaaatcaggagatctggg  
 3541 gtggggcctaggactctgcatttcttacagattcccaggtgagctgatgctggtggttaa  
 3601 gggtagcaaatctctaaagcacgaagccctcacaaatctttgccatttcccaaacactcc  
 3661 gctccatgggtctccagtcacagagcaactctacctggtattatcatccccattttacag  
 3721 ataatgacactgaggtcagaaaggttgaggataagcccacttccctgtcatttagtggca  
 3781 gcccagatcccagacctaggcctcctggcaccagtcactggcagtggaattgtcttcc  
 3841 tgagaatcattctgagggtgggtctattgtcttcccttgcttcaaagaatctagcagcgg  
 3901 gggataggatttttgcaacaaaaagctgacccagaggccatacagagcaggaatatcccat  
 3961 tgccccctcctccactgggttcagagggttaagaaagcacccctccaataaacccaggctcc  
 4021 aggccgtgggggtgctgaaggctcttcccccgcaagggccaggtgttgacacctaaag  
 4081 ctggctgccccccagccccactcttggtgtgctggccaggtgactcctagtctcttggc  
 4141 cacatcatcagaaagtcaaaaggtctcactccaggtttggggctccttccctccactcccc  
 4201 tccctgccagagtctgtcttggccagtgcacgcctcgatgctttgggttttgacccccct  
 4261 gatcctccttctcctcatgcagcacagtgctcaccggggccagagccagggcatggatat  
 4321 gacaagcagggcagcctggacactgcctcacaggacagcgccaataacaatacagtgtc  
 4381 tgagtatctccaggggatgatttctggctcttctgtctccaatcagtcctccactccctcctg  
 4441 agtcccccaagggcagttatcagagaggttccctgctgtttatttctatttgggtataccc  
 4501 tccactgttgtccactgcctgtgtggccttctggttgacctctgcccagatctctgtct  
 4561 ctctgagggaatcagagtcacagcatccagccccagctggaacagctgaagtcacaagcct  
 4621 cctctaagccaaggccagtggttcagaggtgactgccaccatactaggacaaacacag  
 4681 ctcatatcaccaggtcaagcacctaggcctggcttctcctgagacagaggactcagaagt  
 4741 ggcttctcctccaaagcctgctcagacacaggtctgtagggccaggggtgttctgcttggc  
 4801 tgggtcgcagctgctaccctcggttggggctgagtcagccagatcctccccctacttct  
 4861 ccccaaggggccaagaactgctcagggacattaaaggtcaaaagtcagaccacactcattc  
 4921 atccttccccagggcccatgaagagaggcatctcattgtagaatgtatgagggaagtggga  
 4981 agtatctcagagaatcagctaagtttccctaactgtccatccaaatgtgatccaccgat  
 5041 tcaacaatttggggcattgtgatctagccgttccctagtggggcttgcacaggttgac  
 5101 agcgagtccagtagaagccctggctggccccacttggtaaccaatccaccaggcagctcagg  
 5161 gctcctgcccagcccagcagcttctgtgtctaacgtatggcaggcagactgggagcagg  
 5221 aaaacagagggggcccaagcccaaggccaccagaaggttgtttcagtttgcaggtga  
 5281 tttgtaatgattggcactcttcagccagggagtggttaggcatagccaaggatcgatt  
 5341 ccccaaccacagcaaaaggcaacactcttccctcagagatcaccaagccctcttacctcc  
 5401 ctccctccttcccaaggctggcactaaccagggtaccacattcattgttaaggaaatggctg

10

20

30

40

[配列表 1 - 3]

5461 atgactgctacacgtgttgggaacctggttggggctgtgcagtttgggctggaaggagag  
 5521 atgccagccctcgtgctgcctctgggtccctgaagtgtcacctctctcaggacctctcctc  
 5581 tggcctgtgggttataagtgatggatagcagaaaggagaaactgactcctgtcccaaat  
 5641 agctcctctgccacctgtcctgcagtggtggtgtgtgggttatgattctagatcctagac  
 5701 agaggtcgggtcagctgtggatgggtggtgccttgggtctctcttgactacctcgtccaa  
 5761 agagagcactgcccttagacaagagttgcttgtcctgctgtgggtgggtcctccagctgc  
 5821 agacctccagttgcttgggtgttcaactttgctcctcttgccctctgtcttctgggtccaggc  
 5881 agatcaggggctctggggaactgctggaactcgaggtgaggatcagccttttccagcat  
 5941 cctgtgagagaccagagagagagtttggatttcatgtggggaacctcaaggcctgtctg  
 6001 gagaagtgcacacaggatttactgggtggtggtccaggtagctctcctgaacctcctc  
 6061 cttccccaagctgagaagctgagagctggaggacaatatccaggacatggctctggaaa  
 6121 ataactttttttttttaagagacagggtcttgcctgtgttgcaggctggagggcagtg  
 6181 acataatcatagctcactgtacccttgaactcctgggtcaagtgtcctcctgcctcag  
 6241 cctccttagtagctgggactaccagtgcataccaccatgcctgggtgattttttaaat  
 6301 tttatacacacaaggcttctgtatgttggccaggctgatcttgaattcccggtcagtg  
 6361 ggtcctcctgcctcagcctccacaggatcggttaccaggcaagagcctccacgcccgg  
 6421 ccatgaaatataattcttaatatcatacaggaaaaagtcagcgggtcaagctagcctgtg  
 6481 gcccagccacaactagctgacaaagcttccctggccttccctttaacacagttctgtgct  
 6541 atagtccatctataaaatgggaatggagggaatatggggaactgggagagagaaacacag  
 6601 ccttgccaagcagcaatgttagcctgatccttccctccacctagctcgccatctcgccctt  
 6661 ggaaaatggctcctggaggatttaggcagccatctgcaaggagaggggcaacctgggacaa  
 6721 gacaccagagggtaaggattccaggaatgaagctgccatttctggttgggagagagaaga  
 6781 ggaaacttttaagagaaagggtccattatgagcatgggttcaggggcctgcattacca  
 6841 atcagaacagccgggatgagcaggaggccagctccaggaggaagggaaccttccata  
 6901 aagttcagagtgggtgggttagagtgaagtgaagatgcggaggccgtcagcatggccagg  
 6961 ctattcacacagggccacagcagaaaaagagagcacctgtgaagaaataaataccatactct  
 7021 ggagtcggaaggccatattccaactctggcaccaccacctcacagctgtgtgaccggg  
 7081 agtagtcacttaacctatgtctcccttctcaccagtaaatcctgctacatcatgtact  
 7141 gtgacaaggattcagtaaggctcatatgtggacagtagctggcacagaggggtactaaac  
 7201 aaatggctgctattaaatccacattaaaagtacatgtgatctgacagaaccagcacata  
 7261 aaagaaaaaaaaagtagcatgtgatattgtctgatgaaagcttgatggaaatggctttttt  
 7321 ctggttttatcctcttttgggaatcatctcctgttgggttaactgctggtctgatcagttc  
 7381 caatattcatagcgggtgtcaccactgaatagcttcttataccttgggttccctgttccctc  
 7441 ttctgctaaataaggataataacctatttccctagattgtgagcaacattaagttcacatgg  
 7501 aaatcacccatcactgggctggtccctggaagtagctagtttagtaagggtgttctttt  
 7561 tctcctgtttctctcttgacatctctgggcacagagaaaagtcggtggaaaaaaagtttaggt  
 7621 gaatgaatgaagacacatggattctggggacaccagaaaccacagtggtctgtatggc  
 7681 accagagtctctgtcatcatcagatcctcattccaggacagatggaaaaagatgaatgtt  
 7741 tccagactgggcataaaagaccagaggtggagaagctgttctttatagatataccagg  
 7801 agaaccacagtttacaaaaatgtgcaacaacccaacagaagttgagattaaattctgtca  
 7861 catctagaggggtctgtgatgtcatcaaaagcaaaaccacacatcacagatgaagaaac  
 7921 aggcctgtggcaggggtcggactaaaaccagatcctgagaccagctgcttttaaacaca  
 7981 gacgtagggtttgcatcctagctccaccatttactgagtaaccttgggtgagccaatgtaa  
 8041 cccctgtggtctctgtttctttatctgtcaactgtggaaaatgaacccatgtcacagg  
 8101 ttgttcaacttctgggtgttacacgctgacccacagagaaacagggaaactctggcatcac  
 8161 acaccatcttacagacggaaaagctgaggtctgcagagagtaaatcctctgctctggtt  
 8221 atctagaaagaacataaattgtgctctgctgactgcaaatcccaactctgcggtttgaaaa  
 8281 tccaagggtggcatgatcctctgcccattgtgggcaatttccacagaaatgtgtttgtttt  
 8341 gccacttacttctccagggtgagaggggggaaggcaagctgttccccagccatggctgc  
 8401 ccatcagcccgtttcgggcagcactggacatgaggaaccagacacagggtgggtcttgaca  
 8461 ctaccctgctctgtctctctcaccagcttgagagtttagcccgatgacaggtgtgat  
 8521 gactaatgacagggaaaagcaaccatattcctgtggagaaacaaacactcatcaggaaaat  
 8581 ggggtcggggagaggggctccaagggaaggcagcagagctcctatccataccccacgt  
 8641 ggggttaggttagaccaggaagaacttcttgatggtgaggggtgggaagacagtagtc  
 8701 aaggaggaatggagactgccttgtctgggttggccacctgctagctctcatgaaatgaa  
 8761 tgctaattcccattgattgtcttctgtctgaacctctgtggtcacagcaggcatcac  
 8821 caccacttggcacttagtagggatattggcagggcacagaaacaaagcatgggctttgga

10

20

30

40

[配列表 1 - 4]

8881 gtcagccctgagttcaaaacctgatgccattacatattatctgtgtggcctggggactt  
8941 accctctctgatccctgactccctgtatgaggaagataataaggccttcacacaggatgg  
9001 ttctgagggcataggaggctgaataatgggtgcccaatggcatcagattcatagccctggaa  
9061 cctgtaaatactaccttatttggaaaatgagtctatgcagggtgtgcagttaagcctcctg  
9121 agagagcagagttatcctggattaggttgggccctaaatgccgtcacacatatctttata  
9181 agaggaaagcagacggagatttggcaccgacagaattgagaaggcacaagaggaggaga  
9241 gtcaatgtgagcacagaggcagagactgggtgatggccgcccccaagccaaggaatgccagc  
9301 agccccagaagctggaagaaatgagaaacacgttctctcctggaggcttgcaagggagca  
9361 ctgcctgctgactgcttccattcagccccgggtggtactgactttggacttctggcctccag  
9421 aactgtgagagaatatgtttctgttgtgttaagcccccaagtttgtgggtatgtcattaca  
9481 gcaatctcagggaaaccaatacatgaggtaaaaaggtaacatctatgaagagcatggcata  
9541 gggacacagcaaattgggagttccttttccctttgcattcagttacttacaggcttcctgt  
9601 tttcttcataaccatttctctccctgtgcgactgctgactcctcagcaaaaactgcaaaact  
9661 cctacaggacagtggatcctccaaagaaggtatacagatgaggcatccagggaccctagca  
9721 gtgtcaggccccctcaaataccactctgttgagacctccccccgaccagagcaatgacag  
9781 catctttatcatctctgcatccccaggggccatcagcaggagggaagggtcccttctgc  
9841 ttaattgtcagacaagcagttgagtttaagaaatctgtgattattgtattgttgactatac  
9901 acagcacatttttagggctctatcaaaataaatctgtcccttttaaaaaaagttaactaaag  
9961 ccgggcacgggtggctcatgcctgtaatcccaacactttgggagggtgaggcaggcggatc  
10021 cttgagctcaggagttagagacctggactgggcaaaatgggtgaggaccccatctctataa  
10081 aaaatacaaaaattagcaagggtgtggtaatgtgcaccagtgggtcccagctactagagagg  
10141 ccaagggtgggaggatcatctgggccccgggggatgaggctgcagtgcagccatgatcgtgcc  
10201 actgcactctagcctgggttaacaaagcgagaccctgtctctaaatacatcaatcaataa  
10261 aaatttttaaaaagttaa (配列番号2)

10

20

30

40

50

## 【表 3 - 1】

表 3 - SARM1 アンチセンスオリゴヌクレオチド配列

| アンチセンスオリゴヌクレオチド配列    | 配列番号 |
|----------------------|------|
| GGCCTCCTCCACCAGTTGGA | 3    |
| GCAGGCTCTTGATGGCAGCC | 4    |
| GCCATCCACCTGCTGCTCCC | 5    |
| TCCCCACTGGGTTTGCCACC | 6    |
| ACTTGCCTGCTTCCAGCTTC | 7    |
| CTTGTCAGTGCTCCAGGTG  | 8    |
| GCACAGCCTGCATGTCCTCA | 9    |
| CCCAGGTTGTCTCAGCCCAG | 10   |
| TCCCTTCCCTCTCCAGATAC | 11   |
| TGCAGAACCACCCCCACCCC | 12   |
| GCCCAGGCCCTTGCTCAGAA | 13   |
| GGCACTCATCCCTGGCTGGC | 14   |
| CCCCATGCCCAGACCCAGGC | 15   |
| GCCTCTTCCACAGAGCTGC  | 16   |
| TCTCAGCCACCAGGATCTGC | 17   |
| GAGCTCCCTAAAGAACCTCT | 18   |
| CCAGGTTGTCTCAGCCCAGG | 19   |
| GGTGCAGCAGGGAGCGGTCC | 20   |
| GCAGCGTCAGGACCATGGGC | 21   |
| ACCAGGCGTTTCAGGCTCTG | 22   |
| CACCTCCTCGCCCAGCAGGC | 23   |
| GTCTGGAGTTCCTCCTCCGT | 24   |
| CCCTCGCCCTGGATGTGGCA | 25   |
| GGCCTGCACACGCTCTCCA  | 26   |
| ACTTGTCAGTGCTCCAGGT  | 27   |
| AGCACAGCCTGCATGTCCTC | 28   |
| GCCCAGGTTGTCTCAGCCCA | 29   |
| GCACTCATCCCTGGCTGGCT | 30   |
| ATGCCCAGACCCAGGCCAA  | 31   |
| AGGCTCTTGATGGCAGCCTC | 32   |
| TTCTCAGCCACCAGGATCTG | 33   |
| GGTTCTCAGCCACCAGGATC | 34   |
| GTGAGCTCCCTAAAGAACCT | 35   |
| TTGTCCAGTGCTCCAGGTGA | 36   |
| GGTTGTCTCAGCCCAGGGAG | 37   |
| AGGTTGTCTCAGCCCAGGGA | 38   |
| CAGGTTGTCTCAGCCCAGGG | 39   |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

|                      |    |
|----------------------|----|
| CACTCATCCCTGGCTGGCTC | 40 |
| TGGCACTCATCCCTGGCTGG | 41 |
| AGCTCCCTAAAGAACCTCTT | 42 |
| CTCCCTAAAGAACCTCTTGC | 43 |
| GCTCCCTAAAGAACCTCTTG | 44 |
| TGAGCTCCCTAAAGAACCTC | 45 |
| GTGCAGCAGGGAGCGGTCCA | 46 |
| CCAGGCGTTTCAGGCTCTGG | 47 |
| CAGGCGTTTCAGGCTCTGGA | 48 |
| CGGTTCTCAGCCACCAGGAT | 49 |
| AGGCGTTTCAGGCTCTGGAT | 50 |
| AACCAGGCGTTTCAGGCTCT | 51 |
| CCATCCACCTGCTGCTCCCG | 52 |
| TGGCACCTCCTCGCCCAGCA | 53 |
| GGTCGCCATCCACCTGCTGC | 54 |
| GTCGCCATCCACCTGCTGCT | 55 |
| CGCCATCCACCTGCTGCTCC | 56 |
| ATCCACCTGCTGCTCCCGGA | 57 |
| TCGCCATCCACCTGCTGCTC | 58 |
| CATCCACCTGCTGCTCCCGG | 59 |
| GTGGCACCTCCTCGCCCAGC | 60 |
| GGTCGGTCTGGAGTTCCTCC | 61 |
| GTCGGTCTGGAGTTCCTCCT | 62 |
| ACCCTCGCCCTGGATGTGGC | 63 |
| GAGTTCCTCCTCCGTGAGCC | 64 |
| GGTCTGGAGTTCCTCCTCCG | 65 |
| CGGTCTGGAGTTCCTCCTCC | 66 |
| GGAGTTCCTCCTCCGTGAGC | 67 |
| TGCAGCAGGGAGCGGTCCAG | 68 |
| AGCAGCGTCAGGACCATGGG | 69 |
| GAACCTCTTGCGGGTGATGC | 70 |
| AAACCAGGCGTTTCAGGCTC | 71 |
| GAAACCAGGCGTTTCAGGCT | 72 |
| AGAACCTCTTGCGGGTGATG | 73 |
| AAGAACCTCTTGCGGGTGAT | 74 |
| CCCTAAAGAACCTCTTGCGG | 75 |
| TCCCTAAAGAACCTCTTGCG | 76 |
| CCTAAAGAACCTCTTGCGGG | 77 |
| CTAAAGAACCTCTTGCGGGT | 78 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| TAAAGAACCTCTTGCGGGTG  | 79  |
| GCCCACGGCCGGCAGCAGCC  | 80  |
| GCGGTGCAGCAGGGAGCGGT  | 81  |
| CCACGGCCGGCAGCAGCCAG  | 82  |
| CACGGCCGGCAGCAGCCAGG  | 83  |
| CGGTGCAGCAGGGAGCGGTC  | 84  |
| CACGCGGTGCAGCAGGGAGC  | 85  |
| AGCGTCAGGACCATGGGCGC  | 86  |
| GACACGCGGTGCAGCAGGGA  | 87  |
| GCCCCGATGCACTGCGCCTC  | 88  |
| CCCCGATGCACTGCGCCTCC  | 89  |
| GCCCCGTGCCACCGCCCCAT  | 90  |
| TTCTCTCCGTGAGCCGCA    | 91  |
| TCCTCTCCGTGAGCCGCAG   | 92  |
| AGCCCCGATGCACTGCGCCT  | 93  |
| CCTCTCCGTGAGCCGCAGA   | 94  |
| CCCACGGCCGGCAGCAGCCA  | 95  |
| ACGGCCGGCAGCAGCCAGGC  | 96  |
| CAGCGTCAGGACCATGGGCG  | 97  |
| ACACGCGGTGCAGCAGGGAG  | 98  |
| TAGGTGTACTGGCGGAAGCG  | 99  |
| GGGTCCAGGCTGCCCAGCCA  | 100 |
| GTCCAGGCTGCCAGCCAGT   | 101 |
| GGTCCAGGCTGCCCAGCCAG  | 102 |
| GTCCAGGCTGCCCTGCTTGT  | 103 |
| TCCAGGCTGCCCTGCTTGTC  | 104 |
| CCATGGGTGCAGCACCTCC   | 105 |
| GGTCTTGCCTTGCAAGGCTCT | 106 |
| CCTGTCTGAGGCTGCCTTCC  | 107 |
| AGGCCTCCTCCACCAGTTGG  | 108 |
| ACTGAGCAGGGACCCTCCCC  | 109 |
| CCCCACTGGGTTTGCCACCA  | 110 |
| CAGCCTGCATGTCCTCAGGC  | 111 |
| TCCTGTCTGAGGCTGCCTTC  | 112 |
| TGGTCTTGCCTTGCAAGGCTC | 113 |
| GTCTTGCCTTGCAAGGCTCTT | 114 |
| CAGGCTGCCCTGCTTGTCAT  | 115 |
| GGGTACCAGGCAAGGGTGCC  | 116 |
| GCATGTCCTCAGGCAGGACC  | 117 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| CAGGAGGCTCCTGTGCACCA  | 118 |
| GCACAGACCCCTGGGCTACCT | 119 |
| ACAGGAGGCTCCTGTGCACC  | 120 |
| TTCTGTCTGAGGCTGCCTT   | 121 |
| TTGGTCTTGCCTTGCAGGCT  | 122 |
| CTTGGTCTTGCCTTGCAGGC  | 123 |
| AGGAGGCTCCTGTGCACCAG  | 124 |
| GCACTTGTCCAGTGCTCCAG  | 125 |
| GCTCCTGTGCACCAGCAAGT  | 126 |
| CCCACTGGGTTTGCCACCAG  | 127 |
| GAGGTGGGCCATGAGGGTGG  | 128 |
| GGAGGTGGGCCATGAGGGTG  | 129 |
| TGGAGGTGGGCCATGAGGGT  | 130 |
| CCACTGGGTTTGCCACCAGT  | 131 |
| TGCACTTGTCCAGTGCTCCA  | 132 |
| CCTTGGTCTTGCCTTGCAGG  | 133 |
| GATGGCACTCATCCCTGGCT  | 134 |
| GCCCAGACCCAGGCCAAAC   | 135 |
| CAGGCTCTTGATGGCAGCCT  | 136 |
| GGCTCCTGTGCACCAGCAAG  | 137 |
| AGGCTCCTGTGCACCAGCAA  | 138 |
| ACAGCCTGCATGTCCTCAGG  | 139 |
| TGCCCAGACCCAGGCCAAA   | 140 |
| GCAATGCACTTGTCCAGTGCT | 141 |
| CATGTCCTCAGGCAGGACCT  | 142 |
| ATGCACTTGTCCAGTGCTCC  | 143 |
| CCCAGGCCCTTGCTCAGAAT  | 144 |
| GGCCAGACCAGGAAGGAGCC  | 145 |
| CACAGACCCTGGGCTACCTC  | 146 |
| CTGGTGTGAGAGCCTGCAGA  | 147 |
| AGGGTACCAGGCAAGGGTGC  | 148 |
| GGCCCAAACAGGAGGCTCCT  | 149 |
| AGAGCCTGCAGATGAGTCCC  | 150 |
| ATGGCACTCATCCCTGGCTG  | 151 |
| TCTTGCCTTGCAGGCTCTTG  | 152 |
| AACTGAGCAGGGACCCTCCC  | 153 |
| CCTTGCAGGCTCTTGATGGC  | 154 |
| GCCTTGCAGGCTCTTGATGG  | 155 |
| TCCTGTGCACCAGCAAGTGC  | 156 |

