

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-158508

(P2020-158508A)

(43) 公開日 令和2年10月1日(2020.10.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/7115 (2006.01)	A 6 1 K 31/7115	4 C 0 8 6
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	

審査請求 有 請求項の数 1 0 5 外国語出願 (全 999 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-88048 (P2020-88048)	(71) 出願人	513084469
(22) 出願日	令和2年5月20日 (2020.5.20)		
(62) 分割の表示	特願2017-93750 (P2017-93750) の分割		
原出願日	平成25年3月9日 (2013.3.9)		
(31) 優先権主張番号	61/618, 862		
(32) 優先日	平成24年4月2日 (2012.4.2)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100105957 弁理士 恩田 誠
(31) 優先権主張番号	61/618, 866	(74) 代理人	100068755 弁理士 恩田 博宣
(32) 優先日	平成24年4月2日 (2012.4.2)	(74) 代理人	100142907 弁理士 本田 淳
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100152489 弁理士 中村 美樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腫瘍学関連タンパク質およびペプチドの産生のための修飾ポリヌクレオチド

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次転写物、及び腫瘍学関連 m m R N A 分子の組成物、並びに、これらの調製、製造、及び治療的使用の方法の提供。

【解決手段】 目的の腫瘍学関連ポリペプチドのレベルを高めることにより、疾患、障害、及び/又は状態の治療を必要とする対象の前記疾患、障害、及び/又は状態を治療する方法であって、前記腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを前記対象に投与することを含む方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

目的の腫瘍学関連ポリペプチドのレベルを高めることにより、疾患、障害、および/または状態の治療を必要とする対象の前記疾患、障害、および/または状態を治療する方法であって、前記腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 2】

目的の腫瘍学関連ポリペプチドのレベルを高めることにより、少なくとも1つの癌症状の軽減および/または寛解を必要とする対象の前記少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させる方法であって、前記腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを前記対象に投与することを含む方法。

10

【請求項 3】

前記少なくとも1つの癌症状は腫瘍の増殖である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記疾患、障害、および/または状態は、副腎皮質癌、進行癌、肛門癌、再生不良性貧血、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨転移、脳腫瘍、脳癌、乳癌、小児癌、原発不明癌、キャスルマン病、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング腫瘍、眼癌、胆嚢癌、消化管カルチノイド、消化管間質腫瘍、妊娠性絨毛疾患、ホジキン病、カボジ肉腫、腎細胞癌、喉頭癌と下咽頭癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺カルチノイド腫瘍、皮膚リンパ腫、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、鼻腔癌と副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、口腔癌と中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、成人軟部組織肉腫、基底細胞癌と扁平上皮癌、メラノーマ、小腸癌、胃癌、睾丸癌、咽頭癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、および癌治療に起因する二次癌からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記腫瘍の増殖は、副腎皮質癌、進行癌、肛門癌、再生不良性貧血、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨転移、脳腫瘍、脳癌、乳癌、小児癌、原発不明癌、キャスルマン病、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング腫瘍、眼癌、胆嚢癌、消化管カルチノイド、消化管間質腫瘍、妊娠性絨毛疾患、ホジキン病、カボジ肉腫、腎細胞癌、喉頭癌と下咽頭癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺カルチノイド腫瘍、皮膚リンパ腫、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、鼻腔癌と副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、口腔癌と中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、成人軟部組織肉腫、基底細胞癌と扁平上皮癌、メラノーマ、小腸癌、胃癌、睾丸癌、咽頭癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、および癌治療に起因する二次癌からなる群から選択される疾患、障害、および/または状態に起因する、請求項 3 に記載の方法。

30

40

【請求項 6】

前記単離ポリヌクレオチドの投与は、対象の癌細胞を減少させ、癌細胞を排除し、癌細胞の増加を予防し、および/または癌の症状を緩和する、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

前記少なくとも1つの癌症状は、衰弱、うずきと痛み、発熱、疲労、体重減少、血餅、血中カルシウム濃度の上昇、白血球数の低下、息切れ、眩暈、頭痛、色素沈着過剰、黄疸、紅斑、掻痒症、多毛症、排便習慣の変化、膀胱機能の変化、長続きするただれ、口腔内の白斑、舌の白点、異常な出血または排出、身体部位の肥厚またはしこり、消化不良、嚔

50

下困難、いばまたはほくろの変化、新しい皮膚の変化およびしつこい咳、または嘔声からなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記単離ポリヌクレオチドは製剤化される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記製剤は、DLin-DMA、DLin-K-DMA、DLin-KC2-DMA、98N12-5、C12-200、DLin-MC3-DMA、PLGA、PEG、PEG-DMG、ペグ化脂質、およびそれらの混合物のうちの 1 つから選択される脂質を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記単離ポリヌクレオチドは、1 日合計 0.001ug ないし 150ug の用量で投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

注射、局所投与、眼投与および鼻腔内投与によって投与が行われる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

注射によって投与が行われ、前記注射は、皮内、皮下、および筋肉内からなる群から選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

投与が局所投与であり、前記局所投与は、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、スプレー、溶液等からなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記局所投与は浸透促進剤をさらに含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記浸透促進剤は、界面活性物質、脂肪酸、胆汁酸塩、キレート化剤、非キレート性界面活性剤、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン-20-セチルエーテル、胆汁酸および/または塩類を含有する脂肪酸および/または塩類、ラウリン酸、カプリン酸およびUDCAを含有するナトリウム塩等からなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

(a) 結合ヌクレオシドの第 1 の領域であって、前記第 1 の領域は、配列番号 4704 ~ 9203 からなる群から選択される目的の腫瘍学関連ポリペプチドをコードする、結合ヌクレオシドの第 1 の領域と、

(b) 前記第 1 の領域の 5' 末端に位置する第 1 の隣接領域であって、

(i) 配列番号 4704 ~ 9203、配列番号 1 ~ 4、およびそれらの機能的変異形のうちのいずれかをコードする核酸のうちのいずれかの天然 5' 非翻訳領域 (UTR) からなる群から選択される結合ヌクレオシドの配列を含む、第 1 の隣接領域と、

(c) 前記第 1 の領域の 3' 末端に位置する第 2 の隣接領域であって、

(i') 配列番号 4704 ~ 9203、配列番号 5 ~ 21、およびそれらの機能的変異形のうちのいずれかをコードする核酸のうちのいずれかの天然 3' UTR からなる群から選択される結合ヌクレオシドの配列と、

(ii') 結合ヌクレオシドの 3' 尾部配列とを含む、第 2 の隣接領域とを含む単離ポリヌクレオチド。

【請求項 17】

前記結合ヌクレオシドの前記第 1 の領域は、核酸配列の少なくとも 1 つのオープンリーディングフレームを含み、前記核酸配列は、配列番号 4667 ~ 4703 および 9204 ~ 33882 からなる群から選択される、請求項 16 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 18】

前記第 1 の領域は 2 つの停止コドンを含み、請求項 16 に記載の単離ポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

前記第1の領域は、第1の停止コドン「TGA」と、「TAA」、「TGA」および「TAG」からなる群から選択される第2の停止コドンとをさらに含む、請求項16に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 20】

前記結合ヌクレオシドの3'尾部配列は、約160個のヌクレオチドのポリA尾部と、ポリA～G四重項とからなる群から選択される、請求項16に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 21】

第1の隣接領域は少なくとも1つの5'末端キャップをさらに含む、請求項16に記載の単離ポリヌクレオチド。

10

【請求項 22】

前記少なくとも1つの5'末端キャップは、キャップ0、キャップ1、ARCA、イノシン、N1-メチル-グアノシン、2'フルオロ-グアノシン、7-デアザ-グアノシン、8-オキソ-グアノシン、2-アミノ-グアノシン、LNA-グアノシン、および2-アジド-グアノシンからなる群から選択される、請求項21に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 23】

前記単離ポリヌクレオチドは実質的に精製される、請求項16～22のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド。

20

【請求項 24】

前記ヌクレオチドは、少なくとも2つの修飾と、翻訳可能な領域とを含む、請求項16～22のいずれか一項に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 25】

前記修飾は、1つ以上のヌクレオシドおよび/または前記ヌクレオチドの骨格上に位置する、請求項24に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 26】

前記修飾は、ヌクレオシドおよび骨格結合の両方の上に位置する、請求項25に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 27】

前記修飾は骨格結合上に位置する、請求項25に記載の単離ポリヌクレオチド。

30

【請求項 28】

前記骨格結合は、1つ以上の酸素原子の置換により修飾される、請求項27に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 29】

前記修飾は、少なくとも1つのホスホジエステル結合をホスホロチオエート結合に置換することを含む、請求項27に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 30】

前記修飾はヌクレオシド上に位置する、請求項25に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 31】

前記修飾は前記ヌクレオシドの糖に存在する、請求項27に記載の単離ポリヌクレオチド。

40

【請求項 32】

前記修飾は、ピリジン-4-オンリボヌクレオシド、5-アザ-ウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオウリジン、4-チオ-シュードウリジン、2-チオ-シュードウリジン、5-ヒドロキシウリジン、3-メチルウリジン、5-カルボキシメチル-ウリジン、1-カルボキシメチル-シュードウリジン、5-プロピニル-ウリジン、1-プロピニル-シュードウリジン、5-タウリノメチルウリジン、1-タウリノメチル-シュードウリジン、5-タウリノメチル-2-チオウリジン、1-タウリノメチル-4-チオ-ウリジン、5-メチル-ウリジン、1-メチルシュードウリジン、4-チオ-1-メ

50

チルシュードウリジン、2 - チオ - 1 - メチルシュードウリジン、1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、ジヒドロウリジン、ジヒドロシュードウリジン、2 - チオ - ジヒドロウリジン、2 - チオ - ジヒドロシュードウリジン、2 - メトキシウリジン、2 - メトキシ - 4 - チオ - ウリジン、4 - メトキシ - シュードウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオ - シュードウリジン、5 - アザ - シチジン、シュードイソシチジン、3 - メチル - シチジン、N 4 - アセチルシチジン、5 - ホルミルシチジン、N 4 - メチルシチジン、5 - ヒドロキシメチルシチジン、1 - メチル - シュードイソシチジン、ピロロ - シチジン、ピロロ - シュードイソシチジン、2 - チオ - シチジン、2 - チオ - 5 - メチル - シチジン、4 - チオ - シュードイソシチジン、4 - チオ - 1 - メチル - シュードイソシチジン、4 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードイソシチジン、1 - メチル - 1 - デアザ - シュードイソシチジン、ゼブラリン、5 - アザ - ゼブラリン、5 - メチル - ゼブラリン、5 - アザ - 2 - チオ - ゼブラリン、2 - チオ - ゼブラリン、2 - メトキシ - シチジン、2 - メトキシ - 5 - メチル - シチジン、4 - メトキシ - シュードイソシチジン、4 - メトキシ - 1 - メチル - シュードイソシチジン、2 - アミノプリン、2, 6 - ジアミノプリン、7 - デアザ - アデニン、7 - デアザ - 8 - アザ - アデニン、7 - デアザ - 2 - アミノプリン、7 - デアザ - 8 - アザ - 2 - アミノプリン、7 - デアザ - 2, 6 - ジアミノプリン、7 - デアザ - 8 - アザ - 2, 6 - ジアミノプリン、1 - メチルアデノシン、N 6 - メチルアデノシン、N 6 - イソペンテニルアデノシン、N 6 - (cis - ヒドロキシイソペンテニル) アデノシン、2 - メチルチオ - N 6 - (cis - ヒドロキシイソペンテニル) アデノシン、N 6 - グリシニルカルバモイルアデノシン、N 6 - スレオニルカルバモイルアデノシン、2 - メチルチオ - N 6 - スレオニルカルバモイルアデノシン、N 6, N 6 - ジメチルアデノシン、7 - メチルアデニン、2 - メチルチオ - アデニン、2 - メトキシ - アデニン、イノシン、1 - メチル - イノシン、ワイオシン、ワイプトシン、7 - デアザ - グアノシン、7 - デアザ - 8 - アザ - グアノシン、6 - チオ - グアノシン、6 - チオ - 7 - デアザ - グアノシン、6 - チオ - 7 - デアザ - 8 - アザ - グアノシン、7 - メチル - グアノシン、6 - チオ - 7 - メチル - グアノシン、7 - メチルイノシン、6 - メトキシ - グアノシン、1 - メチルグアノシン、N 2 - メチルグアノシン、N 2, N 2 - ジメチルグアノシン、8 - オキソ - グアノシン、7 - メチル - 8 - オキソ - グアノシン、1 - メチル - 6 - チオ - グアノシン、N 2 - メチル - 6 - チオ - グアノシン、および N 2, N 2 - ジメチル - 6 - チオ - グアノシンからなる群から選択される、請求項 30 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 33】

前記修飾は核酸塩基上に位置する、請求項 25 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 34】

前記核酸塩基上の前記修飾は、シトシン、グアニン、アデニン、チミンおよびウラシルからなる群から選択される、請求項 33 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 35】

前記単離ポリヌクレオチドは製剤化される、請求項 16 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 36】

前記製剤は、DLin - DMA、DLin - K - DMA、DLin - KC2 - DMA、98N12 - 5、C12 - 200、DLin - MC3 - DMA、PLGA、PEG、PEG - DMG、ペグ化脂質、およびそれらの混合物のうちの一つから選択される脂質を含む、請求項 35 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 37】

前記単離ポリヌクレオチドは、1日合計 0.001ug ないし 150ug の用量で投与される、請求項 36 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 38】

注射、局所投与、眼投与および鼻腔内投与によって投与が行われる、請求項 37 に記載の単離ポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 39】

注射によって投与が行われ、前記注射は、皮内、皮下、および筋肉内からなる群から選択される、請求項 38 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 40】

投与が局所投与であり、前記局所投与は、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、スプレー、溶液等からなる群から選択される、請求項 39 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 41】

前記局所投与は浸透促進剤をさらに含む、請求項 40 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 42】

前記浸透促進剤は、界面活性物質、脂肪酸、胆汁酸塩、キレート化剤、非キレート性非界面活性剤、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン-20-セチルエーテル、胆汁酸および/または塩類を含有する脂肪酸および/または塩類、ラウリン酸、カプリン酸およびUDCAを含有するナトリウム塩等からなる群から選択される、請求項 41 に記載の単離ポリヌクレオチド。

10

【請求項 43】

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 16 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 44】

前記薬学的に許容される賦形剤は、溶媒、水性溶媒、非水溶媒、分散媒、希釈剤、分散剤、懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、脂質、リポイドリポソーム、脂質ナノ粒子、コアシェルナノ粒子、ポリマー、リポブックス、ペプチド、タンパク質、細胞、ヒアルロニダーゼ、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 43 に記載の単離ポリヌクレオチド。

20

【請求項 45】

腫瘍学関連組成物は脂質をさらに含み、前記脂質は、DLin-DMA、DLin-K-DMA、DLin-KC2-DMA、98N12-5、C12-200、DLin-MC3-DMA、PLGA、PEG、PEG-DMG、ペグ化脂質、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 44 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

配列表の参照

本出願は、配列表とともに電子書式で出願されている。MNC2_20SQLST.txtと題される配列表ファイルは、2013年3月9日に作成され、91,363,881バイトの大きさである。この配列表の電子書式での情報は、参照によりその全体が組み込まれる。

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681,742号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Oncology-Related Proteins and Peptides」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737,224号、表題「Terminally Optimized Modified RNAs」、2012年12月14日出願の国際出願第PCT/US2012/069610号、表題「Modified Nucleoside, Nucleotide, and Nucleic Acid Compositions」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618,862号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Biologics」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681,645号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Biologics」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737

40

50

, 130号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Biologics」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618,866号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Antibodies」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681,647号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Antibodies」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737,134号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Antibodies」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618,868号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Vaccines」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681,648号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Vaccines」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737,135号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Vaccines」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618,870号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Therapeutic Proteins and Peptides」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681,649号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Therapeutic Proteins and Peptides」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737,139号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Therapeutic Proteins and Peptides」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618,873号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Secreted Proteins」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681,650号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Secreted Proteins」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737,147号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Secreted Proteins」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618,878号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Plasma Membrane Proteins」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681,654号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Plasma Membrane Proteins」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737,152号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Plasma Membrane Proteins」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618,885号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Cytoplasmic and Cytoskeletal Proteins」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681,658号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Cytoplasmic and Cytoskeletal Proteins」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737,155号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Cytoplasmic and Cytoskeletal Proteins」、2012年4月2日出願の米国仮特

許出願第61/618, 896号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Intracellular Membrane Bound Proteins」、2012年7月5日出願の米国仮特許出願第61/668, 157号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Intracellular Membrane Bound Proteins」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681, 661号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Intracellular Membrane Bound Proteins」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737, 160号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Intracellular Membrane Bound Proteins」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618, 911号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Nuclear Proteins」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681, 667号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Nuclear Proteins」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737, 168号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Nuclear Proteins」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618, 922号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Proteins」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681, 675号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Proteins」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737, 174号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Proteins Associated with Human Disease」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681, 687号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Proteins Associated with Human Disease」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737, 184号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Proteins Associate d with Human Disease」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618, 945号、表題「Modified Polynucleotide s for the Production of Proteins Associa ted with Human Disease」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681, 696号、表題「Modified Polynucleot ides for the Production of Proteins Asso ciated with Human Disease」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737, 191号、表題「Modified Polynuc leotides for the Production of Proteins Associated with Human Disease」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618, 953号、表題「Modified Polyn ucleotides for the Production of Protein s Associated with Human Disease」、2012年8月10日出願の米国仮特許出願第61/681, 704号、表題「Modified Po lynucleotides for the Production of Prot

eins Associated with Human Disease」、2012年12月14日出願の米国仮特許出願第61/737,203号、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Proteins Associated with Human Disease」、2012年4月2日出願の米国仮特許出願第61/618,961号、表題「Dosing Methods for Modified mRNA」、2012年5月17日出願の米国仮特許出願第61/648,286号、表題「Dosing Methods for Modified mRNA」に対する優先権を主張するものであり、これら各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0003】

本出願は、2012年10月3日出願の国際公開第PCT/US2012/58519号、表題「Modified Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids, and Uses Thereof」、および2012年12月14日出願の国際公開第PCT/US2012/69610号、表題「Modified Nucleoside, Nucleotide, and Nucleic Acid Compositions」にも関連する。

【0004】

本出願は、同時係属出願にも関連し、それぞれ、2013年3月9日に本出願と共に同時に出願され、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Biologics and Proteins Associated with Human Disease」の代理人整理番号M300.20(PCT/US13/XXXXX)、表題「Modified Polynucleotides」の代理人整理番号M301.20(PCT/US13/XXXXX)、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Secreted Proteins」の代理人整理番号M304.20(PCT/US13/XXXXX)、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Secreted Proteins」の代理人整理番号304.20(PCT/US13/XXXXX)、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Membrane Proteins」の代理人整理番号M305.20(PCT/US13/XXXXX)、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Cytoplasmic and Cytoskeletal Proteins」の代理人整理番号M306.20(PCT/US13/XXXXX)、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Nuclear Proteins」の代理人整理番号M308.20(PCT/US13/XXXXX)、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Proteins」の代理人整理番号M309.20(PCT/US13/XXXXX)、表題「Modified Polynucleotides for the Production of Proteins Associated with Human Disease」の代理人整理番号M310.20(PCT/US13/XXXXX)、および表題「Modified Polynucleotides for the Production of Cosmetic Proteins and Peptides」の代理人整理番号MNC1.20(PCT/US13/XXXXX)を有し、これら各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0005】

発明の分野

本発明は、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および修飾mRNA分子(mmRNA)の組成、これらの設計、調製、製造、および/または製剤化の方法、プロセス、

10

20

30

40

50

キット、ならびにデバイスに関する。

【背景技術】

【0006】

癌は、身体内のコントロール不良の細胞分裂および増殖で特徴づけられる疾患である。アメリカでは、全ての女性のおおよそ3分の1及び全ての男性のおおよそ2分の1が、生涯において癌を経験するであろう。ポリペプチドは癌細胞生物学(発癌、細胞周期抑制、DNA修復および血管新生)、治療(免疫療法、ホルモン操作、酵素阻害)、癌の種類の診断および判定(例えば乳癌、前立腺癌、結腸癌および子宮頸癌のための分子マーカー)を含む疾患の各諸点に關与する。今日使用される化学療法および放射線療法等の標準治療によって引き起こされた望ましくない結果の宿主に対し、疾患関連ペプチドの操作のための遺伝子治療は、疾患の診断、治療および管理へのよりの絞ったアプローチを提供する。

10

【0007】

この目的を達成するために、本発明者らは、ある特定の修飾mRNA配列が、単に免疫応答を逃れるか、回避するか、または低減させるだけではない利点を有する治療薬としての可能性を有することを示した。そのような研究は、公開された同時係属出願である、2011年8月5日出願の国際出願第PCT/US2011/046861号および2011年10月3日出願の同第PCT/US2011/054636号、2011年10月3日出願の国際出願第PCT/US2011/054617号に詳述されており、これらの内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0008】

本発明は、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードし、当技術分野における課題のうちの一つ以上を回避する構造的および/または化学的特徴を有する核酸系化合物またはポリヌクレオチドをコードする核酸系化合物(例えば、修飾mRNAまたはmmRNA)を提供することによって、この必要性に対処する。

【0009】

発明の概要

少なくとも一つの目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする修飾mRNA(mmRNA)分子の組成、少なくとも一つの目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする修飾mRNA(mmRNA)分子の設計、調製、製造、および/または製剤化方法、プロセス、キット、ならびにデバイスが本明細書に記載される。

30

【0010】

本発明は、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドのレベルを高めることにより、疾患、障害、および/または状態の治療を必要とする対象の疾患、障害、および/または状態を治療する方法であって、腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを対象に投与することを含む方法を提供する。疾患、障害、および/または状態は、副腎皮質癌、進行癌、肛門癌、再生不良性貧血、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨転移、脳腫瘍、脳癌、乳癌、小児癌、原発不明癌、キャスルマン病、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング腫瘍、眼癌、胆嚢癌、消化管カルチノイド、消化管間質腫瘍、妊娠性絨毛疾患、ホジキン病、カポジ肉腫、腎細胞癌、喉頭癌と下咽頭癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺カルチノイド腫瘍、皮膚リンパ腫、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、鼻腔癌と副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、口腔癌と中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、成人軟部組織肉腫、基底細胞癌と扁平上皮癌、メラノーマ、小腸癌、胃癌、睾丸癌、咽頭癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、および癌治療に起因する二次癌を含み得るが、これに限定されない。

40

【0011】

本発明は、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドのレベルを高めることにより、腫瘍の増殖の減少、排除または予防を必要とする対象の腫瘍の増殖を減少、排除または予防する方

50

法であって、腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを対象に投与することを含む方法を提供する。腫瘍の増殖は、副腎皮質癌、進行癌、肛門癌、再生不良性貧血、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨転移、脳腫瘍、脳癌、乳癌、小児癌、原発不明癌、キャスルマン病、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング腫瘍、眼癌、胆嚢癌、消化管カルチノイド、消化管間質腫瘍、妊娠性絨毛疾患、ホジキン病、カボジ肉腫、腎細胞癌、喉頭癌と下咽頭癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺カルチノイド腫瘍、皮膚リンパ腫、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、鼻腔癌と副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、口腔癌と中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺腫、成人軟部組織肉腫、基底細胞癌と扁平上皮癌、メラノーマ、小腸癌、胃癌、睾丸癌、咽頭癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍および癌治療に起因する二次癌等の疾患、障害、および/または状態と関連するかあるいはこれらに起因するが、これに限定されない。

10

【0012】

本発明は、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドのレベルを高めることにより、少なくとも1つの癌症状の軽減および/または寛解を必要とする対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させる方法であって、腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを対象に投与することを含む方法を提供する。

20

【0013】

本発明は、結合ヌクレオシドの第1の領域を含む単離ポリヌクレオチドを提供する。第1の領域は、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする。第1の領域の5'末端に位置する第1の隣接領域は、配列番号4704~9203、配列番号1~4、およびその機能的変異形のうちのいずれかの天然5'非翻訳領域からなる群から選択される結合ヌクレオシドの配列を含む。第1の領域の3'末端に位置する第2の隣接領域は、配列番号4704~9203、配列番号5~21、およびその機能的変異形のうちのいずれかの天然3'UTRからなる群から選択される結合ヌクレオシドの配列と、結合ヌクレオシドの3'尾部配列とを含む。さらに、単離ポリヌクレオチドは実質的に精製される。

【0014】

さらに、本発明の単離ポリヌクレオチドの第1の領域は、2つの停止コドンを含み得る。一実施形態では、第1の領域はさらに、第1の停止コドン「TGA」と、「TAA」、「TGA」および「TAG」からなる群から選択される第2の停止コドンとを含む。

30

【0015】

本発明の単離ポリヌクレオチドの3'尾部配列は、約130個のヌクレオチドのポリ-A尾部と、ポリA~G四重項等の結合ヌクレオシドとをさらに含み得るが、これに限定されない。

【0016】

単離ポリヌクレオチドの第1の隣接領域は、Cap0、Cap1、ARCA、イノシン、N1-メチル-グアノシン、2'フルオロ-グアノシン、7-デアザ-グアノシン、8-オキソ-グアノシン、2-アミノ-グアノシン、LNA-グアノシン、および2-アジド-グアノシン等の少なくとも1つの5'末端キャップをさらに含み得るが、これに限定されない。

40

【0017】

本発明の単離ポリヌクレオチドのヌクレオチドは、少なくとも2つの修飾と、翻訳可能な領域とを含み得る。修飾は、少なくとも1つのヌクレオシドおよび/または当該ヌクレオチドの骨格上、あるいはヌクレオシドおよび骨格結合の両方、あるいはヌクレオシドの糖に存在し得る。修飾は、少なくとも1つのホスホジエステル結合をホスホロチオエート結合に置換することを含み得る。修飾は、ピリジン-4-オンリボヌクレオシド、5-アザ-ウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオウリジン、4-チオ-シュードウリジン、2-チオ-シュードウリジン、5-ヒドロキシウリジン、3-メチルウリジン

50

、 5 - カルボキシメチル - ウリジン、 1 - カルボキシメチル - シュードリジン、 5 - プロピニル - ウリジン、 1 - プロピニル - シュードウリジン、 5 - タウリノメチルウリジン、 1 - タウリノメチル - シュードウリジン、 5 - タウリノメチル - 2 - チオウリジン、 1 - タウリノメチル - 4 - チオ - ウリジン、 5 - メチル - ウリジン、 1 - メチルシュードウリジン、 4 - チオ - 1 - メチルシュードウリジン、 2 - チオ - 1 - メチルシュードウリジン、 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、 2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、 ジヒドロウリジン、 ジヒドロシュードウリジン、 2 - チオ - ジヒドロウリジン、 2 - チオ - ジヒドロシュードウリジン、 2 - メトキシウリジン、 2 - メトキシ - 4 - チオ - ウリジン、 4 - メトキシ - シュードウリジン、 4 - メトキシ - 2 - チオ - シュードウリジン、 5 - アザ - シチジン、 シュードイソシチジン、 3 - メチルシチジン、 N 4 - アセチルシチジン、 5 - ホルミルシチジン、 N 4 - メチルシチジン、 5 - ヒドロキシメチルシチジン、 1 - メチル - シュードイソシチジン、 ピロロ - シチジン、 ピロロ - シュードイソシチジン、 2 - チオ - シチジン、 2 - チオ - 5 - メチルシチジン、 4 - チオ - シュードイソシチジン、 4 - チオ - 1 - メチル - シュードイソシチジン、 4 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードイソシチジン、 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードイソシチジン、 ゼブラリン、 5 - アザ - ゼブラリン、 5 - メチル - ゼブラリン、 5 - アザ - 2 - チオ - ゼブラリン、 2 - チオ - ゼブラリン、 2 - メトキシ - シチジン、 2 - メトキシ - 5 - メチルシチジン、 4 - メトキシ - シュードイソシチジン、 4 - メトキシ - 1 - メチル - シュードイソシチジン、 2 - アミノプリン、 2 , 6 - ジアミノプリン、 7 - デアザ - アデニン、 7 - デアザ - 8 - アザ - アデニン、 7 - デアザ - 2 - アミノプリン、 7 - デアザ - 8 - アザ - 2 - アミノプリン、 7 - デアザ - 2 , 6 - ジアミノプリン、 7 - デアザ - 8 - アザ - 2 , 6 - ジアミノプリン、 1 - メチルアデノシン、 N 6 - メチルアデノシン、 N 6 - イソペンテニルアデノシン、 N 6 - (c i s - ヒドロキシイソペンテニル) アデノシン、 2 - メチルチオ - N 6 - (c i s - ヒドロキシイソペンテニル) アデノシン、 N 6 - グリシニルカルバモイルアデノシン、 N 6 - スレオニルカルバモイルアデノシン、 2 - メチルチオ - N 6 - スレオニルカルバモイルアデノシン、 N 6 , N 6 - ジメチルアデノシン、 7 - メチルアデニン、 2 - メチルチオ - アデニン、 2 - メトキシ - アデニン、 イノシン、 1 - メチル - イノシン、 ワイオシン、 ワイプトシン、 7 - デアザ - グアノシン、 7 - デアザ - 8 - アザ - グアノシン、 6 - チオ - グアノシン、 6 - チオ - 7 - デアザ - グアノシン、 6 - チオ - 7 - デアザ - 8 - アザ - グアノシン、 7 - メチル - グアノシン、 6 - チオ - 7 - メチル - グアノシン、 7 - メチルイノシン、 6 - メトキシ - グアノシン、 1 - メチルグアノシン、 N 2 - メチルグアノシン、 N 2 , N 2 - ジメチルグアノシン、 8 - オキソ - グアノシン、 7 - メチル - 8 - オキソ - グアノシン、 1 - メチル - 6 - チオ - グアノシン、 N 2 - メチル - 6 - チオ - グアノシン、 および N 2 , N 2 - ジメチル - 6 - チオ - グアノシンを含み得るが、これに限定されない。骨格結合は、 1 つ以上の酸素原子の置換により修飾され得る。修飾される核酸塩基は、シトシン、グアニン、アデニン、チミンおよびウラシルから選択され得るが、これに限定されない。

【 0 0 1 8 】

本発明の単離ポリヌクレオチドは製剤化され得る。製剤は、 D L i n - D M A、 D L i n - K - D M A、 D L i n - K C 2 - D M A、 9 8 N 1 2 - 5、 C 1 2 - 2 0 0、 D L i n - M C 3 - D M A、 P L G A、 P E G、 P E G - D M G、 ペグ化脂質、およびそれらの混合物を含む脂質を含み得るが、これに限定されない。

【 0 0 1 9 】

本発明の単離ポリヌクレオチドは、 1 日合計 0 . 0 0 1 u g ないし 1 5 0 u g の用量で投与され得る。投与は注射、局所投与、眼投与および鼻腔内投与により行われ得る。注射は皮内、皮下、および筋肉内を含み得るが、これに限定されない。局所投与は、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、スプレー、溶液等であり得るが、これに限定されない。局所投与は、界面活性物質、脂肪酸、胆汁酸塩、キレート化剤、非キレート性非界面活性剤、ポリオキシエチレン - 9 - ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン - 2 0 - セチルエーテル、胆汁酸および / または塩類を含有する脂肪酸および / または塩類、ラウリン酸、カブ

リン酸およびUDCAを含有するナトリウム塩等の浸透促進剤をさらに含み得るが、これに限定されない。

【0020】

単離ポリヌクレオチド製剤は、溶媒、水性溶媒、非水溶媒、分散媒、希釈剤、分散剤、懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、脂質、リポイドリポソーム、脂質ナノ粒子、コアシェルナノ粒子、ポリマー、リポプレックス、ペプチド、タンパク質、細胞、ヒアルロニダーゼ、およびこれらの混合物等の薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得るが、これに限定されない。

【0021】

本発明の様々な実施形態の詳細が、以下の発明を実施するための形態において説明される。本発明の他の特徴、目的、および利点は、発明を実施するための形態および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかになる。

【0022】

前述および他の目的、特徴、および利点は、添付の図面に図示されるように、本発明の特定の実施形態の以下の記述から明らかになり、その図面において、同様の参照文字は、異なる図面を通して同一の部分を目指す。図面は、必ずしも原寸に比例しておらず、むしろ、本発明の様々な実施形態の原理を例示説明することに重点が置かれている。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】本発明の腫瘍学関連一次構築物の概略図である。

【図2】本発明において有用な先行技術における脂質構造を図示する。98N12-5 (TETA5-LAP)、DLin-DMA、DLin-K-DMA (2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノメチル-[1,3]-ジオキソラン)、DLin-KC2-DMA、DLin-MC3-DMA、およびC12-200の構造を示す。

【図3】本明細書に教示されるIVT反応において有用な代表的なプラスミドである。このプラスミドは、本発明者らによって設計された挿入物64818を含有する。

【図4】PLGAマイクロスフェアにカプセル封入された修飾mRNAのゲルプロファイルである。

【発明を実施するための形態】

【0024】

治療薬、診断、試薬の分野、および生物学的アッセイにおいて、例えば、核酸の細胞内翻訳およびコードされた目的とするポリペプチドの産生を引き起こすために、インビトロ、インビボ、インサイツ、またはエクスピボにかかわらず、細胞内に核酸、例えば、リボ核酸(RNA)を送達することができることは大変興味深いことである。非組み込みポリヌクレオチドの送達および機能が特に重要である。

【0025】

1個以上の目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの組成物(薬学的組成物を含む)、ならびにその設計、調製、製造、および/または製剤化方法が本明細書に記載される。本明細書に記載の目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを選択、設計、および/または利用するためのシステム、プロセス、デバイス、およびキットも提供される。

【0026】

本発明に従って、これらの腫瘍学関連ポリヌクレオチドは、好ましくは、当技術分野の他のポリペプチドをコードする分子の欠陥を回避するように修飾される。したがって、これらのポリヌクレオチドは、修飾mRNAまたはmmRNAと称される。

【0027】

抗体、ウイルス、獣医学における適用の分野、および様々なインビボ環境における修飾ポリヌクレオチドの使用が本発明者らによって研究されており、これらの研究は、例えば、同時係属および共同所有の、mmRNAのインビボ適用を教示する2011年3月31日出願の米国仮特許出願第61/470,451号;抗体ポリペプチドの産生のために操

10

20

30

40

50

作された核酸を教示する2011年4月26日出願の同第61/517,784号; mmRNA技術の獣医学における適用を教示する2011年5月17日出願の同第61/519,158号; mmRNA技術の抗菌剤における適用を教示する2011年9月12日出願の同第61/533,537号; mmRNA技術のウイルス適用を教示する2011年9月12日出願の同第61/533,554号; mmRNA技術で用いる様々な化学修飾を教示する2011年10月3日出願の同第61/542,533号; mmRNA技術の作製および使用で用いるモバイルデバイスを教示する2011年12月14日出願の同第61/570,690号; 救急治療状況下でのmmRNAの使用を教示する2011年12月14日出願の同第61/570,708号; mmRNAの末端修飾構造を教示する2011年12月16日出願の同第61/576,651号; リポイドを用いたmmRNAの送達方法を教示する2011年12月16日出願の同第61/576,705号; mmRNAを用いて器官または組織の生存率を増加させるための方法を教示する2011年12月21日出願の同第61/578,271号; 細胞透過性ペプチドをコードするmmRNAを教示する2011年12月29日出願の同第61/581,322号; mmRNAへの細胞傷害性ヌクレオシドの組み込みを教示する2011年12月29日出願の同第61/581,352号; および血液脳関門を横断するためにmmRNAを用いる方法を教示する2012年1月10日出願の同61/631,729号に開示されており、これらはすべて、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0028】

組織における安定性および/もしくは排除、受容体の取り込みおよび/もしくは動態、組成物による細胞到達、翻訳機構との関わり、mRNA半減期、翻訳の効率、免疫回避、タンパク質産生能力、分泌の効率(適用される場合)、血液循環への到達可能性、タンパク質半減期、ならびに/または細胞の状態、機能、および/もしくは活性の調節のうちの1つ以上を改善するように設計された、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および/または腫瘍学関連mmRNAが本明細書の一部に提供される。

【0029】

I. 本発明の組成物(mmRNA)

本発明は、1個以上の目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする核酸分子、具体的には、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および/または腫瘍学関連mmRNAを提供する。「核酸」という用語は、その最も広い意味において、ヌクレオチドのポリマーを含む任意の化合物および/または物質を含む。これらのポリマーは、多くの場合、ポリヌクレオチドと称される。本発明の例示の核酸またはポリヌクレオチドには、リボ核酸(RNA)、デオキシリボ核酸(DNA)、トレオース核酸(TNA)、グリコール核酸(GNA)、ペプチド核酸(PNA)、ロックド核酸(LNA、 $-D-$ リボ配置を有するLNA、 $-L-$ リボ配置を有する $-LNA$ (LNAのジアステレオマー)、 $2'$ -アミノ官能化を有する $2'$ -アミノ-LNA、および $2'$ -アミノ官能化を有する $2'$ -アミノ $-LNA$ を含む)、またはこれらのハイブリッドが含まれるが、これらに限定されない。

【0030】

好ましい実施形態において、核酸分子は、メッセンジャーRNA(mRNA)である。本明細書で使用するとき、「メッセンジャーRNA(mRNA)」という用語は、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードし、かつ翻訳されてインビトロ、インビボ、インサイツ、またはエクスピボで、コードされた目的とする腫瘍学関連ポリペプチドを産生することができる任意の腫瘍学関連ポリヌクレオチドを指す。

【0031】

従来、mRNA分子の主要成分には、少なくともコーディング領域、 $5'$ UTR、 $3'$ UTR、 $5'$ キャップ、およびポリA尾部が含まれる。この野生型モジュール構造を基に、本発明は、モジュール組織を維持するが、いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチドが導入される部分への細胞の自然免疫応答の実質的な誘導の欠如を含む、

有用な特性をポリヌクレオチドに付与する1つ以上の構造および/もしくは化学修飾または改変を含む腫瘍学関連ポリヌクレオチドまたは腫瘍学関連一次RNA構築物を提供することによって従来のmRNA分子の機能の範囲を拡大する。したがって、本発明の修飾mRNA分子は、「mmRNA」と称される。本明細書で使用するとき、「構造的」特徴または修飾は、2個以上の結合ヌクレオチドが、ヌクレオチド自体への著しい化学修飾なく、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAにおいて挿入、欠失、複製、反転、またはランダム化される特徴または修飾である。化学結合が必然的に破壊および再形成されて構造修飾をもたらすため、構造修飾は、化学的性質のものであり、したがって、化学修飾である。しかしながら、構造修飾は、異なるヌクレオチド配列をもたらす。例えば、ポリヌクレオチド「ATCG」は、「AT-5meC-G」に化学修飾され得る。同一のポリヌクレオチドは、「ATCG」から「ATCCCG」に構造修飾され得る。ここで、ジヌクレオチド「CC」が挿入されており、腫瘍学関連ポリヌクレオチドへの構造修飾をもたらす。

10

【0032】

mmRNA構造

本発明のmmRNAは、本明細書で証明されるように核酸系治療薬を用いた効果的なポリペプチド産生の既存の問題の打開に役立つそれらの機能のおよび/または構造的設計特徴において野生型mRNAと区別される。

【0033】

図1は、本発明の代表的なポリヌクレオチド一次構築物100を示す。本明細書で使用するとき、「一次構築物」または「一次mRNA構築物」という用語は、1個以上の目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードし、その中でコードされる目的とするポリペプチドが翻訳されることを可能とするのに十分な構造的および/または化学的特徴を保持する、腫瘍学関連ポリヌクレオチド転写物を指す。腫瘍学関連一次構築物は、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチドであり得る。構造または化学修飾された場合、腫瘍学関連一次構築物は、腫瘍学関連mmRNAと称され得る。

20

【0034】

図1を参照して、ここで、腫瘍学関連一次構築物100は、第1の隣接領域104および第2の隣接領域106に隣接する結合ヌクレオチド102の第1の領域を含有する。本明細書で使用するとき、「第1の領域」は、「コーディング領域」もしくは「コード領域」、または単に「第1の領域」と称され得る。この第1の領域は、コードされた目的とする腫瘍学関連ポリペプチドを含み得るが、これに限定されない。目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは、その5'末端に、シグナル配列領域103によってコードされた1つ以上のシグナル配列を含み得る。隣接領域104は、1つ以上の完全または不完全な5'UTR配列を含む結合ヌクレオチドの領域を含み得る。隣接領域104は、5'末端キャップ108も含み得る。第2の隣接領域106は、1つ以上の完全または不完全な3'UTRを含む結合ヌクレオチドの領域を含み得る。隣接領域106は、3'尾部配列110も含み得る。

30

【0035】

第1の領域102と第1の隣接領域104の5'末端の架橋は、第1の操作領域105である。従来、この操作領域は、開始コドンを含む。あるいは、この操作領域は、開始コドンを含む任意の翻訳開始配列またはシグナルを含み得る。

40

【0036】

第1の領域102と第2の隣接領域106の3'末端の架橋は、第2の操作領域107である。従来、この操作領域は、終止コドンを含む。あるいは、この操作領域は、終止コドンを含む任意の翻訳開始配列またはシグナルを含み得る。本発明に従って、複数の連続終止コドンも使用され得る。一実施形態では、本発明の動作領域は2つの停止コドンを含み得る。第1の停止コドンは「TGA」であり得、第2の停止コドンは「TAA」、「TGA」、および「TAG」からなる群から選択され得る。

【0037】

50

概して、本発明の一次構築物の第1の領域の最短の長さは、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、またはデカペプチドをコードするのに十分な核酸配列の長さであり得る。別の実施形態において、この長さは、2~30個のアミノ酸、例えば、5~30、10~30、2~25、5~25、10~25、または10~20個のアミノ酸のペプチドをコードするのに十分であり得る。この長さは、少なくとも11、12、13、14、15、17、20、25、もしくは30個のアミノ酸のペプチド、または40個のアミノ酸より長くないペプチド、例えば、35、30、25、20、17、15、14、13、12、11、もしくは10個のアミノ酸より長くないペプチドをコードするのに十分であり得る。ポリヌクレオチド配列がコードし得るジペプチドの例には、カルノシンおよびアンセリンが挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0038】

概して、本発明の目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする第1の領域の長さは、約30ヌクレオチド長を超える（例えば、少なくとも、約35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、および3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000、60,000、70,000、80,000、90,000、もしくは100,000ヌクレオチド長（100,000を含む）まで、またはそれらを超える）。本明細書で使用する時、「第1の領域」は、「コーディング領域」もしくは「コード領域」、または単に「第1の領域」と称され得る。

20

【0039】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mRNAは、約30~約100,000個のヌクレオチド（例えば、30~50、30~100、30~250、30~500、30~1,000、30~1,500、30~3,000、30~5,000、30~7,000、30~10,000、30~25,000、30~50,000、30~70,000、100~250、100~500、100~1,000、100~1,500、100~3,000、100~5,000、100~7,000、100~10,000、100~25,000、100~50,000、100~70,000、100~100,000、500~1,000、500~1,500、500~2,000、500~3,000、500~5,000、500~7,000、500~10,000、500~25,000、500~50,000、500~70,000、500~100,000、1,000~1,500、1,000~2,000、1,000~3,000、1,000~5,000、1,000~7,000、1,000~10,000、1,000~25,000、1,000~50,000、1,000~70,000、1,000~100,000、1,500~3,000、1,500~5,000、1,500~7,000、1,500~10,000、1,500~25,000、1,500~50,000、1,500~70,000、1,500~100,000、2,000~3,000、2,000~5,000、2,000~7,000、2,000~10,000、2,000~25,000、2,000~50,000、2,000~70,000、および2,000~100,000個）を含む。

30

40

【0040】

本発明に従って、第1および第2の隣接領域は、独立して、15~1,000ヌクレオチド長の範囲（例えば、30、40、45、50、55、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、および900を超えるヌクレオチド長、または少

50

なくとも30、40、45、50、55、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、および1,000ヌクレオチド長)であり得る。

【0041】

本発明に従って、尾部配列は、0~500ヌクレオチド長の範囲(例えば、少なくとも60、70、80、90、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、または500ヌクレオチド長)であり得る。尾部領域がポリA尾部である場合、長さは、ポリA結合タンパク質結合の単位で、またはその関数として決定され得る。この実施形態において、ポリA尾部は、ポリA結合タンパク質の少なくとも4個の単量体に結合するのに十分な長さである。ポリA結合タンパク質の単量体は、一続きの約38個のヌクレオチドに結合する。したがって、約80個のヌクレオチドおよび160個のヌクレオチドのポリA尾部が機能的であることが観察されている。

10

【0042】

本発明に従って、キャッピング領域は、単一のキャップまたはキャップを形成する一連のヌクレオチドを含み得る。この実施形態において、キャッピング領域は、1~10、例えば、2~9、3~8、4~7、1~5、5~10、または少なくとも2、もしくは10以下のヌクレオチド長であり得る。いくつかの実施形態において、キャップは不在である。

【0043】

本発明に従って、第1および第2の操作領域は、3~40、例えば、5~30、10~20の範囲、15、または少なくとも4、もしくは30以下のヌクレオチド長であり得、開始コドンおよび/または終止コドンに加えて、1つ以上のシグナルおよび/または制限配列を含み得る。

20

【0044】

環状mmRNA

本発明に従って、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、環化またはコンカテマー化されて翻訳コンピテント分子を生成し、ポリA結合タンパク質と5'末端結合タンパク質との間の相互作用を補助し得る。環化またはコンカテマー化の機構は、少なくとも3つの異なる経路、すなわち1)化学的経路、2)酵素的経路、および3)リボザイム触媒経路を通して生じ得る。新たに形成された5'/3'連結は、分子内または分子間であり得る。

30

【0045】

第1の経路において、核酸の5'末端および3'末端は、接近しているときに分子の5'末端と3'末端との間に新たな共有結合を形成する化学反応基を含有し得る。有機溶媒中で、合成mRNA分子の3'末端上の3'-アミノ末端ヌクレオチドが5'-NHS-エステル部分上で求核攻撃を経て新たな5'/3'アミド結合を形成するように、5'末端は、NHS-エステル反応基を含有し得、3'末端は、3'-アミノ末端ヌクレオチドを含有し得る。

【0046】

第2の経路において、T4 RNAリガーゼを用いて、5'-リン酸化核酸分子を核酸の3'-ヒドロキシル基に酵素結合させて、新たなホスホロジエステル結合を形成することができる。反応の例において、1μgの核酸分子が、製造業者のプロトコルに従って、1~10単位のT4 RNAリガーゼ(New England Biolabs, Ipswich, MA)と37°Cで1時間インキュベートされる。連結反応が、5'領域および3'領域の両方と並んで塩基対合して、酵素的連結反応を補助することができる分裂したオリゴヌクレオチドの存在下で生じ得る。

40

【0047】

第3の経路において、cDNA鋳型の5'末端または3'末端のいずれかは、インビトロ転写中に、結果として生じる核酸分子が核酸分子の5'末端を核酸分子の3'末端に連結することができる活性リボザイム配列を含有し得るように、リガーゼリボザイム配列を

50

コードする。リガーゼリボザイムは、I群イントロン、I群イントロン、デルタ肝炎ウイルス、ヘアピンリボザイムに由来し得るか、またはS E L E X (試験管内進化法、systematic evolution of ligands by exponential enrichment) によって選択され得る。リボザイムリガーゼ反応は、0 ~ 37 の温度で1 ~ 24時間かかり得る。

【0048】

mmRNA多量体

本発明に従って、複数のはっきりと異なる腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、3'末端で修飾されたヌクレオチドを用いて3'末端を介して結合され得る。化学的複合体形成を用いて、細胞への送達の化学量論を制御することができる。例えば、グリオキシル酸回路酵素、イソクエン酸リアーゼ、およびリンゴ酸シンターゼは、HepG2細胞に1:1の比率で供給されて細胞脂肪酸の代謝を変化させ得る。この比率は、一方の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNA種に3'-アジド末端ヌクレオチドを用い、かつ反対側の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNA種にC5-エチニルまたはアルキニル含有ヌクレオチドを用いて化学結合腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAを化学結合させることによって制御され得る。この修飾されたヌクレオチドは、製造業者のプロトコルに従って末端トランスフェラーゼ(New England Biolabs, Ipswich, MA)を用いて転写後に添加される。3'末端修飾ヌクレオチドの添加後、これら2個の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNA種は、銅の存在下または不在下において水溶液中で合わせられて、文献内に記載のクリック化学機構を介して新たな共有結合を形成し得る。

10

20

【0049】

別の例において、3個以上の腫瘍学関連ポリヌクレオチドが官能化リンカー分子を用いて結合され得る。例えば、官能化サッカリド分子は、複数の化学反応基(SH-、NH₂-、N₃等)を含有して3'-官能化腫瘍学関連mRNA分子上の同族部分(すなわち、3'-マレイミドエステル、3'-NHS-エステル、アルキニル)と反応するように化学修飾され得る。この修飾されたサッカリド上の反応基の数は、化学量論的様式で制御されて、複合体化された腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの化学量論比を直接制御し得る。

30

【0050】

mmRNA複合体および組み合わせ

腫瘍学関連タンパク質産生をさらに亢進するために、本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、他のポリヌクレオチド、腫瘍学関連ポリペプチド、染料、挿入剤(例えば、アクリジン)、架橋剤(例えば、ブソラレン、マイトマイシンC)、ボルフィリン(TPPC4、テキサフィリン、サフィリン)、多環芳香族炭化水素(例えば、フェナジン、ジヒドロフェナジン)、人工エンドヌクレアーゼ(例えば、EDTA)、アルキル化剤、リン酸塩、アミノ、メルカプト、PEG(例えば、PEG-40K)、MPEG、[MPEG]₂、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射標識マーカ、酵素、ハプテン(例えば、ビオチン)、輸送/吸収促進剤(例えば、アスピリン、ビタミンE、葉酸)、合成リボヌクレアーゼ、タンパク質、例えば、糖タンパク質、またはペプチド、例えば、コリガンドに特異的親和性を有する分子、または抗体、例えば、癌細胞、内皮細胞、または骨細胞等の特定の細胞型に結合する抗体、ホルモンおよびホルモン受容体、非ペプチド種、例えば、脂質、レクチン、炭水化物、ビタミン、共同因子、または薬物と複合体化されるように設計され得る。

40

【0051】

複合体化は、安定性および/または半減期の増加をもたらし得、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAを、細胞、組織、または生物体の特定の部位に標的化するとき特に有用であり得る。

50

【0052】

本発明に従って、腫瘍学関連mmRNAまたは腫瘍学関連一次構築物は、RNAi剤、siRNA、shRNA、miRNA、miRNA結合部位、アンチセンスRNA、リボザイム、触媒DNA、tRNA、三重らせん形成を誘導するRNA、アプタマー、もしくはベクター等のうちの1つ以上とともに投与され得るか、またはこれらをさらにコードし得る。

【0053】

二機能性mmRNA

本発明の一実施形態は、二機能性腫瘍学関連ポリヌクレオチド（例えば、二機能性腫瘍学関連一次構築物または二機能性腫瘍学関連mmRNA）である。その名称が示すように、二機能性腫瘍学関連ポリヌクレオチドは、少なくとも2つの機能を有するか、または少なくとも2つの機能の能力があるポリヌクレオチドである。これらの分子は、慣例により、多機能性とも称され得る。

10

【0054】

二機能性腫瘍学関連ポリヌクレオチドの複数の機能は、RNAによってコードされ得る（この機能は、コードされた産物が翻訳されるまで現れ得ない）か、またはポリヌクレオチド自体の特性であり得る。これは、構造的または化学的であり得る。二機能性腫瘍学関連修飾ポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドと共有結合的または静電的に関連した機能を含み得る。さらに、これら2つの機能は、mmRNAおよび別の分子の複合体との関連において提供され得る。

20

【0055】

二機能性腫瘍学関連ポリヌクレオチドは、抗増殖性腫瘍学関連ペプチドをコードし得る。これらのペプチドは、線状、環状、拘束、またはランダムコイルであり得る。これらは、アプタマー、シグナル伝達分子、リガンド、またはこれらの模倣物もしくはミメティックとして機能し得る。抗増殖性ペプチドは、翻訳されると、3～50アミノ酸長であり得る。それらは、5～40、10～30、または約15アミノ酸長であり得る。それらは、一本鎖、多本鎖、または分岐鎖であり得、翻訳されると、複合体、凝集体、または任意の多ユニット構造を形成し得る。

【0056】

非コード腫瘍学関連ポリヌクレオチドおよび一次構築物

本明細書に記載されるように、部分的または実質的に翻訳可能ではない配列、例えば、非コード領域を有する腫瘍学関連ポリヌクレオチドおよび腫瘍学関連一次構築物が提供される。そのような非コード領域は、腫瘍学関連一次構築物の「第1の領域」であり得る。あるいは、非コード領域は、第1の領域以外の領域であり得る。そのような分子は、通常翻訳されないが、リボソームタンパク質または転移RNA（tRNA）等の1つ以上の翻訳機構成分への結合および隔離のうち1つ以上によってタンパク質産生に影響を及ぼし、それによって、細胞におけるタンパク質発現を効果的に低下させるか、細胞における1つ以上の経路またはカスケードを調節し得、それが次いでタンパク質レベルを変化させる。腫瘍学関連ポリヌクレオチドおよび/または腫瘍学関連一次構築物は、1個以上の長い非コードRNA（lncRNAもしくはlinRNA）もしくはその部分、低分子核RNA（sno-RNA）、マイクロRNA（miRNA）、低分子干渉RNA（siRNA）、またはPwi干渉RNA（piRNA）を含有し得るか、あるいはこれらをコードし得る。

30

40

【0057】

目的とするポリペプチド

本発明に従って、腫瘍学関連一次構築物は、1個以上の目的とする腫瘍学関連ポリペプチドまたはその断片をコードするように設計される。目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは、全ポリペプチド、複数のポリペプチド、またはポリペプチドの断片を含み得るが、これらに限定されず、これらは、独立して、1個以上の核酸、複数の核酸、核酸の断片、または前述のうちのいずれかの変異形によってコードされ得る。本明細書で使用するとき、

50

「目的とする腫瘍学関連ポリペプチド」という用語は、選択されて本発明の腫瘍学関連一次構築物においてコードされる任意のポリペプチドを指す。本明細書で使用する時、「ポリペプチド」とは、ほとんどの場合ペプチド結合によって結合されるアミノ酸残基（天然または非天然）のポリマーを意味する。この用語は、本明細書で使用する時、任意の大きさ、構造、または機能を有するタンパク質、ポリペプチド、およびペプチドを指す。いくつかの例において、コードされたポリペプチドが約50個のアミノ酸よりも小さい場合、このポリペプチドは、ペプチドと称される。ポリペプチドがペプチドである場合、これは、少なくとも約2、3、4、または少なくとも5アミノ酸残基長である。したがって、ポリペプチドは、遺伝子産物、天然に存在するポリペプチド、合成ポリペプチド、相同体、オルソログ、パラログ、前述の断片および他の等価物、変異形、ならびに類似体を含む。ポリペプチドは、単一の分子であり得るか、または二量体、三量体、もしくは四量体等の多分子複合体であり得る。それらは、抗体またはインスリン等の一本鎖または多本鎖ポリペプチドも含み得、会合または結合され得る。ほとんどの場合、ジスルフィド結合が多本鎖ポリペプチドに見られる。「ポリペプチド」という用語は、1個以上のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工化学的類似体であるアミノ酸ポリマーにも適用され得る。

10

20

30

40

50

【0058】

「ポリペプチド変異形」という用語は、それらのアミノ酸配列が天然配列または参照配列とは異なる分子を指す。アミノ酸配列変異形は、天然配列または参照配列と比較して、アミノ酸配列内のある特定の位置に置換、欠失、および/または挿入を有し得る。通常、変異形は、天然配列または参照配列と少なくとも約50%の同一性（相同性）を有し、好ましくは、それらは、天然配列または参照配列と少なくとも約80%、より好ましくは、少なくとも約90%同一（相同）である。

【0059】

いくつかの実施形態において、「変異形模倣物」が提供される。本明細書で使用する時、「変異形模倣物」という用語は、活性化配列を模倣する1個以上のアミノ酸を含有するものである。例えば、グルタミン酸塩は、ホスホロ-トレオニンおよび/またはホスホロ-セリンの模倣物の役割を果たし得る。あるいは、変異形模倣物は、その模倣物を含有する産物の失活または不活性化をもたらし得、例えば、フェニルアラニンは、チロシンの不活性化置換としての機能を果たし得るか、またはアラニンは、セリンの不活性化置換としての機能を果たし得る。

【0060】

「相同性」は、アミノ酸配列に適用される時、最大の相同パーセントを得るために、配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入した後の第2の配列のアミノ酸配列内の残基と同一の候補アミノ酸配列内の残基の割合（%）と定義される。整列させるための方法およびコンピュータプログラムは、当技術分野で周知である。相同性が同一性パーセントの計算に依存するが、計算に導入されるギャップおよびペナルティのため値が異なり得ることが理解される。

【0061】

「相同体」とは、ポリペプチド配列に適用される時、第2の種の第2の配列に対してかなりの割合の同一性を有する他の種の対応する配列を意味する。

「類似体」は、親または出発ポリペプチドの特性のうち1つ以上を依然として維持する、1つ以上のアミノ酸改変、例えば、アミノ酸残基の置換、付加、または欠失によって異なるポリペプチド変異形を含むよう意図される。

【0062】

本発明は、変異形および誘導体を含むポリペプチド系のいくつかの種類組成物を企図する。これらは、置換、挿入、欠失、および共有結合変異形および誘導体を含む。「誘導体」という用語は、「変異形」という用語と同義に使用されるが、概して、任意の方法で参照分子または出発分子に対して修飾され、かつ/または変化した分子を指す。

【0063】

したがって、参照配列、具体的には、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリペプチド配列に対して置換、挿入および/または付加、欠失、ならびに共有結合修飾を含有する腫瘍学関連ポリペプチドをコードする mRNA が、本発明の範囲内に包含される。例えば、配列タグまたはアミノ酸、例えば、1個以上のリジンが、本発明のペプチド配列に付加され得る（例えば、N末端またはC末端で）。配列タグは、ペプチド精製または局在化に使用され得る。リジンを用いて、ペプチド溶解度を増加させるか、またはビオチン化を可能にする。あるいは、ペプチドまたはタンパク質のアミノ酸配列のカルボキシおよびアミノ末端領域に位置するアミノ酸残基が任意に欠失されて、切断配列を提供し得る。あるいは、ある特定のアミノ酸（例えば、C末端またはN末端残基）は、配列の使用に応じて、例えば、可溶性のより大きい配列の一部として配列の発現時に欠失され得るか、または固体支持体に結合され得る。

10

【0064】

「置換変異形」とは、ポリペプチドについて言及するとき、天然配列または出発配列内の少なくとも1個のアミノ酸残基が除去され、その場所の同一の位置に異なるアミノ酸が挿入されたものである。これらの置換は、単一置換であり、分子中の1個のアミノ酸のみが置換されたものであり得、またはこれらの置換は、多置換であり、同一の分子中の2個以上のアミノ酸が置換されたものであり得る。

【0065】

本明細書で使用するとき、「保存アミノ酸置換」という用語は、配列に通常存在するアミノ酸を、同様の大きさ、電荷、または極性を有する異なるアミノ酸で置換することを指す。保存置換の例には、イソロイシン、バリン、およびロイシン等の非極性（疎水性）残基の別の非極性残基との置換が挙げられる。同様に、保存置換の例には、アルギニンとリジン、グルタミンとアスパラギン、およびグリシンのセリン等の極性（親水性）残基の別の残基との置換が挙げられる。さらに、リジン、アルギニン、もしくはヒスチジン等の塩基性残基の別の塩基性残基との置換、またはアスパラギン酸もしくはグルタミン酸等のある酸性残基の別の酸性残基との置換が、保存置換のさらなる例である。非保存置換の例には、イソロイシン、バリン、ロイシン、アラニン、メチオニン等の非極性（疎水性）アミノ酸残基の、システイン、グルタミン、グルタミン酸、もしくはリジン等の極性（親水性）残基との置換、および/または極性残基の非極性残基との置換が挙げられる。

20

【0066】

「挿入変異形」とは、ポリペプチドについて言及するとき、1個以上のアミノ酸が天然配列または出発配列内の特定の位置のアミノ酸にすぐ隣接して挿入されたものである。アミノ酸に「すぐ隣接した」とは、アミノ酸の α -カルボキシ官能基または ω -アミノ官能基のいずれかに連結されていることを意味する。

30

【0067】

「欠失変異形」とは、ポリペプチドについて言及するとき、天然アミノ酸配列または出発アミノ酸配列内の1個以上のアミノ酸が除去されたものである。通常、欠失変異形は、1個以上のアミノ酸を分子の特定の領域で欠失させる。

【0068】

「共有結合誘導体」は、ポリペプチドについて言及するとき、有機タンパク質性もしくは非タンパク質性誘導体化剤での天然タンパク質もしくは出発タンパク質の修飾、および/または翻訳後修飾を含む。共有結合修飾は、従来、タンパク質の標的アミノ酸残基を、選択された側鎖または末端残基と反応することができる有機誘導体化剤と反応させることによって、または選択された組換え宿主細胞において機能する翻訳後修飾の機構を利用することによって導入される。結果として生じる共有結合誘導体は、組換え糖タンパク質の免疫親和性精製のための抗タンパク質抗体の生物学的活性、免疫学的アッセイ、または調製に重要な残基の特定を目的としたプログラムにおいて有用である。そのような修飾は、当技術分野の技術の範囲内であり、過度の実験なく行われる。

40

【0069】

ある特定の翻訳後修飾は、発現腫瘍学関連ポリペプチドにおける組換え宿主細胞の作用

50

の結果である。グルタミンおよびアスパラギン残基は、高い頻度で、翻訳後に対応するグルタミンおよびアスパルチン残基に脱アミド化される。あるいは、これらの残基は、弱酸性条件下で脱アミド化される。これらの残基のいずれかの形態も、本発明に従って産生された腫瘍学関連ポリペプチドに存在し得る。

【0070】

他の翻訳後修飾は、プロリンおよびリジンのヒドロキシル化、セリンまたはトレオニン残基のヒドロキシル基のリン酸化、リジン、アルギニン、およびヒスチジン側鎖の - アミノ基のメチル化を含む (T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79 - 86 (1983))。

10

【0071】

「特徴」は、ポリペプチドについて言及するとき、分子のはっきりと異なるアミノ酸配列に基づく成分と定義される。本発明の mRNA によってコードされるポリペプチドの特徴には、表面出現、局所立体配座形状、折り畳み、ループ、半ループ、ドメイン、半ドメイン、部位、末端、またはこれらの任意の組み合わせが含まれる。

【0072】

本明細書で使用され、ポリペプチドについて言及するとき、「表面出現」という用語は、タンパク質のポリペプチド系成分が最も外側の表面に現れることを指す。

本明細書で使用され、ポリペプチドについて言及するとき、「局所立体配座形状」という用語は、タンパク質の定義可能な空間内に位置するタンパク質のポリペプチド系構造の出現を意味する。

20

【0073】

本明細書で使用され、ポリペプチドについて言及するとき、「折り畳み」という用語は、エネルギー最小化時のアミノ酸配列の結果として生じる立体構造を指す。折り畳みは、折り畳みプロセスの二次または三次レベルで生じ得る。二次レベルの折り畳みの例には、シートおよびヘリックスが挙げられる。三次レベルの折り畳みの例には、エネルギー力の凝集または分離が原因で形成されるドメインおよび領域を含む。このようにして形成された領域は、疎水性および親水性ポケット等を含む。

【0074】

本明細書で使用する「回転」という用語は、タンパク質構造に関するとき、ペプチドまたはポリペプチドの骨格の方向を変化させる屈曲を意味し、1、2、または3個以上のアミノ酸残基が関与し得る。

30

【0075】

本明細書で使用され、ポリペプチドについて言及するとき、「ループ」という用語は、ペプチドまたはポリペプチドの骨格の方向を逆転させる役目を果たし得るポリペプチドの構造的特徴を指す。ループがポリペプチドで見つけれ、かつ骨格の方向のみを変化させる場合、これは、4個以上のアミノ酸残基を含み得る。Olivaらは、少なくとも5つのクラスのタンパク質ループを特定している (J. Mol Biol 266 (4): 814 - 830; 1997)。ループは、開ループまたは閉ループであり得る。閉ループまたは「環状」ループは、架橋部分の間に2、3、4、5、6、7、8、9、または10個

40

【0076】

本明細書で使用され、ポリペプチドについて言及するとき、「半ループ」という用語は、それが由来するループとして特定されたアミノ酸残基の少なくとも半数を有するループの部分

50

整数部分（ループのアミノ酸の数 / 2 + / - 0 . 5 個のアミノ酸）を含む。例えば、7 アミノ酸ループと特定されたループは、3 個のアミノ酸または 4 個のアミノ酸（ $7 / 2 = 3 . 5 + / - 0 . 5$ で 3 または 4 になる）の半ループをもたらし得る。

【0077】

本明細書で使用され、ポリペプチドについて言及するとき、「ドメイン」という用語は、1 つ以上の特定可能な構造または機能特徴または特性（例えば、結合能力、タンパク質間の相互作用の部位としての役割を果たす）を有するポリペプチドのモチーフを指す。

【0078】

本明細書で使用され、ポリペプチドについて言及するとき、「半ドメイン」という用語は、それが由来するドメインとして特定されたアミノ酸残基の少なくとも半数を有するドメインの部分を意味する。ドメインが必ずしも偶数のアミノ酸残基を含有するわけではないことが理解される。したがって、ドメインが奇数のアミノ酸を含有するか、または奇数のアミノ酸を含むと特定された場合において、奇数のドメインの半ドメインは、ドメインの整数部分または次の整数部分（ドメインのアミノ酸の数 / 2 + / - 0 . 5 個のアミノ酸）を含む。例えば、7 アミノ酸ドメインと特定されたドメインは、3 個のアミノ酸または 4 個のアミノ酸（ $7 / 2 = 3 . 5 + / - 0 . 5$ で 3 または 4 になる）の半ドメインをもたらし得る。サブドメインがドメインまたは半ドメイン内で特定され得、これらのサブドメインが、それらが由来するドメインまたは半ドメインで特定された構造特性または機能特性のすべてに満たない構造特性または機能特性を有することも理解される。本明細書のドメイン型のうちのいずれを含むアミノ酸もポリペプチドの骨格に沿って隣接している必要はない（すなわち、非隣接アミノ酸が構造的に折り畳まれて、ドメイン、半ドメイン、またはサブドメインをもたらし得る）ことも理解される。

【0079】

本明細書で使用され、ポリペプチドについて言及するとき、「部位」という用語は、アミノ酸系の実施形態に関するとき、「アミノ酸残基」および「アミノ酸側鎖」と同義に使用される。部位は、本発明のポリペプチド系分子内で修飾、操作、改変、誘導体化、または変更され得るペプチドまたはポリペプチド内の位置を表す。

【0080】

本明細書で使用され、ポリペプチドについて言及するとき、「末端 (termini)」または「末端 (terminus)」という用語は、ペプチドまたはポリペプチドの端を指す。そのような端は、ペプチドまたはポリペプチドの第 1 または最終部位に限定されるだけでなく、末端領域にさらなるアミノ酸も含み得る。本発明のポリペプチド系分子は、N 末端（アミノ酸によって遊離アミノ基 (NH₂) で終端する）も C 末端（アミノ酸によって遊離カルボキシル基 (COOH) で終端する）もいずれも有することを特徴とし得る。本発明のタンパク質は、ある場合には、ジスルフィド結合または非共有結合（多量体、オリゴマー）によって結び付けられた複数のポリペプチド鎖からなりうる。これらの種類のタンパク質は、複数の N 末端および C 末端を有する。あるいは、ポリペプチドの末端は、それらが場合によって有機複合体等の非ポリペプチド系部分で始まるか、または終了するように修飾され得る。

【0081】

これらの特徴のうちのいずれかが本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 mRNA によってコードされるポリペプチドの所望の成分であると特定または定義されると、これらの特徴のいくつかの操作および / または修飾のうちのいずれも、移動、交換、反転、欠失、ランダム化、または複製によって行われ得る。さらに、特徴の操作が本発明の分子に対する修飾と同一の結果をもたらすことが理解される。例えば、ドメインの欠失を伴う操作は、全長分子未満をコードする核酸の修飾のような分子の長さの改変をもたらす。

【0082】

修飾および操作は、部位特異的変異誘発等であるが、これに限定されない当技術分野で既知の方法によって達成され得る。その後、結果として生じる修飾された分子は、本明細

10

20

30

40

50

書に記載のアッセイ等のインビトロまたはインビボアッセイ、または当技術分野で既知の任意の他の好適なスクリーニングアッセイを用いて活性について試験され得る。

【0083】

本発明に従って、腫瘍学関連ポリペプチドは、一連の実験によって発見されるコンセンサス配列を含み得る。本明細書で使用するとき、「コンセンサス」配列とは、1つ以上の部位で可変性を可能にする配列の集合集団を表す単一配列である。

【0084】

当業者によって認識されるように、タンパク質断片、機能的タンパク質ドメイン、および相同タンパク質も、本発明の目的とする腫瘍学関連ポリペプチドの範囲内であると見なされる。例えば、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、または100を超えるアミノ酸長の参照タンパク質の任意のタンパク質断片（少なくとも1個のアミノ酸残基が参照腫瘍学関連ポリペプチド配列よりも短い、他の点では同一である腫瘍学関連ポリペプチド配列を意味する）が本明細書に提供される。別の例において、本明細書に記載の配列のうちのいずれかと約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、または約100%同一の一続きの約20、約30、約40、約50、または約100個のアミノ酸を含む任意の腫瘍学関連タンパク質が本発明に従って利用され得る。ある特定の実施形態において、本発明に従って利用されるポリペプチドは、本明細書に提供または参照される配列のうちのいずれかに示される2、3、4、5、6、7、8、9、10以上の変異を含む。

10

【0085】

コードされた腫瘍学関連ポリペプチド

本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mRNAは、腫瘍学関連ペプチドおよびタンパク質のような目的とするポリペプチドをコードするように設計され得る。

20

【0086】

一実施形態において、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mRNAは、参照腫瘍学関連ポリペプチド配列とある特定の同一性を有する変異形ポリペプチドをコードし得る。本明細書で使用するとき、「参照腫瘍学関連ポリペプチド配列」は、出発腫瘍学関連ポリペプチド配列を指す。参照配列は、別の配列の設計において参照される野生型配列または任意の配列であり得る。「参照ポリペプチド配列」は、例えば、本明細書に開示の配列番号4704~9203のうちのいずれか1つ、例えば、配列番号4704、4705、4706、4707、4708、4709、4710、4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4729、4730、4731、4732、4733、4734、4735、4736、4737、4738、4739、4740、4741、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4752、4753、4754、4755、4756、4757、4758、4759、4760、4761、4762、4763、4764、4765、4766、4767、4768、4769、4770、4771、4772、4773、4774、4775、4776、4777、4778、4779、4780、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、4791、4792、4793、4794、4795、4796、4797、4798、4799、4800、4801、4802、4803、4804、4805、4806、4807、4808、4809、4810、4811、4812、4813、4814、4815、4816、4817、4818、4819、4820、4821、4822、4823、4824、4825、4826、4827、4828、4829、4830、4831、4832、4833、4834、4835、4836、4837、4838、4839、4840、4841、4842、4843、4844、4845、4846、4847、4848、4849、4850、4851、4852、4853、4854、4855、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4862、4863、4864、4865、

30

40

50

4 8 6 6、 4 8 6 7、 4 8 6 8、 4 8 6 9、 4 8 7 0、 4 8 7 1、 4 8 7 2、 4 8 7 3、
4 8 7 4、 4 8 7 5、 4 8 7 6、 4 8 7 7、 4 8 7 8、 4 8 7 9、 4 8 8 0、 4 8 8 1、
4 8 8 2、 4 8 8 3、 4 8 8 4、 4 8 8 5、 4 8 8 6、 4 8 8 7、 4 8 8 8、 4 8 8 9、
4 8 9 0、 4 8 9 1、 4 8 9 2、 4 8 9 3、 4 8 9 4、 4 8 9 5、 4 8 9 6、 4 8 9 7、
4 8 9 8、 4 8 9 9、 4 9 0 0、 4 9 0 1、 4 9 0 2、 4 9 0 3、 4 9 0 4、 4 9 0 5、
4 9 0 6、 4 9 0 7、 4 9 0 8、 4 9 0 9、 4 9 1 0、 4 9 1 1、 4 9 1 2、 4 9 1 3、
4 9 1 4、 4 9 1 5、 4 9 1 6、 4 9 1 7、 4 9 1 8、 4 9 1 9、 4 9 2 0、 4 9 2 1、
4 9 2 2、 4 9 2 3、 4 9 2 4、 4 9 2 5、 4 9 2 6、 4 9 2 7、 4 9 2 8、 4 9 2 9、
4 9 3 0、 4 9 3 1、 4 9 3 2、 4 9 3 3、 4 9 3 4、 4 9 3 5、 4 9 3 6、 4 9 3 7、
4 9 3 8、 4 9 3 9、 4 9 4 0、 4 9 4 1、 4 9 4 2、 4 9 4 3、 4 9 4 4、 4 9 4 5、 10
4 9 4 6、 4 9 4 7、 4 9 4 8、 4 9 4 9、 4 9 5 0、 4 9 5 1、 4 9 5 2、 4 9 5 3、
4 9 5 4、 4 9 5 5、 4 9 5 6、 4 9 5 7、 4 9 5 8、 4 9 5 9、 4 9 6 0、 4 9 6 1、
4 9 6 2、 4 9 6 3、 4 9 6 4、 4 9 6 5、 4 9 6 6、 4 9 6 7、 4 9 6 8、 4 9 6 9、
4 9 7 0、 4 9 7 1、 4 9 7 2、 4 9 7 3、 4 9 7 4、 4 9 7 5、 4 9 7 6、 4 9 7 7、
4 9 7 8、 4 9 7 9、 4 9 8 0、 4 9 8 1、 4 9 8 2、 4 9 8 3、 4 9 8 4、 4 9 8 5、
4 9 8 6、 4 9 8 7、 4 9 8 8、 4 9 8 9、 4 9 9 0、 4 9 9 1、 4 9 9 2、 4 9 9 3、
4 9 9 4、 4 9 9 5、 4 9 9 6、 4 9 9 7、 4 9 9 8、 4 9 9 9、 5 0 0 0、 5 0 0 1、
5 0 0 2、 5 0 0 3、 5 0 0 4、 5 0 0 5、 5 0 0 6、 5 0 0 7、 5 0 0 8、 5 0 0 9、
5 0 1 0、 5 0 1 1、 5 0 1 2、 5 0 1 3、 5 0 1 4、 5 0 1 5、 5 0 1 6、 5 0 1 7、
5 0 1 8、 5 0 1 9、 5 0 2 0、 5 0 2 1、 5 0 2 2、 5 0 2 3、 5 0 2 4、 5 0 2 5、 20
5 0 2 6、 5 0 2 7、 5 0 2 8、 5 0 2 9、 5 0 3 0、 5 0 3 1、 5 0 3 2、 5 0 3 3、
5 0 3 4、 5 0 3 5、 5 0 3 6、 5 0 3 7、 5 0 3 8、 5 0 3 9、 5 0 4 0、 5 0 4 1、
5 0 4 2、 5 0 4 3、 5 0 4 4、 5 0 4 5、 5 0 4 6、 5 0 4 7、 5 0 4 8、 5 0 4 9、
5 0 5 0、 5 0 5 1、 5 0 5 2、 5 0 5 3、 5 0 5 4、 5 0 5 5、 5 0 5 6、 5 0 5 7、
5 0 5 8、 5 0 5 9、 5 0 6 0、 5 0 6 1、 5 0 6 2、 5 0 6 3、 5 0 6 4、 5 0 6 5、
5 0 6 6、 5 0 6 7、 5 0 6 8、 5 0 6 9、 5 0 7 0、 5 0 7 1、 5 0 7 2、 5 0 7 3、
5 0 7 4、 5 0 7 5、 5 0 7 6、 5 0 7 7、 5 0 7 8、 5 0 7 9、 5 0 8 0、 5 0 8 1、
5 0 8 2、 5 0 8 3、 5 0 8 4、 5 0 8 5、 5 0 8 6、 5 0 8 7、 5 0 8 8、 5 0 8 9、
5 0 9 0、 5 0 9 1、 5 0 9 2、 5 0 9 3、 5 0 9 4、 5 0 9 5、 5 0 9 6、 5 0 9 7、
5 0 9 8、 5 0 9 9、 5 1 0 0、 5 1 0 1、 5 1 0 2、 5 1 0 3、 5 1 0 4、 5 1 0 5、 30
5 1 0 6、 5 1 0 7、 5 1 0 8、 5 1 0 9、 5 1 1 0、 5 1 1 1、 5 1 1 2、 5 1 1 3、
5 1 1 4、 5 1 1 5、 5 1 1 6、 5 1 1 7、 5 1 1 8、 5 1 1 9、 5 1 2 0、 5 1 2 1、
5 1 2 2、 5 1 2 3、 5 1 2 4、 5 1 2 5、 5 1 2 6、 5 1 2 7、 5 1 2 8、 5 1 2 9、
5 1 3 0、 5 1 3 1、 5 1 3 2、 5 1 3 3、 5 1 3 4、 5 1 3 5、 5 1 3 6、 5 1 3 7、
5 1 3 8、 5 1 3 9、 5 1 4 0、 5 1 4 1、 5 1 4 2、 5 1 4 3、 5 1 4 4、 5 1 4 5、
5 1 4 6、 5 1 4 7、 5 1 4 8、 5 1 4 9、 5 1 5 0、 5 1 5 1、 5 1 5 2、 5 1 5 3、
5 1 5 4、 5 1 5 5、 5 1 5 6、 5 1 5 7、 5 1 5 8、 5 1 5 9、 5 1 6 0、 5 1 6 1、
5 1 6 2、 5 1 6 3、 5 1 6 4、 5 1 6 5、 5 1 6 6、 5 1 6 7、 5 1 6 8、 5 1 6 9、
5 1 7 0、 5 1 7 1、 5 1 7 2、 5 1 7 3、 5 1 7 4、 5 1 7 5、 5 1 7 6、 5 1 7 7、
5 1 7 8、 5 1 7 9、 5 1 8 0、 5 1 8 1、 5 1 8 2、 5 1 8 3、 5 1 8 4、 5 1 8 5、 40
5 1 8 6、 5 1 8 7、 5 1 8 8、 5 1 8 9、 5 1 9 0、 5 1 9 1、 5 1 9 2、 5 1 9 3、
5 1 9 4、 5 1 9 5、 5 1 9 6、 5 1 9 7、 5 1 9 8、 5 1 9 9、 5 2 0 0、 5 2 0 1、
5 2 0 2、 5 2 0 3、 5 2 0 4、 5 2 0 5、 5 2 0 6、 5 2 0 7、 5 2 0 8、 5 2 0 9、
5 2 1 0、 5 2 1 1、 5 2 1 2、 5 2 1 3、 5 2 1 4、 5 2 1 5、 5 2 1 6、 5 2 1 7、
5 2 1 8、 5 2 1 9、 5 2 2 0、 5 2 2 1、 5 2 2 2、 5 2 2 3、 5 2 2 4、 5 2 2 5、
5 2 2 6、 5 2 2 7、 5 2 2 8、 5 2 2 9、 5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 3 2、 5 2 3 3、
5 2 3 4、 5 2 3 5、 5 2 3 6、 5 2 3 7、 5 2 3 8、 5 2 3 9、 5 2 4 0、 5 2 4 1、
5 2 4 2、 5 2 4 3、 5 2 4 4、 5 2 4 5、 5 2 4 6、 5 2 4 7、 5 2 4 8、 5 2 4 9、
5 2 5 0、 5 2 5 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 2 5 4、 5 2 5 5、 5 2 5 6、 5 2 5 7、
5 2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5 2 6 2、 5 2 6 3、 5 2 6 4、 5 2 6 5、 50

5 2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5 2 7 0、 5 2 7 1、 5 2 7 2、 5 2 7 3、
5 2 7 4、 5 2 7 5、 5 2 7 6、 5 2 7 7、 5 2 7 8、 5 2 7 9、 5 2 8 0、 5 2 8 1、
5 2 8 2、 5 2 8 3、 5 2 8 4、 5 2 8 5、 5 2 8 6、 5 2 8 7、 5 2 8 8、 5 2 8 9、
5 2 9 0、 5 2 9 1、 5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2 9 7、
5 2 9 8、 5 2 9 9、 5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3 0 5、
5 3 0 6、 5 3 0 7、 5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 2、 5 3 1 3、
5 3 1 4、 5 3 1 5、 5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2 0、 5 3 2 1、
5 3 2 2、 5 3 2 3、 5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2 8、 5 3 2 9、
5 3 3 0、 5 3 3 1、 5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3 3 7、
5 3 3 8、 5 3 3 9、 5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3 4 5、 10
5 3 4 6、 5 3 4 7、 5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3 5 3、
5 3 5 4、 5 3 5 5、 5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3 6 1、
5 3 6 2、 5 3 6 3、 5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3 6 9、
5 3 7 0、 5 3 7 1、 5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3 7 7、
5 3 7 8、 5 3 7 9、 5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3 8 5、
5 3 8 6、 5 3 8 7、 5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3 9 3、
5 3 9 4、 5 3 9 5、 5 3 9 6、 5 3 9 7、 5 3 9 8、 5 3 9 9、 5 4 0 0、 5 4 0 1、
5 4 0 2、 5 4 0 3、 5 4 0 4、 5 4 0 5、 5 4 0 6、 5 4 0 7、 5 4 0 8、 5 4 0 9、
5 4 1 0、 5 4 1 1、 5 4 1 2、 5 4 1 3、 5 4 1 4、 5 4 1 5、 5 4 1 6、 5 4 1 7、
5 4 1 8、 5 4 1 9、 5 4 2 0、 5 4 2 1、 5 4 2 2、 5 4 2 3、 5 4 2 4、 5 4 2 5、 20
5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、 5 4 3 0、 5 4 3 1、 5 4 3 2、 5 4 3 3、
5 4 3 4、 5 4 3 5、 5 4 3 6、 5 4 3 7、 5 4 3 8、 5 4 3 9、 5 4 4 0、 5 4 4 1、
5 4 4 2、 5 4 4 3、 5 4 4 4、 5 4 4 5、 5 4 4 6、 5 4 4 7、 5 4 4 8、 5 4 4 9、
5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 5 4、 5 4 5 5、 5 4 5 6、 5 4 5 7、
5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4 6 2、 5 4 6 3、 5 4 6 4、 5 4 6 5、
5 4 6 6、 5 4 6 7、 5 4 6 8、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 1、 5 4 7 2、 5 4 7 3、
5 4 7 4、 5 4 7 5、 5 4 7 6、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4 7 9、 5 4 8 0、 5 4 8 1、
5 4 8 2、 5 4 8 3、 5 4 8 4、 5 4 8 5、 5 4 8 6、 5 4 8 7、 5 4 8 8、 5 4 8 9、
5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4 9 4、 5 4 9 5、 5 4 9 6、 5 4 9 7、
5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 0、 5 5 0 1、 5 5 0 2、 5 5 0 3、 5 5 0 4、 5 5 0 5、 30
5 5 0 6、 5 5 0 7、 5 5 0 8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1 1、 5 5 1 2、 5 5 1 3、
5 5 1 4、 5 5 1 5、 5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1 9、 5 5 2 0、 5 5 2 1、
5 5 2 2、 5 5 2 3、 5 5 2 4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2 7、 5 5 2 8、 5 5 2 9、
5 5 3 0、 5 5 3 1、 5 5 3 2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3 5、 5 5 3 6、 5 5 3 7、
5 5 3 8、 5 5 3 9、 5 5 4 0、 5 5 4 1、 5 5 4 2、 5 5 4 3、 5 5 4 4、 5 5 4 5、
5 5 4 6、 5 5 4 7、 5 5 4 8、 5 5 4 9、 5 5 5 0、 5 5 5 1、 5 5 5 2、 5 5 5 3、
5 5 5 4、 5 5 5 5、 5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、 5 5 5 9、 5 5 6 0、 5 5 6 1、
5 5 6 2、 5 5 6 3、 5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、 5 5 6 7、 5 5 6 8、 5 5 6 9、
5 5 7 0、 5 5 7 1、 5 5 7 2、 5 5 7 3、 5 5 7 4、 5 5 7 5、 5 5 7 6、 5 5 7 7、
5 5 7 8、 5 5 7 9、 5 5 8 0、 5 5 8 1、 5 5 8 2、 5 5 8 3、 5 5 8 4、 5 5 8 5、 40
5 5 8 6、 5 5 8 7、 5 5 8 8、 5 5 8 9、 5 5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 5 5 9 3、
5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5 9 6、 5 5 9 7、 5 5 9 8、 5 5 9 9、 5 6 0 0、 5 6 0 1、
5 6 0 2、 5 6 0 3、 5 6 0 4、 5 6 0 5、 5 6 0 6、 5 6 0 7、 5 6 0 8、 5 6 0 9、
5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6 1 2、 5 6 1 3、 5 6 1 4、 5 6 1 5、 5 6 1 6、 5 6 1 7、
5 6 1 8、 5 6 1 9、 5 6 2 0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6 2 4、 5 6 2 5、
5 6 2 6、 5 6 2 7、 5 6 2 8、 5 6 2 9、 5 6 3 0、 5 6 3 1、 5 6 3 2、 5 6 3 3、
5 6 3 4、 5 6 3 5、 5 6 3 6、 5 6 3 7、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 4 1、
5 6 4 2、 5 6 4 3、 5 6 4 4、 5 6 4 5、 5 6 4 6、 5 6 4 7、 5 6 4 8、 5 6 4 9、
5 6 5 0、 5 6 5 1、 5 6 5 2、 5 6 5 3、 5 6 5 4、 5 6 5 5、 5 6 5 6、 5 6 5 7、
5 6 5 8、 5 6 5 9、 5 6 6 0、 5 6 6 1、 5 6 6 2、 5 6 6 3、 5 6 6 4、 5 6 6 5、 50

0 5 8、 6 0 5 9、 6 0 6 0、 6 0 6 1、 6 0 6 2、 6 0 6 3、 6 0 6 4、 6 0 6 5、 6
0 6 6、 6 0 6 7、 6 0 6 8、 6 0 6 9、 6 0 7 0、 6 0 7 1、 6 0 7 2、 6 0 7 3、 6
0 7 4、 6 0 7 5、 6 0 7 6、 6 0 7 7、 6 0 7 8、 6 0 7 9、 6 0 8 0、 6 0 8 1、 6
0 8 2、 6 0 8 3、 6 0 8 4、 6 0 8 5、 6 0 8 6、 6 0 8 7、 6 0 8 8、 6 0 8 9、 6
0 9 0、 6 0 9 1、 6 0 9 2、 6 0 9 3、 6 0 9 4、 6 0 9 5、 6 0 9 6、 6 0 9 7、 6
0 9 8、 6 0 9 9、 6 1 0 0、 6 1 0 1、 6 1 0 2、 6 1 0 3、 6 1 0 4、 6 1 0 5、 6
1 0 6、 6 1 0 7、 6 1 0 8、 6 1 0 9、 6 1 1 0、 6 1 1 1、 6 1 1 2、 6 1 1 3、 6
1 1 4、 6 1 1 5、 6 1 1 6、 6 1 1 7、 6 1 1 8、 6 1 1 9、 6 1 2 0、 6 1 2 1、 6
1 2 2、 6 1 2 3、 6 1 2 4、 6 1 2 5、 6 1 2 6、 6 1 2 7、 6 1 2 8、 6 1 2 9、 6
1 3 0、 6 1 3 1、 6 1 3 2、 6 1 3 3、 6 1 3 4、 6 1 3 5、 6 1 3 6、 6 1 3 7、 6 10
1 3 8、 6 1 3 9、 6 1 4 0、 6 1 4 1、 6 1 4 2、 6 1 4 3、 6 1 4 4、 6 1 4 5、 6
1 4 6、 6 1 4 7、 6 1 4 8、 6 1 4 9、 6 1 5 0、 6 1 5 1、 6 1 5 2、 6 1 5 3、 6
1 5 4、 6 1 5 5、 6 1 5 6、 6 1 5 7、 6 1 5 8、 6 1 5 9、 6 1 6 0、 6 1 6 1、 6
1 6 2、 6 1 6 3、 6 1 6 4、 6 1 6 5、 6 1 6 6、 6 1 6 7、 6 1 6 8、 6 1 6 9、 6
1 7 0、 6 1 7 1、 6 1 7 2、 6 1 7 3、 6 1 7 4、 6 1 7 5、 6 1 7 6、 6 1 7 7、 6
1 7 8、 6 1 7 9、 6 1 8 0、 6 1 8 1、 6 1 8 2、 6 1 8 3、 6 1 8 4、 6 1 8 5、 6
1 8 6、 6 1 8 7、 6 1 8 8、 6 1 8 9、 6 1 9 0、 6 1 9 1、 6 1 9 2、 6 1 9 3、 6
1 9 4、 6 1 9 5、 6 1 9 6、 6 1 9 7、 6 1 9 8、 6 1 9 9、 6 2 0 0、 6 2 0 1、 6
2 0 2、 6 2 0 3、 6 2 0 4、 6 2 0 5、 6 2 0 6、 6 2 0 7、 6 2 0 8、 6 2 0 9、 6
2 1 0、 6 2 1 1、 6 2 1 2、 6 2 1 3、 6 2 1 4、 6 2 1 5、 6 2 1 6、 6 2 1 7、 6 20
2 1 8、 6 2 1 9、 6 2 2 0、 6 2 2 1、 6 2 2 2、 6 2 2 3、 6 2 2 4、 6 2 2 5、 6
2 2 6、 6 2 2 7、 6 2 2 8、 6 2 2 9、 6 2 3 0、 6 2 3 1、 6 2 3 2、 6 2 3 3、 6
2 3 4、 6 2 3 5、 6 2 3 6、 6 2 3 7、 6 2 3 8、 6 2 3 9、 6 2 4 0、 6 2 4 1、 6
2 4 2、 6 2 4 3、 6 2 4 4、 6 2 4 5、 6 2 4 6、 6 2 4 7、 6 2 4 8、 6 2 4 9、 6
2 5 0、 6 2 5 1、 6 2 5 2、 6 2 5 3、 6 2 5 4、 6 2 5 5、 6 2 5 6、 6 2 5 7、 6
2 5 8、 6 2 5 9、 6 2 6 0、 6 2 6 1、 6 2 6 2、 6 2 6 3、 6 2 6 4、 6 2 6 5、 6
2 6 6、 6 2 6 7、 6 2 6 8、 6 2 6 9、 6 2 7 0、 6 2 7 1、 6 2 7 2、 6 2 7 3、 6
2 7 4、 6 2 7 5、 6 2 7 6、 6 2 7 7、 6 2 7 8、 6 2 7 9、 6 2 8 0、 6 2 8 1、 6
2 8 2、 6 2 8 3、 6 2 8 4、 6 2 8 5、 6 2 8 6、 6 2 8 7、 6 2 8 8、 6 2 8 9、 6
2 9 0、 6 2 9 1、 6 2 9 2、 6 2 9 3、 6 2 9 4、 6 2 9 5、 6 2 9 6、 6 2 9 7、 6 30
2 9 8、 6 2 9 9、 6 3 0 0、 6 3 0 1、 6 3 0 2、 6 3 0 3、 6 3 0 4、 6 3 0 5、 6
3 0 6、 6 3 0 7、 6 3 0 8、 6 3 0 9、 6 3 1 0、 6 3 1 1、 6 3 1 2、 6 3 1 3、 6
3 1 4、 6 3 1 5、 6 3 1 6、 6 3 1 7、 6 3 1 8、 6 3 1 9、 6 3 2 0、 6 3 2 1、 6
3 2 2、 6 3 2 3、 6 3 2 4、 6 3 2 5、 6 3 2 6、 6 3 2 7、 6 3 2 8、 6 3 2 9、 6
3 3 0、 6 3 3 1、 6 3 3 2、 6 3 3 3、 6 3 3 4、 6 3 3 5、 6 3 3 6、 6 3 3 7、 6
3 3 8、 6 3 3 9、 6 3 4 0、 6 3 4 1、 6 3 4 2、 6 3 4 3、 6 3 4 4、 6 3 4 5、 6
3 4 6、 6 3 4 7、 6 3 4 8、 6 3 4 9、 6 3 5 0、 6 3 5 1、 6 3 5 2、 6 3 5 3、 6
3 5 4、 6 3 5 5、 6 3 5 6、 6 3 5 7、 6 3 5 8、 6 3 5 9、 6 3 6 0、 6 3 6 1、 6
3 6 2、 6 3 6 3、 6 3 6 4、 6 3 6 5、 6 3 6 6、 6 3 6 7、 6 3 6 8、 6 3 6 9、 6
3 7 0、 6 3 7 1、 6 3 7 2、 6 3 7 3、 6 3 7 4、 6 3 7 5、 6 3 7 6、 6 3 7 7、 6 40
3 7 8、 6 3 7 9、 6 3 8 0、 6 3 8 1、 6 3 8 2、 6 3 8 3、 6 3 8 4、 6 3 8 5、 6
3 8 6、 6 3 8 7、 6 3 8 8、 6 3 8 9、 6 3 9 0、 6 3 9 1、 6 3 9 2、 6 3 9 3、 6
3 9 4、 6 3 9 5、 6 3 9 6、 6 3 9 7、 6 3 9 8、 6 3 9 9、 6 4 0 0、 6 4 0 1、 6
4 0 2、 6 4 0 3、 6 4 0 4、 6 4 0 5、 6 4 0 6、 6 4 0 7、 6 4 0 8、 6 4 0 9、 6
4 1 0、 6 4 1 1、 6 4 1 2、 6 4 1 3、 6 4 1 4、 6 4 1 5、 6 4 1 6、 6 4 1 7、 6
4 1 8、 6 4 1 9、 6 4 2 0、 6 4 2 1、 6 4 2 2、 6 4 2 3、 6 4 2 4、 6 4 2 5、 6
4 2 6、 6 4 2 7、 6 4 2 8、 6 4 2 9、 6 4 3 0、 6 4 3 1、 6 4 3 2、 6 4 3 3、 6
4 3 4、 6 4 3 5、 6 4 3 6、 6 4 3 7、 6 4 3 8、 6 4 3 9、 6 4 4 0、 6 4 4 1、 6
4 4 2、 6 4 4 3、 6 4 4 4、 6 4 4 5、 6 4 4 6、 6 4 4 7、 6 4 4 8、 6 4 4 9、 6
4 5 0、 6 4 5 1、 6 4 5 2、 6 4 5 3、 6 4 5 4、 6 4 5 5、 6 4 5 6、 6 4 5 7、 6 50

5 0、7 6 5 1、7 6 5 2、7 6 5 3、7 6 5 4、7 6 5 5、7 6 5 6、7 6 5 7、7 6
 5 8、7 6 5 9、7 6 6 0、7 6 6 1、7 6 6 2、7 6 6 3、7 6 6 4、7 6 6 5、7 6
 6 6、7 6 6 7、7 6 6 8、7 6 6 9、7 6 7 0、7 6 7 1、7 6 7 2、7 6 7 3、7 6
 7 4、7 6 7 5、7 6 7 6、7 6 7 7、7 6 7 8、7 6 7 9、7 6 8 0、7 6 8 1、7 6
 8 2、7 6 8 3、7 6 8 4、7 6 8 5、7 6 8 6、7 6 8 7、7 6 8 8、7 6 8 9、7 6
 9 0、7 6 9 1、7 6 9 2、7 6 9 3、7 6 9 4、7 6 9 5、7 6 9 6、7 6 9 7、7 6
 9 8、7 6 9 9、7 7 0 0、7 7 0 1、7 7 0 2、7 7 0 3、7 7 0 4、7 7 0 5、7 7
 0 6、7 7 0 7、7 7 0 8、7 7 0 9、7 7 1 0、7 7 1 1、7 7 1 2、7 7 1 3、7 7
 1 4、7 7 1 5、7 7 1 6、7 7 1 7、7 7 1 8、7 7 1 9、7 7 2 0、7 7 2 1、7 7
 2 2、7 7 2 3、7 7 2 4、7 7 2 5、7 7 2 6、7 7 2 7、7 7 2 8、7 7 2 9、7 7
 3
 0、7 7 3 1、7 7 3 2、7 7 3 3、7 7 3 4、7 7 3 5、7 7 3 6、7 7 3 7、7 7 3
 8、7 7 3 9、7 7 4 0、7 7 4 1、7 7 4 2、7 7 4 3、7 7 4 4、7 7 4 5、7 7 4
 6、7 7 4 7、7 7 4 8、7 7 4 9、7 7 5 0、7 7 5 1、7 7 5 2、7 7 5 3、7 7 5
 4、7 7 5 5、7 7 5 6、7 7 5 7、7 7 5 8、7 7 5 9、7 7 6 0、7 7 6 1、7 7 6
 2、7 7 6 3、7 7 6 4、7 7 6 5、7 7 6 6、7 7 6 7、7 7 6 8、7 7 6 9、7 7 7
 0、7 7 7 1、7 7 7 2、7 7 7 3、7 7 7 4、7 7 7 5、7 7 7 6、7 7 7 7、7 7 7
 8、7 7 7 9、7 7 8 0、7 7 8 1、7 7 8 2、7 7 8 3、7 7 8 4、7 7 8 5、7 7 8
 6、7 7 8 7、7 7 8 8、7 7 8 9、7 7 9 0、7 7 9 1、7 7 9 2、7 7 9 3、7 7 9
 4、7 7 9 5、7 7 9 6、7 7 9 7、7 7 9 8、7 7 9 9、7 8 0 0、7 8 0 1、7 8 0
 2、7 8 0 3、7 8 0 4、7 8 0 5、7 8 0 6、7 8 0 7、7 8 0 8、7 8 0 9、7 8 1
 0、7 8 1 1、7 8 1 2、7 8 1 3、7 8 1 4、7 8 1 5、7 8 1 6、7 8 1 7、7 8 1
 8、7 8 1 9、7 8 2 0、7 8 2 1、7 8 2 2、7 8 2 3、7 8 2 4、7 8 2 5、7 8 2
 6、7 8 2 7、7 8 2 8、7 8 2 9、7 8 3 0、7 8 3 1、7 8 3 2、7 8 3 3、7 8 3
 4、7 8 3 5、7 8 3 6、7 8 3 7、7 8 3 8、7 8 3 9、7 8 4 0、7 8 4 1、7 8 4
 2、7 8 4 3、7 8 4 4、7 8 4 5、7 8 4 6、7 8 4 7、7 8 4 8、7 8 4 9、7 8 5
 0、7 8 5 1、7 8 5 2、7 8 5 3、7 8 5 4、7 8 5 5、7 8 5 6、7 8 5 7、7 8 5
 8、7 8 5 9、7 8 6 0、7 8 6 1、7 8 6 2、7 8 6 3、7 8 6 4、7 8 6 5、7 8 6
 6、7 8 6 7、7 8 6 8、7 8 6 9、7 8 7 0、7 8 7 1、7 8 7 2、7 8 7 3、7 8 7
 4、7 8 7 5、7 8 7 6、7 8 7 7、7 8 7 8、7 8 7 9、7 8 8 0、7 8 8 1、7 8 8
 2、7 8 8 3、7 8 8 4、7 8 8 5、7 8 8 6、7 8 8 7、7 8 8 8、7 8 8 9、7 8 9
 0、7 8 9 1、7 8 9 2、7 8 9 3、7 8 9 4、7 8 9 5、7 8 9 6、7 8 9 7、7 8 9
 8、7 8 9 9、7 9 0 0、7 9 0 1、7 9 0 2、7 9 0 3、7 9 0 4、7 9 0 5、7 9 0
 6、7 9 0 7、7 9 0 8、7 9 0 9、7 9 1 0、7 9 1 1、7 9 1 2、7 9 1 3、7 9 1
 4、7 9 1 5、7 9 1 6、7 9 1 7、7 9 1 8、7 9 1 9、7 9 2 0、7 9 2 1、7 9 2
 2、7 9 2 3、7 9 2 4、7 9 2 5、7 9 2 6、7 9 2 7、7 9 2 8、7 9 2 9、7 9 3
 0、7 9 3 1、7 9 3 2、7 9 3 3、7 9 3 4、7 9 3 5、7 9 3 6、7 9 3 7、7 9 3
 8、7 9 3 9、7 9 4 0、7 9 4 1、7 9 4 2、7 9 4 3、7 9 4 4、7 9 4 5、7 9 4
 6、7 9 4 7、7 9 4 8、7 9 4 9、7 9 5 0、7 9 5 1、7 9 5 2、7 9 5 3、7 9 5
 4、7 9 5 5、7 9 5 6、7 9 5 7、7 9 5 8、7 9 5 9、7 9 6 0、7 9 6 1、7 9 6
 2、7 9 6 3、7 9 6 4、7 9 6 5、7 9 6 6、7 9 6 7、7 9 6 8、7 9 6 9、7 9 7
 0、7 9 7 1、7 9 7 2、7 9 7 3、7 9 7 4、7 9 7 5、7 9 7 6、7 9 7 7、7 9 7
 8、7 9 7 9、7 9 8 0、7 9 8 1、7 9 8 2、7 9 8 3、7 9 8 4、7 9 8 5、7 9 8
 6、7 9 8 7、7 9 8 8、7 9 8 9、7 9 9 0、7 9 9 1、7 9 9 2、7 9 9 3、7 9 9
 4、7 9 9 5、7 9 9 6、7 9 9 7、7 9 9 8、7 9 9 9、8 0 0 0、8 0 0 1、8 0 0
 2、8 0 0 3、8 0 0 4、8 0 0 5、8 0 0 6、8 0 0 7、8 0 0 8、8 0 0 9、8 0 1
 0、8 0 1 1、8 0 1 2、8 0 1 3、8 0 1 4、8 0 1 5、8 0 1 6、8 0 1 7、8 0 1
 8、8 0 1 9、8 0 2 0、8 0 2 1、8 0 2 2、8 0 2 3、8 0 2 4、8 0 2 5、8 0 2
 6、8 0 2 7、8 0 2 8、8 0 2 9、8 0 3 0、8 0 3 1、8 0 3 2、8 0 3 3、8 0 3
 4、8 0 3 5、8 0 3 6、8 0 3 7、8 0 3 8、8 0 3 9、8 0 4 0、8 0 4 1、8 0 4

10

20

30

40

50

2、8043、8044、8045、8046、8047、8048、8049、8050、8051、8052、8053、8054、8055、8056、8057、8058、8059、8060、8061、8062、8063、8064、8065、8066、8067、8068、8069、8070、8071、8072、8073、8074、8075、8076、8077、8078、8079、8080、8081、8082、8083、8084、8085、8086、8087、8088、8089、8090、8091、8092、8093、8094、8095、8096、8097、8098、8099、8100、8101、8102、8103、8104、8105、8106、8107、8108、8109、8110、8111、8112、8113、8114、8115、8116、8117、8118、8119、8120、8121、8122、8123、8124、8125、8126、8127、8128、8129、8130、8131、8132、8133、8134、8135、8136、8137、8138、8139、8140、8141、8142、8143、8144、8145、8146、8147、8148、8149、8150、8151、8152、8153、8154、8155、8156、8157、8158、8159、8160、8161、8162、8163、8164、8165、8166、8167、8168、8169、8170、8171、8172、8173、8174、8175、8176、8177、8178、8179、8180、8181、8182、8183、8184、8185、8186、8187、8188、8189、8190、8191、8192、8193、8194、8195、8196、8197、8198、8199、8200、8201、8202、8203、8204、8205、8206、8207、8208、8209、8210、8211、8212、8213、8214、8215、8216、8217、8218、8219、8220、8221、8222、8223、8224、8225、8226、8227、8228、8229、8230、8231、8232、8233、8234、8235、8236、8237、8238、8239、8240、8241、8242、8243、8244、8245、8246、8247、8248、8249、8250、8251、8252、8253、8254、8255、8256、8257、8258、8259、8260、8261、8262、8263、8264、8265、8266、8267、8268、8269、8270、8271、8272、8273、8274、8275、8276、8277、8278、8279、8280、8281、8282、8283、8284、8285、8286、8287、8288、8289、8290、8291、8292、8293、8294、8295、8296、8297、8298、8299、8300、8301、8302、8303、8304、8305、8306、8307、8308、8309、8310、8311、8312、8313、8314、8315、8316、8317、8318、8319、8320、8321、8322、8323、8324、8325、8326、8327、8328、8329、8330、8331、8332、8333、8334、8335、8336、8337、8338、8339、8340、8341、8342、8343、8344、8345、8346、8347、8348、8349、8350、8351、8352、8353、8354、8355、8356、8357、8358、8359、8360、8361、8362、8363、8364、8365、8366、8367、8368、8369、8370、8371、8372、8373、8374、8375、8376、8377、8378、8379、8380、8381、8382、8383、8384、8385、8386、8387、8388、8389、8390、8391、8392、8393、8394、8395、8396、8397、8398、8399、8400、8401、8402、8403、8404、8405、8406、8407、8408、8409、8410、8411、8412、8413、8414、8415、8416、8417、8418、8419、8420、8421、8422、8423、8424、8425、8426、8427、8428、8429、8430、8431、8432、8433、8434、8435、8436、8437、8438、8439、8440、8441、8442

2、8443、8444、8445、8446、8447、8448、8449、845
 0、8451、8452、8453、8454、8455、8456、8457、845
 8、8459、8460、8461、8462、8463、8464、8465、846
 6、8467、8468、8469、8470、8471、8472、8473、847
 4、8475、8476、8477、8478、8479、8480、8481、848
 2、8483、8484、8485、8486、8487、8488、8489、849
 0、8491、8492、8493、8494、8495、8496、8497、849
 8、8499、8500、8501、8502、8503、8504、8505、850
 6、8507、8508、8509、8510、8511、8512、8513、851
 4、8515、8516、8517、8518、8519、8520、8521、852 10
 2、8523、8524、8525、8526、8527、8528、8529、853
 0、8531、8532、8533、8534、8535、8536、8537、853
 8、8539、8540、8541、8542、8543、8544、8545、854
 6、8547、8548、8549、8550、8551、8552、8553、855
 4、8555、8556、8557、8558、8559、8560、8561、856
 2、8563、8564、8565、8566、8567、8568、8569、857
 0、8571、8572、8573、8574、8575、8576、8577、857
 8、8579、8580、8581、8582、8583、8584、8585、858
 6、8587、8588、8589、8590、8591、8592、8593、859
 4、8595、8596、8597、8598、8599、8600、8601、860 20
 2、8603、8604、8605、8606、8607、8608、8609、861
 0、8611、8612、8613、8614、8615、8616、8617、861
 8、8619、8620、8621、8622、8623、8624、8625、862
 6、8627、8628、8629、8630、8631、8632、8633、863
 4、8635、8636、8637、8638、8639、8640、8641、864
 2、8643、8644、8645、8646、8647、8648、8649、865
 0、8651、8652、8653、8654、8655、8656、8657、865
 8、8659、8660、8661、8662、8663、8664、8665、866
 6、8667、8668、8669、8670、8671、8672、8673、867
 4、8675、8676、8677、8678、8679、8680、8681、868 30
 2、8683、8684、8685、8686、8687、8688、8689、869
 0、8691、8692、8693、8694、8695、8696、8697、869
 8、8699、8700、8701、8702、8703、8704、8705、870
 6、8707、8708、8709、8710、8711、8712、8713、871
 4、8715、8716、8717、8718、8719、8720、8721、872
 2、8723、8724、8725、8726、8727、8728、8729、873
 0、8731、8732、8733、8734、8735、8736、8737、873
 8、8739、8740、8741、8742、8743、8744、8745、874
 6、8747、8748、8749、8750、8751、8752、8753、875
 4 40
 、8755、8756、8757、8758、8759、8760、8761、8762
 、8763、8764、8765、8766、8767、8768、8769、8770
 、8771、8772、8773、8774、8775、8776、8777、8778
 、8779、8780、8781、8782、8783、8784、8785、8786
 、8787、8788、8789、8790、8791、8792、8793、8794
 、8795、8796、8797、8798、8799、8800、8801、8802
 、8803、8804、8805、8806、8807、8808、8809、8810
 、8811、8812、8813、8814、8815、8816、8817、8818
 、8819、8820、8821、8822、8823、8824、8825、8826
 、8827、8828、8829、8830、8831、8832、8833、8834 50

、 8835、 8836、 8837、 8838、 8839、 8840、 8841、 8842
、 8843、 8844、 8845、 8846、 8847、 8848、 8849、 8850
、 8851、 8852、 8853、 8854、 8855、 8856、 8857、 8858
、 8859、 8860、 8861、 8862、 8863、 8864、 8865、 8866
、 8867、 8868、 8869、 8870、 8871、 8872、 8873、 8874
、 8875、 8876、 8877、 8878、 8879、 8880、 8881、 8882
、 8883、 8884、 8885、 8886、 8887、 8888、 8889、 8890
、 8891、 8892、 8893、 8894、 8895、 8896、 8897、 8898
、 8899、 8900、 8901、 8902、 8903、 8904、 8905、 8906
、 8907、 8908、 8909、 8910、 8911、 8912、 8913、 8914 10
、 8915、 8916、 8917、 8918、 8919、 8920、 8921、 8922
、 8923、 8924、 8925、 8926、 8927、 8928、 8929、 8930
、 8931、 8932、 8933、 8934、 8935、 8936、 8937、 8938
、 8939、 8940、 8941、 8942、 8943、 8944、 8945、 8946
、 8947、 8948、 8949、 8950、 8951、 8952、 8953、 8954
、 8955、 8956、 8957、 8958、 8959、 8960、 8961、 8962
、 8963、 8964、 8965、 8966、 8967、 8968、 8969、 8970
、 8971、 8972、 8973、 8974、 8975、 8976、 8977、 8978
、 8979、 8980、 8981、 8982、 8983、 8984、 8985、 8986
、 8987、 8988、 8989、 8990、 8991、 8992、 8993、 8994 20
、 8995、 8996、 8997、 8998、 8999、 9000、 9001、 9002
、 9003、 9004、 9005、 9006、 9007、 9008、 9009、 9010
、 9011、 9012、 9013、 9014、 9015、 9016、 9017、 9018
、 9019、 9020、 9021、 9022、 9023、 9024、 9025、 9026
、 9027、 9028、 9029、 9030、 9031、 9032、 9033、 9034
、 9035、 9036、 9037、 9038、 9039、 9040、 9041、 9042
、 9043、 9044、 9045、 9046、 9047、 9048、 9049、 9050
、 9051、 9052、 9053、 9054、 9055、 9056、 9057、 9058
、 9059、 9060、 9061、 9062、 9063、 9064、 9065、 9066
、 9067、 9068、 9069、 9070、 9071、 9072、 9073、 9074 30
、 9075、 9076、 9077、 9078、 9079、 9080、 9081、 9082
、 9083、 9084、 9085、 9086、 9087、 9088、 9089、 9090
、 9091、 9092、 9093、 9094、 9095、 9096、 9097、 9098
、 9099、 9100、 9101、 9102、 9103、 9104、 9105、 9106
、 9107、 9108、 9109、 9110、 9111、 9112、 9113、 9114
、 9115、 9116、 9117、 9118、 9119、 9120、 9121、 9122
、 9123、 9124、 9125、 9126、 9127、 9128、 9129、 9130
、 9131、 9132、 9133、 9134、 9135、 9136、 9137、 9138
、 9139、 9140、 9141、 9142、 9143、 9144、 9145、 9146
、 9147、 9148、 9149、 9150、 9151、 9152、 9153、 9154 40
、 9155、 9156、 9157、 9158、 9159、 9160、 9161、 9162
、 9163、 9164、 9165、 9166、 9167、 9168、 9169、 9170
、 9171、 9172、 9173、 9174、 9175、 9176、 9177、 9178
、 9179、 9180、 9181、 9182、 9183、 9184、 9185、 9186
、 9187、 9188、 9189、 9190、 9191、 9192、 9193、 9194
、 9195、 9196、 9197、 9198、 9199、 9200、 9201、 9202
、 9203のうちいずれかであり得る。

【0087】

当技術分野で既知の「同一性」という用語は、配列を比較することによって決定される2個以上のペプチドの配列間の関係を指す。当技術分野において、同一性は、2個以上の

アミノ酸残基のストリング間のマッチ数によって決定されるペプチド間の配列関連性の程度も意味する。同一性は、特定の数学モデルまたはコンピュータプログラム（すなわち、「アルゴリズム」）によって処理されるギャップアライメント（存在する場合）を有する2つ以上の配列のうちより小さい配列間の同一のマッチの割合（％）を測定する。関連ペプチドの同一性は、既知の方法によって容易に計算され得る。そのような方法には、Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988、Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993、Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994、Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987、Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M. Stockton Press, New York, 1991、および Carillo et al., SIAM J. Applied Math. 48, 1073 (1988) に記載の方法が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0088】

いくつかの実施形態において、ポリペプチド変異形は、参照腫瘍学関連ポリペプチドと同一または同様の活性を有し得る。あるいは、変異形は、参照腫瘍学関連ポリペプチドと比較して変化（例えば、増加または減少）した活性を有し得る。概して、本発明の特定の腫瘍学関連ポリヌクレオチドまたは腫瘍学関連ポリペプチドの変異形は、本明細書に記載され、かつ当業者に既知の配列アライメントプログラムおよびパラメータによって決定されるように、特定の参照腫瘍学関連ポリヌクレオチドまたは腫瘍学関連ポリペプチドの変異形と少なくとも約40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%であるが、100%未満の配列同一性を有する。そのようなアライメントのツールは、BLASTプログラム一式を含む（Stephen F. Altschul, Thomas L. Madden, Alejandro A. Schaffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller, and David J. Lipman (1997), "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402)。他のツールは、本明細書、具体的には、「同一性」の定義に記載される。

【0089】

BLASTアルゴリズムの初期設定パラメータは、例えば、予測閾値10、ワードサイズ28、マッチ/ミスマッチスコア1、-2、線形ギャップコストを含む。任意のフィルター、ならびに種特異的繰り返し配列、例えば、ヒト特異的繰り返し配列の選択が適用され得る。

【0090】

一実施形態では、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/または腫瘍学関連mmRNAは、対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。

【0091】

一実施形態では、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/または腫瘍学関連mmRNAは、対象の腫瘍増殖を減少、排除または予防するために使用され得る。

【0092】

一実施形態では、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/または腫瘍学関連mmRNAは、対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。癌の症状は衰弱、うずきと痛み、発熱、疲労、体重減少、血餅、血中カルシウム濃度の上昇、白血球数の低下、息切れ、眩暈、頭痛、色素沈着過剰、黄疸、紅斑、掻痒症、多毛症、排便習慣の変化、膀胱機能の変化、長続きするただれ、口腔内の白斑、舌の白点、異常な出欠または排出、身体部位の肥厚またはしこり、消化不良、嚥下困難、いぼまたはほくろの変化、新しい皮膚およびしつこい席の変化または嘔声を含み得るが、これらに限定されない。さらに、腫瘍学連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/または腫瘍学関連mmRNAはケモブレイン、末梢神経障害、疲労、うつ病、吐き気、嘔吐、痛み、貧血、リンパ浮腫、感染症、性的副作用、減少した不妊症または妊孕性、オストミー、不妊症および脱毛のような癌に関する副作用を減少し得るが、これらに限定されない。

10

【0093】

腫瘍学関連タンパク質または腫瘍学関連ペプチド

本明細書に開示の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、1個以上の有効なまたは「試験中の」腫瘍学関連タンパク質または腫瘍学関連ペプチドをコードし得る。

【0094】

本発明に従って、現在販売されているか、または開発中の1個以上の腫瘍学関連タンパク質または腫瘍学関連ペプチドは、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAによってコードされ得る。理論によって束縛されることを望まないが、少なくとも部分的に、特異性、純度、および構築物設計の選択性により、本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAへの組み込みが治療効果の改善をもたらすと考えられる。

20

【0095】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/または腫瘍学関連mmRNAは細胞周期、DNA損傷応答(例えば、DNA損傷修復)、アポトーシス、血管新生、細胞運動性、上皮細胞の上皮間葉転換、ホスファチジルイノシトール3(PI3)キナーゼ/Akt細胞のシグナル伝達経路、テロメラーゼ活性および/または発現、腫瘍転移、腫瘍形成、カテプシン、細胞老化、受容体チロシンキナーゼシグナル伝達、代謝および薬物代謝、Gタンパク質シグナル伝達、成長因子および受容体、熱ショックタンパク質、ヒストンデアセチラーゼ、ホルモン受容体、低酸素症、ポリADPリボースポリメラーゼ、タンパク質キナーゼ、RASシグナル伝達、トポイソメラーゼ、癌性、前癌性、および/または他の細胞の転写因子および抗腫瘍活性等の生物学的および/または生理学的過程および/または化合物を変更し得るが、これらに限定されない。

30

【0096】

一実施形態では、ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/または腫瘍学関連mmRNAは、欠失または変異遺伝子から産出されるタンパク質を置換する目的で、細胞または組織のポリペプチドを発現するために使用され得る。

【0097】

さらに、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは天然および/または合成起源の発癌物質が原因で発生した癌を治療するために使用され得る。別の実施形態では、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/または腫瘍学関連mmRNAの使用は、他の有機体が原因で発生した癌および/またはウイルス感染が原因で発生した癌を治療するために使用され得る。

40

【0098】

隣接領域：非翻訳領域(UTR)

遺伝子の非翻訳領域(UTR)は、転写されるが、翻訳されない。5'UTRが転写開始部位で始まり開始コドンに続くが、開始コドンを含まない一方で、3'UTRは、終止コドンの直後に始まり、転写終結シグナルまで続く。核酸分子および翻訳の安定性におい

50

てUTRが果たす制御的役割についての報告が相次いでいる。UTRの制御特徴は、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および/または腫瘍学関連mmRNAに組み込まれて、分子の安定性を高め得る。特定の特徴も組み込まれて、万が一それらが望ましくない器官部位に誤指向される場合には転写物の制御された下方制御を確保することができる。

【0099】

5'UTRおよび翻訳開始

天然5'UTRは、翻訳開始に関与する特徴を有する。それらは、リボソームが多くの遺伝子の翻訳を開始するプロセスに関与することで一般に知られているコザック配列のような特徴を有する。コザック配列は、コンセンサスCCR(A/G)CCAUGGを有し、式中、Rは、開始コドン(AUG)の3塩基上流のプリン(アデニンまたはグアニン)であり、この後に別の「G」が続く。5'UTRは、伸長因子結合に関与する二次構造を形成することも知られている。

10

【0100】

特定の標的器官の多量に発現した遺伝子において典型的に見られる特徴を操作することによって、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの安定性および腫瘍学関連タンパク質産生を高めることができる。例えば、アルブミン、血清アミロイドA、アポリポタンパク質A/B/E、トランスフェリン、フェトタンパク質、エリスロポエチン、または第VII因子等の肝臓で発現したmRNAの5'UTR導入を用いて、肝細胞株または肝臓でのmmRNA等の核酸分子の発現を高めることができる。同様に、他の組織特異的mRNAからの5'UTRを用いてその組織での発現を高めることは、筋肉(MyoD、ミオシン、ミオグロビン、ミオゲニン、ヘルクリン(Herculin))、内皮細胞(Tie-1、CD36)、骨髄細胞(C/EBP、AML1、G-CSF、GM-CSF、CD11b、MSR、Fr-1、iNOS)、白血球(CD45、CD18)、脂肪組織(CD36、GLUT4、ACRP30、アディポネクチン)、および肺上皮細胞(SP-A/B/C/D)において可能である。

20

【0101】

他の非UTR配列が、5'UTR(または3'UTR)に組み込まれ得る。例えば、イントロンまたはイントロン配列の一部は、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの隣接領域に組み込まれ得る。イントロン配列の組み込みは、タンパク質産生、ならびにmRNAレベルを増加させ得る。

30

【0102】

3'UTRおよびAU豊富な要素

3'UTRは、それらに包埋される一続きのアデノシン(Adenosine)およびウリジン(Uridine)を有することで知られている。これらのAU豊富な特徴は、特に高代謝回転率を有する遺伝子においてよく見られる。それらの配列特徴および機能特性に基づいて、AU豊富な要素(ARE)は、3つのクラスに分類され得る(Chen et al, 1995): クラスIのAREは、U豊富な領域内にAUUAモチーフのいくつかの分散したコピーを含有する。C-MyoおよびMyoDは、クラスIのAREを含有する。クラスIIのAREは、2個以上の重複したUUAUUUA(U/A)(U/A)九量体を有する。この種のAREを含有する分子は、GM-CSFおよびTNF- α を含む。クラスIIIのAREは、あまり明確にされていない。これらのU豊富な領域は、AUUAモチーフを含有しない。C-Junおよびミオゲニンが、十分に研究されたこのクラスの例の2つである。AREに結合する大半のタンパク質がメッセンジャーを不安定にすることで知られているが、ELAVファミリーのメンバー、中でも注目すべきHuRがmRNAの安定性を向上させることが実証されている。HuRは、これら3つのクラスのAREに結合する。HuR特異的結合部位を操作して核酸分子の3'UTRに入れることで、HuR結合、ひいてはインピボでのメッセージの安定化につながる。

40

【0103】

50

3' UTRのAU豊富な要素(ARE)の導入、除去、または修飾を用いて、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの安定性を調節することができる。特定の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAを操作するとき、AREの1つ以上のコピーが導入されて、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの安定性を低下させ、それによって、結果として生じるタンパク質の翻訳を抑制し、その産生を低減させ得る。同様に、AREは、特定および除去されるか、または変異されて、細胞内安定性を向上させ、ひいては結果として生じるタンパク質の翻訳および産生を増加させることができる。本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAを用いたトランスフェクション実験を関連細胞株において行うことができ、タンパク質産生をトランスフェクション後の様々な時点でアッセイすることができる。例えば、細胞を、異なるARE操作分子でトランスフェクトすることができ、関連タンパク質に対してELISAキットを用いてトランスフェクション後6時間、12時間、24時間、48時間、および7日時点で産生されたタンパク質をアッセイすることができる。

10

【0104】

マイクロRNA結合部位の組み込み

マイクロRNA(またはmiRNA)は、核酸分子の3' UTRに結合し、かつ核酸分子安定性を低下させるか、または翻訳を阻害するかのいずれかによって遺伝子発現を下方制御する19~25ヌクレオチド長の非コードRNAである。本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、1つ以上のマイクロRNA標的配列、マイクロRNA配列、またはマイクロRNA種を含み得る。そのような配列は、米国特許公開第US2005/0261218号および米国特許公開第US2005/0059005号に教示されるもの等の任意の既知のマイクロRNAに対応し得、これらの内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0105】

マイクロRNA配列は、「種」領域、すなわち、成熟マイクロRNAの2~8位の領域における配列を含み、この配列は、miRNA標的配列に対して完全なワトソン・クリック相補性を有する。マイクロRNA種は、成熟マイクロRNAの2~8位または2~7位を含み得る。いくつかの実施形態において、マイクロRNA種は、7個のヌクレオチド(例えば、成熟マイクロRNAのヌクレオチド2~8位)を含み得、対応するmiRNA標的におけるこの種相補的部位は、マイクロRNA1位と反対のアデニン(A)に隣接する。いくつかの実施形態において、マイクロRNA種は、6個のヌクレオチド(例えば、成熟マイクロRNAのヌクレオチド2~7位)を含み得、対応するmiRNA標的における種相補的部位は、マイクロRNA1位と反対のアデニン(A)に隣接する。例えば、Grimson A, Farh KK, Johnston WK, Garrett-Engle P, Lim LP, Bartel DP; Mol Cell. 2007 Jul 6; 27(1): 91-105を参照されたく、それぞれ、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。マイクロRNA種の塩基は、標的配列と完全な相補性を有する。マイクロRNA標的配列を操作して、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの3' UTRに入れることによって、分解または翻訳減少のためにこの分子を標的化することができるが、但し、問題のマイクロRNAが利用可能であることを条件とする。このプロセスは、核酸分子送達時のオフターゲット効果の危険を低下させる。マイクロRNA、マイクロRNA標的領域、およびそれらの発現パターンの特定、ならびに生物学におけるそれらの役割が報告されている(それぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Bonauer et al., Curr Drug Targets 2010 11: 943-949、Anand and Cheresch Curr Opin Hematol 2011 18: 171-176、Contreras and Rao Leukemia 2012 26: 404-413(2011 Dec 20. doi: 10.1038/leu.2011.3

30

40

50

56)、Bartel Cell 2009 136:215-233、Landgraf et al, Cell, 2007 129:1401-1414)。

【0106】

例えば、核酸分子がmRNAであり、肝臓に送達されることが意図されないが、そこで落ち着く場合、肝臓中に豊富なマイクロRNAであるmiR-122が、miR-122の1つまたは複数の標的部位が操作されて、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの3'UTRに入れられると、目的とする遺伝子の発現を阻害することができる。異なるマイクロRNAの1つまたは複数の結合部位の導入を操作して、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの長寿命、安定性、およびタンパク質翻訳をさらに減少させることができる。本明細書で使用するとき、「マイクロRNA部位」という用語は、マイクロRNA標的部位もしくはマイクロRNA認識部位、またはマイクロRNAが結合もしくは会合する任意のヌクレオチド配列を指す。「結合」は、従来のワトソン・クリックハイブリダイゼーション規則に従い得るか、あるいはマイクロRNA部位に、またはマイクロRNA部位に隣接して標的配列を有するマイクロRNAの任意の安定した会合を示し得ることを理解されたい。

10

【0107】

逆に、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの目的のために、特定の組織でのタンパク質発現を増加させるために自然に生じるマイクロRNA結合部位を操作して配列から出す(すなわち、配列から除去する)ことができる。例えば、miR-122結合部位が除去されて、肝臓でのタンパク質発現を改善することができる。複数の組織での発現の制御は、1つまたはいくつかのマイクロRNA結合部位の導入または除去によって達成され得る。

20

【0108】

マイクロRNAがmRNAを制御し、その結果タンパク質発現を制御することで知られている組織の例には、肝臓(miR-122)、筋肉(miR-133、miR-206、miR-208)、内皮細胞(miR-17-92、miR-126)、骨髄細胞(miR-142-3p、miR-142-5p、miR-16、miR-21、miR-223、miR-24、miR-27)、脂肪組織(let-7、miR-30c)、心臓(miR-1d、miR-149)、腎臓(miR-192、miR-194、miR-204)、および肺上皮細胞(let-7、miR-133、miR-126)が挙げられるが、これらに限定されない。マイクロRNAは、血管新生(miR-132)等の複雑な生物学的プロセスも制御し得る(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Anand and Cheresch Curr Opin Hematol 2011 18:171-176)。本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAにおいて、そのようなプロセスに関与するマイクロRNAの結合部位は、生物学的に関連した細胞型に対して、または関連生物学的プロセスに関連して腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの発現を調整するために除去または導入され得る。マイクロRNA、miR配列、およびmiR結合部位の一覧が、2013年1月17日出願の米国特許仮出願第61/753,661号の表9、2013年1月18日出願の米国特許仮出願第61/754,159号の表9、および2013年1月31日出願の米国特許仮出願第61/758,921号の表7に列記されており、それぞれ、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。

30

40

【0109】

最後に、異なる腫瘍学関連細胞型におけるマイクロRNAの発現パターンの理解を通じて、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、特定の細胞型におけるより標的化された発現または特定の生物学的条件下のみでのより標的化された発現のために操作され得る。組織特異的マイクロRNA結合部位の導入によって、組織での腫瘍学関連タンパク質発現または生物学的条件に関連した腫瘍学関連タンパク質発現に最適な腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫

50

瘍学関連 m m R N A が設計され得る。組織または疾患特異的遺伝子発現を駆動するためのマイクロRNAの使用例が列記されている（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Getner and Naldini, Tissue Antigens. 2012, 80:393-403）。加えて、マイクロRNA種部位は、mRNAに組み込まれてある特定の細胞における発現を低下させ得、これは、生物学的改善をもたらす。これについての例は、miR-142部位のUGT1A1発現レンチウイルスベクターへの組み込みである。miR-142種部位の存在が造血細胞での発現を低下させ、結果として抗原提示細胞での発現を低下させ、ウイルスによって発現したUGT1A1に対する免疫応答の不在をもたらした（それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Schmitt et al., Gastroenterology 2010; 139:999-1007、Gonzalez-Asequinolaza et al. Gastroenterology 2010, 139:726-729）。miR-142部位の修飾mRNAへの組み込みが、造血細胞でのコードされたタンパク質の発現を低下させることができただけでなく、mRNAでコードされたタンパク質に対する免疫応答を低下または無効にすることもできた。miR-142種部位（1つまたは複数）のmRNAへの組み込みは、I型UGT1A1、LDLR欠損患者、およびCRIM陰性Pompe患者のような完全なタンパク質欠乏症が挙げられるがこれらに限定されない完全なタンパク質欠乏症を有する患者の治療時に重要である。

【0110】

操作された腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A を用いたトランスフェクション実験を関連細胞株において行うことができ、タンパク質産生をトランスフェクション後の様々な時点でアッセイすることができる。例えば、細胞を、異なるマイクロRNA結合部位操作腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A でトランスフェクトすることができ、関連タンパク質に対してELISAキットを用いてトランスフェクション後6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、および7日時点で産生されたタンパク質をアッセイすることができる。マイクロRNA結合部位操作分子を用いたインビボ実験を行って、製剤化された腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A の組織特異的発現の変化を試験することもできる。

【0111】

5'キャッピング

mRNAの5'キャップ構造は、核外輸送に関与し、mRNAの安定性を向上させ、mRNAキャップ結合タンパク質(CBP)に結合し、これは、CBPのポリ(A)結合タンパク質との会合を介して細胞におけるmRNA安定性および翻訳適格性に関与し、成熟環状mRNA種を形成する。このキャップはさらに、mRNAスプライシング中に5'近位のイントロンの除去を支援する。

【0112】

内因性mRNA分子は、5'末端キャップされて、末端グアノシンキャップ残基とmRNA分子の5'末端転写センスヌクレオチドとの間に5'-ppp-5'-トリホスフェート結合をもたらす。その後、この5'-グアニル酸キャップがメチル化されて、N7-メチル-グアニル酸残基を生成し得る。mRNAの5'末端の末端および/または前末端転写ヌクレオチドのリボース糖も、任意に2'-O-メチル化され得る。グアニル酸キャップ構造の加水分解および切断を介する5'デキャッピングは、分解するためにmRNA分子等の核酸分子を標的とし得る。

【0113】

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連 m m R N A の修飾は、デキャッピングを阻止する非加水分解性のキャップ構造を生成し、その結果mRNAの半減期を増加させ得る。キャップ構造の加水分解が5'-ppp-5'ホスホロジエステル結合の切断を必要とするため、修飾ヌクレオチドが、キャッピング反応中に用いられ得る。例えば、New England Biolabs (Ipswich

10

20

30

40

50

、M A) のワクシニアキャッピング酵素を製造業者の指示に従って - チオ - グアノシンヌクレオチドとともに用いて、5' - p p p - 5' キャップにおけるホスホロチオエート結合を引き起こすことができる。 - メチル - ホスホネートおよびセレノ - ホスフェートヌクレオチド等のさらなる修飾グアノシンヌクレオチドを用いることができる。

【0114】

さらなる修飾には、糖環の2' - ヒドロキシル基におけるmRNAの5'末端および/または5'前末端ヌクレオチドのリボース糖の2' - O - メチル化(上述のもの)が含まれるが、これに限定されない。複数のはっきりと異なる5' - キャップ構造を用いて、mRNA分子等の核酸分子の5'キャップを生成することができる。

【0115】

本明細書において合成キャップ類似体、化学キャップ、化学キャップ類似体、または構造もしくは機能キャップ類似体とも称されるキャップ類似体は、それらの化学構造の点で天然の(すなわち、内因性、野生型、または生理学的)5'キャップとは異なるが、キャップ機能は保持する。キャップ類似体は、化学的(すなわち、非酵素的)もしくは酵素的に合成され、かつ/または核酸分子に結合され得る。

【0116】

例えば、反逆方向キャップ類似体(A R C A)キャップは、5' - 5' - トリホスフェート基によって結合される2個のグアニンを含有し、一方のグアニンは、N7メチル基、ならびに3' - O - メチル基(すなわち、N7, 3' - O - ジメチル - グアノシン - 5' - トリホスフェート - 5' - グアノシン(m⁷G - 3' m p p p - G、これは同等に3' O - Me - m⁷G(5') p p p(5') Gと指定され得る)を含有する。他方の未修飾グアニンの3' - O原子は、キャップされた核酸分子(例えば、mRNAまたはmmRNA)の5'末端ヌクレオチドに結合される。N7 - および3' - O - メチル化グアニンは、キャップされた核酸分子(例えば、mRNAまたはmmRNA)の末端部分を提供する。

【0117】

別の例示のキャップには、mCAPがあり、これは、A R C Aと同様であるが、グアノシン上に2' - O - メチル基(すなわち、N7, 2' - O - ジメチル - グアノシン - 5' - トリホスフェート - 5' - グアノシン、m⁷G m - p p p - G)を有する。

【0118】

キャップ類似体がインビトロ転写反応において同時に起こる核酸分子のキャッピングを可能にする一方で、転写物の最大20%がキャップされないままであり得る。これ、ならびに内因性細胞転写機構によって産生される核酸の内因性5' - キャップ構造とのキャップ類似体の構造差は、翻訳適格性の低下および細胞安定性の低下をもたらし得る。

【0119】

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAは、より真正の5' - キャップ構造を生成するために、酵素を用いて転写後にもキャップされ得る。本明細書で使用する時、「より真正の」という表現は、構造的または機能的のいずれかで内因性または野生型特徴を酷似させるか、または模倣する特徴を指す。すなわち、「より真正の」特徴は、先行技術の合成特徴もしくは類似体等と比較して、より良好に内因性、野生型、天然、もしくは生理学的細胞機能および/もしくは構造を表しているか、またはこれは、対応する内因性、野生型、天然または生理学的特徴を1つ以上の点においてしのぐ。本発明のより真正の5'キャップ構造の非限定的な例には、当技術分野で既知の合成5'キャップ構造(または野生型、天然、または生理学的5'キャップ構造)と比較して、とりわけ、強化されたキャップ結合タンパク質の結合、増加した半減期、低下した5'エンドヌクレアーゼに対する感受性、および/または低下した5'デキャッピングを有するものがある。例えば、組換えワクシニアウイルスキャッピング酵素および組換え2' - O - メチルトランスフェラーゼ酵素は、mRNAの5'末端ヌクレオチドとグアニンキャップヌクレオチドとの間に基準の5' - 5' - トリホスフェート結合を生成し得、キャップグアニンは、N7メチル化を含有、mRNAの5'末端ヌクレオチ

10

20

30

40

50

ドは、2'-O-メチルを含有する。そのような構造は、キャップ1構造と称される。このキャップは、例えば、当技術分野で既知の他の5'キャップ類似体構造と比較して、より高い翻訳適格性および細胞安定性、ならびに細胞炎症誘発性サイトカインの活性化の低下をもたらす。キャップ構造には、7mG(5')ppp(5')N, pN2p(キャップ0)、7mG(5')ppp(5')N1mpNp(キャップ1)、および7mG(5')-ppp(5')N1mpN2mp(キャップ2)が含まれるが、これらに限定されない。

【0120】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAが転写後にキャップされ得、かつこのプロセスがより効率的であるため、ほぼ100%の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAがキャップされ得る。これは、キャップ類似体がインビトロ転写反応の過程でmRNAに結合されるとき約80%とは大いに異なる。

10

【0121】

本発明に従って、5'末端キャップは、内因性キャップまたはキャップ類似体を含み得る。本発明に従って、5'末端キャップは、グアニン類似体を含み得る。有用なグアニン類似体には、イノシン、N1-メチル-グアノシン、2'-フルオロ-グアノシン、7-デアザ-グアノシン、8-オキソ-グアノシン、2-アミノ-グアノシン、LNA-グアノシン、および2-アジド-グアノシンが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0122】

ウイルス配列

大麦縞萎縮ウイルス(BYDV-PAV)の翻訳エンハンサー配列、ヤーグジークテヒツジレトロウイルス(JSRV)、および/または地方病性鼻腫瘍ウイルス(例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012129648号を参照のこと)等であるが、これらに限定されないさらなるウイルス配列は、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの3'UTRに操作および挿入され得、インビトロおよびインビボで構築物の翻訳を刺激し得る。トランスフェクション実験を関連細胞株において行うことができ、ELISAによってタンパク質産生をトランスフェクション後12時間、24時間、48時間、72時間、および7日時点でアッセイすることができる。

30

【0123】

IRES配列

さらに、内部リボソーム進入部位(IRES)を含有し得る腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAが提供される。最初に特徴的なピコルナウイルスRNAと特定されたIRESは、5'キャップ構造の不在でタンパク質合成を開始するときに重要な役割を果たす。IRESは、mRNAの唯一のリボソーム結合部位として働き得るか、または複数のリボソーム結合部位のうちの1つの役割を果たし得る。2個以上の機能的リボソーム結合部位を含有する腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、リボソーム(「多シストロン性核酸分子」)によって独立して翻訳されるいくつかの腫瘍学関連ペプチドまたは腫瘍学関連ポリペプチドをコードし得る。腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAにIRESが提供されるとき、第2の翻訳可能な領域がさらに任意に提供される。本発明に従って用いられ得るIRES配列の例には、制限なく、ピコルナウイルス(例えば、FMDV)、ペストウイルス(CFFV)、ポリオウイルス(PV)、脳心筋炎ウイルス(ECMV)、口蹄疫ウイルス(FMDV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、豚コレラウイルス(CSFV)、マウス白血病ウイルス(MLV)、サル免疫不全ウイルス(SIV)、またはコオロギ麻痺ウイルス(CrPV)由来のものが挙げられる。

40

【0124】

ポリA尾部

50

R N A 処理中、長いアデニンヌクレオチド鎖（ポリ A 尾部）が、安定性を向上させるために m R N A 分子等のポリヌクレオチドに付加され得る。転写直後、転写物の 3' 末端が切断されて 3' ヒドロキシルを遊離させ得る。その後、ポリ A ポリメラーゼは、アデニンヌクレオチド鎖を R N A に付加する。ポリアデニル化と呼ばれるこのプロセスは、例えば、約 100 ~ 250 残基長であり得るポリ A 尾部を付加する。

【0125】

特有のポリ A 尾部の長さが、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A にある特定の利点を提供することが見出されている。

概して、本発明のポリ A 尾部の長さは、30ヌクレオチド長を超える。別の実施形態において、ポリ A 尾部は、35ヌクレオチド長を超える（例えば、少なくとも約 35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、および 3,000ヌクレオチド長であるか、またはこれらを超える）。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A は、約 30 ~ 約 3,000 個のヌクレオチド（例えば、30 ~ 50、30 ~ 100、30 ~ 250、30 ~ 500、30 ~ 750、30 ~ 1,000、30 ~ 1,500、30 ~ 2,000、30 ~ 2,500、50 ~ 100、50 ~ 250、50 ~ 500、50 ~ 750、50 ~ 1,000、50 ~ 1,500、50 ~ 2,000、50 ~ 2,500、50 ~ 3,000、100 ~ 500、100 ~ 750、100 ~ 1,000、100 ~ 1,500、100 ~ 2,000、100 ~ 2,500、100 ~ 3,000、500 ~ 750、500 ~ 1,000、500 ~ 1,500、500 ~ 2,000、500 ~ 2,500、500 ~ 3,000、1,000 ~ 1,500、1,000 ~ 2,000、1,000 ~ 2,500、1,000 ~ 3,000、1,500 ~ 2,500、1,500 ~ 3,000、2,000 ~ 3,000、2,000 ~ 2,500、および 2,500 ~ 3,000 個）を含む。

【0126】

一実施形態において、ポリ A 尾部は、全体の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A の長さに対して設計される。この設計は、コーディング領域の長さ、特定の特徴もしくは領域の長さ（第 1 もしくは隣接領域等）に基づき得るか、または腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連 m m R N A から発現した最終産物の長さに基づき得る。

【0127】

この文脈において、ポリ A 尾部は、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連 m m R N A、またはその特徴よりも 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、もしくは 100% 長い長さであり得る。ポリ A 尾部は、それが属する腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A の画分としても設計され得る。この文脈において、ポリ A 尾部は、構築物の全長または構築物の全長からポリ A 尾部を差し引いた長さの 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または 90% 以上であり得る。さらに、結合部位の操作、および腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A のポリ A 結合タンパク質への複合体化は、発現を高め得る。

【0128】

さらに、複数のはっきりと異なる腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A は、ポリ A 尾部の 3' 末端で修飾されたヌクレオチドを用いて 3' 末端を介して P A B P（ポリ A 結合タンパク質）に結合され得る。トランスフェクション実験を関連細胞株において行うことができ、E L I S A によって腫瘍学関連タンパク質産生をトランスフェクション後 12 時間、24 時間、48 時間、72 時間、および 7 日時点でアッセイすることができる。

10

20

30

40

50

【0129】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチドおよび腫瘍学関連一次構築物は、ポリA～G四重項を含むように設計される。G四重項は、DNAおよびRNAの両方においてG豊富な配列によって形成され得る4個のグアニンヌクレオチドの環状水素結合アレイである。この実施形態において、G四重項は、ポリA尾部の終端に組み込まれる。結果として生じる腫瘍学関連mmRNA構築物は、安定性、タンパク質産生、および様々な時点での半減期他のパラメータについてアッセイされる。ポリA～G四重項が、120個のヌクレオチドのポリA尾部を単独で用いてもたらされるタンパク質産生の少なくとも75%に相当するタンパク質産生をもたらすことが見出されている。

【0130】

定量化

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、1つ以上の体液由来のエクソソームにおいて定量化され得る。本明細書で使用するとき、「体液」には、末梢血、血清、血漿、腹水、尿、脳脊髄液(CSF)、痰、唾液、骨髄、滑液、房水、羊水、耳垢、母乳、気管支肺胞洗浄液、精液、前立腺液、クーパー腺液または射精前液、汗、糞便、毛髪、涙液、嚢胞液、胸膜および腹水、心嚢液、リンパ液、粥状液、乳糜、胆汁、間質液、帯下、膿汁、皮脂、嘔吐物、腔分泌物、粘膜分泌物、水便、腓液、鼻腔からの洗浄液、気管支肺吸引物、胚盤胞腔液、および臍帯血が含まれる。あるいは、エクソソームは、肺、心臓、膵臓、胃、腸、膀胱、腎臓、卵巣、睾丸、皮膚、結腸、乳房、前立腺、脳、食道、肝臓、および胎盤からなる群から選択される器官から回収され得る。

【0131】

定量化方法において、2mL未満の試料が対象から得られ、エクソソームが、サイズ排除クロマトグラフィー、密度勾配遠心分離、分画遠心分離、ナノ膜限外濾過、免疫吸収捕獲、親和性精製、微小流体分離、またはこれらの組み合わせによって単離される。分析において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAのレベルまたは濃度は、投与された構築物の発現レベル、存在、不在、切断、または改変であり得る。このレベルを1つ以上の臨床表現型またはヒト疾患バイオマーカーについてのアッセイと関連させることは、有利である。このアッセイが、構築物特異的プローブ、サイトメトリー、qRT-PCR、実時間PCR、PCR、フローサイトメトリー、電気泳動、質量分析、またはこれらの組み合わせを用いて行われ得る一方で、エクソソームは、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)等の免疫組織化学法を用いて単離され得る。エクソソームは、サイズ排除クロマトグラフィー、密度勾配遠心分離、分画遠心分離、ナノ膜限外濾過、免疫吸収捕獲、親和性精製、微小流体分離、またはこれらの組み合わせによっても単離され得る。

【0132】

これらの方法は、残存しているか、または送達された腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAのレベルをリアルタイムで監視する能力を研究者に提供する。これは、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAが構造および/または化学修飾に起因して内因性形態とは異なるといった理由から、可能である。

【0133】

II. mmRNAの設計および合成

本発明に従って用いる腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、化学合成、一般にインビトロ転写(IVT)と称される酵素合成、またはより長い前駆体の酵素的もしくは化学的切断等を含むが、これらに限定されない任意の利用可能な技法に従って調製され得る。RNAを合成する方法は、当技術分野において既知である(例えば、いずれも参照により本明細書に組み込まれる、Gait, M. J. (ed.) *Oligonucleotide synthesis: a practical approach*, Oxford [Oxfordshire], Washin

10

20

30

40

50

gton, DC: IRL Press, 1984、および Herdewijn, P. (ed.) Oligonucleotide synthesis: methods and applications, Methods in Molecular Biology, v. 288 (Clifton, N. J.) Totowa, N. J.: Humana Press, 2005を参照のこと)。

【0134】

本発明の腫瘍学関連一次構築物の設計および合成のプロセスは、概して、遺伝子構築ステップ、mRNA産生ステップ(修飾を伴うか、または伴わない)、および精製ステップを含む。酵素合成方法において、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする標的腫瘍学関連ポリヌクレオチド配列が、増幅されてcDNA鋳型を産生するベクターへの組み込みのために最初に選択される。任意に、標的腫瘍学関連ポリヌクレオチド配列および/または任意の隣接配列は、コドン最適化され得る。その後、cDNA鋳型を用いて、インビトロ転写(IVT)によってmRNAを産生する。産生後、mRNAは、精製および浄化プロセスを経り得る。これらのステップは、以下でより詳細に提供される。

10

【0135】

遺伝子構築

遺伝子構築ステップは、遺伝子合成、ベクター増幅、プラスミド精製、プラスミド線形化および浄化、ならびにcDNA鋳型合成および浄化を含み得るが、これらに限定されない。

20

【0136】

遺伝子合成

目的とする腫瘍学関連ポリペプチドまたは標的が産生のために選択された時点で、腫瘍学関連一次構築物が設計される。腫瘍学関連一次構築物内で、目的とするポリペプチドをコードする結合ヌクレオチドの第1の領域は、選択された核酸(DNAまたはRNA)転写物のオープンリーディングフレーム(ORF)を用いて構築され得る。ORFは、野生型ORF、アイソフォーム、変異形、またはその断片を含み得る。本明細書で使用する時、「オープンリーディングフレーム」または「ORF」は、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードすることができる核酸配列(DNAまたはRNA)を指すよう意図される。ORFは、多くの場合、開始コドンATGで始まり、ナンセンスまたは終止コドンもしくはシグナルで終わる。

30

【0137】

さらに、第1の領域のヌクレオチド配列は、コドン最適化され得る。コドン最適化方法は、当技術分野において既知であり、いくつかの目標のうちの1つ以上を達成する取り組みにおいて有用であり得る。これらの目標には、標的および宿主生物体におけるコドン頻度を一致させて適切な折り畳みを確実にすること、GC含量を付勢させてmRNAの安定性を高めるか、または二次構造を減少させること、遺伝子構築または発現を障害し得る縦列反復コドンまたは塩基泳動を最小限に抑えること、転写および翻訳制御領域をカスタマイズすること、タンパク質輸送配列を挿入または除去すること、コードされたタンパク質における翻訳後修飾部位(例えば、グリコシル化部位)を除去/付加すること、タンパク質ドメインを付加、除去、または組み替えること、制限部位を挿入するか、または欠失させること、リボソーム結合部位およびmRNA分解部位を修飾すること、翻訳速度を調節してタンパク質の様々なドメインの適切な折り畳みを可能にすること、あるいはmRNA内の問題の二次構造を減少させるか、または排除することが含まれる。コドン最適化ツール、アルゴリズム、およびサービスは、当技術分野において既知であり、非限定的な例には、GeneArtのサービス(Life Technologies)、DNA2.0(Menlo Park CA)、および/または所有権を有する方法が挙げられる。一実施形態において、ORF配列は、最適化アルゴリズムを用いて最適化される。各アミノ酸のコドン選択肢が表1に提供される。

40

【0138】

表1. コドン選択肢

50

【 0 1 3 9 】

【 表 0 0 0 1 】

アミノ酸	単一文字コード	コドン変換段
イソロイシン	I	ATT, ATC, ATA
ロイシン	L	CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, TTG
バリン	V	GTT, GTC, GTA, GTG
フェニルアラニ ン	F	TTT, TTC
メチオニン	M	ATG
システイン	C	TGT, TGC
アブニン	A	GAT, GAC, GCA, GCG
グリシン	G	GGT, GGC, GGA, GGG
プロリン	P	CCT, CCG, CCA, CCG
トレオニン	T	ACT, ACC, ACA, ACG
セリン	S	TGT, TGC, TCA, TCG, AGT, AGC
チロシン	Y	TAT, TAC
トリプトファン	W	TGG
グルタミン	Q	CAA, CAG
アスパラギン	A	AAI, AAC
ヒスチジン	H	CAT, CAC
グルタミン酸	E	GAA, GAG
アスパラギン酸	D	GAT, GAC
リジン	K	AAA, AAG
アルギニン	R	CGT, CGC, CGA, CCG, AGA, AGG
セレノシステイ ン	Sec	セレノシステイン挿入要素(SECS)の存在 FでのmRNA100UGA
終止コドン	終止	TAA, TAG, TGA

10

【 0 1 4 0 】

本発明のいくつかの実施形態において有益であると見なされ得る特徴は、腫瘍学関連一次構築物によってコードされ得、第1または第2の隣接領域としてORFに隣接し得る。この隣接領域は、ORFの最適化前および/または後に腫瘍学関連一次構築物に組み込まれ得る。腫瘍学関連一次構築物が5'隣接領域と3'隣接領域の両方を含有する必要はない。そのような特徴の例には、非翻訳領域(UTR)、コザック配列、オリゴ(dT)配列、および検出可能なタグが挙げられるが、これらに限定されず、XbaI認識を有し得る複数のクローニング部位も挙げられ得る。

20

【 0 1 4 1 】

いくつかの実施形態において、5'UTRおよび/または3'UTRが、隣接領域として提供され得る。複数の5'または3'UTRが、隣接領域に含まれ得、同一または異なる配列であり得る。隣接領域の任意の部分(そのような部分がない場合を含み)が、コドン最適化され得、それらのいずれも、独立して、コドン最適化の前および/または後に1つ以上の異なる構造または化学修飾を含有し得る。特徴の組み合わせは、第1および第2の隣接領域に含まれ得、他の特徴内に含有され得る。例えば、ORFは、ポリA尾部の鑄型付加のために、強力なコザック翻訳開始シグナルを含有し得る5'UTRおよび/またはオリゴ(dT)配列を含み得る3'UTRに隣接し得る。参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第20100293625号に記載の5'UTR等の5'UTRは、同一および/または異なる遺伝子由来の第1のポリヌクレオチド断片および第2のポリヌクレオチド断片を含み得る。

30

【 0 1 4 2 】

表2および表3は、隣接領域として本発明の腫瘍学関連一次構築物において利用され得る例示のUTRの一覧を提供する。本発明の5'非翻訳領域の一覧が表2に示される。A、T、C、もしくはGを含む1個以上のヌクレオチドが末端に付加されるか、または末端から除去される5'UTRの変異形が利用され得る。

40

【 0 1 4 3 】

表2. 5'非翻訳領域

【 0 1 4 4 】

【表 0 0 0 2】

5' UTR 識別名	名称/説明	配列	配列番号
SUTR-001	1-69UTR	GGGAATATAGAGGAAAAGAGGCTAAGAGGAATATAGA GCTACC	1
SUTR-002	1-69UTR	GGGGATTCAGAGGAAAMMAGCTAAGAGGAATATAGA GCTACC	2
SUTR-003	1-69UTR	GGAATAAAGTCTCAAGCAAGATATACAAACAACGAAT CTCAAGCAATCAAGCATCTACTCTATTGCAGCAATTAA ATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTCTGAAAATTTTC AGCATTTACGAACGATAGCAAC	3
SUTR-004	1-69UTR	GGGAGACAAGUUGGCAUCCGGFAUGUGGCAAGCCAC C	4

【 0 1 4 5 】

10

本発明の 3' 非翻訳領域の代表的な一覧が表 3 に示される。A、T、C、もしくは G を含む 1 個以上のヌクレオチドが末端に付加されるか、または末端から除去される 3' UTR の変異形が利用され得る。

【 0 1 4 6 】

表 3 . 3' 非翻訳領域

【 0 1 4 7 】

【表 0 0 0 3 - 1】

3' UTR 識別名	名称/説明	配列	配列 番号
3UTR-001	クレアチンキナーゼ	GCGCCTGCCACCTGCCACCGACTGCTGGAACCCAGCCAGTGGGAGGG CCTGGCCACCAGAGTCCTGCTCCCTCACTCCTCGCCCGCCCTGT CCCAGAGTCCCACCTGGGGCTCTCTCCACCTTCTCAGAGTCCAGT TTCAACCAGAGTTCCAACCAATGGGCTCCATCCTCTGGATTCTGGCCA ATGAAATATCTCCCTGCGAGGGTCTCTTTTCCAGAGCTCCACC CCAACCAGGAGCTCTAGTTAATGGAGAGCTCCAGCACACTCGGAGCT TGTGCTTTGTCTCCACGAAAGCGATAAATAAAAGCATTGGTGGCCTT TGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGA	5
3UTR-002	ミオグロビン	GCCCTGCGCTCCCACCCACCATCTGGGCCCCGGTTCAAGAGA GAGCGGGCTGATCTCGTAGCCATATAGAGTTTGGTTCTGAGTGT CTGCTTTGTTTAGTAGAGTGGGCAGGAGAGCTGAGGGCTGGGGCT GGGGTGTGAAGTTGGCTTTGCATGCCAGCGATGCCCTCCCTGTGG GATGTCATCACCTGGAAACCGGAGTGGCCCTTGGCTCACTGTGTTT TGCATGGTTGGATCTGAATTAATTGCTTTCTTCTAAATCCCAACC GAACTTCTCCAACCTCCAACTGGCTGTAACCCCAAATCCAAGCCAT TAACTACACCTGACAGTAGCAATTGCTGATTAATCACTGGCCCTTG AAGACAGCAGAATGTCCCTTTGCAATGAGGAGGAGATCTGGGCTGGGC GGGCCAGCTGGGAAGCATTGACTATCTGGAACCTGTGTGTGCTCC TCAGGTATGGCAGTGACTCACCTGGTTTAAATAAAACAACCTGCAACA TCTCATGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGA	6
3UTR-003	α -アクチン	ACACACTCCACCTCCAGCAGCGACTTCTCAGGACGACGAATCTTCTC AATGGGGGGGGCTGAGCTCCAGCCACCCGAGTCACTTTCTTTGT AACAACCTCCGTTGCTGCCATCGTAAACTGACACAGTGTTTATAACGT GTACATACATTAACCTTATTACCTCATTTTGTATTTTTCGAAACAAAG CCCTGTGAAGAAAATGAAAACCTGAAGAAGCATTAAAGTCATTCTG TTAAGCTGCGTAAATGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAG A	7
3UTR-004	アルブミン	CATCACATTTAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAA AATGAAGATCAAAAGCTTATTCATCTGTTTTCTTTTTCGTTGGTGTA AAGCCAACACCTGTCTAAAAACATAAATTTCTTAATCATTGTC TCTTTTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGAAAGAATCTAATAGA GTGGTACAGCACTGTTATTTTCAAAGATGTGTGCTATCCTGAAAAAT TCTGTAGTCTGTGGAAGTCCAGTGTCTCTTATTCCACTTCGG TAGAGGATTTCTAGTTTCTGTGGCTAATTAATAAATCATTAAATAC TCTTCTAATGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGA	8
3UTR-005	α -グロビン	GCTGCCTTCTGCGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCC TTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGCG GCCGCTCGAGCATGCATCTAGA	9

10

20

30

【 0 1 4 8 】

【表 0 0 0 3 - 2】

3UTR-006	G-CSF	GCCAAGCCCTCCCATCCCATGTATTTATCTCTATTTAATATTTATGT CTATTTAAGCCTCATATTTAAAGACAGGGAAGAGCAGAACGGAGCCCC AGGCCTCTGTGTCCTTCCCTGCATTTCTGAGTTTCATTCTCCTGCCTG TAGCAGTGAGAAAAAGCTCCTGTCTCCCATCCCTGGACTGGGAGGT AGATAGGTAATAACCAAGTATTTACTATGACTGCTCCCAGCCCT GGCTCTGCAATGGGCACTGGGATGAGCCGCTGTAGCCCTGGTCCTG AGGGTCCCACCTGGGACCCTTGAGAGTATCAGGTCTCCCAGTGGGA GACAAGAAATCCCTGTTAATATTTAAACAGCAGTGTCCCATCTGG GTCCTTGCACCCCTCACTCTGGCCTCAGCCGACTGCACAGCGCCCT GCATCCCTTGGCTGTGAGGCCCTGGACAAGCAGAGGTGGCCAGAGC TGGGAGGCATGGCCCTGGGTCCCACGAATTTGCTGGGGAATCTCGTT TTTCTTCTAAGACTTTTGGGACATGGTTGACTCCCGAACATCACCG ACGCGTCTCCTGTTTTCTGGTGGCCTCGGACACCTGCCCTGCCCC CACGAGGTCAGGACTGTACTCTTTTAGGGCCAGGAGGTGCCTGG ACATTTGCCCTTCTGGACGGGACTGGGATGTGGAGGGAGCAGACA GGAGGAATCATGTCAGCCCTGTGTGTAAAGGAAGCTCCACTGTACCC CTCCACCTCTTACCCCCACTCACCAGTGTCCCTCCACTGCACAT TGTAACCTGAACCTCAGGATAATAAAGTGTGGCTCCATGGTCTTTGA ATAAAGCCTGAGTAGGAAGCGGCCGCTCGAGCATGCATCTAGA	10
3UTR-007	Col1a2; コラー ゲン、I型、α2	ACTCAATCTAAATTA AAAAAGAAAGAAATTTGAAAAAATTTCTCTTT GCCATTTCTTCTTCTTTTTAACTGAAAGCTGAATCCTTCCATTT CTTCTGCACATCTACTTGCTTAAATTTGGGCAAAAGAGAAAAAGAAG GATTGATCAGAGCATTGTCAATACAGTTTCATTAACCTTCCCCCG CTCCCCAAAAATTTGAATTTTTTTTCAACACTTACACCTGTAT GGAAAAATGCAACCTTTGTAAGAAAACAAAATAAAAATGAAAAATA AAAACATAAACATTTGCACCCTTGTGGCTTTTGAATATCTCCACA GAGGGAGTTTAAAACCAAATTCCAAAGGTTAAACTACCTCAAAA CACTTCCCATGAGTGTGATCCACATTTAGGTGCTGACCTAGACAG AGATGAACGAGGCTTGTGTTTTGTTTCATAATACAAGGTGCT AATTAATAGTATTTAGACTACTGAAGAATTTGATGGTGTAGAAGA ATTTGAGAAGAAATACTCCTGTATTGAGTTGTATCGTGTGGTGTATTT TTAAAAAATTTGATTTAGCATTATATTTCCATCTTATCCCAATT AAAAGTATGCAGATTATTTGCCCAAATCTTCTCAGATTCAGCATTTG TTCTTTGCCAGTCTATTTTCTTCTTCCATGGTCCACAGAAGCT TTGTTTCTGGGCAAGCAGAAAAATTAATTTGACCTATTTGTATAT GTGAGATGTTAAATAAATTTGAAAAAATGAAATAAAGCATGTTTG GTTTTCCAAAAGACATAT	11
3UTR-008	Col16a2; コラー ゲン、VI型、α 2	CGCCGCCGCCCGGGCCCGCAGTCGAGGTCGTGAGCCACCCCGTCC ATGGTGCTAAGCGGGCCGGTCCACACGGCCAGCACCGCTGCTCAC TCGGACGACGCCCTGGCCTGCACCTCTCCAGTCTCCACGGGGTC CCCGTAGCCCGGCCCGCCAGCCAGGCTCTCCAGGCCCTCCG	12

10

20

30

【表 0 0 0 3 - 3】

		CAGGGTCCCCGGCTCCCTCCCCCTGCAGCCATCCCAAGGCTCCTGAC CTACCTGGCCCCCTGAGCTCTGGAGCAAGCCCTGACCCAATAAAGGCTT TGAACCCAT	
3UTR-009	RPN1;リボホリ ンI	GGGGCTAGAGCCCTCTCCGCACAGCGTGGAGACGGGGCAAGGAGGGG GTTATTAGGATTGGTGGTTTTGTTTTGCTTTGTTTAAAGCCGTGGGAA AATGGCACAACTTTACCTCTGTGGGAGATGCAACACTGAGAGCCAAGG GGTGGAGTTGGGATAATTTTATATAAAAAGTTTTTCCACTTTGA ATTGCTAAAAGTGGCATTTTTCTATGTGCAGTCACTCCTCTCATTTT TAAAATAGGGACGTGGCCAGGCACGGTGGCTCATGCCTGTAATCCAG CACTTTGGAGCCGAGGCAGCGGCTCACAGGTCAGGAGATCGAGA CTATCCTGGCTAACACGGTAAAACCTGTCTCTACTAAAAGTACAAAA AATTAGCTGGGCGTGGTGGTGGCACCTGTAGTCCAGCTACTCGGGA GGCTGAGGCAGGAGAAAGGCATGAATCCAAGAGGCAGAGTTGCAGTG AGCTGAGATCACGCCATTGCACCTCCAGCTGGGCAACAGTGTAAAGAC TCTGTCTCAAATATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA AAATAAAGCGAGATGTTGCCCTCAA	13
3UTR-010	LRP1;低密度リ ポタンパク質受 容体関連タンパ ク質1	GGCCCTGCCCGTCGGACTGCCCCAGAAAGCCTCTGCCCTGCCA GTGAAGTCTTCAGTGAGCCCTCCCGAGCCAGCCCTCCCTGGCCCC GCCGGATGTATAAATGTAAAAATGAAGGAATTACATTTTATATGTAG CGAGCAAGCCGGCAAGCGAGCACAGTATTATTTCTCATCCCTCCCT GCCTGCTCCTTGGCACCCCATGTGCTTTCAGGGAGACAGGCAGGGA GGGCTTGGGGTGCACCTCCTACCTCCACCAGAACGCACCCCACTG GGAGAGCTGGTGGTGCAGCCTTCCCTCCCTGTATAAGACTTTGCC AAGGCTCTCCCTCTCGCCCATCCCTGCTTGGCCGCTCCACAGCTT CCTGAGGGCTAATTCTGGGAAGGGAGAGTTCTTTGCTGCCCTGTCTG GAAGACGTGGCTCTGGGTGAGGTAGCGGAAAGGATGGAGTGTTTTA GTTCTTGGGGAGGCCACCCAAACCCAGCCCACTCCAGGGGCAC CTATGAGATGGCCATGCTCAACCCCTCCAGACAGGCCCTCCCTGT CTCCAGGGCCCCACCGAGGTCCAGGGCTGGAGACTTCTCTGGTA AACATTCTCCAGCTCCCTCCCTGGGAGCCAAAGGAGTGGGCC ACACCCAGGAAGGAAAGCGGCGAGCCCGTTTTGGGACGTGAACGT TTAATAAATTTTGCTGAATTCCTTACAACATAAATAACACAGATATT GTTATAAATAAATTTGT	14
3UTR-011	Nnt1;カルジオ トロフィン様サ イトカイン因子 1	ATATTAAGGATCAAGCTGTTAGCTAATAATGCCACCTCTGCAGTTTTG GGAACAGGCAAATAAAGTATCAGTATACATGGTATGTACATCTGTAG CAAAGCTCTTGAGAAAATGAAGACTGAAGAAAGCAAAGCAAAAATCG TATAGAGAGATTTTCAAAGCAGTAATCCCTCAATTTTAAAAAGGA TTGAAAATCTAAATGCTTTCTGTGCATATTTTTGTGTTAGGAATC AAAAGTATTTATAAAGGAGAAAAGAACAGCCCTATTTAGATGTAGT CCTGTTGGATTTTTATGCCTCCTCAGTAACCGAAGATTTTTAAAAA ACTAAGTGTTAGGATTTCAAGACAACATTATACATGGCTCTGAAATA	15

10

20

30

【表 0 0 0 3 - 4】

	<p>TCTGACACAATGTAACATTGCAGGCACCTGCATTTATGTTTTTTTT TTCAACAAATGTGACTAATTTGAACTTTTATGAACTTCTGAGCTGTC CCCTTGCAATTCACCCGAGTTGAATTAATCATATCAAATCAGTTTT AATTTTTTAAATGTACTTCAGAGTCTATATTTCAAGGGCACATTTTC TCACTACTATTTAATACATTAAGGACTAAATAATCTTTCAGAGATG CTGGAACAATCATTGCTTTATATGTTTCATTAGAATACCAATGAA ACATACAACCTGAAAATAGTAATAGTATTTTTGAAGATCCCATTCT AATTGGAGATCTCTTAATTCGATCAACTATAATGTGTAGTACTAT ATTAAGTGCCTTGAGTGAATCAACATTTGACTAATAAAATGAGTT CATCATGTTGGCAAGTATGTTGCAATTTCTGTTGACAAAAGAGT AAAAACAATATTTCTGCTGTTACAAATATCAAGGAAGACCTGCTAC TATGAAATAGATGACATTAATCTGCTTCACTGTTTATAATACGGATG GATTTTTTTCAAATCAGTGTGTTTTGAGGTCTTATGTAATGATG ACATTTGAGAGAAAATGGTGGCTTTTTAGTACCTCTTTGTTCAATT AAGCACCAGTAAAGATCATGCTTTTTATAGAAGTGTAGATTTCTTT GTGACTTTGCTATCGTCCCTAAAGCTCTAAATATAGGTGAATGTGTA TGAATACTCAGATTATTTGCTCTCTATAAATAGTTTGGTACTAAG TTTCTCAAAAAATTAACACATGAAAGACAATCTCAAACAGAAA AAGAAGTAGTACAAATTTGTTACTGTAATGCTCGCGTTAGTGAGTT TAAAACACAGATCTTTTGGTTTTATAATCAGTTTCTATTTGCTG TGCTGAGATTAAGATCTGTGATGTGTGTGTGTGTGTGCGCTT GTGTGTTAAAGCAGAAAAGACTTTTTAAAGTTTTAAGTGATAAATG CAATTTGTTAATGATCTTAGATCACTAGTAAACTCAGGGCTGAATTA TACCATGTATATTCTATTAGAAGAAAGTAAACACCATCTTATTCTG CCCTTTTTCTCTCAAAGTAGTTGATTTATCTAGAAAAGCA ATTTGATTTCTGAAAAGTAGTTCCTGCCTCAGTTAAACTAAAA ATAATCATACTGGATTTTATTTATTTTGTCTAGTAAAAATTTAA TTTATATATATTTTATTAGTATTATCTTATTCTTGCTATTGCCA ATCCTTTGTCATCAATGTGTTAAATGAATGAAAATTCATGCCCTGT TCATTTTATTTTACTTTATTTGTTAGGATATTTAAAGGATTTTGTAT ATATAATTTCTAAATTAATATTCCAAAAGGTTAGTGGACTTAGATTA TAAATTATGGCAAAAATCTAAAAACAACAAAATGATTTTTATACATT CTATTTCAATTTCTCTTTTCCAATAAGTCATACAATGGTAGATA TGACTTATTTATTTTGTATTATCACTATATCTTTATGATATTTAA GTATAAATAATAAAAAATTTATTGTACCTTATAGTCTGTCACCAAA AAAAAAAATATCTGTAGGTAGTGAATGCTAATGTTGATTTGTCTT TAAGGGCTTGTAACTATCCTTTATTTCTCATTTGCTTAAATTAGG AGTTTGTGTTAAATTAATCACTAAGCAAAAAATGTATATAAATCCC ATTACTGGGTATATACCAAAGGATTATAAATCATGCTGTATAAAGA CACATGCACAGTATGTTTATTGCAGCACTTCACAATAGCAAAAGAC TTGGAACCAACCAATGTCCATCAATGATAGACTTGATTAAGAAAAT</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
--	--	-------------------------------

【表 0 0 0 3 - 5】

		GTGCACATATACACCATGGAATACTATGCAGCCATAAAAAAGGATGAG TTCATGTCCTTTGTAGGGACATGGATAAAGCTGGAAACCATCATTCTG AGCAAATATTGCAAGGACAGAAAACCAAACTGCATGTTCTCACTC ATAGGTGGGAATTGAACAATGAGAACTTGGACACAAGGTGGGGAAC ACCACACACCAGGGCCTGTCATGGGTGGGGGAGTGGGGAGGGATAG CATTAGGAGATACCTAATGTAATGATGAGTTAATGGGTGCAGCAC ACCAACATGGCACATGTATACATATGTAGCAAACCTGCACGTTGTGCA CATGTACCCTAGAACTTAAAGTATAATTAAGAAAAAAGAAAAACAGA AGCTATTTATAAAGAAGTTATTTGCTGAAATAAATGTGATCTTTCCA TTAAAAATAAAGAAATTTGGGGTAAAAACACAATATATTGTAT TCTTGAAAAATCTAAGAGAGTGGATGTAAGTGTCTCACCACAAAA GTGATAACTAATGAGGTAATGCACATATAAATTAGAAAGATTTTGT ATTCCACAATGTATATACTTAAAAATATGTTATACACAATAAATAC ATACATTAATAAAGTAAATGTA	
3UTR-012	Col6a1; コラーゲン、VI型、 α 1	CCCACCCTGCAGCGGCACCAAAACCCTGTCCTCCCACCCTCCCCAC TCATCACTAAACAGAGTAAAATGTGATGCGAATTTCCCGACCAACCT GATTCGCTAGATTTTTTTAAGGAAAAGCTTGGAAAGCCAGGACACAA CGCTGCTGCCTGCTTTGTGCAGGGTCTCCGGGCTCAGCCCTGAGTT GGCATCACCTGCGCAGGGCCCTCTGGGGCTCAGCCCTGAGCTAGTGT ACCTGCACAGGGCCCTCTGAGGCTCAGCCCTGAGCTGGCGTCACCTGT GCAGGGCCCTCTGGGGCTCAGCCCTGAGCTGGCCTCACCTGGGTCCC CACCCCGGGCTCTCCTGCCCTGCCCTCTGCCCGCCCTCCCTCCTGCC TGCGCAGCTCCTCCCTAGGCACCTCTGTGCTGCATCCACCAGCCTG AGCAAGACGCCCTCTCGGGGCTGTGCCCACTAGCCTCCCTCTCCTC TGTCCCATAGCTGGTTTTTCCCAACCTCACCTAACAGTTACTT TACAATTAACCTCAAAGCAAGCTTCTCCTCAGCTTGGGGCAGCCAT TGGCCTCTGTCTCGTTTGGGAAACCAAGGTGAGGAGCCGTTGCAGA CATAAATCTCGGCACTCGGCCCGTCTCTGAGGTCCTGCTGTTGA CCGGCCTGGACCTTGGCCCTACAGCCCTGGAGCCGCTGCTGACCAGC ACTGACCCCGACCTCAGAGAGTACTCGCAGGGGCGCTGGCTGCACTCA AGACCTCGAGATTAACGGTGTAAACCCCTGCTCCTCCCTCCCGC AGAGACTGGGGCTGGACTGGACATGAGAGCCCTTGGTGCACAGAG GGCTGTGCTTACTAGAAACAACGAAACCTCCTCCTCAGAAATAG TGATGTGTTGACGTTTTATCAAAGGCCCTTTCTATGTTATGTTA GTTTTGCTCCTCTGTGTTTTTCTGAACCATATCCATGTTGTGAC TTTTCCAAATAAAGGTTTTCACTCCTCTC	16
3UTR-013	Calr; カルレテ ィキュリン	AGAGGCCTGCCTCCAGGGCTGGACTGAGGCCTGAGCGCTCCTGCCGA GAGCTGGCCCGCCAAATAATGTCTCTGTGAGACTCGAACTTTCAT TTTTTCCAGGCTGGTTCGGATTGGGGTGGATTTGGTTTGTGCC CTCCTCACTCTCCCCACCCCTCCCCGCCCTTTTTTTTTTTTTT TTAAACTGGTATTTATCTTTGATTCTCCTTACGCCCTCACCCCTGGT	17

10

20

30

【表 0 0 0 3 - 6】

		TCTCATCTTTCTTGATCAACATCTTTTCTTGCCTGTGCCCTTCTCATCTCTTAGCTCCCCTCCAACCTGGGGGGCAGTGGTGTGGAGAAGCCACAGGCCTGAGATTTTCATCTGCTCTCCTTCTGGAGCCAGAGGAGGGCAGCAGAAGGGGGTGGTCTCCAACCCCCAGCACTGAGGAAGAAGCGGGCTCTTCTCATTTCACCCCTCCCTTTCTCCCCTGCCCCAGGACTGGCCACTTCTGGTGGGGCAGTGGTCCCAGATTGGCTCACACTGAGATGTAAGAACTACAAACAAAATTTCTATTAATAATAATTTGTGTCTCC	
3UTR-014	Coll1a1; コラーゲン、I型、 $\alpha 1$	CTCCCTCCATCCCAACCTGGCTCCCTCCCACCCAACCACTTTCCCCCAACCCGGAAACAGACAAGCAACCAACTGAACCCCTCAAAAGCCA AAAAATGGGAGACAATTCACATGGACTTGGAAAAATTTTTTCTCTTGCAATTCATCTCAAACCTAGTTTTATCTTTGACCAACCGAACATGACCAAAAACAAAAGTGCAATTAACCTTACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAATAATAAACTTTTTAAAAAGGAAGCTTGGTCCACTGCTTGAAGACCCATGCGGGGTAAGTCCCTTCTGCCCGTTGGGCTTATGAAACCCAATGCTGCCCTTCTGCTCCTTCTCCACACCCCTTGGGGCCTCCCTCCACTCCTCCCAAATCTGTCTCCCAGAAGACACAGGAACAATGTATTGTCTGCCAGCAATCAAAGGCAATGCTCAACACCCAAGTGGCCCCACCTCAGCCCGCTCTGCCCGCCAGCACCCAGGCCTGGGGGACCTGGGGTCTCAGACTGCCAAAGAAGCCTTGCCATCTGCGCTCCCATGGCTCTTGCAACATCTCCCTTCGTTTTGAGGGGGTATGCCGGGGAGCCACCAGCCCTCACTGGGTTGGAGGAGATCAGGAAGGCCACGACAAAGCAGAACATCGGATTTGGGAACGCGTCAA TCCCTTGTGCCGAGGGTGGGGGAGAGACTGTTCTGTCTTGTGTAAGTGTGTGCTGAAAGACTACCTCGTCTGTCTTGATGTGTACC GGGGCAACTGCCTGGGGCGGGATGGGGCAGGGTGAAGCGGCTCCATTTATACCAAAGTGCTACATCTATGTGATGGGTGGGTGGGA GGGAACTCACTGGTGCTATAGAAATTGAGATGCCCCCAAGGCCAGCAAATGTTCCCTTTTGTCAAAGTCTATTTTATTCCTTGATATTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTGTGGATGGGACTTGTGAATTTTCTAAAGGTGCTATTTAACATGGGAGGAGCGTGTGGGCTCCAGCCAGCCCGCTGCTCACTTCCACCTCTCTCCACCTGCCTCTGGCTTCTCAGGCCTCTGCTCCGACCTCTCTCTGAAACCTCCTCCACAGTGCAGCCCATCTCCGGCTCCCTAGTCTGTCTGCGCTCTGTCCCGGT TTCAGAGACAACTTCCAAAGCACAAGCAGTTTTTCCCTAGGGGTGGGAGAAAGCAAAAGACTCTGTACCTATTTGTATGTATAATAATTGAGATGTTTTAATTTTATTGATTGCTGGAATAAAGCATGTGAAATGACCAAAACATAATCCGAGTGGCTCCTAATTTCTTCTTTGGAGTTGGGGGAGGGTAGACATGGGGAAGGGCTTGGGGTATGGCTTGCC TTCCATTCCTGCCCTTCCCTCCCACTATTCTCTTAGATCCCTCCATAACCCCACTCCCTTCTCTCACCTTCTATACCGCAACCTTTC	18

10

20

30

【表 0 0 0 3 - 7】

		TACTTCCTCTTTCAATTTCTATTCTTGAATTTCTTGACACCTTTTCC AAATCCTCTTCTCCCCTGCAATACCATACAGGCAATCCACGTGCACAA CACACACACACTCTTACATCTGGGGTTGTCCAAACCTCATACCCA CTCCCCTTCAAGCCCATCCACTTCCACCCCTGGATGCCCTGCACTT GGTGGCGGTGGGATGCTCATGGATACTGGGAGGGTGAGGGGAGTGGAA CCCGTGAGGAGGACCTGGGGCCCTCTCTTGAACCTGACATGAAGGGTC ATCTGGCCTCTGCTCCCTTCTCACCCACGCTGACCTCTGCCGAAGGA GCAACGCAACAGGAGAGGGGTCTGCTGAGCCTGGCGAGGGTCTGGGAG GGACCAGGAGGAAGGCGTCTCCCTGCTCGCTGCTGGCCCTGGGGG AGTGAGGGAGACAGACCTGGGAGAGCTGTGGGAAGGCACTCGCAC CGTGCTCTTGGGAAGGAGAGACTGGCCCTGCTACCACGGACTGG GTGCCTCGACCTCTGAATCCCAGAACACAACCCCTGGGCTGGGG TGGTCTGGGAACCATCGTCCCCCGCTCCCGCTACTCCTTTTAA GCTT	
3UTR-015	Plod1:プロコラ ーゲン-リジ ン、2-オキソグ ルタル酸5-ジオ キシゲナーゼ1	TTGGCCAGGCCTGACCCTTTGGACCTTCTTCTTTGCCGACAACCAC TGCCACGACGCTCTGGGACCTCGGGGTCCAGGGAACCCAGTCCAGC CTCCTGGCTGTGACTTCCCATTGCTTGGAGCCACCAATCAAAGAG ATTCAAAGAGATTCTGCAGGCCAGAGGCGAACACACCTTTATGGCT GGGGCTCTCCGTGGTGTCTTGAGCCAGCCCTGGAGACACATTAC TTTTACTGCTTTGTAGTGACTCGTGTCTCCAACCTGTCTTCCTGAAA AACCAAGGCCCTTCCCCACCTCTCCATGGGGTGAGACTTGAGCA GAACAGGGGCTTCCCCAAGTTGCCAGAAAGACTGTCTGGGTGAGAAG CCATGGCCAGAGCTTCCCAGGCACAGGTGTTGCACCAGGACTTCT GCTTCAAGTTTTGGGGTAAAGACACCTGGATCAGACTCCAAGGGTGC CCTGAGTCTGGGACTTCTGCCTCCATGGTGGTATGAGAGCAAACCG TAGTCCCCTGGAGACAGGACTCCAGAGAACCTTTGGGAGACAGAAG AGGCATCTGTGCACAGCTCGATCTTACTTGCCTGTGGGAGGGGAG TGACAGGTCCACACACACTGGGTACCCTGTCTGGATGCCTCTG AAGAGAGGGACAGACCGTCAGAAACTGGAGAGTTTCTATTAAGGTCA TTTAAACCA	19
3UTR-016	Nucb1:ヌクレオ バインディン1	TCCTCCGGGACCCAGCCCTCAGGATTCTGATGCTCAAGGCGACTG ATGGGCGCTGGATGAAGTGGCACAGTCAGCTTCCCTGGGGGCTGGTGT CATGTTGGGCTCCTGGGGCGGGGACGGCTGGCATTTCACGCATTG CTGCCACCCAGGTCACCTGTCTCCACTTTCACAGCCTCCAAGTCTG TGGCTCTCCCTTCTGTCTCCAGGGGCTTGCCTTCTCTCGTGTCCA GTGAGGTGCTAGTGATCGGCTTAACTTAGAGAAGCCCGCCCTCCC CTTCTCCGTCTGCCAAGAGGGTCTGCTCTGAGCCTGCGTTCCTAGG TGGTCCGGCTCAGTGCCTGGGTTGTGCCCGCCTAGCATCTGTAT GCCCACAGTACTGGAATCCCGCTGCTCTCCGGGCCAAGCTTCTGG TTGATTAATGAGGGCATGGGGTGGTCCCTCAAGACCTTCCCCTACCTT TTGTGGAACCAAGTATGCCTCAAAGACAGTGTCCCTCCACAGCTGGG	20

10

20

30

【表 0 0 0 3 - 8】

		TGCCAGGGGCAGGGGATCCTCAGTATAGCCGGTGAACCCCTGATACCAG GAGCCTGGGCCTCCCTGAACCCCTGGCTTCCAGCCATCTCATCGCCAG CCTCCTCCTGGACCTCTTGCCCCCAGCCCTTCCCACACAGCCCCA GAAGGGTCCCAGAGCTGACCCCACTCCAGGACCTAGGCCAGCCCCCTC AGCCTCATCTGGAGCCCCTGAAGACCAGTCCCACCCACCTTTCTGGCC TCATCTGACACTGCTCCGCATCCTGCTGTGTCTCTGTTCCATGTTCC GGTCCATCCAATACACTTTCTGGAACAAA	
3UTR-017	α -グロビン	GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTGGGCCTCCCCCAG CCCCCTCCTCCCCTTCTGCACCCGTACCCCGTGGTCTTTGAATAAAG TCTGAGTGGCGGC	21

10

20

30

【 0 1 5 5】

先の表に列記されるものは例であり、任意の遺伝子由来の任意の U T R が一次構築物のそれぞれの第 1 または第 2 の隣接領域に組み込まれ得ることを理解されたい。さらに、任意の既知の遺伝子の複数の野生型 U T R が利用され得る。野生型遺伝子の変異形ではない人工 U T R を提供することも本発明の範囲内である。これらの U T R もしくはその部分は、それらが選択され得る転写物の U T R もしくはその部分と同一の配向で配置され得るか、または配向もしくは位置を変更し得る。したがって、5' または 3' U T R は、反転し、短縮され、延長され、1 つ以上の他の 5' U T R または 3' U T R でキメラにされ得る。本明細書で使用する「変更される」という用語は、U T R 配列に関するとき、U T R が参照配列との関連である点において変化したことを意味する。例えば、3' または 5' U T R は、上で教示される配向もしくは位置の変化によって野生型または天然 U T R に対して変更され得るか、またはさらなるヌクレオチドの包含、ヌクレオチドの欠失、ヌクレオ

40

50

チドの交換もしくは転置によって変更され得る。「変更された」UTR(3'または5'にかかわらず)をもたらすこれらの変化のうちのいずれかは、変異形UTRを含む。

【0156】

一実施形態において、5'または3'UTR等の二重、三重、または四重UTRが用いられ得る。本明細書で使用するとき、「二重」UTRは、同一のUTRの2つのコピーが連続して、または実質的に連続してのいずれかでコードされるものである。例えば、内容が参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第20100129877号に記載の二重 - グロビン3'UTRが用いられ得る。

【0157】

パターン化されたUTRを有することも本発明の範囲内である。本明細書で使用するとき、「パターン化されたUTR」は、1回、2回、または3回以上繰り返された繰り返しまたは交互のパターン、例えば、A B A B A BもしくはA A B B A A B B A A B BもしくはA B C A B C A B Cまたはその変異形を示すUTRである。これらのパターンにおいて、各文字、A、B、またはCは、ヌクレオチドレベルでの異なるUTRを表す。

【0158】

一実施形態において、隣接領域は、そのタンパク質が共通の機能、構造、特性特徴を共有する転写物のファミリーから選択される。例えば、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは、特定の細胞、組織で発現するか、または発生中のある時点で発現するタンパク質のファミリーに属し得る。これらの遺伝子のうちのいずれのUTRも、同一または異なるタンパク質ファミリーの任意の他のUTRと交換されて、新たなキメラ一次転写物を作成し得る。本明細書で使用するとき、「タンパク質のファミリー」は、最も広い意味において、少なくとも1つの機能、構造、特徴、局在化、起源、または発現パターンを共有する2個以上の目的とする腫瘍学関連ポリペプチドの群を指すために用いられる。

【0159】

最適化後(所望の場合)、腫瘍学関連一次構築物成分は、プラスミド、ウイルス、コスミド、および人工染色体等であるが、これらに限定されないベクターに再構築および変換され得る。例えば、最適化された構築物は、化学的にコンピテントな大腸菌、酵母、アカパンカビ、トウモロコシ、ショウジョウバエ等に再構築および変換され得、高コピー数のプラスミド様または染色体構造は、本明細書に記載の方法によって生じる。

【0160】

非翻訳領域は、翻訳エンハンサー要素(TEE)も含み得る。非限定的な例として、TEEには、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願第20090226470号に記載のTEE、および当技術分野で既知のTEEが含まれ得る。

【0161】

終止コドン

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連一次構築物は、3'非翻訳領域(UTR)の前に少なくとも2つの終止コドンを含み得る。終止コドンは、TGA、TAA、およびTAGから選択され得る。一実施形態において、本発明の腫瘍学関連一次構築物は、終止コドンTGAおよびもう1つの終止コドンを含む。さらなる実施形態において、もう1つの終止コドンは、TAAであり得る。別の実施形態において、本発明の一次構築物は、3つの終止コドンを含む。

【0162】

ベクター増幅

腫瘍学関連一次構築物を含むベクターは、その後、増幅され、Invitrogen PURE LINK(商標)HiPure Maxiprepキット(Carlsbad, CA)を用いたマキシプレップ等であるが、これらに限定されない当技術分野で既知の方法を用いてプラスミドが単離および精製される。

【0163】

プラスミド線形化

プラスミドは、その後、制限酵素および緩衝液の使用等であるが、これらに限定されな

10

20

30

40

50

い当技術分野で既知の方法を用いて線形化され得る。線形化反応物は、例えば、InvitrogenのPURELINK(商標)PCR Microキット(Carlsbad, CA)、ならびに強アニオン交換HPLC、弱アニオン交換HPLC、逆相HPLC(RP-HPLC)、および疎水性相互作用HPLC(HIC-HPLC)等であるが、これらに限定されないHPLCに基づく精製方法、ならびにInvitrogenの標準PURELINK(商標)PCRキット(Carlsbad, CA)を含む方法を用いて精製され得る。精製方法は、もたらされた線形化反応物の大きさに応じて修正され得る。その後、線形化されたプラスミドを用いて、インビトロ転写(IVT)反応のためのcDNAを生成する。

【0164】

10

cDNA鋳型合成

cDNA鋳型は、線形化されたプラスミドにポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を経させることによって合成され得る。表4は、本発明のPCR反応において有用であり得るプライマーおよびプローブの一覧である。この一覧が網羅的ではなく、任意の増幅のためのプライマー-プローブ設計が当技術分野の技術の範囲内であることを理解されたい。プローブは、標的分子に対する塩基対合忠実性および塩基対合強度を高めるように化学的に修飾された塩基も含有し得る。そのような修飾には、5-メチル-シチジン、2、6-ジ-アミノ-プリン、2'-フルオロ、ホスホロ-チオエート、またはロックド核酸が含まれ得る。

【0165】

20

表4. プライマーおよびプローブ

【0166】

【表0004】

プライマー/プローブ識別名	配列(5'→3')	ハイブリダイゼーション標的	配列番号
UFP	TGGAGCCCTGCTAGGAACTAATACG	cDNA鋳型	22
URP	T...CTTCTACTCGGCTTATTCAAGACCA	cDNA鋳型	23
GHA1	GTTGACTTCGGGACTC	酸性グルコシレブ ロシダーゼ	24
GHA2	CTAAGCAATGCAATGAGTAT	酸性グルコシレブ ロシダーゼ	25
LJK1	GATGAAGGAGTCCAAAGCA	ルシフェラーゼ	26
LJK2	AATCGTGTTGAAAGGATCC	ルシフェラーゼ	27
LJK3	TGATGAGATGGAAAGGTC	ルシフェラーゼ	28
GCSF1	CTCTTGGAGTGTCTGAGG	6-CSF	29
GCSF2	GCAGTCTCTGATCAAGAAC	6-CSF	30
GCSF3	GATGAGGCTGCTGATGAT	6-CSF	31

30

【0167】

*UFPはユニバーサル順方向プライマーであり、URPはユニバーサル逆方向プライマーである。

一実施形態において、cDNAは、転写を経る前に配列決定分析のために提出され得る。

【0168】

40

mRNA産生

mRNAまたはmmRNA産生のプロセスは、インビトロ転写、cDNA鋳型除去およびRNA浄化、ならびにmRNAキャッピングおよび/またはテーリング反応を含み得るが、これらに限定されない。

【0169】

インビトロ転写

先のステップで産生されたcDNAは、インビトロ転写(IVT)系を用いて転写され得る。この系は、典型的には、転写緩衝液、ヌクレオチドトリホスフェート(NTP)、RNase阻害剤、およびポリメラーゼを含む。NTPは、自家で製造され得るか、供給業者から選択され得るか、または本明細書に記載されるように合成され得る。NTPは、天然および非天然(修飾された)NTPを含む本明細書に記載のNTPから選択され得る

50

が、これらに限定されない。ポリメラーゼは、T7 RNAポリメラーゼ、T3 RNAポリメラーゼ、および修飾された核酸に組み込まれることができるポリメラーゼ等であるが、これらに限定されない変異体ポリメラーゼから選択され得るが、これらに限定されない。

【0170】

RNAポリメラーゼ

任意の数のRNAポリメラーゼまたは変異形が本発明の腫瘍学関連一次構築物の設計において用いられ得る。

【0171】

RNAポリメラーゼは、RNAポリメラーゼ配列のアミノ酸を挿入するか、または欠失させることによって修飾され得る。非限定的な例として、RNAポリメラーゼは、未修飾RNAポリメラーゼと比較して、2'-修飾ヌクレオチドトリホスフェートを組み込む能力の向上を示すように修飾され得る（参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2008078180号および米国特許第8,101,385号を参照のこと）。

10

【0172】

変異形は、RNAポリメラーゼを進化させ、RNAポリメラーゼアミノ酸および/または核酸配列を最適化し、かつ/または当技術分野で既知の他の方法を用いることによって得られ得る。非限定的な例として、T7 RNAポリメラーゼ変異形は、Esveltら（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Nature (2011) 472 (7344) : 499-503）によって立案された連続指向進化システムを用いて進化させられ得、T7 RNAポリメラーゼのクローンは、93位のリジンがトレオニンで置換された変異（K93T）、I4M、A7T、E63V、V64D、A65E、D66Y、T76N、C125R、S128R、A136T、N165S、G175R、H176L、Y178H、F182L、L196F、G198V、D208Y、E222K、S228A、Q239R、T243N、G259D、M267I、G280C、H300R、D351A、A354S、E356D、L360P、A383V、Y385C、D388Y、S397R、M401T、N410S、K450R、P451T、G452V、E484A、H523L、H524N、G542V、E565K、K577E、K577M、N601S、S684Y、L699I、K713E、N748D、Q754R、E775K、A827V、D851N、またはL864F等であるが、これらに限定されない少なくとも1つの変異をコードし得る。別の非限定的な例として、T7 RNAポリメラーゼ変異形は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第20100120024号および同第20070117112号に記載の少なくとも1つの変異をコードし得る。RNAポリメラーゼの変異形には、置換変異形、保存アミノ酸置換、挿入変異形、欠失変異形、および/または共有結合誘導体も含まれ得るが、これらに限定されない。

20

30

【0173】

一実施形態において、一次構築物は、野生型または変異形RNAポリメラーゼによって認識されるように設計され得る。そうすることで、一次構築物は、野生型または親一次構築物由来の配列変化部位または領域を含有するように修飾され得る。

40

【0174】

一実施形態において、腫瘍学関連一次構築物は、5'UTR内、5'UTRの前、および/または5'UTRの後に、少なくとも1つの置換および/または挿入を、腫瘍学関連一次構築物のRNAポリメラーゼ結合または認識部位の上流、RNAポリメラーゼ結合または認識部位の下流、TATAボックス配列の上流、TATAボックス配列の下流であるが、腫瘍学関連一次構築物のコーディング領域の上流に含むように設計され得る。

【0175】

一実施形態において、腫瘍学関連一次構築物の5'UTRは、同一の塩基のヌクレオチドの少なくとも1つの領域および/またはストリングの挿入によって置換され得る。ヌクレオチドの領域および/またはストリングは、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも

50

5、少なくとも6、少なくとも7、または少なくとも8個のヌクレオチドを含み得るが、これらに限定されず、このヌクレオチドは、天然および/または非天然であり得る。非限定的な例として、このヌクレオチド基は、5～8個のアデニン、シトシン、チミン、本明細書に開示の他のヌクレオチドのうちのいずれかのストリング、および/またはこれらの組み合わせを含み得る。

【0176】

一実施形態において、腫瘍学関連一次構築物の5'UTRは、アデニン、シトシン、チミン、本明細書に開示の他のヌクレオチドのうちのいずれか、および/またはこれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない2つの異なる塩基のヌクレオチドの少なくとも2つの領域および/またはストリングの挿入によって置換され得る。例えば、5'UTRは、5～8個のアデニン塩基を挿入し、その後、5～8個のシトシン塩基を挿入することによって置換され得る。別の例において、5'UTRは、5～8個のシトシン塩基を挿入し、その後、5～8個のアデニン塩基を挿入することによって置換され得る。

10

【0177】

一実施形態において、腫瘍学関連一次構築物は、RNAポリメラーゼによって認識され得る転写開始部位の下流に少なくとも1つの置換および/または挿入を含み得る。非限定的な例として、少なくとも1つの置換および/または挿入は、転写開始部位のすぐ下流(+1～+6等であるが、これらに限定されない)の領域内の少なくとも1個の核酸を置換することによって転写開始部位の下流で生じ得る。転写開始部位のすぐ下流のヌクレオチド領域を変化させることにより、開始速度に影響を及ぼし、見かけ上のヌクレオチドトリホスフェート(NTP)反応一定値を増加させ、かつ初期転写物を硬化させることによる転写複合体からの短い転写物の解離を高め得る(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Briebe et al, Biochemistry (2002) 41: 5144-5149)。少なくとも1個の核酸の修飾、置換、および/または挿入は、核酸配列のサイレント変異を引き起こし得るか、またはアミノ酸配列における変異を引き起こし得る。

20

【0178】

一実施形態において、腫瘍学関連一次構築物は、転写開始部位の下流で、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、または少なくとも13個のグアニン塩基の置換を含み得る。

30

【0179】

一実施形態において、腫瘍学関連一次構築物は、転写開始部位のすぐ下流の領域において、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、または少なくとも6個のグアニン塩基の置換を含み得る。非限定的な例として、その領域内のヌクレオチドがGGGAGAであるとき、グアニン塩基は、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4個のアデニンヌクレオチドによって置換され得る。別の非限定的な例において、その領域内のヌクレオチドがGGGAGAであるとき、グアニン塩基は、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4個のシトシン塩基によって置換され得る。別の非限定的な例において、その領域内のヌクレオチドがGGGAGAであるとき、グアニン塩基は、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、もしくは少なくとも4個のチミン、および/または本明細書に記載のヌクレオチドのうちのいずれかによって置換され得る。

40

【0180】

一実施形態において、腫瘍学関連一次構築物は、開始コドンの上流に少なくとも1つの置換および/または挿入を含み得る。明確化のために、当業者は、開始コドンがタンパク質コーディング領域の第1のコドンである一方で、転写開始部位が転写が始まる部位であることを理解する。腫瘍学関連一次構築物は、ヌクレオチド塩基の少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、もしくは少なくとも8つの置換および/または挿入を含み得るが、これらに

50

限定されない。ヌクレオチド塩基は、開始コドンの上流の1つ、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4、もしくは少なくとも5つの位置に挿入または置換され得る。挿入および/または置換されたヌクレオチドは、同一の塩基（例えば、すべてAもしくはすべてCもしくはすべてTもしくはすべてG）、2個の異なる塩基（例えば、AおよびC、AおよびT、もしくはCおよびT）、3個の異なる塩基（例えば、A、C、およびT、もしくはA、C、およびT）、または少なくとも4個の異なる塩基であり得る。非限定的な例として、腫瘍学関連一次構築物内のコーディング領域の上流のグアニン塩基は、アデニン、シトシン、チミン、または本明細書に記載のヌクレオチドのうちのいずれかで置換され得る。別の非限定的な例において、腫瘍学関連一次構築物におけるグアニン塩基の置換は、転写開始部位の下流であり、かつ開始コドンの前の領域に1個のグ

10

【0181】

cDNA鋳型除去および浄化

cDNA鋳型は、デオキシリボヌクレアーゼI (DNase I)での処理等であるが、これに限定されない当技術分野で既知の方法を用いて除去され得る。RNA浄化は、Beckman Coulter (Danvers, MA)のAGENCOURT (登録商標) CLEANSEQ (登録商標) システム; 強アニオン交換HPLC、弱アニオン交換HPLC、逆相HPLC (RP-HPLC)、および疎水性相互作用HPLC (HIC-HPLC) 等であるが、これらに限定されないHPLCに基づく精製方法等であるが、これらに限定されない精製方法も含み得る。

20

【0182】

キャッピングおよび/またはテーリング反応

腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、キャッピングおよび/またはテーリング反応も経る。キャッピング反応は、5'キャップを腫瘍学関連一次構築物の5'末端に付加する当技術分野で既知の方法を用いて行われ得る。キャッピングのための方法には、ワクシニアキャッピング酵素 (New England Biolabs, Ipswich, MA)の使用が含まれるが、これに限定されない。

30

【0183】

ポリAテーリング反応は、2'-O-メチルトランスフェラーゼおよび本明細書に記載の方法等であるが、これらに限定されない当技術分野で既知の方法を用いて行われ得る。cDNAから生成された腫瘍学関連一次構築物がポリTを含まない場合、腫瘍学関連一次構築物が浄化される前にポリAテーリング反応を行うことは有益であり得る。

【0184】

mRNA精製

一次構築物またはmmRNA精製は、mRNAまたはmmRNA浄化、品質保証、および品質管理を含み得るが、これらに限定されない。mRNAまたはmmRNA浄化は、AGENCOURT (登録商標) ピーズ (Beckman Coulter Genomics, Danvers, MA); ポリTピーズ; LNA (商標) オリゴT捕捉プローブ (EXIQON (登録商標) Inc, Vedbaek, Denmark); または強アニオン交換HPLC、弱アニオン交換HPLC、逆相HPLC (RP-HPLC)、および疎水性相互作用HPLC (HIC-HPLC) 等であるが、これらに限定されないHPLCに基づく精製方法等であるが、これらに限定されない当技術分野で既知の方法を用いて行われ得る。「精製されたmRNAまたはmmRNA」等の「精製された」という用語は、ポリヌクレオチドとの関連で用いられるとき、少なくとも1つの混入物質から分離されるものを指す。本明細書で使用するとき、「混入物質」とは、別の物質を不適切、不純、または劣性にする任意の物質である。したがって、精製された腫瘍学関連ポリヌクレオチド

40

50

(例えば、DNAおよびRNA)は、天然に見られる形態もしくは環境とは異なる形態もしくは環境、またはそれを処理もしくは精製方法に供する前に存在した形態もしくは環境とは異なる形態もしくは環境において存在する。

【0185】

品質保証および/または品質管理検査は、ゲル電気泳動、紫外線吸収、または分析的HPLC等であるが、これらに限定されない方法を用いて行われ得る。

別の実施形態において、腫瘍学関連mRNAまたは腫瘍学関連mmRNAは、逆転写PCRを含むが、これに限定されない方法を用いて配列決定され得る。

【0186】

一実施形態において、腫瘍学関連mRNAまたは腫瘍学関連mmRNAは、紫外可視分光法(UV/Vis)等であるが、これに限定されない方法を用いて定量化され得る。UV/Vis分光計の非限定的な例には、NANODROP(登録商標)分光計(ThermoFisher, Waltham, MA)がある。定量化された腫瘍学関連mRNAまたは腫瘍学関連mmRNAは、腫瘍学関連mRNAまたは腫瘍学関連mmRNAが適切な大きさであり得るかを決定し、腫瘍学関連mRNAまたは腫瘍学関連mmRNAの分解が生じていないことを確認するために分析され得る。腫瘍学関連mRNAおよび/または腫瘍学関連mmRNAの分解は、アガロースゲル電気泳動;強アニオン交換HPLC、弱アニオン交換HPLC、逆相HPLC(RP-HPLC)、および疎水性相互作用HPLC(HIC-HPLC)等であるが、これらに限定されないHPLCに基づく精製方法;液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS);キャピラリー電気泳動(CE);ならびにキャピラリーゲル電気泳動(CGE)等であるが、これらに限定されない方法を用いて確認され得る。

10

20

【0187】

シグナル配列

腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、腫瘍学関連ポリペプチドの治療関連部位への輸送を促進するさらなる特徴もコードし得る。タンパク質輸送を支援するそのような特徴の1つに、シグナル配列がある。本明細書で使用するとき、「シグナル配列」または「シグナルペプチド」とは、それぞれ、コーディング領域またはコードされたポリペプチドの5'(またはN末端)に組み込まれる、それぞれ、約9~200ヌクレオチド長(3~60アミノ酸長)のポリヌクレオチドまたはポリペプチドである。これらの配列の付加は、1つ以上の分泌経路を通るコードされた腫瘍学関連ポリペプチドの小胞体への輸送をもたらす。いくつかのシグナルペプチドは、タンパク質が輸送された後にシグナルペプチダーゼによってタンパク質から切断される。

30

【0188】

表5は、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAをコードするために組み込まれ得るタンパク質シグナル配列の代表的な一覧である。

【0189】

表5. シグナル配列

【0190】

40

【表 0 0 0 5 - 1】

識別名	説明	ヌクレオチド配列 (5' -3')	配列 番号	コードされた ペプチド	配列 番号
SS-001	α-1-抗ト リブシン	ATGATGCCATCCTCAGTCTCATGGGT ATTTTGCTCTTGGCGGGTCTGTGCTGT CTCGTGCCGGTGTGCTCGCA	32	MMPSSVSWGILLA GLCCLVPVSLA	94
SS-002	G-CSF	ATGGCCGGACCGGGACTCAGTCGCCC ATGAAACTCATGGCCCTGCAGTTGTG CTTTGGCACTCAGCCCTCTGGACCGTC CAAGAGGCG	33	MAGPATQSPMKLM ALQLLLWHSALWT VQEA	95
SS-003	第IX因子	ATGCAGAGAGTGAACATGATTATGGCC GAGTCCCATCGCTCATACAATCTGC CTGCTTGTACCTGTTTCCGCCGAAT GCACTGTCTTTCTGGATCAGAGAATG CGAATAAGATCTGAACGACCCAAAC GG	34	MQRVNMIMAESPS LITICLLGYLLSA ECTVFLDHENANK LLNRPKR	96
SS-004	プロラクチ ン	ATGAAAGGATCATTGCTGTTGCTCCTC GTGTGGAACCTTCTGCTTGCCAGTCC GTAGCCCC	35	MKGSLLLLVSNL LLCQSVAP	97
SS-005	アルブミン	ATGAAATGGGTGACGTTTCATCTCACTG TTGTTTTTGTCTCGTCCGCTACTCC AGGGGAGTATTCGCGCA	36	MK*WTFISLLFLF SSAYSRGVFR	98
SS-006	HMMSP38	ATGTGGTGGCGGCTCTGGTGGTGCTC CTGTTGCTCCTTGTGCTGGCCCATG GTGTGGCA	37	MWRLWLLLLL LLPMWA	99
MLS- 001	オルニチン カルバモイ ルトランス フェラーゼ	TGCTCTTAACTCCGCATCCTGTTGA ATAACGCTGCGTCCGAAATGGGCATA ACTTCATGGTACGCAACTCAGATGCG GCCAGCCACTCCAG	38	MLFNLRILLNAA FRNGHFMVRNFR CGQPLQ	100
MLS- 002	シトクロム Cオキシダ ーゼサブユ ニット8A	ATGTCGTCTTGACACCCCTGCTCTTG AGAGGGCTGACGGGGTCCGCTAGACGC CTGCCGTACCCGAGCGAAGATCCAC TCCCTG	39	MSVLTPLLRGLT GSARRLPVRAKI HSL	101
MLS- 003	シトクロム Cオキシダ ーゼサブユ ニット8A	ATGAGCGTGCTCACTCCGTTGCTTCTT CGAGGGCTTACGGGATCGGCTCGGAGG TTGCCGTCCCGAGAGCGAAGATCCAT TCGTTG	40	MSVLTPLLRGLT GSARRLPVRAKI HSL	102
SS-007	III型、細 菌性	TGACAAAATAACTTTATCTCCCAGA ATTTTAGAATCCAAAACAGGAAACCA CACTACTAAAAGAAAAATCAACCGAGA AAAATCTTTAGCAAAAAGTATTCTCG	41	MVTKITLSPQNFR IQKQETTLLEKS TEKNSLAKSILAV	103

10

20

30

【 0 1 9 1 】

【表 0 0 0 5 - 2】

		CAGTAAAACTTTCATCGAATTAAG GTCAAAATATCGGAACGTTTATTTTC GCATAAGAACT		KNHFIELRSKLE RFISHKNT	
SS-008	ウイルス性	ATGCTGAGCTTTGGATACCCGCACC CTGCTGCTGCTGGCGGTGACCAGCTGC CTGGCGACCTGCCAG	42	MLSFVDTRLLLL AVTSLATCQ	104
SS-009	ウイルス性	ATGGGCAGCAGCCAGCGCCGCATG GGCAGCGTGGCGGCCATGGCTGATG GCGCTGCTGATGGCGGCTGATTCTG CCGGCATTCTGGCG	43	MGSSQAPRMGSVG GHGLMALLMAGLI LPGILA	105
SS-010	ウイルス性	ATGGCGGCATTTTTATTTCTGTTT AGCTTCTGTTGGCATTGCGAT	44	MAGIFYFLFSFLF GICD	106
SS-011	ウイルス性	ATGAAAACCGCTGCTGCGGTGTTT CTGGTGTGGCGCGCTGACCATGGAT GGCGGAGCGCG	45	MENRLLRVFLVWA ALTMDGASA	107
SS-012	ウイルス性	ATGGCGCCAGGGCTGCTTGGCAGC TATCAGGTGATTAGCTGTTACCTTT GCGATTGGCGTGAACCTGTGCCTGGGC	46	MARQCFGSYQVI SLFTFAIGVNLCL G	108
SS-013	バシラス属	ATGAGCCGCTGCCGGTCTGCTGCTG CTGCAGCTGCTGGTGGCCCGGCGCTG CAG	47	MSRPLVLLLLQLL VRPGLQ	109
SS-014	バシラス属	ATGAAACAGCAGAAACGCTGTATGCG CGCCTGCTGACCTGCTGTTGCGCTG ATTTTCTGCTGCCGCATAGCAGCGCG AGCGCG	48	MKQKRLYARLLT LLFALIFLLPHSS ASA	110
SS-015	分泌シグナル	ATGGCGACGCGCTGCCTCCGCCCTCC CCGCGCACCTGCGGCTGCTGCGGCTG CTGCTCTCCGCCCTGCTCCTGGC	49	MATPLPPSPRHL RLRLLLSG	111
SS-016	分泌シグナル	ATGAAGGCTCCGGTCCGGCTCGTGCTC ATCATCCTGTGCTCCGTGGTCTCTCT	50	MKAPGRLVLIILC SVVFS	112
SS-017	分泌シグナル	ATGCTTCACTTTGAAACTTGTCTC CTGTGCGGCTGCTCACT	51	MLQLWKLKLVLT	113
SS-018	分泌シグナル	ATGCTTTATCTCCAGGTTGAGCATG CCTGCTGTGGCA	52	MLYLQGWSPAVA	114
SS-019	分泌シグナル	ATGGATAACGTGCAGCCGAAAAATAAA CATCGCCCTTCTGCTTCACTGTGAAA GGCCACGTGAAGATGCTGCGGCTGGAT ATTATCAACTCACTGGTAACAACAGTA TTCATGCTCATCGTATCTGTGTGGCA CTGATACCA	53	MDNVQPKIKHRPF CFSVKGHVKMLRL DIINSLVTTVFML IVSVLALIP	115

10

20

30

【 0 1 9 2 】

【表 0 0 0 5 - 3】

SS-020	分泌シグナル	ATGCCCTGCCTAGACCAACAGCTCACT GTTTCATGCCCTACCCCTGCCCTGCCAG CCCTCCTCTCTGGCCTTCTGCCAAGTG GGGTCTTAACAGCA	54	MPCLDQQLTVHAL PCPAQPSSSLAFCQ VGFLTA	116
SS-021	分泌シグナル	ATGAAAACCTTGTTCATCCAGCCCCT GCCATTGCTGACCTGGATCCCCAGTTC TACACCCCTCAGATGTGTTCTGCTGC AATGAAAAGTGAGGCTGAGATTTAACT GGCCTCACGGTGGGCAGCGCTGCAGAT GCT	55	MKTLFNPAPAIAD LDPQFYTLSDVFC CNESEAEILTGLT VGSAAADA	117
SS-022	分泌シグナル	ATGAAGCCTCCTCTGTGTGTTTGTGTC TTCTTTTCCCTTGGGATCCAGTGCTG GCA	56	MKPLLVVFVFLFL WDPVLA	118
SS-023	分泌シグナル	ATGTCCTGTTCCCTAAAAGTTACTTTG ATTGTAATTTTTTTTACTGTTGGCTT TCATCCAGC	57	MSCSLKFTLIVIF FTCTLSSS	119
SS-024	分泌シグナル	ATGGTTCTTACTAAACCTCTTCAAAGA AATGGCAGCATGATGAGCTTGA AAAAT GTGAAAGAAAAGAGCAGAGAAGGAGGG CCCCATGCACACACCCGAGAAGAA TTGTGTTTCGTGGTAACACACTACCT CAGGTTACAGACCACACTCAACCTGTTT TTCCATATATTCAAGGTCTTACTCAA CCACTTCCCTTCTGTGGGGT	58	MVLTKPLQRNGSM MSFENVKEKSREG GPHAHTPEEELCF VVTHTPQVQTLN LFFHIFKVLTPQL SLLWG	120
SS-025	分泌シグナル	ATGGCCACCCCGCCATTCCGGCTGATA AGGAAGATGTTTTCTTCAAGGTGAGC AGATGGATGGGGCTTGCCTGCTCCGG TCCCTGGCGCATCC	59	MATPPFRLIRKMF SFKVSRWMLACF RSLAAS	121
SS-026	分泌シグナル	ATGAGCTTTTTCCAACCTCTGATGAAA AGGAAGAACTCATTCCCTTGGTGGTG TTCATGACTGTGGCGCGGGTGGAGCC TCATCT	60	MSFFQLLMKRREL IPLVVFMTVAAGG ASS	122
SS-027	分泌シグナル	ATGGTCTCAGCTCTGCGGGGAGCACCC CTGATCAGGGTGCCTCAAGCCCTGTT TCTTCTCTTCTGTGAGTGACCACGG AGGCTGGTGAGCTGCCTGTCATCCAA AGCTCAGCTCTGAGC	61	MVSALRGAPLIRV HSSPVSSPSVSGP AALVSLSSQSSA LS	123
SS-028	分泌シグナル	ATGATGGGGTCCCAGTGAGTCATCTG CTGGCCGGCTTCTGTGTGGGTCGTC TTGGGC	62	MMGSPVSHLLAGF CVWVVLG	124

10

20

30

【 0 1 9 3 】

【表 0005 - 4】

SS-029	分泌シグナル	ATGGCAAGCATGGCTGCCGTGCTCACC TGGGCTCTGGCTCTTCTTTCAGCGTTT TCGGCCACCCAGGCA	63	MASMAAVLTWALA LLSAFSATQA	125
SS-030	分泌シグナル	ATGGTGTCTCATGTGGACCAGTGGTGAC GCCTTCAAGACGGCCTACTTCTGTGCTG AAGGGTGCCCTCTGCAGTTCTCCGTG TGCGGCTGTGTCAGGTGCTGGTGGAC CTGGCCATCCTGGGGCAGGCCTACGCC	64	MVLMWTSGDFAFKT AYFLLKGAFLQFS VCGLLQVLVDLAI LGQATA	126
SS-031	分泌シグナル	ATGGATTTTGTGCGTGGAGCCATCGGA GGCGTCTGCGGTGTGCTGTGGGTAC CCCTTGGACACGGTGAAGGTCAGGATC CAGACGGAGCCAAAGTACACAGGCATC TGGCACTGCGTCCGGGATACGTATCAC CGAGAGCGCGTGTGGGGCTTCTACCGG GGCTCTCGCTGCCCGTGTGCACGGTG TCCCTGGTATCTTCC	65	MDFVAGAIGGVCG VAVGYPLDVKVR IQTEPLYTGIWHC VRDTHRERVWGF YRGLSLPVCTVSL VSS	127
SS-032	分泌シグナル	ATGGAGAAGCCCTCTCCCATTAGTG CCTTTGCATTGGTTTGGCTTTGGCTAC ACAGCACTGGTTGTTCTGTTGGGATC GTTGGCTATGAAAAACAGGACCGTG CCGTCCCTGGCTGCAGGGCTGCTCTTC GGCAGTCTAGCC	66	MEKPLFPLVPLHW FGFGYALVWVSGG IVGVYKTSVPSL AAGLLFGSLA	128
SS-033	分泌シグナル	ATGGGTCTGCTCCTTCCCTGGCACTC TGCACTCTAGTCTGTGC	67	MGLLLPLALCILV LC	129
SS-034	分泌シグナル	ATGGGATCCAGACGAGCCCGTCCTG CTGGCCTCCCTGGGGTGGGCTGGTC ACTCTGCTCGGCTGGCTGTGGGC	68	MGIQTSVLLASL GVGLVTLGLAVG	130
SS-035	分泌シグナル	ATGTCGGACCTGCTACTACTGGGCTG ATTGGGGCCTGACTCTTACTGCTG CTGACGCTGCTAGCCTTTGCC	69	MSDLLLGLIGGL TLLLLLLLAFA	131
SS-036	分泌シグナル	ATGGAGACTGTGGTGATGTTGCCATA GGTGTGCTGGCCACCATGTTCTGGCT TCGTTTGACGCTTGGTGTGGTTTGC AGGCAG	70	METVVIVATGVLA TIFLASFAALVLV CRQ	132
SS-037	分泌シグナル	ATGCGGGCTCTGTGGAGTGCACTGG GGTTGGGGCACTGTGCCCCAGCCCC CTGCTCCTTTGGACTTACTTCTGTTT GCAGCCCCATTTGGCCTGCTGGGG	71	MAGSVECTWGWGH CAPSPLLLWTLLL FAAPFGLLG	133
SS-038	分泌シグナル	ATGATGCCGTCCCGTACCAACCTGGCT ACTGGAATCCCAGTAGTAAAGTAAA TATTCAGGGCTCTCCAGCACAGACGAT	72	MMPSTRNLATGIP SSKVYSRLSSTD DGYIDLQFKTTP	134

10

20

30

【 0 1 9 4 】

【表 0005 - 5】

		GGCTACATTGACCTTCAGTTTAAGAAA ACCCCTCCTAAGATCCCTTATAAGGCC ATCGCACTTGCCACTGTGCTGTTTTG ATTGGCGCC		KIPYKAIALATVL FLIGA	
SS-039	分泌シグナル	ATGGCCCTGCCCCAGATGTGTGACGGG AGCCACTTGCCCTCCACCCTCCGCTAT TGATGACAGTCAGCGGCACAGTGGTT CTGGTGGCCGGGACGCTCTGCTTCGCT	73	MALPQMCDSHLA STLRYCMTVSGTV VLVAGTLCFA	135
SS-041	Vrg-6	TGAAAAAGTGGTTCGTTGCTGCCGGCA TCGGCGCTGCCGACTCATGCTCTCCA GCGCCGCCA	74	MKKWFVAAGIGAG LLMLSSAA	136
SS-042	PhoA	ATGAAACAGAGACCATTGCGCTGGCG CTGCTGCCGCTGCTTTACCCCGGTG ACCAAAGCG	75	MKQSTIALALLPL LFTPVTKA	137
SS-043	OmpA	ATGAAAAAACCCGATTGCGATTGCG GTGGCGCTGGCGGGCTTTGCGACCGTG GCGCAGGCG	76	MKKTATAIAVALA GFATVAQA	138
SS-044	STI	ATGAAAAAACTGATGCTGGCGATTTTT TTTAGCGTGCTGAGCTTCCGAGCTTT AGCCAGAGC	77	MKKLMLAIFFSVL SFPSFSQS	139
SS-045	STII	ATGAAAAAAACATTGCGTTTCTGCTG GCGAGCATGTTGTGTTTAGCATTGCG ACCAACGCGTATGCG	78	MKNIAFLASMF VFSIATNAYA	140
SS-046	アミラーゼ	ATGTTTTCGAAACGCTTTAAAACCAGC CTGCTGCCGCTGTTTGGGGCTTCTG CTGCTGTTTCTATGCTGCTGGCGGGC CCGGCGCGCGAGC	79	MFAKRFKTSLLPL FAGLLLLFHLVLA GPAAAS	141
SS-047	α 因子	ATGCGCTTCCGAGCATTTTACCGCG GTGCTGTTTGGCGGAGCAGCGCGCTG GCG	80	MRFPSTFTAVLFA ASSALA	142
SS-048	α 因子	ATGCGCTTCCGAGCATTTTACCACC GTGCTGTTTGGCGGAGCAGCGCGCTG GCG	81	MRFPSTFTVLFA ASSALA	143
SS-049	α 因子	ATGCGCTTCCGAGCATTTTACCAGC GTGCTGTTTGGCGGAGCAGCGCGCTG GCG	82	MRFPSTFTSVLFA ASSALA	144
SS-050	α 因子	ATGCGCTTCCGAGCATTTTACCCAT GTGCTGTTTGGCGGAGCAGCGCGCTG GCG	83	MRFPSTFTVHLFA ASSALA	145

10

20

30

【 0 1 9 5 】

【表 0005 - 6】

SS-051	α 因子	ATGCGCTTCCGAGCATTTTACCATT GTGCTGTTTGGCGGAGCAGCGCGCTG GCG	84	MRFPSIFTIVLFA ASSALA	146
SS-052	α 因子	ATGCGCTTCCGAGCATTTTACCCTT GTGCTGTTTGGCGGAGCAGCGCGCTG GCG	85	MRFPSIFTFVLFA ASSALA	147
SS-053	α 因子	ATGCGCTTCCGAGCATTTTACCGAA GTGCTGTTTGGCGGAGCAGCGCGCTG GCG	86	MRFPSIFTEVLFA ASSALA	148
SS-054	α 因子	ATGCGCTTCCGAGCATTTTACCGGC GTGCTGTTTGGCGGAGCAGCGCGCTG GCG	87	MRFPSIFTGVLFA ASSALA	149
SS-055	エンドグル カナーゼV	ATGCGTTCCTCCCCCTCCTCCGCTCC GCCGTTGTGGCCGCCCTGCCGTTGTG GCCCTTGCC	88	MRSSPLLRSAVVA ALPVLALA	150
SS-056	分泌シグナ ル	ATGGGCGCGCGGCCGTGCGTGGCAC TTGTGCGTGCTGCTGGCCCTGGGCACA CGCGGGCGGCTG	89	MGAAAVRWHLCVL LALGTRGRL	151
SS-057	真菌性	ATGAGGAGTCCCTTGTGCTGTCTTT GTCTCTGCGTGGACGCCCTTGCCAG	90	MRSSLVFFVSAW TALA	152
SS-058	フィブロネ クチン	ATGCTCAGGGTCCGGACCCGGCGG CTGCTGCTGCTAGCAGTCTGTGCCTG GGGACATCGGTGCGCTGCACCGAAACC GGGAAGAGCAAGAGG	91	MLRGPGRLLLL AVLCLGTSVRCTE TGKSKR	153
SS-059	フィブロネ クチン	ATGCTTAGGGTCCGGGCCCCGGCTG CTGCTGCTGGCCGTCAGCTGGGACA GCGGTGCCCTCCACG	92	MLRGPGLLLLL VQCLGTAVPSTGA	154
SS-060	フィブロネ クチン	ATGCGCCGGGGGCCCTGACCGGCTG CTCCTGGTCTGTGCTGAGTGTGTG CTACGTGCACCCCTCTGCAACAAGC AAGAAGCGCAGG	93	MRRGALTGLLLVL CLSVLRAAPSAT SKKRR	155

10

20

30

【0196】

この表において、SSは分泌シグナルであり、MLSはミトコンドリアリーダースイグナルである。本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、配列番号94～155のシグナル配列のうちのいずれか、またはその断片もしくは変異形をコードするように設計され得る。これらの配列は、腫瘍学関連ポリペプチドコーディング領域の最初、中間、もしくは最後に含まれ得るか、またはあるいは隣接領域に含まれ得る。さらに、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド一次構築物のうちのいずれかは、配列番号32～93によって定義される配列のうちの1つ以上も含み得る。これらは、第1の領域またはいずれかの隣接領域に存在し得る。

40

【0197】

本発明において利用され得るさらなるシグナル配列は、例えば、<http://www.signalpeptide.de/>または<http://proline.bic>.

