

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和6年7月19日(2024.7.19)

【国際公開番号】WO2022/011262

【公表番号】特表2023-540429(P2023-540429A)

【公表日】令和5年9月25日(2023.9.25)

【年通号数】公開公報(特許)2023-180

【出願番号】特願2023-501422(P2023-501422)

【国際特許分類】

C 12 N 15/113(2010.01)

C 12 N 15/864(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

A 61 P 25/08(2006.01)

A 61 K 48/00(2006.01)

A 61 K 31/7105(2006.01)

A 61 K 31/713(2006.01)

A 61 K 35/12(2015.01)

A 61 K 35/74(2015.01)

A 61 K 35/76(2015.01)

A 61 K 35/761(2015.01)

A 61 K 35/766(2015.01)

A 61 K 35/763(2015.01)

10

20

30

40

【F I】

C 12 N 15/113 1 4 0 Z

C 12 N 15/864 1 0 0 Z

C 12 N 15/864 Z N A

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 25/08

A 61 K 48/00

A 61 K 31/7105

A 61 K 31/713

A 61 K 35/12

A 61 K 35/74 A

A 61 K 35/76

A 61 K 35/761

A 61 K 35/766

A 61 K 35/763

【手続補正書】

【提出日】令和6年7月9日(2024.7.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

配列番号1～100のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有するスクレオチド配列又はそのデオキシリボ核酸(DNA)配列を含む、ポリスクレオチ

50

ド。

**【請求項 2】**

配列番号 77 及び / 又は配列番号 80 に対して少なくとも 85 % の配列同一性、あるいはその DNA 配列を含む、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 3】**

配列番号 77 及び / 又は配列番号 80 に対して少なくとも 86 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又はそれより大きな配列同一性、あるいはその DNA 配列を含む、請求項 2 に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 4】**

前記ポリヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) である、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。 10

**【請求項 5】**

前記 ASO が、低分子干渉 RNA (siRNA)、短ヘアピン RNA (shRNA)、マイクロ RNA (miRNA)、又は短ヘアピン適合 miRNA (shmimRNA) である、請求項 4 に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 6】**

前記ポリヌクレオチドが、19 ~ 21 個のヌクレオチドである、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 7】**

前記ポリヌクレオチドが、細胞における G1uk2 タンパク質のレベルを減少させることが可能、前記ポリヌクレオチドが、前記細胞における G1uk2 タンパク質のレベルを、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、又は少なくとも 75 % 減少させる、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。 20

**【請求項 8】**

前記細胞が、ニューロンである、請求項 7 に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 9】**

前記ニューロンが、海馬ニューロンである、請求項 8 に記載のポリヌクレオチド。

**【請求項 10】**

前記海馬ニューロンが、歯状回顆粒細胞 (DGC) である、請求項 9 に記載のポリヌクレオチド。 30

**【請求項 11】**

発現力セットであって、

I )

( a ) ステム - ループ配列であって、5' から 3' へ、

( i ) 配列番号 1 ~ 100 のうちのいずれか 1 つに対して少なくとも 85 % の配列同一性を有するガイドヌクレオチド配列又はその DNA を含む 5' ステム - ループアーム、

( ii ) ループ領域であって、マイクロ RNA ループ配列を含む、ループ領域、

( iii ) 前記ガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的なパッセンジャーヌクレオチド配列を含む 3' ステム - ループアームを含む、ステム - ループ配列と、 40

( b ) 前記ガイド配列に対して 5' に位置する第 1 の隣接領域と、

( c ) 前記パッセンジャー配列に対して 3' に位置する第 2 の隣接領域と、あるいは II )

( a ) ステム - ループ配列であって、5' から 3' へ、

( i ) ガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的であるパッセンジャーヌクレオチド配列を含む 5' ステム - ループアーム、

( ii ) ループ領域であって、マイクロ RNA ループ配列を含む、ループ領域、

( iii ) 配列番号 1 ~ 100 のうちのいずれか 1 つに対して少なくとも 85 % の配列同一性を有するガイドヌクレオチド配列又はその DNA を含む 3' ステム - ループアーム

50

ムを含む、ステム・ループ配列と、

(b) 前記ガイド配列に対して5'に位置する第1の隣接領域と、

(c) 前記パッセンジャー配列に対して3'に位置する第2の隣接領域と、  
を含むスクレオチド配列を含む、発現力セット。

#### 【請求項12】

前記ガイドスクレオチド配列が、配列番号77及び/又は配列番号80あるいはそのD  
NAに対して少なくとも85%の配列同一性を有する、請求項11に記載の発現力セット  
。

#### 【請求項13】

(i) 前記第1の隣接領域が、配列番号752、754、756、759、762、7  
65、又は768のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一  
性を有するポリスクレオチドを含む；ならびに/あるいは

(ii) 前記第2の隣接領域が、配列番号753、755、757、760、763、  
766、又は769のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同  
一性を有するポリスクレオチドを含む、請求項11に記載の発現力セット。

#### 【請求項14】

前記第1の隣接領域が、5'スペーサー配列と、5'隣接配列と、を含む、ならびに/あ  
るいは前記第2の隣接領域が、3'スペーサー配列と、3'隣接配列と、を含む、請求項1  
1に記載の発現力セット。

#### 【請求項15】

前記マイクロRNAループ配列が、miR-30、miR-155、miR-218-  
1、又はmiR-124-3配列である、請求項11に記載の発現力セット。

#### 【請求項16】

前記マイクロRNAループ配列が、配列番号758、761、764、767、又は7  
70のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポ  
リスクレオチドを含む、請求項15に記載の発現力セット。

#### 【請求項17】

前記発現力セットが、U6プロモーター、H1プロモーター、7SKプロモーター、ア  
ポリポタンパク質E-ヒトアルファ1-アンチトリプシンプロモーター、CAGプロモ  
ーター、CBAプロモーター、CK8プロモーター、mU1aプロモーター、伸長因子1  
プロモーター、チロキシン結合グロブリンプロモーター、シナプシンプロモーター、RN  
A結合Fox-1ホモログ3プロモーター、カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク  
質キナーゼIIプロモーター、ニューロン特異的エノラーゼプロモーター、血小板由来成  
長因子サブユニット、小胞グルタミン酸トランスポータープロモーター、ソマトスタチ  
ンプロモーター、神経ペプチドYプロモーター、血管作動性腸管ペプチドプロモーター、  
バルブアルブミンプロモーター、グルタミン酸デカルボキシラーゼ65プロモーター、グ  
ルタミン酸デカルボキシラーゼ67プロモーター、ドーパミン受容体D1プロモーター、  
ドーパミン受容体D2プロモーター、補体C1q様2プロモーター、プロオピオメラノコ  
ルチンプロモーター、プロスペロホメオボックス1プロモーター、微小管関連タンパク質  
1Bプロモーター、及びチューブリンアルファ1プロモーターからなる群から選択され  
るプロモーターを含む、請求項11に記載の発現力セット。

#### 【請求項18】

(i) 前記発現力セットの5'末端上の5'末端逆位反復(ITS)配列；

(ii) 前記発現力セットの3'末端上の3'-ITS配列；

(iii) 5'非翻訳領域(UTR)；

(iv) 3'UTR；

(v) エンハンサー配列；

(vi) イントロン配列；

(vii) 1つ以上のポリアデニル化シグナルであって、前記1つ以上のポリアデニル  
化シグナルが、ウサギベータ-グロビン(RBG)ポリアデニル化シグナル又はウシ成長