10

20

30

40

50

【表 3－5】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| TGCAGGCTCTTGATGGCAGC | 157 |
| GCCATGATGGCACTCATCCC | 158 |
| GCCAGACCAGGAAGGAGCCT | 159 |
| CTTGCCCTGCAGGCTCTTGA | 160 |
| GTGCACCAGCAAGTGCAGCA | 161 |
| TCCACAGAGCTGCAGGTTCT | 162 |
| ACTGGTGTGAGAGCCTGCAG | 163 |
| TGATGGCACTCATCCCTGGC | 164 |
| CACAGCCTGCATGTCCTCAG | 165 |
| GGGCCAGACCAGGAAGGAGC | 166 |
| TGCATGTCCTCAGGCAGGAC | 167 |
| CCTGTGCACCAGCAAGTGCA | 168 |
| GCCTGGGTTTATTGGAGGGT | 169 |
| CCTCTTCCACAGAGCTGCA  | 170 |
| GGGTGCAGCACCTCCAAAC  | 171 |
| GGTTTGCCACCAGTACAGGG | 172 |
| GGGTTTGCCACCAGTACAGG | 173 |
| GCCAGCACAGCCAAGAGTGG | 174 |
| GGCCAGCACAGCCAAGAGTG | 175 |
| TGGCCAGCACAGCCAAGAGT | 176 |
| AGGCCCAAACAGGAGGCTCC | 177 |
| GAAGTTGCCTGCTTCCAGCT | 178 |
| GGGCACCCATGACACTCTGG | 179 |
| AAGCACAGCCTGCATGTCCT | 180 |
| GCAGCACCTCCAAACTGGT  | 181 |
| GGTGCAGCACCTCCAAACT  | 182 |
| CCCTCTGAACCCAGTGGAGG | 183 |
| TGTGCACCAGCAAGTGCAGC | 184 |
| CTTTCCACAGAGCTGCAGGT | 185 |
| GGTGTGAGAGCCTGCAGATG | 186 |
| TGGTGTGAGAGCCTGCAGAT | 187 |
| CCAGGCCCAAACAGGAGGCT | 188 |
| AGTGTAGCATTCTCTGGCC  | 189 |
| ACAGAGCTGCAGGTTCTGTC | 190 |
| CATGCACTTGTCAGTGCTC  | 191 |
| TTCCACAGAGCTGCAGGTTC | 192 |
| GAAGTGAGCAGGGACCCTCC | 193 |
| CTGGGTTTGCCACCAGTACA | 194 |
| CACTGGGTTTGCCACCAGTA | 195 |

10

20

30

40

50

【表 3－6】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| GTGCAGCAAAGCTGGCTGCA  | 196 |
| AACTTGCCTGCTTCCAGCTT  | 197 |
| TTCCTTGCAGGCTCTTGAT   | 198 |
| GCACCCTCCAAACTGGTGTC  | 199 |
| CCACAGAGCTGCAGGTTCTG  | 200 |
| GCCTGAGGCACAGCACCAG   | 201 |
| GCCCCAACAGGAGGCTCCTG  | 202 |
| CAGAGCCTGCAGATGAGTCC  | 203 |
| CCATGATGGCACTCATCCCT  | 204 |
| CTCCTGTGCACCAGCAAGTG  | 205 |
| GAAGAGCCCAGGTTGTCTCA  | 206 |
| CTTGCAGGCTCTTGATGGCA  | 207 |
| GGCACCCATGACACTCTGGA  | 208 |
| GTCAGAGCCTGCAGATGAGT  | 209 |
| TCAGGACTTTGCCTCTTTCC  | 210 |
| ACAGACTCTGGCAGGGAGGG  | 211 |
| ACTGGGTTTGCCACCAGTAC  | 212 |
| GGAAGTCACAGCAGGGCTGG  | 213 |
| TGCCTTGCAGGCTCTTGATG  | 214 |
| CCAGCACAGCCAAGAGTGGG  | 215 |
| GGACTTTGCCTCTTTCCACA  | 216 |
| GCTGCTTTTACTGCCATGGG  | 217 |
| AGTGCAGCAAAGCTGGCTGC  | 218 |
| GTGTCAGAGCCTGCAGATGA  | 219 |
| CAGGACTTTGCCTCTTTCCA  | 220 |
| GGCACAGCACCAAGGCATGG  | 221 |
| GGGAATGCAGAACCACCCCC  | 222 |
| CCAGGCCCTTGCTCAGAATA  | 223 |
| CTGAGGCACAGCACCAGGC   | 224 |
| AACAGGAGGCTCCTGTGCAC  | 225 |
| AGAAGAGCCCAGGTTGTCTC  | 226 |
| TTTCCACAGAGCTGCAGGTT  | 227 |
| TGCCTTTTCAGGACTTTGCC  | 228 |
| AGCCATGATGGCACTCATCC  | 229 |
| TCTTTCCACAGAGCTGCAGG  | 230 |
| AGCACCCCTCCAAACTGGTGT | 231 |
| AAGAGCCCAGGTTGTCTCAG  | 232 |
| CAGGCCCAAACAGGAGGCTC  | 233 |
| CCTCCACCAGTTGGAAGACC  | 234 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| ACCCAGGCCCAAACAGGAGG | 235 |
| CCTCTGAACCCAGTGGAGGA | 236 |
| AGGACTTTGCCTCTTTCCAC | 237 |
| TCCCTCTCCAGATACTGAGG | 238 |
| TGGGTTTGCCACCAGTACAG | 239 |
| CAGAATACAGTGCCCAGGCC | 240 |
| TAAGCACAGCCTGCATGTCC | 241 |
| CCTGAGGCACAGCACCAAGG | 242 |
| CCTTTTCAGGACTTTGCCTC | 243 |
| AGCCTGGGTTTATTGGAGGG | 244 |
| CTGTGCACCAGCAAGTGCAG | 245 |
| GAGGCACAGCACCAAGGCAT | 246 |
| CCAGACCCAGGCCCAAACAG | 247 |
| GGCCAAGACAGACTCTGGCA | 248 |
| GTGCAGCACCTCCAACTG   | 249 |
| CCCTCTCCAGATACTGAGGA | 250 |
| GCCTGGGCATTGCCTTAATT | 251 |
| TGAGGCACAGCACCAAGGCA | 252 |
| CTCTTTCCACAGAGCTGCAG | 253 |
| GTAAGCACAGCCTGCATGTC | 254 |
| CTCCTTATGCACCCAATCCT | 255 |
| AATGCAGAACCACCCCACC  | 256 |
| GCCCAGCCTCAGAATGATTC | 257 |
| TTGCAGGCTCTTGATGGCAG | 258 |
| GCCCCAAACCTGGAGTGAGA | 259 |
| GAGTGGAAGGAAGGAGCCCC | 260 |
| GAGTGTAGCATTTCTCTGGC | 261 |
| TCAGAGCCTGCAGATGAGTC | 262 |
| TCTCCTTATGCACCCAATCC | 263 |
| GGAATGCAGAACCACCCCA  | 264 |
| AGTGGAAGGAAGGAGCCCCA | 265 |
| CCCAATCCTTGAGTCATGG  | 266 |
| ATGATGGCACTCATCCCTGG | 267 |
| TGCAGCACCTCCAACTGG   | 268 |
| GACCCAGGCCCAAACAGGAG | 269 |
| AGACCCAGGCCCAAACAGGA | 270 |
| GTCTCCAGAACTGAGCAGGG | 271 |
| TGGTTAGGTGGACCCATGG  | 272 |
| GAAGGGTACCAGGCAAGGGT | 273 |

10

20

30

40

50

【表 3－8】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| CAGACCCAGGCCCAAACAGG  | 274 |
| GCACCCATGACACTCTGGAT  | 275 |
| ACTTTGCCTCTTTCCACAGA  | 276 |
| GACTTTGCCTCTTTCCACAG  | 277 |
| AGCCCCAAACCTGGAGTGAG  | 278 |
| CACCCAATCCTTGCAGTCAT  | 279 |
| CTCCACCAGTTGGAAGACCT  | 280 |
| CACCCTCCAAACTGGTGTCA  | 281 |
| AGAACTGAGCAGGGACCCTC  | 282 |
| TGGCCAAGACAGACTCTGGC  | 283 |
| GGAGTGGAAGGAAGGAGCCC  | 284 |
| CTGAACCCAGTGGAGGAGGG  | 285 |
| CCCTCCAAACTGGTGTGAGA  | 286 |
| AGGCACAGCACCAAGGCATG  | 287 |
| CTTTGCCTCTTTCCACAGAG  | 288 |
| GCCCTTGCTCAGAATACAGT  | 289 |
| CTGGTTAGGTTGGACCCATG  | 290 |
| TGGAAGTCACAGCAGGGCTG  | 291 |
| AGCCCAGCCTCAGAATGATT  | 292 |
| AGTAAGCACAGCCTGCATGT  | 293 |
| TCCACCAGTTGGAAGACCTC  | 294 |
| TCCTCCACCAGTTGGAAGAC  | 295 |
| CAGCACCCCTCCAAACTGGTG | 296 |
| TGGCAAAGGTGATGCAGGCC  | 297 |
| GTGCCATTGGTAGAGTAGGA  | 298 |
| TCCTTATGCACCCAATCCTT  | 299 |
| GAGCCATGATGGCACTCATC  | 300 |
| CAGAACTGAGCAGGGACCCT  | 301 |
| GGAAGGAGCCCCAAACCTGG  | 302 |
| GTGATTACAGGGCAAGGCCA  | 303 |
| TCAGAATACAGTGCCCAGGC  | 304 |
| GGCATTGCCTTAATTCCTGT  | 305 |
| TGCACCAGCAAGTGCAGCAA  | 306 |
| TTCCTCTCCAGATACTGAG   | 307 |
| TTCAGGACTTTGCCTCTTTC  | 308 |
| GCAAGTGCAGCAAAGCTGGC  | 309 |
| TCCAGAACTGAGCAGGGACC  | 310 |
| CATGATGGCACTCATCCCTG  | 311 |
| ACCCTCCAAACTGGTGTGAG  | 312 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

|                        |     |
|------------------------|-----|
| CCAAACTGGTGTCTCAGAGCCT | 313 |
| AGGGAATGCAGAACCAACCCC  | 314 |
| GGCCCTTGCTCAGAATACAG   | 315 |
| AGGCCCTTGCTCAGAATACA   | 316 |
| CAGGCCCTTGCTCAGAATAC   | 317 |
| AAACAGGAGGCTCCTGTGCA   | 318 |
| GGAGGTAGCATTTCTCTGG    | 319 |
| GGGAGGTAGCATTTCTCTG    | 320 |
| GAATGCAGAACCAACCCCCAC  | 321 |
| TGTCAGAGCCTGCAGATGAG   | 322 |
| TCTGAACCCAGTGGAGGAGG   | 323 |
| AGACAGACTCTGGCAGGGAG   | 324 |
| GCCAAGACAGACTCTGGCAG   | 325 |
| GCTCAGAATACAGTGCCAG    | 326 |
| GGGAGTGGAAGGAAGGAGCC   | 327 |
| TAGCCCAGCCTCAGAATGAT   | 328 |
| ATAGCCCAGCCTCAGAATGA   | 329 |
| TCCAAACTGGTGTCTCAGAGCC | 330 |
| ACCCAATCCTTGAGTCATG    | 331 |
| CCCAGCCTCAGAATGATTCT   | 332 |
| CCTTAATTCCTGTCTGAGGC   | 333 |
| GCCTTAATTCCTGTCTGAGG   | 334 |
| AGTGATTACAGGGCAAGGCC   | 335 |
| CCTGGGCATTGCCTTAATTC   | 336 |
| TTGCCTTTTCAGGACTTTGC   | 337 |
| CTTATGCACCCAATCCTTGC   | 338 |
| AGTGCCATTGGTAGAGTAGG   | 339 |
| CCAAACAGGAGGCTCCTGTG   | 340 |
| AAACTGGTGTCTCAGAGCCTGC | 341 |
| TCTCCAGAACTGAGCAGGGA   | 342 |
| AGACAACCCAATGGCAGGGC   | 343 |
| GAAGGAGCCCCAACCTGGA    | 344 |
| GTGGAAGGAAGGAGCCCCAA   | 345 |
| GCATTGCCTTAATTCCTGTC   | 346 |
| CTCTGAACCCAGTGGAGGAG   | 347 |
| AGAGCCATGATGGCACTCAT   | 348 |
| GATTACAGGGCAAGGCCACA   | 349 |
| GCACTGAGTGATTACAGGGC   | 350 |
| CCTTATGCACCCAATCCTTG   | 351 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