50

n u s . e d u . s g / s p d b / で見出されるデータベース等のデータベースに教示されるシグナル配列を含む。米国特許第 8 , 1 2 4 , 3 7 9 号、同第 7 , 4 1 3 , 8 7 5 号、および同第 7 , 3 8 5 , 0 3 4 号に記載のものも本発明の範囲内であり、これら各々の内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 1 9 8 】

標的選択

本発明に従って、腫瘍学関連一次構築物は、少なくとも 1 つの目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする結合ヌクレオシドの少なくとも 1 つの第 1 の領域を含む。

【 0 1 9 9 】

本発明の目的とする腫瘍学関連ポリペプチドまたは「標的」または腫瘍学関連タンパク質および腫瘍学関連ペプチドが表 6 および表 7 に列記される。目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする遺伝子の標的番号 (T a r g e t N o) 、名称および説明 (標的説明) に加えて、 E N S E M B L 転写物配列番号 (E N S T) および配列番号 (トランス配列番号) 、 E N S E M B L タンパク質配列番号 (E N S P) および配列番号 (ペプチド配列番号) 、および利用可能な場合、最適化された転写および / または O R F 配列識別名 (最適化トランス配列番号または最適化 O R F 配列番号) も表 6 に示される。身近な癌症候群、癌抑制遺伝子および配列識別子 (例えば、 E N S E M B L 転写配列に関連した配列識別子のための E N S T 配列番号または E N S E M B L タンパク質配列に関連した配列識別子のための E N S P 配列番号) 、癌抑制遺伝子の機能、染色体位置、観察された腫瘍型を表 7 に示す。任意の特定の遺伝子について、1 つ以上の変異形またはアイソフォームが存在し得る。これらが存在する場合、それらも同様に表に示される。当業者であれば、表に開示されるものが可能性のある隣接領域であることを理解する。これらは、各 E N S T 転写物における O R F またはコーディング領域の 5 ' (上流) または 3 ' (下流) のいずれかにコードされる。コーディング領域は、 E N S P 配列を教示することによって断定的かつ具体的に開示される。その結果として、タンパク質をコードする隣接する教示の配列が隣接領域と見なされる。1 つ以上の利用可能なデータベースまたはアルゴリズムを利用することによって 5 ' および 3 ' 隣接領域をさらに特徴付けることも可能である。データベースは、 E N S T 転写物の隣接領域に含有される特徴に注釈を付けており、これらは、当技術分野において利用可能である。

10

20

30

【 0 2 0 0 】

表 6 . 腫瘍学関連標的

【 0 2 0 1 】

【表 0 0 0 6 - 1】

標的No	標的説明	ENST	トランス配列番号	オブタイムトランス配列番号	ENSP	ペプチド配列番号	最適化ORF配列番号
1	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA還元酵素	287936	156		287936	4704	9204、13692、18180、22668、27156
2	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA還元酵素	343975	157		340816	4705	9205、13693、18181、22669、27157
3	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA還元酵素	429286	158		408212	4706	9206、13694、18182、22670、27158
4	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA還元酵素	442032	159		409100	4707	9207、13695、18183、22671、27159
5	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA還元酵素	507942	160		427340	4708	9208、13696、18184、22672、27160
6	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA還元酵素	511206	161		426745	4709	9209、13697、18185、22673、27161
7	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA還元酵素	544469	162		440782	4710	9210、13698、18186、22674、27162
8	3-ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ1	342085	163		344220	4711	9211、13699、18187、22675、27163

10

20

30

【 0 2 0 2 】

【表 0 0 0 6 - 2】

9	3-ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ1	354836	164		34689 5	4712	9212、13700 、18188、 22676、27164
10	3-ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ1	441549	165		39535 7	4713	9213、13701 、18189、 22677、27165
11	3-ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ1	268673	166		26867 3	4714	9214、13702 、18190、 22678、27166
12	5' -3' エキソヌクレアーゼ1	264951	167		26495 1	4715	9215、13703 、18191、 22679、27167
13	5' -3' エキソヌクレアーゼ1	392981	168		37670 7	4716	9216、13704 、18192、 22680、27168
14	5' -3' エキソヌクレアーゼ1	463916	169		41840 4	4717	9217、13705 、18193、 22681、27169
15	5' -3' エキソヌクレアーゼ1	544157	170		44431 0	4718	9218、13706 、18194、 22682、27170
16	5' -3' エキソヌクレアーゼ1	498077	171		41968 3	4719	9219、13707 、18195、 22683、27171
17	8-オキシグアニンDNAグリコシラーゼ	302003	172		30558 4	4720	9220、13708 、18196、 22684、27172
18	8-オキシグアニンDNAグリコシラーゼ	302008	173		30552 7	4721	9221、13709 、18197、 22685、27173
19	8-オキシグアニンDNAグリコシラーゼ	302036	174		30656 1	4722	9222、13710 、18198、 22686、27174
20	8-オキシグアニンDNAグリコシラーゼ	339511	175		34552 0	4723	9223、13711 、18199、 22687、27175

10

20

30

【 0 2 0 3 】

【表 0 0 0 6 - 3】

21	8-オキソグア ニンDNAグリコ シラーゼ	339542	176		34143 4	4724	9224、13712 、18200、 22688、27176
22	8-オキソグア ニンDNAグリコ シラーゼ	344629	177		34285 1	4725	9225、13713 、18201、 22689、27177
23	8-オキソグア ニンDNAグリコ シラーゼ	349503	178		30313 2	4726	9226、13714 、18202、 22690、27178
24	8-オキソグア ニンDNAグリコ シラーゼ	383826	179		37333 7	4727	9227、13715 、18203、 22691、27179
25	8-オキソグア ニンDNAグリコ シラーゼ	449570	180		40359 8	4728	9228、13716 、18204、 22692、27180
26	アセチルCoAカ ルボキシラー ゼ α	335166	181		33532 3	4729	9229、13717 、18205、 22693、27181
27	アセチルCoAカ ルボキシラー ゼ α	353139	182		34478 9	4730	9230、13718 、18206、 22694、27182
28	アセチルCoAカ ルボキシラー ゼ α	360679	183		35389 8	4731	9231、13719 、18207、 22695、27183
29	アセチルCoAカ ルボキシラー ゼ α	361253	184		35456 5	4732	9232、13720 、18208、 22696、27184
30	アセチルCoAカ ルボキシラー ゼ α	394403	185		37792 5	4733	9233、13721 、18209、 22697、27185
31	アセチルCoAカ ルボキシラー ゼ α	394406	186		37792 8	4734	9234、13722 、18210、 22698、27186
32	アセチルCoAカ ルボキシラー ゼ α	413318	187		39173 7	4735	9235、13723 、18211、 22699、27187
33	アセチルCoAカ ルボキシラー ゼ α	416895	188		39944 5	4736	9236、13724 、18212、 22700、27188

10

20

30

【 0 2 0 4 】

【表 0 0 0 6 - 4】

34	アセチルCoAカルボキシラーゼ α	427330	189		40669 1	4737	9237、13725、 18213、 22701、27189
35	アセチルCoAカルボキシラーゼ α	451642	190		39728 2	4738	9238、13726、 18214、 22702、27190
36	アセチルCoAカルボキシラーゼ α	452074	191		41585 8	4739	9239、13727、 18215、 22703、27191
37	アセチルCoAカルボキシラーゼ α	456066	192		39013 2	4740	9240、13728、 18216、 22704、27192
38	アセチルCoAカルボキシラーゼ α	456561	193		39100 1	4741	9241、13729、 18217、 22705、27193
39	α 1アクチニン	193403	194		19340 3	4742	9242、13730、 18218、 22706、27194
40	α 1アクチニン	394419	195		37794 1	4743	9243、13731、 18219、 22707、27195
41	α 1アクチニン	438964	196		41427 2	4744	9244、13732、 18220、 22708、27196
42	α 4アクチニン	252699	197		25269 9	4745	9245、13733、 18221、 22709、27197
43	α 4アクチニン	390009	198		43949 7	4746	9246、13734、 18222、 22710、27198
44	α 4アクチニン	424234	199		41118 7	4747	9247、13735、 18223、 22711、27199
45	α 4アクチニン	445727	200		39693 1	4748	9248、13736、 18224、 22712、27200
46	α 3アクチニン	502692	201		42200 7	4749	
47	α 3アクチニン	511191	202		42623 6	4750	

10

20

30

【 0 2 0 5 】

【表 0 0 0 6 - 5】

48	α3アクチニン	513398	203		42679 7	4751	
49	活性化転写因子2	264110	204		26411 0	4752	9249、13737 、18225、 22713、27201
50	活性化転写因子2	345739	205		34057 6	4753	9250、13738 、18226、 22714、27202
51	活性化転写因子2	392543	206		37632 6	4754	9251、13739 、18227、 22715、27203
52	活性化転写因子2	392544	207		37632 7	4755	9252、13740 、18228、 22716、27204
53	活性化転写因子2	409635	208		38709 3	4756	9253、13741 、18229、 22717、27205
54	活性化転写因子2	409833	209		38652 6	4757	9254、13742 、18230、 22718、27206
55	活性化転写因子2	417080	210		38950 4	4758	9255、13743 、18231、 22719、27207
56	活性化転写因子2	421438	211		41022 4	4759	9256、13744 、18232、 22720、27208
57	活性化転写因子2	426833	212		40791 1	4760	9257、13745 、18233、 22721、27209
58	活性化転写因子2	428760	213		41229 3	4761	9258、13746 、18234、 22722、27210
59	活性化転写因子2	429579	214		40222 9	4762	9259、13747 、18235、 22723、27211
60	活性化転写因子2	487334	215		44351 3	4763	9260、13748 、18236、 22724、27212

10

20

30

【 0 2 0 6 】

【表 0 0 0 6 - 6】

61	活性化転写因子2	538946	216		43795 2	4764	9261、13749 、18237、 22725、27213
62	活性化転写因子2	542046	217		44423 9	4765	9262、13750 、18238、 22726、27214
63	長鎖アシルCoA シンテターゼ ファミリーメン バー4	340800	218		33978 7	4766	9263、13751 、18239、 22727、27215
64	長鎖アシルCoA シンテターゼ ファミリーメン バー4	348502	219		26283 5	4767	9264、13752 、18240、 22728、27216
65	長鎖アシルCoA シンテターゼ ファミリーメン バー4	469796	220		41917 1	4768	9265、13753 、18241、 22729、27217
66	長鎖アシルCoA シンテターゼ ファミリーメン バー4	469857	221		42307 7	4769	9266、13754 、18242、 22730、27218
67	長鎖アシルCoA シンテターゼ ファミリーメン バー4	502391	222		42540 8	4770	9267、13755 、18243、 22731、27219
68	長鎖アシルCoA シンテターゼ ファミリーメン バー4	504980	223		42142 5	4771	9268、13756 、18244、 22732、27220
69	長鎖アシルCoA シンテターゼ ファミリーメン バー4	505855	224		42480 8	4772	9269、13757 、18245、 22733、27221
70	長鎖アシルCoA シンテターゼ ファミリーメン バー4	508092	225		42537 8	4773	9270、13758 、18246、 22734、27222

10

20

30

【 0 2 0 7 】

【表 0 0 0 6 - 7】

71	ADAMメタロペ プチダーゼド メイン17	310823	226		30996 8	4774	9271、13759 、18247、 22735、27223
72	ADAMメタロペ プチダーゼド メイン17	538558	227		43978 0	4775	9272、13760 、18248、 22736、27224
73	ADAMメタロペ プチダーゼド メイン23	264377	228		26437 7	4776	9273、13761 、18249、 22737、27225
74	ADAMメタロペ プチダーゼド メイン23	374415	229		36353 6	4777	9274、13762 、18250、 22738、27226
75	ADAMメタロペ プチダーゼド メイン23	374416	230		36353 7	4778	9275、13763 、18251、 22739、27227
76	ADAMメタロペ プチダーゼド メイン23	431817	231		41509 8	4779	9276、13764 、18252、 22740、27228
77	ADAMメタロペ プチダーゼド メイン23	444281	232		40682 7	4780	9277、13765 、18253、 22741、27229
78	大腸腺腫性ポ リポーシス	257430	233		25743 0	4781	9278、13766 、18254、 22742、27230
79	大腸腺腫性ポ リポーシス	457016	234		41313 3	4782	9279、13767 、18255、 22743、27231
80	大腸腺腫性ポ リポーシス	508376	235		42708 9	4783	9280、13768 、18256、 22744、27232
81	大腸腺腫性ポ リポーシス	508624	236		42426 5	4784	9281、13769 、18257、 22745、27233
82	大腸腺腫性ポ リポーシス	509732	237		42654 1	4785	9282、13770 、18258、 22746、27234
83	大腸腺腫性ポ リポーシス	512211	238		42382 8	4786	9283、13771 、18259、 22747、27235

10

20

30

【 0 2 0 8 】

【表 0 0 0 6 - 8】

84	RNA特異的アデノシンデアミンナーゼ	368471	239		35745 6	4787	9284、13772 、18260、 22748、27236
85	RNA特異的アデノシンデアミンナーゼ	368474	240		35745 9	4788	9285、13773 、18261、 22749、27237
86	RNA特異的アデノシンデアミンナーゼ	529168	241		43179 4	4789	9286、13774 、18262、 22750、27238
87	ADPリボシル化因子6	298316	242		29831 6	4790	9287、13775 、18263、 22751、27239
88	アドレナリンα-2A-受容体	280155	243		28015 5	4791	9288、13776 、18264、 22752、27240
89	副腎皮質異形成相同体(マウス)	219251	244		21925 1	4792	9289、13777 、18265、 22753、27241
90	副腎皮質異形成相同体(マウス)	393919	245		37749 6	4793	9290、13778 、18266、 22754、27242
91	アドレノメジユリン	278175	246		27817 5	4794	9291、13779 、18267、 22755、27243
92	アドレノメジユリン	525063	247		43512 4	4795	9292、13780 、18268、 22756、27244
93	アドレノメジユリン	528655	248		43660 7	4796	9293、13781 、18269、 22757、27245
94	終末糖化産物特異的受容体	418313	249		41165 2	4797	9294、13782 、18270、 22758、27246
95	終末糖化産物特異的受容体	424145	250		39197 0	4798	9295、13783 、18271、 22759、27247
96	終末糖化産物特異的受容体	426320	251		40746 7	4799	9296、13784 、18272、 22760、27248

10

20

30

【 0 2 0 9 】

【表 0 0 0 6 - 9】

97	終末糖化産物 特異的受容体	427822	252		41604 2	4800	9297、13785 、18273、 22761、27249
98	終末糖化産物 特異的受容体	454284	253		41578 0	4801	9298、13786 、18274、 22762、27250
99	終末糖化産物 特異的受容体	547213	254		44669 2	4802	9299、13787 、18275、 22763、27251
100	終末糖化産物 特異的受容体	547973	255		44848 7	4803	9300、13788 、18276、 22764、27252
101	終末糖化産物 特異的受容体	548935	256		44852 5	4804	9301、13789 、18277、 22765、27253
102	終末糖化産物 特異的受容体	549839	257		44848 6	4805	9302、13790 、18278、 22766、27254
103	終末糖化産物 特異的受容体	550885	258		44909 1	4806	9303、13791 、18279、 22767、27255
104	終末糖化産物 特異的受容体	551244	259		44668 2	4807	9304、13792 、18280、 22768、27256
105	終末糖化産物 特異的受容体	551378	260		44904 0	4808	9305、13793 、18281、 22769、27257
106	AF4/FMR2ファ ミリー、メン バー1	307808	261		30568 9	4809	9306、13794 、18282、 22770、27258
107	AF4/FMR2ファ ミリー、メン バー1	395142	262		37857 4	4810	9307、13795 、18283、 22771、27259
108	AF4/FMR2ファ ミリー、メン バー1	395146	263		37857 8	4811	9308、13796 、18284、 22772、27260
109	AF4/FMR2ファ ミリー、メン バー1	507468	264		42759 3	4812	9309、13797 、18285、 22773、27261

10

20

30

【 0 2 1 0 】

【表 0 0 0 6 - 1 0】

110	AF4/FMR2ファミリー、メンバー1	541943	265		44634 9	4813	9310、13798 、18286、 22774、27262
111	AF4/FMR2ファミリー、メンバー1	544085	266		44084 3	4814	9311、13799 、18287、 22775、27263
112	AHNAK核タンパク質	244934	267		24493 4	4815	9312、13800 、18288、 22776、27264
113	AHNAK核タンパク質	257247	268		25724 7	4816	9313、13801 、18289、 22777、27265
114	AHNAK核タンパク質	378024	269		36726 3	4817	9314、13802 、18290、 22778、27266
115	AHNAK核タンパク質	528508	270		43535 7	4818	9315、13803 、18291、 22779、27267
116	AHNAK核タンパク質	530285	271		43328 6	4819	9316、13804 、18292、 22780、27268
117	AHNAK核タンパク質	531324	272		43684 5	4820	9317、13805 、18293、 22781、27269
118	AHNAK核タンパク質	533365	273		43363 5	4821	9318、13806 、18294、 22782、27270
119	アラニル(膜)アミノペプチダーゼ	300060	274		30006 0	4822	9319、13807 、18295、 22783、27271
120	アラニル(膜)アミノペプチダーゼ	559874	275		45293 4	4823	9320、13808 、18296、 22784、27272
121	アラニル(膜)アミノペプチダーゼ	560137	276		45341 3	4824	9321、13809 、18297、 22785、27273
122	X連鎖 α サラセミア/精神遅滯症候群	373341	277		36243 8	4825	9322、13810 、18298、 22786、27274

10

20

30

【 0 2 1 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 1】

123	X連鎖 α サラセミア/精神遅滞症候群	373344	278		36244 1	4826	9323、13811 、18299、 22787、27275
124	X連鎖 α サラセミア/精神遅滞症候群	395603	279		37896 7	4827	9324、13812 、18300、 22788、27276
125	X連鎖 α サラセミア/精神遅滞症候群	400861	280		38365 8	4828	9325、13813 、18301、 22789、27277
126	X連鎖 α サラセミア/精神遅滞症候群	400862	281		38365 9	4829	9326、13814 、18302、 22790、27278
127	X連鎖 α サラセミア/精神遅滞症候群	400866	282		38366 3	4830	9327、13815 、18303、 22791、27279
128	アミロイド β (A4)前駆体タンパク質結合、ファミリーA、メンバー1	265381	283		26538 1	4831	9328、13816 、18304、 22792、27280
129	後期促進複合体サブユニット2	323927	284		31400 4	4832	9329、13817 、18305、 22793、27281
130	未分化リンパ腫受容体チロシンキナーゼ	389048	285		37370 0	4833	9330、13818 、18306、 22794、27282
131	未分化リンパ腫受容体チロシンキナーゼ	431873	286		41402 7	4834	9331、13819 、18307、 22795、27283
132	アンドロゲン受容体	504326	287		42115 5	4835	9332、13820 、18308、 22796、27284
133	アンドロゲン受容体	514029	288		42519 9	4836	9333、13821 、18309、 22797、27285
134	アンギオゲニン、リボヌクレアーゼ、	336811	289		33676 2	4837	9334、13822 、18310、 22798、27286

10

20

30

【 0 2 1 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 2】

	RNaseAファミ リー、5						
135	アンギオゲニ ン、リボヌク レアーゼ、 RNaseAファミ リー、5	397990	290		38107 7	4838	9335、13823 、18311、 22799、27287
136	アンジオボエ チン1	297450	291		29745 0	4839	4667、9336、 13824、18312 、22800、 27288、31644 、31825
137	アンジオボエ チン1	395820	292		37916 5	4840	9337、13825 、18313、 22801、27289 、31645、 31826
138	アンジオボエ チン1	517746	293		42834 0	4841	4668、9338、 13826、18314 、22802、 27290、31646 、31827、 32006-32092
139	アンジオボエ チン1	520052	294		42934 9	4842	4669、9339、 13827、18315 、22803、 27291、31647 、31828
140	アンジオボエ チン1	520734	295		43075 0	4843	4670、9340、 13828、18316 、22804、 27292、31648 、31829
141	アンジオボエ チン2	325203	296		31489 7	4844	9341、13829 、18317、 22805、27293
142	アンジオボエ チン2	415216	297		40078 2	4845	9342、13830 、18318、 22806、27294

10

20

30

【 0 2 1 3】

【表 0 0 0 6 - 1 3】

143	アンジオボエチン2	338312	298		34351 7	4846	9343、13831 、18319、 22807、27295
144	アンジオボエチン様4	301455	299		30145 5	4847	9344、13832 、18320、 22808、27296
145	アンジオボエチン様4	393962	300		37753 4	4848	9345、13833 、18321、 22809、27297
146	アンジオボエチン様4	541807	301		43983 3	4849	9346、13834 、18322、 22810、27298
147	アンキリンリピートおよびSOCSボックス含有13	357700	302		35033 1	4850	9347、13835 、18323、 22811、27299
148	前部勾配2相同体(アフリカツメガエル)	412973	303		41196 9	4851	9348、13836 、18324、 22812、27300
149	前部勾配2相同体(アフリカツメガエル)	419304	304		39149 0	4852	9349、13837 、18325、 22813、27301
150	前部勾配2相同体(アフリカツメガエル)	419572	305		38834 2	4853	9350、13838 、18326、 22814、27302
151	モノクローナル抗体Ki-67によって同定される抗原	368652	306		35764 1	4854	9351、13839 、18327、 22815、27303
152	モノクローナル抗体Ki-67によって同定される抗原	368653	307		35764 2	4855	9352、13840 、18328、 22816、27304
153	モノクローナル抗体Ki-67によって同定される抗原	368654	308		35764 3	4856	9353、13841 、18329、 22817、27305
154	モノクローナル抗体Ki-67に	537609	309		43992 8	4857	9354、13842 、18330、 22818、27306

10

20

30

【 0 2 1 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 4】

	よって同定される抗原						
155	モノクローナル抗体Ki-67によつて同定される抗原	538447	310		443984	4858	9355、13843、18331、22819、27307
156	APEXヌクレアーゼ(脱プリン/脱ピリミジン部位エンドヌクレアーゼ)2	374987	311		364126	4859	9356、13844、18332、22820、27308
157	APEXヌクレアーゼ(多機能DNA修復酵素)1	216714	312		216714	4860	9357、13845、18333、22821、27309
158	APEXヌクレアーゼ(多機能DNA修復酵素)1	398030	313		381111	4861	9358、13846、18334、22822、27310
159	APEXヌクレアーゼ(多機能DNA修復酵素)1	553681	314		451327	4862	9359、13847、18335、22823、27311
160	APEXヌクレアーゼ(多機能DNA修復酵素)1	555414	315		451979	4863	9360、13848、18336、22824、27312
161	APEXヌクレアーゼ(多機能DNA修復酵素)1	556054	316		451170	4864	9361、13849、18337、22825、27313
162	APEXヌクレアーゼ(多機能DNA修復酵素)1	557181	317		452304	4865	9362、13850、18338、22826、27314
163	APEXヌクレアーゼ(多機能DNA修復酵素)1	557344	318		452137	4866	9363、13851、18339、22827、27315
164	ミトコンドリア関連アポトーシス誘発因子1	416073	319		402535	4867	9364、13852、18340、22828、27316
165	ミトコンドリア関連アポトーシス誘発因子1	287295	320		287295	4868	9365、13853、18341、22829、27317

10

20

30

【 0 2 1 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 5】

							、32093- 32179
166	ミトコンドリア関連アポトーシス誘発因子1	319908	321		31512 2	4869	9366、13854 、18342、 22830、27318
167	ミトコンドリア関連アポトーシス誘発因子1	346424	322		31632 0	4870	9367、13855 、18343、 22831、27319
168	ミトコンドリア関連アポトーシス誘発因子1	440263	323		40587 9	4871	9368、13856 、18344、 22832、27320
169	ミトコンドリア関連アポトーシス誘発因子1	460436	324		43122 2	4872	9369、13857 、18345、 22833、27321
170	ミトコンドリア関連アポトーシス誘発因子1	535724	325		44611 3	4873	9370、13858 、18346、 22834、27322
171	アポトーシスプロテアーゼ活性化因子1	333991	326		33455 8	4874	9371、13859 、18347、 22835、27323
172	アポトーシスプロテアーゼ活性化因子1	339433	327		34183 0	4875	9372、13860 、18348、 22836、27324
173	アポトーシスプロテアーゼ活性化因子1	357310	328		34986 2	4876	9373、13861 、18349、 22837、27325
174	アポトーシスプロテアーゼ活性化因子1	359972	329		35305 9	4877	9374、13862 、18350、 22838、27326
175	アポトーシスプロテアーゼ活性化因子1	547045	330		44979 1	4878	9375、13863 、18351、 22839、27327

10

20

30

【 0 2 1 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 6】

176	アポトーシス プロテアーゼ 活性化因子1	549007	331		44816 1	4879	9376、13864 、18352、 22840、27328
177	アポトーシス プロテアーゼ 活性化因子1	550527	332		44844 9	4880	9377、13865 、18353、 22841、27329
178	アポトーシス プロテアーゼ 活性化因子1	551964	333		44816 5	4881	9378、13866 、18354、 22842、27330
179	アポトーシス プロテアーゼ 活性化因子1	552268	334		44882 6	4882	9379、13867 、18355、 22843、27331
180	アラキドン酸 5-リボキシゲ ナーゼ	374391	335		36351 2	4883	9380、13868 、18356、 22844、27332
181	アラキドン酸 5-リボキシゲ ナーゼ	542434	336		43763 4	4884	9381、13869 、18357、 22845、27333
182	GTPaseドメイ ン、アンキリ ンリピートお よびPHドメイ ン2を有する ArfGAP	257897	337		25789 7	4885	9382、13870 、18358、 22846、27334
183	GTPaseドメイ ン、アンキリ ンリピートお よびPHドメイ ン2を有する ArfGAP	547588	338		44924 1	4886	9383、13871 、18359、 22847、27335
184	ARP2アクチン 関連タンパク 質2相同体(酵 母)	260641	339		26064 1	4887	9384、13872 、18360、 22848、27336
185	ARP2アクチン 関連タンパク 質2相同体(酵 母)	377982	340		36722 0	4888	9385、13873 、18361、 22849、27337

10

20

30

【 0 2 1 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 7】

186	ARP2アクチン 関連タンパク 質2相同体(酵 母)	535303	341		44112 8	4889	9386、13874 、18362、 22850、27338
187	ARP2アクチン 関連タンパク 質2相同体(酵 母)	542850	342		43738 3	4890	9387、13875 、18363、 22851、27339
188	ARP3アクチン 関連タンパク 質3相同体(酵 母)	263238	343		26323 8	4891	9388、13876 、18364、 22852、27340
189	ARP3アクチン 関連タンパク 質3相同体(酵 母)	535589	344		44498 7	4892	9389、13877 、18365、 22853、27341
190	ARP3アクチン 関連タンパク 質3相同体(酵 母)	536059	345		44525 7	4893	9390、13878 、18366、 22854、27342
191	ARP3アクチン 関連タンパク 質3相同体(酵 母)	544784	346		44344 6	4894	9391、13879 、18367、 22855、27343
192	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	339640	347		34028 9	4895	9392、13880 、18368、 22856、27344
193	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	361003	348		35427 8	4896	9393、13881 、18369、 22857、27345
194	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	389707	349		37435 7	4897	9394、13882 、18370、 22858、27346
195	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	389708	350		37435 8	4898	9395、13883 、18371、 22859、27347
196	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	396441	351		37971 8	4899	9396、13884 、18372、 22860、27348

10

20

30

【 0 2 1 8】

【表 0 0 0 6 - 1 8】

197	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	401424	352		38591 5	4900	9397、13885 、18373、 22861、27349
198	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	403290	353		38451 7	4901	9398、13886 、18374、 22862、27350
199	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	403510	354		38558 1	4902	9399、13887 、18375、 22863、27351
200	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	482049	355		43672 1	4903	9400、13888 、18376、 22864、27352
201	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	527998	356		43354 0	4904	9401、13889 、18377、 22865、27353
202	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	529050	357		43404 4	4905	9402、13890 、18378、 22866、27354
203	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	529388	358		43357 1	4906	9403、13891 、18379、 22867、27355
204	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	529825	359		43426 3	4907	9404、13892 、18380、 22868、27356
205	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	530357	360		43631 3	4908	9405、13893 、18381、 22869、27357
206	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	533520	361		43148 8	4909	9406、13894 、18382、 22870、27358
207	アリール炭化 水素受容体核 内輸送体様	534544	362		43156 6	4910	9407、13895 、18383、 22871、27359
208	AT豊富な相互 作用ドメイン 3B (BRIGHT様)	346246	363		34312 6	4911	9408、13896 、18384、 22872、27360
209	AT豊富な相互 作用ドメイン 3B (BRIGHT様)	382537	364		37197 7	4912	9409、13897 、18385、 22873、27361

10

20

30

【 0 2 1 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 9】

210	AT豊富な相互作用ドメイン3B(BRIGHT様)	395077	365		37851 5	4913	9410、13898 、18386、 22874、27362
211	毛細血管拡張性運動失調およびRad3関連	350721	366		34374 1	4914	9411、13899 、18387、 22875、27363
212	毛細血管拡張性運動失調およびRad3関連	383101	367		37258 1	4915	9412、13900 、18388、 22876、27364
213	毛細血管拡張性運動失調変異	278616	368		27861 6	4916	9413、13901 、18389、 22877、27365
214	毛細血管拡張性運動失調変異	389511	369		37416 2	4917	9414、13902 、18390、 22878、27366
215	毛細血管拡張性運動失調変異	452508	370		38805 8	4918	9415、13903 、18391、 22879、27367
216	毛細血管拡張性運動失調変異	527805	371		43574 7	4919	9416、13904 、18392、 22880、27368
217	毛細血管拡張性運動失調変異	532931	372		43231 8	4920	9417、13905 、18393、 22881、27369
218	アタキシン3	340660	373		33911 0	4921	9418、13906 、18394、 22882、27370
219	アタキシン3	359819	374		35287 2	4922	9419、13907 、18395、 22883、27371
220	アタキシン3	393287	375		37696 5	4923	9420、13908 、18396、 22884、27372
221	アタキシン3	393289	376		37696 7	4924	9421、13909 、18397、 22885、27373
222	アタキシン3	429774	377		38937 6	4925	9422、13910 、18398、 22886、27374

10

20

30

【 0 2 2 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 0】

223	アタキシン3	447800	378		38744 2	4926	9423、13911 、18399、 22887、27375
224	アタキシン3	503767	379		42669 7	4927	9424、13912 、18400、 22888、27376
225	アタキシン3	532032	380		43715 7	4928	9425、13913 、18401、 22889、27377
226	アタキシン3	537884	381		43814 7	4929	9426、13914 、18402、 22890、27378
227	アタキシン3	539454	382		43989 2	4930	9427、13915 、18403、 22891、27379
228	アタキシン3	539555	383		44239 0	4931	9428、13916 、18404、 22892、27380
229	アタキシン3	545170	384		44561 8	4932	9429、13917 、18405、 22893、27381
230	アタキシン3	545278	385		44507 6	4933	9430、13918 、18406、 22894、27382
231	アタキシン3	502250	386		42532 2	4934	9431、13919 、18407、 22895、27383
232	アデノシン3リ ン酸シトラー トリアーゼ	352035	387		25379 2	4935	9432、13920 、18408、 22896、27384
233	アデノシン3リ ン酸シトラー トリアーゼ	353196	388		34539 8	4936	9433、13921 、18409、 22897、27385
234	アデノシン3リ ン酸シトラー トリアーゼ	393896	389		37747 4	4937	9434、13922 、18410、 22898、27386
235	アデノシン3リ ン酸シトラー トリアーゼ	401700	390		38604 0	4938	9435、13923 、18411、 22899、27387

10

20

30

【 0 2 2 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 1】

236	アデノシン3リン酸シトレートリアーゼ	537919	391		44534 9	4939	9436、13924 、18412、 22900、27388
237	ATP合成酵素、H ⁺ 輸送心筋ミトコンドリアF1複合体、αサブユニット1	586592	392		46627 5	4940	9437、13925 、18413、 22901、27389
238	ATP合成酵素、H ⁺ 輸送心筋ミトコンドリアF1複合体、αサブユニット1	590156	393		46630 9	4941	9438、13926 、18414、 22902、27390
239	ATP合成酵素、H ⁺ 輸送心筋ミトコンドリアF1複合体、αサブユニット1	590665	394		46703 7	4942	9439、13927 、18415、 22903、27391
240	ATP合成酵素、H ⁺ 輸送心筋ミトコンドリアF1複合体、αサブユニット1	282050	395		28205 0	4943	9440、13928 、18416、 22904、27392
241	ATP合成酵素、H ⁺ 輸送心筋ミトコンドリアF1複合体、αサブユニット1	398752	396		38173 6	4944	9441、13929 、18417、 22905、27393
242	ATP合成酵素、H ⁺ 輸送心筋ミトコンドリアF1複合体、αサブユニット1	542290	397		44019 8	4945	9442、13930 、18418、 22906、27394
243	ATP結合カセット、サブファミリーB(MDR/TAP)、メンバー1	265724	398		26572 4	4946	9443、13931 、18419、 22907、27395

10

20

30

【 0 2 2 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 2】

244	ATP結合カセット、サブファミリー B(MDR/TAP)、 メンバー1	394661	399		37815 6	4947	9444、13932 、18420、 22908、27396
245	ATP結合カセット、サブファミリー B(MDR/TAP)、 メンバー1	416177	400		39941 9	4948	9445、13933 、18421、 22909、27397
246	ATP結合カセット、サブファミリー B(MDR/TAP)、 メンバー1	543174	401		43798 6	4949	9446、13934 、18422、 22910、27398
247	ATP結合カセット、サブファミリー B(MDR/TAP)、 メンバー1	543898	402		44409 5	4950	9447、13935 、18423、 22911、27399
248	ATP結合カセット、サブファミリー C(CFTR/MRP)、 メンバー1	345148	403		26301 4	4951	9448、13936 、18424、 22912、27400
249	ATP結合カセット、サブファミリー C(CFTR/MRP)、 メンバー1	346370	404		26301 9	4952	9449、13937 、18425、 22913、27401
250	ATP結合カセット、サブファミリー C(CFTR/MRP)、 メンバー1	349029	405		26301 6	4953	9450、13938 、18426、 22914、27402
251	ATP結合カセット、サブファミリー C(CFTR/MRP)、 メンバー1	351154	406		26301 7	4954	9451、13939 、18427、 22915、27403

10

20

30

【 0 2 2 3】

【表 0 0 0 6 - 2 3】

252	ATP結合カセット、サブファミリ C(CFTR/MRP)、 メンバー1	399408	407		38234 0	4955	9452、13940 、18428、 22916、27404
253	ATP結合カセット、サブファミリ C(CFTR/MRP)、 メンバー1	399410	408		38234 2	4956	9453、13941 、18429、 22917、27405
254	ATP結合カセット、サブファミリ C(CFTR/MRP)、 メンバー1	536381	409		44017 0	4957	9454、13942 、18430、 22918、27406
255	A T P 結合カセット、サブファミリ G(WHITE)、メンバー2	237612	410		23761 2	4958	9455、13943 、18431、 22919、27407
256	A T P 結合カセット、サブファミリ G(WHITE)、メンバー2	515655	411		42691 7	4959	9456、13944 、18432、 22920、27408
257	オ-ロラキナーゼA	312783	412		32159 1	4960	9457、13945 、18433、 22921、27409
258	オ-ロラキナーゼA	347343	413		21691 1	4961	9458、13946 、18434、 22922、27410
259	オ-ロラキナーゼA	371356	414		36040 7	4962	9459、13947 、18435、 22923、27411
260	オ-ロラキナーゼA	395907	415		37924 3	4963	9460、13948 、18436、 22924、27412
261	オ-ロラキナーゼA	395909	416		37924 5	4964	9461、13949 、18437、 22925、27413

10

20

30

【 0 2 2 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 4】

262	オ-ロラキナー ゼA	395911	417		37924 7	4965	9462、13950 、18438、 22926、27414
263	オ-ロラキナー ゼA	395913	418		37924 9	4966	9463、13951 、18439、 22927、27415
264	オ-ロラキナー ゼA	395914	419		37925 0	4967	9464、13952 、18440、 22928、27416
265	オ-ロラキナー ゼA	395915	420		37925 1	4968	9465、13953 、18441、 22929、27417
266	オ-ロラキナー ゼA	420474	421		38807 3	4969	9466、13954 、18442、 22930、27418
267	オ-ロラキナー ゼA	422322	422		40504 2	4970	9467、13955 、18443、 22931、27419
268	オ-ロラキナー ゼA	441357	423		39345 2	4971	9468、13956 、18444、 22932、27420
269	オ-ロラキナー ゼA	451915	424		40135 8	4972	9469、13957 、18445、 22933、27421
270	オ-ロラキナー ゼA	456249	425		40517 0	4973	9470、13958 、18446、 22934、27422
271	オ-ロラキナー ゼB	316199	426		31395 0	4974	9471、13959 、18447、 22935、27423
272	オ-ロラキナー ゼB	534871	427		44386 9	4975	9472、13960 、18448、 22936、27424
273	オ-ロラキナー ゼB	585124	428		46399 9	4976	9473、13961 、18449、 22937、27425
274	オ-ロラキナー ゼC	302804	429		30289 8	4977	9474、13962 、18450、 22938、27426

10

20

30

【 0 2 2 5】

【表 0 0 0 6 - 2 5】

275	オ-ロラキナーゼC	415300	430		40716 2	4978	9475、13963 、18451、 22939、27427
276	オ-ロラキナーゼC	448930	431		40679 8	4979	9476、13964 、18452、 22940、27428
277	アキシン1	262320	432		26232 0	4980	9477、13965 、18453、 22941、27429
278	アキシン1	354866	433		34693 5	4981	9478、13966 、18454、 22942、27430
279	アキシン1	457798	434		41683 5	4982	9479、13967 、18455、 22943、27431
280	バキュロウイルスIAPリポーター含有2	227758	435		22775 8	4983	4671、9480、 13968、18456 、22944、 27432、 32180-32266
281	バキュロウイルスIAPリポーター含有2	530675	436		43172 3	4984	4672、9481、 13969、18457 、22945、 27433
282	バキュロウイルスIAPリポーター含有2	532672	437		43497 9	4985	4673、9482、 13970、18458 、22946、 27434
283	バキュロウイルスIAPリポーター含有2	541741	438		44077 1	4986	9483、13971 、18459、 22947、27435
284	バキュロウイルスIAPリポーター含有3	263464	439		26346 4	4987	4674、9484、 13972、18460 、22948、 27436、 32267-32353
285	バキュロウイルスIAPリポーター含有3	532808	440		43290 7	4988	9485、13973 、18461、 22949、27437

10

20

30

【 0 2 2 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 6】

286	バキュロウイルスIAPレポート含有5	301633	441		301633	4989	9486、13974、18462、22950、27438
287	バキュロウイルスIAPレポート含有5	350051	442		324180	4990	9487、13975、18463、22951、27439
288	バキュロウイルスIAPレポート含有5	374948	443		364086	4991	9488、13976、18464、22952、27440
289	バキュロウイルスIAPレポート含有5	432014	444		389088	4992	9489、13977、18465、22953、27441
290	バキュロウイルスIAPレポート含有6	421745	445		393596	4993	9490、13978、18466、22954、27442
291	BAI1-関連タンパク質2	321280	446		315685	4994	9491、13979、18467、22955、27443
292	BAI1-関連タンパク質2	321300	447		316338	4995	9492、13980、18468、22956、27444
293	BAI1-関連タンパク質2	392411	448		376211	4996	9493、13981、18469、22957、27445
294	BAI1-関連タンパク質2	416299	449		391837	4997	9494、13982、18470、22958、27446
295	BAI1-関連タンパク質2	428708	450		401022	4998	9495、13983、18471、22959、27447
296	BAI1-関連タンパク質2	435091	451		413069	4999	9496、13984、18472、22960、27448
297	B細胞性慢性リンパ性白血病/リンパ腫2	333681	452		329623	5000	9497、13985、18473、22961、27449、31649、31830

10

20

30

【 0 2 2 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 7】

298	B細胞性慢性リンパ性白血病/リンパ腫2	398117	453		38118 5	5001	9498、13986、18474、22962、27450、31650、31831
299	B細胞性慢性リンパ性白血病/リンパ腫2	444484	454		40421 4	5002	9499、13987、18475、22963、27451、31651、31832
300	B細胞性慢性リンパ性白血病/リンパ腫6	232014	455		23201 4	5003	9500、13988、18476、22964、27452
301	B細胞性慢性リンパ性白血病/リンパ腫6	406870	456		38437 1	5004	9501、13989、18477、22965、27453
302	B細胞性慢性リンパ性白血病/リンパ腫6	430339	457		41557 4	5005	9502、13990、18478、22966、27454
303	B細胞性慢性リンパ性白血病/リンパ腫6	438077	458		41445 5	5006	9503、13991、18479、22967、27455
304	B細胞性慢性リンパ性白血病/リンパ腫6	450123	459		41312 2	5007	9504、13992、18480、22968、27456
305	BCL2結合成分3	300880	460		30088 0	5008	9505、13993、18481、22969、27457
306	BCL2結合成分3	341983	461		34115 5	5009	9506、13994、18482、22970、27458
307	BCL2結合成分3	439096	462		39586 2	5010	9507、13995、18483、22971、27459
308	BCL2結合成分3	449228	463		40450 3	5011	9508、13996、18484、22972、27460
309	BCL2/アデノウイルス E1B19kDa相互	267859	464		26785 9	5012	9509、13997、18485、22973、27461

10

20

30

【 0 2 2 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 8】

	作用タンパク質2						
310	BCL2/アデノウイルス E1B19kDa相互作用タンパク質2	415213	465		41276 7	5013	9510、13998、 18486、 22974、27462
311	BCL2/アデノウイルス E1B19kDa相互作用タンパク質3様	221209	466		22120 9	5014	9511、13999、 18487、 22975、27463、 31652、 31833
312	BCL2/アデノウイルス E1B19kDa相互作用タンパク質3様	380629	467		37000 3	5015	9512、14000、 18488、 22976、27464
313	BCL2/アデノウイルス E1B19kDa相互作用タンパク質3様	518611	468		42985 1	5016	9513、14001、 18489、 22977、27465
314	BCL2/アデノウイルス E1B19kDa相互作用タンパク質3様	520409	469		42859 7	5017	9514、14002、 18490、 22978、27466
315	BCL2/アデノウイルス E1B19kDa相互作用タンパク質3様	523515	470		42969 8	5018	9515、14003、 18491、 22979、27467
316	BCL2-アンタゴニスト/キラー1	360661	471		35387 8	5019	9516、14004、 18492、 22980、27468
317	BCL2-アンタゴニスト/キラー1	374460	472		36358 4	5020	9517、14005、 18493、 22981、27469
318	BCL2-アンタゴニスト/キラー1	374467	473		36359 1	5021	9518、14006、 18494、 22982、27470

10

20

30

【 0 2 2 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 9】

319	BCL2-アンタゴ ニスト/キラー 1	442998	474		39125 8	5022	9519、14007 、18495、 22983、27471
320	BCL2関連細胞 死アゴニスト	309032	475		30910 3	5023	9520、14008 、18496、 22984、27472
321	BCL2関連細胞 死アゴニスト	394532	476		37804 0	5024	9521、14009 、18497、 22985、27473
322	BCL2関連細胞 死アゴニスト	540152	477		44080 7	5025	9522、14010 、18498、 22986、27474
323	BCL2関連アタ ノジーン	379700	478		36902 2	5026	9523、14011 、18499、 22987、27475
324	BCL2関連アタ ノジーン	379704	479		36902 6	5027	9524、14012 、18500、 22988、27476
325	BCL2関連アタ ノジーン	472232	480		42051 4	5028	9525、14013 、18501、 22989、27477
326	BCL2関連アタ ノジーン3	369085	481		35808 1	5029	9526、14014 、18502、 22990、27478
327	BCL2関連アタ ノジーン3	450186	482		41003 6	5030	9527、14015 、18503、 22991、27479
328	BCL2関連Xタン パク質	293288	483		29328 8	5031	9528、14016 、18504、 22992、27480
329	BCL2関連Xタン パク質	345358	484		26326 2	5032	9529、14017 、18505、 22993、27481
330	BCL2関連Xタン パク質	354470	485		34646 1	5033	9530、14018 、18506、 22994、27482
331	BCL2関連Xタン パク質	391871	486		37574 4	5034	9531、14019 、18507、 22995、27483

10

20

30

【 0 2 3 0 】

【表 0 0 0 6 - 3 0】

332	BCL2関連Xタンパク質	415969	487		38997 1	5035	9532、14020 、18508、 22996、27484
333	BCL2関連Xタンパク質	539787	488		44141 3	5036	9533、14021 、18509、 22997、27485
334	BCL2-相互作用キラー(アポトーシス誘導)	216115	489		21611 5	5037	9534、14022 、18510、 22998、27486
335	BCL2様1	307677	490		30256 4	5038	9535、14023 、18511、 22999、27487 、31653、 31834
336	BCL2様1	376055	491		36522 3	5039	9536、14024 、18512、 23000、27488 、31654、 31835
337	BCL2様1	376062	492		36523 0	5040	9537、14025 、18513、 23001、27489 、31655、 31836
338	BCL2様1	420488	493		39076 0	5041	9538、14026 、18514、 23002、27490 、31656、 31837
339	BCL2様1	420653	494		40556 3	5042	9539、14027 、18515、 23003、27491 、31657、 31838
340	BCL2様1	422920	495		41125 2	5043	9540、14028 、18516、 23004、27492 、31658、 31839

10

20

30

【 0 2 3 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 1】

341	BCL2様1	434194	496		40117 3	5044	9541、14029 、18517、 23005、27493 、31659、 31840
342	BCL2様1	439267	497		38968 8	5045	9542、14030 、18518、 23006、27494 、31660、 31841
343	BCL2様1	450273	498		40620 3	5046	9543、14031 、18519、 23007、27495 、31661、 31842
344	BCL2様1	456404	499		39554 5	5047	9544、14032 、18520、 23008、27496 、31662、 31843
345	BCL2様10(アポ トーシス促進 剤)	260442	500		26044 2	5048	9545、14033 、18521、 23009、27497
346	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	308659	501		30922 6	5049	9546、14034 、18522、 23010、27498
347	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	337565	502		33837 4	5050	9547、14035 、18523、 23011、27499
348	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	357757	503		35039 8	5051	9548、14036 、18524、 23012、27500
349	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	393252	504		37694 1	5052	9549、14037 、18525、 23013、27501
350	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	393253	505		37694 2	5053	9550、14038 、18526、 23014、27502

10

20

30

【 0 2 3 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 2】

351	BCL2様11(アポト ーシス促進 剤)	393256	506		37694 3	5054	9551、14039 、18527、 23015、27503
352	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	432179	507		41187 0	5055	9552、14040 、18528、 23016、27504
353	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	452033	508		40366 6	5056	9553、14041 、18529、 23017、27505
354	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	415458	509		39378 1	5057	9554、14042 、18530、 23018、27506
355	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	431217	510		39464 0	5058	9555、14043 、18531、 23019、27507
356	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	436733	511		40372 7	5059	9556、14044 、18532、 23020、27508
357	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	438054	512		38922 5	5060	9557、14045 、18533、 23021、27509
358	BCL2様11(アポ トーシス促進 剤)	452231	513		39129 2	5061	9558、14046 、18534、 23022、27510
359	BCL2様2	250405	514		25040 5	5062	9559、14047 、18535、 23023、27511
360	BCL2様2	553824	515		45114 8	5063	9560、14048 、18536、 23024、27512
361	BCL2様2	554635	516		45123 4	5064	9561、14049 、18537、 23025、27513
362	BCL2様2	557236	517		45170 1	5065	9562、14050 、18538、 23026、27514
363	BCL2様2	557579	518		45226 5	5066	9563、14051 、18539、 23027、27515

10

20

30

【 0 2 3 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 3】

364	BCL2関連タンパク質A1	267953	519		267953	5067	9564、14052、18540、23028、27516
365	BCL2関連タンパク質A1	335661	520		335250	5068	9565、14053、18541、23029、27517
366	BH3共役ドメインドスアゴニスト	317361	521		318822	5069	9566、14054、18542、23030、27518
367	BH3共役ドメインドスアゴニスト	342111	522		344594	5070	9567、14055、18543、23031、27519
368	BH3共役ドメインドスアゴニスト	399765	523		382667	5071	9568、14056、18544、23032、27520
369	BH3共役ドメインドスアゴニスト	399767	524		382669	5072	9569、14057、18545、23033、27521
370	BH3共役ドメインドスアゴニスト	399774	525		382674	5073	9570、14058、18546、23034、27522
371	BH3共役ドメインドスアゴニスト	551952	526		449236	5074	9571、14059、18547、23035、27523
372	二官能性アポトーシス調整因子	261658	527		261658	5075	9572、14060、18548、23036、27524
373	二官能性アポトーシス調整因子	426842	528		400634	5076	9573、14061、18549、23037、27525
374	ブルーム症候群、RecQヘリカーゼ様	355112	529		347232	5077	9574、14062、18550、23038、27526
375	ブルーム症候群、RecQヘリカーゼ様	536925	530		442330	5078	9575、14063、18551、23039、27527
376	ブルーム症候群、RecQヘリカーゼ様	543977	531		439075	5079	9576、14064、18552、23040、27528

10

20

30

【 0 2 3 4】

【表 0 0 0 6 - 3 4】

377	BMI1ポリコム RINGフィンガ ー癌遺伝子	376663	532		36585 1	5080	9577、14065 、18553、 23041、27529
378	BMI1ポリコム RINGフィンガ ー癌遺伝子	376691	533		36588 1	5081	9578、14066 、18554、 23042、27530
379	BMI1ポリコム RINGフィンガ ー癌遺伝子	416820	534		39922 0	5082	9579、14067 、18555、 23043、27531
380	BMI1ポリコム RINGフィンガ ー癌遺伝子	417470	535		39875 9	5083	9580、14068 、18556、 23044、27532
381	BMI1ポリコム RINGフィンガ ー癌遺伝子	442508	536		39791 2	5084	9581、14069 、18557、 23045、27533
382	BMI1ポリコム RINGフィンガ ー癌遺伝子	443519	537		39076 8	5085	9582、14070 、18558、 23046、27534
383	BMI1ポリコム RINGフィンガ ー癌遺伝子	456675	538		40177 3	5086	9583、14071 、18559、 23047、27535
384	骨形成タンパ ク質1	306349	539		30612 1	5087	9584、14072 、18560、 23048、27536
385	骨形成タンパ ク質1	306385	540		30571 4	5088	9585、14073 、18561、 23049、27537
386	骨形成タンパ ク質1	354870	541		34694 1	5089	9586、14074 、18562、 23050、27538
387	骨形成タンパ ク質1	397814	542		38091 5	5090	9587、14075 、18563、 23051、27539
388	骨形成タンパ ク質1	397816	543		38091 7	5091	9588、14076 、18564、 23052、27540
389	骨形成タンパ ク質1	520970	544		42833 2	5092	9589、14077 、18565、 23053、27541

10

20

30

【 0 2 3 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 5】

390	骨形成タンパク質受容体、IB型	264568	545		264568	5093	9590、14078、18566、23054、27542
391	骨形成タンパク質受容体、IB型	394931	546		378389	5094	9591、14079、18567、23055、27543
392	骨形成タンパク質受容体、IB型	440890	547		401907	5095	9592、14080、18568、23056、27544
393	骨形成タンパク質受容体、IB型	502683	548		424693	5096	9593、14081、18569、23057、27545
394	骨形成タンパク質受容体、IB型	506363	549		421144	5097	9594、14082、18570、23058、27546
395	骨形成タンパク質受容体、IB型	509540	550		421671	5098	9595、14083、18571、23059、27547
396	骨形成タンパク質受容体、IB型	512312	551		425444	5099	9596、14084、18572、23060、27548
397	骨形成タンパク質受容体、IB型	515059	552		426617	5100	9597、14085、18573、23061、27549
398	脳特異的血管新生阻害剤1	323289	553		313046	5101	9598、14086、18574、23062、27550
399	脳特異的血管新生阻害剤1	517894	554		430945	5102	9599、14087、18575、23063、27551
400	BRCA1関連RINGドメイン1	260947	555		260947	5103	9600、14088、18576、23064、27552
401	BRCA1関連RINGドメイン1	449967	556		406752	5104	9601、14089、18577、23065、27553
402	BRCA1相互作用タンパク質C末端ヘリカーゼ1	259008	557		259008	5105	9602、14090、18578、23066、27554

10

20

30

【 0 2 3 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 6】

403	BRCA2および CDKN1A相互作用 タンパク質	278100	558		27810 0	5106	9603、14091 、18579、 23067、27555
404	BRCA2および CDKN1A相互作用 タンパク質	299130	559		29913 0	5107	9604、14092 、18580、 23068、27556
405	BRCA2および CDKN1A相互作用 タンパク質	368759	560		35774 8	5108	9605、14093 、18581、 23069、27557
406	BRCA2および CDKN1A相互作用 タンパク質	392718	561		37647 9	5109	9606、14094 、18582、 23070、27558
407	BRCA2および CDKN1A相互作用 タンパク質	429863	562		39475 8	5110	9607、14095 、18583、 23071、27559
408	易切断領域	290956	563		29095 6	5111	9608、14096 、18584、 23072、27560
409	易切断領域	292697	564		29269 7	5112	9609、14097 、18585、 23073、27561
410	易切断領域	305877	565		30350 7	5113	9610、14098 、18586、 23074、27562
411	易切断領域	334149	566		33545 0	5114	9611、14099 、18587、 23075、27563
412	易切断領域	359540	567		35253 5	5115	9612、14100 、18588、 23076、27564
413	易切断領域	398512	568		38152 4	5116	9613、14101 、18589、 23077、27565
414	易切断領域	420248	569		44591 0	5117	9614、14102 、18590、 23078、27566
415	若年性乳癌1	309486	570		31093 8	5118	9615、14103 、18591、 23079、27567

10

20

30

【 0 2 3 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 7】

416	若年性乳癌1	346315	571		24690 7	5119	9616、14104 、18592、 23080、27568
417	若年性乳癌1	351666	572		33800 7	5120	9617、14105 、18593、 23081、27569
418	若年性乳癌1	352993	573		31223 6	5121	9618、14106 、18594、 23082、27570
419	若年性乳癌1	354071	574		32600 2	5122	9619、14107 、18595、 23083、27571
420	若年性乳癌1	357654	575		35028 3	5123	9620、14108 、18596、 23084、27572
421	若年性乳癌1	393691	576		37729 4	5124	9621、14109 、18597、 23085、27573
422	若年性乳癌1	412061	577		39714 5	5125	9622、14110 、18598、 23086、27574
423	若年性乳癌1	461221	578		41854 8	5126	9623、14111 、18599、 23087、27575
424	若年性乳癌1	461798	579		41798 8	5127	9624、14112 、18600、 23088、27576
425	若年性乳癌1	468300	580		41714 8	5128	9625、14113 、18601、 23089、27577
426	若年性乳癌1	470026	581		41927 4	5129	9626、14114 、18602、 23090、27578
427	若年性乳癌1	471181	582		41896 0	5130	9627、14115 、18603、 23091、27579
428	若年性乳癌1	476777	583		41755 4	5131	9628、14116 、18604、 23092、27580

10

20

30

【 0 2 3 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 8】

429	若年性乳癌1	477152	584		41998 8	5132	9629、14117 、18605、 23093、27581
430	若年性乳癌1	478531	585		42041 2	5133	9630、14118 、18606、 23094、27582
431	若年性乳癌1	484087	586		41948 1	5134	9631、14119 、18607、 23095、27583
432	若年性乳癌1	489037	587		42078 1	5135	9632、14120 、18608、 23096、27584
433	若年性乳癌1	491747	588		42070 5	5136	9633、14121 、18609、 23097、27585
434	若年性乳癌1	492859	589		42025 3	5137	9634、14122 、18610、 23098、27586
435	若年性乳癌1	493795	590		41877 5	5138	9635、14123 、18611、 23099、27587
436	若年性乳癌1	493919	591		41881 9	5139	9636、14124 、18612、 23100、27588
437	若年性乳癌1	494123	592		41910 3	5140	9637、14125 、18613、 23101、27589
438	若年性乳癌1	497488	593		41898 6	5141	9638、14126 、18614、 23102、27590
439	若年性乳癌2	380152	594		36949 7	5142	9639、14127 、18615、 23103、27591
440	若年性乳癌2	530893	595		43569 9	5143	9640、14128 、18616、 23104、27592
441	若年性乳癌2	544455	596		43990 2	5144	9641、14129 、18617、 23105、27593

10

20

30

【 0 2 3 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 9】

442	乳癌抗エストロゲン耐性1	393422	597		37707 4	5145	9642、14130 、18618、 23106、27594
443	乳癌抗エストロゲン耐性1	162330	598		16233 0	5146	9643、14131 、18619、 23107、27595 、31663、 31844
444	乳癌抗エストロゲン耐性1	393420	599		37707 2	5147	9644、14132 、18620、 23108、27596
445	乳癌抗エストロゲン耐性1	418647	600		39166 9	5148	9645、14133 、18621、 23109、27597
446	乳癌抗エストロゲン耐性1	420641	601		39270 8	5149	9646、14134 、18622、 23110、27598
447	乳癌抗エストロゲン耐性1	535626	602		44037 0	5150	9647、14135 、18623、 23111、27599
448	乳癌抗エストロゲン耐性1	538440	603		44384 1	5151	9648、14136 、18624、 23112、27600
449	乳癌抗エストロゲン耐性1	542031	604		44041 5	5152	9649、14137 、18625、 23113、27601
450	乳癌抗エストロゲン耐性1	546196	605		44216 1	5153	9650、14138 、18626、 23114、27602
451	乳癌転移サブレッサー1	359957	606		35304 2	5154	9651、14139 、18627、 23115、27603
452	乳癌転移サブレッサー1	425825	607		39605 2	5155	9652、14140 、18628、 23116、27604
453	乳癌転移サブレッサー1	530756	608		43374 0	5156	9653、14141 、18629、 23117、27605

10

20

30

【 0 2 4 0 】

【表 0 0 0 6 - 4 0】

454	ブリッジング インテグレー ター1	259238	609		25923 8	5157	9654、14142 、18630、 23118、27606
455	ブリッジング インテグレー ター1	316724	610		31677 9	5158	9655、14143 、18631、 23119、27607
456	ブリッジング インテグレー ター1	346226	611		31541 1	5159	9656、14144 、18632、 23120、27608
457	ブリッジング インテグレー ター1	348750	612		25923 7	5160	9657、14145 、18633、 23121、27609
458	ブリッジング インテグレー ター1	351659	613		31538 8	5161	9658、14146 、18634、 23122、27610
459	ブリッジング インテグレー ター1	352848	614		31528 4	5162	9659、14147 、18635、 23123、27611
460	ブリッジング インテグレー ター1	357970	615		35065 4	5163	9660、14148 、18636、 23124、27612
461	ブリッジング インテグレー ター1	393040	616		37676 0	5164	9661、14149 、18637、 23125、27613
462	ブリッジング インテグレー ター1	393041	617		37676 1	5165	9662、14150 、18638、 23126、27614
463	ブリッジング インテグレー ター1	409400	618		38679 7	5166	9663、14151 、18639、 23127、27615
464	プロモドメイ ン含有7	394688	619		37818 0	5167	9664、14152 、18640、 23128、27616
465	プロモドメイ ン含有7	394689	620		37818 1	5168	9665、14153 、18641、 23129、27617
466	プロモドメイ ン含有7	394689	621		37818 1	5169	9666、14154 、18642、 23130、27618

10

20

30

【 0 2 4 1 】

【表 0 0 0 6 - 4 1】

467	ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	308731	622		30817 6	5170	9667、14155、18643、23131、27619
468	ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	372855	623		36194 6	5171	9668、14156、18644、23132、27620
469	ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	372859	624		36195 0	5172	9669、14157、18645、23133、27621
470	ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	372860	625		36195 1	5173	9670、14158、18646、23134、27622
471	ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	372869	626		36196 0	5174	9671、14159、18647、23135、27623
472	ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	372880	627		36197 1	5175	9672、14160、18648、23136、27624
473	ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	395179	628		37860 8	5176	9673、14161、18649、23137、27625
474	ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	443591	629		41630 2	5177	9674、14162、18650、23138、27626
475	ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	540426	630		44351 2	5178	9675、14163、18651、23139、27627
476	BTGファミリー、メンバー3	339775	631		34460 9	5179	9676、14164、18652、23140、27628

10

20

30

【 0 2 4 2 】

【表 0 0 0 6 - 4 2】

477	BTGファミリー、メンバー3	348354	632		284879	5180	9677、14165、18653、23141、27629
478	BTGファミリー、メンバー3	457956	633		413799	5181	9678、14166、18654、23142、27630
479	BTG3関連核タンパク質	286122	634		286122	5182	9679、14167、18655、23143、27631
480	BTG3関連核タンパク質	289484	635		289484	5183	9680、14168、18656、23144、27632
481	BTG3関連核タンパク質	355022	636		347125	5184	9681、14169、18657、23145、27633
482	BTG3関連核タンパク質	355163	637		347290	5185	9682、14170、18658、23146、27634
483	BTG3関連核タンパク質	393207	638		376902	5186	9683、14171、18659、23147、27635
484	BTG3関連核タンパク質	393208	639		376903	5187	9684、14172、18660、23148、27636
485	BTG3関連核タンパク質	412691	640		390504	5188	9685、14173、18661、23149、27637
486	BTG3関連核タンパク質	423252	641		401718	5189	9686、14174、18662、23150、27638
487	BTG3関連核タンパク質	436274	642		401454	5190	9687、14175、18663、23151、27639
488	BTG3関連核タンパク質	436970	643		399576	5191	9688、14176、18664、23152、27640
489	BTG3関連核タンパク質	439677	644		411479	5192	9689、14177、18665、23153、27641

10

20

30

【 0 2 4 3 】

【表 0 0 0 6 - 4 3】

490	BTG3関連核タンパク質	456902	645		41008 9	5193	9690、14178 、18666、 23154、27642
491	BTG3関連核タンパク質	479780	646		43250 8	5194	9691、14179 、18667、 23155、27643
492	BTG3関連核タンパク質	537202	647		44159 3	5195	9692、14180 、18668、 23156、27644
493	BTG3関連核タンパク質	538234	648		44435 2	5196	9693、14181 、18669、 23157、27645
494	BTG3関連核タンパク質	540932	649		43869 6	5197	9694、14182 、18670、 23158、27646
495	ベンズイミダゾール無抑制性発芽1相同体β(酵母)	287598	650		28759 8	5198	9695、14183 、18671、 23159、27647
496	ベンズイミダゾール無抑制性発芽1相同体β(酵母)	412359	651		39847 0	5199	9696、14184 、18672、 23160、27648
497	ベンズイミダゾール無抑制性発芽1相同体β(酵母)	442874	652		40901 3	5200	9697、14185 、18673、 23161、27649
498	c-abl癌遺伝子1、非受容体チロシンキナーゼ	318560	653		32331 5	5201	9698、14186 、18674、 23162、27650
499	c-abl癌遺伝子1、非受容体チロシンキナーゼ	372348	654		36142 3	5202	9699、14187 、18675、 23163、27651
500	c-abl癌遺伝子1、非受容体チロシンキナーゼ	393293	655		37697 1	5203	9700、14188 、18676、 23164、27652

10

20

30

【 0 2 4 4 】

【表 0 0 0 6 - 4 4】

501	c-abl癌遺伝子1、非受容体チロシンキナーゼ	438426	656		40775 6	5204	9701、14189 、18677、 23165、27653
502	c-abl癌遺伝子1、非受容体チロシンキナーゼ	444970	657		40041 2	5205	9702、14190 、18678、 23166、27654
503	カドヘリン1、1型、E-カドヘリン(上皮)	261769	658		26176 9	5206	9703、14191 、18679、 23167、27655
504	カドヘリン1、1型、E-カドヘリン(上皮)	268794	659		26879 4	5207	9704、14192 、18680、 23168、27656
505	カドヘリン1、1型、E-カドヘリン(上皮)	379120	660		36841 5	5208	9705、14193 、18681、 23169、27657
506	カドヘリン1、1型、E-カドヘリン(上皮)	422392	661		41494 6	5209	9706、14194 、18682、 23170、27658
507	カドヘリン11、2型、OB-カドヘリン(骨芽細胞)	268603	662		26860 3	5210	9707、14195 、18683、 23171、27659
508	カドヘリン11、2型、OB-カドヘリン(骨芽細胞)	394156	663		37771 1	5211	9708、14196 、18684、 23172、27660
509	カドヘリン11、2型、OB-カドヘリン(骨芽細胞)	536902	664		44226 4	5212	9709、14197 、18685、 23173、27661
510	カドヘリン11、2型、OB-カドヘリン(骨芽細胞)	538390	665		43929 3	5213	9710、14198 、18686、 23174、27662
511	カドヘリン13、H-カドヘリン(心臓)	565636	666		45649 1	5214	9711、14199 、18687、 23175、27663

10

20

30

【 0 2 4 5 】

【表 0 0 0 6 - 4 5】

512	カドヘリン 13、H-カドヘ リン(心臓)	566620	667		45443 5	5215	9712、14200 、18688、 23176、27664
513	カドヘリン 13、H-カドヘ リン(心臓)	268613	668		26861 3	5216	9713、14201 、18689、 23177、27665
514	カドヘリン 13、H-カドヘ リン(心臓)	428848	669		39455 7	5217	9714、14202 、18690、 23178、27666
515	カドヘリン 13、H-カドヘ リン(心臓)	431540	670		40863 2	5218	9715、14203 、18691、 23179、27667
516	カドヘリン 13、H-カドヘ リン(心臓)	446376	671		38880 4	5219	9716、14204 、18692、 23180、27668
517	カドヘリン 13、H-カドヘ リン(心臓)	536143	672		43769 5	5220	9717、14205 、18693、 23181、27669
518	カドヘリン 13、H-カドヘ リン(心臓)	538855	673		44622 6	5221	9718、14206 、18694、 23182、27670
519	カドヘリン 13、H-カドヘ リン(心臓)	539548	674		44222 5	5222	9719、14207 、18695、 23183、27671
520	カドヘリン 13、H-カドヘ リン(心臓)	540531	675		44591 8	5223	9720、14208 、18696、 23184、27672
521	カドヘリン2、 1型、N-カドヘ リン(神経細 胞)	269141	676		26914 1	5224	9721、14209 、18697、 23185、27673
522	カドヘリン2、 1型、N-カドヘ リン(神経細 胞)	399380	677		38231 2	5225	9722、14210 、18698、 23186、27674
523	カドヘリン5、 2型(脈管内皮)	341529	678		34411 5	5226	9723、14211 、18699、 23187、27675

10

20

30

【 0 2 4 6 】

【表 0006 - 46】

524	カドヘリン5、 2型(脈管内皮)	379531	679		36884 6	5227	9724、14212 、18700、 23188、27676
525	カドヘリン5、 2型(脈管内皮)	539168	680		44423 4	5228	9725、14213 、18701、 23189、27677
526	カドヘリン5、 2型(脈管内皮)	539262	681		43769 1	5229	9726、14214 、18702、 23190、27678
527	カドヘリン6、 2型、K-カド ヘリン(胎児腎 臓)	265071	682		26507 1	5230	9727、14215 、18703、 23191、27679
528	カルシウムお よびインテグ リン結合1(カ ルミリン)	328649	683		33387 3	5231	9728、14216 、18704、 23192、27680
529	カルシウム/カ ルモジュリン 依存性タンパ ク質キナーゼ II阻害剤I	375078	684		36421 9	5232	9729、14217 、18705、 23193、27681
530	カルシウム/カ ルモジュリン 依存性タンパ ク質キナーゼ キナーゼ1、 α	158166	685		15816 6	5233	9730、14218 、18706、 23194、27682 、31664、 31845
531	カルシウム/カ ルモジュリン 依存性タンパ ク質キナーゼ キナーゼ1、 α	348335	686		32311 8	5234	9731、14219 、18707、 23195、27683
532	カルシウム/カ ルモジュリン 依存性タンパ ク質キナーゼ キナーゼ1、 α	381769	687		37118 8	5235	9732、14220 、18708、 23196、27684
533	カルシウム/カ ルモジュリン 依存性タンパ	381771	688		37119 0	5236	9733、14221 、18709、 23197、27685

10

20

30

【0247】

【表 0 0 0 6 - 4 7】

	ク質キナーゼ キナーゼ1、 α						
534	カルデスモン1	361388	689		35500 0	5237	9734、14222 、18710、 23198、27686
535	カルデスモン1	361675	690		35482 6	5238	9735、14223 、18711、 23199、27687
536	カルデスモン1	361901	691		35451 3	5239	9736、14224 、18712、 23200、27688
537	カルデスモン1	393118	692		37682 6	5240	9737、14225 、18713、 23201、27689
538	カルデスモン1	417172	693		39882 6	5241	9738、14226 、18714、 23202、27690
539	カルデスモン1	422748	694		39571 0	5242	9739、14227 、18715、 23203、27691
540	カルデスモン1	424922	695		39362 1	5243	9740、14228 、18716、 23204、27692
541	カルデスモン1	432646	696		41527 9	5244	9741、14229 、18717、 23205、27693
542	カルデスモン1	435928	697		41661 1	5245	9742、14230 、18718、 23206、27694
543	カルデスモン1	436461	698		41147 6	5246	9743、14231 、18719、 23207、27695
544	カルデスモン1	454108	699		40198 8	5247	9744、14232 、18720、 23208、27696
545	カルデスモン1	543443	700		44564 1	5248	9745、14233 、18721、 23209、27697

10

20

30

【 0 2 4 8 】

【表 0 0 0 6 - 4 8】

546	カルモジュリン調節スペクトリン関連タンパク質1	312405	701		312463	5249	9746、14234、18722、23210、27698
547	カルモジュリン調節スペクトリン関連タンパク質1	389532	702		374183	5250	9747、14235、18723、23211、27699
548	カルモジュリン調節スペクトリン関連タンパク質1	409386	703		386420	5251	9748、14236、18724、23212、27700
549	カルパイン1、(mu/I)大サブユニット	259755	704		259755	5252	9749、14237、18725、23213、27701
550	カルパイン1、(mu/I)大サブユニット	279247	705		279247	5253	9750、14238、18726、23214、27702
551	カルパイン1、(mu/I)大サブユニット	524773	706		434176	5254	9751、14239、18727、23215、27703
552	カルパイン1、(mu/I)大サブユニット	526966	707		431528	5255	9752、14240、18728、23216、27704
553	カルパイン1、(mu/I)大サブユニット	527323	708		431984	5256	9753、14241、18729、23217、27705
554	カルパイン1、(mu/I)大サブユニット	527699	709		431172	5257	9754、14242、18730、23218、27706
555	カルパイン1、(mu/I)大サブユニット	527739	710		433823	5258	9755、14243、18731、23219、27707
556	カルパイン1、(mu/I)大サブユニット	528396	711		435847	5259	9756、14244、18732、23220、27708
557	カルパイン1、(mu/I)大サブユニット	529133	712		432512	5260	9757、14245、18733、23221、27709

10

20

30

【 0 2 4 9 】

【表 0 0 0 6 - 4 9】

558	カルパイン1、 (mu/I)大サブ ユニット	530571	713		43134 1	5261	9758、14246 、18734、 23222、27710
559	カルパイン1、 (mu/I)大サブ ユニット	531068	714		43509 2	5262	9759、14247 、18735、 23223、27711
560	カルパイン1、 (mu/I)大サブ ユニット	532285	715		43669 3	5263	9760、14248 、18736、 23224、27712
561	カルパイン1、 (mu/I)大サブ ユニット	533129	716		43168 6	5264	9761、14249 、18737、 23225、27713
562	カルパイン1、 (mu/I)大サブ ユニット	533820	717		43527 2	5265	9762、14250 、18738、 23226、27714
563	カルパイン1、 (mu/I)大サブ ユニット	533909	718		43519 8	5266	9763、14251 、18739、 23227、27715
564	カルパイン1、 (mu/I)大サブ ユニット	534373	719		43179 3	5267	9764、14252 、18740、 23228、27716
565	カルパイン2、 (mu/II)大サブ ユニット	295006	720		29500 6	5268	9765、14253 、18741、 23229、27717
566	カルパイン2、 (mu/II)大サブ ユニット	366869	721		35583 4	5269	9766、14254 、18742、 23230、27718
567	カルパイン2、 (mu/II)大サブ ユニット	433674	722		41315 8	5270	9767、14255 、18743、 23231、27719
568	カルパイン2、 (mu/II)大サブ ユニット	434648	723		39994 9	5271	9768、14256 、18744、 23232、27720
569	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	236996	724		23699 6	5272	9769、14257 、18745、 23233、27721
570	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	353267	725		23699 5	5273	9770、14258 、18746、 23234、27722

10

20

30

【 0 2 5 0 】

【表 0 0 0 6 - 5 0】

571	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	374397	726		36351 8	5274	9771、14259 、18747、 23235、27723
572	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	414681	727		40489 0	5275	9772、14260 、18748、 23236、27724
573	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	430624	728		40553 9	5276	9773、14261 、18749、 23237、27725
574	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	432329	729		38769 9	5277	9774、14262 、18750、 23238、27726
575	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	445803	730		40722 7	5278	9775、14263 、18751、 23239、27727
576	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	452474	731		39242 8	5279	9776、14264 、18752、 23240、27728
577	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	536726	732		44589 2	5280	9777、14265 、18753、 23241、27729
578	cAMP応答配列 結合タンパク 質1	539789	733		44080 9	5281	9778、14266 、18754、 23242、27730
579	cAMP応答配列 結合タンパク 質様2	228865	734		22886 5	5282	9779、14267 、18755、 23243、27731
580	炭酸脱水酵素 IV	300900	735		30090 0	5283	9780、14268 、18756、 23244、27732
581	炭酸脱水酵素 IX	378357	736		36760 8	5284	9781、14269 、18757、 23245、27733
582	炭酸脱水酵素 IX	544074	737		43854 1	5285	9782、14270 、18758、 23246、27734
583	癌胎児性抗原 関連細胞接着 分子5	221992	738		22199 2	5286	9783、14271 、18759、 23247、27735

10

20

30

【 0 2 5 1 】

【表 0 0 0 6 - 5 1】

584	癌胎児性抗原 関連細胞接着 分子5	378181	739		36742 3	5287	9784、14272 、18760、 23248、27736
585	癌胎児性抗原 関連細胞接着 分子5	405816	740		38507 2	5288	9785、14273 、18761、 23249、27737
586	癌胎児性抗原 関連細胞接着 分子6(非特異 的交差反応性 抗原)	199764	741		19976 4	5289	9786、14274 、18762、 23250、27738
587	カルニチンパ ルミトイルト ランスフェラ ーゼ2	371486	742		36054 1	5290	9787、14275 、18763、 23251、27739
588	カゼインキナ ーゼ2、 α 1ポリ ペプチド	217244	743		21724 4	5291	9788、14276 、18764、 23252、27740
589	カゼインキナ ーゼ2、 α 1ポリ ペプチド	349736	744		33924 7	5292	9789、14277 、18765、 23253、27741
590	カゼインキナ ーゼ2、 α 1ポリ ペプチド	381973	745		37140 0	5293	9790、14278 、18766、 23254、27742
591	カゼインキナ ーゼ2、 α 1ポリ ペプチド	400217	746		38307 6	5294	9791、14279 、18767、 23255、27743
592	カゼインキナ ーゼ2、 α 1ポリ ペプチド	400227	747		38308 6	5295	9792、14280 、18768、 23256、27744
593	カゼインキナ ーゼ2、 α プラ イムポリペプ チド	262506	748		26250 6	5296	9793、14281 、18769、 23257、27745
594	デスドメイン を有するCASP2 およびRIPKド メイン含有ア ダプター	332896	749		32764 7	5297	9794、14282 、18770、 23258、27746

10

20

30

【 0 2 5 2 】

【表 0 0 0 6 - 5 2】

595	デスドメインを有するCASP2およびRIPKドメイン含有アダプター	541813	750		44262 4	5298	9795、14283、18771、23259、27747
596	デスドメインを有するCASP2およびRIPKドメイン含有アダプター	542893	751		43906 8	5299	9796、14284、18772、23260、27748
597	デスドメインを有するCASP2およびRIPKドメイン含有アダプター	551065	752		44842 5	5300	9797、14285、18773、23261、27749
598	CASP8およびFADD様アポトーシス調節因子	309955	753		31245 5	5301	9798、14286、18774、23262、27750
599	CASP8およびFADD様アポトーシス調節因子	340870	754		33932 6	5302	9799、14287、18775、23263、27751
600	CASP8およびFADD様アポトーシス調節因子	343375	755		33939 1	5303	9800、14288、18776、23264、27752
601	CASP8およびFADD様アポトーシス調節因子	355558	756		34775 7	5304	9801、14289、18777、23265、27753
602	CASP8およびFADD様アポトーシス調節因子	395148	757		37858 0	5305	9802、14290、18778、23266、27754
603	CASP8およびFADD様アポトーシス調節因子	417748	758		41288 2	5306	9803、14291、18779、23267、27755

10

20

30

【 0 2 5 3 】

【表 0 0 0 6 - 5 3】

604	CASP8および FADD様アポト ーシス調節因 子	423241	759		39942 0	5307	9804、14292 、18780、 23268、27756
605	CASP8および FADD様アポト ーシス調節因 子	425030	760		40957 0	5308	9805、14293 、18781、 23269、27757
606	CASP8および FADD様アポト ーシス調節因 子	433445	761		39102 9	5309	9806、14294 、18782、 23270、27758
607	CASP8および FADD様アポト ーシス調節因 子	441224	762		41189 7	5310	9807、14295 、18783、 23271、27759
608	CASP8および FADD様アポト ーシス調節因 子	443227	763		41327 0	5311	9808、14296 、18784、 23272、27760
609	CASP8および FADD様アポト ーシス調節因 子	341222	764		33933 5	5312	9809、14297 、18785、 23273、27761
610	CASP8および FADD様アポト ーシス調節因 子	341582	765		34580 7	5313	9810、14298 、18786、 23274、27762
611	カスパーゼ 1、アポトーシ ス関連システ インペプチダ ーゼ	593315	766		46972 4	5314	9811、14299 、18787、 23275、27763
612	カスパーゼ 1、アポトーシ ス関連システ インペプチダ ーゼ	594519	767		47245 7	5315	9812、14300 、18788、 23276、27764
613	カスパーゼ 1、アポトーシ ス関連システ	353247	768		34413 2	5316	9813、14301 、18789、 23277、27765

10

20

30

【 0 2 5 4 】

【表 0 0 0 6 - 5 4】

	インペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)						
614	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムインペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	393136	769		376844	5317	9814、14302、18790、23278、27766
615	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムインペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	415981	770		408446	5318	9815、14303、18791、23279、27767
616	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムインペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	436863	771		410076	5319	9816、14304、18792、23280、27768
617	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムインペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	446369	772		403260	5320	9817、14305、18793、23281、27769
618	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムインペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	525825	773		434779	5321	9818、14306、18794、23282、27770

10

20

30

【 0 2 5 5 】

【表 0 0 0 6 - 5 5】

619	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	526568	774		434250	5322	9819、14307、18795、23283、27771
620	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	528974	775		434259	5323	9820、14308、18796、23284、27772
621	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	529871	776		431947	5324	9821、14309、18797、23285、27773
622	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	531166	777		434303	5325	9822、14310、18798、23286、27774
623	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムペプチダーゼ(インターロイキン1、 β 、転換酵素)	533400	778		433138	5326	9823、14311、18799、23287、27775
624	カスパーゼ1、アポトーシス関連システムペプチダーゼ(インター	534497	779		436875	5327	9824、14312、18800、23288、27776

10

20

30

【 0 2 5 6 】

【表 0 0 0 6 - 5 6】

	ロイキン1、 β、転換酵素)						
625	カスパーゼ 10、アポトー シス関連シス テインペプチ ダーゼ	313728	780		31459 9	5328	9825、14313 、18801、 23289、27777
626	カスパーゼ 10、アポトー シス関連シス テインペプチ ダーゼ	448480	781		39683 5	5329	9826、14314 、18802、 23290、27778
627	カスパーゼ 10、アポトー シス関連シス テインペプチ ダーゼ	272879	782		27287 9	5330	9827、14315 、18803、 23291、27779
628	カスパーゼ 10、アポトー シス関連シス テインペプチ ダーゼ	286186	783		28618 6	5331	9828、14316 、18804、 23292、27780
629	カスパーゼ 10、アポトー シス関連シス テインペプチ ダーゼ	346817	784		23786 5	5332	9829、14317 、18805、 23293、27781
630	カスパーゼ 10、アポトー シス関連シス テインペプチ ダーゼ	360132	785		35325 0	5333	9830、14318 、18806、 23294、27782
631	カスパーゼ 14、アポトー シス関連シス テインペプチ ダーゼ	221740	786		22174 0	5334	9831、14319 、18807、 23295、27783
632	カスパーゼ 14、アポトー シス関連シス	427043	787		39341 7	5335	9832、14320 、18808、 23296、27784

10

20

30

【 0 2 5 7 】

【表 0 0 0 6 - 5 7】

	テインペプチ ダーゼ						
633	カスパーゼ 2、アポトーシ ス関連システ インペプチダ ーゼ	310447	788		31266 4	5336	9833、14321 、18809、 23297、27785
634	カスパーゼ 2、アポトーシ ス関連システ インペプチダ ーゼ	350623	789		34003 0	5337	9834、14322 、18810、 23298、27786
635	カスパーゼ 2、アポトーシ ス関連システ インペプチダ ーゼ	392923	790		37665 4	5338	9835、14323 、18811、 23299、27787
636	カスパーゼ 4、アポトーシ ス関連システ インペプチダ ーゼ	355546	791		34774 1	5339	9836、14324 、18812、 23300、27788
637	カスパーゼ 4、アポトーシ ス関連システ インペプチダ ーゼ	417440	792		40167 3	5340	9837、14325 、18813、 23301、27789
638	カスパーゼ 4、アポトーシ ス関連システ インペプチダ ーゼ	444739	793		38856 6	5341	9838、14326 、18814、 23302、27790
639	カスパーゼ 5、アポトーシ ス関連システ インペプチダ ーゼ	260315	794		26031 5	5342	9839、14327 、18815、 23303、27791
640	カスパーゼ 5、アポトーシ ス関連システ	393139	795		37684 7	5343	9840、14328 、18816、 23304、27792

10

20

30

【 0 2 5 8 】

【表 0 0 0 6 - 5 8】

	インペプチダーゼ						
641	カスパーゼ 5、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	393141	796		376849	5344	9841、14329、18817、23305、27793
642	カスパーゼ 5、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	418434	797		398130	5345	9842、14330、18818、23306、27794
643	カスパーゼ 5、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	444749	798		388365	5346	9843、14331、18819、23307、27795
644	カスパーゼ 5、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	526056	799		436877	5347	9844、14332、18820、23308、27796
645	カスパーゼ 5、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	531367	800		434471	5348	9845、14333、18821、23309、27797
646	カスパーゼ 6、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	265164	801		265164	5349	9846、14334、18822、23310、27798、32354-32440
647	カスパーゼ 6、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	352981	802		285333	5350	9847、14335、18823、23311、27799
648	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム	345633	803		298701	5351	9848、14336、18824、23312、27800

10

20

30

【 0 2 5 9 】

【表 0 0 0 6 - 5 9】

	インペプチダーゼ						
649	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	369315	804		35832 1	5352	9849、14337 、18825、 23313、27801
650	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	369316	805		35832 2	5353	9850、14338 、18826、 23314、27802
651	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	369318	806		35832 4	5354	9851、14339 、18827、 23315、27803
652	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	369319	807		35832 5	5355	9852、14340 、18828、 23316、27804
653	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	369321	808		35832 7	5356	9853、14341 、18829、 23317、27805
654	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	369331	809		35833 7	5357	9854、14342 、18830、 23318、27806
655	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	429617	810		40009 4	5358	9855、14343 、18831、 23319、27807
656	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム	442393	811		39448 2	5359	9856、14344 、18832、 23320、27808

10

20

30

【 0 2 6 0 】

【表 0 0 0 6 - 6 0】

	インペプチダーゼ						
657	カスパーゼ 7、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	452490	812		39810 7	5360	9857、14345 、18833、 23321、27809
658	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	264274	813		26427 4	5361	9858、14346 、18834、 23322、27810
659	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	264275	814		26427 5	5362	9859、14347 、18835、 23323、27811
660	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	323492	815		32572 2	5363	9860、14348 、18836、 23324、27812
661	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	358485	816		35127 3	5364	9861、14349 、18837、 23325、27813
662	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	392258	817		37608 7	5365	9862、14350 、18838、 23326、27814
663	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	392259	818		37608 8	5366	9863、14351 、18839、 23327、27815
664	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム	392261	819		37608 9	5367	9864、14352 、18840、 23328、27816

10

20

30

【 0 2 6 1 】

【表 0 0 0 6 - 6 1】

	インペプチダーゼ						
665	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	392263	820		37609 1	5368	9865、14353 、18841、 23329、27817
666	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	392266	821		37609 4	5369	9866、14354 、18842、 23330、27818
667	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	413726	822		39752 8	5370	9867、14355 、18843、 23331、27819
668	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	429881	823		39064 1	5371	9868、14356 、18844、 23332、27820
669	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	432109	824		41252 3	5372	9869、14357 、18845、 23333、27821
670	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	440732	825		39686 9	5373	9870、14358 、18846、 23334、27822
671	カスパーゼ 8、アポトーシス関連システム インペプチダーゼ	447616	826		38830 6	5374	9871、14359 、18847、 23335、27823
672	カスパーゼ 9、アポトーシス関連システム	333868	827		33023 7	5375	9872、14360 、18848、 23336、27824

10

20

30

【 0 2 6 2 】

【表 0 0 0 6 - 6 2】

	インペプチダーゼ						
673	カスパーゼ 9、アポトーシス関連システム関連システムインペプチダーゼ	348549	828		255256	5376	9873、14361、18849、23337、27825
674	カスパーゼ 9、アポトーシス関連システム関連システムインペプチダーゼ	375874	829		365034	5377	9874、14362、18850、23338、27826
675	カスパーゼ 9、アポトーシス関連システム関連システムインペプチダーゼ	375890	830		365051	5378	9875、14363、18851、23339、27827
676	カスパーゼ 9、アポトーシス関連システム関連システムインペプチダーゼ	440484	831		411304	5379	9876、14364、18852、23340、27828
677	カスパーゼ 9、アポトーシス関連システム関連システムインペプチダーゼ	447522	832		396540	5380	9877、14365、18853、23341、27829
678	カスパーゼ 9、アポトーシス関連システム関連システムインペプチダーゼ	546424	833		449584	5381	9878、14366、18854、23342、27830
679	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	302763	834		304669	5382	9879、14367、18855、23343、27831
680	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	355078	835		347190	5383	9880、14368、18856、23344、27832

10

20

30

【 0 2 6 3 】

【表 0 0 0 6 - 6 3】

681	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	517980	836		42843 9	5384	9881、14369 、18857、 23345、27833
682	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	519113	837		43007 8	5385	9882、14370 、18858、 23346、27834
683	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	520158	838		42945 7	5386	9883、14371 、18859、 23347、27835
684	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	520339	839		42820 2	5387	9884、14372 、18860、 23348、27836
685	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	522227	840		42963 6	5388	9885、14373 、18861、 23349、27837
686	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	523912	841		43030 4	5389	9886、14374 、18862、 23350、27838
687	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	524127	842		42804 9	5390	9887、14375 、18863、 23351、27839
688	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	537034	843		44331 3	5391	9888、14376 、18864、 23352、27840
689	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	540387	844		43847 6	5392	9889、14377 、18865、 23353、27841
690	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	541863	845		44409 9	5393	9890、14378 、18866、 23354、27842

10

20

30

【 0 2 6 4 】

【表 0 0 0 6 - 6 4】

691	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	349496	846		344456	5394	9891、14379、18867、23355、27843
692	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	396183	847		379486	5395	9892、14380、18868、23356、27844
693	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	396185	848		379488	5396	9893、14381、18869、23357、27845
694	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	405570	849		385604	5397	9894、14382、18870、23358、27846
695	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	431914	850		412219	5398	9895、14383、18871、23359、27847
696	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	433400	851		387455	5399	9896、14384、18872、23360、27848
697	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	441708	852		401599	5400	9897、14385、18873、23361、27849
698	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	450969	853		409302	5401	9898、14386、18874、23362、27850
699	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	453024	854		411226	5402	9899、14387、18875、23363、27851
700	カテプシンB	345125	855		342070	5403	9900、14388、18876、23364、27852、31665、31846

10

20

30

【 0 2 6 5 】

【表 0 0 0 6 - 6 5】

701	カテプシンB	353047	856		34567 2	5404	9901、14389 、18877、 23365、27853 、31666、 31847
702	カテプシンB	415599	857		41125 4	5405	9902、14390 、18878、 23366、27854 、31667、 31848
703	カテプシンB	434271	858		41588 9	5406	9903、14391 、18879、 23367、27855 、31668、 31849
704	カテプシンB	453527	859		40991 7	5407	9904、14392 、18880、 23368、27856 、31669、 31850
705	カテプシンB	530640	860		43510 5	5408	9905、14393 、18881、 23369、27857 、31670、 31851
706	カテプシンB	531089	861		43321 5	5409	9906、14394 、18882、 23370、27858 、31671、 31852
707	カテプシンB	533455	862		43224 4	5410	9907、14395 、18883、 23371、27859 、31672、 31853
708	カテプシンB	534510	863		43421 7	5411	9908、14396 、18884、 23372、27860 、31673、 31854

10

20

30

【 0 2 6 6 】

【表 0 0 0 6 - 6 6】

709	カテプシンB	540571	864		44549 0	5412	9909、14397 、18885、 23373、27861 、31674、 31855
710	カテプシンB	541328	865		44182 7	5413	9910、14398 、18886、 23374、27862 、31675、 31856
711	カテプシンD	236671	866		23667 1	5414	9911、14399 、18887、 23375、27863
712	カテプシンL1	340342	867		36506 1	5415	9912、14400 、18888、 23376、27864 、31676、 31857
713	カテプシンL1	342020	868		34047 0	5416	9913、14401 、18889、 23377、27865 、31677、 31858
714	カテプシンL1	343150	869		34534 4	5417	9914、14402 、18890、 23378、27866 、31678、 31859
715	カテプシンL1	539280	870		43832 5	5418	9915、14403 、18891、 23379、27867 、31679、 31860
716	カベオリン1カ ベオラタンパ ク質22kDa	393467	871		37711 0	5419	9916、14404 、18892、 23380、27868
717	カベオリン1カ ベオラタンパ ク質22kDa	405348	872		38434 8	5420	9917、14405 、18893、 23381、27869

10

20

30

【 0 2 6 7 】

【表 0 0 0 6 - 6 7】

718	カベオリン1、 カベオラタン パク質、22kDa	341049	873		33919 1	5421	9918、14406 、18894、 23382、27870
719	カベオリン2	222693	874		22269 3	5422	9919、14407 、18895、 23383、27871
720	カベオリン2	343213	875		34567 9	5423	9920、14408 、18896、 23384、27872
721	カベオリン2	393480	876		37712 0	5424	9921、14409 、18897、 23385、27873
722	CCAAT/エンハ ンサー結合タ ンパク質 (C/EBP)、 β	303004	877		30542 2	5425	9922、14410 、18898、 23386、27874
723	CCCTC結合因子 (亜鉛フィンガ ータンパク質)	264010	878		26401 0	5426	9923、14411 、18899、 23387、27875
724	CCCTC結合因子 (亜鉛フィンガ ータンパク質)	401394	879		38470 7	5427	9924、14412 、18900、 23388、27876
725	CD14分子	302014	880		30423 6	5428	9925、14413 、18901、 23389、27877
726	CD14分子	401743	881		38551 9	5429	9926、14414 、18902、 23390、27878
727	CD2分子	369477	882		35848 9	5430	9927、14415 、18903、 23391、27879
728	CD2分子	369478	883		35849 0	5431	9928、14416 、18904、 23392、27880
729	CD22分子	85219	884		85219	5432	9929、14417 、18905、 23393、27881 、31680、 31861

10

20

30

【 0 2 6 8 】

【表 0 0 0 6 - 6 8】

730	CD22分子	270311	885		27031 1	5433	9930、14418 、18906、 23394、27882
731	CD22分子	341773	886		33934 9	5434	9931、14419 、18907、 23395、27883
732	CD22分子	419549	887		40382 2	5435	9932、14420 、18908、 23396、27884
733	CD22分子	536635	888		44227 9	5436	9933、14421 、18909、 23397、27885
734	CD22分子	544992	889		44123 7	5437	9934、14422 、18910、 23398、27886
735	CD27分子	266557	890		26655 7	5438	9935、14423 、18911、 23399、27887
736	CD34分子	310833	891		31003 6	5439	9936、14424 、18912、 23400、27888
737	CD34分子	356522	892		34891 6	5440	9937、14425 、18913、 23401、27889
738	CD34分子	367036	893		35600 3	5441	9938、14426 、18914、 23402、27890
739	CD34分子	367037	894		35600 4	5442	9939、14427 、18915、 23403、27891
740	CD34分子	537704	895		44287 4	5443	9940、14428 、18916、 23404、27892
741	CD3 d 分子、 δ (CD3-TCR複合 体)	300692	896		30069 2	5444	9941、14429 、18917、 23405、27893
742	CD3 d 分子、 δ (CD3-TCR複合 体)	392884	897		37662 2	5445	9942、14430 、18918、 23406、27894

10

20

30

【 0 2 6 9 】

【表 0 0 0 6 - 6 9】

743	CD4分子	11653	898		11653	5446	9943、14431 、18919、 23407、27895 、31681、 31862
744	CD40リガンド	370628	899		35966 2	5447	9944、14432 、18920、 23408、27896
745	CD40リガンド	370629	900		35966 3	5448	9945、14433 、18921、 23409、27897
746	CD40分子、TNF 受容体スーパー ファミリー メンバー5	372276	901		36135 0	5449	9946、14434 、18922、 23410、27898
747	CD40分子、TNF 受容体スーパー ファミリー メンバー5	372278	902		36135 2	5450	9947、14435 、18923、 23411、27899
748	CD40分子、TNF 受容体スーパー ファミリー メンバー5	372285	903		36135 9	5451	9948、14436 、18924、 23412、27900
749	CD44分子(イン ドの血液型)	263398	904		26339 8	5452	9949、14437 、18925、 23413、27901
750	CD44分子(イン ドの血液型)	278386	905		27838 6	5453	9950、14438 、18926、 23414、27902
751	CD44分子(イン ドの血液型)	352818	906		30973 2	5454	9951、14439 、18927、 23415、27903
752	CD44分子(イン ドの血液型)	360158	907		35328 0	5455	9952、14440 、18928、 23416、27904
753	CD44分子(イン ドの血液型)	415148	908		38983 0	5456	9953、14441 、18929、 23417、27905

10

20

30

【 0 2 7 0 】

【表 0 0 0 6 - 7 0】

754	CD44分子(インドの血液型)	425428	909		39595 3	5457	9954、14442 、18930、 23418、27906
755	CD44分子(インドの血液型)	428726	910		39863 2	5458	9955、14443 、18931、 23419、27907
756	CD44分子(インドの血液型)	433354	911		41456 7	5459	9956、14444 、18932、 23420、27908
757	CD44分子(インドの血液型)	433892	912		39233 1	5460	9957、14445 、18933、 23421、27909
758	CD44分子(インドの血液型)	434472	913		40444 7	5461	9958、14446 、18934、 23422、27910
759	CD44分子(インドの血液型)	437706	914		40399 0	5462	9959、14447 、18935、 23423、27911
760	CD44分子(インドの血液型)	449691	915		39100 8	5463	9960、14448 、18936、 23424、27912
761	CD44分子(インドの血液型)	526025	916		43537 7	5464	9961、14449 、18937、 23425、27913
762	CD44分子(インドの血液型)	442151	917		39809 9	5465	9962、14450 、18938、 23426、27914
763	CD47分子	355354	918		34751 2	5466	9963、14451 、18939、 23427、27915
764	CD47分子	361309	919		35536 1	5467	9964、14452 、18940、 23428、27916
765	CD5分子	347785	920		34268 1	5468	9965、14453 、18941、 23429、27917
766	CD70分子	245903	921		24590 3	5469	9966、14454 、18942、 23430、27918

10

20

30

【 0 2 7 1 】

【表 0 0 0 6 - 7 1】

767	CD70分子	423145	922		39529 4	5470	9967、14455 、18943、 23431、27919
768	CD79a分子、免疫グロブリン関連α	221972	923		22197 2	5471	9968、14456 、18944、 23432、27920
769	CD79a分子、免疫グロブリン関連α	444740	924		40060 5	5472	9969、14457 、18945、 23433、27921
770	CD80分子	264246	925		26424 6	5473	9970、14458 、18946、 23434、27922
771	CD80分子	383668	926		37316 4	5474	9971、14459 、18947、 23435、27923
772	CD80分子	383669	927		37316 5	5475	9972、14460 、18948、 23436、27924
773	CD80分子	478182	928		41836 4	5476	9973、14461 、18949、 23437、27925
774	CD82分子	227155	929		22715 5	5477	9974、14462 、18950、 23438、27926
775	CD82分子	342935	930		33968 6	5478	9975、14463 、18951、 23439、27927
776	CD82分子	524704	931		43640 3	5479	9976、14464 、18952、 23440、27928
777	CD82分子	525210	932		43566 1	5480	9977、14465 、18953、 23441、27929
778	CD82分子	525813	933		43380 4	5481	9978、14466 、18954、 23442、27930
779	CD82分子	532544	934		43176 7	5482	9979、14467 、18955、 23443、27931

10

20

30

【 0 2 7 2 】

【表 0 0 0 6 - 7 2】

780	CD8a分子	283635	935		28363 5	5483	9980、14468 、18956、 23444、27932
781	CD8a分子	352580	936		32163 1	5484	9981、14469 、18957、 23445、27933
782	CD8a分子	409511	937		38655 9	5485	9982、14470 、18958、 23446、27934
783	CD8a分子	409781	938		38731 4	5486	9983、14471 、18959、 23447、27935
784	CD8a分子	442577	939		40697 8	5487	9984、14472 、18960、 23448、27936
785	CD8a分子	456996	940		39886 8	5488	9985、14473 、18961、 23449、27937
786	CD8a分子	538832	941		43837 1	5489	9986、14474 、18962、 23450、27938
787	CD28タンパク 質キナーゼ調 節サブユニッ ト1B	308987	942		31108 3	5490	9987、14475 、18963、 23451、27939
788	CD28タンパク 質キナーゼ調 節サブユニッ ト1B	368436	943		35742 1	5491	9988、14476 、18964、 23452、27940
789	CD28タンパク 質キナーゼ調 節サブユニッ ト1B	368439	944		35742 4	5492	9989、14477 、18965、 23453、27941
790	CD28タンパク 質キナーゼ調 節サブユニッ ト2	314355	945		36497 6	5493	9990、14478 、18966、 23454、27942
791	CDK5調節サブ ユニット関連 タンパク質1	339269	946		34184 0	5494	9991、14479 、18967、 23455、27943

10

20

30

【 0 2 7 3 】

【表 0 0 0 6 - 7 3】

792	CDK5調節サブ ユニット関連 タンパク質1	346416	947		21737 2	5495	9992、14480 、18968、 23456、27944
793	CDK5調節サブ ユニット関連 タンパク質1	357886	948		35055 8	5496	9993、14481 、18969、 23457、27945
794	CDK5調節サブ ユニット関連 タンパク質1	375351	949		36450 0	5497	9994、14482 、18970、 23458、27946
795	CDK5調節サブ ユニット関連 タンパク質1	452723	950		40813 3	5498	9995、14483 、18971、 23459、27947
796	CDK5調節サブ ユニット関連 タンパク質1	544843	951		43903 4	5499	9996、14484 、18972、 23460、27948
797	細胞接着分子1	404468	952		38532 9	5500	9997、14485 、18973、 23461、27949
798	細胞接着分子1	452722	953		39535 9	5501	9998、14486 、18974、 23462、27950
799	細胞接着分子1	541325	954		43873 0	5502	9999、14487 、18975、 23463、27951
800	細胞接着分子1	542447	955		43917 6	5503	10000、14488 、18976、 23464、27952
801	細胞接着分子4	222374	956		22237 4	5504	10001、14489 、18977、 23465、27953
802	細胞死誘導 DFFA様エフェ クターa	320477	957		32020 9	5505	10002、14490 、18978、 23466、27954
803	細胞死誘導 DFFA様エフェ クターb	258807	958		25880 7	5506	10003、14491 、18979、 23467、27955
804	細胞死誘導 DFFA様エフェ クターb	336557	959		33773 1	5507	10004、14492 、18980、 23468、27956

10

20

30

【 0 2 7 4 】

【表 0 0 0 6 - 7 4】

805	細胞死誘導 DFFA様エフェ クターb	541830	960		44423 3	5508	10005、14493 、18981、 23469、27957
806	細胞死誘導 DFFA様エフェ クターb	554411	961		45108 9	5509	10006、14494 、18982、 23470、27958
807	細胞分裂周期 16相同体(出芽 酵母)	252457	962		25245 7	5510	10007、14495 、18983、 23471、27959
808	細胞分裂周期 16相同体(出芽 酵母)	252458	963		25245 8	5511	10008、14496 、18984、 23472、27960
809	細胞分裂周期 16相同体(出芽 酵母)	356221	964		34855 4	5512	10009、14497 、18985、 23473、27961
810	細胞分裂周期 16相同体(出芽 酵母)	360383	965		35354 9	5513	10010、14498 、18986、 23474、27962
811	細胞分裂周期 16相同体(出芽 酵母)	375308	966		36445 7	5514	10011、14499 、18987、 23475、27963
812	細胞分裂周期 16相同体(出芽 酵母)	375310	967		36445 9	5515	10012、14500 、18988、 23476、27964
813	細胞分裂周期 16相同体(出芽 酵母)	375312	968		36446 1	5516	10013、14501 、18989、 23477、27965
814	細胞分裂周期 20相同体(出芽 酵母)	310955	969		30845 0	5517	10014、14502 、18990、 23478、27966
815	細胞分裂周期 20相同体(出芽 酵母)	372462	970		36154 0	5518	10015、14503 、18991、 23479、27967
816	細胞分裂周期 20相同体(出芽 酵母)	437896	971		41563 9	5519	10016、14504 、18992、 23480、27968
817	細胞分裂周期 25相同体C(分 裂酵母)	323760	972		32165 6	5520	10017、14505 、18993、 23481、27969

10

20

30

【 0 2 7 5 】

【表 0 0 0 6 - 7 5】

818	細胞分裂周期 25相同体C(分 裂酵母)	348983	973		34520 5	5521	10018、14506 、18994、 23482、27970
819	細胞分裂周期 25相同体C(分 裂酵母)	356505	974		34889 8	5522	10019、14507 、18995、 23483、27971
820	細胞分裂周期 25相同体C(分 裂酵母)	357274	975		34982 1	5523	10020、14508 、18996、 23484、27972
821	細胞分裂周期 25相同体C(分 裂酵母)	415130	976		39263 1	5524	10021、14509 、18997、 23485、27973
822	細胞分裂周期 25相同体C(分 裂酵母)	503022	977		42725 1	5525	10022、14510 、18998、 23486、27974
823	細胞分裂周期 25相同体C(分 裂酵母)	513970	978		42479 5	5526	10023、14511 、18999、 23487、27975
824	細胞分裂周期 25相同体C(分 裂酵母)	534892	979		44319 6	5527	10024、14512 、19000、 23488、27976
825	細胞分裂周期 34相同体(出芽 酵母)	215574	980		21557 4	5528	10025、14513 、19001、 23489、27977
826	細胞分裂周期 42(GTP結合タ ンパク質、 25kDa)	315554	981		31445 8	5529	10026、14514 、19002、 23490、27978
827	細胞分裂周期 42(GTP結合タ ンパク質、 25kDa)	344548	982		34107 2	5530	10027、14515 、19003、 23491、27979
828	細胞分裂周期 42(GTP結合タ ンパク質、 25kDa)	400259	983		38311 8	5531	10028、14516 、19004、 23492、27980
829	細胞分裂周期 42(GTP結合タ ンパク質、 25kDa)	411827	984		39832 7	5532	10029、14517 、19005、 23493、27981

10

20

30

【 0 2 7 6 】

【表 0 0 0 6 - 7 6】

830	細胞分裂周期 42 (GTP結合タンパク質、 25kDa)	421089	985		39859 2	5533	10030、14518 、19006、 23494、27982
831	細胞分裂周期6 相同体(出芽酵母)	209728	986		20972 8	5534	10031、14519 、19007、 23495、27983
832	細胞分裂周期 73、Paf1/RNA ポリメラーゼ II複合体成分、 相同体(出芽酵母)	367435	987		35640 5	5535	10032、14520 、19008、 23496、27984
833	細胞分裂周期 73、Paf1/RNA ポリメラーゼ II複合体成分、 相同体(出芽酵母)	445394	988		39880 8	5536	10033、14521 、19009、 23497、27985
834	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	569430	989		45422 9	5537	10034、14522 、19010、 23498、27986
835	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	333496	990		32917 1	5538	10035、14523 、19011、 23499、27987
836	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	354630	991		34665 0	5539	10036、14524 、19012、 23500、27988
837	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	355477	992		34766 0	5540	10037、14525 、19013、 23501、27989
838	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	357076	993		34958 6	5541	10038、14526 、19014、 23502、27990
839	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	357806	994		35045 7	5542	10039、14527 、19015、 23503、27991
840	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	357857	995		35052 3	5543	10040、14528 、19016、 23504、27992

10

20

30

【 0 2 7 7 】

【表 0 0 0 6 - 7 7】

841	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	359984	996		35307 3	5544	10041、14529 、19017、 23505、27993
842	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	360019	997		35311 6	5545	10042、14530 、19018、 23506、27994
843	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	395653	998		37901 4	5546	10043、14531 、19019、 23507、27995
844	神経セロイド リポフスチン 沈着症3	535392	999		44322 1	5547	10044、14532 、19020、 23508、27996
845	チェックポイ ントキナーゼ1	278916	1000		27891 6	5548	10045、14533 、19021、 23509、27997
846	チェックポイ ントキナーゼ1	428830	1001		41250 4	5549	10046、14534 、19022、 23510、27998
847	チェックポイ ントキナーゼ1	438015	1002		38864 8	5550	10047、14535 、19023、 23511、27999
848	チェックポイ ントキナーゼ1	524737	1003		43289 0	5551	10048、14536 、19024、 23512、28000
849	チェックポイ ントキナーゼ1	525396	1004		43414 1	5552	10049、14537 、19025、 23513、28001
850	チェックポイ ントキナーゼ1	526937	1005		43181 5	5553	10050、14538 、19026、 23514、28002
851	チェックポイ ントキナーゼ1	527013	1006		43152 5	5554	10051、14539 、19027、 23515、28003
852	チェックポイ ントキナーゼ1	533778	1007		43310 3	5555	10052、14540 、19028、 23516、28004
853	チェックポイ ントキナーゼ1	534070	1008		43537 1	5556	10053、14541 、19029、 23517、28005

10

20

30

【 0 2 7 8】

【表 0 0 0 6 - 7 8】

854	チェックポイントキナーゼ1	534685	1009		43247 0	5557	10054、14542 、19030、 23518、28006
855	チェックポイントキナーゼ1	544373	1010		44231 7	5558	10055、14543 、19031、 23519、28007
856	チェックポイントキナーゼ2	328354	1011		32917 8	5559	10056、14544 、19032、 23520、28008
857	チェックポイントキナーゼ2	348295	1012		32901 2	5560	10057、14545 、19033、 23521、28009
858	チェックポイントキナーゼ2	382563	1013		37200 3	5561	10058、14546 、19034、 23522、28010
859	チェックポイントキナーゼ2	382565	1014		37200 6	5562	10059、14547 、19035、 23523、28011
860	チェックポイントキナーゼ2	382566	1015		37200 7	5563	10060、14548 、19036、 23524、28012
861	チェックポイントキナーゼ2	382578	1016		37202 1	5564	10061、14549 、19037、 23525、28013
862	チェックポイントキナーゼ2	382580	1017		37202 3	5565	10062、14550 、19038、 23526、28014
863	チェックポイントキナーゼ2	402731	1018		38483 5	5566	10063、14551 、19039、 23527、28015
864	チェックポイントキナーゼ2	403642	1019		38491 9	5567	10064、14552 、19040、 23528、28016
865	チェックポイントキナーゼ2	404276	1020		38574 7	5568	10065、14553 、19041、 23529、28017
866	チェックポイントキナーゼ2	405598	1021		38608 7	5569	10066、14554 、19042、 23530、28018

10

20

30

【 0 2 7 9 】

【表 0 0 0 6 - 7 9】

867	チェックポイントキナーゼ2	544772	1022		44245 8	5570	10067、14555 、19043、 23531、28019
868	チェックポイントキナーゼ2	416671	1023		40222 5	5571	10068、14556 、19044、 23532、28020
869	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド11	305869	1024		30223 4	5572	10069、14557 、19045、 23533、28021
870	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド2	225831	1025		22583 1	5573	10070、14558 、19046、 23534、28022
871	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド3	225245	1026		22524 5	5574	10071、14559 、19047、 23535、28023
872	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド5	293272	1027		29327 2	5575	10072、14560 、19048、 23536、28024 、31682、 31863
873	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド5	366113	1028		37521 6	5576	10073、14561 、19049、 23537、28025 、31683、 31864
874	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド7	200307	1029		20030 7	5577	10074、14562 、19050、 23538、28026
875	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド7	378569	1030		36783 2	5578	10075、14563 、19051、 23539、28027
876	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド7	394627	1031		37812 4	5579	10076、14564 、19052、 23540、28028
877	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド7	394630	1032		37812 6	5580	10077、14565 、19053、 23541、28029
878	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド10	306602	1033		30565 1	5581	10078、14566 、19054、 23542、28030

10

20

30

【 0 2 8 0 】

【表 0 0 0 6 - 8 0】

879	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド12	343575	1034		33991 3	5582	10079、14567 、19055、 23543、28031 、31684、 31865
880	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド12	374426	1035		36354 8	5583	10080、14568 、19056、 23544、28032 、31685、 31866
881	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド12	374429	1036		36355 1	5584	10081、14569 、19057、 23545、28033 、31686、 31867
882	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド12	395794	1037		37914 0	5585	10082、14570 、19058、 23546、28034 、31687、 31868
883	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド12	395795	1038		37914 1	5586	10083、14571 、19059、 23547、28035 、31688、 31869
884	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド13	286758	1039		28675 8	5587	10084、14572 、19060、 23548、28036
885	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド6(顆粒球走化性タンパク質)	226317	1040		22631 7	5588	10085、14573 、19061、 23549、28037
886	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) リガンド9	264888	1041		35490 1	5589	10086、14574 、19062、 23550、28038
887	ケモカイン(C-X-Cモチーフ) 受容体2	318507	1042		31963 5	5590	10087、14575 、19063、 23551、28039

10

20

30

【 0 2 8 1 】

【表 0 0 0 6 - 8 1】

888	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体2	415392	1043		39234 8	5591	10088、14576、19064、23552、28040
889	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体2	418878	1044		41681 5	5592	10089、14577、19065、23553、28041
890	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体2	428565	1045		39269 8	5593	10090、14578、19066、23554、28042
891	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体2	449014	1046		41050 6	5594	10091、14579、19067、23555、28043
892	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体2	453237	1047		41368 6	5595	10092、14580、19068、23556、28044
893	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体2	454148	1048		41514 8	5596	10093、14581、19069、23557、28045
894	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体4	241393	1049		24139 3	5597	10094、14582、19070、23558、28046
895	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体4	409817	1050		38688 4	5598	10095、14583、19071、23559、28047
896	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体4	537957	1051		44031 1	5599	10096、14584、19072、23560、28048
897	塩素チャンネルアクセサリ-2	370565	1052		35959 6	5600	10097、14585、19073、23561、28049
898	塩素チャンネルアクセサリ-2	439777	1053		40337 3	5601	10098、14586、19074、23562、28050
899	塩素細胞内チャンネル5	185206	1054		18520 6	5602	10099、14587、19075、23563、28051
900	塩素細胞内チャンネル5	339561	1055		34416 5	5603	10100、14588、19076、23564、28052

10

20

30

【 0 2 8 2 】

【表 0 0 0 6 - 8 2】

901	塩素細胞内チャンネル5	544153	1056		43919 5	5604	10101、14589 、19077、 23565、28053
902	クロモドメインヘリカーゼ DNA結合タンパク質4	309577	1057		31241 9	5605	10102、14590 、19078、 23566、28054
903	クロモドメインヘリカーゼ DNA結合タンパク質4	357008	1058		34950 8	5606	10103、14591 、19079、 23567、28055
904	クロモドメインヘリカーゼ DNA結合タンパク質4	537464	1059		43857 8	5607	10104、14592 、19080、 23568、28056
905	クロモドメインヘリカーゼ DNA結合タンパク質4	544040	1060		44054 2	5608	10105、14593 、19081、 23569、28057
906	クロモドメインヘリカーゼ DNA結合タンパク質4	544484	1061		44039 2	5609	10106、14594 、19082、 23570、28058
907	クロモドメインヘリカーゼ DNA結合タンパク質4	545942	1062		43750 6	5610	10107、14595 、19083、 23571、28059
908	クロモドメインヘリカーゼ DNA結合タンパク質4	545942	1063		43750 6	5611	10108、14596 、19084、 23572、28060
909	第1染色体オープンリーディングフレーム 112	286031	1064		28603 1	5612	10109、14597 、19085、 23573、28061
910	第1染色体オープンリーディングフレーム 112	359326	1065		35227 6	5613	10110、14598 、19086、 23574、28062

10

20

30

【 0 2 8 3 】

【表 0 0 0 6 - 8 3】

911	第1染色体オープンリーディングフレーム112	413811	1066		38925 7	5614	10111、14599 、19087、 23575、28063
912	第1染色体オープンリーディングフレーム112	456684	1067		41558 3	5615	10112、14600 、19088、 23576、28064
913	第10染色体オープンリーディングフレーム90	284694	1068		28469 4	5616	10113、14601 、19089、 23577、28065
914	第10染色体オープンリーディングフレーム90	356858	1069		34931 8	5617	10114、14602 、19090、 23578、28066
915	第10染色体オープンリーディングフレーム90	368674	1070		35766 3	5618	10115、14603 、19091、 23579、28067
916	第10染色体オープンリーディングフレーム90	392694	1071		37645 9	5619	10116、14604 、19092、 23580、28068
917	第10染色体オープンリーディングフレーム90	424927	1072		41160 9	5620	10117、14605 、19093、 23581、28069
918	第10染色体オープンリーディングフレーム90	432642	1073		40599 5	5621	10118、14606 、19094、 23582、28070
919	第10染色体オープンリーディングフレーム90	454341	1074		39878 6	5622	10119、14607 、19095、 23583、28071
920	第10染色体オープンリーディングフレーム90	544758	1075		44436 9	5623	10120、14608 、19096、 23584、28072

10

20

30

【 0 2 8 4 】

【表 0 0 0 6 - 8 4】

921	クローデイン 18	183605	1076		18360 5	5624	10121、14609 、19097、 23585、28073
922	クローデイン 18	343735	1077		34093 9	5625	10122、14610 、19098、 23586、28074
923	クローデイン 18	536138	1078		44389 2	5626	10123、14611 、19099、 23587、28075
924	c-merプロト癌 遺伝子チロシ ンキナーゼ	295408	1079		29540 8	5627	10124、14612 、19100、 23588、28076
925	c-merプロト癌 遺伝子チロシ ンキナーゼ	393237	1080		37692 9	5628	10125、14613 、19101、 23589、28077
926	c-merプロト癌 遺伝子チロシ ンキナーゼ	409780	1081		38727 7	5629	10126、14614 、19102、 23590、28078
927	c-merプロト癌 遺伝子チロシ ンキナーゼ	421804	1082		38915 2	5630	10127、14615 、19103、 23591、28079
928	コフィリン1 (非筋型)	308162	1083		30962 9	5631	10128、14616 、19104、 23592、28080
929	コフィリン1 (非筋型)	525451	1084		43266 0	5632	10129、14617 、19105、 23593、28081
930	コフィリン (非筋型) 1	526975	1085		43215 3	5633	10130、14618 、19106、 23594、28082
931	I型コラーゲン 、 $\alpha 2$	297268	1086	4702	29726 8	5634	10131、14619 、19107、 23595、28083 、31689、 31870、 32441-32614
932	I型コラーゲン 、 $\alpha 2$	545487	1087		43939 5	5635	10132、14620 、19108、 23596、28084

10

20

30

【 0 2 8 5 】

【表 0 0 0 6 - 8 5】

							、31690、 31871
933	III型コラーゲン、 $\alpha 1$	304636	1088		30440 8	5636	10133、14621 、19109、 23597、28085
934	III型コラーゲン、 $\alpha 1$	317840	1089		31524 3	5637	10134、14622 、19110、 23598、28086
935	IV型コラーゲン、 $\alpha 2$	257309	1090		25730 9	5638	10135、14623 、19111、 23599、28087
936	IV型コラーゲン、 $\alpha 2$	360467	1091		35365 4	5639	10136、14624 、19112、 23600、28088
937	IV型コラーゲン、 $\alpha 2$	400163	1092		38302 7	5640	10137、14625 、19113、 23601、28089
938	IV型コラーゲン、 $\alpha 3$ (グッドパスチャー抗原)	315699	1093		32333 4	5641	10138、14626 、19114、 23602、28090
939	IV型コラーゲン、 $\alpha 3$ (グッドパスチャー抗原)	328380	1094		32759 4	5642	10139、14627 、19115、 23603、28091
940	IV型コラーゲン、 $\alpha 3$ (グッドパスチャー抗原)	335583	1095		33512 0	5643	10140、14628 、19116、 23604、28092
941	IV型コラーゲン、 $\alpha 3$ (グッドパスチャー抗原)	396574	1096		37981 9	5644	10141、14629 、19117、 23605、28093
942	IV型コラーゲン、 $\alpha 3$ (グッドパスチャー抗原)	396578	1097		37982 3	5645	10142、14630 、19118、 23606、28094

10

20

30

【 0 2 8 6 】

【表 0 0 0 6 - 8 6】

943	V型コラーゲン、 $\alpha 2$	374866	1098		36400 0	5646	10143、14631、19119、23607、28095
944	V型コラーゲン、 $\alpha 2$	452536	1099		39860 3	5647	10144、14632、19120、23608、28096
945	XI型コラーゲン、 $\alpha 1$	353414	1100		30255 1	5648	10145、14633、19121、23609、28097、31691、31872
946	XI型コラーゲン、 $\alpha 1$	358392	1101		35116 3	5649	10146、14634、19122、23610、28098、31692、31873
947	XI型コラーゲン、 $\alpha 1$	370090	1102		35910 8	5650	10147、14635、19123、23611、28099、31693、31874
948	XI型コラーゲン、 $\alpha 1$	370096	1103		35911 4	5651	10148、14636、19124、23612、28100、31694、31875
949	XI型コラーゲン、 $\alpha 1$	512756	1104		42653 3	5652	10149、14637、19125、23613、28101、31695、31876
950	XVIII型コラーゲン、 $\alpha 1$	355480	1105		34766 5	5653	10150、14638、19126、23614、28102
951	XVIII型コラーゲン、 $\alpha 1$	359759	1106		35279 8	5654	10151、14639、19127、23615、28103
952	XVIII型コラーゲン、 $\alpha 1$	400337	1107		38319 1	5655	10152、14640、19128、23616、28104

10

20

30

【 0 2 8 7 】

【表 0006 - 87】

953	XVIII型コラーゲン、 $\alpha 1$	400347	1108		38320 1	5656	10153、14641、19129、23617、28105
954	XVIII型コラーゲン、 $\alpha 1$	539645	1109		44385 3	5657	10154、14642、19130、23618、28106
955	XXIII型コラーゲン、 $\alpha 1$	390654	1110		37506 9	5658	10155、14643、19131、23619、28107
956	XXIII型コラーゲン、 $\alpha 1$	407622	1111		38509 2	5659	10156、14644、19132、23620、28108
957	コロニー形成刺激因子1(マクロファージ)	329608	1112		32751 3	5660	10157、14645、19133、23621、28109
958	コロニー形成刺激因子1(マクロファージ)	344188	1113		34271 8	5661	10158、14646、19134、23622、28110
959	コロニー形成刺激因子1(マクロファージ)	357302	1114		34985 4	5662	10159、14647、19135、23623、28111
960	コロニー形成刺激因子1(マクロファージ)	369801	1115		35881 6	5663	10160、14648、19136、23624、28112
961	コロニー形成刺激因子1(マクロファージ)	369802	1116		35881 7	5664	10161、14649、19137、23625、28113
962	コロニー形成刺激因子1(マクロファージ)	420111	1117		40731 7	5665	10162、14650、19138、23626、28114
963	補体成分1、qサブコンポーネント、A鎖	339353	1118		34127 1	5666	10163、14651、19139、23627、28115
964	補体成分1、qサブコンポーネント、A鎖	374642	1119		36377 3	5667	10164、14652、19140、23628、28116
965	補体成分1、qサブコンポーネント、A鎖	402322	1120		38556 4	5668	10165、14653、19141、23629、28117

10

20

30

【 0 2 8 8 】

【表 0 0 0 6 - 8 8】

966	補体成分1、q サブコンポー ネント、A鎖	438241	1121		41684 1	5669	10166、14654 、19142、 23630、28118
967	結合組織成長 因子	367976	1122		35695 4	5670	10167、14655 、19143、 23631、28119
968	保存ヘリックス・ループ・ ヘリックスユ ビキタスキナ ーゼ	370397	1123		35942 4	5671	10168、14656 、19144、 23632、28120
969	コルタクチン	301843	1124		30184 3	5672	10169、14657 、19145、 23633、28121
970	コルタクチン	346329	1125		31718 9	5673	10170、14658 、19146、 23634、28122
971	コルタクチン	376561	1126		36574 5	5674	10171、14659 、19147、 23635、28123
972	コルタクチン	538675	1127		43976 2	5675	10172、14660 、19148、 23636、28124
973	クリプトクロ ム1(フォトリ アーゼ様)	8527	1128		8527	5676	10173、14661 、19149、 23637、28125 、31696、 31877
974	クリプトクロ ム1(フォトリ アーゼ様)	319645	1129		32355 1	5677	10174、14662 、19150、 23638、28126
975	C末端結合タン パク質1	290921	1130		29092 1	5678	10175、14663 、19151、 23639、28127
976	C末端結合タン パク質1	382952	1131		37241 1	5679	10176、14664 、19152、 23640、28128
977	C末端結合タン パク質1	513420	1132		42098 3	5680	10177、14665 、19153、 23641、28129

10

20

30

【 0 2 8 9 】

【表 0 0 0 6 - 8 9】

978	C末端結合タンパク質1	515399	1133		42505 3	5681	10178、14666 、19154、 23642、28130
979	C末端結合タンパク質2	309035	1134		31182 5	5682	10179、14667 、19155、 23643、28131
980	C末端結合タンパク質2	337195	1135		33861 5	5683	10180、14668 、19156、 23644、28132
981	C末端結合タンパク質2	411419	1136		41047 4	5684	10181、14669 、19157、 23645、28133
982	C末端結合タンパク質2	494626	1137		43628 5	5685	10182、14670 、19158、 23646、28134
983	C末端結合タンパク質2	530884	1138		43442 4	5686	10183、14671 、19159、 23647、28135
984	C末端結合タンパク質2	531469	1139		43463 0	5687	10184、14672 、19160、 23648、28136
985	カリン1	325222	1140		32680 4	5688	10185、14673 、19161、 23649、28137
986	カリン1	409469	1141		38716 0	5689	10186、14674 、19162、 23650、28138
987	カリン1	433865	1142		39601 1	5690	10187、14675 、19163、 23651、28139
988	カリン1	543583	1143		44134 0	5691	10188、14676 、19164、 23652、28140
989	カリン2	374742	1144		36387 4	5692	10189、14677 、19165、 23653、28141
990	カリン2	374746	1145		36387 8	5693	10190、14678 、19166、 23654、28142

10

20

30

【 0 2 9 0 】

【表 0 0 0 6 - 9 0】

991	カリン2	374748	1146		36388 0	5694	10191、14679 、19167、 23655、28143
992	カリン2	374749	1147		36388 1	5695	10192、14680 、19168、 23656、28144
993	カリン2	374751	1148		36388 3	5696	10193、14681 、19169、 23657、28145
994	カリン2	374754	1149		36388 6	5697	10194、14682 、19170、 23658、28146
995	カリン2	421317	1150		41409 5	5698	10195、14683 、19171、 23659、28147
996	カリン2	537177	1151		44485 6	5699	10196、14684 、19172、 23660、28148
997	カリン3	264414	1152		26441 4	5700	10197、14685 、19173、 23661、28149
998	カリン3	344951	1153		34360 1	5701	10198、14686 、19174、 23662、28150
999	カリン3	409096	1154		38720 0	5702	10199、14687 、19175、 23663、28151
1000	カリン3	409777	1155		38652 5	5703	10200、14688 、19176、 23664、28152
1001	サイクリンA1	255465	1156		25546 5	5704	10201、14689 、19177、 23665、28153
1002	サイクリンA1	418263	1157		39647 9	5705	10202、14690 、19178、 23666、28154
1003	サイクリンA1	440264	1158		40066 6	5706	10203、14691 、19179、 23667、28155

10

20

30

【 0 2 9 1 】

【表 0 0 0 6 - 9 1】

1004	サイクリンA1	449823	1159		40987 3	5707	10204、14692 、19180、 23668、28156
1005	サイクリンA2	274026	1160		27402 6	5708	10205、14693 、19181、 23669、28157
1006	サイクリンB1	256442	1161		25644 2	5709	10206、14694 、19182、 23670、28158
1007	サイクリンB1	505500	1162		42458 8	5710	10207、14695 、19183、 23671、28159
1008	サイクリンB1	506572	1163		42338 7	5711	10208、14696 、19184、 23672、28160
1009	サイクリンB2	288207	1164		28820 7	5712	10209、14697 、19185、 23673、28161
1010	サイクリンC	482541	1165		41707 2	5713	10210、14698 、19186、 23674、28162
1011	サイクリンC	520429	1166		42898 2	5714	10211、14699 、19187、 23675、28163
1012	サイクリンC	523799	1167		43001 4	5715	10212、14700 、19188、 23676、28164
1013	サイクリンC	523985	1168		43011 9	5716	10213、14701 、19189、 23677、28165
1014	サイクリンC	524049	1169		42788 5	5717	10214、14702 、19190、 23678、28166
1015	サイクリンD結 合myb様転写因 子1	331242	1170		33217 1	5718	10215、14703 、19191、 23679、28167
1016	サイクリンD結 合myb様転写因 子1	394702	1171		37819 2	5719	10216、14704 、19192、 23680、28168

10

20

30

【 0 2 9 2 】

【表 0 0 0 6 - 9 2】

1017	サイクリンD結合myb様転写因子1	394703	1172		37819 3	5720	10217、14705、19193、23681、28169
1018	サイクリンD結合myb様転写因子1	411766	1173		39657 0	5721	10218、14706、19194、23682、28170
1019	サイクリンD結合myb様転写因子1	412139	1174		40794 1	5722	10219、14707、19195、23683、28171
1020	サイクリンD結合myb様転写因子1	413276	1175		40262 7	5723	10220、14708、19196、23684、28172
1021	サイクリンD結合myb様転写因子1	414194	1176		41591 0	5724	10221、14709、19197、23685、28173
1022	サイクリンD結合myb様転写因子1	414630	1177		41185 8	5725	10222、14710、19198、23686、28174
1023	サイクリンD結合myb様転写因子1	420131	1178		40638 4	5726	10223、14711、19199、23687、28175
1024	サイクリンD結合myb様転写因子1	423590	1179		41372 2	5727	10224、14712、19200、23688、28176
1025	サイクリンD結合myb様転写因子1	425406	1180		41190 8	5728	10225、14713、19201、23689、28177
1026	サイクリンD結合myb様転写因子1	425705	1181		41649 9	5729	10226、14714、19202、23690、28178
1027	サイクリンD結合myb様転写因子1	428819	1182		41311 8	5730	10227、14715、19203、23691、28179
1028	サイクリンD結合myb様転写因子1	430405	1183		41630 7	5731	10228、14716、19204、23692、28180
1029	サイクリンD結合myb様転写因子1	432366	1184		41538 2	5732	10229、14717、19205、23693、28181

10

20

30

【 0 2 9 3 】

【表 0 0 0 6 - 9 3】

1030	サイクリンD結合myb様転写因子1	432937	1185		41253 2	5733	10230、14718、19206、23694、28182
1031	サイクリンD結合myb様転写因子1	434534	1186		39337 0	5734	10231、14719、19207、23695、28183
1032	サイクリンD結合myb様転写因子1	446796	1187		40112 9	5735	10232、14720、19208、23696、28184
1033	サイクリンD結合myb様転写因子1	447863	1188		38977 4	5736	10233、14721、19209、23697、28185
1034	サイクリンD結合myb様転写因子1	448598	1189		41273 4	5737	10234、14722、19210、23698、28186
1035	サイクリンD結合myb様転写因子1	449088	1190		38771 2	5738	10235、14723、19211、23699、28187
1036	サイクリンD結合myb様転写因子1	453049	1191		39749 0	5739	10236、14724、19212、23700、28188
1037	サイクリンD1	227507	1192		22750 7	5740	10237、14725、19213、23701、28189
1038	サイクリンD1	542897	1193		44186 3	5741	10238、14726、19214、23702、28190
1039	サイクリンD2	261254	1194		26125 4	5742	10239、14727、19215、23703、28191
1040	サイクリンD3	372987	1195		36207 8	5743	10240、14728、19216、23704、28192
1041	サイクリンD3	372988	1196		36207 9	5744	10241、14729、19217、23705、28193
1042	サイクリンD3	372991	1197		36208 2	5745	10242、14730、19218、23706、28194

10

20

30

【 0 2 9 4 】

【表 0 0 0 6 - 9 4】

1043	サイクリンD3	414200	1198		39754 5	5746	10243、14731 、19219、 23707、28195
1044	サイクリンD3	415497	1199		40159 5	5747	10244、14732 、19220、 23708、28196
1045	サイクリンD3	502771	1200		42533 4	5748	10245、14733 、19221、 23709、28197
1046	サイクリンD3	505064	1201		42583 0	5749	10246、14734 、19222、 23710、28198
1047	サイクリンD3	508143	1202		42324 2	5750	10247、14735 、19223、 23711、28199
1048	サイクリンD3	511642	1203		42621 2	5751	10248、14736 、19224、 23712、28200
1049	サイクリンE1	262643	1204		26264 3	5752	10249、14737 、19225、 23713、28201
1050	サイクリンE1	357943	1205		35062 5	5753	10250、14738 、19226、 23714、28202
1051	サイクリンE1	444983	1206		41017 9	5754	10251、14739 、19227、 23715、28203
1052	サイクリンF	293968	1207		29396 8	5755	10252、14740 、19228、 23716、28204
1053	サイクリンF	397066	1208		38025 6	5756	10253、14741 、19229、 23717、28205
1054	サイクリンG1	340828	1209		34463 5	5757	10254、14742 、19230、 23718、28206
1055	サイクリンG1	393929	1210		37750 6	5758	10255、14743 、19231、 23719、28207

10

20

30

【 0 2 9 5 】

【表 0 0 0 6 - 9 5】

1056	サイクリンG1	510097	1211		42379 1	5759	10256、14744 、19232、 23720、28208
1057	サイクリンG1	510097	1212		42379 1	5760	10257、14745 、19233、 23721、28209
1058	サイクリンG1	510664	1213		42237 9	5761	10258、14746 、19234、 23722、28210
1059	サイクリンG1	511490	1214		42113 2	5762	10259、14747 、19235、 23723、28211
1060	サイクリンG1	511683	1215		42414 1	5763	10260、14748 、19236、 23724、28212
1061	サイクリンG1	512163	1216		42431 5	5764	10261、14749 、19237、 23725、28213
1062	サイクリンG1	514590	1217		42138 3	5765	10262、14750 、19238、 23726、28214
1063	サイクリンG2	316355	1218		31574 3	5766	10263、14751 、19239、 23727、28215
1064	サイクリンG2	354403	1219		34637 9	5767	10264、14752 、19240、 23728、28216
1065	サイクリンG2	395640	1220		37900 2	5768	10265、14753 、19241、 23729、28217
1066	サイクリンG2	502280	1221		42466 5	5769	10266、14754 、19242、 23730、28218
1067	サイクリンG2	512918	1222		42608 5	5770	10267、14755 、19243、 23731、28219
1068	サイクリンH	256897	1223		25689 7	5771	10268、14756 、19244、 23732、28220

10

20

30

【 0 2 9 6 】

【表 0 0 0 6 - 9 6】

1069	サイクリンH	508855	1224		42645 4	5772	10269、14757 、19245、 23733、28221
1070	サイクリンH	504878	1225		42607 5	5773	10270、14758 、19246、 23734、28222
1071	サイクリンO	282572	1226		28257 2	5774	10271、14759 、19247、 23735、28223
1072	サイクリンT1	261900	1227		26190 0	5775	10272、14760 、19248、 23736、28224
1073	サイクリン依 存性キナーゼ1	316629	1228		32597 0	5776	10273、14761 、19249、 23737、28225
1074	サイクリン依 存性キナーゼ1	373809	1229		36291 5	5777	10274、14762 、19250、 23738、28226
1075	サイクリン依 存性キナーゼ1	395284	1230		37869 9	5778	10275、14763 、19251、 23739、28227
1076	サイクリン依 存性キナーゼ1	448257	1231		39797 3	5779	10276、14764 、19252、 23740、28228
1077	サイクリン依 存性キナーゼ1	519078	1232		43066 5	5780	10277、14765 、19253、 23741、28229
1078	サイクリン依 存性キナーゼ2	266970	1233		26697 0	5781	10278、14766 、19254、 23742、28230
1079	サイクリン依 存性キナーゼ2	354056	1234		24306 7	5782	10279、14767 、19255、 23743、28231
1080	サイクリン依 存性キナーゼ2 関連タンパク 質1	261692	1235		26169 2	5783	10280、14768 、19256、 23744、28232
1081	サイクリン依 存性キナーゼ4	257904	1236		25790 4	5784	10281、14769 、19257、 23745、28233

10

20

30

【 0 2 9 7 】

【表 0 0 0 6 - 9 7】

1082	サイクリン依存性キナーゼ4	312990	1237		31688 9	5785	10282、14770 、19258、 23746、28234
1083	サイクリン依存性キナーゼ4	540325	1238		43907 6	5786	10283、14771 、19259、 23747、28235
1084	サイクリン依存性キナーゼ4	547853	1239		44972 5	5787	10284、14772 、19260、 23748、28236
1085	サイクリン依存性キナーゼ4	552254	1240		44917 9	5788	10285、14773 、19261、 23749、28237
1086	サイクリン依存性キナーゼ4	552388	1241		44896 3	5789	10286、14774 、19262、 23750、28238
1087	サイクリン依存性キナーゼ4	552862	1242		44676 3	5790	10287、14775 、19263、 23751、28239
1088	サイクリン依存性キナーゼ5、調節サブユニット1(p35)	313401	1243		31848 6	5791	10288、14776 、19264、 23752、28240
1089	サイクリン依存性キナーゼ6	265734	1244		26573 4	5792	10289、14777 、19265、 23753、28241
1090	サイクリン依存性キナーゼ6	424848	1245		39708 7	5793	10290、14778 、19266、 23754、28242
1091	サイクリン依存性キナーゼ7	256443	1246		25644 3	5794	10291、14779 、19267、 23755、28243
1092	サイクリン依存性キナーゼ8	381527	1247		37093 8	5795	10292、14780 、19268、 23756、28244
1093	サイクリン依存性キナーゼ8	536792	1248		43769 6	5796	10293、14781 、19269、 23757、28245
1094	サイクリン依存性キナーゼ9	373264	1249		36236 1	5797	10294、14782 、19270、 23758、28246

10

20

30

【 0 2 9 8 】

【表 0006 - 98】

1095	サイクリン依存性キナーゼ9	373265	1250		36236 2	5798	10295、14783 、19271、 23759、28247
1096	サイクリン依存性キナーゼ9	421939	1251		39587 2	5799	10296、14784 、19272、 23760、28248
1097	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1A(p21、Cip1)	244741	1252		24474 1	5800	10297、14785 、19273、 23761、28249
1098	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1A(p21、Cip1)	373711	1253		36281 5	5801	10298、14786 、19274、 23762、28250
1099	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1A(p21、Cip1)	405375	1254		38484 9	5802	10299、14787 、19275、 23763、28251
1100	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1A(p21、Cip1)	448526	1255		40925 9	5803	10300、14788 、19276、 23764、28252
1101	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1B(p27、Kip1)	228872	1256		22887 2	5804	10301、14789 、19277、 23765、28253
1102	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1B(p27、Kip1)	535674	1257		44234 4	5805	10302、14790 、19278、 23766、28254
1103	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1C(p57、Kip2)	313407	1258		32101 9	5806	10303、14791 、19279、 23767、28255
1104	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1C(p57、Kip2)	414822	1259		41372 0	5807	10304、14792 、19280、 23768、28256

10

20

30

【 0 2 9 9 】

【表 0006 - 99】

1105	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 IC (p57、Kip2)	430149	1260		41155 2	5808	10305、14793 、19281、 23769、28257
1106	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 IC (p57、Kip2)	440480	1261		41125 7	5809	10306、14794 、19282、 23770、28258
1107	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A	498124	1262		41891 5	5810	10307、14795 、19283、 23771、28259
1108	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A(メラノーマ、p16、CDK4を阻害)	304494	1263		30710 1	5811	10308、14796 、19284、 23772、28260
1109	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A(メラノーマ、p16、CDK4を阻害)	361570	1264		35515 3	5812	10309、14797 、19285、 23773、28261
1110	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A(メラノーマ、p16、CDK4を阻害)	446177	1265		39493 2	5813	10310、14798 、19286、 23774、28262
1111	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2A(メラノーマ、p16、CDK4を阻害)	530628	1266		43266 4	5814	10311、14799 、19287、 23775、28263
1112	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2B (p15、CDK4を阻害)	276925	1267		27692 5	5815	10312、14800 、19288、 23776、28264
1113	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2B (p15、CDK4を阻害)	380142	1268		36948 7	5816	10313、14801 、19289、 23777、28265

10

20

30

【 0300】

【表 0 0 0 6 - 1 0 0】

1114	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2B(p15、CDK4を阻害)	539462	1269		44513 6	5817	10314、14802、 19290、 23778、28266
1115	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2C(p18、CDK4を阻害)	262662	1270		26266 2	5818	10315、14803、 19291、 23779、28267
1116	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2C(p18、CDK4を阻害)	371761	1271		36082 6	5819	10316、14804、 19292、 23780、28268
1117	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2C(p18、CDK4を阻害)	396148	1272		37945 2	5820	10317、14805、 19293、 23781、28269
1118	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2D(p19、CDK4を阻害)	335766	1273		33705 6	5821	10318、14806、 19294、 23782、28270
1119	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2D(p19、CDK4を阻害)	393599	1274		37722 4	5822	10319、14807、 19295、 23783、28271
1120	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤3	335183	1275		33535 7	5823	10320、14808、 19296、 23784、28272
1121	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤3	395577	1276		37894 4	5824	10321、14809、 19297、 23785、28273
1122	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤3	434252	1277		40143 0	5825	10322、14810、 19298、 23786、28274

10

20

30

【 0 3 0 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 0 1】

1123	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤3	439312	1278		40313 7	5826	10323、14811、19299、23787、28275
1124	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤3	442975	1279		41533 3	5827	10324、14812、19300、23788、28276
1125	円柱腫症(ターバン腫瘍症候群)	311559	1280		30892 8	5828	10325、14813、19301、23789、28277
1126	円柱腫症(ターバン腫瘍症候群)	398568	1281		38157 4	5829	10326、14814、19302、23790、28278
1127	円柱腫症(ターバン腫瘍症候群)	427738	1282		39202 5	5830	10327、14815、19303、23791、28279
1128	円柱腫症(ターバン腫瘍症候群)	540145	1283		44544 7	5831	10328、14816、19304、23792、28280
1129	シスタチンE/M	312134	1284		31131 3	5832	10329、14817、19305、23793、28281
1130	シスタチンF(ロイコシタチン)	376835	1285		36603 1	5833	10330、14818、19306、23794、28282、31697、31878
1131	シスタチンF(ロイコシタチン)	480798	1286		42038 4	5834	10331、14819、19307、23795、28283、31698、31879
1132	シトクロムcオキシダーゼサブユニットVa	322347	1287		31778 0	5835	10332、14820、19308、23796、28284
1133	体細胞シトクロムc	305786	1288		30778 6	5836	10333、14821、19309、23797、28285
1134	体細胞シトクロムc	409409	1289		38627 0	5837	10334、14822、19310、23798、28286

10

20

30

【 0 3 0 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 0 2】

1135	体細胞シトクロムc	409764	1290		38727 9	5838	10335、14823 、19311、 23799、28287
1136	体細胞シトクロムc	413447	1291		41647 9	5839	10336、14824 、19312、 23800、28288
1137	シトクロム P450、ファミリー1、サブファミリーB、ポリペプチド1	260630	1292		26063 0	5840	10337、14825 、19313、 23801、28289
1138	シトクロム P450、ファミリー1、サブファミリーB、ポリペプチド1	407341	1293		38497 2	5841	10338、14826 、19314、 23802、28290
1139	DAB2相互作用タンパク質	259371	1294		25937 1	5842	10339、14827 、19315、 23803、28291
1140	DAB2相互作用タンパク質	309989	1295		31082 7	5843	10340、14828 、19316、 23804、28292
1141	DAB2相互作用タンパク質	373782	1296		36288 7	5844	10341、14829 、19317、 23805、28293
1142	DAB2相互作用タンパク質	394340	1297		37787 2	5845	10342、14830 、19318、 23806、28294
1143	DAB2相互作用タンパク質	408936	1298		38618 3	5846	10343、14831 、19319、 23807、28295
1144	DAB2相互作用タンパク質	436835	1299		40932 7	5847	10344、14832 、19320、 23808、28296
1145	損傷特異的DNA結合タンパク質1、127kDa	301764	1300		30176 4	5848	10345、14833 、19321、 23809、28297
1146	損傷特異的DNA結合タンパク質1、127kDa	450997	1301		38870 5	5849	10346、14834 、19322、 23810、28298

10

20

30

【 0 3 0 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 0 3】

1147	損傷特異的DNA 結合タンパク 質1、127kDa	542337	1302		44410 5	5850	10347、14835 、19323、 23811、28299
1148	損傷特異的DNA 結合タンパク 質1、127kDa	543627	1303		44066 0	5851	10348、14836 、19324、 23812、28300
1149	損傷特異的DNA 結合タンパク 質2、48kDa	256996	1304		25699 6	5852	10349、14837 、19325、 23813、28301
1150	損傷特異的DNA 結合タンパク 質2、48kDa	378600	1305		36786 3	5853	10350、14838 、19326、 23814、28302
1151	損傷特異的DNA 結合タンパク 質2、48kDa	378601	1306		36786 4	5854	10351、14839 、19327、 23815、28303
1152	損傷特異的DNA 結合タンパク 質2、48kDa	378603	1307		36786 6	5855	10352、14840 、19328、 23816、28304
1153	DEAD/H(Asp- Glu-Ala- Asp/His)ボッ クスポリペプ チド11	228264	1308		22826 4	5856	10353、14841 、19329、 23817、28305
1154	DEAD/H(Asp- Glu-Ala- Asp/His)ボッ クスポリペプ チド11	251758	1309		25175 8	5857	10354、14842 、19330、 23818、28306
1155	DEAD/H(Asp- Glu-Ala- Asp/His)ボッ クスポリペプ チド11	350437	1310		30996 5	5858	10355、14843 、19331、 23819、28307
1156	DEAD/H(Asp- Glu-Ala- Asp/His)ボッ クスポリペプ チド11	404673	1311		38547 1	5859	10356、14844 、19332、 23820、28308

10

20

30

【 0 3 0 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 0 4】

1157	DEAD/H(Asp-Glu-Ala-Asp/His)ボックスポリペプチド11	407793	1312		38470 3	5860	10357、14845、19333、23821、28309
1158	DEAD/H(Asp-Glu-Ala-Asp/His)ボックスポリペプチド11	415475	1313		40645 7	5861	10358、14846、19334、23822、28310
1159	DEAD/H(Asp-Glu-Ala-Asp/His)ボックスポリペプチド11	542838	1314		44342 6	5862	10359、14847、19335、23823、28311
1160	DEAD/H(Asp-Glu-Ala-Asp/His)ボックスポリペプチド11	545668	1315		44040 2	5863	10360、14848、19336、23824、28312
1161	細胞死関連タンパク質キナーゼ1	358077	1316		35078 5	5864	10361、14849、19337、23825、28313
1162	細胞死関連タンパク質キナーゼ1	408954	1317		38613 5	5865	10362、14850、19338、23826、28314
1163	細胞死関連タンパク質キナーゼ1	469640	1318		41888 5	5866	10363、14851、19339、23827、28315
1164	細胞死関連タンパク質キナーゼ1	472284	1319		41707 6	5867	10364、14852、19340、23828、28316
1165	細胞死関連タンパク質キナーゼ1	491893	1320		41902 6	5868	10365、14853、19341、23829、28317
1166	デスドメイン関連タンパク質	266000	1321		26600 0	5869	10366、14854、19342、23830、28318

10

20

30

【 0 3 0 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 0 5】

1167	デスドメイン 関連タンパク 質	374542	1322		36366 8	5870	10367、14855 、19343、 23831、28319
1168	デスドメイン 関連タンパク 質	414083	1323		39687 6	5871	10368、14856 、19344、 23832、28320
1169	デスドメイン 関連タンパク 質	414388	1324				
1170	デスドメイン 関連タンパク 質	424891	1325				
1171	デスドメイン 関連タンパク 質	446403	1326		40600 8	5872	10369、14857 、19345、 23833、28321
1172	デスドメイン 関連タンパク 質	446511	1327		39000 8	5873	10370、14858 、19346、 23834、28322
1173	デスドメイン 関連タンパク 質	453407	1328		40849 9	5874	10371、14859 、19347、 23835、28323
1174	結腸直腸癌に おける欠失	304775	1329		30414 6	5875	10372、14860 、19348、 23836、28324
1175	結腸直腸癌に おける欠失	412726	1330		39732 2	5876	10373、14861 、19349、 23837、28325
1176	結腸直腸癌に おける欠失	442544	1331		38914 0	5877	10374、14862 、19350、 23838、28326
1177	食道癌におけ る欠失1	374016	1332		36312 8	5878	10375、14863 、19351、 23839、28327
1178	肝癌における 欠失1	511869	1333		42587 8	5879	10376、14864 、19352、 23840、28328
1179	肺癌および食 道癌における 欠失1	308059	1334		30859 7	5880	10377、14865 、19353、 23841、28329

10

20

30

【 0 3 0 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 0 6】

1180	肺癌および食道癌における欠失1	346219	1335		31591 4	5881	10378、14866 、19354、 23842、28330
1181	肺癌および食道癌における欠失1	452631	1336		41042 7	5882	10379、14867 、19355、 23843、28331
1182	リンパ性白血病における欠失1(非タンパク質コード)	378180	1337		36742 2	5883	10380、14868 、19356、 23844、28332
1183	リンパ性白血病における欠失2(非タンパク質コード)	235290	1338				10381、14869 、19357、 23845、28333
1184	リンパ性白血病における欠失2(非タンパク質コード)	416253	1339				
1185	リンパ性白血病における欠失2(非タンパク質コード)	421758	1340				
1186	リンパ性白血病における欠失2(非タンパク質コード)	425586	1341				
1187	リンパ性白血病における欠失2(非タンパク質コード)	433070	1342				
1188	リンパ性白血病における欠失2(非タンパク質コード)	438752	1343				
1189	リンパ性白血病における欠失2(非タンパク質コード)	443587	1344				
1190	リンパ性白血病における欠失2(非タンパク質コード)	449579	1345				

10

20

30

【 0 3 0 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 0 7】

	失2(非タンパク質コード)						
1191	リンパ性白血病における欠失2(非タンパク質コード)	458725	1346				
1192	悪性脳腫瘍欠失1	327438	1347		33152 2	5884	10382、14870 、19358、 23846、28334
1193	悪性脳腫瘍欠失1	330163	1348		32774 7	5885	10383、14871 、19359、 23847、28335
1194	悪性脳腫瘍欠失1	338354	1349		34221 0	5886	10384、14872 、19360、 23848、28336
1195	悪性脳腫瘍欠失1	339712	1350		34250 0	5887	10385、14873 、19361、 23849、28337
1196	悪性脳腫瘍欠失1	339871	1351		33975 2	5888	10386、14874 、19362、 23850、28338
1197	悪性脳腫瘍欠失1	341278	1352		34583 6	5889	10387、14875 、19363、 23851、28339
1198	悪性脳腫瘍欠失1	344338	1353		34317 5	5890	10388、14876 、19364、 23852、28340
1199	悪性脳腫瘍欠失1	344467	1354		34257 2	5891	10389、14877 、19365、 23853、28341
1200	悪性脳腫瘍欠失1	359586	1355		35259 3	5892	10390、14878 、19366、 23854、28342
1201	悪性脳腫瘍欠失1	368909	1356		35790 5	5893	10391、14879 、19367、 23855、28343
1202	悪性脳腫瘍欠失1	368915	1357		35791 1	5894	10392、14880 、19368、 23856、28344

10

20

30

【 0 3 0 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 0 8】

1203	悪性脳腫瘍欠失1	368942	1358		35793 8	5895	10393、14881、19369、23857、28345
1204	悪性脳腫瘍欠失1	368953	1359		35794 9	5896	10394、14882、19370、23858、28346
1205	悪性脳腫瘍欠失1	368955	1360		35795 1	5897	10395、14883、19371、23859、28347
1206	悪性脳腫瘍欠失1	368956	1361		35795 2	5898	10396、14884、19372、23860、28348
1207	密度調節タンパク質	280557	1362		28055 7	5899	10397、14885、19373、23861、28349
1208	ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ	371174	1363		36021 6	5900	10398、14886、19374、23862、28350
1209	ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ	419175	1364		40116 9	5901	10399、14887、19375、23863、28351
1210	デスマコリン2	251081	1365		25108 1	5902	10400、14888、19376、23864、28352
1211	デスマコリン2	280904	1366		28090 4	5903	10401、14889、19377、23865、28353
1212	デスマコリン2	399347	1367		38228 4	5904	10402、14890、19378、23866、28354
1213	デスマコリン2	438199	1368		41624 7	5905	10403、14891、19379、23867、28355
1214	デスマグレイン3	257189	1369		25718 9	5906	10404、14892、19380、23868、28356

10

20

30

【 0 3 0 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 0 9】

1215	デスモブラキン	379802	1370		36912 9	5907	10405、14893 、19381、 23869、28357
1216	デスモブラキン	397483	1371		38062 0	5908	10406、14894 、19382、 23870、28358
1217	デスモブラキン	418664	1372		39659 1	5909	10407、14895 、19383、 23871、28359
1218	脱SUMO化イン ペプチダーゼ1	263256	1373		26325 6	5910	10408、14896 、19384、 23872、28360
1219	ディアブロ、 IAP結合ミトコ ンドリアタン パク質	267169	1374		26716 9	5911	4675、10409 、14897、 19385、23873 、28361
1220	ディアブロ、 IAP結合ミトコ ンドリアタン パク質	353548	1375		32034 3	5912	4676、10410 、14898、 19386、23874 、28362
1221	ディアブロ、 IAP結合ミトコ ンドリアタン パク質	413918	1376		41163 8	5913	10411、14899 、19387、 23875、28363
1222	ディアブロ、 IAP結合ミトコ ンドリアタン パク質	443649	1377		39849 5	5914	4677、10412 、14900、 19388、23876 、28364、 32615-32701
1223	ディアブロ、 IAP結合ミトコ ンドリアタン パク質	464942	1378		44236 0	5915	10413、14901 、19389、 23877、28365
1224	透明な相同体 1(ショウジョ ウバエ属)	253811	1379		25381 1	5916	10414、14902 、19390、 23878、28366
1225	透明な相同体 1(ショウジョ ウバエ属)	389054	1380		37370 6	5917	10415、14903 、19391、 23879、28367

10

20

30

【 0 3 1 0 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 0】

1226	透明な相団体 1(シヨウジヨ ウバエ属)	389057	1381		37370 9	5918	10416、14904 、19392、 23880、28368
1227	透明な相団体 1(シヨウジヨ ウバエ属)	398557	1382		38156 5	5919	10417、14905 、19393、 23881、28369
1228	透明な相団体 1(シヨウジヨ ウバエ属)	398562	1383		38157 0	5920	10418、14906 、19394、 23882、28370
1229	透明な相団体 1(シヨウジヨ ウバエ属)	398566	1384		38157 2	5921	10419、14907 、19395、 23883、28371
1230	透明な相団体 1(シヨウジヨ ウバエ属)	546094	1385		44551 2	5922	10420、14908 、19396、 23884、28372
1231	ディックコプ フ3相団体(ア フリカツメガ エル)	326914	1386		31473 0	5923	10421、14909 、19397、 23885、28373 、31699、 31880
1232	ディックコプ フ3相団体(ア フリカツメガ エル)	326932	1387		31491 0	5924	10422、14910 、19398、 23886、28374 、31700、 31881
1233	ディックコプ フ3相団体(ア フリカツメガ エル)	366345	1388		41264 8	5925	10423、14911 、19399、 23887、28375 、31701、 31882
1234	ディックコプ フ3相団体(ア フリカツメガ エル)	396505	1389		37976 2	5926	10424、14912 、19400、 23888、28376 、31702、 31883
1235	ディックコプ フ3相団体(ア フリカツメガ エル)	450094	1390		39836 5	5927	10425、14913 、19401、 23889、28377 、31703、 31884

10

20

30

【 0 3 1 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 1】

1236	ディックコプ フ3相同体(ア フリカツメガ エル)	533813	1391		43526 9	5928	10426、14914 、19402、 23890、28378 、31704、 31885
1237	ジペプチジル ペプチダーゼ4	360534	1392		35373 1	5929	10427、14915 、19403、 23891、28379
1238	Mek1相同体の DMC1投薬量抑 制因子、減数 分裂特異的相 同的組換(酵 母)	216024	1393		21602 4	5930	10428、14916 、19404、 23892、28380
1239	Mek1相同体の DMC1投薬量抑 制因子、減数 分裂特異的相 同的組換(酵 母)	366173	1394		38860 1	5931	10429、14917 、19405、 23893、28381
1240	Mek1相同体の DMC1投薬量抑 制因子、減数 分裂特異的相 同的組換(酵 母)	415483	1395		41080 8	5932	10430、14918 、19406、 23894、28382
1241	Mek1相同体の DMC1投薬量抑 制因子、減数 分裂特異的相 同的組換(酵 母)	428462	1396		41270 3	5933	10431、14919 、19407、 23895、28383
1242	Mek1相同体の DMC1投薬量抑 制因子、減数 分裂特異的相 同的組換(酵 母)	439567	1397		39138 5	5934	10432、14920 、19408、 23896、28384
1243	DNAクロスリン ク修復1B	369563	1398		35857 6	5935	10433、14921 、19409、 23897、28385

10

20

30

【 0 3 1 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 2】

1244	DNAクロスリンク修復1C	357717	1399		35034 9	5936	10434、14922 、19410、 23898、28386
1245	DNAクロスリンク修復1C	378241	1400		36748 7	5937	10435、14923 、19411、 23899、28387
1246	DNAクロスリンク修復1C	378242	1401		36748 8	5938	10436、14924 、19412、 23900、28388
1247	DNAクロスリンク修復1C	378246	1402		36749 2	5939	10437、14925 、19413、 23901、28389
1248	DNAクロスリンク修復1C	378249	1403		36749 6	5940	10438、14926 、19414、 23902、28390
1249	DNAクロスリンク修復1C	378254	1404		36750 2	5941	10439、14927 、19415、 23903、28391
1250	DNAクロスリンク修復1C	378255	1405		36750 3	5942	10440、14928 、19416、 23904、28392
1251	DNAクロスリンク修復1C	378258	1406		36750 6	5943	10441、14929 、19417、 23905、28393
1252	DNAクロスリンク修復1C	378278	1407		36752 7	5944	10442、14930 、19418、 23906、28394
1253	DNAクロスリンク修復1C	378289	1408		36753 8	5945	10443、14931 、19419、 23907、28395
1254	DNAクロスリンク修復1C	396817	1409		38003 0	5946	10444、14932 、19420、 23908、28396
1255	DNAクロスリンク修復1C	418843	1410		39142 8	5947	10445、14933 、19421、 23909、28397
1256	DNAクロスリンク修復1C	453695	1411		40052 9	5948	10446、14934 、19422、 23910、28398

10

20

30

【 0 3 1 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 3】

1257	DNAクロスリンク修復1C	456122	1412		41318 0	5949	10447、14935、 19423、 23911、28399
1258	DNAフラグメンテーションファクター、45kDa、 α ポリペプチド	377036	1413		36623 5	5950	10448、14936、 19424、 23912、28400
1259	DNAフラグメンテーションファクター、45kDa、 α ポリペプチド	377038	1414		36623 7	5951	10449、14937、 19425、 23913、28401
1260	DNA損傷誘導性転写物3	346473	1415		34067 1	5952	10450、14938、 19426、 23914、28402
1261	DNA損傷誘導性転写物3	547303	1416		44718 8	5953	10451、14939、 19427、 23915、28403
1262	DNA損傷誘導性転写物3	547526	1417		44750 3	5954	10452、14940、 19428、 23916、28404
1263	DNA損傷誘導性転写物3	551116	1418		44866 5	5955	10453、14941、 19429、 23917、28405
1264	DNA損傷誘導性転写物3	552740	1419		44780 3	5956	10454、14942、 19430、 23918、28406
1265	ドリチルリン酸マンノシルトランスフェラーゼポリペプチド1、触媒サブユニット	371582	1420		36063 8	5957	10455、14943、 19431、 23919、28407
1266	ドリチルリン酸マンノシルトランスフェラーゼポリペプチド1、触媒サブユニット	371583	1421		36063 9	5958	10456、14944、 19432、 23920、28408

10

20

30

【 0 3 1 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 4】

1267	ドリチルリン 酸マンノシル トランスフェ ラーゼポリペ プチド1、触媒 サブユニット	371584	1422		36064 0	5959	10457、14945 、19433、 23921、28409
1268	ドリチルリン 酸マンノシル トランスフェ ラーゼポリペ プチド1、触媒 サブユニット	371588	1423		36064 4	5960	10458、14946 、19434、 23922、28410
1269	ドリチルリン 酸マンノシル トランスフェ ラーゼポリペ プチド1、触媒 サブユニット	413082	1424		39492 1	5961	10459、14947 、19435、 23923、28411
1270	ドリチルリン 酸マンノシル トランスフェ ラーゼポリペ プチド1、触媒 サブユニット	449701	1425		41245 3	5962	10460、14948 、19436、 23924、28412
1271	DPH1相同体(出 芽酵母)	263083	1426		26308 3	5963	10461、14949 、19437、 23925、28413
1272	二重特異性ホ スファターゼ6	279488	1427		27948 8	5964	10462、14950 、19438、 23926、28414
1273	二重特異性ホ スファターゼ6	308385	1428		30783 5	5965	10463、14951 、19439、 23927、28415
1274	二重特異性ホ スファターゼ6	548755	1429		44685 8	5966	10464、14952 、19440、 23928、28416
1275	先天性角化不 全症1、ジスケ リン	369550	1430		35856 3	5967	10465、14953 、19441、 23929、28417

10

20

30

【 0 3 1 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 5】

1276	E1A結合タンパク質p300	263253	1431		263253	5968	10466、14954、19442、23930、28418
1277	E2F転写因子1	343380	1432		345571	5969	10467、14955、19443、23931、28419
1278	p107/p130結合E2F転写因子4	379378	1433		368686	5970	10468、14956、19444、23932、28420
1279	初期増殖応答3	317216	1434		318057	5971	10469、14957、19445、23933、28421
1280	初期増殖応答3	435199	1435		397630	5972	10470、14958、19446、23934、28422
1281	初期増殖応答3	522910	1436		430310	5973	10471、14959、19447、23935、28423
1282	EHドメイン結合タンパク質1	263991	1437		263991	5974	10472、14960、19448、23936、28424
1283	EHドメイン結合タンパク質1	354487	1438		346482	5975	10473、14961、19449、23937、28425
1284	EHドメイン結合タンパク質1	405015	1439		384143	5976	10474、14962、19450、23938、28426
1285	EHドメイン結合タンパク質1	405289	1440		385524	5977	10475、14963、19451、23939、28427
1286	EHドメイン結合タンパク質1	405482	1441		384829	5978	10476、14964、19452、23940、28428
1287	EHドメイン結合タンパク質1	427809	1442		404617	5979	10477、14965、19453、23941、28429
1288	EHドメイン結合タンパク質1	431489	1443		403783	5980	10478、14966、19454、23942、28430

10

20

30

【 0 3 1 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 6】

1289	EHドメイン結合タンパク質1	545092	1444		44428 9	5981	10479、14967 、19455、 23943、28431
1290	ELK1、ETS癌遺伝子ファミリーのメンバー	247161	1445		24716 1	5982	10480、14968 、19456、 23944、28432
1291	ELK1、ETS癌遺伝子ファミリーのメンバー	343894	1446		34558 5	5983	10481、14969 、19457、 23945、28433
1292	ELK1、ETS癌遺伝子ファミリーのメンバー	376983	1447		36618 2	5984	10482、14970 、19458、 23946、28434
1293	ELK1、ETS癌遺伝子ファミリーのメンバー	542746	1448		44256 4	5985	10483、14971 、19459、 23947、28435
1294	対応相同体(ショウジョウバエ属)	366843	1449		35580 8	5986	10484、14972 、19460、 23948、28436
1295	対応相同体(ショウジョウバエ属)	366844	1450		35580 9	5987	10485、14973 、19461、 23949、28437
1296	対応相同体(ショウジョウバエ属)	538194	1451		44624 7	5988	10486、14974 、19462、 23950、28438
1297	エンドグリン	344849	1452		34191 7	5989	10487、14975 、19463、 23951、28439
1298	エンドグリン	373203	1453		36229 9	5990	10488、14976 、19464、 23952、28440
1299	エンドグリン	545345	1454		44102 5	5991	10489、14977 、19465、 23953、28441
1300	エンドグリン	546301	1455		44108 3	5992	10490、14978 、19466、 23954、28442
1301	エンドセリン1	379375	1456		36868 3	5993	10491、14979 、19467、 23955、28443

10

20

30

【 0 3 1 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 7】

1302	エンドセリン 受容体B型	334286	1457		33531 1	5994	10492、14980 、19468、 23956、28444
1303	エンドセリン 受容体B型	377211	1458		36641 6	5995	10493、14981 、19469、 23957、28445
1304	エンドセリン 受容体B型	446573	1459		40340 1	5996	10494、14982 、19470、 23958、28446
1305	EPH受容体B2	374625	1460		36375 5	5997	10495、14983 、19471、 23959、28447
1306	EPH受容体B2	374627	1461		36375 8	5998	10496、14984 、19472、 23960、28448
1307	EPH受容体B2	374630	1462		36376 1	5999	10497、14985 、19473、 23961、28449
1308	EPH受容体B2	374632	1463		36376 3	6000	10498、14986 、19474、 23962、28450
1309	EPH受容体B2	400191	1464		38305 3	6001	10499、14987 、19475、 23963、28451
1310	EPH受容体B2	544305	1465		44417 4	6002	10500、14988 、19476、 23964、28452
1311	EPH受容体B4	358173	1466		35089 6	6003	10501、14989 、19477、 23965、28453
1312	EPH受容体B4	360620	1467		35383 3	6004	10502、14990 、19478、 23966、28454
1313	エフリン-A1	368406	1468		35739 1	6005	10503、14991 、19479、 23967、28455
1314	エフリン-A1	368407	1469		35739 2	6006	10504、14992 、19480、 23968、28456

10

20

30

【 0 3 1 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 8】

1315	エフリン-B2	245323	1470		24532 3	6007	10505、14993 、19481、 23969、28457
1316	上皮成長因子	265171	1471		26517 1	6008	10506、14994 、19482、 23970、28458
1317	上皮成長因子	503392	1472		42138 4	6009	10507、14995 、19483、 23971、28459
1318	上皮成長因子	509793	1473		42431 6	6010	10508、14996 、19484、 23972、28460
1319	上皮成長因子 受容体	275493	1474		27549 3	6011	10509、14997 、19485、 23973、28461
1320	上皮成長因子 受容体	342916	1475		34237 6	6012	10510、14998 、19486、 23974、28462
1321	上皮成長因子 受容体	344576	1476		34597 3	6013	10511、14999 、19487、 23975、28463
1322	上皮成長因子 受容体	395504	1477		37888 0	6014	10512、15000 、19488、 23976、28464
1323	上皮成長因子 受容体	420316	1478		41384 3	6015	10513、15001 、19489、 23977、28465
1324	上皮成長因子 受容体	442591	1479		41003 1	6016	10514、15002 、19490、 23978、28466
1325	上皮成長因子 受容体	454757	1480		39524 3	6017	10515、15003 、19491、 23979、28467
1326	上皮成長因子 受容体	455089	1481		41555 9	6018	10516、15004 、19492、 23980、28468
1327	上皮成長因子 受容体	533450	1482		43526 2	6019	10517、15005 、19493、 23981、28469

10

20

30

【 0 3 1 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 1 9】

1328	上皮細胞形質 転換配列2癌遺 伝子	232458	1483		23245 8	6020	10518、15006 、19494、 23982、28470
1329	上皮細胞形質 転換配列2癌遺 伝子	366254	1484		39169 5	6021	10519、15007 、19495、 23983、28471
1330	上皮細胞形質 転換配列2癌遺 伝子	392692	1485		37645 7	6022	10520、15008 、19496、 23984、28472
1331	上皮細胞形質 転換配列2癌遺 伝子	415665	1486		41202 8	6023	10521、15009 、19497、 23985、28473
1332	上皮細胞形質 転換配列2癌遺 伝子	417960	1487		41587 6	6024	10522、15010 、19498、 23986、28474
1333	上皮細胞形質 転換配列2癌遺 伝子	426894	1488		41233 1	6025	10523、15011 、19499、 23987、28475
1334	上皮細胞形質 転換配列2癌遺 伝子	427830	1489		40191 0	6026	10524、15012 、19500、 23988、28476
1335	上皮細胞形質 転換配列2癌遺 伝子	441497	1490		41225 9	6027	10525、15013 、19501、 23989、28477
1336	上皮細胞形質 転換配列2癌遺 伝子	540509	1491		44316 0	6028	10526、15014 、19502、 23990、28478
1337	ERBB受容体フ ィードバック 阻害剤1	377482	1492		36670 2	6029	10527、15015 、19503、 23991、28479
1338	エッセンシヤ ル減数分裂エ ンドヌクレア ーゼ1相同体 1(分裂酵母)	338165	1493		33989 7	6030	10528、15016 、19504、 23992、28480
1339	エッセンシヤ ル減数分裂エ ンドヌクレア ーゼ1相同体 1(分裂酵母)	393271	1494		37695 2	6031	10529、15017 、19505、 23993、28481

10

20

30

【 0 3 2 0 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 0】

1340	エッセンシャル減数分裂エンドヌクレアーゼ1相同体1(分裂酵母)	511648	1495		42170 0	6032	10530、15018 、19506、 23994、28482
1341	エストロゲン受容体1	206249	1496		20624 9	6033	10531、15019 、19507、 23995、28483
1342	エストロゲン受容体1	338799	1497		34263 0	6034	10532、15020 、19508、 23996、28484
1343	エストロゲン受容体1	347491	1498		30631 2	6035	10533、15021 、19509、 23997、28485
1344	エストロゲン受容体1	404742	1499		38537 3	6036	10534、15022 、19510、 23998、28486
1345	エストロゲン受容体1	406599	1500		38406 4	6037	10535、15023 、19511、 23999、28487
1346	エストロゲン受容体1	415488	1501		40199 5	6038	10536、15024 、19512、 24000、28488
1347	エストロゲン受容体1	427531	1502		39472 1	6039	10537、15025 、19513、 24001、28489
1348	エストロゲン受容体1	431219	1503		39635 0	6040	10538、15026 、19514、 24002、28490
1349	エストロゲン受容体1	431590	1504		41004 7	6041	10539、15027 、19515、 24003、28491
1350	エストロゲン受容体1	440973	1505		40533 0	6042	10540、15028 、19516、 24004、28492
1351	エストロゲン受容体1	443427	1506		38750 0	6043	10541、15029 、19517、 24005、28493

10

20

30

【 0 3 2 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 1】

1352	エストロゲン 受容体1	446550	1507		41110 5	6044	10542、15030 、19518、 24006、28494
1353	エストロゲン 受容体1	456483	1508		41593 4	6045	10543、15031 、19519、 24007、28495
1354	エストロゲン 受容体1	544394	1509		44545 4	6046	10544、15032 、19520、 24008、28496
1355	エストロゲン 受容体2(ERβ)	267525	1510		26752 5	6047	10545、15033 、19521、 24009、28497
1356	エストロゲン 受容体2(ERβ)	341099	1511		34392 5	6048	10546、15034 、19522、 24010、28498
1357	エストロゲン 受容体2(ERβ)	353772	1512		33555 1	6049	10547、15035 、19523、 24011、28499
1358	エストロゲン 受容体2(ERβ)	357782	1513		35042 7	6050	10548、15036 、19524、 24012、28500
1359	エストロゲン 受容体2(ERβ)	358599	1514		35141 2	6051	10549、15037 、19525、 24013、28501
1360	エストロゲン 受容体2(ERβ)	542956	1515		44179 2	6052	10550、15038 、19526、 24014、28502
1361	エストロゲン 受容体2(ERβ)	554572	1516		45069 9	6053	10551、15039 、19527、 24015、28503
1362	エストロゲン 受容体2(ERβ)	557772	1517		45158 2	6054	10552、15040 、19528、 24016、28504
1363	エストロゲン 受容体2(ERβ)	555278	1518		45048 8	6055	10553、15041 、19529、 24017、28505
1364	ets変異形1	242066	1519		24206 6	6056	10554、15042 、19530、 24018、28506

10

20

30

【 0 3 2 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 2】

1365	ets変異形1	343495	1520		34085 3	6057	10555、15043 、19531、 24019、28507
1366	ets変異形1	399357	1521		38229 3	6058	10556、15044 、19532、 24020、28508
1367	ets変異形1	403685	1522		38568 6	6059	10557、15045 、19533、 24021、28509
1368	ets変異形1	405218	1523		38555 1	6060	10558、15046 、19534、 24022、28510
1369	ets変異形1	420159	1524		41162 6	6061	10559、15047 、19535、 24023、28511
1370	ets変異形1	421381	1525		39104 3	6062	10560、15048 、19536、 24024、28512
1371	ets変異形1	430479	1526		40532 7	6063	10561、15049 、19537、 24025、28513
1372	ets変異形1	431887	1527		41081 9	6064	10562、15050 、19538、 24026、28514
1373	ets変異形1	433547	1528		40693 1	6065	10563、15051 、19539、 24027、28515
1374	ets変異形1	403527	1529		38413 8	6066	10564、15052 、19540、 24028、28516
1375	ets変異形1	405192	1530		38538 1	6067	10565、15053 、19541、 24029、28517
1376	ets変異形4	319349	1531		32183 5	6068	10566、15054 、19542、 24030、28518
1377	ets変異形4	393664	1532		37727 3	6069	10567、15055 、19543、 24031、28519

10

20

30

【 0 3 2 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 3】

1378	ets変異形4	538265	1533		44384 6	6070	10568、15056 、19544、 24032、28520
1379	ets変異形4	545089	1534		44174 9	6071	10569、15057 、19545、 24033、28521
1380	ets変異形4	545954	1535		44002 3	6072	10570、15058 、19546、 24034、28522
1381	セレンシステ イン-tRNA特 異的真核性伸 長因子	254730	1536		25473 0	6073	10571、15059 、19547、 24035、28523
1382	真核細胞翻訳 開始因子2- α キナーゼ2	233057	1537		23305 7	6074	10572、15060 、19548、 24036、28524
1383	真核細胞翻訳 開始因子2- α キナーゼ2	379156	1538		36845 3	6075	10573、15061 、19549、 24037、28525
1384	真核細胞翻訳 開始因子2- α キナーゼ2	390013	1539		37466 3	6076	10574、15062 、19550、 24038、28526
1385	真核細胞翻訳 開始因子2- α キナーゼ2	395127	1540		37855 9	6077	10575、15063 、19551、 24039、28527
1386	真核細胞翻訳 開始因子2- α キナーゼ2	411537	1541		39392 1	6078	10576、15064 、19552、 24040、28528
1387	真核細胞翻訳 開始因子2- α キナーゼ2	405334	1542		38501 4	6079	10577、15065 、19553、 24041、28529
1388	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	319274	1543		32373 7	6080	10578、15066 、19554、 24042、28530
1389	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	342981	1544		34345 0	6081	10579、15067 、19555、 24043、28531
1390	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	346169	1545		31687 9	6082	10580、15068 、19556、 24044、28532

10

20

30

【 0 3 2 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 4】

1391	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	350481	1546		31760 0	6083	10581、15069 、19557、 24045、28533
1392	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	352767	1547		33802 0	6084	10582、15070 、19558、 24046、28534
1393	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	382330	1548		37176 7	6085	10583、15071 、19559、 24047、28535
1394	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	392537	1549		37632 0	6086	10584、15072 、19560、 24048、28536
1395	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	392537	1550		37632 0	6087	10585、15073 、19561、 24049、28537
1396	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	411531	1551		39597 4	6088	10586、15074 、19562、 24050、28538
1397	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	414031	1552		39193 5	6089	10587、15075 、19563、 24051、28539
1398	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	424196	1553		41625 5	6090	10588、15076 、19564、 24052、28540
1399	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	427607	1554		40954 5	6091	10589、15077 、19565、 24053、28541
1400	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	427845	1555		40768 2	6092	10590、15078 、19566、 24054、28542
1401	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	428387	1556		41170 7	6093	10591、15079 、19567、 24055、28543
1402	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	434061	1557		41182 6	6094	10592、15080 、19568、 24056、28544
1403	真核細胞翻訳 開始因子4 γ 、 1	435046	1558		40475 4	6095	10593、15081 、19569、 24057、28545

10

20

30

【 0 3 2 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 5】

1404	真核細胞翻訳 開始因子4γ、 1	441154	1559		39985 8	6096	10594、15082 、19570、 24058、28546
1405	真核細胞翻訳 開始因子4γ、 1	444134	1560		40724 4	6097	10595、15083 、19571、 24059、28547
1406	真核細胞翻訳 開始因子4γ、 1	455679	1561		41584 2	6098	10596、15084 、19572、 24060、28548
1407	真核細胞翻訳 開始因子4γ、 1	457456	1562		39996 9	6099	10597、15085 、19573、 24061、28549
1408	真核細胞翻訳 開始因子4E	262056	1563		26205 6	6100	10598、15086 、19574、 24062、28550
1409	真核細胞翻訳 開始因子4E	430205	1564		41453 1	6101	10599、15087 、19575、 24063、28551
1410	真核細胞翻訳 開始因子4E	280892	1565		28089 2	6102	10600、15088 、19576、 24064、28552
1411	真核細胞翻訳 開始因子4E	450253	1566		38962 4	6103	10601、15089 、19577、 24065、28553
1412	真核細胞翻訳 開始因子4E	505992	1567		42556 1	6104	10602、15090 、19578、 24066、28554
1413	真核細胞翻訳 開始因子4E結 合タンパク質1	338825	1568		34069 1	6105	10603、15091 、19579、 24067、28555
1414	ユーイング肉 腫切断点領域1	331029	1569		33051 6	6106	10604、15092 、19580、 24068、28556
1415	ユーイング肉 腫切断点領域1	332035	1570		33169 9	6107	10605、15093 、19581、 24069、28557
1416	ユーイング肉 腫切断点領域1	332050	1571		33089 6	6108	10606、15094 、19582、 24070、28558

10

20

30

【 0 3 2 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 6】

1417	ユーイング肉腫切断点領域1	397938	1572		38103 1	6109	10607、15095、19583、24071、28559
1418	ユーイング肉腫切断点領域1	406548	1573		38572 6	6110	10608、15096、19584、24072、28560
1419	ユーイング肉腫切断点領域1	414183	1574		40014 2	6111	10609、15097、19585、24073、28561
1420	ユーイング肉腫切断点領域1	415761	1575		39520 0	6112	10610、15098、19586、24074、28562
1421	ユーイング肉腫切断点領域1	333395	1576		32745 6	6113	10611、15099、19587、24075、28563
1422	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群1(重複するアンチセンス配列を含む)	13807	1577		13807	6114	10612、15100、19588、24076、28564、31705、31886
1423	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群1(重複するアンチセンス配列を含む)	300853	1578		30085 3	6115	10613、15101、19589、24077、28565
1424	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群1(重複するアンチセンス配列を含む)	340192	1579		34520 3	6116	10614、15102、19590、24078、28566
1425	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群1(重複するアンチセンス配列を含む)	423698	1580		39487 5	6117	10615、15103、19591、24079、28567

10

20

30

【 0 3 2 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 7】

1426	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群1(重複するアンチセンス配列を含む)	428893	1581		40043 4	6118	10616、15104、19592、24080、28568
1427	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群2	221481	1582		22148 1	6119	10617、15105、19593、24081、28569
1428	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群2	391940	1583		37580 4	6120	10618、15106、19594、24082、28570
1429	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群2	391941	1584		37580 5	6121	10619、15107、19595、24083、28571
1430	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群2	391942	1585		37580 6	6122	10620、15108、19596、24084、28572
1431	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群2	391944	1586		37580 8	6123	10621、15109、19597、24085、28573
1432	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群2	391945	1587		37580 9	6124	10622、15110、19598、24086、28574
1433	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群4	311895	1588		31052 0	6125	10623、15111、19599、24087、28575
1434	切除修復相互補完齧歯類修復欠乏、相補群4	389138	1589		37379 0	6126	10624、15112、19600、24088、28576

10

20

30

【 0 3 2 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 8】

1435	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群4	439007	1590		41192 6	6127	10625、15113 、19601、 24089、28577
1436	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群5	355739	1591		34797 8	6128	10626、15114 、19602、 24090、28578
1437	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群5	375954	1592		36512 1	6129	10627、15115 、19603、 24091、28579
1438	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群5	375955	1593		36512 2	6130	10628、15116 、19604、 24092、28580
1439	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群5	418659	1594		40488 7	6131	10629、15117 、19605、 24093、28581
1440	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群5	535557	1595		44211 7	6132	10630、15118 、19606、 24094、28582
1441	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群6	355832	1596		34808 9	6133	10631、15119 、19607、 24095、28583
1442	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群6	374129	1597		36324 4	6134	10632、15120 、19608、 24096、28584
1443	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群6	462247	1598		42282 7	6135	10633、15121 、19609、 24097、28585
1444	切除修復相互 補充齶齒類修 復欠乏、相補 群6	539110	1599		43960 8	6136	10634、15122 、19610、 24098、28586

10

20

30

【 0 3 2 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 2 9】

1445	切除修復相互 補完齧歯類修 復欠乏、相補 群6	542458	1600		44513 4	6137	10635、15123 、19611、 24099、28587
1446	切除修復相互 補完齧歯類修 復欠乏、相補 群8	265038	1601		26503 8	6138	10636、15124 、19612、 24100、28588
1447	切除修復相互 補完齧歯類修 復欠乏、相補 群8	426742	1602		40011 0	6139	10637、15125 、19613、 24101、28589
1448	切除修復相互 補完齧歯類修 復欠乏、相補 群8	536596	1603		44221 9	6140	10638、15126 、19614、 24102、28590
1449	切除修復相互 補完齧歯類修 復欠乏、相補 群8	543101	1604		44173 2	6141	10639、15127 、19615、 24103、28591
1450	エキソスクレ アーゼ1	348581	1605		31187 3	6142	10640、15128 、19616、 24104、28592
1451	エキソスクレ アーゼ1	366547	1606		35550 5	6143	10641、15129 、19617、 24105、28593
1452	エキソスクレ アーゼ1	366548	1607		35550 6	6144	10642、15130 、19618、 24106、28594
1453	エキソスクレ アーゼ1	450748	1608		40665 2	6145	10643、15131 、19619、 24107、28595
1454	エキソスクレ アーゼ1	518483	1609		43025 1	6146	10644、15132 、19620、 24108、28596
1455	エキソスクレ アーゼ1	519225	1610		42972 0	6147	10645、15133 、19621、 24109、28597

10

20

30

【 0 3 3 0 】

【表 0 0 0 6 - 1 3 0】

1456	エキソストシン1	378204	1611		36744 6	6148	10646、15134 、19622、 24110、28598
1457	エキソストシン2	343631	1612		34265 6	6149	10647、15135 、19623、 24111、28599
1458	エキソストシン2	358681	1613		35150 9	6150	10648、15136 、19624、 24112、28600
1459	エキソストシン2	395673	1614		37903 2	6151	10649、15137 、19625、 24113、28601
1460	エキソストシン2	527014	1615		43471 6	6152	10650、15138 、19626、 24114、28602
1461	エキソストシン2	532479	1616		43382 7	6153	10651、15139 、19627、 24115、28603
1462	エキソストシン2	533608	1617		43117 3	6154	10652、15140 、19628、 24116、28604
1463	エズリン	337147	1618		33893 4	6155	10653、15141 、19629、 24117、28605
1464	エズリン	367075	1619		35604 2	6156	10654、15142 、19630、 24118、28606
1465	エズリン	392177	1620		37601 6	6157	10655、15143 、19631、 24119、28607
1466	F11受容体	289779	1621		28977 9	6158	10656、15144 、19632、 24120、28608
1467	F11受容体	335772	1622		33714 1	6159	10657、15145 、19633、 24121、28609
1468	F11受容体	368026	1623		35700 5	6160	10658、15146 、19634、 24122、28610

10

20

30

【 0 3 3 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 3 1】

1469	F11受容体	436182	1624		39480 9	6161	10659、15147 、19635、 24123、28611
1470	F11受容体	537746	1625		44081 2	6162	10660、15148 、19636、 24124、28612
1471	配列類似性を 有するファミ リー120A	277165	1626		27716 5	6163	10661、15149 、19637、 24125、28613
1472	配列類似性を 有するファミ リー120A	333936	1627		33491 8	6164	10662、15150 、19638、 24126、28614
1473	配列類似性を 有するファミ リー120A	340893	1628		34469 8	6165	10663、15151 、19639、 24127、28615
1474	配列類似性を 有するファミ リー120A	375389	1629		36453 8	6166	10664、15152 、19640、 24128、28616
1475	配列類似性を 有するファミ リー120A	427765	1630		41244 0	6167	10665、15153 、19641、 24129、28617
1476	配列類似性を 有するファミ リー120A	446420	1631		39653 4	6168	10666、15154 、19642、 24130、28618
1477	ファンconi貧 血、相補群A	305699	1632		30628 1	6169	10667、15155 、19643、 24131、28619
1478	ファンconi貧 血、相補群A	389301	1633		37395 2	6170	10668、15156 、19644、 24132、28620
1479	ファンconi貧 血、相補群A	389302	1634		37395 3	6171	10669、15157 、19645、 24133、28621
1480	ファンconi貧 血、相補群A	534992	1635		44367 5	6172	10670、15158 、19646、 24134、28622
1481	ファンconi貧 血、相補群A	543736	1636		44340 9	6173	10671、15159 、19647、 24135、28623

10

20

30

【 0 3 3 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 3 2】

1482	ファンconi貧血、相補群G	378643	1637		367910	6174	10672、15160、19648、24136、28624
1483	ファンconi貧血、相補群G	448890	1638		409607	6175	10673、15161、19649、24137、28625
1484	ファンconi貧血、相補群G	543657	1639		440458	6176	10674、15162、19650、24138、28626
1485	Fas (TNF受容体スーパーファミリー、メンバー6)	355279	1640		347426	6177	10675、15163、19651、24139、28627
1486	Fas (TNF受容体スーパーファミリー、メンバー6)	355740	1641		347979	6178	10676、15164、19652、24140、28628
1487	Fas (TNF受容体スーパーファミリー、メンバー6)	357339	1642		349896	6179	10677、15165、19653、24141、28629
1488	Fas (TNF受容体スーパーファミリー、メンバー6)	371875	1643		360942	6180	10678、15166、19654、24142、28630
1489	Fas (TNF受容体スーパーファミリー、メンバー6)	540197	1644		441676	6181	10679、15167、19655、24143、28631
1490	デスドメインを介するFas (TNFRSF6) 関連	301838	1645		301838	6182	10680、15168、19656、24144、28632
1491	Fasリガンド (TNF受容体スーパーファミリー、メンバー6)	340030	1646		344739	6183	10681、15169、19657、24145、28633、31706、31887

10

20

30

【 0 3 3 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 3 3】

1492	Fasリガンド (TNF受容体スーパーファミリー、メンバー6)	367721	1647		35669 4	6184	10682、15170 、19658、 24146、28634 、31707、 31888
1493	FAT腫瘍抑制因子 相同体1(シヨウジヨウバ ニ属)	260147	1648		26014 7	6185	10683、15171 、19659、 24147、28635
1494	FAT腫瘍抑制因子 相同体1(シヨウジヨウバ ニ属)	441802	1649		40622 9	6186	10684、15172 、19660、 24148、28636
1495	FAT腫瘍抑制因子 相同体1(シヨウジヨウバ ニ属)	509647	1650		42373 6	6187	10685、15173 、19661、 24149、28637
1496	脂肪細胞脂肪酸 結合タンパク質4	256104	1651		25610 4	6188	10686、15174 、19662、 24150、28638
1497	脂肪酸合成酵素	306749	1652		30459 2	6189	10687、15175 、19663、 24151、28639
1498	脂肪酸合成酵素	545909	1653		43805 3	6190	10688、15176 、19664、 24152、28640
1499	FBJマウス骨肉 腫ウイルス癌 遺伝子相同体	303562	1654		30624 5	6191	10689、15177 、19665、 24153、28641
1500	IgEのFcフラグ メント、低親 和性II、 (CD23)受容体	346664	1655		26407 2	6192	10690、15178 、19666、 24154、28642
1501	IgEのFcフラグ メント、低親 和性II、 (CD23)受容体	360067	1656		35317 8	6193	10691、15179 、19667、 24155、28643
1502	IgGのFcフラグ メント、高親	369168	1657		35816 5	6194	10692、15180 、19668、 24156、28644

10

20

30

【 0 3 3 4】

【表 0 0 0 6 - 1 3 4】

	和性Ia、 (CD64)受容体						
1503	IgGのFcフラグ メント、高親 和性Ia、 (CD64)受容体	444948	1658		39427 9	6195	10693、15181 、19669、 24157、28645
1504	ネコ肉腫癌遺 伝子	328850	1659		33150 4	6196	10694、15182 、19670、 24158、28646
1505	ネコ肉腫癌遺 伝子	394300	1660		37783 7	6197	10695、15183 、19671、 24159、28647
1506	ネコ肉腫癌遺 伝子	394302	1661		37783 9	6198	10696、15184 、19672、 24160、28648
1507	ネコ肉腫癌遺 伝子	414248	1662		41462 9	6199	10697、15185 、19673、 24161、28649
1508	ネコ肉腫癌遺 伝子	416779	1663		41047 7	6200	10698、15186 、19674、 24162、28650
1509	ネコ肉腫癌遺 伝子	443697	1664		39542 5	6201	10699、15187 、19675、 24163、28651
1510	ネコ肉腫癌遺 伝子	444422	1665		40086 8	6202	10700、15188 、19676、 24164、28652
1511	ネコ肉腫癌遺 伝子	450438	1666		40991 5	6203	10701、15189 、19677、 24165、28653
1512	ネコ肉腫癌遺 伝子	452243	1667		39269 6	6204	10702、15190 、19678、 24166、28654
1513	ネコ肉腫癌遺 伝子	464684	1668		43581 1	6205	10703、15191 、19679、 24167、28655
1514	ネコ肉腫癌遺 伝子	470152	1669		45414 6	6206	10704、15192 、19680、 24168、28656

10

20

30

【 0 3 3 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 3 5】

1515	ネコ肉腫癌遺伝子	559355	1670		45408 9	6207	10705、15193 、19681、 24169、28657
1516	線維芽細胞活性化タンパク質 α	188790	1671		18879 0	6208	10706、15194 、19682、 24170、28658
1517	線維芽細胞活性化タンパク質 α	443424	1672		41139 1	6209	10707、15195 、19683、 24171、28659
1518	線維芽細胞増殖因子1(酸性)	337706	1673		33854 8	6210	10708、15196 、19684、 24172、28660
1519	線維芽細胞増殖因子1(酸性)	359370	1674		35232 9	6211	10709、15197 、19685、 24173、28661
1520	線維芽細胞増殖因子1(酸性)	378046	1675		36728 5	6212	10710、15198 、19686、 24174、28662
1521	線維芽細胞増殖因子1(酸性)	394496	1676		37800 5	6213	10711、15199 、19687、 24175、28663
1522	線維芽細胞増殖因子1(酸性)	411960	1677		39945 8	6214	10712、15200 、19688、 24176、28664
1523	線維芽細胞増殖因子1(酸性)	419524	1678		39619 5	6215	10713、15201 、19689、 24177、28665
1524	線維芽細胞増殖因子1(酸性)	441680	1679		40474 2	6216	10714、15202 、19690、 24178、28666
1525	線維芽細胞増殖因子1(酸性)	360966	1680		35423 1	6217	10715、15203 、19691、 24179、28667
1526	線維芽細胞増殖因子10	264664	1681		26466 4	6218	10716、15204 、19692、 24180、28668
1527	線維芽細胞増殖因子10	513107	1682		42640 6	6219	10717、15205 、19693、 24181、28669

10

20

30

【 0 3 3 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 3 6】

1528	線維芽細胞増殖因子2(塩基性)	264498	1683		264498	6220	10718、15206、19694、24182、28670
1529	線維芽細胞増殖因子7	267843	1684		267843	6221	4678、10719、15207、19695、24183、28671、31708、31889、32702-32788
1530	線維芽細胞増殖因子7	560765	1685		453048	6222	10720、15208、19696、24184、28672、31709、31890
1531	線維芽細胞増殖因子結合タンパク質1	259988	1686		259988	6223	10721、15209、19697、24185、28673
1532	線維芽細胞増殖因子結合タンパク質1	382333	1687		371770	6224	10722、15210、19698、24186、28674
1533	線維芽細胞増殖因子受容体3	260795	1688		260795	6225	10723、15211、19699、24187、28675
1534	線維芽細胞増殖因子受容体3	312875	1689		323596	6226	10724、15212、19700、24188、28676
1535	線維芽細胞増殖因子受容体3	340107	1690		339824	6227	10725、15213、19701、24189、28677
1536	線維芽細胞増殖因子受容体3	412135	1691		412903	6228	10726、15214、19702、24190、28678
1537	線維芽細胞増殖因子受容体3	440486	1692		414914	6229	10727、15215、19703、24191、28679
1538	線維芽細胞増殖因子受容体3	481110	1693		420533	6230	10728、15216、19704、24192、28680

10

20

30

【 0 3 3 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 3 7】

1539	線維芽細胞増殖因子受容体4	292408	1694		292408	6231	10729、15217、19705、24193、28681
1540	線維芽細胞増殖因子受容体4	292410	1695		292410	6232	10730、15218、19706、24194、28682
1541	線維芽細胞増殖因子受容体4	377207	1696		366412	6233	10731、15219、19707、24195、28683
1542	線維芽細胞増殖因子受容体4	393637	1697		377254	6234	10732、15220、19708、24196、28684
1543	線維芽細胞増殖因子受容体4	502906	1698		424960	6235	10733、15221、19709、24197、28685
1544	線維芽細胞増殖因子受容体4	503708	1699		424905	6236	10734、15222、19710、24198、28686
1545	線維芽細胞増殖因子受容体4	510911	1700		427222	6237	10735、15223、19711、24199、28687
1546	線維芽細胞増殖因子受容体4	513166	1701		422889	6238	10736、15224、19712、24200、28688
1547	線維芽細胞増殖因子受容体4	514472	1702		426492	6239	10737、15225、19713、24201、28689
1548	フィブロネクチン1	265313	1703		265313	6240	10738、15226、19714、24202、28690、31710、31891
1549	フィブロネクチン1	323926	1704		323534	6241	10739、15227、19715、24203、28691、31711、31892
1550	フィブロネクチン1	336916	1705		338200	6242	10740、15228、19716、24204、28692

10

20

30

【 0 3 3 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 3 8】

							、 31712、 31893
1551	フィブロネク チン1	345488	1706		27304 9	6243	10741、15229 、 19717、 24205、28693 、 31713、 31894
1552	フィブロネク チン1	346544	1707		26531 2	6244	10742、15230 、 19718、 24206、28694 、 31714、 31895
1553	フィブロネク チン1	354785	1708		34683 9	6245	10743、15231 、 19719、 24207、28695 、 31715、 31896
1554	フィブロネク チン1	356005	1709		34828 5	6246	10744、15232 、 19720、 24208、28696 、 31716、 31897
1555	フィブロネク チン1	357009	1710		34950 9	6247	10745、15233 、 19721、 24209、28697 、 31717、 31898
1556	フィブロネク チン1	357867	1711		35053 4	6248	10746、15234 、 19722、 24210、28698 、 31718、 31899
1557	フィブロネク チン1	359671	1712		35269 6	6249	10747、15235 、 19723、 24211、28699 、 31719、 31900
1558	フィブロネク チン1	421182	1713		39442 3	6250	10748、15236 、 19724、 24212、28700

10

20

30

【 0 3 3 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 3 9】

							、31720、 31901
1559	フィブロネク チン1	426059	1714		39890 7	6251	10749、15237 、19725、 24213、28701 、31721、 31902
1560	フィブロネク チン1	432072	1715		39953 8	6252	10750、15238 、19726、 24214、28702 、31722、 31903
1561	フィブロネク チン1	443816	1716		41501 8	6253	10751、15239 、19727、 24215、28703 、31723、 31904
1562	フィブロネク チン1	446046	1717		41042 2	6254	10752、15240 、19728、 24216、28704 、31724、 31905
1563	フィブロネク チン1	456923	1718		41613 9	6255	10753、15241 、19729、 24217、28705 、31725、 31906
1564	FK506結合タン パク質1A、 12kDa	381715	1719		37113 4	6256	10754、15242 、19730、 24218、28706
1565	FK506結合タン パク質1A、 12kDa	381719	1720		37113 8	6257	10755、15243 、19731、 24219、28707
1566	FK506結合タン パク質1A、 12kDa	381724	1721		37114 3	6258	10756、15244 、19732、 24220、28708
1567	FK506結合タン パク質1A、 12kDa	400137	1722		38300 3	6259	10757、15245 、19733、 24221、28709

10

20

30

【 0 3 4 0 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 0】

1568	FK506結合タンパク質1A、12kDa	439640	1723		40986 3	6260	10758、15246、19734、24222、28710
1569	flap構造特異的エンドヌクレアーゼ1	305885	1724		30548 0	6261	10759、15247、19735、24223、28711
1570	flap構造特異的エンドヌクレアーゼ1	535723	1725		44569 2	6262	10760、15248、19736、24224、28712
1571	fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)	282397	1726		28239 7	6263	10761、15249、19737、24225、28713
1572	fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)	450836	1727		39830 1	6264	10762、15250、19738、24226、28714
1573	fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)	539099	1728		44263 0	6265	10763、15251、19739、24227、28715
1574	fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)	540678	1729		44331 1	6266	10764、15252、19740、24228、28716
1575	fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)	541531	1730		44524 4	6267	10765、15253、19741、24229、28717

10

20

30

【 0 3 4 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 1】

1576	fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)	541932	1731		43763 1	6268	10766、15254、19742、24230、28718
1577	fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)	543394	1732		43784 1	6269	10767、15255、19743、24231、28719
1578	fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体)	544047	1733		44622 7	6270	10768、15256、19744、24232、28720
1579	fms関連チロシンキナーゼ3リガンド	204637	1734		20463 7	6271	10769、15257、19745、24233、28721、31726、31907
1580	fms関連チロシンキナーゼ3リガンド	344019	1735		34130 5	6272	10770、15258、19746、24234、28722、31727、31908
1581	fms関連チロシンキナーゼ3リガンド	594009	1736		46961 3	6273	10771、15259、19747、24235、28723
1582	fms関連チロシンキナーゼ4	261937	1737		26193 7	6274	10772、15260、19748、24236、28724
1583	fms関連チロシンキナーゼ4	376868	1738		36606 4	6275	10773、15261、19749、24237、28725
1584	fms関連チロシンキナーゼ4	393347	1739		37701 6	6276	10774、15262、19750、24238、28726

10

20

30

【 0 3 4 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 2】

1585	fms関連チロシンキナーゼ4	502649	1740		42605 7	6277	10775、15263 、19751、 24239、28727
1586	フォリクリン	285071	1741		28507 1	6278	10776、15264 、19752、 24240、28728
1587	フォリクリン	389168	1742		37382 0	6279	10777、15265 、19753、 24241、28729
1588	フォリクリン	389169	1743		37382 1	6280	10778、15266 、19754、 24242、28730
1589	フォリクリン	389171	1744		37382 3	6281	10779、15267 、19755、 24243、28731
1590	フォリクリン	417064	1745		41041 0	6282	10780、15268 、19756、 24244、28732
1591	フォークヘッドボックスA1	250448	1746		25044 8	6283	10781、15269 、19757、 24245、28733
1592	フォークヘッドボックスA1	540786	1747		44017 8	6284	10782、15270 、19758、 24246、28734
1593	フォークヘッドボックスC2(MFH-1、間葉フォークヘッドL)	320354	1748		32637 1	6285	10783、15271 、19759、 24247、28735
1594	フォークヘッドボックス01	379561	1749		36888 0	6286	10784、15272 、19760、 24248、28736
1595	フォークヘッドボックス03	343882	1750		33952 7	6287	10785、15273 、19761、 24249、28737
1596	フォークヘッドボックス03	406360	1751		38582 4	6288	10786、15274 、19762、 24250、28738

10

20

30

【 0 3 4 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 3】

1597	フォークヘッドボックス03	540258	1752		44260 7	6289	10787、15275 、19763、 24251、28739
1598	フォークヘッドボックス03	540898	1753		44631 6	6290	10788、15276 、19764、 24252、28740
1599	脆弱ヒスチジン三連構造遺伝子	341848	1754		34208 7	6291	10789、15277 、19765、 24253、28741
1600	脆弱ヒスチジン三連構造遺伝子	468189	1755		41748 0	6292	10790、15278 、19766、 24254、28742
1601	脆弱ヒスチジン三連構造遺伝子	476844	1756		41755 7	6293	10791、15279 、19767、 24255、28743
1602	脆弱ヒスチジン三連構造遺伝子	488467	1757		41859 6	6294	10792、15280 、19768、 24256、28744
1603	脆弱ヒスチジン三連構造遺伝子	492590	1758		41858 2	6295	10793、15281 、19769、 24257、28745
1604	フリッツルドファミリー受容体7	286201	1759		28620 1	6296	10794、15282 、19770、 24258、28746
1605	FSD領域遺伝子1	226798	1760		22679 8	6297	10795、15283 、19771、 24259、28747
1606	フマル酸ヒドラーターゼ	366560	1761		35551 8	6298	10796、15284 、19772、 24260、28748
1607	FXVDドメイン含有イオン輸送調節因子5	342879	1762		34425 4	6299	10797、15285 、19773、 24261、28749
1608	FXVDドメイン含有イオン輸送調節因子5	392217	1763		37605 1	6300	10798、15286 、19774、 24262、28750
1609	FXVDドメイン含有イオン輸送調節因子5	392218	1764		37605 2	6301	10799、15287 、19775、 24263、28751

10

20

30

【 0 3 4 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 4】

1610	FXVDドメイン 含有イオン輸 送調節因子5	392219	1765		37605 3	6302	10800、15288 、19776、 24264、28752
1611	FXVDドメイン 含有イオン輸 送調節因子5	423817	1766		39384 8	6303	10801、15289 、19777、 24265、28753
1612	FXVDドメイン 含有イオン輸 送調節因子5	541435	1767		44339 0	6304	10802、15290 、19778、 24266、28754
1613	FXVDドメイン 含有イオン輸 送調節因子5	543307	1768		44483 9	6305	10803、15291 、19779、 24267、28755
1614	fyn関連キナー ゼ	368626	1769		35761 5	6306	10804、15292 、19780、 24268、28756
1615	fyn関連キナー ゼ	538210	1770		44307 5	6307	10805、15293 、19781、 24269、28757
1616	Gタンパク質結 合受容体68	238699	1771		23869 9	6308	10806、15294 、19782、 24270、28758
1617	Gタンパク質結 合受容体68	529102	1772		43274 0	6309	10807、15295 、19783、 24271、28759
1618	Gタンパク質結 合受容体68	531499	1773		43404 5	6310	10808、15296 、19784、 24272、28760
1619	Gタンパク質結 合受容体68	535815	1774		44079 7	6311	10809、15297 、19785、 24273、28761
1620	G-2およびS期 発現1	361934	1775		35463 4	6312	10810、15298 、19786、 24274、28762
1621	G-2およびS期 発現1	454366	1776		41543 0	6313	10811、15299 、19787、 24275、28763
1622	ギャップ結合 タンパク質、 α1、43kDa	282561	1777		28256 1	6314	10812、15300 、19788、 24276、28764

10

20

30

【 0 3 4 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 5】

1623	ギャップ結合タンパク質、 $\alpha 1$ 、43kDa	440608	1778		40478 4	6315	10813、15301、19789、24277、28765
1624	GAR1リボ核タンパク質相同体(酵母)	226796	1779		22679 6	6316	10814、15302、19790、24278、28766
1625	GAR1リボ核タンパク質相同体(酵母)	394631	1780		37812 7	6317	10815、15303、19791、24279、28767
1626	ガードナー・ラシードネコ肉腫ウイルス(v-fgr)癌遺伝子相同体	374003	1781		36311 5	6318	10816、15304、19792、24280、28768
1627	ガードナー・ラシードネコ肉腫ウイルス(v-fgr)癌遺伝子相同体	374004	1782		36311 6	6319	10817、15305、19793、24281、28769
1628	ガードナー・ラシードネコ肉腫ウイルス(v-fgr)癌遺伝子相同体	374005	1783		36311 7	6320	10818、15306、19794、24282、28770
1629	ガードナー・ラシードネコ肉腫ウイルス(v-fgr)癌遺伝子相同体	399173	1784		38212 6	6321	10819、15307、19795、24283、28771
1630	ガードナー・ラシードネコ肉腫ウイルス(v-fgr)癌遺伝子相同体	457296	1785		40767 0	6322	10820、15308、19796、24284、28772
1631	ガードナー・ラシードネコ肉腫ウイルス(v-fgr)癌遺伝子相同体	545953	1786		44530 2	6323	10821、15309、19797、24285、28773

10

20

30

【 0 3 4 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 6】

1632	GATA結合タンパク質1(グロビン転写因子1)	376665	1787		36585 3	6324	10822、15310、19798、24286、28774
1633	GATA結合タンパク質1(グロビン転写因子1)	376670	1788		36585 8	6325	10823、15311、19799、24287、28775
1634	GATA結合タンパク質1(グロビン転写因子1)	447551	1789		40498 5	6326	10824、15312、19800、24288、28776
1635	GATA結合タンパク質3	346208	1790		34161 9	6327	10825、15313、19801、24289、28777
1636	GATA結合タンパク質3	379328	1791		36863 2	6328	10826、15314、19802、24290、28778
1637	GATA結合タンパク質3	544011	1792		43964 1	6329	10827、15315、19803、24291、28779
1638	gem(核性細胞小器官)関連タンパク質2	250379	1793		25037 9	6330	10828、15316、19804、24292、28780
1639	gem(核性細胞小器官)関連タンパク質2	308317	1794		30853 3	6331	10829、15317、19805、24293、28781
1640	gem(核性細胞小器官)関連タンパク質2	396249	1795		37954 8	6332	10830、15318、19806、24294、28782
1641	GLIファミリー亜鉛フィンガー1	228682	1796		22868 2	6333	10831、15319、19807、24295、28783
1642	GLIファミリー亜鉛フィンガー1	443131	1797		40892 6	6334	10832、15320、19808、24296、28784
1643	GLIファミリー亜鉛フィンガー1	528432	1798		43442 1	6335	10833、15321、19809、24297、28785

10

20

30

【 0 3 4 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 7】

1644	GLIファミリー 亜鉛フィンガ ー1	528467	1799		43440 8	6336	10834、15322 、19810、 24298、28786
1645	GLIファミリー 亜鉛フィンガ ー1	532291	1800		43667 1	6337	10835、15323 、19811、 24299、28787
1646	GLIファミリー 亜鉛フィンガ ー1	543426	1801		43760 7	6338	10836、15324 、19812、 24300、28788
1647	GLIファミリー 亜鉛フィンガ ー1	544736	1802		44446 9	6339	10837、15325 、19813、 24301、28789
1648	GLIファミリー 亜鉛フィンガ ー1	546141	1803		44100 6	6340	10838、15326 、19814、 24302、28790
1649	グルコース6- リン酸デヒド ログナーゼ	291567	1804		29156 7	6341	10839、15327 、19815、 24303、28791
1650	グルコース6- リン酸デヒド ログナーゼ	369620	1805		35863 3	6342	10840、15328 、19816、 24304、28792
1651	グルコース6- リン酸デヒド ログナーゼ	393562	1806		37719 2	6343	10841、15329 、19817、 24305、28793
1652	グルコース6- リン酸デヒド ログナーゼ	393564	1807		37719 4	6344	10842、15330 、19818、 24306、28794
1653	グルコース6- リン酸デヒド ログナーゼ	433845	1808		39469 0	6345	10843、15331 、19819、 24307、28795
1654	グルタチオン ペルオキシダ ーゼ3(血漿)	388825	1809		37347 7	6346	10844、15332 、19820、 24308、28796
1655	グルタチオン ペルオキシダ ーゼ3(血漿)	458211	1810		39068 3	6347	10845、15333 、19821、 24309、28797
1656	グルタチオン S-転移酵素π1	398606	1811		38160 7	6348	10846、15334 、19822、 24310、28798

10

20

30

【 0 3 4 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 8】

1657	グリセロール 3-リン酸デヒ ドロゲナーゼ 2(ミトコンド リア)	310454	1812		30861 0	6349	10847、15335 、19823、 24311、28799
1658	グリセロール 3-リン酸デヒ ドロゲナーゼ 2(ミトコンド リア)	409125	1813		38648 4	6350	10848、15336 、19824、 24312、28800
1659	グリセロール 3-リン酸デヒ ドロゲナーゼ 2(ミトコンド リア)	409674	1814		38642 5	6351	10849、15337 、19825、 24313、28801
1660	グリセロール 3-リン酸デヒ ドロゲナーゼ 2(ミトコンド リア)	409861	1815		38662 6	6352	10850、15338 、19826、 24314、28802
1661	グリセロール 3-リン酸デヒ ドロゲナーゼ 2(ミトコンド リア)	415049	1816		41262 1	6353	10851、15339 、19827、 24315、28803
1662	グリセロール 3-リン酸デヒ ドロゲナーゼ 2(ミトコンド リア)	438166	1817		40970 8	6354	10852、15340 、19828、 24316、28804
1663	グリセロール 3-リン酸デヒ ドロゲナーゼ 2(ミトコンド リア)	540309	1818		44089 2	6355	10853、15341 、19829、 24317、28805
1664	グリコーゲン 合成酵素キナ ーゼ3 β	264235	1819		26423 5	6356	10854、15342 、19830、 24318、28806
1665	グリコーゲン 合成酵素キナ ーゼ3 β	316626	1820		32480 6	6357	10855、15343 、19831、 24319、28807

10

20

30

【 0 3 4 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 4 9】

1666	グリコーゲン 合成酵素キナーゼ3β	539838	1821		43798 1	6358	10856、15344 、19832、 24320、28808
1667	糖タンパク質 M6A	280187	1822		28018 7	6359	10857、15345 、19833、 24321、28809
1668	糖タンパク質 M6A	393658	1823		37726 8	6360	10858、15346 、19834、 24322、28810
1669	糖タンパク質 M6A	503563	1824		42635 2	6361	10859、15347 、19835、 24323、28811
1670	糖タンパク質 M6A	506894	1825		42157 8	6362	10860、15348 、19836、 24324、28812
1671	糖タンパク質 M6A	513365	1826		42312 2	6363	10861、15349 、19837、 24325、28813
1672	糖タンパク質 M6A	515090	1827		42398 4	6364	10862、15350 、19838、 24326、28814
1673	ゴルジ膜タン パク質1	388711	1828		37336 3	6365	10863、15351 、19839、 24327、28815
1674	ゴルジ膜タン パク質1	388712	1829		37336 4	6366	10864、15352 、19840、 24328、28816
1675	ゴルジ膜タン パク質1	466178	1830		41815 5	6367	10865、15353 、19841、 24329、28817
1676	ゴルジ膜タン パク質1	486130	1831		41907 6	6368	10866、15354 、19842、 24330、28818
1677	性腺刺激ホル モン放出ホル モン1(黄体形 成放出ホルモ ン)	276414	1832		27641 4	6369	10867、15355 、19843、 24331、28819

10

20

30

【 0 3 5 0 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 0】

1678	性腺刺激ホルモン放出ホルモン1(黄体形成放出ホルモン)	421054	1833		39128 0	6370	10868、15356、19844、24332、28820
1679	グースコイドホメオボックス	238558	1834		23855 8	6371	10869、15357、19845、24333、28821
1680	グランカルシン、EFハンドカルシウム結合タンパク質	437150	1835		39484 2	6372	10870、15358、19846、24334、28822
1681	グラニューライシン	263863	1836		26386 3	6373	4679、10871、15359、19847、24335、28823、32789-32875
1682	グラニューライシン	409696	1837		38711 6	6374	4680、10872、15360、19848、24336、28824、32876-33049
1683	グレムリン1	300177	1838		30017 7	6375	10873、15361、19849、24337、28825、31728、31909
1684	グレムリン1	322805	1839		32310 1	6376	10874、15362、19850、24338、28826、31729、31910
1685	グレムリン1	560830	1840		45314 1	6377	10875、15363、19851、24339、28827、31730、31911
1686	増殖停止およびDNA損傷誘導性、 α	370985	1841		36002 4	6378	10876、15364、19852、24340、28828

10

20

30

【 0 3 5 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 1】

1687	増殖停止およびDNA損傷誘導性、 α	370986	1842		36002 5	6379	10877、15365 、19853、 24341、28829
1688	増殖停止およびDNA損傷誘導性、 β	215631	1843		21563 1	6380	10878、15366 、19854、 24342、28830
1689	増殖停止およびDNA損傷誘導性、 γ	252506	1844		25250 6	6381	10879、15367 、19855、 24343、28831
1690	増殖停止およびDNA損傷誘導性、 γ	375769	1845		36492 4	6382	10880、15368 、19856、 24344、28832
1691	増殖停止特異的2様3	266754	1846		26675 4	6383	10881、15369 、19857、 24345、28833
1692	増殖停止特異的2様3	539410	1847		43967 2	6384	10882、15370 、19858、 24346、28834
1693	増殖停止特異的2様3	547754	1848		44895 5	6385	10883、15371 、19859、 24347、28835
1694	増殖停止特異的2様3	550295	1849		44818 4	6386	10884、15372 、19860、 24348、28836
1695	成長因子受容体結合タンパク質10	335866	1850		33854 3	6387	10885、15373 、19861、 24349、28837
1696	成長因子受容体結合タンパク質10	357271	1851		34981 8	6388	10886、15374 、19862、 24350、28838
1697	成長因子受容体結合タンパク質10	398791	1852		38177 1	6389	10887、15375 、19863、 24351、28839
1698	成長因子受容体結合タンパク質10	398810	1853		38179 0	6390	10888、15376 、19864、 24352、28840
1699	成長因子受容体結合タンパク質10	398812	1854		38179 3	6391	10889、15377 、19865、 24353、28841

10

20

30

【 0 3 5 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 2】

1700	成長因子受容体結合タンパク質10	401949	1855		38577 0	6392	10890、15378 、19866、 24354、28842
1701	成長因子受容体結合タンパク質10	402497	1856		38574 8	6393	10891、15379 、19867、 24355、28843
1702	成長因子受容体結合タンパク質10	402578	1857		38518 9	6394	10892、15380 、19868、 24356、28844
1703	成長因子受容体結合タンパク質10	403097	1858		38554 4	6395	10893、15381 、19869、 24357、28845
1704	成長因子受容体結合タンパク質10	406641	1859		38536 6	6396	10894、15382 、19870、 24358、28846
1705	成長因子受容体結合タンパク質10	407526	1860		38504 6	6397	10895、15383 、19871、 24359、28847
1706	成長因子受容体結合タンパク質10	439044	1861		41302 3	6398	10896、15384 、19872、 24360、28848
1707	成長因子受容体結合タンパク質10	439599	1862		40671 6	6399	10897、15385 、19873、 24361、28849
1708	成長因子受容体結合タンパク質2	316615	1863		31736 0	6400	10898、15386 、19874、 24362、28850
1709	成長因子受容体結合タンパク質2	316804	1864		33900 7	6401	10899、15387 、19875、 24363、28851
1710	成長因子受容体結合タンパク質2	392562	1865		37634 5	6402	10900、15388 、19876、 24364、28852
1711	成長因子受容体結合タンパク質2	392564	1866		37634 7	6403	10901、15389 、19877、 24365、28853
1712	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(G	248564	1867		24856 4	6404	10902、15390 、19878、 24366、28854

10

20

30

【 0 3 5 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 3】

	タンパク質)、 γ11						
1713	H2Aヒストン ファミリー、 メンバーX	375167	1868		36431 0	6405	10903、15391 、19879、 24367、28855
1714	H2Aヒストン ファミリー、 メンバーX	530167	1869		43402 4	6406	10904、15392 、19880、 24368、28856
1715	ハラキリ、 BCL2相互作用 タンパク質 (BH3ドメイン のみ含有)	257572	1870		25757 2	6407	10905、15393 、19881、 24369、28857
1716	熱ショック 27kDaタンパク 質1	248553	1871		24855 3	6408	10906、15394 、19882、 24370、28858
1717	熱ショック 27kDaタンパク 質1	432276	1872		40654 5	6409	10907、15395 、19883、 24371、28859
1718	熱ショック 70kDaタンパク 質1様	426095	1873		40915 1	6410	10908、15396 、19884、 24372、28860
1719	熱ショック 70kDaタンパク 質1様	546824	1874		44693 8	6411	10909、15397 、19885、 24373、28861
1720	熱ショック 70kDaタンパク 質1様	549480	1875		44858 4	6412	10910、15398 、19886、 24374、28862
1721	熱ショック 70kDaタンパク 質1様	551030	1876		44812 5	6413	10911、15399 、19887、 24375、28863
1722	熱ショックタン パク質90kDa α(サイトゾ ル)、クラスA メンバー1	216281	1877		21628 1	6414	10912、15400 、19888、 24376、28864
1723	熱ショックタン パク質90kDa α(サイトゾ	334701	1878		33515 3	6415	10913、15401 、19889、 24377、28865

10

20

30

【 0 3 5 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 4】

	ル)、クラスA メンバー1						
1724	熱ショックタンパク質90kDa α (サイトゾル)、クラスA メンバー1	441629	1879		39618 9	6416	10914、15402 、19890、 24378、28866
1725	熱ショックタンパク質90kDa β (Grp94)、メンバー1	299767	1880		29976 7	6417	10915、15403 、19891、 24379、28867
1726	熱ショックタンパク質90kDa β (Grp94)、メンバー1	421266	1881		41304 7	6418	10916、15404 、19892、 24380、28868
1727	熱ショックタンパク質90kDa β (Grp94)、メンバー1	537375	1882		44377 0	6419	10917、15405 、19893、 24381、28869
1728	ヘムオキシゲナーゼ(脱環 化)1	216117	1883		21611 7	6420	10918、15406 、19894、 24382、28870
1729	ヘムオキシゲナーゼ(脱環 化)1	412893	1884		41331 6	6421	10919、15407 、19895、 24383、28871
1730	造血細胞キナーゼ	375852	1885		36501 2	6422	10920、15408 、19896、 24384、28872
1731	造血細胞キナーゼ	375862	1886		36502 2	6423	10921、15409 、19897、 24385、28873
1732	造血細胞キナーゼ	518730	1887		42775 7	6424	10922、15410 、19898、 24386、28874
1733	造血細胞キナーゼ	520553	1888		42984 8	6425	10923、15411 、19899、 24387、28875
1734	造血細胞キナーゼ	534862	1889		44498 6	6426	10924、15412 、19900、 24388、28876

10

20

30

【 0 3 5 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 5】

1735	造血細胞キナーゼ	538448	1890		44116 9	6427	10925、15413、19901、24389、28877
1736	ヘパラナーゼ	311412	1891		30810 7	6428	10926、15414、19902、24390、28878
1737	ヘパラナーゼ	405413	1892		38426 2	6429	10927、15415、19903、24391、28879
1738	ヘパラナーゼ	454730	1893		40971 1	6430	10928、15416、19904、24392、28880
1739	ヘパラナーゼ	512196	1894		42326 5	6431	10929、15417、19905、24393、28881
1740	ヘパラナーゼ	513463	1895		42136 5	6432	10930、15418、19906、24394、28882
1741	不均一核リボ核タンパク質 A2/B1	354667	1896		34669 4	6433	10931、15419、19907、24395、28883
1742	不均一核リボ核タンパク質 A2/B1	356674	1897		34910 1	6434	10932、15420、19908、24396、28884
1743	不均一核リボ核タンパク質 A2/B1	360787	1898		35402 1	6435	10933、15421、19909、24397、28885
1744	不均一核リボ核タンパク質 A2/B1	409814	1899		38673 5	6436	10934、15422、19910、24398、28886
1745	不均一核リボ核タンパク質 D(AU豊富な領域RNA結合タンパク質1、37kDa)	307213	1900		30754 4	6437	10935、15423、19911、24399、28887
1746	不均一核リボ核タンパク質 D(AU豊富な領域RNA結合タン	313899	1901		31319 9	6438	10936、15424、19912、24400、28888

10

20

30

【 0 3 5 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 6】

	パク質1、 37kDa)						
1747	不均一核リボ 核タンパク質 D(AU豊富な領 域RNA結合タン パク質1、 37kDa)	352301	1902		30586 0	6439	10937、15425 、19913、 24401、28889
1748	不均一核リボ 核タンパク質 D(AU豊富な領 域RNA結合タン パク質1、 37kDa)	353341	1903		31332 7	6440	10938、15426 、19914、 24402、28890
1749	不均一核リボ 核タンパク質 D(AU豊富な領 域RNA結合タン パク質1、 37kDa)	503822	1904		42261 5	6441	10939、15427 、19915、 24403、28891
1750	不均一核リボ 核タンパク質 D(AU豊富な領 域RNA結合タン パク質1、 37kDa)	507010	1905		42195 2	6442	10940、15428 、19916、 24404、28892
1751	不均一核リボ 核タンパク質 D(AU豊富な領 域RNA結合タン パク質1、 37kDa)	514671	1906		42644 6	6443	10941、15429 、19917、 24405、28893
1752	不均一核リボ 核タンパク質 D(AU豊富な領 域RNA結合タン パク質1、 37kDa)	541060	1907		43741 6	6444	10942、15430 、19918、 24406、28894

10

20

30

【 0 3 5 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 7】

1753	不均一核リボ核タンパク質D(AU豊富な領域RNA結合タンパク質1、37kDa)	543098	1908		439380	6445	10943、15431、19919、24407、28895
1754	ヒスチジンアンモニアリアーゼ	261208	1909		261208	6446	10944、15432、19920、24408、28896
1755	ヒスチジンアンモニアリアーゼ	538703	1910		440861	6447	10945、15433、19921、24409、28897
1756	ヒスチジンアンモニアリアーゼ	541929	1911		446364	6448	10946、15434、19922、24410、28898
1757	ヒストンアセチルトランスフェラーゼ1	264108	1912		264108	6449	10947、15435、19923、24411、28899
1758	ヒストンアセチルトランスフェラーゼ1	392584	1913		376363	6450	10948、15436、19924、24412、28900
1759	ヒストンデアセチラーゼ1	373541	1914		362642	6451	10949、15437、19925、24413、28901
1760	ヒストンデアセチラーゼ1	373548	1915		362649	6452	10950、15438、19926、24414、28902
1761	ヒストンデアセチラーゼ1	428704	1916		407859	6453	10951、15439、19927、24415、28903
1762	ヒストンデアセチラーゼ11	295757	1917		295757	6454	10952、15440、19928、24416、28904
1763	ヒストンデアセチラーゼ11	433119	1918		412514	6455	10953、15441、19929、24417、28905
1764	ヒストンデアセチラーゼ11	437379	1919		395188	6456	10954、15442、19930、24418、28906

10

20

30

【 0 3 5 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 8】

1765	ヒストンデア セチラーゼ11	446613	1920		40148 7	6457	10955、15443 、19931、 24419、28907
1766	ヒストンデア セチラーゼ11	522202	1921		42979 4	6458	10956、15444 、19932、 24420、28908
1767	ヒストンデア セチラーゼ2	368632	1922		35762 1	6459	10957、15445 、19933、 24421、28909
1768	ヒストンデア セチラーゼ2	398283	1923		38133 1	6460	10958、15446 、19934、 24422、28910
1769	ヒストンデア セチラーゼ2	519065	1924		43043 2	6461	10959、15447 、19935、 24423、28911
1770	ヒストンデア セチラーゼ2	519108	1925		43000 8	6462	10960、15448 、19936、 24424、28912
1771	ヒストンデア セチラーゼ3	305264	1926		30296 7	6463	10961、15449 、19937、 24425、28913
1772	ヒストンデア セチラーゼ4	345617	1927		26460 6	6464	10962、15450 、19938、 24426、28914
1773	ヒストンデア セチラーゼ4	393621	1928		37724 3	6465	10963、15451 、19939、 24427、28915
1774	ヒストンデア セチラーゼ4	456922	1929		40661 8	6466	10964、15452 、19940、 24428、28916
1775	ヒストンデア セチラーゼ4	541256	1930		44305 7	6467	10965、15453 、19941、 24429、28917
1776	ヒストンデア セチラーゼ4	543185	1931		44048 1	6468	10966、15454 、19942、 24430、28918
1777	ヒストンデア セチラーゼ4	544989	1932		43811 1	6469	10967、15455 、19943、 24431、28919

10

20

30

【 0 3 5 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 5 9】

1778	ヒストンデア セチラーゼ6	334136	1933		33406 1	6470	10968、15456 、19944、 24432、28920
1779	ヒストンデア セチラーゼ6	376610	1934		36579 5	6471	10969、15457 、19945、 24433、28921
1780	ヒストンデア セチラーゼ6	376619	1935		36580 4	6472	10970、15458 、19946、 24434、28922
1781	ヒストンデア セチラーゼ6	376643	1936		36583 1	6473	10971、15459 、19947、 24435、28923
1782	ヒストンデア セチラーゼ6	413163	1937		39880 1	6474	10972、15460 、19948、 24436、28924
1783	ヒストンデア セチラーゼ6	423941	1938		39281 5	6475	10973、15461 、19949、 24437、28925
1784	ヒストンデア セチラーゼ6	426196	1939		40218 9	6476	10974、15462 、19950、 24438、28926
1785	ヒストンデア セチラーゼ6	436813	1940		40544 9	6477	10975、15463 、19951、 24439、28927
1786	ヒストンデア セチラーゼ6	438518	1941		40337 0	6478	10976、15464 、19952、 24440、28928
1787	ヒストンデア セチラーゼ6	440653	1942		39437 7	6479	10977、15465 、19953、 24441、28929
1788	ヒストンデア セチラーゼ6	441703	1943		39391 6	6480	10978、15466 、19954、 24442、28930
1789	ヒストンデア セチラーゼ6	443563	1944		40275 1	6481	10979、15467 、19955、 24443、28931
1790	ヒストンデア セチラーゼ6	444343	1945		39856 6	6482	10980、15468 、19956、 24444、28932

10

20

30

【 0 3 6 0 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 0】

1791	ヒストンデア セチラーゼ7	80059	1946		80059	6483	10981、15469 、19957、 24445、28933 、31731、 31912
1792	ヒストンデア セチラーゼ7	354334	1947		35132 6	6484	10982、15470 、19958、 24446、28934
1793	ヒストンデア セチラーゼ7	380610	1948		36998 4	6485	10983、15471 、19959、 24447、28935
1794	ヒストンデア セチラーゼ7	417902	1949		40081 1	6486	10984、15472 、19960、 24448、28936
1795	ヒストンデア セチラーゼ7	427332	1950		40439 4	6487	10985、15473 、19961、 24449、28937
1796	ヒストンデア セチラーゼ7	552960	1951		44853 2	6488	10986、15474 、19962、 24450、28938
1797	ヒストンデア セチラーゼ8	373561	1952		36266 2	6489	10987、15475 、19963、 24451、28939
1798	ヒストンデア セチラーゼ8	373573	1953		36267 4	6490	10988、15476 、19964、 24452、28940
1799	ヒストンデア セチラーゼ8	373589	1954		36269 1	6491	10989、15477 、19965、 24453、28941
1800	ヒストンデア セチラーゼ8	429103	1955		38845 9	6492	10990、15478 、19966、 24454、28942
1801	ヒストンデア セチラーゼ8	373554	1956		36265 5	6493	10991、15479 、19967、 24455、28943
1802	ヒストンデア セチラーゼ8	373556	1957		36265 7	6494	10992、15480 、19968、 24456、28944

10

20

30

【 0 3 6 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 1】

1803	ヒストンデア セチラーゼ8	373559	1958		36266 0	6495	10993、15481 、19969、 24457、28945
1804	ヒストンデア セチラーゼ8	439122	1959		41448 6	6496	10994、15482 、19970、 24458、28946
1805	HIV-1Tat相互 作用タンパク 質2、30kDa	419348	1960		39298 5	6497	10995、15483 、19971、 24459、28947
1806	HIV-1Tat相互 作用タンパク 質2、30kDa	421577	1961		39775 2	6498	10996、15484 、19972、 24460、28948
1807	HIV-1Tat相互 作用タンパク 質2、30kDa	443524	1962		38787 6	6499	10997、15485 、19973、 24461、28949
1808	HIV-1Tat相互 作用タンパク 質2、30kDa	451739	1963		39425 9	6500	10998、15486 、19974、 24462、28950
1809	HIV-1Tat相互 作用タンパク 質2、30kDa	530266	1964		43654 8	6501	10999、15487 、19975、 24463、28951
1810	HIV-1Tat相互 作用タンパク 質2、30kDa	532081	1965		43210 7	6502	11000、15488 、19976、 24464、28952
1811	HIV-1Tat相互 作用タンパク 質2、30kDa	532505	1966		43233 8	6503	11001、15489 、19977、 24465、28953
1812	HNF1ホメオボ ックスB	225893	1967		22589 3	6504	11002、15490 、19978、 24466、28954
1813	HNF1ホメオボ ックスB	427275	1968		41221 2	6505	11003、15491 、19979、 24467、28955
1814	HNF1ホメオボ ックスB	539087	1969		44217 8	6506	11004、15492 、19980、 24468、28956
1815	HNF1ホメオボ ックスB	544593	1970		44344 8	6507	11005、15493 、19981、 24469、28957

10

20

30

【 0 3 6 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 2】

1816	HNF1ホメオボックスB	561193	1971		45267 4	6508	11006、15494 、19982、 24470、28958
1817	HUS1チェックポイント相同体(分裂酵母)	258774	1972		25877 4	6509	11007、15495 、19983、 24471、28959
1818	HUS1チェックポイント相同体(分裂酵母)	432325	1973		41658 8	6510	11008、15496 、19984、 24472、28960
1819	HUS1チェックポイント相同体(分裂酵母)	436444	1974		40384 4	6511	11009、15497 、19985、 24473、28961
1820	HUS1チェックポイント相同体(分裂酵母)	458191	1975		40072 7	6512	11010、15498 、19986、 24474、28962
1821	ヒアルロン酸を介する運動性受容体(RHAMM)	353866	1976		18594 2	6513	11011、15499 、19987、 24475、28963
1822	ヒアルロン酸を介する運動性受容体(RHAMM)	358715	1977		35155 4	6514	11012、15500 、19988、 24476、28964
1823	ヒアルロン酸を介する運動性受容体(RHAMM)	393915	1978		37749 2	6515	11013、15501 、19989、 24477、28965
1824	ヒアルロン酸を介する運動性受容体(RHAMM)	426586	1979		40337 9	6516	11014、15502 、19990、 24478、28966
1825	ヒアルロン酸を介する運動性受容体(RHAMM)	432118	1980		40267 3	6517	11015、15503 、19991、 24479、28967
1826	ヒアルロン酸を介する運動性受容体(RHAMM)	434157	1981		39652 8	6518	11016、15504 、19992、 24480、28968

10

20

30

【 0 3 6 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 3】

1827	ヒドロキシブ ロスタグラン ジンデヒドロ ゲナーゼ15- (NAD)	296521	1982		29652 1	6519	11017、15505 、19993、 24481、28969
1828	ヒドロキシブ ロスタグラン ジンデヒドロ ゲナーゼ15- (NAD)	296522	1983		29652 2	6520	11018、15506 、19994、 24482、28970
1829	ヒドロキシブ ロスタグラン ジンデヒドロ ゲナーゼ15- (NAD)	510901	1984		42241 8	6521	11019、15507 、19995、 24483、28971
1830	ヒドロキシブ ロスタグラン ジンデヒドロ ゲナーゼ15- (NAD)	541923	1985		43801 7	6522	11020、15508 、19996、 24484、28972
1831	ヒドロキシブ ロスタグラン ジンデヒドロ ゲナーゼ15- (NAD)	542498	1986		44364 4	6523	11021、15509 、19997、 24485、28973
1832	癌の高度メチ ル化1	322941	1987		31408 0	6524	11022、15510 、19998、 24486、28974
1833	癌の高度メチ ル化1	399849	1988		38274 2	6525	11023、15511 、19999、 24487、28975
1834	低酸素誘導性 因子1 α サブユ ニット(塩基性 ヘリックス・ ループ・ヘリ ックス型転写 因子)	323441	1989		32332 6	6526	11024、15512 、20000、 24488、28976
1835	低酸素誘導性 因子1 α サブユ ニット(塩基性	337138	1990		33801 8	6527	4681、11025 、15513、 20001、24489

10

20

30

【 0 3 6 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 4】

	ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写因子)						、28977、33050-33136
1836	低酸素誘導性因子1 α サブユニット(塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写因子)	394988	1991		378439	6528	11026、15514、20002、24490、28978
1837	低酸素誘導性因子1 α サブユニット(塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写因子)	394997	1992		378446	6529	4682、11027、15515、20003、24491、28979
1838	低酸素誘導性因子1 α サブユニット(塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写因子)	539097	1993		437955	6530	4683、11028、15516、20004、24492、28980
1839	低酸素誘導性因子1 α サブユニット(塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写因子)	539494	1994		446436	6531	11029、15517、20005、24493、28981
1840	低酸素誘導性因子1 α サブユニット(塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写因子)	557538	1995		451696	6532	4684、11030、15518、20006、24494、28982

10

20

30

【 0 3 6 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 5】

1841	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	346243	1996		34197 7	6533	11031、15519 、20007、 24495、28983
1842	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	346872	1997		34454 4	6534	11032、15520 、20008、 24496、28984
1843	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	350532	1998		34447 1	6535	11033、15521 、20009、 24497、28985
1844	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	351680	1999		34562 2	6536	11034、15522 、20010、 24498、28986
1845	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	377944	2000		36717 9	6537	11035、15523 、20011、 24499、28987
1846	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	377945	2001		36718 0	6538	11036、15524 、20012、 24500、28988
1847	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	377952	2002		36718 8	6539	11037、15525 、20013、 24501、28989
1848	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	377958	2003		36719 4	6540	11038、15526 、20014、 24502、28990
1849	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	394189	2004		37774 1	6541	11039、15527 、20015、 24503、28991
1850	IKAROSファミ リー亜鉛フィ ンガー 3(Aiolos)	439016	2005		40302 7	6542	11040、15528 、20016、 24504、28992

10

20

30

【 0 3 6 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 6】

1851	IKAROSファミリー亜鉛フィンガー3(Aiolos)	439167	2006		40377 6	6543	11041、15529、20017、24505、28993
1852	IKAROSファミリー亜鉛フィンガー3(Aiolos)	467757	2007		42046 3	6544	11042、15530、20018、24506、28994
1853	IKAROSファミリー亜鉛フィンガー3(Aiolos)	488188	2008		41868 4	6545	11043、15531、20019、24507、28995
1854	IKAROSファミリー亜鉛フィンガー3(Aiolos)	535189	2009		43897 2	6546	11044、15532、20020、24508、28996
1855	DNA結合1阻害剤、ドミナントネガティブヘリックス・ループ・ヘリックスタンパク質	376105	2010		36527 3	6547	11045、15533、20021、24509、28997
1856	DNA結合1阻害剤、ドミナントネガティブヘリックス・ループ・ヘリックスタンパク質	376112	2011		36528 0	6548	11046、15534、20022、24510、28998
1857	増殖ファミリー、メンバー4阻害剤	446105	2012		41590 3	6549	11047、15535、20023、24511、28999
1858	増殖ファミリー、メンバー1阻害剤	333219	2013		32843 6	6550	11048、15536、20024、24512、29000
1859	増殖ファミリー、メンバー1阻害剤	338450	2014		34520 2	6551	11049、15537、20025、24513、29001

10

20

30

【 0 3 6 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 7】

1860	増殖ファミリー、メンバー1阻害剤	375774	2015		364929	6552	11050、15538、20026、24514、29002
1861	増殖ファミリー、メンバー1阻害剤	375775	2016		364930	6553	11051、15539、20027、24515、29003
1862	増殖ファミリー、メンバー4阻害剤	341550	2017		343396	6554	11052、15540、20028、24516、29004
1863	増殖ファミリー、メンバー4阻害剤	396807	2018		380024	6555	11053、15541、20029、24517、29005
1864	増殖ファミリー、メンバー4阻害剤	412586	2019		412705	6556	11054、15542、20030、24518、29006
1865	増殖ファミリー、メンバー4阻害剤	423703	2020		414008	6557	11055、15543、20031、24519、29007
1866	増殖ファミリー、メンバー4阻害剤	444704	2021		397343	6558	11056、15544、20032、24520、29008
1867	インスリン受容体基質1	305123	2022		304895	6559	11057、15545、20033、24521、29009
1868	インスリン様成長因子1(ソマトメジンC)	307046	2023		302665	6560	11058、15546、20034、24522、29010、31732、31913
1869	インスリン様成長因子1(ソマトメジンC)	337514	2024		337612	6561	11059、15547、20035、24523、29011、31733、31914
1870	インスリン様成長因子1(ソマトメジンC)	392904	2025		376637	6562	11060、15548、20036、24524、29012、31734、31915

10

20

30

【 0 3 6 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 8】

1871	インスリン様 成長因子1(ソ マトメジンC)	392905	2026		37663 8	6563	11061、15549 、20037、 24525、29013 、31735、 31916
1872	インスリン様 成長因子1(ソ マトメジンC)	424202	2027		41681 1	6564	11062、15550 、20038、 24526、29014 、31736、 31917
1873	インスリン様 成長因子1(ソ マトメジンC)	456098	2028		39499 9	6565	11063、15551 、20039、 24527、29015 、31737、 31918
1874	インスリン様 成長因子1受容 体	268035	2029		26803 5	6566	11064、15552 、20040、 24528、29016
1875	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	300632	2030		30063 2	6567	11065、15553 、20041、 24529、29017
1876	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	337883	2031		33829 7	6568	11066、15554 、20042、 24530、29018
1877	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	381319	2032		37072 0	6569	11067、15555 、20043、 24531、29019
1878	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	381379	2033		37078 6	6570	11068、15556 、20044、 24532、29020
1879	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	381389	2034		37079 6	6571	11069、15557 、20045、 24533、29021
1880	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	381392	2035		37079 9	6572	11070、15558 、20046、 24534、29022
1881	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	381395	2036		37080 2	6573	11071、15559 、20047、 24535、29023

10

20

30

【 0 3 6 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 6 9】

1882	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	381406	2037		37081 3	6574	11072、15560 、20048、 24536、29024
1883	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	416167	2038		41449 7	6575	11073、15561 、20049、 24537、29025
1884	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	418738	2039		40204 7	6576	11074、15562 、20050、 24538、29026
1885	インスリン様 成長因子2(ソ マトメジンA)	434045	2040		39182 6	6577	11075、15563 、20051、 24539、29027
1886	インスリン様 成長因子結合 タンパク質3	275521	2041		27552 1	6578	11076、15564 、20052、 24540、29028 、31738、 31919
1887	インスリン様 成長因子結合 タンパク質3	381083	2042		37047 3	6579	11077、15565 、20053、 24541、29029 、31739、 31920
1888	インスリン様 成長因子結合 タンパク質3	381086	2043		37047 6	6580	11078、15566 、20054、 24542、29030 、31740、 31921
1889	インスリン様 成長因子結合 タンパク質3	417621	2044		39911 6	6581	11079、15567 、20055、 24543、29031 、31741、 31922
1890	インスリン様 成長因子結合 タンパク質3	428530	2045		39029 8	6582	11080、15568 、20056、 24544、29032 、31742、 31923
1891	インスリン様 成長因子結合 タンパク質3	433047	2046		40446 1	6583	11081、15569 、20057、 24545、29033

10

20

30

【 0 3 7 0 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 0】

							、31743、 31924
1892	インスリン様 成長因子結合 タンパク質3	438491	2047		39374 0	6584	11082、15570 、20058、 24546、29034 、31744、 31925
1893	インスリン様 成長因子結合 タンパク質3	442142	2048		39247 2	6585	11083、15571 、20059、 24547、29035 、31745、 31926
1894	インスリン様 成長因子結合 タンパク質3	545032	2049		43999 9	6586	11084、15572 、20060、 24548、29036 、31746、 31927
1895	インスリン様 成長因子結合 タンパク質5	233813	2050		23381 3	6587	11085、15573 、20061、 24549、29037
1896	インテグリン、 $\alpha 4$ (CD49D 抗原、VLA-4受 容体の $\alpha 4$ サブ ユニット)	397033	2051		38022 7	6588	11086、15574 、20062、 24550、29038
1897	インテグリン、 $\alpha 4$ (CD49D 抗原、VLA-4受 容体の $\alpha 4$ サブ ユニット)	425522	2052		40486 2	6589	11087、15575 、20063、 24551、29039
1898	インテグリン、 $\alpha 5$ (フィ ブロンネクチン 受容体、 α ポ リペプチド)	293379	2053		29337 9	6590	11088、15576 、20064、 24552、29040
1899	インテグリン 、 $\alpha 6$	264106	2054		26410 6	6591	11089、15577 、20065、 24553、29041

10

20

30

【 0 3 7 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 1】

1900	インテグリン 、 $\alpha 6$	264107	2055		26410 7	6592	11090、15578 、20066、 24554、29042
1901	インテグリン 、 $\alpha 6$	343713	2056		34107 8	6593	11091、15579 、20067、 24555、29043
1902	インテグリン 、 $\alpha 6$	375221	2057		36436 9	6594	11092、15580 、20068、 24556、29044
1903	インテグリン 、 $\alpha 6$	409080	2058		38689 6	6595	11093、15581 、20069、 24557、29045
1904	インテグリン 、 $\alpha 6$	409532	2059		38661 4	6596	11094、15582 、20070、 24558、29046
1905	インテグリン 、 $\alpha 6$	442250	2060		40669 4	6597	11095、15583 、20071、 24559、29047
1906	インテグリン 、 $\alpha 6$	458358	2061		39416 9	6598	11096、15584 、20072、 24560、29048
1907	インテグリン 、 $\alpha 7$	257879	2062		25787 9	6599	11097、15585 、20073、 24561、29049
1908	インテグリン 、 $\alpha 7$	257880	2063		25788 0	6600	11098、15586 、20074、 24562、29050
1909	インテグリン 、 $\alpha 7$	353687	2064		33999 5	6601	11099、15587 、20075、 24563、29051
1910	インテグリン 、 $\alpha 7$	394229	2065		37777 6	6602	11100、15588 、20076、 24564、29052
1911	インテグリン 、 $\alpha 7$	394230	2066		37777 7	6603	11101、15589 、20077、 24565、29053
1912	インテグリン 、 $\alpha 7$	452168	2067		39384 4	6604	11102、15590 、20078、 24566、29054