10

20

30

40

50

ホルモン (B G H) ポリアデニル化シグナルである、1つ以上のポリアデニル化シグナル；ならびに／あるいは

(v i i i) スタッファー配列

を更に含む、請求項11に記載の発現力セット。

【請求項19】

(i) 前記5' - ITR配列が、配列番号746又は配列番号747の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

(i i) 前記3' - ITR配列が、核酸配列配列番号748、配列番号749、又は789に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

(i i i) 5' UTRが、配列番号126の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

(i v) 前記3' UTRが、配列番号127の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

(v) 前記エンハンサー配列が、配列番号745の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

(v i) 前記イントロン配列が、配列番号743又は配列番号744の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

(v i i) 前記RBGポリアデニル化シグナルが、配列番号750、配列番号751、又は配列番号792の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、又は前記B G Hポリアデニル化シグナルが、配列番号793の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；ならびに／あるいは

(v i i i) 前記スタッファー配列が、配列番号815又は配列番号816の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有する、請求項18に記載の発現力セット。

【請求項20】

5'から3'へ、

(a) プロモーター配列；

(b) I) 又はII) の前記ステム-ループ配列を含む第1のステム-ループ配列；及び

(c) I) 又はII) の前記ステム-ループ配列を含む第2のステム-ループ配列を含む請求項11に記載の発現力セットであって、前記第1のステム-ループ配列及び第2のステム-ループ配列は、前記プロモーターに作動可能に連結されている、発現力セット。

【請求項21】

前記第1のステム-ループ配列の前記マイクロRNAループ及び／又は前記第2のステム-ループ配列の前記マイクロRNAループが、m i R - 3 0、m i R - 1 5 5、m i R - 2 1 8 - 1、又はm i R - 1 2 4 - 3配列である、請求項20に記載の発現力セット。

【請求項22】

前記第1のステム-ループ配列の前記マイクロRNAループ及び／又は前記第2のステム-ループ配列の前記マイクロRNAループが、配列番号758、761、764、767、又は770のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、請求項21に記載の発現力セット。

【請求項23】

(i) 前記発現力セットの5'末端上の5'末端逆位反復(ITR)配列；

(i i) 前記発現力セットの3'末端上の3' - ITR配列；

(i i i) 5' 非翻訳領域(UTR)；

(i v) 3' UTR；

(v) エンハンサー配列；

(v i) イントロン配列；

(v i i) 1つ以上のポリアデニル化シグナルであって、前記1つ以上のポリアデニル化シグナルが、ウサギベータ-グロビン(RBG)ポリアデニル化シグナル又はウシ成長

10

20

30

40

50

ホルモン（B G H）ポリアデニル化シグナルである、1つ以上のポリアデニル化シグナル；ならびに／あるいは

（v i i i ）スタッファー配列

を更に含む、請求項20に記載の発現力セット。

**【請求項24】**

（i）前記5' - ITR配列が、配列番号746又は配列番号747の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

（i i ）前記3' - ITR配列が、核酸配列配列番号748、配列番号749、又は789に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

（i i i ）5' UTRが、配列番号126の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

（i v ）前記3' UTRが、配列番号127の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

（v ）前記エンハンサー配列が、配列番号745の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

（v i ）前記イントロン配列が、配列番号743又は配列番号744の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；

（v i i ）前記RBGポリアデニル化シグナルが、配列番号750、配列番号751、又は配列番号792の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、又は前記B G Hポリアデニル化シグナルが、配列番号793の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む；ならびに／あるいは

（v i i i ）前記スタッファー配列が、配列番号815又は配列番号816の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有する、請求項23に記載の発現力セット。

**【請求項25】**

前記発現力セットが、配列番号788、796、798～800、803、805、807、813、817、819、及び821のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、請求項20に記載の発現力セット。

**【請求項26】**

前記発現力セットが、配列番号811の核酸配列に対して少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の配列同一性を、あるいは配列番号811の核酸配列の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、請求項20に記載の発現力セット。

**【請求項27】**

請求項1～10のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド又は請求項11～26のいずれか一項に記載の発現力セットを含む、ベクター。

**【請求項28】**

前記ベクターが、複製欠損性である、請求項27に記載のベクター。

**【請求項29】**

前記ベクターが、哺乳動物ベクター、細菌ベクター、又はウイルスベクターである、請求項27に記載のベクター。

**【請求項30】**

前記ベクターが、発現ベクターである、請求項27に記載のベクター。

**【請求項31】**

前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルス（AAV）、レトロウイルス、アデノウイルス、パルボウイルス、コロナウイルス、マイナス鎖RNAウイルス、オルトミクソウイルス、ラブドウイルス、バラミクソウイルス、プラス鎖RNAウイルス、ピコルナウイルス、アルファウイルス、二本鎖DNAウイルス、ヘルペスウイルス、エブスタインバーチウイルス、サイトメガロウイルス、鶏痘ウイルス、及びカナリアポックスウイルスからなる

10

20

30

40

50

る群から選択される、請求項 2 9 に記載のベクター。

**【請求項 3 2】**

前記ベクターが、A A V ベクターであり、前記 A A V ベクターが、A A V 9 又は A A V r h 1 0 ベクターである、請求項 3 1 に記載のベクター。

**【請求項 3 3】**

細胞において G r i k 2 発現を阻害する方法であって、前記細胞を、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の発現力セット、又は前記ポリヌクレオチドもしくは発現力セットを含むベクターとインピトロで接触させることを含む、方法。

**【請求項 3 4】**

前記ポリヌクレオチドが、G r i k 2 m R N A に特異的にハイブリダイズし、前記細胞において G r i k 2 の発現を阻害するか、又は減少させる、請求項 3 3 に記載の方法。

**【請求項 3 5】**

前記細胞が、ニューロンである、請求項 3 3 に記載の方法。

**【請求項 3 6】**

前記ニューロンが、海馬ニューロンである、請求項 3 5 に記載の方法。

**【請求項 3 7】**

前記海馬ニューロンが、D G C である、請求項 3 6 に記載の方法。

**【請求項 3 8】**

前記 D G C が、異常な再発性苔状線維軸索を含む、請求項 3 7 に記載の方法。

**【請求項 3 9】**

てんかんを治療又は緩和することを必要とする対象においてそれを行う方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の発現力セット、又は前記ポリヌクレオチドもしくは発現力セットを含むベクターを含む、組成物。

**【請求項 4 0】**

前記てんかんが、側頭葉てんかん ( T L E ) 、慢性てんかん、及び / 又は難治性てんかんである、請求項 3 9 に記載の使用のための組成物。

**【請求項 4 1】**

前記 T L E が、外側 T L E ( l T L E ) 又は内側 T L E ( m T L E ) である、請求項 4 0 に記載の使用のための組成物。

**【請求項 4 2】**

前記対象が、ヒトである、請求項 3 9 に記載の使用のための組成物。

**【請求項 4 3】**

てんかんを治療又は緩和することを必要とする対象においてそれを行うための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の発現力セット、又は前記ポリヌクレオチドもしくは発現力セットを含む前記ベクターの使用。

