

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-519532

(P2022-519532A)

(43)公表日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N 15/11 (2006.01)	C 1 2 N 15/11	Z Z N A 4 B 0 6 5
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113	Z 4 C 0 8 4
C 1 2 N 5/07 (2010.01)	C 1 2 N 5/07	4 C 0 8 6
C 1 2 N 5/09 (2010.01)	C 1 2 N 5/09	
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296頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-544528(P2021-544528)	(71)出願人	595104323
(86)(22)出願日	令和2年1月31日(2020.1.31)		アイオーニス ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年8月24日(2021.8.24)		Ionis Pharmaceutical s, Inc.
(86)国際出願番号	PCT/US2020/016182		アメリカ合衆国カリフォルニア州92010, カールズバッド, ガゼル コート 2855
(87)国際公開番号	WO2020/160453	(74)代理人	100118902
(87)国際公開日	令和2年8月6日(2020.8.6)		弁理士 山本 修
(31)優先権主張番号	62/845,077	(74)代理人	100106208
(32)優先日	令和1年5月8日(2019.5.8)		弁理士 宮前 徹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100196508
(31)優先権主張番号	62/799,591		弁理士 松尾 淳一
(32)優先日	平成31年1月31日(2019.1.31)	(74)代理人	100135415
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 Y A P 1 発現のモジュレーター

(57)【要約】

本実施形態は、Y A P 1 発現を阻害するのに有用な方法、化合物、及び組成物を提供し、これはY A P 1 に関連するがんを治療するか、予防するか、または改善するのに有用であり得る。本明細書に提供されるある特定の実施形態は、Y A P 1 発現を阻害する方法に関し、これは、Y A P 1 を標的とする化合物の投与によって、個体においてY A P 1 に関連するがんを治療するか、予防するか、または改善するのに有用であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、Y A P 1 特異的阻害剤であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、Y A P 1 に標的指向化されたアンチセンス化合物、オリゴマー化合物、またはオリゴヌクレオチドであり得る。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

8 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 23 ~ 2940 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項 2】

9 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 23 ~ 2940 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 9 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項 3】

10 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 23 ~ 2940 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 10 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

10

【請求項 4】

11 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 23 ~ 2940 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 11 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項 5】

12 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 23 ~ 2940 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 12 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

20

【請求項 6】

16 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 23 ~ 2940 のうちのいずれか 1 つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項 7】

配列番号 23 ~ 2940 のうちのいずれか 1 つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項 8】

8 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号 1 のヌクレオチド 2565 ~ 2580、2566 ~ 2581、もしくは 4600 ~ 4615 内、または配列番号 2 のヌクレオチド 123590 ~ 123605、117330 ~ 117345、117761 ~ 117776、117757 ~ 117772、117758 ~ 117773、117330 ~ 117345、119672 ~ 119687、123591 ~ 123606、125625 ~ 125640、もしくは 117755 ~ 117770 内で相補的である、前記化合物。

30

【請求項 9】

8 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または 2863 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

40

【請求項 10】

9 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または 2863 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 9 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項 11】

10 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または 2863

50

の核酸塩基配列のうちいずれかの少なくとも10個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項12】

11～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863の核酸塩基配列のうちいずれかの少なくとも11個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項13】

12～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863の核酸塩基配列のうちいずれかの少なくとも12個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

10

【請求項14】

8～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項15】

配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

20

【請求項16】

8～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項17】

配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

30

【請求項18】

前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、修飾ヌクレオシド間結合であるか、前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの糖が、修飾糖であるか、または前記修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの核酸塩基が、修飾核酸塩基である、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

前記修飾ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

前記修飾糖が二環式糖である、請求項18または19に記載の化合物。

40

【請求項21】

前記二環式糖が、4'-(CH₂)-O-2'(LNA)、4'-(CH)₂-O-2'(ENA)、及び4'-CH(CH₃)-O-2'(cet)からなる群から選択される、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

前記修飾糖が2'-O-メトキシエチルである、請求項18または19に記載の化合物。

【請求項23】

前記修飾核酸塩基が、5-メチルシトシンである、請求項18～22のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項24】

50

前記修飾オリゴヌクレオチドが、
 連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を有し、前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが、修飾糖を含む、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

16 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または 2863 のうちのいずれか 1 つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、
 連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を有し、前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが、修飾糖を含む、化合物。

【請求項 26】

16 ~ 80 個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号 810 及び 1404 のうちのいずれか 1 つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、
 10 個の連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 3 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 3 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を有し、前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが、c E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5 - メチルシトシンである、化合物。

【請求項 27】

16 ~ 80 個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号 2864 の核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、
 10 個の連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 1 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 5 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を有し、前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、前記 5' ウィングセグメントが、c E tヌクレオシドを含み、前記 3' ウィングセグメントが、5' から 3' 方向に c E tヌクレオシド、2' - O - メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2' - O - メトキシエチルヌクレオシド、及び c E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5 - メチルシトシンである、化合物。

【請求項 28】

16 ~ 80 個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号 2868 の核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、5' 領域、3' 領域、及び前記 5' 領域と前記 3' 領域との間に位置付けられた中心領域からなるギャップマーを有し、
 前記 5' 領域が、3 個の連結された修飾ヌクレオシドからなり、前記 5' 領域の各ヌクレオシドが、c E tヌクレオシドを含み、
 前記 3' 領域が、3 個の連結された修飾ヌクレオシドからなり、前記 3' 領域の各ヌクレオ

シドが、c E tヌクレオシドを含み、
 前記中心領域が、10個の連結されたヌクレオシドからなり、前記中心領域の5'末端から2番目のヌクレオシドが、2'-O-メチル修飾糖部分を含み、前記中心領域の前記5'末端から1番目及び3番目から10番目のヌクレオシドが各々、2'デオキシヌクレオシドを含み、
 各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、
 各シトシンが、5-メチルシトシンである、化合物。

【請求項29】

16~80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号1200または2863の核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリ
 ゴヌクレオチドが、

9個の連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 2個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、
 5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、
 を有し、前記ギャップセグメントが、前記5'ウィングセグメントと前記3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、前記5'ウィングセグメントの各ヌクレオシドが、c E tヌクレオシドを含み、前記3'ウィングセグメントが、5'から3'方向にc E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、及びc E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5-メチルシトシンである、化合物。

【請求項30】

ある特定の実施形態では、化合物は、16~80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号2865に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、
 10個の連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 1個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、
 5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、
 を有し、前記ギャップセグメントが、前記5'ウィングセグメントと前記3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、前記5'ウィングセグメントが、c E tヌクレオシドを含み、前記3'ウィングセグメントが、5'から3'方向にc E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、及びc E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5-メチルシトシンである。

【請求項31】

前記オリゴヌクレオチドが、配列番号1~10のうちのいずれかに少なくとも80%、85%、90%、95%、または100%相補的である、請求項1~30のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項32】

前記化合物が一本鎖である、請求項1~31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項33】

前記化合物が二本鎖である、請求項1~31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項34】

前記化合物がリボヌクレオチドを含む、請求項1~33のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項35】

前記化合物がデオキシリボヌクレオチドを含む、請求項1~33のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項36】

前記修飾オリゴヌクレオチドが、16~30個の連結されたヌクレオシドからなる、請求項1~35のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項37】

10

20

30

40

50

前記化合物が前記修飾オリゴヌクレオチドからなる、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 38】

請求項 1 ~ 36 に記載の化合物のうちのいずれかの医薬上許容される塩からなる化合物。

【請求項 39】

前記医薬上許容される塩がナトリウム塩である、請求項 38 に記載の化合物。

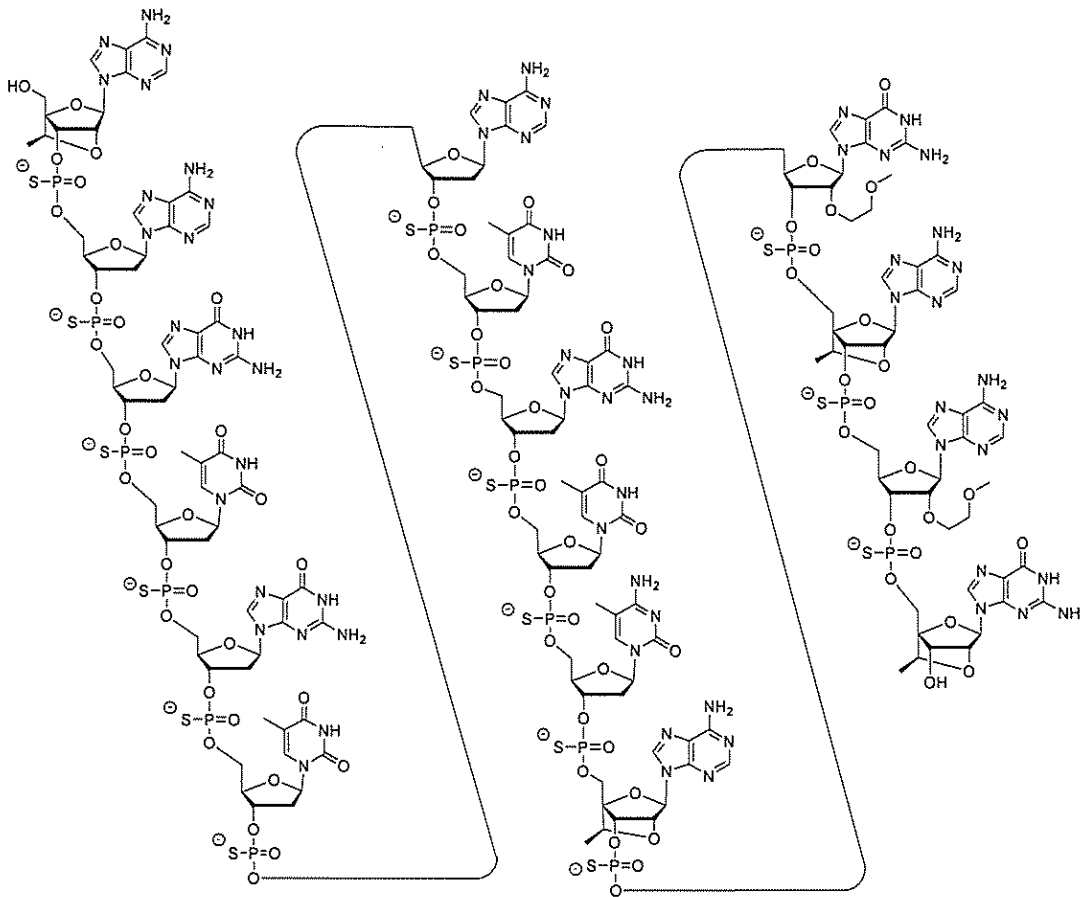
【請求項 40】

前記医薬上許容される塩がカリウム塩である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 41】

修飾オリゴヌクレオチドであって、前記修飾オリゴヌクレオチドのアニオン形態が、以下の化学構造、

【化 1】



(配列番号 2865) を有する、前記修飾オリゴヌクレオチド、またはその塩。

【請求項 42】

以下の化学構造、

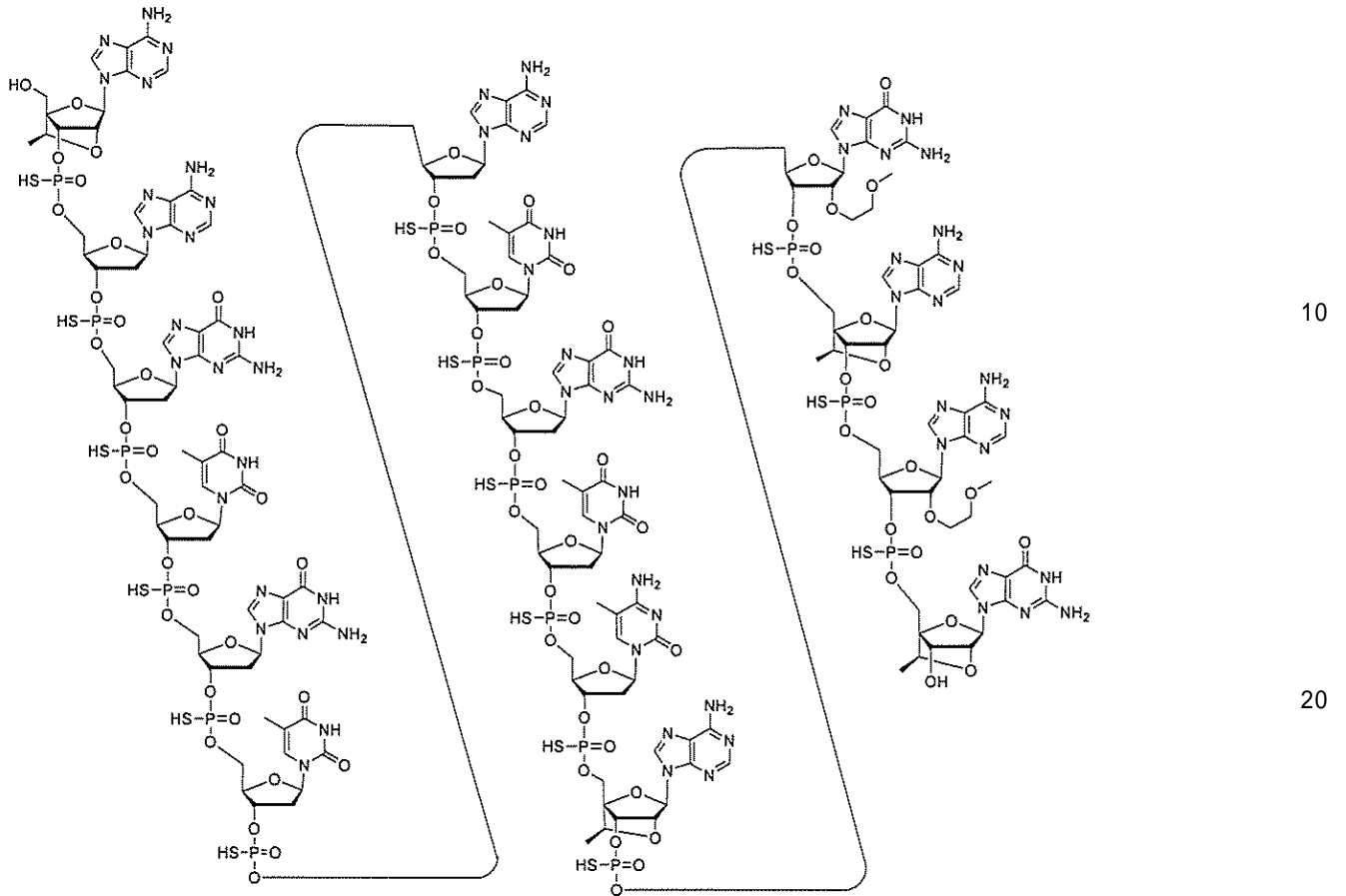
20

30

40

50

【化 2】



10

20

(配列番号 2 8 6 5) による、修飾オリゴヌクレオチド、またはその塩。

【請求項 4 3】

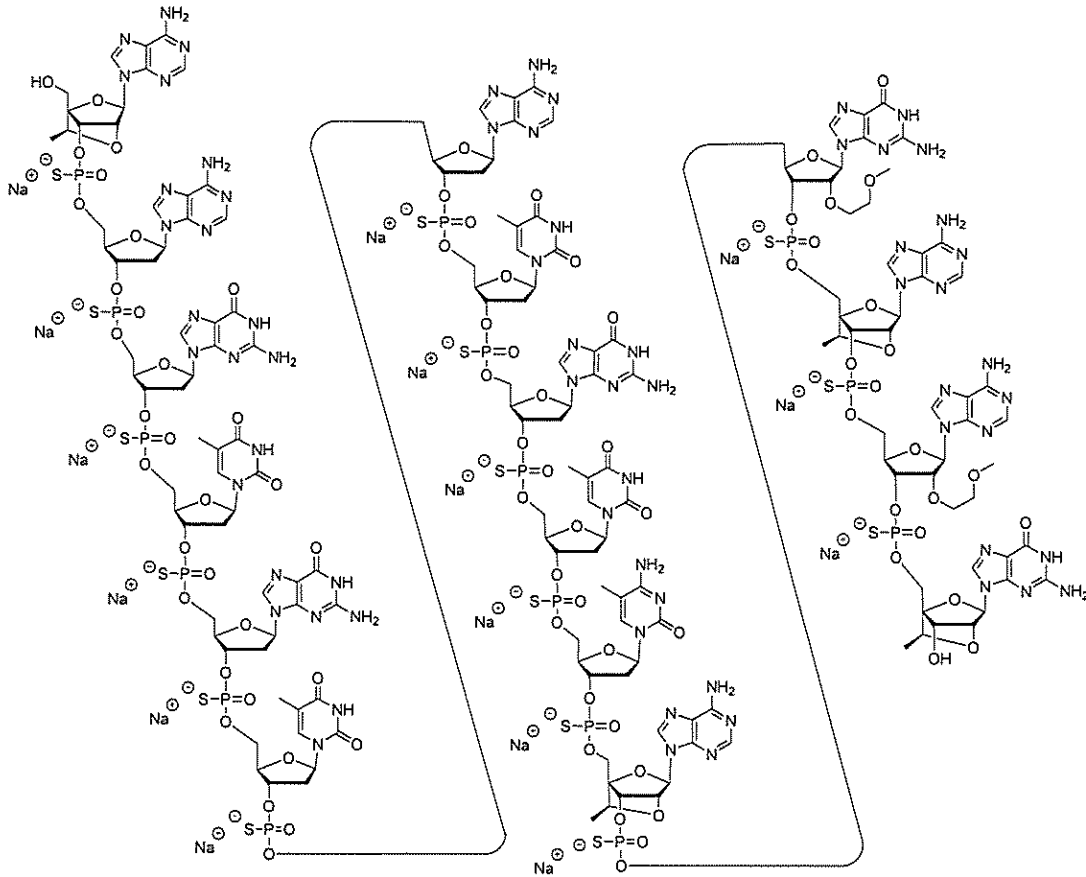
以下の化学構造、

30

40

50

【化 3】



10

20

(配列番号 2865) による、修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 44】

請求項 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 41 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドと、医薬上許容される希釈剤または担体とを含む、組成物。

30

【請求項 45】

請求項 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 41 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドと、水とを含む、組成物。

【請求項 46】

療法に使用するための、請求項 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 41 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 47】

請求項 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 41 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチド、または請求項 44 ~ 46 のいずれかに記載の組成物と、二次薬剤とを含む、組み合わせ。

40

【請求項 48】

前記二次薬剤が CDK4/6 阻害剤である、請求項 47 に記載の組み合わせ。

【請求項 49】

前記 CDK4/6 阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、またはアベマシクリブである、請求項 48 に記載の組み合わせ。

【請求項 50】

前記二次薬剤が EGFR 阻害剤である、請求項 47 に記載の組み合わせ。

【請求項 51】

50

前記 E G F R 阻害剤が、セツキシマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ダ
 コミチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、またはエルロチ
 ニブである、請求項 5 0 に記載の組み合わせ。

【請求項 5 2】

前記二次薬剤がキナーゼ阻害剤である、請求項 4 7 に記載の組み合わせ。

【請求項 5 3】

前記キナーゼ阻害剤が、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、またはカルボザンチニブ (c a
 r b o z a n t i n i b) である、請求項 5 2 に記載の組み合わせ。

【請求項 5 4】

個体においてがんを治療するかまたは改善する方法であって、Y A P 1 に標的指向化され
 た化合物を前記個体に投与し、それによって前記がんを治療するかまたは改善すること
 を含む、前記方法。

10

【請求項 5 5】

前記化合物が、Y A P 1 に標的指向化されたアンチセンス化合物である、請求項 5 4 に記
 載の方法。

【請求項 5 6】

二次薬剤を投与することをさらに含む、請求項 5 4 または 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記二次薬剤が C D K 4 / 6 阻害剤である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記 C D K 4 / 6 阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、またはアベマシクリブであ
 る、請求項 5 7 に記載の方法。

20

【請求項 5 9】

前記二次薬剤が E G F R 阻害剤である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記 E G F R 阻害剤が、セツキシマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ダ
 コミチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、またはエルロチ
 ニブである、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記二次薬剤がキナーゼ阻害剤である、請求項 5 6 に記載の方法。

30

【請求項 6 2】

前記キナーゼ阻害剤が、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、またはカルボザンチニブ (c a
 r b o z a n t i n i b) である、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記がんが、肝細胞癌 (H C C)、頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、頭頸部癌、咽頭癌
 、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌 (O T S C C)、扁平上皮癌 (S C C)、肉腫 (例
 えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、S W I / S N
 F 複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、小細胞肺癌 (S C L C
)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、
 尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌 (T N B C)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立
 腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌 (R C C)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚
 癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髓腫、多発性骨髓腫 (M M)、B 細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T 細胞リンパ
 腫、白血病、または急性リンパ性白血病 (A L L)、変異体 F A T 1 遺伝子を有するがん
 、ホモ接合型 F A T 1 遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型 F A T 1 遺伝子変異
 を有するがん、変異体 F A T 1 遺伝子を有する扁平上皮癌 (S C C)、変異体 F A T 1 遺
 伝子を有する頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する口腔舌扁
 平上皮癌 (O T S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する咽頭癌、または変異体 F A T 1
 遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、請求項 5 4 ~ 6 2 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 6 4】

50

前記化合物の投与が、がん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を阻害するかまたは低減する、請求項 54 ~ 63 のいずれかに記載の方法。

【請求項 65】

細胞において YAP1 の発現を阻害する方法であって、YAP1 に標的指向化された化合物に前記細胞を接触させ、それによって前記細胞における YAP1 の発現を阻害することを含む、前記方法。

【請求項 66】

前記細胞が、がん細胞である、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 67】

前記がんが、肝細胞癌 (HCC)、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌 (OTSCC)、扁平上皮癌 (SCC)、肉腫 (例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF 複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞肺癌 (SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌 (RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫 (MM)、B 細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T 細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病 (ALL)、変異体 FAT1 遺伝子を有するがん、ホモ接合型 FAT1 遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型 FAT1 遺伝子変異を有するがん、変異体 FAT1 遺伝子を有する扁平上皮癌 (SCC)、変異体 FAT1 遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、変異体 FAT1 遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌 (OTSCC)、変異体 FAT1 遺伝子を有する咽頭癌、または変異体 FAT1 遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 68】

がんを有する個体においてがん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を低減するかまたは阻害する方法であって、YAP1 に標的指向化された化合物を前記個体に投与し、それによって前記個体におけるがん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を低減するかまたは阻害することを含む、前記方法。

【請求項 69】

前記個体が、肝細胞癌 (HCC)、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌 (OTSCC)、扁平上皮癌 (SCC)、肉腫 (例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF 複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞肺癌 (SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌 (RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫 (MM)、B 細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T 細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病 (ALL)、変異体 FAT1 遺伝子を有するがん、ホモ接合型 FAT1 遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型 FAT1 遺伝子変異を有するがん、変異体 FAT1 遺伝子を有する扁平上皮癌 (SCC)、変異体 FAT1 遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、変異体 FAT1 遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌 (OTSCC)、変異体 FAT1 遺伝子を有する咽頭癌、または変異体 FAT1 遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌を有する、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

前記化合物が、YAP1 に標的指向化されたアンチセンス化合物である、請求項 65 ~ 69 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 71】

前記化合物が、請求項 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 41 ~ 43 の

いずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドである、請求項 65 ~ 70 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 72】

前記化合物が、非経口的に投与される、請求項 65 ~ 71 のいずれかに記載の方法。

【請求項 73】

YAP1 に関連するがんを治療するか、予防するか、または改善するための、YAP1 に標的指向化された化合物の使用。

【請求項 74】

YAP1 に関連するがんを治療するか、予防するか、または改善するための、YAP1 に標的指向化された化合物及び二次薬剤の使用。

10

【請求項 75】

前記二次薬剤が CDK4 / 6 阻害剤である、請求項 74 に記載の使用。

【請求項 76】

前記 CDK4 / 6 阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、またはアベマシクリブである、請求項 75 に記載の使用。

【請求項 77】

前記二次薬剤が EGF R 阻害剤である、請求項 74 に記載の使用。

【請求項 78】

前記 EGF R 阻害剤が、セツキシマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、またはエルロチニブである、請求項 77 に記載の使用。

20

【請求項 79】

前記二次薬剤がキナーゼ阻害剤である、請求項 74 に記載の使用。

【請求項 80】

前記キナーゼ阻害剤が、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、またはカルボザンチニブ (carbозантиニブ) である、請求項 79 に記載の使用。

【請求項 81】

前記がんが、肝細胞癌 (HCC)、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌 (OTSCC)、扁平上皮癌 (SCC)、肉腫 (例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI / SNF 複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞肺癌 (SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌 (RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髓腫、多発性骨髓腫 (MM)、B 細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T 細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病 (ALL)、変異体 FAT1 遺伝子を有するがん、ホモ接合型 FAT1 遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型 FAT1 遺伝子変異を有するがん、変異体 FAT1 遺伝子を有する扁平上皮癌 (SCC)、変異体 FAT1 遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、変異体 FAT1 遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌 (OTSCC)、変異体 FAT1 遺伝子を有する咽頭癌、または変異体 FAT1 遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、請求項 73 ~ 80 のいずれかに記載の使用。

30

40

【請求項 82】

前記化合物が、YAP1 に標的指向化されたアンチセンス化合物である、請求項 73 ~ 81 のいずれかに記載の使用。

【請求項 83】

前記化合物が、請求項 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 41 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドである、請求項 73 ~ 82 のいずれかに記載の使用。

【請求項 84】

50

Y A P 1 に関連するがんを治療するかまたは改善するための医薬の製造における、Y A P 1 に標的指向化された化合物の使用。

【請求項 8 5】

前記がんが、肝細胞癌 (H C C)、頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌 (O T S C C)、扁平上皮癌 (S C C)、肉腫 (例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、S W I / S N F 複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、小細胞肺癌 (S C L C)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌 (T N B C)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌 (R C C)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髓腫、多発性骨髓腫 (M M)、B 細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T 細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病 (A L L)、変異体 F A T 1 遺伝子を有するがん、ホモ接合型 F A T 1 遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型 F A T 1 遺伝子変異を有するがん、変異体 F A T 1 遺伝子を有する扁平上皮癌 (S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌 (O T S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する咽頭癌、または変異体 F A T 1 遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、請求項 8 4 に記載の使用。

10

【請求項 8 6】

前記化合物が、Y A P 1 に標的指向化されたアンチセンス化合物である、請求項 8 4 または 8 5 に記載の使用。

20

【請求項 8 7】

前記化合物が、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドである、請求項 8 4 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8 8】

Y A P 1 に関連するがんを治療するかまたは改善するための医薬の調製における、Y A P 1 に標的指向化された化合物の使用。

【請求項 8 9】

前記がんが、肝細胞癌 (H C C)、頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌 (O T S C C)、扁平上皮癌 (S C C)、肉腫 (例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、S W I / S N F 複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、小細胞肺癌 (S C L C)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌 (T N B C)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌 (R C C)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髓腫、多発性骨髓腫 (M M)、B 細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T 細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病 (A L L)、変異体 F A T 1 遺伝子を有するがん、ホモ接合型 F A T 1 遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型 F A T 1 遺伝子変異を有するがん、変異体 F A T 1 遺伝子を有する扁平上皮癌 (S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌 (O T S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する咽頭癌、または変異体 F A T 1 遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、請求項 8 8 に記載の使用。

30

40

【請求項 9 0】

前記化合物が、Y A P 1 に標的指向化されたアンチセンス化合物である、請求項 8 8 または 8 9 に記載の使用。

【請求項 9 1】

前記化合物が、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドである、請求項 8 8 ~ 9 0 のいずれか 1 項

50

に記載の使用。

【請求項 9 2】

Y A P 1 に標的指向化された化合物を個体に投与することを含む方法。

【請求項 9 3】

前記化合物がアンチセンス化合物である、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記アンチセンス化合物が、Y A P 1 に相補的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記個体が、がんを有する、請求項 9 2 ~ 9 4 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 9 6】

前記がんが、肝細胞癌 (H C C)、頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌 (O T S C C)、扁平上皮癌 (S C C)、肉腫 (例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、S W I / S N F 複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、小細胞肺癌 (S C L C)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌 (T N B C)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌 (R C C)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫 (M M)、B 細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T 細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病 (A L L)、変異体 F A T 1 遺伝子を有するがん、ホモ接合型 F A T 1 遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型 F A T 1 遺伝子変異を有するがん、変異体 F A T 1 遺伝子を有する扁平上皮癌 (S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌 (H N S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌 (O T S C C)、変異体 F A T 1 遺伝子を有する咽頭癌、または変異体 F A T 1 遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、請求項 9 5 に記載の方法。

20

【請求項 9 7】

前記化合物の投与が、がん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を阻害するかまたは低減する、請求項 9 5 ~ 9 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9 8】

前記化合物が、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の修飾オリゴヌクレオチドである、請求項 9 2 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 9 9】

前記化合物が、非経口的に投与される、請求項 9 2 ~ 9 8 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

配列表

本願は、配列表とともに電子形式で出願されている。この配列表は、2020年1月23日に作成された814kbのサイズのB I O L 0 3 5 2 W O S E Q _ S T 2 5 . t x t と題されるファイルとして提供される。この配列表の電子形式の情報は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

40

【0 0 0 2】

本実施形態は、Y A P 1 発現を阻害するのに有用な方法、化合物、及び組成物を提供し、これはY A P 1 に関連するがんを治療するか、予防するか、または改善するのに有用であり得る。

【背景技術】

【0 0 0 3】

Y e s 関連タンパク質 (Y A P 1) は、腫瘍抑制性の「H i p p o」経路の変化またはそ

50

の増幅に起因してヒトがんの複数の種類において高頻度で活性化される転写共役因子である。Y A P 1は、H i p p o経路の下流の調節因子であり、腫瘍自律的機構及び免疫調節機構の両方を通じて腫瘍成長を促進する。活性H i p p o経路は、腫瘍抑制性であり、Y A P 1をリン酸化して、その不活性化をもたらす。H i p p o経路が不活性であるとき、Y A P 1は、脱リン酸化されるとともに核内に移行し、核内においてそれは複数の遺伝子の発現を促進する。

【発明の概要】

【0004】

本明細書に提供されるある特定の実施形態は、Y A P 1発現を阻害するのに有用な強力かつ忍容性のある化合物及び組成物を対象とし、これはY A P 1に関連するがんを治療する 10
か、予防するか、改善するか、またはその進行を減速させるのに有用であり得る。

【発明を実施するための形態】

【0005】

上述の一般的な説明及び以下の詳細な説明はいずれも、例示的かつ説明的なものに過ぎず、特許請求されるような実施形態を制限するものではないことを理解されたい。本明細書において、単数形の使用は、別途明確な定めのない限り、複数形を含む。本明細書で使用されるとき、「または」の使用は、別途定めのない限り、「及び/または」を意味する。さらに、「含むこと」という用語、ならびに「含む」及び「含まれる」等の他の形態の使用は、限定するものではない。

【0006】

本明細書で使用される節の見出しは、構成目的のために過ぎず、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。特許、特許出願、記事、書籍、論文、ならびにG e n B a n k及びN C B I参照配列レコードを含むがこれらに限定されない、本明細書で引用される全ての文書、または文書の一部は、本明細書で考察される文書の一部に関して、ならびにそれらの全体が、参照により本明細書に明示的に援用される。 20

【0007】

本明細書に含まれる各配列番号に記載の配列は、糖部分、ヌクレオシド間結合、または核酸塩基に対するいずれの修飾にも依存しないことが理解される。したがって、配列番号によって定義される化合物は、独立して、糖部分、ヌクレオシド間結合、または核酸塩基に対する1つまたは複数の修飾を含んでもよい。I O N番号によって説明される化合物は、 30
核酸塩基配列、化学修飾、及びモチーフの組み合わせを示す。

【0008】

別途指示されない限り、以下の用語は、以下の意味を有する。

【0009】

「2'-デオキシヌクレオシド」とは、天然に存在するデオキシリボ核酸(D N A)に見出されるような2'-H(H)フラノシル糖部分を含むヌクレオシドを意味する。ある特定の実施形態では、2'-デオキシヌクレオシドは、修飾核酸塩基を含んでもよいし、またはR N A核酸塩基(ウラシル)を含んでもよい。

【0010】

「2'-O-メトキシエチル」(2'-M O E及び2'-O(C₂H₅-O C H₃ともい 40
われる)とは、フラノシル環の2'位におけるO-メトキシ-エチル修飾を指す。2'-O-メトキシエチル修飾糖は、修飾糖である。

【0011】

「2'-M O Eヌクレオシド」(2'-O-メトキシエチルヌクレオシドともいわれる)とは、2'-M O E修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0012】

「2'-置換ヌクレオシド」または「2'-修飾ヌクレオシド」とは、2'-置換または2'-修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。本明細書で使用されるとき、糖部分を参照しての「2'-置換」または「2'-修飾」とは、HまたはO H以外の少なくとも1つの2'-置換基を含む糖部分を意味する。 50

【 0 0 1 3 】

「 3 ' 標的部 位 」 とは、 特定 の 化合物 の 最も 3 ' 側 のヌクレオチドに相補的である、標的核酸のヌクレオチドを指す。

【 0 0 1 4 】

「 5 ' 標的部 位 」 とは、 特定 の 化合物 の 最も 5 ' 側 のヌクレオチドに相補的である、標的核酸のヌクレオチドを指す。

【 0 0 1 5 】

「 5 - メチルシトシン 」 とは、メチル基が5位に結合したシトシンを意味する。

【 0 0 1 6 】

「 約 」 とは、ある値の $\pm 10\%$ 以内を意味する。例えば、「化合物は Y A P 1 の約 70% の阻害に影響を及ぼした」と述べられる場合、Y A P 1 レベルが 60% ~ 80% の範囲内で阻害されることを黙示する。 10

【 0 0 1 7 】

「 投与 」 または 「 投与すること 」 とは、本明細書に提供される化合物または組成物を、その意図される役目を果たすように個体に導入する経路を指す。使用され得る投与経路の例としては、皮下、静脈内、または筋肉内注射または注入等の非経口投与が挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 0 1 8 】

「 併用投与される 」 または 「 共投与 」 とは、患者において両方の化合物の薬理効果が現れる任意の様態での2つ以上の化合物の投与を意味する。併用投与は、両方の化合物が単一の医薬組成物中で、同じ剤形で、同じ投与経路により、または同時に投与されることは必要としない。両方の化合物の効果が同時に現れる必要はない。効果は、ある一定期間重複する必要があるのみであり、同一期間にわたる必要はない。併用投与または共投与は、並行した投与または順次の投与を包含する。 20

【 0 0 1 9 】

「 改善 」 とは、関連する疾患、障害、または病態の少なくとも1つの指標、徴候、または症状の好転または減少を指す。ある特定の実施形態では、改善は、病態または疾患の1つまたは複数の指標の進行または重症度の遅延または減速を含む。指標の進行または重症度は、主観的尺度または客観的尺度によって決定され得、これらは当業者に既知である。

【 0 0 2 0 】

「 動物 」 とは、ヒト、またはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、及び非ヒト霊長類（サル及びチンパンジーを含むがこれらに限定されない）を含むがこれらに限定されない非ヒト動物を指す。 30

【 0 0 2 1 】

本開示で使用される「抗体」とは、免疫グロブリンまたはその断片もしくは誘導体を指し、インビトロまたはインビボのどちらで生産されるかを問わず、抗原結合部位を含む任意のポリペプチドを包含する。この用語は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、単特異性抗体、多特異性抗体、非特異性抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体、キメラ抗体、合成抗体、組換え抗体、ハイブリッド抗体、変異抗体、及び移植抗体が含まれるがこれらに限定されない。「無傷の抗体」にあるような「無傷の」という用語によって別途修飾されない限り、本開示の目的において、「抗体」という用語はまた、F a b、F (a b ') 2、F v、s c F v、F d、d A b 等の抗体断片、及び抗原結合機能、すなわち、例えば C T L A - 4 または P D - L 1 に特異的に結合する能力を保持する、他の抗体断片も含む。典型的には、かかる断片は、抗原結合ドメインを含むであろう。 40

【 0 0 2 2 】

「 抗 C T L A - 4 抗体 」 とは、C T L A - 4 ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を指す。例示的な抗 C T L A - 4 抗体は、例えば、米国特許第 6, 6 8 2, 7 3 6 号、同第 7, 1 0 9, 0 0 3 号、同第 7, 1 2 3, 2 8 1 号、同第 7, 4 1 1, 0 5 7 号、同第 7, 8 2 4, 6 7 9 号、同第 8, 1 4 3, 3 7 9 号、同第 7, 8 0 7, 7 9 7 号、及び同第 8, 4 9 1, 8 9 5 号（トレメリムマブは同文献において 1 1 . 2 . 50

1である)に記載されており、同文献は参照により本明細書に援用される。トレメリムマブ(米国特許第6,682,736号)は、例示的な抗CTLA-4抗体である。トレメリムマブのVL、VH、及びCDRアミノ酸配列は、本明細書において配列番号1~8で提供される。

【0023】

「抗OX40抗体」とは、OX40に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を指す。OX40抗体には、OX40に特異的であるモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体ならびにそれらの抗原結合断片が含まれる。ある特定の態様では、本明細書に記載されるような抗OX40抗体は、モノクローナル抗体(またはその抗原結合断片)、例えば、マウス、ヒト化、または完全ヒトモノクローナル抗体である。1つの特定の実施形態では、OX40抗体は、Weinberg et al., J Immunother 29, 575-585(2006)により記載されるマウス抗ヒトOX40モノクローナル抗体(9B12)等の、OX40受容体アゴニストである。別の実施形態では、OX40抗体は、US2016/0137740(参照により本明細書に援用される)に記載されるようなMED10562である。MED10562のVH及びVLアミノ酸配列は、本明細書において配列番号25~26で提供される。他の実施形態では、OX40に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、mAb 9B12と同じOX40エピトープに結合する。

10

【0024】

「抗PD-L1抗体」とは、PD-L1ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を指す。例示的な抗PD-L1抗体は、例えば、US2013/0034559、米国特許第8,779,108号及び同第9,493,565号で記載されており、同文献は参照により本明細書に援用される。デュルバルマブ(MEDI4736)は、例示的な抗PD-L1抗体である。デュルバルマブのVL、VH、及びCDRアミノ酸配列は、本明細書において配列番号9~16で提供される。他の抗PD-L1抗体には、BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)及びMPDL3280A(アテゾリズマブ)(Roche)が含まれる。

20

【0025】

「抗PD-1抗体」とは、PD-1ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を指す。例示的な抗PD-1抗体は、例えば、米国特許第7,521,051号、同第8,008,449号、同第8,354,509号、同第9,073,994号、同第9,393,301号、同第9402899号、及び同第9,439,962号で記載されており、同文献は参照により本明細書に援用される。例示的な抗PD-1抗体には、限定されないが、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、及びAMP-514が含まれる。

30

【0026】

「抗原結合ドメイン」、「抗原結合断片」、及び「結合断片」とは、抗体と抗原との間の特異的結合に關与するアミノ酸を含む抗体分子の一部を指す。場合によっては、抗原が大きい場合、抗原結合ドメインは、抗原の一部にのみ結合し得る。抗原結合ドメインとの特異的相互作用に關与する抗原分子の一部分は、「エピトープ」または「抗原決定基」と称される。抗原結合ドメインは典型的には、抗体軽鎖可変領域(VL)及び抗体重鎖可変領域(VH)を含むが、必ずしも両方を含む必要があるわけではない。例えば、いわゆるFd抗体断片は、VHドメインのみからなるが、無傷の抗体の何らかの抗原結合機能を依然として保持する。抗体の結合断片は、組換えDNA技法によって、または無傷の抗体の酵素的切断もしくは化学的切断によって生産される。結合断片には、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、及び一本鎖抗体が含まれる。「二重特異性」または「二重機能性」抗体以外の抗体は、その結合部位の各々が同一であることが理解される。酵素パパインの抗体の消化は、「Fab」断片としても知られる2つの同一の抗原結合断片、及び抗原結合活性を有しないが結晶化能力を有する「Fc」断片をもたらす。酵素ペプシンでの抗体の消化は、抗体分子の2つのアームが連結されたままであり、2つの抗原結合部位を含

40

50

む、F (a b ') 2 断片をもたらす。F (a b ') 2 断片は、抗原を架橋結合する能力を有する。本明細書で使用されるとき「F v」とは、抗原認識部位及び抗原結合部位の両方を保持する抗体の最小断片を指す。本明細書で使用されるとき「F a b」とは、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖のC H 1ドメインを含む抗体の断片を指す。

【0027】

「m A b」とは、モノクローナル抗体を指す。本開示の抗体は、限定されないが、全ネイティブ抗体、二重特異性抗体；キメラ抗体；F a b、F a b '、一本鎖V領域断片（s c F v）、融合ポリペプチド、及び非古典的（u n c o n v e n t i o n a l）抗体を含む。

【0028】

「アンチセンス活性」とは、アンチセンス化合物のその標的核酸へのハイブリダイゼーションに帰することができる任意の検出可能及び/または測定可能な活性を意味する。ある特定の実施形態では、アンチセンス活性は、標的に対するアンチセンス化合物の不在下での標的核酸レベルまたは標的タンパク質レベルと比較した、標的核酸またはかかる標的核酸によってコードされるタンパク質の量または発現の減少である。

【0029】

「アンチセンス化合物」とは、オリゴヌクレオチド及び任意選択でコンジュゲート基または末端基等の1つまたは複数の追加の特徴を含む、化合物を意味する。アンチセンス化合物の例としては、一本鎖及び二本鎖化合物、例えば、オリゴヌクレオチド、リボザイム、s i R N A、s h R N A、s s R N A、及び占有に基づく（o c c u p a n c y - b a s e d）化合物が挙げられる。

【0030】

「アンチセンス阻害」とは、アンチセンス化合物の不在下での標的核酸レベルと比較した、標的核酸に相補的なアンチセンス化合物の存在下での標的核酸レベルの低減を意味する。

【0031】

「アンチセンス機構」とは、ハイブリダイゼーションの成果または効果が、標的の分解または標的の占有のいずれかと、それに付随する、例えば転写またはスプライシングを伴う細胞機構の停止であるような、化合物と標的核酸とのハイブリダイゼーションを伴う全ての機構である。

【0032】

「アンチセンスオリゴヌクレオチド」とは、標的核酸またはその領域もしくはセグメントに相補的である核酸塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを意味する。ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的核酸またはその領域もしくはセグメントに特異的にハイブリダイズ可能である。

【0033】

「二環式ヌクレオシド」または「B N A」とは、二環式糖部分を含むヌクレオシドを意味する。「二環式糖」または「二環式糖部分」とは、2つの環を含む修飾糖部分を意味し、ここで、第2の環は、第1の環における原子のうち2個をつなげる架橋を介して形成され、それによって二環式構造を形成する。ある特定の実施形態では、二環式糖部分の第1の環は、フラノシル部分である。ある特定の実施形態では、二環式糖部分は、フラノシル部分を含まない。

【0034】

「分岐基（b r a n c h i n g g r o u p）」とは、少なくとも3つの基への共有結合を形成することができる少なくとも3つの位置を有する原子団を意味する。ある特定の実施形態では、分岐基は、コンジュゲートリンカー及び/または切断可能な部分を介してテザーリガンドをオリゴヌクレオチドにつなげるための複数の反応性部位を提供する。

【0035】

「細胞標的化部分」とは、特定の細胞型（単数または複数）に結合することができるコンジュゲート基またはコンジュゲート基の一部を意味する。

10

20

30

40

50

【0036】

「cEt」または「拘束エチル」とは、4'-炭素と2'-炭素とをつなげる架橋を含む二環式フラノシル糖部分を意味し、ここで、架橋は、式： $4' - CH(CH_3) - O - 2'$ を有する。

【0037】

「cEtヌクレオシド」とは、cEt修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0038】

化合物における「化学修飾」とは、化学反応による、その化合物におけるユニットのうちのいずれかの、かかるユニットの元の状態と比べた置換または変化を説明する。「修飾ヌクレオシド」とは、独立して修飾糖部分及び/または修飾核酸塩基を有する、ヌクレオシドを意味する。「修飾オリゴヌクレオチド」とは、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合、修飾糖、及び/または修飾核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを意味する。

10

【0039】

「化学的に明確に異なる領域」とは、同じ化合物の別の領域とは何らかの点で化学的に異なる化合物の領域を指す。例えば、2'-O-メトキシエチルヌクレオチドを有する領域は、2'-O-メトキシエチル修飾を有しないヌクレオチドを有する領域とは化学的に明確に異なる。

【0040】

「キメラアンチセンス化合物」とは、各位置が複数のサブユニットを有する、少なくとも2つの化学的に明確に異なる領域を有するアンチセンス化合物を意味する。

20

【0041】

「キラル的に濃縮された集団(chirally enriched population)」とは、同一の分子式を有する複数の分子のうち、特定のキラル中心にて特定の立体化学的配置を含有する、当該集団内の分子の数またはパーセンテージが、その特定のキラル中心が立体的にランダムであった場合に当該集団内の同じ特定のキラル中心にて同じ特定の立体化学的配置を含有すると予想される分子の数またはパーセンテージよりも大きいものを意味する。各分子内で複数のキラル中心を有する分子のキラル的に濃縮された集団は、1つまたは複数の立体的にランダムなキラル中心を含有してもよい。ある特定の実施形態では、該分子は、修飾オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、該分子は、修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物である。

30

【0042】

「切断可能な結合」とは、分裂させることができる任意の化学結合を意味する。ある特定の実施形態では、切断可能な結合は、アミド、ポリアミド、エステル、エーテル、ホスホジエステルの一方もしくは両方のエステル、リン酸エステル、カルバメート、ジスルフィド、またはペプチドの中から選択される。

【0043】

「切断可能な部分」とは、例えば、細胞、動物、またはヒトの内部の生理的条件下で切断される結合または原子団を意味する。

【0044】

オリゴヌクレオチドを参照しての「相補的」とは、当該2つの核酸塩基配列が反対方向にアライメントされたときに、かかるオリゴヌクレオチドまたはその1つもしくは複数の領域の核酸塩基配列が、別のオリゴヌクレオチドもしくは核酸またはその1つもしくは複数の領域の核酸塩基配列と一致することを意味する。本明細書に記載されるような核酸塩基の一致または相補的な核酸塩基は、別途明記されない限り、以下の対、すなわち、アデニン(A)とチミン(T)、アデニン(A)とウラシル(U)、シトシン(C)とグアニン(G)、及び5-メチルシトシン(mC)とグアニン(G)に限定される。相補的オリゴヌクレオチド及び/または核酸は、各ヌクレオシドで核酸塩基の相補性を有する必要はなく、1つまたは複数の核酸塩基の不一致を含んでもよい。対照的に、オリゴヌクレオチドを参照しての「完全に相補的」または「100%相補的」とは、かかるオリゴヌクレオチドが、いずれの核酸塩基の不一致も伴わずに各ヌクレオシドで核酸塩基の一致を有するこ

40

50

とを意味する。

【0045】

「コンジュゲート基」とは、オリゴヌクレオチドに結合させた原子団を意味する。コンジュゲート基は、コンジュゲート部分、及びコンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに結合させるコンジュゲートリンカーを含む。

【0046】

「コンジュゲートリンカー」とは、コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドにつなげる少なくとも1つの結合を含む原子団を意味する。

【0047】

「コンジュゲート部分」とは、コンジュゲートリンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合させた原子団を意味する。 10

【0048】

オリゴヌクレオチドの文脈における「連続した」とは、互いに直接隣接するヌクレオシド、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオシド間結合を指す。例えば、「連続した核酸塩基」とは、配列において互いに直接隣接する核酸塩基を意味する。

【0049】

「設計すること」または「～ように設計される」とは、選択された核酸分子と特異的にハイブリダイズする化合物の設計プロセスを指す。

【0050】

「希釈剤」とは、薬理活性を欠いているが、医薬上必要であるかまたは望ましい、組成物中の成分を意味する。例えば、注射される組成物中の希釈剤は、液体、例えば、食塩液であり得る。 20

【0051】

「別様に修飾され」とは、修飾の不在を含めた、互いに異なる化学修飾または化学置換基を意味する。故に、例えば、MOEヌクレオシド及び未修飾DNAヌクレオシドは、DNAヌクレオシドが未修飾であっても「別様に修飾され」ている。同様に、DNA及びRNAは、両者が天然に存在する未修飾ヌクレオシドであっても「別様に修飾され」ている。異なる核酸塩基を含むことを除いて同じであるヌクレオシドは、別様に修飾されているものではない。例えば、2'-OMe修飾糖及び未修飾アデニン核酸塩基を含むヌクレオシド、ならびに2'-OMe修飾糖及び未修飾チミン核酸塩基を含むヌクレオシドは、別様に修飾されているものではない。 30

【0052】

「用量」とは、単回投与でまたは指定の時間枠で提供される、化合物または医薬品の指定の量を意味する。ある特定の実施形態では、用量は、2回以上のボーラス、錠剤、または注射で投与されてもよい。例えば、ある特定の実施形態では、皮下投与が所望とされる場合、所望の用量は、単回注射では容易に応じられない体積を必要とし得る。かかる実施形態では、所望の用量を達成するために2回以上の注射が使用されてもよい。ある特定の実施形態では、用量は、個体における注射部位反応を最小限に抑えるために2回以上の注射で投与されてもよい。他の実施形態では、該化合物または医薬品は、注入によって長期期間にわたってまたは継続的に投与される。用量は、1時間、1日、1週間、または1ヶ月当たりの医薬品の量として述べられてもよい。 40

【0053】

「投薬レジメン」とは、1つまたは複数の所望の効果を達成するように設計された用量の組み合わせである。

【0054】

「二本鎖アンチセンス化合物」とは、互いに相補的でありかつ二重鎖を形成する2つのオリゴマー化合物を含み、2つの該オリゴマー化合物のうち的一方がオリゴヌクレオチドを含む、アンチセンス化合物を意味する。

【0055】

「有効量」とは、当該化合物を必要とする個体において所望の生理学的成果をもたらすの 50

に十分な化合物の量を意味する。有効量は、治療を受ける個体の健康状態及び体調、治療を受ける個体の分類群、組成物の製剤形態、個体の医学的状态の評価、ならびに他の関連性のある要因に応じて個体間で様々であり得る。

【0056】

「有効性」とは、所望の効果をもたらす能力を意味する。

【0057】

「発現」は、遺伝子のコードされた情報が、細胞内に存在しそこで作動する構造に変換される、全ての機能を含む。かかる構造には、転写産物及び翻訳産物が含まれるがこれらに限定されない。

【0058】

「ギャップマー」とは、1つまたは複数のヌクレオシドを有する外部領域の間に位置付けられた、RNAase H切断を補助する複数のヌクレオシドを有する内部領域を含むオリゴヌクレオチドを意味し、ここで、内部領域を含むヌクレオシドは、外部領域を含むヌクレオシド（単数または複数）とは化学的に明確に異なる。内部領域は、「ギャップ」と称される場合があり、外部領域は、「ウィング」と称される場合がある。

【0059】

「ハイブリダイゼーション」とは、オリゴヌクレオチド及び/または核酸のアニールグを意味する。特定の機構に限定されるものではないが、最も一般的なハイブリダイゼーションの機構は水素結合を伴い、これは相補的な核酸塩基間のワトソン・クリック型、フーグスティーン型、または逆フーグスティーン型の水素結合であり得る。ある特定の実施形態では、相補的核酸分子には、アンチセンス化合物及び核酸標的が含まれるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、相補的核酸分子には、オリゴヌクレオチド及び核酸標的が含まれるがこれらに限定されない。

【0060】

「直接隣接する」とは、同じ種類の直接隣接する要素の間に介在要素が存在しない（例えば、直接隣接する核酸塩基の間に介在核酸塩基が存在しない）ことを意味する。

【0061】

「個体」とは、治療または療法のために選択されたヒトまたは非ヒト動物を意味する。

【0062】

「発現または活性を阻害すること」とは、未処理の試料または対照試料における発現または活性と比べた発現または活性の低減または遮断を指し、必ずしも発現または活性の完全な排除を示すものではない。

【0063】

「ヌクレオシド間結合」とは、オリゴヌクレオチドにおいて隣接するヌクレオシド間で共有結合を形成する基または結合を意味する。「修飾ヌクレオシド間結合」とは、天然に存在するリン酸ヌクレオシド間結合以外の任意のヌクレオシド間結合を意味する。非リン酸結合は、本明細書で修飾ヌクレオシド間結合と称される。

【0064】

「延長型オリゴヌクレオチド」とは、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチド、例えば、親オリゴヌクレオチドに対して1つまたは複数の追加のヌクレオシドを有する、オリゴヌクレオチドである。

【0065】

「連結されたヌクレオシド」とは、ヌクレオシド間結合によって一緒に連結された隣接するヌクレオシドを意味する。

【0066】

「リンカーヌクレオチド」とは、オリゴヌクレオチドをコンジュゲート部分に連結するヌクレオチドを意味する。リンカーヌクレオチドは、化合物のコンジュゲートリンカー内に位置する。リンカーヌクレオチドは、たとえそれらがオリゴヌクレオチドと連続していても、化合物のオリゴヌクレオチド部分の一部とはみなされない。

【0067】

10

20

30

40

50

「ミスマッチ」または「非相補的」とは、第 1 及び第 2 のオリゴヌクレオチドがアライメントされたときに第 2 のオリゴヌクレオチドまたは標的核酸の対応する核酸塩基に相補的でない、第 1 のオリゴヌクレオチドの核酸塩基を意味する。例えば、普遍的核酸塩基、イノシン、及びヒポキサンチンを含むがこれらに限定されない核酸塩基は、少なくとも 1 つの核酸塩基とハイブリダイズすることができるが、それがハイブリダイズする核酸塩基に対して依然としてミスマッチまたは非相補的である。別の例として、第 1 及び第 2 のオリゴヌクレオチドがアライメントされたときに第 2 のオリゴヌクレオチドまたは標的核酸の対応する核酸塩基にハイブリダイズすることができない第 1 のオリゴヌクレオチドの核酸塩基は、ミスマッチまたは非相補的な核酸塩基である。

【0068】

10

「調節すること」とは、細胞、組織、臓器、または生物において特徴を変化させるかまたは調整することを指す。例えば、YAP1 RNA を調節することは、細胞、組織、臓器、または生物において YAP1 RNA 及び / または YAP1 タンパク質のレベルを増加させるかまたは減少させることを意味し得る。「モジュレーター」は、細胞、組織、臓器、または生物において変化をもたらす。例えば、YAP1 化合物は、細胞、組織、臓器、または生物において YAP1 RNA 及び / または YAP1 タンパク質の量を減少させるモジュレーターであり得る。

【0069】

「MOE」とは、メトキシエチルを意味する。

【0070】

20

「モノマー」とは、オリゴマーの単一のユニットを指す。モノマーには、ヌクレオシド及びヌクレオチドが含まれるがこれらに限定されない。

【0071】

「モチーフ」とは、オリゴヌクレオチドにおける未修飾及び / または修飾された糖部分、核酸塩基、及び / またはヌクレオシド間結合のパターンを意味する。

【0072】

「天然」または「天然に存在する」とは、自然界で見出されることを意味する。

【0073】

「非二環式修飾糖」または「非二環式修飾糖部分」とは、糖の 2 個の原子間で架橋を形成して第 2 の環を形成することがない、置換基等の修飾を含む修飾糖部分を意味する。

30

【0074】

「核酸」とは、モノマーヌクレオチドから構成される分子を指す。核酸には、リボ核酸 (RNA)、デオキシリボ核酸 (DNA)、一本鎖核酸、及び二本鎖核酸が含まれるがこれらに限定されない。

【0075】

「核酸塩基」とは、別の核酸の塩基と対合することができる複素環式部分を意味する。本明細書で使用されるとき、「天然に存在する核酸塩基」とは、アデニン (A)、チミン (T)、シトシン (C)、ウラシル (U)、及びグアニン (G) である。「修飾核酸塩基」とは、化学修飾された天然に存在する核酸塩基である。「普遍的塩基」または「普遍的核酸塩基」とは、天然に存在する核酸塩基及び修飾核酸塩基以外の核酸塩基であり、任意の核酸塩基と対合することができる。

40

【0076】

「核酸塩基配列」とは、いずれの糖またはヌクレオシド間結合にも依存しない、核酸またはオリゴヌクレオチドにおける連続した核酸塩基の順序を意味する。

【0077】

「ヌクレオシド」とは、核酸塩基及び糖部分を含む化合物を意味する。核酸塩基及び糖部分は、各々独立して、未修飾であるかまたは修飾されている。「修飾ヌクレオシド」とは、修飾核酸塩基及び / または修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。修飾ヌクレオシドには、核酸塩基を欠いた脱塩基ヌクレオシドが含まれる。

【0078】

50

「オリゴマー化合物」とは、単一のオリゴヌクレオチド、及び任意選択でコンジュゲート基または末端基等の1つまたは複数の追加の特徴を含む、化合物を意味する。

【0079】

「オリゴヌクレオチド」とは、連結されたヌクレオシドのポリマーを意味し、これらの各々は、互いに独立して、修飾されることも、または未修飾であることも可能である。別途指示されない限り、オリゴヌクレオチドは、8～80個の連結されたヌクレオシドからなる。「修飾オリゴヌクレオチド」とは、少なくとも1つの糖、核酸塩基、またはヌクレオシド間結合が修飾されているオリゴヌクレオチドを意味する。「未修飾オリゴヌクレオチド」とは、いずれの糖、核酸塩基、またはヌクレオシド間修飾も含まないオリゴヌクレオチドを意味する。

10

【0080】

「親オリゴヌクレオチド」とは、類似の配列であるが異なる長さ、モチーフ、及び/または化学的性質を有するさらなるオリゴヌクレオチドのための設計基準として配列が使用される、オリゴヌクレオチドを意味する。新たに設計されたオリゴヌクレオチドは、親オリゴヌクレオチドと同じまたは重複する配列を有してもよい。

【0081】

「非経口投与」とは、注射または注入を介した投与を意味する。非経口投与には、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または頭蓋内投与、例えば、髄腔内もしくは脳室内投与が含まれる。

【0082】

「医薬上許容される担体または希釈剤」とは、個体への投与に使用するのに好適な任意の物質を意味する。例えば、医薬上許容される担体は、PBSまたは注射用水等の滅菌水溶液であり得る。

20

【0083】

「医薬上許容される塩」とは、オリゴマー化合物またはオリゴヌクレオチド等の化合物の生理学的かつ医薬上許容される塩、すなわち、親化合物の所望の生物活性を保持し、かつそれに望まれない毒性学的作用を与えない塩を意味する。

【0084】

「医薬品」とは、個体に投与されたときに治療的有益性を提供する化合物を意味する。

【0085】

「医薬組成物」とは、個体への投与に好適な物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、1つもしくは複数の化合物またはその塩と、滅菌水溶液とを含んでもよい。

30

【0086】

「ホスホロチオエート結合」とは、非架橋酸素原子のうちの1個が硫黄原子と置き換えられている、修飾されたリン酸結合を意味する。ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、修飾ヌクレオシド間結合である。

【0087】

「リン部分」とは、リン原子を含む原子団を意味する。ある特定の実施形態では、リン部分は、一リン酸、二リン酸、もしくは三リン酸、またはホスホロチオエートを含む。

【0088】

「部分」とは、核酸の規定の数の連続した（すなわち、連結された）核酸塩基を意味する。ある特定の実施形態では、部分は、標的核酸の規定の数の連続した核酸塩基である。ある特定の実施形態では、部分は、オリゴマー化合物の規定の数の連続した核酸塩基である。

40

【0089】

「予防する」とは、疾患、障害、または病態の発現、発症、または進行を数分から無期限まで一定期間、遅延させるかまたは未然に防ぐことを指す。

【0090】

「プロドラッグ」とは、個体に投与されたときにその体内または細胞内で別の形態に代謝される、体外での形態の化合物を意味する。ある特定の実施形態では、代謝された形態は

50

、当該化合物（例えば、薬物）の活性な、またはより活性な形態である。典型的には、体内でのプロドラッグの変換は、細胞もしくは組織に存在する酵素（複数可）（例えば、内在性またはウイルス酵素）もしくは化学物質（複数可）の作用によって、及び/または生理的条件によって容易にされる。

【0091】

「低減する」とは、より小さい程度、サイズ、量、または数に下げることの意味する。

【0092】

「RefSeq番号」とは、ある配列が特定の標的転写物（例えば、標的遺伝子）に対するものであることを示すために当該配列に割り当てられた、文字及び数の一意の組み合わせである。標的遺伝子に関するかかる配列及び情報（まとめて、遺伝子レコード）は、遺

10

伝子配列データベースに見出すことができる。遺伝子配列データベースには、NCBI参照配列データベース、GenBank、European Nucleotide Archive、及び日本DNAデータバンクが含まれる（後者の3つは、International Nucleotide Sequence Database Collaboration、すなわちINSDCを形成している）。

【0093】

「領域」とは、少なくとも1つの同定可能な構造、機能、または特性を有する標的核酸の一部として定義される。

【0094】

「RNAi化合物」とは、少なくとも部分的にRISCまたはAgo2を介するがRNAse Hは介せず、標的核酸及び/または標的核酸によってコードされるタンパク質を調節するように作用する、アンチセンス化合物を意味する。RNAi化合物には、二本鎖siRNA、一本鎖RNA(ssRNA)、及びマイクロRNA模倣体を含めたマイクロRNAが含まれるがこれらに限定されない。

20

【0095】

「セグメント」とは、核酸内の領域のより小さな部分または下位部分として定義される。

【0096】

「副作用」とは、治療に帰することができる、所望の効果以外の生理的疾患及び/または病態を意味する。ある特定の実施形態では、副作用には、注射部位反応、肝機能検査異常、腎機能異常、肝毒性、腎毒性、中枢神経系異常、筋障害、及び倦怠感が含まれる。例えば、血清中のアミノトランスフェラーゼレベルの増加は、肝毒性または肝機能異常を示し得る。例えば、ビリルビンの増加は、肝毒性または肝機能異常を示し得る。

30

【0097】

化合物を参照しての「一本鎖」とは、化合物がオリゴヌクレオチドを1つのみ有することを意味する。「自己相補的」とは、それ自体に少なくとも部分的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを意味する。1つのオリゴヌクレオチドからなり、当該化合物の当該オリゴヌクレオチドが自己相補的である化合物は、一本鎖化合物である。一本鎖化合物は、相補的化合物に結合して、二重鎖を形成することが可能であり得る。

【0098】

「部位」は、標的核酸内の核酸塩基の固有の位置として定義される。

40

【0099】

「特異的にハイブリダイズ可能」とは、オリゴヌクレオチドが、当該オリゴヌクレオチドと標的核酸との間に所望の効果を誘導するのに十分な程度の相補性を有する一方で、非標的核酸に対しては最小限の効果を示すか、または効果を示さないことを指す。ある特定の

実施形態では、特異的ハイブリダイゼーションは、生理的条件下で起こる。

【0100】

標的核酸を参照しての「特異的に阻害する」とは、標的核酸の発現を低減するかまたは遮断する一方で、非標的核酸に対してはより少ない効果、最小限の効果を示すか、または効果を示さないことを意味する。低減は、必ずしも標的核酸の発現の完全な排除を示すものではない。

50

【0101】

「標準的細胞アッセイ」とは、実施例に記載されるアッセイ（複数可）及びその妥当な変形形態を意味する。

【0102】

「標準的インビボ実験」とは、実施例に記載される手順（複数可）及びその妥当な変形形態を意味する。

【0103】

同一の分子式を有する分子の集団の文脈における「立体的にランダムなキラル中心」とは、ランダムな立体化学的配置を有するキラル中心を意味する。例えば、立体的にランダムなキラル中心を含む分子の集団において、立体的にランダムなキラル中心の（S）配置を有する分子の数は、立体的にランダムなキラル中心の（R）配置を有する分子の数と同じであり得るが、必ずしもそうとは限らない。キラル中心の立体化学的配置は、それが立体化学的配置を制御するように設計されていない合成方法の結果である場合、ランダムとみなされる。ある特定の実施形態では、立体的にランダムなキラル中心は、立体的にランダムなホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

10

【0104】

「糖部分」とは、未修飾糖部分または修飾糖部分を意味する。「未修飾糖部分」または「未修飾糖」とは、RNAに見出されるような2'-OH（H）フラノシル部分（「未修飾RNA糖部分」）、またはDNAに見出されるような2'-H（H）部分（「未修飾DNA糖部分」）を意味する。未修飾糖部分は、1'、3'、及び4'位の各々に1個の水素、3'位に1個の酸素、5'位に2個の水素を有する。「修飾糖部分」または「修飾糖」とは、修飾フラノシル糖部分または糖代理物（sugar surrogate）を意味する。「修飾フラノシル糖部分」とは、未修飾糖部分の少なくとも1個の水素の代わりに非水素置換基を含むフラノシル糖を意味する。ある特定の実施形態では、修飾フラノシル糖部分は、2'-置換糖部分である。かかる修飾フラノシル糖部分には、二環式糖及び非二環式糖が含まれる。

20

【0105】

「糖代理物」とは、オリゴヌクレオチドにおいて核酸塩基をヌクレオシド間結合、コンジュゲート基、または末端基等の別の基に連結することができる、フラノシル部分以外を有する修飾糖部分を意味する。糖代理物を含む修飾ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチド内の1つまたは複数の位置に組み込むことができ、かかるオリゴヌクレオチドは、相補的化合物または核酸にハイブリダイズすることができる。

30

【0106】

「相乗作用」または「相乗する」とは、同じ用量の各構成成分単独の効果を相加したものよりも大きい、組み合わせの効果を指す。

【0107】

「YAP1」とは、YAP1の任意の核酸またはタンパク質を意味する。「YAP1核酸」とは、YAP1をコードする任意の核酸を意味する。例えば、ある特定の実施形態では、YAP1核酸には、YAP1をコードするDNA配列、YAP1をコードするDNA（イントロン及びエキソンを含むゲノムDNAを含む）から転写されたRNA配列、及びYAP1をコードするmRNA配列が含まれる。「YAP1 mRNA」とは、YAP1タンパク質をコードするmRNAを意味する。当該標的は、大文字または小文字のいずれでも言及され得る。

40

【0108】

「YAP1特異的阻害剤」とは、YAP1 RNA及び/またはYAP1タンパク質の発現または活性を分子レベルで特異的に阻害することができる任意の薬剤を指す。例えば、YAP1特異的阻害剤には、YAP1 RNA及び/またはYAP1タンパク質の発現を阻害することができる核酸（アンチセンス化合物を含む）、ペプチド、抗体、小分子、及び他の薬剤が含まれる。

【0109】

50

「標的遺伝子」とは、標的をコードする遺伝子を指す。

【0110】

「標的化」とは、所望の効果を誘導するための、化合物の標的核酸への特異的ハイブリダイゼーションを意味する。

【0111】

「標的核酸」、「標的RNA」、「標的RNA転写物」、及び「核酸標的」とはいずれも、本明細書に記載される化合物が標的とすることができる核酸を意味する。

【0112】

「標的領域」とは、1つまたは複数の化合物が標的指向化される標的核酸の一部を意味する。

10

【0113】

「標的セグメント」とは、化合物が標的指向化される標的核酸のヌクレオチドの配列を意味する。「5'標的部位」とは、標的セグメントの最も5'側のヌクレオチドを指す。「3'標的部位」とは、標的セグメントの最も3'側のヌクレオチドを指す。

【0114】

「末端基」とは、オリゴヌクレオチドの末端に共有結合した化学基または原子団を意味する。

【0115】

「治療上有効量」とは、個体に治療的有益性を提供する化合物、医薬品、または組成物の量を意味する。

20

【0116】

「治療する」とは、動物において疾患、障害、または病態の変化または好転をもたらすために、化合物または医薬組成物を動物に投与することを意味する。

【0117】

ある特定の実施形態

ある特定の実施形態は、YAP1発現を阻害するための方法、化合物、及び組成物を提供する。

【0118】

ある特定の実施形態は、YAP1核酸に標的指向化された化合物を提供する。ある特定の実施形態では、YAP1核酸は、RefSeqまたはGENBANK受託番号NM_001282101.1（配列番号1）またはヌクレオチド102107001~102236000に切り詰められたNC_000011.10（配列番号2）に記載の配列を有し、これらの各々は、参照によりその全体が援用される。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖である。

30

【0119】

ある特定の実施形態は、8~80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23~2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物を提供する。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、10~30個の連結されたヌクレオシドからなる。

40

【0120】

ある特定の実施形態は、9~80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23~2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも9個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物を提供する。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、10~30個

50

の連結されたヌクレオシドからなる。

【0121】

ある特定の実施形態は、10～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも10個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物を提供する。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0122】

ある特定の実施形態は、11～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも11個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物を提供する。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、11～30個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0123】

ある特定の実施形態は、12～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも12個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物を提供する。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、12～30個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0124】

ある特定の実施形態は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物を提供する。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16～30個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0125】

ある特定の実施形態は、配列番号23～2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物を提供する。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖である。

【0126】

ある特定の実施形態では、化合物は、8～80個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号1のヌクレオチド2565～2580、2566～2581、または4600～4615内の等長部分に相補的な少なくとも8、9、10、11、12、13、14、15、または16個の連続した核酸塩基部分を含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16～30個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0127】

ある特定の実施形態では、化合物は、8～80個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号2の

10

20

30

40

50

ヌクレオチド 1 2 3 5 9 0 ~ 1 2 3 6 0 5、1 1 7 3 3 0 ~ 1 1 7 3 4 5、1 1 7 7 6 1 ~ 1 1 7 7 7 6、1 1 7 7 5 7 ~ 1 1 7 7 7 2、1 1 7 7 5 8 ~ 1 1 7 7 7 3、1 1 7 3 3 0 ~ 1 1 7 3 4 5、1 1 9 6 7 2 ~ 1 1 9 6 8 7、1 2 3 5 9 1 ~ 1 2 3 6 0 6、1 2 5 6 2 5 ~ 1 2 5 6 4 0、もしくは 1 1 7 7 5 5 ~ 1 1 7 7 7 0 内の等長部分に相補的な少なくとも 8、9、10、11、12、13、14、15、または 16 個の連続した核酸塩基部分を含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、10 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0128】

ある特定の実施形態では、化合物は、8 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号 1 のヌクレオチド 2 5 6 5 ~ 2 5 8 0、2 5 6 6 ~ 2 5 8 1、または 4 6 0 0 ~ 4 6 1 5 内で相補的である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、10 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。

10

【0129】

ある特定の実施形態では、化合物は、8 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号 2 のヌクレオチド 1 2 3 5 9 0 ~ 1 2 3 6 0 5、1 1 7 3 3 0 ~ 1 1 7 3 4 5、1 1 7 7 6 1 ~ 1 1 7 7 7 6、1 1 7 7 5 7 ~ 1 1 7 7 7 2、1 1 7 7 5 8 ~ 1 1 7 7 7 3、1 1 7 3 3 0 ~ 1 1 7 3 4 5、1 1 9 6 7 2 ~ 1 1 9 6 8 7、1 2 3 5 9 1 ~ 1 2 3 6 0 6、1 2 5 6 2 5 ~ 1 2 5 6 4 0、もしくは 1 1 7 7 5 5 ~ 1 1 7 7 7 0 内で相補的である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、10 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。

20

【0130】

ある特定の実施形態では、化合物は、8 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号 8 1 0、1 4 0 4、2 8 6 8、2 8 6 4、2 8 6 5、1 4 0 4、1 1 0 1、2 8 1 2、1 2 0 0、または 2 8 6 3 の核酸塩基配列のうちいずれか 1 つの少なくとも 8、9、10、11、12、13、14、15、または 16 個の連続した核酸塩基部分を含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、10 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。

30

【0131】

ある特定の実施形態では、化合物は、16 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 8 1 0、1 4 0 4、2 8 6 8、2 8 6 4、2 8 6 5、1 4 0 4、1 1 0 1、2 8 1 2、1 2 0 0、または 2 8 6 3 のうちいずれか 1 つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。

40

【0132】

ある特定の実施形態では、化合物は、16 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 8 1 0、1 4 0 4、2 8 6 8、2 8 6 4、2 8 6 5、1 4 0 4、1 1 0 1、2 8 1 2、1 2 0 0、または 2 8 6 3 のうちいずれか 1 つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。

【0133】

ある特定の実施形態では、Y A P 1 に標的指向化された化合物は、I O N 1 1 9 8 4 4 0 である。下記の実施例の節に記載されるようにスクリーニングされた 3,000 超の化合物の中から、I O N 9 5 8 4 9 9、1 0 7 6 4 5 3、1 1 9 7 2 7 0、1 1 9 8 4 3 9、1 1 9 8 4 4 0、1 1 9 8 6 0 5、1 1 9 8 6 2 3、1 1 9 8 7 2 8、1 1 9 8 8 3 1、

50

または 1 1 9 8 8 7 2 が上位のリード化合物として浮上した。特に、ION 1 1 9 8 4 4 0 は、3, 0 0 0 超の化合物の中から、効力及び忍容性の点で最良の特性の組み合わせを示した。

【0 1 3 4】

ある特定の実施形態では、上述の修飾オリゴヌクレオチドのうちのいずれかは、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合、少なくとも1つの修飾糖、及び/または少なくとも1つの修飾核酸塩基を有する。

【0 1 3 5】

ある特定の実施形態では、上述の修飾オリゴヌクレオチドのうちのいずれかの少なくとも1つのヌクレオシドは、修飾糖を含む。ある特定の実施形態では、該修飾糖は、2' - O - メトキシエチル基を含む。ある特定の実施形態では、該修飾糖は、4' - CH (CH₃) - O - 2' 基、4' - CH - O - 2' 基、または4' - (CH)₂ - O - 2' 基等の二環式糖である。

10

【0 1 3 6】

ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合等の修飾ヌクレオシド間結合である。

【0 1 3 7】

ある特定の実施形態では、上述の修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの核酸塩基は、5 - メチルシトシン等の修飾核酸塩基である。

【0 1 3 8】

ある特定の実施形態では、上述の修飾オリゴヌクレオチドのうちのいずれかは、連結された2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、連結されたヌクレオシドからなる5' ウィングセグメントと、連結されたヌクレオシドからなる3' ウィングセグメントと、を有し、該ギャップセグメントは、該5' ウィングセグメントと該3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、修飾糖を含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 80 個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号 8 1 0、1 4 0 4、2 8 6 8、2 8 6 4、2 8 6 5、1 4 0 4、1 1 0 1、2 8 1 2、1 2 0 0、または 2 8 6 3 のうちのいずれか1つに列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する。

20

30

【0 1 3 9】

ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号 8 1 0、1 4 0 4、2 8 6 8、2 8 6 4、2 8 6 5、1 4 0 4、1 1 0 1、2 8 1 2、1 2 0 0、または 2 8 6 3 のうちのいずれか1つに列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号 8 1 0、1 4 0 4、2 8 6 8、2 8 6 4、2 8 6 5、1 4 0 4、1 1 0 1、2 8 1 2、1 2 0 0、または 2 8 6 3 のうちのいずれか1つに列挙される核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する。

【0 1 4 0】

ある特定の実施形態では、化合物は、16 ~ 80 個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号 2 3 ~ 2 9 4 0 のうちのいずれか1つに列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは、連結された2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、連結されたヌクレオシドからなる5' ウィングセグメントと、連結されたヌクレオシドからなる3' ウィングセグメントと、を有し、該ギャップセグメントは、該5' ウィングセグメントと該3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、修飾糖を含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 個の連結さ

40

50

れたヌクレオシドからなる。

【0141】

ある特定の実施形態では、化合物は、16～80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つに列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは、

連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、

連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、

を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、修飾糖を含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16～30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

10

【0142】

ある特定の実施形態では、化合物は、16～80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号810及び1404のうちのいずれか1つに列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは、

10個の連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、

3個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、

を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、cEtヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16～30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

20

【0143】

ある特定の実施形態では、化合物は、16～80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号2868に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは、5'領域、3'領域、及び該5'領域と該3'領域との間に位置付けられた中心領域からなるギャップマーを有し、

該5'領域は、3個の連結された修飾ヌクレオシドからなり、該5'領域の各ヌクレオシドは、cEtヌクレオシドを含み、

該3'領域は、3個の連結された修飾ヌクレオシドからなり、該3'領域の各ヌクレオシドは、cEtヌクレオシドを含み、

該中心領域は、10個の連結されたヌクレオシドからなり、該中心領域の5'末端から2番目のヌクレオシドは、2'-O-メチル修飾糖部分を含み、該中心領域の該5'末端から1番目及び3番目から10番目のヌクレオシドは各々、2'-デオキシヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、

各シトシンは、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16～30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

30

40

【0144】

ある特定の実施形態では、化合物は、配列番号2868に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは、糖モチーフkkk-d-y-d(8)-kkk(ここで、「k」は

50

、c E t 修飾糖部分を示し、「d」は、未修飾2'-デオキシリボシル糖部分を示し、「y」は、2'-O-メチル修飾糖部分を示す)を含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16~30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0145】

ある特定の実施形態では、化合物は、核酸塩基配列及び化学モチーフ：T k s T k s A k s A d s A y s G d s T d s G d s T d s A d s T d s G d s T d s m C k s A k s G k (ここで、「d」は、2'-デオキシリボース糖を表し、「k」は、c E t 修飾糖を表し、「y」は、2'-O-メチル糖を表し、「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、「mC」は、5-メチルシトシンを指す)を有するION1197270を含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16~30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

10

【0146】

ある特定の実施形態では、化合物は、16~80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号2864に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは、10個の連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、1個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、該5'ウィングセグメントは、c E tヌクレオシドを含み、該3'ウィングセグメントは、5'から3'方向にc E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、及びc E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16~30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

20

30

【0147】

ある特定の実施形態では、化合物は、16~80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号1404または1101に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは、

9個の連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、4個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、該5'ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、c E tヌクレオシドを含み、該3'ウィングセグメントは、5'から3'方向にc E tヌクレオシド、c E tヌクレオシド、c E tヌクレオシド、及び2'-O-メトキシエチルヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16~30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

40

【0148】

ある特定の実施形態では、化合物は、16~80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号2812に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは、

50

9 個の連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 3 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 4 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を有し、該ギャップセグメントは、該 5' ウィングセグメントと該 3' ウィングセグメント
 との間に位置付けられ、該 5' ウィングセグメントは、5' から 3' 方向に c E tヌクレオ
 シド、2' - O - メトキシエチルヌクレオシド、及び c E tヌクレオシドを含み、該 3' ウ
 イングセグメントは、5' から 3' 方向に 2' - O - メトキシエチルヌクレオシド、2' - O
 - メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、及び c E tヌクレオシドを含み、
 各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンは、5 - メチルシ
 トシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 30 個の
 連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチド
 は、16 個の連結されたヌクレオシドからなる。

10

【0149】

ある特定の実施形態では、化合物は、16 ~ 80 個の連結された核酸塩基からなり、かつ
 配列番号 1200 または 2863 に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する
 、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは

9 個の連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 2 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 5 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を有し、該ギャップセグメントは、該 5' ウィングセグメントと該 3' ウィングセグメント
 との間に位置付けられ、該 5' ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、c E tヌクレオ
 シドを含み、該 3' ウィングセグメントは、5' から 3' 方向に c E tヌクレオシド、2' -
 O - メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2' - O - メトキシエチルヌク
 レオシド、及び c E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエー
 ト結合であり、各シトシンは、5 - メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該
 修飾オリゴヌクレオチドは、16 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定
 の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16 個の連結されたヌクレオシドからな
 る。

20

【0150】

ある特定の実施形態では、化合物は、16 ~ 80 個の連結された核酸塩基からなり、かつ
 配列番号 2865 に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌ
 クレオチドを含むか、またはそれからなり、該修飾オリゴヌクレオチドは、

30

10 個の連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 1 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 5 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を有し、該ギャップセグメントは、該 5' ウィングセグメントと該 3' ウィングセグメント
 との間に位置付けられ、該 5' ウィングセグメントは、c E tヌクレオシドを含み、該 3'
 ウィングセグメントは、5' から 3' 方向に c E tヌクレオシド、2' - O - メトキシエチ
 ルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2' - O - メトキシエチルヌクレオシド、及び c
 E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各
 シトシンは、5 - メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌク
 レオチドは、16 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、
 該修飾オリゴヌクレオチドは、16 個の連結されたヌクレオシドからなる。

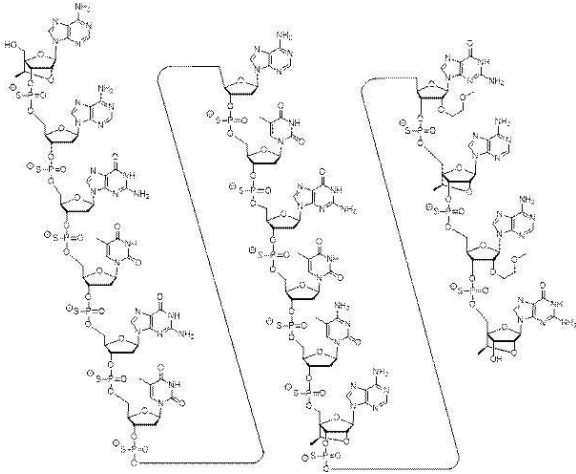
40

【0151】

ある特定の実施形態は、修飾オリゴヌクレオチドであって、該修飾オリゴヌクレオチドの
 アニオン形態が、以下の化学構造、

50

【化 1】



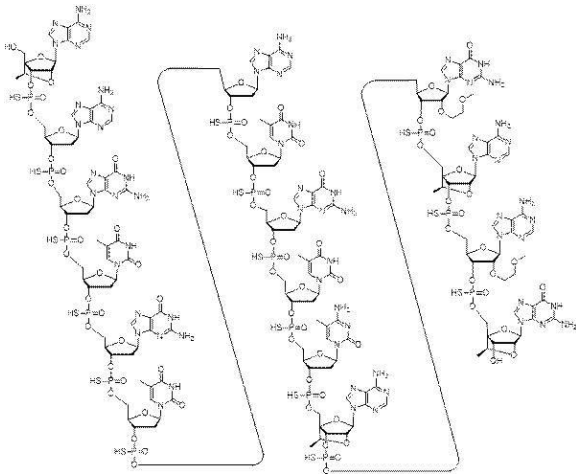
10

(配列番号 2 8 6 5) を有する、該修飾オリゴヌクレオチド、またはその塩を提供する。

【 0 1 5 2】

ある特定の実施形態は、以下の化学構造、

【化 2】



20

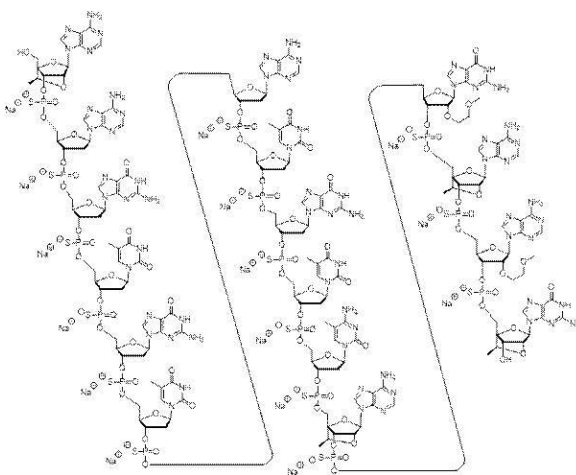
30

(配列番号 2 8 6 5) による、修飾オリゴヌクレオチド、またはその塩を提供する。

【 0 1 5 3】

ある特定の実施形態は、以下の化学構造、

【化 3】



40

(配列番号 2 8 6 5) による、修飾オリゴヌクレオチドを提供する。

【 0 1 5 4】

50

ある特定の条件下で、本明細書に開示されるある特定の化合物は、酸として作用する。かかる化合物は、プロトン化（遊離酸）形態で、またはイオン化されカチオンと会合した（塩）形態で図示または記載され得るが、かかる化合物の水溶液は、かかる形態の間で平衡状態で存在する。例えば、水溶液中のオリゴヌクレオチドのリン酸結合は、遊離酸、アニオン、及び塩形態の間で平衡状態で存在する。別途指示されない限り、本明細書に記載される化合物は、全てのかかる形態を含むことを意図する。その上、ある特定のオリゴヌクレオチドは、いくつかのかかる結合を有し、それらの各々が平衡状態である。故に、溶液中のオリゴヌクレオチドは、複数の位置において全て平衡状態である形態のアンサンブルとして存在する。別途指示されない限り、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び「オリゴヌクレオチド」という用語は、全てのかかる形態を含むことを意図する。図示される構造は、必然的に単一の形態が描かれる。それでも、別途指示されない限り、かかる図面は同様に、対応する形態を含むことを意図する。本明細書において、化合物の遊離酸を描く構造に「またはその塩」という用語が続く場合、完全または部分的にプロトン化/脱プロトン化/カチオンと会合している場合がある全てのかかる形態を明示的に含む。ある特定の事例では、1つまたは複数の特定の陽子が特定される。

10

【0155】

上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物またはオリゴヌクレオチドは、Y A P 1をコードする核酸に少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%相補的であり得る。

【0156】

上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物は、一本鎖であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、デオキシリボヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖であり、リボヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。

20

【0157】

上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物は、8~80、10~30、12~50、13~30、13~50、14~30、14~50、15~30、15~50、16~30、16~50、17~30、17~50、18~22、18~24、18~30、18~50、19~22、19~30、19~50、または20~30個の連結されたヌクレオチドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。

30

【0158】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される化合物または組成物は、該修飾オリゴヌクレオチドの塩を含む。ある特定の実施形態では、塩は、ナトリウム塩である。ある特定の実施形態では、塩は、カリウム塩である。

【0159】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるような化合物または組成物は、食塩水処置動物と比べたアラントランスアミナーゼ（ALT）もしくはアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）値の4倍以下、3倍以下、もしくは2倍以下の増加、または対照処置動物と比較した肝臓、脾臓、もしくは腎臓重量の30%以下、20%以下、15%以下、12%以下、10%以下、5%以下、もしくは2%以下の増加のうちの少なくとも1つを有することによって実証されるように、忍容性が高い。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるような化合物または組成物は、対照処置動物と比べたALTまたはASTの増加を有しないことによって実証されるように、忍容性が高い。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるような化合物または組成物は、対照動物と比べた肝臓、脾臓、または腎臓重量の増加を有しないことによって実証されるように、忍容性が高い。

40

【0160】

ある特定の実施形態は、上述の実施形態のうちのいずれかの化合物またはその塩と、医薬上許容される担体または希釈剤のうちの少なくとも1つを含む、組成物を提供する。あ

50

る特定の実施形態では、該組成物は、約40センチポアズ(cP)未満、約30センチポアズ(cP)未満、約20センチポアズ(cP)未満、約15センチポアズ(cP)未満、または約10センチポアズ(cP)未満の粘度を有する。ある特定の実施形態では、上述の粘度のうちのいずれかを有する組成物は、本明細書に提供される化合物を約100mg/mL、約125mg/mL、約150mg/mL、約175mg/mL、約200mg/mL、約225mg/mL、約250mg/mL、約275mg/mL、または約300mg/mLの濃度で含む。ある特定の実施形態では、上述の粘度及び/または化合物濃度のうちのいずれかを有する組成物は、室温または約20℃、約21℃、約22℃、約23℃、約24℃、約25℃、約26℃、約27℃、約28℃、約29℃、もしくは約30℃の温度を有する。

10

【0161】

非限定的な付番される実施形態には、下記が含まれる。

【0162】

E1. 配列番号23~2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、8~80個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0163】

E2. 配列番号23~2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも9個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、9~80個の連結されたヌクレオシドの長さの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

20

【0164】

E3. 配列番号23~2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも10個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、10~80個の連結されたヌクレオシドの長さの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0165】

E4. 配列番号23~2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも11個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、11~80個の連結されたヌクレオシドの長さの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0166】

E5. 配列番号23~2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも12個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、12~80個の連結されたヌクレオシドの長さの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

30

【0167】

E6. 配列番号23~2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、16~80個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0168】

E7. 配列番号23~2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0169】

E8. 配列番号1のヌクレオチド2565~2580、2566~2581、もしくは4600~4615内、または配列番号2のヌクレオチド123590~123605、117330~117345、117761~117776、117757~117772、117758~117773、117330~117345、119672~119687、123591~123606、125625~125640、もしくは117755~117770内で相補的な、8~80個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

40

【0170】

E9. 配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8

50

個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、8～80個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0171】

E10．配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも9個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、9～80個の連結されたヌクレオシドの長さの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0172】

E11．配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも10個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、10～80個の連結されたヌクレオシドの長さの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

10

【0173】

E12．配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも11個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、11～80個の連結されたヌクレオシドの長さの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0174】

E13．配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも12個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、12～80個の連結されたヌクレオシドの長さの修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

20

【0175】

E14．配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つを含む核酸塩基配列を有する、8～80個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0176】

E15．配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

30

【0177】

E16．配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つを含む核酸塩基配列を有する、8～80個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

【0178】

E17．配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物。

40

【0179】

E18．前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合、少なくとも1つの修飾糖、または少なくとも1つの修飾核酸塩基を含む、実施形態E1～E17のいずれか1つに記載の化合物。

【0180】

E19．前記修飾ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態E18に記載の化合物。

【0181】

E20．前記修飾糖が二環式糖である、実施形態E18またはE19に記載の化合物。

【0182】

50

E 2 1 . 前記二環式糖が、4' - (C H₂) - O - 2' (L N A)、4' - (C H)₂ - O - 2' (E N A)、及び4' - C H (C H) - O - 2' (c E t) からなる群から選択される、実施形態 E 2 0 に記載の化合物。

【 0 1 8 3 】

E 2 2 . 前記修飾糖が 2' - O - メトキシエチルである、実施形態 E 1 8 または E 1 9 に記載の化合物。

【 0 1 8 4 】

E 2 3 . 前記修飾核酸塩基が、5 - メチルシトシンである、実施形態 E 1 8 ~ E 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 8 5 】

E 2 4 . 前記修飾オリゴヌクレオチドが、
 連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を含み、前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが、修飾糖を含む、実施形態 E 1 ~ E 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【 0 1 8 6 】

E 2 5 . 配列番号 8 1 0、1 4 0 4、2 8 6 8、2 8 6 4、2 8 6 5、1 4 0 4、1 1 0 1、2 8 1 2、1 2 0 0、または 2 8 6 3 のうちのいずれか 1 つを含む核酸塩基配列を有する、1 6 ~ 8 0 個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、
 連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を含み、前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが、修飾糖を含む、化合物。

20

【 0 1 8 7 】

E 2 6 . 配列番号 8 1 0 及び 1 4 0 4 のうちのいずれか 1 つに列挙される配列を含む核酸塩基配列を有する、1 6 ~ 8 0 個の連結された核酸塩基からなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、
 1 0 個の連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 3 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 3 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を含み、前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが、c E t ヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5 - メチルシトシンである、化合物。

30

【 0 1 8 8 】

E 2 7 . 配列番号 2 8 6 4 に列挙される配列を含む核酸塩基配列を有する、1 6 ~ 8 0 個の連結された核酸塩基からなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、
 1 0 個の連結された 2' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
 1 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメントと、
 5 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメントと、
 を含み、前記ギャップセグメントが、前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、前記 5' ウィングセグメントが、c E t ヌクレオシドを含み、前記 3' ウィングセグメントが、5' から 3' 方向に c E t ヌクレオシド、2' - O - メトキシエチルヌクレオシド、c E t ヌクレオシド、2' - O - メトキシエチルヌクレオシ

40

50

ド、及び c E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5 - メチルシトシンである、化合物。

【 0 1 8 9 】

E 2 8 . 配列番号 2 8 6 8 に列挙される配列を含む核酸塩基配列を有する、1 6 ~ 8 0 個の連結された核酸塩基からなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、5 ' 領域、3 ' 領域、及び前記 5 ' 領域と前記 3 ' 領域との間に位置付けられた中心領域からなるギャップマーを含み、

前記 5 ' 領域が、3 個の連結された修飾ヌクレオシドからなり、前記 5 ' 領域の各ヌクレオシドが、c E tヌクレオシドを含み、

前記 3 ' 領域が、3 個の連結された修飾ヌクレオシドからなり、前記 3 ' 領域の各ヌクレオシドが、c E tヌクレオシドを含み、

前記中心領域が、1 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、前記中心領域の 5 ' 末端から 2 番目のヌクレオシドが、2 ' - O - メチル修飾糖部分を含み、前記中心領域の前記 5 ' 末端から 1 番目及び 3 番目から 1 0 番目のヌクレオシドが各々、2 ' デオキシヌクレオシドを含み、

各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、

各シトシンが、5 - メチルシトシンである、化合物。

【 0 1 9 0 】

E 2 9 . 配列番号 1 2 0 0 または 2 8 6 3 に列挙される配列を含む核酸塩基配列を有する、1 6 ~ 8 0 個の連結された核酸塩基からなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、前記修飾オリゴヌクレオチドが、