10

20

30

【 0 3 7 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 2】

1913	インテグリン、 $\alpha 7$	553804	2068		452120	6605	11103、15591、20079、24567、29055
1914	インテグリン、 $\alpha 7$	555728	2069		452387	6606	11104、15592、20080、24568、29056
1915	インテグリン、 αV (ビトロネクチン受容体、 α ポリペプチド、CD51抗原)	261023	2070		261023	6607	11105、15593、20081、24569、29057
1916	インテグリン、 αV (ビトロネクチン受容体、 α ポリペプチド、CD51抗原)	374907	2071		364042	6608	11106、15594、20082、24570、29058
1917	インテグリン、 αV (ビトロネクチン受容体、 α ポリペプチド、CD51抗原)	433736	2072		404291	6609	11107、15595、20083、24571、29059
1918	インテグリン、 αV (ビトロネクチン受容体、 α ポリペプチド、CD51抗原)	544640	2073		437975	6610	11108、15596、20084、24572、29060
1919	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	302278	2074		303351	6611	11109、15597、20085、24573、29061、31747、31928

10

20

30

【 0 3 7 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 3】

1920	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	374956	2075		36409 4	6612	11110、15598、20086、24574、29062、31748、31929
1921	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	396033	2076		37935 0	6613	11111、15599、20087、24575、29063、31749、31930
1922	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	414670	2077		40054 4	6614	11112、15600、20088、24576、29064、31750、31931
1923	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	417122	2078		40454 6	6615	11113、15601、20089、24577、29065、31751、31932
1924	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	423113	2079		38869 4	6616	11114、15602、20090、24578、29066、31752、31933

10

20

30

【 0 3 7 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 4】

1925	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	437302	2080		39802 9	6617	11115、15603、20091、24579、29067、31753、31934
1926	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	475184	2081		41724 3	6618	11116、15604、20092、24580、29068、31754、31935
1927	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	480226	2082		41753 7	6619	11117、15605、20093、24581、29069、31755、31936
1928	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	488494	2083		41872 5	6620	11118、15606、20094、24582、29070、31756、31937
1929	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	528877	2084		43621 4	6621	11119、15607、20095、24583、29071、31757、31938

10

20

30

【 0 3 7 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 5】

1930	インテグリン、 $\beta 1$ (フィブロネクチン受容体、 β ポリペプチド、CD29抗原はMDF2、MSK12を含む)	534049	2085		43132 6	6622	11120、15608、20096、24584、29072、31758、31939
1931	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	302347	2086		30324 2	6623	11121、15609、20097、24585、29073
1932	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	320216	2087		31769 7	6624	11122、15610、20098、24586、29074
1933	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	355153	2088		34727 9	6625	11123、15611、20099、24587、29075
1934	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	397850	2089		38094 8	6626	11124、15612、20100、24588、29076
1935	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	397852	2090		38095 0	6627	11125、15613、20101、24589、29077
1936	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	397857	2091		38095 5	6628	11126、15614、20102、24590、29078
1937	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3)	517563	2092		42841 3	6629	11127、15615、20103、24591、29079

10

20

30

【 0 3 7 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 6】

	および4サブユニット)						
1938	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	517819	2093		428870	6630	11128、15616、20104、24592、29080
1939	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	521995	2094		429683	6631	11129、15617、20105、24593、29081
1940	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	522931	2095		428979	6632	11130、15618、20106、24594、29082
1941	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	523663	2096		428503	6633	11131、15619、20107、24595、29083
1942	インテグリン、 $\beta 2$ (補体成分3受容体3および4サブユニット)	545414	2097		445948	6634	11132、15620、20108、24596、29084
1943	インテグリン、 $\beta 3$ (血小板糖タンパク質IIIa、CD61抗原)	262017	2098		262017	6635	11133、15621、20109、24597、29085
1944	インテグリン、 $\beta 3$ (血小板糖タンパク質IIIa、CD61抗原)	435993	2099		407801	6636	11134、15622、20110、24598、29086
1945	インテグリン、 $\beta 3$ (血小板糖タンパク質IIIa、CD61抗原)	559488	2100		452786	6637	11135、15623、20111、24599、29087

10

20

30

【 0 3 7 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 7】

	質IIIa、CD61 抗原)						
1946	インテグリン 結合キナーゼ	299421	2101		29942 1	6638	11136、15624 、20112、 24600、29088
1947	インテグリン 結合キナーゼ	396751	2102		37997 5	6639	11137、15625 、20113、 24601、29089
1948	インテグリン 結合キナーゼ	420936	2103		40348 7	6640	11138、15626 、20114、 24602、29090
1949	インテグリン 結合キナーゼ	537806	2104		43960 6	6641	11139、15627 、20115、 24603、29091
1950	インターフェ ロン制御因子1	245414	2105		24541 4	6642	11140、15628 、20116、 24604、29092
1951	インターフェ ロン制御因子1	405885	2106		38440 6	6643	11141、15629 、20117、 24605、29093
1952	インターフェ ロン制御因子1	458069	2107		39631 8	6644	11142、15630 、20118、 24606、29094
1953	インターフェ ロン制御因子4	380956	2108		37034 3	6645	11143、15631 、20119、 24607、29095
1954	インターフェ ロン制御因子4	412334	2109		39853 0	6646	11144、15632 、20120、 24608、29096
1955	インターフェ ロン制御因子5	249375	2110		24937 5	6647	11145、15633 、20121、 24609、29097
1956	インターフェ ロン制御因子5	357234	2111		34977 0	6648	11146、15634 、20122、 24610、29098
1957	インターフェ ロン制御因子5	402030	2112		38535 2	6649	11147、15635 、20123、 24611、29099

10

20

30

【 0 3 7 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 8】

1958	インターフェ ロン制御因子5	412326	2113		39178 0	6650	11148、15636 、20124、 24612、29100
1959	インターフェ ロン制御因子5	430204	2114		40910 6	6651	11149、15637 、20125、 24613、29101
1960	インターフェ ロン制御因子5	453794	2115		41490 3	6652	11150、15638 、20126、 24614、29102
1961	インターフェ ロン制御因子5	464557	2116		41905 6	6653	11151、15639 、20127、 24615、29103
1962	インターフェ ロン制御因子5	467002	2117		41745 4	6654	11152、15640 、20128、 24616、29104
1963	インターフェ ロン制御因子5	473745	2118		41914 9	6655	11153、15641 、20129、 24617、29105
1964	インターフェ ロン制御因子5	479582	2119		41777 0	6656	11154、15642 、20130、 24618、29106
1965	インターフェ ロン制御因子5	489702	2120		41803 7	6657	11155、15643 、20131、 24619、29107
1966	インターフェ ロン制御因子5	477535	2121		41995 0	6658	11156、15644 、20132、 24620、29108
1967	インターフェ ロン、 $\alpha 1$	276927	2122		27692 7	6659	11157、15645 、20133、 24621、29109 、31759、 31940
1968	インターフェ ロン、 γ	229135	2123		22913 5	6660	11158、15646 、20134、 24622、29110
1969	インターロイ キン1受容体ア ンタゴニスト	259206	2124		25920 6	6661	11159、15647 、20135、 24623、29111

10

20

30

【 0 3 7 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 7 9】

1970	インターロイ キン1受容体ア ンタゴニスト	354115	2125		32907 2	6662	11160、15648 、20136、 24624、29112
1971	インターロイ キン1受容体ア ンタゴニスト	409930	2126		38717 3	6663	11161、15649 、20137、 24625、29113
1972	インターロイ キン1受容体ア ンタゴニスト	361779	2127		35481 6	6664	11162、15650 、20138、 24626、29114
1973	インターロイ キン1受容体I 型	233946	2128		23394 6	6665	11163、15651 、20139、 24627、29115
1974	インターロイ キン1受容体I 型	410023	2129		38638 0	6666	11164、15652 、20140、 24628、29116
1975	インターロイ キン1受容体I 型	430171	2130		40810 1	6667	11165、15653 、20141、 24629、29117
1976	インターロイ キン1受容体I 型	442590	2131		39329 6	6668	11166、15654 、20142、 24630、29118
1977	インターロイ キン1受容体I 型	450319	2132		41162 7	6669	11167、15655 、20143、 24631、29119
1978	インターロイ キン1受容体I 型	452403	2133		40164 6	6670	11168、15656 、20144、 24632、29120
1979	インターロイ キン1、 β	263341	2134		26334 1	6671	11169、15657 、20145、 24633、29121
1980	インターロイ キン1、 β	416750	2135		40085 4	6672	11170、15658 、20146、 24634、29122
1981	インターロイ キン1、 β	418817	2136		40721 9	6673	11171、15659 、20147、 24635、29123
1982	インターロイ キン1、 β	432018	2137		40968 0	6674	11172、15660 、20148、 24636、29124

10

20

30

【 0 3 8 0 】

【表 0006 - 180】

1983	インターロイキン12A(ナチュラルキラー細胞刺激因子1、細胞障害性リンパ球成熟因子1、p35)	305579	2138		30323 1	6675	11173、15661、20149、24637、29125、31760、31941
1984	インターロイキン12A(ナチュラルキラー細胞刺激因子1、細胞障害性リンパ球成熟因子1、p35)	466512	2139		41904 6	6676	11174、15662、20150、24638、29126、31761、31942
1985	インターロイキン12A(ナチュラルキラー細胞刺激因子1、細胞障害性リンパ球成熟因子1、p35)	480787	2140		42018 4	6677	11175、15663、20151、24639、29127、31762、31943
1986	インターロイキン15	296545	2141		29654 5	6678	4685、11176、15664、20152、24640、29128
1987	インターロイキン15	320650	2142		32350 5	6679	11177、15665、20153、24641、29129、33137-33223
1988	インターロイキン15	394159	2143		37771 4	6680	4686、11178、15666、20154、24642、29130
1989	インターロイキン15	477265	2144		43691 4	6681	11179、15667、20155、24643、29131
1990	インターロイキン15	514653	2145		42227 1	6682	11180、15668、20156、24644、29132

10

20

30

【 0 3 8 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 8 1】

1991	インターロイキン15	529613	2146		43546 2	6683	11181、15669、 20157、 24645、29133
1992	インターロイキン18(インターフェロン γ 誘導因子)	280357	2147		28035 7	6684	11182、15670、 20158、 24646、29134、 31763、 31944、 33224-33310
1993	インターロイキン18(インターフェロン γ 誘導因子)	524595	2148		43456 1	6685	11183、15671、 20159、 24647、29135、 31764、 31945
1994	インターロイキン18(インターフェロン γ 誘導因子)	528832	2149		43416 1	6686	11184、15672、 20160、 24648、29136、 31765、 31946
1995	インターロイキン2	226730	2150		22673 0	6687	11185、15673、 20161、 24649、29137、 33311- 33484
1996	インターロイキン4	231449	2151		23144 9	6688	11186、15674、 20162、 24650、29138
1997	インターロイキン4	350025	2152		32519 0	6689	11187、15675、 20163、 24651、29139
1998	インターロイキン6(インターフェロン、 β 2)	258743	2153		25874 3	6690	11188、15676、 20164、 24652、29140、 31766、 31947
1999	インターロイキン6(インターフェロン、 β 2)	401651	2154		38571 8	6691	11189、15677、 20165、 24653、29141、 31767、 31948

10

20

30

【 0 3 8 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 8 2】

2000	インターロイキン6(インターフェロン、 β 2)	404625	2155		38567 5	6692	11190、15678、 20166、 24654、29142、 31768、 31949
2001	インターロイキン6(インターフェロン、 β 2)	406575	2156		38522 7	6693	11191、15679、 20167、 24655、29143、 31769、 31950
2002	インターロイキン6(インターフェロン、 β 2)	420258	2157		40599 4	6694	11192、15680、 20168、 24656、29144、 31770、 31951
2003	インターロイキン6(インターフェロン、 β 2)	426291	2158		40515 0	6695	11193、15681、 20169、 24657、29145、 31771、 31952
2004	インターロイキン8	307407	2159		30651 2	6696	11194、15682、 20170、 24658、29146
2005	インターロイキン1受容体関連キナーゼ	369980	2160		35899 7	6697	11195、15683、 20171、 24659、29147
2006	インターロイキン1受容体関連キナーゼ	393682	2161		37728 7	6698	11196、15684、 20172、 24660、29148
2007	インターロイキン1受容体関連キナーゼ	393687	2162		37729 1	6699	11197、15685、 20173、 24661、29149
2008	インターロイキン1受容体関連キナーゼ	429936	2163		39266 2	6700	11198、15686、 20174、 24662、29150
2009	インターロイキン1受容体関連キナーゼ	369974	2164		35899 1	6701	11199、15687、 20175、 24663、29151

10

20

30

【 0 3 8 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 8 3】

2010	イソクエン酸 デヒドロゲナ ーゼ 1(NADP+)、可 溶性	345146	2165		26098 5	6702	11200、15688 、20176、 24664、29152
2011	イソクエン酸 デヒドロゲナ ーゼ 1(NADP+)、可 溶性	415282	2166		39107 5	6703	11201、15689 、20177、 24665、29153
2012	イソクエン酸 デヒドロゲナ ーゼ 1(NADP+)、可 溶性	415913	2167		39026 5	6704	11202、15690 、20178、 24666、29154
2013	イソクエン酸 デヒドロゲナ ーゼ 1(NADP+)、可 溶性	417583	2168		40904 5	6705	11203、15691 、20179、 24667、29155
2014	イソクエン酸 デヒドロゲナ ーゼ 1(NADP+)、可 溶性	446179	2169		41051 3	6706	11204、15692 、20180、 24668、29156
2015	イソクエン酸 デヒドロゲナ ーゼ 1(NADP+)、可 溶性	451391	2170		39678 7	6707	11205、15693 、20181、 24669、29157
2016	イソクエン酸 デヒドロゲナ ーゼ 2(NADP+)、ミ トコンドリア	330062	2171		33189 7	6708	11206、15694 、20182、 24670、29158
2017	イソクエン酸 デヒドロゲナ ーゼ 2(NADP+)、ミ トコンドリア	539790	2172		43845 7	6709	11207、15695 、20183、 24671、29159

10

20

30

【 0 3 8 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 8 4】

2018	イソクエン酸 デヒドロゲナ ーゼ 2(NADP+)、ミ トコンドリア	540499	2173		44614 7	6710	11208、15696 、20184、 24672、29160
2019	ジャギド1	254958	2174		25495 8	6711	11209、15697 、20185、 24673、29161
2020	ジャギド1	423891	2175		38951 9	6712	11210、15698 、20186、 24674、29162
2021	ヤヌスキナー ゼ2	381652	2176		37106 7	6713	11211、15699 、20187、 24675、29163
2022	ヤヌスキナー ゼ2	539801	2177		44038 7	6714	11212、15700 、20188、 24676、29164
2023	ヤヌスキナー ゼ2	544510	2178		44310 3	6715	11213、15701 、20189、 24677、29165
2024	JAZF亜鉛フィ ンガー1	283928	2179		28392 8	6716	11214、15702 、20190、 24678、29166
2025	junB癌原遺伝 子	302754	2180		30331 5	6717	11215、15703 、20191、 24679、29167
2026	jun癌原遺伝子	371222	2181		36026 6	6718	11216、15704 、20192、 24680、29168
2027	カリクレイン 関連ペプチダ ーゼ10	309958	2182		31174 6	6719	11217、15705 、20193、 24681、29169
2028	カリクレイン 関連ペプチダ ーゼ10	358789	2183		35164 0	6720	11218、15706 、20194、 24682、29170
2029	カリクレイン 関連ペプチダ ーゼ10	391805	2184		37568 1	6721	11219、15707 、20195、 24683、29171

10

20

30

【 0 3 8 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 8 5】

2030	カリクレイン 関連ペプチダ ーゼ3	595952	2185		47115 5	6722	11220、15708 、20196、 24684、29172
2031	カリオフィェリ ン α 2(RAGコホ -ト1、インポ チン α 1)	330459	2186		33245 5	6723	11221、15709 、20197、 24685、29173
2032	カリオフィェリ ン α 2(RAGコホ -ト1、インポ チン α 1)	537025	2187		43848 3	6724	11222、15710 、20198、 24686、29174
2033	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	262820	2188		26282 0	6725	11223、15711 、20199、 24687、29175
2034	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	371876	2189		36094 3	6726	11224、15712 、20200、 24688、29176
2035	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	371878	2190		36094 5	6727	11225、15713 、20201、 24689、29177
2036	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	371882	2191		36094 9	6728	11226、15714 、20202、 24690、29178
2037	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	447671	2192		41264 0	6729	11227、15715 、20203、 24691、29179
2038	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	453826	2193		39380 7	6730	11228、15716 、20204、 24692、29180
2039	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	469946	2194		41980 3	6731	11229、15717 、20205、 24693、29181
2040	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	539496	2195		44319 1	6732	11230、15718 、20206、 24694、29182
2041	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	540167	2196		44102 9	6733	11231、15719 、20207、 24695、29183

10

20

30

【 0 3 8 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 8 6】

2042	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	541812	2197		44445 0	6734	11232、15720 、20208、 24696、29184
2043	KeIch様13(シ ョウジョウバ エ属)	545703	2198		44070 7	6735	11233、15721 、20209、 24697、29185
2044	ケラチン14	167586	2199		16758 6	6736	11234、15722 、20210、 24698、29186 、31772、 31953
2045	ケラチン18	388835	2200		37348 7	6737	11235、15723 、20211、 24699、29187
2046	ケラチン18	388837	2201		37348 9	6738	11236、15724 、20212、 24700、29188
2047	ケラチン19	361566	2202		35512 4	6739	11237、15725 、20213、 24701、29189
2048	ケラチン19	455635	2203		40875 9	6740	11238、15726 、20214、 24702、29190
2049	ケラチン5	252242	2204		25224 2	6741	11239、15727 、20215、 24703、29191
2050	ケラチン5	456000	2205		40621 5	6742	11240、15728 、20216、 24704、29192
2051	ケラチン5	546577	2206		44965 1	6743	11241、15729 、20217、 24705、29193
2052	ケラチン7	331817	2207		32924 3	6744	11242、15730 、20218、 24706、29194
2053	ケラチン7	422319	2208		39396 6	6745	11243、15731 、20219、 24707、29195

10

20

30

【 0 3 8 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 8 7】

2054	ケラチン7	543899	2209		44454 7	6746	11244、15732 、20220、 24708、29196
2055	ケラチン8	293308	2210		29330 8	6747	11245、15733 、20221、 24709、29197
2056	ケラチン8	546826	2211		44788 1	6748	11246、15734 、20222、 24710、29198
2057	ケラチン8	546897	2212		44740 2	6749	11247、15735 、20223、 24711、29199
2058	ケラチン8	547413	2213		44868 1	6750	11248、15736 、20224、 24712、29200
2059	ケラチン8	552150	2214		44940 4	6751	11249、15737 、20225、 24713、29201
2060	ケラチン8	552551	2215		44756 6	6752	11250、15738 、20226、 24714、29202
2061	血管内皮細胞 増殖因子受容 体(III型受容 体チロシンキ ナーゼ)	263923	2216		26392 3	6753	11251、15739 、20227、 24715、29203
2062	動原体関連1	333479	2217		32823 6	6754	11252、15740 、20228、 24716、29204
2063	動原体関連1	537348	2218		44362 2	6755	11253、15741 、20229、 24717、29205
2064	KiSS-1転移サ プレッサー	367194	2219		35616 2	6756	11254、15742 、20230、 24718、29206
2065	KISS1受容体	234371	2220		23437 1	6757	11255、15743 、20231、 24719、29207

10

20

30

【 0 3 8 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 8 8】

2066	KNモチーフおよびアンキリンリピートドメイン1	354485	2221		34647 9	6758	11256、15744、 20232、 24720、29208
2067	KNモチーフおよびアンキリンリピートドメイン1	382286	2222		37172 3	6759	11257、15745、 20233、 24721、29209
2068	KNモチーフおよびアンキリンリピートドメイン1	382289	2223		37172 6	6760	11258、15746、 20234、 24722、29210
2069	KNモチーフおよびアンキリンリピートドメイン1	382293	2224		37173 0	6761	11259、15747、 20235、 24723、29211
2070	KNモチーフおよびアンキリンリピートドメイン1	382297	2225		37173 4	6762	11260、15748、 20236、 24724、29212
2071	KNモチーフおよびアンキリンリピートドメイン1	382303	2226		37174 0	6763	11261、15749、 20237、 24725、29213
2072	KNモチーフおよびアンキリンリピートドメイン1	397976	2227		38106 3	6764	11262、15750、 20238、 24726、29214
2073	KRIT1、アンキリンリピート含有	340022	2228		34466 8	6765	11263、15751、 20239、 24727、29215
2074	KRIT1、アンキリンリピート含有	394503	2229		37801 1	6766	11264、15752、 20240、 24728、29216
2075	KRIT1、アンキリンリピート含有	394505	2230		37801 3	6767	11265、15753、 20241、 24729、29217
2076	KRIT1、アンキリンリピート含有	394507	2231		37801 5	6768	11266、15754、 20242、 24730、29218

10

20

30

【 0 3 8 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 8 9】

2077	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	412043	2232		41090 9	6769	11267、15755 、20243、 24731、29219
2078	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	413688	2233		41046 7	6770	11268、15756 、20244、 24732、29220
2079	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	415227	2234		41163 0	6771	11269、15757 、20245、 24733、29221
2080	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	422347	2235		39560 4	6772	11270、15758 、20246、 24734、29222
2081	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	425073	2236		40479 0	6773	11271、15759 、20247、 24735、29223
2082	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	425919	2237		41469 4	6774	11272、15760 、20248、 24736、29224
2083	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	430102	2238		39154 0	6775	11273、15761 、20249、 24737、29225
2084	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	433016	2239		41010 4	6776	11274、15762 、20250、 24738、29226
2085	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	440209	2240		39604 2	6777	11275、15763 、20251、 24739、29227
2086	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	444960	2241		38807 6	6778	11276、15764 、20252、 24740、29228
2087	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	452773	2242		39534 6	6779	11277、15765 、20253、 24741、29229
2088	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	454017	2243		40583 5	6780	11278、15766 、20254、 24742、29230
2089	KRIT1、アンキ リンリピート 含有	458177	2244		39167 5	6781	11279、15767 、20255、 24743、29231

10

20

30

【 0 3 9 0 】

【表 0006 - 190】

2090	KRIT1、アンキリンリピート含有	458493	2245		39635 2	6782	11280、15768 、20256、 24744、29232
2091	Kruppel様因子1(赤血球系)	264834	2246		26483 4	6783	11281、15769 、20257、 24745、29233
2092	乳酸デヒドロゲナーゼA	379412	2247		36872 2	6784	11282、15770 、20258、 24746、29234
2093	乳酸デヒドロゲナーゼA	396222	2248		37952 4	6785	11283、15771 、20259、 24747、29235
2094	乳酸デヒドロゲナーゼA	422447	2249		39533 7	6786	11284、15772 、20260、 24748、29236
2095	乳酸デヒドロゲナーゼA	430553	2250		40617 2	6787	11285、15773 、20261、 24749、29237
2096	乳酸デヒドロゲナーゼA	445376	2251		40453 5	6788	11286、15774 、20262、 24750、29238
2097	乳酸デヒドロゲナーゼA	478970	2252		44124 1	6789	11287、15775 、20263、 24751、29239
2098	乳酸デヒドロゲナーゼA	495052	2253		44641 5	6790	11288、15776 、20264、 24752、29240
2099	乳酸デヒドロゲナーゼA	535451	2254		44429 2	6791	11289、15777 、20265、 24753、29241
2100	乳酸デヒドロゲナーゼA	540430	2255		44517 5	6792	11290、15778 、20266、 24754、29242
2101	乳酸デヒドロゲナーゼA	542179	2256		44533 1	6793	11291、15779 、20267、 24755、29243
2102	乳酸デヒドロゲナーゼA	543445	2257		44016 1	6794	11292、15780 、20268、 24756、29244

10

20

30

【 0 3 9 1 】

【表 0 0 0 6 - 1 9 1】

2103	乳酸デヒドロゲナーゼA	227157	2258		227157	6795	11293、15781、20269、24757、29245
2104	LATS、大腫瘍抑制因子、相同体1(シヨウジョウバエ属)	253339	2259		253339	6796	11294、15782、20270、24758、29246
2105	LATS、大腫瘍抑制因子、相同体1(シヨウジョウバエ属)	392273	2260		444678	6797	11295、15783、20271、24759、29247
2106	LATS、大腫瘍抑制因子、相同体1(シヨウジョウバエ属)	543571	2261		437550	6798	11296、15784、20272、24760、29248
2107	LATS、大腫瘍抑制因子、相同体2(シヨウジョウバエ属)	382592	2262		372035	6799	11297、15785、20273、24761、29249
2108	LATS、大腫瘍抑制因子、相同体2(シヨウジョウバエ属)	542899	2263		441817	6800	11298、15786、20274、24762、29250
2109	レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、4	307751	2264		302100	6801	11299、15787、20275、24763、29251
2110	レングシン、グルタミンシンターゼを有する水晶体タンパク質	370657	2265		359691	6802	11300、15788、20276、24764、29252
2111	レングシン、グルタミンシンターゼを有する水晶体タンパク質	370658	2266		359692	6803	11301、15789、20277、24765、29253
2112	レプチン	308868	2267		312652	6804	11302、15790、20278、24766、29254

10

20

30

【 0 3 9 2 】

【表 0 0 0 6 - 1 9 2】

2113	ロイシンジッ パー、推定腫 瘍抑制因子1	265801	2268		26580 1	6805	11303、15791 、20279、 24767、29255
2114	ロイシンジッ パー、推定腫 瘍抑制因子1	334294	2269		33516 3	6806	11304、15792 、20280、 24768、29256
2115	ロイシンジッ パー、推定腫 瘍抑制因子1	360248	2270		35338 4	6807	11305、15793 、20281、 24769、29257
2116	ロイシンジッ パー、推定腫 瘍抑制因子1	381569	2271		37098 1	6808	11306、15794 、20282、 24770、29258
2117	ロイシンジッ パー、推定腫 瘍抑制因子1	522290	2272		42926 3	6809	11307、15795 、20283、 24771、29259
2118	白血球細胞由 来ケモタキシ ン1	377962	2273		36719 8	6810	11308、15796 、20284、 24772、29260
2119	白血球細胞由 来ケモタキシ ン1	431550	2274		39603 5	6811	11309、15797 、20285、 24773、29261
2120	白血球細胞由 来ケモタキシ ン1	448904	2275		38857 6	6812	11310、15798 、20286、 24774、29262
2121	白血球細胞由 来ケモタキシ ン1	545757	2276		43903 7	6813	11311、15799 、20287、 24775、29263
2122	ATP依存性DNA リガーゼI	263274	2277		26327 4	6814	11312、15800 、20288、 24776、29264
2123	ATP依存性DNA リガーゼI	427526	2278		44284 1	6815	11313、15801 、20289、 24777、29265
2124	ATP依存性DNA リガーゼI	536218	2279		44153 1	6816	11314、15802 、20290、 24778、29266
2125	ATP依存性DNA リガーゼI	542460	2280		44592 8	6817	11315、15803 、20291、 24779、29267

10

20

30

【 0 3 9 3 】

【表 0 0 0 6 - 1 9 3】

2126	ATP依存性DNA リガーゼI	544761	2281		43879 1	6818	11316、15804 、20292、 24780、29268
2127	ATP依存性DNA リガーゼIII	262327	2282		26232 7	6819	11317、15805 、20293、 24781、29269
2128	ATP依存性DNA リガーゼIII	378526	2283		36778 7	6820	11318、15806 、20294、 24782、29270
2129	ATP依存性DNA リガーゼIV	356922	2284		34939 3	6821	11319、15807 、20295、 24783、29271
2130	ATP依存性DNA リガーゼIV	405925	2285		38595 5	6822	11320、15808 、20296、 24784、29272
2131	ATP依存性DNA リガーゼIV	442234	2286		40203 0	6823	11321、15809 、20297、 24785、29273
2132	LIMドメインキ ナーゼ1	336180	2287		33674 0	6824	11322、15810 、20298、 24786、29274
2133	LIMドメインキ ナーゼ1	419043	2288		39409 8	6825	11323、15811 、20299、 24787、29275
2134	LIMドメインキ ナーゼ1	538333	2289		44445 2	6826	11324、15812 、20300、 24788、29276
2135	LIMドメインオ ンリー1(ロン ボチン1)	335790	2290		33820 7	6827	11325、15813 、20301、 24789、29277
2136	LIMドメインオ ンリー1(ロン ボチン1)	428101	2291		40453 8	6828	11326、15814 、20302、 24790、29278
2137	LIMドメインオ ンリー2(ロン ボチン様1)	257818	2292		25781 8	6829	11327、15815 、20303、 24791、29279
2138	LIMドメインオ ンリー2(ロン ボチン様1)	395833	2293		37917 5	6830	11328、15816 、20304、 24792、29280

10

20

30

【 0 3 9 4 】

【表 0 0 0 6 - 1 9 4】

2139	lin-9相同体 (線虫)	328205	2294		32910 2	6831	11329、15817 、20305、 24793、29281
2140	lin-9相同体 (線虫)	366801	2295		35576 6	6832	11330、15818 、20306、 24794、29282
2141	lin-9相同体 (線虫)	366807	2296		35577 2	6833	11331、15819 、20307、 24795、29283
2142	lin-9相同体 (線虫)	366808	2297		35577 3	6834	11332、15820 、20308、 24796、29284
2143	低密度リボタンパク質受容体関連タンパク質1B	389484	2298		37413 5	6835	11333、15821 、20309、 24797、29285
2144	低密度リボタンパク質受容体関連タンパク質1B	434794	2299		41323 9	6836	11334、15822 、20310、 24798、29286
2145	低密度リボタンパク質受容体関連タンパク質1B	544579	2300		44071 8	6837	11335、15823 、20311、 24799、29287
2146	リンパ芽球性白血病由来配列1	264824	2301		26482 4	6838	11336、15824 、20312、 24800、29288
2147	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ	333070	2302		32821 3	6839	11337、15825 、20313、 24801、29289
2148	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ	336890	2303		33782 5	6840	11338、15826 、20314、 24802、29290
2149	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ	373564	2304		36266 5	6841	11339、15827 、20315、 24803、29291

10

20

30

【 0 3 9 5 】

【表 0 0 0 6 - 1 9 5】

2150	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ	398345	2305		381387	6842	11340、15828、20316、24804、29292
2151	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ	436824	2306		400092	6843	11341、15829、20317、24805、29293
2152	リンパ系エンハンサー結合因子1	265165	2307		265165	6844	11342、15830、20318、24806、29294
2153	リンパ系エンハンサー結合因子1	379951	2308		369284	6845	11343、15831、20319、24807、29295
2154	リンパ系エンハンサー結合因子1	438313	2309		406176	6846	11344、15832、20320、24808、29296
2155	リンパ系エンハンサー結合因子1	510624	2310		422840	6847	11345、15833、20321、24809、29297
2156	リンパ制限膜タンパク質	354454	2311		346442	6848	11346、15834、20322、24810、29298
2157	リンパ制限膜タンパク質	547044	2312		450246	6849	11347、15835、20323、24811、29299
2158	リンパ制限膜タンパク質	548766	2313		446496	6850	11348、15836、20324、24812、29300
2159	リンパ制限膜タンパク質	554942	2314		450634	6851	11349、15837、20325、24813、29301
2160	リンパ制限膜タンパク質	556887	2315		451048	6852	11350、15838、20326、24814、29302
2161	リンホトキシン α (TNFスーパーファミリー、メンバー1)	383499	2316		372991	6853	11351、15839、20327、24815、29303

10

20

30

【 0 3 9 6 】

【表 0 0 0 6 - 1 9 6】

2162	リンホトキシン α (TNFスーパーファミリー、メンバー1)	400272	2317		38313 1	6854	11352、15840、20328、24816、29304
2163	リンホトキシン α (TNFスーパーファミリー、メンバー1)	550546	2318		45022 4	6855	11353、15841、20329、24817、29305
2164	リンホトキシン β 受容体 (TNFRスーパーファミリー、メンバー3)	228918	2319		22891 8	6856	11354、15842、20330、24818、29306
2165	リンホトキシン β 受容体 (TNFRスーパーファミリー、メンバー3)	540343	2320		44193 9	6857	11355、15843、20331、24819、29307
2166	リジル酸化酵素様1	261921	2321		26192 1	6858	11356、15844、20332、24820、29308
2167	リジル酸化酵素様1	395162	2322		37859 1	6859	11357、15845、20333、24821、29309
2168	MAD2有糸分裂停止欠損様2(酵母)	235310	2323		23531 0	6860	11358、15846、20334、24822、29310
2169	MAD2有糸分裂停止欠損様2(酵母)	376655	2324		36584 3	6861	11359、15847、20335、24823、29311
2170	MAD2有糸分裂停止欠損様2(酵母)	376664	2325		36585 2	6862	11360、15848、20336、24824、29312
2171	MAD2有糸分裂停止欠損様2(酵母)	376667	2326		36585 5	6863	11361、15849、20337、24825、29313

10

20

30

【 0 3 9 7 】

【表 0 0 0 6 - 1 9 7】

2172	MAD2有糸分裂 停止欠損様 2(酵母)	376669	2327		36585 7	6864	11362、15850 、20338、 24826、29314
2173	MAD2有糸分裂 停止欠損様 2(酵母)	376672	2328		36586 0	6865	11363、15851 、20339、 24827、29315
2174	MAD2有糸分裂 停止欠損様 2(酵母)	376692	2329		36588 2	6866	11364、15852 、20340、 24828、29316
2175	MAD2有糸分裂 停止欠損様 2(酵母)	445656	2330		41180 7	6867	11365、15853 、20341、 24829、29317
2176	MAD2有糸分裂 停止欠損様 2(酵母)	456915	2331		40098 2	6868	11366、15854 、20342、 24830、29318
2177	悪性線維性組 織球腫増幅配 列1	276282	2332		27628 2	6869	11367、15855 、20343、 24831、29319
2178	悪性T細胞増幅 配列1	371315	2333		36036 5	6870	11368、15856 、20344、 24832、29320
2179	悪性T細胞増幅 配列1	371317	2334		36036 7	6871	11369、15857 、20345、 24833、29321
2180	マンノシル(α -1,6-)-糖タン パク質 β -1,6- N-アセチル-グ ルコサミニル トランスフェ ラーゼ	281923	2335		28192 3	6872	11370、15858 、20346、 24834、29322
2181	マンノシル(α -1,6-)-糖タン パク質 β -1,6- N-アセチル-グ ルコサミニル トランスフェ ラーゼ	409645	2336		38637 7	6873	11371、15859 、20347、 24835、29323

10

20

30

【 0 3 9 8 】

【表 0 0 0 6 - 1 9 8】

2182	マトリックス メタロペプチ ダーゼ1(間質 コラゲナーゼ)	315274	2337		32278 8	6874	11372、15860 、20348、 24836、29324
2183	マトリックス メタロペプチ ダーゼ10(スト ロメライシン 2)	279441	2338		27944 1	6875	11373、15861 、20349、 24837、29325
2184	マトリックス メタロペプチ ダーゼ11(スト ロメライシン 3)	215743	2339		21574 3	6876	11374、15862 、20350、 24838、29326
2185	マトリックス メタロペプチ ダーゼ13(コラ ゲナーゼ3)	260302	2340		26030 2	6877	11375、15863 、20351、 24839、29327 、31773、 31954
2186	マトリックス メタロペプチ ダーゼ13(コラ ゲナーゼ3)	340273	2341		33967 2	6878	11376、15864 、20352、 24840、29328 、31774、 31955
2187	マトリックス メタロペプチ ダーゼ13(コラ ゲナーゼ3)	546012	2342		43820 1	6879	11377、15865 、20353、 24841、29329 、31775、 31956
2188	マトリックス メタロペプチ ダーゼ14(膜挿 入)	311852	2343		30820 8	6880	11378、15866 、20354、 24842、29330
2189	マトリックス メタロペプチ ダーゼ2(ゼラ チナーゼA、 72kDaゼラチナ ーゼ、72kDaIV 型コラゲナー ゼ)	219070	2344		21907 0	6881	11379、15867 、20355、 24843、29331

10

20

30

【 0 3 9 9 】

【表 0 0 0 6 - 1 9 9】

2190	マトリックス メタロペプチ ダーゼ2(ゼラ チナーゼA、 72kDaゼラチナ ーゼ、72kDaIV 型コラゲナー ゼ)	437642	2345		39423 7	6882	
2191	マトリックス メタロペプチ ダーゼ2(ゼラ チナーゼA、 72kDaゼラチナ ーゼ、72kDaIV 型コラゲナー ゼ)	543485	2346		44414 3	6883	11380、15868 、20356、 24844、29332
2192	マトリックス メタロペプチ ダーゼ3(スト ロメライシン 1、プロゼラチ ナーゼ)	299855	2347		29985 5	6884	11381、15869 、20357、 24845、29333
2193	マトリックス メタロペプチ ダーゼ7(マト リライシン、 子宮)	260227	2348		26022 7	6885	11382、15870 、20358、 24846、29334
2194	マトリックス メタロペプチ ダーゼ9(ゼラ チナーゼB、 92kDaゼラチナ ーゼ、92kDaIV 型コラゲナー ゼ)	372330	2349		36140 5	6886	11383、15871 、20359、 24847、29335
2195	マトリックス メタロペプチ ダーゼ9(ゼラ チナーゼB、 92kDaゼラチナ ーゼ、92kDaIV 型コラゲナー ゼ)	545925	2350		43904 3	6887	11384、15872 、20360、 24848、29336

10

20

30

【 0 4 0 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 0】

	型コラゲナーゼ)						
2196	成熟T細胞増殖1	362018	2351		355058	6888	11385、15873、20361、24849、29337
2197	成熟T細胞増殖1	369476	2352		358488	6889	11386、15874、20362、24850、29338
2198	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	258148	2353		258148	6890	11387、15875、20363、24851、29339
2199	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	258149	2354		258149	6891	11388、15876、20364、24852、29340
2200	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	299252	2355		299252	6892	11389、15877、20365、24853、29341
2201	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	311420	2356		310742	6893	11390、15878、20366、24854、29342
2202	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	311440	2357		311302	6894	11391、15879、20367、24855、29343
2203	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	348801	2358		335096	6895	11392、15880、20368、24856、29344
2204	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	350057	2359		266624	6896	11393、15881、20369、24857、29345
2205	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	356290	2360		348637	6897	11394、15882、20370、24858、29346
2206	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	358483	2361		351270	6898	11395、15883、20371、24859、29347
2207	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	360430	2362		353611	6899	11396、15884、20372、24860、29348

10

20

30

【 0 4 0 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 1】

2208	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	393410	2363		37706 2	6900	11397、15885、 20373、 24861、29349
2209	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	393412	2364		37706 4	6901	11398、15886、 20374、 24862、29350
2210	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	393413	2365		37706 5	6902	11399、15887、 20375、 24863、29351
2211	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	393415	2366		37706 7	6903	11400、15888、 20376、 24864、29352
2212	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	428863	2367		41069 4	6904	11401、15889、 20377、 24865、29353
2213	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	462284	2368		41728 1	6905	11402、15890、 20378、 24866、29354
2214	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	517852	2369		43025 7	6906	11403、15891、 20379、 24867、29355
2215	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	539479	2370		44443 0	6907	11404、15892、 20380、 24868、29356
2216	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	540827	2371		44093 2	6908	11405、15893、 20381、 24869、29357
2217	Mdm2p53結合タンパク質相同体(マウス)	544648	2372		44327 4	6909	11406、15894、 20382、 24870、29358
2218	Mdm4p53結合タンパク質相同体(マウス)	367179	2373		35614 7	6910	11407、15895、 20383、 24871、29359
2219	Mdm4p53結合タンパク質相同体(マウス)	367180	2374		35614 8	6911	11408、15896、 20384、 24872、29360
2220	Mdm4p53結合タンパク質相同体(マウス)	367182	2375		35615 0	6912	11409、15897、 20385、 24873、29361

10

20

30

【 0 4 0 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 2】

2221	Mdm4p53結合タンパク質相同体(マウス)	367183	2376		35615 1	6913	11410、15898、 20386、 24874、29362
2222	Mdm4p53結合タンパク質相同体(マウス)	391947	2377		37581 1	6914	11411、15899、 20387、 24875、29363
2223	Mdm4p53結合タンパク質相同体(マウス)	444261	2378		39525 4	6915	11412、15900、 20388、 24876、29364
2224	Mdm4p53結合タンパク質相同体(マウス)	454264	2379		39684 0	6916	11413、15901、 20389、 24877、29365
2225	Mdm4p53結合タンパク質相同体(マウス)	507825	2380		44381 6	6917	11414、15902、 20390、 24878、29366
2226	Mdm4p53結合タンパク質相同体(マウス)	543518	2381		44179 3	6918	11415、15903、 20391、 24879、29367
2227	哺乳類標的タンパク質(セリン/スレオニンキナーゼ)	361445	2382		35455 8	6919	11416、15904、 20392、 24880、29368
2228	哺乳類標的タンパク質(セリン/スレオニンキナーゼ)	376838	2383		36603 4	6920	11417、15905、 20393、 24881、29369
2229	哺乳類標的タンパク質(セリン/スレオニンキナーゼ)	455339	2384		39874 5	6921	11418、15906、 20394、 24882、29370
2230	哺乳類標的タンパク質(セリン/スレオニンキナーゼ)	539766	2385		44073 0	6922	11419、15907、 20395、 24883、29371
2231	DNA損傷チェックポイントのメディエーター1	383566	2386		37306 0	6923	11420、15908、 20396、 24884、29372

10

20

30

【 0 4 0 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 3】

2232	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	431441	2387		39278 4	6924	11421、15909 、20397、 24885、29373
2233	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	432998	2388		40599 1	6925	11422、15910 、20398、 24886、29374
2234	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	448895	2389		39612 1	6926	11423、15911 、20399、 24887、29375
2235	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	450033	2390		39004 0	6927	11424、15912 、20400、 24888、29376
2236	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	548827	2391		44920 1	6928	11425、15913 、20401、 24889、29377
2237	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	549228	2392		44751 7	6929	11426、15914 、20402、 24890、29378
2238	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	550408	2393		44713 6	6930	11427、15915 、20403、 24891、29379
2239	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	550688	2394		44806 6	6931	11428、15916 、20404、 24892、29380
2240	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	552349	2395		44989 2	6932	11429、15917 、20405、 24893、29381
2241	DNA損傷チェックポイントの メディエータ ←1	553130	2396		44680 9	6933	11430、15918 、20406、 24894、29382

10

20

30

【 0 4 0 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 4】

2242	メラノーマ細胞接着分子	264036	2397		264036	6934	11431、15919、20407、24895、29383
2243	メラノーマ細胞接着分子	392814	2398		376561	6935	11432、15920、20408、24896、29384
2244	メラノーマ細胞接着分子	544809	2399		442215	6936	11433、15921、20409、24897、29385
2245	膜メタロエンドペプチダーゼ	360490	2400		353679	6937	11434、15922、20410、24898、29386
2246	膜メタロエンドペプチダーゼ	460393	2401		418525	6938	11435、15923、20411、24899、29387
2247	膜メタロエンドペプチダーゼ	462745	2402		419653	6939	11436、15924、20412、24900、29388
2248	膜メタロエンドペプチダーゼ	462837	2403		417595	6940	11437、15925、20413、24901、29389
2249	膜メタロエンドペプチダーゼ	473730	2404		420542	6941	11438、15926、20414、24902、29390
2250	膜メタロエンドペプチダーゼ	481828	2405		420101	6942	11439、15927、20415、24903、29391
2251	膜メタロエンドペプチダーゼ	491026	2406		418791	6943	11440、15928、20416、24904、29392
2252	膜メタロエンドペプチダーゼ	492661	2407		420389	6944	11441、15929、20417、24905、29393
2253	膜メタロエンドペプチダーゼ	493237	2408		417079	6945	11442、15930、20418、24906、29394
2254	膜メタロエンドペプチダーゼ	497890	2409		418238	6946	11443、15931、20419、24907、29395

10

20

30

【 0 4 0 5 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 5】

2255	膜貫通4-ドメイン、サブファミリーA、メンバー1	345732	2410		314620	6947	11444、15932、20420、24908、29396
2256	膜貫通4-ドメイン、サブファミリーA、メンバー1	389939	2411		374589	6948	11445、15933、20421、24909、29397
2257	膜貫通4-ドメイン、サブファミリーA、メンバー1	524807	2412		433179	6949	11446、15934、20422、24910、29398
2258	膜貫通4-ドメイン、サブファミリーA、メンバー1	532073	2413		433519	6950	11447、15935、20423、24911、29399
2259	膜貫通4-ドメイン、サブファミリーA、メンバー1	532491	2414		432219	6951	11448、15936、20424、24912、29400
2260	膜貫通4-ドメイン、サブファミリーA、メンバー1	534668	2415		433277	6952	11449、15937、20425、24913、29401
2261	三人婚 (menage a trois) 相同体1、サイクリンH集合因子(アフリカツメガエル)	261245	2416		261245	6953	11450、15938、20426、24914、29402
2262	三人婚 (menage a trois) 相同体1、サイクリンH集合因子(アフリカツメガエル)	539616	2417		446437	6954	11451、15939、20427、24915、29403
2263	三人婚 (menage a trois) 相同体	557134	2418		451017	6955	11452、15940、20428、24916、29404

10

20

30

【 0 4 0 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 6】

	1、サイクリンH集合因子(アフリカツメガエル)						
2264	髄膜腫(平衡転座により破壊される)1	302326	2419		304956	6956	11453、15941、20429、24917、29405
2265	met癌原遺伝子(肝細胞成長因子受容体)	318493	2420		317272	6957	11454、15942、20430、24918、29406
2266	met癌原遺伝子(肝細胞成長因子受容体)	397752	2421		380860	6958	11455、15943、20431、24919、29407
2267	met癌原遺伝子(肝細胞成長因子受容体)	436117	2422		410980	6959	11456、15944、20432、24920、29408
2268	met癌原遺伝子(肝細胞成長因子受容体)	539704	2423		445020	6960	11457、15945、20433、24921、29409
2269	メタドヘリン	336273	2424		338235	6961	11458、15946、20434、24922、29410
2270	転移関連1	331320	2425		333633	6962	11459、15947、20435、24923、29411
2271	転移関連1	414153	2426		395899	6963	11460、15948、20436、24924、29412
2272	転移関連1	435036	2427		389425	6964	11461、15949、20437、24925、29413
2273	転移関連1	438610	2428		393438	6965	11462、15950、20438、24926、29414
2274	転移サブレッサー-1	354184	2429		346119	6966	11463、15951、20439、24927、29415
2275	転移サブレッサー-1	378017	2430		367256	6967	11464、15952、20440、24928、29416

10

20

30

【 0 4 0 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 7】

2276	転移サブレッサー1	395508	2431		37888 4	6968	11465、15953 、20441、 24929、29417
2277	転移サブレッサー1	518547	2432		42906 4	6969	11466、15954 、20442、 24930、29418
2278	メチオニルアミノペプチダーゼ2	323666	2433		32531 2	6970	11467、15955 、20443、 24931、29419
2279	メチル-CpG結合ドメインタンパク質4	249910	2434		24991 0	6971	11468、15956 、20444、 24932、29420
2280	メチル-CpG結合ドメインタンパク質4	393278	2435		37695 9	6972	11469、15957 、20445、 24933、29421
2281	メチル-CpG結合ドメインタンパク質4	429544	2436		39408 0	6973	11470、15958 、20446、 24934、29422
2282	メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(NAD(P)H)	376486	2437		36566 9	6974	11471、15959 、20447、 24935、29423
2283	メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(NAD(P)H)	376583	2438		36576 7	6975	11472、15960 、20448、 24936、29424
2284	メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(NAD(P)H)	376585	2439		36577 0	6976	11473、15961 、20449、 24937、29425
2285	メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(NAD(P)H)	376590	2440		36577 5	6977	11474、15962 、20450、 24938、29426
2286	メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(NAD(P)H)	376592	2441		36577 7	6978	11475、15963 、20451、 24939、29427

10

20

30

【 0 4 0 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 8】

2287	メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(NAD(P)H)	413656	2442		40830 7	6979	11476、15964、20452、24940、29428
2288	メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(NAD(P)H)	418034	2443		40508 2	6980	11477、15965、20453、24941、29429
2289	メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(NAD(P)H)	423400	2444		39890 8	6981	11478、15966、20454、24942、29430
2290	メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ(NAD(P)H)	431243	2445		40046 0	6982	11479、15967、20455、24943、29431
2291	マイクロセファリン1	344683	2446		34292 4	6983	11480、15968、20456、24944、29432
2292	マイクロセファリン1	519480	2447		43096 2	6984	11481、15969、20457、24945、29433
2293	マイクロセファリン1	522905	2448		43076 8	6985	11482、15970、20458、24946、29434
2294	β -マイクロセミノタンパク質	298239	2449		29823 9	6986	11483、15971、20459、24947、29435
2295	β -マイクロセミノタンパク質	358559	2450		35136 3	6987	11484、15972、20460、24948、29436
2296	微小管関連腫瘍抑制因子1	262102	2451		26210 2	6988	11485、15973、20461、24949、29437
2297	微小管関連腫瘍抑制因子1	297488	2452		29748 8	6989	11486、15974、20462、24950、29438
2298	微小管関連腫瘍抑制因子1	381861	2453		37128 5	6990	11487、15975、20463、24951、29439

10

20

30

【 0 4 0 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 0 9】

2299	微小管関連腫瘍抑制因子1	381862	2454		37128 6	6991	11488、15976、 20464、 24952、29440
2300	微小管関連腫瘍抑制因子1	381869	2455		37129 3	6992	11489、15977、 20465、 24953、29441
2301	微小管関連腫瘍抑制因子1	400046	2456		38292 1	6993	11490、15978、 20466、 24954、29442
2302	微小管関連腫瘍抑制因子1	519263	2457		43016 7	6994	11491、15979、 20467、 24955、29443
2303	微小管関連腫瘍抑制因子1	544260	2458		44573 8	6995	11492、15980、 20468、 24956、29444
2304	微小管関連タンパク質1B	296755	2459		29675 5	6996	11493、15981、 20469、 24957、29445
2305	ミッドカイン (神経突起増殖促進因子2)	359803	2460		35285 2	6997	11494、15982、 20470、 24958、29446
2306	ミッドカイン (神経突起増殖促進因子2)	395565	2461		37893 2	6998	11495、15983、 20471、 24959、29447
2307	ミッドカイン (神経突起増殖促進因子2)	395566	2462		37893 3	6999	11496、15984、 20472、 24960、29448
2308	ミッドカイン (神経突起増殖促進因子2)	405098	2463		38594 6	7000	11497、15985、 20473、 24961、29449
2309	ミッドカイン (神経突起増殖促進因子2)	405308	2464		38545 1	7001	11498、15986、 20474、 24962、29450
2310	ミッドカイン (神経突起増殖促進因子2)	405994	2465		38482 4	7002	11499、15987、 20475、 24963、29451
2311	ミッドカイン (神経突起増殖促進因子2)	407067	2466		38403 4	7003	11500、15988、 20476、 24964、29452

10

20

30

【 0 4 1 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 0】

2312	ミッドカイン (神経突起増殖 促進因子2)	441869	2467		41624 1	7004	11501、15989 、20477、 24965、29453
2313	ミッドカイン (神経突起増殖 促進因子2)	533952	2468		43264 9	7005	11502、15990 、20478、 24966、29454
2314	ミッドカイン (神経突起増殖 促進因子2)	395569	2469		37893 6	7006	11503、15991 、20479、 24967、29455
2315	ミニ染色体維 持複合体成分2	265056	2470		26505 6	7007	11504、15992 、20480、 24968、29456
2316	ミニ染色体維 持複合体成分2	539922	2471		43908 9	7008	11505、15993 、20481、 24969、29457
2317	ミニ染色体維 持複合体成分2	543142	2472		44571 5	7009	11506、15994 、20482、 24970、29458
2318	ミニ染色体維 持複合体成分3	229854	2473		22985 4	7010	11507、15995 、20483、 24971、29459
2319	ミニ染色体維 持複合体成分3	340349	2474		34056 6	7011	11508、15996 、20484、 24972、29460
2320	ミニ染色体維 持複合体成分3	419835	2475		38864 7	7012	11509、15997 、20485、 24973、29461
2321	ミニ染色体維 持複合体成分3	421471	2476		40765 1	7013	11510、15998 、20486、 24974、29462
2322	ミニ染色体維 持複合体成分3	596288	2477		47294 0	7014	11511、15999 、20487、 24975、29463
2323	ミニ染色体維 持複合体成分4	262105	2478		26210 5	7015	11512、16000 、20488、 24976、29464
2324	ミニ染色体維 持複合体成分4	429229	2479		40068 9	7016	11513、16001 、20489、 24977、29465

10

20

30

【 0 4 1 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 1】

2325	ミニ染色体維持複合体成分4	523944	2480		43019 4	7017	11514、16002、 20490、 24978、29466
2326	ミニ染色体維持複合体成分5	216122	2481		21612 2	7018	11515、16003、 20491、 24979、29467
2327	ミニ染色体維持複合体成分5	382011	2482		37144 1	7019	11516、16004、 20492、 24980、29468
2328	ミニ染色体維持複合体成分5	416905	2483		39397 7	7020	11517、16005、 20493、 24981、29469
2329	ミニ染色体維持複合体成分5	444582	2484		39721 7	7021	11518、16006、 20494、 24982、29470
2330	ミトコンドリア翻訳最適化1相同体(出芽酵母)	357845	2485		35050 6	7022	11519、16007、 20495、 24983、29471
2331	ミトコンドリア翻訳最適化1相同体(出芽酵母)	370300	2486		35932 3	7023	11520、16008、 20496、 24984、29472
2332	ミトコンドリア翻訳最適化1相同体(出芽酵母)	370305	2487		35932 8	7024	11521、16009、 20497、 24985、29473
2333	ミトコンドリア翻訳最適化1相同体(出芽酵母)	415954	2488		40203 8	7025	11522、16010、 20498、 24986、29474
2334	ミトコンドリア翻訳最適化1相同体(出芽酵母)	498286	2489		41956 1	7026	11523、16011、 20499、 24987、29475
2335	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ1	215832	2490		21583 2	7027	11524、16012、 20500、 24988、29476

10

20

30

【 0 4 1 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 2】

2336	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ1	398822	2491		38180 3	7028	11525、16013 、20501、 24989、29477
2337	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ1	415911	2492		40914 9	7029	11526、16014 、20502、 24990、29478
2338	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ1	544786	2493		44084 2	7030	11527、16015 、20503、 24991、29479
2339	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 11	330651	2494		33368 5	7031	11528、16016 、20504、 24992、29480
2340	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 11	395764	2495		37911 3	7032	11529、16017 、20505、 24993、29481
2341	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 11	449719	2496		40692 1	7033	11530、16018 、20506、 24994、29482
2342	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 12	215659	2497		21565 9	7034	11531、16019 、20507、 24995、29483
2343	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 12	438835	2498		40416 7	7035	11532、16020 、20508、 24996、29484
2344	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 13	211287	2499		21128 7	7036	11533、16021 、20509、 24997、29485
2345	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 13	373759	2500		36286 4	7037	11534、16022 、20510、 24998、29486
2346	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ	373761	2501		36286 6	7038	11535、16023 、20511、 24999、29487

10

20

30

【 0 4 1 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 3】

	ク質キナーゼ 13						
2347	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ 13	373766	2502		36287 1	7039	11536、16024 、20512、 25000、29488
2348	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ 13	373770	2503		36287 5	7040	11537、16025 、20513、 25001、29489
2349	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ 14	229794	2504		22979 4	7041	11538、16026 、20514、 25002、29490
2350	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ 14	229795	2505		22979 5	7042	11539、16027 、20515、 25003、29491
2351	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ 14	310795	2506		30866 9	7043	11540、16028 、20516、 25004、29492
2352	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ 14	468133	2507		41983 7	7044	11541、16029 、20517、 25005、29493
2353	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ3	263025	2508		26302 5	7045	11542、16030 、20518、 25006、29494
2354	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ3	322266	2509		32729 3	7046	11543、16031 、20519、 25007、29495
2355	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ3	395200	2510		37862 6	7047	11544、16032 、20520、 25008、29496
2356	分裂促進因子 活性化タンパ ク質キナーゼ3	395202	2511		37862 8	7048	11545、16033 、20521、 25009、29497

10

20

30

【 0 4 1 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 4】

2357	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ3	403394	2512		38489 5	7049	11546、16034 、20522、 25010、29498
2358	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ3	484663	2513		43274 2	7050	11547、16035 、20523、 25011、29499
2359	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	360332	2514		35348 3	7051	11548、16036 、20524、 25012、29500
2360	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	374174	2515		36328 9	7052	11549、16037 、20525、 25013、29501
2361	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	374176	2516		36329 1	7053	11550、16038 、20526、 25014、29502
2362	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	374179	2517		36329 4	7054	11551、16039 、20527、 25015、29503
2363	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	374182	2518		36329 7	7055	11552、16040 、20528、 25016、29504
2364	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	374189	2519		36330 4	7056	11553、16041 、20529、 25017、29505
2365	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	395611	2520		37897 4	7057	11554、16042 、20530、 25018、29506
2366	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	426557	2521		39772 9	7058	11555、16043 、20531、 25019、29507
2367	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	429041	2522		39322 3	7059	11556、16044 、20532、 25020、29508
2368	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ8	432379	2523		38793 6	7060	11557、16045 、20533、 25021、29509
2369	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ1	307102	2524		30248 6	7061	11558、16046 、20534、 25022、29510

10

20

30

【 0 4 1 5 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 5】

2370	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ キナーゼ2	262948	2525		26294 8	7062	11559、16047 、20535、 25023、29511
2371	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ キナーゼ3	316920	2526		31913 9	7063	11560、16048 、20536、 25024、29512
2372	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ キナーゼ3	342679	2527		34508 3	7064	11561、16049 、20537、 25025、29513
2373	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ キナーゼ3	361818	2528		35508 1	7065	11562、16050 、20538、 25026、29514
2374	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ2	294981	2529		29498 1	7066	11563、16051 、20539、 25027、29515
2375	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ2	367103	2530		35607 0	7067	11564、16052 、20540、 25028、29516
2376	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ3	357955	2531		35063 9	7068	11565、16053 、20541、 25029、29517
2377	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ3	430409	2532		41097 0	7069	11566、16054 、20542、 25030、29518
2378	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ3	446044	2533		39646 7	7070	11567、16055 、20543、 25031、29519

10

20

30

【 0 4 1 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 6】

2379	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ3	457064	2534		40204 5	7071	11568、16056 、20544、 25032、29520
2380	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ5	202788	2535		20278 8	7072	11569、16057 、20545、 25033、29521
2381	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ5	428907	2536		40964 0	7073	11570、16058 、20546、 25034、29522
2382	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ5	550735	2537		44966 7	7074	11571、16059 、20547、 25035、29523
2383	分裂促進因子 活性化タンパク質キナーゼ 活性化タンパク質キナーゼ5	551404	2538		44938 1	7075	11572、16060 、20548、 25036、29524
2384	MMS19ヌクレオチド除去修復 相同体(出芽酵母)	327238	2539		32005 9	7076	11573、16061 、20549、 25037、29525
2385	MMS19ヌクレオチド除去修復 相同体(出芽酵母)	327253	2540		32019 7	7077	11574、16062 、20550、 25038、29526
2386	MMS19ヌクレオチド除去修復 相同体(出芽酵母)	327277	2541		32223 6	7078	11575、16063 、20551、 25039、29527
2387	MMS19ヌクレオチド除去修復 相同体(出芽酵母)	327277	2542		32223 6	7079	11576、16064 、20552、 25040、29528

10

20

30

【 0 4 1 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 7】

2388	MMS19ヌクレオチド除去修復相同体(出芽酵母)	355839	2543		34809 7	7080	11577、16065、20553、25041、29529
2389	MMS19ヌクレオチド除去修復相同体(出芽酵母)	370782	2544		35981 8	7081	11578、16066、20554、25042、29530
2390	MMS19ヌクレオチド除去修復相同体(出芽酵母)	422291	2545		40806 8	7082	11579、16067、20555、25043、29531
2391	MMS19ヌクレオチド除去修復相同体(出芽酵母)	438925	2546		41269 8	7083	11580、16068、20556、25044、29532
2392	モエシン	360270	2547		35340 8	7084	11581、16069、20557、25045、29533
2393	単球からマクロファージへの分化関連	262065	2548		26206 5	7085	11582、16070、20558、25046、29534
2394	MRE11減数分裂性組換え11相同体A(出芽酵母)	323929	2549		32586 3	7086	11583、16071、20559、25047、29535
2395	MRE11減数分裂性組換え11相同体A(出芽酵母)	323977	2550		32609 4	7087	11584、16072、20560、25048、29536
2396	MRE11減数分裂性組換え11相同体A(出芽酵母)	393241	2551		37693 3	7088	11585、16073、20561、25049、29537
2397	MRE11減数分裂性組換え11相同体A(出芽酵母)	407439	2552		38561 4	7089	11586、16074、20562、25050、29538

10

20

30

【 0 4 1 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 8】

2398	MRE11減数分裂性組換え11相同体A(出芽酵母)	536754	2553		43951 1	7090	11587、16075、20563、25051、29539
2399	MRE11減数分裂性組換え11相同体A(出芽酵母)	538923	2554		44280 9	7091	11588、16076、20564、25052、29540
2400	MRE11減数分裂性組換え11相同体A(出芽酵母)	540013	2555		44098 6	7092	11589、16077、20565、25053、29541
2401	ムチン1、細胞表面関連	337604	2556		33898 3	7093	11590、16078、20566、25054、29542
2402	ムチン1、細胞表面関連	338684	2557		34348 2	7094	11591、16079、20567、25055、29543
2403	ムチン1、細胞表面関連	342482	2558		34281 4	7095	11592、16080、20568、25056、29544
2404	ムチン1、細胞表面関連	343256	2559		33969 0	7096	11593、16081、20569、25057、29545
2405	ムチン1、細胞表面関連	368389	2560		35737 4	7097	11594、16082、20570、25058、29546
2406	ムチン1、細胞表面関連	368390	2561		35737 5	7098	11595、16083、20571、25059、29547
2407	ムチン1、細胞表面関連	368392	2562		35737 7	7099	11596、16084、20572、25060、29548
2408	ムチン1、細胞表面関連	368393	2563		35737 8	7100	11597、16085、20573、25061、29549
2409	ムチン1、細胞表面関連	368395	2564		35738 0	7101	11598、16086、20574、25062、29550

10

20

30

【 0 4 1 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 1 9】

2410	ムチン1、細胞 表面関連	368396	2565		35738 1	7102	11599、16087 、20575、 25063、29551
2411	ムチン1、細胞 表面関連	368398	2566		35738 3	7103	11600、16088 、20576、 25064、29552
2412	ムチン1、細胞 表面関連	425082	2567		40663 3	7104	11601、16089 、20577、 25065、29553
2413	ムチン1、細胞 表面関連	438413	2568		38909 8	7105	11602、16090 、20578、 25066、29554
2414	ムチン1、細胞 表面関連	457295	2569		38817 2	7106	11603、16091 、20579、 25067、29555
2415	多発性内分泌 腫瘍症I	312049	2570		30897 5	7107	11604、16092 、20580、 25068、29556
2416	多発性内分泌 腫瘍症I	315422	2571		32374 7	7108	11605、16093 、20581、 25069、29557
2417	多発性内分泌 腫瘍症I	337652	2572		33708 8	7109	11606、16094 、20582、 25070、29558
2418	多発性内分泌 腫瘍症I	377313	2573		36653 0	7110	11607、16095 、20583、 25071、29559
2419	多発性内分泌 腫瘍症I	377316	2574		36653 3	7111	11608、16096 、20584、 25072、29560
2420	多発性内分泌 腫瘍症I	377321	2575		36653 8	7112	11609、16097 、20585、 25073、29561
2421	多発性内分泌 腫瘍症I	377326	2576		36654 3	7113	11610、16098 、20586、 25074、29562
2422	多発性内分泌 腫瘍症I	394374	2577		37789 9	7114	11611、16099 、20587、 25075、29563

10

20

30

【 0 4 2 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 0】

2423	多発性内分泌腫瘍症I	394376	2578		37790 1	7115	11612、16100、 20588、 25076、29564
2424	多発性内分泌腫瘍症I	413626	2579		41121 8	7116	11613、16101、 20589、 25077、29565
2425	多発性内分泌腫瘍症I	424912	2580		38801 6	7117	11614、16102、 20590、 25078、29566
2426	多発性内分泌腫瘍症I	429702	2581		40275 2	7118	11615、16103、 20591、 25079、29567
2427	多発性内分泌腫瘍症I	440873	2582		41394 4	7119	11616、16104、 20592、 25080、29568
2428	多発性内分泌腫瘍症I	443283	2583		39694 0	7120	11617、16105、 20593、 25081、29569
2429	多発性内分泌腫瘍症I	450708	2584		39493 3	7121	11618、16106、 20594、 25082、29570
2430	MUS81エンドヌクレアーゼ相同体(出芽酵母)	308110	2585		30785 3	7122	11619、16107、 20595、 25083、29571
2431	MUS81エンドヌクレアーゼ相同体(出芽酵母)	437855	2586		38772 2	7123	11620、16108、 20596、 25084、29572
2432	大腸癌変異	302475	2587		30561 7	7124	11621、16109、 20597、 25085、29573
2433	mutL相同体1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌)	231790	2588		23179 0	7125	11622、16110、 20598、 25086、29574
2434	mutL相同体1、結腸癌、非ポリポーシス2型(大腸菌)	383761	2589		37327 0	7126	11623、16111、 20599、 25087、29575

10

20

30

【 0 4 2 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 1】

2435	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	396438	2590		37971 5	7127	11624、16112 、20600、 25088、29576
2436	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	421440	2591		41358 0	7128	11625、16113 、20601、 25089、29577
2437	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	435176	2592		40256 4	7129	11626、16114 、20602、 25090、29578
2438	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	436867	2593		40532 4	7130	11627、16115 、20603、 25091、29579
2439	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	455445	2594		39827 2	7131	11628、16116 、20604、 25092、29580
2440	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	456676	2595		41668 7	7132	11629、16117 、20605、 25093、29581
2441	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	458205	2596		40266 7	7133	11630、16118 、20606、 25094、29582
2442	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	536378	2597		44428 6	7134	11631、16119 、20607、 25095、29583
2443	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	537937	2598		44280 2	7135	11632、16120 、20608、 25096、29584
2444	mutL相同体1、 結腸癌、非ポ リポーシス2型 (大腸菌)	539477	2599		44366 5	7136	11633、16121 、20609、 25097、29585

10

20

30

【 0 4 2 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 2】

2445	mutL相同体 3(大腸菌)	238662	2600		23866 2	7137	11634、16122 、20610、 25098、29586
2446	mutL相同体 3(大腸菌)	355774	2601		34802 0	7138	11635、16123 、20611、 25099、29587
2447	mutL相同体 3(大腸菌)	380968	2602		37035 5	7139	11636、16124 、20612、 25100、29588
2448	mutL相同体 3(大腸菌)	544985	2603		44137 1	7140	11637、16125 、20613、 25101、29589
2449	mutL相同体 3(大腸菌)	553263	2604		45119 2	7141	11638、16126 、20614、 25102、29590
2450	mutL相同体 3(大腸菌)	556740	2605		45231 6	7142	11639、16127 、20615、 25103、29591
2451	mutL相同体 3(大腸菌)	557648	2606		45109 5	7143	11640、16128 、20616、 25104、29592
2452	mutS相同体2、 結腸癌、非ポ リポーシス1型 (大腸菌)	233146	2607		23314 6	7144	11641、16129 、20617、 25105、29593
2453	mutS相同体2、 結腸癌、非ポ リポーシス1型 (大腸菌)	394792	2608		37827 2	7145	11642、16130 、20618、 25106、29594
2454	mutS相同体2、 結腸癌、非ポ リポーシス1型 (大腸菌)	406134	2609		38419 9	7146	11643、16131 、20619、 25107、29595
2455	mutS相同体2、 結腸癌、非ポ リポーシス1型 (大腸菌)	413880	2610		40296 9	7147	11644、16132 、20620、 25108、29596
2456	mutS相同体2、 結腸癌、非ポ	419559	2611		39119 5	7148	11645、16133 、20621、 25109、29597

10

20

30

【 0 4 2 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 3】

	リポース1型 (大腸菌)						
2457	mutS相同体2、 結腸癌、非ボ リポース1型 (大腸菌)	422810	2612		38945 2	7149	11646、16134 、20622、 25110、29598
2458	mutS相同体2、 結腸癌、非ボ リポース1型 (大腸菌)	432737	2613		39575 2	7150	11647、16135 、20623、 25111、29599
2459	mutS相同体2、 結腸癌、非ボ リポース1型 (大腸菌)	448533	2614		41502 3	7151	11648、16136 、20624、 25112、29600
2460	mutS相同体2、 結腸癌、非ボ リポース1型 (大腸菌)	453755	2615		39036 2	7152	11649、16137 、20625、 25113、29601
2461	mutS相同体2、 結腸癌、非ボ リポース1型 (大腸菌)	543555	2616		44269 7	7153	11650、16138 、20626、 25114、29602
2462	mutS相同体 3(大腸菌)	265081	2617		26508 1	7154	11651、16139 、20627、 25115、29603
2463	mutS相同体 3(大腸菌)	535995	2618		44020 4	7155	11652、16140 、20628、 25116、29604
2464	mutS相同体 4(大腸菌)	263187	2619		26318 7	7156	11653、16141 、20629、 25117、29605
2465	mutS相同体 5(大腸菌)	412070	2620		40489 2	7157	11654、16142 、20630、 25118、29606
2466	mutS相同体 5(大腸菌)	420731	2621		40018 7	7158	11655、16143 、20631、 25119、29607
2467	mutS相同体 5(大腸菌)	422658	2622		39140 1	7159	11656、16144 、20632、 25120、29608

10

20

30

【 0 4 2 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 4】

2468	mutS相同体 5(大腸菌)	436091	2623		39650 9	7160	11657、16145 、20633、 25121、29609
2469	mutS相同体 5(大腸菌)	443040	2624		41581 1	7161	11658、16146 、20634、 25122、29610
2470	mutS相同体 5(大腸菌)	453872	2625		39735 5	7162	11659、16147 、20635、 25123、29611
2471	mutS相同体 5(大腸菌)	547524	2626		44979 4	7163	11660、16148 、20636、 25124、29612
2472	mutS相同体 6(大腸菌)	234420	2627		23442 0	7164	11661、16149 、20637、 25125、29613
2473	mutS相同体 6(大腸菌)	446255	2628		41336 6	7165	11662、16150 、20638、 25126、29614
2474	mutS相同体 6(大腸菌)	538136	2629		43858 0	7166	11663、16151 、20639、 25127、29615
2475	mutS相同体 6(大腸菌)	540021	2630		44647 5	7167	11664、16152 、20640、 25128、29616
2476	mutS相同体 6(大腸菌)	543270	2631		44519 9	7168	11665、16153 、20641、 25129、29617
2477	mutS相同体 6(大腸菌)	544857	2632		44274 5	7169	11666、16154 、20642、 25130、29618
2478	mutY相同体(大 腸菌)	354383	2633		34635 4	7170	11667、16155 、20643、 25131、29619
2479	mutY相同体(大 腸菌)	355498	2634		34768 5	7171	11668、16156 、20644、 25132、29620
2480	mutY相同体(大 腸菌)	372098	2635		36117 0	7172	11669、16157 、20645、 25133、29621

10

20

30

【 0 4 2 5 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 5】

2481	mutY相同体(大腸菌)	372100	2636		36117 2	7173	11670、16158 、20646、 25134、29622
2482	mutY相同体(大腸菌)	372104	2637		36117 6	7174	11671、16159 、20647、 25135、29623
2483	mutY相同体(大腸菌)	372110	2638		36118 2	7175	11672、16160 、20648、 25136、29624
2484	mutY相同体(大腸菌)	372115	2639		36118 7	7176	11673、16161 、20649、 25137、29625
2485	mutY相同体(大腸菌)	435155	2640		40365 5	7177	11674、16162 、20650、 25138、29626
2486	mutY相同体(大腸菌)	448481	2641		40971 8	7178	11675、16163 、20651、 25139、29627
2487	mutY相同体(大腸菌)	450313	2642		40817 6	7179	11676、16164 、20652、 25140、29628
2488	mutY相同体(大腸菌)	456914	2643		40759 0	7180	11677、16165 、20653、 25141、29629
2489	mutY相同体(大腸菌)	525481	2644		43347 6	7181	11678、16166 、20654、 25142、29630
2490	mutY相同体(大腸菌)	528332	2645		43307 6	7182	11679、16167 、20655、 25143、29631
2491	MYC関連第X因子	246163	2646		24616 3	7183	11680、16168 、20656、 25144、29632
2492	MYC関連第X因子	284165	2647		28416 5	7184	11681、16169 、20657、 25145、29633
2493	MYC関連第X因子	341653	2648		34248 2	7185	11682、16170 、20658、 25146、29634

10

20

30

【 0 4 2 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 6】

2494	MYC関連第X因子	358402	2649		35117 5	7186	11683、16171 、20659、 25147、29635
2495	MYC関連第X因子	358664	2650		35149 0	7187	11684、16172 、20660、 25148、29636 、33485- 33534
2496	MYC関連第X因子	441116	2651		41311 7	7188	11685、16173 、20661、 25149、29637
2497	MYC関連第X因子	556979	2652		45237 8	7189	11686、16174 、20662、 25150、29638
2498	MYC関連第X因子	394606	2653		37810 4	7190	11687、16175 、20663、 25151、29639
2499	MYC結合タンパク質2	357337	2654		34989 2	7191	11688、16176 、20664、 25152、29640
2500	MYC結合タンパク質2	360084	2655		35319 7	7192	11689、16177 、20665、 25153、29641
2501	MYC結合タンパク質2	407578	2656		38428 8	7193	11690、16178 、20666、 25154、29642
2502	MYC結合タンパク質2	544440	2657		44459 6	7194	11691、16179 、20667、 25155、29643
2503	ミエロイド系分化1次応答遺伝子(88)	396334	2658		37962 5	7195	11692、16180 、20668、 25156、29644
2504	ミエロイド系分化1次応答遺伝子(88)	415158	2659		39215 2	7196	11693、16181 、20669、 25157、29645
2505	ミエロイド系分化1次応答遺伝子(88)	417037	2660		40139 9	7197	11694、16182 、20670、 25158、29646

10

20

30

【 0 4 2 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 7】

2506	ミエロイド系 分化1次応答遺 伝子(88)	421571	2661		40990 1	7198	11695、16183 、20671、 25159、29647
2507	筋分化1	250003	2662		25000 3	7199	11696、16184 、20672、 25160、29648
2508	ミオシン軽鎖 キナーゼ	346322	2663		32062 2	7200	11697、16185 、20673、 25161、29649
2509	ミオシン軽鎖 キナーゼ	354792	2664		34684 6	7201	11698、16186 、20674、 25162、29650
2510	ミオシン軽鎖 キナーゼ	359169	2665		35208 8	7202	11699、16187 、20675、 25163、29651
2511	ミオシン軽鎖 キナーゼ	360304	2666		35345 2	7203	11700、16188 、20676、 25164、29652
2512	ミオシン軽鎖 キナーゼ	360367	2667		35353 0	7204	11701、16189 、20677、 25165、29653
2513	ミオシン軽鎖 キナーゼ	360772	2668		35400 4	7205	11702、16190 、20678、 25166、29654
2514	ミオシン軽鎖 キナーゼ	418370	2669		42896 7	7206	11703、16191 、20679、 25167、29655
2515	ミオシン軽鎖 キナーゼ	475616	2670		41833 5	7207	11704、16192 、20680、 25168、29656
2516	非筋型ミオシ ン重鎖10	269243	2671		26924 3	7208	11705、16193 、20681、 25169、29657
2517	非筋型ミオシ ン重鎖10	360416	2672		35359 0	7209	11706、16194 、20682、 25170、29658
2518	非筋型ミオシ ン重鎖10	379980	2673		36931 5	7210	11707、16195 、20683、 25171、29659

10

20

30

【 0 4 2 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 8】

2519	非筋型ミオシン重鎖10	396239	2674		37953 9	7211	11708、16196、 20684、 25172、29660
2520	非筋型ミオシン重鎖10	411957	2675		40822 0	7212	11709、16197、 20685、 25173、29661
2521	非筋型ミオシン重鎖9	216181	2676		21618 1	7213	11710、16198、 20686、 25174、29662
2522	非筋型ミオシン重鎖9	337818	2677		33857 6	7214	11711、16199、 20687、 25175、29663
2523	非筋型ミオシン重鎖9	397231	2678		38040 8	7215	11712、16200、 20688、 25176、29664
2524	非筋型ミオシン重鎖9	401701	2679		38463 1	7216	11713、16201、 20689、 25177、29665
2525	非筋型ミオシン重鎖9	456729	2680		41485 2	7217	11714、16202、 20690、 25178、29666
2526	ミオシン調節軽鎖9	279022	2681		27902 2	7218	11715、16203、 20691、 25179、29667
2527	ミオシン調節軽鎖9	346786	2682		21731 3	7219	11716、16204、 20692、 25180、29668
2528	N-アセチルトランスフェラーゼ6(GCN5関連)	354862	2683		34692 7	7220	11717、16205、 20693、 25181、29669
2529	N-アセチルトランスフェラーゼ6(GCN5関連)	417393	2684		39189 3	7221	11718、16206、 20694、 25182、29670
2530	N-アセチルトランスフェラーゼ6(GCN5関連)	442620	2685		39115 8	7222	11719、16207、 20695、 25183、29671

10

20

30

【 0 4 2 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 2 9】

2531	N-アセチルト ランスフェラ ーゼ6(G C N5 関連)	443094	2686		41061 0	7223	11720、16208 、20696、 25184、29672
2532	N-アセチルト ランスフェラ ーゼ6(G C N5 関連)	443842	2687		40055 9	7224	11721、16209 、20697、 25185、29673
2533	N-アセチルト ランスフェラ ーゼ6(G C N5 関連)	450489	2688		38831 6	7225	11722、16210 、20698、 25186、29674
2534	N-アセチルト ランスフェラ ーゼ6(G C N5 関連)	452674	2689		41362 3	7226	11723、16211 、20699、 25187、29675
2535	NDRGファミリ ーメンバー2	298684	2690		29868 4	7227	11724、16212 、20700、 25188、29676
2536	NDRGファミリ ーメンバー2	298687	2691		29868 7	7228	11725、16213 、20701、 25189、29677
2537	NDRGファミリ ーメンバー2	350792	2692		34462 0	7229	11726、16214 、20702、 25190、29678
2538	NDRGファミリ ーメンバー2	360463	2693		35364 9	7230	11727、16215 、20703、 25191、29679
2539	NDRGファミリ ーメンバー2	397844	2694		38094 3	7231	11728、16216 、20704、 25192、29680
2540	NDRGファミリ ーメンバー2	397847	2695		38094 5	7232	11729、16217 、20705、 25193、29681
2541	NDRGファミリ ーメンバー2	397851	2696		38094 9	7233	11730、16218 、20706、 25194、29682
2542	NDRGファミリ ーメンバー2	397853	2697		38095 1	7234	11731、16219 、20707、 25195、29683

10

20

30

【 0 4 3 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 0】

2543	NDRGファミリー メンバー2	397855	2698		38095 3	7235	11732、16220 、20708、 25196、29684
2544	NDRGファミリー メンバー2	397856	2699		38095 4	7236	11733、16221 、20709、 25197、29685
2545	NDRGファミリー メンバー2	397858	2700		38095 6	7237	11734、16222 、20710、 25198、29686
2546	NDRGファミリー メンバー2	403829	2701		38588 9	7238	11735、16223 、20711、 25199、29687
2547	NDRGファミリー メンバー2	553442	2702		45049 3	7239	11736、16224 、20712、 25200、29688
2548	NDRGファミリー メンバー2	553503	2703		45230 6	7240	11737、16225 、20713、 25201、29689
2549	NDRGファミリー メンバー2	553784	2704		45105 9	7241	11738、16226 、20714、 25202、29690
2550	NDRGファミリー メンバー2	553867	2705		45069 1	7242	11739、16227 、20715、 25203、29691
2551	NDRGファミリー メンバー2	554094	2706		45227 8	7243	11740、16228 、20716、 25204、29692
2552	NDRGファミリー メンバー2	554143	2707		45200 6	7244	11741、16229 、20717、 25205、29693
2553	NDRGファミリー メンバー2	554398	2708		45118 5	7245	11742、16230 、20718、 25206、29694
2554	NDRGファミリー メンバー2	554415	2709		45227 4	7246	11743、16231 、20719、 25207、29695
2555	NDRGファミリー メンバー2	554419	2710		45217 9	7247	11744、16232 、20720、 25208、29696

10

20

30

【 0 4 3 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 1】

2556	NDRGファミリー メンバー2	554472	2711		45134 8	7248	11745、16233 、20721、 25209、29697
2557	NDRGファミリー メンバー2	554483	2712		45147 2	7249	11746、16234 、20722、 25210、29698
2558	NDRGファミリー メンバー2	554489	2713		45230 2	7250	11747、16235 、20723、 25211、29699
2559	NDRGファミリー メンバー2	554561	2714		45116 3	7251	11748、16236 、20724、 25212、29700
2560	NDRGファミリー メンバー2	554833	2715		45245 8	7252	11749、16237 、20725、 25213、29701
2561	NDRGファミリー メンバー2	554893	2716		45045 0	7253	11750、16238 、20726、 25214、29702
2562	NDRGファミリー メンバー2	555142	2717		45051 3	7254	11751、16239 、20727、 25215、29703
2563	NDRGファミリー メンバー2	555158	2718		45203 8	7255	11752、16240 、20728、 25216、29704
2564	NDRGファミリー メンバー2	555384	2719		45109 4	7256	11753、16241 、20729、 25217、29705
2565	NDRGファミリー メンバー2	555657	2720		45224 7	7257	11754、16242 、20730、 25218、29706
2566	NDRGファミリー メンバー2	555733	2721		45248 2	7258	11755、16243 、20731、 25219、29707
2567	NDRGファミリー メンバー2	555869	2722		45110 5	7259	11756、16244 、20732、 25220、29708
2568	NDRGファミリー メンバー2	556147	2723		45171 2	7260	11757、16245 、20733、 25221、29709

10

20

30

【 0 4 3 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 2】

2569	NDRGファミリー メンバー2	556329	2724		45226 2	7261	11758、16246 、20734、 25222、29710
2570	NDRGファミリー メンバー2	556420	2725		45195 1	7262	11759、16247 、20735、 25223、29711
2571	NDRGファミリー メンバー2	556457	2726		45085 2	7263	11760、16248 、20736、 25224、29712
2572	NDRGファミリー メンバー2	556561	2727		45082 5	7264	11761、16249 、20737、 25225、29713
2573	NDRGファミリー メンバー2	556688	2728		45198 1	7265	11762、16250 、20738、 25226、29714
2574	NDRGファミリー メンバー2	556924	2729		45050 4	7266	11763、16251 、20739、 25227、29715
2575	NDRGファミリー メンバー2	557149	2730		45259 2	7267	11764、16252 、20740、 25228、29716
2576	NDRGファミリー メンバー2	557169	2731		45233 4	7268	11765、16253 、20741、 25229、29717
2577	NDRGファミリー メンバー2	557264	2732		45147 1	7269	11766、16254 、20742、 25230、29718
2578	NDRGファミリー メンバー2	557274	2733		45234 4	7270	11767、16255 、20743、 25231、29719
2579	NDRGファミリー メンバー2	557676	2734		45254 8	7271	11768、16256 、20744、 25232、29720
2580	NDRGファミリー メンバー3	349004	2735		34529 2	7272	11769、16257 、20745、 25233、29721
2581	NDRGファミリー メンバー3	359675	2736		35270 3	7273	11770、16258 、20746、 25234、29722

10

20

30

【 0 4 3 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 3】

2582	NDRGファミリーメンバー3	373773	2737		36287 8	7274	11771、16259 、20747、 25235、29723
2583	NDRGファミリーメンバー3	540765	2738		44281 3	7275	11772、16260 、20748、 25236、29724
2584	neiエンドヌクレアーゼⅧ様1(大腸菌)	336572	2739		33832 8	7276	11773、16261 、20749、 25237、29725
2585	neiエンドヌクレアーゼⅧ様1(大腸菌)	355059	2740		34717 0	7277	11774、16262 、20750、 25238、29726
2586	neiエンドヌクレアーゼⅧ様1(大腸菌)	569035	2741		45573 0	7278	11775、16263 、20751、 25239、29727
2587	neiエンドヌクレアーゼⅧ様2(大腸菌)	284503	2742		28450 3	7279	11776、16264 、20752、 25240、29728
2588	neiエンドヌクレアーゼⅧ様2(大腸菌)	382309	2743		37174 6	7280	11777、16265 、20753、 25241、29729
2589	neiエンドヌクレアーゼⅧ様2(大腸菌)	403422	2744		38407 0	7281	11778、16266 、20754、 25242、29730
2590	neiエンドヌクレアーゼⅧ様2(大腸菌)	436750	2745		39402 3	7282	11779、16267 、20755、 25243、29731
2591	neiエンドヌクレアーゼⅧ様2(大腸菌)	455213	2746		39753 8	7283	11780、16268 、20756、 25244、29732
2592	neiエンドヌクレアーゼⅧ様2(大腸菌)	528323	2747		43565 7	7284	11781、16269 、20757、 25245、29733
2593	neiエンドヌクレアーゼⅧ様3(大腸菌)	264596	2748		26459 6	7285	11782、16270 、20758、 25246、29734
2594	ネトリン3	293973	2749		29397 3	7286	11783、16271 、20759、 25247、29735

10

20

30

【 0 4 3 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 4】

							、31776、 31957
2595	神経細胞接着 分子1	316851	2750		31847 2	7287	11784、16272 、20760、 25248、29736
2596	神経細胞接着 分子1	401611	2751		38405 5	7288	11785、16273 、20761、 25249、29737
2597	神経細胞接着 分子1	433634	2752		39098 2	7289	11786、16274 、20762、 25250、29738
2598	神経芽細胞腫 RASウイルス (v-ras)癌遺伝 子相同体	369535	2753		35854 8	7290	11787、16275 、20763、 25251、29739
2599	神経芽細胞腫 、腫瘍形成抑 制1	289749	2754		28974 9	7291	11788、16276 、20764、 25252、29740 、31777、 31958
2600	神経芽細胞腫 、腫瘍形成抑 制1	375136	2755		36427 8	7292	11789、16277 、20765、 25253、29741 、31778、 31959
2601	神経芽細胞腫 、腫瘍形成抑 制1	425400	2756		40025 0	7293	11790、16278 、20766、 25254、29742 、31779、 31960
2602	神経芽細胞腫 、腫瘍形成抑 制1	427894	2757		39407 9	7294	11791、16279 、20767、 25255、29743 、31780、 31961
2603	神経芽細胞腫 、腫瘍形成抑 制1	428975	2758		41241 9	7295	11792、16280 、20768、 25256、29744 、31781、 31962

10

20

30

【 0 4 3 5 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 5】

2604	神経芽細胞腫、腫瘍形成抑制1	439664	2759		39933 3	7296	11793、16281、20769、25257、29745、31782、31963
2605	神経芽細胞腫、腫瘍形成抑制1	451758	2760		39060 7	7297	11794、16282、20770、25258、29746、31783、31964
2606	神経芽細胞腫、腫瘍形成抑制1	548815	2761		44900 7	7298	11795、16283、20771、25259、29747、31784、31965
2607	ニューロフィロミン1	356175	2762		34849 8	7299	11796、16284、20772、25260、29748
2608	ニューロフィロミン1	358273	2763		35101 5	7300	11797、16285、20773、25261、29749
2609	ニューロフィロミン1	417592	2764		39899 1	7301	11798、16286、20774、25262、29750
2610	ニューロフィロミン1	431387	2765		41292 1	7302	11799、16287、20775、25263、29751
2611	ニューロフィロミン1	444181	2766		39648 1	7303	11800、16288、20776、25264、29752
2612	ニューロフィロミン1	456735	2767		38990 7	7304	11801、16289、20777、25265、29753
2613	ニューロフィロミン2(マーリン)	334961	2768		33565 2	7305	11802、16290、20778、25266、29754
2614	ニューロフィロミン2(マーリン)	338641	2769		34466 6	7306	11803、16291、20779、25267、29755

10

20

30

【 0 4 3 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 6】

2615	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	347330	2770		33516 0	7307	11804、16292 、20780、 25268、29756
2616	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	353887	2771		34062 6	7308	11805、16293 、20781、 25269、29757
2617	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	361166	2772		35452 9	7309	11806、16294 、20782、 25270、29758
2618	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	361452	2773		35489 7	7310	11807、16295 、20783、 25271、29759
2619	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	361676	2774		35518 3	7311	11808、16296 、20784、 25272、29760
2620	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	397789	2775		38089 1	7312	11809、16297 、20785、 25273、29761
2621	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	397822	2776		38092 2	7313	11810、16298 、20786、 25274、29762
2622	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	403435	2777		38402 9	7314	11811、16299 、20787、 25275、29763
2623	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	403999	2778		38479 7	7315	11812、16300 、20788、 25276、29764
2624	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	413209	2779		40992 1	7316	11813、16301 、20789、 25277、29765
2625	ニューロフィ プロミン2(マ ーリン)	432151	2780		39588 5	7317	11814、16302 、20790、 25278、29766
2626	ニューロビリ ン1	265371	2781		26537 1	7318	11815、16303 、20791、 25279、29767
2627	ニューロビリ ン1	374814	2782		36394 7	7319	11816、16304 、20792、 25280、29768

10

20

30

【 0 4 3 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 7】

2628	ニューロピリン1	374816	2783		36394 9	7320	11817、16305 、20793、 25281、29769
2629	ニューロピリン1	374818	2784		36395 1	7321	11818、16306 、20794、 25282、29770
2630	ニューロピリン1	374821	2785		36395 4	7322	11819、16307 、20795、 25283、29771
2631	ニューロピリン1	374822	2786		36395 5	7323	11820、16308 、20796、 25284、29772
2632	ニューロピリン1	374823	2787		36395 6	7324	11821、16309 、20797、 25285、29773
2633	ニューロピリン1	374828	2788		36396 1	7325	11822、16310 、20798、 25286、29774
2634	ニューロピリン1	374867	2789		36400 1	7326	11823、16311 、20799、 25287、29775
2635	ニューロピリン1	374875	2790		36400 9	7327	11824、16312 、20800、 25288、29776
2636	ニューロピリン1	395995	2791		37931 7	7328	11825、16313 、20801、 25289、29777
2637	ニューロピリン1	413802	2792		39044 7	7329	11826、16314 、20802、 25290、29778
2638	ニューロピリン1	418675	2793		41614 7	7330	11827、16315 、20803、 25291、29779
2639	ニューロピリン1	431894	2794		39307 1	7331	11828、16316 、20804、 25292、29780
2640	ニューロピリン1	432372	2795		40891 1	7332	11829、16317 、20805、 25293、29781

10

20

30

【 0 4 3 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 8】

2641	ニューロピリン1	455749	2796		39056 7	7333	11830、16318 、20806、 25294、29782
2642	ニューロピリン2	272849	2797		27284 9	7334	11831、16319 、20807、 25295、29783
2643	ニューロピリン2	340626	2798		33923 3	7335	11832、16320 、20808、 25296、29784
2644	ニューロピリン2	355117	2799		34723 8	7336	11833、16321 、20809、 25297、29785
2645	ニューロピリン2	357118	2800		34963 2	7337	11834、16322 、20810、 25298、29786
2646	ニューロピリン2	357785	2801		35043 2	7338	11835、16323 、20811、 25299、29787
2647	ニューロピリン2	360409	2802		35358 2	7339	11836、16324 、20812、 25300、29788
2648	ニューロピリン2	412873	2803		40762 6	7340	11837、16325 、20813、 25301、29789
2649	ニューロピリン2	417189	2804		38751 9	7341	11838、16326 、20814、 25302、29790
2650	ニューロピリン2	450507	2805		40427 9	7342	11839、16327 、20815、 25303、29791
2651	ニューロピリン2	540178	2806		43965 8	7343	11840、16328 、20816、 25304、29792
2652	ニューロピリン2	540841	2807		43926 1	7344	11841、16329 、20817、 25305、29793
2653	NHP2リボ核タンパク質相同体(酵母)	274606	2808		27460 6	7345	11842、16330 、20818、 25306、29794

10

20

30

【 0 4 3 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 3 9】

2654	NHP2リボ核タンパク質相同体(酵母)	314397	2809		36627 6	7346	11843、16331、 20819、 25307、29795
2655	ニブリン	265433	2810		26543 3	7347	11844、16332、 20820、 25308、29796
2656	ニブリン	452387	2811		44521 3	7348	11845、16333、 20821、 25309、29797
2657	窒素透過酵素調整剤様2(出芽酵母)	232501	2812		23250 1	7349	11846、16334、 20822、 25310、29798
2658	NK2ホメオボックス1	354822	2813		34687 9	7350	11847、16335、 20823、 25311、29799
2659	NK2ホメオボックス1	498187	2814		42960 7	7351	11848、16336、 20824、 25312、29800
2660	NK2ホメオボックス1	518149	2815		42834 1	7352	11849、16337、 20825、 25313、29801
2661	NK2ホメオボックス1	522719	2816		42951 9	7353	11850、16338、 20826、 25314、29802
2662	NK2ホメオボックス1	546983	2817		44930 2	7354	11851、16339、 20827、 25315、29803
2663	NK3ホメオボックス1	300332	2818		30033 2	7355	11852、16340、 20828、 25316、29804
2664	NK3ホメオボックス1	380871	2819		37025 3	7356	11853、16341、 20829、 25317、29805
2665	NK3ホメオボックス1	523261	2820		42972 9	7357	11854、16342、 20830、 25318、29806
2666	NLRファミリー、アポトーシス抑制タンパク質	194097	2821		44394 4	7358	11855、16343、 20831、 25319、29807

10

20

30

【 0 4 4 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 0】

2667	NLRファミリー、アポトーシス抑制タンパク質	503719	2822		42491 3	7359	11856、16344、20832、25320、29808
2668	NLRファミリー、アポトーシス抑制タンパク質	517649	2823		42865 7	7360	11857、16345、20833、25321、29809
2669	NLRファミリー、アポトーシス抑制タンパク質	523981	2824		42836 3	7361	11858、16346、20834、25322、29810
2670	N-メチルプリン-DNAグリコシラーゼ	219431	2825		21943 1	7362	11859、16347、20835、25323、29811
2671	N-メチルプリン-DNAグリコシラーゼ	356432	2826		34880 9	7363	11860、16348、20836、25324、29812
2672	N-メチルプリン-DNAグリコシラーゼ	397817	2827		38091 8	7364	11861、16349、20837、25325、29813
2673	N-メチルプリン-DNAグリコシラーゼ	436333	2828		38809 7	7365	11862、16350、20838、25326、29814
2674	nodal 相同体 (マウス)	287139	2829		28713 9	7366	11863、16351、20839、25327、29815
2675	nodal 相同体 (マウス)	414871	2830		39446 8	7367	11864、16352、20840、25328、29816
2676	非転移性細胞1に出現するタンパク質 (NM23A)	13034	2831		13034	7368	11865、16353、20841、25329、29817、31785、31966
2677	非転移性細胞1に出現するタンパク質 (NM23A)	336097	2832		33706 0	7369	11866、16354、20842、25330、29818

10

20

30

【 0 4 4 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 1】

2678	非転移性細胞1 に出現するタンパク質 (NM23A)	393196	2833		37689 2	7370	11867、16355 、20843、 25331、29819
2679	非転移性細胞1 に出現するタンパク質 (NM23A)	456492	2834		38768 2	7371	11868、16356 、20844、 25332、29820
2680	非転移性細胞4 に出現するタンパク質	219479	2835		21947 9	7372	11869、16357 、20845、 25333、29821
2681	非転移性細胞4 に出現するタンパク質	382940	2836		37239 8	7373	11870、16358 、20846、 25334、29822
2682	非転移性細胞4 に出現するタンパク質	397722	2837		38083 4	7374	11871、16359 、20847、 25335、29823
2683	非転移性細胞4 に出現するタンパク質	433358	2838		40592 5	7375	11872、16360 、20848、 25336、29824
2684	非転移性細胞4 に出現するタンパク質	444498	2839		39560 5	7376	11873、16361 、20849、 25337、29825
2685	非転移性細胞4 に出現するタンパク質	450036	2840		38904 8	7377	11874、16362 、20850、 25338、29826
2686	非転移性細胞4 に出現するタンパク質	454619	2841		40631 7	7378	11875、16363 、20851、 25339、29827
2687	NOP10リボ核タンパク質相同体(酵母)	328848	2842		33219 8	7379	11876、16364 、20852、 25340、29828
2688	ノッチ1	277541	2843		27754 1	7380	11877、16365 、20853、 25341、29829
2689	ノッチ4	383264	2844		37275 1	7381	11878、16366 、20854、 25342、29830

10

20

30

【 0 4 4 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 2】

2690	ノッチ4	548876	2845		44808 9	7382	11879、16367 、20855、 25343、29831
2691	nthエンドヌクレアーゼIII様1(大腸菌)	219066	2846		21906 6	7383	11880、16368 、20856、 25344、29832
2692	緊張性反応性活性化T細胞核内因子5	566899	2847		45562 8	7384	11881、16369 、20857、 25345、29833
2693	緊張性反応性活性化T細胞核内因子5	567239	2848		45759 3	7385	11882、16370 、20858、 25346、29834
2694	緊張性反応性活性化T細胞核内因子5	349945	2849		33880 6	7386	11883、16371 、20859、 25347、29835
2695	緊張性反応性活性化T細胞核内因子5	354436	2850		34642 0	7387	11884、16372 、20860、 25348、29836
2696	緊張性反応性活性化T細胞核内因子5	393742	2851		37734 3	7388	11885、16373 、20861、 25349、29837
2697	緊張性反応性活性化T細胞核内因子5	426654	2852		41312 6	7389	11886、16374 、20862、 25350、29838
2698	緊張性反応性活性化T細胞核内因子5	432919	2853		39653 8	7390	11887、16375 、20863、 25351、29839
2699	細胞質カルシニューリン依存性活性化T細胞核内因子1	591814	2854		46619 4	7391	11888、16376 、20864、 25352、29840
2700	細胞質カルシニューリン依存性活性化T細胞核内因子1	253506	2855		25350 6	7392	11889、16377 、20865、 25353、29841
2701	細胞質カルシニューリン依存性活性化T細胞核内因子1	318065	2856		31655 3	7393	11890、16378 、20866、 25354、29842

10

20

30

【 0 4 4 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 3】

2702	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子1	329101	2857		32785 0	7394	11891、16379 、20867、 25355、29843
2703	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子1	397790	2858		38089 2	7395	11892、16380 、20868、 25356、29844
2704	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子1	397794	2859		38089 6	7396	11893、16381 、20869、 25357、29845
2705	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子1	427363	2860		38937 7	7397	11894、16382 、20870、 25358、29846
2706	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子1	542384	2861		44243 5	7398	11895、16383 、20871、 25359、29847
2707	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子1	545796	2862		43999 2	7399	11896、16384 、20872、 25360、29848
2708	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子2	371564	2863		36061 9	7400	11897、16385 、20873、 25361、29849
2709	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子2	371567	2864		36062 2	7401	11898、16386 、20874、 25362、29850
2710	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子2	396009	2865		37933 0	7402	11899、16387 、20875、 25363、29851
2711	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子2	414705	2866		39647 1	7403	11900、16388 、20876、 25364、29852

10

20

30

【 0 4 4 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 4】

2712	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子3	329524	2867		33132 4	7404	11901、16389 、20877、 25365、29853
2713	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子3	346183	2868		30065 9	7405	11902、16390 、20878、 25366、29854
2714	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子3	349223	2869		26400 8	7406	11903、16391 、20879、 25367、29855
2715	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子3	535127	2870		44606 5	7407	11904、16392 、20880、 25368、29856
2716	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	250373	2871		25037 3	7408	11905、16393 、20881、 25369、29857
2717	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	413692	2872		38891 0	7409	11906、16394 、20882、 25370、29858
2718	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	422617	2873		39678 8	7410	11907、16395 、20883、 25371、29859
2719	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	424781	2874		38866 8	7411	11908、16396 、20884、 25372、29860
2720	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	539237	2875		43935 0	7412	11909、16397 、20885、 25373、29861
2721	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	553469	2876		45150 2	7413	11910、16398 、20886、 25374、29862

10

20

30

【 0 4 4 5 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 5】

2722	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	553708	2877		45059 0	7414	11911、16399 、20887、 25375、29863
2723	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	553879	2878		45234 9	7415	11912、16400 、20888、 25376、29864
2724	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	554050	2879		45115 1	7416	11913、16401 、20889、 25377、29865
2725	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	554344	2880		45046 9	7417	11914、16402 、20890、 25378、29866
2726	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	554473	2881		45081 0	7418	11915、16403 、20891、 25379、29867
2727	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	554591	2882		45203 9	7419	11916、16404 、20892、 25380、29868
2728	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	554661	2883		45073 3	7420	11917、16405 、20893、 25381、29869
2729	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	554903	2884		45185 3	7421	11918、16406 、20894、 25382、29870
2730	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	554966	2885		45064 4	7422	11919、16407 、20895、 25383、29871
2731	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	555167	2886		45139 5	7423	11920、16408 、20896、 25384、29872

10

20

30

【 0 4 4 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 6】

2732	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	555393	2887		45180 1	7424	11921、16409 、20897、 25385、29873
2733	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	555453	2888		45068 6	7425	11922、16410 、20898、 25386、29874
2734	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	555590	2889		45122 4	7426	11923、16411 、20899、 25387、29875
2735	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	555802	2890		45159 0	7427	11924、16412 、20900、 25388、29876
2736	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	556169	2891		45145 4	7428	11925、16413 、20901、 25389、29877
2737	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	556279	2892		45227 0	7429	11926、16414 、20902、 25390、29878
2738	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	556759	2893		45118 3	7430	11927、16415 、20903、 25391、29879
2739	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	557451	2894		45128 4	7431	11928、16416 、20904、 25392、29880
2740	細胞質カルシ ニューリン依 存性活性化T細 胞核内因子4	557767	2895		45149 6	7432	11929、16417 、20905、 25393、29881
2741	B細胞における κ 軽鎖ポリペ プチド遺伝子 エンハンサー の核内因子1	226574	2896		22657 4	7433	11930、16418 、20906、 25394、29882

10

20

30

【 0 4 4 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 7】

2742	B細胞における κ 軽鎖ポリペ プチド遺伝子 エンハンサー の核内因子1	394820	2897		37829 7	7434	11931、16419 、20907、 25395、29883
2743	B細胞における κ 軽鎖ポリペ プチド遺伝子 エンハンサー の核内因子1	505458	2898		42479 0	7435	11932、16420 、20908、 25396、29884
2744	B細胞における κ 軽鎖ポリペ プチド遺伝子 エンハンサー の核内因子1	509165	2899		42387 7	7436	11933、16421 、20909、 25397、29885
2745	B細胞における κ 軽鎖ポリペ プチド遺伝子 エンハンサー の核内因子1	511926	2900		42090 4	7437	11934、16422 、20910、 25398、29886
2746	B細胞における κ 軽鎖ポリペ プチド遺伝子 エンハンサー の核内因子阻 害剤、α	216797	2901		21679 7	7438	11935、16423 、20911、 25399、29887
2747	核内受容体相 互作用タンパ ク質1	318948	2902		32721 3	7439	11936、16424 、20912、 25400、29888
2748	核内受容体相 互作用タンパ ク質1	400199	2903		38306 0	7440	11937、16425 、20913、 25401、29889
2749	核内受容体相 互作用タンパ ク質1	400202	2904		38306 3	7441	11938、16426 、20914、 25402、29890
2750	核内受容体相 互作用タンパ ク質1	411932	2905		41211 4	7442	11939、16427 、20915、 25403、29891
2751	核内受容体サ ブファミリー 3、グループ	231509	2906		23150 9	7443	11940、16428 、20916、 25404、29892

10

20

30

【 0 4 4 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 8】

	C、メンバー 1(糖質コルチ コイド受容体)						
2752	核内受容体サ ブファミリー 3、グループ C、メンバー 1(糖質コルチ コイド受容体)	343796	2907		34320 5	7444	11941、16429 、20917、 25405、29893
2753	核内受容体サ ブファミリー 3、グループ C、メンバー 1(糖質コルチ コイド受容体)	361001	2908		35427 4	7445	11942、16430 、20918、 25406、29894
2754	核内受容体サ ブファミリー 3、グループ C、メンバー 1(糖質コルチ コイド受容体)	394464	2909		37797 7	7446	11943、16431 、20919、 25407、29895
2755	核内受容体サ ブファミリー 3、グループ C、メンバー 1(糖質コルチ コイド受容体)	394466	2910		37797 9	7447	11944、16432 、20920、 25408、29896
2756	核内受容体サ ブファミリー 3、グループ C、メンバー 1(糖質コルチ コイド受容体)	415690	2911		38767 2	7448	11945、16433 、20921、 25409、29897
2757	核内受容体サ ブファミリー 3、グループ C、メンバー 1(糖質コルチ コイド受容体)	416954	2912		40421 8	7449	11946、16434 、20922、 25410、29898

10

20

30

【 0 4 4 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 4 9】

2758	核内受容体サブファミリー3、グループC、メンバー1(糖質コルチコイド受容体)	424646	2913		40528 2	7450	11947、16435、20923、25411、29899
2759	核内受容体サブファミリー3、グループC、メンバー1(糖質コルチコイド受容体)	502500	2914		42537 4	7451	11948、16436、20924、25412、29900
2760	核内受容体サブファミリー3、グループC、メンバー1(糖質コルチコイド受容体)	502892	2915		42085 6	7452	11949、16437、20925、25413、29901
2761	核内受容体サブファミリー3、グループC、メンバー1(糖質コルチコイド受容体)	503201	2916		42767 2	7453	11950、16438、20926、25414、29902
2762	核内受容体サブファミリー3、グループC、メンバー1(糖質コルチコイド受容体)	504572	2917		42251 8	7454	11951、16439、20927、25415、29903
2763	核内受容体サブファミリー3、グループC、メンバー1(糖質コルチコイド受容体)	508760	2918		42531 3	7455	11952、16440、20928、25416、29904
2764	核内受容体サブファミリー3、グループC、メンバー	510170	2919		42474 7	7456	11953、16441、20929、25417、29905

10

20

30

【 0 4 5 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 0】

	1(糖質コルチコイド受容体)						
2765	核内受容体サブファミリー3、グループC、メンバー1(糖質コルチコイド受容体)	514699	2920		426478	7457	11954、16442、20930、25418、29906
2766	核内受容体サブファミリー4、グループA、メンバー3	330847	2921		333122	7458	11955、16443、20931、25419、29907
2767	核内受容体サブファミリー4、グループA、メンバー3	338488	2922		340301	7459	11956、16444、20932、25420、29908
2768	核内受容体サブファミリー4、グループA、メンバー3	395096	2923		378530	7460	11957、16445、20933、25421、29909
2769	核内受容体サブファミリー4、グループA、メンバー3	395097	2924		378531	7461	11958、16446、20934、25422、29910
2770	核小体タンパク質3(CARDドメインを有するアポトーシスリプレッサー)	268605	2925		268605	7462	11959、16447、20935、25423、29911
2771	核小体タンパク質3(CARDドメインを有するアポトーシスリプレッサー)	432069	2926		399831	7463	11960、16448、20936、25424、29912
2772	ヌクレオリン	322723	2927		318195	7464	11961、16449、20937、25425、29913

10

20

30

【 0 4 5 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 1】

2773	ヌクレオリン	322732	2928		31961 7	7465	11962、16450 、20938、 25426、29914
2774	ヌクレオリン	392033	2929		37588 7	7466	11963、16451 、20939、 25427、29915
2775	ヌクレオフォ スミン(核小体 リン酸化タン パク質B23、ヌ マトリン)	296930	2930		29693 0	7467	11964、16452 、20940、 25428、29916
2776	ヌクレオフォ スミン(核小体 リン酸化タン パク質B23、ヌ マトリン)	351986	2931		34116 8	7468	11965、16453 、20941、 25429、29917
2777	ヌクレオフォ スミン(核小体 リン酸化タン パク質B23、ヌ マトリン)	393820	2932		37740 8	7469	11966、16454 、20942、 25430、29918
2778	ヌクレオフォ スミン(核小体 リン酸化タン パク質B23、ヌ マトリン)	517671	2933		42875 5	7470	11967、16455 、20943、 25431、29919
2779	ヌクレオチド 結合オリゴマ ー化領域含有1	222823	2934		22282 3	7471	11968、16456 、20944、 25432、29920
2780	ヌクレオチド 結合オリゴマ ー化領域含有1	411552	2935		39604 6	7472	11969、16457 、20945、 25433、29921
2781	ヌクレオチド 結合オリゴマ ー化領域含有1	413433	2936		39950 5	7473	11970、16458 、20946、 25434、29922
2782	ヌクレオチド 結合オリゴマ ー化領域含有1	419601	2937		41091 7	7474	11971、16459 、20947、 25435、29923

10

20

30

【 0 4 5 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 2】

2783	ヌクレオチド 結合オリゴマ ー化領域含有1	419799	2938		39555 1	7475	11972、16460 、20948、 25436、29924
2784	ヌクレオチド 結合オリゴマ ー化領域含有1	423334	2939		40941 6	7476	11973、16461 、20949、 25437、29925
2785	ヌクレオチド 結合オリゴマ ー化領域含有1	434755	2940		41694 6	7477	11974、16462 、20950、 25438、29926
2786	nudix(ヌクレ オシドニリン 酸結合部分X) 型モチーフ11	375992	2941		36516 0	7478	11975、16463 、20951、 25439、29927
2787	nudix(ヌクレ オシドニリン 酸結合部分X) 型モチーフ13	349051	2942		33532 6	7479	11976、16464 、20952、 25440、29928
2788	nudix(ヌクレ オシドニリン 酸結合部分X) 型モチーフ13	357321	2943		34987 4	7480	11977、16465 、20953、 25441、29929
2789	nudix(ヌクレ オシドニリン 酸結合部分X) 型モチーフ13	372997	2944		36208 8	7481	11978、16466 、20954、 25442、29930
2790	nudix(ヌクレ オシドニリン 酸結合部分X) 型モチーフ13	537969	2945		43822 3	7482	11979、16467 、20955、 25443、29931
2791	nudix(ヌクレ オシドニリン 酸結合部分X) 型モチーフ13	544879	2946		44076 0	7483	11980、16468 、20956、 25444、29932
2792	0-6-メチルグ アニン-DNAメ チルトランス フェラーゼ	306010	2947		30211 1	7484	11981、16469 、20957、 25445、29933
2793	オクルジン	355237	2948		34737 9	7485	11982、16470 、20958、 25446、29934

10

20

30

【 0 4 5 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 3】

2794	オクルジン	380766	2949		37014 3	7486	11983、16471 、20959、 25447、29935
2795	オクルジン	396442	2950		37971 9	7487	11984、16472 、20960、 25448、29936
2796	オクルジン	538151	2951		44594 0	7488	11985、16473 、20961、 25449、29937
2797	オクルジン	542132	2952		44000 0	7489	11986、16474 、20962、 25450、29938
2798	オリゴスクレ オチド/オリゴ 糖結合ひだ含 有1	224950	2953		22495 0	7490	11987、16475 、20963、 25451、29939
2799	オリゴスクレ オチド/オリゴ 糖結合ひだ含 有1	369764	2954		35877 9	7491	11988、16476 、20964、 25452、29940
2800	オピオイド結 合タンパク質/ 細胞接着分子 様	331898	2955		33086 2	7492	11989、16477 、20965、 25453、29941
2801	オピオイド結 合タンパク質/ 細胞接着分子 様	416724	2956		39064 3	7493	11990、16478 、20966、 25454、29942
2802	オピオイド結 合タンパク質/ 細胞接着分子 様	524381	2957		43475 0	7494	11991、16479 、20967、 25455、29943
2803	オピオイド結 合タンパク質/ 細胞接着分子 様	541867	2958		44549 6	7495	11992、16480 、20968、 25456、29944
2804	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ1	278568	2959		27856 8	7496	11993、16481 、20969、 25457、29945

10

20

30

【 0 4 5 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 4】

2805	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ1	356341	2960		34869 6	7497	11994、16482 、20970、 25458、29946
2806	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ1	524847	2961		43247 7	7498	11995、16483 、20971、 25459、29947
2807	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ1	526968	2962		43373 7	7499	11996、16484 、20972、 25460、29948
2808	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ1	528592	2963		43300 4	7500	11997、16485 、20973、 25461、29949
2809	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ1	528633	2964		43598 3	7501	11998、16486 、20974、 25462、29950
2810	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ1	529248	2965		43351 8	7502	11999、16487 、20975、 25463、29951
2811	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ1	530617	2966		43342 3	7503	12000、16488 、20976、 25464、29952
2812	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ4	321944	2967		32686 4	7504	12001、16489 、20977、 25465、29953
2813	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ4	358301	2968		35104 9	7505	12002、16490 、20978、 25466、29954
2814	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ4	358801	2969		35165 6	7506	12003、16491 、20979、 25467、29955

10

20

30

【 0 4 5 5 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 5】

2815	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ4	360442	2970		35362 5	7507	12004、16492 、20980、 25468、29956
2816	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ4	435673	2971		39275 3	7508	12005、16493 、20981、 25469、29957
2817	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ4	542377	2972		44325 8	7509	12006、16494 、20982、 25470、29958
2818	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ4	593690	2973		46941 3	7510	12007、16495 、20983、 25471、29959
2819	p21タンパク質 (Cdc42/R a c)活性化キナ ーゼ4	599386	2974		47115 7	7511	12008、16496 、20984、 25472、29960
2820	Paf1RNAポリメ ラーゼII関連 因子相同体(出 芽酵母)	595564	2975		46887 4	7512	12009、16497 、20985、 25473、29961
2821	Paf1RNAポリメ ラーゼII関連 因子相同体(出 芽酵母)	221265	2976		22126 5	7513	12010、16498 、20986、 25474、29962
2822	Paf1RNAポリメ ラーゼII関連 因子相同体(出 芽酵母)	221266	2977		22126 6	7514	12011、16499 、20987、 25475、29963
2823	Paf1RNAポリメ ラーゼII関連 因子相同体(出 芽酵母)	416728	2978		39641 2	7515	12012、16500 、20988、 25476、29964
2824	ベアードボッ クス5	358127	2979		35084 4	7516	12013、16501 、20989、 25477、29965

10

20

30

【 0 4 5 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 6】

2825	ペアードボックス5	377840	2980		36707 1	7517	12014、16502 、20990、 25478、29966
2826	ペアードボックス5	377847	2981		36707 8	7518	12015、16503 、20991、 25479、29967
2827	ペアードボックス5	377849	2982		36708 0	7519	12016、16504 、20992、 25480、29968
2828	ペアードボックス5	377852	2983		36708 3	7520	12017、16505 、20993、 25481、29969
2829	ペアードボックス5	377853	2984		36708 4	7521	12018、16506 、20994、 25482、29970
2830	ペアードボックス5	414447	2985		41218 8	7522	12019、16507 、20995、 25483、29971
2831	ペアードボックス5	446742	2986		40468 7	7523	12020、16508 、20996、 25484、29972
2832	ペアードボックス5	520281	2987		43077 3	7524	12021、16509 、20997、 25485、29973
2833	ペアードボックス5	522003	2988		42935 9	7525	12022、16510 、20998、 25486、29974
2834	ペアードボックス5	523493	2989		43103 8	7526	12023、16511 、20999、 25487、29975
2835	ペアードボックス8	263334	2990		26333 4	7527	12024、16512 、21000、 25488、29976
2836	ペアードボックス8	263335	2991		26333 5	7528	12025、16513 、21001、 25489、29977
2837	ペアードボックス8	348715	2992		31475 0	7529	12026、16514 、21002、 25490、29978

10

20

30

【 0 4 5 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 7】

2838	ベアードボックス8	397647	2993		38076 8	7530	12027、16515 、21003、 25491、29979
2839	ベアードボックス8	429538	2994		39549 8	7531	12028、16516 、21004、 25492、29980
2840	パーキンソン タンパク質7	338639	2995		34027 8	7532	12029、16517 、21005、 25493、29981
2841	パーキンソン タンパク質7	377488	2996		36670 8	7533	12030、16518 、21006、 25494、29982
2842	パーキンソン タンパク質7	377491	2997		36671 1	7534	12031、16519 、21007、 25495、29983
2843	パーキンソン タンパク質7	493678	2998		41877 0	7535	12032、16520 、21008、 25496、29984
2844	BRCA2のパート ナーおよびロ ーカライザー	261584	2999		26158 4	7536	12033、16521 、21009、 25497、29985
2845	パッチド1	331920	3000		33235 3	7537	12034、16522 、21010、 25498、29986
2846	パッチド1	375271	3001		36442 0	7538	12035、16523 、21011、 25499、29987
2847	パッチド1	375274	3002		36442 3	7539	12036、16524 、21012、 25500、29988
2848	パッチド1	375275	3003		36442 4	7540	12037、16525 、21013、 25501、29989
2849	パッチド1	375284	3004		36443 3	7541	12038、16526 、21014、 25502、29990
2850	パッチド1	375290	3005		36443 9	7542	12039、16527 、21015、 25503、29991

10

20

30

【 0 4 5 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 8】

2851	パッチド1	418258	3006		39613 5	7543	12040、16528 、21016、 25504、29992
2852	パッチド1	421141	3007		39998 1	7544	12041、16529 、21017、 25505、29993
2853	パッチド1	429896	3008		41482 3	7545	12042、16530 、21018、 25506、29994
2854	パッチド1	430669	3009		41028 7	7546	12043、16531 、21019、 25507、29995
2855	パッチド1	437951	3010		38974 4	7547	12044、16532 、21020、 25508、29996
2856	パッチド1	544247	3011		43921 3	7548	12045、16533 、21021、 25509、29997
2857	パッチド1	546820	3012		44884 3	7549	12046、16534 、21022、 25510、29998
2858	パッチド1	547672	3013		44787 8	7550	12047、16535 、21023、 25511、29999
2859	パッチド1	551630	3014		45013 1	7551	12048、16536 、21024、 25512、30000
2860	パッチド1	551845	3015		44700 8	7552	12049、16537 、21025、 25513、30001
2861	パッチド1	553011	3016		44779 7	7553	12050、16538 、21026、 25514、30002
2862	バキシリン	228307	3017		22830 7	7554	12051、16539 、21027、 25515、30003
2863	バキシリン	267257	3018		26725 7	7555	12052、16540 、21028、 25516、30004

10

20

30

【 0 4 5 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 5 9】

2864	パキシリン	331257	3019		33182 9	7556	12053、16541 、21029、 25517、30005
2865	パキシリン	397506	3020		38064 3	7557	12054、16542 、21030、 25518、30006
2866	パキシリン	424649	3021		39128 3	7558	12055、16543 、21031、 25519、30007
2867	パキシリン	458477	3022		39553 6	7559	12056、16544 、21032、 25520、30008
2868	パキシリン	541856	3023		44216 5	7560	12057、16545 、21033、 25521、30009
2869	PDZおよびLIM ドメイン4	253754	3024		25375 4	7561	12058、16546 、21034、 25522、30010
2870	PDZおよびLIM ドメイン4	379018	3025		36830 3	7562	12059、16547 、21035、 25523、30011
2871	PDZおよびLIM ドメイン5	317968	3026		32174 6	7563	12060、16548 、21036、 25524、30012
2872	PDZおよびLIM ドメイン5	318007	3027		32202 1	7564	12061、16549 、21037、 25525、30013
2873	PDZおよびLIM ドメイン5	380180	3028		36952 7	7565	12062、16550 、21038、 25526、30014
2874	PDZおよびLIM ドメイン5	437932	3029		39846 9	7566	12063、16551 、21039、 25527、30015
2875	PDZおよびLIM ドメイン5	450793	3030		40157 9	7567	12064、16552 、21040、 25528、30016
2876	PDZおよびLIM ドメイン5	538141	3031		43979 5	7568	12065、16553 、21041、 25529、30017

10

20

30

【 0 4 6 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 0】

2877	PDZおよびLIM ドメイン5	542407	3032		44218 7	7569	12066、16554 、21042、 25530、30018
2878	PDZおよびLIM ドメイン5	359265	3033		35221 0	7570	12067、16555 、21043、 25531、30019
2879	PDZおよびLIM ドメイン7(エ ニグマ)	355572	3034		34777 6	7571	12068、16556 、21044、 25532、30020
2880	PDZおよびLIM ドメイン7(エ ニグマ)	355841	3035		34809 9	7572	12069、16557 、21045、 25533、30021
2881	PDZおよびLIM ドメイン7(エ ニグマ)	356618	3036		34903 0	7573	12070、16558 、21046、 25534、30022
2882	PDZおよびLIM ドメイン7(エ ニグマ)	359895	3037		35296 4	7574	12071、16559 、21047、 25535、30023
2883	PDZおよびLIM ドメイン7(エ ニグマ)	506161	3038		42485 0	7575	12072、16560 、21048、 25536、30024
2884	PDZおよびLIM ドメイン7(エ ニグマ)	506537	3039		42166 4	7576	12073、16561 、21049、 25537、30025
2885	NIMA相互作用 ペプチジルプ ロリルシス/ト ランスイソメ ラーゼ1	247970	3040		24797 0	7577	12074、16562 、21050、 25538、30026
2886	NIMA相互作用 ペプチジルプ ロリルシス/ト ランスイソメ ラーゼ1	380889	3041		37027 2	7578	12075、16563 、21051、 25539、30027
2887	NIMA相互作用 ペプチジルプ ロリルシス/ト ランスイソメ ラーゼ1	424497	3042		39030 1	7579	12076、16564 、21052、 25540、30028

10

20

30

【 0 4 6 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 1】

2888	ペルオキシソーム増殖活性化受容体γ	396999	3043		38019 5	7580	12077、16565 、21053、 25541、30029
2889	BRCTドメイン含有 pescadillo相同体1(ゼブラフィッシュ)	335214	3044		33461 2	7581	12078、16566 、21054、 25542、30030
2890	BRCTドメイン含有 pescadillo相同体1(ゼブラフィッシュ)	354694	3045		34672 5	7582	12079、16567 、21055、 25543、30031
2891	BRCTドメイン含有 pescadillo相同体1(ゼブラフィッシュ)	402281	3046		38436 6	7583	12080、16568 、21056、 25544、30032
2892	BRCTドメイン含有 pescadillo相同体1(ゼブラフィッシュ)	405677	3047		38565 4	7584	12081、16569 、21057、 25545、30033
2893	PHドメインおよびロイシン 豊富なリビートタンパク質 ホスファターゼ1	262719	3048		26271 9	7585	12082、16570 、21058、 25546、30034
2894	PHドメインおよびロイシン 豊富なリビートタンパク質 ホスファターゼ1	400316	3049		38317 0	7586	12083、16571 、21059、 25547、30035
2895	PHドメインおよびロイシン 豊富なリビートタンパク質 ホスファターゼ2	299971	3050		29997 1	7587	12084、16572 、21060、 25548、30036

10

20

30

【 0 4 6 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 2】

2896	PHドメインおよびロイシン 豊富なりピー トタンパク質 ホスファター ゼ2	356272	3051		34861 1	7588	12085、16573 、21061、 25549、30037
2897	PHドメインおよびロイシン 豊富なりピー トタンパク質 ホスファター ゼ2	360429	3052		35361 0	7589	12086、16574 、21062、 25550、30038
2898	PHドメインおよびロイシン 豊富なりピー トタンパク質 ホスファター ゼ2	393524	3053		37715 9	7590	12087、16575 、21063、 25551、30039
2899	PHドメインおよびロイシン 豊富なりピー トタンパク質 ホスファター ゼ2	538126	3054		43852 8	7591	12088、16576 、21064、 25552、30040
2900	PHドメインおよびロイシン 豊富なりピー トタンパク質 ホスファター ゼ2	540628	3055		44578 1	7592	12089、16577 、21065、 25553、30041
2901	PHドメインおよびロイシン 豊富なりピー トタンパク質 ホスファター ゼ2	568954	3056		45799 1	7593	12090、16578 、21066、 25554、30042
2902	ホスファター ゼ・テンシ ン・ホモログ	371953	3057		36102 1	7594	12091、16579 、21067、 25555、30043

10

20

30

【 0 4 6 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 3】

2903	ホスファチジン酸ホスファターゼ2型ドメイン含有1B	419686	3058		41452 2	7595	12092、16580、 21068、 25556、30044
2904	ホスファチジン酸ホスファターゼ2型ドメイン含有1B	422581	3059		39062 2	7596	12093、16581、 21069、 25557、30045
2905	ホスファチジン酸ホスファターゼ2型ドメイン含有1B	424479	3060		39255 3	7597	12094、16582、 21070、 25558、30046
2906	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット1(α)	523872	3061		43009 8	7598	12095、16583、 21071、 25559、30047
2907	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 α ポリペプチド	263967	3062		26396 7	7599	12096、16584、 21072、 25560、30048
2908	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 α ポリペプチド	468036	3063		41747 9	7600	12097、16585、 21073、 25561、30049
2909	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 α ポリペプチド	477735	3064		41814 5	7601	12098、16586、 21074、 25562、30050
2910	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 β ポリペプチド	289153	3065		28915 3	7602	12099、16587、 21075、 25563、30051
2911	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 β ポリペプチド	461451	3066		42039 9	7603	12100、16588、 21076、 25564、30052

10

20

30

【 0 4 6 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 4】

2912	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 β ポリペプチド	465581	3067		41732 9	7604	12101、16589、21077、25565、30053
2913	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 β ポリペプチド	477593	3068		41814 3	7605	12102、16590、21078、25566、30054
2914	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 β ポリペプチド	483968	3069		41985 7	7606	12103、16591、21079、25567、30055
2915	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 β ポリペプチド	493568	3070		41786 9	7607	12104、16592、21080、25568、30056
2916	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 β ポリペプチド	544716	3071		43825 9	7608	12105、16593、21081、25569、30057
2917	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 δ ポリペプチド	360563	3072		35376 6	7609	12106、16594、21082、25570、30058
2918	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 δ ポリペプチド	361110	3073		35441 0	7610	12107、16595、21083、25571、30059
2919	ホスホイノシチド3キナーゼ、触媒作用、 δ ポリペプチド	377346	3074		36656 3	7611	12108、16596、21084、25572、30060

10

20

30

【 0 4 6 5 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 5】

2920	ホスホイノシ チド3キナー ゼ、触媒作 用、 δ ポリペ プチド	536656	3075		44644 4	7612	12109、16597 、21085、 25573、30061
2921	ホスホイノシ チド3キナー ゼ、触媒作 用、 δ ポリペ プチド	543390	3076		44381 1	7613	12110、16598 、21086、 25574、30062
2922	ホスホイノシ チド3キナー ゼ、触媒作 用、 γ ポリペ プチド	359195	3077		35212 1	7614	12111、16599 、21087、 25575、30063
2923	ホスホイノシ チド3キナー ゼ、触媒作 用、 γ ポリペ プチド	440650	3078		39225 8	7615	12112、16600 、21088、 25576、30064
2924	ホスホイノシ チド3キナー ゼ、触媒作 用、 γ ポリペ プチド	496166	3079		41926 0	7616	12113、16601 、21089、 25577、30065
2925	ホスホイノシ チド3キナー ゼ、クラス2、 α ポリペプチ ド	265970	3080		26597 0	7617	12114、16602 、21090、 25578、30066
2926	ホスホイノシ チド3キナー ゼ、クラス2、 α ポリペプチ ド	532035	3081		43696 9	7618	12115、16603 、21091、 25579、30067
2927	ホスホイノシ チド3キナー ゼ、クラス2、 α ポリペプチ ド	533645	3082		43624 4	7619	12116、16604 、21092、 25580、30068

10

20

30

【 0 4 6 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 6】

2928	ホスホイノシチド3キナーゼ、クラス2、 α ポリペプチド	540361	3083		43868 7	7620	12117、16605、21093、25581、30069
2929	ホスホイノシチド3キナーゼ、クラス2、 α ポリペプチド	544896	3084		44304 7	7621	12118、16606、21094、25582、30070
2930	ホスホイノシチド3キナーゼ、クラス3	262039	3085		26203 9	7622	12119、16607、21095、25583、30071
2931	ホスホイノシチド3キナーゼ、クラス3	398870	3086		38184 5	7623	12120、16608、21096、25584、30072
2932	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット1(α)	274335	3087		27433 5	7624	12121、16609、21097、25585、30073
2933	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット1(α)	320694	3088		32351 2	7625	12122、16610、21098、25586、30074
2934	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット1(α)	336483	3089		33855 4	7626	12123、16611、21099、25587、30075
2935	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット1(α)	396611	3090		37985 5	7627	12124、16612、21100、25588、30076
2936	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット1(α)	521381	3091		42805 6	7628	12125、16613、21101、25589、30077
2937	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット1(α)	521409	3092		43105 8	7629	12126、16614、21102、25590、30078

10

20

30

【 0 4 6 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 7】

2938	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット1(α)	521657	3093		42927 7	7630	12127、16615、21103、25591、30079
2939	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット2(β)	222254	3094		22225 4	7631	12128、16616、21104、25592、30080
2940	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット3(γ)	262741	3095		26274 1	7632	12129、16617、21105、25593、30081
2941	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット3(γ)	340332	3096		34248 4	7633	12130、16618、21106、25594、30082
2942	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット3(γ)	354242	3097		34618 8	7634	12131、16619、21107、25595、30083
2943	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット3(γ)	372006	3098		36107 5	7635	12132、16620、21108、25596、30084
2944	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット3(γ)	420542	3099		41254 6	7636	12133、16621、21109、25597、30085
2945	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット3(γ)	423209	3100		39143 1	7637	12134、16622、21110、25598、30086
2946	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット3(γ)	425892	3101		41664 7	7638	12135、16623、21111、25599、30087
2947	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット3(γ)	540385	3102		43991 3	7639	12136、16624、21112、25600、30088

10

20

30

【 0 4 6 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 8】

2948	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット5	269300	3103		269300	7640	12137、16625、21113、25601、30089
2949	ホスホイノシチド3キナーゼ、調節サブユニット5	447110	3104		392812	7641	12138、16626、21114、25602、30090
2950	ホスホリパーゼA2、グループIB(脾臓)	308366	3105		312286	7642	12139、16627、21115、25603、30091
2951	ホスホリパーゼA2、グループIIA(血小板、滑液)	375111	3106		364252	7643	12140、16628、21116、25604、30092
2952	ホスホリパーゼA2、グループIIA(血小板、滑液)	400520	3107		383364	7644	12141、16629、21117、25605、30093
2953	ホスホリパーゼA2、グループIID	375105	3108		364246	7645	12142、16630、21118、25606、30094
2954	ホスホリパーゼA2、グループIIE	375116	3109		364257	7646	12143、16631、21119、25607、30095、31786、31967
2955	ホスホリパーゼA2、グループIIF	375102	3110		364243	7647	12144、16632、21120、25608、30096、31787、31968
2956	ホスホリパーゼA2、グループIII	215885	3111		215885	7648	12145、16633、21121、25609、30097
2957	ホスホリパーゼA2、グループIVA(細胞質型、カルシウム依存性)	367466	3112		356436	7649	12146、16634、21122、25610、30098

10

20

30

【 0 4 6 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 6 9】

2958	ホスホリパーゼA2、グルー プIVA(細胞質 型、カルシウ ム依存性)	419192	3113		41119 9	7650	12147、16635 、21123、 25611、30099
2959	ホスホリパーゼA2、グルー プIVA(細胞質 型、カルシウ ム依存性)	442353	3114		40689 2	7651	12148、16636 、21124、 25612、30100
2960	ホスホリパーゼA2、グルー プIVB(細胞質 型)	452633	3115		39604 5	7652	12149、16637 、21125、 25613、30101
2961	ホスホリパーゼA2、グルー プV	375108	3116		36424 9	7653	12150、16638 、21126、 25614、30102
2962	ホスホリパーゼA2、グルー プVI(細胞質 型、カルシウ ム依存性)	332509	3117		33314 2	7654	12151、16639 、21127、 25615、30103
2963	ホスホリパーゼA2、グルー プVI(細胞質 型、カルシウ ム依存性)	335538	3118		33516 8	7655	12152、16640 、21128、 25616、30104
2964	ホスホリパーゼA2、グルー プVI(細胞質 型、カルシウ ム依存性)	335539	3119		33514 9	7656	12153、16641 、21129、 25617、30105
2965	ホスホリパーゼA2、グルー プVI(細胞質 型、カルシウ ム依存性)	396860	3120		38006 9	7657	12154、16642 、21130、 25618、30106
2966	ホスホリパーゼA2、グルー プVI(細胞質 型)	402064	3121		38610 0	7658	12155、16643 、21131、 25619、30107

10

20

30

【 0 4 7 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 0】

	型、カルシウム依存性)						
2967	ホスホリパーゼA2、グループVI(細胞質型、カルシウム依存性)	419848	3122		41206 1	7659	12156、16644、 21132、 25620、30108
2968	ホスホリパーゼA2、グループVI(細胞質型、カルシウム依存性)	430886	3123		39546 4	7660	12157、16645、 21133、 25621、30109
2969	ホスホリパーゼA2、グループVI(細胞質型、カルシウム依存性)	451461	3124		40561 3	7661	12158、16646、 21134、 25622、30110
2970	ホスホリパーゼA2、グループVI(細胞質型、カルシウム依存性)	455341	3125		39376 1	7662	12159、16647、 21135、 25623、30111
2971	ホスホリパーゼA2、グループX	261659	3126		26165 9	7663	12160、16648、 21136、 25624、30112
2972	ホスホリパーゼA2、グループX	438167	3127		39384 7	7664	12161、16649、 21137、 25625、30113
2973	ホスホリパーゼA2、グループXIIA	243501	3128		24350 1	7665	12162、16650、 21138、 25626、30114、 31788、 31969
2974	ホスホリパーゼA2、グループXIIA	507961	3129		42402 1	7666	12163、16651、 21139、 25627、30115、 31789、 31970

10

20

30

【 0 4 7 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 1】

2975	ホスホリパーゼA2、グループXIIB	373032	3130		36212 3	7667	12164、16652、 21140、 25628、30116
2976	ホスホリパーゼC、 γ 1	244007	3131		24400 7	7668	12165、16653、 21141、 25629、30117
2977	ホスホリパーゼC、 γ 1	373271	3132		36236 8	7669	12166、16654、 21142、 25630、30118
2978	ホスホリパーゼC、 γ 1	373272	3133		36236 9	7670	12167、16655、 21143、 25631、30119
2979	ホスホリパーゼC、 γ 2(ホスファチジルイノシトール特異性)	359376	3134		35233 6	7671	12168、16656、 21144、 25632、30120
2980	ホスファチジルコリン特異性ホスホリパーゼD1	340989	3135		34032 6	7672	12169、16657、 21145、 25633、30121
2981	ホスファチジルコリン特異性ホスホリパーゼD1	342215	3136		33993 6	7673	12170、16658、 21146、 25634、30122
2982	ホスファチジルコリン特異性ホスホリパーゼD1	351298	3137		34279 3	7674	12171、16659、 21147、 25635、30123
2983	ホスファチジルコリン特異性ホスホリパーゼD1	356327	3138		34868 1	7675	12172、16660、 21148、 25636、30124
2984	ホスファチジルコリン特異性ホスホリパーゼD1	418087	3139		40063 9	7676	12173、16661、 21149、 25637、30125
2985	スフィンゴ糖脂質ミクロド	220597	3140		22059 7	7677	12174、16662、 21150、 25638、30126

10

20

30

【 0 4 7 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 2】

	メイン関連リ ンタンパク質1						
2986	PIF15' から 3' DNAヘリカ ーゼ相同体(出 芽酵母)	268043	3141		26804 3	7678	12175、16663 、21151、 25639、30127
2987	PIF15' から 3' DNAヘリカ ーゼ相同体(出 芽酵母)	333425	3142		32817 4	7679	12176、16664 、21152、 25640、30128
2988	PIF15' から 3' DNAヘリカ ーゼ相同体(出 芽酵母)	559239	3143		45279 2	7680	12177、16665 、21153、 25641、30129
2989	PIF15' から 3' DNAヘリカ ーゼ相同体(出 芽酵母)	560444	3144		45324 4	7681	12178、16666 、21154、 25642、30130
2990	PIN2/TERF1相 互作用、テロ メラーゼ阻害 剤1	314787	3145		31896 6	7682	12179、16667 、21155、 25643、30131
2991	PIN2/TERF1相 互作用、テロ メラーゼ阻害 剤1	426190	3146		41139 6	7683	12180、16668 、21156、 25644、30132
2992	PIN2/TERF1相 互作用、テロ メラーゼ阻害 剤1	519088	3147		42885 3	7684	12181、16669 、21157、 25645、30133
2993	ピニン、デス モソーム関連 タンパク質	216832	3148		21683 2	7685	12182、16670 、21158、 25646、30134
2994	胎盤成長因子	405431	3149		38536 5	7686	12183、16671 、21159、 25647、30135
2995	胎盤成長因子	553716	3150		45141 3	7687	12184、16672 、21160、 25648、30136

10

20

30

【 0 4 7 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 3】

2996	胎盤成長因子	555567	3151		45104 0	7688	12185、16673 、21161、 25649、30137
2997	胎盤特異的1様	278855	3152		27885 5	7689	12186、16674 、21162、 25650、30138 、31790、 31971
2998	ウロキナーゼ 型プラスミノ ーゲン活性化 因子	372761	3153		36184 7	7690	12187、16675 、21163、 25651、30139
2999	ウロキナーゼ 型プラスミノ ーゲン活性化 因子	372762	3154		36184 8	7691	12188、16676 、21164、 25652、30140
3000	ウロキナーゼ 型プラスミノ ーゲン活性化 因子	372764	3155		36185 0	7692	12189、16677 、21165、 25653、30141
3001	ウロキナーゼ 型プラスミノ ーゲン活性化 因子	446342	3156		38847 4	7693	12190、16678 、21166、 25654、30142
3002	ウロキナーゼ 型プラスミノ ーゲン活性化 因子受容体	221264	3157		22126 4	7694	12191、16679 、21167、 25655、30143
3003	ウロキナーゼ 型プラスミノ ーゲン活性化 因子受容体	339082	3158		34204 9	7695	12192、16680 、21168、 25656、30144
3004	ウロキナーゼ 型プラスミノ ーゲン活性化 因子受容体	340093	3159		33932 8	7696	12193、16681 、21169、 25657、30145
3005	血小板由来成 長因子C	502773	3160		42246 4	7697	12194、16682 、21170、 25658、30146 、31791、 31972

10

20

30

【 0 4 7 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 4】

3006	血小板由来成長因子C	541126	3161		44294 3	7698	12195、16683 、21171、 25659、30147 、31792、 31973
3007	血小板由来成長因子C	542208	3162		43972 8	7699	12196、16684 、21172、 25660、30148 、31793、 31974
3008	血小板由来成長因子C	543489	3163		44616 2	7700	12197、16685 、21173、 25661、30149 、31794、 31975
3009	血小板/内皮細胞接着分子1	563523	3164		45593 1	7701	
3010	血小板/内皮細胞接着分子1	563924	3165		45742 1	7702	12198、16686 、21174、 25662、30150
3011	血小板/内皮細胞接着分子1	564866	3166		45566 3	7703	
3012	血小板/内皮細胞接着分子1	569967	3167		45721 8	7704	
3013	血小板由来成長因子αポリペプチド	354513	3168		34650 8	7705	12199、16687 、21175、 25663、30151 、31795、 31976
3014	血小板由来成長因子αポリペプチド	402802	3169		38388 9	7706	12200、16688 、21176、 25664、30152 、31796、 31977
3015	血小板由来成長因子αポリペプチド	405692	3170		38467 3	7707	12201、16689 、21177、 25665、30153 、31797、 31978

10

20

30

【 0 4 7 5 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 5】

3016	血小板由来成長因子受容体、 α ポリペプチド	257290	3171		257290	7708	12202、16690、21178、25666、30154
3017	血小板由来成長因子受容体、 α ポリペプチド	503856	3172		425902	7709	12203、16691、21179、25667、30155
3018	血小板由来成長因子受容体、 α ポリペプチド	504461	3173		426472	7710	12204、16692、21180、25668、30156
3019	血小板由来成長因子受容体、 α ポリペプチド	508170	3174		425648	7711	12205、16693、21181、25669、30157
3020	血小板由来成長因子受容体、 α ポリペプチド	512522	3175		425232	7712	12206、16694、21182、25670、30158
3021	血小板由来成長因子受容体、 β ポリペプチド	261799	3176		261799	7713	12207、16695、21183、25671、30159
3022	血小板由来成長因子受容体、 β ポリペプチド	517957	3177		430715	7714	12208、16696、21184、25672、30160
3023	血小板由来成長因子受容体、 β ポリペプチド	544453	3178		441057	7715	12209、16697、21185、25673、30161
3024	プレクストリン2	216446	3179		216446	7716	12210、16698、21186、25674、30162
3025	プレクストリン相同性ドメイン含有、ファミリーG(RhoGefドメ	378550	3180		367812	7717	12211、16699、21187、25675、30163

10

20

30

【 0 4 7 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 6】

	インを有する) メンバー2						
3026	プレクストリン 相同性ドメ イン含有、フ ァミリー G(RhoGefドメ インを有する) メンバー2	409794	3181		38673 3	7718	12212、16700 、21188、 25676、30164
3027	プレクストリン 相同性ドメ イン含有、フ ァミリー G(RhoGefドメ インを有する) メンバー2	409797	3182		38649 2	7719	12213、16701 、21189、 25677、30165
3028	プレクストリン 相同性ドメ イン含有、フ ァミリー G(RhoGefドメ インを有する) メンバー2	425673	3183		39290 6	7720	12214、16702 、21190、 25678、30166
3029	プレクストリン 相同性ドメ イン含有、フ ァミリー G(RhoGefドメ インを有する) メンバー2	451354	3184		41281 8	7721	12215、16703 、21191、 25679、30167
3030	プレクストリン 相同性ドメ イン含有、フ ァミリー G(RhoGefドメ インを有する) メンバー2	458508	3185		40885 7	7722	12216、16704 、21192、 25680、30168
3031	プレクストリン 相同性ドメ イン含有、フ	25469	3186		25469	7723	12217、16705 、21193、 25681、30169

10

20

30

【 0 4 7 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 7】

	ファミリーメンバー1						、31798、 31979
3032	プレクストリン相同性ドメイン含有、ファミリー0メンバー1	369124	3187		35812 0	7724	12218、16706 、21194、 25682、30170
3033	プレクストリン相同性ドメイン含有、ファミリー0メンバー1	369126	3188		35812 2	7725	12219、16707 、21195、 25683、30171
3034	プレクストリン相同性ドメイン含有、ファミリー0メンバー1	441340	3189		40906 0	7726	12220、16708 、21196、 25684、30172
3035	プレクストリン相同性様ドメイン、ファミリーA、メンバー3	367309	3190		35627 8	7727	12221、16709 、21197、 25685、30173
3036	プレクストリン相同性様ドメイン、ファミリーA、メンバー3	367311	3191		35628 0	7728	12222、16710 、21198、 25686、30174
3037	PMS1減数分裂後分離増加1(出芽酵母)	392338	3192		37614 9	7729	12223、16711 、21199、 25687、30175
3038	PMS1減数分裂後分離増加1(出芽酵母)	418224	3193		40449 2	7730	12224、16712 、21200、 25688、30176
3039	PMS1減数分裂後分離増加1(出芽酵母)	420421	3194		39113 6	7731	12225、16713 、21201、 25689、30177
3040	PMS1減数分裂後分離増加1(出芽酵母)	424766	3195		41008 2	7732	12226、16714 、21202、 25690、30178

10

20

30

【 0 4 7 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 8】

3041	PMS1減数分裂 後分離増加1(出芽酵母)	432292	3196		39837 8	7733	12227、16715 、21203、 25691、30179
3042	PMS1減数分裂 後分離増加1(出芽酵母)	441310	3197		40649 0	7734	12228、16716 、21204、 25692、30180
3043	PMS1減数分裂 後分離増加1(出芽酵母)	446877	3198		41383 7	7735	12229、16717 、21205、 25693、30181
3044	PMS1減数分裂 後分離増加1(出芽酵母)	447232	3199		40106 4	7736	12230、16718 、21206、 25694、30182
3045	PMS1減数分裂 後分離増加1(出芽酵母)	409823	3200		38712 5	7737	12231、16719 、21207、 25695、30183
3046	PMS2減数分裂 後分離増加2(出芽酵母)	265849	3201		26584 9	7738	12232、16720 、21208、 25696、30184
3047	PMS2減数分裂 後分離増加2(出芽酵母)	382321	3202		37175 8	7739	12233、16721 、21209、 25697、30185
3048	PMS2減数分裂 後分離増加2(出芽酵母)	382322	3203		37175 9	7740	12234、16722 、21210、 25698、30186
3049	PMS2減数分裂 後分離増加2(出芽酵母)	406569	3204		38430 8	7741	12235、16723 、21211、 25699、30187
3050	PMS2減数分裂 後分離増加2(出芽酵母)	441476	3205		39284 3	7742	12236、16724 、21212、 25700、30188
3051	ポロ様キナー ゼ1	300093	3206		30009 3	7743	12237、16725 、21213、 25701、30189
3052	ポロ様キナー ゼ1	330792	3207		33171 3	7744	12238、16726 、21214、 25702、30190
3053	ポロ様キナー ゼ1	425844	3208		39164 9	7745	12239、16727 、21215、 25703、30191

10

20

30

【 0 4 7 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 7 9】

3054	ポロ様キナーゼ3	372201	3209		36127 5	7746	12240、16728 、21216、 25704、30192
3055	ポロ様キナーゼ3	543983	3210		44212 5	7747	12241、16729 、21217、 25705、30193
3056	ポロ様キナーゼ4	270861	3211		27086 1	7748	12242、16730 、21218、 25706、30194
3057	ポロ様キナーゼ4	513090	3212		42755 4	7749	12243、16731 、21219、 25707、30195
3058	ポロ様キナーゼ4	514379	3213		42358 2	7750	12244、16732 、21220、 25708、30196
3059	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ2	250416	3214		25041 6	7751	12245、16733 、21221、 25709、30197
3060	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ2	429687	3215		39297 2	7752	12246、16734 、21222、 25710、30198
3061	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー3	398755	3216		38174 0	7753	12247、16735 、21223、 25711、30199
3062	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー3	417220	3217		39595 1	7754	12248、16736 、21224、 25712、30200
3063	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー3	431474	3218		40151 1	7755	12249、16737 、21225、 25713、30201
3064	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー3	498510	3219		41762 5	7756	12250、16738 、21226、 25714、30202
3065	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ	381989	3220		37141 9	7757	12251、16739 、21227、 25715、30203

10

20

30

【 0 4 8 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 8 0】

	ーゼファミリー、メンバー4						
3066	細胞質ポリA結合タンパク質1	318607	3221		313007	7758	12252、16740、21228、25716、30204
3067	細胞質ポリA結合タンパク質1	347137	3222		174661	7759	12253、16741、21229、25717、30205
3068	細胞質ポリA結合タンパク質1	518293	3223		430716	7760	12254、16742、21230、25718、30206
3069	細胞質ポリA結合タンパク質1	519363	3224		429032	7761	12255、16743、21231、25719、30207
3070	細胞質ポリA結合タンパク質1	520142	3225		430012	7762	12256、16744、21232、25720、30208
3071	細胞質ポリA結合タンパク質1	520804	3226		428749	7763	12257、16745、21233、25721、30209
3072	細胞質ポリA結合タンパク質1	520868	3227		428021	7764	12258、16746、21234、25722、30210
3073	細胞質ポリA結合タンパク質1	521067	3228		428937	7765	12259、16747、21235、25723、30211
3074	細胞質ポリA結合タンパク質1	521865	3229		429119	7766	12260、16748、21236、25724、30212
3075	細胞質ポリA結合タンパク質1	522658	3230		428840	7767	12261、16749、21237、25725、30213
3076	細胞質ポリA結合タンパク質1	522720	3231		429790	7768	12262、16750、21238、25726、30214
3077	β ポリメラーゼ(DNA依存性)	265421	3232		265421	7769	12263、16751、21239、25727、30215

10

20

30

【 0 4 8 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 8 1】

3078	β ポリメラーゼ (DNA依存性)	518579	3233		43047 8	7770	12264、16752、 21240、 25728、30216
3079	β ポリメラーゼ (DNA依存性)	518925	3234		43078 4	7771	12265、16753、 21241、 25729、30217
3080	β ポリメラーゼ (DNA依存性)	521290	3235		42959 7	7772	12266、16754、 21242、 25730、30218
3081	β ポリメラーゼ (DNA依存性)	538005	3236		44049 7	7773	12267、16755、 21243、 25731、30219
3082	λ ポリメラーゼ (DNA依存性)	299206	3237		29920 6	7774	12268、16756、 21244、 25732、30220
3083	λ ポリメラーゼ (DNA依存性)	339310	3238		34310 2	7775	12269、16757、 21245、 25733、30221
3084	λ ポリメラーゼ (DNA依存性)	370157	3239		35917 6	7776	12270、16758、 21246、 25734、30222
3085	λ ポリメラーゼ (DNA依存性)	370158	3240		35917 7	7777	12271、16759、 21247、 25735、30223
3086	λ ポリメラーゼ (DNA依存性)	370162	3241		35918 1	7778	12272、16760、 21248、 25736、30224
3087	λ ポリメラーゼ (DNA依存性)	370164	3242		35918 3	7779	12273、16761、 21249、 25737、30225
3088	λ ポリメラーゼ (DNA依存性)	370168	3243		35918 7	7780	12274、16762、 21250、 25738、30226
3089	λ ポリメラーゼ (DNA依存性)	370169	3244		35918 8	7781	12275、16763、 21251、 25739、30227
3090	λ ポリメラーゼ (DNA依存性)	370172	3245		35919 1	7782	12276、16764、 21252、 25740、30228

10

20

30

【 0 4 8 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 8 2】

3091	λポリメラーゼ(DNA依存性)	370174	3246		35919 3	7783	12277、16765 、21253、 25741、30229
3092	λポリメラーゼ(DNA依存性)	413344	3247		40051 7	7784	12278、16766 、21254、 25742、30230
3093	λポリメラーゼ(DNA依存性)	415897	3248		40067 6	7785	12279、16767 、21255、 25743、30231
3094	λポリメラーゼ(DNA依存性)	426919	3249		41167 8	7786	12280、16768 、21256、 25744、30232
3095	λポリメラーゼ(DNA依存性)	429502	3250		40679 1	7787	12281、16769 、21257、 25745、30233
3096	λポリメラーゼ(DNA依存性)	430045	3251		41429 3	7788	12282、16770 、21258、 25746、30234
3097	λポリメラーゼ(DNA依存性)	436284	3252		40533 1	7789	12283、16771 、21259、 25747、30235
3098	λポリメラーゼ(DNA依存性)	454524	3253		39009 3	7790	12284、16772 、21260、 25748、30236
3099	λポリメラーゼ(DNA依存性)	456836	3254		39081 0	7791	12285、16773 、21261、 25749、30237
3100	DNA依存性ポリメラーゼδ3、アクセサリサブユニット	263681	3255		26368 1	7792	12286、16774 、21262、 25750、30238
3101	DNA依存性ポリメラーゼδ3、アクセサリサブユニット	527458	3256		43295 1	7793	12287、16775 、21263、 25751、30239
3102	DNA依存性ポリメラーゼδ3、アクセサリサブユニット	532497	3257		43601 8	7794	12288、16776 、21264、 25752、30240

10

20

30

【 0 4 8 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 8 3】

3103	DNA依存性ポリ メラーゼ δ 3、 アクセサリ サブユニット	538052	3258		43734 9	7795	12289、16777 、21265、 25753、30241
3104	ポリヌクレオ チドキナーゼ 3' ホスファタ ーゼ	322344	3259		32351 1	7796	12290、16778 、21266、 25754、30242
3105	カリウムチャ ネル四量体化 ドメイン含有 11	333751	3260		32835 2	7797	12291、16779 、21267、 25755、30243
3106	ZNFドメインを 有するPRドメ イン含有2	235372	3261		23537 2	7798	12292、16780 、21268、 25756、30244
3107	ZNFドメインを 有するPRドメ イン含有2	311066	3262		31235 2	7799	12293、16781 、21269、 25757、30245
3108	ZNFドメインを 有するPRドメ イン含有2	343137	3263		34162 1	7800	12294、16782 、21270、 25758、30246
3109	ZNFドメインを 有するPRドメ イン含有2	376048	3264		36521 6	7801	12295、16783 、21271、 25759、30247
3110	ZNFドメインを 有するPRドメ イン含有2	400800	3265		38360 3	7802	12296、16784 、21272、 25760、30248
3111	ZNFドメインを 有するPRドメ イン含有2	407521	3266		38443 0	7803	12297、16785 、21273、 25761、30249
3112	ZNFドメインを 有するPRドメ イン含有2	413440	3267		41110 3	7804	12298、16786 、21274、 25762、30250
3113	プロフィリン1	225655	3268		22565 5	7805	12299、16787 、21275、 25763、30251
3114	プロゲステロ ン受容体	263463	3269		26346 3	7806	12300、16788 、21276、 25764、30252

10

20

30

【 0 4 8 4 】

【表 0006 - 284】

3115	プロゲステロン受容体	325455	3270		32512 0	7807	12301、16789 、21277、 25765、30253
3116	プロゲステロン受容体	526300	3271		43680 3	7808	12302、16790 、21278、 25766、30254
3117	プロゲステロン受容体	528960	3272		43291 4	7809	12303、16791 、21279、 25767、30255
3118	プロゲステロン受容体	534013	3273		43656 1	7810	12304、16792 、21280、 25768、30256
3119	プロゲステロン受容体	534780	3274		43235 2	7811	12305、16793 、21281、 25769、30257
3120	プロゲステロン受容体	537623	3275		44087 1	7812	12306、16794 、21282、 25770、30258
3121	プログラム細胞死4(腫瘍性形質転換阻害剤)	280154	3276		28015 4	7813	12307、16795 、21283、 25771、30259
3122	プログラム細胞死4(腫瘍性形質転換阻害剤)	393104	3277		37681 6	7814	12308、16796 、21284、 25772、30260
3123	プログラム細胞死4(腫瘍性形質転換阻害剤)	444997	3278		39466 8	7815	12309、16797 、21285、 25773、30261
3124	増殖性細胞核抗原	379143	3279		36843 8	7816	12310、16798 、21286、 25774、30262
3125	増殖性細胞核抗原	379160	3280		36845 8	7817	12311、16799 、21287、 25775、30263
3126	プロリンリッチ5(腎臓)	6251	3281		6251	7818	12312、16800 、21288、 25776、30264

10

20

30

【0485】

【表 0 0 0 6 - 2 8 5】

							、31799、 31980
3127	プロリンリッ チ5(腎臓)	336985	3282		33746 4	7819	12313、16801 、21289、 25777、30265
3128	プロリンリッ チ5(腎臓)	432186	3283		40092 5	7820	12314、16802 、21290、 25778、30266
3129	プロリンリッ チ5(腎臓)	457960	3284		41021 5	7821	12315、16803 、21291、 25779、30267
3130	プロリンリッ チ5(腎臓)	403581	3285		38484 8	7822	12316、16804 、21292、 25780、30268
3131	前骨髄球性白 血病	268058	3286		26805 8	7823	12317、16805 、21293、 25781、30269
3132	前骨髄球性白 血病	268059	3287		26805 9	7824	12318、16806 、21294、 25782、30270
3133	前骨髄球性白 血病	354026	3288		31543 4	7825	12319、16807 、21295、 25783、30271
3134	前骨髄球性白 血病	359928	3289		35300 4	7826	12320、16808 、21296、 25784、30272
3135	前骨髄球性白 血病	395132	3290		37856 4	7827	12321、16809 、21297、 25785、30273
3136	前骨髄球性白 血病	395135	3291		37856 7	7828	12322、16810 、21298、 25786、30274
3137	前骨髄球性白 血病	417341	3292		40214 6	7829	12323、16811 、21299、 25787、30275
3138	前骨髄球性白 血病	418568	3293		40670 9	7830	12324、16812 、21300、 25788、30276

10

20

30

【 0 4 8 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 8 6】

3139	前骨髄球性白血 病	435786	3294		39557 6	7831	12325、16813 、21301、 25789、30277
3140	前骨髄球性白血 病	436891	3295		39464 2	7832	12326、16814 、21302、 25790、30278
3141	前骨髄球性白血 病	564428	3296		45702 3	7833	12327、16815 、21303、 25791、30279
3142	プロスタグラ ジンE合成酵素 3(サイトゾル)	262033	3297		26203 3	7834	12328、16816 、21304、 25792、30280
3143	プロスタグラ ンジンエンド ペルオキシド 合成酵素1(プ ロスタグラン ジンG/H合成酵 素およびシク ロオキシゲナ ーゼ)	223423	3298		22342 3	7835	12329、16817 、21305、 25793、30281
3144	プロスタグラ ンジンエンド ペルオキシド 合成酵素1(プ ロスタグラン ジンG/H合成酵 素およびシク ロオキシゲナ ーゼ)	362012	3299		35461 2	7836	12330、16818 、21306、 25794、30282
3145	プロスタグラ ンジンエンド ペルオキシド 合成酵素1(プ ロスタグラン ジンG/H合成酵 素およびシク ロオキシゲナ ーゼ)	373698	3300		36280 2	7837	12331、16819 、21307、 25795、30283

10

20

30

【 0 4 8 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 8 7】

3146	プロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素1(プロスタグランジンG/H合成酵素およびシクロオキシゲナーゼ)	426608	3301		411606	7838	12332、16820、21308、25796、30284
3147	プロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素1(プロスタグランジンG/H合成酵素およびシクロオキシゲナーゼ)	540753	3302		437709	7839	12333、16821、21309、25797、30285
3148	プロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素2(プロスタグランジンG/H合成酵素およびシクロオキシゲナーゼ)	367468	3303		356438	7840	12334、16822、21310、25798、30286
3149	テロメア保護1相同体(分裂酵母)	265391	3304		265391	7841	12335、16823、21311、25799、30287
3150	テロメア保護1相同体(分裂酵母)	357628	3305		350249	7842	12336、16824、21312、25800、30288
3151	テロメア保護1相同体(分裂酵母)	393326	3306		376999	7843	12337、16825、21313、25801、30289
3152	テロメア保護1相同体(分裂酵母)	393329	3307		377002	7844	12338、16826、21314、25802、30290

10

20

30

【 0 4 8 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 8 8】

3153	テロメア保護1 相同体(分裂酵 母)	440969	3308		41266 2	7845	12339、16827 、21315、 25803、30291
3154	テロメア保護1 相同体(分裂酵 母)	446993	3309		38892 1	7846	12340、16828 、21316、 25804、30292
3155	テロメア保護1 相同体(分裂酵 母)	451720	3310		40289 2	7847	12341、16829 、21317、 25805、30293
3156	α タンパク質 キナーゼC	284384	3311		28438 4	7848	12342、16830 、21318、 25806、30294
3157	α タンパク質 キナーゼC	413366	3312		40869 5	7849	12343、16831 、21319、 25807、30295
3158	β タンパク質 キナーゼC	303531	3313		30535 5	7850	12344、16832 、21320、 25808、30296
3159	β タンパク質 キナーゼC	321728	3314		31831 5	7851	12345、16833 、21321、 25809、30297
3160	タンパク質キ ナーゼC、 δ 結 合タンパク質	303927	3315		30729 2	7852	12346、16834 、21322、 25810、30298
3161	ϵ タンパク質 キナーゼC	306156	3316		30612 4	7853	12347、16835 、21323、 25811、30299
3162	ϵ タンパク質 キナーゼC	421201	3317		39457 4	7854	12348、16836 、21324、 25812、30300
3163	γ タンパク質 キナーゼC	263431	3318		26343 1	7855	12349、16837 、21325、 25813、30301
3164	γ タンパク質 キナーゼC	536044	3319		44054 1	7856	12350、16838 、21326、 25814、30302
3165	γ タンパク質 キナーゼC	540413	3320		44349 3	7857	12351、16839 、21327、 25815、30303

10

20

30

【 0 4 8 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 8 9】

3166	ッタンパク質 キナーゼC	542049	3321		43809 0	7858	12352、16840 、21328、 25816、30304
3167	ㇿタンパク質 キナーゼC	378567	3322		36783 0	7859	12353、16841 、21329、 25817、30305
3168	ㇿタンパク質 キナーゼC	400920	3323		38371 1	7860	12354、16842 、21330、 25818、30306
3169	ㇿタンパク質 キナーゼC	400921	3324		38371 2	7861	12355、16843 、21331、 25819、30307
3170	ㇿタンパク質 キナーゼC	461106	3325		42641 2	7862	12356、16844 、21332、 25820、30308
3171	ㇿタンパク質 キナーゼC	466352	3326		42713 4	7863	12357、16845 、21333、 25821、30309
3172	ㇿタンパク質 キナーゼC	470511	3327		42135 0	7864	12358、16846 、21334、 25822、30310
3173	ㇿタンパク質 キナーゼC	470596	3328		42422 8	7865	12359、16847 、21335、 25823、30311
3174	ㇿタンパク質 キナーゼC	470986	3329		42121 9	7866	12360、16848 、21336、 25824、30312
3175	ㇿタンパク質 キナーゼC	471018	3330		42234 9	7867	12361、16849 、21337、 25825、30313
3176	ㇿタンパク質 キナーゼC	482686	3331		42531 7	7868	12362、16850 、21338、 25826、30314
3177	ㇿタンパク質 キナーゼC	495347	3332		42708 5	7869	12363、16851 、21339、 25827、30315
3178	ㇿタンパク質 キナーゼC	496325	3333		42186 9	7870	12364、16852 、21340、 25828、30316

10

20

30

【 0 4 9 0 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 0】

3179	AMP活性化タンパク質キナーゼ、 β 1非触媒サブユニット	229328	3334		229328	7871	12365、16853、21341、25829、30317
3180	AMP活性化タンパク質キナーゼ、 β 1非触媒サブユニット	539596	3335		440410	7872	12366、16854、21342、25830、30318
3181	AMP活性化タンパク質キナーゼ、 β 1非触媒サブユニット	541640	3336		441369	7873	12367、16855、21343、25831、30319
3182	DNA活性化タンパク質キナーゼ、触媒ポリペプチド	314191	3337		313420	7874	12368、16856、21344、25832、30320
3183	DNA活性化タンパク質キナーゼ、触媒ポリペプチド	338368	3338		345182	7875	12369、16857、21345、25833、30321
3184	タンパク質ホスファターゼ1、調節(阻害)サブユニット14A	301242	3339		301242	7876	12370、16858、21346、25834、30322
3185	タンパク質ホスファターゼ1、調節(阻害)サブユニット14A	347262	3340		301243	7877	12371、16859、21347、25835、30323
3186	タンパク質ホスファターゼ1、調節サブユニット15A	200453	3341		200453	7878	12372、16860、21348、25836、30324
3187	タンパク質ホスファターゼ1、調節サブユニット15A	540695	3342		440241	7879	12373、16861、21349、25837、30325
3188	タンパク質ホスファターゼ	544084	3343		443279	7880	12374、16862、21350、25838、30326

10

20

30

【 0 4 9 1 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 1】

	1、調節サブユニット15A						
3189	タンパク質ホスファターゼ 2、調節サブユニットAβ	341980	3344		34331 7	7881	12375、16863 、21351、 25839、30327
3190	タンパク質ホスファターゼ 2、調節サブユニットA、α	322088	3345		32480 4	7882	12376、16864 、21352、 25840、30328
3191	タンパク質ホスファターゼ 2、調節サブユニットA、α	423369	3346		39682 1	7883	12377、16865 、21353、 25841、30329
3192	タンパク質ホスファターゼ 2、調節サブユニットA、α	436460	3347		39750 5	7884	12378、16866 、21354、 25842、30330
3193	タンパク質ホスファターゼ 2、調節サブユニットA、α	444322	3348		41506 7	7885	12379、16867 、21355、 25843、30331
3194	タンパク質ホスファターゼ 2、調節サブユニットA、β	311129	3349		31134 4	7886	12380、16868 、21356、 25844、30332
3195	タンパク質ホスファターゼ 2、調節サブユニットA、β	393055	3350		37677 5	7887	12381、16869 、21357、 25845、30333
3196	タンパク質ホスファターゼ 2、調節サブユニットA、β	412902	3351		40330 1	7888	12382、16870 、21358、 25846、30334
3197	タンパク質ホスファターゼ 2、調節サブユニットA、β	426998	3352		41067 1	7889	12383、16871 、21359、 25847、30335

10

20

30

【 0 4 9 2 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 2】

3198	タンパク質ホ スファターゼ 2、調節サブユ ニットA、 β	427203	3353		41575 9	7890	12384、16872 、21360、 25848、30336
3199	タンパク質ホ スファターゼ 2、調節サブユ ニットA、 β	527614	3354		43719 3	7891	12385、16873 、21361、 25849、30337
3200	タンパク質ホ スファターゼ 2、調節サブユ ニットA、 β	531373	3355		43470 5	7892	
3201	タンパク質ホ スファターゼ 2、調節サブユ ニットA、 β	531890	3356		43359 8	7893	
3202	タンパク質ホ スファターゼ3 触媒サブユニ ット、 γ アイ ソザイム	397775	3357		38087 8	7894	12386、16874 、21362、 25850、30338
3203	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 α ア イソザイム	323055	3358		32058 0	7895	12387、16875 、21363、 25851、30339
3204	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 α ア イソザイム	394853	3359		37832 2	7896	12388、16876 、21364、 25852、30340
3205	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 α ア イソザイム	394854	3360		37832 3	7897	12389、16877 、21365、 25853、30341
3206	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 α ア イソザイム	507176	3361		42299 0	7898	12390、16878 、21366、 25854、30342

10

20

30

【 0 4 9 3 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 3】

3207	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 α ア イソザイム	512215	3362		42278 1	7899	12391、16879 、21367、 25855、30343
3208	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 α ア イソザイム	523694	3363		42935 0	7900	12392、16880 、21368、 25856、30344
3209	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 α ア イソザイム	525819	3364		43459 9	7901	12393、16881 、21369、 25857、30345
3210	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 α ア イソザイム	529324	3365		43161 9	7902	12394、16882 、21370、 25858、30346
3211	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 β ア イソザイム	342558	3366		34314 7	7903	12395、16883 、21371、 25859、30347
3212	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 β ア イソザイム	360663	3367		35388 1	7904	12396、16884 、21372、 25860、30348
3213	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 β ア イソザイム	394822	3368		37829 9	7905	12397、16885 、21373、 25861、30349
3214	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 β ア イソザイム	394823	3369		37830 0	7906	12398、16886 、21374、 25862、30350

10

20

30

【 0 4 9 4 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 4】

3215	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 β ア イソザイム	394828	3370		37830 5	7907	12399、16887 、21375、 25863、30351
3216	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 β ア イソザイム	394829	3371		37830 6	7908	12400、16888 、21376、 25864、30352
3217	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 β ア イソザイム	430762	3372		39802 2	7909	12401、16889 、21377、 25865、30353
3218	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 β ア イソザイム	544628	3373		43759 6	7910	12402、16890 、21378、 25866、30354
3219	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 β ア イソザイム	545874	3374		43987 6	7911	12403、16891 、21379、 25867、30355
3220	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 γ ア イソザイム	240139	3375		24013 9	7912	12404、16892 、21380、 25868、30356
3221	タンパク質ホ スファターゼ 3、触媒サブユ ニット、 γ ア イソザイム	289963	3376		28996 3	7913	12405、16893 、21381、 25869、30357
3222	タンパク質ホ スファターゼ 3、調節サブユ ニットB、 α	234310	3377		23431 0	7914	12406、16894 、21382、 25870、30358

10

20

30

【 0 4 9 5 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 5】

3223	タンパク質ホスファターゼ3、調節サブユニットB、 β	374806	3378		36393 9	7915	12407、16895、21383、25871、30359
3224	タンパク質ホスファターゼ3、調節サブユニットB、 β	541976	3379		44572 8	7916	12408、16896、21384、25872、30360
3225	Mg ²⁺ /Mn ²⁺ 依存性タンパク質ホスファターゼ、1D	305921	3380		30668 2	7917	12409、16897、21385、25873、30361
3226	Mg ²⁺ /Mn ²⁺ 依存性タンパク質ホスファターゼ、1D	392995	3381		37672 0	7918	12410、16898、21386、25874、30362
3227	Mg ²⁺ /Mn ²⁺ 依存性タンパク質ホスファターゼ、1D	544712	3382		43851 8	7919	12411、16899、21387、25875、30363
3228	タンパク質チロシンホスファターゼ受容体C型	594404	3383		47184 3	7920	12412、16900、21388、25876、30364
3229	タンパク質チロシンホスファターゼ受容体C型	598951	3384		47181 0	7921	12413、16901、21389、25877、30365
3230	タンパク質チロシンホスファターゼIVA型、メンバー1	370644	3385		35967 8	7922	12414、16902、21390、25878、30366
3231	タンパク質チロシンホスファターゼIVA型、メンバー1	370650	3386		35968 4	7923	12415、16903、21391、25879、30367
3232	タンパク質チロシンホスファターゼIVA型、メンバー1	370651	3387		35968 5	7924	12416、16904、21392、25880、30368

10

20

30

【 0 4 9 6 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 6】

3233	タンパク質チロシンホスファターゼ、非受容体型1	371621	3388		36068 3	7925	12417、16905、21393、25881、30369
3234	タンパク質チロシンホスファターゼ、非受容体型1	541713	3389		43773 2	7926	12418、16906、21394、25882、30370
3235	タンパク質チロシンホスファターゼ、非受容体型11	351677	3390		34094 4	7927	12419、16907、21395、25883、30371
3236	タンパク質チロシンホスファターゼ、非受容体型11	392596	3391		37637 5	7928	12420、16908、21396、25884、30372
3237	タンパク質チロシンホスファターゼ、非受容体型11	392597	3392		37637 6	7929	12421、16909、21397、25885、30373
3238	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	271610	3393		27161 0	7930	12422、16910、21398、25886、30374
3239	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	348564	3394		30678 2	7931	12423、16911、21399、25887、30375
3240	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	352140	3395		19353 2	7932	12424、16912、21400、25888、30376
3241	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	367366	3396		35633 6	7933	12425、16913、21401、25889、30377
3242	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	367367	3397		35633 7	7934	12426、16914、21402、25890、30378

10

20

30

【 0 4 9 7 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 7】

3243	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	367376	3398		356346	7935	12427、16915、21403、25891、30379
3244	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	367379	3399		356349	7936	12428、16916、21404、25892、30380
3245	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	418674	3400		393360	7937	12429、16917、21405、25893、30381
3246	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	442510	3401		411355	7938	12430、16918、21406、25894、30382
3247	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	530727	3402		433536	7939	12431、16919、21407、25895、30383
3248	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、C	535566	3403		444735	7940	12432、16920、21408、25896、30384
3249	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	342207	3404		342839	7941	12433、16921、21409、25897、30385
3250	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	354438	3405		346424	7942	12434、16922、21410、25898、30386
3251	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	395214	3406		378640	7943	12435、16923、21411、25899、30387
3252	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	395218	3407		378644	7944	12436、16924、21412、25900、30388
3253	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	395221	3408		378647	7945	12437、16925、21413、25901、30389

10

20

30

【 0 4 9 8 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 8】

3254	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	430260	3409		40341 6	7946	12438、16926、21414、25902、30390
3255	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	517453	3410		43095 1	7947	12439、16927、21415、25903、30391
3256	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	517887	3411		42908 2	7948	12440、16928、21416、25904、30392
3257	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	519419	3412		42912 9	7949	12441、16929、21417、25905、30393
3258	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	519465	3413		42917 0	7950	12442、16930、21418、25906、30394
3259	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	519654	3414		42992 9	7951	12443、16931、21419、25907、30395
3260	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	520045	3415		43004 4	7952	12444、16932、21420、25908、30396
3261	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	520475	3416		42879 2	7953	12445、16933、21421、25909、30397
3262	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	521059	3417		42947 4	7954	12446、16934、21422、25910、30398
3263	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	521332	3418		42940 9	7955	12447、16935、21423、25911、30399
3264	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	521395	3419		42990 7	7956	12448、16936、21424、25912、30400
3265	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	521907	3420		42779 5	7957	12449、16937、21425、25913、30401
3266	PTK2タンパク質チロシンキナーゼ2	521986	3421		43060 3	7958	12450、16938、21426、25914、30402

10

20

30

【 0 4 9 9 】

【表 0 0 0 6 - 2 9 9】

3267	PTK2タンパク 質チロシンキ ナーゼ2	522684	3422		42991 1	7959	12451、16939 、21427、 25915、30403
3268	PTK2タンパク 質チロシンキ ナーゼ2	523539	3423		42849 2	7960	12452、16940 、21428、 25916、30404
3269	PTK2タンパク 質チロシンキ ナーゼ2	523803	3424		42953 0	7961	12453、16941 、21429、 25917、30405
3270	PTK2タンパク 質チロシンキ ナーゼ2	524040	3425		43003 7	7962	12454、16942 、21430、 25918、30406
3271	PTK2タンパク 質チロシンキ ナーゼ2	535192	3426		43800 9	7963	12455、16943 、21431、 25919、30407
3272	PTK2タンパク 質チロシンキ ナーゼ2	538769	3427		44574 2	7964	12456、16944 、21432、 25920、30408
3273	PTK2タンパク 質チロシンキ ナーゼ2	340930	3428		34118 9	7965	12457、16945 、21433、 25921、30409
3274	PTK2Bタンパク 質チロシンキ ナーゼ2 β	338238	3429		34224 2	7966	12458、16946 、21434、 25922、30410
3275	PTK2Bタンパク 質チロシンキ ナーゼ2 β	346049	3430		33281 6	7967	12459、16947 、21435、 25923、30411
3276	PTK2Bタンパク 質チロシンキ ナーゼ2 β	397501	3431		38063 8	7968	12460、16948 、21436、 25924、30412
3277	PTK2Bタンパク 質チロシンキ ナーゼ2 β	420218	3432		39199 5	7969	12461、16949 、21437、 25925、30413
3278	PTK2Bタンパク 質チロシンキ ナーゼ2 β	517339	3433		42793 1	7970	12462、16950 、21438、 25926、30414
3279	PTK2Bタンパク 質チロシンキ ナーゼ2 β	539100	3434		44379 1	7971	12463、16951 、21439、 25927、30415

10

20

30

【 0 5 0 0 】

【表 0006 - 300】

3280	PTK2Bタンパク質チロシンキナーゼ2β	544172	3435		440926	7972	12464、16952、21440、25928、30416
3281	ブリン豊富な領域結合タンパク質A	331327	3436		332706	7973	12465、16953、21441、25929、30417
3282	PYDおよびCARDドメイン含有	247470	3437		247470	7974	12466、16954、21442、25930、30418
3283	PYDおよびCARDドメイン含有	350605	3438		340441	7975	12467、16955、21443、25931、30419
3284	PYDおよびCARDドメイン含有	355986	3439		348263	7976	12468、16956、21444、25932、30420
3285	ビルビン酸脱水素酵素キナーゼ、アインザイム1	282077	3440		282077	7977	12469、16957、21445、25933、30421
3286	ビルビン酸脱水素酵素キナーゼ、アインザイム1	392571	3441		376352	7978	12470、16958、21446、25934、30422
3287	ビルビン酸脱水素酵素キナーゼ、アインザイム1	410055	3442		386985	7979	12471、16959、21447、25935、30423
3288	ビルビン酸脱水素酵素キナーゼ、アインザイム1	543905	3443		438567	7980	12472、16960、21448、25936、30424
3289	ビルビン酸脱水素酵素キナーゼ、アインザイム1	544863	3444		437502	7981	12473、16961、21449、25937、30425
3290	ビルビン酸脱水素酵素キナーゼ、アインザイム2	7708	3445		7708	7982	12474、16962、21450、25938、30426、31800、31981

10

20

30

【0501】

【表 0 0 0 6 - 3 0 1】

3291	ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ、アインザイム2	503176	3446		42092 7	7983	12475、16963 、21451、 25939、30427
3292	RAD1相同体(分裂酵母)	341754	3447		34087 9	7984	12476、16964 、21452、 25940、30428
3293	RAD1相同体(分裂酵母)	382038	3448		37146 9	7985	12477、16965 、21453、 25941、30429
3294	RAD1相同体(分裂酵母)	542494	3449		44099 2	7986	12478、16966 、21454、 25942、30430
3295	RAD17相同体(分裂酵母)	282891	3450		28289 1	7987	12479、16967 、21455、 25943、30431
3296	RAD17相同体(分裂酵母)	305138	3451		30313 4	7988	12480、16968 、21456、 25944、30432
3297	RAD17相同体(分裂酵母)	345306	3452		31122 7	7989	12481、16969 、21457、 25945、30433
3298	RAD17相同体(分裂酵母)	354312	3453		34627 1	7990	12482、16970 、21458、 25946、30434
3299	RAD17相同体(分裂酵母)	354868	3454		34693 8	7991	12483、16971 、21459、 25947、30435
3300	RAD17相同体(分裂酵母)	358030	3455		35072 5	7992	12484、16972 、21460、 25948、30436
3301	RAD17相同体(分裂酵母)	361732	3456		35522 6	7993	12485、16973 、21461、 25949、30437
3302	RAD17相同体(分裂酵母)	380774	3457		37015 1	7994	12486、16974 、21462、 25950、30438
3303	RAD17相同体(分裂酵母)	506564	3458		42469 6	7995	12487、16975 、21463、 25951、30439

10

20

30

【 0 5 0 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 0 2】

3304	RAD17相同体 (分裂酵母)	507927	3459		42306 0	7996	12488、16976 、21464、 25952、30440
3305	RAD17相同体 (分裂酵母)	509734	3460		42619 1	7997	12489、16977 、21465、 25953、30441
3306	RAD17相同体 (分裂酵母)	521422	3461		42774 3	7998	12490、16978 、21466、 25954、30442
3307	RAD18相同体 (出芽酵母)	264926	3462		26492 6	7999	12491、16979 、21467、 25955、30443
3308	RAD18相同体 (出芽酵母)	413832	3463		41226 1	8000	12492、16980 、21468、 25956、30444
3309	RAD23相同体 A(出芽酵母)	316856	3464		32136 5	8001	12493、16981 、21469、 25957、30445
3310	RAD23相同体 A(出芽酵母)	541222	3465		43874 1	8002	12494、16982 、21470、 25958、30446
3311	RAD23相同体 A(出芽酵母)	586534	3466		46702 4	8003	12495、16983 、21471、 25959、30447
3312	RAD23相同体 A(出芽酵母)	592268	3467		46867 4	8004	12496、16984 、21472、 25960、30448
3313	RAD23相同体 B(出芽酵母)	358015	3468		35070 8	8005	12497、16985 、21473、 25961、30449
3314	RAD23相同体 B(出芽酵母)	374678	3469		36381 0	8006	12498、16986 、21474、 25962、30450
3315	RAD23相同体 B(出芽酵母)	416373	3470		40562 3	8007	12499、16987 、21475、 25963、30451
3316	RAD23相同体 B(出芽酵母)	419616	3471		41686 8	8008	12500、16988 、21476、 25964、30452

10

20

30

【 0 5 0 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 0 3】

3317	RAD23相同体 B(出芽酵母)	442587	3472		41582 1	8009	12501、16989 、21477、 25965、30453
3318	RAD23相同体 B(出芽酵母)	457811	3473		39697 5	8010	12502、16990 、21478、 25966、30454
3319	RAD50相同体 (出芽酵母)	265335	3474		26533 5	8011	12503、16991 、21479、 25967、30455
3320	RAD50相同体 (出芽酵母)	378823	3475		36810 0	8012	12504、16992 、21480、 25968、30456
3321	RAD51相同体 (出芽酵母)	267868	3476		26786 8	8013	12505、16993 、21481、 25969、30457
3322	RAD51相同体 (出芽酵母)	382642	3477		37208 7	8014	12506、16994 、21482、 25970、30458
3323	RAD51相同体 (出芽酵母)	382643	3478		37208 8	8015	12507、16995 、21483、 25971、30459
3324	RAD51相同体 (出芽酵母)	423169	3479		40660 2	8016	12508、16996 、21484、 25972、30460
3325	RAD51相同体 (出芽酵母)	525066	3480		43186 4	8017	12509、16997 、21485、 25973、30461
3326	RAD51相同体 (出芽酵母)	526763	3481		43189 7	8018	12510、16998 、21486、 25974、30462
3327	RAD51相同体 (出芽酵母)	527860	3482		43275 9	8019	12511、16999 、21487、 25975、30463
3328	RAD51相同体 (出芽酵母)	531277	3483		43651 2	8020	12512、17000 、21488、 25976、30464
3329	RAD51相同体 (出芽酵母)	532743	3484		43392 4	8021	12513、17001 、21489、 25977、30465

10

20

30

【 0 5 0 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 0 4】

3330	RAD51相同体 (出芽酵母)	557850	3485		45417 6	8022	12514、17002 、21490、 25978、30466
3331	RAD51相同体 B(出芽酵母)	342389	3486		34353 1	8023	12515、17003 、21491、 25979、30467
3332	RAD51相同体 B(出芽酵母)	390683	3487		37510 1	8024	12516、17004 、21492、 25980、30468
3333	RAD51相同体 B(出芽酵母)	402498	3488		38548 5	8025	12517、17005 、21493、 25981、30469
3334	RAD51相同体 B(出芽酵母)	471583	3489		41885 9	8026	12518、17006 、21494、 25982、30470
3335	RAD51相同体 B(出芽酵母)	485181	3490		41794 8	8027	12519、17007 、21495、 25983、30471
3336	RAD51相同体 B(出芽酵母)	487270	3491		41947 1	8028	12520、17008 、21496、 25984、30472
3337	RAD51相同体 B(出芽酵母)	488612	3492		42006 1	8029	12521、17009 、21497、 25985、30473
3338	RAD51相同体 B(出芽酵母)	553334	3493		45204 4	8030	12522、17010 、21498、 25986、30474
3339	RAD51相同体 C(出芽酵母)	337432	3494		33670 1	8031	12523、17011 、21499、 25987、30475
3340	RAD51相同体 D(出芽酵母)	335858	3495		33840 8	8032	12524、17012 、21500、 25988、30476
3341	RAD51相同体 D(出芽酵母)	345365	3496		33879 0	8033	12525、17013 、21501、 25989、30477
3342	RAD51相同体 D(出芽酵母)	345766	3497		33830 1	8034	12526、17014 、21502、 25990、30478

10

20

30

【 0 5 0 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 0 5】

3343	RAD51相同体 D(出芽酵母)	357906	3498		35058 1	8035	12527、17015 、21503、 25991、30479
3344	RAD51相同体 D(出芽酵母)	360276	3499		35341 7	8036	12528、17016 、21504、 25992、30480
3345	RAD51相同体 D(出芽酵母)	394589	3500		37809 0	8037	12529、17017 、21505、 25993、30481
3346	RAD51相同体 D(出芽酵母)	415064	3501		41212 8	8038	12530、17018 、21506、 25994、30482
3347	RAD51相同体 D(出芽酵母)	418935	3502		41526 9	8039	12531、17019 、21507、 25995、30483
3348	RAD51相同体 D(出芽酵母)	590016	3503		46639 9	8040	12532、17020 、21508、 25996、30484
3349	RAD52相同体 (出芽酵母)	358495	3504		35128 4	8041	12533、17021 、21509、 25997、30485
3350	RAD52相同体 (出芽酵母)	430095	3505		38790 1	8042	12534、17022 、21510、 25998、30486
3351	RAD52相同体 (出芽酵母)	539046	3506		44524 5	8043	12535、17023 、21511、 25999、30487
3352	RAD52相同体 (出芽酵母)	545564	3507		44026 8	8044	12536、17024 、21512、 26000、30488
3353	RAD54様(出芽 酵母)	371975	3508		36104 3	8045	12537、17025 、21513、 26001、30489
3354	RAD54様(出芽 酵母)	442598	3509		39611 3	8046	12538、17026 、21514、 26002、30490
3355	RAD54様(出芽 酵母)	535499	3510		44213 3	8047	12539、17027 、21515、 26003、30491

10

20

30

【 0 5 0 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 0 6】

3356	RAD9相同体A (分裂酵母)	307980	3511		31136 0	8048	12540、17028 、21516、 26004、30492
3357	ラディキシン	343115	3512		34283 0	8049	12541、17029 、21517、 26005、30493
3358	ラディキシン	405097	3513		38413 6	8050	12542、17030 、21518、 26006、30494
3359	ラディキシン	429481	3514		38979 3	8051	12543、17031 、21519、 26007、30495
3360	ラディキシン	528498	3515		43211 2	8052	12544、17032 、21520、 26008、30496
3361	ラディキシン	528900	3516		43358 0	8053	12545、17033 、21521、 26009、30497
3362	ラディキシン	530085	3517		43478 8	8054	12546、17034 、21522、 26010、30498
3363	ラディキシン	530301	3518		43627 7	8055	12547、17035 、21523、 26011、30499
3364	ラディキシン	530749	3519		43730 1	8056	12548、17036 、21524、 26012、30500
3365	ラディキシン	544551	3520		44582 6	8057	12549、17037 、21525、 26013、30501
3366	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	266110	3521		26611 0	8058	12550、17038 、21526、 26014、30502
3367	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	337036	3522		33826 6	8059	12551、17039 、21527、 26015、30503

10

20

30

【 0 5 0 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 0 7】

3368	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	357686	3523		35031 5	8060	12552、17040 、21528、 26016、30504
3369	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	372189	3524		36126 3	8061	12553、17041 、21529、 26017、30505
3370	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	372190	3525		36126 4	8062	12554、17042 、21530、 26018、30506
3371	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	372191	3526		36126 5	8063	12555、17043 、21531、 26019、30507
3372	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	372195	3527		36126 9	8064	12556、17044 、21532、 26020、30508
3373	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	398415	3528		38145 1	8065	12557、17045 、21533、 26021、30509
3374	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	411834	3529		41445 2	8066	12558、17046 、21534、 26022、30510
3375	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	414781	3530		40721 0	8067	12559、17047 、21535、 26023、30511
3376	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	419442	3531		39429 6	8068	12560、17048 、21536、 26024、30512
3377	Rapグアニンヌ クレオチド交 換促進因子 (GEF)1	427994	3532		40217 4	8069	12561、17049 、21537、 26025、30513

10

20

30

【 0 5 0 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 0 8】

3378	Rapグアニンヌクレオチド交換促進因子 (GEF) 1	429421	3533		40596 7	8070	12562、17050、21538、26026、30514
3379	Rapグアニンヌクレオチド交換促進因子 (GEF) 1	431470	3534		40498 9	8071	12563、17051、21539、26027、30515
3380	Rapグアニンヌクレオチド交換促進因子 (GEF) 1	437236	3535		41506 9	8072	12564、17052、21540、26028、30516
3381	Rapグアニンヌクレオチド交換促進因子 (GEF) 1	438647	3536		41064 0	8073	12565、17053、21541、26029、30517
3382	Rapグアニンヌクレオチド交換促進因子 (GEF) 1	545785	3537		44633 6	8074	12566、17054、21542、26030、30518
3383	RAP1相互作用因子相同体(酵母)	243326	3538		24332 6	8075	12567、17055、21543、26031、30519
3384	RAP1相互作用因子相同体(酵母)	420714	3539		40003 4	8076	12568、17056、21544、26032、30520
3385	RAP1相互作用因子相同体(酵母)	428287	3540		41569 1	8077	12569、17057、21545、26033、30521
3386	RAP1相互作用因子相同体(酵母)	430328	3541		41612 3	8078	12570、17058、21546、26034、30522
3387	RAP1相互作用因子相同体(酵母)	433166	3542		39686 5	8079	12571、17059、21547、26035、30523
3388	RAP1相互作用因子相同体(酵母)	444746	3543		39018 1	8080	12572、17060、21548、26036、30524

10

20

30

【 0 5 0 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 0 9】

3389	RAP1相互作用 因子相同体(酵 母)	453091	3544		41461 5	8081	12573、17061 、21549、 26037、30525
3390	RAP1A、RAS癌 遺伝子ファミ リーのメンバ ー	356415	3545		34878 6	8082	12574、17062 、21550、 26038、30526
3391	RAP1A、RAS癌 遺伝子ファミ リーのメンバ ー	369709	3546		35872 3	8083	12575、17063 、21551、 26039、30527
3392	RAP1A、RAS癌 遺伝子ファミ リーのメンバ ー	433097	3547		39674 1	8084	12576、17064 、21552、 26040、30528
3393	RAP1A、RAS癌 遺伝子ファミ リーのメンバ ー	436150	3548		39431 8	8085	12577、17065 、21553、 26041、30529
3394	RAP1A、RAS癌 遺伝子ファミ リーのメンバ ー	545460	3549		44300 9	8086	12578、17066 、21554、 26042、30530
3395	RAR関連オーフ ェン受容体B	376896	3550		36609 3	8087	12579、17067 、21555、 26043、30531
3396	RAR関連オーフ ェン受容体B	396204	3551		37950 7	8088	12580、17068 、21556、 26044、30532
3397	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー1	327761	3552		33332 7	8089	12581、17069 、21557、 26045、30533
3398	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー1	357043	3553		34954 7	8090	12582、17070 、21558、 26046、30534

10

20

30

【 0 5 1 0 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 0】

3399	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー1	359365	3554		35232 3	8091	12583、17071 、21559、 26047、30535
3400	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー1	395126	3555		37855 8	8092	12584、17072 、21560、 26048、30536
3401	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー2	379376	3556		36868 4	8093	12585、17073 、21561、 26049、30537
3402	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー2	379400	3557		36871 0	8094	12586、17074 、21562、 26050、30538
3403	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー4	334940	3558		33454 3	8095	12587、17075 、21563、 26051、30539
3404	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー4	340258	3559		33969 2	8096	12588、17076 、21564、 26052、30540
3405	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー4	374411	3560		36353 2	8097	12589、17077 、21565、 26053、30541
3406	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー4	374414	3561		36353 5	8098	12590、17078 、21566、 26054、30542

10

20

30

【 0 5 1 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 1】

3407	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー4	374417	3562		36353 8	8099	12591、17079 、21567、 26055、30543
3408	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー4	427758	3563		40976 7	8100	12592、17080 、21568、 26056、30544
3409	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー4	428466	3564		41346 8	8101	12593、17081 、21569、 26057、30545
3410	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー5	304534	3565		30609 1	8102	12594、17082 、21570、 26058、30546
3411	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー5	338603	3566		34262 0	8103	12595、17083 、21571、 26059、30547
3412	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー5	355294	3567		34744 3	8104	12596、17084 、21572、 26060、30548
3413	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー5	367117	3568		35608 4	8105	12597、17085 、21573、 26061、30549
3414	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファ ミリーメンバ ー5	367118	3569		35608 5	8106	12598、17086 、21574、 26062、30550

10

20

30

【 0 5 1 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 2】

3415	脳に豊富なRas 相同体	262187	3570		26218 7	8107	12599、17087 、21575、 26063、30551
3416	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーA	418115	3571		40017 5	8108	12600、17088 、21576、 26064、30552
3417	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーB	272233	3572		27223 3	8109	12601、17089 、21577、 26065、30553
3418	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	285735	3573		28573 5	8110	12602、17090 、21578、 26066、30554
3419	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	339083	3574		34523 6	8111	12603、17091 、21579、 26067、30555
3420	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	369632	3575		35864 6	8112	12604、17092 、21580、 26068、30556
3421	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	369633	3576		35864 7	8113	12605、17093 、21581、 26069、30557
3422	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	369636	3577		35865 0	8114	12606、17094 、21582、 26070、30558
3423	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	369637	3578		35865 1	8115	12607、17095 、21583、 26071、30559
3424	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	369638	3579		35865 2	8116	12608、17096 、21584、 26072、30560
3425	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	369642	3580		35865 6	8117	12609、17097 、21585、 26073、30561
3426	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	414971	3581		39579 1	8118	12610、17098 、21586、 26074、30562
3427	ras相同体遺伝 子ファミリー ー、メンバーC	425265	3582		39082 3	8119	12611、17099 、21587、 26075、30563

10

20

30

【 0 5 1 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 3】

3428	ras相同体遺伝子ファミリー、メンバーC	436685	3583		399424	8120	12612、17100、21588、26076、30564
3429	ras相同体遺伝子ファミリー、メンバーC	484054	3584		434877	8121	12613、17101、21589、26077、30565
3430	ras相同体遺伝子ファミリー、メンバーC	534717	3585		436240	8122	12614、17102、21590、26078、30566
3431	RASp21タンパク質活性化剤 (GTPase活性化タンパク質)1	274376	3586		274376	8123	12615、17103、21591、26079、30567
3432	RASp21タンパク質活性化剤 (GTPase活性化タンパク質)1	456692	3587		411221	8124	12616、17104、21592、26080、30568
3433	RASp21タンパク質活性化剤 (GTPase活性化タンパク質)1	506290	3588		420905	8125	12617、17105、21593、26081、30569
3434	RASp21タンパク質活性化剤 (GTPase活性化タンパク質)1	512763	3589		422008	8126	12618、17106、21594、26082、30570
3435	RASp21タンパク質活性化剤 (GTPase活性化タンパク質)1	534133	3590		433186	8127	12619、17107、21595、26083、30571
3436	RAS様、ファミリー10、メンバーA	216101	3591		216101	8128	12620、17108、21596、26084、30572
3437	RAS様、ファミリー10、メンバーA	401450	3592		386095	8129	12621、17109、21597、26085、30573
3438	Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1 (rhoファミリー、小GTP結	348035	3593		258737	8130	12622、17110、21598、26086、30574

10

20

30

【 0 5 1 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 4】

	合タンパク質 Rac1)						
3439	Ras関連C3ボツ リヌス毒素基 質1(rhoファミ リー、小GTP結 合タンパク質 Rac1)	356142	3594		34846 1	8131	12623、17111 、21599、 26087、30575
3440	Ras関連C3ボツ リヌス毒素基 質2(rhoファミ リー、小GTP結 合タンパク質 Rac2)	249071	3595		24907 1	8132	12624、17112 、21600、 26088、30576
3441	Ras関連C3ボツ リヌス毒素基 質2(rhoファミ リー、小GTP結 合タンパク質 Rac2)	401529	3596		38566 6	8133	12625、17113 、21601、 26089、30577
3442	Ras関連C3ボツ リヌス毒素基 質2(rhoファミ リー、小GTP結 合タンパク質 Rac2)	405484	3597		38559 0	8134	12626、17114 、21602、 26090、30578
3443	Ras関連C3ボツ リヌス毒素基 質2(rhoファミ リー、小GTP結 合タンパク質 Rac2)	406508	3598		38527 0	8135	12627、17115 、21603、 26091、30579
3444	Ras関連C3ボツ リヌス毒素基 質2(rhoファミ リー、小GTP結 合タンパク質 Rac2)	441619	3599		40377 8	8136	12628、17116 、21604、 26092、30580

10

20

30

【 0 5 1 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 5】

3445	RB1誘導性コイルドコイル1	25008	3600		25008	8137	12629、17117、21605、26093、30581、31801、31982
3446	RB1誘導性コイルドコイル1	435644	3601		396067	8138	12630、17118、21606、26094、30582
3447	RB1誘導性コイルドコイル1	517963	3602		429918	8139	
3448	RB1誘導性コイルドコイル1	518468	3603		429611	8140	12631、17119、21607、26095、30583
3449	RB1誘導性コイルドコイル1	518710	3604		429879	8141	
3450	RB1誘導性コイルドコイル1	519912	3605		430809	8142	
3451	RB1誘導性コイルドコイル1	539297	3606		445960	8143	12632、17120、21608、26096、30584
3452	受容体相互作用セリン-スレオニンキナーゼ2	220751	3607		220751	8144	12633、17121、21609、26097、30585
3453	受容体相互作用セリン-スレオニンキナーゼ2	540020	3608		441623	8145	12634、17122、21610、26098、30586
3454	リーリン	343529	3609		345694	8146	12635、17123、21611、26099、30587
3455	リーリン	424685	3610		388446	8147	12636、17124、21612、26100、30588
3456	リーリン	424828	3611		407148	8148	12637、17125、21613、26101、30589
3457	リーリン	428762	3612		392423	8149	12638、17126、21614、26102、30590

10

20

30

【 0 5 1 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 6】

3458	リーリン	448171	3613		39233 9	8150	12639、17127 、21615、 26103、30591
3459	Gタンパク質シ グナル伝達調 節因子12	306648	3614		30445 9	8151	12640、17128 、21616、 26104、30592
3460	Gタンパク質シ グナル伝達調 節因子12	336727	3615		33850 9	8152	12641、17129 、21617、 26105、30593
3461	Gタンパク質シ グナル伝達調 節因子12	338806	3616		34213 3	8153	12642、17130 、21618、 26106、30594
3462	Gタンパク質シ グナル伝達調 節因子12	344733	3617		33938 1	8154	12643、17131 、21619、 26107、30595
3463	Gタンパク質シ グナル伝達調 節因子12	382788	3618		37223 8	8155	12644、17132 、21620、 26108、30596
3464	Gタンパク質シ グナル伝達調 節因子12	538395	3619		43888 8	8156	12645、17133 、21621、 26109、30597
3465	Gタンパク質シ グナル伝達調 節因子12	543385	3620		44056 6	8157	12646、17134 、21622、 26110、30598
3466	Gタンパク質シ グナル伝達調 節因子2、 24kDa	235382	3621		23538 2	8158	12647、17135 、21623、 26111、30599
3467	テロメア伸長 ヘリカーゼ調 節剤1	318100	3622		32228 7	8159	12648、17136 、21624、 26112、30600
3468	テロメア伸長 ヘリカーゼ調 節剤1	370003	3623		35902 0	8160	12649、17137 、21625、 26113、30601
3469	テロメア伸長 ヘリカーゼ調 節剤1	370018	3624		35903 5	8161	12650、17138 、21626、 26114、30602
3470	テロメア伸長 ヘリカーゼ調 節剤1	508582	3625		42430 7	8162	12651、17139 、21627、 26115、30603

10

20

30

【 0 5 1 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 7】

3471	複製因子C(活性化剤1)1、145kDa	349703	3626		26142 4	8163	12652、17140 、21628、 26116、30604
3472	複製因子C(活性化剤1)1、145kDa	381897	3627		37132 1	8164	12653、17141 、21629、 26117、30605
3473	複製因子C(活性化剤1)1、145kDa	504554	3628		42212 9	8165	12654、17142 、21630、 26118、30606
3474	複製タンパク質A1、70kDa	254719	3629		25471 9	8166	12655、17143 、21631、 26119、30607
3475	複製タンパク質A3、14kDa	223129	3630		22312 9	8167	12656、17144 、21632、 26120、30608
3476	複製タンパク質A3、14kDa	396682	3631		37991 4	8168	12657、17145 、21633、 26121、30609
3477	網膜芽細胞腫1	267163	3632		26716 3	8169	12658、17146 、21634、 26122、30610
3478	網膜芽細胞腫1	467505	3633		43470 2	8170	12659、17147 、21635、 26123、30611
3479	網膜芽細胞腫1	542917	3634		43764 2	8171	12660、17148 、21636、 26124、30612
3480	網膜芽細胞腫結合タンパク質8	327155	3635		32305 0	8172	12661、17149 、21637、 26125、30613
3481	網膜芽細胞腫結合タンパク質8	360790	3636		35402 4	8173	12662、17150 、21638、 26126、30614
3482	網膜芽細胞腫結合タンパク質8	399721	3637		38262 7	8174	12663、17151 、21639、 26127、30615
3483	網膜芽細胞腫結合タンパク質8	399722	3638		38262 8	8175	12664、17152 、21640、 26128、30616

10

20

30

【 0 5 1 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 8】

3484	網膜芽細胞腫 結合タンパク 質8	399725	3639		38263 0	8176	12665、17153 、21641、 26129、30617
3485	網膜芽細胞腫 様1(p107)	344359	3640		34364 6	8177	12666、17154 、21642、 26130、30618
3486	網膜芽細胞腫 様1(p107)	373664	3641		36276 8	8178	12667、17155 、21643、 26131、30619
3487	網膜芽細胞腫 様2(p130)	262133	3642		26213 3	8179	12668、17156 、21644、 26132、30620
3488	網膜芽細胞腫 様2(p130)	379935	3643		36926 7	8180	12669、17157 、21645、 26133、30621
3489	網膜芽細胞腫 様2(p130)	544405	3644		44374 4	8181	12670、17158 、21646、 26134、30622
3490	網膜芽細胞腫 様2(p130)	544545	3645		44468 5	8182	12671、17159 、21647、 26135、30623
3491	レチノイン酸 受容体、 β	330688	3646		33229 6	8183	12672、17160 、21648、 26136、30624
3492	レチノイン酸 受容体、 β	404969	3647		38586 5	8184	12673、17161 、21649、 26137、30625
3493	レチノイン酸 受容体、 β	437042	3648		39884 0	8185	12674、17162 、21650、 26138、30626
3494	レチノイン酸 受容体、 β	458646	3649		39139 1	8186	12675、17163 、21651、 26139、30627
3495	レチノイン酸 受容体、 β	538226	3650		44565 4	8187	12676、17164 、21652、 26140、30628
3496	細胞性レチノ ール結合タン パク質1	483943	3651		42481 3	8188	12677、17165 、21653、 26141、30629

10

20

30

【 0 5 1 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 1 9】

3497	細胞性レチノール結合タンパク質1	232219	3652		232219	8189	12678、17166、21654、26142、30630
3498	細胞性レチノール結合タンパク質1	492918	3653		429166	8190	12679、17167、21655、26143、30631
3499	REV1相同体(出芽酵母)	258428	3654		258428	8191	12680、17168、21656、26144、30632
3500	REV1相同体(出芽酵母)	393445	3655		377091	8192	12681、17169、21657、26145、30633
3501	Kazalモチーフを有する逆転誘発のシステム豊富なタンパク質	377966	3656		367202	8193	12682、17170、21658、26146、30634
3502	RhoファミリーGTPase3	263895	3657		263895	8194	12683、17171、21659、26147、30635
3503	RhoファミリーGTPase3	375734	3658		364886	8195	12684、17172、21660、26148、30636
3504	RhoファミリーGTPase3	409557	3659		386576	8196	12685、17173、21661、26149、30637
3505	RhoファミリーGTPase3	439275	3660		395997	8197	12686、17174、21662、26150、30638
3506	RhoファミリーGTPase3	454202	3661		411950	8198	12687、17175、21663、26151、30639
3507	RhoGDP解離阻害剤(GDI) α	269321	3662		269321	8199	12688、17176、21664、26152、30640
3508	RhoGDP解離阻害剤(GDI) α	400721	3663		383556	8200	12689、17177、21665、26153、30641

10

20

30

【 0 5 2 0 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 0】

3509	RhoGDP解離阻 害剤(GDI) α	541078	3664		44134 8	8201	12690、17178 、21666、 26154、30642
3510	RhoGTPase活性 化タンパク質 20	260283	3665		26028 3	8202	12691、17179 、21667、 26155、30643
3511	RhoGTPase活性 化タンパク質 20	357139	3666		34966 0	8203	12692、17180 、21668、 26156、30644
3512	RhoGTPase活性 化タンパク質 20	524756	3667		43207 6	8204	12693、17181 、21669、 26157、30645
3513	RhoGTPase活性 化タンパク質 20	527598	3668		43139 9	8205	12694、17182 、21670、 26158、30646
3514	RhoGTPase活性 化タンパク質 20	528829	3669		43631 9	8206	12695、17183 、21671、 26159、30647
3515	RhoGTPase活性 化タンパク質 20	529591	3670		43790 5	8207	12696、17184 、21672、 26160、30648
3516	RhoGTPase活性 化タンパク質 20	533353	3671		43652 2	8208	12697、17185 、21673、 26161、30649
3517	RhoGTPase活性 化タンパク質 35	317082	3672		32482 0	8209	12698、17186 、21674、 26162、30650
3518	RhoGTPase活性 化タンパク質 35	404338	3673		38572 0	8210	12699、17187 、21675、 26163、30651
3519	RhoGTPase活性 化タンパク質 35	501576	3674		43870 8	8211	12700、17188 、21676、 26164、30652
3520	Rhoグアニンヌ クレオチド交 換因子(GEF)7	218789	3675		21878 9	8212	12701、17189 、21677、 26165、30653
3521	Rhoグアニンヌ クレオチド交 換因子(GEF)7	317133	3676		32599 4	8213	12702、17190 、21678、 26166、30654

10

20

30

【 0 5 2 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 1】

3522	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	370623	3677		35965 7	8214	12703、17191、 21679、 26167、30655
3523	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	375723	3678		36487 5	8215	12704、17192、 21680、 26168、30656
3524	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	375736	3679		36488 8	8216	12705、17193、 21681、 26169、30657
3525	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	375737	3680		36488 9	8217	12706、17194、 21682、 26170、30658
3526	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	375739	3681		36489 1	8218	12707、17195、 21683、 26171、30659
3527	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	375741	3682		36489 3	8219	12708、17196、 21684、 26172、30660
3528	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	426073	3683		39706 8	8220	12709、17197、 21685、 26173、30661
3529	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	449979	3684		40673 2	8221	12710、17198、 21686、 26174、30662
3530	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	466143	3685		41806 7	8222	12711、17199、 21687、 26175、30663
3531	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	467053	3686		42059 2	8223	12712、17200、 21688、 26176、30664
3532	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	491775	3687		41804 3	8224	12713、17201、 21689、 26177、30665
3533	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	544132	3688		44538 4	8225	12714、17202、 21690、 26178、30666
3534	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7	545635	3689		43867 3	8226	12715、17203、 21691、 26179、30667

10

20

30

【 0 5 2 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 2】

3535	Rho関連コイルドコイル含有タンパク質キナーゼ1	399799	3690		382697	8227	12716、17204、21692、26180、30668
3536	リボヌクレアーゼ、RNaseAファミリー、7	298690	3691		298690	8228	12717、17205、21693、26181、30669、31802、31983
3537	リボヌクレアーゼ、RNaseAファミリー、7	481538	3692		431382	8229	12718、17206、21694、26182、30670、31803、31984
3538	リボソームタンパク質S6キナーゼ、70kDa、ポリペプチド1	225577	3693		225577	8230	12719、17207、21695、26183、30671
3539	リボソームタンパク質S6キナーゼ、70kDa、ポリペプチド1	393021	3694		376744	8231	12720、17208、21696、26184、30672
3540	リボソームタンパク質S6キナーゼ、70kDa、ポリペプチド1	406116	3695		384335	8232	12721、17209、21697、26185、30673
3541	リボソームタンパク質S6キナーゼ、70kDa、ポリペプチド1	443572	3696		441993	8233	12722、17210、21698、26186、30674
3542	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド1	374162	3697		363277	8234	12723、17211、21699、26187、30675

10

20

30

【 0 5 2 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 3】

3543	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド1	374164	3698		36327 9	8235	12724、17212、21700、26188、30676
3544	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド1	374168	3699		36328 3	8236	12725、17213、21701、26189、30677
3545	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド1	403732	3700		38396 7	8237	12726、17214、21702、26190、30678
3546	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド1	530003	3701		43228 1	8238	12727、17215、21703、26191、30679
3547	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド1	531382	3702		43541 2	8239	
3548	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド2	265678	3703		26567 8	8240	12728、17216、21704、26192、30680
3549	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド2	366863	3704		35582 8	8241	12729、17217、21705、26193、30681
3550	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド2	405189	3705		38605 0	8242	12730、17218、21706、26194、30682

10

20

30

【 0 5 2 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 4】

3551	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド2	481261	3706		42248 4	8243	12731、17219、21707、26195、30683
3552	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド2	503859	3707		42701 5	8244	12732、17220、21708、26196、30684
3553	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド2	506565	3708		42514 8	8245	12733、17221、21709、26197、30685
3554	リボソームタンパク質S6キナーゼ、90kDa、ポリペプチド2	510118	3709		42243 5	8246	12734、17222、21710、26198、30686
3555	リボソームタンパク質SA	301821	3710		34606 7	8247	12735、17223、21711、26199、30687
3556	リボソームタンパク質SA	458478	3711		41084 8	8248	12736、17224、21712、26200、30688
3557	RINGフィンゲータタンパク質8	373479	3712		36257 8	8249	12737、17225、21713、26201、30689
3558	RINGフィンゲータタンパク質8	394443	3713		37796 1	8250	12738、17226、21714、26202、30690
3559	RINGフィンゲータタンパク質8	469731	3714		41887 9	8251	12739、17227、21715、26203、30691
3560	RNA結合モチーフタンパク質39	253363	3715		25336 3	8252	12740、17228、21716、26204、30692

10

20

30

【 0 5 2 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 5】

3561	RNA結合モチーフタンパク質 39	338163	3716		34458 1	8253	12741、17229 、21717、 26205、30693
3562	RNA結合モチーフタンパク質 39	361162	3717		35443 7	8254	12742、17230 、21718、 26206、30694
3563	RNA結合モチーフタンパク質 39	374038	3718		36315 0	8255	12743、17231 、21719、 26207、30695
3564	RNA結合モチーフタンパク質 39	407261	3719		38454 1	8256	12744、17232 、21720、 26208、30696
3565	RNA結合モチーフタンパク質 39	434927	3720		39349 3	8257	12745、17233 、21721、 26209、30697
3566	RNA結合モチーフタンパク質 39	448303	3721		39482 4	8258	12746、17234 、21722、 26210、30698
3567	RNA結合モチーフタンパク質 39	528062	3722		43674 7	8259	12747、17235 、21723、 26211、30699
3568	X連鎖RNA結合モチーフタン パク質	320676	3723		35964 5	8260	12748、17236 、21724、 26212、30700
3569	X連鎖RNA結合モチーフタン パク質	419968	3724		40511 7	8261	12749、17237 、21725、 26213、30701
3570	X連鎖RNA結合モチーフタン パク質	431446	3725		41198 9	8262	12750、17238 、21726、 26214、30702
3571	X連鎖RNA結合モチーフタン パク質	449161	3726		41525 0	8263	12751、17239 、21727、 26215、30703
3572	runt関連転写因子 1	300305	3727		30030 5	8264	12752、17240 、21728、 26216、30704
3573	runt関連転写因子 1	325074	3728		31945 9	8265	12753、17241 、21729、 26217、30705

10

20

30

【 0 5 2 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 6】

3574	runt関連転写 因子 1	344691	3729		34069 0	8266	12754、17242 、21730、 26218、30706
3575	runt関連転写 因子 1	399245	3730		38218 9	8267	12755、17243 、21731、 26219、30707
3576	runt関連転写 因子 1	416754	3731		40515 8	8268	12756、17244 、21732、 26220、30708
3577	runt関連転写 因子 1	431176	3732		39594 7	8269	12757、17245 、21733、 26221、30709
3578	runt関連転写 因子 1	437180	3733		40922 7	8270	12758、17246 、21734、 26222、30710
3579	runt関連転写 因子 1	486278	3734		43801 9	8271	12759、17247 、21735、 26223、30711
3580	runt関連転写 因子 1	358356	3735		35112 3	8272	12760、17248 、21736、 26224、30712
3581	runt関連転写 因子 2	352853	3736		31908 7	8273	12761、17249 、21737、 26225、30713
3582	runt関連転写 因子 2	359524	3737		35251 4	8274	12762、17250 、21738、 26226、30714
3583	runt関連転写 因子 2	371432	3738		36048 6	8275	12763、17251 、21739、 26227、30715
3584	runt関連転写 因子 2	371436	3739		36049 1	8276	12764、17252 、21740、 26228、30716
3585	runt関連転写 因子 2	371438	3740		36049 3	8277	12765、17253 、21741、 26229、30717
3586	runt関連転写 因子 2	465038	3741		42070 7	8278	12766、17254 、21742、 26230、30718

10

20

30

【 0 5 2 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 7】

3587	runt関連転写 因子2	541979	3742		44629 0	8279	12767、17255 、21743、 26231、30719
3588	runt関連転写 因子3	308873	3743		30805 1	8280	12768、17256 、21744、 26232、30720
3589	runt関連転写 因子3	338888	3744		34347 7	8281	12769、17257 、21745、 26233、30721
3590	runt関連転写 因子3	399916	3745		38280 0	8282	12770、17258 、21746、 26234、30722
3591	runt関連転写 因子3	428150	3746		38768 6	8283	12771、17259 、21747、 26235、30723
3592	runt関連転写 因子3	540420	3747		44487 2	8284	12772、17260 、21748、 26236、30724
3593	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	297445	3748		29744 5	8285	12773、17261 、21749、 26237、30725
3594	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	389574	3749		37422 5	8286	12774、17262 、21750、 26238、30726
3595	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	401592	3750		38401 5	8287	12775、17263 、21751、 26239、30727
3596	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	403868	3751		38394 7	8288	12776、17264 、21752、 26240、30728
3597	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	405266	3752		38411 6	8289	12777、17265 、21753、 26241、30729
3598	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	413514	3753		38931 3	8290	12778、17266 、21754、 26242、30730
3599	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	421580	3754		39438 1	8291	12779、17267 、21755、 26243、30731

10

20

30

【 0 5 2 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 8】

3600	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	424128	3755		39459 7	8292	12780、17268 、21756、 26244、30732
3601	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	425407	3756		39230 9	8293	12781、17269 、21757、 26245、30733
3602	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	435699	3757		38843 0	8294	12782、17270 、21758、 26246、30734
3603	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	439679	3758		41318 8	8295	12783、17271 、21759、 26247、30735
3604	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	440380	3759		39954 9	8296	12784、17272 、21760、 26248、30736
3605	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	452783	3760		41343 9	8297	12785、17273 、21761、 26249、30737
3606	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	456758	3761		38874 3	8298	12786、17274 、21762、 26250、30738
3607	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	457378	3762		39595 2	8299	12787、17275 、21763、 26251、30739
3608	Sad1および UCN84ドメイン 含有1	457598	3763		40496 5	8300	12788、17276 、21764、 26252、30740
3609	塩誘導性キナ ーゼ1	270162	3764		27016 2	8301	12789、17277 、21765、 26253、30741
3610	SAMおよびSH3 ドメイン含有1	367467	3765		35643 7	8302	12790、17278 、21766、 26254、30742
3611	SAMおよびSH3 ドメイン含有1	367469	3766		35643 9	8303	12791、17279 、21767、 26255、30743
3612	SAMおよびSH3 ドメイン含有1	392284	3767		37610 8	8304	12792、17280 、21768、 26256、30744

10

20

30

【 0 5 2 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 2 9】

3613	SAMおよびSH3 ドメイン含有1	535767	3768		44076 7	8305	12793、17281 、21769、 26257、30745
3614	SAMおよびSH3 ドメイン含有1	537769	3769		43812 1	8306	12794、17282 、21770、 26258、30746
3615	スクレロステチ ンドメイン含 有1	307068	3770		30493 0	8307	12795、17283 、21771、 26259、30747 、31804、 31985
3616	スクレロステチ ンドメイン含 有1	396652	3771		37988 9	8308	12796、17284 、21772、 26260、30748 、31805、 31986
3617	SCY1様3(出芽 酵母)	367770	3772		35674 4	8309	12797、17285 、21773、 26261、30749
3618	SCY1様3(出芽 酵母)	367771	3773		35674 5	8310	12798、17286 、21774、 26262、30750
3619	SCY1様3(出芽 酵母)	367772	3774		35674 6	8311	12799、17287 、21775、 26263、30751
3620	SCY1様3(出芽 酵母)	423670	3775		40799 3	8312	12800、17288 、21776、 26264、30752
3621	分泌型フリッ ツルド関連タ ンパク質1	220772	3776		22077 2	8313	12801、17289 、21777、 26265、30753
3622	分泌型フリッ ツルド関連タ ンパク質1	535263	3777		44282 9	8314	12802、17290 、21778、 26266、30754
3623	分泌型フリッ ツルド関連タ ンパク質4	436072	3778		41071 5	8315	12803、17291 、21779、 26267、30755 、31806、 31987

10

20

30

【 0 5 3 0 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 0】

3624	分泌型フリット ド関連タンパク質4	446575	3779		41462 7	8316	12804、17292 、21780、 26268、30756 、31807、 31988
3625	分泌型フリット ド関連タンパク質5	266066	3780		26606 6	8317	12805、17293 、21781、 26269、30757
3626	分泌リン酸化 タンパク質1	237623	3781		23762 3	8318	12806、17294 、21782、 26270、30758
3627	分泌リン酸化 タンパク質1	359072	3782		35197 1	8319	12807、17295 、21783、 26271、30759
3628	分泌リン酸化 タンパク質1	360804	3783		35404 2	8320	12808、17296 、21784、 26272、30760
3629	分泌リン酸化 タンパク質1	395080	3784		37851 7	8321	12809、17297 、21785、 26273、30761
3630	分泌リン酸化 タンパク質1	535912	3785		44234 6	8322	12810、17298 、21786、 26274、30762
3631	酸性、システ イン豊富な分 泌タンパク質 (オステオネク チン)	231061	3786		23106 1	8323	12811、17299 、21787、 26275、30763
3632	酸性、システ イン豊富な分 泌タンパク質 (オステオネク チン)	522348	3787		42915 2	8324	12812、17300 、21788、 26276、30764
3633	酸性、システ イン豊富な分 泌タンパク質 (オステオネク チン)	539687	3788		44499 8	8325	12813、17301 、21789、 26277、30765

10

20

30

【 0 5 3 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 1】

3634	セレクトグロ ビン、ファミ リ-1A、メン バー1(ウテロ グロビン)	278282	3789		27828 2	8326	12814、17302 、21790、 26278、30766
3635	セプチン4	317256	3790		32107 1	8327	4687、12815 、17303、 21791、26279 、30767
3636	セプチン4	317268	3791		32167 4	8328	4688、12816 、17304、 21792、26280 、30768、 33535-33621
3637	セプチン4	393086	3792		37680 1	8329	12817、17305 、21793、 26281、30769
3638	セプチン4	412945	3793		41477 9	8330	4689、12818 、17306、 21794、26282 、30770
3639	セプチン4	426861	3794		40234 8	8331	4690、12819 、17307、 21795、26283 、30771
3640	セプチン4	457347	3795		40200 0	8332	4691、12820 、17308、 21796、26284 、30772
3641	セプチン4	583114	3796		46376 8	8333	12821、17309 、21797、 26285、30773
3642	セプチン7	350320	3797		34486 8	8334	12822、17310 、21798、 26286、30774
3643	セプチン7	399034	3798		38199 2	8335	12823、17311 、21799、 26287、30775

10

20

30

【 0 5 3 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 2】

3644	セプチン7	399035	3799		38199 3	8336	12824、17312 、21800、 26288、30776
3645	セプチン7	432293	3800		44424 0	8337	12825、17313 、21801、 26289、30777
3646	セプチン7	435235	3801		41350 7	8338	12826、17314 、21802、 26290、30778
3647	セプチン7	469679	3802		44450 1	8339	12827、17315 、21803、 26291、30779
3648	セプチン7	493670	3803		44370 6	8340	12828、17316 、21804、 26292、30780
3649	セプチン7	494488	3804		43839 5	8341	12829、17317 、21805、 26293、30781
3650	セプチン7	537785	3805		44456 7	8342	12830、17318 、21806、 26294、30782
3651	セリン/スレオ ニンキナーゼ 11	326873	3806		32485 6	8343	12831、17319 、21807、 26295、30783
3652	セリン/スレオ ニンキナーゼ 11	405031	3807		38427 5	8344	12832、17320 、21808、 26296、30784
3653	セルピンペプ チダーゼ阻害 剤、分岐群 B(オボアルブ ミン)、メンバ ー2	299502	3808		29950 2	8345	12833、17321 、21809、 26297、30785
3654	セルピンペプ チダーゼ阻害 剤、分岐群 B(オボアルブ ミン)、メンバ ー2	404622	3809		38539 7	8346	12834、17322 、21810、 26298、30786

10

20

30

【 0 5 3 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 3】

3655	セルピンペプチダーゼ阻害剤、分岐群B(オボアルブミン)、メンバー2	413956	3810		40238 6	8347	12835、17323、21811、26299、30787
3656	セルピンペプチダーゼ阻害剤、分岐群B(オボアルブミン)、メンバー2	443281	3811		39709 6	8348	12836、17324、21812、26300、30788
3657	セルピンペプチダーゼ阻害剤、分岐群B(オボアルブミン)、メンバー2	457692	3812		40164 5	8349	12837、17325、21813、26301、30789
3658	セルピンペプチダーゼ阻害剤、分岐群E(ネキシン、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤1型)、メンバー1	223095	3813		22309 5	8350	12838、17326、21814、26302、30790
3659	セルピンペプチダーゼ阻害剤、分岐群E(ネキシン、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤1型)、メンバー1	445463	3814		39676 6	8351	12839、17327、21815、26303、30791
3660	セルピンペプチダーゼ阻害剤、分岐群E(ネキシン、プラスミノー	536888	3815		44493 4	8352	12840、17328、21816、26304、30792

10

20

30

【 0 5 3 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 4】

	ゲン活性化因子阻害剤1型)、メンバー1						
3661	SERTAドメイン含有1	357949	3816		350633	8353	12841、17329、21817、26305、30793
3662	血清応答因子(c-fos血清応答要素結合転写因子)	265354	3817		265354	8354	12842、17330、21818、26306、30794
3663	血清応答因子(c-fos血清応答要素結合転写因子)	457278	3818		401320	8355	12843、17331、21819、26307、30795
3664	SET核癌遺伝子	322030	3819		318012	8356	12844、17332、21820、26308、30796
3665	SET核癌遺伝子	372686	3820		361771	8357	12845、17333、21821、26309、30797
3666	SET核癌遺伝子	372688	3821		361773	8358	12846、17334、21822、26310、30798
3667	SET核癌遺伝子	372692	3822		361777	8359	12847、17335、21823、26311、30799
3668	SET核癌遺伝子	409104	3823		387321	8360	12848、17336、21824、26312、30800
3669	SET核癌遺伝子	454747	3824		410806	8361	12849、17337、21825、26313、30801
3670	セブリンAブセンシア相同体1(ショウジョウバエ属)	356721	3825		349156	8362	4692、12850、17338、21826、26314、30802
3671	セブリンAブセンシア相	380006	3826		369343	8363	4693、12851、17339、21827、26315

10

20

30

【 0 5 3 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 5】

	同体1(ショウ ジョウバエ属)						、30803、 33622-33708
3672	セブンインア ブセンシア相 同体1(ショウ ジョウバエ属)	394725	3827		37821 4	8364	12852、17340 、21828、 26316、30804
3673	性ホルモン結 合グロブリン	340624	3828		34567 5	8365	12853、17341 、21829、 26317、30805
3674	性ホルモン結 合グロブリン	380450	3829		36981 6	8366	12854、17342 、21830、 26318、30806
3675	性ホルモン結 合グロブリン	416273	3830		38886 7	8367	12855、17343 、21831、 26319、30807
3676	性ホルモン結 合グロブリン	441313	3831		39333 1	8368	12856、17344 、21832、 26320、30808
3677	性ホルモン結 合グロブリン	441599	3832		39342 6	8369	12857、17345 、21833、 26321、30809
3678	性ホルモン結 合グロブリン	452698	3833		40755 4	8370	12858、17346 、21834、 26322、30810
3679	性ホルモン結 合グロブリン	575903	3834		45897 3	8371	12859、17347 、21835、 26323、30811
3680	SH2ドメイン含 有2A	368198	3835		35718 1	8372	12860、17348 、21836、 26324、30812
3681	SH2ドメイン含 有2A	368199	3836		35718 2	8373	12861、17349 、21837、 26325、30813
3682	SH2ドメイン含 有2A	392306	3837		37612 3	8374	12862、17350 、21838、 26326、30814
3683	SH3およびPXド メイン2A	315994	3838		31813 5	8375	12863、17351 、21839、 26327、30815

10

20

30

【 0 5 3 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 6】

3684	SH3およびPXドメイン2A	355946	3839		34821 5	8376	12864、17352、 21840、 26328、30816
3685	SH3およびPXドメイン2A	369774	3840		35878 9	8377	12865、17353、 21841、 26329、30817
3686	SH3およびPXドメイン2A	420222	3841		39578 1	8378	12866、17354、 21842、 26330、30818
3687	SH3およびPXドメイン2A	427662	3842		39266 4	8379	12867、17355、 21843、 26331、30819
3688	SH3およびPXドメイン2A	536035	3843		44440 5	8380	12868、17356、 21844、 26332、30820
3689	SH3およびPXドメイン2A	538130	3844		44151 4	8381	12869、17357、 21845、 26333、30821
3690	SH3およびPXドメイン2A	540321	3845		44366 3	8382	12870、17358、 21846、 26334、30822
3691	SHC (Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	366442	3846		39616 2	8383	12871、17359、 21847、 26335、30823
3692	SHC (Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	368441	3847		35742 6	8384	12872、17360、 21848、 26336、30824
3693	SHC (Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	368443	3848		35742 8	8385	12873、17361、 21849、 26337、30825
3694	SHC (Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	368445	3849		35743 0	8386	12874、17362、 21850、 26338、30826
3695	SHC (Src相同性2ドメイン含	368449	3850		35743 4	8387	12875、17363、 21851、 26339、30827

10

20

30

【 0 5 3 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 7】

	有)形質転換タンパク質1						
3696	SHC(Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	368450	3851		357435	8388	12876、17364、21852、26340、30828
3697	SHC(Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	368453	3852		357438	8389	12877、17365、21853、26341、30829
3698	SHC(Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	412170	3853		398441	8390	12878、17366、21854、26342、30830
3699	SHC(Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	414115	3854		404908	8391	12879、17367、21855、26343、30831
3700	SHC(Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	444179	3855		398864	8392	12880、17368、21856、26344、30832
3701	SHC(Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	444664	3856		396333	8393	12881、17369、21857、26345、30833
3702	SHC(Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質1	448116	3857		401303	8394	12882、17370、21858、26346、30834
3703	SHC(Src相同性2ドメイン含有)形質転換タンパク質2	264554	3858		264554	8395	12883、17371、21859、26347、30835
3704	シグナル認識粒子受容体(ドッキングタンパク質)	532259	3859		435508	8396	12884、17372、21860、26348、30836

10

20

30

【 0 5 3 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 8】

3705	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	361099	3860		35439 4	8397	12885、17373 、21861、 26349、30837
3706	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	392322	3861		37613 6	8398	12886、17374 、21862、 26350、30838
3707	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	392323	3862		37613 7	8399	12887、17375 、21863、 26351、30839
3708	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	409465	3863		38624 4	8400	12888、17376 、21864、 26352、30840
3709	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	424722	3864		40254 8	8401	12889、17377 、21865、 26353、30841
3710	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	432058	3865		41601 9	8402	12890、17378 、21866、 26354、30842
3711	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	452281	3866		39451 2	8403	12891、17379 、21867、 26355、30843
3712	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	454414	3867		41139 8	8404	12892、17380 、21868、 26356、30844
3713	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	540176	3868		43870 3	8405	12893、17381 、21869、 26357、30845
3714	シグナル伝達 性転写因子1、 91kDa	544783	3869		44220 5	8406	12894、17382 、21870、 26358、30846
3715	シグナル伝達 性転写因子2、 113kDa	314128	3870		31576 8	8407	12895、17383 、21871、 26359、30847
3716	シグナル伝達 性転写因子2、 113kDa	418572	3871		38735 4	8408	12896、17384 、21872、 26360、30848
3717	シグナル伝達 性転写因子2、 113kDa	557235	3872		45075 1	8409	12897、17385 、21873、 26361、30849

10

20

30

【 0 5 3 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 3 9】

3718	シグナル伝達 性転写因子 3(急性期反応 因子)	264657	3873		26465 7	8410	12898、17386 、21874、 26362、30850
3719	シグナル伝達 性転写因子 3(急性期反応 因子)	389272	3874		37392 3	8411	12899、17387 、21875、 26363、30851
3720	シグナル伝達 性転写因子 3(急性期反応 因子)	404395	3875		38494 3	8412	12900、17388 、21876、 26364、30852
3721	シグナル伝達 性転写因子 3(急性期反応 因子)	585517	3876		46700 0	8413	12901、17389 、21877、 26365、30853
3722	シグナル伝達 性転写因子4	358470	3877		35125 5	8414	12902、17390 、21878、 26366、30854
3723	シグナル伝達 性転写因子4	392320	3878		37613 4	8415	12903、17391 、21879、 26367、30855
3724	シグナル伝達 性転写因子4	409995	3879		38628 8	8416	12904、17392 、21880、 26368、30856
3725	シグナル伝達 性転写因子4	432798	3880		41432 2	8417	12905、17393 、21881、 26369、30857
3726	シグナル伝達 性転写因子4	450994	3881		41239 7	8418	12906、17394 、21882、 26370、30858
3727	シグナル伝達 性転写因子5A	345506	3882		34120 8	8419	12907、17395 、21883、 26371、30859
3728	シグナル伝達 性転写因子5A	444283	3883		40732 7	8420	12908、17396 、21884、 26372、30860
3729	シグナル伝達 性転写因子5A	452307	3884		40032 0	8421	12909、17397 、21885、 26373、30861