**【請求項 4 4】**

前記てんかんが、側頭葉てんかん ( T L E ) 、慢性てんかん、及び / 又は難治性てんかんである、請求項 4 3 に記載の使用。

**【請求項 4 5】**

前記 T L E が、外側 T L E ( l T L E ) 又は内側 T L E ( m T L E ) である、請求項 4 4 に記載の使用。

**【請求項 4 6】**

前記対象が、ヒト対象である、請求項 4 3 に記載の使用。

**【請求項 4 7】**

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 1 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の発現力セット、又は前記ポリヌクレオチドもしくは発現力セットを含むベクターと、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 4 8】

請求項 4 7 に記載の薬学的組成物と、添付文書と、を含む、キットであって、前記添付文書が、前記薬学的組成物を対象に投与するための説明書を含む、キット。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 9 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 9 1 6】

他の実施形態は、特許請求の範囲内にある。

10

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

G r i k 2 m R N A の一本鎖領域内で特異的にハイブリダイズする 8 0 0 ヌクレオチド以下の長さを有する単離されたポリヌクレオチドであって、ハイブリダイズされた前記ポリヌクレオチドが、1 8 k c a l / m o l 未満の標的開放エネルギー ( T a r g e t O p e n i n g E n e r g y ) を有し、

(a) 前記ポリヌクレオチドが、配列番号 7 7 2 ~ 7 7 4 のうちのいずれか 1 つの核酸配列を含まないか、

(b) 前記ポリヌクレオチドが、配列番号 6 8 、若しくは配列番号 6 8 及び配列番号 6 4 9 の核酸配列を含むか、又は

(c) 前記ポリヌクレオチドが、5 . 5 3 k c a l / m o l ~ 5 . 5 5 k c a l / m o l である総開放エネルギー ( T o t a l O p e n i n g e n e r g y ) を有していない、単離されたポリヌクレオチド。

20

(項目 2)

G r i k 2 m R N A の一本鎖領域内で特異的にハイブリダイズする 2 3 ヌクレオチド以下の長さを有する単離された R N A ポリヌクレオチドであって、ハイブリダイズされた前記ポリヌクレオチドが、1 8 k c a l / m o l 未満の総開放エネルギーを有し、前記ポリヌクレオチドが、配列番号 7 7 2 ~ 7 7 4 のうちのいずれか 1 つの核酸配列を含まない、単離された R N A ポリヌクレオチド。

30

(項目 3)

前記ポリヌクレオチドが、5 . 4 k c a l / m o l より大きいか、又は 5 . 4 k c a l / m o l 未満である総開放エネルギーを有する、項目 1 又は 2 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4)

前記ハイブリダイズされたポリヌクレオチドが、- 3 5 k c a l / m o l より大きい二本鎖形成のエネルギー ( E n e r g y o f D u p l e x F o r m a t i o n ) を有する、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5)

前記ハイブリダイズされたポリヌクレオチドが、- 2 4 k c a l / m o l より大きな総結合エネルギー ( T o t a l E n e r g y o f B i n d i n g ) を有する、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

40

(項目 6)

前記ハイブリダイズされたポリヌクレオチドが、5 0 % 未満である G C 含有量を有する、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 7)

前記 G r i k 2 m R N A の前記一本鎖領域が、ループ領域 1 ~ 1 4 からなる群から選択される、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 8)

前記ポリヌクレオチドが、

(a) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 1 領域、

50

- ( b ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 2 領域、  
 ( c ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 3 領域、  
 ( d ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 4 領域、  
 ( e ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 5 領域、  
 ( f ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 6 領域、  
 ( g ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 7 領域、  
 ( h ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 8 領域、  
 ( i ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 9 領域、  
 ( j ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 10 領域、  
 ( k ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 11 領域、  
 ( l ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 12 領域、  
 ( m ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 13 領域、又は  
 ( n ) 前記 G r i k 2 m R N A のループ 14 領域内で特異的にハイブリダイズする、  
 項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

## (項目 9)

( a ) 前記ループ 1 領域が、配列番号 145 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( b ) 前記ループ 2 領域が、配列番号 146 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( c ) 前記ループ 3 領域が、配列番号 147 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( d ) 前記ループ 4 領域が、配列番号 148 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( e ) 前記ループ 5 領域が、配列番号 149 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( f ) 前記ループ 6 領域が、配列番号 150 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( g ) 前記ループ 7 領域が、配列番号 151 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( h ) 前記ループ 8 領域が、配列番号 152 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( i ) 前記ループ 9 領域が、配列番号 153 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( j ) 前記ループ 10 領域が、配列番号 154 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( k ) 前記ループ 11 領域が、配列番号 155 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( l ) 前記ループ 12 領域が、配列番号 156 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100%

10

20

30

40

50

0 % の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

( m ) 前記ループ 1 3 領域が、配列番号 1 5 7 の少なくとも 1 0 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、かつ / 又は

( n ) 前記ループ 1 4 領域が、配列番号 1 5 8 の少なくとも 1 0 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、項目 7 又は 8 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 1 0 )

前記配列同一性が、配列番号 1 4 5 ~ 1 5 8 のうちのいずれか 1 つの少なくとも 1 5 個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 9 に記載のポリヌクレオチド。 10

( 項目 1 1 )

前記配列同一性が、配列番号 1 4 5 ~ 1 5 8 のうちのいずれか 1 つの少なくとも 3 0 個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 1 0 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 1 2 )

配列同一性が、配列番号 1 4 5 ~ 1 5 8 のうちのいずれか 1 つの少なくとも 6 0 個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 1 1 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 1 3 )

配列同一性が、配列番号 1 4 5 ~ 1 5 8 のうちのいずれか 1 つの全長にわたって決定される、項目 1 2 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 1 4 )

前記ポリヌクレオチドが、

( a ) 配列番号 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( b ) 配列番号 4 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( c ) ( i ) 配列番号 5 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、又は 30

( i i ) 配列番号 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( d ) 配列番号 7 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( e ) 配列番号 9 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( f ) ( i ) 配列番号 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、又は 40

( i i i ) 配列番号 9 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( g ) 配列番号 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、 50

9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは1 0 0 %の配列同一性を有する核酸配列。

( h ) 配列番号 6 3 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは1 0 0 %の配列同一性を有する核酸配列。

( i ) 配列番号 1 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは1 0 0 %の配列同一性を有する核酸配列、あるいは

( j ) 配列番号 1 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは1 0 0 %の配列同一性を有する核酸配列を含む、項目 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 1 5 )

配列同一性が、配列番号 1、4 ~ 1 1、6 3、9 6、9 8、又は 9 9 のうちのいずれか 1 つの少なくとも 1 0 個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 1 4 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 1 6 )

配列同一性が、配列番号 1、4 ~ 1 1、6 3、9 6、9 8、又は 9 9 のうちのいずれか 1 つの少なくとも 1 5 個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 1 5 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 1 7 )

配列同一性が、配列番号 1、4 ~ 1 1、6 3、9 6、9 8、又は 9 9 のうちのいずれか 1 つの少なくとも 2 0 個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 1 6 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 1 8 )

配列同一性が、配列番号 1、4 ~ 1 1、6 3、9 6、9 8、又は 9 9 のうちのいずれか 1 つの全長にわたって決定される、項目 1 7 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 1 9 )

