

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-523265
(P2024-523265A)

(43)公表日 令和6年6月28日(2024.6.28)

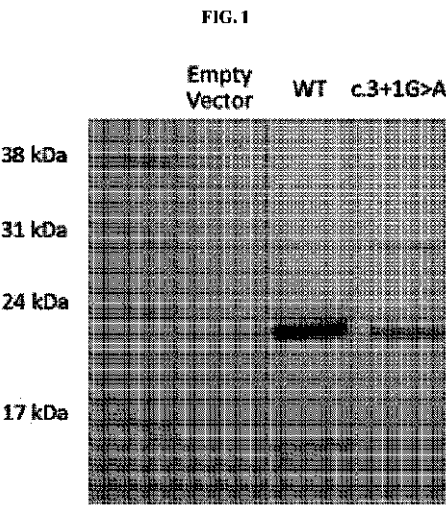
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/7125(2006.01)	A 6 1 K	31/7125	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/7115(2006.01)	A 6 1 K	31/7115		
A 6 1 K	31/7105(2006.01)	A 6 1 K	31/7105		
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全185頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-576324(P2023-576324)	(71)出願人	521511298		
(86)(22)出願日	令和4年6月14日(2022.6.14)		エンピリコ インク.		
(85)翻訳文提出日	令和6年2月13日(2024.2.13)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォル		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/033356		ニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレ		
(87)国際公開番号	WO2022/266045		ッジ・ドライブ 4 6 6 0 スイート 1		
(87)国際公開日	令和4年12月22日(2022.12.22)		0 0		
(31)優先権主張番号	63/211,379	(74)代理人	110003797		
(32)優先日	令和3年6月16日(2021.6.16)		弁理士法人清原国際特許事務所		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ゴッテスマン, オムリ		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォル		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		ニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレ		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		ッジ・ドライブ 4 6 6 0 スイート 1		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(72)発明者	ブルース, シャノン		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォル		
	最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 M T R E S 1 関連の疾患および障害の処置

(57)【要約】

【解決手段】M T R E S 1を標的とするオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書に開示されている。このオリゴヌクレオチドは、低分子干渉RNA (s i RNA) またはアンチセンスオリゴヌクレオチド (A S O) を含み得る。さらに、対象のM T R E S 1を標的とするオリゴヌクレオチドを提供する工程を含む、M T R E S 1遺伝子突然変異に関連する疾病を処置する方法も本明細書で提供される。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると中枢神経系（CNS）MTRES1を減少させるオリゴヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 2】

前記CNS MTRES1は、投与の前と比較して、約10%以上減少する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると認知機能を向上させるか、認知機能の低下を遅らせるオリゴヌクレオチドを含む、組成物。

10

【請求項 4】

前記認知機能は、投与前と比較して、約10%以上向上する、請求項3に記載の組成物。

【請求項 5】

前記認知機能の低下は、投与前と比較して、約10%以上遅くなる、請求項3に記載の組成物。

【請求項 6】

MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると神経変性のマーカーを減少させるオリゴヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 7】

前記神経変性のマーカーは、神経変性の中枢神経系（CNS）または脳脊髄液（CSF）マーカーを含む、請求項6に記載の組成物。

20

【請求項 8】

前記神経変性のマーカーは、中枢神経系（CNS）アミロイド斑、CNSタウ蓄積、脳脊髄液（CSF）ベータアミロイド42、CSFタウ、CSFホスホータウ、CSFもしくは血漿ニューロフィラメント軽鎖（NfL）、レビー小体、またはCSFα-シヌクレインの測定値を含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項 9】

前記神経変性のマーカーは、投与前と比較して、約10%以上減少する、請求項6～8のいずれか1つに記載の組成物。

30

【請求項 10】

前記オリゴヌクレオチドは修飾ヌクレオシド間結合を含む、請求項1、3、または6のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 11】

前記修飾ヌクレオシド間結合は、アルキルホスホネート、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホロアミデート、カルバメート、カーボネート、リン酸トリエステル、アセトアミデート、もしくはカルボキシメチルエステル、またはそれらの組み合わせを含む、請求項10に記載の組成物。

【請求項 12】

前記修飾ヌクレオシド間結合は、1個以上のホスホロチオエート結合を含む、請求項10に記載の組成物。

40

【請求項 13】

前記オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の修飾ヌクレオシド間結合を含む、請求項1、3、または6のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 14】

前記オリゴヌクレオチドは修飾ヌクレオシドを含む、請求項1、3、または6のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 15】

50

前記修飾ヌクレオシドは、ロックド核酸（LNA）、ヘキシトール核酸（HLA）、シクロヘキセン核酸（CeNA）、2'-メトキシエチル、2'-O-アルキル、2'-O-アリル、2'-O-アリル、2'-フルオロ、もしくは2'-デオキシ、またはこれらの組み合わせを含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記修飾ヌクレオシドはLNAを含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項17】

前記修飾ヌクレオシドは、2'，4'拘束エチル核酸を含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項18】

前記修飾ヌクレオシドは、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-デオキシフルオロヌクレオシド、2'-O-N-メチルアセトアミド（2'-O-NMA）ヌクレオシド、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル（2'-O-DMAEOE）ヌクレオシド、2'-O-アミノプロピル（2'-O-AP）ヌクレオシド、もしくは2'-ara-F、またはこれらの組み合わせを含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項19】

前記修飾ヌクレオシドは、1つ以上の2'フルオロ修飾ヌクレオシドを含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項20】

前記修飾ヌクレオシドは、2'-O-アルキル修飾ヌクレオシドを含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項21】

前記オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21個の修飾ヌクレオシドを含む、請求項1、3、または6のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項22】

前記オリゴヌクレオチドは、前記オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端で結合した親油性部分を含む、請求項1、3、または6のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項23】

前記親油性部分は、コレステロール、レチノイン酸、コール酸、アダマンタン酢酸、1-ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、1，3-ビス-O（ヘキサデシル）グリセロール、ゲラニルオキシヘキサノール（geranyloxyhexanol）、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、1，3-プロパンジオール、ヘプタデシル、パルミチン酸、ミリスチン酸、O3-（オレオイル）リトコール酸、O3-（オレオイル）コレン酸（cholelenic acid）、イブプロフェン、ナプロキセン、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジンを含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記親油性部分はC4-C30炭化水素鎖を含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項25】

前記親油性部分は脂質を含む、請求項22に記載の組成物。

【請求項26】

前記脂質はミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、リトコロイル（lithocholoyl）、ドコサノイル、ドコサヘキサエノイル、ミリスチル、パルミチルスチアール、もしくは α -トコフェロール、またはこれらの組み合わせを含む、請求項25に記載の組成物。

【請求項27】

前記オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む低分子干渉RNA（siRNA）を含む、請求項1、3、または6のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項28】

前記センス鎖は12～30ヌクレオシド長である、請求項27に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

前記アンチセンス鎖は 12～30ヌクレオシド長である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 30】

M T R E S 1 の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む s i R N A を含み、各鎖は独立して約 12～30ヌクレオシド長であり、前記センス鎖および前記アンチセンス鎖の少なくとも 1 つは、配列番号 2443 の約 12～30 個の隣接するヌクレオシドを含むヌクレオシド配列を含む、組成物。

【請求項 31】

前記センス鎖に関して、以下、

10

すべてのプリン、2'フルオロ修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロおよび 2'メチル修飾ピリミジンの混合物を含み、

すべてのプリン、2'メチル修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロおよび 2'メチル修飾ピリミジンの混合物を含み、

すべてのプリン、2'フルオロ修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'メチル修飾ピリミジンを含み、

すべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'フルオロおよび 2'メチル修飾プリンの混合物を含み、

すべてのピリミジンは、2'メチル修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'フルオロおよび 2'メチル修飾プリンの混合物を含み、または、

20

すべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'メチル修飾プリンを含む、

のいずれか 1 つが当てはまる、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記アンチセンス鎖に関して、以下、

すべてのプリン、2'フルオロ修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロおよび 2'メチル修飾ピリミジンの混合物を含み、

すべてのプリン、2'メチル修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロおよび 2'メチル修飾ピリミジンの混合物を含み、

すべてのプリン、2'メチル修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、

30

すべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'フルオロおよび 2'メチル修飾プリンの混合物を含み、

すべてのピリミジンは、2'メチル修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'フルオロおよび 2'メチル修飾プリンの混合物を含み、または、

すべてのピリミジンは、2'メチル修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'フルオロ修飾プリンを含む、

のいずれか 1 つが当てはまる、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記オリゴヌクレオチドは前記アンチセンス鎖の 5'末端にリン酸を含む、請求項 27 に記載の組成物。

40

【請求項 34】

前記オリゴヌクレオチドは前記アンチセンス鎖の 5'末端にリン酸模倣体を含む、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記リン酸模倣体は 5'-ビニルホスフェート (V P) を含む、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記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 (A S O) を含む、請求項 1、3、または 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

50

【請求項 37】

前記 A S O は 12 ～ 30 ヌクレオシド長である、請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

M T R E S 1 の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドは、約 12 ～ 30 ヌクレオシド長の A S O と、配列番号 2443 の約 12 ～ 30 個の隣接するヌクレオシドに相補的なヌクレオシド配列とを含む、組成物。

【請求項 39】

薬学的に許容可能な担体をさらに含む、請求項 1、3、6、または 38 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 40】

神経障害を有する対象を処置する方法であって、有効量の請求項 39 に記載の組成物を前記対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項 41】

前記神経障害は、認知症、アルツハイマー病、せん妄、認知機能の低下、血管性認知症、またはパーキンソン病を含む、請求項 40 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2021年6月16日に出願された米国仮特許出願第 63 / 211, 379 号の利益を主張し、その出願全体は引用によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

神経障害は特に高齢者集団で一般的な問題である。これらの障害を処置するために、治療薬の改善が必要となっている。

【発明の概要】

【0003】

M T R E S 1 を標的とするオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書に記載されている。M T R E S 1 を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると M T R E S 1 m R N A またはタンパク質レベルを減少させるオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書に記載されている。M T R E S 1 を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると中枢神経系 (C N S) M T R E S 1 を減少させるオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、C N S M T R E S 1 は、投与の前と比較して、約 10 % 以上減少する。いくつかの実施形態において、M T R E S 1 を標的とし、かつ有効量で対象に投与されると認知機能を向上させるか、認知機能の低下を遅らせるオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、認知機能は、投与前と比較して、約 10 % 以上向上する。いくつかの実施形態において、認知機能の低下は、投与前と比較して、約 10 % 以上遅くなる。本明細書には、いくつかの実施形態において、M T R E S 1 を標的とし、有効量で対象に投与されると、神経変性のマーカーを減少させるオリゴヌクレオチドを含む組成物が開示されている。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、神経変性の中枢神経系 (C N S) または脳脊髄液 (C S F) マーカーを含む。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、中枢神経系 (C N S) アミロイド斑、C N S タウ蓄積、脳脊髄液 (C S F) ベータアミロイド 42、C S F タウ、C S F ホスホータウ、C S F もしくは血漿ニューロフィラメント軽鎖 (N f L)、レビー小体、または C S F α -シヌクレインの測定値を含む。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、投与前と比較して、約 10 % 以上減少する。いくつかの実施形態において、M T R E S 1 を標的とし、かつ有効量で対象に投与されると認知機能を向上させるオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、認知機能は、投与前と比較して、約 10 % 以上向上する。いくつかの実施形態において、M T R E S 1 を標的とし、かつ有効量で対象に投与されると

10

20

30

40

50

中枢神経系（CNS）アミロイド斑、CNSタウ蓄積、脳脊髄液（CSF）ベータアミロイド42、CSFタウ、CSFホスホータウ、レビー小体、またはCSF α -シヌクレインを減少させるオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、CNSアミロイド斑、CNSタウ蓄積、CSFベータアミロイド42、CSFタウ、CSFホスホータウ、レビー小体、またはCSF α -シヌクレインは、投与の前に約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシド間結合は、アルキルホスホネート、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホロアミデート、カルバメート、カーボネート、リン酸トリエステル、アセトアミデート、もしくはカルボキシメチルエステル、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、修飾ヌクレオシド間結合は、1個以上のホスホロチオエート結合を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、ロックド核酸（LNA）、ヘキシトール核酸（HLA）、シクロヘキセン核酸（CeNA）、2'-メトキシエチル、2'-O-アルキル、2'-O-アリル、2'-O-アリル、2'-フルオロ、もしくは2'-デオキシ、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、LNAを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'，4'拘束エチル核酸を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-デオキシフルオロヌクレオシド、2'-O-N-メチルアセトアミド（2'-O-NMA）ヌクレオシド、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル（2'-O-DMAEOE）ヌクレオシド、2'-O-アミノプロピル（2'-O-AP）ヌクレオシド、もしくは2'-ara-F、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、1つ以上の2'フルオロ修飾ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-O-アルキル修飾ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21個の修飾ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端で結合した親油性部分を含む。いくつかの実施形態において、親油性部分は、コレステロール、レチノイン酸、コール酸、アダマンタン酢酸、1-ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、1，3-ビス-O（ヘキサデシル）グリセロール、ゲラニルオキシヘキサノール（ゲラニルオキシヘキサノール、geranyloxyhexanol）、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、1，3-プロパンジオール、ヘプタデシル、パルミチン酸、ミリスチン酸、O3-（オレオイル）リトコール酸、O3-（オレオイル）コレン酸（cholelenic acid）、イブプロフェン、ナプロキセン、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジンを含む。いくつかの実施形態において、親油性部分はC4-C30炭化水素鎖を含む。いくつかの実施形態において、親油性部分は脂質を含む。いくつかの実施形態において、脂質はミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、リトコロイル（lithocholoyl）、ドコサノイル、ドコサヘキサエノイル、ミリスチル、パルミチルステアリル、もしくは α -トコフェロール、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む低分子干渉RNA（siRNA）を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は12~30ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖は12~30ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態において、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書で開示され、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、各鎖は独立して約12~30ヌクレオシド長であり、センス鎖およびアンチセンス鎖の少なくとも1つは、配列番号2443の約12~30個の隣接するヌクレ

オシドを含むヌクレオシド配列を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖に関して、以下：すべてのプリン、2'フルオロ修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロおよび2'メチル修飾ピリミジンの混合物を含み、すべてのプリン、2'メチル修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロおよび2'メチル修飾ピリミジンの混合物を含み、すべてのプリン、2'フルオロ修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'メチル修飾ピリミジンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'フルオロおよび2'メチル修飾プリンの混合物を含み、または、すべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'メチル修飾プリンを含む、のいずれか1つが当てはまる。いくつかの実施形態において、センス鎖は、修飾パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sのいずれか1つを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖に関して、以下：すべてのプリン、2'フルオロ修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロおよび2'メチル修飾ピリミジンの混合物を含み、すべてのプリン、2'メチル修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロおよび2'メチル修飾ピリミジンの混合物を含み、すべてのプリン、2'メチル修飾プリンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、すべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'フルオロおよび2'メチル修飾プリンの混合物を含み、または、すべてのピリミジンは、2'メチル修飾ピリミジンを含み、すべてのプリン、2'フルオロ修飾プリンを含む、のいずれか1つが当てはまる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖は修飾パターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASのいずれか1つを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはアンチセンス鎖の5'末端にリン酸を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはアンチセンス鎖の5'末端にリン酸模倣体を含む。いくつかの実施形態において、リン酸模倣体は5'-ビニルホスフェート(VP)を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、配列番号1~1140のいずれか1つの核酸配列を含み、アンチセンス鎖は、配列番号1141~2280のいずれか1つの核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、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(ASO)を含む。いくつかの実施形態において、ASOは12~30ヌクレオシド長である。本明細書には、いくつかの実施形態において、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含む組成物が開示され、オリゴヌクレオチドは、約12~30ヌクレオシド長のASOと、配列番号2443の約12~30個の隣接するヌクレオシドに相補的なヌクレオシド配列とを含む。いくつかの実施形態は、薬学的に許容可能な担体を含む。本明細書には、いくつかの実施形態において、神経障害を有する対象を処置する方法が開示され、上記方法は、有効量の組成物を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、神経障害は、認知症、アルツハイマー病、せん妄、認知機能の低下、血管性認知症、またはパーキンソン病を含む。

【図面の簡単な説明】

【0004】

【図1】MTRES1タンパク質のウエスタンブロットの画像である。

【図2】MTRES1のウエスタンブロットデータを定量化するプロットである。

【図3】MTRES1 mRNAプロットデータである。

【発明を実施するための形態】

【0005】

大規模なヒトの遺伝子データは、医薬品の発見と開発の成功率を向上させることができる。ゲノムワイド関連解析(GWAS)は、集団試料における遺伝子変異と形質との関連

10

20

30

40

50

を検出することができる。GWASは、疾病の生物学的な理解を深め、適切な治療法を提供することができる。GWASは、ジェノタイピングデータおよび／またはシーケンシングデータを利用することができ、多くの場合、ゲノム上に比較的均一に分布している数百万の遺伝子変異を評価することを含んでいる。最も一般的なGWASのデザインは症例対照研究であり、症例と対照における変異体頻度を比較することを含んでいる。ある変異体が症例と対照で有意に異なる頻度を有する場合、その変異体は疾患に関連していると言われる。GWASで使用される可能性のある関連統計は、統計的有意性の指標としてのp値、効果量の指標としてのオッズ比（OR）、または効果量の指標としてのベータ係数（ β ）である。研究者はしばしば加法遺伝モデルを仮定して、対立遺伝子オッズ比を計算し、これは、ある対立遺伝子のコピーが1つ増えるごとに（その対立遺伝子のコピーを持たない場合と比較して）、与えられる疾患のリスクが増加する（または減少する）ことを示すものである。GWASのデザインおよび解釈における追加的な概念は連鎖不平衡の概念であり、これは対立遺伝子のランダムではない関連性（non-random association）である。連鎖不平衡が存在すると、どの変異体が「原因である」のかが不明瞭になりかねない。

10

【0006】

変異体の機能的アノテーションおよび／またはウェットラボ実験は、GWASを介して同定された原因遺伝子変異体を同定することができ、多くの場合、疾患原因遺伝子の同定につなげることができる。とりわけ、原因遺伝子変異体の機能的効果（例えば、タンパク質機能の喪失、タンパク質機能の獲得、遺伝子発現の増加、または遺伝子発現の減少）を理解することにより、その変異体を標的遺伝子の治療的調節の代理として使用し、その標的を調節する治療薬の潜在的な治療効果および安全性についての洞察を得ることができるようになる。

20

【0007】

このような遺伝子と疾患との関連性の特定は、疾患生物学に対する洞察を与え、製薬産業にとって新規の治療標的を特定するために使用することができる。ヒト遺伝学から得られた治療上の洞察を翻訳するためには、患者における疾患生物学が外来的に「プログラム」され、ヒト遺伝学からの観察を再現する必要がある。ヒト遺伝学によって同定された治療標的を新薬に応用する際に加えることができる治療モダリティにはいくつかの選択肢がある。これらは、低分子化合物およびモノクローナル抗体などの十分に確立された治療モダリティ、オリゴヌクレオチドなどの成熟したモダリティ、ならびに遺伝子治療や遺伝子編集などの新しいモダリティを含んでもよい。治療モダリティの選択は、標的の位置（例えば、細胞内、細胞外、または分泌物）、関連組織（例えば、脳）、および関連適応症を含むいくつかの要因に依存し得る。

30

【0008】

MTRES1遺伝子は、6番染色体上に位置し、6番染色体オープンリーディングフレーム203（C6orf203）としても知られるミトコンドリア転写レスキュー因子1（MTRES1）をコードする。MTRES1遺伝子は、C6orf203遺伝子とも呼ばれることがある。MTRES1は、240個のアミノ酸を含み得、約28kDaの質量を有し得る。MTRES1は、神経細胞において発現され得る。MTRES1は、細胞質または細胞内であり得る。MTRES1は、細胞内のミトコンドリアに局在化し得る。MTRES1は、ミトコンドリア転写調節に関与し得る。MTRES1アミノ酸配列の例、およびMTRES1のさらなる記載は、アクセッション番号Q9POP8としてuniprot.orgに含まれる（最後の修正は2000年10月1日）。

40

【0009】

ここには、機能喪失MTRES1変異体が神経疾患を予防し得ることが示されている。例えば、機能喪失MTRES1変異体は、アルツハイマー病、アルツハイマー病の家族歴、認知症、血管性認知症、抗コリンエステラーゼ薬の使用、およびせん妄に対する保護的な関連性に関連していた。したがって、MTRES1の阻害は、認知症、アルツハイマー病、せん妄、認知機能の低下、血管性認知症、またはパーキンソン病などの神経障害の処

50

置のための治療薬として役立ち得る。

【0010】

MTRES1を標的とするオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書に開示されている。MTRES1の阻害または標的化が開示される場合、いくつかの実施形態は、MTRES1タンパク質またはMTRES1 RNAを阻害または標的化することを含み得ることが企図される。例えば、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドを使用してMTRES1遺伝子によってコードされるRNA（例えば、mRNA）を阻害または標的化することによって、MTRES1 RNAの翻訳によるMTRES1 タンパク質の産生がより少ないという結果として、MTRES1タンパク質を阻害または標的化することができるか、あるいは、MTRES1タンパク質は、MTRES1 RNAと結合または相互作用し、MTRES1 RNAからのMTRES1タンパク質の産生を低減するオリゴヌクレオチドによって標的化または阻害され得る。したがって、MTRES1の標的化は、MTRES1 RNAの結合、およびMTRES1 RNAまたはタンパク質レベルの低下を指すことがある。オリゴヌクレオチドは、低分子干渉RNA（siRNA）またはアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を含み得る。MTRES1を標的とするオリゴヌクレオチドを、処置を必要とする対象に提供することによって神経障害を処置する方法も本明細書で提供される。

10

【0011】

I. 組成物

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とするオリゴヌクレオチドを含んでいる。いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とするオリゴヌクレオチドからなる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、対象のMTRES1 mRNA発現を減少させる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、対象のMTRES1 タンパク質発現を減少させる。オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される低分子干渉RNA（siRNA）を含み得る。オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を含み得る。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、処置を必要とする対象における障害を処置する方法において使用される。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される障害を処置する方法において使用するためのオリゴヌクレオチドを含む組成物に関する。いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるような障害を処置する方法における、オリゴヌクレオチドを含む組成物の使用に関する。

20

30

【0012】

いくつかの実施形態は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると細胞、流体、または組織中のMTRES1 mRNAまたはタンパク質レベルを減少させるオリゴヌクレオチドを含む組成物を含んでいる。いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると細胞または組織のMTRES1 mRNAレベルを減少させる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、細胞は中枢神経系（CNS）細胞などの神経細胞である。CNS細胞のいくつかの例は、ニューロン、グリア、ミクログリア、アストロサイト、またはオリゴデンドロサイトを含む。いくつかの実施形態において、組織はCNSまたは脳組織である。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES

40

50

1 mRNAレベルは、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

【0013】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると細胞、流体、または組織中のMTRES1タンパク質レベルを減少させる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、細胞は中枢神経系（CNS）細胞などの神経細胞である。CNS細胞のいくつかの例は、ニューロン、グリア、ミクログリア、アストロサイト、またはオリゴデンドロサイトを含む。いくつかの実施形態において、組織はCNSまたは脳組織である。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

【0014】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると神経障害の表現型を減少させるオリゴヌクレオチドを含む。神経障害疾患は、認知症、アルツハイマー病、せん妄、認知機能の低下、血管性認知症、またはパーキンソン病を含み得る。いくつかの実施形態において、神経障害の表現型は、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、神経障害の表現型は、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、神経障害の表現型は、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%、減少する。いくつかの実施形態において、神経障害の表現型は、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、神経障害の表現型は、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、神経障害の表現型は、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、神経障害の表現型は、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

【0015】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対

象に投与されると対象の神経障害に対して保護表現型を増強するオリゴヌクレオチドを含む。神経障害は、認知症、アルツハイマー病、せん妄、認知機能の低下、血管性認知症、またはパーキンソン病を含み得る。いくつかの実施形態において、保護表現型は、投与前と比較して、約 2.5 % 以上、約 5 % 以上、または約 7.5 % 以上増加する。いくつかの実施形態において、保護表現型は、投与前と比較して、約 10 % 以上増加する。いくつかの実施形態において、保護表現型は、投与前と比較して、約 20 % 以上、約 30 % 以上、約 40 % 以上、約 50 % 以上、約 60 % 以上、約 70 % 以上、約 80 % 以上、約 90 % 以上、または約 100 % 以上増加する。いくつかの実施形態において、保護表現型は、投与前と比較して、約 200 % 以上、約 300 % 以上、約 400 % 以上、約 500 % 以上、約 600 % 以上、約 700 % 以上、約 800 % 以上、約 900 % 以上、または約 1000 % 以上増加する。いくつかの実施形態において、保護表現型は、投与前と比較して、約 2.5 % 以下、約 5 % 以下、または約 7.5 % 以下増加する。いくつかの実施形態において、保護表現型は、投与前と比較して、約 10 % 以下増加する。いくつかの実施形態において、保護表現型は、投与前と比較して、約 20 % 以下、約 30 % 以下、約 40 % 以下、約 50 % 以下、約 60 % 以下、約 70 % 以下、約 80 % 以下、約 90 % 以下、または約 100 % 以下増加する。いくつかの実施形態において、保護表現型は、投与前と比較して、約 200 % 以下、約 300 % 以下、約 400 % 以下、約 500 % 以下、約 600 % 以下、約 700 % 以下、約 800 % 以下、約 900 % 以下、または約 1000 % 以下増加する。いくつかの実施形態において、保護表現型は、2.5 %、5 %、7.5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、100 %、150 %、200 %、250 %、300 %、400 %、500 %、600 %、700 %、800 %、900 %、もしくは 1000 %、または前述の 2 つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ増加する。

10

20

30

40

50

【0016】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1 を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると対象における神経変性のマーカーを減少させるオリゴヌクレオチドを含む。神経変性のいくつかのマーカーの例は、中枢神経系 (CNS) アミロイド斑、CNS タウ蓄積、脳脊髄液 (CSF) ベータアミロイド 42、CSF タウ、CSF ホスホータウ、CSF もしくは血漿ニューロフィラメント軽鎖 (NfL)、レビー小体、または CSF α -シヌクレインを含み得る。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、投与前と比較して、約 2.5 % 以上、約 5 % 以上、または約 7.5 % 以上減少する。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、投与前と比較して、約 10 % 以上減少する。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、投与前と比較して、約 20 % 以上、約 30 % 以上、約 40 % 以上、約 50 % 以上、約 60 % 以上、約 70 % 以上、約 80 % 以上、約 90 % 以上、または約 100 % 減少する。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、投与前と比較して、約 2.5 % 以下、約 5 % 以下、または約 7.5 % 以下減少する。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、投与前と比較して、約 10 % 以下減少する。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、投与前と比較して、約 20 % 以下、約 30 % 以下、約 40 % 以下、約 50 % 以下、約 60 % 以下、約 70 % 以下、約 80 % 以下、または約 90 % 以下減少する。いくつかの実施形態において、神経変性のマーカーは、2.5 %、5 %、7.5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、もしくは 100 %、または前述の 2 つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

【0017】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1 を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると対象における中枢神経系 (CNS) アミロイド斑を減少させる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、CNS アミロイド斑は、投与前と比較して、約 2.5 % 以上、約 5 % 以上、または約 7.5 % 以上減少する。いくつかの実施形

態において、CNSアミロイド斑は、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CNSアミロイド斑は、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%減少する。いくつかの実施形態において、CNSアミロイド斑は、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、CNSアミロイド斑は、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CNSアミロイド斑は、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、CNSアミロイド斑は、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

10

【0018】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると対象における中枢神経系(CNS)タウ蓄積を減少させる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、CNSタウ蓄積は、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積は、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積は、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積は、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積は、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積は、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積は、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

20

30

【0019】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると対象における脳脊髄液(CSF)ベータアミロイド42を減少させる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、CSFベータアミロイド42は、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42は、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42は、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42は、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42は、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42は、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42は、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

40

50

【0020】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると対象における脳脊髄液（CSF）タウを減少させる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、CSFタウは、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウは、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウは、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウは、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウは、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウは、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウは、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

10

【0021】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると対象における脳脊髄液（CSF）タウを減少させる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、CSFホスホータウは、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウは、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウは、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウは、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウは、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウは、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウは、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

20

30

【0022】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると対象における脳脊髄液（CSF） α -シヌクレインを減少させる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、CSF α -シヌクレインは、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSF α -シヌクレインは、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSF α -シヌクレインは、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%減少する。いくつかの実施形態において、CSF α -シヌクレインは、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSF α -シヌクレインは、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSF α -シヌクレインは、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSF α -シヌクレインは、2.5%、5%、7.5%、10

40

50

%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

【0023】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると対象のレビー小体を減少させる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、レビー小体は、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体は、投与前と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体は、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体は、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体は、投与前と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体は、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体は、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは100%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ減少する。

10

20

【0024】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1を標的とし、かつ、有効量で対象に投与されると認知機能を向上させる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、認知機能は、投与前と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上増加する。いくつかの実施形態において、認知機能は、投与前と比較して、約10%以上増加する。いくつかの実施形態において、認知機能は、投与前と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%以上増加する。いくつかの実施形態において、認知機能は、投与前と比較して、約200%以上、約300%以上、約400%以上、約500%以上、約600%以上、約700%以上、約800%以上、約900%以上、または約1000%以上増加する。いくつかの実施形態において、認知機能は、投与前と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下増加する。いくつかの実施形態において、認知機能は、投与前と比較して、約10%以下増加する。いくつかの実施形態において、認知機能は、投与前と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下増加する。いくつかの実施形態において、認知機能は、投与前と比較して、約200%以下、約300%以下、約400%以下、約500%以下、約600%以下、約700%以下、約800%以下、約900%以下、または約1000%以下増加する。いくつかの実施形態において、認知機能は、2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、もしくは1000%、または前述の2つの割合のいずれかによって定義される範囲だけ増加する。

30

40

【0025】

A. siRNA

いくつかの実施形態において、組成物はMTRES1を標的とするオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、低分子干渉RNA (siRNA)を含む。いくつかの実施形態において、組成物はMTRES1を標的とするオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む低分子干渉RNA (siRNA)

50

を含む。

【0026】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、センス鎖は12～30ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態において、組成物は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30ヌクレオシドの長さであり、または、前述の2つの数字のいずれかによって定義される範囲のセンス鎖を含む。センス鎖は14～30ヌクレオシド長であり得る。いくつかの実施形態において、組成物は12～30ヌクレオシド長のアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30ヌクレオシドの長さであり、または、前述の2つの数字のいずれかによって定義される範囲のセンス鎖を含む。アンチセンス鎖は14～30ヌクレオシド長であり得る。

10

【0027】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、各鎖は独立して約12～30ヌクレオシド長であり、センス鎖およびアンチセンス鎖の少なくとも1つは、配列番号2443などの完全長のヒトMTRES1 mRNA配列の約12～30個の隣接するヌクレオシドを含むヌクレオシド配列を含んでいる。いくつかの実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖の少なくとも1つは、配列番号2443の1つの少なくとも約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、またはそれ以上の隣接するヌクレオシドを含むヌクレオシド配列を含んでいる。

20

【0028】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、各鎖は独立して約12～30ヌクレオシド長であり、センス鎖およびアンチセンス鎖の少なくとも1つは、配列番号2462などの完全長のヒトMTRES1 mRNA配列の約12～30個の隣接するヌクレオシドを含むヌクレオシド配列を含んでいる。いくつかの実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖の少なくとも1つは、配列番号2462の1つの少なくとも約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、またはそれ以上の隣接するヌクレオシドを含むヌクレオシド配列を含んでいる。

30

【0029】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二本鎖RNA二重鎖(double-stranded RNA duplex)を形成する。いくつかの実施形態において、二本鎖RNA二重鎖の最初の塩基対は、AU塩基対である。

40

【0030】

いくつかの実施形態において、センス鎖はさらに3'オーバーハングを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個のヌクレオシド、または前述の数の中のいずれか2つによって定義された一連のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは、1、2、またはそれ以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは2つのヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はさらに、5'オーバーハングを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個のヌクレオシド、または前述の数の中のいずれか2つによって定義された一連のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態にお

50

いて、5'オーバーハングは、1、2、またはそれ以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは2つのヌクレオシドを含む。

【0031】

いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖はさらに3'オーバーハングを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個のヌクレオシド、または前述の数のうちのいずれか2つによって定義された一連のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは、1、2、またはそれ以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは2つのヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖はさらに、5'オーバーハングを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個のヌクレオシド、または前述の数のうちのいずれか2つによって定義された一連のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは、1、2、またはそれ以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは2つのヌクレオシドを含む。

【0032】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAにおいて19量体と結合する。いくつかの実施形態において、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAにおいて、12量体、13量体、14量体、15量体、16量体、17量体、18量体、19量体、20量体、21量体、22量体、23量体、24量体、または25量体と結合する。

【0033】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、siRNAは、非ヒト霊長類MTRES1 mRNAにおいて17量体と結合する。いくつかの実施形態において、siRNAは、非ヒト霊長類MTRES1 mRNAにおいて、12量体、13量体、14量体、15量体、16量体、17量体、18量体、19量体、20量体、21量体、22量体、23量体、24量体、または25量体と結合する。

【0034】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAおよび20個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは2個以下である。いくつかの実施形態において、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAおよび10個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは2個以下である。いくつかの実施形態において、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAおよび30個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは2個以下である。いくつかの実施形態において、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAおよび40個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは2個以下である。いくつかの実施形態において、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAおよび50個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは2個以下である。いくつかの実施形態において、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAおよび10個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは3個以下である。いくつかの実施形態において、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAおよび20個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは3個以下である。いくつかの実施形態において、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAおよび30個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは3個以下である。いくつかの実施形態において、siRNAは、ヒトMTRES1 mRNAおよび40個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは3個以下である。いくつかの実施形態に

において、*siRNA*は、ヒト*MTRES1* mRNAおよび50個以下のヒトのオフターゲットと結合し、アンチセンス鎖のミスマッチは3個以下である。

【0035】

いくつかの実施形態において、組成物は、*MTRES1*の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む*siRNA*を含み、*siRNA*は、SNPを有していないヒト*MTRES1* mRNA標的部位に結合し、マイナーアレル頻度(MAF)は1%以上である(2~18位)。いくつかの実施形態において、MAFは、約2%以上、約3%以上、約4%以上、約5%以上、約6%以上、約7%以上、約8%以上、約9%以上、約10%以上、約11%以上、約12%以上、約13%以上、約14%以上、約15%以上、約16%以上、約17%以上、約18%以上、約19%以上、または約20%以上である。

10

【0036】

いくつかの実施形態において、組成物は、*MTRES1*の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む*siRNA*を含み、センス鎖は、配列番号1~1140のいずれか1つの配列を含むか、もしくはその配列からなるヌクレオシド配列、または1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、配列番号1~1140のいずれか1つの配列を含むか、もしくはその配列からなるヌクレオシド配列、または3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はさらに、3'オーバーハングを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個のヌクレオシド、または前述の数のうちのいずれか2つによって定義された一連のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは、1、2、またはそれ以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは2つのヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はさらに、5'オーバーハングを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個のヌクレオシド、または前述の数のうちのいずれか2つによって定義された一連のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは、1、2、またはそれ以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは2つのヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、配列番号1~1140のいずれか1つの配列を含むか、もしくはその配列からなるヌクレオシド配列、または、3'末端に1個もしくは2個のヌクレオシド付加を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、*MTRES1*の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む*siRNA*を含み、センス鎖は、配列番号1~1140のいずれか1つの配列を含むか、もしくはその配列からなるヌクレオシド配列を含んでいる。

20

30

【0037】

いくつかの実施形態において、組成物は、*MTRES1*の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む*siRNA*を含み、アンチセンス鎖は、配列番号1141~2280のいずれか1つの配列を含むか、もしくはその配列からなるヌクレオシド配列、または1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号1141~2280のいずれか1つの配列を含むか、もしくはその配列からなるヌクレオシド配列、または3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖はさらに、3'オーバーハングを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個のヌクレオシド、または前述の数のうちのいずれか2つによって定義された一連のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは、1、2、またはそれ以上のヌク

40

50

レオシドを含む。いくつかの実施形態において、3'オーバーハングは2つのヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖はさらに、5'オーバーハングを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個のヌクレオシド、または前述の数のうちのいずれか2つによって定義された一連のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは、1、2、またはそれ以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、5'オーバーハングは2つのヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖は、配列番号1141~2280のいずれか1つの配列を含むか、もしくはその配列からなるヌクレオシド配列、または、3'末端に1個もしくは2個のヌクレオシド付加を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、アンチセンス鎖は、配列番号1141~2280のいずれか1つの配列を含むか、もしくはその配列からなるヌクレオシド配列を含んでいる。

10

【0038】

いくつかの実施形態において、siRNAは表2~7のいずれか1つのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは表2~7のいずれか1つのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは、表2~7のいずれか1つのsiRNAのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは非ヒト霊長類(NHP)MTRES1 mRNAと交差反応性である。siRNAは、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。

20

【0039】

いくつかの実施形態において、siRNAは、表11BのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは、表11BのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは、表11BのsiRNAのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは非ヒト霊長類(NHP)MTRES1 mRNAと交差反応性である。siRNAは、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。siRNAは脂質部分またはGalNAc部分などの部分を含み得る。

30

【0040】

いくつかの実施形態において、siRNAは、表13BのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは、表13BのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは、表13BのsiRNAのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは非ヒト霊長類(NHP)MTRES1 mRNAと交差反応性である。siRNAは、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。siRNAは脂質部分またはGalNAc部分などの部分を含み得る。

40

【0041】

いくつかの実施形態において、siRNAは、表15BのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付

50

加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、表15Bの*s i R N A*のセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、表15Bの*s i R N A*のセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は非ヒト霊長類（NHP）MTRES1 mRNAと交差反応性である。*s i R N A*は、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。*s i R N A*は脂質部分またはGalNAc部分などの部分を含み得る。

【0042】

いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットAの*s i R N A*のセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットAの*s i R N A*のセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットAの*s i R N A*のセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は非ヒト霊長類（NHP）MTRES1 mRNAと交差反応性である。*s i R N A*は、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。

【0043】

いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットBの*s i R N A*のセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットBの*s i R N A*のセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットBの*s i R N A*のセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は非ヒト霊長類（NHP）MTRES1 mRNAと交差反応性である。*s i R N A*は、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。

【0044】

いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットCの*s i R N A*のセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットCの*s i R N A*のセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットCの*s i R N A*のセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は非ヒト霊長類（NHP）MTRES1 mRNAと交差反応性である。*s i R N A*は、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。

【0045】

いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットDの*s i R N A*のセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットDの*s i R N A*のセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は、サブセットDの*s i R N A*のセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、*s i R N A*は非ヒト霊長類（NHP）MTRES1 mRNAと交差反応性である。*s i*

10

20

30

40

50

RNAは、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。

【0046】

いくつかの実施形態において、siRNAは、サブセットEのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは、サブセットEのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは、サブセットEのsiRNAのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは非ヒト霊長類（NHP）MTRES1 mRNAと交差反応性である。siRNAは、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。

10

【0047】

いくつかの実施形態において、siRNAは、サブセットFのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは、サブセットFのsiRNAのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは、サブセットFのsiRNAのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。いくつかの実施形態において、siRNAは非ヒト霊長類（NHP）MTRES1 mRNAと交差反応性である。siRNAは、1つ以上のヌクレオシド間結合および／または1つ以上のヌクレオシド修飾を含んでもよい。

20

【0048】

いくつかの実施形態において、siRNAは、配列番号2576に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号2576と少なくとも75%同一、配列番号2576と少なくとも80%同一、配列番号2576と少なくとも85%同一、配列番号2576と少なくとも90%同一、または配列番号2576と少なくとも95%同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号2576の配列、または1、2、3、もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号2576の配列、または1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号2576と100%同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または修飾パターンを含み得る。センス鎖はGalNAc部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態において、siRNAは、配列番号2638に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号2638と少なくとも75%同一、配列番号2638と少なくとも80%同一、配列番号2638と少なくとも85%同一、配列番号2638と少なくとも90%同一、または配列番号2638と少なくとも95%同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号2638の配列、または1、2、3、もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号2638の配列、または1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号2638と100%同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または

30

40

50

修飾パターンを含み得る。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

【0049】

いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 5 8 2 に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 2 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 5 8 2 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 5 8 2 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 5 8 2 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 5 8 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 2 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 2 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または修飾パターンを含み得る。センス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 6 4 4 に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 4 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 6 4 4 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 6 4 4 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 6 4 4 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 6 4 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 4 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 4 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 4 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または修飾パターンを含み得る。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

【0050】

いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 5 8 3 に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 3 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 5 8 3 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 5 8 3 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 5 8 3 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 5 8 3 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 3 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 3 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または修飾パターンを含み得る。センス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 6 4 5 に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 5 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 6 4 5 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 6 4 5 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 6 4 5 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 6 4 5 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 5 の配列、または 1、2、3、もしくは 4

個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 5 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 5 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または修飾パターンを含み得る。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 5 8 4 に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 4 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 5 8 4 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 5 8 4 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 5 8 4 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 5 8 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 4 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 4 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 8 4 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または修飾パターンを含み得る。センス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 6 4 6 に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 6 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 6 4 6 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 6 4 6 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 6 4 6 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 6 4 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 6 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 6 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 4 6 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または修飾パターンを含み得る。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 6 0 4 に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 6 0 4 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 6 0 4 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 6 0 4 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 6 0 4 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 6 0 4 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 6 0 4 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 6 0 4 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 6 0 4 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または修飾パターンを含み得る。センス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態に

10

20

30

40

50

において、s i R N A は、配列番号 2 6 6 6 に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 6 6 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 6 6 6 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 6 6 6 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 6 6 6 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 6 6 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 6 6 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 6 6 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 6 6 6 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は、本明細書に記載される任意の修飾または修飾パターンを含み得る。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

10

【0053】

B. A S O

いくつかの実施形態において、組成物は、M T R E S 1 の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、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 (A S O) を含む。いくつかの実施形態において、A S O は 1 2 ~ 3 0 ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態において、A S O は 1 4 ~ 3 0 ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態において、A S O は、少なくとも約 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、もしくは 3 0 ヌクレオシドの長さであり、または、前述の 2 つの数字のいずれかによって定義される範囲である。いくつかの実施形態において、A S O は 1 5 ~ 2 5 ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態において、A S O は 2 0 ヌクレオシド長である。

20

【0054】

いくつかの実施形態において、組成物は、M T R E S 1 の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、約 1 2 ~ 3 0 ヌクレオシド長であり、かつ、配列番号 2 4 4 3 などの完全長のヒト M T R E S 1 m R N A 配列の約 1 2 ~ 3 0 の隣接するヌクレオシドに相補的なヌクレオシド配列を含む A S O を含み、ここで、(i) オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシドおよび／または修飾ヌクレオシド間結合を含み、ならびに／もしくは、(i i) 組成物は薬学的に許容可能な担体を含む。いくつかの実施形態において、A S O は、配列番号 2 4 4 3 のうちの 1 つの少なくとも約 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、またはそれ以上の隣接するヌクレオシドに相補的なヌクレオシド配列を含む。

30

【0055】

いくつかの実施形態において、組成物は、M T R E S 1 の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、約 1 2 ~ 3 0 ヌクレオシド長であり、かつ、配列番号 2 4 6 2 などの完全長のヒト M T R E S 1 m R N A 配列の約 1 2 ~ 3 0 の隣接するヌクレオシドに相補的なヌクレオシド配列を含む A S O を含み、ここで、(i) オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシドおよび／または修飾ヌクレオシド間結合を含み、ならびに／もしくは、(i i) 組成物は薬学的に許容可能な担体を含む。いくつかの実施形態において、A S O は、配列番号 2 4 6 2 のうちの 1 つの少なくとも約 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、またはそれ以上の隣接するヌクレオシドに相補的なヌクレオシド配列を含む。

40

【0056】

C. 修飾パターン

いくつかの実施形態において、組成物は、M T R E S 1 の発現を阻害するオリゴヌクレ

50

オチドを含み、ここで、オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシドおよび／もしくは修飾ヌクレオシド間結合を含み、ならびに／または、(i i) 組成物は薬学的に許容可能な担体を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシドおよび／または修飾ヌクレオシド間結合を含む修飾を含んでいる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシド間結合は、アルキルホスホネート、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホロアミデート、カルバメート、カーボネート、リン酸トリエステル、アセトアミデート、もしくはカルボキシメチルエステル、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、修飾ヌクレオシド間結合は、1 個以上のホスホロチオエート結合を含む。ホスホロチオエートは硫黄と取り替えられるオリゴヌクレオチドのリン酸骨格中に非架橋酸素原子を含み得る。修飾ヌクレオシド間結合は s i R N A または A S O に含まれ得る。修飾ヌクレオシド間結合の利点は、減少した毒性または改善された薬物動態を含み得る。

10

【0057】

いくつかの実施形態において、組成物は、M T R E S 1 の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは修飾ヌクレオシド間結合を含み、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20の修飾ヌクレオシド間結合、または前述の数のいずれか2つによって定義された一連の修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、18 個以下の修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、20 個以下の修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、2 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、3 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、4 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、5 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、6 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、7 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、8 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、9 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、10 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、11 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、12 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、13 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、14 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、15 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、16 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、17 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、18 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、19 個以上の修飾ヌクレオシド間結合、または20 個以上の修飾ヌクレオシド間結合を含む。

20

30

【0058】

いくつかの実施形態において、組成物は、M T R E S 1 の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは修飾ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、ロックド核酸 (L N A)、ヘキシトール核酸 (H L A)、シクロヘキセン核酸 (C e N A)、2'-メトキシエチル、2'-O-アルキル、2'-O-アリル、2'-フルオロ、もしくは2'-デオキシ、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、L N A を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'，4' 拘束エチル核酸を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、H L A を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、C e N A を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-メトキシエチル基を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-O-アルキル基を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-O-アリル基を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-フルオロ基を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-デオキシ基を含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-デオキシフルオロヌクレオシド、2'-O-N-メチルアセトアミド (2'-O-NMA) ヌクレオシド、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル (2'-O-DMAEOE) ヌクレオシド、2'-O-アミノプロピル (2'-O-AP) ヌクレオシド、もしくは2'-ar a-F、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオ

40

50

シドは、2'-O-メチルヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-デオキシフルオロヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-O-NMAヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-O-DMAEOEヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-ara-Fを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、1つ以上の2'フルオロ修飾ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオシドは、2'-オールキル修飾ヌクレオシドを含む。修飾ヌクレオシドの利点は、減少した毒性または改善された薬物動態を含み得る。

10

【0059】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、もしくは21の修飾ヌクレオシド、または前述の数のいずれか2つによって定義される一連のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、19個以下の修飾ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、21個以下の修飾ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、2個以上の修飾ヌクレオシド、3個以上の修飾ヌクレオシド、4個以上の修飾ヌクレオシド、5個以上の修飾ヌクレオシド、6個以上の修飾ヌクレオシド、7個以上の修飾ヌクレオシド、8個以上の修飾ヌクレオシド、9個以上の修飾ヌクレオシド、10個以上の修飾ヌクレオシド、11個以上の修飾ヌクレオシド、12個以上の修飾ヌクレオシド、13個以上の修飾ヌクレオシド、14個以上の修飾ヌクレオシド、15個以上の修飾ヌクレオシド、16個以上の修飾ヌクレオシド、17個以上の修飾ヌクレオシド、18個以上の修飾ヌクレオシド、19個以上の修飾ヌクレオシド、20個以上の修飾ヌクレオシド、または21個以上の修飾ヌクレオシドを含む。

20

【0060】

いくつかの実施形態は、以下：5'末端、3'末端、およびアンチセンス鎖と相補的な領域を有するセンス鎖と、5'末端、3'末端、ならびにセンス鎖と相補的な領域、およびmRNA標的に対して相補的な領域を有するアンチセンス鎖と、少なくとも3つの隣接するホスホロチオエート化ヌクレオチドを有するセンス鎖の3'末端のオーバーハング領域と、少なくとも3つの隣接するホスホロチオエート化ヌクレオチドを有するアンチセンス鎖の3'末端のオーバーハング領域とを含むオリゴヌクレオチドを含んでいる。

30

【0061】

いくつかの実施形態は、以下：5'末端、3'末端、およびアンチセンス鎖と相補的な領域を有するセンス鎖と、5'末端、3'末端、ならびにセンス鎖と相補的な領域、およびmRNA標的に対して相補的な領域を有するアンチセンス鎖と、少なくとも3つの隣接するホスホロチオエート化ヌクレオチドを有するセンス鎖の3'末端のオーバーハング領域とを含むオリゴヌクレオチドを含んでいる。

【0062】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、リンカーを介して結合された2~8個のオリゴヌクレオチドを含む。リンカーは疎水性であってもよい。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは独立して、実質的な化学的安定化(例えば、構成塩基の少なくとも40%が化学修飾されている)を有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは完全な化学的安定化(すなわち、構成塩基のすべてが化学修飾されている)を有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、各々が独立して2~20個のヌクレオチドを有する1つ以上の一本鎖ホスホロチオエート化テールを含む。いくつかの実施形態において、各一本鎖テールは8~10個のヌクレオチドを有する。

40

【0063】

特定の実施形態において、化合物(例えば、オリゴヌクレオチドに結合した部分)は、

50

3つの特性：（１）分岐構造、（２）完全な代謝安定化、および（３）ホスホロチオエートリンカーを含む一本鎖テールの存在を含む。特定の実施形態において、化合物は、２つまたは３つの分岐を有する。分岐構造の全体的なサイズの増加は、取り込みの増加を促進する。さらに、活性の特定の理論に拘束されることなく、複数の隣接する分岐（例えば、２または３）は、各分岐が協調的に作用することを可能にし、したがって、内部移行、輸送、および放出の速度を劇的に増強する。化合物は、化合物の一部として、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドを含み得る。

【００６４】

特定の実施形態において、化合物は以下の特性：（１）非天然リンカーを介して結合された２つ以上の分岐オリゴヌクレオチド、（２）実質的に化学的に安定化されている、例えば、オリゴヌクレオチドの４０％超、最適には１００％が化学的に修飾されている（例えば、RNAがなく、任意選択でDNAがない）、（３）少なくとも３個、最適には５～２０個のホスホロチオエート化結合を含有するホスホロチオエート化単一オリゴヌクレオチドを含む。

10

【００６５】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５'末端にリン酸を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、３'末端にリン酸を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５'末端にリン酸模倣体を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、３'末端にリン酸模倣体を含む。

【００６６】

20

オリゴヌクレオチドはプリンを含み得る。プリンの例としては、アデニン（A）もしくはグアニン（G）、またはその修飾版を含む。オリゴヌクレオチドはピリミジンを含み得る。ピリミジンの例としては、シトシン（C）、チミン（T）、もしくはウラシル（U）、またはその修飾版を含む。

【００６７】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのプリンは、２'フルオロ修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのプリンは、２'-O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのプリンは、２'フルオロおよび２'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、２'フルオロ修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、２'-O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、２'フルオロおよび２'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。２'-O-メチルは２'-O-メチルを含み得る。２'-O-メチル修飾が記載されている場合、２'-メチル修飾が含まれ得ることが企図され、逆もまた然りである。

30

【００６８】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、２'フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、２'-O-メチル修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、２'フルオロおよび２'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、２'フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、２'-O-メチル修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、２'フルオロおよび２'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。

40

【００６９】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのプリンは、２'フルオロ修飾プリンを含み、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、２'フルオロおよび２'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのプリンは、２'-O-メチル修飾プリンを含み、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、２'フルオ

50

口および 2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのプリンは、2'-フルオロ修飾プリンを含み、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、2'-フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、2'-フルオロ修飾ピリミジンを含み、オリゴヌクレオチドのプリンは、2'-フルオロおよび 2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、オリゴヌクレオチドのプリンは、2'-フルオロおよび 2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、2'-フルオロ修飾ピリミジンを含み、オリゴヌクレオチドのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、オリゴヌクレオチドのプリンは、2'-フルオロ修飾プリンを含む。

10

【0070】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、2'-フルオロ修飾プリンを含み、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、2'-フルオロおよび 2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、2'-フルオロおよび 2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、2'-フルオロ修飾プリンを含み、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、2'-フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、2'-フルオロおよび 2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、2'-フルオロおよび 2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、2'-フルオロ修飾ピリミジンを含み、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、オリゴヌクレオチドのすべてのプリンは、2'-フルオロ修飾プリンを含む。

20

30

【0071】

場合によっては、オリゴヌクレオチドは、特定の修飾パターンを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの鎖の 5' 末端から数えて 9 位は、2'-F 修飾を有し得る。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの鎖の 9 位がピリミジンである場合、オリゴヌクレオチドの鎖中のすべてのプリンは 2'-OMe 修飾を有する。いくつかの実施形態において、9 位がセンス鎖の 5 位と 11 位の間の唯一のピリミジンである場合、9 位はオリゴヌクレオチドの鎖において 2'-F 修飾を有する唯一の位置である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの鎖の 9 位、および 5 位と 11 位との間の 1 つの他の塩基のみがピリミジンである場合、これらのピリミジンの両方は、オリゴヌクレオチドの鎖において 2'-F 修飾を有する 2 つしかない位置である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの鎖の 9 位、および 5 位と 11 位との間の 2 つの他の塩基のみがピリミジンであり、これらの 2 つの他のピリミジンが隣接する位置にあり、したがって一列に 3 つの 2'-F 修飾が存在しない場合、合計で 3 つの 2'-F 修飾を与える 2'-F 修飾の任意の組み合わせを作ることができる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの鎖の 5 位と 11 位との間に 2 個を超えるピリミジンが存在する場合、オリゴヌクレオチドの鎖が一列に 3 つの 2'-F 修飾を有しないことを条件として、合計で 3 ~ 5 個の 2'-F

40

50

修飾を有する 2' F 修飾を有するピリミジンのすべての組み合わせが可能である。場合によっては、s i R N A のいずれかのオリゴヌクレオチドの鎖は、オリゴヌクレオチド規則のこれらの鎖のいずれかまたはすべてに適合する修飾パターンを含む。

【0072】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの鎖の 9 位がプリンである場合、オリゴヌクレオチドの鎖中のすべてのプリンは 2' O M e 修飾を有する。いくつかの実施形態において、9 位がセンス鎖の 5 位と 11 位との間の唯一のプリンである場合、9 位はオリゴヌクレオチドの鎖において 2' F 修飾を有する唯一の位置である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの鎖の 9 位、および 5 位と 11 位との間の 1 つの他の塩基のみがプリンである場合、これらのプリンの両方は、オリゴヌクレオチドの鎖において 2' F 修飾を有する 2 つしかない位置である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの鎖の 9 位、および 5 位と 11 位との間の 2 つの他の塩基のみがプリンであり、これらの 2 つの他のプリンが隣接する位置にあり、したがって一列に 3 つの 2' F 修飾が存在しない場合、合計で 3 つの 2' F 修飾を与える 2' F 修飾の任意の組み合わせを作ることができる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの鎖の 5 位と 11 位との間に 2 個を超えるプリンが存在する場合、オリゴヌクレオチドの鎖が一列に 3 つの 2' F 修飾を有しないことを条件として、合計で 3 ~ 5 個の 2' F 修飾を有する 2' F 修飾を有するプリンのすべての組み合わせが可能である。場合によっては、s i R N A のいずれかのオリゴヌクレオチドの鎖は、オリゴヌクレオチド規則のこれらの鎖のいずれかまたはすべてに適合する修飾パターンを含む。

【0073】

場合によっては、オリゴヌクレオチドの鎖の 9 位は 2' デオキシであり得る。これらの場合、2' F および 2' O M e 修飾は、オリゴヌクレオチドの鎖の他の位置で生じ得る。場合によっては、s i R N A のいずれかのオリゴヌクレオチドの鎖は、オリゴヌクレオチド規則のこれらの鎖に適合する修飾パターンを含む。

【0074】

いくつかの実施形態において、センス鎖の 9 位は、2' フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのプリンは、2' -O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、5 位と 11 位との間の 1、2、3、4、または 5 個のピリミジンは、一列に 3 つの 2' フルオロ修飾ピリミジンが存在しないことを条件として、2' フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の奇数位置は、2' -O-メチル修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の偶数位置は、2' フルオロ修飾ヌクレオチドおよび非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の偶数位置は、2' フルオロ修飾ヌクレオチド、2' -O-メチル修飾ヌクレオチド、および非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の 9 位は、2' フルオロ修飾ピリミジンを含み、センス鎖のすべてのプリンは、2' -O-メチル修飾プリンを含み、5 位と 11 位との間の 1、2、3、4、または 5 個のピリミジンは、一列に 3 つの 2' フルオロ修飾ピリミジンが存在しないことを条件として、2' フルオロ修飾ピリミジンを含み、アンチセンス鎖の奇数位置は、2' -O-メチル修飾ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖の偶数位置は、2' フルオロ修飾ヌクレオチドおよび非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。

【0075】

いくつかの実施形態において、センス鎖の 9 位は、2' フルオロ修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのピリミジンは、2' -O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、5 位と 11 位との間の 1、2、3、4、または 5 個のプリンは、一列に 3 つの 2' フルオロ修飾プリンが存在しないことを条件として、2' フルオロ修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の奇数位置は、2' -O-メチル修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の偶数位置は、2' フルオロ修飾ヌクレオチドおよび非修飾デオキシリボヌク

レオチドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の偶数位置は、2'フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、および非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の9位は、2'フルオロ修飾プリンを含み、センス鎖のすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、5位と11位との間の1、2、3、4、または5個のプリンは、一列に3つの2'フルオロ修飾プリンが存在しないことを条件として、2'フルオロ修飾プリンを含み、アンチセンス鎖の奇数位置は、2'-O-メチル修飾ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖の偶数位置は、2'フルオロ修飾ヌクレオチドおよび非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、一列に3つの2'フルオロ修飾プリンが存在しない。いくつかの実施形態において、一列に3つの2'フルオロ修飾ピリミジンが存在しない。 10

【0076】

いくつかの実施形態において、センス鎖の9位は、非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の5位、7位、および8位は、2'フルオロ修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の10~21位のすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、その10~21位のすべてのプリンは2'-O-メチル修飾プリンまたは2'フルオロ修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の奇数位置は、2'-O-メチル修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の偶数位置は、2'フルオロ修飾ヌクレオチドおよび非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の偶数位置は、2'フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、および非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の9位は、非修飾デオキシリボヌクレオチドを含み、センス鎖の5位、7位、および8位は、2'フルオロ修飾ヌクレオチドを含み、センス鎖の10~21位のすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、その10~21位のすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンまたは2'フルオロ修飾プリンを含み、アンチセンス鎖の奇数位置は、2'-O-メチル修飾ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖の偶数位置は、2'フルオロ修飾ヌクレオチドおよび非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。 20

【0077】

いくつかの実施形態において、センス鎖の9位は、非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の5位、7位、および8位は、2'フルオロ修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の10~21位のすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、その10~21位のすべてのピリミジンは2'-O-メチル修飾ピリミジンまたは2'フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の奇数位置は、2'-O-メチル修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の偶数位置は、2'フルオロ修飾ヌクレオチドおよび非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の偶数位置は、2'フルオロ修飾ヌクレオチド、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、および非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の9位は、非修飾デオキシリボヌクレオチドを含み、センス鎖の5位、7位、および8位は、2'フルオロ修飾ヌクレオチドを含み、センス鎖の10~21位のすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、その10~21位のすべてのピリミジンは2'-O-メチル修飾ピリミジンまたは2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、アンチセンス鎖の奇数位置は、2'-O-メチル修飾ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖の偶数位置は、2'フルオロ修飾ヌクレオチドおよび非修飾デオキシリボヌクレオチドを含む。 30

【0078】

いくつかの実施形態において、部分は、オリゴヌクレオチドの5'末端に結合した負に荷電した基を含む。これは5'末端基と呼ばれ得る。いくつかの実施形態において、負に荷電した基は、本明細書に開示される siRNA のアンチセンス鎖の5'末端に結合される。5'-末端基は、5'-末端ホスホロチオエート、5'-末端ホスホロジチオエート、 40

50

5'-末端ビニルホスホネート(5'-VP)、5'-末端メチルホスホネート、5'-末端シクロプロピルホスホネート、または5'-デオキシ-5'-C-マロニルであってもよく、またはこれらを含んでもよい。5'末端基は5'-VPを含んでもよい。いくつかの実施形態において、5'-VPはトランス-ビニルホスフェートまたはシス-ビニルホスフェートを含む。5'末端基は余分な5'リン酸を含み得る。5'末端基の組み合わせを使用してもよい。

【0079】

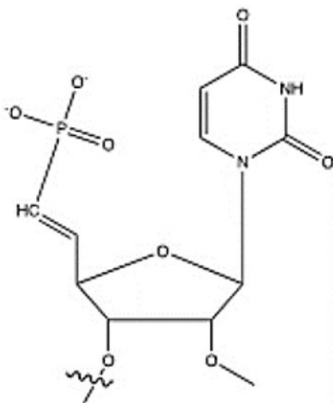
いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、負に荷電した基を含む。負に荷電した基は、細胞または組織の浸透を助けることができる。負に荷電した基は、オリゴヌクレオチドの5'または3'末端(例えば、5'末端)に結合し得る。これは末端基と呼ばれ得る。末端基は、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ビニルホスホネート、メチルホスホネート、シクロプロピルホスホネート、またはデオキシ-C-マロニルであってもよく、またはこれらを含んでもよい。末端基は、余分な5'リン酸、例えば、余分な5'リン酸を含み得る。末端基の組み合わせを使用してもよい。

【0080】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはリン酸模倣体を含む。いくつかの実施形態において、リン酸模倣体は、ビニルホスホネートを含む。いくつかの実施形態において、ビニルホスホネートはトランス-ビニルホスフェートを含む。いくつかの実施形態において、ビニルホスホネートはシス-ビニルホスフェートを含む。ビニルホスホネートを含むヌクレオチドの例を以下に示す。

【0081】

【化1】



5' ビニルホスホネート 2' O メチルウリジン

【0082】

いくつかの実施形態において、ビニルホスホネートは、オリゴヌクレオチドの安定性を増加させる。いくつかの実施形態において、ビニルホスホネートは、組織におけるオリゴヌクレオチドの蓄積を増加させる。いくつかの実施形態において、ビニルホスホネートは、オリゴヌクレオチドをエキソヌクレアーゼまたはホスファターゼから保護する。いくつかの実施形態において、ビニルホスホネートは、siRNAプロセッシング機構とのオリゴヌクレオチドの結合親和性を改善する。

【0083】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは1つのビニルホスホネートを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは2つのビニルホスホネートを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは3つのビニルホスホネートを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは4つのビニルホスホネートを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖は、5'末端にビニルホスホネートを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのアンチセ

ンス鎖は、3'末端にビニルホスホネートを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖は、5'末端にビニルホスホネートを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのセンス鎖は、3'末端にビニルホスホネートを含む。

【0084】

1. 疎水性部分

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端に結合された部分を含む。部分の例は、疎水性部分、または糖部分、またはその組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはセンス鎖を有するsiRNAであり、上記部分はセンス鎖の5'末端に結合される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはセンス鎖を有するsiRNAであり、上記部分はセンス鎖の3'末端に結合される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはアンチセンス鎖を有するsiRNAであり、上記部分はアンチセンス鎖の5'末端に結合される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはアンチセンス鎖を有するsiRNAであり、上記部分はアンチセンス鎖の3'末端に結合される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはASOであり、上記部分はASOの5'末端に結合される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはASOであり、上記部分はASOの3'末端に結合される。

10

【0085】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは疎水性部分を含む。疎水性部分は、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端に結合され得る。疎水性部分は脂肪酸などの脂質を含み得る。疎水性部分は炭化水素を含み得る。炭化水素は線形であり得る。炭化水素は非線形であり得る。疎水性部分は脂質部分もしくはコレステロール部分、またはその組み合わせを含み得る。

20

【0086】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端に結合された脂質を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、コレステロール、ミリスチル、パルミトイル、ステアロイル、リトコロイル (lithocholoyl)、ドコサノイル、ドコサヘキサエノイル、ミリスチル、パルミチルステアリル、もしくは α -トコフェロール、またはこれらの組み合わせを含む。

30

【0087】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端で結合した親油性部分を含む。いくつかの実施形態において、親油性部分は、コレステロール、レチノイン酸、コール酸、アダマンタン酢酸、1-ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、1,3-ビス-O(ヘキサデシル)グリセロール、ゲラニルオキシヘキサノール、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、1,3-プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、O3-(オレオイル)リトコール酸、O3-(オレオイル)コレン酸、イブプロフェン、ナプロキセン、ジメトキシトリチル、もしくはフェノキサジン、またはこれらの組み合わせを含む。親油性部分はコレステロールなどのステロイドを含み得る。親油性部分はレチノイン酸を含み得る。親油性部分はコール酸を含み得る。親油性部分はアダマンタン酢酸を含み得る。親油性部分は1-ピレン酪酸を含み得る。親油性部分はジヒドロテストステロンを含み得る。親油性部分は1,3-ビス-O(ヘキサデシル)グリセロールを含み得る。親油性部分はゲラニルオキシヘキサノールを含み得る。親油性部分はヘキサデシルグリセロールを含み得る。親油性部分はボルネオールを含み得る。親油性部分はメントールを含み得る。親油性部分は1,3-プロパンジオールを含み得る。親油性部分はヘプタデシル基を含み得る。親油性部分はパルミチン酸を含み得る。親油性部分はミリスチン酸を含み得る。親油性部分はO3-(オレオイル)リトコール酸を含み得る。親油性部分はO3-(オレオイル)コレ

40

50

ン酸を含み得る。親油性部分はイブプロフェンを含み得る。親油性部分はナプロキセンを含み得る。親油性部分はジメトキシトリチルを含み得る。親油性部分はフェノキサジンを含み得る。

【0088】

いくつかの実施形態において、親油性部分は炭化水素鎖を含む。炭化水素鎖は、C4-C30炭化水素鎖を含み得るか、C4-C30炭化水素鎖からなり得る。いくつかの実施形態において、親油性部分は脂質を含む。

【0089】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、任意選択でリンカーまたは担体を介して、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの鎖上の1つ以上の位置にコンジュゲートされる、1つ以上の親油性部分を含有する1つ以上の親油性モノマーを含む。例えば、いくつかの実施形態は、標的遺伝子に相補的なアンチセンス鎖と、前記アンチセンス鎖に相補的なセンス鎖と、任意選択でリンカーまたは担体を介して、少なくとも1つの鎖上の1つ以上の位置にコンジュゲートされる、1つ以上の親油性部分を含有する1つ以上の親油性モノマーとを含む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、オクタノール-水分配係数 $\log P$ によって測定される親油性部分の親油性は0を超える。

【0090】

いくつかの実施形態において、親油性部分は、脂肪族、脂環式などの環式、または多脂環式などの多環式の化合物、例えば、ステロイド（例えば、ステロール）、直鎖もしくは分枝鎖の脂肪族炭化水素または芳香族である。例示的な親油性部分は、脂質、コレステロール、レチノイン酸、コール酸、アダマンタン酢酸、1-ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、1,3-ビス-O（ヘキサデシル）グリセロール、ゲラニルオキシヘキサノール、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、1,3-プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、O3-（オレオイル）リトコール酸、O3-（オレオイル）コレン酸、イブプロフェン、ナプロキセン、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジンを含み得る。適切な親油性部分はさらに、飽和または不飽和のC4-C30炭化水素鎖（例えば、C4-C30アルキルまたはアルケニル）、ならびにヒドロキシル、アミン、カルボン酸、スルホネート、ホスフェート、チオール、アジド、およびアルキンからなる群から選択される任意選択の官能基を含有するものを含み得る。官能基は、親油性部分をオリゴヌクレオチドに結合させるのに有用であり得る。いくつかの実施形態において、親油性部分は、飽和または不飽和のC6-C18炭化水素鎖（例えば、直鎖C6-C18アルキルまたはアルケニル）を含有する。いくつかの実施形態において、親油性部分は、飽和または不飽和のC16炭化水素鎖（例えば、直鎖C16アルキルまたはアルケニル）を含有する。いくつかの実施形態において、親油性部分は、2つ以上の炭素-炭素二重結合を含有する。

【0091】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは疎水性部分を含む。疎水性部分は、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端に結合され得る。疎水性部分は脂肪酸などの脂質を含み得る。疎水性部分は炭化水素を含み得る。炭化水素は線形であり得る。炭化水素は非線形であり得る。疎水性部分は脂質部分もしくはコレステロール部分、またはその組み合わせを含み得る。

【0092】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端に結合された脂質を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、コレステロール、ミリスチル、パルミチル、ステアロイル、リトコロイル、ドコサノイル、ドコサヘキサエノイル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、もしくは α -トコフェロール、またはこれらの組み合わせを含む。

【0093】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは疎水性リガンドまたは疎水性部分を含む。いくつかの実施形態において、疎水性リガンドまたは疎水性部分はコレステロールを含む。いくつかの実施形態において、疎水性リガンドまたは疎水性部分はコレステロール誘導体を含む。いくつかの実施形態において、疎水性リガンドまたは疎水性部分はオリゴヌクレオチドの3'末端で結合される。いくつかの実施形態において、疎水性リガンドまたは疎水性部分はオリゴヌクレオチドの5'末端で結合される。いくつかの実施形態において、組成物はセンス鎖を含み、疎水性リガンドまたは疎水性部分はセンス鎖に結合される（例えば、センス鎖の5'末端に結合し、またはセンス鎖の3'末端に結合している）。いくつかの実施形態において、組成物はアンチセンス鎖を含み、疎水性リガンドまたは疎水性部分はアンチセンス鎖に結合される（例えば、アンチセンス鎖の5'末端に結合し、またはアンチセンス鎖の3'末端に結合している）。いくつかの実施形態において、組成物は、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端で結合した疎水性リガンドまたは疎水性部分を含む。

10

20

30

40

50

【0094】

いくつかの実施形態において、疎水性部分は、オリゴヌクレオチド（例えば、siRNAのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖）に結合される。いくつかの実施形態において、疎水性部分はオリゴヌクレオチドの3'末端で結合される。いくつかの実施形態において、疎水性部分はオリゴヌクレオチドの5'末端で結合される。いくつかの実施形態において、疎水性部分はコレステロールを含む。いくつかの実施形態において、疎水性部分はシクロヘキサニルを含む。