10

20

30

【 0 5 4 0 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 0】

3730	シグナル伝達 性転写因子5A	540577	3885		44123 4	8422	12910、17398 、21886、 26374、30862
3731	シグナル伝達 性転写因子5A	546010	3886		44310 7	8423	12911、17399 、21887、 26375、30863
3732	シグナル伝達 性転写因子5A	546010	3887		44310 7	8424	12912、17400 、21888、 26376、30864
3733	シグナル伝達 性転写因子5B	293328	3888		29332 8	8425	12913、17401 、21889、 26377、30865
3734	シグナル伝達 性転写因子5B	415845	3889		39837 9	8426	12914、17402 、21890、 26378、30866
3735	一本鎖選択的 単機能ウラシ ルDNAグリコシ ラーゼ11	243112	3890		24311 2	8427	12915、17403 、21891、 26379、30867
3736	一本鎖選択的 単機能ウラシ ルDNAグリコシ ラーゼ1	337581	3891		33860 6	8428	12916、17404 、21892、 26380、30868
3737	一本鎖選択的 単機能ウラシ ルDNAグリコシ ラーゼ1	401977	3892		38482 8	8429	12917、17405 、21893、 26381、30869
3738	一本鎖選択的 単機能ウラシ ルDNAグリコシ ラーゼ1	503306	3893		42542 6	8430	12918、17406 、21894、 26382、30870
3739	一本鎖選択的 単機能ウラシ ルDNAグリコシ ラーゼ1	504338	3894		42308 3	8431	12919、17407 、21895、 26383、30871
3740	一本鎖選択的 単機能ウラシ ルDNAグリコシ ラーゼ1	504797	3895		42179 0	8432	12920、17408 、21896、 26384、30872

10

20

30

【 0 5 4 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 1】

3741	一本鎖選択的 単機能ウラシルDNAグリコシ ラーゼ1	506169	3896		42754 7	8433	12921、17409 、21897、 26385、30873
3742	一本鎖選択的 単機能ウラシルDNAグリコシ ラーゼ1	506595	3897		42120 6	8434	12922、17410 、21898、 26386、30874
3743	一本鎖選択的 単機能ウラシルDNAグリコシ ラーゼ1	507904	3898		42345 7	8435	12923、17411 、21899、 26387、30875
3744	一本鎖選択的 単機能ウラシルDNAグリコシ ラーゼ1	508394	3899		42419 1	8436	12924、17412 、21900、 26388、30876
3745	一本鎖選択的 単機能ウラシルDNAグリコシ ラーゼ1	513838	3900		42362 9	8437	12925、17413 、21901、 26389、30877
3746	一本鎖選択的 単機能ウラシルDNAグリコシ ラーゼ1	514685	3901		42113 9	8438	12926、17414 、21902、 26390、30878
3747	サーチュイン2	249396	3902		24939 6	8439	12927、17415 、21903、 26391、30879
3748	サーチュイン2	358931	3903		35180 9	8440	12928、17416 、21904、 26392、30880
3749	サーチュイン2	381766	3904		40120 3	8441	12929、17417 、21905、 26393、30881
3750	サーチュイン2	392081	3905		37593 1	8442	12930、17418 、21906、 26394、30882
3751	サーチュイン2	407552	3906		38514 6	8443	12931、17419 、21907、 26395、30883

10

20

30

【 0 5 4 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 2】

3752	サーチュイン2	414941	3907		40430 9	8444	12932、17420 、21908、 26396、30884
3753	サーチュイン2	437828	3908		39702 2	8445	12933、17421 、21909、 26397、30885
3754	サーチュイン2	447739	3909		40802 3	8446	12934、17422 、21910、 26398、30886
3755	サーチュイン2	456703	3910		40072 5	8447	12935、17423 、21911、 26399、30887
3756	シェーグレン 症候群抗原 B(自己抗原La)	260956	3911		26095 6	8448	12936、17424 、21912、 26400、30888
3757	シェーグレン 症候群抗原 B(自己抗原La)	409005	3912		38652 4	8449	12937、17425 、21913、 26401、30889
3758	シェーグレン 症候群抗原 B(自己抗原La)	409333	3913		38663 6	8450	12938、17426 、21914、 26402、30890
3759	シェーグレン 症候群抗原 B(自己抗原La)	413002	3914		39575 8	8451	12939、17427 、21915、 26403、30891
3760	シェーグレン 症候群抗原 B(自己抗原La)	417292	3915		39689 0	8452	12940、17428 、21916、 26404、30892
3761	シェーグレン 症候群抗原 B(自己抗原La)	422006	3916		39702 9	8453	12941、17429 、21917、 26405、30893
3762	シェーグレン 症候群抗原 B(自己抗原La)	544688	3917		43785 1	8454	12942、17430 、21918、 26406、30894
3763	SLX4構造特異 的エンドヌク レアーゼサブ ユニット相同 体(出芽酵母)	294008	3918		29400 8	8455	12943、17431 、21919、 26407、30895

10

20

30

【 0 5 4 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 3】

3764	SMADファミリー メンバー2	262160	3919		26216 0	8456	12944、17432 、21920、 26408、30896
3765	SMADファミリー メンバー2	356825	3920		34928 2	8457	12945、17433 、21921、 26409、30897
3766	SMADファミリー メンバー2	402690	3921		38444 9	8458	12946、17434 、21922、 26410、30898
3767	SMADファミリー メンバー3	327367	3922		33297 3	8459	12947、17435 、21923、 26411、30899
3768	SMADファミリー メンバー3	439724	3923		40113 3	8460	12948、17436 、21924、 26412、30900
3769	SMADファミリー メンバー3	535241	3924		44185 6	8461	12949、17437 、21925、 26413、30901
3770	SMADファミリー メンバー3	537194	3925		44534 8	8462	12950、17438 、21926、 26414、30902
3771	SMADファミリー メンバー3	540846	3926		43775 7	8463	12951、17439 、21927、 26415、30903
3772	SMADファミリー メンバー7	262158	3927		26215 8	8464	12952、17440 、21928、 26416、30904
3773	SMADファミリー メンバー7	545051	3928		43810 3	8465	12953、17441 、21929、 26417、30905
3774	SMADファミリー メンバー7	591805	3929		46690 2	8466	12954、17442 、21930、 26418、30906
3775	小プロリン豊 富なタンパク 質1A	307122	3930		30734 0	8467	12955、17443 、21931、 26419、30907
3776	小プロリン豊 富なタンパク 質1A	368762	3931		35775 1	8468	12956、17444 、21932、 26420、30908

10

20

30

【 0 5 4 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 4】

3777	smg-6相同体、ナンセンス介在性mRNA崩壊因子(線虫)	263073	3932		263073	8469	12957、17445、21933、26421、30909
3778	smg-6相同体、ナンセンス変異依存mRNA分解機構因子(線虫)	354901	3933		346977	8470	12958、17446、21934、26422、30910
3779	smg-6相同体、ナンセンス変異依存mRNA分解機構因子(線虫)	536871	3934		440283	8471	12959、17447、21935、26423、30911
3780	smg-6相同体、ナンセンス変異依存mRNA分解機構因子(線虫)	544865	3935		443920	8472	12960、17448、21936、26424、30912
3781	スムーゼンド、フリッツルドファミリー受容体	249373	3936		249373	8473	12961、17449、21937、26425、30913
3782	Mif two 3相同体1のSMT3抑制因子(出芽酵母)	392244	3937		376075	8474	12962、17450、21938、26426、30914
3783	Mif two 3相同体1のSMT3抑制因子(出芽酵母)	392245	3938		376076	8475	12963、17451、21939、26427、30915
3784	Mif two 3相同体1のSMT3抑制因子(出芽酵母)	392246	3939		376077	8476	12964、17452、21940、26428、30916
3785	Mif two 3相同体1のSMT3抑制因子(出芽酵母)	409205	3940		386267	8477	12965、17453、21941、26429、30917

10

20

30

【 0 5 4 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 5】

3786	Mif two 3相同体1のSMT3抑制因子(出芽酵母)	409498	3941		38647 2	8478	12966、17454、 21942、 26430、30918
3787	snail相同体1(シヨウジヨウバエ属)	244050	3942		24405 0	8479	12967、17455、 21943、 26431、30919
3788	snail相同体2(シヨウジヨウバエ属)	20945	3943		20945	8480	12968、17456、 21944、 26432、30920、 31808、 31989
3789	snail相同体2(シヨウジヨウバエ属)	396822	3944		38003 4	8481	12969、17457、 21945、 26433、30921
3790	snail相同体3(シヨウジヨウバエ属)	332281	3945		32796 8	8482	12970、17458、 21946、 26434、30922
3791	溶質輸送体ファミリー16メンバー3(モノカルボン酸トランスポーター4)	581287	3946		46397 8	8483	12971、17459、 21947、 26435、30923
3792	溶質輸送体ファミリー16メンバー3(モノカルボン酸トランスポーター4)	582743	3947		46240 5	8484	12972、17460、 21948、 26436、30924、 33709- 33795
3793	溶質輸送体ファミリー16メンバー3(モノカルボン酸トランスポーター4)	392339	3948		37615 0	8485	4694、12973、 17461、 21949、26437、 30925
3794	溶質輸送体ファミリー16メンバー3(モノカルボン酸ト	392341	3949		37615 2	8486	12974、17462、 21950、 26438、30926

10

20

30

【 0 5 4 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 6】

	ランスポーター4)						
3795	溶質輸送体ファミリー19(葉酸輸送体)メンバー1	380010	3950		369347	8487	12975、17463、21951、26439、30927
3796	溶質輸送体ファミリー19(葉酸輸送体)メンバー1	311124	3951		308895	8488	12976、17464、21952、26440、30928
3797	溶質輸送体ファミリー19(葉酸輸送体)メンバー1	380014	3952		369352	8489	12977、17465、21953、26441、30929
3798	溶質輸送体ファミリー19(葉酸輸送体)メンバー1	417954	3953		393988	8490	12978、17466、21954、26442、30930
3799	溶質輸送体ファミリー19(葉酸輸送体)メンバー1	427839	3954		401850	8491	12979、17467、21955、26443、30931
3800	溶質輸送体ファミリー19(葉酸輸送体)メンバー1	443742	3955		411345	8492	12980、17468、21956、26444、30932
3801	溶質輸送体ファミリー19(葉酸輸送体)メンバー1	485649	3956		441772	8493	12981、17469、21957、26445、30933
3802	溶質輸送体ファミリー19(葉酸輸送体)メンバー1	528477	3957		435780	8494	12982、17470、21958、26446、30934
3803	溶質輸送体ファミリー2(促進性グルコース輸送体)、メンバー1	372500	3958		361578	8495	4695、12983、17471、21959、26447、30935

10

20

30

【 0 5 4 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 7】

3804	溶質輸送体ファミリー-2(促進性グルコース輸送体)、メンバー1	372501	3959		36157 9	8496	12984、17472、 21960、 26448、30936
3805	溶質輸送体ファミリー-2(促進性グルコース輸送体)、メンバー1	397019	3960		38021 4	8497	12985、17473、 21961、 26449、30937
3806	溶質輸送体ファミリー-2(促進性グルコース輸送体)、メンバー1	415851	3961		39459 1	8498	4696、12986、 17474、 21962、26450、 30938
3807	溶質輸送体ファミリー-2(促進性グルコース輸送体)、メンバー1	426263	3962		41629 3	8499	4697、12987、 17475、 21963、26451、 30939
3808	溶質輸送体ファミリー-2(促進性グルコース輸送体)、メンバー1	439722	3963		39552 1	8500	4698、12988、 17476、 21964、26452、 30940
3809	溶質輸送体ファミリー-22(神経外モノアミン輸送体)、メンバー3	275300	3964		27530 0	8501	12989、17477、 21965、 26453、30941
3810	溶質輸送体ファミリー-22(神経外モノアミン輸送体)、メンバー3	392145	3965		37598 9	8502	12990、17478、 21966、 26454、30942
3811	溶質輸送体ファミリー-25、メンバー37	519973	3966		42920 0	8503	12991、17479、 21967、 26455、30943
3812	溶質輸送体ファミリー-39(Ⅱ)	269187	3967		26918 7	8504	12992、17480、 21968、 26456、30944

10

20

30

【 0 5 4 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 8】

	鉛輸送体)、メンバー6						
3813	溶質輸送体ファミリー39(亜鉛輸送体)、メンバー6	440549	3968		401139	8505	12993、17481、21969、26457、30945
3814	溶質輸送体ファミリー39(亜鉛輸送体)、メンバー6	543723	3969		439945	8506	12994、17482、21970、26458、30946
3815	溶質輸送体ファミリー5(ヨウ化物輸送体)、メンバー8	536262	3970		445340	8507	12995、17483、21971、26459、30947
3816	ソマトスタチン受容体2	315332	3971		326616	8508	12996、17484、21972、26460、30948
3817	ソマトスタチン受容体2	357585	3972		350198	8509	12997、17485、21973、26461、30949
3818	セブンスの息子相同体1(ショウジョウバエ属)	263879	3973		263879	8510	12998、17486、21974、26462、30950
3819	セブンスの息子相同体1(ショウジョウバエ属)	395038	3974		378479	8511	12999、17487、21975、26463、30951
3820	セブンスの息子相同体1(ショウジョウバエ属)	402219	3975		384675	8512	13000、17488、21976、26464、30952
3821	セブンスの息子相同体1(ショウジョウバエ属)	426016	3976		387784	8513	13001、17489、21977、26465、30953
3822	セブンスの息子相同体	428721	3977		399992	8514	13002、17490、21978、26466、30954

10

20

30

【 0 5 4 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 4 9】

	1(ショウジョウバエ属)						
3823	セブシレスの息子相同体 1(ショウジョウバエ属)	543698	3978		44117 2	8515	13003、17491 、21979、 26467、30955
3824	Sp1転写因子	327443	3979		32935 7	8516	13004、17492 、21980、 26468、30956
3825	Sp1転写因子	426431	3980		40426 3	8517	13005、17493 、21981、 26469、30957
3826	スフィンゴシンキナーゼ1	323374	3981		31368 1	8518	13006、17494 、21982、 26470、30958
3827	スフィンゴシンキナーゼ1	392496	3982		37628 5	8519	13007、17495 、21983、 26471、30959
3828	スフィンゴシンキナーゼ1	543830	3983		44072 6	8520	13008、17496 、21984、 26472、30960
3829	スフィンゴシンキナーゼ1	545180	3984		44097 0	8521	13009、17497 、21985、 26473、30961
3830	スフィンゴシンキナーゼ1	590959	3985		46854 7	8522	13010、17498 、21986、 26474、30962
3831	スフィンゴシンキナーゼ1	592299	3986		46572 6	8523	13011、17499 、21987、 26475、30963
3832	スフィンゴシンキナーゼ2	245222	3987		24522 2	8524	13012、17500 、21988、 26476、30964
3833	スフィンゴシンキナーゼ2	340932	3988		34109 1	8525	13013、17501 、21989、 26477、30965
3834	スフィンゴシンキナーゼ2	406269	3989		38556 2	8526	13014、17502 、21990、 26478、30966

10

20

30

【 0 5 5 0 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 0】

3835	スフィンゴシンキナーゼ2	426514	3990		41004 4	8527	13015、17503 、21991、 26479、30967
3836	スフィンゴシンキナーゼ2	443164	3991		41336 9	8528	13016、17504 、21992、 26480、30968
3837	スフィンゴシンキナーゼ2	598088	3992		46915 8	8529	13017、17505 、21993、 26481、30969
3838	スフィンゴシンキナーゼ2	599748	3993		47120 5	8530	13018、17506 、21994、 26482、30970
3839	スフィンゴシン-1-リン酸受容体1	305352	3994		30541 6	8531	13019、17507 、21995、 26483、30971
3840	スフィンゴシン-1-リン酸受容体1	424264	3995		41306 6	8532	13020、17508 、21996、 26484、30972
3841	脾フォーカス形成ウイルス(SFFV)プロウイルス組込癌遺伝子spil	227163	3996		22716 3	8533	13021、17509 、21997、 26485、30973
3842	脾フォーカス形成ウイルス(SFFV)プロウイルス組込癌遺伝子spil	378538	3997		36779 9	8534	13022、17510 、21998、 26486、30974
3843	T細胞が認識する扁平上皮癌抗原	312397	3998		31044 8	8535	13023、17511 、21999、 26487、30975
3844	T細胞が認識する扁平上皮癌抗原	542816	3999		44532 2	8536	13024、17512 、22000、 26488、30976
3845	SR関連CTD関連因子11	369367	4000		35837 4	8537	13025、17513 、22001、 26489、30977
3846	SR関連CTD関連因子11	419565	4001		41303 6	8538	13026、17514 、22002、 26490、30978

10

20

30

【 0 5 5 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 1】

3847	SR関連CTD関連因子11	465950	4002		44981 2	8539	13027、17515 、22003、 26491、30979
3848	SRY(性決定領域Y)-ボックス10	360880	4003		35413 0	8540	13028、17516 、22004、 26492、30980
3849	SRY(性決定領域Y)-ボックス10	396884	4004		38009 3	8541	13029、17517 、22005、 26493、30981
3850	SRY(性決定領域Y)-ボックス10	416937	4005		38777 0	8542	13030、17518 、22006、 26494、30982
3851	SRY(性決定領域Y)-ボックス10	427770	4006		41485 3	8543	13031、17519 、22007、 26495、30983
3852	SRY(性決定領域Y)-ボックス4	244745	4007		24474 5	8544	13032、17520 、22008、 26496、30984
3853	SRY(性決定領域Y)-ボックス4	543472	4008		43841 2	8545	13033、17521 、22009、 26497、30985
3854	StAR関連脂質転送(STAR)ドメイン含有13	255486	4009		25548 6	8546	13034、17522 、22010、 26498、30986
3855	StAR関連脂質転送(STAR)ドメイン含有13	336934	4010		33878 5	8547	13035、17523 、22011、 26499、30987
3856	StAR関連脂質転送(STAR)ドメイン含有13	399364	4011		38229 9	8548	13036、17524 、22012、 26500、30988
3857	StAR関連脂質転送(STAR)ドメイン含有13	399365	4012		38230 0	8549	13037、17525 、22013、 26501、30989
3858	スタスミン1	357865	4013		35053 1	8550	13038、17526 、22014、 26502、30990
3859	スタスミン1	374291	4014		36340 9	8551	13039、17527 、22015、 26503、30991

10

20

30

【 0 5 5 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 2】

3860	スタスミン1	399728	4015		38263 3	8552	13040、17528 、22016、 26504、30992
3861	スタスミン1	426559	4016		41045 2	8553	13041、17529 、22017、 26505、30993
3862	スタスミン1	446334	4017		40756 7	8554	13042、17530 、22018、 26506、30994
3863	スタスミン1	455785	4018		38785 8	8555	13043、17531 、22019、 26507、30995
3864	STE20様キナー ゼ	335753	4019		33682 4	8556	13044、17532 、22020、 26508、30996
3865	STE20様キナー ゼ	369755	4020		35877 0	8557	13045、17533 、22021、 26509、30997
3866	ステロール調 節エレメント 結合転写因子1	261646	4021		26164 6	8558	13046、17534 、22022、 26510、30998
3867	ステロール調 節エレメント 結合転写因子1	338854	4022		34582 2	8559	13047、17535 、22023、 26511、30999
3868	ステロール調 節エレメント 結合転写因子1	355815	4023		34806 9	8560	13048、17536 、22024、 26512、31000
3869	ステロール調 節エレメント 結合転写因子1	395751	4024		37910 0	8561	13049、17537 、22025、 26513、31001
3870	ステロール調 節エレメント 結合転写因子1	395756	4025		37910 5	8562	13050、17538 、22026、 26514、31002
3871	ステロール調 節エレメント 結合転写因子1	395757	4026		37910 6	8563	13051、17539 、22027、 26515、31003
3872	ステロール調 節エレメント 結合転写因子1	418712	4027		40533 3	8564	13052、17540 、22028、 26516、31004

10

20

30

【 0 5 5 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 3】

3873	ステロール調節エレメント結合転写因子1	423161	4028		41151 6	8565	13053、17541、22029、26517、31005
3874	ステロール調節エレメント結合転写因子1	435530	4029		41338 9	8566	13054、17542、22030、26518、31006
3875	ステロール調節エレメント結合転写因子1	447641	4030		40336 7	8567	13055、17543、22031、26519、31007
3876	ストラティフィン	339276	4031		34098 9	8568	13056、17544、22032、26520、31008、31809、31990
3877	ストラティフィン	538651	4032		44536 1	8569	13057、17545、22033、26521、31009、31810、31991
3878	染色体構造維持1A	322213	4033		32342 1	8570	13058、17546、22034、26522、31010
3879	染色体構造維持1A	340213	4034		34490 6	8571	13059、17547、22035、26523、31011
3880	染色体構造維持1A	375340	4035		36448 9	8572	13060、17548、22036、26524、31012
3881	染色体構造維持1A	428014	4036		41350 9	8573	13061、17549、22037、26525、31013
3882	コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体、サブユニットAフラボタンパク質(Fp)	264932	4037		26493 2	8574	13062、17550、22038、26526、31014
3883	コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体、サブ	327872	4038		32945 0	8575	13063、17551、22039、26527、31015

10

20

30

【 0 5 5 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 4】

	ユニットA、フ ラボタンパク 質(Fp)						
3884	スーパービリ ン	355867	4039		34812 8	8576	13064、17552 、22040、 26528、31016
3885	スーパービリ ン	375398	4040		36454 7	8577	13065、17553 、22041、 26529、31017
3886	スーパービリ ン	375400	4041		36454 9	8578	13066、17554 、22042、 26530、31018
3887	スーパービリ ン	535393	4042		44547 2	8579	13067、17555 、22043、 26531、31019
3888	スーパービリ ン	535994	4043		44012 0	8580	13068、17556 、22044、 26532、31020
3889	スーパービリ ン	538146	4044		44034 3	8581	13069、17557 、22045、 26533、31021
3890	サイトカイン シグナル伝達 抑制因子1	332029	4045		32941 8	8582	13070、17558 、22046、 26534、31022
3891	サイトカイン シグナル伝達 抑制因子3	330871	4046		33034 1	8583	13071、17559 、22047、 26535、31023
3892	融合相同体の 抑制因子(ショ ウジョウバエ 属)	369899	4047		35891 5	8584	13072、17560 、22048、 26536、31024
3893	融合相同体の 抑制因子(ショ ウジョウバエ 属)	369902	4048		35891 8	8585	13073、17561 、22049、 26537、31025
3894	腫瘍形成能抑 制因子20	478497	4049		45350 2	8586	13074、17562 、22050、 26538、31026

10

20

30

【 0 5 5 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 5】

3895	腫瘍形成能抑制因子20	485386	4050		45369 3	8587	13075、17563 、22051、 26539、31027
3896	Ty7(出芽酵母)抑制因子様	337768	4051		33675 0	8588	13076、17564 、22052、 26540、31028
3897	Ty7(出芽酵母)抑制因子様	404798	4052		38521 8	8589	13077、17565 、22053、 26541、31029
3898	Ty7(出芽酵母)抑制因子様	405491	4053		38446 9	8590	13078、17566 、22054、 26542、31030
3899	Ty7(出芽酵母)抑制因子様	406540	4054		38543 6	8591	13079、17567 、22055、 26543、31031
3900	Ty7(出芽酵母)抑制因子様	464789	4055		44111 0	8592	13080、17568 、22056、 26544、31032
3901	斑入り3~9抑制因子相同体1(シヨウジヨウバエ属)	337852	4056		33797 6	8593	13081、17569 、22057、 26545、31033
3902	斑入り3~9抑制因子相同体1(シヨウジヨウバエ属)	376687	4057		36587 7	8594	13082、17570 、22058、 26546、31034
3903	斑入り3~9抑制因子相同体1(シヨウジヨウバエ属)	422496	4058		39258 9	8595	13083、17571 、22059、 26547、31035
3904	斑入り3~9抑制因子相同体1(シヨウジヨウバエ属)	448548	4059		41004 3	8596	13084、17572 、22060、 26548、31036
3905	斑入り3~9抑制因子相同体1(シヨウジヨウバエ属)	453214	4060		41068 6	8597	13085、17573 、22061、 26549、31037

10

20

30

【 0 5 5 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 6】

3906	サーファクタ ーント関連3	518529	4061		42833 1	8598	13086、17574 、22062、 26550、31038
3907	サーファクタ ーントタンバ ク質C	318561	4062		31615 2	8599	13087、17575 、22063、 26551、31039
3908	サーファクタ ーントタンバ ク質C	521315	4063		43041 0	8600	13088、17576 、22064、 26552、31040
3909	SWI/SNF関連、 マトリックス 関連、アクチ ン依存性クロ マチン調整 剤、サブファ ミリーb、メン バー1	263121	4064		26312 1	8601	13089、17577 、22065、 26553、31041
3910	SWI/SNF関連、 マトリックス 関連、アクチ ン依存性クロ マチン調整 剤、サブファ ミリーb、メン バー1	407422	4065		38398 4	8602	13090、17578 、22066、 26554、31042
3911	SWI/SNF関連、 マトリックス 関連、アクチ ン依存性クロ マチン調整 剤、サブファ ミリーb、メン バー1	541530	4066		44003 9	8603	13091、17579 、22067、 26555、31043
3912	タリン1	314888	4067		31602 9	8604	13092、17580 、22068、 26556、31044
3913	タリン1	540444	4068		44298 1	8605	13093、17581 、22069、 26557、31045

10

20

30

【 0 5 5 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 7】

3914	タンキラーゼ、TRF1相互作用アンキリン関連ADP-リボースポリメラーゼ	310430	4069		311579	8606	13094、17582、22070、26558、31046
3915	タンキラーゼ、TRF1相互作用アンキリン関連ADP-リボースポリメラーゼ2	371627	4070		360689	8607	13095、17583、22071、26559、31047
3916	T-ボックス2	240328	4071		240328	8608	13096、17584、22072、26560、31048
3917	T-ボックス2	424871	4072		407556	8609	13097、17585、22073、26561、31049
3918	T細胞急性リンパ性白血病1	294339	4073		294339	8610	13098、17586、22074、26562、31050
3919	T細胞急性リンパ性白血病1	371883	4074		360950	8611	13099、17587、22075、26563、31051
3920	T細胞急性リンパ性白血病1	371884	4075		360951	8612	13100、17588、22076、26564、31052
3921	T細胞白血病ホメオボックス1	370196	4076		359215	8613	13101、17589、22077、26565、31053
3922	T細胞白血病ホメオボックス1	467928	4077		434914	8614	13102、17590、22078、26566、31054
3923	T細胞白血病/リンパ腫1A	402399	4078		385036	8615	13103、17591、22079、26567、31055
3924	T細胞白血病/リンパ腫1A	554012	4079		451506	8616	13104、17592、22080、26568、31056

10

20

30

【 0 5 5 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 8】

3925	T細胞白血病/ リンパ腫1A	555202	4080		45049 6	8617	13105、17593 、22081、 26569、31057
3926	T細胞白血病/ リンパ腫1A	556450	4081		45070 1	8618	13106、17594 、22082、 26570、31058
3927	内皮TEKチロシ ンキナーゼ	346448	4082		34371 6	8619	13107、17595 、22083、 26571、31059
3928	内皮TEKチロシ ンキナーゼ	380036	4083		36937 5	8620	13108、17596 、22084、 26572、31060
3929	内皮TEKチロシ ンキナーゼ	406359	4084		38397 7	8621	13109、17597 、22085、 26573、31061
3930	内皮TEKチロシ ンキナーゼ	488798	4085		43023 3	8622	13110、17598 、22086、 26574、31062
3931	内皮TEKチロシ ンキナーゼ	519097	4086		43068 6	8623	13111、17599 、22087、 26575、31063
3932	テロメララーゼ 関連タンパク 質1	262715	4087		26271 5	8624	13112、17600 、22088、 26576、31064
3933	テロメララーゼ 関連タンパク 質1	359243	4088		35218 0	8625	13113、17601 、22089、 26577、31065
3934	テロメララーゼ 関連タンパク 質1	545983	4089		43884 9	8626	13114、17602 、22090、 26578、31066
3935	テロメララーゼ 関連タンパク 質1	556549	4090		45224 0	8627	13115、17603 、22091、 26579、31067
3936	テロメアリピ ート結合因子 (NIMA相互作用) 1	276602	4091		27660 2	8628	13116、17604 、22092、 26580、31068
3937	テロメアリピ ート結合因子	276603	4092		27660 3	8629	13117、17605 、22093、 26581、31069

10

20

30

【 0 5 5 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 5 9】

	(NIMA相互作用)1						
3938	テロメアリピ ート結合因子 (NIMA相互作用)1	538958	4093		43810 2	8630	13118、17606 、22094、 26582、31070
3939	テロメアリピ ート結合因子2	254942	4094		25494 2	8631	13119、17607 、22095、 26583、31071
3940	テロメアリピ ート結合因子 2、相互作用タ ンパク質	300086	4095		30008 6	8632	13120、17608 、22096、 26584、31072
3941	テネイシンXB	375244	4096		36439 3	8633	13121、17609 、22097、 26585、31073 、31811、 31992
3942	テネイシンXB	375247	4097		36439 6	8634	13122、17610 、22098、 26586、31074 、31812、 31993
3943	テネイシンXB	451343	4098		40768 5	8635	13123、17611 、22099、 26587、31075 、31813、 31994
3944	テノモジュリ ン	373031	4099		36212 2	8636	13124、17612 、22100、 26588、31076
3945	TERF1 (TRF1)相 互作用核因子2	267415	4100		26741 5	8637	13125、17613 、22101、 26589、31077
3946	TERF1 (TRF1)相 互作用核因子2	399423	4101		38235 0	8638	13126、17614 、22102、 26590、31078
3947	TERF1 (TRF1)相 互作用核因子2	538777	4102		43749 5	8639	13127、17615 、22103、 26591、31079

10

20

30

【 0 5 6 0 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 0】

3948	TERF1 (TRF1)相 相互作用核因子2	540705	4103		44215 4	8640	13128、17616 、22104、 26592、31080
3949	tetメチルシト シンジオキシ ゲナーゼ2	305737	4104		30670 5	8641	13129、17617 、22105、 26593、31081
3950	tetメチルシト シンジオキシ ゲナーゼ2	380013	4105		36935 1	8642	13130、17618 、22106、 26594、31082
3951	tetメチルシト シンジオキシ ゲナーゼ2	394764	4106		37824 5	8643	13131、17619 、22107、 26595、31083
3952	tetメチルシト シンジオキシ ゲナーゼ2	514870	4107		42688 5	8644	13132、17620 、22108、 26596、31084
3953	tetメチルシト シンジオキシ ゲナーゼ2	535110	4108		43885 1	8645	13133、17621 、22109、 26597、31085
3954	tetメチルシト シンジオキシ ゲナーゼ2	540549	4109		44278 8	8646	13134、17622 、22110、 26598、31086
3955	tetメチルシト シンジオキシ ゲナーゼ2	545826	4110		44286 7	8647	13135、17623 、22111、 26599、31087
3956	tetメチルシト シンジオキシ ゲナーゼ2	513237	4111		42544 3	8648	13136、17624 、22112、 26600、31088
3957	テトラスパニ ン13	262067	4112		26206 7	8649	13137、17625 、22113、 26601、31089
3958	テトラスパニ ン6	373020	4113		36211 1	8650	13138、17626 、22114、 26602、31090
3959	テトラスパニ ン6	431386	4114		40951 7	8651	13139、17627 、22115、 26603、31091
3960	テトラトリコ ペプチド反復 ドメイン9	256367	4115		25636 7	8652	13140、17628 、22116、 26604、31092

10

20

30

【 0 5 6 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 1】

3961	チオレドキシ ン	374515	4116		36363 9	8653	13141、17629 、22117、 26605、31093
3962	チオレドキシ ン	374517	4117		36364 1	8654	13142、17630 、22118、 26606、31094
3963	チオレドキシ ン相互作用タ ンパク質	369317	4118		35832 3	8655	13143、17631 、22119、 26607、31095
3964	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	354940	4119		34702 0	8656	13144、17632 、22120、 26608、31096
3965	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	378070	4120		36731 0	8657	13145、17633 、22121、 26609、31097
3966	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	388854	4121		37350 6	8658	13146、17634 、22122、 26610、31098
3967	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	397736	4122		38084 4	8659	13147、17635 、22123、 26611、31099
3968	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	427956	4123		39332 8	8660	13148、17636 、22124、 26612、31100
3969	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	429002	4124		41204 5	8661	13149、17637 、22125、 26613、31101
3970	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	503506	4125		42193 4	8662	13150、17638 、22126、 26614、31102
3971	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	524698	4126		43342 5	8663	13151、17639 、22127、 26615、31103
3972	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	525566	4127		43451 6	8664	13152、17640 、22128、 26616、31104
3973	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	526266	4128		43129 4	8665	13153、17641 、22129、 26617、31105

10

20

30

【 0 5 6 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 2】

3974	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	526390	4129		43512 3	8666	13154、17642 、22130、 26618、31106
3975	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	526580	4130		43388 7	8667	13155、17643 、22131、 26619、31107
3976	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	526691	4131		43592 9	8668	13156、17644 、22132、 26620、31108
3977	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	526950	4132		43281 2	8669	13157、17645 、22133、 26621、31109
3978	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	527335	4133		43359 9	8670	13158、17646 、22134、 26622、31110
3979	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	529784	4134		43622 9	8671	13159、17647 、22135、 26623、31111
3980	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	531689	4135		43350 7	8672	13160、17648 、22136、 26624、31112
3981	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	531691	4136		43192 5	8673	13161、17649 、22137、 26625、31113
3982	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	540716	4137		44270 9	8674	13162、17650 、22138、 26626、31114
3983	チオレドキシ ンレダクター ゼ1	542918	4138		44097 8	8675	13163、17651 、22139、 26627、31115
3984	3' 修復エキソ ヌクレアーゼ1	296443	4139		29644 3	8676	13164、17652 、22140、 26628、31116
3985	3' 修復エキソ ヌクレアーゼ1	422277	4140		39047 8	8677	13165、17653 、22141、 26629、31117
3986	3' 修復エキソ ヌクレアーゼ1	433541	4141		41240 4	8678	13166、17654 、22142、 26630、31118

10

20

30

【 0 5 6 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 3】

3987	3' 修復エキソヌクレアーゼ1	436480	4142		39256 9	8679	13167、17655 、22143、 26631、31119
3988	3' 修復エキソヌクレアーゼ1	444177	4143		41597 2	8680	13168、17656 、22144、 26632、31120
3989	3' 修復エキソヌクレアーゼ1	456089	4144		41133 1	8681	13169、17657 、22145、 26633、31121
3990	トロンボスポンジン1	260356	4145		26035 6	8682	13170、17658 、22146、 26634、31122
3991	トロンボスポンジン1	397591	4146		38072 0	8683	13171、17659 、22147、 26635、31123
3992	トロンボスポンジン1	397593	4147		38072 1	8684	13172、17660 、22148、 26636、31124
3993	トロンボスポンジン2	366787	4148		35575 1	8685	13173、17661 、22149、 26637、31125
3994	トロンボスポンジン2	392099	4149		37594 8	8686	13174、17662 、22150、 26638、31126
3995	トロンボスポンジン2	435791	4150		39892 8	8687	13175、17663 、22151、 26639、31127
3996	チミジンホスホリラーゼ	252029	4151		25202 9	8688	13176、17664 、22152、 26640、31128
3997	チミジンホスホリラーゼ	395678	4152		37903 6	8689	13177、17665 、22153、 26641、31129
3998	チミジンホスホリラーゼ	395680	4153		37903 7	8690	13178、17666 、22154、 26642、31130
3999	チミンDNAグリコシラーゼ	392872	4154		37661 1	8691	13179、17667 、22155、 26643、31131

10

20

30

【 0 5 6 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 4】

4000	チミンDNAグリ コシラーゼ	542036	4155		43905 4	8692	13180、17668 、22156、 26644、31132
4001	甲状腺腫関連	330266	4156		33110 5	8693	13181、17669 、22157、 26645、31133
4002	甲状腺腫関連	356975	4157		34946 4	8694	13182、17670 、22158、 26646、31134
4003	甲状腺腫関連	405006	4158		38599 5	8695	13183、17671 、22159、 26647、31135
4004	甲状腺腫関連	405975	4159		38608 8	8696	13184、17672 、22160、 26648、31136
4005	甲状腺腫関連	415080	4160		41604 8	8697	13185、17673 、22161、 26649、31137
4006	甲状腺腫関連	404790	4161		38426 6	8698	13186、17674 、22162、 26650、31138
4007	組織メタロプ ロテアーゼ阻 害物質1	218388	4162		21838 8	8699	13187、17675 、22163、 26651、31139
4008	組織メタロプ ロテアーゼ阻 害物質1	377017	4163		36621 6	8700	13188、17676 、22164、 26652、31140
4009	組織メタロプ ロテアーゼ阻 害物質1	377018	4164		36621 7	8701	13189、17677 、22165、 26653、31141
4010	組織メタロプ ロテアーゼ阻 害物質1	441738	4165		40538 0	8702	13190、17678 、22166、 26654、31142
4011	組織メタロプ ロテアーゼ阻 害物質1	445623	4166		41098 3	8703	13191、17679 、22167、 26655、31143
4012	組織メタロプ ロテアーゼ阻 害物質1	456754	4167		40667 1	8704	13192、17680 、22168、 26656、31144

10

20

30

【 0 5 6 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 5】

4013	組織メタロプロテアーゼ阻害物質2	262768	4168		262768	8705	13193、17681、22169、26657、31145
4014	組織メタロプロテアーゼ阻害物質2	536189	4169		441724	8706	13194、17682、22170、26658、31146
4015	組織メタロプロテアーゼ阻害物質3	266085	4170		266085	8707	13195、17683、22171、26659、31147
4016	組織メタロプロテアーゼ阻害物質3	538671	4171		443670	8708	13196、17684、22172、26660、31148
4017	組織メタロプロテアーゼ阻害物質4	287814	4172		287814	8709	13197、17685、22173、26661、31149
4018	組織因子経路阻害剤2	222543	4173		222543	8710	13198、17686、22174、26662、31150
4019	組織因子経路阻害剤2	545378	4174		438861	8711	13199、17687、22175、26663、31151
4020	TNF受容体関連因子2	247668	4175		247668	8712	13200、17688、22176、26664、31152
4021	TNF受容体関連因子2	359662	4176		352685	8713	13201、17689、22177、26665、31153
4022	TNF受容体関連因子2	371645	4177		360708	8714	13202、17690、22178、26666、31154
4023	TNF受容体関連因子2	414589	4178		397653	8715	13203、17691、22179、26667、31155
4024	TNF受容体関連因子2	419057	4179		405860	8716	13204、17692、22180、26668、31156
4025	TNF受容体関連因子2	429509	4180		406524	8717	13205、17693、22181、26669、31157

10

20

30

【 0 5 6 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 6】

4026	TNF受容体関連 因子2	432785	4181		40006 1	8718	13206、17694 、22182、 26670、31158
4027	TNF受容体関連 因子2	536468	4182		44641 4	8719	13207、17695 、22183、 26671、31159
4028	TNF受容体関連 因子3	347662	4183		32800 3	8720	13208、17696 、22184、 26672、31160
4029	TNF受容体関連 因子3	351691	4184		33246 8	8721	13209、17697 、22185、 26673、31161
4030	TNF受容体関連 因子3	392745	4185		37650 0	8722	13210、17698 、22186、 26674、31162
4031	TNF受容体関連 因子3	539721	4186		44599 8	8723	13211、17699 、22187、 26675、31163
4032	TNF受容体関連 因子3	560371	4187		45420 7	8724	13212、17700 、22188、 26676、31164
4033	TNF受容体関連 因子3	560463	4188		45362 3	8725	13213、17701 、22189、 26677、31165
4034	デスドメイン を介した TNFRSF1A関連	345057	4189		34126 8	8726	13214、17702 、22190、 26678、31166
4035	to11相互作用 タンパク質	317204	4190		31473 3	8727	13215、17703 、22191、 26679、31167
4036	to11相互作用 タンパク質	382211	4191		37164 6	8728	13216、17704 、22192、 26680、31168
4037	to11相互作用 タンパク質	542915	4192		43740 4	8729	13217、17705 、22193、 26681、31169
4038	to11-インター ロイキン1受容 体(TIR)ドメイ ン含有アダプ	279992	4193		27999 2	8730	13218、17706 、22194、 26682、31170

10

20

30

【 0 5 6 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 7】

	タータンパク質						
4039	to11-インターロイキン1受容体(TIR)ドメイン含有アダプタータンパク質	392678	4194		37644 5	8731	13219、17707、 22195、 26683、31171
4040	to11-インターロイキン1受容体(TIR)ドメイン含有アダプタータンパク質	392679	4195		37644 6	8732	13220、17708、 22196、 26684、31172
4041	to11-インターロイキン1受容体(TIR)ドメイン含有アダプタータンパク質	392680	4196		37644 7	8733	13221、17709、 22197、 26685、31173
4042	to11-インターロイキン1受容体(TIR)ドメイン含有アダプタータンパク質	479770	4197		43696 7	8734	13222、17710、 22198、 26686、31174
4043	To11様受容体4	355622	4198		36308 9	8735	13223、17711、 22199、 26687、31175
4044	To11様受容体4	394487	4199		37799 7	8736	13224、17712、 22200、 26688、31176
4045	To11様受容体5	342210	4200		34008 9	8737	13225、17713、 22201、 26689、31177
4046	To11様受容体5	366881	4201		35584 6	8738	13226、17714、 22202、 26690、31178

10

20

30

【 0 5 6 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 8】

4047	To11様受容体5	407096	4202		38545 8	8739	13227、17715 、22203、 26691、31179
4048	To11様受容体5	540964	4203		44064 3	8740	13228、17716 、22204、 26692、31180
4049	DNAトポイソメ ラーゼII α 170kDa	269577	4204		26957 7	8741	13229、17717 、22205、 26693、31181
4050	DNAトポイソメ ラーゼII α 170kDa	348049	4205		34294 4	8742	13230、17718 、22206、 26694、31182
4051	DNAトポイソメ ラーゼII α 170kDa	357601	4206		35021 7	8743	13231、17719 、22207、 26695、31183
4052	DNAトポイソメ ラーゼII α 170kDa	423485	4207		41153 2	8744	13232、17720 、22208、 26696、31184
4053	DNAトポイソメ ラーゼII β 180kDa	264331	4208		26433 1	8745	13233、17721 、22209、 26697、31185
4054	DNAトポイソメ ラーゼII β 180kDa	424225	4209		39111 2	8746	13234、17722 、22210、 26698、31186
4055	DNAトポイソメ ラーゼII β 180kDa	435706	4210		39670 4	8747	13235、17723 、22211、 26699、31187
4056	DNAトポイソメ ラーゼII β 180kDa	535930	4211		43990 1	8748	13236、17724 、22212、 26700、31188
4057	DNAトポイソメ ラーゼII β 180kDa	540199	4212		43735 2	8749	13237、17725 、22213、 26701、31189
4058	DNAトポイソメ ラーゼII β 180kDa	542520	4213		44602 3	8750	13238、17726 、22214、 26702、31190
4059	DNAトポイソメ ラーゼIII α	321105	4214		32163 6	8751	13239、17727 、22215、 26703、31191

10

20

30

【 0 5 6 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 6 9】

4060	DNAトポイソメ ラーゼIII α	412083	4215		39051 8	8752	13240、17728 、22216、 26704、31192
4061	DNAトポイソメ ラーゼIII α	540524	4216		44642 5	8753	13241、17729 、22217、 26705、31193
4062	DNAトポイソメ ラーゼIII α	542570	4217		44233 6	8754	13242、17730 、22218、 26706、31194
4063	DNAトポイソメ ラーゼIII β	357179	4218		34970 5	8755	13243、17731 、22219、 26707、31195
4064	DNAトポイソメ ラーゼIII β	398793	4219		38177 3	8756	13244、17732 、22220、 26708、31196
4065	DNAトポイソメ ラーゼIII β	413067	4220		39311 8	8757	13245、17733 、22221、 26709、31197
4066	DNAトポイソメ ラーゼIII β	424393	4221		39097 7	8758	13246、17734 、22222、 26710、31198
4067	DNAトポイソメ ラーゼIII β	430142	4222		41453 8	8759	13247、17735 、22223、 26711、31199
4068	DNAトポイソメ ラーゼIII β	434517	4223		39082 4	8760	13248、17736 、22224、 26712、31200
4069	DNAトポイソメ ラーゼIII β	437103	4224		38755 4	8761	13249、17737 、22225、 26713、31201
4070	DNAトポイソメ ラーゼIII β	437929	4225		40262 2	8762	13250、17738 、22226、 26714、31202
4071	DNAトポイソメ ラーゼIII β	442653	4226		39020 9	8763	13251、17739 、22227、 26715、31203
4072	DNAトポイソメ ラーゼIII β	449517	4227		40423 1	8764	13252、17740 、22228、 26716、31204

10

20

30

【 0 5 7 0 】

【表 0006 - 370】

4073	DNAトポイソメ ラーゼIIIβ	449704	4228		40460 0	8765	13253、17741 、22229、 26717、31205
4074	DNAトポイソメ ラーゼIIIβ	456075	4229		39185 7	8766	13254、17742 、22230、 26718、31206
4075	DNAトポイソメ ラーゼIIIβ	457270	4230		40828 2	8767	13255、17743 、22231、 26719、31207
4076	TOX高可動性グ ループボック スファミリー メンバー3	219746	4231		21974 6	8768	13256、17744 、22232、 26720、31208
4077	TOX高可動性グ ループボック スファミリー メンバー3	407228	4232		38570 5	8769	13257、17745 、22233、 26721、31209
4078	転写因子 20 (AR1)	335626	4233		33556 1	8770	13258、17746 、22234、 26722、31210
4079	転写因子 20 (AR1)	359486	4234		35246 3	8771	13259、17747 、22235、 26723、31211
4080	転写因子21	237316	4235		23731 6	8772	13260、17748 、22236、 26724、31212
4081	転写因子21	367882	4236		35685 7	8773	13261、17749 、22237、 26725、31213
4082	転写因子3 (E2A 免疫グロブリン エンハンサー 結合因子 E12/E47)	262965	4237		26296 5	8774	13262、17750 、22238、 26726、31214
4083	転写因子3 (E2A 免疫グロブリン エンハンサー 結合因子 E12/E47)	344749	4238		34437 5	8775	13263、17751 、22239、 26727、31215

10

20

30

【 0 5 7 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 7 1】

4084	転写因子3(E2A 免疫グロブリン エンハンサー 結合因子 E12/E47)	395423	4239		37881 3	8776	13264、17752 、22240、 26728、31216
4085	転写因子3(E2A 免疫グロブリン エンハンサー 結合因子 E12/E47)	453954	4240		39636 3	8777	13265、17753 、22241、 26729、31217
4086	転写因子3(E2A 免疫グロブリン エンハンサー 結合因子 E12/E47)	536553	4241		44153 0	8778	13266、17754 、22242、 26730、31218
4087	転写因子4	354452	4242		34644 0	8779	13267、17755 、22243、 26731、31219
4088	転写因子4	356073	4243		34837 4	8780	13268、17756 、22244、 26732、31220
4089	転写因子4	398339	4244		38138 2	8781	13269、17757 、22245、 26733、31221
4090	転写因子4	457482	4245		40944 7	8782	13270、17758 、22246、 26734、31222
4091	転写因子4	537578	4246		44073 1	8783	13271、17759 、22247、 26735、31223
4092	転写因子4	537856	4247		43982 7	8784	13272、17760 、22248、 26736、31224
4093	転写因子4	540999	4248		44520 2	8785	13273、17761 、22249、 26737、31225
4094	転写因子4	543082	4249		43965 6	8786	13274、17762 、22250、 26738、31226

10

20

30

【 0 5 7 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 7 2】

4095	転写因子4	544241	4250		44156 2	8787	13275、17763 、22251、 26739、31227
4096	転写因子Dp-1	375370	4251		36451 9	8788	13276、17764 、22252、 26740、31228
4097	転写因子Dp-1	408980	4252		38614 5	8789	13277、17765 、22253、 26741、31229
4098	転写因子Dp-1	453989	4253		40138 9	8790	13278、17766 、22254、 26742、31230
4099	転写因子Dp-1	538138	4254		44387 8	8791	13279、17767 、22255、 26743、31231
4100	転写因子Dp-1	544902	4255		43845 0	8792	13280、17768 、22256、 26744、31232
4101	転写因子Dp- 2(E2F二量体形 成パートナー 2)	310282	4256		30962 2	8793	13281、17769 、22257、 26745、31233
4102	転写因子Dp- 2(E2F二量体形 成パートナー 2)	317104	4257		31566 8	8794	13282、17770 、22258、 26746、31234
4103	転写因子Dp- 2(E2F二量体形 成パートナー 2)	397991	4258		38107 8	8795	13283、17771 、22259、 26747、31235
4104	転写因子Dp- 2(E2F二量体形 成パートナー 2)	467072	4259		41859 0	8796	13284、17772 、22260、 26748、31236
4105	転写因子Dp- 2(E2F二量体形 成パートナー 2)	467634	4260		41954 0	8797	13285、17773 、22261、 26749、31237

10

20

30

【 0 5 7 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 7 3】

4106	転写因子Dp-2(E2F二量体形成パートナー2)	475734	4261		41710 8	8798	13286、17774、22262、26750、31238
4107	転写因子Dp-2(E2F二量体形成パートナー2)	479040	4262		41758 5	8799	13287、17775、22263、26751、31239
4108	転写因子Dp-2(E2F二量体形成パートナー2)	488107	4263		42045 6	8800	13288、17776、22264、26752、31240
4109	転写因子Dp-2(E2F二量体形成パートナー2)	489671	4264		42061 6	8801	13289、17777、22265、26753、31241
4110	転写因子Dp-2(E2F二量体形成パートナー2)	494358	4265		42065 7	8802	13290、17778、22266、26754、31242
4111	転写因子Dp-2(E2F二量体形成パートナー2)	495310	4266		41903 6	8803	13291、17779、22267、26755、31243
4112	転写因子Dp-2(E2F二量体形成パートナー2)	497579	4267		41722 0	8804	13292、17780、22268、26756、31244
4113	転写因子Dp-2(E2F二量体形成パートナー2)	499676	4268		43978 2	8805	13293、17781、22269、26757、31245
4114	転写因子Dp-2(E2F二量体形成パートナー2)	477292	4269		41897 1	8806	13294、17782、22270、26758、31246
4115	トランスフォーミング成長因子β1誘導トランスクリプト1	361773	4270		35511 7	8807	13295、17783、22271、26759、31247、31814、31995

10

20

30

【 0 5 7 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 7 4】

4116	トランスフォーミング成長因子β1誘導トランスクリプト1	394858	4271		37832 7	8808	13296、17784、 22272、 26760、31248、 31815、 31996
4117	トランスフォーミング成長因子β1誘導トランスクリプト1	394863	4272		37833 2	8809	13297、17785、 22273、 26761、31249、 31816、 31997
4118	トランスフォーミング成長因子調節因子1	375005	4273		36414 4	8810	13298、17786、 22274、 26762、31250
4119	トランスフォーミング成長因子調節因子1	441174	4274		40901 6	8811	13299、17787、 22275、 26763、31251
4120	形質転換成長因子、β受容体1	374990	4275		36412 9	8812	13300、17788、 22276、 26764、31252
4121	形質転換成長因子、β受容体1	374994	4276		36413 3	8813	13301、17789、 22277、 26765、31253
4122	形質転換成長因子、β受容体1	540092	4277		43942 8	8814	13302、17790、 22278、 26766、31254
4123	形質転換成長因子、β受容体1	546096	4278		44162 0	8815	13303、17791、 22279、 26767、31255
4124	形質転換成長因子、β受容体1	550253	4279		45005 2	8816	13304、17792、 22280、 26768、31256
4125	一過性受容器電位カチオンチャンネル、サブファミリーM、メンバー1	559179	4280		45385 1	8817	13305、17793、 22281、 26769、31257
4126	一過性受容器電位カチオンチャンネル、サ	256552	4281		25655 2	8818	13306、17794、 22282、 26770、31258

10

20

30

【 0 5 7 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 7 5】

	ブファミリー M、メンバー1						
4127	一過性受容器 電位カチオン チャンネル、サ ブファミリー M、メンバー1	397793	4282		38089 5	8819	13307、17795 、22283、 26771、31259
4128	一過性受容器 電位カチオン チャンネル、サ ブファミリー M、メンバー1	397795	4283		38089 7	8820	13308、17796 、22284、 26772、31260
4129	一過性受容器 電位カチオン チャンネル、サ ブファミリー M、メンバー1	542188	4284		43784 9	8821	13309、17797 、22285、 26773、31261
4130	一過性受容器 電位カチオン チャンネル、サ ブファミリー M、メンバー1	558445	4285		45294 6	8822	13310、17798 、22286、 26774、31262
4131	一過性受容器 電位カチオン チャンネル、サ ブファミリー M、メンバー1	558768	4286		45311 9	8823	13311、17799 、22287、 26775、31263
4132	膜貫通プロテ アーゼセリン2	332149	4287		33033 0	8824	13312、17800 、22288、 26776、31264
4133	膜貫通プロテ アーゼセリン2	398585	4288		38158 8	8825	13313、17801 、22289、 26777、31265
4134	膜貫通プロテ アーゼセリン2	454499	4289		38900 6	8826	13314、17802 、22290、 26778、31266
4135	膜貫通プロテ アーゼセリン2	455813	4290		39178 4	8827	13315、17803 、22291、 26779、31267

10

20

30

【 0 5 7 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 7 6】

4136	膜貫通プロテ アーゼセリン2	458356	4291		39121 6	8828	13316、17804 、22292、 26780、31268
4137	膜貫通タンパ ク質127	258439	4292		25843 9	8829	13317、17805 、22293、 26781、31269
4138	膜貫通タンパ ク質127	432959	4293		41666 0	8830	13318、17806 、22294、 26782、31270
4139	膜貫通タンパ ク質132A	5286	4294		5286	8831	13319、17807 、22295、 26783、31271 、31817、 31998
4140	膜貫通タンパ ク質132A	453848	4295		40582 3	8832	13320、17808 、22296、 26784、31272
4141	EGF様および2 つのフォリス タチン様ドメ インを有する 膜貫通タンパ ク質1	334943	4296		33444 7	8833	13321、17809 、22297、 26785、31273
4142	EGF様および2 つのフォリス タチン様ドメ インを有する 膜貫通タンパ ク質1	374879	4297		36401 3	8834	13322、17810 、22298、 26786、31274
4143	腸トレフォイ ル因子3	291525	4298		29152 5	8835	13323、17811 、22299、 26787、31275
4144	腸トレフォイ ル因子3	518498	4299		43069 0	8836	13324、17812 、22300、 26788、31276
4145	トリコブレイン、 セラチン フィラメント 結合	312777	4300		32440 4	8837	13325、17813 、22301、 26789、31277

10

20

30

【 0 5 7 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 7 7】

4146	トリコブレイン、ケラチンフィラメント結合	405876	4301		384520	8838	13326、17814、22302、26790、31278
4147	トリコブレイン、ケラチンフィラメント結合	536408	4302		441835	8839	13327、17815、22303、26791、31279
4148	トリコブレイン、ケラチンフィラメント結合	536868	4303		442282	8840	13328、17816、22304、26792、31280
4149	トリコブレイン、ケラチンフィラメント結合	544838	4304		440838	8841	13329、17817、22305、26793、31281
4150	トリヌクレオチドリビート含有6B	301923	4305		306759	8842	13330、17818、22306、26794、31282
4151	トリヌクレオチドリビート含有6B	335727	4306		338371	8843	13331、17819、22307、26795、31283
4152	トリヌクレオチドリビート含有6B	400140	4307		383006	8844	13332、17820、22308、26796、31284
4153	トリヌクレオチドリビート含有6B	402203	4308		384795	8845	13333、17821、22309、26797、31285
4154	トリヌクレオチドリビート含有6B	441751	4309		397491	8846	13334、17822、22310、26798、31286
4155	トリヌクレオチドリビート含有6B	454349	4310		401946	8847	13335、17823、22311、26799、31287
4156	Tripartモチーフ含有24	343526	4311		340507	8848	13336、17824、22312、26800、31288
4157	Tripartモチーフ含有24	378381	4312		367632	8849	13337、17825、22313、26801、31289

10

20

30

【 0 5 7 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 7 8】

4158	Tripartモチーフ含有24	415680	4313		39082 9	8850	13338、17826 、22314、 26802、31290
4159	Tripartモチーフ含有24	536822	4314		44053 5	8851	13339、17827 、22315、 26803、31291
4160	トリペプチジルペプチダーゼI	299427	4315		29942 7	8852	13340、17828 、22316、 26804、31292
4161	トリペプチジルペプチダーゼI	453338	4316		38876 2	8853	13341、17829 、22317、 26805、31293
4162	結節性硬化症1	298552	4317		29855 2	8854	13342、17830 、22318、 26806、31294
4163	結節性硬化症1	403810	4318		38609 3	8855	13343、17831 、22319、 26807、31295
4164	結節性硬化症1	424271	4319		39347 3	8856	13344、17832 、22320、 26808、31296
4165	結節性硬化症1	440111	4320		39452 4	8857	13345、17833 、22321、 26809、31297
4166	結節性硬化症1	537172	4321		43809 9	8858	13346、17834 、22322、 26810、31298
4167	結節性硬化症1	545250	4322		44401 7	8859	13347、17835 、22323、 26811、31299
4168	結節性硬化症2	219476	4323		21947 6	8860	13348、17836 、22324、 26812、31300
4169	結節性硬化症2	350773	4324		34438 3	8861	13349、17837 、22325、 26813、31301
4170	結節性硬化症2	353929	4325		24809 9	8862	13350、17838 、22326、 26814、31302

10

20

30

【 0 5 7 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 7 9】

4171	結節性硬化症2	382538	4326		37197 8	8863	13351、17839 、22327、 26815、31303
4172	結節性硬化症2	401874	4327		38446 8	8864	13352、17840 、22328、 26816、31304
4173	結節性硬化症2	439673	4328		39923 2	8865	13353、17841 、22329、 26817、31305
4174	腫瘍壊死因子	445232	4329		38926 5	8866	13354、17842 、22330、 26818、31306
4175	腫瘍壊死因子 (リガンド)ス ーパーファミ リー、メンバ ー10	420541	4330		38993 1	8867	13355、17843 、22331、 26819、31307
4176	腫瘍壊死因子 (リガンド)ス ーパーファミ リー、メンバ ー10	241261	4331		24126 1	8868	13356、17844 、22332、 26820、31308
4177	腫瘍壊死因子 (リガンド)ス ーパーファミ リー、メンバ ー13b	375887	4332		36504 8	8869	13357、17845 、22333、 26821、31309
4178	腫瘍壊死因子 (リガンド)ス ーパーファミ リー、メンバ ー13b	430559	4333		38954 0	8870	13358、17846 、22334、 26822、31310
4179	腫瘍壊死因子 (リガンド)ス ーパーファミ リー、メンバ ー13b	542136	4334		44533 4	8871	13359、17847 、22335、 26823、31311
4180	腫瘍壊死因子 (リガンド)ス ーパーファミ	223795	4335		22379 5	8872	13360、17848 、22336、 26824、31312

10

20

30

【 0 5 8 0 】

【表 0006 - 380】

	リー、メンバー8						
4181	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー10a	221132	4336		221132	8873	13361、17849、22337、26825、31313
4182	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー10b	276431	4337		276431	8874	13362、17850、22338、26826、31314
4183	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー10b	347739	4338		317859	8875	13363、17851、22339、26827、31315
4184	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー10b	542226	4339		443386	8876	13364、17852、22340、26828、31316
4185	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー10d、切断されたデスドメインを有するドコイ	312584	4340		310263	8877	13365、17853、22341、26829、31317
4186	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A	162749	4341		162749	8878	13366、17854、22342、26830、31318、31818、31999
4187	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A	366159	4342		380389	8879	13367、17855、22343、26831、31319、31819、32000

10

20

30

【 0 5 8 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 8 1】

4188	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1B	376259	4343	4703	365435	8880	13368、17856、22344、26832、31320、31820、32001
4189	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1B	400863	4344		383660	8881	13369、17857、22345、26833、31321、31821、32002
4190	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1B	536782	4345		440425	8882	13370、17858、22346、26834、31322、31822、32003
4191	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1B	539840	4346		438896	8883	13371、17859、22347、26835、31323、31823、32004
4192	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー21	296861	4347		296861	8884	13372、17860、22348、26836、31324
4193	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー21	419206	4348		390032	8885	13373、17861、22349、26837、31325
4194	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25	348333	4349		314451	8886	13374、17862、22350、26838、31326
4195	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25	351748	4350		326762	8887	13375、17863、22351、26839、31327

10

20

30

【 0 5 8 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 8 2】

4196	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25	351959	4351		33771 3	8888	13376、17864、 22352、 26840、31328
4197	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25	356876	4352		34934 1	8889	13377、17865、 22353、 26841、31329
4198	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25	377782	4353		36701 3	8890	13378、17866、 22354、 26842、31330
4199	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー9	377507	4354		36672 9	8891	13379、17867、 22355、 26843、31331
4200	腫瘍タンパク質p53結合タンパク質1	263801	4355		26380 1	8892	13380、17868、 22356、 26844、31332
4201	腫瘍タンパク質p53結合タンパク質1	382039	4356		37147 0	8893	13381、17869、 22357、 26845、31333
4202	腫瘍タンパク質p53結合タンパク質1	382044	4357		37147 5	8894	13382、17870、 22358、 26846、31334
4203	腫瘍タンパク質p53結合タンパク質1	450115	4358		39349 7	8895	13383、17871、 22359、 26847、31335
4204	腫瘍タンパク質p73	346387	4359		34074 0	8896	13384、17872、 22360、 26848、31336
4205	腫瘍タンパク質p73	354437	4360		34642 3	8897	13385、17873、 22361、 26849、31337
4206	腫瘍タンパク質p73	357733	4361		35036 6	8898	13386、17874、 22362、 26850、31338

10

20

30

【 0 5 8 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 8 3】

4207	腫瘍タンパク質p73	378280	4362		367529	8899	13387、17875、22363、26851、31339
4208	腫瘍タンパク質p73	378285	4363		367534	8900	13388、17876、22364、26852、31340
4209	腫瘍タンパク質p73	378288	4364		367537	8901	13389、17877、22365、26853、31341
4210	腫瘍タンパク質p73	378290	4365		367539	8902	13390、17878、22366、26854、31342
4211	腫瘍タンパク質p73	378295	4366		367545	8903	13391、17879、22367、26855、31343
4212	腫瘍抑制因子候補2	232496	4367		232496	8904	13392、17880、22368、26856、31344
4213	Twist相同体1(ショウジョウバエ属)	242261	4368		242261	8905	13393、17881、22369、26857、31345
4214	チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ活性化タンパク質、etaポリペプチド	248975	4369		248975	8906	13394、17882、22370、26858、31346
4215	免疫グロブリン様およびEGF様ドメインを有するチロシンキナーゼ1	372475	4370		361553	8907	13395、17883、22371、26859、31347
4216	免疫グロブリン様およびEGF様ドメインを有するチロシンキナーゼ1	372476	4371		361554	8908	13396、17884、22372、26860、31348

10

20

30

【 0 5 8 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 8 4】

4217	免疫グロブリン様およびEGF様ドメインを有するチロシンキナーゼ1	433781	4372		411728	8909	13397、17885、22373、26861、31349
4218	免疫グロブリン様およびEGF様ドメインを有するチロシンキナーゼ1	441333	4373		401903	8910	13398、17886、22374、26862、31350
4219	免疫グロブリン様およびEGF様ドメインを有するチロシンキナーゼ1	536913	4374		438750	8911	13399、17887、22375、26863、31351
4220	免疫グロブリン様およびEGF様ドメインを有するチロシンキナーゼ1	538015	4375		440063	8912	13400、17888、22376、26864、31352
4221	ユビキノールシトクロムcレダクターゼ複合体シャペロン	349714	4376		335364	8913	13401、17889、22377、26865、31353
4222	ユビキノールシトクロムcレダクターゼ複合体シャペロン	374377	4377		363497	8914	13402、17890、22378、26866、31354
4223	ユビキノールシトクロムcレダクターゼ複合体シャペロン	374380	4378		363501	8915	13403、17891、22379、26867、31355
4224	ユビキノールシトクロムcレダクターゼ複合体シャペロン	374384	4379		363505	8916	13404、17892、22380、26868、31356

10

20

30

【 0 5 8 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 8 5】

4225	ユビキノール- シトクロムcレ ダクターゼ複 合体シャペロ ン	374385	4380		36350 6	8917	13405、17893 、22381、 26869、31357
4226	ユビキノール- シトクロムcレ ダクターゼ複 合体シャペロ ン	397556	4381		38068 8	8918	13406、17894 、22382、 26870、31358
4227	ユビキノール- シトクロムcレ ダクターゼ複 合体シャペロ ン	407996	4382		38606 4	8919	13407、17895 、22383、 26871、31359
4228	ユビキノール- シトクロムcレ ダクターゼ複 合体シャペロ ン	540457	4383		44131 6	8920	13408、17896 、22384、 26872、31360
4229	ユビキノール- シトクロムcレ ダクターゼ複 合体シャペロ ン	542501	4384		44505 9	8921	13409、17897 、22385、 26873、31361
4230	ユビキノール- シトクロムcレ ダクターゼ、 Rieske鉄-硫黄 ポリペプチド1	304863	4385		30639 7	8922	13410、17898 、22386、 26874、31362
4231	ユビキチン特 異的ペプチダ ーゼ5(イソペ プチダーゼT)	229268	4386		22926 8	8923	13411、17899 、22387、 26875、31363
4232	ユビキチン特 異的ペプチダ ーゼ5(イソペ プチダーゼT)	389231	4387		37388 3	8924	13412、17900 、22388、 26876、31364
4233	UFM1-特異的リ ガーゼ1	369278	4388		35828 3	8925	13413、17901 、22389、 26877、31365

10

20

30

【 0 5 8 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 8 6】

4234	ウラシルDNAグ リコシラーゼ	242576	4389		24257 6	8926	13414、17902 、22390、 26878、31366
4235	ウラシルDNAグ リコシラーゼ	336865	4390		33739 8	8927	13415、17903 、22391、 26879、31367
4236	ウラシルDNAグ リコシラーゼ	537518	4391		44056 8	8928	13416、17904 、22392、 26880、31368
4237	液胞タンパク 質選別13相同 体A(出芽酵母)	357409	4392		34998 5	8929	13417、17905 、22393、 26881、31369
4238	液胞タンパク 質選別13相同 体A(出芽酵母)	360280	4393		35342 2	8930	13418、17906 、22394、 26882、31370
4239	液胞タンパク 質選別13相同 体A(出芽酵母)	376634	4394		36582 1	8931	13419、17907 、22395、 26883、31371
4240	液胞タンパク 質選別13相同 体A(出芽酵母)	376636	4395		36582 3	8932	13420、17908 、22396、 26884、31372
4241	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相同 体2	311278	4396		30942 8	8933	13421、17909 、22397、 26885、31373
4242	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相同 体2	358335	4397		35109 5	8934	13422、17910 、22398、 26886、31374
4243	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相同 体2	391844	4398		37571 9	8935	13423、17911 、22399、 26887、31375
4244	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相同 体2	392037	4399		37589 1	8936	13424、17912 、22400、 26888、31376
4245	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス	392038	4400		37589 2	8937	13425、17913 、22401、 26889、31377

10

20

30

【 0 5 8 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 8 7】

	癌遺伝子相 同体2						
4246	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相 同体2	416362	4401		40799 9	8938	13426、17914 、22402、 26890、31378
4247	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相 同体2	416994	4402		39245 8	8939	13427、17915 、22403、 26891、31379
4248	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相 同体2	423127	4403		40384 2	8940	13428、17916 、22404、 26892、31380
4249	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相 同体2	424901	4404		39953 2	8941	13429、17917 、22405、 26893、31381
4250	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相 同体2	427375	4405		40389 0	8942	13430、17918 、22406、 26894、31382
4251	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相 同体2	441941	4406		39696 8	8943	13431、17919 、22407、 26895、31383
4252	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相 同体2	452077	4407		40408 3	8944	13432、17920 、22408、 26896、31384
4253	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相 同体2	456441	4408		39653 2	8945	13433、17921 、22409、 26897、31385
4254	v-aktマウス胸 腺腫ウイルス 癌遺伝子相 同体2	537834	4409		44159 1	8946	13434、17922 、22410、 26898、31386

10

20

30

【 0 5 8 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 8 8】

4255	v-aktマウス胸腺腫ウイルス癌遺伝子相同体3(タンパク質キナーゼB、 γ)	263826	4410		263826	8947	13435、17923、22411、26899、31387
4256	v-aktマウス胸腺腫ウイルス癌遺伝子相同体3(タンパク質キナーゼB、 γ)	336199	4411		336943	8948	13436、17924、22412、26900、31388
4257	v-aktマウス胸腺腫ウイルス癌遺伝子相同体3(タンパク質キナーゼB、 γ)	366539	4412		355497	8949	13437、17925、22413、26901、31389
4258	v-aktマウス胸腺腫ウイルス癌遺伝子相同体3(タンパク質キナーゼB、 γ)	366540	4413		355498	8950	13438、17926、22414、26902、31390
4259	v-aktマウス胸腺腫ウイルス癌遺伝子相同体3(タンパク質キナーゼB、 γ)	552631	4414		447820	8951	13439、17927、22415、26903、31391
4260	血管内皮成長因子B	309422	4415		311127	8952	13440、17928、22416、26904、31392
4261	血管内皮成長因子B	426086	4416		401550	8953	13441、17929、22417、26905、31393
4262	血管拡張因子刺激リン酸化タンパク質	245932	4417		245932	8954	13442、17930、22418、26906、31394

10

20

30

【 0 5 8 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 8 9】

4263	v-crk肉腫ウイルスCT10癌遺伝子相同体(トリ)	300574	4418		300574	8955	13443、17931、22419、26907、31395
4264	v-crk肉腫ウイルスCT10癌遺伝子相同体(トリ)	398970	4419		381942	8956	13444、17932、22420、26908、31396
4265	v-erb-a赤芽球形白血病ウイルス癌遺伝子相同体4(トリ)	260943	4420		260943	8957	13445、17933、22421、26909、31397
4266	v-erb-a赤芽球形白血病ウイルス癌遺伝子相同体4(トリ)	342788	4421		342235	8958	13446、17934、22422、26910、31398
4267	v-erb-a赤芽球形白血病ウイルス癌遺伝子相同体4(トリ)	402597	4422		385565	8959	13447、17935、22423、26911、31399
4268	v-erb-a赤芽球形白血病ウイルス癌遺伝子相同体4(トリ)	435846	4423		405564	8960	13448、17936、22424、26912、31400
4269	v-erb-a赤芽球形白血病ウイルス癌遺伝子相同体4(トリ)	436443	4424		403204	8961	13449、17937、22425、26913、31401
4270	v-erb-b2赤芽球形白血病ウイルス癌遺伝子相同体3(トリ)	267101	4425		267101	8962	13450、17938、22426、26914、31402
4271	v-erb-b2赤芽球形白血病ウイルス癌遺伝子相同体3(トリ)	394099	4426		377659	8963	13451、17939、22427、26915、31403
4272	v-erb-b2赤芽球形白血病ウイルス癌遺伝	411731	4427		415753	8964	13452、17940、22428、26916、31404

10

20

30

【 0 5 9 0 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 0】

	子相同体3(トリ)						
4273	v-erb-b2赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子相同体3(トリ)	415288	4428		408340	8965	13453、17941、22429、26917、31405
4274	v-erb-b2赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子相同体3(トリ)	450146	4429		399178	8966	13454、17942、22430、26918、31406
4275	v-erb-b2赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子相同体3(トリ)	549282	4430		448636	8967	13455、17943、22431、26919、31407
4276	v-erb-b2赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子相同体3(トリ)	551085	4431		448483	8968	13456、17944、22432、26920、31408
4277	パーシカン	265077	4432		265077	8969	13457、17945、22433、26921、31409
4278	パーシカン	342785	4433		342768	8970	13458、17946、22434、26922、31410
4279	パーシカン	343200	4434		340062	8971	13459、17947、22435、26923、31411
4280	パーシカン	512590	4435		425959	8972	13460、17948、22436、26924、31412
4281	パーシカン	502527	4436		421362	8973	13461、17949、22437、26925、31413

10

20

30

【 0 5 9 1 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 1】

4282	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 (トリ)	288319	4437		28831 9	8974	13462、17950 、22438、 26926、31414
4283	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 (トリ)	398897	4438		38187 1	8975	13463、17951 、22439、 26927、31415
4284	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 (トリ)	398911	4439		38188 2	8976	13464、17952 、22440、 26928、31416
4285	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 (トリ)	398919	4440		38189 1	8977	13465、17953 、22441、 26929、31417
4286	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 (トリ)	417133	4441		41415 0	8978	13466、17954 、22442、 26930、31418
4287	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 (トリ)	429727	4442		41565 9	8979	13467、17955 、22443、 26931、31419
4288	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 (トリ)	442448	4443		39469 4	8980	13468、17956 、22444、 26932、31420
4289	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 (トリ)	453032	4444		39626 8	8981	13469、17957 、22445、 26933、31421
4290	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 2(トリ)	360214	4445		35334 4	8982	13470、17958 、22446、 26934、31422
4291	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相合体 2(トリ)	360938	4446		35419 4	8983	13471、17959 、22447、 26935、31423

10

20

30

【 0 5 9 2 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 2】

4292	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相同体 2(トリ)	432278	4447		40127 3	8984	13472、17960 、22448、 26936、31424
4293	v-ets赤芽球症 ウイルスE26癌 遺伝子相同体 2(トリ)	456966	4448		41108 6	8985	13473、17961 、22449、 26937、31425
4294	v-Ha-rasハー ヴェーラット 肉腫ウイルス 癌遺伝子相同 体	311189	4449		30984 5	8986	13474、17962 、22450、 26938、31426
4295	v-Ha-rasハー ヴェーラット 肉腫ウイルス 癌遺伝子相同 体	397594	4450		38072 2	8987	13475、17963 、22451、 26939、31427
4296	v-Ha-rasハー ヴェーラット 肉腫ウイルス 癌遺伝子相同 体	397596	4451		38072 3	8988	13476、17964 、22452、 26940、31428
4297	v-Ha-rasハー ヴェーラット 肉腫ウイルス 癌遺伝子相同 体	417302	4452		38824 6	8989	13477、17965 、22453、 26941、31429
4298	v-Ha-rasハー ヴェーラット 肉腫ウイルス 癌遺伝子相同 体	451590	4453		40758 6	8990	13478、17966 、22454、 26942、31430
4299	v-Ha-rasハー ヴェーラット 肉腫ウイルス 癌遺伝子相同 体	493230	4454		43402 3	8991	13479、17967 、22455、 26943、31431
4300	ビメンチン	224237	4455		22423 7	8992	13480、17968 、22456、 26944、31432

10

20

30

【 0 5 9 3 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 3】

4301	ビメンチン	421459	4456		39184 2	8993	13481、17969 、22457、 26945、31433
4302	ビメンチン	469543	4457		43170 2	8994	13482、17970 、22458、 26946、31434
4303	ビメンチン	487938	4458		43561 3	8995	13483、17971 、22459、 26947、31435
4304	ビメンチン	544301	4459		44600 7	8996	13484、17972 、22460、 26948、31436
4305	ビメンチン	545533	4460		43943 2	8997	13485、17973 、22461、 26949、31437
4306	ビンキュリン	211998	4461		21199 8	8998	13486、17974 、22462、 26950、31438
4307	ビンキュリン	372755	4462		36184 1	8999	13487、17975 、22463、 26951、31439
4308	ビンキュリン	415462	4463		39889 4	9000	13488、17976 、22464、 26952、31440
4309	ビンキュリン	417648	4464		41188 7	9001	13489、17977 、22465、 26953、31441
4310	ビンキュリン	436396	4465		41548 9	9002	13490、17978 、22466、 26954、31442
4311	ビンキュリン	537043	4466		44229 9	9003	13491、17979 、22467、 26955、31443
4312	カーステン・ ラット肉腫ウ イルス癌遺伝 子相同体	256078	4467		25607 8	9004	13492、17980 、22468、 26956、31444
4313	カーステン・ ラット肉腫ウ	311936	4468		30849 5	9005	13493、17981 、22469、 26957、31445

10

20

30

【 0 5 9 4 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 4】

	ウイルス癌遺伝子相同体						
4314	カーステン・ラット肉腫ウイルス癌遺伝子相同体	557334	4469		45251 2	9006	13494、17982、 22470、 26958、31446
4315	v-kitハーディズッカーマン4ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子相同体	288135	4470		28813 5	9007	13495、17983、 22471、 26959、31447
4316	v-kitハーディズッカーマン4ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子相同体	412167	4471		39098 7	9008	13496、17984、 22472、 26960、31448
4317	v-kitハーディズッカーマン4ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子相同体	536403	4472		44360 4	9009	13497、17985、 22473、 26961、31449
4318	v-maf筋腫膜性繊維肉腫癌遺伝子相同体(トリ)	326043	4473		32704 8	9010	13498、17986、 22474、 26962、31450
4319	v-maf筋腫膜性繊維肉腫癌遺伝子相同体(トリ)	393350	4474		37701 9	9011	13499、17987、 22475、 26963、31451
4320	v-maf筋腫膜性繊維肉腫癌遺伝子相同体A(トリ)	333480	4475		32836 4	9012	13500、17988、 22476、 26964、31452
4321	v-maf筋腫膜性繊維肉腫癌遺伝子相同体B(トリ)	373313	4476		36241 0	9013	13501、17989、 22477、 26965、31453
4322	v-maf筋腫膜性繊維肉腫癌遺伝子相同体B(トリ)	396967	4477		38016 7	9014	13502、17990、 22478、 26966、31454

10

20

30

【 0 5 9 5 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 5】

4323	v-myb骨髓芽球 症ウイルス癌 遺伝子相同体 (トリ)様1	517885	4478		42826 5	9015	13503、17991 、22479、 26967、31455
4324	v-myb骨髓芽球 症ウイルス癌 遺伝子相同体 (トリ)様1	522677	4479		42963 3	9016	13504、17992 、22480、 26968、31456
4325	v-myb骨髓芽球 症ウイルス癌 遺伝子相同体 (トリ)様1	524176	4480		42801 1	9017	13505、17993 、22481、 26969、31457
4326	v-myc骨髓細胞 腫症ウイルス 癌遺伝子相同 体1、肺癌由来 (トリ)	372815	4481		36190 2	9018	13506、17994 、22482、 26970、31458
4327	v-myc骨髓細胞 腫症ウイルス 癌遺伝子相同 体1、肺癌由来 (トリ)	372816	4482		36190 3	9019	13507、17995 、22483、 26971、31459
4328	v-myc骨髓細胞 腫症ウイルス 癌遺伝子相同 体1、肺癌由来 (トリ)	397332	4483		38049 4	9020	13508、17996 、22484、 26972、31460
4329	v-myc骨髓細胞 腫症ウイルス 癌遺伝子相同 体1、肺癌由来 (トリ)	429311	4484		38935 8	9021	13509、17997 、22485、 26973、31461
4330	v-myc骨髓細胞 腫症ウイルス 癌遺伝子相同 体1、肺癌由来 (トリ)	450953	4485		43437 5	9022	13510、17998 、22486、 26974、31462
4331	フォン・ヒッ ペル・リンダ ウ腫瘍抑制因 子	256474	4486		25647 4	9023	13511、17999 、22487、 26975、31463

10

20

30

【 0 5 9 6 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 6】

4332	フォン・ヒッ ペル・リンダ ウ腫瘍抑制因 子	345392	4487		34475 7	9024	13512、18000 、22488、 26976、31464
4333	フォン・ヒッ ペル・リンダ ウ腫瘍抑制因 子	450183	4488		39539 9	9025	13513、18001 、22489、 26977、31465
4334	フォンヴァイレ ブランド因子A ドメイン含有 5A	360334	4489		35348 5	9026	13514、18002 、22490、 26978、31466
4335	フォンヴァイレ ブランド因子A ドメイン含有 5A	392748	4490		37650 4	9027	13515、18003 、22491、 26979、31467
4336	フォンヴァイレ ブランド因子A ドメイン含有 5A	449321	4491		40468 3	9028	13516、18004 、22492、 26980、31468
4337	フォンヴァイレ ブランド因子A ドメイン含有 5A	456829	4492		40772 6	9029	13517、18005 、22493、 26981、31469
4338	フォンヴァイレ ブランド因子A ドメイン含有 5A	361352	4493		35507 0	9030	13518、18006 、22494、 26982、31470
4339	v-rafマウス肉 腫ウイルス癌 遺伝子相団体 B1	288602	4494		28860 2	9031	13519、18007 、22495、 26983、31471
4340	v-raf-1マウス 白血病ウイル ス癌遺伝子相 団体I	251849	4495		25184 9	9032	13520、18008 、22496、 26984、31472
4341	v-raf-1マウス 白血病ウイル ス癌遺伝子相 団体I	442415	4496		40188 8	9033	13521、18009 、22497、 26985、31473

10

20

30

【 0 5 9 7 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 7】

4342	v-raf-1マウス 白血病ウイルス 癌遺伝子相 同体1	534997	4497		44118 6	9034	13522、18010 、22498、 26986、31474
4343	v-raf-1マウス 白血病ウイルス 癌遺伝子相 同体1	542177	4498		44356 7	9035	13523、18011 、22499、 26987、31475
4344	v-src肉腫(シ ュミット・ル ピンA-2)ウイ ルス癌遺伝子 相同体(トリ)	358208	4499		35094 1	9036	13524、18012 、22500、 26988、31476
4345	v-src肉腫(シ ュミット・ル ピンA-2)ウイ ルス癌遺伝子 相同体(トリ)	360723	4500		35395 0	9037	13525、18013 、22501、 26989、31477
4346	v-src肉腫(シ ュミット・ル ピンA-2)ウイ ルス癌遺伝子 相同体(トリ)	373567	4501		36266 8	9038	13526、18014 、22502、 26990、31478
4347	v-src肉腫(シ ュミット・ル ピンA-2)ウイ ルス癌遺伝子 相同体(トリ)	373578	4502		36268 0	9039	13527、18015 、22503、 26991、31479
4348	v-src肉腫(シ ュミット・ル ピンA-2)ウイ ルス癌遺伝子 相同体(トリ)	445403	4503		40850 3	9040	13528、18016 、22504、 26992、31480
4349	ウイスコッ ト・アルドリ ッチ症候群タ ンパク質ファ ミリー、メン バー1	265601	4504		26560 1	9041	13529、18017 、22505、 26993、31481

10

20

30

【 0 5 9 8 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 8】

4350	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー1	359451	4505		35242 5	9042	13530、18018 、22506、 26994、31482
4351	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー1	368938	4506		35793 4	9043	13531、18019 、22507、 26995、31483
4352	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー1	392586	4507		37636 5	9044	13532、18020 、22508、 26996、31484
4353	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー1	392587	4508		37636 6	9045	13533、18021 、22509、 26997、31485
4354	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー1	392588	4509		37636 7	9046	13534、18022 、22510、 26998、31486
4355	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー1	392589	4510		37636 8	9047	13535、18023 、22511、 26999、31487
4356	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー1	419252	4511		40414 2	9048	13536、18024 、22512、 27000、31488

10

20

30

【 0 5 9 9 】

【表 0 0 0 6 - 3 9 9】

	ミリー、メンバー1						
4357	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー1	444391	4512		40704 1	9049	13537、18025、 22513、 27001、31489
4358	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー1	447287	4513		40266 3	9050	13538、18026、 22514、 27002、31490
4359	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー2	430629	4514		39621 1	9051	13539、18027、 22515、 27003、31491
4360	ウイスコット・アルドリッチ症候群タンパク質ファミリー、メンバー2	536657	4515		43988 3	9052	13540、18028、 22516、 27004、31492
4361	WAS/WASL相互作用タンパク質ファミリー、メンバー1	272746	4516		27274 6	9053	13541、18029、 22517、 27005、31493
4362	WAS/WASL相互作用タンパク質ファミリー、メンバー1	359761	4517		35280 2	9054	13542、18030、 22518、 27006、31494
4363	WAS/WASL相互作用タンパク質ファミリー、メンバー1	392546	4518		37632 9	9055	13543、18031、 22519、 27007、31495
4364	WAS/WASL相互作用タンパク	392547	4519		37633 0	9056	13544、18032、 22520、 27008、31496

10

20

30

【 0 6 0 0 】

【表 0 0 0 6 - 4 0 0】

	質ファミリー、メンバー1						
4365	WAS/WASL相互作用タンパク質ファミリー、メンバー1	392548	4520		37633 1	9057	13545、18033、 22521、 27009、31497
4366	WAS/WASL相互作用タンパク質ファミリー、メンバー1	409891	4521		38643 1	9058	13546、18034、 22522、 27010、31498
4367	WAS/WASL相互作用タンパク質ファミリー、メンバー1	436221	4522		38845 4	9059	13547、18035、 22523、 27011、31499
4368	WDリピート含有、TP53にアンチセンス	316024	4523		32420 3	9060	13548、18036、 22524、 27012、31500
4369	WDリピート含有、TP53にアンチセンス	396463	4524		37972 7	9061	13549、18037、 22525、 27013、31501
4370	WDリピート含有、TP53にアンチセンス	431639	4525		39721 9	9062	13550、18038、 22526、 27014、31502
4371	WDリピート含有、TP53にアンチセンス	451908	4526		40886 2	9063	13551、18039、 22527、 27015、31503
4372	WDリピート含有、TP53にアンチセンス	457584	4527		41106 1	9064	13552、18040、 22528、 27016、31504
4373	WEE1相同体(分裂酵母)	299613	4528		29961 3	9065	13553、18041、 22529、 27017、31505
4374	WEE1相同体(分裂酵母)	450114	4529		40208 4	9066	13554、18042、 22530、 27018、31506
4375	ウィルムス腫瘍1	332351	4530		33132 7	9067	13555、18043、 22531、 27019、31507

10

20

30

【 0 6 0 1】

【表 0 0 0 6 - 4 0 1】

4376	ウィルムス腫瘍1	379077	4531		36836 8	9068	13556、18044 、22532、 27020、31508
4377	ウィルムス腫瘍1	379079	4532		36837 0	9069	13557、18045 、22533、 27021、31509
4378	ウィルムス腫瘍1	448076	4533		41345 2	9070	13558、18046 、22534、 27022、31510
4379	ウィルムス腫瘍1	452863	4534		41551 6	9071	13559、18047 、22535、 27023、31511
4380	ウィルムス腫瘍1	527775	4535		43535 1	9072	13560、18048 、22536、 27024、31512
4381	ウィルムス腫瘍1	527882	4536		43562 4	9073	13561、18049 、22537、 27025、31513
4382	ウィルムス腫瘍1	530998	4537		43530 7	9074	13562、18050 、22538、 27026、31514
4383	ウイングレス型MMTV組込部位ファミリー、メンバー11	322563	4538		32552 6	9075	13563、18051 、22539、 27027、31515
4384	ウイングレス型MMTV組込部位ファミリー、メンバー11	447195	4539		39938 7	9076	13564、18052 、22540、 27028、31516
4385	ウイングレス型MMTV組込部位ファミリー、メンバー11	529461	4540		43614 0	9077	13565、18053 、22541、 27029、31517
4386	ウイングレス型MMTV組込部位ファミリー	264634	4541		26463 4	9078	13566、18054 、22542、 27030、31518

10

20

30

【 0 6 0 2 】

【表 0 0 0 6 - 4 0 2】

	一、メンバー 5A						
4387	ウイングレス 型MMTV組込部 位ファミリー 一、メンバー 5A	442038	4542		39527 2	9079	13567、18055 、22543、 27031、31519
4388	ウイングレス 型MMTV組込部 位ファミリー 一、メンバー 5A	474267	4543		41731 0	9080	13568、18056 、22544、 27032、31520
4389	ウイングレス 型MMTV組込部 位ファミリー 一、メンバー 5A	482079	4544		41818 4	9081	13569、18057 、22545、 27033、31521
4390	ウイングレス 型MMTV組込部 位ファミリー 一、メンバー 5A	497027	4545		42010 4	9082	13570、18058 、22546、 27034、31522
4391	ウイングレス 型MMTV組込部 位ファミリー 一、メンバー 5A	536765	4546		43799 2	9083	13571、18059 、22547、 27035、31523
4392	ウイングレス 型MMTV組込部 位ファミリー 一、メンバー 5B	310594	4547		30888 7	9084	13572、18060 、22548、 27036、31524
4393	ウイングレス 型MMTV組込部 位ファミリー 一、メンバー 5B	397196	4548		38037 9	9085	13573、18061 、22549、 27037、31525
4394	ウイングレス 型MMTV組込部 位ファミリー	537031	4549		43931 2	9086	13574、18062 、22550、 27038、31526

10

20

30

【 0 6 0 3 】

【表 0 0 0 6 - 4 0 3】

	一、メンバー 5B						
4395	ウイスコッ ト・アルドリ ッチ症候群様	223023	4550		22302 3	9087	13575、18063 、22551、 27039、31527
4396	ウイスコッ ト・アルドリ ッチ症候群様	536685	4551		44007 9	9088	13576、18064 、22552、 27040、31528
4397	WNT抑制因子1	286574	4552		28657 4	9089	13577、18065 、22553、 27041、31529
4398	WNT抑制因子1	535025	4553		43996 3	9090	13578、18066 、22554、 27042、31530
4399	WWドメイン含 有酸化還元酵 素	299644	4554		29964 4	9091	13579、18067 、22555、 27043、31531
4400	WWドメイン含 有酸化還元酵 素	355860	4555		34811 9	9092	13580、18068 、22556、 27044、31532
4401	WWドメイン含 有酸化還元酵 素	402655	4556		38423 8	9093	13581、18069 、22557、 27045、31533
4402	WWドメイン含 有酸化還元酵 素	406884	4557		38449 5	9094	13582、18070 、22558、 27046、31534
4403	WWドメイン含 有酸化還元酵 素	408984	4558		38616 1	9095	13583、18071 、22559、 27047、31535
4404	WWドメイン含 有酸化還元酵 素	539474	4559		44521 0	9096	13584、18072 、22560、 27048、31536
4405	WWドメイン含 有酸化還元酵 素	566780	4560		45723 0	9097	13585、18073 、22561、 27049、31537
4406	WWドメイン含 有酸化還元酵 素	569818	4561		45448 5	9098	13586、18074 、22562、 27050、31538

10

20

30

【 0 6 0 4 】

【表 0 0 0 6 - 4 0 4】

4407	X-ボックス結合タンパク質1	216037	4562		21603 7	9099	13587、18075 、22563、 27051、31539
4408	X-ボックス結合タンパク質1	344347	4563		34315 5	9100	13588、18076 、22564、 27052、31540 、31824、 32005
4409	X-ボックス結合タンパク質1	403532	4564		38516 2	9101	13589、18077 、22565、 27053、31541
4410	X-ボックス結合タンパク質1	405219	4565		38429 5	9102	13590、18078 、22566、 27054、31542
4411	色素性乾皮症 、相補群A	375128	4566		36427 0	9103	13591、18079 、22567、 27055、31543
4412	色素性乾皮症 、相補群C	285021	4567		28502 1	9104	13592、18080 、22568、 27056、31544
4413	色素性乾皮症 、相補群C	449060	4568		40400 2	9105	13593、18081 、22569、 27057、31545
4414	色素性乾皮症 、相補群C	476581	4569		42454 8	9106	13594、18082 、22570、 27058、31546
4415	色素性乾皮症 、相補群C	511155	4570		42386 7	9107	13595、18083 、22571、 27059、31547
4416	色素性乾皮症 、相補群C	538683	4571		43856 2	9108	13596、18084 、22572、 27060、31548
4417	色素性乾皮症 、相補群C	542703	4572		44052 2	9109	13597、18085 、22573、 27061、31549
4418	色素性乾皮症 、相補群C	545431	4573		44198 7	9110	13598、18086 、22574、 27062、31550

10

20

30

【 0 6 0 5 】

【表 0 0 0 6 - 4 0 5】

4419	XIAP関連因子1	346752	4574		34102 9	9111	13599、18087 、22575、 27063、31551
4420	XIAP関連因子1	361842	4575		35482 2	9112	13600、18088 、22576、 27064、31552
4421	XIAP関連因子1	431790	4576		39363 0	9113	13601、18089 、22577、 27065、31553
4422	XIAP関連因子1	438512	4577		40623 3	9114	13602、18090 、22578、 27066、31554
4423	XIAP関連因子1	441631	4578		41319 9	9115	13603、18091 、22579、 27067、31555
4424	X連鎖アポトー シス抑制剤	355640	4579		34785 8	9116	4699、13604 、18092、 22580、27068 、31556
4425	X連鎖アポトー シス抑制剤	371199	4580		36024 2	9117	13605、18093 、22581、 27069、31557 、33796- 33882
4426	X連鎖アポトー シス抑制剤	422098	4581		40552 9	9118	4700、13606 、18094、 22582、27070 、31558
4427	X連鎖アポトー シス抑制剤	430625	4582		40063 7	9119	4701、13607 、18095、 22583、27071 、31559
4428	X連鎖アポトー シス抑制剤	434753	4583		39523 0	9120	13608、18096 、22584、 27072、31560
4429	XPA結合タンパ ク質2	358368	4584		35113 7	9121	13609、18097 、22585、 27073、31561

10

20

30

【 0 6 0 6 】

【表 0 0 0 6 - 4 0 6】

4430	XPA結合タンパク質2	534844	4585		43822 5	9122	13610、18098 、22586、 27074、31562
4431	チャイニーズハムスター細胞の不完全修復を補完するX線修復1	262887	4586		26288 7	9123	13611、18099 、22587、 27075、31563
4432	チャイニーズハムスター細胞の不完全修復を補完するX線修復1	458471	4587		39087 4	9124	13612、18100 、22588、 27076、31564
4433	チャイニーズハムスター細胞の不完全修復を補完するX線修復1	538738	4588		44633 2	9125	13613、18101 、22589、 27077、31565
4434	チャイニーズハムスター細胞の不完全修復を補完するX線修復1	543982	4589		44367 1	9126	13614、18102 、22590、 27078、31566
4435	チャイニーズハムスター細胞の不完全修復を補完するX線修復2	359321	4590		35227 1	9127	13615、18103 、22591、 27079、31567
4436	チャイニーズハムスター細胞の不完全修復を補完するX線修復3	352127	4591		34339 2	9128	13616、18104 、22592、 27080、31568
4437	チャイニーズハムスター細胞の不完全修復を補完するX線修復3	445556	4592		41299 0	9129	13617、18105 、22593、 27081、31569
4438	チャイニーズハムスター細胞の不完全修	553264	4593		45197 4	9130	13618、18106 、22594、 27082、31570

10

20

30

【 0 6 0 7 】

【表 0 0 0 6 - 4 0 7】

	復を補完するX 線修復3						
4439	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復3	553332	4594		45078 0	9131	13619、18107 、22595、 27083、31571
4440	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復3	554170	4595		45073 8	9132	13620、18108 、22596、 27084、31572
4441	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復3	554913	4596		45136 2	9133	13621、18109 、22597、 27085、31573
4442	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復3	555055	4597		45259 8	9134	13622、18110 、22598、 27086、31574
4443	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復3	555964	4598		45117 3	9135	13623、18111 、22599、 27087、31575
4444	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復3	556682	4599		45238 9	9136	13624、18112 、22600、 27088、31576
4445	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復3	556980	4600		45125 2	9137	13625、18113 、22601、 27089、31577
4446	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修	282268	4601		28226 8	9138	13626、18114 、22602、 27090、31578

10

20

30

【 0 6 0 8 】

【表 0 0 0 6 - 4 0 8】

	復を補完するX 線修復4						
4447	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復4	338635	4602		34201 1	9139	13627、18115 、22603、 27091、31579
4448	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復4	396027	4603		37934 4	9140	13628、18116 、22604、 27092、31580
4449	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復4	511817	4604		42149 1	9141	13629、18117 、22605、 27093、31581
4450	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復4	514538	4605		43989 1	9142	13630、18118 、22606、 27094、31582
4451	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復5(二本 鎖切断再結合)	392132	4606		37597 7	9143	13631、18119 、22607、 27095、31583
4452	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復5(二本 鎖切断再結合)	392133	4607		37597 8	9144	13632、18120 、22608、 27096、31584
4453	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復6	359308	4608		35225 7	9145	13633、18121 、22609、 27097、31585

10

20

30

【 0 6 0 9 】

【表 0 0 0 6 - 4 0 9】

4454	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復6	360079	4609		35319 2	9146	13634、18122 、22610、 27098、31586
4455	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復6	402409	4610		38410 4	9147	13635、18123 、22611、 27099、31587
4456	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復6	402580	4611		38494 1	9148	13636、18124 、22612、 27100、31588
4457	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復6	405506	4612		38408 2	9149	13637、18125 、22613、 27101、31589
4458	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復6	405878	4613		38425 7	9150	13638、18126 、22614、 27102、31590
4459	チャイニーズ ハムスター細 胞の不完全修 復を補完するX 線修復6	428575	4614		40367 9	9151	13639、18127 、22615、 27103、31591
4460	XRCC6結合タン パク質1	300145	4615		30014 5	9152	13640、18128 、22616、 27104、31592
4461	Yes関連タンパ ク質1	282441	4616		28244 1	9153	13641、18129 、22617、 27105、31593
4462	Yes関連タンパ ク質1	345877	4617		33102 3	9154	13642、18130 、22618、 27106、31594

10

20

30

【 0 6 1 0 】

【表 0 0 0 6 - 4 1 0】

4463	Yes関連タンパ ク質1	445250	4618		44191 1	9155	13643、18131 、22619、 27107、31595
4464	Yes関連タンパ ク質1	524575	4619		43560 2	9156	13644、18132 、22620、 27108、31596
4465	Yes関連タンパ ク質1	531439	4620		43157 4	9157	13645、18133 、22621、 27109、31597
4466	Yes関連タンパ ク質1	537274	4621		44563 5	9158	13646、18134 、22622、 27110、31598
4467	Yes関連タンパ ク質1	526343	4622		43413 4	9159	13647、18135 、22623、 27111、31599
4468	亜鉛フィンガ ーおよびBTBド メイン含有7C	332053	4623		32873 2	9160	13648、18136 、22624、 27112、31600
4469	亜鉛フィンガ ーおよびBTBド メイン含有7C	535628	4624		43978 1	9161	13649、18137 、22625、 27113、31601
4470	亜鉛フィンガ ーおよびBTBド メイン含有7C	540333	4625		44544 8	9162	13650、18138 、22626、 27114、31602
4471	亜鉛フィンガ ーおよびBTBド メイン含有7C	542101	4626		44309 3	9163	13651、18139 、22627、 27115、31603
4472	亜鉛フィンガ ーE-ボックス 結合ホメオボ ックス1	320985	4627		31924 8	9164	13652、18140 、22628、 27116、31604
4473	亜鉛フィンガ ーE-ボックス 結合ホメオボ ックス1	361642	4628		35448 7	9165	13653、18141 、22629、 27117、31605
4474	亜鉛フィンガ ーE-ボックス 結合ホメオボ ックス1	424869	4629		41596 1	9166	13654、18142 、22630、 27118、31606

10

20

30

【 0 6 1 1 】

【表 0 0 0 6 - 4 1 1】

4475	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス1	437844	4630		40595 8	9167	13655、18143 、22631、 27119、31607
4476	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス1	446923	4631		39161 2	9168	13656、18144 、22632、 27120、31608
4477	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス1	537225	4632		43899 1	9169	13657、18145 、22633、 27121、31609
4478	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス1	541037	4633		44201 8	9170	13658、18146 、22634、 27122、31610
4479	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス1	542815	4634		44489 1	9171	13659、18147 、22635、 27123、31611
4480	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス1	543514	4635		44374 2	9172	13660、18148 、22636、 27124、31612
4481	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス1	546250	4636		44545 7	9173	13661、18149 、22637、 27125、31613
4482	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス1	559476	4637		45367 4	9174	13662、18150 、22638、 27126、31614
4483	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス1	560721	4638		45278 7	9175	13663、18151 、22639、 27127、31615
4484	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	303660	4639		30250 1	9176	13664、18152 、22640、 27128、31616

10

20

30

【 0 6 1 2 】

【表 0 0 0 6 - 4 1 2】

4485	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	392860	4640		37660 0	9177	13665、18153 、22641、 27129、31617
4486	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	392861	4641		37660 1	9178	13666、18154 、22642、 27130、31618
4487	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	409211	4642		38725 6	9179	13667、18155 、22643、 27131、31619
4488	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	409487	4643		38685 4	9180	13668、18156 、22644、 27132、31620
4489	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	427902	4644		39549 6	9181	13669、18157 、22645、 27133、31621
4490	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	435831	4645		40099 3	9182	13670、18158 、22646、 27134、31622
4491	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	444559	4646		39945 1	9183	13671、18159 、22647、 27135、31623
4492	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	539609	4647		44379 2	9184	13672、18160 、22648、 27136、31624
4493	亜鉛フィンガーE-ボックス 結合ホメオボックス2	558170	4648		45415 7	9185	13673、18161 、22649、 27137、31625
4494	亜鉛フィンガータンパク質 185(LIMドメイン)	318504	4649		31278 2	9186	13674、18162 、22650、 27138、31626

10

20

30

【 0 6 1 3 】

【表 0 0 0 6 - 4 1 3】

4495	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	318529	4650		31391 9	9187	13675、18163 、22651、 27139、31627
4496	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	324823	4651		32530 7	9188	13676、18164 、22652、 27140、31628
4497	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	370268	4652		35929 1	9189	13677、18165 、22653、 27141、31629
4498	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	370270	4653		35929 3	9190	13678、18166 、22654、 27142、31630
4499	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	426821	4654		40912 1	9191	13679、18167 、22655、 27143、31631
4500	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	433245	4655		40489 5	9192	13680、18168 、22656、 27144、31632
4501	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	436731	4656		39127 2	9193	13681、18169 、22657、 27145、31633
4502	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	447088	4657		41392 4	9194	13682、18170 、22658、 27146、31634
4503	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	447792	4658		40176 6	9195	13683、18171 、22659、 27147、31635
4504	亜鉛フィンガー タンパク質 185(LIMドメイン)	449285	4659		39522 8	9196	13684、18172 、22660、 27148、31636

10

20

30

【 0 6 1 4 】

【表 0 0 0 6 - 4 1 4】

4505	亜鉛フィンガータンパク質185(LIMドメイン)	454925	4660		39298 4	9197	13685、18173 、22661、 27149、31637
4506	亜鉛フィンガータンパク質185(LIMドメイン)	535156	4661		44141 4	9198	13686、18174 、22662、 27150、31638
4507	亜鉛フィンガータンパク質185(LIMドメイン)	535861	4662		44084 7	9199	13687、18175 、22663、 27151、31639
4508	亜鉛フィンガータンパク質185(LIMドメイン)	539731	4663		44436 7	9200	13688、18176 、22664、 27152、31640
4509	亜鉛フィンガー、DHHC型含有17	334822	4664		33486 8	9201	13689、18177 、22665、 27153、31641
4510	亜鉛フィンガー、DHHC型含有17	359019	4665		35191 3	9202	13690、18178 、22666、 27154、31642
4511	亜鉛フィンガー、DHHC型含有17	426126	4666		40339 7	9203	13691、18179 、22667、 27155、31643

10

20

30

【 0 6 1 5 】

表 7 . 家族性癌症候群標的

40

【 0 6 1 6 】

【表 0 0 0 7 - 1】

家族性癌症候群	腫瘍抑制遺伝子	ENST配列番号	ENSP配列番号	機能	染色体位置	観察された腫瘍型
リーフラウメニ症候群	P53	-	-	細胞周期調節、アポトーシス	17p13.1	脳腫瘍、肉腫、白血病、乳癌
家族性網膜芽細胞腫	RBI	3632~3634	8169~8171	細胞周期調節	13q14.1~q14.2	網膜芽細胞腫、骨肉腫
ウィルムス腫瘍	WT1	4530~4537	9067~9074	転写調節	11p13	小児腎臓癌、最も一般的な小児固形腫瘍
神経線維腫症1型	NF1	2762~2767	7299~7304	RAS不活性化の触媒作用	17q11.2	神経線維腫、肉腫、神経膠腫
神経線維腫症2型	NF2	2768~2780	7305~7317	細胞膜のアクチン細胞骨格への結合	22q12.2	シュワン細胞腫瘍、星細胞腫、髄膜腫、上衣腫
家族性腺腫性ポリポージシス	APC	233~238	4781~4786	接着分子を介した核へのシグナリング	5q21-q22	結腸癌
結節性硬化症1	TSC1	4317~4322	8854~8859	TSC2タンパク質を有する複合体を形成、mTORの下流エフェクターへのシグナリングを抑制する	9q34	発作、精神遅滞、顔面血管線維腫
結節性硬化症2	TSC2	4323~4328	8860~8865	TSC1タンパク質を有する複合体を形成、mTORの下流エフェクターへのシグナリングを抑制する	16p13.3	多くの組織の良性腫瘍(過誤腫)、星細胞腫、横紋筋肉腫

10

20

30

【 0 6 1 7 】

【表 0 0 0 7 - 2】

膀胱4における欠失、 家族性若年 性ポリポー シス症候群	DPC4、別 名SMAD4	-	-	TGF-β/BMP シグナル伝 達の調節	18q21.1	膀胱癌、結腸癌
ネトリン受 容体	DCC	1329~ 1332	5875~ 5878	ネトリンを 介し軸索誘 導に関与す る膜受容体	18q21.3	結腸直腸癌
家族性乳癌	BRCA1	57~593	5118~ 5141	転写、DNA結 合、転写結 合DNA修復、 相同組換 え、染色体 安定性、タ ンパク質の ユビキチン 化、および 中心体複製 における機 能	17q21	乳癌および卵 巣癌
家族性乳癌	BRCA2 (FANCD1)	594~ 596	5142~ 5144	DNA修復およ び相同組換 えに関与す る遺伝子の 転写調節	13q12.3	乳癌および卵 巣癌
カウデン症 候群	PTEN	3057	7594	ホスホイノ シチド-3-ホ スファター ゼ、タンパ ク質チロシ ンホスファ ターゼ	10q23.3	神経膠腫、乳 癌、甲状腺 癌、頭頸部扁 平上皮癌
ポイツ-イ ェガース症 候群 (PJS)	STK11 (セリン -スレオ ニンキナ ーゼ11)	3806~ 3807	8343~ 8344	AMP活性化キ ナーゼ (AMPK)をリ ン酸化およ び活性化 し、AMPKは	19p13.3	色素沈着過 剰、多発性過 誤腫ポリ プ、結腸直腸 癌、乳癌およ び卵巣癌

10

20

30

【 0 6 1 8 】

【表 0 0 0 7 - 3】

				ストレス応答、脂質およびグルコース代謝に関与する		
遺伝性非ポリポーシス結腸癌1型、HNPCC1	MSH2	2607~2616	7144~7153	DNAミスマッチ修復	2p22-p21	結腸癌
遺伝性非ポリポーシス結腸癌2型、HNPCC2	MLH1	2588~2599	7125~7136	DNAミスマッチ修復	3p21.3	結腸癌
家族性びまん性胃癌	CDHI	658~661	5206~5209	細胞-細胞接着性タンパク質	16q22.1	胃癌、小葉乳癌
フォンヒッペル-リンダウ症候群	VHL	4486~4488	9023~9025	ユビキチンリガーゼ複合体の活性化を介した転写伸長の調節	3p26~p25	腎癌、血管芽腫、褐色細胞腫、網膜血管腫
家族性メラノーマ	CDKN2A	704~723	5252~5271	p16INK4は細胞周期キナーゼCDK4およびCDK6を抑制する；p14ARFはp53を安定化させるタンパク質MDM2と結合する	9p21	メラノーマ、膀胱癌、その他
ゴーリン症候群:母斑性基底細胞癌症候群(NBCCS)	PTCH (例えばPTCH1、PTCH2)	3000~3016	7547~7553	ソニックヘッジホッグ(shh)のための膜受容体、スモーゾンドのレ	9q22.3	皮膚の基底細胞癌

10

20

30

【 0 6 1 9 】

【表 0 0 0 7 - 4】

				プレッショ ン作用を介 した初期発 生に関与す る		
多発性内分 泌腫瘍症1 型	MEN1	2570~ 2584	7107~ 7121	ストランド 内DNAクロス リンク修復	11q13	副甲状腺腺腫 および下垂体 腺腫、膵島腫 瘍、カルチノ イド

10

20

30

【 0 6 2 0 】

タンパク質切断シグナルおよび部位

40

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリペプチドは、少なくとも1個のタンパク質切断部位を含有する少なくとも1個のタンパク質切断シグナルを含み得る。タンパク質切断部位は、N末端とC末端の真ん中、N末端と中間点との間、中間点とC末端との間、およびこれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されないN末端とC末端との間の任意の空間で、N末端、C末端に位置し得る。

【 0 6 2 1 】

本発明の腫瘍学関連ポリペプチドは、プロタンパク質コンバーターゼ（またはプロホルモンコンバーターゼ）、トロンピン、または第 X a 因子タンパク質切断シグナルを含み得るが、これらに限定されない。プロタンパク質コンバーターゼは、プロホルモンコンバーターゼ 1 / 3 (P C 1 / 3)、P C 2、フーリン、P C 4、P C 5 / 6、対合塩基性アミノ酸切断

50

酵素 4 (P A C E 4)、および P C 7 として既知の酵母ケキシンに関連した 7 個の塩基性アミノ酸特異的サブチリシン様セリンプロテイナーゼと、サブチリシンケキシンアイソザイム 1 (S K I - 1) およびプロタンパク質コンバーターゼサブチリシンケキシン 9 (P C S K 9) と呼ばれる非塩基性残基で切断する他の 2 個のサブチラーゼを含む 9 個のプロテイナーゼのファミリーである。タンパク質切断シグナルアミノ酸配列の非限定的な例が表 8 に列記される。表 8 において、「 X 」は、任意のアミノ酸を指し、「 n 」は、 0、 2、 4、または 6 個のアミノ酸であり得、「 * 」は、タンパク質切断部位を指す。表 8 において、配列番号 3 3 8 8 5 は、 n が 4 であるときを指し、配列番号 3 3 8 8 6 は、 n が 6 であるときを指す。

【 0 6 2 2 】

表 8 . タンパク質切断部位配列

【 0 6 2 3 】

【表 0 0 0 8 】

タンパク質切断シグナル	アミノ酸切断配列	配列番号
プロタンパク質コンバーターゼ	R X X R*	33883
	R X K/R R*	33884
	K/R-Xn-K/R*	33885または33886
トロンピン	L V P R* G S	33887
	L V P R*	33888
	A/F/G/I/L/T/V/M-A/I/G/I/L/T/V/W/P R*	33889
第 X a 因子	L E G R*	33890
	L D G R*	33891
	A E G R*	33892
	A/F/G/I/L/T/V/M-D/E G R*	33893

【 0 6 2 4 】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連一次構築物および腫瘍学関連 m m R N A は、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A が少なくとも 1 個のコードされたタンパク質切断シグナルを含有するように操作され得る。コードされたタンパク質切断シグナルは、開始コドンの前、開始コドンの後、コーディング領域の前、コーディング領域内に位置し得、例えば、コーディング領域の中間、開始コドンと中間点との間、中間点と終止コドンとの間、コーディング領域の後、終止コドンの後、2つの終止コドンの間、終止コドンの後、およびこれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない。

【 0 6 2 5 】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A は、少なくとも 1 個のタンパク質切断部位を含有する少なくとも 1 個のコードされたタンパク質切断シグナルを含み得る。コードされたタンパク質切断シグナルは、プロタンパク質コンバーターゼ（もしくはプロホルモンコンバーターゼ）、トロンピン、および/または第 X a 因子タンパク質切断シグナルを含み得るが、これらに限定されない。当業者であれば、上の表 1 または他の既知の方法を用いて、本発明の腫瘍学関連一次構築物または m m R N A に含める適切なコードされたタンパク質切断シグナルを決定することができる。例えば、表 8 のシグナルから始め、表 1 のコドン considering、結果として生じる腫瘍学関連ポリペプチドにおいてタンパク質シグナルを生成し得る腫瘍学関連一次構築物のシグナルを設計することができる。

【 0 6 2 6 】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリペプチドは、少なくとも 1 個のタンパク質切断シグナルおよび/または部位を含む。

非限定的な例として、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第 7, 374, 930 号および米国特許公開第 20090227660 号は、フリーン切断部位を用いて、発現産物における G L P - 1 の N 末端メチオニンをその細胞のゴルジ装置から切断する。一実施形態において、本発明のポリペプチドは、少なくとも 1 個のタンパク質切断シグナルおよび/または部位を含むが、但し、ポリペプチドが G L P - 1 ではないことを条件とする。

10

20

30

40

50

【0627】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、少なくとも1個のコードされたタンパク質切断シグナルおよび/または部位を含む。

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、少なくとも1個のコードされたタンパク質切断シグナルおよび/または部位を含むが、但し、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAがGLP-1をコードしないことを条件とする。

【0628】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、2つ以上のコーディング領域を含み得る。複数のコーディング領域が本発明の腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAに存在する場合、複数のコーディング領域は、コードされたタンパク質切断部位によって分離され得る。非限定的な例として、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、順序付けられたパターンで書き込まれ得る。そのようなパターンは、A X B Y形態に従い、式中、AおよびBは、同一もしくは異なるコーディング領域であり得、かつ/または同一もしくは異なる腫瘍学関連ポリペプチドをコードし得るコーディング領域であり、XおよびYは、同一もしくは異なるタンパク質切断シグナルをコードし得るコードされたタンパク質切断シグナルである。第2のそのようなパターンは、A X Y B Z形態に従い、式中、AおよびBは、同一もしくは異なるコーディング領域であり得、かつ/または同一もしくは異なる腫瘍学関連ポリペプチドをコードし得るコーディング領域であり、X、Y、およびZは、同一もしくは異なるタンパク質切断シグナルをコードし得るコードされたタンパク質切断シグナルである。第3のパターンは、A B X C Y形態に従い、A、B、およびCは、同一もしくは異なるコーディング領域であり得、かつ/または同一もしくは異なる腫瘍学関連ポリペプチドをコードし得るコーディング領域であり、XおよびYは、同一もしくは異なるタンパク質切断シグナルをコードし得るコードされたタンパク質切断シグナルである。

10

20

【0629】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリペプチド、腫瘍学関連一次構築物および、腫瘍学関連mmRNAは、腫瘍学関連ポリペプチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAがタンパク質切断部位に特異的なプロテアーゼでの処理によって担体領域または融合パートナーから放出され得るように、前述のタンパク質切断部位をコードする配列も含有し得る。

30

【0630】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリペプチド、一次構築物、およびmmRNAは、2Aペプチドをコードする配列を含み得る。一実施形態において、この配列を用いて、2個以上の目的とするポリペプチドのコーディング領域を分離することができる。非限定的な例として、2Aペプチドをコードする配列は、コーディング領域Aとコーディング領域Bとの間に存在し得る(A-2Apep-B)。2Aペプチドの存在は、1個の長いタンパク質のタンパク質A、タンパク質B、および2Aペプチドへの切断をもたらす。タンパク質Aおよびタンパク質Bは、同一または異なる目的とするポリペプチドであり得る。別の実施形態において、2Aペプチドを本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAで用いて、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上のタンパク質を産生することができる。

40

【0631】

転写後制御調節因子の組み込み

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、少なくとも1つの転写後制御調節因子を含み得る。これらの転写後制御調節因子は、小分子、化合物、および制御配列であり得るが、これらに限定されない。非限定的な例として、転写後制御は、GEMS(商標)(小分子による遺伝子発現調節(Gene Expression Modulation by Small-Molecules))スクリーニング技術を用いてPTC Therapeutics Inc

50

． (S o u t h P l a i n f i e l d , N J) によって特定された小分子を用いて達成され得る。

【 0 6 3 2 】

転写後制御調節因子は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第W O 2 0 0 6 0 2 2 7 1 2号に詳述される方法によってスクリーニングされる遺伝子発現調節因子、またはこれに記載の遺伝子発現調節因子であり得る。翻訳制御に關与するRNA制御配列を特定する方法は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第W O 2 0 0 4 0 6 7 7 2 8号に記載されており、遺伝子の非翻訳領域依存的発現を調節する化合物を特定する方法は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第W O 2 0 0 4 0 6 5 5 6 1号に記載されている。

10

【 0 6 3 3 】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAの5'および/または3'非翻訳領域に位置する少なくとも1つの転写後制御調節因子を含み得る。

【 0 6 3 4 】

別の実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、未熟な翻訳終結を調節するために少なくとも1つの転写後制御調節因子を含み得る。転写後制御調節因子は、それぞれ、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第W O 2 0 0 4 0 1 0 1 0 6号、同第W O 2 0 0 6 0 4 4 4 5 6号、同第W O 2 0 0 6 0 4 4 6 8 2号、同第W O 2 0 0 6 0 4 4 5 0 3号、および同第W O 2 0 0 6 0 4 4 5 0 5号に記載の化合物、またはこれらに概説の方法によって見出される化合物であり得る。非限定的な例として、この化合物は、未熟な翻訳終結を調節するために、28SリボソームRNAの領域に結合し得る(例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第W O 2 0 0 4 0 1 0 1 0 6号を参照のこと)。

20

【 0 6 3 5 】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、タンパク質発現を変化させるために少なくとも1つの転写後制御調節因子を含み得る。非限定的な例として、VEGFの発現は、それぞれ、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第W O 2 0 0 5 1 1 8 8 5 7号、同第W O 2 0 0 6 0 6 5 4 8 0号、同第W O 2 0 0 6 0 6 5 4 7 9号、および同第W O 2 0 0 6 0 5 8 0 8 8号に記載の化合物、またはこれらに記載の方法によって見出され得る化合物を用いて制御され得る。

30

【 0 6 3 6 】

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、翻訳を制御するために少なくとも1つの転写後制御調節因子を含み得る。一実施形態において、転写後制御調節因子は、RNA制御配列であり得る。非限定的な例として、RNA制御配列は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第W O 2 0 0 6 0 7 1 9 0 3号に記載の方法によって特定され得る。

40

【 0 6 3 7 】

I I I . 修飾

本明細書における腫瘍学関連ポリヌクレオチド(腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mRNA分子等)において、「修飾」または必要に応じて「修飾された」という用語は、A、G、U、またはCリボヌクレオチドに対する修飾を指す。概して、本明細書において、これらの用語は、天然に存在する5'末端mRNAキャップ部分におけるリボヌクレオチド修飾を指すようには意図されていない。ポリペプチドにおいて、「修飾」という用語は、基準の組の20個のアミノ酸(部分)と比較した修飾を指す。

【 0 6 3 8 】

この修飾は、様々なはつきりと異なる修飾であり得る。いくつかの実施形態において、コーディング領域、隣接領域、および/または末端領域は、1つ、2つ、または2つ以上

50

の（任意に異なる）ヌクレオシドまたはヌクレオチド修飾を含有し得る。いくつかの実施形態において、細胞に導入された修飾腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、未修飾腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAと比較して、細胞における分解の減少を呈し得る。

【0639】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAは、糖、核酸塩基、またはヌクレオシド間結合（例えば、結合リン酸/ホスホジエステル結合/ホスホジエステル骨格への）等に対する任意の有用な修飾を含み得る。ピリミジン核酸塩基の1個以上の原子は、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたチオール、任意に置換されたアルキル（例えば、メチルもしくはエチル）、またはハロ（例えば、クロロもしくはフルオロ）と置き換えられ得るか、またはこれらで置換され得る。ある特定の実施形態において、修飾（例えば、1つ以上の修飾）は、糖およびヌクレオシド間結合の各々において存在する。本発明に従う修飾は、デオキシリボ核酸（DNA）、トレース核酸（TNA）、グリコール核酸（GNA）、ペプチド核酸（PNA）、ロックド核酸（LNA）、またはこれらのハイブリッド）に対するリボ核酸（RNA）の修飾であり得る。さらなる修飾が本明細書に記載される。

10

【0640】

本明細書に記載されるように、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAは、mRNAが導入される細胞の自然免疫応答を実質的に誘導しない。誘導された自然免疫応答の特徴には、1)炎症誘発性サイトカインの発現の増加、2)細胞内PRR（RIG-I、MDA5等の活性化、および/または3)タンパク質翻訳の終結もしくは減少が含まれる。

20

【0641】

ある特定の実施形態において、細胞に導入された修飾核酸分子を細胞内で分解することが望ましくあり得る。例えば、修飾腫瘍学関連核酸分子の分解は、タンパク質産生の正確なタイミングが所望される場合に好ましくあり得る。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、指向された様式で細胞内で作用され得る、分解ドメインを含有する修飾腫瘍学関連核酸分子を提供する。別の態様において、本開示は、腫瘍学関連ポリヌクレオチドとの主溝相互作用（例えば、結合）パートナーの結合を攪乱し得るヌクレオシドまたはヌクレオチドを含む腫瘍学関連ポリヌクレオチドを提供する（例えば、修飾ヌクレオチドは、未修飾ヌクレオチドと比較して、主溝相互作用パートナーに対して低下した結合親和性を有する場合）。

30

【0642】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAは、他の作用物質（例えば、RNAi誘導剤、RNAi剤、siRNA、shRNA、miRNA、アンチセンスRNA、リボザイム、触媒DNA、tRNA、三重らせん形成を誘導するRNA、アプタマー、ベクター等）を任意に含み得る。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、1個以上のメッセンジャーRNA（mRNA）および1個以上の修飾ヌクレオシドまたはヌクレオチド（例えば、mmRNA分子）を含み得る。これらの腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAについての詳細は、以下に続く。

40

【0643】

腫瘍学関連ポリヌクレオチドおよび腫瘍学関連一次構築物

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、目的とするポリペプチドをコードする結合ヌクレオシドの第1の領域、第1の領域の5'末端に位置する第1の隣接領域、および第1の領域の3'末端に位置する第2の隣接領域を含む。

【0644】

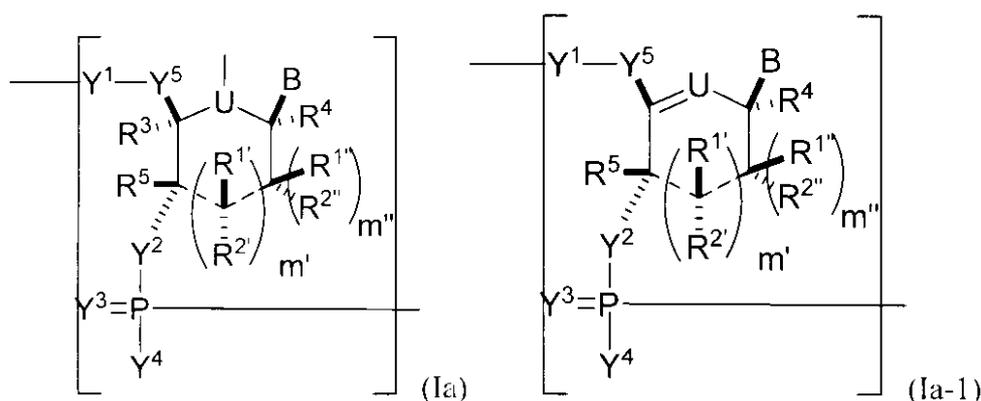
いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmm

50

RNA（例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域）は、式（Ia）もしくは式（Ia-1）：

【0645】

【化1】



10

【0646】

を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、

20

式中、

U が、O、S、N (R^U)_{n_u}、または C (R^U)_{n_u} であり、式中、n_u が、0 ~ 2 の整数であり、各 R^U が、独立して、H、ハロ、または任意に置換されたアルキルであり、

- - - が、一重結合であるか、または不在であり、

R^{1'}、R^{2'}、R^{1''}、R^{2''}、R¹、R²、R³、R⁴、および R⁵ の各々が、独立して、存在する場合、H、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニルであるか、または不在であり、R³ と、R^{1'}、R^{1''}、R^{2'}、R^{2''}、または R⁵ のうちの 1 つ以上との組み合わせ（例えば、R^{1'} と R³ の組み合わせ、R^{1''} と R³ の組み合わせ、R^{2'} と R³ の組み合わせ、R^{2''} と R³ の組み合わせ、または R⁵ と R³ の組み合わせ）が一緒になって、任意に置換されたアルキレンまたは任意に置換されたヘテロアルキレンを形成し得、および、それらが結合する炭素と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル（例えば、二環式、三環式、または四環式ヘテロシクリル）を提供し得、R⁵ と、R^{1'}、R^{1''}、R^{2'}、または R^{2''} のうちの 1 つ以上との組み合わせ（例えば、R^{1'} と R⁵ の組み合わせ、R^{1''} と R⁵ の組み合わせ、R^{2'} と R⁵ の組み合わせ、または R^{2''} と R⁵ の組み合わせ）が一緒になって、任意に置換されたアルキレンまたは任意に置換されたヘテロアルキレンを形成し得、および、それらが結合する炭素と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル（例えば、二環式、三環式、または四環式ヘテロシクリル）を提供し得、R⁴ と、R^{1'}、R^{1''}、R^{2'}、R^{2''}、R³、または R⁵ のうちの 1 つ以上との組み合わせが一緒になって、任意に置換されたアルキレンまたは任意に置換されたヘテロアルキレンを形成し得、および、それらが結合する炭素と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル（例えば、二環式、三環式、または四環式ヘテロシクリル）を提供し得、m' および m'' の各々が、独立して、0 ~ 3（例えば、0 ~ 2、0 ~ 1、1 ~ 3、または 1 ~ 2）の整数であり、

30

40

Y¹、Y²、および Y³ の各々が、独立して、O、S、Se、-NR^{N-1}-、任意に置

50

換されたアルキレン、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、式中、 R^{N1} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリールであるか、または不在であり、

各 Y^4 が、独立して、H、ヒドロキシ、チオール、ポラニル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、または任意に置換されたアミノであり、

各 Y^5 が、独立して、O、S、Se、任意に置換されたアルキレン（例えば、メチレン）

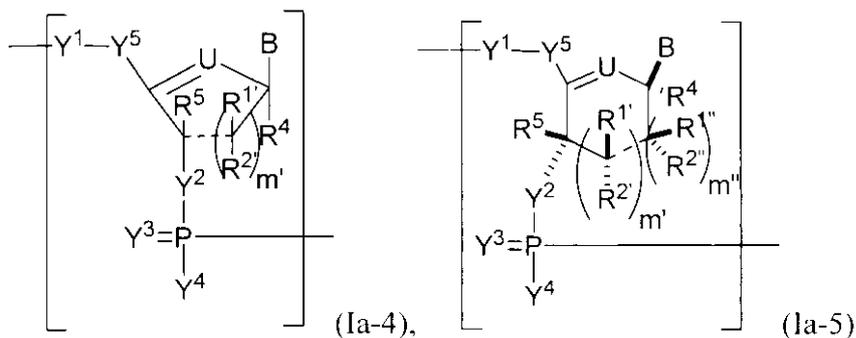
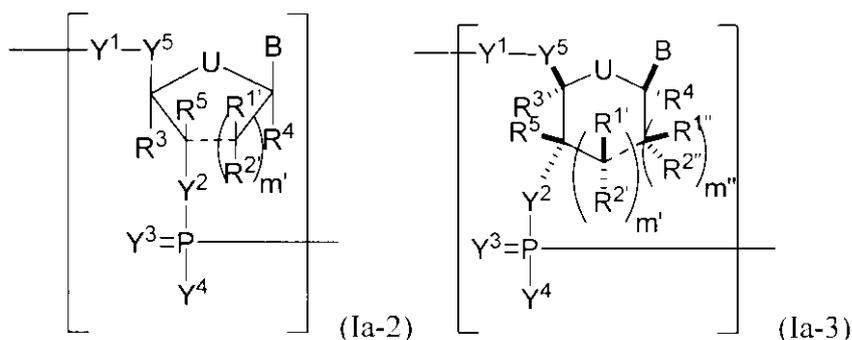
）、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、

nが、1 ~ 100, 000の整数であり、

Bが、核酸塩基（例えば、プリン、ピリミジン、またはこれらの誘導体）であり、Bと $R^{1'}$ の組み合わせ、Bと $R^{2'}$ の組み合わせ、Bと $R^{1''}$ の組み合わせ、もしくはBと $R^{2''}$ の組み合わせが、それらが結合する炭素と一緒にあって、二環式基（例えば、二環式ヘテロシクリル）を任意に形成し得るか、またはB、 $R^{1''}$ 、および R^3 の組み合わせ、もしくはB、 $R^{2''}$ 、および R^3 の組み合わせが、三環式もしくは四環式基（例えば、本明細書の式(I I o) - (I I p)等の三環式または四環式ヘテロシクリル）を任意に形成し得る。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、修飾リボースを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA（例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域）は、式(I a - 2) ~ (I a - 5)を有するn個の結合ヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む。

【0647】

【化2】



【0648】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA（例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域）は、式(I b)もしくは式(I b - 1)：

10

20

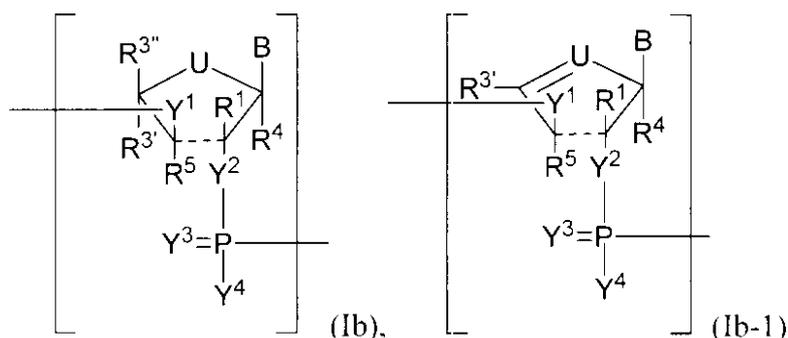
30

40

50

【 0 6 4 9 】

【 化 3 】



10

【 0 6 5 0 】

を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、

式中、

U が、 O 、 S 、 $N(R^U)_{n_u}$ 、または $C(R^U)_{n_u}$ であり、式中、 n_u が、 $0 \sim 2$ の整数であり、各 R^U が、独立して、 H 、八口、または任意に置換されたアルキルであり、

20

--- が、一重結合であるか、または不在であり、

R^1 、 $R^{3'}$ 、 $R^{3''}$ 、および R^4 の各々が、独立して、 H 、八口、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシ、任意に置換されたヒドロシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニルであるか、または不在であり、 R^1 と $R^{3'}$ の組み合わせまたは R^1 と $R^{3''}$ の組み合わせが一緒になって、任意に置換されたアルキレンまたは任意に置換されたヘテロアルキレンを形成し得（例えば、ロックド核酸を産生するために）、

30

各 R^5 が、独立して、 H 、八口、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシであるか、または不在であり、

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 の各々が、独立して、 O 、 S 、 Se 、 $-NR^{N^1}-$ 、任意に置換されたアルキレン、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、式中、 R^{N^1} が、 H 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールであり、

各 Y^4 が、独立して、 H 、ヒドロキシ、チオール、ボラニル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシ、または任意に置換されたアミノであり、

40

n が、 $1 \sim 100$ 、 000 の整数であり、

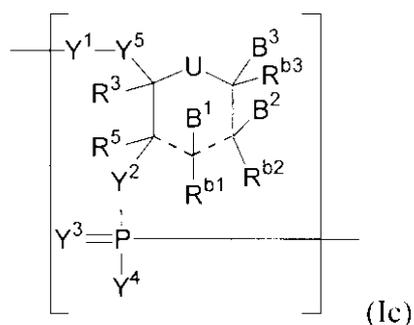
B が、核酸塩基である。

【 0 6 5 1 】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または m RNA （例えば、第 1 の領域、第 1 の隣接領域、または第 2 の隣接領域）は、式 (Ic)

【 0 6 5 2 】

【化4】



10

【0653】

を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、

式中、

U が、 O 、 S 、 $N(R^U)_{n_u}$ 、または $C(R^U)_{n_u}$ であり、式中、 n_u が、 $0 \sim 2$ の整数であり、各 R^U が、独立して、 H 、ハロ、または任意に置換されたアルキルであり、

- - - が、一重結合であるか、または不在であり、

20

B^1 、 B^2 、および B^3 の各々が、独立して、核酸塩基（例えば、本明細書に記載のプリン、ピリミジン、またはその誘導体）、 H 、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシ、任意に置換されたヒドロシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニルであり、 B^1 、 B^2 、および B^3 のうちの1つのみが核酸塩基であり、

R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^3 、および R^5 の各々が、独立して、 H 、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシ、任意に置換されたヒドロシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニルであり、

30

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 の各々が、独立して、 O 、 S 、 Se 、 $-NR^{N1}-$ 、任意に置換されたアルキレン、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、式中、 R^{N1} が、 H 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールであり、

各 Y^4 が、独立して、 H 、ヒドロキシ、チオール、ボラニル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシ、または任意に置換されたアミノであり、

40

各 Y^5 が、独立して、 O 、 S 、 Se 、任意に置換されたアルキレン（例えば、メチレン）、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、

n が、 $1 \sim 100$ 、 000 の整数であり、

U を含む環が、1つ以上の二重結合を含み得る。

【0654】

特定の実施形態において、 U を含む環は、 $U-CB^3R^{b3}$ 間または $CB^3R^{b3}-C$

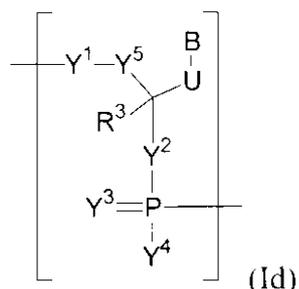
50

$B^2 R^b$ 間に二重結合を有しない。

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA（例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域）は、式（Id）：

【0655】

【化5】



10

【0656】

を有する n 個の結合ヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、

式中、

20

U が、 O 、 S 、 $N(R^u)$ 、または $C(R^u)$ であり、式中、 n_u が、 $0 \sim 2$ の整数であり、各 R^u が、独立して、 H 、ハロ、または任意に置換されたアルキルであり、

各 R^3 が、独立して、 H 、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニルであり、

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 の各々が、独立して、 O 、 S 、 Se 、 $-NR^{N1}-$ 、任意に置換されたアルキレン、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、式中、 R^{N1} が、 H 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールであり、

30

各 Y^4 が、独立して、 H 、ヒドロキシ、チオール、ボラニル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、または任意に置換されたアミノであり、

各 Y^5 が、独立して、 O 、 S 、任意に置換されたアルキレン（例えば、メチレン）、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、

40

n が、 $1 \sim 100,000$ の整数であり、

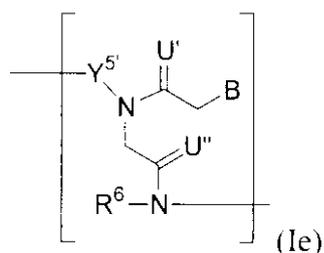
B が、核酸塩基（例えば、プリン、ピリミジン、またはその誘導体）である。

【0657】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA（例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域）は、式（Ie）：

【0658】

【化6】



10

【0659】

を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、

式中、

U' および U'' の各々が、独立して、 O 、 S 、 $N(R^U)_{n_u}$ 、または $C(R^U)_{n_u}$ であり、式中、 n_u が、 $0 \sim 2$ の整数であり、各 R^U が、独立して、 H 、 H 、または任意に置換されたアルキルであり、

各 R^6 が、独立して、 H 、 H 、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシ、任意に置換されたヒドロシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニルであり、

20

各 Y^5 が、独立して、 O 、 S 、任意に置換されたアルキレン（例えば、メチレンもしくはエチレン）、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、

n が、 $1 \sim 100,000$ の整数であり、

B が、核酸塩基（例えば、プリン、ピリミジン、またはその誘導体）である。

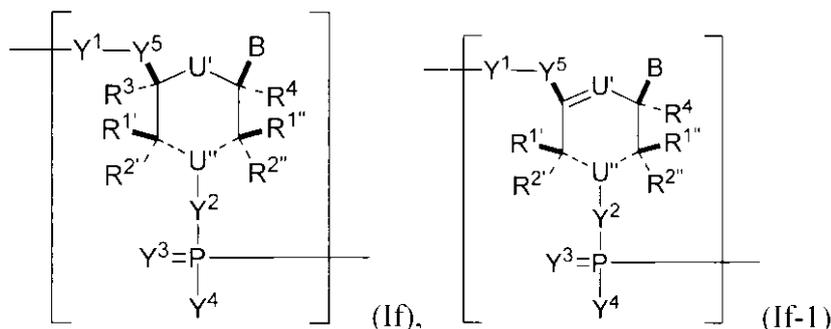
【0660】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または m RNA（例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域）は、式 (If) もしくは (If-1) :

30

【0661】

【化7】



40

【0662】

を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、

式中、

U' および U'' の各々が、独立して、 O 、 S 、 N 、 $N(R^U)_{n_u}$ 、または $C(R^U)$

50

n_u であり、式中、 n_u が、0 ~ 2 の整数であり、各 R^u が、独立して、H、ハロ、または任意に置換されたアルキルであり（例えば、 U' が O であり、 U'' が N である）、

- - - が、一重結合であるか、または不在であり、

$R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、および R^4 の各々が、独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニルであるか、または不在であり、 $R^{1'}$ と R^3 の組み合わせ、 $R^{1''}$ と R^3 の組み合わせ、 $R^{2'}$ と R^3 の組み合わせ、または $R^{2''}$ と R^3 の組み合わせが一緒になって、任意に置換されたアルキレンまたは任意に置換されたヘテロアルキレンを形成し得（例えば、ロックド核酸を産生するため）、 m' および m'' の各々が、独立して、0 ~ 3（例えば、0 ~ 2、0 ~ 1、1 ~ 3、または 1 ~ 2）の整数であり、

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 の各々が、独立して、O、S、Se、 $-NR^{N1}-$ 、任意に置換されたアルキレン、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、式中、 R^{N1} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリールであるか、または不在であり、

各 Y^4 が、独立して、H、ヒドロキシ、チオール、ボラニル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、または任意に置換されたアミノであり、

各 Y^5 が、独立して、O、S、Se、任意に置換されたアルキレン（例えば、メチレン）、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、

n が、1 ~ 100, 000 の整数であり、

B が、核酸塩基（例えば、プリン、ピリミジン、またはその誘導体）である。

【0663】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA のいくつかの実施形態において（例えば、式 (Ia)、(Ia-1) ~ (Ia-3)、(Ib) ~ (If)、および (IIa) ~ (IIp)）、U を含む環は、1 つまたは 2 つの二重結合を有する。

【0664】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA のいくつかの実施形態において（例えば、式 (Ia) ~ (Ia-5)、(Ib) ~ (If-1)、(IIa) ~ (IIp)、(IIb-1)、(IIb-2)、(IIc-1) ~ (IIc-2)、(IIn-1)、(IIn-2)、(IVa) ~ (IVl)、および (IXa) ~ (IXr)）、 R^1 、 $R^{1'}$ 、および $R^{1''}$ の各々は、存在する場合、H である。さらなる実施形態において、 R^2 、 $R^{2'}$ 、および $R^{2''}$ の各々は、存在する場合、独立して、H、ハロ（例えば、フルオロ）、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ（例えば、メトキシもしくはエトキシ）、または任意に置換されたアルコキシアルコキシである。特定の実施形態において、アルコキシアルコキシは、 $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ であり、式中、 $s1$ が、1 ~ 10（例えば、1 ~ 6 または 1 ~ 4）の整数であり、 $s2$ および $s3$ の各々が、独立して、0 ~ 10（例えば、0 ~ 4、0 ~ 6、1 ~ 4、1 ~ 6、または 1 ~ 10）の整数であり、 R' が、H または C_{1-20} アルキルである。いくつかの実施形態において、 $s2$ は 0 であり、 $s1$ は 1 または 2 であり、 $s3$ は 0 または 1 であり、 R' は C_{1-6} アルキルである。

【0665】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA のいくつかの実施形態において（例えば、式 (Ia) ~ (Ia-5)、(Ib) ~ (If-1)、(IIa) ~ (IIp)、(IIb-1)、(IIb-2)、(IIc-1) ~ (IIc-2)、(II

10

20

30

40

50

$n - 1$)、(I I $n - 2$)、(I V a) ~ (I V l)、および(I X a) ~ (I X r))、 R^2 、 $R^{2'}$ 、および $R^{2''}$ の各々は、存在する場合、Hである。さらなる実施形態において、 R^1 、 $R^{1'}$ 、および $R^{1''}$ の各々は、存在する場合、独立して、H、ハロ(例えば、フルオロ)、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ(例えば、メトキシまたはエトキシ)、または任意に置換されたアルコキシアルコキシである。特定の実施形態において、アルコキシアルコキシは、 $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}OR'$ であり、式中、 s_1 が、1 ~ 10(例えば、1 ~ 6または1 ~ 4)の整数であり、 s_2 および s_3 の各々が、独立して、0 ~ 10(例えば、0 ~ 4、0 ~ 6、1 ~ 4、1 ~ 6、または1 ~ 10)の整数であり、 R' が、Hまたは C_{1-20} アルキルである。いくつかの実施形態において、 s_2 は0であり、 s_1 は1または2であり、 s_3 は0または1であり、 R' は C_{1-6} アルキルである。

【0666】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(I a) ~ (I a - 5)、(I b) ~ (I f - 1)、(I I a) ~ (I I p)、(I I b - 1)、(I I b - 2)、(I I c - 1) ~ (I I c - 2)、(I I n - 1)、(I I n - 2)、(I V a) ~ (I V l)、および(I X a) ~ (I X r))、 R^3 、 R^4 、および R^5 の各々は、独立して、H、ハロ(例えば、フルオロ)、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ(例えば、メトキシもしくはエトキシ)、または任意に置換されたアルコキシアルコキシである。特定の実施形態において、 R^3 がHであり、 R^4 がHであり、 R^5 がHであるか、または R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてがHである。特定の実施形態において、 R^3 が C_{1-6} アルキルであり、 R^4 が C_{1-6} アルキルであり、 R^5 が C_{1-6} アルキルであるか、または R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^3 も R^4 もいずれもHであり、 R^5 は C_{1-6} アルキルである。

【0667】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(I a) ~ (I a - 5)、(I b) ~ (I f - 1)、(I I a) ~ (I I p)、(I I b - 1)、(I I b - 2)、(I I c - 1) ~ (I I c - 2)、(I I n - 1)、(I I n - 2)、(I V a) ~ (I V l)、および(I X a) ~ (I X r))、 R^3 および R^5 が一緒になって、任意に置換されたアルキレンまたは任意に置換されたヘテロアルキレンを形成し、かつそれらが結合する炭素と一緒に、トランス-3', 4'類似体等の任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、二環式、三環式、または四環式ヘテロシクリル)を提供し、 R^3 および R^5 が一緒になって、ヘテロアルキレンを形成する(例えば、 $-(CH_2)_{b_1}O(CH_2)_{b_2}O(CH_2)_{b_3}-$ であって、式中、 b_1 、 b_2 、および b_3 の各々が、独立して、0 ~ 3の整数である)。

【0668】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(I a) ~ (I a - 5)、(I b) ~ (I f - 1)、(I I a) ~ (I I p)、(I I b - 1)、(I I b - 2)、(I I c - 1) ~ (I I c - 2)、(I I n - 1)、(I I n - 2)、(I V a) ~ (I V l)、および(I X a) ~ (I X r))、 R^3 と、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、または R^5 のうちの1つ以上が一緒になって、任意に置換されたアルキレンまたは任意に置換されたヘテロアルキレンを形成し、それらが結合する炭素と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、二環式、三環式、または四環式ヘテロシクリル)を提供し、 R^3 と、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、または R^5 のうちの1つ以上が一緒になって、ヘテロアルキレンを形成する(例えば、 $-(CH_2)_{b_1}O(CH_2)_{b_2}O(CH_2)_{b_3}-$ であって、式中、 b_1 、 b_2 、および b_3 の各々が、独立して、0 ~ 3の整数である)。

【0669】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(I a) ~ (I a - 5)、(I b) ~ (I f - 1)、(I I a) ~ (

10

20

30

40

50

IIp)、(IIb-1)、(IIb-2)、(IIc-1)~(IIc-2)、(IIn-1)、(IIn-2)、(IVa)~(IVl)、および(IXa)~(IXr))、 R^5 と、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{2'}$ 、または $R^{2''}$ のうちの一つ以上が一緒になって、任意に置換されたアルキレンまたは任意に置換されたヘテロアルキレンを形成し、それらが結合する炭素と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、二環式、三環式、または四環式ヘテロシクリル)を提供し、 R^5 と、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{2'}$ 、または $R^{2''}$ のうちの一つ以上が一緒になって、ヘテロアルキレンを形成する(例えば、 $-(CH_2)_{b_1}O(CH_2)_{b_2}O(CH_2)_{b_3}-$ であって、式中、 b_1 、 b_2 、および b_3 の各々が、独立して、0~3の整数である)。

【0670】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(Ia)~(Ia-5)、(Ib)~(If-1)、(IIa)~(IIp)、(IIb-1)、(IIb-2)、(IIc-1)~(IIc-2)、(IIn-1)、(IIn-2)、(IVa)~(IVl)、および(IXa)~(IXr))、各 Y^2 は、独立して、O、S、または $-NR^{N1}-$ であり、式中、 R^{N1} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールである。特定の実施形態において、 Y^2 は、 $NR^{N1}-$ であり、式中、 R^{N1} が、Hまたは任意に置換されたアルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-プロピル)である。

10

【0671】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(Ia)~(Ia-5)、(Ib)~(If-1)、(IIa)~(IIp)、(IIb-1)、(IIb-2)、(IIc-1)~(IIc-2)、(IIn-1)、(IIn-2)、(IVa)~(IVl)、および(IXa)~(IXr))、各 Y^3 は、独立して、OまたはSである。

20

【0672】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(Ia)~(Ia-5)、(Ib)~(If-1)、(IIa)~(IIp)、(IIb-1)、(IIb-2)、(IIc-1)~(IIc-2)、(IIn-1)、(IIn-2)、(IVa)~(IVl)、および(IXa)~(IXr))、 R^1 は、Hであり、各 R^2 は、独立して、H、ハロ(例えば、フルオロ)、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ(例えば、メトキシもしくはエトキシ)、または任意に置換されたアルコキシアルコキシであり(例えば、 $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}OR'$ であり、式中、 s_1 が、1~10(例えば、1~6または1~4)の整数であり、 s_2 および s_3 の各々が、独立して、0~10(例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10)の整数であり、 R' が、Hまたは C_{1-20} アルキルであり、例えば、式中、 s_2 が0であり、 s_1 が1または2であり、 s_3 が0または1であり(例えば、 R' が、 C_{1-6} アルキルであり)、各 Y^2 は、独立して、Oまたは $-NR^{N1}-$ であり、式中、 R^{N1} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールであり(例えば、式中、 R^{N1} が、Hまたは任意に置換されたアルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-プロピル)であり)、各 Y^3 は、独立して、OまたはS(例えば、S)である。さらなる実施形態において、 R^3 は、H、ハロ(例えば、フルオロ)、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ(例えば、メトキシもしくはエトキシ)、または任意に置換されたアルコキシアルコキシである。なおさらなる実施形態において、各 Y^1 は、独立して、Oまたは $-NR^{N1}-$ であり、式中、 R^{N1} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールであり(例えば、式中、 R^{N1} が、Hまたは任意に置換されたアルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-プロピル)であり)、各 Y^4 は、

30

40

50

独立して、H、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、または任意に置換されたアミノである。

【0673】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(Ia)~(Ia-5)、(Ib)~(If-1)、(IIa)~(IIp)、(I Ib-1)、(I Ib-2)、(I Ic-1)~(I Ic-2)、(I In-1)、(I In-2)、(IVa)~(IVl)、および(IXa)~(IXr))、各R¹は、独立して、H、ハロ(例えば、フルオロ)、ヒドロキシ、任意に置換されたアルコキシ(例えば、メトキシもしくはエトキシ)、または任意に置換されたアルコキシアルコキシであり(例えば、-(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR¹)であり、式中、s1が、1~10(例えば、1~6または1~4)の整数であり、s2およびs3の各々が、独立して、0~10(例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10)の整数であり、R¹は、HまたはC₁₋₂₀アルキルであり(例えば、式中、s2が0であり、s1が1または2であり、s3が0または1であり、R¹がC₁₋₆アルキルであり)、R²がHであり、各Y²は、独立して、Oまたは-NR^{N1}であり、式中、R^{N1}が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールであり(例えば、式中、R^{N1}が、Hまたは任意に置換されたアルキル(例えば、C₁₋₆アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-プロピル)であり)、各Y³は、独立して、OまたはS(例えば、S)である。さらなる実施形態において、R³は、H、ハロ(例えば、フルオロ)、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ(例えば、メトキシもしくはエトキシ)、または任意に置換されたアルコキシアルコキシである。なおさらなる実施形態において、各Y¹は、独立して、Oまたは-NR^{N1}であり、式中、R^{N1}が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールであり(例えば、式中、R^{N1}が、Hまたは任意に置換されたアルキル(例えば、C₁₋₆アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、またはn-プロピル)であり)、各Y⁴は、独立して、H、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、または任意に置換されたアミノである。

【0674】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(Ia)~(Ia-5)、(Ib)~(If-1)、(IIa)~(IIp)、(I Ib-1)、(I Ib-2)、(I Ic-1)~(I Ic-2)、(I In-1)、(I In-2)、(IVa)~(IVl)、および(IXa)~(IXr))、Uを含む環は、-D(例えば、-D-リボ)配置である。

【0675】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(Ia)~(Ia-5)、(Ib)~(If-1)、(IIa)~(IIp)、(I Ib-1)、(I Ib-2)、(I Ic-1)~(I Ic-2)、(I In-1)、(I In-2)、(IVa)~(IVl)、および(IXa)~(IXr))、Uを含む環は、-L(例えば、-L-リボ)配置である。

【0676】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいくつかの実施形態において(例えば、式(Ia)~(Ia-5)、(Ib)~(If-1)、(IIa)~(IIp)、(I Ib-1)、(I Ib-2)、(I Ic-1)~(I Ic-2)、(I In-1)、(I In-2)、(IVa)~(IVl)、および(IXa)~(IXr))、1つ以上のBがシュドウリジン()または5-メチル-シチジン(m⁵C)であることはない。いくつかの実施形態において、n個のB核酸塩基の約10%~約100%は

10

20

30

40

50

、でも $m^5 C$ でもない（例えば、 n 個の B の 10% ~ 20%、10% ~ 35%、10% ~ 50%、10% ~ 60%、10% ~ 75%、10% ~ 90%、10% ~ 95%、10% ~ 98%、10% ~ 99%、20% ~ 35%、20% ~ 50%、20% ~ 60%、20% ~ 75%、20% ~ 90%、20% ~ 95%、20% ~ 98%、20% ~ 99%、20% ~ 100%、50% ~ 60%、50% ~ 75%、50% ~ 90%、50% ~ 95%、50% ~ 98%、50% ~ 99%、50% ~ 100%、75% ~ 90%、75% ~ 95%、75% ~ 98%、75% ~ 99%、および 75% ~ 100% は、でも $m^5 C$ でもない）。いくつかの実施形態において、 B は、でも $m^5 C$ でもない。

【0677】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または $mmRNA$ のいくつかの実施形態において（例えば、式 (Ia) ~ (Ia-5)、(Ib) ~ (If-1)、(IIa) ~ (IIp)、(IIb-1)、(IIb-2)、(IIc-1) ~ (IIc-2)、(IIn-1)、(IIn-2)、(IVa) ~ (IVl)、および (IXa) ~ (IXr)）、 B が、シトシン、グアニン、ウラシル、およびアデニンから選択される未修飾核酸塩基であるとき、 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 のうちの少なくとも1つは、 O ではない。

10

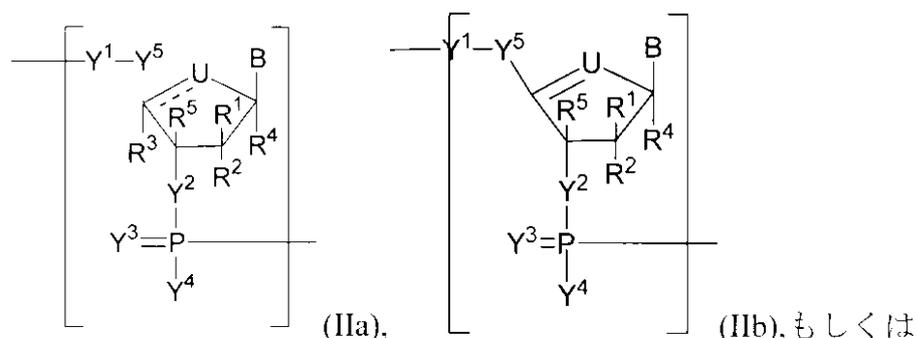
【0678】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または $mmRNA$ は、修飾リボースを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または $mmRNA$ （例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域）は、式 (IIa) ~ (IIc) :

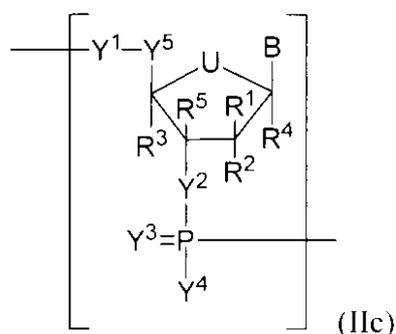
20

【0679】

【化8】



30



40

【0680】

を有する n 個の結合ヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む。特定の実施形態において、 U は、 O または $C(R^U)_{n_u}$ であり、式中、 n_u が、 $0 \sim 2$ の整数であり、各 R^U が、独立して、 H 、ハロ、または任意に置換されたアルキルである（例えば、 U が、 $-CH_2-$ または $-CH-$ である）。他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の各々は、独立して、 H 、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任

50

任意に置換されたアルコシアルコキシ、任意に置換されたヒドロシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニルであるか、または不在であり（例えば、各 R^1 および R^2 は、独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシであり、各 R^3 および R^4 は、独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルであり、 R^5 は、Hまたはヒドロキシであり）、- - - は、一重結合または二重結合である。

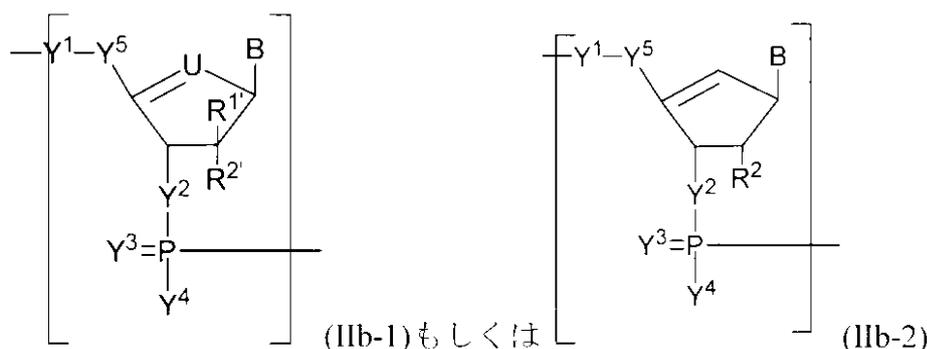
【0681】

特定の実施形態において、ポリヌクレオチドまたはmmRNAは、式(IIb-1)~(IIb-2)：

10

【0682】

【化9】



20

【0683】

を有する n 個の結合ヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む。いくつかの実施形態において、 U は、 O または $C(R^U)_{n_u}$ であり、式中、 n_u が、 $0 \sim 2$ の整数であり、各 R^U が、独立して、H、ハロ、または任意に置換されたアルキルである（例えば、 U は、 $-CH_2-$ または $-CH-$ である）。他の実施形態では、 R^1 および R^2 の各々は、独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシ、任意に置換されたヒドロシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニルであるか、または不在である（例えば、各 R^1 および R^2 は、独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシ、例えば、H、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、またはアルコキシである）。特定の実施形態において、 R^2 は、ヒドロキシまたは任意に置換されたアルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、または本明細書に記載のいずれか）である。

30

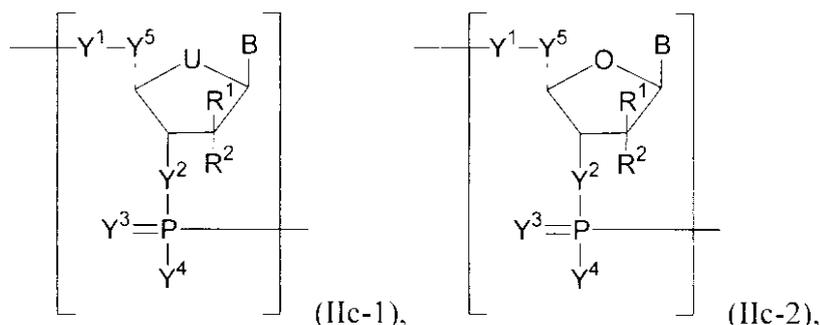
40

【0684】

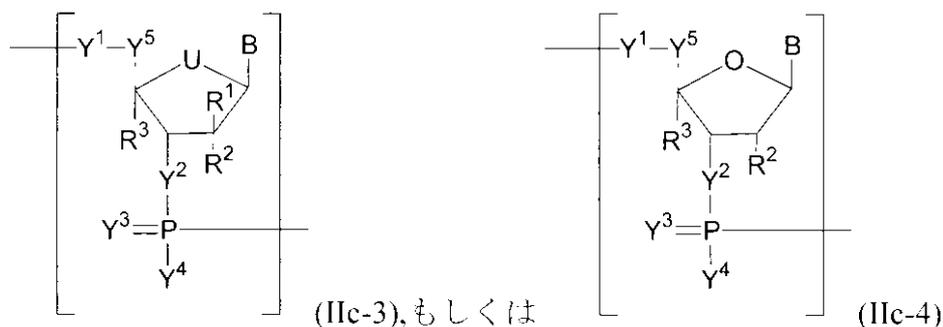
特定の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、式(IIc-1)~(IIc-4)：

【0685】

【化10】



10



20

【0686】

を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む。いくつかの実施形態において、 U は、 O または $C(R^U)_{n_u}$ であり、式中、 n_u が、 $0 \sim 2$ の整数であり、各 R^U が、独立して、 H 、 H 口、または任意に置換されたアルキルである（例えば、 U が、 $-CH_2-$ または $-CH-$ である）。いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、および R^3 の各々は、独立して、 H 、 H 口、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシ、任意に置換されたヒドロシアルコキシ、任意に置換されたアミノ、アジド、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニルであるか、または不在である（例えば、各 R^1 および R^2 は、独立して、 H 、 H 口、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシ、例えば、 H 、 H 口、ヒドロキシ、アルキル、またはアルコキシであり、各 R^3 は、独立して、 H または任意に置換されたアルキル）である。特定の実施形態において、 R^2 は、任意に置換されたアルコキシ（例えば、メトキシもしくはエトキシ、または本明細書に記載のいずれか）である。特定の実施形態において、 R^1 は、任意に置換されたアルキルであり、 R^2 は、ヒドロキシである。他の実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシであり、 R^2 は、任意に置換されたアルキルである。さらなる実施形態において、 R^3 は、任意に置換されたアルキルである。

30

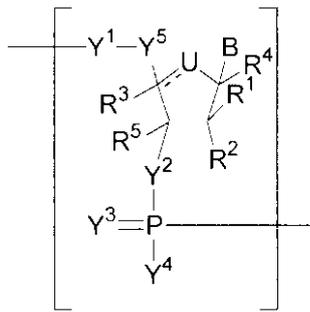
40

【0687】

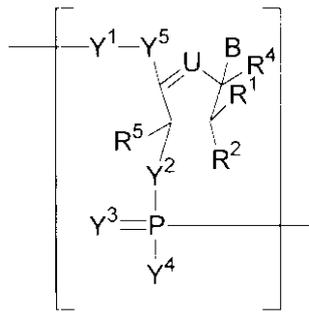
いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または $mmRNA$ は、非環式修飾リボースを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または $mmRNA$ （例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域）は、式 (II d) ~ (II f) :

【0688】

【化 1 1】

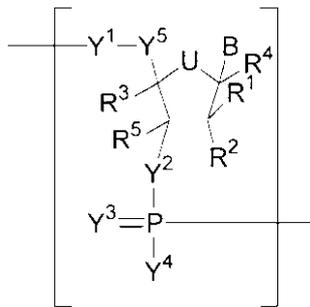


(IIId),



(IIe),もしくは

10



(IIIf)

20

【 0 6 8 9 】

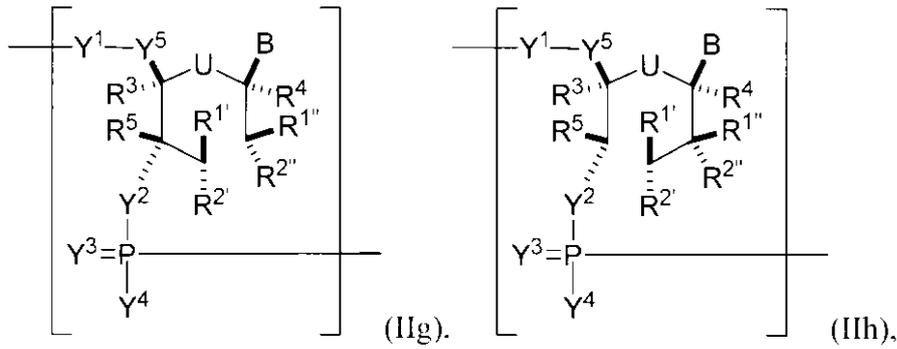
を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む。

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または $mmRNA$ は、非環式修飾ヘキシトールを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または $mmRNA$ (例えば、第 1 の領域、第 1 の隣接領域、または第 2 の隣接領域) は、式 (I I g) ~ (I I j) :

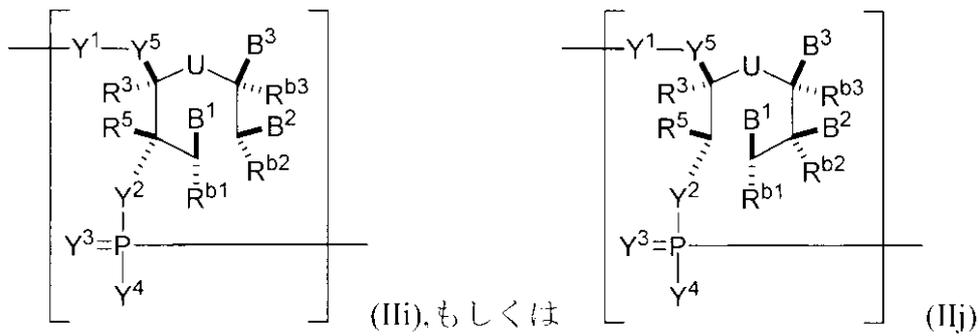
【 0 6 9 0 】

30

【化 1 2】



10



20

【0691】

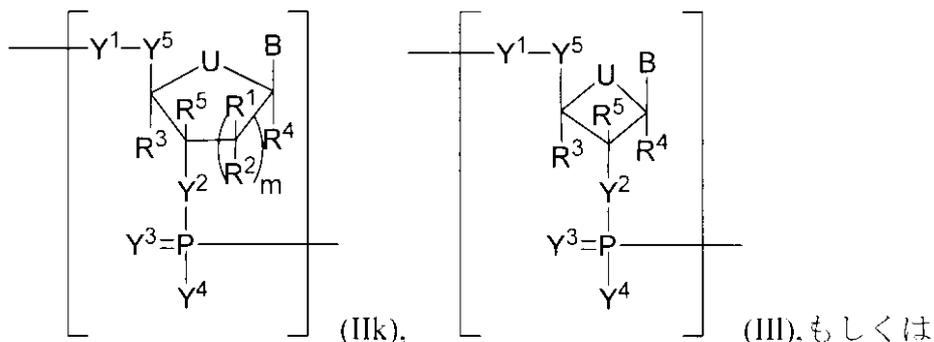
の n 個の結合ヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む。

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA は、短縮または延長したリボース環を有する糖部分を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA (例えば、第 1 の領域、第 1 の隣接領域、または第 2 の隣接領域) は、式 (IIk) ~ (IIm) :

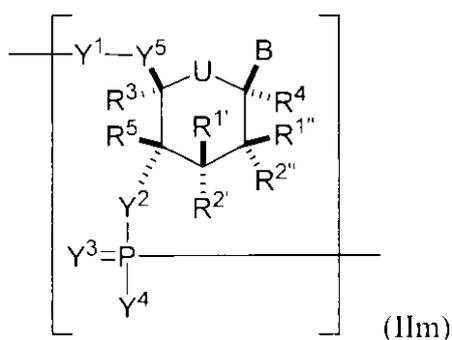
【0692】

30

【化 1 3】



10



20

【0693】

を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{2'}$ 、および $R^{2''}$ の各々が、独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシであるか、または不在であり、 $R^{2'}$ と $R^{3'}$ の組み合わせまたは $R^{2''}$ と $R^{3'}$ の組み合わせが一緒になって、任意に置換されたアルキレンまたは任意に置換されたヘテロアルキレンを形成し得る。

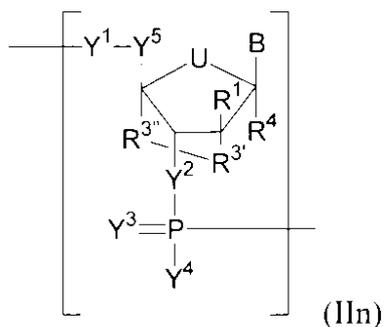
30

【0694】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA は、ロックド修飾リボースを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA (例えば、第 1 の領域、第 1 の隣接領域、または第 2 の隣接領域) は、式 (IIn) :

【0695】

【化 1 4】



40

【0696】

を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、 $R^{3'}$ が、O、S、または $-NR^{N1}-$ であり、式中、 R^{N1} が、H、任

50

意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールであり、 $R^{3''}$ が、任意に置換されたアルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ ）または任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、もしくは $-CH_2CH_2OCH_2-$ ）である（例えば、 $R^{3'}$ がOであり、 $R^{3''}$ が任意に置換されたアルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ ）である）。

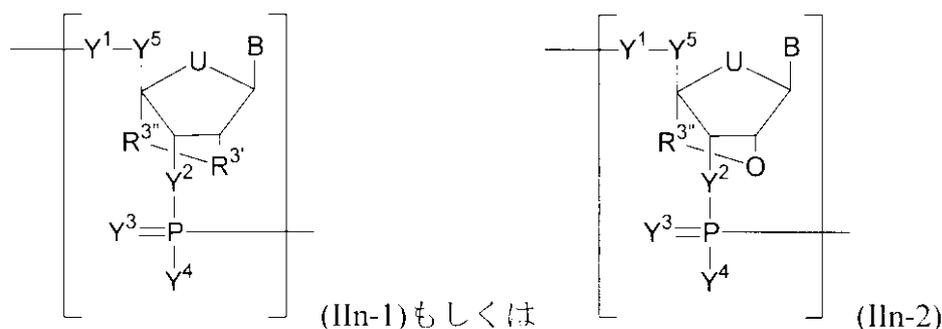
【0697】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、式(IIn-1)~(IIn-2)：

10

【0698】

【化15】



20

【0699】

を有するn個の結合ヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、 $R^{3'}$ が、O、S、または $-NR^{N1}-$ であり、式中、 R^{N1} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたアリールであり、 $R^{3''}$ が、任意に置換されたアルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ ）または任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、もしくは $-CH_2CH_2OCH_2-$ ）である（例えば、 $R^{3'}$ がOであり、 $R^{3''}$ が任意に置換されたアルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ ）である）。

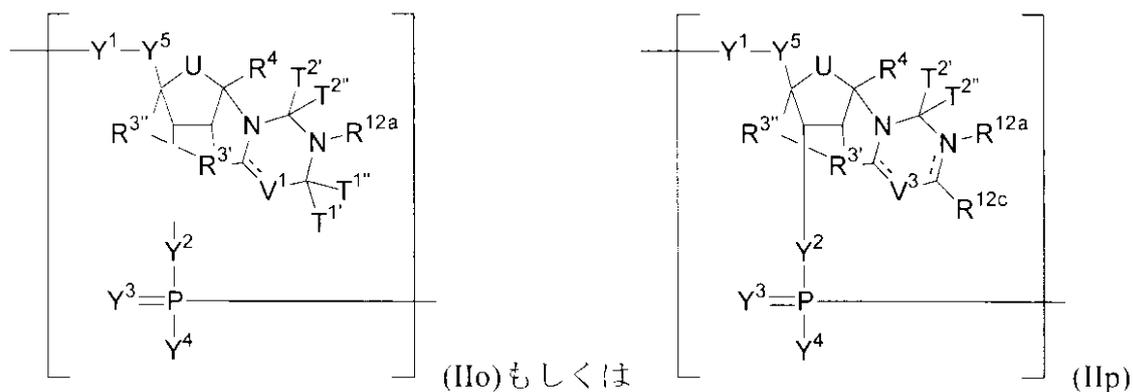
30

【0700】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、四環式ヘテロシクリルを形成するロックド修飾リボースを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA（例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域）は、式(IIo)：

【0701】

【化 1 6】



10

【0702】

を有する n 個の結合ヌクレオシド、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、 R^{12a} 、 R^{12c} 、 $T^{1'}$ 、 $T^{1''}$ 、 $T^{2'}$ 、 $T^{2''}$ 、 V^1 、および V^3 は、本明細書に記載の通りである。

【0703】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または $mmRNA$ の式のうちのいずれかは、本明細書に記載の 1 個以上の核酸塩基（例えば、式 (b1) ~ (b43)）を含み得る。

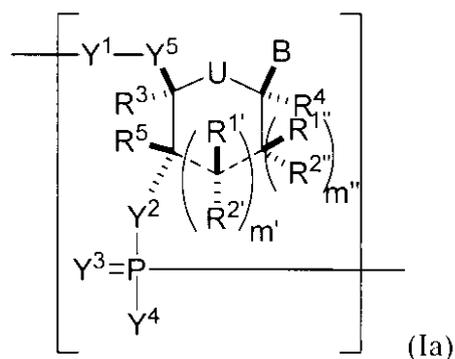
20

【0704】

一実施形態において、本発明は、ポリヌクレオチド、一次構築物、または $mmRNA$ を調製する方法を提供し、このポリヌクレオチドは、本明細書で定義される式 (Ia) :

【0705】

【化 1 7】



30

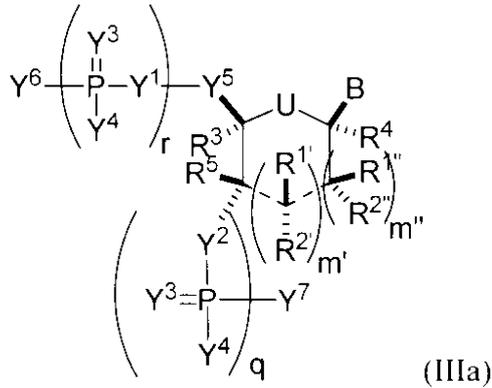
【0706】

を有する n 個のヌクレオシドを含み、この方法は、本明細書で定義される式 (IIIa) :

40

【0707】

【化 1 8】



10

【0708】

の化合物を、RNAポリメラーゼおよびcDNA鋳型と反応させることを含む。

さらなる実施形態において、本発明は、少なくとも1個のヌクレオチド（例えば、mmRNA分子）を含むポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを増幅する方法を提供し、この方法は、本明細書で定義される式(IIIa)の化合物を、プライマー、cDNA鋳型、およびRNAポリメラーゼと反応させることを含む。

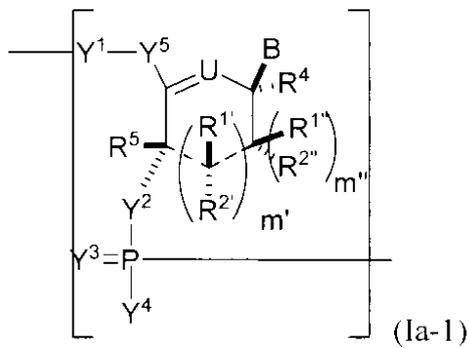
【0709】

20

一実施形態において、本発明は、少なくとも1個のヌクレオチド（例えば、mmRNA分子）を含むポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを調製する方法を提供し、このポリヌクレオチドは、本明細書で定義される式(Ia)：

【0710】

【化 1 9】



30

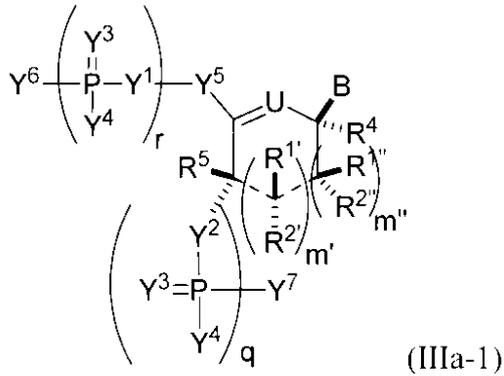
【0711】

を有するn個のヌクレオシドを含み、この方法は、本明細書で定義される式(IIIa-1)：

【0712】

40

【化 2 0】



10

【 0 7 1 3】

の化合物を、RNAポリメラーゼおよびcDNA鋳型と反応させることを含む。

さらなる実施形態において、本発明は、少なくとも1個のヌクレオチド（例えば、mmRNA分子）を含むポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを増幅する方法を提供し、この方法は、

本明細書で定義される式(IIIa-1)の化合物を、プライマー、cDNA鋳型、およびRNAポリメラーゼと反応させることを含む。

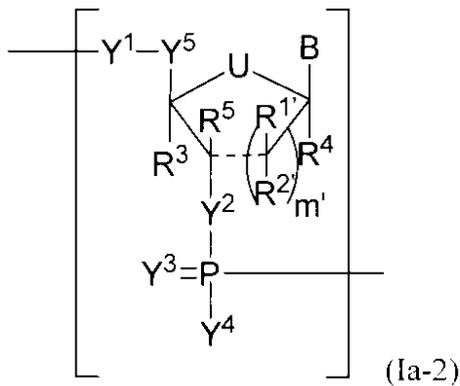
【 0 7 1 4】

20

一実施形態において、本発明は、少なくとも1個のヌクレオチド（例えば、mmRNA分子）を含む修飾mRNAを調製する方法を提供し、このポリヌクレオチドは、本明細書で定義される式(Ia-2)：

【 0 7 1 5】

【化 2 1】



30

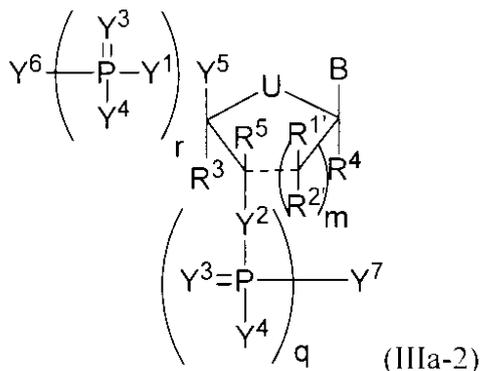
【 0 7 1 6】

を有するn個のヌクレオチドを含み、この方法は、本明細書で定義される式(IIIa-2)：

【 0 7 1 7】

40

【化 2 2】



10

【 0 7 1 8 】

の化合物を、RNAポリメラーゼおよびcDNA鋳型と反応させることを含む。

さらなる実施形態において、本発明は、少なくとも1個のヌクレオチド(例えば、mmRNA分子)を含む修飾mRNAを増幅する方法を提供し、この方法は、

本明細書で定義される式(IIIa-2)の化合物を、プライマー、cDNA鋳型、およびRNAポリメラーゼと反応させることを含む。

【 0 7 1 9 】

いくつかの実施形態において、反応は、1~約7,000回繰り返され得る。本明細書の実施形態のうちいずれかにおいて、Bは、式(b1)~(b43)の核酸塩基であり得る。

20

【 0 7 2 0 】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、本明細書に記載の5'および/または3'隣接領域を任意に含み得る。

修飾RNA(mmRNA)分子

本発明は、修飾RNA(mmRNA)分子のビルディングブロック、例えば、修飾リボヌクレオチド、修飾リボヌクレオチドも含む。例えば、これらのビルディングブロックは、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの調製に有用であり得る。

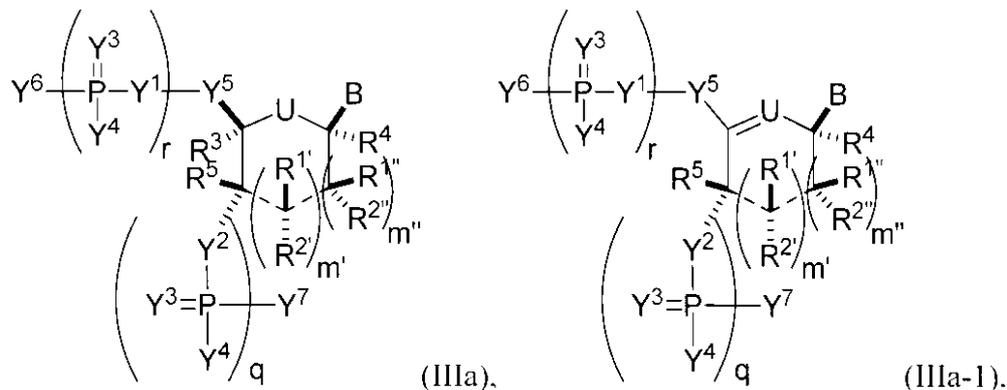
30

【 0 7 2 1 】

いくつかの実施形態において、ビルディングブロック分子は、式(IIIa)もしくは(IIIa-1)：

【 0 7 2 2 】

【化 2 3】



40

【 0 7 2 3 】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有し、式中、置換基は、本明細書に記載のもの(例えば、式(Ia)および(Ia-1))であり、Bが、シトシン、グア

50

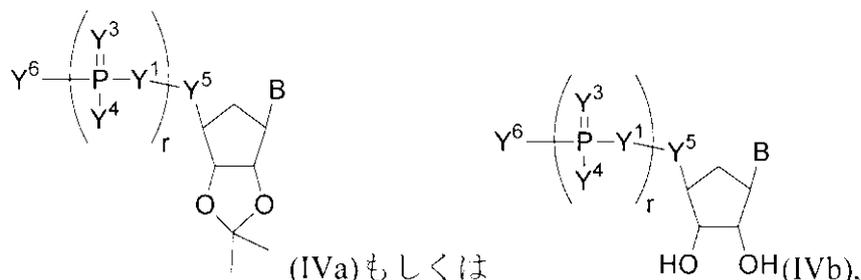
ニン、ウラシル、およびアデニンから選択される未修飾核酸塩基であるとき、 Y^1 、 Y^2 、または Y^3 のうちの少なくとも1つは、Oではない。

【0724】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに組み込まれ得るビルディングブロック分子は、式(IVa)~(IVb)：

【0725】

【化24】



10

【0726】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有し、式中、Bは、本明細書に記載のもの(例えば、(b1)~(b43)のうちのいずれか1つ)である。特定の実施形態において、式(IVa)または(IVb)は、修飾ウラシル(例えば、式(b1)~(b9)、(b21)~(b23)、および(b28)~(b31)のうちのいずれか1つ、例えば、式(b1)、(b8)、(b28)、(b29)、または(b30))と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IVa)または(IVb)は、修飾シトシン(例えば、式(b10)~(b14)、(b24)、(b25)、および(b32)~(b36)のうちのいずれか1つ、例えば、式(b10)または(b32))と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IVa)または(IVb)は、修飾グアニン(例えば、式(b15)~(b17)および(b37)~(b40)のうちのいずれか1つ)と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IVa)または(IVb)は、修飾アデニン(例えば、式(b18)~(b20)および(b41)~(b43)のうちのいずれか1つ)と組み合わせられる。

20

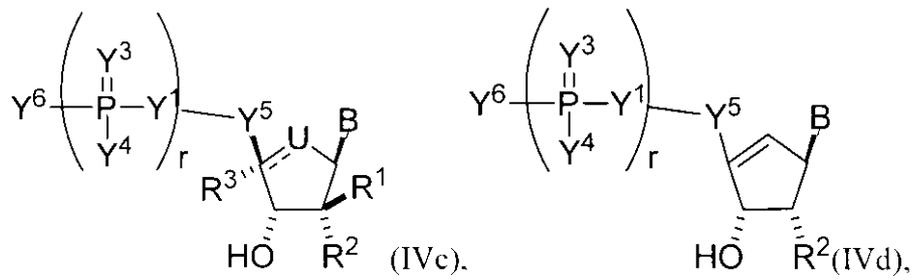
30

【0727】

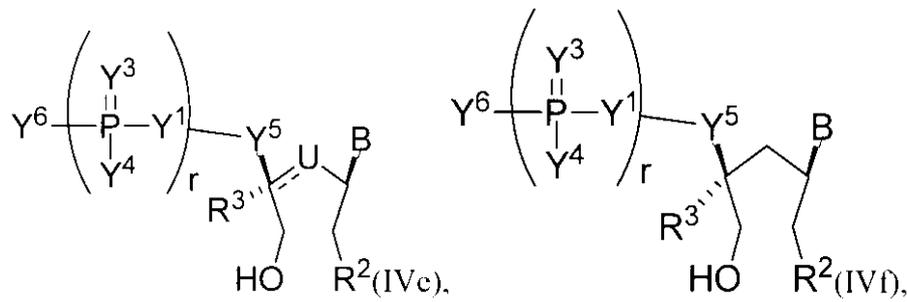
いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに組み込まれ得るビルディングブロック分子は、式(IVc)~(IVk)：

【0728】

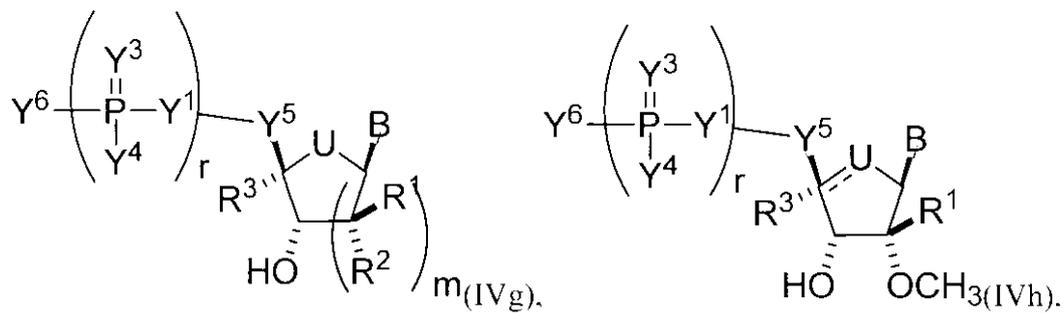
【化 2 5】



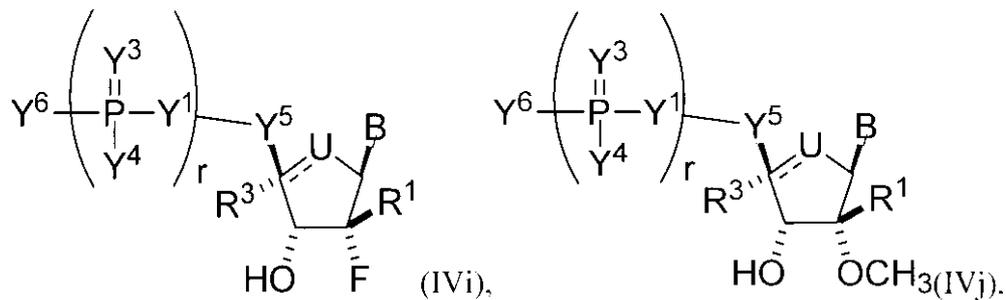
10



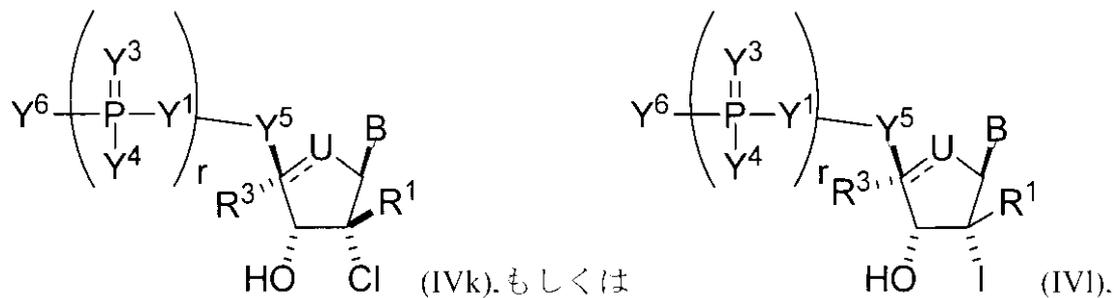
20



30



40



【 0 7 2 9 】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有し、式中、Bは、本明細書に記載のもの（例えば、(b1)～(b43)のうちのいずれか1つ）である。特定の実施形

50

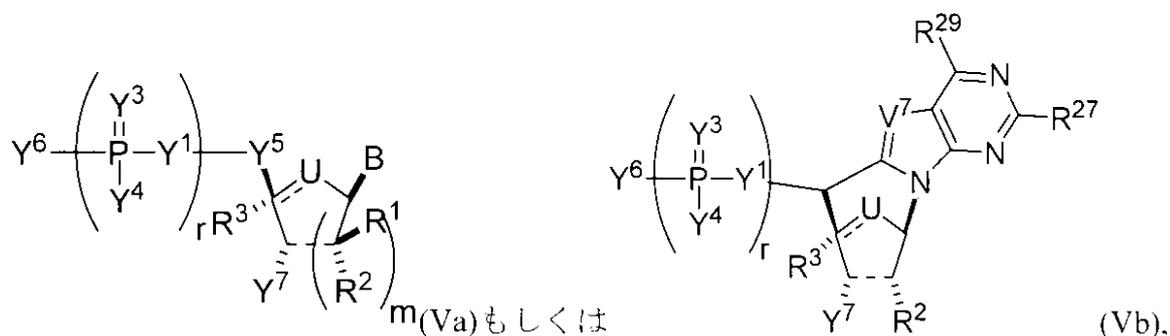
態において、式 (I V c) ~ (I V k) のうちの1つは、修飾ウラシル (例えば、式 (b 1) ~ (b 9)、(b 2 1) ~ (b 2 3)、および (b 2 8) ~ (b 3 1) のうちのいずれか1つ、例えば、式 (b 1)、(b 8)、(b 2 8)、(b 2 9)、または (b 3 0)) と組み合わせられる。特定の実施形態において、式 (I V c) ~ (I V k) のうちの1つは、修飾シトシン (例えば、式 (b 1 0) ~ (b 1 4)、(b 2 4)、(b 2 5)、および (b 3 2) ~ (b 3 6) のうちのいずれか1つ、例えば、式 (b 1 0) または (b 3 2)) と組み合わせられる。特定の実施形態において、式 (I V c) ~ (I V k) のうちの1つは、修飾グアニン (例えば、式 (b 1 5) ~ (b 1 7) および (b 3 7) ~ (b 4 0) のうちのいずれか1つ) と組み合わせられる。特定の実施形態において、式 (I V c) ~ (I V k) のうちの1つは、修飾アデニン (例えば、式 (b 1 8) ~ (b 2 0) および (b 4 1) ~ (b 4 3) のうちのいずれか1つ) と組み合わせられる。

【 0 7 3 0 】

他の実施形態では、ポリヌクレオチド、一次構築物、または m m R N A に組み込まれ得るビルディングブロック分子は、式 (V a) もしくは (V b) :

【 0 7 3 1 】

【 化 2 6 】



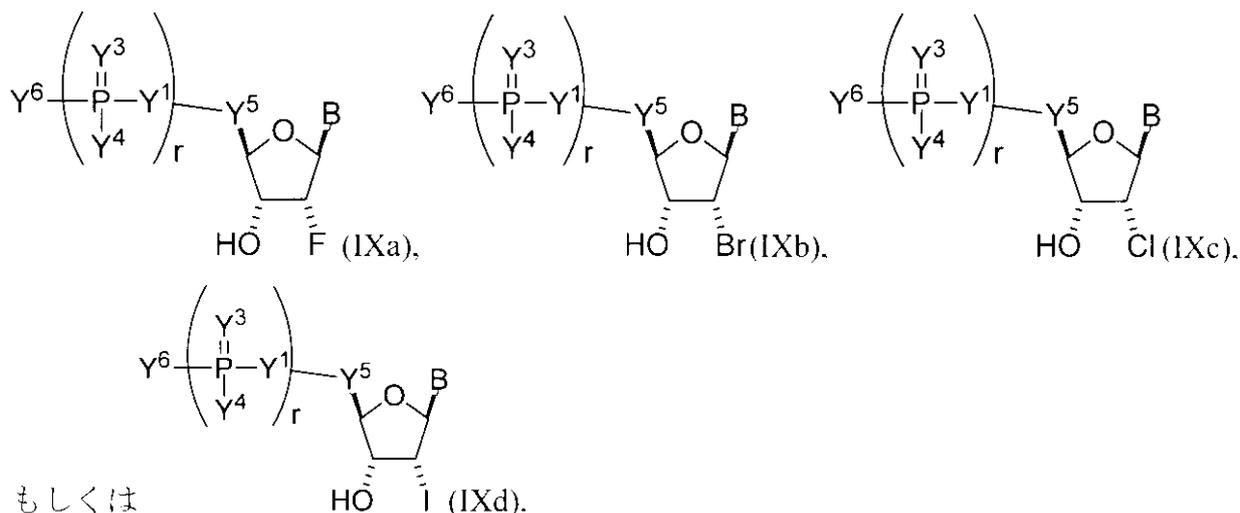
【 0 7 3 2 】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有し、式中、Bは、本明細書に記載のもの (例えば、(b 1) ~ (b 4 3) のうちのいずれか1つ) である。

他の実施形態では、ポリヌクレオチド、一次構築物、または m m R N A に組み込まれ得るビルディングブロック分子は、式 (I X a) ~ (I X d) :

【 0 7 3 3 】

【 化 2 7 】



【0734】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有し、式中、Bは、本明細書に記載のもの（例えば、(b1)～(b43)のうちのいずれか1つ）である。特定の実施形態において、式(IXa)～(IXd)のうちの1つは、修飾ウラシル（例えば、式(b1)～(b9)、(b21)～(b23)、および(b28)～(b31)のうちのいずれか1つ、例えば、式(b1)、(b8)、(b28)、(b29)、または(b30)）と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IXa)～(IXd)のうちの1つは、修飾シトシン（例えば、式(b10)～(b14)、(b24)、(b25)、および(b32)～(b36)のうちのいずれか1つ、例えば、式(b10)または(b32)）と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IXa)～(IXd)のうちの1つは、修飾グアニン（例えば、式(b15)～(b17)および(b37)～(b40)のうちのいずれか1つ）と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IXa)～(IXd)のうちの1つは、修飾アデニン（例えば、式(b18)～(b20)および(b41)～(b43)のうちのいずれか1つ）と組み合わせられる。

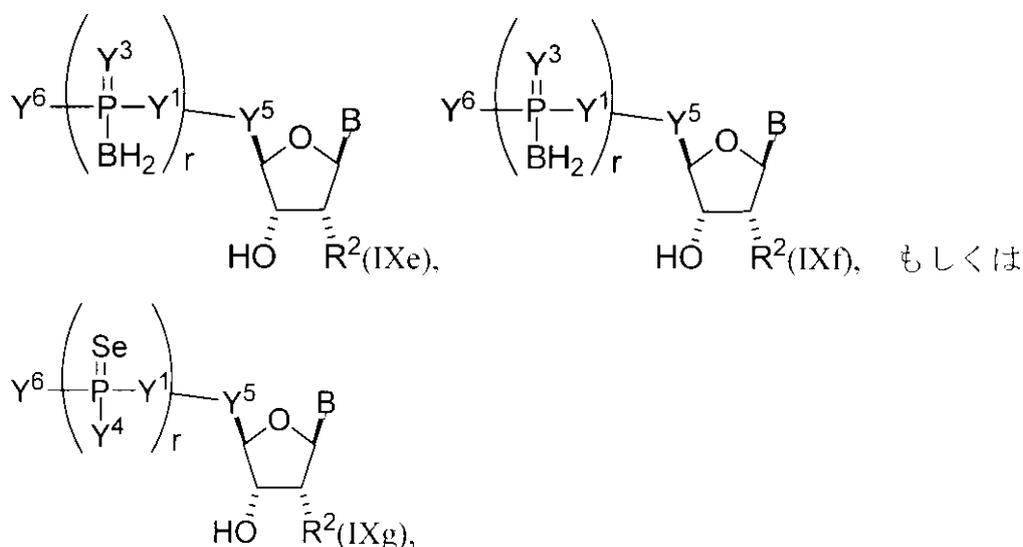
10

【0735】

他の実施形態では、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに組み込まれ得るビルディングブロック分子は、式(IXe)～(IXg)：

【0736】

【化28】



20

30

【0737】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有し、式中、Bは、本明細書に記載のもの（例えば、(b1)～(b43)のうちのいずれか1つ）である。特定の実施形態において、式(IXe)～(IXg)のうちの1つは、修飾ウラシル（例えば、式(b1)～(b9)、(b21)～(b23)、および(b28)～(b31)のうちのいずれか1つ、例えば、式(b1)、(b8)、(b28)、(b29)、または(b30)）と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IXe)～(IXg)のうちの1つは、修飾シトシン（例えば、式(b10)～(b14)、(b24)、(b25)、および(b32)～(b36)のうちのいずれか1つ、例えば、式(b10)または(b32)）と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IXe)～(IXg)のうちの1つは、修飾グアニン（例えば、式(b15)～(b17)および(b37)～(b40)のうちのいずれか1つ）と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IXe)～(IXg)のうちの1つは、修飾アデニン（例えば、式(b18)～(b20)および(b41)～(b43)のうちのいずれか1つ）と組み合わせられる。

40

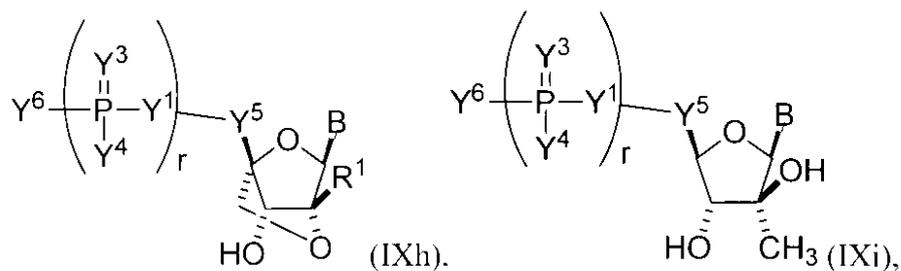
【0738】

50

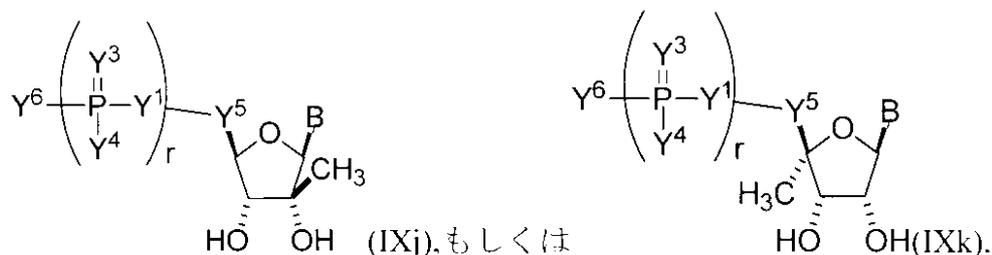
他の実施形態では、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに組み込まれ得るビルディングブロック分子は、式(IXh)~(IXk)：

【0739】

【化29】



10



20

【0740】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有し、式中、Bは、本明細書に記載のもの(例えば、(b1)~(b43)のうちのいずれか1つ)である。特定の実施形態において、式(IXh)~(IXk)のうちの1つは、修飾ウラシル(例えば、式(b1)~(b9)、(b21)~(b23)、および(b28)~(b31)のうちのいずれか1つ、例えば、式(b1)、(b8)、(b28)、(b29)、または(b30))と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IXh)~(IXk)のうちの1つは、修飾シトシン(例えば、式(b10)~(b14)、(b24)、(b25)、および(b32)~(b36)のうちのいずれか1つ、例えば、式(b10)または(b32))と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IXh)~(IXk)のうちの1つは、修飾グアニン(例えば、式(b15)~(b17)および(b37)~(b40)のうちのいずれか1つ)と組み合わせられる。特定の実施形態において、式(IXh)~(IXk)のうちの1つは、修飾アデニン(例えば、式(b18)~(b20)および(b41)~(b43)のうちのいずれか1つ)と組み合わせられる。

30

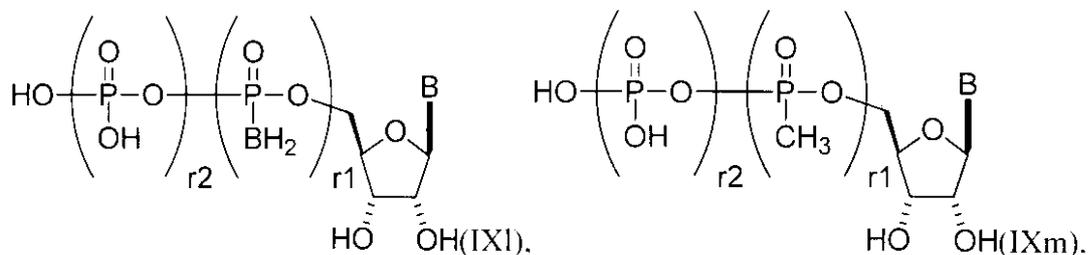
【0741】

他の実施形態では、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに組み込まれ得るビルディングブロック分子は、式(IXl)~(IXr)：

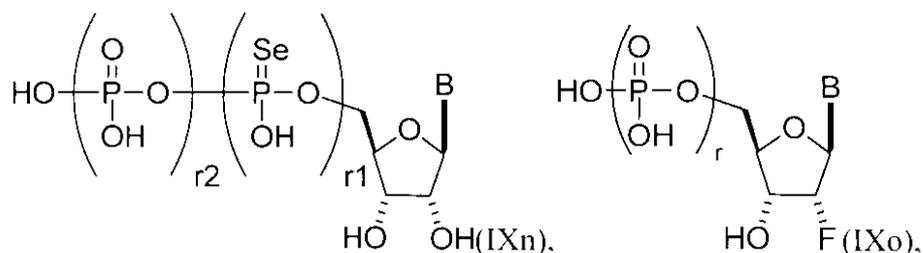
【0742】

40

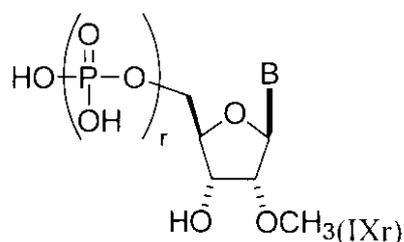
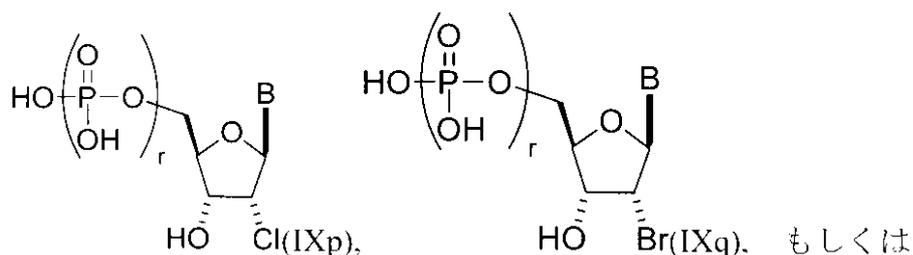
【化 3 0】



10



20



30

【 0 7 4 3】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を有し、式中、各 r_1 および r_2 は、独立して、0 ~ 5 (例えば、0 ~ 3、1 ~ 3、または 1 ~ 5) の整数であり、B は、本明細書に記載のもの (例えば、(b 1) ~ (b 43) のうちのいずれか 1 つ) である。特定の実施形態において、式 (IX 1) ~ (IX r) のうちの 1 つは、修飾ウラシル (例えば、式 (b 1) ~ (b 9)、(b 21) ~ (b 23)、および (b 28) ~ (b 31) のうちのいずれか 1 つ、例えば、式 (b 1)、(b 8)、(b 28)、(b 29)、または (b 30)) と組み合わせられる。特定の実施形態において、式 (IX 1) ~ (IX r) のうちの 1 つは、修飾シトシン (例えば、式 (b 10) ~ (b 14)、(b 24)、(b 25)、および (b 32) ~ (b 36) のうちのいずれか 1 つ、例えば、式 (b 10) または (b 32)) と組み合わせられる。特定の実施形態において、式 (IX 1) ~ (IX r) のうちの 1 つは、修飾グアニン (例えば、式 (b 15) ~ (b 17) および (b 37) ~ (b 40) のうちのいずれか 1 つ) と組み合わせられる。特定の実施形態において、式 (IX 1) ~ (IX r) のうちの 1 つは、修飾アデニン (例えば、式 (b 18) ~ (b 20) および (b 41) ~ (b 43) のうちのいずれか 1 つ) と組み合わせられる。

40

【 0 7 4 4】

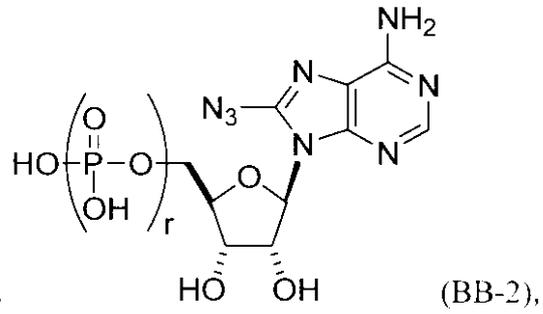
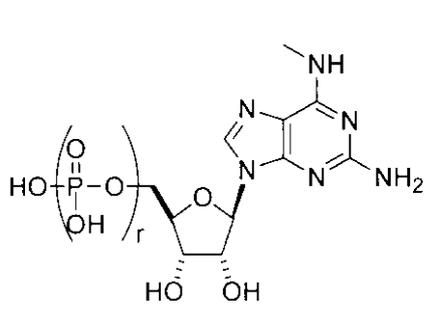
いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA に組

50

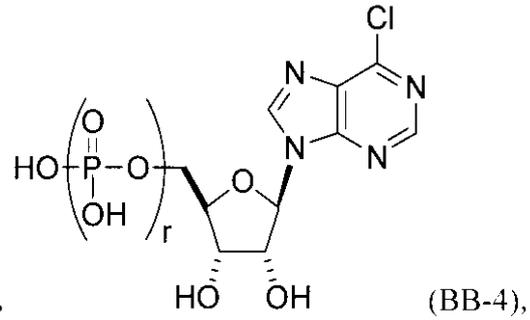
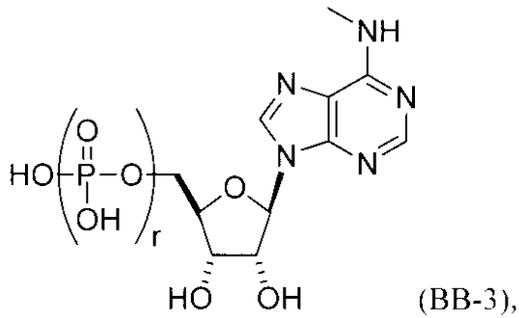
み込まれ得るビルディングブロック分子は、

【 0 7 4 5 】

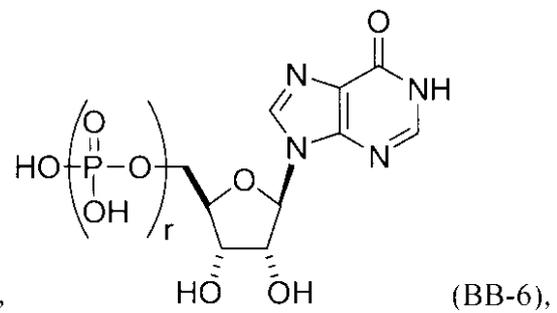
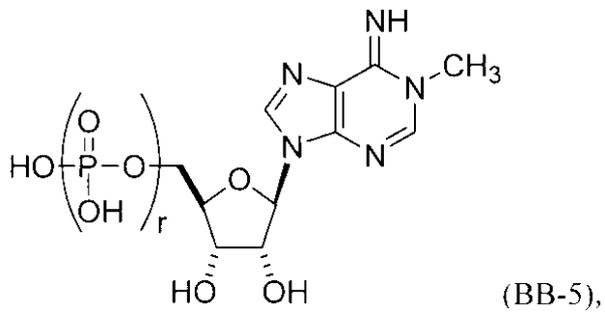
【 化 3 1 - 1 】



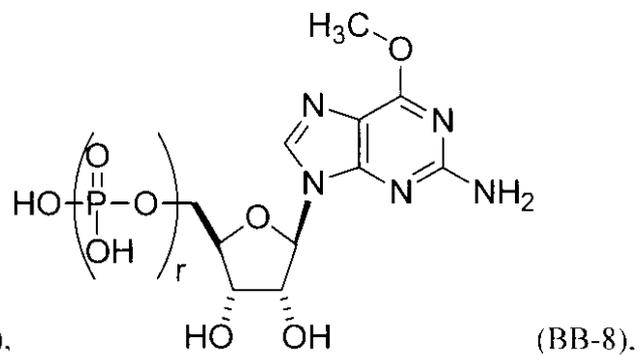
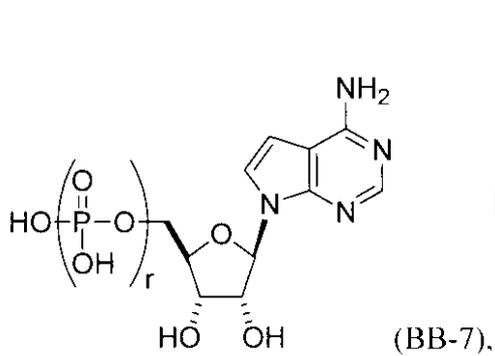
10



20



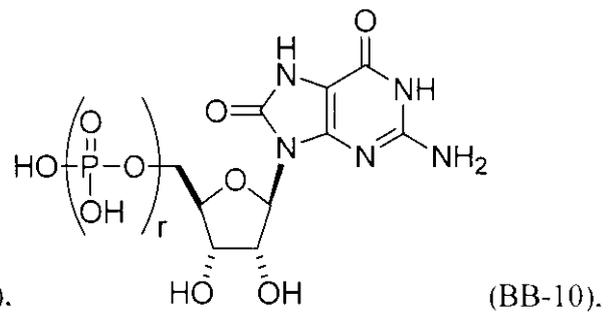
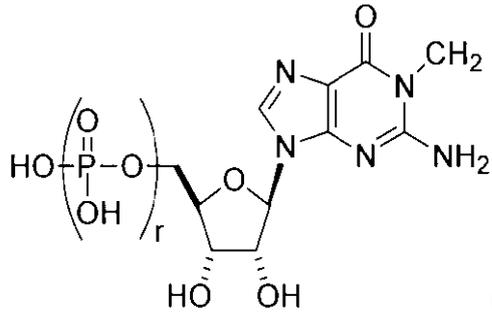
30



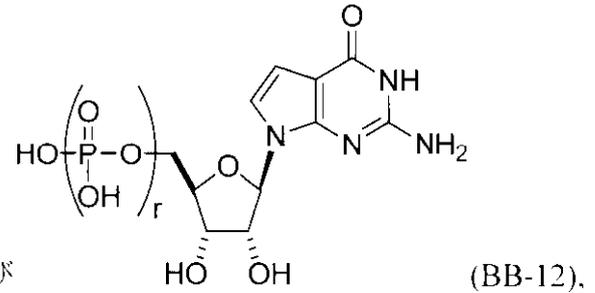
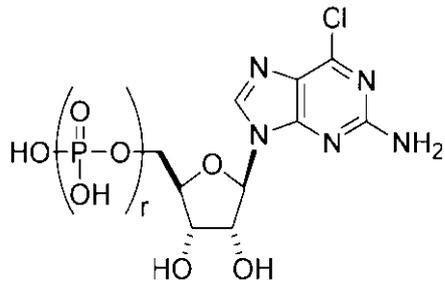
40

【 0 7 4 6 】

【化 3 1 - 2】



10



20

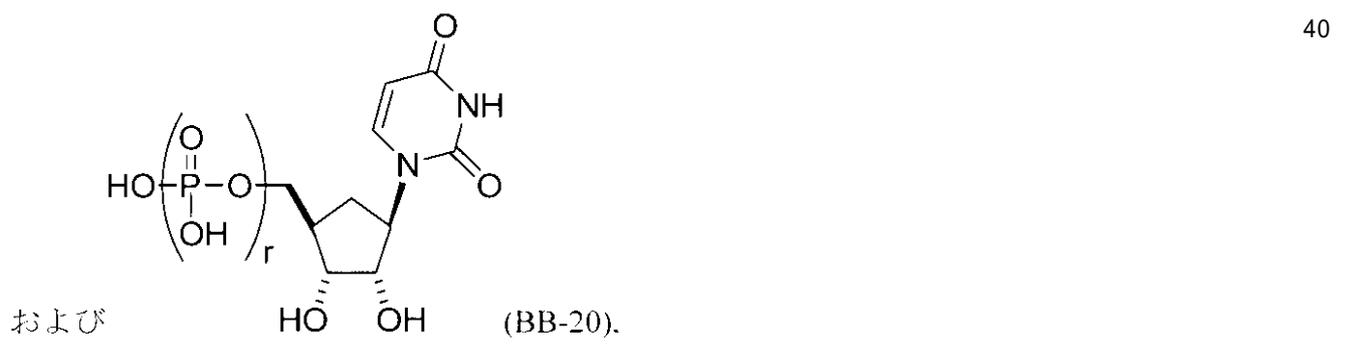
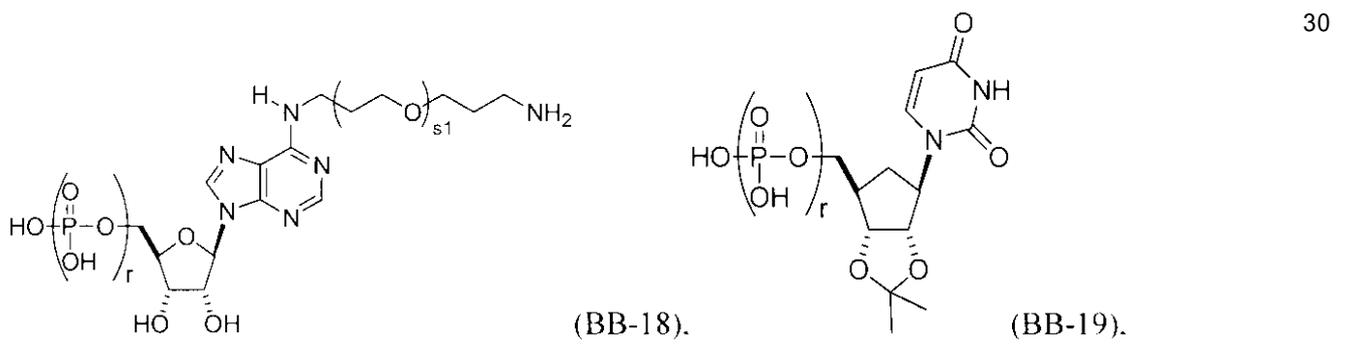
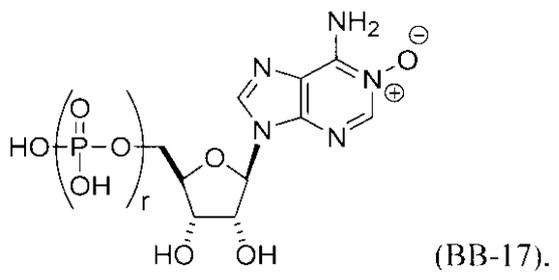
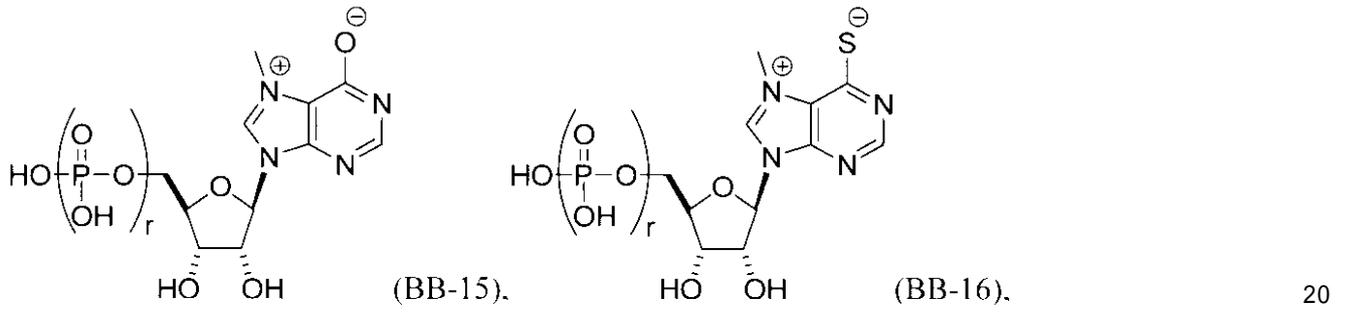
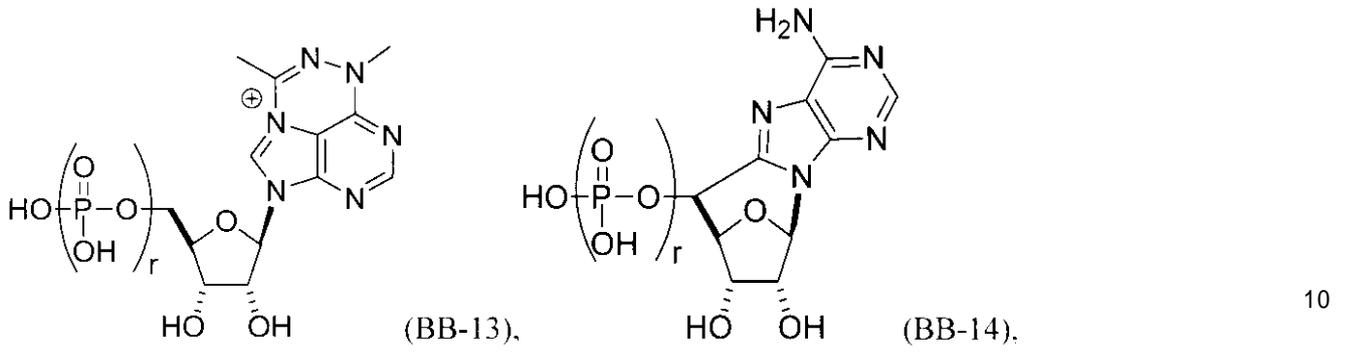
【0747】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体からなる群から選択され得、式中、各 r は、独立して、0 ~ 5 (例えば、0 ~ 3、1 ~ 3、または 1 ~ 5) の整数である。

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、または mRNA に組み込まれ得るビルディングブロック分子は、

【0748】

【化 3 2】



【 0 7 4 9 】

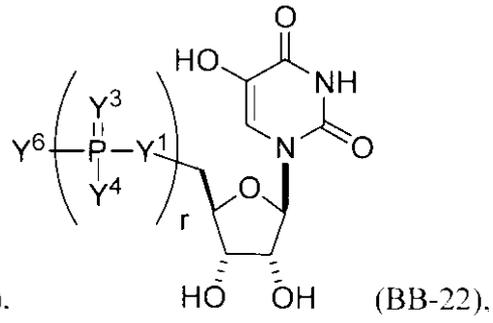
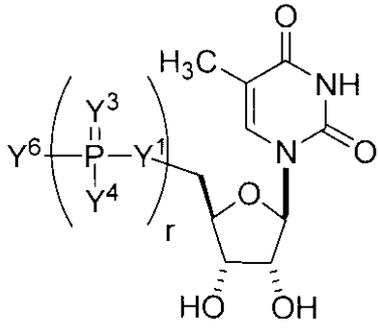
またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体からなる群から選択され得、式中、各 r は、独立して、 $0 \sim 5$ （例えば、 $0 \sim 3$ 、 $1 \sim 3$ 、または $1 \sim 5$ ）の整数であり、 s は、本明細書に記載の通りである。

【0750】

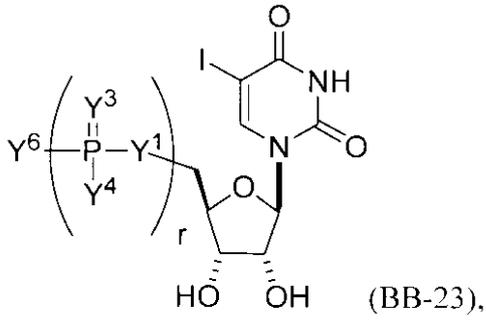
いくつかの実施形態において、核酸（例えば、RNA、mRNA、ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA）に組み込まれ得るビルディングブロック分子は、修飾ウリジンである（例えば、以下からなる群から選択されるもの、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、 Y^1 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^6 、および r は、本明細書に記載の通りである（例えば、各 r は、独立して、 $0 \sim 5$ 、例えば、 $0 \sim 3$ 、 $1 \sim 3$ 、または $1 \sim 5$ の整数である））：

【0751】

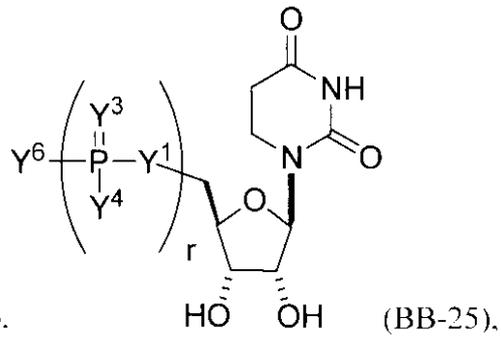
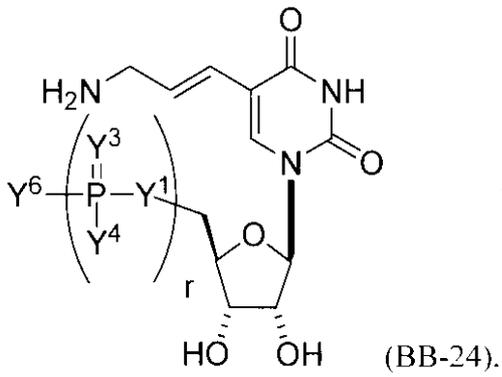
【化 3 3 - 1】



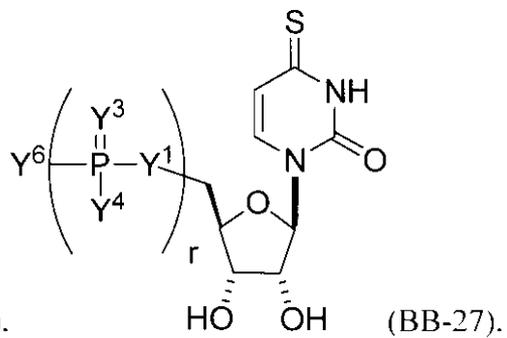
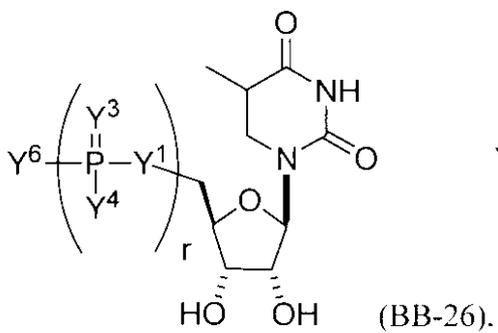
10



20



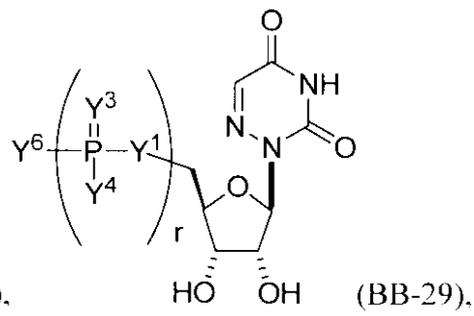
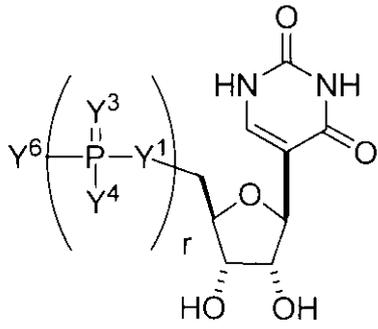
30



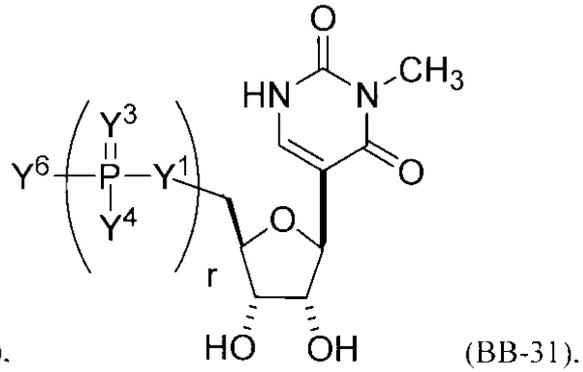
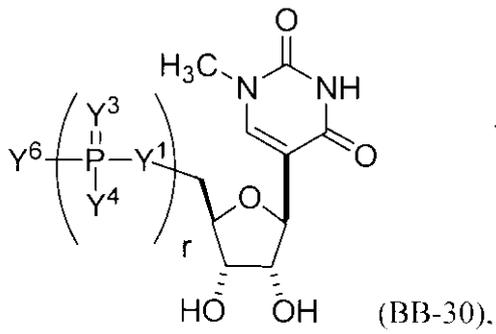
40

【 0 7 5 2】

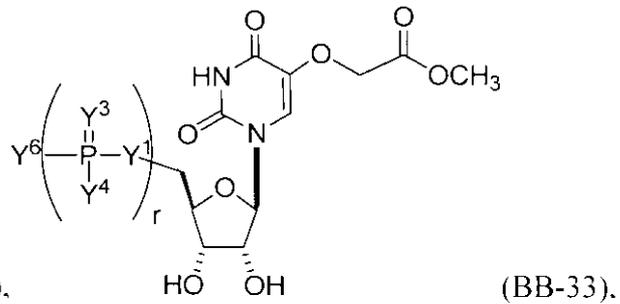
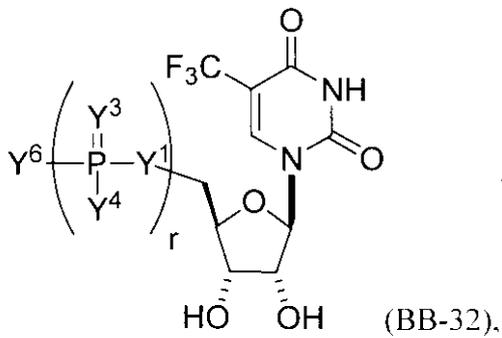
【化 3 3 - 2】



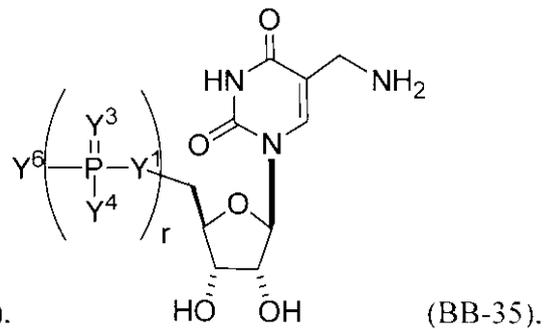
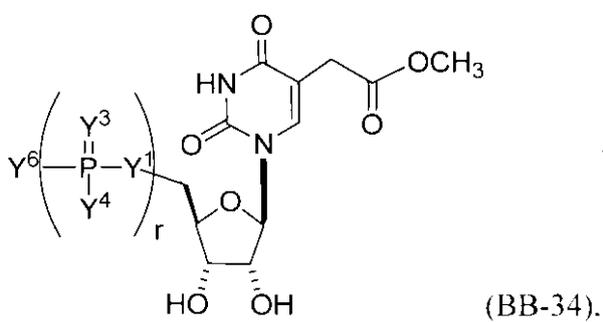
10



20



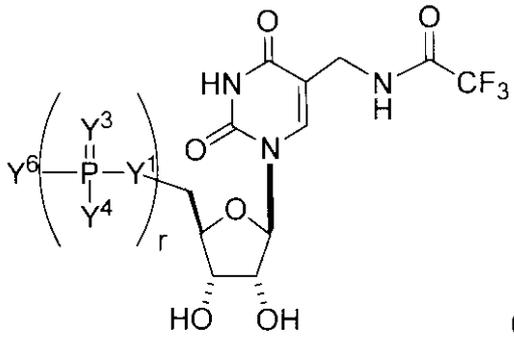
30



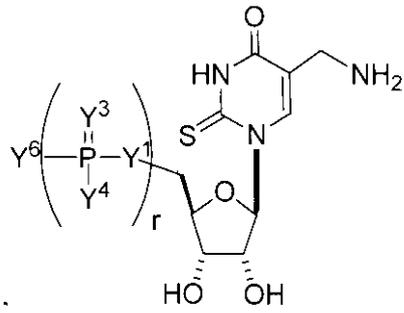
40

【 0 7 5 3】

【化 3 3 - 3】

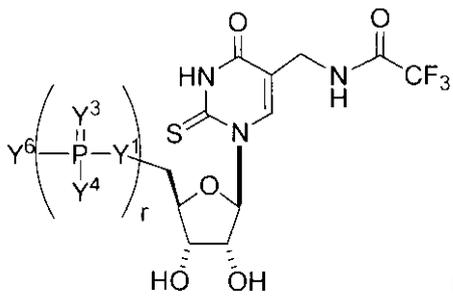


(BB-36).

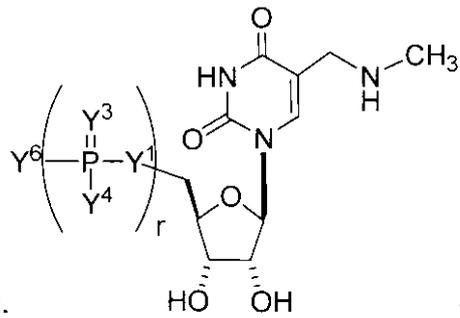


(BB-37).

10

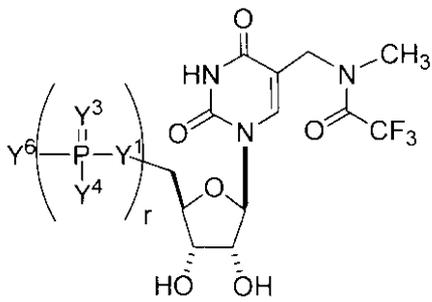


(BB-38).

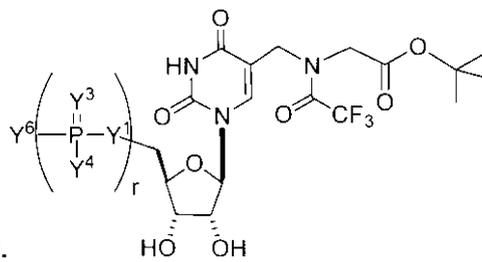


(BB-39).

20

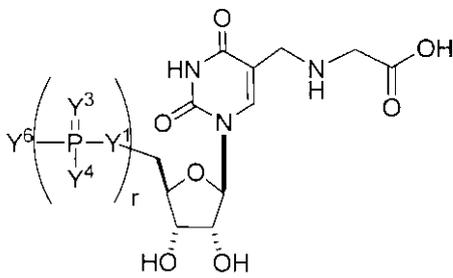


(BB-40).

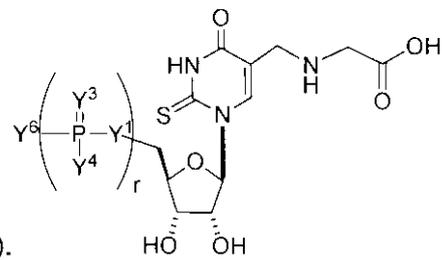


(BB-41).

30

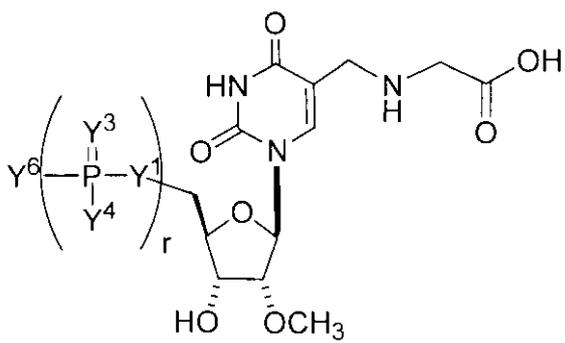


(BB-42).



(BB-43).

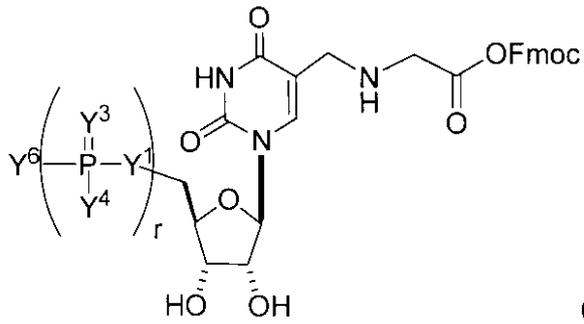
40



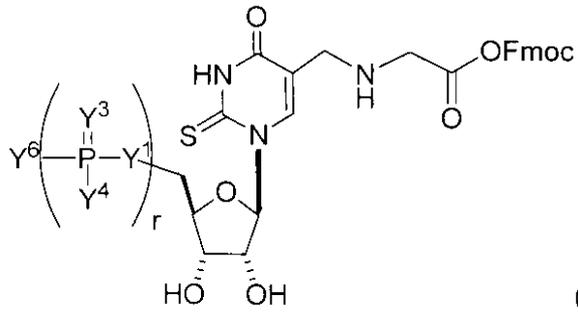
(BB-44).