前記ポリヌクレオチドが、前記ポリヌクレオチドと前記 G r i k 2 m R N A の前記一本鎖領域とによって形成される二本鎖構造を含み、前記二本鎖構造が、前記ポリヌクレオチドのヌクレオチドと、前記 G r i k 2 m R N A の前記一本鎖領域のヌクレオチドとの間に少なくとも 1 個のミスマッチを含む、項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 2 0 )

前記 G r i k 2 m R N A の前記一本鎖領域が、ループ領域 1 ~ 1 4 からなる群から選択される、項目 1 9 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 2 1 )

前記総開放エネルギー、二本鎖形成のエネルギー、総結合エネルギー、及び / 又は G C 含有量が、2 3 ~ 7 9 個のヌクレオチドにわたって計算される、項目 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 2 2 )

前記 G r i k 2 m R N A の前記一本鎖領域が、非対形成領域 1 ~ 5 からなる群から選択される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 2 3 )

前記ポリヌクレオチドが、

( a ) 前記 G r i k 2 m R N A の非対形成領域 1、

( b ) 前記 G r i k 2 m R N A の非対形成領域 2、

( c ) 前記 G r i k 2 m R N A の非対形成領域 3、

( d ) 前記 G r i k 2 m R N A の非対形成領域 4、又は

( e ) 前記 G r i k 2 m R N A の非対形成領域 5 内で特異的にハイブリダイズする、項目 2 2 に記載のポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

(項目24)

(a) 前記非対形成領域1が、配列番号159の少なくとも10個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(b) 前記非対形成領域2が、配列番号160の少なくとも10個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(c) 前記非対形成領域3が、配列番号161の少なくとも10個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(d) 前記非対形成領域4が、配列番号162の少なくとも10個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、かつ又は

(e) 前記非対形成領域5が、配列番号163の少なくとも10個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、項目22又は23に記載のポリヌクレオチド。

(項目25)

配列同一性が、配列番号159～163のうちのいずれか1つの少なくとも15個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目24に記載のポリヌクレオチド。

(項目26)

配列同一性が、配列番号159～163のうちのいずれか1つの少なくとも30個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目25に記載のポリヌクレオチド。

(項目27)

配列同一性が、配列番号159～163のうちのいずれか1つの少なくとも60個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目26に記載のポリヌクレオチド。

(項目28)

配列同一性が、配列番号159～163のうちのいずれか1つの全長にわたって決定される、項目27に記載のポリヌクレオチド。

(項目29)

前記ポリヌクレオチドが、

(a) (i) 配列番号13の少なくとも5個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列、

(ii) 配列番号14の少なくとも5個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列、

(iii) 配列番号72の少なくとも5個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列、又は

(iv) 配列番号73の少なくとも5個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列、

(b) 配列番号15の少なくとも5個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列、あるいは

(c) 配列番号16の少なくとも5個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列を含む、項目22～28のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目30)

10

20

30

40

50

配列同一性が、配列番号 13～16、72、又は73のうちのいずれか1つの少なくとも10個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目29に記載のポリヌクレオチド。

(項目31)

配列同一性が、配列番号 13～16、72、又は73のうちのいずれか1つの少なくとも15個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目30に記載のポリヌクレオチド。

(項目32)

配列同一性が、配列番号 13～16、72、又は73のうちのいずれか1つの少なくとも20個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目31に記載のポリヌクレオチド。

10

(項目33)

配列同一性が、配列番号 13～16、72、又は73のうちのいずれか1つの全長にわたって決定される、項目32に記載のポリヌクレオチド。

(項目34)

配列同一性が、配列番号 13～16、72、又は73のうちのいずれか1つの30個以下の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目29～33のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目35)

配列同一性が、配列番号 13～16、72、又は73のうちのいずれか1つの25個以下の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目34に記載のポリヌクレオチド。

20

(項目36)

前記ポリヌクレオチドが、前記ポリヌクレオチドと前記 Grirk2 mRNA の前記一本鎖領域とによって形成される二本鎖構造を含み、前記二本鎖構造が、前記ポリヌクレオチドのヌクレオチドと、前記 Grirk2 mRNA の前記一本鎖領域のヌクレオチドとの間に少なくとも1個のミスマッチを含む、項目22～35のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目37)

平均位置エントロピーが、23～79個のヌクレオチドにわたって計算される、項目2～36のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

30

(項目38)

前記ポリヌクレオチドが、前記 Grirk2 mRNA のコード配列にハイブリダイズする、項目1～37のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目39)

前記ポリヌクレオチドが、

- (a) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン1内の領域、
- (b) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン2内の領域、
- (c) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン3内の領域、
- (d) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン4内の領域、
- (e) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン5内の領域、
- (f) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン6内の領域、
- (g) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン7内の領域、
- (h) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン8内の領域、
- (i) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン9内の領域、
- (j) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン10内の領域、
- (k) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン11内の領域、
- (l) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン12内の領域、
- (m) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン13内の領域、
- (n) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン14内の領域、
- (o) 前記 Grirk2 mRNA のエクソン15内の領域、及び／又は

40

50

(p) 前記Grik2 mRNAのエクソン16内の領域にハイブリダイズする、項目38に記載のポリヌクレオチド。

(項目40)

(a) 前記Grik2 mRNAのエクソン1が、配列番号129の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(b) 前記Grik2 mRNAのエクソン2が、配列番号130の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(c) 前記Grik2 mRNAのエクソン3が、配列番号131の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(d) 前記Grik2 mRNAのエクソン4が、配列番号132の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(e) 前記Grik2 mRNAのエクソン5が、配列番号133の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(f) 前記Grik2 mRNAのエクソン6が、配列番号134の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(g) 前記Grik2 mRNAのエクソン7が、配列番号135の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(h) 前記Grik2 mRNAのエクソン8が、配列番号136の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(i) 前記Grik2 mRNAのエクソン9が、配列番号137の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(j) 前記Grik2 mRNAのエクソン10が、配列番号138の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(k) 前記Grik2 mRNAのエクソン11が、配列番号139の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(l) 前記Grik2 mRNAのエクソン12が、配列番号140の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(m) 前記Grik2 mRNAのエクソン13が、配列番号141の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(n) 前記Grik2 mRNAのエクソン14が、配列番号142の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

(o) 前記Grik2 mRNAのエクソン15が、配列番号143の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、かつ/又は

(p) 前記Grik2 mRNAのエクソン16が、配列番号144の少なくとも10個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列によってコードされ、

10

20

30

40

50

個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、項目 3 9 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 1)

前記ポリヌクレオチドが、

(a) 配列番号 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(b) (i) 配列番号 2 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(ii) 配列番号 3 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(iii) 配列番号 3 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(iv) 配列番号 3 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(v) 配列番号 3 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(vi) 配列番号 4 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(vii) 配列番号 5 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(viii) 配列番号 7 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(ix) 配列番号 8 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(x) 配列番号 8 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(xi) 配列番号 9 2 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、及び / 又は

(xii) 配列番号 9 3 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(c) (i) 配列番号 4 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(ii) 配列番号 6 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

10

20

30

40

50

( i i i ) 配列番号 6 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列。

( i v ) 配列番号 7 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、及び / 又は

( v ) 配列番号 8 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( d ) ( i ) 配列番号 6 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i ) 配列番号 6 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、 9 0 %、 9 2 %、 9 5 %、 9 7 %、 9 9 %、 若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、及び / 又は