|                        |     |
|------------------------|-----|
| TTCAGGACTTTGCCTCTTT    | 352 |
| CTTAGTGCCATTGGTAGAGT   | 353 |
| AAGAAGAGCCCAGGTTGTCT   | 354 |
| TTATGCACCCAATCCTTGCA   | 355 |
| CTGGCCAAGACAGACTCTGG   | 356 |
| TTGCTCAGAATACAGTGCCC   | 357 |
| TATGCACCCAATCCTTGACAG  | 358 |
| TGTCTCCAGAACTGAGCAGG   | 359 |
| CCAGCAAGTGCAGCAAAGCT   | 360 |
| CTCCAGAACTGAGCAGGGAC   | 361 |
| AAGGAGCCCCAAACCTGGAG   | 362 |
| AGGAAGGAGCCCCAAACCTG   | 363 |
| ACAATCTCCTTATGCACCCA   | 364 |
| CACAATCTCCTTATGCACCC   | 365 |
| AGAAGGGTACCAGGCAAGGG   | 366 |
| CCAAGACAGACTCTGGCAGG   | 367 |
| CTCAGAATACAGTGCCCAGG   | 368 |
| ATCTCCTTATGCACCCAATC   | 369 |
| GCACCAGCAAGTGCAGCAAA   | 370 |
| CTCCAAACTGGTGTGTCAGAGC | 371 |
| CAAGTGCAGCAAAGCTGGCT   | 372 |
| AAGGAAGTCAGAGGGAGGGC   | 373 |
| CTTAATTCCTGTCTGAGGCT   | 374 |
| TGATTACAGGGCAAGGCCAC   | 375 |
| GCTTTAGAGATTGCTACCC    | 376 |
| CCAGCTTCTCCACATCAATG   | 377 |
| CCAGCCTCAGAATGATTCTC   | 378 |
| CCTCCAAACTGGTGTGTCAGAG | 379 |
| GGCACTGAGTGATTACAGGG   | 380 |
| GGGCACTGAGTGATTACAGG   | 381 |
| TTGGCAAAGGTGATGCAGGC   | 382 |
| AAGACAGACTCTGGCAGGGA   | 383 |
| ACCAGCAAGTGCAGCAAAGC   | 384 |
| GCCCTGGATGTGGCAAAAGA   | 385 |
| GAGTGATTACAGGGCAAGGC   | 386 |
| GACTTAGTGCCATTGGTAGA   | 387 |
| CAAGACAGACTCTGGCAGGG   | 388 |
| ACCCATGACACTCTGGATGA   | 389 |
| GAGAAGGGTACCAGGCAAGG   | 390 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| CACCCATGACACTCTGGATG  | 391 |
| CATTGCCTTAATTCCTGTCT  | 392 |
| CTTGCTCAGAATACAGTGCC  | 393 |
| CCTTGCTCAGAATACAGTGC  | 394 |
| CCCATGACACTCTGGATGAG  | 395 |
| ACTGGCCAAGACAGACTCTG  | 396 |
| AAGTGCAGCAAAGCTGGCTG  | 397 |
| CAGACAACCCAATGGCAGGG  | 398 |
| AAGGAAGGAGCCCCAAACCT  | 399 |
| GCCTCAGAATGATTCTCAGG  | 400 |
| CCCTTGCTCAGAATACAGTG  | 401 |
| CAAACCTGGTGTGAGGCCTG  | 402 |
| GTTGGCAAAGGTGATGCAGG  | 403 |
| GGTTGGCAAAGGTGATGCAG  | 404 |
| TAAGAAGAGCCCAGGTGTC   | 405 |
| TCACAATCTCCTTATGCACC  | 406 |
| CCTCTCCAGATACTGAGGAA  | 407 |
| AGCAAGTGCAGCAAAGCTGG  | 408 |
| TTAGTGCCATTGGTAGAGTA  | 409 |
| ACTTAGTGCCATTGGTAGAG  | 410 |
| TAGTGCCATTGGTAGAGTAG  | 411 |
| GAAGGAAGGAGCCCCAAACC  | 412 |
| GGTAGAGTAGGAAACCAGGC  | 413 |
| CACTGAGTGATTACAGGGCA  | 414 |
| GAGAGAAGGGTACCAGGCAA  | 415 |
| CAATCTCCTTATGCACCCAA  | 416 |
| GCTGTTCCCTTCAGAAAGGAC | 417 |
| GTCACAATCTCCTTATGCAC  | 418 |
| TTTGCCTTTTTCAGGACTTTG | 419 |
| ACACTCTGGATGAGTTTGTC  | 420 |
| AGCTGTTCCCTTCAGAAAGGA | 421 |
| CTTTAGAGATTIGCTACCCT  | 422 |
| CAGCTTCTCCACATCAATGA  | 423 |
| GACACTCTGGATGAGTTTGT  | 424 |
| AAGTAAGCACAGCCTGCATG  | 425 |
| CAGCCTCAGAATGATTCTCA  | 426 |
| GGAAGGAAGGAGCCCCAAAC  | 427 |
| AGGGCACTGAGTGATTACAG  | 428 |
| TGCCATTGGTAGAGTAGGAA  | 429 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| CAAGGAAGTCAGAGGGAGGG  | 430 |
| AGAGAAGGGTACCAGGCAAG  | 431 |
| ACAGACAACCCAATGGCAGG  | 432 |
| AAGGGAATGCAGAACCACCC  | 433 |
| AATCTCCTTATGCACCCAAT  | 434 |
| GCAGGAAGTTGTAAGTGCAG  | 435 |
| AGGAAGTTGTAAGTGCAGGG  | 436 |
| AGCCTCAGAATGATTCTCAG  | 437 |
| TTTAGAGATTTGCTACCCTT  | 438 |
| TGCTTTAGAGATTGCTACC   | 439 |
| GAGACAGACAACCCAATGGC  | 440 |
| GACAGACAACCCAATGGCAG  | 441 |
| AGACAGACAACCCAATGGCA  | 442 |
| AAAGTAAGCACAGCCTGCAT  | 443 |
| CATGACACTCTGGATGAGTT  | 444 |
| TGAGTGATTACAGGGCAAGG  | 445 |
| GCCATTGGTAGAGTAGGAAA  | 446 |
| CAGGAAGTTGTAAGTGCAGG  | 447 |
| ACTGAGTGATTACAGGGCAA  | 448 |
| GGTAGCTGATGAAGACATCT  | 449 |
| GAAGGGAATGCAGAACCACC  | 450 |
| GCTTCTCCACATCAATGAAG  | 451 |
| AGCTTCTCCACATCAATGAA  | 452 |
| ATGACACTCTGGATGAGTTT  | 453 |
| TGACACTCTGGATGAGTTTG  | 454 |
| TGGTAGAGTAGGAAACCAGG  | 455 |
| TTTTGGGAAAAGAGGGACCC  | 456 |
| GTTTTGGGAAAAGAGGGACC  | 457 |
| CTCTCCAGATACTGAGGAAA  | 458 |
| CTCCAGATACTGAGGAAAAGT | 459 |
| GCTTAAAGCAGTCACAATCT  | 460 |
| GTAGCTGATGAAGACATCTG  | 461 |
| GGTTTGGGAAAAGAGGGAC   | 462 |
| TTGAAAGTAAGCACAGCCTG  | 463 |
| CCAGATACTGAGGAAAAGTGG | 464 |
| TTGGTAGAGTAGGAAACCAG  | 465 |
| CCTGGATGTGGCAAAAGATA  | 466 |
| GGATGTGGCAAAAGATACCA  | 467 |
| TAGCTGATGAAGACATCTGG  | 468 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| ATTGGTAGAGTAGGAAACCA | 469 |
| CATTGGTAGAGTAGGAAACC | 470 |
| CCATTGGTAGAGTAGGAAAC | 471 |
| TCTCCACATCAATGAAGACA | 472 |
| TCTCCAGATACTGAGGAAAG | 473 |
| AGCTTAAAGCAGTCACAATC | 474 |
| CAGCTTAAAGCAGTCACAAT | 475 |
| TCCAGATACTGAGGAAAGTG | 476 |
| CAGATACTGAGGAAAGTGGG | 477 |
| TGGATGTGGCAAAAGATACC | 478 |
| TCCACATCAATGAAGACACT | 479 |
| CTCCACATCAATGAAGACAC | 480 |
| TTCTCCACATCAATGAAGAC | 481 |
| TGTGGCAAAAGATACCACAC | 482 |
| GATGTGGCAAAAGATACCAC | 483 |
| ATGTGGCAAAAGATACCACA | 484 |
| TCTTTGAAGCAAGGGAGAAG | 485 |
| CCACATCAATGAAGACACTG | 486 |
| CACATCAATGAAGACACTGA | 487 |
| ACATCAATGAAGACACTGAA | 488 |
| AGCCATCAATGATGGGCACA | 489 |
| GATGGGCACAATGTTCTTGC | 490 |
| GCCATCAATGATGGGCACAA | 491 |
| ATGATGGGCACAATGTTCTT | 492 |
| TGATGGGCACAATGTTCTTG | 493 |
| CCATCAATGATGGGCACAAT | 494 |
| AATGATGGGCACAATGTTCT | 495 |
| CAATGATGGGCACAATGTTC | 496 |
| TCAATGATGGGCACAATGTT | 497 |
| ATCAATGATGGGCACAATGT | 498 |
| CATCAATGATGGGCACAATG | 499 |
| ATGGGCACAATGTTCTTGCC | 500 |
| CTCAATGGTGGCCTCCTGGT | 501 |
| ATGGTGGCCTCCTGGTATTC | 502 |
| TCAATGGTGGCCTCCTGGTA | 503 |
| CACCTTCAGGAGACTGGCCA | 504 |
| TGCACCTTCAGGAGACTGGC | 505 |
| GTGCACCTTCAGGAGACTGG | 506 |
| GAAGCCATCAATGATGGGCA | 507 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| ACATCTGGAGTGTCCCCACT | 508 |
| CCTTGCAGTCATGGTCTTGC | 509 |
| GACATCTGGAGTGTCCCCAC | 510 |
| CATCTGGAGTGTCCCCACTG | 511 |
| AGACATCTGGAGTGTCCCCA | 512 |
| GCAGTCATGGTCTTGCATGC | 513 |
| TCCTTGCAGTCATGGTCTTG | 514 |
| AAGACATCTGGAGTGTCCCC | 515 |
| GCTGAACACCTTGGTCTTGC | 516 |
| CTGAACACCTTGGTCTTGCC | 517 |
| ATGATCTTCTCAATGGTGGC | 518 |
| GATGATCTTCTCAATGGTGG | 519 |
| GGATGATCTTCTCAATGGTG | 520 |
| GCAGCTTAAAGCAGTCACAA | 521 |
| TCTGGAGTGTCCCCACTGGG | 522 |
| ATCTGGAGTGTCCCCACTGG | 523 |
| CAATGGTGGCCTCCTGGTAT | 524 |
| AATGGTGGCCTCCTGGTATT | 525 |
| CTGATGAAGACATCTGGAGT | 526 |
| ATCCTTGCAGTCATGGTCTT | 527 |
| GAACACCTTGGTCTTGCCTT | 528 |
| TGAACACCTTGGTCTTGCCT | 529 |
| AATCCTTGCAGTCATGGTCT | 530 |
| AACACCTTGGTCTTGCCTTG | 531 |
| GAAGACATCTGGAGTGTCCC | 532 |
| TCAGACACTGTATTGTTATT | 533 |
| CAGACACTGTATTGTTATTG | 534 |
| GACACTGAAGCCATGCAGCT | 535 |
| ACACTGAAGCCATGCAGCTG | 536 |
| AGACACTGAAGCCATGCAGC | 537 |
| CTCTGGATGAGTTTGTCTC  | 538 |
| CTGGAGTGTCCCCACTGGGT | 539 |
| GGAGTGTCCCCACTGGGTTT | 540 |
| TGGAGTGTCCCCACTGGGTT | 541 |
| GAGTGTCCCCACTGGGTTTG | 542 |
| CACCTTGGTCTTGCCTTGCA | 543 |
| ACACCTTGGTCTTGCCTTGC | 544 |
| TTGACTTCTGATGATGTGG  | 545 |
| ACTCTGGATGAGTTTGTCTT | 546 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| CACTCTGGATGAGTTTGTCC | 547 |
| GCAGGTTCTGTCTAGGCTGC | 548 |
| GCTGCAGGTTCTGTCTAGGC | 549 |
| CAGGTTCTGTCTAGGCTGCT | 550 |
| CTGCAGGTTCTGTCTAGGCT | 551 |
| TGCAGGTTCTGTCTAGGCTG | 552 |
| AACCCAATGGCAGGGCCTGG | 553 |
| CAACCCAATGGCAGGGCCTG | 554 |
| GTGTCTCCAGAACTGAGCAG | 555 |
| GGGCTGCCTGGTCCCTGAGT | 556 |
| GGCTGCCTGGTCCCTGAGTA | 557 |
| GCCTGACTTCCCTTCCCTCT | 558 |
| GTCCTGTGAGGGCAGTGTCC | 559 |
| ACTCATCCCTGGCTGGCTCC | 560 |
| GTGAGGGCAGTGTCCAGGCT | 561 |
| GTGGGTAGCCCTGGATGGCT | 562 |
| GTATGGCCTCTGGGTCAGCT | 563 |
| AGTGGGTTGGAGGTGGGCCA | 564 |
| GTGGGTTGGAGGTGGGCCAT | 565 |
| TGTGAGGGCAGTGTCCAGGC | 566 |
| GGGTAGCCCTGGATGGCTGA | 567 |
| CCCCAACTCCAGTGTCTCCA | 568 |
| GTTGTCTCAGCCCAGGGAGA | 569 |
| CTGTCTGTGAGGGCAGTGT  | 570 |
| CCCAGATGCAGGGAGTGGGC | 571 |
| TGTCCTGTGAGGGCAGTGTC | 572 |
| CCTGTGAGGGCAGTGTCCAG | 573 |
| ATGGCCTCTGGGTCAGCTTT | 574 |
| GCTGCCTGGTCCCTGAGTAA | 575 |
| TGCAGGCCCAGATGCAGGGA | 576 |
| GGGTTGGAGGTGGGCCATGA | 577 |
| GGCTGCCCTGCTTGTCATAT | 578 |
| TGGGTAGCCCTGGATGGCTG | 579 |
| CTGTGAGGGCAGTGTCCAGG | 580 |
| AAGCCTGACTTCCCTTCCCT | 581 |
| GGTGATGCAGGCCCAGATGC | 582 |
| TATGGCCTCTGGGTCAGCTT | 583 |
| TGTCCAGTGTCCAGGTGAT  | 584 |
| GCTGCCCTGCTTGTCATATC | 585 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| AAGTGGGTIGGAGGTGGGCC  | 586 |
| GTAGCCCTGGATGGCTGAGG  | 587 |
| ATGCAGGCCCCAGATGCAGGG | 588 |
| GTCCAGTGCTCCAGGTGATA  | 589 |
| CAAGCCTGACTTCCCTTCCC  | 590 |
| CCAAGCCTGACTTCCCTTCC  | 591 |
| TGCCTGGTCCCTGAGTAAGC  | 592 |
| GCCTGGAGCCTGGGTTTATT  | 593 |
| AGGCCCAGATGCAGGGAGTG  | 594 |
| GTGCTCCAGGTGATAGCACC  | 595 |
| TGGGTTGGAGGTGGGCCATG  | 596 |
| GGTTCTGTCTAGGCTGCTTT  | 597 |
| AGGTTCTGTCTAGGCTGCTT  | 598 |
| CTGCCCTGCTTGTCATATCC  | 599 |
| AAGCAGTGGGTAGCCCTGGA  | 600 |
| GTGATGCAGGCCCCAGATGCA | 601 |
| TTGTCTCAGCCCAGGGAGAC  | 602 |
| CCCAACTCCAGTGTCTCCAG  | 603 |
| GTTGGAGGTGGGCCATGAGG  | 604 |
| GGTTGGAGGTGGGCCATGAG  | 605 |
| CAGAGCTGCAGGTTCTGTCT  | 606 |
| GATGCAGGCCCCAGATGCAGG | 607 |
| GCTTGTCATATCCATGCCCT  | 608 |
| GCCCTGCTTGTCATATCCAT  | 609 |
| GGCTGGCACTGGCCAAGACA  | 610 |
| TGCCCTGCTTGTCATATCCA  | 611 |
| AGCTGCAGGTTCTGTCTAGG  | 612 |
| TTGGAGGTGGGCCATGAGGG  | 613 |
| AGAATACAGTGCCCAGGCCC  | 614 |
| AGGCTGGCACTGGCCAAGAC  | 615 |
| GTTTCAGGAGCTGTTCTTC   | 616 |
| CTGCCTGGTCCCTGAGTAAG  | 617 |
| TGCTCCAGGTGATAGCACCA  | 618 |
| CCCTTTGCCTTTTCAGGACT  | 619 |
| GCAGCCAGCTTTAAGGTGTC  | 620 |
| GGCAAAGGTGATGCAGGCCC  | 621 |
| GTTCTGTCTAGGCTGCTTTT  | 622 |
| GAGCTGCAGGTTCTGTCTAG  | 623 |
| AGAGCTGCAGGTTCTGTCTA  | 624 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| GTCAGGCTAGCTAAGGGCAC | 625 |
| CCAACTCCAGTGTCTCCAGA | 626 |
| AGGTGATGCAGGCCCAGATG | 627 |
| TGCTTGTCATATCCATGCCC | 628 |
| AGTCAGGCTAGCTAAGGGCA | 629 |
| GCTGGCACTGGCCAAGACAG | 630 |
| AGTGCTCCAGGTGATAGCAC | 631 |
| TCAGGAGCTGTTCCCTCAGA | 632 |
| TCTAGGCTGCTTTTACTGCC | 633 |
| TGATGCAGGCCCAGATGCAG | 634 |
| ACAACCCAATGGCAGGGCCT | 635 |
| ACCCTTTGCCTTTTCAGGAC | 636 |
| ACCCCTGAACCCAGTGGAG  | 637 |
| GCAAAGGTGATGCAGGCCCA | 638 |
| GACTGGTTAGGTGGACCCA  | 639 |
| GTCTAGGCTGCTTTTACTGC | 640 |
| ACAGTCTGAGTGGAGAGCCA | 641 |
| CACAGTCTGAGTGGAGAGCC | 642 |
| GACAACCCAATGGCAGGGCC | 643 |
| AGGAAGTCAGAGGGAGGGCT | 644 |
| TCAGGCTAGCTAAGGGCACT | 645 |
| CCTGGAGCCTGGGTTTATTG | 646 |
| TCTTACCCTCTGAACCCAGT | 647 |
| GCACTTGTGCTGCATGAGGA | 648 |
| GGGTTTATTGGAGGGTGCTT | 649 |
| TTCAGGAGCTGTTCCCTCAG | 650 |
| TACCCTCTGAACCCAGTGGA | 651 |
| GGAGAGCCATGATGGCACTC | 652 |
| CTGCTTGTCATATCCATGCC | 653 |
| CCTGCTTGTCATATCCATGC | 654 |
| CAGTCTGAGTGGAGAGCCAT | 655 |
| ATCTGGGACTTAGTCAGGCT | 656 |
| TAGTCAGGCTAGCTAAGGGC | 657 |
| GTGGAGAGCCATGATGGCAC | 658 |
| GTCTGAGTGGAGAGCCATGA | 659 |
| GAGTGGAGAGCCATGATGGC | 660 |
| TGGGTTTATTGGAGGGTGCT | 661 |
| CTGGGTTTATTGGAGGGTGC | 662 |
| GTGAGCACTTGTGCTGCATG | 663 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 8】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| AAGGTGATGCAGGCCAGAT  | 664 |
| GCTAGCTAAGGGCACTGAGT | 665 |
| GGCACAGTCTGAGTGGAGAG | 666 |
| AGGCACAGTCTGAGTGGAGA | 667 |
| AGTGGAGAGCCATGATGGCA | 668 |
| CCCTGCTTGTATATCCATG  | 669 |
| CTGGAGCCTGGGTTTATTGG | 670 |
| GGCACTGGCCAAGACAGACT | 671 |
| CAGGCACAGTCTGAGTGGAG | 672 |
| TTACCCTCTGAACCCAGTGG | 673 |
| AGCACTTGTGCTGCATGAGG | 674 |
| GATCTGGGACTTAGTCAGGC | 675 |
| GAGCCTGGGTTTATTGGAGG | 676 |
| GGAGCCTGGGTTTATTGGAG | 677 |
| CAGCCAGCTTTAAGGTGTCA | 678 |
| CCTGGGTTTATTGGAGGGTG | 679 |
| ATGGAAGTCACAGCAGGGCT | 680 |
| CTCCAGTGTCTCCAGAACTG | 681 |
| GGCTAGCTAAGGGCACTGAG | 682 |
| AGGCTAGCTAAGGGCACTGA | 683 |
| GGAGAGAAGGGTACCAGGCA | 684 |
| TGGAGCCTGGGTTTATTGGA | 685 |
| GAGAGCCATGATGGCACTCA | 686 |
| CTTACCCTCTGAACCCAGTG | 687 |
| GCAAAGCTGGCTGCAGTGAC | 688 |
| CAGGCTAGCTAAGGGCACTG | 689 |
| AGTCTGAGTGGAGAGCCATG | 690 |
| CTGGCACTGGCCAAGACAGA | 691 |
| CTGTCTAGGCTGCTTTTACT | 692 |
| TGGAGAGCCATGATGGCACT | 693 |
| AGCAAAGCTGGCTGCAGTGA | 694 |
| GCACTGGCCAAGACAGACTC | 695 |
| AACCCCTTGCCTTTTCAGGA | 696 |
| CAGCAAAGCTGGCTGCAGTG | 697 |
| CAACCCTTGCCTTTTCAGG  | 698 |
| TCTGTCTAGGCTGCTTTTAC | 699 |
| GAGCACTTGTGCTGCATGAG | 700 |
| GGGCAATGGGATATTCCTGC | 701 |
| GGTTTATTGGAGGGTGCTTT | 702 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 9】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| TTCTGTCTAGGCTGCTTTTA  | 703 |
| TGAGCACTTGTGCTGCATGA  | 704 |
| GTGACAACCCCTTGCCTTTT  | 705 |
| TTCTTACCCTCTGAACCCAG  | 706 |
| TGGAGAGAAGGGTACCAGGC  | 707 |
| AGTGTCTCCAGAACTGAGCA  | 708 |
| CAGTGTCTCCAGAACTGAGC  | 709 |
| AAAGGTGATGCAGGCCCAGA  | 710 |
| TGGCACTGGCCAAGACAGAC  | 711 |
| GGCAATGGGATATTCCTGCT  | 712 |
| CAAAGGTGATGCAGGCCCAG  | 713 |
| GACAACCCCTTGCCTTTTCA  | 714 |
| GTTGCAAAATCCTATCCCCC  | 715 |
| CAGGAGCTGTTCCTTCAGAA  | 716 |
| TCCTAAGAAGAGCCCAGGTT  | 717 |
| TTCCTAAGAAGAGCCCAGGT  | 718 |
| CCAGTGTCTCCAGAACTGAG  | 719 |
| CCCAAACCTGGAGTGAGACC  | 720 |
| GTTTATTGGAGGGTGCTTTC  | 721 |
| CCTGGAGTGAGACCTTTGAC  | 722 |
| GAGGGAGAGCCATTTCCTAA  | 723 |
| TCTGAGTGGAGAGCCATGAT  | 724 |
| GCAATGGGATATTCCTGCTC  | 725 |
| TGTCTAGGCTGCTTTTACTG  | 726 |
| ACAACCCCTTGCCTTTTCAG  | 727 |
| GACTTTCCTGATGATGTGGCC | 728 |
| CACTGGCCAAGACAGACTCT  | 729 |
| TGACAACCCCTTGCCTTTTC  | 730 |
| CAACTCCAGTGTCTCCAGAA  | 731 |
| GCCAGCTTAAAGGTGTCAAC  | 732 |
| CAAAGCTGGCTGCAGTGACA  | 733 |
| AGCCAGCTTAAAGGTGTCAA  | 734 |
| GCCATTTCCTAAGAAGAGCC  | 735 |
| CCTAAGAAGAGCCCAGGTTG  | 736 |
| TTATTGGAGGGTGCTTTCTT  | 737 |
| TGAGTGGAGAGCCATGATGG  | 738 |
| CCAAACCTGGAGTGAGACCT  | 739 |
| CCATTTCCTAAGAAGAGCCC  | 740 |
| CTGGAGTGAGACCTTTGACT  | 741 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 0】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| GCTGCAGTGACAAGGAAGTC  | 742 |
| AAGCTGGCTGCAGTGACAAG  | 743 |
| CTGAGTGGAGAGCCATGATG  | 744 |
| TTTCCTAAGAAGAGCCCAGG  | 745 |
| GGCAAAGATTGTGAGGGCT   | 746 |
| CACTTGCTGCTGCATGAGGAA | 747 |
| CCTGGAGATACTCAGACACT  | 748 |
| TGTTGCAAAATCCTATCCCC  | 749 |
| TGGAGTGAGACCTTTGACTT  | 750 |
| AGTGAGACCTTTGACTTTCT  | 751 |
| AACCTGGAGTGAGACCTTTG  | 752 |
| GCTGCATGAGGAAAGGAGGA  | 753 |
| GTGAGACCTTTGACTTTCTG  | 754 |
| CATTTCTAAGAAGAGCCCA   | 755 |
| AAAGCTGGCTGCAGTGACAA  | 756 |
| TGACTTTCTGATGATGTGGC  | 757 |
| AGCCATTTCCTAAGAAGAGC  | 758 |
| CAAACCTGGAGTGAGACCTT  | 759 |
| TGGCAAAGATTGTGAGGGC   | 760 |
| TGTGCTGCATGAGGAAAGGA  | 761 |
| ATTTCTAAGAAGAGCCCAG   | 762 |
| CTGCAGTGACAAGGAAGTCA  | 763 |
| GCAAAGATTGTGAGGGCTT   | 764 |
| GCAGTGACAAGGAAGTCAGA  | 765 |
| GTGCTTTAGAGATTGCTAC   | 766 |
| AAACCTGGAGTGAGACCTTT  | 767 |
| GGAATGGAGAGAAGGGTACC  | 768 |
| TGAGACCTTTGACTTTCTGA  | 769 |
| TGGAGATACTCAGACACTGT  | 770 |
| TTGTGCTGCATGAGGAAAGG  | 771 |
| TTGTTGCAAAATCCTATCCC  | 772 |
| ACTTGCTGCTGCATGAGGAAA | 773 |
| GGAGATACTCAGACACTGTA  | 774 |
| GGAGACAGACAACCCAATGG  | 775 |
| CTGCTAGATTCTTTGAAGCA  | 776 |
| CTTGTGCTGCATGAGGAAAG  | 777 |
| TGAGGAAAGGAGGATCAGGT  | 778 |
| TGCAGTGACAAGGAAGTCAG  | 779 |
| GTGGCAAAGATACCACACC   | 780 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| GCATGAGGAAAGGAGGATCA | 781 |
| GAGCCATTTCCTAAGAAGAG | 782 |
| AGAGCCATTTCCTAAGAAGA | 783 |
| GGAGAAGGGAATGCAGAACC | 784 |
| TCTCAGGAAAGCAATTCCAC | 785 |
| CAAAGATTTGTGAGGGCTTC | 786 |
| CTGCATGAGGAAAGGAGGAT | 787 |
| AATGGAGAGAAGGGTACCAG | 788 |
| AAATGGAAGTCACAGCAGGG | 789 |
| GATACTGAGGAAAGTGGGTT | 790 |
| TGCATGAGGAAAGGAGGATC | 791 |
| AGATACTGAGGAAAGTGGGT | 792 |
| GAGATACTCAGACACTGTAT | 793 |
| ATGGCAAAGATTTGTGAGGG | 794 |
| ATTCTCAGGAAAGCAATTCC | 795 |
| AGGAATGGAGAGAAGGGTAC | 796 |
| GATTCTTTGAAGCAAGGGAG | 797 |
| AGATTCTTTGAAGCAAGGGA | 798 |
| GAAATGGAAGTCACAGCAGG | 799 |
| GGAAATGGAAGTCACAGCAG | 800 |
| TTTGTTGCAAAATCCTATCC | 801 |
| ATGAGGAAAGGAGGATCAGG | 802 |
| TGGAAATGGAAGTCACAGCA | 803 |
| AGATACTCAGACACTGTATT | 804 |
| GCTAGATTCTTTGAAGCAAG | 805 |
| TGCTAGATTCTTTGAAGCAA | 806 |
| AGGAGAAGGGAATGCAGAAC | 807 |
| ATGGAATGGAAGTCACAGC  | 808 |
| CATGAGGAAAGGAGGATCAG | 809 |
| TAGATTCTTTGAAGCAAGGG | 810 |
| TTCTTTGAAGCAAGGGAGAA | 811 |
| GATTCTCAGGAAAGCAATTC | 812 |
| CTAGATTCTTTGAAGCAAGG | 813 |
| GAATGATTCTCAGGAAAGCA | 814 |
| TTTTGTGCAAAATCCTATC  | 815 |
| TGATTCTCAGGAAAGCAATT | 816 |
| AGAATGATTCTCAGGAAAGC | 817 |
| ATGATTCTCAGGAAAGCAAT | 818 |
| AATGGCAAAGATTTGTGAGG | 819 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| GATGGAAATGGAAGTCACAG  | 820 |
| AATGATTCTCAGGAAAGCAA  | 821 |
| AAATGGCAAAGATTGTGAG   | 822 |
| CTCAAGCTGACTGCTATCAG  | 823 |
| TCCTCAAGCTGACTGCTATC  | 824 |
| CCTCAAGCTGACTGCTATCA  | 825 |
| AGACACTGTATTGTTATTGG  | 826 |
| ATGGGATATTCCTGCTCTGT  | 827 |
| GATAGCACCAACACAAAGTT  | 828 |
| GCCCCATCTGGCCCAGGCA   | 829 |
| AAGAGCCTTCAGCAGCCCC   | 830 |
| GCTGTCCTGTGAGGGCAGTG  | 831 |
| AGTGGGTAGCCCTGGATGGC  | 832 |
| TGTATGGCCTCTGGGTCAGC  | 833 |
| GCCTGGTCCCTGAGTAAGCA  | 834 |
| TGTCTCAGCCCAGGGAGACT  | 835 |
| GGAGGGTGCTTTCTTACCCT  | 836 |
| AGGGTGCTTTCTTACCCTCT  | 837 |
| GGGTGCTTTCTTACCCTCTG  | 838 |
| GAGGGTGCTTTCTTACCCTC  | 839 |
| CCTCTGGGTCAGCTTTTGT   | 840 |
| AGTAAGCAGTGGGTAGCCCT  | 841 |
| GGTTTCAGGAGCTGTTCCCT  | 842 |
| GTAAGCAGTGGGTAGCCCTG  | 843 |
| GAGTAAGCAGTGGGTAGCCC  | 844 |
| GGTGCTTTCTTACCCTCTGA  | 845 |
| TCCCTGAGTAAGCAGTGGGT  | 846 |
| GTCCCTGAGTAAGCAGTGGG  | 847 |
| GGTCCCTGAGTAAGCAGTGG  | 848 |
| GGGACTTAGTCAGGCTAGCT  | 849 |
| TAAGCAGTGGGTAGCCCTGG  | 850 |
| GGTGAGCACTTGCTGCTGCAT | 851 |
| CCTGGTCCCTGAGTAAGCAG  | 852 |
| CTGGTCCCTGAGTAAGCAGT  | 853 |
| GGGACTGGTTAGGTTGGACC  | 854 |
| GGAGGGAGAGCCATTTCCTA  | 855 |
| CCCTGAGTAAGCAGTGGGTA  | 856 |
| TGGGACTTAGTCAGGCTAGC  | 857 |
| GCTCCAGGTGATAGCACCAA  | 858 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 3】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| GGAAAGAGCCTTCAGCAGCC | 859 |
| TGGTCCCTGAGTAAGCAGTG | 860 |
| TGAGTAAGCAGTGGGTAGCC | 861 |
| TCTGGGACTTAGTCAGGCTA | 862 |
| GGACTTAGTCAGGCTAGCTA | 863 |
| GGGAAAGAGCCTTCAGCAGC | 864 |
| GTGCTTTCTTACCCTCTGAA | 865 |
| CTGGGACTTAGTCAGGCTAG | 866 |
| CTGAGTAAGCAGTGGGTAGC | 867 |
| AGTGACAACCCTTTCCTTT  | 868 |
| CCTGAGTAAGCAGTGGGTAG | 869 |
| AGAACTAGGAGTCACCTGGC | 870 |
| CTCCAGGTGATAGCACCAAC | 871 |
| ACTTTCTGATGATGTGGCCA | 872 |
| TCCAGGTGATAGCACCAACA | 873 |
| TTAGTCAGGCTAGCTAAGGG | 874 |
| ATTGGAGGGTGCTTTCTTAC | 875 |
| GTGGCCAAGAACTAGGAGTC | 876 |
| TGCTTTCTTACCCTCTGAAC | 877 |
| AAGTGACAACCCTTTCCTTT | 878 |
| CTTAGTCAGGCTAGCTAAGG | 879 |
| TATTGGAGGGTGCTTTCTTA | 880 |
| TAAGTGACAACCCTTTCCTT | 881 |
| CAATGGGATATTCCTGCTCT | 882 |
| GACTTAGTCAGGCTAGCTAA | 883 |
| TGTGGCCAAGAACTAGGAGT | 884 |
| GCTGCTAGATTCTTTGAAGC | 885 |
| CTTTCTGATGATGTGGCCAA | 886 |
| CCAGCTTTAAGGTGTCAACA | 887 |
| ACTTAGTCAGGCTAGCTAAG | 888 |
| AATGGGATATTCCTGCTCTG | 889 |
| TTCTGATGATGTGGCCAAGA | 890 |
| AGCTTTAAGGTGTCAACACC | 891 |
| GTGCTGCATGAGGAAAGGAG | 892 |
| GATGTGGCCAAGAACTAGGA | 893 |
| TTTCTGATGATGTGGCCAAG | 894 |
| GAGACCTTTGACTTTCTGAT | 895 |
| GACCTTTGACTTTCTGATGA | 896 |
| ATGTGGCCAAGAACTAGGAG | 897 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

|                      |     |
|----------------------|-----|
| GACACTGTATTGTTATTGGC | 898 |
| AGACCTTTGACTTTCTGATG | 899 |
| CAGCTTTAAGGTGTCAACAC | 900 |
| ACCTTTGACTTTCTGATGAT | 901 |
| TAGCACCAACACAAAGTTGC | 902 |
| GGTGATAGCACCAACACAAA | 903 |
| TGATAGCACCAACACAAAGT | 904 |
| GTGATAGCACCAACACAAAG | 905 |
| CTTTTGTGTGCAAAATCCTA | 906 |
| ATAGCACCAACACAAAGTTG | 907 |
| TCAAGCTGACTGCTATCAGC | 908 |
| TCCATGCCCTGGCTCTGGCC | 909 |
| CTCAGCCCAGGGAGACTGGT | 910 |
| GTCTCAGCCCAGGGAGACTG | 911 |
| GGTGTCAACACCTGGCCCTT | 912 |
| TCAGCCCAGGGAGACTGGTT | 913 |
| TCTCAGCCCAGGGAGACTGG | 914 |
| TGTCATATCCATGCCCTGGC | 915 |
| CAGCCCAGGGAGACTGGTTT | 916 |
| TCCTCCTCAAGCTGACTGCT | 917 |
| AAAGAGCCTTCAGCAGCCCC | 918 |
| CTGGTTTCAGGAGCTGTTCC | 919 |
| AAGTCAGAGGGAGGGCTGGT | 920 |
| GAAAGAGCCTTCAGCAGCCC | 921 |
| CCTCCTCAAGCTGACTGCTA | 922 |
| CTGGGTCAGCTTTTGTGTC  | 923 |
| TTGTCATATCCATGCCCTGG | 924 |
| TCTGGGTCAGCTTTTGTG   | 925 |
| GCCCTAAGTGACAACCCTTT | 926 |
| TGGGATATTCCTGCTCTGTA | 927 |
| CTCCTCAAGCTGACTGCTAT | 928 |
| GCCAAGAAGTAGGAGTCACC | 929 |
| CTAAGTGACAACCCTTGCC  | 930 |
| CCTAAGTGACAACCCTTTGC | 931 |
| GCTTTAAGGTGTCAACACCT | 932 |
| GGCCAAGAAGTAGGAGTCAC | 933 |
| CCCTAAGTGACAACCCTTTG | 934 |
| TGGCCAAGAAGTAGGAGTCA | 935 |
| CCAAGAAGTAGGAGTCACCT | 936 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 5】