【 0 7 5 4 】

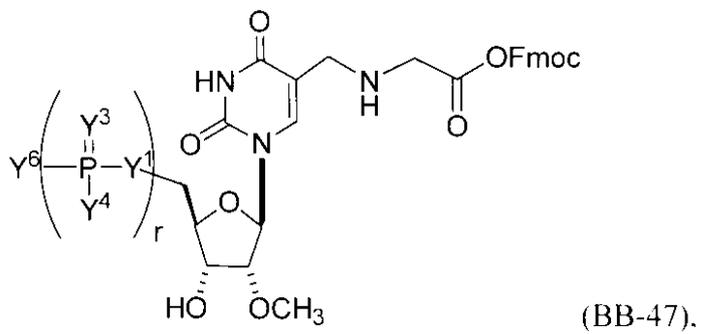
【化 3 3 - 4】



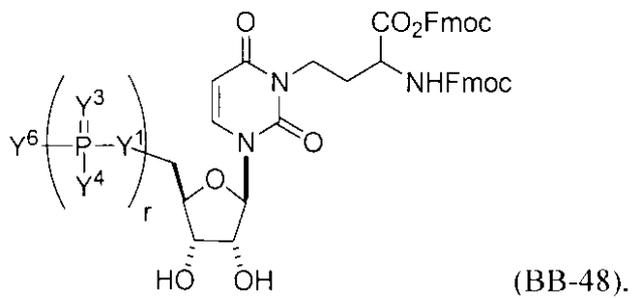
10



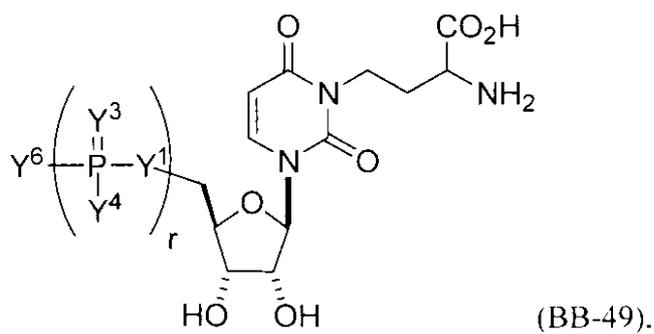
20



30

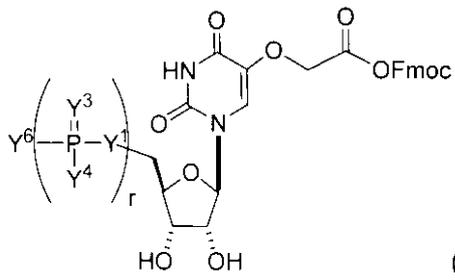


40

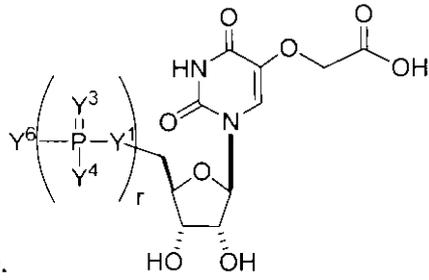


【 0 7 5 5 】

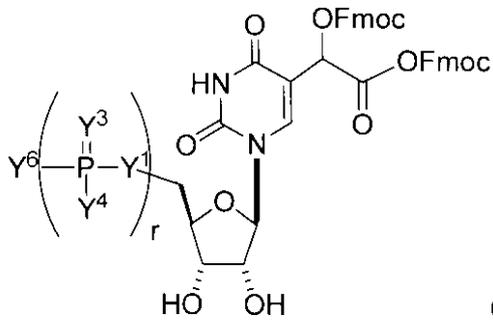
【化 3 3 - 5】



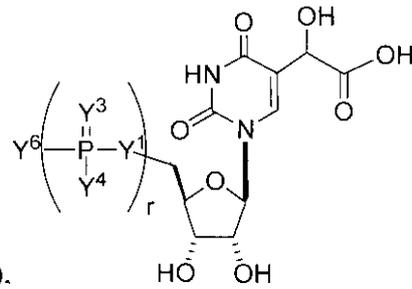
(BB-50).



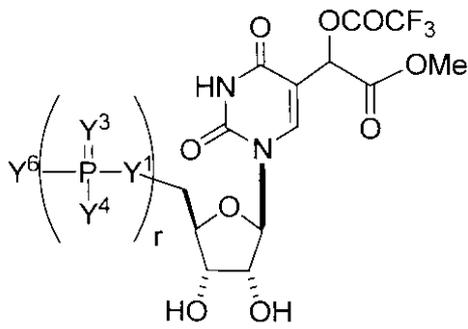
(BB-51).



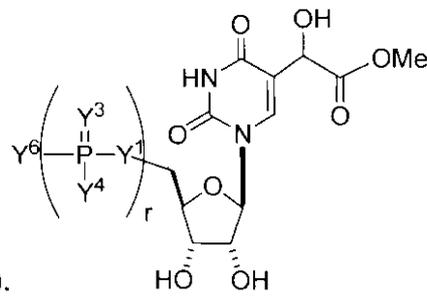
(BB-52).



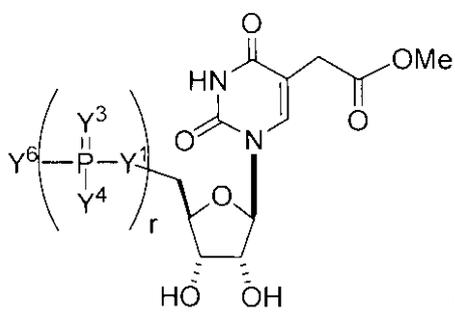
(BB-53).



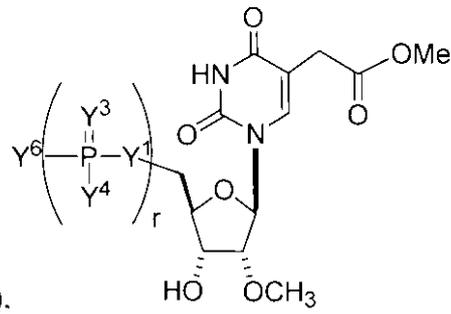
(BB-54).



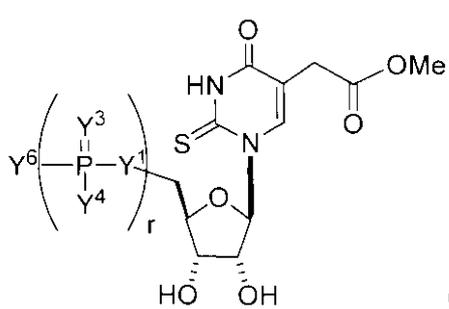
(BB-55).



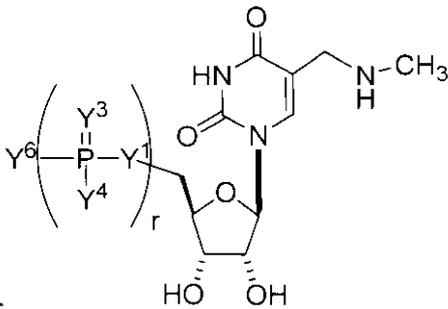
(BB-56).



(BB-57).



(BB-58).



(BB-59).

【 0 7 5 6】

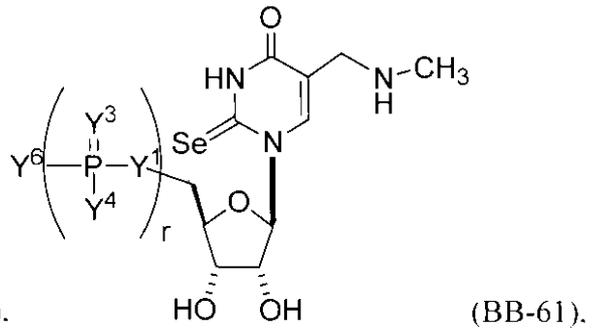
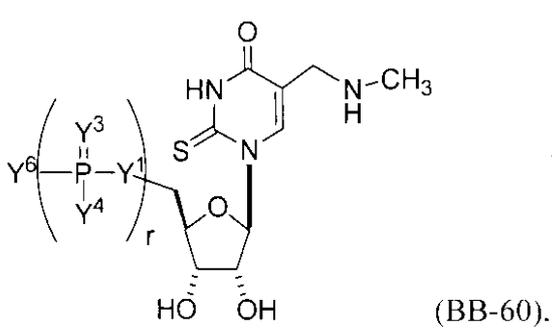
10

20

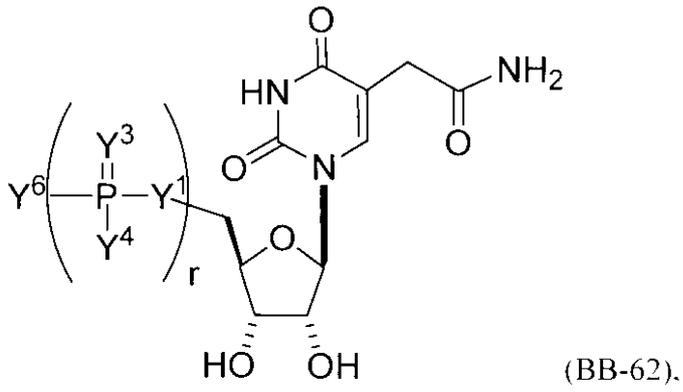
30

40

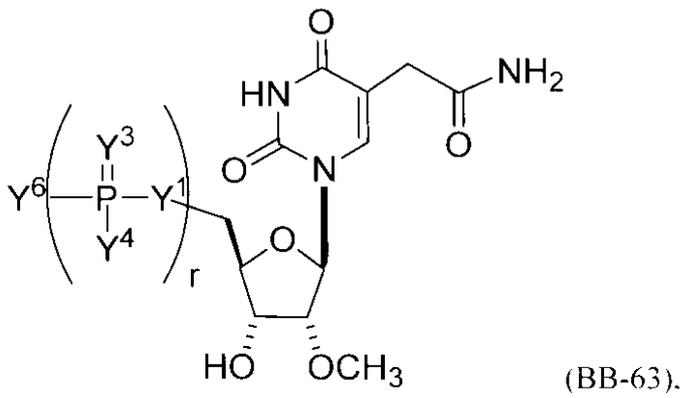
【化 3 3 - 6】



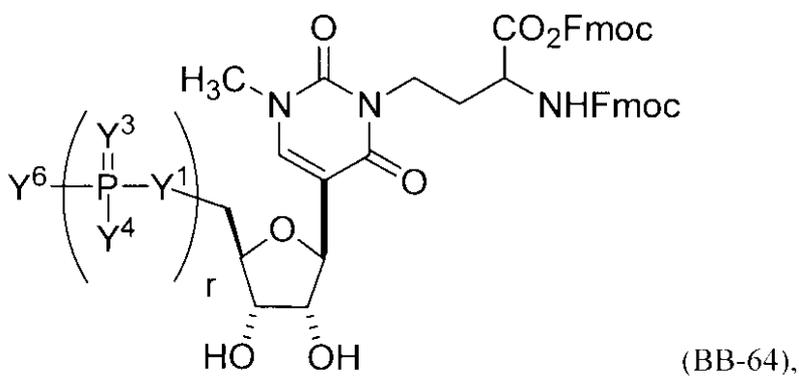
10



20



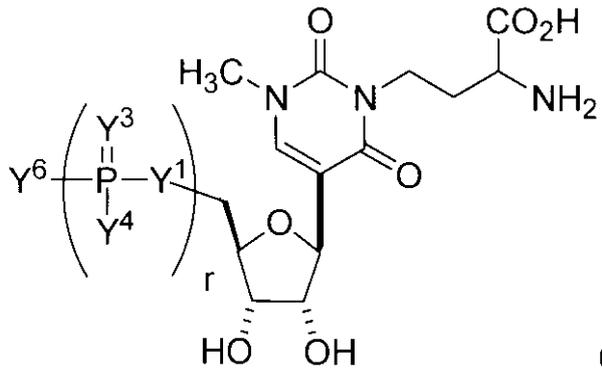
30



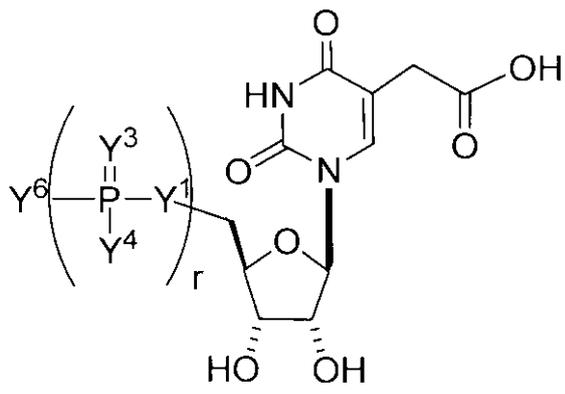
40

【 0 7 5 7 】

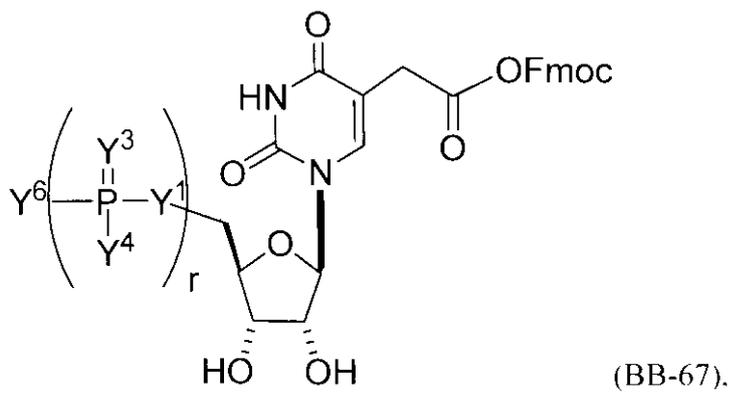
【化 3 3 - 7】



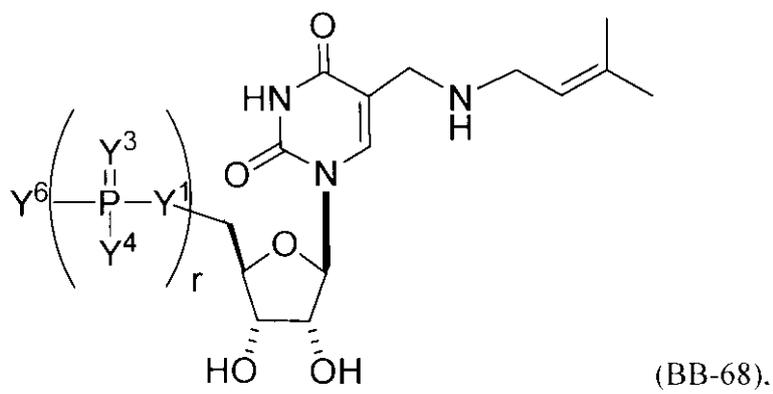
10



20



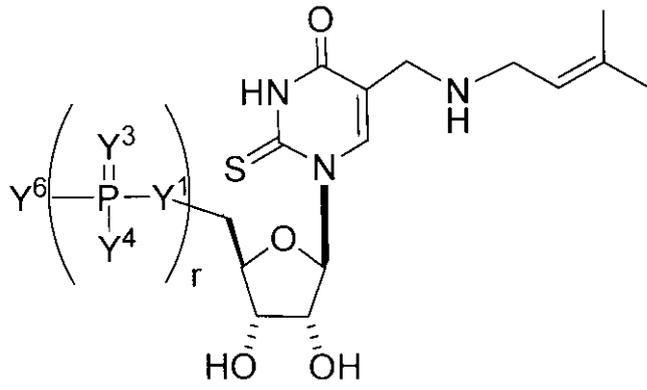
30



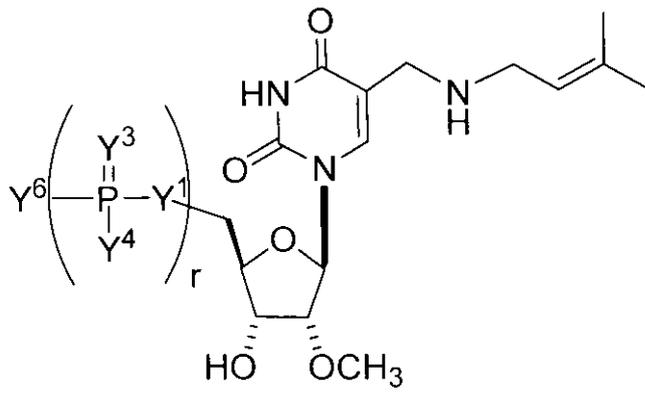
40

【 0 7 5 8 】

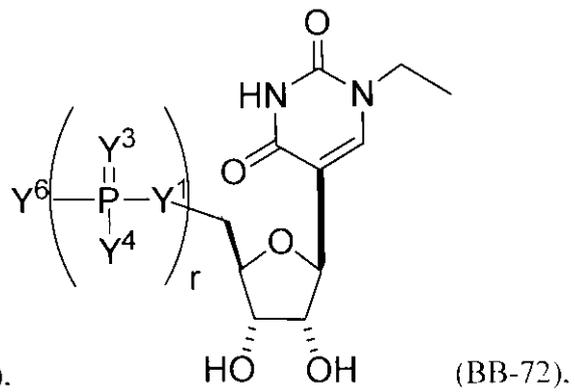
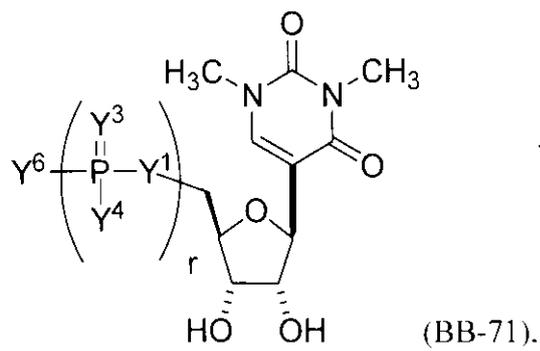
【化 3 3 - 8】



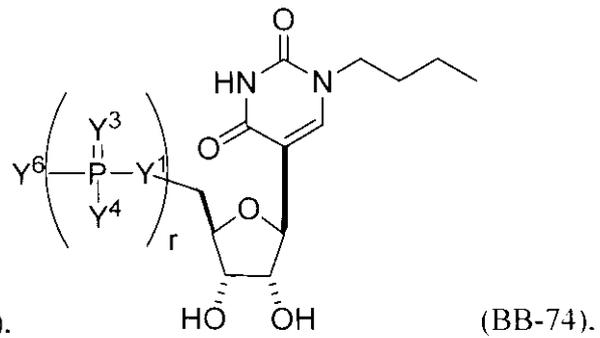
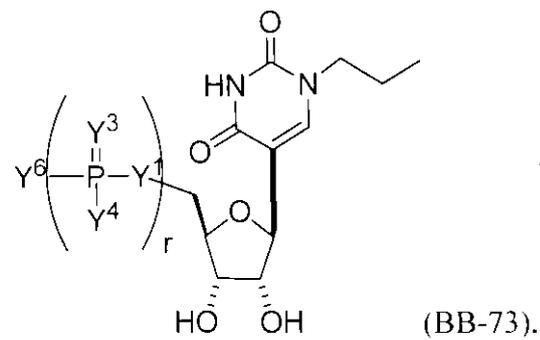
10



20



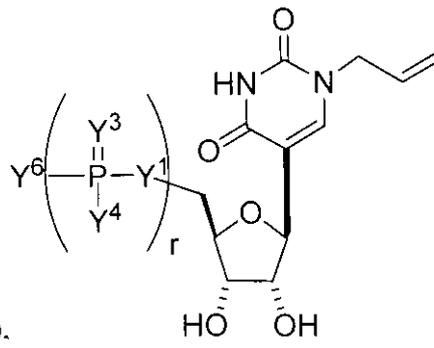
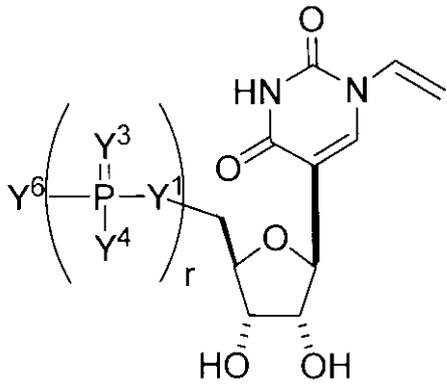
30



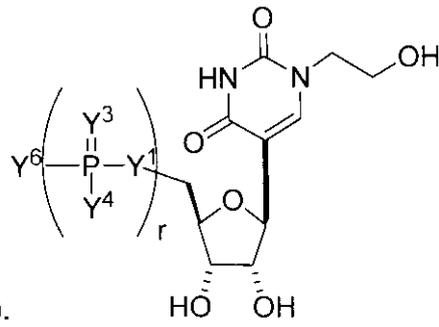
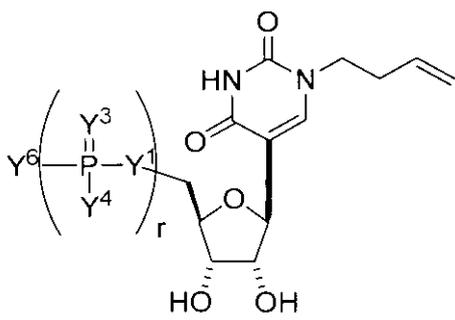
40

【 0 7 5 9】

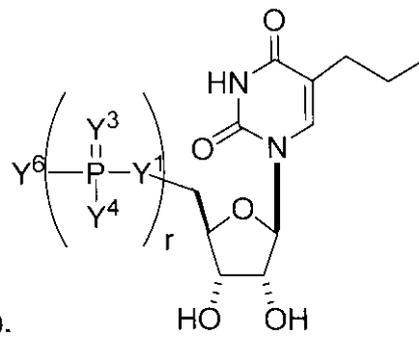
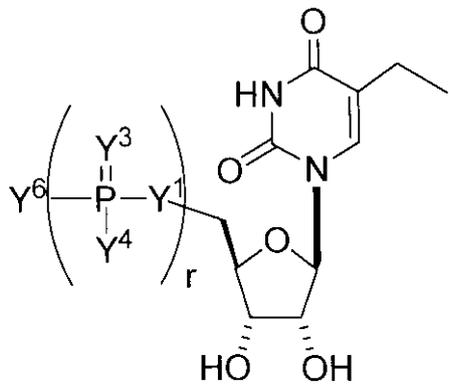
【化 3 3 - 9】



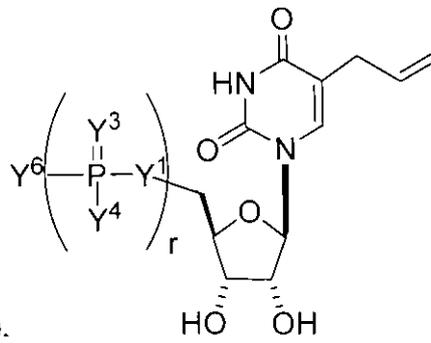
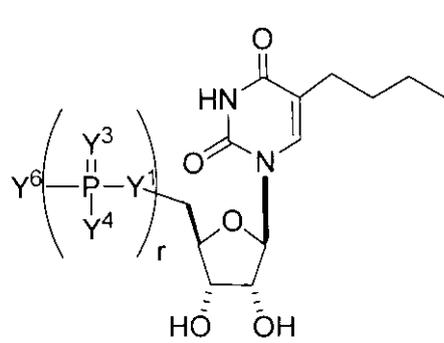
10



20



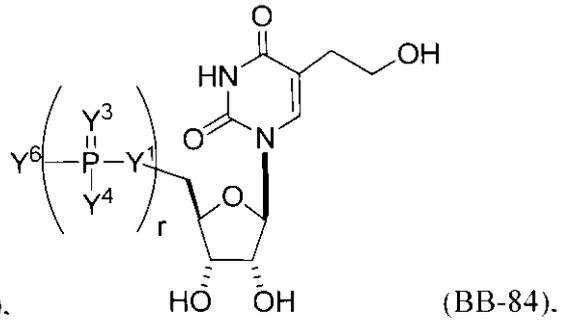
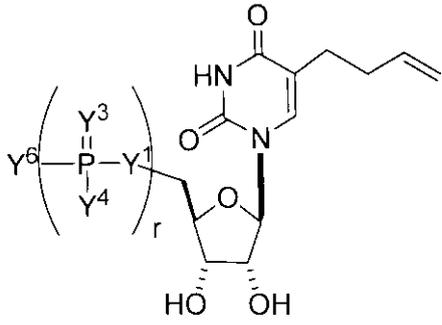
30



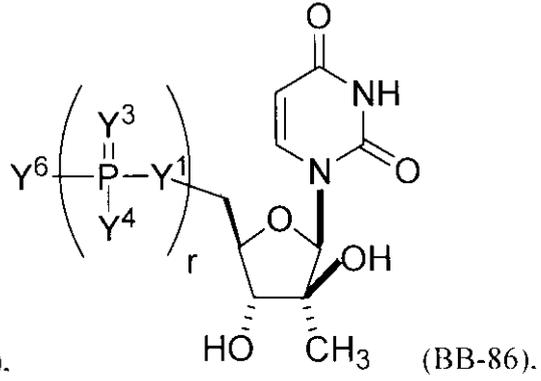
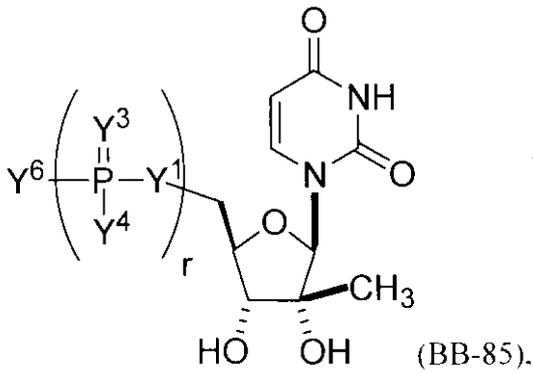
40

【 0 7 6 0 】

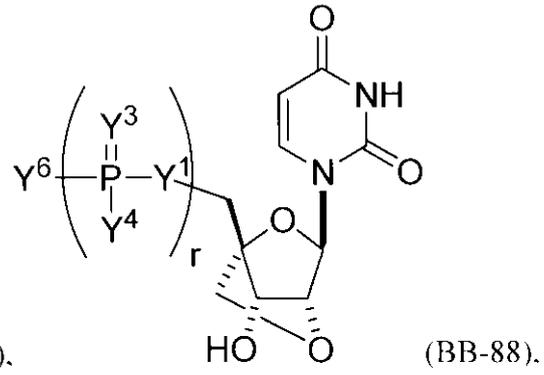
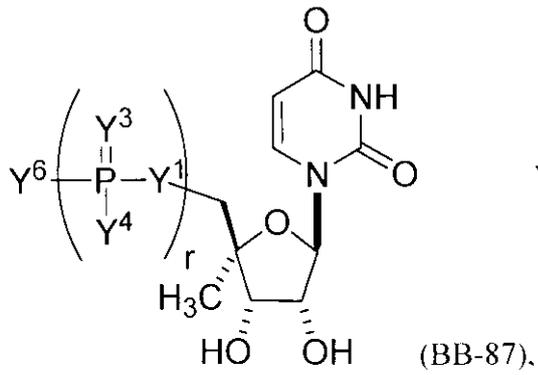
【化 3 3 - 1 0】



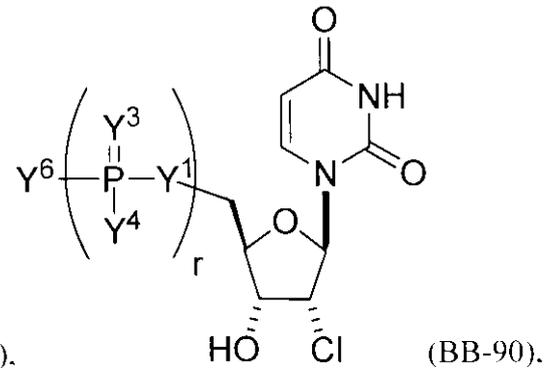
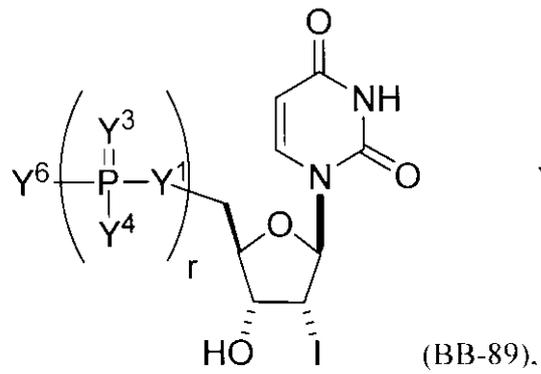
10



20



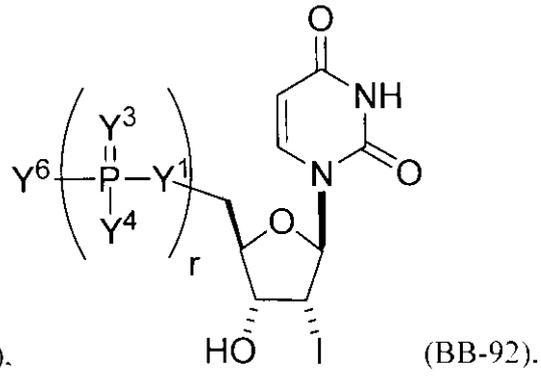
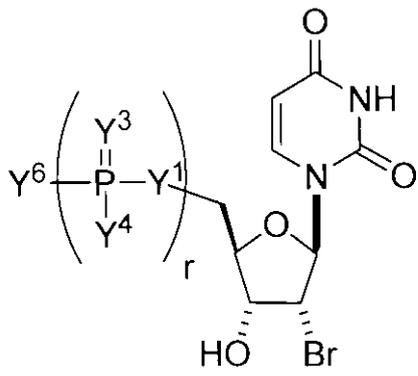
30



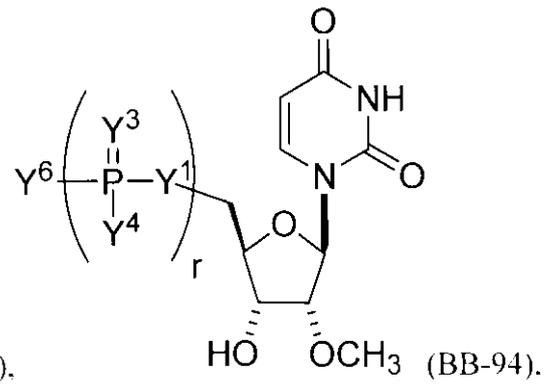
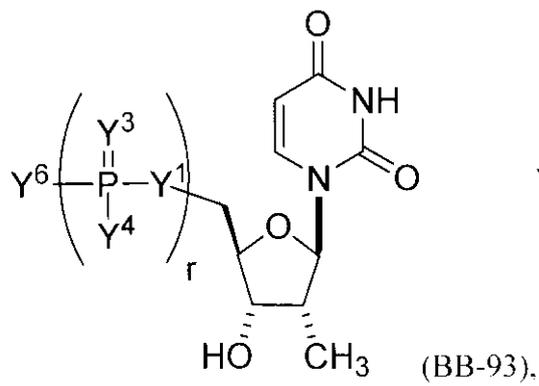
40

【 0 7 6 1】

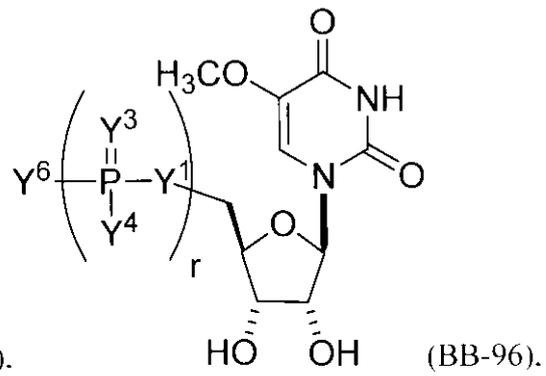
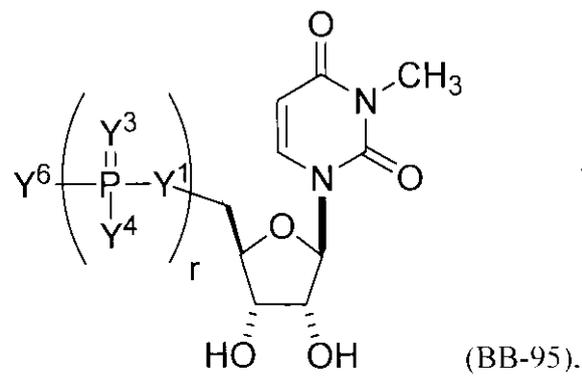
【化 3 3 - 1 1】



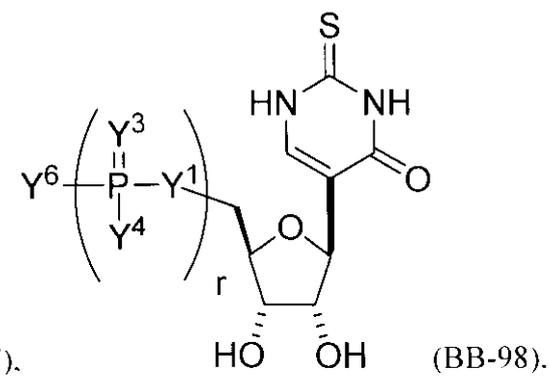
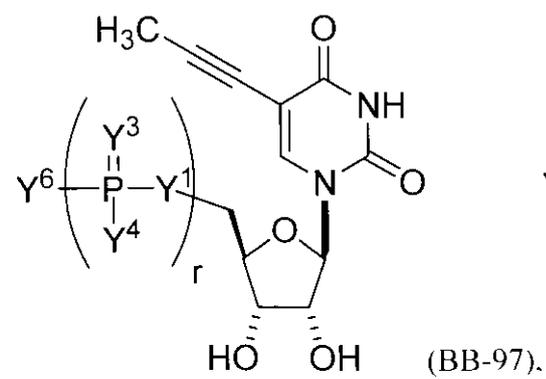
10



20



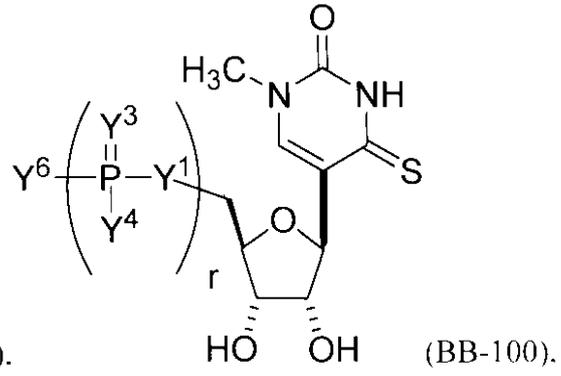
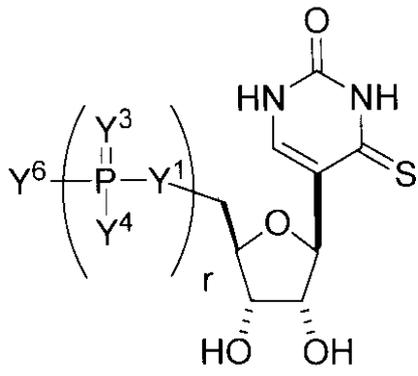
30



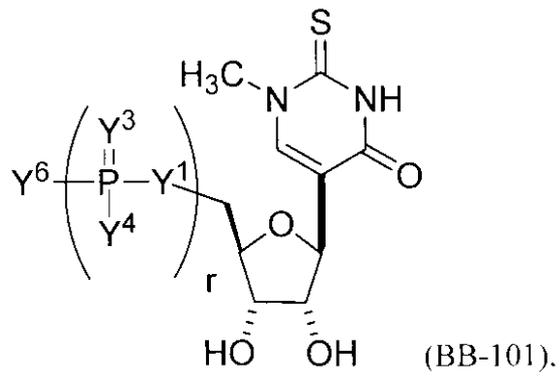
40

【 0 7 6 2】

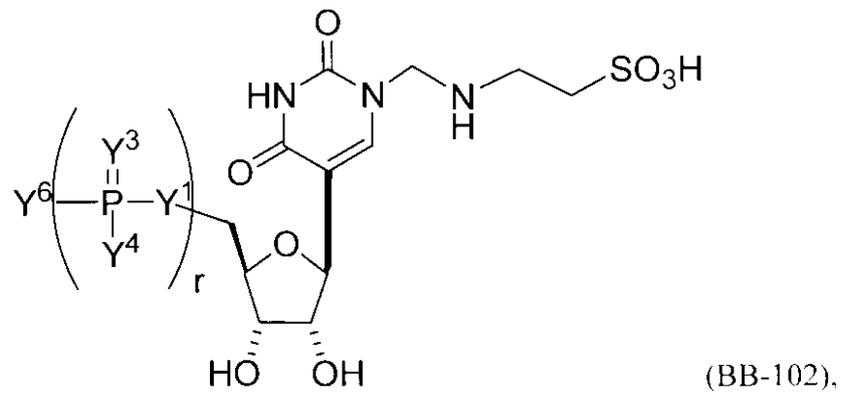
【化 3 3 - 1 2】



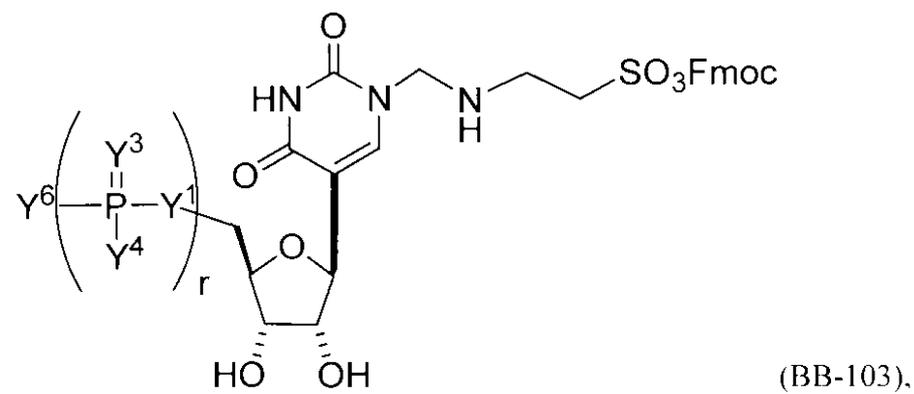
10



20



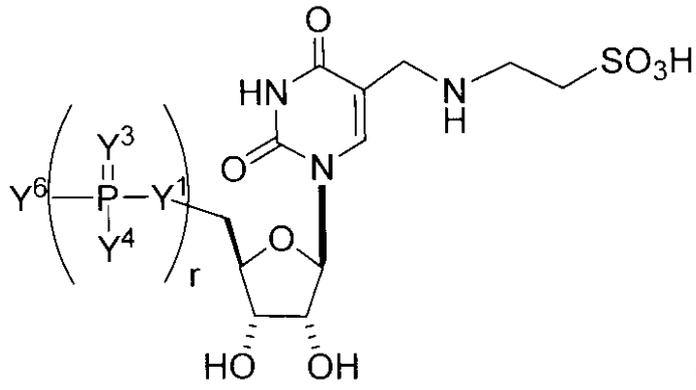
30



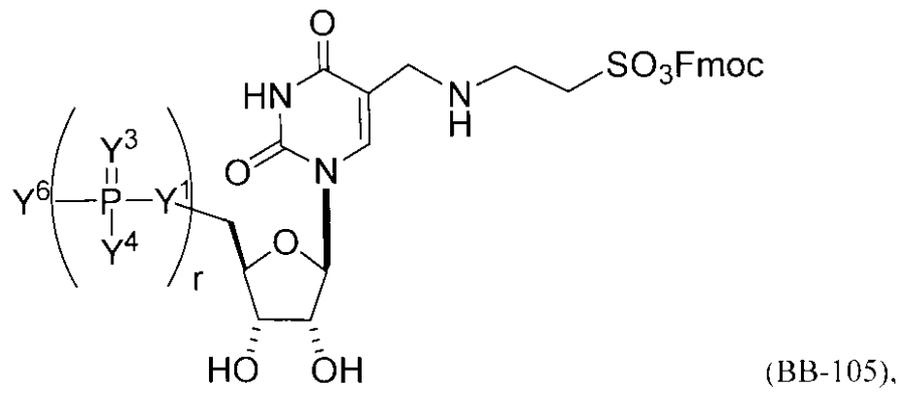
40

【 0 7 6 3】

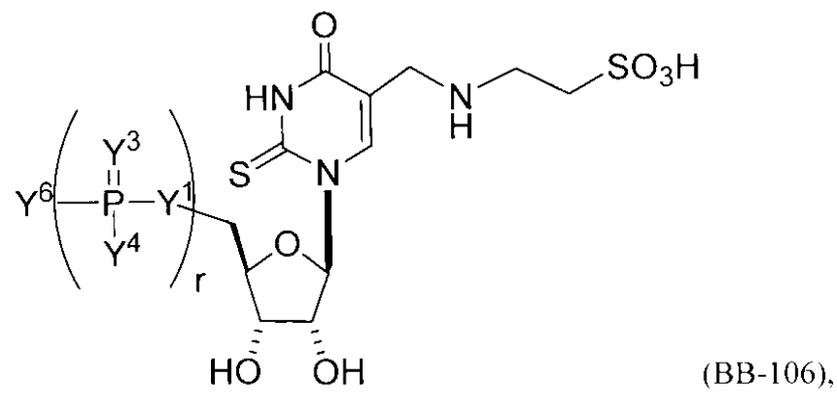
【化 3 3 - 1 3】



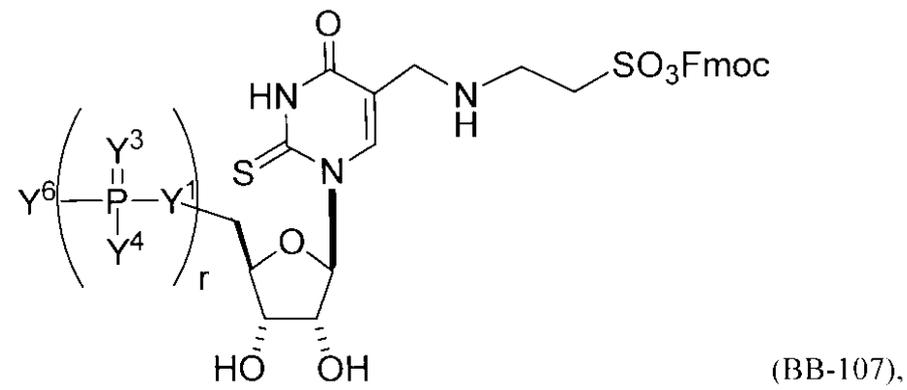
10



20



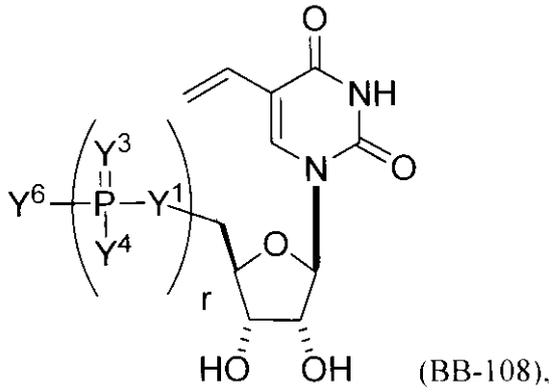
30



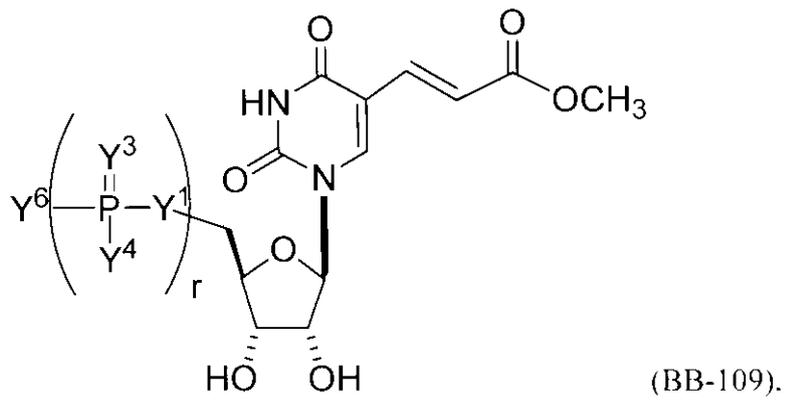
40

【 0 7 6 4】

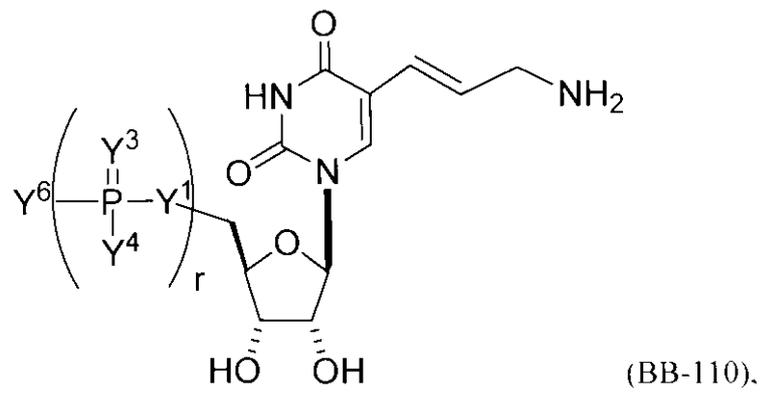
【化 3 3 - 1 4】



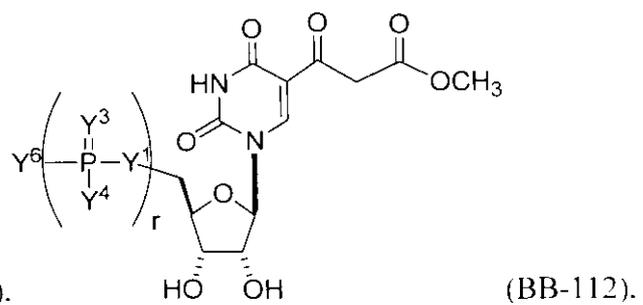
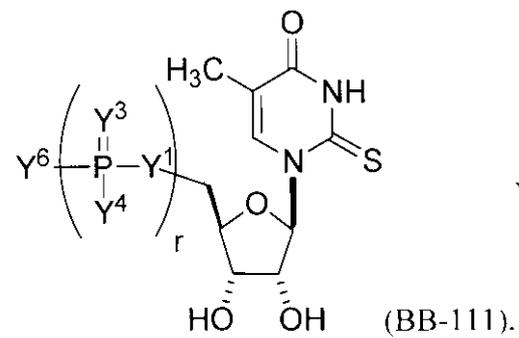
10



20



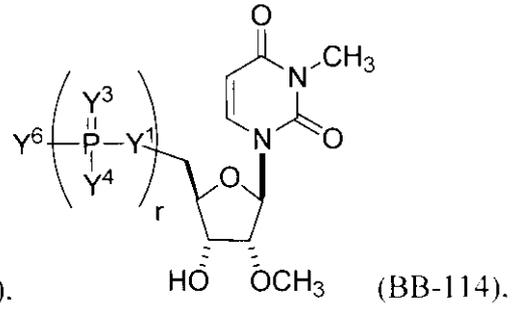
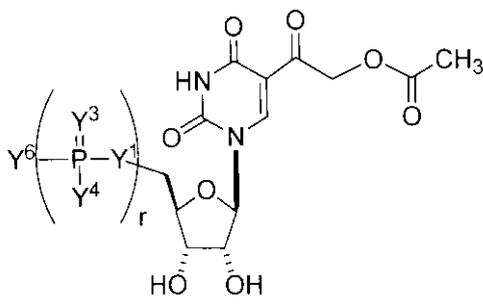
30



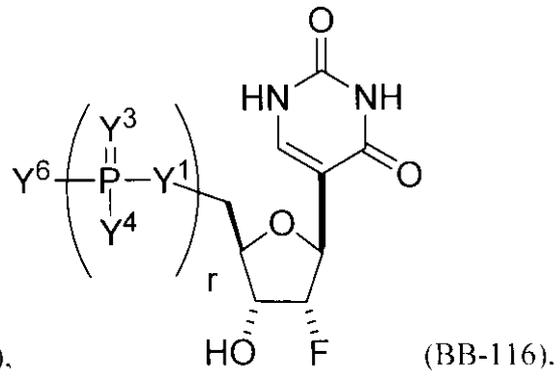
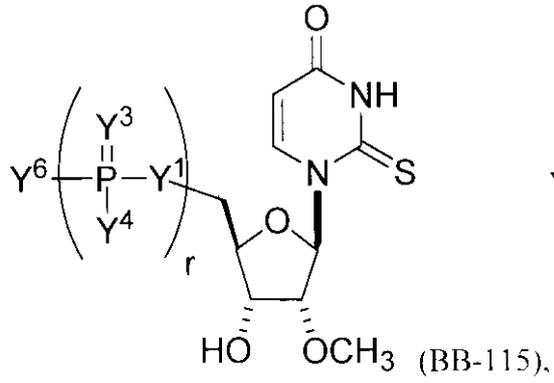
40

【 0 7 6 5】

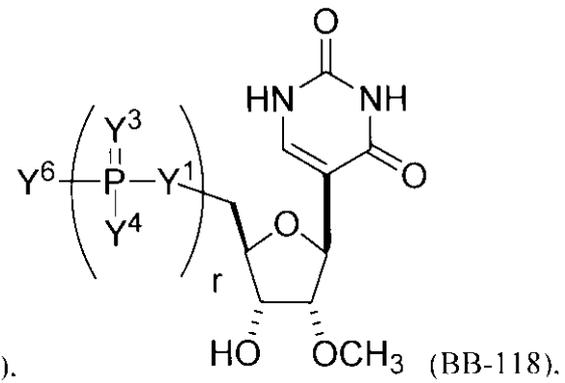
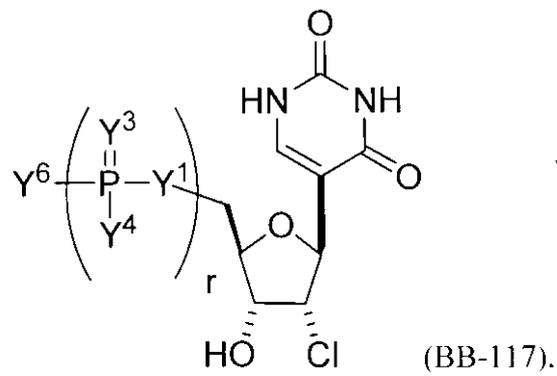
【化 3 3 - 1 5】



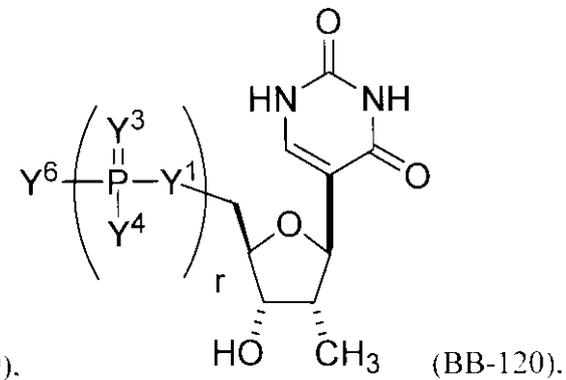
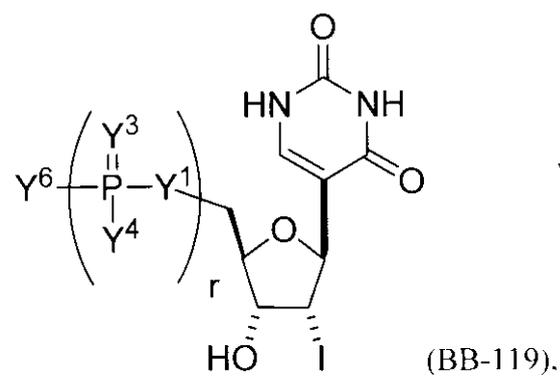
10



20



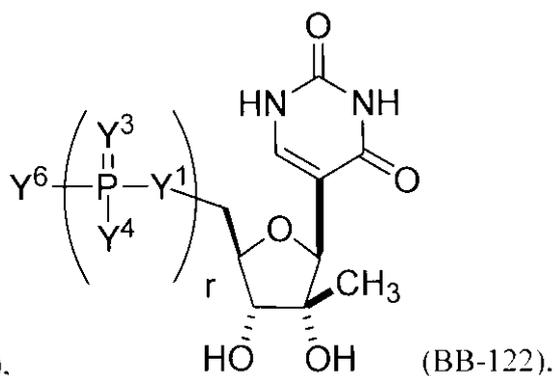
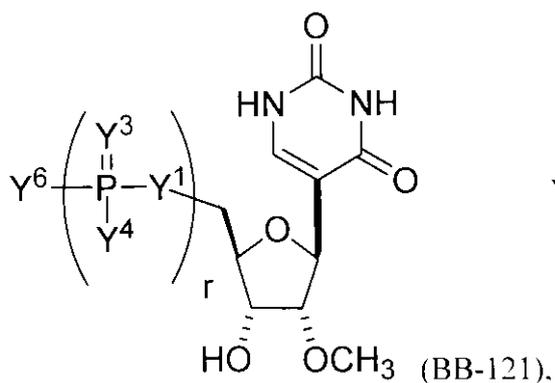
30



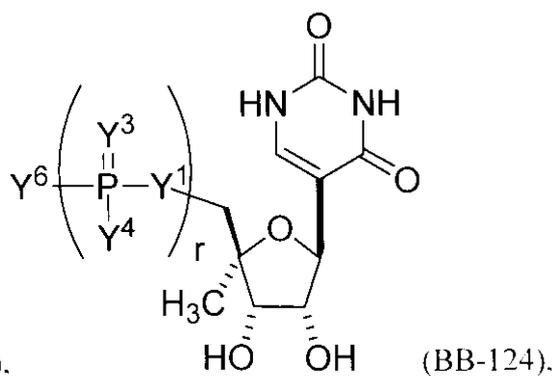
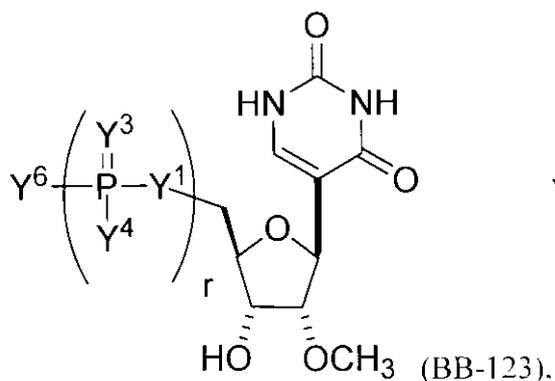
40

【 0 7 6 6】

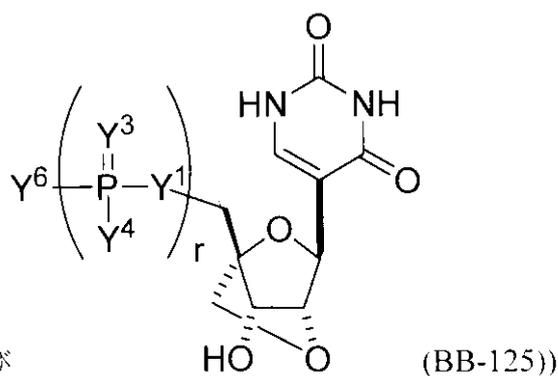
【化 3 3 - 1 6】



10



20



30

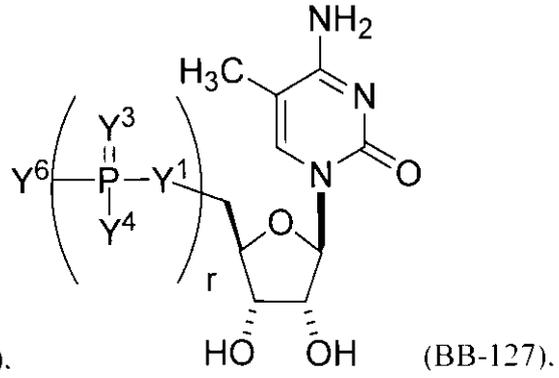
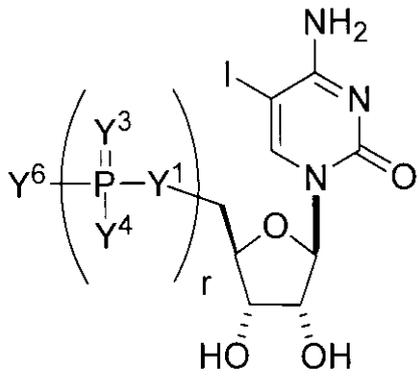
【 0 7 6 7】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに組み込まれ得るビルディングブロック分子は、修飾シチジンである（例えば、以下からなる群から選択されるもの、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、Y¹、Y³、Y⁴、Y⁶、およびrは、本明細書に記載の通りである（例えば、各rは、独立して、0～5、例えば、0～3、1～3、または1～5の整数である）：

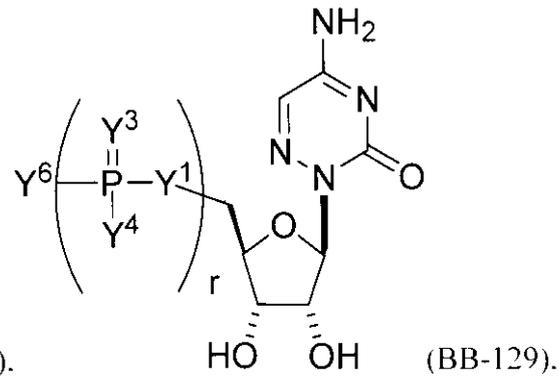
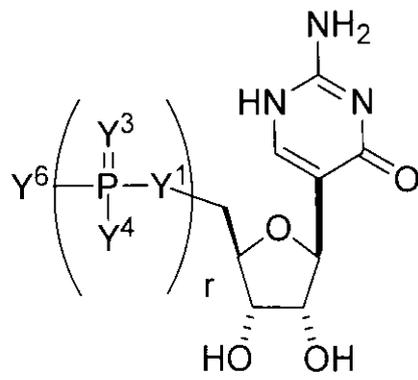
40

【 0 7 6 8】

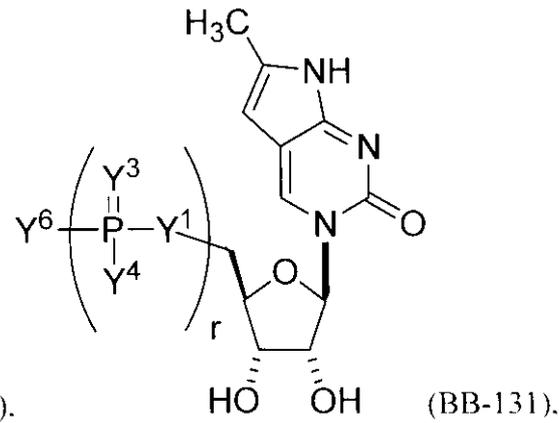
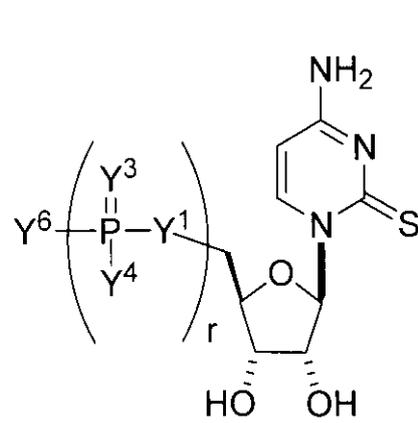
【化 3 4 - 1】



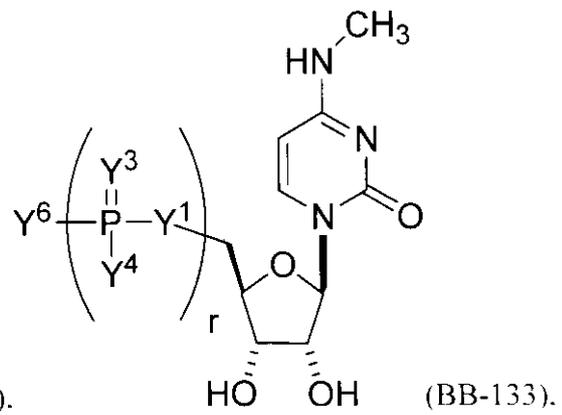
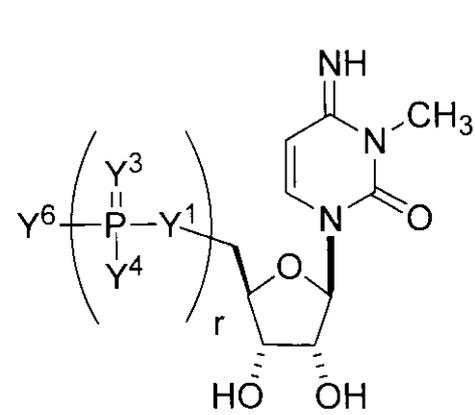
10



20



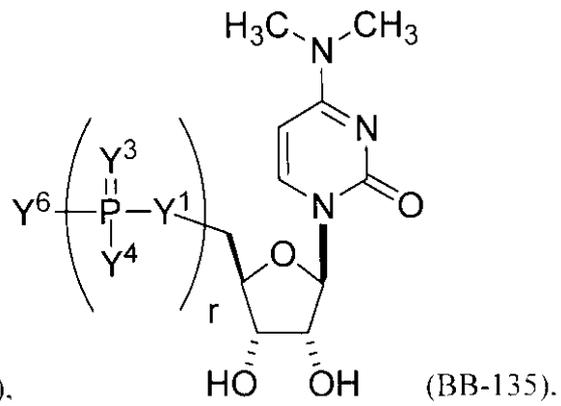
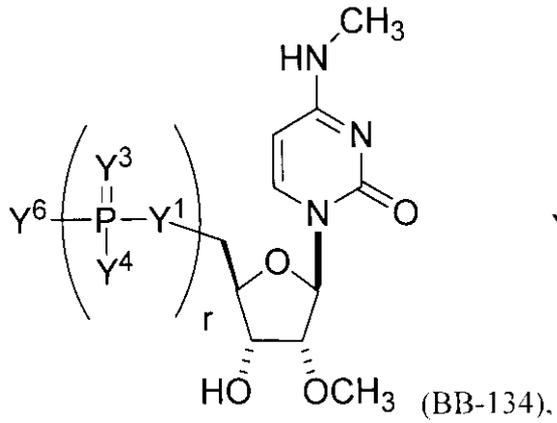
30



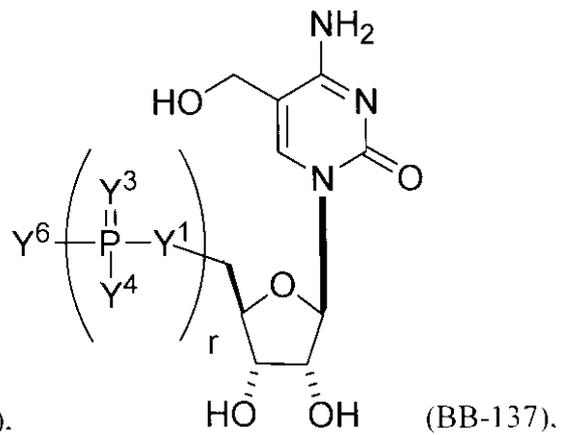
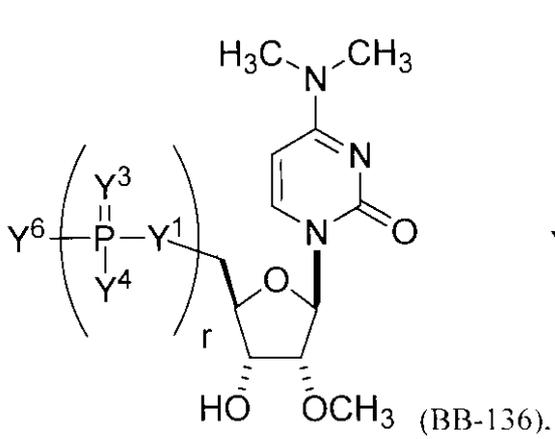
40

【 0 7 6 9 】

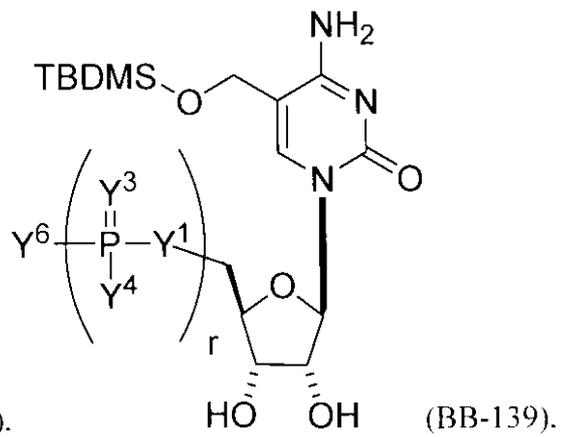
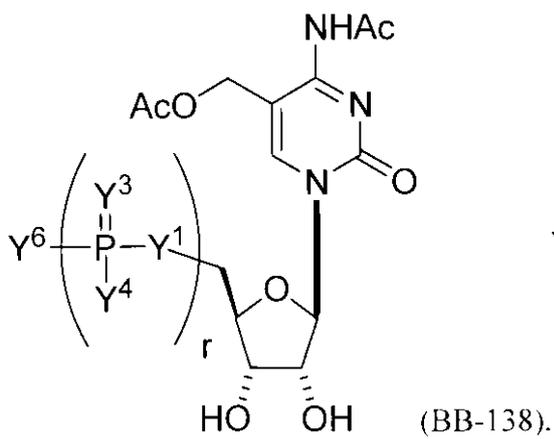
【化 3 4 - 2】



10



20

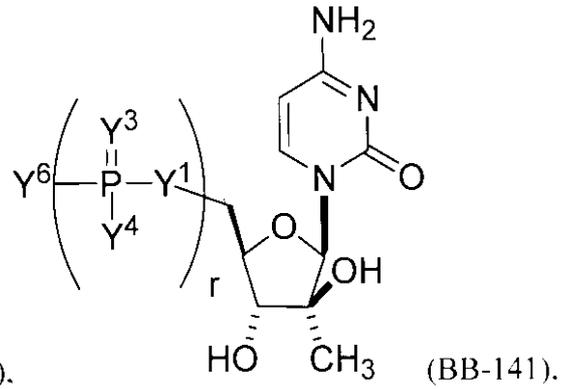
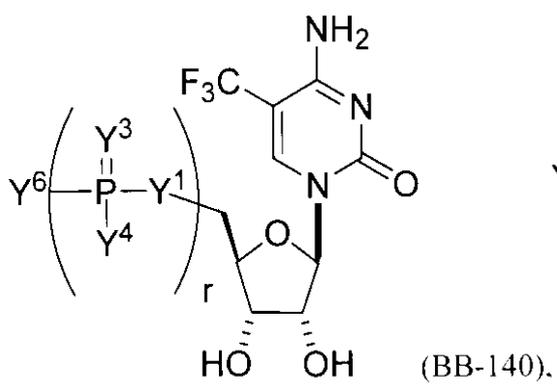


30

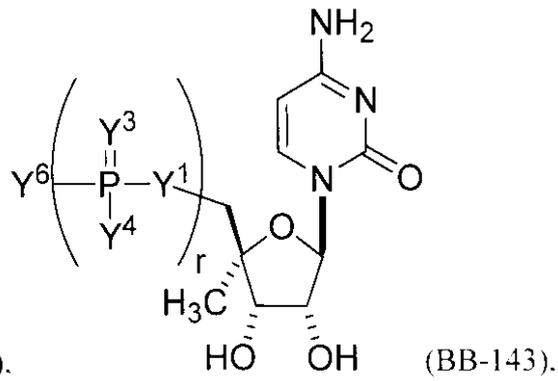
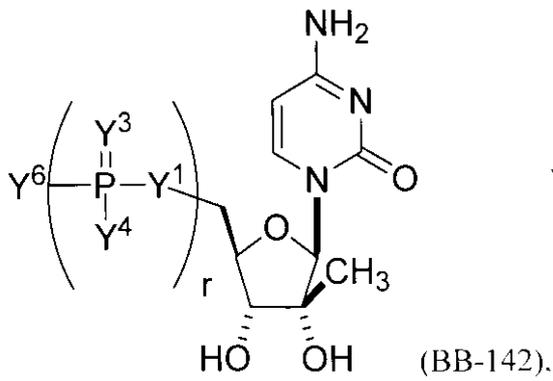
【 0 7 7 0 】

40

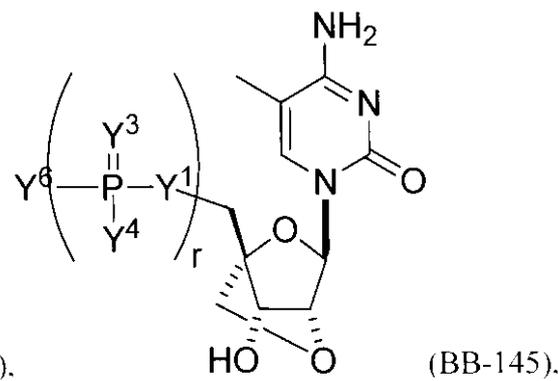
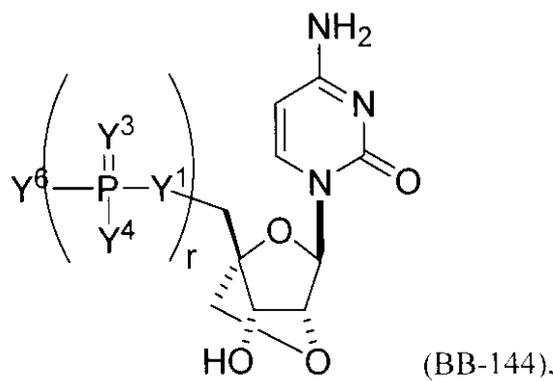
【化 3 4 - 3】



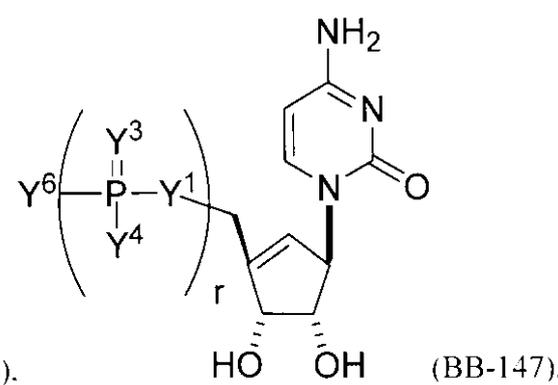
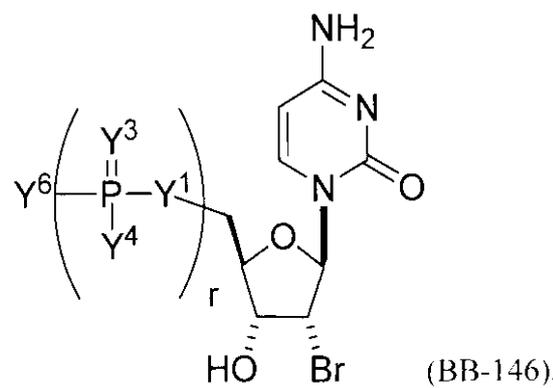
10



20



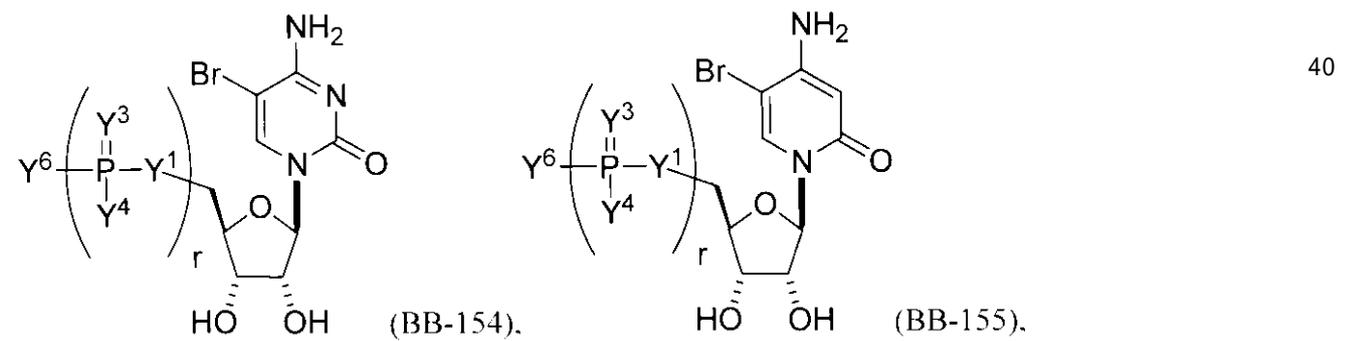
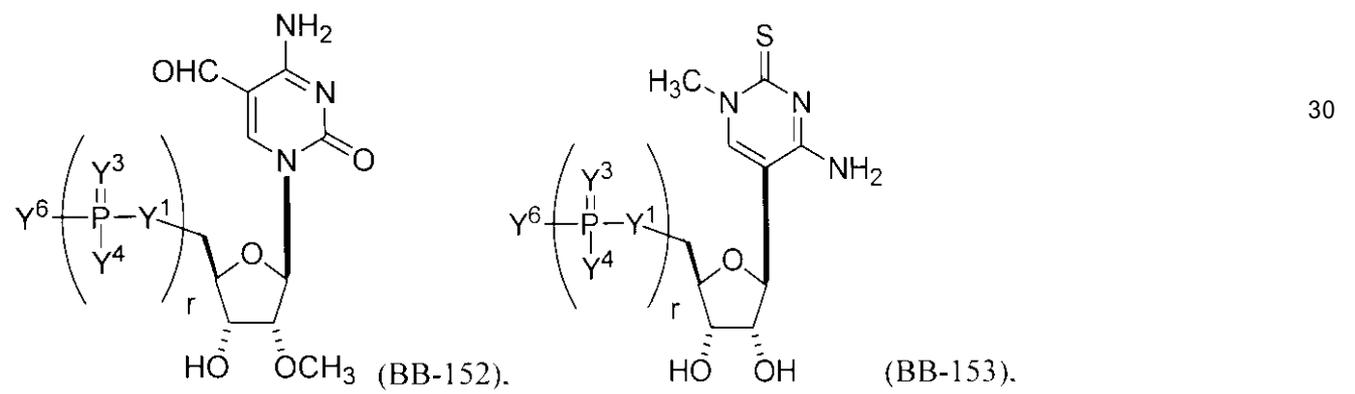
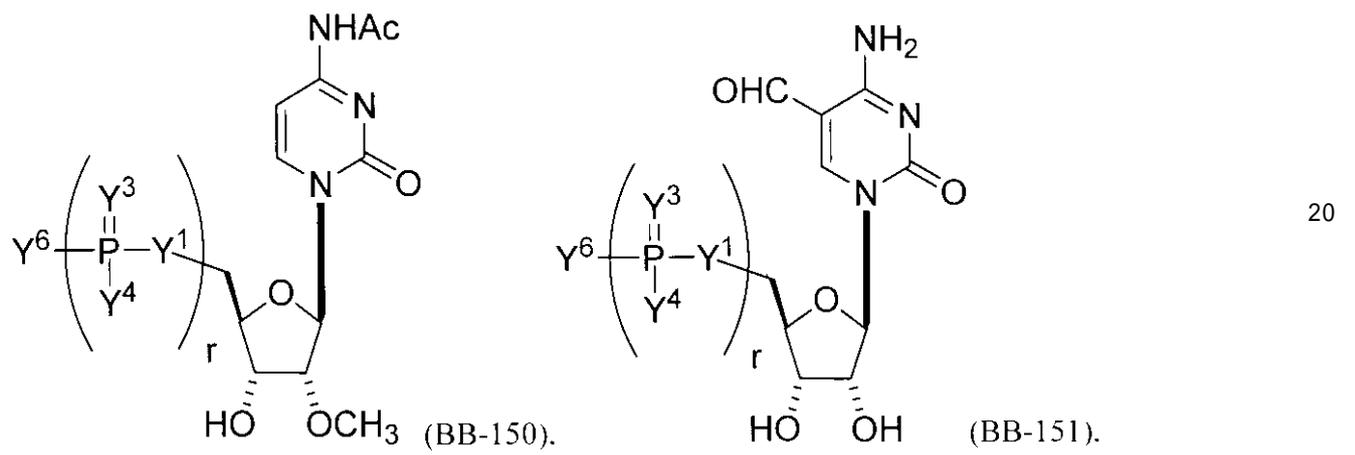
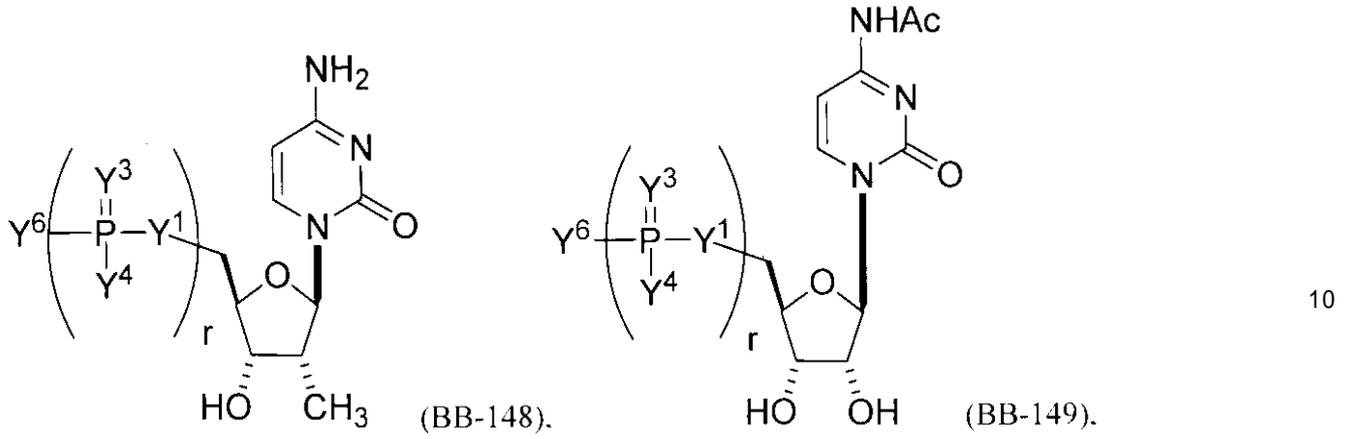
30



40

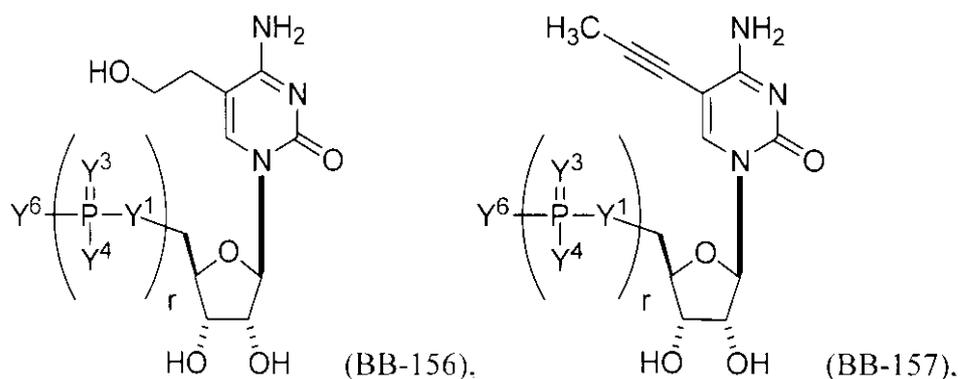
【 0 7 7 1 】

【化 3 4 - 4】

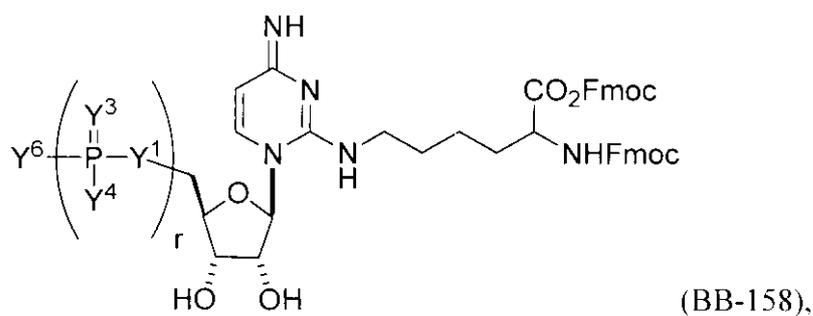


【 0 7 7 2 】

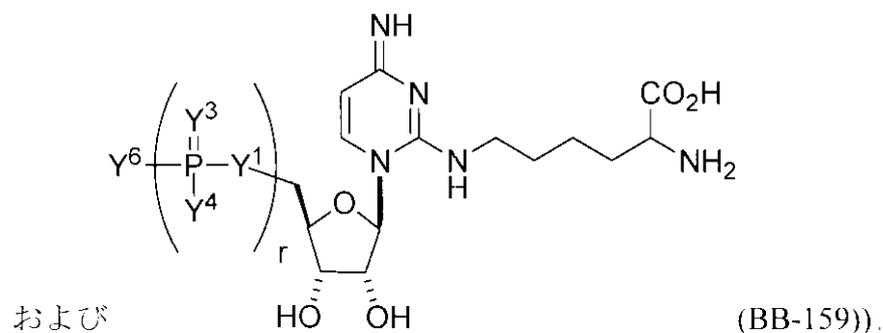
【化34-5】



10



20



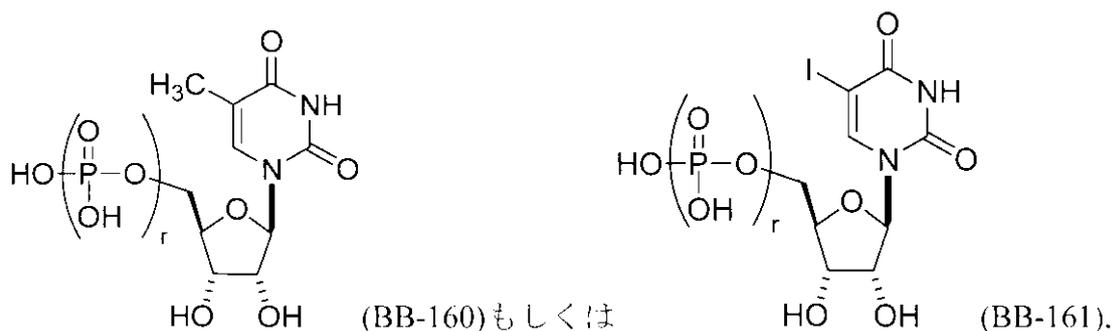
30

【0773】

例えば、ポリヌクレオチド、一次構築物、または mRNA に組み込まれ得るビルディングブロック分子は、

【0774】

【化35】



40

【0775】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり得、式中、各 r は、独立して

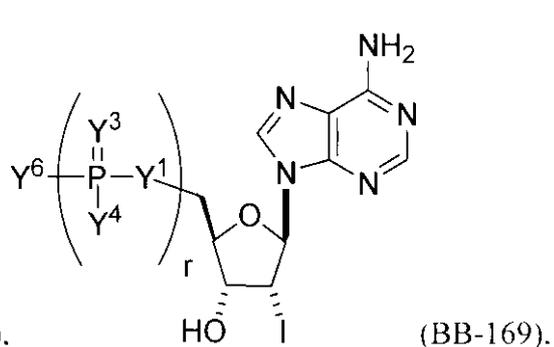
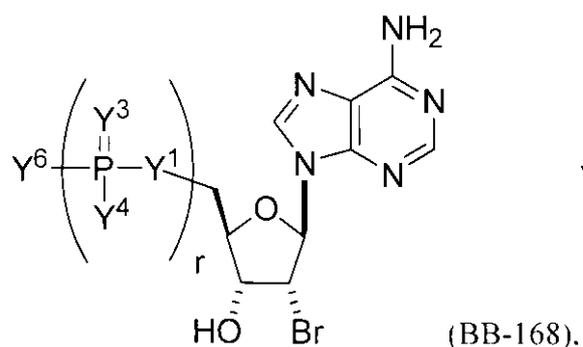
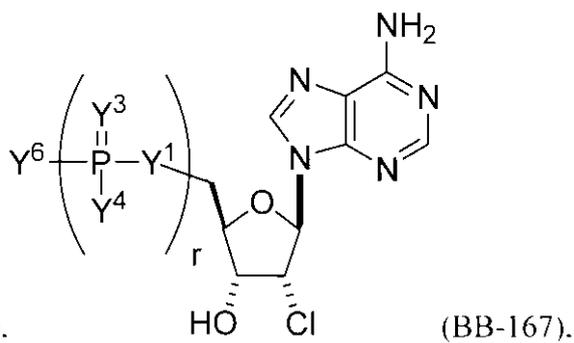
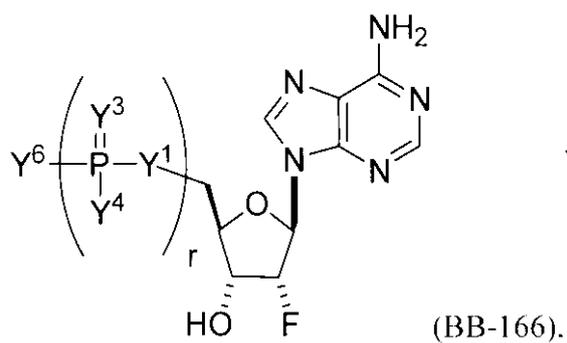
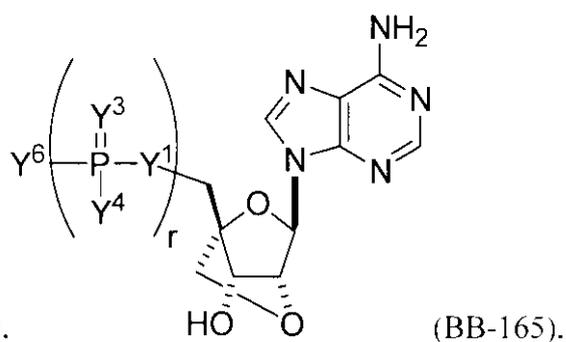
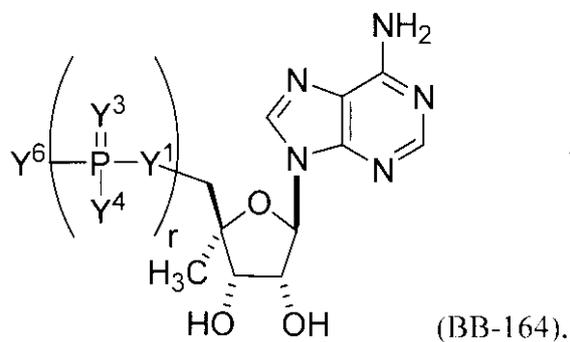
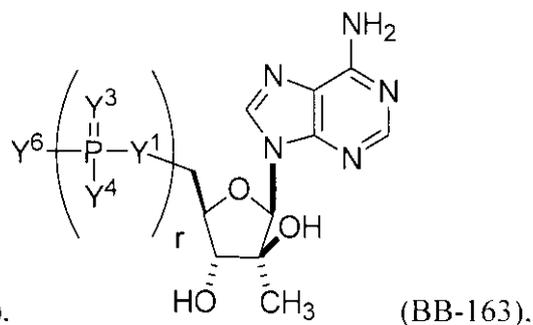
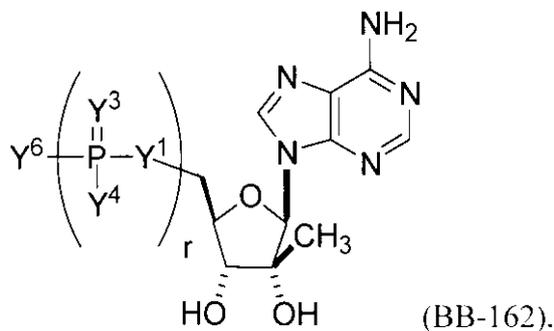
50

、 0 ~ 5 (例えば、 0 ~ 3、 1 ~ 3、 または 1 ~ 5) の整数である。

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA に組み込まれ得るビルディングブロック分子は、修飾アデノシンである (例えば、以下からなる群から選択されるもの、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、 Y^1 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^6 、および r は、本明細書に記載の通りである (例えば、各 r は、独立して、0 ~ 5、例えば、0 ~ 3、1 ~ 3、または 1 ~ 5 の整数である) :

【 0 7 7 6 】

【 化 3 6 - 1 】



【 0 7 7 7 】

10

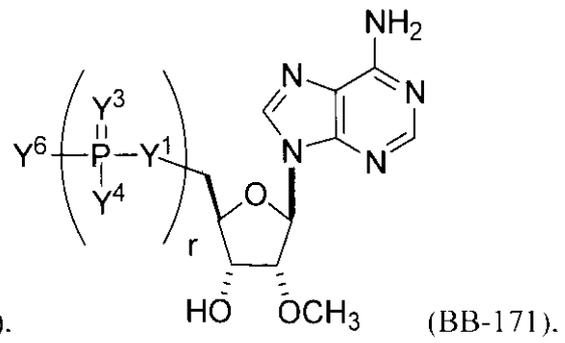
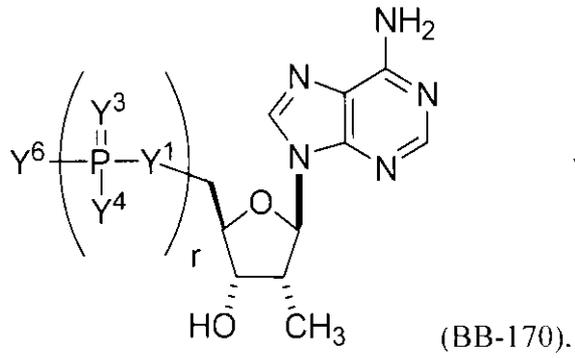
20

30

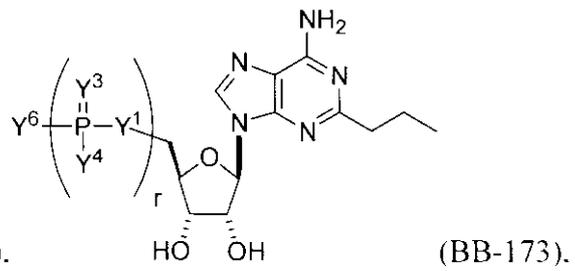
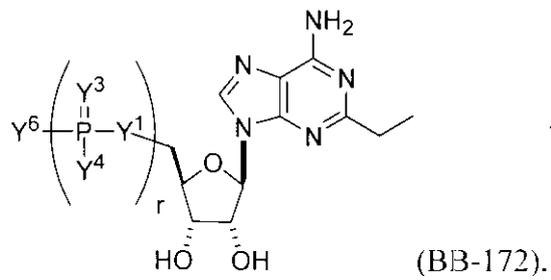
40

50

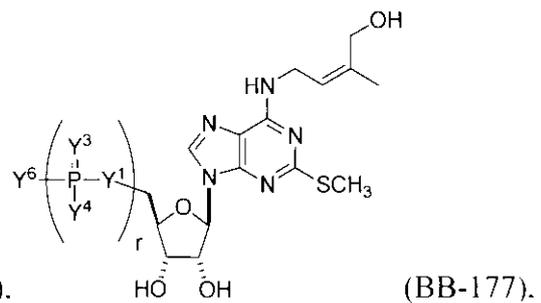
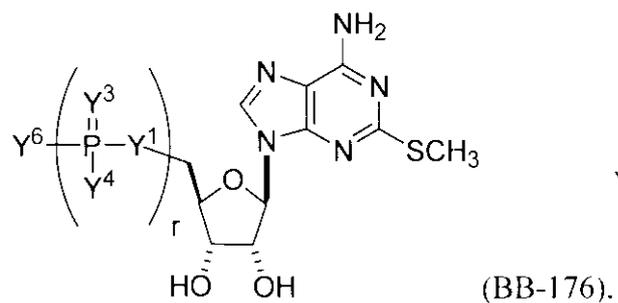
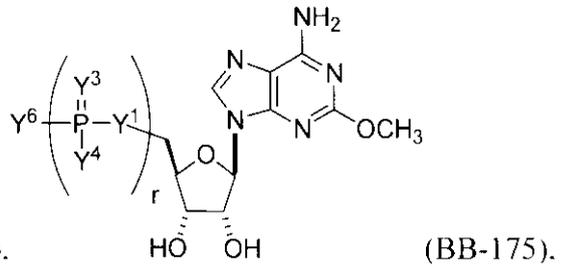
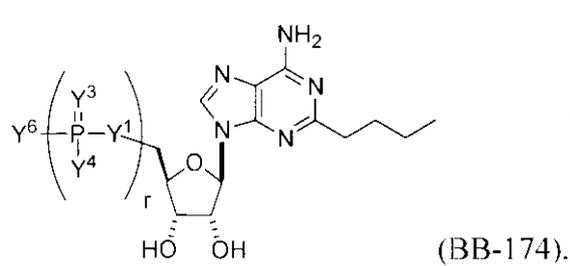
【化 3 6 - 2】



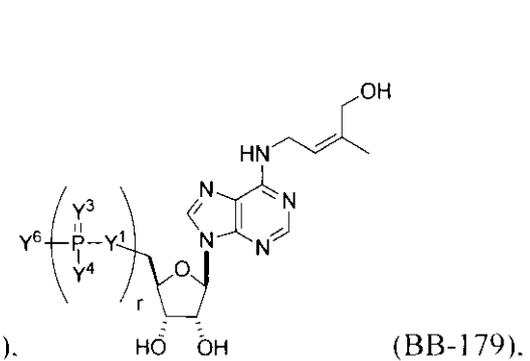
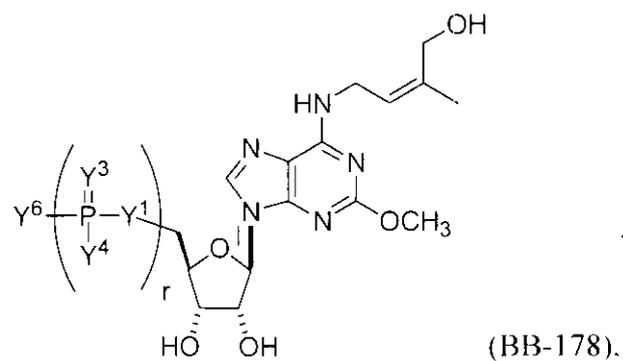
10



20



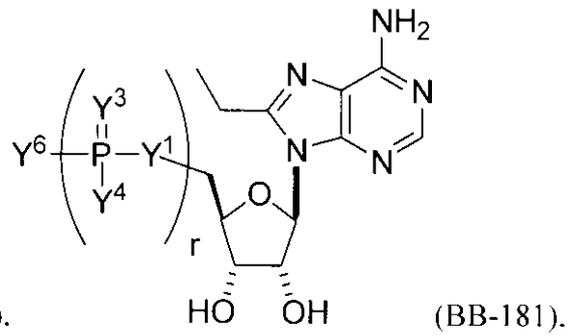
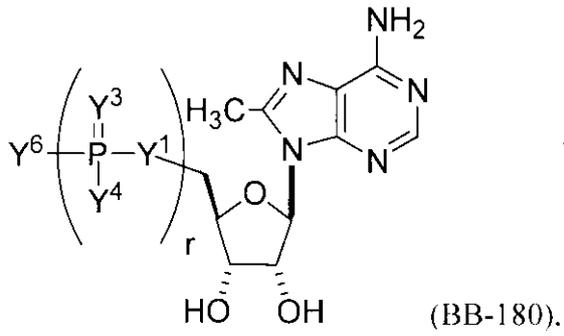
30



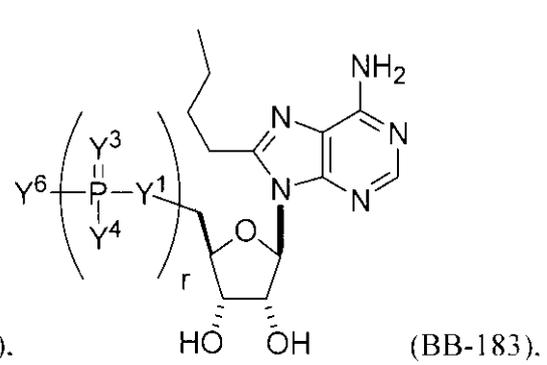
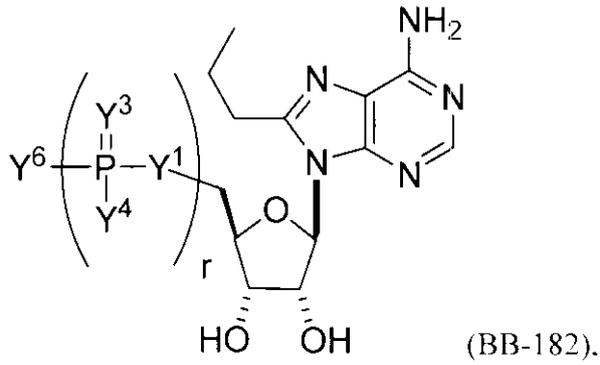
40

【 0 7 7 8 】

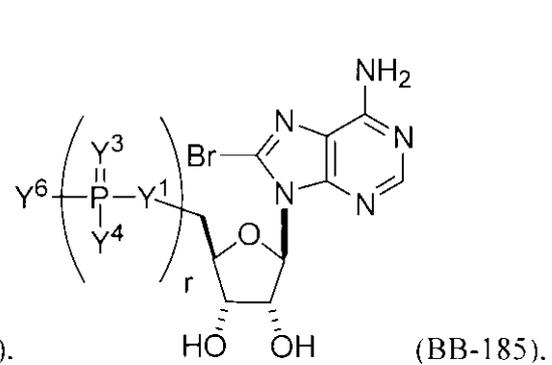
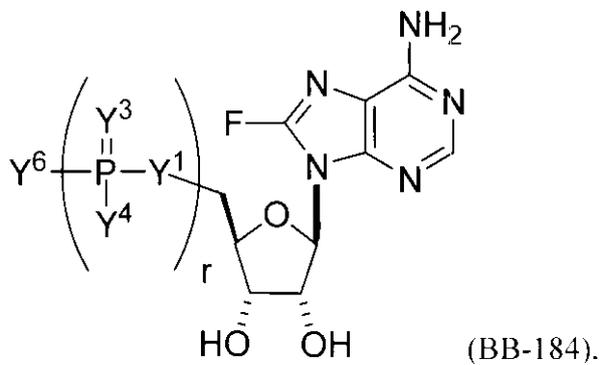
【化 3 6 - 3】



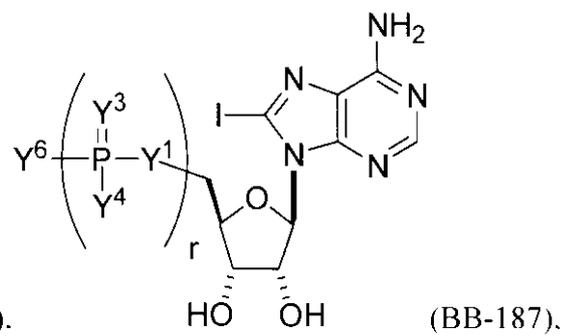
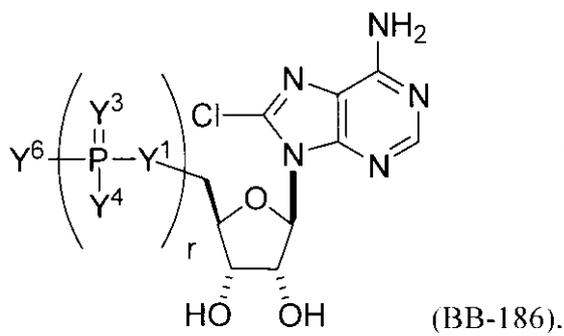
10



20



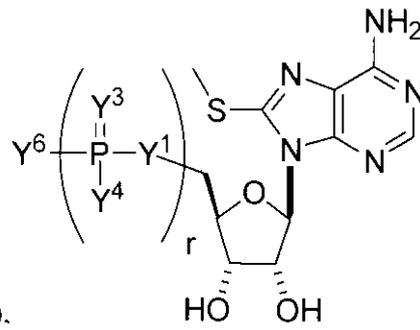
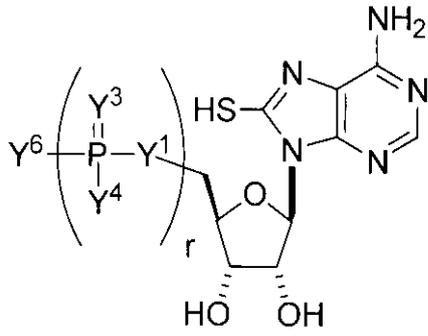
30



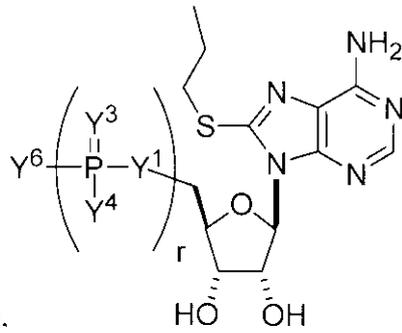
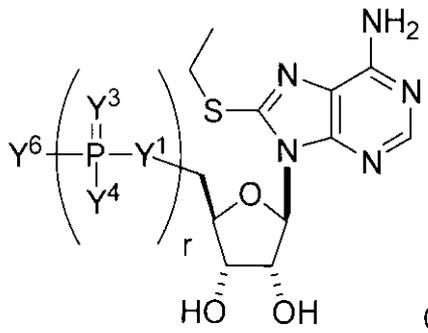
40

【 0 7 7 9 】

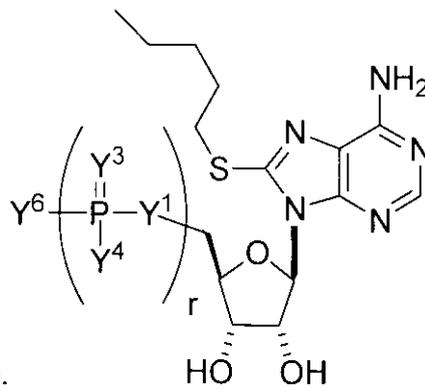
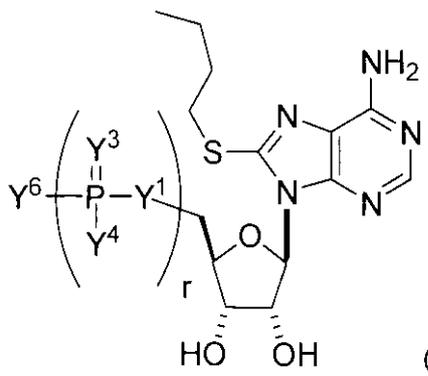
【化 3 6 - 4】



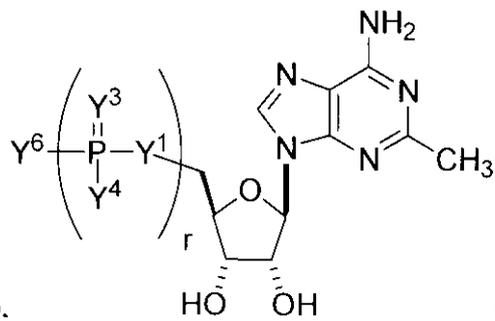
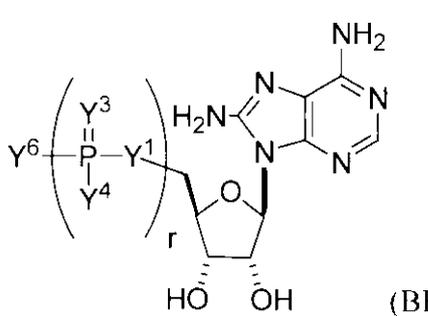
10



20



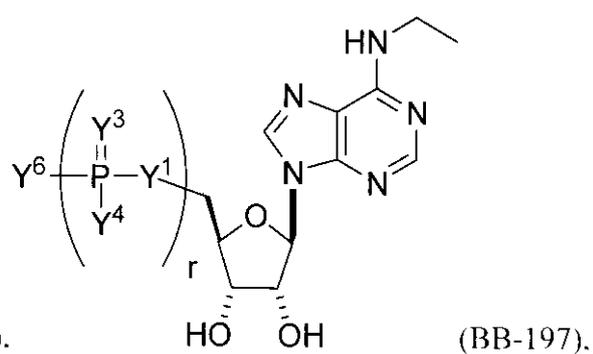
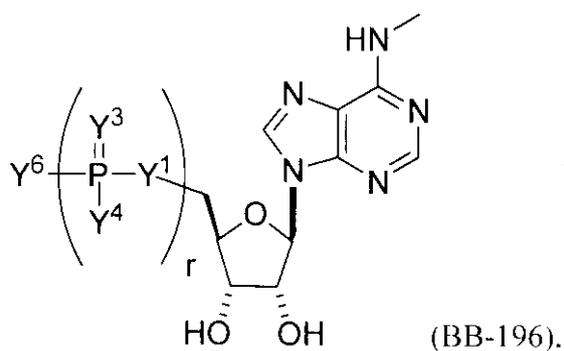
30



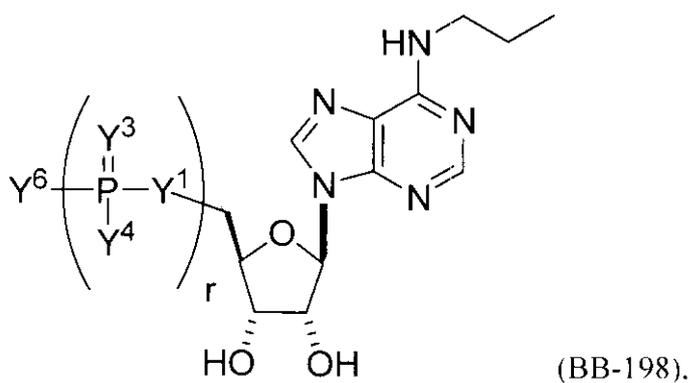
40

【 0 7 8 0 】

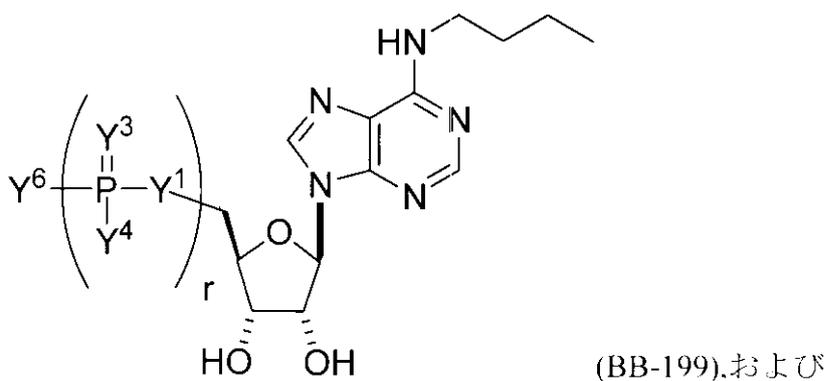
【化 3 6 - 5】



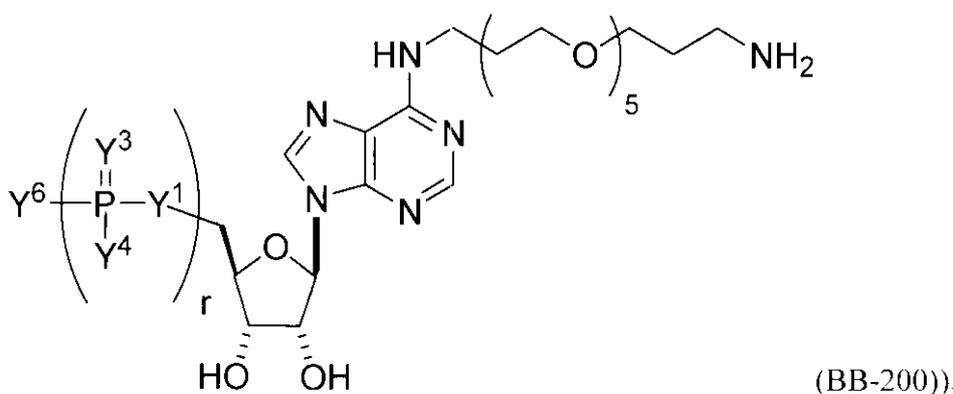
10



20



30



40

【 0 7 8 1】

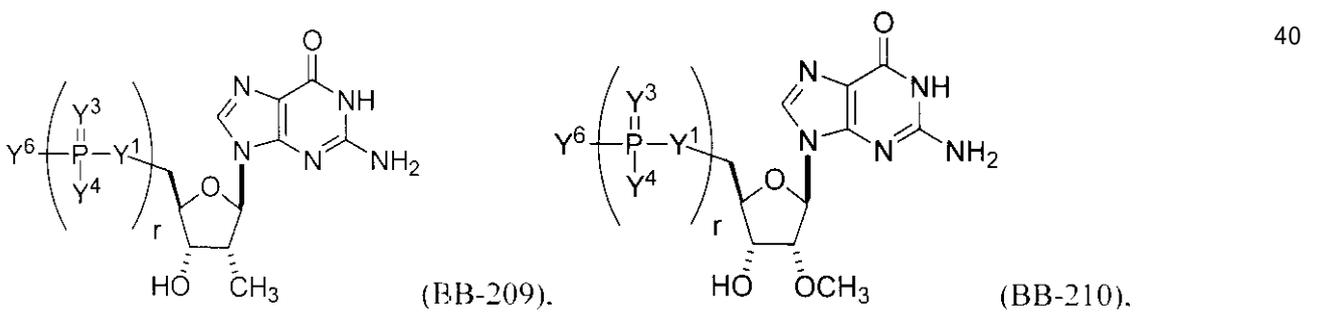
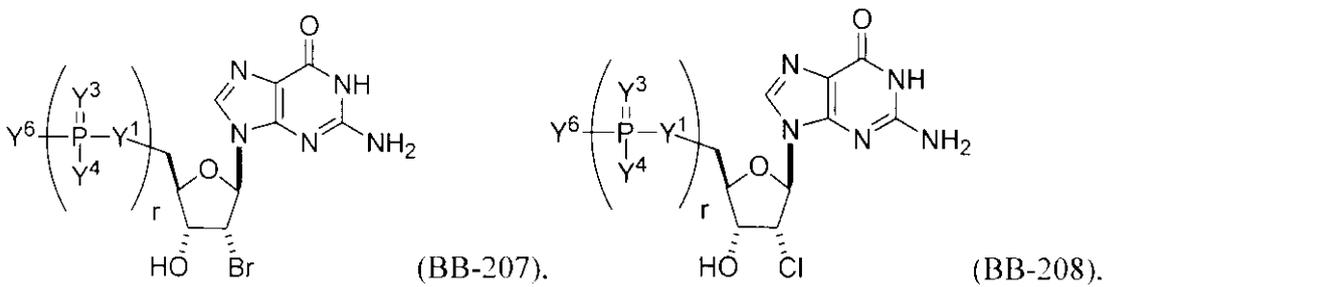
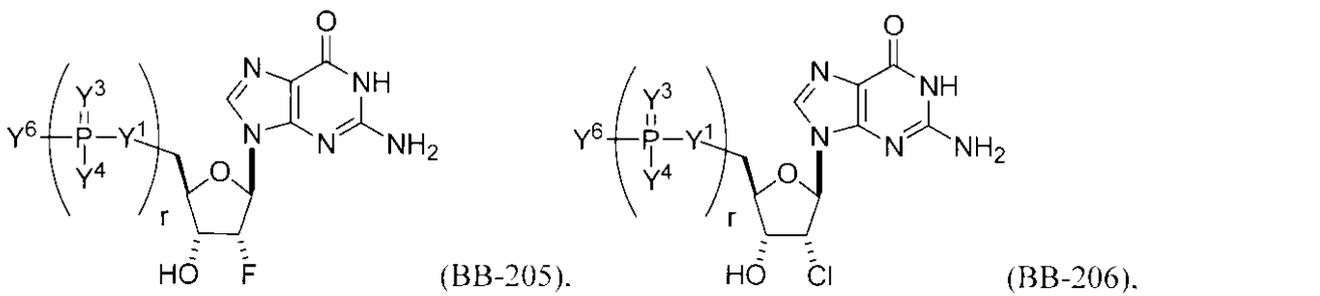
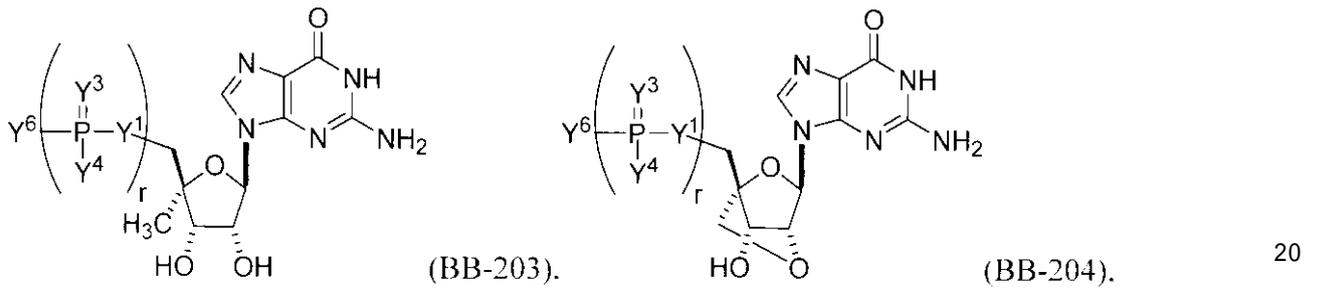
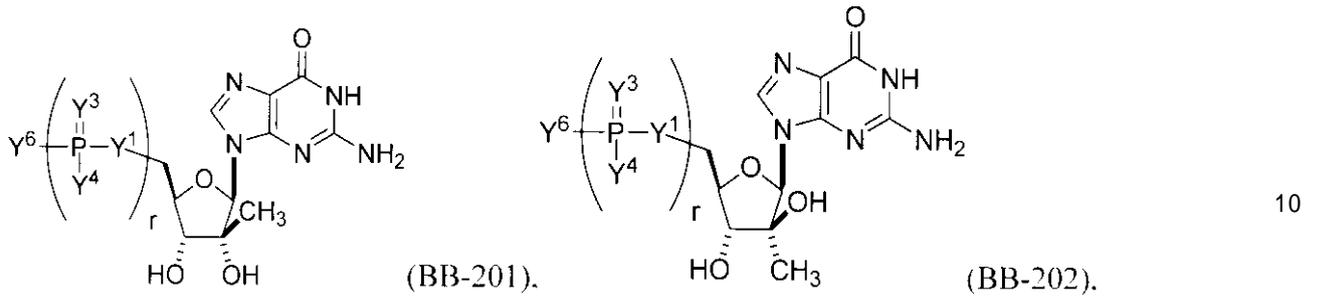
いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、または mRNA に組み込まれ得るビルディングブロック分子は、修飾グアノシンである（例えば、以下からなる群から選択されるもの、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、 Y^1 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^6 、および r は、本明細書に記載の通りである（例えば、各

50

r は、独立して、0 ~ 5、例えば、0 ~ 3、1 ~ 3、または 1 ~ 5 の整数である) :

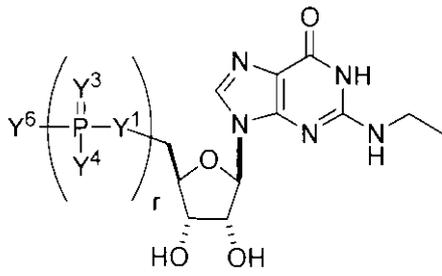
【 0 7 8 2 】

【 化 3 7 - 1 】

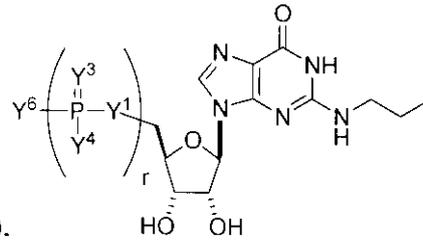


【 0 7 8 3 】

【化 3 7 - 2】

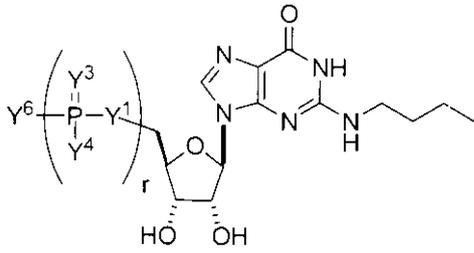


(BB-211).

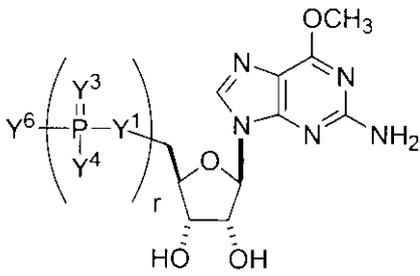


(BB-212).

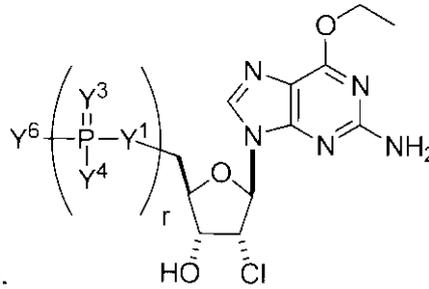
10



(BB-213).

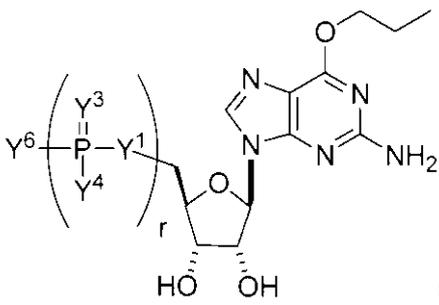


(BB-214).

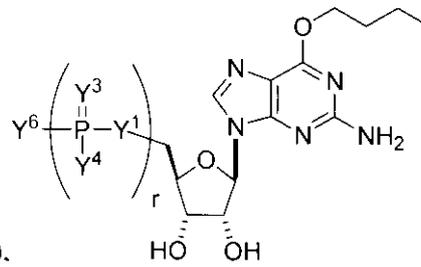


(BB-215).

20

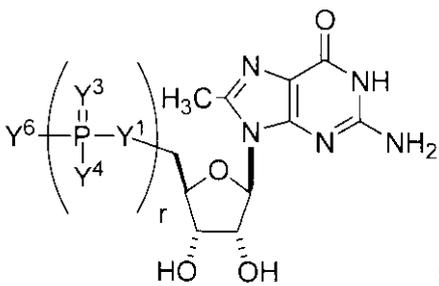


(BB-216).

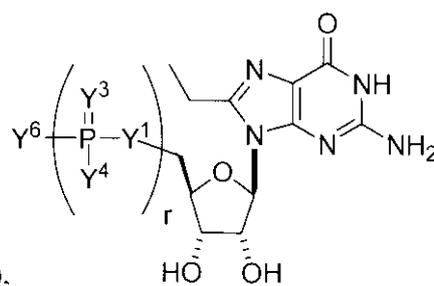


(BB-217).

30



(BB-218).

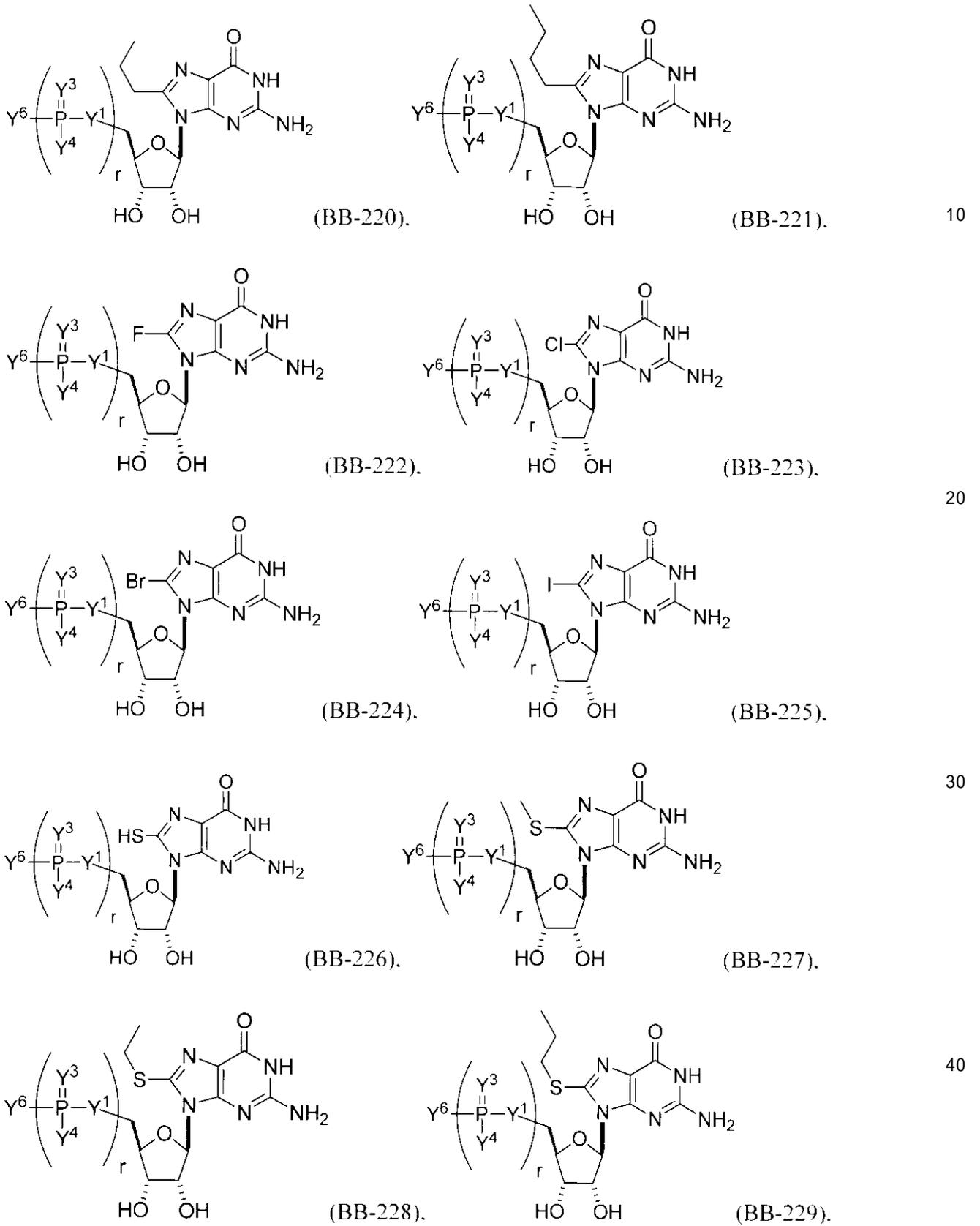


(BB-219).

40

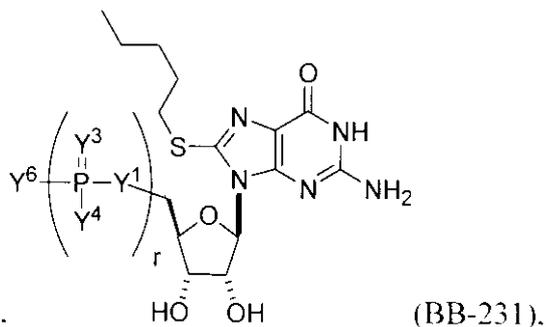
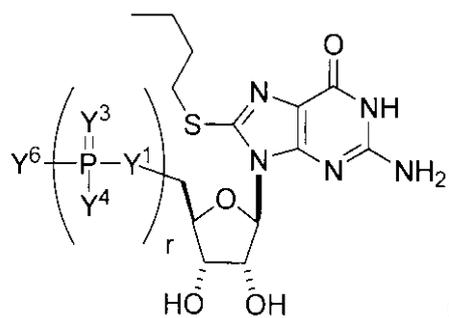
【 0 7 8 4 】

【化 3 7 - 3】

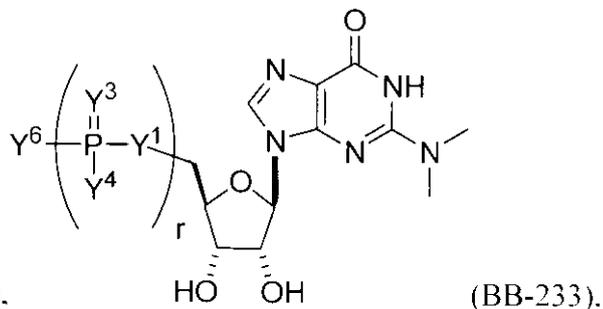
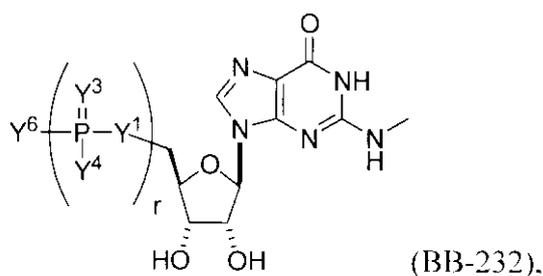


【 0 7 8 5 】

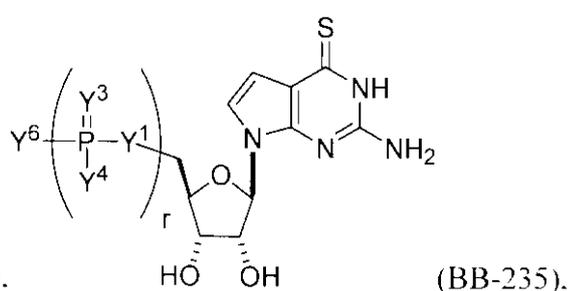
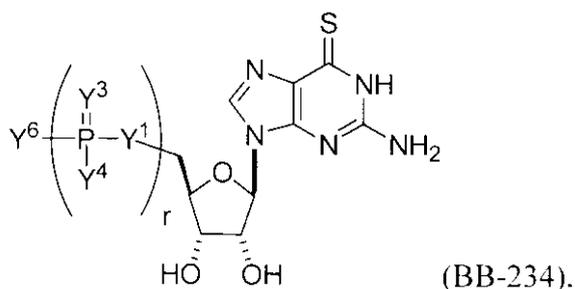
【化 3 7 - 4】



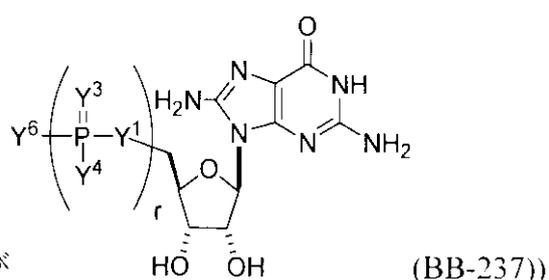
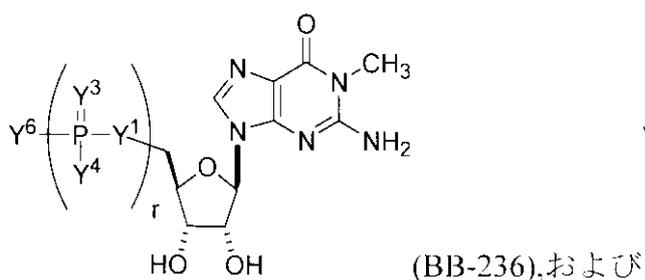
10



20



30



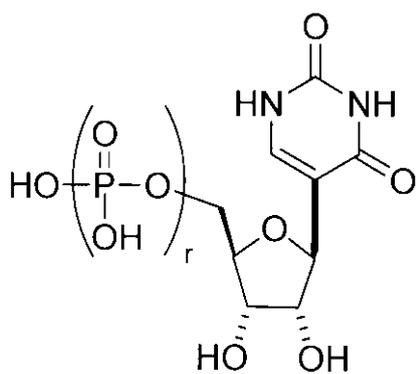
【 0 7 8 6】

40

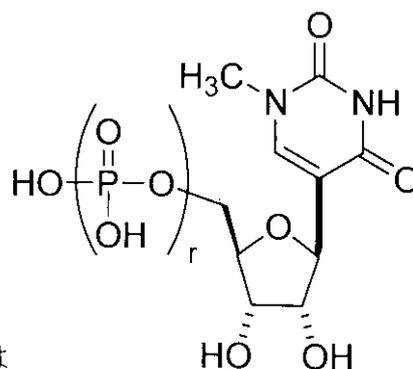
いくつかの実施形態において、化学修飾は、（例えば、ピリミジンヌクレオシド、例えば、シトシンまたはウラシルの）環の C - 5 の C 基の N との置換（例えば、C - 5 の > C H 基の > N R^{N 1} 基との置換（式中、R^{N 1} は、H または任意に置換されたアルキルである））を含み得る。例えば、ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA に組み込まれ得るビルディングブロック分子は、

【 0 7 8 7】

【化 3 8】

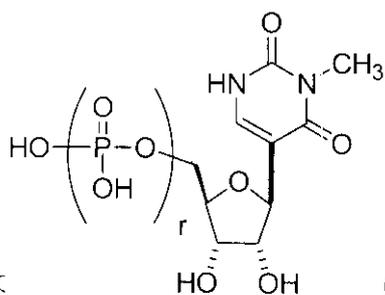


(BB-238)もしくは



(BB-239)

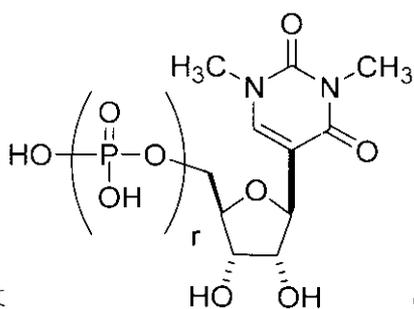
10



もしくは

(BB-240)

20



もしくは

(BB-241).

30

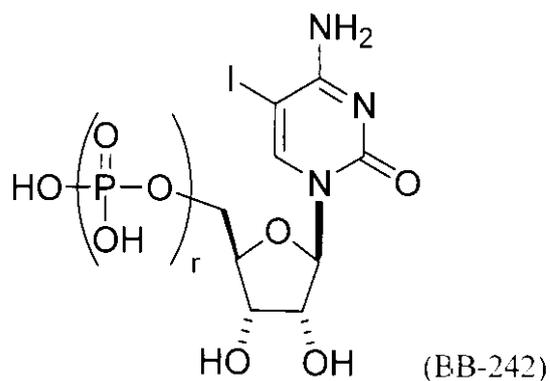
【0788】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり得、式中、各 r は、独立して、0 ~ 5 (例えば、0 ~ 3、1 ~ 3、または 1 ~ 5) の整数である。

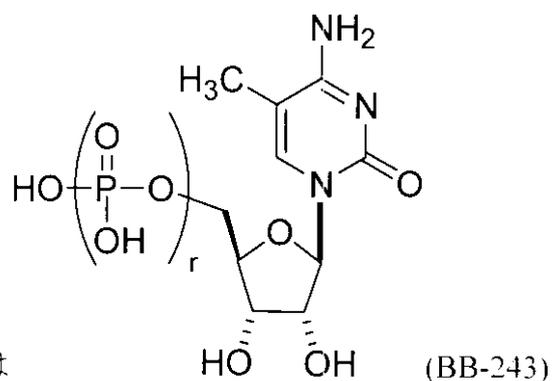
別の実施形態において、化学修飾は、シトシンの C - 5 の水素の八口 (例えば、Br、Cl、F、もしくは I) または任意に置換されたアルキル (例えば、メチル) との置換を含み得る。例えば、ポリヌクレオチド、一次構築物、または mRNA に組み込まれ得るビルディングブロック分子は、

【0789】

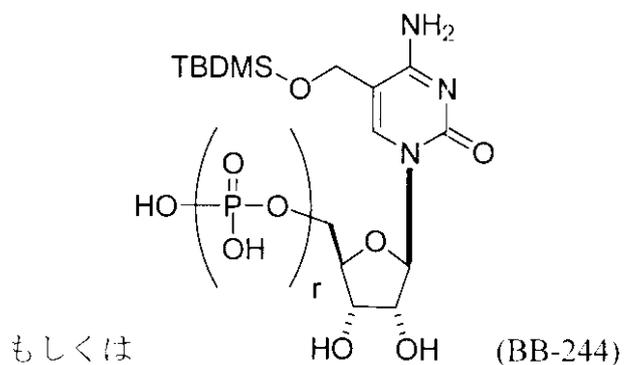
【化39】



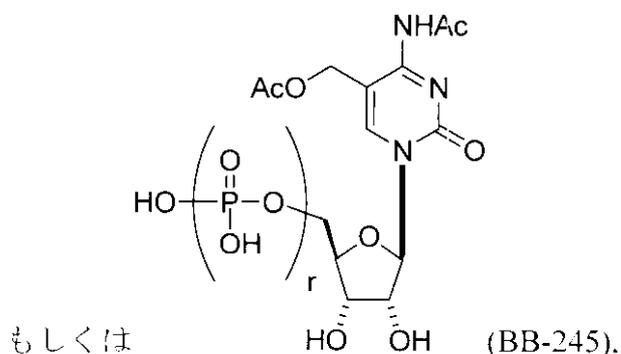
10



20



30



40

【0790】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり得、式中、各 r は、独立して、0 ~ 5 (例えば、0 ~ 3、1 ~ 3、または 1 ~ 5) の整数である。

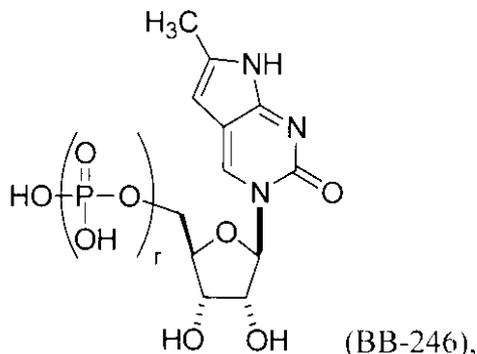
なおさらなる実施形態において、化学修飾は、C - 4 位で NH_2 によって、かつ C - 5 位で炭素原子によって形成される縮合環を含み得る。例えば、ポリヌクレオチド、一次構

50

築物、またはmmRNAに組み込まれ得るビルディングブロック分子は、

【0791】

【化40】



10

【0792】

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり得、式中、各rは、独立して、0~5(例えば、0~3、1~3、または1~5)の整数である。

糖における修飾

ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA(例えば、本明細書に記載のRNAまたはmRNA)に組み込まれ得る修飾ヌクレオチドおよびヌクレオチド(例えば、ビルディングブロック分子)は、リボ核酸の糖において修飾され得る。例えば、2'ヒドロキシル基(OH)は、いくつかの異なる置換基で修飾または置換され得る。2'位での例示の置換には、H、ハロ、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₆₋₁₀アリールオキシ、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、任意に置換されたC₃₋₈シクロアルコキシ、任意に置換されたC₆₋₁₀アリールオキシ、任意に置換されたC₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルコキシ、任意に置換されたC₁₋₁₂(ヘテロシクリル)オキシ、糖(例えば、リボース、ペントース、または本明細書に記載のいずれか)、ポリエチレングリコール(PEG)、-O(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂OR(式中、RがHまたは任意に置換されたアルキルであり、nが0~20(例えば、0~4、0~8、0~10、0~16、1~4、1~8、1~10、1~16、1~20、2~4、2~8、2~10、2~16、2~20、4~8、4~10、4~16、および4~20)の整数である)、2'-ヒドロキシルがC₁₋₆アルキレンまたはC₁₋₆ヘテロアルキレン架橋によって同一のリボース糖の4'-炭素に結合される「ロックド」核酸(LNA)(例示の架橋には、メチレン、プロピレン、エーテル、またはアミノ架橋が挙げられる)、本明細書で定義されるアミノアルキル、本明細書で定義されるアミノアルコキシ、本明細書で定義されるアミノ、および本明細書で定義されるアミノ酸が含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【0793】

概して、RNAは、酸素を有する5員環の糖類リボースを含む。非限定的な例示の修飾ヌクレオチドには、リボースの酸素の(例えば、S、Se、またはアルキレン、例えば、メチレンまたはエチレンとの)置換、二重結合の付加(例えば、リボースをシクロペンチルまたはシクロヘキセニルと置換するため)、リボースの環縮小(例えば、シクロブタンまたはオキサタンを形成するため)、リボースの環拡大(例えば、無水ヘキサトール、アルトリトール、マンニトール、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、およびホスホラミデート骨格も有するモルホリノ等のさらなる炭素またはヘテロ原子を有する6または7員環を形成するため)、多環式形態(例えば、トリシクロ、および「アンロックド」形態、例えば、グリコール核酸(GNA)(例えば、R-GNAまたはS-GNA、リボースがホスホジエステル結合に結合するグリコール単位で置換される部分)、トレオース核酸(TNA、リボースが-L-トレオフラノシル-(3'-2')で置換される部分)、ならびにペプチド核酸(PNA、2'-アミノ-エチル-グリシン結合がリボース

40

50

およびホスホジエステル骨格を置換する部分)が挙げられる。糖基は、リボースの対応する炭素の立体化学配置とは逆の立体化学配置を有する1個以上の炭素も含有し得る。したがって、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA分子は、糖として、例えば、アラビノースを含有するヌクレオチドを含み得る。

【0794】

核酸塩基における修飾

本開示は、修飾ヌクレオシドおよびヌクレオチドを提供する。本明細書に記載の「ヌクレオシド」は、有機塩基(例えば、プリンもしくはピリミジン)またはその誘導体(本明細書において「核酸塩基」とも称される)と組み合わせて糖分子(例えば、ペントースもしくはリボース)またはその誘導体を含有する化合物と定義される。本明細書に記載される「ヌクレオチド」は、リン酸基を含むヌクレオシドと定義される。修飾ヌクレオチドは、(1個以上の修飾または非天然ヌクレオシドを含めるために、例えば、化学的、酵素的、または組換え的に)本明細書に記載の任意の有用な方法によって合成され得る。

10

【0795】

修飾ヌクレオチド塩基対合は、標準のアデノシン-チミン、アデノシン-ウラシル、またはグアノシン-シトシン塩基対のみならず、非標準塩基または修飾塩基を含むヌクレオチド間および/または修飾ヌクレオチド間に形成される塩基対も包含し、水素結合ドナーおよび水素結合受容体の配置は、非標準塩基および標準塩基間または2つの相補的非標準塩基構造間の水素結合を可能にする。そのような非標準塩基対合の一例は、修飾ヌクレオチドイノシンと、アデニン、シトシン、またはウラシルとの間の塩基対合である。

20

【0796】

修飾ヌクレオシドおよびヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含み得る。RNAに見られる核酸塩基の例には、アデニン、グアニン、シトシン、およびウラシルが挙げられるが、これらに限定されない。DNAに見られる核酸塩基の例には、アデニン、グアニン、シトシン、およびチミンが挙げられるが、これらに限定されない。これらの核酸塩基は、修飾または完全に置換されて、強化された特性、例えば、主溝結合パートナーの結合の破壊によるヌクレアーゼへの耐性を有する腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA分子を提供し得る。以下の表9は、各基準のヌクレオチドの化学的外観を特定する。円は、それぞれの化学領域を含む原子を特定する。

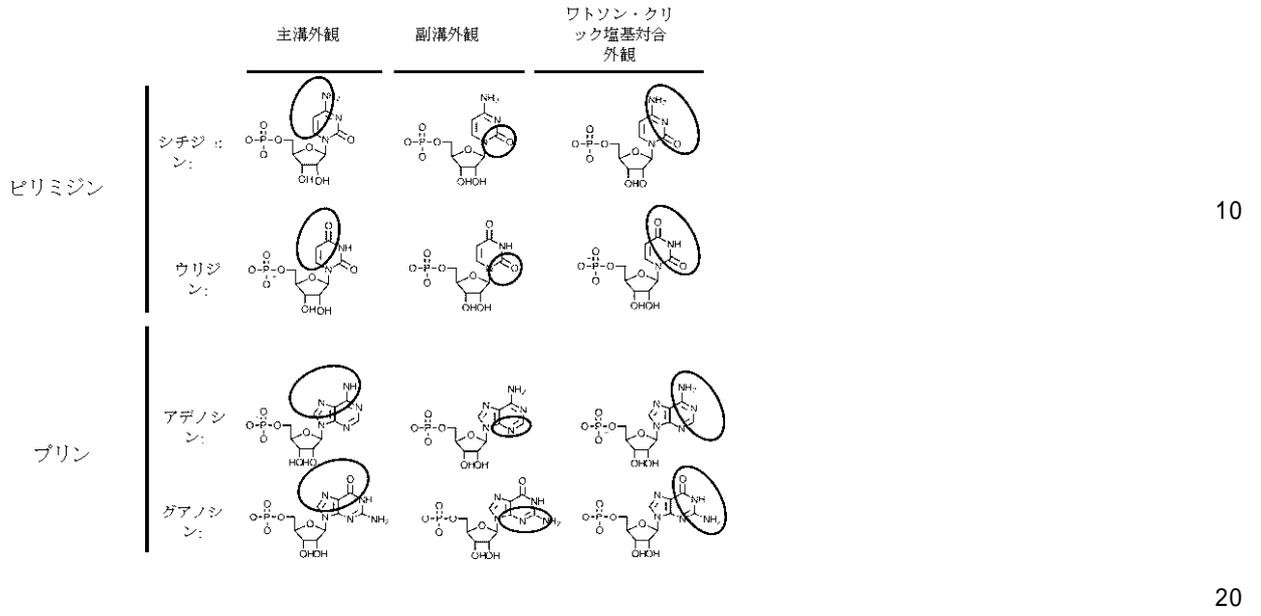
30

【0797】

表9

【0798】

【表 0009】



10

20

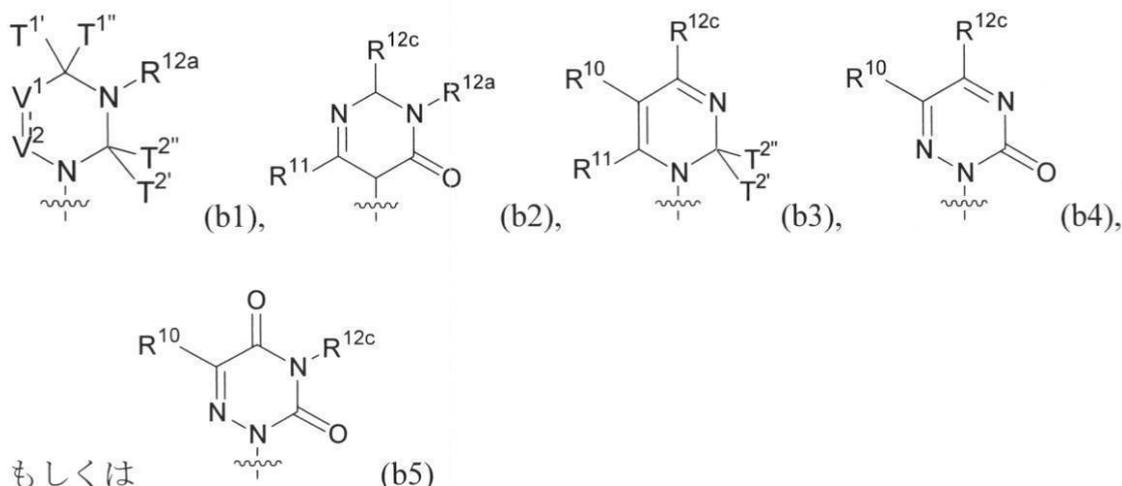
30

【0799】

いくつかの実施形態において、Bは、修飾ウラシルである。例示の修飾ウラシルは、式(b1)~(b5)：

【0800】

【化 4 1 - 1】



10

【 0 8 0 1】

を有するもの、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、

【 0 8 0 2】

【化 4 1 - 2】

20

【 0 8 0 3】

が、一重または二重結合であり、

$T^{1'}$ 、 $T^{1''}$ 、 $T^{2'}$ 、および $T^{2''}$ の各々が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、もしくは任意に置換されたチオアルコキシであるか、または $T^{1'}$ と $T^{1''}$ の組み合わせもしくは $T^{2'}$ と $T^{2''}$ の組み合わせが一緒になって（例えば、 T^2 にあるような）、O（オキシ）、S（チオ）、もしくはSe（セレノ）を形成し、

30

V^1 および V^2 の各々が、独立して、O、S、 $N(R^{Vb})_{n_v}$ 、または $C(R^{Vb})_{n_v}$ であり、式中、 n_v が、0～2の整数であり、各 R^{Vb} が、独立して、H、ハロ、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル（例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか、例えば、トリフルオロアセチルで置換されたもの）、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたアシルアミノアルキル（例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか、例えば、トリフルオロアセチルで置換されたもの）、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルケニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキニル、または任意に置換されたアルキニルオキシ（例えば、本明細書に記載のいずれかの置換基、例えば、アルキルの(1)～(21)から選択された置換基で任意に置換されたもの）であり、

40

R^{10} が、H、ハロ、任意に置換されたアミノ酸、ヒドロキシ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアミノアルケニル、

50

任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルコシカルボニルアルキル、任意に置換されたアルコシカルボニルアルケニル、任意に置換されたアルコシカルボニルアルキニル、任意に置換されたアルコシカルボニルアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルキル、または任意に置換されたカルバモイルアルキルであり、

R^{11} が、H または任意に置換されたアルキルであり、

R^{12a} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたカルボキシアルキル（例えば、ヒドロキシで任意に置換されたもの）、任意に置換されたカルボキシアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアミノアルキル、または任意に置換されたカルバモイルアルキルであり、

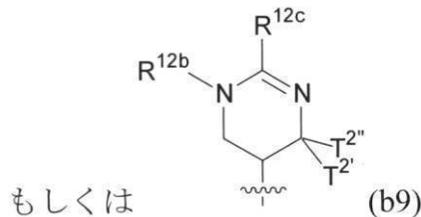
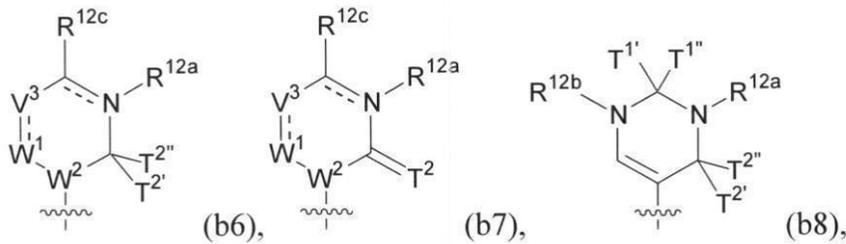
R^{12c} が、H、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニルである。

【0804】

他の例示の修飾ウラシルは、式 (b6) ~ (b9) :

【0805】

【化42-1】



【0806】

を有するもの、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、

【0807】

【化42-2】

【0808】

が、一重または二重結合であり、

$T^{1'}$ 、 $T^{1''}$ 、 $T^{2'}$ 、および $T^{2''}$ の各々が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、もしくは任意に置換されたチオアルコキシであるか、または $T^{1'}$ と $T^{1''}$ の組み合わせが一緒になって（例えば、 T^1 にあるような）、または $T^{2'}$ と $T^{2''}$ の組み合わせが一緒になって（例えば、 T^2 にあるような）、O（オキソ）、S（チオ）、もしくは Se（セレノ）を形成するか、または各 T^1 および T^2

が、独立して、O (オキシ)、S (チオ)、もしくはSe (セレノ)であり、

W^1 および W^2 の各々が、独立して、 $N(R^{W^a})_{n_w}$ または $C(R^{W^a})_{n_w}$ であり、式中、 n_w が、0 ~ 2 の整数であり、各 R^{W^a} が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシであり、

各 V^3 が、独立して、O、S、 $N(R^{V^a})_{n_v}$ 、または $C(R^{V^a})_{n_v}$ であり、式中、 n_v が、0 ~ 2 の整数であり、各 R^{V^a} が、独立して、H、ハロ、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルキルヘテロシクリル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、または任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルキル (例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか、例えば、トリフルオロアセチル、もしくはスルホアルキルで置換されたもの)、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたアシルアミノアルキル (例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか、例えば、トリフルオロアセチルで置換されたもの)、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルケニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアシル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルキル (例えば、ヒドロキシおよび/もしくはO-保護基で任意に置換されたもの)、任意に置換されたカルボキシアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアミノアルキル、または任意に置換されたカルバモイルアルキル (例えば、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、アルキルの(1) ~ (21)から選択される置換基で任意に置換されたもの)であり、 R^{V^a} および $R^{1,2,c}$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリアル、または任意に置換されたヘテロシクリル (例えば、5もしくは6員環)を形成し得、

$R^{1,2,a}$ が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたカルボキシアルキル (例えば、ヒドロキシおよび/もしくはO-保護基で任意に置換されたもの)、任意に置換されたカルボキシアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアミノアルキル、任意に置換されたカルバモイルアルキルであるか、または不在であり、

$R^{1,2,b}$ は、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたアルキルアリアル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルキルヘテロシクリル、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルコキシカルボニルアシル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルコキシ、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルケニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルキル (例えば、ヒドロキシおよび/もしくはO-保護基で任意に置換されたもの)、任意に置換されたカルボキシアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアミノアルキル、または任意に置換されたカルバモイルアルキルであり、

$R^{1,2,b}$ と T^1 の組み合わせまたは $R^{1,2,b}$ と $R^{1,2,c}$ の組み合わせと一緒にあって、任意に置換されたヘテロシクリルを形成し得、

$R^{1,2,c}$ は、H、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアミノ、任意に置換されたアミノアル

10

20

30

40

50

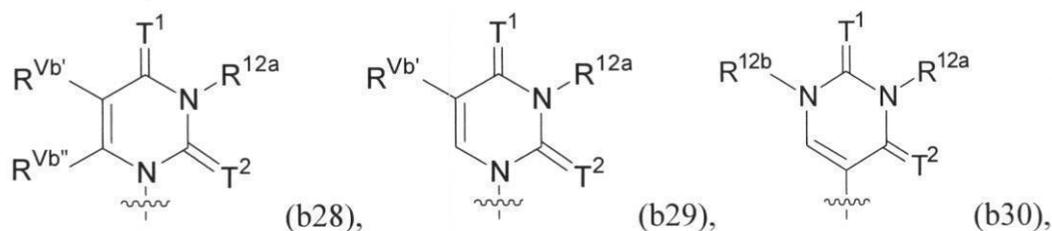
キル、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニルである。

【0809】

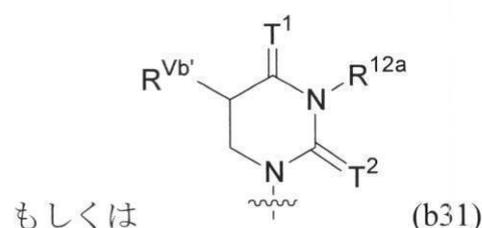
さらなる例示の修飾ウラシルは、式(b28)~(b31)：

【0810】

【化43】



10



20

【0811】

を有するもの、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、

T¹ および T² の各々が、独立して、O (オキソ)、S (チオ)、または Se (セレノ) であり、

各 R^{Vb'} および R^{Vb''} が、独立して、H、ハロ、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたヒドロキシア
 ルキル、任意に置換されたヒドロキシア
 ルケニル、任意に置換されたヒドロキシア
 ルキニル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアル
 コキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意
 に置換されたアミノアルキル (例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか
 、例えば、トリフルオロアセチル、もしくはスルホアルキルで置換されたもの)、任意に
 置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたア
 シルアミノアルキル (例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか、例えば
 、トリフルオロアセチルで置換されたもの)、任意に置換されたアルコキシカルボニルア
 ルキル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルケニル、任意に置換されたアルコキ
 シカルボニルアルキニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアシル、任意に置換さ
 れたアルコキシカルボニルアルコキシ、任意に置換されたカルボキシア
 ルキル (例えば、
 ヒドロキシおよび/もしくはO-保護基で任意に置換されたもの)、任意に置換されたカル
 ボキシア
 ルコキシ、任意に置換されたカルボキシア
 ミノアルキル、または任意に置換され
 たカルバモイルアルキル (例えば、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、アルキル
 の(1)~(21)から選択される置換基で任意に置換されたもの)であり (例えば、R^{Vb'}
 が、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、または任意に置換
 されたアミノアルキル、例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか、例
 えば、トリフルオロアセチル、もしくはスルホアルキルで置換されたものであり)、

30

40

R^{12a} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボキシア
 ミノアル
 キル、任意に置換されたアミノアルキル (例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載
 のいずれか、例えば、トリフルオロアセチル、もしくはスルホアルキルで置換されたもの
)、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニルであ
 り、

50

R^{12b} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル（例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか、例えば、トリフルオロアセチル、もしくはスルホアルキルで置換されたもの）、

任意に置換されたアルコキシカルボニルシル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルコキシ、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルケニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルキル、または任意に置換されたカルバモイルアルキルである。

【0812】

特定の実施形態において、 T^1 は、O（オキソ）であり、 T^2 は、S（チオ）またはSe（セレノ）である。他の実施形態では、 T^1 は、S（チオ）であり、 T^2 は、O（オキソ）またはSe（セレノ）である。いくつかの実施形態において、 $R^{vb'}$ は、H、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシである。

【0813】

他の実施形態では、各 R^{12a} および R^{12b} は、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたヒドロキシアルキルである。特定の実施形態において、 R^{12a} は、Hである。他の実施形態では、 R^{12a} も R^{12b} もいずれもHである。

【0814】

いくつかの実施形態において、 R^{12b} の各 $R^{vb'}$ は、独立して、任意に置換されたアミノアルキル（例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか、例えば、トリフルオロアセチル、もしくはスルホアルキルで置換されたもの）、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル、または任意に置換されたアシルアミノアルキル（例えば、N-保護基、例えば、本明細書に記載のいずれか、例えば、トリフルオロアセチルで置換されたもの）である。いくつかの実施形態において、任意に置換されたアミノアルキルのアミノおよび/またはアルキルは、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたスルホアルキル、任意に置換されたカルボキシ（例えば、O-保護基で置換されたもの）、任意に置換されたヒドロキシ（例えば、O-保護基で置換されたもの）、任意に置換されたカルボキシアルキル（例えば、O-保護基で置換されたもの）、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキル（例えば、O-保護基で置換されたもの）、またはN-保護基のうち1つ以上で置換される。いくつかの実施形態において、任意に置換されたアミノアルキルは、任意に置換されたスルホアルキルまたは任意に置換されたアルケニルで置換される。特定の実施形態において、 R^{12a} も $R^{vb''}$ もいずれもHである。特定の実施形態において、 T^1 は、O（オキソ）であり、 T^2 は、S（チオ）またはSe（セレノ）である。

【0815】

いくつかの実施形態において、 $R^{vb'}$ は、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキルまたは任意に置換されたカルバモイルアルキルである。

特定の実施形態において、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、または R^{va} の任意の置換基は、ポリエチレングリコール基（例えば、 $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ であり、式中、 $s1$ が、1~10（例えば、1~6もしくは1~4）の整数であり、 $s2$ および $s3$ の各々が、独立して、0~10（例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、もしくは1~10）の整数であり、 R' が、Hもしくは C_{1-20} アルキルである）、またはアミノ-ポリエチレングリコール基（例えば、 $-NR^N1(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^N1$ であり、式中、 $s1$ が、1~10（例えば、1~6もしくは1~4）の整数であり、 $s2$ および $s3$ の各々が、独立して

10

20

30

40

50

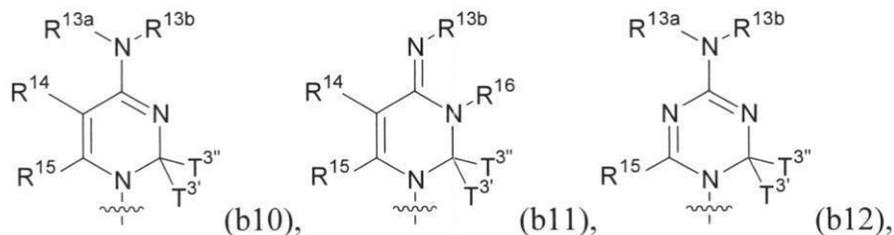
、0～10（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、もしくは1～10）の整数であり、各 R^{N-1} が、独立して、水素もしくは任意に置換された C_{1-6} アルキルである）である。

【0816】

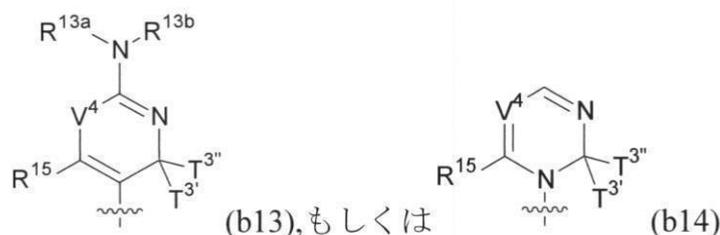
いくつかの実施形態において、Bは、修飾シトシンである。例示の修飾シトシンは、式(b10)～(b14)：

【0817】

【化44】



10



20

【0818】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、

$T^{3'}$ および $T^{3''}$ の各々が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、もしくは任意に置換されたチオアルコキシであるか、または $T^{3'}$ と $T^{3''}$ の組み合わせが一緒になって（例えば、 T^3 にあるような）、O（オキソ）、S（チオ）、もしくはSe（セレノ）を形成し、

各 V^4 が、独立して、O、S、N(R^{V^c}) $_{n_v}$ 、またはC(R^{V^c}) $_{n_v}$ であり、式中、 n_v が、0～2の整数であり、各 R^{V^c} が、独立して、H、ハロ、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルキルヘテロシクリル、または任意に置換されたアルキニルオキシ（例えば、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、アルキルの(1)～(21)から選択される置換基で任意に置換されたもの）であり、 R^{13b} と R^{V^c} の組み合わせが一緒になって、任意に置換されたヘテロシクリルを形成し得、

30

各 V^5 が、独立して、N(R^{V^d}) $_{n_v}$ 、またはC(R^{V^d}) $_{n_v}$ であり、式中、 n_v が、0～2の整数であり、各 R^{V^d} が、独立して、H、ハロ、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルキルヘテロシクリル、または任意に置換されたアルキニルオキシ（例えば、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、アルキルの(1)～(21)から選択される置換基で任意に置換されたもの）であり（例えば、 V^5 が、-CHまたはNであり）、

40

R^{13a} および R^{13b} の各々が、独立して、H、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアシルオキシアルキル、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシであり、 R^{13b} と R^{14} の組み合わせが一緒になって、任意に置換されたヘテロシクリルを形成し得、

各 R^{14} が、独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアシル、

50

任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヒドロキシアルキル（例えば、O-保護基で置換されたもの）、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、任意に置換されたアシルオキシアルキル、任意に置換されたアミノ（例えば、-NHR（式中、Rが、H、アルキル、アリール、もしくはホスホリルである））、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルキルヘテロシクリル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキルであり、

10

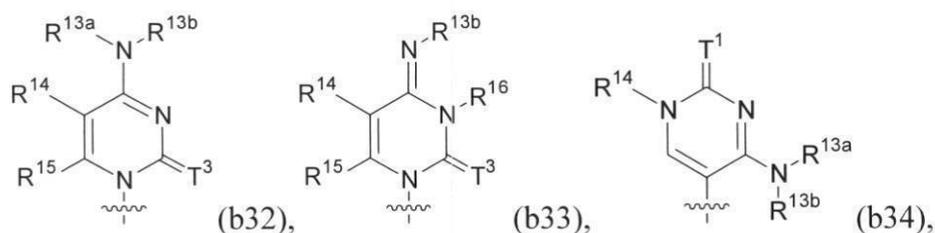
R¹⁵ および R¹⁶ の各々が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、または任意に置換されたアルキニルである。

【0819】

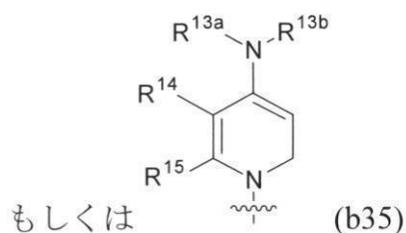
さらなる例示の修飾シトシンは、式(b32) ~ (b35) :

【0820】

【化45】



20



30

【0821】

を有するもの、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、

T¹ および T³ の各々が、独立して、O（オキソ）、S（チオ）、またはSe（セレノ）であり、

R^{13a} および R^{13b} の各々が、独立して、H、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアシルオキシアルキル、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシであり、R^{13b} と R¹⁴ の組み合わせが一緒になって、任意に置換されたヘテロシクリルを形成し得、

40

各 R¹⁴ が、独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヒドロキシアルキル（例えば、O-保護基で置換されたもの）、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコキシアルコキシ、任意に置換されたアシルオキシアルキル、任意に置換されたアミノ（例えば、-NHR（式中、Rが、H、アルキル、アリール、もしくはホスホリルである））、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルキルヘテロシクリル、任意に置換され

50

たアミノアルキル（例えば、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル）、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニルであり、

R^{15} および R^{16} の各々が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、または任意に置換されたアルキニルである（例えば、 R^{15} が、Hであり、 R^{16} が、Hまたは任意に置換されたアルキルである）。

【0822】

いくつかの実施形態において、 R^{15} は、Hであり、 R^{16} は、Hまたは任意に置換されたアルキルである。特定の実施形態において、 R^{14} は、H、アシル、またはヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{14} は、ハロである。いくつかの実施形態において、 R^{14} も R^{15} もいずれもHである。いくつかの実施形態において、 R^{15} も R^{16} もいずれもHである。いくつかの実施形態において、 R^{14} および R^{15} および R^{16} の各々は、Hである。さらなる実施形態において、 R^{13a} および R^{13b} の各々は、独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルである。

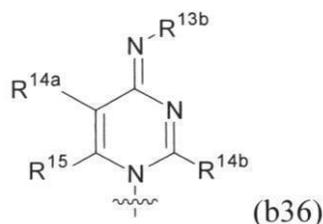
10

【0823】

修飾シトシンのさらなる非限定的な例には、式（b36）：

【0824】

【化46】



20

【0825】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体が挙げられ、式中、

各 R^{13b} が、独立して、H、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアシルオキシアルキル、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシであり、 R^{13b} と R^{14b} の組み合わせが一緒になって、任意に置換されたヘテロシクリルを形成し得、

30

各 R^{14a} および R^{14b} が、独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヒドロキシアルキル（例えば、O-保護基で置換されたもの）、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、任意に置換されたアルキニルオキシ、任意に置換されたアミノアルコキシ、任意に置換されたアルコシアルコキシ、任意に置換されたアシルオキシアルキル、任意に置換されたアミノ（例えば、-NHR（式中、Rが、H、アルキル、アリール、ホスホリル、任意に置換されたアミノアルキル、もしくは任意に置換されたカルボキシアミノアルキルである））、アジド、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルキルヘテロシクリル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、または任意に置換されたアミノアルキニルであり、

40

R^{15} の各々が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、または任意に置換されたアルキニルである。

【0826】

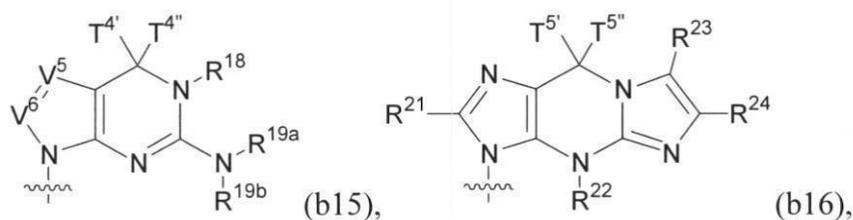
特定の実施形態において、 R^{14b} は、任意に置換されたアミノ酸（例えば、任意に置換されたリジン）である。いくつかの実施形態において、 R^{14a} は、Hである。

50

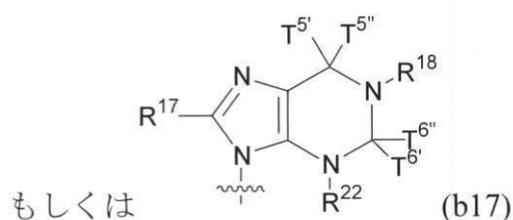
いくつかの実施形態において、Bは、修飾グアニンである。例示の修飾グアニンは、式 (b15) ~ (b17) :

【0827】

【化47】



10



20

【0828】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、

$T^{4'}$ 、 $T^{4''}$ 、 $T^{5'}$ 、 $T^{5''}$ 、 $T^{6'}$ 、および $T^{6''}$ の各々が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシであり、 $T^{4'}$ と $T^{4''}$ の組み合わせ（例えば、 T^4 にあるような）または $T^{5'}$ と $T^{5''}$ の組み合わせ（例えば、 T^5 にあるような）または $T^{6'}$ と $T^{6''}$ の組み合わせ（例えば、 T^6 にあるような）が一緒になって、O（オキシ）、S（チオ）、またはSe（セレノ）を形成し、

V^5 および V^6 の各々が、独立して、O、S、N(R^{V^d}) $_{n_v}$ 、またはC(R^{V^d}) $_{n_v}$ であり、式中、 n_v が、0~2の整数であり、各 R^{V^d} が、独立して、H、ハロ、チオール、任意に置換されたアミノ酸、シアノ、アミジン、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、または任意に置換されたアルキニルオキシ（例えば、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、アルキルの(1)~(21)から選択される置換基で任意に置換されたもの）、任意に置換されたチオアルコキシ、または任意に置換されたアミノであり、

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々が、独立して、H、ハロ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアミノ、または任意に置換されたアミノ酸である。

【0829】

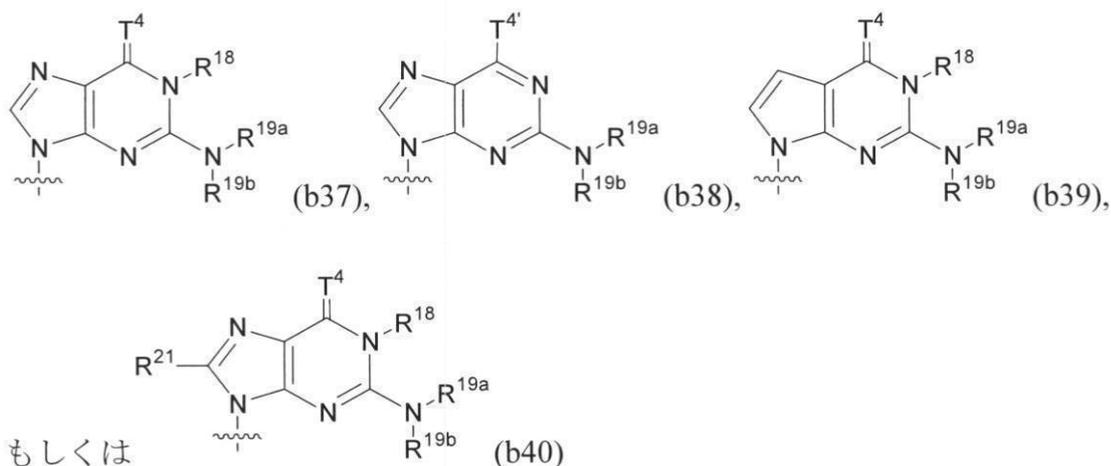
例示の修飾グアノシンは、式 (b37) ~ (b40) :

【0830】

30

40

【化48】



10

【0831】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、

T^4 の各々が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシであり、各 T^4 が、独立して、O（オキソ）、S（チオ）、またはSe（セレノ）であり、

20

R^{18} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、および R^{21} の各々が、独立して、H、ハロ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたチオアルコキシ、任意に置換されたアミノ、または任意に置換されたアミノ酸である。

【0832】

いくつかの実施形態において、 R^{18} は、Hまたは任意に置換されたアルキルである。さらなる実施形態において、 T^4 は、オキソである。いくつかの実施形態において、 R^{19a} および R^{19b} の各々は、独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルである。

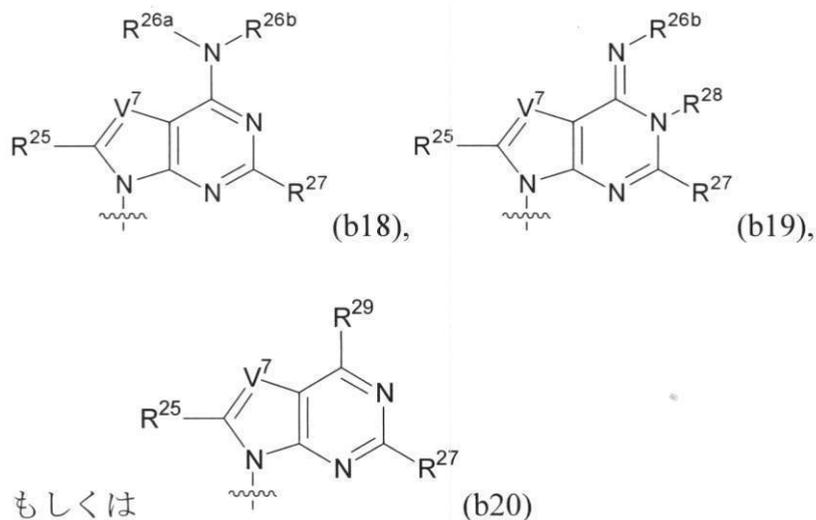
【0833】

いくつかの実施形態において、Bは、修飾アデニンである。例示の修飾アデニンは、式(b18)~(b20)：

30

【0834】

【化49】



40

50

【0835】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、各 V^7 が、独立して、O、S、 $N(R^{Ve})_{n_v}$ 、または $C(R^{Ve})_{n_v}$ であり、式中、 n_v が、0 ~ 2 の整数であり、各 R^{Ve} が、独立して、H、ハロ、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニルオキシ、または任意に置換されたアルキニルオキシ（例えば、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、アルキルの(1) ~ (21)から選択される置換基で任意に置換されたもの）であり、

各 R^{25} が、独立して、H、ハロ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたチオアルコキシ、または任意に置換されたアミノであり、

R^{26a} および R^{26b} の各々が、独立して、H、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたカルバモイルアルキル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、またはポリエチレングリコール基（例えば、 $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}OR'$ （式中、 s_1 が、1 ~ 10（例えば、1 ~ 6 または 1 ~ 4）の整数であり、 s_2 および s_3 の各々が、独立して、0 ~ 10（例えば、0 ~ 4、0 ~ 6、1 ~ 4、1 ~ 6、または 1 ~ 10）の整数であり、 R' が、H または C_{1-20} アルキル）である）、またはアミノポリエチレングリコール基（例えば、 $-NR^{N1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N1}$ （式中、 s_1 が、1 ~ 10（例えば、1 ~ 6 または 1 ~ 4）の整数であり、 s_2 および s_3 の各々が、独立して、0 ~ 10（例えば、0 ~ 4、0 ~ 6、1 ~ 4、1 ~ 6、または 1 ~ 10）の整数であり、各 R^{N1} が、独立して、水素または任意に置換された C_{1-6} アルキルである））であり、

各 R^{27} が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、または任意に置換されたアミノであり、

各 R^{28} が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、または任意に置換されたアルキニルであり、

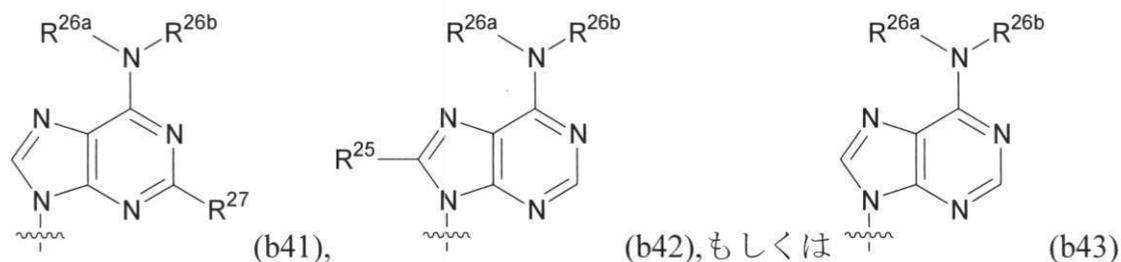
各 R^{29} が、独立して、H、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたカルバモイルアルキル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたアルコキシ、または任意に置換されたアミノである。

【0836】

例示の修飾アデニンは、式 (b41) ~ (b43) :

【0837】

【化50】



【0838】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含み、式中、

10

20

30

40

50

各 R^{25} が、独立して、H、ハロ、チオール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたチオアルコキシ、または任意に置換されたアミノであり、

R^{26a} および R^{26b} の各々が、独立して、H、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアミノ酸、任意に置換されたカルバモイルアルキル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルケニル、任意に置換されたヒドロキシアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、またはポリエチレングリコール基（例えば、 $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ （式中、 $s1$ が、 $1 \sim 10$ （例えば、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$ ）の整数であり、 $s2$ および $s3$ の各々が、独立して、 $0 \sim 10$ （例えば、 $0 \sim 4$ 、 $0 \sim 6$ 、 $1 \sim 4$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 10$ ）の整数であり、 R' が、H または $C_{1 \sim 20}$ アルキルである））、またはアミノポリエチレングリコール基（例えば、 $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ （式中、 $s1$ が、 $1 \sim 10$ （例えば、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$ ）の整数であり、 $s2$ および $s3$ の各々が、独立して、 $0 \sim 10$ （例えば、 $0 \sim 4$ 、 $0 \sim 6$ 、 $1 \sim 4$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 10$ ）の整数であり、各 R^{N1} が、独立して、水素または任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである））であり、

各 R^{27} が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたチオアルコキシ、または任意に置換されたアミノである。

【0839】

いくつかの実施形態において、 R^{26a} は、H であり、 R^{26b} は、任意に置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{26a} および R^{26b} の各々は、独立して、任意に置換されたアルキルである。特定の実施形態において、 R^{27} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、または任意に置換されたチオアルコキシである。他の実施形態では、 R^{25} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、または任意に置換されたチオアルコキシである。

【0840】

特定の実施形態において、 R^{26a} 、 R^{26b} 、または R^{29} の任意の置換基は、ポリエチレングリコール基（例えば、 $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ （式中、 $s1$ が、 $1 \sim 10$ （例えば、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$ ）の整数であり、 $s2$ および $s3$ の各々が、独立して、 $0 \sim 10$ （例えば、 $0 \sim 4$ 、 $0 \sim 6$ 、 $1 \sim 4$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 10$ ）の整数であり、 R' が、H または $C_{1 \sim 20}$ アルキルである））、またはアミノポリエチレングリコール基（例えば、 $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ （式中、 $s1$ が、 $1 \sim 10$ （例えば、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$ ）の整数であり、 $s2$ および $s3$ の各々が、独立して、 $0 \sim 10$ （例えば、 $0 \sim 4$ 、 $0 \sim 6$ 、 $1 \sim 4$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 10$ ）の整数であり、各 R^{N1} が、独立して、水素または任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである））である。

【0841】

いくつかの実施形態において、B は、式 (b21) :

【0842】

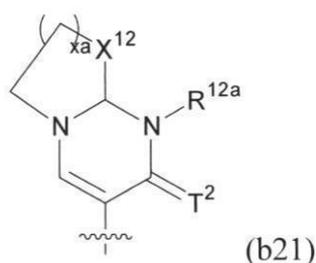
10

20

30

40

【化 5 1】



10

【 0 8 4 3】

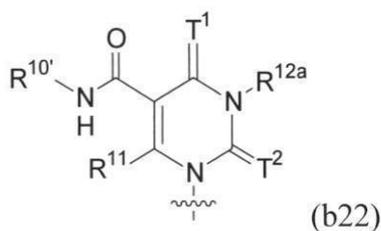
を有し得、式中、 X^{12} は、独立して、O、S、任意に置換されたアルキレン（例えば、メチレン）、または任意に置換されたヘテロアルキレンであり、 xa は、0～3の整数であり、 R^{12a} および T^2 は、本明細書に記載の通りである。

【 0 8 4 4】

いくつかの実施形態において、B は、式 (b22) :

【 0 8 4 5】

【化 5 2】



20

【 0 8 4 6】

を有し得、式中、 $R^{10'}$ は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルコシカルボニルアルキル、任意に置換されたアルコシカルボニルアルケニル、任意に置換されたアルコシカルボニルアルキニル、任意に置換されたアルコシカルボニルアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルキル、または任意に置換されたカルバモイルアルキルであり、 R^{11} 、 R^{12a} 、 T^1 、および T^2 は、本明細書に記載の通りである。

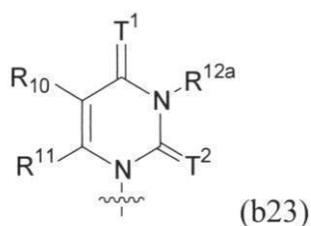
30

【 0 8 4 7】

いくつかの実施形態において、B は、式 (b23) :

【 0 8 4 8】

【化 5 3】



40

【 0 8 4 9】

を有し得、式中、 R^{10} は、任意に置換されたヘテロシクリル（例えば、任意に置換され

50

たフリル、任意に置換されたチエニル、もしくは任意に置換されたピロリル)、任意に置換されたアリール(例えば、任意に置換されたフェニルもしくは任意に置換されたナフチル)、または本明細書に記載の任意の置換基(例えば、 R^{10} のもの)であり、 R^{11} (例えば、Hまたは本明細書に記載の任意の置換基)、 R^{12a} (例えば、Hまたは本明細書に記載の任意の置換基)、 T^1 (例えば、オキソまたは本明細書に記載の任意の置換基)、および T^2 (例えば、オキソまたは本明細書に記載の任意の置換基)は、本明細書に記載の通りである。

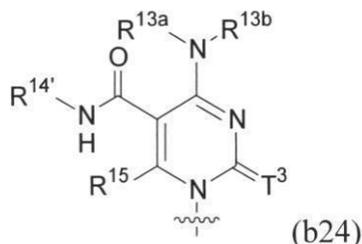
【0850】

いくつかの実施形態において、Bは、式(b24)：

【0851】

10

【化54】



【0852】

20

を有し得、式中、 $R^{14'}$ は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルキルアリール、任意に置換されたアルキルヘテロシクリル、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミノアルケニル、任意に置換されたアミノアルキニル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルケニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキニル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルキル、任意に置換されたアルコキシカルボニルアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルコキシ、任意に置換されたカルボキシアルキル、または任意に置換されたカルバモイルアルキルであり、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{15} 、および T^3 は、本明細書に記載の通りである。

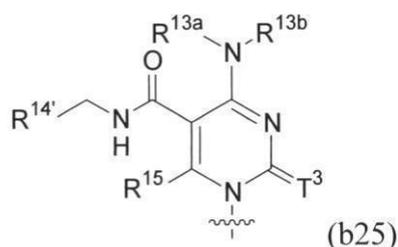
30

【0853】

いくつかの実施形態において、Bは、式(b25)：

【0854】

【化55】



40

【0855】

を有し得、式中、 $R^{14'}$ は、任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、任意に置換されたフリル、任意に置換されたチエニル、もしくは任意に置換されたピロリル)、任意に置換されたアリール(例えば、任意に置換されたフェニルもしくは任意に置換されたナフチル)、または本明細書に記載の任意の置換基(例えば、 R^{14} または $R^{14'}$ のもの)であり、 R^{13a} (例えば、Hまたは本明細書に記載の任意の置換基)、 R^{13b} (例えば、Hまたは本明細書に記載の任意の置換基)、 R^{15} (例えば、Hまたは本明細書に記載の任意の置換基)、および T^3 (例えば、オキソまたは本明細書に記載の任意の置換基)

50

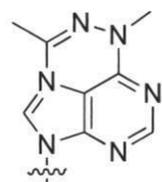
)は、本明細書に記載の通りである。

【0856】

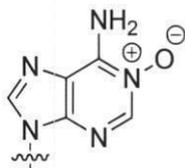
いくつかの実施形態において、Bは、シトシン、グアニン、アデニン、およびウラシルからなる群から選択される核酸塩基である。いくつかの実施形態において、Bは、

【0857】

【化56】



(b26) または



(b27)

10

【0858】

であり得る。

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾ウラシルである。修飾ウラシルを有する例示の核酸塩基およびヌクレオシドには、シュードウリジン()、ピリジン-4-オンリボヌクレオシド、5-アザ-ウリジン、6-アザ-ウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオ-ウリジン(s^2U)、4-チオ-ウリジン(s^4U)、4-チオ-シュードウリジン、2-チオ-シュードウリジン、5-ヒドロキシ-ウリジン(ho^5U)、5-アミノアリル-ウリジン、5-ハロ-ウリジン(例えば、5-ヨード-ウリジンまたは5-プロモ-ウリジン)、3-メチル-ウリジン(m^3U)、5-メトキシ-ウリジン(mo^5U)、ウリジン5-オキシ酢酸(cmo^5U)、ウリジン5-オキシ酢酸メチルエステル($mcmo^5U$)、5-カルボキシメチル-ウリジン(cm^5U)、1-カルボキシメチル-シュードウリジン、5-カルボキシヒドロキシメチル-ウリジン(chm^5U)、5-カルボキシヒドロキシメチル-ウリジンメチルエステル($mchm^5U$)、5-メトキシカルボニルメチル-ウリジン(mcm^5U)、5-メトキシカルボニルメチル-2-チオ-ウリジン(mcm^5s^2U)、5-アミノメチル-2-チオ-ウリジン(nm^5s^2U)、5-メチルアミノメチル-ウリジン(mnm^5U)、5-メチルアミノメチル-2-チオ-ウリジン(mnm^5s^2U)、5-メチルアミノメチル-2-セレノ-ウリジン(mnm^5se^2U)、5-カルバモイルメチル-ウリジン(ncm^5U)、5-カルボキシメチルアミノメチル-ウリジン($cmnm^5U$)、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオ-ウリジン($cmnm^5s^2U$)、5-プロピニル-ウリジン、1-プロピニル-シュードウリジン、5-タウリノメチル-ウリジン(m^5U)、1-タウリノメチル-シュードウリジン、5-タウリノメチル-2-チオ-ウリジン(m^5s^2U)、1-タウリノメチル-4-チオ-シュードウリジン、5-メチル-ウリジン(m^5U 、すなわち、核酸塩基デオキシチミンを有するもの)、1-メチルシュードウリジン(m^1)、5-メチル-2-チオ-ウリジン(m^5s^2U)、1-メチル-4-チオ-シュードウリジン(m^1s^4)、4-チオ-1-メチル-シュードウリジン、3-メチル-シュードウリジン(m^3)、2-チオ-1-メチル-シュードウリジン、1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、ジヒドロウリジン(D)、ジヒドロシュードウリジン、5,6-ジヒドロウリジン、5-メチル-ジヒドロウリジン(m^5D)、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-ジヒドロシュードウリジン、2-メトキシ-ウリジン、2-メトキシ-4-チオ-ウリジン、4-メトキシ-シュードウリジン、4-メトキシ-2-チオ-シュードウリジン、N1-メチル-シュードウリジン(1-メチルシュードウリジン(m^1)としても既知のもの)、3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ウリジン(acp^3U)、1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュードウリジン(acp^3)、5-(イソペンテニルアミノメチル)ウリジン(inm^5U)、5-(イソペン

20

30

40

50

テニルアミノメチル) - 2 - チオ - ウリジン ($i n m^5 s^2 U$)、 - チオ - ウリジン、
 2' - O - メチル - ウリジン ($U m$)、5, 2' - O - ジメチル - ウリジン ($m^5 U m$)
 、 2' - O - メチル - シュードウリジン (m)、2 - チオ - 2' - O - メチル - ウリジ
 ン ($s^2 U m$)、5 - メトキシカルボニルメチル - 2' - O - メチル - ウリジン ($m c m$
 $^5 U m$)、5 - カルバモイルメチル - 2' - O - メチル - ウリジン ($n c m^5 U m$)、5
 - カルボキシメチルアミノメチル - 2' - O - メチル - ウリジン ($c m n m^5 U m$)、3
 , 2' - O - ジメチル - ウリジン ($m^3 U m$)、5 - (イソペンテニルアミノメチル) -
 2' - O - メチル - ウリジン ($i n m^5 U m$)、1 - チオ - ウリジン、デオキシチミジン
 、 2' F アラ ウリジン、2' F ウリジン、2' OH アラ ウリジン、5
 (2 カルボメトキシビニル) ウリジン、および 5 [3 (1 E プロベニルアミノ
) ウリジンが挙げられる。

10

【0859】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾シトシンである。修飾シトシンを
 有する例示の核酸塩基およびヌクレオシドには、5 - アザ - シチジン、6 - アザ - シチジ
 ン、シュードイソシチジン、3 - メチル - シチジン ($m^3 C$)、N4 - アセチル - シチジ
 ン ($a c^4 C$)、5 - ホルミル - シチジン ($f^5 C$)、N4 - メチル - シチジン ($m^4 C$
)、5 - メチル - シチジン ($m^5 C$)、5 - ハロ - シチジン (例えば、5 - ヨード - シチ
 ジン)、5 - ヒドロキシメチル - シチジン ($h m^5 C$)、1 - メチル - シュードイソシチ
 ジン、ピロロ - シチジン、ピロロ - シュードイソシチジン、2 - チオ - シチジン ($s^2 C$
)、2 - チオ - 5 - メチル - シチジン、4 - チオ - シュードイソシチジン、4 - チオ - 1
 - メチル - シュードイソシチジン、4 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードイソシ
 チジン、1 - メチル - 1 - デアザ - シュードイソシチジン、ゼブラリン、5 - アザ - ゼブ
 ラリン、5 - メチル - ゼブラリン、5 - アザ - 2 - チオ - ゼブラリン、2 - チオ - ゼブラ
 ラリン、2 - メトキシ - シチジン、2 - メトキシ - 5 - メチル - シチジン、4 - メトキシ -
 シュードイソシチジン、4 - メトキシ - 1 - メチル - シュードイソシチジン、リシジン ($k_2 C$)、
 - チオ - シチジン、2' - O - メチル - シチジン ($C m$)、5, 2' - O -
 ジメチル - シチジン ($m^5 C m$)、N4 - アセチル - 2' - O - メチル - シチジン ($a c$
 $^4 C m$)、N4, 2' - O - ジメチル - シチジン ($m^4 C m$)、5 - ホルミル - 2' - O
 - メチル - シチジン ($f^5 C m$)、N4, N4, 2' - O - *tri*メチル - シチジン (m
 $^4_2 C m$)、1 - チオ - シチジン、2' F アラ シチジン、2' F シチジン、お
 よび 2' OH アラ シチジンが挙げられる。

20

30

【0860】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを
 有する例示の核酸塩基およびヌクレオシドには、2 - アミノ - プリン、2, 6 - ジアミノ
 プリン、2 - アミノ - 6 - ハロ - プリン (例えば、2 - アミノ - 6 - クロロ - プリン)、
 6 - ハロ - プリン (例えば、6 - クロロ - プリン)、2 - アミノ - 6 - メチル - プリン、
 8 - アジド - アデノシン、7 - デアザ - アデニン、7 - デアザ - 8 - アザ - アデニン、7
 - デアザ - 2 - アミノ - プリン、7 - デアザ - 8 - アザ - 2 - アミノ - プリン、7 - デア
 ザ - 2, 6 - ジアミノプリン、7 - デアザ - 8 - アザ - 2, 6 - ジアミノプリン、1 - メ
 チル - アデノシン ($m^1 A$)、2 - メチル - アデニン ($m^2 A$)、N6 - メチル - アデノ
 シン ($m^6 A$)、2 - メチルチオ - N6 - メチル - アデノシン ($m s^2 m^6 A$)、N6 -
 イソペンテニル - アデノシン ($i^6 A$)、2 - メチルチオ - N6 - イソペンテニル - アデ
 ノシン ($m s^2 i^6 A$)、N6 - (*cis* - ヒドロキシイソペンテニル) アデノシン (i
 $o^6 A$)、2 - メチルチオ - N6 - (*cis* - ヒドロキシイソペンテニル) アデノシン (m
 $s^2 i o^6 A$)、N6 - グリシニルカルバモイル - アデノシン ($g^6 A$)、N6 - トレ
 オニルカルバモイル - アデノシン ($t^6 A$)、N6 - メチル - N6 - トレオニルカルバモ
 イル - アデノシン ($m^6 t^6 A$)、2 - メチルチオ - N6 - トレオニルカルバモイル - ア
 デノシン ($m s^2 g^6 A$)、N6, N6 - ジメチル - アデノシン ($m^6_2 A$)、N6 - ヒ
 ドロキシノルバリルカルバモイル - アデノシン ($h n^6 A$)、2 - メチルチオ - N6 - ヒ
 ドロキシノルバリルカルバモイル - アデノシン ($m s^2 h n^6 A$)、N6 - アセチル - ア

40

50

デノシン (ac⁶A)、7-メチル-アデニン、2-メチルチオ-アデニン、2-メトキシ-アデニン、チオ-アデノシン、2'-O-メチル-アデノシン (Am)、N⁶, 2'-O-ジメチル-アデノシン (m⁶Am)、N⁶, N⁶, 2'-O-triメチル-アデノシン (m⁶₂Am)、1, 2'-O-ジメチル-アデノシン (m¹Am)、2'-O-リボシルアデノシン (ホスフェート) (Ar(p))、2-アミノ-N⁶-メチル-プリン、1-チオ-アデノシン、8-アジド-アデノシン、2'-F アラ アデノシン、2'-F アデノシン、2'-OH アラ アデノシン、およびN⁶ (19 アミノペンタオキサノナデシル)-アデノシンが挙げられる。

【0861】

いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する例示の核酸塩基およびヌクレオシドには、イノシン (I)、1-メチル-イノシン (m¹I)、ワイオシン (imG)、メチルワイオシン (mimG)、4-デメチル-ワイオシン (imG-14)、イソワイオシン (imG2)、ワイプトシン (yW)、ペルオキシワイプトシン (o₂yW)、ヒドロキシワイプトシン (OH yW)、未修飾ヒドロキシワイプトシン (OH yW*)、7-デアザ-グアノシン、クエオシン (Q)、エポキシクエオシン (oQ)、ガラクトシル-クエオシン (galQ)、マンノシル-クエオシン (manQ)、7-シアノ-7-デアザ-グアノシン (preQ₀)、7-アミノメチル-7-デアザ-グアノシン (preQ₁)、アルカエオシン (G⁺)、7-デアザ-8-アザ-グアノシン、6-チオ-グアノシン、6-チオ-7-デアザ-グアノシン、6-チオ-7-デアザ-8-アザ-グアノシン、7-メチル-グアノシン (m⁷G)、6-チオ-7-メチル-グアノシン、7-メチル-イノシン、6-メトキシ-グアノシン、1-メチル-グアノシン (m¹G)、N²-メチル-グアノシン (m²G)、N², N²-ジメチル-グアノシン (m²₂G)、N², 7-ジメチル-グアノシン (m²·⁷G)、N², N², 7-ジメチル-グアノシン (m²·²·⁷G)、8-オキソ-グアノシン、7-メチル-8-オキソ-グアノシン、1-メチル-6-チオ-グアノシン、N²-メチル-6-チオ-グアノシン、N², N²-ジメチル-6-チオ-グアノシン、チオ-グアノシン、2'-O-メチル-グアノシン (Gm)、N²-メチル-2'-O-メチル-グアノシン (m²Gm)、N², N²-ジメチル-2'-O-メチル-グアノシン (m²₂Gm)、1-メチル-2'-O-メチル-グアノシン (m¹Gm)、N², 7-ジメチル-2'-O-メチル-グアノシン (m²·⁷Gm)、2'-O-メチル-イノシン (Im)、1, 2'-O-ジメチル-イノシン (m¹Im)、および2'-O-リボシルグアノシン (ホスフェート) (Gr(p))が挙げられる。

【0862】

ヌクレオチドの核酸塩基は、プリン、ピリミジン、プリン、またはピリミジン類似体から独立して選択され得る。例えば、核酸塩基はそれぞれ、アデニン、シトシン、グアニン、ウラシル、またはヒポキサンチンから独立して選択され得る。別の実施形態において、核酸塩基には、例えば、ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン、5-メチルシトシン (5-me-C)、5-ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2-アミノアデニン、アデニンおよびグアニンの6-メチルおよび他のアルキル誘導体、アデニンおよびグアニンの2-プロピルおよび他のアルキル誘導体、2-チオウラシル、2-チオチミンおよび2-チオシトシン、5-プロピニルウラシルおよびシトシン、6-アゾウラシル、シトシンおよびチミン、5-ウラシル (シュードウラシル)、4-チオウラシル、8-ハロ (例えば、8-プロモ)、8-アミノ、8-チオール、8-チオアルキル、8-ヒドロキシルおよび他の8-置換アデニンおよびグアニン、5-ハロ、特に、5-プロモ、5-トリフルオロメチルおよび他の5-置換ウラシルおよびシトシン、7-メチルグアニンおよび7-メチルアデニン、8-アザグアニンおよび8-アザアデニン、デアザグアニン、7-デアザグアニン、3-デアザグアニン、デアザアデニン、7-デアザアデニン、3-デアザアデニン、ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン、イミダゾ[1, 5-a]1, 3, 5-トリアジノン、9-デアザプリン、イミダゾ[4, 5-d]ピラジン、チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン、ピラジン-2-オン、1, 2, 4-トリアジン、ピリダジン、

10

20

30

40

50

および 1, 3, 5 トリアジンを含む塩基の天然に存在する合成誘導体も含み得る。ヌクレオチドが A、G、C、T、または U の略語を用いて示されるとき、各文字は、代表的な塩基および/またはその誘導体を指し、例えば、A は、アデニン、または、例えば、7 - デアザアデニンのようなアデニン類似体を含む。

【0863】

ヌクレオシド間結合における修飾

ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA 分子に組み込まれ得る修飾ヌクレオチドは、ヌクレオシド間結合（例えば、リン酸骨格）において修飾され得る。本明細書において、ポリヌクレオチド骨格との関連で、「リン酸塩」および「ホスホジエステル」という表現は、同義に使用される。骨格リン酸基は、酸素原子のうち 1 個以上を異なる置換基で置換することによって修飾され得る。さらに、修飾ヌクレオチドおよびヌクレオチドは、未修飾リン酸塩部分の別の明細書に記載のヌクレオシド間結合との大規模な置換を含み得る。修飾リン酸基の例には、ホスホロチオエート、ホスホロセレート、ボラノホスフェート、ボラノホスフェートエステル、水素ホスホネート、ホスホラミデート、ホスホジアミデート、アルキルまたはアリールホスホネート、およびホスホトリエステルが挙げられるが、これらに限定されない。ホスホロジチオエートは、硫黄で置換された両方の非結合酸素を有する。リン酸リンカーは、結合酸素の窒素（架橋ホスホロアミデート）、硫黄（架橋ホスホロチオエート）、および炭素（架橋メチレンホスホネート）での置換によっても修飾され得る。

10

【0864】

- チオ置換リン酸部分は、非天然ホスホロチオエート骨格結合を介して RNA および DNA ポリマーに安定性を付与するように提供される。ホスホロチオエート DNA および RNA は、ヌクレアーゼ耐性の増加、続いて細胞環境においてより長い半減期を有する。ホスホロチオエート結合腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA 分子は、細胞の自然免疫分子のより弱い結合/活性化によって自然免疫応答も低下させることが見込まれている。

20

【0865】

特定の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、- チオ - ヌクレオチド（例えば、5' - O - (1 - チオホスフェート) - アデノシン、5' - O - (1 - チオホスフェート) - シチジン（- チオ - シチジン）、5' - O - (1 - チオホスフェート) - グアノシン、5' - O - (1 - チオホスフェート) - ウリジン、または 5' - O - (1 - チオホスフェート) - シュードウリジン）を含む。

30

【0866】

リン原子を含有しないヌクレオシド間結合を含む本発明に従って用いられ得る他のヌクレオシド間結合は、以下の明細書に記載される。

修飾糖、核酸塩基、およびヌクレオシド間結合の組み合わせ

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および mmRNA は、糖、核酸塩基、および/またはヌクレオシド間結合への修飾の組み合わせを含み得る。これらの組み合わせは、本明細書に記載のいずれか 1 つ以上の修飾を含み得る。例えば、式 (Ia)、(Ia-1) ~ (Ia-3)、(Ib) ~ (If)、(IIa) ~ (IIp)、(IIb-1)、(IIb-2)、(IIc-1) ~ (IIc-2)、(IIn-1)、(IIn-2)、(IVa) ~ (IVl)、および (IXa) ~ (IXr) における明細書に記載のヌクレオチドのうちいずれかは、本明細書に記載の核酸塩基のうちいずれ（例えば、式 (b1) ~ (b43) または本明細書に記載の任意の他のもの）とも組み合わせられ得る。

40

【0867】

腫瘍学関連ポリペプチド、一次構築物、および mmRNA 分子の合成

本発明に従って用いる腫瘍学関連ポリペプチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連 mmRNA 分子は、本明細書に記載の任意の有用な技法に従って調製され得る。本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連 m

50

mRNA分子の合成において用いられる修飾ヌクレオシドおよびヌクレオチドは、以下の一般的な方法および手順を用いて容易に入手可能な出発物質から調製され得る。典型的なプロセス条件または好ましいプロセス条件（例えば、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力等）が提供される場合、当業者であれば、さらなるプロセス条件を最適化および開発することができるであろう。最適な反応条件は、用いる特定の反応物または溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、日常的な最適化手順を用いて当業者によって決定され得る。

【0868】

本明細書に記載のプロセスは、当技術分野で既知の任意の好適な方法に従って監視され得る。例えば、産物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H もしくは ^{13}C ）、赤外線分光法、分光測光（例えば、紫外線可視）、もしくは質量分析等の分光学的手段、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィー等のクロマトグラフィーによって監視され得る。

10

【0869】

本発明の腫瘍学関連ポリペプチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNA分子の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴い得る。保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991において見出され得る。

20

【0870】

本明細書に記載のプロセスの反応は、有機合成分野の技術者によって容易に選択され得る好適な溶媒において行われ得る。好適な溶媒は、反応が行われる温度、すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点の範囲であり得る温度で、出発物質（反応物）、中間体、または産物とは実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物において行われ得る。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒が選択され得る。

【0871】

修飾ヌクレオシドおよびヌクレオチド（例えば、mmRNA分子）のラセミ混合物の分解は、当技術分野で既知の多数の方法のうちの一つによって行われ得る。方法の例には、光学活性の塩形成有機酸である「キラル分解酸」を用いた分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に好適な分解酸には、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または様々な光学活性カンファースルホン酸のDおよびL形態等の光学活性酸がある。ラセミ混合物の分解は、光学活性分解剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラム上での溶出によっても行われ得る。好適な溶出溶媒組成物は、当業者によって決定され得る。

30

【0872】

修飾ヌクレオシドおよびヌクレオチド（例えば、ビルディングブロック分子）は、各々が参照によりそれらの全体が組み込まれる、Ogata et al., *J. Org. Chem.* 74: 2585 - 2588 (2009)、Purmal et al., *Nucl. Acids Res.* 22(1): 72 - 78, (1994)、Fukuhara et al., *Biochemistry*, 1(4): 563 - 568 (1962)、およびXu et al., *Tetrahedron*, 48(9): 1729 - 1740 (1992)に記載の合成方法に従って調製され得る。

40

【0873】

本発明の腫瘍学関連ポリペプチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAは、分子の全長に沿って均一に修飾されてもされなくてもよい。例えば、1種類以上またはすべての種類のヌクレオチド（例えば、プリンもしくはピリミジン、またはA、G、U、Cのうちの一つもしくはすべて）は、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチドまたはその所与の既定の配列領域（例えば、図1に表される配列領域のうちの一つ以

50

上)において均一に修飾されてもされなくてもよい。いくつかの実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド(またはその所与の配列領域)におけるすべてのヌクレオチドXが修飾され、ここでXは、ヌクレオチドA、G、U、Cのうちのいずれか1つ、または組み合わせA+G、A+U、A+C、G+U、G+C、U+C、A+G+U、A+G+C、G+U、もしくはA+G+Cのうちのいずれか1つであり得る。

【0874】

異なる糖修飾、ヌクレオチド修飾、および/またはヌクレオチド間結合(例えば、骨格構造)は、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの様々な位置で存在し得る。当業者であれば、ヌクレオチド類似体または他の修飾(複数可)が、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの機能が実質的に低下するように、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの任意の位置(複数可)に位置し得ることを認識する。修飾は、5'または3'末端修飾でもあり得る。腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、約1%~約100%の修飾ヌクレオチド(全ヌクレオチド含量または1種類以上のヌクレオチド、すなわち、A、G、U、もしくはCのうちのいずれか1つ以上のいずれかと関連したもの)または任意の中間の割合(例えば、1%~20%、1%~25%、1%~50%、1%~60%、1%~70%、1%~80%、1%~90%、1%~95%、10%~20%、10%~25%、10%~50%、10%~60%、10%~70%、10%~80%、10%~90%、10%~95%、10%~100%、20%~25%、20%~50%、20%~60%、20%~70%、20%~80%、20%~90%、20%~95%、20%~100%、50%~60%、50%~70%、50%~80%、50%~90%、50%~95%、50%~100%、70%~80%、70%~90%、70%~95%、70%~100%、80%~90%、80%~95%、80%~100%、90%~95%、90%~100%、および95%~100%)を含有し得る。

【0875】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、修飾ピリミジン(例えば、修飾ウラシル/ウリジン/Uまたは修飾シトシン/シチジン/C)を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNA分子中のウラシルまたはウリジン(概して、U)は、約1%~約100%の修飾ウラシルまたは修飾ウリジン(例えば、1%~20%、1%~25%、1%~50%、1%~60%、1%~70%、1%~80%、1%~90%、1%~95%、10%~20%、10%~25%、10%~50%、10%~60%、10%~70%、10%~80%、10%~90%、10%~95%、10%~100%、20%~25%、20%~50%、20%~60%、20%~70%、20%~80%、20%~90%、20%~95%、20%~100%、50%~60%、50%~70%、50%~80%、50%~90%、50%~95%、50%~100%、70%~80%、70%~90%、70%~95%、70%~100%、80%~90%、80%~95%、80%~100%、90%~95%、90%~100%、および95%~100%の修飾ウラシルまたは修飾ウリジン)と置換され得る。修飾ウラシルまたはウリジンは、単一の固有の構造を有する化合物または異なる構造(例えば、本明細書に記載の2、3、4つ以上の固有の構造)を有する複数の化合物に置換され得る。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNA分子中のシトシンまたはシチジン(概して、C)は、約1%~約100%の修飾シトシンまたは修飾シチジン(例えば、1%~20%、1%~25%、1%~50%、1%~60%、1%~70%、1%~80%、1%~90%、1%~95%、10%~20%、10%~25%、10%~50%、10%~60%、10%~70%、10%~80%、10%~90%、10%~95%、10%~100%、20%~25%、20%~50%、20%~60%、20%~70%、20%~80%、20%~90%、20%~95%、20%~100%、50%~60%、50%~70%

10

20

30

40

50

、50%～80%、50%～90%、50%～95%、50%～100%、70%～80%、70%～90%、70%～95%、70%～100%、80%～90%、80%～95%、80%～100%、90%～95%、90%～100%、および95%～100%の修飾シトシンまたは修飾シチジン)と置換され得る。修飾シトシンまたはシチジンは、単一の固有の構造を有する化合物または異なる構造(例えば、本明細書に記載の2、3、4つ以上の固有の構造)を有する複数の化合物に置換され得る。

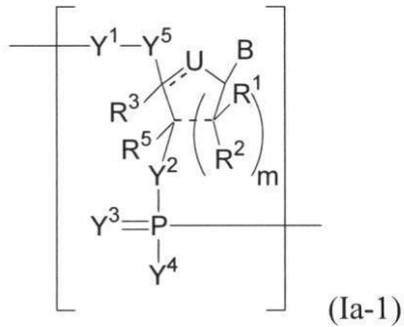
【0876】

いくつかの実施形態において、本開示は、式(Ia-1)：

【0877】

【化57】

10



20

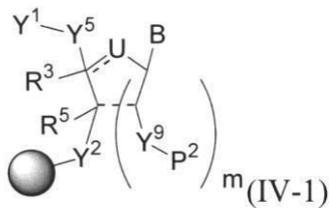
【0878】

を有するn個の結合ヌクレオシドを含む腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNA(例えば、第1の領域、第1の隣接領域、または第2の隣接領域)を合成する方法を提供し、この方法は、

a) 式(IV-1)：

【0879】

【化58】



30

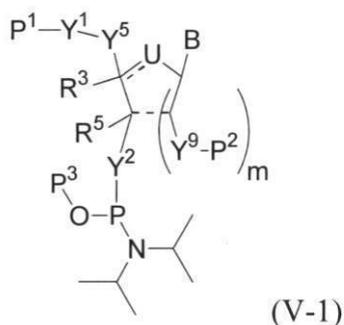
【0880】

のヌクレオチドを、式(V-1)：

【0881】

【化59-1】

40



50

【 0 8 8 2 】

のホスホラミダイト化合物と反応させて（式中、 Y^9 が、H、ヒドロキシ、ホスホリル、ピロリン酸塩、硫酸塩、アミノ、チオール、任意に置換されたアミノ酸、またはペプチド（例えば、2～12個のアミノ酸を含む）であり、各 P^1 、 P^2 、および P^3 が、独立して、好適な保護基であり、

【 0 8 8 3 】

【化 5 9 - 2 】



10

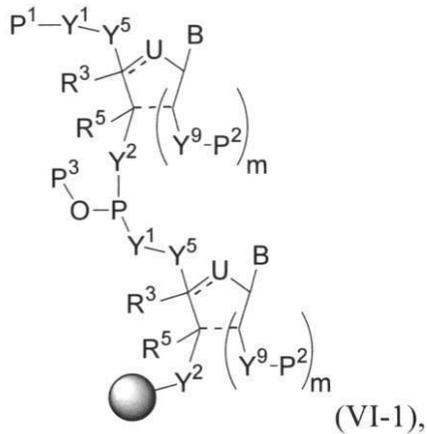
【 0 8 8 4 】

が、固体支持体を示す）、

式（VI-1）の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mmRNA を提供することと、

【 0 8 8 5 】

【化 6 0 】



20

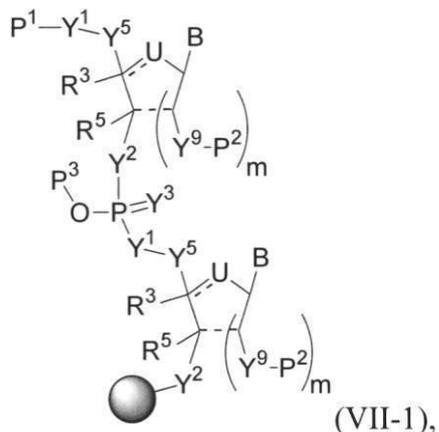
30

【 0 8 8 6 】

b) 式（V）の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mmRNA を酸化または硫化して、式（VII-1）の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mmRNA を産出することと、

【 0 8 8 7 】

【化 6 1 】



40

50

【0888】

c) 保護基を除去して、式(Ia)の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAを産出することを含む。

いくつかの実施形態において、ステップa)およびb)は、1~約10,000回繰り返される。いくつかの実施形態において、この方法は、A、C、G、およびU(アデノシン、シトシン、グアノシン、およびウラシル)からなる群から選択されるヌクレオチド(例えば、mmRNA分子)をさらに含む。いくつかの実施形態において、核酸塩基は、ピリミジンまたはその誘導体であり得る。いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、翻訳可能であり得る。

10

【0889】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAの他の成分は任意であり、いくつかの実施形態において有益である。例えば、5'非翻訳領域(UTR)および/または3'UTRが提供され、これらのいずれか、または両方ともに、独立して、1つ以上の異なるヌクレオチド修飾を含有し得る。そのような実施形態において、ヌクレオチド修飾は、翻訳可能な領域においても存在し得る。コザック配列を含有する腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAも提供される。

【0890】

修飾核酸またはmmRNA、例えば、RNAまたはmRNAに組み込まれる腫瘍学関連修飾ヌクレオチドの例示の合成は、以下のスキーム1~スキーム11で提供される。スキーム1は、修飾ヌクレオチドを含むヌクレオチドのリン酸化の一般的な方法を提供する。

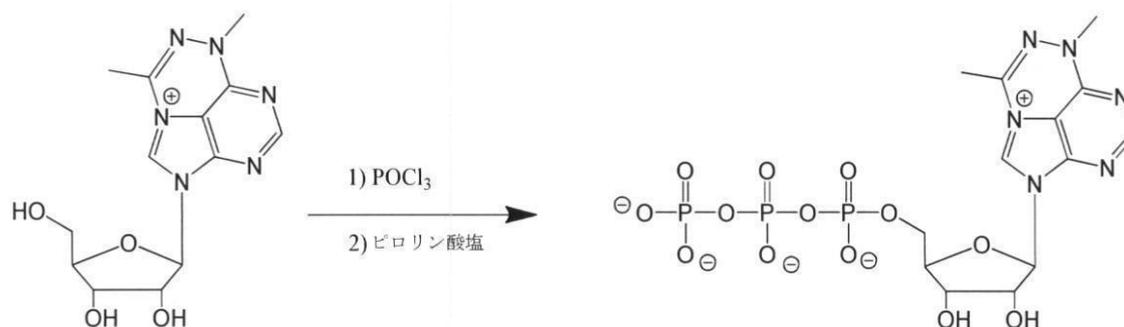
20

【0891】

スキーム1

【0892】

【化62】



30

【0893】

様々な保護基を用いて、反応を制御することができる。例えば、スキーム2は、2'および3'ヒドロキシル基ではなく、糖の5'位のリン酸化を促進するための複数の保護ステップおよび脱保護ステップの使用を提供する。

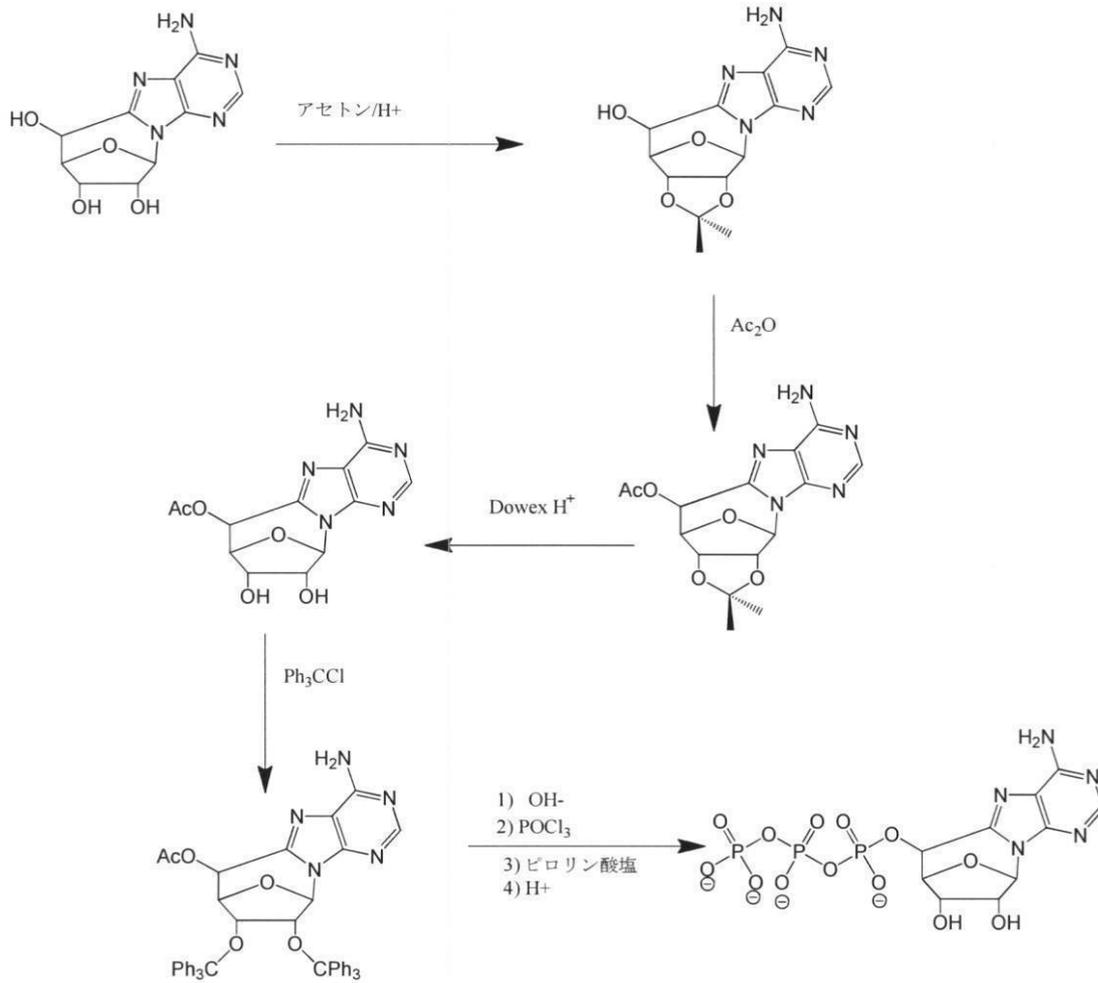
40

【0894】

スキーム2

【0895】

【化 6 3】



10

20

【0896】

修飾ヌクレオチドは、任意の有用な方法で合成され得る。スキーム 3、4、および 7 は、修飾プリン核酸塩基を有する修飾ヌクレオチドを合成するための例示の方法を提供し、スキーム 5 および 6 は、それぞれ、修飾シュードウリジンまたはシュードイソシチジンを有する修飾ヌクレオチドを合成するための例示の方法を提供する。

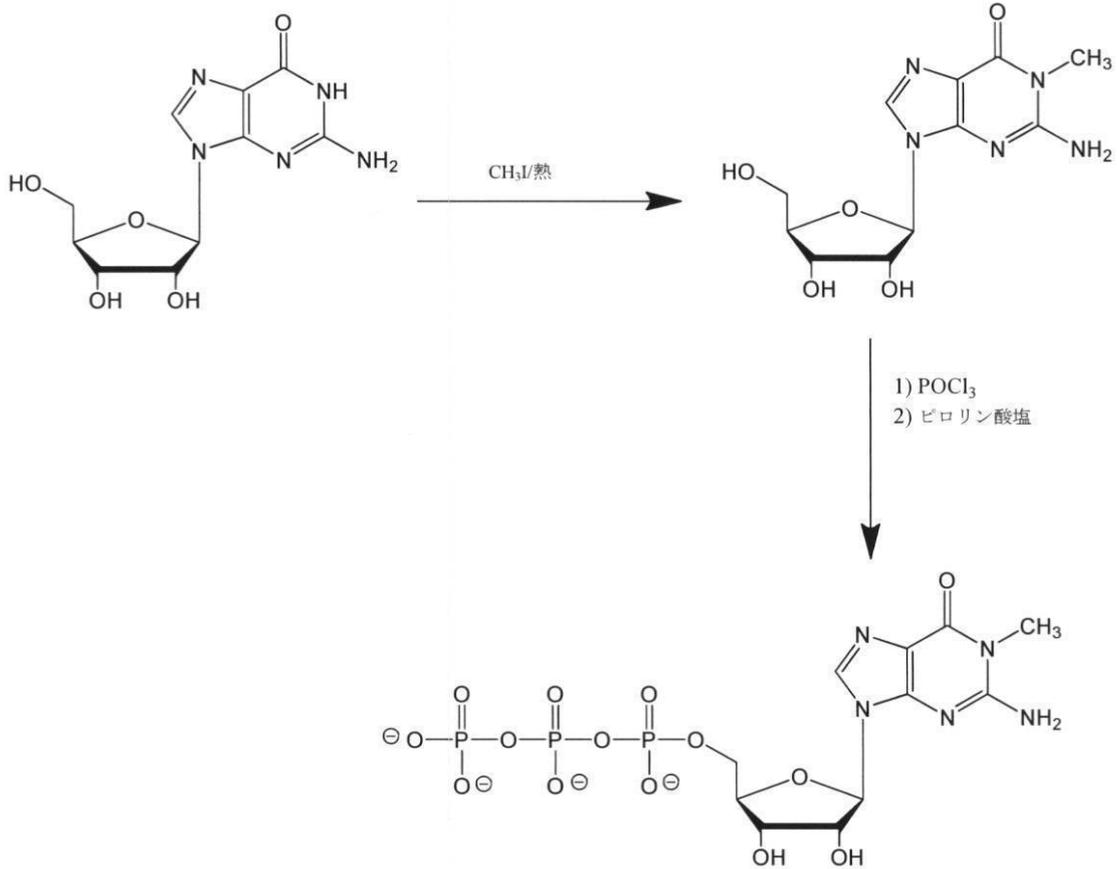
30

【0897】

スキーム 3

【0898】

【化64】



10

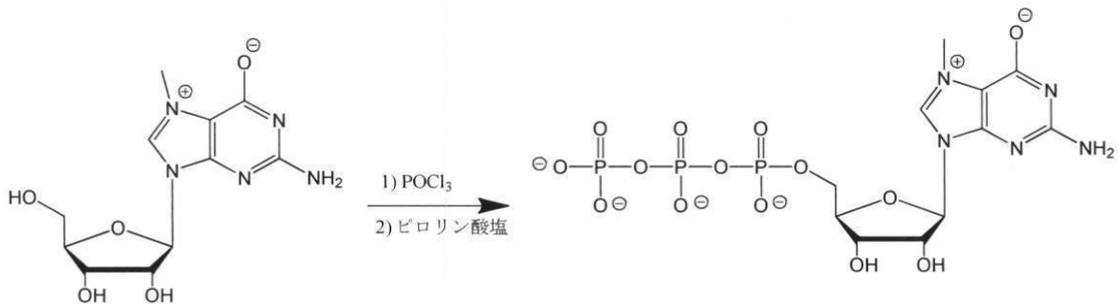
20

【0899】

スキーム4

【0900】

【化65】



30

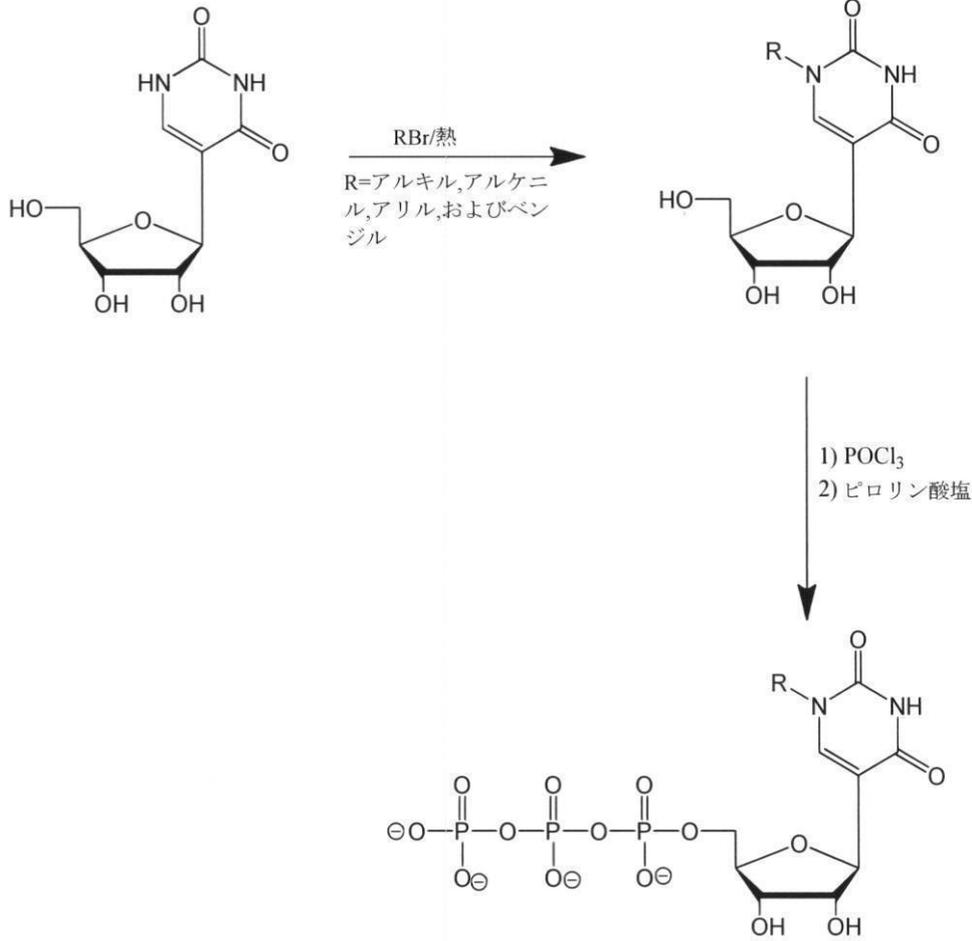
【0901】

スキーム5

【0902】

40

【化 6 6】



10

20

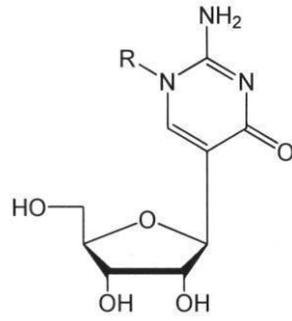
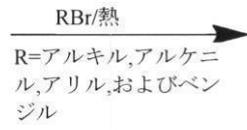
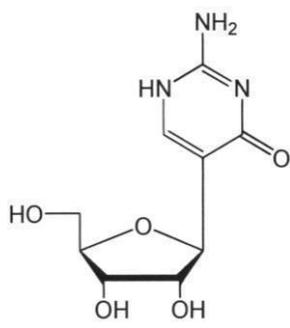
【 0 9 0 3 】

スキーム 6

【 0 9 0 4 】

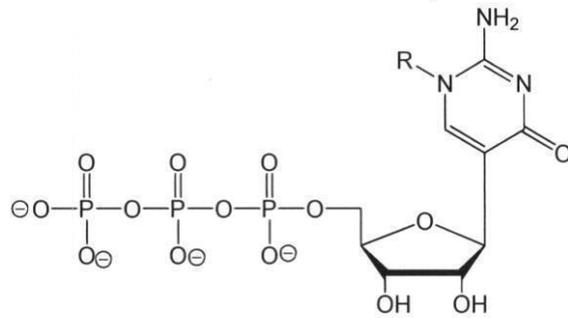
30

【化67】



10

1) POCl₃
2) ピロリン酸塩



20

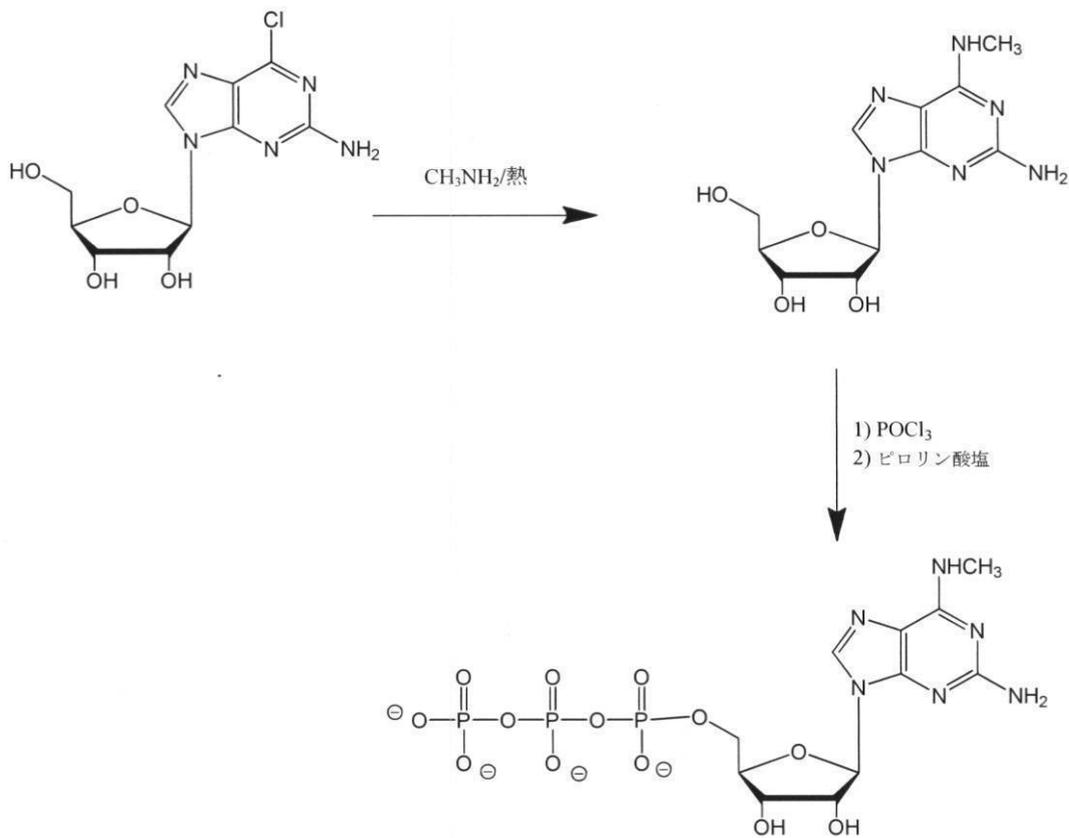
【0905】

スキーム7

【0906】

30

【化 6 8】



10

20

【0907】

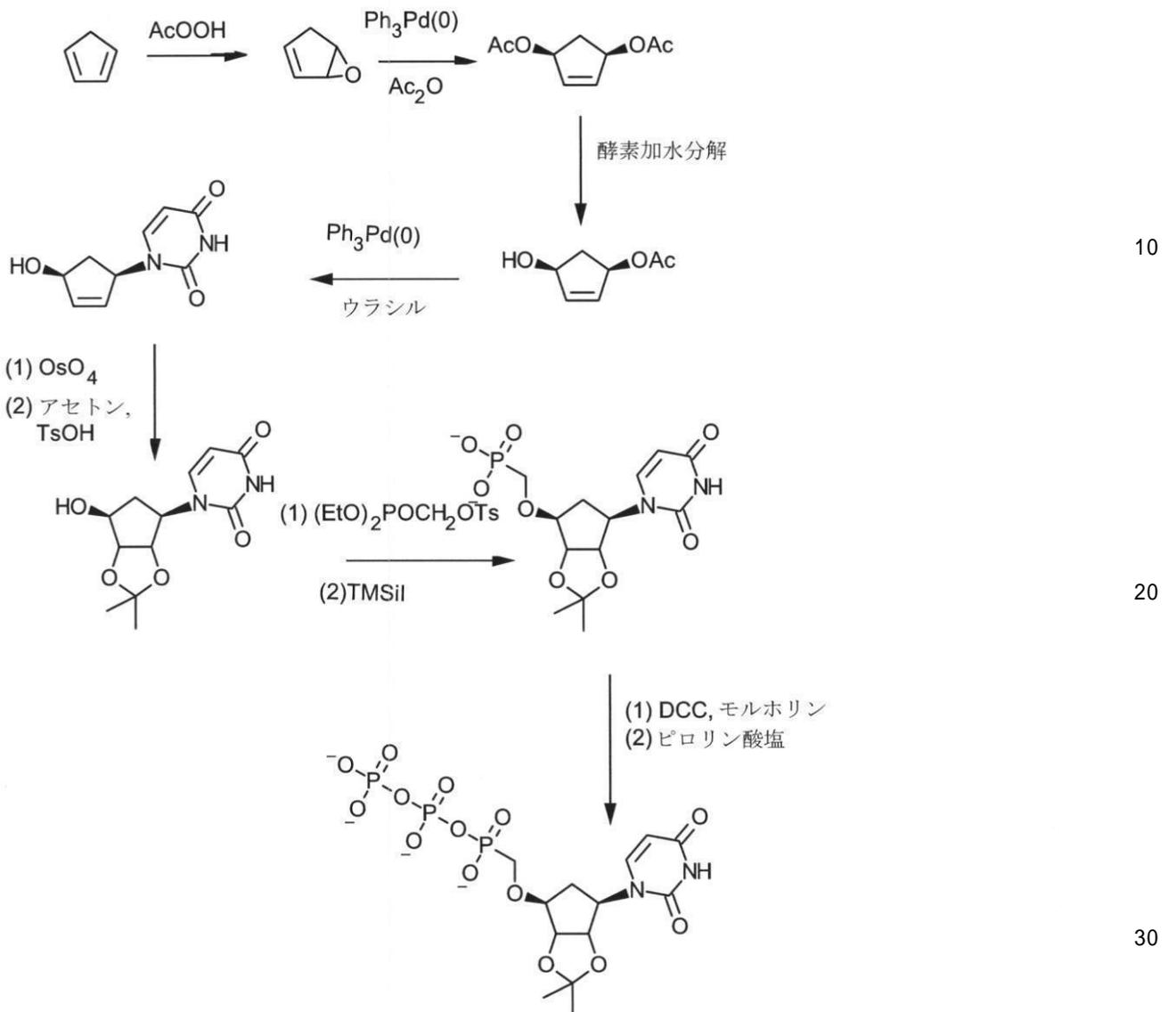
スキーム 8 および 9 は、修飾ヌクレオチドの例示の合成を提供する。スキーム 10 は、ヌクレオチドを産生するための非限定的な生体触媒方法を提供する。

スキーム 8

【0908】

30

【化69】

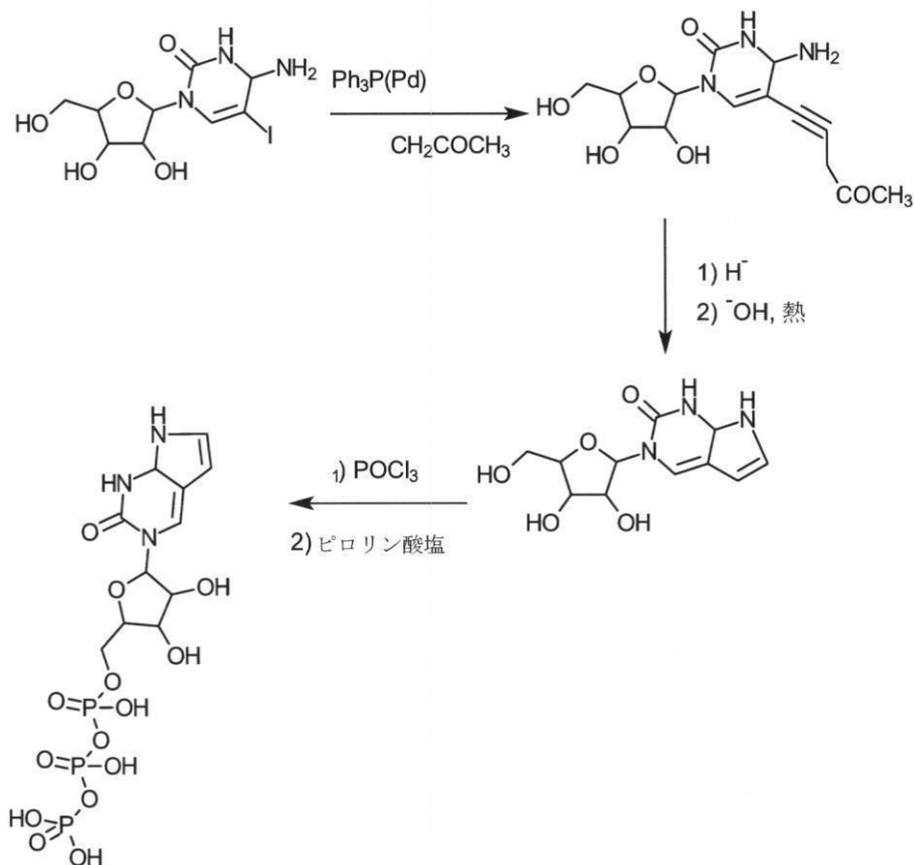


【0909】

スキーム9

【0910】

【化 7 0】



10

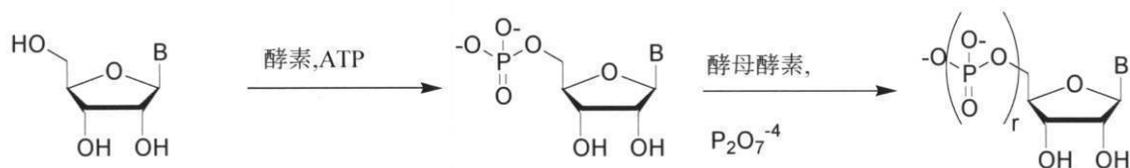
20

【 0 9 1 1】

スキーム 1 0

【 0 9 1 2】

【化 7 1】



30

【 0 9 1 3】

スキーム 1 1 は、修飾ウラシルの例示の合成を提供し、ここでは、N 1 位は、他の箇所で提供されるように、 $\text{R}^{1,2,b}$ で修飾され、リボースの 5' 位は、リン酸化される。T¹、T²、 $\text{R}^{1,2,a}$ 、 $\text{R}^{1,2,b}$ 、および r は、本明細書に提供される通りである。この合成ならびにその最適化されたバージョンを用いて、他のピリミジン核酸塩基およびプリン核酸塩基（例えば、式 (b 1) ~ (b 4 3) を参照のこと）を修飾し、かつ/または 1 個以上のリン酸基を（例えば、糖の 5' 位に）導入することができる。このアルキル化反応を用いて、本明細書に記載の任意の核酸塩基における任意の反応基（例えば、アミノ基）（例えば、シトシン、ウラシル、アデニン、およびグアニンのワトソン・クリック塩基対面のアミノ基）に 1 個以上の任意に置換されたアルキル基を含むこともできる。