【0095】

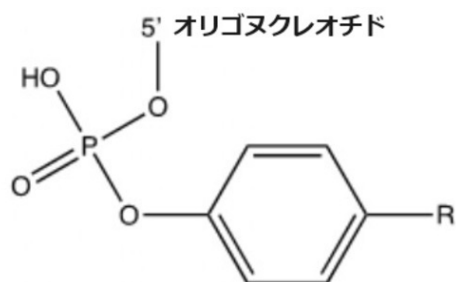
いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端に結合された脂質を含む。いくつかの実施形態において、脂質はオリゴヌクレオチドの3'末端で結合される。いくつかの実施形態において、脂質はオリゴヌクレオチドの5'末端で結合される。いくつかの実施形態において、脂質は、コレステロール、ミリスチル、パルミトイル、ステアロイル、リトコロイル、ドコサノイル、ドコサヘキサエノイル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、もしくは α -トコフェロール、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、脂質は、ステアリル、リトコリル（lithocholyl）、ドコサニル、ドコサヘキサエニル、またはミリスチルを含む。いくつかの実施形態において、脂質は、コレステロールなどのステロールを含む。いくつかの実施形態において、脂質は、ステアリル、 n -ブチルフェノール、 n -ブチルフェノール、オクチルフェノール、ドデシルフェノール、フェニル n -ドデシル、オクタデシルベンズアミド、ヘキサデシルベンズアミド、またはオクタデシルシクロヘキシルを含む。いくつかの実施形態において、脂質は、フェニルパラC12を含む。

【0096】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、以下の構造のいずれかの態様を含む。

【0097】

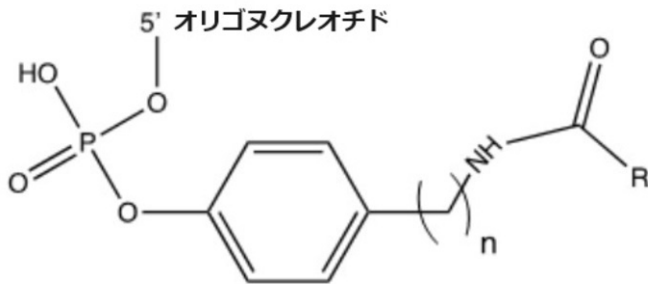
【化2】



いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、以下の構造のいずれかの態様を含む。

【0098】

【化3】

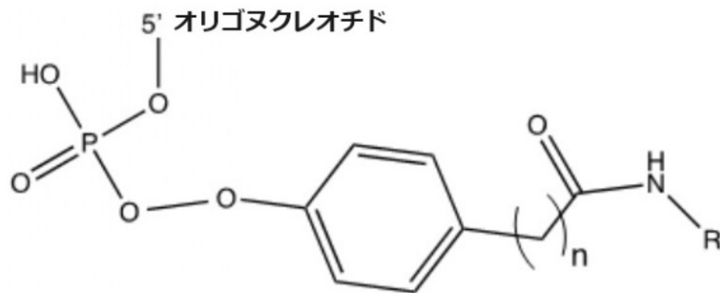


10

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、以下の構造のいずれかの態様を含む。

【0099】

【化4】



20

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、以下の構造のいずれかの態様を含む。オリゴヌクレオチドに含まれる態様は、全体の構造を含むこともあれば、示された構造のうちのいずれかの脂質部分を含むこともある。いくつかの実施形態において、 n は1～3である。いくつかの実施形態において、 n は1である。いくつかの実施形態において、 n は2である。いくつかの実施形態において、 n は3である。いくつかの実施形態において、 R はアルキル基である。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の炭素を含有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、もしくは18個の炭素、または、前述の数字の炭素のいずれか2つによって定義される範囲を含有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は4～18個の炭素を含有している。いくつかの実施形態において、脂質部分はアルコールまたはエーテルを含む。

30

【0100】

いくつかの実施形態において、脂質は脂肪酸を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、表1に描かれた脂質を含む。表1の例示的な脂質部分は、オリゴヌクレオチドの5'末端に結合して示され、オリゴヌクレオチドの5'末端リン酸は、脂質部分と共に示される。いくつかの実施形態において、表1の脂質部分は、示されているのとは異なる結合点に結合することができる。例えば、表中の脂質部分のいずれかの結合点は、3'オリゴヌクレオチド末端にあり得る。いくつかの実施形態において、脂質は、オリゴヌクレオチドを非肝細胞または組織に標的化するために使用される。

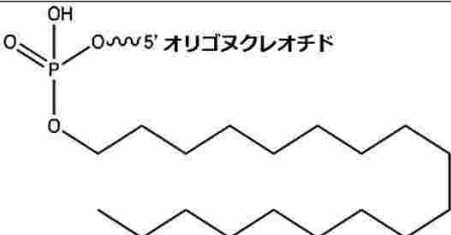
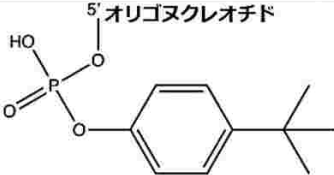
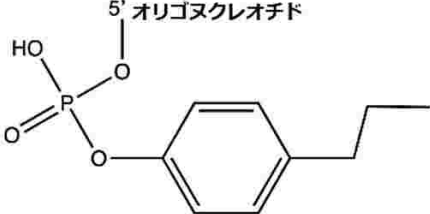
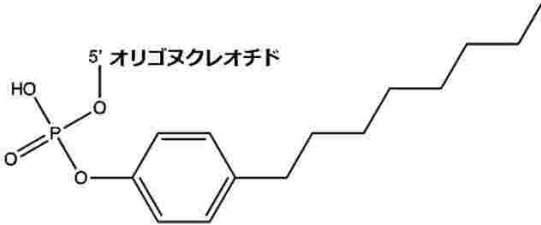
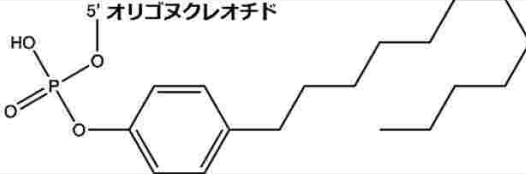
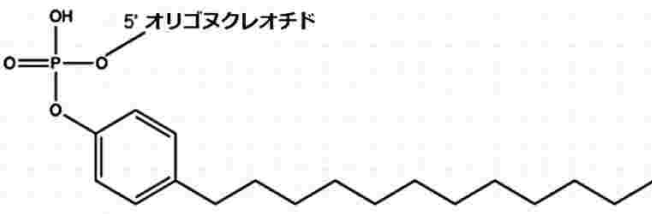
40

【0101】

50

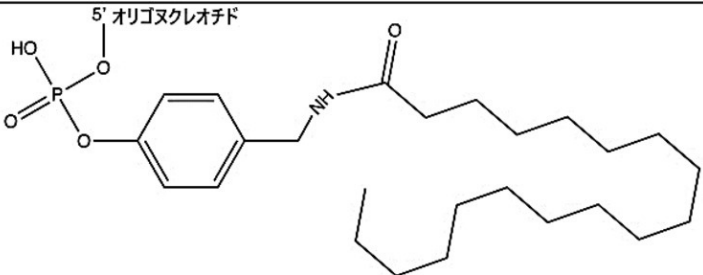
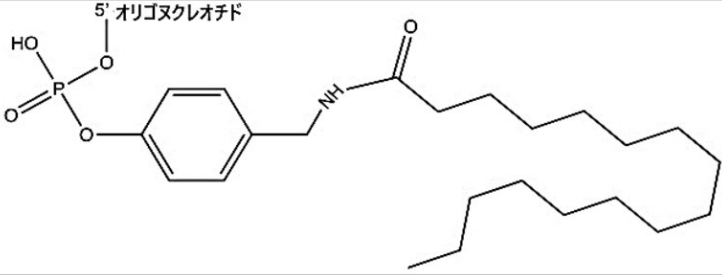
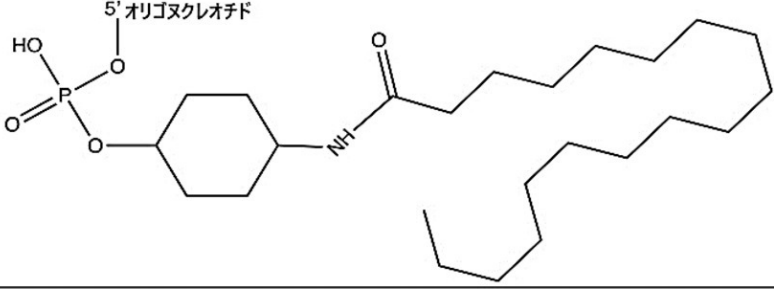
【表 1 - 1】

表 1: 疎水性部分の例

疎水性部分 の記述	疎水性部分 の名称	コンジュゲーション例
ステアリル	ETL3	
t-ブチルフェニル	ETL7	
n-ブチルフェニル	ETL8	
オクチルフェニル	ETL9	
ドデシルフェニル	ETL10	
フェニル n-ドデシル	ETL12	

【 0 1 0 2 】

【表 1－2】

オクタデシルベン ズアミド	ETL13	
ヘキサデシルベン ズアミド	ETL15	
オクタデシルシク ロヘキシル	ETL16	

【0103】

いくつかの実施形態において、脂質または脂質部分は16～18個の炭素を含む。いくつかの実施形態において、脂質は16個の炭素を含む。いくつかの実施形態において、脂質は17個の炭素を含む。いくつかの実施形態において、脂質は18個の炭素を含む。いくつかの実施形態において、脂質部分は16個の炭素を含む。いくつかの実施形態において、脂質部分は17個の炭素を含む。いくつかの実施形態において、脂質部分は18個の炭素を含む。

【0104】

疎水性部分は、炭素環を含むリンカーを含み得る。炭素環は6員であり得る。炭素環のいくつかの例はフェニルまたはシクロヘキシルを含む。リンカーはフェニルを含み得る。リンカーはシクロヘキシルを含み得る。脂質は炭素環に結合することができ、これは次にオリゴヌクレオチドのリン酸（例えば5'または3'リン酸）に結合することができる。いくつかの実施形態において、脂質または炭化水素、およびセンス鎖の末端は、1，4，1，3、または1，2置換パターン（例えば、パラ、メタ、またはオルトフェニル構成）中のフェニルまたはシクロヘキシルリンカーに接続される。いくつかの実施形態において、脂質または炭化水素、およびセンス鎖の末端は、1，4置換パターン（例えば、パラフェニル構成）でフェニルまたはシクロヘキシルリンカーに接続される。脂質は、オリゴヌクレオチドに対して1，4置換パターンで炭素環に結合し得る。脂質は、オリゴヌクレオチドに対して1，3置換パターンで炭素環に結合し得る。脂質は、オリゴヌクレオチドに対して1，2置換パターンで炭素環に結合し得る。脂質は、オリゴヌクレオチドに対してオルト配向で炭素環に結合し得る。脂質は、オリゴヌクレオチドに対してパラ配向で炭素環に結合し得る。脂質は、オリゴヌクレオチドに対してメタ配向で炭素環に結合し得る。

【0105】

脂質部分は、以下の構造

【0106】

【化5】

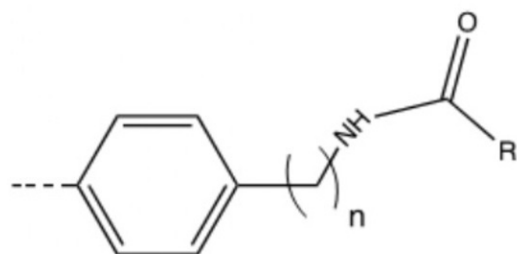


を含み得るか、または上記構造からなり得る。いくつかの実施形態において、脂質部分は、以下の構造

10

【0107】

【化6】

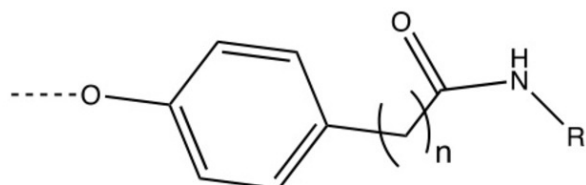


20

を含むか、または上記構造からなる。いくつかの実施形態において、脂質部分は、以下の構造

【0108】

【化7】

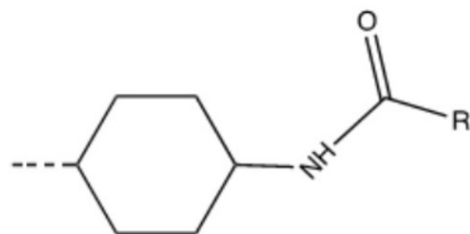


30

を含むか、または上記構造からなる。いくつかの実施形態において、脂質部分は、以下の構造

【0109】

【化8】



40

を含むか、または上記構造からなる。いくつかの実施形態において、点線は共有結合を示す。共有結合は、センス鎖またはアンチセンス鎖の末端間であり得る。例えば、結合はセンス鎖の5'末端に対するものであり得る。いくつかの実施形態において、 n は0~3である。いくつかの実施形態において、 n は1~3である。いくつかの実施形態において、 n は0である。いくつかの実施形態において、 n は1である。いくつかの実施形態において、 n は2である。いくつかの実施形態において、 n は3である。いくつかの実施形態において、 n は4である。いくつかの実施形態において、 n は5である。いくつかの実施形態において、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。いくつか

50

の実施形態において、Rはアルキル基である。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の炭素を含有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、もしくは18個の炭素、または、前述の数字の炭素のいずれか2つによって定義される範囲を含有する。いくつかの実施形態において、Rは4～18個の炭素を含有するアルキル基を含むか、またはこれからなる。

【0110】

脂質部分は、オリゴヌクレオチドの5'末端に結合し得る。5'末端は、脂質部分をオリゴヌクレオチドの糖の5'炭素に結合する1つのリン酸を有し得る。5'末端は、脂質部分をオリゴヌクレオチドの糖の5'炭素に結合する2つのリン酸を有し得る。5'末端は、脂質部分をオリゴヌクレオチドの糖の5'炭素に結合する3つのリン酸を有し得る。5'末端は、オリゴヌクレオチドの糖の5'炭素に結合した1つのリン酸を有することができ、ここで、1つのリン酸は脂質部分に結合している。5'末端は、オリゴヌクレオチドの糖の5'炭素に結合した2つのリン酸を有することができ、2つのリン酸のうちの1つは脂質部分に結合している。5'末端は、オリゴヌクレオチドの糖の5'炭素に結合した3つのリン酸を有することができ、3つのリン酸のうちの1つは脂質部分に結合している。糖はリボースを含み得る。糖はデオキシリボースを含み得る。糖は、2'修飾糖（例えば、2'オーメチルまたは2'フルオロリボース）などのように修飾され得る。5'末端のリン酸は、酸素の代わりに硫黄などの修飾を含み得る。5'末端の2つのリン酸は、酸素の代わりに硫黄などの修飾を含み得る。5'末端の3つのリン酸は、酸素の代わりに硫黄などの修飾を含み得る。

【0111】

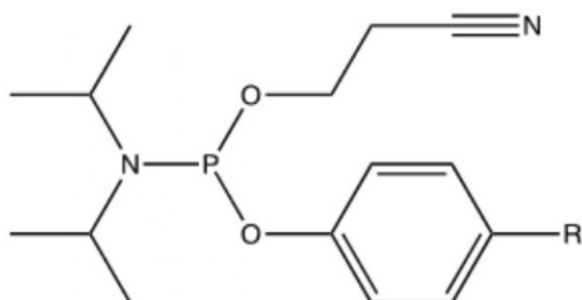
いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは1つの脂質部分を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは2つの脂質部分を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは3つの脂質部分を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは4つの脂質部分を含む。

【0112】

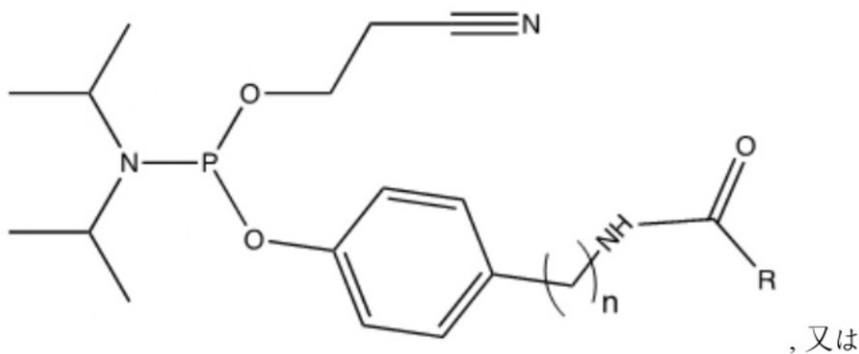
いくつかの実施形態は、疎水性コンジュゲートを含むオリゴヌクレオチドを作製する方法に関する。疎水性コンジュゲートを作製するための戦略は、フェノールまたはシクロヘキサノールなどの6員環アルコールに基づくホスホロアミダイト試薬の使用を含み得る。ホスホロアミダイトをヌクレオチドと反応させて、ヌクレオチドを疎水性部分に結合し、それによって疎水性コンジュゲートを生成することができる。疎水性コンジュゲートを生成するために使用され得るホスホラミダイト試薬のいくつかの例は、以下のように提供される。

【0113】

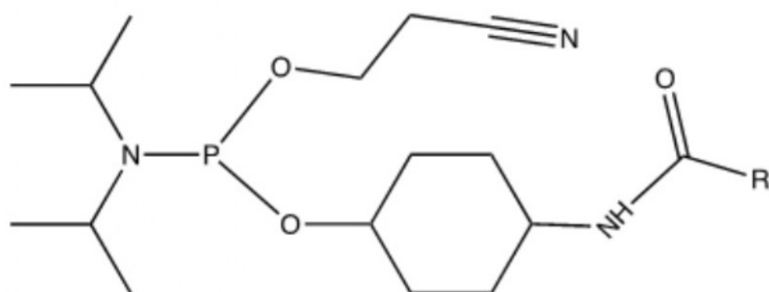
【化 9】



10



20



いくつかの実施形態において、 n は 1 ～ 3 である。いくつかの実施形態において、 n は 1 である。いくつかの実施形態において、 n は 2 である。いくつかの実施形態において、 n は 3 である。いくつかの実施形態において、 R はアルキル基である。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 個の炭素を含有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、もしくは 18 個の炭素、または、前述の数字の炭素のいずれか 2 つによって定義される範囲を含有する。いくつかの実施形態において、 R は 4 ～ 18 個の炭素を含有するアルキル基を含むか、またはこれからなる。ホスホロアミダイト試薬のいずれか 1 つをオリゴヌクレオチドの 5' 末端に反応させて、疎水性部分を含むオリゴヌクレオチドを生成することができる。いくつかの実施形態において、ホスホラミダイト試薬は、siRNA のセンス鎖の 5' 末端に反応する。次いで、センス鎖をアンチセンス鎖にハイブリダイズさせて二重鎖を形成することができる。ハイブリダイゼーションは、所定の温度で溶液中のセンス鎖およびアンチセンス鎖をインキュベートすることによって行うことができる。温度を徐々に下げてもよい。温度は、センス鎖およびアンチセンス鎖のアニリング温度を含む温度を含むか、または含み得る。温度は、センス鎖およびアンチセンス鎖のアニリング温度を下回るか、または下回る温度を含み得る。温度は、センス鎖およびアンチセンス鎖の融解温度未満であり得る。

30

40

【0114】

脂質は、リンカーによってオリゴヌクレオチドに結合され得る。リンカーは、ポリエチレングリコール（例えば、テトラエチレングリコール）を含み得る。

50

【0115】

本明細書に記載される修飾は、細胞または組織への送達、例えば、オリゴヌクレオチド組成物の肝外送達または標的化に有用であり得る。本明細書に記載される修飾は、オリゴヌクレオチド組成物を細胞または組織に標的化するために有用であり得る。

【0116】

2. 糖部分

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは糖部分を含む。糖部分は、N-アセチルガラクトース部分（例えば、N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）部分）、N-アセチルグルコース部分（例えば、N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）部分）、フコース部分、またはマンノース部分を含み得る。糖部分は、1、2、3、またはそれ以上の糖分子を含み得る。糖部分は、オリゴヌクレオチドの3'または5'末端に結合し得る。糖部分は、N-アセチルガラクトース部分を含み得る。糖部分は、N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）部分を含み得る。糖部分は、N-アセチルグルコース部分を含み得る。糖部分は、N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）部分を含み得る。糖部分は、フコース部分を含み得る。糖部分は、マンノース部分を含み得る。N-アセチルグルコース、GlcNAc、フコース、またはマンノースは、CD206などのマンノース受容体を標的とするか、またはこれと結合する場合、マクロファージを標的とするために有用であり得る。糖部分は、肝細胞のアシアロ糖タンパク質受容体などのアシアロ糖タンパク質受容体と結合するか、またはこれを標的とするために有用であり得る。GalNAc部分は、アシアロ糖タンパク質受容体に結合し得る。GalNAc部分は、肝細胞を標的とし得る。

【0117】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）部分を含む。GalNAcは肝細胞標的化に有用であり得る。GalNAc部分は、二価または三価の分岐リンカーを含み得る。オリゴは、二価または三価の分岐リンカーを介して1、2、または3個のGalNAcに結合され得る。GalNAc部分は、1、2、3、またはそれ以上のGalNAc分子を含み得る。GalNAc部分は、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端に結合され得る。

【0118】

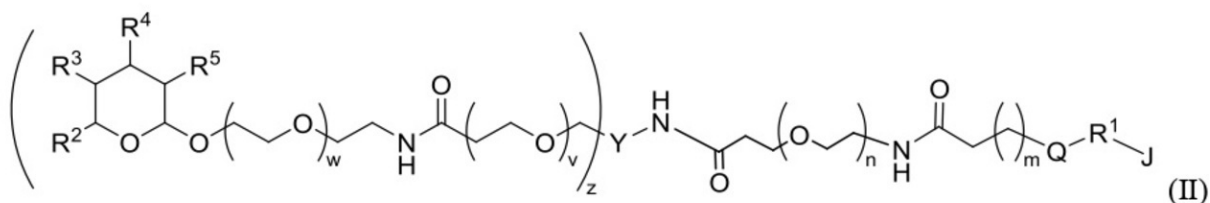
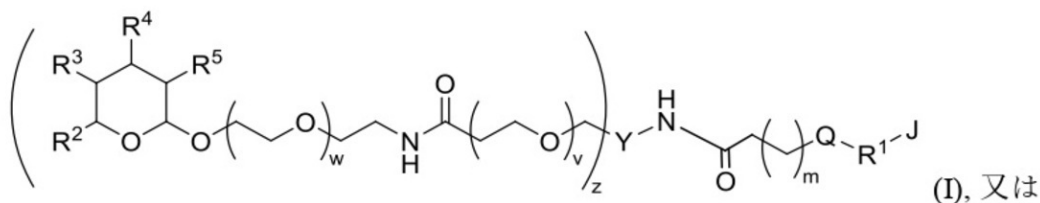
いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドは、肝細胞標的化のためにN-アセチルガラクトサミン（GalNAc）リガンドを含む。いくつかの実施形態において、組成物はGalNAcを含む。いくつかの実施形態において、組成物はGalNAc誘導体を含む。いくつかの実施形態において、GalNAcリガンドは、オリゴヌクレオチドの3'末端に結合している。いくつかの実施形態において、GalNAcリガンドは、オリゴヌクレオチドの5'末端に結合している。いくつかの実施形態において、組成物はセンス鎖を含み、GalNAcリガンドはセンス鎖に結合する（例えば、センス鎖の5'末端に結合するか、またはセンス鎖の3'末端に結合する）。いくつかの実施形態において、組成物はアンチセンス鎖を含み、GalNAcリガンドはアンチセンス鎖に結合する（例えば、アンチセンス鎖の5'末端に結合するか、またはアンチセンス鎖の3'末端に結合する）。いくつかの実施形態において、組成物は、オリゴヌクレオチドの3'末端または5'末端で結合したGalNAcリガンドを含む。

【0119】

いくつかの実施形態において、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書で開示され、オリゴヌクレオチドはGalNAc部分を含む。GalNAc部分は、以下に示される任意の式、構造、またはGalNAc部分に含まれ得る。いくつかの実施形態において、式（I）または（II）

【0120】

【化 10】



10

によって表される化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）またはその塩が本明細書に記載され、式中、

Jはオリゴヌクレオチドであり、

wはそれぞれ独立して、1～20の任意の値から選択され、

vはそれぞれ独立して、1～20の任意の値から選択され、

nは1～20の任意の値から選択され、

mは1～20の任意の値から選択され、

zは1～3の任意の値から選択され、

zが3である場合、YはCであり、

zが2である場合、YはC(R⁶)であり、または

zが1である場合、YはC(R⁶)₂であり、

Qは、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR⁷、-SR⁷、-N(R⁷)₂、-C(O)R⁷、-C(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(O)R⁷、-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(O)OR⁷、-C(O)OR⁷、-OC(O)R⁷、-S(O)R⁷、およびC₁₋₆アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換されるC₃₋₁₀炭素環（ここで、C₁₋₆アルキルは、ハロゲン、-CN、-OH、-SH、-NO₂、および-NH₂から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される）から選択され、

20

30

R¹は、-O-、-S-、-N(R⁷)-、C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)C(O)N(R⁷)-、-OC(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)O-、C(O)O-、-OC(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OS(O)₂-、-OP(O)(OR⁷)O-、-SP(O)(OR⁷)O-、-OP(S)(OR⁷)O-、-OP(O)(SR⁷)O-、-OP(O)(OR⁷)S-、-OP(O)(O-)O-、-SP(O)(O-)O-、-OP(S)(O-)O-、-OP(O)(S-)O-、-OP(O)(O-)S-、-OP(O)(OR⁷)NR⁷-、-OP(O)(N(R⁷)₂)NR⁷-、-OP(OR⁷)O-、-OP(N(R⁷)₂)O-、-OP(OR⁷)N(R⁷)-、および-OPN(R⁷)₂-NR⁷-から選択されたリンカーであり、

40

R²はそれぞれ、ハロゲン、-OR⁷、-SR⁷、-N(R⁷)₂、-C(O)R⁷、-C(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(O)R⁷、-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(O)OR⁷、-C(O)OR⁷、-OC(O)R⁷、および-S(O)R⁷から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換されるC₁₋₆アルキルから独立して選択され、

R³およびR⁴はそれぞれ、-OR⁷、-SR⁷、-N(R⁷)₂、-C(O)R⁷、-C(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(O)R⁷、-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(O)OR⁷、-C(O)OR⁷、-OC

50

(O) R⁷、および -S (O) R⁷ から独立して選択され、
 R⁵ はそれぞれ、-OC (O) R⁷、-OC (O) N (R⁷)₂、-N (R⁷) C (O)
) R⁷、-N (R⁷) C (O) N (R⁷)₂、-N (R⁷) C (O) OR⁷、-C (O)
 R⁷、-C (O) OR⁷、および -C (O) N (R⁷)₂ から独立して選択され、
 R⁶ はそれぞれ、

水素、

ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR⁷、-SR⁷、-N (R⁷)₂、-C (O) R⁷、
 -C (O) N (R⁷)₂、-N (R⁷) C (O) R⁷、-N (R⁷) C (O) N (R⁷)₂、
 -OC (O) N (R⁷)₂、-N (R⁷) C (O) OR⁷、-C (O) OR⁷、-
 OC (O) R⁷、および -S (O) R⁷、ならびに、

10

ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR⁷、-SR⁷、-N (R⁷)₂、-C (O) R⁷、
 -C (O) N (R⁷)₂、-N (R⁷) C (O) R⁷、-N (R⁷) C (O) N (R⁷)₂、
 -OC (O) N (R⁷)₂、-N (R⁷) C (O) OR⁷、-C (O) OR⁷、-
 OC (O) R⁷、および -S (O) R⁷ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意
 選択で置換される C₁₋₆ アルキル、
 から独立して選択され、

R⁷ はそれぞれ、

水素、

C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、および C₂₋₆ アルキニル（その各々はハロ
 ゲン、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、=O、=S、-O-C₁₋₆ アル
 キル、-S-C₁₋₆ アルキル、-N (C₁₋₆ アルキル)₂、-NH (C₁₋₆ アルキル)
)、C₃₋₁₀ 炭素環、および 3 員～10 員の複素環から独立して選択される 1 つ以上の
 置換基で任意選択で置換される）、ならびに、

20

C₃₋₁₀ 炭素環および 3 員～10 員の複素環（その各々は、ハロゲン、-CN、-
 OH、-SH、-NO₂、-NH₂、=O、=S、-O-C₁₋₆ アルキル、-S-C₁₋₆
 アルキル、-N (C₁₋₆ アルキル)₂、-NH (C₁₋₆ アルキル)、C₁₋₆ アル
 キル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ 炭素環、3 員～10 員の複素
 環、および C₁₋₆ ハロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択で
 置換される）から独立して選択される。

いくつかの実施形態において、w はそれぞれ独立して、1～10 までの任意の値から選択
 される。いくつかの実施形態において、w はそれぞれ独立して、1～5 までの任意の値か
 ら選択される。いくつかの実施形態において、w はそれぞれ 1 である。いくつかの実施形
 態において、v はそれぞれ独立して、1～10 までの任意の値から選択される。いくつか
 の実施形態において、v はそれぞれ独立して、1～5 までの任意の値から選択される。い
 くつかの実施形態において、v はそれぞれ 1 である。いくつかの実施形態において、n は
 1～10 までの任意の値から選択される。いくつかの実施形態において、n は 1～5 ま
 での任意の値から選択される。いくつかの実施形態において、n は 2 である。いくつかの
 実施形態において、m は 1～10 までの任意の値から選択される。いくつかの実施形態に
 おいて、m は 1～5 までの任意の値から選択される。いくつかの実施形態において、m は 1
 および 2 から選択される。いくつかの実施形態において、z は 3 であり、Y は C である。

30

いくつかの実施形態において、Q は、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR⁷、-SR⁷、
 -N (R⁷)₂、-C (O) R⁷、-C (O) N (R⁷)₂、-N (R⁷) C (O) R⁷、
 -N (R⁷) C (O) N (R⁷)₂、-OC (O) N (R⁷)₂、-N (R⁷) C (O)
) OR⁷、-C (O) OR⁷、-OC (O) R⁷、および -S (O) R⁷ から独立して選
 択される 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される C₅₋₆ 炭素環から選択される。いく
 つかの実施形態において、Q は、ハロゲン、-CN、-OH、-SH、-NO₂、および
 -NH₂ から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換された C₅₋₆ 炭素
 環から選択される。いくつかの実施形態において、Q はフェニルおよびシクロヘキシルか
 ら選択され、その各々は、ハロゲン、-CN、-OH、-SH、-NO₂、および -NH
 2 から独立して選択された 1 つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形

40

50

態において、Qはフェニルから選択される。いくつかの実施形態において、Qはシクロヘキシルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-OP(O)(OR^7)O-$ 、 $-SP(O)(OR^7)O-$ 、 $-OP(S)(OR^7)O-$ 、 $-OP(O)(SR^7)O-$ 、 $-OP(O)(OR^7)S-$ 、 $-OP(O)(O-)O-$ 、 $-SP(O)(O-)O-$ 、 $-OP(S)(O-)O-$ 、 $-OP(O)(S-)O-$ 、 $-OP(O)(O-)S-$ 、 $-OP(O)(OR^7)NR^7-$ 、 $-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$ 、 $-OP(OR^7)O-$ 、 $-OP(N(R^7)_2)O-$ 、 $-OP(OR^7)N(R^7)-$ 、および、 $-OPN(R^7)_2-NR^7$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-OP(O)(OR^7)O-$ 、 $-SP(O)(OR^7)O-$ 、 $-OP(S)(OR^7)O-$ 、 $-OP(O)(SR^7)O-$ 、 $-OP(O)(OR^7)S-$ 、 $-OP(O)(O-)O-$ 、 $-SP(O)(O-)O-$ 、 $-OP(S)(O-)O-$ 、 $-OP(O)(S-)O-$ 、 $-OP(O)(O-)S-$ 、および $-OP(OR^7)O-$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-OP(O)(OR^7)O-$ および $-OP(OR^7)O-$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $C(O)R^7$ 、および $-S(O)R^7$ から独立して選択された1つ以上の置換基で置換された C_{1-3} アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-SR^7$ 、および $-N(R^7)_2$ から独立して選択された1つ以上の置換基で置換された C_{1-3} アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-OR^7$ および $-OC(O)R^7$ から独立して選択された1つ以上の置換基で置換された C_{1-3} アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、および $-S(O)R^7$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、および $-N(R^7)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-OR^7$ および $-OC(O)R^7$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、および $-S(O)R^7$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、および $-N(R^7)_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $-OR^7$ および $-OC(O)R^7$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $-OC(O)R^7$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、および $-N(R^7)C(O)OR^7$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $-OC(O)R^7$ および $-N(R^7)C(O)R^7$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^7 はそれぞれ、水素、および、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{3-10} 炭素環、または3員~10員の複素環から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される C_{1-6} アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態において、 R^7 はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、および $-NH(C_{1-6}$ アルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択で置換される C_{1-6} アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態において、 R^7 はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、および $-SH$ から独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換される C_{1-6} アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態において、wは1であり、vは1であり、nは2であり、mは1または2であり、zは3であり、およびYはCであり、Qはフェニルまたはシクロヘキシルであり、その各々は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、および C_{1-3} アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で任意選択で置換され、 R^1 は、 $-OP(O)(OR^7)O$

10

20

30

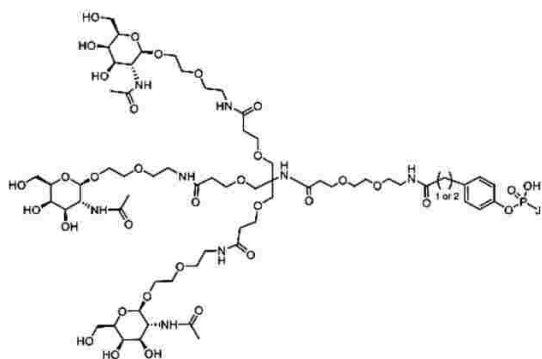
40

50

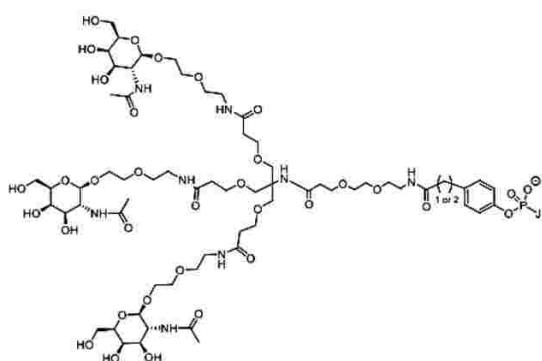
－、－OP(S)(OR⁷)O－、－OP(O)(O－)O－、－OP(S)(O－)O－、－OP(O)(S－)O－、および－OP(OR⁷)O－から選択され、R²は、－OHまたは－OC(O)CH₃で置換されたC1アルキルであり、R³は－OHまたは－OC(O)CH₃であり、R⁴は－OHまたは－OC(O)CH₃であり、および、R⁵は－NH(O)CH₃である。いくつかの実施形態において、化合物は、

【0121】

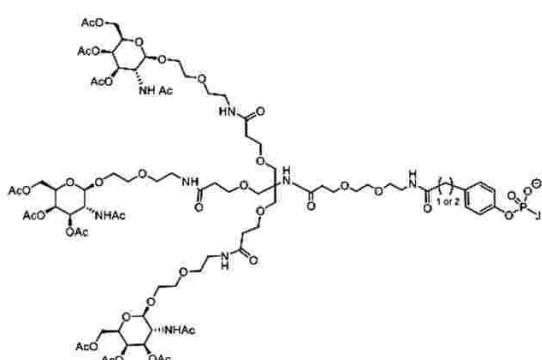
【化11-1】



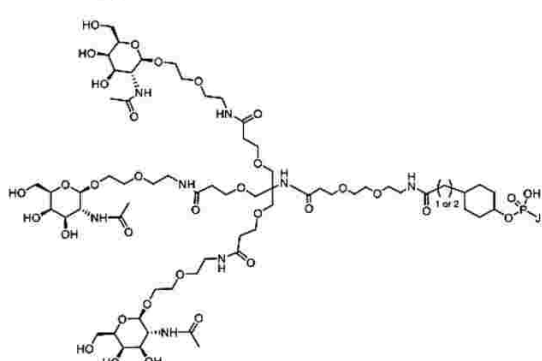
10



20



30

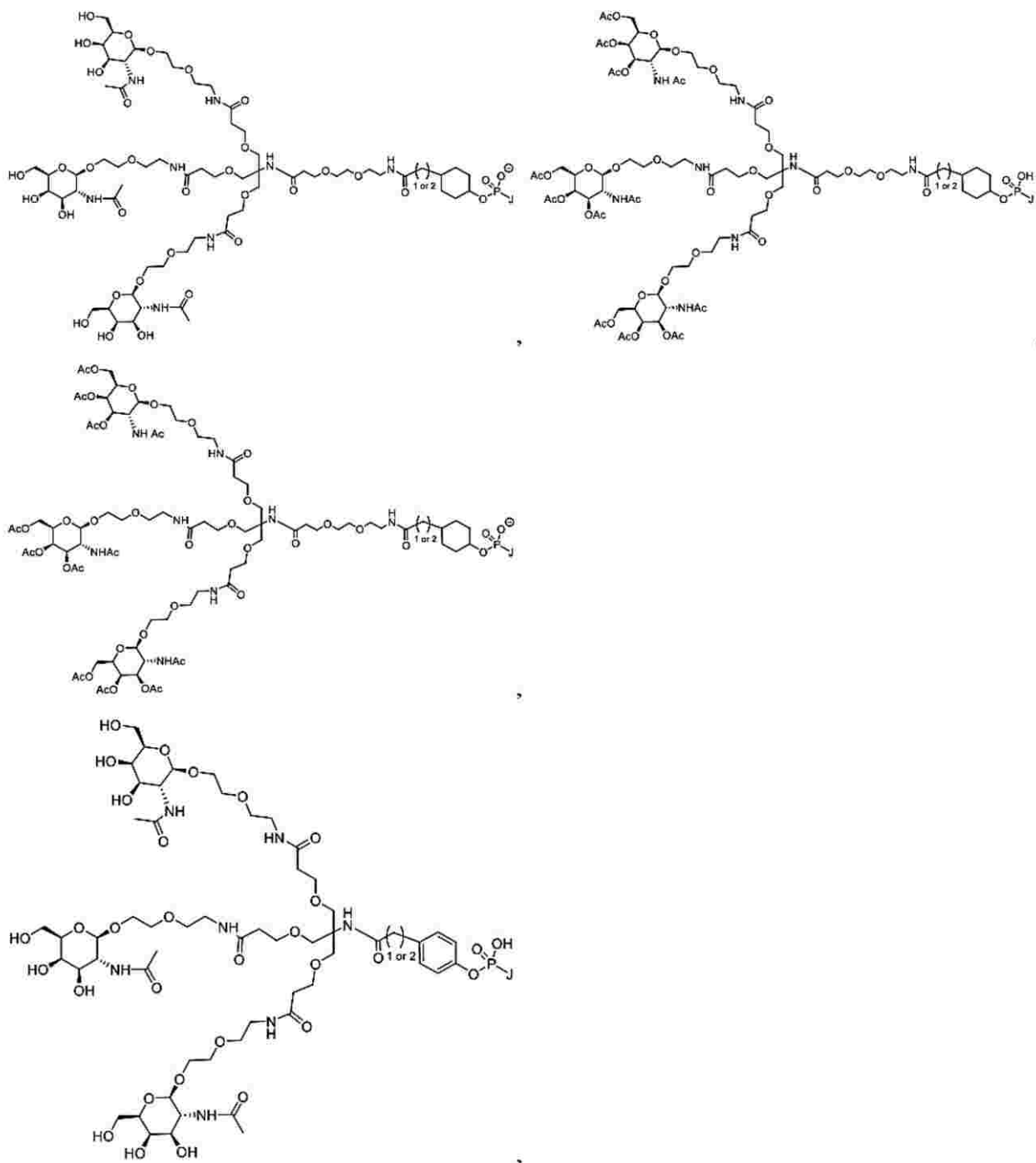


40

【0122】

50

【化 1 1 - 2】



10

20

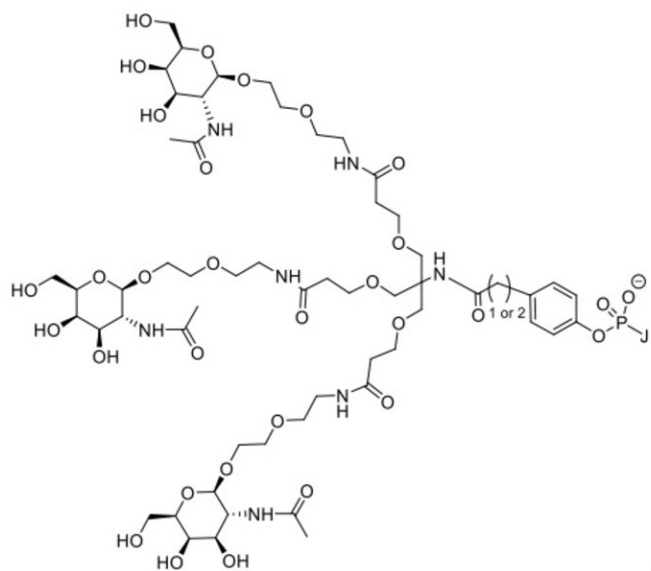
30

【 0 1 2 3】

40

50

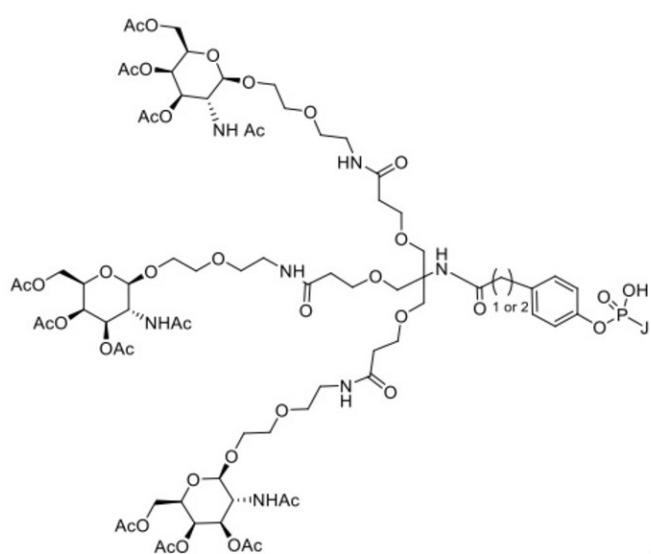
【化 1 1 - 3】



10

20

30

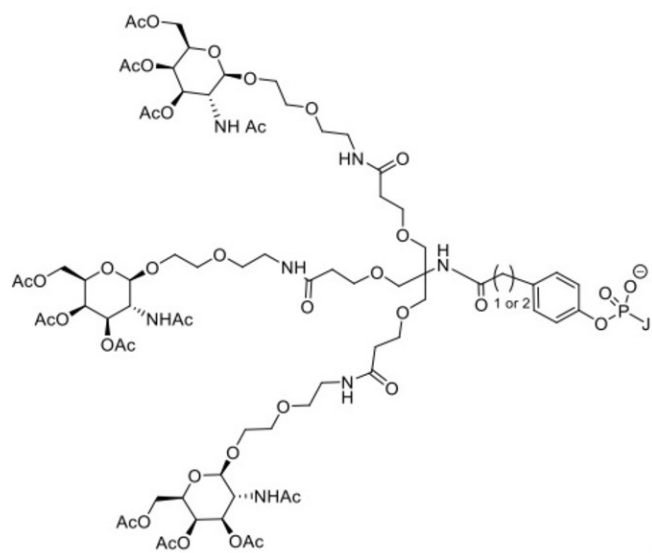


40

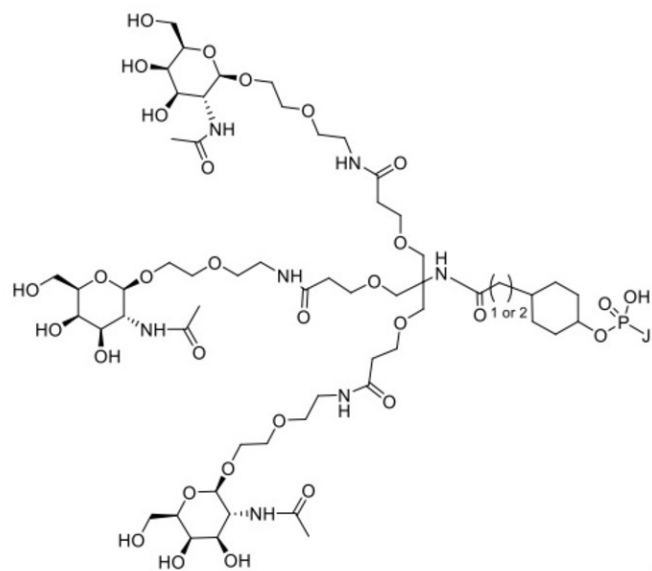
50

【 0 1 2 4】

【化 1 1 - 4】



10



20

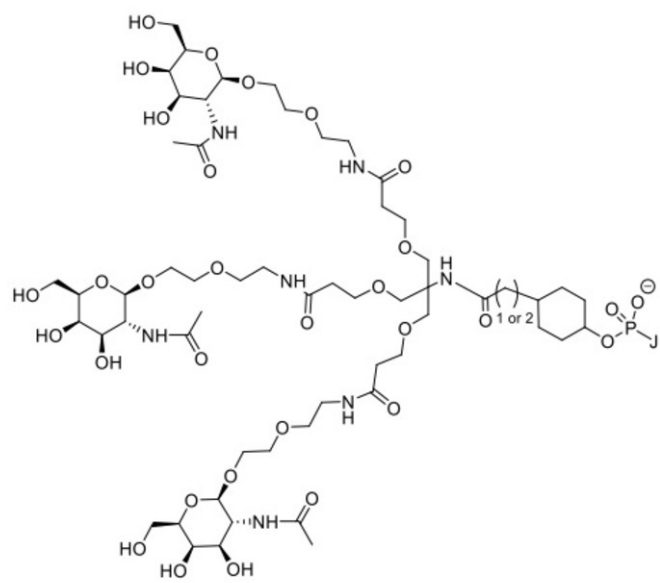
30

【 0 1 2 5】

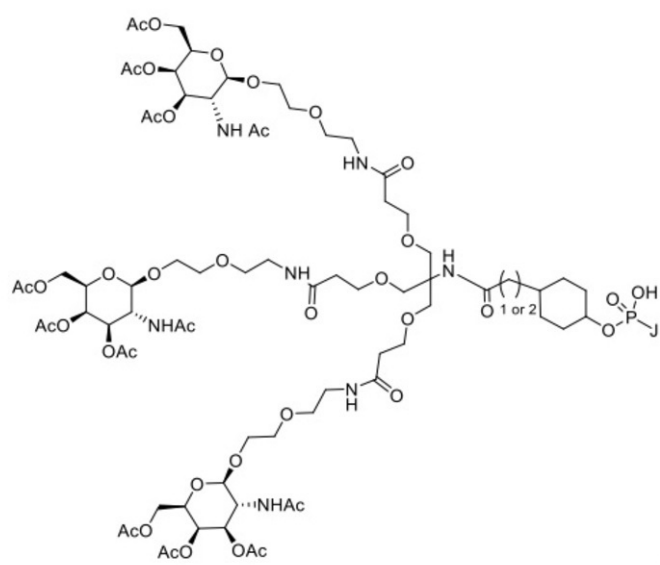
40

50

【化 1 1 - 5】



10



20

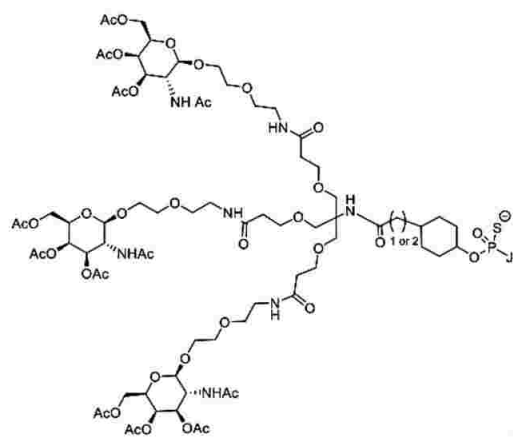
30

【 0 1 2 6】

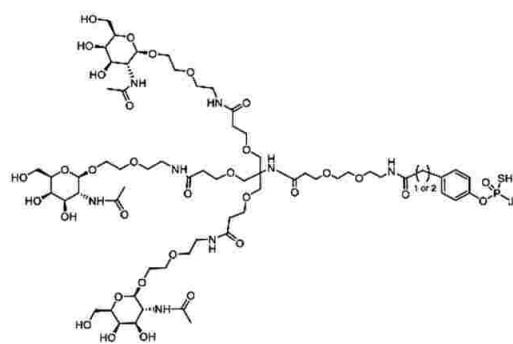
40

50

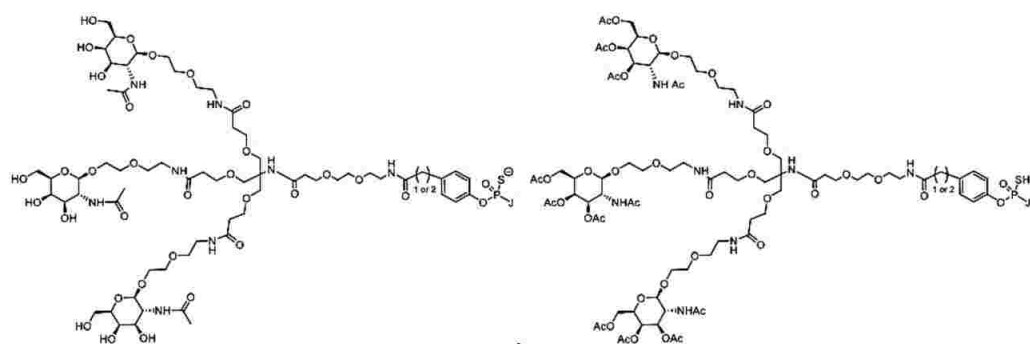
【化 1 1 - 6】



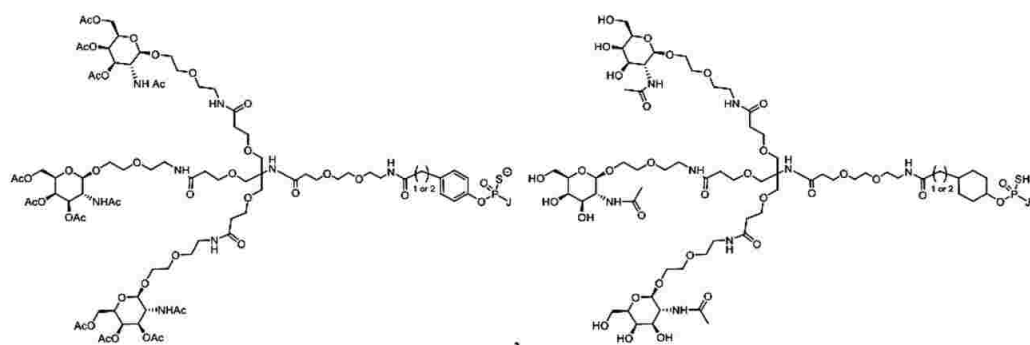
10



20



30

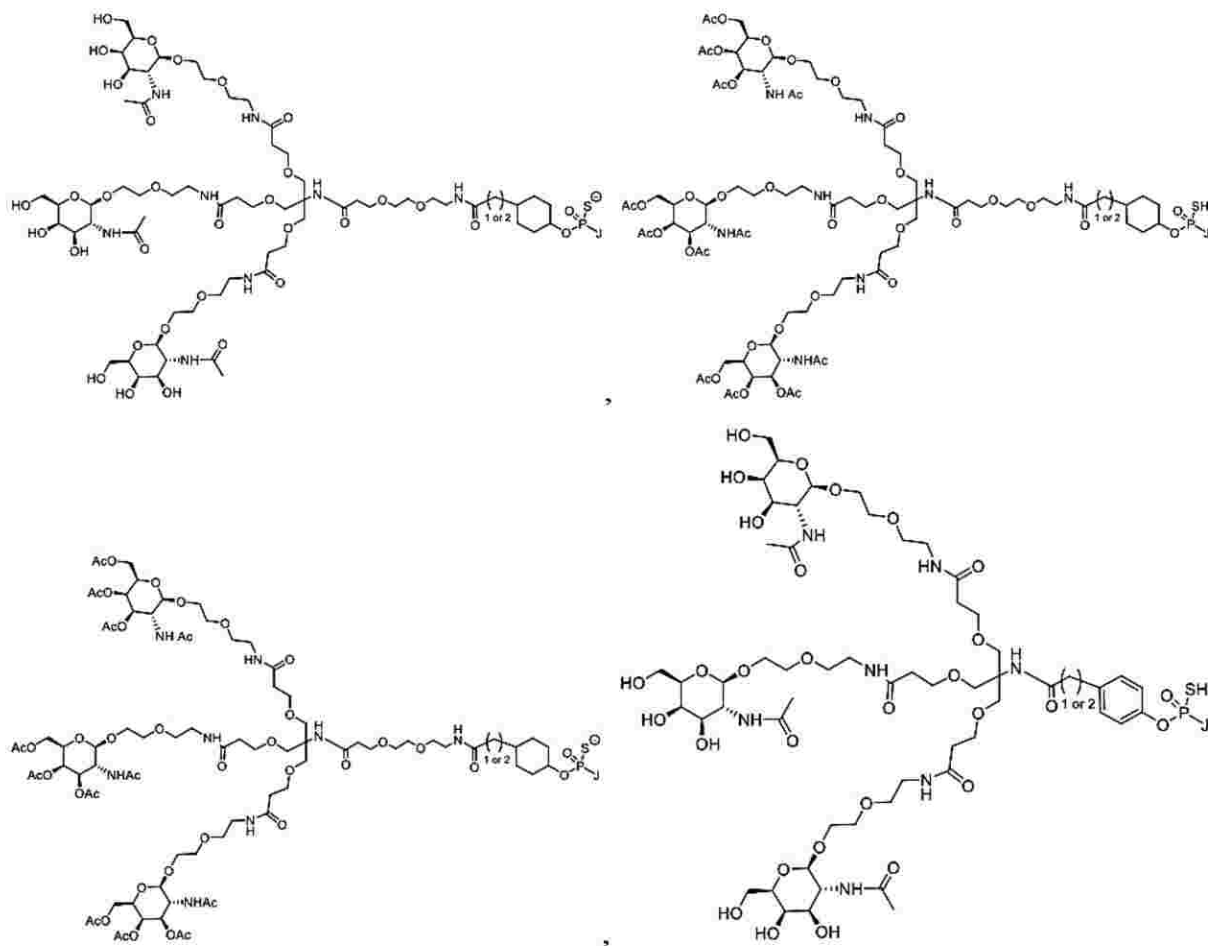


40

【 0 1 2 7】

50

【化 1 1 - 7】



10

20

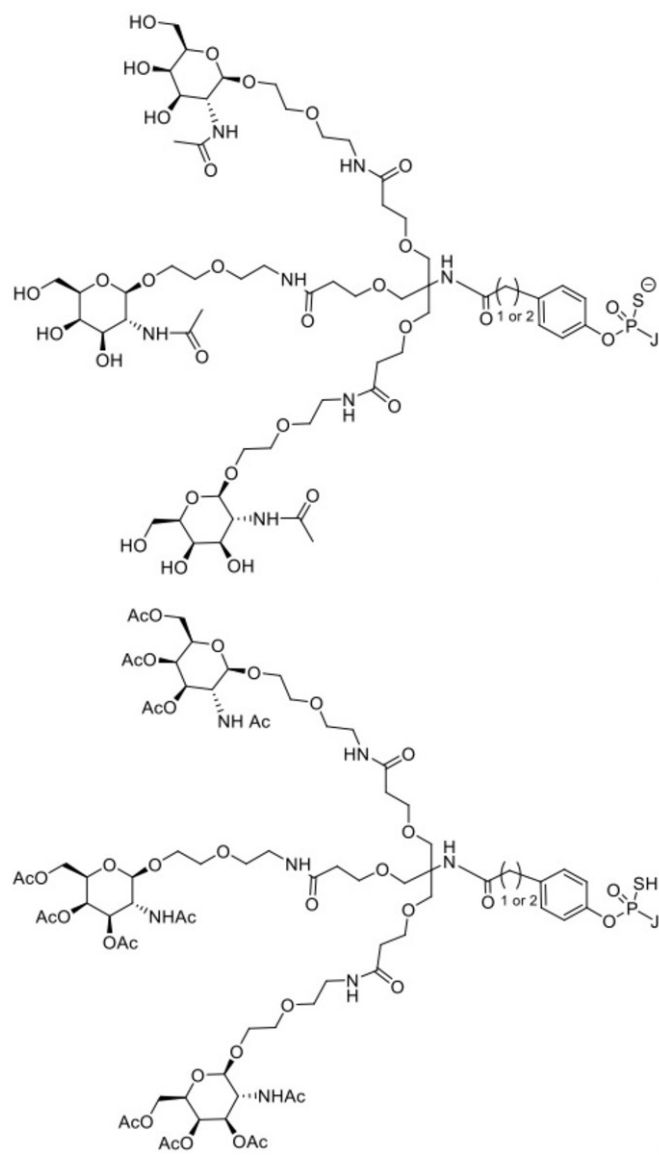
【 0 1 2 8】

30

40

50

【化 1 1 - 8】



10

20

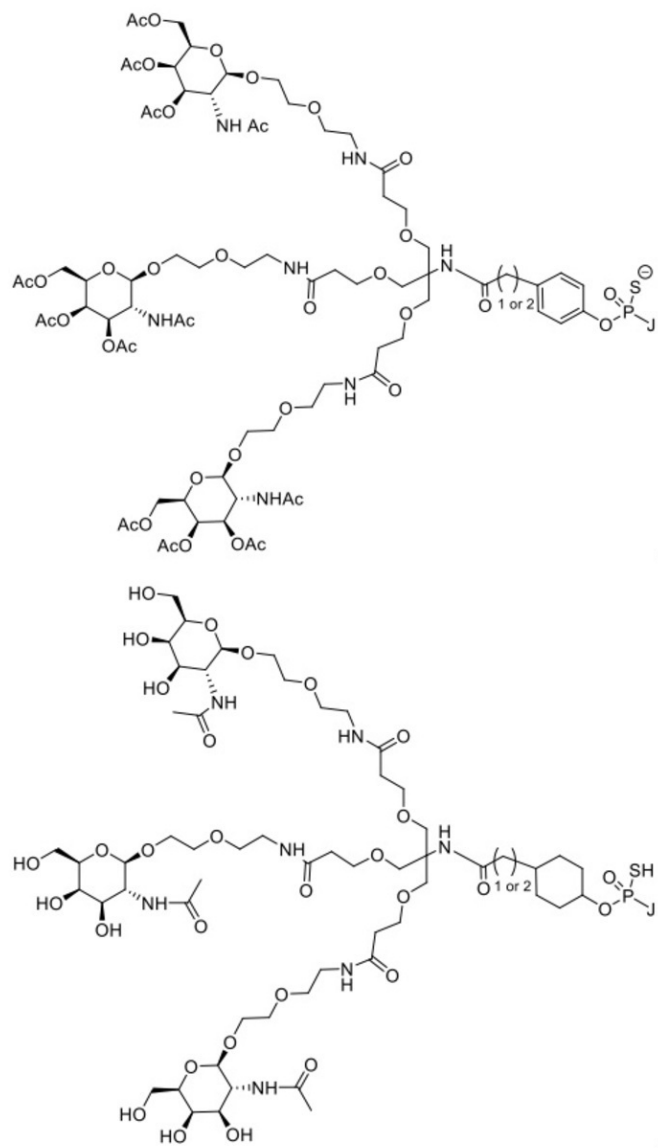
30

【 0 1 2 9】

40

50

【化 1 1 - 9】



10

20

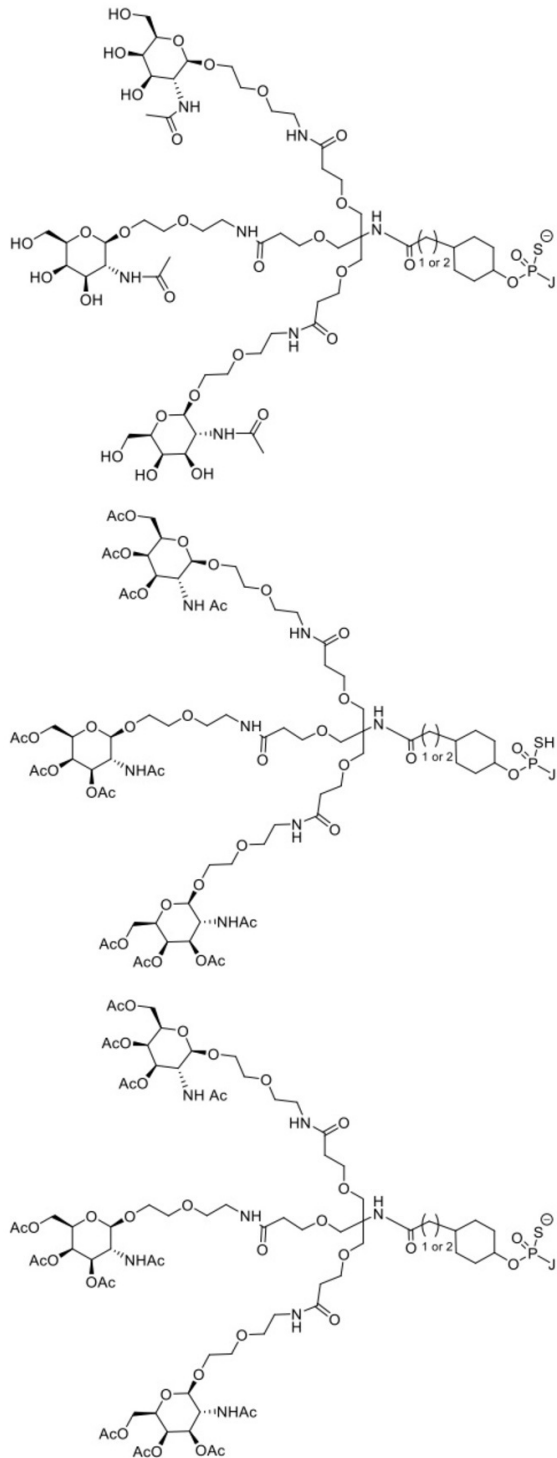
30

【 0 1 3 0】

40

50

【化 1 1 - 1 0】



10

20

30

40

を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド（J）は、オリゴヌクレオチドの5'末端または3'末端で結合している。いくつかの実施形態において、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、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、オリゴヌクレオチドは、1個以上の修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態において、1個以上の修飾ヌクレオシド間結合は、アルキルホスホネート、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、ホスホロジチオエート、アルキルホスホノチオエート、ホスホロアミダート、カルバメート、カーボネート、リン酸トリエステル、アセトアミダート、もしくはカルボキシメチルエステル、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、オリゴヌクレオチドは、1、2、

50

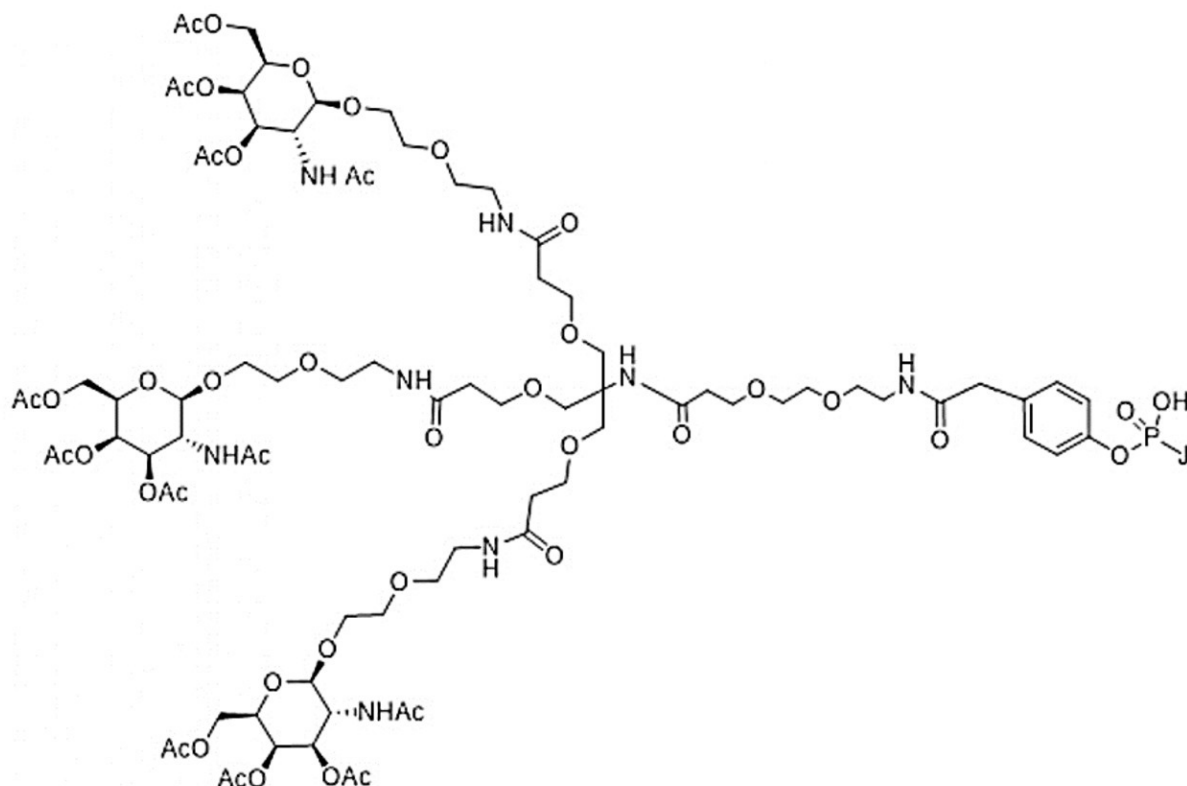
3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態において、化合物はアシアロ糖タンパク質受容体に結合する。いくつかの実施形態において、化合物は肝細胞を標的とする。

【0131】

いくつかの実施形態は、Jがオリゴヌクレオチドである以下のものを含む。

【0132】

【化12】



10

20

30

Jは、1つ以上の追加のリン酸、またはオリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のホスホロチオエートを含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上の追加のリン酸を含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のホスホロチオエートを含み得る。

【0133】

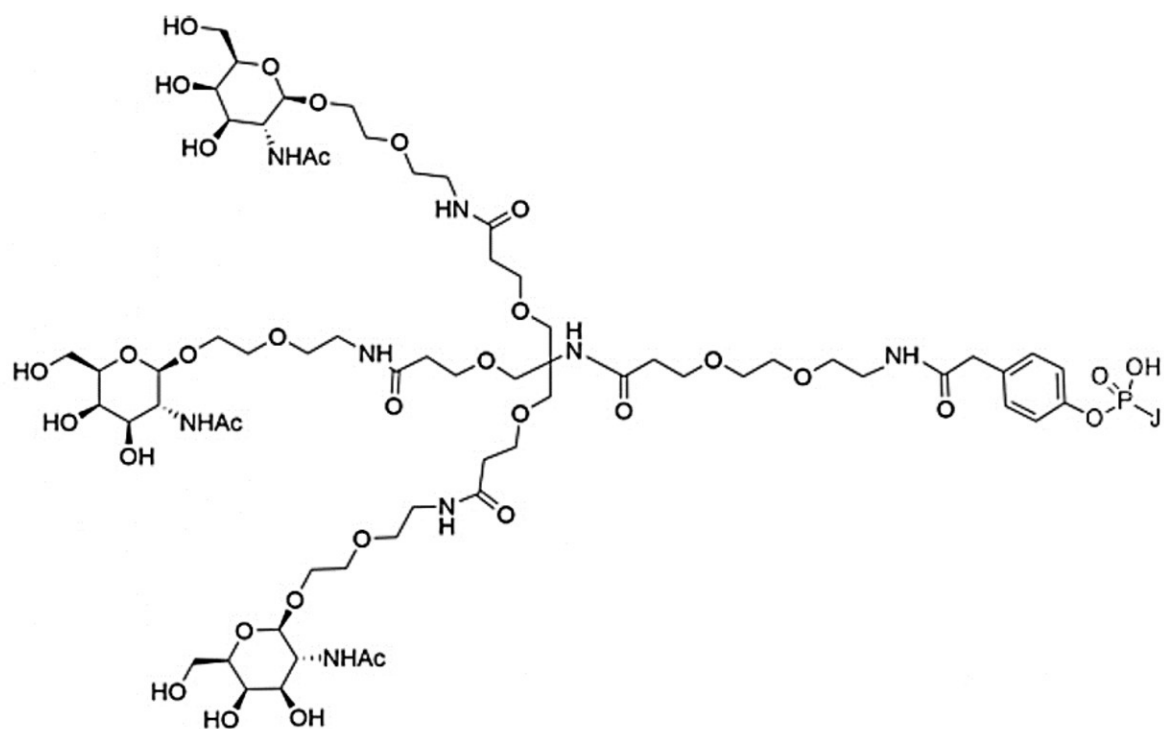
いくつかの実施形態は、Jがオリゴヌクレオチドである以下のものを含む。

【0134】

40

50

【化 1 3】



Jは、1つ以上の追加のリン酸、またはオリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のホスホロチオエートを含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上の追加のリン酸を含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のホスホロチオエートを含み得る。