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| GCAGGAGAAGGGAATGCAGA  | 937 |
| AAGAACTAGGAGTCACCTGG  | 938 |
| TTTAAGGTGTCAACACCTGG  | 939 |
| TGATGTGGCCAAGAACTAGG  | 940 |
| TCTGATGATGTGGCCAAGAA  | 941 |
| CTTTAAGGTGTCAACACCTG  | 942 |
| GCTTTTTGTGTGCAAAATCCT | 943 |
| TGATGATGTGGCCAAGAACT  | 944 |
| CTGATGATGTGGCCAAGAAC  | 945 |
| CAAGAACTAGGAGTCACCTG  | 946 |
| GATGATGTGGCCAAGAACTA  | 947 |
| ATGATGTGGCCAAGAACTAG  | 948 |
| TTAATGTCCCTGAGCAGTTC  | 949 |
| CCAGAAGGCCACACAGGGCA  | 950 |
| TCCTTCCAGCCCAAACTGCA  | 951 |
| TAATGTCCCTGAGCAGTTCT  | 952 |
| TAGAGGAGGCTTGTGACTTC  | 953 |
| TTTAATGTCCCTGAGCAGTT  | 954 |
| TTAGAGGAGGCTTGTGACTT  | 955 |
| GTCCCAGGTTGCCCCCTCTCC | 956 |
| CCTCCTGGGAGCTGGCCTCC  | 957 |
| CTGCTCCCAGTCTGCCTGCC  | 958 |
| GTCTTGTCCCAGGTTGCCCC  | 959 |
| TGTCCCAGGTTGCCCCCTCTC | 960 |
| GCTCCCAGTCTGCCTGCCAT  | 961 |
| TGCTCCCAGTCTGCCTGCCA  | 962 |
| GGTTCCCTTCCTCCTGGGA   | 963 |
| CTCCTGGGAGCTGGCCTCCT  | 964 |
| TCCTCCTGGGAGCTGGCCTC  | 965 |
| CTGGGCTGGGCAGGAGCCCT  | 966 |
| GGAGCCCTGAGCTGCCTGGT  | 967 |
| CCCTCTGGGTGCTTGTICCC  | 968 |
| TTCCTGTCCCAGTCTGCCT   | 969 |
| TTGTCCCAGGTTGCCCCCTCT | 970 |
| CTTGTCCCAGGTTGCCCCCTC | 971 |
| TCTTGTCCCAGGTTGCCCCCT | 972 |
| GCTGGGCAGGAGCCCTGAGC  | 973 |
| AGCAGTTTCCCCAGAGCCCC  | 974 |
| GCCCTCTGTTTTCCTGCTCC  | 975 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 6】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| GGGCCCTCTGTTTCCTGCT   | 976  |
| TTCCTCCTGGGAGCTGGCCT  | 977  |
| GGTTGCCCCCTCCTTGCA    | 978  |
| AGGTTGCCCCCTCCTTGCA   | 979  |
| CAGGTTGCCCCCTCCTTGC   | 980  |
| GGCTGGGCCACAGGCTAGCT  | 981  |
| CTGTGGGTTCTGGTGTCCCC  | 982  |
| GGCCCTCTGTTTCCTGCTC   | 983  |
| TGGGCTGGGCAGGAGCCCTG  | 984  |
| TTTCCTGTCCCACTGCTGCC  | 985  |
| CTGGACCAGCCCACCCCACT  | 986  |
| CCCAGAGCCCCCTGATCTGCC | 987  |
| CCCCAGAGCCCCCTGATCTGC | 988  |
| CCTGGACCAGCCCACCCAG   | 989  |
| CCAGGTTGCCCCCTCCTTG   | 990  |
| GCCCCCTGATCTGCCTGGACC | 991  |
| GTGTCTTGTCCCAGGTTGCC  | 992  |
| GTTGCCCCCTCCTTGCA     | 993  |
| TGTCTTGTCCCAGGTTGCC   | 994  |
| GCAGCTGGAAGCCCAGCCCA  | 995  |
| ATCCATGCCCTGGCTCTGGC  | 996  |
| CCTCTGGGTGTCTTGTCCCA  | 997  |
| GCCCAGCCCACAGCAGGACA  | 998  |
| GGCCTTGAGGGTTCCCCACA  | 999  |
| CCAGCAGTTTCCCCAGAGCC  | 1000 |
| GAGCCCTGAGCTGCCTGGTG  | 1001 |
| GTGTTCTCTCTCCCACTTCC  | 1002 |
| CCCTGAGCAGTTCTTGGCCC  | 1003 |
| ACCCTCTGGGTGTCTTGTCC  | 1004 |
| TACCTGGACCAGCCCACCCC  | 1005 |
| GGTGTCTTGTCCCAGGTTGC  | 1006 |
| AGTTTCCCCAGAGCCCCTGA  | 1007 |
| GGCACCACCCCATCCACAGC  | 1008 |
| AGCCCAGCCCACAGCAGGAC  | 1009 |
| TCCTCCAGCTCTCAGTTCT   | 1010 |
| AGGAGCCCTGAGCTGCCTGG  | 1011 |
| GCCTCTCTCATGGGCCTGG   | 1012 |
| TGGCTGGGCCACAGGCTAGC  | 1013 |
| CTGGGTGTCTTGTCCCAGGT  | 1014 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 7】

|                      |      |
|----------------------|------|
| GTTTCCCCAGAGCCCCTGAT | 1015 |
| AGGCTGTGTTCTCTCTCCCA | 1016 |
| ACCTTCTGGTGCCTTGGGCT | 1017 |
| GCTACCTGGACCAGCCCACC | 1018 |
| TGCAGCTGGAAGCCCAGCCC | 1019 |
| TTCCCCAGAGCCCCTGATCT | 1020 |
| GCTATGGCCTACCCACTCCC | 1021 |
| AGCCCAGTGTGGGTCTGGT  | 1022 |
| CCTTCTGGTGCCTTGGGCTT | 1023 |
| GCCTCTGGGTCTTTATGCCC | 1024 |
| CTCTCTCCCAGTTCCTTAT  | 1025 |
| CTCCCAGTCTGCCTGCCATA | 1026 |
| TGGACCAGCCCACCCAGTA  | 1027 |
| ATGGCCTACCCACTCCCCTG | 1028 |
| CCCTGGCCCTACAGACCTGT | 1029 |
| TCCCCAGAGCCCCTGATCTG | 1030 |
| GCCCAGTGTGGGTCTGGTG  | 1031 |
| GAGCCCCTGATCTGCCTGGA | 1032 |
| CTACCTGGACCAGCCCACCC | 1033 |
| GCTAGTTGTGGCTGGGCCAC | 1034 |
| ACTGTGGGTCTGGTGTCCC  | 1035 |
| CAGCCCCAACCAGGTTCCCA | 1036 |
| TCCAGCAGTTTCCCCAGAGC | 1037 |
| CCTGAGCAGTTCTTGGCCCT | 1038 |
| GGCTATGGCCTACCCACTCC | 1039 |
| TATGGCCTACCCACTCCCCT | 1040 |
| CTATGGCCTACCCACTCCCC | 1041 |
| TCCACAGCTGACCCAGCCTC | 1042 |
| GTCCCTGAGCAGTTCTTGGC | 1043 |
| AGCTAGTTGTGGCTGGGCCA | 1044 |
| CAGCTAGTTGTGGCTGGGCC | 1045 |
| TCCCTGAGCAGTTCTTGGCC | 1046 |
| CCTCTGGGTCTTTATGCCCC | 1047 |
| CAGGAGCCCTGAGCTGCCTG | 1048 |
| TTTTCTGCTCCCAGTCTGC  | 1049 |
| ACAGCCCCAACCAGGTTCCC | 1050 |
| GAGGGCTGGCATCTCTCCTT | 1051 |
| CCCTGAGCTGCCTGGTGGAT | 1052 |
| CTGCAGCTGGAAGCCCAGCC | 1053 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 8】

|                      |      |
|----------------------|------|
| GGGTGTCTTGTCACAGGTTG | 1054 |
| TGGGTGTCTTGTCACAGGTT | 1055 |
| AGCCCCTGATCTGCCTGGAC | 1056 |
| CCCCATCCACAGCTGACCCA | 1057 |
| GGGTCTTTATGCCCCAGTCT | 1058 |
| TTTCCCCAGAGCCCCTGATC | 1059 |
| GCCAGGCCTAGGTGCTTGAC | 1060 |
| CCCACTGTGGGTCTGCTGT  | 1061 |
| TCCCAGTCTGCCTGCCATAC | 1062 |
| CCCCTGATCTGCCTGGACCA | 1063 |
| TCTGGGTGTCTTGTCACAGG | 1064 |
| TCCTGCTCTGTATGGCCTCT | 1065 |
| GCCTTGAGGGTTCCCCACAT | 1066 |
| GTCAGTTCTCCCTTTCTGCT | 1067 |
| GGGCTGGTTTGCTCAACCC  | 1068 |
| AGAGCCCCTGATCTGCCTGG | 1069 |
| GAGTTCACAGCTTCCCCCA  | 1070 |
| GGTCTGCAGCTGGAAGCCCA | 1071 |
| TCTCTCCCAGTTCCCCTATT | 1072 |
| AGCCAGGCCTAGGTGCTTGA | 1073 |
| GTACCTGGTTAGTGCCAGCC | 1074 |
| AGGCCCACTGCAGGACAGGT | 1075 |
| GACAGGCCTTGAGGGTTCCC | 1076 |
| GATCTGGCTGACTCAGCCCC | 1077 |
| GGTTAGTGCCAGCCTTGGGA | 1078 |
| GCCTAGGTGCTTGACCTGGT | 1079 |
| GTTTTCTGCTCCCAGTCTG  | 1080 |
| TGTTTTCTGCTCCCAGTCT  | 1081 |
| CTGTTTTCTGCTCCCAGTC  | 1082 |
| TCTGTTTTCTGCTCCCAGT  | 1083 |
| AGCAGTTCTTGCCCTTGGG  | 1084 |
| CACCTGGCCCTACAGACCT  | 1085 |
| ACCCACACAGGCCCACTGCA | 1086 |
| GAGCTACCTGGACCAGCCCA | 1087 |
| ATTGTCCTCCAGCTCTCAGC | 1088 |
| GGCCCTACAGACCTGTGTCT | 1089 |
| GCCACAGGCTAGCTTGACCC | 1090 |
| GGCTGGTTTGCTCAACCCT  | 1091 |
| CTCTGGGTGTCTTGTCACAG | 1092 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

|                      |      |
|----------------------|------|
| ACAGCTTCTCCAGCCTCTGG | 1093 |
| TCCAGAGCCATGTCCCTGGA | 1094 |
| ATGCCTCTCTTCATGGGCCT | 1095 |
| TCCTTGGCTATGGCCTACCC | 1096 |
| GGCCCACTGCAGGACAGGTG | 1097 |
| CCAGGCCTAGGTGCTTGACC | 1098 |
| CTGGTGCCTTGGGCTTTGGG | 1099 |
| ACCTGGTTAGTGCCAGCCTT | 1100 |
| TGCCTCTCTTCATGGGCCTG | 1101 |
| AAGCTGCTGGGCTGGGCAGG | 1102 |
| GCCACTTCTGAGTCCTCTGT | 1103 |
| GGACCAGCCCACCCAGTAA  | 1104 |
| GCTCTCTTTCTGCTGTGGC  | 1105 |
| TCCCCTGGCTGAAGAGTGCC | 1106 |
| AGTTGTGGCTGGGCCACAGG | 1107 |
| TCCTCTTCTCCTCCCAACCA | 1108 |
| AAGCCCAGCCCACAGCAGGA | 1109 |
| GAAGCCCAGCCCACAGCAGG | 1110 |
| TGCCCTCTCCTTGCAGATG  | 1111 |
| AGTTCCAGCAGTTCCCCAG  | 1112 |
| GCACAGCCCCAACCAGGTC  | 1113 |
| GACCCAGCCTCTGTCTAGGA | 1114 |
| GGTACCTGGTTAGTGCCAGC | 1115 |
| GGATCTGGCTGACTCAGCCC | 1116 |
| CTCCAGCCTCTGGGTCTTTA | 1117 |
| GGCCTTGGCTTAGAGGAGGC | 1118 |
| AGCTACCTGGACCAGCCAC  | 1119 |
| AGAGCTACCTGGACCAGCCC | 1120 |
| TCAGCTAGTTGTGGCTGGGC | 1121 |
| GGGTTCTGGTGTCCCCAGAA | 1122 |
| GGCCTAGGTGCTTGACCTGG | 1123 |
| CCCAGCCTCTGTCTAGGATC | 1124 |
| CCTTGGCTATGGCCTACCCA | 1125 |
| GCTGGTTTGCCTCAACCCTC | 1126 |
| CTGCACAGCCCCAACCAGGT | 1127 |
| GGCCACAGGCTAGCTTGACC | 1128 |
| CTGCAGCCCAGCCAAGCAGA | 1129 |
| CAGGCCAGAGGAGAGGTCCT | 1130 |
| TTCTGCTCTGTATGGCCTC  | 1131 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

|                      |      |
|----------------------|------|
| AGGCACCACCCCATCCACAG | 1132 |
| TCTGGTGCCTTGGGCTTTGG | 1133 |
| CCCCTGGCTGAAGAGTGCCA | 1134 |
| ACCCTGGCCCTACAGACCTG | 1135 |
| CCACACAGGCCCACTGCAGG | 1136 |
| CTTCTGGTGCCTTGGGCTTT | 1137 |
| TACCTGGTTAGTGCCAGCCT | 1138 |
| CAGAGCCCCTGTGGGTTCT  | 1139 |
| GAGCAGTTCTTGGCCCTTGG | 1140 |
| AGTCAGTTCTCCCTTTCTGC | 1141 |
| CACTGTGGGTCTGGTGTCC  | 1142 |
| CTGGGTCTTTATGCCCCAGT | 1143 |
| GGCCAGAGGAGAGGTCCTGA | 1144 |
| TCTCTTTTCTGCTGTGGCCT | 1145 |
| CTCTCTTTTCTGCTGTGGCC | 1146 |
| AGCCTCTGGGTCTTTATGCC | 1147 |
| TGTGTTCTCTCTCCAGTTC  | 1148 |
| GGCCACTTCTGAGTCTCTG  | 1149 |
| GTCATATCCATGCCCTGGCT | 1150 |
| GTTTCCCTCTCTCCTCCCAA | 1151 |
| CACAGCCCCAACCAGGTTCC | 1152 |
| GGTGCTCTCTTTTCTGCTGT | 1153 |
| TGGTTAGTGCCAGCCTTGGG | 1154 |
| GCCTAATCCTCCAGGAGCCA | 1155 |
| TCCCAGCACTTCTCTGTGC  | 1156 |
| CTCTGGGTCTTTATGCCCCA | 1157 |
| ACCAAGGCACCACCCCATCC | 1158 |
| TGGGTCTTTATGCCCCAGTC | 1159 |
| CCTGCTCTGTATGGCCTCTG | 1160 |
| TATCCATGCCCTGGCTCTGG | 1161 |
| GGAGTCAGTTCTCCCTTTCT | 1162 |
| TACCCTCTGGGTGTCTTGTC | 1163 |
| GTATGGGTGGCAGTCACCTC | 1164 |
| GAAGCTGCTGGGCTGGGCAG | 1165 |
| AGAAGCTGCTGGGCTGGGCA | 1166 |
| GTTCTCCCTTTCTGCTATCC | 1167 |
| AAGGCTGTGTTCTCTCTCCC | 1168 |
| GTCCCTGGATATGTCTCTCC | 1169 |
| GCCCCAACCAGGTTCCCAAC | 1170 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 1】