9 個の連結された 2 ' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

2 個の連結されたヌクレオシドからなる 5 ' ウィングセグメントと、

5 個の連結されたヌクレオシドからなる 3 ' ウィングセグメントと、

を含み、前記ギャップセグメントが、前記 5 ' ウィングセグメントと前記 3 ' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、前記 5 ' ウィングセグメントの各ヌクレオシドが、c E tヌクレオシドを含み、前記 3 ' ウィングセグメントが、5 ' から 3 ' 方向に c E tヌクレオシド、2 ' - O - メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2 ' - O - メトキシエチルヌクレオシド、及び c E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5 - メチルシトシンである、化合物。

【 0 1 9 1 】

E 3 0 . 配列番号 2 8 6 5 に列挙される配列を含む核酸塩基配列を有する、1 6 ~ 8 0 個の連結された核酸塩基からなる修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、

1 0 個の連結された 2 ' - デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

1 個の連結されたヌクレオシドからなる 5 ' ウィングセグメントと、

5 個の連結されたヌクレオシドからなる 3 ' ウィングセグメントと、

を含み、前記ギャップセグメントが、前記 5 ' ウィングセグメントと前記 3 ' ウィングセグメントとの間に位置付けられ、前記 5 ' ウィングセグメントが、c E tヌクレオシドを含み、前記 3 ' ウィングセグメントが、5 ' から 3 ' 方向に c E tヌクレオシド、2 ' - O -

メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2 ' - O - メトキシエチルヌクレオシド、及び c E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、5 - メチルシトシンである、化合物。

【 0 1 9 2 】

E 3 1 . 前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1 ~ 1 0 のうちのいずれかに少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、または 1 0 0 % 相補的である、実施形態 E 1 ~ E 3 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 1 9 3 】

E 3 2 . 前記化合物が一本鎖である、実施形態 E 1 ~ E 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0194】

E33. 前記化合物が二本鎖である、実施形態E1～E31のいずれか1つに記載の化合物。

【0195】

E34. 前記化合物がリボヌクレオチドを含む、実施形態E1～E33のいずれか1つに記載の化合物。

【0196】

E35. 前記化合物がデオキシリボヌクレオチドを含む、実施形態E1～E33のいずれか1つに記載の化合物。

【0197】

E36. 前記修飾オリゴヌクレオチドが、16～30個の連結されたヌクレオチドからなる、実施形態E1～E35のいずれか1つに記載の化合物。

【0198】

E37. 前記化合物が前記修飾オリゴヌクレオチドからなる、先行実施形態E1～E36のいずれかに記載の化合物。

【0199】

E38. 実施形態E1～E36に記載の化合物のうちのいずれかの医薬上許容される塩からなる化合物。

【0200】

E39. 前記医薬上許容される塩がナトリウム塩である、実施形態E38に記載の化合物。

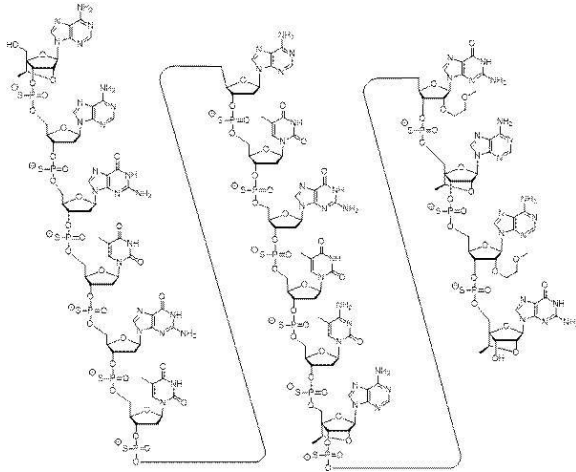
【0201】

E40. 前記医薬上許容される塩がカリウム塩である、実施形態E38に記載の化合物。

【0202】

E41. 下記式、

【化4】

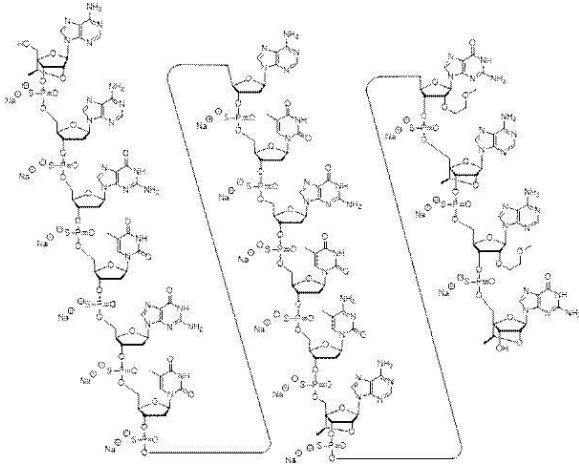


を有する化合物、またはその塩。

【0203】

E42. 下記式、

【化 5】



10

を有する化合物。

【0204】

E 43 . 実施形態 E 1 ~ E 42 のいずれか 1 つに記載の化合物と、医薬上許容される希釈剤または担体とを含む、組成物。

【0205】

E 44 . 実施形態 E 1 ~ E 42 のいずれか 1 つに記載の化合物と、水とを含む、組成物。

20

【0206】

E 45 . 療法に使用するための、先行実施形態 E 1 ~ E 44 のいずれかに記載の化合物または修飾オリゴヌクレオチドを含む、組成物。

【0207】

E 46 . 実施形態 E 1 ~ E 42 のいずれか 1 つに記載の化合物または実施形態 E 43 ~ E 45 のいずれかに記載の組成物と、二次薬剤とを含む、組み合わせ。

【0208】

E 47 . 前記二次薬剤が CDK 4 / 6 阻害剤である、実施形態 E 46 に記載の組み合わせ。

【0209】

E 48 . 前記 CDK 4 / 6 阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、またはアベマシクリブである、実施形態 E 47 に記載の組み合わせ。

30

【0210】

E 49 . 前記二次薬剤が EGFR 阻害剤である、実施形態 E 46 に記載の組み合わせ。

【0211】

E 50 . 前記 EGFR 阻害剤が、セツキシマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、またはエルロチニブである、実施形態 E 49 に記載の組み合わせ。

【0212】

E 51 . 前記二次薬剤がキナーゼ阻害剤である、実施形態 E 46 に記載の組み合わせ。

40

【0213】

E 52 . 前記キナーゼ阻害剤が、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、またはカルボザンチニブ (carbozantinib) である、実施形態 E 51 に記載の組み合わせ。

【0214】

E 53 . 個体においてがんを治療するかまたは改善する方法であって、YAP1 に標的指向化された化合物を前記個体に投与し、それによって前記がんを治療するかまたは改善することを含む、前記方法。

【0215】

E 54 . 前記化合物が、YAP1 に標的指向化されたアンチセンス化合物である、実施形態 E 53 に記載の方法。

50

【0216】

E55. 二次薬剤を投与することをさらに含む、実施形態E53またはE54に記載の方法。

【0217】

E56. 前記二次薬剤がCDK4/6阻害剤である、実施形態E55に記載の方法。

【0218】

E57. 前記CDK4/6阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、またはアベマシクリブである、実施形態E56に記載の方法。

【0219】

E58. 前記二次薬剤がEGFR阻害剤である、実施形態E55に記載の方法。

10

【0220】

E59. 前記EGFR阻害剤が、セツキシマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、またはエルロチニブである、実施形態E58に記載の方法。

【0221】

E60. 前記二次薬剤がキナーゼ阻害剤である、実施形態E55に記載の方法。

【0222】

E61. 前記キナーゼ阻害剤が、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、またはカルボザンチニブ(carbozantinib)である、実施形態E60に記載の方法。

【0223】

E62. 前記がんが、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、扁平上皮癌(SCC)、肉腫(例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌(RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫(MM)、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)、変異体FAT1遺伝子を有するがん、ホモ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、変異体FAT1遺伝子を有する扁平上皮癌(SCC)、変異体FAT1遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、変異体FAT1遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、変異体FAT1遺伝子を有する咽頭癌、または変異体FAT1遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、実施形態E53~E61のいずれかに記載の方法。

20

30

【0224】

E63. 前記化合物の投与が、がん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を阻害するかまたは低減する、実施形態E53~E62のいずれかに記載の方法。

【0225】

E64. 細胞においてYAP1の発現を阻害する方法であって、YAP1に標的指向化された化合物に前記細胞を接触させ、それによって前記細胞におけるYAP1の発現を阻害することを含む、前記方法。

40

【0226】

E65. 前記細胞が、がん細胞である、実施形態E64に記載の方法。

【0227】

E66. 前記がんが、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、扁平上皮癌(SCC)、肉腫(例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(

50

SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌(RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫(MM)、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)、変異体FAT1遺伝子を有するがん、ホモ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、変異体FAT1遺伝子を有する扁平上皮癌(SCC)、変異体FAT1遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、変異体FAT1遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、変異体FAT1遺伝子を有する咽頭癌、または変異体FAT1遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、実施形態E65に記載の方法。 10

【0228】

E67. がんを有する個体においてがん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を低減するかまたは阻害する方法であって、YAP1に標的指向化された化合物を前記個体に投与し、それによって前記個体におけるがん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を低減するかまたは阻害することを含む、前記方法。

【0229】

E68. 前記個体が、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、扁平上皮癌(SCC)、肉腫(例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌(RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫(MM)、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)、変異体FAT1遺伝子を有するがん、ホモ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、変異体FAT1遺伝子を有する扁平上皮癌(SCC)、変異体FAT1遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、変異体FAT1遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、変異体FAT1遺伝子を有する咽頭癌、または変異体FAT1遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌を有する、実施形態E67に記載の方法。 20 30

【0230】

E69. 前記化合物が、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物である、実施形態E64~E68のいずれか1つに記載の方法。

【0231】

E70. 前記化合物が、実施形態1~42のいずれか1つに記載の化合物または実施形態43~45のいずれか1つに記載の組成物である、実施形態E64~E69のいずれか1つに記載の方法。

【0232】

E71. 前記化合物が、非経口的に投与される、実施形態E64~E70のいずれかに記載の方法。 40

【0233】

E72. YAP1に関連するがんを治療するか、予防するか、または改善するための、YAP1に標的指向化された化合物の使用。

【0234】

E73. YAP1に関連するがんを治療するか、予防するか、または改善するための、YAP1に標的指向化された化合物及び二次薬剤の使用。

【0235】

E74. 前記二次薬剤がCDK4/6阻害剤である、実施形態E73に記載の使用。 50

【0236】

E75. 前記CDK4/6阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、またはアベマシクリブである、実施形態E74に記載の使用。

【0237】

E76. 前記二次薬剤がEGFR阻害剤である、実施形態E73に記載の使用。

【0238】

E77. 前記EGFR阻害剤が、セツキシマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、またはエルロチニブである、実施形態E76に記載の使用。

【0239】

E78. 前記二次薬剤がキナーゼ阻害剤である、実施形態E73に記載の使用。

【0240】

E79. 前記キナーゼ阻害剤が、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、またはカルボザンチニブ(carbozantinib)である、実施形態E78に記載の使用。

【0241】

E80. 前記がんが、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、扁平上皮癌(SCC)、肉腫(例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌(RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髓腫、多発性骨髓腫(MM)、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)、変異体FAT1遺伝子を有するがん、ホモ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、変異体FAT1遺伝子を有する扁平上皮癌(SCC)、変異体FAT1遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、変異体FAT1遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、変異体FAT1遺伝子を有する咽頭癌、または変異体FAT1遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、実施形態E72~E79のいずれかに記載の使用。

【0242】

E81. 前記化合物が、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物である、実施形態E72~E80のいずれかに記載の使用。

【0243】

E82. 前記化合物が、実施形態E1~E42のいずれか1つに記載の化合物または実施形態E43~E45のいずれか1つに記載の組成物である、実施形態E72~E81のいずれかに記載の使用。

【0244】

E83. YAP1に関連するがんを治療するかまたは改善するための医薬の製造における、YAP1に標的指向化された化合物の使用。

【0245】

E84. 前記がんが、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、扁平上皮癌(SCC)、肉腫(例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌(RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髓腫、多発性

10

20

30

40

50

骨髄腫（MM）、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病（ALL）、変異体FAT1遺伝子を有するがん、ホモ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、変異体FAT1遺伝子を有する扁平上皮癌（SCC）、変異体FAT1遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、変異体FAT1遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、変異体FAT1遺伝子を有する咽頭癌、または変異体FAT1遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、実施形態E83に記載の使用。

【0246】

E85．前記化合物が、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物である、実施形態E83またはE84に記載の使用。

10

【0247】

E86．前記化合物が、実施形態1～42のいずれか1つに記載の化合物または実施形態E43～E45のいずれか1つに記載の組成物である、実施形態E83～E85のいずれか1つに記載の使用。

【0248】

E87．YAP1に関連するがんを治療するかまたは改善するための医薬の調製における、YAP1に標的指向化された化合物の使用。

【0249】

E88．前記がんが、肝細胞癌（HCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、扁平上皮癌（SCC）、肉腫（例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜）、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌（RCC）、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫（MM）、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病（ALL）、変異体FAT1遺伝子を有するがん、ホモ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがん、変異体FAT1遺伝子を有する扁平上皮癌（SCC）、変異体FAT1遺伝子を有する頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、変異体FAT1遺伝子を有する口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、変異体FAT1遺伝子を有する咽頭癌、または変異体FAT1遺伝子を有する喉頭扁平上皮癌である、実施形態E87に記載の使用。

20

30

【0250】

E89．前記化合物が、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物である、実施形態E87またはE88に記載の使用。

【0251】

E90．前記化合物が、実施形態1～42のいずれか1つに記載の化合物または実施形態E43～E45のいずれか1つに記載の組成物である、実施形態E87～E89のいずれか1つに記載の使用。

40

【0252】

ある特定の適応

本明細書に提供されるある特定の実施形態は、YAP1を標的とする化合物の投与によってYAP1発現を阻害する方法に関し、これは個体においてYAP1に関連するがんを治療するか、予防するか、または改善するのに有用であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1特異的阻害剤であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物、オリゴマー化合物、またはオリゴヌクレオチドであり得る。

【0253】

本明細書に提供される化合物及び方法で治療可能、予防可能、及び/または改善可能なY

50

A P 1 に関連するがんの例としては、肝細胞癌（H C C）、頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌（O T S C C）、扁平上皮癌（S C C）、肉腫（例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜）、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、S W I / S N F 複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌（N S C L C）、小細胞肺癌（S C L C）、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌（T N B C）、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌（R C C）、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫（M M）、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病（A L L）が挙げられる。ある特定の実施形態では、がんは、変異体 F A T 1 遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型 F A T 1 遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体 F A T 1 遺伝子、ホモ接合型 F A T 1 遺伝子変異、またはヘテロ接合型 F A T 1 遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌（S C C）、頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）、口腔舌扁平上皮癌（O T S C C）、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 4 】

ある特定の実施形態では、個体において Y A P 1 に関連するがんを治療するか、予防するか、または改善する方法は、Y A P 1 特異的阻害剤を含む化合物を個体に投与し、それによってがんを治療するか、予防するか、または改善することを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、Y A P 1 に標的指向化されたアンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、Y A P 1 に標的指向化されたオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、化合物は、8 ~ 8 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 3 ~ 2 9 4 0 の核酸塩基配列のうちの一つの少なくとも 8 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、化合物は、1 6 ~ 8 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 3 ~ 2 9 4 0 のうちの一つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、化合物は、配列番号 2 3 ~ 2 9 4 0 のうちの一つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、化合物は、1 6 ~ 8 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 8 1 0、1 4 0 4、2 8 6 8、2 8 6 4、2 8 6 5、1 4 0 4、1 1 0 1、2 8 1 2、1 2 0 0、または 2 8 6 3 のうちの一つを含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、化合物は、配列番号 8 1 0、1 4 0 4、2 8 6 8、2 8 6 4、2 8 6 5、1 4 0 4、1 1 0 1、2 8 1 2、1 2 0 0、または 2 8 6 3 のうちの一つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、1 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、I O N 9 5 8 4 9 9、1 0 7 6 4 5 3、1 1 9 7 2 7 0、1 1 9 8 4 3 9、1 1 9 8 4 4 0、1 1 9 8 6 0 5、1 1 9 8 6 2 3、1 1 9 8 7 2 8、1 1 9 8 8 3 1、または 1 1 9 8 8 7 2 である。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該化合物は、一本鎖または二本鎖であり得る。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、個体に非経口的に投与される。ある特定の実施形態では、該化合物の投与は、がん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を阻害するかまたは低減する。

【 0 2 5 5 】

ある特定の実施形態では、がんを治療するかまたは改善する方法は、Y A P 1 特異的阻害剤を含む化合物を個体に投与し、それによってがんを治療するかまたは改善することを含む。ある特定の実施形態では、がんは、肝細胞癌（H C C）、頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌（O T S C C）、扁平上皮癌（S C C）、肉腫（例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜）、食道癌、胃癌、卵巣

癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌（RCC）、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫（MM）、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病（ALL）である。ある特定の実施形態では、がんは、変異体FAT1遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体FAT1遺伝子、ホモ接合型FAT1遺伝子変異、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌（SCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、8～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちいずれかの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940のうちいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23～2940のうちいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちいずれかにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、ION958499、1076453、1197270、1198439、1198440、1198605、1198623、1198728、1198831、または1198872である。上述の実施形態のうちいずれかにおいて、該化合物は、一本鎖または二本鎖であり得る。上述の実施形態のうちいずれかにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、個体に非経口的に投与される。ある特定の実施形態では、該化合物の投与は、がん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を阻害するかまたは低減する。ある特定の実施形態では、個体は、YAP1に関連するがんを有すると特定されているか、またはそれを有するリスクがある。

【0256】

ある特定の実施形態では、YAP1に関連するがんを有するか、またはそれを有するリスクがある個体においてYAP1の発現を阻害する方法は、YAP1特異的阻害剤を含む化合物を個体に投与し、それによって個体におけるYAP1の発現を阻害することを含む。ある特定の実施形態では、該化合物の投与は、個体のがん細胞におけるYAP1の発現を阻害する。ある特定の実施形態では、個体は、肝細胞癌（HCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、扁平上皮癌（SCC）、肉腫（例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜）、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌（RCC）、脳

癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫（MM）、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病（ALL）を有するか、またはそれを有するリスクがある。ある特定の実施形態では、がんは、変異体FAT1遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体FAT1遺伝子、ホモ接合型FAT1遺伝子変異、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌（SCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、該化合物は、8～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちいずれかの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940のうちいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23～2940のうちいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちいずれかにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、ION958499、1076453、1197270、1198439、1198440、1198605、1198623、1198728、1198831、または1198872である。上述の実施形態のうちいずれかにおいて、該化合物は、一本鎖または二本鎖であり得る。上述の実施形態のうちいずれかにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、個体に非経口的に投与される。ある特定の実施形態では、該化合物の投与は、がん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を阻害するかまたは低減する。ある特定の実施形態では、個体は、YAP1に関連するがんを有すると特定されているか、またはそれを有するリスクがある。

【0257】

ある特定の実施形態では、細胞においてYAP1の発現を阻害する方法は、YAP1特異的阻害剤を含む化合物に細胞を接触させ、それによって細胞におけるYAP1の発現を阻害することを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、細胞は、肝臓癌細胞または扁平上皮癌細胞である。ある特定の実施形態では、がん細胞は、がんを有する個体の肝臓、頭部、または頸部にある。ある特定の実施形態では、細胞は、肝細胞癌（HCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、扁平上皮癌（SCC）、肉腫（例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜）、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌（RCC）、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫（MM）、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ

腫、白血病、または急性リンパ性白血病（ALL）等のがんを有するか、またはそれを有するリスクがある個体内にある。ある特定の実施形態では、がんは、変異体FAT1遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体FAT1遺伝子、ホモ接合型FAT1遺伝子変異、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌（SCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、該化合物は、8～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちの一つの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940のうちの一つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23～2940のうちの一つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちの一つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちの一つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、ION958499、1076453、1197270、1198439、1198440、1198605、1198623、1198728、1198831、または1198872である。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該化合物は、一本鎖または二本鎖であり得る。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。

【0258】

ある特定の実施形態では、YAP1に関連するがんを有するか、またはそれを有するリスクがある個体のがん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を低減するかまたは阻害する方法は、YAP1特異的阻害剤を含む化合物を個体に投与し、それによって個体におけるがん細胞増殖、腫瘍成長、または転移を低減するかまたは阻害することを含む。ある特定の実施形態では、個体は、肝細胞癌（HCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、扁平上皮癌（SCC）、肉腫（例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜）、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌（RCC）、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫（MM）、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病（ALL）を有するか、またはそれを有するリスクがある。ある特定の実施形態では、がんは、変異体FAT1遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体FAT1遺伝子、ホモ接合型FAT1遺伝子変異、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌（SCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたアン

チセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、該化合物は、8～80個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちの一つの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ配列番号23～2940のうちの一つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23～2940のうちの一つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちの一つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちの一つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオチドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、ION958499、1076453、1197270、1198439、1198440、1198605、1198623、1198728、1198831、または1198872である。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該化合物は、一本鎖または二本鎖であり得る。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、個体に非経口的に投与される。ある特定の実施形態では、個体は、YAP1に関連するがんを有すると特定されているか、またはそれを有するリスクがある。

【0259】

ある特定の実施形態は、がんの治療に使用するための、YAP1特異的阻害剤を含む化合物を対象とする。ある特定の実施形態では、がんは、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、扁平上皮癌(SCC)、肉腫(例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌(RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫(MM)、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)である。ある特定の実施形態では、がんは、変異体FAT1遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体FAT1遺伝子、ホモ接合型FAT1遺伝子変異、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌(SCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、該化合物は、8～80個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちの一つの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ配列番号23～2940のうちの一つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23～2940のうちの一つの核酸塩基配列からなる核酸塩基

配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、ION958499、1076453、1197270、1198439、1198440、1198605、1198623、1198728、1198831、または1198872である。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物は、一本鎖または二本鎖であり得る。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。

10

20

30

40

50

【0260】

ある特定の実施形態は、がんを有する個体におけるがん細胞増殖、腫瘍成長、または転移の低減または阻害に使用するための、YAP1特異的阻害剤を含む化合物を対象とする。ある特定の実施形態では、がんは、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、扁平上皮癌(SCC)、肉腫(例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌(RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫(MM)、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)である。ある特定の実施形態では、がんは、変異体FAT1遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体FAT1遺伝子、ホモ接合型FAT1遺伝子変異、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌(SCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、該化合物は、8～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23～2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23～2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオシドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、ION9584

99、1076453、1197270、1198439、1198440、1198605、1198623、1198728、1198831、または1198872である。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物は、一本鎖または二本鎖であり得る。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。

【0261】

ある特定の実施形態は、がんの治療用の医薬の製造または調製のための、YAP1特異的阻害剤を含む化合物の使用を対象とする。ある特定の実施形態は、YAP1に関連するがんの治療用の医薬の調製のための、YAP1特異的阻害剤を含む化合物の使用を対象とする。ある特定の実施形態では、がんは、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、扁平上皮癌(SCC)、肉腫(例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌(RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫(MM)、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)である。ある特定の実施形態では、がんは、変異体FAT1遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体FAT1遺伝子、ホモ接合型FAT1遺伝子変異、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌(SCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、該化合物は、8~80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23~2940の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16~80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23~2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23~2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16~80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちのいずれか1つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、10~30個の連結されたヌクレオシドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、ION958499、1076453、1197270、1198439、1198440、1198605、1198623、1198728、1198831、または1198872である。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物は、一本鎖または二本鎖であり得る。上述の実施形態のうちのいずれかにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。

【0262】

ある特定の実施形態は、がんを有する個体におけるがん細胞増殖、腫瘍成長、または転移の低減または阻害用の医薬の製造または調製のための、YAP1特異的阻害剤を含む化合物

10

20

30

40

50

物の使用を対象とする。ある特定の実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、扁平上皮癌（SCC）、肉腫（例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜）、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌（RCC）、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫（MM）、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病（ALL）である。ある特定の実施形態では、がんは、変異体FAT1遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体FAT1遺伝子、ホモ接合型FAT1遺伝子変異、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌（SCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、口腔舌扁平上皮癌（OTSCC）、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたアンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、YAP1に標的指向化されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、該化合物は、8～80個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ配列番号23～2940の核酸塩基配列のうちの一つの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ配列番号23～2940のうちの一つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23～2940のうちの一つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16～80個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちの一つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちの一つの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、10～30個の連結されたヌクレオチドからなり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、ION958499、1076453、1197270、1198439、1198440、1198605、1198623、1198728、1198831、または1198872である。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該化合物は、一本鎖または二本鎖であり得る。上述の実施形態のうちの一つにおいて、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物であり得る。

【0263】

上述の方法または使用のうちの一つにおいて、該化合物は、YAP1に標的指向化され得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、修飾オリゴヌクレオチド、例えば、8～80個の連結されたヌクレオチド、10～30個の連結されたヌクレオチド、12～30個の連結されたヌクレオチド、または20個の連結されたヌクレオチドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号1～10に列挙される核酸塩基配列のうちの一つの少なくとも80%、85%、90%、95%、または100%相補的である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも一つのヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合であり、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも一つのヌクレオチドは、修飾糖を含み、及び/または該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも一つの核酸塩基は、修飾核酸塩基である。ある特定の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチ

オエートヌクレオシド間結合であり、修飾糖は、二環式糖または2'-O-メトキシエチルであり、修飾核酸塩基は、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメント、及び連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントを有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間にかつそれらに直接隣接して位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、修飾糖を含む。

【0264】

上述の実施形態のうちいずれかにおいて、該修飾オリゴヌクレオチドは、12~30、15~30、15~25、15~24、16~24、17~24、18~24、19~24、20~24、19~22、20~22、16~20、または17個もしくは20個の連結されたヌクレオシドからなり得る。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、配列番号1~10に列挙される核酸塩基配列のうちいずれかに少なくとも80%、85%、90%、95%、または100%相補的である。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合は、修飾ヌクレオシド間結合であり、該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシドは、修飾糖を含み、及び/または該修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの核酸塩基は、修飾核酸塩基である。ある特定の実施形態では、修飾ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、修飾糖は、二環式糖または2'-O-メトキシエチルであり、修飾核酸塩基は、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメント、及び連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントを有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間にかつそれらに直接隣接して位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、修飾糖を含む。

【0265】

上述の方法または使用のうちいずれかにおいて、該化合物は、16~80個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号23~2940のうちいずれか1つの核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み得るか、またはそれからなり得、該修飾オリゴヌクレオチドは、連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、修飾糖を含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16~30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0266】

上述の方法または使用のうちいずれかにおいて、該化合物は、16~80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号810、1404、2868、2864、2865、1404、1101、2812、1200、または2863のうちいずれか1つに列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み得るか、またはそれからなり得、該修飾オリゴヌクレオチドは、連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、修飾糖を含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16~30個の連結されたヌクレオ

シドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0267】

上述の方法または使用のうちのいずれかにおいて、該化合物は、16~80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号810及び1404のうちのいずれか1つに列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み得るか、またはそれからなり得、該修飾オリゴヌクレオチドは、

10個の連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
3個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、
3個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、
を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、c E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16~30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

10

【0268】

上述の方法または使用のうちのいずれかにおいて、該化合物は、16~80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号2864に列挙される配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み得るか、またはそれからなり得、該修飾オリゴヌクレオチドは、

10個の連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
1個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、
5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、
を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、該5'ウィングセグメントは、c E tヌクレオシドを含み、該3'ウィングセグメントは、5'から3'方向にc E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、及びc E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16~30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

20

30

【0269】

上述の方法または使用のうちのいずれかにおいて、該化合物は、16~80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号1200または2863に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み得るか、またはそれからなり得、該修飾オリゴヌクレオチドは、

9個の連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
2個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、
5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、
を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、該5'ウィングセグメントの各ヌクレオシドは、c E tヌクレオシドを含み、該3'ウィングセグメントは、5'から3'方向にc E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、c E tヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、及びc E tヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16~30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

40

【0270】

50

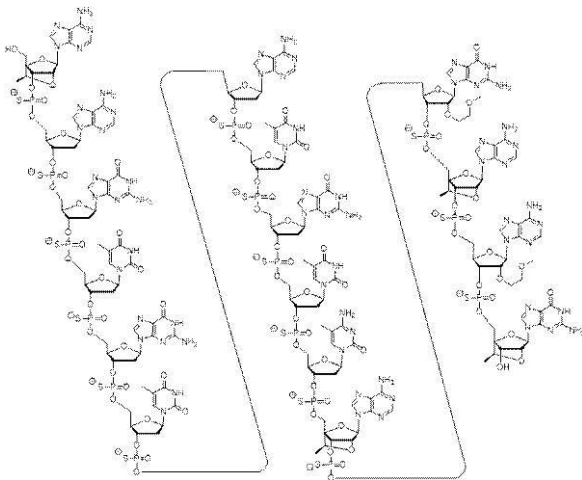
上述の方法または使用のうちいずれかにおいて、該化合物は、16～80個の連結された核酸塩基からなり、かつ配列番号2865に列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾オリゴヌクレオチドを含み得るか、またはそれからなり得、該修飾オリゴヌクレオチドは、

10個の連結された2'-デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、
1個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウィングセグメントと、
5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウィングセグメントと、
を有し、該ギャップセグメントは、該5'ウィングセグメントと該3'ウィングセグメントとの間に位置付けられ、該5'ウィングセグメントは、cEtヌクレオシドを含み、該3'ウィングセグメントは、5'から3'方向にcEtヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、cEtヌクレオシド、2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、及びcEtヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16～30個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、16個の連結されたヌクレオシドからなる。

【0271】

上述の方法または使用のうちいずれかにおいて、該化合物は、修飾オリゴヌクレオチドであって、該修飾オリゴヌクレオチドのアニオン形態が、以下の化学構造、

【化6】



20

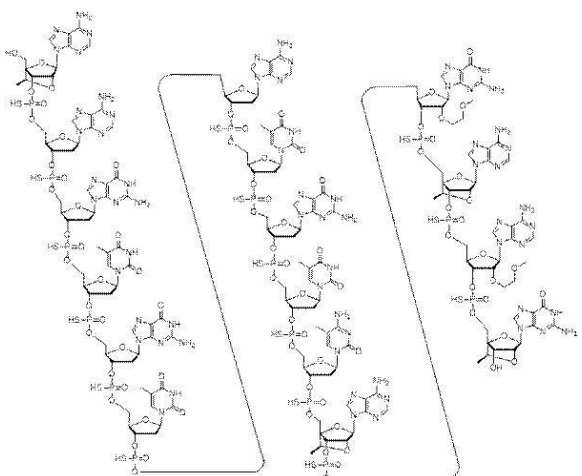
30

(配列番号2865)を有する、該修飾オリゴヌクレオチド、またはその塩であり得る。

【0272】

上述の方法または使用のうちいずれかにおいて、該化合物は、以下の化学構造、

【化7】



40

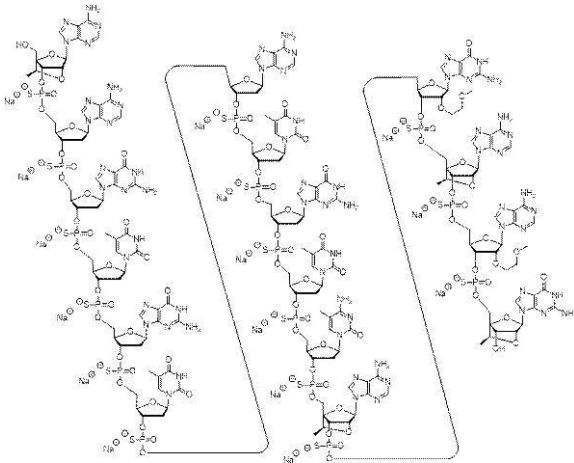
(配列番号2865)による、修飾オリゴヌクレオチド、またはその塩であり得る。

50

【 0 2 7 3 】

上述の方法または使用のうちいずれかにおいて、該化合物は、以下の化学構造、

【 化 8 】



10

(配列番号 2 8 6 5) による、修飾オリゴヌクレオチドであり得る。

【 0 2 7 4 】

上述の方法または使用のうちいずれかにおいて、該化合物は、非経口的に投与され得る。例えば、ある特定の実施形態では、該化合物は、注射または注入を介して投与され得る。非経口投与には、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または頭蓋内投与、例えば、髄腔内もしくは脳室内投与が含まれる。

20

【 0 2 7 5 】

ある特定の組み合わせ及び併用療法

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を含む第 1 の薬剤が、1 つまたは複数の二次薬剤と共投与される。ある特定の実施形態では、かかる第 2 の薬剤は、本明細書に記載される第 1 の薬剤と同じ疾患、障害、または病態を治療するように設計される。ある特定の実施形態では、かかる第 2 の薬剤は、本明細書に記載される第 1 の薬剤と異なる疾患、障害、または病態を治療するように設計される。ある特定の実施形態では、第 1 の薬剤は、第 2 の薬剤の望まれない副作用を治療するように設計される。ある特定の実施形態では、第 2 の薬剤は、第 1 の薬剤の望まれない効果を治療するために第 1 の薬剤と共投与される。ある特定の実施形態では、かかる第 2 の薬剤は、本明細書に記載されるような 1 つまたは複数の医薬組成物の望まれない副作用を治療するように設計される。ある特定の実施形態では、第 2 の薬剤は、組み合わせ効果をもたらすように第 1 の薬剤と共投与される。ある特定の実施形態では、第 2 の薬剤は、相乗効果をもたらすように第 1 の薬剤と共投与される。ある特定の実施形態では、第 1 及び第 2 の薬剤の共投与は、薬剤が独立した療法として投与された場合に治療効果または予防効果を達成するのに必要とされるであろう用量よりも低い用量の使用を可能にする。

30

【 0 2 7 6 】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される 1 つまたは複数の化合物または組成物、例えば I O N 1 1 9 8 4 4 0 は、1 つまたは複数の二次薬剤と共投与される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される 1 つまたは複数の化合物または組成物と、1 つまたは複数の二次薬剤とは、異なる時間に投与される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される 1 つまたは複数の化合物または組成物と、1 つまたは複数の二次薬剤とは、単一の製剤中で一緒に調製される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される 1 つまたは複数の化合物または組成物と、1 つまたは複数の二次薬剤とは、別個に調製される。ある特定の実施形態では、二次薬剤は、パルボシクリブ、リボシクリブ、もしくはアベマシクリブを含むがこれらに限定されない C D K 4 / 6 阻害剤、セツキシマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、もしくはエルロチニブを含むがこれらに限定されない E G F R 阻害

40

50

剤、またはソラフェニブ、レゴラフェニブ、もしくはカルボザンチニブ (carbозantinib) を含むがこれらに限定されないキナーゼ阻害剤から選択される。

【0277】

ある特定の実施形態は、本明細書に記載されるようなYAP1に標的指向化された化合物、例えばION1198440の、二次薬剤と組み合わせた使用を対象とする。特定の実施形態では、かかる使用は、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、頭頸部癌、咽頭癌、喉頭扁平上皮癌、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、扁平上皮癌(SCC)、肉腫(例えば、類上皮、ラブドイド、及び滑膜)、食道癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、SWI/SNF複合体に変異を伴う腫瘍、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、消化管癌、大腸癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、子宮内膜癌、子宮頸癌、前立腺癌、中皮腫、脊索腫、腎癌、腎細胞癌(RCC)、脳癌、神経芽細胞腫、膠芽腫、皮膚癌、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、血液癌、造血器癌、骨髄腫、多発性骨髄腫(MM)、B細胞悪性腫瘍、リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、白血病、または急性リンパ性白血病(ALL)を含むがこれらに限定されないがんを患う患者の治療方法におけるものである。ある特定の実施形態では、がんは、変異体FAT1遺伝子を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ホモ接合型またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有する。ある特定の実施形態では、変異体FAT1遺伝子、ホモ接合型FAT1遺伝子変異、またはヘテロ接合型FAT1遺伝子変異を有するがんは、扁平上皮癌(SCC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、口腔舌扁平上皮癌(OTSCC)、咽頭癌、または喉頭扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、二次薬剤は、バルボシクリブ、リボシクリブ、もしくはアベマシクリブを含むがこれらに限定されないCDK4/6阻害剤、セツキシマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、もしくはエルロチニブを含むがこれらに限定されないEGFR阻害剤、またはソラフェニブ、レゴラフェニブ、もしくはカルボザンチニブ(carbozantinib)を含むがこれらに限定されないキナーゼ阻害剤から選択される。

10

20

【0278】

ある特定の実施形態は、本明細書に記載されるようなYAP1に標的指向化された化合物、例えばION1198440と、二次薬剤、例えば、バルボシクリブ、リボシクリブ、もしくはアベマシクリブを含むがこれらに限定されないCDK4/6阻害剤、セツキシマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、もしくはエルロチニブを含むがこれらに限定されないEGFR阻害剤、またはソラフェニブ、レゴラフェニブ、もしくはカルボザンチニブ(carbozantinib)を含むがこれらに限定されないキナーゼ阻害剤との組み合わせを対象とする。

30

【0279】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるようなYAP1に標的指向化された化合物、例えばION1198440と、二次薬剤とは、これら2つの薬剤を同時に、別個に、または順次に投与することによる併用治療に使用される。ある特定の実施形態では、これら2つの薬剤は、固定用量の組み合わせ製品として製剤化される。他の実施形態では、これら2つの薬剤は、別個の単位として患者に提供され、次いでこれらが同時にまたは連続的に(順次に)のいずれかで摂取され得る。

40

【0280】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるようなYAP1に標的指向化された化合物、例えばION1198440は、抗PD-L1抗体(またはその抗原結合断片)、抗PD-1抗体(またはその抗原結合断片)、抗CTLA-4抗体(またはその抗原結合断片)、またはOX40アゴニスト(例えば、OX40リガンド融合タンパク質、またはOX40アゴニスト抗体もしくはその抗原結合断片)等の免疫調節剤と組み合わせて使用される。

50

【0281】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるようなYAP1に標的指向化された化合物、例えばION1198440は、抗PD-L1抗体（またはその抗原結合断片）、抗PD-1抗体（またはその抗原結合断片）、または抗CTLA-4抗体（またはその抗原結合断片）等の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される。

【0282】

抗PD-L1抗体は、当該技術分野で既知である。例示的な抗PD-L1抗体には、MED4736（デュルバルマブ）、MPDL3280A、BMS936559、2.7A4、AMP-714、MDX-1105、及びMPDL3280A（アテゾリズマブ）が含まれる。

10

【0283】

抗PD-1抗体は、当該技術分野で既知である。例示的な抗PD-1抗体には、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、及びAMP-514が含まれる。

【0284】

抗CTLA-4抗体は、当該技術分野で既知である。例示的な抗CTLA-4抗体には、トレメリムマブ及びイピリムマブ（MDX-010（またはBMS-734016）とも呼ばれる）が含まれる。

【0285】

OX40アゴニスト及び抗体は、当該技術分野で既知である。例示的なOX40アゴニスト及び/または抗体には、MED6383、9B12、及びMED10562が含まれる。

20

【0286】

一実施形態では、組み合わせは、アンチセンスオリゴヌクレオチドIONIS1198440またはその塩と、MED4736、MPDL3280A、BMS936559、2.7A4、AMP-714、MDX-1105、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、MPDL3280A、トレメリムマブ、イピリムマブ、MED10562、及びMED10562からなる群から選択される少なくとも1つの免疫調節剤とを含む。

【0287】

一実施形態では、組み合わせは、抗PD-L1抗体MED4736（デュルバルマブ（duvalumab））及びION1198440を含む。

30

【0288】

一実施形態では、組み合わせは、ION1198440、抗PD-L1抗体MED4736（デュルバルマブ）、及び抗CTLA-4抗体トレメリムマブを含む。

【0289】

ある特定の抗PD-L1抗体

PD-L1に特異的に結合してそれを阻害する抗体が、本開示に含まれる。

【0290】

デュルバルマブ（MED4736）は、PD-L1ポリペプチドに選択的であり、PD-L1のPD-1及びCD80受容体への結合を遮断する、例示的な抗PD-L1抗体である。デュルバルマブは、インビトロでヒトT細胞活性化のPD-L1媒介性抑制を軽減することができ、異種移植モデルにおいてT細胞依存性機構を介して腫瘍成長を阻害する。

40

【0291】

本明細書に提供される方法に使用するためのデュルバルマブ（またはその断片）に関する情報は、米国特許第8,779,108号に見出すことができ、同文献の開示は参照によりその全体が本明細書に援用される。デュルバルマブの結晶化可能断片（Fc）ドメインは、IgG1重鎖の定常ドメインに三重変異を含有し、これにより補体成分C1q、及び抗体依存性細胞媒介性細胞傷害作用（ADCC）の媒介に関与するFc受容体への結合を低減する。

【0292】

50

本明細書に提供される方法に使用するためのデュルバルマブ及びその抗原結合断片は、重鎖及び軽鎖または重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。ある特定の形態では、本明細書に提供される方法に使用するためのMEDI4736またはその抗原結合断片は、米国特許第8,779,108号及び同第9,493,565号に開示されるような2.14H9OPT抗体の可変重鎖及び可変軽鎖CDR配列を含み、同文献は参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0293】

本開示で扱われ得る、デュルバルマブ(MEDI4736)、MPDL3280A、BMS936559、2.7A4、AMP-714、及びMDX-1105等の開発中及び/または臨床試験中の化合物を含む、多数の抗PD-L1抗体が公表文献に存在する。本開示で有用であり得る抗PD-L1抗体を開示する特許明細書には、米国特許第7,943,743号、同第8,383,796号、同第9,102,725号、同第9,273,135号(BMS/Medarex)、US2006/0153841(Dana Farber)、US2011/0271358(Dana Farber)、米国特許第8,552,154号及び同第9,102,727号(Dana Farber)、米国特許第8,217,149号(Genentech)(発行済みの米国特許第8,217,149号を含む)、US2012/0039906(INSERM)、US2016/0031990(Amplimmune)、米国特許第8,779,108号(MedImmune、デュルバルマブ/MEDI4726及び2.7A4について)、US2014/0044738(Amplimmune、AMP-714について)、ならびにUS2010/0285039(John's Hopkins University)が含まれる。これらの開示の各々は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0294】

ある特定の抗CTLA-4抗体

CTLA-4に特異的に結合してCTLA-4活性を阻害する抗体は、抗腫瘍免疫応答の強化に有用である。本明細書に提供される方法に使用するためのトレメリムマブ(またはその抗原結合断片)に関する情報は、US6,682,736(同文献においてそれは11.2.1と称される)に見出すことができ、同文献の開示は参照によりその全体が本明細書に援用される。トレメリムマブ(別名CP-675,206、CP-675、CP-675206、及びチシリムマブ)は、CTLA-4に高度に選択的であり、CTLA-4のCD80(B7.1)及びCD86(B7.2)への結合を遮断する、ヒトIgG2モノクローナル抗体である。それはインビトロで免疫活性化をもたらすことが示されており、トレメリムマブで処置された一部の患者において腫瘍退縮が示されている。

【0295】

本明細書に提供される方法に使用するためのトレメリムマブは、重鎖及び軽鎖または重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。具体的な態様では、本明細書に提供される方法に使用するためのトレメリムマブまたはその抗原結合断片は、本明細書の上記に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び本明細書の上記に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。具体的な態様では、本明細書に提供される方法に使用するためのトレメリムマブまたはその抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、該重鎖可変領域は、本明細書の上記に示されるKabattの定義によるCDR1、CDR2、及びCDR3配列を含み、該軽鎖可変領域は、本明細書の上記に示されるKabattの定義によるCDR1、CDR2、及びCDR3配列を含む。当業者であれば、Chothiaの定義によるCDR、Abmの定義によるCDR、または当業者に既知の他のCDR定義を容易に特定することが可能であろう。具体的な態様では、本明細書に提供される方法に使用するためのトレメリムマブまたはその抗原結合断片は、米国特許第6,682,736号に開示されるような11.2.1抗体の可変重鎖及び可変軽鎖CDR配列を含み、同文献は参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0296】

他の抗CTLA-4抗体は、例えば、US20070243184に記載されている。—

実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ(MDX-010、BMS-734016とも呼ばれる)である。

【0297】

ある特定のOX40アゴニスト

OX40アゴニストは、抗原によるプライミングの間またはその直後にCD4+ T細胞上のOX40受容体と相互作用して、抗原に対するCD4+ T細胞の応答増加をもたらす。OX40アゴニストが抗原特異的CD4+ T細胞上のOX40受容体と相互作用することにより、抗原単独に対する応答と比較してT細胞増殖が増加し得る。抗原に対する応答の上昇は、OX40アゴニストの不在下におけるよりも実質的に長い期間維持される。故に、OX40アゴニストを介した刺激は、T細胞による抗原、例えば、腫瘍細胞の認識を増強することによって、抗原特異的免疫応答を強化する。OX40アゴニストは、例えば、米国特許第6,312,700号、同第7,504,101号、同第7,622,444号、及び同第7,959,925号に記載されており、同文献は参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。がん治療におけるかかるアゴニストの使用方法は、例えば、US2015/0098942及びUS2015/0157710に記載されており、同文献の各々は参照によりその全体が本明細書に援用される。

10

【0298】

OX40アゴニストには、OX40結合分子、例えば、結合ポリペプチド、例えば、OX40リガンド(「OX40L」)またはそのOX40結合断片、バリエーション、もしくは誘導体、例えば、可溶性細胞外リガンドドメイン及びOX40L融合タンパク質、ならびに抗OX40抗体(例えば、ヒトモノクローナル抗体等のモノクローナル抗体)、またはその抗原結合断片、バリエーション、もしくは誘導体が含まれるがこれらに限定されない。抗OX40モノクローナル抗体の例は、例えば、米国特許第5,821,332号及び同第6,156,878号に記載されており、同文献の開示は参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。ある特定の実施形態では、抗OX40モノクローナル抗体は、Weinberg, A. D., et al. *J Immunother* 29, 575-585 (2006)に記載されるような9B12、またはその抗原結合断片、バリエーション、もしくは誘導体であり、同文献は参照によりその全体が本明細書に援用される。別の実施形態では、OX40抗体は、US2016/0137740に記載されるようなMED10562である。

20

30

【0299】

ある特定の実施形態では、OX40に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、mAb 9B12と同じOX40エピトープに結合する。ヒトOX40抗体の一例は、Morris et al., *Mol Immunol*. May 2007; 44(12): 3112-3121により記載されている。9B12は、ヒトOX40(CD134)の細胞外ドメインに対して向けられた抗OX40 mAbであるマウスIgG1である(Weinberg, A. D., et al. *J Immunother* 29, 575-585 (2006))。9B12は、OX40シグナル伝達のためのアゴニスト応答を引き出すその能力、安定性の故に、及びハイブリドーマによるその高い産生レベルのために、抗OX40モノクローナル抗体のパネルから選択された。臨床用途で使用する場合、9B12 mAbは、リン酸緩衝食塩水(pH7.0)で平衡化され、その濃度は、透析濾過によって5.0mg/mlに調整される。

40

【0300】

「OX40リガンド」(「OX40L」)(また、腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー4、gp34、TAX転写活性化糖タンパク質-1、及びCD252と様々な呼ばれる)は、主として抗原提示細胞(APC)上で見出され、活性化B細胞、樹状細胞(DC)、ランゲルハンス細胞、形質細胞様(plasmacytoid)DC、及びマクロファージ上で誘導され得る(Croft, M., (2010) *Ann Rev Immunol* 28: 57-78)。活性化T細胞、NK細胞、肥満細胞、内皮細胞、及び平滑筋細胞を含む他の細胞が、炎症性サイトカインに反応してOX40Lを発現し得る(

50

同上)。OX40Lは、OX40受容体に特異的に結合する。そのヒトタンパク質は、米国特許6,156,878号に記載されている。マウスOX40Lは、米国特許5,457,035号に記載されている。OX40Lは、細胞の表面上に発現し、細胞内、膜貫通、及び細胞外受容体結合ドメインを含む。OX40Lの機能的に活性な可溶性形態は、例えば、米国特許第5,457,035号、同第6,312,700号、同第6,156,878号、同第6,242,566号、同第6,528,055号、同第6,528,623号、同第7,098,184号、及び同第7,125,670号に記載されるように、細胞内及び膜貫通ドメインを欠失させることによって生産することができ、同文献の開示は参照により全目的で本明細書に援用される。OX40Lの機能的に活性な形態は、OX40に特異的に結合する能力を保持する、つまり、OX40「受容体結合ドメイン」を持つ形態である。一例は、ヒトOX40Lのアミノ酸51~183である。OX40L分子または誘導体がOX40に特異的に結合する能力を決定する方法は、下記で考察される。OX40L及びその誘導体(OX40結合ドメインを含む誘導体等)を作製及び使用する方法は、米国特許第6,156,878号、同第6,242,566号、同第6,528,055号、同第6,528,623号、同第7,098,184号、及び同第7,125,670号に記載されており、同文献はまた、ヒト免疫グロブリン(「Ig」)Fc領域等の他のペプチドに連結されたOX40Lの可溶性形態を含むタンパク質についても記載しており、これは培養細胞からのOX40リガンドの精製を容易にするか、または哺乳動物へのインビボ投与後の分子の安定性を強化するために生産され得る(また、米国特許第5,457,035号及び同第7,959,925号も参照されたく、同文献のいずれも参照によりそれらの全体が本明細書に援用される)。

【0301】

また、天然に存在するOX40リガンド分子とはアミノ酸配列が異なるが、OX40受容体に特異的に結合する能力を保持する、OX40リガンドのバリエーションもOX40Lの定義内に含まれる。かかるバリエーションは、米国特許第5,457,035号、同第6,156,878号、同第6,242,566号、同第6,528,055号、同第6,528,623号、同第7,098,184号、及び同第7,125,670号に記載されている。関連する実施形態では、OX40に特異的に結合する能力を失ったOX40Lの変異体、例えば、アミノ酸51~183において、ヒトOX40Lの受容体結合ドメインの180位のフェニルアラニンがアラニンと置き換えられたもの(F180A)が使用される。

【0302】

OX40アゴニストには、OX40Lの1つまたは複数のドメインが1つまたは複数の追加のタンパク質ドメインに共有結合した、融合タンパク質が含まれる。OX40アゴニストとして使用され得る例示的なOX40L融合タンパク質は、米国特許第6,312,700号に記載されており、同文献の開示は参照によりその全体が本明細書に援用される。一実施形態では、OX40アゴニストには、多量体(例えば、三量体または六量体)OX40L融合タンパク質へと自己組織化するOX40L融合ポリペプチドが含まれる。かかる融合タンパク質は、例えば、米国特許第7,959,925号に記載されており、同文献は参照によりその全体が本明細書に援用される。多量体OX40L融合タンパク質は、安定性の高い三量体及び六量体へと自発的に組織化するその能力に起因して、対象、特にヒト対象において抗原特異的免疫応答を強化する有効性の増加を示す。

【0303】

別の実施形態では、多量体形態へと組織化することができるOX40アゴニストには、N末端からC末端方向に、免疫グロブリンドメイン(該免疫グロブリンドメインはFcドメインを含む)、三量体形成ドメイン(該三量体形成ドメインはコイルドコイル三量体形成ドメインを含む)、及び受容体結合ドメイン(該受容体結合ドメインは、OX40受容体結合ドメイン、例えば、OX40LまたはそのOX40結合断片、バリエーション、もしくは誘導体である)を含む、融合ポリペプチドが含まれ、該融合ポリペプチドは、三量体融合タンパク質へと自己組織化し得る。一態様では、多量体形態へと組織化することができる

OX40アゴニストは、OX40受容体に結合して、少なくとも1つのOX40媒介性活性を刺激することができる。ある特定の態様では、OX40アゴニストは、OX40リガンドの細胞外ドメインを含む。

【0304】

多量体形態へと組織化することができるOX40アゴニストの三量体形成ドメインは、個々のOX40L融合ポリペプチド分子が三量体タンパク質へと自己組織化することを促進する役目を果たす。故に、三量体形成ドメインを有するOX40L融合ポリペプチドは、三量体OX40L融合タンパク質へと自己組織化する。一態様では、三量体形成ドメインは、イソロイシンジッパードメインまたは他のコイルドコイルポリペプチド構造である。例示的なコイルドコイル三量体形成ドメインには、TRAF2 (GENBANK (登録商標) 受託番号Q12933、アミノ酸299~348; トロンボスポンジン1 (受託番号PO7996、アミノ酸291~314; マトリリン-4 (受託番号O95460、アミノ酸594~618; CMP (マトリリン-1) (受託番号NP-002370、アミノ酸463~496; HSF1 (受託番号AAx42211、アミノ酸165~191; 及びキュピリン (受託番号NP-001072、アミノ酸104~138) が含まれる。ある特定の特異的態様では、三量体形成ドメインは、TRAF2三量体形成ドメイン、マトリリン-4三量体形成ドメイン、またはそれらの組み合わせを含む。

10

【0305】

OX40L FPは、TNFRスーパーファミリーのメンバーであるヒトOX40受容体に特異的に結合して、ヒトOX40受容体によるシグナル伝達を誘発する、ヒトOX40リガンドIgG4P融合タンパク質である。OX40L FPはまた、US2016/0024176 (参照によりその全体が本明細書に援用される) にも開示されている。OX40L FPは、3つの明確に異なるドメイン、すなわち、(1) ホモ三量体を形成するとともにOX40受容体に結合する、ヒトOX40リガンド細胞外受容体結合ドメイン (RBD)、(2) OX40リガンドRBDのホモ三量体構造を安定化する、TNFR関連因子2に由来するイソロイシンジッパー三量体形成ドメイン、及び(3) OX40受容体に結合したときに融合タンパク質のFc受容体のクラスター化を容易にし、かつ2組のOX40リガンドRBDホモ三量体の安定性を促進するようにヒンジ領域の228位 (EU番号付けによる) にセリンからプロリンへの置換を含有する (IgG4P)、ヒトIgG4結晶化可能断片ガンマ (Fc) ドメインから構成される。IgG4P Fcドメインは、ヒト腫瘍壊死因子2 (TRAF2) のアミノ酸残基310~349に由来するイソロイシンジッパー三量体形成ドメインに直接融合される。TRAF2ドメインのC末端には、ヒトOX40L (遺伝子名TNFSF4) の細胞外受容体結合ドメイン (RBD) のアミノ酸残基51~183が融合されている。TRAF2ドメインは、OX40L RBDのホモ三量体構造を安定化して、OX40結合及び活性化を可能にする一方で、IgG4P Fcドメインは、OX40L三量体の血清中安定性、二量体形成を付与し、六量体融合タンパク質のFc受容体のクラスター化を容易にする。1つのOX40L FPバリエーションは、OX40Lの180位に対応するアミノ酸にフェニルアラニン (F) からアラニン (A) への変異を持つ。別のOX40L FPバリエーションは、IgG4P FcドメインがヒトIgG1 Fcドメインと置き換えられている。特定の実施形態では、本開示で使用するためのOX40アゴニストは、OX40L FPバリエーションのうちの1つである。

20

30

40

【0306】

特定の実施形態では、本開示で使用するためのOX40アゴニストは、その血清中半減期を増加させるように修飾されている。例えば、OX40アゴニストの血清中半減期は、血清アルブミン、抗体Fc領域、またはPEG等の異種分子へのコンジュゲーションによって増加させることができる。ある特定の実施形態では、OX40アゴニストを他の治療剤または毒素にコンジュゲートして、イムノコンジュゲート及び/または融合タンパク質を形成させることができる。ある特定の実施形態では、OX40アゴニストは、活性薬剤の投与を容易にし、その安定性を促進するように製剤化され得る。

50

【0307】

抗体誘導体

本開示で使用するための抗体（例えば、抗CTLA-4、抗PD-L1、抗PD-1、抗OX40）は、それらの標的に特異的に結合する能力を保持する、これらの配列のバリエーションを含んでもよい。かかるバリエーションは、当該技術分野で周知の技法を用いて、当業者によりこれらの抗体の配列から得られてもよい。例えば、FR及び/またはCDRにおいてアミノ酸の置換、欠失、または付加をもたらすことができる。FRの変化は通常、抗体の安定性及び免疫原性を改良するように設計されるが、CDRの変化は典型的には、抗体のその標的に対する親和性を増加させるように設計される。FRのバリエーションにはまた、天然に存在する免疫グロブリンアロタイプも含まれる。かかる親和性を増加させる変化は、CDRを改変して抗体のその標的に対する親和性を試験することを伴う通例の技法によって、経験的に決定され得る。例えば、開示されるCDRのうちのいずれか1つの中で保守的アミノ酸置換をもたらすことができる。Antibody Engineering, 2nd ed., Oxford University Press, ed. Borrebaeck, 1995に記載の方法に従って、種々の改変をもたらすことができる。これらには、当該配列内の機能的に同等のアミノ酸残基をコードする異なるコドンの置換によって改変され、故に「サイレント」変化をもたらされたヌクレオチド配列が含まれるがこれらに限定されない。例えば、非極性アミノ酸には、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、及びメチオニンが含まれる。極性中性アミノ酸には、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、及びグルタミンが含まれる。正に荷電した（塩基性）アミノ酸には、アルギニン、リジン、及びヒスチジンが含まれる。負に荷電した（酸性）アミノ酸には、アスパラギン酸及びグルタミン酸が含まれる。

10

20

【0308】

本開示の抗体の誘導体及び類似体は、組換え及び合成方法（Maniatis (1990) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., 及びBodansky et al. (1995) The Practice of Peptide Synthesis, 2nd ed., Springer Verlag, Berlin, Germany)を含めた、当該技術分野で周知の種々の技法によって生産することができる。類似したシャフリングまたはコンビナトリアル技法もまた、Stemmer (Nature (1994) 370: 389-391)により開示され、これは -ラクターゼ遺伝子に関連する技法について記載しているが、このアプローチが抗体の生成に使用され得ると述べている。

30

【0309】

1つまたは複数の選択されるVH及び/またはVL遺伝子のランダム変異誘発を用いて、本明細書に開示される配列に由来する1つまたは複数の配列を保有する新規のVHまたはVL領域を生成してもよい。1つのかかる技法であるエラープロードPCRが、Gramら (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. (1992) 89: 3576-3580)により記載されている。

40

【0310】

使用され得る別の方法は、VHまたはVL遺伝子のCDRに対する直接的な変異誘発である。かかる技法は、Barbasら (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. (1994) 91: 3809-3813) 及びSchierら (J. Mol. Biol. (1996) 263: 551-567)により開示されている。

【0311】

同様に、1つもしくは複数または3つ全てのCDRが、VHまたはVLドメインのレポーターに移植されてもよく、次いでそれらはCTLA-4またはPD-L1に特異的な抗原結合断片についてスクリーニングされる。

【0312】

50

免疫グロブリン可変ドメインの一部分は、実質的に本明細書に提示されるようなCDRのうち少なくとも1つ、及び任意選択で、本明細書に提示されるようなscFv断片由来の介在するフレームワーク領域を含むことになる。この部分は、FR1及びFR4のどちらかまたは両方の少なくとも約50%（この50%はFR1のC末端側50%及びFR4のN末端側50%である）を含んでもよい。可変ドメインの実質的部分のN末端またはC末端における追加の残基は、天然に存在する可変ドメイン領域に通常は関連しないものであってもよい。例えば、組換えDNA技法による抗体の構築は、クローニングまたは他の操作ステップを容易にするために導入されるリンカーによってコードされるN末端またはC末端残基の導入をもたらし得る。他の操作ステップには、リンカーを導入して、可変ドメインを、免疫グロブリン重鎖定常領域、他の可変ドメイン（例えば、ダイアボディの生産において）、または下記でさらに詳細に考察されるようなタンパク質性の標識を含むさらなるタンパク質配列に連結することが含まれる。

10

【0313】

当業者であれば、本開示で使用するための抗体が、VLドメインまたはVHドメインのいずれかに由来する単一のCDRのみを含有する抗原結合断片を含んでもよいことを認識しよう。一本鎖の特異的結合ドメインのうちどちらか一方を用いて、例えばCTLA-4及びPD-L1に結合可能な、2つのドメインに特異的な抗原結合断片を形成することができる相補的ドメインについてスクリーニングすることができる。

【0314】

本明細書に記載される本開示で使用するための抗体は、別の機能的分子、例えば、別のペプチドまたはタンパク質（アルブミン、別の抗体等）に連結され得る。例えば、抗体は、化学的架橋結合または組換え法によって連結され得る。抗体はまた、米国特許第4,640,835号、同第4,496,689号、同第4,301,144号、同第4,670,417号、同第4,791,192号、または同第4,179,337号に記載の様態で、様々な非タンパク質性ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、またはポリオキシアルキレンのうちの一つに連結されてもよい。抗体は、例えば、それらの循環半減期を増加させるために、ポリマーへの共有結合性のコンジュゲーションによって化学修飾され得る。それらに結合させる例示的なポリマー及び方法もまた、米国特許第4,766,106号、同第4,179,337号、同第4,495,285号、及び同第4,609,546号に示されている。

20

30

【0315】

抗体はまた、天然のパターンとは異なるグリコシル化パターンを有するように改変されてもよい。例えば、一つもしくは複数の炭水化物部分が欠失され得、及び/または一つもしくは複数のグリコシル化部位が元の抗体に付加され得る。本明細書に開示される抗体へのグリコシル化部位の付加は、当該技術分野で既知のグリコシル化部位のコンセンサス配列を含有するようにアミノ酸配列を改変することによって遂行され得る。抗体上の炭水化物部分の数を増加させる別の手段は、抗体のアミノ酸残基へのグリコシドの化学的または酵素的カップリングによるものである。かかる方法は、WO87/05330、及びApplinet al. (1981) CRC Crit. Rev. Biochem., 22: 259-306に記載されている。抗体からの任意の炭水化物部分の除去は、例えば、Hakimuddin et al. (1987) Arch. Biochem. Biophys., 259: 52、及びEdge et al. (1981) Anal. Biochem., 118: 131、及びThotakura et al. (1987) Meth. Enzymol., 138: 350により記載されるように、化学的または酵素的に遂行され得る。抗体はまた、検出可能な標識または機能的標識でタグ付けされてもよい。検出可能な標識には、¹³¹Iまたは⁹⁹Tc等の放射性標識が含まれ、この放射性標識をまた、従来の化学反応を用いて抗体に結合させてもよい。検出可能な標識にはまた、西洋ワサビペルオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼ等の酵素標識も含まれる。検出可能な標識には、ビオチン等の化学部分がさらに含まれ、この化学部分は、特異的な同種の検出可能部分、例えば、標識されたアビジンへの結合を介して検出され得る。

40

50

【0316】

C D R 配列が本明細書に記載の配列から非実質的にのみ異なる抗体が、この本開示の範囲内に包含される。典型的には、アミノ酸は、類似の電荷特性、疎水特性、または立体化学的特性を有する関連するアミノ酸により置換される。かかる置換は、当業者の通例の技能の範囲内であろう。C D R における場合と異なり、F R においては抗体の結合特性に悪影響を及ぼすことなく、より実質的な変化をもたらすことができる。F R に対する変化には、非ヒト由来フレームワーク残基のヒト化、または抗原接触もしくは結合部位の安定化に重要なある特定のフレームワーク残基の操作、例えば、定常領域のクラスまたはサブクラスの変化、F c 受容体結合等のエフェクター機能を改変し得る特定のアミノ酸残基の変化（例えば、米国特許第 5, 624, 821 号及び同第 5, 648, 260 号、ならびに L u n d e t a l . (1 9 9 1) J . I m m u n . 1 4 7 : 2 6 5 7 - 2 6 6 2 及び M o r g a n e t a l . (1 9 9 5) I m m u n o l o g y 8 6 : 3 1 9 - 3 2 4 に記載されるようなもの）、または定常領域の由来となる種の変化が含まれるがこれらに限定されない。

10

【0317】

当業者であれば、上述の修飾が完全に網羅的なものではなく、本開示の教示に照らして多くの他の変更形態が当業者に明白となることを理解しよう。

【0318】

ある特定の化合物

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アンチセンス化合物であり得る。ある特定の実施形態では、該アンチセンス化合物は、オリゴマー化合物を含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、該オリゴマー化合物は、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、標的核酸の核酸塩基配列に相補的な核酸塩基配列を有する。

20

【0319】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、標的核酸の核酸塩基配列に相補的な核酸塩基配列を有する。

【0320】

ある特定の実施形態では、化合物またはアンチセンス化合物は、一本鎖である。かかる一本鎖化合物またはアンチセンス化合物は、オリゴマー化合物を含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、かかるオリゴマー化合物は、オリゴヌクレオチド及び任意選択でコンジュゲート基を含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、該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である。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、修飾されている。ある特定の実施形態では、一本鎖アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドは、自己相補的な核酸塩基配列を含む。

30

【0321】

ある特定の実施形態では、化合物は、二本鎖である。かかる二本鎖化合物は、標的核酸に相補的な領域を有する第 1 の修飾オリゴヌクレオチドと、該第 1 の修飾オリゴヌクレオチドに相補的な領域を有する第 2 の修飾オリゴヌクレオチドとを含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドは、RNA オリゴヌクレオチドである。かかる実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドにおけるチミン核酸塩基は、ウラシル核酸塩基で置き換えられる。ある特定の実施形態では、化合物は、コンジュゲート基を含む。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドのうちの一つは、コンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、両方の修飾オリゴヌクレオチドが、コンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、該第 1 の修飾オリゴヌクレオチドは、コンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、該第 2 の修飾オリゴヌクレオチドは、コンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、該第 1 の修飾オリゴヌクレオチドは、12 ~ 30 個の連結されたヌクレオチドからなり、該第 2 の修飾オリゴヌクレオチドは、12 ~ 30 個の連結されたヌクレ

40

50

オシドからなる。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴヌクレオチドのうちの一つは、配列番号 23 ~ 2940 のうちのいずれかの少なくとも 8 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する。

【0322】

ある特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、二本鎖である。かかる二本鎖アンチセンス化合物は、標的核酸に相補的な領域を有する第 1 のオリゴマー化合物と、該第 1 のオリゴマー化合物に相補的な領域を有する第 2 のオリゴマー化合物とを含む。かかる二本鎖アンチセンス化合物の該第 1 のオリゴマー化合物は典型的には、修飾オリゴヌクレオチド及び任意選択でコンジュゲート基を含むか、またはそれからなる。かかる二本鎖アンチセンス化合物の該第 2 のオリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドは、修飾されていても、または未修飾であってもよい。二本鎖アンチセンス化合物のどちらかまたは両方のオリゴマー化合物が、コンジュゲート基を含んでもよい。二本鎖アンチセンス化合物のオリゴマー化合物は、非相補的なオーバーハングを持つヌクレオシドを含んでもよい。

10

【0323】

一本鎖及び二本鎖化合物の例としては、オリゴヌクレオチド、siRNA、マイクロRNA 標的化オリゴヌクレオチド、及び一本鎖RNAi化合物、例えば、低分子ヘアピン型RNA (shRNA)、一本鎖siRNA (ssRNA)、及びマイクロRNA模倣体が挙げられるがこれらに限定されない。

【0324】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、5' から 3' 方向に書かれた場合に、それが標的指向化される標的核酸の標的セグメントの逆相補体を含む、核酸塩基配列を有する。

20

【0325】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、10 ~ 30 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、12 ~ 30 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、12 ~ 22 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、14 ~ 30 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、14 ~ 20 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、15 ~ 30 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、15 ~ 20 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、16 ~ 30 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、16 ~ 20 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、17 ~ 30 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、17 ~ 20 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、18 ~ 30 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、18 ~ 21 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、18 ~ 20 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、20 ~ 30 個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。換言すれば、かかるオリゴヌクレオチドは、それぞれ、12 ~ 30 個の連結されたサブユニット、14 ~ 30 個の連結されたサブユニット、14 ~ 20 個のサブユニット、15 ~ 30 個のサブユニット、15 ~ 20 個のサブユニット、16 ~ 30 個のサブユニット、16 ~ 20 個のサブユニット、17 ~ 30 個のサブユニット、17 ~

30

40

50

20個のサブユニット、18~30個のサブユニット、18~20個のサブユニット、18~21個のサブユニット、20~30個のサブユニット、または12~22個の連結されたサブユニットからなる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、14個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、16個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、17個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、18個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、19個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、20個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。他の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、8~80、12~50、13~30、13~50、14~30、14~50、15~30、15~50、16~30、16~50、17~30、17~50、18~22、18~24、18~30、18~50、19~22、19~30、19~50、または20~30個の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。ある特定のかかる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、もしくは80個、または上記の値のうちの任意の2つによって画定される範囲の連結されたサブユニットからなるオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、連結されたサブユニットは、ヌクレオチド、ヌクレオシド、または核酸塩基である。

【0326】

ある特定の実施形態では、該化合物は、オリゴヌクレオチドに結合させた、コンジュゲート基等の追加の特徴または要素をさらにも含む。ある特定の実施形態では、かかる化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、かかる化合物は、オリゴマー化合物である。コンジュゲート基がヌクレオシド（すなわち、コンジュゲート基をオリゴヌクレオチドに連結するヌクレオシド）を含む実施形態では、該コンジュゲート基の該ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの長さに数えられない。

【0327】

ある特定の実施形態では、化合物は、短縮または切り詰められ得る。例えば、単一のサブユニットを5'末端から（5'切り詰め）、または代替として3'末端から（3'切り詰め）欠失させてもよい。YAP1核酸に標的指向化された短縮型または切り詰め型化合物は、2つのサブユニットが該化合物の5'末端から欠失していてもよく、または代替として2つのサブユニットがその3'末端から欠失していてもよい。代替として、ヌクレオシドの欠失は、該化合物全体に分散していてもよい。

【0328】

単一の追加のサブユニットが延長型化合物に存在する場合、追加のサブユニットは、該化合物の5'末端または3'末端に位置してもよい。2つ以上の追加のサブユニットが存在する場合、追加されたサブユニットは、例えば、2つのサブユニットが該化合物の5'末端に付加された（5'付加）、または代替としてその3'末端に付加された（3'付加）化合物において、互いに隣接していてもよい。代替として、追加されたサブユニットは、該化合物全体に分散していてもよい。

【0329】

活性を排除することなく、オリゴヌクレオチド等の化合物の長さを増加させるかもしくは減少させ、及び/またはミスマッチ塩基を導入することが可能である（Woolf et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89: 7305-7

10

20

30

40

50

309、Gautschi et al. J. Natl. Cancer Inst. March 2001, 93:463-471、Maher and Dolnick Nuc. Acid. Res. 1998, 16:3341-3358)。しかしながら、オリゴヌクレオチド配列、化学的性質、及びモチーフの一見小さな変化が、臨床開発に必要とされる多くの特性のうちの1つまたは複数に大きな差異を生む可能性がある (Seth et al. J. Med. Chem. 2009, 52, 10、Egli et al. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 16642)。

【0330】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、干渉RNA化合物 (RNAi) であり、これには二本鎖RNA化合物 (低分子干渉RNAまたはsiRNAとも称される) 及び一本鎖RNAi化合物 (またはssRNA) が含まれる。かかる化合物は、少なくとも部分的にRISC経路を介して、標的核酸を分解及び/または隔離するように働く (故に、マイクロRNA/マイクロRNA模倣化合物を含む)。本明細書で使用されるとき、siRNAという用語は、例えば、低分子干渉RNA (siRNA)、二本鎖RNA (dsRNA)、マイクロRNA (miRNA)、低分子ヘアピン型RNA (shRNA)、低分子干渉オリゴヌクレオチド、低分子干渉核酸、低分子干渉修飾オリゴヌクレオチド、化学修飾されたsiRNA、転写後遺伝子サイレンシングRNA (ptgsRNA) 等の、配列特異的RNAiを媒介することが可能である核酸分子を説明するために使用される他の用語と同等であることを意図する。さらに、本明細書で使用されるとき、「RNAi」という用語は、転写後遺伝子サイレンシング、翻訳阻害、またはエピジェネティクス等の、配列特異的RNA干渉を説明するために使用される他の用語と同等であることを意図する。

【0331】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載されるYAP1に標的指向化されたオリゴヌクレオチド配列のうちのいずれかを含み得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、二本鎖であり得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23~2940のうちのいずれか1つの少なくとも8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続した核酸塩基部分を含む第1の鎖と、第2の鎖とを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23~2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列を含む第1の鎖と、第2の鎖とを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、第1の鎖が配列番号23~2940のうちのいずれか1つにおいてチミン (T) の代わりにウラシル (U) を有する、リボヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、(i) 配列番号23~2940のうちのいずれかが標的指向化されるYAP1上の部位に相補的な核酸塩基配列を含む第1の鎖と、(ii) 第2の鎖とを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、糖における2'位がハロゲン含有するか (例えば、フッ素基; 2'-F)、またはアルコキシ基含有する (例えば、メトキシ基; 2'-OMe)、1つまたは複数の修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、少なくとも1つの2'-F糖修飾及び少なくとも1つの2'-OMe糖修飾を含む。ある特定の実施形態では、該少なくとも1つの2'-F糖修飾及び該少なくとも1つの2'-OMe糖修飾は、dsRNA化合物の鎖に沿って少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続した核酸塩基にわたって交互のパターンで配置される。ある特定の実施形態では、該化合物は、隣接するヌクレオチド間に、天然に存在するホスホジエステル結合以外の1つまたは複数の結合を含む。かかる結合の例としては、ホスホラミド、ホスホロチオエート、及びホスホロジチオエート結合が挙げられる。該化合物はまた、米国特許第6,673,661号に教示されるような化学修飾された核酸分子であってもよい。他の実施形態では、該化合物は、例えば、2000年4月19日に出版されたWO00/63364により開示されるような、1本または2本のキャップ付加された鎖を含有する。

【0332】

ある特定の実施形態では、該化合物の該第1の鎖は、s i R N Aガイド鎖であり、該化合物の該第2の鎖は、s i R N Aパッセンジャー鎖である。ある特定の実施形態では、該化合物の該第2の鎖は、該第1の鎖に相補的である。ある特定の実施形態では、該化合物の各鎖は、16、17、18、19、20、21、22、または23個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該化合物の該第1または該第2の鎖は、コンジュゲート基を含み得る。

【0333】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載されるY A P 1に標的指向化されたオリゴヌクレオチド配列のうちのいずれかを含み得る。ある特定の実施形態では、該化合物は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、かかる化合物は、一本鎖RNAi (s s RNAi)化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23 ~ 2940のうちのいずれか1つの少なくとも8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続した核酸塩基部分を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23 ~ 2940のうちのいずれか1つの核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23 ~ 2940のうちのいずれか1つにおいてウラシル(U)がチミン(T)に取って代わる、リボヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、配列番号23 ~ 2940のうちのいずれかが標的指向化されるY A P 1上の部位に相補的な核酸塩基配列を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、糖における2'位がハロゲン含有するか(例えば、フッ素基; 2' - F)、またはアルコキシ基含有する(例えば、メトキシ基; 2' - O M e)、1つまたは複数の修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、少なくとも1つの2' - F糖修飾及び少なくとも1つの2' - O M e糖修飾を含む。ある特定の実施形態では、該少なくとも1つの2' - F糖修飾及び該少なくとも1つの2' - O M e糖修飾は、該化合物の鎖に沿って少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の連続した核酸塩基にわたって交互のパターンで配置される。ある特定の実施形態では、該化合物は、隣接するヌクレオチド間に、天然に存在するホスホジエステル結合以外の1つまたは複数の結合を含む。かかる結合の例としては、ホスホラミド、ホスホロチオエート、及びホスホロジチオエート結合が挙げられる。該化合物はまた、米国特許第6,673,661号に教示されるような化学修飾された核酸分子であってもよい。他の実施形態では、該化合物は、例えば、2000年4月19日に出願されたW O 0 0 / 6 3 3 6 4により開示されるような、キャップ付加された鎖を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、16、17、18、19、20、21、22、または23個の連結されたヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、該化合物は、コンジュゲート基を含み得る。

【0334】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の修飾オリゴヌクレオチドは、1つまたは複数の不斉中心を有し、故に、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び絶対立体化学の点で(R)もしくは(S)、糖アノマーに対するようなもしくは、またはアミノ酸に対するような(D)もしくは(L)等と定義され得る他の立体異性体配置を生じさせる。別途明記されない限り、本明細書に提供される修飾オリゴヌクレオチドには、それらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含めた全てのそのような考えられる異性体が含まれる。同様に、全てのシス異性体及びトランス異性体ならびに互変異性形態もまた含まれる。

【0335】

本明細書に記載される化合物は、1個または複数の原子が示される要素の非放射性同位体または放射性同位体と置き換えられている変形形態を含む。例えば、水素原子を含む本明細書の化合物は、¹H水素原子の各々について考えられる全てのジュウテリウム置換を包含する。本明細書の化合物により包含される同位体の置換には、¹Hに代わる²Hまたは³H、¹²Cに代わる¹³Cまたは¹⁴C、¹⁴Nに代わる¹⁵N、¹⁶Oに代わる¹⁷Oまたは¹⁸O、及び³²Sに代わる³³S、³⁴S、³⁵S、または³⁶Sが含まれる

がこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、非放射性同位体の置換は、治療ツールまたは研究ツールとしての使用に有益である新たな特性を化合物に与え得る。ある特定の実施形態では、放射性同位体の置換は、化合物をイメージングアッセイ等の研究目的または診断目的に好適なものにし得る。

【0336】

ある特定の機構

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、オリゴマー化合物を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、標的核酸にハイブリダイズして、少なくとも1つのアンチセンス活性をもたらすことができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、1つまたは複数の標的核酸に選択的に影響を及ぼす。かかる化合物は、1つまたは複数の標的核酸にハイブリダイズして、1つまたは複数の所望のアンチセンス活性をもたらす、かつ1つもしくは複数の非標的核酸にハイブリダイズしないか、または顕著な望まれないアンチセンス活性をもたらすような方式では1つもしくは複数の非標的核酸にハイブリダイズしない、核酸塩基配列を含む。

10

【0337】

ある特定のアンチセンス活性において、本明細書に記載される化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸を切断するタンパク質の動員をもたらす。例えば、本明細書に記載されるある特定の化合物は、標的核酸のRNAase H媒介性切断をもたらす。RNAase Hは、RNA:DNA二重鎖のRNA鎖を切断する細胞エンドヌクレアーゼである。かかるRNA:DNA二重鎖におけるDNAは、未修飾DNAである必要はない。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、RNAase H活性を引き出すのに十分に「DNA様」である。さらに、ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップにおける1つまたは複数の非DNA様ヌクレオシドが容認される。

20

【0338】

ある特定のアンチセンス活性において、本明細書に記載される化合物または該化合物の一部は、RNA誘導サイレンシング複合体(RISC)に負荷されて、最終的に標的核酸の切断をもたらす。例えば、本明細書に記載されるある特定の化合物は、アルゴノートによる標的核酸の切断をもたらす。RISCに負荷される化合物は、RNAi化合物である。RNAi化合物は、二本鎖(ssiRNA)または一本鎖(ssRNA)であり得る。

30

【0339】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、その標的核酸を切断するタンパク質の動員をもたらさない。ある特定のかかる実施形態では、該化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸のスプライシングの変化をもたらす。ある特定の実施形態では、該化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸とタンパク質または他の核酸との間の結合相互作用の阻害をもたらす。ある特定のかかる実施形態では、該化合物の標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸の翻訳の変化をもたらす。

【0340】

アンチセンス活性は、直接的または間接的に観察され得る。ある特定の実施形態では、アンチセンス活性の観察または検出は、かかる標的核酸によってコードされる標的核酸もしくはタンパク質の量の変化、核酸もしくはタンパク質のスプライスバリエーションの比の変化、及び/または細胞もしくは動物における表現型の変化の観察または検出を伴う。

40

【0341】

標的核酸、標的領域、及びヌクレオチド配列

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、標的核酸に相補的である領域を含むオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、標的核酸は、内在性RNA分子である。ある特定の実施形態では、標的核酸は、タンパク質をコードする。ある特定のかかる実施形態では、標的核酸は、イントロン領域、エキソン

50

領域、及び非翻訳領域を含む mRNA 及びプレ mRNA から選択される。ある特定の実施形態では、標的 RNA は、mRNA である。ある特定の実施形態では、標的核酸は、プレ mRNA である。ある特定のかかる実施形態では、標的領域は、全体がイントロン内にある。ある特定の実施形態では、標的領域は、イントロン/エキソンの連結部にまたがる。ある特定の実施形態では、標的領域は、少なくとも 50% がイントロン内にある。

【0342】

YAP1 をコードするヌクレオチド配列には、限定されないが、以下のもの、すなわち、GENBANK または RefSeq 番号 NM_001282101.1 (配列番号 1)、ヌクレオチド 102107001 ~ 102236000 に切り詰められた NC_000011.10 (配列番号 2)、NM_006106.4 (配列番号 3)、NM_001130145.2 (配列番号 4)、NM_001195044.1 (配列番号 5)、NM_001195045.1 (配列番号 6)、NM_001282097.1 (配列番号 7)、NM_001282098.1 (配列番号 8)、NM_001282099.1 (配列番号 9)、及び NM_001282100.1 (配列番号 10) が含まれ、これらの各々は参照によりその全体が本明細書に援用される。

10

【0343】

ハイブリダイゼーション

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物と YAP1 核酸との間でハイブリダイゼーションが起こる。最も一般的なハイブリダイゼーションの機構は、核酸分子の相補的な核酸塩基間の水素結合 (例えば、ワトソン・クリック型、フーグスティーン型、または逆フーグスティーン型の水素結合) を伴う。

20

【0344】

ハイブリダイゼーションは、様々な条件下で起こり得る。ハイブリダイゼーション条件は、配列依存的であり、ハイブリダイズの対象となる核酸分子の性質及び組成によって決定される。

【0345】

配列が標的核酸に特異的にハイブリダイズ可能であるかどうかを決定する方法は、当該技術分野で周知である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、YAP1 核酸と特異的にハイブリダイズ可能である。

【0346】

相補性

オリゴヌクレオチドは、当該 2 つの核酸塩基配列が反対方向にアライメントされたときに、かかるオリゴヌクレオチドまたはその 1 つもしくは複数の領域の核酸塩基配列が、別のオリゴヌクレオチドもしくは核酸またはその 1 つもしくは複数の領域の核酸塩基配列と一致する場合、別の核酸に相補的であるといわれる。本明細書に記載されるような核酸塩基の一致または相補的な核酸塩基は、別途明記されない限り、以下の対、すなわち、アデニン (A) とチミン (T)、アデニン (A) とウラシル (U)、シトシン (C) とグアニン (G)、及び 5-メチルシトシン (mC) とグアニン (G) に限定される。相補的オリゴヌクレオチド及び/または核酸は、各ヌクレオチドで核酸塩基の相補性を有する必要はなく、1 つまたは複数の核酸塩基の不一致を含んでもよい。オリゴヌクレオチドは、かかるオリゴヌクレオチドがいずれの核酸塩基の不一致も伴わずに各ヌクレオチドで核酸塩基の一致を有する場合、完全に相補的または 100% 相補的である。

40

【0347】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、オリゴマー化合物を含む。化合物が標的核酸に特異的にハイブリダイズ可能なままである限り、該化合物と YAP1 核酸との間の非相補的な核酸塩基が容認され得る。その上、化合物は、介在または隣接するセグメントがハイブリダイゼーション事象に関与しないように (例えば、ループ構造、ミスマッチ、またはヘアピン構造)、YAP1 核酸の 1 つまたは複数のセグメントに

50

わたってハイブリダイズしてもよい。

【0348】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される化合物またはその指定部分は、YAP1 核酸、その標的領域、標的セグメント、または指定部分に少なくとも、または最大70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%相補的である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される化合物またはその指定部分は、YAP1 核酸、その標的領域、標的セグメント、または指定部分に70%~75%、75%~80%、80%~85%、85%~90%、90%~95%、95%~100%、またはこれらの範囲の間の任意の数だけ相補的である。化合物と標的核酸との相補性パーセントは、通例の方法を用いて決定され得る。

10

【0349】

例えば、化合物の20個の核酸塩基のうち18個が標的領域に相補的であり、したがって特異的にハイブリダイズするであろう化合物は、90パーセントの相補性に相当する。この例では、残りの非相補的核酸塩基は、クラスター化していても、または相補的な核酸塩基が散在していてもよく、互いにまたは相補的な核酸塩基と連続している必要はない。したがって、標的核酸と完全に相補的な2つの領域が隣接した4つの非相補的核酸塩基を有する18個の核酸塩基からなる化合物は、標的核酸との全体的相補性が77.8%となる。標的核酸のある領域との化合物の相補性パーセントは、当該技術分野で既知のBLASTプログラム(Basic Local Alignment Search Tool)及びPowerBLASTプログラムを用いて、通例のように決定され得る(Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656)。相同性、配列同一性または配列相補性パーセントは、例えば、Smith-Watermanアルゴリズム(Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489)を使用するギャッププログラム(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.)により、デフォルト設定を用いて決定され得る。

20

【0350】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその指定部分は、標的核酸またはその指定部分に完全に相補的(すなわち100%相補的)である。例えば、化合物は、YAP1核酸、またはその標的領域、またはその標的セグメントもしくは標的配列に完全に相補的であり得る。本明細書で使用されるとき、「完全に相補的」とは、化合物の各核酸塩基が標的核酸の対応する核酸塩基に相補的であることを意味する。例えば、20核酸塩基の化合物は、化合物に完全に相補的である標的核酸の対応する20核酸塩基部分が存在する限り、400核酸塩基長である標的配列に完全に相補的である。完全に相補的とはまた、第1の核酸及び/または第2の核酸の指定部分を参照しても使用され得る。例えば、30核酸塩基の化合物の20核酸塩基部分は、400核酸塩基長である標的配列に「完全に相補的」であり得る。30核酸塩基の化合物の20核酸塩基部分は、標的配列の対応する20核酸塩基部分において各核酸塩基が該化合物の20核酸塩基部分に相補的である場合、標的配列に完全に相補的である。同時に、30核酸塩基の化合物全体は、該化合物の残りの10核酸塩基もまた標的配列に相補的であるかどうかに応じて、標的配列に完全に相補的である場合も、そうでない場合もある。

30

40

【0351】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、標的核酸に対して1つまたは複数のミスマッチ核酸塩基を含む。ある特定のかかる実施形態では、標的に対するアンチセンス活性は、かかるミスマッチによって低減されるが、非標的に対する活性が、より大きな量だけ低減される。故に、ある特定のかかる実施形態では、該化合物の選択性が改良される。ある特定の実施形態では、ミスマッチは、ギャップマーモチーフを有するオリゴ

50

ヌクレオチド内に特異的に位置付けられる。ある特定のかかる実施形態では、ミスマッチは、ギャップ領域の5'末端から1、2、3、4、5、6、7、または8位にある。ある特定のかかる実施形態では、ミスマッチは、ギャップ領域の3'末端から9、8、7、6、5、4、3、2、1位にある。ある特定のかかる実施形態では、ミスマッチは、ウィング領域の5'末端から1、2、3、または4位にある。ある特定のかかる実施形態では、ミスマッチは、ウィング領域の3'末端から4、3、2、または1位にある。ある特定の実施形態では、ミスマッチは、ギャップマーモチーフを有しないオリゴヌクレオチド内に特異的に位置付けられる。ある特定のかかる実施形態では、ミスマッチは、オリゴヌクレオチドの5'末端から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12位にある。ある特定のかかる実施形態では、ミスマッチは、オリゴヌクレオチドの3'末端から2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12位にある。

10

【0352】

非相補的な核酸塩基の箇所は、該化合物の5'末端または3'末端にあってもよい。代替として、非相補的な核酸塩基または核酸塩基は、該化合物の内部位置にあってもよい。2つ以上の非相補的な核酸塩基が存在する場合、それらは連続して(すなわち連結されて)いても、または非連続であってもよい。一実施形態では、非相補的な核酸塩基は、ギャップマーオリゴヌクレオチドのウィングセグメントに位置する。

【0353】

ある特定の実施形態では、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20核酸塩基の長さであるか、または最大11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20核酸塩基の長さである、本明細書に記載される化合物は、YAP1核酸等の標的核酸またはその指定部分に対して、4つ以下、3つ以下、2つ以下、またはわずか1つの非相補的な核酸塩基(複数可)を含む。

20

【0354】

ある特定の実施形態では、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30核酸塩基の長さであるか、または最大11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30核酸塩基の長さである、本明細書に記載される化合物は、YAP1核酸等の標的核酸またはその指定部分に対して、6つ以下、5つ以下、4つ以下、3つ以下、2つ以下、またはわずか1つの非相補的な核酸塩基(複数可)を含む。

30

【0355】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物はまた、標的核酸の一部に相補的であるものも含む。本明細書で使用されるとき、「部分」とは、標的核酸のある領域またはセグメント内の規定の数の連続した(すなわち連結された)核酸塩基を指す。「部分」はまた、化合物の規定の数の連続した核酸塩基を指すことも可能である。ある特定の実施形態では、該化合物は、標的セグメントの少なくとも8核酸塩基部分に相補的である。ある特定の実施形態では、該化合物は、標的セグメントの少なくとも9核酸塩基部分に相補的である。ある特定の実施形態では、該化合物は、標的セグメントの少なくとも10核酸塩基部分に相補的である。ある特定の実施形態では、該化合物は、標的セグメントの少なくとも11核酸塩基部分に相補的である。ある特定の実施形態では、該化合物は、標的セグメントの少なくとも12核酸塩基部分に相補的である。ある特定の実施形態では、該化合物は、標的セグメントの少なくとも13核酸塩基部分に相補的である。ある特定の実施形態では、該化合物は、標的セグメントの少なくとも14核酸塩基部分に相補的である。ある特定の実施形態では、該化合物は、標的セグメントの少なくとも15核酸塩基部分に相補的である。ある特定の実施形態では、該化合物は、標的セグメントの少なくとも16核酸塩基部分に相補的である。また、標的セグメントの少なくとも9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20核酸塩基部分、もしくはそれを超える核酸塩基部分、またはこれらの値のうちの任意の2つによって画定される範囲に相補的である化合物も企図される。

40

50

【0356】

同一性

本明細書に提供される化合物はまた、特定のヌクレオチド配列、配列番号、もしくは具体的なION番号によって表される化合物、またはその一部分に対して規定の同一性パーセントも有し得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、修飾オリゴヌクレオチドである。本明細書で使用されるとき、化合物は、それが同じ核酸塩基対合能を有する場合、本明細書に開示される配列と同一である。例えば、開示されるDNA配列におけるチミジンの代わりにウラシルを含有するRNAは、ウラシル及びチミジンがいずれもアデニンと対合するため、該DNA配列と同一とみなされるであろう。本明細書に記載される化合物の短縮バージョン及び延長バージョン、ならびに本明細書に提供される化合物に対して同一でない塩基を有する化合物もまた企図される。同一でない塩基は、互いに隣接していても、または該化合物全体に分散していてもよい。化合物の同一性パーセントは、比較しようとしている配列に対して同一の塩基対合を有する塩基の数に従って算出される。

10

【0357】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその一部分は、本明細書に開示される化合物もしくは配列番号、またはその一部分のうちの1つまたは複数に対して70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%同一であるか、またはそれに対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%同一である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、特定のヌクレオチド配列、配列番号、もしくは具体的なION番号によって表される化合物、またはその一部分に対して約70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%、またはかかる値の間の任意のパーセンテージだけ同一であり、該化合物は、1つまたは複数のミスマッチ核酸塩基を有するオリゴヌクレオチドを含む。ある特定のかかる実施形態では、ミスマッチは、オリゴヌクレオチドの5'末端から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12位にある。ある特定のかかる実施形態では、ミスマッチは、オリゴヌクレオチドの3'末端から2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12位にある。

20

30

【0358】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アンチセンス化合物を含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、該アンチセンス化合物の一部が、標的核酸の等長部分と比較される。ある特定の実施形態では、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25核酸塩基部分が、標的核酸の等長部分と比較される。

【0359】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドの一部が、標的核酸の等長部分と比較される。ある特定の実施形態では、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25核酸塩基部分が、標的核酸の等長部分と比較される。

40

【0360】

ある特定の修飾化合物

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、連結されたヌクレオシドからなるオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。オリゴヌクレオチドは、未修飾オリゴヌクレオチド(RNAまたはDNA)であってもよいし、または修飾オリゴヌクレオチドであってもよい。修飾オリゴヌクレオチドは、未修飾RNAまたはDNAと比べて少なくとも1つの修飾を含む(すなわち、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド(修飾糖部

50

分及び/または修飾核酸塩基を含む)及び/または少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合を含む)。

【0361】

A. 修飾ヌクレオシド

修飾ヌクレオシドは、修飾糖部分もしくは修飾核酸塩基、または修飾糖部分及び修飾核酸塩基の両方を含む。

【0362】

1. 修飾糖部分

ある特定の実施形態では、糖部分は、非二環式修飾糖部分である。ある特定の実施形態では、修飾糖部分は、二環式または三環式糖部分である。ある特定の実施形態では、修飾糖部分は、糖代理物である。かかる糖代理物は、他の種類の修飾糖部分の置換に対応する1つまたは複数の置換を含んでもよい。