【0135】

いくつかの実施形態は、Jがオリゴヌクレオチドである以下のものを含む。

【0136】

10

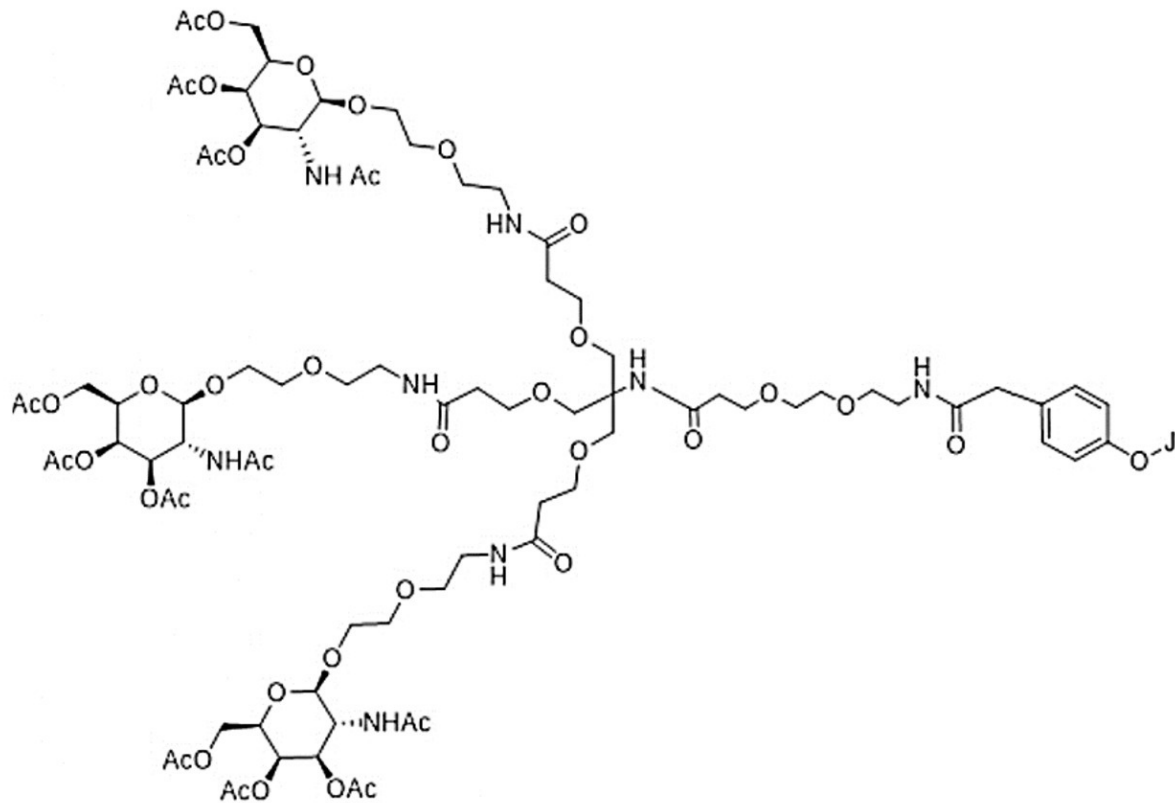
20

30

40

50

【化 1 4】



10

20

Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のリン酸またはホスホロチオエートを含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のリン酸を含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合するリン酸を含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のホスホロチオエートを含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合するホスホロチオエートを含み得る。

【0137】

いくつかの実施形態は、Jがオリゴヌクレオチドである以下のものを含む。

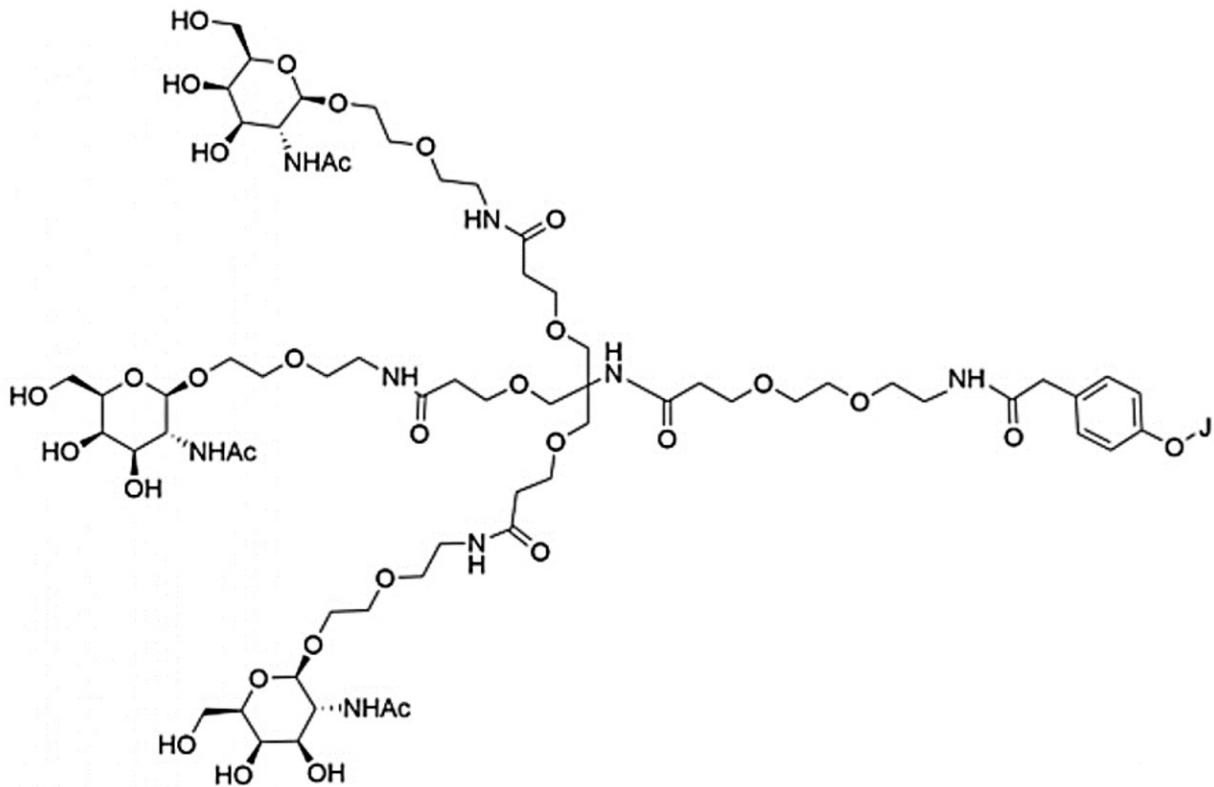
30

【0138】

40

50

【化 1 5】



オリゴヌクレオチド（J）に結合したこの化合物中の構造は「ETL17」と呼ばれることがあり、GalNAc部分の一例である。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のリン酸またはホスホロチオエートを含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のリン酸を含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合するリン酸を含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のホスホロチオエートを含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合するホスホロチオエートを含み得る。

【0139】

いくつかの実施形態は、リン酸または「5'」がオリゴヌクレオチドへの接続部を示す以下のものを含む。

【0140】

10

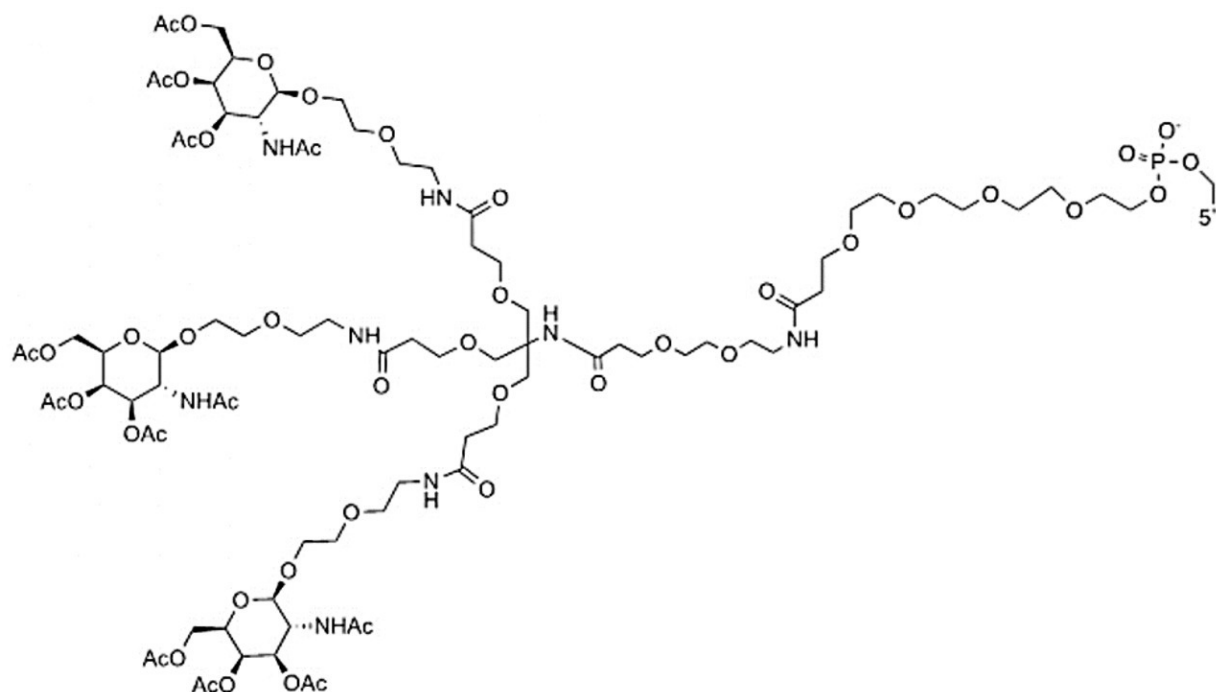
20

30

40

50

【化 1 6】



10

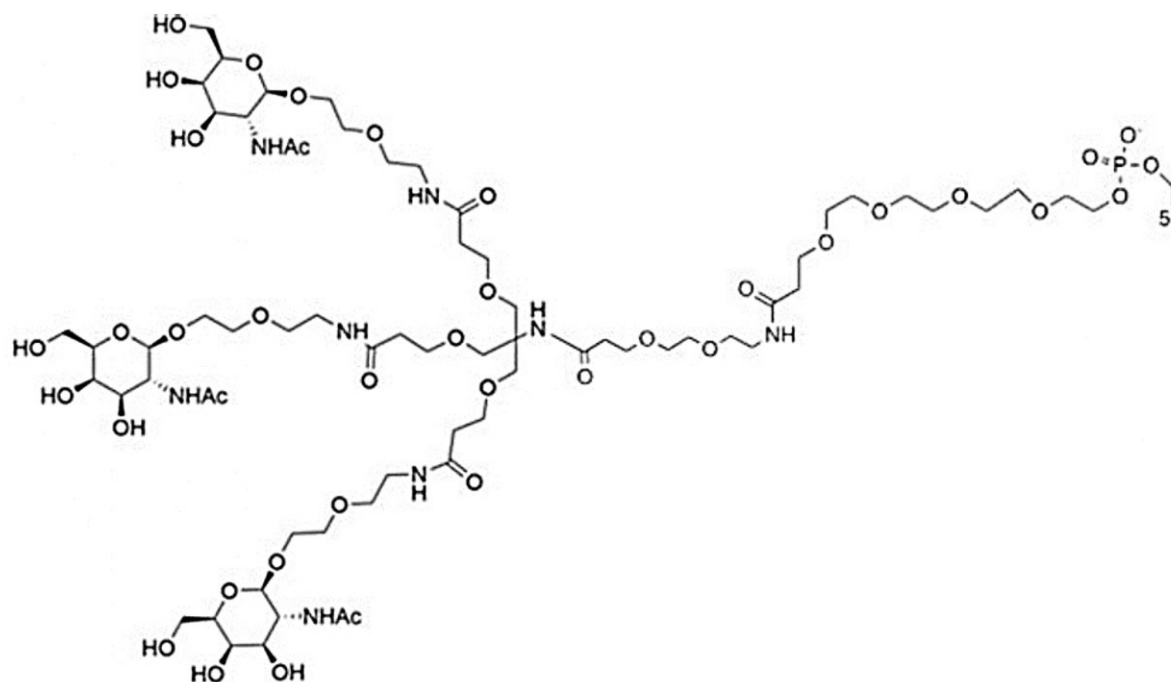
20

【 0 1 4 1】

いくつかの実施形態は、リン酸または「5'」がオリゴヌクレオチドへの接続部を示す以下のものを含む。

【 0 1 4 2】

【化 1 7】



30

40

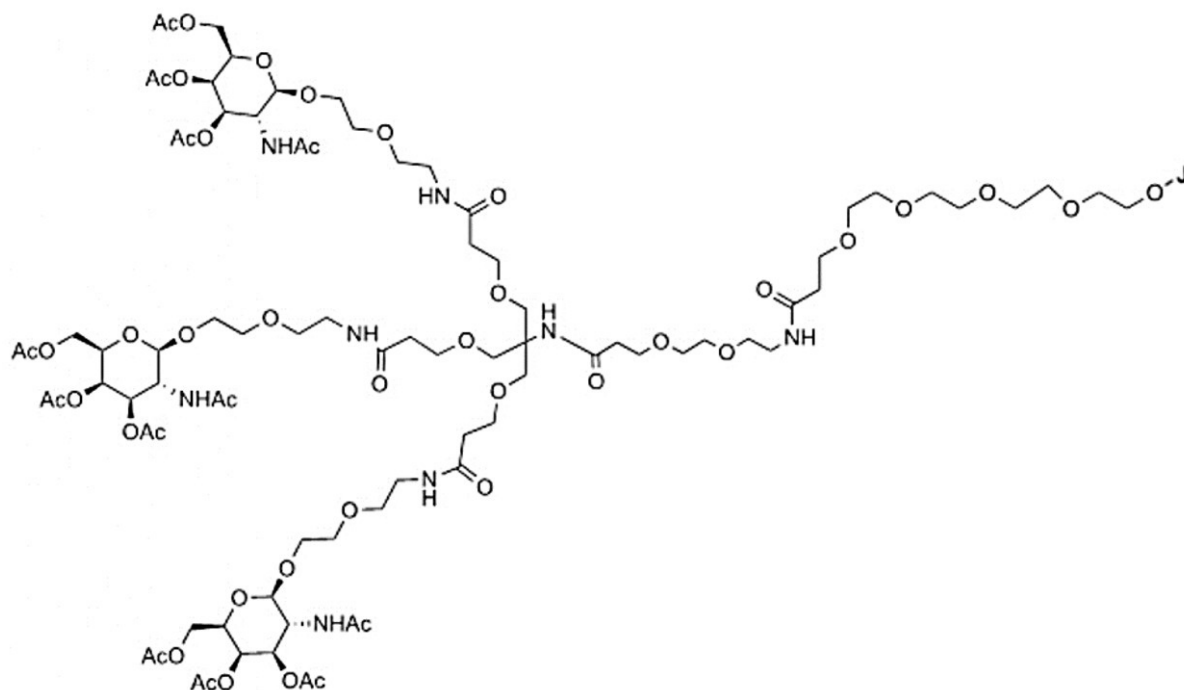
【 0 1 4 3】

いくつかの実施形態は、Jがオリゴヌクレオチドである以下のものを含み、

【 0 1 4 4】

50

【化 1 8】



10

20

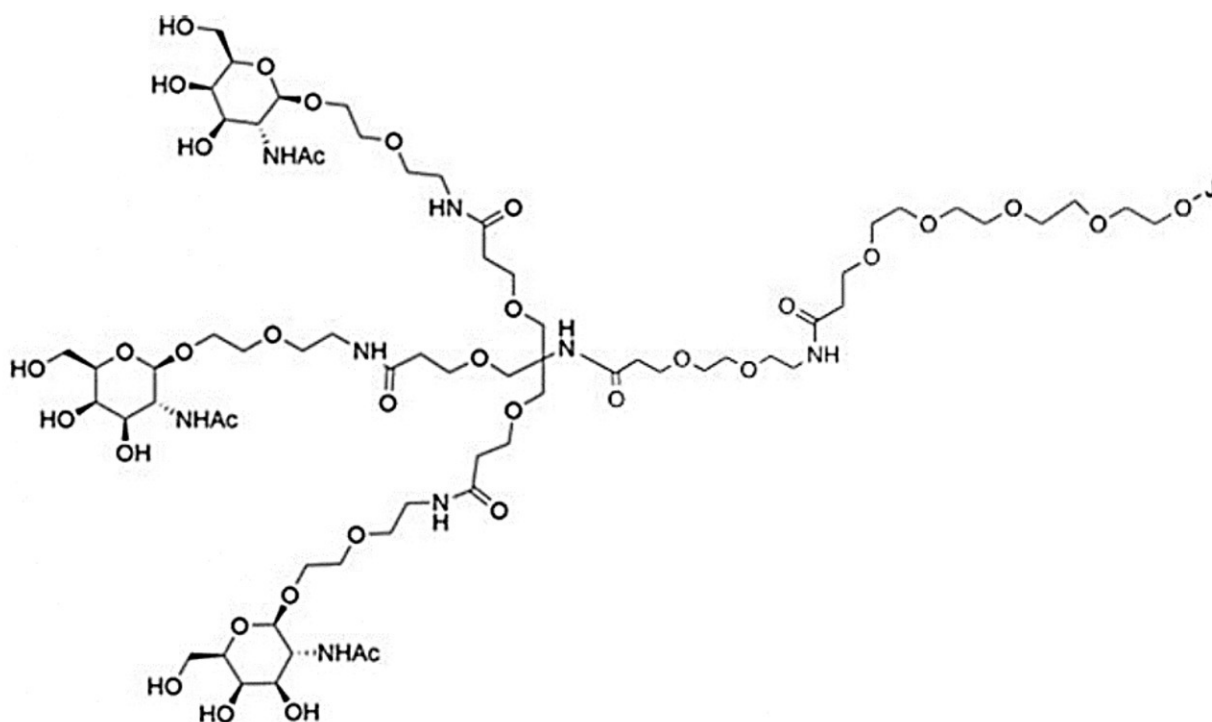
オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のリン酸またはホスホロチオエートを含み得る。
 Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のリン酸を含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合するリン酸を含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のホスホロチオエートを含み得る。Jは、オリゴヌクレオチドに結合するホスホロチオエートを含み得る。

【0145】

いくつかの実施形態は、Jがオリゴヌクレオチドである以下のものを含む。

【0146】

【化 1 9】



30

40

オリゴヌクレオチド (J) に結合したこの化合物中の構造は「ETL1」と呼ばれること

50

があり、G a l N A c 部分の一例である。J は、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のリン酸またはホスホロチオエートを含み得る。J は、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のリン酸を含み得る。J は、オリゴヌクレオチドに結合するリン酸を含み得る。J は、オリゴヌクレオチドに結合する1つ以上のホスホロチオエートを含み得る。J は、オリゴヌクレオチドに結合するホスホロチオエートを含み得る。

【0147】

3. siRNA 修飾パターン

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドはセンス鎖とアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、センス鎖は修飾パターン1 S: 5' N f s n s N f n N f n N f N f n N f n N f n N f n N f s n s n - 3' (配列番号2444)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は修飾パターン2 S: 5' n s n s n n N f n N f N f N f n n n n n n n n n n s n s n - 3' (配列番号2445)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は修飾パターン3 S: 5' n s n s n n N f n N f n N f n n n n n n n n n n s n s n - 3' (配列番号2446)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は修飾パターン4 S: 5' N f s n s N f n N f n N f N f n N f n N f n N f n N f n N f s n s n N - m o i e t y - 3' (配列番号2447)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」はホスホロチオエート結合であり、Nは1つ以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は以下の修飾パターン5 S: 5' - n s n s n n N f n N f N f N f n n n n n n n n n n s n s n N - m o i e t y - 3' (配列番号2448)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」はホスホロチオエート結合であり、Nは1つ以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、修飾パターン4 Sまたは5 Sにおける部分は、親油性部分である。いくつかの実施形態において、修飾パターン4 Sまたは5 Sにおける部分は、脂質部分である。いくつかの実施形態において、センス鎖は、修飾パターン6 S: 5' N f s n s N f n N f n N f n N f n N f n N f n N f n N f n N f s n s n - 3' (配列番号2449)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン7 S: 5' n s n s n n N f N f N f N f N f n n n n n n n n n n s n s n - 3' (配列番号2450)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン8 S: 5' n s n s n n n N f N f N f N f n n n n n n n n n n s n s n - 3' (配列番号2451)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン9 S: 5' n s n s n n n n N f N f N f N f n n n n n n n n n n s n s n - 3' (配列番号2452)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン10 S: 5' N f s n s n n N f n N f n N f n N f n N f n N f n n s n s n - 3' (配列番号2525)を含み、ここで、「N f」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン11 S: 5' n s n s N f n N f

[illegible]

り、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン25S:5'snnnnnnNfNfNfNfnnnnnnnnnnnnnnnsnsn-3'(配列番号2540)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン26S:5'snnnnnnNfNfNfNfnnnnnnnnnnnnnnnsnsn-3'(配列番号2541)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン27S:5'snnnnnnnnNfNfnNfnnnnnnnnnnnnnnsnsn-3'(配列番号2542)を含み、ここで、「Nf」は2'フル 10
 オロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン28S:5'snnnnNfNfnNfnNfnnnnnnnnnnnnnnsnsn-3'(配列番号2543)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン29S:5'snnnnnnnnNfnNfnnnnnnnnnnnnnnsnsn-3'(配列番号2544)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、セ 20
 ンス鎖は、修飾パターン30S:5'snnnnNfNfnNfnNfnnnnnnnnnnnnnnsnsn-3'(配列番号2545)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン31S:5'snnnnNfNfnNfnNfnnnnnnnnnnnnnnsnsn-3'(配列番号2546)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、センス鎖は、修飾パターン32S:5'snnnnnnNfNfdNNfnnnnnnnnnnnnsnsn-3'(配列番号2547)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「dN」は2'デオキシ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」はホスホロチオエート結合である。 30

【0148】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドはセンス鎖とアンチセンス鎖を含むsiRNAを含み、アンチセンス鎖は修飾パターン1AS:5'nsNfsnnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnnsnsn-3'(配列番号2453)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、アンチセンス鎖は修飾パターン2AS:5'nsNfsnnnnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnnsnsn-3'(配列番号2454)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレ 40
 オシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、アンチセンス鎖は修飾パターン3AS:5'nsNfsnnnnNfnnnnnnnnnNfnNfnnnnsnsn-3'(配列番号2455)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、アンチセンス鎖は修飾パターン4AS:5'nsNfsnnNfnNfnnnnnnnnnNfnNfnnnnsnsn 3'(配列番号2456)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、アンチセンス鎖は、修飾パターン5AS:5'nsNfsnnnnnnnnnnnnnnnnnnNfnN 50

f n n n s n s n 3' (配列番号2457)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、アンチセンス鎖は、修飾パターン6AS:5' n s N f s n n n N f n n N f n n n n N f n N f n n n s n s n 3' (配列番号2458)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、アンチセンス鎖は、修飾パターン7AS:5' n s N f s n N f n N f n N f n N f n N f n N f n N f n s n s n 3' (配列番号2459)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、アンチセンス鎖は、修飾パターン8AS:5' n s N f s n n n n n n n n N f n n n n s n s n 3' (配列番号2460)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、アンチセンス鎖は、修飾パターン8AS:5' n s N f s n N f s n N f n N f n N f n N f n N f n N f n N f n s n s n 3' (配列番号2548)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」は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、アンチセンス鎖は、修飾パターン8AS:5' n s N f s n N f s n N f n N f n N f n N f n N f n N f n N f n s n s n 3' (配列番号2549)を含み、ここで、「Nf」は2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」はホスホロチオエート結合である。

10

20

30

40

50

【0149】

いくつかの実施形態において、組成物は、MTRES1の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチドはセンス鎖とアンチセンス鎖を含むs i R N Aを含み、センス鎖はパターン1Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン2Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン3Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン4Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン5Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン6Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン7Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン8Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン9Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン10Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン11Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖はパターン12Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1

40

50

いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン 1 S、2 S、3 S、4 S、5 S、6 S、7 S、8 S、9 S、10 S、11 S、12 S、13 S、14 S、15 S、16 S、17 S、18 S、19 S、20 S、21 S、22 S、23 S、24 S、25 S、26 S、

27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン1ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン2ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン3ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン4ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン5ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン6ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン7ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン8ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン9ASを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sを含み、アンチセンス鎖はパターン10ASを含む。

10

20

30

40

【0151】

いくつかの実施形態において、センス鎖は、修飾パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、または9Sのうちのいずれか1つを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は、修飾パターン1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、または32Sのいずれか1つを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖は修飾パターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、または8ASを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖は修飾パターン1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または10

50

A Sを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖は修飾パターン1 A S、2 A S、3 A S、4 A S、5 A S、6 A S、7 A S、または8 A Sを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖は、修飾パターン1 S、2 S、3 S、4 S、5 S、6 S、7 S、8 S、9 S、10 S、11 S、12 S、13 S、14 S、15 S、16 S、17 S、18 S、19 S、20 S、21 S、22 S、23 S、24 S、25 S、26 S、27 S、28 S、29 S、30 S、31 S、または32 Sを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖またはアンチセンス鎖は修飾パターンA S O 1を含む。

【0152】

いくつかの実施形態において、センス鎖のプリンは、2'フルオロ修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のプリンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのプリンは、2'フルオロ修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのプリンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。

10

【0153】

いくつかの実施形態において、センス鎖のピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のピリミジンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのピリミジンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。

20

【0154】

いくつかの実施形態において、センス鎖のプリンは、2'フルオロ修飾プリンを含み、センス鎖のピリミジンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、センス鎖のピリミジンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のプリンは、2'フルオロ修飾プリンを含み、センス鎖のピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、センス鎖のピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のプリンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、センス鎖のプリンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含み、センス鎖のプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、センス鎖のプリンは、2'フルオロ修飾プリンを含む。

30

40

【0155】

いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのプリンは、2'フルオロ修飾プリンを含み、センス鎖のすべてのピリミジンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、センス鎖のすべてのピリミジンは、2'フルオロおよび2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのプリンは、2'フルオロ修飾プリンを含み、センス鎖のすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖のすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、センス鎖のすべてのピリミジンは、2'フルオロ修飾ピリミジンを含む。

50

10

10

20

20

30

30

40

50

すべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、アンチセンス鎖のすべてのピリミジンは、2'-フルオロおよび2'-O-メチル修飾ピリミジンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖のすべてのプリンは、2'-フルオロ修飾プリンを含み、アンチセンス鎖のすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖のすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含み、アンチセンス鎖のすべてのピリミジンは、2'-フルオロ修飾ピリミジンを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖のすべてのプリンは、2'-フルオロおよび2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖のすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、アンチセンス鎖のすべてのプリンは、2'-フルオロおよび2'-O-メチル修飾プリンの混合物を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖のすべてのピリミジンは、2'-フルオロ修飾ピリミジンを含み、アンチセンス鎖のすべてのプリンは、2'-O-メチル修飾プリンを含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖のすべてのピリミジンは、2'-O-メチル修飾ピリミジンを含み、アンチセンス鎖のすべてのプリンは、2'-フルオロ修飾プリンを含む。

10

【0160】

いくつかの実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドが本明細書で開示される。修飾オリゴヌクレオチドは、リボース環およびリン酸結合に対する修飾を含む siRNA であり得る。修飾は、細胞送達、安定性、および効率を最大化する特定のパターンであり得る。siRNA はさらに、ビニルホスホネートおよび疎水性基を含み得る。これらの修飾は、対象内の細胞または組織への送達を助けることができる。修飾オリゴヌクレオチドは、処置方法または遺伝子発現を低下させる方法などの方法において使用することができる。

20

【0161】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、19の塩基対の間の塩基対合を有する21のヌクレオチド一本鎖からなる二重鎖を含む。いくつかの実施形態において、二重鎖は、各鎖の3'末端にある一本鎖2ヌクレオチドオーバーハングを含む。1つの鎖（アンチセンス鎖）は、MTRES1 mRNA に相補的である。アンチセンス鎖の各末端は、1~2個のホスホロチオエート結合を有する。5'末端は、ビニルホスホネートなどの任意選択のリン酸模倣体を有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、MTRES1 mRNA または標的タンパク質をノックダウンするために使用される。いくつかの実施形態において、センス鎖は、MTRES1 mRNA と同じ配列を有する。いくつかの実施形態において、3'末端に1~2個のホスホロチオエートが存在する。いくつかの実施形態において、5'末端に1個のホスホロチオエートが存在するか、またはホスホロチオエートは存在しない。いくつかの実施形態において、ホスホジエステル結合を介して5'末端に結合した12~25個の炭素の疎水性コンジュゲートが存在する。

30

【0162】

場合によっては、siRNA のいずれかのセンス鎖は、特定の修飾パターンを有する siRNA を含む。修飾パターンのいくつかの実施形態において、センス鎖の5'末端から数えて9位は、2'F修飾を有し得る。いくつかの実施形態において、センス鎖の9位がピリミジンである場合、センス鎖中のすべてのプリンは2'OMe修飾を有する。いくつかの実施形態において、9位がセンス鎖の5位と11位との間の唯一のピリミジンである場合、9位はセンス鎖において2'F修飾を有する唯一の位置である。いくつかの実施形態において、センス鎖の9位、およびセンス鎖の5位と11位との間の1つの他の塩基のみがピリミジンである場合、これらのピリミジンの両方は、センス鎖の2'F修飾を有する2つしかない位置である。いくつかの実施形態において、センス鎖の9位、およびセンス鎖の5位と11位との間の2つの他の塩基のみがピリミジンであり、これらの2つの他のピリミジンが隣接する位置にあり、したがって一列に3つの2'F修飾が存在しない場合、合計で3つの2'F修飾を与える2'F修飾の任意の組み合わせを作ることができる。

40

50

いくつかの実施形態において、センス鎖の5位と11位との間に2個を超えるピリミジンが存在する場合、センス鎖が一行に3つの2' F修飾を有していないことを条件として、合計で3～5個の2' F修飾を有する2' F修飾を有するピリミジンのすべての組み合わせが可能である。場合によっては、s i R N Aのいずれかのセンス鎖は、これらのセンス鎖の規則のいずれかまたはすべてに適合する修飾パターンを含む。

【0163】

いくつかの実施形態において、センス鎖の9位がプリンである場合、センス鎖中のすべてのプリンは2' O M e修飾を有する。いくつかの実施形態において、9位がセンス鎖の5位と11位との間の唯一のプリンである場合、9位はセンス鎖において2' F修飾を有する唯一の位置である。いくつかの実施形態において、センス鎖の9位、およびセンス鎖の5位と11位との間の1つの他の塩基のみがプリンである場合、これらのプリンの両方は、センス鎖の2' F修飾を有する2つしかない位置である。いくつかの実施形態において、センス鎖の9位、およびセンス鎖の5位と11位との間の2つの他の塩基のみがプリンであり、これらの2つの他のプリンが隣接する位置にあり、したがって一行に3つの2' F修飾が存在しない場合、合計で3つの2' F修飾を与える2' F修飾の任意の組み合わせを作ることができる。いくつかの実施形態において、センス鎖の5位と11位との間に2個を超えるプリンが存在する場合、センス鎖が一行に3つの2' F修飾を有していないことを条件として、合計で3～5個の2' F修飾を有する2' F修飾を有するプリンのすべての組み合わせが可能である。場合によっては、s i R N Aのいずれかのセンス鎖は、これらのセンス鎖の規則のいずれかまたはすべてに適合する修飾パターンを含む。

【0164】

場合によっては、センス鎖の9位は2' デオキシであり得る。これらの場合では、2' Fおよび2' O M e修飾は、センス鎖の他の位置で生じ得る。場合によっては、s i R N Aのいずれかのセンス鎖は、これらのセンス鎖の規則に適合する修飾パターンを含む。

【0165】

場合によっては、s i R N Aのいずれかのセンス鎖は、これらのセンス鎖の規則に適合する修飾パターンを含む。

【0166】

活性を調節するのに有用な末端修飾としては、リン酸またはリン酸アナログによるアンチセンス鎖の5'末端の修飾が挙げられる。特定の実施形態において、アンチセンス鎖の5'末端は、リン酸化されているか、またはホスホリルアナログを含む。例示的な5'-リン酸修飾としては、RNA誘導サイレンシング複合体(RISC)媒介遺伝子サイレンシングと適合性であるものが挙げられる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の3'末端は、リン酸化されているか、またはホスホリルアナログを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の5'末端は、リン酸化されているか、またはホスホリルアナログを含む。いくつかの実施形態において、センス鎖の3'末端は、リン酸化されているか、またはホスホリルアナログを含む。

【0167】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、アンチセンス鎖の5'末端にリン酸またはリン酸模倣体を含む。いくつかの実施形態において、リン酸模倣体は5'-ビニルホスホネート(VP)を含む。いくつかの実施形態において、リン酸模倣体は5'-VPである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはアンチセンス鎖の3'末端でリン酸またはリン酸模倣体を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはセンス鎖の5'末端でリン酸またはリン酸模倣体を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドはセンス鎖の3'末端でリン酸またはリン酸模倣体を含む。

【0168】

いくつかの実施形態において、M T R E S 1を標的とし、かつ、細胞に投与されるとM T R E S 1の発現を減少させるオリゴヌクレオチドを含む組成物が本明細書で開示され、オリゴヌクレオチドは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む低分子干渉RNA(s i R N A)を含み、センス鎖は、少なくとも1つのヌクレオシド間結合が修飾され、少なくと

も1つのヌクレオシドが修飾される本明細書に記載されるセンス鎖配列、または、少なくとも1つのヌクレオシド間結合が修飾され、少なくとも1つのヌクレオシドが修飾される、オリゴヌクレオチド配列の1つもしくは2つのヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を含むセンス鎖配列を含み、アンチセンス鎖は、少なくとも1つのヌクレオシド間結合が修飾され、少なくとも1つのヌクレオシドが修飾される、本明細書に記載されるアンチセンス鎖配列、または、少なくとも1つのヌクレオシド間結合が修飾され、少なくとも1つのヌクレオシドが修飾される、1つもしくは2つのヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を含むオリゴヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態は、対象に組成物を投与する工程を含む方法に関する。

【0169】

いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表8のs i R N Aのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列、あるいは、3個または4個のヌクレオシドの置換、付加、または欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表8のs i R N Aのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列、あるいは、1個または2個のヌクレオシドの置換、付加、または欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表8のs i R N Aのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。s i R N Aは、表8のものと同一ヌクレオシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aは、表8のものと異なる任意の異なるヌクレオシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aはいくつかの未修飾のヌクレオシド間結合またはヌクレオシドを含み得る。

【0170】

いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表9のs i R N Aのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表9のs i R N Aのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表9のs i R N Aのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。s i R N Aは、表9のものと同一ヌクレオシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aは、表9のものと異なる任意の異なるヌクレオシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aはいくつかの未修飾のヌクレオシド間結合またはヌクレオシドを含み得る。

【0171】

いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表11Aのs i R N Aのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表11Aのs i R N Aのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表11Aのs i R N Aのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。s i R N Aは、表11Aのものと同一ヌクレオシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aは、表11Aのものと異なる任意の異なるヌクレオシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aはいくつかの未修飾のヌクレオシド間結合またはヌクレオシドを含み得る。

【0172】

いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表13Aのs i R N Aのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3個もしくは4個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表13Aのs i R N Aのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1個もしくは2個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表13Aのs i R N Aのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。s i R N Aは、表13Aのものと同一ヌクレ

オシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aは、表 1 3 Aのものと異なる任意の異なるヌクレオシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aはいくつかの未修飾のヌクレオシド間結合またはヌクレオシドを含み得る。

【 0 1 7 3 】

いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表 1 5 Aの s i R N Aのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、3 個もしくは4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表 1 5 Aの s i R N Aのセンス鎖および／もしくはアンチセンス鎖の配列、または、1 個もしくは2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するその核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、表 1 5 Aの s i R N Aのセンス鎖および／またはアンチセンス鎖の配列を含む。s i R N Aは、表 1 5 Aのものと同一ヌクレオシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aは、表 1 5 Aのものと異なる任意の異なるヌクレオシド間結合修飾またはヌクレオシド修飾を含み得る。s i R N Aはいくつかの未修飾のヌクレオシド間結合またはヌクレオシドを含み得る。

10

【 0 1 7 4 】

いくつかの実施形態において、s i R N Aは、配列番号 2 4 7 2 に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 2 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 4 7 2 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 4 7 2 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 4 7 2 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 4 7 2 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 2 の配列、または1、2、3、もしくは4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 2 の配列、または1 個もしくは2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 2 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態において、s i R N Aは、配列番号 2 4 8 9 に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 8 9 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 4 8 9 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 4 8 9 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 4 8 9 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 4 8 9 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 8 9 の配列、または1、2、3、もしくは4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 8 9 の配列、または1 個もしくは2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 8 9 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

20

30

40

【 0 1 7 5 】

いくつかの実施形態において、s i R N Aは、配列番号 2 4 7 8 に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 8 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 4 7 8 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 4 7 8 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 4 7 8 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 4 7 8 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 8 の配列、または1、2、3、もしくは4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 8 の配列、または1 個もしくは2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有す

50

るそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 8 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 4 9 5 に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 5 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 4 9 5 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 4 9 5 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 4 9 5 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 4 9 5 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 5 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 5 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 5 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

10

【0 1 7 6】

いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 4 7 9 に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 9 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 4 7 9 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 4 7 9 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 4 7 9 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 4 7 9 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 9 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 7 9 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 4 9 6 に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 6 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 4 9 6 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 4 9 6 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 4 9 6 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 4 9 6 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 6 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 6 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 6 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

20

30

40

【0 1 7 7】

いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 4 8 0 に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 8 0 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 4 8 0 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 4 8 0 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 4 8 0 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 4 8 0 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 8 0 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、

50

またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 8 0 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 4 8 0 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 4 9 7 に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 7 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 4 9 7 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 4 9 7 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 4 9 7 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 4 9 7 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 7 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 7 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 4 9 7 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

10

【0178】

いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 5 0 7 に記載される配列を有するセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 0 7 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 5 0 7 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 5 0 7 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 5 0 7 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 5 0 7 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 0 7 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、センス鎖配列は、配列番号 2 5 0 7 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。センス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。いくつかの実施形態において、s i R N A は、配列番号 2 5 1 7 に記載される配列を有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 5 1 7 と少なくとも 7 5 % 同一、配列番号 2 5 1 7 と少なくとも 8 0 % 同一、配列番号 2 5 1 7 と少なくとも 8 5 % 同一、配列番号 2 5 1 7 と少なくとも 9 0 % 同一、または配列番号 2 5 1 7 と少なくとも 9 5 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 5 1 7 の配列、または 1、2、3、もしくは 4 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 5 1 7 の配列、または 1 個もしくは 2 個のヌクレオシドの置換、付加、もしくは欠失を有するそのアンチセンス鎖配列を含むか、またはその配列からなる。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖配列は、配列番号 2 5 1 7 と 1 0 0 % 同一の配列を含むか、またはその配列からなる。アンチセンス鎖は G a l N A c 部分または脂質部分などの部分を含み得る。

20

30

40

【0179】

4. A S O 修飾パターン

いくつかの実施形態において、組成物は、M T R E S 1 の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを含み、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 (A S O) を含む。いくつかの実施形態において、A S O は修飾パターン A S O 1 : 5 ' n s n s n s n s n s d N s d N s d N s d N s d N s d N s d N s d N s d N s n s n s n s n s n s

50

n-3' (配列番号 2461) を含み、ここで、「dN」は任意のデオキシヌクレオチドであり、「n」は 2'-O-メチルまたは 2'-O-メトキシエチル修飾ヌクレオチドであり、および、「s」は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、ASO は、修飾パターン 1S1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、または 10AS を含む。

【0180】

D. 製剤

いくつかの実施形態において、組成物は医薬組成物である。いくつかの実施形態において、組成物は無菌である。いくつかの実施形態において、組成物はさらに、薬学的に許容可能な担体を含む。

【0181】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体は水を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体は緩衝液を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な希釈剤は食塩水である。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体は、水、緩衝液、または生理食塩水を含む。いくつかの実施形態において、組成物はリポソームを含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体は、リポソーム、脂質、ナノ粒子、タンパク質、タンパク質-抗体複合体、ペプチド、セルロース、ナノゲル、またはこれらの組み合わせを含む。

【0182】

いくつかの実施形態において、組成物は、血液脳関門を通過するように製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は、中枢神経系 (CNS) 送達用に製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は、親油性化合物を含む。親油性化合物は、血液脳関門を通過するのに、または CNS 送達に有用であり得る。

【0183】

II. 方法と使用

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を対象に投与する方法が本明細書で開示されている。いくつかの実施形態は、本明細書に記載される組成物を対象に投与するなどの組成物の使用に関する。

【0184】

いくつかの実施形態は、処置を必要としている対象の障害を処置する方法に関する。いくつかの実施形態は、処置方法における本明細書に記載される組成物の使用に関する。いくつかの実施形態は、障害を抱える対象に、本明細書に記載される組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、投与は対象の障害を処置する。いくつかの実施形態において、組成物は対象の障害を処置する。

【0185】

いくつかの実施形態において、処置は、対象の障害の予防、阻害、または回復を含む。いくつかの実施形態は、障害を予防し、阻害し、または、回復に向かわせる方法における、本明細書に記載される組成物の使用に関する。いくつかの実施形態は、対象の障害を予防し、阻害し、または、回復に向かわせる方法に関する。いくつかの実施形態は、障害を抱える対象に、本明細書に記載される組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、投与は、対象の障害を予防し、阻害し、または回復に向かわせる。いくつかの実施形態において、組成物は、対象の障害を予防し、阻害し、または回復に向かわせる。

【0186】

いくつかの実施形態は、対象の障害を予防する方法に関する。いくつかの実施形態は、障害を予防する方法における本明細書に記載される組成物の使用に関する。いくつかの実施形態は、障害を抱える対象に、本明細書に記載される組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、投与は対象の障害を予防する。いくつかの実施形態において

10

20

30

40

50

、組成物は対象の障害を予防する。

【0187】

いくつかの実施形態は、対象の障害を阻害する方法に関する。いくつかの実施形態は、障害を阻害する方法における本明細書に記載される組成物の使用に関する。いくつかの実施形態は、障害を抱える対象に、本明細書に記載される組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、投与は対象の障害を阻害する。いくつかの実施形態において、組成物は対象の障害を阻害する。

【0188】

いくつかの実施形態は、対象の障害を回復に向かわせる方法に関する。いくつかの実施形態は、障害を回復に向かわせる方法における本明細書に記載される組成物の使用に関する。いくつかの実施形態は、障害を抱える対象に、本明細書に記載される組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、投与は対象の障害を回復に向かわせる。いくつかの実施形態において、組成物は対象の障害を回復に向かわせる。

【0189】

いくつかの実施形態において、投与は全身的である。いくつかの実施形態において、投与は静脈内である。いくつかの実施形態において、投与は注入によりなされる。

【0190】

A. 障害

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態は、処置を必要としている対象の障害を処置することを含む。いくつかの実施形態において、障害は神経障害である。神経障害の非限定的な例は、認知症、アルツハイマー病、せん妄、認知機能の低下、血管性認知症、またはパーキンソン病を含み得る。いくつかの実施形態において、神経障害は認知機能の低下を含む。いくつかの実施形態において、神経障害はせん妄を含む。いくつかの実施形態において、神経障害は認知症を含む。いくつかの実施形態において、神経障害は血管性認知症を含む。いくつかの実施形態において、神経障害はアルツハイマー病を含む。いくつかの実施形態において、神経障害はパーキンソン病を含む。神経障害は神経変性疾患を含み得る。神経障害はタンパク質凝集を特徴とし得る。

【0191】

B. 対象

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態は、対象の処置を含む。対象の非限定的な例は、脊椎動物、動物、哺乳動物、イヌ、ネコ、ウシ、げっ歯類、マウス、ラット、霊長類、サル、およびヒトを含む。いくつかの実施形態において、対象は脊椎動物である。いくつかの実施形態において、対象は動物である。いくつかの実施形態において、対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態において、対象はイヌである。いくつかの実施形態において、対象はネコである。いくつかの実施形態において、対象はウシである。いくつかの実施形態において、対象はマウスである。いくつかの実施形態において、対象はラットである。いくつかの実施形態において、対象は霊長類である。いくつかの実施形態において、対象はサルである。いくつかの実施形態において、対象は、動物、哺乳動物、イヌ、ネコ、ウシ、げっ歯類、マウス、ラット、霊長類、またはサルである。いくつかの実施形態において、対象はヒトである。

【0192】

いくつかの実施形態において、対象は男性である。いくつかの実施形態において、対象は女性である。

【0193】

いくつかの実施形態において、対象は成人（例えば、少なくとも18歳）である。いくつかの実施形態において、対象は90歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は85歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は80歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は70歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は60歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は50歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は40歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は30歳

以上である。いくつかの実施形態において、対象は20歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は10歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は1歳以上である。いくつかの実施形態において、対象は0歳以上である。

【0194】

いくつかの実施形態において、対象は100歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は90歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は85歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は80歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は70歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は60歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は50歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は40歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は30歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は20歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は10歳以下である。いくつかの実施形態において、対象は1歳以下である。

10

【0195】

いくつかの実施形態において、対象は0～100歳である。いくつかの実施形態において、対象は20歳～90歳である。いくつかの実施形態において、対象は30歳～80歳である。いくつかの実施形態において、対象は40歳～75歳である。いくつかの実施形態において、対象は50歳～70歳である。いくつかの実施形態において、対象は40歳～85歳である。

【0196】

C. ベースライン測定値

20

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態は、対象からベースライン測定値を得る工程を含む。例えば、いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、対象を処置する前に対象から得られる。ベースライン測定値の非限定的な例は、ベースライン認知機能測定値、ベースライン中枢神経系(CNS)アミロイド斑測定値、ベースラインCNSタウ蓄積測定値、ベースライン脳脊髄液(CSF)ベータアミロイド42測定値、ベースラインCSFタウ測定値、ベースラインCSFホスホータウ測定値、ベースラインニューロフィラメント光(NfL)測定値、ベースラインCSF α -シヌクレイン測定値、ベースラインレビー小体測定値、ベースラインMTRES1タンパク質測定値、またはベースラインMTRES1 mRNA測定値を含む。

【0197】

30

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、対象から直接得られる。いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、観察によって、例えば、対象または対象の組織の観察によって得られる。いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、撮像デバイスを使用して非侵襲的に得られる。

【0198】

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、対象由来の試料において得られる。いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、1つ以上の組織学的組織切片において得られる。いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、対象から得られた試料に対して、イムノアッセイ、比色アッセイ、または蛍光アッセイなどのアッセイを行うことによって得られる。いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、イムノアッセイ、比色アッセイ、蛍光アッセイ、またはクロマトグラフィー(例えば、HPLC)アッセイによって得られる。いくつかの実施形態において、ベースライン測定値はPCRによって得られる。

40

【0199】

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、ベースライン認知機能測定値である。ベースライン認知機能測定値は、対象から直接得られ得る。例えば、対象は試験を投与され得る。試験は、モントリオール認知評価(MoCA)、ミニメンタルステート試験(MMSE)、またはMini-Cogなどの認識力テストを含み得る。試験は、記憶、言語、実行前頭葉機能、運動失行、視空間能力、行動、気分、見当識、または注意などの基本的な認知機能の評価を含み得る。ベースライン認知機能測定値はスコアを含み得る

50

。ベースライン認知機能測定値は、軽度認知障害または重度認知障害を示し得る。ベースライン認知機能測定値は、神経障害を示し得る。

【0200】

ベースライン測定値はベースラインを含み得る。いくつかの実施形態において、神経変性測定値のマーカー。神経変性のマーカーの例は、中枢神経系（CNS）アミロイド斑、CNSタウ蓄積、脳脊髄液（CSF）ベータアミロイド42、CSFタウ、CSFホスホータウ、CSFもしくは血漿ニューロフィラメント軽鎖（NfL）、レビー小体、またはCSF α -シヌクレインを含み得る。これらの測定値のいずれも、ベースライン測定値に関連して減少し得る。これらを測定する方法のいくつかの例は、免疫アッセイ、比色アッセイ、または顕微鏡法などのアッセイを含み得る。

10

【0201】

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値はベースラインアミロイド斑測定値である。ベースラインアミロイド斑測定値は、中枢神経系（CNS）アミロイド斑測定値を含み得る。いくつかの実施形態において、ベースラインアミロイド斑測定値は、ベースライン濃度または量を含む。ベースラインアミロイド斑測定は、撮像デバイスを使用して実施することができる。撮像デバイスは、陽電子放出断層撮影（PET）デバイスを含み得る。ベースラインアミロイド斑測定は、生検で実施することができる。ベースラインアミロイド斑測定は、脊椎穿刺（例えば、ベースラインアミロイド斑測定値がベースライン脳脊髄液（CSF）アミロイド斑測定値を含む場合）を用いて行うことができる。いくつかの実施形態において、ベースラインアミロイド斑測定値は、免疫アッセイなどのアッセイによって得られる。ベースラインベータアミロイド斑測定値は、アルツハイマー病などの神経変性疾患を示し得る。

20

【0202】

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値はベースラインベータアミロイド42測定値である。ベースラインベータアミロイド42測定値は、脳脊髄液（CSF）ベータアミロイド42測定値を含み得る。いくつかの実施形態において、ベースラインベータアミロイド42測定値は、ベースライン濃度または量を含む。ベースラインベータアミロイド42測定は、生検で実施することができる。ベースラインベータアミロイド42測定は、脊椎穿刺（例えば、ベースラインベータアミロイド42測定値がベースラインCSFベータアミロイド42測定値を含む場合）を用いて行うことができる。いくつかの実施形態において、ベースラインベータアミロイド42測定値は、免疫アッセイなどのアッセイによって得られる。ベースラインベータアミロイド42測定値は、アルツハイマー病などの神経変性疾患を示し得る。

30

【0203】

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値はベースラインタウ測定値である。いくつかの実施形態において、ベースラインタウ測定値は、ベースライン濃度または量を含む。ベースラインタウ測定は、生検で実施することができる。いくつかの実施形態において、ベースラインタウ測定値は、免疫アッセイなどのアッセイによって得られる。ベースラインタウ測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患を示し得る。

40

【0204】

いくつかの実施形態において、ベースラインタウ測定値は、ベースライン中枢神経系（CNS）タウ測定値である。ベースラインタウ測定値は、ベースライン総タウ測定値を含み得る。ベースラインタウ測定値は、ベースライン非リン酸化タウ測定値を含み得る。ベースラインタウ測定値は、ベースラインリン酸化タウ（ホスホータウ）測定値を含み得る。いくつかの実施形態において、ベースラインタウ測定値はベースラインタウ蓄積測定値である。いくつかの実施形態において、ベースラインタウ測定値はベースラインCNSタウ蓄積測定値である。ベースラインCNSタウ蓄積測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患を示し得る。

【0205】

50

ベースラインタウ測定値は、脳脊髄液（CSF）タウ測定値を含み得る。ベースラインCSFタウ測定は、脊椎穿刺の使用後に実施することができる。ベースラインCSFタウ測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患を示し得る。

【0206】

ベースラインCSFタウ測定値は、ベースラインCSFホスホータウ測定値を含み得る。ベースラインCSFホスホータウ測定値は、総タウまたは非リン酸化タウに対するホスホータウの量を含み得る。例えば、ベースラインCSFホスホータウ測定値は、ホスホータウ／タウ比を含み得る。ベースラインCSFホスホータウ測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患を示し得る。

【0207】

いくつかの実施形態において、ベースラインニューロフィラメント軽鎖（NfL）測定値は、ベースラインCSFまたは血漿NfL測定値を含む。ベースラインNfL測定値は、ベースラインCSF NfL測定値であり得る。ベースラインNfL測定値は、ベースライン血漿NfL測定値であり得る。NfL測定値は、濃度または量を含み得る。ベースラインNfL測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患を示し得る。

【0208】

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、ベースライン α -シヌクレイン測定値である。ベースライン α -シヌクレイン測定値は、脳脊髄液（CSF） α -シヌクレイン測定値を含み得る。いくつかの実施形態において、ベースライン α -シヌクレイン測定値は、ベースライン濃度または量を含む。ベースライン α -シヌクレイン測定は、生検で実施することができる。ベースライン α -シヌクレイン測定は、脊椎穿刺（例えば、ベースライン α -シヌクレイン測定値がベースラインCSF α -シヌクレイン測定値を含む場合）を用いて行うことができる。いくつかの実施形態において、ベースライン α -シヌクレイン測定値は、イムノアッセイなどのアッセイによって得られる。ベースライン α -シヌクレイン測定値は、パーキンソン病などの神経変性疾患を示し得る。ベースライン α -シヌクレイン測定値は、認知症を示し得る。

【0209】

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値はベースラインレビー小体測定値である。ベースラインレビー小体測定値は、中枢神経系（CNS）レビー小体測定値を含み得る。いくつかの実施形態において、ベースラインレビー小体測定値は、ベースライン濃度または量を含む。ベースラインレビー小体測定は、撮像デバイスを使用して実施することができる。撮像デバイスは、陽電子放出断層撮影（PET）デバイスを含み得る。ベースライン β レビー小体測定値は、認知症を示し得る。

【0210】

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、ベースラインMTRES1タンパク質測定値である。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1タンパク質測定値は、ベースラインMTRES1タンパク質レベルを含む。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1タンパク質レベルは、試料重量あたりのMTRES1タンパク質の質量または割合として示される。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1タンパク質レベルは、試料体積あたりのMTRES1タンパク質の質量または割合として示される。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1タンパク質測定値は、ベースラインCNSまたはCSF MTRES1タンパク質測定値である。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1タンパク質測定値は、イムノアッセイ、比色アッセイ、または蛍光アッセイなどのアッセイによって得られる。

【0211】

いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、ベースラインMTRES1 mRNA測定値である。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1 mRNA

10

20

30

40

50

A測定値は、ベースラインMTRES1 mRNAレベルである。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1 mRNAレベルは、試料重量あたりのMTRES1 mRNAの量または割合として示される。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1 mRNAレベルは、試料体積あたりのMTRES1 mRNAの量または割合として示される。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1 mRNAレベルは、試料内での総mRNAあたりのMTRES1 mRNAの量または割合として示される。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1 mRNAレベルは、試料内のハウスキーピング遺伝子のmRNAレベルなどの別のmRNAレベルと比較して示される。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1 mRNA測定値は、ベースラインCNSまたはCSF MTRES1 mRNA測定値である。いくつかの実施形態において、ベースラインMTRES1 mRNA測定値は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイなどのアッセイによって得られる。いくつかの実施形態において、PCRは定量的PCR（qPCR）を含む。いくつかの実施形態において、PCRはMTRES1 mRNAの逆転写を含む。

10

【0212】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態は、対象から試料を得る工程を含む。いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は対象から得られた試料を得られる。いくつかの実施形態において、試料は、本明細書に記載される組成物を用いる対象の投与または処置の前に、対象から得られる。いくつかの実施形態において、ベースライン測定値は、対象への組成物の投与の前に対象から得られた試料中で得られる。

20

【0213】

いくつかの実施形態において、試料は流体を含む。いくつかの実施形態において、試料は流体試料である。いくつかの実施形態において、流体試料はCSF試料である。いくつかの実施形態において、流体試料は中枢神経系（CNS）流体試料を含む。CNS流体は脳脊髄液（CSF）を含み得る。いくつかの実施形態において、流体試料はCSF試料を含む。いくつかの実施形態において、試料は血液、血漿、または血清の試料である。いくつかの実施形態において、試料は血液を含む。いくつかの実施形態において、試料は血液試料である。いくつかの実施形態において、試料は全血試料である。いくつかの実施形態において、血液は分画または遠心分離される。いくつかの実施形態において、試料は血漿を含む。いくつかの実施形態において、試料は血漿試料である。血液試料は血漿試料であってもよい。いくつかの実施形態において、試料は血清を含む。いくつかの実施形態において、試料は血清試料である。血液試料は血清試料であってもよい。

30

【0214】

いくつかの実施形態において、試料は組織を含む。いくつかの実施形態において、試料は組織試料である。いくつかの実施形態において、組織は中枢神経系（CNS）組織を含む。例えば、ベースラインMTRES1 mRNA測定値またはベースラインMTRES1タンパク質測定値は、患者から得られたCNS組織試料において得られ得る。CNS組織は脳組織を含み得る。CNS組織は神経組織を含み得る。CNS組織はニューロン、グリア、ミクログリア、アストロサイト、もしくはオリゴデンドロサイト、またはこれらの組み合わせを含み得る。CNS組織はニューロンを含み得る。CNS組織はグリアを含み得る。CNS組織はミクログリアを含み得る。CNS組織はアストロサイトを含み得る。CNS組織はオリゴデンドロサイトを含み得る。

40

【0215】

いくつかの実施形態において、試料は細胞を含む。いくつかの実施形態において、試料は細胞を含む。いくつかの実施形態において、細胞はCNS細胞を含む。CNS細胞は脳細胞を含み得る。CNS細胞は神経細胞を含み得る。CNS細胞は、ニューロン、グリア細胞、ミクログリア細胞、アストロサイト、またはオリゴデンドロサイトであり得る。CNS細胞はニューロンであり得る。CNS細胞はグリア細胞であり得る。CNS細胞はミ

50

クログリア細胞であり得る。CNS細胞はアストロサイトであり得る。CNS細胞はオリゴデンドロサイトであり得る。

【0216】

D. 効果

いくつかの実施形態において、組成物または組成物の投与は、ベースライン測定値と比較して、認知機能測定値、中枢神経系（CNS）アミロイド斑測定値、CNSタウ蓄積測定値、脳脊髄液（CSF）ペーターアミロイド42測定値、CSFタウ測定値、CSFホスホータウ測定値、NfL測定値、CSF α -シヌクレイン測定値、レビー小体測定値、MTRES1タンパク質測定値、またはMTRES1 mRNA測定値などの測定値に影響を与える。

10

【0217】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態は、対象から測定値を得る工程を含む。例えば、測定値は、対象を処置した後に対象から得られてもよい。いくつかの実施形態において、測定値は、組成物が対象に投与された後に対象から得られた第2の試料（本明細書に記載される流体または組織試料など）において得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、障害が処置されたことを示すものである。

【0218】

いくつかの実施形態において、測定値は、対象から直接得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、撮像デバイスを使用して非侵襲的に得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、対象からの第2の試料において得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、1つ以上の組織学的組織切片において得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、対象から得られた第2の試料に対してアッセイを行うことにより得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、本明細書に記載されるアッセイなどのアッセイによって得られる。いくつかの実施形態において、アッセイは、免疫アッセイ、比色アッセイ、蛍光アッセイ、クロマトグラフィー（例えば、HPLC）アッセイ、またはPCRアッセイである。いくつかの実施形態において、測定値は、免疫アッセイ、比色アッセイ、蛍光アッセイ、またはクロマトグラフィー（例えば、HPLC）アッセイなどのアッセイによって得られる。いくつかの実施形態において、測定値はPCRによって得られる。いくつかの実施形態において、測定値は組織学的検査によって得られる。いくつかの実施形態において、測定値は観察によって得られる。いくつかの実施形態において、さらなる測定値は、第3の試料、第4の試料、または第5の試料などにおいてもたらされる。

20

30

【0219】

いくつかの実施形態において、測定値は、組成物の投与後1時間以内、2時間以内、3時間以内、4時間以内、5時間以内、6時間以内、12時間以内、18時間以内、または24時間以内に得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、組成物の投与後1日以内、2日以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、または7日以内に得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、組成物の投与後、1週間以内、2週間以内、3週間以内、1ヶ月以内、2ヶ月以内、3ヶ月以内、6ヶ月以内、1年以内、2年以内、3年以内、4年以内、または5年以内に得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、組成物の投与の1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、6時間後、12時間後、18時間後、または24時間後に得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、組成物の投与の1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、6日後、または7日後に得られる。いくつかの実施形態において、測定値は、組成物の投与の1週間後、2週間後、3週間後、1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後、3年後、4年後、または5年後に得られる。

40

【0220】

いくつかの実施形態において、組成物はベースライン測定値と比較して、測定値を減少させる。例えば、神経障害の有害な表現型は組成物の投与で減少し得る。神経障害は、認知症、アルツハイマー病、せん妄、認知機能の低下、血管性認知症、またはパーキンソン

50

病を含み得る。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与した後に対象において直接測定される。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上、減少する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、減少する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、減少する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下、減少する。いくつかの実施形態において、測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

10

【0221】

いくつかの実施形態において、組成物はベースライン測定値と比較して、測定値を増加させる。例えば、神経障害の保護表現型は組成物の投与で増加し得る。神経障害は、認知症、アルツハイマー病、せん妄、認知機能の低下、血管性認知症、またはパーキンソン病を含み得る。いくつかの実施形態において、増加は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、増加は、対象へ組成物を投与した後に対象において直接測定される。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上、増加する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約10%以上増加する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、増加する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約100%以上増加し、約250%以上増加し、約500%以上増加し、約750%以上増加し、または約1000%以上増加する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、増加する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約10%以下増加する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下、増加する。いくつかの実施形態において、測定値は、ベースライン測定値と比較して、約100%以下増加し、約250%以下増加し、約500%以下増加し、約750%以下増加し、または約1000%以下増加する。いくつかの実施形態において、測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、250%、500%、750%、もしくは1000%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、増加する。

20

30

40

【0222】

いくつかの実施形態において、測定値は、認知機能測定値である。認知機能測定値は、対象から直接得られ得る。例えば、対象は試験を投与され得る。試験は、モントリオール認知評価(MoCA)、ミニメンタルステート試験(MMSE)、またはMini-Cogなどの認知力テストを含み得る。試験は、記憶、言語、実行前頭葉機能、運動失行、視空間能力、行動、気分、見当識、または注意などの基本的な認知機能の評価を含み得る。認知機能測定値はスコアを含み得る。認知機能測定値は認知障害の欠如を示すことができる。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は軽度認知障害を示し、ベースライン

50

認知機能測定値は重度の認知障害を示す。認知機能測定値は、神経障害を示し得る。

【0223】

いくつかの実施形態において、組成物はベースライン認知機能測定値と比較して、認知機能測定値を増加させる。いくつかの実施形態において、増加は、対象へ組成物を投与した後に対象において直接測定される。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は、ベースライン認知機能測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上、増加する。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は、ベースライン認知機能測定値と比較して、約10%以上増加する。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は、ベースライン認知機能測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、増加する。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は、ベースライン認知機能測定値と比較して、約100%以上増加し、約250%以上増加し、約500%以上増加し、約750%以上増加し、または約1000%以上増加する。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は、ベースライン認知機能測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、増加する。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は、ベースライン認知機能測定値と比較して、約10%以下増加する。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は、ベースライン認知機能測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下、増加する。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は、ベースライン認知機能測定値と比較して、約100%以下増加し、約250%以下増加し、約500%以下増加し、約750%以下増加し、または約1000%以下増加する。いくつかの実施形態において、認知機能測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、250%、500%、750%、もしくは1000%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、増加する。

10

20

【0224】

いくつかの実施形態において、測定値はアミロイド斑測定値である。アミロイド斑測定値は、中枢神経系(CNS)アミロイド斑測定値を含み得る。いくつかの実施形態において、アミロイド斑測定値は、濃度または量を含む。アミロイド斑測定値は、撮像デバイスを使用して実施することができる。撮像デバイスは、陽電子放出断層撮影(PET)デバイスを含み得る。アミロイド斑測定値は、生検で実施することができる。アミロイド斑測定値は、脊椎穿刺(例えば、アミロイド斑測定値が脳脊髄液(CSF)アミロイド斑測定値を含む場合)を用いて行うことができる。いくつかの実施形態において、アミロイド斑測定値は、イムノアッセイなどのアッセイによって得られる。ベータアミロイド斑測定値は、アルツハイマー病などの神経変性疾患に対するオリゴヌクレオチドの治療効果を示し得る。

30

【0225】

いくつかの実施形態において、組成物はベースラインアミロイド斑測定値と比較して、アミロイド斑測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与した後に対象において直接測定される。いくつかの実施形態において、アミロイド斑測定値は、ベースラインアミロイド斑測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上、減少する。いくつかの実施形態において、アミロイド斑測定値は、ベースラインアミロイド斑測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、アミロイド斑測定値は、ベースラインアミロイド斑測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、減少する。いくつかの実施形態において、アミロイド斑測定値は、ベースラインアミロイド斑測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、減少する。いくつかの実施形態において、アミロイド斑測定値は、ベースラインアミロイド斑測定値と比較して、約10%以下、

40

50

減少する。いくつかの実施形態において、アミロイド斑測定値は、ベースラインアミロイド斑測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下、減少する。いくつかの実施形態において、アミロイド斑測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

【0226】

いくつかの実施形態において、測定値はベータアミロイド42測定値である。ベータアミロイド42測定値は、脳脊髄液(CSF)ベータアミロイド42測定値を含み得る。いくつかの実施形態において、ベータアミロイド42測定値は、濃度または量を含む。ベータアミロイド42測定は、生検で実施することができる。ベータアミロイド42測定は、脊椎穿刺(例えば、ベータアミロイド42測定値がCSFベータアミロイド42測定値を含む場合)を用いて行うことができる。いくつかの実施形態において、ベータアミロイド42測定値は、免疫アッセイなどのアッセイによって得られる。ベータアミロイド42測定値は、アルツハイマー病などの神経変性疾患に対するオリゴヌクレオチドの治療効果を示し得る。

【0227】

いくつかの実施形態において、組成物はベースラインベータアミロイド42測定値と比較して、CSFベータアミロイド42測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料(例えば、CSF試料)中で測定される。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42測定値は、ベースラインCSFベータアミロイド42測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上、減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42測定値は、ベースラインCSFベータアミロイド42測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42測定値は、ベースラインCSFベータアミロイド42測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42測定値は、ベースラインCSFベータアミロイド42測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42測定値は、ベースラインCSFベータアミロイド42測定値と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42測定値は、ベースラインCSFベータアミロイド42測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下、減少する。いくつかの実施形態において、CSFベータアミロイド42測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

【0228】

いくつかの実施形態において、測定値はタウ測定値である。いくつかの実施形態において、タウ測定値は濃度または量を含む。タウ測定は生検で実施することができる。いくつかの実施形態において、タウ測定値は、免疫アッセイなどのアッセイによって得られる。ベータタウ測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患に対するオリゴヌクレオチドの治療効果を示し得る。

【0229】

いくつかの実施形態において、タウ測定値は、中枢神経系(CNS)タウ測定値である。タウ測定値は、総タウ測定値を含み得る。タウ測定値は、非リン酸化タウ測定値を含み得る。タウ測定値は、リン酸化タウ(ホスホータウ)測定値を含み得る。いくつかの実施

形態において、タウ測定値はタウ蓄積測定値である。いくつかの実施形態において、タウ測定値はCNSタウ蓄積測定値である。CNSタウ蓄積測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患に対するオリゴヌクレオチドの治療効果を示し得る。

【0230】

いくつかの実施形態において、組成物はベースラインCNSタウ蓄積測定値と比較して、CNSタウ蓄積測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積測定値は、ベースラインCNSタウ蓄積測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上、減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積測定値は、ベースラインCNSタウ蓄積測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積測定値は、ベースラインCNSタウ蓄積測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積測定値は、ベースラインCNSタウ蓄積測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積測定値は、ベースラインCNSタウ蓄積測定値と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積測定値は、ベースラインCNSタウ蓄積測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下減少する。いくつかの実施形態において、CNSタウ蓄積測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

【0231】

タウ測定値は、脳脊髄液(CSF)タウ測定値を含み得る。CSFタウ測定は、脊椎穿刺の使用後に実施することができる。CSFタウ測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患に対するオリゴヌクレオチドの治療効果を示し得る。

【0232】

いくつかの実施形態において、組成物はベースラインCSFタウ測定値と比較して、CSFタウ測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2CSF試料中で測定される。いくつかの実施形態において、CSFタウ測定値は、ベースラインCSFタウ測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウ測定値は、ベースラインCSFタウ測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウ測定値は、ベースラインCSFタウ測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウ測定値は、ベースラインCSFタウ測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウ測定値は、ベースラインCSFタウ測定値と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウ測定値は、ベースラインCSFタウ測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFタウ測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

【0233】

CSFタウ測定値は、CSFホスホータウ測定値を含み得る。CSFホスホータウ測定

値は、総タウまたは非リン酸化タウに対するホスホータウの量を含み得る。例えば、CSFホスホータウ測定値は、ホスホータウ／タウ比を含み得る。CSFホスホータウ測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患に対するオリゴヌクレオチドの治療効果を示し得る。

【0234】

いくつかの実施形態において、組成物はベースラインCSFホスホータウ測定値と比較して、CSFホスホータウ測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2CSF試料中で測定される。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウ測定値は、ベースラインCSFホスホータウ測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウ測定値は、ベースラインCSFホスホータウ測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウ測定値は、ベースラインCSFホスホータウ測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウ測定値は、ベースラインCSFホスホータウ測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウ測定値は、ベースラインCSFホスホータウ測定値と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウ測定値は、ベースラインCSFホスホータウ測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下減少する。いくつかの実施形態において、CSFホスホータウ測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

10

20

【0235】

いくつかの実施形態において、ニューロフィラメント軽鎖(NfL)測定値は、CSFまたは血漿NfL測定値を含む。NfL測定値は、CSF NfL測定値であり得る。NfL測定値は、血漿NfL測定値であり得る。NfL測定値は、濃度または量を含み得る。NfL測定値は、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患を示し得る。

30

【0236】

いくつかの実施形態において、組成物はベースラインNfL測定値と比較して、NfL測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、NfL測定値は、ベースラインNfL測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、NfL測定値は、ベースラインNfL測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、NfL測定値は、ベースラインNfL測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、減少する。いくつかの実施形態において、NfL測定値は、ベースラインNfL測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、減少する。いくつかの実施形態において、NfL測定値は、ベースラインNfL測定値と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、NfL測定値は、ベースラインNfL測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下、減少する。いくつかの実施形態において、NfL測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

40

50

【0237】

いくつかの実施形態において、測定値は、 α -シヌクレイン測定値である。 α -シヌクレイン測定値は、脳脊髄液（CSF） α -シヌクレイン測定値を含み得る。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレイン測定値は、濃度または量を含む。 α -シヌクレイン測定は、生検で実施することができる。 α -シヌクレイン測定は、脊椎穿刺（例えば、 α -シヌクレイン測定値がCSF α -シヌクレイン測定値を含む場合）を用いて行うことができる。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレイン測定値は、イムノアッセイなどのアッセイによって得られる。 α -シヌクレイン測定値は、パーキンソン病などの神経変性疾患に対するオリゴヌクレオチドの治療効果を示し得る。 α -シヌクレイン測定値は認知症に対するオリゴヌクレオチドの治療効果を示し得る。

