

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年8月21日(2008.8.21)

【公表番号】特表2008-506789(P2008-506789A)

【公表日】平成20年3月6日(2008.3.6)

【年通号数】公開・登録公報2008-009

【出願番号】特願2007-533000(P2007-533000)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 39/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/00 Z N A Z

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 39/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 37/04

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月30日(2008.6.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) オリゴヌクレオチド成分、(b) 免疫刺激複合体成分及び(c) 抗原成分を含む医薬であって、前記医薬が、脊椎動物対象に投与されたときインターフェロン-ガンマ応答を誘発する、前記医薬。

【請求項2】

前記医薬によって誘発されるインターフェロン-ガンマ応答が、(a) 前記オリゴヌクレオチド成分及び(b) 前記抗原成分を含むが免疫刺激複合体を含まない第二の医薬によって誘発されるインターフェロン-ガンマ応答よりも強い、請求項1の医薬。

【請求項3】

前記オリゴヌクレオチドが1つ又は2つ以上のCpGモチーフを含む、請求項1の医薬。

【請求項4】

前記オリゴヌクレオチドが、AクラスCpGオリゴヌクレオチド、BクラスCpGオリゴヌクレオチド、又はCクラスCpGオリゴヌクレオチドである、請求項3の医薬。

【請求項5】

前記オリゴヌクレオチドが、1つ又は2つ以上の非CpGモチーフを含む、請求項1の医薬。

【請求項 6】

前記オリゴヌクレオチドが、T-富裕オリゴヌクレオチド、ポリ-Tオリゴヌクレオチド又はポリ-Gオリゴヌクレオチドである、請求項5の医薬。

【請求項 7】

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つのホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を含む、請求項5の医薬。

【請求項 8】

前記オリゴヌクレオチドが不活性なオリゴヌクレオチドである、請求項1の医薬。

【請求項 9】

前記オリゴヌクレオチドがパリンドロームを含む、請求項1の医薬。

【請求項 10】

前記オリゴヌクレオチドが前記免疫刺激複合体に取り込まれる、請求項1の医薬。

【請求項 11】

前記免疫刺激複合体がサポニン及びステロールを含む、請求項1の医薬。

【請求項 12】

前記抗原が、癌抗原、微生物抗原及びアレルゲンからなる群より選択される、請求項1の医薬。

【請求項 13】

前記オリゴヌクレオチドが不活性なオリゴヌクレオチドであり、前記免疫刺激複合体がサポニン及びステロールを含み、さらに前記抗原が癌抗原である、請求項1の医薬。

【請求項 14】

脊椎動物対象でインターフェロン-ガンマ応答を誘発するための、(i) オリゴヌクレオチド成分、(ii) 免疫刺激複合体成分及び (iii) 抗原成分を含む医薬を製造するための、成分 (i)、(ii) 及び (iii) の使用。

【請求項 15】

前記医薬によって誘発されるインターフェロン-ガンマ応答が、(a) 前記オリゴヌクレオチド成分及び (b) 前記抗原成分を含むが免疫刺激複合体を含まない第二の医薬によって誘発されるインターフェロン-ガンマ応答よりも強い、請求項14の使用。

【請求項 16】

さらにインターフェロン-ガンマ応答を測定する工程を含む、請求項14の使用。

【請求項 17】

成分 (i)、(ii) 及び (iii) が一緒に投与される、請求項14の使用。

【請求項 18】

成分 (i) 及び (iii) が別々に投与される、請求項14の使用。

【請求項 19】

前記オリゴヌクレオチドが1つ又は2つ以上のCpGモチーフを含む、請求項14の使用。

【請求項 20】

前記オリゴヌクレオチドが、AクラスCpGオリゴヌクレオチド、BクラスCpGオリゴヌクレオチド、又はCクラスCpGオリゴヌクレオチドである、請求項19の使用。

【請求項 21】

前記オリゴヌクレオチドが、1つ又は2つ以上の非CpGモチーフを含む、請求項14の使用。

【請求項 22】

前記オリゴヌクレオチドが、T-富裕オリゴヌクレオチド、ポリ-Tオリゴヌクレオチド又はポリ-Gオリゴヌクレオチドである、請求項21の使用。

【請求項 23】

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つのホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を含む、請求項21の使用。