【0363】

ある特定の実施形態では、修飾糖部分は、2'位、4'位、及び/または5'位における置換基を含むがこれらに限定されない1つまたは複数の非環式置換基を有するフラノシル環を含む、非二環式修飾糖部分である。ある特定の実施形態では、非二環式修飾糖部分の1つまたは複数の非環式置換基は、分岐している。非二環式修飾糖部分に好適な2'-置換基の例としては、2'-F、2'-OC₃H₇(「OMe」または「O-メチル」)、及び2'-O(CH₂)₂OCH₃(「MOE」)が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、2'-置換基は、ハロ、アリル、アミノ、アジド、SH、CN、OCN、CF₃、OCF₃、O-C₁~C₁₀アルコキシ、O-C₁~C₁₀置換アルコキシ、O-C₁~C₁₀アルキル、O-C₁~C₁₀置換アルキル、S-アルキル、N(R_m)-アルキル、O-アルケニル、S-アルケニル、N(R_m)-アルケニル、O-アルキニル、S-アルキニル、N(R_m)-アルキニル、O-アルキレニル-O-アルキル、アルキニル、アルカリル、アラルキル、O-アルカリル、O-アラルキル、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、またはOCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)(ここで、各R_m及びR_nは、独立して、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換C₁~C₁₀アルキルである)、ならびにCookらの米国6,531,584、Cookらの米国5,859,221、及びCookらの米国6,005,087に記載される2'-置換基の中から選択される。これらの2'-置換基のある特定の実施形態は、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ(NO₂)、チオール、チオアルコキシ、チオアルキル、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルの中から独立して選択される1つまたは複数の置換基でさらに置換され得る。直鎖状非二環式修飾糖部分に好適な4'-置換基の例としては、アルコキシ(例えば、メトキシ)、アルキル、及びManoharanらのWO2015/106128に記載されるものが挙げられるがこれらに限定されない。非二環式修飾糖部分に好適な5'-置換基の例としては、5'-メチル(RまたはS)、5'-ビニル、及び5'-メトキシが挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、非二環式修飾糖は、1つよりも多くの非架橋糖置換基、例えば、2'-F-5'-メチル糖部分、ならびにMigawaらのUS2010/190837及びRajeevらのUS2013/0203836に記載される修飾糖部分及び修飾ヌクレオシドを含む。

【0364】

ある特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシドまたは2'-非二環式修飾ヌクレオシドは、F、NH₂、N₃、OCF₃、OCH₃、O(CH₂)₃NH₂、CH₂CH=CH₂、OCH₂CH=CH₂、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂、及びN置換アセトアミド(OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n))(ここで、各R_m及びR_nは、独立して、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換C₁~C₁₀アルキルである)から選択される直鎖状2'-置換基を含む糖部分を含む。

【0365】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシドまたは2'-非二環式修飾ヌクレオシドは、F、 OCF_3 、 OCH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{ON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、及び $\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ （「NMA」）から選択される直鎖状2'-置換基を含む糖部分を含む。

【0366】

ある特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシドまたは2'-非二環式修飾ヌクレオシドは、F、 OCH_3 、及び $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ から選択される直鎖状2'-置換基を含む糖部分を含む。

【0367】

非二環式修飾糖部分等の修飾糖部分を含むヌクレオシドは、ヌクレオシドの糖部分上の置換（複数可）の位置（複数可）によって言及される。例えば、2'-置換または2-修飾糖部分を含むヌクレオシドは、2'-置換ヌクレオシドまたは2-修飾ヌクレオシドと称される。

【0368】

ある特定の修飾糖部分は、第2の環を形成して二環式糖部分をもたらす架橋糖置換基を含む。ある特定のかかる実施形態では、該二環式糖部分は、4'フラノース環原子と2'フラノース環原子の間に架橋を含む。かかる4'と2'とを架橋する糖置換基の例としては、4'- CH_2-2' 、4'- $(\text{CH}_2)_2-2'$ 、4'- $(\text{CH}_2)_3-2'$ 、4'- $\text{CH}_2-\text{O}-2'$ （「LNA」）、4'- $\text{CH}_2-\text{S}-2'$ 、4'- $(\text{CH}_2)_2-\text{O}-2'$ （「ENA」）、4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-2'$ （S配置にある場合「拘束エチル」または「cEt」と称される）、4'- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-2'$ 、4'- $\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})-2'$ 、4'- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)-\text{O}-2'$ （「拘束MOE」または「cMOE」）及びその類似体（例えば、Sethらの米国7,399,845、Bhatらの米国7,569,686、Swayzeらの米国7,741,457、及びSwayzeらの米国8,022,193を参照されたい）、4'- $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-\text{O}-2'$ 及びその類似体（例えば、Sethらの米国8,278,283を参照されたい）、4'- $\text{CH}_2-\text{N}(\text{OCH}_3)-2'$ 及びその類似体（例えば、Prakashらの米国8,278,425を参照されたい）、4'- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-2'$ （例えば、Allersonらの米国7,696,345及びAllersonらの米国8,124,745を参照されたい）、4'- $\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-2'$ （例えば、Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照されたい）、4'- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{CH}_2)-2'$ 及びその類似体（例えば、Sethらの米国8,278,426を参照されたい）、4'- $\text{C}(\text{R}_a\text{R}_b)-\text{N}(\text{R})-\text{O}-2'$ 、4'- $\text{C}(\text{R}_a\text{R}_b)-\text{O}-\text{N}(\text{R})-2'$ 、4'- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(\text{R})-2'$ 、ならびに4'- $\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})-\text{O}-2'$ が挙げられるがこれらに限定されず、各R、 R_a 、及び R_b は、独立して、H、保護基、または $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキルである（例えば、Imanishiらの米国7,427,672を参照されたい）。

【0369】

ある特定の実施形態では、かかる4'と2'との架橋は、独立して、 $-\text{[C}(\text{R})\text{(R}_b\text{)]}_n-$ 、 $-\text{[C}(\text{R}_a)\text{(R}_b\text{)]}_n-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{C}(\text{R}_b)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_a)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{Si}(\text{R}_a)_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x-$ 、及び $-\text{N}(\text{R}_a)-$ から独立して選択される1~4つの連結された基を含み、

ここで、

xは、0、1、または2であり、

nは、1、2、3、または4であり、

各 R_a 及び R_b は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルケニル、置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルキニル、置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルキニル、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{20}$ アリール、置換 $\text{C}_5\sim\text{C}$

10

20

30

40

50

20アリール、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、C₅~C₇脂環式ラジカル、置換C₅~C₇脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、CN、スルホニル(S(=O)₂-J₁)、またはスルホキシル(S(=O)-J₁)であり、各J₁及びJ₂は、独立して、H、C₁~C₁₂アルキル、置換C₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニル、置換C₂~C₁₂アルケニル、C₂~C₁₂アルキニル、置換C₂~C₁₂アルキニル、C₅~C₂₀アリール、置換C₅~C₂₀アリール、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、C₁~C₁₂アミノアルキル、置換C₁~C₁₂アミノアルキル、または保護基である。

【0370】

追加の二環式糖部分は、当該技術分野で既知であり、例えば、Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443、Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740、Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456、Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630、Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, 5633-5638、Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222、Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039、Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 8362-8379、Elayadi et al., Curr. Opinion Inven. Drugs, 2001, 2, 558-561、Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7、Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243、Wengelらの米国7,053,207、Imanishiらの米国6,268,490、Imanishiらの米国6,770,748、Imanishiらの米国RE44,779、Wengelらの米国6,794,499、Wengelらの米国6,670,461、Wengelらの米国7,034,133、Wengelらの米国8,080,644、Wengelらの米国8,034,909、Wengelらの米国8,153,365、Wengelらの米国7,572,582、及びRamamyらの米国6,525,191、TorstenらのWO2004/106356、WengelらのWO1999/014226、SethらのWO2007/134181、Sethらの米国7,547,684、Sethらの米国7,666,854、Sethらの米国8,088,746、Sethらの米国7,750,131、Sethらの米国8,030,467、Sethらの米国8,268,980、Sethらの米国8,546,556、Sethらの米国8,530,640、Migawaraらの米国9,012,421、Sethらの米国8,501,805、AllersonらのUS2008/0039618、ならびにMigawaraらのUS2015/0191727を参照されたい。

【0371】

ある特定の実施形態では、二環式糖部分及びかかる二環式糖部分を組み込むヌクレオシドは、異性体配置によってさらに定義される。例えば、LNAヌクレオシド(本明細書に記載される)は、-L配置または-D配置にあり得る。

10

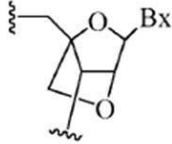
20

30

40

50

【化 9】



LNA (β -D-配置)
架橋 = 4'-CH₂-O-2'



α -L-LNA (α -L-配置)
架橋 = 4'-CH₂-O-2'

- L - メチレンオキシ (4 ' - C H₂ - O - 2 ') または - L - L N A 二環式ヌクレオシドがオリゴヌクレオチドに組み込まれており、これはアンチセンス活性を示した (F r i e d e n e t a l . , N u c l e i c A c i d s R e s e a r c h , 2 0 0 3 , 2 1 , 6 3 6 5 - 6 3 7 2) 。本明細書において、二環式ヌクレオシドの一般的説明は、両方の異性体配置を含む。本明細書の例示される実施形態において特定の二環式ヌクレオシド (例えば、L N A または c e t) の位置が特定される場合、別途明記されない限り、それらは - D 配置にある。

【 0 3 7 2 】

ある特定の実施形態では、修飾糖部分は、1つまたは複数の非架橋糖置換基及び1つまたは複数の架橋糖置換基 (例えば、5 ' - 置換及び4 ' - 2 ' 架橋糖) を含む。

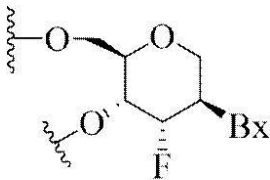
【 0 3 7 3 】

ある特定の実施形態では、修飾糖部分は、糖代理物である。ある特定のかかる実施形態では、糖部分の酸素原子は、例えば、硫黄、炭素、または窒素原子と置き換えられている。ある特定のかかる実施形態では、かかる修飾糖部分はまた、本明細書に記載されるような架橋及び/または非架橋置換基も含む。例えば、ある特定の糖代理物は、4 ' - 硫黄原子ならびに2 ' 位 (例えば、B h a t らの米国 7 , 8 7 5 , 7 3 3 及び B h a t らの米国 7 , 9 3 9 , 6 7 7 を参照されたい) 及び/または5 ' 位における置換を含む。

【 0 3 7 4 】

ある特定の実施形態では、糖代理物は、5個の原子以外を有する環を含む。例えば、ある特定の実施形態では、糖代理物は、6員のテトラヒドロピラン (「 T H P 」) を含む。かかるテトラヒドロピランは、さらに修飾または置換され得る。かかる修飾テトラヒドロピランを含むヌクレオシドには、ヘキシトール核酸 (「 H N A 」) 、アニトール (a n i t o l) 核酸 (「 A N A 」) 、マニトール (m a n i t o l) 核酸 (「 M N A 」) (例えば、L e u m a n n , C J . B i o o r g . & M e d . C h e m . 2 0 0 2 , 1 0 , 8 4 1 - 8 5 4 を参照されたい) 、フルオロ H N A 、

【化 10】



F-HNA

(「 F - H N A 」 (例えば、S w a y z e らの米国 8 , 0 8 8 , 9 0 4 、 S w a y z e らの米国 8 , 4 4 0 , 8 0 3 、 及び S w a y z e らの米国 9 , 0 0 5 , 9 0 6 を参照されたい) 、 F - H N A はまた、F - T H P または 3 ' - フルオロテトラヒドロピランとも称され得る) 、 及び、下記式を有する追加の修飾 T H P 化合物を含むヌクレオシドが含まれるがこれらに限定されず、

10

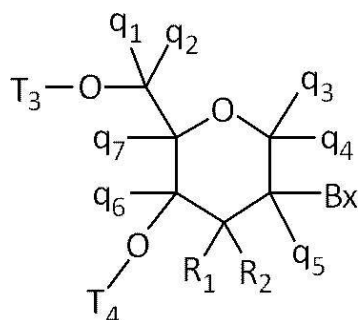
20

30

40

50

【化 1 1】



10

式中、独立して、該修飾 THPヌクレオシドの各々について、
Bx は、核酸塩基部分であり、

T₃ 及び T₄ は、各々独立して、修飾 THPヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残部に連結するヌクレオシド間連結基であるか、または T₃ 及び T₄ のうちの一方が、修飾 THPヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残部に連結するヌクレオシド間連結基であり、T₃ 及び T₄ のうちの他方が、H、ヒドロキシル保護基、連結されたコンジュゲート基、または 5' もしくは 3' 末端基であり、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、及び q₇ は、各々独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、置換 C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、または置換 C₂ ~ C₆ アルキニルであり、R₁ 及び R₂ の各々は、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルコキシ、N₁J₂、S₁、N₃、OC(=X)J₁、OC(=X)N₁J₂、N₃C(=X)N₁J₂、及び CN(ここで、X は、O、S、または N₁ であり、各 J₁、J₂、及び J₃ は、独立して、H または C₁ ~ C₆ アルキルである)の中から選択される。

20

【0375】

ある特定の実施形態では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、及び q₇ が各々 H である、修飾 THPヌクレオシドが提供される。ある特定の実施形態では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、及び q₇ のうちの少なくとも 1 つは、H 以外である。ある特定の実施形態では、q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆、及び q₇ のうちの少なくとも 1 つは、メチルである。ある特定の実施形態では、R₁ 及び R₂ のうちの一方が F である、修飾 THPヌクレオシドが提供される。ある特定の実施形態では、R₁ は F であり、かつ R₂ は H であり、ある特定の実施形態では、R₁ はメトキシであり、かつ R₂ は H であり、ある特定の実施形態では、R₁ はメトキシエトキシであり、かつ R₂ は H である。

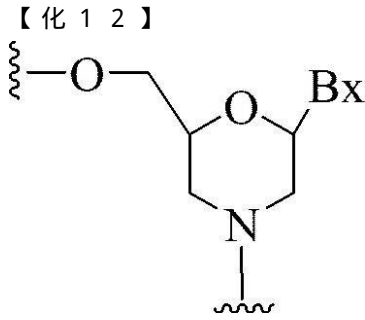
30

【0376】

ある特定の実施形態では、糖代理物は、5 個よりも多くの原子及び 1 個よりも多くのヘテロ原子を有する環を含む。例えば、モルホリノ糖部分を含むヌクレオシド、及びオリゴヌクレオチドにおけるそれらの使用が報告されている(例えば、Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510、ならびに Summertonらの米国 5,698,685、Summertonらの米国 5,166,315、Summertonらの米国 5,185,444、及び Summertonらの米国 5,034,506 を参照されたい)。本明細書で使用されるとき、「モルホリノ」という用語は、以下の構造を有する糖代理物を意味する。

40

50



ある特定の実施形態では、モルホリノは、上記のモルホリノ構造から、例えば、種々の置換基を付加するかまたは変更することによって、修飾されてもよい。かかる糖代理物は、本明細書で「修飾モルホリノ」と称される。

【0377】

ある特定の実施形態では、糖代理物は、非環式部分を含む。かかる非環式糖代理物を含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドの例としては、ペプチド核酸（「PNA」）、非環式ブチル核酸（例えば、Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865を参照されたい）、ならびにManoharanらのUS 2013/130378に記載されるヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドが挙げられるがこれらに限定されない。

【0378】

修飾ヌクレオシドに使用され得る多くの他の二環式糖及び三環式糖ならびに糖代理物環系は、当該技術分野で既知である。

【0379】

2. 修飾核酸塩基

核酸塩基（または塩基）の修飾または置換は、天然に存在する核酸塩基または合成の未修飾核酸塩基から構造的に区別可能であるが、なおもそれらと機能的に互換性がある。天然核酸塩基及び修飾核酸塩基はいずれも、水素結合に関与することができる。かかる核酸塩基の修飾は、ヌクレアーゼ安定性、結合親和性、または何らかの他の有益な生物学的特性をアンチセンス化合物に与え得る。

【0380】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、未修飾核酸塩基を含む1つまたは複数のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む1つまたは複数のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、脱塩基ヌクレオシドと称される、核酸塩基を含まない1つまたは複数のヌクレオシドを含む。

【0381】

ある特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、5置換ピリミジン、6-アザピリミジン、アルキルまたはアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、ならびにN-2、N-6、及びO-6置換プリンから選択される。ある特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、2-アミノプロピルアデニン、5-ヒドロキシメチルシトシン、5-メチルシトシン、キサントシン、ヒポキサントシン、2-アミノアデニン、6-N-メチルグアニン、6-N-メチルアデニン、2-プロピルアデニン、2-チオウラシル、2-チオチミン及び2-チオシトシン、5-プロピニル（C=C-CH₃）ウラシル、5-プロピニルシトシン、6-アゾウラシル、6-アゾシトシン、6-アゾチミン、5-リボシルウラシル（シュードウラシル）、4-チオウラシル、8-ハロ、8-アミノ、8-チオール、8-チオアルキル、8-ヒドロキシル、8-アザ及び他の8置換プリン、5-ハロ、特に5-プロモ、5-トリフルオロメチル、5-ハロウラシル、及び5-ハロシトシン、7-メチルグアニン、7-メチルアデニン、2-F-アデニン、2-アミノアデニン、7-デアザグアニン、7-デアザアデニン、3-デアザグアニン、3-デアザアデニン、6-N-ベンゾイルアデニ

10

20

30

40

50

ン、2 - N - イソブチリルグアニン、4 - N - ベンゾイルシトシン、4 - N - ベンゾイルウラシル、5 - メチル4 - N - ベンゾイルシトシン、5 - メチル4 - N - ベンゾイルウラシル、普遍的塩基、疎水性塩基、無差別 (promiscuous) 塩基、サイズ拡張型 (size-expanded) 塩基、ならびにフッ素化塩基から選択される。さらなる修飾核酸塩基には、1, 3 - ジアザフェノキサジン - 2 - オン、1, 3 - ジアザフェノチアジン - 2 - オン、及び9 - (2 - アミノエトキシ) - 1, 3 - ジアザフェノキサジン - 2 - オン (G - クランプ) 等の三環式ピリミジンが含まれる。修飾核酸塩基にはまた、プリンまたはピリミジン塩基が、他の複素環、例えば、7 - デアザ - アデニン、7 - デアザグアノシン、2 - アミノピリジン、及び2 - ピリドンと置き換えられているものも含まれる。さらなる核酸塩基には、Meriganらの米国3, 687, 808に開示されるもの、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J. I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858 - 859、Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613、Sanghvi, Y. S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273 - 288に開示されるもの、ならびにChapters 6 and 15, Antisense Drug Technology, Crooke S. T., Ed., CRC Press, 2008, 163 - 166 and 442 - 443に開示されるものが含まれる。

【0382】

上述の修飾核酸塩基ならびに他の修飾核酸塩基のうちのある特定の修飾核酸塩基の調製を教示する刊行物には、限定されないが、ManoharanらのUS2003/0158403、ManoharanらのUS2003/0175906、Dinhらの米国4, 845, 205、Spielvogelらの米国5, 130, 302、Rogersらの米国5, 134, 066、Bischofbergerらの米国5, 175, 273、Urdeaらの米国5, 367, 066、Bennerらの米国5, 432, 272、Matteucciらの米国5, 434, 257、Gmeinerらの米国5, 457, 187、Cookらの米国5, 459, 255、Froehlerらの米国5, 484, 908、Matteucciらの米国5, 502, 177、Hawkinsらの米国5, 525, 711、Haralambidisらの米国5, 552, 540、Cookらの米国5, 587, 469、Froehlerらの米国5, 594, 121、Switzerらの米国5, 596, 091、Cookらの米国5, 614, 617、Froehlerらの米国5, 645, 985、Cookらの米国5, 681, 941、Cookらの米国5, 811, 534、Cookらの米国5, 750, 692、Cookらの米国5, 948, 903、Cookらの米国5, 587, 470、Cookらの米国5, 457, 191、Matteucciらの米国5, 763, 588、Froehlerらの米国5, 830, 653、Cookらの米国5, 808, 027、Cookらの米国6, 166, 199、及びMatteucciらの米国6, 005, 096が含まれる。

【0383】

ある特定の実施形態では、YAP1核酸に標的指向化された化合物は、1つまたは複数の修飾核酸塩基を含む。ある特定の実施形態では、該修飾核酸塩基は、5 - メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、各シトシンは、5 - メチルシトシンである。

【0384】

3. 修飾ヌクレオシド間結合

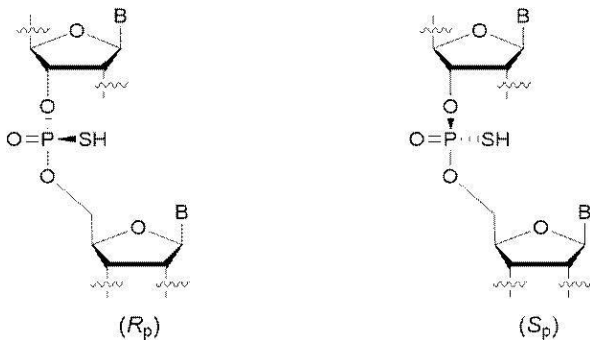
RNA及びDNAの天然に存在するヌクレオシド間結合は、3' と5' とのホスホジエステル結合である。ある特定の実施形態では、1つまたは複数の修飾された(すなわち天然に存在しない)ヌクレオシド間結合を有する本明細書に記載される化合物は、例えば、細胞取り込みの強化、標的核酸に対する親和性の強化、及びヌクレアーゼの存在下での安定性

の増加等の望ましい特性のため、天然に存在するヌクレオシド間結合を有する化合物よりも選択されることが多い。

【0385】

キラル中心を有する代表的なヌクレオシド間結合には、アルキルホスホネート及びホスホロチオエートが含まれるがこれらに限定されない。キラル中心を有するヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドは、立体的にランダムなヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団として、または特定の立体化学的配置にあるホスホロチオエート結合を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団として調製され得る。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが立体的にランダムである、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。かかる修飾オリゴヌクレオチドは、各ホスホロチオエート結合の立体化学的配置のランダムな選択をもたらす合成方法を用いて生成され得る。それでも、当業者には十分に理解されるように、それぞれ個々のホスホロチオエートのそれぞれ個々のオリゴヌクレオチド分子は、規定の立体配置を有する。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、独立して選択される特定の立体化学的配置にある1つまたは複数の特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドが濃縮される。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団における分子の少なくとも65%に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団における分子の少なくとも70%に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団における分子の少なくとも80%に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団における分子の少なくとも90%に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団における分子の少なくとも99%に存在する。かかるキラル的に濃縮された修飾オリゴヌクレオチドの集団は、当該技術分野で既知の合成方法、例えば、Okamoto et al., JACS 125, 8307 (2003)、Wan et al., Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014)、及びWO2017/015555に記載される方法を用いて生成され得る。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、(Sp)配置にある少なくとも1つの示されるホスホロチオエートを有する修飾オリゴヌクレオチドが濃縮される。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、(Rp)配置にある少なくとも1つのホスホロチオエートを有する修飾オリゴヌクレオチドが濃縮される。ある特定の実施形態では、(Rp)及び/または(Sp)ホスホロチオエートを含む修飾オリゴヌクレオチドは、それぞれ以下の式のうちの1つまたは複数を含み、式中「B」は、核酸塩基を示す。

【化13】



別途指示されない限り、本明細書に記載される修飾オリゴヌクレオチドのキラルヌクレオシド間結合は、立体的にランダムであり得るか、または特定の立体化学的配置にあり得る。

【0386】

ある特定の実施形態では、YAP1核酸に標的指向化された化合物は、1つまたは複数の修飾ヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態では、該修飾ヌクレオシド間結合は

、ホスホロチオエート結合である。ある特定の実施形態では、アンチセンス化合物の各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

【0387】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、オリゴヌクレオチドを含む。修飾ヌクレオシド間結合を有するオリゴヌクレオチドは、リン原子を保持するヌクレオシド間結合ならびにリン原子を有しないヌクレオシド間結合を含む。代表的なリン含有ヌクレオシド間結合には、ホスホジエステル、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホロアミデート、及びホスホロチオエートが含まれるがこれらに限定されない。リン含有及びリン非含有結合の調製方法は、周知である。

【0388】

ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、任意のヌクレオシド間結合を用いて一緒に連結されてもよい。ヌクレオシド間連結基の2つの主要なクラスは、リン原子の存否によって定義される。代表的なリン含有ヌクレオシド間結合には、ホスホジエステル結合(「P=O」)(未修飾結合または天然に存在する結合とも称される)、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホロアミデート、及びホスホロチオエート(「P=S」)、及びホスホロジチオエート(「HS-P=S」)を含有する、リン酸が含まれるがこれらに限定されない。代表的なリン非含有ヌクレオシド間連結基には、メチレンメチルイミノ(-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-)、チオジエステル、チオノカルバメート(-O-C(=O)(NH)-S-)、シロキサンの(-O-SiH₂-O-)、及びN,N'-ジメチルヒドラジン(-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-)が含まれるがこれらに限定されない。天然に存在するリン酸結合と比較して修飾ヌクレオシド間結合は、オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を改変する、典型的には増加させるために使用され得る。ある特定の実施形態では、キラル原子を有するヌクレオシド間結合が、ラセミ混合物として、または別個のエナンチオマーとして調製され得る。代表的なキラルヌクレオシド間結合には、アルキルホスホネート及びホスホロチオエートが含まれるがこれらに限定されない。リン含有及びリン非含有ヌクレオシド間結合の調製方法は、当業者に周知である。

10

20

【0389】

中性ヌクレオシド間結合には、限定されないが、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、MMI(3'-CH₂-N(CH₃)-O-5')、アミド-3(3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5')、アミド-4(3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5')、ホルムアセタール(3'-O-CH₂-O-5')、メトキシプロピル、及びチオホルムアセタール(3'-S-CH₂-O-5')が含まれる。さらなる中性ヌクレオシド間結合には、シロキサン(ジアルキルシロキサン)、カルボン酸エステル、カルボキサミド、スルフィド、スルホン酸エステル、及びアミドを含む、非イオン結合が含まれる(例えば、Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y. S. Sanghvi and P. D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65を参照されたい)。さらなる中性ヌクレオシド間結合には、混合のN、O、S、及びCH₂成分部分を含む非イオン結合が含まれる。

40

【0390】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って規定のパターンまたは修飾ヌクレオシド間結合モチーフで配置された修飾ヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態では、ヌクレオシド間結合は、ギャップ付きモチーフで配置される。かかる実施形態では、2つのウィング領域の各々におけるヌクレオシド間結合は、ギャップ領域におけるヌクレオシド間結合とは異なる。ある特定の実施形態では、ウィングにおけるヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルであり、ギャップにおけるヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートである。ヌクレオシドモチーフは独立して選択されるため、ギャップ付きヌクレオシド間結合モチーフを有するかかるオリゴヌクレオチドは、ギャップ付きヌクレオシドモチーフを有する場合も、有しない場合もあり、

50

それがギャップ付きヌクレオシドモチーフを有する場合、ウィング及びギャップの長さは、同じである場合も、同じでない場合もある。

【0391】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、交互のヌクレオシド間結合モチーフを有する領域を含む。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、均一に修飾されたヌクレオシド間結合の領域を含む。ある特定のかかる実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合によって均一に連結された領域を含む。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートによって均一に連結されている。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル及びホスホロチオエートから選択される。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル及びホスホロチオエートから選択され、少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートである。

10

【0392】

ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも6個のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも8個のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも10個のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも6個の連続したホスホロチオエートヌクレオシド間結合のブロックを少なくとも1つ含む。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも8個の連続したホスホロチオエートヌクレオシド間結合のブロックを少なくとも1つ含む。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも10個の連続したホスホロチオエートヌクレオシド間結合のブロックを少なくとも1つ含む。ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの12個の連続したホスホロチオエートヌクレオシド間結合のブロックを少なくとも含む。ある特定のかかる実施形態では、少なくとも1つのかかるブロックは、オリゴヌクレオチドの3'末端に位置する。ある特定のかかる実施形態では、少なくとも1つのかかるブロックは、オリゴヌクレオチドの3'末端から3ヌクレオシド以内に位置する。

20

【0393】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つまたは複数のメチルホスホネート (methylphosphate) 結合を含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーヌクレオシドモチーフを有するオリゴヌクレオチドは、1つまたは2つのメチルホスホネート (methylphosphate) 結合を除いて全てがホスホロチオエート結合である結合モチーフを含む。ある特定の実施形態では、1つのメチルホスホネート (methylphosphate) 結合は、ギャップマーヌクレオシドモチーフを有するオリゴヌクレオチドの中心ギャップにある。

30

【0394】

ある特定の実施形態では、ヌクレアーゼ耐性を維持するようにホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合の数を配置することが望ましい。ある特定の実施形態では、ヌクレアーゼ耐性を維持するようにホスホロチオエートヌクレオシド間結合の数及び位置、ならびにホスホジエステルヌクレオシド間結合の数及び位置を配置することが望ましい。ある特定の実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の数を減少させてもよく、かつホスホジエステルヌクレオシド間結合の数を増加させてもよい。ある特定の実施形態では、ヌクレアーゼ耐性を依然として維持しながら、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の数を減少させてもよく、かつホスホジエステルヌクレオシド間結合の数を増加させてもよい。ある特定の実施形態では、ヌクレアーゼ耐性を保持しながらホスホロチオエートヌクレオシド間結合の数を減少させることが望ましい。ある特定の実施形態では、ヌクレアーゼ耐性を保持しながらホスホジエステルヌクレオシド間結合の数を増加させることが望ましい。

40

【0395】

50

ある特定のモチーフ

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、オリゴヌクレオチドを含む。オリゴヌクレオチドは、モチーフ、例えば、未修飾及び/または修飾糖部分、核酸塩基、及び/またはヌクレオシド間結合のパターンを有し得る。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾糖を含む1つまたは複数の修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む1つまたは複数の修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、1つまたは複数の修飾ヌクレオチド間結合を含む。かかる実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの該修飾、未修飾、及び別様に修飾された糖部分、核酸塩基、及び/またはヌクレオチド間結合は、パターンまたはモチーフを規定する。ある特定の実施形態では、糖部分、核酸塩基、及びヌクレオチド間結合の該パターンは各々、互いに独立している。故に、修飾オリゴヌクレオチドは、その糖モチーフ、核酸塩基モチーフ、及び/またはヌクレオチド間結合モチーフにより説明され得る（本明細書で使用されるとき、核酸塩基モチーフは、核酸塩基の配列に依存しない核酸塩基に対する修飾を説明する）。

10

【0396】

a. ある特定の糖モチーフ

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って規定のパターンまたは糖モチーフで配置された1つまたは複数の種類の修飾糖及び/または未修飾糖部分を含む。ある特定の事例では、かかる糖モチーフには、本明細書で考察される糖修飾のうちのいずれかが含まれるがこれらに限定されない。

20

【0397】

ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、2つの外部領域すなわち「ウィング」及び中心または内部領域すなわち「ギャップ」を含む、ギャップマーモチーフを有する領域を含むか、またはそれからなる。ギャップマーモチーフの3つの領域（5'-ウィング、ギャップ、及び3'-ウィング）は、ヌクレオチドの連続配列を形成し、ここで、ウィングの各々のヌクレオチドの糖部分のうち少なくとも一部は、ギャップのヌクレオチドの糖部分のうち少なくとも一部とは異なる。具体的に述べると、各ウィングの、少なくともギャップに最も近いヌクレオチド（5'-ウィングの最も3'側のヌクレオチド及び3'-ウィングの最も5'側のヌクレオチド）の糖部分は、隣接するギャップヌクレオチドの糖部分とは異なり、故に、ウィングとギャップとの間の境界（すなわち、ウィング/ギャップ連結部）を画定する。ある特定の実施形態では、ギャップ内の糖部分は、互いに同じである。ある特定の実施形態では、ギャップは、ギャップの1つまたは複数の他のヌクレオチドの糖部分とは異なる糖部分を有する1つまたは複数のヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、2つのウィングの糖モチーフは、互いに同じである（対称ギャップマー）。ある特定の実施形態では、5'-ウィングの糖モチーフは、3'-ウィングの糖モチーフとは異なる（非対称ギャップマー）。

30

【0398】

ある特定の実施形態では、ギャップマーのウィングは、1~5個のヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのウィングは、2~5個のヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのウィングは、3~5個のヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのヌクレオチドは全て、修飾ヌクレオチドである。

40

【0399】

ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップは、7~12個のヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップは、7~10個のヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップは、8~10個のヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップは、10個のヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの各ヌクレオチドは、未修飾2'-デオキシヌクレオチドである。

50

【0400】

ある特定の実施形態では、該ギャップマーは、デオキシギャップマーである。かかる実施形態では、各ウィング/ギャップ連結部のギャップ側上のヌクレオシドは、未修飾2'-デオキシヌクレオシドであり、各ウィング/ギャップ連結部のウィング側上のヌクレオシドは、修飾ヌクレオシドである。ある特定のかかる実施形態では、ギャップの各ヌクレオシドは、未修飾2'-デオキシヌクレオシドである。ある特定のかかる実施形態では、各ウィングの各ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシドである。

【0401】

ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが修飾糖部分を含む、完全に修飾された糖モチーフを有する。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、当該領域の各ヌクレオシドが修飾糖部分を含む、完全に修飾された糖モチーフを有する領域を含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、本明細書で均一に修飾された糖モチーフと称される、完全に修飾された領域内の各ヌクレオシドが同じ修飾糖部分を含む、完全に修飾された糖モチーフを有する領域を含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、完全に修飾されたオリゴヌクレオチドは、均一に修飾されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、均一に修飾された部分の各ヌクレオシドは、同じ2'-修飾を含む。

10

【0402】

ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、SwayzeらのUS 2010/0197762、FreierらのUS 2014/0107330、FreierらのUS 2015/0184153、及びSethらのUS 2015/0267195に記載される糖モチーフを含み得、同文献の各々は参照によりその全体が本明細書に援用される。

20

【0403】

本明細書に提供されるある特定の実施形態は、標的核酸の発現を阻害するのに有用な修飾オリゴマー化合物を対象とし、これはかかる標的核酸に関連する疾患を治療するか、予防するか、改善するか、またはその進行を減速させるのに有用であり得る。ある特定の実施形態では、該修飾オリゴマー化合物は、ある特定の糖モチーフを有するギャップマーであるアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供されるギャップマー糖モチーフを任意の核酸塩基配列及び任意のヌクレオシド間結合モチーフと組み合わせ、強力なアンチセンスオリゴヌクレオチドを形成させることができる。

30

【0404】

ある特定の実施形態では、方法は、16個の連結されたヌクレオシドからなり、かつモチーフ：ekk-d9-kkee（ここで、「d」は、2'-デオキシリボース糖を表し、「k」は、cEtヌクレオシドを表し、「e」は、2'-MOEヌクレオシドを表す）を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物に細胞を接触させるか、または該化合物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、対象は、がんを有する。ある特定の実施形態では、該化合物の対象への投与は、対象のがんを治療する。

【0405】

ある特定の実施形態では、方法は、16個の連結されたヌクレオシドからなり、かつモチーフ：k-d9-kekeke（ここで、「d」は、2'-デオキシリボース糖を表し、「k」は、cEtヌクレオシドを表し、「e」は、2'-MOEヌクレオシドを表す）を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物に細胞を接触させるか、または該化合物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、対象は、がんを有する。ある特定の実施形態では、該化合物の対象への投与は、対象のがんを治療する。

40

【0406】

ある特定の実施形態では、方法は、16個の連結されたヌクレオシドからなり、かつモチーフ：kkk-d8-kekek（ここで、「d」は、2'-デオキシリボース糖を表し

50

、「k」は、c E tヌクレオシドを表し、「e」は、2' - M O Eヌクレオシドを表す)を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物に細胞を接触させるか、または該化合物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、対象は、がんを有する。ある特定の実施形態では、該化合物の対象への投与は、対象のがんを治療する。

【0407】

ある特定の実施形態では、方法は、16個の連結されたヌクレオシドからなり、かつモチーフ：k k k - d 9 - k e k e (ここで、「d」は、2' - デオキシリボース糖を表し、「k」は、c E tヌクレオシドを表し、「e」は、2' - M O Eヌクレオシドを表す)を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物に細胞を接触させるか、または該化合物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、対象は、がんを有する。ある特定の実施形態では、該化合物の対象への投与は、対象のがんを治療する。

10

【0408】

ある特定の実施形態では、方法は、16個の連結されたヌクレオシドからなり、かつモチーフ：k k - d 9 - k d k d k (ここで、「d」は、2' - デオキシリボース糖を表し、「k」は、c E tヌクレオシドを表し、「e」は、2' - M O Eヌクレオシドを表す)を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物に細胞を接触させるか、または該化合物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、対象は、がんを有する。ある特定の実施形態では、該化合物の対象への投与は、対象のがんを治療する。

20

【0409】

ある特定の実施形態では、化合物は、修飾オリゴヌクレオチドからなる16個の連結されたヌクレオシドからなり、かつモチーフ：k k - d 9 - e e e k k (ここで、「d」は、2' - デオキシリボース糖を表し、「k」は、c E tヌクレオシドを表し、「e」は、2' - M O Eヌクレオシドを表す)を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物に細胞を接触させるか、または該化合物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、方法は、16個の連結されたヌクレオシドからなり、かつモチーフ：k k - d 9 - e e e k k (ここで、「d」は、2' - デオキシリボース糖を表し、「k」は、c E tヌクレオシドを表し、「e」は、2' - M O Eヌクレオシドを表す)を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物に細胞を接触させるか、または該化合物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、対象は、がんを有する。ある特定の実施形態では、該化合物の対象への投与は、対象のがんを治療する。

30

【0410】

ある特定の実施形態では、方法は、16個の連結されたヌクレオシドからなり、かつモチーフ：k k - d 9 - e k e k e (ここで、「d」は、2' - デオキシリボース糖を表し、「k」は、c E tヌクレオシドを表し、「e」は、2' - M O Eヌクレオシドを表す)を有する修飾オリゴヌクレオチドを含む、化合物に細胞を接触させるか、または該化合物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、対象は、がんを有する。ある特定の実施形態では、該化合物の対象への投与は、対象のがんを治療する。

40

【0411】

b. ある特定の核酸塩基モチーフ

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って規定のパターンまたはモチーフで配置された修飾及び/または未修飾核酸塩基を含む。ある特定の実施形態では、各核酸塩基が修飾されている。ある特定の実施形態では、核酸塩基のうちのいずれも修飾されていない。ある特定の実施形態では、各プリンまたは各ピリミジンが修飾されている。ある特定の実施形態では、各アデニンが修飾されている

50

。ある特定の実施形態では、各グアニンが修飾されている。ある特定の実施形態では、各チミンが修飾されている。ある特定の実施形態では、各ウラシルが修飾されている。ある特定の実施形態では、各シトシンが修飾されている。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドにおけるシトシン核酸塩基の一部または全てが、5 - メチルシトシンである。

【0412】

ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基のブロックを含む。ある特定のかかる実施形態では、ブロックは、該オリゴヌクレオチドの3'末端にある。ある特定の実施形態では、ブロックは、該オリゴヌクレオチドの3'末端から3ヌクレオシド以内にある。ある特定の実施形態では、ブロックは、該オリゴヌクレオチドの5'末端にある。ある特定の実施形態では、ブロックは、該オリゴヌクレオチドの5'末端から3ヌクレオシド以内にある。

10

【0413】

ある特定の実施形態では、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含むヌクレオシドを含む。ある特定のかかる実施形態では、修飾核酸塩基を含む1つのヌクレオシドは、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドの中心ギャップにある。ある特定のかかる実施形態では、該ヌクレオシドの糖部分は、2' - デオキシリボシル部分である。ある特定の実施形態では、該修飾核酸塩基は、2 - チオピリミジン及び5 - プロピルピリミジンから選択される。

【0414】

20

c. ある特定のヌクレオシド間結合モチーフ

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って規定のパターンまたはモチーフで配置された修飾及び/または未修飾ヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態では、本質的に各ヌクレオシド間連結基が、リン酸ヌクレオシド間結合 ($P = O$) である。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間連結基は、ホスホロチオエート ($P = S$) である。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間連結基は、独立して、ホスホロチオエート及びリン酸ヌクレオシド間結合から選択される。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの糖モチーフは、ギャップマーであり、ギャップ内のヌクレオシド間結合は、全て修飾されている。ある特定のかかる実施形態では、ウィングにおけるヌクレオシド間結合の一部または全てが、未修飾リン酸結合である。ある特定の実施形態では、末端ヌクレオシド間結合は、修飾されている。

30

【0415】

4. ある特定の修飾オリゴヌクレオチド

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、修飾オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、上記の修飾 (糖、核酸塩基、ヌクレオシド間結合) は、修飾オリゴヌクレオチドに組み込まれる。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、それらの修飾、モチーフ、及び全長によって特徴が明らかにされる。ある特定の実施形態では、かかるパラメータは各々、互いに独立している。故に、別途指示されない限り、ギャップマー糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、修飾されていても、または未修飾であってもよく、糖修飾のギャップマー修飾パターンに従う場合も、従わない場合もある。例えば、糖ギャップマーのウィング領域内のヌクレオシド間結合は、互いに同じであっても、または異なってもよく、糖モチーフのギャップ領域のヌクレオシド間結合と同じであっても、または異なってもよい。同様に、かかるギャップマーオリゴヌクレオチドは、糖修飾のギャップマーパターンに依存しない1つまたは複数の修飾核酸塩基を含んでもよい。さらに、ある特定の事例では、オリゴヌクレオチドは、全長または範囲により、かつ2つ以上の領域 (例えば、指定の糖修飾を有するヌクレオシドの領域) の長さまたは長さの範囲により説明され、かかる状況では、各範囲について数を選択することにより、全長が指定の範囲から外れるオリゴヌクレオチドがもたらされ

40

50

る可能性があり得る。かかる状況では、両方の要素が満たされなければならない。例えば、ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、15～20個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ3つの領域、A、B、及びCからなる糖モチーフを有し、ここで、領域Aは、指定の糖モチーフを有する2～6個の連結されたヌクレオシドからなり、領域Bは、指定の糖モチーフを有する6～10個の連結されたヌクレオシドからなり、領域Cは、指定の糖モチーフを有する2～6個の連結されたヌクレオシドからなる。かかる実施形態では、A及びCが各々6個の連結されたヌクレオシドからなり、かつBが10個の連結されたヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドは、かかるオリゴヌクレオチドの全長が該修飾オリゴヌクレオチドの全長の上限(20)を超える22であるため、(ヌクレオシドのそれらの数がA、B、及びCについての要件内で許容されるとしても)含まれない。本明細書において、オリゴヌクレオチドの説明が1つまたは複数のパラメータに関して言及しない場合、かかるパラメータは、限定されない。故に、さらなる説明を伴わずにギャップマー糖モチーフを有するとしてのみ説明される修飾オリゴヌクレオチドは、任意の長さ、ヌクレオシド間結合モチーフ、及び核酸塩基モチーフを有してもよい。別途指示されない限り、全ての修飾は、核酸塩基配列に依存しない。

10

【0416】

ある特定のコンジュゲートされた化合物

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、オリゴヌクレオチド(修飾または未修飾)ならびに任意選択で1つまたは複数のコンジュゲート基及び/または末端基を含むか、またはそれからなる。コンジュゲート基は、1つまたは複数のコンジュゲート部分、及びコンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに連結するコンジュゲートリンカーからなる。コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドのどちらかの末端もしくは両端及び/または任意の内部位置に結合させてもよい。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの2'位に結合させられる。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドのどちらかの末端または両端に結合させたコンジュゲート基は、末端基である。ある特定のかかる実施形態では、コンジュゲート基または末端基は、オリゴヌクレオチドの3'末端及び/または5'末端に結合させられる。ある特定のかかる実施形態では、コンジュゲート基(または末端基)は、オリゴヌクレオチドの3'末端に結合させられる。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドの3'末端付近に結合させられる。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基(または末端基)は、オリゴヌクレオチドの5'末端に結合させられる。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドの5'末端付近に結合させられる。

20

30

【0417】

ある特定の実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、修飾されている。ある特定の実施形態では、化合物のオリゴヌクレオチドは、標的核酸に相補的である核酸塩基配列を有する。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、メッセンジャーRNA(mRNA)に相補的である。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、センス転写物に相補的である。

【0418】

末端基の例としては、コンジュゲート基、キャッピング基、リン酸部分、保護基、修飾または未修飾ヌクレオシド、及び独立して修飾または未修飾の2つ以上のヌクレオシドが挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0419】

A. ある特定のコンジュゲート基

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つまたは複数のコンジュゲート基に共有結合させられる。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、薬力学的特性、薬物動態特性、安定特性、結合特性、吸収特性、組織分布特性、細胞分布特性、細胞取り込み特性、電荷特性、及びクリアランス特性を含むがこれらに限定されない、結合したオリゴヌクレオチドの1つまたは複数の特性を修飾する。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、結合したオリゴヌクレオチドに新たな特性、例えば、オリゴヌクレオチドの

50

検出を可能にするフルオロフォアまたはレポーター基を与える。

【0420】

ある特定のコンジュゲート基及びコンジュゲート部分、例えば、コレステロール部分 (L etsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553 - 6556)、コール酸 (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053 - 1060)、チオエーテル、例えば、ヘキシル-S-トリチルチオール (Manoharan et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306 - 309、Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765 - 2770)、チオコレステロール (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533 - 538)、脂肪族鎖、例えば、ド-デカン-ジオールもしくはウンデシル残基 (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111 - 1118、Kabonov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327 - 330、Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49 - 54)、リン脂質、例えば、ジ-ヘキサデシル-rac-グリセロールもしくはトリエチル-アンモニウム1,2-ジ-O-ヘキサデシル-rac-グリセロ-3-H-ホスホネート (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651 - 3654、Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777 - 3783)、ポリアミンもしくはポリエチレングリコール鎖 (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969 - 973)、またはアダマンタン酢酸、パルミチル部分 (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229 - 237)、オクタデシルアミンもしくはヘキシルアミノ-カルボニル-オキシコレステロール部分 (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, i, 923 - 937)、トコフェロール基 (Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; doi: 10.1038/mtna.2014.72及びNishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734 - 740)、またはGalNAcクラスター (例えば、WO2014/179620) が以前に記載されている。

【0421】

1. コンジュゲート部分

コンジュゲート部分には、限定されないが、インターカレーター、レポーター分子、ポリアミン、ポリアミド、ペプチド、炭水化物 (例えば、GalNAc)、ビタミン部分、ポリエチレングリコール、チオエーテル、ポリエーテル、コレステロール、チオコレステロール、コール酸部分、葉酸、脂質、リン脂質、ビオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノン、アダマンタン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、フルオロフォア、及び色素が含まれる。

【0422】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート部分は、有効成分 (active drug substance)、例えば、アスピリン、ワーファリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、(S)-(+) - プラノプロフェン、カルプロフェン、ダンシルサルコシン、2,3,5-トリヨード安息香酸、フィンゴリモド、フルフェナム酸、フォリン酸、ベンゾチアジジン、クロロチアジド、ジアゼピン、インドメタシン (indo-methicin)、バルビツレート、セファロsporin、サルファ薬、糖尿病治療薬、抗菌薬を含む。

【0423】

2. コンジュゲートリンカー

コンジュゲート部分は、コンジュゲートリンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合させ

られる。ある特定の化合物において、コンジュゲート基は、単化学結合である（すなわち、コンジュゲート部分は、単結合によるコンジュゲートリンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合させられる）。ある特定の実施形態では、該コンジュゲートリンカーは、ヒドロカルビル鎖等の鎖構造、またはエチレングリコール、ヌクレオシド、もしくはアミノ酸単位等の繰り返し単位のオリゴマーを含む。

【0424】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、ジスルフィド、ポリエチレングリコール、エーテル、チオエーテル、及びヒドロキシルアミノから選択される1つまたは複数の基を含む。ある特定のかかる実施形態では、該コンジュゲートリンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、該コンジュゲートリンカーは、アルキル及びアミド基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、該コンジュゲートリンカーは、アルキル及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、該コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つのリン部分を含む。ある特定の実施形態では、該コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つのリン酸基を含む。ある特定の実施形態では、該コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの中性連結基を含む。

10

【0425】

ある特定の実施形態では、上述のコンジュゲートリンカーを含めたコンジュゲートリンカーは、二官能性連結部分、例えば、コンジュゲート基を本明細書に提供されるオリゴヌクレオチド等の親化合物に結合させるのに有用であることが当該技術分野で知られているものである。一般に、二官能性連結部分は、少なくとも2つの官能基を含む。官能基のうちの一方は、化合物上の特定の部位に結合するように選択され、他方は、コンジュゲート基に結合するように選択される。二官能性連結部分に使用される官能基の例としては、求核基と反応させるための求電子剤及び求電子基と反応させるための求核剤が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、二官能性連結部分は、アミノ、ヒドロキシル、カルボン酸、チオール、アルキル、アルケニル、及びアルキニルから選択される1つまたは複数の基を含む。

20

【0426】

コンジュゲートリンカーの例としては、ピロリジン、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタノ酸(ADO)、スクシンイミジル4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(SMCC)、及び6-アミノヘキサン酸(AHEXまたはAHA)が挙げられるがこれらに限定されない。他のコンジュゲートリンカーには、置換もしくは非置換C₁~C₁₀アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₁₀アルケニル、または置換もしくは非置換C₂~C₁₀アルキニルが含まれるがこれらに限定されず、ここで、好ましい置換基の非限定的なリストには、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ、チオール、チオアルコキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルが含まれる。

30

【0427】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、1~10個のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、かかるリンカーヌクレオシドは、修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、かかるリンカーヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。ある特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは、未修飾である。ある特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは、プリン、置換プリン、ピリミジン、または置換ピリミジンから選択される、任意選択で保護された複素環式塩基を含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ウラシル、チミン、シトシン、4-N-ベンゾイルシトシン、5-メチルシトシン、4-N-ベンゾイル-5-メチルシトシン、アデニン、6-N-ベンゾイルアデニン、グアニン、及び2-N-イソブチリルグアニンから選択されるヌクレオシドである。典型的には、リンカーヌクレオシドは、標的組織に到達した後に該化合物から切断されることが望ましい。したがって、リンカーヌクレオシドは典型的には、切断可能な結合を介して互いにかつ該化合物の残部に連結される。ある特定の実施形態では、かか

40

50

る切断可能な結合は、ホスホジエステル結合である。

【0428】

本明細書において、リンカーヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの一部とはみなされない。したがって、化合物が、指定の数もしくは範囲の連結されたヌクレオシド及び/または参照核酸に対する指定の相補性パーセントからなるオリゴヌクレオチドを含み、かつ該化合物がまた、リンカーヌクレオシドを含むコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基も含む、実施形態では、それらのリンカーヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの長さには数えられず、かつ参照核酸に対するオリゴヌクレオチドの相補性パーセントの決定に使用されない。例えば、化合物は、(1) 8 ~ 30 個のヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドと、(2) 該修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドと連続した 1 ~ 10 個のリンカーヌクレオシドを含むコンジュゲート基とを含んでもよい。かかる化合物における連続した連結ヌクレオシドの総数は、30 超である。代替として、化合物は、8 ~ 30 個のヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含み、かつコンジュゲート基を含まないことが可能である。かかる化合物における連続した連結ヌクレオシドの総数は、30 以下である。別途指示されない限り、コンジュゲートリンカーは、10 個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の形態では、コンジュゲートリンカーは、5 個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の形態では、コンジュゲートリンカーは、3 個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の形態では、コンジュゲートリンカーは、2 個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の形態では、コンジュゲートリンカーは、わずか 1 個のリンカーヌクレオシドを含む。

10

20

【0429】

ある特定の形態では、コンジュゲート基がオリゴヌクレオチドから切断されることが望ましい。例えば、ある特定の状況では、特定のコンジュゲート部分を含む化合物は、特定の細胞型に取り込まれる方がよいが、ひとたび該化合物が取り込まれると、コンジュゲート基が切断されて、コンジュゲートされていないオリゴヌクレオチドまたは親オリゴヌクレオチドが放出されることが望ましい。故に、ある特定のコンジュゲートは、典型的にはコンジュゲートリンカー内にある、1 つまたは複数の切断可能な部分を含んでもよい。ある特定の形態では、切断可能な部分は、切断可能な結合である。ある特定の形態では、切断可能な部分は、少なくとも 1 つの切断可能な結合を含む原子団である。ある特定の形態では、切断可能な部分は、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、または 4 つよりも多くの切断可能な結合を有する原子団を含む。ある特定の形態では、切断可能な部分は、リソソーム等の細胞の内部または細胞内区画で選択的に切断される。ある特定の形態では、切断可能な部分は、ヌクレアーゼ等の内在性酵素によって選択的に切断される。

30

【0430】

ある特定の形態では、切断可能な結合は、アミド、エステル、エーテル、ホスホジエステルの一方もしくは両方のエステル、リン酸エステル、カルバメート、またはジスルフィドの中から選択される。ある特定の形態では、切断可能な結合は、ホスホジエステルのエステルの一方もしくは両方である。ある特定の形態では、切断可能な部分は、リン酸またはホスホジエステルを含む。ある特定の形態では、該切断可能な部分は、オリゴヌクレオチドとコンジュゲート部分またはコンジュゲート基との間のリン酸結合である。

40

【0431】

ある特定の形態では、切断可能な部分は、1 つまたは複数のリンカーヌクレオシドを含むか、またはそれからなる。ある特定の形態では、1 つまたは複数のリンカーヌクレオシドは、切断可能な結合を介して互いに及び/または該化合物の残部に連結される。ある特定の形態では、かかる切断可能な結合は、未修飾ホスホジエステル結合である。ある特定の形態では、切断可能な部分は、リン酸ヌクレオシド間結合によってオリゴヌクレオチドの 3' 末端ヌクレオシドまたは 5' 末端ヌクレオシドのいずれかに結合させ、かつリン酸またはホスホロチオエート結合によってコンジュゲートリンカーまたはコンジュゲート部分の残部に共有結合させた、2' - デオキシヌクレオシドである。あ

50

る特定のかかる実施形態では、該切断可能な部分は、2'-デオキシアデノシンである。

【0432】

組成物、及び医薬組成物の製剤化方法

本明細書に記載される化合物は、医薬組成物または製剤の調製のために医薬上許容される活性物質または不活性物質と混和されてもよい。組成物、及び医薬組成物の製剤化方法は、投与経路、疾患の程度、または投与すべき用量を含むがこれらに限定されない、いくつかの基準に依存する。

【0433】

ある特定の実施形態は、1つもしくは複数の化合物またはその塩を含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定のかかる実施形態では、該医薬組成物は、医薬上許容される好適な希釈剤または担体を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、滅菌食塩水溶液及び1つまたは複数の化合物を含む。ある特定の実施形態では、かかる医薬組成物は、滅菌食塩水溶液及び1つまたは複数の化合物からなる。ある特定の実施形態では、滅菌食塩水は、医薬品グレードの食塩水である。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つまたは複数の化合物及び滅菌水を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つの化合物及び滅菌水からなる。ある特定の実施形態では、滅菌水は、医薬品グレードの水である。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つまたは複数の化合物及びリン酸緩衝食塩水(PBS)を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1つまたは複数の化合物及び滅菌PBSからなる。ある特定の実施形態では、滅菌PBSは、医薬品グレードのPBSである。組成物、及び医薬組成物の製剤化方法は、投与経路、疾患の程度、または投与すべき用量を含むがこれらに限定されない、いくつかの基準に依存する。

10

20

【0434】

YAP1核酸に標的指向化された本明細書に記載される化合物は、該化合物を医薬上許容される好適な希釈剤または担体と組み合わせることによって、医薬組成物において利用することができる。ある特定の実施形態では、医薬上許容される希釈剤は、注射に好適な滅菌水等の水である。したがって、一実施形態では、本明細書に記載される方法において、YAP1核酸に標的指向化された化合物及び医薬上許容される希釈剤を含む、医薬組成物が用いられる。ある特定の実施形態では、医薬上許容される希釈剤は、水である。ある特定の実施形態では、該化合物は、本明細書に提供される修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。

30

【0435】

本明細書に提供される化合物を含む医薬組成物は、ヒトを含めた動物に投与されると、生物学的に活性な代謝産物またはその残基を(直接的または間接的に)提供することができる、任意の医薬上許容される塩、エステルもしくはかかるエステルの塩、または任意の他のオリゴヌクレオチドを包含する。ある特定の実施形態では、該化合物は、アンチセンス化合物またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、該化合物は、修飾オリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。したがって、例えば、本開示はまた、化合物の医薬上許容される塩、プロドラッグ、かかるプロドラッグの医薬上許容される塩、及び他の生物学的同等物も対象とする。医薬上許容される好適な塩には、ナトリウム塩及びカリウム塩が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0436】

プロドラッグは、化合物の一方または両方の末端における追加のヌクレオシドの組み込みを含み得、この追加のヌクレオシドが体内で内在性ヌクレアーゼによって切断されて、活性化合物を形成させる。

【0437】

ある特定の実施形態では、該化合物または組成物は、医薬上許容される担体または希釈剤をさらに含む。

【実施例】

50

【 0 4 3 8 】

下記の実施例は、Y A P 1 に標的指向化されたリード化合物を同定するためのスクリーニングプロセスを記載する。スクリーニングされた 3 , 0 0 0 超のオリゴヌクレオチドの中から、I O N 9 5 8 4 9 9、1 0 7 6 4 5 3、1 1 9 7 2 7 0、1 1 9 8 4 3 9、1 1 9 8 4 4 0、1 1 9 8 6 0 5、1 1 9 8 6 2 3、1 1 9 8 7 2 8、1 1 9 8 8 3 1、または 1 1 9 8 8 7 2 が上位のリード化合物として浮上した。特に、I O N 1 1 9 8 4 4 0 は、3 , 0 0 0 超のオリゴヌクレオチドの中から、効力及び忍容性の点で最良の特性の組み合わせを示した。

【 0 4 3 9 】

参照による非限定的な開示及び援用

10

この出願に添付される配列表は、各配列を必要に応じて「RNA」または「DNA」のいずれかとして特定しているが、実際には、それらの配列は任意の化学修飾の組み合わせで修飾され得る。当業者であれば、修飾オリゴヌクレオチドを説明するための「RNA」または「DNA」のような指定が、ある特定の事例において、恣意的であることを容易に理解しよう。例えば、2' - OH 糖部分及びチミン塩基を含むヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドは、修飾糖（DNAの天然 2' - H の代わりに 2' - OH）を有する DNA とし、または修飾塩基（RNAの天然ウラシルの代わりにチミン（メチル化ウラシル））を有する RNA として記載され得る。

【 0 4 4 0 】

したがって、配列表にある核酸配列を含むがこれらに限定されない、本明細書に提供される核酸配列は、修飾核酸塩基を有するかかか核酸を含むがこれらに限定されない、天然または修飾 RNA 及び / または DNA の任意の組み合わせを含有する核酸を包含することを意図する。さらなる例として、かつ限定されないが、核酸塩基配列「A T C G A T C G」を有するオリゴヌクレオチドは、修飾または未修飾のいずれかにかかわらず、かかる核酸塩基配列を有する任意のオリゴヌクレオチドを包含し、これには、RNA 塩基を含むかかる化合物、例えば、配列「A U C G A U C G」を有する化合物、ならびに何らかの DNA 塩基及び何らかの RNA 塩基、例えば、「A U C G A T C G」を有する化合物、ならびに他の修飾核酸塩基、例えば、「A T m C G A U C G」（ここで、m C は、5 位にメチル基を含むシトシン塩基を示す）を有する化合物が含まれるがこれらに限定されない。

20

【 0 4 4 1 】

本明細書に記載されるある特定の化合物、組成物、及び方法は、ある特定の実施形態に従って具体的に記載されたが、以下の実施例は、本明細書に記載される化合物を例示説明するのみの役目を果たし、それを限定することは意図していない。本願に列挙される参考文献の各々は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

30

【 0 4 4 2 】

実施例 1 : c E t ギャップマーによる A - 4 3 1 細胞におけるヒト Y a p 1 のアンチセンス阻害

Y a p 1 核酸を標的とするように修飾オリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでの Y a p 1 m R N A レベルに対するそれらの効果に関して試験した。修飾オリゴヌクレオチドは、類似の培養条件を有する一連の実験において試験した。各実験の結果を下記に示される個別の表に提示する。1 ウェル当たり 5 , 0 0 0 細胞の密度で培養した A - 4 3 1 細胞を、自然取り込み (f r e e u p t a k e) を用いて 2 , 0 0 0 n M の修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間の処理期間後、RNA を細胞から単離し、Y a p 1 m R N A レベルを定量的リアルタイム R T P C R によって測定した。ヒトプライマープロセセット R T S 4 8 1 4 (順方向配列 G G G A A G T G A G C C T G T T T G G A、本明細書で配列番号 1 1 として指定される ; 逆方向配列 A C T G T T G A A C A A A C T A A A T G C T G T G A、本明細書で配列番号 1 2 として指定される ; プローブ配列 A T G G A T G C C A T T C C T T T T G C C C A G T T、本明細書で配列番号 1 3 として指定される) を使用して、m R N A レベルを測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、R I B O G R E E N (登録商標) によって測定した総 RNA 含有量に対して正規化した。結果を

40

50

未処理の対照細胞に対する Y a p 1 mRNA の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。アスタリスク (*) でマークされるパーセント対照値を有する修飾オリゴヌクレオチドは、当該プライマープロベットの増幅産物の領域を標的とする。追加のアッセイを使用して、増幅産物の領域を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定してもよい。

【 0 4 4 3 】

下記の表における新たに設計された修飾オリゴヌクレオチドは、3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーとして設計された。ギャップマーは、16ヌクレオシド長であり、中心ギャップセグメントは、10個の2' - デオキシヌクレオシドを含み、各々3つのヌクレオシドを含むウィングセグメントが5'方向及び3'方向に隣接する。5'ウィングセグメントにおける各ヌクレオシド及び3'ウィングセグメントにおける各ヌクレオチドは、c E t 糖修飾を有する。各ギャップマーにわたるヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート (P = S) 結合である。各ギャップマーにわたる全てのシトシン残基は、5 - メチルシトシンである。

【 0 4 4 4 】

「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も5'側のヌクレオチドを示す。「停止部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も3'側のヌクレオチドを示す。下記の表に列挙される各ギャップマーは、配列番号1 (G E N B A N K 受託番号 N M _ 0 0 1 2 8 2 1 0 1 . 1)、または配列番号2 (ヌクレオチド102107001 ~ 102236000に切り詰められた、G E N B A N K 受託番号 N C _ 0 0 0 0 1 1 . 1 0) のいずれかに標的指向化される。「N/A」は、当該修飾オリゴヌクレオチドがその特定の遺伝子配列を100%の相補性では標的としないことを示す。「N.D.」は、その特定の試験においてその特定の修飾オリゴヌクレオチドに関して% U T C が定義されないことを示す。修飾オリゴヌクレオチドの活性は、異なる試験において定義されてもよい。

表 1

配列番号1及び2を標的とする3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 mRNA の阻害

10

20

40

50

【表 1 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
715400	559	574	4019	4034	CTCCGAGTCCCCGCGG	107	23
715403	658	673	4118	4133	GAAGGAGTCGGGCAGC	72	24
715406	664	679	4124	4139	CTTGAAGAAGGAGTCG	58	25
715409	704	719	N/A	N/A	CAGTACTGGCCTGTCTG	76	26
715412	710	725	7144	7159	CTGCATCAGTACTGGC	66	27
715415	744	759	7178	7193	CGAACATGCTGTGGAG	24	28
715418	798	813	7232	7247	AGTGTCCAGGAGAAA	126	29
715421	949	964	N/A	N/A	GTGATTTAAGAAGTAT	71	30
715424	972	987	55467	55482	TGCCATGTTGTTGTCT	58	31
715427	1081	1096	79022	79037	CCATCCATCAGGAAGA	90	32
715430	1102	1117	79043	79058	ATCCTGAGTCATGGCT	118	33
715433	1133	1148	79074	79089	TGTTCTTATGGTTTAT	36	34
715436	1178	1193	N/A	N/A	TGGCAAACGAGGGTC	126	35
715439	1184	1199	N/A	N/A	GGTTCATGGCAAACG	99	36
715442	1210	1225	98912	98927	CACTGGAGCACTCTGA	64	37
715445	1460	1475	116649	116664	CATCCTGCTCCAGTGT	87	38
715448	1509	1524	116698	116713	CTCAATTCCTGAGACA	97	39
715451	1516	1531	116705	116720	CATTGTTCTCAATTCC	75	40
715454	1558	1573	N/A	N/A	ATAGGTGCCACTGTTA	78	41
715457	1564	1579	120469	120484	AGAGTGATAGGTGCCA	47	42
715460	1570	1585	120475	120490	ATCTCGAGAGTGATAG	114	43
715463	1608	1623	120513	120528	CTGTAGCTGCTCATGC	73	44
715466	1751	1766	122776	122791	CAAGGTCCACATTTGT	83	45
715469	1870	1885	122895	122910	TAGCTTGGTGGCAGCC	94	46
715472	1876	1891	122901	122916	TTTATCTAGCTTGGTG	52	47
715475	1883	1898	122908	122923	AGCTTTCTTTATCTAG	103	48
715478	3560	3575	124585	124600	ACCATTATTACTCCTG	7	49
715481	3566	3581	124591	124606	TTGAAACCATTATTA	66	50
715484	3572	3587	101152	101167	TACTCTTTGAAACCA	123	51
			124597	124612			
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	22	52
715490	3636	3651	124661	124676	CCAACTATTACTTCAT	38	53
715493	3665	3680	124690	124705	GTGCTAGCTGGTGCCA	62	54
715496	3720	3735	124745	124760	CCCTTGAAAATAAGGG	124	55
715499	3726	3741	124751	124766	TATGAACCCTTGAAAA	126	56

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

715502	4011	4026	125036	125051	CCAGACTTAATTCAAG	91	57
715505	4684	4699	125709	125724	ATTGGTTTATTGTAAG	84	58
715508	1397	1412	102529	102544	CTGTGCTGGGATTGAT	24	59
715511	1419	1434	N/A	N/A	TCCTGACATTTTGGAG	107	60
715514	N/A	N/A	4573	4588	GAGCGAAGGTGCGGAG	121	61
715517	N/A	N/A	5151	5166	GGCCTATGAGTCAACC	109	62
715520	N/A	N/A	5544	5559	TTCTTTCCACTCAAGT	122	63
715523	N/A	N/A	7140	7155	ATCAGTACTGGCCTAT	32	64
715526	N/A	N/A	7385	7400	ACTTACTTTAAGAAGT	112	65
715529	N/A	N/A	8646	8661	TGAAACCTGATCCTTT	148	66
715532	N/A	N/A	8820	8835	TAACAACCTGGTTTGT	91	67
715535	N/A	N/A	8906	8921	CTATTAAGCTGTTTAA	91	68
715538	N/A	N/A	10383	10398	CTTTGTAACCTAAAAG	110	69
715541	N/A	N/A	10918	10933	CTTGAAGAACTATTTT	105	70
715544	N/A	N/A	10924	10939	CAACTACTTGAAGAAC	128	71
715547	N/A	N/A	10930	10945	GTTGACCAACTACTTG	98	72
715550	N/A	N/A	10938	10953	AGGAAGTTGTTGACCA	70	73
715553	N/A	N/A	10944	10959	AGAAATAGGAAGTTGT	90	74
715556	N/A	N/A	10965	10980	AAGTTATTCAGCAGCT	63	75
715559	N/A	N/A	28556	28571	CTGCCATTTAAGAAAT	114	76
715562	N/A	N/A	37601	37616	CACACAACCTCAGACAG	77	77
715565	N/A	N/A	37826	37841	GGATAAATGAATTATA	115	78
715568	N/A	N/A	37832	37847	AAGGTAGGATAAATGA	116	79
715571	N/A	N/A	105518	105533	AAAATCCTGCCAACAT	127	80
715574	N/A	N/A	79119	79134	TACCAAAAACGAGGGTC	118	81
715577	N/A	N/A	80085	80100	GCATTCACAGAGTTAA	21	82
715580	N/A	N/A	80919	80934	GCCTGTCTGGAATACA	101	83
715583	N/A	N/A	80954	80969	GGGCCACAAAATAAAA	164	84
715586	N/A	N/A	80980	80995	AAAAGGTCTGGAACAG	53	85
715589	N/A	N/A	81086	81101	CCAGCAGCTAACAGCT	107	86
715592	N/A	N/A	81151	81166	TTCTTTGGCAGAGATA	89	87
715595	N/A	N/A	98883	98898	TCATGGCTGAAATGAA	104	88
715598	N/A	N/A	102395	102410	CCCAAGCTACCCAAGA	103	89
715601	N/A	N/A	102401	102416	AGAATCCCAAGCTAC	106	90
715604	N/A	N/A	102407	102422	TAGCACAGAATTCCCA	107	91
715607	N/A	N/A	102413	102428	TCACCATAGCACAGAA	116	92
715610	N/A	N/A	102451	102466	GGCTGTGTAGGCTGAC	87	93
715613	N/A	N/A	102473	102488	ATTAATTTAAGCCACA	85	94
715616	N/A	N/A	102484	102499	GACGGATAAAAATTAC	95	95
715619	N/A	N/A	102490	102505	AAATAAGACGGATAAA	114	96
715622	N/A	N/A	102496	102511	AGTAAAAAATAAGACG	137	97
715625	N/A	N/A	102506	102521	ATTGCCTAAGAGTAAA	99	98
715628	N/A	N/A	102555	102570	GCCTACCTGACATTTT	114	99
715631	N/A	N/A	102561	102576	ATAAGAGCCTACCTGA	134	100

10

20

30

40

表 2

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

【表 2 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
715401	562	577	4022	4037	GGTCTCCGAGTCCCCG	84	101
715404	660	675	4120	4135	AAGAAGGAGTCGGGCA	64	102
715407	666	681	4126	4141	GGCTTGAAGAAGGAGT	53	103
715410	706	721	N/A	N/A	ATCAGTACTGGCCTGT	61	104
715413	740	755	7174	7189	CATGCTGTGGAGTCAG	96	105
715416	746	761	7180	7195	CTCGAACATGCTGTGG	53	106
715419	929	944	7363	7378	GACCAGAAGATGTCTT	107	107
715422	968	983	55463	55478	ATGTTGTTGTCTGATC	57	108
715425	976	991	55471	55486	GTCCTGCCATGTTGTT	98	109
715428	1083	1098	79024	79039	TCCCATCCATCAGGAA	106	110
715431	1104	1119	79045	79060	CCATCCTGAGTCATGG	99	111
715434	1136	1151	79077	79092	TCTTGTCTTATGGTT	31	112
715437	1180	1195	N/A	N/A	CATGGCAAAACGAGGG	89	113
715440	1186	1201	N/A	N/A	CTGGTTCATGGCAAAA	85	114
715443	1212	1227	98914	98929	TTCACTGGAGCACTCT	40	115
715446	1505	1520	116694	116709	ATTCCTGAGACATCCC	81	116
715449	1511	1526	116700	116715	TTCTCAATTCCTGAGA	124	117
715452	1518	1533	116707	116722	GTCATTGTTCTCAATT	71	118
715455	1560	1575	N/A	N/A	TGATAGGTGCCACTGT	65	119
715458	1566	1581	120471	120486	CGAGAGTGATAGGTGC	58	120
715461	1572	1587	120477	120492	TCATCTCGAGAGTGAT	153	121
715464	1745	1760	122770	122785	CCACATTTGTCCAGG	89	122
715467	1769	1784	122794	122809	CATCTCCTTCCAGTGT	77	123
715470	1872	1887	122897	122912	TCTAGCTTGGTGGCAG	83	124
715473	1878	1893	122903	122918	TCTTATCTAGCTTGG	32	125
715476	1885	1900	122910	122925	AAAGCTTTCCTTATCT	84	126
715479	3562	3577	124587	124602	AAACCATTACTTCC	38	127
715482	3568	3583	124593	124608	CFTTGGAAACCATTAT	58	128
715485	3574	3589	124599	124614	AATACTCTTGGAAAC	72	129
715488	3632	3647	124657	124672	CTATTACTTCATAGCT	66	130
715491	3638	3653	124663	124678	AACCAACTATTACTTC	71	131
715494	3668	3683	124693	124708	GAGGTGCTAGCTGGTG	46	132
715497	3722	3737	124747	124762	AACCCTTGAAAATAAG	155	133
715500	3966	3981	11043	11058	AAGCCTTAGAGTCAAT	30	134
			124991	125006			
715503	4013	4028	125038	125053	CCCCAGACTTAATTCA	136	135
715506	4686	4701	125711	125726	AAATTGGTTTATTGTA	112	136
715509	1399	1414	102531	102546	TGCTGTGCTGGGATTG	42	137

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

715512	N/A	N/A	4550	4565	AGGCGCGCGCATTGTG	97	138
715515	N/A	N/A	5147	5162	TATGAGTCAACCTGCA	94	139
715518	N/A	N/A	5477	5492	TTTGGGCAAAGTTCCT	60	140
715521	N/A	N/A	5546	5561	TCTTCTTCCACTCAA	72	141
715524	N/A	N/A	7381	7396	ACTTAAAGAAGTATCT	93	142
715527	N/A	N/A	7387	7402	TCACTTACTTTAAGAA	111	143
715530	N/A	N/A	8816	8831	AACCTGGTTTGTTC	61	144
715533	N/A	N/A	8822	8837	CCTAACAACCTGGTTT	97	145
715536	N/A	N/A	8908	8923	GGCTATTAAGCTGTTT	137	146
715539	N/A	N/A	10637	10652	AGATCTCACTGACCTA	102	147
715542	N/A	N/A	10920	10935	TACTTGAAGAACTATT	120	148
715545	N/A	N/A	10926	10941	ACCAACTACTTGAAGA	87	149
715548	N/A	N/A	10934	10949	AGTTGTTGACCAACTA	117	150
715551	N/A	N/A	10940	10955	ATAGGAAGTTGTTGAC	82	151
715554	N/A	N/A	10961	10976	TATTCAGCAGCTTATA	93	152
715557	N/A	N/A	10967	10982	GGAAGTTATTCAGCAG	46	153
715560	N/A	N/A	37563	37578	CCCTTACAAAAATAG	98	154
715563	N/A	N/A	37603	37618	AGCACACAACCTCAGAC	86	155
715566	N/A	N/A	37828	37843	TAGGATAAATGAATTA	94	156
715569	N/A	N/A	37834	37849	CAAAGGTAGGATAAAT	122	157
715572	N/A	N/A	78867	78882	TCAGAGAAGAAAGGTA	97	158
715575	N/A	N/A	79123	79138	CCTTACCAAAAACGAG	134	159
715578	N/A	N/A	80087	80102	TGGCATTACAGAGTT	50	160
715581	N/A	N/A	80921	80936	AAGCCTGTCTGGAATA	106	161
715584	N/A	N/A	80976	80991	GGTCTGGAACAGATTA	96	162
715587	N/A	N/A	80982	80997	TGAAAAGGTCTGGAAC	79	163
715590	N/A	N/A	81147	81162	TTGGCAGAGATAAAAC	84	164
715593	N/A	N/A	81153	81168	ATTTCTTTGGCAGAGA	60	165
715596	N/A	N/A	98885	98900	GTTTCATGGCTGAAATG	104	166
715599	N/A	N/A	102397	102412	TTCCAAGCTACCCAA	82	167
715602	N/A	N/A	102403	102418	ACAGAATTCCCAAGCT	110	168
715605	N/A	N/A	102409	102424	CATAGCACAGAATTCC	112	169
715608	N/A	N/A	102430	102445	AATTGTATCCAGACAT	100	170
715611	N/A	N/A	102469	102484	CTTTAAGCCACATGGT	106	171
715614	N/A	N/A	102475	102490	AAATTACTTTAAGCCA	110	172
715617	N/A	N/A	102486	102501	AAGACGGATAAAAATT	98	173
715620	N/A	N/A	102492	102507	AAAAATAAGACGGATA	111	174
715623	N/A	N/A	102502	102517	CCTAAGAGTAAAAAAT	113	175
715626	N/A	N/A	102551	102566	ACCTGACATTTTGGAG	64	176
715629	N/A	N/A	102557	102572	GAGCCTACCTGACATT	112	177
715632	N/A	N/A	109609	109624	ATCCAATTATGTCCA	109	178

10

20

30

40

表 3

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

50

【表 3 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
715402	656	671	4116	4131	AGGAGTCGGGCAGCTT	59	179
715405	662	677	4122	4137	TGAAGAAGGAGTCGGG	60	180
715408	668	683	4128	4143	GCGGCTTGAAGAAGGA	60	181
715411	708	723	7142	7157	GCATCAGTACTGGCCT	94	182
715414	742	757	7176	7191	AACATGCTGTGGAGTC	31	183
715417	749	764	7183	7198	GAGCTCGAACATGCTG	104	184
715420	947	962	N/A	N/A	GATTTAAGAAGTATCT	107	185
715423	970	985	55465	55480	CCATGTTGTTGTCTGA	30	186
715426	1079	1094	79020	79035	ATCCATCAGGAAGAGG	80	187
715429	1100	1115	79041	79056	CCTGAGTCATGGCTTG	62	188
715432	1106	1121	79047	79062	CTCCATCCTGAGTCAT	65	189
715435	1138	1153	79079	79094	GGTCTGTTCTTATGG	36	190
715438	1182	1197	N/A	N/A	TTCATGGCAAAACGAG	82	191
715441	1188	1203	N/A	N/A	CTCTGGTTCATGGCAA	57	192
715444	1249	1264	98951	98966	TCCCTGTGGGCTCTGG	84	193
715447	1507	1522	116696	116711	CAATTCCTGAGACATC	81	194
715450	1514	1529	116703	116718	TTGTTCCTCAATTCCTG	53	195
715453	1556	1571	N/A	N/A	AGGTGCCACTGTAAAG	59	196
715456	1562	1577	120467	120482	AGTGATAGGTGCCACT	96	197
715459	1568	1583	120473	120488	CTCGAGAGTGATAGGT	93	198
715462	1574	1589	120479	120494	TCTCATCTCGAGAGTG	94	199
715465	1747	1762	122772	122787	GTCCACATTTGTCCCA	91	200
715468	1868	1883	122893	122908	GCTTGGTGGCAGCCAA	90	201
715471	1874	1889	122899	122914	TATCTAGCTTGGTGGC	36	202
715474	1881	1896	122906	122921	CTTCTTTATCTAGCT	78	203
715477	3543	3558	124568	124583	AGACACATACTCTAGT	61	204
715480	3564	3579	124589	124604	GGAAACCATTATTACT	23	205
715483	3570	3585	124595	124610	CTCTTTGGAAACCATT	15	206
715486	3628	3643	124653	124668	TACTTCATAGCTTATA	27	207
715489	3634	3649	124659	124674	AACTATTACTTCATAG	90	208
715492	3663	3678	124688	124703	GCTAGCTGGTGCCACT	76	209
715495	3671	3686	124696	124711	ACAGAGGTGCTAGCTG	80	210
715498	3724	3739	124749	124764	TGAACCCTTGAAAATA	91	211
715501	3968	3983	64588	64603	AAAAGCCTTAGAGTCA	28	212
			124993	125008			
715504	4682	4697	125707	125722	TGGTTTATTGTAAAAG	70	213
715507	1391	1406	102523	102538	TGGGATTGATATTCCG	95	214
715510	1402	1417	102534	102549	ATTGCTGTGCTGGGA	22	215

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

715513	N/A	N/A	4554	4569	GCGGAGGCGCGCAT	125	216
715516	N/A	N/A	5149	5164	CCTATGAGTCAACCTG	77	217
715519	N/A	N/A	5540	5555	TTCCACTCAAGTTACA	96	218
715522	N/A	N/A	5548	5563	ACTCTTCTTCCACTC	87	219
715525	N/A	N/A	7383	7398	TFACTTTAAGAAGTAT	100	220
715528	N/A	N/A	8644	8659	AAACCTGATCCTTTGA	98	221
715531	N/A	N/A	8818	8833	ACAACCTGGTTGTTT	94	222
715534	N/A	N/A	8885	8900	TCCCCAGGTCAGCATG	112	223
715537	N/A	N/A	10155	10170	ACTTGGCACCAAAAAGC	122	224
715540	N/A	N/A	10916	10931	TGAAGAACTATTTCTT	82	225
715543	N/A	N/A	10922	10937	ACTACTTGAAGAACTA	72	226
715546	N/A	N/A	10928	10943	TGACCAACTACTTGAA	59	227
715549	N/A	N/A	10936	10951	GAAGTTGTTGACCAAC	66	228
715552	N/A	N/A	10942	10957	AAATAGGAAGTTGTTG	86	229
715555	N/A	N/A	10963	10978	GTTATTCAGCAGCTTA	21	230
715558	N/A	N/A	10969	10984	CAGGAAGTTATTCAGC	37	231
715561	N/A	N/A	37599	37614	CACAACCTCAGACAGGG	69	232
715564	N/A	N/A	37605	37620	CAAGCACACAACCTCAG	75	233
715567	N/A	N/A	37830	37845	GGTAGGATAAATGAAT	99	234
715570	N/A	N/A	37836	37851	GCCAAAGGTAGGATAA	79	235
715573	N/A	N/A	64347	64362	TATATATGGTAGTCTA	76	236
715576	N/A	N/A	79125	79140	AACCTTTACCAAAAACG	80	237
715579	N/A	N/A	80917	80932	CTGTCTGGAATACACA	100	238
715582	N/A	N/A	80924	80939	GTCAAGCCTGTCTGGA	33	239
715585	N/A	N/A	80978	80993	AAGGTCTGGAACAGAT	73	240
715588	N/A	N/A	81084	81099	AGCAGCTAACAGCTTG	96	241
715591	N/A	N/A	81149	81164	CTTTGGCAGAGATAAA	41	242
715594	N/A	N/A	81155	81170	ATATTTCTTTGGCAGA	39	243
715597	N/A	N/A	98888	98903	CTGGTTCATGGCTGAA	89	244
715600	N/A	N/A	102399	102414	AATTCCTCAAGCTACCC	82	245
715603	N/A	N/A	102405	102420	GCACAGAATTCCAAG	106	246
715606	N/A	N/A	102411	102426	ACCATAGCACAGAATT	88	247
715609	N/A	N/A	102448	102463	TGTGTAGGCTGACTTA	56	248
715612	N/A	N/A	102471	102486	TACTTTAAGCCACATG	77	249
715615	N/A	N/A	102482	102497	CGGATAAAAATTACTT	94	250
715618	N/A	N/A	102488	102503	ATAAGACGATAAAAA	101	251
715621	N/A	N/A	102494	102509	TAAAAAATAAGACGGA	106	252
715624	N/A	N/A	102504	102519	TGCCTAAGAGTAAAAA	123	253
715627	N/A	N/A	102553	102568	CTACCTGACATTTTGG	88	254
715630	N/A	N/A	102559	102574	AAGAGCCTACCTGACA	94	255
715633	N/A	N/A	120466	120481	GTGATAGGTGCCACTA	78	256

10

20

30

40

50

【 0 4 4 5 】

実施例 2 : c E t ギャップマーによる A - 4 3 1 細胞におけるヒト Y a p 1 のアンチセンス阻害

Y a p 1 核酸を標的とするように修飾オリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでの Y a p 1 m R N A レベルに対するそれらの効果に関して試験した。修飾オリゴヌクレオチドは、類似の培養条件を有する一連の実験において試験した。各実験の結果を下記に示される個別の表に提示する。1 ウェル当たり 5 , 0 0 0 細胞の密度で培養した A - 4 3 1 細胞を、自然取り込みを用いて 2 , 0 0 0 n M の修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間の処理期間後、R N A を細胞から単離し、Y a p 1 m R N A レベルを定量的リアルタイム R T P C R によって測定した。ヒトプライマープロベセット R T S 4 8 1 4 を使用して、m R N A レベルを測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、R I B O G R E

EN（登録商標）によって測定した総RNA含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照（%UTC）として下記の表に提示する。アスタリスク（*）でマークされるパーセント対照値を有する修飾オリゴヌクレオチドは、当該プライマープローブセットの増幅産物の領域を標的とする。追加のアッセイを使用して、増幅産物の領域を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定してもよい。

【0446】

下記の表における新たに設計された修飾オリゴヌクレオチドは、3-10-3cEtギャップマーとして設計された。ギャップマーは、16ヌクレオシド長であり、中心ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドを含み、各々3つのヌクレオシドを含むウィングセグメントが5'方向及び3'方向に隣接する。5'ウィングセグメントにおける各ヌクレオシド及び3'ウィングセグメントにおける各ヌクレオチドは、cEt糖修飾を有する。各ギャップマーにわたるヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート（P=S）結合である。各ギャップマーにわたる全てのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

10

【0447】

「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も5'側のヌクレオチドを示す。「停止部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も3'側のヌクレオチドを示す。下記の表に列挙されるギャップマーは、配列番号1、配列番号2、配列番号3（GENBANK受託番号NM_006106.4）、または配列番号4（GENBANK受託番号NM_001130145.2）のいずれかに標的指向化される。「N/A」は、当該修飾オリゴヌクレオチドがその特定の遺伝子配列を100%の相補性では標的としないことを示す。「N.D.」は、その特定の試験においてその特定の修飾オリゴヌクレオチドに関して%UTCが定義されないことを示す。修飾オリゴヌクレオチドの活性は、異なる試験において定義されてもよい。

20

表4

配列番号1及び2を標的とする3-10-3cEtギャップマーによる
Yap1 mRNAの阻害

30

40

50

【表 4 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
716346	1	16	3461	3476	TTCCCTGGCGGCGGC	77	257
716349	107	122	3567	3582	ACTTTTCCCTCCAAC	78	258
716352	184	199	3644	3659	CTGCGCCCCGGCTCCA	105	259
716355	279	294	3739	3754	GACGGCTGCGGGCCGG	96	260
716358	331	346	3791	3806	CGAGGGCTACGCCCGG	104	261
716361	405	420	3865	3880	GGTTGAGGCGGCGGCT	75	262
716364	493	508	3953	3968	CGCCGCGGGTGCCGGT	110	263
716367	631	646	4091	4106	CATGGGCACGGTCTGG	70	264
716370	716	731	7150	7165	CAGTGCCTGCATCAGT	25	265
716373	775	790	7209	7224	CAACTGCAGAGAAGCT	69	266
716376	855	870	7289	7304	CGAAGATGCTGAGCTG	35	267
716379	927	942	7361	7376	CCAGAAGATGTCTTTG	123	268
716382	993	1008	55488	55503	AGCATGGCCTTCCTGG	73	269
716385	1084	1099	79025	79040	TTCCTATCCATCAGGA	87	270
716388	1144	1159	79085	79100	AGAGGTGGTCTTGTTT	55	271
716391	1206	1221	98908	98923	GGAGCACTCTGACTGA	44	272
716394	1304	1319	99006	99021	GTTGCTGCAGTCGCAT	120	273
716397	1365	1380	99067	99082	GGCCTCACCTGCCGAA	88	274
716400	1423	1438	N/A	N/A	TAACCTCTGACATTTT	106	275
716403	1491	1506	116680	116695	CCGGGAGAAGACACTG	110	276
716406	1576	1591	120481	120496	ACTCTCATCTCGAGAG	117	277
716409	1636	1651	120541	120556	CAGGAAGTCATCTGGG	99	278
716412	1717	1732	122742	122757	GTAGTCTGGGAAACGG	41	279
716415	1794	1809	122819	122834	AGCTCCTCTCCTTCTA	90	280
716418	1910	1925	122935	122950	CCTGAGGGCTCTATAA	75	281
716421	1996	2011	123021	123036	TATTAGCCTGAAAACCT	86	282
716424	2064	2079	123089	123104	GCAATGGACAAGGAAG	25	283
716427	2170	2185	123195	123210	AGCCCCAAAATGAAC	86	284
716430*	2221	2236	123246	123261	TAACCTGGGCAAAAGGA	28	285
716433*	2272	2287	123297	123312	AGCATCTGACTTCTAA	20	286
716436	2329	2344	123354	123369	ACTGGACAAAGGAAGC	59	287
716439	2387	2402	123412	123427	GTATTTAATATCAGAT	77	288
716442	2466	2481	123491	123506	GCACTAGGAGGAAAAG	63	289
716445	2559	2574	123584	123599	GTATGTGGCAATAATT	28	290
716448	2683	2698	123708	123723	CCGACAAAACCAACCA	62	291
716451	2734	2749	123759	123774	CCCAAGCTACAACCTAT	67	292
716454	2803	2818	123828	123843	CGAGATTTAAATAAGG	27	293
716457	2883	2898	123908	123923	AAAGGATACATTCCAC	61	294

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

716460	2946	2961	123971	123986	TATTCTAAATGCATAC	86	295
716463	2998	3013	124023	124038	GACTGCCCAACCAGA	64	296
716466	3071	3086	124096	124111	GTGGAGCACTCCCCTA	58	297
716469	3122	3137	124147	124162	GTTTGCTCCTTTCCAA	25	298
716472	3204	3219	124229	124244	GTCATGCACATTATGA	78	299
716475	3272	3287	124297	124312	CTTCCAAAATAAGGC	63	300
716478	3330	3345	124355	124370	TATTTAATCTAGTCG	46	301
716481	3382	3397	121835	121850	TCAGCATAGAAGTAGG	23	302
			124407	124422			
716484	3433	3448	124458	124473	CACTTTTCCAGCTAAC	35	303
716487	3541	3556	42912	42927	ACACATACTCTAGTTA	64	304
			124566	124581			
716490	3640	3655	124665	124680	ACAACCAACTATTACT	63	305
716493	3692	3707	124717	124732	ACATTGAAAGACCCTT	30	306
716496	3745	3760	124770	124785	GAAGAGATTTTATGCC	19	307
716499	3852	3867	124877	124892	TTTTGCCCTCCTCCAA	102	308
716502	3913	3928	124938	124953	CACAGTGATTGCATTT	11	309
716505	3996	4011	125021	125036	GATTTAATCTTTCTGC	35	310
716508	4065	4080	125090	125105	CTAGGTAGAATTCAT	67	311
716511	4131	4146	125156	125171	GATCTTCTGCACATTA	51	312
716514	4201	4216	125226	125241	GCTGATATATAAGATA	68	313
716517	4255	4270	125280	125295	TTCACAACCCCCCCCC	53	314
716520	4312	4327	125337	125352	AGTCTTTATTAAGAG	96	315
716523	4426	4441	125451	125466	CAAATTAAGTTGAGG	37	316
716526	4481	4496	125506	125521	TCAAAGCACTGTGCCA	88	317
716529	4544	4559	125569	125584	CAAACCAAAAAGGGA	61	318
716532	4615	4630	125640	125655	CAAGAAGCAGTTAAGC	70	319
716535	4737	4752	125762	125777	CCTGACTGAAAATAAC	86	320
716538	4789	4804	125814	125829	TCTGAAACTCCAATC	77	321
716541	4840	4855	125865	125880	TAAAGGCACTACATTT	92	322
716544	4898	4913	125923	125938	TACTTAACACAGCAAC	71	323
716547	4986	5001	44309	44324	GGTATGAATTCTGAAT	44	324
			126011	126026			
716550	5037	5052	126062	126077	GCACTGAATATTGCCA	77	325
716553	5088	5103	126113	126128	ATCCACCTGAGCACTC	54	326
716556	5211	5226	126236	126251	GCATTAAGAATTCTC	39	327
716559	5294	5309	126319	126334	CCTAACATATGAGCAT	62	328
716565	N/A	N/A	5516	5531	GGGCTAACTACATTGC	129	329
716568	N/A	N/A	5640	5655	GATTTTTCTGAGTTC	72	330
716574	N/A	N/A	11831	11846	TACTGTATATGTTC	91	331
			11769	11784			
716577	N/A	N/A	58766	58781	TCTGTCAGTTATCCTA	21	332
			58782	58797			