|                      |      |
|----------------------|------|
| GTCAGCTAGTTGTGGCTGGG | 1171 |
| TCTTTTCTGCTGTGGCCTGT | 1172 |
| GTCTCAGGAGAAGCCAGGCC | 1173 |
| GAGCTGCCTGGTGGATTGGT | 1174 |
| ACCCACAGGCCAGAGGAGA  | 1175 |
| TGCTCTGTATGGCCTCTGGG | 1176 |
| GTCATTCTCCAGACAGGCC  | 1177 |
| CCTCTTCTCCTCCCAACCAG | 1178 |
| GTCCTAGTATGGGTGGCAGT | 1179 |
| CAGGCCTAGGTGCTTGACCT | 1180 |
| CCAGAGCCATGTCCCTGGAT | 1181 |
| CTGAGCAGTTCTTGGCCCTT | 1182 |
| CCTGGCCCTACAGACCTGTG | 1183 |
| GGCTGCCTAATCCTCCAGGA | 1184 |
| AGCCCCAACCAGGTTCCCAA | 1185 |
| CTCCCTGGCTGAAGAGTGC  | 1186 |
| ACCCAGCCTCTGTCTAGGAT | 1187 |
| GGGCCACAGGCTAGCTTGAC | 1188 |
| GTGTTGCCTTTGCTGTGGTT | 1189 |
| GAAGCCAGGCCTAGGTGCTT | 1190 |
| CTGGCCCTACAGACCTGTGT | 1191 |
| CTAGTTGTGGCTGGGCCACA | 1192 |
| CCCCACAGGCCAGAGGAGAG | 1193 |
| CAGGCCCACTGCAGGACAGG | 1194 |
| GTGGTACCTGGTTAGTGCCA | 1195 |
| AGAAGCCAGGCCTAGGTGCT | 1196 |
| GCCAGCCTTGGAAGGAGGG  | 1197 |
| AAGTTTCCTCTTCTCCTCCC | 1198 |
| TGACCCAGCCTCTGTCTAGG | 1199 |
| GTCTTTATGCCCCAGTCTGG | 1200 |
| GGTCTTTATGCCCCAGTCTG | 1201 |
| TGGCCCTACAGACCTGTGTC | 1202 |
| GGGCAGTGCTCTCTTTGGAC | 1203 |
| GGTGCCATACAGAGCCCACT | 1204 |
| TCCAGACAGGCCTTGAGGGT | 1205 |
| AACCTTCTGGTGCCTTGGGC | 1206 |
| CCTGAGCTGCCTGGTGGATT | 1207 |
| AGGCCAGAGGAGAGGTCCTG | 1208 |
| TGGCTATGGCCTACCCACTC | 1209 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 2】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| TCTGGTGCCATACAGAGCCC  | 1210 |
| TGCACAGCCCCAACCAGGTT  | 1211 |
| TCTGGCTGACTCAGCCCCAA  | 1212 |
| TCACTCTACCCAGCCACTCT  | 1213 |
| ACAGGCCAGAGGAGAGGTCC  | 1214 |
| CTGCTCTGTATGGCCTCTGG  | 1215 |
| CCAGCCTCTGTCTAGGATCT  | 1216 |
| GGACCTCAGGAGGGAGTGGG  | 1217 |
| AGAGCCCACTGTGGGTCTG   | 1218 |
| AGGGCAGTGCTCTCTTTGGA  | 1219 |
| TGCCTAATCCTCCAGGAGCC  | 1220 |
| ACAGAGCCCACTGTGGGTTC  | 1221 |
| AGGGCTGGTTTGCCTCAACC  | 1222 |
| CCACTGCAGGACAGGTGGCA  | 1223 |
| GAGAAGCCAGGCCTAGGTGC  | 1224 |
| TACCCACTCCCCTGGCTGAA  | 1225 |
| TTTTCCAGAGCCATGTCCCT  | 1226 |
| TTCCAGCAGTTTCCCCAGAG  | 1227 |
| TCCAGCCTCTGGGTCTTTAT  | 1228 |
| GACAGGAGTCAGTTCTCCCT  | 1229 |
| TGGGCCACAGGCTAGCTTGA  | 1230 |
| ATGGGTGGCAGTCACCTCTG  | 1231 |
| CATATCCATGCCCTGGCTCT  | 1232 |
| GGAGGGCTGGTTTGCCTCAA  | 1233 |
| GCCCTACAGACCTGTGTCTG  | 1234 |
| GTTGCCTTTGCTGTGGTTGG  | 1235 |
| ATTCCTGCTCTGTATGGCCT  | 1236 |
| CCCACAGGCCAGAGGAGAGG  | 1237 |
| AGACAGGCCTTGAGGGTTCC  | 1238 |
| CTGGTGCCATACAGAGCCCA  | 1239 |
| GGGCAGAGGATCATGCCACC  | 1240 |
| TCTGGGTCTTTATGCCCCAG  | 1241 |
| TTACCCCTCTGGGTGTCTTGT | 1242 |
| GTCTAAGGGCAGTGCTCTCT  | 1243 |
| TCATATCCATGCCCTGGCTC  | 1244 |
| AGGCCTAGGTGCTTGACCTG  | 1245 |
| AGTATGGGTGGCAGTCACCT  | 1246 |
| TCTGAGTCCTCTGTCTCAGG  | 1247 |
| AGACCTGTGTCTGAGCAGGC  | 1248 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 3】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| CCTCAGGAGGGAGTGGGACT  | 1249 |
| TATGGGTGGCAGTCACCTCT  | 1250 |
| GCAGTCATCAGCCATTCCTT  | 1251 |
| CACAGGCCCACTGCAGGACA  | 1252 |
| AGCAGTCATCAGCCATTCCT  | 1253 |
| AACCCACACAGGCCCACTGC  | 1254 |
| CTCTTTTCTGCTGTGGCCTG  | 1255 |
| GCAGAACACCCTGGCCCTAC  | 1256 |
| AGGAGTCAGTTCTCCCTTTC  | 1257 |
| TCACTTCTCCAGACAGGCCT  | 1258 |
| CTTCAGGGACCAGAGGCAGC  | 1259 |
| TTCTGGTGCCTTGGGCTTTG  | 1260 |
| GGTTCTGGTGTCCCCAGAAT  | 1261 |
| TGTGGTACCTGGTTAGTGCC  | 1262 |
| GACCAAGGCACCACCCATC   | 1263 |
| TGGCTGCCTAATCCTCCAGG  | 1264 |
| TCTGGTGTCCCCAGAATCCA  | 1265 |
| TGTCAACACCTGGCCCTTGC  | 1266 |
| GCTGCCTGGTGGATTGGTAC  | 1267 |
| GAGACCAAGGCACCACCCCA  | 1268 |
| CAGGTGCTCTCTTTTCTGCT  | 1269 |
| CTGGCTGACTCAGCCCCAAC  | 1270 |
| GCAAGGCTGTGTTCTCTCTC  | 1271 |
| AAGCCAGGCCTAGGTGCTTG  | 1272 |
| ACTGCACAGCCCCAACCCAGG | 1273 |
| CCAGACAGGCCTTGAGGGTT  | 1274 |
| AGCAGAACACCCTGGCCCTA  | 1275 |
| TTGGCTATGGCCTACCCACT  | 1276 |
| CTTGGCTATGGCCTACCCAC  | 1277 |
| GGCAGAGGATCATGCCACCT  | 1278 |
| ATCCTTGGCTATGGCCTACC  | 1279 |
| GCCAGAGGAGAGGTCCTGAG  | 1280 |
| TGTCCCTGAGCAGTTCTTGG  | 1281 |
| TAGTTGTGGCTGGGCCACAG  | 1282 |
| TCCTAGTATGGGTGGCAGTC  | 1283 |
| ACACAGGCCCACTGCAGGAC  | 1284 |
| AGCTGCCTGGTGGATTGGTA  | 1285 |
| CTCCAGACAGGCCTTGAGGG  | 1286 |
| CTTTTCTGCTGTGGCCTGTG  | 1287 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 4】

|                      |      |
|----------------------|------|
| GGGTGGCAGTCACCTCTGAA | 1288 |
| TTGCCTTTGCTGTGGTTGGG | 1289 |
| ACAGGAGTCAGTTCTCCCTT | 1290 |
| GACCTCAGGAGGGAGTGGGA | 1291 |
| CCTTGAGGGTTCCCCACATG | 1292 |
| GGCCAGGAAGCTTTGTCAGC | 1293 |
| GCCTGTGTGAATAGCCTGGC | 1294 |
| GCTGGACTCTGATTCCCTCA | 1295 |
| GTGCTGGGTCTGTCAGATC  | 1296 |
| TCAGTTCTCCCTTTCTGCTA | 1297 |
| CAGCCTCTGGGTCTTTATGC | 1298 |
| CTCTCTCCTCCCAACCAGA  | 1299 |
| AGGATCTGGCTGACTCAGCC | 1300 |
| AGGAGAAGCCAGGCCTAGGT | 1301 |
| GTGCCAGCCTTGGAAGGAG  | 1302 |
| AGTGCCAGCCTTGGAAGGA  | 1303 |
| ACAGGCCCACTGCAGGACAG | 1304 |
| CTCTGGTGCCATACAGAGCC | 1305 |
| TCAGGGACCAGAGGCAGCAC | 1306 |
| CAGGAGTCAGTTCTCCCTTT | 1307 |
| TCCCTGGATATTGTCCTCCA | 1308 |
| ACTCTACCCAGCCACTCTGA | 1309 |
| TGAGCAGTTCTTGCCCTTG  | 1310 |
| TTCTGGTGTCCCCAGAATCC | 1311 |
| GGGCTGGATGCTGGACTCTG | 1312 |
| GCAACTGGAGGTCTGCAGCT | 1313 |
| CTGCCTAATCCTCCAGGAGC | 1314 |
| GCTGCCTAATCCTCCAGGAG | 1315 |
| CTGCCTGGTGGATTGGTACC | 1316 |
| TTTCTCTCTCCTCCCAAC   | 1317 |
| TTCAGGGACCAGAGGCAGCA | 1318 |
| TCTTTATGCCCCAGTCTGGA | 1319 |
| CACTCTACCCAGCCACTCTG | 1320 |
| GTTCTGGTGTCCCCAGAATC | 1321 |
| GTGTCAACACCTGGCCCTTG | 1322 |
| TGGTGCCATACAGAGCCAC  | 1323 |
| CAAGGCTGTGTCTCTCTCC  | 1324 |
| GTGTCTGAGCAGGCTTTGGA | 1325 |
| CCTAGTATGGGTGGCAGTCA | 1326 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 5】

|                      |      |
|----------------------|------|
| GGCTAGATCAGCAATGCCCC | 1327 |
| CACTCCCCTGGCTGAAGAGT | 1328 |
| GGAGAAGCCAGGCCTAGGTG | 1329 |
| CCTAGGTGCTTGACCTGGTG | 1330 |
| GCCAGGAAGCTTTGTCAGCT | 1331 |
| GTGCTCTCTTTCTGCTGTG  | 1332 |
| CCTGATCTGCCTGGACCAGA | 1333 |
| ACTGTGGGTTCTCCTGGTAT | 1334 |
| CTCCTTCCAGCCCAAAGTGC | 1335 |
| CCCCAACCAGGTTCCCAACA | 1336 |
| CCTGTGTGAATAGCCTGGCC | 1337 |
| ACCTCAGGAGGGAGTGGGAC | 1338 |
| GAGTCAGTTCTCCCTTTCTG | 1339 |
| AGACCAAGGCACCACCCCAT | 1340 |
| TCTCCAGACAGGCCTTGAGG | 1341 |
| ATTTTCCAGAGCCATGTCCC | 1342 |
| CCAGCCTCTGGGTCTTTATG | 1343 |
| CACTTCTCCAGACAGGCCTT | 1344 |
| GTCTGAGCAGGCTTTGGAGG | 1345 |
| CCAGCCCAAAGTGCACAGCC | 1346 |
| GTGGCCTGTGTGAATAGCCT | 1347 |
| GGTCTCTCACAGGATGCTGG | 1348 |
| TGTCAGCTAGTTGTGGCTGG | 1349 |
| TGCCAGCCTTGGAAGGAGG  | 1350 |
| GGTGCTTGACCTGGTGATCT | 1351 |
| CCTGGTGATCTGAGCTGTGT | 1352 |
| TGGCAAGGCTGTGTCTCTC  | 1353 |
| AGGTGCTCTCTTTCTGCTG  | 1354 |
| GACCAGCCCACCCAGTAAA  | 1355 |
| GAGGGCTGGTTTGCTCAAC  | 1356 |
| GTGTAGCAGTCATCAGCCAT | 1357 |
| GCCATACAGAGCCCACTGTG | 1358 |
| TGCCATACAGAGCCCACTGT | 1359 |
| GTGCCATACAGAGCCCACTG | 1360 |
| GGAATCCTTACCCTCTGGGT | 1361 |
| GATGGCTGCCTAATCCTCCA | 1362 |
| TACAGAGCCCACTGTGGGTT | 1363 |
| ACAGGTGCTCTCTTTCTGC  | 1364 |
| TTTCCAGCACTTCTCTGT   | 1365 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 6】

|                      |      |
|----------------------|------|
| CCAGCCTTGGGAAGGAGGGA | 1366 |
| GTTAGTGCCAGCCTTGGGAA | 1367 |
| CACAGGCCAGAGGAGAGGTC | 1368 |
| CTGGTGTCCCCAGAATCCAT | 1369 |
| GGAGGCTTGTGACTTCAGCT | 1370 |
| GGCTTGGTGATCTCTGGAGG | 1371 |
| GGGCTTGGTGATCTCTGGAG | 1372 |
| CAGCCCACCCAGTAAATCC  | 1373 |
| CCAGCCCACCCAGTAAATC  | 1374 |
| TGCTGGACTCTGATTCCCTC | 1375 |
| CCTGTGTCACTTCTCCAGAC | 1376 |
| ATCCTCCAGGAGCCATTTTC | 1377 |
| AAGCAGAACACCCTGGCCCT | 1378 |
| AACCCACAGGCCAGAGGAG  | 1379 |
| TGGTACCTGGTTAGTGCCAG | 1380 |
| TATTGTCTCCAGCTCTCAG  | 1381 |
| ATACAGAGCCCACTGTGGGT | 1382 |
| AACAGCTTCTCCAGCCTCTG | 1383 |
| TGCAGGACAGGTGGCAGAGG | 1384 |
| TGCTCTCTTTCTGCTGTGG  | 1385 |
| TGTCTAAGGGCAGTGTCTC  | 1386 |
| AAGGCCACTTCTGAGTCCTC | 1387 |
| TGAGCTGCCTGGTGGATTGG | 1388 |
| GGCTGGATGCTGGACTCTGA | 1389 |
| GGAGAGGTCCTGAGAGAGGT | 1390 |
| CTGGTCTCTCACAGGATGCT | 1391 |
| GCCAAGCAGAACACCCTGGC | 1392 |
| GATATTGTCCTCCAGCTCTC | 1393 |
| TATTCCTGCTCTGTATGGCC | 1394 |
| TGTCCCTGGATATTGTCCTC | 1395 |
| CTCAGGAGAAGCCAGGCCTA | 1396 |
| CCTAATCCTCCAGGAGCCAT | 1397 |
| ACCAGAAGGCCACACAGGGC | 1398 |
| CAGACAGGCCCTGAGGGTTC | 1399 |
| GGCCTGTGTGAATAGCCTGG | 1400 |
| GCAGATGGCTGCCTAATCCT | 1401 |
| AATCCTTACCCTCTGGGTGT | 1402 |
| ACTCCCCTGGCTGAAGAGTG | 1403 |
| TTGTCCTAGTATGGGTGGCA | 1404 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 7】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| ACTGGCCTTGGCTTAGAGGA  | 1405 |
| TGTCTCAGGAGAAGCCAGGC  | 1406 |
| GGTTCAGGAGAGCTACCTGG  | 1407 |
| TGCTTGGCAAGGCTGTGTTC  | 1408 |
| ATATTGTCCTCCAGCTCTCA  | 1409 |
| TGTCCTAGTATGGGTGGCAG  | 1410 |
| GGGAGGATCTGGCTGACTCA  | 1411 |
| AGATGGCTGCCTAATCCTCC  | 1412 |
| CAGTTCTCCCTTCTGCTAT   | 1413 |
| GGCTTGTGACTTCAGCTGTT  | 1414 |
| TCTGGTCTCTCACAGGATGC  | 1415 |
| TGTCACTTCTCCAGACAGGC  | 1416 |
| GCTAGATCAGCAATGCCCCA  | 1417 |
| CTGTGGGTTCTCCTGGTATA  | 1418 |
| TAGTATGGGTGGCAGTCACC  | 1419 |
| GGTGGCAGTCACCTCTGAAC  | 1420 |
| TGTTGCCTTTGCTGTGGTTG  | 1421 |
| GCAGAGGATCATGCCACCTT  | 1422 |
| GGAGGTTTCAGGAGAGCTACC | 1423 |
| AGGCTTGTGACTTCAGCTGT  | 1424 |
| TAGTGCCAGCCTTGGAAGG   | 1425 |
| GATTGGGTAATGCAGGGCCC  | 1426 |
| CACTGGCCTTGGCTTAGAGG  | 1427 |
| CCCTACAGACCTGTGTCTGA  | 1428 |
| AGCAACTGGAGGTCTGCAGC  | 1429 |
| GATCCTTGGCTATGGCCTAC  | 1430 |
| TAGCAGTCATCAGCCATTCC  | 1431 |
| CAGAGCCATGTCCCTGGATA  | 1432 |
| ATGGCTGCCTAATCCTCCAG  | 1433 |
| TGTGCTGGGTTCTGTCAGAT  | 1434 |
| ATGTGCTGGGTTCTGTCAGA  | 1435 |
| CTGGCCTTGGCTTAGAGGAG  | 1436 |
| TGTGTCTGAGCAGGCTTTGG  | 1437 |
| GTGAATAGCCTGGCCATGCT  | 1438 |
| ACTTCTCCAGACAGGCCTTG  | 1439 |
| CTTGAGGGTTCCCCACATGA  | 1440 |
| ATCCTCCTCAAGCTGACTGC  | 1441 |
| CAAGCAGAACACCCTGGCCC  | 1442 |
| CCAAGCAGAACACCCTGGCC  | 1443 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 8】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| ACCAGCCCACCCCAGTAAAT  | 1444 |
| AGAAGGCCACACAGGGCAGT  | 1445 |
| GTCTCTCACAGGATGCTGGA  | 1446 |
| TAACCCACAGGCCAGAGGA   | 1447 |
| GTAGCAGTCATCAGCCATTC  | 1448 |
| GAGAGACCAAGGCACCACCC  | 1449 |
| GACCTGGTGATCTGAGCTGT  | 1450 |
| CAGGAGAAGCCAGGCCTAGG  | 1451 |
| TTGGCAAGGCTGTGTTCTCT  | 1452 |
| ATCTGAGCTGTGTTGTCCT   | 1453 |
| GAGGATCTGGCTGACTCAGC  | 1454 |
| CACTTCAGGGACCAGAGGCA  | 1455 |
| GTGTCCCCAGAATCCATGTG  | 1456 |
| TCTAAGGGCAGTGCTCTCTT  | 1457 |
| ATGGCAGCTTCATTCCTGGA  | 1458 |
| CTTTCTCTGTGCCCAGAGAT  | 1459 |
| GGGAGACTGGTTTCAGGAGC  | 1460 |
| TTTGTCTAGTATGGGTGGC   | 1461 |
| TGCTGGGTTCTGTCAGATCA  | 1462 |
| CCCTTTCTGCTATCCATCAC  | 1463 |
| GCTTGGTGATCTCTGGAGGA  | 1464 |
| TCAGGAGAGCTACCTGGACC  | 1465 |
| CTGCTGTGGCCTGTGTGAAT  | 1466 |
| TCACAGGTGCTCTCTTTCT   | 1467 |
| CAGACCTGTGTCTGAGCAGG  | 1468 |
| TCCAGCCCAAAGTGCACAGC  | 1469 |
| GAGGTTTCAGGAGAGCTACCT | 1470 |
| AGGTGCTTGACCTGGTGATC  | 1471 |
| CCATACAGAGCCCACTGTGG  | 1472 |
| GTGTTTGTCTAGTATGGGT   | 1473 |
| AAGGGCAGTGCTCTCTTTGG  | 1474 |
| CATTGCTGCTTGGCAAGGCT  | 1475 |
| TTTGTGAGCTAGTTGTGGCT  | 1476 |
| CTTTGTGAGCTAGTTGTGGC  | 1477 |
| GCTTTGTGAGCTAGTTGTGG  | 1478 |
| GCCTCTGTCTAGGATCTAGA  | 1479 |
| TGGATATTGTCCTCCAGCTC  | 1480 |
| CCCTGGCTGAAGAGTGCCAA  | 1481 |
| TGGGCAGAGGATCATGCCAC  | 1482 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 9】

|                      |      |
|----------------------|------|
| GTGTCACCTCTCCAGACAGG | 1483 |
| TCAACTCACTCTACCCAGCC | 1484 |
| AGGAGCCATTTTCCAAGGGC | 1485 |
| GCTTGTGACTTCAGCTGTTC | 1486 |
| TTGTCTAAGGGCAGTGCTCT | 1487 |
| CTTGTCTAAGGGCAGTGCTC | 1488 |
| TCTTGTCTAAGGGCAGTGCT | 1489 |
| CTCTTGTCTAAGGGCAGTGC | 1490 |
| CTAGGTGCTTGACCTGGTGA | 1491 |
| TGAGCTGTGTTTGTCTAGT  | 1492 |
| ATGCTGGACTCTGATTCCCT | 1493 |
| AGGAGGCTTGTGACTTCAGC | 1494 |
| GGCTTAGAGGAGGCTTGTGA | 1495 |
| ACACTTCAGGGACCAGAGGC | 1496 |
| TGTGGCCTGTGTGAATAGCC | 1497 |
| TCTGAGCAGGCTTTGGAGGA | 1498 |
| TTCTCCAGACAGGCCTTGAG | 1499 |
| CAGCCTCTGTCTAGGATCTA | 1500 |
| GCCCACAATGGGCAGAGGAT | 1501 |
| GTTCAGGAGAGCTACCTGGA | 1502 |
| GAGCCATGTCCCTGGATATT | 1503 |
| GATCTGAGCTGTGTTTGTCC | 1504 |
| CCAGCCAAGCAGAACACCCT | 1505 |
| CAGGAGAGCTACCTGGACCA | 1506 |
| CTGTGTGAATAGCCTGGCCA | 1507 |
| GGATTTGCAGTCAGCAGAGC | 1508 |
| CACACTGGCCTTGGCTTAGA | 1509 |
| GTTGGGATTTGCAGTCAGCA | 1510 |
| AGAGCCATGTCCCTGGATAT | 1511 |
| AACTGTGGGTTCTCCTGGTA | 1512 |
| TGCCCACAATGGGCAGAGGA | 1513 |
| ACTCTGGTGCCATACAGAGC | 1514 |
| GCTGACTGCTATCAGCAGGA | 1515 |
| CTCAGGAGGGAGTGGGACTG | 1516 |
| GTGTGGCTGGACTTTTGACC | 1517 |
| TCAGGAGAAGCCAGGCCTAG | 1518 |
| ACTTCAGGGACCAGAGGCAG | 1519 |
| TTGTCAGCTAGTTGTGGCTG | 1520 |
| CCCCAGAATCCATGTGTCTT | 1521 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 0】

