

【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】

10

C 1 2 N 15/113(2010.01)
C 1 2 N 15/864(2006.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)
A 6 1 P 25/08(2006.01)
A 6 1 K 48/00(2006.01)
A 6 1 K 31/7105(2006.01)
A 6 1 K 31/713(2006.01)
A 6 1 K 35/12(2015.01)
A 6 1 K 35/74(2015.01)
A 6 1 K 35/76(2015.01)
A 6 1 K 35/761(2015.01)
A 6 1 K 35/766(2015.01)
A 6 1 K 35/763(2015.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 4 0 Z
C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
C 1 2 N 15/864 Z N A
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/08
A 6 1 K 48/00
A 6 1 K 31/7105
A 6 1 K 31/713
A 6 1 K 35/12
A 6 1 K 35/74 A
A 6 1 K 35/76
A 6 1 K 35/761
A 6 1 K 35/766
A 6 1 K 35/763

30

【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】

40

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ヌ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、ポリヌクレオチ

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 (shmiRNA) 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 Gluk2 タンパク質のレベルを減少させることができ、前記ポリヌクレオチドが、前記細胞における Gluk2 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】

発現カセットであって、

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、
を含むヌクレオチド配列を含む、発現カセット。

【請求項 1 2】

前記ガイドヌクレオチド配列が、配列番号 7 7 及び / 又は配列番号 8 0 あるいはその D N A に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する、請求項 1 1 に記載の発現カセット。

【請求項 1 3】

(i) 前記第 1 の隣接領域が、配列番号 7 5 2、7 5 4、7 5 6、7 5 9、7 6 2、7 6 5、又は 7 6 8 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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

(i i) 前記第 2 の隣接領域が、配列番号 7 5 3、7 5 5、7 5 7、7 6 0、7 6 3、7 6 6、又は 7 6 9 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、請求項 1 1 に記載の発現カセット。

【請求項 1 4】

前記第 1 の隣接領域が、5 ' スペース配列と、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 ' スペース配列と、3 ' 隣接配列と、を含む、請求項 1 1 に記載の発現カセット。

【請求項 1 5】

前記マイクロ RNA ループ配列が、mi R - 3 0、mi R - 1 5 5、mi R - 2 1 8 - 1、又は mi R - 1 2 4 - 3 配列である、請求項 1 1 に記載の発現カセット。

【請求項 1 6】

前記マイクロ RNA ループ配列が、配列番号 7 5 8、7 6 1、7 6 4、7 6 7、又は 7 7 0 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、請求項 1 5 に記載の発現カセット。

【請求項 1 7】

前記発現カセットが、U 6 プロモーター、H 1 プロモーター、7 S K プロモーター、アポリボタンパク質 E - ヒトアルファ 1 - アンチトリプシンプロモーター、C A G プロモーター、C B A プロモーター、C K 8 プロモーター、m U 1 a 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、R N A 結合 F o x - 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 I 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 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 D 1 プロモーター、ドーパミン受容体 D 2 プロモーター、補体 C 1 q 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 1 B 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 1 1 に記載の発現カセット。

【請求項 1 8】

(i) 前記発現カセットの 5 ' 末端上の 5 ' 末端逆位反復 (I T R) 配列；

(i i) 前記発現カセットの 3 ' 末端上の 3 ' - I T R 配列；

(i i i) 5 ' 非翻訳領域 (U T R)；

(i v) 3 ' U T R；

(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 (R B G) ポリア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、 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 1 1 に記載の発現カセット。

【請求項 1 9】

(i) 前記 5 ' - I T R 配列が、配列番号 7 4 6 又は配列番号 7 4 7 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 ' - I T R 配列が、核酸配列配列番号 7 4 8 、配列番号 7 4 9 、又は 7 8 9 に対して少なくとも 8 5 % 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 ' U T R が、配列番号 1 2 6 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 ' U T R が、配列番号 1 2 7 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 7 4 5 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 7 4 3 又は配列番号 7 4 4 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 R B G ポリアデニル化シグナルが、配列番号 7 5 0 、配列番号 7 5 1 、又は配列番号 7 9 2 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 7 9 3 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 8 1 5 又は配列番号 8 1 6 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する、請求項 1 8 に記載の発現カセット。