10

20

30

40

表 5

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

50

【表 5 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
716347	64	79	3524	3539	TGCCTTCCCCGCCTC	85	333
716350	129	144	3589	3604	CTCGGACCTGCGGCGC	99	334
716353	216	231	3676	3691	GCATCCCCGCCCGG	98	335
716356	296	311	3756	3771	CGAGGTGGAGAAGCGG	112	336
716359	348	363	3808	3823	CCCCTGACCCAGGCGA	101	337
716362	433	448	3893	3908	AGGCGGCTGCCCTTGG	94	338
716365	533	548	3993	4008	TCTGATGCCCGGCGGG	83	339
716368	652	667	4112	4127	GTCGGGCAGCTTCCGG	86	340
716371	733	748	7167	7182	TGGAGTCAGGGCTCCT	115	341
716374	802	817	7236	7251	GGTCAGTGTCCAGGA	54	342
716377	876	891	7310	7325	GGTATCTCAAAGAAG	76	343
716380	944	959	7378	7393	TTAAGAAGTATCTCTG	54	344
716383	1049	1064	55544	55559	TCATCATATTCTGCTG	98	345
716386	1110	1125	79051	79066	ATTTCTCCATCCTGAG	60	346
716389	1161	1176	79102	79117	AGCCTTGGGTCTAGCC	93	347
716392	1266	1281	98968	98983	CTGCCACCCATGACGC	95	348
716395	1331	1346	99033	99048	GCCGCAGCCTCTCCTT	92	349
716398	1382	1397	N/A	N/A	TATCCGCATTGCCTG	70	350
716401	1440	1455	116629	116644	AACTGGCTACGCAGGG	92	351
716404	1519	1534	116708	116723	CGTCATTGTTCTCAAT	63	352
716407	1593	1608	120498	120513	CTTAGTCCACTGTCTG	35	353
716410	1668	1683	N/A	N/A	GTATCACCTGTATCCA	52	354
716413	1753	1768	122778	122793	TCCAAGGTCCACATTT	79	355
716416	1834	1849	122859	122874	AAGGATGTCAGAACTC	45	356
716419	1962	1977	122987	123002	TTCCGGTGCATGTGT	36	357
716422	2030	2045	123055	123070	AGTATCTTGCTGGACG	39	358
716425	2081	2096	123106	123121	GCAATACATTAACAGC	71	359
716428*	2187	2202	123212	123227	ACAGGCTCACTTCCCC	10	360
716431*	2238	2253	123263	123278	AATGATTGGTGAACAT	55	361
716434*	2289	2304	123314	123329	TAAATGCTGTGACATG	44	362
716437	2349	2364	123374	123389	CCAGTAAATCATGTTT	41	363
716440	2406	2421	123431	123446	CTCTCAAATCAGCAT	45	364
716443	2483	2498	123508	123523	TTATGTGACTAATGAT	73	365
716446	2597	2612	123622	123637	GCACACCACAAAATT	83	366
716449	2700	2715	123725	123740	GGTCATTTGCCTAGGT	49	367
716452	2759	2774	123784	123799	TTACCAAAAACAACCTAC	98	368
716455	2849	2864	123874	123889	GTTATGTTGGGTGTG	17	369
716458	2900	2915	123925	123940	AAGCAGGGAAACCTAA	94	370

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

716461	2963	2978	123988	124003	ATAAACTACTAGTCAT	123	371
716464	3015	3030	124040	124055	TACTTCAAACATCTGC	62	372
716467	3088	3103	124113	124128	CCGTATGCCCAGAGGG	99	373
716470	3170	3185	124195	124210	AATCGAGACTTAAAAA	104	374
716473	3221	3236	124246	124261	CTATAAAGCTTATTTTC	104	375
716476	3292	3307	124317	124332	GAACTACAAACTAGAA	91	376
716479	3348	3363	124373	124388	GAACAATCTTGAAGGC	32	377
716482	3399	3414	124424	124439	CTATCCAGGGTCAATT	83	378
716485	3461	3476	124486	124501	ACTACCAATATACATT	84	379
716488	3558	3573	38751	38766	CATTATTACTCCTGTA	67	380
			124583	124598			
716491	3658	3673	124683	124698	CTGGTGCCACTTTAAT	54	381
716494	3709	3724	124734	124749	AAGGGCTTATTCTAGA	112	382
716497	3762	3777	124787	124802	AGCAGCTTTTGCCAGG	65	383
716500	3869	3884	124894	124909	AACTTCTTACTTCCAA	18	384
716503	3951	3966	124976	124991	TTATTATGAGTGATCA	33	385
716506	4031	4046	125056	125071	TCTGCAGTGGCCATTT	62	386
716509	4083	4098	125108	125123	TATACCCAATTTTGCA	70	387
716512	4150	4165	125175	125190	ACTCCTTCCAAGTAGC	99	388
716515	4218	4233	125243	125258	TAAGCTAAAGCTAATC	123	389
716518	4272	4287	125297	125312	CAAGGTCCCCCTAAAT	88	390
716521	4329	4344	125354	125369	CAGCACGGTGTAAGAC	79	391
716524	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	35	392
716527	4502	4517	125527	125542	AGTACAGAGGGCATCG	64	393
716530	4561	4576	125586	125601	ACATCAAGGCTATGAT	83	394
716533	4666	4681	125691	125706	CAATTCAAGAATACCC	64	395
716536	4754	4769	125779	125794	AAGTAGATCTAAGAAG	94	396
716539	4806	4821	125831	125846	AATAGTGCTTTGGAAG	59	397
716542	4863	4878	125888	125903	CTCCCTGTGTTTCATT	45	398
716545	4916	4931	125941	125956	GCATGTATTTAATATG	91	399
716548	5003	5018	126028	126043	GAGTTTCAAACTGAT	31	400
716551	5054	5069	126079	126094	CGCTAGAAAAGTGTTA	76	401
716554	5105	5120	126130	126145	ATGCTTGCGAGGATAA	30	402
716557	5243	5258	126268	126283	ATTGGTACTATATATA	80	403
716560	5312	5327	126337	126352	TAACAATTTATGTAAG	107	404
716563	N/A	N/A	5445	5460	TGAAGCAAGTTCTCAA	126	405
716566	N/A	N/A	5552	5567	GGTAACTCTTCTTTCC	102	406
716569	N/A	N/A	5674	5689	CTCCTTAACCCGGGTT	115	407
716572	N/A	N/A	126465	126480	CAGTAAGAAGCCAAAA	122	408
716575	N/A	N/A	30867	30882	AAAGAACTTAGTTCCT	84	409
			31189	31204			
716578	N/A	N/A	70445	70460	AACTTTCACATAAACT	102	410
			70695	70710			

10

20

30

40

表 6

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

50

【表 6 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
716348	84	99	3544	3559	ACGGAGGCCGGACAGC	107	411
716351	166	181	3626	3641	GGTCTGGCGGCTGCGC	112	412
716354	251	266	3711	3726	TCGCTCTCAGGGCCGG	114	413
716357	314	329	3774	3789	CGCCCCGGCTCCACGG	127	414
716360	388	403	3848	3863	CTGCCCCGGGATCCATG	118	415
716363	467	482	3927	3942	CGGACGGCGGGCCCTG	103	416
716366	568	583	4028	4043	CAGGTCGGTCTCCGAG	95	417
716369	670	685	4130	4145	CGGCGGCTTGAAGAAG	94	418
716372	751	766	7185	7200	ATGAGCTCGAACATGC	61	419
716375	819	834	7253	7268	GAGACTACTCCAGTGG	63	420
716378	893	908	7327	7342	GCAGAGGTACATCATC	44	421
716381	961	976	55456	55471	TGTCTGATCGATGTGA	35	422

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

716384	1066	1081	N/A	N/A	AGGACCTGAAGCCGAG	71	423
716387	1127	1142	79068	79083	TATGGTTTATATAGTA	33	424
716390	1189	1204	N/A	N/A	TCTCTGGTTCATGGCA	66	425
716393	1285	1300	98987	99002	TTGCTGCTGGTTGGAG	46	426
716396	1348	1363	99050	99065	CAGTTCTTGCTGTTTC	123	427
716399	1403	1418	102535	102550	AATTTGCTGTGCTGGG	40	428
716402	1474	1489	116663	116678	ATTTTGAGTCCCACCA	85	429
716405	1547	1562	116736	116751	TGTTAAGGAAAGGATC	149	430
716408	1610	1625	120515	120530	CACTGTAGCTGCTCAT	54	431
716411	1700	1715	122725	122740	TCTGCTGTGAGGGCAG	102	432
716414	1777	1792	122802	122817	GTTCAATCCATCTCCT	59	433
716417	1891	1906	122916	122931	TGTAAGAAAGCTTTCT	78	434
716420	1979	1994	24076	24091	CAACTGGCTTATGGAA	50	435
			123004	123019			
716423	2047	2062	71297	71312	GCAAAATAGAGGATTA	43	436
			123072	123087			
716426	2115	2130	123140	123155	TTTGATTCTTTAGAGC	45	437
716429*	2204	2219	123229	123244	TGGCATCCATCATCCA	28	438
716432*	2255	2270	123280	123295	TCTGAGTATTTAGTTA	30	439
716435*	2306	2321	123331	123346	ACAACCTGTTGAACAAA	45	440
716438	2366	2381	123391	123406	ATTTTIGGCTTGTGAG	32	441
716441	2423	2438	123448	123463	GCCTTGGTTTCAGCTA	57	442
716444	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	40	443
716447	2666	2681	123691	123706	CCAACCAACCCCCCA	97	444
716450	2717	2732	123742	123757	AACAGATTCACTAATA	83	445
716453	2786	2801	123811	123826	GGTAAAAAAAACCAGG	87	446
716456	2866	2881	123891	123906	ACCACACTATTATAAA	96	447
716459	2926	2941	123951	123966	CGCTACCATTTTAAAA	121	448
716462	2981	2996	124006	124021	TTAAACTACCAGTGAA	86	449
716465	3036	3051	124061	124076	GCTCTTCTAGAACAC	82	450
716468	3105	3120	124130	124145	TCATCAGATAAATATCT	118	451
716471	3187	3202	124212	124227	CCTACTCACTGAATTC	48	452
716474	3238	3253	124263	124278	TAAATGAAGGTAAACC	120	453
716477	3309	3324	124334	124349	GTGTTCAATACAAATG	42	454
716480	3365	3380	124390	124405	GCAAGTCTTGTAAGTA	18	455
716483	3416	3431	15582	15597	CAAAACCTTATAGTAT	159	456
			82739	82754			
			124441	124456			
716486	3494	3509	124519	124534	ATCATGATTATCTCTA	68	457
716489	3606	3621	124631	124646	AGTTAATTCATGCTCG	23	458
716492	3675	3690	124700	124715	AAACACAGAGGTGCTA	72	459
716495	3728	3743	124753	124768	GTTATGAACCCCTTGAA	58	460
716498	3833	3848	124858	124873	GAAGGGCCAAAATACT	92	461

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

716501	3891	3906	124916	124931	GCACTGAAAGTACTTA	32	462
716504	3970	3985	6107	6122	ATAAAAAGCCTTAGAGT	112	463
			62583	62598			
			124995	125010			
716507	4048	4063	125073	125088	ACTACTCTAAAACCTCC	53	464
716510	4102	4117	125127	125142	CAACATGCTATGTAAT	122	465
716513	4184	4199	125209	125224	AATCTTAATCTGTGGC	30	466
716516	4237	4252	125262	125277	AACTTTCCACCTCC	84	467
716519	4290	4305	125315	125330	GTTTATAAAGTTCTCT	57	468
716522	4363	4378	125388	125403	GTGACTGAAACTCTAG	47	469
716525	4460	4475	125485	125500	CACAGTACTGCTACAA	64	470
716528	4520	4535	125545	125560	TTAGGTCTCCTTCAGG	70	471
716531	4580	4595	125605	125620	GGACATAAAACAAGAG	65	472
716534	4693	4708	125718	125733	GATTATAAAATTGGTT	90	473
716537	4772	4787	125797	125812	ATGTGCTCCATCAACC	36	474
716540	4823	4838	125848	125863	GAAAAGTTATTACAAC	120	475
716543	4880	4895	125905	125920	TATTTGTAGCAAAGTC	35	476
716546	4968	4983	125993	126008	CACAATTAATTACTGT	103	477
716549	5020	5035	126045	126060	CCACTTTTGCAATGTT	44	478
716552	5071	5086	126096	126111	TTTCTCAGATGTACCA	53	479
716555	5167	5182	126192	126207	TACTTTTTCAAGATAC	99	480
716558	5277	5292	126302	126317	CTCTTACATCTAAAAC	81	481
716561	5338	5353	126363	126378	AAGGTATTACATAAGA	58	482
716564	N/A	N/A	5479	5494	CTTTGGGCAAAGTTC	103	483
716567	N/A	N/A	5599	5614	GACTATACAACAGGCC	134	484
716570	N/A	N/A	5717	5732	AAGTGTTTAGGCAAGC	56	485
716573	N/A	N/A	126516	126531	AGTTACTACTGTAATC	116	486
716576	N/A	N/A	58764	58779	TGTCAGTTATCCTATC	52	487
			58780	58795			
716579	N/A	N/A	94212	94227	ATAGAGATTTCCCTC	84	488
			103505	103520			

10

20

30

表 7

配列番号 3 及び 4 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる Y a p 1 m R N A の阻害

【表 7】

化合物 番号	配列 番号3 開始 部位	配列 番号3 停止 部位	配列 番号4 開始 部位	配列 番号4 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
716562	N/A	N/A	1359	1374	GCCTGCCGAAGCAGTT	103	489
716571	1062	1077	N/A	N/A	GCTGAAGCCGAGTTCA	91	490

40

【 0 4 4 8 】

実施例 3 : c E t ギャップマーによる A - 4 3 1 細胞におけるヒト Y a p 1 のアンチセンス阻害

Y a p 1 核酸を標的とするように修飾オリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでの Y a p 1 m R N A レベルに対するそれらの効果に関して試験した。修飾オリゴヌクレオチドは、類似の培養条件を有する一連の実験において試験した。各実験の結果を下記に示される個別の表に提示する。1 ウェル当たり 5 , 0 0 0 細胞の密度で培養した A - 4 3 1 細胞を、自然取り込みを用いて 2 , 0 0 0 n M の修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ

50

48時間の処理期間後、RNAを細胞から単離し、Yap1 mRNAレベルを定量的リアルタイムRT-PCRによって測定した。ヒトプライマープロベセットRTS36584（順方向配列ACGACCAATAGCTCAGATCCT、本明細書で配列番号14として指定される；逆方向配列CACCTGTATCCATCTCATCCAC、本明細書で配列番号15として指定される；プローブ配列TGTAGCTGCTCATGCTTAGTCCACTG、本明細書で配列番号16として指定される）を使用して、mRNAレベルを測定した。Yap1 mRNAレベルを、RIBOGREEN（登録商標）によって測定した総RNA含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照（%UTC）として下記の表に提示する。アスタリスク（*）でマークされるパーセント対照値を有する修飾オリゴヌクレオチドは、当該プライマープロベセットの増幅産物の領域を標的とする。追加のアッセイを使用して、増幅産物の領域を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定してもよい。

10

【0449】

下記の表における新たに設計された修飾オリゴヌクレオチドは、3-10-3cEtギャップマーとして設計された。ギャップマーは、16ヌクレオシド長であり、中心ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドを含み、各々3つのヌクレオシドを含むウィングセグメントが5'方向及び3'方向に隣接する。5'ウィングセグメントにおける各ヌクレオシド及び3'ウィングセグメントにおける各ヌクレオシドは、cEt糖修飾を有する。各ギャップマーにわたるヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート（P=S）結合である。各ギャップマーにわたる全てのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

20

【0450】

「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も5'側のヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も3'側のヌクレオシドを示す。各下記の表に列挙されるギャップマーは、配列番号1または配列番号2のいずれかに標的指向化される。「N/A」は、当該修飾オリゴヌクレオチドがその特定の遺伝子配列を100%の相補性では標的としないことを示す。「N.D.」は、その特定の試験においてその特定の修飾オリゴヌクレオチドに関して%UTCが定義されないことを示す。修飾オリゴヌクレオチドの活性は、異なる試験において定義されてもよい。

30

表 8

配列番号1及び2を標的とする3-10-3cEtギャップマーによる
Yap1 mRNAの阻害

40

50

【表 8 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715483	3570	3585	124595	124610	CTCTTTGGAAACCATT	2	206
715491	3638	3653	124663	124678	AACCAACTATTACTTC	8	131
958348	556	571	4016	4031	CGAGTCCCCGCGGACG	122	491
958349	557	572	4017	4032	CCGAGTCCCCGCGGAC	81	492
958350	558	573	4018	4033	TCCGAGTCCCCGCGGA	106	493
958351	560	575	4020	4035	TCTCCGAGTCCCCGCG	67	494
958352	563	578	4023	4038	CGGTCTCCGAGTCCCC	110	495
958353	564	579	4024	4039	TCGGTCTCCGAGTCCC	43	496
958354	565	580	4025	4040	GTCGGTCTCCGAGTCC	31	497
958355	611	626	4071	4086	CGTTGGCCGTCTTGGG	51	498
958356	663	678	4123	4138	TTGAAGAAGGAGTCGG	9	499
958357	667	682	4127	4142	CGGCTTGAAGAAGGAG	12	500
958358	669	684	4129	4144	GGCGCTTGAAGAAGG	34	501
958359	709	724	7143	7158	TGCATCAGTACTGGCC	117	502
958360	745	760	7179	7194	TCGAACATGCTGTGGA	12	503
958361	747	762	7181	7196	GCTCGAACATGCTGTG	8	504
958362	748	763	7182	7197	AGCTCGAACATGCTGT	58	505
958363	750	765	7184	7199	TGAGCTCGAACATGCT	70	506
958364	969	984	55464	55479	CATGTTGTTGTCTGAT	19	507
958365	971	986	55466	55481	GCCATGTTGTTGTCTG	34	508
958366	1607	1622	120512	120527	TGTAGCTGCTCATGCT	16*	509
958367	1871	1886	122896	122911	CTAGCTTGGTGGCAGC	105	510
958368	1873	1888	122898	122913	ATCTAGCTTGGTGGCA	11	511
958369	1875	1890	122900	122915	TTATCTAGCTTGGTGG	4	512
958370	1877	1892	122902	122917	CTTATCTAGCTTGGT	7	513
958371	3637	3652	124662	124677	ACCAACTATTACTTCA	2	514
958372	3666	3681	124691	124706	GGTGCTAGCTGGTGCC	49	515
958373	3667	3682	124692	124707	AGGTGCTAGCTGGTGC	8	516
958374	3670	3685	124695	124710	CAGAGGTGCTAGCTGG	38	517
958375	3967	3982	11044 124992	11059 125007	AAAGCCTTAGAGTCAA	2	518
958376	1392	1407	102524	102539	CTGGGATTGATATCC	31	519
958377	1393	1408	102525	102540	GCTGGGATTGATATTC	9	520
958378	N/A	N/A	7141	7156	CATCAGTACTGGCCTA	25	521
958379	N/A	N/A	3336	3351	GCGCCCGCCCGCACCG	124	522
958380	N/A	N/A	3337	3352	CGCGCCCGCCCGCACC	106	523
958381	N/A	N/A	3344	3359	TCCTCTGCGCGCCCGC	146	524
958382	N/A	N/A	3345	3360	TCCTCTGCGCGCCCG	111	525

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

958383	N/A	N/A	3346	3361	CTTCCTCTGCGCGCCC	96	526
958384	N/A	N/A	3347	3362	CCTTCCTCTGCGCGCC	131	527
958385	N/A	N/A	4548	4563	GCGCGCGCATTGTGCA	115	528
958386	N/A	N/A	4549	4564	GGCGCGCGCATTGTGC	111	529
958387	N/A	N/A	4551	4566	GAGGCGCGCGCATTGT	131	530
958388	N/A	N/A	4552	4567	GGAGGCGCGCGCATTG	112	531
958389	N/A	N/A	4553	4568	CGGAGGCGCGCGCATT	126	532
958390	N/A	N/A	4571	4586	GCGAAGGTGCGGAGCG	145	533
958391	N/A	N/A	4572	4587	AGCGAAGGTGCGGAGC	102	534
958392	N/A	N/A	5148	5163	CTATGAGTCAACCTGC	50	535
958393	N/A	N/A	5150	5165	GCCTATGAGTCAACCT	89	536
958394	N/A	N/A	8647	8662	TTGAAACCTGATCCTT	54	537
958395	N/A	N/A	8821	8836	CTAACAACCTGGTTTG	114	538
958396	N/A	N/A	8909	8924	AGGCTATTAAGCTGTT	131	539
958397	N/A	N/A	8910	8925	CAGGCTATTAAGCTGT	127	540
958398	N/A	N/A	8911	8926	GCAGGCTATTAAGCTG	76	541
958399	N/A	N/A	10927	10942	GACCAACTACTTGAAG	45	542
958400	N/A	N/A	10929	10944	TTGACCAACTACTTGA	26	543
958401	N/A	N/A	10964	10979	AGTTATTCAGCAGCTT	19	544
958402	N/A	N/A	29057	29072	CTCTTACACAGCCTAG	28	545
958403	N/A	N/A	36596	36611	CAGTTTATGTAGTAGT	5	546
958404	N/A	N/A	37602	37617	GCACACAACCTCAGACA	52	547
958405	N/A	N/A	44925	44940	TTATGGGATGAGTGCT	24	548
958406	N/A	N/A	55773	55788	TTTCAGTTATCGGCCC	29	549
958407	N/A	N/A	63319	63334	AATACTGATCTGCAGC	35	550
958408	N/A	N/A	64348	64363	CTATATATGGTAGTCT	20	551
958409	N/A	N/A	79120	79135	TTACCAAAAACGAGGGT	99	552
958410	N/A	N/A	79121	79136	TTTACCAAAAACGAGGG	70	553
958411	N/A	N/A	79122	79137	CFTTACCAAAAACGAGG	90	554
958412	N/A	N/A	79124	79139	ACCTTACCAAAAACGA	49	555
958413	N/A	N/A	90343	90358	CTAGTAATCTTACTGG	80	556
958414	N/A	N/A	102402	102417	CAGAATTCCTCAAGCTA	73	557
958415	N/A	N/A	102449	102464	CTGTGTAGGCTGACTT	16	558
958416	N/A	N/A	102450	102465	GCTGTGTAGGCTGACT	36	559
958417	N/A	N/A	102483	102498	ACGGATAAAAATTACT	85	560
958418	N/A	N/A	102558	102573	AGAGCCTACCTGACAT	47	561
958419	N/A	N/A	102560	102575	TAAGAGCCTACCTGAC	68	562
958420	N/A	N/A	109095	109110	TTCATAATCTGACTAG	66	563
958421	N/A	N/A	112417	112432	CTCCGTGGTGATCCCA	13	564
958422	N/A	N/A	115003	115018	TTTCTTAACCAGCGGA	15	565
958423	N/A	N/A	121122	121137	GATCAACATGCTAACA	51	566

10

20

30

表 9

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 9 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715483	3570	3585	124595	124610	CTCTTTGGAAACCATT	1	206
958436	91	106	3551	3566	TCCCTTGACGGAGGCC	124	567
958441	281	296	3741	3756	GCGACGGCTGCGGGCC	72	568
958446	346	361	3806	3821	CCTGACCCAGGCGAGC	70	569
958451	538	553	3998	4013	CACGATCTGATGCCCG	10	570
958456	824	839	7258	7273	GGCCAGAGACTACTCC	90	571
958461	1355	1370	99057	99072	GCCGAAGCAGTTCTTG	79	572
958466	1840	1855	122865	122880	GTCATTAAGGATGTCA	9	573
958471	1943	1958	122968	122983	CTTAGATCCTTCACAG	14	574
958476	1961	1976	122986	123001	TTCCGGTGCATGTGTC	2	575
958481	1980	1995	123005	123020	GCAACTGGCTTATGGA	6	576
958486	2106	2121	123131	123146	TTAGAGCCAAGTGTGA	9	577
958491	2291	2306	123316	123331	ACTAAATGCTGTGACA	4	578
958496	2515	2530	123540	123555	CCTTATAAGCTCCTAA	3	579
958501	2693	2708	123718	123733	TGCCTAGGTTCCGACA	41	580
958506	2812	2827	123837	123852	GCAGATAATCGAGATT	6	581
958511	2870	2885	123895	123910	CACTACCACACTATTA	31	582
958516	3003	3018	124028	124043	CTGCAGACTGCCCAA	38	583
958521	3112	3127	124137	124152	TTCCAATTCATCAGAT	14	584
958526	3353	3368	124378	124393	AGTAAGAACAATCTTG	6	585
958531	3371	3386	124396	124411	GTAGGAGCAAGTCTTG	5	586
958536	3393	3408	124418	124433	AGGGTCAATTTTCAGC	3	587
958541	3404	3419	124429	124444	GTATTCTATCCAGGGT	4	588
958546	3538	3553	124563	124578	CATACTCTAGTTACAT	6	589
958551	3550	3565	124575	124590	CTCCTGTAGACACATA	5	590
958556	3639	3654	124664	124679	CAACCAACTATTACTT	10	591
958561	3673	3688	124698	124713	ACACAGAGGTGCTAGC	48	592
958566	3935	3950	124960	124975	ACCTATGAACTATTAT	18	593
958571	4105	4120	125130	125145	CAACAACATGCTATGT	43	594
958576	4173	4188	125198	125213	GTGGCTACTGGCAAAT	53	595
958581	4203	4218	125228	125243	CTGCTGATATATAAGA	26	596
958586	4331	4346	125356	125371	GGCAGCACGGTGTAAG	78	597
958591	4461	4476	125486	125501	TCACAGTACTGCTACA	38	598
958596	4610	4625	125635	125650	AGCAGTTAAGCACTTT	3	599
958601	4844	4859	125869	125884	CCTTTAAAGGCACTAC	17	600
958606	5087	5102	126112	126127	TCCACCTGAGCACTCA	31	601
958611	5284	5299	126309	126324	GAGCATGCTCTTACAT	92	602
958616	1141	1156	79082	79097	GGTGGTCTTGTCTTA	10	603

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

958621	1172	1187	79113	79128	AACGAGGGTCAAGCCT	29	604
958626	N/A	N/A	5475	5490	TGGGCAAAGTTCCTAT	158	605
958631	N/A	N/A	5583	5598	TGCAAATAGGAGAGGG	122	606
958636	N/A	N/A	3328	3343	CCGCACCGCGGCCCGG	126	607
958641	N/A	N/A	7512	7527	AGCTACAGAGCTTAAC	102	608
958646	N/A	N/A	10769	10784	TATTATATGGCTAAGC	26	609
958651	N/A	N/A	12678	12693	AACTAAAGAGGACTTA	62	610
958656	N/A	N/A	17870	17885	ACGCAATCTGTGATCC	48	611
958661	N/A	N/A	21191	21206	TGCCGTTGGCCCTCC	120	612
958666	N/A	N/A	24643	24658	GAAAAGGGCAATCATA	52	613
958671	N/A	N/A	30409	30424	CATTATATGGCACCCA	19	614
958676	N/A	N/A	31186	31201	GAACCTTAGTTCCTAT	34	615
958681	N/A	N/A	34104	34119	AATTAACACCTGAGCT	84	616
958686	N/A	N/A	36190	36205	CGCAATATAGTCTATA	4	617
958691	N/A	N/A	38179	38194	TCAGTTGGCAACAGTC	20	618
958696	N/A	N/A	40280	40295	GCATACTACACTATAA	56	619
958701	N/A	N/A	41534	41549	TTAAACTAGGCACATT	98	620
958706	N/A	N/A	45392	45407	TCGCATGGCCACTGCC	112	621
958711	N/A	N/A	48862	48877	CCAAATAAGGATCTGT	34	622
958716	N/A	N/A	54493	54508	ATGGACTGTATGCAGC	84	623
958721	N/A	N/A	56973	56988	GTAGTATAATGAGTTA	1	624
			105504	105519			
958726	N/A	N/A	58765	58780	CTGTCAGTTATCCTAT	3	625
			58781	58796			
958731	N/A	N/A	58768	58783	GCTCTGTCAGTTATCC	7	626
			58784	58799			
			59523	59538			
958736	N/A	N/A	62193	62208	GTGATATGGATTCTGT	3	627
958741	N/A	N/A	66072	66087	GTTACTGCAACTGCC	14	628
958746	N/A	N/A	70253	70268	GTTATCCTCTATAGTC	22	629
958751	N/A	N/A	75535	75550	TCAATGCAGGATTCCA	30	630
958756	N/A	N/A	79463	79478	GTGTTGCATGACAGCC	15	631
958761	N/A	N/A	82824	82839	AGTCTCAACAACCTTC	7	632
958766	N/A	N/A	86559	86574	TAACATATGTCTACTC	23	633
958771	N/A	N/A	92071	92086	CTACAGACGAATTCCA	18	634
958776	N/A	N/A	94770	94785	GGTACTCTCCTCAGA	94	635
958781	N/A	N/A	97391	97406	GTCATCTATGTGTCT	6	636
958786	N/A	N/A	99922	99937	TATGTCCTACTTCCC	10	637
958791	N/A	N/A	102044	102059	CATAAGAAAAGACGAC	123	638
958796	N/A	N/A	103309	103324	ATTATATGGTTGCTTC	3	639
958801	N/A	N/A	108999	109014	CGCTAGCACGCGCGCT	131	640
958806	N/A	N/A	112159	112174	TGCCTAGGGTTCTGTG	30	641
958811	N/A	N/A	115185	115200	CACTGAGGCACGGCCC	92	642
958816	N/A	N/A	120622	120637	GTGATAACATATCCCA	71	643

10

20

30

40

表 1 0

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

【表 10 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715483	3570	3585	124595	124610	CTCTTTGGAAACCATT	2	206
958437	134	149	3594	3609	AGGCACTCGGACCTGC	84	644
958442	290	305	3750	3765	GGAGAAGCGGCGACGG	21	645
958447	404	419	3864	3879	GTTGAGGCGGCGGCTG	48	646
958452	571	586	4031	4046	CTCCAGGTCGGTCTCC	26	647
958457	857	872	7291	7306	GTCGAAGATGCTGAGC	5	648
958462	1439	1454	116628	116643	ACTGGCTACGCAGGGC	46	649
958467	1864	1879	122889	122904	GGTGGCAGCCAAAACA	32	650
958472	1945	1960	122970	122985	TCCTTAGATCCTTCAC	5	651
958477	1963	1978	122988	123003	ATTTCCGGTGCATGTG	2	652
958482	2000	2015	123025	123040	TCTGTATTAGCCTGAA	10	653
958487	2192	2207	123217	123232	TCCAAACAGGCTCACT	10	654
958492	2356	2371	123381	123396	TGTCAGACCAGTAAAT	12	655
958497	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	1	656
958502	2722	2737	123747	123762	CTATTAACAGATTCAC	13	657
958507	2814	2829	123839	123854	GAGCAGATAATCGAGA	6	658
958512	2875	2890	123900	123915	CATCCACTACCACAC	14	659
958517	3030	3045	124055	124070	TCTAGAACACTAAACT	88	660
958522	3156	3171	124181	124196	AATTAGTCCAAGGGAG	32	661
958527	3356	3371	124381	124396	GTAAGTAAGAACAATC	4	662
958532	3374	3389	124399	124414	GAAGTAGGAGCAAGTC	2	663
958537	3394	3409	124419	124434	CAGGGTCAATTTTCAG	3	664
			79237	79252			
958542	3408	3423	124433	124448	TATAGTATTCTATCCA	4	665
			96503	96518			
			102951	102966			

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 2】

958547	3540	3555	124565	124580	CACATACTCTAGTTAC	4	666
			56579	56594			
958552	3555	3570	124580	124595	TATTACTCCTGTAGAC	16	667
958557	3641	3656	124666	124681	CACAACCAACTATTAC	10	668
958562	3691	3706	124716	124731	CATTGAAAGACCCTTA	6	669
958567	3938	3953	124963	124978	TCAACCTATGAACTAT	3	670
958572	4159	4174	125184	125199	ATTATAGGCACTCCTT	5	671
958577	4176	4191	125201	125216	TCTGTGGCTACTGGCA	4	672
958582	4206	4221	125231	125246	AATCTGCTGATATATA	21	673
958587	4364	4379	125389	125404	GGTGACTGAAACTCTA	2	674
958592	4488	4503	125513	125528	CGTAAGATCAAAGCAC	12	675
958597	4626	4641	125651	125666	CCCAATACAACCAAGA	6	676
958602	4936	4951	125961	125976	TGCCATGTTCCATATA	16	677
958607	5109	5124	126134	126149	CAACATGCTTGCGAGG	11	678
958612	5295	5310	126320	126335	ACCTAACATATGAGCA	18	679
958617	1143	1158	79084	79099	GAGGTGGTCTTGTTCT	40	680
958622	1384	1399	102516	102531	GATATTCCGCATTGCC	3	681
958627	N/A	N/A	5476	5491	TTGGGCAAAGTTCCTA	61	682
958632	N/A	N/A	5610	5625	CTCCGACAGGAGACTA	55	683
958637	N/A	N/A	4394	4409	CCGCAGAGAGAAACTC	101	684
958642	N/A	N/A	8249	8264	GACATCAATTTGAGTC	91	685
958647	N/A	N/A	10939	10954	TAGGAAGTTGTTGACC	11	686
958652	N/A	N/A	14156	14171	GCTACGACGGCTGGCC	136	687
958657	N/A	N/A	18786	18801	CAGTATAATATCCTAA	37	688
958662	N/A	N/A	21800	21815	GAACAGATAGGACTAC	51	689
958667	N/A	N/A	25870	25885	TGCCGGGCCCTATGC	80	690
958672	N/A	N/A	30864	30879	GAACCTAGTTCCTTC	67	691
958677	N/A	N/A	31187	31202	AGAACTTAGTTCCTTA	51	692
958682	N/A	N/A	34164	34179	CCATGAGGGACTCCCA	123	693
958687	N/A	N/A	36660	36675	ACACTATGTGTTCTGC	57	694
958692	N/A	N/A	39314	39329	GGCTAGAGGCCGGGTG	105	695
958697	N/A	N/A	40306	40321	CTAAAGATGACTACTG	39	696

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 3】

958702	N/A	N/A	41672	41687	TGATGTCTTGCCAGA	16	697
958707	N/A	N/A	46503	46518	TCAATGCTGTATCAGA	23	698
958712	N/A	N/A	49103	49118	TTATATAGGTTACAGA	52	699
958717	N/A	N/A	55730	55745	AATAATATAGCTTACG	11	700
958722	N/A	N/A	57612	57627	CATAATAGGACACAAC	59	701
958727	N/A	N/A	58767	58782	ATCTGTCAGTTATCCT	2	702
958732	N/A	N/A	59675	59690	AGCACGGTGTAGCTTT	60	703
958737	N/A	N/A	62586	62601	GGAATACAAGCCCGAG	8	704
958742	N/A	N/A	66232	66247	AGCAATATGGTATTAG	4	705
958747	N/A	N/A	72144	72159	GTAAAGAGGGTGACAT	106	706
958752	N/A	N/A	75582	75597	GAATTTTGTAGTCCAGT	2	707
958757	N/A	N/A	79978	79993	GTGATCTGCACATTGT	5	708
958762	N/A	N/A	84225	84240	GATTAGAGGACTCATT	16	709
958767	N/A	N/A	86751	86766	ACGAATAAGGCATTAG	6	710
958772	N/A	N/A	92334	92349	CAACAAACATAGTTAC	61	711
958777	N/A	N/A	94786	94801	GTAACGTGTTCTAGGT	10	712
958782	N/A	N/A	97670	97685	ATGGTCTCCCAGTCAC	20	713
958787	N/A	N/A	101109	101124	TGGGCAAAGTTCCTCT	67	714
958792	N/A	N/A	102355	102370	GCCAATGGAGTCACCA	46	715
958797	N/A	N/A	105351	105366	ACGAGCACAGCACCTT	13	716
958802	N/A	N/A	110683	110698	AGATAATCATCTCAA	25	717
958807	N/A	N/A	112517	112532	TCATGTAGTCTGTCT	3	718
958812	N/A	N/A	115821	115836	TACTATAAGACACCAA	31	719
958817	N/A	N/A	121734	121749	TGCCAGGTAAGCCACA	30	720

10

20

表 1 1

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

【表 1 1 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715483	3570	3585	124595	124610	CTCTTTGGAAACCATT	1	206
958438	181	196	3641	3656	CGCCCCGGCTCCACTG	61	721
958443	306	321	3766	3781	CTCCACGGGCCGAGGT	90	722
958448	437	452	3897	3912	GCGAAGGCGGCTGCC	86	723
958453	635	650	4095	4110	GCCTCATGGGCACGGT	70	724
958458	1006	1021	55501	55516	GTTTCATCTGGGACAGC	12	725
958463	1502	1517	116691	116706	CCTGAGACATCCCGGG	63	726
958468	1866	1881	122891	122906	TTGGTGGCAGCCAAAA	86	727
958473	1948	1963	122973	122988	GTCTCCTTAGATCCTT	5	728
958478	1967	1982	122992	123007	GGAAATTCCGGTGCA	14	729
958483	2039	2054	123064	123079	GAGGATTAAGTATCT	17	730
958488	2209	2224	123234	123249	AGGAATGGCATCCATC	41	731
958493	2435	2450	123460	123475	AAACAGTCTTCAGCCT	16	732
958498	2561	2576	74512	74527	GAGTATGTGGCAATAA	1	733
			123586	123601			

30

40

50

【表 1 1 - 2】

958503	2740	2755	123765	123780	AACCATCCCAAGCTAC	15	734
958508	2816	2831	123841	123856	GAGAGCAGATAATCGA	7	735
958513	2927	2942	123952	123967	GCGCTACCATTTTAAA	104	736
958518	3047	3062	124072	124087	CCACAGTAATAGCTCT	1	737
958523	3174	3189	124199	124214	TTCCAATCGGAGACTTA	3	738
958528	3362	3377	124387	124402	AGTCTTGTAAGTAAGA	18	739
958533	3379	3394	124404	124419	GCATAGAAGTAGGAGC	3	740
958538	3397	3412	31598	31613	ATCCAGGGTCAATTTT	10	741
			124422	124437			
958543	3412	3427	124437	124452	ACCTTATAGTATTCTA	4	742
958548	3542	3557	124567	124582	GACACATACTCTAGTT	21	743
958553	3559	3574	38752	38767	CCATTATTACTCCTGT	1	744
			121706	121721			
			124584	124599			
958558	3643	3658	124668	124683	TTCACAACCAACTATT	9	745
958563	3759	3774	124784	124799	AGCTTTTGCCAGGAGA	3	746
958568	3947	3962	124972	124987	TATGAGTGATCAACCT	5	747
958573	4164	4179	125189	125204	GGCAAATTATAGGCAC	2	748
958578	4181	4196	125206	125221	CTTAATCTGTGGCTAC	4	749
958583	4210	4225	125235	125250	AGCTAATCTGCTGATA	89	750
958588	4373	4388	125398	125413	GTGTACTTAGGTGACT	10	751
958593	4506	4521	125531	125546	GGTCAGTACAGAGGGC	7	752
958598	4636	4651	125661	125676	CCCAATGCTACCCAAT	4	753
958603	4987	5002	44310	44325	TGGTATGAATTCTGAA	3	754
			75463	75478			
			126012	126027			
958608	5136	5151	126161	126176	TGATAGGCACACCCAC	11	755
958613	1062	1077	55557	55572	CCTGAAGCCGAGTTCA	15	756
958618	1149	1164	79090	79105	AGCCAAGAGGTGGTCT	36	757
958623	1386	1401	102518	102533	TTGATATTCCGCATTG	3	758
958628	N/A	N/A	5514	5529	GCTAACTACATTGCAG	81	759
958633	N/A	N/A	5656	5671	TGTCATCAGGTTAAGT	76	760
958638	N/A	N/A	4565	4580	GTGCGGAGCGCGCGGA	127	761
958643	N/A	N/A	8457	8472	TAGCAACCCACCCTGG	59	762
958648	N/A	N/A	10980	10995	GAATACTGAGTCAGGA	7	763
958653	N/A	N/A	15503	15518	TTACACACAGGCTATG	17	764
958658	N/A	N/A	18787	18802	ACAGTATAATATCCTA	6	765
958663	N/A	N/A	22200	22215	CTATTAGGGACTGAAC	32	766
958668	N/A	N/A	27649	27664	GTGATCTGTGAGAGGT	2	767
958673	N/A	N/A	30865	30880	AGAAGTCTAGTTCCCTT	30	768
958678	N/A	N/A	32244	32259	GGAGGAGTCACCATGG	74	769
958683	N/A	N/A	34256	34271	TATTGTGCTGCATCTC	16	770

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

958688	N/A	N/A	36686	36701	GGCTATGTAGCCTTCC	82	771
958693	N/A	N/A	39371	39386	GTGGTGTCTCACAGGC	99	772
958698	N/A	N/A	40400	40415	CTTATTAGCCCTCAAA	30	773
958703	N/A	N/A	43429	43444	GATAACTAAGCACTAC	49	774
958708	N/A	N/A	46790	46805	ATGTCAGATGTCAATT	19	775
958713	N/A	N/A	50391	50406	TGCTAGAGGCTGTTCC	55	776
958718	N/A	N/A	55941	55956	GAACACTATAGCTTGG	4	777
958723	N/A	N/A	58021	58036	AACCCACTAAAACCGG	63	778
958728	N/A	N/A	45026	45041	TATCTGTCAGTTATCC	10	779
			58768	58783			
			58784	58799			
958733	N/A	N/A	60397	60412	TAATAGACTAGACTTA	67	780
958738	N/A	N/A	63528	63543	TCTATATGTTTCCCCC	11	781
958743	N/A	N/A	66740	66755	GACTATAAAGGGTTTA	30	782
958748	N/A	N/A	72564	72579	ACATGTGACATTCCGG	83	783
958753	N/A	N/A	76248	76263	TGTATATGCCGTTCCC	4	784
958758	N/A	N/A	79985	80000	CTATTCAGTGATCTGC	2	785
958763	N/A	N/A	84603	84618	CACAATACAAGATGCA	3	786
958768	N/A	N/A	87653	87668	GTGCAAGCAGGTTCCC	17	787
958773	N/A	N/A	93005	93020	AGCTGGTAGGGCAAGA	43	788
958778	N/A	N/A	95129	95144	GCTACCTGGAGCGAAG	75	789
958783	N/A	N/A	98257	98272	TGATCTGATGCTTGCT	35	790
958788	N/A	N/A	101110	101125	CTGGGCAAAGTTCCTC	54	791
958793	N/A	N/A	102510	102525	CCGCATTGCCTAAGAG	9	792
958798	N/A	N/A	107371	107386	TGCAGTATAATATCCT	3	793
958803	N/A	N/A	110998	111013	GATAATCATCCTCAGC	24	794
958808	N/A	N/A	113126	113141	AGCGATTGGCCTCCCA	59	795
958813	N/A	N/A	116872	116887	TTACAGAGAGATTCAT	8	796
958818	N/A	N/A	121757	121772	GTTGTCAACTCTAGGG	23	797

10

20

表 1 2

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

30

40

50

【表 1 2 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715483	3570	3585	124595	124610	CTCTTTGGAAACCATT	1	206
958439	182	197	3642	3657	GCGCCCCGGCTCCACT	77	798
958444	315	330	3775	3790	ACGCCCCGGCTCCACG	97	799
958449	468	483	3928	3943	CCGGACGGCGGGCCCT	84	800
958454	754	769	7188	7203	GGAATGAGCTCGAACA	3	801
958459	1061	1076	55556	55571	CTGAAGCCGAGTTCAT	28	802
958464	1600	1615	120505	120520	GCTCATGCTTAGTCCA	3*	803
958469	1904	1919	122929	122944	GGCTCTATAACCATGT	17	804
958474	1950	1965	122975	122990	GTGTCTCCTTAGATCC	3	805
958479	1969	1984	122994	123009	ATGGAAATTTCCGGTG	15	806
958484	2067	2082	123092	123107	GCAGCAATGGACAAGG	2	807
958489	2262	2277	123287	123302	TTCTAAGTCTGAGTAT	14	808
958494	2468	2483	123493	123508	TAGCACTAGGAGGAAA	28	809
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
958504	2805	2820	123830	123845	ATCGAGATTTAAATAA	63	811
958509	2851	2866	123876	123891	ATGTTATGTTTGGGTG	4	812
958514	2957	2972	123982	123997	TACTAGTCATGTATTC	20	813
958519	3061	3076	124086	124101	CCCCTAGGCACTATCC	20	814
958524	3199	3214	124224	124239	GCACATTATGAACCTA	13	815
958529	3364	3379	124389	124404	CAAGTCTTGTAAGTAA	3	816
958534	3383	3398	121836	121851	TTCAGCATAGAAGTAG	3	817
			124408	124423			
958539	3400	3415	124425	124440	TCTATCCAGGGTCAAT	11	818
958544	3471	3486	124496	124511	GCTAAATCAACTACC	8	819
958549	3546	3561	100828	100843	TGTAGACACATACTCT	8	820
			110388	110403			
			124571	124586			
958554	3561	3576	38754	38769	AACCATATTACTCCT	1	821
			120229	120244			
			124586	124601			
958559	3645	3660	124670	124685	AATTCACAACCAACTA	17	822
958564	3841	3856	124866	124881	TCCAAATTGAAGGGCC	62	823
958569	3965	3980	124990	125005	AGCCTTAGAGTCAATT	3	824
958574	4166	4181	125191	125206	CTGGCAAATTATAGGC	13	825
958579	4183	4198	125208	125223	ATCTTAATCTGTGGCT	4	826
958584	4221	4236	125246	125261	CCCTAAGCTAAAGCTA	74	827
958589	4409	4424	125434	125449	GTAAAGGAAGATCTCC	4	828
958594	4523	4538	125548	125563	CTCTTAGGTCTCCTTC	8	829
958599	4663	4678	125688	125703	TTCAAGAATACCCAGT	5	830

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

958604	5055	5070	126080	126095	ACGCTAGAAAAGTGTT	94	831
958609	5221	5236	126246	126261	TGACAAGTGTGCATTA	16	832
958614	1137	1152	79078	79093	GTCTTGTCTTATGGT	6	833
958619	1156	1171	79097	79112	TGGGTCTAGCCAAGAG	71	834
958624	1390	1405	102522	102537	GGGATTGATATCCGC	74	835
958629	N/A	N/A	5523	5538	CCCGAGTGGGCTAACT	128	836
958634	N/A	N/A	5673	5688	TCCTTAACCCGGGTTT	61	837
958639	N/A	N/A	6783	6798	GTTATGGGTGCTTTTC	18	838
958644	N/A	N/A	8524	8539	ATGATCAAACCTTTTC	5	839
958649	N/A	N/A	12237	12252	TGCCACTGGTGAATAC	36	840
958654	N/A	N/A	16919	16934	AATGGAGTGGCCGGGC	110	841
958659	N/A	N/A	18852	18867	GTTGTATTACTCTCCA	2	842
958664	N/A	N/A	23239	23254	ACGAAC TAAGGTGTAC	40	843
958669	N/A	N/A	28420	28435	GCTATCTTGGATCCA	76	844
958674	N/A	N/A	30866	30881	AAGAACTTAGTTCCCT	25	845
			31188	31203			
958679	N/A	N/A	33917	33932	GTAAGTCCACAGTTA	77	846

10

【表 1 2 - 3】

958684	N/A	N/A	35513	35528	GCTGAAGACGGCCCTT	70	847
958689	N/A	N/A	36864	36879	CATTAAGGAGTTATG	87	848
958694	N/A	N/A	39375	39390	ATTGGTGGTGTCTCAC	41	849
958699	N/A	N/A	40415	40430	GACTAGAAAAGATCATC	20	850
958704	N/A	N/A	43572	43587	CCCTACACTCGAGGAT	122	851
958709	N/A	N/A	46944	46959	TCAATCTATGAGACCC	57	852
958714	N/A	N/A	52275	52290	GAGCACTGCGCCCTGG	82	853
958719	N/A	N/A	56409	56424	GTACATAATGGGCTAA	49	854
958724	N/A	N/A	58762	58777	TCAGTTATCCTATCCC	2	855
958729	N/A	N/A	58763	58778	GTCAGTTATCCTATCT	4	856
			58779	58794			
958734	N/A	N/A	61207	61222	ACACATAGAGCTAAAGG	7	857
958739	N/A	N/A	64256	64271	AGCAATAGAGTAACCA	4	858
958744	N/A	N/A	67858	67873	GCATACTGGTGCCCA	45	859
958749	N/A	N/A	74623	74638	CCACAAGGGCAGTACG	51	860
958754	N/A	N/A	77489	77504	CCTTAGGAAGGCTCCC	31	861
958759	N/A	N/A	81664	81679	GCCTATCGCCCAAGC	61	862
958764	N/A	N/A	85543	85558	TGGGTCTCTTGATTTC	34	863
958769	N/A	N/A	89667	89682	CATTGCCACGATCTAA	36	864
958774	N/A	N/A	94013	94028	TGCTAGATATCGCCAA	33	865
958779	N/A	N/A	95898	95913	TCGAATATAGAGGCCT	80	866
958784	N/A	N/A	99202	99217	GGCTGGATAGAATGCT	79	867
958789	N/A	N/A	101277	101292	TACTATATAATACCCT	17	868
958794	N/A	N/A	102512	102527	TTCCGCATTGCCTAAG	14	869
958799	N/A	N/A	107814	107829	ATTACTCAATCATGGT	2	870
958804	N/A	N/A	110999	111014	AGATAATCATCCTCAG	17	871
958809	N/A	N/A	113144	113159	TCTTAACACCTGAGCT	66	872
958814	N/A	N/A	117837	117852	GGCTATGCCTCTCTTA	214	873
958819	N/A	N/A	122502	122517	TGCTTCAACATTGTTC	9	874

20

30

40

表 1 3

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

50

【表 1 3 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
715483	3570	3585	124595	124610	CTCTTTGGAAACCATT	1	206
958440	183	198	3643	3658	TGCGCCCCGGCTCCAC	54	875
958445	327	342	3787	3802	GGCTACGCCCGGACGC	63	876
958450	496	511	3956	3971	GGTCGCCCGGGTGCC	59	877
958455	757	772	7191	7206	AGAGGAATGAGCTCGA	43	878
958460	1294	1309	98996	99011	TCGCATCTGTTGCTGC	52	879
958465	1726	1741	122751	122766	GGCTTCAAGGTAGTCT	84	880
958470	1941	1956	8781	8796	TAGATCCTTCACAGAT	18	881
			45134	45149			
			122966	122981			

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

958475	1959	1974	122984	122999	CCGGTGCATGTGTCTC	37	882
958480	1978	1993	24075	24090	AACTGGCTTATGGAAA	24	883
			123003	123018			
958485	2089	2104	56507	56522	AGAGGTCAGCAATACA	3	884
			122015	122030			
			123114	123129			
958490	2281	2296	123306	123321	GTGACATGAAGCATCT	5	885
958495	2488	2503	123513	123528	GGTCATTATGTGACTA	56	886
958500	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	5	887
958505	2809	2824	123834	123849	GATAATCGAGATTTAA	6	888
958510	2867	2882	123892	123907	TACCACACTATTATAA	43	889
958515	2993	3008	124018	124033	CCCCAACCAGATTTAA	28	890
958520	3091	3106	124116	124131	CTACCGTATGCCCAGA	27	891
958525	3235	3250	124260	124275	ATGAAGGTAAACCACT	3	892
958530	3367	3382	124392	124407	GAGCAAGTCTTGTAAG	20	893
958535	3392	3407	124417	124432	GGGTCAATTTTCAGCA	10	894
958540	3402	3417	124427	124442	ATTCTATCCAGGGTCA	8	895
958545	3535	3550	5536	5551	ACTCTAGTTACATCAT	3	896
			124560	124575			
958550	3548	3563	124573	124588	CCTGTAGACACATACT	4	897
958555	3619	3634	124644	124659	GCTTATATTGAAGAGT	4	898
958560	3656	3671	124681	124696	GGTGCCACTTTAATTC	22	899
958565	3895	3910	124920	124935	TTGAGCACTGAAAGTA	4	900
958570	4092	4107	125117	125132	TGTAATTCATATACCC	5	901
958575	4171	4186	125196	125211	GGCTACTGGCAAATTA	9	902
958580	4186	4201	125211	125226	ATAATCTTAATCTGTG	4	903
958585	4278	4293	125303	125318	CTCTATCAAGGTCCCC	5	904
958590	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	2	905
958595	4563	4578	125588	125603	CCACATCAAGGCTATG	8	906
958600	4752	4767	125777	125792	GTAGATCTAAGAAGCC	8	907
958605	5068	5083	126093	126108	CTCAGATGTACCAACG	7	908
958610	5250	5265	126275	126290	AGGTAACATTGGTACT	34	909
958615	1139	1154	79080	79095	TGGTCTTGTTCTTATG	3	910
958620	1162	1177	79103	79118	AAGCCTTGGGTCTAGC	57	911
958625	1394	1409	102526	102541	TGCTGGGATTGATATT	6	912
958630	N/A	N/A	5554	5569	GCGGTAACCTTCTTT	52	913
958635	N/A	N/A	5713	5728	GTTTAGGCAAGCAGCT	43	914
958640	N/A	N/A	7413	7428	TAGATAACTGTCTCCC	13	915
958645	N/A	N/A	9559	9574	GCCCATAGTTGACAGG	54	916
958650	N/A	N/A	12498	12513	TCAATTGAGTCTGCTA	3	917
958655	N/A	N/A	17868	17883	GCAATCTGTGATCCCA	12	918
958660	N/A	N/A	19378	19393	CCCCTGGGTTTGTCC	106	919
958665	N/A	N/A	23878	23893	CTGCATACCCTCCAGC	84	920

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

958670	N/A	N/A	28665	28680	GGTCTTGGTGATTGGC	20	921
958675	N/A	N/A	31177	31192	TCCCTATCAGCTGGGC	112	922
958680	N/A	N/A	34103	34118	ATTAACACCTGAGCTG	50	923
958685	N/A	N/A	35577	35592	AGCTATGGAAAGTGTC	24	924
958690	N/A	N/A	37103	37118	TGGACTCTTGATCACA	26	925
958695	N/A	N/A	39759	39774	TCAATTCTCCACCAGA	45	926
958700	N/A	N/A	41085	41100	CTAATATAGACTACTC	55	927
958705	N/A	N/A	45162	45177	GGCCATCAATAAAGAC	112	928
958710	N/A	N/A	47735	47750	AGGGAACCCTTGGCTA	77	929
958715	N/A	N/A	53767	53782	GTAATAGGAGGTAAGA	48	930
958720	N/A	N/A	56594	56609	GTCTACTAGAGCTGCC	12	931
958725	N/A	N/A	58763	58778	GTCAGTTATCCTATCC	1	932
958730	N/A	N/A	58783	58798	CTCTGTCAGTTATCCT	4	933
958735	N/A	N/A	61265	61280	AGCAATCTTGTGGATC	7	934
958740	N/A	N/A	65047	65062	CGGCACCAAACACCCA	57	935
958745	N/A	N/A	69906	69921	TCCCAGCCGCATGGCT	78	936
958750	N/A	N/A	75333	75348	TGTAAGAGGAGACCAC	28	937
958755	N/A	N/A	78709	78724	TAACATAAGACACGGA	12	938
958760	N/A	N/A	82249	82264	AGTAATAGATCTACAA	76	939
958765	N/A	N/A	86532	86547	GTACAGGAGAGATTGC	37	940
958770	N/A	N/A	90915	90930	ACAGAGCGGTGCACCC	64	941
958775	N/A	N/A	94061	94076	GTCTATACGGGAGATT	29	942
958780	N/A	N/A	96542	96557	TCAACTACTTTTCAGC	24	943
958785	N/A	N/A	99371	99386	GCAATCCACAATTCCA	2	944
958790	N/A	N/A	102039	102054	GAAAAGACGACACAGT	68	945
958795	N/A	N/A	102514	102529	TATTCCGCATTGCCTA	8	946
958800	N/A	N/A	108359	108374	TCGATAATATATGGCA	22	947
958805	N/A	N/A	111001	111016	CAAGATAATCATCCTC	6	948
958810	N/A	N/A	114182	114197	TTATATACGGGAAAAT	47	949
958815	N/A	N/A	120003	120018	GGGCGAGGAGACAGGT	16	950
958820	N/A	N/A	126468	126483	GACCAGTAAGAAGCCA	49	951

10

20

30

【0451】

実施例 4 : c E t ギャップマーによる A - 4 3 1 細胞におけるヒト Y a p 1 のアンチセンス阻害

Y a p 1 核酸を標的とするように修飾オリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでの Y a p 1 m R N A レベルに対するそれらの効果に関して試験した。修飾オリゴヌクレオチドは、類似の培養条件を有する一連の実験において試験した。各実験の結果を下記に示される個別の表に提示する。1 ウェル当たり 5 , 0 0 0 細胞の密度で培養した A - 4 3 1 細胞を、自然取り込みを用いて 2 , 0 0 0 n M の修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間の処理期間後、R N A を細胞から単離し、Y a p 1 m R N A レベルを定量的リアルタイム R T P C R によって測定した。ヒトプライマープロブセット R T S 4 8 1 4 を使用して、m R N A レベルを測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、R I B O G R E E N (登録商標) によって測定した総 R N A 含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。アスタリスク (*) でマークされるパーセント対照値を有する修飾オリゴヌクレオチドは、当該プライマープロブセットの増幅産物の領域を標的とする。追加のアッセイを使用して、増幅産物の領域を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定してもよい。

40

【0452】

下記の表における新たに設計された修飾オリゴヌクレオチドは、3 - 1 0 - 3 c E t ギャ

50

ップマーとして設計された。ギャップマーは、16ヌクレオシド長であり、中心ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドを含み、各々3つのヌクレオシドを含むウィングセグメントが5'方向及び3'方向に隣接する。5'ウィングセグメントにおける各ヌクレオシド及び3'ウィングセグメントにおける各ヌクレオシドは、cEt糖修飾を有する。各ギャップマーにわたるヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート(P=S)結合である。各ギャップマーにわたる全てのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。

【0453】

「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も5'側のヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も3'側のヌクレオシドを示す。各下記の表に列挙されるギャップマーは、配列番号1、配列番号2、配列番号3(GENBANK受託番号NM_006106.4)、または配列番号4(GENBANK受託番号NM_001130145.2)のいずれかに標的指向化される。「N/A」は、当該修飾オリゴヌクレオチドがその特定の遺伝子配列を100%の相補性では標的としないことを示す。「N.D.」は、その特定の実験においてその特定の修飾オリゴヌクレオチドに関して%UTCが定義されないことを示す。修飾オリゴヌクレオチドの活性は、異なる実験において定義されてもよい。

表14

配列番号1及び2を標的とする3-10-3cEtギャップマーによる
Yap1 mRNAの阻害

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074112	97	112	3557	3572	TCCAACCTCCCTTGACG	83	952
1074144	285	300	3745	3760	AGCGGCGACGGCTGCG	92	953
1074176	364	379	3824	3839	CTCCCCGACGCGCAC	84	954
1074208	541	556	4001	4016	GTGCACGATCTGATGC	96	955
1074240	896	911	7330	7345	CTGGCAGAGGTACATC	29	956
1074272	1118	1133	79059	79074	TATAGTAAATTTCTCC	16	957
1074304	1357	1372	99059	99074	CTGCCGAAGCAGTTCT	109	958
1074336	1451	1466	116640	116655	CCAGTGTGGTAACTG	97	959
1074368	1672	1687	N/A	N/A	GATAGTATCACCTGTA	8	960
1074400	1928	1943	122953	122968	GATTTAGAATTCAGTC	42	961
1074432	2243	2258	123268	123283	GTTAAAATGATTGGTG	3*	962
1074464	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	2	963
1074496	2743	2758	123768	123783	AATAACCATCCCAAGC	69	964
1074528	2996	3011	124021	124036	CTGCCCCAACCAGATT	25	965
1074560	3172	3187	124197	124212	CCAATCGAGACTTAAA	3	966
1074592	3368	3383	124393	124408	GGAGCAAGTCTTGTA	23	967
1074624	3706	3721	124731	124746	GGCTTATTCTAGAAAC	65	968
1074656	4008	4023	125033	125048	GACTTAATTCAAGATT	31	969
1074688	4224	4239	125249	125264	TCCCCCTAAGCTAAAG	83	970
1074720	4403	4418	125428	125443	GAAGATCTCCATATTC	58	971
1074752	4592	4607	125617	125632	CATTAGGAACAAGGAC	10	972
1074784	4758	4773	125783	125798	CCATAAGTAGATCTAA	25	973
1074816	5032	5047	126057	126072	GAATATTGCCACCCAC	15	974
1074848	5140	5155	126165	126180	GTTATGATAGGCACAC	11	975
1074912	N/A	N/A	5525	5540	ATCCCGAGTGGGCTAA	85	976
1074944	N/A	N/A	5623	5638	AAAACCCTTTGGTCTC	89	977
1074976	N/A	N/A	126479	126494	TTCTATTGGAAGACCA	35	978
1075008	N/A	N/A	5286	5301	TAATCGAACATTGTGT	61	979
1075040	N/A	N/A	7618	7633	TTATAAAGAGGCTCAG	10	980
1075072	N/A	N/A	9650	9665	TCCGGGTAAATATCTC	37	981
1075104	N/A	N/A	11109	11124	ATTATAAGGTCTTACA	67	982
1075136	N/A	N/A	13294	13309	CTAGAATATTTAAAGGG	87	983
1075168	N/A	N/A	16596	16611	CATCAAAATTTACGA	49	984
1075200	N/A	N/A	21836	21851	CATATTAAGTAGATGA	120	985
1075232	N/A	N/A	24676	24691	ATTTATCAGCCATTGT	13	986
1075264	N/A	N/A	27401	27416	GAATAATATGCAGAAC	53	987
1075296	N/A	N/A	30827	30842	ATTATAAGCTGTGTTG	18	988
1075328	N/A	N/A	32291	32306	CTCGCAAAGCCTCTTC	21	989

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

1075360	N/A	N/A	34021	34036	AGGCAACAACATCTAA	50	990
1075392	N/A	N/A	36045	36060	GACGGGTGAACCTGTT	95	991
1075424	N/A	N/A	38749	38764	TTATTAATCCTGTCCA	18	992
1075456	N/A	N/A	40812	40827	TTACGAAATGTTTAGT	61	993
1075488	N/A	N/A	42808	42823	CAGAATAAGGGAGATC	56	994
1075520	N/A	N/A	45363	45378	CCCCAACAACCTGCTAA	77	995
1075552	N/A	N/A	47526	47541	GATTATAACATGCTGT	74	996
1075584	N/A	N/A	49326	49341	AATAATTGACCTAGCA	57	997
1075616	N/A	N/A	51128	51143	GTAAAACCGATTTTTC	46	998
1075648	N/A	N/A	52713	52728	TCAATAAAGTGGGACT	67	999
1075680	N/A	N/A	55168	55183	ATTATTACCCCTTCTA	73	1000
1075712	N/A	N/A	57557	57572	GACGCGAAATACTTAC	7	1001
1075744	N/A	N/A	59642	59657	TTCGGGTTAGCAGACT	6	1002
1075776	N/A	N/A	62195	62210	ATGTGATATGGATTCT	10	1003
1075808	N/A	N/A	64255	64270	GCAATAGAGTAACCAG	3	1004
1075840	N/A	N/A	67174	67189	CCTAAAATAGGAATGC	89	1005
1075872	N/A	N/A	70920	70935	CAATTATGACAAACAG	21	1006
1075904	N/A	N/A	73288	73303	GTATAGGATCTACTAA	51	1007
1075936	N/A	N/A	76577	76592	CTTATATTCTCTCCGA	49	1008
1075968	N/A	N/A	80319	80334	TATTTAAGCCAAACCG	5	1009
1076000	N/A	N/A	82082	82097	CCTAATATGACTCCTT	4	1010
1076032	N/A	N/A	84424	84439	TATAATTTCCCTGATC	105	1011
1076064	N/A	N/A	86676	86691	TATGAACAATGTACTC	5	1012
1076096	N/A	N/A	90315	90330	AATAATAAACGATTCT	71	1013
1076128	N/A	N/A	92094	92109	TCTAAACCTAAAGACT	118	1014
1076160	N/A	N/A	93143	93158	TTATACTAGTACGGCA	20	1015
1076192	N/A	N/A	95979	95994	CTACAACCTGGACTTT	34	1016
1076224	N/A	N/A	97726	97741	TATAAACCTTGCTACA	67	1017
1076256	N/A	N/A	100250	100265	TTATTTAGGCCCCATA	4	1018
1076288	N/A	N/A	103352	103367	CTTATTTAGCATAGTG	3	1019
1076320	N/A	N/A	105383	105398	CATTAACCTCACCCAT	52	1020
1076352	N/A	N/A	109308	109323	GATAACCCTGAAACAA	37	1021
1076384	N/A	N/A	111269	111284	TATAAGGGACTTGCTG	25	1022
1076416	N/A	N/A	113834	113849	ACCGAAATGATACTGA	8	1023
1076448	N/A	N/A	117100	117115	CTTATAATGCAATCCT	2	1024
1076480	N/A	N/A	119636	119651	GTAAATATCCATTACC	72	1025
1076512	N/A	N/A	122045	122060	CATAAACCATTAAGTG	65	1026
1076544	N/A	N/A	71389	71404	GACCAACCTCCCCTTG	89	1027

10

20

30

表 1 5

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 15 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074113	98	113	3558	3573	CTCCAACCTCCCTTGAC	61	1028
1074145	286	301	3746	3761	AAGCGGCGACGGCTGC	73	1029
1074177	365	380	3825	3840	CCTCCCCCGACGCGCA	69	1030
1074209	640	655	4100	4115	CCGGAGCCTCATGGGC	72	1031
1074241	921	936	7355	7370	GATGTCTTTGCCATCT	72	1032
1074273	1129	1144	79070	79085	CTTATGGTTTATATAG	34	1033
1074305	1360	1375	99062	99077	CACCTGCCGAAGCAGT	64	1034
1074337	1469	1484	116658	116673	GAGTCCCACCATCCTG	10	1035
1074369	1673	1688	N/A	N/A	TGATAGTATCACCTGT	19	1036
1074401	1960	1975	122985	123000	TCCGGTGCATGTGTCT	18	1037
1074433	2258	2273	123283	123298	AAGTCTGAGTATTTAG	5*	1038
1074465	2572	2587	123597	123612	AATCTATATTAGAGTA	44	1039
1074497	2744	2759	123769	123784	CAATAACCATCCCAAG	26	1040
1074529	3001	3016	124026	124041	GCAGACTGCCCAACC	50	1041
1074561	3176	3191	124201	124216	AATTCCAATCGAGACT	10	1042
1074593	3369	3384	124394	124409	AGGAGCAAGTCTTGTA	6	1043
1074625	3711	3726	124736	124751	ATAAGGGCTTATTCTA	42	1044
1074657	4016	4031	125041	125056	TCCCCCAGACTTAAT	59	1045
1074689	4225	4240	125250	125265	CTCCCCCTAAGCTAAA	70	1046
1074721	4404	4419	125429	125444	GGAAGATCTCCATATT	43	1047
1074753	4594	4609	125619	125634	TACATTAGGAACAAGG	4	1048
1074785	4759	4774	125784	125799	ACCATAAGTAGATCTA	10	1049
1074817	5034	5049	126059	126074	CTGAATATTGCCACCC	8	1050
1074849	5141	5156	126166	126181	TGTTATGATAGGCACA	18	1051
1074913	N/A	N/A	5526	5541	CATCCCGAGTGGGCTA	99	1052
1074945	N/A	N/A	5624	5639	CAAAACCCTTTGGTCT	74	1053
1074977	N/A	N/A	126483	126498	CTTGTTCTATTGGAAG	94	1054
1075009	N/A	N/A	5287	5302	ATAATCGAACATTGTG	43	1055
1075041	N/A	N/A	7620	7635	GATTATAAAGAGGCTC	5	1056
1075073	N/A	N/A	9719	9734	CATAAAAGTTCCCCAG	51	1057
1075105	N/A	N/A	11110	11125	AATTATAAGGTCCTAC	42	1058
1075137	N/A	N/A	13320	13335	GATTAATAACTGACCA	3	1059
1075169	N/A	N/A	16611	16626	AAAACGGAGTAATGCC	39	1060
1075201	N/A	N/A	21864	21879	CTTTAAAGCCCTAATT	114	1061
1075233	N/A	N/A	24679	24694	GTAATTTATCAGCCAT	2	1062
1075265	N/A	N/A	27404	27419	TCTGAATAATATGCAG	44	1063
1075297	N/A	N/A	30831	30846	GTTAATTATAAGCTGT	10	1064
1075329	N/A	N/A	32457	32472	AGGGAAAACCTTTGCAC	26	1065

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

1075361	N/A	N/A	34085	34100	TCTTAAGGGAATGTAT	69	1066
1075393	N/A	N/A	36169	36184	CTTAACCTATGCCAAA	37	1067
1075425	N/A	N/A	38750	38765	ATTATTAATCCTGTCC	26	1068
1075457	N/A	N/A	40828	40843	AGTAATATGTACATGG	5	1069
1075489	N/A	N/A	42854	42869	GAGCAACAACCTATGAG	51	1070
1075521	N/A	N/A	45427	45442	AAATCGAGGCGAATCT	65	1071
1075553	N/A	N/A	47527	47542	TGATTATAACATGCTG	77	1072
1075585	N/A	N/A	49327	49342	AAATAATTGACCTAGC	52	1073
1075617	N/A	N/A	51372	51387	TAAGAACGACATATGC	27	1074
1075649	N/A	N/A	52715	52730	CTTCAATAAAGTGGGA	56	1075
1075681	N/A	N/A	55170	55185	TAATTATTACCCCTTC	37	1076
1075713	N/A	N/A	57571	57586	AATCAACCTTGTTAGA	58	1077
1075745	N/A	N/A	59682	59697	CTTCAAAAGCACGGTG	58	1078
1075777	N/A	N/A	62196	62211	TATGTGATATGGATTC	12	1079
1075809	N/A	N/A	64257	64272	TAGCAATAGAGTAACC	13	1080
1075841	N/A	N/A	67205	67220	ATTTAGGTAAGTACAGTA	27	1081
1075873	N/A	N/A	70936	70951	CTTGAATACTACACCA	16	1082
1075905	N/A	N/A	73332	73347	CCTGAACACAGGAGTA	43	1083
1075937	N/A	N/A	76578	76593	ACTTATATTCTCTCCG	36	1084
1075969	N/A	N/A	80320	80335	GTATTTAAGCCAAACC	11	1085
1076001	N/A	N/A	82122	82137	ACTCAAGGAACCATTT	24	1086
1076033	N/A	N/A	84540	84555	CATTAGTAGGTATTTTC	8	1087
1076065	N/A	N/A	86761	86776	CTTTAGTAACACGAAT	36	1088
1076097	N/A	N/A	90316	90331	CAATAATAAACGATTC	70	1089
1076129	N/A	N/A	92131	92146	CATAAACCTTAGTCCT	26	1090
1076161	N/A	N/A	93145	93160	TCTTATACTAGTACGG	14	1091
1076193	N/A	N/A	96059	96074	TTAATACACAGGTTCC	29	1092
1076225	N/A	N/A	97727	97742	ATATAAACCTTGCTAC	66	1093
1076257	N/A	N/A	100265	100280	CTAAGAACTCATAGT	54	1094
1076289	N/A	N/A	103430	103445	AACGGACAACCTAACA	21	1095
1076321	N/A	N/A	105417	105432	CAATATCACTTGGGCC	63	1096
1076353	N/A	N/A	109381	109396	ATTAAACATTCGGATT	30	1097
1076385	N/A	N/A	111270	111285	ATATAAGGGACTTGCT	32	1098
1076417	N/A	N/A	113840	113855	CTTTACACCGAAATGA	42	1099
1076449	N/A	N/A	117101	117116	CCTTATAATGCAATCC	2	1100
1076481	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	1	1101
1076513	N/A	N/A	122094	122109	CATTAACACTCCTCAG	36	1102
1076545	N/A	N/A	76624	76639	AACCAACCTTCCCTAC	68	1103

10

20

30

表 1 6

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 16 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074114	109	124	3569	3584	GAACTTTTTCCCTCCA	30	1104
1074146	287	302	3747	3762	GAAGCGGCGACGGCTG	91	1105
1074178	366	381	3826	3841	GCCTCCCCGACGCGC	95	1106
1074210	641	656	4101	4116	TCCGGAGCCTCATGGG	113	1107
1074242	925	940	7359	7374	AGAAGATGTCTTTGCC	56	1108
1074274	1132	1147	79073	79088	GTTCTTATGGTTTATA	4	1109
1074306	1363	1378	99065	99080	CCTCACCTGCCGAAGC	107	1110
1074338	1476	1491	116665	116680	GGATTTTGAGTCCCAC	77	1111
1074370	1674	1689	N/A	N/A	TTGATAGTATCACCTG	8	1112
1074402	1971	1986	122996	123011	TTATGGAAATTTCCGG	25	1113
1074434	2264	2279	123289	123304	ACTTCTAAGTCTGAGT	51*	1114
1074466	2651	2666	123676	123691	ACCGACCCTGCCAAAA	32	1115
1074498	2745	2760	123770	123785	ACAATAACCATCCCAA	17	1116
1074530	3021	3036	124046	124061	CTAAACTACTTCAAAC	88	1117
1074562	3177	3192	124202	124217	GAATTCCAATCGAGAC	30	1118
1074594	3370	3385	124395	124410	TAGGAGCAAGTCTTGT	6	1119
1074626	3730	3745	124755	124770	CTGTTATGAACCCTTG	5	1120
1074658	4023	4038	125048	125063	GGCCATTTCCCCCAG	89	1121
1074690	4226	4241	125251	125266	CCTCCCCCTAAGCTAA	81	1122
1074722	4405	4420	125430	125445	AGGAAGATCTCCATAT	57	1123
1074754	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	11	1124
1074786	4760	4775	125785	125800	AACCATAAGTAGATCT	28	1125
1074818	5035	5050	126060	126075	ACTGAATATTGCCACC	12	1126
1074850	5142	5157	126167	126182	TTGTTATGATAGGCAC	5	1127
1074914	N/A	N/A	5529	5544	TTACATCCCGAGTGGG	97	1128
1074946	N/A	N/A	5625	5640	CCAAAACCCTTTGGTC	109	1129
1074978	N/A	N/A	126492	126507	TTGCCAGTCTTGTC	38	1130
1075010	N/A	N/A	5288	5303	AATAATCGAACATTGT	88	1131
1075042	N/A	N/A	7676	7691	TTAAAAGGTTTGGCAC	17	1132
1075074	N/A	N/A	9744	9759	TATAGTAAGACTAATC	105	1133
1075106	N/A	N/A	11112	11127	CAAATTATAAGGTCCT	10	1134
1075138	N/A	N/A	13444	13459	AATAATAGATACTGCC	4	1135
1075170	N/A	N/A	17299	17314	ACTAAAATCCCCAAGG	94	1136
1075202	N/A	N/A	21884	21899	AATTATATAAGGCTGT	26	1137
1075234	N/A	N/A	24701	24716	GTAAATACTCTAGTTC	22	1138
1075266	N/A	N/A	27425	27440	TATTAGGACAAAGTAC	57	1139
1075298	N/A	N/A	30895	30910	ATCTCGGAAATTTAAA	128	1140

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

1075330	N/A	N/A	32458	32473	GAGGGAAAACCTTGCA	63	1141
1075362	N/A	N/A	34134	34149	CAGGAAAAATCTAGGT	50	1142
1075394	N/A	N/A	36170	36185	TCTTAACCTATGCCAA	27	1143
1075426	N/A	N/A	38752	38767	GTATTATTAATCCTGT	49	1144
1075458	N/A	N/A	40971	40986	CCACAATATACTCCAA	7	1145
1075490	N/A	N/A	42884	42899	CATATACGCAATTAGT	27	1146
1075522	N/A	N/A	45428	45443	CAAATCGAGGCGAATC	82	1147
1075554	N/A	N/A	47574	47589	TTGCAATAGTCACCCA	56	1148
1075586	N/A	N/A	49373	49388	TATTAGCACCTGGGTA	64	1149
1075618	N/A	N/A	51375	51390	TTTTAAGAACGACATA	69	1150
1075650	N/A	N/A	52783	52798	ATATTACAATCCCAGC	48	1151
1075682	N/A	N/A	55172	55187	GATAATTATTACCCCT	35	1152
1075714	N/A	N/A	57577	57592	AATTACAATCAACCTT	42	1153
1075746	N/A	N/A	59700	59715	GATTAACCCAGTAGAG	28	1154
1075778	N/A	N/A	62239	62254	CATTTATACCAGGCAC	3	1155
1075810	N/A	N/A	64258	64273	GTAGCAATAGAGTAAC	7	1156
1075842	N/A	N/A	67207	67222	GTATTTAGGTACTCAG	2	1157
1075874	N/A	N/A	71096	71111	CTTAACAACCCTACGA	113	1158
1075906	N/A	N/A	73792	73807	CCTCAATACAGATGAA	39	1159
1075938	N/A	N/A	76754	76769	GAATATATGGGTTTCA	55	1160
1075970	N/A	N/A	80333	80348	GCTTAAAAGGACAGTA	34	1161
1076002	N/A	N/A	82141	82156	ATTTAATGGCTTGCAT	21	1162
1076034	N/A	N/A	84970	84985	AATTAGAACTTGCC	74	1163
1076066	N/A	N/A	87168	87183	CATATAAGATGTTTGC	8	1164
1076098	N/A	N/A	90319	90334	TTACAATAATAAACGA	94	1165
1076130	N/A	N/A	92149	92164	CTGGAATAGTGGGTGC	34	1166
1076162	N/A	N/A	93320	93335	ATTTACTTGGCAACTC	9	1167
1076194	N/A	N/A	96060	96075	TTAATACACAGGTTC	22	1168
1076226	N/A	N/A	97728	97743	CATATAAACCTTGCTA	36	1169
1076258	N/A	N/A	100563	100578	CTTTAGGTGCCTCCTT	10	1170
1076290	N/A	N/A	103434	103449	CTCCAACGGACAACCTT	28	1171
1076322	N/A	N/A	106041	106056	ATTTACAAGTGAGCAC	21	1172
1076354	N/A	N/A	109382	109397	GATTA AACATTCGGAT	13	1173
1076386	N/A	N/A	111389	111404	AGTTATAACAGTGTA	7	1174
1076418	N/A	N/A	113873	113888	TATAATAACCCATTGT	63	1175
1076450	N/A	N/A	117136	117151	CTTGAATAGCTATGTG	13	1176
1076482	N/A	N/A	119679	119694	CTTTAGACTAAGTAAG	107	1177
1076514	N/A	N/A	122224	122239	CCTTAGGAGATGCACC	18	1178
1076546	N/A	N/A	79333	79348	CCCCAACCTGAGGAGC	94	1179

10

20

30

表 1 7

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 17 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	3	810
1074115	110	125	3570	3585	AGAACTTTTTCCCTCC	33	1180
1074147	288	303	3748	3763	AGAAGCGGCGACGGCT	23	1181
1074179	383	398	3843	3858	CGGGATCCATGGCTTC	49	1182
1074211	643	658	4103	4118	CTTCCGGAGCCTCATG	67	1183
1074243	932	947	7366	7381	TCTGACCAGAAGATGT	60	1184
1074275	1146	1161	79087	79102	CAAGAGGTGGTCTTGT	73	1185
1074307	1367	1382	99069	99084	GTGGCCTCACCTGCCG	105	1186
1074339	1479	1494	116668	116683	ACTGGATTTTGAGTCC	31	1187
1074371	1675	1690	122700	122715	GTTGATAGTATCACCT	31	1188
1074403	1973	1988	122998	123013	GCTTATGGAAATTTCC	9	1189
1074435	2265	2280	123290	123305	GACTTCTAAGTCTGAG	19*	1190
1074467	2652	2667	123677	123692	CACCGACCCTGCCAAA	31	1191
1074499	2746	2761	123771	123786	TACAATAACCATCCCA	10	1192
1074531	3023	3038	124048	124063	CACTAAACTACTTCAA	73	1193
1074563	3178	3193	124203	124218	TGAATTCCAATCGAGA	4	1194
1074595	3376	3391	124401	124416	TAGAAGTAGGAGCAAG	4	1195
1074627	3731	3746	124756	124771	CCTGTTATGAACCCTT	3	1196
1074659	4042	4057	125067	125082	CTAAAACCTCCATCTGC	12	1197
1074691	4227	4242	125252	125267	CCCTCCCCCTAAGCTA	76	1198
1074723	4410	4425	125435	125450	GGTAAAGGAAGATCTC	6	1199
1074755	4600	4615	125625	125640	CACTTTTACATTAGGA	3	1200
1074787	4761	4776	125786	125801	CAACCATAAGTAGATC	13	1201
1074819	5039	5054	126064	126079	AAGCACTGAATATTGC	33	1202
1074851	5143	5158	126168	126183	ATTGTTATGATAGGCA	6	1203
1074915	N/A	N/A	5531	5546	AGTTACATCCCGAGTG	65	1204
1074947	N/A	N/A	5626	5641	TCCAAAACCTTTGGT	99	1205
1074979	N/A	N/A	126493	126508	ATTGCCAGTTCTTGTT	32	1206
1075011	N/A	N/A	5292	5307	GCACAATAATCGAACA	44	1207
1075043	N/A	N/A	7834	7849	CCCCAAAAGCCCTACT	73	1208
1075075	N/A	N/A	9942	9957	AATTTTATAAGCCAC	9	1209
1075107	N/A	N/A	11251	11266	TAAAAACATTGTGGCC	114	1210
1075139	N/A	N/A	13448	13463	CCCAAATAATAGATAC	65	1211
1075171	N/A	N/A	17320	17335	CCCCAATATAAAGAAC	88	1212
1075203	N/A	N/A	21885	21900	TAATTATATAAGGCTG	68	1213
1075235	N/A	N/A	24702	24717	AGTAAATACTCTAGTT	38	1214
1075267	N/A	N/A	27547	27562	CTATTTAGAATAAGTG	83	1215
1075299	N/A	N/A	31204	31219	GATAACCAATGCACCA	21	1216

10

20

30

40

50

【表 17 - 2】

1075331	N/A	N/A	32471	32486	GATAAACACTGCAGAG	33	1217
1075363	N/A	N/A	34223	34238	ACACAATATCAAGTCC	25	1218
1075395	N/A	N/A	36225	36240	ATGAATAAGTATGCCA	4	1219
1075427	N/A	N/A	38797	38812	TATAAGGCATCTTGGA	60	1220
1075459	N/A	N/A	41050	41065	AACCAAGGATAGTCAT	37	1221
1075491	N/A	N/A	43058	43073	GACGGAAGTTGCAAGG	93	1222
1075523	N/A	N/A	45517	45532	AATTAAGGGCCCCACAA	78	1223
1075555	N/A	N/A	47585	47600	GCCAAAAATTCTTGCA	92	1224
1075587	N/A	N/A	49375	49390	CTTATTAGCACCTGGG	50	1225
1075619	N/A	N/A	51414	51429	CTTAGATACTACTTTG	54	1226
1075651	N/A	N/A	52784	52799	TATATTACAATCCCAG	57	1227
1075683	N/A	N/A	55227	55242	CTGAAAAAGTTATGCC	56	1228
1075715	N/A	N/A	57578	57593	GAATTACAATCAACCT	12	1229
1075747	N/A	N/A	59709	59724	ATTTAGCATGATTAAC	43	1230
1075779	N/A	N/A	62290	62305	GTATTACAACTGATT	28	1231
1075811	N/A	N/A	64261	64276	ATTGTAGCAATAGAGT	10	1232
1075843	N/A	N/A	67232	67247	CATGAAATGATGGAAC	47	1233
1075875	N/A	N/A	71097	71112	ACTTAACAACCCTACG	72	1234
1075907	N/A	N/A	73846	73861	AATTACTACTGGCCAT	55	1235
1075939	N/A	N/A	76757	76772	CTTGAATATATGGGTT	6	1236
1075971	N/A	N/A	80380	80395	TATTAACATACCTCAT	28	1237
1076003	N/A	N/A	82142	82157	AATTTAATGGCTTGCA	8	1238
1076035	N/A	N/A	84972	84987	GTAATTAGAACTTGG	9	1239
1076067	N/A	N/A	87169	87184	GCATATAAGATGTTTG	4	1240
1076099	N/A	N/A	90414	90429	CCTCAAACTTGGATT	41	1241
1076131	N/A	N/A	92180	92195	TATTATGAGGACTGAT	23	1242
1076163	N/A	N/A	93798	93813	GATATAAGTTACCAAT	16	1243
1076195	N/A	N/A	96248	96263	AATAACATGGTTCTGT	20	1244
1076227	N/A	N/A	97800	97815	ACTTATAAGGCCAGCA	16	1245
1076259	N/A	N/A	100700	100715	ATTTAACTCCTGAAGT	61	1246
1076291	N/A	N/A	103541	103556	GATTAATGGTGGCATT	4	1247
1076323	N/A	N/A	106043	106058	CAATTTACAAGTGAGC	5	1248
1076355	N/A	N/A	109562	109577	CTACAAAAGAGCTATG	92	1249
1076387	N/A	N/A	111398	111413	TGACAACACAGTTATA	13	1250
1076419	N/A	N/A	113874	113889	ATATAATAACCCATTG	47	1251
1076451	N/A	N/A	117183	117198	CCTTAAGAACATGAGG	77	1252
1076483	N/A	N/A	119774	119789	ACGGGAAATCATATAG	5	1253
1076515	N/A	N/A	122246	122261	CTGCAAGAATACTTTA	30	1254
1076547	N/A	N/A	97024	97039	GACCAACCTCCCTCAG	89	1255

10

20

30

表 18

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 10 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 18 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074116	111	126	3571	3586	GAGAACTTTTCCCTC	112	1256
1074148	292	307	3752	3767	GTGGAGAAGCGGCGAC	66	1257
1074180	384	399	3844	3859	CCGGGATCCATGGCTT	86	1258
1074212	644	659	4104	4119	GCTTCCGGAGCCTCAT	53	1259
1074244	933	948	7367	7382	CTCTGACCAGAAGATG	95	1260
1074276	1147	1162	79088	79103	CCAAGAGGTGGTCTTG	87	1261
1074308	1376	1391	N/A	N/A	GCATTGCCTGTGGCCT	132	1262
1074340	1493	1508	116682	116697	TCCCCGGGAGAAGACAC	120	1263
1074372	1680	1695	122705	122720	CTTTGGTTGATAGTAT	10	1264
1074404	1974	1989	122999	123014	GGCTTATGGAAATTC	16	1265
1074436	2277	2292	123302	123317	CATGAAGCATCTGACT	31*	1266
1074468	2653	2668	123678	123693	CCACCGACCCTGCCAA	34	1267
1074500	2747	2762	123772	123787	CTACAATAACCATCCC	10	1268
1074532	3026	3041	124051	124066	GAACACTAACTACTT	59	1269
1074564	3179	3194	124204	124219	CTGAATTCCAATCGAG	4	1270
1074596	3401	3416	124426	124441	TTCTATCCAGGGTCAA	12	1271
1074628	3732	3747	124757	124772	GCCTGTTATGAACCCT	5	1272
1074660	4057	4072	125082	125097	AATTCATTACTACTC	48	1273
1074692	4245	4260	125270	125285	CCCCCCAAACTTCC	101	1274
1074724	4411	4426	125436	125451	GGGTAAAGGAAGATCT	22	1275
1074756	4601	4616	125626	125641	GCACTTTTACATTAGG	3	1276
1074788	4762	4777	125787	125802	TCAACCATAAGTAGAT	25	1277
1074820	5046	5061	126071	126086	AAGTGTTAAGCACTGA	85	1278
1074852	5144	5159	126169	126184	AATTGTTATGATAGGC	4	1279
1074916	N/A	N/A	5532	5547	AAGTTACATCCCGAGT	75	1280
1074948	N/A	N/A	5630	5645	GAGTTCCAAAACCCTT	61	1281
1074980	N/A	N/A	126494	126509	TATTGCCAGTTCTTGT	26	1282
1075012	N/A	N/A	5349	5364	CTATTGGAATGTTAAC	119	1283
1075044	N/A	N/A	7844	7859	AATTAGACTCCCCCAA	58	1284
1075076	N/A	N/A	10048	10063	CATAACATCATGGAAG	25	1285
1075108	N/A	N/A	11252	11267	CTAAAAACATTGTGGC	67	1286
1075140	N/A	N/A	13661	13676	CTTTAGGTTAAGCAAT	86	1287
1075172	N/A	N/A	17404	17419	CTTTACATGAACTGAT	14	1288
1075204	N/A	N/A	22115	22130	GTAAACACATCTCAG	43	1289
1075236	N/A	N/A	24827	24842	TATAATACCACAAAGT	81	1290

10

20

30

40

50

【表 1 8 - 2】

1075268	N/A	N/A	27596	27611	TATTAACCTGGAGAGT	47	1291
1075300	N/A	N/A	31414	31429	CGTGAAGAAAGAGGCC	98	1292
1075332	N/A	N/A	32520	32535	AGCGGGTTTAGAATGC	66	1293
1075364	N/A	N/A	34293	34308	CGAAAAATAGTTCTCAA	59	1294
1075396	N/A	N/A	36570	36585	ATTATCGCACATACAT	89	1295
1075428	N/A	N/A	38799	38814	TATATAAGGCATCTTG	53	1296
1075460	N/A	N/A	41053	41068	AATAACCAAGGATAGT	30	1297
1075492	N/A	N/A	43309	43324	GCTAAAATGATACTTC	29	1298
1075524	N/A	N/A	45518	45533	TAATTAAGGGCCACA	71	1299
1075556	N/A	N/A	47618	47633	TGGCAAAAAGAGTGGTG	68	1300
1075588	N/A	N/A	49376	49391	ACTTATTAGCACCTGG	27	1301
1075620	N/A	N/A	51476	51491	GATGAAGAATCTATAG	88	1302
1075652	N/A	N/A	52785	52800	GTATATTACAATCCCA	40	1303
1075684	N/A	N/A	55228	55243	TCTGAAAAAGTTATGC	78	1304
1075716	N/A	N/A	57654	57669	GCCGAAATACTCTCAT	19	1305
1075748	N/A	N/A	59723	59738	GTAAATCAAGTTGCAT	7	1306
1075780	N/A	N/A	62440	62455	TATAATAATCCAGAAC	98	1307
1075812	N/A	N/A	64470	64485	CATTAAGATTTAACC	103	1308
1075844	N/A	N/A	67247	67262	TATTAATAAGAGCTC	84	1309
1075876	N/A	N/A	71176	71191	GTATTTATGATGATTC	6	1310
1075908	N/A	N/A	74518	74533	AATAAGGAGTAGGTGG	50	1311
1075940	N/A	N/A	77113	77128	ACTCAACAACCCCAAG	54	1312
1075972	N/A	N/A	80426	80441	TCACAAGGGCTAATTC	22	1313
1076004	N/A	N/A	82143	82158	TAATTTAATGGCTTGC	2	1314
1076036	N/A	N/A	84973	84988	CGTAATTAGAACTTG	19	1315
1076068	N/A	N/A	87383	87398	CTAAAATGACCTTAGC	73	1316
1076100	N/A	N/A	90552	90567	AATAAGGGACTACTTT	65	1317
1076132	N/A	N/A	92207	92222	CATCAATACTGACATC	28	1318
1076164	N/A	N/A	93799	93814	TGATATAAGTTACCAA	50	1319
1076196	N/A	N/A	96347	96362	TATCAAGGGAATTATT	113	1320
1076228	N/A	N/A	98039	98054	ATTAACCTCAGTGAGC	69	1321
1076260	N/A	N/A	100704	100719	CTTAATTTAACTCCTG	3	1322
1076292	N/A	N/A	103572	103587	TATTATTGAGTTATCC	27	1323
1076324	N/A	N/A	106059	106074	GCTCAAAAAGGCTCTCTC	13	1324
1076356	N/A	N/A	109576	109591	CATAATTGACTGTCT	99	1325
1076388	N/A	N/A	111483	111498	GAAATATTCGAGAAGA	6	1326
1076420	N/A	N/A	113876	113891	CCATATAATAACCCAT	26	1327
1076452	N/A	N/A	117193	117208	GGACTATAGCCCTTAA	16	1328
1076484	N/A	N/A	119777	119792	GAAACGGGAAATCATA	10	1329
1076516	N/A	N/A	122314	122329	CATAAACATGAGTGGT	8	1330
1076548	N/A	N/A	116744	116759	CACCAACCTGTTAAGG	106	1331