|                      |      |
|----------------------|------|
| CCCAACCAGGTTCCCAACAC | 1522 |
| TGGGTCAGCTTTTGTGCA   | 1523 |
| ATGTCCCTGGATATTGCCT  | 1524 |
| ATGTGGTACCTGGTATGTC  | 1525 |
| GTGGCAGTCACCTCTGAACA | 1526 |
| GAGCTGTGTTTGTCTAGTA  | 1527 |
| TCTTTTCCATCTGTCCTGG  | 1528 |
| TCATCCTCCTCAAGCTGACT | 1529 |
| GTTTGTCTAGTATGGGTGG  | 1530 |
| ACTGGTTTCAGGAGCTGTTC | 1531 |
| GATGCTGGACTCTGATTCCC | 1532 |
| CTGTGACTTCAGCTGTTCC  | 1533 |
| CATACAGAGCCCACTGTGGG | 1534 |
| GAATCCTTACCCTCTGGGTG | 1535 |
| CTTCTGTTGGGTGTTGCAC  | 1536 |
| ACTTCTGTTGGGTGTTGCA  | 1537 |
| CTAGTATGGGTGGCAGTCAC | 1538 |
| GGTGGAGGAAGGATCAGGCT | 1539 |
| TGCAGATGGCTGCCTAATCC | 1540 |
| CCCAAACTGCACAGCCCCAA | 1541 |
| TGTCTGAGCAGGCTTTGGAG | 1542 |
| GTGCTTGACCTGGTGATCTG | 1543 |
| TGGTCTCTCACAGGATGCTG | 1544 |
| GAGGATCATGCCACCTTGGA | 1545 |
| CTAAGGGCAGTGCTCTCTTT | 1546 |
| TCAGGAGGGAGTGGGACTGA | 1547 |
| ACACACTGGCCTTGGCTTAG | 1548 |
| ACCTGGTGATCTGAGCTGTG | 1549 |
| AGGAGAGCTACCTGGACCAG | 1550 |
| AGCCTCTGTCTAGGATCTAG | 1551 |
| TCATCCCCTGGAGATACTCA | 1552 |
| ACACTGGCCTTGGCTTAGAG | 1553 |
| TTGGCTTAGAGGAGGCTTGT | 1554 |
| CTGTGTCACTTCTCCAGACA | 1555 |
| GAATAGCCTGGCCATGCTGA | 1556 |
| CTGGACTCTGATTCCCTCAG | 1557 |
| ACATTGCTGCTTGGAAGGC  | 1558 |
| GGGTTCTCCTGGTATATCTA | 1559 |
| TTGCCACAATGGGCAGAGG  | 1560 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 1】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| GGCTAACATTGCTGCTTGGC  | 1561 |
| TGTGAATAGCCTGGCCATGC  | 1562 |
| GAGGCTTGTGACTTCAGCTG  | 1563 |
| GTGGCTGGACTTTTGACCTT  | 1564 |
| TTAGTGCCAGCCTTGGGAAG  | 1565 |
| AACTGCACAGCCCCAACCAG  | 1566 |
| GAGGTCCTGAGAGAGGTGAC  | 1567 |
| AGGTTTCAGGAGAGCTACCTG | 1568 |
| TCTTCTCCTCCCAACCAGAA  | 1569 |
| GCTGGATGCTGGACTCTGAT  | 1570 |
| GGAGGATCTGGCTGACTCAG  | 1571 |
| GGACTCTGATTCCCTCAGAG  | 1572 |
| TGTAGCAGTCATCAGCCATT  | 1573 |
| GCCCCACAGCAGGACAAGCAA | 1574 |
| TTTGCAGTCAGCAGAGCACA  | 1575 |
| GAGATACTTCCCACTTCCTC  | 1576 |
| GACAGAGACTCTGGTGCCAT  | 1577 |
| CAGATGGCTGCCTAATCCTC  | 1578 |
| AGCTGACTGCTATCAGCAGG  | 1579 |
| ACTTCCCACTTCCTCATACA  | 1580 |
| TGGCCTGTGTGAATAGCCTG  | 1581 |
| CTTTATGCCCCAGTCTGGAA  | 1582 |
| CAGTCATCAGCCATTCCTTA  | 1583 |
| AGGTCCTGAGAGAGGTGACA  | 1584 |
| TGACAGAGACTCTGGTGCCA  | 1585 |
| CATAACCCACACAGGCCAC   | 1586 |
| TGGAATCCTTACCCTCTGGG  | 1587 |
| AGATACTTCCCACTTCCTCA  | 1588 |
| AAAGTTTCCTCTTCTCCTCC  | 1589 |
| TTGTGACTTCAGCTGTTCCA  | 1590 |
| CTGGTGATCTGAGCTGTGTT  | 1591 |
| TCCCCTGGAGATACTCAGAC  | 1592 |
| GGCAGAGGAGCTATTGGGA   | 1593 |
| AGAGGTCCTGAGAGAGGTGA  | 1594 |
| GAGAGGTCCTGAGAGAGGTG  | 1595 |
| CCCCAGTAAATCCTGTGTCA  | 1596 |
| CACAGGTGCTCTCTTTTCTG  | 1597 |
| TGGCTTAGAGGAGGCTTGTG  | 1598 |
| GAACACACTGGCCTTGGCTT  | 1599 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 2】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| TTCTGTTGGGTTGTTGCACA  | 1600 |
| TGGACTCTGATTCCCTCAGA  | 1601 |
| GGATGCTGGACTCTGATTCC  | 1602 |
| GATTTGCAGTCAGCAGAGCA  | 1603 |
| CTGTGGCCTGTGTGAATAGC  | 1604 |
| ACAGACCTGTGTCTGAGCAG  | 1605 |
| AATAGCCTGGCCATGCTGAC  | 1606 |
| GATACTTCCCCTTCCTCAT   | 1607 |
| CTAATCCTCCAGGAGCCATT  | 1608 |
| CTACAGACCTGTGTCTGAGC  | 1609 |
| GAGGAGGTTTCAGGAGAGCTA | 1610 |
| TTGGGACAGGAGTCAGTTCT  | 1611 |
| CATCTTTTTCCATCTGTCCT  | 1612 |
| GGGCAGTGGACAACAGTGGA  | 1613 |
| AGGAGAGGTCCTGAGAGAGG  | 1614 |
| AGAGGATCATGCCACCTTGG  | 1615 |
| TTATGTGCTGGGTTCTGTC   | 1616 |
| GGCAGTCACCTCTGAACACA  | 1617 |
| CCAGGAGCCATTTCCAAGG   | 1618 |
| CCCCTTCCTCATACTTCT    | 1619 |
| CTTCCCCTTCCTCATACT    | 1620 |
| AAACCTTCTGGTGCCTTGGG  | 1621 |
| CCCCTGGAGATACTCAGACA  | 1622 |
| TAGGTGCTTGACCTGGTGAT  | 1623 |
| GCCCCAGTCTGGAAACATTC  | 1624 |
| AGCTGTGTTTGTCTAGTAT   | 1625 |
| CCATGCTCATAATGGAGCCC  | 1626 |
| CCCATGCTCATAATGGAGCC  | 1627 |
| TCTGTTGGGTTGTTGCACAT  | 1628 |
| TATTTTCCAGAGCCATGTCC  | 1629 |
| AAACTGTGGGTTCTCCTGGT  | 1630 |
| GTGTGAATAGCCTGGCCATG  | 1631 |
| TGTGTGAATAGCCTGGCCAT  | 1632 |
| GGATCATGCCACCTTGGATT  | 1633 |
| ACCCCAGTAAATCCTGTGTC  | 1634 |
| TGAACACACTGGCCTTGGCT  | 1635 |
| ATCCCCTGGAGATACTCAGA  | 1636 |
| ATCATCCCCTGGAGATACTC  | 1637 |
| GCTTAGAGGAGGCTTGTGAC  | 1638 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 3】

|                      |      |
|----------------------|------|
| TGCTGTGGCCTGTGTGAATA | 1639 |
| CACCTCTGAACACACTGGCC | 1640 |
| CTGGGTTCTGTCAGATCACA | 1641 |
| AGGATCATGCCACCTTGGAT | 1642 |
| GGGTTCCCCACATGAAATCC | 1643 |
| AAGAGTGTTCCTTTGCTGT  | 1644 |
| TCTGTCTCAGGAGAAGCCAG | 1645 |
| AGCCAAGCAGAACACCCTGG | 1646 |
| CATCCTCCTCAAGCTGACTG | 1647 |
| CATCCCCTGGAGATACTCAG | 1648 |
| TCCCACTTCCTCATACATTC | 1649 |
| GTGGCAGAGGAGCTATTTGG | 1650 |
| CCAAGCAACTGGAGGTCTGC | 1651 |
| CCCAGAATCCATGTGTCTTC | 1652 |
| AGCTTTGTCAGCTAGTTGTG | 1653 |
| GCTCATAATGGAGCCCTTTC | 1654 |
| CCACACAGGGCAGTGGACAA | 1655 |
| CCTACAGACCTGTGTCTGAG | 1656 |
| AATCCTCCAGGAGCCATTTT | 1657 |
| ATTCCTGGAATCCTTACCCT | 1658 |
| GCTGTGTTTGCCTAGTATG  | 1659 |
| TTGACCTGGTGATCTGAGCT | 1660 |
| CTTGACCTGGTGATCTGAGC | 1661 |
| GCTTGACCTGGTGATCTGAG | 1662 |
| GTGATCTGAGCTGTGTTTGT | 1663 |
| TGAATAGCCTGGCCATGCTG | 1664 |
| ACTTATAACCCACAGGCCA  | 1665 |
| CACTTATAACCCACAGGCC  | 1666 |
| CTTGGCTTAGAGGAGGCTTG | 1667 |
| AGAGAGACCAAGGCACCACC | 1668 |
| ATATTCCTGCTCTGTATGGC | 1669 |
| CACCCAGTAAATCCTGTGT  | 1670 |
| ATTTGCAGTCAGCAGAGCAC | 1671 |
| GGAAGGCCAGGAAGCTTTGT | 1672 |
| AGCTTCATTCTGGAATCCT  | 1673 |
| GCTAACATTGCTGCTTGGCA | 1674 |
| CAGGAGGGAGTGGGACTGAT | 1675 |
| AAAGGCCACTTCTGAGTCCT | 1676 |
| CCCACAATGGGCAGAGGATC | 1677 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 4】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| AGGAGGTTTCAGGAGAGCTAC | 1678 |
| ATGACAGAGACTCTGGTGCC  | 1679 |
| TACAGACCTGTGTCTGAGCA  | 1680 |
| GCAGGCTTTGGAGGAAAGGC  | 1681 |
| GTGACACTTCAGGGACCAGA  | 1682 |
| GGGATATTCCTGCTCTGTAT  | 1683 |
| GGGTCAGCTTTTTGTTGCAA  | 1684 |
| TGATTGGGTAATGCAGGGCC  | 1685 |
| CTTATAACCCACAGGCCAG   | 1686 |
| AGGGAAGGCCAGGAAGCTTT  | 1687 |
| TGTGTCACTTCTCCAGACAG  | 1688 |
| TGCTTGACCTGGTGATCTGA  | 1689 |
| TCTTTTATGTGCTGGGTCT   | 1690 |
| GTGTCTTCATTCAATCACCT  | 1691 |
| TCCAGGAGCCATTTCCAAG   | 1692 |
| GGCTTTGGAGGAAAGGCCAC  | 1693 |
| GCAGAGGTCAACCAGAAGGC  | 1694 |
| TGACCTGGTGATCTGAGCTG  | 1695 |
| AGGGCAGTGGACAACAGTGG  | 1696 |
| TTCAGGAGAGCTACCTGGAC  | 1697 |
| CAGGAGCCATTTCCAAGGG   | 1698 |
| TGAGATACTTCCCACTTCCT  | 1699 |
| CTGAGATACTTCCCACTTCC  | 1700 |
| GGTCAACCAGAAGGCCACAC  | 1701 |
| GAGTGTGGCTGGACTTTTGA  | 1702 |
| TGGCAGAGGAGCTATTTGGG  | 1703 |
| TACTTCCCACTTCCTCATA   | 1704 |
| AGAGCCAGAAATCATCCCCT  | 1705 |
| TAAGGGCAGTGCTCTCTTTG  | 1706 |
| TTCAACTCACTCTACCCAGC  | 1707 |
| GAGGTCAACCAGAAGGCCAC  | 1708 |
| GAGGAGGCTTGTGACTTCAG  | 1709 |
| AGAGGAGGCTTGTGACTTCA  | 1710 |
| GACCTTTAATGTCCCTGAGC  | 1711 |
| TCTGCCTGGACCAGAAGACA  | 1712 |
| GAAAGGCCACTTCTGAGTCC  | 1713 |
| AGGCTTTGGAGGAAAGGCCA  | 1714 |
| CAGGCTTTGGAGGAAAGGCC  | 1715 |
| GGGAAGGCCAGGAAGCTTTG  | 1716 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 5】

|                      |      |
|----------------------|------|
| AATGGCAGCTTCATTCCTGG | 1717 |
| TGGCAGTCACCTCTGAACAC | 1718 |
| GGTGATCTGAGCTGTGTTTG | 1719 |
| TGGTGATCTGAGCTGTGTTT | 1720 |
| GAGGAGAGGTCCTGAGAGAG | 1721 |
| TTGAGGGTTCCCCACATGAA | 1722 |
| GACTCTGGTGCCATACAGAG | 1723 |
| AGACTCTGGTGCCATACAGA | 1724 |
| GAGACTCTGGTGCCATACAG | 1725 |
| AGAGACTCTGGTGCCATACA | 1726 |
| CAGAGACTCTGGTGCCATAC | 1727 |
| ACAGAGACTCTGGTGCCATA | 1728 |
| TTCCAGCCCAAAGTGCACAG | 1729 |
| CAGAGGATCATGCCACCTTG | 1730 |
| TTATAACCCACAGGCCAGA  | 1731 |
| TAATCCTCCAGGAGCCATTT | 1732 |
| AGGTCAACCAGAAGGCCACA | 1733 |
| CCTGGCTGAAGAGTGCCAAT | 1734 |
| CTGTTGGGTTGTGCACATT  | 1735 |
| ACCTTTAATGTCCCTGAGCA | 1736 |
| GGAGGAAGAGTGTGCCTTT  | 1737 |
| AGGAGGGAGTGGGACTGATT | 1738 |
| CTGATCTGCCTGGACCAGAA | 1739 |
| TTGGGATTTGCAGTCAGCAG | 1740 |
| AAACTGCACAGCCCCAACCA | 1741 |
| CAAAGTGCACAGCCCCAACC | 1742 |
| GAGCCAGAAATCATCCCCTG | 1743 |
| AACACACTGGCCTTGCTTA  | 1744 |
| GCTATTTGGGACAGGAGTCA | 1745 |
| AGAGGTCAACCAGAAGGCCA | 1746 |
| CAGAGGTCAACCAGAAGGCC | 1747 |
| TTCCCACTTCCTCATACATT | 1748 |
| GGTTCCCCACATGAAATCCA | 1749 |
| AAACTCTCTCTCTGGTCTCT | 1750 |
| GAAGGCCAGGAAGCTTTGTC | 1751 |
| TGTTTGTCTAGTATGGGTG  | 1752 |
| TGTGTTTGTCTAGTATGGG  | 1753 |
| TCTCTGAGATACTTCCCACT | 1754 |
| CAGCCAAGCAGAACACCCTG | 1755 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 6】

|                      |      |
|----------------------|------|
| GGTTCTGTCAGATCACATGT | 1756 |
| ATTGCCCACAATGGGCAGAG | 1757 |
| TTTGGGACAGGAGTCAGTTC | 1758 |
| TGCCCCAGTCTGGAAACATT | 1759 |
| GCAGAGGAGCTATTTGGGAC | 1760 |
| GATCTGCCTGGACCAGAAGA | 1761 |
| CCTTTAATGTCCCTGAGCAG | 1762 |
| ATACTTCCCACTTCCTCATA | 1763 |
| CATGCTCATAATGGAGCCCT | 1764 |
| ACAGGGCAGTGGACAACAGT | 1765 |
| AAGGCCAGGAAGCTTTGTCA | 1766 |
| AGTGGACAACAGTGGAGGGT | 1767 |
| GTGCCCAGAGATGTCAAGAG | 1768 |
| GGGAGTGGGACTGATTGGAG | 1769 |
| AGGGAGTGGGACTGATTGGA | 1770 |
| GAGGGAGTGGGACTGATTGG | 1771 |
| GGAGGGAGTGGGACTGATTG | 1772 |
| AGGGAGACTGGTTTCAGGAG | 1773 |
| AGTGTGGCTGGACTTTTGAC | 1774 |
| TGGAGGAAGAGTGTTGCCTT | 1775 |
| ACTCTTGTCTAAGGGCAGTG | 1776 |
| AATGGGCAGAGGATCATGCC | 1777 |
| GCAGTCACCTCTGAACACAC | 1778 |
| GGTICTCCTGGTATATCTAT | 1779 |
| GCAGTCAGCAGAGCACAATT | 1780 |
| GAGAGGTGACACTTCAGGGA | 1781 |
| CATGCCACCTTGGAATTTCA | 1782 |
| GTGGAGGAAGGATCAGGCTA | 1783 |
| GCTAGGTGGAGGAAGGATCA | 1784 |
| ACAACAGAAGCTGCTGGGCT | 1785 |
| CTGAGCAGGCTTTGGAGGAA | 1786 |
| TCCTCCCAACCAGAAATGGC | 1787 |
| TGCTCATAATGGAGCCCTTT | 1788 |
| CCATCTGTCCTGGAATGAGG | 1789 |
| CTTTAATGTCCCTGAGCAGT | 1790 |
| GCTATCAGCAGGAGAAGGGA | 1791 |
| TGGCTGGACTTTTGACCTTT | 1792 |
| TCTTCAACTCACTCTACCCA | 1793 |
| TCTCTGAATACTGCCCTTGG | 1794 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 7】

|                      |      |
|----------------------|------|
| GCAACTCTTGTCTAAGGGCA | 1795 |
| ATCCAAACTCTCTCTGGT   | 1796 |
| TGTGCCCAGAGATGTCAAGA | 1797 |
| TCACCTCTGAACACACTGGC | 1798 |
| AGCCATTTCCATCAAGCTTT | 1799 |
| GCAGTGGACAACAGTGGAGG | 1800 |
| GGCAGTGGACAACAGTGGAG | 1801 |
| CTCAACTTCTGTTGGGTTGT | 1802 |
| GATCATGCCACCTTGGATTT | 1803 |
| CTGTGTTTGTCTAGTATGG  | 1804 |
| GAGTTGGGATTTCAGTCAG  | 1805 |
| AGAGTTGGGATTTCAGTCA  | 1806 |
| TCTGATTCCCTCAGAGAGAC | 1807 |
| GGGTTCTGTCAGATCACATG | 1808 |
| TGGGTTCTGTCAGATCACAT | 1809 |
| GGAAAGGCCACTTCTGAGTC | 1810 |
| ATCTGCCTGGACCAGAAGAC | 1811 |
| TGATCTGAGCTGTGTTTGTG | 1812 |
| CTGACTGCTATCAGCAGGAG | 1813 |
| CAAACCTCTCTCTGGTCTC  | 1814 |
| CCTCCCAACCAGAAATGGCA | 1815 |
| CAGGGCAGTGGACAACAGTG | 1816 |
| AGCTATTTGGGACAGGAGTC | 1817 |
| TCACTTATAACCCACAGGC  | 1818 |
| ATGCTCATAATGGAGCCCTT | 1819 |
| CTGATTGGGTAATGCAGGGC | 1820 |
| TATGCCCCAGTCTGGAAACA | 1821 |
| AACTTCTGTTGGGTTGTTGC | 1822 |
| TGCAGTCAGCAGAGCACAAT | 1823 |
| GTTGGGTTGTTGCACATTTT | 1824 |
| GGCAGAGGTCAACCAGAAGG | 1825 |
| GGGCAGAGGTCAACCAGAAG | 1826 |
| GGCTGGACTTTTGACCTTTA | 1827 |
| CCCAGTAAATCCTGTGTCAC | 1828 |
| TGAGTGTGGCTGGACTTTTG | 1829 |
| AGACAGAGGGCAAGAGGAGC | 1830 |
| CTTAGAGGAGGCTTGTGACT | 1831 |
| TTCTTTTATGTGCTGGGTTC | 1832 |
| GTCATCAGCCATTCCTTAAC | 1833 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 8】

|                      |      |
|----------------------|------|
| CACCAAGCAACTGGAGGTCT | 1834 |
| GAGCTATTGGGACAGGAGT  | 1835 |
| GTGGACAACAGTGGAGGGTA | 1836 |
| CATAATGGAGCCCTTTCTCT | 1837 |
| CTCATAATGGAGCCCTTTCT | 1838 |
| GACAACAGAAGCTGCTGGGC | 1839 |
| CCCACAGCAGGACAAGCAAC | 1840 |
| CTGATTCCCTCAGAGAGACA | 1841 |
| CTTTCTGCTATCCATCACTT | 1842 |
| CAACAGAAGCTGCTGGGCTG | 1843 |
| AAGCTTTGTCAGCTAGTTGT | 1844 |
| CAAGCAACTGGAGGTCTGCA | 1845 |
| TCAGGCTAACATTGCTGCTT | 1846 |
| AACCTCTCTGAATACTGCCC | 1847 |
| CCAGAATCCATGTGTCTTCA | 1848 |
| GATTCCCTCAGAGAGACAGA | 1849 |
| AGTCATCAGCCATTCTTAA  | 1850 |
| ACCCATGTCATAATGGAGC  | 1851 |
| CCCTGGAGATACTCAGACAC | 1852 |
| AGCTAGGTGGAGGAAGGATC | 1853 |
| TTCCATCTGTCCTGGAATGA | 1854 |
| TGGGTTGTTGCACATTTTGT | 1855 |
| TGTTGGGTTGTTGCACATTT | 1856 |
| TGATCTGCCTGGACCAGAAG | 1857 |
| TGACTGCTATCAGCAGGAGA | 1858 |
| CCACAATGGGCAGAGGATCA | 1859 |
| TCATAATGGAGCCCTTTCTC | 1860 |
| CTAGATCAGCAATGCCCAA  | 1861 |
| CCCAACCAGAAATGGCAGCT | 1862 |
| GGAGTGGGACTGATTGGAGA | 1863 |
| TCCATCTGTCCTGGAATGAG | 1864 |
| AGAGAGGTGACACTTCAGGG | 1865 |
| AGCAACTCTTGTCTAAGGGC | 1866 |
| AGGCTAACATTGCTGCTTGG | 1867 |
| TGTGTCTTCATTCAATCACC | 1868 |
| GTCACCTCTGAACACACTGG | 1869 |
| TTCTCTGAGATACTTCCAC  | 1870 |
| ATCATGCCACCTTGGATTTT | 1871 |
| CTGGATGCTGGACTCTGATT | 1872 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 9】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| GAGCTAGGTGGAGGAAGGAT  | 1873 |
| TCATTCTGGAATCCTTACC   | 1874 |
| TTATGCCCCAGTCTGGAAAC  | 1875 |
| ATCAGGCTAACATTGCTGCT  | 1876 |
| GTAAACTGTGGGTTCTCCTG  | 1877 |
| TGTAAACTGTGGGTTCTCCT  | 1878 |
| ATTTGGGACAGGAGTCAGTT  | 1879 |
| GGAGCTATTTGGGACAGGAG  | 1880 |
| AGGAGCTATTTGGGACAGGA  | 1881 |
| GAGGAGCTATTTGGGACAGG  | 1882 |
| ATCTCAACTCACTCTACCC   | 1883 |
| AAGGGAAGGCCAGGAAGCTT  | 1884 |
| CTATGGCAGCAGAACTGTGT  | 1885 |
| GGCATCTCAACTCACTCTA   | 1886 |
| CTTCAACTCACTCTACCCAG  | 1887 |
| CAAGCTGACTGCTATCAGCA  | 1888 |
| CTGGCTGAAGAGTGCCAATC  | 1889 |
| AGGGTTCCCCACATGAAATC  | 1890 |
| ACACAGGGCAGTGGACAACA  | 1891 |
| CACACAGGGCAGTGGACAAC  | 1892 |
| TTTATGCCCCAGTCTGGAAC  | 1893 |
| TCCCAACCAGAAATGGCAGC  | 1894 |
| ATAATGGAGCCCTTTCTCTT  | 1895 |
| TTATTTTCCAGAGCCATGTC  | 1896 |
| GGGTTGTTGCACATTTTGTA  | 1897 |
| TTTTCCATCTGTCCTGGAAT  | 1898 |
| GGATATTCCTGCTCTGTATG  | 1899 |
| TGCTATCAGCAGGAGAAGGG  | 1900 |
| GAGGGTTCCCCACATGAAAT  | 1901 |
| AGGAAAGGCCACTTCTGAGT  | 1902 |
| GGCTGTTCTGATTGGGTAAAT | 1903 |
| TGGATGCTGGACTCTGATTC  | 1904 |
| GATTCTCTGAGATACTTCCC  | 1905 |
| TGAGGGTTCCCCACATGAAA  | 1906 |
| CTGTCCTGGAATGAGGATCT  | 1907 |
| TGCCCAGAGATGTCAAGAGA  | 1908 |
| CACAGGGCAGTGGACAACAG  | 1909 |
| ATTCTCTGAGATACTTCCCA  | 1910 |
| GAATGTGGTACCTGGTTAGT  | 1911 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 0】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| AATCATCCCCTGGAGATACT  | 1912 |
| GATCAGGCTAACATTGCTGC  | 1913 |
| ACCAAGCAACTGGAGGTCTG  | 1914 |
| AATTGCCACAATGGGCAGA   | 1915 |
| CAGTGGACAACAGTGGAGGG  | 1916 |
| TAAACTGTGGGTCTCCTGG   | 1917 |
| ATGAGATGCCTCTCTTCATG  | 1918 |
| TCAACTTCTGTTGGGTGTT   | 1919 |
| TTTCCATCTGTCCTGGAATG  | 1920 |
| ATCTCAACTTCTGTTGGGT   | 1921 |
| ACACCAAGCAACTGGAGGTC  | 1922 |
| TAATGGAGCCCTTCTCTTA   | 1923 |
| TCTCAACTTCTGTTGGGTG   | 1924 |
| GGCTGAAGAGTGCCAATCAT  | 1925 |
| GCTGACTTTTCTGTATGA    | 1926 |
| GCTGGAAAAGGCTGATCCTC  | 1927 |
| TTGGAGGAAAAGGCCACTTCT | 1928 |
| TCCATCACTTATAACCCAC   | 1929 |
| TCTGTCCTGGAATGAGGATC  | 1930 |
| AACTCTTGCTAAGGGCAGT   | 1931 |
| GAATGAGTGTGGCTGGACTT  | 1932 |
| GAGGAAGAGTGTGCCTTTG   | 1933 |
| ATCCATGTGTCTTCATTCAT  | 1934 |
| CAGTCACCTCTGAACACACT  | 1935 |
| CCACTTCCTCATACTTCTA   | 1936 |
| CTGCTATCAGCAGGAGAAGG  | 1937 |
| GATCTCTGGAGGAAGAGTGT  | 1938 |
| GTGATCTCTGGAGGAAGAGT  | 1939 |
| TATTTGGGACAGGAGTCAGT  | 1940 |
| GTCCTGGAATGAGGATCTGA  | 1941 |
| CCAGTAAATCCTGTGTCACT  | 1942 |
| GCAGGACAAGCAACTCTTGT  | 1943 |
| AAGCTGACTGCTATCAGCAG  | 1944 |
| TGATTCCCTCAGAGAGACAG  | 1945 |
| CCATCACTTATAACCCACA   | 1946 |
| CAATGGGCAGAGGATCATGC  | 1947 |
| CATCTGTCCTGGAATGAGGA  | 1948 |
| GAGAGAGGTGACACTTCAGG  | 1949 |
| CTTGGTGATCTCTGGAGGAA  | 1950 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 1】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| CAGGCTAACATTGCTGCTTG  | 1951 |
| GAAATGGCAGCTTCATTCCCT | 1952 |
| TGGAGGAAAGGCCACTTCTG  | 1953 |
| GGAAAAAGGCTGATCCTCACC | 1954 |
| AGCAGGCTTTGGAGGAAAGG  | 1955 |
| TGAATGAGTGTGGCTGGACT  | 1956 |
| TCATCAGCCATTCCCTTAACA | 1957 |
| ATCCATCACTTATAACCCCA  | 1958 |
| AAAGAACAGCTTCTCCAGCC  | 1959 |
| CAGAGGAGCTATTGGGACA   | 1960 |
| CCTCTGTCTAGGATCTAGAA  | 1961 |
| CAATGAGATGCCTCTCTTCA  | 1962 |
| GAAGCTTTGTCAGCTAGTTG  | 1963 |
| GGTGATCTCTGGAGGAAGAG  | 1964 |
| TTGTAAACTGTGGGTCTCC   | 1965 |
| AAGAGCCAGAAATCATCCCC  | 1966 |
| TGTCTTCATTCACTCACCTA  | 1967 |
| ATGGCAGCAGAACTGTGTTA  | 1968 |
| TATGGCAGCAGAACTGTGTT  | 1969 |
| AAAAGGCTGATCCTCACCTC  | 1970 |
| GTTCTGTCAGATCACATGTA  | 1971 |
| AATGAGTGTGGCTGGACTTT  | 1972 |
| AGGATCAGGCTAACATTGCT  | 1973 |
| TCTGATTGGGTAATGCAGGG  | 1974 |
| CAGAAATCATCCCCTGGAGA  | 1975 |
| GACTGCTATCAGCAGGAGAA  | 1976 |
| GAGTGGGACTGATTGGAGAC  | 1977 |
| GAAAAGGCTGATCCTCACCT  | 1978 |
| CTTCATTCCCTGGAATCCTTA | 1979 |
| ACAGAGGGCAAGAGGAGCAA  | 1980 |
| CTTTGGAGGAAAGGCCACTT  | 1981 |
| TCAAGAGAGACCAAGGCACC  | 1982 |
| TGGTGATCTCTGGAGGAAGA  | 1983 |
| TTGACCTTTAATGTCCTGA   | 1984 |
| GTGTTAAAGGGAAGGCCAGG  | 1985 |
| ATCTCTGGAGGAAGAGTGTT  | 1986 |
| ATGCCACCTTGGATTTTCAA  | 1987 |
| TTTCTGCTATCCATCACTTA  | 1988 |
| AGTGGGACTGATTGGAGACA  | 1989 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 2】