( i i i ) 配列番号 7 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( e ) ( i ) 配列番号 4 の少なくとも 5 個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i ) 配列番号 5 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85 %、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列、

( i i i ) 配列番号 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v i ) 配列番号 5 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する核酸配列。

( v ) 配列番号 5 7 の少なくとも 5 個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

(v i) 配列番号 5 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列。

( v i i ) 配列番号 9 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する核酸配列。

(viii) 配列番号 94 の少なくとも 5 個の連續ヌクレオチドにわたって少なくとも 85%、90%、92%、95%、97%、99%、若しくは 100% の配列同一性を有する核酸配列 及び / 又は

(ix) 配列番号 95 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する核酸配列

(f) (i) 配列番号 20 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有する核酸配列

( i i ) 配列番号 3 7 の少なくとも 5 個の連続スクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、 9 0 %、 9 2 %、 9 5 %、 9 7 %、 9 9 %、 若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有す

る核酸配列、

( i i i ) 配列番号 3 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i v ) 配列番号 4 4 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v ) 配列番号 4 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( g ) 配列番号 1 2 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( h ) ( i ) 配列番号 7 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i ) 配列番号 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i i ) 配列番号 9 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i v ) 配列番号 9 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、及び / 又は

( v ) 配列番号 9 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i ) ( i ) 配列番号 2 2 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i ) 配列番号 3 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i i ) 配列番号 6 2 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v i ) 配列番号 7 4 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v ) 配列番号 7 5 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v i ) 配列番号 8 7 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v i i ) 配列番号 8 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v i i i ) 配列番号 8 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくと

10

20

30

40

50

も 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、及び / 又は

( i x ) 配列番号 9 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( j ) ( i ) 配列番号 8 2 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i ) 配列番号 8 3 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、 10

( i i i ) 配列番号 8 4 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、及び / 又は

( i v ) 配列番号 8 5 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( k ) ( i ) 配列番号 1 3 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、 20

( i i ) 配列番号 1 4 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i i ) 配列番号 7 2 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、及び / 又は

( i v ) 配列番号 7 3 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( l ) ( i ) 配列番号 3 4 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、 30

( i i ) 配列番号 3 5 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i i ) 配列番号 7 7 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i v ) 配列番号 7 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、及び / 又は

( v ) 配列番号 7 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、 40

( m ) 配列番号 5 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

並びに / 又は

( n ) ( i ) 配列番号 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有す 50

る核酸配列、

( i i ) 配列番号 1 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i i i ) 配列番号 1 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i v ) 配列番号 1 5 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v ) 配列番号 1 6 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v i ) 配列番号 1 7 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v i i ) 配列番号 1 8 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( v i i i ) 配列番号 2 7 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( i x ) 配列番号 3 2 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( x ) 配列番号 3 3 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( x i ) 配列番号 4 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( x i i ) 配列番号 4 9 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( x i i i ) 配列番号 5 0 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( x i v ) 配列番号 5 2 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( x v ) 配列番号 5 3 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、

( x v i ) 配列番号 6 1 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列、及び / 又は

( x v i i ) 配列番号 6 3 の少なくとも 5 個の連続ヌクレオチドにわたって少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有する核酸配列を含む、項目 4 0 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 4 2 )

10

20

30

40

50

配列同一性が、配列番号 1 ~ 12、13 ~ 18、20、22、27、30 ~ 41、44、46、49 ~ 53、56 ~ 63、68 ~ 70、72 ~ 92、又は 94 ~ 99 のうちのいずれか 1 つの少なくとも 10 個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 4 1 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 3)

配列同一性が、配列番号 1 ~ 12、13 ~ 18、20、22、27、30 ~ 41、44、46、49 ~ 53、56 ~ 63、68 ~ 70、72 ~ 92、又は 94 ~ 99 のうちのいずれか 1 つの少なくとも 15 個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 4 2 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 4)

配列同一性が、配列番号 1 ~ 12、13 ~ 18、20、22、27、30 ~ 41、44、46、49 ~ 53、56 ~ 63、68 ~ 70、72 ~ 92、又は 94 ~ 99 のうちのいずれか 1 つの少なくとも 20 個の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 4 3 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 5)

配列同一性が、配列番号 1 ~ 12、13 ~ 18、20、22、27、30 ~ 41、44、46、49 ~ 53、56 ~ 63、68 ~ 70、72 ~ 92、又は 94 ~ 99 のうちのいずれか 1 つの全長にわたって決定される、項目 4 4 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 6)

前記ポリヌクレオチドが、配列番号 68 及び配列番号 649 の核酸配列を含む、項目 1 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 7)

前記ポリヌクレオチドが、前記 Grik2 mRNA の非コード配列にハイブリダイズする、項目 1 ~ 46 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 8)

前記非コード配列が、前記 Grik2 mRNA の 5' 非翻訳領域 (UTR) を含む、項目 4 7 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 9)

前記 5' UTR が、配列番号 126 の核酸配列に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされる、項目 4 8 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5 0)

前記非コード配列が、前記 Grik2 mRNA の 3' UTR を含む、項目 4 7 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5 1)

前記 3' UTR が、配列番号 127 の核酸配列に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされる、項目 5 0 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5 2)

前記ポリヌクレオチドが、配列番号 115 ~ 681 の核酸配列のうちのいずれか 1 つにハイブリダイズする、項目 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5 3)

前記ポリヌクレオチドが、配列番号 1 ~ 100 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有する、項目 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5 4)

前記ポリヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) である、項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5 5)

前記 ASO が、低分子干渉 RNA (siRNA)、短ヘアピン RNA (shRNA)、マイクロ RNA (miRNA)、又は短ヘアピン適合 miRNA (shmirna) である、項目 5 4 に記載のポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

(項目 5 6 )

前記ポリヌクレオチドが、19～21個のヌクレオチドである、項目1～55のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5 7 )

前記ポリヌクレオチドが、19個のヌクレオチドである、項目56に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5 8 )

前記ポリヌクレオチドが、20個のヌクレオチドである、項目57に記載のポリヌクレオチド。

(項目 5 9 )

前記ポリヌクレオチドが、21個のヌクレオチドである、項目58に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 0 )

前記Grik 2 mRNAが、配列番号115、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、又は配列番号124の核酸配列によってコードされる、項目1～59のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 1 )

前記ポリヌクレオチドが、細胞におけるGlik 2タンパク質のレベルを減少させることができる、項目1～60のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 2 )

前記ポリヌクレオチドが、前記細胞におけるGlik 2タンパク質のレベルを、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、又は少なくとも75%減少させる、項目61に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 3 )

前記細胞が、ニューロンである、項目61又は62に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 4 )

前記ニューロンが、海馬ニューロンである、項目63に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 5 )

前記海馬ニューロンが、歯状回顆粒細胞(DGC)である、項目64に記載のポリヌクレオチド。

(項目 6 6 )

項目1～65のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

(項目 6 7 )

前記ベクターが、複製欠損性である、項目66に記載のベクター。

(項目 6 8 )

前記ベクターが、哺乳動物ベクター、細菌ベクター、又はウイルスベクターである、項目66又は67に記載のベクター。

(項目 6 9 )