10

【0238】

いくつかの実施形態において、組成物はベースライン α -シヌクレイン測定値と比較して、 α -シヌクレイン測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレイン測定値は、ベースライン α -シヌクレイン測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレイン測定値は、ベースライン α -シヌクレイン測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレイン測定値は、ベースライン α -シヌクレイン測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上減少する。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレイン測定値は、ベースライン α -シヌクレイン測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、減少する。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレイン測定値は、ベースライン α -シヌクレイン測定値と比較して、約10%以下、減少する。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレイン測定値は、ベースライン α -シヌクレイン測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下、減少する。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレイン測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

20

30

【0239】

いくつかの実施形態において、測定値はレビー小体測定値である。レビー小体測定値は、中枢神経系（CNS）レビー小体測定値を含み得る。いくつかの実施形態において、レビー小体測定値は、濃度または量を含む。レビー小体測定は、撮像デバイスを使用して実施することができる。撮像デバイスは、陽電子放出断層撮影（PET）デバイスを含み得る。 β レベ小体測定値は認知症に対するオリゴヌクレオチドの治療効果を示し得る。

【0240】

いくつかの実施形態において、組成物はベースラインレビー小体測定値と比較して、レビー小体測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、減少は、対象へ組成物を投与した後に対象において直接測定される。いくつかの実施形態において、レビー小体測定値は、ベースラインレビー小体測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体測定値は、ベースラインレビー小体測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体測定値は、ベースラインレビー小体測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体測定値は、ベースラインレビー小体測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下、減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体測定値は、ベースラインレビー小体測定値と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態に

40

50

において、レビー小体測定値は、ベースラインレビー小体測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下、減少する。いくつかの実施形態において、レビー小体測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

【0241】

いくつかの実施形態において、測定値はMTRES1タンパク質測定値である。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、MTRES1タンパク質レベルを含む。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、試料重量あたりのMTRES1タンパク質の質量または割合として示される。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、試料体積あたりのMTRES1タンパク質の質量または割合として示される。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質レベルは、試料内での総タンパク質あたりのMTRES1タンパク質の質量または割合として示される。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、CNS組織または流体MTRES1タンパク質測定値である。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、イムノアッセイ、比色アッセイ、または蛍光アッセイなどのアッセイによって得られる。

【0242】

いくつかの実施形態において、組成物はベースラインMTRES1タンパク質測定値に対して、MTRES1タンパク質測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、組成物はベースラインMTRES1タンパク質測定値に対して、CNS組織または流体MTRES1タンパク質レベルを減少させる。いくつかの実施形態において、減少したMTRES1タンパク質レベルは、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、ベースラインMTRES1タンパク質測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、ベースラインMTRES1タンパク質測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、ベースラインMTRES1タンパク質測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、ベースラインMTRES1タンパク質測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、ベースラインMTRES1タンパク質測定値と比較して、約10%以下、減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、ベースラインMTRES1タンパク質測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1タンパク質測定値は、2.5%、5%、7.5%、19%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

【0243】

いくつかの実施形態において、測定値はMTRES1 mRNA測定値である。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、MTRES1 mRNAレベルを含む。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、試料重量あたりのMTRES1 mRNAの量または割合として示される。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、試料体積あたりのMTRES1 mRNAの量または割合として示される。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、試料内での総mRNAあたりのMTRES1 mRNAの量または割合として示さ

れる。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、試料内での総核酸あたりのMTRES1 mRNAの量または割合として示される。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAレベルは、試料内のハウスキーピング遺伝子のmRNAレベルなどの別のmRNAレベルと比較して示される。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNAタンパク質測定値は、CNS組織または流体MTRES1 mRNAタンパク質測定値である。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、PCRアッセイなどのアッセイによって得られる。いくつかの実施形態において、PCRはqPCRを含む。いくつかの実施形態において、PCRはMTRES1 mRNAの逆転写を含む。

【0244】

いくつかの実施形態において、組成物はベースラインMTRES1 mRNA測定値と比較して、MTRES1 mRNA測定値を減少させる。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で得られる。いくつかの実施形態において、組成物は、ベースラインMTRES1 mRNAレベルに対して、MTRES1 mRNAレベルを減少させる。いくつかの実施形態において、減少したMTRES1 mRNAレベルは、対象へ組成物を投与後に対象から得られた第2の試料中で測定される。いくつかの実施形態において、第2の試料はCNS試料である。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、ベースラインMTRES1 mRNA測定値と比較して、約2.5%以上、約5%以上、または約7.5%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、ベースラインMTRES1 mRNA測定値と比較して、約10%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、ベースラインMTRES1 mRNA測定値と比較して、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、または約100%以上減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、ベースラインMTRES1 mRNA測定値と比較して、約2.5%以下、約5%以下、または約7.5%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、ベースラインMTRES1 mRNA測定値と比較して、約10%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、ベースラインMTRES1 mRNA測定値と比較して、約20%以下、約30%以下、約40%以下、約50%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、約90%以下、または約100%以下減少する。いくつかの実施形態において、MTRES1 mRNA測定値は、2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは100%、または2つの前述の割合のいずれかによって定義される範囲だけ、減少する。

【0245】

III. 定義

他に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての専門用語、表記、その他の技術的および科学的な用語は、主張された主題が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。場合によっては、一般に理解されている意味を有する用語が、明確化のため、および／または、すぐに参照できるように本明細書に定義されており、そのような定義を本明細書に含めることは、必ずしも、当該技術分野で一般に理解されているものと実質的に異なることを示すと解釈されてはならない。

【0246】

本出願の全体にわたって、様々な実施形態が範囲フォーマット (range format) で提示されてもよい。範囲のフォーマットにおける記載は利便性と簡潔さのためのものに過ぎず、本開示の範囲に対する確固たる制限として解釈されるべきでないことを理解されたい。したがって、範囲の記載は、すべての可能な部分範囲と、その範囲内の個々の数値を具体的に開示したものであると考慮されなければならない。例えば、1~6などの範囲の記載は、1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6といった具体的に開

示された部分範囲と、例えば、1、2、3、4、5、および6といった範囲内にある個々の数字を有するものとして考慮されなければならない。これは、範囲の広さにかかわらず適用される。

【0247】

本明細書および特許請求の範囲で使用されるように、「a」、「an」、および「the」は、内容が他に明確に示していない限り、複数の参照を含む。例えば、「試料」という用語は複数の試料を含み、その混合物も含む。

【0248】

「決定すること」、「測定すること」、「評価すること」、「査定すること」、「アッセイすること」、および「分析すること」は、測定の形態を参照するために、本明細書においてしばしば交換可能に使用される。上記用語は、要素が存在するかどうかを決定することを含む（例えば、検出）。このような用語は、定量的、定性的、または定量的かつ定性的な決定を含み得る。査定することは相対的または絶対的であり得る。「～の存在を検出すること」は、あるものが文脈次第で存在するか存在しないかを決定することに加えて、存在するあるものの量を決定することを含み得る。

【0249】

「対象」および「患者」という用語は互換的に使用されてもよい。「対象」は、発現した遺伝物質を含む生物学的実体であり得る。生物学的実体は、例えば、細菌、ウイルス、真菌類、および原生動物を含む、植物、動物、または微生物であり得る。対象は哺乳動物で有り得る。哺乳動物はヒトで有り得る。対象は、疾患について高いリスクがあると診断されるか、またはそうであると疑われることもある。場合によっては、対象は必ずしも、疾患について高いリスクがあると診断されたり疑われたりするわけではない。

【0250】

本明細書で使用されるように、「約」という用語が付く数字は、その数字のプラスまたはマイナス10%の数字を指す。「約」という用語が付く範囲は、最低値のマイナス10%、および最大値のプラス10%の範囲を指す。

【0251】

本明細書で使用されるように、「処置 (treatment)」または「処置すること (treating)」という用語は、レシピエントにおける有益な結果または所望の結果を得るための医薬的またはその他の介入レジメンに関して使用される。有益な結果または所望の結果は、限定されないが、治療上の利点および／または予防上の利点を含む。治療上の利点は、処置されている症状または基礎疾患の根絶または寛解を指すこともある。同様に、治療上の利点は、対象が依然として基礎疾患による影響を受ける可能性があるにもかかわらず、対象の改善が観察されるように、基礎疾患に関連する生理学的症状の1以上の根絶または寛解により達成され得る。予防効果は、疾患もしくは疾病の出現を遅延、予防、もしくは排除すること、疾患もしくは疾病の症状の発症を遅延もしくは排除すること、疾患もしくは疾病の進行を遅くする、止める、もしくは撤回させること、またはそれらの任意の組み合わせを含む。予防効果に関して、特定の疾患を進行させる危険のある対象、または、疾患の生理学低症状の1つ以上を報告する対象は、たとえこの疾患の診断が行われなかったとしても、処置を受けることができる。

【0252】

「C_{x-y}」または「C_x-C_y」という用語は、アルキル、アルキニル、またはアルケニルなどの化学部分とともに使用されるとき、鎖の中にxからy個の炭素を含む基を含むことを意味する。例えば、「C₁₋₆アルキル」という用語は、1～6個の炭素を含む直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基を含む、置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。

【0253】

「C_{x-y}アルケニル」および「C_{x-y}アルキニル」という用語は、上記のアルキルと長さおよび可能な置換が類似しているが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む置換または非置換の不飽和脂肪族基を指す。

10

20

30

40

50

【0254】

本明細書で使用されるような「炭素環」という用語は、環のそれぞれの原子が炭素である、飽和環、不飽和環、または芳香環を指す。炭素環は、3～10員単環式環、5～12員二環式環、5～12員のスピロ二環、および5～12員架橋環を含む。二環式炭素環の環はそれぞれ、飽和環、不飽和環、および芳香環から選択され得る。典型的な実施形態において、芳香環、例えば、フェニルは、飽和環または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンに融合され得る。二環式炭素環は、原子価が許す限り、飽和、不飽和、および芳香族の二環式環の任意の組み合わせを含む。二環式炭素環は、スピロ二環式環、例えば、スピロペンタンをさらに含む。二環式炭素環は、3-3スピロ環系、4-4スピロ環系、4-5縮合環系、5-5縮合環系、5-6縮合環系、6-6縮合環系、5-7縮合環系、6-7縮合環系、5-8縮合環系、および6-8縮合環系などの環サイズの任意の組み合わせを含む。例示的な炭素環としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、アダマンチル、フェニル、インダニル、ナフチル、およびビシクロ[1.1.1]ペンタニルが挙げられる。

10

【0255】

「アリール」という用語は、芳香族単環式または芳香族多環式の炭化水素環系を指す。芳香族単環式または芳香族多環式の炭化水素環系は、水素と、5から18個の炭素原子の炭素とを含み、環系中の環の少なくとも1つは芳香族であり、つまり、それはヒュッケル理論に従って環状の非局在化した $(4n+2)\pi$ -電子系を含む。アリール基が由来する環系は、限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基を含む。

20

【0256】

本明細書で使用されるような「シクロアルキル」という用語は、環の各原子が炭素である飽和環を指す。シクロアルキルは、3～10員単環式環、5～12員二環式環、5～12員のスピロ二環、および5～12員架橋環などの単環式および多環式の環を含み得る。特定の実施形態において、シクロアルキルは3～10個の炭素原子を含む。他の実施形態において、シクロアルキルは5～7個の炭素原子を含む。シクロアルキルは単結合によって分子の残りに結合することができる。単環式シクロアルキルの例は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。多環式のシクロアルキルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、スピロペンタン(spiropentane)、ノルボルニル(つまり、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル)、デカリニル(decalinyl)、7,7-ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニルなどが挙げられる。

30

【0257】

「シクロアルケニル」という用語は、環の各原子が炭素であり、2つの環炭素間に少なくとも1つの二重結合が存在する飽和環を指す。シクロアルケニルは、3～10員単環式環、6～12員二環式環、および5～12員架橋環などの単環式および多環式の環を含み得る。他の実施形態において、シクロアルケニルは5～7個の炭素原子を含む。シクロアルケニルは単結合によって分子の残りに結合することができる。単環式のシクロアルケニルの例は、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。

40

【0258】

「ハロ」という用語または代替的に「ハロゲン」もしくは「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。いくつかの実施形態において、ハロはフルオロ、クロロ、またはブロモである。

【0259】

「ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、ブロモメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-クロロメチル-2-フルオロエチルなどによって置換される、上で定義されるようなアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態において、ハロアルキルラジカルのアルキル部分は、本明

50

細書に記載されるように、任意選択でさらに置換される。

【0260】

「複素環」という用語は、1つ以上のヘテロ原子を含む、飽和環、不飽和環、または芳香環を指す。典型的なヘテロ原子はN、O、Si、P、B、およびSの原子を含む。複素環は、3～10員単環式環、6～12員二環式環、5～12員のスピロ二環、および5～12員架橋環を含む。二環式複素環は、原子価が許す限り、飽和、不飽和、および芳香族の二環式環の任意の組み合わせを含む。典型的な実施形態において、芳香環、例えば、ピリジルは、飽和環または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、モルホリン、ペペリジン、またはシクロヘキセンに融合され得る。二環式複素環は、4～5個の縮合環系、5～5個の縮合環系、5～6個の縮合環系、6～6個の縮合環系、5～7個の縮合環系、6～7個の縮合環系、5～8個の縮合環系、および6～8個の縮合環系などの環サイズの任意の組み合わせを含む。二環式複素環はさらに、スピロ二環式環、例えば、5～12員のスピロ二環、例えば、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを含む。

10

【0261】

「ヘテロアリール」は、2～17個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子とを含む、5～18員の芳香環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書で使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、環系中の環の少なくとも1つは芳香族であり、つまり、Hückel理論に従った環状の非局在化($4n+2$) π -電子系を含んでいる。ヘテロアリールは、縮合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、任意選択で酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに結合する。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1,3-ベンゾジオキサリル(benzodioxolyl)、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル(dioxepinyl)、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル(benzodioxolyl)、ベンゾジオキシニル(benzodioxinyl)、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル(benzopyranonyl)、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル(benzofuranonyl)、ベンゾチエニル(ベンゾチオフエニル)、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6,7ジヒドロ5Hシクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、フロ[3,2-c]ピリジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリダジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5,8-メタノ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1,6-ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド[3,2-d]ピリミジニル、ピリド[3,4-d]ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒド

20

30

40

50

ロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 5-c]ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-c]ピリジニル、およびチオフエニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。

【0262】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、炭素原子と少なくとも1つのヘテロ原子とを有する飽和環を指す。典型的なヘテロ原子はN、O、Si、P、B、およびSの原子を含む。ヘテロシクロアルキルは、3～10員単環式環、6～12員二環式環、5～12員のスピロ二環、および5～12員架橋環などの単環式および多環式の環を含み得る。ヘテロシクロアルキルラジカル中のヘテロ原子は任意選択で酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクロアルキルの任意の炭素原子または窒素原子などの、原子価が許容する、ヘテロシクロアルキルの任意の原子を介して分子の残りに結合される。ヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキサニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、および1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる。

【0263】

「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、炭素原子と少なくとも1つのヘテロ原子とを有する不飽和環を指し、2つの環炭素間に少なくとも1つの二重結合が存在する。ヘテロシクロアルケニルはヘテロアリール環を含まない。典型的なヘテロ原子はN、O、Si、P、B、およびSの原子を含む。ヘテロシクロアルケニルは、3～10員単環式環、6～12員二環式環、および5～12員架橋環などの単環式および多環式の環を含み得る。他の実施形態において、ヘテロシクロアルケニルは5～7個の環原子を含む。ヘテロシクロアルケニルは、単結合によって分子の残りに結合することができる。単環式シクロアルケニルの例としては、例えば、ピロリン（ジヒドロピロール）、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）、イミダゾリン（ジヒドロイミダゾール）、トリアゾリン（ジヒドロトリアゾール）、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフエン、オキサゾリン（ジヒドロオキサゾール）、イソオキサゾリン（ジヒドロイソオキサゾール）、チアゾリン（ジヒドロチアゾール）、イソチアゾリン（ジヒドロイソチアゾール）、オキサジアゾリン（ジヒドロオキサジアゾール）、チアジアゾリン（ジヒドロチアジアゾール）、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピラン、ジヒドロピラン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、ジオキシン、ジヒドロジオキシン、オキサジン、ジヒドロオキサジン、チアジン、およびジヒドロチアジンが挙げられる。

【0264】

「置換された」という用語は、1つ以上の炭素または置換可能なヘテロ原子上の水素、例えば、化合物のNHまたはNH₂に取って代わる置換基を有する部分を指す。「置換」または「～で置換される」とは、そのような置換が置換された原子および置換基の許容された原子価に従うものであり、かつ、置換の結果、安定した化合物、すなわち、再構成、環化、除去などによる変形を自発的に受けない化合物がもたらされるという暗黙の条件を含んでいる。特定の実施形態において、置換されるということは、同じ炭素原子上の2つ

の水素原子にとって代わる（例えば、1つの炭素上の2つの水素原子をオキソ基、イミノ基、またはチオキソ基で置換するなど）置換基を有する部分を指す。本明細書で使用される場合、「置換される」という用語は、有機化合物の許容可能な置換基をすべて含むものと企図される。広範囲の態様では、許容可能な置換基は、有機化合物の非環式および環式の、分岐および未分岐の、炭環式および複素環式の、芳香族および非芳香族の置換基を含む。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に対して1つ以上であり、かつ、同じものまたは異なるものであり得る。

【0265】

いくつかの実施形態において、置換基は、本明細書に記載される任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ（=O）、チオキソ（=S）、シアノ（-CN）、ニトロ（-NO₂）、イミノ（=N-H）、オキシモ（=N-OH）、ヒドラジノ（=N-NH₂）、-R^b OR^a、-R^b OC(O) R^a、-R^b OC(O) OR^a、-R^b OC(O) N(R^a)₂、-R^b N(R^a)₂、-R^b C(O) R^a、-R^b C(O) OR^a、-R^b C(O) N(R^a)₂、-R^b O R^c C(O) N(R^a)₂、-R^b N(R^a) C(O) OR^a、-R^b N(R^a) C(O) R^a、-R^b N(R^a) S(O) t R^a（tは1または2である）、-R^b S(O) t R^a（tは1または2である）、-R^b S(O) t OR^a（tは1または2である）、および-R^b S(O) t N(R^a)₂（tは1または2である）、ならびに、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルを含んでもよい（これらのいずれも、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ（=O）、チオキソ（=S）、シアノ（-CN）、ニトロ（-NO₂）、イミノ（=N-H）、オキシモ（=N-OH）、ヒドラジン（=N-NH₂）、-R^b OR^a、-R^b OC(O) R^a、-R^b OC(O) OR^a、-R^b OC(O) N(R^a)₂、-R^b N(R^a)₂、-R^b C(O) R^a、-R^b C(O) OR^a、-R^b C(O) N(R^a)₂、-R^b O R^c C(O) N(R^a)₂、-R^b N(R^a) C(O) OR^a、-R^b N(R^a) C(O) R^a、-R^b N(R^a) S(O) t R^a（tは1または2である）、-R^b S(O) t R^a（tは1または2である）、-R^b S(O) t OR^a（tは1または2である）、および-R^b S(O) t N(R^a)₂（tは1または2である）によって任意選択で置換され得、ここで、R^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルから選択され、ここで、R^aはそれぞれ、原子価が許容する限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ（=O）、チオキソ（=S）、シアノ（-CN）、ニトロ（-NO₂）、イミノ（=N-H）、オキシモ（=N-OH）、ヒドラジン（=N-NH₂）、-R^b OR^a、-R^b OC(O) R^a、-R^b OC(O) OR^a、-R^b OC(O) N(R^a)₂、-R^b N(R^a)₂、-R^b C(O) R^a、-R^b C(O) OR^a、-R^b C(O) N(R^a)₂、-R^b O R^c C(O) N(R^a)₂、-R^b N(R^a) C(O) OR^a、-R^b N(R^a) C(O) R^a、-R^b N(R^a) S(O) t R^a（tは1または2である）、-R^b S(O) t R^a（tは1または2である）、-R^b S(O) t OR^a（tは1または2である）、および-R^b S(O) t N(R^a)₂（tは1または2である）で任意選択で置換され得、ならびに、R^bはそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、またはアルキニレン鎖から選択され、R^cはそれぞれ、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、またはアルキニレン鎖である）。

【0266】

オキソ基などの酸素原子への二重結合は、本明細書では「=O」および「(O)」の両方として表される。窒素原子への二重結合は、「=NR」および「(NR)」の両方とし

10

20

30

40

50

て表される。硫黄原子への二重結合は、「=S」および「(S)」の両方として表される。

【0267】

いくつかの実施形態において、「誘導体」ポリペプチドまたはペプチドは、例えば、グリコシル化、ペグ化、リン酸化、硫酸化、還元／アルキル化、アシル化、化学結合、または軽度のホルマリン処理によって修飾されているものである。誘導体はさらに、限定されないが、放射性同位体標識、蛍光標識、および酵素標識を含む、検出可能な標識を、直接的または間接的に含むように修飾され得る。

【0268】

いくつかの実施形態は、核酸配列情報を指す。いくつかの実施形態において、チミン (T) は、ウラシル (U) と交換されてもよく、またはその逆であってもよいことが企図される。例えば、配列表中のいくつかの配列は T を列挙し得るが、いくつかの実施形態において、これらは U で置き換えられ得る。ウラシルを含む核酸配列を有するいくつかのオリゴヌクレオチドにおいて、ウラシルはチミンで置き換えられ得る。同様に、チミンを含む核酸配列を有するいくつかのオリゴヌクレオチドにおいて、チミンはウラシルで置き換えられ得る。いくつかの実施形態において、siRNA などのオリゴヌクレオチドは RNA を含み、または、RNA からなる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、DNA を含むこともあれば、DNA からなることもある。例えば、ASO は DNA を含み得る。

【0269】

いくつかの態様は、ヌクレオチド修飾または修飾ヌクレオシド間結合を有する配列を含む。一般に、他に指定されない限り、N_f (例えば、A_f、C_f、G_f、T_f、または U_f) は、2'フルオロ修飾ヌクレオシドを指し、dN (例えば、dA、dC、dG、dT、または dU) は 2'デオキシヌクレオシドを指し、n (例えば、a、c、g、t、または u) は 2'オームethyl修飾ヌクレオシドを指し、「s」はホスホロチオエート結合を指す。

【0270】

本明細書で使用される章の見出しは、構成上の目的のためにすぎず、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。

【0271】

VI. 実施例

実施例 1: MTRES1 における機能喪失変異体は、認知症およびアルツハイマー関連形質に関する保護的関連性を実証する。

MTRES1 における変異体を、UK Biobank コホートからの遺伝子型データを用いて、約 452,000 人の個体における認知症、アルツハイマー病、ならびに関連する形質との関連性について評価した。rs117058816 は、MTRES1 における稀な (AAF=0.006) スプライズドナー変異体 (c.3+1G>A) である。この変異体は、MTRES1 遺伝子産物の存在量または活性の減少をもたらす機能喪失変異体であると考えられる。

【0272】

分析は、MTRES1 機能喪失変異体についての認知症およびアルツハイマー病に関連する関連性の特定をもたらした。例えば、rs117058816 は、アルツハイマー病、認知症、せん妄、および血管性認知症のリスクの減少と関連していた。rs117058816 はさらに、アルツハイマー病の家族歴のリスクの減少および認知症薬の使用のリスクの減少と関連していた (表 1A および 1B)。

【0273】

10

20

30

40

50

【表 2 A】

表 1A.MTRES1 認知症、アルツハイマー病、および関連する形質の関連性

変異体	遺伝子	機能	AAF	アルツハイマー病 (n=2,864)		アルツハイマー病の家族 歴 (n=53,344)	
				P 値	OR	P 値	OR
rs117058816	MTRES1	スプライスドナー; c.3+1G>A	0.006	2.58E-04	↓0.459	9.54E-03	↓0.893

【 0 2 7 4 】

10

【表 2 B】

表 1B.MTRES1 認知症、アルツハイマー病、および関連する形質の関連性

変異体	認知症(n=4,009)		抗コリンエステラ ーゼ薬 (n=813)		せん妄 (n=3,901)		血管性認知症 (n=807)	
	P 値	OR	P 値	OR	P 値	OR	P 値	OR
rs117058816	7.92E-07	↓0.489	8.04E-03	↓0.613	7.75E-03	↓0.667	7.44E-04	↓0.208

【 0 2 7 5 】

20

これらの結果は、MTRES1 の機能喪失が認知症ならびにアルツハイマー病および関連疾患の予防をもたらすことを示す。これらの結果はさらに、MTRES1 の治療的阻害が同様の疾患予防効果をもたらし得ることを示す。

【 0 2 7 6 】

MTRES1 における保護変異体は、MTRES1 mRNA および MTRES1 タンパク質の減少をもたらす。

野生型および rs117058816 (c. 3 + 1 G > A) MTRES1 タンパク質をコードするミニ遺伝子発現構築物を作製した。ミニ遺伝子構築物 (< 10 kb) は、長さが 10 kb を超える構築物よりも合成が容易であり、下流の実験においてより高いトランスフェクション効率を有する。ミニ遺伝子構築物は、除去された内部イントロン配列の一部を有するが、すべてのエキソンおよび UTR を保持する。したがって、MTRES1 のタンパク質コード転写物 (ENST00000625458) のエキソン、還元イントロン、ならびに 5' および 3' UTR の mRNA 前駆体を、CMV プロモーターによって駆動される pcDNA3.1 (+) ベクターにクローニングした。空のベクターを対照として使用した。rs117058816 発現構築物については、A 対立遺伝子は、DNA 配列位置 chr6:107030108 (ヒトゲノムビルド 38) で G 対立遺伝子に取って代わった。これは、スプライスドナー部位 (c. 3 + 1 G > A) の喪失をもたらす。

30

【 0 2 7 7 】

HEK-293 細胞のトランスフェクションは最適化された。HEK-293 細胞を完全増殖培地中の 6 ウェルプレートに播種し、48 時間増殖させた後、培地を交換した。その後、細胞を 2 μg のプラスミド DNA および 7 μl の TransIT-2020 でトランスフェクトした。細胞を 48 時間インキュベートし、その後、回収した。

40

【 0 2 7 8 】

トランスフェクト細胞からの細胞溶解物をアッセイして、ウエスタンブロットによって細胞内 MTRES1 タンパク質を評価した (図 1)。空ベクターをトランスフェクトした HEK-293 細胞では、内因性 MTRES1 発現を表すかすかなバンドが 24 kDa のバンドとしてウエスタンブロットによって検出された。野生型構築物でトランスフェクトした細胞において、MTRES1 の有意な発現が、24 kDa のバンドとしてウエスタンブロットによって検出された。rs117058816 構築物でトランスフェクトした細胞において、野生型と比較して減少した MTRES1 タンパク質が 24 kDa のバンドと

50

してウエスタンブロットによって検出された。総タンパク質に対して正規化する場合、rs117058816構築物をトランスフェクトした細胞は、野生型構築物をトランスフェクトした細胞と比較して、約75%少ないMTRES1タンパク質を発現する（図2）。

【0279】

トランスフェクト細胞からの細胞溶解物もアッセイして、qPCRによってMTRES1 mRNAを評価した。rs117058816構築物をトランスフェクトした細胞は、野生型構築物をトランスフェクトした細胞と比較して、約60%少ないMTRES1 mRNAを発現する（図3）。

【0280】

これらのデータは、認知症およびアルツハイマー病の予防に関連するMTRES1遺伝子変異体が、MTRES1タンパク質およびMTRES1 mRNAの存在量または機能の喪失をもたらすという実験的検証を提供する。したがって、場合によっては、MTRES1の治療的阻害または調節は、これらの疾患の処置の有効な遺伝的に情報伝達された方法であり得る。

【0281】

実施例2：MTRES1 mRNAの発現を下方制御するための治療用siRNAを同定するための配列のバイオインフォーマティックな選択

スクリーニングセットを、バイオインフォーマティックな分析に基づいて定義した。治療用siRNAは、ヒトMTRES1、および少なくとも1つの毒性学関連種、この場合、非ヒト霊長類（NHP）アカゲザルおよびカニクイザルのMTRES1配列を標的とするように設計された。スクリーニングセットの設計の原動力は、関連種のトランスクリプトームに対するsiRNAの予測される特異性と、種間の交差反応性であった。ヒト、アカゲザル、カニクイザル、マウス、およびラットにおける予測される特異性が、センス（S）鎖とアンチセンス（AS）鎖について決定された。これらには「特異性スコア」が割り当てられ、これは、ミスマッチの数と位置と同様に、siRNA鎖の完全なまたは部分的な相補性（2-18位内で最大4つのミスマッチ）により任意の他の転写物の意図しないダウンレギュレーションの可能性を考慮するものである。このようにして、各siRNAのアンチセンス鎖およびセンス鎖のオフターゲットが同定された。加えて、可能性のあるオフターゲットの数は、特異性スコアの追加特異性因子として使用された。同定される場合、特異性が高く、予測されるオフターゲットの数が少ないsiRNAは、ターゲティングの特異性を高めるという利点を与える。

【0282】

MTRES1 mRNAに対して高い配列特異性を有するsiRNA配列を選択することに加えて、シード領域内のsiRNA配列を、既知のmiRNAのシード領域との類似性について分析した。siRNAは、mRNA分子の3'-UTR内の相補的配列との塩基対形成を介して、miRNAのように機能することができる。相補性は通常、miRNAの2-7位の5'-塩基（シード領域）を包含している。機能的なmiRNA結合部位を介して作用するsiRNAを回避するために、天然のmiRNAシード領域を含むsiRNA鎖を回避した。ヒト、マウス、ラット、アカゲザル、イヌ、ウサギ、およびブタからのmiRNAで同定されたシード領域は「保存型」と呼ばれる。「特異性スコア」とmiRNAシード解析を組み合わせることで、「特異性カテゴリー」が得られる。これは1-4のカテゴリーに分けられ、1が最も特異性が高く、4が最も特異性が低い。siRNAの各鎖は特異性カテゴリーに割り当てられる。

【0283】

特異性および種の交差反応性を、ヒト、カニクイザル、アカゲザル、マウス、およびラットのMTRES1について評価した。解析は、19塩基と17塩基（1位と19位を考慮しない）を用いたカノニカルsiRNA設計に基づき、交差反応性について評価した。完全一致と単一のミスマッチの解析も含まれた。

【0284】

10

20

30

40

50

ヒト塩基多型 (SNP) データベース (NCBI-DB-SNP) の解析であって、既知の SNP を有する siRNA 標的化領域を同定するための解析も実施され、SNP を含む個体において非機能的である可能性がある siRNA を同定した。この解析では、標的配列内の SNP の位置に関する情報だけでなく、症例データにおけるマイナーアレル頻度 (MAF) も得られた。

【0285】

関連する MTRES1 mRNA 配列の初期分析により、分析した関連種のすべてにおいて特異性パラメーターを満たし、同時に MTRES1 mRNA を標的とする配列はほとんどないことが判明した。したがって、治療用 siRNA のための独立したスクリーニングサブセットを設計することが決まった。

10

【0286】

これらのサブセット中の siRNA は、ヒト、カニクイザル、アカゲザルの MTRES1 配列を認識する。したがって、これらのサブセット中の siRNA は、治療環境においてヒト MTRES1 を標的とするために使用することができる。

【0287】

特異性または種交差反応性を考慮することなくヒト MTRES1 mRNA (ENST00000311381.8、配列番号 2443) に由来し得る siRNA 配列の数は、1140 個 (配列番号 1~2280 に含まれるセンス鎖とアンチセンス鎖の配列) であった。

【0288】

上記のように標的特異性、種交差反応性、miRNA シード領域配列、および SNP について配列に優先順位を付けると、サブセット A が得られる。サブセット A は、その塩基配列が表 2 に示されている 82 個の siRNA を含有している。

20

【0289】

30

40

50

【表 3 - 1】

表 2. siRNA サブセット A の配列

siRNA 名称	配列番号	センス鎖配列 (5'-3')	配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
siRNA 78	78	UAAGCGCCAUGGCUAUGGC	1218	GCCAUAGCCAUGGCGCUUA
siRNA 81	81	GCGCCAUGGCUAUGGCUAG	1221	CUAGCCAUAGCCAUGGCGC
siRNA 87	87	UGGCUAUGGCUAGUGUAA	1227	UUAACACUAGCCAUAGCCA
siRNA 154	154	GGGUGUUCUCGAGGGACA	1294	UGUCCUCGAGAACACCC
siRNA 156	156	GUGUUCUCGAGGGACACC	1296	GGUGUCCUCGAGAACAC
siRNA 158	158	GUUCUCGAGGGACACCUU	1298	AAGGUGUCCUCGAGAAC
siRNA 178	178	AUCAUACAAACUCUGUACU	1318	AGUACAGAGUUUGUAUGAU
siRNA 182	182	UACAAACUCUGUACUCCU	1322	AGGAAGUACAGAGUUUGUA
siRNA 190	190	CUGUACUCCUGGAAUCGA	1330	UCGAUCCAGGAAGUACAG
siRNA 191	191	UGUACUCCUGGAAUCGAU	1331	AUCGAUCCAGGAAGUACA
siRNA 192	192	GUACUCCUGGAAUCGAUA	1332	UAUCGAUCCAGGAAGUAC
siRNA 193	193	UACUCCUGGAAUCGAUAC	1333	GUACGAUCCAGGAAGUA
siRNA 194	194	ACUCCUGGAAUCGAUACU	1334	AGUAUCGAUCCAGGAAGU
siRNA 195	195	CUCCUGGAAUCGAUACUU	1335	AAGUAUCGAUCCAGGAAG
siRNA 197	197	UCCUGGAAUCGAUACUUGU	1337	ACAAGUAUCGAUCCAGGA
siRNA 198	198	CCUGGAAUCGAUACUUGUA	1338	UACAAGUAUCGAUCCAGG
siRNA 199	199	CUGGAAUCGAUACUUGUAU	1339	AUACAAGUAUCGAUCCAG
siRNA 202	202	GAAUCGAUACUUGUAUUUU	1342	AAAAUACAAGUAUCGAUUC
siRNA 220	220	UUCUAGUACCAAGUUACGU	1360	ACGUAACUUGGUACUAGAA
siRNA 222	222	CUAGUACCAAGUUACGUGC	1362	GCACGUAACUUGGUACUAG
siRNA 223	223	UAGUACCAAGUUACGUGCA	1363	UGCACGUAACUUGGUACUA
siRNA 224	224	AGUACCAAGUUACGUGCAC	1364	GUGCACGUAACUUGGUACU
siRNA 225	225	GUACCAAGUUACGUGCACC	1365	GGUGCACGUAACUUGGUAC
siRNA 226	226	UACCAAGUUACGUGCACCA	1366	UGGUGCACGUAACUUGGUA
siRNA 227	227	ACCAAGUUACGUGCACCAA	1367	UUGGUGCACGUAACUUGGU
siRNA 228	228	CCAAGUUACGUGCACCAAA	1368	UUUGGUGCACGUAACUUGG
siRNA 229	229	CAAGUUACGUGCACCAAAU	1369	AUUUGGUGCACGUAACUUG
siRNA 230	230	AAGUUACGUGCACCAAAUU	1370	AAUUUGGUGCACGUAACUU
siRNA 231	231	AGUUACGUGCACCAAAUUA	1371	UAAUUUGGUGCACGUAACU
siRNA 232	232	GUUACGUGCACCAAAUUAU	1372	AUAAUUUGGUGCACGUAAC
siRNA 233	233	UUACGUGCACCAAAUUAUA	1373	UAUAAUUUGGUGCACGUAA
siRNA 235	235	ACGUGCACCAAAUUAUAAA	1375	UUUAUAAUUUGGUGCACGU
siRNA 331	331	AAGACUCAAAGUAAUUAU	1471	UAUAUUACUUUUUGAGUCUU
siRNA 358	358	AAAAUCUACUAAAAAGUCU	1498	AGACUUUUUAGUAGAUUUU
siRNA 360	360	AAUCUACUAAAAAGUCUCU	1500	AGAGACUUUUUAGUAGAUU
siRNA 361	361	AUCUACUAAAAAGUCUCUG	1501	CAGAGACUUUUUAGUAGAU
siRNA 362	362	UCUACUAAAAAGUCUCUGC	1502	GCAGAGACUUUUUAGUAGA
siRNA 528	528	UGAAGACGGGGCUAGAUAU	1668	AUAUCUAGCCCCGUCUUA
siRNA 534	534	CGGGGCUAGAUUUUGGGAG	1674	CUCCCAAUAUCUAGCCCCG
siRNA 539	539	CUAGAUUUUGGGAGAAACA	1679	UGUUUCUCCCAAUAUCUAG
siRNA 619	619	AAGCAGAACGGUGAAAGUG	1759	CACUUUCACCGUUCUGCUU
siRNA 620	620	AGCAGAACGGUGAAAGUGG	1760	CCACUUUCACCGUUCUGCU
siRNA 621	621	GCAGAACGGUGAAAGUGGG	1761	CCCACUUUCACCGUUCUGC
siRNA 632	632	AAAGUGGGAGAUACAUUGG	1772	CCAAUGUAUCUCCACUUU
siRNA 633	633	AAGUGGGAGAUACAUUGGA	1773	UCCAAUGUAUCUCCACUU
siRNA 634	634	AGUGGGAGAUACAUUGGAU	1774	AUCCAAUGUAUCUCCACU
siRNA 636	636	UGGGAGAUACAUUGGAUCU	1776	AGAUCCAAUGUAUCUCCCA
siRNA 642	642	AUACAUUGGAUCUUCUCAU	1782	AUGAGAAGAUCCAAUGUAU
siRNA 645	645	CAUUGGAUCUUCUCAUUGG	1785	CCAAUGAGAAGAUCCAAUG

【 0 2 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

siRNA 646	646	AUUGGAUCUUCUCAUUGGA	1786	UCCAAUGAGAAGAUCCAAU
siRNA 647	647	UUGGAUCUUCUCAUUGGAG	1787	CUCCAAUGAGAAGAUCCAA
siRNA 648	648	UGGAUCUUCUCAUUGGAGA	1788	UCUCCAAUGAGAAGAUCCA
siRNA 650	650	GAUCUUCUCAUUGGAGAGG	1790	CCUCUCCAAUGAGAAGAUC
siRNA 654	654	UUCUCAUUGGAGAGGAUAA	1794	UUAUCCUCUCCAAUGAGAA
siRNA 656	656	CUCAUUGGAGAGGAUAAAG	1796	CUUUAUCCUCUCCAAUGAG
siRNA 687	687	AGACAGUUAUGCGGAUUCU	1827	AGAAUCCGCAUAACUGUCU
siRNA 688	688	GACAGUUAUGCGGAUUCUC	1828	GAGAAUCCGCAUAACUGUC
siRNA 690	690	CAGUUAUGCGGAUUCUCUU	1830	AAGAGAAUCCGCAUAACUG
siRNA 693	693	UUAUGCGGAUUCUCUUGAA	1833	UUCAAGAGAAUCCGCAUAA
siRNA 694	694	UAUGCGGAUUCUCUUGAAA	1834	UUUCAAGAGAAUCCGCAUA
siRNA 695	695	AUGCGGAUUCUCUUGAAAA	1835	UUUUCAAGAGAAUCCGCAU
siRNA 745	745	AUACAGAGUGGUGUUACGG	1885	CCGUAAACACCACUCUGUAU
siRNA 746	746	UACAGAGUGGUGUUACGGC	1886	GCCGUAAACACCACUCUGUA
siRNA 748	748	CAGAGUGGUGUUACGGCGG	1888	CCGCCGUAAACACCACUCUG
siRNA 749	749	AGAGUGGUGUUACGGCGGU	1889	ACCGCCGUAAACACCACUCU
siRNA 751	751	AGUGGUGUUACGGCGGUGG	1891	CCACCGCCGUAAACACCACU
siRNA 752	752	GUGGUGUUACGGCGGUGGA	1892	UCCACCGCCGUAAACACCAC
siRNA 753	753	UGGUGUUACGGCGGUGGAA	1893	UUCCACCGCCGUAAACACCA
siRNA 754	754	GGUGUUACGGCGGUGGAAA	1894	UUUCCACCGCCGUAAACACC
siRNA 755	755	GUGUUACGGCGGUGGAAAA	1895	UUUCCACCGCCGUAAACAC
siRNA 756	756	UGUUACGGCGGUGGAAAAG	1896	CUUUUCCACCGCCGUAAACA
siRNA 757	757	GUUACGGCGGUGGAAAAGU	1897	ACUUUUCCACCGCCGUAAAC
siRNA 758	758	UUACGGCGGUGGAAAAGUU	1898	AACUUUUCCACCGCCGUAA
siRNA 759	759	UACGGCGGUGGAAAAGUUU	1899	AAACUUUUCCACCGCCGUAA
siRNA 761	761	CGGCGGUGGAAAAGUUUAA	1901	UUAAACUUUUCCACCGCCG
siRNA 773	773	AGUUUAAAAGUUGCCUAAGA	1913	UCUUAGGCAACUUUAAAACU
siRNA 775	775	UUUAAAAGUUGCCUAAGAAG	1915	CUUCUUAGGCAACUUUAAA
siRNA 808	808	AAUGGAUUGCUUUUUAGCA	1948	UGC UAAAAAGCAAUCCA U
siRNA 810	810	UGGAUUGCUUUUUAGCAAU	1950	AUUGC UAAAAAGCAAUCCA
siRNA 852	852	GAAGGGGUCACCUGAAAAA	1992	UUUUUCAGGUGACCCCUUC
siRNA 853	853	AAGGGGUCACCUGAAAAAU	1993	AUUUUUCAGGUGACCCCUU
siRNA 887	887	AAAUAAAGUUCUCUAGCG	2027	CGCUAAGAGAACUUUAUUU

10

20

30

【0291】

サブセットAにおけるs i R N Aは、以下の特徴を有する。

・交差反応性：ヒトM T R E S 1 mRNA中の19量体とのもの、N H P M T R E S 1中の17量体／19量体とのもの

・特異性カテゴリー：ヒトとN H Pについて：A S 2またはそれよりも良く、S S 3またはそれよりも良い

・m i R N Aシード：A S + S S鎖：ヒト、マウス、およびラットでは保存されず、4を超える種では存在しないシード領域

・オフターゲット頻度：アンチセンス鎖中で2つのミスマッチと一致した20個以下のヒトオフターゲット

・S N P：s i R N A標的部位は1%以上のM A Fを有するS N Pを保有していない（2～18位）

【0292】

サブセットAのs i R N A配列は、サブセットBを得るために、よりストリンジェントな特異性について選択された。サブセットBは、その塩基配列が表3に示されている73個のs i R N Aを含む。

【0293】

40

50

【表 4 - 1】

表 3. siRNA サブセット B の配列

配列番号	センス鎖配列 (5'-3')	配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
78	UAAGCGCCAUGGCUAUGGC	1218	GCCAUAGCCAUGGCGCUUA
81	GCGCCAUGGCUAUGGCUAG	1221	CUAGCCAUAGCCAUGGCGC
87	UGGCUAUGGCUAGUGUAA	1227	UUAACACUAGCCAUAGCCA
154	GGGUGUUCUCGAGGGACA	1294	UGUCCUCGAGAACACCC
156	GUGUUCUCGAGGGACACC	1296	GGUGUCCUCGAGAACAC
158	GUUCUCGAGGGACACCUU	1298	AAGGUGUCCUCGAGAAC
178	AUCAUACAAACUCUGUACU	1318	AGUACAGAUUUGUAUGAU
182	UACAAACUCUGUACUCCU	1322	AGGAAGUACAGAUUUGUA
190	CUGUACUCCUGGAUCGA	1330	UCGAUCCAGGAAGUACAG
191	UGUACUCCUGGAUCGAU	1331	AUCGAUCCAGGAAGUACA
192	GUACUCCUGGAUCGAUA	1332	UAUCGAUCCAGGAAGUAC
193	UACUCCUGGAUCGAUAC	1333	GUUCCGAUCCAGGAAGUA
195	CUUCUGGAUCGAUACUU	1335	AAGUAUCGAUCCAGGAAG
197	UCCUGGAUCGAUACUUGU	1337	ACAAGUAUCGAUCCAGGA
198	CCUGGAUCGAUACUUGUA	1338	UACAAGUAUCGAUCCAGG
199	CUGGAUCGAUACUUGUAU	1339	AUACAAGUAUCGAUCCAG
202	GAAUCGAUACUUGUAUUU	1342	AAAUAUCGAUACUUGUAU
220	UUCUAGUACCAAGUUAACGU	1360	ACGUAAUUGGUACUAGAA
222	CUAGUACCAAGUUAACGUGC	1362	GCACGUAAUUGGUACUAG
223	UAGUACCAAGUUAACGUGCA	1363	UGCACGUAAUUGGUACUA
224	AGUACCAAGUUAACGUGCAC	1364	GUGCACGUAAUUGGUACU
225	GUACCAAGUUAACGUGCACC	1365	GGUGCACGUAAUUGGUAC
226	UACCAAGUUAACGUGCACCA	1366	UGGUGCACGUAAUUGGUA
227	ACCAAGUUAACGUGCACCAA	1367	UUGGUGCACGUAAUUGGU
228	CCAAGUUAACGUGCACCAAA	1368	UUUGGUGCACGUAAUUGG
229	CAGUUAACGUGCACCAAAU	1369	AUUUGGUGCACGUAAUUG
230	AAGUUAACGUGCACCAAAU	1370	AAUUUGGUGCACGUAAU
231	AGUUAACGUGCACCAAAU	1371	UAAUUUGGUGCACGUAAU
232	GUUACGUGCACCAAAUUAU	1372	AUAUUUGGUGCACGUAAU
233	UUACGUGCACCAAAUUAUA	1373	UAUAUUUGGUGCACGUAA
235	ACGUGCACCAAAUUAUAAA	1375	UUUAUAUUUGGUGCACGU
358	AAAAUCUACUAAAAGUCU	1498	AGACUUUUUAGUAGAUUU
360	AAUCUACUAAAAGUCUCU	1500	AGAGACUUUUUAGUAGAU
362	UCUACUAAAAGUCUCUGC	1502	GCAGAGACUUUUUAGUAGA
528	UGAAGACGGGGCUAGAUUA	1668	AUAUCUAGCCCCGUCUUA
534	CGGGGCUAGAUUAUUGGGAG	1674	CUCCCAAUAUCUAGCCCCG
539	CUAGAUUAUUGGAGAAACA	1679	UGUUUCUCCCAAUAUCUAG
619	AAGCAGAACGGUGAAAGUG	1759	CACUUUCACCGUUCUGCUU
620	AGCAGAACGGUGAAAGUGG	1760	CCACUUUCACCGUUCUGCU
621	GCAGAACGGUGAAAGUGGG	1761	CCCACUUUCACCGUUCUGC
632	AAAGUGGAGAUACAUUGG	1772	CCAAUGUAUCUCCCAUUU
633	AAGUGGAGAUACAUUGGA	1773	UCCAAUGUAUCUCCCAUU
636	UGGAGAUACAUUGGAUCU	1776	AGAUCCAAUGUAUCUCCCA
642	AUACAUUGGAUCUUCUCAU	1782	AUGAGAAGAUCCAAUGUAU
645	CAUUGGAUCUUCUCAUUGG	1785	CCAAUGAGAAGAUCCAAUG
647	UUGGAUCUUCUCAUUGGAG	1787	CUCCAAUGAGAAGAUCCAA
648	UGGAUCUUCUCAUUGGAGA	1788	UCUCCAAUGAGAAGAUCCA
654	UUCUCAUUGGAGAGGAUAA	1794	UUUACCUUCUCCAAUGAGAA
656	CUCAUUGGAGAGGAUAAAG	1796	CUUUUACCUUCUCCAAUGAG
687	AGACAGUUAUGCGGAUUCU	1827	AGAAUCCGCAUAACUGUCU
688	GACAGUUAUGCGGAUUCUC	1828	GAGAAUCCGCAUAACUGUC
690	CAGUUAUGCGGAUUCUCUU	1830	AAGAGAAUCCGCAUAACUG
693	UUUUGCGGAUUCUCUUGAA	1833	UUCAAGAGAAUCCGCAUAA
694	UAUGCGGAUUCUCUUGAAA	1834	UUUCAAGAGAAUCCGCAUA
695	AUGCGGAUUCUCUUGAAAA	1835	UUUUCAAGAGAAUCCGCAU
745	AUACAGAGUGGUUACGG	1885	CCGUAAACACACUCUGUAU

【 0 2 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

746	UACAGAGUGGUGUUACGGC	1886	GCCGUAACACCACUCUGUA
748	CAGAGUGGUGUUACGGCGG	1888	CCGCCGUAACACCACUCUG
749	AGAGUGGUGUUACGGCGGU	1889	ACCGCCGUAACACCACUCU
751	AGUGGUGUUACGGCGGUGG	1891	CCACCGCCGUAACACCACU
752	GUGGUGUUACGGCGGUGGA	1892	UCCACCGCCGUAACACCAC
753	UGGUGUUACGGCGGUGGAA	1893	UUCCACCGCCGUAACACCA
754	GGUGUUACGGCGGUGGAAA	1894	UUUCCACCGCCGUAACACC
755	GUGUUACGGCGGUGGAAAA	1895	UUUUCCACCGCCGUAACAC
756	UGUUACGGCGGUGGAAAAG	1896	CUUUUCCACCGCCGUAACA
757	GUUACGGCGGUGGAAAAGU	1897	ACUUUUCCACCGCCGUAAC
758	UUACGGCGGUGGAAAAGUU	1898	AACUUUUCCACCGCCGUAA
759	UACGGCGGUGGAAAAGUUU	1899	AAACUUUUCCACCGCCGUA
761	CGGCGGUGGAAAAGUUUAA	1901	UUAAACUUUUCCACCGCCG
773	AGUUUAAAGUUGCCUAAGA	1913	UCUUAGGCAACUUUAAACU
808	AAUGGAUUGC UUUUAGCA	1948	UGC UAAAAAGCAAUCCA U
852	GAAGGGGUCACCUGAAAAA	1992	UUUUUCAGGUGACCCCUUC
853	AAGGGGUCACCUGAAAAAU	1993	AUUUUUCAGGUGACCCCUU

10

20

【0295】

サブセットBにおけるs iRNAは、以下の特徴を有する。

- ・交差反応性：ヒトMTRES1 mRNA中の19量体とのもの、NHP MTRES1中の17量体／19量体とのもの
- ・特異性カテゴリー：ヒトとNHPについて：AS2またはそれよりも良く、SS3またはそれよりも良い
- ・miRNAシード：AS+SS鎖：ヒト、マウス、およびラットでは保存されず、4を超える種では存在しないシード領域
- ・オフターゲット頻度：アンチセンス鎖中で2つのミスマッチと一致した15個以下のヒトオフターゲット
- ・SNP：s iRNA標的部位は1%以上のMAFを有するSNPを保有していない（2～18位）

30

【0296】

サブセットBのs iRNA配列はさらに、サブセットCを得るために、既知のヒトmiRNAのシード領域と同一であるAS鎖のシード領域がないものについて選択された。サブセットCは、その塩基配列が表4に示されている54個のs iRNAを含む。

【0297】

40

50

【表 5 - 1】

表 4. siRNA サブセット C の配列

配列番号	センス鎖配列 (5'-3')	配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
78	UAAGCGCCAUGGCCUAUGGC	1218	GCCAUAAGCCAUGGCCCUUA
87	UGGCCUAUGGCCUAGUGUUA	1227	UUAACACUAGCCAUAAGCCA
154	GGGUGUUCUCCGAGGGACA	1294	UGUCCCUCGGAGAACACCC
158	GUUCUCCGAGGGACACCUU	1298	AAGGUGUCCCUCGGAGAAC
178	AUCAUACAAACUCUGUACU	1318	AGUACAGAGUUUGUAUGAU
182	UACAAACUCUGUACUCCU	1322	AGGAAGUACAGAGUUUGUA
190	CUGUACUCCUGGAAUCGA	1330	UCGAUUCAGGAAGUACAG
191	UGUACUCCUGGAAUCGAU	1331	AUCGAUUCAGGAAGUACA
192	GUACUCCUGGAAUCGAUA	1332	UAUCGAUUCAGGAAGUAC
193	UACUCCUGGAAUCGAUAC	1333	GUAUCGAUUCAGGAAGUA
195	CUUCCUGGAAUCGAUACU	1335	AAGUAUCGAUUCAGGAAG
199	CUGGAAUCGAUACUUGUAU	1339	AUACAAGUAUCGAUUCAG
202	GAAUCGAUACUUGUAUUU	1342	AAAAUACAAGUAUCGAUUC
220	UUCUAGUACCAAGUACGU	1360	ACGUAACUUGGUACUAGAA
222	CUAGUACCAAGUACGUGC	1362	GCACGUAACUUGGUACUAG
223	UAGUACCAAGUACGUGCA	1363	UGCACGUAACUUGGUACUA
224	AGUACCAAGUACGUGCAC	1364	GUGCACGUAACUUGGUACU
225	GUACCAAGUACGUGCACC	1365	GGUGCACGUAACUUGGUAC
226	UACCAAGUACGUGCACCA	1366	UGGUGCACGUAACUUGGUA
227	ACCAAGUACGUGCACCAA	1367	UUGGUGCACGUAACUUGGU
228	CCAAGUACGUGCACCAAA	1368	UUUGGUGCACGUAACUUGG
229	CAAGUACGUGCACCAAAU	1369	AUUUGGUGCACGUAACUUG
231	AGUACGUGCACCAAAUUA	1371	UAAUUUGGUGCACGUAACU
233	UUACGUGCACCAAAUUAU	1373	UAUAAUUUGGUGCACGUAA
235	ACGUGCACCAAAUUAUAAA	1375	UUUAUAAUUUGGUGCACGU
358	AAAUCUACUAAAAGUCU	1498	AGACUUUUUAGUAGAUUUU
528	UGAAGACGGGGCUAGAUAU	1668	AUAUCUAGCCCCGUCUUA
534	CGGGGCUAGAUUUGGGAG	1674	CUCCCAAUAUCUAGCCCCG
539	CUAGAUAUUGGGAGAAACA	1679	UGUUUCUCCCAAUAUCUAG
619	AAGCAGAACGGUGAAAGUG	1759	CACUUCACCGUUCUGCUU
620	AGCAGAACGGUGAAAGUGG	1760	CCACUUCACCGUUCUGCU
621	GCAGAACGGUGAAAGUGGG	1761	CCCACUUCACCGUUCUGC
632	AAAGUGGGAGAUACAUGG	1772	CCAAUGUAUCUCCACUUU
633	AAGUGGGAGAUACAUGGA	1773	UCCAAUGUAUCUCCACUU
636	UGGGAGAUACAUGGAUCU	1776	AGAUCCAAUGUAUCUCCCA
645	CAUUGGAUCUUCUAUUGG	1785	CCAAUGAGAAGAUCCAAUG
647	UUGGAUCUUCUAUUGGAG	1787	CUCCAAUGAGAAGAUCCAA
656	CUCAUUGGAGAGGAUAAAG	1796	CUUUAUCCUCUCCAAUGAG
687	AGACAGUUAUGCGGAUUCU	1827	AGAAUCCGCAUAAUCUGUCU
688	GACAGUUAUGCGGAUUCUC	1828	GAGAAUCCGCAUAAUCUGUC
745	AUACAGAGUGGUGUACGG	1885	CCGUAACACCACUCUGUAU
746	UACAGAGUGGUGUACGGC	1886	GCCGUAACACCACUCUGUA
748	CAGAGUGGUGUACGGCGG	1888	CCGCCGUAACACCACUCUG
749	AGAGUGGUGUACGGCGGU	1889	ACCGCCGUAACACCACUCU
751	AGUGGUGUACGGCGGUGG	1891	CCACCGCCGUAACACCACU
752	GUGGUGUACGGCGGUGGA	1892	UCCACCGCCGUAACACCAC
753	UGGUGUACGGCGGUGGAA	1893	UUCACCGCCGUAACACCA
755	GUGUACGGCGGUGGAAAA	1895	UUUUCACCGCCGUAACAC
756	UGUACGGCGGUGGAAAAAG	1896	CUUUUCCACCGCCGUAACA
759	UACGGCGGUGGAAAAGUU	1899	AAACUUUCCACCGCCGUA
761	CGGCGUGGAAAAAGUUUA	1901	UUAAACUUUCCACCGCCG
773	AGUUUAAAGUUGCCUAAGA	1913	UCUUAGGCAACUUUAAACU
808	AAUGGAUUGCUUUUAGCA	1948	UGCUAAAAAGCAAUCCAUA

【 0 2 9 8 】

【表 5 - 2】

853	AAGGGGUCACCUGAAAAAU	1993	AUUUUUCAGGUGACCCCUU
-----	---------------------	------	---------------------

10

20

30

40

【0299】

サブセットCにおけるs i R N Aは、以下の特徴を有する。

- ・交差反応性：ヒトM T R E S 1 mRNA中の19量体とのもの、N H P M T R E S 1中の17量体／19量体とのもの
- ・特異性カテゴリー：ヒトとN H Pについて：A S 2またはそれよりも良く、S S 3またはそれよりも良い
- ・m i R N Aシード：A S + S S鎖：ヒト、マウス、およびラットでは保存されず、4個を超える種では存在しないシード領域。A S鎖：既知のヒトm i R N Aのシード領域とは同一ではないシード領域
- ・オフターゲット頻度：アンチセンス鎖によって2つのミスマッチと一致した15個以下のヒトオフターゲット
- ・S N P：s i R N A標的部位は1%以上のM A Fを有するS N Pを保有していない（2～18位）

10

【0300】

サブセットCのs i R N A配列はさらに、サブセットDを得るために、既知のヒトm i R N Aのシード領域と同一であるA S鎖またはS鎖のシード領域がないものについて選択された。サブセットDは、その塩基配列が表5に示されている35個のs i R N Aを含む。

20

【0301】

30

40

50

【表 6】

表 5. siRNA サブセット D の配列

配列番号	センス鎖配列 (5'-3')	配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
87	UGGCUAUGGCUAGUGUAA	1227	UUAACACUAGCCAUGCCA
182	UACAAACUCUGUACUCCU	1322	AGGAAGUACAGAGUUUGUA
190	CUGUACUUCCUGGAAUCGA	1330	UCGAUUCCAGGAAGUACAG
191	UGUACUUCCUGGAAUCGAU	1331	AUCGAUUCCAGGAAGUACA
193	UACUUCCUGGAAUCGAUAC	1333	GUAUCGAUUCCAGGAAGUA
194	ACUUCCUGGAAUCGAUACU	1334	AGUAUCGAUUCCAGGAAGU
202	GAAUCGAUACUUGUAUUUU	1342	AAAAUACAAGUAUCGAUUC
220	UUCUAGUACCAAGUUACGU	1360	ACGUAACUUGGUACUAGAA
222	CUAGUACCAAGUUACGUGC	1362	GCACGUAACUUGGUACUAG
224	AGUACCAAGUUACGUGCAC	1364	GUGCACGUAACUUGGUACU
225	GUACCAAGUUACGUGCACC	1365	GGUGCACGUAACUUGGUAC
226	UACCAAGUUACGUGCACCA	1366	UGGUGCACGUAACUUGGUA
228	CCAAGUUACGUGCACCAAA	1368	UUUGGUGCACGUAACUUGG
229	CAAGUUACGUGCACCAAAU	1369	AUUUGGUGCACGUAACUUG
231	AGUUACGUGCACCAAAUUA	1371	UAAUUUGGUGCACGUAACU
233	UUACGUGCACCAAAUUAUA	1373	UAUAAUUUGGUGCACGUAA
358	AAAAUCUACUAAAAGUCU	1498	AGACUUUUUAGUAGAUUUU
361	AUCUACUAAAAGUCUCUG	1501	CAGAGACUUUUUAGUAGAU
528	UGAAGACGGGGCUAGAUAU	1668	AUAUCUAGCCCCGUCUUA
539	CUAGAUUUUGGGAGAAACA	1679	UGUUUCUCCCAUAUCUAG
619	AAGCAGAACGGUGAAAGUG	1759	CACUUUCACCGUUCUGCUU
645	CAUUGGAUCUUCUCAUUGG	1785	CCAAUGAGAAGAUCCAAUG
647	UUGGAUCUUCUCAUUGGAG	1787	CUCCAAUGAGAAGAUCCAA
688	GACAGUUAUGCGGAUUCUC	1828	GAGAAUCCGCAUAACUGUC
745	AUACAGAGUGGUGUUACGG	1885	CCGUAACACCACUCUGUAU
751	AGUGGUGUUACGGCGGUGG	1891	CCACCGCCGUAAACACCACU
752	GUGGUGUUACGGCGGUGGA	1892	UCCACCGCCGUAAACACCAC
755	GUGUUACGGCGGUGGAAAA	1895	UUUUCCACCGCCGUAAACAC
756	UGUUACGGCGGUGGAAAAG	1896	CUUUUCCACCGCCGUAAACA
759	UACGGCGGUGGAAAAGUUU	1899	AAACUUUUUCCACCGCCGUA
761	CGGCGGUGGAAAAGUUUAA	1901	UUAAACUUUUUCCACCGCCG
773	AGUUUAAAGUUGCCUAAGA	1913	UCUUAAGGCAACUUUAAACU
775	UUUAAAGUUGCCUAAGAAG	1915	CUUCUUAGGCAACUUUAAA
810	UGGAUUGCUUUUUAGCAAU	1950	AUUGC UAAAAAGCAAUCCA
887	AAAUAAAGUUCUCUAGCG	2027	CGCUAAGAGAACUUUAUUU

【0302】

サブセット D における s i R N A は、以下の特徴を有する。

- ・交差反応性：ヒト M T R E S 1 m R N A 中の 19 量体とのもの、N H P M T R E S 1 中の 17 量体 / 19 量体とのもの
- ・特異性カテゴリー：ヒトと N H P について：A S 2 またはそれよりも良く、S S 3 またはそれよりも良い
- ・m i R N A シード：A S + S S 鎖：ヒト、マウス、およびラットでは保存されず、4 個を超える種では存在しないシード領域。A S + S S 鎖：既知のヒト m i R N A のシード領域とは同一ではないシード領域
- ・オフターゲット頻度：アンチセンス鎖によって 2 つのミスマッチと一致した 20 個以下のヒトオフターゲット

・SNP：s iRNA 標的部位は1%以上のMAFを有するSNPを保有していない（2～18位）

【0303】

サブセットDのs iRNA配列はさらに、サブセットEを得るために、よりストリンジェントな特異性について選択された。サブセットEは、その塩基配列が表6に示されている30個のs iRNAを含む。

【0304】

【表7】

表 6. siRNA サブセット E の配列

配列番号	センス鎖配列 (5'-3')	配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
87	UGGCUAUGGCUAGUGUUA	1227	UUAACACUAGCCAUAGCCA
182	UACAAACUCUGUACUCCU	1322	AGGAAGUACAGAGUUUGUA
190	CUGUACUCCUGGAAUCGA	1330	UCGAUCCAGGAAGUACAG
191	UGUACUCCUGGAAUCGAU	1331	AUCGAUCCAGGAAGUACA
193	UACUCCUGGAAUCGAUAC	1333	GUAUCGAUCCAGGAAGUA
202	GAAUCGAUACUUGUAUUUU	1342	AAAAUACAAGUAUCGAUUC
220	UUCUAGUACCAAGUUACGU	1360	ACGUAACUUGGUACUAGAA
222	CUAGUACCAAGUUACGUGC	1362	GCACGUAACUUGGUACUAG
224	AGUACCAAGUUACGUGCAC	1364	GUGCACGUAACUUGGUACU
225	GUACCAAGUUACGUGCACC	1365	GGUGCACGUAACUUGGUAC
226	UACCAAGUUACGUGCACCA	1366	UGGUGCACGUAACUUGGUA
228	CCAAGUUACGUGCACCAAA	1368	UUUGGUGCACGUAACUUGG
229	CAAGUUACGUGCACCAAAU	1369	AUUUGGUGCACGUAACUUG
231	AGUUACGUGCACCAAAUUA	1371	UAAUUUGGUGCACGUAACU
233	UUACGUGCACCAAAUUAUA	1373	UAUAAUUUGGUGCACGUAA
358	AAAACUACUAAAAAGUCU	1498	AGACUUUUUAGUAGAUUUU
528	UGAAGACGGGGCUAGAUAU	1668	AUAUCUAGCCCCGUCUUA
539	CUAGAUAUUGGGAGAAACA	1679	UGUUUCUCCCAAUAUCUAG
619	AAGCAGAACGGUGAAAGUG	1759	CACUUUCACCGUUCUGCUU
645	CAUUGGAUCUUCUCAUUGG	1785	CCAAUGAGAAGAUCCAAUG
647	UUGGAUCUUCUCAUUGGAG	1787	CUCCAAUGAGAAGAUCCAA
688	GACAGUUAUGCGGAUUCUC	1828	GAGAAUCCGCAUAACUGUC
745	AUACAGAGUGGUGUACGG	1885	CCGUAACACCACUCUGUAU
751	AGUGGUGUACGGCGGUGG	1891	CCACCGCCGUAACACCACU
752	GUGGUGUACGGCGGUGGA	1892	UCCACCGCCGUAACACCAC
755	GUGUACGGCGGUGGAAAA	1895	UUUUCACCGCCGUAACAC
756	UGUUACGGCGGUGGAAAAG	1896	CUUUUCACCGCCGUAACA
759	UACGGCGGUGGAAAAGUUU	1899	AAACUUUUCCACCGCCGUA
761	CGGCGGUGGAAAAGUUUAA	1901	UUAAACUUUUCCACCGCCG
773	AGUUUAAAGUUGCCUAAGA	1913	UCUUAGGCAACUUUAAACU

【0305】

サブセットEにおけるs iRNAは、以下の特徴を有する。

・交差反応性：ヒトMTRES1 mRNA中の19量体とのもの、NHP MTRES1中の17量体／19量体とのもの

・特異性カテゴリー：ヒトとNHPについて：AS2またはそれよりも良く、SS3またはそれよりも良い

・miRNAシード：AS+SS鎖：ヒト、マウス、およびラットでは保存されず、4個を超える種では存在しないシード領域。AS+SS鎖：既知のヒトmiRNAのシード

領域とは同一ではないシード領域

・オフターゲット頻度：アンチセンス鎖によって2つのミスマッチと一致した15個以下のヒトオフターゲット

・SNP：s i RNA 標的部位は1%以上のMAFを有するSNPを保有していない（2～18位）

【0306】

サブセットFは54個のs i RNAを含む。サブセットFのs i RNAは、サブセットAのs i RNAを含み、表7に含まれている。場合によっては、サブセットFのs i RNAのいずれかのセンス鎖は、修飾パターン6Sを含む（表8）。場合によっては、サブセットFのs i RNAのいずれかのアンチセンス鎖は、修飾パターン7ASを含む（表8、「サブセットG」）。場合によっては、サブセットFのs i RNAのいずれかのセンス鎖は、代替的な修飾パターンを含む（表9、「サブセットH」）。場合によっては、サブセットFのs i RNAのいずれかのアンチセンス鎖は、修飾パターン7ASを含む（表9）。サブセットFのs i RNAは、任意の他の修飾パターンを含み得る。表8および表9において、Nf（例えば、Af、Cf、Gf、Tf、またはUf）は、2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、n（例えば、a、c、g、t、またはu）は2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」はホスホロチオエート結合である。

【0307】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 7. siRNA サブセット F の配列

配列番号	センス鎖配列 (5'-3')	配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
87	UGGCUAUGGCUAGUGUUA	1227	UUAACACUAGCCAUAGCCA
178	AUCAUACAAAACUCUGUACU	1318	AGUACAGAGUUUGUAUGAU
190	CUGUACUCCUGGAAUCGA	1330	UCGAUCCAGGAAGUACAG
191	UGUACUCCUGGAAUCGAU	1331	AUCGAUCCAGGAAGUACA
192	GUACUCCUGGAAUCGAUA	1332	UAUCGAUCCAGGAAGUAC
193	UACUCCUGGAAUCGAUAC	1333	GUACGAUCCAGGAAGUA
195	CUUCCUGGAAUCGAUACUU	1335	AAGUAUCGAUCCAGGAAG
199	CUGGAAUCGAUACUUGUAU	1339	AUACAAGUAUCGAUCCAG
202	GAAUCGAUACUUGUAUUUU	1342	AAAAUACAAGUAUCGAUUC
222	CUAGUACCAAGUUACGUGC	1362	GCACGUAACUUGGUACUAG
223	UAGUACCAAGUUACGUGCA	1363	UGCACGUAACUUGGUACUA
224	AGUACCAAGUUACGUGCAC	1364	GUGCACGUAACUUGGUACU
225	GUACCAAGUUACGUGCACC	1365	GGUGCACGUAACUUGGUAC
226	UACCAAGUUACGUGCACCA	1366	UGGUGCACGUAACUUGGUA
228	CCAAGUUACGUGCACCAAA	1368	UUUGGUGCACGUAACUUGG
229	CAAGUUACGUGCACCAAAU	1369	AUUUGGUGCACGUAACUUG
230	AAGUUACGUGCACCAAAU	1370	AAUUUGGUGCACGUAACU
232	GUUACGUGCACCAAAUUAU	1372	AUAAUUUGGUGCACGUAAC
233	UUACGUGCACCAAAUUAUA	1373	UAUAAUUUGGUGCACGUAA
331	AAGACUCAAAGUAAUAUA	1471	UAUAUUACUUUUGAGUCUU
358	AAAAUCUACUAAAAAGUCU	1498	AGACUUUUUAGUAGAUUUU
362	UCUACUAAAAAGUCUCUGC	1502	GCAGAGACUUUUUAGUAGA
528	UGAAGACGGGGCUAGAUAU	1668	AUAUCUAGCCCCGUCUUA
539	CUAGAUAUUGGGAGAAACA	1679	UGUUUCUCCCAAUAUCUAG
620	AGCAGAACGGUGAAAGUGG	1760	CCACUUUCACCGUUCUGCU
632	AAAGUGGGAGAUACAUUGG	1772	CCAAUGUAUCUCCACUUU
633	AAGUGGGAGAUACAUUGGA	1773	UCCAAUGUAUCUCCACUU
634	AGUGGGAGAUACAUUGGAU	1774	AUCCAAUGUAUCUCCACU
636	UGGGAGAUACAUUGGAUCU	1776	AGAUCCAAUGUAUCUCCA
642	AUACAUUGGAUCUUCUCAU	1782	AUGAGAAGAUCCAAUGUAU
645	CAUUGGAUCUUCUCAUUGG	1785	CCAAUGAGAAGAUCCAAUG
646	AUUGGAUCUUCUCAUUGGA	1786	UCCAAUGAGAAGAUCCAAU
647	UUGGAUCUUCUCAUUGGAG	1787	CUCCAAUGAGAAGAUCCAA
648	UGGAUCUUCUCAUUGGAGA	1788	UCUCCAAUGAGAAGAUCCA
650	GAUCUUCUCAUUGGAGAGG	1790	CCUCUCCAAUGAGAAGAUCC
654	UUCUCAUUGGAGAGGAUAA	1794	UUAUCCUCCAAUGAGAA
656	CUCAUUGGAGAGGAUAAAG	1796	CUUUAUCCUCCAAUGAG
687	AGACAGUUAUGCGGAUUCU	1827	AGAAUCCGCAUAACUGUCU
688	GACAGUUAUGCGGAUUCUC	1828	GAGAAUCCGCAUAACUGUC
693	UUAUGCGGAUUCUCUUGAA	1833	UUCAAGAGAAUCCGCAUAA
694	UAUGCGGAUUCUCUUGAAA	1834	UUUCAAGAGAAUCCGCAUA
695	AUGCGGAUUCUCUUGAAAA	1835	UUUUC AAGAGAAUCCGCAU
746	UACAGAGUGGUGUACGGC	1886	GCCGUAACACCAUCUGUA
755	GUGUACGGCGGUGGAAAA	1895	UUUUCACCGCCGUAACAC
756	UGUACGGCGGUGGAAAAG	1896	CUUUUCCACCGCCGUAACA
757	GUUACGGCGGUGGAAAAGU	1897	ACUUUUCACCGCCGUAAC
758	UUACGGCGGUGGAAAAGUU	1898	AACUUUUCACCGCCGUA
759	UACGGCGGUGGAAAAGUUU	1899	AAACUUUUCACCGCCGUA
761	CGGCGGUGGAAAAGUUUAA	1901	UUAAACUUUUCACCGCCG
773	AGUUUAAAGUUGCCUAGA	1913	UCUUAAGGCAACUUUAAACU
775	UUUAAAGUUGCCUAGAAG	1915	CUUCUUAAGGCAACUUUAAA