10

20

30

40

表 1 9

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

50

【表 19 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074117	117	132	3577	3592	GCGCCTGAGAACTTTT	87	1332
1074149	298	313	3758	3773	GCCGAGGTGGAGAAGC	58	1333
1074181	385	400	3845	3860	CCCGGGATCCATGGCT	107	1334
1074213	654	669	4114	4129	GAGTCGGGCAGCTTCC	55	1335
1074245	941	956	7375	7390	AGAAGTATCTCTGACC	5	1336
1074277	1153	1168	79094	79109	GTCTAGCCAAGAGGTG	18	1337
1074309	1378	1393	N/A	N/A	CCGCATTGCCTGTGGC	80	1338
1074341	1494	1509	116683	116698	ATCCCGGAGAAGACA	106	1339
1074373	1681	1696	122706	122721	GCTTTGGTTGATAGTA	26	1340
1074405	1991	2006	123016	123031	GCCTGAAAACCTGCAAC	27	1341
1074437	2278	2293	123303	123318	ACATGAAGCATCTGAC	4*	1342
1074469	2654	2669	123679	123694	CCCACCGACCCTGCCA	77	1343
1074501	2748	2763	123773	123788	ACTACAATAACCATCC	9	1344
1074533	3028	3043	124053	124068	TAGAACACTAAACTAC	80	1345
1074565	3180	3195	124205	124220	ACTGAATTCCAATCGA	5	1346
1074597	3405	3420	124430	124445	AGTATTCTATCCAGGG	5	1347
1074629	3742	3757	124767	124782	GAGATTTTATGCCTGT	3	1348
1074661	4058	4073	125083	125098	GAATTTTACTACTACT	36	1349
1074693	4246	4261	125271	125286	CCCCCCCCAACTTTC	92	1350
1074725	4437	4452	125462	125477	GTATAACTGGGCAAAT	17	1351
1074757	4607	4622	125632	125647	AGTTAAGCACTTTTAC	21	1352
1074789	4763	4778	125788	125803	ATCAACCATAAGTAGA	17	1353
1074821	5049	5064	126074	126089	GAAAAGTGTTAAGCAC	18	1354
1074853	5145	5160	126170	126185	CAATTGTTATGATAGG	15	1355
1074917	N/A	N/A	5533	5548	CAAGTTACATCCCGAG	80	1356
1074949	N/A	N/A	5642	5657	GTGATTTTTTCTGAGT	31	1357
1074981	N/A	N/A	126495	126510	TTATTGCCAGTTCTTG	9	1358
1075013	N/A	N/A	5768	5783	CATAAACCCACTTCGA	102	1359
1075045	N/A	N/A	7845	7860	AAATTAGACTCCCCCA	18	1360
1075077	N/A	N/A	10057	10072	TATACGGTCCATAACA	35	1361
1075109	N/A	N/A	11253	11268	ACTAAAAACATTTGTGG	71	1362
1075141	N/A	N/A	13863	13878	TATACGAGAAGTTGAA	54	1363
1075173	N/A	N/A	17464	17479	CTTTAGGGCAACTGTA	22	1364
1075205	N/A	N/A	22160	22175	ATTAAATGAGCACCAC	29	1365
1075237	N/A	N/A	25230	25245	GCTGAAAATGCTAACT	105	1366
1075269	N/A	N/A	27597	27612	TTATTAACCTGGAGAG	13	1367
1075301	N/A	N/A	31460	31475	CAGCAACACCTAAGGA	92	1368

10

20

30

40

50

【表 19 - 2】

1075333	N/A	N/A	32529	32544	AGTTAACAAAGCGGGT	14	1369
1075365	N/A	N/A	34295	34310	CACGAAAATAGTTCTC	11	1370
1075397	N/A	N/A	36571	36586	CATTATCGCACATACA	79	1371
1075429	N/A	N/A	38974	38989	CTTTACTATCTGGGTC	23	1372
1075461	N/A	N/A	41056	41071	CTAAATAACCAAGGAT	64	1373
1075493	N/A	N/A	43320	43335	AGACAAGGGATGCTAA	67	1374
1075525	N/A	N/A	45519	45534	TTAATTAAGGGCCCAC	130	1375
1075557	N/A	N/A	47655	47670	TATTAAGGTGGCTTAC	57	1376
1075589	N/A	N/A	49390	49405	AATTAGCAGGGCAGAC	84	1377
1075621	N/A	N/A	51645	51660	GATTAACATTGATACT	61	1378
1075653	N/A	N/A	53476	53491	CATAAACTCTGCTGTC	58	1379
1075685	N/A	N/A	55369	55384	CATAATCAAAGGGTGC	60	1380
1075717	N/A	N/A	57665	57680	CATAAATTCAGCCGA	10	1381
1075749	N/A	N/A	59800	59815	AATTATGAATGATGGG	4	1382
1075781	N/A	N/A	62475	62490	CATATATTGTGACTTC	2	1383
1075813	N/A	N/A	64652	64667	ACTAATATGCAACTCT	4	1384
1075845	N/A	N/A	67654	67669	GTGGAAAAGTATGATC	19	1385
1075877	N/A	N/A	71248	71263	CTGGAAAAGTACATTC	28	1386
1075909	N/A	N/A	74519	74534	AAATAAGGAGTAGGTG	93	1387
1075941	N/A	N/A	77150	77165	AGTCAATAGCAATCAC	11	1388
1075973	N/A	N/A	80581	80596	CCGCAACACCATCTT	8	1389
1076005	N/A	N/A	82193	82208	GTACAAAATCTCCAGG	69	1390
1076037	N/A	N/A	84987	85002	CTTAAATTCTCTTACG	21	1391
1076069	N/A	N/A	87384	87399	TCTAAAATGACCTTAG	118	1392
1076101	N/A	N/A	90553	90568	AAATAAGGGACTACTT	71	1393
1076133	N/A	N/A	92254	92269	CATACTAATTTGGTAA	60	1394
1076165	N/A	N/A	93923	93938	CCCCAAGGACTTGCCA	79	1395
1076197	N/A	N/A	96350	96365	TATTATCAAGGGAATT	94	1396
1076229	N/A	N/A	98040	98055	AATTAACCTCAGTGAG	91	1397
1076261	N/A	N/A	100852	100867	CCCCAACAAGTTCCTG	39	1398
1076293	N/A	N/A	103575	103590	GCTTATTATTGAGTTA	3	1399
1076325	N/A	N/A	106620	106635	CTAATAATGGAAGAGT	16	1400
1076357	N/A	N/A	109680	109695	TCCAAAAACTTCTTAG	22	1401
1076389	N/A	N/A	111486	111501	ATCGAAATATTCGAGA	76	1402
1076421	N/A	N/A	113900	113915	AATTATGACCTCCATG	65	1403
1076453	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	1	1404
1076485	N/A	N/A	119781	119796	AAACGAAACGGGAAAT	55	1405
1076517	N/A	N/A	122329	122344	CATAATAAGACTAAAC	102	1406
1076549	N/A	N/A	117537	117552	GTGCAAAATACCTTTG	8	1407

10

20

30

表 20

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 10 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 20 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074118	131	146	3591	3606	CACTCGGACCTGCGGC	66	1408
1074150	299	314	3759	3774	GGCCGAGGTGGAGAAG	85	1409
1074182	386	401	3846	3861	GCCCCGGATCCATGGC	82	1410
1074214	672	687	4132	4147	TCCGGCGGCTTGAAGA	89	1411
1074246	942	957	7376	7391	AAGAAGTATCTCTGAC	11	1412
1074278	1158	1173	79099	79114	CTTGGGTCTAGCCAAG	31	1413
1074310	1379	1394	N/A	N/A	TCCGCATTGCCTGTGG	100	1414
1074342	1495	1510	116684	116699	CATCCCGGGAGAAGAC	56	1415
1074374	1682	1697	122707	122722	TGCTTTGGTTGATAGT	13	1416
1074406	2032	2047	123057	123072	AAAGTATCTTGCTGGA	16	1417
1074438	2279	2294	123304	123319	GACATGAAGCATCTGA	1*	1418
1074470	2657	2672	123682	123697	CCCCCACCACCCTG	69	1419
1074502	2749	2764	123774	123789	AACTACAATAACCATC	31	1420
1074534	3041	3056	124066	124081	TAATAGCTCTTTCTAG	88	1421
1074566	3181	3196	124206	124221	CACTGAATTCCAATCG	3	1422
1074598	3410	3425	124435	124450	CTTATAGTATTCTATC	46	1423
1074630	3743	3758	124768	124783	AGAGATTTTATGCCTG	5	1424
1074662	4062	4077	125087	125102	GGTAGAATTCATTAC	30	1425
1074694	4247	4262	125272	125287	CCCCCCCCAAACTTT	79	1426
1074726	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAA	2	1427
1074758	4608	4623	125633	125648	CAGTTAAGCACTTTTA	4	1428
1074790	4764	4779	125789	125804	CATCAACCATAAGTAG	28	1429
1074822	5051	5066	126076	126091	TAGAAAAGTGTTAAGC	25	1430
1074854	5146	5161	126171	126186	ACAATTGTTATGATAG	23	1431
1074918	N/A	N/A	5534	5549	TCAAGTTACATCCCGA	60	1432
1074950	N/A	N/A	5652	5667	ATCAGGTTAAGTGATT	120	1433
1074982	N/A	N/A	126500	126515	ACCTTTTATTGCCAGT	13	1434
1075014	N/A	N/A	6038	6053	GGAGAAATAAAAAGTCG	46	1435
1075046	N/A	N/A	7846	7861	AAAATTAGACTCCCCC	12	1436
1075078	N/A	N/A	10061	10076	CAACTATACGGTCCAT	3	1437
1075110	N/A	N/A	11254	11269	GACTAAAAACATTGTG	120	1438
1075142	N/A	N/A	13865	13880	GATATACGAGAAGTTG	16	1439
1075174	N/A	N/A	17491	17506	CCTGAAAAGACAGTCC	74	1440
1075206	N/A	N/A	22161	22176	TATTAATGAGCACCA	36	1441
1075238	N/A	N/A	25596	25611	CTTAAACAGGTGCCAA	24	1442
1075270	N/A	N/A	27599	27614	CTTTATTAACCTGGAG	18	1443
1075302	N/A	N/A	31497	31512	CCTTAAAGCTTCCACC	75	1444
1075334	N/A	N/A	32542	32557	TTAATAATCTACCAGT	60	1445

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 2】

1075366	N/A	N/A	34296	34311	ACACGAAAATAGTTCT	27	1446
1075398	N/A	N/A	36612	36627	TATATATGGCCCTTTA	49	1447
1075430	N/A	N/A	39017	39032	CTTAACTAACTTGACC	96	1448
1075462	N/A	N/A	41259	41274	GTTTATAGACAAGTCA	15	1449
1075494	N/A	N/A	43450	43465	TCTCAACAATTTGCTA	47	1450
1075526	N/A	N/A	45520	45535	TTTAATTAAGGGCCCA	110	1451
1075558	N/A	N/A	47656	47671	ATATTAAGGTGGCTTA	51	1452
1075590	N/A	N/A	49396	49411	CATCAAAATTAGCAGG	50	1453
1075622	N/A	N/A	51771	51786	TCTTATACCTATCTTC	56	1454
1075654	N/A	N/A	53501	53516	TATTAAGACGAATCCA	76	1455
1075686	N/A	N/A	55578	55593	GTAATTACAGTGCTC	10	1456
1075718	N/A	N/A	57703	57718	CCACTAAAACCAAGTT	48	1457
1075750	N/A	N/A	59801	59816	CAATTATGAATGATGG	10	1458
1075782	N/A	N/A	62506	62521	TATTAGGTTTCCCGTT	10	1459
1075814	N/A	N/A	64821	64836	TATAAAGCAGGGCATT	47	1460
1075846	N/A	N/A	67670	67685	GATTAAGAGCCTATCT	96	1461
1075878	N/A	N/A	71286	71301	GATTATCAAGTAGTTF	35	1462
1075910	N/A	N/A	74520	74535	GAAATAAGGAGTAGGT	93	1463
1075942	N/A	N/A	77172	77187	TGACTATACATGGTGA	46	1464
1075974	N/A	N/A	80589	80604	AAAAAATTCGCAACA	39	1465
1076006	N/A	N/A	82219	82234	TTFAAACCTGAGACTC	41	1466
1076038	N/A	N/A	85047	85062	AGGCAAGAATTGGGTA	11	1467
1076070	N/A	N/A	87434	87449	ATTAGTAATGCACAGG	6	1468
1076102	N/A	N/A	90613	90628	CTTAACAAATCAGCCC	32	1469
1076134	N/A	N/A	92267	92282	GATTAGAGTTGGGCAT	10	1470
1076166	N/A	N/A	93997	94012	ATTTACACCACCGCCC	77	1471
1076198	N/A	N/A	96351	96366	CTATTATCAAGGGAAT	81	1472
1076230	N/A	N/A	98041	98056	GAATTAACCTCAGTGA	50	1473
1076262	N/A	N/A	101120	101135	AGACAATAGTCTGGGC	41	1474
1076294	N/A	N/A	103629	103644	TATATTAGTGCCCCCT	6	1475
1076326	N/A	N/A	106621	106636	GCTAATAATGGAAGAG	4	1476
1076358	N/A	N/A	109745	109760	GTTTAACAAACTTGTA	43	1477
1076390	N/A	N/A	111487	111502	GATCGAAATATTCGAG	54	1478
1076422	N/A	N/A	113901	113916	GAATTATGACCTCCAT	13	1479
1076454	N/A	N/A	117469	117484	TAAACTAATCCCATAT	35	1480
1076486	N/A	N/A	119782	119797	GAAACGAAACGGGAAA	5	1481
1076518	N/A	N/A	122341	122356	GATAAGCACCACCATA	25	1482
1076550	N/A	N/A	120573	120588	TACCAACCTGTATCCA	61	1483

10

20

30

表 2 1

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 2 1 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074119	132	147	3592	3607	GCACTCGGACCTGCGG	71	1484
1074151	300	315	3760	3775	GGGCCGAGGTGGAGAA	81	1485
1074183	407	422	3867	3882	CCGGTTGAGGCGGCGG	90	1486
1074215	674	689	4134	4149	GCTCCGGCGGCTTGAA	77	1487
1074247	955	970	N/A	N/A	ATCGATGTGATTTAAG	43	1488
1074279	1165	1180	79106	79121	GTCAAGCCTTGGGTCT	13	1489
1074311	1380	1395	N/A	N/A	TTCCGCATTGCCTGTG	24	1490
1074343	1498	1513	116687	116702	AGACATCCCGGGAGAA	18	1491
1074375	1688	1703	122713	122728	GCAGGGTGCTTTGGTT	33	1492
1074407	2033	2048	123058	123073	TAAAGTATCTTGCTGG	6	1493
1074439	2283	2298	123308	123323	CTGTGACATGAAGCAT	2*	1494
1074471	2658	2673	123683	123698	CCCCCCACCGACCCT	69	1495
1074503	2750	2765	123775	123790	CAACTACAATAACCAT	29	1496
1074535	3042	3057	124067	124082	GTAATAGCTCTTTCTA	5	1497
1074567	3189	3204	124214	124229	AACCTACTCACTGAAT	38	1498
1074599	3423	3438	124448	124463	GCTAACTCAAAACCTT	12	1499
1074631	3765	3780	124790	124805	CATAGCAGCTTTTGCC	9	1500
1074663	4069	4084	125094	125109	CATTCTAGGTAGAATT	79	1501
1074695	4266	4281	125291	125306	CCCCCTAAATCTTCAC	49	1502
1074727	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	9	1503
1074759	4619	4634	125644	125659	CAACCAAGAAGCAGTT	43	1504
1074791	4767	4782	125792	125807	CTCCATCAACCATAAG	20	1505
1074823	5080	5095	126105	126120	GAGCACTCATTTCTCA	77	1506
1074855	5213	5228	126238	126253	GTGCATTAAGAATTC	29	1507
1074887	N/A	N/A	5450	5465	TAGCCTGAAGCAAGTT	57	1508
1074919	N/A	N/A	5535	5550	CTCAAGTTACATCCCG	48	1509
1074951	N/A	N/A	5653	5668	CATCAGGTTAAGTGAT	85	1510
1074983	N/A	N/A	126501	126516	CACTTTTATTGCCAG	11	1511
1075015	N/A	N/A	6067	6082	CAGAATAAGTATGATT	55	1512
1075047	N/A	N/A	7847	7862	TAAAATTAGACTCCCC	7	1513
1075079	N/A	N/A	10149	10164	CACCAAAAGCTTAGTT	40	1514
1075111	N/A	N/A	11385	11400	TAGGAATATGGGTAGT	5	1515
1075143	N/A	N/A	13883	13898	CCTTATTAGTCAGTTC	2	1516
1075175	N/A	N/A	17507	17522	ACTGAAAGATTCCATG	99	1517
1075207	N/A	N/A	22162	22177	CTATTAAATGAGCACC	4	1518
1075239	N/A	N/A	25597	25612	TCTTAAACAGGTGCCA	27	1519
1075271	N/A	N/A	27652	27667	GATGTGATCTGTGAGA	11	1520

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

1075303	N/A	N/A	31554	31569	TAAACTAATCTACAAC	100	1521
1075335	N/A	N/A	32543	32558	CTTAATAATCTACCAG	30	1522
1075367	N/A	N/A	34502	34517	CATTACTTAGGGCTTA	12	1523
1075399	N/A	N/A	36614	36629	CATATATATGGCCCTT	15	1524
1075431	N/A	N/A	39045	39060	TAACTAAACTGATTCC	74	1525
1075463	N/A	N/A	41370	41385	CTTAATCCAAAGCTTC	34	1526
1075495	N/A	N/A	43489	43504	CTTAATTGGTAACTGA	19	1527
1075527	N/A	N/A	45521	45536	ATTTAATTAAGGGCCC	82	1528
1075559	N/A	N/A	47657	47672	GATATTAAGGTGGCTT	24	1529
1075591	N/A	N/A	49541	49556	GTAATAATCACCTTAC	76	1530
1075623	N/A	N/A	51815	51830	CATAATCAAAATGGGC	48	1531
1075655	N/A	N/A	53502	53517	CTATTAAGACGAATCC	38	1532
1075687	N/A	N/A	55642	55657	TAAACGAGTAATGACT	23	1533
1075719	N/A	N/A	58015	58030	CTAAAACCGGCTGGAC	76	1534
1075751	N/A	N/A	59839	59854	GAGGAACAAGATCTCA	72	1535
1075783	N/A	N/A	62684	62699	CTTAATTTACCTGAAC	36	1536
1075815	N/A	N/A	64822	64837	GTATAAAGCAGGGCAT	36	1537
1075847	N/A	N/A	67823	67838	CTTATAGCAGATGCC	14	1538
1075879	N/A	N/A	71353	71368	GAATAAAGAAGTCACC	77	1539
1075911	N/A	N/A	74637	74652	TGACAAAACAGGCACC	41	1540
1075943	N/A	N/A	77361	77376	GTATATCAAACCTTTT	15	1541
1075975	N/A	N/A	80592	80607	GGAAAAAAATTCGCA	84	1542
1076007	N/A	N/A	82293	82308	CATTAGGCCTTTACT	27	1543
1076039	N/A	N/A	85200	85215	GATTAGAGCTGTATTC	29	1544
1076071	N/A	N/A	87435	87450	TATTAGTAATGCACAG	14	1545
1076103	N/A	N/A	90614	90629	GCTTAACAAATCAGCC	79	1546
1076135	N/A	N/A	92319	92334	CATAATTGACAGGTAT	14	1547
1076167	N/A	N/A	93999	94014	AAATTTACACCACCGC	33	1548
1076199	N/A	N/A	96382	96397	TATCAAAAGTCCATCC	37	1549
1076231	N/A	N/A	98106	98121	TTAGAAATGGACTGGG	16	1550
1076263	N/A	N/A	101298	101313	AATAACCAAGTGAGTT	21	1551
1076295	N/A	N/A	103630	103645	GTATATTAGTGCCCCC	2	1552
1076327	N/A	N/A	106694	106709	GATAAGCAAGGTTCTC	7	1553
1076359	N/A	N/A	109776	109791	ATTTATCCTAGTTACC	29	1554
1076391	N/A	N/A	111530	111545	CAAATATAGTTAGCCT	22	1555
1076423	N/A	N/A	114068	114083	CCTGAACCTTCTGGAT	93	1556
1076455	N/A	N/A	117635	117650	ACTAAATACTTTTAGC	86	1557
1076487	N/A	N/A	119786	119801	GTACGAAACGAAACGG	21	1558
1076519	N/A	N/A	122375	122390	ACACAACACGACAGCA	31	1559
1076551	N/A	N/A	5268	5283	GTGGAATAGCAGCCAT	67	1560

10

20

30

40

50

表 2 2

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

【表 2 2 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074120	137	152	3597	3612	GCGAGGCACTCGGACC	50	1561
1074152	301	316	3761	3776	CGGGCCGAGGTGGAGA	77	1562
1074184	408	423	3868	3883	GCCGGTTGAGGCGGCG	100	1563
1074216	681	696	4141	4156	GATTTGGGCTCCGGCG	58	1564
1074248	956	971	N/A	N/A	GATCGATGTGATTTAA	29	1565
1074280	1166	1181	79107	79122	GGTCAAGCCTTGGGTC	43	1566
1074312	1383	1398	102515	102530	ATATCCGCATTGCCT	18	1567
1074344	1500	1515	116689	116704	TGAGACATCCCGGGAG	99	1568
1074376	1706	1721	122731	122746	AACGGTTCTGCTGTGA	44	1569
1074408	2036	2051	123061	123076	GATTAAGTATCTTGC	23	1570
1074440	2284	2299	123309	123324	GCTGTGACATGAAGCA	38*	1571
1074472	2660	2675	123685	123700	AACCCCCACCGACC	107	1572
1074504	2804	2819	123829	123844	TCGAGATTTAAATAAG	76	1573
1074536	3043	3058	124068	124083	AGTAATAGCTCTTCT	6	1574
1074568	3190	3205	124215	124230	GAACCTACTCACTGAA	12	1575
1074600	3425	3440	124450	124465	CAGCTAACTCAAACC	29	1576
1074632	3766	3781	124791	124806	TCATAGCAGCTTTTGC	12	1577
1074664	4070	4085	125095	125110	GCATTCTAGGTAGAAT	49	1578
1074696	4268	4283	125293	125308	GTCCCCCTAAATCTTC	38	1579
1074728	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	3	1580
1074760	4620	4635	125645	125660	ACAACCAAGAAGCAGT	11	1581
1074792	4776	4791	125801	125816	ATCAATGTGCTCCATC	4	1582
1074824	5083	5098	126108	126123	CCTGAGCACTCATTTC	53	1583
1074856	5223	5238	126248	126263	TTTGACAAGTGTGCAT	15	1584
1074888	N/A	N/A	5453	5468	GTTTAGCCTGAAGCAA	58	1585
1074920	N/A	N/A	5536	5551	ACTCAAGTTACATCCC	68	1586
1074952	N/A	N/A	5661	5676	GTTTTGTGTCATCAGGT	42	1587
1074984	N/A	N/A	126503	126518	ATCACCTTTTATTGCC	31	1588
1075016	N/A	N/A	6068	6083	TCAGAATAAGTATGAT	100	1589
1075048	N/A	N/A	7848	7863	GTAAAATTAGACTCCC	4	1590
1075080	N/A	N/A	10219	10234	ATTACAAAGACAGCCC	18	1591
1075112	N/A	N/A	11388	11403	ATATAGGAATATGGGT	6	1592
1075144	N/A	N/A	14659	14674	ACCCTATATCCTATAT	82	1593
1075176	N/A	N/A	17544	17559	AATTACCCGGGAECTA	70	1594
1075208	N/A	N/A	22191	22206	ACTGAACACAGGCTAC	24	1595
1075240	N/A	N/A	25749	25764	TAAACGGTTTATATTC	16	1596
1075272	N/A	N/A	28023	28038	AATTAGCCAGCATGCA	110	1597

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

1075304	N/A	N/A	31613	31628	CACGGGTACCAGAAAA	50	1598
1075336	N/A	N/A	32544	32559	GCTTAATAATCTACCA	32	1599
1075368	N/A	N/A	34751	34766	GAGAATAAGCAATCAG	24	1600
1075400	N/A	N/A	36641	36656	TAGCAATAGTCAGGTA	11	1601
1075432	N/A	N/A	39046	39061	CTAACTAAACTGATTC	121	1602
1075464	N/A	N/A	41448	41463	CCACTAAACCACCTAA	77	1603
1075496	N/A	N/A	43503	43518	TTATATAATGCAGGCT	22	1604
1075528	N/A	N/A	45616	45631	ATCGAAGGGCAAACCTC	42	1605
1075560	N/A	N/A	47723	47738	GCTAAATAAAGGTTAC	86	1606
1075592	N/A	N/A	49542	49557	CGTAATAATCACCTTA	55	1607
1075624	N/A	N/A	51848	51863	ATCTATAACCCTTATT	91	1608
1075656	N/A	N/A	53591	53606	AAAACGGTTTTTCTAA	103	1609
1075688	N/A	N/A	55673	55688	GACAATAAACATCACC	12	1610
1075720	N/A	N/A	58458	58473	CTTTACTACATATAGC	47	1611
1075752	N/A	N/A	60020	60035	CATAATTATACTGATC	19	1612
1075784	N/A	N/A	62703	62718	ATTTTATAGGGCCATT	3	1613
1075816	N/A	N/A	64824	64839	TAGTATAAAGCAGGGC	7	1614
1075848	N/A	N/A	67963	67978	GATTACAATGGGCAGT	9	1615
1075880	N/A	N/A	71412	71427	ATTAACACACCACGA	30	1616
1075912	N/A	N/A	74743	74758	AGTTATACACAACCAC	13	1617
1075944	N/A	N/A	77599	77614	TATTAGGAACAGATCA	25	1618
1075976	N/A	N/A	80964	80979	ATTA AAAAGTCGGGCCA	92	1619
1076008	N/A	N/A	82386	82401	AGCGAAAATAACATTA	33	1620
1076040	N/A	N/A	85319	85334	CTTAAAGAAGCACTAG	105	1621
1076072	N/A	N/A	87726	87741	CACAAAACTGGTCTG	18	1622
1076104	N/A	N/A	90640	90655	ACGAAATAGTAACTGT	24	1623
1076136	N/A	N/A	92372	92387	CAACAACCTCATGTAA	60	1624
1076168	N/A	N/A	94000	94015	CAAATTTACACCACCG	23	1625
1076200	N/A	N/A	96417	96432	GATTACACTATCAAAA	67	1626
1076232	N/A	N/A	98125	98140	GTAATACACCATTTGG	15	1627
1076264	N/A	N/A	101302	101317	ACCCAATAACCAAGTG	40	1628
1076296	N/A	N/A	103670	103685	TATAAAGACCCAATGC	68	1629
1076328	N/A	N/A	107005	107020	ACTGAACCGCTGCCTC	33	1630
1076360	N/A	N/A	109778	109793	CTATTTATCCTAGTTA	59	1631
1076392	N/A	N/A	111564	111579	TATTAATCAAATAGGG	64	1632
1076424	N/A	N/A	114085	114100	ACTTAACCTGACAGCT	76	1633
1076456	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	2	1634
1076488	N/A	N/A	119867	119882	GCCAATAAGATAAGAA	19	1635
1076520	N/A	N/A	122407	122422	AATTATATGCAGCAGC	21	1636
1076552	N/A	N/A	11807	11822	ATGTATAAATACCAGG	7	1637

10

20

30

40

50

表 2 3

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

【表 2 3 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074121	138	153	3598	3613	TGCGAGGCACTCGGAC	87	1638
1074153	303	318	3763	3778	CACGGGCCGAGGTGGA	78	1639
1074185	409	424	3869	3884	GGCCGGTTGAGGCGGC	91	1640
1074217	682	697	4142	4157	GGATTTGGGCTCCGGC	74	1641
1074249	957	972	N/A	N/A	TGATCGATGTGATTTA	23	1642
1074281	1169	1184	79110	79125	GAGGGTCAAGCCTTGG	91	1643
1074313	1385	1400	102517	102532	TGATATTCCGCATTGC	5	1644
1074345	1533	1548	116722	116737	TCTGAGCTATTGGTCG	8	1645
1074377	1707	1722	122732	122747	AAACGGTTCGCTGTG	52	1646
1074409	2037	2052	123062	123077	GGATTAAAGTATCTTG	6	1647
1074441	2294	2309	123319	123334	CAAACATAAATGCTGTG	5*	1648
1074473	2661	2676	123686	123701	CAACCCCCCACCACGAC	82	1649
1074505	2806	2821	123831	123846	AATCGAGATTTAAATA	83	1650
1074537	3044	3059	124069	124084	CAGTAATAGCTCTTTC	3	1651
1074569	3191	3206	124216	124231	TGAACCTACTCACTGA	8	1652
1074601	3426	3441	124451	124466	CCAGCTAACTCAAAAC	24	1653
1074633	3774	3789	124799	124814	GAGGCTTTTCATAGCA	78	1654
1074665	4072	4087	125097	125112	TTGCATTCTAGGTAGA	17	1655
1074697	4274	4289	125299	125314	ATCAAGGTCCCCCTAA	44	1656
1074729	4445	4460	125470	125485	ACACTGAGGTATAACT	9	1657
1074761	4628	4643	125653	125668	TACCCAATACAACCAA	15	1658
1074793	4777	4792	125802	125817	AATCAATGTGCTCCAT	9	1659
1074825	5084	5099	126109	126124	ACCTGAGCACTCATTT	36	1660
1074857	5245	5260	126270	126285	ACATTGGTACTATATA	25	1661
1074889	N/A	N/A	5454	5469	AGTTTAGCCTGAAGCA	42	1662
1074921	N/A	N/A	5537	5552	CACTCAAGTTACATCC	65	1663
1074953	N/A	N/A	5663	5678	GGGTTTTTGTCATCAG	32	1664
1074985	N/A	N/A	126504	126519	AATCACCTTTTATTGC	49	1665
1075017	N/A	N/A	6099	6114	CTTAAAGTGATACACC	19	1666
1075049	N/A	N/A	7912	7927	GAAATATTGGTAAGTC	10	1667
1075081	N/A	N/A	10220	10235	GATTACAAAGACAGCC	7	1668
1075113	N/A	N/A	11804	11819	TATAAATACCAGGTAC	67	1669
1075145	N/A	N/A	15306	15321	TCCCAAAAGGAGTAGC	58	1670
1075177	N/A	N/A	17546	17561	GAAATTACCCGGAAC	27	1671
1075209	N/A	N/A	22213	22228	CATCAACAATGGTCTA	11	1672
1075241	N/A	N/A	25786	25801	GATAATTACTAACTGA	31	1673
1075273	N/A	N/A	28145	28160	AAATTATGGTCAGGCT	18	1674

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

1075305	N/A	N/A	31621	31636	AAACGAAACACGGGTA	66	1675
1075337	N/A	N/A	32561	32576	GCTTATATCCTGTAAC	48	1676
1075369	N/A	N/A	34752	34767	GGAGAATAAGCAATCA	31	1677
1075401	N/A	N/A	36720	36735	CGATTAAAACACTGGT	3	1678
1075433	N/A	N/A	39050	39065	TAACTAACTAAACTG	124	1679
1075465	N/A	N/A	41471	41486	GATTTATTGAACTGAG	7	1680
1075497	N/A	N/A	43504	43519	ATTATATAATGCAGGC	14	1681
1075529	N/A	N/A	45618	45633	AAATCGAAGGGCAAAC	84	1682
1075561	N/A	N/A	47742	47757	GTAAGTAAGGGAACCC	32	1683
1075593	N/A	N/A	49605	49620	CATTAGAGTATGAACT	99	1684
1075625	N/A	N/A	51849	51864	AATCTATAACCCTTAT	49	1685
1075657	N/A	N/A	53594	53609	TAAAAAACGGTTTTTC	84	1686
1075689	N/A	N/A	55744	55759	CAACTATACAAGGCAA	4	1687
1075721	N/A	N/A	58637	58652	TAAATACCTTCTAGC	67	1688
1075753	N/A	N/A	60167	60182	CTAGAACCTTTTCCAG	65	1689
1075785	N/A	N/A	62704	62719	CATTTTATAGGGCCAT	2	1690
1075817	N/A	N/A	65591	65606	CCTAAAGAAGTCTTGG	100	1691
1075849	N/A	N/A	67996	68011	CTAGAACACGCTGATG	55	1692
1075881	N/A	N/A	71413	71428	GATTAACACACCACG	23	1693
1075913	N/A	N/A	75193	75208	CCCCTATACTTTTGA	46	1694
1075945	N/A	N/A	77600	77615	GTATTAGGAACAGATC	11	1695
1075977	N/A	N/A	80965	80980	GATTAAGTTCGGGCC	73	1696
1076009	N/A	N/A	82387	82402	TAGCGAAAATAACATT	69	1697
1076041	N/A	N/A	85661	85676	GTTAAAGAGTGAAAT	47	1698
1076073	N/A	N/A	88094	88109	CTTTAAGGTCTAGTTA	47	1699
1076105	N/A	N/A	90641	90656	TACGAAATAGTAACTG	13	1700
1076137	N/A	N/A	92375	92390	CACCAACAACCTCATG	45	1701
1076169	N/A	N/A	94082	94097	CTACTATATCTTTGGG	10	1702
1076201	N/A	N/A	96469	96484	CTAAAAAGACAGGGCC	99	1703
1076233	N/A	N/A	98280	98295	CCAATAAAGCAAGTAG	13	1704
1076265	N/A	N/A	101306	101321	TATTACCCAATAACCA	9	1705
1076297	N/A	N/A	103671	103686	TTATAAAGACCCAATG	52	1706
1076329	N/A	N/A	107153	107168	AATTATACTGGCTACT	14	1707
1076361	N/A	N/A	109944	109959	TGGGAAAAGCTACCAC	87	1708
1076393	N/A	N/A	111591	111606	CTTTACTTACTGGTGG	4	1709
1076425	N/A	N/A	114175	114190	CGGGAAAATTCTGGAG	32	1710
1076457	N/A	N/A	117800	117815	GAACTATAATCTTATA	74	1711
1076489	N/A	N/A	119885	119900	CAAAATAGGTGAGTCA	2	1712
1076521	N/A	N/A	122446	122461	ACTAAAGGAGTCATGA	67	1713
1076553	N/A	N/A	37304	37319	TGGGAATAATTTGGCC	69	1714

10

20

30

表 2 4

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 2 4 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074122	139	154	3599	3614	CTGCGAGGCACTCGGA	73	1715
1074154	304	319	3764	3779	CCACGGGCCGAGGTGG	100	1716
1074186	410	425	3870	3885	GGGCCGGTTGAGGCCGG	74	1717
1074218	726	741	7160	7175	AGGGCTCCTGCAGTGC	70	1718
1074250	958	973	N/A	N/A	CTGATCGATGTGATT	6	1719
1074282	1170	1185	79111	79126	CGAGGGTCAAGCCTTG	83	1720
1074314	1387	1402	102519	102534	ATTGATATTCCGCATT	12	1721
1074346	1534	1549	116723	116738	ATCTGAGCTATTGGTC	10	1722
1074378	1708	1723	122733	122748	GAAACGGTTCTGCTGT	31	1723
1074410	2041	2056	123066	123081	TAGAGGATTAAGTAT	32	1724
1074442	2351	2366	123376	123391	GACCAGTAAATCATGT	21	1725
1074474	2662	2677	123687	123702	CCAACCCCCCACC GA	71	1726
1074506	2807	2822	123832	123847	TAATCGAGATTTAAAT	107	1727
1074538	3049	3064	124074	124089	ATCCACAGTAATAGCT	31	1728
1074570	3192	3207	124217	124232	ATGAACCTACTCACTG	12	1729
1074602	3427	3442	124452	124467	TCCAGCTAACTCAAAA	24	1730
1074634	3777	3792	124802	124817	GCTGAGGCTTTTCATA	55	1731
1074666	4085	4100	125110	125125	CATATACCCAATTTTG	16	1732
1074698	4275	4290	125300	125315	TATCAAGGTCCCCTA	78	1733
1074730	4463	4478	125488	125503	TATCACAGTACTGCTA	46	1734
1074762	4630	4645	125655	125670	GCTACCCAATACAACC	6	1735
1074794	4779	4794	125804	125819	CAAATCAATGTGCTCC	5	1736
1074826	5090	5105	126115	126130	AAATCCACCTGAGCAC	51	1737
1074858	5246	5261	126271	126286	AACATTGGTACTATAT	23	1738
1074890	N/A	N/A	5456	5471	GAAGTTTAGCCTGAAG	58	1739
1074922	N/A	N/A	5542	5557	CTTTCCACTCAAGTTA	87	1740
1074954	N/A	N/A	5665	5680	CCGGGTTTTTGTGATC	91	1741
1074986	N/A	N/A	126511	126526	CTACTGTAATCACCTT	78	1742
1075018	N/A	N/A	6100	6115	CCTTAAAGTGATACAC	29	1743
1075050	N/A	N/A	8047	8062	ACCCAACGGTCATGTT	94	1744
1075082	N/A	N/A	10252	10267	CTTTAGATACAAGAGG	80	1745
1075114	N/A	N/A	11805	11820	GTATAAATACCAGGTA	26	1746
1075146	N/A	N/A	15570	15585	GTATTAAGGGATTTTC	8	1747
1075178	N/A	N/A	17552	17567	CTGGAAGAAATTACCC	47	1748
1075210	N/A	N/A	22314	22329	GTATTTTAACCTAAAC	100	1749
1075242	N/A	N/A	25790	25805	CAGGGATAATTACTAA	7	1750
1075274	N/A	N/A	28203	28218	AATAATCCAGCCTAGG	86	1751

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

1075306	N/A	N/A	31622	31637	TAAACGAAACACGGGT	30	1752
1075338	N/A	N/A	32572	32587	CCCCAAAACCTAGCTTA	56	1753
1075370	N/A	N/A	34931	34946	CTTACGAATCACATAT	32	1754
1075402	N/A	N/A	36792	36807	GAGCAACACAAGCATA	45	1755
1075434	N/A	N/A	39406	39421	GTAAAAGAGGTGCATC	96	1756
1075466	N/A	N/A	41511	41526	TCCAAAACCATCAGT	28	1757
1075498	N/A	N/A	43505	43520	CATTATATAATGCAGG	9	1758
1075530	N/A	N/A	45619	45634	GAAATCGAAGGGCAA	30	1759
1075562	N/A	N/A	47824	47839	GTATTTATGGCAACAT	15	1760
1075594	N/A	N/A	49676	49691	TGAGAATATTCCTCCC	64	1761
1075626	N/A	N/A	51926	51941	CATTAGCCAAAGCTCA	34	1762
1075658	N/A	N/A	53595	53610	GTAAAAACGGTTTTT	103	1763
1075690	N/A	N/A	55750	55765	CGTTAACAACTATACA	33	1764
1075722	N/A	N/A	58638	58653	GTTAAATACCTTCTAG	88	1765
1075754	N/A	N/A	60230	60245	CTTAAATGGCACAGTT	20	1766
1075786	N/A	N/A	62749	62764	CTATATTGATTCCAGA	19	1767
1075818	N/A	N/A	65659	65674	CATAACTTAGAACCAT	35	1768
1075850	N/A	N/A	68030	68045	CTATAGGTACTTAGAA	N.D.	1769
1075882	N/A	N/A	71422	71437	GAAAATCCTGATTAAC	73	1770
1075914	N/A	N/A	75298	75313	ATTTAGGATGCCTTTA	14	1771
1075946	N/A	N/A	77683	77698	GCTGAATAAGTAACTT	20	1772
1075978	N/A	N/A	80966	80981	AGATTAAAAGTCGGGC	11	1773
1076010	N/A	N/A	82396	82411	TATAAACCAATAGCGAA	44	1774
1076042	N/A	N/A	85704	85719	CTTAAGCAAGAGTCCA	35	1775
1076074	N/A	N/A	88162	88177	CTAATTAGCTTTCAGC	92	1776
1076106	N/A	N/A	90642	90657	CTACGAAATAGTAACT	77	1777
1076138	N/A	N/A	92409	92424	AGCCAACAATTTTGG	113	1778
1076170	N/A	N/A	94131	94146	AGTAAAGAGTACTGTA	16	1779
1076202	N/A	N/A	96470	96485	TCTAAAAGACAGGGC	32	1780
1076234	N/A	N/A	98304	98319	CCTTAATATATCCACA	24	1781
1076266	N/A	N/A	101308	101323	ATTATTACCCAATAAC	72	1782
1076298	N/A	N/A	103672	103687	GTTATAAAGACCCAAT	10	1783
1076330	N/A	N/A	107154	107169	GAATTATACTGGCTAC	3	1784
1076362	N/A	N/A	110095	110110	CCACTAAATAAAGCAG	16	1785
1076394	N/A	N/A	111629	111644	CCTAAATTAGACTTGA	20	1786
1076426	N/A	N/A	114176	114191	ACGGGAAAATTCTGGA	9	1787
1076458	N/A	N/A	117825	117840	CTTAATTAGCCTCAGT	6	1788
1076490	N/A	N/A	119886	119901	CCAAAATAGGTGAGTC	2	1789
1076522	N/A	N/A	122448	122463	GCACTAAAGGAGTCAT	35	1790
1076554	N/A	N/A	38773	38788	TGGGAATAGTGAATT	30	1791

10

20

30

表 2 5

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 2 5 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074123	140	155	3600	3615	GCTGCGAGGCACTCGG	72	1792
1074155	311	326	3771	3786	CCCGGCTCCACGGGCC	87	1793
1074187	439	454	3899	3914	CTGCGAAGGCGGCTGC	47	1794
1074219	730	745	7164	7179	AGTCAGGGCTCCTGCA	30	1795
1074251	959	974	N/A	N/A	TCTGATCGATGTGATT	7	1796
1074283	1174	1189	79115	79130	AAAACGAGGGTCAAGC	12	1797
1074315	1388	1403	102520	102535	GATTGATATCCGCAT	3	1798
1074347	1546	1561	116735	116750	GTTAAGGAAAGGATCT	34	1799
1074379	1711	1726	122736	122751	TGGGAAACGGTTCTGC	20	1800
1074411	2095	2110	123120	123135	TGTGAAAGAGGTCAGC	3	1801
1074443	2354	2369	123379	123394	TCAGACCAGTAAATCA	7	1802
1074475	2663	2678	123688	123703	ACCAACCCCCCACCG	72	1803
1074507	2808	2823	123833	123848	ATAATCGAGATTTAAA	74	1804
1074539	3051	3066	124076	124091	CTATCCACAGTAATAG	62	1805
1074571	3193	3208	124218	124233	TATGAACCTACTCACT	37	1806
1074603	3428	3443	124453	124468	TTCCAGCTAACTCAAA	17	1807
1074635	3783	3798	124808	124823	TCCCAAGCTGAGGCTT	31	1808
1074667	4107	4122	125132	125147	CCCAACAACATGCTAT	15	1809
1074699	4276	4291	125301	125316	CTATCAAGGTCCCCCT	27	1810
1074731	4467	4482	125492	125507	CAGGTATCACAGTACT	19	1811
1074763	4631	4646	125656	125671	TGCTACCCAATACAAC	25	1812
1074795	4780	4795	125805	125820	CCAAATCAATGTGCTC	4	1813
1074827	5092	5107	126117	126132	TAAAATCCACCTGAGC	39	1814
1074859	5248	5263	126273	126288	GTAACATTGGTACTAT	16	1815
1074891	N/A	N/A	5457	5472	TGAAGTTAGCCTGAA	31	1816
1074923	N/A	N/A	5556	5571	GGGCGGTAACCTTCT	73	1817
1074955	N/A	N/A	5666	5681	CCCGGGTTTTGTGTCAT	93	1818
1074987	N/A	N/A	4228	4243	GCCGCGGCTCCCGAGC	94	1819
1075019	N/A	N/A	6185	6200	CATTAGAGTTTGATTA	64	1820
1075051	N/A	N/A	8055	8070	AATAACAACCCAACG	56	1821
1075083	N/A	N/A	10265	10280	CAACAACACTCCTCTT	54	1822
1075115	N/A	N/A	11890	11905	GTATAGCCTTATTCTT	6	1823
1075147	N/A	N/A	15583	15598	TATAAACCTTACAGTA	57	1824
1075179	N/A	N/A	18169	18184	AATTAGCCGGTCCAG	107	1825
1075211	N/A	N/A	22668	22683	AATAAAGGGTCCTAAC	91	1826
1075243	N/A	N/A	26237	26252	CTTAGTAAGAATTGTC	4	1827
1075275	N/A	N/A	28517	28532	CTAGAAAGGCCATGTA	76	1828

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

1075307	N/A	N/A	31624	31639	ATTAACGAAACACGG	28	1829
1075339	N/A	N/A	32573	32588	ACCCAAAACTAGCTT	70	1830
1075371	N/A	N/A	34942	34957	CTGCAAAAGTTCTTAC	90	1831
1075403	N/A	N/A	36942	36957	CTTAATCAGGTACTION	18	1832
1075435	N/A	N/A	39516	39531	CTTAAACGATAAAGTA	93	1833
1075467	N/A	N/A	41522	41537	CATTAATGCCATCCAA	60	1834
1075499	N/A	N/A	43601	43616	GCTAAAAAATGAGTAG	99	1835
1075531	N/A	N/A	45685	45700	CTTAATAGTTAACCT	66	1836
1075563	N/A	N/A	47947	47962	CCATATAACCAGTTTT	12	1837
1075595	N/A	N/A	49869	49884	TATAATACATCTCCCC	50	1838
1075627	N/A	N/A	51985	52000	ATAAGATAGTCGGTTC	19	1839
1075659	N/A	N/A	53597	53612	AAGTAAAAAACGGTTT	125	1840
1075691	N/A	N/A	55841	55856	CGTCAAAATTAACAGA	46	1841
1075723	N/A	N/A	58758	58773	TTATCCTATCCCTGGT	32	1842
1075755	N/A	N/A	60231	60246	ACTTAAATGGCACAGT	73	1843
1075787	N/A	N/A	62761	62776	CTTAAGGATTGGCTAT	28	1844
1075819	N/A	N/A	65672	65687	GTATATCCGTCTCAT	2	1845
1075851	N/A	N/A	68466	68481	GCCGAATATGGGAAAA	70	1846
1075883	N/A	N/A	71454	71469	ACTAAAACCATTGACC	20	1847
1075915	N/A	N/A	75299	75314	AATTTAGGATGCCTTT	16	1848
1075947	N/A	N/A	78266	78281	CTTTATAGGAATAGAG	95	1849
1075979	N/A	N/A	81132	81147	CATAATCCACTATGCA	18	1850
1076011	N/A	N/A	82397	82412	ATATAAACAATAGCGA	61	1851
1076043	N/A	N/A	85727	85742	CAAAAAGGCTATTGAG	36	1852
1076075	N/A	N/A	88209	88224	ACACAAGGGTTGCTAA	38	1853
1076107	N/A	N/A	90801	90816	CATTACCAACTTCTTC	23	1854
1076139	N/A	N/A	92416	92431	CGAAAAAAGCCAACAA	18	1855
1076171	N/A	N/A	94134	94149	ATTAGTAAAGAGTACT	30	1856
1076203	N/A	N/A	96576	96591	GTTAATACATGGCCAA	29	1857
1076235	N/A	N/A	98318	98333	TCAAAATAATCAGCCC	34	1858
1076267	N/A	N/A	101345	101360	ATTTAAGGTGCATAAG	13	1859
1076299	N/A	N/A	103673	103688	CGTTATAAAGACCCAA	3	1860
1076331	N/A	N/A	107265	107280	CATTATTCAGTAGTTG	71	1861
1076363	N/A	N/A	110104	110119	CATAAAAGTCCACTAA	72	1862
1076395	N/A	N/A	111649	111664	GTAACCTAACCTAAGGA	34	1863
1076427	N/A	N/A	114212	114227	CAAATTTACTGATCTC	3	1864
1076459	N/A	N/A	117903	117918	CTTCAACAAGACAGGT	4	1865
1076491	N/A	N/A	119888	119903	AGCCAAAATAGGTGAG	12	1866
1076523	N/A	N/A	122559	122574	ATTTATATCAGGTCAA	5	1867
1076555	N/A	N/A	74684	74699	TGGGAATAGTACACAG	19	1868

10

20

30

表 2 6

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 2 6 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074124	141	156	3601	3616	GGCTGCGAGGCACTCG	94	1869
1074156	329	344	3789	3804	AGGGCTACGCCCGGAC	96	1870
1074188	440	455	3900	3915	GCTGCGAAGGCGGCTG	113	1871
1074220	752	767	7186	7201	AATGAGCTCGAACATG	22	1872
1074252	997	1012	55492	55507	GGACAGCATGGCCTTC	50	1873
1074284	1175	1190	79116	79131	CAAAACGAGGGTCAAG	21	1874
1074316	1389	1404	102521	102536	GGATTGATATCCGCA	33	1875
1074348	1578	1593	120483	120498	GTACTCTCATCTCGAG	100	1876
1074380	1714	1729	122739	122754	GTCTGGGAAACGGTTC	11	1877
1074412	2096	2111	123121	123136	CTGTGAAAAGAGGTCAG	55	1878
1074444	2368	2383	123393	123408	ACATTTTTGGCTTGTC	3	1879
1074476	2685	2700	123710	123725	TTCCGACAAAACCAAC	18	1880
1074508	2818	2833	123843	123858	GAGAGAGCAGATAATC	7	1881
1074540	3052	3067	124077	124092	ACTATCCACAGTAATA	26	1882
1074572	3194	3209	124219	124234	TTATGAACCTACTCAC	17	1883
1074604	3446	3461	124471	124486	TTATTAATCTGATCAC	12	1884
1074636	3791	3806	124816	124831	ATCTATCTFCCCAAGC	56	1885
1074668	4108	4123	125133	125148	TCCCAACAACATGCTA	20	1886
1074700	4320	4335	125345	125360	GTAAGACAAGTCTTTA	26	1887
1074732	4468	4483	125493	125508	CCAGGTATCACAGTAC	30	1888
1074764	4632	4647	125657	125672	ATGCTACCCAATACAA	18	1889
1074796	4782	4797	125807	125822	CTCCAAATCAATGTGC	22	1890
1074828	5093	5108	126118	126133	ATAAAATCCACCTGAG	58	1891
1074860	5252	5267	126277	126292	AAAGGTAACATTGGTA	9	1892
1074892	N/A	N/A	5458	5473	CTGAAGTTTAGCCTGA	42	1893
1074924	N/A	N/A	5585	5600	CCTGCAAATAGGAGAG	87	1894
1074956	N/A	N/A	5667	5682	ACCCGGGTTTTTGTC	104	1895
1074988	N/A	N/A	4324	4339	ACCGCGGCGGAGTGGA	94	1896
1075020	N/A	N/A	6193	6208	TTAATTAGCATTAGAG	30	1897
1075052	N/A	N/A	8204	8219	ATATATACTTGATCCA	3	1898
1075084	N/A	N/A	10268	10283	TGACAACAACACTCCT	9	1899
1075116	N/A	N/A	11969	11984	CTTAACATTTAATGGC	15	1900
1075148	N/A	N/A	16000	16015	CGGAAAAAACACCTAG	66	1901
1075180	N/A	N/A	18759	18774	TATTACTACAACCATA	56	1902
1075212	N/A	N/A	22669	22684	CAATAAAGGGTCTTAA	76	1903
1075244	N/A	N/A	26292	26307	ACCCAAAAATTCTGTG	76	1904
1075276	N/A	N/A	28647	28662	GACCAATACAATGGGA	78	1905

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

1075308	N/A	N/A	31625	31640	AATTAACGAAACACG	97	1906
1075340	N/A	N/A	32580	32595	CCCGAACACCCAAAAA	103	1907
1075372	N/A	N/A	34997	35012	ATATATAGACTTGAGA	27	1908
1075404	N/A	N/A	37268	37283	ATATAACCTGAACTAA	102	1909
1075436	N/A	N/A	39517	39532	CCTTAAACGATAAAGT	89	1910
1075468	N/A	N/A	41570	41585	CACCAATACTGAGTAT	91	1911
1075500	N/A	N/A	43668	43683	TAAATTAAGCCAACAC	26	1912
1075532	N/A	N/A	45686	45701	ACTTAATAGTTTAACC	121	1913
1075564	N/A	N/A	48028	48043	ATATAACAGGCCACCA	81	1914
1075596	N/A	N/A	49870	49885	ATATAATACATCTCCC	91	1915
1075628	N/A	N/A	52040	52055	CCGCAAAATATTAATT	118	1916
1075660	N/A	N/A	53599	53614	CAAAGTAAAAACGGT	72	1917
1075692	N/A	N/A	55999	56014	TAAGAACACCATAGCA	11	1918
1075724	N/A	N/A	58769	58784	CTATCTGTCAGTTATC	44	1919
1075756	N/A	N/A	60243	60258	ATTTACCTGCCACTT	49	1920
1075788	N/A	N/A	62762	62777	TCTTAAGGATTGGCTA	15	1921
1075820	N/A	N/A	65896	65911	TCTGAACGGGCTGTTG	27	1922
1075852	N/A	N/A	68471	68486	GATAAGCCGAATATGG	58	1923
1075884	N/A	N/A	71468	71483	ATTAGTAATGACTAAC	116	1924
1075916	N/A	N/A	75300	75315	CAATTTAGGATGCCCTT	6	1925
1075948	N/A	N/A	78306	78321	GGACTAAAGAATACAG	31	1926
1075980	N/A	N/A	81219	81234	CAATATCCTACACCAT	43	1927
1076012	N/A	N/A	82398	82413	AATATAACAATAGCG	34	1928
1076044	N/A	N/A	85729	85744	ATCAAAAAGGCTATTG	73	1929
1076076	N/A	N/A	88372	88387	TATCAATACTTTAGTC	57	1930
1076108	N/A	N/A	90863	90878	AAACAAAACCGGCTTT	116	1931
1076140	N/A	N/A	92417	92432	ACGAAAAAAGCCAACA	28	1932
1076172	N/A	N/A	94135	94150	TATTAGTAAAGAGTAC	98	1933
1076204	N/A	N/A	96620	96635	GATAATGAATCCTTGT	11	1934
1076236	N/A	N/A	98440	98455	GGAGAACCTTATTTAT	51	1935
1076268	N/A	N/A	101514	101529	GTACAATAATGCTTCC	10	1936
1076300	N/A	N/A	103687	103702	AAAAAATGGCTTCACG	22	1937
1076332	N/A	N/A	107285	107300	TATAAGGAATGGCAAC	107	1938
1076364	N/A	N/A	110105	110120	CCATAAAAGTCCACTA	30	1939
1076396	N/A	N/A	111672	111687	CTATATTTGAGCCATG	2	1940
1076428	N/A	N/A	114406	114421	ATTA AAAAGAAGCACG	53	1941
1076460	N/A	N/A	117914	117929	TAATATAGCCCCCTCA	7	1942
1076492	N/A	N/A	120180	120195	AAAAGATACCCCCAGT	47	1943
1076524	N/A	N/A	122560	122575	AATTTATATCAGGTCA	6	1944
1076556	N/A	N/A	116991	117006	GTATAGGCAGAAGCAA	9	1945

10

20

30

表 2 7

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 27 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074125	160	175	3620	3635	GCGGCTGCGCCTCGGG	94	1946
1074157	333	348	3793	3808	AGCGAGGGCTACGCC	103	1947
1074189	441	456	3901	3916	GGCTGCGAAGGCGGCT	96	1948
1074221	753	768	7187	7202	GAATGAGCTCGAACAT	6	1949
1074253	1001	1016	55496	55511	TCTGGGACAGCATGGC	11	1950
1074285	1176	1191	N/A	N/A	GCAAAACGAGGGTCAA	17	1951
1074317	1406	1421	102538	102553	GAGAATTTGCTGTGCT	12	1952
1074349	1580	1595	120485	120500	CTGTACTCTCATCTCG	30	1953
1074381	1715	1730	122740	122755	AGTCTGGGAAACGGTT	16	1954
1074413	2097	2112	123122	123137	ACTGTGAAAGAGGTCA	4	1955
1074445	2471	2486	123496	123511	TGATAGCACTAGGAGG	6	1956
1074477	2686	2701	123711	123726	GTCCGACAAAACCAA	10	1957
1074509	2850	2865	123875	123890	TGTTATGTTGGGTGT	5	1958
1074541	3053	3068	124078	124093	CACTATCCACAGTAAT	23	1959
1074573	3195	3210	124220	124235	ATTATGAACCTACTCA	14	1960
1074605	3464	3479	124489	124504	TCAACTACCAATATAC	20	1961
1074637	3792	3807	124817	124832	AATCTATCTCCCAAG	36	1962
1074669	4109	4124	125134	125149	ATCCCAACAACATGCT	13	1963
1074701	4322	4337	125347	125362	GTGTAAGACAAGTCTT	17	1964
1074733	4469	4484	125494	125509	GCCAGGTATCACAGTA	47	1965
1074765	4634	4649	125659	125674	CAATGCTACCCAATAC	34	1966
1074797	4783	4798	125808	125823	ACTCCAAATCAATGTG	31	1967
1074829	5095	5110	126120	126135	GGATAAAATCCACCTG	92	1968
1074861	5279	5294	126304	126319	TGCTCTTACATCTAAA	23	1969
1074893	N/A	N/A	5459	5474	GCTGAAGTTTAGCCTG	78	1970
1074925	N/A	N/A	5586	5601	GCCTGCAAATAGGAGA	94	1971
1074957	N/A	N/A	5668	5683	AACCCGGGTTTTTGTG	102	1972
1074989	N/A	N/A	4423	4438	GAGGGAAAGCACGCC	105	1973
1075021	N/A	N/A	6245	6260	TTACAACCTAGATTTG	68	1974
1075053	N/A	N/A	8205	8220	AATATATACTTGATCC	4	1975
1075085	N/A	N/A	10318	10333	TGCGGAAACAAGTGTA	11	1976
1075117	N/A	N/A	12081	12096	CCTCAATAGCAAGACA	48	1977
1075149	N/A	N/A	16001	16016	GCGGAAAAAACACCTA	50	1978
1075181	N/A	N/A	18762	18777	TTATATTACTACAACC	15	1979
1075213	N/A	N/A	22670	22685	ACAATAAAGGGTCCTA	33	1980
1075245	N/A	N/A	26692	26707	CCTAATATGCTATTGT	34	1981
1075277	N/A	N/A	28762	28777	TTATAAGAAGTGTGGC	13	1982

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2】

1075309	N/A	N/A	31626	31641	TAATTAACGAAACAC	110	1983
1075341	N/A	N/A	32592	32607	GCTGAACAATCTCCCG	31	1984
1075373	N/A	N/A	34998	35013	TATATATAGACTTGAG	13	1985
1075405	N/A	N/A	37270	37285	CTATATAACCTGAACT	84	1986
1075437	N/A	N/A	39572	39587	TATTAGTACGAGCTAC	85	1987
1075469	N/A	N/A	41723	41738	TGATATAATGACCAAG	25	1988
1075501	N/A	N/A	43670	43685	CATAAATTAAGCCAAC	67	1989
1075533	N/A	N/A	45730	45745	GATTACTCAGCTATGT	65	1990
1075565	N/A	N/A	48029	48044	TATATAACAGGCCACC	52	1991
1075597	N/A	N/A	49954	49969	ATTAACATTGCCCCGC	47	1992
1075629	N/A	N/A	52041	52056	GCCGCAAAATATTAAT	100	1993
1075661	N/A	N/A	53794	53809	GAATAGGATACAAGCA	74	1994
1075693	N/A	N/A	56014	56029	CATTA AAAAGTTGGGTT	36	1995
1075725	N/A	N/A	58772	58787	ATCCTATCTGTCAGTT	18	1996
1075757	N/A	N/A	60324	60339	CTTAATACATTATTCC	2	1997
1075789	N/A	N/A	62993	63008	AATTACAAGCTAATGC	79	1998
1075821	N/A	N/A	66155	66170	CTTA ACTTCCCACTCG	22	1999
1075853	N/A	N/A	68653	68668	GAGCGATAAGCTGTAT	72	2000
1075885	N/A	N/A	71469	71484	CATTAGTAATGACTAA	112	2001
1075917	N/A	N/A	75472	75487	AGCAAAAAGTGATATG	55	2002
1075949	N/A	N/A	78635	78650	TAGGAACACCAAGGTT	48	2003
1075981	N/A	N/A	81222	81237	AAGCAATATCCTACAC	40	2004
1076013	N/A	N/A	82644	82659	GTTTAATACCTCTGAC	76	2005
1076045	N/A	N/A	85776	85791	GTGCAATAAATAGTTC	11	2006
1076077	N/A	N/A	88420	88435	GGATTAAGTTTTCAC	5	2007
1076109	N/A	N/A	91026	91041	CTTAAATGACCAATTC	23	2008
1076141	N/A	N/A	92418	92433	TACGAAAAAAGCCAAC	29	2009
1076173	N/A	N/A	94244	94259	CAATATATCCTGAGAT	91	2010
1076205	N/A	N/A	96783	96798	TAGTATAATTCATGAC	51	2011
1076237	N/A	N/A	98456	98471	ACTAAAGGACAAAGGT	109	2012
1076269	N/A	N/A	101560	101575	GACGAAAAATATTCTT	28	2013
1076301	N/A	N/A	104195	104210	GTATAAGACCTTGGGA	34	2014
1076333	N/A	N/A	107286	107301	CTATAAGGAATGGCAA	97	2015
1076365	N/A	N/A	110141	110156	TAAGAAGGGCCAATGG	15	2016
1076397	N/A	N/A	111675	111690	AACCTATATTGAGCC	4	2017
1076429	N/A	N/A	114456	114471	CATTACAAGCATAGGC	26	2018
1076461	N/A	N/A	117917	117932	GATTAATATAGCCCCT	3	2019
1076493	N/A	N/A	120197	120212	TGACAATAAGGGACAA	34	2020
1076525	N/A	N/A	122561	122576	GAATTTATATCAGGTC	3	2021
1076557	N/A	N/A	55411	55426	AACAAATACCAGGTTTC	111	2022

10

20

30

表 2 8

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 28 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074126	163	178	3623	3638	CTGGCGGCTGCGCCTC	111	2023
1074158	334	349	3794	3809	GAGCGAGGGCTACGCC	72	2024
1074190	463	478	3923	3938	CGGCGGGCCCTGCCCC	114	2025
1074222	755	770	7189	7204	AGGAATGAGCTCGAAC	5	2026
1074254	1002	1017	55497	55512	ATCTGGGACAGCATGG	13	2027
1074286	1193	1208	98895	98910	TGATTCTCTGGTTCAT	32	2028
1074318	1407	1422	102539	102554	GGAGAATTTGCTGTGC	4	2029
1074350	1591	1606	120496	120511	TAGTCCACTGTCTGTA	14	2030
1074382	1719	1734	122744	122759	AGGTAGTCTGGGAAAC	8	2031
1074414	2098	2113	123123	123138	AACTGTGAAAGAGGTC	6	2032
1074446	2472	2487	123497	123512	ATGATAGCACTAGGAG	3	2033
1074478	2691	2706	123716	123731	CCTAGGTTCCGACAAA	69	2034
1074510	2878	2893	123903	123918	ATACATTCCACTACCA	10	2035
1074542	3056	3071	124081	124096	AGGCACTATCCACAGT	21	2036
1074574	3196	3211	124221	124236	CATTATGAACCTACTC	17	2037
1074606	3500	3515	124525	124540	GGTATAATCATGATTA	4	2038
1074638	3816	3831	124841	124856	AGATTTTGTAAATTGGG	2	2039
1074670	4141	4156	125166	125181	AAGTAGCTTTGATCTT	49	2040
1074702	4323	4338	125348	125363	GGTGTAAAGACAAGTCT	16	2041
1074734	4470	4485	125495	125510	TGCCAGGTATCACAGT	51	2042
1074766	4638	4653	125663	125678	ATCCCAATGCTACCCA	8	2043
1074798	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGAAGATCTGA	4	2044
1074830	5097	5112	126122	126137	GAGGATAAAATCCACC	89	2045
1074862	5287	5302	126312	126327	TATGAGCATGCTCTTA	56	2046
1074894	N/A	N/A	5460	5475	TGCTGAAGTTTAGCCT	79	2047
1074926	N/A	N/A	5592	5607	CAACAGGCCTGCAAAT	111	2048
1074958	N/A	N/A	5669	5684	TAACCCGGGTTTTTGT	107	2049
1074990	N/A	N/A	4687	4702	GCCGCAAAGGAAAGGG	108	2050
1075022	N/A	N/A	6247	6262	ATTTACAACCTAGATT	91	2051
1075054	N/A	N/A	8206	8221	CAATATATACTTGATC	48	2052
1075086	N/A	N/A	10392	10407	AGTTATAGACTTTGTA	25	2053
1075118	N/A	N/A	12281	12296	CTATTTACTCTGTCAC	4	2054
1075150	N/A	N/A	16002	16017	AGCGGAAAAAACACCT	35	2055
1075182	N/A	N/A	18766	18781	GATATTATATTACTAC	61	2056
1075214	N/A	N/A	22671	22686	AACAATAAAGGGTCCT	45	2057
1075246	N/A	N/A	26760	26775	GATAACTAGTAACCGT	6	2058
1075278	N/A	N/A	28866	28881	TATACTAACATTCACG	48	2059

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 2】

1075310	N/A	N/A	31627	31642	GTAATTAACGAAACA	84	2060
1075342	N/A	N/A	32636	32651	ACTAAAAGGGAGTAGG	87	2061
1075374	N/A	N/A	35122	35137	GAAAATACTCCTCCTA	27	2062
1075406	N/A	N/A	37271	37286	ACTATATAACCTGAAC	99	2063
1075438	N/A	N/A	39657	39672	CATATTAGAGTTGAGG	22	2064
1075470	N/A	N/A	41860	41875	GCCAATAAGTTATCAA	50	2065
1075502	N/A	N/A	44236	44251	CTTAACATGATTCTAG	61	2066
1075534	N/A	N/A	45787	45802	ACCCAAGGACAGCACA	53	2067
1075566	N/A	N/A	48030	48045	ATATATAACAGGCCAC	50	2068
1075598	N/A	N/A	49955	49970	AATTAACATTTGCCCG	62	2069
1075630	N/A	N/A	52052	52067	TATAACCAAATGCCGC	60	2070
1075662	N/A	N/A	53888	53903	AAGGGATACAAGTGTT	78	2071
1075694	N/A	N/A	56015	56030	ACATTAAGTTGGGT	11	2072
1075726	N/A	N/A	58776	58791	AGTTATCCTATCTGTC	14	2073
1075758	N/A	N/A	60403	60418	GTAATTTAATAGACTA	73	2074
1075790	N/A	N/A	63026	63041	TCAGAAGAACTCCCAT	14	2075
1075822	N/A	N/A	66205	66220	CTTAGTAATTGCCCAT	35	2076
1075854	N/A	N/A	68837	68852	CTTATAATAGAGCTAA	52	2077
1075886	N/A	N/A	71526	71541	CATAACACTGAAGGTG	60	2078
1075918	N/A	N/A	75510	75525	CTTAAACTAACTGTTG	82	2079
1075950	N/A	N/A	78649	78664	TGACAATACCTTCCTA	30	2080
1075982	N/A	N/A	81227	81242	CATGAAAGCAATATCC	23	2081
1076014	N/A	N/A	82658	82673	AATCAACCTATGAGGT	98	2082
1076046	N/A	N/A	85784	85799	CTTAAATGGTGCAATA	28	2083
1076078	N/A	N/A	89187	89202	CTTTAGCCTCTATACC	23	2084
1076110	N/A	N/A	91091	91106	CTTTACCTAAATGTTG	53	2085
1076142	N/A	N/A	92419	92434	ATACGAAAAAGCCAA	38	2086
1076174	N/A	N/A	94299	94314	GATATATGGTAGCATA	3	2087
1076206	N/A	N/A	96835	96850	CAATAAACTTACCCTT	55	2088
1076238	N/A	N/A	98513	98528	GATGAATAGCTAAGAA	30	2089
1076270	N/A	N/A	101571	101586	TAACAATAGTAGACGA	28	2090
1076302	N/A	N/A	104337	104352	AATAAGCCTCACCTTT	74	2091
1076334	N/A	N/A	107288	107303	ACCTATAAGGAATGGC	108	2092
1076366	N/A	N/A	110167	110182	ATTTACATGAGAGGAG	4	2093
1076398	N/A	N/A	111707	111722	CTTGAAGGGCTATGGA	62	2094
1076430	N/A	N/A	114752	114767	CGTTATAAGATGTGCT	4	2095
1076462	N/A	N/A	117971	117986	TCAGAAGGATATGCAG	6	2096
1076494	N/A	N/A	120254	120269	CTAATTGAAGCTGGCA	3	2097
1076526	N/A	N/A	102684	102699	GTAGAAAGATGGCTCA	3	2098
1076558	N/A	N/A	82852	82867	GCCAAATATTTAACTC	30	2099

10

20

30

表 2 9

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 29 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074127	171	186	3631	3646	CCACTGGTCTGGCGGC	57	2100
1074159	335	350	3795	3810	CGAGCGAGGGCTACGC	77	2101
1074191	464	479	3924	3939	ACGGCGGGCCCTGCCC	80	2102
1074223	786	801	7220	7235	GAAACAGCTCCCAACT	48	2103
1074255	1004	1019	55499	55514	TCATCTGGGACAGCAT	16	2104
1074287	1195	1210	98897	98912	ACTGATTCTCTGGTTC	11	2105
1074319	1425	1440	N/A	N/A	GCTAACTCCTGACATT	47	2106
1074351	1596	1611	120501	120516	ATGCTTAGTCCACTGT	7	2107
1074383	1722	1737	122747	122762	TCAAGGTAGTCTGGGA	40	2108
1074415	2101	2116	123126	123141	GCCAACTGTGAAAGAG	10	2109
1074447	2473	2488	123498	123513	AATGATAGCACTAGGA	4	2110
1074479	2697	2712	123722	123737	CATTTGCCTAGGTCC	2	2111
1074511	2879	2894	123904	123919	GATACATTCCACTACC	9	2112
1074543	3059	3074	124084	124099	CCTAGGCACTATCCAC	57	2113
1074575	3197	3212	124222	124237	ACATTATGAACCTACT	14	2114
1074607	3502	3517	124527	124542	AAGGTATAATCATGAT	4	2115
1074639	3817	3832	124842	124857	TAGATTTTGTAAATTGG	3	2116
1074671	4142	4157	125167	125182	CAAGTAGCTTTGATCT	8	2117
1074703	4324	4339	125349	125364	CGGTGTAAGACAAGTC	16	2118
1074735	4483	4498	125508	125523	GATCAAAGCACTGTGC	117	2119
1074767	4640	4655	125665	125680	TTATCCCAATGCTACC	12	2120
1074799	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGGAAGATCTG	8	2121
1074831	5098	5113	126123	126138	CGAGGATAAAATCCAC	35	2122
1074863	5288	5303	126313	126328	ATATGAGCATGCTCTT	41	2123
1074895	N/A	N/A	5465	5480	TCCTATGCTGAAGTTT	60	2124
1074927	N/A	N/A	5594	5609	TACAACAGGCCTGCAA	74	2125
1074959	N/A	N/A	5670	5685	TAAACCCGGGTTTTTG	128	2126
1074991	N/A	N/A	4727	4742	AATTATTTGACTCCCC	60	2127
1075023	N/A	N/A	6249	6264	GTATTTACAACCTAGA	18	2128
1075055	N/A	N/A	8271	8286	CTATTAAGTGAGCTTT	4	2129
1075087	N/A	N/A	10400	10415	TCTCAATAAGTTATAG	39	2130
1075119	N/A	N/A	12305	12320	AGGGAATATGTTAATC	8	2131
1075151	N/A	N/A	16014	16029	TTAAAAGTACCAGCG	60	2132
1075183	N/A	N/A	18905	18920	ATTACTAAGACAGTGG	15	2133
1075215	N/A	N/A	22672	22687	AAACAATAAAGGGTCC	44	2134
1075247	N/A	N/A	26764	26779	CTAAGATAACTAGTAA	101	2135
1075279	N/A	N/A	28867	28882	CTATACTAACATTCCAC	52	2136

10

20

30

40

50

【表 29 - 2】

1075311	N/A	N/A	31628	31643	AGTAATTAACGAAAC	100	2137
1075343	N/A	N/A	32637	32652	AACTAAAAGGGAGTAG	89	2138
1075375	N/A	N/A	35237	35252	CTAAATATCAACTCCC	35	2139
1075407	N/A	N/A	37273	37288	GAACATATAACCTGA	32	2140
1075439	N/A	N/A	39815	39830	AATTAGAGATATGGAC	77	2141
1075471	N/A	N/A	41861	41876	AGCCAATAAGTTATCA	55	2142
1075503	N/A	N/A	44248	44263	GCTGAAAAAGGGCTTA	66	2143
1075535	N/A	N/A	45791	45806	AATTACCCAAGGACAG	53	2144
1075567	N/A	N/A	48031	48046	GATATATAACAGGCCA	65	2145
1075599	N/A	N/A	49979	49994	ACCCTATAGCTTTAGG	90	2146
1075631	N/A	N/A	52055	52070	CCCTATAACCAAATGC	104	2147
1075663	N/A	N/A	53926	53941	CTAAATAGGTGGTTAT	80	2148
1075695	N/A	N/A	56025	56040	GAATAACACCACATTA	30	2149
1075727	N/A	N/A	58798	58813	TTATCGGAGGCTTCGC	31	2150
1075759	N/A	N/A	60742	60757	CCTTATAAATTATGAC	44	2151
1075791	N/A	N/A	63059	63074	CTTTATCAGCCATCAC	10	2152
1075823	N/A	N/A	66222	66237	TATTAGAGGTTCCAGG	30	2153
1075855	N/A	N/A	68937	68952	GATTTTTAGGCAGACG	7	2154
1075887	N/A	N/A	71602	71617	TATTACTTGATTGACA	10	2155
1075919	N/A	N/A	75511	75526	TCTTAAACTAACTGTT	78	2156
1075951	N/A	N/A	78699	78714	CACGGAAGAGCTTGCA	34	2157
1075983	N/A	N/A	81249	81264	ATCGAAAAAGCAAATC	5	2158
1076015	N/A	N/A	82981	82996	ATTTAGTTGGTTGTTA	8	2159
1076047	N/A	N/A	85785	85800	ACTTAAATGGTGCAAT	34	2160
1076079	N/A	N/A	89467	89482	AAGCAATATATGGCCT	37	2161
1076111	N/A	N/A	91203	91218	AATTAGTTAGGATATC	67	2162
1076143	N/A	N/A	92420	92435	GATACGAAAAAAGCCA	8	2163
1076175	N/A	N/A	94392	94407	CAATAGGTAACAGGTA	15	2164
1076207	N/A	N/A	96838	96853	AGTCAATAAACTTACC	58	2165
1076239	N/A	N/A	98583	98598	GTTTAAAAAAAACGGG	75	2166
1076271	N/A	N/A	101685	101700	CGGCAACAACAAAATG	18	2167
1076303	N/A	N/A	104339	104354	CTAATAAGCCTCACCT	34	2168
1076335	N/A	N/A	107289	107304	CACCTATAAGGAATGG	80	2169
1076367	N/A	N/A	110169	110184	CTATTTACATGAGAGG	3	2170
1076399	N/A	N/A	111771	111786	GATAACTTAGAGATGT	4	2171
1076431	N/A	N/A	114853	114868	CACCAATAGAACATAT	31	2172
1076463	N/A	N/A	118082	118097	GATTAGTAACACTGAT	38	2173
1076495	N/A	N/A	120353	120368	GATTAGTGAAAATTCC	30	2174
1076527	N/A	N/A	117218	117233	GCACAACCTTACATTT	6	2175
1076559	N/A	N/A	111532	111547	AACAAATATAGTTAGC	74	2176

10

20

30

表 30

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 10 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 3 0 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074128	173	188	3633	3648	CTCCACTGGTCTGGCG	76	2177
1074160	336	351	3796	3811	GCGAGCGAGGGCTACG	86	2178
1074192	465	480	3925	3940	GACGGCGGGCCCTGCC	108	2179
1074224	821	836	7255	7270	CAGAGACTACTCCAGT	16	2180
1074256	1033	1048	55528	55543	CACTGGTGGACTGGTG	64	2181
1074288	1196	1211	98898	98913	GACTGATTCTCTGGTT	48	2182
1074320	1426	1441	N/A	N/A	GGCTAACTCCTGACAT	80	2183
1074352	1597	1612	120502	120517	CATGCTTAGTCCACTG	69	2184
1074384	1723	1738	122748	122763	TTCAAGGTAGTCTGGG	35	2185
1074416	2108	2123	123133	123148	CTTTAGAGCCAAGTGT	9	2186
1074448	2474	2489	123499	123514	TAATGATAGCACTAGG	3	2187
1074480	2698	2713	123723	123738	TCATTTGCCTAGGTTC	3	2188
1074512	2880	2895	123905	123920	GGATACATTCCACTAC	64	2189
1074544	3063	3078	124088	124103	CTCCCCTAGGCACTAT	34	2190
1074576	3201	3216	124226	124241	ATGCACATTATGAACC	7	2191
1074608	3529	3544	124554	124569	GTTACATCATCTCTTC	5	2192
1074640	3828	3843	124853	124868	GCCAAAATACTTAGAT	26	2193
1074672	4143	4158	125168	125183	CCAAGTAGCTTTGATC	6	2194
1074704	4326	4341	125351	125366	CACGGTGTAAAGACAAG	16	2195
1074736	4504	4519	125529	125544	TCAGTACAGAGGGCAT	4	2196
1074768	4641	4656	125666	125681	CTTATCCCAATGCTAC	11	2197
1074800	4808	4823	125833	125848	CAAATAGTGCTTTGGA	6	2198
1074832	5099	5114	126124	126139	GCGAGGATAAAATCCA	17	2199
1074864	5289	5304	126314	126329	CATATGAGCATGCTCT	47	2200
1074896	N/A	N/A	5472	5487	GCAAAGTTCCTATGCT	99	2201
1074928	N/A	N/A	5595	5610	ATACAACAGGCCTGCA	83	2202
1074960	N/A	N/A	5671	5686	CTTAACCCGGGTTTTT	81	2203
1074992	N/A	N/A	4728	4743	CAATTATTTGACTCCC	63	2204
1075024	N/A	N/A	6368	6383	ACTGAACAAGTATCTT	32	2205
1075056	N/A	N/A	8297	8312	CTTTATTATCTCAACC	21	2206
1075088	N/A	N/A	10433	10448	ATTTATAGTCAGGTTT	2	2207
1075120	N/A	N/A	12519	12534	AATTAGCCTACCACCT	42	2208
1075152	N/A	N/A	16101	16116	TATAATGGGAGGATTA	99	2209
1075184	N/A	N/A	18998	19013	CAAGAACACTGGTATT	67	2210
1075216	N/A	N/A	23247	23262	TATTTTACACGAACTA	55	2211
1075248	N/A	N/A	26930	26945	GTACAAAAAGCGGTCG	64	2212
1075280	N/A	N/A	28870	28885	GAACTATACTAACATT	57	2213

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 2】

1075312	N/A	N/A	31662	31677	TTAATTGAACTCAGGG	37	2214
1075344	N/A	N/A	32638	32653	TAACTAAAAGGGAGTA	91	2215
1075376	N/A	N/A	35238	35253	CCTAAATATCAACTCC	72	2216
1075408	N/A	N/A	37387	37402	CTAAATGGCATAAAGG	23	2217
1075440	N/A	N/A	39843	39858	AAATTATTAGTTGTCCG	28	2218
1075472	N/A	N/A	41890	41905	GATTATAGTTAAACAG	92	2219
1075504	N/A	N/A	44291	44306	CTTAAATGAGAGAACC	71	2220
1075536	N/A	N/A	45793	45808	TTAATTACCCAAGGAC	55	2221
1075568	N/A	N/A	48108	48123	TTATTTAAGTTGGGAG	23	2222
1075600	N/A	N/A	49991	50006	CACTATAATCTGACCC	68	2223
1075632	N/A	N/A	52056	52071	TCCCTATAACCAAAATG	95	2224
1075664	N/A	N/A	53927	53942	GCTAAATAGGTGGTTA	87	2225
1075696	N/A	N/A	56066	56081	TTACAAAAGTTACTGC	28	2226
1075728	N/A	N/A	58800	58815	CTTTATCGGAGGCTTC	15	2227
1075760	N/A	N/A	61106	61121	GAGAAAAACTACGGAT	39	2228
1075792	N/A	N/A	63072	63087	GATTAGAAAGTGCCTT	6	2229
1075824	N/A	N/A	66223	66238	GTATTAGAGGTCCAG	3	2230
1075856	N/A	N/A	68965	68980	CCTAATCAAGTCTGC	40	2231
1075888	N/A	N/A	71648	71663	ACTTAACTTGAGGGA	22	2232
1075920	N/A	N/A	75749	75764	AAAGAAAGCTGCGCAC	108	2233
1075952	N/A	N/A	78848	78863	CTATATACCTGCTTCT	41	2234
1075984	N/A	N/A	81250	81265	TATCGAAAAGCAAACCT	44	2235
1076016	N/A	N/A	83002	83017	TAATAGGATGGATTCT	8	2236
1076048	N/A	N/A	85859	85874	GATTAAGGCTGGAAG	32	2237
1076080	N/A	N/A	89574	89589	CATTAGCAGTTCCTA	55	2238
1076112	N/A	N/A	91226	91241	ATTCAAAACACGGAA	98	2239
1076144	N/A	N/A	92435	92450	TTTTATAGGGCAATGG	7	2240
1076176	N/A	N/A	94395	94410	CTCCAATAGGTAACAG	43	2241
1076208	N/A	N/A	97037	97052	GAGGAATATTACAGAC	15	2242
1076240	N/A	N/A	98611	98626	ATTAAGCAAGGTGC	56	2243
1076272	N/A	N/A	101702	101717	TTAGAACA ACTACTAC	53	2244
1076304	N/A	N/A	104340	104355	ACTAATAAGCCTCACC	30	2245
1076336	N/A	N/A	107295	107310	CATTACCACCTATAAG	31	2246
1076368	N/A	N/A	110251	110266	CATTTTATGTAAGGCC	15	2247
1076400	N/A	N/A	111869	111884	GTAAAAGCCGTGAAA	10	2248
1076432	N/A	N/A	114880	114895	CATTAGTATTCCTGT	18	2249
1076464	N/A	N/A	118102	118117	CATATACAATTCTGCC	2	2250
1076496	N/A	N/A	120437	120452	GTTAAAAGACCAACACA	81	2251
1076528	N/A	N/A	16102	16117	TTATAATGGGAGGATT	86	2252
1076560	N/A	N/A	113259	113274	TCCAAATATGGCATAC	10	2253

10

20

30

表 3 1

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 3 1 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074129	178	193	3638	3653	CCCGGCTCCACTGGTC	77	2254
1074161	337	352	3797	3812	GGCGAGCGAGGGCTAC	98	2255
1074193	471	486	3931	3946	GGTCCGGACGGCGGGC	74	2256
1074225	822	837	7256	7271	CCAGAGACTACTCCAG	11	2257
1074257	1034	1049	55529	55544	GCACTGGTGGACTGGT	29	2258
1074289	1197	1212	98899	98914	TGACTGATTCTCTGGT	13	2259
1074321	1427	1442	N/A	N/A	GGGCTAACTCCTGACA	73	2260
1074353	1612	1627	120517	120532	GCACTGTAGCTGCTC	17	2261
1074385	1724	1739	122749	122764	CTTCAAGGTAGTCTGG	17	2262
1074417	2109	2124	123134	123149	TCTTTAGAGCCAACCTG	2	2263
1074449	2475	2490	123500	123515	CTAATGATAGCACTAG	36	2264
1074481	2705	2720	123730	123745	AATATGGTCATTTGCC	14	2265
1074513	2881	2896	123906	123921	AGGATACATTCCACTA	47	2266
1074545	3064	3079	124089	124104	ACTCCCCTAGGCACTA	18	2267
1074577	3211	3226	124236	124251	TATTTCTGTCATGCAC	3	2268
1074609	3532	3547	124557	124572	CTAGTTACATCATCTC	8	2269
1074641	3829	3844	124854	124869	GGCCAAAATACTTAGA	107	2270
1074673	4154	4169	125179	125194	AGGCACTCCTTCCAAG	43	2271
1074705	4327	4342	125352	125367	GCACGGTGTAAGACAA	20	2272
1074737	4510	4525	125535	125550	TTCAGGTCAGTACAGA	7	2273
1074769	4642	4657	125667	125682	TCTTATCCCAATGCTA	12	2274
1074801	4809	4824	125834	125849	ACAAATAGTGCTTTGG	8	2275
1074833	5100	5115	126125	126140	TGCGAGGATAAAATCC	17	2276
1074865	5290	5305	126315	126330	ACATATGAGCATGCTC	46	2277
1074897	N/A	N/A	5473	5488	GGCAAAGTTCCTATGC	76	2278
1074929	N/A	N/A	5596	5611	TATACAACAGGCCTGC	79	2279
1074961	N/A	N/A	5676	5691	TCCTCCTTAACCCGGG	93	2280
1074993	N/A	N/A	4755	4770	TCTAATCAACACTGGA	65	2281
1075025	N/A	N/A	6468	6483	ACTTAAGAACTCACAC	58	2282
1075057	N/A	N/A	8351	8366	CCTTAGGAGTAGACTG	14	2283
1075089	N/A	N/A	10434	10449	CATTTATAGTCAGGTT	2	2284
1075121	N/A	N/A	12521	12536	AAAATTAGCCTACCAC	40	2285
1075153	N/A	N/A	16103	16118	ATTATAATGGGAGGAT	38	2286
1075185	N/A	N/A	19001	19016	GCCCAAGAACACTGGT	78	2287
1075217	N/A	N/A	23248	23263	TTATTTTACACGAACT	71	2288
1075249	N/A	N/A	27029	27044	ATTACGATTAGATCAG	5	2289
1075281	N/A	N/A	29105	29120	CAGCAAAAGTACCATG	36	2290

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

1075313	N/A	N/A	31663	31678	CTTAATTGAACTCAGG	28	2291
1075345	N/A	N/A	32639	32654	GTAACATAAAGGGAGT	29	2292
1075377	N/A	N/A	35267	35282	CTAGAAAAGGTTGGCCC	108	2293
1075409	N/A	N/A	37405	37420	CTTTAAATAGCAGAGG	22	2294
1075441	N/A	N/A	40002	40017	GAATTAAGCAGTGCC	24	2295
1075473	N/A	N/A	41930	41945	AGTTATAACTGTACTA	89	2296
1075505	N/A	N/A	44322	44337	GCTAAATTACAGAGGT	18	2297
1075537	N/A	N/A	45795	45810	CTTTAATTACCCAAGG	82	2298
1075569	N/A	N/A	48125	48140	GTAGAAAAGGCATTAGA	45	2299
1075601	N/A	N/A	49992	50007	ACACTATAATCTGACC	50	2300
1075633	N/A	N/A	52118	52133	CTATATTGGCTCCTAG	82	2301
1075665	N/A	N/A	53953	53968	ATTTAGTTGTGCACAG	87	2302
1075697	N/A	N/A	56110	56125	AATAATCCATGCTTGC	16	2303
1075729	N/A	N/A	58853	58868	TATTTAAAAATAGCGC	88	2304
1075761	N/A	N/A	61107	61122	GGAGAAAAACTACGGA	13	2305
1075793	N/A	N/A	63128	63143	CATTAGTTGCCCTGAC	31	2306
1075825	N/A	N/A	66353	66368	CCCCTAAAGAAGATTT	44	2307
1075857	N/A	N/A	68976	68991	CTTAAACAATCCCTAA	69	2308
1075889	N/A	N/A	72204	72219	ATTTAAAAGTAGGCCCT	71	2309
1075921	N/A	N/A	75750	75765	GAAAGAAAGCTGCGCA	93	2310
1075953	N/A	N/A	78851	78866	AACCTATATACCTGCT	36	2311
1075985	N/A	N/A	81251	81266	ATATCGAAAAGCAAAC	82	2312
1076017	N/A	N/A	83003	83018	CTAATAGGATGGATTC	5	2313
1076049	N/A	N/A	85860	85875	AGATTAAAGGCTGGAA	4	2314
1076081	N/A	N/A	89730	89745	GATAATTCACCCTTGT	15	2315
1076113	N/A	N/A	91298	91313	TGACAATAGCCAATGC	16	2316
1076145	N/A	N/A	92457	92472	CCTTATAGGTTATAGT	41	2317
1076177	N/A	N/A	94422	94437	CTTTATTCCCAACCCG	37	2318
1076209	N/A	N/A	97241	97256	CATTAGCACACCTTTT	12	2319
1076241	N/A	N/A	98642	98657	CAATAAGGAACAGTTT	42	2320
1076273	N/A	N/A	101849	101864	AAACAAAATGGCGAAT	84	2321
1076305	N/A	N/A	104341	104356	TACTAATAAGCCTCAC	37	2322
1076337	N/A	N/A	107326	107341	ATTAACCAGGGACTG	25	2323
1076369	N/A	N/A	110591	110606	TATTCGGTATTTTCTA	2	2324
1076401	N/A	N/A	112117	112132	TCTAAAGACTCTCATT	31	2325
1076433	N/A	N/A	114928	114943	ATTAAC TTTCGCTAAA	69	2326
1076465	N/A	N/A	118550	118565	GCTTAAGGAATATACA	5	2327
1076497	N/A	N/A	120579	120594	AAAGAATACCAACCTG	72	2328
1076529	N/A	N/A	40252	40267	CTATAATGAGGATTAC	108	2329
1076561	N/A	N/A	11318	11333	GTATACCAAGCTACTC	22	2330

10

20

30

表 3 2

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 3 2 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074130	214	229	3674	3689	ATCCCCGCCCCGGCG	119	2331
1074162	338	353	3798	3813	AGGCGAGCGAGGGCTA	101	2332
1074194	474	489	3934	3949	CCGGGTCCGGACGGCG	57	2333
1074226	859	874	7293	7308	CTGTCAAGATGCTGA	10	2334
1074258	1044	1059	55539	55554	ATATTCTGCTGCACTG	36	2335
1074290	1198	1213	98900	98915	CTGACTGATTCTCTGG	5	2336
1074322	1428	1443	N/A	N/A	AGGGCTAACTCCTGAC	94	2337
1074354	1613	1628	120518	120533	GGACACTGTAGCTGCT	24	2338
1074386	1733	1748	122758	122773	CAGGAATGGCTTCAAG	39	2339
1074418	2110	2125	123135	123150	TTCTTTAGAGCCAAC	4	2340
1074450	2476	2491	123501	123516	ACTAATGATAGCACTA	5	2341
1074482	2706	2721	123731	123746	TAATATGGTCATTTGC	12	2342
1074514	2882	2897	123907	123922	AAGGATACATTCCACT	25	2343
1074546	3065	3080	124090	124105	CACTCCCCTAGGCACT	33	2344
1074578	3214	3229	124239	124254	GCTTATTTCTGTCAATG	8	2345
1074610	3533	3548	124558	124573	TCTAGTTACATCATCT	5	2346
1074642	3830	3845	124855	124870	GGGCCAAAATACTTAG	78	2347
1074674	4157	4172	125182	125197	TATAGGCACTCCTTCC	22	2348
1074706	4336	4351	125361	125376	TTAATGGCAGCACGGT	48	2349
1074738	4511	4526	125536	125551	CTTCAGGTCAGTACAG	12	2350
1074770	4643	4658	125668	125683	ATCTTATCCCAATGCT	15	2351
1074802	4836	4851	125861	125876	GGCACTACATTTAGAA	37	2352
1074834	5101	5116	126126	126141	TTGCGAGGATAAAAATC	14	2353
1074866	5291	5306	126316	126331	AACATATGAGCATGCT	30	2354
1074898	N/A	N/A	5481	5496	AACTTTTGGGCAAAGT	101	2355
1074930	N/A	N/A	5597	5612	CTATACAACAGGCCTG	84	2356
1074962	N/A	N/A	5709	5724	AGGCAAGCAGCTAAAT	78	2357
1074994	N/A	N/A	4784	4799	AAACTAAATGGACCGG	94	2358
1075026	N/A	N/A	6556	6571	CTTAAAAGCCATCTAC	55	2359
1075058	N/A	N/A	8466	8481	ATTACAAAGTAGCAAC	66	2360
1075090	N/A	N/A	10590	10605	GCTTATAATCTTTCAG	9	2361
1075122	N/A	N/A	12522	12537	GAAAATTAGCCTACCA	16	2362
1075154	N/A	N/A	16104	16119	CATTATAATGGGAGGA	13	2363
1075186	N/A	N/A	19097	19112	AAATCGATTATTCAGA	73	2364
1075218	N/A	N/A	23347	23362	CTTAACACTGGTAAGA	97	2365
1075250	N/A	N/A	27030	27045	AATTACGATTAGATCA	55	2366
1075282	N/A	N/A	29645	29660	GAAAATGAGCCCCGGT	103	2367