前記ベクターが、発現ベクターである、項目66～68のいずれか一項に記載のベクター。

(項目 7 0 )

前記ウイルスベクターが、アデノ随伴ウイルス(AAV)、レトロウイルス、アデノウイルス、パルボウイルス、コロナウイルス、マイナス鎖RNAウイルス、オルトミクソウイルス、ラブドウイルス、バラミクソウイルス、プラス鎖RNAウイルス、ピコルナウイルス、アルファウイルス、二本鎖DNAウイルス、ヘルペスウイルス、エプスタインバーウィルス、サイトメガロウイルス、鶏痘ウイルス、及びカナリアポックスウイルスからなる群から選択される、項目68又は69に記載のベクター。

10

20

30

40

50

(項目71)

前記ベクターが、AAVベクターである、項目70に記載のベクター。

(項目72)

前記AAVベクターが、AAV9又はAAVrh10ベクターである、項目71に記載のベクター。

(項目73)

前記ベクターが、表9から選択される発現力セットを含む、項目66～72のいずれか一項に記載のベクター。

(項目74)

発現力セットであって、

10

(a) ステム-ループ配列であって、5'から3'へ、

(i) 表2及び/又は表3に列挙されるガイド配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有するガイドヌクレオチド配列を含む5'ステム-ループアーム、

(ii) ループ領域であって、マイクロRNAループ配列を含む、ループ領域、

(iii) 前記ガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的なパッセンジャーヌクレオチド配列を含む3'ステム-ループアームを含む、ステム-ループ配列と、

(b) 前記ガイド配列に対して5'に位置する第1の隣接領域と、

(c) 前記パッセンジャー配列に対して3'に位置する第2の隣接領域と、を含むヌクレオチド配列を含む、発現力セット。

20

(項目75)

前記発現力セットが、表9に記載される構造のうちのいずれか1つを含む、項目74に記載の発現力セット。

(項目76)

発現力セットであって、

(a) ステム-ループ配列であって、5'から3'へ、

(i) ガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的であるパッセンジャーヌクレオチド配列を含む5'ステム-ループアーム、

(ii) ループ領域であって、マイクロRNAループ配列を含む、ループ領域、

(iii) 表2及び/又は表3に列挙されるガイド配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有するガイドヌクレオチド配列を含む3'ステム-ループアームを含む、ステム-ループ配列と、

30

(b) 前記ガイド配列に対して5'に位置する第1の隣接領域と、

(c) 前記パッセンジャー配列に対して3'に位置する第2の隣接領域と、を含むヌクレオチド配列を含む、発現力セット。

(項目77)

前記発現力セットが、表9に記載される構造のうちのいずれか1つを含む、項目76に記載の発現力セット。

(項目78)

前記第1の隣接領域が、配列番号752、754、756、759、762、765、又は768のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目74～77のいずれか一項に記載の発現力セット。

40

(項目79)

前記第2の隣接領域が、配列番号753、755、757、760、763、766、又は769のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目74～78のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目80)

前記第1の隣接領域が、5'スペーサー配列と、5'隣接配列と、を含む、項目74～79のいずれか一項に記載の発現力セット

(項目81)

50

前記第2の隣接領域が、3'スペーサー配列と、3'隣接配列と、を含む、項目74～80のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目82)

前記マイクロRNAループ配列が、m i R - 3 0、m i R - 1 5 5、m i R - 2 1 8 - 1、又はm i R - 1 2 4 - 3配列である、項目74～81のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目83)

前記マイクロRNAループ配列が、配列番号758、761、764、767、又は770のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目82に記載の発現力セット。

(項目84)

前記発現力セットが、U6プロモーター、H1プロモーター、7SKプロモーター、アポリポタンパク質E - ヒトアルファ1 - アンチトリプシンプロモーター、CAGプロモーター、CBAプロモーター、CK8プロモーター、mU1aプロモーター、伸長因子1プロモーター、チロキシン結合グロブリンプロモーター、シナプシンプロモーター、RNA結合Fox-1ホモログ3プロモーター、カルシウム / カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼIIプロモーター、ニューロン特異的エノラーゼプロモーター、血小板由来成長因子サブユニット、小胞グルタミン酸トランスポータープロモーター、ソマトスタチンプロモーター、神経ペプチドYプロモーター、血管作動性腸管ペプチドプロモーター、パルプアルブミンプロモーター、グルタミン酸デカルボキシラーゼ65プロモーター、グルタミン酸デカルボキシラーゼ67プロモーター、ドーパミン受容体D1プロモーター、ドーパミン受容体D2プロモーター、補体C1q様2プロモーター、プロオピオメラノコルチンプロモーター、プロスペロホメオボックス1プロモーター、微小管関連タンパク質1Bプロモーター、及びチューブリンアルファ1プロモーターからなる群から選択されるプロモーターを含む、項目74～83のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目85)

前記発現力セットが、配列番号775、777、779、781、783～788、796、798～801、803、805、807、809、813、817、819、及び821のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目76に記載の発現力セット。

(項目86)

発現力セットであって、5'から3'へ、

(a) 第1のプロモーター配列と、

(b) 表2及び/又は表3に列挙されるガイド配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有する第1のガイドヌクレオチド配列であって、前記第1のプロモーターに作動可能に連結される、第1のガイドヌクレオチド配列と、

(c) 第2のプロモーター配列と、

(b) 表2及び/又は表3に列挙されるガイド配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有する第2のガイドヌクレオチド配列であって、前記第2のプロモーターに作動可能に連結される、第2のガイドヌクレオチド配列と、を含む、発現力セット。

(項目87)

前記第1のガイドヌクレオチド配列に対して相補的又は実質的に相補的である第1のパッセンジャーヌクレオチド配列を更に含み、前記第1のパッセンジャーヌクレオチド配列が、前記第1のガイドヌクレオチド配列に対して5'又は3'に位置する、項目86に記載の発現力セット。

(項目88)

前記第2のガイドヌクレオチド配列に対して相補的又は実質的に相補的である第2のパッセンジャーヌクレオチド配列を更に含み、前記第2のパッセンジャーヌクレオチド配列が、前記第2のガイドヌクレオチド配列に対して5'又は3'に位置する、項目86又は8

10

20

30

40

50

7に記載の発現力セット。

(項目89)

前記第1のガイド配列に対して5'に位置する第1の5'隣接領域を更に含む、項目86～88のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目90)

前記第1のガイド配列に対して3'に位置する第1の3'隣接領域を更に含む、項目86～89のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目91)

前記第2のガイド配列に対して5'に位置する第2の5'隣接領域を更に含む、項目86～90のいずれか一項に記載の発現力セット。

10

(項目92)

前記第2のガイド配列に対して3'に位置する第2の3'隣接領域を更に含む、項目86～91のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目93)

前記第1のガイド配列と前記第1のパッセンジャー配列との間に位置する第1のループ領域を更に含み、前記第1のループ領域が、第1のマイクロRNAループ配列を含む、項目86～92のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目94)

前記第2のガイド配列と前記第2のパッセンジャー配列との間に位置する第2のループ領域を更に含み、前記第2のループ領域が、第2のマイクロRNAループ配列を含む、項目86～93のいずれか一項に記載の発現力セット。

20

(項目95)

前記発現力セットが、配列番号785～788のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目86に記載の発現力セット。