【請求項 24】

前記オリゴヌクレオチドが不活性なオリゴヌクレオチドである、請求項14の使用。

【請求項 25】

前記オリゴヌクレオチドがパリンδροームを含む、請求項14の使用。

【請求項 26】

前記オリゴヌクレオチドが前記免疫刺激複合体に取り込まれる、請求項14の使用。

【請求項 27】

前記免疫刺激複合体がサポニン及びステロールを含む、請求項14の使用。

【請求項 28】

前記抗原が、癌抗原、微生物抗原及びアレルゲンからなる群より選択される、請求項14の使用。

【請求項 29】

前記オリゴヌクレオチドが不活性なオリゴヌクレオチドであり、前記免疫刺激複合体がサポニン及びステロールを含み、さらに前記抗原が癌抗原である、請求項14の使用。

【請求項 30】

前記医薬が筋肉内又は皮下に投与される、請求項14の使用。

【請求項 31】

前記医薬が粘膜に投与される、請求項14の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

【図1】インターフェロン-ガンマ（IFN-g）レベルに対する種々のアジュバントの効果を示す棒グラフである（皮下免疫）。

【図2】インターフェロン-ガンマ（IFN-g）レベルに対する種々のアジュバントの効果を示す棒グラフである（筋肉内免疫）。

【図3】インターフェロン-ガンマ（IFN-g）レベルに対する種々のオリゴヌクレオチドの効果を示す棒グラフである（皮下免疫）。

【図4】インターフェロン-ガンマ（IFN-g）レベルに対する種々のアジュバントの効果を示す棒グラフである（皮下免疫）。

【図5】抗HBsの総IgG力価に対する種々のアジュバントの効果を示すグラフである（皮下免疫）。

【図6】抗HBsAg特異的CTL応答に対する種々のアジュバントの効果を示すグラフである（皮下免疫）。

【図7】インターフェロン-ガンマ（IFN-g）レベルに対する、ミョウバンの存在下及び非存在下における種々のアジュバントの効果を示す棒グラフである。

【図8】インターフェロン-ガンマ（IFN-g）レベルに対する、ミョウバンの存在下及び非存在下における種々のアジュバントの効果を示す棒グラフである。

【図9】免疫刺激複合体とともに処方したオリゴヌクレオチドを用いたB16-OVAメラノーマに対するワクチン療法の結果を示す図表である。

【図10】B16-OVAメラノーマの免疫療法の結果を示す図表である。

【図11】ワクチン接種動物におけるOVA特異的CTLの誘発を示すグラフである。

【図12】ワクチン接種動物の脾細胞によるOVA特異的IFN-ガンマの分泌を示すグラフである。

【図13】OVA付加ペンタマーにより、脾細胞中のOVA特異的CD8+ T細胞を示すグラフである。

【図14】子宮頸部細胞癌を誘発し、E6/E7ペプチド抗原でワクチン接種した動物の生存データを示すグラフである。

【図15】子宮頸部細胞癌を誘発し、E6/E7ペプチド抗原でワクチン接種した動物の腫瘍体積データを示すグラフである。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> DAVIS, HEATHER L.
MCCLUSKIE, MICHAEL J.
DRANE, DEBORAH P.