【請求項 2 0】

5 ' から 3 ' へ、

(a) プロモーター配列 ;

(b) I) 又は I I) 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 I I) 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 1 1 に記載の発現カセットであって、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、発現カセット。

【請求項 2 1】

前記第 1 のステム - ループ配列の前記マイクロ R N A 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 R N A 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 2 0 に記載の発現カセット。

【請求項 2 2】

前記第 1 のステム - ループ配列の前記マイクロ R N A 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 R N A ループが、配列番号 7 5 8 、 7 6 1 、 7 6 4 、 7 6 7 、又は 7 7 0 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、請求項 2 1 に記載の発現カセット。

【請求項 2 3】

(i) 前記発現カセットの 5 ' 末端上の 5 ' 末端逆位反復 (I T R) 配列 ;

(i i) 前記発現カセットの 3 ' 末端上の 3 ' - I T R 配列 ;

(i i i) 5 ' 非翻訳領域 (U T R) ;

(i v) 3 ' U T R ;

(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 (R B G) 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 に記載の発現カセット。

【請求項 24】

(i) 前記 5 ' - I T R 配列が、配列番号 7 4 6 又は配列番号 7 4 7 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 ' - I T R 配列が、核酸配列配列番号 7 4 8 、配列番号 7 4 9 、又は 7 8 9 に対して少なくとも 8 5 % 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 ' U T R が、配列番号 1 2 6 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 ' U T R が、配列番号 1 2 7 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 7 4 5 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 7 4 3 又は配列番号 7 4 4 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 R B G ポリアデニル化シグナルが、配列番号 7 5 0 、配列番号 7 5 1 、又は配列番号 7 9 2 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 7 9 3 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 8 1 5 又は配列番号 8 1 6 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する、請求項 23 に記載の発現カセット。

【請求項 25】

前記発現カセットが、配列番号 7 8 8 、 7 9 6 、 7 9 8 ~ 8 0 0 、 8 0 3 、 8 0 5 、 8 0 7 、 8 1 3 、 8 1 7 、 8 1 9 、及び 8 2 1 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 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 に記載の発現カセット。

【請求項 26】

前記発現カセットが、配列番号 8 1 1 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % 、 8 6 % 、 8 7 % 、 8 8 % 、 8 9 % 、 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、又は 9 9 % の配列同一性を、あるいは配列番号 8 1 1 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 に記載の発現カセット。

【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カセットを含む、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 (A A V) 、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 R N A ウイルス、オルトミクソウイルス、ラブドウイルス、パラミクソウイルス、プラス鎖 R N A ウイルス、ピコルナウイルス、アルファウイルス、二本鎖 D N A ウイルス、ヘルペスウイルス、エプスタインバーウイルス、サイトメガロウイルス、鶏痘ウイルス、及びカナリアボックスウイルスからな

10

20

30

40

50

る群から選択される、請求項 29 に記載のベクター。

【請求項 32】

前記ベクターが、AAVベクターであり、前記AAVベクターが、AAV9又はAAVrh10ベクターである、請求項31に記載のベクター。

【請求項 33】

細胞においてGrk2発現を阻害する方法であって、前記細胞を、請求項1～10のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項11～26のいずれか一項に記載の発現カセット、又は前記ポリヌクレオチドもしくは発現カセットを含むベクターとインビトロで接触させることを含む、方法。

【請求項 34】

前記ポリヌクレオチドが、Grk2 mRNAに特異的にハイブリダイズし、前記細胞においてGrk2の発現を阻害するか、又は減少させる、請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