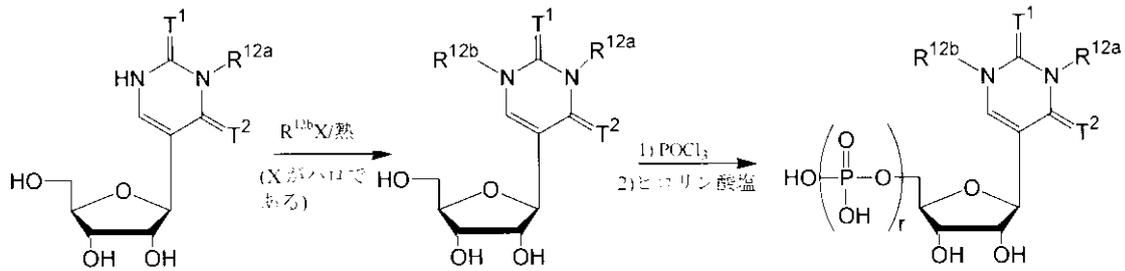
40

【 0 9 1 4】

スキーム 1 1

【 0 9 1 5】

【化 7 2】



10

【0916】

mmRNAにおけるヌクレオチドの組み合わせ

修飾ヌクレオチドと修飾ヌクレオチドの組み合わせのさらなる例が以下の表10に提供される。修飾ヌクレオチドのこれらの組み合わせを用いて、本発明の腫瘍学関連ポリペプチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAを形成することができる。

【0917】

別途述べられない限り、修飾ヌクレオチドは、本発明の修飾核酸またはmmRNAの天然ヌクレオチドと完全に置換され得る。非限定的な例として、天然ヌクレオチドウリジンは、本明細書に記載の修飾ヌクレオチドで置換され得る。別の非限定的な例において、天然ヌクレオチドウリジンは、本明細書に開示の修飾ヌクレオチドのうち少なくとも1つで部分的に置換され得る（例えば、約0.1%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99.9%）。

20

【0918】

表10

【0919】

【表 0 0 1 0 - 1】

修飾ヌクレオチド	修飾ヌクレオチドの組み合わせ
α-チオ-シチジン	α-チオ-シチジン/5-ヨード-ウリジン
	α-チオ-シチジン/N1-メチル-シュードウリジン
	α-チオ-シチジン/α-チオ-ウリジン
	α-チオ-シチジン/5-メチル-ウリジン
	α-チオ-シチジン/シュードウリジン
	シトシンの約50%がα-チオ-シチジンである
シュードイソシチジン	シュードイソシチジン/5-ヨード-ウリジン
	シュードイソシチジン/N1-メチル-シュードウリジン
	シュードイソシチジン/α-チオ-ウリジン
	シュードイソシチジン/5-メチル-ウリジン
	シュードイソシチジン/シュードウリジン
	シトシンの約25%がシュードイソシチジンである
	シュードイソシチジン/ウリジンの約50%がN1-メチル-シュードウリジンであり、ウリジンの約50%がシュードウリジンである
	シュードイソシチジン/ウリジンの約25%がN1-メチル-シュードウリジンであり、ウリジンの約25%がシュードウリジンである
ピロロ-シチジン	ピロロ-シチジン/5-ヨード-ウリジン
	ピロロ-シチジン/N1-メチル-シュードウリジン
	ピロロ-シチジン/α-チオ-ウリジン
	ピロロ-シチジン/5-メチル-ウリジン
	ピロロ-シチジン/シュードウリジン
	シトシンの約50%がピロロ-シチジンである
5-メチル-シチジン	5-メチル-シチジン/5-ヨード-ウリジン
	5-メチル-シチジン/N1-メチル-シュードウリジン
	5-メチル-シチジン/α-チオ-ウリジン
	5-メチル-シチジン/5-メチル-ウリジン
	5-メチル-シチジン/シュードウリジン
	シトシンの約25%が5-メチル-シチジンである
	シトシンの約50%が5-メチル-シチジンである
	5-メチル-シチジン/5-メトキシ-ウリジン
	5-メチル-シチジン/5-プロモ-ウリジン
	5-メチル-シチジン/2-チオ-ウリジン

10

20

30

【 0 9 2 0 】

【表 0 0 1 0 - 2】

	5-メチル-シチジン/ウリジンの約50%が2-チオ-ウリジンである
	ウリジンの約50%が5-メチル-シチジンである/ウリジンの約50%が2-チオ-ウリジンである
N4-アセチル-シチジン	N4-アセチル-シチジン/5-ヨード-ウリジン
	N4-アセチル-シチジン/N1-メチル-シュードウリジン
	N4-アセチル-シチジン/ α -チオ-ウリジン
	N4-アセチル-シチジン/5-メチル-ウリジン
	N4-アセチル-シチジン/シュードウリジン
	シトシンの約50%がN4-アセチル-シチジンである
	シトシンの約25%がN4-アセチル-シチジンである
	N4-アセチル-シチジン/5-メトキシ-ウリジン
	N4-アセチル-シチジン/5-プロモ-ウリジン
	N4-アセチル-シチジン/2-チオ-ウリジン
	シトシンの約50%がN4-アセチル-シチジンである/ウリジンの約50%が2-チオ-ウリジンである

10

20

30

【 0 9 2 1 】

修飾ヌクレオチドの組み合わせのさらなる例が以下の表 1 1 に提供される。修飾ヌクレオチドのこれらの組み合わせを用いて、本発明のポリペプチド、一次構築物、または mRNA を形成することができる。

40

【 0 9 2 2 】

表 1 1

【 0 9 2 3 】

【表 0 0 1 1】

修飾ヌクレオチド	修飾ヌクレオチドの組み合わせ
式(b10)の1個以上の核塩基を有する修飾シチジン	(b10)を有する修飾シチジン/シュードウリジン (b10)を有する修飾シチジン/A1-メチル シュードウリジン (b10)を有する修飾シチジン/G-メトキシウリジン (b10)を有する修飾シチジン/G-メチルウリジン (b10)を有する修飾シチジン/G-ブイロウリジン (b10)を有する修飾シチジン/G-チオウリジン シチジンの約50%が修飾シチジン(b10)で置換されるウリジンの約50%が2-チオウリジンである
式(b32)の1個以上の核塩基を有する修飾シチジン	(b32)を有する修飾シチジン/シュードウリジン (b32)を有する修飾シチジン/A1-メチル シュードウリジン (b32)を有する修飾シチジン/G-メトキシウリジン (b32)を有する修飾シチジン/G-メチルウリジン (b32)を有する修飾シチジン/G-ブイロウリジン (b32)を有する修飾シチジン/G-チオウリジン シチジンの約50%が修飾シチジン(b32)で置換されるウリジンの約50%が2-チオウリジンである
式(b11)の1個以上の核塩基を有する修飾ウリジン	(b11)を有する修飾ウリジン/A1-アセチルシチジン (b11)を有する修飾ウリジン/G-メチルシチジン
式(b6)の1個以上の核塩基を有する修飾ウリジン	(b6)を有する修飾ウリジン/A1-アセチルシチジン (b6)を有する修飾ウリジン/G-メチルシチジン
式(b28)の1個以上の核塩基を有する修飾ウリジン	(b28)を有する修飾ウリジン/A1-アセチルシチジン (b28)を有する修飾ウリジン/G-メチルシチジン
式(b29)の1個以上の核塩基を有する修飾ウリジン	(b29)を有する修飾ウリジン/A1-アセチルシチジン (b29)を有する修飾ウリジン/G-メチルシチジン
式(b30)の1個以上の核塩基を有する修飾ウリジン	(b30)を有する修飾ウリジン/A1-アセチルシチジン (b30)を有する修飾ウリジン/G-メチルシチジン

10

【 0 9 2 4】

20

いくつかの実施形態において、シトシンの少なくとも25%は、式(b10)~(b14)の化合物に置換される(例えば、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または約100%)。

【 0 9 2 5】

いくつかの実施形態において、ウラシルの少なくとも25%は、式(b1)~(b9)の化合物に置換される(例えば、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または約100%)。

30

【 0 9 2 6】

いくつかの実施形態において、シトシンの少なくとも25%は、式(b10)~(b14)に化合物に置換され、ウラシルの少なくとも25%は、式(b1)~(b9)の化合物に置換される(例えば、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または約100%)。

40

【 0 9 2 7】

IV. 薬学的組成物

製剤化、投与、送達、および投薬

本発明は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAの組成物および複合体を提供する。薬学的組成物は、任意に、1つ以上のさらなる活性物質、例えば、治療上および/または予防上活性物質を含んでもよい。医薬品の製剤および/または製造における一般の考慮事項は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st

50

ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005において見出され得る。

【0928】

いくつかの実施形態において、組成物は、ヒト、すなわちヒト患者または対象に投与される。本開示の目的のために、「活性成分」という表現は、一般に、本明細書に記載の送達対象の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAを指す。

【0929】

本明細書に提供される薬学的組成物の説明は、原則的に、ヒトへの投与に好適である薬学的組成物を対象とするが、そのような組成物は一般に、任意の他の動物への、例えば、非ヒト動物、例えば、非ヒト哺乳動物への投与に好適であることが当業者によって理解されるであろう。組成物を種々の動物への投与に好適であるようにするための、ヒトへの投与に好適な薬学的組成物の修飾は、よく理解されており、獣医薬理学の専門家は、たとえ用いるとしても単なる通常の実験法を用いて、そのような修飾を設計および/または実施することができる。薬学的組成物の投与が企図される対象には、ヒトおよび/もしくは他の霊長類；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マウス、および/もしくはラット等の商業的に関連性のある哺乳動物を含む哺乳動物；ならびに/または家禽類、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、および/もしくはシチメンチョウ等の商業的に適切な鳥類を含む鳥類が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0930】

本明細書に記載の薬学的組成物の製剤は、薬理学の技術分野で既知であるか今後開発される、任意の方法によって調製されて得る。一般に、そのような調製方法は、活性成分を賦形剤および/または1つ以上の他の副成分と混合し、次いで、必要かつ/または望ましい場合、生成物を所望の単回または複数回用量単位へと分割、成形、および/またはパッケージ化するステップを含む。

20

【0931】

本発明に従う薬学的組成物は、バルクで、1つの単回単位用量として、および/または複数の単回単位用量として、調製され、パッケージ化され、かつ/または販売され得る。本明細書で使用される時、「単位用量」は、既定量の活性成分を含む、薬学的組成物の個別的な量である。活性成分の量は一般に、対象に投与されるであろう活性成分の投薬量、および/または例えば、そのような投薬量の2分の1もしくは3分の1等の、そのような投薬量の好都合な分率に等しい。

30

【0932】

本発明に従う薬学的組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤、および/または任意のさらなる成分の相対的な量は、治療される対象の素性、大きさ、および/または状態に応じて変化し、組成物が投与されるべき経路に応じてさらに変化するであろう。例として、組成物は、0.1%~100w/w%、例えば、0.5~50w/w%、1~30w/w%、5~80w/w%、少なくとも80w/w%の活性成分を含み得る。

【0933】

製剤化

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAは、：(1)安定性を増加させ、(2)細胞トランスフェクションを増加させ、(3)(例えば、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAのデポ製剤からの)持続放出もしくは遅延放出を可能にし、(4)生体分布を変化させ(例えば、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、またはmmRNAの標的を特定の組織または細胞型に定める)、(5)コードされたタンパク質の翻訳をインピボで増加させ、かつ/または(6)コードされたタンパク質の放出プロファイルをインピボで変化させるために、1つ以上の賦形剤を用いて製剤化することができる。ありとあらゆる溶媒、分散媒体、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、防腐剤等の伝統的な賦形剤に加えて、

40

50

本発明の賦形剤は、制限なく、リポイド、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、リポブックス、コア-シェルナノ粒子、ペプチド、タンパク質、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連mmRNA（例えば、対象への移植のために）でトランスフェクトされた細胞、ヒアルロニダーゼ、ナノ粒子模倣体、およびこれらの組み合わせを含むことができる。さらに、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、自己集合性核酸ナノ粒子を用いて製剤化されてもよい。

【0934】

したがって、本発明の製剤は、1つ以上の賦形剤を含むことができ、各々は一緒に腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連mmRNAの安定性を増加させる、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連mmRNAによる細胞トランスフェクションを増加させる、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連mmRNAによりコードされるタンパク質の発現を増加させる、および/または腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連mmRNAによりコードされるタンパク質の放出プロファイルを変化させる量である。さらに、本発明の腫瘍学関連一次構築物および腫瘍学関連mmRNAは、自己集合性核酸ナノ粒子を用いて製剤化されてもよい。

10

【0935】

本明細書に記載の薬学的組成物の製剤は、薬理学の技術分野で既知であるか今後開発される、任意の方法によって調製され得る。一般に、そのような調製方法は、活性成分を賦形剤および/または1つ以上の他の副成分と混合するステップを含む。

20

【0936】

本開示による薬学的組成物は、バルクで、1つの単回単位用量として、および/または複数の単回単位用量として、調製され、パッケージ化され、かつ/または販売されてもよい。本明細書で使用されるとき、「単位用量」は、既定量の活性成分を含む、薬学的組成物の個別的な量を指す。活性成分の量は一般に、対象に投与されるであろう活性成分の投薬量、および/または例えば、そのような投薬量の2分の1もしくは3分の1を含むが、これらに限定されない、そのような投薬量の好都合な分率に等しい。

【0937】

本開示による薬学的組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤、および/または任意のさらなる成分の相対的な量は、治療されている対象の素性、サイズ、および/または状態に応じて変化し、組成物が投与されるべき経路に応じてさらに変化するであろう。例えば、組成物は、0.1w/w%~99%の活性成分を含み得る。

30

【0938】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、少なくとも1つの腫瘍学関連mmRNAを含有し得る。非限定的な例として、製剤は、1、2、3、4、または5つの腫瘍学関連mmRNAを含有してもよい。一実施形態において、製剤は、腫瘍学関連タンパク質等のカテゴリーから選択されるタンパク質をコードする修飾mRNAを含有し得る。一実施形態において、製剤は、少なくとも3つの腫瘍学関連修飾mRNAがコードする腫瘍学関連タンパク質を含有する。一実施形態において、製剤は、少なくとも5つの腫瘍学関連修飾mRNAがコードする腫瘍学関連タンパク質を含有する。

40

【0939】

薬学的製剤は、所望される特定の剤形に適している、本明細書で使用されるときにありとあらゆる溶媒、分散媒体、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、防腐剤等を含むが、これらに限定されない、薬学的に許容される賦形剤をさらに含んでもよい。薬学的組成物を製剤化するための種々の賦形剤および組成物を調製するための技法は、当技術分野で知られている（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins, Balt

50

imore, MD, 2006を参照のこと)。任意の従来の賦形剤媒体が任意の望ましくない生体影響を引き起こすか、またはさなければ薬学的組成物の任意の他の構成成分(複数可)と有害な様態で相互作用するといった、物質またはその誘導体と不適合性である場合を除いて、その使用が本開示の範囲内で企図され得る。

【0940】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子の粒径は、増加および/または減少し得る。粒径の変化は、炎症等であるが、これらに限定されない生体反応に対抗する一助となることが可能であり得るか、または哺乳動物に送達される腫瘍学関連修飾mRNAの生体効果を増加させ得る。

【0941】

薬学的組成物の製造に使用される薬学的に許容される賦形剤には、不活性希釈剤、界面活性剤および/もしくは乳化剤、防腐剤、緩衝剤、滑沢剤、ならびに/または油が含まれるが、これらに限定されない。そのような賦形剤が任意に本発明の薬学的製剤に含まれてもよい。

【0942】

リポイド

リポイドの合成が詳細に記載されており、これらの化合物を含有する製剤は、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの送達に特に適している(これらすべてが参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、Mahon et al., Bioconjug Chem. 2010 21:1448-1454、Schroeder et al., J Intern Med. 2010 267:9-21、Akin et al., Nat Biotechnol. 2008 26:561-569、Love et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2010 107:1864-1869、Siegwart et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2011 108:12996-3001を参照のこと)。

【0943】

これらのリポイドを用いて、齧歯類および非ヒト霊長類において二本鎖低分子干渉RNAが有効に送達されているが(これらすべて、それらの全体が本明細書に組み込まれる、Akin et al., Nat Biotechnol. 2008 26:561-569、Frank-Kamenetsky et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2008 105:11915-11920、Akin et al., Mol Ther. 2009 17:872-879、Love et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2010 107:1864-1869、Leuschner et al., Nat Biotechnol. 2011 29:1005-1010を参照のこと)、本開示は、一本鎖腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを送達することにおけるそれらの製剤化および使用を記載する。これらのリポイドを含有する複合体、ミセル、リポソーム、または粒子が調製され得、したがって、局所および/または全身投与経路を介したリポイド製剤の注入後に、コードされたタンパク質の産生によって判定するとき、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの有効な送達をもたらすことができる。腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのリポイド複合体は、静脈内、筋肉内、または皮下経路を含むが、これらに限定されない、種々の手段によって投与することができる。

【0944】

核酸のインピボ送達は、製剤組成、粒子PEG化の性質、負荷の程度、オリゴヌクレオチド対脂質比を含むが、これらに限定されない多くのパラメータ、および粒径等であるが、これらに限定されない生物物理学的パラメータによって影響を受け得る(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Akin et al., Mol Ther. 2009 17:872-879)。例として、ポリ(エチレングリコール)(PEG)脂質のア

10

20

30

40

50

ンカー鎖長のわずかな変化が、インビボ有効性に対する大きな効果をもたらし得る。ペンタ[3-(1-ラウリルアミノプロピオニル)]-トリエチレンテトラミン塩酸塩(TETA-5LAP(98N12-5としても知られる)、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Murugaiyah et al., Analytical Biochemistry, 401:61(2010)を参照のこと)、C12-200(誘導体および変異形を含む)、およびMD1を含むが、これらに限定されない、異なるリポイドを有する製剤がインビボ活性について試験され得る。

【0945】

本明細書において「98N12-5」と称されるリポイドは、参照によりその全体が組み込まれる、Akin et al., Mol Ther. 2009 17:872-879(図2を参照のこと)によって開示されている(図2を参照のこと)。

10

【0946】

本明細書において「C12-200」と称されるリポイドは、両方ともに参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、Love et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2010 107:1864-1869(図2を参照のこと)およびLiu and Huang, Molecular Therapy. 2010 669-670(図2を参照のこと)によって開示されている。リポイド製剤は、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに加えて、3つもしくは4つのいずれかまたはそれよりも多い構成成分を含む粒子を含むことができる。例として、ある特定のリポイドを有する製剤は、98N12-5を含むが、これらに限定されず、42%リポイド、48%コレステロール、および10%PEG(C14アルキル鎖長)を含有してもよい。別の例として、ある特定のリポイドを有する製剤は、C12-200を含むが、これらに限定されず、50%リポイド、10%ジステアロイルホスファチジル(disteroylphosphatidyl)コリン、38.5%コレステロール、および1.5%PEG-DMGを含有してもよい。

20

【0947】

一実施形態において、全身静脈内投与のためにリポイドとともに製剤化される腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、肝臓を標的とすることができる。例えば、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを使用し、42%の98N12-5、48%のコレステロール、および10%のPEG-脂質の脂質モル組成を含み、約7.5~1の総脂質対腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの最終重量比、およびPEG脂質上のC14アルキル鎖長を有し、概ね50~60nmの平均粒径を有する、最終的な最適化された静脈内製剤は、肝臓への90%超の製剤の分布をもたらし得る(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Akin et al., Mol Ther. 2009 17:872-879を参照のこと)。別の例において、C12-200(各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国仮出願第61/175,770号および公開された国際出願第WO2010129709号を参照のこと)リポイドを使用し、50/10/38.5/1.5のC12-200/ジステアロイルホスファチジル(disteroylphosphatidyl)コリン/コレステロール/PEG-DMGのモル比を有し得、7対1の総脂質対腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの重量比、および80nmの平均粒径を有する静脈内製剤が、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを肝細胞に送達するのに有効であり得る(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Love et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2010 107:1864-1869を参照のこと)。別の実施形態において、MD1リポイド含有製剤を用いて、インビボで腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを肝細胞に有効に送達し得る。筋肉内または皮下経路のために最適化されたリポイド製剤の特性は、標的細胞型、および製剤が細胞外マトリックスを介して血流中に拡散する能力に応じて大きく異なり得る。内皮窓(fenestrae)のサイズに起因して、150nm未満の粒径が有効な肝細胞送達のために所望され得るが(参照により全体が

30

40

50

本明細書に組み込まれる、Akin et al., Mol Ther. 2009 17: 872 - 879を参照のこと)、製剤を、内皮細胞、骨髄細胞、および筋肉細胞を含むが、これらに限定されない他の細胞型に送達するためのリポイド製剤化腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの使用は、同様にサイズ制限されない場合がある。siRNAをインビボで骨髄細胞および内皮等の他の非肝細胞細胞に送達するためのリポイド製剤の使用が報告されている(各々が参照により全体が本明細書に組み込まれる、Akin et al., Nat Biotechnol. 2008 26: 561 - 569、Leuschner et al., Nat Biotechnol. 2011 29: 1005 - 1010、Choi et al. Adv. Funct. Mater. 2009 19: 3112 - 3118、8th International Judah Folkman Conference, Cambridge, MA October 8 - 9, 2010を参照のこと)。単球等の骨髄細胞への有効な送達、リポイド製剤は、同様の構成成分モル比を有し得る。リポイドと、ジステアロイルホスファチジル(disteroyl phosphatidyl)コリン、コレステロール、およびPEG-DMGを含むが、これらに限定されない他の構成成分との異なる比率を用いて、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの製剤を、肝細胞、骨髄細胞、筋肉細胞等を含むが、これらに限定されない異なる細胞型への送達のために最適化し得る。

【0948】

例えば、構成成分モル比は、50%のC12-200、10%のジステアロイルホスファチジル(disteroyl phosphatidyl)コリン、38.5%のコレステロール、および1.5%のPEG-DMGを含み得るが、これらに限定されない(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Leuschner et al., Nat Biotechnol 2011 29: 1005 - 1010を参照のこと)。皮下送達または筋肉内送達のいずれかを介した、核酸の細胞(脂肪細胞および筋肉細胞等であるが、これらに限定されない)への局所送達のためのリポイド製剤の使用は、全身送達に所望される製剤構成成分のすべてを必要とするわけではない場合があり、したがって、リポイドおよび腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのみを含んでもよい。

【0949】

リポイドは、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAによる細胞トランスフェクションを増加させ、かつ/またはコードされたタンパク質の翻訳を増加させることが可能であり得るため、異なるリポイドの組み合わせを用いて、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの指示によるタンパク質産生の有効性を改善し得る(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Whitehead et al., Mol. Ther. 2011, 19: 1688 - 1694を参照のこと)。

【0950】

リポソーム、リポブックス、および脂質ナノ粒子

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、1つ以上のリポソーム、リポブックス、または脂質ナノ粒子を用いて製剤化することができる。一実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの薬学的組成物は、リポソームを含む。リポソームは、主に脂質二重層から構成され得、栄養素および薬学的製剤の投与のための送達ビヒクルとして使用され得る、人工的に調製された小胞である。リポソームは、直径数百ナノメートルであり得、かつ狭い水性の区画によって分離される一連の同心状二重層を含有し得る多層小胞(MLV)、直径50nmよりも小さい場合がある小さい単細胞小胞(SUV)、および直径50~500nmであり得る大きい単層小胞(LUV)等であるが、これらに限定されない、異なるサイズのものであり得る。リポソーム設計は、不健康な組織へのリポソームの結合を改善するため、またはエンドサイトーシス等であるが、これらに限定されない事象を活性化するための、オプソニンまたはリガンドを含むが、これらに限定されない。リポソームは、薬学的製剤の送達を改善する

10

20

30

40

50

ために低 pH または高 pH を含有してもよい。

【0951】

リポソームの形成は、封入される薬学的製剤およびリポソーム成分、脂質小胞が分散される媒体の性質、封入される物質の有効濃度およびその潜在的な毒性、小胞の適用および/または送達中に伴われる任意のさらなるプロセス、意図される適用のための小胞の最適化サイズ、多分散性、および貯蔵寿命、ならびに安全かつ効率的なリポソーム生成物のバッチ間の再現性および大規模生産の可能性等であるが、これらに限定されない、物理化学特性に依存し得る。

【0952】

一実施形態において、本明細書に記載の薬学的組成物は、制限なく、1,2-ジオレイルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン(DODMA)リポソーム、Marina Biotech(Bothell, WA)によるDiLa2リポソーム、1,2-ジリノレイルオキシ(dilinolexy)-3-ジメチルアミノプロパン(DLin-DMA)、2,2-ジリノレイル-4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,3]-ジオキソラン(DLin-KC2-DMA)、およびMC3(参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第20100324120号)から形成されるもの等のリポソーム、ならびにJanssen Biotech, Inc.(Horsham, PA)によるDOXIL(登録商標)等であるが、これらに限定されない小分子薬物を送達し得るリポソームを含んでもよい。

10

【0953】

一実施形態において、本明細書に記載の薬学的組成物は、制限なく、以前に記載されており、インビトロおよびインビボでのオリゴヌクレオチド送達に好適であることが示された、安定化プラスミド-脂質粒子(SLP)または安定化核酸脂質粒子(SNALP)の合成から形成されるもの等のリポソームを含んでもよい(これらすべてが参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、Wheeler et al. Gene Therapy. 1999 6:271-281、Zhang et al. Gene Therapy. 1999 6:1438-1447、Jeffs et al. Pharm Res. 2005 22:362-372、Morrissey et al., Nat Biotechnol. 2005 2:1002-1007、Zimmermann et al., Nature. 2006 441:111-114、Heyes et al. J Contr Rel. 2005 107:276-287、Semple et al. Nature Biotech. 2010 28:172-176、Judge et al. J Clin Invest. 2009 119:661-673、deFougerolles Hum Gene Ther. 2008 19:125-132を参照のこと)。Wheelerらによる元の製造方法は、洗浄剤透析法(detergent dialysis method)であり、それは後にJeffsらによって改善され、自発的小胞形成法(spontaneous vesicle formation method)と称される。リポソーム製剤は、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに加えて、3~4つの脂質構成成分から構成される。例としてリポソームは、Jeffsらによって記載されるように、55%のコレステロール、20%のジステアロイルホスファチジル(disteroyl phosphatidyl)コリン(DSPC)、10%のPEG-S-DSG、および15%の1,2-ジオレイルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン(DODMA)を含有することができるが、これらに限定されない。別の例として、ある特定のリポソーム製剤は、Heyesらによって記載されるように、48%のコレステロール、20%のDSPC、2%のPEG-c-DMA、および30%のカチオン性脂質を含有してもよいが、これらに限定されず、このカチオン性脂質は、1,2-ジステアロイルオキシ(distearloxy)-N,N-ジメチルアミノプロパン(DSDMA)、DODMA、DLin-DMA、または1,2-ジリノレニルオキシ-3-ジメチルアミノプロパン(DLenDMA)であり得る。

20

30

40

【0954】

50

一実施形態において、薬学的組成物は、少なくとも1つの免疫原をコードし得るmmRNAを送達するために形成され得る、リポソームを含んでもよい。mmRNAは、リポソームによってカプセル封入されてもよく、かつ/またはそれは、水性コアに含有されてもよく、それが次いでリポソームによってカプセル封入されてもよい(各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012031046号、同第WO2012031043号、同第WO2012030901号、および同第WO2012006378号を参照のこと)。別の実施形態において、免疫原をコードし得るmmRNAは、カチオン性水中油型エマルジョン中で製剤化されてもよく、そのエマルジョン粒子は、mmRNAと相互作用して分子をエマルジョン粒子に固着させることができる油中子およびカチオン性脂質を含む(参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012006380号を参照のこと)。さらに別の実施形態において、脂質製剤は、トランスフェクションを向上させ得る脂質である少なくともカチオン性脂質、および脂質部分に連結された親水性頭頂基を含有する少なくとも1つの脂質を含んでもよい(各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011076807号および米国公開第20110200582号を参照のこと)。別の実施形態において、免疫原をコードする腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、官能化脂質二重層の間に架橋を有し得る脂質小胞中に製剤化されてもよい(参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20120177724号を参照のこと)。

【0955】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、官能化脂質二重層の間に架橋を有し得る脂質小胞中に製剤化されてもよい。

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、カチオン性脂質を含むリポソーム中に製剤化されてもよい。リポソームは、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2013006825号に記載されるように、1:1~20:1のカチオン性脂質中の窒素原子:RNA中のリン酸塩(N:P比)のモル比を有し得る。別の実施形態において、リポソームは、20:1超または1:1未満のN:P比を有し得る。

【0956】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、脂質-ポリカチオン複合体中に製剤化されてもよい。脂質-ポリカチオン複合体の形成は、当技術分野で既知の方法によって、および/または参照により全体が本明細書に組み込まれる米国公開第20120178702号に記載されるように遂行されてもよい。非限定的な例として、ポリカチオンには、ポリリジン、ポリオルニチン、および/またはポリアルギニン等であるが、これらに限定されないカチオン性ペプチドまたはポリペプチド、ならびに参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012013326号に記載のカチオン性ペプチドが含まれてもよい。別の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、コレステロールまたはジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)等であるが、これらに限定されない中性脂質をさらに含み得る、脂質-ポリカチオン複合体中に製剤化されてもよい。

【0957】

リポソーム製剤は、カチオン性脂質構成成分の選択、カチオン性脂質飽和の程度、PEG化の性質、すべての構成成分の比率、およびサイズ等の生物物理学的パラメータによって影響を受け得るが、これらに限定されない。Sampleら(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Sample et al. Nature Biotech. 2010 28:172-176)による一例において、リポソーム製剤は、57.1%のカチオン性脂質、7.1%のジパルミトイルホスファチジルコリン、34.3%のコレステロール、および1.4%のPEG-c-DMAから構成された。別の例として、カチオン性脂質の組成を変化させることにより、siRNAを種々の抗原提示細胞により有効に送達

10

20

30

40

50

することができた（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Basha et al. Mol Ther. 2011 19: 2186 - 2200）。

【0958】

いくつかの実施形態において、脂質ナノ粒子（LNP）製剤中のPEGの比率は、増加もしくは減少し得、かつ/またはPEG脂質の炭素鎖長がC14からC18に修飾されて、LNP製剤の薬物動態および/もしくは生体分布を変化させ得る。非限定的な例として、LNP製剤は、カチオン性脂質、DSPC、およびコレステロールと比較して、1～5%の脂質モル比のPEG-c-DOMGを含有してもよい。別の実施形態において、PEG-c-DOMGは、PEG-DSG（1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロール、メトキシポリエチレングリコール）またはPEG-DPG（1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロール、メトキシポリエチレングリコール）等であるが、これらに限定されないPEG脂質と置き換えられてもよい。カチオン性脂質は、DLin-MC3-DMA、DLin-DMA、C12-200、およびDLin-KC2-DMA等であるが、これらに限定されない、当技術分野で既知の任意の脂質から選択されてもよい。

10

【0959】

一実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012170930号に記載の脂質ナノ粒子等に製剤化されてもよい。

【0960】

一実施形態において、カチオン性脂質は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012040184号、同第WO2011153120号、同第WO2011149733号、同第WO2011090965号、同第WO2011043913号、同第WO2011022460号、同第WO2012061259号、同第WO2012054365号、同第WO2012044638号、同第WO2010080724号、同第WO201021865号、および同第WO2008103276号、米国特許第7, 893, 302号、同第7, 404, 969号、および同第8, 283, 333号、ならびに米国特許公開第US20100036115号、および同第US20120202871号に記載のカチオン性脂質から選択されてもよいが、これらに限定されない。別の実施形態において、カチオン性脂質は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012040184号、同第WO2011153120号、同第WO2011149733号、同第WO2011090965号、同第WO2011043913号、同第WO2011022460号、同第WO2012061259号、同第WO2012054365号、および同第WO2012044638号に記載の式Aから選択されてもよいが、これらに限定されない。さらに別の実施形態において、カチオン性脂質は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2008103276号の式CLI-CLXXIX、米国特許第7, 893, 302号の式CLI-CLXXIX、米国特許第7, 404, 969号の式CLI-CLXXXXII、および米国特許公開第US20100036115号の式I-VIから選択されてもよいが、これらに限定されない。非限定的な例として、カチオン性脂質は、(20Z, 23Z)-N, N-ジメチルノナコサ-20, 23-ジエン-10-アミン、(17Z, 20Z)-N, N-ジメチルヘキサコサ(dimethyl hexacosyl)-17, 20-ジエン-9-アミン、(1Z, 19Z)-N5N-ジメチルペンタコサ-16, 19-ジエン-8-アミン、(13Z, 16Z)-N, N-ジメチルドコサ-13, 16-ジエン-5-アミン、(12Z, 15Z)-N, N-ジメチルヘニコサ-12, 15-ジエン-4-アミン、(14Z, 17Z)-N, N-ジメチルトリコサ-14, 17-ジエン-6-アミン、(15Z, 18Z)-N, N-ジメチルテトラコサ-15, 18-ジエン-7-アミン、(18Z, 21Z)-N, N-ジメチルヘプタコサ-18, 21-ジエン-10-アミン、(15, 18)-, -ジメチルテトラコサ-15, 18-ジエン-5-アミン、(14Z, 17Z)-N, N-ジメチルトリコサ-14, 17-ジエン-4-アミン、(19Z, 22Z)-N, N-ジメチルオクタコサ(

20

30

40

50

dimeihyloctacos) - 19, 22 - ジエン - 9 - アミン、(18Z, 21Z) - N, N - ジメチルヘプタコサ - 18, 21 - ジエン - 8 - アミン、(17Z, 20Z) - N, N - ジメチルヘキサコサ - 17, 20 - ジエン - 7 - アミン、(16Z, 19Z) - N, N - ジメチルペンタコサ - 16, 19 - ジエン - 6 - アミン、(22Z, 25Z) - N, N - ジメチルヘントリアコンタ - 22, 25 - ジエン - 10 - アミン、(21Z, 24Z) - N, N - ジメチルトリアコンタ - 21, 24 - ジエン - 9 - アミン、(18Z) - N, N - ジメチルヘプタコサ (dimethylheptacos) - 18 - エン - 10 - アミン、(17Z) - N, N - ジメチルヘキサコサ - 17 - エン - 9 - アミン、(19Z, 22Z) - N, N - ジメチルオクタコサ - 19, 22 - ジエン - 7 - アミン、N, N - ジメチルヘプタコサン - 10 - アミン、(20Z, 23Z) - N - エチル - N - メチルノナコサ - 20, 23 - ジエン - 10 - アミン、1 - [(11Z, 14Z) - 1 - ノニルイコサ - 11, 14 - ジエン - 1 - イル]ピロリジン、(20Z) - N, N - ジメチルヘプタコサ - 20 - エン - 10 - アミン、(15Z) - N, N - ジメチルエプタコサ (eptacos) - 15 - エン - 10 - アミン、(14Z) - N, N - ジメチルノナコサ - 14 - エン - 10 - アミン、(17Z) - N, N - ジメチルノナコサ - 17 - エン - 10 - アミン、(24Z) - N, N - ジメチルトリトリアコンタ - 24 - エン - 10 - アミン、(20Z) - N, N - ジメチルノナコサ - 20 - エン - 10 - アミン、(22Z) - N, N - ジメチルヘントリアコンタ - 22 - エン - 10 - アミン、(16Z) - N, N - ジメチルペンタコサ - 16 - エン - 8 - アミン、(12Z, 15Z) - N, N - ジメチル - 2 - ノニルヘニコサ - 12, 15 - ジエン - 1 - アミン、(13Z, 16Z) - N, N - ジメチル - 3 - ノニルドコサ - 13, 16 - ジエン - 1 - アミン、N, N - ジメチル - 1 - [(1S, 2R) - 2 - オクチルシクロプロピル]エプタデカン (eptadecan) - 8 - アミン、1 - [(1S, 2R) - 2 - ヘキシルシクロプロピル] - N, N - ジメチルノナデカン - 10 - アミン、, - ジメチル - 1 - [(1S, 2R) - 2 - オクチルシクロプロピル]ノナデカン - 10 - アミン、N, N - ジメチル - 21 - [(1S, 2R) - 2 - オクチルシクロプロピル]ヘニコサン - 10 - アミン、, - ジメチル - 1 - [(1S, 2R) - 2 - オクチルシクロプロピル]ヘキサデカン - 8 - アミン、, - ジメチル - [(1R, 2S) - 2 - ウンデシルシクロプロピル]テトラデカン - 5 - アミン、N, N - ジメチル - 3 - {7 - [(1S, 2R) - 2 - オクチルシクロプロピル]ヘプチル}ドデカン - 1 - アミン、1 - [(1R, 2S) - 2 - ヘプチルシクロプロピル] - , - ジメチルオクタデカン - 9 - アミン、1 - [(1S, 2R) - 2 - デシルシクロプロピル] - N, N - ジメチルペンタデカン - 6 - アミン、N, N - ジメチル - 1 - [(1S, 2R) - 2 - オクチルシクロプロピル]ペンタデカン - 8 - アミン、R - N, N - ジメチル - 1 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ] - 3 - (オクチルオキシ)プロパン - 2 - アミン、S - N, N - ジメチル - 1 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ] - 3 - (オクチルオキシ)プロパン - 2 - アミン、1 - {2 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ] - 1 - [(オクチルオキシ)メチル]エチル}ピロリジン、(2S) - N, N - ジメチル - 1 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ] - 3 - [(5Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イルオキシ]プロパン - 2 - アミン、1 - {2 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ] - 1 - [(オクチルオキシ)メチル]エチル}アゼチジン、(2S) - 1 - (ヘキシルオキシ) - N, N - ジメチル - 3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ]プロパン - 2 - アミン、(2S) - 1 - (ヘプチルオキシ) - N, N - ジメチル - 3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ]プロパン - 2 - アミン、, - ジメチル - 1 - (ノニルオキシ) - 3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ]プロパン - 2 - アミン、, - ジメチル - 1 - [(9Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イルオキシ] - 3 - (オクチルオ

キシ)プロパン - 2 - アミン; (2S) - N, N - ジメチル - 1 - [(6Z, 9Z, 12Z) - オクタデカ - 6, 9, 12 - トリエン - 1 - イルオキシ] - 3 - (オクチルオキシ)プロパン - 2 - アミン、(2S) - 1 - [(11Z, 14Z) - イコサ - 11, 14 - ジエン - 1 - イルオキシ] - N, N - ジメチル - 3 - (ペンチルオキシ)プロパン - 2 - アミン、(2S) - 1 - (ヘキシルオキシ) - 3 - [(11Z, 14Z) - イコサ - 11, 14 - ジエン - 1 - イルオキシ] - N, N - ジメチルプロパン - 2 - アミン、1 - [(11Z, 14Z) - イコサ - 11, 14 - ジエン - 1 - イルオキシ] - , - ジメチル - 3 - (オクチルオキシ)プロパン - 2 - アミン、1 - [(13Z, 16Z) - ドコサ - 13, 16 - ジエン - 1 - イルオキシ] - N, N - ジメチル - 3 - (オクチルオキシ)プロパン - 2 - アミン、(2S) - 1 - [(13Z, 16Z) - ドコサ - 13, 16 - ジエン - 1 - イルオキシ] - 3 - (ヘキシルオキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 2 - アミン、(2S) - 1 - [(13Z) - ドコサ - 13 - エン - 1 - イルオキシ] - 3 - (ヘキシルオキシ) - N, N - ジメチルプロパン - 2 - アミン、1 - [(13Z) - ドコサ - 13 - エン - 1 - イルオキシ] - N, N - ジメチル - 3 - (オクチルオキシ)プロパン - 2 - アミン、1 - [(9Z) - ヘキサデカ - 9 - エン - 1 - イルオキシ] - N, N - ジメチル - 3 - (オクチルオキシ)プロパン - 2 - アミン、(2R) - N, N - ジメチル - H(1 - メトイルオクチル)オキシ] - 3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ]プロパン - 2 - アミン、(2R) - 1 - [(3, 7 - ジメチルオクチル)オキシ] - N, N - ジメチル - 3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルオキシ]プロパン - 2 - アミン、N, N - ジメチル - 1 - (オクチルオキシ) - 3 - ({8 - [(1S, 2S) - 2 - {[(1R, 2R) - 2 - ペンチルシクロプロピル]メチル}シクロプロピル]オクチル}オキシ)プロパン - 2 - アミン、N, N - ジメチル - 1 - {[8 - (2 - オクチルシクロプロピル)オクチル]オキシ} - 3 - (オクチルオキシ)プロパン - 2 - アミン、および(11E, 20Z, 23Z) - N, N - ジメチルノナコサ - 11, 20, 2 - トリエン - 10 - アミン、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは立体異性体から選択されてもよい。

【0961】

一実施形態において、脂質は、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012170889号に記載の脂質等の切断可能な脂質であってもよい。

一実施形態において、カチオン性脂質は、当技術分野で既知の方法によって、かつ/または各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012040184号、同第WO2011153120号、同第WO2011149733号、同第WO2011090965号、同第WO2011043913号、同第WO2011022460号、同第WO2012061259号、同第WO2012054365号、同第WO2012044638号、同第WO2010080724号、および同第WO201021865号に記載されるように合成されてもよい。

【0962】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAのLNP製剤は、3%脂質モル比でPEG - c - DMGを含有してもよい。別の実施形態において、LNP製剤ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、1.5%脂質モル比でPEG - c - DMGを含有してもよい。

【0963】

一実施形態において、薬学的組成物腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2012099755号に記載のPEG化脂質のうちの少なくとも1つを含んでもよい。

【0964】

一実施形態において、LNP製剤は、PEG - DMG 2000(1, 2 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - [メトキシ(ポリエチレングリコール) - 2000)を含有してもよい。一実施形態において、LNP製剤は、当技術分野で既知のカチオン性脂質であるPEG - DMG 2000および少なくとも1つの他

10

20

30

40

50

の構成成分を含有してもよい。別の実施形態において、LNP製剤は、当技術分野で既知のカチオン性脂質であるPEG-DMG 2000、DSPC、およびコレステロールを含有してもよい。非限定的な例として、LNP製剤は、PEG-DMG 2000、DLin-DMA、DSPC、およびコレステロールを含有してもよい。別の非限定的な例として、LNP製剤は、2:40:10:48のモル比で、PEG-DMG 2000、DLin-DMA、DSPC、およびコレステロールを含有してもよい（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Geall et al., Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines, PNAS 2012; PMID: 22908294を参照のこと）。別の非限定的な例として、本明細書に記載の修飾RNAは、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国公開第20120207845号に記載されるように、非経口経路によって送達されるナノ粒子中に製剤化されてもよい。

10

【0965】

一実施形態において、LNP製剤は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011127255号または同第WO2008103276号に記載の方法によって製剤化されてもよい。非限定的な例として、本明細書に記載の修飾RNAは、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2011127255号および/または同第WO2008103276号に記載されるように、LNP製剤中にカプセル封入されてもよい。

20

【0966】

一実施形態において、本明細書に記載のLNP製剤は、ポリカチオン性組成物を含んでもよい。非限定的な例として、ポリカチオン性組成物は、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許公開第US20050222064号の式1~60から選択されてもよい。別の実施形態において、ポリカチオン性組成物を含むLNP製剤は、本明細書に記載の修飾RNAのインビボおよび/またはインビトロでの送達に使用されてもよい。

【0967】

一実施形態において、本明細書に記載のLNP製剤は、透過性促進剤分子をさらにも含んでもよい。非限定的な透過性促進剤分子は、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許公開第US20050222064号に記載されている。

30

【0968】

一実施形態において、薬学的組成物は、DiLa2リボソーム(Marina Biotech, Bothell, WA)、SMARTICLES(登録商標)(Marina Biotech, Bothell, WA)、中性DOPC(1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン)系リボソーム(例えば、卵巣癌に対するsiRNA送達(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Landen et al. Cancer Biology & Therapy 2006 5(12)1708-1713))、およびヒアルロンタンコーティングリボソーム(Quiet Therapeutics, Israel)等であるが、これらに限定されないリボソーム中に製剤化されてもよい。

【0969】

ナノ粒子製剤は、炭水化物担体および修飾核酸分子(例えば、mmRNA)を含む、炭水化物ナノ粒子であってもよい。非限定的な例として、炭水化物担体は、無水物で修飾された植物グリコーゲンまたはグリコーゲン型材料、植物グリコーゲン(phytoglycogen)オクテニルコハク酸塩、植物グリコーゲン-デキストリン、無水物で修飾された植物グリコーゲン-デキストリンを含んでもよいが、これらに限定されない。(例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012109121号を参照のこと)。

40

【0970】

脂質ナノ粒子製剤は、カチオン性脂質を、急速排出(rapidly eliminated)脂質ナノ粒子(reLNP)として知られている生分解性カチオン性脂質と置き換えることによって改善されてもよい。DLinDMA、DLin-KC2-DMA、お

50

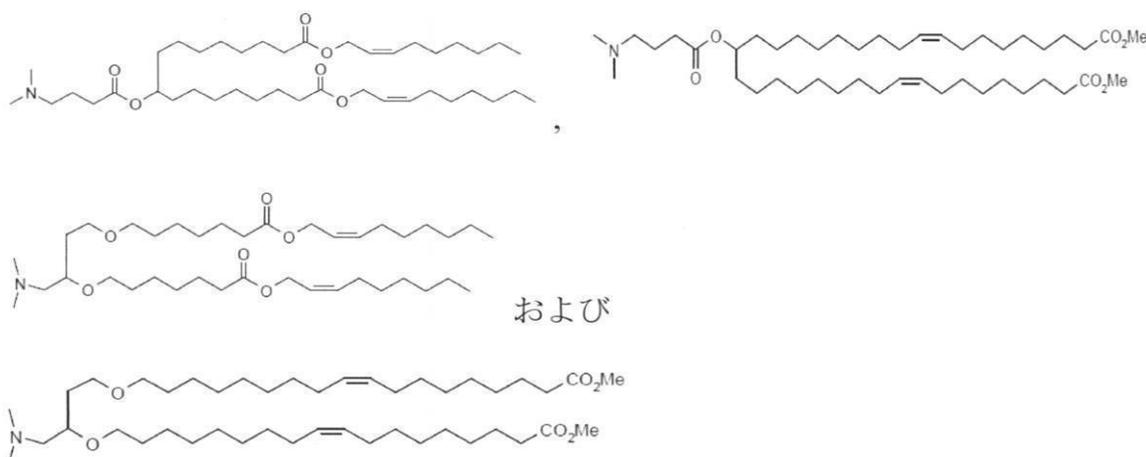
よび DLin-MC3-DMA 等であるが、これらに限定されない、イオン化できるカチオン性脂質は、時間とともに血漿および組織中に蓄積することが示されてきており、潜在的な毒性の源であり得る。急速排出脂質の急速な代謝は、ラットにおいて 1 mg / kg 用量 ~ 10 mg / kg 用量の 1 桁分、脂質ナノ粒子の耐性および治療指数を改善することができる。酵素的に分解されるエステル結合の組み込みは、reLNP 製剤の活性を依然として維持しながら、カチオン性構成成分の分解および代謝プロファイルを改善することができる。エステル結合は、脂質鎖の内部に位置することができるか、またはそれは、脂質鎖の末端において末端に位置してもよい。内部エステル結合は、脂質鎖内の任意の炭素を置き換えてもよい。

【0971】

一実施形態において、内部エステル結合は、飽和炭素のいずれの側に位置してもよい。reLNP の非限定的な例としては、

【0972】

【化73】



【0973】

が挙げられる。

一実施形態において、免疫応答が、ナノ化学種、ポリマー、および免疫原を含み得る脂質ナノ粒子を送達することによって、誘発され得る。(各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第 20120189700 号および国際公開第 W02012099805 号)。ポリマーは、ナノ化学種をカプセル封入しても、ナノ化学種を部分的にカプセル封入してもよい。免疫原は、本明細書に記載の組換えタンパク質、修飾 RNA、および/または一次構築物であってもよい。一実施形態において、脂質ナノ粒子は、病原体に対するもの等であるが、これらに限定されないワクチンにおいて使用するために製剤化されてもよい。

【0974】

脂質ナノ粒子は、脂質ナノ粒子が粘膜閉鎖を透過するように、粒子の表面特性を変化させるように操作されてもよい。粘液は、口腔(例えば、周口膜および食道膜ならびに扁桃組織)、眼、胃腸(例えば、胃、小腸、大腸、結腸、直腸)、鼻、呼吸器(例えば、経鼻、咽頭、気管、および気管支膜)、生殖器(例えば、腔内、子宮頸部、および尿道膜)上に位置する粘膜組織等であるが、これらに限定されない。より高い薬物カプセル封入効率および幅広い薬物の持続送達を提供する能力のために好ましい 10 ~ 200 nm よりも大きいナノ粒子、は、粘膜閉鎖を通過して急速に拡散するには大きすぎると考えられている。

粘液は、継続的に分泌され、脱落し、破棄されるかまたは消化され、再生されるため、捕捉された粒子のほとんどは、数秒または数時間以内に粘膜 (mucosa) 組織から除去され得る。低分子量ポリエチレングリコール (PEG) で密にコーティングされた大きいポリマーナノ粒子 (直径 200 nm ~ 500 nm) は、水中で拡散している同じ粒子よりもわずかに 4 ~ 6 倍低く、粘液を通して拡散した (各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、Lai et al. PNAS 2007 104 (5) : 1482 - 487、Lai et al. Adv Drug Deliv Rev. 2009 61 (2) : 158 - 171)。ナノ粒子の輸送は、蛍光退色後回復測定 (FRAP) および高解像度多数粒子追跡 (MPT) を含むが、これらに限定されない、透過速度および / または蛍光顕微鏡技法を用いて決定され得る。非限定的な例として、粘膜閉門を透過し得る組成物は、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 8, 241, 670 号に記載されるように作製されてもよい。

【0975】

粘液を透過するように操作された脂質ナノ粒子は、ポリマー材料 (すなわちポリマーコア) および / またはポリマー - ビタミン複合体および / またはトリブロックコポリマーを含んでもよい。ポリマー材料には、ポリアミン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステル、ポリカルバメート、ポリ尿素、ポリカーボネート、ポリ (スチレン)、ポリイミド、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリアセチレン、ポリエチレン、ポリエチレンイミン、ポリイソシアネート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリロニトリル、およびポリアリレートが含まれてもよいが、これらに限定されない。ポリマー材料は、生分解性および / または生体適合性であってもよい。ポリマー材料は、さらに照射されてもよい。非限定的な例として、ポリマー材料は、照射されてもよい (例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際出願第 WO 201282165 号を参照のこと)。具体的なポリマーの非限定的な例としては、ポリ (カプロラクトン) (PCL)、エチレン酢酸ビニルポリマー (EVA)、ポリ (乳酸) (PLA)、ポリ (L - 乳酸) (PLLA)、ポリ (グリコール酸) (PGA)、ポリ (乳酸 - co - グリコール酸) (PLGA)、ポリ (L - 乳酸 - co - グリコール酸) (PLLGA)、ポリ (D, L - ラクチド) (PDLA)、ポリ (L - ラクチド) (PLLA)、ポリ (D, L - ラクチド - co - カプロラクトン)、ポリ (D, L - ラクチド - co - カプロラクトン - co - グリコリド)、ポリ (D, L - ラクチド - co - PEO - co - D, L - ラクチド)、ポリ (D, L - ラクチド - co - PPO - co - D, L - ラクチド)、ポリアルキルシアノアクリレート (acrylate)、ポリウレタン、ポリ - L - リジン (PLL)、ヒドロキシプロピルメタクリレート (HPMA)、ポリエチレングリコール、ポリ - L - グルタミン酸、ポリ (ヒドロキシ酸)、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリ (エステルアミド)、ポリアミド、ポリ (エステルエーテル)、ポリカーボネート、ポリエチレンおよびポリプロピレン等のポリアルキレン、ポリ (エチレングリコール) (PEG)、ポリアルキレンオキシド (PEO) 等のポリアルキレングリコール、ポリ (エチレンテレフタレート) 等のポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルエーテル、ポリ (酢酸ビニル) 等のポリビニルエステル、ポリ (塩化ビニル) (PVC) 等のハロゲン化ポリビニル、ポリビニルピロリドン、ポリシロキサン、ポリスチレン (PS)、ポリウレタン、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等の誘導体化セルロース、ポリ (メチル (メタ) アクリレート) (PMMA)、ポリ (エチル (メタ) アクリレート)、ポリ (ブチル (メタ) アクリレート)、ポリ (イソブチル (メタ) アクリレート)、ポリ (ヘキシル (メタ) アクリレート)、ポリ (イソデシル (メタ) アクリレート)、ポリ (ラウリル (メタ) アクリレート)、ポリ (フェニル (メタ) アクリレート)、ポリ (メチルアクリレート)、ポリ (イソプロピルアクリレート)、ポリ (イソブチルアクリレート)、ポリ (オクタデシルアクリレート) 等のアクリル酸のポリマー、ならびにそのコポリマーおよび混合物、ポリジオキサノンおよびそのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリプロピレンフマル酸塩、ポリオキ

10

20

30

40

50

シメチレン、ポロキサマー、ポリ(オルト)エステル、ポリ(酪酸)、ポリ(吉草酸)、ポリ(ラクチド-co-カプロラクトン)、およびトリメチレンカーボネート、ポリビニルピロリドンが挙げられる。脂質ナノ粒子は、ブロックコポリマー(参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第W O 2 0 1 3 0 1 2 4 7 6号に記載の分岐状ポリエーテル-ポリアミドブロックコポリマー等が挙げられるが、これらに限定されない)、および(ポリ(エチレングリコール)-(ポリ(プロピレンオキシド)-(ポリ(エチレングリコール)トリブロックコポリマー(例えば、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第2 0 1 2 0 1 2 1 7 1 8号および米国公開2 0 1 0 0 0 0 3 3 3 7号ならびに米国特許第8, 2 6 3, 6 6 5号を参照のこと)等であるが、これらに限定されない、コポリマーでコーティングされるか、またはそれと会合されてもよい。コポリマーは、一般に安全と認められる(G R A S)ポリマーであってもよく、脂質ナノ粒子の形成は、新たな化学実体は何ら作り出されないような方式であってもよい。例えば、脂質ナノ粒子は、新たな化学実体を形成することなく、依然としてヒト粘液中に急速に透過可能である、ポロキサマーコーティングP L G Aナノ粒子を含んでもよい(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Yang et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2 0 1 1 5 0 : 2 5 9 7 - 2 6 0 0)。

【0976】

ポリマー-ビタミン複合体のビタミンは、ビタミンEであってもよい。この複合体のビタミン部分は、ビタミンA、ビタミンE、他のビタミン、コレステロール、他の界面活性剤の疎水性部分または疎水性構成成分(例えば、ステロール鎖、脂肪酸、炭化水素鎖、およびアルキレンオキシド鎖)等であるが、これらに限定されない他の好適な構成成分で置換されてもよい。

【0977】

粘液中に透過するように操作された脂質ナノ粒子には、mmRNA、アニオン性タンパク質(例えば、ウシ血清アルブミン)、界面活性剤(例えば、ジメチルジオクタデシル-アンモニウムブドミド等の、例えば、カチオン性界面活性剤)、糖または糖誘導体(例えば、シクロデキストリン)、核酸、ポリマー(例えば、ヘパリン、ポリエチレングリコール、およびポロキサマー)、粘液溶解剤(例えば、N-アセチルシステイン、餅草、プロメライ、パパイン、クレロデンドロン、アセチルシステイン、プロムヘキシシ、カルボシステイン、エブラジノン、メスナ、アンブロキシソール、ソブレロール、ドミオドール、レトステイン、ステプロニン、チオプロニン、ゲルゾリン、サイモシン 4ドルナーゼ、ネルテネキシシ、エルドステイン)、およびrhDNaseを含む種々のDNase等であるが、これらに限定されない表面変質剤が含まれてもよい。表面変質剤は、粒子の表面に包埋されるもしくは絡ませられるか、または脂質ナノ粒子の表面上に(例えば、コーティング、吸着、共有結合、または他のプロセスによって)配置されてもよい。(例えば、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開2 0 1 0 0 2 1 5 5 8 0号および米国公開2 0 0 8 0 1 6 6 4 1 4号を参照のこと)。

【0978】

粘液中に透過性脂質ナノ粒子は、本明細書に記載の少なくとも1つのmmRNAを含んでもよい。mmRNAは、脂質ナノ粒子中にカプセル封入され、かつ/または粒子の表面上に配置されてもよい。mmRNAは、脂質ナノ粒子に共有結合されてもよい。粘液中に透過性脂質ナノ粒子の製剤は、複数のナノ粒子を含んでもよい。さらに、製剤は、粘液中に相互作用し、周囲の粘液中の構造特性および/または付着特性を、粘膜付着を減少させるように変質させ得、それにより粘液中に透過性脂質ナノ粒子の粘膜組織への送達を増加させ得る、粒子を含有してもよい。

【0979】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、制限なく、Silence Therapeutics (London, United Kingdom)によるATUPLEX(商標)系、DACC系、DBTC系、および他のsiRNA-リポプレックス技術、STEMGENT(登録商標)(Cambrid

10

20

30

40

50

ge, MA)によるSTEMFECT(商標)、ならびにポリエチレンイミン(PEI)またはプロタミンベースの標的を定めたおよび標的を定めない核酸送達等の、リポプレックスとして製剤化される(すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、Aleku et al. Cancer Res. 2008 68:9788-9798、Strumberg et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2012 50:76-78、Santel et al., Gene Ther 2006 13:1222-1234、Santel et al., Gene Ther 2006 13:1360-1370、Gutbier et al., Pulm Pharmacol Ther. 2010 23:334-344、Kaufmann et al. Microvasc Res 2010 80:286-293 Weide et al. J Immunother. 2009 32:498-507、Weide et al. J Immunother. 2008 31:180-188、Pascollo Expert Opin Biol Ther. 4:1285-1294、Fotin-Mleczek et al., 2011 J. Immunother. 34:1-15、Song et al., Nature Biotechnol. 2005, 23:709-717、Peer et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2007 6;104:4095-4100、deFougerolles Hum Gene Ther. 2008 19:125-132)。

【0980】

一実施形態において、そのような製剤は、それらが受動的または能動的に、肝細胞、免疫細胞、腫瘍細胞、内皮細胞、抗原提示細胞、および白血球を含むが、これらに限定されない異なる細胞型をインビボで指向するようにも構築され得るか、または組成を変化し得る(すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、Akin et al. Mol Ther. 2010 18:1357-1364、Song et al., Nat Biotechnol. 2005 23:709-717、Judge et al., J Clin Invest. 2009 119:661-673、Kaufmann et al., Microvasc Res 2010 80:286-293、Santel et al., Gene Ther 2006 13:1222-1234、Santel et al., Gene Ther 2006 13:1360-1370、Gutbier et al., Pulm Pharmacol Ther. 2010 23:334-344、Basha et al., Mol Ther. 2011 19:2186-2200、Fenske and Cullis, Expert Opin Drug Deliv. 2008 5:25-44、Peer et al., Science. 2008 319:627-630、Peer and Lieberman, Gene Ther. 2011 18:1127-1133)。肝臓細胞に対する製剤の受動的な標的化の一例としては、DLin-DMA、DLin-KC2-DMA、およびDLin-MC3-DMAベースの脂質ナノ粒子製剤が挙げられ、それらはアポリポタンパク質Eに結合し、インビボでこれらの製剤の結合および肝細胞中への取り込みを促進することが示されている(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Akin et al. Mol Ther. 2010 18:1357-1364)。製剤は、葉酸塩、トランスフェリン、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)、および抗体で標的を定めるアプローチにより例として示されるが、これらによって限定されない、それらの表面上の異なるリガンドの発現を介して選択的に標的を定めることもできる(すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、Kolhatkar et al., Curr Drug Discov Technol. 2011 8:197-206、Musacchio and Torchilin, Front Biosci. 2011 16:1388-1412、Yu et al., Mol Membr Biol. 2010 27:286-298、Patil et al., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2008 25:1-61、Benoit et al., Biomacromolecules. 2011 12:2708-2714

、Zhao et al., Expert Opin Drug Deliv. 2008
 5:309-319、Akinç et al., Mol Ther. 2010 18
 :1357-1364、Srinivasan et al., Methods Mol
 Biol. 2012 820:105-116、Ben-Arie et al., M
 ethods Mol Biol. 2012 757:497-507、Peer 20
 10 J Control Release. 20:63-68、Peer et al
 ., Proc Natl Acad Sci USA. 2007 104:4095-4
 100、Kim et al., Methods Mol Biol. 2011 721
 :339-353、Subramanya et al., Mol Ther. 2010
 18:2028-2037、Song et al., Nat Biotechnol 10
 . 2005 23:709-717、Peer et al., Science. 200
 8 319:627-630、Peer and Lieberman, Gene Th
 er. 2011 18:1127-1133)。

【0981】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは
 、固体脂質ナノ粒子として製剤化される。固体脂質ナノ粒子(SLN)は、平均直径が1
 0~1000nmの球状であり得る。SLNは、親油性分子を可溶化することができ、界面
 活性剤および/または乳化剤により安定化され得る、固体脂質コアマトリックスを有す
 る。さらなる実施形態において、脂質ナノ粒子は、自己集合性脂質-ポリマーナノ粒子で
 あってもよい(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Zhang et al., 20
 ACS Nano, 2008, 2(8), pp 1696-1702を参照のこと)。

【0982】

リポソーム、リポブックス、または脂質ナノ粒子は、これらの製剤が、腫瘍学関連ポ
 リヌクレオチド、一次構築物、もしくはmmRNAによる細胞トランスフェクションを増
 加させ、かつ/またはコードされたタンパク質の翻訳を増加させることが可能であり得る
 ため、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの指示によるタンパク質産生の
 有効性を改善するために使用されてもよい。1つのそのような例は、リポブックスプラ
 スミドDNAの有効な全身送達を可能にするための脂質カプセル封入の使用を伴う(参照
 により全体が本明細書に組み込まれる、Heyes et al., Mol Ther. 30
 2007 15:713-720)。リポソーム、リポブックス、または脂質ナノ粒子
 は、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの安定性を増加させる
 ためにも使用され得る。

【0983】

一実施形態において、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmR
 NAは、制御放出および/または標的を定めた送達のために製剤化することができる。本
 明細書で使用される時、「制御放出」は、特定の放出パターンに適合して治療成果をも
 たらす、薬学的組成物または化合物放出プロファイルを指す。一実施形態において、ポリ
 ヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、制御放出および/または標的を定めた
 送達のために、本明細書に記載され、かつ/または当技術分野で既知の送達剤中にカプセル
 封入されてもよい。本明細書で使用される時、「カプセル封入」という用語は、封入
 する、包囲する、または包み込むことを意味する。それが本発明の化合物の製剤に関す
 るとき、カプセル封入は、実質的、完全、または部分的であってもよい。「実質的にカプセル
 封入される」という用語は、本発明の薬学的組成物または化合物の少なくとも50%超
 、60%超、70%超、80%超、85%超、90%超、95%超、96%超、97%超
 、98%超、99%超、99.9%超、99.9%超、または99.999%超が、送達
 剤内に封入される、包囲される、または包み込まれることを意味する。「部分的カプセル
 封入」は、本発明の薬学的組成物または化合物の10未満、10、20、30、40、5
 0以下が、送達剤内に封入される、包囲される、または包み込まれることを意味する。有
 利なことに、カプセル封入は、蛍光および/または電子顕微鏡写真を用いて、本発明の薬
 学的組成物または化合物の脱出または活性を測定することによって決定されてもよい。例

えば、本発明の薬学的組成物または化合物の少なくとも1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.9、99.99、または99.99%超が、送達剤中にカプセル封入される。

【0984】

一実施形態において、制御放出製剤は、トリブロックコポリマーを含んでもよいが、これらに限定されない。非限定的な例として、製剤は、2つの異なる種類のトリブロックコポリマーを含んでもよい（各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012131104号および同第WO2012131106号）。

【0985】

別の実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、脂質ナノ粒子または急速排出脂質ナノ粒子中にカプセル封入されてもよく、脂質ナノ粒子または急速排出脂質ナノ粒子は次いで、本明細書に記載され、かつ/または当技術分野で既知のポリマー、ヒドロゲル、および/または手術用シーリング材中にカプセル封入されてもよい。非限定的な例として、ポリマー、ヒドロゲル、または手術用シーリング材は、PLGA、エチレン酢酸ビニル(EVAc)、ポロキサマー、GELSITE(登録商標)(Nanotherapeutics, Inc. Alachua, FL)、HYLENEX(登録商標)(Halozyme Therapeutics, San Diego CA)、フィブリノーゲンポリマー(Ethicon Inc. Cornelia, GA)、TISSELL(登録商標)(Baxter International, Inc Deerfield, IL)、PEGベースのシーリング材、およびCOSEAL(登録商標)(Baxter International, Inc Deerfield, IL)等の手術用シーリング材であってもよい。

10

20

【0986】

別の実施形態において、脂質ナノ粒子は、対象に注入されるとゲルを形成し得る、当技術分野で既知の任意のポリマー中にカプセル封入されてもよい。別の非限定的な例として、脂質ナノ粒子は、生分解性であり得るポリマーマトリックス中にカプセル封入されてもよい。

【0987】

一実施形態において、制御放出および/または標的を定めた送達のための腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA製剤は、少なくとも1つの制御放出コーティング剤も含んでもよい。制御放出コーティング剤には、OPADRY(登録商標)、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、EUDRAGIT RL(登録商標)、EUDRAGIT RS(登録商標)、およびエチルセルロース水性分散液(AQUACOAT(登録商標)およびSURELEASE(登録商標))等のセルロース誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0988】

一実施形態において、制御放出および/または標的を定めた送達製剤は、ポリカチオン性側鎖を含有し得る少なくとも1つの分解性ポリエステルを含んでもよい。分解性(Degradeable)ポリエステルには、ポリ(セリンエステル)、ポリ(L-ラクチド-co-L-リジン)、ポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)、およびこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。別の実施形態において、分解性ポリエステルは、PEG化ポリマーを形成するためのPEG複合体化を含んでもよい。

40

【0989】

一実施形態において、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、治療的ナノ粒子中にカプセル封入されてもよい。治療的ナノ粒子は、本明細書に記載の方法、ならびに各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2010005740号、同第WO2010030763号、同第WO2010005721号、同第WO2010005723号、同第WO2012054923号、米国公開第US20110262491号、同第US20100104645号、同第U

50

S 2 0 1 0 0 0 8 7 3 3 7号、同第US 2 0 1 0 0 0 6 8 2 8 5号、同第US 2 0 1 1 0 2 7 4 7 5 9号、同第US 2 0 1 0 0 0 6 8 2 8 6号、および同第US 2 0 1 2 0 2 8 8 5 4 1、ならびに米国特許第8, 206, 747号、同第8, 293, 276号、同第8, 318, 208号、および同第8, 318, 211号等であるが、これらに限定されない当技術分野で既知の方法によって製剤化されてもよい。別の実施形態において、治療的ポリマーナノ粒子は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第US 2 0 1 2 0 1 4 0 7 9 0号に記載の方法によって特定されてもよい。

【0990】

一実施形態において、治療的ナノ粒子は、持続放出のために製剤化されてもよい。本明細書で使用されるとき、「持続放出」は、特定の一定期間にわたる放出速度に適合する薬学的組成物または化合物を指す。一定期間は、数時間、数日間、数週間、数ヶ月間、および数年間を含んでもよいが、これらに限定されない。非限定的な例として、持続放出ナノ粒子は、ポリマー、ならびに本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNA等であるが、それらに限定されない治療剤を含んでもよい（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第2010075072号、ならびに米国公開第US 2 0 1 0 0 2 1 6 8 0 4号、同第US 2 0 1 1 0 2 1 7 3 7 7号、および同第US 2 0 1 2 0 2 0 1 8 5 9号を参照のこと）。

10

【0991】

一実施形態において、治療的ナノ粒子は、標的特異的となるように製剤化されてもよい。非限定的な例として、治療的(therapeutic)ナノ粒子は、コルチコステロイドを含んでもよい（参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO 2 0 1 1 0 8 4 5 1 8号を参照のこと）。一実施形態において、治療的ナノ粒子は、癌特異的となるように製剤化されてもよい。非限定的な例として、治療的ナノ粒子は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO 2 0 0 8 1 2 1 9 4 9号、同第WO 2 0 1 0 0 0 5 7 2 6号、同第WO 2 0 1 0 0 0 5 7 2 5号、同第WO 2 0 1 1 0 8 4 5 2 1号、ならびに米国公開第US 2 0 1 0 0 0 6 9 4 2 6号、同第US 2 0 1 2 0 0 0 4 2 9 3号、および同第US 2 0 1 0 0 1 0 4 6 5 5号に記載のナノ粒子に製剤化されてもよい。

20

【0992】

一実施形態において、本発明のナノ粒子は、ポリマーマトリックスを含んでもよい。非限定的な例として、ナノ粒子は、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ無水物、ポリヒドロキシ酸、ポリプロピルマレート(fumerate)、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ(オルトエステル)、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、ポリアミン、ポリリジン、ポリ(エチレンジミン)、ポリ(セリンエステル)、ポリ(L-ラクチド-co-L-リジン)、ポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)またはこれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない2つ以上のポリマーを含んでもよい。

30

【0993】

一実施形態において、治療的ナノ粒子は、ジブロックコポリマーを含む。一実施形態において、ジブロックコポリマーには、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ無水物、ポリヒドロキシ酸、ポリプロピルマレート(fumerate)、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ(オルトエステル)、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、ポリアミン、ポリリジン、ポリ(エチレンジミン)、ポリ(セリンエステル)、ポリ(L-ラクチド-co-L-リジン)、ポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)またはこれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されないポリマーと組み合わせたPEGが含まれてもよい。

40

50

【0994】

非限定的な例として、治療的ナノ粒子は、PLGA-PEGブロックコポリマーを含む（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第US20120004293号および米国特許第8,236,330号を参照のこと）。別の非限定的な例において、治療的ナノ粒子は、PEGとPLAまたはPEGとPLGAのジブロックコポリマーを含む、ステルスナノ粒子である（各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,246,968号および国際公開第WO2012166923号を参照のこと）。

【0995】

一実施形態において、治療的ナノ粒子は、マルチブロックコポリマーを含んでもよい（例えば、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,263,665号および同第8,287,910号を参照のこと）。

10

【0996】

一実施形態において、本明細書に記載のブロックコポリマーは、非ポリマーミセルおよびブロックコポリマーを含む、ポリイオン複合体に含まれてもよい。（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20120076836号を参照のこと）。

【0997】

一実施形態において、治療的ナノ粒子は、少なくとも1つのアクリルポリマーを含んでもよい。アクリルポリマーには、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸とメタクリル酸とのコポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、ポリシアノアクリレート、ならびにこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0998】

一実施形態において、治療的ナノ粒子は、本明細書に記載され、かつ/または当技術分野で既知の少なくとも1つのカチオン性ポリマーを含んでもよい。

一実施形態において、治療的ナノ粒子は、ポリリジン、ポリエチレンイミン、ポリ（アミドアミン）デンドリマー、ポリ（ α -アミノエステル）（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,287,849号を参照のこと）、およびこれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない少なくとも1つのアミン含有ポリマーを含んでもよい。

30

【0999】

一実施形態において、治療的ナノ粒子は、ポリカチオン性側鎖を含有し得る少なくとも1つの分解性ポリエステルを含んでもよい。分解性（Degradable）ポリエステルには、ポリ（セリンエステル）、ポリ（L-ラクチド-co-L-リジン）、ポリ（4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル）、およびこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。別の実施形態において、分解性ポリエステルは、PEG化ポリマーを形成するためのPEG複合体化を含んでもよい。

40

【1000】

別の実施形態において、治療的ナノ粒子は、少なくとも1つの標的化リガンドの複合体化を含んでもよい。標的化リガンドは、モノクローナル抗体等であるが、これらに限定されない、当技術分野で既知の任意のリガンドであってもよい。（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Kirpotin et al, Cancer Res. 2006 66:6732-6740）。

【1001】

一実施形態において、治療的ナノ粒子は、水溶液中で製剤化されてもよく、それを用いて癌を標的としてもよい（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011084513号および米国公開第US20110294717号を参照のこと）。

50

【1002】

一実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、合成ナノ担体中にカプセル封入され、それと連結され、かつ/またはそれと会合されてもよい。合成ナノ担体には、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2010005740号、同第WO2010030763号、同第WO201213501号、同第WO2012149252号、同第WO2012149255号、同第WO2012149259号、同第WO2012149265号、同第WO2012149268号、同第WO2012149282号、同第WO2012149301号、同第WO2012149393号、同第WO2012149405号、同第WO2012149411号、同第WO2012149454号、および同第WO2013019669号、
 10
 ならびに米国公開第US20110262491号、同第US20100104645号、同第US20100087337号、および同第US20120244222号に記載の合成ナノ担体が含まれるが、これらに限定されない。合成ナノ担体は、当技術分野で既知のおよび/または本明細書に記載の方法を用いて製剤化され得る。非限定的な例として、合成ナノ担体は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2010005740号、同第WO2010030763号、および同第WO201213501号、
 20
 ならびに米国公開第US20110262491号、同第US20100104645号、同第US20100087337号、および同第US20120244222号に記載の方法によって製剤化され得る。別の実施形態において、合成ナノ担体制剤は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011072218号および米国特許第8,211,473号に記載の方法によって凍結乾燥させ得る。

【1003】

一実施形態において、合成ナノ担体は、本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを放出するための反応性基を含有してもよい(各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO20120952552号および米国公開第US20120171229号を参照のこと)。

【1004】

一実施形態において、合成ナノ担体は、合成ナノ担体の送達による免疫応答を向上させるための免疫刺激性薬剤を含有してもよい。非限定的な例として、合成ナノ担体は、免疫系のTh1ベースの応答を向上させ得るTh1免疫刺激性薬剤を含んでもよい(各々が参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2010123569号および米国公開第US20110223201号を参照のこと)。
 30

【1005】

一実施形態において、合成ナノ担体は、標的を定めた放出のために製剤化されてもよい。一実施形態において、合成ナノ担体は、指定されるpHで、かつ/または所望の時間間隔の後に腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを放出するように製剤化される。非限定的な例として、合成ナノ粒子は、24時間後にかつ/または4.5のpHで腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを放出するように製剤化されてもよい(各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2010138193号、
 40
 および同第WO2010138194号、ならびに米国公開第US20110020388号、および同第US20110027217号を参照のこと)。

【1006】

一実施形態において、合成ナノ担体は、本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAの制御放出および/または持続放出のために製剤化されてもよい。非限定的な例として、持続放出のための合成ナノ担体は、当技術分野で既知であり、本明細書に記載され、かつ/または各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2010138192および米国公開第20100303850号に記載の方法によって製剤化されてもよい。
 50

【1007】

一実施形態において、合成ナノ担体は、ワクチンとして使用するために製剤化されてもよい。一実施形態において、合成ナノ担体は、少なくとも1つの抗原をコードする少なくとも1つのポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAをカプセル封入してもよい。非限定的な例として、合成ナノ担体は、少なくとも1つの抗原およびワクチン剤形のため賦形剤を含んでもよい（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011150264号および米国公開第US20110293723号を参照のこと）。別の非限定的な例として、ワクチン剤形が、同じまたは異なる抗原を有する少なくとも2つの合成ナノ担体、および賦形剤を含んでもよい（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011150249号および米国公開第US20110293701号を参照のこと）。ワクチン剤形は、本明細書に記載され、当技術分野で既知であり、かつ/または各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011150258号および米国公開第US20120027806号に記載の方法によって、選択されてもよい。

10

【1008】

一実施形態において、合成ナノ担体は、少なくとも1つのアジュバントをコードする少なくとも1つのポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを含んでもよい。非限定的な例として、アジュバントは、ジメチルジオクタデシルアンモニウム - プロミド、ジメチルジオクタデシルアンモニウム - クロリド、ジメチルジオクタデシルアンモニウム - リン酸塩、またはジメチルジオクタデシルアンモニウム - 酢酸塩（DDA）、およびマイコバクテリウム属の総脂質抽出物の無極性画分または該無極性画分の一部を含んでもよい（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,241,610号を参照のこと）。別の実施形態において、合成ナノ担体は、少なくとも1つのポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNA、ならびにアジュバントを含んでもよい。非限定的な例として、アジュバントを含む合成ナノ担体は、各々が参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011150240号および米国公開第US20110293700号に記載の方法によって製剤化されてもよい。

20

【1009】

一実施形態において、合成ナノ担体は、ウイルス由来のペプチド、断片、または領域をコードする少なくとも1つのポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAをカプセル封入してもよい。非限定的な例として、合成ナノ担体には、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012024621号、同第WO201202629号、同第WO2012024632号、ならびに米国公開第US20120064110号、同第US20120058153号、および同第US20120058154号に記載のナノ担体が含まれるが、これらに限定されない。

30

【1010】

一実施形態において、合成ナノ担体は、体液性応答および/または細胞傷害性Tリンパ球（CTL）応答を触発することが可能であり得るポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに連結されてもよい（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2013019669号を参照のこと）。

40

【1011】

一実施形態において、ナノ粒子は、経口投与のために最適化されてもよい。ナノ粒子は、キトサンまたはその誘導体等であるが、これらに限定されない少なくとも1つのカチオン性バイオポリマーを含んでもよい。非限定的な例として、ナノ粒子は、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20120282343号に記載の方法によって製剤化されてもよい。

【1012】

ポリマー、生分解性ナノ粒子、およびコア - シェルナノ粒子

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、天然および/または合成ポリマーを用いて製剤化することができる。送達に使用され得るポリマーの

50

非限定的な例としては、MIRUS（登録商標）Bio（Madison, WI）および Roche Madison（Madison, WI）によるDYNAMIC POLY CONJUGATE（登録商標）（Arrowhead Research Corp., Pasadena, CA）製剤、制限なく、SMARTT POLYMER TECHNOLOGY（商標）（Seattle, WA）等のPHASERX（登録商標）ポリマー製剤、DMRI/DOPE、ポロキサマー、Vical（San Diego, CA）によるVAXFECTIN（登録商標）アジュバント、キトサン、Calando Pharmaceuticals（Pasadena, CA）によるシクロデキストリン、デンドリマーおよびポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）ポリマー、RONDEL（商標）（RNAi/オリゴヌクレオチドナノ粒子送達）ポリマー（Arrowhead Research Corporation, Pasadena, CA）、ならびにPHASERX（登録商標）（Seattle, WA）等であるが、これらに限定されないpH応答性ブロックコポリマー（co-block polymers）が挙げられる。

【1013】

キトサン製剤の非限定的な例としては、正電荷性のキトサンのコア、ならびに負電荷性の基質の外側部分が挙げられる（参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20120258176号）。キトサンには、N-トリメチルキトサン、モノ-N-カルボキシメチルキトサン（MCC）、N-パルミトイルキトサン（NPCS）、EDTA-キトサン、低分子量キトサン、キトサン誘導体、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【1014】

一実施形態において、本発明において使用されるポリマーは、細菌等であるが、これらに限定されない望ましくない物質のポリマーの表面への結合を低減し、かつ/または阻害するためのプロセッシングを経ている。ポリマーは、当技術分野で既知であり、かつ/または当技術分野で記載され、かつ/または参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012150467号に記載の方法によって処理されてもよい。

【1015】

PLGA製剤の非限定的な例としては、PLGA注入用デポーが挙げられるが、これらに限定されない（例えば、PLGAを、66%のN-メチル-2-ピロリドン（NMP）中に溶解させることによって形成され、残りの部分が水性溶媒およびロイプロリドである、ELIGARD（登録商標）。一旦注入されると、PLGAおよびロイプロリドペプチドは、皮下腔に沈殿する）。

【1016】

これらのポリマーアプローチのうちの多くは、インピボでオリゴヌクレオチドを細胞の細胞質中に送達することにおいて有効性を実証している（参照により全体が本明細書に組み込まれる、deFougerolles Hum Gene Ther. 2008 19:125-132において概説される）。核酸（この実例では小分子干渉RNA（siRNA）を用いて）の強固なインピボ送達をもたらした2つのポリマーアプローチは、動的ポリ複合体（polyconjugate）およびシクロデキストリンベースのナノ粒子である。これらの送達アプローチのうちの第1のアプローチは、動的ポリ複合体を使用し、マウスにおいてインピボでsiRNAを有効に送達し、肝細胞内で内因性標的mRNAをサイレンシングすることが示されている（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Rozema et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2007 104:12982-12887）。この特定のアプローチは、多成分ポリマー系であり、その主要な特長として、核酸（この実例ではsiRNA）がジスルフィド結合を介して共有結合され、PEG（電荷遮蔽のため）基およびN-アセチルガラクトサミン（肝細胞標的化のため）基の両方がpH感受性結合を介して連結される、膜活性ポリマーが含まれる（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Rozema et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2007 104:12982-128

87)。肝細胞に結合し、エンドソームに進入すると、ポリマー複合体は、低pH環境において解体し、このポリマーがその陽電荷を露出して、エンドソームからの脱出、およびポリマーから細胞質へのsiRNAの放出をもたらす。N-アセチルガラクトサミン基の、マンノース基との置き換えを介して、アシアロ糖タンパク質受容体を発現する肝細胞から、類洞内皮細胞およびクッパー細胞へと標的合わせを変化させ得ることが示された。別のポリマーアプローチは、トランスフェリンを標的とするシクロデキストリン含有ポリカチオンナノ粒子を使用することを伴う。これらのナノ粒子は、トランスフェリン受容体を発現するユーイング肉腫腫瘍細胞において、EWS-FLI1遺伝子産物の標的を定めたサイレンシングを実証してきており(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Hullieskovan et al., Cancer Res. 2005 65: 8984 - 8982)、これらのナノ粒子中に製剤化されたsiRNAは、非ヒト霊長類において耐性が良好であった(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Heideler et al., Proc Natl Acad Sci USA 2007 104: 5715 - 21)。これらの送達戦略の両方は、標的を定めた送達機構およびエンドソームからの脱出機構の両方を用いた合理的なアプローチを組み込む。

【1017】

ポリマー製剤は、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの持続放出または遅延放出を可能にし得る(例えば、筋肉内または皮下注入後に)。腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAについての変化した放出プロファイルは、例えば、長期間にわたってコードされたタンパク質の翻訳をもたらすことができる。ポリマー製剤をまた使用して、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの安定性を増加させ得る。生分解性ポリマーが、mmRNA以外の核酸を分解から保護するために以前に使用されており、インピボでペイロードの持続放出をもたらすことが示されている(各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Rozema et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2007 104: 12982 - 12887、Sullivan et al., Expert Opin Drug Deliv. 2010 7: 1433 - 1446、Convertine et al., Biomacromolecules. 2010 Oct 1、Chu et al., Acc Chem Res. 2012 Jan 13、Manganelli et al., Biomaterials. 2012 33: 2301 - 2309、Benoit et al., Biomacromolecules. 2011 12: 2708 - 2714、Singha et al., Nucleic Acid Ther. 2011 2: 133 - 147、deFougerolles Hum Gene Ther. 2008 19: 125 - 132、Schaffert and Wagner, Gene Ther. 2008 16: 1131 - 1138、Chaturvedi et al., Expert Opin Drug Deliv. 2011 8: 1455 - 1468、Davis, Mol Pharm. 2009 6: 659 - 668、Davis, Nature 2010 464: 1067 - 1070)。

【1018】

一実施形態において、薬学的組成物は、持続放出製剤であってもよい。さらなる実施形態において、持続放出製剤は、皮下送達のためであってもよい。持続放出製剤には、PLGAミクロスフェア、エチレン酢酸ビニル(EVAc)、ポロキサマー、GELSITE(登録商標)(Nanotherapeutics, Inc. Alachua, FL)、HYLENEX(登録商標)(Halozyme Therapeutics, San Diego CA)、フィブリノーゲンポリマー(Ethicon Inc. Cornevia, GA)、TISSELL(登録商標)(Baxter International, Inc Deerfield, IL)、PEGベースのシーリング材、およびCOSEAL(登録商標)(Baxter International, Inc Deerfield, IL)等の手術用シーリング材が含まれ得る。

【1019】

非限定的な例として、修飾 mRNA は、調整可能な放出速度を有する（例えば、数日間および数週間）PLGAマイクロスフェアを調製し、修飾 mRNA を、カプセル封入プロセス中に修飾 mRNA の完全性を維持しながら、PLGAマイクロスフェア中にカプセル封入することによって、PLGAマイクロスフェア中に製剤化されてもよい。EVAc は、前臨床の持続放出埋込物適用において広範に使用される、非生分解性（non-biodegradable）の、生体適合性ポリマーである（例えば、緑内障に対するピロカルピン眼内挿入物である持続放出製品 Ocusert または持続放出プロゲステロン子宮内器具である Progestasert；経皮送達系 Testoderm、Duragesic、および Sellegiline；カテーテル）。ポロキサマー F-407 NF は、5 未満の温度で低粘度を有する、親水性の非イオン性界面活性剤であるポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンのトリブロックコポリマーであり、15 を超える温度で固体ゲルを形成する。PEG ベースの手術用シーリング材は、1 分間で調製することができ、3 分間でシーリングし、30 日以内に再吸収される、送達デバイスにおいて混合された 2 つの合成 PEG 構成成分を含む。GELSITE（登録商標）および天然ポリマーは、投与部位におけるインサイトのゲル化が可能である。それらは、イオン性相互作用（interaction）を介してタンパク質およびペプチド治療候補と相互作用して、安定化効果を提供することが示されている。

【1020】

ポリマー製剤は、葉酸塩、トランスフェリン、および N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）により例として示されるが、これらによって限定されない異なるリガンドの発現を介して選択的に標的を定めることもできる（各々が参照により全体が本明細書に組み込まれる、Benoit et al., Biomacromolecules, 2011, 12: 2708-2714、Rozema et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 12982-12887、Davis, Mol Pharm, 2009, 6: 659-668、Davis, Nature, 2010, 464: 1067-1070）。

【1021】

本発明の修飾核酸、および mmRNA は、ポリマー化合物とともにまたはポリマー化合物中に製剤化されてもよい。ポリマーには、ポリエテン（polyethenes）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリ（L-リジン）（PLL）、PLL にグラフトされた PEG、カチオン性リポポリマー、生分解性カチオン性リポポリマー、ポリエチレンイミン（PEI）、架橋分岐状ポリ（アルキレンイミン）、ポリアミン誘導体、修飾ポロキサマー、生分解性ポリマー、弾力のある生分解性ポリマー、生分解性ブロックコポリマー、生分解性ランダムコポリマー、生分解性ポリエステルコポリマー、生分解性ポリエステルブロックコポリマー、生分解性ポリエステルブロックランダムコポリマー、マルチブロックコポリマー、線状生分解性コポリマー、ポリ[- (4-アミノブチル) - L - グリコール酸]（PAGA）、生分解性架橋カチオン性マルチブロックコポリマー、ポリカーボネート、ポリ無水物、ポリヒドロキシ酸、ポリプロピルマレート（fumerate）、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ（オルトエステル）、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、ポリアミン、ポリリジン、ポリ（エチレンイミン）、ポリ（セリンエステル）、ポリ（L-ラクチド-co-L-リジン）、ポリ（4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル）、アクリルポリマー、アミン含有ポリマー、デキストランポリマー、デキストランポリマー誘導体またはこれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない少なくとも 1 つのポリマーが含まれてもよい。

【1022】

非限定的な例として、本発明の修飾核酸または mmRNA は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 6, 177, 274 号に記載の PLL でグラフトされた PEG のポリマー化合物とともに製剤化されてもよい。製剤は、インビトロで細胞をトラ

10

20

30

40

50

ンスフェクトするため、または修飾核酸およびmmRNAのインピボ送達のために使用されてもよい。別の例において、修飾核酸およびmmRNAは、カチオン性ポリマーを含む溶液もしくは媒体中に、乾燥した薬学的組成物中に、または各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる米国公開第20090042829号および同第20090042825号に記載の乾燥させることができる溶液中に懸濁させてもよい。

【1023】

別の非限定的な例として、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、PLGA-PEGブロックコポリマー（参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第US20120004293号および米国特許第8,236,330号を参照のこと）またはPLGA-PEG-PLGAブロックコポリマー（参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第6,004,573号を参照のこと）とともに製剤化されてもよい。非限定的な例として、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、PEGとPLAまたはPEGとPLGAのジブロックコポリマーとともに製剤化されてもよい（参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,246,968号を参照のこと）。

【1024】

ポリアミン誘導体を用いて、核酸を送達するか、または疾患を治療および/もしくは予防するか、または埋込型もしくは注入型デバイスに含めてもよい（参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20100260817号）。非限定的な例として、薬学的組成物は、修飾核酸およびmmRNA、ならびに内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国公開第20100260817号に記載のポリアミン誘導体を含んでもよい。非限定的な例として、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、炭水化物ジアジドモノマーを、オリゴアミンを含むジルクイン（dilkyne）単位と組み合わせることによって調製される1,3-双極性付加ポリマーを含むポリマー等であるが、これらに限定されない、ポリアミドポリマーを用いて送達されてもよい（参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,236,280号）。

【1025】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011115862号、同第WO2012082574号、および同第WO2012068187号、ならびに米国公開第20120283427号に記載の少なくとも一つのポリマーおよび/またはその誘導体とともに製剤化されてもよい。別の実施形態において、本発明の修飾核酸またはmmRNAは、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2011115862号に記載の式Zのポリマーとともに製剤化されてもよい。さらに別の実施形態において、修飾核酸またはmmRNAは、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012082574号または同第WO2012068187号および米国公開第2012028342号に記載の式Z、Z'、またはZ''のポリマーとともに製剤化されてもよい。本発明の修飾RNAとともに製剤化されるポリマーは、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012082574号または同第WO2012068187号に記載の方法によって合成されてもよい。

【1026】

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、少なくとも一つのアクリルポリマーとともに製剤化されてもよい。アクリルポリマーには、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸とメタクリル酸とのコポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、ポリシアノアクリレート、ならびにこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【1027】

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの製剤は、ポリリジン、ポリエチレンジイミン、ポリ(アミドアミン)デンドリマー、またはこれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない少なくとも1つのアミン含有ポリマーを含んでもよい。

【1028】

例えば、本発明の修飾核酸またはmmRNAは、ポリ(アルキレンジイミン)、生分解性カチオン性リポポリマー、生分解性ブロックコポリマー、生分解性ポリマー、もしくは生分解性ランダムコポリマー、生分解性ポリエステルブロックコポリマー、生分解性ポリエステルポリマー、生分解性ポリエステルランダムコポリマー、線状生分解性コポリマー、PAGA、生分解性架橋カチオン性マルチブロックコポリマー、またはこれらの組み合わせを含む薬学的化合物中に製剤化されてもよい。生分解性カチオン性リポポリマーは、当技術分野で既知の方法、ならびに/または各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第6,696,038号、米国出願第20030073619号、および同第20040142474号に記載の方法によって作製されてもよい。ポリ(アルキレンジイミン)は、当技術分野で既知の方法、および/または参照により全体が本明細書に組み込まれる米国公開第20100004315号に記載の方法を用いて作製されてもよい。生分解性(biodegradable)ポリマー、生分解性ブロックコポリマー、生分解性ランダムコポリマー、生分解性ポリエステルブロックコポリマー、生分解性ポリエステルポリマー、または生分解性ポリエステルランダムコポリマーは、当技術分野で既知の方法、ならびに/または内容がそれぞれ参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第6,517,869号および同第6,267,987号に記載の方法を用いて作製されてもよい。線状生分解性コポリマーは、当技術分野で既知であり、かつ/または米国特許第6,652,886号に記載の方法を用いて作製されてもよい。PAGAポリマーは、当技術分野で既知の方法、ならびに/または参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第6,217,912号に記載の方法を用いて作製されてもよい。PAGAポリマーは、共重合して、ポリ-L-リジン、ポリアルギン(polyarginine)、ポリオルニチン、ヒストン、アビジン、プロタミン、ポリラクチド、およびポリ(ラクチド-co-グリコリド)等であるが、これらに限定されないポリマーとともにコポリマーまたはブロックコポリマーを形成してもよい。生分解性架橋カチオン性マルチブロックコポリマーは、当技術分野で既知の方法、ならびに/または各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,057,821もしくは米国公開第2012009145号に記載の方法によって作製されてもよい。例えば、マルチブロックコポリマーは、分岐状ポリエチレンジイミンと比較して明確に異なるパターンを有する線状ポリエチレンジイミン(LPEI)ブロックを用いて合成されてもよい。さらに、組成物または薬学的組成物は、当技術分野で既知の方法、本明細書に記載の方法、または各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20100004315号もしくは米国特許第6,267,987号および同第6,217,912号に記載の方法によって作製されてもよい。

【1029】

本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、ポリカチオン性側鎖を含有し得る少なくとも1つの分解性ポリエステルとともに製剤化されてもよい。分解性(Degradable)ポリエステルには、ポリ(セリンエステル)、ポリ(L-ラクチド-co-L-リジン)、ポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)、およびこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。別の実施形態において、分解性ポリエステルは、PEG化ポリマーを形成するためのPEG複合体化を含んでもよい。

【1030】

本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、mmRNAは、少なくとも1つの架橋性ポリエステルとともに製剤化されてもよい。架橋性ポリエステルは、当技術分野で既知であり、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国公開第20120269761号に記載の架橋性ポリエステルを含む。

10

20

30

40

50

【1031】

一実施形態において、本明細書に記載のポリマーは、脂質末端を有する (lipid-terminating) PEG に複合体化されてもよい。非限定的な例として、PLGA は、脂質末端を有する PEG に複合体化されて、PLGA-DSPE-PEG を形成してもよい。別の非限定的な例として、本発明とともに使用するための PEG 複合体は、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第 WO 2008 103276 号に記載されている。ポリマーは、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 8,273,363 号に記載の複合体等であるが、これらに限定されないリガンド複合体を用いて接合されてもよい。

【1032】

一実施形態において、本明細書に記載の修飾 RNA は、別の化合物と複合体化されてもよい。複合体の非限定的な例は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第 7,964,578 号および同第 7,833,992 号に記載されている。別の実施形態において、本発明の修飾 RNA は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第 7,964,578 号および同第 7,833,992 号に記載の式 1 ~ 122 の複合体と複合体化されてもよい。本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および / または mmRNA は、金等であるが、これらに限定されない金属と複合体化されてもよい。(例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Giljohann et al. Journ. Amer. Chem. Soc. 2009 131(6):2072-2073 を参照のこと)。別の実施形態において、本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および / または mmRNA は、金ナノ粒子中と複合体化および / またはカプセル封入されてもよい。(各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第 WO 2012 16269 号および米国公開第 20120302940 号)。

【1033】

参照により全体が本明細書に組み込まれる米国公開第 20100004313 号に記載されるように、遺伝子送達組成物は、ヌクレオチド配列およびポロキサマーを含んでもよい。例えば、本発明 (present invention) の修飾核酸および mmRNA は、米国公開第 20100004313 号に記載のポロキサマーを含む遺伝子送達組成物において使用されてもよい。

【1034】

一実施形態において、本発明のポリマー製剤は、カチオン性担体を含み得るポリマー製剤を、コレステロール基およびポリエチレングリコール基に共有結合され得るカチオン性リポポリマーと接触させることによって、安定化されてもよい。ポリマー製剤は、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国公開第 20090042829 号に記載の方法を用いてカチオン性リポポリマーと接触させてもよい。カチオン性担体には、ポリエチレンイミン、ポリ(トリメチレンイミン)、ポリ(テトラメチレンイミン)、ポリプロピレンイミン、アミノグリコシド-ポリアミン、ジデオキシ-ジアミノ-b-シクロデキストリン、スペルミン、スペルミジン、ポリ(2-ジメチルアミノ)エチルメタクリレート、ポリ(リジン)、ポリ(ヒスチジン)、ポリ(アルギニン)、カチオン化ゼラチン、デンドリマー、キトサン、1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン(DOTAP)、N-[1-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド(DOTMA)、1-[2-(オレオイルオキシ)エチル]-2-オレイル-3-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾリニウムクロリド(DOTIM)、2,3-ジオレイルオキシ-N-[2(スペルミンカルボキサミド)エチル]-N,N-ジメチル-1-プロパンアミニウムトリフルオロ酢酸塩(DOSPA)、3B-[N-(N',N'-ジメチルアミノエタン)-カルバモイル]コレステロール塩酸塩(DC-コレステロールHCl)ジヘプタデシルアミドグリシルスペルミジン(DOGS)、N,N-ジステアリル-N,N-ジメチルアンモニウムプロミド(DDAB)、N-(1,2-ジミリスチルオキシプロパ-3-イル)-N,N-ジメチル-N-ヒドロキシエチル

10

20

30

40

50

アンモニウムブロミド (DMRIE)、N, N - ジオレイル - N, N - ジメチル塩化アンモニウム DODAC)、およびこれらの組み合わせが含まれてもよいが、これらに限定されない。

【1035】

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、1つ以上のポリマーのポリプレックス中に製剤化されてもよい(各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20120237565号および同第20120270927号)。一実施形態において、ポリプレックスは、2つ以上のカチオン性ポリマーを含む。カチオン性(cationic)ポリマーは、線状PEI等のポリ(エチレンイミン)(PEI)を含んでもよい。

10

【1036】

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、ポリマー、脂質、および/またはリン酸カルシウム等であるが、これらに限定されない他の生分解性薬剤の組み合わせを用いてナノ粒子として製剤化することもできる。構成成分は、ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAの送達向上し得るようにナノ粒子の微調整を可能にするために、コア-シェル、ハイブリッド、および/または交互積層アーキテクチャとして組み合わせられてもよい(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Wang et al., Nat Mater. 2006 5: 791-796、Fuller et al., Biomaterials. 2008 29: 1526-1532、De Koker et al., Adv Drug Deliv Rev. 2011 63: 748-761、Endres et al., Biomaterials. 2011 32: 7721-7731、Su et al., Mol Pharm. 2011 Jun 6; 8(3): 774-87)。非限定的な例として、ナノ粒子は、親水性-疎水性ポリマー(例えば、PEG-PLGA)、疎水性ポリマー(例えば、PEG)、および/または親水性ポリマー等であるが、これらに限定されない複数のポリマーを含んでもよい(参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO20120225129号)。

20

【1037】

脂質および/またはポリマーと組み合わせた生分解性リン酸カルシウムナノ粒子は、インピボでポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAを送達することが示されている。一実施形態において、アニスアミド等の標的化リガンドもまた含有し得る、脂質でコーティングされたリン酸カルシウムナノ粒子を用いて、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAを送達してもよい。例えば、マウス転移性肺モデルにおいてsiRNAを有効に送達するために、脂質でコーティングされたリン酸カルシウムナノ粒子が使用された(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Li et al., J Contr Rel. 2010 142: 416-421、Li et al., J Contr Rel. 2012 158: 108-114、Yang et al., Mol Ther. 2012 20: 609-615)。この送達系は、siRNAの送達を改善するために、標的を定めたナノ粒子と、エンドソームからの脱出を向上させるための構成成分リン酸カルシウムとの両方を組み合わせる。

30

40

【1038】

一実施形態において、PEG-ポリアニオンブロックコポリマーとともにリン酸カルシウムを用いて、ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAを送達してもよい(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Kazikawa et al., J Contr Rel. 2004 97: 345-356、Kazikawa et al., J Contr Rel. 2006 111: 368-370)。

【1039】

一実施形態において、PEG電荷変換型ポリマー(Pitella et al., Biomaterials. 2011 32: 3106-3114)を用いて、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAを送達するためのナノ粒子を

50

形成してもよい。PEG電荷変換型ポリマーは、酸性pHでポリカチオンへと切断され、それ故に、エンドソームからの脱出を向上させることによって、PEG-ポリアニオンブロッコポリマーを改善し得る。

【1040】

コア-シェルナノ粒子の使用は、カチオン性架橋ナノゲルコアおよび種々のシェルを合成するための高処理アプローチにさらに焦点を当てている(Siegwart et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108:12996-13001)。ポリマーナノ粒子の複合体形成、送達、および内在化は、ナノ粒子のコア構成成分およびシェル構成成分の両方の化学組成を変化させることによって精密に制御することができる。例えば、コア-シェルナノ粒子は、コレステロールをナノ粒子に共有結合させた後に、siRNAをマウス肝細胞に効率的に送達し得る。

10

【1041】

一実施形態において、中間のPLGA層およびPEGを含有する外側の中性脂質層を含む、中空の脂質コアを用いて、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAを送達してもよい。非限定的な例として、ルシフェラーゼ(luciferase)発現腫瘍を担持するマウスにおいて、脂質-ポリマー-脂質ハイブリッドナノ粒子が、従来のリポプレックスと比較して、ルシフェラーゼ発現を有意に抑制することが確認された(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Shiet al, Angew Chem Int Ed, 2011, 50:7027-7031)。

20

【1042】

一実施形態において、脂質ナノ粒子は、本明細書に開示の修飾核酸分子のコア、およびポリマーシェルを含み得る。ポリマーシェルは、本明細書に記載され、かつ当技術分野で既知のポリマーのうちのいずれでもあり得る。さらなる実施形態において、ポリマーシェルを用いて、コアにおける修飾核酸を保護し得る。

【1043】

本発明の修飾核酸分子とともに使用するためのコア-シェルナノ粒子が記載されており、これは、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第8,313,777号に記載の方法によって形成されてもよい。

【1044】

一実施形態において、コア-シェルナノ粒子は、本明細書に開示の修飾核酸分子のコア、およびポリマーシェルを含み得る。ポリマーシェルは、本明細書に記載され、かつ当技術分野で既知のポリマーのうちのいずれでもあり得る。さらなる実施形態において、ポリマーシェルを用いて、コアにおける修飾核酸分子を保護し得る。非限定的な例として、コア-シェルナノ粒子を用いて、眼疾患または障害を治療し得る(例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20120321719号を参照のこと)。

30

【1045】

一実施形態において、本明細書に記載の製剤とともに使用されるポリマーは、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2011120053号に記載の修飾ポリマー(修飾ポリアセタール等であるが、これらに限定されない)であってもよい。

【1046】

ペプチドおよびタンパク質

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAによる細胞のトランスフェクションを増加させるために、ペプチドおよび/またはタンパク質とともに製剤化することができる。一実施形態において、細胞透過性ペプチドならびに細胞内送達を可能にするタンパク質およびペプチド等であるが、これらに限定されないペプチドを用いて、薬学的製剤を送達してもよい。本発明の薬学的製剤とともに使用され得る細胞透過性ペプチドの非限定的な例としては、細胞内空間への送達を容易にする、ポリカチオンに結合した細胞透過性ペプチド配列、例えば、HIV由来TATペプチド、ペネトラチン、トランスポータン、またはhCT由来細胞透過性ペプチドである(例えば、すべてが参照により全体が本明細書に

40

50

組み込まれる、Caron et al., Mol. Ther. 3 (3) : 310 - 8 (2001)、Langel, Cell - Penetrating Peptides : Processes and Applications (CRC Press, Boca Raton FL, 2002)、El - Andaloussi et al., Cur. Pharm. Des. 11 (28) : 3597 - 611 (2003)、および Deshayes et al., Cell. Mol. Life Sci. 62 (16) : 1839 - 49 (2005) を参照のこと)。組成物は、組成物の細胞内空間への送達を向上させる細胞透過性薬剤、例えば、リポソームを含むように製剤化することもできる。本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、および mmRNA は、細胞内送達を可能にするために、Aileron Therapeutics (Cambridge, MA) および Permeon Biologics (Cambridge, MA) によるペプチドおよび / またはタンパク質等であるが、これらに限定されない、ペプチドおよび / またはタンパク質に複合体形成されてもよい (すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、Cronican et al., ACS Chem. Biol. 2010 5 : 747 - 752、McNaughton et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009 106 : 6111 - 6116、Sawyer, Chem Biol Drug Des. 2009 73 : 3 - 6、Verdine and Hilinski, Methods Enzymol. 2012 ; 503 : 3 - 33)。

10

【1047】

一実施形態において、細胞透過性ポリペプチドは、第1のドメインおよび第2のドメインを含み得る。第1のドメインは、超荷電ポリペプチドを含み得る。第2のドメインは、タンパク質結合パートナーを含み得る。本明細書で使用される時、「タンパク質結合パートナー」には、抗体およびその機能的断片、足場タンパク質、またはペプチドが含まれるが、これらに限定されない。細胞透過性ポリペプチドは、タンパク質結合パートナーのための細胞内結合パートナーをさらに含み得る。細胞透過性ポリペプチドは、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA が導入され得る細胞から分泌されることが可能であり得る。

20

【1048】

ペプチドまたはタンパク質を含む製剤を用いて、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、もしくは mmRNA による細胞トランスフェクションを増加させ、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、もしくは mmRNA の生体分布を変化させ (例えば、具体的な組織または細胞型を標的とすることによって)、かつ / またはコードされたタンパク質の翻訳を増加させることができる。(例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第 WO 2012 110636 号を参照のこと)。

30

【1049】**細胞**

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および mmRNA は、エクスピドで細胞中にトランスフェクトすることができ、それがその後、対象に移植される。非限定的な例として、薬学的組成物は、修飾 RNA を肝臓および骨髄細胞に送達するための赤血球、修飾 RNA をウイルス様粒子 (VLP) 中で送達するためのピロソーム、ならびに MAXCYTE (登録商標) (Gaithersburg, MD) による細胞、および ERYTECH (登録商標) (Lyon, France) による細胞等であるが、これらに限定されない、修飾 RNA を送達するためのエレクトロポレーション処理された細胞を含んでもよい。mmRNA 以外のペイロードを送達するための赤血球、ウイルス粒子、およびエレクトロポレーション処理された細胞の使用例が、文書化されている (すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、Godfrin et al., Expert Opin Biol Ther. 2012 12 : 127 - 133、Fang et al., Expert Opin Biol Ther. 2012 12 : 385 - 389、Hu et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2011 108 : 10980 - 10985、Lund et al., Pharm Res. 2010

40

50

27:400-420、Huckriede et al., J Liposome Res. 2007; 17:39-47、Cusi, Hum Vaccin. 2006 2:1-7、de Jonge et al., Gene Ther. 2006 13:400-411)。

【1050】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2011085231号および米国公開第20110171248号に記載の方法によって合成される合成VLP中で送達されてもよい。

【1051】

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAの細胞ベースの製剤を用いて、細胞トランスフェクションを確実にし(例えば、細胞担体中の)、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、もしくはmmRNAの生体分布を変化させ(例えば、細胞担体の標的を具体的な組織または細胞型に定めることによって)、かつ/またはコードされたタンパク質の翻訳を増加させてもよい。

【1052】

ウイルスおよび非ウイルス媒介性技法を含む、核酸の細胞内への導入に好適である多様な方法が当技術分野で知られている。典型的な非ウイルス媒介性技法の例としては、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム媒介性移入、ヌクレオフェクション、ソノポレーション、熱ショック、マグネトフェクション、リボソーム媒介性移入、マイクロインジェクション、マイクロプロジェクトイル媒介性移入(ナノ粒子)、カチオン性ポリマー媒介性移入(DEAE-デキストラン、ポリエチレンイミン、ポリエチレングリコール(PEG)等)、または細胞融合が挙げられるが、これらに限定されない。

【1053】

ソノポレーション、または細胞超音波処理の技法は、細胞原形質膜の透過性修飾するために音(例えば、超音波周波数)を使用するものである。ソノポレーション法は、当業者知られており、インピボで核酸を送達するために使用される(すべて参照により全体が本明細書に組み込まれる、Yoon and Park, Expert Opin Drug Deliv. 2010 7:321-330、Postema and Gilja, Curr Pharm Biotechnol. 2007 8:355-361、Newman and Bettinger, Gene Ther. 2007 14:465-475)。ソノポレーション法は、当技術分野で知られており、また、例えば、それが細菌に関する場合には、米国特許公開第20100196983号において、それが他の細胞型に関する場合には、例えば、米国特許公開20100009424号において教示され、これらの各々は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【1054】

エレクトロポレーション技法もまた、当技術分野で周知であり、インピボでおよび臨床的に核酸を送達するために使用される(すべて参照により全体が本明細書に組み込まれる、Andre et al., Curr Gene Ther. 2010 10:267-280、Chiarella et al., Curr Gene Ther. 2010 10:281-286、Hojman, Curr Gene Ther. 2010 10:128-138)。一実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、実施例8に記載されるようにエレクトロポレーションによって送達され得る。

【1055】

ヒアルロニダーゼ

本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの筋肉内または皮下局所注入は、ヒアルロナンの加水分解を触媒する、ヒアルロニダーゼを含むことができる。介在性の関門の構成物質であるヒアルロナンの加水分解を触媒することによって、ヒアルロニダーゼは、ヒアルロナンの粘度を低下させて、それによって組織透過性を増加させる(参

10

20

30

40

50

照により全体が本明細書に組み込まれる、Frost, Expert Opin. Drug Deliv. (2007) 4: 427-440)。それらの分散およびトランスフェクトされた細胞によって産生されるコードされたタンパク質の全身への分布を加速することが有用である。あるいは、ヒアルロニダーゼを用いて、筋肉内にまたは皮下に投与された本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに曝露される細胞の数を増加させることができる。

【1056】

ナノ粒子模倣体

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、ナノ粒子模倣体内にカプセル封入されかつ/またはそれに吸収され得る。ナノ粒子模倣体は、病原体、ウイルス、細菌、真菌、寄生虫、プリオン、および細胞等であるが、これらに限定されない、生物または粒子の送達機能を模倣することができる。非限定的な例として、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、ウイルスの送達機能を模倣することができる非パイロン(viron)粒子中にカプセル封入されてもよい(参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012006376号を参照のこと)。

10

【1057】

ナノチューブ

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、ロゼットナノチューブ、リンカーを用いたツイン塩基(twin bases)を有するロゼットナノチューブ、カーボンナノチューブおよび/または単層カーボンナノチューブ等であるが、これらに限定されない、少なくとも1つのナノチューブに付着または結合され得る。腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、立体(steric)力、イオン力、共有結合力、および/または他の力等であるが、これらに限定されない力を介してナノチューブに結合され得る。

20

【1058】

一実施形態において、ナノチューブは、1つ以上のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを細胞内に放出することができる。少なくとも1つのナノチューブのサイズおよび/または表面構造を、体内でナノチューブの相互作用を制御し、かつ/または本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、もしくはmmRNAに付着または結合するように変化させることができる。一実施形態において、少なくとも1つのナノチューブのビルディングブロックおよび/またはそのビルディングブロックに結合される官能基を、ナノチューブの寸法および/または特性を調整するように変化させることができる。非限定的な例として、ナノチューブの長さは、ナノチューブが正常な血管の壁の穴を通過するのを妨害するが、依然として腫瘍組織の血管におけるより大きい穴を通過するのに十分に小さくあるように変化させてもよい。

30

【1059】

一実施形態において、少なくとも1つのナノチューブは、ポリエチレングリコール等であるが、これらに限定されないポリマーを含む送達向上化合物でコーティングされてもよい。別の実施形態において、少なくとも1つのナノチューブおよび/または腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、薬学的に許容される賦形剤および/または送達ビヒクルと混合されてもよい。

40

【1060】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、少なくとも1つのロゼットナノチューブに付着および/または結合される。ロゼットナノチューブは、当技術分野で既知のプロセスによって、かつ/または参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012094304号に記載のプロセスによって形成され得る。少なくとも1つのポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012094304号に記載のプロセスによって、少なくとも1つのロゼットナノチューブに付着および/ま

50

たは結合されてもよく、ここでロゼットナノチューブまたはロゼットナノチューブを形成するモジュールは、水性媒体中で、少なくとも1つのポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAがロゼットナノチューブに付着または結合するようになり得る条件下で、少なくとも1つのポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAと混合される。

【1061】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、少なくとも1つのカーボンナノチューブに付着および/または結合されてもよい。非限定的な例として、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、連結剤に結合されてもよく、この連結された薬剤が、カーボンナノチューブに結合されてもよい（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,246,995号を参照のこと）。カーボンナノチューブは、単層ナノチューブであってもよい（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,246,995号を参照のこと）。

10

【1062】

複合体

本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、担体もしくは標的化基に共有結合された、または一緒に融合タンパク質を産生する2つのコード領域を含む（例えば、標的化基および治療的タンパク質またはペプチドを担持する）、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA等の複合体を含む。

20

【1063】

本発明の複合体は、タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン（HSA）、低比重リポタンパク質（LDL）、高比重リポタンパク質（HDL）、またはグロブリン）、炭水化物（例えば、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、イヌリン、シクロデキストリンまたはヒアルロン酸）、または脂質等の、天然に生じる物質を含む。リガンドは、合成ポリマー、例えば、合成ポリアミノ酸、オリゴヌクレオチド（例えば、アプタマー）等の組換えまたは合成分子であってもよい。ポリアミノ酸の例としては、ポリアミノ酸は、ポリリジン（PLL）、ポリL-アスパラギン酸、ポリL-グルタミン酸、スチレン-マレイン酸無水物コポリマー、ポリ（L-ラクチド-co-グリコリド（glycolide））コポリマー、ジビニルエーテル-マレイン無水物コポリマー、N-（2-ヒドロキシプロピル）メタクリルアミドコポリマー（HMPA）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリウレタン、ポリ（2-エチルアクリル（acryllic）酸）、N-イソプロピルacrylアミドポリマー、またはポリホスファゼン（polyphosphazene）が挙げられる。ポリアミンの例としては、ポリエチレンイミン、ポリリジン（PLL）、スペルミン、スペルミジン、ポリアミン、シュードペプチド-ポリアミン、ペプチド模倣ポリアミン、 dendリマーポリアミン、アルギニン、アミジン、プロタミン、カチオン性脂質、カチオン性ポルフィリン、ポリアミンの第四級塩、ヘリックスペプチドが挙げられる。

30

【1064】

ポリヌクレオチド複合体の調製、特にRNAへの調製を教示する、代表的な米国特許には、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第4,828,979号、同第4,948,882号、同第5,218,105号、同第5,525,465号、同第5,541,313号、同第5,545,730号、同第5,552,538号、同第5,578,717号、5,580,731号、同第5,591,584号、同第5,109,124号、同第5,118,802号、同第5,138,045号、同第5,414,077号、同第5,486,603号、同第5,512,439号、同第5,578,718号、同第5,608,046号、同第4,587,044号、同第4,605,735号、同第4,667,025号、同第4,762,779号、同第4,789,737号、同第4,824,941号、同第4,835,263号、同第4,876,335号、同第4,904,582号、同第4,958,013号、同第5,0

40

50

82, 830号、同第5, 112, 963号、同第5, 214, 136号、同第5, 082, 830号、同第5, 112, 963号、同第5, 214, 136号、同第5, 245, 022号、同第5, 254, 469号、同第5, 258, 506号、同第5, 262, 536号、同第5, 272, 250号、同第5, 292, 873号、同第5, 317, 098号、同第5, 371, 241号、同第5, 391, 723号、同第5, 416, 203号、同第5, 451, 463号、同第5, 510, 475号、同第5, 512, 667号、同第5, 514, 785号、同第5, 565, 552号、同第5, 567, 810号、同第5, 574, 142号、同第5, 585, 481号、同第5, 587, 371号、同第5, 595, 726号、同第5, 597, 696号、同第5, 599, 923号、同第5, 599, 928号および同第5, 688, 941号、同第6, 294, 664号、同第6, 320, 017号、同第6, 576, 752号、同第6, 783, 931号、同第6, 900, 297号、同第7, 037, 646号が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【1065】

一実施形態において、本発明の複合体は、本発明の修飾核酸およびmmRNAのための担体として機能し得る。複合体は、ポリ(エチレングリコール)でグラフトされ得る、ポリアミン、ポリリジン、ポリアルキレンイミン、およびポリエチレンイミン等であるが、これらに限定されないカチオン性ポリマーを含んでもよい。非限定的な例として、複合体は、ポリマー複合体と同様であってもよく、ポリマー複合体を合成する方法は、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第6, 586, 524号に記載されている。

【1066】

複合体は、標的化基、例えば、細胞または組織標的化薬剤、例えば、レクチン、糖タンパク質、脂質、またはタンパク質、例えば、腎臓細胞等の指定される細胞型に結合する抗体も含み得る。標的化基は、チロトロピン、メラノトロピン、レクチン、糖タンパク質、サーファクタントタンパク質A、ムチン炭水化物、多価ラクトース、多価ガラクトース、N-アセチル-ガラクトサミン、N-アセチル-グルコサミン多価マンノース、多価フコース、グリコシル化ポリアミノ酸、多価ガラクトース、トランスフェリン、ビスホスホネート、ポリグルタミン酸塩、ポリアスパラギン酸塩、脂質、コレステロール、ステロイド、胆汁酸、葉酸塩、ビタミンB12、ビオチン、RGDペプチド、RGDペプチド模倣体、またはアプタマーであり得る。

【1067】

標的化基は、タンパク質、例えば、糖タンパク質、またはペプチド、例えば、コリガンド(c o - l i g a n d)に対する特異的親和性を有する分子、または抗体、例えば、癌細胞、内皮細胞、もしくは骨細胞等の指定される細胞型に結合する抗体であり得る。標的化基には、ホルモンおよびホルモン受容体も含まれ得る。それらには、等の脂質、レクチン、炭水化物、ビタミン、補因子、多価ラクトース、多価ガラクトース、N-アセチル-ガラクトサミン、N-アセチル-グルコサミン多価マンノース、多価フコース、またはアプタマー等の非ペプチド種も含まれ得る。リガンドは、例えば、リポ多糖、またはp38MAPキナーゼの活性化因子であり得る。

【1068】

標的化基は、具体的な受容体を標的とすることが可能な任意のリガンドであり得る。例としては、制限なく、葉酸塩、GalNAc、ガラクトース、マンノース、マンノース-6P、アプタマー(apatamers)、インテグリン受容体リガンド、ケモカイン受容体リガンド、トランスフェリン、ビオチン、セロトニン受容体リガンド、PSMA、エンドセリン、GCP11、ソマトスタチン、LDL、およびHDLリガンドが挙げられる。特定の実施形態において、標的化基は、アプタマーである。アプタマーは、修飾されていないことも、本明細書に開示の修飾の任意の組み合わせを有することもあり得る。

【1069】

一実施形態において、本発明の薬学的組成物は、ロケット核酸と同様の修飾等であるが、これらに限定されない化学修飾を含んでもよい。

Santarisによるもの等のロクト核酸(LNA)の調製を教示する、代表的な米国特許には、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第6,268,490号、同第6,670,461号、同第6,794,499号、同第6,998,484号、同第7,053,207号、同第7,084,125号、および同第7,399,845号が含まれるが、これらに限定されない。

【1070】

PNA化合物の調製を教示する、代表的な米国特許には、各々が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,539,082号、同第5,714,331号、および同第5,719,262号が含まれるが、これらに限定されない。PNA化合物のさらなる教示は、例えば、Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500において見出すことができる。

10

【1071】

本発明の特色をなすいくつかの実施形態は、ホスホロチオエート骨格を有するポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA、ならびに他の修飾骨格、特に、上に参照される米国特許第5,489,677号の $-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$ [メチレン(メチルイミノ)またはMMI骨格として知られている]、 $-CH_2-O-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-CH_2-$ 、および $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ [式中、天然ホスホジエステル骨格は、 $-O-P(O)_2-O-CH_2-$ として表される]、および上に参照される米国特許第5,602,240号のアミド骨格を有する、オリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、本明細書の特色をなすポリヌクレオチド(polynucleotides)は、上に参照される米国特許第5,034,506号のモルホリノ骨格構造を有する。

20

【1072】

2'位における修飾もまた、送達を補助し得る。好ましくは、2'位における修飾は、ポリペプチドコード配列には位置しない、すなわち、翻訳可能領域にない。2'位における修飾は、5'UTR、3'UTR、および/または尾部領域に位置してもよい。2'位における修飾は、2'位において次のうちの1つを含むことができる：H(すなわち、2'-デオキシ)；F；O-、S-、もしくはN-アルキル；O-、S-、もしくはN-アルケニル；O-、S-、もしくはN-アルキニル；またはO-アルキル-O-アルキル(式中、アルキル、アルケニル、およびアルキニルは、置換または非置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルおよびアルキニルであってもよい。例示の好適な修飾には、 $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$ 、 $O(CH_2)_nOCH_3$ 、 $O(CH_2)_nNH_2$ 、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $O(CH_2)_nONH_2$ 、および $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$ が含まれ、式中、nおよびmは、1~約10である。他の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、2'位において次のうちの1つを含む： $C_1 \sim C_{10}$ 低級アルキル、置換低級アルキル、アルカリール、アラールキル、O-アルカリールもしくはO-アラールキル、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリール、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、RNA切断基、レポーター基、インターカレーター、薬物動態特性を改善するための基、または薬力学特性を改善するための基、および同様の特性を有する他の置換基。いくつかの実施形態において、修飾は、2'-メトキシエトキシ(2'-O-CH₂CH₂OCH₃(2'-O-(2-メトキシエチル)または2'-MOE)としても知られている)(Martinet al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486-504)すなわち、アルコキシ-アルコキシ基を含む。別の例示の修飾は、本明細書の以下の実施例に記載の2'-ジメチルアミノオキシエトキシ、すなわち、 $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 基(2'-DMAOEとしても知られている)、および同様に本明細書の以下の実施例に記載の2'-ジメチルアミノエトキシ(当技術分野で2'-O-ジメチルアミノエトキシエチルまたは2'-DMAEOE

30

40

50

としても知られる)、すなわち、 $2' - O - - CH_2 - - O - - CH_2 - - N(CH_2)_2$ である。他の修飾は、 $2' -$ メトキシ($2' - OCH_3$)、 $2' -$ アミノプロポキシ($2' - OCH_2CH_2CH_2NH_2$)、および $2' -$ フルオロ($2' - F$)を含む。同様の修飾は、他の位置、特に $3'$ 末端ヌクレオチド上の糖の $3'$ 位で、または $2' - 5'$ 結合dsRNAにおいて、および $5'$ 末端ヌクレオチドの $5'$ 位で行われてもよい。本発明のポリヌクレオチドは、ペントフラノシル糖の代わりに、シクロブチル部分等の糖模倣体を有してもよい。そのような修飾糖構造の調製を教示する代表的な米国特許には、各々が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第4,981,957号、同第5,118,800号、同第5,319,080号、同第5,359,044号、同第5,393,878号、同第5,446,137号、同第5,466,786号、同第5,514,785号、同第5,519,134号、同第5,567,811号、同第5,576,427号、同第5,591,722号、同第5,597,909号、同第5,610,300号、同第5,627,053号、同第5,639,873号、同第5,646,265号、同第5,658,873号、同第5,670,633号、および同第5,700,920号が含まれるが、これらに限定されない。

【1073】

依然として他の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、細胞透過性ポリペプチドに共有結合的に複合体化される。細胞透過性ペプチドは、シグナル配列も含み得る。本発明の複合体は、増加した安定性、増加した細胞トランスフェクション、および/または変化した生体分布(例えば、具体的な組織または細胞型に標的を定められる)を有するように設計することができる。

【1074】

一実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、送達を向上させるための薬剤に複合体化されてもよい。非限定的な例として、薬剤は、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2011062965号に記載の標的化ブロックを有する標的化モノマーまたはポリマー等のモノマーまたはポリマーであってもよい。別の非限定的な例において、薬剤は、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに共有結合された輸送剤であってもよい(例えば、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第6,835,393号および同第7,374,778号を参照のこと)。さらに別の非限定的な例において、薬剤は、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第7,737,108号および同第8,003,129号に記載される薬剤等の膜閉門輸送向上剤であってもよい。

【1075】

別の実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、SMARTT POLYMER TECHNOLOGY(登録商標)(PHASERX(登録商標)、Inc. Seattle, WA)に複合体化されてもよい。

【1076】

自己集合性ナノ粒子

核酸自己集合性ナノ粒子

自己集合性ナノ粒子は、核酸鎖が容易にリプログラミング可能であり得るように精密に制御され得る、明確に定義されたサイズを有する。例えば、20nm超の直径が、向上した透過性および保持効果により腎クリアランスを回避し、ある特定の腫瘍への送達を向上させるため、癌標的化ナノ送達担体のために最適な粒径は、20~100nmである。自己集合性核酸ナノ粒子を用いて、向上した送達のために癌標的化リガンドの精密に制御された空間定位および密度を有する、サイズおよび形が均一な単一の集団。非限定的な例として、オリゴヌクレオチドナノ粒子が、短いDNA断片および治療的siRNAのプログラミング可能な自己集合を用いて調製された。これらのナノ粒子は、制御可能な粒径ならびに標的リガンド箇所および密度を有して、分子的に同一である。DNA断片およびsiRNAは、1ステップ反応へと自己集合して、標的を定めたインビボ送達のためにDNA/siRNA四面体ナノ粒子を生成した。(参照により全体が本明細書に組み込まれる、

10

20

30

40

50

Lee et al., Nature Nanotechnology 2012 7: 389-393)。

【1077】

一実施形態において、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、自己集合性ナノ粒子として製剤化され得る。非限定的な例として、核酸を用いて、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAのための送達系に使用され得るナノ粒子を作製してもよい(例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012125987号を参照のこと)。

【1078】

一実施形態において、核酸自己集合性ナノ粒子は、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのコア、およびポリマーシェルを含んでもよい。ポリマーシェルは、本明細書に記載され、かつ当技術分野で既知のポリマーのうちのいずれかであり得る。さらなる実施形態において、ポリマーシェルを用いて、コアにおけるポリヌクレオチド、一次構築物(constructs)、およびmmRNAを保護してもよい。

【1079】

ポリマーベースの自己集合性ナノ粒子

ポリマーを用いて、ナノ粒子へと自己集合したシートを形成してもよい。これらのナノ粒子を用いて、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAを送達してもよい。一実施形態において、これらの自己集合性ナノ粒子は、マイクロスポンジへと自己集合する前に結晶質の「ひだ状」のシートを形成するRNAヘアピンの長いポリマーで形成される、マイクロスポンジであってもよい。これらのマイクロスポンジは、効率的な担体として機能し得、積荷を細胞に送達することが可能であり得る、密に充填されたスポンジ様の微粒子である。マイクロスポンジは、直径1 μ m~300nmであり得る。マイクロスポンジは、当技術分野で既知の他の薬剤と複合体形成されて、より大きいマイクロスポンジを形成することができる。非限定的な例として、マイクロスポンジは、ポリカチオンポリエチレンイミン(polyethyleneimine)(PEI)等の、細胞取り込みを促進するための外側層を形成する薬剤と複合体形成され得る。この複合体は、高温(150 $^{\circ}$ C)で安定したままであり得る、250nm直径の粒子を形成することができる(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Grabow and Jaegar, Nature Materials 2012, 11:269-269)。さらにこれらのマイクロスポンジは、リボヌクレアーゼによる分解からの並外れた保護度を示すことが可能であり得る。

【1080】

別の実施形態において、マイクロスポンジ等であるが、これらに限定されないポリマーベースの自己集合性ナノ粒子は、完全にプログラミング可能なナノ粒子であり得る。ナノ粒子の形状、サイズ、および化学量を、ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNA等であるが、これらに限定されない積荷の送達に最適なナノ粒子を作り出すために、精密に制御することができる。

【1081】

一実施形態において、ポリマーベースのナノ粒子は、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAのコア、ならびにポリマーシェルを含み得る。ポリマーシェルは、本明細書に記載され、かつ当技術分野で既知のポリマーのうちのいずれかであり得る。さらなる実施形態において、ポリマーシェルを用いて、コアにおけるポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを保護してもよい。

【1082】

さらに別の実施形態において、ポリマーベースのナノ粒子は、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2013009736号に記載されるモノマー等の複数

10

20

30

40

50

の不均一なモノマーを含む非核酸ポリマーを含んでもよい。

【1083】

無機ナノ粒子

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、無機ナノ粒子中に製剤化されてもよい(参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,257,745号)。無機ナノ粒子は、水膨潤性である粘土物質を含んでもよいが、これらに限定されない。非限定的な例として、無機ナノ粒子は、単純なケイ酸塩から作製される合成スメクタイト粘土を含んでもよい(例えば、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第5,585,108号および同第8,257,745号を参照のこと)。

10

【1084】

一実施形態において、無機ナノ粒子は、本明細書に開示の修飾核酸のコア、およびポリマーシェルを含んでもよい。ポリマーシェルは、本明細書に記載され、かつ当技術分野で既知のポリマーのうちのいずれかであり得る。さらなる実施形態において、ポリマーシェルを用いて、コアにおける修飾核酸を保護してもよい。

【1085】

半導性および金属性ナノ粒子

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、半導性または金属性材料を含む水分散性ナノ粒子中に製剤化されるか(参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20120228565号)、または磁性ナノ粒子中に形成されてもよい(各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20120265001号および同第20120283503号)。水分散性ナノ粒子は、疎水性ナノ粒子であっても親水性ナノ粒子であってもよい。

20

【1086】

一実施形態において、半導性および/または金属性ナノ粒子は、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAのコア、ならびにポリマーシェルを含んでもよい。ポリマーシェルは、本明細書に記載され、かつ当技術分野で既知のポリマーのうちのいずれかであり得る。さらなる実施形態において、ポリマーシェルを用いて、コアにおける腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを保護してもよい。

30

【1087】

ゲルおよびヒドロゲル

一実施形態において、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、対象に注入されるとゲルを形成し得る、当技術分野で既知の任意のヒドロゲル中にカプセル封入されてもよい。ヒドロゲルは、親水性であり、ときには、水が分散媒体であるコロイド状ゲルとして見出される、ポリマー鎖のネットワークである。ヒドロゲルは、高度に吸収性の(それらは、99%超の水を含有することができる)天然または合成ポリマーである。ヒドロゲルは、それらのかなりの含水量のため、天然組織と非常に類似した柔軟度も有する。本明細書に記載のヒドロゲルを用いて、生体適合性、生分解性、かつ/または多孔質である脂質ナノ粒子をカプセル封入してもよい。

40

【1088】

非限定的な例として、ヒドロゲルは、アプタマー官能化ヒドロゲルであってもよい。アプタマー官能化ヒドロゲルは、核酸ハイブリダイゼーションを用いて1つ以上のポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを放出するようにプログラミングされてもよい。(参照により全体が本明細書に組み込まれる、Battig et al., J. Am. Chem. Society, 2012, 134:12410-12413)。

【1089】

別の非限定的な例として、ヒドロゲルは、反転オパールとして成形されてもよい。オパールヒドロゲルは、より高い膨潤率を示し、その膨潤速度もまた1桁分より速い。オパールヒドロゲルを生成する方法およびオパールヒドロゲルの説明は、参照によりその全体が

50

本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012148684号に記載されている。

【1090】

さらに別の非限定的な例において、ヒドロゲルは、抗菌性ヒドロゲルであってもよい。抗菌性ヒドロゲルは、医薬品等級および/または医療等級の銀塩およびアロエベラゲルもしくは抽出物等であるが、これらに限定されない、薬学的許容される塩または有機材料を含んでもよい。(参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012151438号)。

【1091】

一実施形態において、修飾mRNAは、脂質ナノ粒子中にカプセル封入されてもよく、次いでこの脂質ナノ粒子が、ヒドロゲル(hydrogel)中にカプセル封入されてもよい。

10

【1092】

一実施形態において、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、当技術分野で既知の任意のゲル中にカプセル封入されてもよい。非限定的な例として、ゲルは、フルオロウラシル注入用ゲル、または当技術分野で既知の化学化合物および/もしくは薬物を含むフルオロウラシル注入用ゲルであってもよい。別の例として、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、エピネフリンを含むフルオロウラシルゲル中にカプセル封入されてもよい(例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Smith et al. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1999 44(4): 267-274を参照のこと)。

20

【1093】

一実施形態において、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、フィブリンゲル、フィブリンヒドロゲル、またはフィブリン糊中にカプセル封入されてもよい。別の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、フィブリンゲル、フィブリンヒドロゲル、またはフィブリン糊中にカプセル封入される前に、脂質ナノ粒子または急速排出脂質ナノ粒子中に製剤化されてもよい。さらに別の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、フィブリンゲル、ヒドロゲル、またはフィブリン糊中にカプセル封入される前に、リポプレックスとして製剤化されてもよい。フィブリンゲル、ヒドロゲル、および糊は、2つの構成成分、すなわちフィブリンノーゲン溶液およびカルシウムが豊富であるトロンピン溶液を含む(例えば、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Spicer and Mikos, Journal of Controlled Release 2010, 148: 49-55、Kidd et al. Journal of Controlled Release 2012, 157: 80-85を参照のこと)。フィブリンゲル、ヒドロゲル、および/または糊の構成成分の濃度は、フィブリンゲル、ヒドロゲル、および/または糊の放出特性を変更すること等であるが、これらに限定されない、ゲル、ヒドロゲル、および/または糊の特性、ネットワークメッシュサイズ、および/または分解特性を変更するように変化させることができる。(例えば、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Spicer and Mikos, Journal of Controlled Release 2010, 148: 49-55、Kidd et al. Journal of Controlled Release 2012, 157: 80-85、Catelas et al. Tissue Engineering 2008, 14: 119-128を参照のこと)。この特長は、本明細書に開示の修飾mRNAを送達するために使用されるときに有利であり得る。(例えば、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Kidd et al. Journal of Controlled Release 2012, 157: 80-85、Catelas et al. Tissue Engineering 2008, 14: 119-128を参照のこと)。

30

40

【1094】

50

カチオンおよびアニオン

本明細書に開示のポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAの製剤は、カチオンまたはアニオンを含んでもよい。一実施形態において、製剤は、 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mg^{+} 、およびこれらの組み合わせ等であるが、これらに限定されない金属カチオンを含む。非限定的な例として、製剤は、ポリマー、ならびに金属カチオンと錯化されたポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを含んでもよい（例えば、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第6,265,389号および同第6,555,525号を参照のこと）。

【1095】

成形されたナノ粒子および微粒子

本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、ナノ粒子および/または微粒子中に製剤化されてもよい。これらのナノ粒子および/または微粒子は、任意のサイズ形および化学組成へと成形され得る。例として、ナノ粒子および/または微粒子は、LIQUIDA TECHNOLOGIES（登録商標）（Morrisville, NC）によるPRINT（登録商標）技術を用いて作製することができる（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2007024323号を参照のこと）。

【1096】

一実施形態において、成形されたナノ粒子は、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAのコア、ならびにポリマーシェルを含んでもよい。ポリマーシェルは、本明細書に記載され、かつ当技術分野で既知のポリマーのうちいずれかであり得る。さらなる実施形態において、ポリマーシェルを用いて、コアにおけるポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを保護してもよい。

【1097】

ナノジャケット（Nano Jackets）およびナノリポソーム（Nano Liposomes）

本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、Keystone Nano（State College, PA）によるナノジャケットおよびナノリポソーム中に製剤化されてもよい。ナノジャケットは、体内で自然に見つけれ、カルシウム、リン酸塩を含み、また少量のケイ酸塩も含み得る、化合物で作製される。ナノジャケットは、サイズが5~50nmの範囲であり得、これを用いて、ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNA等であるが、これらに限定されない親水性および疎水性化合物を送達することができる。

【1098】

ナノリポソームは、体内で天然に生じる脂質等であるが、これらに限定されない脂質で作製される。ナノリポソームは、サイズが60~80nmの範囲であり得、これを用いて、ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNA等であるが、これらに限定されない親水性および疎水性化合物を送達することができる。一態様において、本明細書に開示の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、セラミドナノリポソーム等であるが、これらに限定されないナノリポソーム中に製剤化される。

【1099】

賦形剤

薬学的製剤は、本明細書で使用されるとき、所望される特定の剤形に適している、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤等を含む、薬学的に許容される賦形剤をさらにも含む。参照により全体が本明細書に組み込まれる、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A.R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2

10

20

30

40

50

006は、薬学的組成物を製剤化するのに使用される種々の賦形剤およびこれらの調製のための既知の技法を開示する。任意の従来賦形剤媒体が任意の望ましくない生体影響を引き起こすか、またはさもなければ薬学的組成物の任意の他の構成成分（複数可）と有害な状態で相互作用するといった、物質またはその誘導体と不適合性である場合を除いて、その使用が本開示の範囲内で企図される。

【1100】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%純粋である。いくつかの実施形態において、賦形剤は、ヒトにおける使用および獣医学的使用に対して認可されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は、米国食品医薬品局（United States Food and Drug Administration）によって認可されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は、医薬品等級である。いくつかの実施形態において、賦形剤は、米国薬局方（United States Pharmacopoeia（USP））、欧州薬局方（European Pharmacopoeia（EP））、英国薬局方（British Pharmacopoeia）、および/または国際薬局方（International Pharmacopoeia）の基準を満たしている。

10

【1101】

薬学的組成物の製造に使用される薬学的に許容される賦形剤には、不活性希釈剤、分散化剤および/もしくは造粒剤、界面活性剤および/もしくは乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、滑沢剤、ならびに/または油が含まれるが、これらに限定されない。そのような賦形剤が任意に薬学的組成物中に含まれてもよい。

20

【1102】

例示の希釈剤には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、シヨ糖、セルロース、微小結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、トウモロコシデンプン、粉糖等、および/またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【1103】

例示の造粒剤および/または分散化剤には、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘パルプ、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木質製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニル-ピロリドン）（クロスポビドン）、ナトリウムカルボキシメチルデンプン（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、化デンプン（デンプン1500）、微小結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（VEEGUM（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物等、ならびに/またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【1104】

例示の界面活性剤および/または乳化剤には、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガント、コンドラックス（chondrux）、コレステロール、キサントラン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン）、コロイド状粘土（例えば、ベントナイト[ケイ酸アルミニウム]およびVEEGUM（登録商標）[ケイ酸アルミニウムマグネシウム]）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン（triacetin monostearate）、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、およびモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、

50

カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末化セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノラウリル酸ポリオキシエチレンソルビタン [T W E E N (登録商標) 20]、ポリオキシエチレンソルビタン [T W E E N n (登録商標) 60]、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン [T W E E N (登録商標) 80]、モノパルミチン酸ソルビタン [S P A N (登録商標) 40]、モノステアリン酸ソルビタン [S P A N (登録商標) 60]、トリステアリン酸ソルビタン [S P A N (登録商標) 65]、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン [S P A N (登録商標) 80]）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレン [M Y R J (登録商標) 45]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシシル化 (p o l y e t h o x y l a t e d) ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、および S O L U T O L (登録商標)）、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、C R E M O P H O R (登録商標)）、ポリオキシエチレンエーテル、（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル [B R I J (登録商標) 30]）、ポリ（ビニル-ピロリドン）、モノラウリル酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリル酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、P L U O R I N C (登録商標) F 68、P O L O X A M E R (登録商標) 188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウム等、ならびに/またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【1105】

例示の結合剤には、デンプン（例えば、トウモロコシデンプンおよびデンプンペースト）；ゼラチン；糖類（例えば、ショ糖、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）；天然および合成ガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュ・モスの抽出物、パンワールガム (p a n w a r g u m)、ガッチガム (g h a t t i g u m)、イサポール皮 (i s a p o l h u s k) の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微小結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニル-ピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム (V e e g u m (登録商標))、およびカラマツアラビノガラクトン (l a r c h a r a b o g a l a c t a n))；アルギン酸塩；ポリエチレンオキシド；ポリエチレングリコール；無機カルシウム塩；ケイ酸；ポリメタクリレート；ワックス；水；アルコール等；ならびにこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【1106】

例示の防腐剤には、酸化防止剤、キレート剤、抗菌性防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、および/または他の防腐剤が含まれ得るが、これらに限定されない。例示の酸化防止剤には、トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル (a s c o r b i c)、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および/または硫酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。例示のキレート剤には、エチレンジアミンテトラ酢酸 (E D T A)、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、および/またはエデト酸三ナトリウムが含まれる。例示の抗菌性防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール (c h l o r o x y l e n o l)、クレゾール、エチルアルコール、

10

20

30

40

50

グリセリン、ヘキセチジ、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、および/またはチメロサルが含まれるが、これらに限定されない。例示の抗真菌性防腐剤には、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、および/またはソルビン酸が含まれるが、これらに限定されない。例示のアルコール防腐剤には、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール系化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸塩、および/またはフェニルエチルアルコールが含まれるが、これらに限定されない。例示の酸性防腐剤には、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、 β -カロテン、クエン酸、酢酸、ジヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、および/またはフィチン酸が含まれるが、これらに限定されない。他の防腐剤には、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム (d e t e r o x i m e m e s y l a t e)、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール (B H A)、ブチル化ヒドロキシトルエン (h y d r o x y t o l u e n e d) (B H T)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム (S L S)、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム (S L E S)、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、GLYDANT PLUS (登録商標)、PHENONIP (登録商標)、メチルパラベン、GERMALL (登録商標) 115、GERMABEN (登録商標) II、NEOLONE (商標)、KATHON (商標)、および/またはEUXYL (登録商標)が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

【1107】

例示の緩衝剤には、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプチン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、d-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レプリン酸カルシウム、ペンタン酸、第二リン酸カルシウム、リン酸、第三リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、第二リン酸カリウム、第一リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、二炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱性物質除去水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール等、および/またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

30

【1108】

例示の滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸 (b e h a n a t e) グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等、およびこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【1109】

例示の油には、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、ババス油、ベルガモット油、ブラックカラント種子油、カデ油、カモミール油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナウバ油、ヒマシ油、桂皮油、ココアバター油、ココナッツ油、タラの肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、月見草油、魚油、亜麻仁油、セラニオール油、ヒョウタン油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、ピーナッツ油、ケシ油、カボチャ種子油、菜種油、コメヌカ油、ローズマリー油、ベニバナ油、ビャクダン油、サスクアナ (s a s q u a n a) 油、セボリー、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター油、シリコーン油、大豆油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチパー油、胡桃油、および小麦胚芽油が含まれるが、これらに限定されない。例示

40

50

の油には、ブチルステアリン酸、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン 360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、および/またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【1110】

調合者の判断に従って、ココアバターおよび坐剤ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、ならびに/または芳香剤等の賦形剤が、組成物中に存在し得る。

送達

本開示は、薬物送達の科学進展の見込みを考慮した任意の適切な経路による、治療目的、薬学目的、診断目的、または撮像目的のうちのいずれのための腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの送達をも包含する。送達は、ネイキッドであっても製剤化されてもよい。

10

【1111】

ネイキッド送達

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、ネイキッドで細胞に送達されてもよい。本明細書で使用されるとき、「ネイキッド」とは、トランスフェクションを促進する薬剤を用いずにポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを送達することを指す。例えば、細胞に送達される腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、修飾を全く含有しない場合がある。ネイキッドポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、細胞に、当技術分野で既知であり、かつ本明細書に記載の投与経路を用いて送達されてもよい。

20

【1112】

製剤化された送達

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、本明細書に記載の方法を用いて製剤化されてもよい。製剤は、修飾されているかつ/または修飾されていない場合があるポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを含有してもよい。製剤は、細胞透過剤、薬学的に許容される担体、送達剤、生崩壊性または生体適合性ポリマー、溶媒、および持続放出送達デポをさらに含むことができるが、これらに限定されない。製剤化されたポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、細胞に、当技術分野で既知であり、かつ本明細書に記載の投与経路を用いて送達されてもよい。

30

【1113】

組成物は、直接浸水または浸漬、カテーテルを介して、ゲル、粉末、軟膏、クリーム、ゲル、ローション、および/または液滴によって、組成物でコーティングまたは含浸された織物または生分解性材料等の基質を使用することによって等を含むが、これらに限定されない当技術分野におけるいくつかの方法のうちのいずれかにおける器官または組織への直接送達のためにも製剤化され得る。

【1114】

投与

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、治療上有効成果をもたらす任意の経路によって投与されてもよい。これらには、経腸、経胃腸、硬膜外、経口、経皮、硬膜外（硬膜上）、脳内（大脳の中へ）、脳室内（脳室の中へ）、皮膚上（皮膚上への適用）、皮内、（皮膚自体の中へ）、皮下（皮膚の下）、経鼻投与（鼻を介して）、静脈内（静脈の中へ）、動脈内（動脈の中へ）、筋肉内（筋肉の中へ）、心臓内（心臓の中へ）、骨内輸注（骨髄の中へ）、髄腔内（脊柱管の中へ）、腹腔内（腹腔の中への輸注または注入）、膀胱内輸注、硝子体内（眼を介して）、空洞内注入（陰茎基部の中へ）、腔内投与、子宮内、羊膜外投与、経皮（全身への分布のための無傷の皮膚（i n t a c t s k i n）を介した拡散）、経粘膜（粘膜を介した拡散）、ガス注入（鼻からの吸引）、舌下、口唇下、浣腸、点眼（結膜上に）、または点耳におけるもの含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、組成物は、それらが血液-脳関門、血管関門、または他の上皮関門を横断することを可能にするような方式で投与されても

40

50

よい。本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはm m R N Aのための非限定的な投与経路が以下に記載される。

【1115】

非経口および注入による投与

非経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、および/またはエリキシルが含まれるが、これらに限定されない。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジル安息香酸塩、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル等の可溶化剤および乳化剤、ならびにこれらの混合物等の、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含んでもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および/または芳香剤等のアジュバントを含むことができる。非経口投与のためのある特定の実施形態において、組成物は、CREMOPHOR（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、および/またはこれらの組み合わせ等の可溶化剤と混合される。

10

【1116】

注入用調製物、例えば、滅菌注入用水性または油性懸濁液は、既知の技術に従って、好適な分散化剤、湿潤剤、および/または懸濁化剤を用いて製剤化されてもよい。滅菌注入用調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤および/または溶媒中の、滅菌注入用溶液、懸濁液、および/またはエマルション、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としてのものであってもよい。用いられ得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液がある。無刺激の固定油が溶媒または懸濁化媒体として慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無菌性の固定油が用いられ得る。オレイン酸等の脂肪酸が注入物の調製において使用され得る。

20

【1117】

注入用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、かつ/または使用前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体中に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

30

【1118】

活性成分の効果を延長するために、皮下または筋肉内注入からの活性成分の吸収を緩徐化することがしばしば望ましい。これは、水への溶解度が低い結晶質または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって遂行されてもよい。薬物の吸収速度は次いで、その溶解速度に依存し、溶解速度が今度は、結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクル中に溶解させるまたは懸濁させることによって遂行される。注入用デポー形態は、薬物のマイクロカプセルマトリックス (microencapsule matrices) を、ポリラクチド-ポリグリコライド等の生分解性ポリマー中に形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注入用製剤は、薬物を、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルション中に封入することによって調製される。

40

【1119】

直腸および腔内投与

直腸または腔内投与のための組成物は、典型的に坐剤であり、それは組成物を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって直腸または腔腔で溶解して活性成分を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックス等の好適な

50

非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。

【 1 1 2 0 】

経口投与

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、および/またはエリキシルが含まれるが、これらに限定されない。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒等、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジル安息香酸塩、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル等の可溶化剤および乳化剤、ならびにこれらの混合物等の、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含んでもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および/または芳香剤等のアジュバントを含むことができる。非経口投与のためのある特定の実施形態において、組成物は、CREMOPHOR（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、および/またはこれらの組み合わせ等の可溶化剤と混合される。

10

【 1 1 2 1 】

経口投与のための固体剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤、および顆粒が含まれる。そのような固体剤形において、活性成分は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム等の少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤、および/または充填剤もしくは増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸）、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、およびアカシア）、保水剤（例えば、グリセロール）、崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム）、溶解遅延剤（*solution retarding agents*）（例えば、パラフィン）、吸収促進剤（例えば、第四級アンモニウム化合物）、湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール）、吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイト粘土）、ならびに滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、および丸薬の場合、剤形は、緩衝剤も含んでもよい。

20

30

【 1 1 2 2 】

局所または経皮投与

本明細書に記載されるように、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを含有する組成物は、局所的な投与のために製剤化されてもよい。皮膚は、それが容易に接触可能であるため、送達に理想的な標的であり得る。遺伝子発現は、皮膚に対してのみ制限され、非特異的な毒性を回避する可能性があるだけでなく、皮内の特定の層および細胞型にも制限され得る。

【 1 1 2 3 】

送達された組成物の皮膚発現の部位は、核酸送達の経路に依存する。次の3つの経路がポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを皮膚へと送達するために考慮される：(i)局所適用（例えば、局所/局部治療および/または腫瘍学関連用途のため）、(ii)経皮注入（例えば、局所/局部治療および/または腫瘍学関連用途のため）、ならびに(iii)全身送達（例えば、皮膚領域および皮膚外領域の両方を侵す皮膚疾患の治療のため）。ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、当技術分野で既知のいくつかの異なるアプローチによって皮膚に送達することができる。非カチオン性リポソーム-DNA複合体、カチオン性リポソーム-DNA複合体の局所適用、粒子媒介性（遺伝子銃）、穿刺媒介性遺伝子トランスフェクション、およびウイルス送達アプローチ等であるが、これらに限定されない、ほとんどの局所送達アプローチが、DNAの送達に有効

40

50

であることが示されている。核酸の送達後に、遺伝子産物が、基底角化細胞、皮脂腺細胞、真皮線維芽細胞、および真皮マクロファージを含むが、これらに限定されない、いくつかの異なる皮膚細胞型において検出されている。

【1124】

一実施形態において、本発明は、本発明の方法を好都合にかつ／または有効に行うための多様なドレッシング（例えば、創傷ドレッシング）または包帯（例えば、粘着包帯）を提供する。典型的に、ドレッシングまたは包帯は、使用者が対象（複数可）の複数の治療を行うことを可能にするために、本明細書に記載の十分な量の薬学的組成物および／またはポリヌクレオチド、一次構築物、もしくはmmRNAを含むことができる。

【1125】

一実施形態において、本発明は、1回を超える注入で送達される腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA組成物を提供する。

一実施形態において、局所および／または経皮投与の前に、皮膚等の少なくとも1つの組織の領域が、透過性を増加させ得るデバイスおよび／または溶液に供されてもよい。一実施形態において、組織は、皮膚の透過性を増加させるために、研磨デバイスに供されてもよい（参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第20080275468号を参照のこと）。別の実施形態において、組織は、超音波強化デバイスに供されてもよい。超音波強化デバイスには、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20040236268号ならびに米国特許第6,491,657号および同第6,234,990号に記載のデバイスが含まれてもよいが、これらに限定されない。組織の透過性を向上させる方法は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20040171980号および同第20040236268号ならびに米国特許第6,190,315号に記載されている。

【1126】

一実施形態において、デバイスを用いて、本明細書に記載の修飾mRNA製剤を送達する前に組織の透過性を増加させてもよい。皮膚の透過性は、当技術分野で既知の方法、および／または参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第6,190,315号に記載の方法によって測定することができる。非限定的な例として、修飾mRNA製剤は、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第6,190,315号に記載の薬物送達方法によって送達されてもよい。

【1127】

別の非限定的な例において、組織は、透過性を増加させ得るデバイスに組織が供され得る前、その間および／またはその後、局所麻酔薬の共融混合物（EMLA）クリームで処理されてもよい。Katzら（参照により全体が本明細書に組み込まれる、Anesth Analg（2004）；98：371-76）は、EMLAクリームを低エネルギーと組み合わせて使用して、表在性皮膚鎮痛の発生が低エネルギー超音波での前処理の早くも5分後に見られたことを示した。

【1128】

一実施形態において、透過性を増加させるために組織が処理される前、その間、および／またはその後、促進剤が組織に適用されてもよい。促進剤には、輸送促進剤、物理的促進剤、および空洞形成（cavitation）促進剤が含まれるが、これらに限定されない。促進剤の非限定的な例は、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第6,190,315号に記載されている。

【1129】

一実施形態において、デバイスを用いて、免疫応答を呼び起こす物質をさらに含有し得る、本明細書に記載の修飾mRNAの製剤を送達する前に、組織の透過性を増加させてもよい。別の非限定的な例において、免疫応答を呼び起こす物質を含有する製剤は、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20040171980号および同第20040236268号に記載の方法によって送達されてもよい。

【1130】

10

20

30

40

50

組成物の局所および/または経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、および/またはパッチが含まれてもよい。一般に、活性成分は、滅菌条件下で、必要とされ得る通りに薬学的に許容される賦形剤ならびに/または任意の必要とされる防腐剤および/もしくは緩衝液と混和される。さらに、本発明は、経皮パッチの使用を企図し、それはしばしば、身体への化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有し得る。そのような剤形は、例えば、化合物を適正な媒体中に溶解させるおよび/または分与することによって、調製することができる。あるいは、またはさらに、速度は、速度制御膜を提供することかつ/または化合物をポリママトリックスおよび/もしくはゲル中に分散させることによってのいずれかで制御することができる。

10

【1131】

局所投与に好適な製剤には、リニメント剤、ローション等の液体および/もしくは半液体調製物、クリーム、軟膏、および/もしくはペースト等の水中油型および/もしくは油中水型エマルジョン、ならびに/または溶液および/もしくは懸濁液が含まれるが、これらに限定されない。

【1132】

局所的に投与可能な製剤は、例えば、約0.1w/w%~約10w/w%の活性成分を含み得るが、活性成分の濃度は、最大で溶媒中の活性成分の可溶性の限度まで高くてもよい。局所投与のための製剤は、本明細書に記載のさらなる成分のうちの一つ以上をさらに含んでもよい。

20

【1133】

デポー投与

本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態において、組成物は、持続放出のためのデポー中に製剤化される。一般に、具体的な器官または組織(「標的組織」)が、投与のための標的とされる。

【1134】

本発明のいくつかの態様において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、標的組織内またはその近位で空間的に保持される。標的組織(一つ以上の標的細胞を含有する)を組成物と、組成物、特に組成物の核酸構成成分(複数可)が標的組織内に実質的に保持される、つまり、組成物の少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.9、99.99、または99.99%超が標的組織内に保持されるような条件下で接触させることによって、組成物を哺乳類対象の標的組織に提供する方法が提供される。有利なことに、保持は、一つ以上の標的細胞に進入する、組成物中に存在する核酸の量を測定することによって決定される。例えば、投与の一定期間後に、対象に投与される核酸の少なくとも1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.9、99.99、または99.99%超が、細胞内に存在する。例えば、哺乳類対象への筋肉内注入が、リボ核酸およびトランスフェクション試薬を含有する水性組成物を用いて行われ、組成物の保持は、筋肉細胞内に存在するリボ核酸の量を測定することによって決定される。

30

40

【1135】

本発明の態様は、標的組織(一つ以上の標的細胞を含有する)を組成物と、組成物が標的組織内に実質的に保持されるような条件下で接触させることによって、組成物を哺乳類対象の標的組織に提供する方法を対象とする。組成物は、目的とするポリペプチドが少なくとも一つの標的細胞内で産生されるように、有効量のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを含有する。組成物は一般に、細胞透過剤、および薬学的に許容される担体を含有するが、「ネイキッド」核酸(細胞透過剤または他の薬剤を含まない核酸等)もまた企図される。

【1136】

いくつかの状況において、組織内の細胞によって産生されるタンパク質の量は、望まし

50

くは増加される。好ましくは、タンパク質産生のこの増加は、標的組織内の細胞に空間的に制限される。したがって、哺乳類対象の組織内における目的とするタンパク質の産生を増加させる方法が提供される。標的組織の既定体積内に含有される細胞の実質的な割合(%)において目的とするポリペプチドを産生するように組成物の単位量が決定されていることで特徴付けられる、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを含有する組成物が提供される。

【1137】

いくつかの実施形態において、組成物は、複数の異なるポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを含み、この腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのうちの1つ以上が目的とするポリペプチドをコードする。任意に、組成物は、組成物の細胞内送達を補助するための細胞透過剤も含有する。標的組織の既定体積内に含有される細胞のかなりの割合(%)において目的とするポリペプチドを産生する(一般に、既定体積に隣接した、または標的組織に遠位の組織において、目的とするポリペプチドの大幅な産生を誘導することなく)のに必要とされる組成物の用量の決定が行われる。この決定に次いで、決定された用量が哺乳類対象の組織に直接導入される。

10

【1138】

一実施形態において、本発明は、1回を超える注入でまたは分割用量注入によって送達される対象となる腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを提供する。

【1139】

一実施形態において、本発明は、小型の使い捨て薬物リザーバ、パッチポンプ、または浸透圧ポンプを用いて、標的組織の付近で保持されてもよい。パッチポンプの非限定的な例としては、BD(登録商標)(Franklin Lakes, NJ)、Insulet Corporation(Bedford, MA)、SteadyMed Therapeutics(San Francisco, CA)、Medtronic(Minneapolis, MN)(例えば、MiniMed)、UniLife(York, PA)、Valeritas(Bridgewater, NJ)、およびSpringLeaf Therapeutics(Boston, MA)によって製造および/または販売されるものが挙げられる。浸透圧ポンプの非限定的な例としては、DURECT(登録商標)(Cupertino, CA)(例えば、DUROS(登録商標)およびALZET(登録商標))によって製造されるものが挙げられる。

20

30

【1140】

肺投与

薬学的組成物は、頬腔を介した肺投与に好適な製剤中に調製され、パッケージ化され、かつ/または販売されてもよい。そのような製剤は、活性成分を含み、かつ約0.5nm~約7nmまたは約1nm~約6nmの範囲の直径を有する、乾燥粒子を含んでもよい。そのような組成物は、好適には、噴射剤の流れが粉末を分散するようにそこに向けられる乾燥粉末リザーバを含むデバイスを用い、かつ/または密封容器中の低沸点噴射剤中に溶解および/もしくは懸濁させた活性成分を含むデバイス等の自己噴射溶媒/粉末分与容器を用いた投与のために、乾燥粉末の形態にある。そのような粉末は、粒子の少なくとも98重量%が0.5nm超の直径を有し、粒子の少なくとも95%(数量)が7nm未満の直径を有する、粒子を含む。あるいは、粒子の少なくとも95重量%は、1nm超の直径を有し、粒子の少なくとも90%(数量)は、6nm未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、糖等の固体微粉末希釈剤を含んでもよく、それは単位用量形態で好都合に提供される。

40

【1141】

低沸点噴射剤には一般に、大気圧で65°F(約18.3°C)を下回る融点を有する液体噴射剤が含まれる。一般に、噴射剤は、組成物の50w/wv%~99.9w/wv%を構成し得、活性成分は、組成物の0.1w/w%~20w/w%を構成し得る。噴射剤は、液体非イオン性および/もしくは固体アニオン性界面活性剤ならびに/または固体希

50

釈剤（活性成分を含む粒子と同じ規模の粒径を有し得る）等のさらなる成分をさらにも含んでもよい。

【1142】

非限定的な例として、本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第8,257,685号に記載の方法によって肺送達のために製剤化されてもよい。

【1143】

肺送達のために製剤化される薬学的組成物は、溶液および/または懸濁液の液滴の形態で活性成分を提供してもよい。そのような製剤は、任意に滅菌された、活性成分を含む、水性および/または希釈アルコール溶液および/または懸濁液として調製され、パッケージ化され、かつ/または販売されてもよく、好都合に、任意の噴霧および/または微粒化デバイスを用いて投与され得る。そのような製剤は、サッカリンナトリウム等の香味剤、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、および/または安息香酸メチルヒドロキシ等の防腐剤を含むが、これらに限定されない1つ以上のさらなる成分をさらにも含んでもよい。この投与経路によって提供される液滴は、約0.1nm~約200nmの範囲の平均直径を有し得る。

10

【1144】

鼻腔内、経鼻、および頬側投与

肺送達に有用であるとして本明細書に記載される製剤は、薬学的組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、活性成分を含み、約0.2μm~500μmの平均粒子を有する、粗粉である。そのような製剤は、鼻からの吸入が行われる状態で、すなわち、鼻に近接して保持された粉末の容器からの鼻孔を通じた急速な吸入によって、投与される。

20

【1145】

経鼻投与に好適な製剤は、例えば、最少約0.1w/w%~最大100w/wv%の活性成分を含んでもよく、本明細書に記載のさらなる成分のうちの一つ以上を含んでもよい。薬学的組成物は、頬側投与に好適な製剤中に調製され、パッケージ化され、かつ/または販売されてもよい。そのような製剤は、例えば、従来の方法を用いて作製される錠剤および/またはロゼンジの形態にあってもよく、また、例えば、0.1w/w%~20w/w%の活性成分であってもよく、残りが経口的に溶解性および/または分解性の組成物、ならびに任意に、本明細書に記載のさらなる成分のうちの一つ以上を含む。代わりに、頬側投与に好適な製剤は、活性成分を含む、粉末ならびに/またはエアロゾル化および/もしくは微粒化溶液および/もしくは懸濁液を含んでもよい。そのような粉末化、エアロゾル化、および/またはエアロゾル化製剤は、分散されるとき、約0.1nm~約200nmの範囲の平均粒径および/または液滴径を有し得、本明細書に記載の任意のさらなる成分のうちの一つ以上をさらにも含んでもよい。

30

【1146】

眼内投与

薬学的組成物は、眼内投与に好適な製剤中に調製され、パッケージ化され、かつ/または販売されてもよい。そのような製剤は、例えば、水性または油性液体賦形剤中に、例えば、0.1/1.0w/w%の活性成分の溶液および/または懸濁液を含む、点眼の形態にあってもよい。そのような液滴は、緩衝剤、塩、および/または本明細書に記載の任意のさらなる成分のうちのもう一つ以上をさらにも含んでもよい。有用である他の眼内投与可能な製剤には、微小結晶形態および/またはリポソーム調製物中に活性成分を含むものが含まれる。点耳および/または点眼は、本発明の範囲内にあるものとして企図される。眼および/または包囲組織への送達のために、多層薄膜デバイスが、薬学的組成物を含有するように調製されてもよい。

40

【1147】

ペイロード投与：検出可能な薬剤および治療剤

本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、物

50

質（「ペイロード」）の生体標的への送達、例えば、標的の検出のための検出可能な物質の送達、または治療剤の送達が所望される、いくつかの異なるシナリオにおいて使用することができる。検出方法には、インビトロ画像法およびインビボ画像法の両方、例えば、免疫組織化学、生物発光画像法（BLI）、磁気共鳴画像法（MRI）、ポジトロン放出断層撮影法（PET）、電子顕微鏡法、X線コンピュータ断層撮影法、ラマン画像法、光干渉断層撮影法、吸収画像法、熱画像法、蛍光反射画像法、蛍光顕微鏡法、蛍光分子トモグラフィ画像法、核磁気共鳴画像法、X線画像法、超音波画像法、光音響画像法、研究室アッセイ、またはタギング/染色/画像法が必要とされる任意の状況における方法が含まれ得るが、これらに限定されない。

【1148】

10

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、任意の有用な定位でリンカーおよびペイロードの両方を含むように設計することができる。例えば、2つの末端を有するリンカーを用いて、デアザ-アデノシンもしくはデアザ-グアノシンのC-7もしくはC-8位において、またはシトシンもしくはウラシルのN-3もしくはC-5位に等、一方の末端がペイロードに、および他方の末端が核酸塩基に結合される。本発明のポリヌクレオチドは、1つを超えるペイロード（例えば、標識および転写阻害剤）、ならびに切断可能リンカーを含むことができる。一実施形態において、修飾ヌクレオチドは、切断可能リンカーの一方の末端が7-デアザ-アデニンのC7位に結合され、リンカーの他方の末端が阻害剤（例えば、シチジン上の核酸塩基のC5位）に結合され、標識（例えば、Cy5）がリンカーの中心に結合される、修飾7-デアザ-アデニン三リン酸塩である（例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,994,304号の図5におけるA*pcp C5 Parg Caples sの化合物1ならびに第9および10欄を参照のこと）。修飾7-デアザ-アデニン三リン酸塩がコード領域へと組み込まれると、結果として生じる切断可能リンカーを有するポリヌクレオチドは、標識および阻害剤（例えば、ポリメラーゼ阻害剤）に結合される。リンカーが切断されると（例えば、切断可能ジスルフィド部分を有するリンカーを還元するための還元条件により）、標識および阻害剤が放出される。さらなるリンカーおよびペイロード（例えば、治療剤、検出可能な標識、および細胞透過性ペイロード）が本明細書に記載される。

20

【1149】

下記のスキーム12は、核酸塩基であるアデニンが7-デアザアデニンのC-7炭素においてリンカーに結合される、例示の修飾ヌクレオチドを描写する。さらに、スキーム12は、リンカーおよびペイロード、例えば、検出可能な薬剤がmRNAの3'末端上に組み込まれた、修飾ヌクレオチドを描写する。ジスルフィド切断およびプロパルギルエステル上へのチオール基の1,2-付加により、検出可能な薬剤が放出される。残りの構造（例えば、スキーム12におけるpApC5Pargとして描写される）は、阻害剤である。修飾ヌクレオチドの構造に対する理論的根拠は、係留された阻害剤が、第2の塩基を組み込むポリメラーゼの能力を立体的に干渉することである。したがって、係留物がこの機能に影響を及ぼすのに十分に長いこと、および阻害剤（inhibiter）が、第2かつ後続のヌクレオチドが伸長しているポリヌクレオチド鎖へと加わることを阻害するまたは禁止する立体化学的定位にあることが必要不可欠である。

30

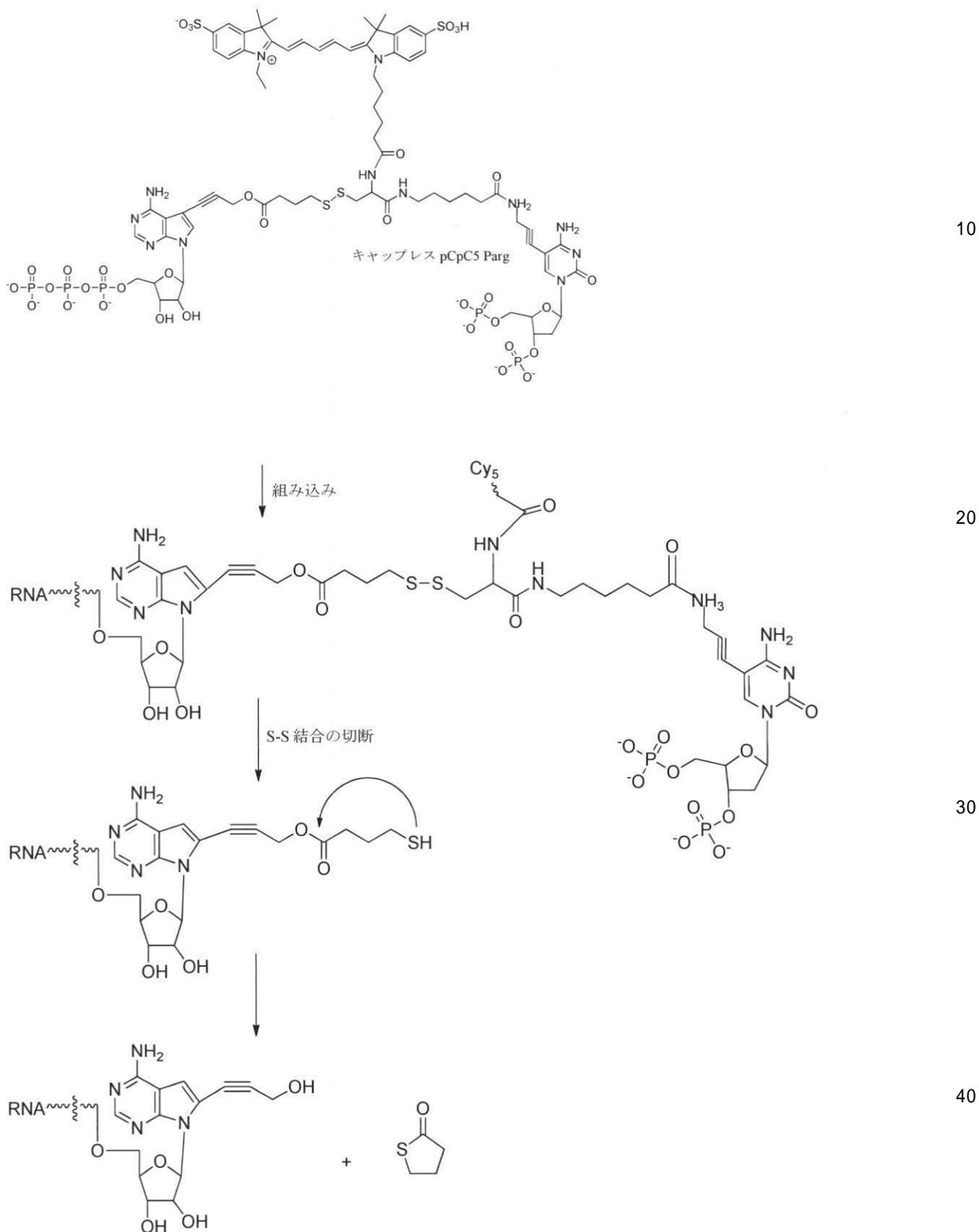
40

【1150】

スキーム12

【1151】

【化74】



【1152】

例えば、本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、人工多能性幹細胞(iPS細胞)を再プログラミングするのに使用することができ、それによりクラスター中の総細胞と比較して、トランスフェクトされる細胞を直接追跡することができる。別の例において、リンカーを介して腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一

次構築物、またはmmRNAに結合され得、また蛍光標識され得る薬物を用いて、薬物をインピボで、例えば、細胞内で追跡することができる。他の例としては、細胞内への可逆的な薬物送達におけるポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの使用が挙げられるが、これらに限定されない。

【1153】

本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、ペイロード、例えば、検出可能な薬剤または治療剤の、特定の細胞小器官への細胞内標的化において使用することができる。例示の細胞内標的化には、高度なmRNAプロセシングのための核局在化、または阻害剤を含有するmRNAに連結された核局在化配列(NLS)が含まれ得るが、これらに限定されない。

10

【1154】

さらに、本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを用いて、例えば、生存動物において、治療剤を細胞または組織に送達することができる。例えば、本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを用いて、癌細胞を死滅させるために高極性化学療法剤を送達することができる。リンカーを介して治療剤に結合される腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、部材の透過を容易にすることにより、治療剤が細胞内に移動して細胞内標的に到達することを可能にし得る。

【1155】

一例において、リンカーは、リボース環の2'位においてならびに/またはポリヌクレオチド、一次構築物mmRNAの3'および/もしくは5'位において結合される(例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012030683号を参照のこと)。リンカーは、本明細書に開示され、当技術分野で既知であり、かつ/または参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012030683号に開示の任意のリンカーであってもよい。

20

【1156】

別の例において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、切断可能リンカーを介して腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAウイルス阻害性ペプチド(VIP)に結合され得る。切断可能リンカーは、VIPおよび色素を細胞内に放出することができる。別の例において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、リンカーを介して、コレラ毒素、ジフテリア毒素、および百日咳毒素等のいくつかの細菌毒素の作用に関与する、ADP-リボシレートに結合され得る。これらの毒素タンパク質は、ヒト細胞において標的タンパク質を修飾するADP-リボシルトランスフェラーゼである。例えば、コレラ毒素ADP-リボシレートGタンパク質は、致命的な下痢をもたらす、小腸の内壁からの大量の体液分泌を引き起こすことによって、ヒト細胞を変性させる。

30

【1157】

いくつかの実施形態において、ペイロードは、細胞毒、放射性イオン、化学療法剤、または他の治療剤等の治療剤であってもよい。細胞毒または細胞傷害性薬剤には、細胞に有害であり得るいずれの薬剤も含まれる。例としては、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ジヒドロキシアントラセンジオン(dihydroxyanthracinedione)、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン(dehydrotestosterone)、糖質コルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、マイタンシノイド、例えば、マイタンシノール(参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第5,208,020号)、ラケルマイシン(CC-1065、すべてが参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,475,092号、同第5,585,499号、および同第5,846,545号を参照のこと)、ならびにこれらの類似体または相同体が挙げられるが

40

50

、これらに限定されない。放射性イオンには、ヨウ素（例えば、ヨウ素 125 またはヨウ素 131）、ストロンチウム 89、リン、パラジウム、セシウム、イリジウム、リン酸塩、コバルト、イットリウム 90、サマリウム 153、およびプラセオジミウムが含まれるが、これらに限定されない。他の治療剤には、代謝拮抗薬（例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルダカルバジン（decarbazine）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオテパクロラムブシル、ラケルマイシン（CC-1065）、メルファラン、カルムスチン（BSNU）、ロムスチン（CCNU）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、およびcis-ジクロロジアミン白金（II）（DDP）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルピシン（かつてはダウノマイシン）およびdオキソルピシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（かつてはアクチノマイシン）、プレオマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（AMC））、および抗有糸分裂剤（例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、タキソール、およびマイタンシノイド）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【1158】

いくつかの実施形態において、ペイロードは、種々の有機小分子、無機化合物、ナノ粒子、酵素もしくは酵素基質、蛍光物質、発光物質（例えば、ルミノール）、生物発光物質（例えば、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびイクオリン）、化学発光物質、放射性物質（例えば、 ^{18}F 、 ^{67}Ga 、 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ 、 ^{82}Rb 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{133}Xe 、 ^{201}Tl 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^3H 、または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ （例えば、過テクネチウム酸塩（テクネチウム酸塩（VII）、 TcO_4^- として）、および造影剤（例えば、金（例えば、金ナノ粒子）、ガドリニウム（例えば、キレート化Gd）、酸化鉄（例えば、超常磁性酸化鉄（SPIO）、単結晶酸化鉄ナノ粒子（MION）、および極小超常磁性酸化鉄（USPIO）、マンガンキレート（例えば、Mn-DPDP）、硫酸バリウム、ヨード系造影剤媒体（イオヘキソール（Iohexol））、微小気泡、またはペルフルオロ炭素）等の検出可能な薬剤であり得る。そのような光検出可能な標識には、例えば、制限なく、4-アセトアミド-4'-イソチオシアン酸スチルベン-2,2'-ジスルホン酸；アクリジンおよび誘導体（例えば、アクリジンおよびアクリジンイソチオシアネート）；5-(2'-アミノエチル)アミノナフタレン-1-スルホン酸（EDANS）；4-アミノ-N-[3-ビニルスルホニル)フェニル]ナフタルイミド-3,5ジスルホン酸塩；N-(4-アニリノ-1-ナフチル)マレイミド；アントラニルアミド；BODIPY；プリリアントイエロー；クマリンおよび誘導体（例えば、クマリン、7-アミノ-4-メチルクマリン（AMC、クマリン120）、および7-アミノ-4-トリフルオロメチルクマリン（クマリン151）；シアニン色素；シアノシン；4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール（DAPI）；5'5"-ジプロモピロガロール-スルホナフタレン（naphthalen）（プロモピロガロールレッド）；7-ジエチルアミノ-3-(4'-イソチオシアン酸フェニル)-4-メチルクマリン；ジエチレントリアミン五酢酸塩；4,4'-ジイソチオシアン酸ジヒドロ-スチルベン-2,2'-ジスルホン酸；4,4'-ジイソチオシアン酸スチルベン-2,2'-ジスルホン酸；5-[ジメチルアミノ]-ナフタレン-1-スルホニルクロリド（DNS、ダンシルクロリド）；4-ジメチルアミノフェニルアゾフェニル-4'-イソチオシアネート（DABITC）；エオシンおよび誘導体（例えば、エオシンおよびエオシンイソチオシアネート）；エリスロシンおよび誘導体（例えば、エリスロシンBおよびエリスロシンイソチオシアネート）；エチジウム；フルオロセインおよび誘導体（例えば、5-カルボキシフルオロセイン（FAM）、5-(4,6-ジクロロトリアジン-2-イル)アミノフルオロセイン（DTAF）、2',7'-ジメトキシ-4'5'-ジクロロ-6-カルボキシフルオロセイン、フルオロセイン、フルオロセインイソチオシアネート、X-ローダミン-5-(および-6)-イソチオシアネート（QFITCまたはXRITC）、およびフルオレスカミン）；2-[2-[3-[1,3-ジヒドロ-1,1-ジメチル-3-(3-スルホプロピル)-2H-ベンズ[e]インドール-2-イリデン]エチリデン]-2

20

30

40

50

- [4 - (エトキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル] - 1 - シクロペンテン - 1 - イル] エテニル] - 1 , 1 - ジメチル - 3 - (3 - スルホプロピル (s u l f o r p r o p y l)) - 1 H - ベンズ [e] インドリウム水酸化物、分子内塩、n , n - ジエチルエタンアミン (1 : 1) (I R 1 4 4) との化合物 ; 5 - クロロ - 2 - [2 - [3 - [(5 - クロロ - 3 - エチル - 2 (3 H) - ベンゾチアゾール - イリデン) エチリデン] - 2 - (ジフェニルアミノ) - 1 - シクロペンテン - 1 - イル] エテニル] - 3 - エチルベンゾチアゾリウム過塩素酸塩 (I R 1 4 0) ; マラカイトグリーンイソチオシアネート ; 4 - メチルウンベリフェロンオルトクレゾールフタレイン ; ニトロチロシン ; パラローザニリン ; フェノールレッド ; B - フィコエリトリン ; o - フタルジアルデヒド ; ピレンおよび誘導体 (例えば、ピレン、酪酸ピレン、およびスクシンイミジル 1 - ピレン) ; 酪酸塩量子ドット ; リアクティブレッド 4 (C I B A C R O N (商標) プリリアントレッド 3 B - A) ; ローダミンおよび誘導体 (例えば、6 - カルボキシ - X - ローダミン (R O X) 、 6 - カルボキシローダミン (R 6 G) 、 リサミンローダミン B スルホニルクロリドローダミン (r h o d a r n i n e) (R h o d) 、 ローダミン B 、 ローダミン 1 2 3 、 ローダミン X イソチオシアネート、スルホローダミン B 、 スルホローダミン 1 0 1 、 スルホローダミン 1 0 1 のスルホニルクロリド誘導体 (テキサスレッド) 、 N , N , N ' , N ' テトラメチル - 6 - カルボキシローダミン (T A M R A) テトラメチルローダミン、およびテトラメチルローダミンイソチオシアネート (T R I T C) ; リボフラビン ; ロゾール酸 ; テルビウムキレート誘導体 ; シアニン - 3 (C y 3) ; シアニン - 5 (C y 5) ; シアニン - 5 . 5 (C y 5 . 5) 、 シアニン - 7 (C y 7) ; I R D 7 0 0 ; I R D 8 0 0 ; A l e x a 6 4 7 ; L a J o l t a B l u e ; フタロシアニン ; ならびにナフトロシアニンが含まれる。

【 1 1 5 9 】

いくつかの実施形態において、検出可能な薬剤は、活性化されると検出可能となる、検出不可能な前駆体 (例えば、蛍光発生テトラジン - フルオロフォア構築物 (例えば、テトラジン - B O D I P Y F L 、 テトラジン - オレゴングリーン 4 8 8 、 またはテトラジン - B O D I P Y T M R - X) 、 または酵素により活性化可能な蛍光発生剤 (例えば、P R O S E N S E (登録商標) (V i s E n M e d i c a l)) であってもよい。酵素標識組成物が使用され得るインビトロアッセイには、酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A) 、 免疫沈降アッセイ、免疫蛍光法、酵素免疫アッセイ (E I A) 、 放射免疫アッセイ (R I A) 、 およびウエスタンブロット分析が含まれるが、これらに限定されない。

【 1 1 6 0 】

組み合わせ

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または m m R N A は、1 つ以上の他の治療剤、予防剤、診断剤、または撮像剤と組み合わせて使用されてもよい。「と組み合わせて」とは、薬剤が同時に投与されるかつ / または一緒に送達するために製剤化される必要があることを暗示するようには意図さないが、これらの送達方法は、本開示の範囲内にある。組成物は、1 つ以上の他の所望の治療薬または医療処置と並行して、その前に、またはその後投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤のために決定された用量でおよび / または時間スケジュールに基づいて投与されるであろう。いくつかの実施形態において、本開示は、薬学的、予防的、診断的、または撮像組成物を、それらの生体利用能を改善し、それらの代謝を低減および / もしくは修飾し、それらの排泄を阻害し、かつ / またはそれらの体内分布を修飾し得る薬剤と組み合わせて、送達することを包含する。非限定的な例として、核酸または m m R N A は、癌の治療のためまたは過剰増殖性細胞を制御するための医薬品と組み合わせて使用されてもよい。参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 7 , 9 6 4 , 5 7 1 号において、リボポリマーとともにインターロイキン - 1 2 をコードする D N A プラスミドを含む薬学的組成物を使用し、また少なくとも 1 つの抗癌剤または化学療法剤を投与する、原発性または転移性固形腫瘍の治療のための併用療法が記載される。さらに、抗増殖性分子をコードする本発明の核酸および m m R N A は、リボポリマーとともに薬学的組成物中であってもよい (例えば、抗増殖性分子をコ

10

20

30

40

50

ードするDNAプラスミドおよびリポポリマーを含む薬学的組成物を特許請求する、参照により全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第20110218231号を参照のこと)、それは少なくとも1つの化学療法剤または抗癌剤とともに投与され得る。

【1161】

組み合わせて利用される治療上、予防上、診断上、または撮像活性剤は、単一の組成物中で一緒に投与されても、異なる組成物中で別個に投与されてもよいことがさらに理解されよう。一般に、組み合わせて利用される薬剤は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが予想される。いくつかの実施形態において、組み合わせて利用されるレベルは、個々に利用されるレベルよりも低いであろう。一実施形態において、組み合わせは、各々または一緒に、本明細書に記載の分割投薬レジメンに従って投与されてもよい。

10

【1162】

投薬

本発明は、本発明に従う修飾mRNAおよびそれらのコードされたタンパク質または複合体をそれを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。核酸、タンパク質、もしくは複合体、またはその薬学的、画像化、診断的、もしくは予防的組成物は、疾患、障害、および/または状態(例えば、記憶障害の取り組みに関連した疾患、障害、および/または状態)の予防、治療、診断、または画像化に有効な任意の量および任意の投与経路を用いて対象に投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、および全身状態、疾患の重症度、特定の組成物、その投与方法、その活性方法等に応じて、対象によって異なる。本発明に従う組成物は、投与を容易にし、かつ投薬量を均一にするために、典型的には、単位剤形で製剤化される。しかしながら、本発明の組成物の総1日使用量は、適切な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されてもよいことが理解される。任意の特定の患者の特定の治療上有効、予防上有効、または適切な画像化用量レベルは、治療される障害および障害の重症度;用いられる特定の化合物の活性;用いられる特定の組成物;患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別、および食生活;投与時間、投与経路、および用いられる特定の化合物の排泄速度;治療の持続期間;用いられる特定の化合物と組み合わせ、またはそれと同時に使用される薬物;医学分野で周知の要素等を含む様々な要素に依存する。

20

【1163】

ある特定の実施形態において、本発明に従う組成物は、所望の治療的、診断的、予防的、または画像効果を得るために、1日当たり約0.0001mg/kg~約100mg/kg、約0.001mg/kg~約0.05mg/kg、約0.005mg/kg~約0.05mg/kg、約0.001mg/kg~約0.005mg/kg、約0.05mg/kg~約0.5mg/kg、約0.01mg/kg~約50mg/kg、約0.1mg/kg~約40mg/kg、約0.5mg/kg~約30mg/kg、約0.01mg/kg~約10mg/kg、約0.1mg/kg~約10mg/kg、または約1mg/kg~約25mg/kg(対象の体重)を1日1回以上送達するのに十分な投薬量レベルで投与され得る。所望の投薬量は、1日3回、1日2回、1日1回、1日おきに、2日おきに、週1回、2週間に1回、3週間に1回、または4週間に1回送達されてもよい。ある特定の実施形態において、所望の投薬量は、複数回の投与(例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回以上の投与)によって送達されてもよい。複数回の投与が用いられるとき、本明細書に記載の分割投薬レジメン等の分割投薬レジメンが使用され得る。

30

40

【1164】

本発明に従って、分割用量レジメンでのmmRNAの投与が哺乳類対象においてより高いレベルのタンパク質を産生することが見出されている。本明細書で使用されるとき、「分割用量」とは、単回単位用量または総1日用量の2つ以上の用量、例えば、単回単位用量の2回以上の投与への分割である。本明細書で使用されるとき、「単回単位用量」とは、1回用量で/一度に/単一経路で/単一接触点で、すなわち、単回投与事象で投与され

50

る任意の治療薬の用量である。本明細書で使用されるとき、「総1日用量」は、24時間内に所与または処方される量である。これは、単回単位用量として投与されてもよい。一実施形態において、本発明のmmRNAは、分割用量で対象に投与される。mmRNAは、緩衝液のみまたは本明細書に記載の製剤中で製剤化されてもよい。

【1165】

剤形

本明細書に記載の薬学的組成物は、局所、鼻腔内、気管内、または注入用（例えば、静脈内、眼内、硝子体内、筋肉内、心臓内、腹腔内、皮下）等の本明細書に記載の剤形に製剤化され得る。

【1166】

液体剤形

非経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、および/またはエリキシルが含まれるが、これらに限定されない。活性成分に加えて、液体剤形は、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ソルビタンポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含むが、これらに限定されない当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤を含んでもよい。非経口投与についてのある特定の実施形態において、組成物は、可溶化剤、例えば、CREMOPHOR（登録商標）、アルコール、油、修飾油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、および/またはこれらの組み合わせと混合されてもよい。

【1167】

注入物

注入用調製物、例えば、滅菌注入用水性または油性懸濁液は、既知の技術に従って製剤化されてもよく、好適な分散化剤、湿潤剤、および/または懸濁化剤を含んでもよい。滅菌注入用調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤および/または溶媒、例えば、1,3-ブタンジオール溶液中の滅菌注入用溶液、懸濁液、および/またはエマルションであり得る。用いられ得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液、U.S.P.、および等張性塩化ナトリウム溶液が含まれるが、これらに限定されない。無刺激固定油が溶媒または懸濁化媒体として慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激固定油が用いられ得る。オレイン酸等の脂肪酸が注入物の調製において使用され得る。

【1168】

注入用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、かつ/または使用前に滅菌剤を滅菌水または他の滅菌注入用媒体中に溶解もしくは分散され得る滅菌固体組成物の形態で組み込むことによって滅菌され得る。

【1169】

長活性成分の効果を長引かせるために、皮下または筋肉内注入からの活性成分の吸収を遅延させることが所望され得る。これは、水への溶解度が低い結晶質または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって遂行されてもよい。その後、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの吸収速度は、その溶解速度に依存し、次いで、結晶の大きさおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与されたポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの遅延吸収は、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを油ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって遂行され得る。注入用デポー形態は、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのマイクロカプセルマトリックスを、ポリラクチド-ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中に形成することによって作製される。ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAとポリマーとの比率、および用いら

10

20

30

40

50

れる特定のポリマーの性質に応じて、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの放出速度を調節することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられるが、これらに限定されない。デポー注入用製剤は、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に封入することによって調製されてもよい。

【1170】

肺

肺送達に有用であるとして本明細書に記載される製剤は、薬学的組成物の鼻腔内送達にも使用され得る。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、活性成分を含み、約 $0.2\ \mu\text{m}$ ~ $500\ \mu\text{m}$ の平均粒子を有する粗粉であってもよい。そのような製剤は、鼻からの吸入が行われる状態で、すなわち鼻に近接して保持された粉末の容器からの鼻孔を通じた急速な吸入によって投与されてもよい。

10

【1171】

経鼻投与に好適な製剤は、例えば、最少約 $0.1\ \text{w/w}\%$ ~最大 $100\ \text{w/w}\%$ の活性成分を含んでもよく、本明細書に記載のさらなる成分のうちの一つ以上を含んでもよい。薬学的組成物は、頬側投与に好適な製剤中に調製され、パッケージ化され、かつ/または販売されてもよい。そのような製剤は、例えば、従来の方法を用いて作製される錠剤および/またはロゼンジの形態であってもよく、例えば、約 $0.1\ \text{w/w}\%$ ~ $20\ \text{w/w}\%$ の活性成分を含有してもよく、この平衡物は、経口溶解性および/または分解性組成物と、任意に、本明細書に記載のさらなる成分のうちの一つ以上とを含んでもよい。代わりに、頬側投与に好適な製剤は、活性成分を含む、粉末ならびに/またはエアロゾル化および/もしくは微粒化溶液および/もしくは懸濁液を含んでもよい。そのような粉末化、エアロゾル化、および/またはエアロゾル化製剤は、分散されるとき、約 $0.1\ \text{nm}$ ~約 $200\ \text{nm}$ の範囲の平均粒径および/または液滴径を有し得、本明細書に記載の任意のさらなる成分のうちの一つ以上をさらに含んでもよい。

20

【1172】

医薬品の製剤および/または製造における一般の考慮事項は、例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Remington: Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005において見出され得る。

30

【1173】

コーティング剤またはシェル

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒の固体剤形を、コーティング剤およびシェル、例えば、腸溶性コーティング剤および医薬品製剤化分野で周知の他のコーティング剤で調製することができる。それらは、任意に、乳白剤を含んでもよく、それらが、腸管のある特定の部分において、任意に、遅延様式で、活性成分(複数可)のみを放出するか、またはそれを優先的に放出する組成物であり得る。使用することができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物は、そのような賦形剤をラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等として使用した軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いてもよい。

40

【1174】

薬学的組成物の特性

本明細書に記載の薬学的組成物は、生物学的利用能、治療域、および/または分布量のうちの一つ以上によって特徴付けられ得る。

【1175】

生物学的利用能

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、本明細書に記載の送達剤で組成物に製剤化されるとき、本明細書に記載の送達剤を欠いた組成物と比較して、生物学的利用能の増加を呈し得る。本明細書で使用されるとき、「生物学的利用能」という用語は、哺乳動物に投与される腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmm

50

RNAの所与の量の全身利用能を指す。生物学的利用能は、化合物を哺乳動物に投与した後に、変化していない形態の化合物の曲線下面積(AUC)または最大血清または血漿濃度(C_{max})を測定することによって評価され得る。AUCは、縦座標(Y軸)に沿った化合物の血清または血漿濃度を横座標(X軸)に沿った時間に対してプロットした曲線下面積の決定である。一般に、特定の化合物のAUCは、当業者に既知の方法、および参照により全体が本明細書に組み込まれるG. S. Banker, Modern Pharmaceuticals, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996に記載の方法を用いて算出され得る。

【1176】

C_{max} 値は、化合物を哺乳動物に投与した後に哺乳動物の血清または血漿において達成される化合物の最大濃度である。特定の化合物の C_{max} 値は、当業者に既知の方法を用いて測定され得る。「生物学的利用能の増加」または「薬物動態の改善」という表現は、哺乳動物においてAUC、 C_{max} 、または C_{min} として測定された第1のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの全身利用能が、本明細書に記載の送達剤と共投与された場合、本明細書に記載の送達剤との共投与が行われない場合よりも高いことを意味する。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの生物学的利用能は、少なくとも約2%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または約100%増加し得る。

【1177】

治療域

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、本明細書に記載の送達剤で組成物に製剤化されるとき、本明細書に記載の送達剤を欠いた投与されたポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA組成物の治療域と比較して、投与されたポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA組成物の治療域の増加を呈し得る。本明細書で使用されるとき、「治療域」は、治療的効果を誘発する可能性の高い、血漿濃度の範囲、または作用部位における治療上活性物質のレベルの範囲を指す。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの治療域は、本明細書に記載の送達剤と共投与されるとき、少なくとも約2%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または約100%増加し得る。

【1178】

分布量

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、本明細書に記載の送達剤で組成物に製剤化されるとき、本明細書に記載の送達剤を欠いた組成物と比較して、分布量(V_{dist})の改善、例えば、低減または標的化を呈し得る。分布量(V_{dist})は、体内の薬物の量を血液または血漿中の薬物の濃度と関連付ける。本明細書で使用されるとき、「分布量」という用語は、血液または血漿中の濃度と同一の濃度で体内の薬物の総量を含むよう要求される液量を指し、 V_{dist} は、体内の薬物の量/血液または血漿中の薬物の濃度に等しい。例えば、用量10mgおよび血漿濃度10mg/Lの場合、分布量は、1リットルである。分布量は、薬物が血管外組織に存在する程度を反映する。大量の分布量は、血漿タンパク質結合と比較して組織構成成分に結合する化合物の傾向を反映する。臨床現場において、 V_{dist} を用いて負荷用量を決定し、定常状態濃

10

20

30

40

50

度を達成することができる。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、または mRNA の分布量は、本明細書に記載の送達剤と共投与されるとき、少なくとも約 2 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 55 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 65 %、少なくとも約 70 % 減少し得る。

【1179】

生物学的効果

一実施形態において、動物に送達される修飾 mRNA の生物学的効果は、動物におけるタンパク質発現を分析することによって分類され得る。タンパク質発現は、本発明の修飾 mRNA を投与した哺乳動物から収集された生体試料を分析することによって決定され得る。一実施形態において、哺乳動物に投与される修飾 mRNA によってコードされた少なくとも 50 pg / mL の発現タンパク質が好ましくあり得る。例えば、哺乳動物に送達される修飾 mRNA によってコードされるタンパク質の 50 ~ 200 pg / mL の発現タンパク質が、哺乳動物における治療上有効量のタンパク質と見なされ得る。

10

【1180】

質量分析による修飾核酸の検出

質量分析 (MS) は、分子のイオン変換後の分子の構造質量および分子量 / 濃度情報を提供することができる分析的技法である。分子は、最初に、イオン化されて正電荷または負電荷を得て、次いで、それらは、質量分析器を通して移動して、それらの質量 / 電荷 (m / z) 比に従って検出器の異なる領域に到達する。

20

【1181】

質量分析は、分画された試料をイオン化し、かつさらなる分析のために荷電分子を作成するためのイオン源を含む質量分析計を用いて行われる。例えば、試料のイオン化は、エレクトロスプレーイオン化 (ESI)、大気圧化学イオン化 (APCI)、光イオン化、電子イオン化高速原子衝撃 (FAB) / 液体二次イオン化 (LSIMS)、マトリックス支援レーザー脱離 / イオン化 (MALDI)、電界イオン化、電界脱離、サーモスプレー / 血漿スプレーイオン化、および粒子ビームイオン化によって実施され得る。当業者であれば、イオン化方法の選択が、測定される分析物、試料の種類、検出器の種類、正モードと負モードの選択等に基づいて決定され得ることを理解する。

30

【1182】

試料がイオン化された後、その結果作成される正電荷イオンまたは負電荷イオンが分析されて、質量対電荷比 (すなわち、m / z) を決定することができる。質量対電荷比の決定に好適な分析器には、四重極分析器、イオントラップ分析器、および飛行時間分析器が含まれる。イオンは、いくつかの検出モードを用いて検出され得る。例えば、選択されたイオンは、検出され得る (すなわち、選択的イオン監視モード (SIM) を用いて) か、またはあるいは、イオンは、走査モード、例えば、多重反応監視 (MRM) もしくは選択反応監視 (SRM) を用いて検出され得る。

【1183】

ペプチド標準物の安定した同位体標識化希釈と連動した液体クロマトグラフィー - 多重反応監視 (LC-MS / MRM) が、タンパク質の検証に有効な方法であることが示されている (例えば、これらの各々が、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Keshishian et al., Mol Cell Proteomics 2009 8:2339-2349、Kuhn et al., Clin Chem 2009 55:1108-1117、Lopez et al., Clin Chem 2010 56:281-290)。バイオマーカー発見の研究で頻りに用いられる標的化されていない質量分析とは異なり、標的化された MS 方法は、計器の完全な分析能力を複合体混合物中の何十 ~ 何百もの選択されたペプチドに集中させる MS のペプチド配列に基づくモードである。検出および断片化を目的とするタンパク質に由来するペプチドのみに制限することによって、感受性および再現性は、発見モードの MS 方法と比較して劇的に改善さ

40

50

れる。このタンパク質の質量分析に基づく多重反応監視 (MRM) 定量化方法は、臨床試料の迅速な標的化された多重化タンパク質発現プロファイリングを介してバイオマーカーの発見および定量化に劇的に影響を与えることができる。

【1184】

一実施形態において、本発明の少なくとも1つの修飾 mRNA によってコードされる少なくとも1つのタンパク質を含有し得る生体試料は、MRM-MS法によって分析される。生体試料の定量化は、内部標準物として同位体標識ペプチドまたはタンパク質をさらに含むことができるが、これらに限定されない。

【1185】

本発明に従って、生体試料は、対象から得られた時点で、酵素消化に供されてもよい。本明細書で使用されるとき、「消化」という用語は、より短いペプチドに分裂することを意味する。本明細書で使用されるとき、「タンパク質を消化するために試料を処理する」という表現は、試料中のタンパク質を解体するような方法で試料を操作することを意味する。これらの酵素には、トリプシン、エンドプロテイナーゼ Glu-C、およびキモトリプシンが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態において、本発明の少なくとも1つの修飾 mRNA によってコードされる少なくとも1つのタンパク質を含有し得る生体試料は、酵素を用いて消化され得る。

10

【1186】

一実施形態において、本発明の修飾 mRNA によってコードされるタンパク質を含有し得る生体試料は、エレクトロスプレーイオン化を用いてタンパク質について分析され得る。エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 質量分析 (ESI-MS) は、それらが質量分析によって分析される前に溶液から気相へのイオンの移動を支援するために電気的エネルギーを用いる。試料は、当技術分野で既知の方法を用いて分析され得る (例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Hoo et al., Clin Biochem Rev. 2003 24(1): 3-12)。溶液に含有されるイオン種は、液滴の微粒スプレーを分散させ、溶媒を蒸発させ、高度に帯電した液滴の噴霧を生成するためにイオンを液滴から排出させることによって気相に移動し得る。高度に帯電した液滴の噴霧は、四重極質量分析器等であるが、これに限定されない、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つの質量分析器を用いて分析され得る。さらに、質量分析法には、精製ステップが含まれ得る。非限定的な例として、第1の四重極は、単一 m/z 比を選択するように設定されてもよく、従って、異なる m/z 比を有する他の分子イオンを濾去することができ、これは、MS分析前に複雑で時間のかかる試料精製手順を排除し得る。

20

30

【1187】

一実施形態において、本発明の修飾 mRNA によってコードされるタンパク質を含有し得る生体試料は、タンデム ESI-MS 系 (例えば、MS/MS) において、タンパク質について分析され得る。非限定的な例として、液滴は、産物スキャン (もしくは娘スキャン)、前駆体スキャン (親スキャン)、中性損失、または多重反応監視を用いて分析され得る。

【1188】

一実施形態において、本発明の修飾 mRNA によってコードされるタンパク質を含有し得る生体試料は、マトリックス支援レーザー脱離/イオン化 (MALDI) 質量分析 (MALDI-MS) を用いて分析され得る。MALDI は、タンパク質等の巨大分子および小分子の両方の非破壊蒸発およびイオン化を提供する。MALDI分析において、分析物は、最初に、紫外線吸収弱有機酸も含み得るが、これに限定されない高モル過剰のマトリックス化合物と共結晶化される。MALDIに用いられるマトリックスの非限定的な例としては、 α -シアノ-4-ヒドロキシ桂皮酸、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ桂皮酸、および2,5-ジヒドロキシ安息香酸がある。分析物-マトリックス混合物のレーザー放射は、マトリックスおよび分析物の蒸発をもたらし得る。レーザー誘起脱離は、無傷の分析物の高イオン収率を提供し、高精度の化合物の測定を可能にする。試料は、当技術分

40

50

野で既知の方法を用いて分析され得る（例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Lewis, Wei and Siuzdak, Encyclopedia of Analytical Chemistry 2000: 5880 - 5894）。非限定的な例として、MALDI分析に用いられる質量分析器には、線形飛行時間（TOF）、TOFリフレクトロン、またはフーリエ変換質量分析器が含まれ得る。

【1189】

一実施形態において、分析物 - マトリックス混合物は、乾燥液滴法を用いて形成され得る。生体試料は、マトリックスと混合されて飽和マトリックス溶液を作成し、マトリックスと試料の比率は、およそ5000 : 1である。その後、一定分量（およそ0.5 ~ 2.0 μ L）の飽和マトリックス溶液が、乾燥させられて分析物 - マトリックス混合物を形成する。

10

【1190】

一実施形態において、分析物 - マトリックス混合物は、薄層法を用いて形成され得る。マトリックス均質薄膜が最初に形成され、その後、その試料が適用され、マトリックスによって吸収されて分析物 - マトリックス混合物を形成し得る。

【1191】

一実施形態において、分析物 - マトリックス混合物は、厚層法を用いて形成され得る。マトリックス均質薄膜は、ニトロ - セルロースマトリックス添加剤で形成される。均一なニトロ - セルロースマトリックス層が得られた時点で、試料が適用され、マトリックスに吸収されて、分析物 - マトリックス混合物を形成する。

20

【1192】

一実施形態において、分析物 - マトリックス混合物は、サンドイッチ法を用いて形成され得る。マトリックス結晶の薄層が、薄層法にあるように調製され、その後、水性トリフルオロ酢酸、試料、およびマトリックスの液滴が添加される。その後、試料はマトリックスに吸収されて、分析物 - マトリックス混合物を形成する。

【1193】

V. 本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAの使用

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、および腫瘍学関連mmRNAは、好ましい実施形態において、免疫応答および/もしくは分解経路等の有害な生体応答の回避（avoidance）もしくは回避（evasion）、発現の閾値の克服および/もしくはタンパク質産生能力の改善、改善された発現率もしくは翻訳効率、改善された薬物もしくはタンパク質半減期および/もしくはタンパク質濃度、最適化されたタンパク質局在化を提供して、組織内の安定性および/もしくはクリアランス、受容体による取り込みおよび/もしくは動態、組成物による細胞到達、翻訳機構との関わり、分泌効率（該当する場合）、血液循環への到達可能性、ならびに/または細胞の状態、機能、および/もしくは活性の調節のうちの1つ以上を改善するように設計される。

30

【1194】

治療薬

治療剤

40

本明細書に記載される、修飾核酸および修飾RNA等の本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNA、ならびにそれらから翻訳されるタンパク質は、治療剤または予防剤として使用することができる。それらは、医薬において使用するために提供される。例えば、本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、対象に投与することができ、この腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、インビボで翻訳されて、対象において治療的または予防的腫瘍学関連ポリペプチドを産生する。ヒトおよび他の哺乳動物における疾患または状態の診断、治療、または予防のための組成物、方法、キット、および試薬が提供される。本発明の活性治療剤は、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連mmRNA、腫

50

瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連 mRNA を含有する細胞、または腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mRNA から翻訳されるポリペプチドを含む。

【1195】

ある特定の実施形態において、抗体依存性細胞傷害性を誘導するタンパク質とともに、哺乳類対象の免疫性を後押しするタンパク質（単数または複数）をコードする翻訳可能領域を含有する、1つ以上の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mRNA を含有する、組み合わせ治療薬が本明細書に提供される。例えば、トラスツズマブおよび顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）をコードする1つ以上の核酸を含有する治療薬が本明細書に提供される。具体的には、そのような組み合わせ治療薬は、トラスツズマブへの誘導耐性を発達する Her2+ 乳癌患者において有用である。（例えば、Albrecht, Immunotherapy. 2(6): 795-8(2010)を参照のこと）。

10

【1196】

本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mRNA を用いて、細胞集団内で組換えポリペプチドの翻訳を誘導する方法が、本明細書に提供される。そのような翻訳は、インピボ、エキスピボ、培養下、またはインピトロであり得る。細胞集団は、少なくとも1つのヌクレオチド修飾および組換え腫瘍学関連ポリペプチドをコードする翻訳可能領域を有する腫瘍学関連核酸を含有する有効量の組成物と接触させられる。集団は、腫瘍学関連核酸が細胞集団の1つ以上の細胞内に局在化され、組換え腫瘍学関連ポリペプチドが細胞内で腫瘍学関連核酸から翻訳されるような条件下で接触させられる。

20

【1197】

組成物の「有効量」は、少なくとも部分的に、標的組織、標的細胞型、投与手段、核酸の物理的特徴（例えば、サイズ、および修飾ヌクレオチドの程度）、および他の決定因子に基づいて提供される。一般に、有効量の組成物は、細胞内での効率的な、好ましくは対応する未修飾核酸を含有する組成物よりも効率的な、タンパク質産生を提供する。増加した効率は、増加した細胞トランスフェクション（すなわち、核酸でトランスフェクトされた細胞の割合（%））、核酸からの増加したタンパク質翻訳、減少した核酸分解（例えば、修飾核酸からのタンパク質翻訳の増加した持続期間によって実証される）、または宿主細胞の低減された自然免疫応答によって実証され得る。

30

【1198】

本発明の態様は、必要性のある哺乳類対象において組換えポリペプチドのインピボ翻訳を誘導する方法を対象とする。その中で、少なくとも1つの構造修飾または化学修飾および組換えポリペプチドをコードする翻訳可能領域を有する核酸を含有する、有効量の組成物が、本明細書に記載の送達方法を用いて対象に投与される。核酸は、核酸が対象の細胞内に局在化され、組換えポリペプチドが細胞内で核酸から翻訳されるような量および他の条件下で提供される。核酸が局在化される細胞、または細胞が存在する組織は、1周期以上の核酸投与により標的とされ得る。

40

【1199】

ある特定の実施形態において、投与される腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mRNA は、組換え腫瘍学関連ポリペプチドが翻訳される細胞、組織、または生物内で実質的に不在である機能的活性を提供する、1つ以上の組換えポリペプチドの産生を指示する。例えば、欠損した機能的活性は、酵素的活性、構造的活性、または遺伝子調節活性の性質を有し得る。関連する実施形態において、投与される腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mRNA は、組換え腫瘍学関連ポリペプチドが翻訳される細胞内に存在しているが、実質的に不全である機能的活性を増加させる（例えば、相乗的に）、1つ以上の組換え腫瘍学関連ポリペプチドの産生を指示する。

【1200】

50

他の実施形態において、投与される腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mRNA は、組換え腫瘍学関連ポリペプチドが翻訳される細胞内で実質的に不在である 1 つの腫瘍学関連ポリペプチド（または複数の腫瘍学関連ポリペプチド）を置き換える、1 つ以上の組換え腫瘍学関連ポリペプチドの産生を指示する。そのような不在性は、コード遺伝子の遺伝子突然変異またはその調節経路に起因し得る。いくつかの実施形態において、組換え腫瘍学関連ポリペプチドは、細胞内の内因性腫瘍学関連タンパク質のレベルを所望のレベルまで増加させ、そのような増加は、内因性腫瘍学関連タンパク質のレベルを正常未満のレベルから正常なレベルへと、または正常なレベルから過正常なレベルへと至らせ得る。

【1201】

あるいは、組換え腫瘍学関連ポリペプチドは、細胞内に存在する、最上の表面上にある、または細胞から分泌される内因性タンパク質の活性に拮抗するように機能する。通常、内因性腫瘍学関連タンパク質の活性は、例えば、内因性腫瘍学関連タンパク質の突然変異が変化した活性または局在化をもたらすことに起因して、対象に有害である。さらに、組換え腫瘍学関連ポリペプチドは、細胞内に存在する、最上の表面上にある、または細胞から分泌される生体部分の活性に、直接的または間接的に拮抗する。拮抗対象の生体部分の例としては、脂質（例えば、コレステロール）、リポタンパク質（例えば、低比重リポタンパク質）、核酸、炭水化物、志賀毒素および破傷風毒素等のタンパク質毒素、またはボツリヌス毒素、コレラ毒素、およびジフテリア毒素等の小分子毒素が挙げられる。さらに、拮抗対象の生物学的分子は、細胞傷害性活性または細胞増殖抑制性活性等の望ましくない活性を示す内因性タンパク質である場合がある。

【1202】

本明細書に記載の組換え腫瘍学関連タンパク質は、細胞内、可能性としては核等の特定の区画内での局在化のために操作されてもよく、または細胞からの分泌もしくは細胞の原形質膜への移行のために操作される。

【1203】

いくつかの実施形態において、本発明に従う修飾腫瘍学関連 mRNA およびそれらのコードされた腫瘍学関連ポリペプチドは、本発明に記載の多様な疾患、障害、および/または状態のいずれの治療に使用されてもよい。

【1204】

感染および/または敗血症を発症する危険性がある対象において感染および/または敗血症を予防するための方法が本明細書に提供され、本方法は、そのような予防を必要とする対象に、感染および/または敗血症を予防するのに十分な量で、抗菌性ポリペプチド（例えば、抗細菌性ポリペプチド）、またはその部分的もしくは完全にプロセシングされた形態をコードする腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、もしくは mRNA 前駆体を含む組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態において、感染および/または敗血症を発症する危険性がある対象は、癌患者であり得る。ある特定の実施形態において、癌患者は、前処置レジメンを経た場合がある。いくつかの実施形態において、前処置統制 (r e g i m e n t) は、化学療法、放射線療法、または両方を含むが、これらに限定されない。

【1205】

対象において感染および/または敗血症を治療するための方法が本明細書にさらに提供され、本方法は、そのような治療を必要とする対象に、感染および/または敗血症を治療するのに十分な量で、抗菌性ポリペプチド（例えば、抗細菌性ポリペプチド）、例えば、本明細書に記載の抗菌性ポリペプチド、またはその部分的もしくは完全にプロセシングされた形態をコードする腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、もしくは mRNA 前駆体を含む組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態において、治療を必要とする対象は、癌患者である。ある特定の実施形態において、癌患者は、前処置レジメンを経ている。いくつかの実施形態において、前処置統制 (r e g i m e n t) は、化学療法、放射線療法、または両方を含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【1206】

ある特定の実施形態において、対象は、急性または慢性微生物感染（例えば、細菌感染）を呈する場合がある。ある特定の実施形態において、対象は、治療を受けた場合があるか、または受けている場合がある。ある特定の実施形態において、治療には、放射線療法、化学療法、ステロイド、紫外線放射、またはこれらの組み合わせが含まれ得るが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、患者は、微小血管障害を患っている場合がある。いくつかの実施形態において、微小血管障害は、糖尿病であり得る。ある特定の実施形態において、患者は、創傷を有し得る。いくつかの実施形態において、創傷は、潰瘍であり得る。具体的な実施形態において、創傷は、糖尿病性足部潰瘍であり得る。ある特定の実施形態において、対象は、1つ以上の熱傷創を有し得る。ある特定の実施形態において、投与は、局所であっても全身であってもよい。ある特定の実施形態において、投与は、皮下であってもよい。ある特定の実施形態において、投与は、静脈内であってもよい。ある特定の実施形態において、投与は、経口であってもよい。ある特定の実施形態において、投与は、局所であってもよい。ある特定の実施形態において、投与は、吸入によるものであってもよい。ある特定の実施形態において、投与は、直腸であってもよい。ある特定の実施形態において、投与は、腔内であってもよい。

10

【1207】

本開示の他の態様は、哺乳類対象への、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを含有する細胞の移植に関する。哺乳類対象への細胞の投与は、当業者に知られており、局所（局所）移植（例えば、局所（topical）または皮下投与）、器官送達または全身埋込（例えば、静脈内注入または吸入）、および薬学的に許容される担体中の細胞の製剤を含むが、これらに限定されない。腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAを含有するそのような組成物は、筋肉内に、経動脈的に、腹腔内に、静脈内に、鼻腔内に、皮下に、内視鏡的に、経皮的に、または髄腔内に投与するために製剤化することができる。いくつかの実施形態において、組成物は、持続放出のために製剤化されてもよい。

20

【1208】

治療剤が投与され得る対象は、疾患、障害、または有害な状態を患うか、またはそれを発症する危険性があり得る。これらに基づいて、対象を特定する、診断する、および分類する方法が提供され、それは臨床診断、バイオマーカーレベル、全ゲノム相関解析（GWAS）、および当技術分野で既知の他の方法を含んでもよい。

30

【1209】

腫瘍学関連用途

一実施形態では、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/または腫瘍学関連mmRNAは、治療、管理、特徴づけおよび/または癌、癌関連および/または癌治療関連の障害、副作用、および/または状態の診断において使用され得る。そのような疾患、障害、および状態は、副腎皮質癌、進行癌、肛門癌、再生不良性貧血、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨転移、脳腫瘍、脳癌、乳癌、小児癌、原発不明癌、キャスルマン病、子宮頸癌、結腸/直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング腫瘍、眼癌、卵管癌、胆嚢癌、消化管カルチノイド、消化管間質腫瘍、妊娠性絨毛疾患、ホジキン病、カボジ肉腫、腎細胞癌、喉頭癌と下咽頭癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺カルチノイド腫瘍、皮膚リンパ腫、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、鼻腔癌と副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、口腔癌と中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、成人軟部組織肉腫、基底細胞癌と扁平上皮癌、メラノーマ、小腸癌、胃癌、睾丸癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宮肉腫、腔癌、外陰癌、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍を含むが、これらに限定されない。

40

【1210】

別の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/

50

または腫瘍学関連 m m R N A は、ケモブレイン、末梢神経障害、疲労、うつ病、吐き気と嘔吐、痛み、貧血、リンパ浮腫、感染症、癌治療に起因する二次癌、性的副作用、減少した不妊症または妊孕性、オストミー、不眠症および脱毛等の少なくとも1つの癌関連または癌治療関連障害、副作用または状態の治療、管理、または操作において使用され得る。

【 1 2 1 1 】

一実施形態では、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物および/または腫瘍学関連 m m R N A は、対象の少なくとも1つの癌症状の作用を軽減するために使用され得る。症状は衰弱、うずきと痛み、発熱、疲労、体重減少、血餅、血中カルシウム濃度の上昇、白血球数の低下、息切れ、眩暈、頭痛、色素沈着過剰、黄疸、紅斑、掻痒症、多毛症、排便習慣の変化、膀胱機能の変化、長続きするただれ、口腔内の白斑、舌の白点、異常な出血または排出、身体部位の肥厚またはしこり、消化不良、嚥下困難、いぼまたはほくろの変化、新しい皮膚の変化およびしつこい咳、または嘔声を含み得るが、これらに限定されない。

10

【 1 2 1 2 】

癌の一般カテゴリー

脳癌

脳癌は、通常悪性脳腫瘍の増殖に関連する脳組織における異常細胞の増殖である。脳腫瘍は増殖して脳の近くのエリアを圧迫し、これは脳のその部分が適切に働くのを妨げることが可能である。脳癌が脳の外側の他の組織に広がることは滅多にない。腫瘍の悪性度（癌細胞が顕微鏡下でいかに異常に見えるかに基づく）は、遅くまたは速く増殖する腫瘍を見分けるために使用され得る。悪性度 I の腫瘍はゆっくりと増殖し、近くの組織に広がることは滅多になく、正常な細胞のように見える細胞を含み、腫瘍全体が手術により取り除かれ得る。悪性度 I I の腫瘍もゆっくりと増殖するが、周囲の組織に広がり得り、繰り返され得る。悪性度 I I I の腫瘍は急速に増殖し、周囲の組織に広がる可能性があり、細胞は、正常な細胞とは外観が大きく異なる。悪性度 I V （高悪性度）は極めて高速に増殖しおよび広がり、腫瘍中に死滅した細胞のエリアが存在し得る。脳癌の症状は、起床時の頭痛または嘔吐後に治る頭痛、高頻度の吐き気と嘔吐、視覚、聴覚、および発話障害、平衡感覚障害および歩行困難、半身の衰弱、異常な眠気または活動レベルの変化、性格や態度の異常変化、発作を含み得るが、これらに限定されない。

20

【 1 2 1 3 】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A は、脳癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A は、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、脳癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A は、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、脳癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは、配列番号 4 7 1 1、4 7 1 2、4 7 1 3、4 7 1 4、4 7 1 5、4 7 1 6、4 7 1 7、4 7 1 8、4 7 1 9、4 7 2 0、4 7 2 1、4 7 2 2、4 7 2 3、4 7 2 4、4 7 2 5、4 7 2 6、4 7 2 7、4 7 2 8、4 7 4 2、4 7 4 3、4 7 4 4、4 7 4 5、4 7 4 6、4 7 4 7、4 7 4 8、4 7 4 9、4 7 5 0、4 7 5 1、4 7 8 1、4 7 8 2、4 7 8 3、4 7 8 4、4 7 8 5、4 7 8 6、4 7 8 7、4 7 8 8、4 7 8 9、4 7 9 0、4 8 2 5、4 8 2 6、4 8 2 7、4 8 2 8、4 8 2 9、4 8 3 0、4 8 3 2、4 8 5 4、4 8 5 5、4 8 5 6、4 8 5 7、4 8 5 8、4 8 5 9、4 8 6 0、4 8 6 1、4 8 6 3、4 8 6 4、4 8 6 5、4 8 6 6、4 8 6 7、4 8 6 8、4 8 6 9、4 8 7 0、4 8 7 1、4 8 7 2、

30

40

50

4 8 7 3、 4 8 8 5、 4 8 8 6、 4 8 8 7、 4 8 8 8、 4 8 8 9、 4 8 9 0、 4 8 9 1、
4 8 9 2、 4 8 9 3、 4 8 9 4、 4 9 1 1、 4 9 1 2、 4 9 1 3、 4 9 1 4、 4 9 1 5、
4 9 1 6、 4 9 1 7、 4 9 1 8、 4 9 1 9、 4 9 2 0、 4 9 6 0、 4 9 6 1、 4 9 6 2、
4 9 6 3、 4 9 6 4、 4 9 6 5、 4 9 6 6、 4 9 6 7、 4 9 6 8、 4 9 6 9、 4 9 7 0、
4 9 7 1、 4 9 7 2、 4 9 7 3、 4 9 7 4、 4 9 7 5、 4 9 7 6、 4 9 7 7、 4 9 7 8、
4 9 7 9、 4 9 8 0、 4 9 8 1、 4 9 8 2、 4 9 8 3、 4 9 8 4、 4 9 8 5、 4 9 8 6、
4 9 8 7、 4 9 8 8、 4 9 8 9、 4 9 9 0、 4 9 9 1、 4 9 9 2、 4 9 9 3、 4 9 9 4、
4 9 9 5、 4 9 9 6、 4 9 9 7、 4 9 9 8、 4 9 9 9、 5 0 0 0、 5 0 0 1、 5 0 0 2、
5 0 0 8、 5 0 0 9、 5 0 1 0、 5 0 1 1、 5 0 1 2、 5 0 1 3、 5 0 1 4、 5 0 1 5、
5 0 1 6、 5 0 1 7、 5 0 1 8、 5 0 1 9、 5 0 2 0、 5 0 2 1、 5 0 2 2、 5 0 2 3、 10
5 0 2 4、 5 0 2 5、 5 0 2 6、 5 0 2 7、 5 0 2 8、 5 0 3 0、 5 0 3 1、 5 0 3 2、
5 0 3 3、 5 0 3 4、 5 0 3 5、 5 0 3 6、 5 0 3 7、 5 0 3 8、 5 0 3 9、 5 0 4 0、
5 0 4 1、 5 0 4 2、 5 0 4 3、 5 0 4 4、 5 0 4 5、 5 0 4 6、 5 0 4 7、 5 0 4 8、
5 0 4 9、 5 0 5 0、 5 0 5 1、 5 0 5 2、 5 0 5 3、 5 0 5 4、 5 0 5 5、 5 0 5 6、
5 0 5 7、 5 0 5 8、 5 0 5 9、 5 0 6 0、 5 0 6 1、 5 0 6 2、 5 0 6 3、 5 0 6 4、
5 0 6 5、 5 0 6 6、 5 0 6 7、 5 0 6 8、 5 0 6 9、 5 0 7 0、 5 0 7 1、 5 0 7 2、
5 0 7 3、 5 0 7 4、 5 0 7 5、 5 0 7 6、 5 0 7 7、 5 0 7 8、 5 0 7 9、 5 1 0 3、
5 1 0 4、 5 1 0 5、 5 1 0 6、 5 1 0 7、 5 1 0 8、 5 1 0 9、 5 1 1 0、 5 1 1 8、
5 1 1 9、 5 1 2 0、 5 1 2 1、 5 1 2 2、 5 1 2 3、 5 1 2 4、 5 1 2 5、 5 1 2 6、
5 1 2 7、 5 1 2 8、 5 1 2 9、 5 1 3 0、 5 1 3 1、 5 1 3 2、 5 1 3 3、 5 1 3 4、 20
5 1 3 5、 5 1 3 6、 5 1 3 7、 5 1 3 8、 5 1 3 9、 5 1 4 0、 5 1 4 1、 5 1 4 5、
5 1 4 6、 5 1 4 7、 5 1 4 8、 5 1 4 9、 5 1 5 0、 5 1 5 1、 5 1 5 2、 5 1 5 3、
5 1 5 4、 5 1 5 5、 5 1 5 6、 5 1 5 7、 5 1 5 8、 5 1 5 9、 5 1 6 0、 5 1 6 1、
5 1 6 2、 5 1 6 3、 5 1 6 4、 5 1 6 5、 5 1 6 6、 5 1 6 7、 5 1 6 8、 5 1 6 9、
5 1 7 0、 5 1 7 1、 5 1 7 2、 5 1 7 3、 5 1 7 4、 5 1 7 5、 5 1 7 6、 5 1 7 7、
5 1 7 8、 5 1 8 2、 5 1 8 3、 5 1 8 4、 5 1 8 5、 5 1 8 6、 5 1 8 7、 5 1 8 8、
5 1 8 9、 5 1 9 0、 5 1 9 1、 5 1 9 2、 5 1 9 3、 5 1 9 4、 5 1 9 5、 5 1 9 6、
5 1 9 7、 5 1 9 8、 5 1 9 9、 5 2 0 0、 5 2 0 1、 5 2 0 2、 5 2 0 3、 5 2 0 4、
5 2 0 5、 5 2 0 6、 5 2 0 7、 5 2 0 8、 5 2 0 9、 5 2 1 0、 5 2 1 1、 5 2 1 2、
5 2 1 3、 5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 2 5 4、 5 2 5 5、 5 2 5 6、 30
5 2 5 7、 5 2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5 2 6 2、 5 2 6 3、 5 2 6 4、
5 2 6 5、 5 2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5 2 7 0、 5 2 7 1、 5 2 9 1、
5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2 9 7、 5 2 9 8、 5 2 9 9、
5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3 0 5、 5 3 0 6、 5 3 0 7、
5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 2、 5 3 1 3、 5 3 1 4、 5 3 1 5、
5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2 0、 5 3 2 1、 5 3 2 2、 5 3 2 3、
5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2 8、 5 3 2 9、 5 3 3 0、 5 3 3 1、
5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3 3 7、 5 3 3 8、 5 3 3 9、
5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3 4 5、 5 3 4 6、 5 3 4 7、
5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3 5 3、 5 3 5 4、 5 3 5 5、 40
5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3 6 1、 5 3 6 2、 5 3 6 3、
5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3 6 9、 5 3 7 0、 5 3 7 1、
5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3 7 7、 5 3 7 8、 5 3 7 9、
5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3 8 5、 5 3 8 6、 5 3 8 7、
5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3 9 3、 5 3 9 4、 5 3 9 5、
5 3 9 6、 5 3 9 7、 5 3 9 8、 5 3 9 9、 5 4 0 0、 5 4 0 1、 5 4 0 2、 5 4 1 9、
5 4 2 0、 5 4 2 1、 5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、 5 4 3 8、 5 4 4 7、
5 4 4 8、 5 4 4 9、 5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 5 4、 5 4 5 5、
5 4 5 6、 5 4 5 7、 5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4 6 2、 5 4 6 3、
5 4 6 4、 5 4 6 5、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4 7 9、 5 4 8 0、 50

5 4 8 1、 5 4 8 2、 5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4 9 4、 5 4 9 5、
5 4 9 6、 5 4 9 7、 5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 4、 5 5 0 5、 5 5 0 6、 5 5 0 7、
5 5 0 8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1 1、 5 5 1 2、 5 5 1 3、 5 5 1 4、 5 5 1 5、
5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1 9、 5 5 2 0、 5 5 2 1、 5 5 2 2、 5 5 2 3、
5 5 2 4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2 7、 5 5 2 8、 5 5 2 9、 5 5 3 0、 5 5 3 1、
5 5 3 2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3 5、 5 5 3 6、 5 5 4 8、 5 5 4 9、 5 5 5 1、
5 5 5 2、 5 5 5 3、 5 5 5 4、 5 5 5 5、 5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、 5 5 5 9、
5 5 6 0、 5 5 6 1、 5 5 6 2、 5 5 6 3、 5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、 5 5 6 7、
5 5 6 8、 5 5 6 9、 5 5 7 0、 5 5 7 1、 5 5 7 7、 5 5 7 8、 5 5 7 9、 5 5 8 0、
5 5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 5 5 9 3、 5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5 9 6、 5 6 0 5、 10
5 6 0 6、 5 6 0 7、 5 6 0 8、 5 6 0 9、 5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6 1 6、 5 6 1 7、
5 6 1 8、 5 6 1 9、 5 6 2 0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6 3 1、 5 6 3 2、
5 6 3 3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 7 1、 5 6 7 2、 5 6 7 3、 5 6 7 4、
5 6 7 5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、 5 6 7 8、 5 6 7 9、 5 6 8 0、 5 6 8 1、 5 6 8 8、
5 6 8 9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、 5 6 9 3、 5 6 9 4、 5 6 9 5、 5 6 9 6、
5 6 9 7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、 5 7 0 1、 5 7 0 2、 5 7 0 3、 5 7 0 8、
5 7 0 9、 5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、 5 7 1 3、 5 7 1 4、 5 7 1 5、 5 7 1 6、
5 7 1 7、 5 7 2 7、 5 7 4 0、 5 7 4 1、 5 7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 5、 5 7 4 6、
5 7 4 7、 5 7 4 8、 5 7 4 9、 5 7 5 0、 5 7 5 1、 5 7 5 5、 5 7 5 7、 5 7 5 8、
5 7 5 9、 5 7 6 0、 5 7 6 1、 5 7 6 2、 5 7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6 5、 5 7 6 6、 20
5 7 6 7、 5 7 6 8、 5 7 6 9、 5 7 7 0、 5 7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7 5、 5 7 7 6、
5 7 7 7、 5 7 7 8、 5 7 7 9、 5 7 8 0、 5 7 8 3、 5 7 8 4、 5 7 8 5、 5 7 8 6、
5 7 8 7、 5 7 8 8、 5 7 8 9、 5 7 9 0、 5 7 9 1、 5 7 9 2、 5 7 9 3、 5 7 9 4、
5 7 9 5、 5 7 9 6、 5 7 9 7、 5 7 9 8、 5 7 9 9、 5 8 0 0、 5 8 0 1、 5 8 0 2、
5 8 0 3、 5 8 1 1、 5 8 1 2、 5 8 1 3、 5 8 1 4、 5 8 2 1、 5 8 2 2、 5 8 2 3、
5 8 2 4、 5 8 2 5、 5 8 2 6、 5 8 2 7、 5 8 2 8、 5 8 2 9、 5 8 3 0、 5 8 3 1、
5 8 3 3、 5 8 3 4、 5 8 3 6、 5 8 3 7、 5 8 3 8、 5 8 3 9、 5 8 4 8、 5 8 4 9、
5 8 5 0、 5 8 5 1、 5 8 5 2、 5 8 5 3、 5 8 5 4、 5 8 5 5、 5 8 6 4、 5 8 6 5、
5 8 6 6、 5 8 6 7、 5 8 6 8、 5 8 7 5、 5 8 7 6、 5 8 7 7、 5 8 7 8、 5 8 8 0、
5 8 8 1、 5 8 8 2、 5 8 8 3、 5 8 8 4、 5 8 8 5、 5 8 8 6、 5 8 8 7、 5 8 8 8、 30
5 8 8 9、 5 8 9 0、 5 8 9 1、 5 8 9 2、 5 8 9 3、 5 8 9 4、 5 8 9 5、 5 8 9 6、
5 8 9 7、 5 8 9 8、 5 8 9 9、 5 9 0 7、 5 9 0 8、 5 9 0 9、 5 9 1 1、 5 9 1 2、
5 9 1 3、 5 9 1 4、 5 9 1 5、 5 9 1 6、 5 9 1 7、 5 9 1 8、 5 9 1 9、 5 9 2 0、
5 9 2 1、 5 9 2 2、 5 9 2 9、 5 9 5 0、 5 9 5 1、 5 9 5 2、 5 9 5 3、 5 9 5 4、
5 9 5 5、 5 9 5 6、 5 9 6 3、 5 9 6 7、 5 9 6 9、 5 9 7 0、 5 9 8 2、 5 9 8 3、
5 9 8 4、 5 9 8 5、 5 9 8 6、 5 9 8 7、 5 9 8 8、 5 9 9 7、 5 9 9 8、 5 9 9 9、
6 0 0 0、 6 0 0 1、 6 0 0 2、 6 0 6 8、 6 0 6 9、 6 0 7 0、 6 0 7 1、 6 0 7 2、
6 0 7 4、 6 0 7 5、 6 0 7 6、 6 0 7 7、 6 0 7 8、 6 0 8 0、 6 0 8 1、 6 0 8 2、
6 0 8 3、 6 0 8 4、 6 0 8 5、 6 0 8 6、 6 0 8 7、 6 0 8 8、 6 0 8 9、 6 0 9 0、
6 0 9 1、 6 0 9 2、 6 0 9 3、 6 0 9 4、 6 0 9 5、 6 0 9 6、 6 0 9 7、 6 0 9 8、 40
6 1 0 0、 6 1 0 1、 6 1 0 2、 6 1 0 3、 6 1 0 5、 6 1 0 6、 6 1 0 7、 6 1 0 8、
6 1 0 9、 6 1 1 0、 6 1 1 1、 6 1 1 2、 6 1 1 3、 6 1 1 4、 6 1 1 5、 6 1 1 6、
6 1 1 7、 6 1 1 8、 6 1 1 9、 6 1 2 0、 6 1 2 1、 6 1 2 2、 6 1 2 3、 6 1 2 4、
6 1 2 8、 6 1 3 0、 6 1 4 2、 6 1 4 3、 6 1 4 4、 6 1 4 5、 6 1 4 6、 6 1 4 7、
6 1 4 8、 6 1 4 9、 6 1 5 1、 6 1 5 2、 6 1 5 3、 6 1 5 4、 6 1 5 5、 6 1 5 6、
6 1 5 7、 6 1 6 9、 6 1 7 0、 6 1 7 1、 6 1 7 2、 6 1 7 3、 6 1 7 4、 6 1 7 5、
6 1 7 6、 6 1 7 7、 6 1 7 8、 6 1 7 9、 6 1 8 0、 6 1 8 1、 6 1 8 2、 6 1 8 5、
6 1 8 6、 6 1 8 7、 6 1 9 1、 6 2 0 8、 6 2 0 9、 6 2 3 1、 6 2 3 2、 6 2 3 3、
6 2 3 4、 6 2 3 5、 6 2 3 6、 6 2 3 7、 6 2 3 8、 6 2 3 9、 6 2 5 1、 6 2 5 6、
6 2 5 7、 6 2 5 8、 6 2 5 9、 6 2 6 0、 6 2 6 1、 6 2 6 2、 6 2 7 8、 6 2 7 9、 50