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR INDUCING ANTIGEN-SPECIFIC
IMMUNE RESPONSES

<130> 029860-0129

<140> 11/183,187

<141> 2005-07-18

<150> 60/589,259

<151> 2004-07-18

<160> 39

<170> PatentIn Ver. 3.3

<210> 1

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1

tcgtcgtttt gtcgttttgt cggt

24

<210> 2

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2

tgctgctttt gtgcttttgt gctt

24

<210> 3

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 3

gacgtc

6

<210> 4

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 4

agcgct

6

<210> 5

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 5

aacgtt

6

<210> 6

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(27)

<223> This region may encompass 0-25 variable nucleotides

<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(30)
<223> This region may encompass gt, gg, ga, or aa

<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(34)
<223> This region may encompass tt, ct, or tc

<400> 6
tcnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnntnn cgnn 34

<210> 7
<211> 7
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 7
tttttcg 7

<210> 8
<211> 3
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 8
tcg 3

<210> 9
<211> 4
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 9
ttcg

4

<210> 10
<211> 5
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 10
tttcg

5

<210> 11
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 11
ttttcg

6

<210> 12
<211> 4
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 12
tcgt

4

<210> 13
<211> 5
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 13

ttcgt

5

<210> 14

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 14

tttcgt

6

<210> 15

<211> 7

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 15

tcgtcgt

7

<210> 16

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 16

ccgcgcgg

8

<210> 17

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 17

cgacgttcgt cg

12

<210> 18

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 18

cggcgccgtg ccg

13

<210> 19

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 19

ccccccgggg gg

12

<210> 20

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 20

ggggggcccc cc

12

<210> 21

<211> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 21

cccccggggg

10

<210> 22

<211> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 22

gggggcccc

10

<210> 23

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(8)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(10)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(12)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(13)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(14)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> phosphorothioate bond

<400> 23
tcgtcgacgt tcggcgcgcg ccg

<210> 24
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(8)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(10)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(12)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(13)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(14)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(15)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (15)..(16)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(17)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(18)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(21)

<223> phosphorothioate bond

<400> 24

tcggacgttc ggcgcgcgcc g

21

<210> 25

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<400> 25
tcggacgttc ggcgcgccg

19

<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<400> 26
tcgcgtcggtt cggcgcgccg

20

<210> 27
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature

<222> (4)..(5)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<400> 27
tcgacgttcg gcgcgcgccg

20

<210> 28
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(8)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(10)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(12)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<400> 28
tcgacgttcg gcgcgccg

18

<210> 29
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<400> 29
tcgcgtcgtt cggcgccg

18

<210> 30
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> phosphorothioate bond

<400> 30
tcgcgacgtt cggcgcgcg cg

<210> 31

<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> phosphorothioate bond

<400> 31
tcgcgtcgtt cggcgcgcgc cg

22

<210> 32
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> guanine or modified guanine base

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> guanine or modified guanine base

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(8)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(10)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(12)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(13)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> guanine or modified guanine base

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(14)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(15)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (15)..(16)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(17)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(18)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(21)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> guanine or modified guanine base

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(22)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(23)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (23)..(24)

<223> phosphorothioate bond

<400> 32

tngtngtttt gtngttttgt ngtt

24

<210> 33

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> phosphodiester bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> phosphodiester bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> phosphorothioate bond

<400> 33
tgctgctttt gtgcttttgt gctt

24

<210> 34
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(8)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(10)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature

<222> (20)..(21)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> phosphorothioate bond

<400> 34
gtgctccttt gttgttctgt gttt

24

<210> 35
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> phosphorothioate bond

<400> 35
aagcacaaaa gcacaaaagc agca

<210> 36
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> phosphorothioate bond

<400> 36
tgctggcctc ctggcctggt gc

22

<210> 37
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(8)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(10)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(12)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(13)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(14)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(15)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (15)..(16)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(17)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(18)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> phosphorothioate bond

<400> 37

tgtgcttttt tttttttttt

20

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> phosphorothioate bond

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<400> 38
tccaggactt ctctcaggtt

20

<210> 39
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature

<222> (2)..(3)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(5)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(6)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature

<222> (12)..(13)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> phosphorothioate bond

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> phosphorothioate bond

<400> 39
gccaggacac ctcacaggat