【 0 3 0 8 】

10

20

30

40

50

【表 8－2】

810	UGGAUUGCUUUUUAGCAAU	1950	AUUGC UAAAAAGCAAUCCA
852	GAAGGGGUCACCUGAAAAA	1992	UUUUCAGGUGACCCCUUC
887	AAAUAAAGUUCUCUUAGCG	2027	CGCUAAGAGAACUUUAUUU

【 0 3 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 8. siRNA サブセット G の配列

配列番号	センス鎖配列 (5'-3')	配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
2281	UfsgsGfcUfaUfgGfcUfaGfu GfuUfaAfsusu	2335	usUfsaAfcAfcUfaGfcCfaUfaGf cCfasusu
2282	AfsusCfaUfaCfaAfaCfuCfuG fuAfcAfsusu	2336	usGfsuAfcAfgAfgUfuUfgUfaU fgAfususu
2283	CfsusGfuAfcUfuCfcUfgGfaA fuCfgAfsusu	2337	usCfsgAfuUfcCfaGfgAfaGfuA fcAfgsusu
2284	UfsgsUfaCfuUfcCfuGfgAfaU fcGfaAfsusu	2338	usUfscGfaUfuCfcAfgGfaAfgU faCfasusu
2285	GfsusAfcUfuCfcUfgGfaAfuC fgAfuAfsusu	2339	usAfsuAfcAfuUfcCfaGfgAfaG fuAfcusu
2286	UfsasCfuUfcCfuGfgAfaUfcG faUfaAfsusu	2340	usUfsaUfcGfaUfuCfcAfgGfaAf gUfasusu
2287	CfsusUfcCfuGfgAfaUfcGfaU faCfuAfsusu	2341	usAfsuUfaUfcGfaUfuCfcAfgG faAfgsusu
2288	CfsusGfgAfaUfcGfaUfaCfuU fgUfaAfsusu	2342	usUfsaCfaAfgUfaUfcGfaUfuCf cAfgsusu
2289	GfsasAfuCfuAfuAfcUfuGfu AfuUfuAfsusu	2343	usAfsaAfuAfcAfaGfuAfuCfuA fuUfcsusu
2290	CfsusAfgUfaCfcAfaGfuUfaC fgUfgAfsusu	2344	usCfsaCfuUfaAfcUfuGfgUfaCf uAfgsusu
2291	UfsasGfuAfcCfaAfgUfuAfcG fuGfcAfsusu	2345	usGfscAfcGfuAfaCfuUfgGfuA fcUfasusu
2292	AfsgsUfaCfcAfaGfuUfaCfuG fgCfaAfsusu	2346	usUfsgCfaCfuUfaAfcUfuGfgU faCfususu
2293	GfsusAfcCfaAfgUfuAfcGfu GfcAfcAfsusu	2347	usGfsuGfcAfcGfuAfaCfuUfgG fuAfcusu
2294	UfsasCfcAfaGfuUfaCfuGfgU faCfcAfsusu	2348	usGfsgUfgCfaCfuUfaAfcUfuG fgUfasusu
2295	CfscsAfaGfuUfaCfuGfgUfaC fcAfaAfsusu	2349	usUfsuGfgUfgCfaCfuUfaAfcU fuGfgsusu
2296	CfsasAfgUfuAfcGfuGfcAfcC faAfaAfsusu	2350	usUfsuUfgGfuGfcAfcGfuAfaC fuUfgsusu
2297	AfsasGfuUfaCfuCfaAfaAfgU faAfuAfsusu	2351	usAfsuUfuGfgUfgCfaCfuUfaA fcUfususu
2298	GfsusUfaCfuUfgCfaCfaAfaA fuUfaAfsusu	2352	usUfsaAfuUfuGfgUfgCfaCfuU faAfcusu
2299	UfsusAfcGfuGfcAfcCfaAfaU fuAfuAfsusu	2353	usAfsuAfaUfuUfgGfuGfcAfcG fuAfasusu
2300	AfsasGfaCfuCfaAfaAfgUfaA fuAfuAfsusu	2354	usAfsuAfuUfaCfuUfuUfgAfgU fcUfususu
2301	AfsasAfaUfcUfaCfuAfaAfaA fgUfcAfsusu	2355	usGfsaCfuUfuUfuAfgUfaGfaU fuUfususu
2302	UfscsUfaCfuAfaAfaAfgUfcU fcUfgAfsusu	2356	usCfsaGfaGfaCfuUfuUfuAfgU faGfasusu
2303	UfsgsAfaGfaCfuGfgGfcUfaG faUfaAfsusu	2357	usUfsaUfcUfaGfcCfcCfuUfcUf uCfasusu
2304	CfsusAfgAfuAfuUfgGfgAfg AfaAfcAfsusu	2358	usGfsuUfuCfuCfcCfaAfuAfuCf uAfgsusu
2305	AfsgsCfaGfaAfcGfgUfgAfaA fgUfgAfsusu	2359	usCfsaCfuUfuCfaCfcGfuUfcUf gCfususu
2306	AfsasAfgUfgGfgAfgAfuAfc AfuUfgAfsusu	2360	usCfsaAfuGfuAfuCfuCfcCfaCf uUfususu

【 0 3 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

2307	AfsasGfuGfgGfaGfaUfaCfaUfuGfgAfsusu	2361	usCfscAfaUfgUfaUfcUfcCfcAfcUfususu
2308	AfsgsUfgGfgAfgAfuAfcAfuUfgGfaAfsusu	2362	usUfscCfaAfuGfuAfuCfuCfcCfaCfususu
2309	UfsgsGfgAfgAfuAfcAfuUfgGfaUfcAfsusu	2363	usGfsaUfcCfaAfuGfuAfuCfuCfcCfasusu
2310	AfsusAfcAfuUfgGfaUfcUfuCfuCfaAfsusu	2364	usUfsgAfgAfaGfaUfcCfaAfuGfuAfususu
2311	CfsasUfuGfgAfuCfuUfcUfcAfuUfgAfsusu	2365	usCfsaAfuGfaGfaAfgAfuCfcAfaUfgsusu
2312	AfsusUfgGfaUfcUfuCfuCfaUfuGfgAfsusu	2366	usCfscAfaUfgAfgAfaGfaUfcCfaAfususu
2313	UfsusGfgAfuCfuUfcUfcAfuUfgGfaAfsusu	2367	usUfscCfaAfuGfaGfaAfgAfuCfcAfasusu
2314	UfsgsGfaUfcUfuCfuCfaUfuGfgAfgAfsusu	2368	usCfsuCfcAfaUfgAfgAfaGfaUfcCfasusu
2315	GfsasUfcUfuCfuCfaUfuGfgAfgAfgAfsusu	2369	usCfsuCfuCfcAfaUfgAfgAfaGfaUfcususu
2316	UfsusCfuCfaUfuGfgAfgAfgGfaUfaAfsusu	2370	usUfsaUfcCfuCfuCfcAfaUfgAfgAfasusu
2317	CfsusCfaUfuGfgAfgAfgGfaUfaAfaAfsusu	2371	usUfsuUfaUfcCfuCfuCfcAfaUfgAfgsusu
2318	AfsgsAfcAfgUfuAfuGfgGfgAfuUfcAfsusu	2372	usGfsaAfuCfcGfcAfuAfaCfuGfuCfususu
2319	GfsasCfaGfuUfaUfgCfgGfaUfuCfuAfsusu	2373	usAfgsAfaUfcCfcGfaUfaAfcUfgUfcususu
2320	UfsusAfuGfcGfgAfuUfcUfcUfuGfaAfsusu	2374	usUfscAfaGfaGfaAfuCfcGfcAfaUfasusu
2321	UfsasUfgCfgGfaUfuCfuCfuUfgAfaAfsusu	2375	usUfsuCfaAfgAfgAfaUfcCfcCfaUfasusu
2322	AfsusGfcGfgAfuUfcUfcUfuGfaAfaAfsusu	2376	usUfsuUfcAfaGfaGfaAfuCfcGfcAfasusu
2323	UfsasCfaGfaGfuGfgUfgUfuAfcGfgAfsusu	2377	usCfscGfuAfaCfaCfcAfcUfcUfgUfasusu
2324	GfsusGfuUfaCfcGfcGfgUfgGfaAfaAfsusu	2378	usUfsuUfcCfaCfcGfcCfgUfaAfcAfcususu
2325	UfsgsUfuAfcGfgCfgGfuGfgAfaAfaAfsusu	2379	usUfsuUfuCfcAfcCfcGfcGfuAfaCfasusu
2326	GfsusUfaCfcGfcGfgUfgGfaAfaAfgAfsusu	2380	usCfsuUfuUfcCfaCfcGfcCfgUfaAfcususu
2327	UfsusAfcGfgCfgGfuGfgAfaAfaGfuAfsusu	2381	usAfsuUfuUfuCfcAfcCfcCfcGfuAfasusu
2328	UfsasCfcGfcGfgUfgGfaAfaAfgUfuAfsusu	2382	usAfsaCfuUfuUfcCfaCfcGfcCfuUfasusu
2329	CfsgsGfcGfgUfgGfaAfaAfgUfuUfaAfsusu	2383	usUfsaAfaCfuUfuUfcCfaCfcGfuCfcgsusu
2330	AfsgsUfuUfaAfaGfuUfgCfcUfaAfgAfsusu	2384	usCfsuUfaGfgCfaAfcUfuUfaAfaCfususu
2331	UfsusUfaAfaGfuUfgCfcUfaAfgAfaAfsusu	2385	usUfsuCfuUfaGfgCfaAfcUfuUfaAfasusu
2332	UfsgsGfaUfuGfcUfuUfuUfaGfcAfaAfsusu	2386	usUfsuGfcUfaAfaAfaGfcAfaUfcCfasusu
2333	GfsasAfgGfgGfuCfaCfcUfgAfaAfaAfsusu	2387	usUfsuUfuCfaGfgUfgAfcCfcCfuUfcususu
2334	AfsasAfuAfaAfgUfuCfuCfuUfaGfcAfsusu	2388	usGfscUfaAfgAfgAfaCfuUfuAfuUfususu

10

20

30

40

【 0 3 1 1 】

50

【表 10 - 1】

表 9. siRNA サブセット H の配列

siRNA 名称	配列番号	センス鎖配列 (5'-3')	配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
ETD01220	2389	usgsgcuAfuGfGfcuaguguu aasusu	2335	usUfsaAfcAfcUfaGfcCfaUfaGfc Cfasusu
ETD01221	2390	asuscauAfcAfAfacucugua casusu	2336	usGfsuAfcAfgAfgUfuUfgUfaUf gAfususu
ETD01222	2391	csusguaCfuuCfCfuggauc gasusu	2337	usCfsgAfuUfcCfaGfgAfaGfuAf cAfgsusu
ETD01223	2392	usgsuaCfuuCfCfuggaucg aasusu	2338	usUfscGfaUfuCfcAfgGfaAfgUf aCfasusu
ETD01224	2393	gsusacUfUfccUfggaucga uasusu	2339	usAfsuCfGfaUfuCfaGfgAfaGf uAfcusu
ETD01225	2394	usascuuccuGfGfaucgaua susu	2340	usUfsaUfcGfaUfuCfcAfgGfaAf gUfasusu
ETD01226	2395	csusucuCfGfAfAfucgaua cuasusu	2341	usAfsuGfaUfuCfaUfuCfcAfgGf aAfgsusu
ETD01227	2396	csusggAfAfucGfAfuacuu uaasusu	2342	usUfsaCfaAfgUfaUfcGfaUfuCfc Afgsusu
ETD01228	2397	gsasauCfAfuAfcuugua uasusu	2343	usAfsaAfuAfcAfaGfuAfuCfGaf uUfcusu
ETD01229	2398	csusaguAfccAfAfguuacg gasusu	2344	usCfsaCfGfaUfaAfcUfuGfgUfaCfu Afgsusu
ETD01230	2399	usasguAfccAfAfguuacg casusu	2345	usGfscAfcGfuAfaCfuUfgGfuAf cUfasusu
ETD01231	2400	asgsuaccAfaGfuacgugca susu	2346	usUfsgCfaCfGfaAfcUfuGfgUf aCfususu
ETD01232	2401	gsusacCfaagUfUfacgugca casusu	2347	usGfsuGfcAfcGfuAfaCfuUfgGf uAfcusu
ETD01233	2402	usascaagUfUfaCfugcacc asusu	2348	usGfsgUfgCfaCfGfaAfcUfuGf gUfasusu
ETD01234	2403	cscsaagUfUfaCfugcacc aaasusu	2349	usUfsuGfgUfgCfaCfGfaAfcUf uGfgsusu
ETD01235	2404	csasaguAfcGfuGfcaccaa asusu	2350	usUfsuUfgGfuGfcAfcGfuAfaCf uUfgsusu
ETD01236	2405	asasguUfaCfGfUfgCfacc aaasusu	2351	usAfsuUfuGfgUfgCfaCfGfaAf cUfususu
ETD01237	2406	gsusuaCfugCfaCfcaaa aasusu	2352	usUfsaAfuUfuGfgUfgCfaCfGf aAfcusu
ETD01238	2407	ususacGfuGfcAfcacaa uasusu	2353	usAfsuAfaUfuUfgGfuGfcAfcGf uAfasusu
ETD01239	2408	asasgacucAfAfAfafg uaasusu	2354	usAfsuAfuUfaCfuUfuUfgAfgUf cUfususu
ETD01240	2409	asasaaUfCfuUfaaaaa casusu	2355	usGfsaCfuUfuUfuAfgUfaGfaUf uUfususu
ETD01241	2410	uscsuacuAfAfAfAfafg ucgasusu	2356	usCfsaGfaGfaCfuUfuUfuAfgUf aGfasusu
ETD01242	2411	usgsaaGfacGfGfGfGfcuag auaasusu	2357	usUfsaUfcUfaGfcCfcCfGfUfu Cfasusu
ETD01243	2412	csusagaUfaUfuUfgggagaaa casusu	2358	usGfsuUfuCfuCfcCfaAfuAfuCf uAfgsusu
ETD01244	2413	asgscaGfaacGfGfugaa gasusu	2359	usCfsaCfuUfuCfaCfcGfuUfcUfg Cfususu
ETD01245	2414	asasaguGfgGfAfuacau gasusu	2360	usCfsaAfuGfuAfuCfuCfcCfaCfu Ufususu

10

20

30

40

【0312】

【表 10 - 2】

ETD01246	2415	asasguGfgGfaGfauacauug gasusu	2361	usCfscAfaUfgUfaUfcUfcCfcAfc Ufususu
ETD01247	2416	asgsuggaAfgAfuAfcuauug aasusu	2362	usUfscCfaAfuGfuAfuCfuCfcCfa Cfususu
ETD01248	2417	usgsaggAfgAfuAfcAfuugg aucasusu	2363	usGfscUfcCfaAfuGfuAfuCfuCfc Cfasusu
ETD01249	2418	asusacAfuGfgGfaucucuc aasusu	2364	usUfsgAfgAfaGfaUfcCfaAfuGf uAfususu
ETD01250	2419	csasuuggaUfcUfUfcucau ugasusu	2365	usCfscAfaUfgAfgAfaAfuCfcAfa Ufgsusu
ETD01251	2420	asusuggaUfcUfUfcucauug gasusu	2366	usCfscAfaUfgAfgAfaGfaUfcCfa Afususu
ETD01252	2421	ususggaUfcUfUfcUfcuauug gaasusu	2367	usUfscCfaAfuGfaGfaAfgAfuCfc Afasusu
ETD01253	2422	usgsgauCfuCfuCfauugga gasusu	2368	usCfsuCfcAfaUfgAfgAfaGfaUfc Cfasusu
ETD01254	2423	gsasucUfuCfuCfauuggaga gasusu	2369	usCfsuCfuCfcAfaUfgAfgAfaGfa Ufcsusu
ETD01255	2424	ususcuAfuGfgGfagaggau aasusu	2370	usUfscUfcCfuCfuCfcAfaUfgAfg Afasusu
ETD01256	2425	csuscauGfgGfAfgGfAfgau aaaasusu	2371	usUfscUfaUfcCfuCfuCfcAfaUfg Afgsusu
ETD01257	2426	asgsacAfgGfuAfuGfcggau ucasusu	2372	usGfscAfuCfcGfcAfuAfaCfuGf uCfususu
ETD01258	2427	gsascagUfUfaUfgcggauc uasusu	2373	usAfsGfaUfcCfcCfaUfaAfcUfg Ufcsusu
ETD01259	2428	ususauGfcGfgAfuucucuug aasusu	2374	usUfscAfaGfaGfaAfuCfcGfcAfu Afasusu
ETD01260	2429	usasugCfsgaUfUfcucuniga aasusu	2375	usUfscCfaAfgAfgAfaUfcCfcCfa Ufasusu
ETD01261	2430	asusgcggaUfUfcUfcuniga aasusu	2376	usUfscUfcAfaGfaGfaAfuCfcGfc Afususu
ETD01262	2431	usascaGfaGfuGfgfuuac ggasusu	2377	usCfscGfuAfaCfaCfcAfcUfcUfg Ufasusu
ETD01263	2432	gsusguuacGfgGfcGfgnggaa aasusu	2378	usUfscUfcCfaCfcGfcCfcUfaAfc Afcusu
ETD01264	2433	usgsuuaCfsgCfsggugaaaa asusu	2379	usUfscUfuCfcAfcCfcCfcGfuAfa Cfasusu
ETD01265	2434	gsusuacGfgGfcGfgfuggaaa agasusu	2380	usCfscUfuUfcCfaCfcGfcCfcUfa Afcusu
ETD01266	2435	ususacGfgGfcGfgfuggaaa aguasusu	2381	usAfsCfuUfuUfcCfaCfcCfcGfu Afasusu
ETD01267	2436	usascggCfsgUfggaaaaanu asusu	2382	usAfsaCfuUfuUfcCfaCfcGfcCfc Ufasusu
ETD01268	2437	csgsGfcGfgGfgfuaaaanu uasusu	2383	usUfscAfaCfuUfuUfcCfaCfcGfc Cfcsusu
ETD01269	2438	asgsuuuAfaAfaGfuugccua agasusu	2384	usCfscUfaGfgCfaAfcUfuUfaAfa Cfususu
ETD01270	2439	ususaaagUfUfgCfcuaaga aasusu	2385	usUfscCfuUfaGfgCfaAfcUfuUf aAfasusu
ETD01271	2440	usgsGaUfUfgCfuUfuuaagc aaasusu	2386	usUfscGfcUfaAfaAfaGfcAfaUfc Cfasusu
ETD01272	2441	gsasagggUfcCfaCfcugaaa aasusu	2387	usUfscUfuCfaGfgUfgAfcCfcCf uUfcusu
ETD01273	2334	AfsasAfuAfaAfgUfuCfuC fuUfaGfcAfsusu	2388	usGfscUfaAfgAfgAfaCfuUfuAf uUfususu

10

20

30

40

【0313】

サブセット A ～ H のいずれかの中の任意の s i R N A は、本明細書に記載される任意の修飾パターンを含み得る。配列が修飾パターンとは異なる数のヌクレオチド長である場合、修飾パターンは、修飾パターン中のヌクレオチドの数に一致するように 5' または 3' に追加された適切な数のヌクレオチドと共に依然として使用することができる。例えば、サブセット A ～ F のいずれかの s i R N A のセンス鎖またはアンチセンス鎖が 19 個のヌクレオチドを含み、修飾パターンが 21 個のヌクレオチドを含む場合、センス鎖またはアンチセンス鎖の 5' 末端に UU を付加することができる。

【0314】

50

実施例 3：培養物中のヒト細胞における活性についての MTRES1 siRNA のスクリーニング

表 9 の化学修飾した MTRES1 siRNAs を、培養物中の細胞の MTRES1 mRNA ノックダウン活性について分析した。SK-LMS-1 細胞 (ATCC (登録商標) HTB-88) を、10% ウシ胎児血清を補充した MEM (ATCC カタログ番号 30-2003) 中、1 ウェル当たり 7,500 個の細胞密度で 96 ウェル組織培養プレートに播種し、ウォータージャケット付きの加湿インキュベーターにおいて、空気 + 5% 二酸化炭素で構成される雰囲気中 37℃ で一晩インキュベートした。これらの siRNA は siRNA サブセット F の配列に由来し、ヒトと非ヒト霊長類に対して交差反応性であった。MTRES1 siRNA は、1 ウェルあたり 0.3 μ L の Lipofectamine RNAiMax (Fisher) を用いて、10 nM および 1 nM の最終濃度で 2 連のウェルにおいて SK-LMS-1 細胞に個別にトランスフェクトした。対照として、Silencer Select Negative Control #1 (ThermoFisher, カタログ番号 4390843) を 10 nM および 1 nM の最終濃度でトランスフェクトした。Silencer Select ヒト MTRES1 (ThermoFisher, カタログ番号 4427037、ID: s27762) を 10 nM および 1 nM の最終濃度でトランスフェクトし、陽性対照として使用した。37℃ で 48 時間インキュベートした後、各ウェルから総 RNA を回収し、TaqMan (登録商標) Fast Advanced Cells-to-CT (商標) Kit (ThermoFisher, カタログ番号 A35374) を用いて、製造業者の説明書に従って cDNA を調製した。各ウェルからの MTRES1 mRNA のレベルは、ヒト MTRES1 用の TaqMan Gene Expression Assay (ThermoFisher, アッセイ番号 Hs00360684_m1) を用いて、QuantStudio (商標) 6 Pro Real-Time PCR System でのリアルタイム qPCR によって 3 連で測定された。PPIA mRNA のレベルは、TaqMan Gene Expression Assay (ThermoFisher, アッセイ番号 Hs99999904_m1) を用いて測定され、デルタ-デルタ Ct 法を用いて各ウェルにおける相対的な MTRES1 mRNA レベルを決定するために使用された。すべてのデータは、未処理の SK-LMS-1 細胞における相対的な MTRES1 mRNA レベルに対して正規化した。結果を表 10 に示す。siRNA ETD01228、ETD01270、ETD01251、ETD01235、ETD01249、ETD01258、ETD01268、ETD01273、ETD01263、ETD01240、ETD01223、ETD01262、ETD01239、ETD01242、ETD01272、ETD01220、ETD01261、ETD01243、ETD01269、ETD01256、ETD01241、ETD01238、ETD01247、および ETD01266 は、10 nM でトランスフェクトした場合、MTRES1 レベルを 50% 超低下させた。【0315】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 10. ヒト SK-LMS-1 細胞における 10nM および 1nM での MTRES1 特異的 siRNA のノックダ

ウン活性

siRNA 名称	センス鎖配列番号	アンチセンス鎖配列番号	相対的な MTRES1 mRNA レベル	
未処理細胞	-	-	1.00	
			10 nM siRNA	1 nM siRNA
陰性対照 siRNA	-	-	0.93	1.34
陽性対照 siRNA	-	-	0.39	0.80
ETD01220	2389	2335	0.34	0.87
ETD01221	2390	2336	0.73	1.24
ETD01222	2391	2337	1.03	1.18
ETD01223	2392	2338	0.39	0.57
ETD01224	2393	2339	0.62	0.86
ETD01225	2394	2340	1.13	1.10
ETD01226	2395	2341	0.50	0.69
ETD01227	2396	2342	1.10	1.21
ETD01228	2397	2343	0.50	0.68
ETD01229	2398	2344	0.52	0.96
ETD01230	2399	2345	1.01	1.14
ETD01231	2400	2346	0.52	1.00
ETD01232	2401	2347	0.78	1.01
ETD01233	2402	2348	0.79	1.11
ETD01234	2403	2349	0.81	0.92
ETD01235	2404	2350	0.44	0.75
ETD01236	2405	2351	0.87	1.04
ETD01237	2406	2352	0.57	0.83
ETD01238	2407	2353	0.28	0.49
ETD01239	2408	2354	0.38	0.76
ETD01240	2409	2355	0.41	0.81
ETD01241	2410	2356	0.29	0.59
ETD01242	2411	2357	0.37	0.61
ETD01243	2412	2358	0.32	0.83
ETD01244	2413	2359	1.00	1.15
ETD01245	2414	2360	0.98	1.04
ETD01246	2415	2361	0.85	1.05
ETD01247	2416	2362	0.26	0.52
ETD01248	2417	2363	0.92	1.04
ETD01249	2418	2364	0.44	0.78
ETD01250	2419	2365	1.04	1.10
ETD01251	2420	2366	0.47	0.94
ETD01252	2421	2367	0.83	1.17
ETD01253	2422	2368	0.87	1.04

【0 3 1 6】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

ETD01254	2423	2369	0.92	1.02
ETD01255	2424	2370	0.84	1.03
ETD01256	2425	2371	0.29	0.57
ETD01257	2426	2372	0.75	1.00
ETD01258	2427	2373	0.44	0.93
ETD01259	2428	2374	0.55	1.00
ETD01260	2429	2375	0.66	1.33
ETD01261	2430	2376	0.33	0.53
ETD01262	2431	2377	0.39	0.92
ETD01263	2432	2378	0.42	0.76
ETD01264	2433	2379	1.00	1.28
ETD01265	2434	2380	1.00	0.94
ETD01266	2435	2381	0.24	0.36
ETD01267	2436	2382	0.90	1.14
ETD01268	2437	2383	0.44	1.06
ETD01269	2438	2384	0.32	0.90
ETD01270	2439	2385	0.50	0.91
ETD01271	2440	2386	0.52	1.15
ETD01272	2441	2387	0.35	0.90
ETD01273	2442	2388	0.44	1.24

【0317】

実施例4：MTRES1 siRNAのIC50の決定

選択MTRES1 siRNAによるMTRES1 mRNAのノックダウンについてのIC50値を、SK-LMS-1 (ATCC (登録商標) HTB-88) 細胞において決定する。siRNAは、30 nM、10 nM、3 nM、1 nM、および0.3 nM、または3 nM、1 nM、0.3 nM、0.1 nM、および0.03 nM、または30 nM、10 nM、3 nM、1 nM、0.3 nM、0.1 nM、および0.03 nMで個別にアッセイされる。SK-LMS-1細胞を、10%ウシ胎児血清を補充したEMEM (ATCCカタログ番号30-2003) 中、1ウェル当たり7,500個の細胞密度で96ウェル組織培養プレートに播種し、ウォータージャケット付きの加湿インキュベーターにおいて、空気+5%二酸化炭素で構成される雰囲気中37℃で一晩インキュベートする。MTRES1 siRNAは、1ウェルあたり0.3 μLのLipofectamine RNAiMax (Fisher) を用いて、3連のウェルにおいてSK-LMS-1細胞に個別にトランスフェクトする。37℃で48時間インキュベートした後、各ウェルから総RNAを回収し、TaqMan (登録商標) Fast Advanced Cells-to-CT (商標) Kit (ThermoFisher, カタログ番号A35374) を用いて、製造業者の説明書に従ってcDNAを調製する。各ウェルからのMTRES1 mRNAのレベルは、ヒトMTRES1用のTaqMan Gene Expression Assay (ThermoFisher, アッセイ番号Hs01568158_m1) を用いて、QuantStudio (商標) 6 Pro Real-Time PCR SystemでのリアルタイムqPCRによって3連で測定される。PPIA mRNAのレベルは、TaqMan Gene Expression Assay (ThermoFisher, アッセイ番号Hs99999904_m1) を用いて測定され、デルタデルタCt法を用いて各ウェルにおける相対的なMTRES1 mRNAレベルを決定するために使用された。すべてのデータは、未処理のSK-LMS-1細胞における

相対的なMTRES1 mRNAレベルに対して正規化した。曲線適合は、GraphPad Prism ソフトウェアの[inhibitor (阻害剤)] vs. response (反応) (3つのパラメーター (three parameters)) 関数を用いて達成される。

【0318】

実施例5：HCN-2細胞のMTRES1のsiRNA媒介性のノックダウン

MTRES1 mRNAのレベルをダウンレギュレートするMTRES1 mRNAを標的とするsiRNAは、臭化エチジウムで誘導したミトコンドリアストレスの条件下で培養ヒト神経細胞株HCN-2に投与すると、ミトコンドリア発現したNADH-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖5タンパク質(ND5)、NADH-ユビキノンオキシドレダクターゼ鎖6タンパク質(ND6)、チトクロムb(CYTB)、およびミトコンドリアにコードした12SリボソームRNA(12S rRNA)のmRNA存在量を減少させることができる。

【0319】

0日目に、HCN-2細胞を、1ウェルあたり0.5mLでFalcon 24ウェル組織培養プレート(ThermoFisherカタログ番号353047)に150,000細胞/mLで播種する。

【0320】

1日目に、細胞を臭化エチジウム(100ng/mL)、よく確立されたミトコンドリアDNA複製/転写阻害剤およびストレッサーで処理する。同様に1日目に、MTRES1 siRNAおよび陰性対照siRNAマスターミックスを調製する。MTRES1 siRNAマスターミックスは、350μLのOpti-MEM(ThermoFisherカタログ番号4427037-s1288 ロット番号AS02B02D)および3.5μLの2つのMTRES1 siRNA(10μMストック)の混合物を含有する。陰性対照siRNAマスターミックスは、350μLのOpti-MEMおよび3.5μLの陰性対照siRNA(ThermoFisherカタログ番号4390843、10μMストック)を含有する。次に、3μLのTransIT-X2(Mirusカタログ番号MIR-6000)を各マスターミックスに加える。ミックスを15分間インキュベートしてトランスフェクション複合体を形成させ、その後、51μLの適切なマスターミックス+TransIT-X2を、10nMの最終siRNA濃度でHCN-2細胞の2連のウェルに加える。

【0321】

3日目、トランスフェクションの48時間後に、2連のウェルを、製造業者のプロトコルに従ってCells-to-Ctキット(ThermoFisherカタログ番号4399002)、またはプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含有するタンパク質溶解緩衝液を使用して溶解させる。Cells-to-Ctについては、細胞を、冷たい1×PBSを用いて50μLで洗浄し、1ウェルあたり49.5μLの溶解溶液および0.5μLのDNase Iを添加し、5回上下にピペティングし、室温で5分間インキュベートすることによって溶解させる。停止溶液(5μL/ウェル)を各ウェルに添加し、5回上下にピペティングし、室温で2分間インキュベートすることによって混合する。製造業者のプロトコルに従って22.5μLの溶解物を用いて逆転写酵素反応を行う。TaqMan Gene Expression Assays(Applied Biosystems FAM/MTRES1、FAM/ND5、FAM/ND6、FAM/CYTB、およびFAM/12S rRNA、およびBioRad CFX96カタログ番号1855195を使用する)を用いてリアルタイムqPCRを3連で行うまで、試料を-80℃で保存する。

【0322】

HCN-2細胞におけるMTRES1 mRNA発現の減少が、トランスフェクションの48時間後に非特異的対照siRNAでトランスフェクトしたHCN-2細胞におけるMTRES1 mRNAレベルと比較して、MTRES1 siRNAによるトランスフ

10

20

30

40

50

エクシオン後に予想される。ミトコンドリア発現遺伝子ND5、ND6、CYTB、および12s rRNA mRNAの存在量の減少が予想される。これらの結果は、MTRES1 siRNAがHCN-2細胞においてMTRES1 mRNAのノックダウンを誘発すること、およびMTRES1発現の減少がミトコンドリア発現遺伝子ND5、ND6、CYTB、および12s rRNA mRNAの存在量の減少と関連することを示す。

【0323】

実施例6：HCN-2細胞におけるMTRES1のASO媒介性のノックダウン

MTRES1 mRNAのレベルをダウンレギュレートするMTRES1 mRNAを標的とするASOは、臭化エチジウムで誘導されたミトコンドリアストレス条件下で培養神経細胞株HCN-2に投与した場合、ミトコンドリア発現されたND5、ND6、CYTB、および12s rRNAのmRNA存在量の減少をもたらし得る。

【0324】

0日目に、HCN-2細胞を、1ウェルあたり0.5mLでFalcon 24ウェル組織培養プレート(ThermoFisherカタログ番号353047)に150,000細胞/mLで播種する。

【0325】

1日目に、細胞を臭化エチジウム(100ng/mL)、よく確立されたミトコンドリアDNA複製/転写阻害剤およびストレッサーで処理する。同様に1日目に、MTRES1 ASOおよび陰性対照ASOマスターミックスを調製する。MTRES1 ASOマスターミックスは、350μLのOpti-MEM(ThermoFisher カタログ番号4427037-s1288 ロット番号AS02B02D)および3.5μLの2つのMTRES1 ASO(10μMストック)の混合物を含有する。陰性対照ASOマスターミックスは、350μLのOpti-MEMおよび3.5μLの陰性対照ASO(ThermoFisherカタログ番号4390843、10μMストック)を含有する。次に、3μLのTransIT-X2(Mirusカタログ番号MIR-6000)を各マスターミックスに加える。ミックスを15分間インキュベートしてトランスフェクション複合体を形成させ、その後、51μLの適切なマスターミックス+TransIT-X2を、10nMの最終ASO濃度でHCN-2細胞の2連のウェルに加える。

【0326】

3日目、トランスフェクションの48時間後に、2連のウェルを、製造業者のプロトコルに従ってCells-to-Ctキット(ThermoFisherカタログ番号4399002)、またはプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含有するタンパク質溶解緩衝液を使用して溶解する。Cells-to-Ctについては、細胞を、冷たい1×PBSを用いて50μLで洗浄し、1ウェルあたり49.5μLの溶解溶液および0.5μLのDNase Iを添加し、5回上下にピペッティングし、室温で5分間インキュベートすることによって溶解する。停止溶液(5μL/ウェル)を各ウェルに添加し、5回上下にピペッティングし、室温で2分間インキュベートすることによって混合する。製造業者のプロトコルに従って22.5μLの溶解物を用いて逆転写酵素反応を行う。TaqMan Gene Expression Assays(Applied Biosystems FAM/MTRES1、FAM/ND5、FAM/ND6、FAM/CYTB、およびFAM/12s rRNA、およびBioRad CFX96カタログ番号1855195を使用する)を用いてリアルタイムqPCRを3連で行うまで、試料を-80℃で保存する。

【0327】

HCN-2細胞におけるMTRES1 mRNA発現の減少が、トランスフェクションの48時間後に非特異的対照ASOでトランスフェクトしたHCN-2細胞におけるMTRES1 mRNAレベルと比較して、MTRES1 ASOによるトランスフェクション後に予想される。ミトコンドリア発現遺伝子ND5、ND6、CYTB、および12s rRNA mRNAの存在量の減少が予想される。これらの結果は、MTRES1 ASOがHCN-2細胞においてMTRES1 mRNAのノックダウンを誘発すること、お

10

20

30

40

50

よび M T R E S 1 発現の減少がミトコンドリア発現遺伝子 N D 5、N D 6、C Y T B、および 1 2 s r R N A m R N A の存在量の減少と関連することを示す。

【0328】

実施例 7：M T R E S 1 s i R N A または A S O を用いたアルツハイマー病のマウスモデルにおける M T R E S 1 の阻害

この実験では、アルツハイマー病（A D）のマウスモデルを使用して、M T R E S 1 の s i R N A または A S O の阻害の効果を評価する。このモデルは、ヒトアミロイドβ前駆体タンパク質（A P P）および 5 つの A D 結合変異を有するプレセニリン-1（P S E N 1）導入遺伝子を発現する T g 2 5 7 6 マウスを含む。認知機能は、強制水泳試験（F S T）を使用して測定される。

10

【0329】

7 ヶ月齢のマウスを 4 つの群：群 1 - 非標的化対照 s i R N A で処置した群、群 2 - 非標的化対照 A S O で処置した群、群 3 - M T R E S 1 s i R N A 1 で処置した群、群 4 - M T R E S 1 A S O 1 で処置した群に分ける。各群は 8 匹のラット（4 匹の雄、4 匹の雌）を含み、群 5 はビヒクルで処置した群である。

【0330】

s i R N A、A S O、またはビヒクルの投与は、1 0 μ M の濃度で P B S に再懸濁した s i R N A または A S O の 1 0 μ L の脳室内（I C V）注射により達成される。試験 0 日目に、群 1 のマウスは I C V により非標的化対照 s i R N A を投与され、群 2 のマウスは I C V により非標的化対照 A S O を投与され、群 3 のマウスは I C V によりマウス M T R E S 1 を標的とする s i R N A 1 を投与され、群 4 のマウスは I C V によりマウス M T R E S 1 を標的とする A S O 1 を投与され、群 5 のマウスは I C V によりビヒクルを投与される。その後、隔週で、各群の動物に合計 4 回の注射を投与する。行動試験は、最後の注射の 2 4 時間後に実施する。

20

【0331】

F S T 結果に影響を及ぼし得る非特異的な運動効果を除外するために、自発運動活性に対する s i R N A または A S O 処置の潜在的効果を評価する。マウスを、防音室内でオープンフィールドパラダイム（4 4 × 4 4 × 4 0 c m）を使用して評価する。各マウスが移動した総距離（c m）を、ビデオ監視システム（S M A R T ; P a n l a b S L, スペイン・バルセロナ）によって 5 分間記録し、活動レベルを定量化するために使用する。オープンフィールド装置の床は、試験の合間に 1 0 % エタノールで洗浄される。

30

【0332】

F S T は、認知に影響を及ぼす潜在的な薬物をスクリーニングし、認知関連行動に影響を及ぼすと予想される他の処置を評価するのに有用な行動試験を含む。1 日目に、マウスを個別に水に入れ、1 5 分間泳がせる。翌日、マウスを再び水に入れ、カメラを用いて 6 分間の不動の持続時間を観察する。装置に対する 1 分間の順応セッションの後、すべての行動をビデオ監視システム（S M A R T 2 . 5 . 2 1、P a n l a b S L）によって 5 分間記録する。不動とは、動物が頭部を水の上に保つために必要な運動のみを可能にする、水中で動かずに浮かんでいることとして定義される。F S T における全不動時間を認知能力の指標として記録する。

40

【0333】

行動評価の 2 4 時間後、0 . 3 m l のネムブタール（5 m g / m l）（S i g m a カタログ番号 1 5 0 7 0 0 2）の腹腔内注射後に、頸部脱臼によってマウスを殺す。脳および脊髄組織を取り出し、m R N A 単離のために R N A l a t e r に入れる。

【0334】

製造業者のプロトコルに従って P u r e L i n k キット（T h e r m o F i s h e r カタログ番号 1 2 1 8 3 0 2 0）を使用して、R N A l a t e r 溶液中に入れた組織から m R N A を単離する。逆転写酵素反応を製造業者のプロトコルに従って実施する。T a q M a n G e n e E x p r e s s i o n A s s a y s（B i o R a d C F X 9 6 カタログ番号 1 8 5 5 1 9 5）を用いる A p p l i e d B i o s y s t e m s F A M / M T

50

RES1)を用いてリアルタイムqPCRを3連で実施するまで、試料を-80℃で保存する。MTRES1 siRNA1またはASO1を投与したマウス由来の皮質組織におけるMTRES1 mRNA発現の減少が、非特異的対照を投与したマウス由来の皮質組織におけるMTRES1 mRNAレベルと比較して予想される。非特異的対照を投与されたマウスにおけるFSTの全不動時間と比較して、MTRES1 siRNAまたはASOを投与されたマウスにおけるFSTの全不動時間の減少が予想され、自発運動活性試験における処置群間の変化はない。これらの結果は、MTRES1 siRNAまたはASOが皮質組織においてMTRES1 mRNAのノックダウンを誘発すること、およびMTRES1発現の減少が、自発運動活性の変化を伴わずに、FSTにおける全不動時間の減少と相関することを示す。これらの結果は、哺乳動物対象へのMTRES1を標的とするオリゴヌクレオチドの投与が、認知低下を含む神経障害を処置するために使用することができることを示している。

10

【0335】

実施例8：マウス中のヒトおよびマウスMTRES1を標的とするsiRNAのスクリーニング

ヒトおよびマウスのMTRES1 mRNAと交差反応するように設計されたいくつかのsiRNAを、マウスにおける活性について試験した。siRNAをGalNAcリガンドETL1に結合させた。siRNA配列を表11Aに示し、ここで、Nfは2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、nは2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「s」はホスホロチオエート結合である。

20

【0336】

6～8週齢の雌マウス(ICR株、n=3)に、0日目に、ビヒクル対照としてGalNAcコンジュゲートsiRNAまたはPBSの単回200ug用量の皮下注射を行った。

【0337】

注射後14日目にマウスを安楽死させ、それぞれから肝臓試料を回収し、処理するまでRNA later (ThermoFisherカタログ番号AM7020)に入れた。5000rpmに設定したPerceLlys 24組織ホモジナイザー(Bertin Instruments)を用いて、10秒サイクルを2回、ホモジナイゼーションバッファー(Maxwell RSC simplyRNA Tissue Kit)中で肝臓組織をホモジナイズすることによって、全肝RNAを調製した。ライセートからの総RNAは、製造業者の推奨に従って、Maxwell RSC 48プラットフォーム(Promega Corporation)で精製した。製造業者の説明書に従ってQuanta qScript cDNA SuperMix(VWR、カタログ番号95048-500)を使用してcDNAの調製を行った。肝臓MTRES1 mRNAの相対レベルを、マウスMTRES1(ThermoFisher、アッセイ番号Mm01229834__m1)およびマウスハウスキーピング遺伝子PPIA(ThermoFisher、アッセイ番号Mm02342430__g1)についてのTaqManアッセイ、ならびにPerfeCTa(登録商標)qPCR FastMix(登録商標)、Low ROX(商標)(VWR、カタログ番号101419-222)を使用して、Quanta Studio(商標)6 Pro Real-Time PCR System上で3連でRT-qPCRによって評価した。データは、PBSを投与した動物の平均MTRES1 mRNAレベルに正規化した。結果を表12に示す。ETD01506、ETD01507、ETD01508、およびETD01509を注射したマウスは、PBSを投与されたマウスと比較して、14日目に平均肝臓MTRES1 mRNAのレベルが実質的に低かった。

30

40

【0338】

50

【表 1 2 A】

表 11A. 配列を用いた siRNA 例の記述

siRNA 名称	センス鎖配列番号	GaNAc 部分を有するセンス鎖配列 (5'-3')	アンチセンス鎖配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
ETD01506	2463	[ETL1]UfscsgaUfaCfuUfgUfaUfuUfuUfcasusu	2467	usGfsaAfaAfaUfaCfaAfgUfaUfcGfasusu
ETD01507	2464	[ETL1]csusAfcAfaAfgGfuGfaAfcucAfgAfsusu	2468	usCfsugaGfuUfcaccuUfuGfuagsusu
ETD01508	2465	[ETL1]AfsusGfgAfaGfaAfaAfgcaGfaAfcAfsusu	2469	usGfsuucUfgCfuuuucUfuCfcaususu
ETD01509	2466	[ETL1]csusuucuAfcAfaAfgGfuGfaAfcAfsusu	2470	usGfsuUfcAfcCfuUfuGfuAfgAfaAfgsusu

10

【0 3 3 9】

【表 1 2 B】

表 11B. siRNA 塩基配列例

siRNA 名称	配列番号	センス鎖塩基配列 (5' - 3')	配列番号	アンチセンス鎖塩基配列 (5' - 3')
ETD01506	2550	UCGAUACUUGUAUUUUUCAUU	2612	UGAAAAAUACAAGUAUCGAUU
ETD01507	2551	CUACAAAGGUGAACUCAGAUU	2613	UCUGAGUUCACCUUUGUAGUU
ETD01508	2552	AUGGAAGAAAAGCAGAACAUU	2614	UGUUCUGCUUUUCUCCAUUU
ETD01509	2553	CUUUCUACAAAGGUGAACAUU	2615	UGUUCACCUUUGUAGAAAGUU
siRNA 名称	配列番号	3'オーバーハングを有していないセンス鎖塩基配列 (5' - 3')	配列番号	3'オーバーハングを有していないアンチセンス鎖塩基配列 (5' - 3')
ETD01506	2554	UCGAUACUUGUAUUUUUCA	2616	UGAAAAAUACAAGUAUCGA
ETD01507	2555	CUACAAAGGUGAACUCAGAU	2617	UCUGAGUUCACCUUUGUAG
ETD01508	2556	AUGGAAGAAAAGCAGAACA	2618	UGUUCUGCUUUUCUCCAU
ETD01509	2557	CUUUCUACAAAGGUGAACA	2619	UGUUCACCUUUGUAGAAAG

20

30

【0 3 4 0】

40

50

【表 13】

表 12. マウスの肝臓における相対的な *MTRES1* mRNA レベル

群	n	処置	用量 (ug)	平均的な <i>MTRES1</i> mRNA (群 1, 14 日目に正規化)
1	3	PBS	0	1.00
2	3	ETD01506	200	0.27
3	3	ETD01507	200	0.00
4	3	ETD01508	200	0.51
5	3	ETD01509	200	0.51

10

【0341】

実施例 9：AAV8-TBG-h-MTRES1 をトランスフェクトしたマウスにおけるヒト *MTRES1* mRNA を標的とする *siRNA* のスクリーニング

ヒトおよびカニクイザル *MTRES1* mRNA と交差反応するように設計されたいくつかの *siRNA* を、アデノ随伴ウイルスベクターでのトランスフェクション後にマウスにおける活性について試験した。*siRNA* を *GalNAc* リガンド ETL17 に結合させた。*siRNA* 配列を表 13A に示し、ここで、「Nf」は 2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、「n」は 2'オーメチル修飾ヌクレオシドであり、「d」はデオキシヌクレオシドであり、「s」はホスホロチオエート結合である。

20

【0342】

—13日目に、6～8週齢の雌マウス (C57BL/6) に、10 μL の組換えアデノ随伴ウイルス 8 (AAV8) ベクター (8.8×10¹² ゲノムコピー/mL) を後眼窩経路によって注射した。組換え AAV8 は、AAV8 カプシド (AAV8-TBG-h-MTRES1) 中にパッケージングされた AAV2 骨格中にヒトチロキシン結合グロブリンプロモーターの制御下にあるヒト *MTRES1* 配列 (NM_016487.5) のオープンリーディングフレームおよび 3'UTR の大部分を含有していた。0日目に、感染マウス (n=4) に、ビヒクル対照として、単回 100 μg 用量の *GalNAc* コンジュゲート *siRNA* または PBS の皮下注射を与えた。

30

【0343】

皮下注射後 10 日目にマウスを安楽死させ、それぞれから肝臓試料を回収し、処理するまで RNA later (ThermoFisher カタログ番号 AM7020) に入れた。5000 rpm に設定した Percellys 24 組織ホモジナイザー (Bertin Instruments) を用いて、10 秒サイクルを 2 回、ホモジナイゼーションバッファー (Maxwell RSC simplyRNA Tissue Kit) 中で肝臓組織をホモジナイズすることによって、全肝 RNA を調製した。ライセートからの総 RNA は、製造業者の推奨に従って、Maxwell RSC 48 プラットフォーム (Promega Corporation) で精製した。製造業者の説明書に従って *Quanta qScript cDNA SuperMix* (VWR、カタログ番号 95048-500) を使用して cDNA の調製を行った。肝臓 *MTRES1* mRNA の相対レベルを、ヒト *MTRES1* (ThermoFisher、アッセイ番号 Hs01568158_g1) およびマウスハウスキーピング遺伝子 *PPIA* (ThermoFisher、アッセイ番号 Mm02342430_g1) についての *TaqMan* アッセイ、ならびに *PerfECTa* (登録商標) *qPCR FastMix* (登録商標)、*Low ROX* (商標) (VWR、カタログ番号 101419-222) を使用して、*Quant Studio* (商標) 6 *Pro Real-Time PCR System* 上で 3 連で RT-qPCR によって評価した。データは、PBS を投与した動物の平均 *MTRES1* mRNA レベルに正規化した。結果を表 14 に示す。ETD01880、1886、1887、1888、1893 を注射されたマウスは、PBS を投与されたマウスと比較

40

50

して、10日目に平均肝臓MTRES1 mRNAが最大に減少した。

【0344】

【表14-1】

表 13A. siRNA 配列例

siRNA 名称	センス鎖配列番号	GalNAc 部分を有するセンス鎖配列 (5'-3')	アンチセンス鎖配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
ETD01879	2471	[ETL17]suacaaaCfUfCfUfg uacuuccasusu	2488	usGfsgAfaGfuAfcAfgAfgU fuUfgUfasusu
ETD01880	2472	[ETL17]suguaCfUfUfCfCfu ggaaucgaasusu	2489	usUfscGfaUfuCfcAfgGfaA fgUfaCfasusu
ETD01881	2473	[ETL17]suacuUfcCfUfdGga aucgauaasusu	2490	usUfsaUfcGfaUfuCfcAfgG faAfgUfasusu
ETD01882	2474	[ETL17]sgaaucGfAfuAfcuu guauuuasusu	2491	usAfsaAfuAfcAfaGfuAfuC fgAfuUfcsusu
ETD01883	2475	[ETL17]suucuaGfUfaCfCfaag uuacgasusu	2492	usCfsgUfaAfcUfuGfgUfaC fuAfgAfasusu
ETD01884	2476	[ETL17]saguuAfcGfuGfcAf ccaaauuasusu	2493	usAfsaUfuUfgGfuGfcAfcG fuAfaCfususu
ETD01885	2477	[ETL17]suuacGfuGfcAfccaa auuauasusu	2494	usAfsuAfaUfuUfgGfuGfcA fcGfuAfasusu
ETD01886	2478	[ETL17]saaaaUfCfuaCfUfaa aaagucasusu	2495	usGfscCfuUfuUfuAfgUfaG faUfuUfususu
ETD01887	2479	[ETL17]saucuAfcuAfAfAfA fagucucuasusu	2496	usAfsgAfgAfcUfuUfuUfaG fuAfgAfususu
ETD01888	2480	[ETL17]scuagaUfaUfUfggg agaaacasusu	2497	usGfsuUfuCfuCfcCfaAfuA fuCfuAfgsusu
ETD01889	2481	[ETL17]scauuggaUfCfUfUf cucuuugasusu	2498	usCfsaAfuGfaGfaAfgAfuC fcAfaUfgsusu
ETD01890	2482	[ETL17]suuuggaUfCfUfUfCf ucauuggaasusu	2499	usUfscCfaAfuGfaGfaAfgA fuCfcAfasusu
ETD01891	2483	[ETL17]sauacAfgAfGfdTgg uguuacgasusu	2500	usCfsgUfaAfcAfcCfaCfuCf uGfuAfususu
ETD01892	2484	[ETL17]saguuuAfAfAfGfu gccuaagasusu	2501	usCfsuUfaGfgCfaAfcUfuU faAfaCfususu
ETD01893	2485	[ETL17]suuuuaagUfUfgCfc uaagaaasusu	2502	usUfsuCfuUfaGfgCfaAfcU fuUfaAfasusu
ETD01894	2486	[ETL17]suggaUfUfgCfUfu Ufuuagcaaasusu	2503	usUfsuGfcUfaAfaAfaGfcA faUfcCfasusu
ETD01895	2487	[ETL17]saaauAfaAfGfdTuc ucuuagcasusu	2504	usGfscUfaAfgAfgAfaCfuU fuAfuUfususu

10

20

30

40

50

【0345】

【表 1 4 - 2】

表 13B. siRNA 塩基配列例

siRNA 名称	配列番号	センス鎖塩基配列 (5' - 3')	配列番号	アンチセンス鎖塩基配列 (5' - 3')
ETD01879	2558	UACAAACUCUGUACUCCA UU	2620	UGGAAGUACAGAGUUUGUAUU
ETD01880	2559	UGUACUCCUGGAAUCGAA UU	2621	UUCGAUCCAGGAAGUACAUU
ETD01881	2560	UACUCCUGGAAUCGAUAA UU	2622	UUAUCGAUCCAGGAAGUAUU
ETD01882	2561	GAAUCGAUACUUGUAUUUA UU	2623	UAAAUACAAGUAUCGAUUCUU
ETD01883	2562	UUCUAGUACCAAGUACGA UU	2624	UCGUAACUUGGUACUAGAAUU
ETD01884	2563	AGUUACGUGCACCAAAUUA UU	2625	UAAUUUGGUGCACGUAACUUU
ETD01885	2564	UUACGUGCACCAAAUUAUA UU	2626	UAUAAUUUGGUGCACGUAUUU
ETD01886	2565	AAAAUCUACUAAAAAGUCA UU	2627	UGACUUUUUAGUAGAUUUUUU
ETD01887	2566	AUCUACUAAAAAGUCUCUA UU	2628	UAGAGACUUUUUAGUAGAUUU
ETD01888	2567	CUAGAUAUUGGGAGAAACA UU	2629	UGUUUCUCCCAAUAUCUAGUU
ETD01889	2568	CAUUGGAUCUUCUCAUUGA UU	2630	UCAAUGAGAAGAUCCAAUGUU
ETD01890	2569	UUGGAUCUUCUCAUUGGAA UU	2631	UUCCAAUGAGAAGAUCCAAUU
ETD01891	2570	AUACAGAGTGGUGUUACGA UU	2632	UCGUAACACCACUCUGUAUUU
ETD01892	2571	AGUUUAAAGUUGCCUAGA UU	2633	UCUUAGGCAACUUUAAAACUUU
ETD01893	2572	UUUAAAGUUGCCUAGA UU	2634	UUUCUUAGGCAACUUUAAAUU
ETD01894	2573	UGGAUUGCUUUUUAGCAAA UU	2635	UUUGCUAAAAAGCAAUCCAUU
ETD01895	2574	AAAUAAGTUCUCUUAGCA UU	2636	UGCUAAGAGAACUUUUAUUUUU
siRNA 名称	配列番号	3'オーバーハングを有していないセンス鎖塩基配列 (5' - 3'),	配列番号	3'オーバーハングを有していないアンチセンス鎖塩基配列 (5' - 3')
ETD01879	2575	UACAAACUCUGUACUCCA	2637	UGGAAGUACAGAGUUUGUA
ETD01880	2576	UGUACUCCUGGAAUCGAA	2638	UUCGAUCCAGGAAGUACA
ETD01881	2577	UACUCCUGGAAUCGAUAA	2639	UUAUCGAUCCAGGAAGUA
ETD01882	2578	GAAUCGAUACUUGUAUUUA	2640	UAAAUACAAGUAUCGAUUC
ETD01883	2579	UUCUAGUACCAAGUACGA	2641	UCGUAACUUGGUACUAGAA
ETD01884	2580	AGUUACGUGCACCAAAUUA	2642	UAAUUUGGUGCACGUAACU
ETD01885	2581	UUACGUGCACCAAAUUAUA	2643	UAUAAUUUGGUGCACGUAA
ETD01886	2582	AAAAUCUACUAAAAAGUCA	2644	UGACUUUUUAGUAGAUUUU

【 0 3 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

ETD0188 7	2583	AUCUACUAAAAAGUCUCUA	2645	UAGAGACUUUUUAGUAGAU
ETD0188 8	2584	CUAGAUAUUGGGAGAAACA	2646	UGUUUCUCCCAAUAUCUAG
ETD0188 9	2585	CAUUGGAUCUUCUCAUUGA	2647	UCAAUGAGAAGAUCCAAUG
ETD0189 0	2586	UUGGAUCUUCUCAUUGGAA	2648	UUCCAAUGAGAAGAUCCAA
ETD0189 1	2587	AUACAGAGTGGUGUUACGA	2649	UCGUAACACCACUCUGUAU
ETD0189 2	2588	AGUUUAAAGUUGCCUAAGA	2650	UCUUAGGCAACUUUAAACU
ETD0189 3	2589	UUUAAAGUUGCCUAAGAAA	2651	UUUCUUAGGCAACUUUAAA
ETD0189 4	2590	UGGAUUGCUUUUUAGCAAA	2652	UUUGCUAAAAAGCAAUCCA
ETD0189 5	2591	AAAUAAAGTUCUCUUGCA	2653	UGCUAAGAGAACUUUAUUU

10

20

【 0 3 4 7 】

【表 1 5】

表 14. マウスの肝臓における相対的なヒト MTRES1 mRNA レベル

群	n	処置	用量 (ug)	平均的な <i>MTRES1</i> mRNA (群 1, 10 日目に正規化)
1	4	PBS	0	1.00
2	4	ETD01879	100	0.70
3	4	ETD01880	100	0.45
4	4	ETD01881	100	0.78
5	4	ETD01882	100	2.07
6	4	ETD01883	100	1.24
7	4	ETD01884	100	1.12
8	4	ETD01885	100	0.97
9	4	ETD01886	100	0.46
10	4	ETD01887	100	0.18
11	4	ETD01888	100	0.14
12	4	ETD01889	100	0.74
13	4	ETD01890	100	1.73
14	4	ETD01891	100	3.21
15	4	ETD01892	100	2.59
16	4	ETD01893	100	0.55
17	4	ETD01894	100	1.12
18	4	ETD01895	100	0.65

30

40

【 0 3 4 8 】

実施例 10：マウス中のヒトおよびマウス MTRES1 を標的とする siRNA のスクリーニング

50

ヒト、マウス、およびカニクイザルのMTRES1 mRNAと交差反応するように設計されたいくつかのsiRNAを、マウスにおける活性について試験した。siRNAをGalNAcリガンドETL1またはETL17に結合させた。siRNA配列を表15Aに示し、ここで、Nfは2'フルオロ修飾ヌクレオシドであり、nは2'オームethyl修飾ヌクレオシドであり、「d」はデオキシヌクレオシドであり、「s」はホスホロチオエート結合である。

【0349】

6～8週齢の雌マウス（ICR株、n=3）に、0日目に、ビヒクル対照としてGalNAcコンジュゲートsiRNAまたはPBSの単回200ug用量の皮下注射を行った。

10

【0350】

注射後10日目にマウスを安楽死させ、それぞれから肝臓試料を回収し、処理するまでRNAlater（ThermoFisherカタログ番号AM7020）に入れた。5000rpmに設定したPercellys 24組織ホモジナイザー（Bertin Instruments）を用いて、10秒サイクルを2回、ホモジナイゼーションバッファー（Maxwell RSC simplyRNA Tissue Kit）中で肝臓組織をホモジナイズすることによって、全肝RNAを調製した。ライセートからの総RNAは、製造業者の推奨に従って、Maxwell RSC 48プラットフォーム（Promega Corporation）で精製した。製造業者の説明書に従ってQuanta qScript cDNA SuperMix（VWR、カタログ番号95048-500）を使用してcDNAの調製を行った。肝臓MTRES1 mRNAの相対レベルを、マウスMTRES1（ThermoFisher、アッセイ番号Mm01229834__m1）およびマウスハウスキーピング遺伝子PPIA（ThermoFisher、アッセイ番号Mm02342430__g1）についてのTaqManアッセイ、ならびにPerfeCTa（登録商標）qPCR FastMix（登録商標）、Low ROX（商標）（VWR、カタログ番号101419-222）を使用して、Quanta Studio（商標）6 Pro Real-Time PCR System上で3連でRT-qPCRによって評価した。データは、PBSを投与した動物の平均MTRES1 mRNAレベルに正規化した。結果を表16に示す。ETD01597、ETD01955、ETD01958を注射したマウスは、PBSを投与されたマウスと比較して、10日目に平均肝臓MTRES1 mRNAのレベルが実質的に低かった。

20

30

【0351】

40

50

【表 16 A】

表 15A. siRNA 配列例

siRNA 名称	センス鎖配列番号	GalNAc 部分を有するセンス鎖配列 (5'-3')	アンチセンス鎖配列番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
ETD01597	2505	[ETL1]sguauuccAfgAfauguuauasusu	2515	usAfsuAfaCfaUfuCfuGfgAfgAfuAfcusu
ETD01954	2506	[ETL17]sacuuccuGfGfAfAfucgauacasusu	2516	usGfsuAfsuCfgAfuUfcCfaGfgAfaGfususu
ETD01955	2507	[ETL17]scuuccuGfGfAfAfucgauacuasusu	2517	usAfsuUfaUfcGfaUfuCfcAfgGfaAfgusu
ETD01956	2508	[ETL17]scuggAfAfucGfAfuacuuguaasusu	2518	usUfsaCfaAfgUfaUfcGfaUfuCfcAfgusu
ETD01957	2509	[ETL17]sggaaUfCfGaUfaCfuuguauuasusu	2519	usAfsaUfaCfaAfgUfaUfcGfaUfuCfcusu
ETD01958	2510	[ETL17]sgaugCfUfuUfCfuacaagguasusu	2520	usAfsuCfuUfuGfuAfgAfaAfgCfaUfcusu
ETD01959	2511	[ETL17]sagaaAfAfgcAfGfaacggugaasusu	2521	usUfscAfcCfUfuCfuGfcUfuUfuCfususu
ETD01960	2512	[ETL17]saagcagAfAfdCGfgugaaaguasusu	2522	usAfsuUfuUfcAfcCfUfuCfuGfcUfususu
ETD01961	2513	[ETL17]sagugGfGfaGfAfuAfcuuggaasusu	2523	usUfscCfaAfuGfuAfuCfuCfcCfaCfususu
ETD01962	2514	[ETL17]sugggAfGfauAfcAfuuggaucasusu	2524	usGfsaUfcCfaAfuGfuAfuCfuCfcCfasusu

【0352】

10

20

30

40

50

【表 16 B】

表 15B. siRNA 塩基配列例

siRNA 名称	配列番号	センス鎖塩基配列 (5' - 3')	配列番号	アンチセンス鎖塩基配列 (5' - 3')
ETD01597	2592	GUAUCUCCAGAAUGUUAUAUU	2654	UAUAACAUCUGGAGAUACUU
ETD01954	2593	ACUUCUGGAAUCGAUACAUU	2655	UGUAUCGAUCCAGGAAGUU
ETD01955	2594	CUUCUGGAAUCGAUACUAUU	2656	UAGUAUCGAUCCAGGAAGUU
ETD01956	2595	CUGGAAUCGAUACUUGUAAUU	2657	UUACAAGUAUCGAUCCAGUU
ETD01957	2596	GGAAUCGAUACUUGUAUUAUU	2658	UAAUACAAGUAUCGAUCCUU
ETD01958	2597	GAUGCUUUCUACAAAGGUAUU	2659	UACCUUUGUAGAAAGCAUCUU
ETD01959	2598	AGAAAAGCAGAACGGUGAAUU	2660	UUCACCGUUCUGCUUUUCUU
ETD01960	2599	AAGCAGAACGGUGAAAGUAUU	2661	UACUUUCACCGUUCUGCUUU
ETD01961	2600	AGUGGGAGAUACAUUGGAAUU	2662	UUCCAAUGUAUCUCCACUU
ETD01962	2601	UGGGAGAUACAUUGGAUCAUU	2663	UGAUCCAAUGUAUCUCCCAUU
siRNA 名称	配列番号	3'オーバーハングを有していないセンス鎖塩基配列 (5' - 3')	配列番号	3'オーバーハングを有していないアンチセンス鎖塩基配列 (5' - 3')
ETD01597	2602	GUAUCUCCAGAAUGUUAUAUU	2664	UAUAACAUCUGGAGAUACUU
ETD01954	2603	ACUUCUGGAAUCGAUACAUU	2665	UGUAUCGAUCCAGGAAGUU
ETD01955	2604	CUUCUGGAAUCGAUACUAUU	2666	UAGUAUCGAUCCAGGAAGUU
ETD01956	2605	CUGGAAUCGAUACUUGUAAUU	2667	UUACAAGUAUCGAUCCAGUU
ETD01957	2606	GGAAUCGAUACUUGUAUUAUU	2668	UAAUACAAGUAUCGAUCCUU
ETD01958	2607	GAUGCUUUCUACAAAGGUAUU	2669	UACCUUUGUAGAAAGCAUCUU
ETD01959	2608	AGAAAAGCAGAACGGUGAAUU	2670	UUCACCGUUCUGCUUUUCUU
ETD01960	2609	AAGCAGAACGGUGAAAGUAUU	2671	UACUUUCACCGUUCUGCUUU
ETD01961	2610	AGUGGGAGAUACAUUGGAAUU	2672	UUCCAAUGUAUCUCCACUU
ETD01962	2611	UGGGAGAUACAUUGGAUCAUU	2673	UGAUCCAAUGUAUCUCCCAUU

【0353】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 16. マウスの肝臓における相対的な *MTRES1* mRNA レベル

群	n	処置	用量 (ug)	平均的な <i>MTRES1</i> mRNA (群 1, 10 日目に正規化)
1	3	PBS		1.00
2	3	ETD01597	200	0.13
3	3	ETD01954	200	1.03
4	3	ETD01955	200	0.16
5	3	ETD01956	200	0.62
6	3	ETD01957	200	0.31
7	3	ETD01958	200	0.18
8	3	ETD01959	200	0.53
9	3	ETD01960	200	0.69
10	3	ETD01961	200	0.33
11	3	ETD01962	200	0.79

10

【0354】

20

実施例 11：オリゴヌクレオチド合成

siRNA などのオリゴヌクレオチドは、固相上でホスホラミダイト技術に従って合成することができる。例えば、K & A オリゴヌクレオチド合成装置を使用することができる。合成は、制御細孔ガラス（米国カリフォルニア州オーシャンサイドの AM Chemicals から入手した CPG、500 Å または 600 Å）で作られた固体支持体上で行うことができる。すべての 2'-OMe および 2'-F ホスホラミダイトは、Hongene Biotech（米国カリフォルニア州ユニオンシティ）から購入することができる。すべてのホスホラミダイトを無水アセトニトリル（100 mM）に溶解してもよく、モレキュラーシーブ（3 Å）を添加してもよい。5-ベンジルチオ-1H-テトラゾール（BT T、アセトニトリル中 250 mM）または 5-エチルチオ-1H-テトラゾール（ET T、アセトニトリル中 250 mM）をアクチベーター溶液として使用することができる。カップリング時間は、9～18 分（例えば、ET L 17 などの GalNAc を用いる）、6 分（例えば、2'-OMe および 2'-F を用いる）であり得る。ホスホロチオエート結合を導入するために、無水アセトニトリル中の 3-フェニル 1, 2, 4-ジチアゾリン-5-オン（POS。米国マサチューセッツ州レミンスターの PolyOrg, Inc. から入手）100 mM 溶液を用いることができる。

30

【0355】

固相合成後、乾燥した固体支持体を、水中の 40 重量% メチルアミンおよび 28% 水酸化アンモニウム溶液（Aldrich）の 1:1 体積溶液で、30℃で 2 時間処理することができる。溶液を蒸発させてもよく、固体残渣を水中で再構成し、TKS gel Super Q-5PW 13u カラムを使用する陰イオン交換 HPLC によって精製してもよい。緩衝液 A は、20 mM のトリス、5 mM の EDTA、pH 9.0 であってもよく、20% アセトニトリルを含有し、緩衝液 B は、1 M の塩化ナトリウムを添加した緩衝液 A と同じであってもよい。260 nm での UV トレースを記録することができる。適切な画分をプールし、その後、Sephadex G-25 培地を用いて脱塩することができる。

40

【0356】

等モル量のセンス鎖およびアンチセンス鎖を組み合わせ、二重鎖を調製することができる。二重鎖溶液は、0.1×PBS（リン酸緩衝生理食塩水、1 倍、Gibco）中で調製することができる。二重鎖溶液を 95℃で 5 分間アニリングし、室温までゆっくり冷却してもよい。二重鎖濃度は、0.1×PBS 中 260 nm の UV-Vis 分光計で溶

50

液吸光度を測定することによって決定することができる。いくつかの実験では、変換係数は、実験的に決定された吸光係数から計算され得る。

【0357】

実施例12：オリゴヌクレオチドの肝細胞標的化のためのGalNAcリガンド

これらの個々の方法に本開示を限定することなく、多価N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）リガンドのオリゴヌクレオチドへの結合のための少なくとも2つの一般的な方法：固相または溶液相のコンジュゲーションが存在する。GalNAcリガンドは、GalNAcホスホラミダイト試薬を用いて、3'コンジュゲーションのために、または5'末端において、固相樹脂に結合させることができる。GalNAcホスホラミダイトは、オリゴヌクレオチド配列の他のヌクレオシドと同様に、配列中の任意の位置で固相で結合させることができる。オリゴヌクレオチドに対するGalNAcコンジュゲーションのための試薬を表17に示す。