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 2】

1075314	N/A	N/A	31708	31723	AATAAAGTCTAATCCA	54	2368
1075346	N/A	N/A	32705	32720	GTAAGTAAAAC TGCTG	16	2369
1075378	N/A	N/A	35289	35304	AAAAC TAATCATCGAT	83	2370
1075410	N/A	N/A	37572	37587	GATTAACAGCCCTTTA	36	2371
1075442	N/A	N/A	40105	40120	TATTAGTTCTACGATT	71	2372
1075474	N/A	N/A	41975	41990	TTTAATAGGCTCTATC	68	2373
1075506	N/A	N/A	44427	44442	CATAAAGGTGACAGCC	66	2374
1075538	N/A	N/A	46165	46180	GAATTGGAACACCTCA	66	2375
1075570	N/A	N/A	48306	48321	GATACTAAGCACAGAG	16	2376
1075602	N/A	N/A	50018	50033	TATTATAAGTCTACAA	114	2377
1075634	N/A	N/A	52121	52136	AGACTATATTGGCTCC	65	2378
1075666	N/A	N/A	53955	53970	AAATTTAGTTGTGCAC	106	2379
1075698	N/A	N/A	56114	56129	GTTAATAATCCATGC	10	2380
1075730	N/A	N/A	58854	58869	GTATTTAAAAATAGCG	92	2381
1075762	N/A	N/A	61391	61406	GATAAATGGGTTGATT	20	2382
1075794	N/A	N/A	63266	63281	CATAATGAATGTGGGT	38	2383
1075826	N/A	N/A	66375	66390	TAGGGAAAACCATAGC	23	2384
1075858	N/A	N/A	68977	68992	CCTTAAACAATCCCTA	23	2385
1075890	N/A	N/A	72205	72220	GATTA AAAAGTAGGCC	92	2386
1075922	N/A	N/A	75778	75793	GCCCAAATAGGATAC	60	2387
1075954	N/A	N/A	78881	78896	ATTTAAGGCTGTGTTC	50	2388
1075986	N/A	N/A	81253	81268	GAATATCGAAAAGCAA	26	2389
1076018	N/A	N/A	83004	83019	ACTAATAGGATGGATT	15	2390
1076050	N/A	N/A	85864	85879	CTTTAGATTAAAGGCT	45	2391
1076082	N/A	N/A	89791	89806	TCTCAATACACTATAT	38	2392
1076114	N/A	N/A	91589	91604	ATTAGTAAGCTGAGGA	3	2393
1076146	N/A	N/A	92471	92486	GCTAAAAC TTTCATCC	23	2394
1076178	N/A	N/A	94474	94489	CCTGAAATACAGGTGT	100	2395
1076210	N/A	N/A	97442	97457	ATTTATATGCTCCCTC	20	2396
1076242	N/A	N/A	98645	98660	ATGCAATAAGGAACAG	33	2397
1076274	N/A	N/A	102073	102088	TGAGAATAGAGCAGGT	9	2398
1076306	N/A	N/A	104347	104362	CTTTACTACTAATAAG	99	2399
1076338	N/A	N/A	107327	107342	CATTAAACCAGGGACT	33	2400
1076370	N/A	N/A	110594	110609	GATTATTCCGTATTTT	2	2401
1076402	N/A	N/A	112324	112339	CGTAATTATTTTGCT	38	2402
1076434	N/A	N/A	115047	115062	CTTAGGTTTATGCCT	25	2403
1076466	N/A	N/A	118557	118572	ATTTAGAGCTTAAGGA	5	2404
1076498	N/A	N/A	120644	120659	TTACAATACCTTATGA	70	2405
1076530	N/A	N/A	64823	64838	AGTATAAAGCAGGGCA	5	2406
1076562	N/A	N/A	12922	12937	TATTACAGAGGGTAGC	17	2407

10

20

30

40

50

表 3 3

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

【表 3 3 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	4	810
1074131	222	237	3682	3697	GGCCCCGCATCCCCCG	72	2408
1074163	339	354	3799	3814	CAGGCGAGCGAGGGCT	118	2409
1074195	475	490	3935	3950	CCCCGGTCCGGACGGC	79	2410
1074227	860	875	7294	7309	ACTGTCGAAGATGCTG	10	2411
1074259	1046	1061	55541	55556	TCATATTCTGCTGCAC	38	2412
1074291	1202	1217	98904	98919	CACTCTGACTGATTCT	11	2413
1074323	1429	1444	N/A	N/A	CAGGGCTAACTCCTGA	116	2414
1074355	1615	1630	120520	120535	AGGGACACTGTAGCTG	55	2415
1074387	1734	1749	122759	122774	CCAGGAATGGCTTCAA	32	2416
1074419	2111	2126	123136	123151	ATTCTTTAGAGCCAAC	4	2417
1074451	2477	2492	123502	123517	GACTAATGATAGCACT	6	2418
1074483	2709	2724	123734	123749	CACTAATATGGTCATT	15	2419
1074515	2908	2923	123933	123948	TAAGTGGAAAGCAGGG	9	2420
1074547	3068	3083	124093	124108	GAGCACTCCCCTAGGC	71	2421
1074579	3224	3239	124249	124264	CCACTATAAAGCTTAT	6	2422
1074611	3621	3636	124646	124661	TAGCTTATATTGAAGA	19	2423
1074643	3835	3850	124860	124875	TTGAAGGGCCAAAATA	68	2424
1074675	4161	4176	125186	125201	AAATTATAGGCACTCC	6	2425
1074707	4337	4352	125362	125377	TTTAATGGCAGCACGG	36	2426
1074739	4525	4540	125550	125565	GACTCTTAGGTCTCCT	24	2427
1074771	4644	4659	125669	125684	AATCTTATCCCAATGC	18	2428
1074803	4837	4852	125862	125877	AGGCACTACATTTAGA	32	2429
1074835	5102	5117	126127	126142	CTTGCGAGGATAAAAT	30	2430
1074867	5292	5307	126317	126332	TAACATATGAGCATGC	40	2431
1074899	N/A	N/A	5482	5497	TAAC'TTTTGGGCAAAG	52	2432
1074931	N/A	N/A	5601	5616	GAGACTATACAACAGG	35	2433
1074963	N/A	N/A	5710	5725	TAGGCAAGCAGCTAAA	76	2434
1074995	N/A	N/A	4785	4800	AAAAC'TAAATGGACCG	50	2435
1075027	N/A	N/A	6578	6593	AAATTTGAACTGCCCA	28	2436
1075059	N/A	N/A	8749	8764	ATTTACTTTGGATGTC	11	2437
1075091	N/A	N/A	10609	10624	AAACAACGAATGATTG	65	2438
1075123	N/A	N/A	12563	12578	CTTTAGGAAAAGGGTAT	21	2439
1075155	N/A	N/A	16105	16120	TCATTATAATGGGAGG	5	2440
1075187	N/A	N/A	19108	19123	GCCCAAGGAGGAAATC	77	2441
1075219	N/A	N/A	23348	23363	CCTTAACACTGGTAAG	117	2442
1075251	N/A	N/A	27031	27046	TAATTACGATTAGATC	79	2443
1075283	N/A	N/A	29653	29668	CGAATATAGAAAAATG	90	2444

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 2】

1075315	N/A	N/A	31772	31787	CATAACTTGATGACTC	27	2445
1075347	N/A	N/A	32821	32836	CATAGGTAGGCAACAA	20	2446
1075379	N/A	N/A	35306	35321	TACCAAACTACAACC	75	2447
1075411	N/A	N/A	37768	37783	CAAAAAGGGTAAGGCA	39	2448
1075443	N/A	N/A	40138	40153	GATTAACAGAGCTAGA	29	2449
1075475	N/A	N/A	42037	42052	TAGCAACACATGAAGA	64	2450
1075507	N/A	N/A	44455	44470	GTACAACCTAGTGATA	82	2451
1075539	N/A	N/A	46198	46213	CTTAAGGGATGGAACA	79	2452
1075571	N/A	N/A	48312	48327	CAATAGATACTAAGC	54	2453
1075603	N/A	N/A	50064	50079	TATGAACAAGTATGAG	35	2454
1075635	N/A	N/A	52207	52222	AATAAACACCTCGCCA	97	2455
1075667	N/A	N/A	53956	53971	CAAAATTTAGTTGTGCA	109	2456
1075699	N/A	N/A	56158	56173	GATTTATACTCAGGTT	4	2457
1075731	N/A	N/A	58878	58893	CCCCAATATTATCTAC	40	2458
1075763	N/A	N/A	61435	61450	ATTTAGGCTTTGGGTT	16	2459
1075795	N/A	N/A	63289	63304	GTAATTATATACCCAC	66	2460
1075827	N/A	N/A	66457	66472	ATACTATACCTAAGGA	60	2461
1075859	N/A	N/A	69260	69275	ACTTATCACTCTGCCC	20	2462
1075891	N/A	N/A	72206	72221	AGATTAAAAGTAGGCC	89	2463
1075923	N/A	N/A	75823	75838	TTTAATACTCTCTGGG	42	2464
1075955	N/A	N/A	79005	79020	GACCTATAATACAGAA	85	2465
1075987	N/A	N/A	81256	81271	GAAGAATATCGAAAAG	13	2466
1076019	N/A	N/A	83005	83020	CACTAATAGGATGGAT	12	2467
1076051	N/A	N/A	85945	85960	CTTAACTATTCAGCCC	21	2468
1076083	N/A	N/A	89966	89981	CGCTATAAAGTGGCAT	46	2469
1076115	N/A	N/A	91590	91605	CATTAGTAAGCTGAGG	7	2470
1076147	N/A	N/A	92516	92531	ATTAACCTCACGAAGAC	25	2471
1076179	N/A	N/A	94487	94502	AATTAGCCAACCACCT	38	2472
1076211	N/A	N/A	97443	97458	AATTATATGCTCCCT	22	2473
1076243	N/A	N/A	98790	98805	ATATTGATGTAACCTT	41	2474
1076275	N/A	N/A	102220	102235	GTATTAGATAAAGCAG	10	2475
1076307	N/A	N/A	104378	104393	GTAATTACCTCTAATC	38	2476
1076339	N/A	N/A	107352	107367	CAGCAATACTGTGGGC	13	2477
1076371	N/A	N/A	110712	110727	TAAGAACGAACCTCCA	49	2478
1076403	N/A	N/A	112457	112472	ATTTAAGACCTGGTGA	26	2479
1076435	N/A	N/A	115328	115343	CGTAAACATCATCTCT	12	2480
1076467	N/A	N/A	118559	118574	GTATTTAGAGCTTAAG	5	2481
1076499	N/A	N/A	121073	121088	GCTAATATATCCAATT	37	2482
1076531	N/A	N/A	66739	66754	ACTATAAAGGGTTTAG	66	2483
1076563	N/A	N/A	31631	31646	CAAAGTAATTAACGA	91	2484

10

20

30

表 3 4

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 3 4 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074132	223	238	3683	3698	CGGCCCCGCATCCCC	96	2485
1074164	340	355	3800	3815	CCAGGCGAGCGAGGGC	135	2486
1074196	476	491	3936	3951	GCCCGGGTCCGGACGG	99	2487
1074228	861	876	7295	7310	GACTGTCTGAAGATGCT	17	2488
1074260	1051	1066	55546	55561	GTTCATCATATTCTGC	48	2489
1074292	1216	1231	98918	98933	CTGTTTCACTGGAGCA	10	2490
1074324	1430	1445	N/A	N/A	GCAGGGCTAACTCCTG	116	2491
1074356	1616	1631	120521	120536	GAGGGACACTGTAGCT	43	2492
1074388	1805	1820	122830	122845	GACTTGGCATCAGCTC	16	2493
1074420	2112	2127	123137	123152	GATTCCTTAGAGCCAA	2	2494
1074452	2478	2493	123503	123518	TGACTAATGATAGCAC	3	2495
1074484	2710	2725	123735	123750	TCACTAATATGGTCAT	3	2496
1074516	2909	2924	123934	123949	TTAACTGGAAAGCAGG	22	2497
1074548	3093	3108	124118	124133	ATCTACCGTATGCCCA	4	2498
1074580	3225	3240	124250	124265	ACCACTATAAAGCTTA	5	2499
1074612	3622	3637	124647	124662	ATAGCTTATATTGAAG	12	2500
1074644	3836	3851	124861	124876	ATTGAAGGGCCAAAAT	93	2501
1074676	4162	4177	125187	125202	CAAATTATAGGCACTC	4	2502
1074708	4338	4353	125363	125378	CTTTAATGGCAGCACG	55	2503
1074740	4526	4541	125551	125566	GGACTCTTAGGTCTCC	75	2504
1074772	4650	4665	125675	125690	AGTAAAATCTTATCC	80	2505
1074804	4874	4889	125899	125914	TAGCAAAGTCACTTCC	15	2506
1074836	5111	5126	126136	126151	AACAACATGCTTGCGA	27	2507
1074868	5297	5312	126322	126337	GTACCTAACATATGAG	74	2508
1074900	N/A	N/A	5484	5499	ATTAACTTTGGGCAA	40	2509
1074932	N/A	N/A	5602	5617	GGAGACTATAACAACAG	88	2510
1074964	N/A	N/A	5711	5726	TTAGGCAAGCAGCTAA	112	2511
1074996	N/A	N/A	4843	4858	AATAAATGCTTACGGG	60	2512
1075028	N/A	N/A	6670	6685	AAAAATCAAGCCCTCG	103	2513
1075060	N/A	N/A	8896	8911	GTTTAAACAATCTCCCC	70	2514
1075092	N/A	N/A	10612	10627	TTAAAACAACGAATGA	63	2515
1075124	N/A	N/A	12652	12667	GTAAAAACCTGGGTTT	58	2516
1075156	N/A	N/A	16175	16190	ATTATATGACTCTGCT	22	2517
1075188	N/A	N/A	19193	19208	AGTCAACCTGTAATTA	14	2518
1075220	N/A	N/A	23362	23377	AATTTTAACTGTGACC	24	2519
1075252	N/A	N/A	27032	27047	TTAATTACGATTAGAT	90	2520
1075284	N/A	N/A	29658	29673	CTTTTCGAATATAGAA	76	2521

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 2】

1075316	N/A	N/A	31797	31812	GTATATAGATACCCAC	25	2522
1075348	N/A	N/A	32855	32870	TCACAAAACCTACAC	96	2523
1075380	N/A	N/A	35609	35624	ACTAAAACCTGACTGTC	94	2524
1075412	N/A	N/A	37770	37785	TCCAAAAAGGGTAAGG	48	2525
1075444	N/A	N/A	40268	40283	ATAAATCCTCATGTGG	112	2526
1075476	N/A	N/A	42291	42306	TCTTATCCTACAGCTT	75	2527
1075508	N/A	N/A	44490	44505	GAAAAAGGTTAGGGT	84	2528
1075540	N/A	N/A	46199	46214	GCTTAAGGGATGGAAC	78	2529
1075572	N/A	N/A	48372	48387	CAATTTAACTGTTACA	84	2530
1075604	N/A	N/A	50104	50119	ATAATTAAGCTATCAC	81	2531
1075636	N/A	N/A	52208	52223	CAATAAACACCTCGCC	91	2532
1075668	N/A	N/A	54032	54047	AATTATTGGTGACACT	80	2533
1075700	N/A	N/A	56179	56194	GCCAAATAAGAGGTAG	22	2534
1075732	N/A	N/A	58998	59013	AATAACCTCGAGTGCT	36	2535
1075764	N/A	N/A	61668	61683	CTTCAAGGAAGGTGCT	103	2536
1075796	N/A	N/A	63290	63305	AGTAATTATATACCCA	64	2537
1075828	N/A	N/A	66513	66528	TTAGAATAGTTCTACC	59	2538
1075860	N/A	N/A	69290	69305	AACTATAAGCTATGTG	73	2539
1075892	N/A	N/A	72236	72251	CACCAATACCAAAGTC	54	2540
1075924	N/A	N/A	75824	75839	ATTTAATACTCTCTGG	21	2541
1075956	N/A	N/A	79218	79233	TATAAAGCAATGCGAT	27	2542
1075988	N/A	N/A	81357	81372	AATTAAGCTTCTCTAG	90	2543
1076020	N/A	N/A	83011	83026	CCCCAACACTAATAGG	60	2544
1076052	N/A	N/A	86023	86038	GCAATAAAGCTGAACT	23	2545
1076084	N/A	N/A	89980	89995	CATCAATAGAGAGTCG	7	2546
1076116	N/A	N/A	91600	91615	GAAAATAGCCCATTAG	25	2547
1076148	N/A	N/A	92517	92532	TATTAACTCACGAAGA	52	2548
1076180	N/A	N/A	94489	94504	ATAATTAGCCAACCAC	42	2549
1076212	N/A	N/A	97445	97460	CAAATTTATATGCTCC	15	2550
1076244	N/A	N/A	98799	98814	CAATTTGGGATATTCG	14	2551
1076276	N/A	N/A	102282	102297	CTTTAGGAGTCAGAAC	59	2552
1076308	N/A	N/A	104379	104394	AGTAATTACCTCTAAT	32	2553
1076340	N/A	N/A	107364	107379	TAATATCCTCATCAGC	8	2554
1076372	N/A	N/A	110715	110730	CAATAAGAACGAACCT	76	2555
1076404	N/A	N/A	112458	112473	TATTTAAGACCTGGTG	13	2556
1076436	N/A	N/A	115413	115428	CATTACTACTCTGTCC	39	2557
1076468	N/A	N/A	118602	118617	CATTACTACTAAGAGT	91	2558
1076500	N/A	N/A	121129	121144	CAATTAAGATCAACAT	99	2559
1076532	N/A	N/A	68936	68951	ATTTTTAGGCAGACGC	12	2560
1076564	N/A	N/A	39617	39632	TAAAGTAATGCTACAG	77	2561

10

20

30

表 3 5

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 3 5 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074133	224	239	3684	3699	GCGGCCCGCATCCCC	101	2562
1074165	341	356	3801	3816	CCCAGGCGAGCGAGGG	90	2563
1074197	477	492	3937	3952	TGCCCGGGTCCGGACG	91	2564
1074229	864	879	7298	7313	GAAGACTGTCTGAAGAT	5	2565
1074261	1055	1070	55550	55565	CCGAGTTCATCATATT	19	2566
1074293	1217	1232	98919	98934	GCTGTTTCACTGGAGC	54	2567
1074325	1431	1446	116620	116635	CGCAGGGCTAACTCCT	42	2568
1074357	1617	1632	120522	120537	CGAGGGACACTGTAGC	12	2569
1074389	1808	1823	122833	122848	GCAGACTTGGCATCAG	14	2570
1074421	2113	2128	123138	123153	TGATTCTTTAGAGCCA	3	2571
1074453	2479	2494	123504	123519	GTGACTAATGATAGCA	4	2572
1074485	2711	2726	123736	123751	TTCACTAATATGGTCA	4	2573
1074517	2939	2954	123964	123979	AATGCATACAAAGCGC	55	2574
1074549	3094	3109	124119	124134	TATCTACCGTATGCC	6	2575
1074581	3226	3241	124251	124266	AACCACTATAAAGCTT	18	2576
1074613	3623	3638	124648	124663	CATAGCTTATATTGAA	7	2577
1074645	3837	3852	124862	124877	AATTGAAGGGCCAAAA	81	2578
1074677	4169	4184	125194	125209	CTACTGGCAAATTATA	22	2579
1074709	4352	4367	125377	125392	TCTAGAACAGCTGCCT	71	2580
1074741	4528	4543	125553	125568	AAGGACTCTTAGGTCT	78	2581
1074773	4651	4666	125676	125691	CAGTTAAAATCTTATC	94	2582
1074805	4875	4890	125900	125915	GTAGCAAAGTCACTTC	9	2583
1074837	5112	5127	126137	126152	TAACAACATGCTTGCG	11	2584
1074869	5298	5313	126323	126338	AGTACCTAACATATGA	31	2585
1074901	N/A	N/A	5485	5500	TATTAACTTTGGGCA	61	2586
1074933	N/A	N/A	5603	5618	AGGAGACTATACAACA	72	2587
1074965	N/A	N/A	5715	5730	GTGTTTAGGCAAGCAG	20	2588
1074997	N/A	N/A	4854	4869	GCCGCGAGGAAAATAA	119	2589
1075029	N/A	N/A	7004	7019	ATATTCGACACTGGAG	33	2590
1075061	N/A	N/A	8954	8969	CCTTATACTTTAGCC	5	2591
1075093	N/A	N/A	10664	10679	CAAAGTAAGGTATGAG	3	2592
1075125	N/A	N/A	12777	12792	CTTAAGGTACAAGGCA	84	2593
1075157	N/A	N/A	16192	16207	CCAGAAAATCATAGTA	19	2594
1075189	N/A	N/A	19238	19253	GCTAATAGTCACTGTT	11	2595
1075221	N/A	N/A	23384	23399	CATTATCCGGGAGAGC	10	2596
1075253	N/A	N/A	27033	27048	GTTAATTACGATTAGA	20	2597
1075285	N/A	N/A	29702	29717	TATACATAGTCAATTC	60	2598

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

1075317	N/A	N/A	31832	31847	GTATTCGCCTCCTGCA	27	2599
1075349	N/A	N/A	33000	33015	ATTAAAGCTCATTGAT	81	2600
1075381	N/A	N/A	35767	35782	TATTACCCTACTCATA	89	2601
1075413	N/A	N/A	37807	37822	CATAACTACATCGACA	34	2602
1075445	N/A	N/A	40269	40284	TATAAATCCTCATGTG	84	2603
1075477	N/A	N/A	42405	42420	CTTTATCTCACTAGCT	86	2604
1075509	N/A	N/A	44622	44637	CATAATCCCTGACTTG	81	2605
1075541	N/A	N/A	46250	46265	GCTCAAAACTGACATA	47	2606
1075573	N/A	N/A	48504	48519	AAGGAACCTTCTGTGT	72	2607
1075605	N/A	N/A	50176	50191	CGTAAACATTTTGCCT	38	2608
1075637	N/A	N/A	52219	52234	CCACAACCTGTCAATA	100	2609
1075669	N/A	N/A	54033	54048	AAATTATTGGTGACAC	70	2610
1075701	N/A	N/A	56296	56311	AATTACTAGAGGCTTC	3	2611
1075733	N/A	N/A	58999	59014	CAATAACCTCGAGTGC	28	2612
1075765	N/A	N/A	61721	61736	CTTAAGGCAGCTCTAT	58	2613
1075797	N/A	N/A	63378	63393	GATAATCATGATACTC	3	2614
1075829	N/A	N/A	66603	66618	ACTCAATAGATCATTG	41	2615
1075861	N/A	N/A	69291	69306	TAACTATAAGCTATGT	78	2616
1075893	N/A	N/A	72284	72299	CGTGAAAAAGATGTGG	7	2617
1075925	N/A	N/A	75907	75922	AACCTATATTATTTGC	28	2618
1075957	N/A	N/A	79219	79234	CTATAAAGCAATGCGA	28	2619
1075989	N/A	N/A	81362	81377	GCTAAAATTAAGCTTC	78	2620
1076021	N/A	N/A	83058	83073	CATTAATAAAGTTACC	95	2621
1076053	N/A	N/A	86047	86062	TACCAACAAGGCATCA	55	2622
1076085	N/A	N/A	90079	90094	ACTAATAGGCCATCTG	7	2623
1076117	N/A	N/A	91603	91618	CTAGAAAATAGCCCAT	15	2624
1076149	N/A	N/A	92518	92533	TTATTAACCTCACGAAG	24	2625
1076181	N/A	N/A	94490	94505	TATAATTAGCCAACCA	26	2626
1076213	N/A	N/A	97518	97533	TCTCAAGGAATTGCCT	27	2627
1076245	N/A	N/A	98849	98864	CCTAAAAAACTAGTGA	101	2628
1076277	N/A	N/A	102574	102589	GCTAAAACATCAGATA	24	2629
1076309	N/A	N/A	104525	104540	GATAACTTTCCACAAT	9	2630
1076341	N/A	N/A	107422	107437	ATTAACCTACAAGTGTG	18	2631
1076373	N/A	N/A	111082	111097	AACGGATATACAATAA	10	2632
1076405	N/A	N/A	112459	112474	TTATTTAAGACCTGGT	12	2633
1076437	N/A	N/A	115843	115858	GAAGAATAGCATCTGA	19	2634
1076469	N/A	N/A	118627	118642	GTA AAAAGGGA ACTAAG	69	2635
1076501	N/A	N/A	121268	121283	CATAACACTTAAGGTG	97	2636
1076533	N/A	N/A	75580	75595	ATTTT TAGTCCAGTGG	9	2637
1076565	N/A	N/A	55334	55349	CATTAAGTCACAGCAT	74	2638

10

20

30

40

50

表 3 6

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

【表 3 6 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAPI (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	1	810
1074134	225	240	3685	3700	CGCGGCCCGCATCCC	79	2639
1074166	342	357	3802	3817	ACCCAGGCGAGCGAGG	72	2640
1074198	478	493	3938	3953	TTGCCCGGGTCCGGAC	112	2641
1074230	866	881	7300	7315	AAGAAGACTGTCTGAAG	4	2642
1074262	1056	1071	55551	55566	GCCGAGTTCATCATAT	48	2643
1074294	1275	1290	98977	98992	TTGGAGTTGCTGCCAC	80	2644
1074326	1432	1447	116621	116636	ACGCAGGGCTAACTCC	36	2645
1074358	1618	1633	120523	120538	TCGAGGGACACTGTAG	17	2646
1074390	1810	1825	122835	122850	CTGCAGACTTGGCATC	64	2647
1074422	2189	2204	123214	123229	AAACAGGCTCACTTCC	9*	2648
1074454	2480	2495	123505	123520	TGTGACTAATGATAGC	1	2649
1074486	2712	2727	123737	123752	ATTCATAATATGGTC	4	2650
1074518	2940	2955	123965	123980	AAATGCATACAAAGCG	13	2651
1074550	3095	3110	124120	124135	ATATCTACCGTATGCC	23	2652
1074582	3228	3243	124253	124268	TAAACCACTATAAAGC	18	2653
1074614	3624	3639	124649	124664	TCATAGCTTATATTGA	49	2654
1074646	3838	3853	124863	124878	AAATTGAAGGGCCAAA	39	2655
1074678	4179	4194	125204	125219	TAATCTGTGGCTACTG	7	2656
1074710	4353	4368	125378	125393	CTCTAGAACAGCTGCC	42	2657
1074742	4529	4544	125554	125569	AAAGGACTCTTAGGTC	25	2658
1074774	4661	4676	125686	125701	CAAGAATACCCAGTTA	16	2659
1074806	4877	4892	125902	125917	TTGTAGCAAAGTCACT	8	2660
1074838	5113	5128	126138	126153	ATAACAACATGCTTGC	9	2661
1074870	5301	5316	126326	126341	GTAAGTACCTAACATA	20	2662
1074902	N/A	N/A	5486	5501	CTATTAACCTTTGGGC	54	2663
1074934	N/A	N/A	5604	5619	CAGGAGACTATACAAC	74	2664
1074966	N/A	N/A	5721	5736	ATTGAAGTGTTTAGGC	9	2665
1074998	N/A	N/A	4998	5013	CACGCGACCTACTAAG	61	2666
1075030	N/A	N/A	7007	7022	TTAATATTCGACACTG	37	2667
1075062	N/A	N/A	8960	8975	CTTTAACCTTATACTT	58	2668
1075094	N/A	N/A	10705	10720	GATAAATGTAAGTAGC	10	2669
1075126	N/A	N/A	12890	12905	CTTAAATCTTAGCAAC	20	2670
1075158	N/A	N/A	16240	16255	CGGCAAAAACAAAATC	76	2671
1075190	N/A	N/A	19295	19310	TATCAAGGATTCAGTA	45	2672
1075222	N/A	N/A	23766	23781	GTATTTGGACAACCTCT	3	2673
1075254	N/A	N/A	27099	27114	TCCCAAAAAGTCATCGC	28	2674
1075286	N/A	N/A	29807	29822	ATTACGGACAGAAGTG	48	2675

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2】

1075318	N/A	N/A	31850	31865	ATCCTAAAGCCACTGC	72	2676
1075350	N/A	N/A	33001	33016	GATTAAAGCTCATTGA	62	2677
1075382	N/A	N/A	35769	35784	ATTATTACCCTACTCA	33	2678
1075414	N/A	N/A	37990	38005	CATACTAATCCCTCTT	41	2679
1075446	N/A	N/A	40270	40285	CTATAAATCCTCATGT	87	2680
1075478	N/A	N/A	42416	42431	CATTTTGAACCTTTA	20	2681
1075510	N/A	N/A	44630	44645	GAATAACACATAATCC	83	2682
1075542	N/A	N/A	46607	46622	TGAGAAAGGTTCCCTGA	66	2683
1075574	N/A	N/A	48508	48523	AGTCAAGGAACCTTCT	47	2684
1075606	N/A	N/A	50368	50383	GCTAAACCTACACGCT	82	2685
1075638	N/A	N/A	52324	52339	ATTAACCAGAAGCCTG	79	2686
1075670	N/A	N/A	54501	54516	TATATATGATGGACTG	39	2687
1075702	N/A	N/A	56442	56457	GAGGAAGGGCACCTTT	81	2688
1075734	N/A	N/A	59002	59017	AGGCAATAACCTCGAG	26	2689
1075766	N/A	N/A	61741	61756	GGAGAACACAAGAGGC	5	2690
1075798	N/A	N/A	63396	63411	ATTTAGATAGTACTG	21	2691
1075830	N/A	N/A	66610	66625	GATGAACACTCAATAG	12	2692
1075862	N/A	N/A	70001	70016	CTAATAACTTGTCTAC	67	2693
1075894	N/A	N/A	72305	72320	CTCGAAAGCTGGGCC	100	2694
1075926	N/A	N/A	75911	75926	GTAGAACCTATATTAT	25	2695
1075958	N/A	N/A	79351	79366	CATTATGACATTCCCC	12	2696
1075990	N/A	N/A	81490	81505	CGTTATTATGCAGCAA	1	2697
1076022	N/A	N/A	83093	83108	TAATTAGATGCTGACA	2	2698
1076054	N/A	N/A	86104	86119	CATTAGACTTTCTGTC	21	2699
1076086	N/A	N/A	90080	90095	AACTAATAGGCCATCT	31	2700
1076118	N/A	N/A	91688	91703	CGTAAATTGAGGCCCA	45	2701
1076150	N/A	N/A	92520	92535	ATTTATTAACACACGA	11	2702
1076182	N/A	N/A	94491	94506	CTATAATTAGCCAACC	15	2703
1076214	N/A	N/A	97543	97558	ATCCTATACATTAAGA	67	2704
1076246	N/A	N/A	98850	98865	TCCTAAAAAACTAGTG	75	2705
1076278	N/A	N/A	102644	102659	AATAAGGACAGGACCC	29	2706
1076310	N/A	N/A	104554	104569	ACCCTATACTTGAATT	36	2707
1076342	N/A	N/A	107423	107438	CATTAACACAACTGT	33	2708
1076374	N/A	N/A	111084	111099	ATAACGGATATACAAT	15	2709
1076406	N/A	N/A	112460	112475	ATTATTTAAGACCTGG	4	2710
1076438	N/A	N/A	115846	115861	TAGGAAGAATAGCATC	13	2711
1076470	N/A	N/A	118843	118858	GATAAAGAGGTTAACA	34	2712
1076502	N/A	N/A	121320	121335	CAAAGTAAGTGAGCCC	17	2713
1076534	N/A	N/A	79220	79235	ACTATAAAGCAATGCG	4	2714
1076566	N/A	N/A	55576	55591	AATTACAGTGTCTCAC	63	2715

10

20

30

表 3 7

配列番号 1 及び 2 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 3 7 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列 番号
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	2	810
1074135	226	241	3686	3701	CCGCGGCCCGCATCC	91	2716
1074167	353	368	3813	3828	CGCACCCCTGACCCA	58	2717
1074199	483	498	3943	3958	GCCGGTTGCCCGGGTC	101	2718
1074231	867	882	7301	7316	AAAGAAGACTGTGCGAA	8	2719
1074263	1057	1072	55552	55567	AGCCGAGTTCATCATA	34	2720
1074295	1278	1293	98980	98995	TGGTTGGAGTTGCTGC	15	2721
1074327	1433	1448	116622	116637	TACGCAGGGCTAACTC	39	2722
1074359	1619	1634	120524	120539	TTCGAGGGACACTGTA	18	2723
1074391	1828	1843	122853	122868	GTCAGAACTCAAAGCT	14	2724
1074423	2190	2205	123215	123230	CAAACAGGCTCACTTC	4*	2725
1074455	2485	2500	123510	123525	CATTATGTGACTAATG	67	2726
1074487	2714	2729	123739	123754	AGATTCACTAATATGG	7	2727
1074519	2959	2974	123984	123999	ACTACTAGTCATGTAT	45	2728
1074551	3096	3111	124121	124136	AATATCTACCGTATGC	58	2729
1074583	3229	3244	124254	124269	GTAAACCACTATAAAG	30	2730
1074615	3625	3640	124650	124665	TTCATAGCTTATATTG	8	2731
1074647	3839	3854	124864	124879	CAAATTGAAGGGCCAA	27	2732
1074679	4182	4197	125207	125222	TCTTAATCTGTGGCTA	5	2733
1074711	4354	4369	125379	125394	ACTCTAGAACAGCTGC	28	2734
1074743	4530	4545	125555	125570	GAAAGGACTCTTAGGT	16	2735
1074775	4681	4696	125706	125721	GGTTTATTGTAAAAGC	3	2736
1074807	4927	4942	125952	125967	CCATATAGAAGGCATG	75	2737
1074839	5114	5129	126139	126154	TATAACAACATGCTTG	33	2738
1074871	5302	5317	126327	126342	TGTAAGTACCTAACAT	70	2739
1074903	N/A	N/A	5487	5502	CCTATTAACCTTTGGG	87	2740
1074935	N/A	N/A	5605	5620	ACAGGAGACTATACAA	80	2741
1074967	N/A	N/A	5726	5741	GACAAATTGAAGTGTT	116	2742
1074999	N/A	N/A	5004	5019	AACCAACACGCGACCT	77	2743
1075031	N/A	N/A	7009	7024	ATTTAATATTCGACAC	52	2744
1075063	N/A	N/A	9104	9119	TACGGAAGGCCAACTG	16	2745
1075095	N/A	N/A	10722	10737	CTTGAAAACAAGCCAC	63	2746
1075127	N/A	N/A	12934	12949	GCTAAATTATGCTATT	79	2747
1075159	N/A	N/A	16250	16265	CAAAAAATCACGGCAA	63	2748
1075191	N/A	N/A	19412	19427	ACGGGAAAGAAAGGCC	83	2749
1075223	N/A	N/A	23854	23869	GTAAAAGTGAACCCA	19	2750
1075255	N/A	N/A	27113	27128	AAATATCCGTGTCTC	16	2751
1075287	N/A	N/A	29808	29823	TATTACGGACAGAAGT	58	2752

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 2】

1075319	N/A	N/A	31860	31875	TATAACAATCATCCTA	59	2753
1075351	N/A	N/A	33002	33017	AGATTAAAGCTCATTG	38	2754
1075383	N/A	N/A	35770	35785	AATTATTACCCTACTC	45	2755
1075415	N/A	N/A	38069	38084	CATTAATGACAGCCT	52	2756
1075447	N/A	N/A	40272	40287	CACTATAAATCCTCAT	96	2757
1075479	N/A	N/A	42463	42478	GACAATAAATCTGCCT	77	2758
1075511	N/A	N/A	44708	44723	CAATATTATCTGAGCT	106	2759
1075543	N/A	N/A	46674	46689	ATATATTAGGAGTTTC	22	2760
1075575	N/A	N/A	48710	48725	TTACAACACAAGTCTA	55	2761
1075607	N/A	N/A	50539	50554	AAAACGGTGTGAAGAA	45	2762
1075639	N/A	N/A	52325	52340	AATTAACCAGAAGCCT	101	2763
1075671	N/A	N/A	54503	54518	GATATATATGATGGAC	37	2764
1075703	N/A	N/A	56609	56624	GGAGAAAGCCATCAAG	10	2765
1075735	N/A	N/A	59100	59115	GAATCGATGTGTTGCG	17	2766
1075767	N/A	N/A	61758	61773	TATTACACAGGCAGGC	12	2767
1075799	N/A	N/A	63412	63427	CCTCAACACATTTGAG	85	2768
1075831	N/A	N/A	66680	66695	TATTAGCCTTCTAACC	59	2769
1075863	N/A	N/A	70002	70017	CCTAATAACTGTCTA	71	2770
1075895	N/A	N/A	72306	72321	ACTCGAAAGCTGGGCC	38	2771
1075927	N/A	N/A	75923	75938	GCTTAAAAATCATGTAG	32	2772
1075959	N/A	N/A	79446	79461	GATTATTATTGCAGCT	15	2773
1075991	N/A	N/A	81533	81548	ATATAGGACCACGACT	62	2774
1076023	N/A	N/A	83094	83109	ATAATTAGATGCTGAC	4	2775
1076055	N/A	N/A	86186	86201	AATTACTAACAATCTC	45	2776
1076087	N/A	N/A	90082	90097	CAAATAATAGGCCAT	10	2777
1076119	N/A	N/A	91742	91757	GTTAAATATGAATTGG	7	2778
1076151	N/A	N/A	92521	92536	TATTTATTAACTCACG	14	2779
1076183	N/A	N/A	94494	94509	CTTCTATAATTAGCCA	7	2780
1076215	N/A	N/A	97620	97635	TTATAACAGACTGGCT	47	2781
1076247	N/A	N/A	99297	99312	GACCAAAACAGCTCTT	11	2782
1076279	N/A	N/A	102645	102660	CAATAAGGACAGGACC	71	2783
1076311	N/A	N/A	104558	104573	TATAACCCTATACTTG	56	2784
1076343	N/A	N/A	107707	107722	AGACTAAATCTTCCCT	8	2785
1076375	N/A	N/A	111085	111100	TATAACGGATATACAA	22	2786
1076407	N/A	N/A	112462	112477	GTATTATTTAAGACCT	22	2787
1076439	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	4	2788
1076471	N/A	N/A	118862	118877	CATTAGACTAGGCTTT	5	2789
1076503	N/A	N/A	121702	121717	AATTACCCCTGTGAGG	77	2790
1076535	N/A	N/A	83322	83337	ATTTTATAGCTCGCAAT	28	2791
1076567	N/A	N/A	59365	59380	GATTACAGTGACATTC	10	2792

10

20

30

表 3 8

配列番号 3 を標的とする 3 - 1 0 - 3 c E t ギャップマーによる
Y a p 1 m R N A の阻害

40

50

【表 3 8】

化合物番号	配列番号3 開始部位	配列番号3 停止部位	配列(5' から3')	YAP1 (% UTC)	配列番号
1074880	1246	1261	CTCCTGCCGAAGCAGT	101	2793
1074881	1250	1265	CTAACTCCTGCCGAAG	76	2794
1074882	1251	1266	GCTAACTCCTGCCGAA	73	2795
1074883	1252	1267	GGCTAACTCCTGCCGA	107	2796
1074884	1253	1268	GGGCTAACTCCTGCCG	110	2797
1074885	1254	1269	AGGGCTAACTCCTGCC	115	2798
1074886	1255	1270	CAGGGCTAACTCCTGC	104	2799

10

【0454】

実施例 5 : 修飾オリゴヌクレオチドによる SNU - 449 細胞におけるヒト Y a p 1 のアンチセンス阻害

Y a p 1 核酸を標的とするように追加の化学修飾を有する修飾オリゴヌクレオチドを設計し、SNU - 449 細胞における Y a p 1 mRNA レベルに対するそれらの効果に関して試験した。修飾オリゴヌクレオチドは、類似の培養条件を有する一連の実験において試験した。各実験の結果を下記に示される個別の表に提示する。1 ウェル当たり 10,000 細胞の密度で培養した SNU - 449 細胞を、自然取り込みを用いて 2,000 nM の修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 48 時間の処理期間後、RNA を細胞から単離し、Y a p 1 mRNA レベルを定量的リアルタイム RT PCR によって測定した。ヒトプライマープロブセット RTS 36584 を使用して、mRNA レベルを測定した。Y a p 1 mRNA レベルを、RIBO GREEN (登録商標) によって測定した総 RNA 含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 mRNA の量のパーセント対照 (% UTC) として下記の表に提示する。アスタリスク (*) でマークされるパーセント対照値を有する修飾オリゴヌクレオチドは、当該プライマープロブセットの増幅産物の領域を標的とする。追加のアッセイを使用して、増幅産物の領域を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定してもよい。

20

30

【0455】

下記の表の化学表記の列に指定される、いくつかの異なる化学修飾を試験した。この化学表記において、表記「d」は、2'-デオキシリボース糖を指し、表記「s」は、ホスホロチオエート (P=S) ヌクレオシド間結合を指し、表記「k」は、cEt 修飾糖を指し、表記「y」は、2'-O-メチルリボース糖を指し、表記「e」は、MOE 修飾糖を指し、表記「mC」は、5-メチルシトシンを指す。

【0456】

「開始部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も 5' 側のヌクレオシドを示す。「停止部位」は、ヒト遺伝子配列においてギャップマーが標的指向化される、最も 3' 側のヌクレオシドを示す。各下記の表に列挙されるギャップマーは、配列番号 1 または配列番号 2 のいずれかに標的指向化される。「N/A」は、当該修飾オリゴヌクレオチドがその特定の遺伝子配列を 100% の相補性では標的としないことを示す。「N.D.」は、その特定の試験においてその特定の修飾オリゴヌクレオチドに関して % UTC が定義されないことを示す。修飾オリゴヌクレオチドの活性は、異なる試験において定義されてもよい。

40

表 3 9

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる

50

Y a p 1 m R N A の 阻 害

【 表 3 9 - 1 】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	12	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sG _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	8	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	7	2800
1095379	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{es} T _{ks} G _{es} G _k	52	392
1095397	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A ds ^m C _{ds} T _{ks} G _{es} G _{ks} G _{es} ^m C _k	53	1580
1095398	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{es} G _{ks} G _{es} G _k	38	2801
1095399	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	^m C _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _d sA _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{es} ^m C _{ks} T _{es} G _k	46	2802
1198370	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	T _{ks} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{es} A _{ks} T _{es} A _k	20	2803
1198371	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCCTTA	A _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{es} T _{ks} T _{es} A _k	15	2804
1198372	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} T _{es} T _k	21	2805
1198373	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	A _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{es} ^m C _{ks} ^m C _{es} T _k	40	443
1198374	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{es} G _{ks} ^m C _{es} ^m C _k	24	2800
1198375	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	G _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{es} T _{ks} G _{es} ^m C _k	22	2806
1198376	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	T _{ks} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _d s ^m C _{ds} T _{ks} ^m C _{es} A _{ks} T _{es} G _k	36	2807
1198377	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	A _{ks} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G dsT _{ds} ^m C _{ks} T _{es} ^m C _{ks} A _{es} T _k	30	2808
1198378	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	A _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T dsT _{ds} G _{ks} T _{es} ^m C _{ks} T _{es} ^m C _k	39	656
1198379	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	A _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} T _{es} A _{ks} A _{es} T _k	45	2809
1198380	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G dsG _{ds} ^m C _{ks} A _{es} A _{ks} T _{es} A _k	18	2810
1198381	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _d sG _{ds} G _{ks} ^m C _{es} A _{ks} A _{es} T _k	19	2811
1198382	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _d sT _{ds} G _{ks} G _{es} ^m C _{ks} A _{es} A _k	19	963
1198383	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sG _{ds} T _{ks} G _{es} G _{ks} ^m C _{es} A _k	31	810
1198384	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	T _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d sT _{ds} G _{ks} T _{es} G _{ks} G _{es} ^m C _k	6	2812
1198385	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	A _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _d sA _{ds} T _{ks} G _{es} T _{ks} G _{es} G _k	30	2813
1198386	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	T _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _d sT _{ds} A _{ks} T _{es} G _{ks} T _{es} G _k	77	2814

10

20

30

40

【表 3 9 - 2】

1198387	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	$T_{ks}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ks} T_{es} A_{ks} T_{es} G_k$	84	887
1198388	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	$T_{ks} A_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ks} A_{es} A_{ks} T_{es} T_k$	90	2815
1198389	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAA	$G_{ks} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} G_{ks}^m C_{es} A_{ks} A_{es} A_k$	28	1427
1198390	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	$A_{ks} G_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ks} G_{es}^m C_{ks} A_{es} A_k$	37	905
1198391	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	$G_{ks} A_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ks} G_{es} G_{ks}^m C_{es} A_k$	29	1503
1198392	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAC	$A_{ks} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ks} T_{es} A_{ks} A_{es}^m C_k$	48	2816
1198393	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	$T_{ks} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ks}^m C_{es} A_{ks} A_{es} G_k$	58	2817
1198394	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	$T_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} G_{ks} A_{es} A_{ks}^m C_{es} A_k$	63	2818
1198395	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	$^m C_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ks} G_{es} A_{ks} A_{es}^m C_k$	35	1124
1198396	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	$A_{ks}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ks} G_{es} G_{ks} A_{es} A_k$	25	2819
1198397	4600	4615	125625	125640	CACTTTTACATTAGGA	$^m C_{ks} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ks} A_{es} G_{ks} G_{es} A_k$	17	1200
1198398	4601	4616	125626	125641	GCACTTTTACATTAGG	$G_{ks}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ks} T_{es} A_{ks} G_{es} G_k$	18	1276
1198399	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	$A_{ks} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ks} T_{es} T_{ks} A_{es} G_k$	35	2820
1198400	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	$A_{ks} A_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ks} A_{es} T_{ks} T_{es} A_k$	62	2821
1198401	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	$T_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ks} A_{es}^m C_{ks} A_{es} T_k$	63	2822
1198402	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	$G_{ks} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ks} A_{es}^m C_{ks} T_{es}^m C_k$	32	2823
1198403	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	$T_{ks} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ks} A_{ks} A_{es}^m C_k$	54	2824
1198404	4798	4813	125823	125838	TTTGAAGATCTGAAA	$T_{ks} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ks} G_{es} A_{ks} A_{es} A_k$	55	2825
1198405	4799	4814	125824	125839	CTTTGGAAGATCTGAA	$^m C_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ks} T_{es} G_{ks} A_{es} A_k$	36	2826
1198406	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGAAGATCTGA	$G_{ks}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ks}^m C_{es} T_{ks} G_{es} A_k$	17	2044
1198407	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGGAAGATCTG	$T_{ks} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ks} T_{es}^m C_{ks} T_{es} G_k$	23	2121
1198408	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGGAAGATCT	$G_{ks} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ks} A_{es} T_{ks}^m C_{es} T_k$	41	2827
1198409	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGGAAGATC	$A_{ks} G_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ks} G_{es} A_{ks} T_{es}^m C_k$	19	2828
1198410	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGGAAGA	$A_{ks} T_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ks} A_{es} A_{ks} G_{es} A_k$	48	2829
1198411	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	$A_{ks} G_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ks} T_{es} T_{ks} T_{es} T_k$	33	2830
1198412	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	$T_{ks} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ks} G_{es} T_{ks} T_{es} T_k$	17	2831
1198413	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	$T_{ks} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ks} G_{es} G_{ks} T_{es} T_k$	29	2832

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 3】

1198414	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	$A_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $s^mC_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}T_{k}$	20	2833
1198415	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	$G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}^mC_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}G_{k}$	29	2834
1198416	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	$A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $dsT_{ds}G_{ks}^mC_{es}A_{ks}T_{es}G_{k}$	29	2835
1198417	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	$^mC_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}^mC_{ks}A_{es}T_{k}$	40	2836
1198418	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	$T_{ks}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}^mC_{es}A_{k}$	67	2837
1198419	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	$A_{ks}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $dsA_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}G_{k}$	78	2838
1198420	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	$A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_{es}T_{k}$	41	2839
1198421	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	$T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_{es}T_{k}$	36	2840
1198422	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	$^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $dsT_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}G_{k}$	18	2788
1198423	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	$T_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $dsT_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}T_{k}$	10	2841
1198424	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	$^mC_{ks}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}T_{k}$	15	2842
1198429	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ks}^mC_{es}T_{ks}G_{es}A_{k}$	48	2843
1198430	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}^mC_{es}T_{k}$	49	2844
1198431	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTC	$A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}^mC_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}^mC_{k}$	35	2845
1198432	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{ks}^mC_{es}T_{ks}G_{es}T_{k}$	70	2846
1198433	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}^mC_{ks}T_{es}G_{k}$	36	1404
1198434	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $s^mC_{ds}A_{ks}A_{es}T_{ks}^mC_{es}T_{k}$	78	2847
1198435	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}^mC_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}^mC_{k}$	57	2848
1198436	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $sT_{ds}G_{ks}^mC_{es}A_{ks}A_{es}T_{k}$	69	2849
1198437	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}^mC_{es}A_{k}$	63	2850
1198447	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^m$ $C_{ds}^mC_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}T_{k}$	63	2851
1198448	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $s^mC_{ds}^mC_{ks}^mC_{es}A_{ks}G_{es}A_{k}$	36	2852
1198449	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $dsT_{ds}^mC_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}A_{es}G_{k}$	37	2853
1198450	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $dsT_{ds}T_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}^mC_{es}A_{k}$	42	2854
1198451	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	$^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}^mC_{ks}^mC_{es}^mC_{k}$	48	1101

10

20

30

【表 3 9 - 4】

1198452	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}^mC_{es}^mC_{k}$	38	2855
1198453	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ks}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}^mC_{k}$	48	2856
1198454	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	$A_{ks}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}T_{k}$	39	2857
1198455	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}G_{es}T_{k}$	42	2858

40

表 4 0
 配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる
 Y a p 1 m R N A の阻害

50

【表 4 0 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	28	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	15	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	9	2800
1198425	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{es} T _{ks} T _{es} T _k	35	2859
1198426	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	A _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{es} T _{ks} T _{es} T _k	111	2860
1198427	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	^m C _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _d sT _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{es} G _{ks} T _{es} T _k	62	2861
1198428	N/A	N/A	115913	115928	GACAACTCTTATATGG	G _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{es} T _{ks} G _{es} G _k	62	2862
1198438	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	T _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G dsA _{ds} A _{ks} G _{es} A _{ks} G _{es} T _k	7	2863
1198439	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	A _{ks} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C dsA _{ds} G _{ks} A _{es} A _{ks} G _{es} A _k	6	2864
1198440	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	A _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{es} A _{ks} A _{es} G _k	5	2865
1198441	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	A _{ks} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _d sT _{ds} ^m C _{ks} A _{es} G _{ks} A _{es} A _k	19	2866
1198442	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	T _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{es} A _{ks} G _{es} A _k	44	2867
1198443	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	T _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} ^m C _{ks} A _{es} G _k	39	2868
1198444	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{es} T _{ks} ^m C _{es} A _k	70	2869
1198445	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G dsT _{ds} A _{ks} T _{es} G _{ks} T _{es} ^m C _k	61	1634
1198446	N/A	N/A	117765	117780	AACTTTAAAGTGTATG	A _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G dsT _{ds} G _{ks} T _{es} A _{ks} T _{es} G _k	83	2870
1198714	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	T _{ks} G _{es} T _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} A _{es} T _{ks} A _k	20	2803
1198715	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	A _{ks} T _{es} T _{ks} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{es} T _{es} T _{ks} A _k	33	2804
1198716	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	A _{ks} A _{es} T _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{ks} T _k	27	2805
1198717	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	A _{ks} A _{es} A _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{es} ^m C _{es} ^m C _{ks} T _k	41	443
1198718	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{es} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{es} G _{es} ^m C _{ks} ^m C _k	9	2800
1198719	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	G _{ks} G _{es} A _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C dsT _{ds} ^m C _{ds} A _{es} T _{es} G _{ks} ^m C _k	14	2806
1198720	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	T _{ks} G _{es} G _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{es} A _{es} T _{ks} G _k	21	2807
1198721	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	A _{ks} T _{es} G _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{es} ^m C _{es} A _{ks} T _k	48	2808

10

20

30

40

50

【表 4 0 - 2】

1198722	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	$A_{ks}T_{es}A_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{es}{}^mC_{es}T_{ks}{}^mC_{ks}$	48	656
1198723	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	$A_{ks}G_{es}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{es}A_{es}A_{ks}T_{ks}$	57	2809
1198724	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	$A_{ks}G_{es}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}A_{es}T_{ks}A_{ks}$	16	2810
1198725	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	$T_{ks}A_{es}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}{}^mC_{es}A_{es}A_{ks}T_{ks}$	23	2811
1198726	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	$T_{ks}T_{es}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{es}{}^mC_{es}A_{ks}A_{ks}$	28	963
1198727	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	$A_{ks}T_{es}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{es}G_{es}{}^mC_{ks}A_{ks}$	19	810
1198728	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	$T_{ks}A_{es}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{es}G_{es}G_{ks}{}^mC_{ks}$	17	2812
1198729	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	$A_{ks}T_{es}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{es}T_{es}G_{ks}G_{ks}$	21	2813
1198730	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	$T_{ks}A_{es}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{es}G_{es}T_{ks}G_{ks}$	57	2814
1198731	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	$T_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}T_{es}A_{es}T_{ks}G_{ks}$	59	887
1198732	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	$T_{ks}A_{es}T_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}A_{es}A_{es}T_{ks}T_{ks}$	86	2815
1198741	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	$T_{ks}T_{es}A_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}A_{es}A_{ks}G_{ks}$	60	2817
1198742	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	$T_{ks}T_{es}T_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}{}^mC_{ks}A_{ks}$	143	2818
1198743	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	${}^mC_{ks}T_{es}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{es}A_{es}A_{ks}{}^mC_{ks}$	86	1124
1198744	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	$A_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{es}G_{es}A_{ks}A_{ks}$	66	2819
1198745	4600	4615	125625	125640	CACTTTTACATTAGGA	${}^mC_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}T_{es}A_{es}G_{es}G_{ks}A_{ks}$	57	1200
1198746	4601	4616	125626	125641	GCACTTTTACATTAGG	$G_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{es}A_{es}G_{ks}G_{ks}$	7	1276
1198747	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	$A_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{es}T_{es}A_{ks}G_{ks}$	38	2820
1198748	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	$A_{ks}A_{es}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}T_{es}T_{ks}A_{ks}$	81	2821
1198749	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	$T_{ks}T_{es}A_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{es}{}^mC_{es}A_{ks}T_{ks}$	73	2822
1198750	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	$G_{ks}G_{es}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{es}{}^mC_{es}T_{ks}{}^mC_{ks}$	32	2823
1198751	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	$T_{ks}T_{es}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}A_{ks}{}^mC_{ks}$	76	2824
1198752	4798	4813	125823	125838	TTTGAAGATCTGAAA	$T_{ks}T_{es}T_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}G_{es}A_{es}A_{ks}A_{ks}$	111	2825
1198753	4799	4814	125824	125839	CTTTGGAAGATCTGAA	${}^mC_{ks}T_{es}T_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{ds}T_{es}G_{es}A_{ks}A_{ks}$	58	2826
1198754	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGAAGATCTGA	$G_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{es}T_{es}G_{ks}A_{ks}$	23	2044
1198755	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGGAAGATCTG	$T_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{es}{}^mC_{es}T_{ks}G_{ks}$	32	2121
1198756	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGGAAGATCT	$G_{ks}T_{es}G_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}A_{es}T_{es}{}^mC_{ks}T_{ks}$	50	2827

10

20

30

40

50

【表 4 0 - 3】

1198757	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGGAAGATC	$A_{ks}G_{es}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{es}A_{es}T_{ks}{}^mC_k$	40	2828
1198758	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGGAAGA	$A_{ks}T_{es}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}G_{ks}A_k$	47	2829
1198759	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	$A_{ks}G_{es}G_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{es}T_{es}T_{ks}T_k$	27	2830
1198760	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	$T_{ks}T_{es}A_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{es}T_{es}T_{ks}T_k$	91	2831
1198761	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	$T_{ks}T_{es}T_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{es}T_{es}T_{ks}T_k$	42	2832
1198762	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	$A_{ks}T_{es}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{es}T_{es}G_{ks}T_k$	30	2833
1198763	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	$G_{ks}A_{es}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}T_{es}G_{ks}G_k$	26	2834
1198764	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	$A_{ks}G_{es}A_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{es}T_{es}T_{ks}G_k$	28	2835
1198765	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	${}^mC_{ks}A_{es}G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{es}{}^mC_{es}A_{ks}T_k$	23	2836
1198766	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	$T_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{es}{}^mC_{ks}A_k$	19	2837
1198767	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	$A_{ks}T_{es}T_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{es}A_{es}T_{ks}G_k$	65	2838
1198777	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{ks}T_{es}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{es}T_{es}G_{ks}A_k$	84	2843
1198778	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks}T_{es}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{es}T_{es}{}^mC_{ks}T_k$	55	2844
1198779	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks}A_{es}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{es}G_{es}T_{ks}{}^mC_k$	49	2845
1198780	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$T_{ks}A_{es}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{es}T_{es}G_{ks}T_k$	80	2846
1198781	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$G_{ks}T_{es}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{es}{}^mC_{es}T_{ks}G_k$	25	1404
1198782	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$T_{ks}G_{es}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{es}T_{es}{}^mC_{ks}T_k$	61	2847
1198783	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$A_{ks}T_{es}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}A_{es}T_{ks}{}^mC_k$	78	2848
1198784	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$T_{ks}A_{es}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{es}A_{es}A_{ks}T_k$	94	2849
1198785	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$T_{ks}T_{es}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}{}^mC_{ks}A_k$	86	2850
1198795	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$T_{ks}A_{es}A_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{es}A_{es}T_{ks}T_k$	43	2851
1198796	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$A_{ks}G_{es}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{es}A_{es}G_{ks}A_k$	32	2852
1198797	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$A_{ks}A_{es}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{es}A_{ks}G_k$	31	2853
1198798	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{es}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}A_k$	38	2854
1198799	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	${}^mC_{ks}T_{es}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_k$	18	1101

10

20

30

【表 4 0 - 4】

1198800	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{es}T_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_k$	47	2855
1198801	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{es}T_{es}T_{ks}{}^mC_k$	47	2856
1198802	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	$A_{ks}G_{es}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{es}T_{es}T_{ks}T_k$	83	2857
1198803	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks}T_{es}A_{ks}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{es}G_{es}G_{ks}T_k$	62	2858

40

表 4 1
 配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる
 Y a p 1 m R N A の阻害

50

【表 4 1 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	28	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sG _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	14	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d ds ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	12	2800
1198628	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	T _{ks} G _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} A _{es} T _{ks} A _e	27	2803
1198629	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} T _{es} T _{ks} A _e	22	2804
1198630	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	A _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{es} T _{ks} T _e	37	2805
1198631	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} T _e	53	443
1198632	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d ds ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{es} ^m C _{ks} ^m C _e	21	2800
1198633	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	G _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{es} G _{ks} ^m C _e	46	2806
1198634	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	T _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _d s ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{es} T _{ks} G _e	34	2807
1198635	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	A _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} ^m C _{es} A _{ks} T _e	57	2808
1198636	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{es} T _{ks} ^m C _e	41	656
1198637	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	A _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{es} A _{ks} T _e	64	2809
1198638	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _d sG _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{es} T _{ks} A _e	18	2810
1198639	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _d sG _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{es} A _{ks} T _e	32	2811
1198640	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _d sT _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{es} A _{ks} A _e	26	963
1198641	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sG _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{es} ^m C _{ks} A _e	15	810
1198642	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	T _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d sT _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{es} G _{ks} ^m C _e	19	2812
1198643	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _d sA _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} G _{ks} G _e	25	2813
1198644	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _d sT _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{es} T _{ks} G _e	73	2814
1198645	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _d dsA _{ds} G _{ds} T _{ks} A _{es} T _{ks} G _e	73	887

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 2】

1198651	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{cs} A _{ks} G _c	94	2817
1198652	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	T _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{cs} ^m C _{ks} A _c	68	2818
1198653	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	mC _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{cs} A _{ks} ^m C _e	64	1124
1198654	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} G _{cs} A _{ks} A _c	91	2819
1198655	4600	4615	125625	125640	CACTTTTACATTAGGA	mC _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{cs} G _{ks} A _c	30	1200
1198656	4601	4616	125626	125641	GCACTTTTACATTAGG	G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{cs} G _{ks} G _c	11	1276
1198657	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	A _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{cs} T _{cs} A _{ks} G _c	95	2820
1198658	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	A _{ks} A _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{cs} T _{ks} A _c	62	2821
1198659	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} ^m C _{cs} A _{ks} T _c	58	2822
1198660	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	G _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{cs} T _{ks} ^m C _e	66	2823
1198661	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	T _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{cs} A _{ks} ^m C _e	111	2824
1198662	4798	4813	125823	125838	TTTGGAAGATCTGAAA	T _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{cs} A _{ks} A _c	83	2825
1198663	4799	4814	125824	125839	CTTTGGAAGATCTGAA	mC _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{cs} A _{ks} A _c	76	2826
1198664	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGAAGATCTGA	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{cs} G _{ks} A _c	18	2044
1198665	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGGAAGATCTG	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{cs} T _{ks} G _c	38	2121
1198666	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGGAAGATCT	G _{ks} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{cs} ^m C _{ks} T _c	44	2827
1198667	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGGAAGATC	A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{cs} T _{ks} ^m C _e	40	2828
1198668	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGGAAGA	A _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{cs} A _{cs} G _{ks} A _c	72	2829
1198669	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	A _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{cs} T _{ks} T _c	61	2830
1198670	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{cs} T _{ks} T _c	55	2831
1198671	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	T _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{cs} T _{ks} T _c	26	2832
1198672	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	A _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{cs} G _{ks} T _c	41	2833
1198673	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	G _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{cs} G _{ks} G _c	10	2834
1198674	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	A _{ks} G _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{cs} T _{ks} G _c	21	2835
1198675	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	mC _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{cs} A _{ks} T _c	35	2836
1198676	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{cs} ^m C _{ks} A _c	52	2837
1198677	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	A _{ks} T _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ks} A _{cs} T _{ks} G _c	87	2838

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 3】

1198687	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}$	55	2843
1198688	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{es}^mC_{ks}T_{es}$	48	2844
1198689	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}^mC_{es}$	91	2845
1198690	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ds}T_{es}^mC_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}$	64	2846
1198691	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTGT	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}^mC_{es}T_{ks}G_{es}$	38	1404
1198692	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}^mC_{ks}T_{es}$	120	2847
1198733	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAAA	$G_{ks}G_{es}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{es}A_{es}A_{ks}A_{ks}$	47	1427
1198734	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	$A_{ks}G_{es}G_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{es}^mC_{es}A_{ks}A_{ks}$	29	905
1198735	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	$G_{ks}A_{es}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{es}G_{es}^mC_{ks}A_{ks}$	34	1503
1198736	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	$T_{ks}G_{es}A_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}G_{es}G_{ks}^mC_{ks}$	20	1580
1198737	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	$mC_{ks}T_{es}G_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{es}G_{es}G_{ks}G_{ks}$	24	2801
1198738	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	$A_{ks}^mC_{es}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $^mC_{es}T_{es}G_{ks}G_{ks}$	38	392
1198739	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	$mC_{ks}A_{es}^mC_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $sA_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{es}^mC_{es}T_{ks}G_{ks}$	94	2802
1198740	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAAC	$A_{ks}A_{es}^mC_{ks}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{es}A_{es}A_{ks}^mC_{ks}$	39	2816
1198768	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	$A_{ks}T_{es}A_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{es}T_{es}G_{ks}T_{ks}$	61	2839
1198769	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	$T_{ks}T_{es}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{es}T_{es}G_{ks}T_{ks}$	77	2840
1198770	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	$mC_{ks}T_{es}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{es}G_{es}T_{ks}G_{ks}$	40	2788
1198771	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	$T_{ks}^mC_{es}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $dsT_{ds}T_{ds}T_{es}T_{es}G_{ks}T_{ks}$	85	2841
1198772	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	$mC_{ks}T_{es}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{es}T_{es}T_{ks}G_{ks}$	41	2842
1198773	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	$A_{ks}^mC_{es}T_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{es}T_{es}T_{ks}T_{ks}$	58	2859
1198774	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	$A_{ks}A_{es}^mC_{ks}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{es}T_{es}T_{ks}T_{ks}$	106	2860
1198775	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	$mC_{ks}A_{es}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{es}G_{es}T_{ks}T_{ks}$	113	2861
1198776	N/A	N/A	115913	115928	GACAACTCTTATATGG	$G_{ks}A_{es}^mC_{ks}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{es}T_{es}G_{ks}G_{ks}$	57	2862
1198786	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	$T_{ks}G_{es}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsA_{ds}A_{ds}G_{es}A_{es}G_{ks}T_{ks}$	16	2863
1198787	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	$A_{ks}G_{es}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $dsA_{ds}G_{ds}A_{es}A_{es}G_{ks}A_{ks}$	9	2864
1198788	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	$A_{ks}A_{es}G_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ds}G_{es}A_{es}A_{ks}G_{ks}$	17	2865
1198789	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	$A_{ks}A_{es}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $sT_{ds}^mC_{ds}A_{es}G_{es}A_{ks}A_{ks}$	22	2866

10

20

30

40

【表 4 1 - 4】

1198790	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	$T_{ks}A_{es}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}^mC_{es}A_{es}G_{ks}A_{ks}$	27	2867
1198791	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$T_{ks}T_{es}A_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{es}^mC_{es}A_{ks}G_{ks}$	39	2868
1198792	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	$T_{ks}T_{es}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{es}T_{es}^mC_{ks}A_{ks}$	48	2869
1198793	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	$mC_{ks}T_{es}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{es}G_{es}T_{ks}^mC_{ks}$	34	1634
1198794	N/A	N/A	117765	117780	AACTTTAAAGTGTATG	$A_{ks}A_{es}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsT_{ds}G_{ds}T_{es}A_{es}T_{ks}G_{ks}$	74	2870

50

表 4 2

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる

Y a p 1 m R N A の阻害

【表 4 2 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAPI (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	29	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sG _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	15	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d ds ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	11	2800
1095463	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{es} G _{ks} G _e	37	392
1095481	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	T _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _d s ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{es} G _{ks} ^m C _e	21	1580
1095482	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{es} G _{ks} G _e	72	2801
1095483	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{es} T _{ks} G _e	101	2802
1198198	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	T _{ks} G _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{es} T _{es} A _{es} T _{ks} A _k	29	2803
1198199	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{ks} A _k	38	2804
1198200	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	A _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{ks} T _k	49	2805
1198201	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{es} G _{es} ^m C _{es} ^m C _{ks} T _k	34	443
1198202	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d ds ^m C _{ds} A _{es} T _{es} G _{es} ^m C _{ks} ^m C _k	14	2800
1198203	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	G _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{es} A _{es} T _{es} G _{ks} ^m C _k	19	2806
1198204	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	T _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _d s ^m C _{ds} T _{es} ^m C _{es} A _{es} T _{ks} G _k	31	2807
1198205	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	A _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _d sT _{ds} G _{es} T _{es} ^m C _{es} T _{ks} ^m C _k	64	2808
1198206	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} G _{es} T _{es} ^m C _{es} T _{ks} ^m C _k	43	656
1198207	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	A _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{es} T _{es} A _{es} A _{ks} T _k	91	2809
1198208	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _d sG _{ds} ^m C _{es} A _{es} A _{es} T _{ks} A _k	25	2810
1198209	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _d sG _{ds} G _{es} ^m C _{es} A _{es} A _{ks} T _k	45	2811
1198210	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _d sT _{ds} G _{es} G _{es} ^m C _{es} A _{ks} A _k	28	963
1198211	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d sG _{ds} T _{es} G _{es} G _{es} ^m C _{ks} A _k	19	810
1198212	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	T _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d sT _{ds} G _{es} T _{es} G _{es} G _{ks} ^m C _k	17	2812

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 2】

1198213	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $s_{ds}A_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}G_{ks}G_{ks}$	16	2813
1198214	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $s_{ds}A_{es}T_{es}G_{es}T_{ks}G_{ks}$	91	2814
1198215	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsA_{ds}G_{es}T_{es}A_{es}T_{ks}G_{ks}$	120	887
1198221	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $dsA_{ds}A_{es}{}^mC_{es}A_{es}A_{ks}G_{ks}$	95	2817
1198222	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $dsG_{ds}G_{es}A_{es}A_{es}{}^mC_{ks}A_{ks}$	87	2818
1198223	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{es}G_{es}A_{es}A_{ks}{}^mC_{ks}$	94	1124
1198224	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{es}G_{es}G_{es}A_{ks}A_{ks}$	74	2819
1198225	4600	4615	125625	125640	CACTTTTACATTAGGA	${}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $s_{ds}A_{ds}T_{es}T_{es}A_{es}G_{es}G_{ks}A_{ks}$	67	1200
1198226	4601	4616	125626	125641	GCACTTTTACATTAGG	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{es}T_{es}A_{es}G_{ks}G_{ks}$	23	1276
1198227	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	$A_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}T_{es}T_{es}A_{ks}G_{ks}$	104	2820
1198228	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}A_{es}T_{es}T_{ks}A_{ks}$	54	2821
1198229	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{es}A_{es}{}^mC_{es}A_{ks}T_{ks}$	80	2822
1198230	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	$G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{es}A_{es}{}^mC_{es}T_{ks}{}^mC_{ks}$	81	2823
1198231	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^m$ $C_{ds}T_{ds}G_{es}A_{es}A_{es}A_{ks}{}^mC_{ks}$	73	2824
1198232	4798	4813	125823	125838	TTTGGAAGATCTGAAA	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $s{}^mC_{ds}T_{es}G_{es}A_{es}A_{ks}A_{ks}$	92	2825
1198233	4799	4814	125824	125839	CTTTGGAAGATCTGAA	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}{}^mC_{es}T_{es}G_{es}A_{ks}A_{ks}$	49	2826
1198234	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGAAGATCTGA	$G_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{es}{}^mC_{es}T_{es}G_{ks}A_{ks}$	45	2044
1198235	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGGAAGATCTG	$T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $dsG_{ds}A_{es}T_{es}{}^mC_{es}T_{ks}G_{ks}$	49	2121
1198236	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGGAAGATCT	$G_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $dsA_{ds}G_{es}A_{es}T_{es}{}^mC_{ks}T_{ks}$	24	2827
1198237	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGGAAGATC	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $dsA_{ds}A_{es}G_{es}A_{es}T_{ks}{}^mC_{ks}$	51	2828
1198238	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGGAAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $dsG_{ds}G_{es}A_{es}A_{es}G_{ks}A_{ks}$	88	2829
1198239	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{es}T_{es}T_{ks}T_{ks}$	39	2830
1198240	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{es}G_{es}T_{es}T_{ks}T_{ks}$	43	2831
1198646	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}$	80	2815
1198647	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAAA	$G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}A_{es}A_{ks}A_{es}$	47	1427
1198648	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}A_{es}$	43	905
1198649	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^m$ $C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}A_{es}$	27	1503

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 3】

1198650	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAC	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{es} A _{ks} ^m C _e	88	2816
1198678	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} G _{ks} T _e	58	2839
1198679	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	T _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} G _{ks} T _e	54	2840
1198680	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{es} T _{ks} G _e	28	2788
1198681	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{es} G _{ks} T _e	54	2841
1198682	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{es} T _{ks} G _e	25	2842
1198683	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{es} T _{ks} T _e	27	2859
1198684	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{es} T _{ks} T _e	75	2860
1198685	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	^m C _{ks} A _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _d T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{es} T _{ks} T _e	70	2861
1198686	N/A	N/A	115913	115928	GACAACCTTATATGG	G _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{es} G _{ks} G _e	78	2862
1198693	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	A _{ks} T _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{es} T _{ks} ^m C _e	92	2848
1198694	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	T _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{es} A _{ks} T _e	110	2849
1198695	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	T _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{es} ^m C _{ks} A _e	75	2850
1198696	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	T _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{es} G _{ks} T _e	12	2863
1198697	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	A _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{es} G _{ks} A _e	12	2864
1198698	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	A _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^s ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{es} A _{ks} G _e	12	2865
1198699	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	A _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} G _{es} A _{ks} A _e	30	2866
1198700	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	T _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{es} G _{ks} A _e	26	2867
1198701	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	T _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _d T _{ds} G _{ds} T _{ks} ^m C _{es} A _{ks} G _e	46	2868
1198702	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	T _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} ^m C _{ks} A _e	74	2869
1198703	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{es} T _{ks} ^m C _e	42	1634
1198704	N/A	N/A	117765	117780	AACTTTAAAGTGTATG	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ks} A _{es} T _{ks} G _e	72	2870
1198705	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ks} A _{es} T _{ks} T _e	70	2851
1198706	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	A _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^s ^m C _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} A _{es} G _{ks} A _e	39	2852
1198707	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	A _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{es} A _{ks} G _e	31	2853
1198708	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} A _e	34	2854

10

20

30

【表 4 2 - 4】

1198709	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} ^m C _e	29	1101
1198710	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{es} ^m C _{ks} ^m C _e	51	2855
1198711	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	G _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{es} T _{ks} ^m C _e	60	2856
1198712	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	A _{ks} G _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{es} T _{ks} T _e	110	2857
1198713	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{es} G _{ks} T _e	62	2858

40

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる

Y a p 1 m R N A の阻害

【表 4 3 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAPI (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	25	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _d s ₅ G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	14	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	11	2800
1095575	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{es} ^m C _{es} T _{es} G _{ks} G _k	55	392
1095593	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	T _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _d s ^m C _{ds} T _{es} G _{es} G _{es} G _{ks} ^m C _k	16	1580
1095594	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{es} T _{es} G _{es} G _{ks} G _k	27	2801
1095595	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{es} A _{es} ^m C _{es} T _{ks} G _k	63	2802
1198216	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{es} A _{es} A _{es} T _{ks} T _k	89	2815
1198217	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAAA	G _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{es} ^m C _{es} A _{es} A _{ks} A _k	57	1427
1198218	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	A _{ks} G _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{es} G _{es} ^m C _{es} A _{ks} A _k	40	905
1198219	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	G _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{es} G _{es} ^m C _{ks} A _k	22	1503
1198220	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAC	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _d s ₅ G _{ds} T _{ds} A _{es} T _{es} A _{es} A _{ks} ^m C _k	89	2816
1198241	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	T _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{es} G _{es} G _{es} T _{ks} T _k	32	2832
1198242	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	A _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _d s ^m C _{ds} A _{es} T _{es} G _{es} G _{ks} T _k	47	2833
1198243	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	G _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _d s ₅ G _{ds} ^m C _{es} A _{es} T _{es} G _{ks} G _k	8	2834
1198244	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	A _{ks} G _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _d s ₅ T _{ds} G _{es} ^m C _{es} A _{es} T _{ks} G _k	24	2835
1198245	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{es} G _{es} ^m C _{es} A _{ks} T _k	46	2836
1198246	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} T _{es} G _{es} ^m C _{ks} A _k	30	2837
1198247	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	A _{ks} T _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _d dsA _{ds} G _{es} G _{es} A _{es} T _{ks} G _k	99	2838
1198248	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{es} G _{es} T _{es} G _{ks} T _k	64	2839
1198249	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	T _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{es} G _{es} T _{es} G _{ks} T _k	42	2840

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 2】

1198250	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}\text{G}_{es}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}$	50	2788
1198251	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	$\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}$	83	2841
1198252	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}$	26	2842
1198253	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	$\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}$	50	2859
1198254	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{es}\text{G}_{es}\text{T}_{es}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}$	95	2860
1198255	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	${}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{es}\text{G}_{es}\text{G}_{es}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}$	84	2861
1198256	N/A	N/A	115913	115928	GACAACTCTTATATGG	$\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{es}\text{A}_{es}\text{T}_{es}\text{G}_{ks}\text{G}_{ks}$	78	2862
1198257	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{es}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{T}_{es}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}$	85	2843
1198258	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{es}\text{G}_{es}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}$	52	2844
1198259	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTCT	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{es}\text{T}_{es}\text{G}_{es}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}$	51	2845
1198260	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{T}_{es}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}$	106	2846
1198261	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{es}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}$	54	1404
1198262	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{es}\text{A}_{es}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}$	114	2847
1198263	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_{es}\text{A}_{es}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}$	114	2848
1198264	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_{es}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}$	73	2849
1198265	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}\text{G}_{es}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}$	111	2850
1198266	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	$\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{es}\text{G}_{es}\text{A}_{es}\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}$	25	2863
1198267	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{es}\text{G}_{es}\text{A}_{es}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}$	7	2864
1198268	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{es}\text{G}_{es}\text{A}_{es}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}$	11	2865
1198269	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_{es}\text{G}_{es}\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}$	58	2866
1198270	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_{es}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}$	52	2867
1198271	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}$	44	2868
1198272	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}\text{G}_{es}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}$	37	2869
1198273	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTCT	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}\text{G}_{es}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}$	52	1634
1198274	N/A	N/A	117765	117780	AACTTTAAAGTGTATG	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{es}\text{T}_{es}\text{A}_{es}\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}$	69	2870
1198275	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_{es}\text{G}_{es}\text{A}_{es}\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}$	52	2851
1198276	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{es}{}^m\text{C}_{es}\text{A}_{es}\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}$	52	2852

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 3】

1198277	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sT_{ds}{}^mC_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{es}A_{ks}G_k$	32	2853
1198278	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $sT_{ds}T_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}A_k$	43	2854
1198279	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	${}^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}T_{es}T_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_k$	43	1101
1198280	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{es}T_{es}T_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_k$	40	2855
1198281	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{es}T_{es}T_{es}T_{ks}{}^mC_k$	71	2856
1198282	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}G_{es}G_{es}T_{es}T_{ks}T_k$	58	2857
1198283	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}A_{es}A_{es}G_{es}G_{ks}T_k$	99	2858
1198456	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}{}^mC_{es}T_{es}T_{ks}A_{es}T_{ks}A_e$	21	2803
1198457	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}T_{es}T_{ks}A_e$	18	2804
1198458	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}T_e$	30	2805
1198459	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{es}G_{ks}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}T_e$	28	443
1198460	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	$G_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}T_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_e$	17	2800
1198461	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	$G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^m$ $C_{ds}T_{ds}{}^mC_{es}A_{ks}T_{es}G_{ks}{}^mC_e$	24	2806
1198462	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	$T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $s{}^mC_{ds}T_{es}{}^mC_{ks}A_{es}T_{ks}G_e$	27	2807
1198463	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $sT_{ds}{}^mC_{es}T_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}T_e$	59	2808
1198464	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $sT_{ds}G_{es}T_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}{}^mC_e$	41	656
1198465	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}A_{es}T_{ks}A_{es}A_{ks}T_e$	68	2809
1198466	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $sG_{ds}{}^mC_{es}A_{ks}A_{es}T_{ks}A_e$	12	2810
1198467	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	$T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}G_{es}{}^mC_{ks}A_{es}A_{ks}T_e$	27	2811
1198468	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $sT_{ds}G_{es}G_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}A_e$	22	963
1198469	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}T_{es}G_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}A_e$	23	810
1198470	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $sT_{ds}G_{es}T_{ks}G_{es}G_{ks}{}^mC_e$	17	2812
1198471	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $sA_{ds}T_{es}G_{ks}T_{es}G_{ks}G_e$	21	2813
1198472	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $sT_{ds}A_{es}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_e$	60	2814
1198473	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G$ $dsA_{ds}G_{es}T_{ks}A_{es}T_{ks}G_e$	66	887
1198479	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{es}{}^mC_{ks}A_{es}A_{ks}G_e$	65	2817
1198480	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A$ $dsG_{ds}G_{es}A_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}A_e$	75	2818

10

20

30

40

【表 4 3 - 4】

1198481	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{es}G_{ks}A_{es}A_{ks}{}^mC_e$	72	1124
1198482	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{es}G_{ks}G_{es}A_{ks}A_e$	63	2819
1198483	4600	4615	125625	125640	CACTTTTACATTAGGA	${}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $sA_{ds}T_{ds}T_{es}A_{ks}G_{es}G_{ks}A_e$	31	1200
1198484	4601	4616	125626	125641	GCACTTTTACATTAGG	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{es}T_{ks}A_{es}G_{ks}G_e$	18	1276
1198485	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	$A_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}T_{ks}T_{es}A_{ks}G_e$	64	2820

50

表 4 4

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる

Y a p 1 m R N A の阻害

【表 4 4 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _k T _k T _k Ad _s ^m Cd _s Td _s Td _s ^m Cd _s Ad _s Td _s Ad _s Gd _s ^m Cd _s T _k T _k A _k	18	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _k T _k T _k T _k Ad _s Ad _s Gd _s Ad _s Gd _s Td _s Ad _s Td _s Gd _s Td _s Gd _s G _k ^m C _k A _k	9	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _k A _k A _k Ad _s Td _s Td _s Gd _s Td _s ^m C _k d _s Td _s ^m Cd _s Ad _s Td _s G _k ^m C _k	7	2800
1095603	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	A _k ^m C _k Td _s Gd _s Ad _s Gd _s Gd _s Td _s Ad _s Td _s Ad _s A _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} G _k G _e	29	2872
1095621	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	T _k G _k Ad _s Gd _s Gd _s Td _s Ad _s Td _s Ad _s Ad _s ^m Cd _s T _{cs} G _k G _{cs} G _k ^m C _e	22	1580
1095622	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	^m C _k T _k Gd _s Ad _s Gd _s Gd _s Td _s Ad _s T d _s Ad _s Ad _s ^m C _{cs} T _{cs} G _{cs} G _k G _e	44	2801
1095623	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	^m C _k A _k ^m Cd _s Td _s Gd _s Ad _s Gd _s Gd _s Td _s Ad _s Td _s A _{cs} A _k ^m C _{cs} T _{cs} G _e	57	2802
1198474	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	T _k A _k Td _s Ad _s Ad _s ^m Cd _s Td _s Gd _s G d _s Gd _s ^m Cd _s A _{cs} A _k A _{cs} T _k T _e	68	2815
1198475	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAAA	G _k G _k Td _s Ad _s Td _s Ad _s Ad _s ^m Cd _s T d _s Gd _s Gd _s G _{cs} ^m C _{cs} A _{cs} A _k A _e	25	1427
1198476	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	A _k G _k Gd _s Td _s Ad _s Td _s Ad _s Ad _s ^m Cd _s Td _s Gd _s G _{cs} G _k ^m C _{cs} A _k A _e	31	905
1198477	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	G _k A _k Gd _s Gd _s Td _s Ad _s Td _s Ad _s A d _s ^m Cd _s Td _s G _{cs} G _k G _{cs} ^m C _{cs} A _e	47	1503
1198478	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAC	A _k A _k ^m Cd _s Ad _s ^m Cd _s Td _s Gd _s Ad _s Gd _s Gd _s Td _s A _{cs} T _k A _{cs} A _k ^m C _e	60	2816
1198486	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	A _k A _k Gd _s ^m Cd _s Ad _s ^m Cd _s Td _s Td _s Td _s Td _s Ad _s ^m C _{cs} A _k T _{cs} T _k A _e	39	2821
1198487	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	T _k T _k Ad _s Ad _s Gd _s ^m Cd _s Ad _s ^m Cd _s Td _s Td _s Td _s T _{cs} A _k ^m C _{cs} A _k T _e	62	2822
1198488	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	G _k G _k Ad _s Ad _s Gd _s Ad _s Td _s ^m Cd _s Td _s Gd _s Ad _s A _{cs} A _k ^m C _{cs} T _k ^m C _e	66	2823
1198489	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	T _k T _k Gd _s Gd _s Ad _s Ad _s Gd _s Ad _s Td _s ^m Cd _s Td _s G _{cs} A _k A _{cs} A _k ^m C _e	50	2824
1198490	4798	4813	125823	125838	TTTGAAGATCTGAAA	T _k T _k Td _s Gd _s Gd _s Ad _s Ad _s Gd _s Ad _s Td _s ^m Cd _s T _{cs} G _k A _{cs} A _k A _e	53	2825
1198491	4799	4814	125824	125839	CTTTGGAAGATCTGAA	^m C _k T _k Td _s Td _s Gd _s Gd _s Ad _s Ad _s G d _s Ad _s Td _s ^m C _{cs} T _k G _{cs} A _k A _e	22	2826
1198492	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGAAGATCTGA	G _k ^m C _k Td _s Td _s Td _s Gd _s Gd _s Ad _s A d _s Gd _s Ad _s T _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} G _k A _e	15	2044
1198493	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGGAAGATCTG	T _k G _k ^m Cd _s Td _s Td _s Td _s Gd _s Gd _s A d _s Ad _s Gd _s A _{cs} T _k ^m C _{cs} T _k G _e	28	2121

10

20

30

40

50

【表 4 4 - 2】

1198494	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGGAAGATCT	$G_{k_s}T_{k_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}G_{e_s}A_{k_s}T_{e_s}{}^mC_{k_s}T_{e_s}$	15	2827
1198495	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGGAAGATC	$A_{k_s}G_{k_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}A_{e_s}G_{k_s}A_{e_s}T_{k_s}{}^mC_{e_s}$	22	2828
1198496	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGGAAGA	$A_{k_s}T_{k_s}A_{d_s}G_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{e_s}A_{e_s}G_{k_s}A_{e_s}$	46	2891
1198497	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	$A_{k_s}G_{k_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}T_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}$	22	2830
1198498	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	$T_{k_s}T_{k_s}A_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}$	39	2831
1198499	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	$T_{k_s}T_{k_s}T_{d_s}A_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}T_{e_s}G_{k_s}G_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}$	13	2832
1198500	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	$A_{k_s}T_{k_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{e_s}T_{k_s}G_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}$	17	2833
1198501	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	$G_{k_s}A_{k_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{e_s}A_{k_s}T_{e_s}G_{k_s}G_{e_s}$	5	2834
1198502	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	$A_{k_s}G_{k_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{e_s}{}^mC_{k_s}A_{e_s}T_{k_s}G_{e_s}$	16	2835
1198503	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	${}^mC_{k_s}A_{k_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{e_s}G_{k_s}{}^mC_{e_s}A_{k_s}T_{e_s}$	31	2836
1198504	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	$T_{k_s}{}^mC_{k_s}A_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}A_{e_s}T_{k_s}G_{e_s}{}^mC_{k_s}A_{e_s}$	15	2837
1198505	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	$A_{k_s}T_{k_s}T_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}G_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}G_{d_s}G_{e_s}G_{k_s}A_{e_s}T_{k_s}G_{e_s}$	73	2838
1198506	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	$A_{k_s}T_{k_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}T_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}$	47	2839
1198507	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	$T_{k_s}T_{k_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}$	17	2840
1198508	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	${}^mC_{k_s}T_{k_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}T_{e_s}T_{k_s}G_{e_s}T_{k_s}G_{e_s}$	22	2788
1198509	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	$T_{k_s}{}^mC_{k_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}T_{d_s}T_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}$	20	2841
1198510	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	${}^mC_{k_s}T_{k_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}T_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}T_{k_s}G_{e_s}$	8	2842
1198511	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	$A_{k_s}{}^mC_{k_s}T_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}$	53	2859
1198512	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTTT	$A_{k_s}A_{k_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}G_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}$	62	2860
1198513	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	${}^mC_{k_s}A_{k_s}A_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{e_s}G_{k_s}G_{e_s}T_{k_s}T_{e_s}$	63	2861
1198514	N/A	N/A	115913	115928	GACAACCTTATATGG	$G_{k_s}A_{k_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}A_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{e_s}A_{k_s}T_{e_s}G_{k_s}G_{e_s}$	53	2862
1198515	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{k_s}T_{k_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}T_{e_s}{}^mC_{k_s}T_{e_s}G_{k_s}A_{e_s}$	44	2843
1198516	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$A_{k_s}T_{k_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}{}^mC_{d_s}T_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}{}^mC_{k_s}T_{e_s}$	50	2844
1198517	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTC	$A_{k_s}A_{k_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}{}^mC_{e_s}T_{k_s}G_{e_s}T_{k_s}{}^mC_{e_s}$	36	2845
1198518	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$T_{k_s}A_{k_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}A_{d_s}T_{e_s}{}^mC_{k_s}T_{e_s}G_{k_s}T_{e_s}$	71	2846
1198519	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$G_{k_s}T_{k_s}A_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{d_s}A_{e_s}T_{k_s}{}^mC_{e_s}T_{k_s}G_{e_s}$	20	1404
1198520	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$T_{k_s}G_{k_s}T_{d_s}A_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}A_{d_s}T_{d_s}T_{d_s}G_{d_s}{}^mC_{d_s}A_{e_s}A_{k_s}T_{e_s}{}^mC_{k_s}T_{e_s}$	51	2847

10

20

30

40

50

【表 4 4 - 3】

1198521	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$A_{ks}T_{ks}Gd_sTd_sAd_sAd_sTd_sAd_sTd_sTd_sGd_s^{m}C_{es}A_{ks}A_{es}T_{ks}^{m}C_c$	44	2848
1198522	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$T_{ks}A_{ks}Td_sGd_sTd_sAd_sAd_sTd_sAd_sTd_sGd_s^{m}C_{ks}A_{es}A_{ks}T_e$	37	2849
1198523	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$T_{ks}T_{ks}Td_sAd_sTd_sGd_sTd_sAd_sAd_sTd_sAd_sT_{es}T_{ks}G_{es}^{m}C_{ks}A_c$	93	2850
1198524	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	$T_{ks}G_{ks}Td_sAd_sTd_sGd_sTd_s^{m}Cd_sAd_sGd_sAd_sA_{es}G_{ks}A_{es}G_{ks}T_e$	3	2863
1198525	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	$A_{ks}G_{ks}Td_sGd_sTd_sAd_sTd_sGd_sTd_s^{m}Cd_sAd_sG_{es}A_{ks}A_{es}G_{ks}A_c$	2	2864
1198526	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	$A_{ks}A_{ks}Gd_sTd_sGd_sTd_sAd_sTd_sGd_sTd_s^{m}Cd_sA_{es}G_{ks}A_{es}A_{ks}G_c$	2	2865
1198527	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	$A_{ks}A_{ks}Ad_sGd_sTd_sGd_sTd_sAd_sTd_sGd_sTd_s^{m}C_{es}A_{ks}G_{es}A_{ks}A_c$	5	2866
1198528	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	$T_{ks}A_{ks}Ad_sAd_sGd_sTd_sGd_sTd_sAd_sTd_sAd_sTd_sGd_sT_{es}^{m}C_{ks}A_{es}G_{ks}A_c$	14	2867
1198529	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$T_{ks}T_{ks}Ad_sAd_sAd_sGd_sTd_sGd_sTd_sAd_sTd_sG_{es}T_{ks}^{m}C_{es}A_{ks}G_c$	17	2868
1198530	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	$T_{ks}T_{ks}Td_sAd_sAd_sAd_sGd_sTd_sGd_sTd_sAd_sTd_sT_{es}G_{ks}T_{es}^{m}C_{ks}A_c$	29	2869
1198531	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	$^{m}C_{ks}T_{ks}Td_sTd_sAd_sAd_sAd_sGd_sTd_sGd_sTd_sA_{es}T_{ks}G_{es}T_{ks}^{m}C_c$	21	1634
1198532	N/A	N/A	117765	117780	AACITTTAAAGTGTATG	$A_{ks}A_{ks}^{m}Cd_sTd_sTd_sTd_sAd_sAd_sAd_sAd_sGd_sTd_sGd_sT_{es}T_{ks}A_{es}T_{ks}G_c$	36	2870
1198533	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$T_{ks}A_{ks}Ad_sGd_sGd_sTd_sTd_sTd_s^{m}Cd_s^{m}Cd_s^{m}Cd_sA_{es}G_{ks}A_{es}T_{ks}T_e$	35	2851
1198534	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$A_{ks}G_{ks}Td_sAd_sAd_sGd_sGd_sTd_sTd_sTd_s^{m}Cd_s^{m}C_{es}^{m}C_{ks}A_{es}G_{ks}A_c$	30	2852
1198535	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$A_{ks}A_{ks}Gd_sTd_sAd_sAd_sGd_sGd_sTd_sTd_sTd_s^{m}C_{es}^{m}C_{ks}^{m}C_{es}A_{ks}G_c$	35	2853
1198536	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{ks}Ad_sGd_sTd_sAd_sAd_sGd_sGd_sTd_sTd_sT_{es}^{m}C_{ks}^{m}C_{es}^{m}C_{ks}A_c$	20	2854
1198537	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	$^{m}C_{ks}T_{ks}Ad_sAd_sGd_sTd_sAd_sAd_sGd_sGd_sTd_sT_{es}T_{ks}^{m}C_{es}^{m}C_{ks}^{m}C_c$	24	1101
1198538	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}^{m}C_{ks}Td_sAd_sAd_sGd_sTd_sAd_sAd_sGd_sGd_sT_{es}T_{ks}T_{es}^{m}C_{ks}^{m}C_c$	29	2855
1198539	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ks}A_{ks}^{m}Cd_sTd_sAd_sAd_sGd_sGd_sAd_sAd_sGd_sG_{es}T_{ks}T_{es}T_{ks}^{m}C_c$	54	2856
1198540	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	$A_{ks}G_{ks}Ad_s^{m}Cd_sTd_sAd_sAd_sGd_sTd_sAd_sAd_sG_{es}G_{ks}T_{es}T_{ks}T_e$	51	2857
1198541	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks}T_{ks}Ad_sGd_sAd_s^{m}Cd_sTd_sAd_sAd_sGd_sTd_sA_{es}A_{ks}G_{es}G_{ks}T_e$	34	2858
1198890	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	$T_{ks}G_{ks}Td_s^{m}Cd_sTd_s^{m}Cd_sAd_sTd_sGd_s^{m}Cd_s^{m}Cd_sT_{ks}Td_sA_{ks}Td_sA_{ks}$	19	2803
1198891	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	$A_{ks}T_{ks}Td_sGd_sTd_s^{m}Cd_sTd_s^{m}Cd_sAd_sTd_sGd_s^{m}C_{ks}^{m}Cd_sT_{ks}Td_sA_{ks}$	18	2804
1198892	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	$A_{ks}A_{ks}Td_sTd_sGd_sTd_s^{m}Cd_sTd_s^{m}Cd_sAd_sTd_sG_{ks}^{m}Cd_s^{m}C_{ks}Td_sT_{ks}$	24	2805
1198899	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	$A_{ks}G_{ks}Td_sAd_sTd_sGd_sTd_sGd_sGd_s^{m}Cd_sAd_sA_{ks}Td_sA_{ks}Ad_sT_{ks}$	75	2809
1198900	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	$A_{ks}G_{ks}Ad_sGd_sTd_sAd_sTd_sGd_sTd_sGd_sGd_s^{m}C_{ks}Ad_sA_{ks}Td_sA_{ks}$	11	2810