6 2 8 0、 6 2 8 1、 6 2 8 2、 6 2 8 6、 6 2 8 7、 6 2 8 8、 6 2 8 9、 6 2 9 0、
 6 2 9 8、 6 2 9 9、 6 3 0 0、 6 3 0 1、 6 3 0 2、 6 3 0 3、 6 3 0 4、 6 3 0 5、
 6 3 0 6、 6 3 0 7、 6 3 0 8、 6 3 0 9、 6 3 1 0、 6 3 1 1、 6 3 1 2、 6 3 1 3、
 6 3 1 4、 6 3 1 5、 6 3 5 6、 6 3 5 7、 6 3 5 8、 6 3 7 8、 6 3 7 9、 6 3 8 7、
 6 3 8 8、 6 3 8 9、 6 3 9 0、 6 3 9 1、 6 3 9 2、 6 3 9 3、 6 3 9 4、 6 3 9 5、
 6 3 9 6、 6 3 9 7、 6 3 9 8、 6 3 9 9、 6 4 0 0、 6 4 0 1、 6 4 0 2、 6 4 0 3、
 6 4 0 5、 6 4 0 6、 6 4 0 7、 6 4 5 1、 6 4 5 2、 6 4 5 3、 6 4 9 7、 6 4 9 8、
 6 4 9 9、 6 5 0 0、 6 5 0 1、 6 5 0 2、 6 5 0 3、 6 5 0 9、 6 5 1 0、 6 5 1 1、
 6

5 1 2、 6 5 1 4、 6 5 1 9、 6 5 2 0、 6 5 2 1、 6 5 2 2、 6 5 2 3、 6 5 4 9、 6

10

5 5 0、 6 5 5 1、 6 5 5 2、 6 5 5 3、 6 5 5 4、 6 5 5 5、 6 5 5 6、 6 5 5 7、 6
 5 5 8、 6 5 8 8、 6 5 8 9、 6 5 9 9、 6 6 0 0、 6 6 0 1、 6 6 0 2、 6 6 0 3、 6
 6 0 4、 6 6 0 5、 6 6 0 6、 6 6 1 1、 6 6 1 2、 6 6 1 3、 6 6 1 4、 6 6 1 5、 6
 6 1 6、 6 6 1 7、 6 6 1 8、 6 6 1 9、 6 6 2 0、 6 6 2 1、 6 6 2 2、 6 6 2 3、 6
 6 2 4、 6 6 2 5、 6 6 2 6、 6 6 2 7、 6 6 2 8、 6 6 2 9、 6 6 3 0、 6 6 3 1、 6
 6 3 2、 6 6 3 3、 6 6 3 4、 6 6 3 8、 6 6 3 9、 6 6 4 0、 6 6 4 1、 6 6 4 2、 6
 6 4 3、 6 6 4 4、 6 6 5 8、 6 6 8 4、 6 6 8 5、 6 6 8 6、 6 6 9 7、 6 6 9 8、 6
 6 9 9、 6 7 0 0、 6 7 0 1、 6 7 0 2、 6 7 0 3、 6 7 0 4、 6 7 0 5、 6 7 0 6、 6
 7 0 7、 6 7 0 8、 6 7 0 9、 6 7 1 0、 6 7 1 9、 6 7 2 1、 6 7 2 3、 6 7 2 4、 6

20

7 5 4、 6 7 5 5、 6 7 5 6、 6 7 5 7、 6 7 5 8、 6 7 5 9、 6 7 6 0、 6 7 6 1、 6
 7 6 2、 6 7 6 3、 6 7 6 4、 6 7 9 6、 6 7 9 7、 6 7 9 8、 6 7 9 9、 6 8 0 0、 6
 8 0 5、 6 8 0 6、 6 8 0 7、 6 8 0 8、 6 8 0 9、 6 8 1 4、 6 8 1 5、 6 8 1 6、 6
 8 1 7、 6 8 1 8、 6 8 2 4、 6 8 2 5、 6 8 2 6、 6 8 3 1、 6 8 3 2、 6 8 3 3、 6
 8 3 4、 6 8 5 3、 6 8 5 4、 6 8 5 5、 6 8 5 6、 6 8 5 7、 6 8 6 0、 6 8 6 1、 6
 8 6 2、 6 8 6 3、 6 8 6 4、 6 8 6 5、 6 8 6 6、 6 8 6 7、 6 8 6 8、 6 8 6 9、 6
 8 7 2、 6 8 7 3、 6 8 7 5、 6 8 7 6、 6 8 7 7、 6 8 7 8、 6 8 7 9、 6 8 8 5、 6
 8 8 8、 6 8 8 9、 6 8 9 0、 6 8 9 1、 6 8 9 2、 6 8 9 3、 6 8 9 4、 6 8 9 5、 6
 8 9 6、 6 8 9 7、 6 8 9 8、 6 8 9 9、 6 9 0 0、 6 9 0 1、 6 9 0 2、 6 9 0 3、 6
 9 0 4、 6 9 0 5、 6 9 0 6、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9 1 0、 6 9 1 1、 6

30

9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9 1 8、 6 9 1 9、 6
 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9 2 6、 6 9 2 7、 6
 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9 3 4、 6 9 3 5、 6
 9 3 6、 6 9 5 3、 6 9 5 4、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9 5 9、 6 9 6 0、 6
 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6 9 6 9、 6
 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2、 6 9 7 3、 6 9 8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6 9 8 8、 6
 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6 9 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7、 7
 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7 0 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7、 7
 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0、 7 0 2 1、 7 0 3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 6、 7
 0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9、 7 0 9 0、 7 0 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7、 7

40

1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0、 7 1 4 1、 7 1 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5、 7
 1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8、 7 1 4 9、 7 1 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3、 7
 1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 9 5、 7 1 9 6、 7 1 9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1、 7
 2 0 2、 7 2 0 3、 7 2 0 4、 7 2 0 5、 7 2 0 6、 7 2 0 7、 7 2 0 8、 7 2 0 9、 7
 2 1 0、 7 2 1 1、 7 2 1 2、 7 2 1 3、 7 2 1 4、 7 2 1 5、 7 2 1 6、 7 2 1 7、 7
 2 1 8、 7 2 1 9、 7 2 2 0、 7 2 2 1、 7 2 2 2、 7 2 2 3、 7 2 2 4、 7 2 2 5、 7
 2 2 6、 7 2 2 7、 7 2 2 8、 7 2 2 9、 7 2 3 0、 7 2 3 1、 7 2 3 2、 7 2 3 3、 7
 2 3 4、 7 2 3 5、 7 2 3 6、 7 2 3 7、 7 2 3 8、 7 2 3 9、 7 2 4 0、 7 2 4 1、 7
 2 4 3、 7 2 4 4、 7 2 4 5、 7 2 4 6、 7 2 4 7、 7 2 4 8、 7 2 4 9、 7 2 5 0、 7
 2 5 1、 7 2 5 2、 7 2 5 3、 7 2 5 4、 7 2 5 5、 7 2 5 6、 7 2 5 7、 7 2 5 8、 7

50

2 5 9、 7 2 6 0、 7 2 6 1、 7 2 6 2、 7 2 6 3、 7 2 6 4、 7 2 6 5、 7 2 6 6、 7

2 6 7、 7 2 6 8、 7 2 6 9、 7 2 7 0、 7 2 7 1、 7 2 9 1、 7 2 9 2、 7 2 9 3、 7
2 9 4、 7 2 9 5、 7 2 9 6、 7 2 9 7、 7 2 9 8、 7 3 0 5、 7 3 0 6、 7 3 0 7、 7
3 0 8、 7 3 0 9、 7 3 1 0、 7 3 1 1、 7 3 1 2、 7 3 1 3、 7 3 1 4、 7 3 1 5、 7
3 1 6、 7 3 1 7、 7 3 4 7、 7 3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7 3 6 0、 7
3 6 1、 7 3 6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 3 7 4、 7
3 7 5、 7 3 7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7 4 1 7、 7
4 3 8、 7 4 7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6、 7 4 7 7、 7
4 9 0、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7 4 9 8、 7 4 9 9、 7 5 0 0、 7 5 0 1、 7 5 0 2、 7
5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7 5 0 6、 7 5 0 7、 7 5 0 8、 7 5 0 9、 7 5 1 0、 7
5 1 1、 7 5 1 2、 7 5 1 3、 7 5 1 4、 7 5 1 5、 7 5 3 2、 7 5 3 3、 7 5 3 4、 7 10
5 3 5、 7 5 3 7、 7 5 3 8、 7 5 3 9、 7 5 4 0、 7 5 4 1、 7 5 4 2、 7 5 4 3、 7
5 4 4、 7 5 4 5、 7 5 4 6、 7 5 4 7、 7 5 4 8、 7 5 4 9、 7 5 5 0、 7 5 5 1、 7
5 5 2、 7 5 5 3、 7 5 5 4、 7 5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 5 7、 7 5 5 8、 7 5 5 9、 7
5 6 0、 7 5 8 5、 7 5 8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7 5 8 9、 7 5 9 0、 7 5 9 1、 7
5 9 2、 7 5 9 3、 7 5 9 4、 7 5 9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 5 9 9、 7 6 0 0、 7
6 0 1、 7 6 1 7、 7 6 1 8、 7 6 1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7 6 2 2、 7 6 2 3、 7
6 3 8、 7 6 6 8、 7 6 6 9、 7 6 7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7 6 7 4、 7 6 7 5、 7
6 7 6、 7 6 8 5、 7 6 8 7、 7 6 9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7 7 1 7、 7 7 1 8、 7
7 1 9、 7 7 2 0、 7 7 2 1、 7 7 2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7 7 2 5、 7 7 2 6、 7
7 2 7、 7 7 2 8、 7 7 2 9、 7 7 3 0、 7 7 3 1、 7 7 3 2、 7 7 3 3、 7 7 3 4、 7 20
7 3 5、 7 7 3 6、 7 7 3 7、 7 7 3 8、 7 7 3 9、 7 7 4 0、 7 7 4 1、 7 7 4 2、 7
7 4 3、 7 7 4 4、 7 7 4 6、 7 7 4 7、 7 7 4 8、 7 7 4 9、 7 7 5 0、 7 7 5 1、 7
7 5 2、 7 7 5 7、 7 7 5 8、 7 7 5 9、 7 7 6 0、 7 7 6 1、 7 7 6 2、 7 7 6 3、 7
7 6 4、 7 7 6 5、 7 7 6 6、 7 7 6 7、 7 7 6 8、 7 7 9 6、 7 7 9 7、 7 8 0 5、 7
8 1 3、 7 8 1 4、 7 8 1 5、 7 8 1 6、 7 8 1 7、 7 8 1 8、 7 8 1 9、 7 8 2 0、 7
8 2 1、 7 8 2 2、 7 8 4 8、 7 8 4 9、 7 8 5 0、 7 8 5 1、 7 8 5 2、 7 8 5 3、 7
8 5 4、 7 8 5 9、 7 8 6 0、 7 8 6 1、 7 8 6 2、 7 8 6 3、 7 8 6 4、 7 8 6 5、 7
8 6 6、 7 8 6 7、 7 8 6 9、 7 8 7 0、 7 8 7 4、 7 8 7 5、 7 9 1 7、 7 9 1 8、 7
9 1 9、 7 9 2 5、 7 9 2 6、 7 9 2 7、 7 9 2 8、 7 9 2 9、 7 9 4 1、 7 9 4 2、 7
9 4 3、 7 9 4 4、 7 9 4 5、 7 9 4 6、 7 9 4 7、 7 9 4 8、 7 9 4 9、 7 9 5 0、 7 30
9 5 1、 7 9 5 2、 7 9 5 3、 7 9 5 5、 7 9 5 6、 7 9 5 7、 7 9 5 8、 7 9 5 9、 7
9 6 0、 7 9 6 1、 7 9 6 2、 7 9 6 3、 7 9 6 4、 7 9 6 5、 7 9 6 6、 7 9 6 7、 7
9 6 8、 7 9 6 9、 7 9 7 0、 7 9 7 1、 7 9 7 2、 7 9 7 4、 7 9 7 5、 7 9 7 6、 7
9 7 7、 7 9 7 8、 7 9 7 9、 7 9 8 0、 7 9 8 1、 7 9 8 2、 7 9 8 3、 7 9 8 4、 7
9 8 5、 7 9 8 6、 7 9 8 7、 7 9 8 8、 7 9 8 9、 7 9 9 0、 7 9 9 1、 7 9 9 2、 7
9 9 3、 7 9 9 4、 7 9 9 5、 7 9 9 6、 7 9 9 7、 7 9 9 8、 7 9 9 9、 8 0 0 0、 8
0 1 1、 8 0 1 2、 8 0 1 3、 8 0 1 4、 8 0 1 5、 8 0 1 6、 8 0 1 7、 8 0 1 8、 8
0 1 9、 8 0 2 0、 8 0 2 1、 8 0 2 2、 8 0 2 3、 8 0 2 4、 8 0 2 5、 8 0 2 6、 8
0 2 7、 8 0 2 8、 8 0 2 9、 8 0 3 0、 8 0 4 8、 8 0 4 9、 8 0 5 0、 8 0 5 1、 8
0 5 2、 8 0 5 3、 8 0 5 4、 8 0 5 5、 8 0 5 6、 8 0 5 7、 8 0 8 7、 8 0 8 8、 8 40
0 8 9、 8 0 9 0、 8 0 9 1、 8 0 9 2、 8 0 9 5、 8 0 9 6、 8 0 9 7、 8 0 9 8、 8
0 9 9、 8 1 0 0、 8 1 0 1、 8 1 0 2、 8 1 0 3、 8 1 0 4、 8 1 0 5、 8 1 0 6、 8
1 0 7、 8 1 1 0、 8 1 1 1、 8 1 1 2、 8 1 1 3、 8 1 1 4、 8 1 1 5、 8 1 1 6、 8
1 1 7、 8 1 1 8、 8 1 1 9、 8 1 2 0、 8 1 2 1、 8 1 2 2、 8 1 2 3、 8 1 2 4、 8
1 2 5、 8 1 2 6、 8 1 2 7、 8 1 3 0、 8 1 3 1、 8 1 3 2、 8 1 3 3、 8 1 3 4、 8
1 3 5、 8 1 3 6、 8 1 4 4、 8 1 4 5、 8 1 6 6、 8 1 6 9、 8 1 7 0、 8 1 7 1、 8
1 7 2、 8 1 7 3、 8 1 7 4、 8 1 7 5、 8 1 7 6、 8 1 7 7、 8 1 7 8、 8 1 7 9、 8
1 8 0、 8 1 8 1、 8 1 8 2、 8 1 8 8、 8 1 9 1、 8 1 9 2、 8 1 9 3、 8 1 9 4、 8
1 9 5、 8 1 9 6、 8 1 9 7、 8 1 9 8、 8 1 9 9、 8 2 0 0、 8 2 0 1、 8 2 0 9、 8
2 1 0、 8 2 1 1、 8 2 1 2、 8 2 1 5、 8 2 2 7、 8 2 3 0、 8 2 3 1、 8 2 3 2、 8 50

2 3 3、 8 2 3 4、 8 2 3 5、 8 2 3 6、 8 2 3 7、 8 2 3 8、 8 2 3 9、 8 2 4 0、 8
 2 4 1、 8 2 4 2、 8 2 4 3、 8 2 4 4、 8 2 4 5、 8 2 4 6、 8 2 4 7、 8 2 4 8、 8
 2 4 9、 8 2 5 0、 8 2 5 1、 8 2 6 0、 8 2 6 1、 8 2 6 2、 8 2 6 3、 8 2 9 9、 8
 3 0 2、 8 3 0 3、 8 3 0 4、 8 3 0 5、 8 3 0 6、 8 3 5 3、 8 3 5 4、 8 3 5 5、 8
 3 5 6、 8 3 5 7、 8 3 5 8、 8 3 5 9、 8 3 6 0、 8 3 6 1、 8 3 7 5、 8 3 7 6、 8
 3 7 7、 8 3 7 8、 8 3 7 9、 8 3 8 0、 8 3 8 1、 8 3 8 2、 8 4 1 0、 8 4 1 1、 8
 4 1 2、 8 4 4 0、 8 4 5 9、 8 4 6 0、 8 4 6 1、 8 4 6 2、 8 4 6 3、 8 4 7 4、 8
 4 7 5、 8 4 7 6、 8 4 7 7、 8 4 7 8、 8 5 0 8、 8 5 0 9、 8 5 1 0、 8 5 1 1、 8
 5 1 2、 8 5 1 4、 8 5 1 5、 8 5 4 6、 8 5 4 7、 8 5 4 8、 8 5 4 9、 8 5 5 0、 8
 5 5 1、 8 5 5 2、 8 5 5 3、 8 5 5 4、 8 5 5 5、 8 5 7 0、 8 5 7 1、 8 5 7 2、 8
 5 7 3、 8 5 7 4、 8 5 7 5、 8 5 7 6、 8 5 7 7、 8 5 7 8、 8 5 7 9、 8 5 8 0、 8
 5 8 1、 8 5 8 6、 8 5 8 7、 8 5 9 3、 8 5 9 4、 8 5 9 5、 8 5 9 6、 8 5 9 7、 8
 6 0 1、 8 6 0 2、 8 6 0 3、 8 6 0 4、 8 6 0 5、 8 6 1 5、 8 6 1 7、 8 6 1 8、 8
 6 5 5、 8 6 8 6、 8 7 0 9、 8 7 1 2、 8 7 1 3、 8 7 1 4、 8 7 1 5、 8 7 1 6、 8
 7 1 7、 8 7 1 8、 8 7 1 9、 8 7 2 0、 8 7 2 1、 8 7 2 2、 8 7 2 3、 8 7 2 4、 8
 7 2 5、 8 7 2 6、 8 7 2 7、 8 7 2 8、 8 7 2 9、 8 7 3 0、 8 7 3 1、 8 7 3 2、 8
 7 3 3、 8 7 3 4、 8 7 7 0、 8 7 7 1、 8 7 8 8、 8 7 8 9、 8 7 9 0、 8 7 9 1、 8
 7 9 2、 8 7 9 3、 8 7 9 4、 8 7 9 5、 8 7 9 6、 8 7 9 7、 8 7 9 8、 8 7 9 9、 8
 8 0 0、 8 8 0 1、 8 8 0 2、 8 8 0 3、 8 8 0 4、 8 8 0 5、 8 8 0 6、 8 8 1 0、 8
 8 1 1、 8 8 1 7、 8 8 1 8、 8 8 1 9、 8 8 2 0、 8 8 2 1、 8 8 2 2、 8 8 2 3、 8
 8 2 9、 8 8 3 0、 8 8 3 7、 8 8 3 8、 8 8 3 9、 8 8 4 0、 8 8 4 1、 8 8 4 8、 8
 8 4 9、 8 8 5 0、 8 8 5 1、 8 8 5 4、 8 8 5 5、 8 8 5 6、 8 8 5 7、 8 8 5 8、 8
 8 5 9、 8 8 6 0、 8 8 6 1、 8 8 6 2、 8 8 6 3、 8 8 6 4、 8 8 6 5、 8 8 6 7、 8
 8 6 8、 8 8 7 2、 8 8 7 3、 8 8 7 4、 8 8 7 5、 8 8 7 6、 8 8 7 8、 8 8 7 9、 8
 8 8 0、 8 8 8 1、 8 8 8 2、 8 8 8 3、 8 8 8 4、 8 8 8 5、 8 8 8 6、 8 8 8 7、 8
 8 8 8、 8 8 8 9、 8 8 9 0、 8 8 9 1、 8 8 9 2、 8 8 9 3、 8 8 9 4、 8 8 9 5、 8
 8 9 6、 8 8 9 7、 8 8 9 8、 8 8 9 9、 8 9 0 0、 8 9 0 1、 8 9 0 2、 8 9 0 3、 8
 9 0 4、 8 9 0 6、 8 9 1 3、 8 9 1 4、 8 9 1 5、 8 9 1 6、 8 9 1 7、 8 9 1 8、 8
 9 1 9、 8 9 2 0、 8 9 2 1、 8 9 2 5、 8 9 2 6、 8 9 2 7、 8 9 2 8、 8 9 3 3、 8
 9 3 4、 8 9 3 5、 8 9 3 6、 8 9 3 7、 8 9 3 8、 8 9 3 9、 8 9 4 0、 8 9 4 1、 8
 9 4 2、 8 9 4 3、 8 9 4 4、 8 9 4 5、 8 9 4 6、 8 9 4 7、 8 9 4 8、 8 9 4 9、 8
 9 5 0、 8 9 5 1、 8 9 5 4、 8 9 5 5、 8 9 5 6、 8 9 9 2、 8 9 9 3、 8 9 9 4、 8
 9 9 5、 8 9 9 6、 8 9 9 7、 8 9 9 8、 8 9 9 9、 9 0 0 0、 9 0 0 1、 9 0 0 2、 9
 0 0 3、 9 0 1 0、 9 0 1 1、 9 0 1 2、 9 0 1 3、 9 0 1 4、 9 0 1 8、 9 0 1 9、 9
 0 2 0、 9 0 2 1、 9 0 2 2、 9 0 2 3、 9 0 2 4、 9 0 2 5、 9 0 2 6、 9 0 2 7、 9
 0 2 8、 9 0 2 9、 9 0 3 0、 9 0 3 1、 9 0 4 1、 9 0 4 2、 9 0 4 3、 9 0 4 4、 9
 0 4 5、 9 0 4 6、 9 0 4 7、 9 0 4 8、 9 0 4 9、 9 0 5 0、 9 0 5 1、 9 0 5 2、 9
 0

10

20

30

40

5 3、 9 0 5 4、 9 0 5 5、 9 0 5 6、 9 0 5 7、 9 0 5 8、 9 0 5 9、 9 0 6 5、 9 0
 6 6、 9 0 8 7、 9 0 8 8、 9 0 9 1、 9 0 9 2、 9 0 9 3、 9 0 9 4、 9 0 9 5、 9 0
 9 6、 9 0 9 7、 9 0 9 8、 9 1 0 3、 9 1 0 4、 9 1 0 5、 9 1 0 6、 9 1 0 7、 9 1
 0 8、 9 1 0 9、 9 1 1 0、 9 1 2 3、 9 1 2 4、 9 1 2 5、 9 1 2 6、 9 1 2 7、 9 1
 2 8、 9 1 2 9、 9 1 3 0、 9 1 3 1、 9 1 3 3、 9 1 3 4、 9 1 3 5、 9 1 3 6、 9 1
 3 7、 9 1 4 5、 9 1 4 6、 9 1 4 7、 9 1 4 8、 9 1 4 9、 9 1 5 0、 9 1 5 1、 9 1
 6 0、 9 1 6 1、 9 1 6 2、 9 1 6 3、 9 2 0 1、 9 2 0 3 を含み得るが、これらに限定
 されない。

【 1 2 1 4 】

乳癌

乳癌は男性および女性の乳管および小葉等の乳房の組織に発生するが、これらに限定され
 ない。最も一般的なタイプの乳癌は乳管の細胞の中で始まる腺管癌である。小葉癌（葉

50

または小葉の中で始まる)は、しばしば両乳房で発見される。珍しいタイプの乳癌である炎症性乳癌は、胸部に熱感を生じさせ、赤みと腫れを生じさせる。遺伝性乳癌は全ての乳癌のおおよそ5~10%を占め、変更された遺伝子はいくつかの民族において一般的であり、その民族をより乳癌に弱くする。乳癌の症状は、乳房、または乳房の近くの、または脇の下のエリアのしこりまたは肥厚、乳房のサイズまたは形の変化、乳房の皮膚のえくぼ形成またはしわ寄り、内側に引き込まれた乳房の乳首、乳首からの母乳ではない液体、鱗状の、赤いまたは腫れた乳房、乳頭、または乳輪の皮膚、およびオレンジの皮に似た外観の乳房のえくぼ(橙皮状皮膚)を含むが、これらに限定されない。

【1215】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、乳癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、乳癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、乳癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。更なる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4753、4756、4757、4758、4759、4761、4762、4776、4777、4778、4779、4780、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、4825、4826、4827、4828、4829、4830、4832、4835、4836、4854、4855、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4863、4864、4865、4866、4867、4868、4869、4870、4871、4872、4873、4885、4886、4887、4888、4889、4890、4891、4892、4893、4894、4911、4912、4913、4914、4915、4916、4917、4918、4919、4920、4946、4947、4948、4949、4950、4958、4959、4960、4961、4962、4963、4964、4965、4966、4967、4968、4969、4970、4971、4972、4973、4974、4975、4976、4977、4978、4979、4980、4981、4982、4983、4984、4985、4986、4987、4988、4989、4990、4991、4992、4993、4994、4995、4996、4997、4998、4999、5000、5001、5002、5008、5009、5010、5011、5012、5013、5014、5015、5016、5017、5018、5019、5020、5021、5022、5023、5024、5025、5026、5027、5028、5030、5031、5032、5033、5034、5035、5036、5037、5038、5039、5040、5041、5042、5043、5044、5045、5046、5047、5048、5049、5050、5051、5052、5053、5054、5055、5056、5057、5058、5059、5060、5061、5062、5063、5064、5065、5066、5067、5068、5069、5070、5071、5072、5073、5074、5075、5076、5077、5078、5079、5103、5104、5105、5106、5107、5108、5109、5110、5118、5119、5120、5121、51

10
20
30
40
50

2 2、 5 1 2 3、 5 1 2 4、 5 1 2 5、 5 1 2 6、 5 1 2 7、 5 1 2 8、 5 1 2 9、 5 1
3 0、 5 1 3 1、 5 1 3 2、 5 1 3 3、 5 1 3 4、 5 1 3 5、 5 1 3 6、 5 1 3 7、 5 1
3 8、 5 1 3 9、 5 1 4 0、 5 1 4 1、 5 1 4 2、 5 1 4 3、 5 1 4 4、 5 1 4 5、 5 1
4 6、 5 1 4 7、 5 1 4 8、 5 1 4 9、 5 1 5 0、 5 1 5 1、 5 1 5 2、 5 1 5 3、 5 1
5 4、 5 1 5 5、 5 1 5 6、 5 1 5 7、 5 1 5 8、 5 1 5 9、 5 1 6 0、 5 1 6 1、 5 1
6 2、 5 1 6 3、 5 1 6 4、 5 1 6 5、 5 1 6 6、 5 1 6 7、 5 1 6 8、 5 1 6 9、 5 1
7 0、 5 1 7 1、 5 1 7 2、 5 1 7 3、 5 1 7 4、 5 1 7 5、 5 1 7 6、 5 1 7 7、 5 1
7 8、 5 1 8 2、 5 1 8 3、 5 1 8 4、 5 1 8 5、 5 1 8 6、 5 1 8 7、 5 1 8 8、 5 1
8 9、 5 1 9 0、 5 1 9 1、 5 1 9 2、 5 1 9 3、 5 1 9 4、 5 1 9 5、 5 1 9 6、 5 1
9 7、 5 1 9 8、 5 1 9 9、 5 2 0 0、 5 2 0 1、 5 2 0 2、 5 2 0 3、 5 2 0 4、 5 2 10
0 5、 5 2 0 6、 5 2 0 7、 5 2 0 8、 5 2 0 9、 5 2 1 0、 5 2 1 1、 5 2 1 2、 5 2
1 3、 5 2 1 4、 5 2 1 5、 5 2 1 6、 5 2 1 7、 5 2 1 8、 5 2 1 9、 5 2 2 0、 5 2
2 1、 5 2 2 2、 5 2 2 3、 5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 2 5 4、 5 2
5 5、 5 2 5 6、 5 2 5 7、 5 2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5 2 6 2、 5 2
6 3、 5 2 6 4、 5 2 6 5、 5 2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5 2 7 0、 5 2
7 1、 5 2 8 2、 5 2 9 1、 5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2
9 7、 5 2 9 8、 5 2 9 9、 5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3
0 5、 5 3 0 6、 5 3 0 7、 5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 2、 5 3
1 3、 5 3 1 4、 5 3 1 5、 5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2 0、 5 3
2 1、 5 3 2 2、 5 3 2 3、 5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2 8、 5 3 20
2 9、 5 3 3 0、 5 3 3 1、 5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3
3 7、 5 3 3 8、 5 3 3 9、 5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3
4 5、 5 3 4 6、 5 3 4 7、 5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3
5 3、 5 3 5 4、 5 3 5 5、 5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3
6 1、 5 3 6 2、 5 3 6 3、 5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3
6 9、 5 3 7 0、 5 3 7 1、 5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3
7 7、 5 3 7 8、 5 3 7 9、 5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3
8 5、 5 3 8 6、 5 3 8 7、 5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3
9 3、 5 4 1 9、 5 4 2 0、 5 4 2 1、 5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、 5 4
3 8、 5 4 4 7、 5 4 4 8、 5 4 4 9、 5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 30
5 4、 5 4 5 5、 5 4 5 6、 5 4 5 7、 5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4
6 2、 5 4 6 3、 5 4 6 4、 5 4 6 5、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4
7 9、 5 4 8 0、 5 4 8 1、 5 4 8 2、 5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4
9 4、 5 4 9 5、 5 4 9 6、 5 4 9 7、 5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 4、 5 5 0 5、 5 5
0 6、 5 5 0 7、 5 5 0 8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1 1、 5 5 1 2、 5 5 1 3、 5 5
1 4、 5 5 1 5、 5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1 9、 5 5 2 0、 5 5 2 1、 5 5
2 2、 5 5 2 3、 5 5 2 4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2 7、 5 5 2 8、 5 5 2 9、 5 5
3 0、 5 5 3 1、 5 5 3 2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3 5、 5 5 3 6、 5 5 4 8、 5 5
4 9、 5 5 5 1、 5 5 5 2、 5 5 5 3、 5 5 5 4、 5 5 5 5、 5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5
5 8、 5 5 5 9、 5 5 6 0、 5 5 6 1、 5 5 6 2、 5 5 6 3、 5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 40
6 6、 5 5 6 7、 5 5 6 8、 5 5 6 9、 5 5 7 0、 5 5 7 1、 5 5 7 7、 5 5 7 8、 5 5
7 9、 5 5 8 0、 5 5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 5 5 9 3、 5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5
9 6、 5 6 0 5、 5 6 0 6、 5 6 0 7、 5 6 0 8、 5 6 0 9、 5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6
1 6、 5 6 1 7、 5 6 1 8、 5 6 1 9、 5 6 2 0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6
3 1、 5 6 3 2、 5 6 3 3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 6 0、 5 6 6 1、 5 6
6 2、 5 6 6 3、 5 6 6 4、 5 6 6 5、 5 6 7 1、 5 6 7 2、 5 6 7 3、 5 6 7 4、 5 6
7 5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、 5 6 7 8、 5 6 7 9、 5 6 8 0、 5 6 8 1、 5 6 8 8、 5 6
8 9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、 5 6 9 3、 5 6 9 4、 5 6 9 5、 5 6 9 6、 5 6
9 7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、 5 7 0 1、 5 7 0 2、 5 7 0 3、 5 7 0 4、 5 7
0 5、 5 7 0 6、 5 7 0 7、 5 7 0 8、 5 7 0 9、 5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、 5 7 50

1 3、 5 7 1 4、 5 7 1 5、 5 7 1 6、 5 7 1 7、 5 7 2 7、 5 7 4 0、 5 7 4 1、 5 7
 4 2、 5 7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 5、 5 7 4 6、 5 7 4 7、 5 7 4 8、 5 7 4 9、 5 7
 5 0、 5 7 5 1、 5 7 5 2、 5 7 5 3、 5 7 5 4、 5 7 5 5、 5 7 5 7、 5 7 5 8、 5 7
 5 9、 5 7 6 0、 5 7 6 1、 5 7 6 2、 5 7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6 5、 5 7 6 6、 5 7
 6 7、 5 7 6 8、 5 7 6 9、 5 7 7 0、 5 7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7 5、 5 7 7 6、 5 7
 7 7、 5 7 7 8、 5 7 7 9、 5 7 8 0、 5 7 8 1、 5 7 8 2、 5 7 8 3、 5 7 8 4、 5 7
 8 5、 5 7 8 6、 5 7 8 7、 5 7 8 8、 5 7 8 9、 5 7 9 0、 5 7 9 1、 5 7 9 2、 5 7
 9 3、 5 7 9 4、 5 7 9 5、 5 7 9 6、 5 7 9 7、 5 7 9 8、 5 7 9 9、 5 8 0 0、 5 8
 0 1、 5 8 0 2、 5 8 0 3、 5 8 0 6、 5 8 0 7、 5 8 0 8、 5 8 0 9、 5 8 1 0、 5 8
 1 1、 5 8 1 2、 5 8 1 3、 5 8 1 4、 5 8 2 1、 5 8 2 2、 5 8 2 3、 5 8 2 4、 5 8 10
 2 5、 5 8 2 6、 5 8 2 7、 5 8 2 8、 5 8 2 9、 5 8 3 0、 5 8 3 1、 5 8 3 2、 5 8
 3 3、 5 8 3 4、 5 8 3 6、 5 8 3 7、 5 8 3 8、 5 8 3 9、 5 8 4 8、 5 8 4 9、 5 8
 5 0、 5 8 5 1、 5 8 5 2、 5 8 5 3、 5 8 5 4、 5 8 5 5、 5 8 6 4、 5 8 6 5、 5 8
 6 6、 5 8 6 7、 5 8 6 8、 5 8 7 5、 5 8 7 6、 5 8 7 7、 5 8 7 8、 5 8 8 0、 5 8
 8 1、 5 8 8 2、 5 8 8 3、 5 8 8 4、 5 8 8 5、 5 8 8 6、 5 8 8 7、 5 8 8 8、 5 8
 8 9、 5 8 9 0、 5 8 9 1、 5 8 9 2、 5 8 9 3、 5 8 9 4、 5 8 9 5、 5 8 9 6、 5 8
 9 7、 5 8 9 8、 5 8 9 9、 5 9 0 7、 5 9 0 8、 5 9 0 9、 5 9 1 1、 5 9 1 2、 5 9
 1 3、 5 9 1 4、 5 9 1 5、 5 9 1 6、 5 9 1 7、 5 9 1 8、 5 9 1 9、 5 9 2 0、 5 9
 2 1、 5 9 2 2、 5 9 2 9、 5 9 5 0、 5 9 5 1、 5 9 5 2、 5 9 5 3、 5 9 5 4、 5 9
 5 5、 5 9 5 6、 5 9 6 3、 5 9 6 7、 5 9 6 9、 5 9 7 0、 5 9 8 2、 5 9 8 3、 5 9 20
 8 4、 5 9 8 5、 5 9 8 6、 5 9 8 7、 5 9 8 8、 5 9 9 7、 5 9 9 8、 5 9 9 9、 6 0
 0 0、 6 0 0 1、 6 0 0 2、 6 0 6 8、 6 0 6 9、 6 0 7 0、 6 0 7 1、 6 0 7 2、 6 0
 7 4、 6 0 7 5、 6 0 7 6、 6 0 7 7、 6 0 7 8、 6 0 8 0、 6 0 8 1、 6 0 8 2、 6 0
 8 3、 6 0 8 4、 6 0 8 5、 6 0 8 6、 6 0 8 7、 6 0 8 8、 6 0 8 9、 6 0 9 0、 6 0
 9 1、 6 0 9 2、 6 0 9 3、 6 0 9 4、 6 0 9 5、 6 0 9 6、 6 0 9 7、 6 0 9 8、 6 1
 0 0、 6 1 0 1、 6 1 0 2、 6 1 0 3、 6 1 0 5、 6 1 0 6、 6 1 0 7、 6 1 0 8、 6 1
 0 9、 6 1 1 0、 6 1 1 1、 6 1 1 2、 6 1 1 3、 6 1 1 4、 6 1 1 5、 6 1 1 6、 6 1
 1 7、 6 1 1 8、 6 1 1 9、 6 1 2 0、 6 1 2 1、 6 1 2 2、 6 1 2 3、 6 1 2 4、 6 1
 2 8、 6 1 3 0、 6 1 4 2、 6 1 4 3、 6 1 4 4、 6 1 4 5、 6 1 4 6、 6 1 4 7、 6 1
 4 8、 6 1 4 9、 6 1 5 1、 6 1 5 2、 6 1 5 3、 6 1 5 4、 6 1 5 5、 6 1 5 6、 6 1 30
 5 7、 6 1 6 9、 6 1 7 0、 6 1 7 1、 6 1 7 2、 6 1 7 3、 6 1 7 4、 6 1 7 5、 6 1
 7 6、 6 1 7 7、 6 1 7 8、 6 1 7 9、 6 1 8 0、 6 1 8 1、 6 1 8 2、 6 1 8 5、 6 1
 8 6、 6 1 8 7、 6 1 9 1、 6 2 0 8、 6 2 0 9、 6 2 3 1、 6 2 3 2、 6 2 3 3、 6 2
 3 4、 6 2 3 5、 6 2 3 6、 6 2 3 7、 6 2 3 8、 6 2 3 9、 6 2 5 1、 6 2 5 6、 6 2
 5 7、 6 2 5 8、 6 2 5 9、 6 2 6 0、 6 2 6 1、 6 2 6 2、 6 2 7 8、 6 2 7 9、 6 2
 8 0、 6 2 8 1、 6 2 8 2、 6 2 8 3、 6 2 8 4、 6 2 8 6、 6 2 8 7、 6 2 8 8、 6 2
 8 9、 6 2 9 0、 6 2 9 8、 6 2 9 9、 6 3 0 0、 6 3 0 1、 6 3 0 2、 6 3 0 3、 6 3
 0
 4、 6 3 0 5、 6 3 0 6、 6 3 0 7、 6 3 0 8、 6 3 0 9、 6 3 1 0、 6 3 1 1、 6 3 1
 2、 6 3 1 3、 6 3 1 4、 6 3 1 5、 6 3 2 7、 6 3 2 8、 6 3 2 9、 6 3 3 3、 6 3 3
 4、 6 3 3 5、 6 3 3 6、 6 3 3 7、 6 3 3 8、 6 3 3 9、 6 3 4 0、 6 3 5 6、 6 3 5
 7、 6 3 5 8、 6 3 7 8、 6 3 7 9、 6 3 8 7、 6 3 8 8、 6 3 8 9、 6 3 9 0、 6 3 9
 1、 6 3 9 2、 6 3 9 3、 6 3 9 4、 6 3 9 5、 6 3 9 6、 6 3 9 7、 6 3 9 8、 6 3 9
 9、 6 4 0 0、 6 4 0 1、 6 4 0 2、 6 4 0 3、 6 4 0 5、 6 4 0 6、 6 4 0 7、 6 4 5
 1、 6 4 5 2、 6 4 5 3、 6 4 9 7、 6 4 9 8、 6 4 9 9、 6 5 0 0、 6 5 0 1、 6 5 0
 2、 6 5 0 3、 6 5 0 9、 6 5 1 0、 6 5 1 1、 6 5 1 2、 6 5 1 4、 6 5 1 9、 6 5 2
 0、 6 5 2 1、 6 5 2 2、 6 5 2 3、 6 5 2 4、 6 5 2 5、 6 5 4 9、 6 5 5 0、 6 5 5
 1、 6 5 5 2、 6 5 5 3、 6 5 5 4、 6 5 5 5、 6 5 5 6、 6 5 5 7、 6 5 5 8、 6 5 8
 8、 6 5 8 9、 6 5 9 9、 6 6 0 0、 6 6 0 1、 6 6 0 2、 6 6 0 3、 6 6 0 4、 6 6 0
 5、 6 6 0 6、 6 6 1 1、 6 6 1 2、 6 6 1 3、 6 6 1 4、 6 6 1 5、 6 6 1 6、 6 6 1 50

7、	6 6 1 8、	6 6 1 9、	6 6 2 0、	6 6 2 1、	6 6 2 2、	6 6 2 3、	6 6 2 4、	6 6 2	
5、	6 6 2 6、	6 6 2 7、	6 6 2 8、	6 6 2 9、	6 6 3 0、	6 6 3 1、	6 6 3 2、	6 6 3	
3、	6 6 3 4、	6 6 3 8、	6 6 3 9、	6 6 4 0、	6 6 4 1、	6 6 4 2、	6 6 4 3、	6 6 4	
4、	6 6 8 4、	6 6 8 5、	6 6 8 6、	6 6 9 7、	6 6 9 8、	6 6 9 9、	6 7 0 0、	6 7 0	
1、	6 7 1 8、	6 7 1 9、	6 7 2 1、	6 7 2 3、	6 7 2 4、	6 7 3 7、	6 7 3 8、	6 7 3	
9、	6 7 4 0、	6 7 4 1、	6 7 4 2、	6 7 4 3、	6 7 4 7、	6 7 4 8、	6 7 4 9、	6 7 5	
0、	6 7 5 1、	6 7 5 2、	6 7 5 4、	6 7 5 5、	6 7 5 6、	6 7 5 7、	6 7 5 8、	6 7 5	
9、	6 7 6 0、	6 7 6 1、	6 7 6 2、	6 7 6 3、	6 7 6 4、	6 7 9 6、	6 7 9 7、	6 7 9	
8、	6 7 9 9、	6 8 0 0、	6 8 0 5、	6 8 0 6、	6 8 0 7、	6 8 0 8、	6 8 0 9、	6 8 1	
4、	6 8 1 5、	6 8 1 6、	6 8 1 7、	6 8 1 8、	6 8 2 4、	6 8 2 5、	6 8 2 6、	6 8 3	10
1、	6 8 3 2、	6 8 3 3、	6 8 3 4、	6 8 5 3、	6 8 5 4、	6 8 5 5、	6 8 5 6、	6 8 5	
7、	6 8 6 0、	6 8 6 1、	6 8 6 2、	6 8 6 3、	6 8 6 4、	6 8 6 5、	6 8 6 6、	6 8 6	
7、	6 8 6 8、	6 8 6 9、	6 8 7 0、	6 8 7 1、	6 8 7 2、	6 8 7 3、	6 8 7 5、	6 8 7	
6、	6 8 7 7、	6 8 7 8、	6 8 7 9、	6 8 8 5、	6 8 8 8、	6 8 8 9、	6 8 9 0、	6 8 9	
1、	6 8 9 2、	6 8 9 3、	6 8 9 4、	6 8 9 5、	6 8 9 6、	6 8 9 7、	6 8 9 8、	6 8 9	
9、	6 9 0 0、	6 9 0 1、	6 9 0 2、	6 9 0 3、	6 9 0 4、	6 9 0 5、	6 9 0 6、	6 9 0	
7、	6 9 0 8、	6 9 0 9、	6 9 1 0、	6 9 1 1、	6 9 1 2、	6 9 1 3、	6 9 1 4、	6 9 1	
5、	6 9 1 6、	6 9 1 7、	6 9 1 8、	6 9 1 9、	6 9 2 0、	6 9 2 1、	6 9 2 2、	6 9 2	
3、	6 9 2 4、	6 9 2 5、	6 9 2 6、	6 9 2 7、	6 9 2 8、	6 9 2 9、	6 9 3 0、	6 9 3	
1、	6 9 3 2、	6 9 3 3、	6 9 3 4、	6 9 3 5、	6 9 3 6、	6 9 5 3、	6 9 5 4、	6 9 5	20
5、	6 9 5 7、	6 9 5 8、	6 9 5 9、	6 9 6 0、	6 9 6 2、	6 9 6 3、	6 9 6 4、	6 9 6	
5、	6 9 6 6、	6 9 6 7、	6 9 6 8、	6 9 6 9、	6 9 7 0、	6 9 7 1、	6 9 7 2、	6 9 7	
3、	6 9 8 3、	6 9 8 4、	6 9 8 5、	6 9 8 8、	6 9 8 9、	6 9 9 0、	6 9 9 1、	6 9 9	
2、	6 9 9 3、	6 9 9 4、	6 9 9 5、	7 0 0 7、	7 0 0 8、	7 0 0 9、	7 0 1 0、	7 0 1	
1、	7 0 1 2、	7 0 1 5、	7 0 1 6、	7 0 1 7、	7 0 1 8、	7 0 1 9、	7 0 2 0、	7 0 2	
1、	7 0 2 7、	7 0 2 8、	7 0 2 9、	7 0 3 0、	7 0 3 4、	7 0 3 5、	7 0 4 5、	7 0 4	
6、	7 0 4 7、	7 0 4 8、	7 0 4 9、	7 0 5 0、	7 0 5 1、	7 0 5 2、	7 0 5 3、	7 0 5	
4、	7 0 5 5、	7 0 5 6、	7 0 5 7、	7 0 5 8、	7 0 5 9、	7 0 6 0、	7 0 8 4、	7 0 8	
6、	7 0 8 7、	7 0 8 8、	7 0 8 9、	7 0 9 0、	7 0 9 1、	7 0 9 2、	7 0 9 3、	7 0 9	
4、	7 0 9 5、	7 0 9 6、	7 0 9 7、	7 0 9 8、	7 0 9 9、	7 1 0 0、	7 1 0 1、	7 1 0	30
2、	7 1 0 3、	7 1 0 4、	7 1 0 5、	7 1 0 6、	7 1 2 5、	7 1 2 6、	7 1 2 7、	7 1 2	
8、	7 1 2 9、	7 1 3 0、	7 1 3 1、	7 1 3 2、	7 1 3 3、	7 1 3 4、	7 1 3 5、	7 1 3	
6、	7 1 3 7、	7 1 3 8、	7 1 3 9、	7 1 4 0、	7 1 4 1、	7 1 4 2、	7 1 4 3、	7 1 4	
4、	7 1 4 5、	7 1 4 6、	7 1 4 7、	7 1 4 8、	7 1 4 9、	7 1 5 0、	7 1 5 1、	7 1 5	
2、	7 1 5 3、	7 1 5 4、	7 1 5 5、	7 1 9 5、	7 1 9 6、	7 1 9 7、	7 1 9 8、	7 2 0	
0、	7 2 0 1、	7 2 0 2、	7 2 0 3、	7 2 0 4、	7 2 0 5、	7 2 0 6、	7 2 0 7、	7 2 0	
8、	7 2 0 9、	7 2 1 0、	7 2 1 1、	7 2 1 2、	7 2 1 3、	7 2 1 4、	7 2 1 5、	7 2 1	
6、	7 2 1 7、	7 2 1 8、	7 2 1 9、	7 2 2 0、	7 2 2 1、	7 2 2 2、	7 2 2 3、	7 2 2	
4、	7 2 2 5、	7 2 2 6、	7 2 2 7、	7 2 2 8、	7 2 2 9、	7 2 3 0、	7 2 3 1、	7 2 3	
2、	7 2 3 3、	7 2 3 4、	7 2 3 5、	7 2 3 6、	7 2 3 7、	7 2 3 8、	7 2 3 9、	7 2 4	40
0、	7 2 4 1、	7 2 4 3、	7 2 4 4、	7 2 4 5、	7 2 4 6、	7 2 4 7、	7 2 4 8、	7 2 4	
9、	7 2 5 0、	7 2 5 1、	7 2 5 2、	7 2 5 3、	7 2 5 4、	7 2 5 5、	7 2 5 6、	7 2 5	
7、	7 2 5 8、	7 2 5 9、	7 2 6 0、	7 2 6 1、	7 2 6 2、	7 2 6 3、	7 2 6 4、	7 2 6	
5、	7 2 6 6、	7 2 6 7、	7 2 6 8、	7 2 6 9、	7 2 7 0、	7 2 7 1、	7 2 9 1、	7 2 9	
2、	7 2 9 3、	7 2 9 4、	7 2 9 5、	7 2 9 6、	7 2 9 7、	7 2 9 8、	7 3 4 7、	7 3 4	
8、	7 3 4 9、	7 3 5 8、	7 3 5 9、	7 3 6 0、	7 3 6 1、	7 3 6 2、	7 3 6 3、	7 3 6	
4、	7 3 6 5、	7 3 6 8、	7 3 6 9、	7 3 7 0、	7 3 7 1、	7 3 7 2、	7 3 7 3、	7 3 7	
4、	7 3 7 5、	7 3 7 6、	7 3 7 7、	7 3 7 8、	7 3 8 0、	7 3 8 3、	7 4 1 5、	7 4 1	
6、	7 4 1 7、	7 4 3 8、	7 4 4 3、	7 4 4 4、	7 4 4 5、	7 4 4 6、	7 4 4 7、	7 4 4	
8、	7 4 4 9、	7 4 5 0、	7 4 5 1、	7 4 5 2、	7 4 5 3、	7 4 5 4、	7 4 5 5、	7 4 5	50

6、7457、7471、7472、7473、7474、7475、7476、747
7、7484、7490、7496、7497、7498、7499、7500、750
1、7502、7503、7504、7505、7506、7507、7508、750
9、7510、7511、7512、7513、7514、7515、7532、753
3、7534、7535、7537、7538、7539、7540、7541、754
2、7543、7544、7545、7546、7547、7548、7549、755
0、7551、7552、7553、7554、7555、7556、7557、755
8、7559、7560、7585、7586、7587、7588、7589、759
0、7591、7592、7593、7595、7596、7597、7599、760
0、7601、7617、7618、7619、7620、7621、7622、762 10
3、7638、7668、7669、7670、7672、7673、7674、767
5、7676、7685、7687、7694、7695、7696、7717、771
8、7719、7720、7721、7722、7723、7724、7725、772
6、7727、7728、7729、7730、7731、7732、7733、773
4、7735、7736、7737、7738、7739、7740、7741、774
2、7743、7744、7746、7747、7748、7749、7750、775
1、7752、7757、7758、7759、7760、7761、7762、776
3、7764、7765、7766、7767、7768、7796、7797、779
8、7799、7800、7801、7802、7803、7804、7805、781
3、7814、7815、7816、7817、7818、7819、7820、782 20
1、7822、7848、7849、7850、7851、7852、7853、785
4、7859、7860、7861、7862、7863、7864、7865、786
6、7867、7869、7870、7874、7875、7917、7918、791
9、7925、7926、7927、7928、7929、7941、7942、794
3、7944、7945、7946、7947、7948、7949、7950、795
1、7952、7953、7955、7956、7957、7958、7959、796
0、7961、7962、7963、7964、7965、7966、7967、796
8、7969、7970、7971、7972、7974、7975、7976、797
7、7978、7979、7980、7981、7982、7983、7984、798
5、7986、7987、7988、7989、7990、7991、7992、799 30
3、7994、7995、7996、7997、7998、7999、8000、801
1、8012、8013、8014、8015、8016、8017、8018、801
9、8020、8021、8022、8023、8024、8025、8026、802
7、8028、8029、8030、8048、8049、8050、8051、805
2、8053、8054、8055、8056、8057、8087、8088、808
9、8090、8091、8092、8095、8096、8097、8098、809
9、8100、8101、8102、8103、8104、8105、8106、810
7、8110、8111、8112、8113、8114、8115、8116、811
7、8118、8119、8120、8121、8122、8123、8124、812 40
5、8126、8127、8130、8131、8132、8133、8134、813
5、8136、8144、8145、8166、8169、8170、8171、817
2、8173、8174、8175、8176、8177、8178、8179、818
0、8181、8182、8183、8184、8185、8186、8187、818
8、8191、8192、8193、8194、8195、8196、8197、819
8、8199、8200、8201、8209、8210、8211、8212、821
5、8227、8230、8231、8232、8233、8234、8235、823
6、8237、8238、8239、8240、8241、8242、8243、824
4、8245、8246、8247、8248、8249、8250、8251、826
0、8261、8262、8263、8299、8302、8303、8304、830
5、8306、8313、8314、8353、8354、8355、8356、835 50

7、8358、8359、8360、8361、8375、8376、8377、8378、8379、8380、8381、8382、8410、8411、8412、8440、8459、8460、8461、8462、8463、8474、8475、8476、8477、8478、8504、8505、8506、8508、8509、8510、8511、8512、8514、8515、8546、8547、8548、8549、8550、8551、8552、8553、8554、8555、8568、8569、8570、8571、8572、8573、8574、8575、8576、8577、8578、8579、8580、8581、8586、8587、8593、8594、8595、8596、8597、8601、8602、8603、8604、8605、8615、8617、8618、8655、8686、8709、8712、8713、8714、8715、8716、8717、8718、8719、8720、8721、8722、8723、8724、8725、8726、8727、8728、8729、8730、8731、8732、8733、8734、8770、8771、8788、8789、8790、8791、8792、8793、8794、8795、8796、8797、8798、8799、8800、8801、8802、8803、8804、8805、8806、8810、8811、8817、8818、8819、8820、8821、8822、8823、8829、8830、8835、8836、8837、8838、8839、8840、8841、8848、8849、8850、8851、8854、8855、8856、8857、8858、8859、8860、8861、8862、8863、8864、8865、8867、8868、8872、8873、8874、8875、8876、8878、8879、8880、8881、8882、8883、8884、8885、8886、8887、8888、8889、8890、8891、8892、8893、8894、8895、8896、8897、8898、8899、8900、8901、8902、8903、8904、8905、8906、8913、8914、8915、8916、8917、8918、8919、8920、8921、8925、8926、8927、8928、8933、8934、8935、8936、8937、8938、8939、8940、8941、8942、8943、8944、8945、8946、8947、8948、8949、8950、8951、8954、8955、8956、8992、8993、8994、8995、8996、8997、8998、8999、9000、9001、9002、9003、9010、9011、9012、9013、9014、9018、9019、9020、9021、9022、9023、9024、9025、9026、9027、9028、9029、9030、9031、9036、9037、9038、9039、9040、9041、9042、9043、9044、9045、9046、9047、9048、9049、9050、9051、9052、9053、9054、9055、9056、9057、9058、9059、9065、9066、9087、9088、9091、9092、9093、9094、9095、9096、9097、9098、9099、9100、9101、9102、9103、9104、9105、9106、9107、9108、9109、9110、9123、9124、9125、9126、9127、9128、9129、9130、9131、9133、9134、9135、9136、9137、9145、9146、9147、9148、9149、9150、9151、9160、9161、9162、9163、9201、9203を含み得るが、これらに限定されない。

10

20

30

40

【1216】

子宮頸癌

子宮頸癌は子宮頸部の組織に発生し、通常成長が遅い。子宮頸癌の原因は通常ヒトパピローマウイルス（HPV）の感染に関連する。子宮頸癌はいかなる兆候も示さないかもしれないが、考えられる症状は、膣出血、異常な膣分泌物、骨盤痛および性交中の痛みを含むが、これらに限定されない。

50

【 1 2 1 7 】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、子宮頸癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、子宮頸癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、子宮頸癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号

4 7 1 1、 4 7 1 2、 4 7 1 3、 4 7 1 4、 4 7 1 5、 4 7 1 6、
4 7 1 7、 4 7 1 8、 4 7 1 9、 4 7 2 0、 4 7 2 1、 4 7 2 2、 4 7 2 3、 4 7 2 4、
4 7 2 5、 4 7 2 6、 4 7 2 7、 4 7 2 8、 4 7 4 2、 4 7 4 3、 4 7 4 4、 4 7 4 5、
4 7 4 6、 4 7 4 7、 4 7 4 8、 4 7 4 9、 4 7 5 0、 4 7 5 1、 4 7 8 1、 4 7 8 2、
4 7 8 3、 4 7 8 4、 4 7 8 5、 4 7 8 6、 4 7 8 7、 4 7 8 8、 4 7 8 9、 4 7 9 0、
4 8 2 5、 4 8 2 6、 4 8 2 7、 4 8 2 8、 4 8 2 9、 4 8 3 0、 4 8 3 2、 4 8 5 4、
4 8 5 5、 4 8 5 6、 4 8 5 7、 4 8 5 8、 4 8 5 9、 4 8 6 0、 4 8 6 1、 4 8 6 3、
4 8 6 4、 4 8 6 5、 4 8 6 6、 4 8 6 7、 4 8 6 8、 4 8 6 9、 4 8 7 1、 4 8 7 3、
4 8 8 5、 4 8 8 6、 4 8 8 7、 4 8 8 8、 4 8 8 9、 4 8 9 0、 4 8 9 1、 4 8 9 2、
4 8 9 3、 4 8 9 4、 4 9 1 1、 4 9 1 2、 4 9 1 3、 4 9 1 4、 4 9 1 5、 4 9 1 6、
4 9 1 7、 4 9 1 8、 4 9 1 9、 4 9 2 0、 4 9 6 0、 4 9 6 1、 4 9 6 2、 4 9 6 4、
4 9 6 5、 4 9 6 6、 4 9 6 7、 4 9 6 8、 4 9 6 9、 4 9 7 0、 4 9 7 1、 4 9 7 2、
4 9 7 3、 4 9 7 4、 4 9 7 5、 4 9 7 8、 4 9 7 9、 4 9 8 0、 4 9 8 1、 4 9 8 2、
4 9 8 3、 4 9 8 4、 4 9 8 5、 4 9 8 6、 4 9 8 7、 4 9 8 8、 4 9 8 9、 4 9 9 0、
4 9 9 1、 4 9 9 2、 4 9 9 3、 4 9 9 4、 4 9 9 5、 4 9 9 6、 4 9 9 7、 4 9 9 8、
4 9 9 9、 5 0 0 0、 5 0 0 1、 5 0 0 2、 5 0 0 8、 5 0 0 9、 5 0 1 0、 5 0 1 1、
5 0 1 2、 5 0 1 3、 5 0 1 4、 5 0 1 5、 5 0 1 6、 5 0 1 7、 5 0 1 8、 5 0 1 9、
5 0 2 0、 5 0 2 1、 5 0 2 2、 5 0 2 3、 5 0 2 4、 5 0 2 5、 5 0 2 6、 5 0 2 7、
5 0 2 8、 5 0 3 0、 5 0 3 1、 5 0 3 2、 5 0 3 3、 5 0 3 4、 5 0 3 5、 5 0 3 6、
5 0 3 7、 5 0 3 8、 5 0 3 9、 5 0 4 0、 5 0 4 1、 5 0 4 2、 5 0 4 3、 5 0 4 4、
5 0 4 5、 5 0 4 6、 5 0 4 7、 5 0 4 8、 5 0 4 9、 5 0 5 0、 5 0 5 1、 5 0 5 2、
5 0 5 3、 5 0 5 4、 5 0 5 5、 5 0 5 6、 5 0 6 0、 5 0 6 1、 5 0 6 2、 5 0 6 3、
5 0 6 4、 5 0 6 5、 5 0 6 6、 5 0 6 7、 5 0 6 8、 5 0 6 9、 5 0 7 0、 5 0 7 1、
5 0 7 2、 5 0 7 3、 5 0 7 4、 5 0 7 5、 5 0 7 6、 5 0 7 7、 5 0 7 8、 5 0 7 9、
5 1 0 3、 5 1 0 4、 5 1 0 5、 5 1 0 6、 5 1 0 7、 5 1 0 8、 5 1 0 9、 5 1 1 0、
5 1 1 8、 5 1 1 9、 5 1 2 0、 5 1 2 1、 5 1 2 2、 5 1 2 3、 5 1 2 4、 5 1 2 5、
5 1 2 6、 5 1 2 7、 5 1 2 8、 5 1 2 9、 5 1 3 0、 5 1 3 1、 5 1 3 2、 5 1 3 3、
5 1 3 4、 5 1 3 5、 5 1 3 6、 5 1 3 7、 5 1 3 8、 5 1 3 9、 5 1 4 0、 5 1 4 1、
5 1 4 6、 5 1 4 7、 5 1 4 8、 5 1 4 9、 5 1 5 0、 5 1 5 1、 5 1 5 2、 5 1 5 3、
5 1 5 4、 5 1 5 5、 5 1 5 6、 5 1 5 7、 5 1 5 8、 5 1 5 9、 5 1 6 0、 5 1 6 1、
5 1 6 2、 5 1 6 3、 5 1 6 4、 5 1 6 5、 5 1 6 6、 5 1 6 7、 5 1 6 8、 5 1 6 9、
5 1 7 0、 5 1 7 1、 5 1 7 2、 5 1 7 3、 5 1 7 4、 5 1 7 5、 5 1 7 6、 5 1 7 7、
5 1 7 8、 5 1 8 2、 5 1 8 3、 5 1 8 4、 5 1 8 5、 5 1 8 6、 5 1 8 7、 5 1 8 8、
5 1 8 9、 5 1 9 0、 5 1 9 1、 5 1 9 2、 5 1 9 3、 5 1 9 4、 5 1 9 5、 5 1 9 6、
5 1 9 7、 5 1 9 8、 5 1 9 9、 5 2 0 0、 5 2 0 1、 5 2 0 2、 5 2 0 3、 5 2 0 4、
5 2 0 5、 5 2 0 6、 5 2 0 7、 5 2 0 8、 5 2 0 9、 5 2 1 0、 5 2 1 1、 5 2 1 2、
5 2 1 3、 5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 2 5 4、 5 2 5 5、 5 2 5 6、

10

20

30

40

50

5 2 5 7、 5 2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5 2 6 2、 5 2 6 3、 5 2 6 4、
5 2 6 5、 5 2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5 2 7 0、 5 2 7 1、 5 2 9 1、
5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2 9 7、 5 2 9 8、 5 2 9 9、
5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3 0 5、 5 3 0 6、 5 3 0 7、
5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、
5 3 2 0、 5 3 2 1、 5 3 2 2、 5 3 2 3、 5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、
5 3 3 0、 5 3 3 1、 5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3 3 7、
5 3 3 8、 5 3 3 9、 5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3 4 5、
5 3 4 6、 5 3 4 7、 5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3 5 3、
5 3 5 4、 5 3 5 5、 5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3 6 1、 10
5 3 6 2、 5 3 6 3、 5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3 6 9、
5 3 7 0、 5 3 7 1、 5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3 7 7、
5 3 7 8、 5 3 7 9、 5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3 8 5、
5 3 8 6、 5 3 8 7、 5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3 9 3、
5 4 1 9、 5 4 2 0、 5 4 2 1、 5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、 5 4 3 8、
5 4 4 7、 5 4 4 8、 5 4 4 9、 5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 5 4、
5 4 5 5、 5 4 5 6、 5 4 5 7、 5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4 6 2、
5 4 6 3、 5 4 6 4、 5 4 6 5、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4 7 9、
5 4 8 0、 5 4 8 1、 5 4 8 2、 5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4 9 4、
5 4 9 5、 5 4 9 6、 5 4 9 7、 5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 4、 5 5 0 5、 5 5 0 6、 20
5 5 0 7、 5 5 0 8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1 1、 5 5 1 2、 5 5 1 3、 5 5 1 4、
5 5 1 5、 5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1 9、 5 5 2 0、 5 5 2 1、 5 5 2 2、
5 5 2 3、 5 5 2 4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2 7、 5 5 2 8、 5 5 2 9、 5 5 3 0、
5 5 3 1、 5 5 3 2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3 5、 5 5 3 6、 5 5 4 8、 5 5 4 9、
5 5 5 1、 5 5 5 2、 5 5 5 3、 5 5 5 4、 5 5 5 5、 5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、
5 5 5 9、 5 5 6 0、 5 5 6 1、 5 5 6 2、 5 5 6 3、 5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、
5 5 6 7、 5 5 6 8、 5 5 6 9、 5 5 7 0、 5 5 7 1、 5 5 7 7、 5 5 7 8、 5 5 7 9、
5 5 8 0、 5 5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 5 5 9 3、 5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5 9 6、
5 6 0 5、 5 6 0 6、 5 6 0 7、 5 6 0 8、 5 6 0 9、 5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6 1 6、
5 6 1 7、 5 6 1 8、 5 6 1 9、 5 6 2 0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6 3 1、 30
5 6 3 2、 5 6 3 3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 7 1、 5 6 7 2、 5 6 7 3、
5 6 7 4、 5 6 7 5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、 5 6 7 8、 5 6 7 9、 5 6 8 0、 5 6 8 1、
5 6 8 8、 5 6 8 9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、 5 6 9 3、 5 6 9 4、 5 6 9 5、
5 6 9 6、 5 6 9 7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、 5 7 0 1、 5 7 0 2、 5 7 0 3、
5 7 0 8、 5 7 0 9、 5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、 5 7 1 3、 5 7 1 4、 5 7 1 5、
5 7 1 6、 5 7 1 7、 5 7 2 7、 5 7 4 0、 5 7 4 1、 5 7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 5、
5 7 4 6、 5 7 4 7、 5 7 4 8、 5 7 4 9、 5 7 5 0、 5 7 5 1、 5 7 5 5、 5 7 5 7、
5 7 5 8、 5 7 5 9、 5 7 6 0、 5 7 6 1、 5 7 6 2、 5 7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6 5、
5 7 6 6、 5 7 6 7、 5 7 6 8、 5 7 6 9、 5 7 7 0、 5 7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7 5、
5 7 7 6、 5 7 7 7、 5 7 7 8、 5 7 7 9、 5 7 8 0、 5 7 8 3、 5 7 8 4、 5 7 8 5、 40
5 7 8 6、 5 7 8 7、 5 7 8 8、 5 7 8 9、 5 7 9 0、 5 7 9 1、 5 7 9 2、 5 7 9 3、
5 7 9 4、 5 7 9 5、 5 7 9 6、 5 7 9 7、 5 7 9 8、 5 7 9 9、 5 8 0 0、 5 8 0 1、
5 8 0 2、 5 8 0 3、 5 8 1 1、 5 8 1 2、 5 8 1 3、 5 8 1 4、 5 8 2 1、 5 8 2 2、
5 8 2 3、 5 8 2 4、 5 8 2 5、 5 8 2 6、 5 8 2 7、 5 8 2 8、 5 8 2 9、 5 8 3 0、
5 8 3 1、 5 8 3 3、 5 8 3 4、 5 8 3 6、 5 8 3 7、 5 8 3 8、 5 8 3 9、 5 8 4 8、
5 8 4 9、 5 8 5 0、 5 8 5 1、 5 8 5 2、 5 8 5 3、 5 8 5 4、 5 8 5 5、 5 8 6 4、
5 8 6 5、 5 8 6 6、 5 8 6 7、 5 8 6 8、 5 8 7 5、 5 8 7 6、 5 8 7 7、 5 8 7 8、
5 8 8 0、 5 8 8 1、 5 8 8 2、 5 8 8 3、 5 8 8 4、 5 8 8 5、 5 8 8 6、 5 8 8 7、
5 8 8 8、 5 8 8 9、 5 8 9 0、 5 8 9 1、 5 8 9 2、 5 8 9 3、 5 8 9 4、 5 8 9 5、
5 8 9 6、 5 8 9 7、 5 8 9 8、 5 8 9 9、 5 9 0 7、 5 9 0 8、 5 9 0 9、 5 9 1 1、 50

5 9 1 2、 5 9 1 3、 5 9 1 4、 5 9 1 5、 5 9 1 6、 5 9 1 7、 5 9 1 8、 5 9 1 9、
5 9 2 0、 5 9 2 1、 5 9 2 2、 5 9 2 9、 5 9 5 0、 5 9 5 1、 5 9 5 2、 5 9 5 3、
5 9 5 4、 5 9 5 5、 5 9 5 6、 5 9 6 3、 5 9 6 7、 5 9 6 9、 5 9 7 0、 5 9 8 2、
5 9 8 3、 5 9 8 4、 5 9 8 5、 5 9 8 6、 5 9 8 7、 5 9 8 8、 5 9 9 7、 5 9 9 8、
5 9 9 9、 6 0 0 0、 6 0 0 1、 6 0 0 2、 6 0 6 8、 6 0 6 9、 6 0 7 0、 6 0 7 1、
6 0 7 2、 6 0 7 4、 6 0 7 5、 6 0 7 6、 6 0 7 7、 6 0 7 8、 6 0 8 0、 6 0 8 1、
6 0 8 2、 6 0 8 3、 6 0 8 4、 6 0 8 5、 6 0 8 6、 6 0 8 7、 6 0 8 8、 6 0 8 9、
6 0 9 0、 6 0 9 1、 6 0 9 2、 6 0 9 3、 6 0 9 4、 6 0 9 5、 6 0 9 6、 6 0 9 7、
6 0 9 8、 6 1 0 0、 6 1 0 1、 6 1 0 2、 6 1 0 3、 6 1 0 5、 6 1 0 6、 6 1 0 7、
6 1 0 8、 6 1 0 9、 6 1 1 0、 6 1 1 1、 6 1 1 2、 6 1 1 3、 6 1 1 4、 6 1 1 5、
6 1 1 6、 6 1 1 7、 6 1 1 8、 6 1 1 9、 6 1 2 0、 6 1 2 1、 6 1 2 2、 6 1 2 3、
6 1 2 4、 6 1 2 8、 6 1 3 0、 6 1 4 2、 6 1 4 3、 6 1 4 4、 6 1 4 5、 6 1 4 6、
6 1 4 7、 6 1 4 8、 6 1 4 9、 6 1 5 1、 6 1 5 2、 6 1 5 3、 6 1 5 4、 6 1 5 5、
6 1 5 6、 6 1 5 7、 6 1 6 9、 6 1 7 0、 6 1 7 1、 6 1 7 2、 6 1 7 3、 6 1 7 4、
6 1 7 5、 6 1 7 6、 6 1 7 7、 6 1 7 8、 6 1 7 9、 6 1 8 0、 6 1 8 1、 6 1 8 2、
6 1 8 5、 6 1 8 6、 6 1 8 7、 6 1 9 1、 6 2 0 8、 6 2 0 9、 6 2 3 1、 6 2 3 2、
6 2 3 3、 6 2 3 4、 6 2 3 5、 6 2 3 6、 6 2 3 7、 6 2 3 8、 6 2 3 9、 6 2 5 1、
6 2 5 6、 6 2 5 7、 6 2 5 8、 6 2 5 9、 6 2 6 0、 6 2 6 1、 6 2 6 2、 6 2 7 8、
6 2 7 9、 6 2 8 0、 6 2 8 1、 6 2 8 2、 6 2 8 6、 6 2 8 7、 6 2 8 8、 6 2 8 9、
6 2 9 0、 6 2 9 8、 6 2 9 9、 6 3 0 0、 6 3 0 1、 6 3 0 2、 6 3 0 3、 6 3 0 4、
6 3 0 5、 6 3 0 6、 6 3 0 7、 6 3 0 8、 6 3 0 9、 6 3 1 0、 6 3 1 1、 6 3 1 2、
6 3 1 3、 6 3 1 4、 6 3 1 5、 6 3 5 6、 6 3 5 7、 6 3 5 8、 6 3 7 8、 6 3 7 9、
6 3 8 7、 6 3 8 8、 6 3 8 9、 6 3 9 0、 6 3 9 1、 6 3 9 2、 6 3 9 3、 6 3 9 4、
6 3 9 5、 6 3 9 6、 6 3 9 7、 6 3 9 8、 6 3 9 9、 6 4 0 0、 6 4 0 1、 6 4 0 2、
6 4 0 3、 6 4 0 5、 6 4 0 6、 6 4 0 7、 6 4 5 1、 6 4 5 2、 6 4 5 3、 6 4 9 7、
6 4 9 8、 6 4 9 9、 6 5 0 0、 6 5 0 1、 6 5 0 2、 6 5 0 3、 6 5 0 9、 6 5 1 0、
6 5 1 1、 6 5 1 2、 6 5 1 4、 6 5 1 9、 6 5 2 0、 6 5 2 1、 6 5 2 2、 6 5 2 3、
6 5 5 0、 6 5 5 1、 6 5 5 2、 6 5 5 3、 6 5 5 4、 6 5 5 5、 6 5 5 6、 6 5 5 7、
6 5 5 8、 6 5 8 8、 6 5 8 9、 6 5 9 9、 6 6 0 0、 6 6 0 1、 6 6 0 2、 6 6 0 3、

10

20

6
6 0 4、 6 6 0 5、 6 6 0 6、 6 6 1 1、 6 6 1 2、 6 6 1 3、 6 6 1 4、 6 6 1 5、 6
6 1 6、 6 6 1 7、 6 6 1 8、 6 6 1 9、 6 6 2 0、 6 6 2 1、 6 6 2 2、 6 6 2 3、 6
6 2 4、 6 6 2 5、 6 6 2 6、 6 6 2 7、 6 6 2 8、 6 6 2 9、 6 6 3 0、 6 6 3 1、 6
6 3 2、 6 6 3 3、 6 6 3 4、 6 6 3 8、 6 6 3 9、 6 6 4 0、 6 6 4 1、 6 6 4 2、 6
6 4 3、 6 6 4 4、 6 6 8 4、 6 6 8 5、 6 6 8 6、 6 6 9 7、 6 6 9 8、 6 6 9 9、 6
7 0 0、 6 7 0 1、 6 7 1 9、 6 7 2 1、 6 7 2 3、 6 7 2 4、 6 7 5 4、 6 7 5 5、 6
7 5 6、 6 7 5 7、 6 7 5 8、 6 7 5 9、 6 7 6 0、 6 7 6 1、 6 7 6 2、 6 7 6 3、 6
7 6 4、 6 7 9 6、 6 7 9 7、 6 7 9 8、 6 7 9 9、 6 8 0 0、 6 8 0 5、 6 8 0 6、 6
8 0 7、 6 8 0 8、 6 8 0 9、 6 8 1 4、 6 8 1 5、 6 8 1 6、 6 8 1 7、 6 8 1 8、 6
8 2 4、 6 8 2 5、 6 8 2 6、 6 8 3 1、 6 8 3 2、 6 8 3 3、 6 8 3 4、 6 8 5 3、 6
8 5 4、 6 8 5 5、 6 8 5 6、 6 8 5 7、 6 8 6 0、 6 8 6 1、 6 8 6 2、 6 8 6 3、 6
8 6 4、 6 8 6 5、 6 8 6 6、 6 8 6 7、 6 8 6 8、 6 8 6 9、 6 8 7 2、 6 8 7 3、 6
8 7 5、 6 8 7 6、 6 8 7 7、 6 8 7 8、 6 8 7 9、 6 8 8 5、 6 8 8 8、 6 8 8 9、 6
8 9 0、 6 8 9 1、 6 8 9 2、 6 8 9 3、 6 8 9 4、 6 8 9 5、 6 8 9 6、 6 8 9 7、 6
8 9 8、 6 8 9 9、 6 9 0 0、 6 9 0 1、 6 9 0 2、 6 9 0 3、 6 9 0 4、 6 9 0 5、 6
9 0 6、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9 1 0、 6 9 1 1、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6
9 1 4、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9 1 8、 6 9 1 9、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6
9 2 2、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9 2 6、 6 9 2 7、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6
9 3 0、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9 3 4、 6 9 3 5、 6 9 3 6、 6 9 5 3、 6
9 5 4、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9 5 9、 6 9 6 0、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6

30

40

50

9 6 4、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6 9 6 9、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6
 9 7 2、 6 9 7 3、 6 9 8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6 9 8 8、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6
 9 9 1、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6 9 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7
 0 1 0、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7 0 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7
 0 2 0、 7 0 2 1、 7 0 3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 6、 7 0 8 7、 7 0 8 8、 7
 0 8 9、 7 0 9 0、 7 0 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7、 7 1 3 8、 7 1 3 9、 7
 1 4 0、 7 1 4 1、 7 1 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5、 7 1 4 6、 7 1 4 7、 7
 1 4 8、 7 1 4 9、 7 1 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3、 7 1 5 4、 7 1 5 5、 7
 1 9 5、 7 1 9 6、 7 1 9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7
 2 0 4、 7 2 0 5、 7 2 0 6、 7 2 0 7、 7 2 0 8、 7 2 0 9、 7 2 1 0、 7 2 1 1、 7 10
 2 1 2、 7 2 1 3、 7 2 1 4、 7 2 1 5、 7 2 1 6、 7 2 1 7、 7 2 1 8、 7 2 1 9、 7
 2 2 0、 7 2 2 1、 7 2 2 2、 7 2 2 3、 7 2 2 4、 7 2 2 5、 7 2 2 6、 7 2 2 7、 7
 2 2 8、 7 2 2 9、 7 2 3 0、 7 2 3 1、 7 2 3 2、 7 2 3 3、 7 2 3 4、 7 2 3 5、 7
 2 3 6、 7 2 3 7、 7 2 3 8、 7 2 3 9、 7 2 4 0、 7 2 4 1、 7 2 4 3、 7 2 4 4、 7
 2 4 5、 7 2 4 6、 7 2 4 7、 7 2 4 8、 7 2 4 9、 7 2 5 0、 7 2 5 1、 7 2 5 2、 7
 2 5 3、 7 2 5 4、 7 2 5 5、 7 2 5 6、 7 2 5 7、 7 2 5 8、 7 2 5 9、 7 2 6 0、 7
 2 6 1、 7 2 6 2、 7 2 6 3、 7 2 6 4、 7 2 6 5、 7 2 6 6、 7 2 6 7、 7 2 6 8、 7
 2 6 9、 7 2 7 0、 7 2 7 1、 7 2 9 1、 7 2 9 2、 7 2 9 3、 7 2 9 4、 7 2 9 5、 7
 2 9 6、 7 2 9 7、 7 2 9 8、 7 3 4 7、 7 3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7
 3 6 0、 7 3 6 1、 7 3 6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 20
 3 7 4、 7 3 7 5、 7 3 7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7
 4 1 7、 7 4 3 8、 7 4 7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6、 7
 4 7 7、 7 4 9 0、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7 4 9 8、 7 4 9 9、 7 5 0 0、 7 5 0 1、 7
 5 0 2、 7 5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7 5 0 6、 7 5 0 7、 7 5 0 8、 7 5 0 9、 7
 5 1 2、 7 5 1 3、 7 5 1 4、 7 5 1 5、 7 5 3 2、 7 5 3 3、 7 5 3 4、 7 5 3 5、 7
 5 3 7、 7 5 3 8、 7 5 3 9、 7 5 4 0、 7 5 4 1、 7 5 4 2、 7 5 4 3、 7 5 4 4、 7
 5 4 5、 7 5 4 6、 7 5 4 7、 7 5 4 8、 7 5 4 9、 7 5 5 0、 7 5 5 1、 7 5 5 2、 7
 5 5 3、 7 5 5 4、 7 5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 5 7、 7 5 5 8、 7 5 5 9、 7 5 6 0、 7
 5 8 5、 7 5 8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7 5 8 9、 7 5 9 0、 7 5 9 1、 7 5 9 2、 7
 5 9 3、 7 5 9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 5 9 9、 7 6 0 0、 7 6 0 1、 7 6 1 7、 7 30
 6 1 8、 7 6 1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7 6 2 2、 7 6 2 3、 7 6 3 8、 7 6 6 8、 7
 6 6 9、 7 6 7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7 6 7 4、 7 6 7 5、 7 6 7 6、 7 6 8 5、 7
 6 8 7、 7 6 9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7 7 1 7、 7 7 1 8、 7 7 1 9、 7 7 2 0、 7
 7 2 1、 7 7 2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7 7 2 5、 7 7 2 6、 7 7 2 7、 7 7 2 8、 7
 7 2 9、 7 7 3 0、 7 7 3 1、 7 7 3 2、 7 7 3 3、 7 7 3 4、 7 7 3 5、 7 7 3 6、 7
 7 3 7、 7 7 3 8、 7 7 3 9、 7 7 4 0、 7 7 4 1、 7 7 4 2、 7 7 4 3、 7 7 4 4、 7
 7 4 6、 7 7 4 7、 7 7 4 8、 7 7 4 9、 7 7 5 0、 7 7 5 1、 7 7 5 2、 7 7 5 7、 7
 7 5 8、 7 7 5 9、 7 7 6 0、 7 7 6 1、 7 7 6 2、 7 7 6 3、 7 7 6 4、 7 7 6 5、 7
 7 6 6、 7 7 6 7、 7 7 6 8、 7 7 9 6、 7 7 9 7、 7 8 0 5、 7 8 1 3、 7 8 1 4、 7
 8 1 5、 7 8 1 6、 7 8 1 7、 7 8 1 8、 7 8 1 9、 7 8 2 0、 7 8 2 1、 7 8 2 2、 7 40
 8 4 8、 7 8 4 9、 7 8 5 0、 7 8 5 1、 7 8 5 2、 7 8 5 3、 7 8 5 4、 7 8 5 9、 7
 8 6 0、 7 8 6 1、 7 8 6 2、 7 8 6 3、 7 8 6 4、 7 8 6 5、 7 8 6 6、 7 8 6 7、 7
 8 6 9、 7 8 7 0、 7 8 7 4、 7 8 7 5、 7 9 1 7、 7 9 1 8、 7 9 1 9、 7 9 2 5、 7
 9 2 6、 7 9 2 7、 7 9 2 8、 7 9 2 9、 7 9 4 1、 7 9 4 2、 7 9 4 3、 7 9 4 4、 7
 9 4 5、 7 9 4 6、 7 9 4 7、 7 9 4 8、 7 9 4 9、 7 9 5 0、 7 9 5 1、 7 9 5 2、 7
 9 5 3、 7 9 5 5、 7 9 5 6、 7 9 5 7、 7 9 5 8、 7 9 5 9、 7 9 6 0、 7 9 6 1、 7
 9 6 2、 7 9 6 3、 7 9 6 4、 7 9 6 6、 7 9 6 7、 7 9 6 8、 7 9 6 9、 7 9 7 0、 7
 9 7 1、 7 9 7 2、 7 9 7 4、 7 9 7 5、 7 9 7 6、 7 9 7 7、 7 9 7 8、 7 9 7 9、 7
 9 8 0、 7 9 8 1、 7 9 8 2、 7 9 8 3、 7 9 8 4、 7 9 8 5、 7 9 8 6、 7 9 8 7、 7
 9 8 8、 7 9 8 9、 7 9 9 0、 7 9 9 1、 7 9 9 2、 7 9 9 3、 7 9 9 4、 7 9 9 5、 7 50

9 9 6、 7 9 9 7、 7 9 9 8、 7 9 9 9、 8 0 0 0、 8 0 1 1、 8 0 1 2、 8 0 1 3、 8
 0 1 4、 8 0 1 5、 8 0 1 6、 8 0 1 7、 8 0 1 8、 8 0 1 9、 8 0 2 0、 8 0 2 1、 8
 0 2 2、 8 0 2 3、 8 0 2 4、 8 0 2 5、 8 0 2 6、 8 0 2 7、 8 0 2 8、 8 0 2 9、 8
 0 3 0、 8 0 4 8、 8 0 4 9、 8 0 5 0、 8 0 5 1、 8 0 5 2、 8 0 5 3、 8 0 5 4、 8
 0 5 5、 8 0 5 6、 8 0 5 7、 8 0 8 7、 8 0 8 8、 8 0 8 9、 8 0 9 0、 8 0 9 1、 8
 0 9 2、 8 0 9 5、 8 0 9 6、 8 0 9 7、 8 0 9 8、 8 0 9 9、 8 1 0 0、 8 1 0 1、 8
 1 0 2、 8 1 0 3、 8 1 0 4、 8 1 0 5、 8 1 0 6、 8 1 0 7、 8 1 1 0、 8 1 1 1、 8
 1 1 2、 8 1 1 3、 8 1 1 4、 8 1 1 5、 8 1 1 6、 8 1 1 7、 8 1 1 8、 8 1 1 9、 8
 1 2 0、 8 1 2 1、 8 1 2 2、 8 1 2 3、 8 1 2 4、 8 1 2 5、 8 1 2 6、 8 1 2 7、 8
 1 3 0、 8 1 3 1、 8 1 3 2、 8 1 3 3、 8 1 3 4、 8 1 3 5、 8 1 3 6、 8 1 4 4、 8
 1 4 5、 8 1 6 6、 8 1 6 9、 8 1 7 0、 8 1 7 1、 8 1 7 2、 8 1 7 3、 8 1 7 4、 8
 1 7 5、 8 1 7 6、 8 1 7 7、 8 1 7 8、 8 1 7 9、 8 1 8 0、 8 1 8 1、 8 1 8 2、 8
 1 8 8、 8 1 9 1、 8 1 9 2、 8 1 9 3、 8 1 9 4、 8 1 9 5、 8 1 9 6、 8 1 9 7、 8
 1 9 8、 8 2 0 9、 8 2 1 0、 8 2 1 1、 8 2 1 2、 8 2 1 5、 8 2 2 7、 8 2 3 0、 8
 2 3 1、 8 2 3 2、 8 2 3 3、 8 2 3 4、 8 2 3 5、 8 2 3 6、 8 2 3 7、 8 2 3 8、 8
 2 3 9、 8 2 4 0、 8 2 4 1、 8 2 4 2、 8 2 4 3、 8 2 4 4、 8 2 4 5、 8 2 4 6、 8
 2 4 7、 8 2 4 8、 8 2 4 9、 8 2 5 0、 8 2 5 1、 8 2 6 0、 8 2 6 1、 8 2 6 2、 8
 2 6 3、 8 2 9 9、 8 3 0 2、 8 3 0 3、 8 3 0 4、 8 3 0 5、 8 3 0 6、 8 3 5 3、 8
 3 5 4、 8 3 5 5、 8 3 5 6、 8 3 5 7、 8 3 5 8、 8 3 5 9、 8 3 6 0、 8 3 6 1、 8
 3 7 5、 8 3 7 6、 8 3 7 7、 8 3 7 8、 8 3 7 9、 8 3 8 0、 8 3 8 1、 8 3 8 2、 8
 4 1 0、 8 4 1 1、 8 4 1 2、 8 4 4 0、 8 4 5 9、 8 4 6 0、 8 4 6 1、 8 4 6 2、 8
 4 6 3、 8 4 7 4、 8 4 7 5、 8 4 7 6、 8 4 7 7、 8 4 7 8、 8 5 0 8、 8 5 0 9、 8
 5 1 0、 8 5 1 1、 8 5 1 2、 8 5 1 4、 8 5 1 5、 8 5 4 6、 8 5 4 7、 8 5 4 8、 8
 5 4 9、 8 5 5 0、 8 5 5 1、 8 5 5 2、 8 5 5 3、 8 5 5 4、 8 5 5 5、 8 5 7 0、 8
 5 7 1、 8 5 7 2、 8 5 7 3、 8 5 7 4、 8 5 7 5、 8 5 7 6、 8 5 7 7、 8 5 7 8、 8
 5 7 9、 8 5 8 0、 8 5 8 1、 8 5 8 6、 8 5 8 7、 8 5 9 3、 8 5 9 4、 8 5 9 5、 8
 5 9 6、 8 5 9 7、 8 6 0 1、 8 6 0 2、 8 6 0 3、 8 6 0 4、 8 6 0 5、 8 6 1 5、 8
 6 1 7、 8 6 1 8、 8 6 5 5、 8 6 8 6、 8 7 0 9、 8 7 1 2、 8 7 1 3、 8 7 1 4、 8
 7 1 5、 8 7 1 6、 8 7 1 7、 8 7 1 8、 8 7 1 9、 8 7 2 0、 8 7 2 1、 8 7 2 2、 8
 7 2 3、 8 7 2 4、 8 7 2 5、 8 7 2 6、 8 7 2 7、 8 7 2 8、 8 7 2 9、 8 7 3 0、 8
 7 3 1、 8 7 3 2、 8 7 3 3、 8 7 3 4、 8 7 7 0、 8 7 7 1、 8 7 8 8、 8 7 8 9、 8
 7 9 0、 8 7 9 1、 8 7 9 2、 8 7 9 3、 8 7 9 4、 8 7 9 5、 8 7 9 6、 8 7 9 7、 8
 7 9 8、 8 7 9 9、 8 8 0 0、 8 8 0 1、 8 8 0 2、 8 8 0 3、 8 8 0 4、 8 8 0 5、 8
 8 0 6、 8 8 1 0、 8 8 1 1、 8 8 1 7、 8 8 1 8、 8 8 1 9、 8 8 2 0、 8 8 2 1、 8
 8 2 2、 8 8 2 3、 8 8 2 9、 8 8 3 0、 8 8 3 7、 8 8 3 8、 8 8 3 9、 8 8 4 0、 8
 8 4 1、 8 8 4 8、 8 8 4 9、 8 8 5 0、 8 8 5 1、 8 8 5 4、 8 8 5 5、 8 8 5 6、 8
 8 5 7、 8 8 5 8、 8 8 5 9、 8 8 6 0、 8 8 6 1、 8 8 6 2、 8 8 6 3、 8 8 6 4、 8
 8 6 5、 8 8 6 7、 8 8 6 8、 8 8 7 2、 8 8 7 3、 8 8 7 4、 8 8 7 5、 8 8 7 6、 8
 8 7 8、 8 8 7 9、 8 8 8 1、 8 8 8 2、 8 8 8 3、 8 8 8 4、 8 8 8 5、 8 8 8 6、 8
 8 8 7、 8 8 8 8、 8 8 8 9、 8 8 9 0、 8 8 9 1、 8 8 9 2、 8 8 9 3、 8 8 9 4、 8
 8 9 5、 8 8 9 6、 8 8 9 7、 8 8 9 8、 8 8 9 9、 8 9 0 0、 8 9 0 1、 8 9 0 2、 8
 9 0 3、 8 9 0 4、 8 9 0 6、 8 9 1 3、 8 9 1 4、 8 9 1 5、 8 9 1 6、 8 9 1 7、 8
 9 1 8、 8 9 1 9、 8 9 2 0、 8 9 2 1、 8 9 2 5、 8 9 2 6、 8 9 2 7、 8 9 2 8、 8
 9 3 3、 8 9 3 4、 8 9 3 5、 8 9 3 6、 8 9 3 7、 8 9 3 8、 8 9 3 9、 8 9 4 0、 8
 9 4 1、 8 9 4 2、 8 9 4 3、 8 9 4 4、 8 9 4 5、 8 9 4 6、 8 9 4 7、 8 9 4 8、 8
 9 4 9、 8 9 5 0、 8 9 5 1、 8 9 5 4、 8 9 5 5、 8 9 5 6、 8 9 9 2、 8 9 9 3、 8
 9 9 4、 8 9 9 5、 8 9 9 6、 8 9 9 7、 8 9 9 8、 8 9 9 9、 9 0 0 0、 9 0 0 1、 9
 0 0 2、 9 0 0 3、 9 0 1 0、 9 0 1 1、 9 0 1 2、 9 0 1 3、 9 0 1 4、 9 0 1 8、 9
 0 1 9、 9 0 2 0、 9 0 2 1、 9 0 2 2、 9 0 2 3、 9 0 2 4、 9 0 2 5、 9 0 2 6、 9
 0 2 7、 9 0 2 8、 9 0 2 9、 9 0 3 0、 9 0 3 1、 9 0 4 1、 9 0 4 2、 9 0 4 3、 9

10

20

30

40

50

044、9045、9046、9047、9048、9049、9050、9051、9052、9053、9054、9055、9056、9057、9058、9059、9065、9066、9087、9088、9091、9092、9093、9094、9095、9096、9097、9098、9103、9104、9105、9106、9107、9108、9109、9110、9123、9124、9125、9126、9127、9128、9129、9130、9131、9133、9134、9135、9136、9137、9145、9146、9147、9148、9149、9150、9151、9160、9161、9162、9163、9201、9203を含み得るが、こ

れらに限定されない。

10

【1218】

食道癌

食道癌は、食道の内側の組織に発生する癌である。食道癌には2つの一般的な種類があり、悪性になる細胞の種類に応じた名称が付けられる。扁平上皮癌は、食道を裏打ちしている薄くて平たい細胞に発生する癌である(類表皮癌とも呼ばれる)。粘液等の液体を産出し放出する腺(分泌)細胞に発生する癌は、腺癌と呼ばれる。食道癌に関連する一般的な症状は、苦痛または困難な嚥下、体重減少、胸骨の後ろの痛み、嘔声および咳、および消化不良、および胸焼けを含むが、これらに限定されない。

【1219】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、食道癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、食道癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、食道癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、4825、4826、4827、4828、4829、4830、4832、4854、4855、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4863、4864、4865、4866、4867、4868、4869、4870、4871、4872、4873、4885、4886、4887、4888、4889、4890、4891、4892、4893、4894、4911、4912、4913、4914、4915、4916、4917、4918、4919、4920、4960、4961、4962、4963、4964、4965、4966、4967、4968、4969、4970、4971、4972、4973、4974、4975、4976、4977、4978、4979、4980、4981、4982、4983、4984、4985、4986、4987、4988、4989、4990、4991、4992、4993、4994、4995、4996、4997、4998、4999、5000、5001、5002、5008、5009、5010、5011、5012、5013、5014、5015、5016、5017、5018、5019、5020、5021、5022、5023、5024、5025、5026、5027、5028、5030、5031、503

20

30

40

50

2、5033、5034、5035、5036、5037、5038、5039、5040、5041、5042、5043、5044、5045、5046、5047、5048、5049、5050、5051、5052、5053、5054、5055、5056、5057、5058、5059、5060、5061、5062、5063、5064、5065、5066、5067、5068、5069、5070、5071、5072、5073、5074、5075、5076、5077、5078、5079、5103、5104、5105、5106、5107、5108、5109、5110、5118、5119、5120、5121、5122、5123、5124、5125、5126、5127、5128、5129、5130、5131、5132、5133、5134、5135、5136、5137、5138、5139、5140、5141、5144、5145、5146、5147、5148、5149、5150、5151、5152、5153、5154、5155、5156、5157、5158、5159、5160、5161、5162、5163、5164、5165、5166、5167、5168、5169、5170、5171、5172、5173、5174、5175、5176、5177、5178、5182、5183、5184、5185、5186、5187、5188、5189、5190、5191、5192、5193、5194、5195、5196、5197、5198、5199、5200、5201、5202、5203、5204、5205、5206、5207、5208、5209、5210、5211、5212、5213、5230、5231、5252、5253、5254、5255、5256、5257、5258、5259、5260、5261、5262、5263、5264、5265、5266、5267、5268、5269、5270、5271、5279、5291、5292、5293、5294、5295、5296、5297、5298、5299、5300、5301、5302、5303、5304、5305、5306、5307、5308、5309、5310、5311、5312、5313、5314、5315、5316、5317、5318、5319、5320、5321、5322、5323、5324、5325、5326、5327、5328、5329、5330、5331、5332、5333、5334、5335、5336、5337、5338、5339、5340、5341、5342、5343、5344、5345、5346、5347、5348、5349、5350、5351、5352、5353、5354、5355、5356、5357、5358、5359、5360、5361、5362、5363、5364、5365、5366、5367、5368、5369、5370、5371、5372、5373、5374、5375、5376、5377、5378、5379、5380、5381、5382、5383、5384、5385、5386、5387、5388、5389、5390、5391、5392、5393、5419、5420、5421、5426、5427、5428、5429、5438、5447、5448、5449、5450、5451、5452、5453、5454、5455、5456、5457、5458、5459、5460、5461、5462、5463、5464、5465、5469、5470、5477、5478、5479、5480、5481、5482、5490、5491、5492、5493、5494、5495、5496、5497、5498、5499、5504、5505、5506、5507、5508、5509、5510、5511、5512、5513、5514、5515、5516、5517、5518、5519、5520、5521、5522、5523、5524、5525、5526、5527、5528、5529、5530、5531、5532、5533、5534、5535、5536、5548、5549、5551、5552、5553、5554、5555、5556、5557、5558、5559、5560、5561、5562、5563、5564、5565、5566、5567、5568、5569、5570、5571、5577、5578、5579、5580、5581、5591、5592、5593、5594、5595、5596、5605、5606、5607、5608、5609、5610、5611、5616、5617、5618、5619、5620、5621、5622、5623、5631、5632、5633

10

20

30

40

50

3、5638、5639、5640、5671、5672、5673、5674、567
 5、5676、5677、5678、5679、5680、5681、5688、568
 9、5690、5691、5692、5693、5694、5695、5696、569
 7、5698、5699、5700、5701、5702、5703、5708、570
 9、5710、5711、5712、5713、5714、5715、5716、571
 7、5727、5740、5741、5743、5744、5745、5746、574
 7、5748、5749、5750、5751、5755、5757、5758、575
 9、5760、5761、5762、5763、5764、5765、5766、576
 7、5768、5769、5770、5772、5773、5775、5776、577
 7、5778、5779、5780、5783、5784、5785、5786、578 10
 7、5788、5789、5790、5791、5792、5793、5794、579
 5、5796、5797、5798、5799、5800、5801、5802、580
 3、5811、5812、5813、5814、5821、5822、5823、582
 4、5825、5826、5827、5828、5829、5830、5831、583
 3、5834、5836、5837、5838、5839、5848、5849、585
 0、5851、5852、5853、5854、5855、5864、5865、586
 6、5867、5868、5875、5876、5877、5878、5880、588
 1、5882、5883、5884、5885、5886、5887、5888、588
 9、5890、5891、5892、5893、5894、5895、5896、589 20
 7、5898、5899、5907、5908、5909、5911、5912、591
 3、5914、5915、5916、5917、5918、5919、5920、592
 1、5922、5929、5950、5951、5952、5953、5954、595
 5、5956、5963、5967、5969、5970、5982、5983、598
 4、5985、5986、5987、5988、5997、5998、5999、600
 0、6001、6002、6068、6069、6070、6071、6072、607
 4、6075、6076、6077、6078、6080、6081、6082、608
 3、6084、6085、6086、6087、6088、6089、6090、609
 1、6092、6093、6094、6095、6096、6097、6098、610
 0、6101、6102、6103、6105、6106、6107、6108、610 30
 9、6110、6111、6112、6113、6114、6115、6116、611
 7、6118、6119、6120、6121、6122、6123、6124、612
 8、6130、6142、6143、6144、6145、6146、6147、614
 8、6149、6151、6152、6153、6154、6155、6156、615
 7、6169、6170、6171、6172、6173、6174、6175、617
 6、6177、6178、6179、6180、6181、6182、6185、618
 6、6187、6191、6208、6209、6231、6232、6233、623
 4、6235、6236、6237、6238、6239、6251、6256、625
 7、6258、6259、6260、6261、6262、6278、6279、628
 0、6281、6282、6286、6287、6288、6289、6290、629 40
 8、6299、6300、6301、6302、6303、6304、6305、630
 6、6307、6308、6309、6310、6311、6312、6313、631
 4、6315、6356、6357、6358、6378、6379、6387、638
 8、6389、6390、6391、6392、6393、6394、6395、639
 6、6397、6398、6399、6400、6401、6402、6403、640
 5、6406、6407、6451、6452、6453、6497、6498、649
 9、6500、6501、6502、6503、6509、6510、6511、651
 2、6514、6519、6520、6521、6522、6523、6549、655
 0
 、6551、6552、6553、6554、6555、6556、6557、6558
 、6588、6589、6599、6600、6601、6602、6603、6604 50

、 6 6 0 5、 6 6 0 6、 6 6 1 1、 6 6 1 2、 6 6 1 3、 6 6 1 4、 6 6 1 5、 6 6 1 6
、 6 6 1 7、 6 6 1 8、 6 6 1 9、 6 6 2 0、 6 6 2 1、 6 6 2 2、 6 6 2 3、 6 6 2 4
、 6 6 2 5、 6 6 2 6、 6 6 2 7、 6 6 2 8、 6 6 2 9、 6 6 3 0、 6 6 3 1、 6 6 3 2
、 6 6 3 3、 6 6 3 4、 6 6 3 8、 6 6 3 9、 6 6 4 0、 6 6 4 1、 6 6 4 2、 6 6 4 3
、 6 6 4 4、 6 6 8 4、 6 6 8 5、 6 6 8 6、 6 6 9 7、 6 6 9 8、 6 6 9 9、 6 7 0 0
、 6 7 0 1、 6 7 1 9、 6 7 2 1、 6 7 2 3、 6 7 2 4、 6 7 5 4、 6 7 5 5、 6 7 5 6
、 6 7 5 7、 6 7 5 8、 6 7 5 9、 6 7 6 0、 6 7 6 1、 6 7 6 2、 6 7 6 3、 6 7 6 4
、 6 7 9 6、 6 7 9 7、 6 7 9 8、 6 7 9 9、 6 8 0 0、 6 8 0 5、 6 8 0 6、 6 8 0 7
、 6 8 0 8、 6 8 0 9、 6 8 1 4、 6 8 1 5、 6 8 1 6、 6 8 1 7、 6 8 1 8、 6 8 2 4
、 6 8 2 5、 6 8 2 6、 6 8 3 1、 6 8 3 2、 6 8 3 3、 6 8 3 4、 6 8 5 3、 6 8 5 4 10
、 6 8 5 5、 6 8 5 6、 6 8 5 7、 6 8 6 0、 6 8 6 1、 6 8 6 2、 6 8 6 3、 6 8 6 4
、 6 8 6 5、 6 8 6 6、 6 8 6 7、 6 8 6 8、 6 8 6 9、 6 8 7 2、 6 8 7 3、 6 8 7 5
、 6 8 7 6、 6 8 7 7、 6 8 7 8、 6 8 7 9、 6 8 8 5、 6 8 8 8、 6 8 8 9、 6 8 9 0
、 6 8 9 1、 6 8 9 2、 6 8 9 3、 6 8 9 4、 6 8 9 5、 6 8 9 6、 6 8 9 7、 6 8 9 8
、 6 8 9 9、 6 9 0 0、 6 9 0 1、 6 9 0 2、 6 9 0 3、 6 9 0 4、 6 9 0 5、 6 9 0 6
、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9 1 0、 6 9 1 1、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4
、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9 1 8、 6 9 1 9、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2
、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9 2 6、 6 9 2 7、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0
、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9 3 4、 6 9 3 5、 6 9 3 6、 6 9 5 3、 6 9 5 4
、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9 5 9、 6 9 6 0、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4 20
、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6 9 6 9、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2
、 6 9 7 3、 6 9 8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6 9 8 8、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1
、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6 9 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0
、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7 0 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0
、 7 0 2 1、 7 0 3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 6、 7 0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9
、 7 0 9 0、 7 0 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7、 7 1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0
、 7 1 4 1、 7 1 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5、 7 1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8
、 7 1 4 9、 7 1 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3、 7 1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 9 5
、 7 1 9 6、 7 1 9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7 2 0 4
、 7 2 0 5、 7 2 0 6、 7 2 0 7、 7 2 0 8、 7 2 0 9、 7 2 1 0、 7 2 1 1、 7 2 1 2 30
、 7 2 1 3、 7 2 1 4、 7 2 1 5、 7 2 1 6、 7 2 1 7、 7 2 1 8、 7 2 1 9、 7 2 2 0
、 7 2 2 1、 7 2 2 2、 7 2 2 3、 7 2 2 4、 7 2 2 5、 7 2 2 6、 7 2 2 7、 7 2 2 8
、 7 2 2 9、 7 2 3 0、 7 2 3 1、 7 2 3 2、 7 2 3 3、 7 2 3 4、 7 2 3 5、 7 2 3 6
、 7 2 3 7、 7 2 3 8、 7 2 3 9、 7 2 4 0、 7 2 4 1、 7 2 4 3、 7 2 4 4、 7 2 4 5
、 7 2 4 6、 7 2 4 7、 7 2 4 8、 7 2 4 9、 7 2 5 0、 7 2 5 1、 7 2 5 2、 7 2 5 3
、 7 2 5 4、 7 2 5 5、 7 2 5 6、 7 2 5 7、 7 2 5 8、 7 2 5 9、 7 2 6 0、 7 2 6 1
、 7 2 6 2、 7 2 6 3、 7 2 6 4、 7 2 6 5、 7 2 6 6、 7 2 6 7、 7 2 6 8、 7 2 6 9
、 7 2 7 0、 7 2 7 1、 7 2 9 1、 7 2 9 2、 7 2 9 3、 7 2 9 4、 7 2 9 5、 7 2 9 6
、 7 2 9 7、 7 2 9 8、 7 3 4 7、 7 3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7 3 6 0
、 7 3 6 1、 7 3 6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 3 7 4 40
、 7 3 7 5、 7 3 7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7 4 1 7
、 7 4 3 8、 7 4 7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6、 7 4 7 7
、 7 4 9 0、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7 4 9 8、 7 4 9 9、 7 5 0 0、 7 5 0 1、 7 5 0 2
、 7 5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7 5 0 6、 7 5 0 7、 7 5 0 8、 7 5 0 9、 7 5 1 0
、 7 5 1 1、 7 5 1 2、 7 5 1 3、 7 5 1 4、 7 5 1 5、 7 5 3 2、 7 5 3 3、 7 5 3 4
、 7 5 3 5、 7 5 3 7、 7 5 3 8、 7 5 3 9、 7 5 4 0、 7 5 4 1、 7 5 4 2、 7 5 4 3
、 7 5 4 4、 7 5 4 5、 7 5 4 6、 7 5 4 7、 7 5 4 8、 7 5 4 9、 7 5 5 0、 7 5 5 1
、 7 5 5 2、 7 5 5 3、 7 5 5 4、 7 5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 5 7、 7 5 5 8、 7 5 5 9
、 7 5 6 0、 7 5 8 5、 7 5 8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7 5 8 9、 7 5 9 0、 7 5 9 1
、 7 5 9 2、 7 5 9 3、 7 5 9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 5 9 9、 7 6 0 0、 7 6 0 1 50

、 7 6 1 7、 7 6 1 8、 7 6 1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7 6 2 2、 7 6 2 3、 7 6 3 8
、 7 6 6 8、 7 6 6 9、 7 6 7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7 6 7 4、 7 6 7 5、 7 6 7 6
、 7 6 8 5、 7 6 8 7、 7 6 9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7 7 1 7、 7 7 1 8、 7 7 1 9
、 7 7 2 0、 7 7 2 1、 7 7 2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7 7 2 5、 7 7 2 6、 7 7 2 7
、 7 7 2 8、 7 7 2 9、 7 7 3 0、 7 7 3 1、 7 7 3 2、 7 7 3 3、 7 7 3 4、 7 7 3 5
、 7 7 3 6、 7 7 3 7、 7 7 3 8、 7 7 3 9、 7 7 4 0、 7 7 4 1、 7 7 4 2、 7 7 4 3
、 7 7 4 4、 7 7 4 6、 7 7 4 7、 7 7 4 8、 7 7 4 9、 7 7 5 0、 7 7 5 1、 7 7 5 2
、 7 7 5 7、 7 7 5 8、 7 7 5 9、 7 7 6 0、 7 7 6 1、 7 7 6 2、 7 7 6 3、 7 7 6 4
、 7 7 6 5、 7 7 6 6、 7 7 6 7、 7 7 6 8、 7 7 9 6、 7 7 9 7、 7 8 0 5、 7 8 1 3
、 7 8 1 4、 7 8 1 5、 7 8 1 6、 7 8 1 7、 7 8 1 8、 7 8 1 9、 7 8 2 0、 7 8 2 1 10
、 7 8 2 2、 7 8 4 8、 7 8 4 9、 7 8 5 0、 7 8 5 1、 7 8 5 2、 7 8 5 3、 7 8 5 4
、 7 8 5 9、 7 8 6 0、 7 8 6 1、 7 8 6 2、 7 8 6 3、 7 8 6 4、 7 8 6 5、 7 8 6 6
、 7 8 6 7、 7 8 6 9、 7 8 7 0、 7 8 7 4、 7 8 7 5、 7 9 1 7、 7 9 1 8、 7 9 1 9
、 7 9 2 5、 7 9 2 6、 7 9 2 7、 7 9 2 8、 7 9 2 9、 7 9 4 1、 7 9 4 2、 7 9 4 3
、 7 9 4 4、 7 9 4 5、 7 9 4 6、 7 9 4 7、 7 9 4 8、 7 9 4 9、 7 9 5 0、 7 9 5 1
、 7 9 5 2、 7 9 5 3、 7 9 5 5、 7 9 5 6、 7 9 5 7、 7 9 5 8、 7 9 5 9、 7 9 6 0
、 7 9 6 1、 7 9 6 2、 7 9 6 3、 7 9 6 4、 7 9 6 5、 7 9 6 6、 7 9 6 7、 7 9 6 8
、 7 9 6 9、 7 9 7 0、 7 9 7 1、 7 9 7 2、 7 9 7 4、 7 9 7 5、 7 9 7 6、 7 9 7 7
、 7 9 7 8、 7 9 7 9、 7 9 8 0、 7 9 8 1、 7 9 8 2、 7 9 8 3、 7 9 8 4、 7 9 8 5
、 7 9 8 6、 7 9 8 7、 7 9 8 8、 7 9 8 9、 7 9 9 0、 7 9 9 1、 7 9 9 2、 7 9 9 3 20
、 7 9 9 4、 7 9 9 5、 7 9 9 6、 7 9 9 7、 7 9 9 8、 7 9 9 9、 8 0 0 0、 8 0 1 1
、 8 0 1 2、 8 0 1 3、 8 0 1 4、 8 0 1 5、 8 0 1 6、 8 0 1 7、 8 0 1 8、 8 0 1 9
、 8 0 2 0、 8 0 2 1、 8 0 2 2、 8 0 2 3、 8 0 2 4、 8 0 2 5、 8 0 2 6、 8 0 2 7
、 8 0 2 8、 8 0 2 9、 8 0 3 0、 8 0 4 8、 8 0 4 9、 8 0 5 0、 8 0 5 1、 8 0 5 2
、 8 0 5 3、 8 0 5 4、 8 0 5 5、 8 0 5 6、 8 0 5 7、 8 0 8 7、 8 0 8 8、 8 0 8 9
、 8 0 9 0、 8 0 9 1、 8 0 9 2、 8 0 9 5、 8 0 9 6、 8 0 9 7、 8 0 9 8、 8 0 9 9
、 8 1 0 0、 8 1 0 1、 8 1 0 2、 8 1 0 3、 8 1 0 4、 8 1 0 5、 8 1 0 6、 8 1 0 7
、 8 1 1 0、 8 1 1 1、 8 1 1 2、 8 1 1 3、 8 1 1 4、 8 1 1 5、 8 1 1 6、 8 1 1 7
、 8 1 1 8、 8 1 1 9、 8 1 2 0、 8 1 2 1、 8 1 2 2、 8 1 2 3、 8 1 2 4、 8 1 2 5
、 8 1 2 6、 8 1 2 7、 8 1 3 0、 8 1 3 1、 8 1 3 2、 8 1 3 3、 8 1 3 4、 8 1 3 5 30
、 8 1 3 6、 8 1 4 4、 8 1 4 5、 8 1 6 6、 8 1 6 9、 8 1 7 0、 8 1 7 1、 8 1 7 2
、 8 1 7 3、 8 1 7 4、 8 1 7 5、 8 1 7 6、 8 1 7 7、 8 1 7 8、 8 1 7 9、 8 1 8 0
、 8 1 8 1、 8 1 8 2、 8 1 8 8、 8 1 9 1、 8 1 9 2、 8 1 9 3、 8 1 9 4、 8 1 9 5
、 8 1 9 6、 8 1 9 7、 8 1 9 8、 8 1 9 9、 8 2 0 0、 8 2 0 1、 8 2 0 9、 8 2 1 0
、 8 2 1 1、 8 2 1 2、 8 2 1 5、 8 2 2 7、 8 2 3 0、 8 2 3 1、 8 2 3 2、 8 2 3 3
、 8 2 3 4、 8 2 3 5、 8 2 3 6、 8 2 3 7、 8 2 3 8、 8 2 3 9、 8 2 4 0、 8 2 4 1
、 8 2 4 2、 8 2 4 3、 8 2 4 4、 8 2 4 5、 8 2 4 6、 8 2 4 7、 8 2 4 8、 8 2 4 9
、 8 2 5 0、 8 2 5 1、 8 2 6 0、 8 2 6 1、 8 2 6 2、 8 2 6 3、 8 2 9 9、 8 3 0 2
、 8 3 0 3、 8 3 0 4、 8 3 0 5、 8 3 0 6、 8 3 5 3、 8 3 5 4、 8 3 5 5、 8 3 5 6
、 8 3 5 7、 8 3 5 8、 8 3 5 9、 8 3 6 0、 8 3 6 1、 8 3 7 5、 8 3 7 6、 8 3 7 7 40
、 8 3 7 8、 8 3 7 9、 8 3 8 0、 8 3 8 1、 8 3 8 2、 8 4 1 0、 8 4 1 1、 8 4 1 2
、 8 4 4 0、 8 4 5 9、 8 4 6 0、 8 4 6 1、 8 4 6 2、 8 4 6 3、 8 4 7 4、 8 4 7 5
、 8 4 7 6、 8 4 7 7、 8 4 7 8、 8 5 0 8、 8 5 0 9、 8 5 1 0、 8 5 1 1、 8 5 1 2
、 8 5 1 4、 8 5 1 5、 8 5 4 6、 8 5 4 7、 8 5 4 8、 8 5 4 9、 8 5 5 0、 8 5 5 1
、 8 5 5 2、 8 5 5 3、 8 5 5 4、 8 5 5 5、 8 5 7 0、 8 5 7 1、 8 5 7 2、 8 5 7 3
、 8 5 7 4、 8 5 7 5、 8 5 7 6、 8 5 7 7、 8 5 7 8、 8 5 7 9、 8 5 8 0、 8 5 8 1
、 8 5 8 6、 8 5 8 7、 8 5 9 3、 8 5 9 4、 8 5 9 5、 8 5 9 6、 8 5 9 7、 8 6 0 1
、 8 6 0 2、 8 6 0 3、 8 6 0 4、 8 6 0 5、 8 6 1 5、 8 6 1 7、 8 6 1 8、 8 6 5 5
、 8 6 8 6、 8 7 0 9、 8 7 1 2、 8 7 1 3、 8 7 1 4、 8 7 1 5、 8 7 1 6、 8 7 1 7
、 8 7 1 8、 8 7 1 9、 8 7 2 0、 8 7 2 1、 8 7 2 2、 8 7 2 3、 8 7 2 4、 8 7 2 5 50

、 8726、 8727、 8728、 8729、 8730、 8731、 8732、 8733
 、 8734、 8770、 8771、 8788、 8789、 8790、 8791、 8792
 、 8793、 8794、 8795、 8796、 8797、 8798、 8799、 8800
 、 8801、 8802、 8803、 8804、 8805、 8806、 8810、 8811
 、 8817、 8818、 8819、 8820、 8821、 8822、 8823、 8829
 、 8830、 8837、 8838、 8839、 8840、 8841、 8848、 8849
 、 8850、 8851、 8854、 8855、 8856、 8857、 8858、 8859
 、 8860、 8861、 8862、 8863、 8864、 8865、 8867、 8868
 、 8872、 8873、 8874、 8875、 8876、 8878、 8879、 8880
 、 8881、 8882、 8883、 8884、 8885、 8886、 8887、 8888
 、 8889、 8890、 8891、 8892、 8893、 8894、 8895、 8896
 、 8897、 8898、 8899、 8900、 8901、 8902、 8903、 8904
 、 8906、 8913、 8914、 8915、 8916、 8917、 8918、 8919
 、 8920、 8921、 8925、 8926、 8927、 8928、 8933、 8934
 、 8935、 8936、 8937、 8938、 8939、 8940、 8941、 8942
 、 8943、 8944、 8945、 8946、 8947、 8948、 8949、 8950
 、 8951、 8954、 8955、 8956、 8992、 8993、 8994、 8995
 、 8996、 8997、 8998、 8999、 9000、 9001、 9002、 9003
 、 9010、 9011、 9012、 9013、 9014、 9018、 9019、 9020
 、 9021、 9022、 9023、 9024、 9025、 9026、 9027、 9028
 、 9029、 9030、 9031、 9041、 9042、 9043、 9044、 9045
 、 9046、 9047、 9048、 9049、 9050、 9051、 9052、 9053
 、 9054、 9055、 9056、 9057、 9058、 9059、 9065、 9066
 、 9087、 9088、 9091、 9092、 9093、 9094、 9095、 9096
 、 9097、 9098、 9103、 9104、 9105、 9106、 9107、 9108
 、 9109、 9110、 9123、 9124、 9125、 9126、 9127、 9128

10

20

、
 9129、 9130、 9131、 9133、 9134、 9135、 9136、 9137、
 9145、 9146、 9147、 9148、 9149、 9150、 9151、 9160、
 9161、 9162、 9163、 9201、 9203を含み得るが、これらに限定されな

30

【1220】

家族性癌症候群

家族性癌症候群は、対象の癌になる遺伝的素因を表す。全ての癌の5～10%は遺伝性であり、1つの血族から別の血族へと受け継いだ特異的遺伝子における特異性によって受け継がれる。これらの遺伝子変化の1つを受け継いだ対象は生涯のうちに癌になる可能性が高い。家族性癌症候群は毛細血管拡張性運動失調、基底細胞母斑症候群、母斑性基底細胞癌症候群、ゴーリン症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、バート-ホッジ-デュープ症候群、ブルーム症候群、遺伝性乳癌および/または卵巣癌、カーニー複合、I型およびII型、家族性脊索腫、結腸癌、遺伝性非ポリポーシス-リンチ症候群、コストロ症候群、顔面皮膚骨格(Facio-Cutaneous-Skeletal)症候群、カウデン症候群、先天性角化不全症、食道癌に伴う肥厚化、食道癌に伴う手掌足底角化症、ハウエル-エバンス症候群、遺伝性多発性外骨症、ファンコニ貧血、遺伝性びまん性胃癌、消化管間質腫瘍、多発性消化管間質腫瘍、家族性上皮小体機能亢進症、急性骨髄性白血病、家族性白血病、慢性リンパ性白血病、リー-フラウメニ症候群、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、遺伝性多発性メラノーマ、多彩異数性モザイク、多発性内分泌腺腫症I型、2A型および2B型、家族性甲状腺髄様癌、家族性多発性骨髄腫、遺伝性神経芽細胞腫、神経線維腫症1型および2型、ナイミーヘン染色体不安定症候群、遺伝性膀胱癌、遺伝性傍神経節腫、ポイツ-イエガス症候群、家族性腺腫性ポリポーシス、家族性若年性ポリポーシス、MYH関連ポリポーシス、遺伝性前立腺癌、多発性皮膚平滑筋種およ

40

50

び子宮平滑筋種を伴う遺伝性腎細胞癌、遺伝性腎細胞癌、遺伝性乳頭状腎細胞癌、ラブドイド素因症候群、ロートムンド-トムソン症候群、シンプソン・ゴラビ・ベームル症候群、家族性精巢胚細胞腫瘍、家族性非髄様甲状腺癌、結節性硬化症複合体、フォンヒッペル-リングウ症候群、家族性ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、ウェルナー症候群、家族性ウィルムス腫瘍および色素性乾皮症等の障害を含むが、これらに限定されない。

【 1 2 2 1 】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A は、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、家族性癌症候群と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A は、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、家族性癌症候群と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A は、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、家族性癌症候群と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号 4 7 0 4、4 7 0 5、4 7 0 6、4 7 0 7、4 7 0 8、4 7 0 9、4 7 1 0、4 7 1 1、4 7 1 2、4 7 1 3、4 7 1 4、4 7 1 5、4 7 1 6、4 7 1 7、4 7 1 8、4 7 1 9、4 7 2 0、4 7 2 1、4 7 2 2、4 7 2 3、4 7 2 4、4 7 2 5、4 7 2 6、4 7 2 7、4 7 2 8、4 7 2 9、4 7 3 0、4 7 3 1、4 7 3 2、4 7 3 3、4 7 3 4、4 7 3 5、4 7 3 6、4 7 3 7、4 7 3 8、4 7 3 9、4 7 4 0、4 7 4 1、4 7 4 2、4 7 4 3、4 7 4 4、4 7 4 5、4 7 4 6、4 7 4 7、4 7 4 8、4 7 4 9、4 7 5 0、4 7 5 1、4 7 5 2、4 7 5 3、4 7 5 4、4 7 5 5、4 7 5 6、4 7 5 7、4 7 5 8、4 7 5 9、4 7 6 0、4 7 6 1、4 7 6 2、4 7 6 3、4 7 6 4、4 7 6 5、4 7 6 6、4 7 6 7、4 7 6 8、4 7 6 9、4 7 7 0、4 7 7 1、4 7 7 2、4 7 7 3、4 7 7 4、4 7 7 5、4 7 7 6、4 7 7 7、4 7 7 8、4 7 7 9、4 7 8 0、4 7 8 1、4 7 8 2、4 7 8 3、4 7 8 4、4 7 8 5、4 7 8 6、4 7 8 7、4 7 8 8、4 7 8 9、4 7 9 0、4 7 9 1、4 7 9 2、4 7 9 3、4 7 9 4、4 7 9 5、4 7 9 6、4 7 9 7、4 7 9 8、4 7 9 9、4 8 0 0、4 8 0 1、4 8 0 2、4 8 0 3、4 8 0 4、4 8 0 5、4 8 0 6、4 8 0 7、4 8 0 8、4 8 0 9、4 8 1 0、4 8 1 1、4 8 1 2、4 8 1 3、4 8 1 4、4 8 1 5、4 8 1 6、4 8 1 7、4 8 1 8、4 8 1 9、4 8 2 0、4 8 2 1、4 8 2 2、4 8 2 3、4 8 2 4、4 8 2 5、4 8 2 6、4 8 2 7、4 8 2 8、4 8 2 9、4 8 3 0、4 8 3 1、4 8 3 2、4 8 3 3、4 8 3 4、4 8 3 5、4 8 3 6、4 8 3 7、4 8 3 8、4 8 3 9、4 8 4 0、4 8 4 1、4 8 4 2、4 8 4 3、4 8 4 4、4 8 4 5、4 8 4 6、4 8 4 7、4 8 4 8、4 8 4 9、4 8 5 0、4 8 5 1、4 8 5 2、4 8 5 3、4 8 5 4、4 8 5 5、4 8 5 6、4 8 5 7、4 8 5 8、4 8 5 9、4 8 6 0、4 8 6 1、4 8 6 2、4 8 6 3、4 8 6 4、4 8 6 5、4 8 6 6、4 8 6 7、4 8 6 8、4 8 6 9、4 8 7 0、4 8 7 1、4 8 7 2、4 8 7 3、4 8 7 4、4 8 7 5、4 8 7 6、4 8 7 7、4 8 7 8、4 8 7 9、4 8 8 0、4 8 8 1、4 8 8 2、4 8 8 3、4 8 8 4、4 8 8 5、4 8 8 6、4 8 8 7、4 8 8 8、4 8 8 9、4 8 9 0、4 8 9 1、4 8 9 2、4 8 9 3、4 8 9 4、4 8 9 5、4 8 9 6、4 8 9 7、4 8 9 8、4 8 9 9、4 9 0 0、4 9 0 1、4 9 0 2、4 9 0 3、4 9 0 4、4 9 0 5、4 9 0 6、4 9 0 7、4 9 0 8、4 9 0 9、4 9 1 0、4 9 1 1、4 9 1 2、4 9 1 3、4 9 1 4、4 9 1 5、4 9 1 6、4 9 1 7、4 9 1 8、4 9 1 9、4 9 2 0、4 9 2 1、4 9 2 2、4 9 2 3、4 9 2 4、4 9 2 5、4 9 2 6、4 9 2 7、4 9 2 8、4 9 2 9、4 9 3 0、4 9 3 1、4 9 3 2、4 9 3 3、4 9 3 4、4 9 3 5、4 9 3 6、4 9 3 7、4 9 3 8、4 9 3 9、4 9 4 0、4 9 4 1、4 9 4 2、4 9 4 3、4 9 4 4、4 9 4 5、4 9 4 6、4 9 4 7、4

10

20

30

40

50

40、5741、5742、5743、5744、5745、5746、5747、57
48、5749、5750、5751、5752、5753、5754、5755、57
56、5757、5758、5759、5760、5761、5762、5763、57
64、5765、5766、5767、5768、5769、5770、5771、57
72、5773、5774、5775、5776、5777、5778、5779、57
80、5781、5782、5783、5784、5785、5786、5787、57
88、5789、5790、5791、5792、5793、5794、5795、57
96、5797、5798、5799、5800、5801、5802、5803、58
04、5805、5806、5807、5808、5809、5810、5811、58
12、5813、5814、5815、5816、5817、5818、5819、58 10
20、5821、5822、5823、5824、5825、5826、5827、58
28、5829、5830、5831、5832、5833、5834、5835、58
36、5837、5838、5839、5840、5841、5842、5843、58
44、5845、5846、5847、5848、5849、5850、5851、58
52、5853、5854、5855、5856、5857、5858、5859、58
60、5861、5862、5863、5864、5865、5866、5867、58
68、5869、5870、5871、5872、5873、5874、5875、58
76、5877、5878、5879、5880、5881、5882、5883、58
84、5885、5886、5887、5888、5889、5890、5891、58
92、5893、5894、5895、5896、5897、5898、5899、59 20
00、5901、5902、5903、5904、5905、5906、5907、59
08、5909、5910、5911、5912、5913、5914、5915、59
16、5917、5918、5919、5920、5921、5922、5923、59
24、5925、5926、5927、5928、5929、5930、5931、59
32、5933、5934、5935、5936、5937、5938、5939、59
40、5941、5942、5943、5944、5945、5946、5947、59
48、5949、5950、5951、5952、5953、5954、5955、59
56、5957、5958、5959、5960、5961、5962、5963、59
64、5965、5966、5967、5968、5969、5970、5971、59
72、5973、5974、5975、5976、5977、5978、5979、59 30
80、5981、5982、5983、5984、5985、5986、5987、59
88、5989、5990、5991、5992、5993、5994、5995、59
96、5997、5998、5999、6000、6001、6002、6003、60
04、6005、6006、6007、6008、6009、6010、6011、60
12、6013、6014、6015、6016、6017、6018、6019、60
20、6021、6022、6023、6024、6025、6026、6027、60
28、6029、6030、6031、6032、6033、6034、6035、60
36、6037、6038、6039、6040、6041、6042、6043、60
44、6045、6046、6047、6048、6049、6050、6051、60
52、6053、6054、6055、6056、6057、6058、6059、60 40
60、6061、6062、6063、6064、6065、6066、6067、60
68、6069、6070、6071、6072、6073、6074、6075、60
76、6077、6078、6079、6080、6081、6082、6083、60
84、6085、6086、6087、6088、6089、6090、6091、60
92、6093、6094、6095、6096、6097、6098、6099、61
00、6101、6102、6103、6104、6105、6106、6107、61
08、6109、6110、6111、6112、6113、6114、6115、61
16、6117、6118、6119、6120、6121、6122、6123、61
24、6125、6126、6127、6128、6129、6130、6131、61
32、6133、6134、6135、6136、6137、6138、6139、61 50

40、	6141、	6142、	6143、	6144、	6145、	6146、	6147、	61	
48、	6149、	6150、	6151、	6152、	6153、	6154、	6155、	61	
56、	6157、	6158、	6159、	6160、	6161、	6162、	6163、	61	
64、	6165、	6166、	6167、	6168、	6169、	6170、	6171、	61	
72、	6173、	6174、	6175、	6176、	6177、	6178、	6179、	61	
80、	6181、	6182、	6183、	6184、	6185、	6186、	6187、	61	
88、	6189、	6190、	6191、	6192、	6193、	6194、	6195、	61	
96、	6197、	6198、	6199、	6200、	6201、	6202、	6203、	62	
04、	6205、	6206、	6207、	6208、	6209、	6210、	6211、	62	
12、	6213、	6214、	6215、	6216、	6217、	6218、	6219、	62	10
20、	6221、	6222、	6223、	6224、	6225、	6226、	6227、	62	
28、	6229、	6230、	6231、	6232、	6233、	6234、	6235、	62	
36、	6237、	6238、	6239、	6240、	6241、	6242、	6243、	62	
44、	6245、	6246、	6247、	6248、	6249、	6250、	6251、	62	
52、	6253、	6254、	6255、	6256、	6257、	6258、	6259、	62	
60、	6261、	6262、	6263、	6264、	6265、	6266、	6267、	62	
68、	6269、	6270、	6271、	6272、	6273、	6274、	6275、	62	
76、	6277、	6278、	6279、	6280、	6281、	6282、	6283、	62	
84、	6285、	6286、	6287、	6288、	6289、	6290、	6291、	62	
92、	6293、	6294、	6295、	6296、	6297、	6298、	6299、	63	20
00、	6301、	6302、	6303、	6304、	6305、	6306、	6307、	63	
08、	6309、	6310、	6311、	6312、	6313、	6314、	6315、	63	
16、	6317、	6318、	6319、	6320、	6321、	6322、	6323、	63	
24、	6325、	6326、	6327、	6328、	6329、	6330、	6331、	63	
32、	6333、	6334、	6335、	6336、	6337、	6338、	6339、	63	
40、	6341、	6342、	6343、	6344、	6345、	6346、	6347、	63	
48、	6349、	6350、	6351、	6352、	6353、	6354、	6355、	63	
56、	6357、	6358、	6359、	6360、	6361、	6362、	6363、	63	
64、	6365、	6366、	6367、	6368、	6369、	6370、	6371、	63	
72、	6373、	6374、	6375、	6376、	6377、	6378、	6379、	63	30
80、	6381、	6382、	6383、	6384、	6385、	6386、	6387、	63	
88、	6389、	6390、	6391、	6392、	6393、	6394、	6395、	63	
96、	6397、	6398、	6399、	6400、	6401、	6402、	6403、	64	
04、	6405、	6406、	6407、	6408、	6409、	6410、	6411、	64	
12、	6413、	6414、	6415、	6416、	6417、	6418、	6419、	64	
20、	6421、	6422、	6423、	6424、	6425、	6426、	6427、	64	
28、	6429、	6430、	6431、	6432、	6433、	6434、	6435、	64	
36、	6437、	6438、	6439、	6440、	6441、	6442、	6443、	64	
44、	6445、	6446、	6447、	6448、	6449、	6450、	6451、	64	
52、	6453、	6454、	6455、	6456、	6457、	6458、	6459、	64	40
60、	6461、	6462、	6463、	6464、	6465、	6466、	6467、	64	
68、	6469、	6470、	6471、	6472、	6473、	6474、	6475、	64	
76、	6477、	6478、	6479、	6480、	6481、	6482、	6483、	64	
84、	6485、	6486、	6487、	6488、	6489、	6490、	6491、	64	
92、	6493、	6494、	6495、	6496、	6497、	6498、	6499、	65	
00、	6501、	6502、	6503、	6504、	6505、	6506、	6507、	65	
08、	6509、	6510、	6511、	6512、	6513、	6514、	6515、	65	
16、	6517、	6518、	6519、	6520、	6521、	6522、	6523、	65	
24、	6525、	6526、	6527、	6528、	6529、	6530、	6531、	65	
32、	6533、	6534、	6535、	6536、	6537、	6538、	6539、	65	50

4 0、6 5 4 1、6 5 4 2、6 5 4 3、6 5 4 4、6 5 4 5、6 5 4 6、6 5 4 7、6 5
4 8、6 5 4 9、6 5 5 0、6 5 5 1、6 5 5 2、6 5 5 3、6 5 5 4、6 5 5 5、6 5
5 6、6 5 5 7、6 5 5 8、6 5 5 9、6 5 6 0、6 5 6 1、6 5 6 2、6 5 6 3、6 5
6 4、6 5 6 5、6 5 6 6、6 5 6 7、6 5 6 8、6 5 6 9、6 5 7 0、6 5 7 1、6 5
7 2、6 5 7 3、6 5 7 4、6 5 7 5、6 5 7 6、6 5 7 7、6 5 7 8、6 5 7 9、6 5
8 0、6 5 8 1、6 5 8 2、6 5 8 3、6 5 8 4、6 5 8 5、6 5 8 6、6 5 8 7、6 5
8 8、6 5 8 9、6 5 9 0、6 5 9 1、6 5 9 2、6 5 9 3、6 5 9 4、6 5 9 5、6 5
9 6、6 5 9 7、6 5 9 8、6 5 9 9、6 6 0 0、6 6 0 1、6 6 0 2、6 6 0 3、6 6
0 4、6 6 0 5、6 6 0 6、6 6 0 7、6 6 0 8、6 6 0 9、6 6 1 0、6 6 1 1、6 6
1 2、6 6 1 3、6 6 1 4、6 6 1 5、6 6 1 6、6 6 1 7、6 6 1 8、6 6 1 9、6 6 10
2 0、6 6 2 1、6 6 2 2、6 6 2 3、6 6 2 4、6 6 2 5、6 6 2 6、6 6 2 7、6 6
2 8、6 6 2 9、6 6 3 0、6 6 3 1、6 6 3 2、6 6 3 3、6 6 3 4、6 6 3 5、6 6
3 6、6 6 3 7、6 6 3 8、6 6 3 9、6 6 4 0、6 6 4 1、6 6 4 2、6 6 4 3、6 6
4 4、6 6 4 5、6 6 4 6、6 6 4 7、6 6 4 8、6 6 4 9、6 6 5 0、6 6 5 1、6 6
5
2、6 6 5 3、6 6 5 4、6 6 5 5、6 6 5 6、6 6 5 7、6 6 5 8、6 6 5 9、6 6 6
0、6 6 6 1、6 6 6 2、6 6 6 3、6 6 6 4、6 6 6 5、6 6 6 6、6 6 6 7、6 6 6
8、6 6 6 9、6 6 7 0、6 6 7 1、6 6 7 2、6 6 7 3、6 6 7 4、6 6 7 5、6 6 7
6、6 6 7 7、6 6 7 8、6 6 7 9、6 6 8 0、6 6 8 1、6 6 8 2、6 6 8 3、6 6 8
4、6 6 8 5、6 6 8 6、6 6 8 7、6 6 8 8、6 6 8 9、6 6 9 0、6 6 9 1、6 6 9
2、6 6 9 3、6 6 9 4、6 6 9 5、6 6 9 6、6 6 9 7、6 6 9 8、6 6 9 9、6 7 0
0、6 7 0 1、6 7 0 2、6 7 0 3、6 7 0 4、6 7 0 5、6 7 0 6、6 7 0 7、6 7 0
8、6 7 0 9、6 7 1 0、6 7 1 1、6 7 1 2、6 7 1 3、6 7 1 4、6 7 1 5、6 7 1
6、6 7 1 7、6 7 1 8、6 7 1 9、6 7 2 0、6 7 2 1、6 7 2 2、6 7 2 3、6 7 2
4、6 7 2 5、6 7 2 6、6 7 2 7、6 7 2 8、6 7 2 9、6 7 3 0、6 7 3 1、6 7 3
2、6 7 3 3、6 7 3 4、6 7 3 5、6 7 3 6、6 7 3 7、6 7 3 8、6 7 3 9、6 7 4
0、6 7 4 1、6 7 4 2、6 7 4 3、6 7 4 4、6 7 4 5、6 7 4 6、6 7 4 7、6 7 4
8、6 7 4 9、6 7 5 0、6 7 5 1、6 7 5 2、6 7 5 3、6 7 5 4、6 7 5 5、6 7 5
6、6 7 5 7、6 7 5 8、6 7 5 9、6 7 6 0、6 7 6 1、6 7 6 2、6 7 6 3、6 7 6
4、6 7 6 5、6 7 6 6、6 7 6 7、6 7 6 8、6 7 6 9、6 7 7 0、6 7 7 1、6 7 7
2、6 7 7 3、6 7 7 4、6 7 7 5、6 7 7 6、6 7 7 7、6 7 7 8、6 7 7 9、6 7 8
0、6 7 8 1、6 7 8 2、6 7 8 3、6 7 8 4、6 7 8 5、6 7 8 6、6 7 8 7、6 7 8
8、6 7 8 9、6 7 9 0、6 7 9 1、6 7 9 2、6 7 9 3、6 7 9 4、6 7 9 5、6 7 9
6、6 7 9 7、6 7 9 8、6 7 9 9、6 8 0 0、6 8 0 1、6 8 0 2、6 8 0 3、6 8 0
4、6 8 0 5、6 8 0 6、6 8 0 7、6 8 0 8、6 8 0 9、6 8 1 0、6 8 1 1、6 8 1
2、6 8 1 3、6 8 1 4、6 8 1 5、6 8 1 6、6 8 1 7、6 8 1 8、6 8 1 9、6 8 2
0、6 8 2 1、6 8 2 2、6 8 2 3、6 8 2 4、6 8 2 5、6 8 2 6、6 8 2 7、6 8 2
8、6 8 2 9、6 8 3 0、6 8 3 1、6 8 3 2、6 8 3 3、6 8 3 4、6 8 3 5、6 8 3
6、6 8 3 7、6 8 3 8、6 8 3 9、6 8 4 0、6 8 4 1、6 8 4 2、6 8 4 3、6 8 4
4、6 8 4 5、6 8 4 6、6 8 4 7、6 8 4 8、6 8 4 9、6 8 5 0、6 8 5 1、6 8 5
2、6 8 5 3、6 8 5 4、6 8 5 5、6 8 5 6、6 8 5 7、6 8 5 8、6 8 5 9、6 8 6
0、6 8 6 1、6 8 6 2、6 8 6 3、6 8 6 4、6 8 6 5、6 8 6 6、6 8 6 7、6 8 6
8、6 8 6 9、6 8 7 0、6 8 7 1、6 8 7 2、6 8 7 3、6 8 7 4、6 8 7 5、6 8 7
6、6 8 7 7、6 8 7 8、6 8 7 9、6 8 8 0、6 8 8 1、6 8 8 2、6 8 8 3、6 8 8
4、6 8 8 5、6 8 8 6、6 8 8 7、6 8 8 8、6 8 8 9、6 8 9 0、6 8 9 1、6 8 9
2、6 8 9 3、6 8 9 4、6 8 9 5、6 8 9 6、6 8 9 7、6 8 9 8、6 8 9 9、6 9 0
0、6 9 0 1、6 9 0 2、6 9 0 3、6 9 0 4、6 9 0 5、6 9 0 6、6 9 0 7、6 9 0
8、6 9 0 9、6 9 1 0、6 9 1 1、6 9 1 2、6 9 1 3、6 9 1 4、6 9 1 5、6 9 1
6、6 9 1 7、6 9 1 8、6 9 1 9、6 9 2 0、6 9 2 1、6 9 2 2、6 9 2 3、6 9 2
4、6 9 2 5、6 9 2 6、6 9 2 7、6 9 2 8、6 9 2 9、6 9 3 0、6 9 3 1、6 9 3

2、6933、6934、6935、6936、6937、6938、6939、6940、6941、6942、6943、6944、6945、6946、6947、6948、6949、6950、6951、6952、6953、6954、6955、6956、6957、6958、6959、6960、6961、6962、6963、6964、6965、6966、6967、6968、6969、6970、6971、6972、6973、6974、6975、6976、6977、6978、6979、6980、6981、6982、6983、6984、6985、6986、6987、6988、6989、6990、6991、6992、6993、6994、6995、6996、6997、6998、6999、7000、7001、7002、7003、7004、7005、7006、7007、7008、7009、7010、7011、7012、7013、7014、7015、7016、7017、7018、7019、7020、7021、7022、7023、7024、7025、7026、7027、7028、7029、7030、7031、7032、7033、7034、7035、7036、7037、7038、7039、7040、7041、7042、7043、7044、7045、7046、7047、7048、7049、7050、7051、7052、7053、7054、7055、7056、7057、7058、7059、7060、7061、7062、7063、7064、7065、7066、7067、7068、7069、7070、7071、7072、7073、7074、7075、7076、7077、7078、7079、7080、7081、7082、7083、7084、7085、7086、7087、7088、7089、7090、7091、7092、7093、7094、7095、7096、7097、7098、7099、7100、7101、7102、7103、7104、7105、7106、7107、7108、7109、7110、7111、7112、7113、7114、7115、7116、7117、7118、7119、7120、7121、7122、7123、7124、7125、7126、7127、7128、7129、7130、7131、7132、7133、7134、7135、7136、7137、7138、7139、7140、7141、7142、7143、7144、7145、7146、7147、7148、7149、7150、7151、7152、7153、7154、7155、7156、7157、7158、7159、7160、7161、7162、7163、7164、7165、7166、7167、7168、7169、7170、7171、7172、7173、7174、7175、7176、7177、7178、7179、7180、7181、7182、7183、7184、7185、7186、7187、7188、7189、7190、7191、7192、7193、7194、7195、7196、7197、7198、7199、7200、7201、7202、7203、7204、7205、7206、7207、7208、7209、7210、7211、7212、7213、7214、7215、7216、7217、7218、7219、7220、7221、7222、7223、7224、7225、7226、7227、7228、7229、7230、7231、7232、7233、7234、7235、7236、7237、7238、7239、7240、7241、7242、7243、7244、7245、7246、7247、7248、7249、7250、7251、7252、7253、7254、7255、7256、7257、7258、7259、7260、7261、7262、7263、7264、7265、7266、7267、7268、7269、7270、7271、7272、7273、7274、7275、7276、7277、7278、7279、7280、7281、7282、7283、7284、7285、7286、7287、7288、7289、7290、7291、7292、7293、7294、7295、7296、7297、7298、7299、7300、7301、7302、7303、7304、7305、7306、7307、7308、7309、7310、7311、7312、7313、7314、7315、7316、7317、7318、7319、7320、7321、7322、7323、7324、7325、7326、7327、7328、7329、7330、7331、7332、7333

10

20

30

40

50

- 2、7333、7334、7335、7336、7337、7338、7339、7340、7341、7342、7343、7344、7345、7346、7347、7348、7349、7350、7351、7352、7353、7354、7355、7356、7357、7358、7359、7360、7361、7362、7363、7364、7365、7366、7367、7368、7369、7370、7371、7372、7373、7374、7375、7376、7377、7378、7379、7380、7381、7382、7383、7384、7385、7386、7387、7388、7389、7390、7391、7392、7393、7394、7395、7396、7397、7398、7399、7400、7401、7402、7403、7404、7405、7406、7407、7408、7409、7410、7411、7412、7413、7414、7415、7416、7417、7418、7419、7420、7421、7422、7423、7424、7425、7426、7427、7428、7429、7430、7431、7432、7433、7434、7435、7436、7437、7438、7439、7440、7441、7442、7443、7444、7445、7446、7447、7448、7449、7450、7451、7452、7453、7454、7455、7456、7457、7458、7459、7460、7461、7462、7463、7464、7465、7466、7467、7468、7469、7470、7471、7472、7473、7474、7475、7476、7477、7478、7479、7480、7481、7482、7483、7484、7485、7486、7487、7488、7489、7490、7491、7492、7493、7494、7495、7496、7497、7498、7499、7500、7501、7502、7503、7504、7505、7506、7507、7508、7509、7510、7511、7512、7513、7514、7515、7516、7517、7518、7519、7520、7521、7522、7523、7524、7525、7526、7527、7528、7529、7530、7531、7532、7533、7534、7535、7536、7537、7538、7539、7540、7541、7542、7543、7544、7545、7546、7547、7548、7549、7550、7551、7552、7553、7554、7555、7556、7557、7558、7559、7560、7561、7562、7563、7564、7565、7566、7567、7568、7569、7570、7571、7572、7573、7574、7575、7576、7577、7578、7579、7580、7581、7582、7583、7584、7585、7586、7587、7588、7589、7590、7591、7592、7593、7594、7595、7596、7597、7598、7599、7600、7601、7602、7603、7604、7605、7606、7607、7608、7609、7610、7611、7612、7613、7614、7615、7616、7617、7618、7619、7620、7621、7622、7623、7624、7625、7626、7627、7628、7629、7630、7631、7632、7633、7634、7635、7636、7637、7638、7639、7640、7641、7642、7643、7644、7645、7646、7647、7648、7649、7650、7651、7652、7653、7654、7655、7656、7657、7658、7659、7660、7661、7662、7663、7664、7665、7666、7667、7668、7669、7670、7671、7672、7673、7674、7675、7676、7677、7678、7679、7680、7681、7682、7683、7684、7685、7686、7687、7688、7689、7690、7691、7692、7693、7694、7695、7696、7697、7698、7699、7700、7701、7702、7703、7704、7705、7706、7707、7708、7709、7710、7711、7712、7713、7714、7715、7716、7717、7718、7719、7720、7721、7722、7723、7724

10

20

30

40

50

、 7725、 7726、 7727、 7728、 7729、 7730、 7731、 7732
、 7733、 7734、 7735、 7736、 7737、 7738、 7739、 7740
、 7741、 7742、 7743、 7744、 7745、 7746、 7747、 7748
、 7749、 7750、 7751、 7752、 7753、 7754、 7755、 7756
、 7757、 7758、 7759、 7760、 7761、 7762、 7763、 7764
、 7765、 7766、 7767、 7768、 7769、 7770、 7771、 7772
、 7773、 7774、 7775、 7776、 7777、 7778、 7779、 7780
、 7781、 7782、 7783、 7784、 7785、 7786、 7787、 7788
、 7789、 7790、 7791、 7792、 7793、 7794、 7795、 7796
、 7797、 7798、 7799、 7800、 7801、 7802、 7803、 7804 10
、 7805、 7806、 7807、 7808、 7809、 7810、 7811、 7812
、 7813、 7814、 7815、 7816、 7817、 7818、 7819、 7820
、 7821、 7822、 7823、 7824、 7825、 7826、 7827、 7828
、 7829、 7830、 7831、 7832、 7833、 7834、 7835、 7836
、 7837、 7838、 7839、 7840、 7841、 7842、 7843、 7844
、 7845、 7846、 7847、 7848、 7849、 7850、 7851、 7852
、 7853、 7854、 7855、 7856、 7857、 7858、 7859、 7860
、 7861、 7862、 7863、 7864、 7865、 7866、 7867、 7868
、 7869、 7870、 7871、 7872、 7873、 7874、 7875、 7876
、 7877、 7878、 7879、 7880、 7881、 7882、 7883、 7884 20
、 7885、 7886、 7887、 7888、 7889、 7890、 7891、 7892
、 7893、 7894、 7895、 7896、 7897、 7898、 7899、 7900
、 7901、 7902、 7903、 7904、 7905、 7906、 7907、 7908
、 7909、 7910、 7911、 7912、 7913、 7914、 7915、 7916
、 7917、 7918、 7919、 7920、 7921、 7922、 7923、 7924
、 7925、 7926、 7927、 7928、 7929、 7930、 7931、 7932
、 7933、 7934、 7935、 7936、 7937、 7938、 7939、 7940
、 7941、 7942、 7943、 7944、 7945、 7946、 7947、 7948
、 7949、 7950、 7951、 7952、 7953、 7954、 7955、 7956
、 7957、 7958、 7959、 7960、 7961、 7962、 7963、 7964 30
、 7965、 7966、 7967、 7968、 7969、 7970、 7971、 7972
、 7973、 7974、 7975、 7976、 7977、 7978、 7979、 7980
、 7981、 7982、 7983、 7984、 7985、 7986、 7987、 7988
、 7989、 7990、 7991、 7992、 7993、 7994、 7995、 7996
、 7997、 7998、 7999、 8000、 8001、 8002、 8003、 8004
、 8005、 8006、 8007、 8008、 8009、 8010、 8011、 8012
、 8013、 8014、 8015、 8016、 8017、 8018、 8019、 8020
、 8021、 8022、 8023、 8024、 8025、 8026、 8027、 8028
、 8029、 8030、 8031、 8032、 8033、 8034、 8035、 8036
、 8037、 8038、 8039、 8040、 8041、 8042、 8043、 8044 40
、 8045、 8046、 8047、 8048、 8049、 8050、 8051、 8052
、 8053、 8054、 8055、 8056、 8057、 8058、 8059、 8060
、 8061、 8062、 8063、 8064、 8065、 8066、 8067、 8068
、 8069、 8070、 8071、 8072、 8073、 8074、 8075、 8076
、 8077、 8078、 8079、 8080、 8081、 8082、 8083、 8084
、 8085、 8086、 8087、 8088、 8089、 8090、 8091、 8092
、 8093、 8094、 8095、 8096、 8097、 8098、 8099、 8100
、 8101、 8102、 8103、 8104、 8105、 8106、 8107、 8108
、 8109、 8110、 8111、 8112、 8113、 8114、 8115、 8116
、 8117、 8118、 8119、 8120、 8121、 8122、 8123、 8124 50

- 、 8 1 2 5、 8 1 2 6、 8 1 2 7、 8 1 2 8、 8 1 2 9、 8 1 3 0、 8 1 3 1、 8 1 3 2
- 、 8 1 3 3、 8 1 3 4、 8 1 3 5、 8 1 3 6、 8 1 3 7、 8 1 3 8、 8 1 3 9、 8 1 4 0
- 、 8 1 4 1、 8 1 4 2、 8 1 4 3、 8 1 4 4、 8 1 4 5、 8 1 4 6、 8 1 4 7、 8 1 4 8
- 、 8 1 4 9、 8 1 5 0、 8 1 5 1、 8 1 5 2、 8 1 5 3、 8 1 5 4、 8 1 5 5、 8 1 5 6
- 、 8 1 5 7、 8 1 5 8、 8 1 5 9、 8 1 6 0、 8 1 6 1、 8 1 6 2、 8 1 6 3、 8 1 6 4
- 、 8 1 6 5、 8 1 6 6、 8 1 6 7、 8 1 6 8、 8 1 6 9、 8 1 7 0、 8 1 7 1、 8 1 7 2
- 、 8 1 7 3、 8 1 7 4、 8 1 7 5、 8 1 7 6、 8 1 7 7、 8 1 7 8、 8 1 7 9、 8 1 8 0
- 、 8 1 8 1、 8 1 8 2、 8 1 8 3、 8 1 8 4、 8 1 8 5、 8 1 8 6、 8 1 8 7、 8 1 8 8
- 、 8 1 8 9、 8 1 9 0、 8 1 9 1、 8 1 9 2、 8 1 9 3、 8 1 9 4、 8 1 9 5、 8 1 9 6
- 、 8 1 9 7、 8 1 9 8、 8 1 9 9、 8 2 0 0、 8 2 0 1、 8 2 0 2、 8 2 0 3、 8 2 0 4 10
- 、 8 2 0 5、 8 2 0 6、 8 2 0 7、 8 2 0 8、 8 2 0 9、 8 2 1 0、 8 2 1 1、 8 2 1 2
- 、 8 2 1 3、 8 2 1 4、 8 2 1 5、 8 2 1 6、 8 2 1 7、 8 2 1 8、 8 2 1 9、 8 2 2 0
- 、 8 2 2 1、 8 2 2 2、 8 2 2 3、 8 2 2 4、 8 2 2 5、 8 2 2 6、 8 2 2 7、 8 2 2 8
- 、 8 2 2 9、 8 2 3 0、 8 2 3 1、 8 2 3 2、 8 2 3 3、 8 2 3 4、 8 2 3 5、 8 2 3 6
- 、 8 2 3 7、 8 2 3 8、 8 2 3 9、 8 2 4 0、 8 2 4 1、 8 2 4 2、 8 2 4 3、 8 2 4 4
- 、 8 2 4 5、 8 2 4 6、 8 2 4 7、 8 2 4 8、 8 2 4 9、 8 2 5 0、 8 2 5 1、 8 2 5 2
- 、 8 2 5 3、 8 2 5 4、 8 2 5 5、 8 2 5 6、 8 2 5 7、 8 2 5 8、 8 2 5 9、 8 2 6 0
- 、 8 2 6 1、 8 2 6 2、 8 2 6 3、 8 2 6 4、 8 2 6 5、 8 2 6 6、 8 2 6 7、 8 2 6 8
- 、 8 2 6 9、 8 2 7 0、 8 2 7 1、 8 2 7 2、 8 2 7 3、 8 2 7 4、 8 2 7 5、 8 2 7 6
- 、 8 2 7 7、 8 2 7 8、 8 2 7 9、 8 2 8 0、 8 2 8 1、 8 2 8 2、 8 2 8 3、 8 2 8 4 20
- 、 8 2 8 5、 8 2 8 6、 8 2 8 7、 8 2 8 8、 8 2 8 9、 8 2 9 0、 8 2 9 1、 8 2 9 2
- 、 8 2 9 3、 8 2 9 4、 8 2 9 5、 8 2 9 6、 8 2 9 7、 8 2 9 8、 8 2 9 9、 8 3 0 0
- 、 8 3 0 1、 8 3 0 2、 8 3 0 3、 8 3 0 4、 8 3 0 5、 8 3 0 6、 8 3 0 7、 8 3 0 8
- 、 8 3 0 9、 8 3 1 0、 8 3 1 1、 8 3 1 2、 8 3 1 3、 8 3 1 4、 8 3 1 5、 8 3 1 6
- 、 8 3 1 7、 8 3 1 8、 8 3 1 9、 8 3 2 0、 8 3 2 1、 8 3 2 2、 8 3 2 3、 8 3 2 4
- 、 8 3 2 5、 8 3 2 6、 8 3 2 7、 8 3 2 8、 8 3 2 9、 8 3 3 0、 8 3 3 1、 8 3 3 2
- 、 8 3 3 3、 8 3 3 4、 8 3 3 5、 8 3 3 6、 8 3 3 7、 8 3 3 8、 8 3 3 9、 8 3 4 0
- 、 8 3 4 1、 8 3 4 2、 8 3 4 3、 8 3 4 4、 8 3 4 5、 8 3 4 6、 8 3 4 7、 8 3 4 8
- 、 8 3 4 9、 8 3 5 0、 8 3 5 1、 8 3 5 2、 8 3 5 3、 8 3 5 4、 8 3 5 5、 8 3 5 6
- 、 8 3 5 7、 8 3 5 8、 8 3 5 9、 8 3 6 0、 8 3 6 1、 8 3 6 2、 8 3 6 3、 8 3 6 4 30
- 、 8 3 6 5、 8 3 6 6、 8 3 6 7、 8 3 6 8、 8 3 6 9、 8 3 7 0、 8 3 7 1、 8 3 7 2
- 、 8 3 7 3、 8 3 7 4、 8 3 7 5、 8 3 7 6、 8 3 7 7、 8 3 7 8、 8 3 7 9、 8 3 8 0
- 、 8 3 8 1、 8 3 8 2、 8 3 8 3、 8 3 8 4、 8 3 8 5、 8 3 8 6、 8 3 8 7、 8 3 8 8
- 、 8 3 8 9、 8 3 9 0、 8 3 9 1、 8 3 9 2、 8 3 9 3、 8 3 9 4、 8 3 9 5、 8 3 9 6
- 、 8 3 9 7、 8 3 9 8、 8 3 9 9、 8 4 0 0、 8 4 0 1、 8 4 0 2、 8 4 0 3、 8 4 0 4
- 、 8 4 0 5、 8 4 0 6、 8 4 0 7、 8 4 0 8、 8 4 0 9、 8 4 1 0、 8 4 1 1、 8 4 1 2
- 、 8 4 1 3、 8 4 1 4、 8 4 1 5、 8 4 1 6、 8 4 1 7、 8 4 1 8、 8 4 1 9、 8 4 2 0
- 、 8 4 2 1、 8 4 2 2、 8 4 2 3、 8 4 2 4、 8 4 2 5、 8 4 2 6、 8 4 2 7、 8 4 2 8
- 、 8 4 2 9、 8 4 3 0、 8 4 3 1、 8 4 3 2、 8 4 3 3、 8 4 3 4、 8 4 3 5、 8 4 3 6
- 、 8 4 3 7、 8 4 3 8、 8 4 3 9、 8 4 4 0、 8 4 4 1、 8 4 4 2、 8 4 4 3、 8 4 4 4 40
- 、 8 4 4 5、 8 4 4 6、 8 4 4 7、 8 4 4 8、 8 4 4 9、 8 4 5 0、 8 4 5 1、 8 4 5 2
- 、 8 4 5 3、 8 4 5 4、 8 4 5 5、 8 4 5 6、 8 4 5 7、 8 4 5 8、 8 4 5 9、 8 4 6 0
- 、 8 4 6 1、 8 4 6 2、 8 4 6 3、 8 4 6 4、 8 4 6 5、 8 4 6 6、 8 4 6 7、 8 4 6 8
- 、 8 4 6 9、 8 4 7 0、 8 4 7 1、 8 4 7 2、 8 4 7 3、 8 4 7 4、 8 4 7 5、 8 4 7 6
- 、 8 4 7 7、 8 4 7 8、 8 4 7 9、 8 4 8 0、 8 4 8 1、 8 4 8 2、 8 4 8 3、 8 4 8 4
- 、 8 4 8 5、 8 4 8 6、 8 4 8 7、 8 4 8 8、 8 4 8 9、 8 4 9 0、 8 4 9 1、 8 4 9 2
- 、 8 4 9 3、 8 4 9 4、 8 4 9 5、 8 4 9 6、 8 4 9 7、 8 4 9 8、 8 4 9 9、 8 5 0 0
- 、 8 5 0 1、 8 5 0 2、 8 5 0 3、 8 5 0 4、 8 5 0 5、 8 5 0 6、 8 5 0 7、 8 5 0 8
- 、 8 5 0 9、 8 5 1 0、 8 5 1 1、 8 5 1 2、 8 5 1 3、 8 5 1 4、 8 5 1 5、 8 5 1 6
- 、 8 5 1 7、 8 5 1 8、 8 5 1 9、 8 5 2 0、 8 5 2 1、 8 5 2 2、 8 5 2 3、 8 5 2 4 50

- 、 8 5 2 5、 8 5 2 6、 8 5 2 7、 8 5 2 8、 8 5 2 9、 8 5 3 0、 8 5 3 1、 8 5 3 2
- 、 8 5 3 3、 8 5 3 4、 8 5 3 5、 8 5 3 6、 8 5 3 7、 8 5 3 8、 8 5 3 9、 8 5 4 0
- 、 8 5 4 1、 8 5 4 2、 8 5 4 3、 8 5 4 4、 8 5 4 5、 8 5 4 6、 8 5 4 7、 8 5 4 8
- 、 8 5 4 9、 8 5 5 0、 8 5 5 1、 8 5 5 2、 8 5 5 3、 8 5 5 4、 8 5 5 5、 8 5 5 6
- 、 8 5 5 7、 8 5 5 8、 8 5 5 9、 8 5 6 0、 8 5 6 1、 8 5 6 2、 8 5 6 3、 8 5 6 4
- 、 8 5 6 5、 8 5 6 6、 8 5 6 7、 8 5 6 8、 8 5 6 9、 8 5 7 0、 8 5 7 1、 8 5 7 2
- 、 8 5 7 3、 8 5 7 4、 8 5 7 5、 8 5 7 6、 8 5 7 7、 8 5 7 8、 8 5 7 9、 8 5 8 0
- 、 8 5 8 1、 8 5 8 2、 8 5 8 3、 8 5 8 4、 8 5 8 5、 8 5 8 6、 8 5 8 7、 8 5 8 8
- 、 8 5 8 9、 8 5 9 0、 8 5 9 1、 8 5 9 2、 8 5 9 3、 8 5 9 4、 8 5 9 5、 8 5 9 6
- 、 8 5 9 7、 8 5 9 8、 8 5 9 9、 8 6 0 0、 8 6 0 1、 8 6 0 2、 8 6 0 3、 8 6 0 4 10
- 、 8 6 0 5、 8 6 0 6、 8 6 0 7、 8 6 0 8、 8 6 0 9、 8 6 1 0、 8 6 1 1、 8 6 1 2
- 、 8 6 1 3、 8 6 1 4、 8 6 1 5、 8 6 1 6、 8 6 1 7、 8 6 1 8、 8 6 1 9、 8 6 2 0
- 、 8 6 2 1、 8 6 2 2、 8 6 2 3、 8 6 2 4、 8 6 2 5、 8 6 2 6、 8 6 2 7、 8 6 2 8
- 、 8 6 2 9、 8 6 3 0、 8 6 3 1、 8 6 3 2、 8 6 3 3、 8 6 3 4、 8 6 3 5、 8 6 3 6
- 、 8 6 3 7、 8 6 3 8、 8 6 3 9、 8 6 4 0、 8 6 4 1、 8 6 4 2、 8 6 4 3、 8 6 4 4
- 、 8 6 4 5、 8 6 4 6、 8 6 4 7、 8 6 4 8、 8 6 4 9、 8 6 5 0、 8 6 5 1、 8 6 5 2
- 、 8 6 5 3、 8 6 5 4、 8 6 5 5、 8 6 5 6、 8 6 5 7、 8 6 5 8、 8 6 5 9、 8 6 6 0
- 、 8 6 6 1、 8 6 6 2、 8 6 6 3、 8 6 6 4、 8 6 6 5、 8 6 6 6、 8 6 6 7、 8 6 6 8
- 、 8 6 6 9、 8 6 7 0、 8 6 7 1、 8 6 7 2、 8 6 7 3、 8 6 7 4、 8 6 7 5、 8 6 7 6
- 、 8 6 7 7、 8 6 7 8、 8 6 7 9、 8 6 8 0、 8 6 8 1、 8 6 8 2、 8 6 8 3、 8 6 8 4 20
- 、 8 6 8 5、 8 6 8 6、 8 6 8 7、 8 6 8 8、 8 6 8 9、 8 6 9 0、 8 6 9 1、 8 6 9 2
- 、 8 6 9 3、 8 6 9 4、 8 6 9 5、 8 6 9 6、 8 6 9 7、 8 6 9 8、 8 6 9 9、 8 7 0 0
- 、
- 8 7 0 1、 8 7 0 2、 8 7 0 3、 8 7 0 4、 8 7 0 5、 8 7 0 6、 8 7 0 7、 8 7 0 8、
- 8 7 0 9、 8 7 1 0、 8 7 1 1、 8 7 1 2、 8 7 1 3、 8 7 1 4、 8 7 1 5、 8 7 1 6、
- 8 7 1 7、 8 7 1 8、 8 7 1 9、 8 7 2 0、 8 7 2 1、 8 7 2 2、 8 7 2 3、 8 7 2 4、
- 8 7 2 5、 8 7 2 6、 8 7 2 7、 8 7 2 8、 8 7 2 9、 8 7 3 0、 8 7 3 1、 8 7 3 2、
- 8 7 3 3、 8 7 3 4、 8 7 3 5、 8 7 3 6、 8 7 3 7、 8 7 3 8、 8 7 3 9、 8 7 4 0、
- 8 7 4 1、 8 7 4 2、 8 7 4 3、 8 7 4 4、 8 7 4 5、 8 7 4 6、 8 7 4 7、 8 7 4 8、
- 8 7 4 9、 8 7 5 0、 8 7 5 1、 8 7 5 2、 8 7 5 3、 8 7 5 4、 8 7 5 5、 8 7 5 6、 30
- 8 7 5 7、 8 7 5 8、 8 7 5 9、 8 7 6 0、 8 7 6 1、 8 7 6 2、 8 7 6 3、 8 7 6 4、
- 8 7 6 5、 8 7 6 6、 8 7 6 7、 8 7 6 8、 8 7 6 9、 8 7 7 0、 8 7 7 1、 8 7 7 2、
- 8 7 7 3、 8 7 7 4、 8 7 7 5、 8 7 7 6、 8 7 7 7、 8 7 7 8、 8 7 7 9、 8 7 8 0、
- 8 7 8 1、 8 7 8 2、 8 7 8 3、 8 7 8 4、 8 7 8 5、 8 7 8 6、 8 7 8 7、 8 7 8 8、
- 8 7 8 9、 8 7 9 0、 8 7 9 1、 8 7 9 2、 8 7 9 3、 8 7 9 4、 8 7 9 5、 8 7 9 6、
- 8 7 9 7、 8 7 9 8、 8 7 9 9、 8 8 0 0、 8 8 0 1、 8 8 0 2、 8 8 0 3、 8 8 0 4、
- 8 8 0 5、 8 8 0 6、 8 8 0 7、 8 8 0 8、 8 8 0 9、 8 8 1 0、 8 8 1 1、 8 8 1 2、
- 8 8 1 3、 8 8 1 4、 8 8 1 5、 8 8 1 6、 8 8 1 7、 8 8 1 8、 8 8 1 9、 8 8 2 0、
- 8 8 2 1、 8 8 2 2、 8 8 2 3、 8 8 2 4、 8 8 2 5、 8 8 2 6、 8 8 2 7、 8 8 2 8、
- 8 8 2 9、 8 8 3 0、 8 8 3 1、 8 8 3 2、 8 8 3 3、 8 8 3 4、 8 8 3 5、 8 8 3 6、 40
- 8 8 3 7、 8 8 3 8、 8 8 3 9、 8 8 4 0、 8 8 4 1、 8 8 4 2、 8 8 4 3、 8 8 4 4、
- 8 8 4 5、 8 8 4 6、 8 8 4 7、 8 8 4 8、 8 8 4 9、 8 8 5 0、 8 8 5 1、 8 8 5 2、
- 8 8 5 3、 8 8 5 4、 8 8 5 5、 8 8 5 6、 8 8 5 7、 8 8 5 8、 8 8 5 9、 8 8 6 0、
- 8 8 6 1、 8 8 6 2、 8 8 6 3、 8 8 6 4、 8 8 6 5、 8 8 6 6、 8 8 6 7、 8 8 6 8、
- 8 8 6 9、 8 8 7 0、 8 8 7 1、 8 8 7 2、 8 8 7 3、 8 8 7 4、 8 8 7 5、 8 8 7 6、
- 8 8 7 7、 8 8 7 8、 8 8 7 9、 8 8 8 0、 8 8 8 1、 8 8 8 2、 8 8 8 3、 8 8 8 4、
- 8 8 8 5、 8 8 8 6、 8 8 8 7、 8 8 8 8、 8 8 8 9、 8 8 9 0、 8 8 9 1、 8 8 9 2、
- 8 8 9 3、 8 8 9 4、 8 8 9 5、 8 8 9 6、 8 8 9 7、 8 8 9 8、 8 8 9 9、 8 9 0 0、
- 8 9 0 1、 8 9 0 2、 8 9 0 3、 8 9 0 4、 8 9 0 5、 8 9 0 6、 8 9 0 7、 8 9 0 8、
- 8 9 0 9、 8 9 1 0、 8 9 1 1、 8 9 1 2、 8 9 1 3、 8 9 1 4、 8 9 1 5、 8 9 1 6、 50

8917、8918、8919、8920、8921、8922、8923、8924、
 8925、8926、8927、8928、8929、8930、8931、8932、
 8933、8934、8935、8936、8937、8938、8939、8940、
 8941、8942、8943、8944、8945、8946、8947、8948、
 8949、8950、8951、8952、8953、8954、8955、8956、
 8957、8958、8959、8960、8961、8962、8963、8964、
 8965、8966、8967、8968、8969、8970、8971、8972、
 8973、8974、8975、8976、8977、8978、8979、8980、
 8981、8982、8983、8984、8985、8986、8987、8988、
 8989、8990、8991、8992、8993、8994、8995、8996、
 8997、8998、8999、9000、9001、9002、9003、9004、
 9005、9006、9007、9008、9009、9010、9011、9012、
 9013、9014、9015、9016、9017、9018、9019、9020、
 9021、9022、9023、9024、9025、9026、9027、9028、
 9029、9030、9031、9032、9033、9034、9035、9036、
 9037、9038、9039、9040、9041、9042、9043、9044、
 9045、9046、9047、9048、9049、9050、9051、9052、
 9053、9054、9055、9056、9057、9058、9059、9060、
 9061、9062、9063、9064、9065、9066、9067、9068、
 9069、9070、9071、9072、9073、9074、9075、9076、
 9077、9078、9079、9080、9081、9082、9083、9084、
 9085、9086、9087、9088、9089、9090、9091、9092、
 9093、9094、9095、9096、9097、9098、9099、9100、
 9101、9102、9103、9104、9105、9106、9107、9108、
 9109、9110、9111、9112、9113、9114、9115、9116、
 9117、9118、9119、9120、9121、9122、9123、9124、
 9125、9126、9127、9128、9129、9130、9131、9132、
 9133、9134、9135、9136、9137、9138、9139、9140、
 9141、9142、9143、9144、9145、9146、9147、9148、
 9149、9150、9151、9152、9153、9154、9155、9156、
 9157、9158、9159、9160、9161、9162、9163、9164、
 9165、9166、9167、9168、9169、9170、9171、9172、
 9173、9174、9175、9176、9177、9178、9179、9180、
 9181、9182、9183、9184、9185、9186、9187、9188、
 9189、9190、9191、9192、9193、9194、9195、9196、
 9197、9198、9199、9200、9201、9202、9203を含み得るが
 、これらに限定されない。

10

20

30

【1222】

白血病

白血病は骨髄等の造血組織から発生し、大量の血球が作られ、それらが血流内に入り込んでいき得る癌の一種である。白血病はまた、中枢神経系に拡がり、脳および脊髄癌を引き起こす場合がある。白血病の種類は成人急性リンパ性、小児急性リンパ性、成人急性骨髄性、慢性リンパ性、慢性骨髄性、および有毛細胞を含むが、これらに限定されない。白血病の症状の非限定的な例は、衰弱または疲労感、発熱、あざまたは出血が起こりやすくなる、点状出血、息切れ、体重減少または食欲不振、骨または胃の痛み、肋骨の下の痛みまたは膨満感、首、脇の下、胃または鼠蹊部の無痛性のしこりを含む。

40

【1223】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、白血病と診断されたまたは診断され得る対象

50

の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、白血病と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、白血病と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号

4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、4825、4826、4827、4828、4829、4830、4832、4846、4854、4855、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4863、4864、4868、4869、4870、4871、4872、4873、4874、4875、4876、4877、4878、4879、4880、4881、4882、4883、4884、4885、4886、4887、4888、4889、4890、4891、4892、4893、4894、4911、4912、4913、4914、4915、4916、4917、4918、4919、4920、4960、4961、4962、4963、4964、4965、4966、4967、4968、4969、4970、4971、4972、4973、4974、4975、4976、4977、4978、4979、4980、4981、4982、4983、4984、4985、4986、4987、4988、4989、4990、4991、4992、4993、4994、4995、4996、4997、4998、4999、5000、5001、5002、5008、5009、5010、5011、5012、5013、5014、5015、5016、5017、5018、5019、5020、5021、5022、5023、5024、5025、5026、5027、5028、5030、5031、5032、5033、5034、5035、5036、5037、5038、5039、5040、5041、5042、5043、5044、5045、5046、5047、5048、5049、5050、5051、5052、5053、5054、5055、5056、5057、5058、5059、5060、5061、5062、5063、5064、5065、5066、5067、5068、5069、5070、5071、5072、5073、5074、5075、5076、5077、5078、5079、5093、5094、5095、5096、5097、5098、5099、5100、5103、5104、5105、5106、5107、5108、5109、5110、5111、5112、5113、5114、5115、5116、5117、5118、5119、5120、5121、5122、5123、5124、5125、5126、5127、5128、5129、5130、5131、5132、5133、5134、5135、5136、5137、5138、5139、5140、5141、5144、5145、5146、5147、5148、5149、5150、5151、5152、5153、5154、5155、5156、5157、5158、5159、5160、5161、5162、5163、5164、5165、5166、5167、5168、5169、5170、5171、5172、5173、5174、5175、5176、5177、5178、5179、5180、5181、5182、5183、5184、5185、5186、5187、5188、5189、5190、5191、5192、5193、5194、5195、5196、5197、5198、5199、5200、5201、5202、5203、5204、5205、5206、5207、5208、5209、5210、5211、5212、5213、5216、5217、5218、5219

10

20

30

40

50

9、 5 2 2 0、 5 2 2 1、 5 2 2 2、 5 2 2 3、 5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 5 2、 5 2 5
3、 5 2 5 4、 5 2 5 5、 5 2 5 6、 5 2 5 7、 5 2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6
1、 5 2 6 2、 5 2 6 3、 5 2 6 4、 5 2 6 5、 5 2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6
9、 5 2 7 0、 5 2 7 1、 5 2 9 1、 5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9
6、 5 2 9 7、 5 2 9 8、 5 2 9 9、 5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0
4、 5 3 0 5、 5 3 0 6、 5 3 0 7、 5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1
2、 5 3 1 3、 5 3 1 4、 5 3 1 5、 5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2
0、 5 3 2 1、 5 3 2 2、 5 3 2 3、 5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2
8、 5 3 2 9、 5 3 3 0、 5 3 3 1、 5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3
6、 5 3 3 7、 5 3 3 8、 5 3 3 9、 5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 10
4、 5 3 4 5、 5 3 4 6、 5 3 4 7、 5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5
2、 5 3 5 3、 5 3 5 4、 5 3 5 5、 5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6
0、 5 3 6 1、 5 3 6 2、 5 3 6 3、 5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6
8、 5 3 6 9、 5 3 7 0、 5 3 7 1、 5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7
6、 5 3 7 7、 5 3 7 8、 5 3 7 9、 5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8
4、 5 3 8 5、 5 3 8 6、 5 3 8 7、 5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9
2、 5 3 9 3、 5 4 1 9、 5 4 2 0、 5 4 2 1、 5 4 2 5、 5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2
8、 5 4 2 9、 5 4 3 8、 5 4 3 9、 5 4 4 0、 5 4 4 1、 5 4 4 2、 5 4 4 3、 5 4 4
7、 5 4 4 8、 5 4 4 9、 5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 5 4、 5 4 5
5、 5 4 5 6、 5 4 5 7、 5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4 6 2、 5 4 6 20
3、 5 4 6 4、 5 4 6 5、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4 7 9、 5 4 8
0、 5 4 8 1、 5 4 8 2、 5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4 9 4、 5 4 9
5、 5 4 9 6、 5 4 9 7、 5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 0、 5 5 0 1、 5 5 0 2、 5 5 0
3、 5 5 0 4、 5 5 0 5、 5 5 0 6、 5 5 0 7、 5 5 0 8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1
1、 5 5 1 2、 5 5 1 3、 5 5 1 4、 5 5 1 5、 5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1
9、 5 5 2 0、 5 5 2 1、 5 5 2 2、 5 5 2 3、 5 5 2 4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2
7、 5 5 2 8、 5 5 2 9、 5 5 3 0、 5 5 3 1、 5 5 3 2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3
5、 5 5 3 6、 5 5 4 8、 5 5 4 9、 5 5 5 1、 5 5 5 2、 5 5 5 3、 5 5 5 4、 5 5 5
5、 5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、 5 5 5 9、 5 5 6 0、 5 5 6 1、 5 5 6 2、 5 5 6
3、 5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、 5 5 6 7、 5 5 6 8、 5 5 6 9、 5 5 7 0、 5 5 7 30
1、 5 5 7 4、 5 5 7 7、 5 5 7 8、 5 5 7 9、 5 5 8 0、 5 5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9
2、 5 5 9 3、 5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5 9 6、 5 6 0 5、 5 6 0 6、 5 6 0 7、 5 6 0
8、 5 6 0 9、 5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6 1 6、 5 6 1 7、 5 6 1 8、 5 6 1 9、 5 6 2
0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6 2 7、 5 6 2 8、 5 6 2 9、 5 6 3 0、 5 6 3
1、 5 6 3 2、 5 6 3 3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 7 1、 5 6 7 2、 5 6 7
3、 5 6 7 4、 5 6 7 5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、 5 6 7 8、 5 6 7 9、 5 6 8 0、 5 6 8
1、 5 6 8 8、 5 6 8 9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、 5 6 9 3、 5 6 9 4、 5 6 9
5、 5 6 9 6、 5 6 9 7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、 5 7 0 1、 5 7 0 2、 5 7 0
3、 5 7 0 8、 5 7 0 9、 5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、 5 7 1 3、 5 7 1 4、 5 7 1
5、 5 7 1 6、 5 7 1 7、 5 7 2 7、 5 7 4 0、 5 7 4 1、 5 7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 40
5、 5 7 4 6、 5 7 4 7、 5 7 4 8、 5 7 4 9、 5 7 5 0、 5 7 5 1、 5 7 5 5、 5 7 5
7、 5 7 5 8、 5 7 5 9、 5 7 6 0、 5 7 6 1、 5 7 6 2、 5 7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6
5、 5 7 6 6、 5 7 6 7、 5 7 6 8、 5 7 6 9、 5 7 7 0、 5 7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7
5、 5 7 7 6、 5 7 7 7、 5 7 7 8、 5 7 7 9、 5 7 8 0、 5 7 8 3、 5 7 8 4、 5 7 8
5、 5 7 8 6、 5 7 8 7、 5 7 8 8、 5 7 8 9、 5 7 9 0、 5 7 9 1、 5 7 9 2、 5 7 9
3、 5 7 9 4、 5 7 9 5、 5 7 9 6、 5 7 9 7、 5 7 9 8、 5 7 9 9、 5 8 0 0、 5 8 0
1、 5 8 0 2、 5 8 0 3、 5 8 0 6、 5 8 0 7、 5 8 0 8、 5 8 0 9、 5 8 1 1、 5 8 1
2、 5 8 1 3、 5 8 1 4、 5 8 2 1、 5 8 2 2、 5 8 2 3、 5 8 2 4、 5 8 2 5、 5 8 2
6、 5 8 2 7、 5 8 2 8、 5 8 2 9、 5 8 3 0、 5 8 3 1、 5 8 3 3、 5 8 3 4、 5 8 3
6、 5 8 3 7、 5 8 3 8、 5 8 3 9、 5 8 4 8、 5 8 4 9、 5 8 5 0、 5 8 5 1、 5 8 5 50

- 2、5853、5854、5855、5864、5865、5866、5867、5868、5875、5876、5877、5878、5880、5881、5882、5883、5884、5885、5886、5887、5888、5889、5890、5891、5892、5893、5894、5895、5896、5897、5898、5899、5907、5908、5909、5911、5912、5913、5914、5915、5916、5917、5918、5919、5920、5921、5922、5923、5924、5925、5926、5927、5928、5929、5950、5951、5952、5953、5954、5955、5956、5963、5967、5969、5970、5971、5972、5973、5982、5983、5984、5985、5986、5987、5988、5997、5998、5999、6000、6001、6002、6068、6069、6070、6071、6072、6074、6075、6076、6077、6078、6080、6081、6082、6083、6084、6085、6086、6087、6088、6089、6090、6091、6092、6093、6094、6095、6096、6097、6098、6100、6101、6102、6103、6105、6106、6107、6108、6109、6110、6111、6112、6113、6114、6115、6116、6117、6118、6119、6120、6121、6122、6123、6124、6128、6130、6142、6143、6144、6145、6146、6147、6148、6149、6151、6152、6153、6154、6155、6156、6157、6169、6170、6171、6172、6173、6174、6175、6176、6177、6178、6179、6180、6181、6182、6185、6186、6187、6191、6196、6197、6198、6199、6200、6201、6202、6203、6204、6205、6206、6207、6208、6209、6231、6232、6233、6234、6235、6236、6237、6238、6239、6251、6256、6257、6258、6259、6260、6261、6262、6278、6279、6280、6281、6282、6286、6287、6288、6289、6290、6298、6299、6300、6301、6302、6303、6304、6305、6306、6307、6308、6309、6310、6311、6312、6313、6314、6315、6318、6319、6320、6321、6322、6323、6324、6325、6326、6356、6357、6358、6378、6379、6383、6384、6385、6386、6387、6388、6389、6390、6391、6392、6393、6394、6395、6396、6397、6398、6399、6400、6401、6402、6403、6405、6406、6407、6422、6423、6424、6425、6426、6427、6451、6452、6453、6497、6498、6499、6500、6501、6502、6503、6509、6510、6511、6512、6514、6519、6520、6521、6522、6523、6533、6534、6535、6536、6537、6538、6539、6540、6541、6542、6543、6544、6545、6546、6549、6550、6551、6552、6553、6554、6555、6556、6557、6558、6588、6589、6599、6600、6601、6602、6603、6604、6605、6606、6611、6612、6613、6614、6615、6616、6617、6618、6619、6620、6621、6622、6623、6624、6625、6626、6627、6628、6629、6630、6631、6632、6633、6634、6638、6639、6640、6641、6642、6643、6644、6665、6666、6667、6668、6669、6670、6675、6676、6677、6678、6679、6680、6681、6682、6683、6684、6685、6686、6688、6689、6697、6698、6699、6700、6701、6713、6714、6715、6717、6719、6721、6723、6724、6754、6755

10

20

30

40

50

- 、 6 7 5 6、 6 7 5 7、 6 7 5 8、 6 7 5 9、 6 7 6 0、 6 7 6 1、 6 7 6 2、 6 7 6 3
- 、 6 7 6 4、 6 7 9 6、 6 7 9 7、 6 7 9 8、 6 7 9 9、 6 8 0 0、 6 8 0 5、 6 8 0 6
- 、 6 8 0 7、 6 8 0 8、 6 8 0 9、 6 8 1 4、 6 8 1 5、 6 8 1 6、 6 8 1 7、 6 8 1 8
- 、 6 8 2 4、 6 8 2 5、 6 8 2 6、 6 8 2 7、 6 8 2 8、 6 8 2 9、 6 8 3 0、 6 8 3 1
- 、 6 8 3 2、 6 8 3 3、 6 8 3 4、 6 8 3 8、 6 8 4 7、 6 8 5 3、 6 8 5 4、 6 8 5 5
- 、 6 8 5 6、 6 8 5 7、 6 8 6 0、 6 8 6 1、 6 8 6 2、 6 8 6 3、 6 8 6 4、 6 8 6 5
- 、 6 8 6 6、 6 8 6 7、 6 8 6 8、 6 8 6 9、 6 8 7 2、 6 8 7 3、 6 8 7 5、 6 8 7 6
- 、 6 8 7 7、 6 8 7 8、 6 8 7 9、 6 8 8 5、 6 8 8 8、 6 8 8 9、 6 8 9 0、 6 8 9 1
- 、 6 8 9 2、 6 8 9 3、 6 8 9 4、 6 8 9 5、 6 8 9 6、 6 8 9 7、 6 8 9 8、 6 8 9 9
- 、 6 9 0 0、 6 9 0 1、 6 9 0 2、 6 9 0 3、 6 9 0 4、 6 9 0 5、 6 9 0 6、 6 9 0 7
- 、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9 1 0、 6 9 1 1、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4、 6 9 1 5
- 、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9 1 8、 6 9 1 9、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2、 6 9 2 3
- 、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9 2 6、 6 9 2 7、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0、 6 9 3 1
- 、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9 3 4、 6 9 3 5、 6 9 3 6、 6 9 5 3、 6 9 5 4、 6 9 5 5
- 、 6 9 5 6、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9 5 9、 6 9 6 0、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4
- 、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6 9 6 9、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2
- 、 6 9 7 3、 6 9 8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6 9 8 8、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1
- 、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6 9 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0
- 、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7 0 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0
- 、 7 0 2 1、 7 0 3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 6、 7 0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9
- 、 7 0 9 0、 7 0 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7、 7 1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0
- 、 7 1 4 1、 7 1 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5、 7 1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8
- 、 7 1 4 9、 7 1 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3、 7 1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 9 5
- 、 7 1 9 6、 7 1 9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7 2 0 4
- 、 7 2 0 5、 7 2 0 6、 7 2 0 7、 7 2 0 8、 7 2 0 9、 7 2 1 0、 7 2 1 1、 7 2 1 2
- 、 7 2 1 3、 7 2 1 4、 7 2 1 5、 7 2 1 6、 7 2 1 7、 7 2 1 8、 7 2 1 9、 7 2 2 0
- 、 7 2 2 1、 7 2 2 2、 7 2 2 3、 7 2 2 4、 7 2 2 5、 7 2 2 6、 7 2 2 7、 7 2 2 8
- 、 7 2 2 9、 7 2 3 0、 7 2 3 1、 7 2 3 2、 7 2 3 3、 7 2 3 4、 7 2 3 5、 7 2 3 6
- 、 7 2 3 7、 7 2 3 8、 7 2 3 9、 7 2 4 0、 7 2 4 1、 7 2 4 3、 7 2 4 4、 7 2 4 5
- 、 7 2 4 6、 7 2 4 7、 7 2 4 8、 7 2 4 9、 7 2 5 0、 7 2 5 1、 7 2 5 2、 7 2 5 3
- 、 7 2 5 4、 7 2 5 5、 7 2 5 6、 7 2 5 7、 7 2 5 8、 7 2 5 9、 7 2 6 0、 7 2 6 1
- 、 7 2 6 2、 7 2 6 3、 7 2 6 4、 7 2 6 5、 7 2 6 6、 7 2 6 7、 7 2 6 8、 7 2 6 9
- 、 7 2 7 0、 7 2 7 1、 7 2 9 1、 7 2 9 2、 7 2 9 3、 7 2 9 4、 7 2 9 5、 7 2 9 6
- 、 7 2 9 7、 7 2 9 8、 7 3 4 7、 7 3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7 3 6 0
- 、 7 3 6 1、 7 3 6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 3 7 4
- 、 7 3 7 5、 7 3 7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7 4 1 7
- 、 7 4 3 7、 7 4 3 8、 7 4 5 8、 7 4 5 9、 7 4 6 0、 7 4 6 1、 7 4 6 7、 7 4 6 8
- 、 7 4 6 9、 7 4 7 0、 7 4 7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6
- 、 7 4 7 7、 7 4 9 0、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7 4 9 8、 7 4 9 9、 7 5 0 0、 7 5 0 1
- 、 7 5 0 2、 7 5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7 5 0 6、 7 5 0 7、 7 5 0 8、 7 5 0 9
- 、 7 5 1 0、 7 5 1 1、 7 5 1 2、 7 5 1 3、 7 5 1 4、 7 5 1 5、 7 5 3 2、 7 5 3 3
- 、 7 5 3 4、 7 5 3 5、 7 5 3 7、 7 5 3 8、 7 5 3 9、 7 5 4 0、 7 5 4 1、 7 5 4 2
- 、 7 5 4 3、 7 5 4 4、 7 5 4 5、 7 5 4 6、 7 5 4 7、 7 5 4 8、 7 5 4 9、 7 5 5 0
- 、 7 5 5 1、 7 5 5 2、 7 5 5 3、 7 5 5 4、 7 5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 5 7、 7 5 5 8
- 、 7 5 5 9、 7 5 6 0、 7 5 8 5、 7 5 8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7 5 8 9、 7 5 9 0
- 、 7 5 9 1、 7 5 9 2、 7 5 9 3、 7 5 9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 5 9 9、 7 6 0 0
- 、 7 6 0 1、 7 6 1 7、 7 6 1 8、 7 6 1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7 6 2 2、 7 6 2 3
- 、 7 6 3 8、 7 6 6 8、 7 6 6 9、 7 6 7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7 6 7 4、 7 6 7 5
- 、 7 6 7 6、 7 6 8 5、 7 6 8 7、 7 6 9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7 7 1 7、 7 7 1 8
- 、 7 7 1 9、 7 7 2 0、 7 7 2 1、 7 7 2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7 7 2 5、 7 7 2 6

、 7727、 7728、 7729、 7730、 7731、 7732、 7733、 7734
、 7735、 7736、 7738、 7739、 7740、 7741、 7742、 7743
、 7744、 7746、 7747、 7748、 7749、 7750、 7751、 7752
、 7757、 7758、 7759、 7760、 7761、 7762、 7763、 7764
、 7765、 7766、 7767、 7768、 7796、 7797、 7805、 7813
、 7814、 7815、 7816、 7817、 7818、 7819、 7820、 7821
、 7822、 7823、 7824、 7825、 7826、 7827、 7828、 7829
、 7830、 7831、 7832、 7833、 7848、 7849、 7850、 7851
、 7852、 7853、 7854、 7859、 7860、 7861、 7862、 7863
、 7864、 7865、 7866、 7867、 7869、 7870、 7874、 7875 10
、 7917、 7918、 7919、 7925、 7926、 7927、 7928、 7929
、 7941、 7942、 7943、 7944、 7945、 7946、 7947、 7948
、 7949、 7950、 7951、 7952、 7953、 7955、 7956、 7957
、 7958、 7959、 7960、 7961、 7962、 7963、 7964、 7965
、 7966、 7967、 7968、 7969、 7970、 7971、 7972、 7974
、 7975、 7976、 7977、 7978、 7979、 7980、 7981、 7982
、 7983、 7984、 7985、 7986、 7987、 7988、 7989、 7990
、 7991、 7992、 7993、 7994、 7995、 7996、 7997、 7998
、 7999、 8000、 8011、 8012、 8013、 8014、 8015、 8016
、 8017、 8018、 8019、 8020、 8021、 8022、 8023、 8024 20
、 8025、 8026、 8027、 8028、 8029、 8030、 8048、 8049
、 8050、 8051、 8052、 8053、 8054、 8055、 8056、 8057
、 8087、 8088、 8089、 8090、 8091、 8092、 8095、 8096
、 8097、 8098、 8099、 8100、 8101、 8102、 8103、 8104
、 8105、 8106、 8107、 8110、 8111、 8112、 8113、 8114
、 8115、 8116、 8117、 8118、 8119、 8120、 8121、 8122
、 8123、 8124、 8125、 8126、 8127、 8130、 8131、 8132
、 8133、 8134、 8135、 8136、 8144、 8145、 8151、 8152
、 8153、 8154、 8155、 8156、 8157、 8166、 8169、 8170
、 8171、 8172、 8173、 8174、 8175、 8176、 8177、 8178 30
、 8179、 8180、 8181、 8182、 8188、 8191、 8192、 8193
、 8194、 8195、 8196、 8197、 8198、 8199、 8200、 8201
、 8202、 8203、 8204、 8205、 8206、 8207、 8208、 8209
、 8210、 8211、 8212、 8215、 8221、 8227、 8230、 8231
、 8232、 8233、 8234、 8235、 8236、 8237、 8238、 8239
、 8240、 8241、 8242、 8243、 8244、 8245、 8246、 8247
、 8248、 8249、 8250、 8251、 8260、 8261、 8262、 8263
、 8264、 8265、 8266、 8267、 8268、 8269、 8270、 8271
、 8272、 8273、 8274、 8275、 8276、 8277、 8278、 8279
、 8280、 8281、 8282、 8283、 8284、 8299、 8302、 8303 40
、 8304、 8305、 8306、 8315、 8316、 8317、 8353、 8354
、 8355、 8356、 8357、 8358、 8359、 8360、 8361、 8375
、 8376、 8377、 8378、 8379、 8380、 8381、 8382、 8383
、 8384、 8385、 8386、 8387、 8388、 8389、 8390、 8391
、 8392、 8393、 8394、 8397、 8398、 8399、 8400、 8401
、 8402、 8403、 8404、 8405、 8406、 8410、 8411、 8412
、 8419、 8420、 8421、 8422、 8423、 8424、 8425、 8426
、 8440、 8459、 8460、 8461、 8462、 8463、 8473、 8474
、 8475、 8476、 8477、 8478、 8508、 8509、 8510、 8511
、 8512、 8514、 8515、 8533、 8534、 8546、 8547、 8548 50

、 8549、 8550、 8551、 8552、 8553、 8554、 8555、 8570
 、 8571、 8572、 8573、 8574、 8575、 8576、 8577、 8578
 、 8579、 8580、 8581、 8582、 8586、 8587、 8593、 8594
 、 8595、 8596、 8597、 8601、 8602、 8603、 8604、 8605

、
 8610、 8611、 8612、 8613、 8614、 8615、 8617、 8618、
 8641、 8642、 8643、 8644、 8645、 8646、 8647、 8648、
 8655、 8686、 8709、 8712、 8713、 8714、 8715、 8716、
 8717、 8718、 8719、 8720、 8721、 8722、 8723、 8724、
 8725、 8726、 8727、 8728、 8729、 8730、 8731、 8732、
 8733、 8734、 8770、 8771、 8788、 8789、 8790、 8791、
 8792、 8793、 8794、 8795、 8796、 8797、 8798、 8799、
 8800、 8801、 8802、 8803、 8804、 8805、 8806、 8810、
 8811、 8817、 8818、 8819、 8820、 8821、 8822、 8823、
 8829、 8830、 8837、 8838、 8839、 8840、 8841、 8848、
 8849、 8850、 8851、 8854、 8855、 8856、 8857、 8858、
 8859、 8860、 8861、 8862、 8863、 8864、 8865、 8867、
 8868、 8872、 8873、 8874、 8875、 8876、 8878、 8879、
 8880、 8881、 8882、 8883、 8884、 8885、 8886、 8887、
 8888、 8889、 8890、 8891、 8892、 8893、 8894、 8895、
 8896、 8897、 8898、 8899、 8900、 8901、 8902、 8903、
 8904、 8906、 8913、 8914、 8915、 8916、 8917、 8918、
 8919、 8920、 8921、 8925、 8926、 8927、 8928、 8933、
 8934、 8935、 8936、 8937、 8938、 8939、 8940、 8941、
 8942、 8943、 8944、 8945、 8946、 8947、 8948、 8949、
 8950、 8951、 8954、 8955、 8956、 8992、 8993、 8994、
 8995、 8996、 8997、 8998、 8999、 9000、 9001、 9002、
 9003、 9010、 9011、 9012、 9013、 9014、 9018、 9019、
 9020、 9021、 9022、 9023、 9024、 9025、 9026、 9027、
 9028、 9029、 9030、 9031、 9041、 9042、 9043、 9044、
 9045、 9046、 9047、 9048、 9049、 9050、 9051、 9052、
 9053、 9054、 9055、 9056、 9057、 9058、 9059、 9065、
 9066、 9087、 9088、 9089、 9090、 9091、 9092、 9093、
 9094、 9095、 9096、 9097、 9098、 9103、 9104、 9105、
 9106、 9107、 9108、 9109、 9110、 9123、 9124、 9125、
 9126、 9127、 9128、 9129、 9130、 9131、 9133、 9134、
 9135、 9136、 9137、 9145、 9146、 9147、 9148、 9149、
 9150、 9151、 9160、 9161、 9162、 9163、 9201、 9202、
 9203を含み得るが、これらに限定されない。

【1224】

肝癌

2つの種類の肝癌があり、肝臓の組織で発生する原発性肝癌および、身体の他の部位から肝臓に広がる、続発性肝癌、または転移性肝癌がある。肝癌の考えられる症状は、胸部の真下の右側の硬いしこり、右側の上腹部の不快感、右の肩甲骨あたりの痛み、不明な体重減少、黄疸、異常な疲労、吐き気および食欲不振を含むが、これらに限定されない。

【1225】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、肝癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発

10

20

30

40

50

明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A は、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、肝癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連 m m R N A は、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、肝癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは

配列番号 4 7 1 1、 4 7 1 2、 4 7 1 3、 4 7 1 4、 4 7 1 5、 4 7 1 6、 4 7 1 7、 4
7 1 8、 4 7 1 9、 4 7 2 0、 4 7 2 1、 4 7 2 2、 4 7 2 3、 4 7 2 4、 4 7 2 5、 4
7 2 6、 4 7 2 7、 4 7 2 8、 4 7 4 2、 4 7 4 3、 4 7 4 4、 4 7 4 5、 4 7 4 6、 4
7 4 7、 4 7 4 8、 4 7 4 9、 4 7 5 0、 4 7 5 1、 4 7 7 4、 4 7 7 5、 4 7 8 1、 4
7 8 2、 4 7 8 3、 4 7 8 4、 4 7 8 5、 4 7 8 6、 4 7 8 7、 4 7 8 8、 4 7 8 9、 4
7 9 0、 4 8 2 5、 4 8 2 6、 4 8 2 7、 4 8 2 8、 4 8 2 9、 4 8 3 0、 4 8 3 2、 4
8 4 4、 4 8 4 5、 4 8 4 6、 4 8 5 4、 4 8 5 5、 4 8 5 6、 4 8 5 7、 4 8 5 8、 4
8 5 9、 4 8 6 0、 4 8 6 1、 4 8 6 3、 4 8 6 4、 4 8 6 5、 4 8 6 6、 4 8 6 7、 4
8 6 8、 4 8 6 9、 4 8 7 0、 4 8 7 1、 4 8 7 2、 4 8 7 3、 4 8 8 5、 4 8 8 6、 4
8 8 7、 4 8 8 8、 4 8 8 9、 4 8 9 0、 4 8 9 1、 4 8 9 2、 4 8 9 3、 4 8 9 4、 4
9 1 1、 4 9 1 2、 4 9 1 3、 4 9 1 4、 4 9 1 5、 4 9 1 6、 4 9 1 7、 4 9 1 8、 4
9 1 9、 4 9 2 0、 4 9 6 0、 4 9 6 1、 4 9 6 2、 4 9 6 3、 4 9 6 4、 4 9 6 5、 4
9 6 6、 4 9 6 7、 4 9 6 8、 4 9 6 9、 4 9 7 0、 4 9 7 1、 4 9 7 2、 4 9 7 3、 4
9 7 4、 4 9 7 5、 4 9 7 6、 4 9 7 7、 4 9 7 8、 4 9 7 9、 4 9 8 0、 4 9 8 1、 4
9 8 2、 4 9 8 3、 4 9 8 4、 4 9 8 5、 4 9 8 6、 4 9 8 7、 4 9 8 8、 4 9 8 9、 4
9 9 0、 4 9 9 1、 4 9 9 2、 4 9 9 3、 4 9 9 4、 4 9 9 5、 4 9 9 6、 4 9 9 7、 4
9 9 8、 4 9 9 9、 5 0 0 0、 5 0 0 1、 5 0 0 2、 5 0 0 8、 5 0 0 9、 5 0 1 0、 5
0 1 1、 5 0 1 2、 5 0 1 3、 5 0 1 4、 5 0 1 5、 5 0 1 6、 5 0 1 7、 5 0 1 8、 5
0 1 9、 5 0 2 0、 5 0 2 1、 5 0 2 2、 5 0 2 3、 5 0 2 4、 5 0 2 5、 5 0 2 6、 5
0 2 7、 5 0 2 8、 5 0 3 0、 5 0 3 1、 5 0 3 2、 5 0 3 3、 5 0 3 4、 5 0 3 5、 5
0 3 6、 5 0 3 7、 5 0 3 8、 5 0 3 9、 5 0 4 0、 5 0 4 1、 5 0 4 2、 5 0 4 3、 5
0 4 4、 5 0 4 5、 5 0 4 6、 5 0 4 7、 5 0 4 8、 5 0 4 9、 5 0 5 0、 5 0 5 1、 5
0 5 2、 5 0 5 3、 5 0 5 4、 5 0 5 5、 5 0 5 6、 5 0 5 7、 5 0 5 8、 5 0 5 9、 5
0 6 0、 5 0 6 1、 5 0 6 2、 5 0 6 3、 5 0 6 4、 5 0 6 5、 5 0 6 6、 5 0 6 7、 5
0 6 8、 5 0 6 9、 5 0 7 0、 5 0 7 1、 5 0 7 2、 5 0 7 3、 5 0 7 4、 5 0 7 5、 5
0 7 6、 5 0 7 7、 5 0 7 8、 5 0 7 9、 5 1 0 3、 5 1 0 4、 5 1 0 5、 5 1 0 6、 5
1 0 7、 5 1 0 8、 5 1 0 9、 5 1 1 0、 5 1 1 8、 5 1 1 9、 5 1 2 0、 5 1 2 1、 5
1 2 2、 5 1 2 3、 5 1 2 4、 5 1 2 5、 5 1 2 6、 5 1 2 7、 5 1 2 8、 5 1 2 9、 5
1 3 0、 5 1 3 1、 5 1 3 2、 5 1 3 3、 5 1 3 4、 5 1 3 5、 5 1 3 6、 5 1 3 7、 5
1 3 8、 5 1 3 9、 5 1 4 0、 5 1 4 1、 5 1 4 5、 5 1 4 6、 5 1 4 7、 5 1 4 8、 5
1 4 9、 5 1 5 0、 5 1 5 1、 5 1 5 2、 5 1 5 3、 5 1 5 4、 5 1 5 5、 5 1 5 6、 5
1 5 7、 5 1 5 8、 5 1 5 9、 5 1 6 0、 5 1 6 1、 5 1 6 2、 5 1 6 3、 5 1 6 4、 5
1 6 5、 5 1 6 6、 5 1 6 7、 5 1 6 8、 5 1 6 9、 5 1 7 0、 5 1 7 1、 5 1 7 2、 5
1 7 3、 5 1 7 4、 5 1 7 5、 5 1 7 6、 5 1 7 7、 5 1 7 8、 5 1 8 2、 5 1 8 3、 5
1 8 4、 5 1 8 5、 5 1 8 6、 5 1 8 7、 5 1 8 8、 5 1 8 9、 5 1 9 0、 5 1 9 1、 5
1 9 2、 5 1 9 3、 5 1 9 4、 5 1 9 5、 5 1 9 6、 5 1 9 7、 5 1 9 8、 5 1 9 9、 5
2 0 0、 5 2 0 1、 5 2 0 2、 5 2 0 3、 5 2 0 4、 5 2 0 5、 5 2 0 6、 5 2 0 7、 5
2 0 8、 5 2 0 9、 5 2 1 0、 5 2 1 1、 5 2 1 2、 5 2 1 3、 5 2 1 4、 5 2 1 5、 5
2 1 6、 5 2 1 7、 5 2 1 8、 5 2 1 9、 5 2 2 0、 5 2 2 1、 5 2 2 2、 5 2 2 3、 5
2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 2 5 4、 5 2 5 5、 5 2 5 6、 5 2 5 7、 5
2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5 2 6 2、 5 2 6 3、 5 2 6 4、 5 2 6 5、 5
2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5 2 7 0、 5 2 7 1、 5 2 9 1、 5 2 9 2、 5

10

20

30

40

50

2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2 9 7、 5 2 9 8、 5 2 9 9、 5 3 0 0、 5
3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3 0 5、 5 3 0 6、 5 3 0 7、 5 3 0 8、 5
3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 2、 5 3 1 3、 5 3 1 4、 5 3 1 5、 5 3 1 6、 5
3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2 0、 5 3 2 1、 5 3 2 2、 5 3 2 3、 5 3 2 4、 5
3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2 8、 5 3 2 9、 5 3 3 0、 5 3 3 1、 5 3 3 2、 5
3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3 3 7、 5 3 3 8、 5 3 3 9、 5 3 4 0、 5
3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3 4 5、 5 3 4 6、 5 3 4 7、 5 3 4 8、 5
3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3 5 3、 5 3 5 4、 5 3 5 5、 5 3 5 6、 5
3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3 6 1、 5 3 6 2、 5 3 6 3、 5 3 6 4、 5
3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3 6 9、 5 3 7 0、 5 3 7 1、 5 3 7 2、 5 10
3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3 7 7、 5 3 7 8、 5 3 7 9、 5 3 8 0、 5
3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3 8 5、 5 3 8 6、 5 3 8 7、 5 3 8 8、 5
3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3 9 3、 5 4 1 9、 5 4 2 0、 5 4 2 1、 5
4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、 5 4 3 8、 5 4 4 7、 5 4 4 8、 5 4 4 9、 5
4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 5 4、 5 4 5 5、 5 4 5 6、 5 4 5 7、 5
4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4 6 2、 5 4 6 3、 5 4 6 4、 5 4 6 5、 5
4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4 7 9、 5 4 8 0、 5 4 8 1、 5 4 8 2、 5
4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4 9 4、 5 4 9 5、 5 4 9 6、 5 4 9 7、 5
4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 4、 5 5 0 5、 5 5 0 6、 5 5 0 7、 5 5 0 8、 5 5 0 9、 5
5 1 0、 5 5 1 1、 5 5 1 2、 5 5 1 3、 5 5 1 4、 5 5 1 5、 5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 20
5 1 8、 5 5 1 9、 5 5 2 0、 5 5 2 1、 5 5 2 2、 5 5 2 3、 5 5 2 4、 5 5 2 5、 5
5 2 6、 5 5 2 7、 5 5 2 8、 5 5 2 9、 5 5 3 0、 5 5 3 1、 5 5 3 2、 5 5 3 3、 5
5 3 4、 5 5 3 5、 5 5 3 6、 5 5 4 8、 5 5 4 9、 5 5 5 1、 5 5 5 2、 5 5 5 3、 5
5 5 4、 5 5 5 5、 5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、 5 5 5 9、 5 5 6 0、 5 5 6 1、 5
5 6 2、 5 5 6 3、 5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、 5 5 6 7、 5 5 6 8、 5 5 6 9、 5
5 7 0、 5 5 7 1、 5 5 7 5、 5 5 7 6、 5 5 7 7、 5 5 7 8、 5 5 7 9、 5 5 8 0、 5
5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 5 5 9 3、 5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5 9 6、 5 5 9 7、 5
5 9 8、 5 5 9 9、 5 6 0 5、 5 6 0 6、 5 6 0 7、 5 6 0 8、 5 6 0 9、 5 6 1 0、 5
6 1 1、 5 6 1 6、 5 6 1 7、 5 6 1 8、 5 6 1 9、 5 6 2 0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5
6 2 3、 5 6 3 1、 5 6 3 2、 5 6 3 3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 7 1、 5 30
6 7 2、 5 6 7 3、 5 6 7 4、 5 6 7 5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、 5 6 7 8、 5 6 7 9、 5
6 8 0、 5 6 8 1、 5 6 8 8、 5 6 8 9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、 5 6 9 3、 5
6 9 4、 5 6 9 5、 5 6 9 6、 5 6 9 7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、 5 7 0 1、 5
7 0 2、 5 7 0 3、 5 7 0 8、 5 7 0 9、 5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、 5 7 1 3、 5
7 1 4、 5 7 1 5、 5 7 1 6、 5 7 1 7、 5 7 2 7、 5 7 4 0、 5 7 4 1、 5 7 4 2、 5
7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 5、 5 7 4 6、 5 7 4 7、 5 7 4 8、 5 7 4 9、 5 7 5 0、 5
7 5 1、 5 7 5 5、 5 7 5 7、 5 7 5 8、 5 7 5 9、 5 7 6 0、 5 7 6 1、 5 7 6 2、 5
7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6 5、 5 7 6 6、 5 7 6 7、 5 7 6 8、 5 7 6 9、 5 7 7 0、 5
7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7 5、 5 7 7 6、 5 7 7 7、 5 7 7 8、 5 7 7 9、 5 7 8 0、 5
7 8 3、 5 7 8 4、 5 7 8 5、 5 7 8 6、 5 7 8 7、 5 7 8 8、 5 7 8 9、 5 7 9 0、 5 40
7 9 1、 5 7 9 2、 5 7 9 3、 5 7 9 4、 5 7 9 5、 5 7 9 6、 5 7 9 7、 5 7 9 8、 5
7 9 9、 5 8 0 0、 5 8 0 1、 5 8 0 2、 5 8 0 3、 5 8 1 1、 5 8 1 2、 5 8 1 3、 5
8 1 4、 5 8 2 1、 5 8 2 2、 5 8 2 3、 5 8 2 4、 5 8 2 5、 5 8 2 6、 5 8 2 7、 5
8 2 8、 5 8 2 9、 5 8 3 0、 5 8 3 1、 5 8 3 3、 5 8 3 4、 5 8 3 6、 5 8 3 7、 5
8 3 8、 5 8 3 9、 5 8 4 2、 5 8 4 3、 5 8 4 4、 5 8 4 5、 5 8 4 6、 5 8 4 7、 5
8 4 8、 5 8 4 9、 5 8 5 0、 5 8 5 1、 5 8 5 2、 5 8 5 3、 5 8 5 4、 5 8 5 5、 5
8 6 4、 5 8 6 5、 5 8 6 6、 5 8 6 7、 5 8 6 8、 5 8 7 5、 5 8 7 6、 5 8 7 7、 5
8 7 8、 5 8 8 0、 5 8 8 1、 5 8 8 2、 5 8 8 3、 5 8 8 4、 5 8 8 5、 5 8 8 6、 5
8 8 7、 5 8 8 8、 5 8 8 9、 5 8 9 0、 5 8 9 1、 5 8 9 2、 5 8 9 3、 5 8 9 4、 5
8 9 5、 5 8 9 6、 5 8 9 7、 5 8 9 8、 5 8 9 9、 5 9 0 7、 5 9 0 8、 5 9 0 9、 5 50

9 1 1、 5 9 1 2、 5 9 1 3、 5 9 1 4、 5 9 1 5、 5 9 1 6、 5 9 1 7、 5 9 1 8、 5
 9 1 9、 5 9 2 0、 5 9 2 1、 5 9 2 2、 5 9 2 9、 5 9 5 0、 5 9 5 1、 5 9 5 2、 5
 9 5 3、 5 9 5 4、 5 9 5 5、 5 9 5 6、 5 9 6 3、 5 9 6 7、 5 9 6 8、 5 9 6 9、 5
 9 7 0、 5 9 8 2、 5 9 8 3、 5 9 8 4、 5 9 8 5、 5 9 8 6、 5 9 8 7、 5 9 8 8、 5
 9 9 7、 5 9 9 8、 5 9 9 9、 6 0 0 0、 6 0 0 1、 6 0 0 2、 6 0 6 8、 6 0 6 9、 6
 0 7 0、 6 0 7 1、 6 0 7 2、 6 0 7 4、 6 0 7 5、 6 0 7 6、 6 0 7 7、 6 0 7 8、 6
 0 8 0、 6 0 8 1、 6 0 8 2、 6 0 8 3、 6 0 8 4、 6 0 8 5、 6 0 8 6、 6 0 8 7、 6
 0 8 8、 6 0 8 9、 6 0 9 0、 6 0 9 1、 6 0 9 2、 6 0 9 3、 6 0 9 4、 6 0 9 5、 6
 0 9 6、 6 0 9 7、 6 0 9 8、 6 1 0 0、 6 1 0 1、 6 1 0 2、 6 1 0 3、 6 1 0 5、 6
 1 0 6、 6 1 0 7、 6 1 0 8、 6 1 0 9、 6 1 1 0、 6 1 1 1、 6 1 1 2、 6 1 1 3、 6 10
 1 1 4、 6 1 1 5、 6 1 1 6、 6 1 1 7、 6 1 1 8、 6 1 1 9、 6 1 2 0、 6 1 2 1、 6
 1 2 2、 6 1 2 3、 6 1 2 4、 6 1 2 8、 6 1 3 0、 6 1 4 2、 6 1 4 3、 6 1 4 4、 6
 1 4 5、 6 1 4 6、 6 1 4 7、 6 1 4 8、 6 1 4 9、 6 1 5 1、 6 1 5 2、 6 1 5 3、 6
 1 5 4、 6 1 5 5、 6 1 5 6、 6 1 5 7、 6 1 6 9、 6 1 7 0、 6 1 7 1、 6 1 7 2、 6
 1 7 3、 6 1 7 4、 6 1 7 5、 6 1 7 6、 6 1 7 7、 6 1 7 8、 6 1 7 9、 6 1 8 0、 6
 1 8 1、 6 1 8 2、 6 1 8 5、 6 1 8 6、 6 1 8 7、 6 1 9 1、 6 2 0 8、 6 2 0 9、 6
 2 3 1、 6 2 3 2、 6 2 3 3、 6 2 3 4、 6 2 3 5、 6 2 3 6、 6 2 3 7、 6 2 3 8、 6
 2 3 9、 6 2 5 1、 6 2 5 6、 6 2 5 7、 6 2 5 8、 6 2 5 9、 6 2 6 0、 6 2 6 1、 6
 2 6 2、 6 2 7 8、 6 2 7 9、 6 2 8 0、 6 2 8 1、 6 2 8 2、 6 2 8 6、 6 2 8 7、 6
 2 8 8、 6 2 8 9、 6 2 9 0、 6 2 9 1、 6 2 9 2、 6 2 9 3、 6 2 9 4、 6 2 9 5、 6 20
 2 9 8、 6 2 9 9、 6 3 0 0、 6 3 0 1、 6 3 0 2、 6 3 0 3、 6 3 0 4、 6 3 0 5、 6
 3 0 6、 6 3 0 7、 6 3 0 8、 6 3 0 9、 6 3 1 0、 6 3 1 1、 6 3 1 2、 6 3 1 3、 6
 3 1 4、 6 3 1 5、 6 3 5 6、 6 3 5 7、 6 3 5 8、 6 3 7 8、 6 3 7 9、 6 3 8 0、 6
 3 8 7、 6 3 8 8、 6 3 8 9、 6 3 9 0、 6 3 9 1、 6 3 9 2、 6 3 9 3、 6 3 9 4、 6
 3
 9 5、 6 3 9 6、 6 3 9 7、 6 3 9 8、 6 3 9 9、 6 4 0 0、 6 4 0 1、 6 4 0 2、 6 4
 0 3、 6 4 0 5、 6 4 0 6、 6 4 0 7、 6 4 5 1、 6 4 5 2、 6 4 5 3、 6 4 9 7、 6 4
 9 8、 6 4 9 9、 6 5 0 0、 6 5 0 1、 6 5 0 2、 6 5 0 3、 6 5 0 9、 6 5 1 0、 6 5
 1 1、 6 5 1 2、 6 5 1 4、 6 5 1 9、 6 5 2 0、 6 5 2 1、 6 5 2 2、 6 5 2 3、 6 5
 4 9、 6 5 5 0、 6 5 5 1、 6 5 5 2、 6 5 5 3、 6 5 5 4、 6 5 5 5、 6 5 5 6、 6 5 30
 5 7、 6 5 5 8、 6 5 5 9、 6 5 8 8、 6 5 8 9、 6 5 9 9、 6 6 0 0、 6 6 0 1、 6 6
 0 2、 6 6 0 3、 6 6 0 4、 6 6 0 5、 6 6 0 6、 6 6 1 1、 6 6 1 2、 6 6 1 3、 6 6
 1 4、 6 6 1 5、 6 6 1 6、 6 6 1 7、 6 6 1 8、 6 6 1 9、 6 6 2 0、 6 6 2 1、 6 6
 2 2、 6 6 2 3、 6 6 2 4、 6 6 2 5、 6 6 2 6、 6 6 2 7、 6 6 2 8、 6 6 2 9、 6 6
 3 0、 6 6 3 1、 6 6 3 2、 6 6 3 3、 6 6 3 4、 6 6 3 8、 6 6 3 9、 6 6 4 0、 6 6
 4 1、 6 6 4 2、 6 6 4 3、 6 6 4 4、 6 6 8 4、 6 6 8 5、 6 6 8 6、 6 6 9 7、 6 6
 9 8、 6 6 9 9、 6 7 0 0、 6 7 0 1、 6 7 1 9、 6 7 2 1、 6 7 2 3、 6 7 2 4、 6 7
 5 4、 6 7 5 5、 6 7 5 6、 6 7 5 7、 6 7 5 8、 6 7 5 9、 6 7 6 0、 6 7 6 1、 6 7
 6 2、 6 7 6 3、 6 7 6 4、 6 7 9 6、 6 7 9 7、 6 7 9 8、 6 7 9 9、 6 8 0 0、 6 8
 0 5、 6 8 0 6、 6 8 0 7、 6 8 0 8、 6 8 0 9、 6 8 1 4、 6 8 1 5、 6 8 1 6、 6 8 40
 1 7、 6 8 1 8、 6 8 2 4、 6 8 2 5、 6 8 2 6、 6 8 3 1、 6 8 3 2、 6 8 3 3、 6 8
 3 4、 6 8 4 4、 6 8 4 5、 6 8 4 6、 6 8 5 3、 6 8 5 4、 6 8 5 5、 6 8 5 6、 6 8
 5 7、 6 8 6 0、 6 8 6 1、 6 8 6 2、 6 8 6 3、 6 8 6 4、 6 8 6 5、 6 8 6 6、 6 8
 6 7、 6 8 6 8、 6 8 6 9、 6 8 7 2、 6 8 7 3、 6 8 7 5、 6 8 7 6、 6 8 7 7、 6 8
 7 8、 6 8 7 9、 6 8 8 5、 6 8 8 8、 6 8 8 9、 6 8 9 0、 6 8 9 1、 6 8 9 2、 6 8
 9 3、 6 8 9 4、 6 8 9 5、 6 8 9 6、 6 8 9 7、 6 8 9 8、 6 8 9 9、 6 9 0 0、 6 9
 0 1、 6 9 0 2、 6 9 0 3、 6 9 0 4、 6 9 0 5、 6 9 0 6、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9
 0 9、 6 9 1 0、 6 9 1 1、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9
 1 7、 6 9 1 8、 6 9 1 9、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9
 2 5、 6 9 2 6、 6 9 2 7、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 50

3 3、 6 9 3 4、 6 9 3 5、 6 9 3 6、 6 9 5 3、 6 9 5 4、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9
5 8、 6 9 5 9、 6 9 6 0、 6 9 6 1、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4、 6 9 6 5、 6 9
6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6 9 6 9、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2、 6 9 7 3、 6 9
8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6 9 8 8、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1、 6 9 9 2、 6 9
9 3、 6 9 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0、 7 0 1 1、 7 0
1 2、 7 0 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0、 7 0 2 1、 7 0
3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 6、 7 0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9、 7 0 9 0、 7 0
9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7、 7 1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0、 7 1 4 1、 7 1
4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5、 7 1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8、 7 1 4 9、 7 1
5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3、 7 1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 9 5、 7 1 9 6、 7 1 10
9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7 2 0 4、 7 2 0 5、 7 2
0 6、 7 2 0 7、 7 2 0 8、 7 2 0 9、 7 2 1 0、 7 2 1 1、 7 2 1 2、 7 2 1 3、 7 2
1 4、 7 2 1 5、 7 2 1 6、 7 2 1 7、 7 2 1 8、 7 2 1 9、 7 2 2 0、 7 2 2 1、 7 2
2 2、 7 2 2 3、 7 2 2 4、 7 2 2 5、 7 2 2 6、 7 2 2 7、 7 2 2 8、 7 2 2 9、 7 2
3 0、 7 2 3 1、 7 2 3 2、 7 2 3 3、 7 2 3 4、 7 2 3 5、 7 2 3 6、 7 2 3 7、 7 2
3 8、 7 2 3 9、 7 2 4 0、 7 2 4 1、 7 2 4 3、 7 2 4 4、 7 2 4 5、 7 2 4 6、 7 2
4 7、 7 2 4 8、 7 2 4 9、 7 2 5 0、 7 2 5 1、 7 2 5 2、 7 2 5 3、 7 2 5 4、 7 2
5 5、 7 2 5 6、 7 2 5 7、 7 2 5 8、 7 2 5 9、 7 2 6 0、 7 2 6 1、 7 2 6 2、 7 2
6 3、 7 2 6 4、 7 2 6 5、 7 2 6 6、 7 2 6 7、 7 2 6 8、 7 2 6 9、 7 2 7 0、 7 2
7 1、 7 2 9 1、 7 2 9 2、 7 2 9 3、 7 2 9 4、 7 2 9 5、 7 2 9 6、 7 2 9 7、 7 2 20
9 8、 7 3 4 7、 7 3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7 3 6 0、 7 3 6 1、 7 3
6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 3 7 4、 7 3 7 5、 7 3
7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7 4 1 7、 7 4 3 8、 7 4
7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6、 7 4 7 7、 7 4 9 0、 7 4
9 2、 7 4 9 3、 7 4 9 4、 7 4 9 5、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7 4 9 8、 7 4 9 9、 7 5
0 0、 7 5 0 1、 7 5 0 2、 7 5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7 5 0 6、 7 5 0 7、 7 5
0 8、 7 5 0 9、 7 5 1 0、 7 5 1 1、 7 5 1 2、 7 5 1 3、 7 5 1 4、 7 5 1 5、 7 5
3 2、 7 5 3 3、 7 5 3 4、 7 5 3 5、 7 5 3 7、 7 5 3 8、 7 5 3 9、 7 5 4 0、 7 5
4 1、 7 5 4 2、 7 5 4 3、 7 5 4 4、 7 5 4 5、 7 5 4 6、 7 5 4 7、 7 5 4 8、 7 5
4 9、 7 5 5 0、 7 5 5 1、 7 5 5 2、 7 5 5 3、 7 5 5 4、 7 5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 30
5 7、 7 5 5 8、 7 5 5 9、 7 5 6 0、 7 5 7 7、 7 5 7 8、 7 5 7 9、 7 5 8 5、 7 5
8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7 5 8 9、 7 5 9 0、 7 5 9 1、 7 5 9 2、 7 5 9 3、 7 5
9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 5 9 9、 7 6 0 0、 7 6 0 1、 7 6 1 7、 7 6 1 8、 7 6
1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7 6 2 2、 7 6 2 3、 7 6 3 8、 7 6 6 8、 7 6 6 9、 7 6
7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7 6 7 4、 7 6 7 5、 7 6 7 6、 7 6 8 5、 7 6 8 7、 7 6
9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7 7 1 7、 7 7 1 8、 7 7 1 9、 7 7 2 0、 7 7 2 1、 7 7
2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7 7 2 5、 7 7 2 6、 7 7 2 7、 7 7 2 8、 7 7 2 9、 7 7
3 0、 7 7 3 1、 7 7 3 2、 7 7 3 3、 7 7 3 4、 7 7 3 5、 7 7 3 6、 7 7 3 7、 7 7
3 8、 7 7 3 9、 7 7 4 0、 7 7 4 1、 7 7 4 2、 7 7 4 3、 7 7 4 4、 7 7 4 6、 7 7
4 7、 7 7 4 8、 7 7 4 9、 7 7 5 0、 7 7 5 1、 7 7 5 2、 7 7 5 7、 7 7 5 8、 7 7 40
5 9、 7 7 6 0、 7 7 6 1、 7 7 6 2、 7 7 6 3、 7 7 6 4、 7 7 6 5、 7 7 6 6、 7 7
6 7、 7 7 6 8、 7 7 9 6、 7 7 9 7、 7 8 0 5、 7 8 1 3、 7 8 1 4、 7 8 1 5、 7 8
1 6、 7 8 1 7、 7 8 1 8、 7 8 1 9、 7 8 2 0、 7 8 2 1、 7 8 2 2、 7 8 4 8、 7 8
4 9、 7 8 5 0、 7 8 5 1、 7 8 5 2、 7 8 5 3、 7 8 5 4、 7 8 5 9、 7 8 6 0、 7 8
6 1、 7 8 6 2、 7 8 6 3、 7 8 6 4、 7 8 6 5、 7 8 6 6、 7 8 6 7、 7 8 6 9、 7 8
7 0、 7 8 7 4、 7 8 7 5、 7 9 1 7、 7 9 1 8、 7 9 1 9、 7 9 2 5、 7 9 2 6、 7 9
2 7、 7 9 2 8、 7 9 2 9、 7 9 4 1、 7 9 4 2、 7 9 4 3、 7 9 4 4、 7 9 4 5、 7 9
4 6、 7 9 4 7、 7 9 4 8、 7 9 4 9、 7 9 5 0、 7 9 5 1、 7 9 5 2、 7 9 5 3、 7 9
5 5、 7 9 5 6、 7 9 5 7、 7 9 5 8、 7 9 5 9、 7 9 6 0、 7 9 6 1、 7 9 6 2、 7 9
6 3、 7 9 6 4、 7 9 6 5、 7 9 6 6、 7 9 6 7、 7 9 6 8、 7 9 6 9、 7 9 7 0、 7 9 50

7 1、 7 9 7 2、 7 9 7 4、 7 9 7 5、 7 9 7 6、 7 9 7 7、 7 9 7 8、 7 9 7 9、 7 9
8 0、 7 9 8 1、 7 9 8 2、 7 9 8 3、 7 9 8 4、 7 9 8 5、 7 9 8 6、 7 9 8 7、 7 9
8 8、 7 9 8 9、 7 9 9 0、 7 9 9 1、 7 9 9 2、 7 9 9 3、 7 9 9 4、 7 9 9 5、 7 9
9 6、 7 9 9 7、 7 9 9 8、 7 9 9 9、 8 0 0 0、 8 0 1 1、 8 0 1 2、 8 0 1 3、 8 0
1 4、 8 0 1 5、 8 0 1 6、 8 0 1 7、 8 0 1 8、 8 0 1 9、 8 0 2 0、 8 0 2 1、 8 0
2 2、 8 0 2 3、 8 0 2 4、 8 0 2 5、 8 0 2 6、 8 0 2 7、 8 0 2 8、 8 0 2 9、 8 0
3 0、 8 0 4 8、 8 0 4 9、 8 0 5 0、 8 0 5 1、 8 0 5 2、 8 0 5 3、 8 0 5 4、 8 0
5 5、 8 0 5 6、 8 0 5 7、 8 0 8 7、 8 0 8 8、 8 0 8 9、 8 0 9 0、 8 0 9 1、 8 0
9 2、 8 0 9 5、 8 0 9 6、 8 0 9 7、 8 0 9 8、 8 0 9 9、 8 1 0 0、 8 1 0 1、 8 1
0 2、 8 1 0 3、 8 1 0 4、 8 1 0 5、 8 1 0 6、 8 1 0 7、 8 1 1 0、 8 1 1 1、 8 1 10
1 2、 8 1 1 3、 8 1 1 4、 8 1 1 5、 8 1 1 6、 8 1 1 7、 8 1 1 8、 8 1 1 9、 8 1
2 0、 8 1 2 1、 8 1 2 2、 8 1 2 3、 8 1 2 4、 8 1 2 5、 8 1 2 6、 8 1 2 7、 8 1
3 0、 8 1 3 1、 8 1 3 2、 8 1 3 3、 8 1 3 4、 8 1 3 5、 8 1 3 6、 8 1 4 4、 8 1
4 5、 8 1 4 6、 8 1 4 7、 8 1 4 8、 8 1 4 9、 8 1 5 0、 8 1 6 6、 8 1 6 9、 8 1
7 0、 8 1 7 1、 8 1 7 2、 8 1 7 3、 8 1 7 4、 8 1 7 5、 8 1 7 6、 8 1 7 7、 8 1
7 8、 8 1 7 9、 8 1 8 0、 8 1 8 1、 8 1 8 2、 8 1 8 8、 8 1 9 1、 8 1 9 2、 8 1
9 3、 8 1 9 4、 8 1 9 5、 8 1 9 6、 8 1 9 7、 8 1 9 8、 8 1 9 9、 8 2 0 0、 8 2
0 1、 8 2 0 9、 8 2 1 0、 8 2 1 1、 8 2 1 2、 8 2 1 5、 8 2 2 7、 8 2 3 0、 8 2
3 1、 8 2 3 2、 8 2 3 3、 8 2 3 4、 8 2 3 5、 8 2 3 6、 8 2 3 7、 8 2 3 8、 8 2
3 9、 8 2 4 0、 8 2 4 1、 8 2 4 2、 8 2 4 3、 8 2 4 4、 8 2 4 5、 8 2 4 6、 8 2
4 7、 8 2 4 8、 8 2 4 9、 8 2 5 0、 8 2 5 1、 8 2 6 0、 8 2 6 1、 8 2 6 2、 8 2
6 3、 8 2 9 9、 8 3 0 2、 8 3 0 3、 8 3 0 4、 8 3 0 5、 8 3 0 6、 8 3 5 3、 8 3
5 4、 8 3 5 5、 8 3 5 6、 8 3 5 7、 8 3 5 8、 8 3 5 9、 8 3 6 0、 8 3 6 1、 8 3
7 5、 8 3 7 6、 8 3 7 7、 8 3 7 8、 8 3 7 9、 8 3 8 0、 8 3 8 1、 8 3 8 2、 8 4
1 0、 8 4 1 1、 8 4 1 2、 8 4 4 0、 8 4 5 9、 8 4 6 0、 8 4 6 1、 8 4 6 2、 8 4
6 3、 8 4 6 4、 8 4 6 5、 8 4 6 6、 8 4 7 4、 8 4 7 5、 8 4 7 6、 8 4 7 7、 8 4
7 8、 8 5 0 8、 8 5 0 9、 8 5 1 0、 8 5 1 1、 8 5 1 2、 8 5 1 4、 8 5 1 5、 8 5
4 6、 8 5 4 7、 8 5 4 8、 8 5 4 9、 8 5 5 0、 8 5 5 1、 8 5 5 2、 8 5 5 3、 8 5
5 4、 8 5 5 5、 8 5 7 0、 8 5 7 1、 8 5 7 2、 8 5 7 3、 8 5 7 4、 8 5 7 5、 8 5
7 6、 8 5 7 7、 8 5 7 8、 8 5 7 9、 8 5 8 0、 8 5 8 1、 8 5 8 3、 8 5 8 6、 8 5
8 7、 8 5 9 3、 8 5 9 4、 8 5 9 5、 8 5 9 6、 8 5 9 7、 8 6 0 1、 8 6 0 2、 8 6
0 3、 8 6 0 4、 8 6 0 5、 8 6 1 5、 8 6 1 7、 8 6 1 8、 8 6 5 5、 8 6 8 6、 8 7
0 9、 8 7 1 2、 8 7 1 3、 8 7 1 4、 8 7 1 5、 8 7 1 6、 8 7 1 7、 8 7 1 8、 8 7
1 9、 8 7 2 0、 8 7 2 1、 8 7 2 2、 8 7 2 3、 8 7 2 4、 8 7 2 5、 8 7 2 6、 8 7
2 7、 8 7 2 8、 8 7 2 9、 8 7 3 0、 8 7 3 1、 8 7 3 2、 8 7 3 3、 8 7 3 4、 8 7
3 5、 8 7 3 6、 8 7 7 0、 8 7 7 1、 8 7 8 8、 8 7 8 9、 8 7 9 0、 8 7 9 1、 8 7
9 2、 8 7 9 3、 8 7 9 4、 8 7 9 5、 8 7 9 6、 8 7 9 7、 8 7 9 8、 8 7 9 9、 8 8
0 0、 8 8 0 1、 8 8 0 2、 8 8 0 3、 8 8 0 4、 8 8 0 5、 8 8 0 6、 8 8 1 0、 8 8
1 1、 8 8 1 7、 8 8 1 8、 8 8 1 9、 8 8 2 0、 8 8 2 1、 8 8 2 2、 8 8 2 3、 8 8
2 9、 8 8 3 0、 8 8 3 7、 8 8 3 8、 8 8 3 9、 8 8 4 0、 8 8 4 1、 8 8 4 8、 8 8
4 9、 8 8 5 0、 8 8 5 1、 8 8 5 4、 8 8 5 5、 8 8 5 6、 8 8 5 7、 8 8 5 8、 8 8
5 9、 8 8 6 0、 8 8 6 1、 8 8 6 2、 8 8 6 3、 8 8 6 4、 8 8 6 5、 8 8 6 7、 8 8
6 8、 8 8 7 2、 8 8 7 3、 8 8 7 4、 8 8 7 5、 8 8 7 6、 8 8 7 8、 8 8 7 9、 8 8
8 0、 8 8 8 1、 8 8 8 2、 8 8 8 3、 8 8 8 4、 8 8 8 5、 8 8 8 6、 8 8 8 7、 8 8
8 8、 8 8 8 9、 8 8 9 0、 8 8 9 1、 8 8 9 2、 8 8 9 3、 8 8 9 4、 8 8 9 5、 8 8
9 6、 8 8 9 7、 8 8 9 8、 8 8 9 9、 8 9 0 0、 8 9 0 1、 8 9 0 2、 8 9 0 3、 8 9
0 4、 8 9 0 6、 8 9 1 3、 8 9 1 4、 8 9 1 5、 8 9 1 6、 8 9 1 7、 8 9 1 8、 8 9
1 9、 8 9 2 0、 8 9 2 1、 8 9 2 5、 8 9 2 6、 8 9 2 7、 8 9 2 8、 8 9 3 3、 8 9
3 4、 8 9 3 5、 8 9 3 6、 8 9 3 7、 8 9 3 8、 8 9 3 9、 8 9 4 0、 8 9 4 1、 8 9
4 2、 8 9 4 3、 8 9 4 4、 8 9 4 5、 8 9 4 6、 8 9 4 7、 8 9 4 8、 8 9 4 9、 8 9