【0358】

10

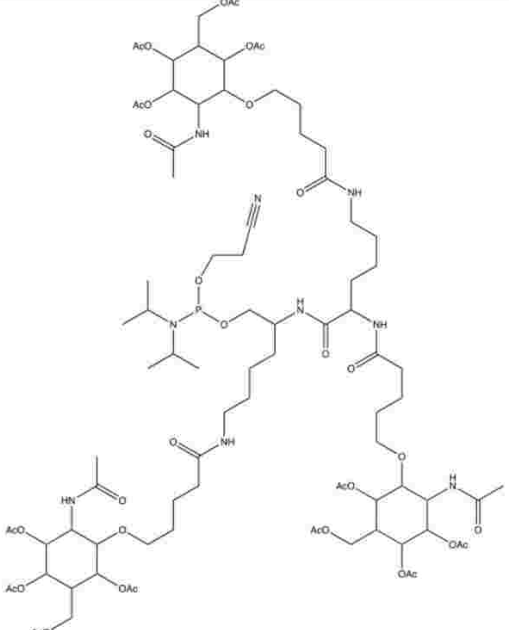
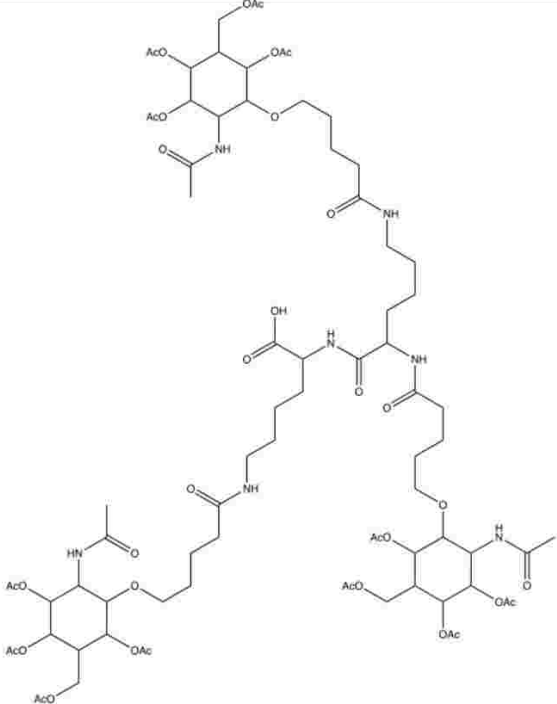
20

30

40

50

【表 18-2】

固相 5' 結合 ホスホラミダイト		10
溶液相 オリゴヌクレオチドの任意の場所でのアミドカップリングのためのカルボン酸	 ここで、Ac は塩基性、酸性、または還元条件下で除去可能なアセチル基または他のヒドロキシル保護基である。	20
		30
		40

【0360】

溶液相コンジュゲーションでは、反応性コンジュゲーション部位を含むオリゴヌクレオチド配列が樹脂上に形成される。次に、オリゴヌクレオチドは樹脂から除去され、GalNAc が反応部位にコンジュゲートされる。

【0361】

カルボキシGalNAc 誘導体を、アミノ修飾オリゴヌクレオチドにカップリングさせることができる。ペプチドカップリング条件は、DCC (N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC (N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド) または EDC・HCl (N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカ

ルボジイミド塩酸塩)のようなカルボジイミドカップリング剤、およびHOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、HOSu(N-ヒドロキシスクシンイミド)、TBUT(N, N, N', N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)ユーロニウムテトラフルオロボレート)、HBTU(2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、またはHOAt(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールのような添加剤、ならびに、TBUT/HOBtまたはHBTU/HOAtなどの一般的な組み合わせを用いて、活性化アミン反応エステルを形成することができることが当業者に知られている。

【0362】

アミン基は、5'末端、3'末端、またはその間の任意の場所で、多数の既知の市販の試薬を使用して、オリゴヌクレオチドに組み込むことができる。

【0363】

アミノ基を組み込むためのオリゴヌクレオチド合成用試薬の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる。

・5'結合:

・6-(4-モノメトキシトリチルアミノ)ヘキシル-(2-シアノエチル)-(N, N-ジイソプロピル)-ホスホラミダイト CAS番号: 114616-27-2

・5'-アミノ-修飾因子TEG CE-ホスホラミダイト

・10-(O-トリフルオロアセトアミド-N-エチル)-トリエチレングリコール-1-[(2-シアノエチル)-(N, N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト

・3'結合:

・3'-アミノ-修飾因子セリノールCPG

・3-ジメトキシトリチルオキシ-2-(3-(フルオレニルメトキシカルボニルアミノ)プロパンアミド)プロピル-1-O-スクシニル-長鎖アルキルアミノ-CPG(ここで、CPGは制御細孔ガラス(controlled-pore glass)の略で固体支持体である)

・アミノ-修飾因子セリノールホスホラミダイト

・3-ジメトキシトリチルオキシ-2-(3-(フルオレニルメトキシカルボニルアミノ)プロパンアミド)プロピル-1-O-(2-シアノエチル)-(N, N-ジイソプロピル)-ホスホラミダイト

【0364】

内部(塩基修飾):

・アミノ-修飾因子 C6 dT

・5'-ジメトキシトリチル-5-[N-(トリフルオロアセチルアミノヘキシル)-3-アクリルイミド]-2'-デオキシウリジン, 3'-[(2-シアノエチル)-(N, N-ジイソプロピル)]ホスホラミダイト。CAS番号: 178925-21-8

【0365】

溶液相コンジュゲーションは、オリゴヌクレオチドに結合している非ヌクレオシド性求核性官能基と求電子性GalNAc試薬との間の反応を通じて、オリゴヌクレオチド合成後に起こり得る。求核性基の例としては、アミンおよびチオールが挙げられ、求電子性試薬の例としては、活性化エステル(例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド、ペンタフルオロフェニル)およびマレイミドが挙げられる。

【0366】

実施例13:オリゴヌクレオチドの肝細胞標的化のためのGalNAcリガンド

これらの個々の方法に本開示を限定することなく、多価N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)リガンドのオリゴヌクレオチドへの結合のための少なくとも2つの一般的な方法:固相または溶液相のコンジュゲーションが存在する。GalNAcリガンドを、GalNAcホスホラミダイト試薬を用いて、3'コンジュゲーションのために、または5'末端において、固相樹脂に結合させることができる。GalNAcホスホラミダイトを、オリゴヌクレオチド配列の他のヌクレオシドと同様に、配列中の任意の位置で固相で

10

20

30

40

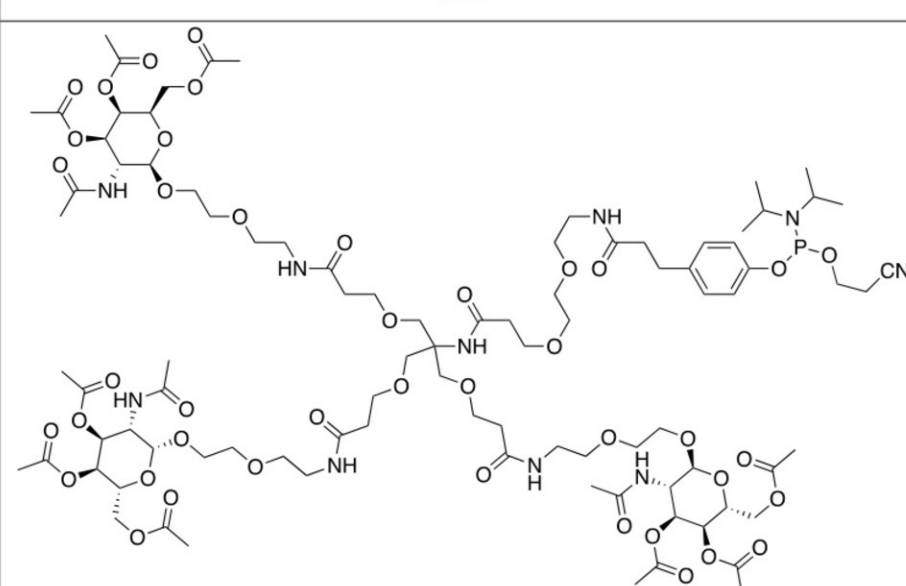
50

結合させることができる。5'末端のオリゴヌクレオチドへのGalNAcコンジュゲーションのためのホスホラミダイト試薬の非限定的な例が、表18に示される。

【0367】

【表19】

表 18. GalNAc コンジュゲーション試薬

コンジュゲーションの種類	構造
固相5'結合 ホスホラミダイト	

10

20

【0368】

以下は、GalNAc部分を作製するために使用される合成反応の例を含む。

【0369】

Nacetal-リンカー-TMSOTfの調製のためのスキーム

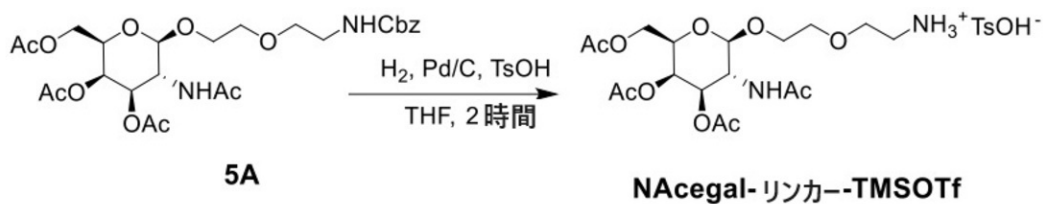
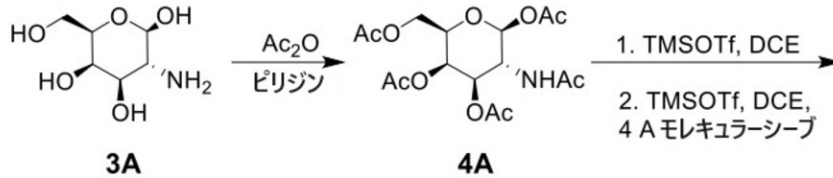
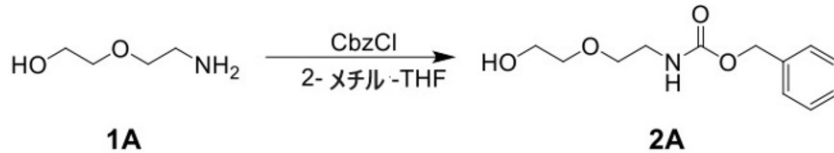
【0370】

30

40

50

【化 2 0】

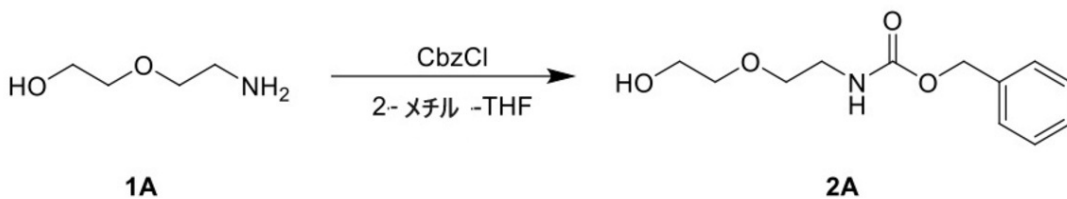


【 0 3 7 1】

化合物 2 A の調製のための基本手順

【 0 3 7 2】

【化 2 1】



【 0 3 7 3】

2-メチル-THF (2.00 L) 中の化合物 1 A (500 g、4.76 mol、476 mL) の溶液に、2-メチル-THF (750 mL) 中の CbzCl (406 g、2.38 mol、338 mL) を 0℃ で滴下する。混合物を N₂ 雰囲気下 25℃ で 2 時間攪拌する。TLC (DCM: MeOH = 20:1、PMA) は、CbzCl が完全に消費され、1 つの新規な斑点 (R_f = 0.43) が形成されることを示すことができる。反応混合物に HCl/EtOAc (1 N、180 mL) を添加し、30 分間攪拌し、白色固形物をセライトによる濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮することで淡黄色油として化合物 2 A (540 g、2.26 mol、47.5% の収率) を得て、それ以上精製することなく次の工程に使用する。¹H NMR: δ 7.28–7.41 (m, 5 H), 5.55 (br s, 1 H), 5.01–5.22 (m, 2 H), 3.63–3.80 (m, 2 H), 3.46–3.59 (m, 4 H), 3.29–3.44 (m, 2 H), 2.83–3.02 (m, 1 H)。

【 0 3 7 4】

化合物 4 A の調製のための基本手順

【 0 3 7 5】

10

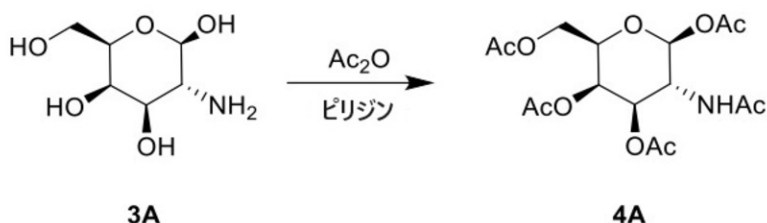
20

30

40

50

【化 2 2】



【0376】

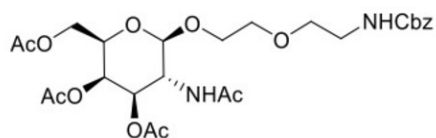
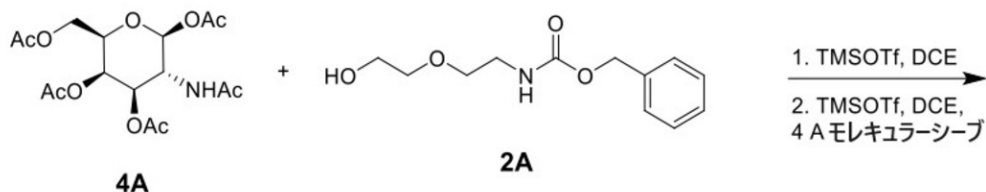
ピリジン（5.00 L）中の化合物 3 A（1.00 kg、4.64 mol、HCl）の溶液に、アセチルアセテート（4.73 kg、46.4 mol、4.34 L）を N₂ 雰囲気下 0℃ で滴下する。混合物を N₂ 雰囲気下 25℃ で 16 時間攪拌する。TLC（DCM：MeOH＝20：1、PMA）は、化合物 3 A が完全に消費され、2 つの新規な斑点（R_f＝0.35）が形成されることを示した。反応混合物を冷水（30.0 L）に添加し、0.5 時間 0℃ で攪拌し、白色固形物が形成され、濾過し、乾燥させることで、白色固形物として化合物 4 A（1.55 kg、3.98 mol、85.8% の収率）を得て、それ以上精製することなく次の工程で使用する。¹H NMR：δ 7.90（d，J＝9.29 Hz，1H），5.64（d，J＝8.78 Hz，1H），5.26（d，J＝3.01 Hz，1H），5.06（dd，J＝11.29，3.26 Hz，1H），4.22（t，J＝6.15 Hz，1H），3.95－4.16（m，3H），2.12（s，3H），2.03（s，3H），1.99（s，3H），1.90（s，3H），1.78（s，3H）。

【0377】

化合物 5 A の調製のための基本手順

【0378】

【化 2 3】



【0379】

DCE（1.50 L）中の化合物 4 A（300 g、771 mmol）の溶液に、TMSOTf（257 g、1.16 mol、209 mL）を添加し、60℃ で 2 時間で攪拌し、その後、25℃ で 1 時間攪拌する。化合物 2 A（203 g、848 mmol）を DCE（1.50 L）に溶解させ、N₂ 雰囲気下で 30 分間攪拌しながら 4 Å の粉末モレキュラーシーブ（150 g）を添加する。その後、DCE 中の化合物 4 A の溶液を 0℃ で混合物に滴下する。混合物を N₂ 雰囲気下 25℃ で 16 時間攪拌する。TLC（DCM：MeOH＝25：1、PMA）は、化合物 4 A が完全に消費され、新規な斑点（R_f＝0.24）が形成されることを示した。反応混合物を濾過し、飽和した NaHCO₃（2.00 L）、水（2.00 L）、および飽和したブライン（2.00 L）で洗浄した。有機層を無水

の Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで残渣を得た。残渣を 2 時間 2-Me-THF / ヘプタン (5 / 3、v / v、1.80 L) で粉末状にし、濾過し、乾燥させることで、白色固形物として化合物 5A (225 g、389 mmol、50.3% の収率、98.4% の純度) を得る。 ^1H NMR: δ 7.81 (d, $J=9.29$ Hz, 1H), 7.20–7.42 (m, 6H), 5.21 (d, $J=3.26$ Hz, 1H), 4.92–5.05 (m, 3H), 4.55 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 3.98–4.07 (m, 3H), 3.82–3.93 (m, 1H), 3.71–3.81 (m, 1H), 3.55–3.62 (m, 1H), 3.43–3.53 (m, 2H), 3.37–3.43 (m, 2H), 3.14 (q, $J=5.77$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

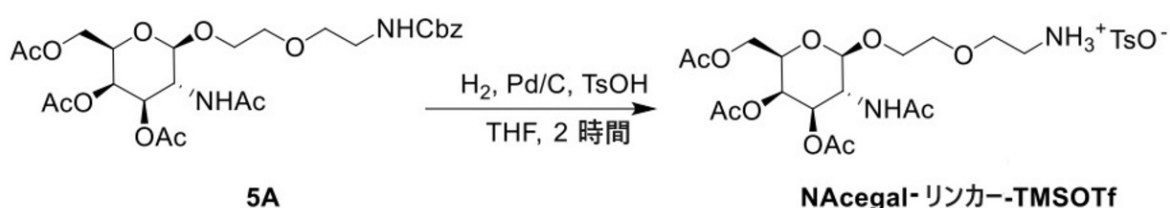
10

【0380】

NAcegal-リンカー-トシレート塩の調製のための基本手順

【0381】

【化24】



20

【0382】

THF (1.0 L) 中の化合物 5A (200 g、352 mmol) の溶液に、乾燥した Pd/C (15.0 g、10% の純度) および TsOH (60.6 g、352 mmol) を N_2 雰囲気下で添加する。懸濁液を真空下で脱気して、 H_2 で複数回パージする。混合物を H_2 (45 psi) 雰囲気下 25°C で 3 時間攪拌する。TLC (DCM: MeOH = 10:1、PMA) は、化合物 5A が完全に消費され、1 つの新規な斑点 ($R_f=0.04$) が形成されることを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮する (40°C 以下) ことで、残渣を得た。無水 DCM (500 mL、4 Å のモレキュラーシーブ (12 時間 300°C で乾燥させた) で一晚乾燥させる) で希釈し、濃縮することで残渣を得て、カール・フィッシャー滴定 (KF) を実行して含水量をチェックする。これを無水 DCM (500 mL) 希釈液で 3 回繰り返し、濃縮することで、泡状の白色固形物として NAcegal-リンカー-TMSOTf (205 g、95.8% の収率、TsOH 塩) を得る。 ^1H NMR: δ 7.91 (d, $J=9.03$ Hz, 1H), 7.53–7.86 (m, 2H), 7.49 (d, $J=8.03$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.03$ Hz, 2H), 5.22 (d, $J=3.26$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J=11.29$, 3.26 Hz, 1H), 4.57 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 3.99–4.05 (m, 3H), 3.87–3.94 (m, 1H), 3.79–3.85 (m, 1H), 3.51–3.62 (m, 5H), 2.96 (br t, $J=5.14$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

30

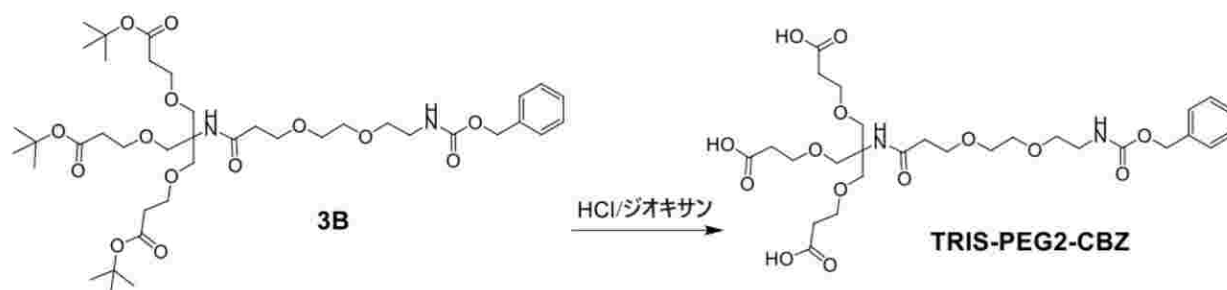
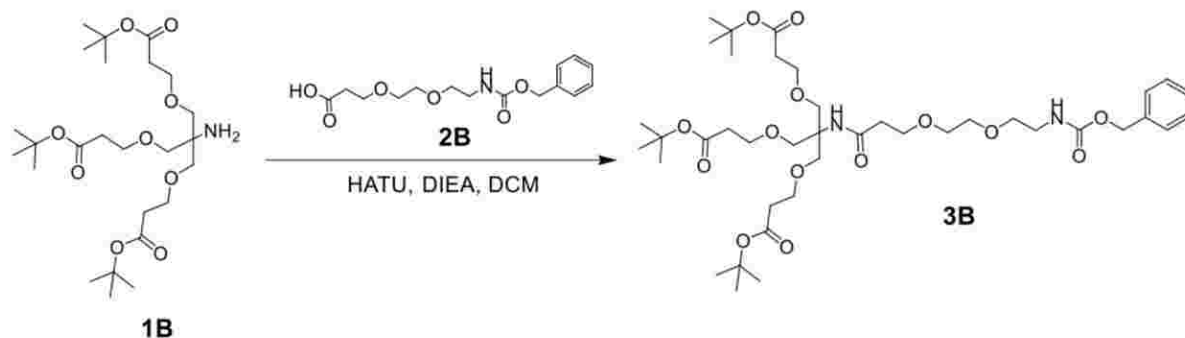
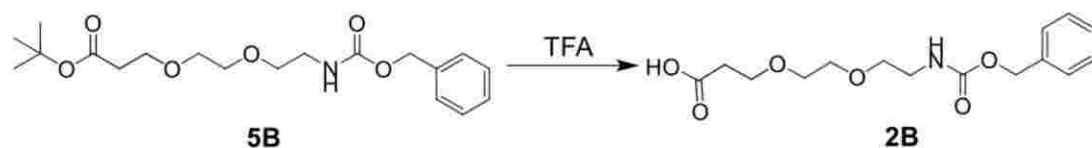
40

【0383】

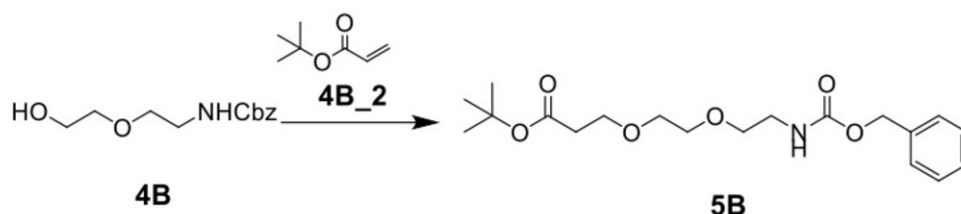
TRIS-PEG2-CBZ の調製のためのスキーム

【0384】

50

[illegible]

【化 2 6】



THF (2.00 L) 中の化合物 4 B (400 g、1.67 mol、1.00 当量) および NaOH (10 M、16.7 mL、0.10 当量) の溶液に、化合物 4 B__2 (1.07 kg、8.36 mol、1.20 L、5.00 当量) を添加し、混合物を 30 °C で 2 時間攪拌する。LCMS は、所望の MS が与えられることを示した。溶液の 5 つのバッチを 1 つのバッチに合わせ、その後、混合物を水 (6.00 L) で希釈し、酢酸エチル (3.00 L * 3) で抽出し、組み合わせた有機層をブライン (3.00 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 100：1 ~ 10：1、R_f = 0.5) により精

40

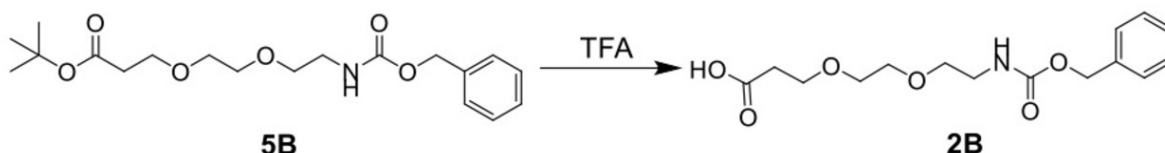
製することで、淡黄色油として化合物 5B (2.36 kg、6.43 mol、76.9% の収率)を得る。HNMR: δ 7.31–7.36 (m, 5H), 5.38 (s, 1H), 5.11–5.16 (m, 2H), 3.75 (t, $J=6.4$ Hz), 3.54–3.62 (m, 6H), 3.39 (d, $J=5.2$ Hz), 2.61 (t, $J=6.0$ Hz)。

【0388】

3-オキソ-1-フェニル-2,7,10-トリオキサ-4-アザトリデカン-13-酸 (以下の化合物 2B) の調製のための基本手順

【0389】

【化27】



【0390】

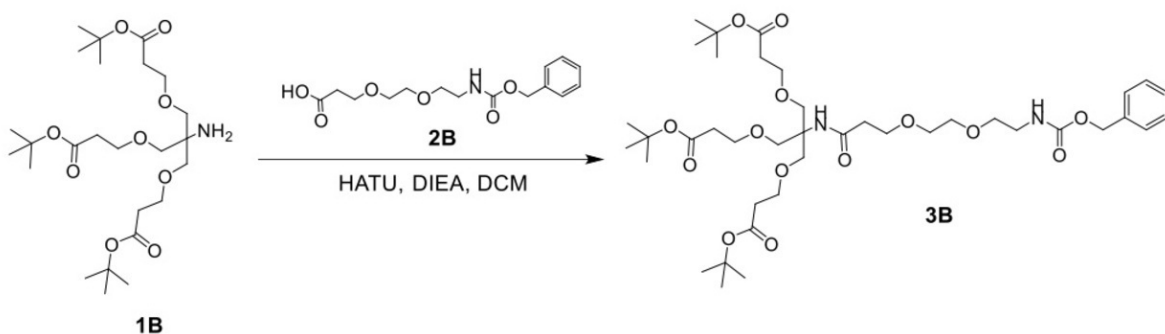
DCM (2.80 L) 中の化合物 5B (741 g、2.02 mol、1.00 当量) の溶液に、TFA (1.43 kg、12.5 mol、928 mL、6.22 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 3 時間攪拌する。LCMS は、所望の MS が与えられることを示した。混合物を DCM (5.00 L) で希釈し、水 (3.00 L * 3)、ブライン (2.00 L) で洗浄し、組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、淡黄色油として化合物 2B (1800 g、粗製) を得る。HNMR: δ 9.46 (s, 5H), 7.27–7.34 (m, 5H), 6.50–6.65 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.10–5.15 (m, 2H), 3.68–3.70 (m, 14H), 3.58–3.61 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.44 (s, 2H)。

【0391】

化合物 3B の調製のための基本手順

【0392】

【化28】



【0393】

DCM (1.80 L) 中の化合物 2B (375 g、999 mmol、純度 83.0%、1.00 当量) の溶液に、HATU (570 g、1.50 mol、1.50 当量) および DIEA (258 g、2.00 mol、348 mL、2.00 当量) を 0℃ で添加し、混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、その後、化合物 1B (606 g、1.20 mol、1.20 当量) を添加し、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌する。LCMS は、所望の MS が与えられることを示した。混合物を 1 バッチに合わせ、その後、混合物を DCM (5.00 L) で希釈し、1 N の HCl 水溶液 (2.00 L * 2) で洗浄し、有機層を飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2.00 L * 2) およびブライン (2.00 L) で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、黄色油として化合物 3B (3.88 k

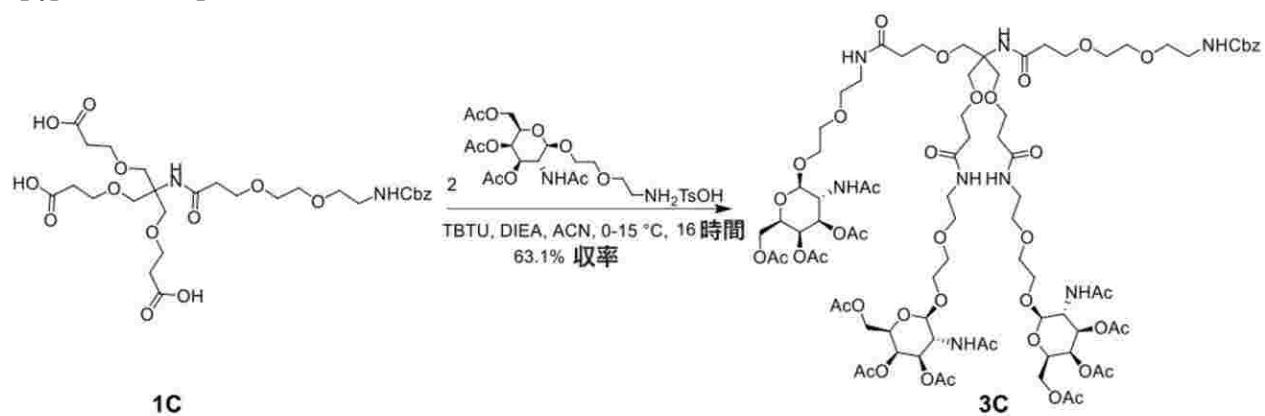
【化 2 9】



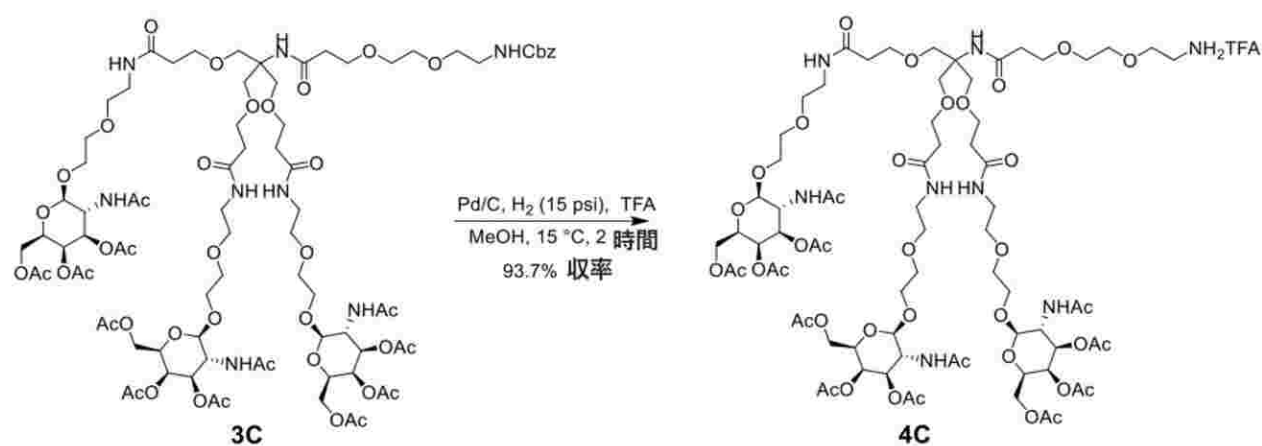
20

40

【化 3 0 - 1】



10



20

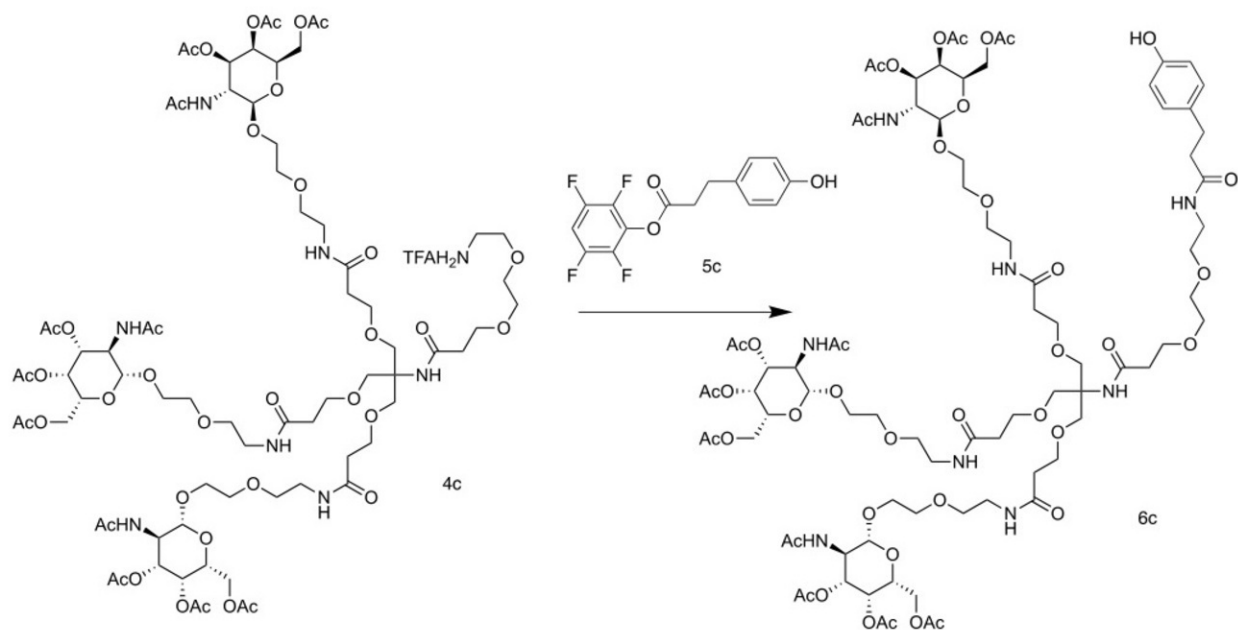
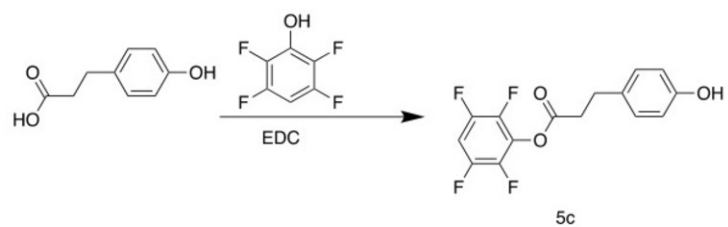
【 0 3 9 9】

30

40

50

【化 3 0 - 2】



【 0 4 0 0】

10

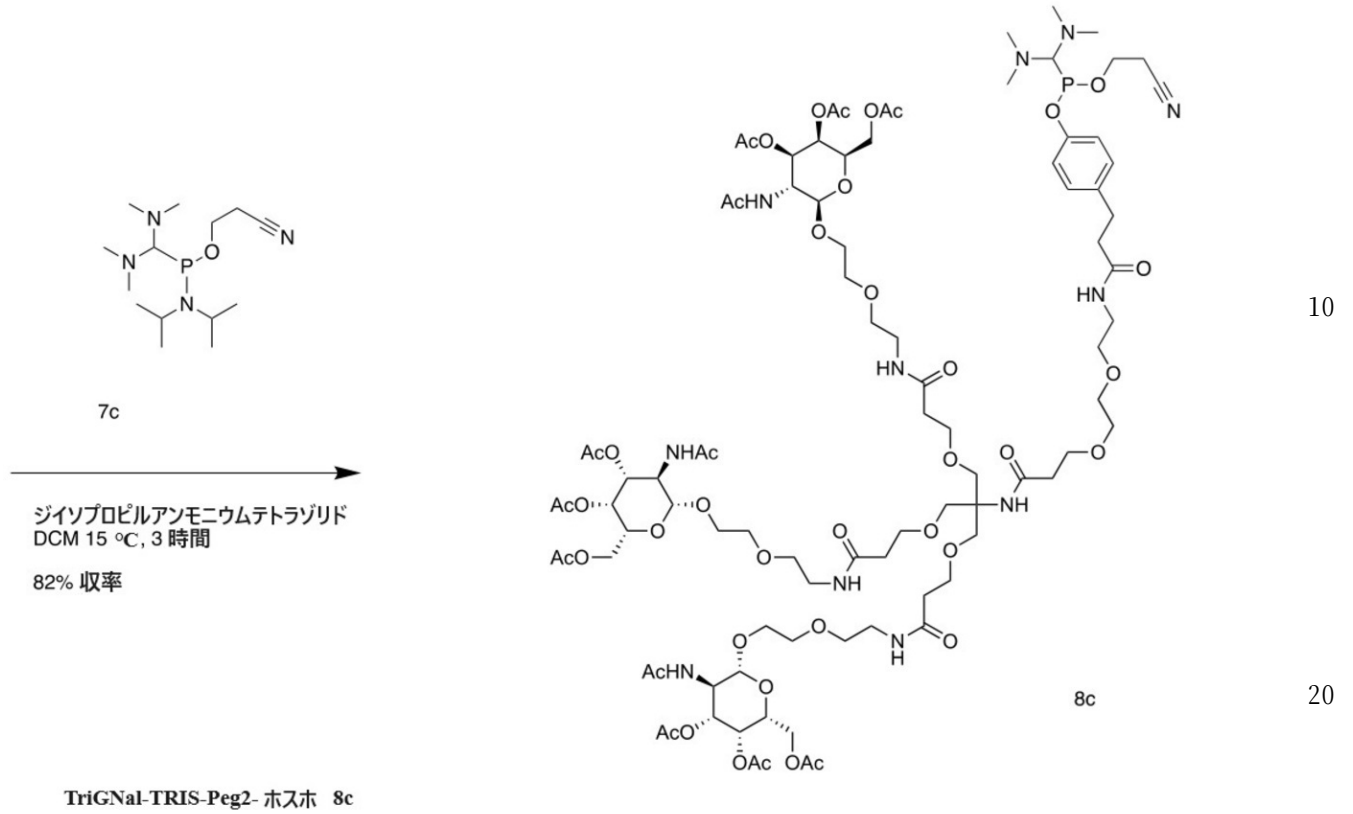
20

30

40

50

【化 3 0 - 3】

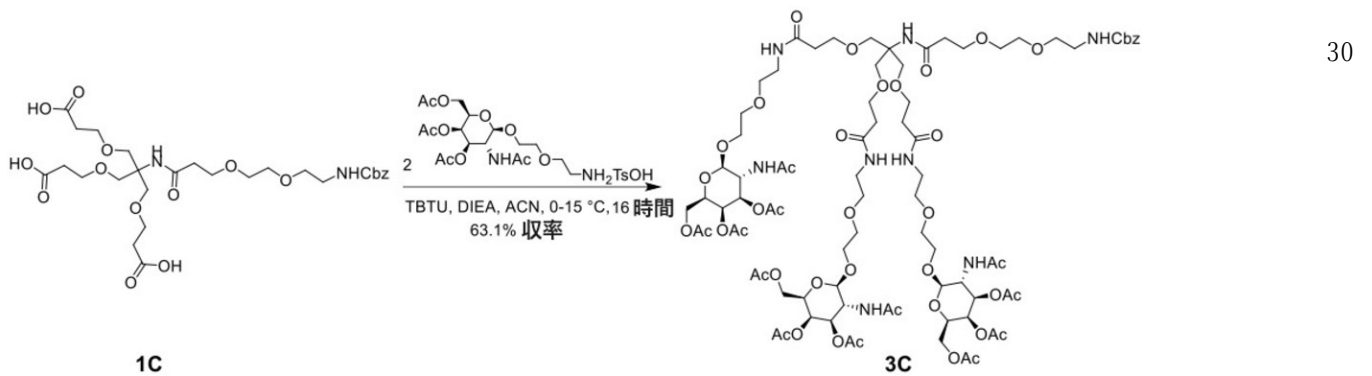


【 0 4 0 1】

化合物 3 C の調製のための基本手順

【 0 4 0 2】

【化 3 1】



【 0 4 0 3】

A C N (1 5 0 0 m L) 中の化合物 1 C (1 5 5 g 、 2 4 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、T B T U (2 6 0 g 、 8 1 1 m m o l 、 3 . 3 0 当量) 、 D I E A (2 0 9 g 、 1 . 6 2 m o l 、 2 8 2 m L 、 6 . 6 0 当量) 、および化合物 2 C (4 9 2 g 、 8 1 1 m m o l 、 3 . 3 0 当量、T s O H) を 0 ° C で添加し、混合物を 1 5 ° C で 1 6 時間攪拌する。L C M S は、所望の M S が与えられることを示した。混合物を真空下で濃縮して残渣を得て、その後、混合物を D C M (2 0 0 0 m L) で希釈し、1 N の H C l 水溶液 (7 0 0 m L * 2) 、次いで、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (7 0 0 m L * 2) で洗浄し、真空下で濃縮する。粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固形物として化合物 3 C (3 0 4 g 、 1 5 5 m m o l 、 6 3 . 1 % の収率、純度 9 6 . 0 %) を得る。

【 0 4 0 4】

10

20

30

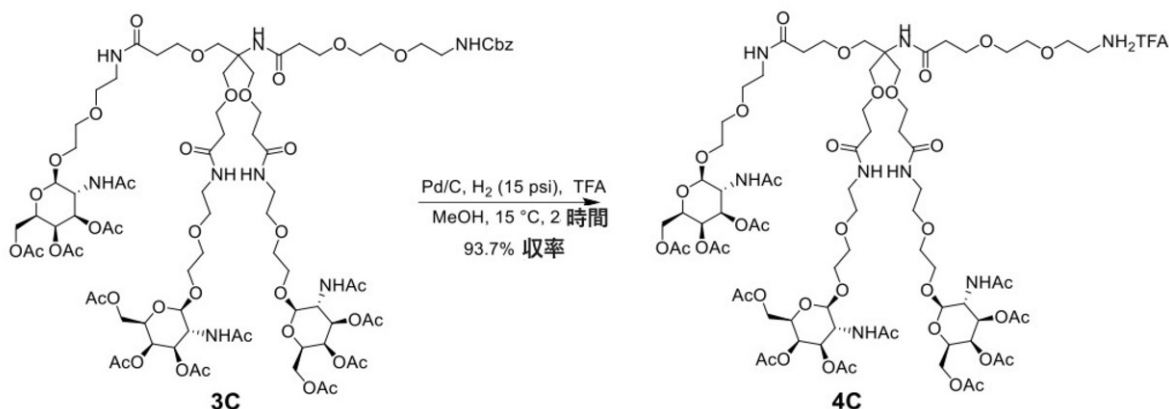
40

50

化合物 4 C の調製のための基本手順

【 0 4 0 5 】

【 化 3 2 】



10

【 0 4 0 6 】

MeOH (1600 mL) 中の化合物 3 C (55.0 g、29.2 mmol、1.00 当量) の 2 バッチ溶液に、Pd / C (6.60 g、19.1 mmol、純度 10.0%) および TFA (3.34 g、29.2 mmol、2.17 mL、1.00 当量) を添加し、混合物を真空下で脱気し、H₂ でパージする。混合物を 2 時間 15 °C にて H₂ (15 psi) 下で攪拌する。LCMS は、所望の MS が与えられることを示した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、白色固形物として化合物 4 C (106 g、54.8 mmol、収率 93.7%、純度 96.2%、TFA) を得る。

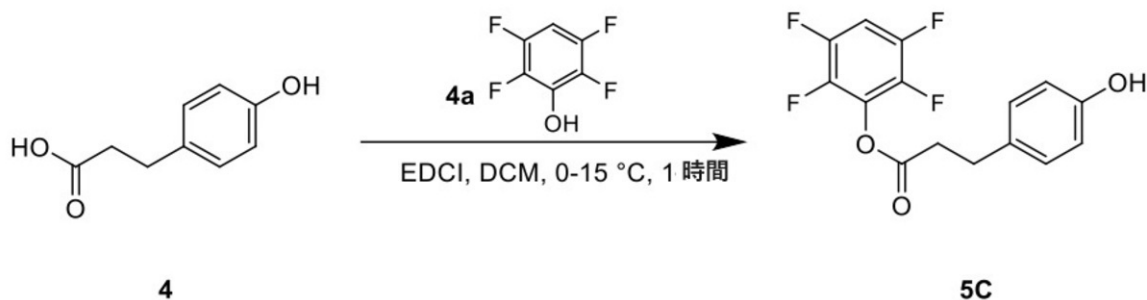
20

【 0 4 0 7 】

化合物 5 C の調製のための基本手順

【 0 4 0 8 】

【 化 3 3 】



30

【 0 4 0 9 】

並行する 2 つのバッチ。DCM (125 mL) 中の EDCI (28.8 g、150 mmol、1.00 当量) の溶液に、化合物 4 a (25.0 g、150 mmol、1.00 当量) を 0 °C で滴下し、その後、混合物を DCM (125 mL) 中の化合物 4 (25.0 g、150 mmol、1.00 当量) に 0 °C で添加し、混合物を 25 °C で 1 時間攪拌する。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1、R_f = 0.45) は、反応物が消費され、1 つの新規な斑点が形成されることを示した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、その後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (250 mL * 1) およびブライン (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得る。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1 ~ 3 : 1)、TLC (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1)、R_f = 0.45 により精製し、その後、減圧下で濃縮することで、残渣を得る。化合物 5 C (57.0 g、176 mmol、58.4% の収率、純度 96.9%) を無色の油として得て、¹H NMR を確認した。EW33072-2-P1A, 400 MHz, DMSO δ 9.2

40

50

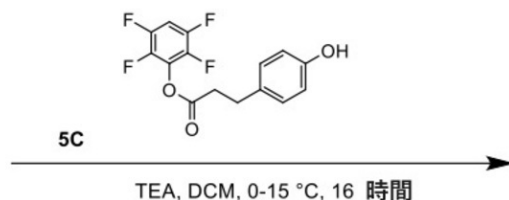
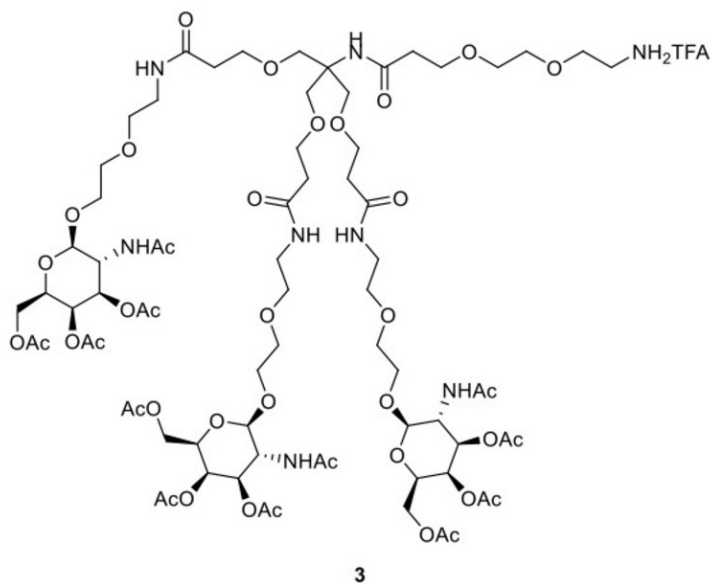
1 (s, 1H), 7.07–7.09 (m, 2H), 6.67–6.70 (m, 2H), 3.02–3.04 (m, 2H), 2.86–2.90 (m, 2H)

【0410】

化合物6の調製のための基本手順

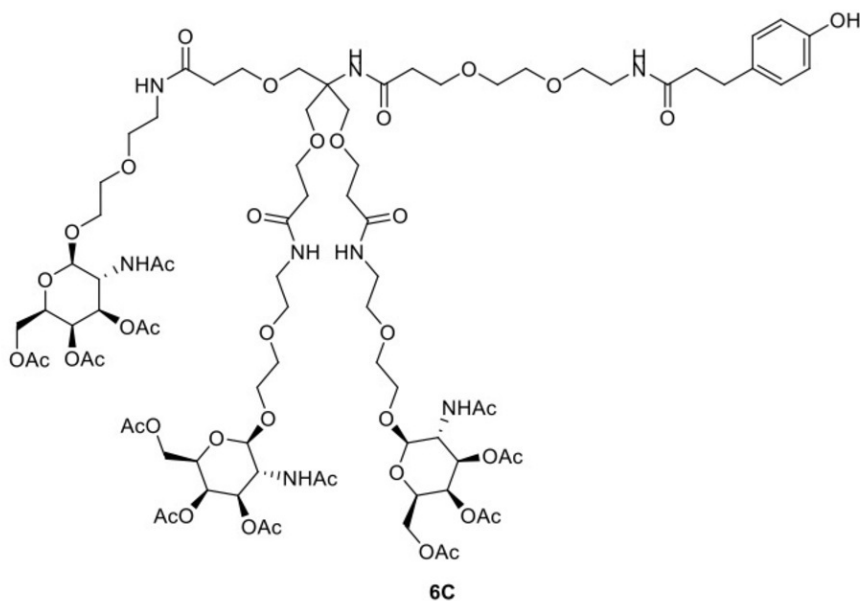
【0411】

【化34】



10

20



30

【0412】

DCM (800 mL) 中の化合物 3 (79.0 g、41.0 mmol、純度 96.4%、1.00 当量、TFA) および化合物 6C (14.2 g、43.8 mmol、純度 96.9%、1.07 当量) の混合物に、TEA (16.6 g、164 mmol、22.8 mL、4.00 当量) を 0 °C で滴下し、混合物を 15 °C で 16 時間攪拌する。LCMS (E W 33072-12-P1B、Rt = 0.844 分) は、所望の質量が検出されることを示した。反応混合物を DCM (400 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (400 mL * 1) およびブライン (400 mL * 1) で洗浄し、混合物を DCM (2.00 L) で希釈し、0.7 M の Na₂CO₃ (1000 mL * 3) およびブライン (800 mL * 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程に直接使用する。化合物 6 (80.0 g、粗製) を白

40

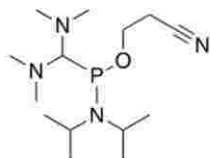
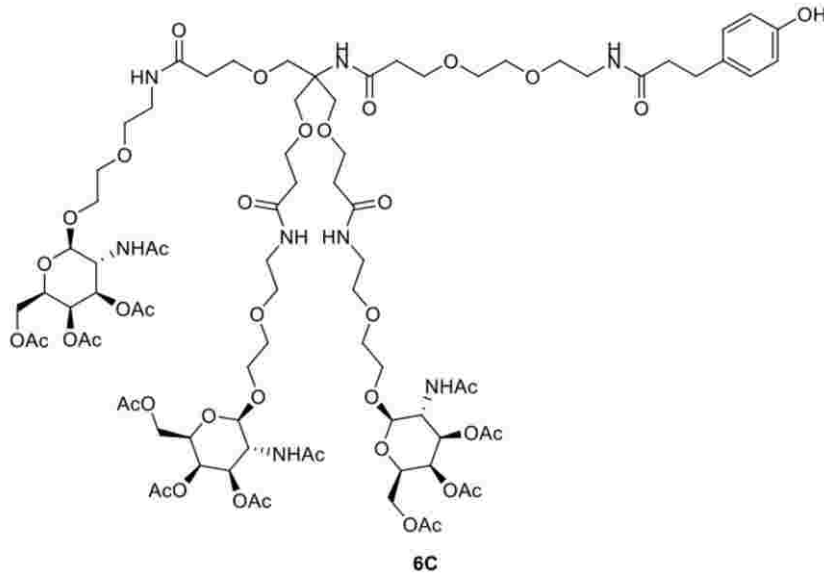
50

色固形物として得て、 $^1\text{H NMR}$ によって確認する。EW33072-12-P1A, 400 MHz, MeOD δ 7.02–7.04 (m, 2H), 6.68–6.70 (m, 2H), 5.34–5.35 (s, 3H), 5.07–5.08 (d, $J=4.00\text{ Hz}$, 3H), 4.62–4.64 (d, $J=8.00\text{ Hz}$, 3H), 3.71–4.16 (m, 16H), 3.31–3.70 (m, 44H), 2.80–2.83 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.46–2.47 (m, 10H), 2.14 (s, 9H), 2.03 (s, 9H), 1.94–1.95 (d, $J=4.00\text{ Hz}$, 18H).
 【0413】

Trigonal-TRIS-Peg2-Phosph 8cの調製のための基本手順

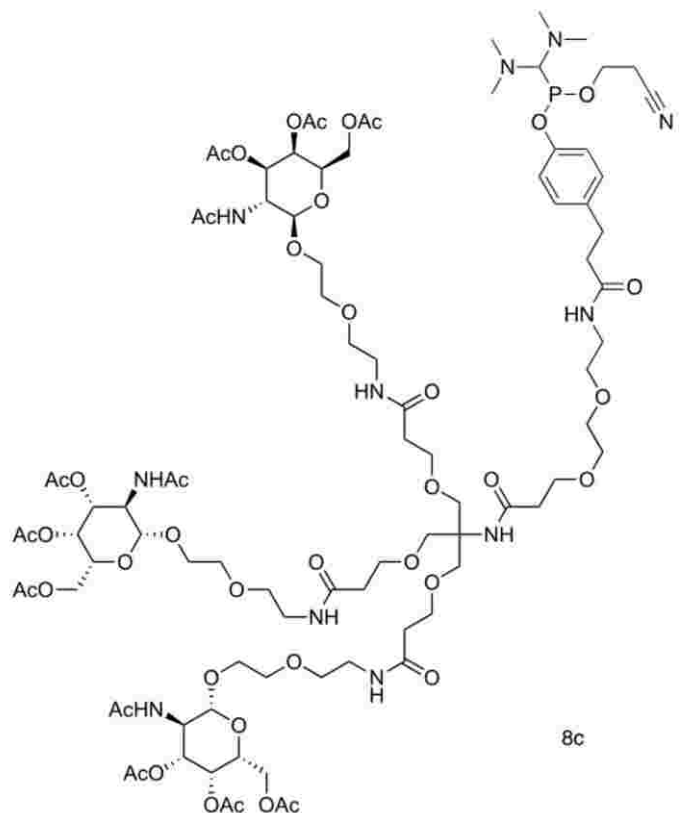
【0414】

【化35】



ジイソプロピルアンモニウムテトラゾリド
DCM 15°C, 3時間

82%収率



【0415】

2つのバッチは並行して合成される。DCM (600 mL) 中の化合物 6 C (40.0 g、21.1 mmol、1.00 当量) の溶液に、DCM (8.00 mL) 中のジイソプロピルアンモニウムテトラゾリド (3.62 g、21.1 mmol、1.00 当量) および化合物 7 c (6.37 g、21.1 mmol、6.71 mL、1.00 当量) を滴加し、混合物を 30℃ で 1 時間攪拌し、その後、DCM (8.00 mL) 中の化合物 7 c (3.18 g、10.6 mmol、3.35 mL、0.50 当量) を滴下し、混合物を 30℃ で 30 分間攪拌し、その後、DCM (8.00 mL) 中の化合物 7 c (3.18 g、10.6 mmol、3.35 mL、0.50 当量) を滴下し、混合物を 30℃ で 1.5 時間攪拌する。LCMS (EW33072-17-P1C1、Rt=0.921 分) は、所望の MS+1 が検出されることを示した。LCMS (EW33072-17-P1C2、Rt=0.919 分) は、所望の MS+1 が検出されることを示した。2つのバッチをワークアップのために組み合わせる。混合物を DCM (1.20 L) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1.60 L*2)、H₂O 中 3% DMF (1.60 L*2)、H₂O (1.60 L*3)、ブライン (1.60 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残渣を得る。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM:MeOH:TEA=100:3:2) TLC (SiO₂、DCM:MeOH=10:1、R_f=0.45) によって精製し、その後、減圧下で濃縮することで、残渣を得る。化合物 8 C (76.0 g、34.8 mmol、82.5% の収率、純度 96.0%) を白色固形物として得て、¹H NMR によって確認する。EW33072-19-P1C, 400 MHz, MeOD δ 7.13-7.15 (d, J=8.50 Hz, 2H), 6.95-6.97 (dd, J=8.38, 1.13 Hz, 2H), 5.34 (d, J=2.88 Hz, 3H), .09 (dd, J=11.26, 3.38 Hz, 3H), 4.64 (d, J=8.50 Hz, 3H), 3.99-4.20 (m, 12H), 3.88-3.98 (m, 5H), 3.66-3.83 (m, 20H), 3.51-3.65 (m, 17H), 3.33-3.50 (m, 9H), 2.87 (t, J=7.63 Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.94 Hz, 2H), 2.42-2.50 (m, 10H), 2.14 (s, 9H), 2.03 (s, 9H), 1.94-1.95 (d, J=6.13 Hz, 18H), 1.24-1.26 (d, J=6.75 Hz, 6H), 1.18-1.20 (d, J=6.75 Hz, 6H)。

10

20

30

【0416】

実施例 14：修飾モチーフ 1

MTRES1 siRNA 例は、以下の修飾の組み合わせを含む。

- ・センス鎖の 9 位 (5' から 3') は 2' F である。
- ・9 位がピリミジンである場合、センス鎖中のすべてのプリンは 2' OMe であり、5 位と 11 位との間の 1~5 個のピリミジンは 2' F であるが、ただし、一列に 3 つの 2' F 修飾は存在しない。
- ・9 位がプリンである場合、センス鎖中のすべてのピリミジンは 2' OMe であり、5 位と 11 位との間の 1~5 個のプリンに 2' F であるが、ただし、一列に 3 つの 2' F 修飾は存在しない。

・アンチセンス鎖の奇数位は 2' OMe であり、偶数位は 2' F、2' OMe、および 2'40
デオキシの混合物である。

【0417】

実施例 15：修飾モチーフ 2

MTRES1 siRNA 例は、以下の修飾の組み合わせを含む。

- ・センス鎖の 9 位 (5' から 3') は 2' デオキシである。
- ・センス鎖の 5 位、7 位、および 8 位は 2' F である。
- ・10 位~21 位のピリミジンはすべて 2' OMe であり、プリンに 2' OMe および 2' F の混合物である。代替的に、10 位~21 位のすべてのプリンに 2' OMe であり、10 位~21 位のすべてのピリミジンは 2' OMe および 2' F の混合物である。

・アンチセンス鎖の奇数位は 2' OMe であり、偶数位は 2' F、2' OMe、および 2'50

デオキシの混合物である。

【0418】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され、説明されてきたが、そのような実施形態はほんの一例としてのみ提供されることが当業者には明らかであろう。当業者であれば、多くの変形、変更、および置換が、本発明から逸脱することなく思い浮かぶであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替案が、本発明の実施に際して利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義し、この特許請求の範囲内の方法および組成物、ならびにその均等物がそれによって包含されることが意図されている。

【0419】

IV. 配列情報

いくつかの実施形態は、以下の表の1つ以上の核酸配列を含む。

【0420】

【表20】

表 19. 配列情報

配列番号	記述
1-1140	MTRES1 siRNA センス鎖配列
1141-2280	MTRES1 siRNA アンチセンス鎖配列
2281-2334	修飾 MTRES1 siRNA センス鎖配列
2335-2388	修飾 MTRES1 siRNA アンチセンス鎖配列
2389-2442	代替修飾 MTRES1 siRNA センス鎖配列
2443	完全長ヒト MTRES1 mRNA 配列 (Ensembl Acc. ENST00000311381.8) (ヒト RNA)
2444-2452	修飾パターン 1S ~ 9S
2453-2460	修飾パターン 1AS ~ 8AS
2461	修飾パターン ASO1
2462	完全長ヒト MTRES1 mRNA 配列 (Ensembl Acc. ENST00000625458.1) (ヒト RNA)
2463-2466	修飾 siRNA センス鎖配列例
2467-2470	修飾 siRNA アンチセンス鎖配列例
2471-2487	修飾 siRNA センス鎖配列例
2488-2504	修飾 siRNA アンチセンス鎖配列例
2505-2514	修飾 siRNA センス鎖配列例
2515-2524	修飾 siRNA アンチセンス鎖配列例
2525-2547	修飾パターン 10S ~ 32S
2549-2549	修飾パターン 9AS ~ 10AS
2550-2611	siRNA センス鎖配列例
2612-2673	siRNA アンチセンス鎖配列例

【0421】

【表 2 1 - 1】

表 20. 配列

siRNA 名称	配列 番号	センス鎖配列 (5'-3')	配列 番号	アンチセンス鎖配列 (5'-3')
siRNA 1	1	GCGCAGAUAGGGGUAGCCU	1141	AGGCUACCCCUAUCUGCGC
siRNA 2	2	CGCAGAUAGGGGUAGCCUG	1142	CAGGCUACCCCUAUCUGCG
siRNA 3	3	GCAGAUAGGGGUAGCCUGG	1143	CCAGGCUACCCCUAUCUGC
siRNA 4	4	CAGAUAGGGGUAGCCUGGA	1144	UCCAGGCUACCCCUAUCUG
siRNA 5	5	AGAUAGGGGUAGCCUGGA G	1145	CUCCAGGCUACCCCUAUCU
siRNA 6	6	GAUAGGGGUAGCCUGGAG G	1146	CCUCCAGGCUACCCCUAUC
siRNA 7	7	AUAGGGGUAGCCUGGAGGC	1147	GCCUCCAGGCUACCCCUAU
siRNA 8	8	UAGGGGUAGCCUGGAGGCC	1148	GGCCUCCAGGCUACCCCUA
siRNA 9	9	AGGGGUAGCCUGGAGGCCU	1149	AGGCCUCCAGGCUACCCCU
siRNA 10	10	GGGGUAGCCUGGAGGCCUG	1150	CAGGCCUCCAGGCUACCCC
siRNA 11	11	GGGUAGCCUGGAGGCCUGC	1151	GCAGGCCUCCAGGCUACCC
siRNA 12	12	GGUAGCCUGGAGGCCUGCA	1152	UGCAGGCCUCCAGGCUACC
siRNA 13	13	GUAGCCUGGAGGCCUGCAG	1153	CUGCAGGCCUCCAGGCUAC
siRNA 14	14	UAGCCUGGAGGCCUGCAGU	1154	ACUGCAGGCCUCCAGGCUA
siRNA 15	15	AGCCUGGAGGCCUGCAGUC	1155	GACUGCAGGCCUCCAGGCU
siRNA 16	16	GCCUGGAGGCCUGCAGUCC	1156	GGACUGCAGGCCUCCAGGC
siRNA 17	17	CCUGGAGGCCUGCAGUCCG	1157	CGGACUGCAGGCCUCCAGG
siRNA 18	18	CUGGAGGCCUGCAGUCCGC	1158	GCGGACUGCAGGCCUCCAG
siRNA 19	19	UGGAGGCCUGCAGUCCGCG	1159	CGCGGACUGCAGGCCUCCA
siRNA 20	20	GGAGGCCUGCAGUCCGCGC	1160	GCGCGGACUGCAGGCCUCC
siRNA 21	21	GAGGCCUGCAGUCCGCGCG	1161	CGCGCGGACUGCAGGCCUC
siRNA 22	22	AGGCCUGCAGUCCGCGCGG	1162	CCGCGCGGACUGCAGGCCU
siRNA 23	23	GGCCUGCAGUCCGCGCGGC	1163	GCCGCGCGGACUGCAGGCC
siRNA 24	24	GCCUGCAGUCCGCGCGGCC	1164	GGCCGCGCGGACUGCAGGC
siRNA 25	25	CCUGCAGUCCGCGCGGCCG	1165	CGGCCGCGCGGACUGCAGG
siRNA 26	26	CUGCAGUCCGCGCGGCCGC	1166	GCGGCCGCGCGGACUGCAG
siRNA 27	27	UGCAGUCCGCGCGGCCGCG	1167	CGCGGCCGCGCGGACUGCA
siRNA 28	28	GCAGUCCGCGCGGCCGCGG	1168	CCGCGGCCGCGCGGACUGC
siRNA 29	29	CAGUCCGCGCGGCCGCGGG	1169	CCCGCGGCCGCGCGGACUG
siRNA 30	30	AGUCCGCGCGGCCGCGGGG	1170	CCCCGCGGCCGCGCGGACU
siRNA 31	31	GUCCGCGCGGCCGCGGGGA	1171	UCCCGCGGCCGCGCGGAC
siRNA 32	32	UCCGCGCGGCCGCGGGGAG	1172	CUCCCGCGGCCGCGCGGA
siRNA 33	33	CCGCGCGGCCGCGGGGAGG	1173	CCUCCCGCGGCCGCGCGG
siRNA 34	34	CGCGCGGCCGCGGGGAGGG	1174	CCCUCCCGCGGCCGCGCG
siRNA 35	35	GCGCGGCCGCGGGGAGGGA	1175	UCCCUCCCGCGGCCGCGC
siRNA 36	36	CGCGGCCGCGGGGAGGGAC	1176	GUCCCUCCCGCGGCCGCG
siRNA 37	37	GCGGCCGCGGGGAGGGACG	1177	CGUCCCUCCCGCGGCCGC
siRNA 38	38	CGGCCGCGGGGAGGGACGA	1178	UCGUCCCUCCCGCGGCCG
siRNA 39	39	GGCCGCGGGGAGGGACGAG	1179	CUCGUCCCUCCCGCGGCC
siRNA 40	40	GCCGCGGGGAGGGACGAGA	1180	UCUCGUCCCUCCCGCGGC
siRNA 41	41	CCGCGGGGAGGGACGAGAG	1181	CUCUCGUCCCUCCCGCGG
siRNA 42	42	CGCGGGGAGGGACGAGAGG	1182	CCUCUGUCCCUCCCGCG
siRNA 43	43	GCGGGGAGGGACGAGAGG G	1183	CCUCUCGUCCCUCCCGC
siRNA 44	44	CGGGGAGGGACGAGAGGGC	1184	GCCUCUCGUCCCUCCCG
siRNA 45	45	GGGGAGGGACGAGAGGGCC	1185	GGCCUCUCGUCCCUCCCG
siRNA 46	46	GGGAGGGACGAGAGGGCCU	1186	AGGCCUCUCGUCCCUCCCG

【0 4 2 2】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

siRNA 47	47	GGAGGGACGAGAGGGCCUG	1187	CAGGCCCUUCGUGCCCUCC
siRNA 48	48	GAGGGACGAGAGGGCCUGA	1188	UCAGGCCCUUCGUGCCCU
siRNA 49	49	AGGGACGAGAGGGCCUGAC	1189	GUCAGGCCCUUCGUGCCCU
siRNA 50	50	GGGACGAGAGGGCCUGACG	1190	CGUCAGGCCCUUCGUGCCCU
siRNA 51	51	GGACGAGAGGGCCUGACGU	1191	ACGUCAGGCCCUUCGUGCC
siRNA 52	52	GACGAGAGGGCCUGACGUA	1192	UACGUCAGGCCCUUCGUGC
siRNA 53	53	ACGAGAGGGCCUGACGUAC	1193	GUACGUCAGGCCCUUCGUG
siRNA 54	54	CGAGAGGGCCUGACGUACA	1194	UGUACGUCAGGCCCUUCG
siRNA 55	55	GAGAGGGCCUGACGUACAG	1195	CUGUACGUCAGGCCCUUC
siRNA 56	56	AGAGGGCCUGACGUACAGA	1196	UCUGUACGUCAGGCCCUUC
siRNA 57	57	GAGGGCCUGACGUACAGAU	1197	AUCUGUACGUCAGGCCCU
siRNA 58	58	AGGGCCUGACGUACAGAUU	1198	AAUCUGUACGUCAGGCCCU
siRNA 59	59	GGGCCUGACGUACAGAUUA	1199	UAAUCUGUACGUCAGGCC
siRNA 60	60	GGCCUGACGUACAGAUUAU	1200	AUAAUCUGUACGUCAGGCC
siRNA 61	61	GCCUGACGUACAGAUUAUA	1201	UAUAAUCUGUACGUCAGGC
siRNA 62	62	CCUGACGUACAGAUUAUAA	1202	UUUAAUCUGUACGUCAGG
siRNA 63	63	CUGACGUACAGAUUAUAAG	1203	CUUAAUCUGUACGUCAG
siRNA 64	64	UGACGUACAGAUUAUAAGC	1204	GCUUAAUCUGUACGUCAC
siRNA 65	65	GACGUACAGAUUAUAAGCG	1205	CGCUUAAUCUGUACGUC
siRNA 66	66	ACGUACAGAUUAUAAGCGC	1206	GCGCUUAAUCUGUACGU
siRNA 67	67	CGUACAGAUUAUAAGCGCC	1207	GGCGCUUAAUCUGUACG
siRNA 68	68	GUACAGAUUAUAAGCGCCA	1208	UGGCGCUUAAUCUGUAC
siRNA 69	69	UACAGAUUAUAAGCGCCAU	1209	AUGGCGCUUAAUCUGUA
siRNA 70	70	ACAGAUUAUAAGCGCCAUG	1210	CAUGGCGCUUAAUCUGU
siRNA 71	71	CAGAUUAUAAGCGCCAUGG	1211	CCAUGGCGCUUAAUCUG
siRNA 72	72	AGAUUAUAAGCGCCAUGGC	1212	GCCAUGGCGCUUAAUCU
siRNA 73	73	GAUUAUAAGCGCCAUGGCU	1213	AGCCAUGGCGCUUAAUC
siRNA 74	74	AUUAUAAGCGCCAUGGCUA	1214	UAGCCAUGGCGCUUAAU
siRNA 75	75	UUAUAAGCGCCAUGGCUAU	1215	AUAGCCAUGGCGCUUAA
siRNA 76	76	UAUAAGCGCCAUGGCUAUG	1216	CAUAGCCAUGGCGCUUA
siRNA 77	77	AUAAGCGCCAUGGCUAUGG	1217	CCAUAGCCAUGGCGCUAU
siRNA 78	78	UAAGCGCCAUGGCUAUGGC	1218	GCCAUAGCCAUGGCGCUA
siRNA 79	79	AAGCGCCAUGGCUAUGGCU	1219	AGCCAUAGCCAUGGCGCU
siRNA 80	80	AGCGCCAUGGCUAUGGCUA	1220	UAGCCAUAGCCAUGGCGCU
siRNA 81	81	GCGCCAUGGCUAUGGCUAG	1221	CUAGCCAUAGCCAUGGCGC
siRNA 82	82	CGCCAUGGCUAUGGCUAGU	1222	ACUAGCCAUAGCCAUGGCG
siRNA 83	83	GCCAUGGCUAUGGCUAGUG	1223	CACUAGCCAUAGCCAUGGC
siRNA 84	84	CCAUGGCUAUGGCUAGUGU	1224	ACACUAGCCAUAGCCAUGG
siRNA 85	85	CAUGGCUAUGGCUAGUGUU	1225	AACACUAGCCAUAGCCAUG
siRNA 86	86	AUGGCUAUGGCUAGUGUUA A	1226	UAACACUAGCCAUAGCCA
siRNA 87	87	UGGCUAUGGCUAGUGUUA A	1227	UUAACACUAGCCAUAGCCA
siRNA 88	88	GGCUAUGGCUAGUGUUA A	1228	UUUAAACACUAGCCAUAGCC
siRNA 89	89	GCUAUGGCUAGUGUUA U	1229	AUUUAAACACUAGCCAUAGC
siRNA 90	90	CUAUGGCUAGUGUUA U	1230	AAUUUAAACACUAGCCAUAG
siRNA 91	91	UAUGGCUAGUGUUA G	1231	CAAUUUAAACACUAGCCAUA
siRNA 92	92	AUGGCUAGUGUUA C	1232	GCAAUUUAAACACUAGCCA