(項目96)

発現力セットであって、5'から3'へ、

(a) 第1のプロモーター配列と、

(b) 第1のパッセンジャー・スクレオチド配列に対して5'に位置する第1の5'隣接領域と、

30

(c) 第1のステム・ループ配列であって、5'から3'へ、

(i) 第1のガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的である前記第1のパッセンジャー・スクレオチド配列を含む第1の5'ステム・ループアーム、

(ii) 第1のループ領域であって、第1のマイクロRNAループ配列を含む、第1のループ領域、

(iii) 表2及び/又は表3に列挙されるガイド配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有する第1のガイド・スクレオチド配列を含む第1の3'ステム・ループアームを含む、第1のステム・ループ配列と、

(d) 前記第1のガイド・スクレオチド配列に対して3'に位置する第1の3'隣接領域と、

(e) 第2のプロモーター配列と、

(f) 第2のパッセンジャー・スクレオチド配列に対して5'に位置する第2の5'隣接領域と、

40

(g) 第2のステム・ループ配列であって、5'から3'へ、

(i) 第2のガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的である前記第2のパッセンジャー・スクレオチド配列を含む第2の5'ステム・ループアーム、

(ii) 第2のループ領域であって、第2のマイクロRNAループ配列を含む、第2のループ領域、

(iii) 表2及び/又は表3に列挙されるガイド配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有する第2のガイド・スクレオチド配列を含む第2の3'ステム・ループアームを含む、第2のステム・ループ配列と、

50

(h) 前記第2のガイドスクレオチド配列に対して3'に位置する第2の3'隣接領域と、を含むスクレオチド配列を含む、発現力セット。

(項目97)

発現力セットであって、5'から3'へ、

(a) 第1のプロモーター配列と、

(b) 第1のパッセンジャースクレオチド配列に対して5'に位置する第1の5'隣接領域と、

(c) 第1のステム-ループ配列であって、5'から3'へ、

(i) 第1のガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的である第1のパッセンジャースクレオチド配列を含む第1の5'ステム-ループアーム、

(ii) 第1のループ領域であって、第1のマイクロRNAループ配列を含む、第1のループ領域、

(iii) 表2及び/又は表3に列挙されるガイド配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有する第1のガイドスクレオチド配列を含む第1の3'ステム-ループアームを含む、第1のステム-ループ配列と、

(d) 前記第1のガイドスクレオチド配列に対して3'に位置する第1の3'隣接領域と、

(e) 第2のプロモーター配列と、

(f) 第2のガイドスクレオチド配列に対して5'に位置する第2の5'隣接領域と、

(g) 第2のステム-ループ配列であって、5'から3'へ、

(i) 表2及び/又は表3に列挙されるガイド配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有するガイドスクレオチド配列を含む第2の5'ステム-ループアーム、

(ii) 第2のループ領域であって、第2のマイクロRNAループ配列を含む、第2のループ領域、

(iii) 前記第2のガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的である第2のパッセンジャースクレオチド配列を含む第2の3'ステム-ループアームを含む、第2のステム-ループ配列と、

(h) 前記第2のパッセンジャースクレオチド配列に対して3'に位置する第2の3'隣接領域と、を含むスクレオチド配列を含む、発現力セット。

(項目98)

発現力セットであって、5'から3'へ、

(a) 第1のプロモーター配列と、

(b) 第1のガイドスクレオチド配列に対して5'に位置する第1の5'隣接領域と、

(c) 第1のステム-ループ配列であって、5'から3'へ、

(i) 表2及び/又は表3に列挙されるガイド配列のうちのいずれか1つに対して少なくとも85%の配列同一性を有する第1のガイドスクレオチド配列を含む第1の5'ステム-ループアーム、

(ii) 第1のループ領域であって、第1のマイクロRNAループ配列を含む、第1のループ領域、

(iii) 前記第1のガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的である第1のパッセンジャースクレオチド配列を含む第1の3'ステム-ループアームを含む、第1のステム-ループ配列と、

(d) 前記第1のパッセンジャースクレオチド配列に対して3'に位置する第1の3'隣接領域と、

(e) 第2のプロモーター配列と、

(f) 第2のパッセンジャースクレオチド配列に対して5'に位置する第2の5'隣接領域と、

(g) 第2のステム-ループ配列であって、5'から3'へ、

(i) 第2のガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的である第2のパッセンジャースクレオチド配列を含む第2の5'ステム-ループアーム、

10

20

30

40

50

( i i ) 第 2 のループ領域であって、第 2 のマイクロ RNA ループ配列を含む、第 2 のループ領域、

( i i i ) 表 2 及び / 又は表 3 に列挙されるガイド配列のうちのいずれか 1 つに対して少なくとも 85 % の配列同一性を有する第 2 のガイドスクレオチド配列を含む第 2 の 3' ステム - ループアームを含む、第 2 のステム - ループ配列と、

( h ) 前記第 2 のガイドスクレオチド配列に対して 3' に位置する第 2 の 3' 隣接領域と、を含むスクレオチド配列を含む、発現力セット。

( 項目 99 )

発現力セットであって、5' から 3' へ、

( a ) 第 1 のプロモーター配列と、

10

( b ) 第 1 のガイドスクレオチド配列に対して 5' に位置する第 1 の 5' 隣接領域と、

( c ) 第 1 のステム - ループ配列であって、5' から 3' へ、

( i ) 表 2 及び / 又は表 3 に列挙されるガイド配列のうちのいずれか 1 つに対しで少なくとも 85 % の配列同一性を有する第 1 のガイドスクレオチド配列を含む第 1 の 5' ステム - ループアーム、

( i i ) 第 1 のループ領域であって、第 1 のマイクロ RNA ループ配列を含む、第 1 のループ領域、

( i i i ) 前記第 1 のガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的である第 1 のパッセンジャースクレオチド配列を含む第 1 の 3' ステム - ループアームを含む、第 1 のステム - ループ配列と、

20

( d ) 前記第 1 のパッセンジャースクレオチド配列に対して 3' に位置する第 1 の 3' 隣接領域と、

( e ) 第 2 のプロモーター配列と、

( f ) 第 2 のガイドスクレオチド配列に対して 5' に位置する第 2 の 5' 隣接領域と、

( g ) 第 2 のステム - ループ配列であって、5' から 3' へ、

( i ) 表 2 及び / 又は表 3 に列挙されるガイド配列のうちのいずれか 1 つに対しで少なくとも 85 % の配列同一性を有するガイドスクレオチド配列を含む第 2 の 5' ステム - ループアーム、

( i i ) 第 2 のループ領域であって、第 2 のマイクロ RNA ループ配列を含む、第 2 のループ領域、

30

( i i i ) 前記第 2 のガイド配列に対して相補的又は実質的に相補的である第 2 のパッセンジャースクレオチド配列を含む第 2 の 3' ステム - ループアームを含む、第 2 のステム - ループ配列と、

( h ) 前記第 2 のパッセンジャースクレオチド配列に対して 3' に位置する第 2 の 3' 隣接領域と、を含むスクレオチド配列を含む、発現力セット。

( 項目 100 )