|                      |      |
|----------------------|------|
| AATGTGGTACCTGGTTAGTG | 1990 |
| TCCATCAAGCTTTCATCAGA | 1991 |
| TGACCTTTAATGTCCCTGAG | 1992 |
| GTTCTCCTGGTATATCTATA | 1993 |
| GAGGTAGTCAAGAGAGACCA | 1994 |
| ACAATGAGATGCCTCTCTTC | 1995 |
| CTCCCAACCAGAAATGGCAG | 1996 |
| GCATCTTCAACTCACTCTAC | 1997 |
| CTGAGAGAGGTGACACTTCA | 1998 |
| CAAGAGAGACCAAGGCACCA | 1999 |
| GGATCAGGCTAACATTGCTG | 2000 |
| AGTCACCTCTGAACACACTG | 2001 |
| ATGGAGCCCTTTCTCTTAAA | 2002 |
| AATGGAGCCCTTTCTCTTAA | 2003 |
| TGCTGGAAAAGGCTGATCCT | 2004 |
| CAACTTCTGTGGGTTGTTG  | 2005 |
| TTTGGAGGAAAGGCCACTTC | 2006 |
| ATCTGTCCTGGAATGAGGAT | 2007 |
| TTCTGCTATCCATCACTTAT | 2008 |
| GGTCAGCTTTTGTGCGAAA  | 2009 |
| AGAGGAGCTATTGGGACAG  | 2010 |
| GCCCAGAGATGTCAAGAGAA | 2011 |
| TTTTGACCTTTAATGTCCCT | 2012 |
| CTTTGACCTTTAATGTCCC  | 2013 |
| TGTCCTGGAATGAGGATCTG | 2014 |
| GTCAAGAGAGACCAAGGCAC | 2015 |
| TCAGCAGGAGAAGGGAATGC | 2016 |
| GCAATGCCCCAAATTGTTGA | 2017 |
| GTTCCCCACATGAAATCCAA | 2018 |
| GAGCAGGCTTTGGAGGAAAG | 2019 |
| CATCTTCAACTCACTCTACC | 2020 |
| TGGACAACAGTGGAGGGTAT | 2021 |
| AAATGGCAGCTTCATTCCTG | 2022 |
| GAGGGCAAGAGGAGCAAAGT | 2023 |
| CAGCAGGACAAGCAACTCTT | 2024 |
| TTGGGTTGTTGCACATTTTG | 2025 |
| ACTATGGCAGCAGAACTGTG | 2026 |
| AATGAGATGCCTCTCTTCAT | 2027 |
| GAAATTGCCCAATGGGCA   | 2028 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 3】

|                      |      |
|----------------------|------|
| AAGAGAGACCAAGGCACCAC | 2029 |
| CAGCAGGAGAAGGGAATGCA | 2030 |
| CCAACCAGAAATGGCAGCTT | 2031 |
| TCTGTCAGATCACATGTACT | 2032 |
| TTTGACCTTTAATGTCCCTG | 2033 |
| CAACTCTTGTCTAAGGGCAG | 2034 |
| GATCAGCAATGCCCCAAATT | 2035 |
| CTGTGTTAAAGGAAGGCCA  | 2036 |
| CCTGAACCCATGCTCATAAT | 2037 |
| TTTCCATCAAGCTTTCATCA | 2038 |
| GCTGAAGAGTGCCAATCATT | 2039 |
| GGGCAAGAGGAGCAAAGTGA | 2040 |
| CCATCAAGCTTTCATCAGAC | 2041 |
| TATCCATCACTTATAACCCC | 2042 |
| AGATCAGCAATGCCCCAAAT | 2043 |
| AGGACAAGCAACTCTTGTCT | 2044 |
| GAATCCATGTGTCTTCATT  | 2045 |
| TTCCATCAAGCTTTCATCAG | 2046 |
| ATCACTTATAACCCACAGG  | 2047 |
| GATGGAAGTATGGCAGCAGA | 2048 |
| GGACAACAGTGGAGGGTATA | 2049 |
| CTGTTCTGATTGGGTAATGC | 2050 |
| GCTGTTCTGATTGGGTAATG | 2051 |
| CCCAGTCTGGAAACATTCAT | 2052 |
| AATCCATGTGTCTTCATTCA | 2053 |
| ATTCCCTCAGAGAGACAGAA | 2054 |
| AGACAACAGAAGCTGCTGGG | 2055 |
| TTCATTCTGGAATCCTTAC  | 2056 |
| AATCTCAACTTCTGTTGGGT | 2057 |
| ATGAATGAGTGTGGCTGGAC | 2058 |
| GCCACCTTGATTTTCAAAC  | 2059 |
| CACAATGGGCAGAGGATCAT | 2060 |
| CAGAATCCATGTGTCTTCAT | 2061 |
| CCCTCAGAGAGACAGAAGAT | 2062 |
| GCTGATTCTCTGAGATACTT | 2063 |
| GAGCCCTTTCTCTTAAAAGT | 2064 |
| AGCAATGCCCCAAATTGTTG | 2065 |
| CTAACATTGCTGCTTGGCAA | 2066 |
| GGAGGAAGGATCAGGCTAAC | 2067 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 4】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| ACTGTGTAAAGGGAAGGCC   | 2068 |
| GTTCTGATTGGGTAATGCAG  | 2069 |
| CAGTCAGCAGAGCACAATTA  | 2070 |
| AGCTGATTCTCTGAGATACT  | 2071 |
| CTGGAAAAGGCTGATCCTCA  | 2072 |
| TGTTAAAGGGAAGGCCAGGA  | 2073 |
| AAATTGCCCACAATGGGCAG  | 2074 |
| GAAATCATCCCCTGGAGATA  | 2075 |
| CAGGACAAGCAACTCTTGTC  | 2076 |
| AGCAGGAGAAGGGAATGCAG  | 2077 |
| GGACAAGCAACTCTGTCTA   | 2078 |
| CTTAGCTGATTCTCTGAGAT  | 2079 |
| GICTTCATTCAATTCACCTAA | 2080 |
| TGTTCTGATTGGGTAATGCA  | 2081 |
| GGAAGTATGGCAGCAGAACT  | 2082 |
| TGAATGTGGTACCTGGTTAG  | 2083 |
| TTTCTGTGAAATTGCCACA   | 2084 |
| TGAAATTGCCACAATGGGC   | 2085 |
| GAATCATAACCCACACAGGC  | 2086 |
| AGCAGGACAAGCAACTCTTG  | 2087 |
| GCTGGACTTTTGACCTTTAA  | 2088 |
| TGCCACCTGGATTTTCAA    | 2089 |
| TGAGAGAGGTGACACTTCAG  | 2090 |
| GGAGCCCTTTCTCTTAAAG   | 2091 |
| AGGGCAAGAGGAGCAAAGTG  | 2092 |
| CTGTCAGATCACATGTACTT  | 2093 |
| TTCTGATTGGGTAATGCAGG  | 2094 |
| ATGAATGTGGTACCTGGTTA  | 2095 |
| AACACCAAGCAACTGGAGGT  | 2096 |
| ACTTCCTCATACATTCTACA  | 2097 |
| CACTTCCTCATACATTCTAC  | 2098 |
| ATGCTGGAAAAGGCTGATCC  | 2099 |
| AGATGGAACTATGGCAGCAG  | 2100 |
| TGGAGGAAGGATCAGGCTAA  | 2101 |
| TCCTGGAATGAGGATCTGAT  | 2102 |
| AAACAAACCTTCTGGTGCCT  | 2103 |
| ATTTCCATCAAGCTTTCATC  | 2104 |
| AGTAAATCCTGTGTCCTTC   | 2105 |
| AATCCAACTCTCTCTG      | 2106 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 5】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| GCCCTTCTCTTAAAAAGTTT  | 2107 |
| AGAATCCATGTGTCTTCATT  | 2108 |
| CATCACTTATAACCCACAG   | 2109 |
| TGGAGCCCTTCTCTTAAAA   | 2110 |
| GTGGGACTGATTGGAGACAA  | 2111 |
| TGATTCTCTGAGATACTTCC  | 2112 |
| TGATCTCTGGAGGAAGAGTG  | 2113 |
| GCTATCCATCACTTATAACC  | 2114 |
| CATTTCTGTGAAATTGCCCA  | 2115 |
| AAATCATCCCCTGGAGATAC  | 2116 |
| CAGTAAATCCTGTGTCACTT  | 2117 |
| AGCCCTTCTCTTAAAAAGTT  | 2118 |
| CAGAGGGCAAGAGGAGCAAA  | 2119 |
| TGTGTAAAGGGAAGGCCAG   | 2120 |
| GAACCCATGCTCATAATGGA  | 2121 |
| TTCTGTCAGATCACATGTAC  | 2122 |
| TAGTCAAGAGAGACCAAGGC  | 2123 |
| ACAATGGGCAGAGGATCATG  | 2124 |
| ACAGGATGCTGGAAAAGGCT  | 2125 |
| CTATCCATCACTTATAACCC  | 2126 |
| AACTATGGCAGCAGAACTGT  | 2127 |
| GAAACAAACCTTCTGGTGCC  | 2128 |
| CATCAGCCATTCTTAACAA   | 2129 |
| GTGAAATTGCCACAATGGG   | 2130 |
| AGTCAGCAGAGCACAAATTAT | 2131 |
| GAGGAAGGATCAGGCTAACA  | 2132 |
| TAGATGGAACTATGGCAGCA  | 2133 |
| CAACCAGAAATGGCAGCTTC  | 2134 |
| ATTTCTGTGAAATTGCCAC   | 2135 |
| CTGACTTTTCCTGTATGAT   | 2136 |
| GGTTGTTGCACATTTGTAA   | 2137 |
| AAACCTCTCTGAATACTGCC  | 2138 |
| GACAACAGTGGAGGGTATAC  | 2139 |
| TCAGCAGAGCACAAATTATGT | 2140 |
| GTCAGCAGAGCACAAATTATG | 2141 |
| TTTGTAACCTGTGGGTTCTC  | 2142 |
| CTATCAGCAGGAGAAGGGAA  | 2143 |
| GTCAGATCACATGTACTTTT  | 2144 |
| CACAGGATGCTGGAAAAGGC  | 2145 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 6】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| CCAGTCTGGAAACATTCATC  | 2146 |
| CTCTGTCTAGGATCTAGAAT  | 2147 |
| GTGAACACCAAGCAACTGGA  | 2148 |
| ACTTTTGACCTTTAATGTCC  | 2149 |
| AACCCATGCTCATAATGGAG  | 2150 |
| GTAGTCAAGAGAGACCAAGG  | 2151 |
| GGTAGTCAAGAGAGACCAAG  | 2152 |
| AGGTAGTCAAGAGAGACCAA  | 2153 |
| GAACACCAAGCAACTGGAGG  | 2154 |
| CCTCAGAGAGACAGAAGATC  | 2155 |
| TGGAACCTATGGCAGCAGAAC | 2156 |
| TGAACCCATGCTCATAATGG  | 2157 |
| AAGGATCAGGCTAACATTGC  | 2158 |
| GCAGGAAACCTCTCTGAATA  | 2159 |
| ATCAGCCATTCTTAACAAT   | 2160 |
| GATGATGACAGAGACTCTGG  | 2161 |
| GGAAGGATCAGGCTAACATT  | 2162 |
| TCAGCCATTCTTAACAATG   | 2163 |
| ATGCCCCAAATTGTTGAATC  | 2164 |
| TCTGTCTAGGATCTAGAATC  | 2165 |
| CAGCCATTCTTAACAATGA   | 2166 |
| TTCTGTGAAATTGCCACAA   | 2167 |
| ATTCTACAATGAGATGCCTC  | 2168 |
| ATAGATGGAACCTATGGCAGC | 2169 |
| AGGAAGGATCAGGCTAACAT  | 2170 |
| GAGGAGCAAAGTGAACACCA  | 2171 |
| AAGCAACTCTTGTCTAAGGG  | 2172 |
| TAGCTGATTCTCTGAGATAC  | 2173 |
| CTGTCTAGGATCTAGAATCA  | 2174 |
| TTTTGTAAACTGTGGGTTCT  | 2175 |
| CATTCTACAATGAGATGCCT  | 2176 |
| CTGATTCTCTGAGATACTTC  | 2177 |
| GGAAACTTAGCTGATTCTCT  | 2178 |
| ATGGAACCTATGGCAGCAGAA | 2179 |
| CCCCACATGAAATCCAAACT  | 2180 |
| GAACTATGGCAGCAGAACTG  | 2181 |
| CTGAACCCATGCTCATAATG  | 2182 |
| TCTGTGAAATTGCCACAAAT  | 2183 |
| TTAGCTGATTCTCTGAGATA  | 2184 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 7】

|                      |      |
|----------------------|------|
| GATGCTGGAAAAGGCTGATC | 2185 |
| AGTGAACACCAAGCAACTGG | 2186 |
| ATCAGCAGGAGAAGGGAATG | 2187 |
| AACTTAGCTGATTCTCTGAG | 2188 |
| TCCCCACATGAAATCCAAAC | 2189 |
| GCCACTCTGAACTTTATGAA | 2190 |
| GGACTTTTGACCTTTAATGT | 2191 |
| AAAGAGCCAGAAATCATCCC | 2192 |
| CCTTTCTCTTAAAAGTTTCC | 2193 |
| CCCTTTCTCTTAAAAGTTTC | 2194 |
| TTCCCCACATGAAATCCAAA | 2195 |
| TAATCTCAACTTCTGTTGGG | 2196 |
| ATTGGAGACAAAGAGCCAGA | 2197 |
| TATCAGCAGGAGAAGGGAAT | 2198 |
| GTCAGCTTTTGTGCAAAA   | 2199 |
| ACAATGAATGTGGTACCTGG | 2200 |
| AGAGGAGCAAAGTGAACACC | 2201 |
| TCACATTTGGATGGACAAGT | 2202 |
| TGATCACATTTGGATGGACA | 2203 |
| GGATCTGATGATGACAGAGA | 2204 |
| GAGGATCTGATGATGACAGA | 2205 |
| CAGTCTGGAACATTCATCT  | 2206 |
| GGATCTAGAATCATAACCCA | 2207 |
| GAAATCCAACTCTCTCTCT  | 2208 |
| GAAACCTCTCTGAATACTGC | 2209 |
| CTGAAGAGTGCCAATCATT  | 2210 |
| CAAGCAACTCTGTCTAAGG  | 2211 |
| AAAAGCCATTCCATCAAGC  | 2212 |
| GACTTTTTCCTGTATGATAT | 2213 |
| TTCTCCTGGTATATCTATAA | 2214 |
| AGCTTTTGTGCAAAATCC   | 2215 |
| GAAGAGTGCCAATCATTACA | 2216 |
| TGACTTTTTCCTGTATGATA | 2217 |
| GCTTTCATCAGACAATATCA | 2218 |
| ACATTCTACAATGAGATGCC | 2219 |
| TTTGGATGGACAAGTTAGGA | 2220 |
| TTCTCTTAAAAGTTTCCTCT | 2221 |
| GAGCAAAGTGAACACCAAGC | 2222 |
| AGCAAAGTGAACACCAAGCA | 2223 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 8】

|                      |      |
|----------------------|------|
| CAATGCCCCAAATTGTTGAA | 2224 |
| TGGAGAAGTAAGTGGCCAAA | 2225 |
| ATTACAAATCAGCTTCAGCA | 2226 |
| CATTACAAATCAGCTTCAGC | 2227 |
| GTCTGGAAACATTCATCTTT | 2228 |
| GACTTTTGACCTTTAATGTC | 2229 |
| AGGAAACTTAGCTGATTCTC | 2230 |
| ACATTTTGTAAACTGTGGGT | 2231 |
| CACATTTGGATGGACAAGTT | 2232 |
| ATTTTGTAAACTGTGGGTTT | 2233 |
| AGGATCTAGAATCATAACCC | 2234 |
| CCCAGAGATGTCAAGAGAAA | 2235 |
| AGGATCTGATGATGACAGAG | 2236 |
| CATTTTGTAAACTGTGGGTT | 2237 |
| GCACATTTTGTAAACTGTGG | 2238 |
| GACAAGCAACTCTGTCTAA  | 2239 |
| ACTTTTTCCTGTATGATATT | 2240 |
| GCCAATCATTACAAATCAGC | 2241 |
| GAAGGATCAGGCTAACATTG | 2242 |
| TGAGGATCTGATGATGACAG | 2243 |
| TGATGATGACAGAGACTCTG | 2244 |
| AGGAAACCTCTCTGAATACT | 2245 |
| TTCCTCATACATTCTACAAT | 2246 |
| AGCTTTCATCAGACAATATC | 2247 |
| ATGAGGATCTGATGATGACA | 2248 |
| TGAAGAGTGCCAATCATTAC | 2249 |
| CTTCTCTTAAAAAGTTTCCT | 2250 |
| GGAAACCTCTCTGAATACTG | 2251 |
| TCTTCATTCATTACCTAAA  | 2252 |
| AAACTTAGCTGATTCTCTGA | 2253 |
| GAAACTTAGCTGATTCTCTG | 2254 |
| GATCACATTTGGATGGACAA | 2255 |
| AATGCCCCAAATTGTTGAAT | 2256 |
| ATTTGGATGGACAAGTTAGG | 2257 |
| TCCTCATACATTCTACAATG | 2258 |
| AGCCATTCCTTAACAATGAA | 2259 |
| CCTCATACATTCTACAATGA | 2260 |
| AACTGTGTTAAAGGGAAGGC | 2261 |
| GATCTAGAATCATAACCCAC | 2262 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 9】