【 0 4 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3】

siRNA 93	93	UGGCUAGUGUAAAAUUGC U	1233	AGCAAUUUAACACUAGCCA
siRNA 94	94	GGCUAGUGUAAAAUUGC U	1234	AAGCAAUUUAACACUAGCC
siRNA 95	95	GCUAGUGUAAAAUUGC G	1235	CAAGCAAUUUAACACUAGC
siRNA 96	96	CUAGUGUAAAAUUGC U	1236	GCAAGCAAUUUAACACUAG
siRNA 97	97	UAGUGUAAAAUUGC U	1237	GGCAAGCAAUUUAACACUA
siRNA 98	98	AGUGUAAAAUUGC U	1238	CGGCAAGCAAUUUAACACU
siRNA 99	99	GUGUAAAAUUGC U	1239	CCGCAAGCAAUUUAACAC
siRNA 100	100	UGUAAAAUUGC U	1240	ACCGCAAGCAAUUUAACA
siRNA 101	101	GUUAAAAUUGC U	1241	CACCGCAAGCAAUUUAAC
siRNA 102	102	UUAAAAUUGC U	1242	ACACCGCAAGCAAUUUA
siRNA 103	103	UAAAAUUGC U	1243	AACACCGCAAGCAAUUUA
siRNA 104	104	AAAUUGC U	1244	AAACACCGCAAGCAAUUU
siRNA 105	105	AAUUGC U	1245	AAAACACCGCAAGCAAUU
siRNA 106	106	AUUGC U	1246	UAAAAACCGCAAGCAAU
siRNA 107	107	UUGC U	1247	UUAAAAACCGCAAGCAA
siRNA 108	108	UGC U	1248	CUUAAAAACCGCAAGCA
siRNA 109	109	GCUUGC U	1249	UCUAAAAACCGCAAGC
siRNA 110	110	CUUGC U	1250	UUCUAAAAACCGCAAG
siRNA 111	111	UUGC A	1251	UUUCUAAAAACCGCAA
siRNA 112	112	UGCCGUGUUUAAGAA G	1252	CUUUCUAAAAACCGGCA
siRNA 113	113	GCCGUGUUUAAGAAAGC	1253	GCUUUCUAAAAACCGGC
siRNA 114	114	CCGUGUUUAAGAAAGCC	1254	GGCUUUCUAAAAACCGG
siRNA 115	115	CGGUGUUUAAGAAAGCCA	1255	UGGCUUUCUAAAAACCG
siRNA 116	116	GGUGUUUAAGAAAGCCA G	1256	CUGGCUUUCUAAAAACCC
siRNA 117	117	GUGUUUAAGAAAGCCAG A	1257	UCUGGCUUUCUAAAAACAC
siRNA 118	118	UGUUUAAGAAAGCCAGA U	1258	AUCUGGCUUUCUAAAAACA
siRNA 119	119	GUUUUAAGAAAGCCAGAU G	1259	CAUCUGGCUUUCUAAAAAC
siRNA 120	120	UUUUAAGAAAGCCAGAU	1260	GCAUCUGGCUUUCUAAAA
siRNA 121	121	UUUAAGAAAGCCAGAU	1261	GGCAUCUGGCUUUCUAAA
siRNA 122	122	UUAAGAAAGCCAGAU	1262	AGGCAUCUGGCUUUCUAA
siRNA 123	123	UAAGAAAGCCAGAU	1263	CAGGCAUCUGGCUUUCUA
siRNA 124	124	AAGAAAGCCAGAU	1264	CCAGGCAUCUGGCUUUCU
siRNA 125	125	AGAAAGCCAGAU	1265	UCCAGGCAUCUGGCUUUC
siRNA 126	126	GAAAGCCAGAU	1266	AUCCAGGCAUCUGGCUUC
siRNA 127	127	AAAGCCAGAU	1267	AAUCCAGGCAUCUGGCUU
siRNA 128	128	AAGCCAGAU	1268	CAAUCCAGGCAUCUGGCU
siRNA 129	129	AGCCAGAU	1269	CCAAUCCAGGCAUCUGGCU
siRNA 130	130	GCCAGAU	1270	UCCAAUCCAGGCAUCUGG
siRNA 131	131	CCAGAU	1271	GUCCAAUCCAGGCAUCUG
siRNA 132	132	CAGAU	1272	AGUCCAAUCCAGGCAUC
siRNA 133	133	AGAU	1273	GAGUCCAAUCCAGGCAUC
siRNA 134	134	GAU	1274	AGAGUCCAAUCCAGGCAUC
siRNA 135	135	AUG	1275	CAGAGUCCAAUCCAGGCAU
siRNA 136	136	UG	1276	CCAGAGUCCAAUCCAGGCA
siRNA 137	137	G	1277	CCCAGAGUCCAAUCCAGGC

【 0 4 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

siRNA 138	138	CCUGGAUUGGACUCUGGGG	1278	CCCCAGAGUCCAAUCCAGG
siRNA 139	139	CUGGAUUGGACUCUGGGGU	1279	ACCCCAGAGUCCAAUCCAG
siRNA 140	140	UGGAUUGGACUCUGGGGU G	1280	CACCCCAGAGUCCAAUCCA
siRNA 141	141	GGAUUGGACUCUGGGGUG U	1281	ACACCCCAGAGUCCAAUCC
siRNA 142	142	GAUUGGACUCUGGGGUGU U	1282	AACACCCCAGAGUCCAAUC
siRNA 143	143	AUUGGACUCUGGGGUGUUC	1283	GAACACCCCAGAGUCCAAU
siRNA 144	144	UUGGACUCUGGGGUGUUCU	1284	AGAACACCCCAGAGUCCAA
siRNA 145	145	UGGACUCUGGGGUGUUCUC	1285	GAGAACACCCCAGAGUCCA
siRNA 146	146	GGACUCUGGGGUGUUCUCC	1286	GGAGAACACCCCAGAGUCC
siRNA 147	147	GACUCUGGGGUGUUCUCCG	1287	CGGAGAACACCCCAGAGUC
siRNA 148	148	ACUCUGGGGUGUUCUCCGA	1288	UCGGAGAACACCCCAGAGU
siRNA 149	149	CUCUGGGGUGUUCUCCGAG	1289	CUCGGAGAACACCCCAGAG
siRNA 150	150	UCUGGGGUGUUCUCCGAGG	1290	CCUCGGAGAACACCCCAGA
siRNA 151	151	CUGGGGUGUUCUCCGAGGG	1291	CCCUCGGAGAACACCCCAG
siRNA 152	152	UGGGGUGUUCUCCGAGGGA	1292	UCCCUCGGAGAACACCCCA
siRNA 153	153	GGGGUGUUCUCCGAGGGAC	1293	GUCCCUCGGAGAACACCCC
siRNA 154	154	GGGUGUUCUCCGAGGGACA	1294	UGUCCCUCGGAGAACACCC
siRNA 155	155	GGUGUUCUCCGAGGGACAC	1295	GUGUCCCUCGGAGAACACC
siRNA 156	156	GUGUUCUCCGAGGGACACC	1296	GGUGUCCCUCGGAGAACAC
siRNA 157	157	UGUUCUCCGAGGGACACCU	1297	AGGUGUCCCUCGGAGAACA
siRNA 158	158	GUUCUCCGAGGGACACCUU	1298	AAGGUGUCCCUCGGAGAAC
siRNA 159	159	UUCUCCGAGGGACACCUUC	1299	GAAGGUGUCCCUCGGAGAA
siRNA 160	160	UCUCCGAGGGACACCUUCA	1300	UGAAGGUGUCCCUCGGAGA
siRNA 161	161	CUCCGAGGGACACCUUCAU	1301	AUGAAGGUGUCCCUCGGAG
siRNA 162	162	UCCGAGGGACACCUUCAUC	1302	GAUGAAGGUGUCCCUCGGA
siRNA 163	163	CCGAGGGACACCUUCAUCA	1303	UGAUGAAGGUGUCCCUCGG
siRNA 164	164	CGAGGGACACCUUCAUCAU	1304	AUGAUGAAGGUGUCCCUCG
siRNA 165	165	GAGGGACACCUUCAUCAUA	1305	UAUGAUGAAGGUGUCCCUC
siRNA 166	166	AGGGACACCUUCAUCAUAC	1306	GUUGAUGAAGGUGUCCCUC
siRNA 167	167	GGGACACCUUCAUCAUACA	1307	UGUAUGAUGAAGGUGUCCC
siRNA 168	168	GGACACCUUCAUCAUACAA	1308	UUGUAUGAUGAAGGUGUC C
siRNA 169	169	GACACCUUCAUCAUACAAA	1309	UUUGUAUGAUGAAGGUGU C
siRNA 170	170	ACACCUUCAUCAUACAAAC	1310	GUUGUAUGAUGAAGGUG U
siRNA 171	171	CACCUUCAUCAUACAAACU	1311	AGUUUGUAUGAUGAAGGU G
siRNA 172	172	ACCUUCAUCAUACAAACUC	1312	GAGUUUGUAUGAUGAAGG U
siRNA 173	173	CCUUCAUCAUACAAACUCU	1313	AGAGUUUGUAUGAUGAAG G
siRNA 174	174	CUUCAUCAUACAAACUCUG	1314	CAGAGUUUGUAUGAUGAA G
siRNA 175	175	UUCAUCAUACAAACUCUGU	1315	ACAGAGUUUGUAUGAUGA A
siRNA 176	176	UCAUCAUACAAACUCUGUA	1316	UACAGAGUUUGUAUGAUG A
siRNA 177	177	CAUCAUACAAACUCUGUAC	1317	GUACAGAGUUUGUAUGAU G
siRNA 178	178	AUCAUACAAACUCUGUACU	1318	AGUACAGAGUUUGUAUGA U

【 0 4 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5】

siRNA 179	179	UCAUACAAACUCUGUACUU	1319	AAGUACAGAGUUUGUAUG A
siRNA 180	180	CAUACAAACUCUGUACUUC	1320	GAAGUACAGAGUUUGUAU G
siRNA 181	181	AUACAAACUCUGUACUCC	1321	GGAAGUACAGAGUUUGUA U
siRNA 182	182	UACAAACUCUGUACUCCU	1322	AGGAAGUACAGAGUUUGU A
siRNA 183	183	ACAAACUCUGUACUCCUG	1323	CAGGAAGUACAGAGUUUG U
siRNA 184	184	CAAACUCUGUACUCCUGG	1324	CCAGGAAGUACAGAGUUUG
siRNA 185	185	AAACUCUGUACUCCUGGA	1325	UCCAGGAAGUACAGAGUUU
siRNA 186	186	AACUCUGUACUCCUGGAA	1326	UCCAGGAAGUACAGAGUU
siRNA 187	187	ACUCUGUACUCCUGGAAU	1327	AUCCAGGAAGUACAGAGU
siRNA 188	188	CUCUGUACUCCUGGAAUC	1328	GAUCCAGGAAGUACAGAG
siRNA 189	189	UCUGUACUCCUGGAAUCG	1329	CGAUCCAGGAAGUACAGA
siRNA 190	190	CUGUACUCCUGGAAUCGA	1330	UCGAUCCAGGAAGUACAG
siRNA 191	191	UGUACUCCUGGAAUCGAU	1331	AUCGAUCCAGGAAGUACA
siRNA 192	192	GUACUCCUGGAAUCGAUA	1332	UAUCGAUCCAGGAAGUAC
siRNA 193	193	UACUCCUGGAAUCGAUAC	1333	GUAUCGAUCCAGGAAGUA
siRNA 194	194	ACUCCUGGAAUCGAUACU	1334	AGUAUCGAUCCAGGAAGU
siRNA 195	195	CUCCUGGAAUCGAUACUU	1335	AAGUAUCGAUCCAGGAAG
siRNA 196	196	UCCUGGAAUCGAUACUUG	1336	CAAGUAUCGAUCCAGGAA
siRNA 197	197	UCCUGGAAUCGAUACUUGU	1337	ACAAGUAUCGAUCCAGGA
siRNA 198	198	CCUGGAAUCGAUACUUGUA	1338	UACAAGUAUCGAUCCAGG
siRNA 199	199	CUGGAAUCGAUACUUGUAU	1339	AUACAAGUAUCGAUCCAG
siRNA 200	200	UGGAAUCGAUACUUGUAU U	1340	AAUACAAGUAUCGAUCCA
siRNA 201	201	GGAAUCGAUACUUGUAUU U	1341	AAAUACAAGUAUCGAUCC
siRNA 202	202	GAAUCGAUACUUGUAUUU U	1342	AAAAUACAAGUAUCGAUUC
siRNA 203	203	AAUCGAUACUUGUAUUUU U	1343	AAAAAUACAAGUAUCGAU U
siRNA 204	204	AUCGAUACUUGUAUUUUUC	1344	GAAAAAUACAAGUAUCGA U
siRNA 205	205	UCGAUACUUGUAUUUUUCU	1345	AGAAAAAUACAAGUAUCG A
siRNA 206	206	CGAUACUUGUAUUUUUCUA	1346	UAGAAAAAUACAAGUAUC G
siRNA 207	207	GAUACUUGUAUUUUUCUA G	1347	CUAGAAAAAUACAAGUAUC
siRNA 208	208	AUACUUGUAUUUUUCUAG U	1348	ACUAGAAAAAUACAAGUA U
siRNA 209	209	UACUUGUAUUUUUCUAGU A	1349	UACUAGAAAAAUACAAGU A
siRNA 210	210	ACUUGUAUUUUUCUAGUAC	1350	GUACUAGAAAAAUACAAG U
siRNA 211	211	CUUGUAUUUUUCUAGUACC	1351	GGUACUAGAAAAAUACAA G
siRNA 212	212	UUGUAUUUUUCUAGUACCA	1352	UGGUACUAGAAAAAUACA A
siRNA 213	213	UGUAUUUUUCUAGUACCAA	1353	UUGGUACUAGAAAAAUAC A
siRNA 214	214	GUAUUUUUCUAGUACCAAG	1354	CUUGGUACUAGAAAAAUAC
siRNA 215	215	UAUUUUUCUAGUACCAAGU	1355	ACUUGGUACUAGAAAAAU A

【 0 4 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6】

siRNA 216	216	AUUUUUCUAGUACCAAGUU	1356	AACUUGGUACUAGAAAA U
siRNA 217	217	UUUUUCUAGUACCAAGUUA	1357	UAACUUGGUACUAGAAAA A
siRNA 218	218	UUUUCUAGUACCAAGUUAC	1358	GUAACUUGGUACUAGAAA A
siRNA 219	219	UUUCUAGUACCAAGUUACG	1359	CGUAACUUGGUACUAGAAA
siRNA 220	220	UUCUAGUACCAAGUUACGU	1360	ACGUAACUUGGUACUAGAA
siRNA 221	221	UCUAGUACCAAGUUACGUG	1361	CACGUAACUUGGUACUAGA
siRNA 222	222	CUAGUACCAAGUUACGUGC	1362	GCACGUAACUUGGUACUAG
siRNA 223	223	UAGUACCAAGUUACGUGCA	1363	UGCACGUAACUUGGUACUA
siRNA 224	224	AGUACCAAGUUACGUGCAC	1364	GUGCACGUAACUUGGUACU
siRNA 225	225	GUACCAAGUUACGUGCACC	1365	GGUGCACGUAACUUGGUAC
siRNA 226	226	UACCAAGUUACGUGCACCA	1366	UGGUGCACGUAACUUGGUA
siRNA 227	227	ACCAAGUUACGUGCACCAA	1367	UUGGUGCACGUAACUUGGU
siRNA 228	228	CCAAGUUACGUGCACCAAA	1368	UUUGGUGCACGUAACUUGG
siRNA 229	229	CAAGUUACGUGCACCAAAU	1369	AUUUGGUGCACGUAACUUG
siRNA 230	230	AAGUUACGUGCACCAAAUU	1370	AAUUUGGUGCACGUAACUU
siRNA 231	231	AGUUACGUGCACCAAAUUA	1371	UAAUUUGGUGCACGUAACU
siRNA 232	232	GUUACGUGCACCAAAUUAU	1372	AUAAUUUGGUGCACGUAAC
siRNA 233	233	UUACGUGCACCAAAUUAUA	1373	UAUAAUUUGGUGCACGUA A
siRNA 234	234	UACGUGCACCAAAUUAUAA	1374	UUAUAAUUUGGUGCACGU A
siRNA 235	235	ACGUGCACCAAAUUAUAAA	1375	UUUAUAAUUUGGUGCACG U
siRNA 236	236	CGUGCACCAAAUUAUAAAA	1376	UUUUUAUAAUUUGGUGCAC G
siRNA 237	237	GUGCACCAAAUUAUAAAAC	1377	GUUUUAUAAUUUGGUGCA C
siRNA 238	238	UGCACCAAAUUAUAAAACA	1378	UGUUUUUAUAAUUUGGUGC A
siRNA 239	239	GCACCAAAUUAUAAAACAC	1379	GUGUUUUUAUAAUUUGGUG C
siRNA 240	240	CACCAAAUUAUAAAACACU	1380	AGUGUUUUUAUAAUUUGGU G
siRNA 241	241	ACCAAAUUAUAAAACACUU	1381	AAGUGUUUUUAUAAUUUGG U
siRNA 242	242	CCAAAUUAUAAAACACUUU	1382	AAAGUGUUUUUAUAAUUUG G
siRNA 243	243	CAAAUUAUAAAACACUUUU	1383	AAAAGUGUUUUUAUAAUUU G
siRNA 244	244	AAAUUAUAAAACACUUUU U	1384	AAAAAGUGUUUUUAUAAUU U
siRNA 245	245	AAUUAUAAAACACUUUUU U	1385	AAAAAGUGUUUUUAUAAU U
siRNA 246	246	AUUUAUAAAACACUUUUUU A	1386	UAAAAAGUGUUUUUAUA U
siRNA 247	247	UUUAUAAAACACUUUUUUA U	1387	AUAAAAAGUGUUUUUAUA A
siRNA 248	248	UAUAUAAAACACUUUUUAU A	1388	UAUAAAAAGUGUUUUUAU A
siRNA 249	249	AUAUAAAACACUUUUUAUA A	1389	UUAUAAAAAGUGUUUUUA U
siRNA 250	250	UAAUAAAACACUUUUUAUA U	1390	AUUAUAAAAAGUGUUUU A

【 0 4 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7】

siRNA 251	251	AAAACACUUUUUUAUAAU A	1391	UAUUUAAAAAAGUGUUU U
siRNA 252	252	AAACACUUUUUUAUAAUA U	1392	AUAUUUAAAAAAGUGUU U
siRNA 253	253	AACACUUUUUUAUAAUAU U	1393	AAUAUUUAAAAAAGUGU U
siRNA 254	254	ACACUUUUUUAUAAUAUU U	1394	AAAUAUUUAAAAAAGUG U
siRNA 255	255	CACUUUUUUAUAAUAUUU U	1395	AAAAUAUUUAAAAAAGU G
siRNA 256	256	ACUUUUUUAUAAUAUUUU C	1396	GAAAAUAUUUAAAAAAG U
siRNA 257	257	CUUUUUUAUAAUAUUUUC U	1397	AGAAAAUAUUUAAAAAA G
siRNA 258	258	UUUUUUUAUAAUAUUUUC C	1398	GAGAAAAUAUUUAAAAA A
siRNA 259	259	UUUUUAUAAUAUUUUCUC A	1399	UGAGAAAAUAUUUAAAA A
siRNA 260	260	UUUUAUAAUAUUUUCUCAC	1400	GUGAGAAAAUAUUUAAA A
siRNA 261	261	UUUAUAAUAUUUUCUCACU	1401	AGUGAGAAAAUAUUUAA A
siRNA 262	262	UUAUAUAAUAUUUUCUCACUG	1402	CAGUGAGAAAAUAUUUA A
siRNA 263	263	UAUAUAAUAUUUUCUCACUGA	1403	UCAGUGAGAAAAUAUUU A
siRNA 264	264	AUAUAUAAUAUUUUCUCACUGAG	1404	CUCAGUGAGAAAAUAUU U
siRNA 265	265	UAAUAUUUUCUCACUGAGA	1405	UCUCAGUGAGAAAAUAU A
siRNA 266	266	AAUAUUUUCUCACUGAGAC	1406	GUCUCAGUGAGAAAAUA U
siRNA 267	267	AUAUUUUCUCACUGAGACU	1407	AGUCUCAGUGAGAAAAU U
siRNA 268	268	UAUUUUCUCACUGAGACUC	1408	GAGUCUCAGUGAGAAAA A
siRNA 269	269	AUUUUCUCACUGAGACUCC	1409	GGAGUCUCAGUGAGAAA U
siRNA 270	270	UUUUCUCACUGAGACUCCC	1410	GGGAGUCUCAGUGAGAA A
siRNA 271	271	UUUCUCACUGAGACUCCCA	1411	UGGGAGUCUCAGUGAGAA A
siRNA 272	272	UUCUCACUGAGACUCCAG	1412	CUGGGAGUCUCAGUGAGAA
siRNA 273	273	UCUCACUGAGACUCCAGG	1413	CCUGGGAGUCUCAGUGAGA
siRNA 274	274	CUCACUGAGACUCCAGGG	1414	CCUGGGAGUCUCAGUGAG
siRNA 275	275	UCACUGAGACUCCAGGGC	1415	GCCUGGGAGUCUCAGUGA
siRNA 276	276	CACUGAGACUCCAGGGCU	1416	AGCCUGGGAGUCUCAGUG
siRNA 277	277	ACUGAGACUCCAGGGCUU	1417	AAGCCUGGGAGUCUCAGU
siRNA 278	278	CUGAGACUCCAGGGCUUU	1418	AAAGCCUGGGAGUCUCAG
siRNA 279	279	UGAGACUCCAGGGCUUUU	1419	AAAAGCCUGGGAGUCUCA
siRNA 280	280	GAGACUCCAGGGCUUUUA	1420	UAAAAGCCUGGGAGUCUC
siRNA 281	281	AGACUCCAGGGCUUUUAC	1421	GUAAAAGCCUGGGAGUCU
siRNA 282	282	GACUCCAGGGCUUUUACU	1422	AGUAAAAGCCUGGGAGUC
siRNA 283	283	ACUCCAGGGCUUUUACUA	1423	UAGUAAAAGCCUGGGAGU
siRNA 284	284	CUCCAGGGCUUUUACUAU	1424	AUAGUAAAAGCCUGGGAG
siRNA 285	285	UCCAGGGCUUUUACUAUC	1425	GAUAGUAAAAGCCUGGGA
siRNA 286	286	CCCAGGGCUUUUACUAUCU	1426	AGAUAGUAAAAGCCUGGG

【 0 4 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8】

siRNA 287	287	CCAGGGCUUUUACUAUCUC	1427	GAGAUAGUAAAAGCCUGG
siRNA 288	288	CAGGGCUUUUACUAUCUCC	1428	GGAGAUAGUAAAAGCCUG
siRNA 289	289	AGGGCUUUUACUAUCUCCA	1429	UGGAGAUAGUAAAAGCCU
siRNA 290	290	GGGCUUUUACUAUCUCCAG	1430	CUGGAGAUAGUAAAAGCCC
siRNA 291	291	GGCUUUUACUAUCUCCAGA	1431	UCUGGAGAUAGUAAAAGCC
siRNA 292	292	GCUUUUACUAUCUCCAGAA	1432	UUCUGGAGAUAGUAAAAG C
siRNA 293	293	CUUUUACUAUCUCCAGAAU	1433	AUUCUGGAGAUAGUAAA G
siRNA 294	294	UUUUACUAUCUCCAGAAUG	1434	CAUUCUGGAGAUAGUAAA A
siRNA 295	295	UUUACUAUCUCCAGAAUGU	1435	ACAUUCUGGAGAUAGUAA A
siRNA 296	296	UUACUAUCUCCAGAAUGUA	1436	UACAUUCUGGAGAUAGUA A
siRNA 297	297	UACUAUCUCCAGAAUGUAU	1437	AUACAUCUGGAGAUAGU A
siRNA 298	298	ACUAUCUCCAGAAUGUAUU	1438	AAUACAUCUGGAGAUAG U
siRNA 299	299	CUAUCUCCAGAAUGUAUUU	1439	AAUACAUCUGGAGAUAG G
siRNA 300	300	UAUCUCCAGAAUGUAUUUU	1440	AAAAUACAUCUGGAGAU A
siRNA 301	301	AUCUCCAGAAUGUAUUUUU	1441	AAAAUACAUCUGGAGAU U
siRNA 302	302	UCUCCAGAAUGUAUUUUUC	1442	GAAAAUACAUCUGGAG A
siRNA 303	303	CUCCAGAAUGUAUUUUUCC	1443	GGAAAAUACAUCUGGA G
siRNA 304	304	UCCAGAAUGUAUUUUUCCU	1444	AGGAAAAUACAUCUGG A
siRNA 305	305	CCAGAAUGUAUUUUUCCUU	1445	AAGGAAAAUACAUCUG G
siRNA 306	306	CAGAAUGUAUUUUUCCUUU	1446	AAAGGAAAAUACAUCU G
siRNA 307	307	AGAAUGUAUUUUUCCUUU U	1447	AAAAGGAAAAUACAUC U
siRNA 308	308	GAAUGUAUUUUUCCUUUU U	1448	AAAAAGGAAAAUACA C
siRNA 309	309	AAUGUAUUUUUCCUUUUUC	1449	GAAAAAGGAAAAUACA U
siRNA 310	310	AUGUAUUUUUCCUUUUUCC	1450	GGAAAAAGGAAAAUACA U
siRNA 311	311	UGUAUUUUUCCUUUUUCCG	1451	CGGAAAAAGGAAAAUAC A
siRNA 312	312	GUAUUUUUCCUUUUUCCGU	1452	ACGGAAAAAGGAAAAUA C
siRNA 313	313	UAUUUUUCCUUUUUCCGUA	1453	UACGGAAAAAGGAAAAU A
siRNA 314	314	AUUUUUCCUUUUUCCGUAA	1454	UUACGGAAAAAGGAAAA U
siRNA 315	315	UUUUUCCUUUUUCCGUAAAG	1455	CUUACGGAAAAAGGAAAA A
siRNA 316	316	UUUUCUUUUUCCGUAAAGA	1456	UCUUACGGAAAAAGGAAA A
siRNA 317	317	UUUCCUUUUUCCGUAAAGAC	1457	GUCUUACGGAAAAAGGAA A

【 0 4 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9】

siRNA 318	318	UUCCUUUUUCCGUAAGACU	1458	AGUCUUACGGAAAAAGGA A
siRNA 319	319	UCCUUUUUCCGUAAGACUC	1459	GAGUCUUACGGAAAAAGG A
siRNA 320	320	CCUUUUUCCGUAAGACUCA	1460	UGAGUCUUACGGAAAAAG G
siRNA 321	321	CUUUUUUCCGUAAGACUCAA	1461	UUGAGUCUUACGGAAAAA G
siRNA 322	322	UUUUUCCGUAAGACUCAAA	1462	UUUGAGUCUUACGGAAAA A
siRNA 323	323	UUUUUCCGUAAGACUCAAAA	1463	UUUUGAGUCUUACGGAAA A
siRNA 324	324	UUUCCGUAAGACUCAAAAAG	1464	CUUUUGAGUCUUACGGAAA
siRNA 325	325	UUCCGUAAGACUCAAAAAGU	1465	ACUUUUUGAGUCUUACGGAA
siRNA 326	326	UCCGUAAGACUCAAAAAGUA	1466	UACUUUUUGAGUCUUACGGA
siRNA 327	327	CCGUAAGACUCAAAAAGUAA	1467	UUACUUUUUGAGUCUUACGG
siRNA 328	328	CGUAAGACUCAAAAAGUAAU	1468	AUUACUUUUUGAGUCUUACG
siRNA 329	329	GUAAGACUCAAAAAGUAAU A	1469	UAUUACUUUUUGAGUCUUAC
siRNA 330	330	UAAGACUCAAAAAGUAAUA U	1470	AUAUUACUUUUUGAGUCUU A
siRNA 331	331	AAGACUCAAAAAGUAAUAU A	1471	UAUAUUACUUUUUGAGUCU U
siRNA 332	332	AGACUCAAAAAGUAAUAUA A	1472	UUAUAUUACUUUUUGAGUC U
siRNA 333	333	GACUCAAAAAGUAAUAUAA G	1473	CUUAUAUUACUUUUUGAGUC
siRNA 334	334	ACUCAAAAAGUAAUAUAAG G	1474	CCUAUAUUACUUUUUGAGU
siRNA 335	335	CUCAAAAAGUAAUAUAAGG U	1475	ACCUUAUAUUACUUUUUGAG
siRNA 336	336	UCAAAAAGUAAUAUAAGGU C	1476	GACCUUAUAUUACUUUUUGA
siRNA 337	337	CAAAAAGUAAUAUAAGGUC U	1477	AGACCUUAUAUUACUUUUUG
siRNA 338	338	AAAAGUAAUAUAAGGUCU A	1478	UAGACCUUAUAUUACUUUU
siRNA 339	339	AAAGUAAUAUAAGGUCUA C	1479	GUAGACCUUAUAUUACUUU
siRNA 340	340	AAGUAAUAUAAGGUCUAC A	1480	UGUAGACCUUAUAUUACUU
siRNA 341	341	AGUAAUAUAAGGUCUACA A	1481	UUGUAGACCUUAUAUUACU
siRNA 342	342	GUAAUAUAAGGUCUACAA A	1482	UUUGUAGACCUUAUAUUAC
siRNA 343	343	UAAUAUAAGGUCUACAAA A	1483	UUUUGUAGACCUUAUAUU A
siRNA 344	344	AAUAUAAGGUCUACAAAA U	1484	AUUUUGUAGACCUUAUAU U
siRNA 345	345	AUAUAAGGUCUACAAAUC	1485	GAUUUUGUAGACCUUAUA U
siRNA 346	346	UAUAAGGUCUACAAAUCU	1486	AGAUUUUGUAGACCUUAU A
siRNA 347	347	AUAAGGUCUACAAAUCUA	1487	UAGAUUUUGUAGACCUUA U
siRNA 348	348	UAAGGUCUACAAAUCUAC	1488	GUAGAUUUUGUAGACCUU A

【 0 4 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0】

siRNA 349	349	AAGGUCUACAAAUCUACU	1489	AGUAGAUUUUGUAGACCU U
siRNA 350	350	AGGUCUACAAAUCUACUA	1490	UAGUAGAUUUUGUAGACC U
siRNA 351	351	GGUCUACAAAUCUACUAA	1491	UUAGUAGAUUUUGUAGAC C
siRNA 352	352	GUCUACAAAUCUACUAAA	1492	UUUAGUAGAUUUUGUAGA C
siRNA 353	353	UCUACAAAUCUACUAAAA	1493	UUUUAGUAGAUUUUGUAG A
siRNA 354	354	CUACAAAUCUACUAAAAA	1494	UUUUUAGUAGAUUUUGUA G
siRNA 355	355	UACAAAUCUACUAAAAAG	1495	CUUUUUAGUAGAUUUUGU A
siRNA 356	356	ACAAAUCUACUAAAAAGU	1496	ACUUUUUAGUAGAUUUUG U
siRNA 357	357	CAAAAUCUACUAAAAAGUC	1497	GACUUUUUAGUAGAUUUU G
siRNA 358	358	AAAAUCUACUAAAAAGUCU	1498	AGACUUUUUAGUAGAUUU U
siRNA 359	359	AAAUCUACUAAAAAGUCUC	1499	GAGACUUUUUAGUAGAUU U
siRNA 360	360	AAUCUACUAAAAAGUCUCU	1500	AGAGACUUUUUAGUAGAU U
siRNA 361	361	AUCUACUAAAAAGUCUCUG	1501	CAGAGACUUUUUAGUAGA U
siRNA 362	362	UCUACUAAAAAGUCUCUGC	1502	GCAGAGACUUUUUAGUAG A
siRNA 363	363	CUACUAAAAAGUCUCUGCA	1503	UGCAGAGACUUUUUAGUA G
siRNA 364	364	UACUAAAAAGUCUCUGCAA	1504	UUGCAGAGACUUUUUAGU A
siRNA 365	365	ACUAAAAAGUCUCUGCAAA	1505	UUUGCAGAGACUUUUUAG U
siRNA 366	366	CUAAAAAGUCUCUGCAAAA	1506	UUUUGCAGAGACUUUUUA G
siRNA 367	367	UAAAAAGUCUCUGCAAAAA	1507	UUUUUGCAGAGACUUUUU A
siRNA 368	368	AAAAAGUCUCUGCAAAAAG	1508	CUUUUUGCAGAGACUUUUU
siRNA 369	369	AAAAGUCUCUGCAAAAAGU	1509	ACUUUUUGCAGAGACUUUU
siRNA 370	370	AAAGUCUCUGCAAAAAGUA	1510	UACUUUUUGCAGAGACUUU
siRNA 371	371	AAGUCUCUGCAAAAAGUAG	1511	CUACUUUUUGCAGAGACUU
siRNA 372	372	AGUCUCUGCAAAAAGUAGA	1512	UCUACUUUUUGCAGAGACU
siRNA 373	373	GUCUCUGCAAAAAGUAGAU	1513	AUCUACUUUUUGCAGAGAC
siRNA 374	374	UCUCUGCAAAAAGUAGAUG	1514	CAUCUACUUUUUGCAGAGA
siRNA 375	375	CUCUGCAAAAAGUAGAUGA	1515	UCAUCUACUUUUUGCAGAG
siRNA 376	376	UCUGCAAAAAGUAGAUGA A	1516	UUCAUCUACUUUUUGCAGA
siRNA 377	377	CUGCAAAAAGUAGAUGAA G	1517	CUUCAUCUACUUUUUGCAG
siRNA 378	378	UGCAAAAAGUAGAUGAAG A	1518	UCUUCAUCUACUUUUUGCA
siRNA 379	379	GCAAAAAGUAGAUGAAGA G	1519	CUCUUCAUCUACUUUUUGC
siRNA 380	380	CAAAAAGUAGAUGAAGAG G	1520	CCUCUUCAUCUACUUUUUG
siRNA 381	381	AAAAAGUAGAUGAAGAGG A	1521	UCCUCUUCAUCUACUUUUU

【 0 4 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 1】

siRNA 382	382	AAAAGUAGAUGAAGAGGA C	1522	GUCCUCUUCUACUACUUUU
siRNA 383	383	AAAGUAGAUGAAGAGGAC U	1523	AGUCCUCUUCUACUACUUU
siRNA 384	384	AAGUAGAUGAAGAGGACU C	1524	GAGUCCUCUUCUACUACUU
siRNA 385	385	AGUAGAUGAAGAGGACUC U	1525	AGAGUCCUCUUCUACUACU
siRNA 386	386	GUAGAUGAAGAGGACUCU G	1526	CAGAGUCCUCUUCUACUAC
siRNA 387	387	UAGAUGAAGAGGACUCUG A	1527	UCAGAGUCCUCUUCUACUA
siRNA 388	388	AGAUGAAGAGGACUCUGA U	1528	AUCAGAGUCCUCUUCUACU
siRNA 389	389	GAUGAAGAGGACUCUGAU G	1529	CAUCAGAGUCCUCUUCUAC
siRNA 390	390	AUGAAGAGGACUCUGAUG A	1530	UCAUCAGAGUCCUCUUCAU
siRNA 391	391	UGAAGAGGACUCUGAUGA A	1531	UUCAUCAGAGUCCUCUUC
siRNA 392	392	GAAGAGGACUCUGAUGAA G	1532	CUUCAUCAGAGUCCUCUUC
siRNA 393	393	AAGAGGACUCUGAUGAAG A	1533	UCUUCAUCAGAGUCCUCUU
siRNA 394	394	AGAGGACUCUGAUGAAGA A	1534	UUCUUCAUCAGAGUCCUCU
siRNA 395	395	GAGGACUCUGAUGAAGAA A	1535	UUUCUUCAUCAGAGUCCUC
siRNA 396	396	AGGACUCUGAUGAAGAAA G	1536	CUUUCUUCAUCAGAGUCCU
siRNA 397	397	GGACUCUGAUGAAGAAAGC	1537	GCUUUCUUCAUCAGAGUCC
siRNA 398	398	GACUCUGAUGAAGAAAGCC	1538	GGCUUUCUUCAUCAGAGUC
siRNA 399	399	ACUCUGAUGAAGAAAGCCA	1539	UGGCUUUCUUCAUCAGAGU
siRNA 400	400	CUCUGAUGAAGAAAGCCAU	1540	AUGGCUUUCUUCAUCAGAG
siRNA 401	401	UCUGAUGAAGAAAGCCAUC	1541	GAUGGCUUUCUUCAUCAGA
siRNA 402	402	CUGAUGAAGAAAGCCAUCA	1542	UGAUGGCUUUCUUCAUCAG
siRNA 403	403	UGAUGAAGAAAGCCAUCAU	1543	AUGAUGGCUUUCUUCAUCA
siRNA 404	404	GAUGAAGAAAGCCAUCAUG	1544	CAUGAUGGCUUUCUUCAUC
siRNA 405	405	AUGAAGAAAGCCAUCAUGA	1545	UCAUGAUGGCUUUCUUCAU
siRNA 406	406	UGAAGAAAGCCAUCAUGAU	1546	AUCAUGAUGGCUUUCUUCA
siRNA 407	407	GAAGAAAGCCAUCAUGAUG	1547	CAUCAUGAUGGCUUUCUUC
siRNA 408	408	AAGAAAGCCAUCAUGAUGA	1548	UCAUCAUGAUGGCUUUCUU
siRNA 409	409	AGAAAGCCAUCAUGAUGAG	1549	CUCAUCAUGAUGGCUUUCU
siRNA 410	410	GAAAGCCAUCAUGAUGAGA	1550	UCUCAUCAUGAUGGCUUUC
siRNA 411	411	AAAGCCAUCAUGAUGAGAU	1551	AUCUCAUCAUGAUGGCUUU
siRNA 412	412	AAGCCAUCAUGAUGAGAUG	1552	CAUCUCAUCAUGAUGGCUU
siRNA 413	413	AGCCAUCAUGAUGAGAUGA	1553	UCAUCUCAUCAUGAUGGCU
siRNA 414	414	GCCAUCAUGAUGAGAUGAG	1554	CUCAUCUCAUCAUGAUGGC
siRNA 415	415	CCAUCAUGAUGAGAUGAGU	1555	ACUCAUCUCAUCAUGAUGG
siRNA 416	416	CAUCAUGAUGAGAUGAGU G	1556	CACUCAUCUCAUCAUGAUG
siRNA 417	417	AUCAUGAUGAGAUGAGUG A	1557	UCACUCAUCUCAUCAUGAU
siRNA 418	418	UCAUGAUGAGAUGAGUGA G	1558	CUCACUCAUCUCAUCAUGA

【 0 4 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 2】

siRNA 419	419	CAUGAUGAGAUGAGUGAG C	1559	GCUCACUCAUCUCAUCAUG
siRNA 420	420	AUGAUGAGAUGAGUGAGC A	1560	UGCUCACUCAUCUCAUCAU
siRNA 421	421	UGAUGAGAUGAGUGAGCA G	1561	CUGCUCACUCAUCUCAUCA
siRNA 422	422	GAUGAGAUGAGUGAGCAG G	1562	CCUGCUCACUCAUCUCAUC
siRNA 423	423	AUGAGAUGAGUGAGCAGG A	1563	UCCUGCUCACUCAUCUCAU
siRNA 424	424	UGAGAUGAGUGAGCAGGA A	1564	UUCCUGCUCACUCAUCUCA
siRNA 425	425	GAGAUGAGUGAGCAGGAA G	1565	CUUCCUGCUCACUCAUCUC
siRNA 426	426	AGAUGAGUGAGCAGGAAG A	1566	UCUUCCUGCUCACUCAUCU
siRNA 427	427	GAUGAGUGAGCAGGAAGA G	1567	CUCUUCCUGCUCACUCAUC
siRNA 428	428	AUGAGUGAGCAGGAAGAG G	1568	CCUCUUCCUGCUCACUCAU
siRNA 429	429	UGAGUGAGCAGGAAGAGG A	1569	UCCUCUUCCUGCUCACUCA
siRNA 430	430	GAGUGAGCAGGAAGAGGA G	1570	CUCCUCUUCCUGCUCACUC
siRNA 431	431	AGUGAGCAGGAAGAGGAG C	1571	GCUCCUCUUCCUGCUCACU
siRNA 432	432	GUGAGCAGGAAGAGGAGC U	1572	AGCUCCUCUUCCUGCUCAC
siRNA 433	433	UGAGCAGGAAGAGGAGCU U	1573	AAGCUCCUCUUCCUGCUCA
siRNA 434	434	GAGCAGGAAGAGGAGCUU G	1574	CAAGCUCCUCUUCCUGCUC
siRNA 435	435	AGCAGGAAGAGGAGCUUG A	1575	UCAAGCUCCUCUUCCUGCU
siRNA 436	436	GCAGGAAGAGGAGCUUGA G	1576	CUCAAGCUCCUCUUCCUGC
siRNA 437	437	CAGGAAGAGGAGCUUGAG G	1577	CCUCAAGCUCCUCUUCCUG
siRNA 438	438	AGGAAGAGGAGCUUGAGG A	1578	UCCUCAAGCUCCUCUUCCU
siRNA 439	439	GGAAGAGGAGCUUGAGGA U	1579	AUCCUCAAGCUCCUCUUCC
siRNA 440	440	GAAGAGGAGCUUGAGGAU G	1580	CAUCCUCAAGCUCCUCUUC
siRNA 441	441	AAGAGGAGCUUGAGGAUG A	1581	UCAUCCUCAAGCUCCUCUU
siRNA 442	442	AGAGGAGCUUGAGGAUGA U	1582	AUCAUCCUCAAGCUCCUCU
siRNA 443	443	GAGGAGCUUGAGGAUGAU C	1583	GAUCAUCCUCAAGCUCCUC
siRNA 444	444	AGGAGCUUGAGGAUGAUCC	1584	GGAUCAUCCUCAAGCUCCU
siRNA 445	445	GGAGCUUGAGGAUGAUCCU	1585	AGGAUCAUCCUCAAGCUCC
siRNA 446	446	GAGCUUGAGGAUGAUCCUA	1586	UAGGAUCAUCCUCAAGCUC
siRNA 447	447	AGCUUGAGGAUGAUCCUAC	1587	GUAGGAUCAUCCUCAAGCU
siRNA 448	448	GCUUGAGGAUGAUCCUACU	1588	AGUAGGAUCAUCCUCAAGC
siRNA 449	449	CUUGAGGAUGAUCCUACUG	1589	CAGUAGGAUCAUCCUCAAG
siRNA 450	450	UUGAGGAUGAUCCUACUGU	1590	ACAGUAGGAUCAUCCUCAA
siRNA 451	451	UGAGGAUGAUCCUACUGUA	1591	UACAGUAGGAUCAUCCUCA

【 0 4 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 3】

siRNA 452	452	GAGGAUGAUCCUACUGUAG	1592	CUACAGUAGGAUCAUCCUC
siRNA 453	453	AGGAUGAUCCUACUGUAGU	1593	ACUACAGUAGGAUCAUCCU
siRNA 454	454	GGAUGAUCCUACUGUAGUC	1594	GACUACAGUAGGAUCAUCC
siRNA 455	455	GAUGAUCCUACUGUAGUCA	1595	UGACUACAGUAGGAUCAUC
siRNA 456	456	AUGAUCCUACUGUAGUCAA	1596	UUGACUACAGUAGGAUCAU
siRNA 457	457	UGAUCCUACUGUAGUCAAA	1597	UUUGACUACAGUAGGAUCA
siRNA 458	458	GAUCCUACUGUAGUCAAAA	1598	UUUUGACUACAGUAGGAUC
siRNA 459	459	AUCCUACUGUAGUCAAAAA	1599	UUUUUGACUACAGUAGGA U
siRNA 460	460	UCCUACUGUAGUCAAAAAAC	1600	GUUUUUGACUACAGUAGG A
siRNA 461	461	CCUACUGUAGUCAAAAAACU	1601	AGUUUUUGACUACAGUAG G
siRNA 462	462	CUACUGUAGUCAAAAAACUA	1602	UAGUUUUUGACUACAGUA G
siRNA 463	463	UACUGUAGUCAAAAAACUAU	1603	AUAGUUUUUGACUACAGU A
siRNA 464	464	ACUGUAGUCAAAAAACUAUA	1604	UAUAGUUUUUGACUACAG U
siRNA 465	465	CUGUAGUCAAAAAACUAUAA	1605	UUAUAGUUUUUGACUACA G
siRNA 466	466	UGUAGUCAAAAAACUAUAA A	1606	UUUAUAGUUUUUGACUAC A
siRNA 467	467	GUAGUCAAAAAACUAUAAA G	1607	CUUUAUAGUUUUUGACUAC
siRNA 468	468	UAGUCAAAAAACUAUAAAG A	1608	UCUUUAUAGUUUUUGACU A
siRNA 469	469	AGUCAAAAAACUAUAAAGAC	1609	GUCUUUAUAGUUUUUGAC U
siRNA 470	470	GUCAAAAAACUAUAAAGACC	1610	GGUCUUUAUAGUUUUUGA C
siRNA 471	471	UCAAAAAACUAUAAAGACCU	1611	AGGUCUUUAUAGUUUUUG A
siRNA 472	472	CAAAAAACUAUAAAGACCUG	1612	CAGGUCUUUAUAGUUUUU G
siRNA 473	473	AAAAACUAUAAAGACCUGG	1613	CCAGGUCUUUAUAGUUUUU
siRNA 474	474	AAAACUAUAAAGACCUGGA	1614	UCCAGGUCUUUAUAGUUUU
siRNA 475	475	AAACUAUAAAGACCUGGAA	1615	UCCAGGUCUUUAUAGUUUU
siRNA 476	476	AACUAUAAAGACCUGGAAA	1616	UUUCCAGGUCUUUAUAGUU
siRNA 477	477	ACUAUAAAGACCUGGAAAA	1617	UUUCCAGGUCUUUAUAGU
siRNA 478	478	CUAUAAAGACCUGGAAAAA	1618	UUUUCCAGGUCUUUAUAG
siRNA 479	479	UAUAAAGACCUGGAAAAA G	1619	CUUUUCCAGGUCUUUAUA
siRNA 480	480	AUAAAGACCUGGAAAAAGC	1620	GCUUUUCCAGGUCUUUAU
siRNA 481	481	UAAAGACCUGGAAAAAGCA	1621	UGCUUUUUCCAGGUCUUUA
siRNA 482	482	AAAGACCUGGAAAAAGCAG	1622	CUGCUUUUCCAGGUCUUU
siRNA 483	483	AAGACCUGGAAAAAGCAGU	1623	ACUGCUUUUCCAGGUCUU
siRNA 484	484	AGACCUGGAAAAAGCAGUU	1624	AACUGCUUUUCCAGGUCU
siRNA 485	485	GACCUGGAAAAAGCAGUUC	1625	GAACUGCUUUUCCAGGUC
siRNA 486	486	ACCUGGAAAAAGCAGUUCA	1626	UGAACUGCUUUUCCAGGU
siRNA 487	487	CCUGGAAAAAGCAGUUCAG	1627	CUGAACUGCUUUUCCAGG
siRNA 488	488	CUGGAAAAAGCAGUUCAGU	1628	ACUGAACUGCUUUUCCAG
siRNA 489	489	UGGAAAAAGCAGUUCAGUC	1629	GACUGAACUGCUUUUCCA
siRNA 490	490	GGAAAAAGCAGUUCAGUCU	1630	AGACUGAACUGCUUUUCC
siRNA 491	491	GAAAAAGCAGUUCAGUCUU	1631	AAGACUGAACUGCUUUUCC
siRNA 492	492	AAAAAGCAGUUCAGUCUUU	1632	AAAGACUGAACUGCUUUU

【 0 4 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 4】

siRNA 493	493	AAAAGCAGUUCAGUCUUUU	1633	AAAAGACUGAACUGCUUUU
siRNA 494	494	AAAGCAGUUCAGUCUUUUU	1634	GAAAAGACUGAACUGCUUU
siRNA 495	495	AAGCAGUUCAGUCUUUUUCG	1635	CGAAAAGACUGAACUGCUU
siRNA 496	496	AGCAGUUCAGUCUUUUUCGG	1636	CCGAAAAGACUGAACUGCU
siRNA 497	497	GCAGUUCAGUCUUUUUCGGU	1637	ACCGAAAAGACUGAACUGC
siRNA 498	498	CAGUUCAGUCUUUUUCGGUA	1638	UACCGAAAAGACUGAACUG
siRNA 499	499	AGUUCAGUCUUUUUCGGUAU	1639	AUACCGAAAAGACUGAACU
siRNA 500	500	GUUCAGUCUUUUUCGGUAUG	1640	CAUACCGAAAAGACUGAAC
siRNA 501	501	UUCAGUCUUUUUCGGUAUGA	1641	UCAUACCGAAAAGACUGAA
siRNA 502	502	UCAGUCUUUUUCGGUAUGAU	1642	AUCAUACCGAAAAGACUGA
siRNA 503	503	CAGUCUUUUUCGGUAUGAUG	1643	CAUCAUACCGAAAAGACUG
siRNA 504	504	AGUCUUUUUCGGUAUGAUG U	1644	ACAUCAUACCGAAAAGACU
siRNA 505	505	GUCUUUUUCGGUAUGAUGU U	1645	AACAUCAUACCGAAAAGAC
siRNA 506	506	UCUUUUUCGGUAUGAUGUU G	1646	CAACAUCAUACCGAAAAGA
siRNA 507	507	CUUUUUCGGUAUGAUGUUG U	1647	ACAACAUCAUACCGAAAAG
siRNA 508	508	UUUUCGGUAUGAUGUUGU C	1648	GACAACAUCAUACCGAAAA
siRNA 509	509	UUUCGGUAUGAUGUUGUCC	1649	GGACAACAUCAUACCGAAA
siRNA 510	510	UUCGGUAUGAUGUUGUCCU	1650	AGGACAACAUCAUACCGAA
siRNA 511	511	UCGGUAUGAUGUUGUCCUG	1651	CAGGACAACAUCAUACCGA
siRNA 512	512	CGGUAUGAUGUUGUCCUGA	1652	UCAGGACAACAUCAUACCG
siRNA 513	513	GGUAUGAUGUUGUCCUGA A	1653	UUCAGGACAACAUCAUACC
siRNA 514	514	GUAUGAUGUUGUCCUGAA G	1654	CUUCAGGACAACAUCAUAC
siRNA 515	515	UAUGAUGUUGUCCUGAAG A	1655	UCUUCAGGACAACAUCAUA
siRNA 516	516	AUGAUGUUGUCCUGAAGAC	1656	GUCUUCAGGACAACAUCAU
siRNA 517	517	UGAUGUUGUCCUGAAGACG	1657	CGUCUUCAGGACAACAUCA
siRNA 518	518	GAUGUUGUCCUGAAGACGG	1658	CCGUCUUCAGGACAACAUC
siRNA 519	519	AUGUUGUCCUGAAGACGGG	1659	CCCGUCUUCAGGACAACA
siRNA 520	520	UGUUGUCCUGAAGACGGGG	1660	CCCCGUCUUCAGGACAACA
siRNA 521	521	GUUGUCCUGAAGACGGGGC	1661	GCCCCGUCUUCAGGACAAC
siRNA 522	522	UUGUCCUGAAGACGGGGCU	1662	AGCCCCGUCUUCAGGACAA
siRNA 523	523	UGUCCUGAAGACGGGGCUA	1663	UAGCCCCGUCUUCAGGACA
siRNA 524	524	GUCCUGAAGACGGGGCUAG	1664	CUAGCCCCGUCUUCAGGAC
siRNA 525	525	UCCUGAAGACGGGGCUAGA	1665	UCUAGCCCCGUCUUCAGGA
siRNA 526	526	CCUGAAGACGGGGCUAGAU	1666	AUCUAGCCCCGUCUUCAGG
siRNA 527	527	CUGAAGACGGGGCUAGAU	1667	UAUCUAGCCCCGUCUUCAG
siRNA 528	528	UGAAGACGGGGCUAGAU U	1668	AUAUCUAGCCCCGUCUUCA
siRNA 529	529	GAAGACGGGGCUAGAU U	1669	AAUAUCUAGCCCCGUCUUC
siRNA 530	530	AAGACGGGGCUAGAU G	1670	CAAUAUCUAGCCCCGUCUU
siRNA 531	531	AGACGGGGCUAGAU G	1671	CCAAUAUCUAGCCCCGUCU
siRNA 532	532	GACGGGGCUAGAU G	1672	CCCAAUAUCUAGCCCCGUC
siRNA 533	533	ACGGGGCUAGAU A	1673	UCCCAAUAUCUAGCCCCGU

【 0 4 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 5】

siRNA 534	534	CGGGGCUAGAUAUUGGGA G	1674	CUCCCAAUAUCUAGCCCCG
siRNA 535	535	GGGGCUAGAUAUUGGGAG A	1675	UCUCCCAAUAUCUAGCCCC
siRNA 536	536	GGGCUAGAUAUUGGGAGA A	1676	UUCUCCCAAUAUCUAGCCC
siRNA 537	537	GGCUAGAUAUUGGGAGAA A	1677	UUUCUCCCAAUAUCUAGCC
siRNA 538	538	GCUAGAUAUUGGGAGAAA C	1678	GUUUCUCCCAAUAUCUAGC
siRNA 539	539	CUAGAUAUUGGGAGAAAC A	1679	UGUUUCUCCCAAUAUCUAG
siRNA 540	540	UAGAUAUUGGGAGAAACA A	1680	UUGUUUCUCCCAAUAUCUA
siRNA 541	541	AGAUAUUGGGAGAAACAA A	1681	UUUGUUUCUCCCAAUAUCU
siRNA 542	542	GAUUAUUGGGAGAAACAAA G	1682	CUUUGUUUCUCCCAAUAUC
siRNA 543	543	AUAUUGGGAGAAACAAAG U	1683	ACUUUGUUUCUCCCAAUAU
siRNA 544	544	UAUUGGGAGAAACAAAGU G	1684	CACUUUGUUUCUCCCAAUA
siRNA 545	545	AUUGGGAGAAACAAAGUG G	1685	CCACUUUGUUUCUCCCAAU
siRNA 546	546	UUGGGAGAAACAAAGUGG A	1686	UCCACUUUGUUUCUCCCAA
siRNA 547	547	UGGGAGAAACAAAGUGGA A	1687	UCCACUUUGUUUCUCCCA
siRNA 548	548	GGGAGAAACAAAGUGGAA G	1688	CUUCCACUUUGUUUCUCCC
siRNA 549	549	GGAGAAACAAAGUGGAAG A	1689	UCUCCACUUUGUUUCUCC
siRNA 550	550	GAGAAACAAAGUGGAAGA U	1690	AUCUCCACUUUGUUUCUC
siRNA 551	551	AGAAACAAAGUGGAAGAU G	1691	CAUCUCCACUUUGUUUCU
siRNA 552	552	GAAACAAAGUGGAAGAUG C	1692	GCAUCUCCACUUUGUUUC
siRNA 553	553	AAACAAAGUGGAAGAUGC U	1693	AGCAUCUCCACUUUGUUU
siRNA 554	554	AACAAAGUGGAAGAUGCU U	1694	AAGCAUCUCCACUUUGUU
siRNA 555	555	ACAAAGUGGAAGAUGCUU U	1695	AAAGCAUCUCCACUUUGU
siRNA 556	556	CAAAGUGGAAGAUGCUUUC	1696	GAAAGCAUCUCCACUUUG
siRNA 557	557	AAAGUGGAAGAUGCUUUC U	1697	AGAAAGCAUCUCCACUUU
siRNA 558	558	AAGUGGAAGAUGCUUUCU A	1698	UAGAAAGCAUCUCCACUU
siRNA 559	559	AGUGGAAGAUGCUUUCUAC	1699	GUAGAAAGCAUCUCCACU
siRNA 560	560	GUGGAAGAUGCUUUCUACA	1700	UGUAGAAAGCAUCUCCAC
siRNA 561	561	UGGAAGAUGCUUUCUACAA	1701	UUGUAGAAAGCAUCUCCA
siRNA 562	562	GGAAGAUGCUUUCUACAAA	1702	UUUGUAGAAAGCAUCUCC
siRNA 563	563	GAAGAUGCUUUCUACAAAG	1703	CUUUGUAGAAAGCAUCUUC
siRNA 564	564	AAGAUGCUUUCUACAAAGG	1704	CCUUGUAGAAAGCAUCUU
siRNA 565	565	AGAUGCUUUCUACAAAGGU	1705	ACCUUGUAGAAAGCAUCU
siRNA 566	566	GAUGCUUUCUACAAAGGUG	1706	CACCUUGUAGAAAGCAUC
siRNA 567	567	AUGCUUUCUACAAAGGUGA	1707	UCACCUUGUAGAAAGCAU

【 0 4 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 6】

siRNA 568	568	UGC UUUCUACAAAGGUGAA	1708	UUCACCUUUGUAGAAAGCA
siRNA 569	569	GCUUUCUACAAAGGUGAAC	1709	GUUCACCUUUGUAGAAAGC
siRNA 570	570	CUUUCUACAAAGGUGAACU	1710	AGUUCACCUUUGUAGAAAG
siRNA 571	571	UUUCUACAAAGGUGAACUC	1711	GAGUUCACCUUUGUAGAAA
siRNA 572	572	UUCUACAAAGGUGAACUCA	1712	UGAGUUCACCUUUGUAGAA
siRNA 573	573	UCUACAAAGGUGAACUCAG	1713	CUGAGUUCACCUUUGUAGA
siRNA 574	574	CUACAAAGGUGAACUCAGG	1714	CCUGAGUUCACCUUUGUAG
siRNA 575	575	UACAAAGGUGAACUCAGGC	1715	GCCUGAGUUCACCUUUGUA
siRNA 576	576	ACAAAGGUGAACUCAGGCU	1716	AGCCUGAGUUCACCUUUGU
siRNA 577	577	CAAAGGUGAACUCAGGCUG	1717	CAGCCUGAGUUCACCUUUG
siRNA 578	578	AAAGGUGAACUCAGGCUGA	1718	UCAGCCUGAGUUCACCUUU
siRNA 579	579	AAGGUGAACUCAGGCUGAA	1719	UUCAGCCUGAGUUCACCUU
siRNA 580	580	AGGUGAACUCAGGCUGAAU	1720	AUUCAGCCUGAGUUCACCU
siRNA 581	581	GGUGAACUCAGGCUGAAUG	1721	CAUUCAGCCUGAGUUCACC
siRNA 582	582	GUGAACUCAGGCUGAAUGA	1722	UCAUUCAGCCUGAGUUCAC
siRNA 583	583	UGAACUCAGGCUGAAUGAG	1723	CUCAUUCAGCCUGAGUUC
siRNA 584	584	GAACUCAGGCUGAAUGAGG	1724	CCUCAUUCAGCCUGAGUUC
siRNA 585	585	AACUCAGGCUGAAUGAGGA	1725	UCCUCAUUCAGCCUGAGUU
siRNA 586	586	ACUCAGGCUGAAUGAGGAA	1726	UCCUCAUUCAGCCUGAGU
siRNA 587	587	CUCAGGCUGAAUGAGGAAA	1727	UUUCCUCAUUCAGCCUGAG
siRNA 588	588	UCAGGCUGAAUGAGGAAA A	1728	UUUCCUCAUUCAGCCUGA
siRNA 589	589	CAGGCUGAAUGAGGAAAA A	1729	UUUUCCUCAUUCAGCCUG
siRNA 590	590	AGGCUGAAUGAGGAAAAA U	1730	AUUUUCCUCAUUCAGCCU
siRNA 591	591	GGCUGAAUGAGGAAAAAU U	1731	AAUUUUCCUCAUUCAGCC
siRNA 592	592	GCUGAAUGAGGAAAAAUU A	1732	UAAUUUUCCUCAUUCAGC
siRNA 593	593	CUGAAUGAGGAAAAAUUA U	1733	AUAAUUUUCCUCAUUCAG
siRNA 594	594	UGAAUGAGGAAAAAUUAU G	1734	CAUAAUUUUCCUCAUUC
siRNA 595	595	GAAUGAGGAAAAAUUAUG G	1735	CCAUAUUUUCCUCAUUC
siRNA 596	596	AAUGAGGAAAAAUUAUGG A	1736	UCCAUAUUUUCCUCAUUC
siRNA 597	597	AUGAGGAAAAAUUAUGGA A	1737	UUCCAUAUUUUCCUCAU
siRNA 598	598	UGAGGAAAAAUUAUGGAA G	1738	CUCCAUAUUUUCCUCA
siRNA 599	599	GAGGAAAAAUUAUGGAAG A	1739	UCUCCAUAUUUUCCUC
siRNA 600	600	AGGAAAAAUUAUGGAAGA A	1740	UUCUCCAUAUUUUCCU
siRNA 601	601	GGAAAAAUUAUGGAAGAA A	1741	UUUCUCCAUAUUUUCC
siRNA 602	602	GAAAAAUUAUGGAAGAAA A	1742	UUUUCUCCAUAUUUUUC
siRNA 603	603	AAAAAUUAUGGAAGAAAA G	1743	CUUUUCUCCAUAUUUUU
siRNA 604	604	AAAAUUAUGGAAGAAAAG C	1744	GCUUUUCUCCAUAUUUU
siRNA 605	605	AAAUUAUGGAAGAAAAGC A	1745	UGC UUUCUCCAUAUUUU

【 0 4 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 7】

siRNA 606	606	AAUUAUGGAAGAAAAGCA G	1746	CUGCUUUUCUCCAUAUU
siRNA 607	607	AUUUUGGAAGAAAAGCAG A	1747	UCUGCUUUUCUCCAUAUU
siRNA 608	608	UUAUGGAAGAAAAGCAGA A	1748	UUCUGCUUUUCUCCAUAU
siRNA 609	609	UAUGGAAGAAAAGCAGAA C	1749	GUUCUGCUUUUCUCCAUA
siRNA 610	610	AUGGAAGAAAAGCAGAAC G	1750	CGUUCUGCUUUUCUCCAU
siRNA 611	611	UGGAAGAAAAGCAGAACG G	1751	CCGUUCUGCUUUUCUCCA
siRNA 612	612	GGAAGAAAAGCAGAACGG U	1752	ACCGUUCUGCUUUUCUCC
siRNA 613	613	GAAGAAAAGCAGAACGGU G	1753	CACCGUUCUGCUUUUCUUC
siRNA 614	614	AAGAAAAGCAGAACGGUG A	1754	UCACCGUUCUGCUUUUCU
siRNA 615	615	AGAAAAGCAGAACGGUGA A	1755	UUCACCGUUCUGCUUUUCU
siRNA 616	616	GAAAAGCAGAACGGUGAA A	1756	UUUCACCGUUCUGCUUUUC
siRNA 617	617	AAAAGCAGAACGGUGAAA G	1757	CUUUCACCGUUCUGCUUUU
siRNA 618	618	AAAGCAGAACGGUGAAAAG U	1758	ACUUUCACCGUUCUGCUUU
siRNA 619	619	AAGCAGAACGGUGAAAAGU G	1759	CACUUUCACCGUUCUGCUU
siRNA 620	620	AGCAGAACGGUGAAAAGUG G	1760	CCACUUUCACCGUUCUGCU
siRNA 621	621	GCAGAACGGUGAAAAGUGG G	1761	CCCACUUUCACCGUUCUGC
siRNA 622	622	CAGAACGGUGAAAAGUGGG A	1762	UCCCACUUUCACCGUUCUG
siRNA 623	623	AGAACGGUGAAAAGUGGGA G	1763	CUCCCACUUUCACCGUUCU
siRNA 624	624	GAACGGUGAAAAGUGGGAG A	1764	UCUCCCACUUUCACCGUUC
siRNA 625	625	AACGGUGAAAAGUGGGAGA U	1765	AUCUCCCACUUUCACCGUU
siRNA 626	626	ACGGUGAAAAGUGGGAGAU A	1766	UAUCUCCCACUUUCACCGU
siRNA 627	627	CGGUGAAAAGUGGGAGAU C	1767	GUAUCUCCCACUUUCACCG
siRNA 628	628	GGUGAAAAGUGGGAGAUAC A	1768	UGUAUCUCCCACUUUCACC
siRNA 629	629	GUGAAAAGUGGGAGAUACA U	1769	AUGUAUCUCCCACUUUCAC
siRNA 630	630	UGAAAAGUGGGAGAUACAU U	1770	AAUGUAUCUCCCACUUUCA
siRNA 631	631	GAAAGUGGGAGAUACAUU G	1771	CAAUGUAUCUCCCACUUUC
siRNA 632	632	AAAGUGGGAGAUACAUUG G	1772	CCAAUGUAUCUCCCACUUU
siRNA 633	633	AAGUGGGAGAUACAUUGG A	1773	UCCAAUGUAUCUCCCACUU
siRNA 634	634	AGUGGGAGAUACAUUGGA U	1774	AUCCAAUGUAUCUCCCACU

【 0 4 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1 8】

siRNA 635	635	GUGGGAGAUACAUGGAU C	1775	GAUCCAAUGUAUCUCCAC
siRNA 636	636	UGGGAGAUACAUGGAUC U	1776	AGAUCCAAUGUAUCUCCA
siRNA 637	637	GGGAGAUACAUGGAUCU U	1777	AAGAUCCAAUGUAUCUCCC
siRNA 638	638	GGAGAUACAUGGAUCUUC	1778	GAAGAUCCAAUGUAUCUCC
siRNA 639	639	GAGAUACAUGGAUCUUCU	1779	AGAAGAUCCAAUGUAUCUC
siRNA 640	640	AGAUACAUGGAUCUUCUC	1780	GAGAAGAUCCAAUGUAUCU
siRNA 641	641	GAUACAUGGAUCUUCUCA	1781	UGAGAAGAUCCAAUGUAUC
siRNA 642	642	AUACAUGGAUCUUCUCAU	1782	AUGAGAAGAUCCAAUGUA U
siRNA 643	643	UACAUGGAUCUUCUCAUU	1783	AAUGAGAAGAUCCAAUGU A
siRNA 644	644	ACAUGGAUCUUCUCAUUG	1784	CAAUGAGAAGAUCCAAUGU
siRNA 645	645	CAUGGAUCUUCUCAUUGG	1785	CCAAUGAGAAGAUCCAAUG
siRNA 646	646	AUUGGAUCUUCUCAUUGGA	1786	UCCAAUGAGAAGAUCCAAU
siRNA 647	647	UUGGAUCUUCUCAUUGGAG	1787	CUCCAAUGAGAAGAUCCAA
siRNA 648	648	UGGAUCUUCUCAUUGGAGA	1788	UCUCCAAUGAGAAGAUCCA
siRNA 649	649	GGAUUCUUCUCAUUGGAGAG	1789	CUCUCCAAUGAGAAGAUC
siRNA 650	650	GAUCUUCUCAUUGGAGAGG	1790	CCUCUCCAAUGAGAAGAUC
siRNA 651	651	AUCUUCUCAUUGGAGAGGA	1791	UCCUCUCCAAUGAGAAGAU
siRNA 652	652	UCUUCUCAUUGGAGAGGAU	1792	AUCCUCUCCAAUGAGAAGA
siRNA 653	653	CUUCUCAUUGGAGAGGAUA	1793	UAUCCUCUCCAAUGAGAAG
siRNA 654	654	UUCUCAUUGGAGAGGAUA A	1794	UUAUCCUCUCCAAUGAGAA
siRNA 655	655	UCUCAUUGGAGAGGAUAA A	1795	UUUAUCCUCUCCAAUGAGA
siRNA 656	656	CUCAUUGGAGAGGAUAAA G	1796	CUUUAUCCUCUCCAAUGAG
siRNA 657	657	UCAUUGGAGAGGAUAAAAG A	1797	UCUUUAUCCUCUCCAAUGA
siRNA 658	658	CAUUGGAGAGGAUAAAAGA A	1798	UUCUUUAUCCUCUCCAAUG
siRNA 659	659	AUUGGAGAGGAUAAAAGAA G	1799	CUUCUUUAUCCUCUCCAAU
siRNA 660	660	UUGGAGAGGAUAAAAGAAAG C	1800	GCUUCUUUAUCCUCUCCAA
siRNA 661	661	UGGAGAGGAUAAAAGAAAGC A	1801	UGCUCUUUAUCCUCUCCA
siRNA 662	662	GGAGAGGAUAAAAGAAAGCA G	1802	CUGCUUCUUUAUCCUCUCC
siRNA 663	663	GAGAGGAUAAAAGAAAGCAG G	1803	CCUGCUUCUUUAUCCUCUC
siRNA 664	664	AGAGGAUAAAAGAAAGCAGG A	1804	UCCUGCUUCUUUAUCCUCU
siRNA 665	665	GAGGAUAAAAGAAAGCAGGA A	1805	UUCUGCUUCUUUAUCCUC
siRNA 666	666	AGGAUAAAAGAAAGCAGGAA C	1806	GUUCCUGCUUCUUUAUCCU
siRNA 667	667	GGAUAAAAGAAAGCAGGAAC A	1807	UGUCCUGCUUCUUUAUCC
siRNA 668	668	GAUAAAAGAAAGCAGGAACA G	1808	CUGUCCUGCUUCUUUAUC
siRNA 669	669	AUAAAAGAAAGCAGGAACAG A	1809	UCUGUCCUGCUUCUUUAU