前記第 1 のプロモーター及び / 又は前記第 2 のプロモーターが、U6 プロモーター、H1 プロモーター、7SK プロモーター、アボリポタンパク質 E - ヒトアルファ 1 - アンチトリプシンプロモーター、CAG プロモーター、CBA プロモーター、CK8 プロモーター、mU1a プロモーター、伸長因子 1 プロモーター、チロキシン結合グロブリンプロモーター、シナプシンプロモーター、RNA 結合 Fox - 1 ホモログ 3 プロモーター、カルシウム / カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ I / II プロモーター、ニューロン特異的エノラーゼプロモーター、血小板由来成長因子サブユニット、小胞グルタミン酸トランスポーター プロモーター、ソマトスタチンプロモーター、神経ペプチド Y プロモーター、血管作動性腸管ペプチドプロモーター、パルプアルブミンプロモーター、グルタミン酸デカルボキシラーゼ 6.5 プロモーター、グルタミン酸デカルボキシラーゼ 6.7 プロモーター、ドーパミン受容体 D1 プロモーター、ドーパミン受容体 D2 プロモーター、補体 C1q 様 2 プロモーター、プロオピオメラノコルチンプロモーター、プロスペロホメオボックス 1 プロモーター、微小管関連タンパク質 1B プロモーター、及びチューブリンアルファ 1 プロモーターからなる群から選択される、項目 86 ~ 99 のいずれか一項に記載の発現

40

50

カセット。

(項目101)

前記第1の5'隣接領域及び/又は前記第2の5'隣接領域が、配列番号752、754、756、759、762、765、又は768のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目86~100のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目102)

前記第1の3'隣接領域及び/又は前記第2の3'隣接領域が、配列番号753、755、757、760、763、766、又は769のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目86~101のいずれか一項に記載の発現カセット。

10

(項目103)

前記第1のマイクロRNAループ配列及び/又は前記第2のマイクロRNAループ配列が、m<sub>i</sub>R-30、m<sub>i</sub>R-155、m<sub>i</sub>R-218-1、又はm<sub>i</sub>R-124-3配列である、項目86~102のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目104)

前記マイクロRNAループ配列が、配列番号758、761、764、767、又は770のうちのいずれか1つの核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目103に記載の発現カセット。

20

(項目105)

前記発現カセットが、前記発現カセットの5'末端上の5'末端逆位反復(ITS)配列と、前記発現カセットの3'末端上の3'-ITS配列と、を含む、項目74~104のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目106)

前記5' - ITS及び3' - ITS配列が、AAV2の5' - ITS及び3' - ITS配列である、項目105に記載の発現カセット。

(項目107)

前記5' - ITS配列が、配列番号746又は配列番号747の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目105又は106に記載の発現カセット。

30

(項目108)

前記3' - ITS配列が、核酸配列配列番号748、配列番号749、又は789に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目105~107のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目109)

エンハンサー配列を更に含む、項目74~108のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目110)

前記エンハンサー配列が、配列番号745の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目109に記載の発現カセット。

40

(項目111)

イントロン配列を更に含む、項目74~110のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目112)

前記イントロン配列が、配列番号743又は配列番号744の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目111に記載の発現カセット。

(項目113)

1つ以上のポリアデニル化シグナルを更に含む、項目74~112のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目114)

前記1つ以上のポリアデニル化シグナルが、ウサギベータ-グロビン(RBG)ポリア

50

デニル化シグナル又はウシ成長ホルモン（B G H）ポリアデニル化シグナルである、項目113に記載の発現力セット。

(項目115)

前記R B Gポリアデニル化シグナルが、配列番号750、配列番号751、又は配列番号792の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目114に記載の発現力セット。

(項目116)

前記B G Hポリアデニル化シグナルが、配列番号793の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目114に記載の発現力セット。

10

(項目117)

前記発現力セットが、項目66～73のいずれか一項に記載のベクターに組み込まれる、項目74～116のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目118)

前記発現力セット配列が、配列番号785、配列番号787、又は配列番号788の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目96に記載の発現力セット。

(項目119)

前記発現力セットが、配列番号786の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目98に記載の発現力セット。

20

(項目120)

スタッフラー配列を更に含む、項目74～119のいずれか一項に記載の発現力セット。

(項目121)

前記スタッフラー配列が、前記発現力セットの3'末端に配置されている、項目120に記載の発現力セット。

(項目122)

前記スタッフラー配列が、配列番号815又は配列番号816の核酸配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有し、任意選択的に、前記スタッフラー配列が、配列番号815又は配列番号816の核酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有し、任意選択的に、前記スタッフラー配列が、配列番号815又は配列番号816の核酸配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有し、任意選択的に、前記スタッフラー配列が、配列番号815又は配列番号816の核酸配列に対して少なくとも99%の配列同一性を有し、任意選択的に、前記スタッフラー配列が、配列番号815又は配列番号816の核酸配列を有する、項目120又は121に記載の発現力セット。

30

(項目123)

細胞においてG r i k 2発現を阻害する方法であって、前記細胞を、少なくとも1つの項目1～65のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目66～73のいずれか一項に記載のベクター、又は項目74～122のいずれか一項に記載の発現力セットと接触させることを含む、方法。

40

(項目124)

前記ポリヌクレオチドが、G r i k 2 m R N Aに特異的にハイブリダイズし、前記細胞においてG r i k 2の発現を阻害するか、又は減少させる、項目123に記載の方法。

(項目125)

前記方法が、前記細胞におけるG l u k 2タンパク質のレベルを減少させる、項目123又は124に記載の方法。

(項目126)

前記方法が、前記細胞におけるG l u K 2タンパク質のレベルを、少なくとも10%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、又は少

50

なくとも 75 % 減少させる、項目 125 に記載の方法。

(項目 127)

前記細胞が、ニューロンである、項目 123 ~ 126 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 128)

前記ニューロンが、海馬ニューロンである、項目 127 に記載の方法。

(項目 129)

前記海馬ニューロンが、DGC である、項目 128 に記載の方法。

(項目 130)

前記DGC が、異常な再発性苔状線維軸索を含む、項目 129 に記載の方法。

(項目 131)

障害を治療又は緩和することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、少なくとも 1 つの項目 1 ~ 65 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目 66 ~ 73 のいずれか一項に記載のベクター、又は項目 74 ~ 122 のいずれか一項に記載の発現力セットを投与することを含む、方法。

(項目 132)

前記障害が、てんかんである、項目 131 に記載の方法。

(項目 133)

前記てんかんが、側頭葉てんかん (TLE)、慢性てんかん、及び / 又は難治性てんかんである、項目 132 に記載の方法。

(項目 134)

前記てんかんが、TLE である、項目 133 に記載の方法。

(項目 135)

前記 TLE が、外側 TLE (lTLE) である、項目 134 に記載の方法。

(項目 136)

前記 TLE が、内側 TLE (mTLE) である、項目 134 に記載の方法。

(項目 137)

前記対象が、ヒトである、項目 131 ~ 136 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 138)

項目 1 ~ 65 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目 66 ~ 73 のいずれか一項に記載のベクター、又は項目 74 ~ 122 のいずれか一項に記載の発現力セットと、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

(項目 139)

項目 138 に記載の薬学的組成物と、添付文書と、を含む、キット。

(項目 140)

前記添付文書が、項目 131 ~ 137 のいずれか一項に記載の方法において前記薬学的組成物を使用するための説明書を含む、項目 139 に記載のキット。

10

20

30

40

50