前記細胞が、ニューロンである、請求項33に記載の方法。

【請求項 36】

前記ニューロンが、海馬ニューロンである、請求項35に記載の方法。

【請求項 37】

前記海馬ニューロンが、DGCである、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

前記DGCが、異常な再発性苔状線維軸索を含む、請求項37に記載の方法。

【請求項 39】

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1～10のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項11～26のいずれか一項に記載の発現カセット、又は前記ポリヌクレオチドもしくは発現カセットを含むベクターを含む、組成物。

【請求項 40】

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、請求項39に記載の使用のための組成物。

【請求項 41】

前記TLEが、外側TLE(lTLE)又は内側TLE(mTLE)である、請求項40に記載の使用のための組成物。

【請求項 42】

前記対象が、ヒトである、請求項39に記載の使用のための組成物。

【請求項 43】

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1～10のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項11～26のいずれか一項に記載の発現カセット、又は前記ポリヌクレオチドもしくは発現カセットを含む前記ベクターの使用。

【請求項 44】

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、請求項43に記載の使用。

【請求項 45】

前記TLEが、外側TLE(lTLE)又は内側TLE(mTLE)である、請求項44に記載の使用。

【請求項 46】

前記対象が、ヒト対象である、請求項43に記載の使用。

【請求項 47】

請求項1～10のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項11～26のいずれか一項に記載の発現カセット、又は前記ポリヌクレオチドもしくは発現カ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。

10

20

30

40

50

【請求項 48】

請求項 47 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】0916

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0916】

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)

Grik2 mRNA の一本鎖領域内で特異的にハイブリダイズする 800 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、 18 kcal/mol 未満の標的開放エネルギー (Target Opening Energy) を有し、

(a) 前記ポリヌクレオチドが、配列番号 772 ~ 774 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 68、若しくは配列番号 68 及び配列番号 649 の核酸配列を含むか、又は

20

(c) 前記ポリヌクレオチドが、 $5.53 \text{ kcal/mol} \sim 5.55 \text{ kcal/mol}$ である総開放エネルギー (Total Opening energy) を有していない、単離されたポリヌクレオチド。

(項目 2)

Grik2 mRNA の一本鎖領域内で特異的にハイブリダイズする 23 ヌクレオチド以下の長さを有する単離された RNA 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、 18 kcal/mol 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 772 ~ 774 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 RNA ポリヌクレオチド。

(項目 3)

前記ポリヌクレオチドが、 5.4 kcal/mol より大きいか、又は 5.4 kcal/mol 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。

30

(項目 4)

前記ハイブリダイズされたポリヌクレオチドが、 -35 kcal/mol より大きい二本鎖形成のエネルギー (Energy of Duplex Formation) 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、 -24 kcal/mol より大きな総結合エネルギー (Total Energy of Binding) 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、50% 未満である GC 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 Grik2 mRNA の前記一本鎖領域が、ループ領域 1 ~ 14 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 Grik2 mRNA 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 1 4 5 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 1 4 6 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 1 4 7 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 1 4 8 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 1 4 9 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 1 5 0 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 1 5 1 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 1 5 2 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 1 5 3 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 1 5 4 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチド
 にわかって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 10
 0 % 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 1 5 5 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチド
 にわかって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 10
 0 % 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 1 5 6 の少なくとも 10 個の連続ヌクレオチド
 にわかって少なくとも 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 10

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。

(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

(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、

(i i) 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、又は

(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 %、

10

20

30

40

50

90%、92%、95%、97%、99%、若しくは100%の配列同一性を有する核酸配列、

(h) 配列番号63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) 配列番号10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

(j) 配列番号11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1～13のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

10

(項目15)

配列同一性が、配列番号1、4～11、63、96、98、又は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14に記載のポリヌクレオチド。

(項目16)

配列同一性が、配列番号1、4～11、63、96、98、又は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15に記載のポリヌクレオチド。

(項目17)

配列同一性が、配列番号1、4～11、63、96、98、又は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16に記載のポリヌクレオチド。