10

20

30

40

【 0 4 3 9 】

50

【表 2 1 - 1 9】

siRNA 670	670	UAAAGAAGCAGGAACAGA G	1810	CUCUGUCCUGCUUCUUUA
siRNA 671	671	AAAGAAGCAGGAACAGAG A	1811	UCUCUGUCCUGCUUCUUU
siRNA 672	672	AAGAAGCAGGAACAGAGAC	1812	GUCUCUGUCCUGCUUCUU
siRNA 673	673	AGAAGCAGGAACAGAGACA	1813	UGUCUCUGUCCUGCUUCU
siRNA 674	674	GAAGCAGGAACAGAGACAG	1814	CUGUCUCUGUCCUGCUUC
siRNA 675	675	AAGCAGGAACAGAGACAGU	1815	ACUGUCUCUGUCCUGCUU
siRNA 676	676	AGCAGGAACAGAGACAGUU	1816	AACUGUCUCUGUCCUGCU
siRNA 677	677	GCAGGAACAGAGACAGUUA	1817	UACUGUCUCUGUCCUGC
siRNA 678	678	CAGGAACAGAGACAGUUAU	1818	AUAACUGUCUCUGUCCUG
siRNA 679	679	AGGAACAGAGACAGUUAU G	1819	CAUAACUGUCUCUGUCCU
siRNA 680	680	GGAACAGAGACAGUUAUGC	1820	GCAUAACUGUCUCUGUCC
siRNA 681	681	GAACAGAGACAGUUAUGCG	1821	CGCAUAACUGUCUCUGUUC
siRNA 682	682	AACAGAGACAGUUAUGCGG	1822	CCGCAUAACUGUCUCUGUU
siRNA 683	683	ACAGAGACAGUUAUGCGGA	1823	UCCGCAUAACUGUCUCUGU
siRNA 684	684	CAGAGACAGUUAUGCGGAU	1824	AUCCGCAUAACUGUCUCUG
siRNA 685	685	AGAGACAGUUAUGCGGAU U	1825	AAUCCGCAUAACUGUCUCU
siRNA 686	686	GAGACAGUUAUGCGGAUUC	1826	GAAUCCGCAUAACUGUCUC
siRNA 687	687	AGACAGUUAUGCGGAUUCU	1827	AGAAUCCGCAUAACUGUCU
siRNA 688	688	GACAGUUAUGCGGAUUCUC	1828	GAGAAUCCGCAUAACUGUC
siRNA 689	689	ACAGUUAUGCGGAUUCUCU	1829	AGAGAAUCCGCAUAACUGU
siRNA 690	690	CAGUUAUGCGGAUUCUCUU	1830	AAGAGAAUCCGCAUAACUG
siRNA 691	691	AGUUAUGCGGAUUCUCUUG	1831	CAAGAGAAUCCGCAUAACU
siRNA 692	692	GUUAUGCGGAUUCUCUUGA	1832	UCAAGAGAAUCCGCAUAAC
siRNA 693	693	UUAUGCGGAUUCUCUUGAA	1833	UUCAAGAGAAUCCGCAUAA
siRNA 694	694	UAUGCGGAUUCUCUUGAAA	1834	UUUCAAGAGAAUCCGCAUA
siRNA 695	695	AUGCGGAUUCUCUUGAAAA	1835	UUUUCAAGAGAAUCCGCAU
siRNA 696	696	UGCGGAUUCUCUUGAAAAA	1836	UUUUUCAAGAGAAUCCGCA
siRNA 697	697	GCGGAUUCUCUUGAAAAAA	1837	UUUUUUAAGAGAAUCCGC
siRNA 698	698	CGGAUUCUCUUGAAAAAAG	1838	CUUUUUUAAGAGAAUCCG
siRNA 699	699	GGAUUCUCUUGAAAAAAG U	1839	ACUUUUUUAAGAGAAUCC
siRNA 700	700	GAUUCUCUUGAAAAAAGU G	1840	CACUUUUUUAAGAGAAUC
siRNA 701	701	AUUCUCUUGAAAAAAGUG U	1841	ACACUUUUUUAAGAGAAU
siRNA 702	702	UUCUCUUGAAAAAAGUGU U	1842	AACACUUUUUUAAGAGAA
siRNA 703	703	UCUCUUGAAAAAAGUGUU U	1843	AAACACUUUUUUAAGAGA
siRNA 704	704	CUCUUGAAAAAAGUGUUU G	1844	CAAACACUUUUUUAAGAG
siRNA 705	705	UCUUGAAAAAAGUGUUUG A	1845	UCAACACUUUUUUAAGA
siRNA 706	706	CUUGAAAAAAGUGUUUGA A	1846	UUCAACACUUUUUUAAG
siRNA 707	707	UUGAAAAAAGUGUUUGAA G	1847	CUUCAACACUUUUUUA
siRNA 708	708	UGAAAAAAGUGUUUGAAG A	1848	UCUUCAACACUUUUUUA
siRNA 709	709	GAAAAAAGUGUUUGAAGA G	1849	CUCUUCAACACUUUUUUC

【 0 4 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 0】

siRNA 710	710	AAAAAAGUGUUUGAAGAG A	1850	UCUCUCAAACACUUUUUU
siRNA 711	711	AAAAAGUGUUUGAAGAGA A	1851	UUCUCUCAAACACUUUUU
siRNA 712	712	AAAAGUGUUUGAAGAGAA G	1852	CUUCUCUCAAACACUUUU
siRNA 713	713	AAAGUGUUUGAAGAGAAG A	1853	UCUUCUCUCAAACACUUU
siRNA 714	714	AAGUGUUUGAAGAGAAGA C	1854	GUCUUCUCUCAAACACUU
siRNA 715	715	AGUGUUUGAAGAGAAGAC U	1855	AGUCUUCUCUCAAACACU
siRNA 716	716	GUGUUUGAAGAGAAGACU G	1856	CAGUCUUCUCUCAAACAC
siRNA 717	717	UGUUUGAAGAGAAGACUG A	1857	UCAGUCUUCUCUCAAACA
siRNA 718	718	GUUUGAAGAGAAGACUGA A	1858	UUCAGUCUUCUCUCAAAC
siRNA 719	719	UUUGAAGAGAAGACUGAA A	1859	UUUCAGUCUUCUCUCAA
siRNA 720	720	UUGAAGAGAAGACUGAAA G	1860	CUUCAGUCUUCUCUCAA
siRNA 721	721	UGAAGAGAAGACUGAAAAG U	1861	ACUUCAGUCUUCUCUUA
siRNA 722	722	GAAGAGAAGACUGAAAAGU G	1862	CACUUCAGUCUUCUCUUC
siRNA 723	723	AAGAGAAGACUGAAAAGUG A	1863	UCACUUCAGUCUUCUCUU
siRNA 724	724	AGAGAAGACUGAAAAGUGA A	1864	UUCACUUCAGUCUUCUCU
siRNA 725	725	GAGAAGACUGAAAAGUGAA A	1865	UUUCACUUCAGUCUUCUC
siRNA 726	726	AGAAGACUGAAAAGUGAAA A	1866	UUUUCACUUCAGUCUUCU
siRNA 727	727	GAAGACUGAAAAGUGAAAA A	1867	UUUUACUUCAGUCUUC
siRNA 728	728	AAGACUGAAAAGUGAAAAA U	1868	AUUUUACUUCAGUCUU
siRNA 729	729	AGACUGAAAAGUGAAAAAU A	1869	UAUUUUACUUCAGUCU
siRNA 730	730	GACUGAAAAGUGAAAAUA C	1870	GUAUUUUACUUCAGUC
siRNA 731	731	ACUGAAAAGUGAAAAAUAC A	1871	UGUAUUUUACUUCAGU
siRNA 732	732	CUGAAAAGUGAAAAAUACA G	1872	CUGUAUUUUACUUCAG
siRNA 733	733	UGAAAGUGAAAAAUACAG A	1873	UCUGUAUUUUACUUCUA
siRNA 734	734	GAAAGUGAAAAAUACAGA G	1874	CUCUGUAUUUUACUUC
siRNA 735	735	AAAGUGAAAAAUACAGAG U	1875	ACUCUGUAUUUUACUUU
siRNA 736	736	AAGUGAAAAAUACAGAGU G	1876	CACUCUGUAUUUUACUU
siRNA 737	737	AGUGAAAAAUACAGAGUG G	1877	CCACUCUGUAUUUUACU
siRNA 738	738	GUGAAAAAUACAGAGUGG U	1878	ACCACUCUGUAUUUUAC

【 0 4 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 1】

siRNA 739	739	UGAAAAUACAGAGUGGU G	1879	CACCACUCUGUAUUUUUCA
siRNA 740	740	GAAAAUACAGAGUGGUG U	1880	ACACCACUCUGUAUUUUUC
siRNA 741	741	AAAAUACAGAGUGGUGU U	1881	AACACCACUCUGUAUUUUU
siRNA 742	742	AAAAUACAGAGUGGUGUU A	1882	UAACACCACUCUGUAUUUU
siRNA 743	743	AAUACAGAGUGGUGUUA C	1883	GUAACACCACUCUGUAUUU
siRNA 744	744	AAUACAGAGUGGUGUUA G	1884	CGUAACACCACUCUGUAUU
siRNA 745	745	AUACAGAGUGGUGUUA G	1885	CCGUAACACCACUCUGUAU
siRNA 746	746	UACAGAGUGGUGUUA CGGC	1886	GCCGUAACACCACUCUGUA
siRNA 747	747	ACAGAGUGGUGUUA CGGC	1887	CGCCGUAACACCACUCUGU
siRNA 748	748	CAGAGUGGUGUUA CGGC	1888	CCGCCGUAACACCACUCUG
siRNA 749	749	AGAGUGGUGUUA CGGC	1889	ACCGCCGUAACACCACUCU
siRNA 750	750	GAGUGGUGUUA CGGC	1890	CACCGCCGUAACACCACUC
siRNA 751	751	AGUGGUGUUA CGGC	1891	CCACCGCCGUAACACCACU
siRNA 752	752	GUGGUGUUA CGGC	1892	UCCACCGCCGUAACACCAC
siRNA 753	753	UGGUGUUA CGGC	1893	UUCCACCGCCGUAACACCA
siRNA 754	754	GGUGUUA CGGC	1894	UUUCCACCGCCGUAACACC
siRNA 755	755	GUGUUA CGGC	1895	UUUCCACCGCCGUAACAC
siRNA 756	756	UGUUA CGGC	1896	CUUUCCACCGCCGUAACA
siRNA 757	757	GUUA CGGC	1897	ACUUUCCACCGCCGUAAC
siRNA 758	758	UUUA CGGC	1898	AACUUUCCACCGCCGUA
siRNA 759	759	UUA CGGC	1899	AAACUUUCCACCGCCGUA
siRNA 760	760	UA CGGC	1900	UAAACUUUCCACCGCCGU
siRNA 761	761	A CGGC	1901	UAAACUUUCCACCGCCG
siRNA 762	762	AA CGGC	1902	UUUAAACUUUCCACCGCC
siRNA 763	763	AAA CGGC	1903	CUUUAAACUUUCCACCGC
siRNA 764	764	AAAG CGGC	1904	ACUUUAAACUUUCCACCG
siRNA 765	765	AAAGU CGGC	1905	AACUUUAAACUUUCCACC
siRNA 766	766	AAAGUU CGGC	1906	CAACUUUAAACUUUCCAC
siRNA 767	767	AAAGUUG CGGC	1907	GCAACUUUAAACUUUCCA
siRNA 768	768	AAAGUUGC CGGC	1908	GGCAACUUUAAACUUUCC
siRNA 769	769	AAAGUUGCC CGGC	1909	AGGCAACUUUAAACUUUUC

【 0 4 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 2】

siRNA 770	770	AAAAGUUUAAAGUUGCCU A	1910	UAGGCAACUUUAAACUUUU
siRNA 771	771	AAAGUUUAAAGUUGCCUA A	1911	UUAGGCAACUUUAAACUUU
siRNA 772	772	AAGUUUAAAGUUGCCUAA G	1912	CUUAGGCAACUUUAAACUU
siRNA 773	773	AGUUUAAAGUUGCCUAAG A	1913	UCUUAGGCAACUUUAAACU
siRNA 774	774	GUUUUAAAGUUGCCUAAGA A	1914	UUCUUAGGCAACUUUAAAC
siRNA 775	775	UUUAAAGUUGCCUAAGAA G	1915	CUUCUUAGGCAACUUUAAA
siRNA 776	776	UUAAAGUUGCCUAAGAAG A	1916	UCUUCUUAGGCAACUUUAA
siRNA 777	777	UAAAGUUGCCUAAGAAGA G	1917	CUCUUCUUAGGCAACUUUA
siRNA 778	778	AAAGUUGCCUAAGAAGAG A	1918	UCUCUUCUUAGGCAACUUU
siRNA 779	779	AAGUUGCCUAAGAAGAGA A	1919	UUCUCUUCUUAGGCAACUU
siRNA 780	780	AGUUGCCUAAGAAGAGAA U	1920	AUUCUCUUCUUAGGCAACU
siRNA 781	781	GUUGCCUAAGAAGAGAAU G	1921	CAUUCUCUUCUUAGGCAAC
siRNA 782	782	UUGCCUAAGAAGAGAAUG U	1922	ACAUUCUCUUCUUAGGCAA
siRNA 783	783	UGCCUAAGAAGAGAAUGUC	1923	GACAUUCUCUUCUUAGGCA
siRNA 784	784	GCCUAAGAAGAGAAUGUCU	1924	AGACAUUCUCUUCUUAGGC
siRNA 785	785	CCUAAGAAGAGAAUGUCUA	1925	UAGACAUUCUCUUCUUAGG
siRNA 786	786	CUAAGAAGAGAAUGUCUA A	1926	UUAGACAUUCUCUUCUUAG
siRNA 787	787	UAAGAAGAGAAUGUCUAA A	1927	UUUAGACAUUCUCUUCUUA
siRNA 788	788	AAGAAGAGAAUGUCUAAA U	1928	AUUUAGACAUUCUCUUCUU
siRNA 789	789	AGAAGAGAAUGUCUAAAU A	1929	UAUUUAGACAUUCUCUUCU
siRNA 790	790	GAAGAGAAUGUCUAAAUA A	1930	UUUUUAGACAUUCUCUUC
siRNA 791	791	AAGAGAAUGUCUAAAUAA A	1931	UUUAAUUAGACAUUCUCUU
siRNA 792	792	AGAGAAUGUCUAAAUAAA U	1932	AUUUAAUUAGACAUUCUCU
siRNA 793	793	GAGAAUGUCUAAAUAAAU G	1933	CAUUUAAUUAGACAUUCUC
siRNA 794	794	AGAAUGUCUAAAUAAAUG G	1934	CCAUUUAAUUAGACAUUCU
siRNA 795	795	GAAUGUCUAAAUAAAUGG A	1935	UCCAUUUAAUUAGACAUUC
siRNA 796	796	AAUGUCUAAAUAAAUGGA U	1936	AUCCAUUUAAUUAGACAUU
siRNA 797	797	AUGUCUAAAUAAAUGGAU U	1937	AAUCCAUUUAAUUAGACAU
siRNA 798	798	UGUCUAAAUAAAUGGAUU G	1938	CAAUCCAUUUAAUUAGACA
siRNA 799	799	GUCUAAAUAAAUGGAUUG C	1939	GCAAUCCAUUUAAUUAGAC
siRNA 800	800	UCUAAAUAAAUGGAUUGC U	1940	AGCAAUCCAUUUAAUUAGA

【 0 4 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 3】

siRNA 801	801	CUAAAUAAAUGGAUUGCU U	1941	AAGCAAUCCAUUUAUUUAG
siRNA 802	802	UAAAUAAAUGGAUUGCUU U	1942	AAAGCAAUCCAUUUAUUUA
siRNA 803	803	AAAUAAAUGGAUUGCUUU U	1943	AAAAGCAAUCCAUUUAUUU
siRNA 804	804	AAUAAAUGGAUUGCUUUU U	1944	AAAAAGCAAUCCAUUUAUU
siRNA 805	805	AUAAAUGGAUUGCUUUUU A	1945	UAAAAAGCAAUCCAUUUAU
siRNA 806	806	UAAAUGGAUUGCUUUUUA G	1946	CUAAAAAGCAAUCCAUUUA
siRNA 807	807	AAAUGGAUUGCUUUUUAG C	1947	GCUAAAAAGCAAUCCAUUU
siRNA 808	808	AAUGGAUUGCUUUUUAGC A	1948	UGC UAAAAAGCAAUCCAUU
siRNA 809	809	AUGGAUUGCUUUUUAGCA A	1949	UUGC UAAAAAGCAAUCCA
siRNA 810	810	UGGAUUGCUUUUUAGCAA U	1950	AUUGC UAAAAAGCAAUCCA
siRNA 811	811	GGAUUGCUUUUUAGCAAU A	1951	UAUUGC UAAAAAGCAAUCC
siRNA 812	812	GAUUGCUUUUUAGCAAUA G	1952	CUAUUGC UAAAAAGCAAUC
siRNA 813	813	AUUGCUUUUUAGCAAUAG A	1953	UCUAUUGC UAAAAAGCAAU
siRNA 814	814	UUGCUUUUUAGCAAUAGA G	1954	CUCUAUUGC UAAAAAGCAA
siRNA 815	815	UGC UUUUUAGCAAUAGAGC	1955	GCUCUAUUGC UAAAAAGCA
siRNA 816	816	GCUUUUUAGCAAUAGAGCU	1956	AGCUCUAUUGC UAAAAAGC
siRNA 817	817	CUUUUUAGCAAUAGAGCUG	1957	CAGCUCUAUUGC UAAAAAG
siRNA 818	818	UUUUUAGCAAUAGAGCUGC	1958	GCAGCUCUAUUGC UAAAA
siRNA 819	819	UUUUAGCAAUAGAGCUGCU	1959	AGCAGCUCUAUUGC UAAAA
siRNA 820	820	UUUAGCAAUAGAGCUGCUU	1960	AAGCAGCUCUAUUGC UAAA
siRNA 821	821	UUAGCAAUAGAGCUGCUUU	1961	AAAGCAGCUCUAUUGC UAA
siRNA 822	822	UAGCAAUAGAGCUGCUUUC	1962	GAAAGCAGCUCUAUUGC UA
siRNA 823	823	AGCAAUAGAGCUGCUUUCU	1963	AGAAAGCAGCUCUAUUGC U
siRNA 824	824	GCAAUAGAGCUGCUUUCUA	1964	UAGAAAGCAGCUCUAUUGC
siRNA 825	825	CAAUAGAGCUGCUUUCUAG	1965	CUAGAAAGCAGCUCUAUUG
siRNA 826	826	AAUAGAGCUGCUUUCUAGU	1966	ACUAGAAAGCAGCUCUAUU
siRNA 827	827	AUAGAGCUGCUUUCUAGUG	1967	CACUAGAAAGCAGCUCUAU
siRNA 828	828	UAGAGCUGCUUUCUAGUGG	1968	CCACUAGAAAGCAGCUCUA
siRNA 829	829	AGAGCUGCUUUCUAGUGGU	1969	ACCACUAGAAAGCAGCUCU
siRNA 830	830	GAGCUGCUUUCUAGUGGUA	1970	UACCACUAGAAAGCAGCUC
siRNA 831	831	AGCUGCUUUCUAGUGGUAA	1971	UUACCACUAGAAAGCAGCU
siRNA 832	832	GCUGCUUUCUAGUGGUAAA	1972	UUUACCACUAGAAAGCAGC
siRNA 833	833	CUGCUUUCUAGUGGUAAAG	1973	CUUUACCACUAGAAAGCAG
siRNA 834	834	UGC UUUCUAGUGGUAAAG G	1974	CCUUUACCACUAGAAAGCA
siRNA 835	835	GCUUUCUAGUGGUAAAGG A	1975	UCCUUUACCACUAGAAAGC
siRNA 836	836	CUUUCUAGUGGUAAAGGA A	1976	UUCCUUUACCACUAGAAAG
siRNA 837	837	UUUCUAGUGGUAAAGGAA G	1977	CUUCCUUUACCACUAGAAA

【 0 4 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 4】

siRNA 838	838	UUCUAGUGGUAAGGAAG G	1978	CCUUCUUUACCACUAGAA
siRNA 839	839	UCUAGUGGUAAGGAAGG G	1979	CCCUUCUUUACCACUAGA
siRNA 840	840	CUAGUGGUAAGGAAGGG G	1980	CCCCUUCUUUACCACUAG
siRNA 841	841	UAGUGGUAAGGAAGGGG U	1981	ACCCCUUCUUUACCACUA
siRNA 842	842	AGUGGUAAGGAAGGGGU C	1982	GACCCCUUCUUUACCACU
siRNA 843	843	GUGGUAAGGAAGGGGUC A	1983	UGACCCCUUCUUUACCAC
siRNA 844	844	UGGUAAGGAAGGGGUCA C	1984	GUGACCCCUUCUUUACCA
siRNA 845	845	GGUAAAGGAAGGGGUCACC	1985	GGUGACCCCUUCUUUACC
siRNA 846	846	GUAAAGGAAGGGGUCACCU	1986	AGGUGACCCCUUCUUUAC
siRNA 847	847	UAAAGGAAGGGGUCACCUG	1987	CAGGUGACCCCUUCUUUA
siRNA 848	848	AAAGGAAGGGGUCACCUGA	1988	UCAGGUGACCCCUUCUUU
siRNA 849	849	AAGGAAGGGGUCACCUGAA	1989	UUCAGGUGACCCCUUCUU
siRNA 850	850	AGGAAGGGGUCACCUGAAA	1990	UUUCAGGUGACCCCUUCCU
siRNA 851	851	GGAAGGGGUCACCUGAAAA	1991	UUUUCAGGUGACCCCUCC
siRNA 852	852	GAAGGGGUCACCUGAAAAA	1992	UUUUUCAGGUGACCCCUUC
siRNA 853	853	AAGGGGUCACCUGAAAAAU	1993	AUUUUUCAGGUGACCCCUU
siRNA 854	854	AGGGGUCACCUGAAAAAU	1994	UAUUUUUCAGGUGACCCCU
siRNA 855	855	GGGGUCACCUGAAAAAUAG	1995	CUAUUUUUCAGGUGACCCC
siRNA 856	856	GGGUCACCUGAAAAAUAGG	1996	CCUAUUUUUCAGGUGACCC
siRNA 857	857	GGUCACCUGAAAAAUAGGA	1997	UCCUAUUUUUCAGGUGACC
siRNA 858	858	GUCACCUGAAAAAUAGGAC	1998	GUCCUAUUUUUCAGGUGAC
siRNA 859	859	UCACCUGAAAAAUAGGACA	1999	UGUCCUAUUUUUCAGGUGA
siRNA 860	860	CACCGAAAAAUAGGACAU	2000	AUGUCCUAUUUUUCAGGUG
siRNA 861	861	ACCGAAAAAUAGGACAUU	2001	AAUGUCCUAUUUUUCAGGU
siRNA 862	862	CCUGAAAAAUAGGACAUUU	2002	AAAUGUCCUAUUUUUCAGG
siRNA 863	863	CUGAAAAAUAGGACAUUU U	2003	AAAAUGUCCUAUUUUUCAG
siRNA 864	864	UGAAAAAUAGGACAUUUU U	2004	AAAAUGUCCUAUUUUUCA
siRNA 865	865	GAAAAAUAGGACAUUUUU A	2005	UAAAAUGUCCUAUUUUUC
siRNA 866	866	AAAAAUAGGACAUUUUU U	2006	AUAAAAUGUCCUAUUUU U
siRNA 867	867	AAAAUAGGACAUUUUUU U	2007	AAUAAAAUGUCCUAUUU U
siRNA 868	868	AAAUAGGACAUUUUUU A	2008	UAAUAAAAUGUCCUAUU U
siRNA 869	869	AAUAGGACAUUUUUU A	2009	UUAUAAAAUGUCCUAU U
siRNA 870	870	AUAGGACAUUUUUU A	2010	UUUAAUAAAAUGUCCUA U
siRNA 871	871	UAGGACAUUUUUU A	2011	UUUUAAUAAAAUGUCCU A
siRNA 872	872	AGGACAUUUUUU U	2012	AUUUAAUAAAAUGUCC U
siRNA 873	873	GGACAUUUUUU A	2013	UAUUUAAUAAAAUGUC C
siRNA 874	874	GACAUUUUUU A	2014	UUAUUUAAUAAAAUGU C

【 0 4 4 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 5】

siRNA 875	875	ACAUUUUUAUUAAAAUAA A	2015	UUUAUUUUAAUAAAAAUG U
siRNA 876	876	CAUUUUUAUUAAAAUAAA G	2016	CUUUUUUUAAUAAAAAU G
siRNA 877	877	AUUUUUAUUAAAAUAAAG U	2017	ACUUUAUUUUAAUAAAA U
siRNA 878	878	UUUUUAUUAAAAUAAAGU U	2018	AACUUUAUUUUAAUAAAA A
siRNA 879	879	UUUUUAUUAAAAUAAAGUU C	2019	GAACUUUAUUUUAAUAAA A
siRNA 880	880	UUUAUUAAAAUAAAGUUC U	2020	AGAACUUUAUUUUAAUAA A
siRNA 881	881	UUUAUUAAAAUAAAGUUCU C	2021	GAGAACUUUAUUUUAAUA A
siRNA 882	882	UAUUAAAAUAAAGUUCUC U	2022	AGAGAACUUUAUUUUAAU A
siRNA 883	883	AUUAAAAUAAAGUUCUCU U	2023	AAGAGAACUUUAUUUUAA U
siRNA 884	884	UUAAAAUAAAGUUCUCUU A	2024	UAAGAGAACUUUAUUUUAA A
siRNA 885	885	UAAAAUAAAGUUCUCUUA G	2025	CUAAGAGAACUUUAUUUU A
siRNA 886	886	AAAAUAAAGUUCUCUAGC	2026	GCUAAGAGAACUUUAUUU U
siRNA 887	887	AAUAAAGUUCUCUAGCG	2027	CGCUAAGAGAACUUUAUUU
siRNA 888	888	AAUAAAGUUCUCUAGCGU	2028	ACGCUAAGAGAACUUUAUU
siRNA 889	889	AUAAAGUUCUCUAGCGUU	2029	AACGCUAAGAGAACUUUAU
siRNA 890	890	UAAAGUUCUCUAGCGUUU	2030	AAACGCUAAGAGAACUUUA
siRNA 891	891	AAAGUUCUCUAGCGUUUG	2031	CAAACGCUAAGAGAACUUU
siRNA 892	892	AAGUUCUCUAGCGUUUGU	2032	ACAAACGCUAAGAGAACUU
siRNA 893	893	AGUUCUCUAGCGUUUGUG	2033	CACAAACGCUAAGAGAACU
siRNA 894	894	GUUCUCUAGCGUUUGUGG	2034	CCACAAACGCUAAGAGAAC
siRNA 895	895	UUCUCUAGCGUUUGUGGA	2035	UCCACAAACGCUAAGAGAA
siRNA 896	896	UCUCUAGCGUUUGUGGAA	2036	UCCACAAACGCUAAGAGAA
siRNA 897	897	CUCUAGCGUUUGUGGAAU	2037	AUCCACAAACGCUAAGAG
siRNA 898	898	UCUAGCGUUUGUGGAAUC	2038	GAUCCACAAACGCUAAGA
siRNA 899	899	CUUAGCGUUUGUGGAAUCU	2039	AGAUCCACAAACGCUAAG
siRNA 900	900	UUAGCGUUUGUGGAAUCU G	2040	CAGAUCCACAAACGCUAA
siRNA 901	901	UAGCGUUUGUGGAAUCUGC	2041	GCAGAUCCACAAACGCUA
siRNA 902	902	AGCGUUUGUGGAAUCUGCC	2042	GGCAGAUCCACAAACGCU
siRNA 903	903	GCGUUUGUGGAAUCUGCCG	2043	CGGCAGAUCCACAAACGC
siRNA 904	904	CGUUUGUGGAAUCUGCCGA	2044	UCGGCAGAUCCACAAACG
siRNA 905	905	GUUUGUGGAAUCUGCCGAG	2045	CUCGGCAGAUCCACAAAC
siRNA 906	906	UUUGUGGAAUCUGCCGAGC	2046	GCUCGGCAGAUCCACAAA
siRNA 907	907	UUGUGGAAUCUGCCGAGCC	2047	GGCUCGGCAGAUCCACAA
siRNA 908	908	UGUGGAAUCUGCCGAGCCA	2048	UGGCUCGGCAGAUCCACA
siRNA 909	909	GUGGAAUCUGCCGAGCCAU	2049	AUGGCUCGGCAGAUUCCAC
siRNA 910	910	UGGAAUCUGCCGAGCCAUU	2050	AAUGGCUCGGCAGAUUCCA
siRNA 911	911	GGAAUCUGCCGAGCCAUUU	2051	AAAUGGCUCGGCAGAUUCC
siRNA 912	912	GAAUCUGCCGAGCCAUUUU	2052	AAAAUGGCUCGGCAGAUUC
siRNA 913	913	AAUCUGCCGAGCCAUUUUG	2053	CAAAAUGGCUCGGCAGAUU
siRNA 914	914	AUCUGCCGAGCCAUUUUGU	2054	ACAAAUGGCUCGGCAGAU
siRNA 915	915	UCUGCCGAGCCAUUUUGUG	2055	CACAAAUGGCUCGGCAGAA
siRNA 916	916	CUGCCGAGCCAUUUUGUGG	2056	CCACAAAUGGCUCGGCAG

【 0 4 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 6】

siRNA 917	917	UGCCGAGCCAUUUUGUGGA	2057	UCCACAAAAUGGCUCGGCA
siRNA 918	918	GCCGAGCCAUUUUGUGGAA	2058	UCCACAAAAUGGCUCGGC
siRNA 919	919	CCGAGCCAUUUUGUGGAAA	2059	UUUCCACAAAAUGGCUCGG
siRNA 920	920	CGAGCCAUUUUGUGGAAAU	2060	AUUUCCACAAAAUGGCUCG
siRNA 921	921	GAGCCAUUUUGUGGAAAU U	2061	AAUUUCCACAAAAUGGCUC
siRNA 922	922	AGCCAUUUUGUGGAAAUU G	2062	CAAUUCCACAAAAUGGCU
siRNA 923	923	GCCAUUUUGUGGAAAUUG G	2063	CCAAUUUCCACAAAAUGGC
siRNA 924	924	CCAUUUUGUGGAAAUUGG G	2064	CCCAAUUUCCACAAAAUGG
siRNA 925	925	CAUUUUGUGGAAAUUGGG A	2065	UCCCAAUUUCCACAAAAUG
siRNA 926	926	AUUUUGUGGAAAUUGGGA U	2066	AUCCCAAUUUCCACAAAAU
siRNA 927	927	UUUUGUGGAAAUUGGGAU C	2067	GAUCCCAAUUUCCACAAAA
siRNA 928	928	UUUGUGGAAAUUGGGAUC C	2068	GGAUCCCAAUUUCCACAAA
siRNA 929	929	UUGUGGAAAUUGGGAUCC A	2069	UGGAUCCCAAUUUCCACAA
siRNA 930	930	UGUGGAAAUUGGGAUCCA U	2070	AUGGAUCCCAAUUUCCACA
siRNA 931	931	GUGGAAAUUGGGAUCCAU A	2071	UAUGGAUCCCAAUUUCCAC
siRNA 932	932	UGGAAAUUGGGAUCCAUA U	2072	AUAUGGAUCCCAAUUUCCA
siRNA 933	933	GGAAAUUGGGAUCCAUAUC	2073	GAUAUGGAUCCCAAUUUCC
siRNA 934	934	GAAAUUGGGAUCCAUAUCU	2074	AGAUUGGAUCCCAAUUUC
siRNA 935	935	AAAUUGGGAUCCAUAUCUG	2075	CAGAUUGGAUCCCAAUUU
siRNA 936	936	AAUUGGGAUCCAUAUCUGG	2076	CCAGAUUGGAUCCCAAUU
siRNA 937	937	AUUGGGAUCCAUAUCUGGA	2077	UCCAGAUUGGAUCCCAAU
siRNA 938	938	UUGGGAUCCAUAUCUGGAG	2078	CUCCAGAUUGGAUCCCAA
siRNA 939	939	UGGGAUCCAUAUCUGGAGA	2079	UCUCCAGAUUGGAUCCCA
siRNA 940	940	GGAUCCAUAUCUGGAGAC	2080	GUCUCCAGAUUGGAUCCC
siRNA 941	941	GGAUCCAUAUCUGGAGACA	2081	UGUCUCCAGAUUGGAUCC
siRNA 942	942	GAUCCAUAUCUGGAGACAC	2082	GUGUCUCCAGAUUGGAUC
siRNA 943	943	AUCCAUAUCUGGAGACACU	2083	AGUGUCUCCAGAUUGGAU
siRNA 944	944	UCCAUAUCUGGAGACACUU	2084	AAGUGUCUCCAGAUUGGA
siRNA 945	945	CCAUAUCUGGAGACACUUC	2085	GAAGUGUCUCCAGAUUGG
siRNA 946	946	CAUAUCUGGAGACACUCC	2086	GGAAGUGUCUCCAGAUUG
siRNA 947	947	AUAUCUGGAGACACUCCC	2087	GGGAAGUGUCUCCAGAUU
siRNA 948	948	UAUCUGGAGACACUCCCA	2088	UGGGAAGUGUCUCCAGAU
siRNA 949	949	AUCUGGAGACACUCCCAA	2089	UUGGGAAGUGUCUCCAGAU
siRNA 950	950	UCUGGAGACACUCCCAAG	2090	CUUGGGAAGUGUCUCCAGA
siRNA 951	951	CUGGAGACACUCCCAAGG	2091	CCUUGGGAAGUGUCUCCAG
siRNA 952	952	UGGAGACACUCCCAAGGC	2092	GCCUUGGGAAGUGUCUCCA
siRNA 953	953	GGAGACACUCCCAAGGCC	2093	GGCCUUGGGAAGUGUCUCC
siRNA 954	954	GAGACACUCCCAAGGCCU	2094	AGGCCUUGGGAAGUGUCUC
siRNA 955	955	AGACACUCCCAAGGCCUG	2095	CAGGCCUUGGGAAGUGUCU
siRNA 956	956	GACACUCCCAAGGCCUGC	2096	GCAGGCCUUGGGAAGUGUC
siRNA 957	957	ACACUCCCAAGGCCUGCC	2097	GGCAGGCCUUGGGAAGUGU
siRNA 958	958	CACUCCCAAGGCCUGCCU	2098	AGGCAGGCCUUGGGAAGUG
siRNA 959	959	ACUCCCAAGGCCUGCCUC	2099	GAGGCAGGCCUUGGGAAGU

【 0 4 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 7】

siRNA 960	960	CUUCCCAAGGCCUGCCUCA	2100	UGAGGCAGGCCUUGGGAAG
siRNA 961	961	UUCCCAAGGCCUGCCUCAC	2101	GUGAGGCAGGCCUUGGGAA
siRNA 962	962	UCCCAAGGCCUGCCUCACC	2102	GGUGAGGCAGGCCUUGGGA
siRNA 963	963	CCCAAGGCCUGCCUCACCU	2103	AGGUGAGGCAGGCCUUGGG
siRNA 964	964	CCAAGGCCUGCCUCACCUC	2104	GAGGUGAGGCAGGCCUUGG
siRNA 965	965	CAAGGCCUGCCUCACCUC	2105	GGAGGUGAGGCAGGCCUUG
siRNA 966	966	AAGGCCUGCCUCACCUC	2106	UGGAGGUGAGGCAGGCCU
siRNA 967	967	AGGCCUGCCUCACCUC	2107	GUGGAGGUGAGGCAGGCCU
siRNA 968	968	GGCCUGCCUCACCUC	2108	GGUGGAGGUGAGGCAGGCC
siRNA 969	969	GCCUGCCUCACCUC	2109	GGGUGGAGGUGAGGCAGG C
siRNA 970	970	CCUGCCUCACCUC	2110	GGGGUGGAGGUGAGGCAG G
siRNA 971	971	CUGCCUCACCUC	2111	GGGGGUGGAGGUGAGGCA G
siRNA 972	972	UGCCUCACCUC	2112	AGGGGGUGGAGGUGAGGC A
siRNA 973	973	GCCUCACCUC	2113	CAGGGGGUGGAGGUGAGG C
siRNA 974	974	CCUCACCUC	2114	GCAGGGGGUGGAGGUGAG G
siRNA 975	975	CUCACCUC	2115	GGCAGGGGGUGGAGGUGA G
siRNA 976	976	UCACCUC	2116	GGGCAGGGGGUGGAGGUG A
siRNA 977	977	CACCUC	2117	UGGGCAGGGGGUGGAGGU G
siRNA 978	978	ACCUC	2118	GUGGGCAGGGGGUGGAGG U
siRNA 979	979	CCUCC	2119	GGUGGGCAGGGGGUGGAG G
siRNA 980	980	CUCC	2120	AGGUGGGCAGGGGGUGGA G
siRNA 981	981	UCC	2121	AAGGUGGGCAGGGGGUGG A
siRNA 982	982	CC	2122	CAAGGUGGGCAGGGGGUG G
siRNA 983	983	C	2123	UCAAGGUGGGCAGGGGGU G
siRNA 984	984	AC	2124	AUCAAGGUGGGCAGGGGG U
siRNA 985	985	CCCC	2125	GAUCAAGGUGGGCAGGGG G
siRNA 986	986	CCCC	2126	GGAUCAAGGUGGGCAGGG G
siRNA 987	987	CCC	2127	UGGAUCAAGGUGGGCAGG G
siRNA 988	988	CC	2128	AUGGAUCAAGGUGGGCAG G
siRNA 989	989	C	2129	CAUGGAUCAAGGUGGGCAG
siRNA 990	990	UG	2130	GCAUGGAUCAAGGUGGGCA
siRNA 991	991	G	2131	AGCAUGGAUCAAGGUGGGC
siRNA 992	992	CCC	2132	GAGCAUGGAUCAAGGUGG G
siRNA 993	993	CC	2133	GGAGCAUGGAUCAAGGUG G

10

20

30

40

【 0 4 4 8 】

50

【表 2 1 - 2 8】

siRNA 994	994	CACCUUGAUCCAUGCUCU	2134	AGGAGCAUGGAUCAAGGU G
siRNA 995	995	ACCUUGAUCCAUGCUCU	2135	AAGGAGCAUGGAUCAAGG U
siRNA 996	996	CCUUGAUCCAUGCUCU	2136	AAAGGAGCAUGGAUCAAG G
siRNA 997	997	CUUGAUCCAUGCUCU	2137	CAAAGGAGCAUGGAUCAAG
siRNA 998	998	UUGAUCCAUGCUCU	2138	UCAAAGGAGCAUGGAUCA
siRNA 999	999	UGAUCCAUGCUCU	2139	GUCAAAGGAGCAUGGAUCA
siRNA 1000	1000	GAUCCAUGCUCU	2140	GGUCAAGGAGCAUGGAUC
siRNA 1001	1001	AUCCAUGCUCU	2141	AGGUCAAAGGAGCAUGGA U
siRNA 1002	1002	UCCAUGCUCU	2142	GAGGUCAAAGGAGCAUGG A
siRNA 1003	1003	CCAUGCUCU	2143	GGAGGUCAAAGGAGCAUG G
siRNA 1004	1004	CAUGCUCU	2144	AGGAGGUCAAAGGAGCAU G
siRNA 1005	1005	AUGCUCU	2145	GAGGAGGUCAAAGGAGCA U
siRNA 1006	1006	UGCUCU	2146	CGAGGAGGUCAAAGGAGCA
siRNA 1007	1007	GCUCU	2147	ACGAGGAGGUCAAAGGAGC
siRNA 1008	1008	CUCU	2148	CACGAGGAGGUCAAAGGAG
siRNA 1009	1009	UCCU	2149	ACACGAGGAGGUCAAAGGA
siRNA 1010	1010	CCUU	2150	CACACGAGGAGGUCAAAGG
siRNA 1011	1011	CUU	2151	UCACACGAGGAGGUCAAAG
siRNA 1012	1012	UUU	2152	CUCACACGAGGAGGUCAA
siRNA 1013	1013	UUG	2153	UCUCACACGAGGAGGUCAA
siRNA 1014	1014	UGA	2154	UUCUCACACGAGGAGGUCA
siRNA 1015	1015	GACCU	2155	GUUCUCACACGAGGAGGU
siRNA 1016	1016	ACCUCU	2156	GGUUCUCACACGAGGAGGU
siRNA 1017	1017	CCUCCU	2157	GGGUUCUCACACGAGGAGG
siRNA 1018	1018	CUCUCG	2158	GGGUUCUCACACGAGGAG
siRNA 1019	1019	UCCUCG	2159	AGGGGUUCUCACACGAGGA
siRNA 1020	1020	CCUCG	2160	AAGGGGUUCUCACACGAGG
siRNA 1021	1021	CUCG	2161	AAAGGGGUUCUCACACGAG
siRNA 1022	1022	UCG	2162	CAAAGGGGUUCUCACACGA
siRNA 1023	1023	CGUG	2163	GCAAAGGGGUUCUCACACG
siRNA 1024	1024	GUG	2164	GGCAAAGGGGUUCUCACAC
siRNA 1025	1025	UGUG	2165	UGGCAAAGGGGUUCUCACA
siRNA 1026	1026	GUGA	2166	CUGGCAAAGGGGUUCUCAC
siRNA 1027	1027	UGAGA	2167	UCUGGCAAAGGGGUUCUCA
siRNA 1028	1028	GAGA	2168	CUCUGGCAAAGGGGUUCUC
siRNA 1029	1029	AGA	2169	ACUCUGGCAAAGGGGUUCU
siRNA 1030	1030	GA	2170	CACUCUGGCAAAGGGGUUC
siRNA 1031	1031	AAC	2171	UCACUCUGGCAAAGGGGUU
siRNA 1032	1032	AC	2172	CUCACUCUGGCAAAGGGGU
siRNA 1033	1033	CC	2173	UCUCACUCUGGCAAAGGGG
siRNA 1034	1034	CCU	2174	GUCUCACUCUGGCAAAGGG
siRNA 1035	1035	CCUU	2175	CGUCACUCUCUGGCAAAGG
siRNA 1036	1036	CUU	2176	ACGUCACUCUCUGGCAAAG
siRNA 1037	1037	UUU	2177	CACGUCACUCUCUGGCAA
siRNA 1038	1038	UUG	2178	ACACGUCACUCUCUGGCAA
siRNA 1039	1039	UGC	2179	CACACGUCACUCUCUGGCA

【 0 4 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2 9】

siRNA 1040	1040	GCCAGAGUGAGACGUGUGC	2180	GCACACGUCUCACUCUGGC
siRNA 1041	1041	CCAGAGUGAGACGUGUGCA	2181	UGCACACGUCUCACUCUGG
siRNA 1042	1042	CAGAGUGAGACGUGUGCAG	2182	CUGCACACGUCUCACUCUG
siRNA 1043	1043	AGAGUGAGACGUGUGCAG A	2183	UCUGCACACGUCUCACUCU
siRNA 1044	1044	GAGUGAGACGUGUGCAGA A	2184	UUCUGCACACGUCUCACUC
siRNA 1045	1045	AGUGAGACGUGUGCAGAA U	2185	AUUCUGCACACGUCUCACU
siRNA 1046	1046	GUGAGACGUGUGCAGAAU G	2186	CAUUCUGCACACGUCUCAC
siRNA 1047	1047	UGAGACGUGUGCAGAAUG A	2187	UCAUUCUGCACACGUCUCA
siRNA 1048	1048	GAGACGUGUGCAGAAUGA A	2188	UUCAUUCUGCACACGUCUC
siRNA 1049	1049	AGACGUGUGCAGAAUGAAC	2189	GUUCAUUCUGCACACGUCU
siRNA 1050	1050	GACGUGUGCAGAAUGAACU	2190	AGUUCAUUCUGCACACGUC
siRNA 1051	1051	ACGUGUGCAGAAUGAACUA	2191	UAGUUCAUUCUGCACACGU
siRNA 1052	1052	CGUGUGCAGAAUGAACUAA	2192	UUAGUUCAUUCUGCACACG
siRNA 1053	1053	GUGUGCAGAAUGAACUAA G	2193	CUUAGUUCAUUCUGCACAC
siRNA 1054	1054	UGUGCAGAAUGAACUAAGC	2194	GCUUAGUUCAUUCUGCACA
siRNA 1055	1055	GUGCAGAAUGAACUAAGCC	2195	GGCUUAGUUCAUUCUGCAC
siRNA 1056	1056	UGCAGAAUGAACUAAGCCC	2196	GGGCUUAGUUCAUUCUGCA
siRNA 1057	1057	GCAGAAUGAACUAAGCCCC	2197	GGGGCUUAGUUCAUUCUGC
siRNA 1058	1058	CAGAAUGAACUAAGCCCCA	2198	UGGGGCUUAGUUCAUUCUG
siRNA 1059	1059	AGAAUGAACUAAGCCCCAG	2199	CUGGGGCUUAGUUCAUUCU
siRNA 1060	1060	GAAUGAACUAAGCCCCAGA	2200	UCUGGGGCUUAGUUCAUUC
siRNA 1061	1061	AAUGAACUAAGCCCCAGAG	2201	CUCUGGGGCUUAGUUCAUU
siRNA 1062	1062	AUGAACUAAGCCCCAGAGG	2202	CCUCUGGGGCUUAGUUCAU
siRNA 1063	1063	UGAACUAAGCCCCAGAGGG	2203	CCCUCUGGGGCUUAGUUCA
siRNA 1064	1064	GAACUAAGCCCCAGAGGGU	2204	ACCCUCUGGGGCUUAGUUC
siRNA 1065	1065	AACUAAGCCCCAGAGGGUU	2205	AACCCUCUGGGGCUUAGUU
siRNA 1066	1066	ACUAAGCCCCAGAGGGUUU	2206	AAACCCUCUGGGGCUUAGU
siRNA 1067	1067	CUAAGCCCCAGAGGGUUUU	2207	AAAACCCUCUGGGGCUUAG
siRNA 1068	1068	UAAGCCCCAGAGGGUUUUU	2208	UAAAACCCUCUGGGGCUUA
siRNA 1069	1069	AAGCCCCAGAGGGUUUUUA	2209	UUAAAACCCUCUGGGGCUU
siRNA 1070	1070	AGCCCCAGAGGGUUUUAAU	2210	AUUAAAACCCUCUGGGGCU
siRNA 1071	1071	GCCCCAGAGGGUUUUAAUG	2211	CAUUAAAACCCUCUGGGGC
siRNA 1072	1072	CCCCAGAGGGUUUUAAUGG	2212	CCAUUAAAACCCUCUGGGG
siRNA 1073	1073	CCCAGAGGGUUUUAAUGGC	2213	GCCAUUAAAACCCUCUGGG
siRNA 1074	1074	CCAGAGGGUUUUAAUGGCU	2214	AGCCAUUAAAACCCUCUGG
siRNA 1075	1075	CAGAGGGUUUUAAUGGCU U	2215	AAGCCAUUAAAACCCUCUG
siRNA 1076	1076	AGAGGGUUUUAAUGGCUU G	2216	CAAGCCAUUAAAACCCUCU
siRNA 1077	1077	GAGGGUUUUAAUGGCUUG C	2217	GCAAGCCAUUAAAACCCUC
siRNA 1078	1078	AGGGUUUUAAUGGCUUGCC	2218	GGCAAGCCAUUAAAACCCU
siRNA 1079	1079	GGGUUUUUAAUGGCUUGCCU	2219	AGGCAAGCCAUUAAAACCC
siRNA 1080	1080	GGUUUUAAUGGCUUGCCUG	2220	CAGGCAAGCCAUUAAAACC
siRNA 1081	1081	GUUUUUAAUGGCUUGCCUGC	2221	GCAGGCAAGCCAUUAAAAC
siRNA 1082	1082	UUUUAAUGGCUUGCCUGCU	2222	AGCAGGCAAGCCAUUAAAA
siRNA 1083	1083	UUUAAUGGCUUGCCUGCUG	2223	CAGCAGGCAAGCCAUUAAA

【 0 4 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3 0】

siRNA 1084	1084	UUA AUGGCUUGCCUGCUGU	2224	ACAGCAGGCAAGCCA UUA
siRNA 1085	1085	UAAUGGCUUGCCUGCUGUU	2225	AACAGCAGGCAAGCCA UUA
siRNA 1086	1086	AAUGGCUUGCCUGCUGUUU	2226	AAACAGCAGGCAAGCCA U
siRNA 1087	1087	AUGGCUUGCCUGCUGUUUC	2227	GAAACAGCAGGCAAGCCA U
siRNA 1088	1088	UGGCUUGCCUGCUGUUUCC	2228	GGAAACAGCAGGCAAGCCA
siRNA 1089	1089	GGCUUGCCUGCUGUUUCCC	2229	GGGAAACAGCAGGCAAGCC
siRNA 1090	1090	GCUUGCCUGCUGUUUCCCA	2230	UGGGAAACAGCAGGCAAGC
siRNA 1091	1091	CUUGCCUGCUGUUUCCAC	2231	GUGGGAAACAGCAGGCAAG
siRNA 1092	1092	UUGCCUGCUGUUUCCACA	2232	UGUGGGAAACAGCAGGCAA
siRNA 1093	1093	UGCCUGCUGUUUCCACA U	2233	AUGUGGGAAACAGCAGGCA
siRNA 1094	1094	GCCUGCUGUUUCCACA U A	2234	UAUGUGGGAAACAGCAGGC
siRNA 1095	1095	CCUGCUGUUUCCACA U A A	2235	UUAUGUGGGAAACAGCAG G
siRNA 1096	1096	CUGCUGUUUCCACA U A A A	2236	UUUAUGUGGGAAACAGCA G
siRNA 1097	1097	UGCUGUUUCCACA U A A A C	2237	GUUUAUGUGGGAAACAGC A
siRNA 1098	1098	GCUGUUUCCACA U A A A C U	2238	AGUUUAUGUGGGAAACAG C
siRNA 1099	1099	CUGUUUCCACA U A A A C U A	2239	UAGUUUAUGUGGGAAACA G
siRNA 1100	1100	UGUUUCCACA U A A A C U A C	2240	GUAGUUUAUGUGGGAAAC A
siRNA 1101	1101	GUUUCCACA U A A A C U A C C	2241	GGUAGUUUAUGUGGGAAA C
siRNA 1102	1102	UUUCCACA U A A A C U A C C U	2242	AGGUAGUUUAUGUGGGAA A
siRNA 1103	1103	UUCCACA U A A A C U A C C U C	2243	GAGGUAGUUUAUGUGGGA A
siRNA 1104	1104	UCCACA U A A A C U A C C U C A	2244	UGAGGUAGUUUAUGUGGG A
siRNA 1105	1105	CCCACA U A A A C U A C C U C A G	2245	CUGAGGUAGUUUAUGUGG G
siRNA 1106	1106	CCACA U A A A C U A C C U C A G G	2246	CCUGAGGUAGUUUAUGUG G
siRNA 1107	1107	CACA U A A A C U A C C U C A G G A	2247	UCCUGAGGUAGUUUAUGU G
siRNA 1108	1108	ACA U A A A C U A C C U C A G G A G	2248	CUCCUGAGGUAGUUUAUGU
siRNA 1109	1109	CA U A A A C U A C C U C A G G A G U	2249	ACUCCUGAGGUAGUUUAUG
siRNA 1110	1110	AU A A A C U A C C U C A G G A G U C	2250	GACUCCUGAGGUAGUUUAU
siRNA 1111	1111	U A A A C U A C C U C A G G A G U C A	2251	UGACUCCUGAGGUAGUUUA
siRNA 1112	1112	AAACUACCUCAGGAGUCAC	2252	GUGACUCCUGAGGUAGUUU
siRNA 1113	1113	AACUACCUCAGGAGUCACU	2253	AGUGACUCCUGAGGUAGUU
siRNA 1114	1114	ACUACCUCAGGAGUCACUG	2254	CAGUGACUCCUGAGGUAGU
siRNA 1115	1115	CUACCUCAGGAGUCACUGU	2255	ACAGUGACUCCUGAGGUAG
siRNA 1116	1116	UACCUCAGGAGUCACUGUA	2256	UACAGUGACUCCUGAGGUA
siRNA 1117	1117	ACCUCAGGAGUCACUGUAA	2257	UUACAGUGACUCCUGAGGU
siRNA 1118	1118	CCUCAGGAGUCACUGUAAA	2258	UUUACAGUGACUCCUGAGG
siRNA 1119	1119	CUCAGGAGUCACUGUAAAA	2259	UUUUACAGUGACUCCUGAG
siRNA 1120	1120	UCAGGAGUCACUGUAAAAU	2260	AUUUUACAGUGACUCCUGA
siRNA 1121	1121	CAGGAGUCACUGUAAAAUA	2261	UAUUUUACAGUGACUCCUG
siRNA 1122	1122	AGGAGUCACUGUAAAAUA A	2262	UUAUUUUACAGUGACUCCU
siRNA 1123	1123	GGAGUCACUGUAAAAUA A	2263	UUUAUUUUACAGUGACUCC
siRNA 1124	1124	GAGUCACUGUAAAAUAAAC	2264	GUUUAUUUUACAGUGACUC

10

20

30

40

【 0 4 5 1 】

50

【表 2 1 - 3 1】

siRNA 1125	1125	AGUCACUGUAAAAUAAACU	2265	AGUUUAUUUUACAGUGAC U
siRNA 1126	1126	GUCACUGUAAAAUAAACUG	2266	CAGUUUAUUUUACAGUGAC
siRNA 1127	1127	UCACUGUAAAAUAAACUGG	2267	CCAGUUUAUUUUACAGUGA
siRNA 1128	1128	CACUGUAAAAUAAACUGGC	2268	GCCAGUUUAUUUUACAGUG
siRNA 1129	1129	ACUGUAAAAUAAACUGGCC	2269	GGCCAGUUUAUUUUACAGU
siRNA 1130	1130	CUGUAAAAUAAACUGGCCU	2270	AGGCCAGUUUAUUUUACAG
siRNA 1131	1131	UGUAAAAUAAACUGGCCUU	2271	AAGGCCAGUUUAUUUUACA
siRNA 1132	1132	GUAAAAUAAACUGGCCUUG	2272	CAAGGCCAGUUUAUUUUAC
siRNA 1133	1133	UAAAAUAAACUGGCCUUGU	2273	ACAAGGCCAGUUUAUUUUUA
siRNA 1134	1134	AAAAUAAACUGGCCUUGUU	2274	AACAAGGCCAGUUUAUUUU
siRNA 1135	1135	AAUAAACUGGCCUUGUUG	2275	CAACAAGGCCAGUUUAUUU
siRNA 1136	1136	AAUAAACUGGCCUUGUUGU	2276	ACAACAAGGCCAGUUUAUU
siRNA 1137	1137	AUAAACUGGCCUUGUUGUC	2277	GACAACAAGGCCAGUUUAU
siRNA 1138	1138	UAAACUGGCCUUGUUGUCU	2278	AGACAACAAGGCCAGUUUA
siRNA 1139	1139	AAACUGGCCUUGUUGUCUU	2279	AAGACAACAAGGCCAGUUU
siRNA 1140	1140	AACUGGCCUUGUUGUCUUA	2280	UAAGACAACAAGGCCAGUU

10

20

【 0 4 5 2 】

30

40

50

【表 2 2】

表 21. 追加配列

配列番号	5' - 3' 配列
2443	GGGGTGGGGAGGGAGCGAGAGGAATCCGACCCTGTCTCAGCCACAGCCTCCGAGGTC TCCAAGTAAAGGGAAGGATCTTTAGCTGCATTAGACTTCAAAGCGTTTAGACCAGTTTC TCCATCTTACGGAGCGGTGAACGGGCTCAGGAATGTGGAGCGTTTCCTGGCGTCAAGCA GGTCAAAGTCAGCGCTGCTTTTTTTACAGACACTGCTTTTCTTACAGTCTTCGACTATAA ACTCTACAAGAATAGGAATCTTCGTATTTTTTCTCTGCTGAATTCCTAGTGCCAGAT TAGTGCTTGGCACATGATTATAAGCGCCATGGCTATGGCTAGTGTTAAATTGCTTGCCG GTGTTTTAAGAAAGCCAGATGCCTGGATTGGACTCTGGGGTGTTCCTCGAGGGACACCT TCATCATACAAACTCTGTACTTCCTGGAATCGATACTTGTATTTTTCTAGTACCAAGTTA CGTGCACCAAATTATAAAACACTTTTTTATAATATTTTCTCACTGAGACTCCCAGGGCTT TTACTATCTCCAGAATGTATTTTTCTTTTTCCGTAAGACTCAAAGTAATATAAGGTCT ACAAAATCTACTAAAAAGTCTCTGCAAAAAGTAGATGAAGAGGACTCTGATGAAGAAA GCCATCATGATGAGATGAGTGAGCAGGAAGAGGAGCTTGAGGATGATCCTACTGTAGT CAAAAATATAAAGACCTGGAAAAAGCAGTTCAGTCTTTTCGGTATGATGTTGTCCTGA AGACGGGGCTAGATATTGGGAGAAACAAAGTGGAAGATGCTTTCTACAAAGGTGAACT CAGGCTGAATGAGGAAAAATTATGGAAGAAAAGCAGAACGGTGAAAGTGGGAGATAC ATTGGATCTTCTCATTGGAGAGGATAAAGAAGCAGGAACAGAGACAGTTATGCGGATT CTCTTGAAAAAAGTGTTTGAAGAGAAGACTGAAAGTGAAAAATACAGAGTGGTGTTAC GGCGGTGGAAAAAGTTTAAAGTTGCCTAAGAAGAGAATGTCTAAATAAATGGATTGCTTT TTAGCAATAGAGCTGCTTTCTAGTGTTAAAGGAAGGGGTCACCTGAAAAATAGGACATT TTTATTAATAAAGTTCTCTTAGCGTT
2462	GGGGTGGGGAGGGAGCGAGAGGAATCCGACCCTGTCTCAGCCACAGCCTCCGAGGTC TCCAAGTAAAGGGAAGGATCTTTAGCTGCATTAGACTTCAAAGCGTTTAGACCAGTTTC TCCATCTTACGGAGCGGTGAACGGGCTCAGGAATGTGGAGCGTTTCCTGGCGTCAAGCA GGTCAAAGTCAGCGCTGCTTTTTTTACAGACACTGCTTTTCTTACAGTCTTCGACTATAA ACTCTACAAGAATAGGAATCTTCGTATTTTTTCTCTGCTGAATTCCTAGTGCCAGAT TAGTGCTTGGCACATGATTATAAGCGCCATGGCTATGGCTAGTGTTAAATTGCTTGCCG GTGTTTTAAGAAAGCCAGATGCCTGGATTGGACTCTGGGGTGTTCCTCGAGGGACACCT TCATCATACAAACTCTGTACTTCCTGGAATCGATACTTGTATTTTTCTAGTACCAAGTTA CGTGCACCAAATTATAAAACACTTTTTTATAATATTTTCTCACTGAGACTCCCAGGGCTT TTACTATCTCCAGAATGTATTTTTCTTTTTCCGTAAGACTCAAAGTAATATAAGGTCT ACAAAATCTACTAAAAAGTCTCTGCAAAAAGTAGATGAAGAGGACTCTGATGAAGAAA GCCATCATGATGAGATGAGTGAGCAGGAAGAGGAGCTTGAGGATGATCCTACTGTAGT CAAAAATATAAAGACCTGGAAAAAGCAGTTCAGTCTTTTCGGTATGATGTTGTCCTGA AGACGGGGCTAGATATTGGGAGAAACAAAGTGGAAGATGCTTTCTACAAAGGTGAACT CAGGCTGAATGAGGAAAAATTATGGAAGAAAAGCAGAACGGTGAAAGTGGGAGATAC ATTGGATCTTCTCATTGGAGAGGATAAAGAAGCAGGAACAGAGACAGTTATGCGGATT CTCTTGAAAAAAGTGTTTGAAGAGAAGACTGAAAGTGAAAAATACAGAGTGGTGTTAC GGCGGTGGAAAAAGTTTAAAGTTGCCTAAGAAGAGAATGTCTAAATAAATGGATTGCTTT TTAGCAATAGAGCTGCTTTCTAGTGTTAAAGGAAGGGGTCACCTGAAAAATAGGACATT TTTATTAATAAAGTTCTCTTAGCGTT

10

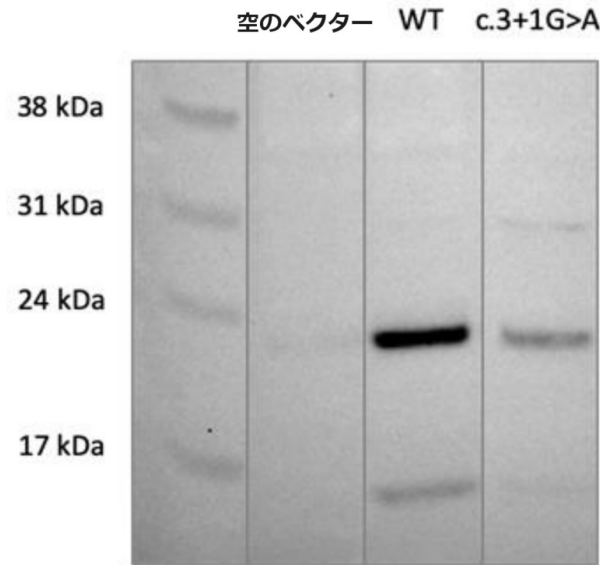
20

30

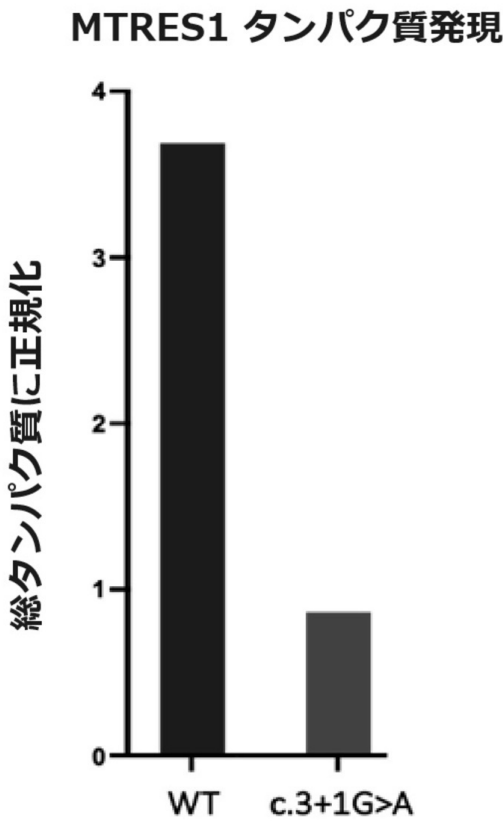
40

50

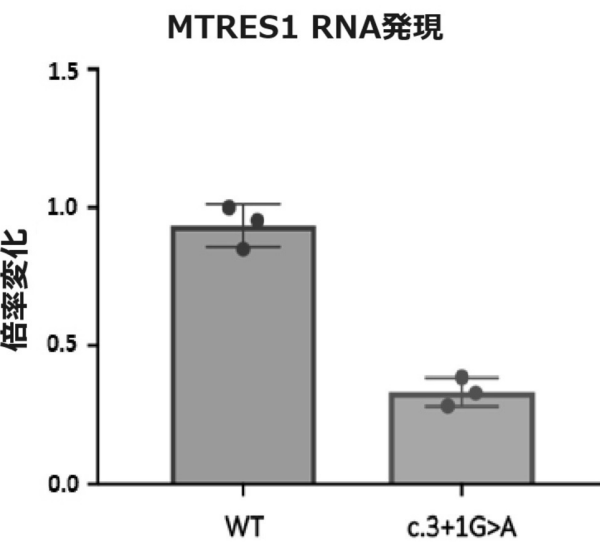
【図面】
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【配列表】

2024523265000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/33356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. C12N 15/113, A61P 25/28; ADD. C07H 21/02 (2022.01)

CPC - INV. C07H 21/02, A61P 25/28; ADD. C12N 2310/11, C12N 2310/346, C12N 2310/321

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2017/0175118 A1 (NOVARTIS AG) 22 June 2017 (22.06.2017) abstract; para [0006]-[0007], [0009], [0011], [0013]-[0014], [0016], [0017], [0022]-[0023], [0034], [0073], [0075], [0080], [0085], [0098], [0116], [0148]	1-2, 10-12, (13-29, 31-37)/(1)
Y	MOLENAARS et al., Mitochondrial cross-compartmental signalling to maintain proteostasis and longevity. Philosophical Transactions of the Royal Society B. 04 May 2020, Vol. 375, No. 1801, pages 1-10; abstract; pg 7, col 2, para 2	1-2, 10-12, (13-29, 31-37)/(1)
Y	US 2019/0060488 A1 (SIRNA THERAPEUTICS, INC.) 28 February 2019 (28.02.2019) abstract, para [0011], [0023], [0027], [0033], [0055], [0060]	(20, 24-29, 31-35)/(1)

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

28 September 2022

Date of mailing of the international search report

NOV 07 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JS 22/33356

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: 10
- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 20
3. Additional comments:

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/33356

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--See Supplemental Box --

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2, 10-29 (in part) and 31-37 (in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/33356

Box No. III: Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-2, 10-29 (in part) and 31-37 (in part), 39 (in part), directed to a composition comprising a MTRES1 targeting oligonucleotide that decreases central nervous system (CNS) MTRES1 when administered to a subject.

Group II: Claims 3-5, 10-29 (in part) and 31-37 (in part), 39 (in part), directed to a composition comprising a MTRES1 targeting oligonucleotide that increases cognitive function or slows cognitive decline when administered to a subject.

Group III: Claims 6-9, 10-29 (in part) and 31-37 (in part), 39 (in part), directed to a composition comprising a MTRES1 targeting oligonucleotide that decreases a marker (e.g. a protein biomarker) of neurodegeneration when administered to a subject.

Group IV: Claims 30, 38 and 39 (in part), directed to a composition comprising an oligonucleotide (e.g. DS or SS antisense molecule) that inhibits the expression of MTRES1, the oligonucleotide comprising 12-30 contiguous nt of SEQ ID NO:2443

Group V: Claims 40-41, directed to a method of treating a subject having a neurological disorder comprising administering an oligonucleotide that targets MTRES1.

The inventions listed as Groups I through V do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group I requires an oligonucleotide composition that decreases central nervous system (CNS) MTRES1, not required by groups II - V.

Group II requires an oligonucleotide composition that increases cognitive function or slows cognitive decline, not required by groups I and III-V.

Group III requires oligonucleotide composition that decreases a marker (e.g. a protein biomarker) of neurodegeneration, not required by groups I, II and IV-V.

Group IV requires an oligonucleotide that comprises 12-30 contiguous nucleosides of SEQ ID NO: 2443, not required by groups I - III and V.

Group V requires a method of treating a neurological disorder patient, not required by groups I - IV.

Common Technical Features

The common technical feature shared by Groups I-V, is a composition comprising an MTRES1 targeting oligonucleotide, e.g. that is administered to the CNS of a subject. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is made obvious by US 2017/0175116 A1 to Novartis AG (hereinafter "Novartis") in view of the publication entitled "Mitochondrial cross-compartmental signalling to maintain proteostasis and longevity" by Molenaars et al. (MOLENAARS et al., Mitochondrial cross-compartmental signalling to maintain proteostasis and longevity. Philosophical Transactions of the Royal Society B. 04 May 2020, Vol. 375, No. 1801, pages 1-10) (hereinafter "Molenaars").

Novartis discloses a composition (abstract - "Provided herein are compositions and methods for decreasing tau mRNA and protein expression") comprising an oligonucleotide that targets a gene (para [0006] - "Provided herein are antisense oligonucleotides targeting human microtubule-associated protein tau") and when administered to a subject in an effective amount (para [0116] - "wherein such administration provides therapeutically effective levels of the two compounds in the body of the patient") decreases gene expression in the central nervous system (CNS) (abstract - "Provided herein are compositions and methods for decreasing tau mRNA and protein expression"; para [0148] - "Antisense oligonucleotides for MAPT were tested in vivo by delivering the ASOs into the cerebrospinal fluid (CSF)"). Novartis does not disclose MTRES1. Molenaars discloses therapeutic targets for age-related diseases such as neurodegeneration (abstract; pg 5, col 2, para 4 "In Alzheimer's disease (AD), the most common form of dementia, proteotoxicity, comes from amyloid- β (A β) aggregation. In the brain of AD patients ... mitochondrial import pathways were disrupted"), comprising MTRES1 (pg 7, col 2, para 2-3 - "novel therapeutic targets include ... a recently described candidate is the RNA-binding c8orf203, which is involved in regulating mitochondrial translation ... A major challenge in the translatability of these potential treatments for ageing and age-related diseases is the dosing ... modest downregulation of genes coding for OXPHOS proteins or MRPs using RNAi results in longevity ... the aim would be to reduce but not fully deplete these proteins"; Note: c8orf203 is a synonym of MTRES1, para [0010], instant specification). Since Novartis teaches antisense oligonucleotides for treatment of age-related diseases (abstract; pg 7, col 2, para 2-3); it would have been obvious to one of ordinary skill in the art that Molenaars' therapeutic targeting of MTRES1 could have been performed with the antisense oligonucleotide method of Novartis, e.g., to provide treatment for patients in need thereof.

As the technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups. Groups I through V therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16		
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A	
MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N					
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,					
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J					
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M					
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,					
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW					
ニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレッジ・ドライブ 4 6 6 0 スイート 1 0 0					
(72)発明者	バスケ, ポール				
	アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレッジ・ドライブ				
	4 6 6 0 スイート 1 0 0				
(72)発明者	カジェス, ブライアン				
	アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレッジ・ドライブ				
	4 6 6 0 スイート 1 0 0				
(72)発明者	ジャクボウスキ, デイビッド				
	アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレッジ・ドライブ				
	4 6 6 0 スイート 1 0 0				
(72)発明者	クラインシュタイン, サラ				
	アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレッジ・ドライブ				
	4 6 6 0 スイート 1 0 0				
(72)発明者	ルイス, デイビッド				
	アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレッジ・ドライブ				
	4 6 6 0 スイート 1 0 0				
(72)発明者	ロゼマ, デイビッド				
	アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレッジ・ドライブ				
	4 6 6 0 スイート 1 0 0				
(72)発明者	ヴェキック, ジョン				
	アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ ラ・ホーヤ・ビレッジ・ドライブ				
	4 6 6 0 スイート 1 0 0				
F ターム (参考)	4C084 AA13 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZC02				
	4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZC02				