10

20

30

40

50

【表 4 4 - 4】

1198901	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ds} T _k	28	2811
1198902	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ds} A _k	13	963
1198903	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _k	24	810
1198904	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	T _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _k	12	2812
1198905	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ds} T _{ks} G _{ds} G _k	5	2813
1198906	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ds} G _{ks} T _{ds} G _k	56	2814
1198907	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ds} A _{ks} T _{ds} G _k	74	887

10

表 4 5

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる

Y a p 1 m R N A の阻害

【表 4 5 - 1】

化合物番号	配列番号1 開始部位	配列番号1 停止部位	配列番号2 開始部位	配列番号2 停止部位	配列(5' から3')	化学表記	YAPI (% UTC)	配列番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	28	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _k	15	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	9	2800
1095491	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ds} G _k	65	392
1095509	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	T _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ds} G _{ks} G _{ds} ^m C _k	29	1580
1095510	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ks} G _{ds} G _k	35	2801
1095511	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _k	46	2802
1198893	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCCT	A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ds} T _k	58	443
1198894	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ds} ^m C _k	57	2800
1198895	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	G _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ds} T _{ks} G _{ds} ^m C _k	22	2806
1198896	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	T _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} ^m C _{ds} A _{ks} T _{ds} G _k	59	2807
1198897	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	A _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ds} T _k	61	2808
1198898	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ds} ^m C _k	53	656
1198908	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ds} A _{ks} T _{ds} T _k	124	2815
1198909	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAAA	G _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ds} A _k	56	1427
1198910	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	A _{ks} G _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ds} A _k	40	905
1198911	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	G _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ds} A _k	26	1503
1198912	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAC	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} T _{ds} A _{ks} T _{ds} A _{ks} A _{ds} ^m C _k	78	2816
1198913	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ds} G _k	86	2817
1198914	4597	4612	125622	125637	TTTACATTAGGAACA	T _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ks} A _{ds} A _{ks} ^m C _{ds} A _k	68	2818

20

30

40

50

【表 4 5 - 2】

1198915	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ds}A_{ks}A_{ds}{}^mC_k$	37	1124
1198916	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ds}G_{ks}A_{ds}A_k$	59	2819
1198917	4600	4615	125625	125640	CACTTTTACATTAGGA	${}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_d$ $sA_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ds}G_{ks}G_{ds}A_k$	21	1200
1198918	4601	4616	125626	125641	GCACTTTTACATTAGG	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ds}A_{ks}G_{ds}G_k$	27	1276
1198919	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	$A_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}T_{ds}T_{ks}A_{ds}G_k$	60	2820
1198920	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}A_{ds}T_{ks}T_{ds}A_k$	54	2821
1198921	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ds}{}^mC_{ks}A_{ds}T_k$	89	2822
1198922	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	$G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ds}{}^mC_{ks}T_{ds}{}^mC_k$	59	2823
1198923	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^m$ $C_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ds}A_{ks}A_{ds}{}^mC_k$	73	2824
1198924	4798	4813	125823	125838	TTTGGGAAGATCTGAAA	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_d$ $s{}^mC_{ds}T_{ks}G_{ds}A_{ks}A_{ds}A_k$	75	2825
1198925	4799	4814	125824	125839	CTTTGGAAGATCTGAA	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}T_{ds}G_{ks}A_{ds}A_k$	52	2826
1198926	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGAAGATCTGA	$G_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ks}G_{ds}A_k$	45	2044
1198927	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGGAAGATCTG	$T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ds}{}^mC_{ks}T_{ds}G_k$	50	2121
1198928	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGGAAGATCT	$G_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ds}T_{ks}{}^mC_{ds}T_k$	28	2827
1198929	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGGAAGATC	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ds}A_{ks}T_{ds}{}^mC_k$	43	2828
1198930	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGGAAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T$ $dsG_{ds}G_{ks}A_{ds}A_{ks}G_{ds}A_k$	68	2829
1198931	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ds}T_{ks}T_{ds}T_k$	47	2830
1198932	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ds}T_{ks}T_{ds}T_k$	35	2831
1198933	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ds}G_{ks}T_{ds}T_k$	69	2832
1198934	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_d$ $s{}^mC_{ds}A_{ks}T_{ds}G_{ks}G_{ds}T_k$	56	2833
1198935	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_d$ $sG_{ds}{}^mC_{ks}A_{ds}T_{ks}G_{ds}G_k$	18	2834
1198936	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A$ $dsT_{ds}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ks}T_{ds}G_k$	38	2835
1198937	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	${}^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ks}A_{ds}T_k$	48	2836
1198938	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	$T_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ds}G_{ks}{}^mC_{ds}A_k$	59	2837
1198939	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T$ $dsA_{ds}G_{ks}G_{ds}A_{ks}T_{ds}G_k$	102	2838
1198940	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ks}G_{ds}T_{ks}G_{ds}T_k$	51	2881
1198941	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ks}G_{ds}T_{ks}G_{ds}T_k$	35	2840

10

20

30

40

【表 4 5 - 3】

1198942	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_k$	42	2788
1198943	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	$\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_k$	31	2841
1198944	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_k$	34	2842
1198945	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	$\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_k$	48	2859
1198946	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_k$	72	2860
1198947	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	${}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_k$	88	2861
1198948	N/A	N/A	115913	115928	GACAACTCTTATATGG	$\text{G}_{ks}\text{A}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{G}_k$	96	2862
1198949	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_k$	61	2843
1198950	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_k$	85	2844
1198951	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTC	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_k$	81	2845
1198952	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_k$	77	2846
1198953	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$\text{G}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_k$	58	1404
1198954	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{T}_k$	94	2847
1198955	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_k$	92	2848
1198956	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{T}_k$	76	2849
1198957	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_k$	81	2850
1198958	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	$\text{T}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_k$	12	2863
1198959	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_k$	8	2864
1198960	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_k$	6	2865
1198961	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_k$	12	2866
1198962	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_k$	52	2867
1198963	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_k$	27	2868
1198964	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	$\text{T}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ks}\text{T}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_k$	59	2869
1198965	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	${}^m\text{C}_{ks}\text{T}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_k$	95	1634
1198967	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$\text{T}_{ks}\text{A}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_{ks}\text{T}_{ds}\text{T}_k$	65	2851
1198968	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$\text{A}_{ks}\text{G}_{ks}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{A}_k$	57	2852
1198969	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$\text{A}_{ks}\text{A}_{ks}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{A}_{ds}\text{A}_{ds}\text{G}_{ds}\text{G}_{ds}\text{T}_{ds}\text{T}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}{}^m\text{C}_{ds}{}^m\text{C}_{ks}\text{A}_{ds}\text{G}_k$	31	2853

10

20

30

40

50

【表 4 5 - 4】

1198970	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}^mC_{ds}^mC_{ks}^mC_{ds}A_k$	29	2854
1198971	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	$^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ds}^mC_{ks}^mC_{ds}^mC_k$	31	1101
1198972	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ds}T_{ks}^mC_{ds}^mC_k$	46	2855
1198973	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGTTTC	$G_{ks}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ds}T_{ks}T_{ds}^mC_k$	53	2856
1198974	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ds}T_{ks}T_{ds}T_k$	73	2857
1198975	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ks}G_{ds}T_k$	52	2858

10

表 4 6

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる Y a p 1 mRNA の阻害

20

30

40

50

【表 4 6 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	CHEMSITRY NOTATION	YAPI (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	25	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	16	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	14	2800
1095407	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{es} T _{ks} G _{es} G _k	54	392
1095425	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	T _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{es} G _{ks} G _{es} ^m C _k	57	1580
1095426	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{es} G _{ks} G _{es} G _k	54	2801
1095427	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{es} ^m C _{ks} T _{es} G _k	45	2802
1198804	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	T _{ks} G _{ks} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{es} A _{ks} T _{es} A _k	22	2803
1198805	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{es} T _{ks} T _{es} A _k	23	2804
1198806	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	A _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{es} ^m C _{ks} T _{es} T _k	33	2805
1198807	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{es} ^m C _{ks} ^m C _{es} T _k	44	433
1198808	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _d ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{es} ^m C _k	40	2800
1198809	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	G _{ks} G _{ks} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{es} T _{ks} G _{es} ^m C _k	27	2806
1198810	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	T _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} ^m C _{es} A _{ks} T _{es} G _k	50	2807
1198811	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	A _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{es} ^m C _{ks} A _{es} T _k	38	2808
1198812	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} ^m C _{ks} T _{es} ^m C _k	26	656
1198813	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	A _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} T _{es} A _{ks} A _{es} T _k	55	2809
1198814	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{es} A _{ks} T _{es} A _k	13	2810
1198815	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{es} A _{ks} A _{es} T _k	24	2811
1198816	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{es} ^m C _{ks} A _{es} A _k	27	963
1198817	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{es} G _{ks} ^m C _{es} A _k	43	810

10

20

30

40

50

【表 4 6 - 2】

1198818	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}{}^mC_k$	15	2812
1198819	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_{es}G_k$	44	2813
1198820	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}G_k$	62	2814
1198821	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $sA_{ds}G_{ks}T_{es}A_{ks}T_{es}G_k$	62	887
1198822	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $ds{}^mC_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}T_k$	97	2815
1198823	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAAA	$G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $dsG_{ds}G_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}A_{es}A_k$	65	1427
1198824	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $dsG_{ds}G_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}A_{es}A_k$	72	905
1198825	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	$G_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $dsT_{ds}G_{ks}G_{es}G_{ks}{}^mC_{es}A_k$	64	1503
1198826	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAC	$A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{es}A_{ks}A_{es}{}^mC_k$	64	2816
1198827	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $sA_{ds}A_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}A_{es}G_k$	60	2817
1198828	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ks}A_{es}A_{ks}{}^mC_{es}A_k$	59	2818
1198829	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $dsA_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}A_{es}{}^mC_k$	36	1124
1198830	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ks}G_{es}G_{ks}A_{es}A_k$	37	2819
1198831	4600	4615	125625	125640	CACTTTACATTAGGA	${}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}G_{es}A_k$	12	1200
1198832	4601	4616	125626	125641	GCACTTTTACATTAGG	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $C_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{es}A_{ks}G_{es}G_k$	20	1276
1198833	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	$A_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}T_{es}T_{ks}A_{es}G_k$	54	2820
1198834	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}A_{es}T_{ks}T_{es}A_k$	54	2821
1198835	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}A_{es}T_k$	85	2822
1198836	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	$G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $dsA_{ds}A_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}T_{es}{}^mC_k$	43	2823
1198837	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	$T_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $dsT_{ds}G_{ks}A_{es}A_{ks}A_{es}{}^mC_k$	66	2824
1198838	4798	4813	125823	125838	TTTGAAGATCTGAAA	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ks}G_{es}A_{ks}A_{es}A_k$	66	2825
1198839	4799	4814	125824	125839	CTTTGGAAGATCTGAA	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $dsT_{ds}{}^mC_{ks}T_{es}G_{ks}A_{es}A_k$	36	2826
1198840	4800	4815	125825	125840	GCTTTGAAGATCTGA	$G_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsA_{ds}T_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}G_{es}A_k$	26	2044
1198841	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGAAGATCTG	$T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $sG_{ds}A_{ks}T_{es}{}^mC_{ks}T_{es}G_k$	116	2121
1198842	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGAAGATCT	$G_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $sA_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}{}^mC_{es}T_k$	37	2827
1198843	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGAAGATC	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $sA_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}{}^mC_k$	45	2828
1198844	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGAAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}G_{ks}A_{es}A_{ks}G_{es}A_k$	56	2829

10

20

30

40

50

【表 4 6 - 3】

1198845	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}T_{ks}$	43	2830
1198846	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}T_{ks}$	34	2831
1198847	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}G_{es}T_{ks}T_{es}T_{ks}$	51	2832
1198848	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}G_{es}T_{ks}$	47	2833
1198849	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	$G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ks}A_{es}T_{ks}G_{es}G_{ks}$	42	2834
1198850	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{es}A_{ks}T_{es}G_{ks}$	33	2835
1198851	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	$^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}^mC_{ks}A_{es}T_{ks}$	82	2836
1198852	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	$T_{ks}^mC_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}^mC_{es}A_{ks}$	41	2837
1198853	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}G_{ks}$	105	2838
1198854	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_{es}T_{ks}$	56	2839
1198855	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_{es}T_{ks}$	30	2840
1198856	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	$^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}G_{ks}$	20	2788
1198857	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	$T_{ks}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}G_{es}T_{ks}$	19	2841
1198863	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}^mC_{es}T_{ks}G_{es}A_{ks}$	65	2843
1198864	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}^mC_{es}T_{ks}$	56	2844
1198865	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTC	$A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ks}T_{es}G_{ks}T_{es}^mC_{ks}$	38	2845
1198866	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}^mC_{es}T_{ks}G_{es}T_{ks}$	60	2846
1198867	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}^mC_{ks}T_{es}G_{ks}$	25	1404
1198868	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ks}A_{es}T_{ks}^mC_{es}T_{ks}$	49	2847
1198869	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ks}A_{es}A_{ks}T_{es}^mC_{ks}$	49	2848
1198870	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}^mC_{es}A_{ks}A_{es}T_{ks}$	86	2849
1198871	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{es}G_{ks}^mC_{es}A_{ks}$	77	2850
1198881	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ks}G_{es}A_{ks}T_{es}T_{ks}$	36	2851
1198882	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ks}^mC_{es}A_{ks}G_{es}A_{ks}$	56	2852
1198883	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}A_{es}G_{ks}$	47	2853
1198884	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}^mC_{es}A_{ks}$	28	2854

10

20

30

【表 4 6 - 4】

1198885	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	$^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}^mC_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}$	41	1101
1198886	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}^mC_{es}^mC_{ks}$	45	2855
1198887	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ks}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}T_{es}^mC_{ks}$	71	2856
1198888	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{es}T_{ks}T_{es}T_{ks}$	51	2857
1198889	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}G_{es}T_{ks}$	27	2858
1198966	N/A	N/A	117765	117780	AACTTTAAAGTGATG	$A_{ks}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ds}A_{ks}T_{ds}G_{ks}$	78	2870

40

50

表 4 7

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる

Y a p 1 m R N A の阻害

【表 4 7 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAP1 (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	39	52
716444	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	A _{ks} A _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _k	46	443
958497	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	A _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _k T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	20	656
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	17	810
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	10	810
958500	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ks} G _k	53	887
1009324	2560	2575	36419	36434	AGTATGTGGCAATAAT	A _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} dsA _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} T _k	27	2809
			63341	63356				
			123585	123600				
1009325	2562	2577	63343	63358	AGAGTATGTGGCAATA	A _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} T _{ks} A _k	16	2810
			71690	71705				
			123587	123602				
1009326	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	T _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} ^m C _k	10	2812
1009327	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	A _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{ks} G _k	27	2813
1009328	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	T _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{ks} G _k	67	2814
1009394	2223	2238	123248	123263	TATAACTGGGCAAATT	T _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} ds ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ks} T _{ks} T _k	73	2815
	4436	4451	125461	125476				
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ds ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	5	2800
1074462	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	G _{ks} G _{ks} A _{ks} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} dsT _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ks} ^m C _k	7	2806
1074463	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	T _{ks} A _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} T _k	20	2811
1074464	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	5	963
1074754	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} dsA _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	69	1124
1074755	4600	4615	125625	125640	CACTTTTACATTAGGA	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	23	1200

10

20

30

40

50

【表 4 7 - 2】

1074756	4601	4616	125626	125641	GCACCTTTTACATTAGG	$G_{ks}^m C_{ks} A_{ks}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ks} G_{ks} G_{ks}$	8	1276
1074798	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGGAAGATCTGA	$G_{ks}^m C_{ks} T_{ks} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ks} G_{ks} A_{ks}$	19	2044
1074799	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGGGAAGATCTG	$T_{ks} G_{ks}^m C_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ks} G_{ks}$	21	2121
1076186	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	$A_{ks} T_{ks} T_{ks} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ks} G_{ks} T_{ks}$	31	2833
1076187	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	$G_{ks} A_{ks} T_{ks} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ks} G_{ks} G_{ks}$	17	2834
1076453	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$G_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ks} T_{ks} G_{ks}$	7	1404
1076481	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	$^m C_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ks}^m C_{ks}^m C_{ks}$	13	1101
1096369	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGGGAAGATCT	$G_{ks} T_{ks} G_{ks}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ks}^m C_{ks} T_{ks}$	45	2827
1097037	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	$A_{ks} G_{ks} A_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ks} T_{ks} G_{ks}$	38	2835
1097238	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{ks} T_{ks} T_{ks} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ks} G_{ks} A_{ks}$	77	2843
1197176	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	$T_{ks} G_{ks} T_{ks}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ks} T_{ks} A_{ks}$	17	2803
1197177	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	$A_{ks} T_{ks} T_{ks} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds}^m C_{ds} T_{ks} T_{ks} A_{ks}$	15	2804
1197178	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	$A_{ks} A_{ks} T_{ks} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds}^m C_{ks} T_{ks} T_{ks}$	12	2805
1197179	2531	2546	123556	123571	TGGAAATGTCTCATG	$T_{ks} G_{ks} G_{ks} A_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ks} T_{ks} G_{ks}$	16	2807
1197180	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATGTCTCAT	$A_{ks} T_{ks} G_{ks} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ks} A_{ks} T_{ks}$	47	2808
1197181	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	$T_{ks} T_{ks} A_{ks}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ks} A_{ks} G_{ks}$	87	2817
1197182	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	$T_{ks} T_{ks} T_{ks} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ks}^m C_{ks} A_{ks}$	115	2818
1197183	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	$A_{ks}^m C_{ks} T_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ks} A_{ks} A_{ks}$	41	2819
1197184	4602	4617	125627	125642	AGCACCTTTTACATTAG	$A_{ks} G_{ks}^m C_{ks} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ks} A_{ks} G_{ks}$	20	2820
1197185	4603	4618	125628	125643	AAGCACCTTTTACATTA	$A_{ks} A_{ks} G_{ks}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ds} A_{ds} T_{ks} T_{ks} A_{ks}$	55	2821
1197186	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACCTTTTACAT	$T_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}^m C_{ks} A_{ks} T_{ks}$	65	2822
1197187	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	$G_{ks} G_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds}^m C_{ks} T_{ks}^m C_{ks}$	24	2823
1197188	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	$T_{ks} T_{ks} G_{ks} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ks} A_{ks}^m C_{ks}$	96	2824
1197189	4798	4813	125823	125838	TTTGGGAAGATCTGAAA	$T_{ks} T_{ks} T_{ks} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ks} A_{ks} A_{ks}$	71	2825
1197190	4799	4814	125824	125839	CTTTGGAAGATCTGAA	$^m C_{ks} T_{ks} T_{ks} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ks} A_{ks} A_{ks}$	57	2826
1197191	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGGAAGATC	$A_{ks} G_{ks} T_{ks} G_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ks} T_{ks}^m C_{ks}$	40	2828

10

20

30

40

50

【表 4 7 - 3】

1197192	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGGAAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sG_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}$	39	2829
1197193	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $dsG_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}$	15	2830
1197194	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $dsT_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}$	37	2831
1197195	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}$ $dsA_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ks}$	38	2832
1197196	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	$^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $dsA_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ks}A_{ks}T_{ks}$	27	2836
1197197	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	$T_{ks}^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsG_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}^mC_{ks}A_{ks}$	20	2837
1197198	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $sA_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}$	139	2838
1197206	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $ds^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}^mC_{ks}T_{ks}$	63	2844
1197207	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTC	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $dsT_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}^mC_{ks}$	51	2845
1197208	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $dsA_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}$	66	2846
1197209	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}^mC_{ks}T_{ks}$	33	2847
1197210	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}^mC_{ks}$	105	2848
1197211	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}$	80	2849
1197212	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}^mC_{ks}A_{ks}$	55	2850
1197220	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^m$ $C_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{ks}$	32	2851
1197221	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}$	42	2852
1197222	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}$	40	2853
1197223	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ks}^mC_{ks}A_{ks}$	11	2854
1197224	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsG_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}^mC_{ks}^mC_{ks}$	24	2855
1197225	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ks}A_{ks}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $dsG_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}^mC_{ks}$	46	2856
1197226	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $dsA_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}$	67	2857
1197227	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $dsT_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}$	64	2858
1198858	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	$^mC_{ks}T_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ks}$	29	2842
1198859	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	$A_{ks}^mC_{ks}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ks}$	33	2859
1198860	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	$A_{ks}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ks}$	82	2860
1198861	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	$^mC_{ks}A_{ks}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $sT_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ks}$	100	2861

10

20

30

40

50

【表 4 7 - 4】

1198862	N/A	N/A	115913	115928	GACAACTCTTATATGG	$G_{ks}A_{ks}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_d$ $T_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{cs}T_{ks}G_{cs}G_k$	72	2862
1198872	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	$T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G$ $dsA_{ds}A_{ks}G_{cs}A_{ks}G_{cs}T_k$	8	2863
1198873	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	$A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC$ $dsA_{ds}G_{ks}A_{cs}A_{ks}G_{cs}A_k$	4	2864
1198874	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	$A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ks}G_{cs}A_{ks}A_{cs}G_k$	2	2865
1198875	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	$A_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ks}A_{cs}G_{ks}A_{cs}A_k$	5	2866
1198876	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	$T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ks}^mC_{cs}A_{ks}G_{cs}A_k$	31	2867
1198877	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ks}T_{cs}^mC_{ks}A_{cs}G_k$	11	2868
1198878	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	$T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ks}G_{cs}T_{ks}^mC_{cs}A_k$	42	2869
1198879	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	$^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G$ $dsT_{ds}A_{ks}T_{cs}G_{ks}T_{cs}^mC_k$	29	1634
1198880	N/A	N/A	117765	117780	AACTTTAAAGTGTATG	$A_{ks}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G$ $dsT_{ds}G_{ks}T_{cs}A_{ks}T_{cs}G_k$	98	2870

10

表 4 8

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる
Y a p 1 mRNA の阻害

20

30

40

50

【表 4 8 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAPI (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}T_{ks}A_k$	34	52
716524	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T$ $dsA_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}G_{ks}G_k$	59	392
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}A_k$	15	810
958590	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T$ $dsG_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}A_k$	18	905
1009395	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	${}^mC_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A$ $dsA_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_k$	43	2801
1009396	4444	4459	106028	106043	CACTGAGGTATAACTG	${}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}G_k$	41	2802
			125469	125484				
1009397	4446	4461	106030	106045	AACACTGAGGTATAAC	$A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^mC_k$	44	2816
			125471	125486				
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T$ $ds{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_k$	20	2800
1074726	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAA	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G$ $dsG_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}A_{ks}A_k$	23	1427
1074727	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC$ $dsT_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}A_k$	51	1503
1074728	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^mC_k$	14	1580
1076439	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_k$	31	2788
1076456	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G$ $dsT_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^mC_k$	44	1634
1097224	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	${}^mC_{ks}T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}G_k$	22	2842
1097247	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}G_{ks}A_k$	9	2867
1197199	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}T_k$	75	2839
1197200	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}T_k$	49	2840
1197201	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}T_k$	46	2841
1197202	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}T_k$	27	2859
1197203	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	$A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_k$	68	2860
1197204	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	${}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_k$	89	2861
1197205	N/A	N/A	115913	115928	GACAACCTCTTATATGG	$G_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}G_k$	67	2862

10

20

30

40

50

【表 4 8 - 2】

1197213	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}$	5	2863
1197214	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}$	5	2864
1197215	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}$	13	2865
1197216	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}$	12	2866
1197217	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}$	8	2868
1197218	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}$	29	2869
1197219	N/A	N/A	117765	117780	AACTTTAAAGTGTATG	$A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}$	71	2870
1198284	2524	2539	123549	123564	TGTCATGCCTTATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}A_{e}$	27	2803
1198285	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{es}T_{ks}A_{e}$	13	2804
1198286	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}T_{e}$	17	2805
1198287	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^mC_{es}{}^mC_{ks}T_{e}$	13	443
1198288	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}{}^mC_{e}$	10	2800
1198289	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}{}^mC_{e}$	12	2806
1198290	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}A_{es}T_{ks}G_{e}$	15	2807
1198291	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}T_{e}$	58	2808
1198292	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}{}^mC_{e}$	58	656
1198293	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{es}A_{ks}T_{e}$	25	2809
1198294	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}A_{es}T_{ks}A_{e}$	13	2810
1198295	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}A_{es}A_{ks}T_{e}$	15	2811
1198296	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}A_{e}$	29	963
1198297	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}A_{e}$	8	810
1198298	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}{}^mC_{e}$	23	2812
1198299	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{es}G_{ks}G_{e}$	27	2813
1198300	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}G_{e}$	60	2814
1198301	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{es}T_{ks}G_{e}$	43	887
1198307	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}A_{es}A_{ks}G_{e}$	49	2817

10

20

30

40

50

【表 4 8 - 3】

1198308	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $sG_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{es}{}^mC_{ks}A_{e}$	68	2818
1198309	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $dsA_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{es}A_{ks}{}^mC_{e}$	85	1124
1198310	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{es}A_{ks}A_{e}$	28	2819
1198311	4600	4615	125625	125640	CAC TTTTACATTAGGA	${}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{es}G_{ks}A_{e}$	39	1200
1198312	4601	4616	125626	125641	GCAC TTTTACATTAGG	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{es}G_{ks}G_{e}$	7	1276
1198313	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	$A_{ks}G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{es}A_{ks}G_{e}$	31	2820
1198314	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}T_{es}T_{ks}A_{e}$	82	2821
1198315	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}T_{e}$	85	2822
1198316	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G$ $dsA_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}{}^mC_{e}$	49	2823
1198317	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC$ $dsT_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{es}A_{ks}{}^mC_{e}$	74	2824
1198318	4798	4813	125823	125838	TTTGGAAGATCTGAAA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{es}A_{ks}A_{e}$	120	2825
1198319	4799	4814	125824	125839	C TTTGGAAGATCTGAA	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A$ $dsT_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}G_{es}A_{ks}A_{e}$	47	2826
1198320	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGAAGATCTGA	$G_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G$ $dsA_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}T_{es}G_{ks}A_{e}$	26	2044
1198321	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGGAAGATCTG	$T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A$ $dsG_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}G_{e}$	45	2121
1198322	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGGAAGATCT	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A$ $dsA_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{es}{}^mC_{ks}T_{e}$	48	2827
1198323	4803	4818	125828	125843	AGTGC TTTGGAAGATC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G$ $dsA_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}{}^mC_{e}$	32	2828
1198324	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGGAAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{d}$ $sG_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{es}G_{ks}A_{e}$	53	2829
1198325	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G$ $dsG_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{es}T_{ks}T_{e}$	34	2830
1198326	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A$ $dsT_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{es}T_{ks}T_{e}$	84	2831
1198327	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC$ $dsA_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{es}T_{ks}T_{e}$	29	2832
1198328	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}G_{ks}T_{e}$	42	2833
1198329	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}T_{es}G_{ks}G_{e}$	36	2834
1198330	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}A_{es}T_{ks}G_{e}$	27	2934
1198331	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	${}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G$ $dsA_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^mC_{es}A_{ks}T_{e}$	26	2836
1198332	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	$T_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G$ $dsG_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{es}{}^mC_{ks}A_{e}$	58	2837
1198333	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{d}$ $sA_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{es}T_{ks}G_{e}$	77	2838

10

20

30

【表 4 8 - 4】

1198343	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}T_{es}G_{ks}A_{e}$	39	2843
1198344	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $ds{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{es}{}^mC_{ks}T_{e}$	55	2844
1198345	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTC	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A$ $dsT_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}G_{es}T_{ks}{}^mC_{e}$	75	2845
1198346	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A$ $dsA_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}T_{es}G_{ks}T_{e}$	40	2846
1198347	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC$ $dsA_{ds}A_{ds}T_{ks}{}^mC_{es}T_{ks}G_{e}$	14	1404
1198348	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{es}{}^mC_{ks}T_{e}$	40	2847

40

50

表 4 9

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる

Y a p 1 m R N A の阻害

【表 4 9 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAPI (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	30	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	13	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	10	2800
1095547	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} dsA _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{es} G _{ks} G _e	42	392
1095565	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	T _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{es} G _{ks} ^m C _e	25	1580
1095566	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} dsA _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{es} G _{ks} G _e	47	2801
1095567	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{es} T _{ks} G _e	92	2802
1198302	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	T _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} ds ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{es} T _{ks} T _e	67	2815
1198303	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAA	G _{ks} G _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} dsG _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{es} A _{ks} A _e	27	1427
1198304	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	A _{ks} G _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} dsG _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{es} A _{ks} A _e	33	905
1198305	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	G _{ks} A _{ks} G _{ks} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} dsT _{ds} G _{ds} G _{ks} G _{es} ^m C _{ks} A _e	78	1503
1198306	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAC	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ks} A _{es} A _{ks} ^m C _e	64	2816
1198334	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	A _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} G _{ks} T _e	57	2839
1198335	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} T _{es} G _{ks} T _e	26	2840
1198336	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _d sT _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{es} T _{ks} G _e	31	2788
1198337	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _d sT _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{es} G _{ks} T _e	26	2841
1198338	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	^m C _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{es} T _{ks} G _e	24	2842

10

20

30

40

50

【表 49 - 2】

1198339	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	$A_{ks}^m C_{ks} T_{ks}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ks} T_{es} T_{ks} T_e$	25	2859
1198340	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	$A_{ks} A_{ks}^m C_{ks} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ks} T_{es} T_{ks} T_e$	123	2860
1198341	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	$^m C_{ks} A_{ks} A_{ks}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ks} G_{es} T_{ks} T_e$	90	2861
1198342	N/A	N/A	115913	115928	GACAACCTCTTATATGG	$G_{ks} A_{ks}^m C_{ks} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ks} T_{es} G_{ks} G_e$	101	2862
1198349	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$A_{ks} T_{ks} G_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $G_{ds}^m C_{ds} A_{ks} A_{es} T_{ks}^m C_e$	85	2848
1198350	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$T_{ks} A_{ks} T_{ks} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} G_{ds}^m C_{ks} A_{es} A_{ks} T_e$	83	2849
1198351	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$T_{ks} T_{ks} T_{ks} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} T_{ks} G_{es}^m C_{ks} A_e$	40	2850
1198352	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	$T_{ks} G_{ks} T_{ks} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G$ $ds A_{ds} A_{ds} G_{ks} A_{es} G_{ks} T_e$	7	2863
1198353	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	$A_{ks} G_{ks} T_{ks} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C$ $ds A_{ds} G_{ds} A_{ks} A_{es} G_{ks} A_e$	8	2864
1198354	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	$A_{ks} A_{ks} G_{ks} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $^m C_{ds} A_{ds} G_{ks} A_{es} A_{ks} G_e$	6	2865
1198355	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	$A_{ks} A_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds}$ $T_{ds}^m C_{ds} A_{ks} G_{es} A_{ks} A_e$	6	2866
1198356	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	$T_{ks} A_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$ $G_{ds} T_{ds}^m C_{ks} A_{es} G_{ks} A_e$	5	2867
1198357	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$T_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds}$ $T_{ds} G_{ds} T_{ks}^m C_{es} A_{ks} G_e$	21	2868
1198358	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTC	$T_{ks} T_{ks} T_{ks} A_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $A_{ds} T_{ds} G_{ks} T_{es}^m C_{ks} A_e$	15	2869
1198359	N/A	N/A	117763	117778	CTTAAAGTGTATGTC	$^m C_{ks} T_{ks} T_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} G$ $ds T_{ds} A_{ds} T_{ks} G_{es} T_{ks}^m C_e$	28	1634
1198360	N/A	N/A	117765	117780	AACTTTAAAGTGTATG	$A_{ks} A_{ks}^m C_{ks} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} G$ $ds T_{ds} G_{ds} T_{ks} A_{es} T_{ks} G_e$	74	2870
1198361	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$T_{ks} A_{ks} A_{ks} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds}^m$ $C_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ks} A_{es} T_{ks} T_e$	39	2851
1198362	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$A_{ks} G_{ks} T_{ks} A_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $^m C_{ds}^m C_{ds}^m C_{ks} A_{es} G_{ks} A_e$	24	2852
1198363	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$A_{ks} A_{ks} G_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds}$ $T_{ds}^m C_{ds}^m C_{ks}^m C_{es} A_{ks} G_e$	55	2853
1198364	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks} A_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds}$ $T_{ds} T_{ds}^m C_{ks}^m C_{es}^m C_{ks} A_e$	29	2854
1198365	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	$^m C_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} G$ $ds T_{ds} T_{ds} T_{ks}^m C_{es}^m C_{ks}^m C_e$	13	1101
1198366	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}^m C_{ks} T_{ks} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G$ $ds G_{ds} T_{ds} T_{ks} T_{es}^m C_{ks}^m C_e$	45	2855
1198367	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ks} A_{ks}^m C_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A$ $ds G_{ds} G_{ds} T_{ks} T_{es} T_{ks}^m C_e$	58	2856
1198368	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	$A_{ks} G_{ks} A_{ks}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} A$ $ds A_{ds} G_{ds} G_{ks} T_{es} T_{ks} T_e$	79	2857
1198369	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks} T_{ks} A_{ks} G_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} G$ $ds T_{ds} A_{ds} A_{ks} G_{es} G_{ks} T_e$	51	2858

10

20

30

40

50

【表 4 9 - 3】

1198542	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_e$	23	2803
1198543	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}A_e$	15	2804
1198544	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ks}^mC_{ks}T_{ks}T_e$	21	2805
1198545	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}^mC_{ks}^mC_{ks}T_e$	32	443
1198546	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $ds^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}^mC_{ks}^mC_e$	11	2800
1198547	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$ $dsT_{ds}^mC_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}^mC_e$	27	2806
1198548	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ks}A_{ks}T_{ks}G_e$	26	2807
1198549	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}T_{ks}^mC_{ks}A_{ks}T_e$	84	2808
1198550	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ks}^mC_{ks}T_{ks}^mC_e$	17	656
1198551	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}$ $dsA_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_e$	34	2809
1198552	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}^mC_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_e$	17	2810
1198553	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}T_e$	13	2811
1198554	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ks}^mC_{ks}A_{ks}A_e$	16	963
1198555	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}^mC_{ks}A_e$	11	810
1198556	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}^mC_e$	25	2812
1198557	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{ks}G_e$	16	2813
1198558	2568	2583	123593	123608	TATATTAGAGTATGTG	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}G_e$	46	2814
1198559	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	$T_{ks}^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $sA_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_e$	55	887
1198565	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $dsA_{ds}A_{ds}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}G_e$	53	2817
1198566	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $sG_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}^mC_{ks}A_e$	83	2818
1198567	4598	4613	125623	125638	CTTTTACATTAGGAAC	$^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $dsA_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}^mC_e$	54	1124
1198568	4599	4614	125624	125639	ACTTTTACATTAGGAA	$A_{ks}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{ks}A_e$	31	2819
1198569	4600	4615	125625	125640	CACTTTTACATTAGGA	$^mC_{ks}A_{ks}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{ks}A_e$	14	1200
1198570	4601	4616	125626	125641	GCACTTTTACATTAGG	$G_{ks}^mC_{ks}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{ks}G_e$	15	1276
1198571	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	$A_{ks}G_{ks}^mC_{ks}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_e$	32	2820
1198572	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_e$	53	2821

10

20

30

40

50

【表 4 9 - 4】

1198573	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}^mC_{ks}A_{ks}T_c$	76	2822
1198574	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G$ $_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}^mC_{ks}T_{ks}^mC_e$	37	2823
1198575	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	$T_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC$ $_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}A_{ks}^mC_e$	94	2824
1198576	4798	4813	125823	125838	TTTGAAGATCTGAAA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_e$	92	2825
1198577	4799	4814	125824	125839	CTTTGAAGATCTGAA	$^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A$ $_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}A_e$	40	2826
1198578	4800	4815	125825	125840	GCTTTGAAGATCTGA	$G_{ks}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G$ $_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ks}T_{ks}G_{ks}A_e$	18	2044
1198579	4801	4816	125826	125841	TGCTTTGAAGATCTG	$T_{ks}G_{ks}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A$ $_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ks}^mC_{ks}T_{ks}G_e$	34	2121
1198580	4802	4817	125827	125842	GTGCTTTGAAGATCT	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A$ $_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}^mC_{ks}T_c$	43	2827
1198581	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGAAGATC	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G$ $_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}^mC_e$	42	2828
1198582	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGAAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_d$ $_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}A_e$	63	2829
1198583	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G$ $_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}T_c$	27	2830
1198584	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A$ $_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_c$	37	2831

10

20

表 5 0

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる
Y a p 1 mRNA の阻害

30

40

50

【表 5 0 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAPI (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}T_{ks}A_k$	31	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}A_k$	12	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_k$	16	2800
1095435	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ ${}_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}G_{ks}G_c$	39	392
1095453	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_{ks}{}^mC_c$	32	1580
1095454	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	${}^mC_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}G_c$	47	2801
1197228	2527	2542	123552	123567	AATTGTCTCATGCCCTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ys}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}T_k$	25	2805
1197229	2530	2545	123555	123570	GGAAATTGTCTCATGC	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$ ${}_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^mC_k$	21	2806
1197230	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}T_{ks}G_k$	29	2807
1197231	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}T_k$	50	2808
1197232	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ys}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}{}^mC_k$	55	656
1197233	2563	2578	123588	123603	TAGAGTATGTGGCAAT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}A_{ks}T_k$	36	2811
1197234	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}A_k$	24	963
1197235	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}A_k$	16	810
1197236	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^mC_k$	17	2812
1197244	4595	4610	125620	125635	TTACATTAGGAACAAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ ${}_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}A_{ks}G_k$	60	2817
1197245	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}{}^mC_{ks}A_k$	88	2818

10

20

30

40

50

【表 5 0 - 2】

1197246	4602	4617	125627	125642	AGCACTTTTACATTAG	$A_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}A_{ks}G_{ks}$	33	2820
1197247	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}A_{ys}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{ks}$	47	2821
1197280	2524	2539	123549	123564	TGTCUCATGCCTTATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}U_{ys}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}$	53	2871
1197281	2526	2541	123551	123566	ATTGUCTCATGCCTTA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}T_{ks}A_{ks}$	42	2872
1197282	2528	2543	123553	123568	AAATUGTCTCATGCCT	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^m$ $C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}$	40	2873
1197283	2529	2544	123554	123569	GAAAUTGTCTCATGCC	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}$	29	2874
1197284	2560	2575	123585	123600	AGTAUGTGGCAATAAT	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}$	35	2875
1197285	2562	2577	123587	123602	AGAGUATGTGGCAATA	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}A_{ks}$	28	2876
1197286	2567	2582	123592	123607	ATATUAGAGTATGTGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}$	43	2877
1197287	2568	2583	123593	123608	TATAUTAGAGTATGTG	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{ks}$	108	2878
1197288	2570	2585	123595	123610	TCTAUATTAGAGTATG	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}$	94	2879
1197291	4598	4613	125623	125638	CTTUACATTAGGAAC	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}$	83	2880
1197292	4599	4614	125624	125639	ACTTUTACATTAGGAA	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}$	84	2881
1197293	4600	4615	125625	125640	CACTUTTACATTAGGA	${}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}A_{ks}$	94	2882
1197294	4601	4616	125626	125641	GCACUTTTACATTAGG	$G_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}$	25	2883
1198560	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ks}$	53	2815
1198561	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAA	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ks}$	29	1427
1198562	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ks}$	30	905
1198563	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ks}$	53	1503
1198564	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAC	$A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}$	44	2816
1198585	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ks}$	22	2832
1198586	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ks}$	96	2833
1198587	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ks}$	41	2834
1198588	N/A	N/A	94735	94750	AGATTTAGGATGCATG	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ks}$	32	2835
1198589	N/A	N/A	94736	94751	CAGATTTAGGATGCAT	${}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ ${}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ks}$	24	2836

10

20

30

40

50

【表 5 0 - 3】

1198590	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	$T_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ks} G_{ks}^m C_{ks} A_e$	46	2837
1198591	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	$A_{ks} T_{ks} T_{ks}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ks} A_{ks} T_{ks} G_e$	106	2838
1198592	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	$A_{ks} T_{ks} A_{ks} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ks} T_{ks} G_{ks} T_e$	50	2839
1198593	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	$T_{ks} T_{ks} A_{ks} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ks} T_{ks} G_{ks} T_e$	45	2840
1198594	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	$^m C_{ks} T_{ks} T_{ks} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ks} G_{ks} T_{ks} G_e$	23	2788
1198595	N/A	N/A	115907	115922	TCTTATATGGTTTTGT	$T_{ks}^m C_{ks} T_{ks} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ks} T_{ks} G_{ks} T_e$	27	2841
1198596	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	$^m C_{ks} T_{ks}^m C_{ks} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ks} T_{ks} T_{ks} G_e$	16	2842
1198597	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTTATATGGTTTT	$A_{ks}^m C_{ks} T_{ks}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} T_{ks} T_{ks} T_{ks} T_e$	27	2859
1198598	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	$A_{ks} A_{ks}^m C_{ks} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds} G_{ks} T_{ks} T_{ks} T_e$	76	2860
1198599	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	$^m C_{ks} A_{ks} A_{ks}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ks} G_{ks} T_{ks} T_e$	90	2861
1198600	N/A	N/A	115913	115928	GACAACTCTTATATGG	$G_{ks} A_{ks}^m C_{ks} A_{ds} A_{ds}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ks} T_{ks} G_{ks} T_e$	72	2862
1198601	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{ks} T_{ks} T_{ks} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ks} T_{ks} G_{ks} A_e$	50	2843
1198602	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks} T_{ks} A_{ks} T_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ks} T_{ks}^m C_{ks} T_e$	29	2844
1198603	N/A	N/A	117328	117343	AATATTGCAATCTGTC	$A_{ks} A_{ks} T_{ks} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ks} G_{ks} T_{ks}^m C_e$	51	2845
1198604	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$T_{ks} A_{ks} A_{ks} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ks} G_{ks} T_e$	48	2846
1198605	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$G_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ks}^m C_{ks} T_{ks} G_e$	7	1404
1198606	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$T_{ks} G_{ks} T_{ks} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ks} T_{ks}^m C_{ks} T_e$	25	2847
1198607	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$A_{ks} T_{ks} G_{ks} T_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ks} A_{ks} T_{ks}^m C_e$	77	2848
1198608	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$T_{ks} A_{ks} T_{ks} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ks} A_{ks} A_{ks} T_e$	83	2849
1198609	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$T_{ks} T_{ks} T_{ks} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ks} G_{ks}^m C_{ks} A_e$	52	2850
1198610	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	$T_{ks} G_{ks} T_{ks} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ks} A_{ks} G_{ks} T_e$	4	2863
1198611	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	$A_{ks} G_{ks} T_{ks} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{ks} A_{ks} G_{ks} A_e$	7	2864
1198612	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	$A_{ks} A_{ks} G_{ks} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ks} A_{ks} A_{ks} G_e$	5	2865
1198613	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	$A_{ks} A_{ks} A_{ks} G_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ks} G_{ks} A_{ks} A_e$	3	2866
1198614	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	$T_{ks} A_{ks} A_{ks} A_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ks} A_{ks} G_{ks} A_e$	4	2867
1198615	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$T_{ks} T_{ks} A_{ks} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ks} T_{ks}^m C_{ks} A_{ks} G_e$	10	2868

10

20

30

40

50

【表 5 0 - 4】

1198616	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}{}^mC_{ks}A_e$	16	2869
1198617	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^mC_e$	34	1634
1198618	N/A	N/A	117765	117780	AACTTTAAAGTGTATG	$A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_e$	74	2870
1198619	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^m$ $C_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_e$	53	2851
1198620	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ ${}^mC_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}A_e$	26	2852
1198621	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}A_{ks}G_e$	80	2853
1198622	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}A_e$	26	2854
1198623	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	${}^mC_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_e$	9	1101
1198624	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_e$	20	2855
1198625	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}{}^mC_e$	64	2856
1198626	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}T_e$	99	2857
1198627	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_e$	39	2858

10

表 5 1

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる

Y a p 1 m R N A の阻害

20

30

40

50

【表 5 1 - 1】

化合物 番号	配列 番号1 開始 部位	配列 番号1 停止 部位	配列 番号2 開始 部位	配列 番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAPI (% UTC)	配列 番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	24	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	A _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	9	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	G _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	5	2800
1197237	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	T _{ks} A _{ks} T _{ks} A _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ks} T _{ks} T _k	74	2815
1197238	4439	4454	125464	125479	AGGTATAACTGGGCAA	A _{ks} G _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ys} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} A _k	43	905
1197239	4441	4456	125466	125481	TGAGGTATAACTGGGC	T _{ks} G _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ys} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} G _{ks} ^m C _k	47	1580
1197240	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} G _{ys} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} G _k	58	2801
1197241	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} G _{ds} A _{ys} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} G _k	19	392
1197242	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} G _{ys} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _k	46	2802
1197243	4446	4461	125471	125486	AACACTGAGGTATAAC	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} C _{ys} T _{ds} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	81	2816
1197248	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _k	75	2822
1197249	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	G _{ks} G _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ys} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	28	2823
1197250	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	T _{ks} T _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ys} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	60	2824
1197251	4798	4813	125823	125838	TTTGAAGATCTGAAA	T _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ys} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{ks} A _k	74	2825
1197252	4799	4814	125824	125839	CTTTGAAGATCTGAA	^m C _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ys} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} A _k	53	2826
1197253	4803	4818	125828	125843	AGTGCTTTGGAAGATC	A _{ks} G _{ks} T _{ks} G _{ds} C _{ys} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} ^m C _k	58	2828
1197254	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ys} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} T _k	51	2831
1197255	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	T _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ys} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	38	2832
1197256	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	A _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} T _k	31	2833
1197257	N/A	N/A	94737	94752	TCAGATTTAGGATGCA	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} G _{ds} A _{ys} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	20	2837
1197258	N/A	N/A	94739	94754	ATTCAGATTTAGGATG	A _{ks} T _{ks} T _{ks} ^m C _{ds} A _{ys} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} G _k	57	2838
1197259	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	A _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} G _{ys} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	59	2839
1197260	N/A	N/A	115905	115920	TTATATGGTTTTGTGT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} T _{ds} A _{ys} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	65	2840
1197261	N/A	N/A	115907	115922	TCCTATATGGTTTTGT	T _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	91	2841

10

20

30

40

50

【表 5 1 - 2】

1197262	N/A	N/A	115910	115925	AACTCTTATATGGTTT	$A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$	89	2860
1197263	N/A	N/A	115913	115928	GACAACTCTTATATGG	$G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ys}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$	91	2862
1197264	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}C_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$	33	2843
1197265	N/A	N/A	117329	117344	TAATATTGCAATCTGT	$T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$	103	2846
1197266	N/A	N/A	117331	117346	TGTAATATTGCAATCT	$T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$	31	2847
1197267	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$	62	2848
1197268	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGTATGTCAGAAG	$A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$	25	2865
1197269	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGTGTATGTCAGA	$T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$	3	2867
1197270	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}$	2	2868
1197271	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	$T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$	12	2869
1197272	N/A	N/A	117763	117778	CTTAAAGTGTATGTC	$^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$	32	1634
1197273	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGTTTCCCAGATT	$T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^m$ $C_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$	68	2851
1197274	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCCAGA	$A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ys}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}$	31	2852
1197275	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCCAG	$A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$	30	2853
1197276	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGTAAGGTTTCCC	$^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}$	44	1101
1197277	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}$	23	2855
1197278	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$	36	2856
1197279	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ys}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$	54	2858
1197289	4438	4453	125463	125478	GGTAUAACTGGGCAAA	$G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}$	48	2884
1197290	4440	4455	125465	125480	GAGGUATAACTGGGCA	$G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$	37	2885
1197295	4800	4815	125825	125840	GCTTUGGAAGATCTGA	$G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}U_{ys}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$	24	2886

10

20

30

40

50

【表 5 1 - 3】

1197296	4801	4816	125826	125841	TGCTUTGGAAGATCTG	$T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$	36	2887
1197297	4802	4817	125827	125842	GTGCUTTGAAGATCT	$G_{ks}T_{ks}G_{ks}{}^mC_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$	25	2888
1197298	4805	4820	125830	125845	ATAGUGCTTTGGAAGA	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$	46	2889
1197299	N/A	N/A	94729	94744	AGGAUGCATGGTTTTT	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$	41	2890
1197300	N/A	N/A	94734	94749	GATTUAGGATGCATGG	$G_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}$	42	2891
1197301	N/A	N/A	94735	94750	AGATUTAGGATGCATG	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}$	71	2892
1197302	N/A	N/A	94736	94751	CAGAUTTAGGATGCAT	${}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}$	54	2893
1197303	N/A	N/A	115906	115921	CTTAUATGGTTTTGTG	${}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$	72	2894
1197304	N/A	N/A	115908	115923	CTCTUATATGGTTTTG	${}^mC_{ks}T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$	45	2895
1197305	N/A	N/A	115909	115924	ACTCUTATATGGTTTT	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$	30	2896
1197306	N/A	N/A	115911	115926	CAACUCTTATATGGTT	${}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}U_{ys}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$	77	2897
1197307	N/A	N/A	117327	117342	ATATUGCAATCTGTCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$	88	2898
1197308	N/A	N/A	117328	117343	AATAUTGCAATCTGTC	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}$	49	2899
1197309	N/A	N/A	117330	117345	GTAAUATTGCAATCTG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}$	11	2900
1197310	N/A	N/A	117333	117348	TATGUAATATTGCAAT	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$	109	2901
1197311	N/A	N/A	117335	117350	TTTAUGTAATATTGCA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$	27	2902
1197312	N/A	N/A	117755	117770	TGTAUGTCAGAAGAGT	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$	10	2903
1197313	N/A	N/A	117757	117772	AGTGUATGTCAGAAGA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$	8	2904
1197314	N/A	N/A	117759	117774	AAAGUGTATGTCAGAA	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$	22	2905
1197315	N/A	N/A	117765	117780	AACTUTAAAGTGTATG	$A_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$	116	2906
1197316	N/A	N/A	119671	119686	TAAGUAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$	46	2907
1197317	N/A	N/A	119675	119690	AGACUAAGTAAGGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}{}^mC_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$	78	2908
1200784	2524	2539	123549	123564	TGTCTCATGCCTTATA	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}{}^mC_{ds}T_{ds}C_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^m$	19	2803
1200785	2526	2541	123551	123566	ATTGTCTCATGCCTTA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}C_{ys}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$	15	2804
1200786	2527	2542	123552	123567	AATTGUCTCATGCCTT	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}G_{ds}U_{ys}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$	21	2909
1200787	2528	2543	123553	123568	AAATTGTCTCATGCCT	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ys}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^m$	38	443

10

20

30

40

50

【表 5 1 - 4】

1200793	2560	2575	123585	123600	AGTATGTGGCAATAAT	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}A_{ks}T_k$	31	2809
1200794	2562	2577	123587	123602	AGAGTATGTGGCAATA	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}A_k$	18	2810
1200795	2563	2578	123588	123603	TAGAGUATGTGGCAAT	$T_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}A_{ks}T_k$	30	2910
1200796	2564	2579	123589	123604	TTAGAGTATGTGGCAA	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}A_k$	15	963
1200797	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}A_k$	11	810
1200798	2566	2581	123591	123606	TATTAGAGTATGTGGC	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^mC_k$	7	2812
1200799	2567	2582	123592	123607	ATATTAGAGTATGTGG	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ys}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}G_k$	27	2813
1200800	2568	2583	123593	123608	TATATUAGAGTATGTG	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}U_{ys}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_k$	61	2911
1200801	2570	2585	123595	123610	TCTATATTAGAGTATG	$T_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}G_k$	77	887

10

表 5 2

配列番号 1 及び 2 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドによる

Y a p 1 m R N A の阻害

【表 5 2 - 1】

化合物番号	配列番号1 開始 部位	配列番号1 停止 部位	配列番号2 開始 部位	配列番号2 停止 部位	配列(5' から3')	化学表記	YAPI (% UTC)	配列番号
715487	3630	3645	124655	124670	ATTACTTCATAGCTTA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}T_{ks}A_k$	29	52
958499	2565	2580	123590	123605	ATTAGAGTATGTGGCA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}A_k$	14	810
1074461	2529	2544	123554	123569	GAAATTGTCTCATGCC	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_k$	15	2800
1200788	2529	2544	123554	123569	GAAATUGTCTCATGCC	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}{}^mC_k$	19	2912
1200789	2530	2545	123555	123570	GGAAAUTGTCTCATGC	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}{}^mC_k$	12	2913
1200790	2531	2546	123556	123571	TGGAAATTGTCTCATG	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}T_{ks}G_k$	33	2807
1200791	2532	2547	123557	123572	ATGGAAATTGTCTCAT	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}G_{ds}A_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}T_k$	46	2808
1200792	2534	2549	123559	123574	ATATGGAAATTGTCTC	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ys}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}{}^mC_k$	52	656
1200802	4436	4451	125461	125476	TATAACTGGGCAAATT	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}C_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}T_k$	89	2815
1200803	4438	4453	125463	125478	GGTATAACTGGGCAAA	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ys}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{ks}A_{ks}A_k$	22	1427
1200804	4439	4454	125464	125479	AGGTAUAACTGGGCAA	$A_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ks}A_{ks}A_k$	44	2914
1200805	4440	4455	125465	125480	GAGGTATAACTGGGCA	$G_{ks}A_{ks}G_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ks}{}^mC_{ks}A_k$	50	1503
1200806	4441	4456	125466	125481	TGAGGUATAACTGGGC	$T_{ks}G_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}G_{ks}{}^mC_k$	24	2915
1200807	4442	4457	125467	125482	CTGAGGTATAACTGGG	${}^mC_{ks}T_{ks}G_{ks}A_{ds}G_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ks}G_{ks}G_k$	69	2801
1200808	4443	4458	125468	125483	ACTGAGGTATAACTGG	$A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ks}G_{ds}A_{ds}G_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ks}G_{ks}G_k$	45	392
1200809	4444	4459	125469	125484	CACTGAGGTATAACTG	${}^mC_{ks}A_{ks}{}^mC_{ks}T_{ds}G_{ds}A_{ys}G_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}{}^mC_{ks}T_{ks}G_k$	69	2802

20

30

40

50

【表 5 2 - 2】

1200810	4446	4461	125471	125486	AACACUGAGGTATAAC	A _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} U _{ys} G _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	94	2916
1200811	4595	4610	125620	125635	TTACAUTAGGAACAAG	T _{ks} T _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} A _{ks} G _k	62	2917
1200812	4597	4612	125622	125637	TTTTACATTAGGAACA	T _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} C _{ys} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} A _k	59	2928
1200813	4598	4613	125623	125638	CTTTACATTAGGAAC	mC _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	58	1124
1200814	4599	4614	125624	125639	ACTTTUACATTAGGAA	A _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} U _{ys} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ks} A _{ks} A _k	73	2918
1200815	4600	4615	125625	125640	CACTTUTACATTAGGA	mC _{ks} A _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	55	2919
1200816	4601	4616	125626	125641	GCCTTUTACATTAGG	G _{ks} ^m C _{ks} A _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} U _{ys} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	37	2920
1200817	4602	4617	125627	125642	AGCACUTTTACATTAG	A _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} ^m C _{ds} U _{ys} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ks} A _{ks} G _k	38	2921
1200818	4603	4618	125628	125643	AAGCACTTTTACATTA	A _{ks} A _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} A _{ds} C _{ys} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} T _{ks} A _k	31	2821
1200819	4605	4620	125630	125645	TTAAGCACTTTTACAT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} C _{ys} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} T _k	101	2822
1200820	4795	4810	125820	125835	GGAAGATCTGAAACTC	G _{ks} G _{ks} A _{ks} A _{ds} G _{ds} A _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	24	2823
1200821	4797	4812	125822	125837	TTGGAAGATCTGAAAC	T _{ks} T _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ds} A _{ys} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ks} A _{ks} ^m C _k	59	2824
1200822	4798	4813	125823	125838	TTTGAAGATCTGAAA	T _{ks} T _{ks} T _{ks} G _{ds} G _{ds} A _{ys} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} A _{ks} A _k	55	2938
1200823	4799	4814	125824	125839	CTTTGGAAGATCTGAA	mC _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} G _{ds} G _{ys} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} A _k	46	2826
1200824	4800	4815	125825	125840	GCTTTGGAAGATCTGA	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} G _{ys} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} G _{ks} A _k	43	2044
1200825	4801	4816	125826	125841	TGCTTUGGAAGATCTG	T _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} T _{ds} U _{ys} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} G _k	39	2922
1200826	4802	4817	125827	125842	GTGCTUTGGAAGATCT	G _{ks} T _{ks} G _{ks} ^m C _{ds} T _{ds} U _{ys} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} T _k	26	2923
1200827	4803	4818	125828	125843	AGTGCUTTGAAGATC	A _{ks} G _{ks} T _{ks} G _{ds} ^m C _{ds} U _{ys} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ks} T _{ks} ^m C _k	67	2924
1200828	4805	4820	125830	125845	ATAGTGCTTTGGAAGA	A _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} T _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} A _k	54	2829
1200829	N/A	N/A	94729	94744	AGGATGCATGGTTTTT	A _{ks} G _{ks} G _{ks} A _{ds} T _{ds} G _{ys} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} T _k	49	2830
1200830	N/A	N/A	94731	94746	TTAGGATGCATGGTTT	T _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} G _{ds} A _{ys} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ks} T _{ks} T _k	50	2831
1200831	N/A	N/A	94732	94747	TTTAGGATGCATGGTT	T _{ks} T _{ks} T _{ks} A _{ds} G _{ds} G _{ys} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ks} T _{ks} T _k	42	2832
1200832	N/A	N/A	94733	94748	ATTTAGGATGCATGGT	A _{ks} T _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ds} G _{ys} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} T _k	61	2833
1200833	N/A	N/A	94734	94749	GATTTAGGATGCATGG	G _{ks} A _{ks} T _{ks} T _{ds} T _{ds} A _{ys} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} G _{ks} G _k	31	2834
1200834	N/A	N/A	94735	94750	AGATTUAGGATGCATG	A _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} T _{ds} U _{ys} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ks} T _{ks} G _k	37	2925

10

20

30

40

50

【表 5 2 - 3】

1200835	N/A	N/A	94736	94751	CAGATUTAGGATGCAT	$mC_{ks}A_{ks}G_{ks}A_{ds}T_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}mC_{ks}A_{ks}T_{ks}$	82	2926
1200836	N/A	N/A	94737	94752	TCAGAUUTAGGATGCA	$T_{ks}mC_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}mC_{ks}A_{ks}$	72	2927
1200837	N/A	N/A	94739	94754	ATTAGATTAGGATG	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}mC_{ds}A_{ds}G_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}G_{ks}$	82	2838
1200838	N/A	N/A	115903	115918	ATATGGTTTTGTGTGT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}G_{ds}G_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}$	65	2839
1200839	N/A	N/A	115905	115920	TTATAUGGTTTTGTGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}U_{ys}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}$	44	2928
1200840	N/A	N/A	115906	115921	CTTATATGGTTTTGTG	$mC_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ys}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}G_{ks}$	48	2788
1200841	N/A	N/A	115907	115922	TCTTAUATGGTTTTGT	$T_{ks}mC_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}$	76	2929
1200842	N/A	N/A	115908	115923	CTCTTATATGGTTTTG	$mC_{ks}T_{ks}mC_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}G_{ks}$	168	2842
1200843	N/A	N/A	115909	115924	ACTCTUATATGGTTTT	$A_{ks}mC_{ks}T_{ks}mC_{ds}T_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}$	46	2930
1200844	N/A	N/A	115910	115925	AACTCUTATATGGTTT	$A_{ks}A_{ks}mC_{ks}T_{ds}mC_{ds}U_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_{ks}$	132	2931
1200845	N/A	N/A	115911	115926	CAACTCTTATATGGTT	$mC_{ks}A_{ks}A_{ks}mC_{ds}T_{ds}C_{ys}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ks}T_{ks}T_{ks}$	100	2861
1200846	N/A	N/A	115913	115928	GACAACCTTATATGG	$G_{ks}A_{ks}mC_{ks}A_{ds}A_{ds}C_{ys}T_{ds}mC_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ks}G_{ks}G_{ks}$	38	2862
1200847	N/A	N/A	117325	117340	ATTGCAATCTGTCTGA	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}G_{ds}mC_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}mC_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}mC_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}$	54	2843
1200848	N/A	N/A	117327	117342	ATATTGCAATCTGTCT	$A_{ks}T_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}G_{ys}mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}mC_{ks}T_{ks}$	58	2844
1200849	N/A	N/A	117328	117343	AATATUGCAATCTGTC	$A_{ks}A_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}U_{ys}G_{ds}mC_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}mC_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}mC_{ks}$	53	2932
1200850	N/A	N/A	117329	117344	TAATAUTGCAATCTGT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}T_{ds}A_{ds}U_{ys}T_{ds}G_{ds}mC_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{ds}mC_{ds}T_{ks}G_{ks}T_{ks}$	83	2933
1200851	N/A	N/A	117330	117345	GTAATATTGCAATCTG	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}T_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}G_{ds}mC_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{ds}mC_{ks}T_{ks}G_{ks}$	25	1404
1200852	N/A	N/A	117331	117346	TGTAUATGCAATCT	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ks}mC_{ks}T_{ks}$	32	2934
1200853	N/A	N/A	117332	117347	ATGTAATATTGCAATC	$A_{ks}T_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}mC_{ds}A_{ds}A_{ks}T_{ks}mC_{ks}$	69	2848
1200854	N/A	N/A	117333	117348	TATGTAATATTGCAAT	$T_{ks}A_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ys}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}mC_{ds}A_{ks}A_{ks}T_{ks}$	91	2849
1200855	N/A	N/A	117335	117350	TTTATGTAATATTGCA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ks}mC_{ks}A_{ks}$	56	2850
1200856	N/A	N/A	117755	117770	TGTATGTCAGAAGAGT	$T_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}T_{ds}G_{ys}T_{ds}mC_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}G_{ks}T_{ks}$	29	2863
1200857	N/A	N/A	117757	117772	AGTGTATGTCAGAAGA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}mC_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}$	4	2864
1200858	N/A	N/A	117758	117773	AAGTGUATGTCAGAAG	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}G_{ds}U_{ys}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}A_{ks}G_{ks}$	10	2935
1200859	N/A	N/A	117759	117774	AAAGTGTATGTCAGAA	$A_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}mC_{ds}A_{ds}G_{ks}A_{ks}A_{ks}$	28	2866
1200860	N/A	N/A	117760	117775	TAAAGUGTATGTCAGA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}mC_{ds}A_{ks}G_{ks}A_{ks}$	16	2936

10

20

30

40

50

【表 5 2 - 4】

1200861	N/A	N/A	117761	117776	TTAAAGTGTATGTCAG	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ys}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ks}A_{ks}G_k$	10	2868
1200862	N/A	N/A	117762	117777	TTTAAAGTGTATGTCA	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ks}^mC_{ks}A_k$	17	2869
1200863	N/A	N/A	117763	117778	CTTTAAAGTGTATGTC	$mC_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}^mC_k$	41	1634
1200864	N/A	N/A	117765	117780	AACTTUAAGTGTATG	$A_{ks}A_{ks}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G$ $_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ks}T_{ks}G_k$	84	2937
1200865	N/A	N/A	119667	119682	TAAGGUTTCAGATT	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}G_{ds}U_{ys}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^m$ $C_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ks}T_{ks}T_k$	54	2938
1200866	N/A	N/A	119669	119684	AGTAAGGTTTCCAGA	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ks}G_{ks}A_k$	41	2852
1200867	N/A	N/A	119670	119685	AAGTAAGGTTTCCAG	$A_{ks}A_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ys}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ks}A_{ks}G_k$	38	2853
1200868	N/A	N/A	119671	119686	TAAGTAAGGTTTCCCA	$T_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ks}^mC_{ks}T_k$	36	2854
1200869	N/A	N/A	119672	119687	CTAAGUAAGGTTTCCC	$mC_{ks}T_{ks}A_{ks}A_{ds}G_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ks}^mC_{ks}^mC_k$	25	2939
1200870	N/A	N/A	119673	119688	ACTAAGTAAGGTTTCC	$A_{ks}^mC_{ks}T_{ks}A_{ds}A_{ds}G_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G$ $_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ks}^mC_{ks}^mC_k$	73	2855
1200871	N/A	N/A	119674	119689	GACTAAGTAAGGTTTC	$G_{ks}A_{ks}^mC_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A$ $_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}^mC_k$	65	2856
1200872	N/A	N/A	119675	119690	AGACTAAGTAAGGTTT	$A_{ks}G_{ks}A_{ks}^mC_{ds}T_{ds}A_{ys}A_{ds}G_{ds}T_{ds}A$ $_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ks}T_{ks}T_k$	98	2857
1200873	N/A	N/A	119677	119692	TTAGACTAAGTAAGGT	$T_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ds}C_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ks}G_{ks}T_k$	55	2858

10

20

【 0 4 5 7 】

実施例 6 : c E t ギャップマーによる A - 4 3 1 細胞におけるヒト Y a p 1 の用量依存的阻害

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを A - 4 3 1 細胞において種々の用量で試験した。1 ウェル当たり 5 , 0 0 0 細胞の密度で培養した A - 4 3 1 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、R I B O G R E E N (登録商標) によって測定した総 R N A 含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。I C 5 0 は、エクセルにおいてデータの対数 / 線形プロットに対する線形回帰を用いて算出した。

30

表 5 3

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

40

50

【表 5 3】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	148 nM	444 nM	1333 nM	4000 nM	
715415	84	59	55	42	1.8
715423	83	91	80	57	>4.0
715433	87	72	65	40	2.5
715434	84	69	64	43	2.8
715473	89	67	50	30	1.3
715478	70	47	29	16	0.4
715479	98	80	77	64	>4.0
715480	91	79	67	59	>4.0
715483	82	58	43	35	1.1
715486	93	89	81	56	>4.0
715487	87	56	48	29	1.0
715490	98	89	76	43	4.1
715500	97	72	67	48	3.6
715501	82	82	68	56	>4.0
715508	78	70	67	43	3.5
715510	88	67	59	45	2.4
715523	100	62	75	44	3.2
715555	93	71	63	42	2.5
715577	87	76	73	45	>4.0

10

20

表 5 4

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 5 4】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	148 nM	444 nM	1333 nM	4000 nM	
715414	91	91	102	67	>4.0
715435	80	67	61	48	3.4
715471	82	103	105	79	>4.0
715478	72	59	31	18	0.6
715558	94	112	80	66	>4.0
715582	98	63	93	70	>4.0
716370	81	79	69	49	>4.0
716376	103	94	79	50	>4.0
716424	76	69	51	44	2.0
716445	89	82	56	44	2.6
716454	91	71	54	48	2.6
716469	71	78	89	39	>4.0
716481	89	90	58	32	2.0
716484	88	78	80	55	>4.0
716493	95	97	86	72	>4.0
716496	74	87	64	49	>4.0
716502	73	57	45	30	0.8
716505	83	103	82	66	>4.0
716577	109	93	79	60	>4.0

30

40

表 5 5

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

50

ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害
【表 5 5】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	148 nM	444 nM	1333 nM	4000 nM	
715478	76	56	32	18	0.6
716381	106	90	80	44	4.2
716387	94	94	80	67	>4.0
716407	84	75	72	39	3.0
716419	89	84	49	47	2.5
716438	93	75	62	49	3.4
716455	95	70	49	25	1.2
716479	88	78	55	57	>4.0
716480	80	56	38	39	1.0
716489	84	83	69	61	>4.0
716500	88	96	79	46	>4.0
716501	91	69	66	55	>4.0
716503	91	80	67	64	>4.0
716513	82	73	39	39	1.4
716524	103	92	96	62	>4.0
716537	120	96	88	63	>4.0
716543	62	99	79	64	>4.0
716548	99	89	79	67	>4.0
716554	87	90	76	50	>4.0

10

20

【 0 4 5 8 】

実施例 7 : c E t ギャップマーによる A - 4 3 1 細胞におけるヒト Y a p 1 の用量依存的阻害

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを A - 4 3 1 細胞において種々の用量で試験した。1 ウェル当たり 1 0 , 0 0 0 細胞の密度で培養した A - 4 3 1 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 3 6 5 8 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、R I B O G R E E N (登録商標) によって測定した総 RNA 含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。I C 5 0 は、エクセルにおいてデータの対数 / 線形プロットに対する線形回帰を用いて算出した。

30

表 5 6

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

40

50

【表 5 6】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	15.6nM	62.5nM	250.0nM	4000.00nM	
715483	78	38	15	6	0.05
715491	92	83	48	28	0.27
958356	84	79	39	21	0.18
958361	100	80	42	22	0.22
958369	107	68	34	17	0.17
958370	98	74	41	22	0.20
958371	89	57	27	11	0.10
958373	72	45	21	17	0.05
958375	74	35	11	5	0.04
958377	90	60	38	17	0.13
958403	94	63	30	12	0.12
958476	71	30	13	6	0.03
958496	86	53	27	9	0.09
958536	94	67	30	16	0.14
958596	69	38	14	7	0.04
958721	72	32	9	3	0.03
958726	99	70	40	16	0.17
958736	83	38	14	7	0.06
958796	91	62	32	15	0.13

10

20

表 5 7

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 5 7】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	15.6nM	62.5nM	250.0nM	4000.00nM	
715483	79	45	15	4	0.1
958451	98	74	51	23	0.2
958466	84	81	49	30	0.3
958481	86	62	28	14	0.1
958486	87	73	45	22	0.2
958491	94	65	27	10	0.1
958506	80	55	24	10	0.1
958526	118	83	40	17	0.2
958531	92	63	26	13	0.1
958541	81	51	18	9	0.1
958546	91	72	45	22	0.2
958551	95	73	34	14	0.2
958556	103	95	63	34	0.5
958616	78	49	29	17	0.1
958686	75	69	38	18	0.1
958731	85	64	39	19	0.1
958761	84	73	41	24	0.2
958781	77	45	20	10	0.1
958786	106	84	51	25	0.3

30

40

表 5 8

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

50

【表 5 8】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	15.6nM	62.5nM	250.0nM	4000.00nM	
715483	84	44	15	5	0.1
958457	91	50	24	13	0.1
958472	92	63	39	23	0.2
958477	83	37	14	6	0.1
958497	82	35	11	3	0.1
958527	89	74	35	13	0.1
958532	88	44	16	7	0.1
958537	100	56	21	11	0.1
958542	90	70	35	17	0.1
958547	98	74	43	22	0.2
958567	99	80	44	16	0.2
958577	81	51	22	11	0.1
958587	94	49	18	7	0.1
958622	79	50	18	7	0.1
958727	90	42	25	8	0.1
958742	105	70	39	20	0.2
958752	102	66	26	9	0.1
958757	110	89	43	27	0.3
958807	92	65	30	10	0.1

10

20

表 5 9

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 5 9】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	15.6nM	62.5nM	250.0nM	4000.00nM	
715483	83	44	16	4	0.1
958498	70	21	5	2	0.02
958507	93	69	38	19	0.2
958518	95	55	18	4	0.1
958533	99	61	27	12	0.1
958553	68	23	12	5	0.03
958562	105	95	59	28	0.4
958563	94	54	22	10	0.1
958572	83	77	31	22	0.2
958573	81	56	23	8	0.1
958597	104	46	45	20	0.2
958603	70	27	11	4	0.03
958623	100	62	29	10	0.1
958668	81	38	12	5	0.1
958737	104	92	57	29	0.4
958758	83	66	33	12	0.1
958763	98	60	22	8	0.1
958767	101	57	20	10	0.1
958798	101	61	26	12	0.1

30

40

表 6 0

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

50

【表 6 0】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	15.6nM	62.5nM	250.0nM	4000.00nM	
715483	79	40	13	3	0.1
958473	85	60	29	17	0.1
958508	65	64	32	13	0.1
958523	86	64	31	12	0.1
958538	101	77	52	30	0.3
958543	84	63	36	18	0.1
958554	70	34	11	4	0.03
958558	84	83	67	35	0.5
958568	88	65	37	21	0.1
958578	78	52	23	10	0.1
958588	93	73	46	27	0.2
958593	99	60	27	15	0.1
958598	93	58	36	19	0.1
958648	80	65	48	24	0.2
958658	90	88	59	29	0.4
958718	104	80	44	24	0.2
958753	72	48	20	11	0.1
958793	88	61	42	25	0.2
958813	81	79	47	29	0.2

10

20

表 6 1

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 6 1】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	15.6nM	62.5nM	250.0nM	4000.00nM	
715483	80	38	13	4	0.1
958454	72	40	12	4	0.04
958474	63	37	18	11	0.03
958484	77	38	10	4	0.05
958499	54	12	3	1	< 0.01
958509	66	37	15	7	0.03
958529	103	64	27	11	0.1
958534	85	48	21	9	0.1
958569	82	49	24	7	0.1
958579	85	52	24	12	0.1
958589	75	50	19	8	0.1
958599	100	74	44	16	0.2
958614	84	49	22	13	0.1
958644	97	85	50	24	0.3
958659	91	68	28	9	0.1
958724	89	55	20	6	0.1
958729	73	44	13	4	0.05
958739	77	46	19	7	0.1
958799	88	53	25	10	0.1

30

40

表 6 2

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

50

【表 6 2】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	15.6nM	62.5nM	250.0nM	4000.00nM	
715483	88	40	12	4	0.1
958485	68	38	13	8	0.04
958525	94	57	26	8	0.1
958544	65	77	40	17	0.1
958545	75	50	19	8	0.1
958549	98	78	47	28	0.3
958550	91	60	26	10	0.1
958555	99	73	34	13	0.2
958565	83	62	30	13	0.1
958580	95	59	24	9	0.1
958590	71	33	9	4	0.03
958594	91	70	42	20	0.2
958615	91	60	34	18	0.1
958650	82	51	17	7	0.1
958725	65	36	7	1	0.03
958730	88	48	19	7	0.1
958734	87	65	35	15	0.1
958785	78	52	18	6	0.1
958819	79	63	34	19	0.1

10

20

表 6 3

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 6 3】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	15.6nM	62.5nM	250.0nM	4000.00nM	
715483	87	45	15	4	0.1
715483	77	36	10	3	0.04
715487	77	44	13	4	0.1
716454	84	39	12	6	0.1
958490	81	54	26	13	0.1
958500	91	63	32	16	0.1
958505	81	72	53	21	0.2
958535	98	64	38	19	0.2
958540	62	28	14	8	0.02
958570	93	60	33	17	0.1
958575	89	58	34	20	0.1
958585	95	71	40	17	0.2
958595	83	57	37	16	0.1
958600	69	44	23	14	0.05
958605	76	63	34	9	0.1
958625	86	59	35	17	0.1
958735	116	69	37	23	0.2
958795	90	69	38	20	0.2
958805	90	89	56	28	0.3

30

40

【 0 4 5 9 】

実施例 8 : c E t ギャップマーによる A - 4 3 1 細胞におけるヒト Y a p 1 の用量依存的
阻害

50

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを A - 4 3 1 細胞において種々の用量で試験した。1 ウェル当たり 1 0 , 0 0 0 細胞の密度で培養した A - 4 3 1 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、R I B O G R E E N (登録商標) によって測定した総 RNA 含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。I C 5 0 は、エクセルにおいてデータの対数 / 線形プロットに対する線形回帰を用いて算出した。

表 6 4

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 6 4】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	27	4	3	2	<0.02
1074368	67	34	15	10	0.1
1074464	25	6	3	3	<0.02
1074560	50	16	6	4	<0.02
1074753	42	10	6	4	<0.02
1075137	70	22	8	4	0.1
1075233	45	12	5	3	<0.02
1075712	69	38	13	7	0.1
1075744	55	22	9	7	<0.02
1075808	38	9	4	4	<0.02
1075968	74	37	11	5	0.1
1076000	71	31	10	5	0.1
1076064	68	26	10	5	0.1
1076256	68	33	11	6	0.1
1076288	31	7	3	4	<0.02
1076416	67	33	13	7	0.1
1076448	61	19	4	3	<0.02
1076449	44	8	3	2	<0.02
1076481	21	4	2	3	<0.02

表 6 5

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

10

20

30

40

50

【表 6 5】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	24	4	2	2	< 0.02
1074274	42	14	7	5	< 0.02
1074593	50	20	9	8	< 0.02
1074594	53	23	10	5	< 0.02
1074595	67	21	8	4	0.04
1074626	54	18	8	5	< 0.02
1074627	17	5	3	3	< 0.02
1074755	28	9	5	3	< 0.02
1074817	50	22	13	11	< 0.02
1074850	63	20	7	5	0.04
1075041	62	31	11	7	0.05
1075138	66	27	8	5	0.05
1075457	52	21	8	6	< 0.02
1075458	74	43	17	6	0.1
1075778	56	29	10	5	0.03
1075810	67	28	12	7	0.1
1075842	27	7	3	3	< 0.02
1076067	45	13	5	4	< 0.02
1076386	61	30	11	5	0.04

10

20

表 6 6

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 6 6】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	28	4	2	2	< 0.02
1074563	80	31	7	5	0.1
1074564	40	14	7	4	< 0.02
1074628	29	13	7	6	< 0.02
1074723	56	24	11	8	< 0.02
1074756	22	7	4	4	< 0.02
1074851	51	19	9	7	< 0.02
1074852	36	11	4	4	< 0.02
1075395	60	18	7	5	< 0.02
1075748	81	36	12	7	0.1
1075876	47	20	7	5	< 0.02
1075939	46	19	10	8	< 0.02
1076003	60	28	17	11	0.04
1076004	27	7	3	2	< 0.02
1076260	61	30	12	5	0.05
1076291	75	26	8	5	0.1
1076323	41	35	13	5	< 0.02
1076388	87	40	13	6	0.1
1076483	63	27	11	6	0.04

30

40

表 6 7

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

50

【表 6 7】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	23	4	2	2	< 0.02
1074245	47	21	8	5	< 0.02
1074565	47	20	9	6	< 0.02
1074566	41	12	5	3	< 0.02
1074597	35	15	8	7	< 0.02
1074629	21	5	3	3	< 0.02
1074630	57	23	10	6	< 0.02
1074726	26	8	4	3	< 0.02
1074758	74	23	8	5	0.1
1075078	65	32	12	4	0.1
1075749	46	22	7	4	< 0.02
1075781	52	15	4	3	< 0.02
1075813	57	31	11	5	0.04
1076293	49	18	6	5	< 0.02
1076326	53	20	6	3	< 0.02
1076453	11	2	1	2	< 0.02
1076486	84	45	16	6	0.1
1076516	64	39	18	13	0.1
1076549	53	24	10	6	< 0.02

10

20

表 6 8

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 6 8】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	31	5	2	2	< 0.02
1074407	55	27	13	8	< 0.02
1074535	57	21	7	5	< 0.02
1074536	64	24	9	6	0.04
1074728	28	7	4	4	< 0.02
1074792	48	17	7	5	< 0.02
1075047	80	63	27	10	0.2
1075048	76	42	13	5	0.1
1075111	42	11	6	5	< 0.02
1075112	87	36	13	7	0.1
1075143	59	21	5	3	< 0.02
1075207	82	51	17	7	0.1
1075686	72	44	18	14	0.1
1075784	54	18	5	3	< 0.02
1076070	55	17	8	6	< 0.02
1076294	76	50	21	11	0.1
1076295	55	17	5	3	< 0.02
1076327	73	38	17	9	0.1
1076456	43	14	5	3	< 0.02

30

40

表 6 9

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

50

【表 6 9】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	36	5	2	2	< 0.02
1074250	67	35	15	9	0.1
1074313	56	21	9	5	< 0.02
1074409	60	30	13	7	0.04
1074537	47	21	6	4	< 0.02
1074762	74	32	14	8	0.1
1074794	56	23	10	6	< 0.02
1075081	76	50	22	9	0.1
1075401	62	26	11	7	0.04
1075465	75	35	14	9	0.1
1075689	97	59	19	8	0.2
1075785	29	7	3	3	< 0.02
1075816	66	29	12	8	0.1
1076330	57	31	9	4	0.04
1076393	54	20	8	5	< 0.02
1076458	88	52	23	10	0.2
1076489	43	13	4	3	< 0.02
1076490	36	9	4	3	< 0.02
1076552	73	40	17	12	0.1

10

20

表 7 0

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 7 0】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	27	4	2	2	< 0.02
1074251	73	33	16	10	0.1
1074315	57	26	9	5	0.03
1074411	47	20	8	6	< 0.02
1074443	69	35	14	8	0.1
1074795	38	14	7	5	< 0.02
1075115	57	41	17	9	0.1
1075146	67	38	16	8	0.1
1075242	71	39	18	12	0.1
1075243	50	18	7	5	< 0.02
1075498	82	40	21	16	0.1
1075819	48	18	7	5	< 0.02
1076298	92	58	29	18	0.2
1076299	68	38	13	5	0.1
1076426	68	46	24	18	0.1
1076427	75	30	9	4	0.1
1076459	67	32	13	7	0.1
1076491	81	45	21	10	0.1
1076523	67	38	18	7	0.1

30

40

表 7 1

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

50

【表 7 1】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	29	5	2	2	< 0.02
1074221	75	38	14	7	0.1
1074413	50	19	6	3	< 0.02
1074444	49	21	7	4	< 0.02
1074508	62	30	14	8	0.05
1074509	44	12	6	5	< 0.02
1075052	40	10	4	4	< 0.02
1075053	61	24	8	5	0.04
1075084	103	72	37	14	0.3
1075757	43	14	5	2	< 0.02
1075916	73	34	14	8	0.1
1076077	53	19	9	5	< 0.02
1076396	64	22	5	3	0.04
1076397	43	14	5	4	< 0.02
1076460	79	53	25	12	0.2
1076461	65	24	7	3	0.04
1076524	71	30	12	7	0.1
1076525	43	14	5	2	< 0.02
1076556	72	46	19	11	0.1

10

20

表 7 2

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 7 2】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	95	89	82	81	> 2.0
1074222	59	21	8	5	< 0.02
1074318	48	12	6	4	< 0.02
1074414	64	34	14	7	0.1
1074445	57	19	8	6	< 0.02
1074446	39	11	5	3	< 0.02
1074477	77	48	20	12	0.1
1074606	31	10	6	4	< 0.02
1074638	14	4	3	3	< 0.02
1074766	72	32	14	7	0.1
1074798	34	12	5	6	< 0.02
1075118	85	36	8	4	0.1
1075246	70	34	12	6	0.1
1076174	58	21	7	4	< 0.02
1076366	63	25	8	4	0.04
1076430	42	14	6	4	< 0.02
1076462	61	22	8	5	0.03
1076494	34	7	3	2	< 0.02
1076526	44	9	3	2	< 0.02

30

40

表 7 3

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

50

【表 7 3】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	103	89	85	87	> 2.0
1074351	69	33	13	7	0.1
1074447	47	20	8	5	< 0.02
1074448	54	13	4	3	< 0.02
1074479	23	8	4	4	< 0.02
1074480	33	9	5	3	< 0.02
1074607	45	22	10	5	< 0.02
1074639	46	18	7	5	< 0.02
1075055	60	20	6	4	0.03
1075088	37	9	4	2	< 0.02
1075824	33	10	5	3	< 0.02
1075855	65	30	12	8	0.1
1075983	81	46	17	6	0.1
1076015	70	37	15	9	0.1
1076143	81	48	20	9	0.1
1076367	31	10	4	3	< 0.02
1076399	60	29	11	6	0.04
1076464	36	10	3	2	< 0.02
1076527	81	41	16	8	0.1

10

20

表 7 4

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 7 4】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	33	5	3	2	< 0.02
1074417	68	26	7	3	0.1
1074576	69	41	14	9	0.1
1074577	33	10	4	3	< 0.02
1074608	49	20	9	7	< 0.02
1074609	65	29	15	11	0.1
1074672	34	18	10	7	< 0.02
1074736	34	12	7	7	< 0.02
1074737	50	21	8	6	< 0.02
1074800	48	21	10	7	< 0.02
1074801	76	41	19	12	0.1
1075089	45	9	3	3	< 0.02
1075249	77	37	16	8	0.1
1075792	79	41	15	10	0.1
1076017	59	25	9	5	0.03
1076049	61	16	13	6	< 0.02
1076369	60	20	6	3	< 0.02
1076370	46	12	4	2	< 0.02
1076465	72	32	14	7	0.1

30

40

表 7 5

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

50

【表 7 5】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	27	5	2	2	< 0.02
1074290	49	17	9	7	< 0.02
1074418	55	26	9	4	< 0.02
1074419	48	15	5	3	< 0.02
1074420	38	8	3	2	< 0.02
1074450	54	22	7	5	< 0.02
1074451	63	26	8	4	0.04
1074484	43	12	5	3	< 0.02
1074578	66	30	18	11	0.1
1074579	54	22	8	5	< 0.02
1074610	57	20	10	7	< 0.02
1074675	47	18	6	3	< 0.02
1075155	51	15	6	4	< 0.02
1075699	26	6	3	2	< 0.02
1076114	34	11	6	5	< 0.02
1076115	47	17	9	6	< 0.02
1076466	43	18	8	6	< 0.02
1076467	24	6	3	2	< 0.02
1076530	53	26	11	7	< 0.02

10

20

表 7 6

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 7 6】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	36	5	2	2	< 0.02
1074229	58	24	9	5	< 0.02
1074421	61	29	8	5	0.04
1074452	88	28	9	5	0.1
1074453	51	18	9	5	< 0.02
1074485	47	14	5	3	< 0.02
1074548	50	15	7	8	< 0.02
1074549	67	31	12	7	0.1
1074580	55	18	8	5	< 0.02
1074613	63	23	9	6	0.04
1074676	54	16	6	5	< 0.02
1075061	58	23	9	6	< 0.02
1075093	74	26	7	4	0.1
1075701	84	34	11	6	0.1
1075797	43	11	4	3	< 0.02
1075893	80	29	11	8	0.1
1076084	69	34	12	8	0.1
1076085	70	34	14	9	0.1
1076340	79	42	17	11	0.1

30

40

表 7 7

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

50

【表 7 7】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
958499	37	4	2	2	< 0.02
1074230	62	30	12	8	0.05
1074454	39	9	3	3	< 0.02
1074486	55	26	10	6	< 0.02
1074487	73	28	11	6	0.1
1074678	73	37	16	10	0.1
1074679	52	16	6	5	< 0.02
1074775	26	5	2	2	< 0.02
1075222	75	30	8	5	0.1
1075766	56	21	11	8	< 0.02
1075990	28	6	3	3	< 0.02
1076022	63	28	8	5	0.04
1076023	60	18	5	3	< 0.02
1076119	82	35	12	6	0.1
1076183	65	22	9	6	0.04
1076406	51	20	9	7	< 0.02
1076439	48	13	6	5	< 0.02
1076471	64	29	9	5	0.05
1076534	88	48	20	10	0.2

10

20

【 0 4 6 0 】

実施例 9：修飾オリゴヌクレオチドによる SNU - 449 細胞におけるヒト Yap1 の用量依存的阻害

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを SNU - 449 細胞において種々の用量で試験した。1 ウェル当たり 10,000 細胞の密度で培養した SNU - 449 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 48 時間後、Yap1 mRNA レベルを、ヒト Yap1 プライマー - プロブセット RTS36584 を用いて前述のように測定した。Yap1 mRNA レベルを、RIBOGREEN (登録商標) によって測定した総 RNA 含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Yap1 mRNA の量のパーセント対照 (%UTC) として下記の表に提示する。IC50 は、エクセルにおいてデータの対数 / 線形プロットに対する線形回帰を用いて算出した。

30

表 7 8

SNU - 449 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Yap1 mRNA 発現の用量依存的阻害

40

50

【表 7 8】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	94	47	23	8	0.2
1198371	85	66	46	21	0.3
1198380	72	55	27	11	0.1
1198382	77	56	36	18	0.2
1198384	76	50	24	17	0.1
1198397	70	53	28	14	0.1
1198398	73	55	33	18	0.2
1198406	70	57	31	16	0.2
1198409	100	68	45	27	0.4
1198412	73	54	33	15	0.2
1198422	88	60	30	19	0.2
1198423	58	35	15	6	0.05
1198424	64	44	24	9	0.1
1198438	62	28	7	2	0.04
1198439	44	21	5	2	< 0.03
1198440	55	23	6	2	< 0.03
1198718	87	37	14	4	0.1
1198719	67	30	9	3	0.1
1198746	49	24	9	3	< 0.03

10

20

表 7 9

SNU-449細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

【表 7 9】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	90	44	15	5	0.1
1198202	83	46	16	5	0.1
1198212	74	35	10	2	0.1
1198213	91	33	11	3	0.1
1198638	70	42	13	4	0.1
1198641	55	29	11	3	0.03
1198642	79	48	15	4	0.1
1198656	55	22	8	3	< 0.03
1198664	52	33	14	5	< 0.03
1198673	51	26	8	3	< 0.03
1198696	58	31	11	2	0.04
1198697	60	29	7	1	0.04
1198698	55	29	8	2	0.03
1198724	56	25	8	3	< 0.03
1198728	51	28	9	3	< 0.03
1198786	63	32	11	2	0.1
1198787	68	21	6	1	0.05
1198788	64	30	7	2	0.1
1198799	62	35	13	4	0.1

30

40

表 8 0

SNU-449細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

50

【表 8 0】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	98	56	25	10	0.2
958590	69	52	29	12	0.1
1074728	69	45	19	8	0.1
1097247	58	28	8	2	0.04
1197215	56	31	7	2	0.04
1197216	66	39	15	4	0.1
1197217	66	39	14	4	0.1
1198285	67	41	16	5	0.1
1198286	64	45	22	8	0.1
1198287	95	68	36	16	0.3
1198288	77	43	17	7	0.1
1198289	72	41	18	9	0.1
1198290	60	39	20	10	0.1
1198294	59	33	14	5	0.05
1198295	82	47	19	8	0.1
1198297	67	42	16	7	0.1
1198347	67	54	24	8	0.1
1198354	66	24	5	1	0.05
1198356	85	30	7	1	0.1

10

20

表 8 1

SNU-449細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

【表 8 1】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	109	53	28	12	0.3
1198352	58	29	10	3	0.04
1198353	60	30	10	4	0.04
1198355	63	34	10	4	0.1
1198358	68	39	20	8	0.1
1198365	59	38	15	5	0.1
1198543	75	42	19	6	0.1
1198546	70	42	18	6	0.1
1198550	73	56	30	13	0.2
1198552	72	46	23	9	0.1
1198553	65	38	19	6	0.1
1198554	72	46	22	8	0.1
1198555	73	40	19	9	0.1
1198557	81	52	26	11	0.2
1198569	71	45	22	14	0.1
1198570	58	33	16	9	0.04
1198578	73	45	25	12	0.1
1198610	69	29	7	2	0.1
1198613	80	25	7	2	0.1

30

40

表 8 2

SNU-449細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

50

【表 8 2】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	125	73	35	15	0.4
1197229	54	32	16	7	0.03
1197235	64	36	16	5	0.1
1197236	64	46	25	14	0.1
1197269	48	21	7	1	< 0.03
1197270	43	23	8	2	< 0.03
1197312	101	58	34	11	0.3
1197313	71	38	16	6	0.1
1198596	73	40	14	4	0.1
1198605	57	27	7	1	0.03
1198611	37	19	4	1	< 0.03
1198612	44	12	2	0	< 0.03
1198614	69	26	3	1	0.1
1198615	52	23	5	2	< 0.03
1198616	78	46	18	5	0.1
1198623	48	24	5	1	< 0.03
1198624	62	37	21	9	0.1
1200797	84	52	23	11	0.2
1200798	77	44	17	7	0.1

10

20

表 8 3

SNU-449細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

【表 8 3】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	136	70	35	10	0.4
958499	93	47	19	7	0.2
1074461	76	37	15	5	0.1
1197271	70	47	19	8	0.1
1197309	91	63	30	9	0.2
1200784	70	51	26	12	0.1
1200785	98	73	42	24	0.4
1200788	61	38	19	9	0.1
1200789	60	32	15	5	0.05
1200794	85	59	31	13	0.2
1200796	69	47	25	12	0.1
1200803	72	52	34	18	0.2
1200806	91	54	34	18	0.2
1200820	104	69	36	17	0.3
1200857	66	30	8	2	0.1
1200858	71	39	14	4	0.1
1200860	59	35	15	5	0.05
1200861	74	43	17	4	0.1
1200862	88	64	35	13	0.2

30

40

表 8 4

SNU-449細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

50

【表 8 4】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	100	62	29	12	0.3
1074462	90	38	13	3	0.1
1074464	109	50	19	6	0.2
1198804	71	48	19	5	0.1
1198805	61	42	20	7	0.1
1198814	63	25	6	3	0.04
1198815	84	64	34	15	0.2
1198818	68	33	15	5	0.1
1198831	74	33	10	4	0.1
1198832	77	53	23	13	0.1
1198856	72	55	24	7	0.1
1198857	78	44	13	4	0.1
1198873	38	12	2	0	<0.03
1198874	36	8	1	0	<0.03
1198875	61	23	4	1	0.04
1198895	62	37	16	9	0.1
1198911	62	31	12	7	0.05
1198917	81	37	12	6	0.1
1198918	60	33	13	9	0.05