20

(項目18)

配列同一性が、配列番号1、4～11、63、96、98、又は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17に記載のポリヌクレオチド。

(項目19)

前記ポリヌクレオチドが、前記ポリヌクレオチドと前記Grilk2 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Grilk2 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1～18のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

30

(項目20)

前記Grilk2 mRNAの前記一本鎖領域が、ループ領域1～14からなる群から選択される、項目19に記載のポリヌクレオチド。

(項目21)

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GC含有量が、23～79個のヌクレオチドにわたって計算される、項目1～20のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目22)

前記Grilk2 mRNA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。

40

(項目23)

前記ポリヌクレオチドが、

(a) 前記Grilk2 mRNAの非対形成領域1、

(b) 前記Grilk2 mRNAの非対形成領域2、

(c) 前記Grilk2 mRNAの非対形成領域3、

(d) 前記Grilk2 mRNAの非対形成領域4、又は

(e) 前記Grilk2 mRNA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22に記載のポリヌクレオチド。

50

(項目 2 4)

(a) 前記非対形成領域 1 が、配列番号 1 5 9 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、

(b) 前記非対形成領域 2 が、配列番号 1 6 0 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、

(c) 前記非対形成領域 3 が、配列番号 1 6 1 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、

(d) 前記非対形成領域 4 が、配列番号 1 6 2 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

(e) 前記非対形成領域 5 が、配列番号 1 6 3 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 2 2 又は 2 3 に記載のポリヌクレオチド。

10

(項目 2 5)

配列同一性が、配列番号 1 5 9 ~ 1 6 3 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 2 4 に記載のポリヌクレオチド。

20

(項目 2 6)

配列同一性が、配列番号 1 5 9 ~ 1 6 3 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 2 5 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 7)

配列同一性が、配列番号 1 5 9 ~ 1 6 3 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 2 6 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 8)

配列同一性が、配列番号 1 5 9 ~ 1 6 3 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 2 7 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 2 9)

前記ポリヌクレオチドが、

30

(a) (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、

(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、又は

40

(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、

(b) 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、あるいは

(c) 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を含む、項目 2 2 ~ 2 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 0)

50

配列同一性が、配列番号 1 3 ~ 1 6、7 2、又は 7 3 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 2 9 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 1)

配列同一性が、配列番号 1 3 ~ 1 6、7 2、又は 7 3 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 3 0 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 2)

配列同一性が、配列番号 1 3 ~ 1 6、7 2、又は 7 3 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 3 1 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 3)

配列同一性が、配列番号 1 3 ~ 1 6、7 2、又は 7 3 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 3 2 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 4)

配列同一性が、配列番号 1 3 ~ 1 6、7 2、又は 7 3 のうちのいずれか 1 つの 3 0 個以下の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 2 9 ~ 3 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 5)

配列同一性が、配列番号 1 3 ~ 1 6、7 2、又は 7 3 のうちのいずれか 1 つの 2 5 個以下の連続ヌクレオチドにわたって決定される、項目 3 4 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 6)

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 2 2 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 7)

平均位置エントロピーが、2 3 ~ 7 9 個のヌクレオチドにわたって計算される、項目 2 2 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 8)

前記ポリヌクレオチドが、前記 G r i k 2 m R N A のコード配列にハイブリダイズする、項目 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 3 9)

前記ポリヌクレオチドが、

(a) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 内の領域、

(b) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 2 内の領域、

(c) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 3 内の領域、

(d) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 4 内の領域、

(e) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 5 内の領域、

(f) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 6 内の領域、

(g) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 7 内の領域、

(h) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 8 内の領域、

(i) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 9 内の領域、

(j) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 0 内の領域、

(k) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 1 内の領域、

(l) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 2 内の領域、

(m) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 3 内の領域、

(n) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 4 内の領域、

(o) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 5 内の領域、及び / 又は

10

20

30

40

50

(p) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 6 内の領域にハイブリダイズする、項目 3 8 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 4 0)