|                      |      |
|----------------------|------|
| AGGAGCAAAGTGAACACCAA | 2263 |
| GATCTGATGATGACAGAGAC | 2264 |
| GCCATTCTTAACAATGAAT  | 2265 |
| CAAAGAGCCAGAAATCATCC | 2266 |
| CAGGAAACCTCTCTGAATAC | 2267 |
| TTAATCTCAACTTCTGTTGG | 2268 |
| TTTCTCTTAAAAGTTTCCTC | 2269 |
| ACAAGCAACTCTGTCTAAG  | 2270 |
| ATAAAGAACAGCTTCTCCAG | 2271 |
| GGGAAAGGATGAATGAGTGT | 2272 |
| CTATAAAGAACAGCTTCTCC | 2273 |
| ACTGAAACAAACCTTCTGGT | 2274 |
| CTTTTCCGTATGATATTA   | 2275 |
| CTTCATTCAATCACCTAAAC | 2276 |
| GGAGAAGTAAGTGGCCAAAA | 2277 |
| GTTGTTGCACATTTTGTAAG | 2278 |
| GTGCCAATCATTACAAATCA | 2279 |
| GCAAAGTGAACACCAAGCAA | 2280 |
| CACATTTTGTAAGCTGTGGG | 2281 |
| ACTGATTGGAGACAAAGAGC | 2282 |
| TGGACTTTTGACCTTTAATG | 2283 |
| TCTCCTGGTATATCTATAAA | 2284 |
| TTACAAATCAGCTTCAGCAA | 2285 |
| GTTAGGAACTTAGCTGATT  | 2286 |
| ACATTTGGATGGACAAGTTA | 2287 |
| TTGGATGGACAAGTTAGGAA | 2288 |
| TAGGAACTTAGCTGATTCT  | 2289 |
| CAGCTTTTGTGCAAAATC   | 2290 |
| TCAGCTTTTGTGCAAAAT   | 2291 |
| AGTTAGGAACTTAGCTGAT  | 2292 |
| CCACATGAAATCCAACTCT  | 2293 |
| CTGAAACAAACCTTCTGGTG | 2294 |
| TATAAAGAACAGCTTCTCCA | 2295 |
| TCCTTAACAATGAATGTGGT | 2296 |
| CATTTGGATGGACAAGTTAG | 2297 |
| GAGATGATTCCAAAGAGGAT | 2298 |
| CCAATCATTACAAATCAGCT | 2299 |
| TTATAGATGGAATATGGCA  | 2300 |
| TTGCACATTTTGTAAGCTGT | 2301 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 0】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| GTTGCACATTTTGTAACACTG | 2302 |
| TGTTGCACATTTTGTAACACT | 2303 |
| AGAGTGCCAATCATTACAAA  | 2304 |
| AAGAGTGCCAATCATTACAA  | 2305 |
| AAGTGAACACCAAGCAACTG  | 2306 |
| CAAGCTTTCATCAGACAATA  | 2307 |
| TCATTACAAATCAGCTTCAG  | 2308 |
| TATAGATGGAACATATGGCAG | 2309 |
| GAGTGCCAATCATTACAAAT  | 2310 |
| AGTGCCAATCATTACAAATC  | 2311 |
| CATCAGACAATATCACATGT  | 2312 |
| ATCATTACAAATCAGCTTCA  | 2313 |
| TGCACATTTTGTAACACTGTG | 2314 |
| ACAIGTACTTTTAATGTGGA  | 2315 |
| CACATGTACTTTTAATGTGG  | 2316 |
| GAATGAGGATCTGATGATGA  | 2317 |
| CTTTCATCAGACAATATCAC  | 2318 |
| AACAATGAATGTGGTACCTG  | 2319 |
| ACAAGTTAGGAACTTAGCT   | 2320 |
| CCAGAGATGTCAAGAGAAAC  | 2321 |
| TTTATAGATGGAACATATGGC | 2322 |
| CAGACAATATCACATGTACT  | 2323 |
| ATTTAATCTCAACTTCTGTT  | 2324 |
| TTTAATCTCAACTTCTGTTG  | 2325 |
| GGATGGACAAGTTAGGAAAC  | 2326 |
| GAGAAGTAAGTGGCCAAAAC  | 2327 |
| TTAGGAACTTAGCTGATTC   | 2328 |
| AGAAGTAAGTGGCCAAAACA  | 2329 |
| TCCTGGTATATCTATAAAGA  | 2330 |
| GAAGTGTGTTAAAGGGAAGG  | 2331 |
| TCCAAAGAGGATAAACCAGA  | 2332 |
| TTTCATCAGACAATATCACA  | 2333 |
| TAACAATGAATGTGGTACCT  | 2334 |
| CAAGAGGAGCAAAGTGAACA  | 2335 |
| AATGAGGATCTGATGATGAC  | 2336 |
| TACATTCTACAATGAGATGC  | 2337 |
| AAGCTTTCATCAGACAATAT  | 2338 |
| AAGTTAGGAACTTAGCTGA   | 2339 |
| CAAGTTAGGAACTTAGCTG   | 2340 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 1】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| CCTTAACAATGAATGTGGTA  | 2341 |
| GACAAGTTAGGAACTTAGC   | 2342 |
| TGGATGGACAAGTTAGGAAA  | 2343 |
| GGAAAGGATGAATGAGTGTG  | 2344 |
| TTCATCAGACAATATCACAT  | 2345 |
| AGATGATTCCAAAGAGGATA  | 2346 |
| TTGTTGCACATTTTGTAAC   | 2347 |
| TCTATAAAGAACAGCTTCTC  | 2348 |
| TCAGACAATATCACATGTAC  | 2349 |
| ATCACATGTACTTTTAATGT  | 2350 |
| AAAGTGAACACCAAGCAACT  | 2351 |
| ACAAAGAGCCAGAAATCATC  | 2352 |
| TGCCAATCATTACAAATCAG  | 2353 |
| TCATCAGACAATATCACATG  | 2354 |
| TAGGATCTAGAATCATAACC  | 2355 |
| AAGAGGAGCAAAGTGAACAC  | 2356 |
| TTCCAAAGAGGATAAACAG   | 2357 |
| ATCAGACAATATCACATGTA  | 2358 |
| CTCATACATTCTACAATGAG  | 2359 |
| TTCCCTTAACAATGAATGTGG | 2360 |
| ATGTCAAGAGAAACAGGAGA  | 2361 |
| GATGTCAAGAGAAACAGGAG  | 2362 |
| AGATGTCAAGAGAAACAGGA  | 2363 |
| GAGATGTCAAGAGAAACAGG  | 2364 |
| ATTCCAAAGAGGATAAACCA  | 2365 |
| GATTCCAAAGAGGATAAACCC | 2366 |
| CAAAGTGAACACCAAGCAAC  | 2367 |
| CCATTCCCTTAACAATGAATG | 2368 |
| ATGGACAAGTTAGGAAACTT  | 2369 |
| TTAACAATGAATGTGGTACC  | 2370 |
| TCATACATTCTACAATGAGA  | 2371 |
| ATCTATAAAGAACAGCTTCT  | 2372 |
| GAAGTAAGTGGCCAAAACAA  | 2373 |
| GCCAAAACAAACACATTCT   | 2374 |
| GGACAAGTTAGGAACTTAG   | 2375 |
| TGGACAAGTTAGGAACTTA   | 2376 |
| AATTTAATCTCAACTTCTGT  | 2377 |
| CATTCCCTTAACAATGAATGT | 2378 |
| GATCACATGTACTTTTAATG  | 2379 |

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 2】

|                       |      |
|-----------------------|------|
| CAATCATTACAAATCAGCTT  | 2380 |
| CAGAGATGTCAAGAGAAACA  | 2381 |
| AATCATTACAAATCAGCTTC  | 2382 |
| GATGATTCCAAAGAGGATAA  | 2383 |
| CCAAAGAGGATAAACCAGAA  | 2384 |
| CTAGGATCTAGAATCATAAC  | 2385 |
| CATACATTCTACAATGAGAT  | 2386 |
| CCTGGTATATCTATAAAGAA  | 2387 |
| AGAGATGTCAAGAGAAACAG  | 2388 |
| ATTCCTTAACAATGAATGTG  | 2389 |
| TTTTATAGATGGAAGTATGG  | 2390 |
| TCCTGTATGATATTAAGAAT  | 2391 |
| CTTAACAATGAATGTGGTAC  | 2392 |
| TCAGCAAACCTGAAACAAACC | 2393 |
| AGCAAACCTGAAACAAACCTT | 2394 |
| TATCTATAAAGAACAGCTTC  | 2395 |
| ATACATTCTACAATGAGATG  | 2396 |
| AAGTAAGTGGCCAAAACAAA  | 2397 |
| CATTTTATAGATGGAAGTAT  | 2398 |
| CAAACACATTTCTGTGAAAT  | 2399 |
| GTATATCTATAAAGAACAGC  | 2400 |
| CTTCAGCAAACCTGAAACAAA | 2401 |
| ATTTTATAGATGGAAGTATG  | 2402 |
| TATATCTATAAAGAACAGCT  | 2403 |
| CTGGTATATCTATAAAGAAC  | 2404 |
| GGTATATCTATAAAGAACAG  | 2405 |
| TGGTATATCTATAAAGAACA  | 2406 |
| TTCAGCAAACCTGAAACAAAC | 2407 |
| CTGTATGATATTAAGAATTA  | 2408 |
| GATATTAAGAATTATATTTC  | 2409 |
| GCACAGCCTGCATGTCCTCA  | 2410 |
| GCCCAGGCCCTTGCTCAGAA  | 2411 |
| AGGTTGTCTCAGCCCAGGGA  | 2412 |

10

20

30

40

## 【0153】

同等物

本発明をその発明を実施するための発明の詳細な説明とともに説明してきたが、上述の説明は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の範囲を例示することを意図しており、それを制限しないことを理解されたい。他の態様、利点、および改変は、以下の特許請求の範囲の範疇内である。

## 【0154】

このファイリングに付随する配列表は、必要に応じて各配列を「RNA」または「DNA」として識別するが、実際には、これらの配列は化学修飾の任意の組み合わせで修飾で

50

きる。当業者は、修飾オリゴヌクレオチドを説明するための「RNA」または「DNA」などの指定が、場合によっては任意であることを容易に理解するであろう。例えば、2' - OH糖部分およびチミン塩基を含むヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドは、修飾された糖（DNAの天然の2' - Hの場合は2' - OH）を有するDNAとして、または修飾された塩基（RNAの天然ウラシル用のチミン（メチル化ウラシル））を有するRNAとして説明される場合がある。

【0155】

したがって、配列表にあるものを含むがこれらに限定されない、本明細書で提供される核酸配列は、修飾された核酸塩基を有するそのような核酸を含むがこれに限定されない、天然または修飾されたRNAおよび／またはDNAの任意の組み合わせを含有する核酸を包含することを意図する。さらなる例として、かつ限定されないが、核酸塩基配列「ATCGATCG」を有するオリゴマー化合物は、修飾されているかどうかにかかわらず、RNA塩基を含むそのような化合物、例えば、配列「AUCGAUCG」およびいくつかのDNA塩基を有するもの、ならびに、いくつかのRNA塩基、例えば、「AUCGATCG」および他の修飾または天然に存在する塩基を有するオリゴマー化合物、例えば、「AT<sup>me</sup>CGAUCG」を含むが、限定されない核酸塩基配列を有する任意のオリゴマー化合物を包含し、式中、<sup>me</sup>Cは5位にメチル基を含むシトシン塩基を示す。

10

20

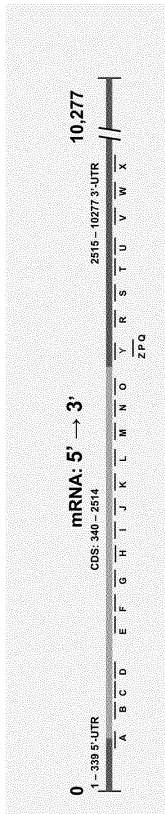
30

40

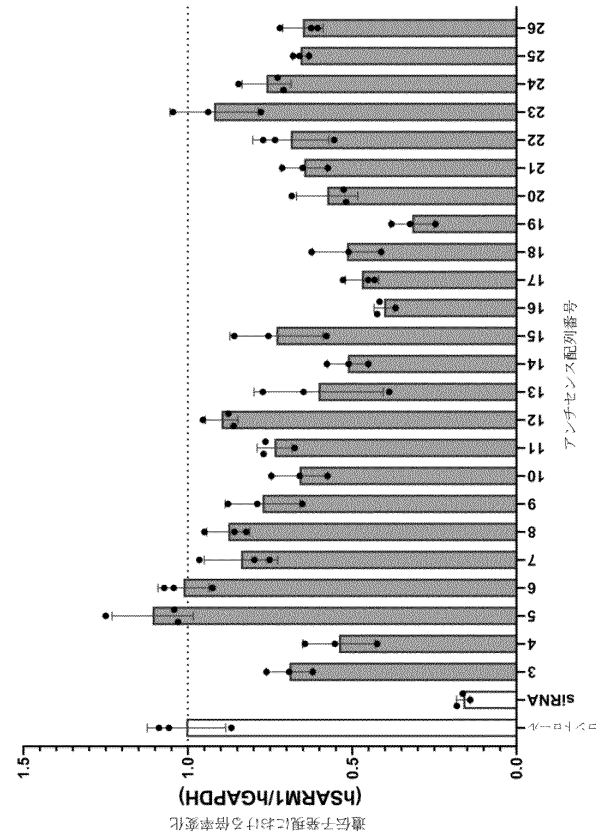
50

【図面】

【図 1】



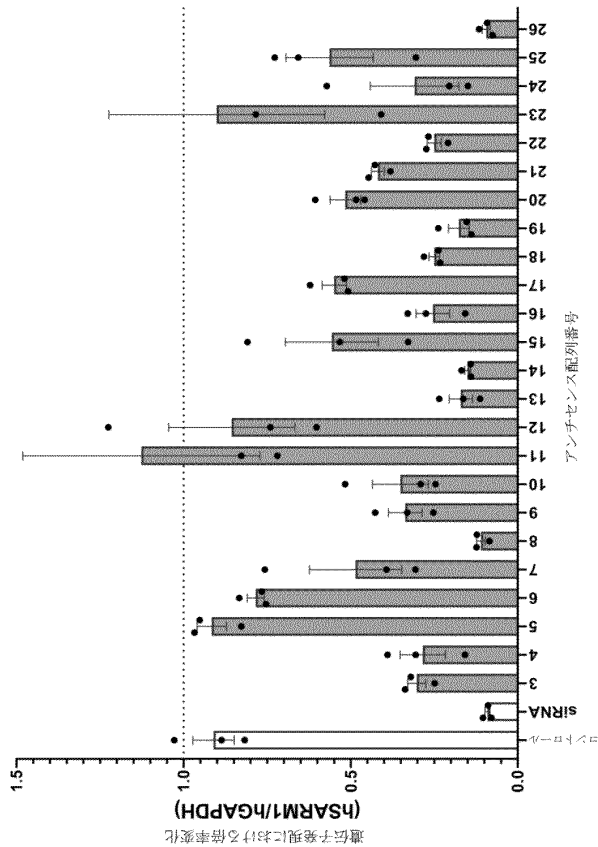
【図 2】



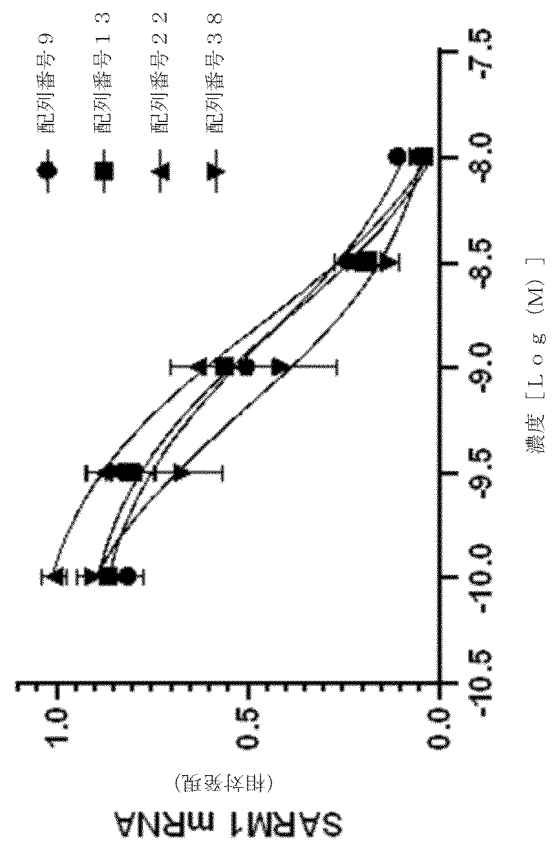
10

20

【図 3】



【図 4】

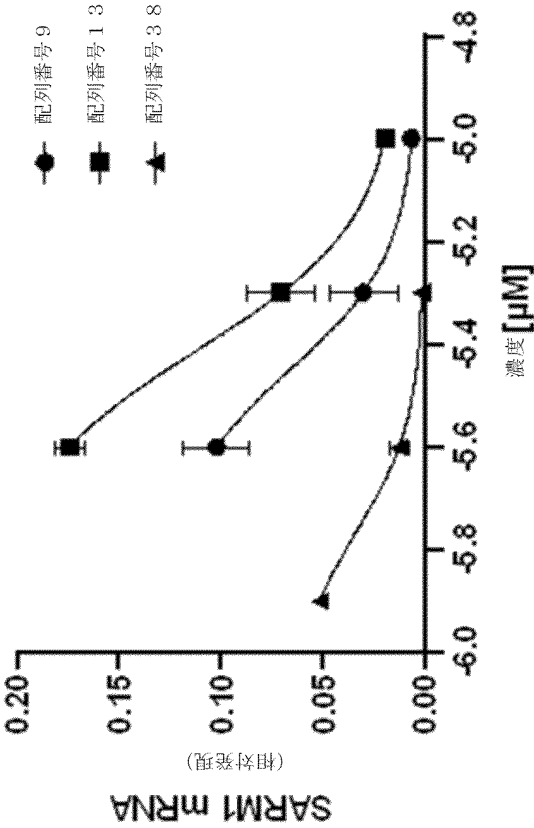


30

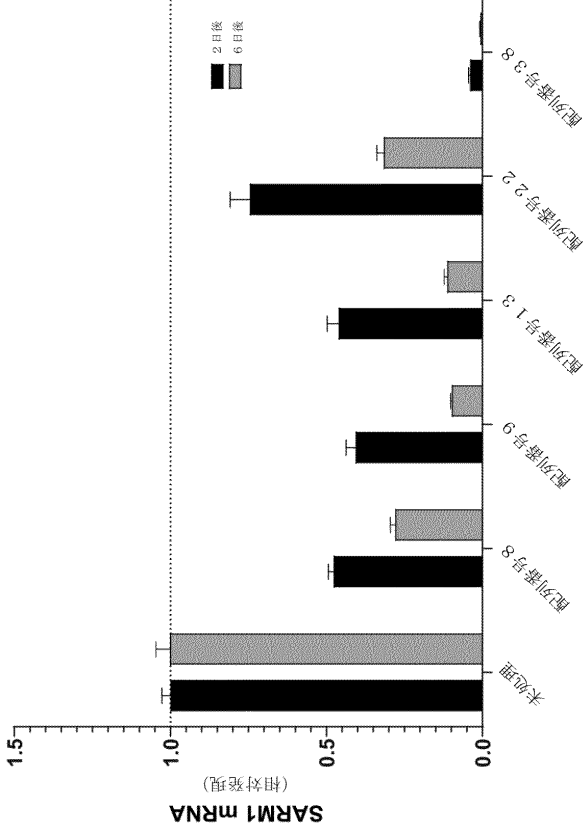
40

50

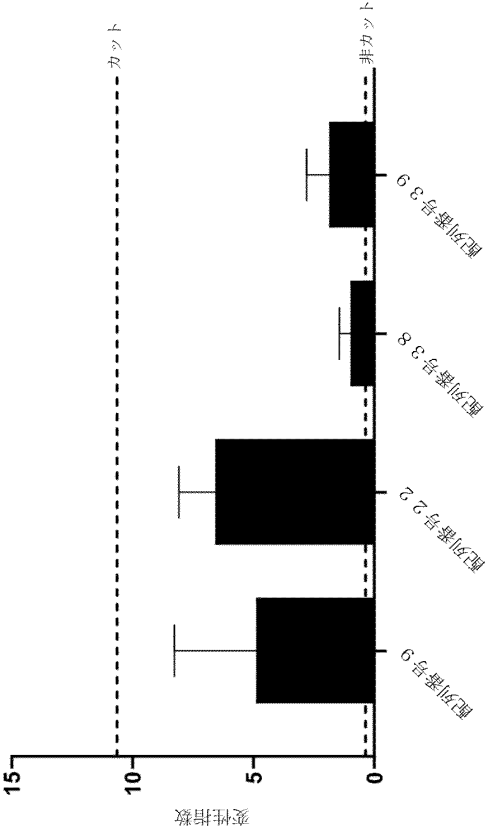
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

20

30

40

50

【配列表】  
0007528212000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

|         |       |           |         |       |
|---------|-------|-----------|---------|-------|
| A 6 1 P | 25/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/02 |
| A 6 1 P | 27/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 27/04 |
| A 6 1 P | 3/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 3/00  |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 |

弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 レベンタール, リザ

アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチューセッツ州レキシントン、サミット・ロード 3 1

(72)発明者 エングバー, トーマス

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジ・ストリート 1 4 6 0

(72)発明者 クラウス, ラウル エドゥアルド

アメリカ合衆国 0 2 4 6 7 マサチューセッツ州チェスナット・ヒル、ゲイト・ハウス・ロード 1 6

(72)発明者 デブラジ, ラジェシュ

アメリカ合衆国 6 3 0 0 5 ミズーリ州チェスターフィールド、パロミノ・ヒル・コート 3 0 1

(72)発明者 ヒューズ, ロバート オーウェン

アメリカ合衆国 0 6 4 7 0 コネチカット州ニュータウン、シャドウ・リッジ・サークル 8

(72)発明者 ボサナック, トッド

アメリカ合衆国 0 6 7 7 6 コネチカット州ニュー・ミルフォード、オールド・タウン・パーク・ロード 8 0

(72)発明者 アグラワル, スディール

アメリカ合衆国 0 1 5 4 5 マサチューセッツ州シュリューズベリー、ランプライター・ドライブ 6 1

(72)発明者 パッシーニ, マルコ エイ

アメリカ合衆国 0 1 5 3 2 マサチューセッツ州ノースボロー、ハワード・ストリート 5 1 5

審査官 野村 英雄

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 7 9 7 1 2 (U S , A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 6 4 2 3 0 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 5 7 9 8 9 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 0 7 9 5 7 2 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 2 3 6 8 7 9 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 2 3 6 8 9 0 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 2 3 6 8 8 4 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C 1 2 Q 1 / 0 0 - 3 / 0 0

C 1 2 N 1 / 0 0 - 7 / 0 8

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

P u b M e d