10

20

表 8 5

SNU-449細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

【表 8 5】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	103	56	25	10	0.2
1009325	59	36	16	4	0.1
1009326	59	35	14	4	0.05
1074756	42	20	6	3	<0.03
1074798	62	38	17	8	0.1
1076187	68	46	24	12	0.1
1076453	67	29	8	1	0.1
1076481	86	40	15	3	0.1
1197176	66	37	19	6	0.1
1197177	56	29	8	2	0.03
1197178	64	36	14	4	0.1
1197179	58	38	17	7	0.1
1197193	85	52	24	11	0.2
1197213	87	46	14	2	0.1
1197214	88	31	7	1	0.1
1197223	88	55	25	8	0.2
1198312	76	34	10	5	0.1
1198872	49	21	6	1	<0.03
1198877	62	32	13	5	0.05

30

40

表 8 6

SNU-449細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

50

【表 8 6】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	92	53	22	12	0.2
1095481	73	47	16	8	0.1
1095593	73	44	27	10	0.1
1198203	71	51	25	11	0.1
1198211	72	37	23	12	0.1
1198243	55	28	10	5	< 0.03
1198267	78	44	15	3	0.1
1198268	83	52	17	5	0.1
1198457	82	56	31	12	0.2
1198460	60	49	28	11	0.1
1198466	68	44	18	6	0.1
1198470	73	41	18	9	0.1
1198484	80	45	24	12	0.1
1198501	65	36	17	11	0.1
1198524	50	32	9	3	< 0.03
1198525	62	26	8	1	0.04
1198526	61	30	8	2	0.04
1198527	63	35	12	3	0.1
1198905	75	43	21	6	0.1

10

20

表 8 7

SNU-449細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

【表 8 7】

ION 番号	%UTC				IC50 (μ M)
	31.3nM	125.0nM	500.0nM	2000.00nM	
715487	89	48	23	10	0.2
1198492	67	39	19	10	0.1
1198494	59	37	24	13	0.1
1198499	89	42	30	12	0.2
1198500	72	51	34	15	0.2
1198502	76	50	29	15	0.2
1198504	77	46	27	24	0.1
1198507	83	57	29	13	0.2
1198510	71	44	18	6	0.1
1198528	87	54	30	11	0.2
1198529	86	69	37	16	0.3
1198900	69	36	18	7	0.1
1198902	74	46	22	10	0.1
1198904	78	36	23	10	0.1
1198935	50	46	23	11	0.04
1198958	68	39	16	5	0.1
1198959	62	28	8	2	0.04
1198960	77	35	8	2	0.1
1198961	77	35	11	3	0.1

30

40

【0461】

実施例10：Balb/cマウスにおけるヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

50

B a l b / c マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【 0 4 6 2 】

処置

4 ~ 6 週齢の雄性 B a l b / c マウス (T a c o n i c から得た) の群に、5 0 m g / k g の修飾オリゴヌクレオチドを週 2 回 4 週間 (総計 8 回の処置) 皮下注射した。雄性 B a l b / c マウスの 1 つの群には P B S を注射した。処置の開始後 2 6 日目 (最終投与の 2 4 時間後) にマウスを安楽死させた。

【 0 4 6 3 】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、及び総ビリルビン (T B I L) の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 c , M e l v i l l e , N Y) を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうちのいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 8 8

B a l b / c マウスにおける血漿中化学マーカー

【 表 8 8 】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)
PBS	35	56	0.18
715480	791	439	0.15
715484	116	110	0.15
715487	79	96	0.13
715491	33	48	0.11
715557	1755	2377	0.28
715558	65	91	0.16
715582	2460	2320	2.09
715593	628	610	0.11
715609	1120	2941	0.67
715659	332	431	0.23
715744	164	138	0.15
715763	522	316	0.18
715766	182	191	0.12
715784	47	47	0.13
715797	188	222	0.15
715859	306	133	0.17
715863	2090	903	0.54

【 0 4 6 4 】

体重及び臓器重量

研究の終わりに B a l b / c マウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 8 9

体重及び臓器重量

10

20

30

40

50

【表 8 9】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	22	1.05	0.37	0.09
715480	22	1.64	0.34	0.12
715484	22	1.47	0.37	0.13
715487	23	1.24	0.36	0.14
715491	22	1.03	0.32	0.12
715557	21	1.96	0.31	0.12
715558	22	1.33	0.38	0.12
715582	22	1.46	0.38	0.16
715593	19	1.12	0.30	0.13
715609	21	2.64	0.33	0.10
715659	20	1.21	0.31	0.11
715744	22	1.18	0.32	0.17
715763	23	1.71	0.36	0.13
715766	21	1.40	0.30	0.12
715784	23	1.15	0.39	0.12
715797	22	1.39	0.36	0.16
715859	22	1.32	0.36	0.14
715863	21	1.79	0.33	0.12

10

20

【0465】

実施例 11：B a l b / c マウスにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

B a l b / c マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【0466】

処置

4 ~ 6 週齢の雄性 B a l b / c マウス (T a c o n i c から得た) の群に、50 mg / kg の修飾オリゴヌクレオチドを週 2 回 4 週間 (総計 8 回の処置) 皮下注射した。雄性 B a l b / c マウスの 1 つの群には P B S を注射した。処置の開始後 26 日目 (最終投与の 24 時間後) にマウスを安楽死させた。

30

【0467】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、血液尿素窒素 (B U N)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、及び総ビリルビン (T B I L) の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 c , M e l v i l l e , N Y) を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうちのいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

40

表 9 0

B a l b / c マウスにおける血漿中化学マーカー

50

【表 9 0】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	18	54	14	0.18
715415	1075	701	17	0.14
715473	3046	2861	20	2.77
715483	62	70	16	0.17
715487	59	81	16	0.18
716424	2077	1422	20	0.22
716454	39	60	14	0.18
716455	1089	1193	22	0.25
716480	2156	844	19	0.14
716481	1935	2248	21	0.46
716502	2920	1329	17	0.27
716513	325	229	17	0.14

10

【 0 4 6 8】

体重及び臓器重量

研究の終わりに B a l b / c マウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

20

表 9 1

体重及び臓器重量

【表 9 1】

ION 番号	体重 (g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	24	1.09	0.40	0.11
715415	25	1.79	0.40	0.17
715473	20	1.46	0.31	0.09
715483	25	1.56	0.43	0.12
715487	27	1.46	0.42	0.15
716424	23	2.08	0.36	0.15
716454	25	1.48	0.42	0.14
716455	21	2.66	0.32	0.14
716480	21	2.58	0.34	0.10
716481	22	1.99	0.36	0.13
716502	23	2.18	0.42	0.10
716513	25	1.59	0.41	0.18

30

40

【 0 4 6 9】

実施例 1 2 : B a l b / c マウスにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

B a l b / c マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【 0 4 7 0】

処置

6 ~ 7 週齢の雄性 B a l b / c マウス (T a c o n i c から得た) の群に、5 0 m g / k

50

g の修飾オリゴヌクレオチドを週 2 回 4 週間（総計 8 回の処置）皮下注射した。雄性 B a l b / c マウスの 1 つの群には P B S を注射した。処置の開始後 2 6 日目（最終投与の 2 4 時間後）にマウスを安楽死させた。

【 0 4 7 1 】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、血液尿素窒素（B U N）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）、及び総ビリルビン（T B I L）の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置（H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 c, M e l v i l l e, N Y）を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうち
10
のいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 9 2

B a l b / c マウスにおける血漿中化学マーカー

【表 9 2】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	22	63	0.16	22
958375	2736	3013	0.43	22
958454	1183	2162	6.53	45
958498	1441	3197	0.74	12
958499	142	146	0.17	26
958509	1483	1627	0.31	26
958540	4127	3940	0.44	25
958553	174	227	0.20	29
958554	583	1051	0.28	17
958590	374	360	0.16	25
958603	1103	927	0.35	27
958721	57	114	0.17	28
958725	3758	3758	0.91	31
958729	4368	4503	2.15	30
958736	2439	1450	0.31	20

20

30

【 0 4 7 2 】

体重及び臓器重量

研究の終わりに B a l b / c マウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 9 3

体重及び臓器重量

40

50

【表 9 3】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	24	1.28	0.37	0.09
958375	23	2.00	0.39	0.12
958454	14	0.68	0.25	0.03
958498	20	1.51	0.45	0.19
958499	23	1.44	0.32	0.14
958509	20	1.50	0.27	0.13
958540	19	1.53	0.33	0.09
958553	21	1.01	0.29	0.11
958554	22	1.05	0.28	0.15
958590	25	1.76	0.40	0.13
958603	21	1.80	0.36	0.20
958721	24	1.45	0.33	0.12
958725	15	1.23	0.21	0.04
958729	15	1.32	0.24	0.05
958736	24	1.95	0.39	0.18

10

【0 4 7 3】

20

実施例 1 3 : B a l b / c マウスにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

B a l b / c マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【0 4 7 4】

処置

4 ~ 6 週齢の雄性 B a l b / c マウス (T a c o n i c から得た) の群に、5 0 m g / k g の修飾オリゴヌクレオチドを週 2 回 4 週間 (総計 8 回の処置) 皮下注射した。雄性 B a l b / c マウスの 1 つの群には P B S を注射した。処置の開始後 2 5 日目 (最終投与の 2 4 時間後) にマウスを安楽死させた。

30

【0 4 7 5】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、血液尿素窒素 (B U N) 、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) 、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) 、及び総ビリルビン (T B I L) の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 c , M e l v i l l e , N Y) を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうちのいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 9 4

40

B a l b / c マウスにおける血漿中化学マーカー

50

【表 9 4】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	26*	65*	0.18	22
958371	249	199	0.24	30
958914	1855	1837	0.68	29
958933	63	122	0.22	33
958939	2236	1863	0.38	23
958941	772	500	0.23	30
958961	66	106	0.19	28
958973	93	126	0.20	22
959022	13242	8058	1.12	25
959030	1160	1328	0.21	29
959155	2146	1686	0.22	26
959167	1556	2096	0.56	24
959196	1169	785	0.31	27
959197	753	493	0.29	23

10

* 3 つの値の平均値

20

【 0 4 7 6 】

体重及び臓器重量

研究の終わりに B a l b / c マウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 9 5

体重及び臓器重量

【表 9 5】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	25	1.29	0.39	0.09
958371	23	1.31	0.32	0.15
958914	19	1.22	0.32	0.12
958933	27	1.86	0.37	0.15
958939	24	1.67	0.40	0.23
958941	26	1.81	0.37	0.15
958961	26	1.47	0.39	0.15
958973	26	1.71	0.40	0.19
959022	19	1.76	0.34	0.11
959030	25	1.73	0.38	0.14
959155	21	1.53	0.34	0.25
959167	22	0.96	0.37	0.10
959196	23	1.22	0.34	0.11
959197	23	1.37	0.34	0.14

30

40

【 0 4 7 7 】

実施例 1 4 : B a l b / c マウスにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

B a l b / c マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々

50

の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【0478】

処置

5～6週齢の雄性B a l b / cマウス (T a c o n i c から得た) の群に、50mg / kgの修飾オリゴヌクレオチドを週2回4週間 (総計8回の処置) 皮下注射した。雄性B a l b / cマウスの1つの群にはP B Sを注射した。処置の開始後27日目 (最終投与の24時間後) にマウスを安楽死させた。

【0479】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、血液尿素窒素 (B U N)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、及び総ビリルビン (T B I L) の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 c , M e l v i l l e , N Y) を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうちのいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表96

B a l b / cマウスにおける血漿中化学マーカー

【表96】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	33	123	0.25	22
958497	46	151	0.24	26
958534	1962	1617	0.33	26
958589	35	66	0.21	24
958596	207	162	0.23	24
958622	224	254	0.24	23
958739	145	186	0.21	21

【0480】

体重及び臓器重量

25日目にB a l b / cマウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表97

体重及び臓器重量

【表97】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	23	1.14	0.35	0.08
958497	23	1.31	0.35	0.11
958534	22	1.81	0.32	0.09
958589	25	1.40	0.37	0.10
958596	25	2.11	0.36	0.13
958622	23	0.92	0.33	0.12
958739	24	1.58	0.36	0.13

10

20

30

40

50

【 0 4 8 1 】

実施例 15 : C D - 1 マウスにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

C D - 1 マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【 0 4 8 2 】

処置

4 ~ 5 週齢の 4 匹の雄性 C D - 1 マウス (C h a r l e s R i v e r から得た) の群に、50 mg / k g の修飾オリゴヌクレオチドを週 2 回 4 週間 (総計 8 回の処置) 皮下注射した。雄性 C D - 1 マウスの 1 つの群には P B S を注射した。処置の開始後 26 日目 (最終投与の 24 時間後) にマウスを安楽死させた。

10

【 0 4 8 3 】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、血液尿素窒素 (B U N)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、アルブミン (A L B)、及び総ビリルビン (T B I L) の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 c , M e l v i l l e , N Y) を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうちのいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

20

表 9 8

C D - 1 マウスにおける血漿中化学マーカー

【 表 9 8 】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)	ALB (g/dL)
PBS	32	47	19	0.2	2.5
1074234	81	187	23	0.2	2.3
1074461	1563	865	22	0.6	2.2
1074554	32	49	22	0.2	2.5
1074557	32	65	23	0.2	2.3
1074587	163	131	25	0.2	2.4
1074588	38	67	22	0.2	2.3
1074622	34	59	20	0.2	2.5
1074655	1360	978	19	0.3	2.0
1074680	78	125	19	0.1	2.0
1075067	28	59	23	6.4	2.5
1075068	43	81	19	0.2	2.2
1075741	114	113	20	0.2	2.3
1075768	48	65	19	0.2	2.3
1075769	74	103	18	0.2	2.5
1075774	45	71	20	0.2	2.5
1075838	97	131	22	0.2	2.2
715483	79	125	21	0.2	2.2
715487	66	113	21	0.1	1.9
716454	44	56	20	0.2	2.3

30

40

【 0 4 8 4 】

体重及び臓器重量

研究の終わりに C D - 1 マウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する

50

。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 9 9

体重及び臓器重量

【表 9 9】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	44	2.51	0.61	0.12
1074234	37	2.26	0.55	0.12
1074554	38	2.09	0.52	0.11
1074557	38	1.87	0.61	0.15
1074587	39	2.33	0.58	0.16
1074588	40	2.40	0.69	0.20
1074622	38	2.16	0.64	0.21
1074655	39	3.40	0.69	0.30
1074680	42	2.52	0.65	0.24
1075067	40	2.12	0.65	0.17
1075068	38	2.15	0.64	0.20
1075741	39	2.21	0.62	0.23
1075768	37	1.86	0.54	0.13
1075769	35	1.76	0.47	0.10
1075774	37	2.23	0.59	0.14
1075838	41	2.28	0.57	0.25
715483	40	2.26	0.64	0.21
715487	41	2.24	0.59	0.21
716454	38	2.31	0.55	0.20

10

20

【0485】

実施例 16：CD-1 マウスにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

30

CD-1 マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【0486】

処置

4～5 週齢の 4 匹の雄性 CD-1 マウス (Charles River から得た) の群に、50 mg / kg の修飾オリゴヌクレオチドを週 2 回 4 週間 (総計 8 回の処置) 皮下注射した。雄性 CD-1 マウスの 1 つの群には PBS を注射した。処置の開始後 27 日目 (最終投与の 24 時間後) にマウスを安楽死させた。

【0487】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、血液尿素窒素 (BUN)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルブミン (ALB)、及び総ビリルビン (TBIL) の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY) を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうちのいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

40

表 100

50

C D - 1 マウスにおける血漿中化学マーカー

【表 1 0 0】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)	アルブ ミン (g/dL)
PBS	21	45	0.19	22	2.5
1076024	41	88	0.19	19	2.3
1076157	55	105	0.19	19	2.1
1076186	74	97	0.16	23	2.5
1076187	57	90	0.18	20	2.3
1076190	48	63	0.17	20	2.2
1076287	53	98	0.20	21	2.1
1076379	37	89	0.15	20	2.1
1076382	52	87	0.14	19	1.9
1076475	38	62	0.15	18	2.0
1095493	1623	1449	0.69	18	1.8

10

【 0 4 8 8 】

体重及び臓器重量

研究の終わりに C D - 1 マウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

20

表 1 0 1

体重及び臓器重量

【表 1 0 1】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	35	1.78	0.56	0.12
1076024	40	2.28	0.66	0.15
1076157	38	2.48	0.58	0.23
1076186	37	2.42	0.58	0.16
1076187	34	1.95	0.56	0.14
1076190	38	2.28	0.56	0.15
1076287	36	2.36	0.63	0.36
1076379	38	2.21	0.57	0.18
1076382	36	2.22	0.62	0.21
1076475	37	2.16	0.64	0.17
1095493	28	1.94	0.50	0.17

30

40

【 0 4 8 9 】

実施例 1 7 : C D - 1 マウスにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

C D - 1 マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【 0 4 9 0 】

処置

4 ~ 5 週齢の 4 匹の雄性 C D - 1 マウス (C h a r l e s R i v e r から得た) の群に、5 0 m g / k g の修飾オリゴヌクレオチドを週 2 回 4 週間 (総計 8 回の処置) 皮下注射

50

した。雄性CD-1マウスの1つの群にはPBSを注射した。処置の開始後27日目（最終投与の24時間後）にマウスを安楽死させた。

【0491】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、血液尿素窒素（BUN）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルブミン（ALB）、及び総ビリルビン（TBIL）の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置（Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY）を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうちのいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

10

表102

CD-1マウスにおける血漿中化学マーカー

【表102】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	22	100	24	0.16
1095404	1282	503	22	0.14
1095515	1041	951	19	1.12
1095632	92	126	26	0.15
1096947	46	116	23	0.17
1096450	1104	635	25	2.19
1096973	35	59	20	0.22
1097037	73	97	23	0.12
1096522	652	397	21	0.16
1075395	38	51	21	0.18
1097183	834	738	16	0.39
1097224	39	78	21	0.09
1097231	85	112	21	0.13

20

30

【0492】

体重及び臓器重量

研究の終わりにCD-1マウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表103

体重及び臓器重量

40

50

【表 1 0 3】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	34	1.92	0.55	0.11
1095404	33	2.09	0.58	0.15
1095515	26	1.52	0.47	0.20
1095632	33	2.04	0.48	0.17
1096947	33	1.91	0.51	0.21
1096450	35	2.59	0.42	0.19
1096973	35	2.21	0.48	0.18
1097037	33	2.33	0.52	0.21
1096522	31	2.04	0.45	0.18
1075395	34	2.30	0.49	0.20
1097183	28	1.23	0.46	0.20
1097224	37	1.93	0.54	0.16
1097231	34	2.37	0.47	0.24

10

【0 4 9 3】

実施例 1 8: C D - 1 マウスにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

20

C D - 1 マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【0 4 9 4】

処置

5 ~ 6 週齢の 4 匹の雄性 C D - 1 マウス (C h a r l e s R i v e r から得た) の群に、5 0 m g / k g の修飾オリゴヌクレオチドを週 2 回 4 週間 (総計 9 回の処置) 皮下注射した。雄性 C D - 1 マウスの 1 つの群には P B S を注射した。処置の開始後 3 4 日目 (最終投与の 2 4 時間後) にマウスを安楽死させた。

30

【0 4 9 5】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、血液尿素窒素 (B U N)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、アルブミン (A L B)、及び総ビリルビン (T B I L) の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (H i t a c h i O l y m p u s A U 4 0 0 c , M e l v i l l e , N Y) を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうちのいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 1 0 4

40

C D - 1 マウスにおける血漿中化学マーカー

50

【表 1 0 4】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	24	53	20	0.27
958499	79	88	24	0.18
1074755	88	104	22	0.21
1076453	56	113	20	0.24
1076481	71	121	23	0.23

10

【0 4 9 6】

体重及び臓器重量

研究の終わりにCD-1マウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 1 0 5

体重及び臓器重量

【表 1 0 5】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	39	1.84	0.59	0.17
958499	39	2.20	0.57	0.22
1074755	39	2.27	0.61	0.19
1076453	38	1.91	0.56	0.20
1076481	39	2.06	0.57	0.23

20

【0 4 9 7】

実施例 19 : CD-1マウスにおけるヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

CD-1マウスを上述の研究から選択される修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

【0 4 9 8】

処置

4~6週齢の4匹の雄性CD-1マウス(Charles Riverから得た)の群に、50mg/kgの修飾オリゴヌクレオチドを週2回4週間(総計8回の処置)皮下注射した。雄性CD-1マウスの1つの群にはPBSを注射した。処置の開始後26日目(最終投与の24時間後)にマウスを安楽死させた。

40

【0 4 9 9】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、血液尿素窒素(BUN)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルブミン(ALB)、及び総ビリルビン(TBIL)の血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)を用いて測定した。結果を下記の表に提示する。肝機能マーカーまたは腎機能マーカーのうちのいずれかのレベルにおいて、修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した

50

。

表 1 0 6

C D - 1 マウスにおける血漿中化学マーカー

【表 1 0 6】

ION 番号	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	32	48	0.25	20
1198439	210	219	0.25	18
1198440	121	140	0.22	19
1198872	192	207	0.25	22
1157929	39	50	0.22	19
1157034	210	165	0.19	17
1157111	48	74	0.22	17

10

【0 5 0 0】

体重及び臓器重量

研究の終わりに C D - 1 マウスの体重を測定した。各群の平均体重を下記の表に提示する。研究の終わりに腎臓、脾臓、及び肝臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

20

表 1 0 7

体重及び臓器重量

【表 1 0 7】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	36	2.04	0.59	0.12
1198439	36	2.03	0.51	0.25
1198440	35	1.97	0.46	0.18
1198872	34	1.84	0.40	0.16
1157929	34	1.98	0.43	0.13
1157034	35	2.43	0.53	0.17
1157111	36	2.53	0.50	0.21

30

【0 5 0 1】

実施例 2 0 : Sprague - Dawley ラットにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

Sprague - Dawley ラットは、安全性及び有効性評価に使用される多目的モデルである。ラットを上記の実施例に記載される研究からの I O N I S 修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

40

【0 5 0 2】

処置

雄性 Sprague - Dawley ラットを 1 2 時間の明 / 暗周期で維持し、Purina の通常のラット用飼料を自由に摂餌させた。各々 4 匹の Sprague - Dawley ラットの群に、5 0 m g / k g の I O N I S オリゴヌクレオチドを 6 週間にわたって毎週皮下注射した（総計 7 回投薬）。最終投薬から 4 8 時間後、ラットを安楽死させ、臓器、尿、及び血漿をさらなる分析のために採取した。

【0 5 0 3】

血漿中化学マーカー

50

肝機能に対する I O N I S オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、トランスアミナーゼの血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (Hitachi Olympus AU 400c, Melville, NY) を用いて測定した。ALT (アラニントランスアミナーゼ) 及び AST (アスパラギン酸トランスアミナーゼ) の血漿中レベルを測定した。結果を IU/L で表した下記の表に提示する。総ビリルビン (TBIL)、アルブミン (ALB)、及び血液尿素窒素 (BUN) の血漿中レベルもまた、同じ臨床化学分析装置を用いて測定した。これらの結果もまた下記の表に提示する。肝機能のいずれかのマーカーのレベルにおいて修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした I O N I S 修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 108

10

Sprague - Dawley ラットにおける血漿中化学マーカー
【表 108】

ASO	血漿臨床化学検査				
	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)	ALB (g/dL)
PBS	31*	67*	0.17*	16	1.61
958499	61	109	0.18	24	2.78
1074755	57	97	0.12	29	2.99
1076187	54	113	0.10	21	2.91
1076453	47	77	0.13	23	3.14
1076481	50	91	0.13	49	2.74
1097224	31	51	0.07	86	1.61

20

* 3つのデータ点のみを有する群を指す。

【0504】

腎機能

腎機能に対する I O N I S オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、総タンパク質及びクレアチニンの尿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (Hitachi Olympus AU 400c, Melville, NY) を用いて測定した。総タンパク質対クレアチニンの比 (P/C比) を下記の表に提示する。当該比のレベルにおいて修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした I O N I S オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

30

表 109

Sprague - Dawley ラットにおける総タンパク質対クレアチニン比
【表 109】

ION 番号	尿中 P/C比
PBS	1
958499	5
1074755	5
1076187	5
1076453	5
1076481	5
1097224	87

40

【0505】

体重及び臓器重量

研究の終わりに肝臓、脾臓、及び腎臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。死体解剖の前に最終体重を測定した。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした I O N I S オリゴヌクレオチドは、さらなる研究

50

から除外した。

表 1 1 0

体重及び臓器重量

【表 1 1 0】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	423	16	3.1	0.9
958499	333	14	3.1	2.8
1074755	357	16	3.3	2.1
1076187	344	17	3.0	1.7
1076453	371	16	3.2	2.1
1076481	367	14	2.6	2.1
1097224	316	13	4.5	1.4

10

【0506】

実施例 2 1 : Sprague - Dawley ラットにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

Sprague - Dawley ラットは、安全性及び有効性評価に使用される多目的モデルである。ラットを上記の実施例に記載される研究からの I O N I S 修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

20

【0507】

処置

雄性 Sprague - Dawley ラットを 1 2 時間の明 / 暗周期で維持し、Purina の通常のラット用飼料を自由に摂餌させた。各々 4 匹の Sprague - Dawley ラットの群に、5 0 m g / k g の I O N I S オリゴヌクレオチドを 6 週間にわたって毎週皮下注射した（総計 7 回投薬）。最終投薬から 4 8 時間後、ラットを安楽死させ、臓器、尿、及び血漿をさらなる分析のために採取した。

【0508】

血漿中化学マーカー

肝機能に対する I O N I S オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、トランスアミナーゼの血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置（Hitachi Olympus AU 4 0 0 c , Melville , NY）を用いて測定した。ALT（アラニントランスアミナーゼ）及びAST（アスパラギン酸トランスアミナーゼ）の血漿中レベルを測定した。結果を IU / L で表した下記の表に提示する。総ビリルビン（TBIL）及び血液尿素窒素（BUN）の血漿中レベルもまた、同じ臨床化学分析装置を用いて測定した。これらの結果もまた下記の表に提示する。肝機能のいずれかのマーカーのレベルにおいて修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした I O N I S 修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

30

表 1 1 1

Sprague - Dawley ラットにおける血漿中化学マーカー

40

50

【表 1 1 1】

ASO	血漿臨床化学検査			
	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	64	98	0.19	19
1198874	73	102	0.16	22
1200857	183	318	4.93	56
1074756	114*	79*	0.10*	0.57*
1198873	78*	79*	0.17*	24*
1198439	54*	94*	0.15*	22*
1198615	38	71	0.13	21
1198440	58**	108**	0.17**	20**
1198612	74	91	0.12	31
1198312	132	108	0.14	25

10

* 3つの試料を有する群を指す。

** 2つの試料を有する群を指す。

【0509】

体重及び臓器重量

研究の終わりに肝臓、脾臓、及び腎臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。死体解剖の前に最終体重を測定した。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こしたIONISオリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

20

表 1 1 2

体重及び臓器重量

【表 1 1 2】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	453	17	3.64	0.91
1198874	372	20	3.67	2.61
1200857	307	19	6.97	2.55
1074756	349	21*	4.71*	1.99*
1198873	408	19	3.65	2.42
1198439	319*	17*	3.68*	2.28*
1198615	369	16	3.01	2.35
1198440	373	18	3.29	2.78
1198612	345	17	3.60	2.33
1198312	365	19	4.26	2.19

30

* 3つの試料を有する群を指す。

40

【0510】

腎機能

腎機能に対するIONISオリゴヌクレオチドの影響を評価するために、総タンパク質及びクレアチニンの尿中レベルを、臨床化学自動分析装置(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)を用いて測定した。総タンパク質対クレアチニンの比(P/C比)を下記の表に提示する。当該比のレベルにおいて修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こしたIONISオリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

表 1 1 3

Sprague-Dawleyラットにおける総タンパク質対クレアチニン比

50

【表 1 1 3】

ION 番号	尿中 P/C比
PBS	1
1198874	9
1200857	52
1074756	167
1198873	9
1198439	8*
1198615	8
1198440	9
1198612	11
1198312	60

10

* 3つの試料を有する群を指す。

【0511】

実施例22：Sprague - DawleyラットにおけるヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの忍容性

Sprague - Dawleyラットは、安全性及び有効性評価に使用される多目的モデルである。ラットを上記の実施例に記載される研究からのIONIS修飾オリゴヌクレオチドで処置し、種々の血漿中化学マーカーのレベルの変化に関して評価した。

20

【0512】

処置

雄性Sprague - Dawleyラットを12時間の明/暗周期で維持し、Purinaの通常のラット用飼料を自由に摂餌させた。各々4匹のSprague - Dawleyラットの群に、50mg/kgのIONISオリゴヌクレオチドを6週間にわたって毎週皮下注射した（総計7回投薬）。最終投薬から48時間後、ラットを安楽死させ、臓器、尿、及び血漿をさらなる分析のために採取した。

30

【0513】

血漿中化学マーカー

肝機能に対するIONISオリゴヌクレオチドの影響を評価するために、トランスアミナーゼの血漿中レベルを、臨床化学自動分析装置（Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY）を用いて測定した。ALT（アラニントランスアミナーゼ）及びAST（アスパラギン酸トランスアミナーゼ）の血漿中レベルを測定した。結果をIU/Lで表した下記の表に提示する。総ビリルビン（TBIL）及び血液尿素窒素（BUN）の血漿中レベルもまた、同じ臨床化学分析装置を用いて測定した。これらの結果もまた下記の表に提示する。肝機能のいずれかのマーカーのレベルにおいて修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こしたIONIS修飾オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

40

表114

Sprague - Dawleyラットにおける血漿中化学マーカー

50

【表 1 1 4】

ASO	血漿臨床化学検査			
	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)
PBS	80	105	0.22	19
1197270	84	120	0.19	24
1198872	109	134	0.20	18
1198728	54	71	0.18	22
1198831	54	69	0.20	23
1198623	96	87	0.24	21
1198605	46	76	0.33	18

10

【0 5 1 4】

腎機能

腎機能に対する I O N I S オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、総タンパク質及びクレアチニンの尿中レベルを、臨床化学自動分析装置 (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY) を用いて測定した。総タンパク質対クレアチニンの比 (P/C比) を下記の表に提示する。当該比のレベルにおいて修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の変化を引き起こした I O N I S オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

20

表 1 1 5

Sprague - Dawley ラットにおける総タンパク質対クレアチニン比

【表 1 1 5】

ION 番号	尿中 P/C比
PBS	1
1197270	14
1198872	8
1198728	7
1198831	17
1198623	5
1198605	28

30

【0 5 1 5】

体重及び臓器重量

研究の終わりに肝臓、脾臓、及び腎臓重量を測定した。これらを下記の表に提示する。死体解剖の前に最終体重を測定した。臓器重量において修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の何らかの変化を引き起こした I O N I S オリゴヌクレオチドは、さらなる研究から除外した。

40

表 1 1 6

体重及び臓器重量

50

【表 1 1 6】

ION 番号	体重(g)	肝臓(g)	腎臓(g)	脾臓(g)
PBS	476	18	3.4	0.9
1197270	374	15	3.6	2.0
1198872	417	17	3.4	1.3
1198728	381	15	2.9	1.4
1198831	426	19	3.3	2.0
1198623	472	20	3.6	1.9
1198605	372	18	3.6	2.1

10

【0 5 1 6】

実施例 2 3 : ヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの粘度の測定
4 0 センチポアズ (c P) を超える粘度を有する修飾オリゴヌクレオチドをふるい落とす
目的で、上述の研究からの選択の修飾オリゴヌクレオチドの粘度を測定した。4 0 c P 超
の粘度を有する修飾オリゴヌクレオチドは、粘度が最適に満たないであろう。

【0 5 1 7】

オリゴヌクレオチド (3 2 ~ 3 8 m g) を秤量してガラスバイアルに入れ、およそ 1 0 0
μ L の水を添加し、バイアルを 5 5 に加熱することによって修飾オリゴヌクレオチドを
溶液に溶解させた。予熱した試料の一部 (7 5 μ L) をピペットで微量粘度計 (P A C
C a m b r i d g e V i s c o s i t y V i s c o m e t e r) に取った。微量粘度
計の温度を 2 5 に設定し、試料の粘度を測定した。次いで、7 5 u L の試料全体を試料
の残りの部分と合わせ、2 6 0 n M の UV による読み取り (C a r y U V i n s t r
u m e n t) のために適切に希釈した。上述の基準下でそれらの粘度が最適でない修飾オ
リゴヌクレオチド溶液は、さらなる研究から除外した。

20

表 1 1 7

修飾オリゴヌクレオチドの粘度

30

40

50

【表 1 1 7】

化合物ID	重量に基づく 濃度 (mg/mL)	UVに基づく 濃度(mg/mL)	粘度(cP)
958499	300	220.7	84.5
1074755	300	217.2	7.2
1074756	300	232.8	17.4
1076187	300	237.4	40.6
1076453	300	229.1	46.4
1076481	300	213.0	6.4
1097224	300	230.7	8.1
1197269	300	211.4	10.7
1197270	300	241.6	15.1
1198243	300	234.0	13.4
1198312	300	233.1	17.5
1198439	300	233.8	14
1198440	300	219.7	8.6
1198501	300	220.0	14.5
1198605	300	220.7	59.6
1198611	300	228.3	8.6
1198612	300	230.1	10.2
1198615	300	223.1	23
1198623	300	215.4	20.8
1198641	300	223.2	16.4
1198656	300	227.6	26.1
1198673	300	237.2	15.3
1198728	300	241.8	30.9
1198746	300	232.7	13.4
1198831	300	204.0	5.8
1198872	300	220.7	5.5
1198873	300	229.1	7.6
1198874	300	222.0	12.5
1200857	300	226.4	13.1

10

20

30

【0 5 1 8】

実施例 2 4 : 修飾オリゴヌクレオチドによる A - 4 3 1 細胞におけるヒト Y a p 1 の用量依存的阻害

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを A - 4 3 1 細胞において種々の用量で試験した。1 ウェル当たり 1 1 , 0 0 0 細胞の密度で培養した A - 4 3 1 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 mRNA レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 3 6 5 8 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 mRNA レベルを、プライマープロブセット R T S 1 0 4 (順方向配列 G A A G G T G A A G G T C G G A G T C、本明細書で配列番号 1 7 として指定される ; 逆方向配列 G A A G A T G G T G A T G G G A T T T C、本明細書で配列番号 1 8 として指定される ; プロブ配列 C A A G C T T C C C G T T C T C A G C C、本明細書で配列番号 1 9 として指定される) によって測定した G A P D H 含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 mRNA の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。I C 5 0 は、エクセルにおいてデータの対数 / 線形プロットに対する線形回帰を用いて算出した。

40

表 1 1 8

A - 4 3 1 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

50

ヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

【表 1 1 8】

ION 番号	%UTC					IC50 (μ M)
	0.002 μ M	0.008 μ M	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	
958499	1	3	28	91	117	0.03
1076453	0	1	23	74	89	0.01
1197270	0	2	26	80	99	0.02
1198439	0	1	11	65	93	0.02
1198440	0	1	14	69	96	0.02
1198605	0	2	26	57	96	0.02
1198623	2	5	28	72	96	0.01
1198728	1	4	27	85	87	0.02
1198831	2	6	28	72	83	0.01
1198872	1	3	19	70	94	0.01

10

【0 5 1 9】

実施例 2 5 : S C C 2 5 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを扁平上皮癌細胞株 S C C 2 5 において種々の用量で試験した。対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 (完全なホスホロチオエート骨格を有する 3 - 1 0 - 3 c E T ギャップマー、C G C C G A T A A G G T A C A C (本明細書で配列番号 2 9 4 0 として指定される) は、いずれの既知のヒト遺伝子にも相補的でない) もまた試験した。

20

【0 5 2 0】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 , 0 0 0 細胞の密度で培養した S C C 2 5 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 mRNA レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 mRNA レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 (順方向配列 C G G A C T A T G A C T T A G T T G C G T T A C A 、本明細書で配列番号 2 0 として指定される ; 逆方向配列 G C C A T G C C A A T C T C A T C T T G T 、本明細書で配列番号 2 1 として指定される ; プロブ配列 C C T T T C T T G A C A A A C C T A A C T T G C G C A G A 、本明細書で配列番号 2 2 として指定される) によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 mRNA の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

30

表 1 1 9

S C C 2 5 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによるヒト Y a p 1 mRNA 発現の用量依存的阻害

40

50

【表 1 1 9】

ION 番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	96	89	93	98
958499	47	22	10	4
1076453	59	21	7	3
1197270	48	24	12	7
1198439	35	12	5	3
1198440	39	14	5	3
1198605	48	23	10	5
1198623	61	31	15	10
1198728	71	31	15	7
1198831	63	36	16	14
1198872	54	22	9	7

10

【0 5 2 1】

細胞増殖アッセイ

1,000細胞/ウェルの密度で培養したSCC25細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ144時間後、細胞増殖を、CellTiter-Glo(登録商標)2.0発光細胞生存率アッセイ(Promega)を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

20

表 1 2 0

SCC25細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表 1 2 0】

ION 番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	103	104	100	88
958499	76	42	25	14
1076453	81	40	23	15
1197270	75	40	22	14
1198439	62	30	22	16
1198440	73	33	22	16
1198605	77	39	23	13
1198623	84	55	36	29
1198728	88	61	30	20
1198831	88	54	25	21
1198872	82	37	22	18

30

40

【0 5 2 2】

実施例 2 6 : ヒト肝細胞癌SNU449異種移植腫瘍モデルにおける修飾オリゴヌクレオチドによるヒトYap1の用量依存的阻害

SNU449肝細胞癌異種移植腫瘍モデルを用いて、ヒトYap1に標的指向化された修飾オリゴヌクレオチドの活性を評価した。30%マトリゲル中1000万個のSNU449細胞を4~6週齢の雌性NOD-Cg-Prkdcscid-Il2rgtm1Wjl/SzJ(NSG)マウス(Jackson Laboratoryより)の脇腹に皮下移植した。移植後およそ2週間で、腫瘍が100mm³の平均体積に達したとき、各々4匹のマウスの群に修飾オリゴヌクレオチドを50mg/kgで週2回5日間投与した。腫瘍を収集し、RT-qPCRによってYap1 mRNAノックダウンに関して試験した

50

。Y a p 1 m R N A レベルを、ヒトY a p 1 プライマー - プローブセットR T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープローブセットR T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果をP B S 処置動物に対するY a p 1 m R N A の量のパーセント対照（%対照）として下記の表に提示する。

表 1 2 1

S N U 4 4 9 異種移植片における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトY a p 1 m R N A 発現の阻害

【表 1 2 1】

ION 番号	%対照
PBS	100
958499	54
1074755	70
1076453	56
1197269	57
1197270	54
1198439	51
1198440	51
1198501	54
1198605	55
1198615	62
1198623	60
1198641	68
1198673	52
1198728	64
1198831	67
1198872	52
715487	61

10

20

30

【0 5 2 3】

実施例 2 7 : ヒト類表皮癌 A - 4 3 1 異種移植腫瘍モデルにおける修飾オリゴヌクレオチドによるヒトY a p 1 の用量依存的阻害

類表皮癌 A - 4 3 1 異種移植腫瘍モデルを用いて、ヒトY a p 1 に標的指向化された修飾オリゴヌクレオチドの活性を評価した。30%マトリゲル中500万個のA - 4 3 1細胞を4~6週齢の雌性N C r - F o x n 1 n u マウス (T a c o n i c より) の脇腹に皮下移植した。移植後およそ2週間で、腫瘍が40mm³の平均体積に達したとき、各々4匹のマウスの群に修飾オリゴヌクレオチドを25mg/kgまたは50mg/kgのいずれかで毎日4日間投与した(5回投薬)。最終投薬から6~8時間後に腫瘍を収集し、R T - q P C R によってY a p 1 m R N A ノックダウンに関して試験した。Y a p 1 m R N A レベルを、ヒトY a p 1 プライマー - プローブセットR T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープローブセットR T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果をP B S 処置動物に対するY a p 1 m R N A の量のパーセント対照（%対照）として下記の表に提示する。

40

表 1 2 2

A - 4 3 1 異種移植片における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒトY a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

50

【表 1 2 2】

ION 番号	%対照	
	25 mpk	50 mpk
PBS	100	100
958499	49	29
1076453	55	25
1197270	57	38
1198439	37	19
1198440	32	21
1198605	32	30
1198623	43	36
1198728	47	39
1198831	47	37
1198872	34	26
715487	61	57

10

【0 5 2 4】

実施例 2 8 : ヒト扁平上皮癌 C A L 2 7 異種移植腫瘍モデルにおける修飾オリゴヌクレオチドによるヒト Y a p 1 の用量依存的阻害

扁平上皮癌 C A L 2 7 異種移植腫瘍モデルを用いて、ヒト Y a p 1 に標的指向化された修飾オリゴヌクレオチドの活性を評価した。30%マトリゲル中500万個の C A L 2 7 細胞を4~6週齢の雌性 C r T a c : N C r - F o x n 1 n u マウス (T a c o n i c より) の脇腹に皮下移植した。腫瘍サイズが約 1 0 0 m m ³ に達した後 (移植から約 3 週間後) 、各々 4 匹のマウスの群に 1 5 m g / k g または 3 0 m g / k g のいずれかの修飾オリゴヌクレオチドを毎日 5 日間投与した。腫瘍を収集し、R T - q P C R によって Y a p 1 m R N A ノックダウンに関して試験した。Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を P B S で処理した未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

20

表 1 2 3

30

C A L 2 7 異種移植片における修飾オリゴヌクレオチドによるヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 2 3】

ION 番号	%UTC	
	15mg/kg	30mg/kg
PBS	100	100
958499	68	53
1076453	69	46
1197270	55	38
1198439	66	38
1198440	67	41
1198605	65	48
1198623	52	44
1198728	77	56
1198831	70	48
1198872	55	38

40

【0 5 2 5】

実施例 2 9 : ヒト扁平上皮癌 C A L 3 3 異種移植腫瘍モデルにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

異種移植腫瘍モデルを用いて、ヒト Y a p 1 に標的指向化された修飾オリゴヌクレオチド

50

の活性を評価した。30%マトリゲル中100万個のCAL33細胞を雌性CrTac:NCr-Foxn1nuマウス(Taconicより)の脇腹に皮下移植した。移植後およそ2週間で、腫瘍が100mm³の平均体積に達したとき、8匹のマウスの群に修飾オリゴヌクレオチドを50mg/kgで週2回2週間投与した。ION792169を対照として投与した。

【0526】

RT-qPCRによるYap1 mRNAレベルの測定のために腫瘍試料を収集した。Yap1 mRNAレベルを、ヒトYap1プライマー-プローブセットRTS4814を用いて前述のように測定した。Yap1 mRNAレベルを、プライマー-プローブセットRTS5002によって測定したアクチン-ベータ含有量に対して正規化した。結果をPBS処置動物に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照(%対照)として下記の表に提示する。

10

【0527】

下記の表に示される日数に腫瘍体積を測定した。研究の終わりに腫瘍重量を決定した。PBS処置マウス由来の腫瘍が2,000mm³に達したときにマウスを殺した。

表124

腫瘍におけるYap1 mRNAレベル

【表124】

ION番号	%対照
PBS	102
792169	74
1198728	40
1198440	12

20

表125

腫瘍体積(mm³)

【表125】

移植後日数	10	13	17	21	24	27	31	34	38	40	44
ION番号	平均腫瘍体積(mm ³)										
PBS	144	254	382	666	855	974	1180	1342	1458	1472	1377
792169	123	262	367	531	774	805	962	1057	1171	1160	1069
1198728	113	253	423	621	835	988	1123	1233	1239	1277	1277
1198440	115	279	376	574	651	818	888	857	770	746	834

30

表126

腫瘍重量(g)

40

50

【表 1 2 6】

ION 番号	平均腫瘍重量(g)
PBS	1.02
792169	0.85
1198728	0.88
1198440	0.36

10

【0 5 2 8】

実施例 30：ヒト肝細胞癌 SNU 4 4 9 異種移植腫瘍モデルにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを肝細胞癌 SNU 4 4 9 異種移植腫瘍モデルにおいて試験した。対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【0 5 2 9】

30%マトリゲル中 500 万個の SNU 4 4 9 細胞を 4 ~ 6 週齢の雌性 NOD . C g - P r k d c s c i d I I 2 r g t m 1 W j l / S z J マウス (J a c k s o n L a b o r a t o r y より) の脂肪パッドに皮下移植した。移植から 43 日後 (腫瘍がおよそ 100 mm³ のサイズに達したとき)、各々 8 匹のマウスの群に 50 mg / k g の修飾オリゴヌクレオチドを毎日 10 日間 (負荷用量) 投与し、これに続いて 50 mg / k g 修飾オリゴヌクレオチドを週 4 回 1 週間投与し、これに続いて 50 mg / k g の修飾オリゴヌクレオチドを週 3 回、研究の終わりまで投薬した。移植後 119 日目に動物を殺し、腫瘍を収集した。腫瘍における Y a p 1 m R N A ノックダウンを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように R T - q P C R によって測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を P B S 処置動物に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (%対照) として下記の表に提示する。

20

【0 5 3 0】

下記の表に示される日数に腫瘍体積もまた測定した。

30

表 1 2 7

腫瘍における Y a p 1 m R N A レベル

【表 1 2 7】

ION 番号	%対照
PBS	100
792169	90
1198440	34

40

表 1 2 8

腫瘍体積 (m m³)

50

【表 1 2 8】

腫瘍移植 後日数	平均腫瘍体積(mm ³)		
	PBS	792169	1198440
43	111	111	111
46	175	162	152
50	208	180	168
53	252	247	201
57	292	280	242
60	362	317	263
64	396	397	338
67	438	466	376
71	463	519	373
75	570	559	401
78	597	634	429
81	657	681	514
85	760	785	606
88	786	889	613
92	955	1170	690
94	1048	1215	773
98	1114	1355	804
101	1175	1417	818
105	1252	1509	894
108	1284	1571	921
119	1431	1697*	978

10

20

* 7つの試料の平均値

【0 5 3 1】

実施例 3 1 : N C I H 7 4 7 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを結腸直腸腺癌細胞株 N C I H 7 4 7 において種々の用量で試験した。対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【0 5 3 2】

R N A 分析

1 ウェル当たり 1 0 , 0 0 0 細胞の密度で培養した N C I H 7 4 7 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

表 1 2 9

N C I H 7 4 7 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによるヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 2 9】

ION 番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	94	83	87	100
715487	83	70	49	30
1198440	73	53	21	9

30

40

【0 5 3 3】

細胞増殖アッセイ

50

3000細胞/ウェルの密度で培養したNCI H747細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。7日後、細胞増殖を、CellTiter-Glo(登録商標)2.0発光細胞生存率アッセイ(Promega)を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

表130

NCI H747細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表130】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	89	97	91	80
715487	91	86	65	42
1198440	87	66	36	18

10

【0534】

実施例32: NCI H292細胞におけるヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを肺粘表皮癌細胞株NCI H292において種々の用量で試験した。対照オリゴヌクレオチド792169もまた試験した。

20

【0535】

RNA分析

1ウェル当たり5000細胞の密度で培養したNCI H292細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ48時間後、Yap1 mRNAレベルを、ヒトYap1プライマー-プローブセットRTS4814を用いて前述のように測定した。Yap1 mRNAレベルを、プライマー-プローブセットRTS5002によって測定したアクチン-ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

表131

NCI H292細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

【表131】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	98	112	111	106
715487	104	83	40	12
1198440	89	53	18	5

30

【0536】

細胞増殖アッセイ

1000細胞/ウェルの密度で培養したNCI H292細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ144時間後、細胞増殖を、CellTiter-Glo(登録商標)2.0発光細胞生存率アッセイ(Promega)を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

表132

NCI H292細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

40

50

【表 1 3 2】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	98	97	99	92
715487	87	90	69	20
1198440	100	83	30	15

【0 5 3 7】

実施例 3 3 : B I C R 5 6 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

10

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを扁平上皮癌接着ケラチノサイト細胞株 B I C R 5 6 において種々の用量で試験した。対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【0 5 3 8】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した B I C R 5 6 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

20

表 1 3 3

B I C R 5 6 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 3 3】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	99	92	85	97
715487	68	28	16	11
1198440	40	10	7	7

30

【0 5 3 9】

細胞増殖アッセイ

1 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で培養した B I C R 5 6 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 1 4 4 時間後、細胞増殖を、C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 2 . 0 発光細胞生存率アッセイ (P r o m e g a) を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

40

表 1 3 4

B I C R 5 6 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表 1 3 4】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	106	100	92	87
715487	70	26	9	4
1198440	28	10	6	4

【0 5 4 0】

50

実施例 3 4 : カニクイザルにおけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの効果

カニクイザルを上記の実施例に記載される研究から選択される I O N I S 修飾オリゴヌクレオチドで処置した。修飾オリゴヌクレオチドの忍容性を評価した。

【 0 5 4 1 】

処置

研究に先立って、サルを隔離し、この期間中、動物を全般的な健康に関して毎日観察した。サルは 2 ~ 4 歳であり、体重 2 ~ 4 k g であった。各々 4 匹の無作為割付けした雄性カニクイザルの 1 1 個の群に、I O N I S オリゴヌクレオチドまたは食塩水を、背部の 4 つ異なる部位の間で時計回りに皮下注射した。1、3、5、及び 7 日目の負荷用量に続いて、サルに 3 5 m g / k g の I O N I S オリゴヌクレオチドを 1 週間に 1 回 (1 4、2 1、2 8、3 5、及び 4 2 日目) 投薬した。4 匹のカニクイザルの対照群には、0 . 9 % 食塩水を類似の様態で注射し、これは対照群としての役目を果たした。

10

【 0 5 4 2 】

研究期間中、サルを疾病または苦痛の徴候に関して 1 日 2 回観察した。処置、損傷、または疾病に起因する瞬間的または軽い疼痛または苦痛を上回る疼痛または苦痛を経験しているいずれの動物に対しても、獣医スタッフが、研究責任者との相談後、疼痛を軽減するために承認された鎮痛剤または薬剤で処置した。健康状態が悪いまたは瀕死状態であると考えられるいずれの動物も、さらなるモニタリング及び安楽死の可能性のために特定した。動物の予定された安楽死は、8 6 日目、最終投薬からおよそ 4 8 時間後に、深麻酔下にある間の失血によって実施した。実施例に記載されるプロトコルは、動物実験委員会 (I A C U C) によって承認された。

20

【 0 5 4 3 】

体重及び臓器重量測定

動物の全体的健康に対する I O N I S オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、体重及び臓器重量を測定した。死体解剖の前に最終体重を測定した。臓器重も同様に測定した。全ての重量測定値を下記の表に提示する。結果は、体重及び臓器重量に対する修飾オリゴヌクレオチドでの処置の影響が修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲内であったことを示す。具体的に述べると、I O N 1 1 9 8 4 4 0 での処置は、サルの体重及び臓器重量の点で忍容性が良好であった。

30

表 1 3 5

体重及び臓器重量 (g)

【 表 1 3 5 】

ION 番号	最終 体重	心臓	腎臓	脾臓	胆嚢を含 めた肝臓
食塩水	2855	11	14	3	60
958499	2894	10	15	4	68
1076453	2955	11	16	5	72
1197270	2852	10	17	4	73
1198439	2959	10	15	3	67
1198440	2919	11	15	3	65
1198605	2968	11	15	4	67
1198623	2790	9	13	3	62
1198728	2722	10	15	5	65
1198831	2788	11	14	4	65
1198872	3126	12	15	4	63

40

【 0 5 4 4 】

腎機能及び肝機能

50

肝機能及び腎機能に対するIONISオリゴヌクレオチドの影響を評価するために、44日目に全ての研究群から血液試料を収集した。血液収集前にサルを一晩絶食させた。血液は、血清分離のために抗凝固剤を含まない管中に収集した。管を室温に最低90分間保ち、次いで3000rpmで10分間遠心分離して、血清を得た。種々の肝機能マーカーのレベルを、Toshiba 200FR NEO化学分析装置(Toshiba Co., Japan)を用いて測定した。グルコース(GLU)、血液尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CREA)、総タンパク質(TP)、アルブミン(ALB)、グロブリン(GLO)、アルブミン/グロブリン(A/G)比計算値、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、総ビリルビン(TBIL)、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、トリグリセリド(TG)、高密度リポタンパク質(HDL)、及び低密度リポタンパク質(LDL)の血漿中レベルを測定した。結果を下記の表に提示する。結果は、修飾オリゴヌクレオチドが肝機能に対して修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外の影響を有しなかったことを示す。具体的に述べると、ION1198440での処置は、サルにおける肝機能の点で忍容性が良好であった。

10

表 1 3 6

カニクイザル血漿中の肝機能/腎機能マーカー

【表 1 3 6】

ION 番号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	TBIL (mg/dL)	GGT (IU/L)	ALP (IU/L)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)
食塩水	60	50	0.3	91	1539	34	96	68
958499	67	73	0.2	67	1449	41	89	46
1076453	53	76	0.2	78	1173	29	98	66
1197270	84	78	0.2	75	1215	31	102	48
1198439	40	65	0.2	63	1298	28	82	59
1198440	45	75	0.2	80	1412	30	104	54
1198605	40	58	0.2	85	1445	25	115	57
1198623	50	47	0.2	59	916	34	87	50
1198728	58	92	0.3	59	1165	24	95	57
1198831	48	63	0.3	65	1096	22	108	63
1198872	48	94	0.3	79	1098	19	114	60

20

30

表 1 3 7

カニクイザル血漿中の肝機能/腎機能マーカー

40

50

【表 1 3 7】

ION 番号	GLU (mg/dL)	BUN (mg/dL)	CREA (mg/dL)	TP (g/dL)	ALB (g/dL)	GLO (g/dL)	A/G ratio
食塩水	84	25	1.0	7.2	4.2	3.0	1.4
958499	83	24	0.9	7.2	4.0	3.2	1.3
1076453	89	27	0.9	7.0	3.9	3.1	1.3
1197270	115	27	0.9	6.8	3.7	3.1	1.2
1198439	115	24	0.9	6.8	4.0	2.8	1.4
1198440	91	26	0.9	7.0	4.1	2.9	1.4
1198605	69	22	0.8	6.7	4.0	2.7	1.5
1198623	70	26	0.8	7.2	4.2	3.0	1.4
1198728	95	26	0.9	7.3	4.1	3.2	1.3
1198831	73	26	0.7	6.7	3.9	2.8	1.4
1198872	80	27	0.9	7.1	4.0	3.1	1.3

10

【 0 5 4 5 】

炎症促進性タンパク質分析

カニクイザルにおける I O N I S オリゴヌクレオチドのあらゆる炎症作用を評価するために、血液試料を分析用に採取した。血液収集前にサルを一晩絶食させた。42日目（投薬前及び投薬から24時間後）に、およそ0.8mLの血液を各動物から収集し、血清分離のために抗凝固剤を含まない管に入れた。管を室温に最低90分間保ち、次いで3,000rpmで、室温で10分間遠心分離して、血清を得た。補体C3を、T o s h i b a 1 2 0 F R N E O 化学分析装置（T o s h i b a C o . , J a p a n）を用いて測定した。結果は、I O N 1 1 9 8 4 4 0での処置がサルにおいていずれの炎症も引き起こさなかったことを示す。別の炎症マーカーであるC反応性タンパク質（CRP）を、上記の肝機能に関して試験された臨床化学検査パラメータと一緒に試験した。

20

表 1 3 8

カニクイザルにおける炎症促進性タンパク質分析

30

【表 1 3 8】

ION番号	補体C3(mg/dL)		CRP (mg/L)
	42日目(投薬前)	42日目(投薬から24時間後)	
食塩水	117	106	4.1
958499	112	89	9.9
1076453	101	88	1.5
1197270	103	86	9.8
1198439	99	94	2.9
1198440	95	88	4.8
1198605	105	95	4.2
1198623	105	101	2.0
1198728	93	90	4.0
1198831	81	81	1.1
1198872	103	96	1.1

40

【 0 5 4 6 】

血液学的検査

カニクイザルにおける血液学的パラメータに対する I O N I S オリゴヌクレオチドのあら

50

ゆる影響を評価するために、およそ0.5 mLの血液の血液試料を44日目に利用可能な実験動物の各々から収集した。試料をK₂-EDTAを含有する管に収集した。ADVIA 2120i血液分析装置(Siemens, USA)を用いて、赤血球(RBC)数、ヘモグロビン(HGB)、ヘマトクリット(HCT)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、RBC分布幅(RCDW)、網赤血球数(Retic)、血小板数(PLT)、平均血小板容積(MPV)、白血球(WBC)数、個々の白血球数、例えば、単球(MON)、好中球(NEU)、リンパ球(LYM)、好酸球(EOS)、好塩基球(BAS)、及び非染色性大型細胞(LUC)の数に関して試料を分析した。

【0547】

データは、オリゴヌクレオチドがこの用量で血液学的パラメータにおいて修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外のいずれの変化も引き起こさなかったことを示す。具体的に述べると、ION1198440での処置は、サルの血液学的パラメータの点で忍容性が良好であった。

表139

カニクイザルにおける血球数

【表139】

ION 番号	RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	RCDW (%)	Retic (%)	PLT ($10^3/\mu\text{L}$)
食塩水	5.8	13	46	79	23	29	13	1.2	334
958499	5.6	12	43	77	22	29	12	1.5	399
1076453	5.5	13	43	79	23	29	15	1.2	358
1197270	5.6	12	44	79	22	28	12	1.1	452
1198439	6.0	14	48	79	22	28	12	1.2	367
1198440	5.9	14	47	80	23	29	12	1.2	420
1198605	6.1	13	46	75	22	29	13	1.1	385
1198623	5.9	14	46	78	23	30	13	1.0	376
1198728	5.9	14	47	80	23	29	12	1.3	428
1198831	5.6	13	43	76	23	30	12	1.0	377
1198872	5.7	13	44	78	23	30	12	1.2	400

表140

カニクイザルにおける血球数

【表140】

ION 番号	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	NEU (%)	LYM (%)	MON (%)	EOS (%)	BAS (%)	LUC (%)	MPV (fL)
食塩水	9.2	41	55	3.2	1.0	0.3	0.5	8.2
958499	12.0	49	44	3.5	1.1	0.4	1.2	7.6
1076453	10.0	39	54	3.9	1.1	0.4	1.2	8.4
1197270	10.6	38	54	3.5	2.7	0.4	1.2	7.1
1198439	10.3	27	68	2.9	1.5	0.3	0.6	7.6
1198440	10.9	28	65	3.2	2.8	0.4	0.7	7.5
1198605	10.5	44	51	2.8	0.8	0.4	0.5	8.1
1198623	11.7	43	53	2.0	0.8	0.4	0.7	7.8
1198728	10.7	29	64	2.9	2.2	0.5	0.9	8.0
1198831	7.6	44	50	3.3	2.0	0.3	0.8	7.3
1198872	10.4	64	32	2.2	0.6	0.3	0.5	7.1

【0548】

凝固

カニクイザルにおける凝固に対する I O N I S 修飾オリゴヌクレオチドの影響を評価するために、およそ 0.9 mL の血液試料を 44 日目に利用可能な実験動物の各々から収集した。試料を 3.2% クエン酸ナトリウムを含有する管に収集した。試験された凝固パラメータには、活性化部分トロンボプラスチン時間 (A P T T)、プロトロンビン時間 (P T)、及びフィブリノゲン (F I B) が含まれる。

【 0 5 4 9 】

データは、修飾オリゴヌクレオチドがこの用量で凝固パラメータにおいて修飾オリゴヌクレオチドで想定される範囲外のいずれの変化も引き起こさなかったことを示す。具体的に述べると、I O N 1 1 9 8 4 4 0 での処置は、サルの凝固パラメータの点で忍容性が良好であった。

10

表 1 4 1

カニクイザルにおける凝固パラメータ

【 表 1 4 1 】

ION 番号	PT(秒)	FIB(mg/dL)	APTT(秒)
食塩水	9	229	18
958499	9	275	18
1076453	9	234	20
1197270	10	257	17
1198439	10	246	19
1198440	10	260	20
1198605	9	236	23
1198623	10	229	17
1198728	9	242	18
1198831	10	209	18
1198872	10	206	21

20

【 0 5 5 0 】

尿分析

新鮮な尿収集の前日は食物を一晩除去したが、水は供給した。44日目、尿分析及び尿化学検査用の新鮮な尿試料を、濡らした氷の上で清潔なケージパンを用いて全ての動物から収集した(朝一番に)。尿分析/尿化学検査パラメータであるクレアチニン (U C R E)、微量タンパク質 (U T P)、尿微量アルブミン (U A L B)、及びタンパク質/クレアチニン (P / C) 比を、T o s h i b a 1 2 0 F R 自動化学分析装置 (T o s h i b a C o . , J a p a n) を用いて測定した。具体的に述べると、I O N 1 1 9 8 4 4 0 での処置は、尿化学マーカーの点で忍容性が良好であった。

30

表 1 4 2

尿分析及び尿化学マーカー

40

【表 1 4 2】

ION 番号	UTP (mg/dL)	UALB (mg/dL)	UCRE (mg/dL)	P/C 比
食塩水	13	0.5	69	0.3
958499	16	0.1	60	0.3
1076453	14	0.1	50	0.3
1197270	18	1.3	56	0.3
1198439	15	0.1	68	0.2
1198440	13	0.2	53	0.3
1198605	12	0.4	69	0.2
1198623	10	0.2	44	0.2
1198728	16	0.3	70	0.2
1198831	13	0.1	46	0.3
1198872	14	0.3	111	0.2

10

【0 5 5 1】

実施例 3 5 : B I C R - 2 2 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを舌扁平上皮癌（リンパ節転移）細胞株 B I C R - 2 2 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

20

【0 5 5 2】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した B I C R - 2 2 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマー - プロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照（% U T C）として下記の表に提示する。

表 1 4 4

30

B I C R - 2 2 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 4 4】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	99	98	98	98
715487	82	45	23	13
1198440	44	14	4	4

【0 5 5 3】

40

細胞増殖アッセイ

1 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で培養した B I C R - 2 2 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 1 4 4 時間後、細胞増殖を、C e l l T i t e r - G l o（登録商標）2 . 0 発光細胞生存率アッセイ（P r o m e g a）を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照（% U T C）として下記の表に提示する。

表 1 4 5

B I C R - 2 2 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

50

【表 1 4 5】

ION番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	97	95	82	65
715487	70	56	28	22
1198440	55	37	29	19

【0 5 5 4】

実施例 3 6 : C A L 3 3 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

10

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを舌扁平上皮癌株 C A L 3 3 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【0 5 5 5】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した C A L 3 3 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

20

表 1 4 6

C A L 3 3 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 4 6】

ION番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	106	106	91	85
715487	81	41	12	6
1198440	43	14	5	5

30

【0 5 5 6】

細胞増殖アッセイ

1 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で培養した C A L 3 3 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 1 4 4 時間後、細胞増殖を、C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 2 . 0 発光細胞生存率アッセイ (P r o m e g a) を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

40

表 1 4 7

C A L 3 3 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表 1 4 7】

ION番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	92	93	81	67
715487	89	79	61	37
1198440	84	67	58	44

【0 5 5 7】

50

実施例 37 : C A L 2 7 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを舌扁平上皮癌株 C A L 2 7 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【 0 5 5 8 】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した C A L 2 7 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

10

表 1 4 8

C A L 2 7 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによるヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【 表 1 4 8 】

ION番号	%UTC			
	0.08μM	0.4μM	2μM	10μM
792169	95	90	97	88
715487	35	23	5	3
1198440	23	6	4	4

20

【 0 5 5 9 】

細胞増殖アッセイ

1 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で培養した C A L 2 7 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 1 4 4 時間後、細胞増殖を、C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 2 . 0 発光細胞生存率アッセイ (P r o m e g a) を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

30

表 1 4 9

C A L 2 7 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【 表 1 4 9 】

ION番号	%UTC			
	0.08μM	0.4μM	2μM	10μM
792169	96	102	103	90
715487	95	85	67	33
1198440	86	85	83	51

40

【 0 5 6 0 】

実施例 38 : D e t r o i t - 5 6 2 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを咽頭癌細胞株 D e t r o i t - 5 6 2 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【 0 5 6 1 】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した D e t r o i t - 5 6 2 細胞を、自然取り

50

込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ48時間後、Yap1 mRNAレベルを、ヒトYap1プライマー-プローブセットRTS4814を用いて前述のように測定した。Yap1 mRNAレベルを、プライマー-プローブセットRTS5002によって測定したアクチン-ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

表150

Detroit-562細胞における修飾オリゴヌクレオチドによるヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

【表150】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	102	102	94	99
715487	77	29	10	5
1198440	32	8	3	2

10

【0562】

細胞増殖アッセイ

1000細胞/ウェルの密度で培養したDetroit-562細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ144時間後、細胞増殖を、CellTiter-Glo(登録商標)2.0発光細胞生存率アッセイ(Promega)を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

20

表151

Detroit-562細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表151】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	99	106	100	79
715487	92	84	71	52
1198440	84	67	59	45

30

【0563】

実施例39: SCC-4細胞におけるヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを舌扁平上皮癌細胞株SCC-4において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド792169もまた試験した。

【0564】

40

RNA分析

1ウェル当たり5000細胞の密度で培養したSCC-4細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ48時間後、Yap1 mRNAレベルを、ヒトYap1プライマー-プローブセットRTS4814を用いて前述のように測定した。Yap1 mRNAレベルを、プライマー-プローブセットRTS5002によって測定したアクチン-ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

表152

SCC-4細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

50

ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 5 2】

ION番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	92	106	105	104
715487	81	46	23	13
1198440	63	27	11	5

【0 5 6 5】

細胞増殖アッセイ

1 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で培養した S C C - 4 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 1 4 4 時間後、細胞増殖を、Cell Titer - Glo (登録商標) 2 . 0 発光細胞生存率アッセイ (Promega) を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

表 1 5 3

S C C - 4 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表 1 5 3】

ION番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	125	169	142	136
715487	158	121	106	69
1198440	82	60	21	11

【0 5 6 6】

実施例 4 0 : S C C - 9 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを舌扁平上皮癌細胞株 S C C - 9 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【0 5 6 7】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した S C C - 9 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

表 1 5 4

S C C - 9 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 5 4】

ION番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	86	94	96	101
715487	74	44	21	11
1198440	53	18	6	2

10

20

30

40

50

【 0 5 6 8 】

細胞増殖アッセイ

1000細胞/ウェルの密度で培養したSCC-9細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ144時間後、細胞増殖を、CellTiter-Glo(登録商標)2.0発光細胞生存率アッセイ(Promega)を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

表155

SCC-9細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

10

【表155】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	104	111	102	94
715487	97	73	51	34
1198440	88	46	35	31

【 0 5 6 9 】

実施例41: SCC-15細胞におけるヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

20

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを舌扁平上皮癌細胞株SCC-15において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド792169もまた試験した。

【 0 5 7 0 】

RNA分析

1ウェル当たり5000細胞の密度で培養したSCC-15細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ48時間後、Yap1 mRNAレベルを、ヒトYap1プライマー-プローブセットRTS4814を用いて前述のように測定した。Yap1 mRNAレベルを、プライマー-プローブセットRTS5002によって測定したアクチン-ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

30

表156

SCC-15細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

ヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

【表156】

ION No.	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	91	100	102	105
715487	69	33	12	5
1198440	39	10	4	2

40

【 0 5 7 1 】

細胞増殖アッセイ

1000細胞/ウェルの密度で培養したSCC-15細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ144時間後、細胞増殖を、CellTiter-Glo(登録商標)2.0発光細胞生存率アッセイ(Promega)を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照(%UTC)として下記

50

の表に提示する。

表 1 5 7

S C C - 1 5 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表 1 5 7】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	93	92	89	71
715487	87	66	47	28
1198440	72	54	42	32

10

【0 5 7 2】

実施例 4 2 : S C C - 2 5 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを舌扁平上皮癌細胞株 S C C - 2 5 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【0 5 7 3】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した S C C - 2 5 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

20

表 1 5 8

S C C - 2 5 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 5 8】

ION番号	%UTC			
	0.08μM	0.4μM	2μM	10μM
792169	87	87	89	86
715487	70	32	16	11
1198440	32	12	8	7

30

【0 5 7 4】

細胞増殖アッセイ

1 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で培養した S C C - 2 5 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 1 4 4 時間後、細胞増殖を、C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 2 . 0 発光細胞生存率アッセイ (P r o m e g a) を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

40

表 1 5 9

S C C - 2 5 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

50

【表 1 5 9】

ION番号	%UTC			
	0.08μM	0.4μM	2μM	10μM
792169	97	101	96	92
715487	82	48	25	15
1198440	56	27	20	16

【0 5 7 5】

実施例 4 3 : S N U - 8 9 9 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

10

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを喉頭扁平上皮癌細胞株 S N U - 8 9 9 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【0 5 7 6】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した S N U - 8 9 9 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロンプセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマー - プロンプセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

20

表 1 6 0

S N U - 8 9 9 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 6 0】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	106	106	111	102
715487	62	26	9	4
1198440	35	12	3	2

30

【0 5 7 7】

細胞増殖アッセイ

1 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で培養した S N U - 8 9 9 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 1 4 4 時間後、細胞増殖を、C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 2 . 0 発光細胞生存率アッセイ (P r o m e g a) を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

40

表 1 6 1

S N U - 8 9 9 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表 1 6 1】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	90	94	96	86
715487	82	78	71	62
1198440	82	75	69	66

【0 5 7 8】

50

実施例 4 4 : S N U - 1 0 6 6 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを喉頭扁平上皮癌株 S N U - 1 0 6 6 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【 0 5 7 9 】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した S N U - 1 0 6 6 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プローブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマー - プローブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

10

表 1 6 2

S N U - 1 0 6 6 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる
ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【 表 1 6 2 】

ION番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	91	94	93	98
715487	77	49	22	7
1198440	70	28	7	2

20

【 0 5 8 0 】

細胞増殖アッセイ

1 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で培養した S N U - 1 0 6 6 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 1 4 4 時間後、細胞増殖を、C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 2 . 0 発光細胞生存率アッセイ (P r o m e g a) を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

30

表 1 6 3

S N U - 1 0 6 6 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【 表 1 6 3 】

ION番号	%UTC			
	0.04 μ M	0.2 μ M	1 μ M	5 μ M
792169	100	104	102	96
715487	97	86	72	47
1198440	89	66	58	43

40

【 0 5 8 1 】

実施例 4 5 : S N U - 1 0 7 6 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを上気道消化管 / 喉頭扁平上皮癌株 S N U - 1 0 7 6 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【 0 5 8 2 】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した S N U - 1 0 7 6 細胞を、自然取り込みを

50

用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ48時間後、Yap1 mRNAレベルを、ヒトYap1プライマー-プローブセットRTS4814を用いて前述のように測定した。Yap1 mRNAレベルを、プライマー-プローブセットRTS5002によって測定したアクチン-ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

表164

SNU-1076細胞における修飾オリゴヌクレオチドによるヒトYap1 mRNA発現の用量依存的阻害

【表164】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	89	98	102	107
715487	89	67	31	11
1198440	83	43	11	3

10

【0583】

細胞増殖アッセイ

1000細胞/ウェルの密度で培養したSNU-1076細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ144時間後、細胞増殖を、CellTiter-Glo(登録商標)2.0発光細胞生存率アッセイ(Promega)を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

20

表165

SNU-1076細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表165】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	97	104	106	108
715487	91	90	86	79
1198440	99	87	81	81

30

【0584】

実施例46：SNU-1214細胞におけるヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを喉頭扁平上皮癌細胞株SNU-1214において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド792169もまた試験した。

【0585】

40

RNA分析

1ウェル当たり5000細胞の密度で培養したSNU-1214細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ48時間後、Yap1 mRNAレベルを、ヒトYap1プライマー-プローブセットRTS4814を用いて前述のように測定した。Yap1 mRNAレベルを、プライマー-プローブセットRTS5002によって測定したアクチン-ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

表166

SNU-1214細胞における修飾オリゴヌクレオチドによる

50

ヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 6 6】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	97	104	106	109
715487	71	36	16	9
1198440	40	11	4	3

【0 5 8 6】

細胞増殖アッセイ

1 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で培養した S N U - 1 2 1 4 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 1 4 4 時間後、細胞増殖を、Cell Titer - Glo (登録商標) 2 . 0 発光細胞生存率アッセイ (Promega) を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

表 1 6 7

S N U - 1 2 1 4 細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

【表 1 6 7】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	105	90	96	72
715487	93	69	52	38
1198440	84	72	53	49

【0 5 8 7】

実施例 4 7 : U P C I : S C C 0 9 0 細胞におけるヒト Y a p 1 を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを舌扁平上皮癌細胞株 U P C I : S C C 0 9 0 において種々の用量で試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド 7 9 2 1 6 9 もまた試験した。

【0 5 8 8】

R N A 分析

1 ウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で培養した U P C I : S C C 0 9 0 細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ 4 8 時間後、Y a p 1 m R N A レベルを、ヒト Y a p 1 プライマー - プロブセット R T S 4 8 1 4 を用いて前述のように測定した。Y a p 1 m R N A レベルを、プライマープロブセット R T S 5 0 0 2 によって測定したアクチン - ベータ含有量に対して正規化した。結果を未処理の対照細胞に対する Y a p 1 m R N A の量のパーセント対照 (% U T C) として下記の表に提示する。

表 1 6 8

U P C I : S C C 0 9 0 細胞における修飾オリゴヌクレオチドによるヒト Y a p 1 m R N A 発現の用量依存的阻害

【表 1 6 8】

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	100	108	112	84
715487	70	37	26	14
1198440	60	26	10	5

10

20

30

40

50

【0589】

細胞増殖アッセイ

1000細胞/ウェルの密度で培養したUPCI:SCC090細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ144時間後、細胞増殖を、CellTiter-Glo(登録商標)2.0発光細胞生存率アッセイ(Promega)を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

【表169-1】

表169

UPCI:SCC090細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

ION番号	%UTC			
	0.04μM	0.2μM	1μM	5μM
792169	100	104	99	93
715487	92	94	72	68
1198440	101	92	75	70

10

【0590】

実施例30:ヒト肝細胞癌SNU449異種移植腫瘍モデルにおけるヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性(単独及びソラフェニブとの組み合わせ)

20

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを肝細胞癌SNU449異種移植腫瘍モデルにおいて試験した。修飾オリゴヌクレオチド単独での試験に加えて、ソラフェニブとの併用療法もまた試験した。本明細書に上述の対照オリゴヌクレオチド792169もまた試験した。

【0591】

30%マトリゲル中500万個のSNU449細胞を4~6週齢の雌性NOD.Cg-Prkdcscid.II2rgtm1Wjl/SzJマウス(Jackson Laboratoryより)の脂肪パッドに皮下移植した。移植から43日後(腫瘍がおよそ100mm³のサイズに達したとき)、各々8匹のマウスの群に50mg/kgの修飾オリゴヌクレオチドを毎日10日間(負荷用量)投与し、これに続いて50mg/kg修飾オリゴヌクレオチドを週4回1週間投与し、これに続いて50mg/kgの修飾オリゴヌクレオチドを週3回、研究の終わりまで投薬した。8匹の動物の別の群を30mg/kgのソラフェニブで経口により週7回、研究の終わりまで処置した。8匹の動物の最後の群は、30mg/kgのソラフェニブで経口により週7回11週間、及び50mg/kgの修飾オリゴヌクレオチド1198440で、50mg/kgを週5回3週間、翌週は週4回、次いで研究の残りの期間(7週間)にわたって週3回の組み合わせで処置した。移植後119日目に動物を殺し、腫瘍を収集した。

30

【0592】

RNAの測定

腫瘍におけるYap1 mRNAノックダウンを、ヒトYap1プライマー-プローブセットRTS4814を用いて前述のようにRT-qPCRによって測定した。Yap1 mRNAレベルを、プライマー-プローブセットRTS5002によって測定したアクチン-ベータ含有量に対して正規化した。結果をPBS処置動物に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照(%対照)として下記の表に提示する。

40

50

【表 1 6 9 - 2】

表 1 2 7

腫瘍における Y a p 1 mRNA レベル

Ion番号	% 対照
PBS	100
792169	90
1198440	34
ソラフェニブ	103
1198440+ソラフェニブ	42

10

【 0 5 9 3 】

腫瘍体積の測定

下記の表に示される日数に腫瘍体積もまた測定した。I O N 番号 1 1 9 8 4 4 0 での処置は、腫瘍体積の有意な低減をもたらした。さらに、I O N 番号 1 1 9 8 4 4 0 とソラフェニブとの併用治療は、腫瘍体積のさらなる低減をもたらした。

【表 1 6 9 - 3】

表 1 2 8

腫瘍体積 (mm³)

20

腫瘍移植 後日数	平均腫瘍体積(mm ³)				
	PBS	792169	1198440	ソラフェニブ	1198440 + ソラフェニブ
43	111	111	111	112	111
46	175	162	152	145	162
50	208	180	168	159	162
53	252	247	201	173	210
57	292	280	242	200	224
60	362	317	263	234	258
64	396	397	338	217	210
67	438	466	376	277	250
71	463	519	373	249	241
75	570	559	401	283	279
78	597	634	429	322	296
81	657	681	514	391	400
85	760	785	606	416	380
88	786	889	613	451	413
92	955	1170	690	508	421
94	1048	1215	773	581	495
98	1114	1355	804	625	525
101	1175	1417	818	685	541
105	1252	1509	894	671	495
108	1284	1571	921	663	470
119	1431	1697*	978	747	584

30

40

* 7つの試料の平均値

【 0 5 9 4 】

E R K 活性化の測定

50

ソラフェニブは、肝細胞癌を含むいくつかのがんの治療に使用されるRAF阻害剤である。しかしながら、それはHCCにおいて、治療有効性に影響を及ぼすERK活性化をもたらす(Chen Y., et al., Overcoming sorafenib evasion in hepatocellular carcinoma using CXCR4-targeted nanoparticles to co-deliver MEK-inhibitors, Sci Rep. 2017; 7: 44123)。

【0595】

ソラフェニブによって媒介されるERK1/2活性化を軽減する上での修飾オリゴヌクレオチドの効果を試験した。標準的手順を用いてタンパク質分析を実施した。Erk1/2に対する一次抗体は、ウサギmAb4695(Cell Signaling Technology)であり、pERK1/2に対する一次抗体は、ウサギ抗ホスホp44/42抗体9101(Cell Signaling Technology)であった。ERKタンパク質レベルを内部対照GAPDHと比較した。GAPDHレベルは、ウサギmAb5174(Cell Signaling Technology)を用いて測定した。使用した二次抗体は、ロバ抗ウサギNA934(GE Healthcare)であった。pERK/ERKレベルをPBS対照に対して算出して、ERK1/2の活性化%を決定した。ION番号1198440とソラフェニブとの併用療法は、ソラフェニブ治療単独によって媒介されるERK1/2活性化の有意な減少をもたらした。

【表169-4】

表129
腫瘍体積(mm³)

Ion 番号	ERK1/2の 活性化%
PBS	100
792169	100
1198440	88
ソラフェニブ	142
1198440+ソラフェニブ	68

【0596】

実施例48: SNU449細胞におけるソラフェニブと組み合わせたヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

上記の研究に記載される修飾オリゴヌクレオチドを肝細胞癌細胞株SNU449において種々の用量で試験した。本明細書に上述のION番号792169を対照修飾オリゴヌクレオチドとして使用した。ION番号715487をYap1 RNAの標的化に使用した。1ウェル当たり5000細胞の密度で培養したSNU449細胞を、自然取り込みを用いて、下記の表に記載される濃度に希釈したソラフェニブと組み合わせて、下記の表に記載される濃度に希釈した修飾オリゴヌクレオチドで処理した。およそ48時間後、Yap1 mRNAレベルを測定した。

【0597】

RNAの測定

腫瘍におけるYap1 mRNAノックダウンを、ヒトYap1プライマー-プローブセットRTS4814を用いて前述のようにRT-qPCRによって測定した。Yap1 mRNAレベルを、プライマー-プローブセットRTS5002によって測定したアクチン-ベータ含有量に対して正規化した。結果をPBS処理細胞に対するYap1 mRNAの量のパーセント対照(%対照)として下記の表に提示する。

10

20

30

40

50

【表 170】

表170
Yap1 mRNAレベル

ソラフェニブ濃度 (uM)	YAPI mRNA (%対照)							
	0.04uMの 715487	0.2uMの 715487	1uMの 715487	5uMの 715487	0.04uMの 792169	0.2uMの 792169	1uMの 792169	5uMの 792169
0	98	54	30	9	115	113	103	103
0.37	97	51	23	8	97	96	99	104
1.11	77	44	22	7	100	97	93	95
3.33	83	45	21	7	99	91	92	97
10	78	46	20	8	102	94	93	97

10

【0598】

細胞増殖アッセイ

1000細胞/ウェルでプレートしたSNU449を、下記の表に概説される濃度の修飾オリゴヌクレオチド及びソラフェニブの組み合わせで処理した。処理から144時間後、SNU449細胞の増殖を、CellTiter-Glo(登録商標)2.0発光細胞生存率アッセイ(Promega)を用いて測定した。結果を未処理の対照細胞に対する修飾オリゴヌクレオチドで処理された試料における発光量のパーセント対照(%UTC)として下記の表に提示する。

20

【表 171】

表171
SNU449細胞における修飾オリゴヌクレオチドの抗増殖効果

ソラフェニブ濃度 (uM)	%UTC							
	0.04uMの 715487	0.2uMの 715487	1uMの 715487	5uMの 715487	0.04uMの 792169	0.2uMの 792169	1uMの 792169	5uMの 792169
0	98	93	84	64	99	97	97	86
0.37	102	94	83	64	103	100	95	84
1.11	93	77	45	23	97	91	89	68
3.33	27	12	5	3	51	30	27	6
10	2	2	1	1	3	4	3	1

30

【0599】

実施例49: DEN-HCCモデルにおける - PD1抗体と組み合わせたヒトYap1を標的とする修飾オリゴヌクレオチドの活性

DENモデルは、肝細胞癌(HCC)の化学物質誘発モデルである。N-ニトロソジエチルアミン(DEN)を15日齢のC57/BL6マウスに25mg/kgで投与する。注射後6ヶ月で癌腫が形成する。形成後、次いで癌腫を肝臓から切離し、4~6週齢のC57BL/6雄性マウスの皮下に継代して、皮下モデルを樹立させる。この実験の場合、P8の皮下樹立DEN癌腫をマウスに継代して、実験の継続期間にはP9を提供した。皮下癌腫は、移植後4~6週間で形成することが見出されている。7~8匹のマウスの群に、修飾オリゴヌクレオチド792169(対照化合物)及び715491(YAP-1標的化修飾オリゴヌクレオチド)による10mg/kg/週で週5回11週間(総計55回投薬)の処置を皮下より施した。PBS単独処置群及び対照群には、週5回4週間(総計20回投薬)の処置を施した。-PD1抗体(BioXCell)は、10mg/kg/週で週2回4週間(総計8回投薬)の処置を腹腔内より施した。下記の表に示される時点にわたって腫瘍体積を測定した。F.D.は、それらの腫瘍体積が大きくなりすぎたため

40

殺されたマウスを指す。下記の表に示されるように、PBS、792169(対照化合物)、または - PD1抗体を投与されたマウスは、それらの腫瘍体積が大きくなりすぎたため、実験が終わる前に殺された。

50

【表 1 7 2】

表 1 7 2
腫瘍体積 (mm³)

処置中 の日数	平均腫瘍体積(mm ³)				
	PBS	792169	715491	α-PD1	715491 + α-PD1
1	373	354	356	546	455
5	553	376	417	673	475
8	688	414	463	782	558
11	729	523	461	910	525
15	856	604	523	911	529
18	968	633	526	1127	524
23	1220	773	658	1134	508
25	1337	864	659	1252	513
28	1355	802	661	1412	489
31	F.D.	F.D.	740	F.D.	516
35	F.D.	F.D.	798	F.D.	519
38	F.D.	F.D.	741	F.D.	491
43	F.D.	F.D.	723	F.D.	440
45	F.D.	F.D.	741	F.D.	457
49	F.D.	F.D.	765	F.D.	474
54	F.D.	F.D.	780	F.D.	552
58	F.D.	F.D.	852	F.D.	544
61	F.D.	F.D.	925	F.D.	592
65	F.D.	F.D.	896	F.D.	590
68	F.D.	F.D.	940	F.D.	604
72	F.D.	F.D.	953	F.D.	577
75	F.D.	F.D.	985	F.D.	675
79	F.D.	F.D.	960	F.D.	590

10

20

30

40

50

【配列表】

2022519532000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/016182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(B) - A61K 31/7088; A61K 31/712; A61K 31/7125; A61P 35/00; C12N 15/11; C12N 15/113 (2020.01)
CPC - A61K 31/7088; A61P 35/00; C12N 15/111; C12N 15/113; C12N 2310/11; C12N 2310/14; C12N 2310/315; C12N 2310/346 (2020.05)

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

10

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.
X	US 2018/0021306 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 25 January 2018 (25.01.2018) entire document	54, 55, 68, 69
Y		86, 90
X	WO 2017/197104 A1 (THE JACKSON LABORATORY) 16 November 2017 (16.11.2017) entire document	54, 56, 59-61
Y		57, 58, 62
X	KIM et al. "Abstract B197: Selective depletion of YAP1 with next-generation antisense oligonucleotides leads to immune cell infiltration and tumor regression in mouse models of HCC," Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 31 January 2018 (31.01.2018), Vol. 7, Iss. 1, Pgs. 1 of 1. entire document	65-67, 70, 92-96
X	WO 2011/017809 A1 (THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA et al) 17 February 2011 (17.02.2011) entire document	73, 74, 77-81, 84, 85, 88, 89
Y		75, 76, 86, 90
Y	WO 2017/160990 A1 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC.) 21 September 2017 (21.09.2017) entire document	57, 58, 75, 76
Y	WO 2009/054004 A2 (NATCO PHARMA LIMITED et al) 30 April 2009 (30.04.2009) entire document	62

20

30

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

* Special categories of cited documents:	"T" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"D" document cited by the applicant in the international application	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&" document member of the same patent family
"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	

40

Date of the actual completion of the international search 26 May 2020	Date of mailing of the international search report 12 JUN 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/016182

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/0331392 A1 (MONIA et al) 30 December 2010 (30.12.2010) entire document	1-19, 25, 26, 54-62, 65-70, 73-81, 84-86, 88-90, 92-96

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/016182

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item I.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:

SEQ ID NOs: 810, 1101, 1200, 1404, 2812, 2863, 2864, 2865, and 2868 were searched.

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/016182

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.: 20-24, 31-40, 44-53, 63, 64, 71, 72, 82, 83, 87, 91, 97-99
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

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 extra sheet(s).

- 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.:
1-19, 25, 26, 54-62, 65-70, 73-81, 84-86, 88-90, and 92-96 to the extent that they read on a modified oligonucleotide consisting of the nucleobase sequence of SEQ ID NO:810, wherein modified oligonucleotide has: a gap segment consisting of ten linked 2'-deoxynucleosides; a 5' wing segment consisting of three linked nucleosides; and a 3' wing segment consisting of three linked nucleosides; wherein the gap segment is positioned between the 5' wing segment and the 3' wing segment; wherein each nucleoside of each wing segment comprises a cEt nucleoside; wherein each internucleoside linkage is a phosphorothioate linkage; and wherein each cytosine is 5-methylcytosine.
- 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.

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2020/016182
--

Continued from 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 examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

10

Group I+ : claims 1-19, 25-30, 41-43, 54-62, 65-70, 73-81, 84-86, 88-90, and 92-96 are drawn to antisense compounds directed to YAP1.

The first invention of Group I+ is restricted to an antisense compound directed to YAP1, wherein the antisense compound is selected to consist of the nucleobase sequence of SEQ ID NO:810, wherein SEQ ID NO:810 is complementary to nucleotides 2565-2580 of SEQ ID NO:1, further comprising a gap segment consisting of ten linked 2'-deoxynucleosides; a 5' wing segment consisting of three linked nucleosides; and a 3' wing segment consisting of three linked nucleosides; wherein the gap segment is positioned between the 5' wing segment and the 3' wing segment; wherein each nucleoside of each wing segment comprises a cEt nucleoside; wherein each internucleoside linkage is a phosphorothioate linkage; and wherein each cytosine is 5-methylcytosine. It is believed that claims 1-19, 25, 26, 54-62, 65-70, 73-81, 84-86, 88-90, and 92-96 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional antisense compounds, each with specified SEQ ID NO and/or linkage modifications and/or sugar modifications, to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be an antisense compound directed to YAP1, wherein the antisense compound is selected to consist of the nucleobase sequence of SEQ ID NO:2864, and further comprising a gap segment consisting of ten linked 2'-deoxynucleosides; a 5' wing segment consisting of one linked nucleoside; and a 3' wing segment consisting of five linked nucleosides; wherein the gap segment is positioned between the 5' wing segment and the 3' wing segment; wherein the 5' wing segment comprises a cEt nucleoside; wherein the 3' wing segment comprises a cEt nucleoside, a 2'-O-methoxyethyl nucleoside, a cEt nucleoside, a 2'-O-methoxyethyl nucleoside, and a cEt nucleoside in the 5' to 3' direction; wherein each internucleoside linkage is a phosphorothioate linkage; and wherein each cytosine is 5-methylcytosine. Additional antisense compounds will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

20

The inventions listed in Groups I+ 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:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element for treating or ameliorating cancer in an individual, requiring the selection of alternatives for the nucleotide sequence and linkage modifications and sugar modifications therein, where "... [the] modified oligonucleotide consisting of 8 to 80 linked nucleosides and having a nucleobase sequence comprising at least 8 contiguous nucleobases of any of the nucleobase sequences of SEQ ID NOs: 23-2940" and "wherein at least one internucleoside linkage of the modified oligonucleotide is a modified internucleoside linkage, at least one sugar of the modified oligonucleotide is a modified sugar, or at least one nucleobase of the modified oligonucleotide is a modified nucleobase".

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 8 to 80 linked nucleosides; and a compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 16 to 80 linked nucleosides and having a nucleobase sequence, wherein the modified oligonucleotide has: a gap segment consisting of linked 2'-deoxynucleosides; a 5' wing segment consisting of linked nucleosides; and a 3' wing segment consisting of linked nucleosides; wherein the gap segment is positioned between the 5' wing segment and the 3' wing segment and wherein each nucleoside of each wing segment comprises a modified sugar; these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

30

Specifically, US 2010/0331392 A1 to Monia et al. discloses a compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 8 to 80 linked nucleosides (compounds comprising a modified oligonucleotide consisting of 12 to 30 linked nucleosides, Para. [0005]); and a compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 16 to 80 linked nucleosides and having a nucleobase sequence, wherein the modified oligonucleotide has: a gap segment consisting of linked 2'-deoxynucleosides; a 5' wing segment consisting of linked nucleosides; and a 3' wing segment consisting of linked nucleosides; wherein the gap segment is positioned between the 5' wing segment and the 3' wing segment and wherein each nucleoside of each wing segment comprises a modified sugar (compounds comprising a modified oligonucleotide consisting of 12 to 30 linked nucleosides, Para. [0005]); compounds comprise a modified oligonucleotide comprising: a gap segment consisting of linked deoxynucleosides; a 5' wing segment consisting of linked nucleosides; a 3' wing segment consisting of linked nucleosides; wherein the gap segment is positioned between the 5' wing segment and the 3' wing segment and wherein each nucleoside of each wing segment comprises a modified sugar, Para. [0011])

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

40

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 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088
A 6 1 K	31/7105(2006.01)	A 6 1 K	31/7105
A 6 1 K	31/711 (2006.01)	A 6 1 K	31/711
A 6 1 K	31/7115(2006.01)	A 6 1 K	31/7115
A 6 1 K	31/712 (2006.01)	A 6 1 K	31/712
A 6 1 K	31/7125(2006.01)	A 6 1 K	31/7125
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	31/47 (2006.01)	A 6 1 K	31/47

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,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,IR,IS,JO,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,MZ,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

弁理士 中濱 明子

(72)発明者

キム, ヨンス

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 3 , サンディエゴ, ウエスト・キャニオン・テラス 9
6 5 5 , アpartment ナンバー 3

(72)発明者

ルオ, シャオリン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者

マクラウド, ロバート

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者

フレアー, スーザン・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者

ブイ, フィン・ホア

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0 , カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

F ターム (参考)

4B065 AA90X AC14 BB11 BB12 BB13 BB14 CA60

4C084 AA13 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC202 ZC422 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 BC50 CB05 CB09 EA16 GA07

GA08 GA12 GA13 MA01 MA02 MA04 MA55 NA05 NA14 ZB26 ZB27

ZC20 ZC75