(a) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 が、配列番号 1 2 9 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、

(b) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 2 が、配列番号 1 3 0 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、

(c) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 3 が、配列番号 1 3 1 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、

(d) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 4 が、配列番号 1 3 2 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、

(e) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 5 が、配列番号 1 3 3 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、

(f) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 6 が、配列番号 1 3 4 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、

(g) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 7 が、配列番号 1 3 5 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、

(h) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 8 が、配列番号 1 3 6 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、

(i) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 9 が、配列番号 1 3 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、

(j) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 0 が、配列番号 1 3 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、

(k) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 1 が、配列番号 1 3 9 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、

(l) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 2 が、配列番号 1 4 0 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、

(m) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 3 が、配列番号 1 4 1 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、

(n) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 4 が、配列番号 1 4 2 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、

(o) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 5 が、配列番号 1 4 3 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

(p) 前記 G r i k 2 m R N A のエクソン 1 6 が、配列番号 1 4 4 の少なくとも 1 0

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39に記載のポリヌクレオチド。

(項目41)

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) (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30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、

(iv) 配列番号31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36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、

(vi) 配列番号40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、

(vii) 配列番号59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76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、

(ix) 配列番号80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、

(x) 配列番号81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、

(xi) 配列番号92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、及び/又は

(xii) 配列番号93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、

(c) (i) 配列番号40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60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、

10

20

30

40

50

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 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

(i x) 配列番号 90 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、

(j) (i) 配列番号 82 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 83 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 84 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、及び / 又は

(i v) 配列番号 85 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、

(k) (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、

(i i) 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、

(i i i) 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、及び / 又は

(i v) 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、

(l) (i) 配列番号 34 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 35 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 77 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 v) 配列番号 78 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、及び / 又は

(v) 配列番号 79 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、

(m) 配列番号 51 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、

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 85 %、90 %、92 %、95 %、97 %、99 %、若しくは 100 % の配列同一性を有す

10

20

30

40

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 41 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 43)

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 42 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 44)

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 43 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 45)

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 44 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 46)

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 47)

前記ポリヌクレオチドが、前記 G r i k 2 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 48)

前記非コード配列が、前記 G r i k 2 mRNA の 5' 非翻訳領域 (UTR) を含む、項目 47 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 49)

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 48 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 50)

前記非コード配列が、前記 G r i k 2 mRNA の 3' UTR を含む、項目 47 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 51)

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 50 に記載のポリヌクレオチド。

(項目 52)

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 ~ 51 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 53)

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 ~ 52 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 54)

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 ~ 53 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド。

(項目 55)

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 54 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Grik2 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Gluk2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Gluk2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、パラミクソウイルス、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、及びカナリアボ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 7 1)

前記ベクターが、AAVベクターである、項目 7 0 に記載のベクター。

(項目 7 2)

前記AAVベクターが、AAV 9 又はAAVrh10ベクターである、項目 7 1 に記載のベクター。

(項目 7 3)

前記ベクターが、表 9 から選択される発現カセットを含む、項目 6 6 ~ 7 2 のいずれか一項に記載のベクター。

(項目 7 4)

発現カセットであって、

(a) ステム・ループ配列であって、5' から 3' へ、

(i) 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、発現カセット。

(項目 7 5)

前記発現カセットが、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 7 4 に記載の発現カセット。

(項目 7 6)

発現カセットであって、

(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、

(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、発現カセット。

(項目 7 7)

前記発現カセットが、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 7 6 に記載の発現カセット。

(項目 7 8)

前記第 1 の隣接領域が、配列番号 7 5 2、7 5 4、7 5 6、7 5 9、7 6 2、7 6 5、又は 7 6 8 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 7 4 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 7 9)

前記第 2 の隣接領域が、配列番号 7 5 3、7 5 5、7 5 7、7 6 0、7 6 3、7 6 6、又は 7 6 9 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 7 4 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 8 0)

前記第 1 の隣接領域が、5' スペース配列と、5' 隣接配列と、を含む、項目 7 4 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の発現カセット

(項目 8 1)

10

20

30

40

50

前記第2の隣接領域が、3'スパーサー配列と、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カセット。

(項目82)

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、項目74~81のいずれか一項に記載の発現カセット。

(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に記載の発現カセット。

(項目84)

前記発現カセットが、U6プロモーター、H1プロモーター、7SKプロモーター、アポリボタンパク質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カセット。

(項目85)

前記発現カセットが、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に記載の発現カセット。

(項目86)

発現カセットであって、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、発現カセット。

(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に記載の発現カセット。

(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 に記載の発現カセット。

(項目 8 9)

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 8 6 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 9 0)

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 8 6 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 9 1)

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 8 6 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 9 2)

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 8 6 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 9 3)

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む、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 8 6 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 9 4)

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む、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 8 6 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 9 5)

前記発現カセットが、配列番号 7 8 5 ~ 7 8 8 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 8 6 に記載の発現カセット。

(項目 9 6)

発現カセットであって、5 ' から 3 ' へ、

(a) 第 1 のプロモーター配列と、

(b) 第 1 のパッセンジャーヌ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前記第 1 のパッセンジャーヌ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) 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 8 5 % の配列同一性を有する第 1 のガイドヌ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 のガイドヌ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 のパッセンジャーヌ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前記第 2 のパッセンジャーヌ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、

(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 8 5 % の配列同一性を有する第 2 のガイドヌ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、

10

20

30

40

50

(h) 前記第2のガイドヌ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、を含むヌクレオチド配列を含む、発現カセット。

(項目97)

発現カセットであって、5'から3'へ、

(a) 第1のプロモーター配列と、

(b) 第1のパッセンジャーヌ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のパッセンジャーヌ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のガイドヌ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のガイドヌ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のガイドヌ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ヌ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のパッセンジャーヌ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のパッセンジャーヌ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、を含むヌクレオチド配列を含む、発現カセット。

(項目98)

発現カセットであって、5'から3'へ、

(a) 第1のプロモーター配列と、

(b) 第1のガイドヌ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のガイドヌ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のパッセンジャーヌ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のパッセンジャーヌ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のパッセンジャーヌ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のパッセンジャーヌ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 のガイドヌ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 のガイドヌ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、を含むヌクレオチド配列を含む、発現カセット。

(項目 99)

発現カセットであって、5' から 3' へ、

(a) 第 1 のプロモーター配列と、

(b) 第 1 のガイドヌ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 のガイドヌ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 のパッセンジャーヌ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 のパッセンジャーヌ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 のガイドヌ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ヌ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、

(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 のパッセンジャーヌ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 のパッセンジャーヌ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、を含むヌクレオチド配列を含む、発現カセット。

(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、項目 86 ~ 99 のいずれか一項に記載の発現

10

20

30

40

50

カセット。

(項目 1 0 1)

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 7 5 2、7 5 4、7 5 6、7 5 9、7 6 2、7 6 5、又は 7 6 8 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 8 6 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 1 0 2)

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 7 5 3、7 5 5、7 5 7、7 6 0、7 6 3、7 6 6、又は 7 6 9 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 8 6 ~ 1 0 1 の

10

(項目 1 0 3)

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、mi R - 3 0、mi R - 1 5 5、mi R - 2 1 8 - 1、又は mi R - 1 2 4 - 3 配列である、項目 8 6 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 1 0 4)

前記マイクロ RNA ループ配列が、配列番号 7 5 8、7 6 1、7 6 4、7 6 7、又は 7 7 0 のうちのいずれか 1 つの核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 1 0 3 に記載の発現カセット。

(項目 1 0 5)

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 (I T R) 配列と、前記発現カセットの 3' 末端上の 3' - I T R 配列と、を含む、項目 7 4 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の発現カセット。

20

(項目 1 0 6)

前記 5' - I T R 及び 3' I T R 配列が、A A V 2 の 5' - I T R 及び 3' I T R 配列である、項目 1 0 5 に記載の発現カセット。

(項目 1 0 7)

前記 5' - I T R 配列が、配列番号 7 4 6 又は配列番号 7 4 7 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 1 0 5 又は 1 0 6 に記載の発現カセット。

30

(項目 1 0 8)

前記 3' - I T R 配列が、核酸配列配列番号 7 4 8、配列番号 7 4 9、又は 7 8 9 に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 1 0 5 ~ 1 0 7 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 1 0 9)

エンハンサー配列を更に含む、項目 7 4 ~ 1 0 8 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 1 1 0)

前記エンハンサー配列が、配列番号 7 4 5 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 1 0 9 に記載の発現カセット。

(項目 1 1 1)

イントロン配列を更に含む、項目 7 4 ~ 1 1 0 のいずれか一項に記載の発現カセット。

40

(項目 1 1 2)

前記イントロン配列が、配列番号 7 4 3 又は配列番号 7 4 4 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 1 1 1 に記載の発現カセット。

(項目 1 1 3)

1 つ以上のポリアデニル化シグナルを更に含む、項目 7 4 ~ 1 1 2 のいずれか一項に記載の発現カセット。

(項目 1 1 4)

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 (R B G) 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 1 1 3 に記載の発現カセット。

（項目 1 1 5）

前記 R B G ポリアデニル化シグナルが、配列番号 7 5 0、配列番号 7 5 1、又は配列番号 7 9 2 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 1 1 4 に記載の発現カセット。

（項目 1 1 6）

前記 B G H ポリアデニル化シグナルが、配列番号 7 9 3 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 1 1 4 に記載の発現カセット

。

（項目 1 1 7）

前記発現カセットが、項目 6 6 ~ 7 3 のいずれか一項に記載のベクターに組み込まれる、項目 7 4 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載の発現カセット。

（項目 1 1 8）

前記発現カセット配列が、配列番号 7 8 5、配列番号 7 8 7、又は配列番号 7 8 8 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 9 6 に記載の発現カセット。

（項目 1 1 9）

前記発現カセットが、配列番号 7 8 6 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目 9 8 に記載の発現カセット。

（項目 1 2 0）

スタッファー配列を更に含む、項目 7 4 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の発現カセット。

（項目 1 2 1）

前記スタッファー配列が、前記発現カセットの 3 ' 末端に配置されている、項目 1 2 0 に記載の発現カセット。

（項目 1 2 2）

前記スタッファー配列が、配列番号 8 1 5 又は配列番号 8 1 6 の核酸配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有し、任意選択的に、前記スタッファー配列が、配列番号 8 1 5 又は配列番号 8 1 6 の核酸配列に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、任意選択的に、前記スタッファー配列が、配列番号 8 1 5 又は配列番号 8 1 6 の核酸配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有し、任意選択的に、前記スタッファー配列が、配列番号 8 1 5 又は配列番号 8 1 6 の核酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有し、任意選択的に、前記スタッファー配列が、配列番号 8 1 5 又は配列番号 8 1 6 の核酸配列を有する、項目 1 2 0 又は 1 2 1 に記載の発現カセット。

（項目 1 2 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、少なくとも 1 つの項目 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目 6 6 ~ 7 3 のいずれか一項に記載のベクター、又は項目 7 4 ~ 1 2 2 のいずれか一項に記載の発現カセットと接触させることを含む、方法。

（項目 1 2 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、項目 1 2 3 に記載の方法。

（項目 1 2 5）

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 1 2 3 又は 1 2 4 に記載の方法。

（項目 1 2 6）

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 1 0 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 1 5 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 2 5 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 3 5 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 4 5 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 5 5 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 6 5 %、少なくとも 7 0 %、又は少

10

20

30

40

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カ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カセットと、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