50、8951、8954、8955、8956、8992、8993、8994、8995、8996、8997、8998、8999、9000、9001、9002、9003、9010、9011、9012、9013、9014、9018、9019、9020、9021、9022、9023、9024、9025、9026、9027、9028、9029、9030、9031、9041、9042、9043、9044、9045、9046、9047、9048、9049、9050、9051、9052、9053、9054、9055、9056、9057、9058、9059、9065、9066、9067、9068、9069、9070、9071、9072、9073、9074、9087、9088、9091、9092、9093、9094、9095、9096、9097、9098、9103、9104、9105、9106、9107、9108、9109、9110、9123、9124、9125、9126、9127、9128、9129、9130、9131、9133、9134、9135、9136、9137、9145、9146、9147、9148、9149、9150、9151、9153、9154、9155、9156、9157、9158、9159、9160、9161、9162、9163、9201、9203を含み得るが、これらに限定されない。

10

【1226】

肺癌

肺癌は肺の組織、通常は気道の内側の細胞に発生し、小細胞肺癌または非小細胞肺癌のいずれかに分類される。2つの種類の小細胞肺癌があり、小細胞癌および混合性小細胞癌である。非小細胞肺癌の種類には、扁平上皮癌（癌が扁平上皮細胞に発生する）、大細胞癌（癌は数種類の細胞に発生しうる）、および腺癌（癌は肺胞の内側を覆っている細胞および粘液を産出する細胞に発生する）がある。肺癌の症状、胸部の不快感または痛み、治らないまたは時間とともに悪化する咳、呼吸困難、喘鳴、唾液中の血液、嘔声、食欲不振、原因不明の体重減少、猛烈な疲労感、嚥下困難、および顔面および/または首の静脈の腫脹を含むが、これらに限定されない。

20

【1227】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、肺癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、肺癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、肺癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、4791、4797、4798、4799、4800、4801、4802、4803、4804、4805、4806、4807、4808、4825、4826、4827、4828、4829、4830、4831、4832、4851、4852、4853、4854、4855、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4863、4864、4865、4866、4867、4868、4869、4870、4871、4872、4873、4885、4886、4887、4888、4889、4890、4

30

40

50

8 9 1、 4 8 9 2、 4 8 9 3、 4 8 9 4、 4 9 1 1、 4 9 1 2、 4 9 1 3、 4 9 1 4、 4
9 1 5、 4 9 1 6、 4 9 1 7、 4 9 1 8、 4 9 1 9、 4 9 2 0、 4 9 6 0、 4 9 6 1、 4
9 6 2、 4 9 6 3、 4 9 6 4、 4 9 6 5、 4 9 6 6、 4 9 6 7、 4 9 6 8、 4 9 6 9、 4
9 7 0、 4 9 7 1、 4 9 7 2、 4 9 7 3、 4 9 7 4、 4 9 7 5、 4 9 7 6、 4 9 7 7、 4
9 7 8、 4 9 7 9、 4 9 8 0、 4 9 8 1、 4 9 8 2、 4 9 8 3、 4 9 8 4、 4 9 8 5、 4
9 8 6、 4 9 8 7、 4 9 8 8、 4 9 8 9、 4 9 9 0、 4 9 9 1、 4 9 9 2、 4 9 9 3、 4
9 9 4、 4 9 9 5、 4 9 9 6、 4 9 9 7、 4 9 9 8、 4 9 9 9、 5 0 0 0、 5 0 0 1、 5
0 0 2、 5 0 0 8、 5 0 0 9、 5 0 1 0、 5 0 1 1、 5 0 1 2、 5 0 1 3、 5 0 1 4、 5
0 1 5、 5 0 1 6、 5 0 1 7、 5 0 1 8、 5 0 1 9、 5 0 2 0、 5 0 2 1、 5 0 2 2、 5
0 2 3、 5 0 2 4、 5 0 2 5、 5 0 2 6、 5 0 2 7、 5 0 2 8、 5 0 3 0、 5 0 3 1、 5 10
0 3 2、 5 0 3 3、 5 0 3 4、 5 0 3 5、 5 0 3 6、 5 0 3 7、 5 0 3 8、 5 0 3 9、 5
0 4 0、 5 0 4 1、 5 0 4 2、 5 0 4 3、 5 0 4 4、 5 0 4 5、 5 0 4 6、 5 0 4 7、 5
0 4 8、 5 0 4 9、 5 0 5 0、 5 0 5 1、 5 0 5 2、 5 0 5 3、 5 0 5 4、 5 0 5 5、 5
0 5 6、 5 0 5 7、 5 0 5 8、 5 0 5 9、 5 0 6 0、 5 0 6 1、 5 0 6 2、 5 0 6 3、 5
0 6 4、 5 0 6 5、 5 0 6 6、 5 0 6 7、 5 0 6 8、 5 0 6 9、 5 0 7 0、 5 0 7 1、 5
0 7 2、 5 0 7 3、 5 0 7 4、 5 0 7 5、 5 0 7 6、 5 0 7 7、 5 0 7 8、 5 0 7 9、 5
1 0 3、 5 1 0 4、 5 1 0 5、 5 1 0 6、 5 1 0 7、 5 1 0 8、 5 1 0 9、 5 1 1 0、 5
1 1 8、 5 1 1 9、 5 1 2 0、 5 1 2 1、 5 1 2 2、 5 1 2 3、 5 1 2 4、 5 1 2 5、 5
1 2 6、 5 1 2 7、 5 1 2 8、 5 1 2 9、 5 1 3 0、 5 1 3 1、 5 1 3 2、 5 1 3 3、 5
1 3 4、 5 1 3 5、 5 1 3 6、 5 1 3 7、 5 1 3 8、 5 1 3 9、 5 1 4 0、 5 1 4 1、 5 20
1 4 5、 5 1 4 6、 5 1 4 7、 5 1 4 8、 5 1 4 9、 5 1 5 0、 5 1 5 1、 5 1 5 2、 5
1 5 3、 5 1 5 4、 5 1 5 5、 5 1 5 6、 5 1 5 7、 5 1 5 8、 5 1 5 9、 5 1 6 0、 5
1 6 1、 5 1 6 2、 5 1 6 3、 5 1 6 4、 5 1 6 5、 5 1 6 6、 5 1 6 7、 5 1 6 8、 5
1 6 9、 5 1 7 0、 5 1 7 1、 5 1 7 2、 5 1 7 3、 5 1 7 4、 5 1 7 5、 5 1 7 6、 5
1 7 7、 5 1 7 8、 5 1 8 2、 5 1 8 3、 5 1 8 4、 5 1 8 5、 5 1 8 6、 5 1 8 7、 5
1 8 8、 5 1 8 9、 5 1 9 0、 5 1 9 1、 5 1 9 2、 5 1 9 3、 5 1 9 4、 5 1 9 5、 5
1 9 6、 5 1 9 7、 5 1 9 8、 5 1 9 9、 5 2 0 0、 5 2 0 1、 5 2 0 2、 5 2 0 3、 5
2 0 4、 5 2 0 5、 5 2 0 6、 5 2 0 7、 5 2 0 8、 5 2 0 9、 5 2 1 0、 5 2 1 1、 5
2 1 2、 5 2 1 3、 5 2 1 4、 5 2 1 5、 5 2 1 6、 5 2 1 7、 5 2 1 8、 5 2 1 9、 5
2 2 0、 5 2 2 1、 5 2 2 2、 5 2 2 3、 5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 30
2 5 4、 5 2 5 5、 5 2 5 6、 5 2 5 7、 5 2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5
2 6 2、 5 2 6 3、 5 2 6 4、 5 2 6 5、 5 2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5
2 7 0、 5 2 7 1、 5 2 8 2、 5 2 8 3、 5 2 8 6、 5 2 8 7、 5 2 8 8、 5 2 8 9、 5
2 9 1、 5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2 9 7、 5 2 9 8、 5
2 9 9、 5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3 0 5、 5 3 0 6、 5
3 0 7、 5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 2、 5 3 1 3、 5 3 1 4、 5
3 1 5、 5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2 0、 5 3 2 1、 5 3 2 2、 5
3 2 3、 5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2 8、 5 3 2 9、 5 3 3 0、 5
3 3 1、 5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3 3 7、 5 3 3 8、 5
3 3 9、 5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3 4 5、 5 3 4 6、 5 40
3 4 7、 5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3 5 3、 5 3 5 4、 5
3 5 5、 5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3 6 1、 5 3 6 2、 5
3 6 3、 5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3 6 9、 5 3 7 0、 5
3 7 1、 5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3 7 7、 5 3 7 8、 5
3 7 9、 5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3 8 5、 5 3 8 6、 5
3 8 7、 5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3 9 3、 5 4 1 9、 5
4 2 0、 5 4 2 1、 5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、 5 4 3 8、 5 4 4 7、 5
4 4 8、 5 4 4 9、 5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 5 4、 5 4 5 5、 5
4 5 6、 5 4 5 7、 5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4 6 2、 5 4 6 3、 5
4 6 4、 5 4 6 5、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4 7 9、 5 4 8 0、 5 50

4 8 1、 5 4 8 2、 5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4 9 4、 5 4 9 5、 5
4 9 6、 5 4 9 7、 5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 0、 5 5 0 1、 5 5 0 2、 5 5 0 3、 5
5 0 4、 5 5 0 5、 5 5 0 6、 5 5 0 7、 5 5 0 8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1 1、 5
5 1 2、 5 5 1 3、 5 5 1 4、 5 5 1 5、 5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1 9、 5
5 2 0、 5 5 2 1、 5 5 2 2、 5 5 2 3、 5 5 2 4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2 7、 5
5 2 8、 5 5 2 9、 5 5 3 0、 5 5 3 1、 5 5 3 2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3 5、 5
5 3 6、 5 5 4 8、 5 5 4 9、 5 5 5 1、 5 5 5 2、 5 5 5 3、 5 5 5 4、 5 5 5 5、 5
5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、 5 5 5 9、 5 5 6 0、 5 5 6 1、 5 5 6 2、 5 5 6 3、 5
5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、 5 5 6 7、 5 5 6 8、 5 5 6 9、 5 5 7 0、 5 5 7 1、 5
5 7 7、 5 5 7 8、 5 5 7 9、 5 5 8 0、 5 5 8 2、 5 5 8 3、 5 5 8 4、 5 5 8 5、 5 10
5 8 6、 5 5 8 7、 5 5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 5 5 9 3、 5 5 9 4、 5 5 9 5、 5
5 9 6、 5 6 0 0、 5 6 0 1、 5 6 0 2、 5 6 0 3、 5 6 0 4、 5 6 0 5、 5 6 0 6、 5
6 0 7、 5 6 0 8、 5 6 0 9、 5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6 1 6、 5 6 1 7、 5 6 1 8、 5
6 1 9、 5 6 2 0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6 2 4、 5 6 2 5、 5 6 2 6、 5
6 3 1、 5 6 3 2、 5 6 3 3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 4 8、 5 6 4 9、 5
6 5 0、 5 6 5 1、 5 6 5 2、 5 6 5 3、 5 6 7 1、 5 6 7 2、 5 6 7 3、 5 6 7 4、 5
6 7 5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、 5 6 7 8、 5 6 7 9、 5 6 8 0、 5 6 8 1、 5 6 8 8、 5
6 8 9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、 5 6 9 3、 5 6 9 4、 5 6 9 5、 5 6 9 6、 5
6 9 7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、 5 7 0 1、 5 7 0 2、 5 7 0 3、 5 7 0 8、 5
7 0 9、 5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、 5 7 1 3、 5 7 1 4、 5 7 1 5、 5 7 1 6、 5 20
7 1 7、 5 7 2 7、 5 7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 5、 5 7 4 6、 5 7 4 7、 5 7 4 8、 5
7 4 9、 5 7 5 0、 5 7 5 1、 5 7 5 5、 5 7 5 7、 5 7 5 8、 5 7 5 9、 5 7 6 0、 5
7 6 1、 5 7 6 2、 5 7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6 5、 5 7 6 6、 5 7 6 7、 5 7 6 8、 5
7 6 9、 5 7 7 0、 5 7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7 5、 5 7 7 6、 5 7 7 7、 5 7 7 8、 5
7 7 9、 5 7 8 0、 5 7 8 3、 5 7 8 4、 5 7 8 5、 5 7 8 6、 5 7 8 7、 5 7 8 8、 5
7 8 9、 5 7 9 0、 5 7 9 1、 5 7 9 2、 5 7 9 3、 5 7 9 4、 5 7 9 5、 5 7 9 6、 5
7 9 7、 5 7 9 8、 5 7 9 9、 5 8 0 0、 5 8 0 1、 5 8 0 2、 5 8 0 3、 5 8 0 4、 5
8 0 5、 5 8 0 6、 5 8 0 7、 5 8 0 8、 5 8 0 9、 5 8 1 0、 5 8 1 5、 5 8 1 6、 5
8 1 7、 5 8 2 1、 5 8 2 2、 5 8 2 3、 5 8 2 4、 5 8 2 5、 5 8 2 6、 5 8 2 7、 5
8 2 8、 5 8 2 9、 5 8 3 0、 5 8 3 1、 5 8 3 3、 5 8 3 4、 5 8 3 6、 5 8 3 7、 5 30
8 3 8、 5 8 3 9、 5 8 4 0、 5 8 4 1、 5 8 4 8、 5 8 4 9、 5 8 5 0、 5 8 5 1、 5
8 5 2、 5 8 5 3、 5 8 5 4、 5 8 5 5、 5 8 6 4、 5 8 6 5、 5 8 6 6、 5 8 6 7、 5
8 6 8、 5 8 7 5、 5 8 7 6、 5 8 7 7、 5 8 7 8、 5 8 8 0、 5 8 8 1、 5 8 8 2、 5
8 8 3、 5 8 8 4、 5 8 8 5、 5 8 8 6、 5 8 8 7、 5 8 8 8、 5 8 8 9、 5 8 9 0、 5
8 9 1、 5 8 9 2、 5 8 9 3、 5 8 9 4、 5 8 9 5、 5 8 9 6、 5 8 9 7、 5 8 9 8、 5
8 9 9、 5 9 0 6、 5 9 0 7、 5 9 0 8、 5 9 0 9、 5 9 1 1、 5 9 1 2、 5 9 1 3、 5
9 1 4、 5 9 1 5、 5 9 1 6、 5 9 1 7、 5 9 1 8、 5 9 1 9、 5 9 2 0、 5 9 2 1、 5
9 2 2、 5 9 2 9、 5 9 5 0、 5 9 5 1、 5 9 5 2、 5 9 5 3、 5 9 5 4、 5 9 5 5、 5
9 5 6、 5 9 6 3、 5 9 6 4、 5 9 6 5、 5 9 6 6、 5 9 6 7、 5 9 6 9、 5 9 7 0、 5
9 8 2、 5 9 8 3、 5 9 8 4、 5 9 8 5、 5 9 8 6、 5 9 8 7、 5 9 8 8、 5 9 9 7、 5 40
9 9 8、 5 9 9 9、 6 0 0 0、 6 0 0 1、 6 0 0 2、 6 0 2 9、 6 0 6 8、 6 0 6 9、 6
0 7 0、 6 0 7 1、 6 0 7 2、 6 0 7 4、 6 0 7 5、 6 0 7 6、 6 0 7 7、 6 0 7 8、 6
0 8 0、 6 0 8 1、 6 0 8 2、 6 0 8 3、 6 0 8 4、 6 0 8 5、 6 0 8 6、 6 0 8 7、 6
0 8 8、 6 0 8 9、 6 0 9 0、 6 0 9 1、 6 0 9 2、 6 0 9 3、 6 0 9 4、 6 0 9 5、 6
0 9 6、 6 0 9 7、 6 0 9 8、 6 1 0 0、 6 1 0 1、 6 1 0 2、 6 1 0 3、 6 1 0 5、 6
1 0 6、 6 1 0 7、 6 1 0 8、 6 1 0 9、 6 1 1 0、 6 1 1 1、 6 1 1 2、 6 1 1 3、 6
1 1 4、 6 1 1 5、 6 1 1 6、 6 1 1 7、 6 1 1 8、 6 1 1 9、 6 1 2 0、 6 1 2 1、 6
1 2 2、 6 1 2 3、 6 1 2 4、 6 1 2 8、 6 1 3 0、 6 1 4 2、 6 1 4 3、 6 1 4 4、 6
1 4 5、 6 1 4 6、 6 1 4 7、 6 1 4 8、 6 1 4 9、 6 1 5 1、 6 1 5 2、 6 1 5 3、 6
1 5 4、 6 1 5 5、 6 1 5 6、 6 1 5 7、 6 1 6 9、 6 1 7 0、 6 1 7 1、 6 1 7 2、 6 50

1 7 3、 6 1 7 4、 6 1 7 5、 6 1 7 6、 6 1 7 7、 6 1 7 8、 6 1 7 9、 6 1 8 0、 6
 1 8 1、 6 1 8 2、 6 1 8 5、 6 1 8 6、 6 1 8 7、 6 1 8 8、 6 1 9 1、 6 2 0 8、 6
 2 0 9、 6 2 3 1、 6 2 3 2、 6 2 3 3、 6 2 3 4、 6 2 3 5、 6 2 3 6、 6 2 3 7、 6
 2 3 8、 6 2 3 9、 6 2 5 1、 6 2 5 6、 6 2 5 7、 6 2 5 8、 6 2 5 9、 6 2 6 0、 6
 2 6 1、 6 2 6 2、 6 2 7 8、 6 2 7 9、 6 2 8 0、 6 2 8 1、 6 2 8 2、 6 2 8 6、 6
 2
 8 7、 6 2 8 8、 6 2 8 9、 6 2 9 0、 6 2 9 8、 6 2 9 9、 6 3 0 0、 6 3 0 1、 6 3
 0 2、 6 3 0 3、 6 3 0 4、 6 3 0 5、 6 3 0 6、 6 3 0 7、 6 3 0 8、 6 3 0 9、 6 3
 1 0、 6 3 1 1、 6 3 1 2、 6 3 1 3、 6 3 1 4、 6 3 1 5、 6 3 5 6、 6 3 5 7、 6 3
 5 8、 6 3 6 0、 6 3 6 1、 6 3 6 2、 6 3 6 3、 6 3 6 4、 6 3 7 5、 6 3 7 6、 6 3
 7 7、 6 3 7 8、 6 3 7 9、 6 3 8 7、 6 3 8 8、 6 3 8 9、 6 3 9 0、 6 3 9 1、 6 3
 9 2、 6 3 9 3、 6 3 9 4、 6 3 9 5、 6 3 9 6、 6 3 9 7、 6 3 9 8、 6 3 9 9、 6 4
 0 0、 6 4 0 1、 6 4 0 2、 6 4 0 3、 6 4 0 5、 6 4 0 6、 6 4 0 7、 6 4 5 1、 6 4
 5 2、 6 4 5 3、 6 4 9 7、 6 4 9 8、 6 4 9 9、 6 5 0 0、 6 5 0 1、 6 5 0 2、 6 5
 0 3、 6 5 0 9、 6 5 1 0、 6 5 1 1、 6 5 1 2、 6 5 1 3、 6 5 1 4、 6 5 1 5、 6 5
 1 6、 6 5 1 7、 6 5 1 8、 6 5 1 9、 6 5 2 0、 6 5 2 1、 6 5 2 2、 6 5 2 3、 6 5
 4 9、 6 5 5 0、 6 5 5 1、 6 5 5 2、 6 5 5 3、 6 5 5 4、 6 5 5 5、 6 5 5 6、 6 5
 5 7、 6 5 5 8、 6 5 8 8、 6 5 8 9、 6 5 9 9、 6 6 0 0、 6 6 0 1、 6 6 0 2、 6 6
 0 3、 6 6 0 4、 6 6 0 5、 6 6 0 6、 6 6 1 1、 6 6 1 2、 6 6 1 3、 6 6 1 4、 6 6
 1 5、 6 6 1 6、 6 6 1 7、 6 6 1 8、 6 6 1 9、 6 6 2 0、 6 6 2 1、 6 6 2 2、 6 6
 2 3、 6 6 2 4、 6 6 2 5、 6 6 2 6、 6 6 2 7、 6 6 2 8、 6 6 2 9、 6 6 3 0、 6 6
 3 1、 6 6 3 2、 6 6 3 3、 6 6 3 4、 6 6 3 8、 6 6 3 9、 6 6 4 0、 6 6 4 1、 6 6
 4 2、 6 6 4 3、 6 6 4 4、 6 6 4 5、 6 6 4 6、 6 6 8 4、 6 6 8 5、 6 6 8 6、 6 6
 9 7、 6 6 9 8、 6 6 9 9、 6 7 0 0、 6 7 0 1、 6 7 1 9、 6 7 2 0、 6 7 2 1、 6 7
 2 3、 6 7 2 4、 6 7 5 4、 6 7 5 5、 6 7 5 6、 6 7 5 7、 6 7 5 8、 6 7 5 9、 6 7
 6 0、 6 7 6 1、 6 7 6 2、 6 7 6 3、 6 7 6 4、 6 7 9 6、 6 7 9 7、 6 7 9 8、 6 7
 9 9、 6 8 0 0、 6 8 0 2、 6 8 0 3、 6 8 0 5、 6 8 0 6、 6 8 0 7、 6 8 0 8、 6 8
 0 9、 6 8 1 4、 6 8 1 5、 6 8 1 6、 6 8 1 7、 6 8 1 8、 6 8 2 4、 6 8 2 5、 6 8
 2 6、 6 8 3 1、 6 8 3 2、 6 8 3 3、 6 8 3 4、 6 8 3 9、 6 8 4 0、 6 8 4 1、 6 8
 4 2、 6 8 4 3、 6 8 5 3、 6 8 5 4、 6 8 5 5、 6 8 5 6、 6 8 5 7、 6 8 6 0、 6 8
 6 1、 6 8 6 2、 6 8 6 3、 6 8 6 4、 6 8 6 5、 6 8 6 6、 6 8 6 7、 6 8 6 8、 6 8
 6 9、 6 8 7 2、 6 8 7 3、 6 8 7 4、 6 8 7 5、 6 8 7 6、 6 8 7 7、 6 8 7 8、 6 8
 7 9、 6 8 8 5、 6 8 8 8、 6 8 8 9、 6 8 9 0、 6 8 9 1、 6 8 9 2、 6 8 9 3、 6 8
 9 4、 6 8 9 5、 6 8 9 6、 6 8 9 7、 6 8 9 8、 6 8 9 9、 6 9 0 0、 6 9 0 1、 6 9
 0 2、 6 9 0 3、 6 9 0 4、 6 9 0 5、 6 9 0 6、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9
 1 0、 6 9 1 1、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9
 1 8、 6 9 1 9、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9
 2 6、 6 9 2 7、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9
 3 4、 6 9 3 5、 6 9 3 6、 6 9 5 3、 6 9 5 4、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9
 5 9、 6 9 6 0、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9
 6 8、 6 9 6 9、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2、 6 9 7 3、 6 9 7 4、 6 9 7 5、 6 9
 7 6、 6 9 7 7、 6 9 7 8、 6 9 7 9、 6 9 8 0、 6 9 8 1、 6 9 8 2、 6 9 8 3、 6 9
 8 4、 6 9 8 5、 6 9 8 8、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6 9
 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7 0
 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0、 7 0 2 1、 7 0 3 4、 7 0
 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 5、 7 0 8 6、 7 0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9、 7 0 9 0、 7 0
 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7、 7 1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0、 7 1 4 1、 7 1
 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5、 7 1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8、 7 1 4 9、 7 1
 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3、 7 1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 9 5、 7 1 9 6、 7 1
 9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7 2 0 4、 7 2 0 5、 7 2

10

20

30

40

50

06、	7207、	7208、	7209、	7210、	7211、	7212、	7213、	72	
14、	7215、	7216、	7217、	7218、	7219、	7220、	7221、	72	
22、	7223、	7224、	7225、	7226、	7227、	7228、	7229、	72	
30、	7231、	7232、	7233、	7234、	7235、	7236、	7237、	72	
38、	7239、	7240、	7241、	7243、	7244、	7245、	7246、	72	
47、	7248、	7249、	7250、	7251、	7252、	7253、	7254、	72	
55、	7256、	7257、	7258、	7259、	7260、	7261、	7262、	72	
63、	7264、	7265、	7266、	7267、	7268、	7269、	7270、	72	
71、	7291、	7292、	7293、	7294、	7295、	7296、	7297、	72	
98、	7299、	7300、	7301、	7302、	7303、	7304、	7347、	73	10
48、	7349、	7350、	7351、	7352、	7353、	7354、	7358、	73	
59、	7360、	7361、	7362、	7363、	7364、	7365、	7372、	73	
73、	7374、	7375、	7376、	7377、	7378、	7383、	7415、	74	
16、	7417、	7438、	7471、	7472、	7473、	7474、	7475、	74	
76、	7477、	7490、	7496、	7497、	7498、	7499、	7500、	75	
01、	7502、	7503、	7504、	7505、	7506、	7507、	7508、	75	
09、	7510、	7511、	7512、	7513、	7514、	7515、	7516、	75	
17、	7518、	7519、	7520、	7521、	7522、	7523、	7524、	75	
25、	7526、	7532、	7533、	7534、	7535、	7537、	7538、	75	
39、	7540、	7541、	7542、	7543、	7544、	7545、	7546、	75	20
47、	7548、	7549、	7550、	7551、	7552、	7553、	7554、	75	
55、	7556、	7557、	7558、	7559、	7560、	7585、	7586、	75	
87、	7588、	7589、	7590、	7591、	7592、	7593、	7595、	75	
96、	7597、	7599、	7600、	7601、	7617、	7618、	7619、	76	
20、	7621、	7622、	7623、	7638、	7668、	7669、	7670、	76	
72、	7673、	7674、	7675、	7676、	7685、	7687、	7694、	76	
95、	7696、	7717、	7718、	7719、	7720、	7721、	7722、	77	
23、	7724、	7725、	7726、	7727、	7728、	7729、	7730、	77	
31、	7732、	7733、	7734、	7735、	7736、	7737、	7738、	77	
39、	7740、	7741、	7742、	7743、	7744、	7746、	7747、	77	30
48、	7749、	7750、	7751、	7752、	7757、	7758、	7759、	77	
60、	7761、	7762、	7763、	7764、	7765、	7766、	7767、	77	
68、	7796、	7797、	7805、	7813、	7814、	7815、	7816、	78	
17、	7818、	7819、	7820、	7821、	7822、	7848、	7849、	78	
50、	7851、	7852、	7853、	7854、	7859、	7860、	7861、	78	
62、	7863、	7864、	7865、	7866、	7867、	7869、	7870、	78	
74、	7875、	7881、	7886、	7887、	7888、	7889、	7890、	78	
91、	7892、	7893、	7917、	7918、	7919、	7925、	7926、	79	
27、	7928、	7929、	7941、	7942、	7943、	7944、	7945、	79	
46、	7947、	7948、	7949、	7950、	7951、	7952、	7953、	79	40
55、	7956、	7957、	7958、	7959、	7960、	7961、	7962、	79	
63、	7964、	7965、	7966、	7967、	7968、	7969、	7970、	79	
71、	7972、	7974、	7975、	7976、	7977、	7978、	7979、	79	
80、	7981、	7982、	7983、	7984、	7985、	7986、	7987、	79	
88、	7989、	7990、	7991、	7992、	7993、	7994、	7995、	79	
96、	7997、	7998、	7999、	8000、	8011、	8012、	8013、	80	
14、	8015、	8016、	8017、	8018、	8019、	8020、	8021、	80	
22、	8023、	8024、	8025、	8026、	8027、	8028、	8029、	80	
30、	8048、	8049、	8050、	8051、	8052、	8053、	8054、	80	
55、	8056、	8057、	8087、	8088、	8089、	8090、	8091、	80	50

9 2、 8 0 9 3、 8 0 9 4、 8 0 9 5、 8 0 9 6、 8 0 9 7、 8 0 9 8、 8 0 9 9、 8 1
 0 0、 8 1 0 1、 8 1 0 2、 8 1 0 3、 8 1 0 4、 8 1 0 5、 8 1 0 6、 8 1 0 7、 8 1
 1 0、 8 1 1 1、 8 1 1 2、 8 1 1 3、 8 1 1 4、 8 1 1 5、 8 1 1 6、 8 1 1 7、 8 1
 1 8、 8 1 1 9、 8 1 2 0、 8 1 2 1、 8 1 2 2、 8 1 2 3、 8 1 2 4、 8 1 2 5、 8 1
 2 6、 8 1 2 7、 8 1 3 0、 8 1 3 1、 8 1 3 2、 8 1 3 3、 8 1 3 4、 8 1 3 5、 8 1
 3 6、 8 1 4 4、 8 1 4 5、 8 1 6 6、 8 1 6 9、 8 1 7 0、 8 1 7 1、 8 1 7 2、 8 1
 7 3、 8 1 7 4、 8 1 7 5、 8 1 7 6、 8 1 7 7、 8 1 7 8、 8 1 7 9、 8 1 8 0、 8 1
 8 1、 8 1 8 2、 8 1 8 8、 8 1 9 1、 8 1 9 2、 8 1 9 3、 8 1 9 4、 8 1 9 5、 8 1
 9 6、 8 1 9 7、 8 1 9 8、 8 1 9 9、 8 2 0 0、 8 2 0 1、 8 2 0 9、 8 2 1 0、 8 2
 1 1、 8 2 1 2、 8 2 1 5、 8 2 2 7、 8 2 3 0、 8 2 3 1、 8 2 3 2、 8 2 3 3、 8 2 10
 3 4、 8 2 3 5、 8 2 3 6、 8 2 3 7、 8 2 3 8、 8 2 3 9、 8 2 4 0、 8 2 4 1、 8 2
 4 2、 8 2 4 3、 8 2 4 4、 8 2 4 5、 8 2 4 6、 8 2 4 7、 8 2 4 8、 8 2 4 9、 8 2
 5 0、 8 2 5 1、 8 2 6 0、 8 2 6 1、 8 2 6 2、 8 2 6 3、 8 2 9 9、 8 3 0 2、 8 3
 0 3、 8 3 0 4、 8 3 0 5、 8 3 0 6、 8 3 0 7、 8 3 0 8、 8 3 2 6、 8 3 5 3、 8 3
 5 4、 8 3 5 5、 8 3 5 6、 8 3 5 7、 8 3 5 8、 8 3 5 9、 8 3 6 0、 8 3 6 1、 8 3
 7 5、 8 3 7 6、 8 3 7 7、 8 3 7 8、 8 3 7 9、 8 3 8 0、 8 3 8 1、 8 3 8 2、 8 4
 0 7、 8 4 0 8、 8 4 0 9、 8 4 1 0、 8 4 1 1、 8 4 1 2、 8 4 4 0、 8 4 5 9、 8 4
 6 0、 8 4 6 1、 8 4 6 2、 8 4 6 3、 8 4 6 7、 8 4 6 8、 8 4 7 4、 8 4 7 5、 8 4
 7 6、 8 4 7 7、 8 4 7 8、 8 5 0 8、 8 5 0 9、 8 5 1 0、 8 5 1 1、 8 5 1 2、 8 5
 1 4、 8 5 1 5、 8 5 4 6、 8 5 4 7、 8 5 4 8、 8 5 4 9、 8 5 5 0、 8 5 5 1、 8 5 20
 5 2、 8 5 5 3、 8 5 5 4、 8 5 5 5、 8 5 7 0、 8 5 7 1、 8 5 7 2、 8 5 7 3、 8 5
 7 4、 8 5 7 5、 8 5 7 6、 8 5 7 7、 8 5 7 8、 8 5 7 9、 8 5 8 0、 8 5 8 1、 8 5
 8 6、 8 5 8 7、 8 5 9 3、 8 5 9 4、 8 5 9 5、 8 5 9 6、 8 5 9 7、 8 5 9 8、 8 5
 9 9、 8 6 0 0、 8 6 0 1、 8 6 0 2、 8 6 0 3、 8 6 0 4、 8 6 0 5、 8 6 1 5、 8 6
 1 7、 8 6 1 8、 8 6 5 5、 8 6 8 6、 8 7 0 9、 8 7 1 2、 8 7 1 3、 8 7 1 4、 8 7
 1 5、 8 7 1 6、 8 7 1 7、 8 7 1 8、 8 7 1 9、 8 7 2 0、 8 7 2 1、 8 7 2 2、 8 7
 2 3、 8 7 2 4、 8 7 2 5、 8 7 2 6、 8 7 2 7、 8 7 2 8、 8 7 2 9、 8 7 3 0、 8 7
 3 1、 8 7 3 2、 8 7 3 3、 8 7 3 4、 8 7 6 8、 8 7 6 9、 8 7 7 0、 8 7 7 1、 8 7
 7 2、 8 7 7 3、 8 7 8 8、 8 7 8 9、 8 7 9 0、 8 7 9 1、 8 7 9 2、 8 7 9 3、 8 7
 9 4、 8 7 9 5、 8 7 9 6、 8 7 9 7、 8 7 9 8、 8 7 9 9、 8 8 0 0、 8 8 0 1、 8 8 30
 0 2、 8 8 0 3、 8 8 0 4、 8 8 0 5、 8 8 0 6、 8 8 1 0、 8 8 1 1、 8 8 1 7、 8 8
 1 8、 8 8 1 9、 8 8 2 0、 8 8 2 1、 8 8 2 2、 8 8 2 3、 8 8 2 9、 8 8 3 0、 8 8
 3 7、 8 8 3 8、 8 8 3 9、 8 8 4 0、 8 8 4 1、 8 8 4 8、 8 8 4 9、 8 8 5 0、 8 8
 5 1、 8 8 5 4、 8 8 5 5、 8 8 5 6、 8 8 5 7、 8 8 5 8、 8 8 5 9、 8 8 6 0、 8 8
 6
 1、 8 8 6 2、 8 8 6 3、 8 8 6 4、 8 8 6 5、 8 8 6 7、 8 8 6 8、 8 8 7 2、 8 8 7
 3、 8 8 7 4、 8 8 7 5、 8 8 7 6、 8 8 7 8、 8 8 7 9、 8 8 8 0、 8 8 8 1、 8 8 8
 2、 8 8 8 3、 8 8 8 4、 8 8 8 5、 8 8 8 6、 8 8 8 7、 8 8 8 8、 8 8 8 9、 8 8 9
 0、 8 8 9 1、 8 8 9 2、 8 8 9 3、 8 8 9 4、 8 8 9 5、 8 8 9 6、 8 8 9 7、 8 8 9
 8、 8 8 9 9、 8 9 0 0、 8 9 0 1、 8 9 0 2、 8 9 0 3、 8 9 0 4、 8 9 0 6、 8 9 1 40
 3、 8 9 1 4、 8 9 1 5、 8 9 1 6、 8 9 1 7、 8 9 1 8、 8 9 1 9、 8 9 2 0、 8 9 2
 1、 8 9 2 5、 8 9 2 6、 8 9 2 7、 8 9 2 8、 8 9 3 3、 8 9 3 4、 8 9 3 5、 8 9 3
 6、 8 9 3 7、 8 9 3 8、 8 9 3 9、 8 9 4 0、 8 9 4 1、 8 9 4 2、 8 9 4 3、 8 9 4
 4、 8 9 4 5、 8 9 4 6、 8 9 4 7、 8 9 4 8、 8 9 4 9、 8 9 5 0、 8 9 5 1、 8 9 5
 4、 8 9 5 5、 8 9 5 6、 8 9 9 2、 8 9 9 3、 8 9 9 4、 8 9 9 5、 8 9 9 6、 8 9 9
 7、 8 9 9 8、 8 9 9 9、 9 0 0 0、 9 0 0 1、 9 0 0 2、 9 0 0 3、 9 0 1 0、 9 0 1
 1、 9 0 1 2、 9 0 1 3、 9 0 1 4、 9 0 1 8、 9 0 1 9、 9 0 2 0、 9 0 2 1、 9 0 2
 2、 9 0 2 3、 9 0 2 4、 9 0 2 5、 9 0 2 6、 9 0 2 7、 9 0 2 8、 9 0 2 9、 9 0 3
 0、 9 0 3 1、 9 0 4 1、 9 0 4 2、 9 0 4 3、 9 0 4 4、 9 0 4 5、 9 0 4 6、 9 0 4
 7、 9 0 4 8、 9 0 4 9、 9 0 5 0、 9 0 5 1、 9 0 5 2、 9 0 5 3、 9 0 5 4、 9 0 5 50

5、9056、9057、9058、9059、9065、9066、9087、9088、9091、9092、9093、9094、9095、9096、9097、9098、9103、9104、9105、9106、9107、9108、9109、9110、9123、9124、9125、9126、9127、9128、9129、9130、9131、9133、9134、9135、9136、9137、9145、9146、9147、9148、9149、9150、9151、9160、9161、9162、9163、9201、9203を含み得るが、これらに限定されない。

【1228】

リンパ腫

リンパ腫は、免疫系の細胞に発生する癌である。ホジキンリンパ腫の対象はリード-スタンバーグ細胞と呼ばれる細胞を持ち、非ホジキンリンパ腫は多種の免疫系細胞の癌を含む。リンパ腫の例は、首、脇の下または鼠蹊部の痛みのないリンパ節の腫脹、原因不明の発熱、盗汗、原因不明の体重減少、皮膚の痒みおよび疲労を含むが、これらに限定されない。

10

【1229】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、リンパ腫と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、リンパ腫と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、リンパ腫と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、4809、4810、4811、4812、4813、4814、4825、4826、4827、4828、4829、4830、4832、4833、4834、4850、4854、4855、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4863、4864、4865、4866、4867、4868、4869、4870、4871、4872、4873、4885、4886、4887、4888、4889、4890、4891、4892、4893、4894、4911、4912、4913、4914、4915、4916、4917、4918、4919、4920、4960、4961、4962、4963、4964、4965、4966、4967、4968、4969、4970、4971、4972、4973、4974、4975、4976、4977、4978、4979、4980、4981、4982、4983、4984、4985、4986、4987、4988、4989、4990、4991、4992、4993、4994、4995、4996、4997、4998、4999、5000、5001、5002、5003、5004、5005、5006、5007、5008、5009、5010、5011、5012、5013、5014、5015、5016、5017、5018、5019、5020、5021、5022、5023、5024、5025、5026、5027、5028、5030、5031、5032、5033、5034、5035、5036、5037、5038、5039、5040、5041、5042、5043、5044、5045、5046、5047、5048、5049、

20

30

40

50

5 0 5 0、 5 0 5 1、 5 0 5 2、 5 0 5 3、 5 0 5 4、 5 0 5 5、 5 0 5 6、 5 0 5 7、
5 0 5 8、 5 0 5 9、 5 0 6 0、 5 0 6 1、 5 0 6 2、 5 0 6 3、 5 0 6 4、 5 0 6 5、
5 0 6 6、 5 0 6 7、 5 0 6 8、 5 0 6 9、 5 0 7 0、 5 0 7 1、 5 0 7 2、 5 0 7 3、
5 0 7 4、 5 0 7 5、 5 0 7 6、 5 0 7 7、 5 0 7 8、 5 0 7 9、 5 1 0 3、 5 1 0 4、
5 1 0 5、 5 1 0 6、 5 1 0 7、 5 1 0 8、 5 1 0 9、 5 1 1 0、 5 1 1 8、 5 1 1 9、
5 1 2 0、 5 1 2 1、 5 1 2 2、 5 1 2 3、 5 1 2 4、 5 1 2 5、 5 1 2 6、 5 1 2 7、
5 1 2 8、 5 1 2 9、 5 1 3 0、 5 1 3 1、 5 1 3 2、 5 1 3 3、 5 1 3 4、 5 1 3 5、
5 1 3 6、 5 1 3 7、 5 1 3 8、 5 1 3 9、 5 1 4 0、 5 1 4 1、 5 1 4 5、 5 1 4 6、
5 1 4 7、 5 1 4 8、 5 1 4 9、 5 1 5 0、 5 1 5 1、 5 1 5 2、 5 1 5 3、 5 1 5 4、
5 1 5 5、 5 1 5 6、 5 1 5 7、 5 1 5 8、 5 1 5 9、 5 1 6 0、 5 1 6 1、 5 1 6 2、 10
5 1 6 3、 5 1 6 4、 5 1 6 5、 5 1 6 6、 5 1 6 7、 5 1 6 8、 5 1 6 9、 5 1 7 0、
5 1 7 1、 5 1 7 2、 5 1 7 3、 5 1 7 4、 5 1 7 5、 5 1 7 6、 5 1 7 7、 5 1 7 8、
5 1 8 2、 5 1 8 3、 5 1 8 4、 5 1 8 5、 5 1 8 6、 5 1 8 7、 5 1 8 8、 5 1 8 9、
5 1 9 0、 5 1 9 1、 5 1 9 2、 5 1 9 3、 5 1 9 4、 5 1 9 5、 5 1 9 6、 5 1 9 7、
5 1 9 8、 5 1 9 9、 5 2 0 0、 5 2 0 1、 5 2 0 2、 5 2 0 3、 5 2 0 4、 5 2 0 5、
5 2 0 6、 5 2 0 7、 5 2 0 8、 5 2 0 9、 5 2 1 0、 5 2 1 1、 5 2 1 2、 5 2 1 3、
5 2 1 4、 5 2 1 5、 5 2 1 6、 5 2 1 7、 5 2 1 8、 5 2 1 9、 5 2 2 0、 5 2 2 1、
5 2 2 2、 5 2 2 3、 5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 2 5 4、 5 2 5 5、
5 2 5 6、 5 2 5 7、 5 2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5 2 6 2、 5 2 6 3、
5 2 6 4、 5 2 6 5、 5 2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5 2 7 0、 5 2 7 1、 20
5 2 9 1、 5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2 9 7、 5 2 9 8、
5 2 9 9、 5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3 0 5、 5 3 0 6、
5 3 0 7、 5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 2、 5 3 1 3、 5 3 1 4、
5 3 1 5、 5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2 0、 5 3 2 1、 5 3 2 2、
5 3 2 3、 5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2 8、 5 3 2 9、 5 3 3 0、
5 3 3 1、 5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3 3 7、 5 3 3 8、
5 3 3 9、 5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3 4 5、 5 3 4 6、
5 3 4 7、 5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3 5 3、 5 3 5 4、
5 3 5 5、 5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3 6 1、 5 3 6 2、
5 3 6 3、 5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3 6 9、 5 3 7 0、 30
5 3 7 1、 5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3 7 7、 5 3 7 8、
5 3 7 9、 5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3 8 5、 5 3 8 6、
5 3 8 7、 5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3 9 3、 5 4 1 9、
5 4 2 0、 5 4 2 1、 5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、 5 4 3 0、 5 4 3 1、
5 4 3 2、 5 4 3 3、 5 4 3 4、 5 4 3 5、 5 4 3 6、 5 4 3 7、 5 4 3 8、 5 4 3 9、
5 4 4 0、 5 4 4 1、 5 4 4 2、 5 4 4 3、 5 4 4 4、 5 4 4 5、 5 4 4 6、 5 4 4 7、
5 4 4 8、 5 4 4 9、 5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 5 4、 5 4 5 5、
5 4 5 6、 5 4 5 7、 5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4 6 2、 5 4 6 3、
5 4 6 4、 5 4 6 5、 5 4 6 6、 5 4 6 7、 5 4 6 8、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 1、
5 4 7 2、 5 4 7 3、 5 4 7 4、 5 4 7 5、 5 4 7 6、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4 7 9、 40
5 4 8 0、 5 4 8 1、 5 4 8 2、 5 4 8 3、 5 4 8 4、 5 4 8 5、 5 4 8 6、 5 4 8 7、
5 4 8 8、 5 4 8 9、 5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4 9 4、 5 4 9 5、
5 4 9 6、 5 4 9 7、 5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 0、 5 5 0 1、 5 5 0 2、 5 5 0 3、
5 5 0 4、 5 5 0 5、 5 5 0 6、 5 5 0 7、 5 5 0 8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1 1、
5 5 1 2、 5 5 1 3、 5 5 1 4、 5 5 1 5、 5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1 9、
5 5 2 0、 5 5 2 1、 5 5 2 2、 5 5 2 3、 5 5 2 4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2 7、
5 5 2 8、 5 5 2 9、 5 5 3 0、 5 5 3 1、 5 5 3 2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3 5、
5 5 3 6、 5 5 4 8、 5 5 4 9、 5 5 5 1、 5 5 5 2、 5 5 5 3、 5 5 5 4、 5 5 5 5、
5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、 5 5 5 9、 5 5 6 0、 5 5 6 1、 5 5 6 2、 5 5 6 3、
5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、 5 5 6 7、 5 5 6 8、 5 5 6 9、 5 5 7 0、 5 5 7 1、 50

5 5 7 7、 5 5 7 8、 5 5 7 9、 5 5 8 0、 5 5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 5 5 9 3、
5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5 9 6、 5 6 0 5、 5 6 0 6、 5 6 0 7、 5 6 0 8、 5 6 0 9、
5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6 1 2、 5 6 1 3、 5 6 1 4、 5 6 1 5、 5 6 1 6、 5 6 1 7、
5 6 1 8、 5 6 1 9、 5 6 2 0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6 3 1、 5 6 3 2、
5 6 3 3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 6 6、 5 6 6 7、 5 6 6 8、 5 6 6 9、
5 6 7 1、 5 6 7 2、 5 6 7 3、 5 6 7 4、 5 6 7 5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、 5 6 7 8、
5 6 7 9、 5 6 8 0、 5 6 8 1、 5 6 8 8、 5 6 8 9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、
5 6 9 3、 5 6 9 4、 5 6 9 5、 5 6 9 6、 5 6 9 7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、
5 7 0 1、 5 7 0 2、 5 7 0 3、 5 7 0 8、 5 7 0 9、 5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、
5 7 1 3、 5 7 1 4、 5 7 1 5、 5 7 1 6、 5 7 1 7、 5 7 2 7、 5 7 4 0、 5 7 4 1、
5 7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 5、 5 7 4 6、 5 7 4 7、 5 7 4 8、 5 7 4 9、 5 7 5 0、
5 7 5 1、 5 7 5 5、 5 7 5 7、 5 7 5 8、 5 7 5 9、 5 7 6 0、 5 7 6 1、 5 7 6 2、
5 7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6 5、 5 7 6 6、 5 7 6 7、 5 7 6 8、 5 7 6 9、 5 7 7 0、
5 7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7 5、 5 7 7 6、 5 7 7 7、 5 7 7 8、 5 7 7 9、 5 7 8 0、
5 7 8 3、 5 7 8 4、 5 7 8 5、 5 7 8 6、 5 7 8 7、 5 7 8 8、 5 7 8 9、 5 7 9 0、
5 7 9 1、 5 7 9 2、 5 7 9 3、 5 7 9 4、 5 7 9 5、 5 7 9 6、 5 7 9 7、 5 7 9 8、
5 7 9 9、 5 8 0 0、 5 8 0 1、 5 8 0 2、 5 8 0 3、 5 8 0 4、 5 8 0 5、 5 8 0 6、
5 8 0 7、 5 8 0 8、 5 8 0 9、 5 8 1 0、 5 8 1 1、 5 8 1 2、 5 8 1 3、 5 8 1 4、
5 8 1 5、 5 8 1 6、 5 8 1 7、 5 8 1 8、 5 8 1 9、 5 8 2 0、 5 8 2 1、 5 8 2 2、
5 8 2 3、 5 8 2 4、 5 8 2 5、 5 8 2 6、 5 8 2 7、 5 8 2 8、 5 8 2 9、 5 8 3 0、
5 8 3 1、 5 8 3 3、 5 8 3 4、 5 8 3 6、 5 8 3 7、 5 8 3 8、 5 8 3 9、 5 8 4 8、
5 8 4 9、 5 8 5 0、 5 8 5 1、 5 8 5 2、 5 8 5 3、 5 8 5 4、 5 8 5 5、 5 8 6 4、
5 8 6 5、 5 8 6 6、 5 8 6 7、 5 8 6 8、 5 8 7 5、 5 8 7 6、 5 8 7 7、 5 8 7 8、
5 8 8 0、 5 8 8 1、 5 8 8 2、 5 8 8 3、 5 8 8 4、 5 8 8 5、 5 8 8 6、 5 8 8 7、
5 8 8 8、 5 8 8 9、 5 8 9 0、 5 8 9 1、 5 8 9 2、 5 8 9 3、 5 8 9 4、 5 8 9 5、
5 8 9 6、 5 8 9 7、 5 8 9 8、 5 8 9 9、 5 9 0 0、 5 9 0 1、 5 9 0 7、 5 9 0 8、
5 9 0 9、 5 9 1 1、 5 9 1 2、 5 9 1 3、 5 9 1 4、 5 9 1 5、 5 9 1 6、 5 9 1 7、
5 9 1 8、 5 9 1 9、 5 9 2 0、 5 9 2 1、 5 9 2 2、 5 9 2 9、 5 9 5 0、 5 9 5 1、
5 9 5 2、 5 9 5 3、 5 9 5 4、 5 9 5 5、 5 9 5 6、 5 9 6 3、 5 9 6 7、 5 9 6 9、
5 9 7 0、 5 9 8 2、 5 9 8 3、 5 9 8 4、 5 9 8 5、 5 9 8 6、 5 9 8 7、 5 9 8 8、
5 9 9 7、 5 9 9 8、 5 9 9 9、 6 0 0 0、 6 0 0 1、 6 0 0 2、 6 0 6 8、 6 0 6 9、
6 0 7 0、 6 0 7 1、 6 0 7 2、 6 0 7 4、 6 0 7 5、 6 0 7 6、 6 0 7 7、 6 0 7 8、
6 0 8 0、 6 0 8 1、 6 0 8 2、 6 0 8 3、 6 0 8 4、 6 0 8 5、 6 0 8 6、 6 0 8 7、
6 0 8 8、 6 0 8 9、 6 0 9 0、 6 0 9 1、 6 0 9 2、 6 0 9 3、 6 0 9 4、 6 0 9 5、
6 0 9 6、 6 0 9 7、 6 0 9 8、 6 1 0 0、 6 1 0 1、 6 1 0 2、 6 1 0 3、 6 1 0 5、
6 1 0 6、 6 1 0 7、 6 1 0 8、 6 1 0 9、 6 1 1 0、 6 1 1 1、 6 1 1 2、 6 1 1 3、
6 1 1 4、 6 1 1 5、 6 1 1 6、 6 1 1 7、 6 1 1 8、 6 1 1 9、 6 1 2 0、 6 1 2 1、
6 1 2 2、 6 1 2 3、 6 1 2 4、 6 1 2 8、 6 1 3 0、 6 1 4 2、 6 1 4 3、 6 1 4 4、
6 1 4 5、 6 1 4 6、 6 1 4 7、 6 1 4 8、 6 1 4 9、 6 1 5 1、 6 1 5 2、 6 1 5 3、
6 1 5 4、 6 1 5 5、 6 1 5 6、 6 1 5 7、 6 1 6 9、 6 1 7 0、 6 1 7 1、 6 1 7 2、
6 1 7 3、 6 1 7 4、 6 1 7 5、 6 1 7 6、 6 1 7 7、 6 1 7 8、 6 1 7 9、 6 1 8 0、
6 1 8 1、 6 1 8 2、 6 1 8 5、 6 1 8 6、 6 1 8 7、 6 1 9 1、 6 1 9 2、 6 1 9 3、
6 1 9 4、 6 1 9 5、 6 2 0 8、 6 2 0 9、 6 2 3 1、 6 2 3 2、 6 2 3 3、 6 2 3 4、
6

10

20

30

40

2 3 5、 6 2 3 6、 6 2 3 7、 6 2 3 8、 6 2 3 9、 6 2 5 1、 6 2 5 6、 6 2 5 7、 6
2 5 8、 6 2 5 9、 6 2 6 0、 6 2 6 1、 6 2 6 2、 6 2 7 1、 6 2 7 2、 6 2 7 3、 6
2 7 8、 6 2 7 9、 6 2 8 0、 6 2 8 1、 6 2 8 2、 6 2 8 6、 6 2 8 7、 6 2 8 8、 6
2 8 9、 6 2 9 0、 6 2 9 8、 6 2 9 9、 6 3 0 0、 6 3 0 1、 6 3 0 2、 6 3 0 3、 6
3 0 4、 6 3 0 5、 6 3 0 6、 6 3 0 7、 6 3 0 8、 6 3 0 9、 6 3 1 0、 6 3 1 1、 6
3 1 2、 6 3 1 3、 6 3 1 4、 6 3 1 5、 6 3 5 6、 6 3 5 7、 6 3 5 8、 6 3 7 8、 6

50

3 7 9、 6 3 8 7、 6 3 8 8、 6 3 8 9、 6 3 9 0、 6 3 9 1、 6 3 9 2、 6 3 9 3、 6
 3 9 4、 6 3 9 5、 6 3 9 6、 6 3 9 7、 6 3 9 8、 6 3 9 9、 6 4 0 0、 6 4 0 1、 6
 4 0 2、 6 4 0 3、 6 4 0 5、 6 4 0 6、 6 4 0 7、 6 4 5 1、 6 4 5 2、 6 4 5 3、 6
 4 9 7、 6 4 9 8、 6 4 9 9、 6 5 0 0、 6 5 0 1、 6 5 0 2、 6 5 0 3、 6 5 0 9、 6
 5 1 0、 6 5 1 1、 6 5 1 2、 6 5 1 4、 6 5 1 9、 6 5 2 0、 6 5 2 1、 6 5 2 2、 6
 5 2 3、 6 5 4 9、 6 5 5 0、 6 5 5 1、 6 5 5 2、 6 5 5 3、 6 5 5 4、 6 5 5 5、 6
 5 5 6、 6 5 5 7、 6 5 5 8、 6 5 8 8、 6 5 8 9、 6 5 9 9、 6 6 0 0、 6 6 0 1、 6
 6 0 2、 6 6 0 3、 6 6 0 4、 6 6 0 5、 6 6 0 6、 6 6 1 1、 6 6 1 2、 6 6 1 3、 6
 6 1 4、 6 6 1 5、 6 6 1 6、 6 6 1 7、 6 6 1 8、 6 6 1 9、 6 6 2 0、 6 6 2 1、 6
 6 2 2、 6 6 2 3、 6 6 2 4、 6 6 2 5、 6 6 2 6、 6 6 2 7、 6 6 2 8、 6 6 2 9、 6 10
 6 3 0、 6 6 3 1、 6 6 3 2、 6 6 3 3、 6 6 3 4、 6 6 3 8、 6 6 3 9、 6 6 4 0、 6
 6 4 1、 6 6 4 2、 6 6 4 3、 6 6 4 4、 6 6 8 4、 6 6 8 5、 6 6 8 6、 6 6 8 7、 6
 6 9 7、 6 6 9 8、 6 6 9 9、 6 7 0 0、 6 7 0 1、 6 7 1 9、 6 7 2 1、 6 7 2 3、 6
 7 2 4、 6 7 5 4、 6 7 5 5、 6 7 5 6、 6 7 5 7、 6 7 5 8、 6 7 5 9、 6 7 6 0、 6
 7 6 1、 6 7 6 2、 6 7 6 3、 6 7 6 4、 6 7 9 6、 6 7 9 7、 6 7 9 8、 6 7 9 9、 6
 8 0 0、 6 8 0 5、 6 8 0 6、 6 8 0 7、 6 8 0 8、 6 8 0 9、 6 8 1 4、 6 8 1 5、 6
 8 1 6、 6 8 1 7、 6 8 1 8、 6 8 2 4、 6 8 2 5、 6 8 2 6、 6 8 3 1、 6 8 3 2、 6
 8 3 3、 6 8 3 4、 6 8 3 5、 6 8 3 6、 6 8 3 7、 6 8 4 8、 6 8 4 9、 6 8 5 0、 6
 8 5 1、 6 8 5 2、 6 8 5 3、 6 8 5 4、 6 8 5 5、 6 8 5 6、 6 8 5 7、 6 8 6 0、 6
 8 6 1、 6 8 6 2、 6 8 6 3、 6 8 6 4、 6 8 6 5、 6 8 6 6、 6 8 6 7、 6 8 6 8、 6 20
 8 6 9、 6 8 7 2、 6 8 7 3、 6 8 7 5、 6 8 7 6、 6 8 7 7、 6 8 7 8、 6 8 7 9、 6
 8 8 5、 6 8 8 8、 6 8 8 9、 6 8 9 0、 6 8 9 1、 6 8 9 2、 6 8 9 3、 6 8 9 4、 6
 8 9 5、 6 8 9 6、 6 8 9 7、 6 8 9 8、 6 8 9 9、 6 9 0 0、 6 9 0 1、 6 9 0 2、 6
 9 0 3、 6 9 0 4、 6 9 0 5、 6 9 0 6、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9 1 0、 6
 9 1 1、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9 1 8、 6
 9 1 9、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9 2 6、 6
 9 2 7、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9 3 4、 6
 9 3 5、 6 9 3 6、 6 9 3 7、 6 9 3 8、 6 9 3 9、 6 9 4 0、 6 9 4 1、 6 9 4 2、 6
 9 4 3、 6 9 4 4、 6 9 4 5、 6 9 4 6、 6 9 4 7、 6 9 4 8、 6 9 4 9、 6 9 5 0、 6
 9 5 1、 6 9 5 2、 6 9 5 3、 6 9 5 4、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9 5 9、 6 30
 9 6 0、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6
 9 6 9、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2、 6 9 7 3、 6 9 8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6
 9 8 8、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6 9 9 4、 6 9 9 5、 7
 0 0 7、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7 0 1 5、 7 0 1 6、 7
 0 1 7、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0、 7 0 2 1、 7 0 3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7
 0 8 6、 7 0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9、 7 0 9 0、 7 0 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7
 1 3 7、 7 1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0、 7 1 4 1、 7 1 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7
 1 4 5、 7 1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8、 7 1 4 9、 7 1 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7
 1 5 3、 7 1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 9 5、 7 1 9 6、 7 1 9 7、 7 1 9 8、 7 1 9 9、 7
 2 0 0、 7 2 0 1、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7 2 0 4、 7 2 0 5、 7 2 0 6、 7 2 0 7、 7 40
 2 0 8、 7 2 0 9、 7 2 1 0、 7 2 1 1、 7 2 1 2、 7 2 1 3、 7 2 1 4、 7 2 1 5、 7
 2 1 6、 7 2 1 7、 7 2 1 8、 7 2 1 9、 7 2 2 0、 7 2 2 1、 7 2 2 2、 7 2 2 3、 7
 2 2 4、 7 2 2 5、 7 2 2 6、 7 2 2 7、 7 2 2 8、 7 2 2 9、 7 2 3 0、 7 2 3 1、 7
 2 3 2、 7 2 3 3、 7 2 3 4、 7 2 3 5、 7 2 3 6、 7 2 3 7、 7 2 3 8、 7 2 3 9、 7
 2 4 0、 7 2 4 1、 7 2 4 3、 7 2 4 4、 7 2 4 5、 7 2 4 6、 7 2 4 7、 7 2 4 8、 7
 2 4 9、 7 2 5 0、 7 2 5 1、 7 2 5 2、 7 2 5 3、 7 2 5 4、 7 2 5 5、 7 2 5 6、 7
 2 5 7、 7 2 5 8、 7 2 5 9、 7 2 6 0、 7 2 6 1、 7 2 6 2、 7 2 6 3、 7 2 6 4、 7
 2 6 5、 7 2 6 6、 7 2 6 7、 7 2 6 8、 7 2 6 9、 7 2 7 0、 7 2 7 1、 7 2 8 7、 7
 2 8 8、 7 2 8 9、 7 2 9 1、 7 2 9 2、 7 2 9 3、 7 2 9 4、 7 2 9 5、 7 2 9 6、 7
 2 9 7、 7 2 9 8、 7 3 4 7、 7 3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7 3 6 0、 7 50

3 6 1、 7 3 6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 3 7 4、 7
3 7 5、 7 3 7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7 4 1 7、 7
4 3 8、 7 4 7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6、 7 4 7 7、 7
4 9 0、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7 4 9 8、 7 4 9 9、 7 5 0 0、 7 5 0 1、 7 5 0 2、 7
5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7 5 0 6、 7 5 0 7、 7 5 0 8、 7 5 0 9、 7 5 1 0、 7
5 1 1、 7 5 1 2、 7 5 1 3、 7 5 1 4、 7 5 1 5、 7 5 3 2、 7 5 3 3、 7 5 3 4、 7
5 3 5、 7 5 3 7、 7 5 3 8、 7 5 3 9、 7 5 4 0、 7 5 4 1、 7 5 4 2、 7 5 4 3、 7
5 4 4、 7 5 4 5、 7 5 4 6、 7 5 4 7、 7 5 4 8、 7 5 4 9、 7 5 5 0、 7 5 5 1、 7
5 5 2、 7 5 5 3、 7 5 5 4、 7 5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 5 7、 7 5 5 8、 7 5 5 9、 7
5 6 0、 7 5 7 1、 7 5 7 2、 7 5 7 3、 7 5 7 4、 7 5 7 5、 7 5 7 6、 7 5 8 5、 7 10
5 8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7 5 8 9、 7 5 9 0、 7 5 9 1、 7 5 9 2、 7 5 9 3、 7
5 9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 5 9 9、 7 6 0 0、 7 6 0 1、 7 6 1 7、 7 6 1 8、 7
6 1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7 6 2 2、 7 6 2 3、 7 6 3 8、 7 6 6 8、 7 6 6 9、 7
6 7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7 6 7 4、 7 6 7 5、 7 6 7 6、 7 6 7 7、 7 6 8 5、 7
6 8 7、 7 6 8 9、 7 6 9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7 7 1 7、 7 7 1 8、 7 7 1 9、 7
7 2 0、 7 7 2 1、 7 7 2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7 7 2 5、 7 7 2 6、 7 7 2 7、 7
7 2 8、 7 7 2 9、 7 7 3 0、 7 7 3 1、 7 7 3 2、 7 7 3 3、 7 7 3 4、 7 7 3 5、 7
7 3 6、 7 7 3 7、 7 7 3 8、 7 7 3 9、 7 7 4 0、 7 7 4 1、 7 7 4 2、 7 7 4 3、 7
7 4 4、 7 7 4 6、 7 7 4 7、 7 7 4 8、 7 7 4 9、 7 7 5 0、 7 7 5 1、 7 7 5 2、 7
7 5 7、 7 7 5 8、 7 7 5 9、 7 7 6 0、 7 7 6 1、 7 7 6 2、 7 7 6 3、 7 7 6 4、 7 20
7 6 5、 7 7 6 6、 7 7 6 7、 7 7 6 8、 7 7 9 6、 7 7 9 7、 7 8 0 5、 7 8 1 3、 7
8 1 4、 7 8 1 5、 7 8 1 6、 7 8 1 7、 7 8 1 8、 7 8 1 9、 7 8 2 0、 7 8 2 1、 7
8 2 2、 7 8 4 8、 7 8 4 9、 7 8 5 0、 7 8 5 1、 7 8 5 2、 7 8 5 3、 7 8 5 4、 7
8 5 9、 7 8 6 0、 7 8 6 1、 7 8 6 2、 7 8 6 3、 7 8 6 4、 7 8 6 5、 7 8 6 6、 7
8 6 7、 7 8 6 9、 7 8 7 0、 7 8 7 4、 7 8 7 5、 7 9 1 7、 7 9 1 8、 7 9 1 9、 7
9 2 0、 7 9 2 1、 7 9 2 5、 7 9 2 6、 7 9 2 7、 7 9 2 8、 7 9 2 9、 7 9 3 0、 7
9 3 1、 7 9 3 2、 7 9 3 3、 7 9 3 4、 7 9 3 5、 7 9 3 6、 7 9 3 7、 7 9 3 8、 7
9 3 9、 7 9 4 0、 7 9 4 1、 7 9 4 2、 7 9 4 3、 7 9 4 4、 7 9 4 5、 7 9 4 6、 7
9 4 7、 7 9 4 8、 7 9 4 9、 7 9 5 0、 7 9 5 1、 7 9 5 2、 7 9 5 3、 7 9 5 5、 7
9 5 6、 7 9 5 7、 7 9 5 8、 7 9 5 9、 7 9 6 0、 7 9 6 1、 7 9 6 2、 7 9 6 3、 7 30
9 6 4、 7 9 6 5、 7 9 6 6、 7 9 6 7、 7 9 6 8、 7 9 6 9、 7 9 7 0、 7 9 7 1、 7
9 7 2、 7 9 7 4、 7 9 7 5、 7 9 7 6、 7 9 7 7、 7 9 7 8、 7 9 7 9、 7 9 8 0、 7
9 8 1、 7 9 8 2、 7 9 8 3、 7 9 8 4、 7 9 8 5、 7 9 8 6、 7 9 8 7、 7 9 8 8、 7
9 8 9、 7 9 9 0、 7 9 9 1、 7 9 9 2、 7 9 9 3、 7 9 9 4、 7 9 9 5、 7 9 9 6、 7
9 9 7、 7 9 9 8、 7 9 9 9、 8 0 0 0、 8 0 1 1、 8 0 1 2、 8 0 1 3、 8 0 1 4、 8
0 1 5、 8 0 1 6、 8 0 1 7、 8 0 1 8、 8 0 1 9、 8 0 2 0、 8 0 2 1、 8 0 2 2、 8
0 2 3、 8 0 2 4、 8 0 2 5、 8 0 2 6、 8 0 2 7、 8 0 2 8、 8 0 2 9、 8 0 3 0、 8
0 4 8、 8 0 4 9、 8 0 5 0、 8 0 5 1、 8 0 5 2、 8 0 5 3、 8 0 5 4、 8 0 5 5、 8
0 5 6、 8 0 5 7、 8 0 8 7、 8 0 8 8、 8 0 8 9、 8 0 9 0、 8 0 9 1、 8 0 9 2、 8
0 9 5、 8 0 9 6、 8 0 9 7、 8 0 9 8、 8 0 9 9、 8 1 0 0、 8 1 0 1、 8 1 0 2、 8 40
1 0 3、 8 1 0 4、 8 1 0 5、 8 1 0 6、 8 1 0 7、 8 1 1 0、 8 1 1 1、 8 1 1 2、 8
1 1 3、 8 1 1 4、 8 1 1 5、 8 1 1 6、 8 1 1 7、 8 1 1 8、 8 1 1 9、 8 1 2 0、 8
1 2 1、 8 1 2 2、 8 1 2 3、 8 1 2 4、 8 1 2 5、 8 1 2 6、 8 1 2 7、 8 1 3 0、 8
1 3 1、 8 1 3 2、 8 1 3 3、 8 1 3 4、 8 1 3 5、 8 1 3 6、 8 1 4 4、 8 1 4 5、 8
1 6 6、 8 1 6 9、 8 1 7 0、 8 1 7 1、 8 1 7 2、 8 1 7 3、 8 1 7 4、 8 1 7 5、 8
1 7 6、 8 1 7 7、 8 1 7 8、 8 1 7 9、 8 1 8 0、 8 1 8 1、 8 1 8 2、 8 1 8 8、 8
1 8 9、 8 1 9 0、 8 1 9 1、 8 1 9 2、 8 1 9 3、 8 1 9 4、 8 1 9 5、 8 1 9 6、 8
1 9 7、 8 1 9 8、 8 1 9 9、 8 2 0 0、 8 2 0 1、 8 2 0 9、 8 2 1 0、 8 2 1 1、 8
2 1 2、 8 2 1 5、 8 2 2 7、 8 2 3 0、 8 2 3 1、 8 2 3 2、 8 2 3 3、 8 2 3 4、 8
2 3 5、 8 2 3 6、 8 2 3 7、 8 2 3 8、 8 2 3 9、 8 2 4 0、 8 2 4 1、 8 2 4 2、 8 50

2 4 3、 8 2 4 4、 8 2 4 5、 8 2 4 6、 8 2 4 7、 8 2 4 8、 8 2 4 9、 8 2 5 0、 8
 2 5 1、 8 2 6 0、 8 2 6 1、 8 2 6 2、 8 2 6 3、 8 2 9 9、 8 3 0 2、 8 3 0 3、 8
 3 0 4、 8 3 0 5、 8 3 0 6、 8 3 5 3、 8 3 5 4、 8 3 5 5、 8 3 5 6、 8 3 5 7、 8
 3 5 8、 8 3 5 9、 8 3 6 0、 8 3 6 1、 8 3 7 5、 8 3 7 6、 8 3 7 7、 8 3 7 8、 8
 3 7 9、 8 3 8 0、 8 3 8 1、 8 3 8 2、 8 4 1 0、 8 4 1 1、 8 4 1 2、 8 4 1 4、 8
 4 1 5、 8 4 1 6、 8 4 1 7、 8 4 1 8、 8 4 4 0、 8 4 5 9、 8 4 6 0、 8 4 6 1、 8
 4 6 2、 8 4 6 3、 8 4 7 4、 8 4 7 5、 8 4 7 6、 8 4 7 7、 8 4 7 8、 8 4 8 7、 8
 4 8 8、 8 4 8 9、 8 4 9 0、 8 4 9 1、 8 4 9 2、 8 4 9 3、 8 4 9 4、 8 5 0 8、 8
 5 0 9、 8 5 1 0、 8 5 1 1、 8 5 1 2、 8 5 1 4、 8 5 1 5、 8 5 4 6、 8 5 4 7、 8
 5 4 8、 8 5 4 9、 8 5 5 0、 8 5 5 1、 8 5 5 2、 8 5 5 3、 8 5 5 4、 8 5 5 5、 8
 5 7 0、 8 5 7 1、 8 5 7 2、 8 5 7 3、 8 5 7 4、 8 5 7 5、 8 5 7 6、 8 5 7 7、 8
 5 7 8、 8 5 7 9、 8 5 8 0、 8 5 8 1、 8 5 8 6、 8 5 8 7、 8 5 9 3、 8 5 9 4、 8
 5 9 5、 8 5 9 6、 8 5 9 7、 8 6 0 1、 8 6 0 2、 8 6 0 3、 8 6 0 4、 8 6 0 5、 8
 6 1 5、 8 6 1 7、 8 6 1 8、 8 6 5 2、 8 6 5 5、 8 6 8 6、 8 7 0 9、 8 7 1 2、 8
 7 1 3、 8 7 1 4、 8 7 1 5、 8 7 1 6、 8 7 1 7、 8 7 1 8、 8 7 1 9、 8 7 2 0、 8
 7 2 1、 8 7 2 2、 8 7 2 3、 8 7 2 4、 8 7 2 5、 8 7 2 6、 8 7 2 7、 8 7 2 8、 8
 7 2 9、 8 7 3 0、 8 7 3 1、 8 7 3 2、 8 7 3 3、 8 7 3 4、 8 7 3 7、 8 7 3 8、 8
 7 3 9、 8 7 4 0、 8 7 7 0、 8 7 7 1、 8 7 8 8、 8 7 8 9、 8 7 9 0、 8 7 9 1、 8
 7 9 2、 8 7 9 3、 8 7 9 4、 8 7 9 5、 8 7 9 6、 8 7 9 7、 8 7 9 8、 8 7 9 9、 8
 8 0 0、 8 8 0 1、 8 8 0 2、 8 8 0 3、 8 8 0 4、 8 8 0 5、 8 8 0 6、 8 8 1 0、 8
 8 1 1、 8 8 1 7、 8 8 1 8、 8 8 1 9、 8 8 2 0、 8 8 2 1、 8 8 2 2、 8 8 2 3、 8
 8 2 9、 8 8 3 0、 8 8 3 7、 8 8 3 8、 8 8 3 9、 8 8 4 0、 8 8 4 1、 8 8 4 8、 8
 8
 4 9、 8 8 5 0、 8 8 5 1、 8 8 5 4、 8 8 5 5、 8 8 5 6、 8 8 5 7、 8 8 5 8、 8 8
 5 9、 8 8 6 0、 8 8 6 1、 8 8 6 2、 8 8 6 3、 8 8 6 4、 8 8 6 5、 8 8 6 7、 8 8
 6 8、 8 8 6 9、 8 8 7 0、 8 8 7 1、 8 8 7 2、 8 8 7 3、 8 8 7 4、 8 8 7 5、 8 8
 7 6、 8 8 7 8、 8 8 7 9、 8 8 8 0、 8 8 8 1、 8 8 8 2、 8 8 8 3、 8 8 8 4、 8 8
 8 5、 8 8 8 6、 8 8 8 7、 8 8 8 8、 8 8 8 9、 8 8 9 0、 8 8 9 1、 8 8 9 2、 8 8
 9 3、 8 8 9 4、 8 8 9 5、 8 8 9 6、 8 8 9 7、 8 8 9 8、 8 8 9 9、 8 9 0 0、 8 9
 0 1、 8 9 0 2、 8 9 0 3、 8 9 0 4、 8 9 0 6、 8 9 1 3、 8 9 1 4、 8 9 1 5、 8 9
 1 6、 8 9 1 7、 8 9 1 8、 8 9 1 9、 8 9 2 0、 8 9 2 1、 8 9 2 5、 8 9 2 6、 8 9
 2 7、 8 9 2 8、 8 9 3 3、 8 9 3 4、 8 9 3 5、 8 9 3 6、 8 9 3 7、 8 9 3 8、 8 9
 3 9、 8 9 4 0、 8 9 4 1、 8 9 4 2、 8 9 4 3、 8 9 4 4、 8 9 4 5、 8 9 4 6、 8 9
 4 7、 8 9 4 8、 8 9 4 9、 8 9 5 0、 8 9 5 1、 8 9 5 4、 8 9 5 5、 8 9 5 6、 8 9
 9 2、 8 9 9 3、 8 9 9 4、 8 9 9 5、 8 9 9 6、 8 9 9 7、 8 9 9 8、 8 9 9 9、 9 0
 0 0、 9 0 0 1、 9 0 0 2、 9 0 0 3、 9 0 1 0、 9 0 1 1、 9 0 1 2、 9 0 1 3、 9 0
 1 4、 9 0 1 5、 9 0 1 6、 9 0 1 7、 9 0 1 8、 9 0 1 9、 9 0 2 0、 9 0 2 1、 9 0
 2 2、 9 0 2 3、 9 0 2 4、 9 0 2 5、 9 0 2 6、 9 0 2 7、 9 0 2 8、 9 0 2 9、 9 0
 3 0、 9 0 3 1、 9 0 4 1、 9 0 4 2、 9 0 4 3、 9 0 4 4、 9 0 4 5、 9 0 4 6、 9 0
 4 7、 9 0 4 8、 9 0 4 9、 9 0 5 0、 9 0 5 1、 9 0 5 2、 9 0 5 3、 9 0 5 4、 9 0
 5 5、 9 0 5 6、 9 0 5 7、 9 0 5 8、 9 0 5 9、 9 0 6 5、 9 0 6 6、 9 0 8 7、 9 0
 8 8、 9 0 9 1、 9 0 9 2、 9 0 9 3、 9 0 9 4、 9 0 9 5、 9 0 9 6、 9 0 9 7、 9 0
 9 8、 9 1 0 3、 9 1 0 4、 9 1 0 5、 9 1 0 6、 9 1 0 7、 9 1 0 8、 9 1 0 9、 9 1
 1 0、 9 1 2 3、 9 1 2 4、 9 1 2 5、 9 1 2 6、 9 1 2 7、 9 1 2 8、 9 1 2 9、 9 1
 3 0、 9 1 3 1、 9 1 3 3、 9 1 3 4、 9 1 3 5、 9 1 3 6、 9 1 3 7、 9 1 4 5、 9 1
 4 6、 9 1 4 7、 9 1 4 8、 9 1 4 9、 9 1 5 0、 9 1 5 1、 9 1 6 0、 9 1 6 1、 9 1
 6 2、 9 1 6 3、 9 2 0 1、 9 2 0 3を含み得るが、これらに限定されない。

10

20

30

40

【1230】

卵巣癌

卵巣癌は、上皮性卵巣癌（卵巣表面の細胞から発生する癌）または悪性胚細胞腫瘍（卵

50

細胞から発生する癌)のいずれかである、卵巣の組織で発生する癌である。卵巣癌の症状は腹部の痛みまたは腫脹、骨盤の痛み、ガス、腹部膨満、または便秘等の胃腸障害、および閉経後の膣出血を含むが、これらに限定されない。

【1231】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、卵巣癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、卵巣癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、卵巣癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号

4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、4825、4826、4827、4828、4829、4830、4832、4854、4855、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4863、4864、4865、4866、4867、4868、4869、4870、4871、4872、4873、4885、4886、4887、4888、4889、4890、4891、4892、4893、4894、4911、4912、4913、4914、4915、4916、4917、4918、4919、4920、4960、4961、4962、4963、4964、4965、4966、4967、4968、4969、4970、4971、4972、4973、4974、4975、4976、4977、4978、4979、4980、4981、4982、4983、4984、4985、4986、4987、4988、4989、4990、4991、4992、4993、4994、4995、4996、4997、4998、4999、5000、5001、5002、5008、5009、5010、5011、5012、5013、5014、5015、5016、5017、5018、5019、5020、5021、5022、5023、5024、5025、5026、5027、5028、5030、5031、5032、5033、5034、5035、5036、5037、5038、5039、5040、5041、5042、5043、5044、5045、5046、5047、5048、5049、5050、5051、5052、5053、5054、5055、5056、5057、5058、5059、5060、5061、5062、5063、5064、5065、5066、5067、5068、5069、5070、5071、5072、5073、5074、5075、5076、5077、5078、5079、5103、5104、5105、5106、5107、5108、5109、5110、5118、5119、5120、5121、5122、5123、5124、5125、5126、5127、5128、5129、5130、5131、5132、5133、5134、5135、5136、5137、5138、5139、5140、5141、5145、5146、5147、5148、5149、5150、5151、5152、5153、5154、5155、5156、5157、5158、5159、5160、5161、5162、5163、5164、5165、5166、5167、5168、5169、5170、5171、5172、5173、5174、5175、5176、5177、5178、5182、5183、5184、5185、5186、5187、5188

10

20

30

40

50

8、 5 1 8 9、 5 1 9 0、 5 1 9 1、 5 1 9 2、 5 1 9 3、 5 1 9 4、 5 1 9 5、 5 1 9
6、 5 1 9 7、 5 1 9 8、 5 1 9 9、 5 2 0 0、 5 2 0 1、 5 2 0 2、 5 2 0 3、 5 2 0
4、 5 2 0 5、 5 2 0 6、 5 2 0 7、 5 2 0 8、 5 2 0 9、 5 2 1 0、 5 2 1 1、 5 2 1
2、 5 2 1 3、 5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 2 5 4、 5 2 5 5、 5 2 5
6、 5 2 5 7、 5 2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5 2 6 2、 5 2 6 3、 5 2 6
4、 5 2 6 5、 5 2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5 2 7 0、 5 2 7 1、 5 2 9
1、 5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2 9 7、 5 2 9 8、 5 2 9
9、 5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3 0 5、 5 3 0 6、 5 3 0
7、 5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 2、 5 3 1 3、 5 3 1 4、 5 3 1
5、 5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2 0、 5 3 2 1、 5 3 2 2、 5 3 2 10
3、 5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2 8、 5 3 2 9、 5 3 3 0、 5 3 3
1、 5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3 3 7、 5 3 3 8、 5 3 3
9、 5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3 4 5、 5 3 4 6、 5 3 4
7、 5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3 5 3、 5 3 5 4、 5 3 5
5、 5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3 6 1、 5 3 6 2、 5 3 6
3、 5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3 6 9、 5 3 7 0、 5 3 7
1、 5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3 7 7、 5 3 7 8、 5 3 7
9、 5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3 8 5、 5 3 8 6、 5 3 8
7、 5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3 9 3、 5 4 1 9、 5 4 2
0、 5 4 2 1、 5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、 5 4 3 8、 5 4 4 7、 5 4 4 20
8、 5 4 4 9、 5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 5 4、 5 4 5 5、 5 4 5
6、 5 4 5 7、 5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4 6 2、 5 4 6 3、 5 4 6
4、 5 4 6 5、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4 7 9、 5 4 8 0、 5 4 8
1、 5 4 8 2、 5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4 9 4、 5 4 9 5、 5 4 9
6、 5 4 9 7、 5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 4、 5 5 0 5、 5 5 0 6、 5 5 0 7、 5 5 0
8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1 1、 5 5 1 2、 5 5 1 3、 5 5 1 4、 5 5 1 5、 5 5 1
6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1 9、 5 5 2 0、 5 5 2 1、 5 5 2 2、 5 5 2 3、 5 5 2
4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2 7、 5 5 2 8、 5 5 2 9、 5 5 3 0、 5 5 3 1、 5 5 3
2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3 5、 5 5 3 6、 5 5 4 8、 5 5 4 9、 5 5 5 1、 5 5 5
2、 5 5 5 3、 5 5 5 4、 5 5 5 5、 5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、 5 5 5 9、 5 5 6 30
0、 5 5 6 1、 5 5 6 2、 5 5 6 3、 5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、 5 5 6 7、 5 5 6
8、 5 5 6 9、 5 5 7 0、 5 5 7 1、 5 5 7 7、 5 5 7 8、 5 5 7 9、 5 5 8 0、 5 5 9
0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 5 5 9 3、 5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5 9 6、 5 6 0 5、 5 6 0
6、 5 6 0 7、 5 6 0 8、 5 6 0 9、 5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6 1 6、 5 6 1 7、 5 6 1
8、 5 6 1 9、 5 6 2 0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6 3 1、 5 6 3 2、 5 6 3
3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 7 1、 5 6 7 2、 5 6 7 3、 5 6 7 4、 5 6 7
5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、 5 6 7 8、 5 6 7 9、 5 6 8 0、 5 6 8 1、 5 6 8 8、 5 6 8
9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、 5 6 9 3、 5 6 9 4、 5 6 9 5、 5 6 9 6、 5 6 9
7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、 5 7 0 1、 5 7 0 2、 5 7 0 3、 5 7 0 8、 5 7 0
9、 5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、 5 7 1 3、 5 7 1 4、 5 7 1 5、 5 7 1 6、 5 7 1 40
7、 5 7 2 7、 5 7 4 0、 5 7 4 1、 5 7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 5、 5 7 4 6、 5 7 4
7、 5 7 4 8、 5 7 4 9、 5 7 5 0、 5 7 5 1、 5 7 5 5、 5 7 5 7、 5 7 5 8、 5 7 5
9、 5 7 6 0、 5 7 6 1、 5 7 6 2、 5 7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6 5、 5 7 6 6、 5 7 6
7、 5 7 6 8、 5 7 6 9、 5 7 7 0、 5 7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7 5、 5 7 7 6、 5 7 7
7、 5 7 7 8、 5 7 7 9、 5 7 8 0、 5 7 8 3、 5 7 8 4、 5 7 8 5、 5 7 8 6、 5 7 8
7、 5 7 8 8、 5 7 8 9、 5 7 9 0、 5 7 9 1、 5 7 9 2、 5 7 9 3、 5 7 9 4、 5 7 9
5、 5 7 9 6、 5 7 9 7、 5 7 9 8、 5 7 9 9、 5 8 0 0、 5 8 0 1、 5 8 0 2、 5 8 0
3、 5 8 1 1、 5 8 1 2、 5 8 1 3、 5 8 1 4、 5 8 2 1、 5 8 2 2、 5 8 2 3、 5 8 2
4、 5 8 2 5、 5 8 2 6、 5 8 2 7、 5 8 2 8、 5 8 2 9、 5 8 3 0、 5 8 3 1、 5 8 3
3、 5 8 3 4、 5 8 3 6、 5 8 3 7、 5 8 3 8、 5 8 3 9、 5 8 4 8、 5 8 4 9、 5 8 5 50

0、5851、5852、5853、5854、5855、5864、5865、586
 6、5867、5868、5875、5876、5877、5878、5880、588
 1、5882、5883、5884、5885、5886、5887、5888、588
 9、5890、5891、5892、5893、5894、5895、5896、589
 7、5898、5899、5907、5908、5909、5911、5912、591
 3、5914、5915、5916、5917、5918、5919、5920、592
 1、5922、5929、5950、5951、5952、5953、5954、595
 5、5956、5963、5967、5969、5970、5982、5983、598
 4、5985、5986、5987、5988、5997、5998、5999、600
 0、6001、6002、6068、6069、6070、6071、6072、607 10
 4、6075、6076、6077、6078、6080、6081、6082、608
 3、6084、6085、6086、6087、6088、6089、6090、609
 1、6092、6093、6094、6095、6096、6097、6098、610
 0、6101、6102、6103、6105、6106、6107、6108、610
 9、6110、6111、6112、6113、6114、6115、6116、611
 7、6118、6119、6120、6121、6122、6123、6124、612
 8、6130、6142、6143、6144、6145、6146、6147、614
 8、6149、6151、6152、6153、6154、6155、6156、615
 7、6169、6170、6171、6172、6173、6174、6175、617
 6、6177、6178、6179、6180、6181、6182、6185、618 20
 6、6187、6191、6208、6209、6231、6232、6233、623
 4、6235、6236、6237、6238、6239、6251、6256、625
 7、6258、6259、6260、6261、6262、6278、6279、628
 0、6281、6282、6286、6287、6288、6289、6290、629
 8、6299、6300、6301、6302、6303、6304、6305、630
 6、6307、6308、6309、6310、6311、6312、6313、631
 4、6315、6356、6357、6358、6378、6379、6387、638
 8、6389、6390、6391、6392、6393、6394、6395、639
 6、6397、6398、6399、6400、6401、6402、6403、640
 5、6406、6407、6451、6452、6453、6497、6498、649 30
 9、6500、6501、6502、6503、6509、6510、6511、651
 2、6514、6519、6520、6521、6522、6523、6549、655
 0
 、6551、6552、6553、6554、6555、6556、6557、6558
 、6588、6589、6599、6600、6601、6602、6603、6604
 、6605、6606、6611、6612、6613、6614、6615、6616
 、6617、6618、6619、6620、6621、6622、6623、6624
 、6625、6626、6627、6628、6629、6630、6631、6632
 、6633、6634、6638、6639、6640、6641、6642、6643
 、6644、6684、6685、6686、6697、6698、6699、6700 40
 、6701、6719、6721、6723、6724、6754、6755、6756
 、6757、6758、6759、6760、6761、6762、6763、6764
 、6796、6797、6798、6799、6800、6805、6806、6807
 、6808、6809、6814、6815、6816、6817、6818、6824
 、6825、6826、6831、6832、6833、6834、6853、6854
 、6855、6856、6857、6860、6861、6862、6863、6864
 、6865、6866、6867、6868、6869、6872、6873、6875
 、6876、6877、6878、6879、6885、6888、6889、6890
 、6891、6892、6893、6894、6895、6896、6897、6898
 、6899、6900、6901、6902、6903、6904、6905、6906 50

、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9 1 0、 6 9 1 1、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4	
、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9 1 8、 6 9 1 9、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2	
、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9 2 6、 6 9 2 7、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0	
、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9 3 4、 6 9 3 5、 6 9 3 6、 6 9 5 3、 6 9 5 4	
、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9 5 9、 6 9 6 0、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4	
、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6 9 6 9、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2	
、 6 9 7 3、 6 9 8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6 9 8 8、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1	
、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6 9 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0	
、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7 0 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0	
、 7 0 2 1、 7 0 3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 6、 7 0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9	10
、 7 0 9 0、 7 0 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7、 7 1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0	
、 7 1 4 1、 7 1 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5、 7 1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8	
、 7 1 4 9、 7 1 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3、 7 1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 9 5	
、 7 1 9 6、 7 1 9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7 2 0 4	
、 7 2 0 5、 7 2 0 6、 7 2 0 7、 7 2 0 8、 7 2 0 9、 7 2 1 0、 7 2 1 1、 7 2 1 2	
、 7 2 1 3、 7 2 1 4、 7 2 1 5、 7 2 1 6、 7 2 1 7、 7 2 1 8、 7 2 1 9、 7 2 2 0	
、 7 2 2 1、 7 2 2 2、 7 2 2 3、 7 2 2 4、 7 2 2 5、 7 2 2 6、 7 2 2 7、 7 2 2 8	
、 7 2 2 9、 7 2 3 0、 7 2 3 1、 7 2 3 2、 7 2 3 3、 7 2 3 4、 7 2 3 5、 7 2 3 6	
、 7 2 3 7、 7 2 3 8、 7 2 3 9、 7 2 4 0、 7 2 4 1、 7 2 4 3、 7 2 4 4、 7 2 4 5	
、 7 2 4 6、 7 2 4 7、 7 2 4 8、 7 2 4 9、 7 2 5 0、 7 2 5 1、 7 2 5 2、 7 2 5 3	20
、 7 2 5 4、 7 2 5 5、 7 2 5 6、 7 2 5 7、 7 2 5 8、 7 2 5 9、 7 2 6 0、 7 2 6 1	
、 7 2 6 2、 7 2 6 3、 7 2 6 4、 7 2 6 5、 7 2 6 6、 7 2 6 7、 7 2 6 8、 7 2 6 9	
、 7 2 7 0、 7 2 7 1、 7 2 9 1、 7 2 9 2、 7 2 9 3、 7 2 9 4、 7 2 9 5、 7 2 9 6	
、 7 2 9 7、 7 2 9 8、 7 3 4 7、 7 3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7 3 6 0	
、 7 3 6 1、 7 3 6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 3 7 4	
、 7 3 7 5、 7 3 7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7 4 1 7	
、 7 4 3 8、 7 4 7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6、 7 4 7 7	
、 7 4 9 0、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7 4 9 8、 7 4 9 9、 7 5 0 0、 7 5 0 1、 7 5 0 2	
、 7 5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7 5 0 6、 7 5 0 7、 7 5 0 8、 7 5 0 9、 7 5 1 0	
、 7 5 1 1、 7 5 1 2、 7 5 1 3、 7 5 1 4、 7 5 1 5、 7 5 3 2、 7 5 3 3、 7 5 3 4	30
、 7 5 3 5、 7 5 3 7、 7 5 3 8、 7 5 3 9、 7 5 4 0、 7 5 4 1、 7 5 4 2、 7 5 4 3	
、 7 5 4 4、 7 5 4 5、 7 5 4 6、 7 5 4 7、 7 5 4 8、 7 5 4 9、 7 5 5 0、 7 5 5 1	
、 7 5 5 2、 7 5 5 3、 7 5 5 4、 7 5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 5 7、 7 5 5 8、 7 5 5 9	
、 7 5 6 0、 7 5 8 5、 7 5 8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7 5 8 9、 7 5 9 0、 7 5 9 1	
、 7 5 9 2、 7 5 9 3、 7 5 9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 5 9 9、 7 6 0 0、 7 6 0 1	
、 7 6 1 7、 7 6 1 8、 7 6 1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7 6 2 2、 7 6 2 3、 7 6 3 8	
、 7 6 6 8、 7 6 6 9、 7 6 7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7 6 7 4、 7 6 7 5、 7 6 7 6	
、 7 6 8 5、 7 6 8 7、 7 6 9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7 7 1 7、 7 7 1 8、 7 7 1 9	
、 7 7 2 0、 7 7 2 1、 7 7 2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7 7 2 5、 7 7 2 6、 7 7 2 7	
、 7 7 2 8、 7 7 2 9、 7 7 3 0、 7 7 3 1、 7 7 3 2、 7 7 3 3、 7 7 3 4、 7 7 3 5	40
、 7 7 3 6、 7 7 3 7、 7 7 3 8、 7 7 3 9、 7 7 4 0、 7 7 4 1、 7 7 4 2、 7 7 4 3	
、 7 7 4 4、 7 7 4 6、 7 7 4 7、 7 7 4 8、 7 7 4 9、 7 7 5 0、 7 7 5 1、 7 7 5 2	
、 7 7 5 7、 7 7 5 8、 7 7 5 9、 7 7 6 0、 7 7 6 1、 7 7 6 2、 7 7 6 3、 7 7 6 4	
、 7 7 6 5、 7 7 6 6、 7 7 6 7、 7 7 6 8、 7 7 9 6、 7 7 9 7、 7 8 0 5、 7 8 1 3	
、 7 8 1 4、 7 8 1 5、 7 8 1 6、 7 8 1 7、 7 8 1 8、 7 8 1 9、 7 8 2 0、 7 8 2 1	
、 7 8 2 2、 7 8 4 8、 7 8 4 9、 7 8 5 0、 7 8 5 1、 7 8 5 2、 7 8 5 3、 7 8 5 4	
、 7 8 5 9、 7 8 6 0、 7 8 6 1、 7 8 6 2、 7 8 6 3、 7 8 6 4、 7 8 6 5、 7 8 6 6	
、 7 8 6 7、 7 8 6 9、 7 8 7 0、 7 8 7 4、 7 8 7 5、 7 9 1 7、 7 9 1 8、 7 9 1 9	
、 7 9 2 5、 7 9 2 6、 7 9 2 7、 7 9 2 8、 7 9 2 9、 7 9 4 1、 7 9 4 2、 7 9 4 3	
、 7 9 4 4、 7 9 4 5、 7 9 4 6、 7 9 4 7、 7 9 4 8、 7 9 4 9、 7 9 5 0、 7 9 5 1	50

、 7952、 7953、 7955、 7956、 7957、 7958、 7959、 7960
、 7961、 7962、 7963、 7964、 7965、 7966、 7967、 7968
、 7969、 7970、 7971、 7972、 7974、 7975、 7976、 7977
、 7978、 7979、 7980、 7981、 7982、 7983、 7984、 7985
、 7986、 7987、 7988、 7989、 7990、 7991、 7992、 7993
、 7994、 7995、 7996、 7997、 7998、 7999、 8000、 8011
、 8012、 8013、 8014、 8015、 8016、 8017、 8018、 8019
、 8020、 8021、 8022、 8023、 8024、 8025、 8026、 8027
、 8028、 8029、 8030、 8048、 8049、 8050、 8051、 8052
、 8053、 8054、 8055、 8056、 8057、 8087、 8088、 8089 10
、 8090、 8091、 8092、 8095、 8096、 8097、 8098、 8099
、 8100、 8101、 8102、 8103、 8104、 8105、 8106、 8107
、 8110、 8111、 8112、 8113、 8114、 8115、 8116、 8117
、 8118、 8119、 8120、 8121、 8122、 8123、 8124、 8125
、 8126、 8127、 8130、 8131、 8132、 8133、 8134、 8135
、 8136、 8144、 8145、 8166、 8169、 8170、 8171、 8172
、 8173、 8174、 8175、 8176、 8177、 8178、 8179、 8180
、 8181、 8182、 8188、 8191、 8192、 8193、 8194、 8195
、 8196、 8197、 8198、 8199、 8200、 8201、 8209、 8210
、 8211、 8212、 8215、 8227、 8230、 8231、 8232、 8233 20
、 8234、 8235、 8236、 8237、 8238、 8239、 8240、 8241
、 8242、 8243、 8244、 8245、 8246、 8247、 8248、 8249
、 8250、 8251、 8260、 8261、 8262、 8263、 8299、 8302
、 8303、 8304、 8305、 8306、 8353、 8354、 8355、 8356
、 8357、 8358、 8359、 8360、 8361、 8375、 8376、 8377
、 8378、 8379、 8380、 8381、 8382、 8410、 8411、 8412
、 8440、 8459、 8460、 8461、 8462、 8463、 8474、 8475
、 8476、 8477、 8478、 8508、 8509、 8510、 8511、 8512
、 8514、 8515、 8546、 8547、 8548、 8549、 8550、 8551
、 8552、 8553、 8554、 8555、 8570、 8571、 8572、 8573 30
、 8574、 8575、 8576、 8577、 8578、 8579、 8580、 8581
、 8586、 8587、 8593、 8594、 8595、 8596、 8597、 8601
、 8602、 8603、 8604、 8605、 8615、 8617、 8618、 8655
、 8686、 8709、 8712、 8713、 8714、 8715、 8716、 8717
、 8718、 8719、 8720、 8721、 8722、 8723、 8724、 8725
、 8726、 8727、 8728、 8729、 8730、 8731、 8732、 8733
、 8734、 8770、 8771、 8788、 8789、 8790、 8791、 8792
、 8793、 8794、 8795、 8796、 8797、 8798、 8799、 8800
、 8801、 8802、 8803、 8804、 8805、 8806、 8810、 8811
、 8817、 8818、 8819、 8820、 8821、 8822、 8823、 8829 40
、 8830、 8837、 8838、 8839、 8840、 8841、 8848、 8849
、 8850、 8851、 8854、 8855、 8856、 8857、 8858、 8859
、 8860、 8861、 8862、 8863、 8864、 8865、 8867、 8868
、 8872、 8873、 8874、 8875、 8876、 8878、 8879、 8880
、 8881、 8882、 8883、 8884、 8885、 8886、 8887、 8888
、 8889、 8890、 8891、 8892、 8893、 8894、 8895、 8896
、 8897、 8898、 8899、 8900、 8901、 8902、 8903、 8904
、 8906、 8913、 8914、 8915、 8916、 8917、 8918、 8919
、 8920、 8921、 8925、 8926、 8927、 8928、 8933、 8934
、 8935、 8936、 8937、 8938、 8939、 8940、 8941、 8942 50

、 8943、8944、8945、8946、8947、8948、8949、8950
 、 8951、8954、8955、8956、8992、8993、8994、8995
 、 8996、8997、8998、8999、9000、9001、9002、9003
 、 9010、9011、9012、9013、9014、9018、9019、9020
 、 9021、9022、9023、9024、9025、9026、9027、9028
 、 9029、9030、9031、9041、9042、9043、9044、9045
 、 9046、9047、9048、9049、9050、9051、9052、9053
 、 9054、9055、9056、9057、9058、9059、9065、9066
 、 9087、9088、9091、9092、9093、9094、9095、9096
 、 9097、9098、9103、9104、9105、9106、9107、9108
 、 9109、9110、9123、9124、9125、9126、9127、9128
 、
 9129、9130、9131、9133、9134、9135、9136、9137、
 9145、9146、9147、9148、9149、9150、9151、9160、
 9161、9162、9163、9201、9203を含み得るが、これらに限定されな
 い。

10

【1232】

前立腺癌

前立腺の組織に発生する前立腺は、主に高齢の男性に影響する。前立腺癌の非限定的な例は、弱いまたは断続性の尿の流れ、頻尿、排尿困難、排尿時の痛みまたは灼熱感、尿または精液中の血液、治らない背中、臀部または骨盤の痛み、および射精時疼痛を含むが、これらに限定されない。

20

【1233】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、前立腺癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、前立腺癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、前立腺癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号4704、4705、4706、4707、4708、4709、4710、4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4729、4730、4731、4732、4733、4734、4735、4736、4737、4738、4739、4740、4741、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、4825、4826、4827、4828、4829、4830、4832、4835、4836、4854、4855、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4863、4864、4865、4866、4867、4868、4869、4870、4871、4872、4873、4885、4886、4887、4888、4889、4890、4891、4892、4893、4894、4895、4896、4897、4898、4899、4900、4901、4902、4903、4904、4905、4906、4907、4908、4909、4910、4911、4912、4913、4914、4915、4916、

30

40

50

4 9 1 7、 4 9 1 8、 4 9 1 9、 4 9 2 0、 4 9 6 0、 4 9 6 1、 4 9 6 2、 4 9 6 3、
4 9 6 4、 4 9 6 5、 4 9 6 6、 4 9 6 7、 4 9 6 8、 4 9 6 9、 4 9 7 0、 4 9 7 1、
4 9 7 2、 4 9 7 3、 4 9 7 4、 4 9 7 5、 4 9 7 6、 4 9 7 7、 4 9 7 8、 4 9 7 9、
4 9 8 0、 4 9 8 1、 4 9 8 2、 4 9 8 3、 4 9 8 4、 4 9 8 5、 4 9 8 6、 4 9 8 7、
4 9 8 8、 4 9 8 9、 4 9 9 0、 4 9 9 1、 4 9 9 2、 4 9 9 3、 4 9 9 4、 4 9 9 5、
4 9 9 6、 4 9 9 7、 4 9 9 8、 4 9 9 9、 5 0 0 0、 5 0 0 1、 5 0 0 2、 5 0 0 8、
5 0 0 9、 5 0 1 0、 5 0 1 1、 5 0 1 2、 5 0 1 3、 5 0 1 4、 5 0 1 5、 5 0 1 6、
5 0 1 7、 5 0 1 8、 5 0 1 9、 5 0 2 0、 5 0 2 1、 5 0 2 2、 5 0 2 3、 5 0 2 4、
5 0 2 5、 5 0 2 6、 5 0 2 7、 5 0 2 8、 5 0 3 0、 5 0 3 1、 5 0 3 2、 5 0 3 3、
5 0 3 4、 5 0 3 5、 5 0 3 6、 5 0 3 7、 5 0 3 8、 5 0 3 9、 5 0 4 0、 5 0 4 1、 10
5 0 4 2、 5 0 4 3、 5 0 4 4、 5 0 4 5、 5 0 4 6、 5 0 4 7、 5 0 4 8、 5 0 4 9、
5 0 5 0、 5 0 5 1、 5 0 5 2、 5 0 5 3、 5 0 5 4、 5 0 5 5、 5 0 5 6、 5 0 5 7、
5 0 5 8、 5 0 5 9、 5 0 6 0、 5 0 6 1、 5 0 6 2、 5 0 6 3、 5 0 6 4、 5 0 6 5、
5 0 6 6、 5 0 6 7、 5 0 6 8、 5 0 6 9、 5 0 7 0、 5 0 7 1、 5 0 7 2、 5 0 7 3、
5 0 7 4、 5 0 7 5、 5 0 7 6、 5 0 7 7、 5 0 7 8、 5 0 7 9、 5 1 0 3、 5 1 0 4、
5 1 0 5、 5 1 0 6、 5 1 0 7、 5 1 0 8、 5 1 0 9、 5 1 1 0、 5 1 1 8、 5 1 1 9、
5 1 2 0、 5 1 2 1、 5 1 2 2、 5 1 2 3、 5 1 2 4、 5 1 2 5、 5 1 2 6、 5 1 2 7、
5 1 2 8、 5 1 2 9、 5 1 3 0、 5 1 3 1、 5 1 3 2、 5 1 3 3、 5 1 3 4、 5 1 3 5、
5 1 3 6、 5 1 3 7、 5 1 3 8、 5 1 3 9、 5 1 4 0、 5 1 4 1、 5 1 4 5、 5 1 4 6、
5 1 4 7、 5 1 4 8、 5 1 4 9、 5 1 5 0、 5 1 5 1、 5 1 5 2、 5 1 5 3、 5 1 5 4、 20
5 1 5 5、 5 1 5 6、 5 1 5 7、 5 1 5 8、 5 1 5 9、 5 1 6 0、 5 1 6 1、 5 1 6 2、
5 1 6 3、 5 1 6 4、 5 1 6 5、 5 1 6 6、 5 1 6 7、 5 1 6 8、 5 1 6 9、 5 1 7 0、
5 1 7 1、 5 1 7 2、 5 1 7 3、 5 1 7 4、 5 1 7 5、 5 1 7 6、 5 1 7 7、 5 1 7 8、
5 1 8 2、 5 1 8 3、 5 1 8 4、 5 1 8 5、 5 1 8 6、 5 1 8 7、 5 1 8 8、 5 1 8 9、
5 1 9 0、 5 1 9 1、 5 1 9 2、 5 1 9 3、 5 1 9 4、 5 1 9 5、 5 1 9 6、 5 1 9 7、
5 1 9 8、 5 1 9 9、 5 2 0 0、 5 2 0 1、 5 2 0 2、 5 2 0 3、 5 2 0 4、 5 2 0 5、
5 2 0 6、 5 2 0 7、 5 2 0 8、 5 2 0 9、 5 2 1 0、 5 2 1 1、 5 2 1 2、 5 2 1 3、
5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 3 3、 5 2 3 4、 5 2 3 5、 5 2 3 6、 5 2 4 9、 5 2 5 0、
5 2 5 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 2 5 4、 5 2 5 5、 5 2 5 6、 5 2 5 7、 5 2 5 8、
5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5 2 6 2、 5 2 6 3、 5 2 6 4、 5 2 6 5、 5 2 6 6、 30
5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5 2 7 0、 5 2 7 1、 5 2 7 2、 5 2 7 3、 5 2 7 4、
5 2 7 5、 5 2 7 6、 5 2 7 7、 5 2 7 8、 5 2 7 9、 5 2 8 0、 5 2 8 1、 5 2 9 1、
5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2 9 7、 5 2 9 8、 5 2 9 9、
5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3 0 5、 5 3 0 6、 5 3 0 7、
5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 2、 5 3 1 3、 5 3 1 4、 5 3 1 5、
5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2 0、 5 3 2 1、 5 3 2 2、 5 3 2 3、
5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2 8、 5 3 2 9、 5 3 3 0、 5 3 3 1、
5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3 3 7、 5 3 3 8、 5 3 3 9、
5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3 4 5、 5 3 4 6、 5 3 4 7、
5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3 5 3、 5 3 5 4、 5 3 5 5、 40
5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3 6 1、 5 3 6 2、 5 3 6 3、
5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3 6 9、 5 3 7 0、 5 3 7 1、
5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3 7 7、 5 3 7 8、 5 3 7 9、
5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3 8 5、 5 3 8 6、 5 3 8 7、
5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3 9 3、 5 4 1 9、 5 4 2 0、
5 4 2 1、 5 4 2 2、 5 4 2 3、 5 4 2 4、 5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、
5 4 3 8、 5 4 4 7、 5 4 4 8、 5 4 4 9、 5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、
5 4 5 4、 5 4 5 5、 5 4 5 6、 5 4 5 7、 5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、
5 4 6 2、 5 4 6 3、 5 4 6 4、 5 4 6 5、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 7、 5 4 7 8、
5 4 7 9、 5 4 8 0、 5 4 8 1、 5 4 8 2、 5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 50

5 4 9 4、 5 4 9 5、 5 4 9 6、 5 4 9 7、 5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 4、 5 5 0 5、
5 5 0 6、 5 5 0 7、 5 5 0 8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1 1、 5 5 1 2、 5 5 1 3、
5 5 1 4、 5 5 1 5、 5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1 9、 5 5 2 0、 5 5 2 1、
5 5 2 2、 5 5 2 3、 5 5 2 4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2 7、 5 5 2 8、 5 5 2 9、
5 5 3 0、 5 5 3 1、 5 5 3 2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3 5、 5 5 3 6、 5 5 3 7、
5 5 3 8、 5 5 3 9、 5 5 4 0、 5 5 4 1、 5 5 4 2、 5 5 4 3、 5 5 4 4、 5 5 4 5、
5 5 4 6、 5 5 4 7、 5 5 4 8、 5 5 4 9、 5 5 5 1、 5 5 5 2、 5 5 5 3、 5 5 5 4、
5 5 5 5、 5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、 5 5 5 9、 5 5 6 0、 5 5 6 1、 5 5 6 2、
5 5 6 3、 5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、 5 5 6 7、 5 5 6 8、 5 5 6 9、 5 5 7 0、
5 5 7 1、 5 5 7 7、 5 5 7 8、 5 5 7 9、 5 5 8 0、 5 5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 10
5 5 9 3、 5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5 9 6、 5 6 0 5、 5 6 0 6、 5 6 0 7、 5 6 0 8、
5 6 0 9、 5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6 1 6、 5 6 1 7、 5 6 1 8、 5 6 1 9、 5 6 2 0、
5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6 3 1、 5 6 3 2、 5 6 3 3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、
5 6 4 0、 5 6 7 1、 5 6 7 2、 5 6 7 3、 5 6 7 4、 5 6 7 5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、
5 6 7 8、 5 6 7 9、 5 6 8 0、 5 6 8 1、 5 6 8 2、 5 6 8 3、 5 6 8 4、 5 6 8 5、
5 6 8 6、 5 6 8 7、 5 6 8 8、 5 6 8 9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、 5 6 9 3、
5 6 9 4、 5 6 9 5、 5 6 9 6、 5 6 9 7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、 5 7 0 1、
5 7 0 2、 5 7 0 3、 5 7 0 4、 5 7 0 5、 5 7 0 6、 5 7 0 7、 5 7 0 8、 5 7 0 9、
5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、 5 7 1 3、 5 7 1 4、 5 7 1 5、 5 7 1 6、 5 7 1 7、
5 7 2 7、 5 7 4 0、 5 7 4 1、 5 7 4 2、 5 7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 5、 5 7 4 6、 20
5 7 4 7、 5 7 4 8、 5 7 4 9、 5 7 5 0、 5 7 5 1、 5 7 5 5、 5 7 5 7、 5 7 5 8、
5 7 5 9、 5 7 6 0、 5 7 6 1、 5 7 6 2、 5 7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6 5、 5 7 6 6、
5 7 6 7、 5 7 6 8、 5 7 6 9、 5 7 7 0、 5 7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7 5、 5 7 7 6、
5 7 7 7、 5 7 7 8、 5 7 7 9、 5 7 8 0、 5 7 8 3、 5 7 8 4、 5 7 8 5、 5 7 8 6、
5 7 8 7、 5 7 8 8、 5 7 8 9、 5 7 9 0、 5 7 9 1、 5 7 9 2、 5 7 9 3、 5 7 9 4、
5 7 9 5、 5 7 9 6、 5 7 9 7、 5 7 9 8、 5 7 9 9、 5 8 0 0、 5 8 0 1、 5 8 0 2、
5 8 0 3、 5 8 1 1、 5 8 1 2、 5 8 1 3、 5 8 1 4、 5 8 2 1、 5 8 2 2、 5 8 2 3、
5 8 2 4、 5 8 2 5、 5 8 2 6、 5 8 2 7、 5 8 2 8、 5 8 2 9、 5 8 3 0、 5 8 3 1、
5 8 3 3、 5 8 3 4、 5 8 3 6、 5 8 3 7、 5 8 3 8、 5 8 3 9、 5 8 4 8、 5 8 4 9、
5 8 5 0、 5 8 5 1、 5 8 5 2、 5 8 5 3、 5 8 5 4、 5 8 5 5、 5 8 5 6、 5 8 5 7、 30
5 8 5 8、 5 8 5 9、 5 8 6 0、 5 8 6 1、 5 8 6 2、 5 8 6 3、 5 8 6 4、 5 8 6 5、
5 8 6 6、 5 8 6 7、 5 8 6 8、 5 8 6 9、 5 8 7 0、 5 8 7 1、 5 8 7 2、 5 8 7 3、
5 8 7 4、 5 8 7 5、 5 8 7 6、 5 8 7 7、 5 8 7 8、 5 8 8 0、 5 8 8 1、 5 8 8 2、
5 8 8 3、 5 8 8 4、 5 8 8 5、 5 8 8 6、 5 8 8 7、 5 8 8 8、 5 8 8 9、 5 8 9 0、
5 8 9 1、 5 8 9 2、 5 8 9 3、 5 8 9 4、 5 8 9 5、 5 8 9 6、 5 8 9 7、 5 8 9 8、
5 8 9 9、 5 9 0 7、 5 9 0 8、 5 9 0 9、 5 9 1 1、 5 9 1 2、 5 9 1 3、 5 9 1 4、
5 9 1 5、 5 9 1 6、 5 9 1 7、 5 9 1 8、 5 9 1 9、 5 9 2 0、 5 9 2 1、 5 9 2 2、
5 9 2 9、 5 9 5 0、 5 9 5 1、 5 9 5 2、 5 9 5 3、 5 9 5 4、 5 9 5 5、 5 9 5 6、
5 9 6 3、 5 9 6 7、 5 9 6 9、 5 9 7 0、 5 9 7 4、 5 9 7 5、 5 9 7 6、 5 9 7 7、
5 9 7 8、 5 9 7 9、 5 9 8 0、 5 9 8 1、 5 9 8 2、 5 9 8 3、 5 9 8 4、 5 9 8 5、 40
5 9 8 6、 5 9 8 7、 5 9 8 8、 5 9 9 4、 5 9 9 5、 5 9 9 6、 5 9 9 7、 5 9 9 8、
5 9 9 9、 6 0 0 0、 6 0 0 1、 6 0 0 2、 6 0 2 0、 6 0 2 1、 6 0 2 2、 6 0 2 3、
6 0 2 4、 6 0 2 5、 6 0 2 6、 6 0 2 7、 6 0 2 8、 6 0 5 6、 6 0 5 7、 6 0 5 8、
6 0 5 9、 6 0 6 0、 6 0 6 1、 6 0 6 2、 6 0 6 3、 6 0 6 4、 6 0 6 5、 6 0 6 6、
6 0 6 7、 6 0 6 8、 6 0 6 9、 6 0 7 0、 6 0 7 1、 6 0 7 2、 6 0 7 3、 6 0 7 4、
6 0 7 5、 6 0 7 6、 6 0 7 7、 6 0 7 8、 6 0 7 9、 6 0 8 0、 6 0 8 1、 6 0 8 2、
6 0 8 3、 6 0 8 4、 6 0 8 5、 6 0 8 6、 6 0 8 7、 6 0 8 8、 6 0 8 9、 6 0 9 0、
6 0 9 1、 6 0 9 2、 6 0 9 3、 6 0 9 4、 6 0 9 5、 6 0 9 6、 6 0 9 7、 6 0 9 8、
6 1 0 0、 6 1 0 1、 6 1 0 2、 6 1 0 3、 6 1 0 5、 6 1 0 6、 6 1 0 7、 6 1 0 8、
6 1 0 9、 6 1 1 0、 6 1 1 1、 6 1 1 2、 6 1 1 3、 6 1 1 4、 6 1 1 5、 6 1 1 6、 50

6 1 1 7、 6 1 1 8、 6 1 1 9、 6 1 2 0、 6 1 2 1、 6 1 2 2、 6 1 2 3、 6 1 2 4、
 6
 1 2 8、 6 1 3 0、 6 1 4 2、 6 1 4 3、 6 1 4 4、 6 1 4 5、 6 1 4 6、 6 1 4 7、 6
 1 4 8、 6 1 4 9、 6 1 5 0、 6 1 5 1、 6 1 5 2、 6 1 5 3、 6 1 5 4、 6 1 5 5、 6
 1 5 6、 6 1 5 7、 6 1 6 9、 6 1 7 0、 6 1 7 1、 6 1 7 2、 6 1 7 3、 6 1 7 4、 6
 1 7 5、 6 1 7 6、 6 1 7 7、 6 1 7 8、 6 1 7 9、 6 1 8 0、 6 1 8 1、 6 1 8 2、 6
 1 8 5、 6 1 8 6、 6 1 8 7、 6 1 8 9、 6 1 9 0、 6 1 9 1、 6 2 0 8、 6 2 0 9、 6
 2 3 1、 6 2 3 2、 6 2 3 3、 6 2 3 4、 6 2 3 5、 6 2 3 6、 6 2 3 7、 6 2 3 8、 6
 2 3 9、 6 2 5 1、 6 2 5 6、 6 2 5 7、 6 2 5 8、 6 2 5 9、 6 2 6 0、 6 2 6 1、 6
 2 6 2、 6 2 7 8、 6 2 7 9、 6 2 8 0、 6 2 8 1、 6 2 8 2、 6 2 8 6、 6 2 8 7、 6 10
 2 8 8、 6 2 8 9、 6 2 9 0、 6 2 9 8、 6 2 9 9、 6 3 0 0、 6 3 0 1、 6 3 0 2、 6
 3 0 3、 6 3 0 4、 6 3 0 5、 6 3 0 6、 6 3 0 7、 6 3 0 8、 6 3 0 9、 6 3 1 0、 6
 3 1 1、 6 3 1 2、 6 3 1 3、 6 3 1 4、 6 3 1 5、 6 3 4 6、 6 3 4 7、 6 3 5 6、 6
 3 5 7、 6 3 5 8、 6 3 6 5、 6 3 6 6、 6 3 6 7、 6 3 6 8、 6 3 6 9、 6 3 7 0、 6
 3 7 2、 6 3 7 8、 6 3 7 9、 6 3 8 7、 6 3 8 8、 6 3 8 9、 6 3 9 0、 6 3 9 1、 6
 3 9 2、 6 3 9 3、 6 3 9 4、 6 3 9 5、 6 3 9 6、 6 3 9 7、 6 3 9 8、 6 3 9 9、 6
 4 0 0、 6 4 0 1、 6 4 0 2、 6 4 0 3、 6 4 0 5、 6 4 0 6、 6 4 0 7、 6 4 4 6、 6
 4 4 7、 6 4 4 8、 6 4 5 1、 6 4 5 2、 6 4 5 3、 6 4 9 7、 6 4 9 8、 6 4 9 9、 6
 5 0 0、 6 5 0 1、 6 5 0 2、 6 5 0 3、 6 5 0 4、 6 5 0 5、 6 5 0 6、 6 5 0 7、 6
 5 0 8、 6 5 0 9、 6 5 1 0、 6 5 1 1、 6 5 1 2、 6 5 1 4、 6 5 1 9、 6 5 2 0、 6 20
 5 2 1、 6 5 2 2、 6 5 2 3、 6 5 4 9、 6 5 5 0、 6 5 5 1、 6 5 5 2、 6 5 5 3、 6
 5 5 4、 6 5 5 5、 6 5 5 6、 6 5 5 7、 6 5 5 8、 6 5 8 8、 6 5 8 9、 6 5 9 1、 6
 5 9 2、 6 5 9 3、 6 5 9 4、 6 5 9 5、 6 5 9 6、 6 5 9 7、 6 5 9 8、 6 5 9 9、 6
 6 0 0、 6 6 0 1、 6 6 0 2、 6 6 0 3、 6 6 0 4、 6 6 0 5、 6 6 0 6、 6 6 1 1、 6
 6 1 2、 6 6 1 3、 6 6 1 4、 6 6 1 5、 6 6 1 6、 6 6 1 7、 6 6 1 8、 6 6 1 9、 6
 6 2 0、 6 6 2 1、 6 6 2 2、 6 6 2 3、 6 6 2 4、 6 6 2 5、 6 6 2 6、 6 6 2 7、 6
 6 2 8、 6 6 2 9、 6 6 3 0、 6 6 3 1、 6 6 3 2、 6 6 3 3、 6 6 3 4、 6 6 3 8、 6
 6 3 9、 6 6 4 0、 6 6 4 1、 6 6 4 2、 6 6 4 3、 6 6 4 4、 6 6 8 4、 6 6 8 5、 6
 6 8 6、 6 6 9 7、 6 6 9 8、 6 6 9 9、 6 7 0 0、 6 7 0 1、 6 7 1 6、 6 7 1 9、 6
 7 2 1、 6 7 2 3、 6 7 2 4、 6 7 2 5、 6 7 2 6、 6 7 2 7、 6 7 2 8、 6 7 2 9、 6 30
 7 3 0、 6 7 3 1、 6 7 3 2、 6 7 3 3、 6 7 3 4、 6 7 3 5、 6 7 5 4、 6 7 5 5、 6
 7 5 6、 6 7 5 7、 6 7 5 8、 6 7 5 9、 6 7 6 0、 6 7 6 1、 6 7 6 2、 6 7 6 3、 6
 7 6 4、 6 7 9 6、 6 7 9 7、 6 7 9 8、 6 7 9 9、 6 8 0 0、 6 8 0 1、 6 8 0 5、 6
 8 0 6、 6 8 0 7、 6 8 0 8、 6 8 0 9、 6 8 1 4、 6 8 1 5、 6 8 1 6、 6 8 1 7、 6
 8 1 8、 6 8 2 4、 6 8 2 5、 6 8 2 6、 6 8 3 1、 6 8 3 2、 6 8 3 3、 6 8 3 4、 6
 8 5 3、 6 8 5 4、 6 8 5 5、 6 8 5 6、 6 8 5 7、 6 8 5 8、 6 8 5 9、 6 8 6 0、 6
 8 6 1、 6 8 6 2、 6 8 6 3、 6 8 6 4、 6 8 6 5、 6 8 6 6、 6 8 6 7、 6 8 6 8、 6
 8 6 9、 6 8 7 2、 6 8 7 3、 6 8 7 5、 6 8 7 6、 6 8 7 7、 6 8 7 8、 6 8 7 9、 6
 8 8 5、 6 8 8 8、 6 8 8 9、 6 8 9 0、 6 8 9 1、 6 8 9 2、 6 8 9 3、 6 8 9 4、 6
 8 9 5、 6 8 9 6、 6 8 9 7、 6 8 9 8、 6 8 9 9、 6 9 0 0、 6 9 0 1、 6 9 0 2、 6 40
 9 0 3、 6 9 0 4、 6 9 0 5、 6 9 0 6、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9 1 0、 6
 9 1 1、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9 1 8、 6
 9 1 9、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9 2 6、 6
 9 2 7、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9 3 4、 6
 9 3 5、 6 9 3 6、 6 9 5 3、 6 9 5 4、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9 5 9、 6
 9 6 0、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6
 9 6 9、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2、 6 9 7 3、 6 9 8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6
 9 8 6、 6 9 8 7、 6 9 8 8、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6
 9 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7
 0 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0、 7 0 2 1、 7 0 2 2、 7 50

0 2 3、 7 0 2 4、 7 0 2 5、 7 0 2 6、 7 0 3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 6、 7
0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9、 7 0 9 0、 7 0 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7、 7
1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0、 7 1 4 1、 7 1 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5、 7
1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8、 7 1 4 9、 7 1 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3、 7
1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 8 3、 7 1 8 4、 7 1 8 5、 7 1 8 6、 7 1 8 8、 7 1 8 9、 7
1 9 5、 7 1 9 6、 7 1 9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7
2 0 4、 7 2 0 5、 7 2 0 6、 7 2 0 7、 7 2 0 8、 7 2 0 9、 7 2 1 0、 7 2 1 1、 7
2 1 2、 7 2 1 3、 7 2 1 4、 7 2 1 5、 7 2 1 6、 7 2 1 7、 7 2 1 8、 7 2 1 9、 7
2 2 0、 7 2 2 1、 7 2 2 2、 7 2 2 3、 7 2 2 4、 7 2 2 5、 7 2 2 6、 7 2 2 7、 7
2 2 8、 7 2 2 9、 7 2 3 0、 7 2 3 1、 7 2 3 2、 7 2 3 3、 7 2 3 4、 7 2 3 5、 7 10
2 3 6、 7 2 3 7、 7 2 3 8、 7 2 3 9、 7 2 4 0、 7 2 4 1、 7 2 4 3、 7 2 4 4、 7
2 4 5、 7 2 4 6、 7 2 4 7、 7 2 4 8、 7 2 4 9、 7 2 5 0、 7 2 5 1、 7 2 5 2、 7
2 5 3、 7 2 5 4、 7 2 5 5、 7 2 5 6、 7 2 5 7、 7 2 5 8、 7 2 5 9、 7 2 6 0、 7
2 6 1、 7 2 6 2、 7 2 6 3、 7 2 6 4、 7 2 6 5、 7 2 6 6、 7 2 6 7、 7 2 6 8、 7
2 6 9、 7 2 7 0、 7 2 7 1、 7 2 7 2、 7 2 7 3、 7 2 7 4、 7 2 7 5、 7 2 9 1、 7
2 9 2、 7 2 9 3、 7 2 9 4、 7 2 9 5、 7 2 9 6、 7 2 9 7、 7 2 9 8、 7 3 4 7、 7
3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 5、 7 3 5 6、 7 3 5 7、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7 3 6 0、 7
3 6 1、 7 3 6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 3 7 4、 7
3 7 5、 7 3 7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7 4 1 7、 7
4 3 8、 7 4 3 9、 7 4 4 0、 7 4 4 1、 7 4 4 2、 7 4 7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 20
4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6、 7 4 7 7、 7 4 7 8、 7 4 9 0、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7
4 9 8、 7 4 9 9、 7 5 0 0、 7 5 0 1、 7 5 0 2、 7 5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7
5 0 6、 7 5 0 7、 7 5 0 8、 7 5 0 9、 7 5 1 0、 7 5 1 1、 7 5 1 2、 7 5 1 3、 7
5 1 4、 7 5 1 5、 7 5 3 2、 7 5 3 3、 7 5 3 4、 7 5 3 5、 7 5 3 7、 7 5 3 8、 7
5 3 9、 7 5 4 0、 7 5 4 1、 7 5 4 2、 7 5 4 3、 7 5 4 4、 7 5 4 5、 7 5 4 6、 7
5 4 7、 7 5 4 8、 7 5 4 9、 7 5 5 0、 7 5 5 1、 7 5 5 2、 7 5 5 3、 7 5 5 4、 7
5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 5 7、 7 5 5 8、 7 5 5 9、 7 5 6 0、 7 5 6 1、 7 5 6 2、 7
5 6 3、 7 5 6 4、 7 5 6 5、 7 5 6 6、 7 5 6 7、 7 5 6 8、 7 5 6 9、 7 5 7 0、 7
5 8 1、 7 5 8 2、 7 5 8 3、 7 5 8 4、 7 5 8 5、 7 5 8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7
5 8 9、 7 5 9 0、 7 5 9 1、 7 5 9 2、 7 5 9 3、 7 5 9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 30
5 9 9、 7 6 0 0、 7 6 0 1、 7 6 1 7、 7 6 1 8、 7 6 1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7
6 2 2、 7 6 2 3、 7 6 3 8、 7 6 6 8、 7 6 6 9、 7 6 7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7
6 7 4、 7 6 7 5、 7 6 7 6、 7 6 8 5、 7 6 8 7、 7 6 9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7
7 1 7、 7 7 1 8、 7 7 1 9、 7 7 2 0、 7 7 2 1、 7 7 2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7
7 2 5、 7 7 2 6、 7 7 2 7、 7 7 2 8、 7 7 2 9、 7 7 3 0、 7 7 3 1、 7 7 3 2、 7
7 3 3、 7 7 3 4、 7 7 3 5、 7 7 3 6、 7 7 3 7、 7 7 3 8、 7 7 3 9、 7 7 4 0、 7
7 4 1、 7 7 4 2、 7 7 4 3、 7 7 4 4、 7 7 4 6、 7 7 4 7、 7 7 4 8、 7 7 4 9、 7
7 5 0、 7 7 5 1、 7 7 5 2、 7 7 5 7、 7 7 5 8、 7 7 5 9、 7 7 6 0、 7 7 6 1、 7
7 6 2、 7 7 6 3、 7 7 6 4、 7 7 6 5、 7 7 6 6、 7 7 6 7、 7 7 6 8、 7 7 9 6、 7
7 9 7、 7 8 0 5、 7 8 1 3、 7 8 1 4、 7 8 1 5、 7 8 1 6、 7 8 1 7、 7 8 1 8、 7 40
8 1 9、 7 8 2 0、 7 8 2 1、 7 8 2 2、 7 8 4 8、 7 8 4 9、 7 8 5 0、 7 8 5 1、 7
8 5 2、 7 8 5 3、 7 8 5 4、 7 8 5 9、 7 8 6 0、 7 8 6 1、 7 8 6 2、 7 8 6 3、 7
8 6 4、 7 8 6 5、 7 8 6 6、 7 8 6 7、 7 8 6 9、 7 8 7 0、 7 8 7 1、 7 8 7 2、 7
8 7 3、 7 8 7 4、 7 8 7 5、 7 8 7 6、 7 8 7 7、 7 9 1 7、 7 9 1 8、 7 9 1 9、 7
9 2 5、 7 9 2 6、 7 9 2 7、 7 9 2 8、 7 9 2 9、 7 9 4 1、 7 9 4 2、 7 9 4 3、 7
9 4 4、 7 9 4 5、 7 9 4 6、 7 9 4 7、 7 9 4 8、 7 9 4 9、 7 9 5 0、 7 9 5 1、 7
9 5 2、 7 9 5 3、 7 9 5 5、 7 9 5 6、 7 9 5 7、 7 9 5 8、 7 9 5 9、 7 9 6 0、 7
9 6 1、 7 9 6 2、 7 9 6 3、 7 9 6 4、 7 9 6 5、 7 9 6 6、 7 9 6 7、 7 9 6 8、 7
9 6 9、 7 9 7 0、 7 9 7 1、 7 9 7 2、 7 9 7 4、 7 9 7 5、 7 9 7 6、 7 9 7 7、 7
9 7 8、 7 9 7 9、 7 9 8 0、 7 9 8 1、 7 9 8 2、 7 9 8 3、 7 9 8 4、 7 9 8 5、 7 50

9 8 6、 7 9 8 7、 7 9 8 8、 7 9 8 9、 7 9 9 0、 7 9 9 1、 7 9 9 2、 7 9 9 3、 7
 9 9 4、 7 9 9 5、 7 9 9 6、 7 9 9 7、 7 9 9 8、 7 9 9 9、 8 0 0 0、 8 0 1 1、 8
 0 1 2、 8 0 1 3、 8 0 1 4、 8 0 1 5、 8 0 1 6、 8 0 1 7、 8 0 1 8、 8 0 1 9、 8
 0 2 0、 8 0 2 1、 8 0 2 2、 8 0 2 3、 8 0 2 4、 8 0 2 5、 8 0 2 6、 8 0 2 7、 8
 0 2 8、 8 0 2 9、 8 0 3 0、 8 0 4 8、 8 0 4 9、 8 0 5 0、 8 0 5 1、 8 0 5 2、 8
 0 5 3、 8 0 5 4、 8 0 5 5、 8 0 5 6、 8 0 5 7、 8 0 8 7、 8 0 8 8、 8 0 8 9、 8
 0 9 0、 8 0 9 1、 8 0 9 2、 8 0 9 5、 8 0 9 6、 8 0 9 7、 8 0 9 8、 8 0 9 9、 8
 1 0 0、 8 1 0 1、 8 1 0 2、 8 1 0 3、 8 1 0 4、 8 1 0 5、 8 1 0 6、 8 1 0 7、 8
 1 1 0、 8 1 1 1、 8 1 1 2、 8 1 1 3、 8 1 1 4、 8 1 1 5、 8 1 1 6、 8 1 1 7、 8
 1 1 8、 8 1 1 9、 8 1 2 0、 8 1 2 1、 8 1 2 2、 8 1 2 3、 8 1 2 4、 8 1 2 5、 8
 1 2 6、 8 1 2 7、 8 1 3 0、 8 1 3 1、 8 1 3 2、 8 1 3 3、 8 1 3 4、 8 1 3 5、 8
 1 3 6、 8 1 4 4、 8 1 4 5、 8 1 6 6、 8 1 6 9、 8 1 7 0、 8 1 7 1、 8 1 7 2、 8
 1 7 3、 8 1 7 4、 8 1 7 5、 8 1 7 6、 8 1 7 7、 8 1 7 8、 8 1 7 9、 8 1 8 0、 8
 1 8 1、 8 1 8 2、 8 1 8 8、 8 1 9 1、 8 1 9 2、 8 1 9 3、 8 1 9 4、 8 1 9 5、 8
 1 9 6、 8 1 9 7、 8 1 9 8、 8 1 9 9、 8 2 0 0、 8 2 0 1、 8 2 0 9、 8 2 1 0、 8
 2 1 1、 8 2 1 2、 8 2 1 5、 8 2 2 7、 8 2 3 0、 8 2 3 1、 8 2 3 2、 8 2 3 3、 8
 2 3 4、 8 2 3 5、 8 2 3 6、 8 2 3 7、 8 2 3 8、 8 2 3 9、 8 2 4 0、 8 2 4 1、 8
 2 4 2、 8 2 4 3、 8 2 4 4、 8 2 4 5、 8 2 4 6、 8 2 4 7、 8 2 4 8、 8 2 4 9、 8
 2 5 0、 8 2 5 1、 8 2 5 2、 8 2 5 3、 8 2 5 4、 8 2 5 5、 8 2 5 6、 8 2 5 7、 8
 2 5 8、 8 2 5 9、 8 2 6 0、 8 2 6 1、 8 2 6 2、 8 2 6 3、 8 2 9 9、 8 3 0 2、 8
 3 0 3、 8 3 0 4、 8 3 0 5、 8 3 0 6、 8 3 3 4、 8 3 3 5、 8 3 3 6、 8 3 3 7、 8
 3 3 8、 8 3 3 9、 8 3 4 0、 8 3 4 1、 8 3 4 2、 8 3 4 3、 8 3 4 4、 8 3 5 3、 8
 3 5 4、 8 3 5 5、 8 3 5 6、 8 3 5 7、 8 3 5 8、 8 3 5 9、 8 3 6 0、 8 3 6 1、 8
 3 6 5、 8 3 6 6、 8 3 6 7、 8 3 6 8、 8 3 6 9、 8 3 7 0、 8 3 7 1、 8 3 7 5、 8
 3 7 6、 8 3 7 7、 8 3 7 8、 8 3 7 9、 8 3 8 0、 8 3 8 1、 8 3 8 2、 8 4 1 0、 8
 4 1 1、 8 4 1 2、 8 4 4 0、 8 4 5 9、 8 4 6 0、 8 4 6 1、 8 4 6 2、 8 4 6 3、 8
 4 7 4、 8 4 7 5、 8 4 7 6、 8 4 7 7、 8 4 7 8、 8 5 0 1、 8 5 0 2、 8 5 0 3、 8
 5 0 7、 8 5 0 8、 8 5 0 9、 8 5 1 0、 8 5 1 1、 8 5 1 2、 8 5 1 4、 8 5 1 5、 8
 5 3 7、 8 5 3 8、 8 5 3 9、 8 5 4 4、 8 5 4 5、 8 5 4 6、 8 5 4 7、 8 5 4 8、 8
 5 4 9、 8 5 5 0、 8 5 5 1、 8 5 5 2、 8 5 5 3、 8 5 5 4、 8 5 5 5、 8 5 5 8、 8
 5
 5 9、 8 5 6 0、 8 5 6 1、 8 5 6 2、 8 5 6 3、 8 5 6 4、 8 5 6 5、 8 5 6 6、 8 5
 6 7、 8 5 7 0、 8 5 7 1、 8 5 7 2、 8 5 7 3、 8 5 7 4、 8 5 7 5、 8 5 7 6、 8 5
 7 7、 8 5 7 8、 8 5 7 9、 8 5 8 0、 8 5 8 1、 8 5 8 6、 8 5 8 7、 8 5 8 8、 8 5
 8 9、 8 5 9 0、 8 5 9 1、 8 5 9 2、 8 5 9 3、 8 5 9 4、 8 5 9 5、 8 5 9 6、 8 5
 9 7、 8 6 0 1、 8 6 0 2、 8 6 0 3、 8 6 0 4、 8 6 0 5、 8 6 1 5、 8 6 1 7、 8 6
 1 8、 8 6 5 5、 8 6 8 6、 8 6 9 3、 8 6 9 4、 8 6 9 5、 8 6 9 6、 8 6 9 7、 8 6
 9 8、 8 7 0 9、 8 7 1 2、 8 7 1 3、 8 7 1 4、 8 7 1 5、 8 7 1 6、 8 7 1 7、 8 7
 1 8、 8 7 1 9、 8 7 2 0、 8 7 2 1、 8 7 2 2、 8 7 2 3、 8 7 2 4、 8 7 2 5、 8 7
 2 6、 8 7 2 7、 8 7 2 8、 8 7 2 9、 8 7 3 0、 8 7 3 1、 8 7 3 2、 8 7 3 3、 8 7
 3 4、 8 7 7 0、 8 7 7 1、 8 7 8 8、 8 7 8 9、 8 7 9 0、 8 7 9 1、 8 7 9 2、 8 7
 9 3、 8 7 9 4、 8 7 9 5、 8 7 9 6、 8 7 9 7、 8 7 9 8、 8 7 9 9、 8 8 0 0、 8 8
 0 1、 8 8 0 2、 8 8 0 3、 8 8 0 4、 8 8 0 5、 8 8 0 6、 8 8 0 7、 8 8 0 8、 8 8
 0 9、 8 8 1 0、 8 8 1 1、 8 8 1 7、 8 8 1 8、 8 8 1 9、 8 8 2 0、 8 8 2 1、 8 8
 2 2、 8 8 2 3、 8 8 2 4、 8 8 2 5、 8 8 2 6、 8 8 2 7、 8 8 2 8、 8 8 2 9、 8 8
 3 0、 8 8 3 7、 8 8 3 8、 8 8 3 9、 8 8 4 0、 8 8 4 1、 8 8 4 2、 8 8 4 3、 8 8
 4 4、 8 8 4 5、 8 8 4 6、 8 8 4 7、 8 8 4 8、 8 8 4 9、 8 8 5 0、 8 8 5 1、 8 8
 5 4、 8 8 5 5、 8 8 5 6、 8 8 5 7、 8 8 5 8、 8 8 5 9、 8 8 6 0、 8 8 6 1、 8 8
 6 2、 8 8 6 3、 8 8 6 4、 8 8 6 5、 8 8 6 7、 8 8 6 8、 8 8 7 2、 8 8 7 3、 8 8
 7 4、 8 8 7 5、 8 8 7 6、 8 8 7 7、 8 8 7 8、 8 8 7 9、 8 8 8 0、 8 8 8 1、 8 8

10

20

30

40

50

82、8883、8884、8885、8886、8887、8888、8889、8890、8891、8892、8893、8894、8895、8896、8897、8898、8899、8900、8901、8902、8903、8904、8906、8913、8914、8915、8916、8917、8918、8919、8920、8921、8923、8924、8925、8926、8927、8928、8933、8934、8935、8936、8937、8938、8939、8940、8941、8942、8943、8944、8945、8946、8947、8948、8949、8950、8951、8954、8955、8956、8974、8975、8976、8977、8978、8979、8980、8981、8992、8993、8994、8995、8996、8997、8998、8999、9000、9001、9002、9003、9010、9011、9012、9013、9014、9018、9019、9020、9021、9022、9023、9024、9025、9026、9027、9028、9029、9030、9031、9041、9042、9043、9044、9045、9046、9047、9048、9049、9050、9051、9052、9053、9054、9055、9056、9057、9058、9059、9065、9066、9087、9088、9091、9092、9093、9094、9095、9096、9097、9098、9103、9104、9105、9106、9107、9108、9109、9110、9111、9112、9113、9114、9115、9123、9124、9125、9126、9127、9128、9129、9130、9131、9133、9134、9135、9136、9137、9145、9146、9147、9148、9149、9150、9151、9160、9161、9162、9163、9186、9187、9188、9189、9190、9191、9192、9193、9194、9195、9196、9197、9198、9199、9200、9201、9203を含み得るが、これらに限定されない。

10

20

【1234】

睾丸癌

睾丸癌は1つまたは両方の精巣の組織で発生し、若年または中年の男性に最も多くみられる。ほとんどの睾丸癌は生殖細胞に発生し、精巣胚細胞腫瘍と呼ばれる。精巣胚細胞腫瘍には、セミノーマおよび非セミノーマと呼ばれる2つの種類がある。一般的な睾丸癌の症状は、いずれかの睾丸における無痛性のしこりまたは腫脹、睾丸の感じ方の変化、下腹部または鼠蹊部の鈍痛、突然の陰嚢の液体の貯留および睾丸または陰嚢の痛みまたは不快感を含むが、これらに限定されない。

30

【1235】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、睾丸癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、睾丸癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、睾丸癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、482

40

50

5、4826、4827、4828、4829、4830、4832、4854、485
5、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4863、486
4、4865、4866、4867、4868、4869、4870、4871、487
2、4873、4885、4886、4887、4888、4889、4890、489
1、4892、4893、4894、4911、4912、4913、4914、491
5、4916、4917、4918、4919、4920、4960、4961、496
2、4963、4964、4965、4966、4967、4968、4969、497
0、4971、4972、4973、4974、4975、4976、4977、497
8、4979、4980、4981、4982、4983、4984、4985、498
6、4987、4988、4989、4990、4991、4992、4993、499 10
4、4995、4996、4997、4998、4999、5000、5001、500
2、5008、5009、5010、5011、5012、5013、5014、501
5、5016、5017、5018、5019、5020、5021、5022、502
3、5024、5025、5026、5027、5028、5030、5031、503
2、5033、5034、5035、5036、5037、5038、5039、504
0、5041、5042、5043、5044、5045、5046、5047、504
8、5049、5050、5051、5052、5053、5054、5055、505
6、5057、5058、5059、5060、5061、5062、5063、506
4、5065、5066、5067、5068、5069、5070、5071、507
2、5073、5074、5075、5076、5077、5078、5079、510 20
3、5104、5105、5106、5107、5108、5109、5110、511
8、5119、5120、5121、5122、5123、5124、5125、512
6、5127、5128、5129、5130、5131、5132、5133、513
4、5135、5136、5137、5138、5139、5140、5141、514
5、5146、5147、5148、5149、5150、5151、5152、515
3、5154、5155、5156、5157、5158、5159、5160、516
1、5162、5163、5164、5165、5166、5167、5168、516
9、5170、5171、5172、5173、5174、5175、5176、517
7、5178、5182、5183、5184、5185、5186、5187、518
8、5189、5190、5191、5192、5193、5194、5195、519 30
6、5197、5198、5199、5200、5201、5202、5203、520
4、5205、5206、5207、5208、5209、5210、5211、521
2、5213、5230、5231、5252、5253、5254、5255、525
6、5257、5258、5259、5260、5261、5262、5263、526
4、5265、5266、5267、5268、5269、5270、5271、529
1、5292、5293、5294、5295、5296、5297、5298、529
9、5300、5301、5302、5303、5304、5305、5306、530
7、5308、5309、5310、5311、5312、5313、5314、531
5、5316、5317、5318、5319、5320、5321、5322、532
3、5324、5325、5326、5327、5328、5329、5330、533 40
1、5332、5333、5334、5335、5336、5337、5338、533
9、5340、5341、5342、5343、5344、5345、5346、534
7、5348、5349、5350、5351、5352、5353、5354、535
5、5356、5357、5358、5359、5360、5361、5362、536
3、5364、5365、5366、5367、5368、5369、5370、537
1、5372、5373、5374、5375、5376、5377、5378、537
9、5380、5381、5382、5383、5384、5385、5386、538
7、5388、5389、5390、5391、5392、5393、5394、539
5、5396、5397、5398、5399、5400、5401、5402、541
9、5420、5421、5426、5427、5428、5429、5438、544 50

7、5 4 4 8、5 4 4 9、5 4 5 0、5 4 5 1、5 4 5 2、5 4 5 3、5 4 5 4、5 4 5
5、5 4 5 6、5 4 5 7、5 4 5 8、5 4 5 9、5 4 6 0、5 4 6 1、5 4 6 2、5 4 6
3、5 4 6 4、5 4 6 5、5 4 6 9、5 4 7 0、5 4 7 7、5 4 7 8、5 4 7 9、5 4 8
0、5 4 8 1、5 4 8 2、5 4 9 0、5 4 9 1、5 4 9 2、5 4 9 3、5 4 9 4、5 4 9
5、5 4 9 6、5 4 9 7、5 4 9 8、5 4 9 9、5 5 0 4、5 5 0 5、5 5 0 6、5 5 0
7、5 5 0 8、5 5 0 9、5 5 1 0、5 5 1 1、5 5 1 2、5 5 1 3、5 5 1 4、5 5 1
5、5 5 1 6、5 5 1 7、5 5 1 8、5 5 1 9、5 5 2 0、5 5 2 1、5 5 2 2、5 5 2
3、5 5 2 4、5 5 2 5、5 5 2 6、5 5 2 7、5 5 2 8、5 5 2 9、5 5 3 0、5 5 3
1、5 5 3 2、5 5 3 3、5 5 3 4、5 5 3 5、5 5 3 6、5 5 4 8、5 5 4 9、5 5 5
1、5 5 5 2、5 5 5 3、5 5 5 4、5 5 5 5、5 5 5 6、5 5 5 7、5 5 5 8、5 5 5 10
9、5 5 6 0、5 5 6 1、5 5 6 2、5 5 6 3、5 5 6 4、5 5 6 5、5 5 6 6、5 5 6
7、5 5 6 8、5 5 6 9、5 5 7 0、5 5 7 1、5 5 7 7、5 5 7 8、5 5 7 9、5 5 8
0、5 5 9 0、5 5 9 1、5 5 9 2、5 5 9 3、5 5 9 4、5 5 9 5、5 5 9 6、5 6 0
5、5 6 0 6、5 6 0 7、5 6 0 8、5 6 0 9、5 6 1 0、5 6 1 1、5 6 1 6、5 6 1
7、5 6 1 8、5 6 1 9、5 6 2 0、5 6 2 1、5 6 2 2、5 6 2 3、5 6 3 1、5 6 3
2、5 6 3 3、5 6 3 8、5 6 3 9、5 6 4 0、5 6 7 1、5 6 7 2、5 6 7 3、5 6 7
4、5 6 7 5、5 6 7 6、5 6 7 7、5 6 7 8、5 6 7 9、5 6 8 0、5 6 8 1、5 6 8
8、5 6 8 9、5 6 9 0、5 6 9 1、5 6 9 2、5 6 9 3、5 6 9 4、5 6 9 5、5 6 9
6、5 6 9 7、5 6 9 8、5 6 9 9、5 7 0 0、5 7 0 1、5 7 0 2、5 7 0 3、5 7 0
8、5 7 0 9、5 7 1 0、5 7 1 1、5 7 1 2、5 7 1 3、5 7 1 4、5 7 1 5、5 7 1 20
6、5 7 1 7、5 7 2 7、5 7 4 0、5 7 4 1、5 7 4 3、5 7 4 4、5 7 4 5、5 7 4
6、5 7 4 7、5 7 4 8、5 7 4 9、5 7 5 0、5 7 5 1、5 7 5 5、5 7 5 7、5 7 5
8、5 7 5 9、5 7 6 0、5 7 6 1、5 7 6 2、5 7 6 3、5 7 6 4、5 7 6 5、5 7 6
6、5 7 6 7、5 7 6 8、5 7 6 9、5 7 7 0、5 7 7 2、5 7 7 3、5 7 7 5、5 7 7
6、5 7 7 7、5 7 7 8、5 7 7 9、5 7 8 0、5 7 8 3、5 7 8 4、5 7 8 5、5 7 8
6、5 7 8 7、5 7 8 8、5 7 8 9、5 7 9 0、5 7 9 1、5 7 9 2、5 7 9 3、5 7 9
4、5 7 9 5、5 7 9 6、5 7 9 7、5 7 9 8、5 7 9 9、5 8 0 0、5 8 0 1、5 8 0
2、5 8 0 3、5 8 1 1、5 8 1 2、5 8 1 3、5 8 1 4、5 8 2 1、5 8 2 2、5 8 2
3、5 8 2 4、5 8 2 5、5 8 2 6、5 8 2 7、5 8 2 8、5 8 2 9、5 8 3 0、5 8 3
1、5 8 3 3、5 8 3 4、5 8 3 6、5 8 3 7、5 8 3 8、5 8 3 9、5 8 4 8、5 8 4 30
9、5 8 5 0、5 8 5 1、5 8 5 2、5 8 5 3、5 8 5 4、5 8 5 5、5 8 6 4、5 8 6
5、5 8 6 6、5 8 6 7、5 8 6 8、5 8 7 5、5 8 7 6、5 8 7 7、5 8 7 8、5 8 8
0、5 8 8 1、5 8 8 2、5 8 8 3、5 8 8 4、5 8 8 5、5 8 8 6、5 8 8 7、5 8 8
8、5 8 8 9、5 8 9 0、5 8 9 1、5 8 9 2、5 8 9 3、5 8 9 4、5 8 9 5、5 8 9
6、5 8 9 7、5 8 9 8、5 8 9 9、5 9 0 7、5 9 0 8、5 9 0 9、5 9 1 1、5 9 1
2、5 9 1 3、5 9 1 4、5 9 1 5、5 9 1 6、5 9 1 7、5 9 1 8、5 9 1 9、5 9 2
0、5 9 2 1、5 9 2 2、5 9 2 9、5 9 5 0、5 9 5 1、5 9 5 2、5 9 5 3、5 9 5
4、5 9 5 5、5 9 5 6、5 9 6 3、5 9 6 7、5 9 6 9、5 9 7 0、5 9 8 2、5 9 8
3、5 9 8 4、5 9 8 5、5 9 8 6、5 9 8 7、5 9 8 8、5 9 9 7、5 9 9 8、5 9 9
9、6 0 0 0、6 0 0 1、6 0 0 2、6 0 6 8、6 0 6 9、6 0 7 0、6 0 7 1、6 0 7 40
2、6 0 7 4、6 0 7 5、6 0 7 6、6 0 7 7、6 0 7 8、6 0 8 0、6 0 8 1、6 0 8
2、6 0 8 3、6 0 8 4、6 0 8 5、6 0 8 6、6 0 8 7、6 0 8 8、6 0 8 9、6 0 9
0、6 0 9 1、6 0 9 2、6 0 9 3、6 0 9 4、6 0 9 5、6 0 9 6、6 0 9 7、6 0 9
8、6 1 0 0、6 1 0 1、6 1 0 2、6 1 0 3、6 1 0 5、6 1 0 6、6 1 0 7、6 1 0
8、6 1 0 9、6 1 1 0、6 1 1 1、6 1 1 2、6 1 1 3、6 1 1 4、6 1 1 5、6 1 1
6、6 1 1 7、6 1 1 8、6 1 1 9、6 1 2 0、6 1 2 1、6 1 2 2、6 1 2 3、6 1 2
4、6 1 2 8、6 1 3 0、6 1 4 2、6 1 4 3、6 1 4 4、6 1 4 5、6 1 4 6、6 1 4
7、6 1 4 8、6 1 4 9、6 1 5 1、6 1 5 2、6 1 5 3、6 1 5 4、6 1 5 5、6 1 5
6、6 1 5 7、6 1 6 9、6 1 7 0、6 1 7 1、6 1 7 2、6 1 7 3、6 1 7 4、6 1 7
5、6 1 7 6、6 1 7 7、6 1 7 8、6 1 7 9、6 1 8 0、6 1 8 1、6 1 8 2、6 1 8 50

- 5、 6 1 8 6、 6 1 8 7、 6 1 9 1、 6 2 0 8、 6 2 0 9、 6 2 3 1、 6 2 3 2、 6 2 3
- 3、 6 2 3 4、 6 2 3 5、 6 2 3 6、 6 2 3 7、 6 2 3 8、 6 2 3 9、 6 2 5 1、 6 2 5
- 6、 6 2 5 7、 6 2 5 8、 6 2 5 9、 6 2 6 0、 6 2 6 1、 6 2 6 2、 6 2 7 8、 6 2 7
- 9、 6 2 8 0、 6 2 8 1、 6 2 8 2、 6 2 8 6、 6 2 8 7、 6 2 8 8、 6 2 8 9、 6 2 9
- 0、 6 2 9 8、 6 2 9 9、 6 3 0 0、 6 3 0 1、 6 3 0 2、 6 3 0 3、 6 3 0 4、 6 3 0
- 5、 6 3 0 6、 6 3 0 7、 6 3 0 8、 6 3 0 9、 6 3 1 0、 6 3 1 1、 6 3 1 2、 6 3 1
- 3、 6 3 1 4、 6 3 1 5、 6 3 5 6、 6 3 5 7、 6 3 5 8、 6 3 7 8、 6 3 7 9、 6 3 8
- 7、 6 3 8 8、 6 3 8 9、 6 3 9 0、 6 3 9 1、 6 3 9 2、 6 3 9 3、 6 3 9 4、 6 3 9
- 5、 6 3 9 6、 6 3 9 7、 6 3 9 8、 6 3 9 9、 6 4 0 0、 6 4 0 1、 6 4 0 2、 6 4 0
- 3、 6 4 0 5、 6 4 0 6、 6 4 0 7、 6 4 5 1、 6 4 5 2、 6 4 5 3、 6 4 9 7、 6 4 9
- 8、 6 4 9 9、 6 5 0 0、 6 5 0 1、 6 5 0 2、 6 5 0 3、 6 5 0 9、 6 5 1 0、 6 5 1
- 1
- 、 6 5 1 2、 6 5 1 4、 6 5 1 9、 6 5 2 0、 6 5 2 1、 6 5 2 2、 6 5 2 3、 6 5 4 9
- 、 6 5 5 0、 6 5 5 1、 6 5 5 2、 6 5 5 3、 6 5 5 4、 6 5 5 5、 6 5 5 6、 6 5 5 7
- 、 6 5 5 8、 6 5 8 8、 6 5 8 9、 6 5 9 9、 6 6 0 0、 6 6 0 1、 6 6 0 2、 6 6 0 3
- 、 6 6 0 4、 6 6 0 5、 6 6 0 6、 6 6 1 1、 6 6 1 2、 6 6 1 3、 6 6 1 4、 6 6 1 5
- 、 6 6 1 6、 6 6 1 7、 6 6 1 8、 6 6 1 9、 6 6 2 0、 6 6 2 1、 6 6 2 2、 6 6 2 3
- 、 6 6 2 4、 6 6 2 5、 6 6 2 6、 6 6 2 7、 6 6 2 8、 6 6 2 9、 6 6 3 0、 6 6 3 1
- 、 6 6 3 2、 6 6 3 3、 6 6 3 4、 6 6 3 8、 6 6 3 9、 6 6 4 0、 6 6 4 1、 6 6 4 2
- 、 6 6 4 3、 6 6 4 4、 6 6 5 8、 6 6 8 4、 6 6 8 5、 6 6 8 6、 6 6 9 7、 6 6 9 8
- 、 6 6 9 9、 6 7 0 0、 6 7 0 1、 6 7 0 2、 6 7 0 3、 6 7 0 4、 6 7 0 5、 6 7 0 6
- 、 6 7 0 7、 6 7 0 8、 6 7 0 9、 6 7 1 0、 6 7 1 9、 6 7 2 1、 6 7 2 3、 6 7 2 4
- 、 6 7 5 4、 6 7 5 5、 6 7 5 6、 6 7 5 7、 6 7 5 8、 6 7 5 9、 6 7 6 0、 6 7 6 1
- 、 6 7 6 2、 6 7 6 3、 6 7 6 4、 6 7 9 6、 6 7 9 7、 6 7 9 8、 6 7 9 9、 6 8 0 0
- 、 6 8 0 5、 6 8 0 6、 6 8 0 7、 6 8 0 8、 6 8 0 9、 6 8 1 4、 6 8 1 5、 6 8 1 6
- 、 6 8 1 7、 6 8 1 8、 6 8 2 4、 6 8 2 5、 6 8 2 6、 6 8 3 1、 6 8 3 2、 6 8 3 3
- 、 6 8 3 4、 6 8 5 3、 6 8 5 4、 6 8 5 5、 6 8 5 6、 6 8 5 7、 6 8 6 0、 6 8 6 1
- 、 6 8 6 2、 6 8 6 3、 6 8 6 4、 6 8 6 5、 6 8 6 6、 6 8 6 7、 6 8 6 8、 6 8 6 9
- 、 6 8 7 2、 6 8 7 3、 6 8 7 5、 6 8 7 6、 6 8 7 7、 6 8 7 8、 6 8 7 9、 6 8 8 5
- 、 6 8 8 8、 6 8 8 9、 6 8 9 0、 6 8 9 1、 6 8 9 2、 6 8 9 3、 6 8 9 4、 6 8 9 5
- 、 6 8 9 6、 6 8 9 7、 6 8 9 8、 6 8 9 9、 6 9 0 0、 6 9 0 1、 6 9 0 2、 6 9 0 3
- 、 6 9 0 4、 6 9 0 5、 6 9 0 6、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9 1 0、 6 9 1 1
- 、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9 1 8、 6 9 1 9
- 、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9 2 6、 6 9 2 7
- 、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9 3 4、 6 9 3 5
- 、 6 9 3 6、 6 9 5 3、 6 9 5 4、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9 5 9、 6 9 6 0
- 、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6 9 6 9
- 、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2、 6 9 7 3、 6 9 8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6 9 8 8
- 、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6 9 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7
- 、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7 0 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7
- 、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0、 7 0 2 1、 7 0 3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 6
- 、 7 0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9、 7 0 9 0、 7 0 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7
- 、 7 1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0、 7 1 4 1、 7 1 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5
- 、 7 1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8、 7 1 4 9、 7 1 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3
- 、 7 1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 9 5、 7 1 9 6、 7 1 9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1
- 、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7 2 0 4、 7 2 0 5、 7 2 0 6、 7 2 0 7、 7 2 0 8、 7 2 0 9
- 、 7 2 1 0、 7 2 1 1、 7 2 1 2、 7 2 1 3、 7 2 1 4、 7 2 1 5、 7 2 1 6、 7 2 1 7
- 、 7 2 1 8、 7 2 1 9、 7 2 2 0、 7 2 2 1、 7 2 2 2、 7 2 2 3、 7 2 2 4、 7 2 2 5
- 、 7 2 2 6、 7 2 2 7、 7 2 2 8、 7 2 2 9、 7 2 3 0、 7 2 3 1、 7 2 3 2、 7 2 3 3
- 、 7 2 3 4、 7 2 3 5、 7 2 3 6、 7 2 3 7、 7 2 3 8、 7 2 3 9、 7 2 4 0、 7 2 4 1

10

20

30

40

50

、 7 2 4 3、 7 2 4 4、 7 2 4 5、 7 2 4 6、 7 2 4 7、 7 2 4 8、 7 2 4 9、 7 2 5 0
、 7 2 5 1、 7 2 5 2、 7 2 5 3、 7 2 5 4、 7 2 5 5、 7 2 5 6、 7 2 5 7、 7 2 5 8
、 7 2 5 9、 7 2 6 0、 7 2 6 1、 7 2 6 2、 7 2 6 3、 7 2 6 4、 7 2 6 5、 7 2 6 6
、 7 2 6 7、 7 2 6 8、 7 2 6 9、 7 2 7 0、 7 2 7 1、 7 2 9 1、 7 2 9 2、 7 2 9 3
、 7 2 9 4、 7 2 9 5、 7 2 9 6、 7 2 9 7、 7 2 9 8、 7 3 0 5、 7 3 0 6、 7 3 0 7
、 7 3 0 8、 7 3 0 9、 7 3 1 0、 7 3 1 1、 7 3 1 2、 7 3 1 3、 7 3 1 4、 7 3 1 5
、 7 3 1 6、 7 3 1 7、 7 3 4 7、 7 3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7 3 6 0
、 7 3 6 1、 7 3 6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 3 7 4
、 7 3 7 5、 7 3 7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7 4 1 7
、 7 4 3 8、 7 4 7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6、 7 4 7 7 10
、 7 4 9 0、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7 4 9 8、 7 4 9 9、 7 5 0 0、 7 5 0 1、 7 5 0 2
、 7 5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7 5 0 6、 7 5 0 7、 7 5 0 8、 7 5 0 9、 7 5 1 0
、 7 5 1 1、 7 5 1 2、 7 5 1 3、 7 5 1 4、 7 5 1 5、 7 5 3 2、 7 5 3 3、 7 5 3 4
、 7 5 3 5、 7 5 3 7、 7 5 3 8、 7 5 3 9、 7 5 4 0、 7 5 4 1、 7 5 4 2、 7 5 4 3
、 7 5 4 4、 7 5 4 5、 7 5 4 6、 7 5 4 7、 7 5 4 8、 7 5 4 9、 7 5 5 0、 7 5 5 1
、 7 5 5 2、 7 5 5 3、 7 5 5 4、 7 5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 5 7、 7 5 5 8、 7 5 5 9
、 7 5 6 0、 7 5 8 5、 7 5 8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7 5 8 9、 7 5 9 0、 7 5 9 1
、 7 5 9 2、 7 5 9 3、 7 5 9 4、 7 5 9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 5 9 9、 7 6 0 0
、 7 6 0 1、 7 6 1 7、 7 6 1 8、 7 6 1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7 6 2 2、 7 6 2 3
、 7 6 3 8、 7 6 6 8、 7 6 6 9、 7 6 7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7 6 7 4、 7 6 7 5 20
、 7 6 7 6、 7 6 8 5、 7 6 8 7、 7 6 9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7 7 1 7、 7 7 1 8
、 7 7 1 9、 7 7 2 0、 7 7 2 1、 7 7 2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7 7 2 5、 7 7 2 6
、 7 7 2 7、 7 7 2 8、 7 7 2 9、 7 7 3 0、 7 7 3 1、 7 7 3 2、 7 7 3 3、 7 7 3 4
、 7 7 3 5、 7 7 3 6、 7 7 3 7、 7 7 3 8、 7 7 3 9、 7 7 4 0、 7 7 4 1、 7 7 4 2
、 7 7 4 3、 7 7 4 4、 7 7 4 6、 7 7 4 7、 7 7 4 8、 7 7 4 9、 7 7 5 0、 7 7 5 1
、 7 7 5 2、 7 7 5 7、 7 7 5 8、 7 7 5 9、 7 7 6 0、 7 7 6 1、 7 7 6 2、 7 7 6 3
、 7 7 6 4、 7 7 6 5、 7 7 6 6、 7 7 6 7、 7 7 6 8、 7 7 9 6、 7 7 9 7、 7 8 0 5
、 7 8 1 3、 7 8 1 4、 7 8 1 5、 7 8 1 6、 7 8 1 7、 7 8 1 8、 7 8 1 9、 7 8 2 0
、 7 8 2 1、 7 8 2 2、 7 8 4 8、 7 8 4 9、 7 8 5 0、 7 8 5 1、 7 8 5 2、 7 8 5 3
、 7 8 5 4、 7 8 5 9、 7 8 6 0、 7 8 6 1、 7 8 6 2、 7 8 6 3、 7 8 6 4、 7 8 6 5 30
、 7 8 6 6、 7 8 6 7、 7 8 6 9、 7 8 7 0、 7 8 7 4、 7 8 7 5、 7 9 1 7、 7 9 1 8
、 7 9 1 9、 7 9 2 5、 7 9 2 6、 7 9 2 7、 7 9 2 8、 7 9 2 9、 7 9 4 1、 7 9 4 2
、 7 9 4 3、 7 9 4 4、 7 9 4 5、 7 9 4 6、 7 9 4 7、 7 9 4 8、 7 9 4 9、 7 9 5 0
、 7 9 5 1、 7 9 5 2、 7 9 5 3、 7 9 5 5、 7 9 5 6、 7 9 5 7、 7 9 5 8、 7 9 5 9
、 7 9 6 0、 7 9 6 1、 7 9 6 2、 7 9 6 3、 7 9 6 4、 7 9 6 5、 7 9 6 6、 7 9 6 7
、 7 9 6 8、 7 9 6 9、 7 9 7 0、 7 9 7 1、 7 9 7 2、 7 9 7 4、 7 9 7 5、 7 9 7 6
、 7 9 7 7、 7 9 7 8、 7 9 7 9、 7 9 8 0、 7 9 8 1、 7 9 8 2、 7 9 8 3、 7 9 8 4
、 7 9 8 5、 7 9 8 6、 7 9 8 7、 7 9 8 8、 7 9 8 9、 7 9 9 0、 7 9 9 1、 7 9 9 2
、 7 9 9 3、 7 9 9 4、 7 9 9 5、 7 9 9 6、 7 9 9 7、 7 9 9 8、 7 9 9 9、 8 0 0 0
、 8 0 1 1、 8 0 1 2、 8 0 1 3、 8 0 1 4、 8 0 1 5、 8 0 1 6、 8 0 1 7、 8 0 1 8 40
、 8 0 1 9、 8 0 2 0、 8 0 2 1、 8 0 2 2、 8 0 2 3、 8 0 2 4、 8 0 2 5、 8 0 2 6
、 8 0 2 7、 8 0 2 8、 8 0 2 9、 8 0 3 0、 8 0 4 8、 8 0 4 9、 8 0 5 0、 8 0 5 1
、 8 0 5 2、 8 0 5 3、 8 0 5 4、 8 0 5 5、 8 0 5 6、 8 0 5 7、 8 0 8 7、 8 0 8 8
、 8 0 8 9、 8 0 9 0、 8 0 9 1、 8 0 9 2、 8 0 9 5、 8 0 9 6、 8 0 9 7、 8 0 9 8
、 8 0 9 9、 8 1 0 0、 8 1 0 1、 8 1 0 2、 8 1 0 3、 8 1 0 4、 8 1 0 5、 8 1 0 6
、 8 1 0 7、 8 1 1 0、 8 1 1 1、 8 1 1 2、 8 1 1 3、 8 1 1 4、 8 1 1 5、 8 1 1 6
、 8 1 1 7、 8 1 1 8、 8 1 1 9、 8 1 2 0、 8 1 2 1、 8 1 2 2、 8 1 2 3、 8 1 2 4
、 8 1 2 5、 8 1 2 6、 8 1 2 7、 8 1 3 0、 8 1 3 1、 8 1 3 2、 8 1 3 3、 8 1 3 4
、 8 1 3 5、 8 1 3 6、 8 1 4 4、 8 1 4 5、 8 1 6 6、 8 1 6 9、 8 1 7 0、 8 1 7 1
、 8 1 7 2、 8 1 7 3、 8 1 7 4、 8 1 7 5、 8 1 7 6、 8 1 7 7、 8 1 7 8、 8 1 7 9 50

、 8 1 8 0、 8 1 8 1、 8 1 8 2、 8 1 8 8、 8 1 9 1、 8 1 9 2、 8 1 9 3、 8 1 9 4
 、 8 1 9 5、 8 1 9 6、 8 1 9 7、 8 1 9 8、 8 1 9 9、 8 2 0 0、 8 2 0 1、 8 2 0 9
 、 8 2 1 0、 8 2 1 1、 8 2 1 2、 8 2 1 5、 8 2 2 7、 8 2 3 0、 8 2 3 1、 8 2 3 2
 、 8 2 3 3、 8 2 3 4、 8 2 3 5、 8 2 3 6、 8 2 3 7、 8 2 3 8、 8 2 3 9、 8 2 4 0
 、 8 2 4 1、 8 2 4 2、 8 2 4 3、 8 2 4 4、 8 2 4 5、 8 2 4 6、 8 2 4 7、 8 2 4 8
 、 8 2 4 9、 8 2 5 0、 8 2 5 1、 8 2 6 0、 8 2 6 1、 8 2 6 2、 8 2 6 3、 8 2 9 9
 、 8 3 0 2、 8 3 0 3、 8 3 0 4、 8 3 0 5、 8 3 0 6、 8 3 5 3、 8 3 5 4、 8 3 5 5
 、 8 3 5 6、 8 3 5 7、 8 3 5 8、 8 3 5 9、 8 3 6 0、 8 3 6 1、 8 3 7 5、 8 3 7 6
 、 8 3 7 7、 8 3 7 8、 8 3 7 9、 8 3 8 0、 8 3 8 1、 8 3 8 2、 8 4 1 0、 8 4 1 1
 、 8 4 1 2、 8 4 4 0、 8 4 5 9、 8 4 6 0、 8 4 6 1、 8 4 6 2、 8 4 6 3、 8 4 7 4 10
 、 8 4 7 5、 8 4 7 6、 8 4 7 7、 8 4 7 8、 8 5 0 8、 8 5 0 9、 8 5 1 0、 8 5 1 1
 、 8 5 1 2、 8 5 1 4、 8 5 1 5、 8 5 4 6、 8 5 4 7、 8 5 4 8、 8 5 4 9、 8 5 5 0
 、 8 5 5 1、 8 5 5 2、 8 5 5 3、 8 5 5 4、 8 5 5 5、 8 5 7 0、 8 5 7 1、 8 5 7 2
 、 8 5 7 3、 8 5 7 4、 8 5 7 5、 8 5 7 6、 8 5 7 7、 8 5 7 8、 8 5 7 9、 8 5 8 0
 、 8 5 8 1、 8 5 8 6、 8 5 8 7、 8 5 9 3、 8 5 9 4、 8 5 9 5、 8 5 9 6、 8 5 9 7
 、 8 6 0 1、 8 6 0 2、 8 6 0 3、 8 6 0 4、 8 6 0 5、 8 6 1 5、 8 6 1 7、 8 6 1 8
 、 8 6 5 5、 8 6 8 6、 8 7 0 9、 8 7 1 2、 8 7 1 3、 8 7 1 4、 8 7 1 5、 8 7 1 6
 、 8 7 1 7、 8 7 1 8、 8 7 1 9、 8 7 2 0、 8 7 2 1、 8 7 2 2、 8 7 2 3、 8 7 2 4
 、 8 7 2 5、 8 7 2 6、 8 7 2 7、 8 7 2 8、 8 7 2 9、 8 7 3 0、 8 7 3 1、 8 7 3 2
 、 8 7 3 3、 8 7 3 4、 8 7 7 0、 8 7 7 1、 8 7 8 8、 8 7 8 9、 8 7 9 0、 8 7 9 1 20
 、 8 7 9 2、 8 7 9 3、 8 7 9 4、 8 7 9 5、 8 7 9 6、 8 7 9 7、 8 7 9 8、 8 7 9 9
 、 8 8 0 0、 8 8 0 1、 8 8 0 2、 8 8 0 3、 8 8 0 4、 8 8 0 5、 8 8 0 6、 8 8 1 0
 、 8 8 1 1、 8 8 1 7、 8 8 1 8、 8 8 1 9、 8 8 2 0、 8 8 2 1、 8 8 2 2、 8 8 2 3
 、 8 8 2 9、 8 8 3 0、 8 8 3 7、 8 8 3 8、 8 8 3 9、 8 8 4 0、 8 8 4 1、 8 8 4 8
 、 8 8 4 9、 8 8 5 0、 8 8 5 1、 8 8 5 4、 8 8 5 5、 8 8 5 6、 8 8 5 7、 8 8 5 8
 、 8 8 5 9、 8 8 6 0、 8 8 6 1、 8 8 6 2、 8 8 6 3、 8 8 6 4、 8 8 6 5、 8 8 6 7
 、 8 8 6 8、 8 8 7 2、 8 8 7 3、 8 8 7 4、 8 8 7 5、 8 8 7 6、 8 8 7 8、 8 8 7 9
 、 8 8 8 0、 8 8 8 1、 8 8 8 2、 8 8 8 3、 8 8 8 4、 8 8 8 5、 8 8 8 6、 8 8 8 7
 、 8 8 8 8、 8 8 8 9、 8 8 9 0、 8 8 9 1、 8 8 9 2、 8 8 9 3、 8 8 9 4、 8 8 9 5
 、 8 8 9 6、 8 8 9 7、 8 8 9 8、 8 8 9 9、 8 9 0 0、 8 9 0 1、 8 9 0 2、 8 9 0 3 30
 、 8 9 0 4、 8 9 0 6、 8 9 1 3、 8 9 1 4、 8 9 1 5、 8 9 1 6、 8 9 1 7、 8 9 1 8
 、 8 9 1 9、 8 9 2 0、 8 9 2 1、 8 9 2 5、 8 9 2 6、 8 9 2 7、 8 9 2 8、 8 9 3 3
 、 8 9 3 4、 8 9 3 5、 8 9 3 6、 8 9 3 7、 8 9 3 8、 8 9 3 9、 8 9 4 0、 8 9 4 1
 、 8 9 4 2、 8 9 4 3、 8 9 4 4、 8 9 4 5、 8 9 4 6、 8 9 4 7、 8 9 4 8、 8 9 4 9
 、 8 9 5 0、 8 9 5 1、 8 9 5 4、 8 9 5 5、 8 9 5 6、 8 9 9 2、 8 9 9 3、 8 9 9 4
 、 8 9 9 5、 8 9 9 6、 8 9 9 7、 8 9 9 8、 8 9 9 9、 9 0 0 0、 9 0 0 1、 9 0 0 2
 、 9 0 0 3、 9 0 1 0、 9 0 1 1、 9 0 1 2、 9 0 1 3、 9 0 1 4、 9 0 1 8、 9 0 1 9
 、 9 0 2 0、 9 0 2 1、 9 0 2 2、 9 0 2 3、 9 0 2 4、 9 0 2 5、 9 0 2 6、 9 0 2 7
 、 9 0 2 8、 9 0 2 9、 9 0 3 0、 9 0 3 1、 9 0 4 1、 9 0 4 2、 9 0 4 3、 9 0 4 4
 、 9 0 4 5、 9 0 4 6、 9 0 4 7、 9 0 4 8、 9 0 4 9、 9 0 5 0、 9 0 5 1、 9 0 5 2 40
 、
 9 0 5 3、 9 0 5 4、 9 0 5 5、 9 0 5 6、 9 0 5 7、 9 0 5 8、 9 0 5 9、 9 0 6 5、
 9 0 6 6、 9 0 8 7、 9 0 8 8、 9 0 9 1、 9 0 9 2、 9 0 9 3、 9 0 9 4、 9 0 9 5、
 9 0 9 6、 9 0 9 7、 9 0 9 8、 9 1 0 3、 9 1 0 4、 9 1 0 5、 9 1 0 6、 9 1 0 7、
 9 1 0 8、 9 1 0 9、 9 1 1 0、 9 1 2 3、 9 1 2 4、 9 1 2 5、 9 1 2 6、 9 1 2 7、
 9 1 2 8、 9 1 2 9、 9 1 3 0、 9 1 3 1、 9 1 3 3、 9 1 3 4、 9 1 3 5、 9 1 3 6、
 9 1 3 7、 9 1 4 5、 9 1 4 6、 9 1 4 7、 9 1 4 8、 9 1 4 9、 9 1 5 0、 9 1 5 1、
 9 1 6 0、 9 1 6 1、 9 1 6 2、 9 1 6 3、 9 2 0 1、 9 2 0 3 を含み得るが、これらに
 限定されない。

【 1 2 3 6 】

咽頭癌

咽頭癌は咽頭の組織で発生し、鼻咽頭（鼻咽頭癌）、中咽頭（中咽頭癌）、下咽頭（下咽頭癌）、および喉頭（喉頭癌）の癌を含む。一般的な咽頭癌の症状は治らない喉の痛み、耳痛、首のしこり、痛みを伴うまたは困難な嚥下、声の変化または嗄声、呼吸困難または発話困難、鼻出血、聴力障害、耳の痛みまたは耳鳴り、頭痛、胸骨の後ろの鈍痛、咳および原因不明の体重減少を含むが、これらに限定されない。

【 1 2 3 7 】

一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、咽頭癌と診断されたまたは診断され得る対象の疾患、障害、および/または状態を治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、咽頭癌と診断されたまたは診断され得る対象の腫瘍増殖を減少、排除、または予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物または腫瘍学関連mmRNAは、当該対象に目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを投与することにより、咽頭癌と診断されたまたは診断され得る対象の少なくとも1つの癌症状を軽減および/または寛解させるために使用され得る。さらなる実施形態では、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドは配列番号4711、4712、4713、4714、4715、4716、4717、4718、4719、4720、4721、4722、4723、4724、4725、4726、4727、4728、4742、4743、4744、4745、4746、4747、4748、4749、4750、4751、4781、4782、4783、4784、4785、4786、4787、4788、4789、4790、4825、4826、4827、4828、4829、4830、4832、4854、4855、4856、4857、4858、4859、4860、4861、4863、4864、4865、4866、4867、4868、4869、4870、4871、4872、4873、4885、4886、4887、4888、4889、4890、4891、4892、4893、4894、4911、4912、4913、4914、4915、4916、4917、4918、4919、4920、4960、4961、4962、4963、4964、4965、4966、4967、4968、4969、4970、4971、4972、4973、4974、4975、4976、4977、4978、4979、4980、4981、4982、4983、4984、4985、4986、4987、4988、4989、4990、4991、4992、4993、4994、4995、4996、4997、4998、4999、5000、5001、5002、5008、5009、5010、5011、5012、5013、5014、5015、5016、5017、5018、5019、5020、5021、5022、5023、5024、5025、5026、5027、5028、5030、5031、5032、5033、5034、5035、5036、5037、5038、5039、5040、5041、5042、5043、5044、5045、5046、5047、5048、5049、5050、5051、5052、5053、5054、5055、5056、5057、5058、5059、5060、5061、5062、5063、5064、5065、5066、5067、5068、5069、5070、5071、5072、5073、5074、5075、5076、5077、5078、5079、5103、5104、5105、5106、5107、5108、5109、5110、5118、5119、5120、5121、5122、5123、5124、5125、5126、5127、5128、5129、5130、5131、5132、5133、5134、5135、5136、5137、5138、5139、5140、5141、5144、5145、5146、5147、5148、5149、5150、5151、5152、5153、5154、5155、5156、5157、5158、5159、5160、516

10

20

30

40

50

1、 5 1 6 2、 5 1 6 3、 5 1 6 4、 5 1 6 5、 5 1 6 6、 5 1 6 7、 5 1 6 8、 5 1 6
9、 5 1 7 0、 5 1 7 1、 5 1 7 2、 5 1 7 3、 5 1 7 4、 5 1 7 5、 5 1 7 6、 5 1 7
7、 5 1 7 8、 5 1 8 2、 5 1 8 3、 5 1 8 4、 5 1 8 5、 5 1 8 6、 5 1 8 7、 5 1 8
8、 5 1 8 9、 5 1 9 0、 5 1 9 1、 5 1 9 2、 5 1 9 3、 5 1 9 4、 5 1 9 5、 5 1 9
6、 5 1 9 7、 5 1 9 8、 5 1 9 9、 5 2 0 0、 5 2 0 1、 5 2 0 2、 5 2 0 3、 5 2 0
4、 5 2 0 5、 5 2 0 6、 5 2 0 7、 5 2 0 8、 5 2 0 9、 5 2 1 0、 5 2 1 1、 5 2 1
2、 5 2 1 3、 5 2 3 0、 5 2 3 1、 5 2 5 2、 5 2 5 3、 5 2 5 4、 5 2 5 5、 5 2 5
6、 5 2 5 7、 5 2 5 8、 5 2 5 9、 5 2 6 0、 5 2 6 1、 5 2 6 2、 5 2 6 3、 5 2 6
4、 5 2 6 5、 5 2 6 6、 5 2 6 7、 5 2 6 8、 5 2 6 9、 5 2 7 0、 5 2 7 1、 5 2 9
1、 5 2 9 2、 5 2 9 3、 5 2 9 4、 5 2 9 5、 5 2 9 6、 5 2 9 7、 5 2 9 8、 5 2 9 10
9、 5 3 0 0、 5 3 0 1、 5 3 0 2、 5 3 0 3、 5 3 0 4、 5 3 0 5、 5 3 0 6、 5 3 0
7、 5 3 0 8、 5 3 0 9、 5 3 1 0、 5 3 1 1、 5 3 1 2、 5 3 1 3、 5 3 1 4、 5 3 1
5、 5 3 1 6、 5 3 1 7、 5 3 1 8、 5 3 1 9、 5 3 2 0、 5 3 2 1、 5 3 2 2、 5 3 2
3、 5 3 2 4、 5 3 2 5、 5 3 2 6、 5 3 2 7、 5 3 2 8、 5 3 2 9、 5 3 3 0、 5 3 3
1、 5 3 3 2、 5 3 3 3、 5 3 3 4、 5 3 3 5、 5 3 3 6、 5 3 3 7、 5 3 3 8、 5 3 3
9、 5 3 4 0、 5 3 4 1、 5 3 4 2、 5 3 4 3、 5 3 4 4、 5 3 4 5、 5 3 4 6、 5 3 4
7、 5 3 4 8、 5 3 4 9、 5 3 5 0、 5 3 5 1、 5 3 5 2、 5 3 5 3、 5 3 5 4、 5 3 5
5、 5 3 5 6、 5 3 5 7、 5 3 5 8、 5 3 5 9、 5 3 6 0、 5 3 6 1、 5 3 6 2、 5 3 6
3、 5 3 6 4、 5 3 6 5、 5 3 6 6、 5 3 6 7、 5 3 6 8、 5 3 6 9、 5 3 7 0、 5 3 7
1、 5 3 7 2、 5 3 7 3、 5 3 7 4、 5 3 7 5、 5 3 7 6、 5 3 7 7、 5 3 7 8、 5 3 7 20
9、 5 3 8 0、 5 3 8 1、 5 3 8 2、 5 3 8 3、 5 3 8 4、 5 3 8 5、 5 3 8 6、 5 3 8
7、 5 3 8 8、 5 3 8 9、 5 3 9 0、 5 3 9 1、 5 3 9 2、 5 3 9 3、 5 3 9 4、 5 3 9
5、 5 3 9 6、 5 3 9 7、 5 3 9 8、 5 3 9 9、 5 4 0 0、 5 4 0 1、 5 4 0 2、 5 4 1
9、 5 4 2 0、 5 4 2 1、 5 4 2 6、 5 4 2 7、 5 4 2 8、 5 4 2 9、 5 4 3 8、 5 4 4
7、 5 4 4 8、 5 4 4 9、 5 4 5 0、 5 4 5 1、 5 4 5 2、 5 4 5 3、 5 4 5 4、 5 4 5
5、 5 4 5 6、 5 4 5 7、 5 4 5 8、 5 4 5 9、 5 4 6 0、 5 4 6 1、 5 4 6 2、 5 4 6
3、 5 4 6 4、 5 4 6 5、 5 4 6 9、 5 4 7 0、 5 4 7 7、 5 4 7 8、 5 4 7 9、 5 4 8
0、 5 4 8 1、 5 4 8 2、 5 4 9 0、 5 4 9 1、 5 4 9 2、 5 4 9 3、 5 4 9 4、 5 4 9
5、 5 4 9 6、 5 4 9 7、 5 4 9 8、 5 4 9 9、 5 5 0 4、 5 5 0 5、 5 5 0 6、 5 5 0
7、 5 5 0 8、 5 5 0 9、 5 5 1 0、 5 5 1 1、 5 5 1 2、 5 5 1 3、 5 5 1 4、 5 5 1 30
5、 5 5 1 6、 5 5 1 7、 5 5 1 8、 5 5 1 9、 5 5 2 0、 5 5 2 1、 5 5 2 2、 5 5 2
3、 5 5 2 4、 5 5 2 5、 5 5 2 6、 5 5 2 7、 5 5 2 8、 5 5 2 9、 5 5 3 0、 5 5 3
1、 5 5 3 2、 5 5 3 3、 5 5 3 4、 5 5 3 5、 5 5 3 6、 5 5 4 8、 5 5 4 9、 5 5 5
1、 5 5 5 2、 5 5 5 3、 5 5 5 4、 5 5 5 5、 5 5 5 6、 5 5 5 7、 5 5 5 8、 5 5 5
9、 5 5 6 0、 5 5 6 1、 5 5 6 2、 5 5 6 3、 5 5 6 4、 5 5 6 5、 5 5 6 6、 5 5 6
7、 5 5 6 8、 5 5 6 9、 5 5 7 0、 5 5 7 1、 5 5 7 7、 5 5 7 8、 5 5 7 9、 5 5 8
0、 5 5 9 0、 5 5 9 1、 5 5 9 2、 5 5 9 3、 5 5 9 4、 5 5 9 5、 5 5 9 6、 5 6 0
5、 5 6 0 6、 5 6 0 7、 5 6 0 8、 5 6 0 9、 5 6 1 0、 5 6 1 1、 5 6 1 6、 5 6 1
7、 5 6 1 8、 5 6 1 9、 5 6 2 0、 5 6 2 1、 5 6 2 2、 5 6 2 3、 5 6 3 1、 5 6 3 40
2、 5 6 3 3、 5 6 3 8、 5 6 3 9、 5 6 4 0、 5 6 7 1、 5 6 7 2、 5 6 7 3、 5 6 7
4、 5 6 7 5、 5 6 7 6、 5 6 7 7、 5 6 7 8、 5 6 7 9、 5 6 8 0、 5 6 8 1、 5 6 8
8、 5 6 8 9、 5 6 9 0、 5 6 9 1、 5 6 9 2、 5 6 9 3、 5 6 9 4、 5 6 9 5、 5 6 9
6、 5 6 9 7、 5 6 9 8、 5 6 9 9、 5 7 0 0、 5 7 0 1、 5 7 0 2、 5 7 0 3、 5 7 0
8、 5 7 0 9、 5 7 1 0、 5 7 1 1、 5 7 1 2、 5 7 1 3、 5 7 1 4、 5 7 1 5、 5 7 1
6、 5 7 1 7、 5 7 2 7、 5 7 4 0、 5 7 4 1、 5 7 4 3、 5 7 4 4、 5 7 4 5、 5 7 4
6、 5 7 4 7、 5 7 4 8、 5 7 4 9、 5 7 5 0、 5 7 5 1、 5 7 5 5、 5 7 5 7、 5 7 5
8、 5 7 5 9、 5 7 6 0、 5 7 6 1、 5 7 6 2、 5 7 6 3、 5 7 6 4、 5 7 6 5、 5 7 6
6、 5 7 6 7、 5 7 6 8、 5 7 6 9、 5 7 7 0、 5 7 7 2、 5 7 7 3、 5 7 7 5、 5 7 7
6、 5 7 7 7、 5 7 7 8、 5 7 7 9、 5 7 8 0、 5 7 8 3、 5 7 8 4、 5 7 8 5、 5 7 8
6、 5 7 8 7、 5 7 8 8、 5 7 8 9、 5 7 9 0、 5 7 9 1、 5 7 9 2、 5 7 9 3、 5 7 9 50

4、5795、5796、5797、5798、5799、5800、5801、5802、5803、5811、5812、5813、5814、5821、5822、5823、5824、5825、5826、5827、5828、5829、5830、5831、5833、5834、5836、5837、5838、5839、5848、5849、5850、5851、5852、5853、5854、5855、5864、5865、5866、5867、5868、5875、5876、5877、5878、5880、5881、5882、5883、5884、5885、5886、5887、5888、5889、5890、5891、5892、5893、5894、5895、5896、5897、5898、5899、5907、5908、5909、5911、5912、5913、5914、5915、5916、5917、5918、5919、5920、5921、5922、5929、5950、5951、5952、5953、5954、5955、5956、5963、5967、5969、5970、5982、5983、5984、5985、5986、5987、5988、5997、5998、5999、6000、6001、6002、6068、6069、6070、6071、6072、6074、6075、6076、6077、6078、6080、6081、6082、6083、6084、6085、6086、6087、6088、6089、6090、6091、6092、6093、6094、6095、6096、6097、6098、6100、6101、6102、6103、6105、6106、6107、6108、6109、6110、6111、6112、6113、6114、6115、6116、6117、6118、6119、6120、6121、6122、6123、6124、6128、6130、6142、6143、6144、6145、6146、6147、6148、6149、6151、6152、6153、6154、6155、6156、6157、6169、6170、6171、6172、6173、6174、6175、6176、6177、6178、6179、6180、6181、6182、6185、6186、6187、6191、6208、6209、6231、6232、6233、6234、6235、6236、6237、6238、6239、6251、6256、6257、6258、6259、6260、6261、6262、6278、6279、6280、6281、6282、6286、6287、6288、6289、6290、6298、6299、6300、6301、6302、6303、6304、6305、6306、6307、6308、6309、6310、6311、6312、6313、6314、6315、6356、6357、6358、6378、6379、6380、6387、6388、6389、6390、6391、6392、6393、6394、6395、6396、6397、6398、6399、6400、6401、6402、6403、6405、6406、6407、6451、6452、6453、6497、6498、6499、6500、6501、6502、6503、6509、6510、6511、6512、6514、6519、6520、6521、6522、6523、6549、6550、6551、6552、6553、6554、6555、6556、6557、6558、6588、6589、6599、6600、6601、6602、6603、6604、6605、6606、6611、6612、6613、6614、6615、6616、6617、6618、6619、6620、6621、6622、6623、6624、6625、6626、6627、6628、6629、6630、6631、6632、6633、6634、6638、6639、6640、6641、6642、6643、6644、6658、6684、6685、6686、6697、6698、6699、6700、6701、6702、6703、6704、6705、6706、6707、6708、6709、6710、6719、6721、6723、6724、6754、6755、6756、6757、6758、6759、6760、6761、6762、6763、6764、6796、6797、6798、6799、6800、6805、6806、6807、6808、6809、6814、6815、6816、6817、6818、6824、6825、6826、6831、6832、6833

10

20

30

40

50

- 、 6 8 3 4、 6 8 5 3、 6 8 5 4、 6 8 5 5、 6 8 5 6、 6 8 5 7、 6 8 6 0、 6 8 6 1
- 、 6 8 6 2、 6 8 6 3、 6 8 6 4、 6 8 6 5、 6 8 6 6、 6 8 6 7、 6 8 6 8、 6 8 6 9
- 、 6 8 7 2、 6 8 7 3、 6 8 7 5、 6 8 7 6、 6 8 7 7、 6 8 7 8、 6 8 7 9、 6 8 8 5
- 、 6 8 8 8、 6 8 8 9、 6 8 9 0、 6 8 9 1、 6 8 9 2、 6 8 9 3、 6 8 9 4、 6 8 9 5
- 、 6 8 9 6、 6 8 9 7、 6 8 9 8、 6 8 9 9、 6 9 0 0、 6 9 0 1、 6 9 0 2、 6 9 0 3
- 、 6 9 0 4、 6 9 0 5、 6 9 0 6、 6 9 0 7、 6 9 0 8、 6 9 0 9、 6 9 1 0、 6 9 1 1
- 、 6 9 1 2、 6 9 1 3、 6 9 1 4、 6 9 1 5、 6 9 1 6、 6 9 1 7、 6 9 1 8、 6 9 1 9
- 、 6 9 2 0、 6 9 2 1、 6 9 2 2、 6 9 2 3、 6 9 2 4、 6 9 2 5、 6 9 2 6、 6 9 2 7
- 、 6 9 2 8、 6 9 2 9、 6 9 3 0、 6 9 3 1、 6 9 3 2、 6 9 3 3、 6 9 3 4、 6 9 3 5
- 、 6 9 3 6、 6 9 5 3、 6 9 5 4、 6 9 5 5、 6 9 5 7、 6 9 5 8、 6 9 5 9、 6 9 6 0
- 、 6 9 6 2、 6 9 6 3、 6 9 6 4、 6 9 6 5、 6 9 6 6、 6 9 6 7、 6 9 6 8、 6 9 6 9
- 、 6 9 7 0、 6 9 7 1、 6 9 7 2、 6 9 7 3、 6 9 8 3、 6 9 8 4、 6 9 8 5、 6 9 8 8
- 、 6 9 8 9、 6 9 9 0、 6 9 9 1、 6 9 9 2、 6 9 9 3、 6 9 9 4、 6 9 9 5、 7 0 0 7
- 、 7 0 0 8、 7 0 0 9、 7 0 1 0、 7 0 1 1、 7 0 1 2、 7 0 1 5、 7 0 1 6、 7 0 1 7
- 、 7 0 1 8、 7 0 1 9、 7 0 2 0、 7 0 2 1、 7 0 3 4、 7 0 3 5、 7 0 8 4、 7 0 8 6
- 、 7 0 8 7、 7 0 8 8、 7 0 8 9、 7 0 9 0、 7 0 9 1、 7 0 9 2、 7 1 2 8、 7 1 3 7
- 、 7 1 3 8、 7 1 3 9、 7 1 4 0、 7 1 4 1、 7 1 4 2、 7 1 4 3、 7 1 4 4、 7 1 4 5
- 、 7 1 4 6、 7 1 4 7、 7 1 4 8、 7 1 4 9、 7 1 5 0、 7 1 5 1、 7 1 5 2、 7 1 5 3
- 、 7 1 5 4、 7 1 5 5、 7 1 9 5、 7 1 9 6、 7 1 9 7、 7 1 9 8、 7 2 0 0、 7 2 0 1
- 、 7 2 0 2、 7 2 0 3、 7 2 0 4、 7 2 0 5、 7 2 0 6、 7 2 0 7、 7 2 0 8、 7 2 0 9
- 、 7 2 1 0、 7 2 1 1、 7 2 1 2、 7 2 1 3、 7 2 1 4、 7 2 1 5、 7 2 1 6、 7 2 1 7
- 、 7 2 1 8、 7 2 1 9、 7 2 2 0、 7 2 2 1、 7 2 2 2、 7 2 2 3、 7 2 2 4、 7 2 2 5
- 、 7 2 2 6、 7 2 2 7、 7 2 2 8、 7 2 2 9、 7 2 3 0、 7 2 3 1、 7 2 3 2、 7 2 3 3
- 、 7 2 3 4、 7 2 3 5、 7 2 3 6、 7 2 3 7、 7 2 3 8、 7 2 3 9、 7 2 4 0、 7 2 4 1
- 、 7 2 4 3、 7 2 4 4、 7 2 4 5、 7 2 4 6、 7 2 4 7、 7 2 4 8、 7 2 4 9、 7 2 5 0
- 、 7 2 5 1、 7 2 5 2、 7 2 5 3、 7 2 5 4、 7 2 5 5、 7 2 5 6、 7 2 5 7、 7 2 5 8
- 、 7 2 5 9、 7 2 6 0、 7 2 6 1、 7 2 6 2、 7 2 6 3、 7 2 6 4、 7 2 6 5、 7 2 6 6
- 、 7 2 6 7、 7 2 6 8、 7 2 6 9、 7 2 7 0、 7 2 7 1、 7 2 9 1、 7 2 9 2、 7 2 9 3
- 、 7 2 9 4、 7 2 9 5、 7 2 9 6、 7 2 9 7、 7 2 9 8、 7 3 0 5、 7 3 0 6、 7 3 0 7
- 、 7 3 0 8、 7 3 0 9、 7 3 1 0、 7 3 1 1、 7 3 1 2、 7 3 1 3、 7 3 1 4、 7 3 1 5
- 、 7 3 1 6、 7 3 1 7、 7 3 4 7、 7 3 4 8、 7 3 4 9、 7 3 5 8、 7 3 5 9、 7 3 6 0
- 、 7 3 6 1、 7 3 6 2、 7 3 6 3、 7 3 6 4、 7 3 6 5、 7 3 7 2、 7 3 7 3、 7 3 7 4
- 、 7 3 7 5、 7 3 7 6、 7 3 7 7、 7 3 7 8、 7 3 8 3、 7 4 1 5、 7 4 1 6、 7 4 1 7
- 、 7 4 3 8、 7 4 7 1、 7 4 7 2、 7 4 7 3、 7 4 7 4、 7 4 7 5、 7 4 7 6、 7 4 7 7
- 、 7 4 9 0、 7 4 9 6、 7 4 9 7、 7 4 9 8、 7 4 9 9、 7 5 0 0、 7 5 0 1、 7 5 0 2
- 、 7 5 0 3、 7 5 0 4、 7 5 0 5、 7 5 0 6、 7 5 0 7、 7 5 0 8、 7 5 0 9、 7 5 1 0
- 、 7 5 1 1、 7 5 1 2、 7 5 1 3、 7 5 1 4、 7 5 1 5、 7 5 3 2、 7 5 3 3、 7 5 3 4
- 、 7 5 3 5、 7 5 3 7、 7 5 3 8、 7 5 3 9、 7 5 4 0、 7 5 4 1、 7 5 4 2、 7 5 4 3
- 、 7 5 4 4、 7 5 4 5、 7 5 4 6、 7 5 4 7、 7 5 4 8、 7 5 4 9、 7 5 5 0、 7 5 5 1
- 、 7 5 5 2、 7 5 5 3、 7 5 5 4、 7 5 5 5、 7 5 5 6、 7 5 5 7、 7 5 5 8、 7 5 5 9
- 、 7 5 6 0、 7 5 8 5、 7 5 8 6、 7 5 8 7、 7 5 8 8、 7 5 8 9、 7 5 9 0、 7 5 9 1
- 、 7 5 9 2、 7 5 9 3、 7 5 9 4、 7 5 9 5、 7 5 9 6、 7 5 9 7、 7 5 9 9、 7 6 0 0
- 、 7 6 0 1、 7 6 1 7、 7 6 1 8、 7 6 1 9、 7 6 2 0、 7 6 2 1、 7 6 2 2、 7 6 2 3
- 、 7 6 3 8、 7 6 6 8、 7 6 6 9、 7 6 7 0、 7 6 7 2、 7 6 7 3、 7 6 7 4、 7 6 7 5
- 、 7 6 7 6、 7 6 8 5、 7 6 8 7、 7 6 9 4、 7 6 9 5、 7 6 9 6、 7 7 1 7、 7 7 1 8
- 、 7 7 1 9、 7 7 2 0、 7 7 2 1、 7 7 2 2、 7 7 2 3、 7 7 2 4、 7 7 2 5、 7 7 2 6
- 、 7 7 2 7、 7 7 2 8、 7 7 2 9、 7 7 3 0、 7 7 3 1、 7 7 3 2、 7 7 3 3、 7 7 3 4
- 、 7 7 3 5、 7 7 3 6、 7 7 3 7、 7 7 3 8、 7 7 3 9、 7 7 4 0、 7 7 4 1、 7 7 4 2
- 、 7 7 4 3、 7 7 4 4、 7 7 4 6、 7 7 4 7、 7 7 4 8、 7 7 4 9、 7 7 5 0、 7 7 5 1
- 、 7 7 5 2、 7 7 5 7、 7 7 5 8、 7 7 5 9、 7 7 6 0、 7 7 6 1、 7 7 6 2、 7 7 6 3

10

20

30

40

50

、 7764、 7765、 7766、 7767、 7768、 7796、 7797、 7805
、 7813、 7814、 7815、 7816、 7817、 7818、 7819、 7820
、 7821、 7822、 7848、 7849、 7850、 7851、 7852、 7853
、 7854、 7859、 7860、 7861、 7862、 7863、 7864、 7865
、 7866、 7867、 7869、 7870、 7874、 7875、 7917、 7918
、 7919、 7925、 7926、 7927、 7928、 7929、 7941、 7942
、 7943、 7944、 7945、 7946、 7947、 7948、 7949、 7950
、 7951、 7952、 7953、 7955、 7956、 7957、 7958、 7959
、 7960、 7961、 7962、 7963、 7964、 7965、 7966、 7967
、 7968、 7969、 7970、 7971、 7972、 7974、 7975、 7976 10
、 7977、 7978、 7979、 7980、 7981、 7982、 7983、 7984
、 7985、 7986、 7987、 7988、 7989、 7990、 7991、 7992
、 7993、 7994、 7995、 7996、 7997、 7998、 7999、 8000
、 8011、 8012、 8013、 8014、 8015、 8016、 8017、 8018
、 8019、 8020、 8021、 8022、 8023、 8024、 8025、 8026
、 8027、 8028、 8029、 8030、 8048、 8049、 8050、 8051
、 8052、 8053、 8054、 8055、 8056、 8057、 8087、 8088
、 8089、 8090、 8091、 8092、 8095、 8096、 8097、 8098
、 8099、 8100、 8101、 8102、 8103、 8104、 8105、 8106
、 8107、 8110、 8111、 8112、 8113、 8114、 8115、 8116 20
、 8117、 8118、 8119、 8120、 8121、 8122、 8123、 8124
、 8125、 8126、 8127、 8130、 8131、 8132、 8133、 8134
、 8135、 8136、 8144、 8145、 8166、 8169、 8170、 8171
、 8172、 8173、 8174、 8175、 8176、 8177、 8178、 8179
、 8180、 8181、 8182、 8188、 8191、 8192、 8193、 8194
、 8195、 8196、 8197、 8198、 8199、 8200、 8201、 8209
、 8210、 8211、 8212、 8215、 8227、 8230、 8231、 8232
、 8233、 8234、 8235、 8236、 8237、 8238、 8239、 8240
、 8241、 8242、 8243、 8244、 8245、 8246、 8247、 8248
、 8249、 8250、 8251、 8260、 8261、 8262、 8263、 8299 30
、 8302、 8303、 8304、 8305、 8306、 8353、 8354、 8355
、 8356、 8357、 8358、 8359、 8360、 8361、 8375、 8376
、 8377、 8378、 8379、 8380、 8381、 8382、 8410、 8411
、 8412、 8440、 8459、 8460、 8461、 8462、 8463、 8474
、 8475、 8476、 8477、 8478、 8508、 8509、 8510、 8511
、 8512、 8514、 8515、 8546、 8547、 8548、 8549、 8550
、 8551、 8552、 8553、 8554、 8555、 8570、 8571、 8572
、 8573、 8574、 8575、 8576、 8577、 8578、 8579、 8580
、 8581、 8586、 8587、 8593、 8594、 8595、 8596、 8597
、 8601、 8602、 8603、 8604、 8605、 8615、 8617、 8618 40
、 8655、 8686、 8709、 8712、 8713、 8714、 8715、 8716
、 8717、 8718、 8719、 8720、 8721、 8722、 8723、 8724
、 8725、 8726、 8727、 8728、 8729、 8730、 8731、 8732
、 8733、 8734、 8770、 8771、 8788、 8789、 8790、 8791
、 8792、 8793、 8794、 8795、 8796、 8797、 8798、 8799
、 8800、 8801、 8802、 8803、 8804、 8805、 8806、 8810
、 8811、 8817、 8818、 8819、 8820、 8821、 8822、 8823
、 8829、 8830、 8837、 8838、 8839、 8840、 8841、 8848
、 8849、 8850、 8851、 8854、 8855、 8856、 8857、 8858
、 8859、 8860、 8861、 8862、 8863、 8864、 8865、 8867 50

、 8868、8872、8873、8874、8875、8876、8878、8879
 、 8880、8881、8882、8883、8884、8885、8886、8887
 、 8888、8889、8890、8891、8892、8893、8894、8895
 、 8896、8897、8898、8899、8900、8901、8902、8903
 、 8904、8906、8913、8914、8915、8916、8917、8918
 、 8919、8920、8921、8925、8926、8927、8928、8933
 、 8934、8935、8936、8937、8938、8939、8940、8941
 、 8942、8943、8944、8945、8946、8947、8948、8949
 、 8950、8951、8954、8955、8956、8992、8993、8994
 、 8995、8996、8997、8998、8999、9000、9001、9002
 、 9003、9010、9011、9012、9013、9014、9018、9019
 、 9020、9021、9022、9023、9024、9025、9026、9027
 、 9028、9029、9030、9031、9041、9042、9043、9044
 、 9045、9046、9047、9048、9049、9050、9051、9052

10

、
 9053、9054、9055、9056、9057、9058、9059、9065、
 9066、9087、9088、9091、9092、9093、9094、9095、
 9096、9097、9098、9103、9104、9105、9106、9107、
 9108、9109、9110、9123、9124、9125、9126、9127、
 9128、9129、9130、9131、9133、9134、9135、9136、
 9137、9145、9146、9147、9148、9149、9150、9151、
 9160、9161、9162、9163、9201、9203を含み得るが、これらに
 限定されない。

20

【1238】

免疫応答の調節

免疫応答の回避 (avoidance)

本明細書に記載されるように、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの有用な特長は、細胞の自然免疫応答を低減させるか、逃れるか、または回避する能力である。一態様において、細胞に送達されるとき、参照化合物、例えば、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、もしくはmmRNA、または本発明の異なるポリヌクレオチド、一次構築物、もしくはmmRNAに対応する未修飾ポリヌクレオチドによって誘起される応答と比較して、低減された宿主からの免疫応答をもたらす、目的とするポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAが本明細書に提供される。本明細書で使用されるとき、「参照化合物」は、哺乳動物に投与されるとき、既知の程度、レベル、または量の免疫刺激を有する自然免疫応答をもたらす任意の分子または物質である。参照化合物は、核酸分子である必要はなく、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのいずれかである必要もない。よって、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAによる免疫応答の誘起の回避 (avoidance)、回避 (evasion)、または失敗の測定は、そのような応答を誘起することが知られている任意の化合物または物質と比較することで示され得る。

30

40

【1239】

「自然免疫応答」という用語は、一般的にはウイルス起源または細菌起源の外因性一本鎖核酸に対する細胞応答を含み、これは、サイトカイン、特にインターフェロンの発現および放出、ならびに細胞死の誘導を含む。本明細書で使用されるとき、自然免疫応答またはインターフェロン応答は、サイトカイン発現、サイトカイン放出、タンパク質合成の全般的阻害、細胞RNAの全般的破壊、主要な組織適合性分子の上方制御、および/またはアポトーシス死の誘導、アポトーシス、抗成長、ならびに自然および適応免疫細胞活性化に関与する遺伝子の遺伝子転写の誘導を引き起こす単細胞レベルで機能する。I型IFNによって誘導されるいくつかの遺伝子には、PKR、ADAR (RNAに作用するアデノシンデアミナーゼ)、OAS (2', 5'-オリゴアデニル酸シンターゼ)、RNAs

50

e L、およびMxタンパク質が挙げられる。PKRおよびADARは、それぞれ、翻訳開始およびRNA編集の阻害をもたらす。OASは、ssRNAを分解するためのエンドリボヌクレアーゼRNase Lを活性化するdsRNA依存性シンテターゼである。

【1240】

いくつかの実施形態において、自然免疫応答は、I型またはII型インターフェロンの発現を含み、そのI型またはII型インターフェロンの発現は、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAと接触していない細胞からの参照と比較して2倍を超えては増加されない。

【1241】

いくつかの実施形態において、自然免疫応答は、1つ以上のIFNシグネチャー遺伝子の発現を含み、その1つ以上のIFNシグネチャー遺伝子は、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAと接触していない細胞からの参照と比較して3倍を超えては増加しない。

10

【1242】

いくつかの状況では、細胞内の自然免疫応答を排除することは利益であり得るが、本発明は、投与すると、そのような応答を完全には排除することなく、実質的に低減された（著しく低い）インターフェロンシグナル伝達を含む免疫応答をもたらすポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAを提供する。

【1243】

いくつかの実施形態において、免疫応答は、参照化合物に誘導される免疫応答と比較して10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.9%、または99.9%超低い。免疫応答自体は、1型インターフェロンの発現または活性のレベル、またはトール様受容体（例えば、TLR7およびTLR8）等のインターフェロン制御遺伝子の発現を決定することにより測定され得る。自然免疫応答の低減は、細胞集団への1つ以上の投与に従って減少された細胞死のレベルを測定することによっても測定され得る。例えば、細胞死は、参照化合物で観察された細胞死頻度よりも10%、25%、50%、75%、85%、90%、95%、または95%超少ない。さらに、細胞死は、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAと接触した細胞の50%、40%、30%、20%、10%、5%、1%、0.1%、0.01%、または0.01%未満に影響し得る。

20

30

【1244】

別の実施形態において、本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、同じ配列を有する未修飾インビトロ合成RNA分子ポリヌクレオチドもしくは一次構築物、または参照化合物よりも著しく低い免疫原性である。本明細書で使用される時、「著しく低い免疫原性」とは、免疫原性の検出可能な減少を指す。別の実施形態では、本用語は、免疫原性における倍数減少を指す。別の実施形態において、本用語は、有効量のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAが検出可能な免疫応答を誘起することなく投与され得るような減少を指す。別の実施形態において、本用語は、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAが、組換えタンパク質の発現を検出可能に低減させるのに十分な免疫応答を誘発することなく繰り返し投与され得るような減少を指す。別の実施形態において、この減少は、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAが、組換えタンパク質の検出可能な発現を排除するのに十分な免疫応答を誘発することなく繰り返し投与され得るような減少である。

40

【1245】

別の実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、その未修飾対応物または参照化合物よりも2倍低い免疫原性である。別の実施形態において、免疫原性は、3倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、5倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、7倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、10倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、15倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、ある倍数だけ低減する。別の実施形態において、免疫原性は、50倍低減

50

する。別の実施形態において、免疫原性は、100倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、200倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、500倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、1000倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、2000倍低減する。別の実施形態において、免疫原性は、別の倍数だけ低減する。

【1246】

免疫原性を決定する方法は、当技術分野でよく知られており、例えば、サイトカイン（例えば、IL-12、IFN、TNF、RANTES、MIP-1もしくは、IL-6、IFN、またはIL-8）の分泌を測定すること、DC活性化マーカー（例えば、CD83、HLA-DR、CD80、およびCD86）の発現を測定すること、または適応免疫応答のアジュバントとして作用する能力を測定すること、が挙げられる。

10

【1247】

本明細書で教示される修飾の組み合わせを含む本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、それらを治療法としてより好適にする優れた特性を有し得る。

当技術分野における「全か無か」のモデルは、修飾mRNAの治療有用性に関連した生物学的現象を説明するのにひどく不十分であることが確定されている。本発明者らは、タンパク質産生を改善するためには、特定の修飾mRNAの効果およびリスクプロファイルを判定するように、修飾もしくは修飾の組み合わせの性質、修飾の割合（%）を考慮し、1つを超えるサイトカインもしくは測定基準を検査し得ることを確認した。

20

【1248】

本発明の一態様において、未修飾と比較して修飾mRNAの有効性を決定する方法は、その発現が本発明の外因性核酸の投与によって誘起される1つ以上のサイトカインの測定および分析を含む。これらの値は、未修飾核酸の投与と、またはサイトカイン応答、ポリIC、R-848等の標準的な測定基準もしくは当技術分野で既知の他の標準と比較される。

【1249】

本明細書で開発される標準的な測定基準の1つの例は、細胞、組織、または生物内で産生されるコードされたポリペプチド（タンパク質）のレベルまたは量の、修飾核酸の投与または修飾核酸との接触の結果として、その発現が細胞、組織、または生物内で誘起されるサイトカインの1つ以上のレベルまたは量（またはパネル）に対する比率の測定である。そのような比率は、本明細書において、タンパク質：サイトカイン比または「PC」比と称される。PC比が高いほど、修飾核酸（測定されるタンパク質をコードするポリヌクレオチド）の効果がより高い。本発明のサイトカインによる好ましいPC比は、1を超える、10を超える、100を超える、1000を超える、10,000を超える、またはそれ以上であり得る。異なるまたは未修飾の構築物の修飾核酸よりも高いPC比を有する修飾核酸が、好ましい。

30

【1250】

PC比は、ポリヌクレオチドに存在する修飾の割合（%）によってさらに評価され得る。例えば、100%修飾された核酸に対して正規化され、サイトカイン（もしくはリスク）の機能またはサイトカインプロファイルとしてのタンパク質産生が、判定され得る。

40

【1251】

一実施形態において、本発明は、修飾核酸（ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA）のPC比を比較することで、化学、サイトカイン、または修飾の割合（%）にわたって、任意の特定の修飾ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの相対的效果を決定するための方法を提供する。

【1252】

増加したタンパク質産生および減少した免疫刺激可能性を維持する、様々なレベルの核酸塩基置換を含有するmmRNAが産生され得る。任意の修飾ヌクレオチドのその天然に生じるヌクレオチド対応物に対する相対的割合（%）は、IVT反応中に変化し得る（例えば、100、50、25、10、5、2.5、1、0.1、0.01%の5メチルシチ

50

ジン使用対シチジン；100、50、25、10、5、2.5、1、0.1、0.01%のシュードウリジンまたはN1-メチル-シュードウリジン使用対ウリジン)。また、2つ以上の異なるヌクレオチドを同じ塩基に対して使用することによる異なる比率(例えば、シュードウリジンおよびN1-メチル-シュードウリジンの異なる比率)を利用するmmRNAを作製することもできる。mmRNAは、同時に、5メチルシチジン/シチジンおよびシュードウリジン/N1-メチル-シュードウリジン/ウリジンの比率等の1つを超える「塩基」位置における混合した比率で作製されることもできる。修飾ヌクレオチドの変化した比率で修飾mmRNAを使用することは、化学的修飾ヌクレオチドへの可能な曝露の低減において、有益であり得る。最後に、タンパク質産生もしくは免疫刺激可能性のいずれか、またはその両方を調節するmmRNAへの修飾ヌクレオチドの位置的な導入もまた可能である。これらの改善された特性を実証するようなmmRNAの能力を、(本明細書に記載のPBMCAッセイ等のアッセイを用いて)インビトロで評価することができ、また、mmRNAでコードされたタンパク質の産生およびサイトカイン等の自然免疫認識のメディエーターの両方の測定を通してインビボで評価することもできる。

10

20

30

40

50

【1253】

別の実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAと、その未修飾対応物との相対的免疫原性は、未修飾ヌクレオチドまたは参照化合物の所与の量と同じ程度の上記応答のうちの一つを誘発するのに必要とされるポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの量を決定することによって、決定することができる。例えば、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAよりも2倍多いポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAが同じ応答を誘発するために必要とされる場合、そのポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、未修飾ヌクレオチドまたは参照化合物よりも2倍低い免疫原性である。

【1254】

別の実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAと、その未修飾対応物との相対的免疫原性は、同じ量の未修飾ヌクレオチドまたは参照化合物に対するポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの投与に応じて分泌されるサイトカイン(例えば、IL-12、IFN、TNF、RANTES、MIP-1もしくはIL-6、IFN、またはIL-8)の量を決定することによって、決定される。例えば、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの2分の1のサイトカインが分泌される場合、そのポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、未修飾ヌクレオチドよりも2倍低い免疫原性である。別の実施形態において、刺激のバックグラウンドレベルは、上記の方法において免疫原性を算出する前に減算する。

【1255】

細胞内、または細胞の集団における免疫応答の滴定、低減、または排除を実施するための方法がまた本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、細胞は異なる用量の同じポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAと接触させられ、用量応答が評価される。いくつかの実施形態において、細胞は、同じまたは異なる用量でいくつかの異なるポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAと接触させられ、所望の効果をもたらすための最適な組成物を決定する。免疫応答に関して、所望の効果は、細胞の免疫応答を回避すること、逃れること、または低減させることであり得る。所望の効果は、タンパク質産生の効率を変化させることでもあり得る。

【1256】

本発明のポリヌクレオチド、一時構築物および/またはmmRNAは、参照により全体が本明細書に組み込まれる国際公開第WO2013003475号に記載の方法を用いて免疫応答を低減するために使用されてもよい。

【1257】

免疫応答の活性化：ワクチン

さらに、ある特定の修飾ヌクレオチド、またはその組み合わせは、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAに導入されると、自然免疫応答を活性

化する。そのような活性化分子は、ポリペプチドおよび/または他のワクチンと組み合わせられる場合、アジュバントとして有用である。ある特定の実施形態において、活性化分子は、ワクチンとして有用であるポリペプチド配列をコードする翻訳可能領域を含有し、このようにして、自己アジュバントとなる能力を提供する。

【1258】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、免疫原をコードし得る。免疫原をコードする腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAの送達は、免疫応答を活性化し得る。非限定的な例として、免疫原をコードする腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAは、複数の自然応答経路を誘起するように細胞へ送達され得る（参照により全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012006377号を参照のこと）。別の非限定的な例として、免疫原をコードする本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAは、脊椎動物に対する免疫原性となるのに十分に大きい投与量で脊椎動物に送達され得る（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012006372号および同第WO2012006369号を参照のこと）。

10

【1259】

本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、ワクチンのためのポリペプチド配列をコードし得、それは阻害剤をさらに含んでもよい。阻害剤は、抗原提示を損なうか、および/または当技術分野で既知の様々な経路を阻害し得る。非限定的な例として、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、抗原提示を損なうことができる阻害剤と組み合わせてワクチンに使用されてもよい（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012089225号および同第WO2012089338号を参照のこと）。

20

【1260】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、自己複製RNAであり得る。自己複製RNA分子は、RNA送達の効率および封入された遺伝子産物の発現を向上させることができる。一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、本明細書に記載され、かつ/または当技術分野で既知の少なくとも1つの修飾を含み得る。一実施形態において、自己複製RNAは、自己複製RNAが感染性ウイルス粒子の産生を誘導しないように設計され得る。非限定的な例として、自己複製RNAは、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第US20110300205号および国際公開第WO2011005799号に記載の方法によって設計されてもよい。

30

【1261】

一実施形態において、本発明の自己複製ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、免疫応答を生じさせ得るタンパク質をコードし得る。非限定的な例として、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、少なくとも1つの抗原をコードし得る自己複製mRNAであり得る（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第US20110300205号、ならびに国際公開第WO2011005799号、同第WO2013006838号、および同第WO2013006842号を参照のこと）。

40

【1262】

一実施形態において、本発明の自己複製ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、本明細書に記載されるか、または当技術分野で既知の方法を用いて製剤化することができる。非限定的な例として、自己複製RNAは、Geall et al (Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines, PNAS 2012; PMID: 22908294)に記載の方法によって送達用に製剤化されてもよい。

【1263】

50

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、両親媒性および/または免疫原性の両親媒性ペプチドをコードし得る。

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの製剤は、両親媒性および/または免疫原性の両親媒性ペプチドをさらに含んでもよい。非限定的な例として、両親媒性および/または免疫原性の両親媒性ペプチドを含む腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国公開第US20110250237号、ならびに国際公開第WO2010009277号および同第WO2010009065号に記載されるように製剤化されてもよい。

【1264】

一実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、免疫刺激性であり得る。非限定的な例として、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、陽性センスまたは陰性センス鎖RNAウイルスゲノムのすべてまたは一部をコードし得る（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012092569号および米国公開第US20120177701号を参照のこと）。別の非限定的な例において、本発明の免疫刺激性ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、本明細書に記載され、かつ/または当技術分野で既知の投与用賦形剤を用いて製剤化されてもよい（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012068295号および米国公開第US20120213812号を参照のこと）。

【1265】

一実施形態において、本明細書に記載の方法によって製剤化されたワクチンの応答は、治療的効果を誘導するための様々な化合物の添加によって向上され得る。非限定的な例として、ワクチン製剤は、MHCII結合ペプチドまたはMHCII結合ペプチドと類似の配列を有するペプチドを含んでもよい（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012027365号、同第WO2011031298号、および米国公開第US20120070493号、同第US20110110965号を参照のこと）。別の例として、ワクチン製剤は、対象においてニコチン残基に対する抗体応答を生成し得る修飾ニコチン化合物を含んでもよい（各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、国際公開第WO2012061717号および米国公開第US20120114677号を参照のこと）。

【1266】

天然に生じる変異体

別の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および/またはmmRNAを用いて、増加した生物学的活性、改善された患者予後、または保護機能等を含む、改善された疾患修飾活性を有する天然に生じるタンパク質の変異形を発現することができる。多くのそのような修飾遺伝子が、哺乳動物において記載されている（すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、Nadeau, Current Opinion in Genetics & Development 2003 13:290-295; Hamilton and Yu, PLoS Genet. 2012; 8:e1002644; Corder et al., Nature Genetics 1994 7:180-184）。ヒトにおける例には、アポE2タンパク質、アポA-I変異形タンパク質（アポA-I Milano、アポA-I Paris）、機能亢進性第IX因子タンパク質（第IX因子Padua Arg338Lys）、トランスサイレチン変異体（TTR Thr119Met）が挙げられる。アポE2（cys112、cys158）の発現は、アルツハイマー病および心血管疾患等の可能性のある他の状態に対する罹患性を低減することによって、他のアポEアイソフォーム（アポE3（cys112、arg158）およびアポE4（arg112、arg158））と比較して保護を与えることが示されている（すべてが参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、Corder et al., Nature Genetics 1994 7:180-

10

20

30

40

50

184、Seripa et al., *Rejuvenation Res.* 2011 14:491-500、Liu et al. *Nat Rev Neurol.* 2013 9:106-118)。アポA-I変異形の発現は、低減されたコレステロールを伴った(すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、deGoma and Rader, 2011 *Nature Rev Cardiol* 8:266-271、Nissen et al., 2003 *JAMA* 290:2292-2300)。ある特定の集団におけるアポA-Iのアミノ酸配列は、アポA-I Milanoにおいて(Arg173がCysに変更された)、およびアポA-I Parisにおいて(Arg151がCysに変更された)、システインに変更された。位置R338L(FIX Padua)における第IX因子突然変異は、約10倍に増加された活性を有する第IX因子タンパク質をもたらす(すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、Simioni et al., *N Engl J Med.* 2009 361:1671-1675、Finn et al., *Blood.* 2012 120:4521-4523、Cantore et al., *Blood.* 2012 120:4517-20)。位置104または119(Arg104His、Thr119Met)におけるトランスサイレチンの突然変異は、疾患をもたらすVal30Met突然変異も有する患者に保護を提供することも示されている(すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、Saraiva, *Hum Mutat.* 2001 17:493-503、DATA BASE ON TRANSTHYRETIN MUTATIONS <http://www.ibmcc.up.pt/mjsaraiva/ttrmut.html>)。それぞれ、Met 119およびHis104突然変異体を有するポルトガル人および日本人のMet30患者における臨床所見および症状の重症度の差異が、分子にさらなる安定性を与える非病原性変異体によって発現される明らかな保護作用を伴い観察される(すべてが参照により全体が本明細書に組み込まれる、Coelho et al. 1996 *Neuromuscular Disorders (Suppl)* 6:S20、Terazaki et al. 1999. *Biochem Biophys Res Commun* 264:365-370)。これらの保護TTR対立遺伝子をコードする修飾mRNAは、TTRアミロイド症患者において発現され得、それにより病原性変異体TTRタンパク質の効果を低減させる。

【1267】

主溝相互作用パートナー

本明細書に記載されるように、「主溝相互作用パートナー」という表現は、ヌクレオチドまたは核酸の主溝の面との相互作用、例えば結合を通して、RNAリガンドを検出し、それに応答するRNA認識受容体を指す。したがって、本明細書に記載のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA等の修飾ヌクレオチドまたは核酸を含むRNAリガンドは、主溝結合パートナーとの相互作用を減少させ、ゆえに、自然免疫応答を減少させる。

【1268】

例示の主溝相互作用、例えば結合パートナーには、以下のヌクレアーゼおよびヘリカーゼを含むが、これらに限定されない。膜内において、TLR(トール様受容体(Toll-like Receptor))3、7、および8は、一本鎖および二重鎖RNAに応答することができる。細胞質内において、DEX(D/H)ヘリカーゼおよびATPアーゼのスーパーファミリー2クラスのメンバーは、抗ウイルス応答を開始するRNAを感知することができる。これらのヘリカーゼには、RIG-I(レチノイン酸誘導性遺伝子(retinoic acid-inducible gene)I)およびMDA5(メラノーマ分化関連遺伝子(melanoma differentiation-associated gene)5)を含む。他の例には、遺伝学と生理学の研究所(laboratory of genetics and physiology)2(LGP2)、HIN-200ドメイン含有するタンパク質、またはヘリカーゼドメイン含有タンパク質が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 1 2 6 9 】

病原性生物または疾患細胞の標的化

細胞増殖抑制性または細胞傷害性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、一次構築物、またはm m R N Aを用いて、細菌、酵母、原虫、蠕虫等の病原性微生物または癌細胞等の疾患細胞を標的化するための方法が本明細書に提供される。好ましくは、導入されるm R N Aは、治療の見込まれるオフターゲット効果を低減させるために、標的病原性生物において排他的または優先的に翻訳された修飾ヌクレオチドまたは他の核酸配列修飾を含む。そのような方法は、血液、精液、卵子、ならびに胚、組織、および器官を含む移植材料を含む任意の生体材料で見られる病原性生物を排除するか、または疾患細胞を死滅させるのに有用である。

10

【 1 2 7 0 】

バイオプロセッシング

本明細書に提供される方法は、細胞培養プロセスにおけるタンパク質産物収率を向上させるのに有用であり得る。複数の宿主細胞を含有する細胞培養において、本明細書に記載のポリヌクレオチド、一次構築物、またはm m R N Aの導入は、対応する未修飾核酸と比べて増加したタンパク質産生効率をもたらす。そのような増加したタンパク質産生効率は、例えば、増加した細胞トランスフェクション、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはm m R N Aからの増加したタンパク質翻訳、減少した核酸分解、および/または低減された宿主細胞の自然免疫応答を示すことによって実証することができる。タンパク質産生は酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A) によって測定することができ、タンパク質活性は当技術分野で既知の様々な機能的アッセイによって測定することができる。タンパク質産生は、連続的または流加 (b a t c h - f e d) 哺乳類プロセスにおいて生成され得る。

20

【 1 2 7 1 】

さらに、潜在的対象の細胞株または細胞株の収集物において、特定のポリペプチド、特に既知の活性を有する参照タンパク質のタンパク質変異形等の目的とするポリペプチドの発現を最適化することは有用である。一実施形態において、複数の標的細胞型を提供することによって、および独立して、その複数の標的細胞型のそれぞれと目的とするポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、一次構築物、またはm m R N Aとを接触させることによって、標的細胞において目的とするポリペプチドの発現を最適化する方法が提供される。細胞は、同時にまたは順次に、2つ以上のポリヌクレオチド、一次構築物、またはm m R N Aでトランスフェクトされ得る。

30

【 1 2 7 2 】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載の方法の複数ラウンドを用いて、目的とする1つ以上の核酸またはタンパク質の増加した発現を有する細胞を得ることができる。例えば、細胞は、目的とする核酸またはタンパク質をコードする1つ以上のポリヌクレオチド、一次構築物、またはm m R N Aでトランスフェクトされてもよい。細胞は、再び単離される前に目的とする核酸またはタンパク質をコードする1つ以上の他の核酸によるトランスフェクションのさらなるラウンドに供される前に、本明細書に記載の方法に従って単離されてもよい。この方法は、タンパク質の複合体、同じまたは関連する生体経路中の核酸またはタンパク質、互いの上流または下流で作用する核酸またはタンパク質、互いに調節、活性化、または抑制機能を有する核酸またはタンパク質、機能または活性に関して互いに依存する核酸またはタンパク質、あるいは相同性を共有する核酸またはタンパク質の増加した発現を有する細胞を生成するのに有用であり得る。

40

【 1 2 7 3 】

さらに、培養条件を変化させ、タンパク質産生効率を増加させることができる。続いて、複数の標的細胞型における目的とするポリペプチドの存在および/またはレベルを検出および/または定量し、ポリペプチドの発現に関する効率的な標的細胞および細胞培養条件の選択により、その最適化を可能にする。そのような方法は、しばしば効率的なタンパク質産生を複雑化する状況である、ポリペプチドが1つ以上の翻訳後修飾を含有するか、

50

または実質的な三次構造を有する場合に、特に有用である。

【1274】

一実施形態において、本発明の方法で用いられる細胞は、培養され得る。細胞は、懸濁液中で、または接着培養物として培養され得る。細胞は、バイオリクター、細胞バッグ、ウェーブバッグ、培養プレート、フラスコ、および当業者に周知の他の容器を含むが、これらに限定されない、様々な容器内で培養され得る。細胞は、IMDM (Invitrogen、カタログ番号12440-53)または既知組成培地配合物を含む、これらに限定されない任意の他の好適な培地内で培養され得る。また、温度や大気組成等の細胞培養に好適な周囲条件は、当業者によく知られている。本発明の方法は、タンパク質産生に使用するのに好適な任意の細胞で使用することができる。

10

【1275】

本発明は、例えば、インビトロ、エクスピボ、インサイト、またはインピボで修飾核酸の標的細胞集団への反復導入(例えば、トランスフェクション)を提供する。例えば、同じ細胞集団への接触が、1回以上(2、3、4、5、または5回を超える等)反復され得る。いくつかの実施形態において、細胞集団を腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAと接触するステップは、細胞集団におけるタンパク質翻訳の既定の効率を達成するのに十分であるように数回反復される。標的細胞集団の頻繁に低減された細胞傷害性を核酸修飾によって提供したと仮定すると、本明細書に提供されるように、反復トランスフェクションが多様な一連の細胞型において、および多様な組織内で達成可能である。

20

【1276】

一実施形態において、本発明のバイオプロセッシング方法を用いて、抗体またはその機能的断片を産生することができる。機能的断片は、Fab、Fab'、(Fab')₂、Fvドメイン、scFv、または二特異性抗体を含み得る。それらは、相補性決定領域(CDR)を含む任意の領域において可変であり得る。一実施形態において、CDR3領域には完全な多様性がある。別の実施形態において、抗体は、CDR3領域内を除いて実質的に保存される。

【1277】

起源がヒト病原性であるか非ヒトであるかにかかわらず、任意の生体分子に結合するか、またはそれに会合する抗体が作製され得る。病原体は、非ヒト哺乳動物、臨床標本、または腫瘍学関連または医薬品材料等の市販製品に存在し得る。それらは、臨床標本または任意の生物からの組織試料を含む任意の標本または試料にも結合し得る。

30

【1278】

いくつかの実施形態において、接触ステップは、6時間時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、84時間、96時間、および108時間からなる群から選択される頻度で、ならびに20nM未満、50nM未満、80nM未満、または100nM未満の濃度で、複数回反復される。組成物は、1mM未満、5mM未満、10mM未満、100mM未満、または500mM未満でも投与され得る。

【1279】

いくつかの実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、細胞当たり50分子、100分子/細胞、200分子/細胞、300分子/細胞、400分子/細胞、500分子/細胞、600分子/細胞、700分子/細胞、800分子/細胞、900分子/細胞、1000分子/細胞、2000分子/細胞、または5000分子/細胞の量で添加される。

40

【1280】

他の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAは、0.01fmol/106細胞、0.1fmol/106細胞、0.5fmol/106細胞、0.75fmol/106細胞、1fmol/106細胞、2fmol/106細胞、5fmol/106細胞、10fmol/106細胞、20fmol/106細胞、30fmol/106細胞、40fmol/106細胞、50fmol/106細胞

50

、60 fmol / 10⁶細胞、100 fmol / 10⁶細胞、200 fmol / 10⁶細胞、300 fmol / 10⁶細胞、400 fmol / 10⁶細胞、500 fmol / 10⁶細胞、700 fmol / 10⁶細胞、800 fmol / 10⁶細胞、900 fmol / 10⁶細胞、および1 pmol / 10⁶細胞からなる群から選択される濃度で添加される。

【1281】

いくつかの実施形態において、そこでの生体産物の産生は、細胞密度、pH、酸素レベル、グルコースレベル、乳酸レベル、温度、およびタンパク質産生からなる群から選択されるパラメータ等の1つ以上の測定可能なバイオプロセスパラメータを監視することによって検出される。タンパク質産生を比生産性(SP)(溶液中で非相同的に発現されるポリペプチド等の産物の濃度)として測定することができ、mg/Lまたはg/Lで示すことができ、別の方法として、比生産性をpg/細胞/日で示してもよい。SPの増加は、2つの既定の条件下(例えば、修飾mRNA(複数可)で処理されていない対照と比較した場合)で産生される産物の濃度の絶対的または相対的増加を指すことができる。

10

【1282】

細胞

一実施形態において、細胞は、哺乳類細胞、細菌性細胞、植物、微生物、藻類および真菌細胞からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、細胞は、ヒト、マウス、ラット、ヤギ、ウマ、ウサギ、ハムスター、またはウシ細胞等であるが、これらに限定されない、哺乳類細胞である。さらなる実施形態において、細胞は、HeLa、NS0、SP2/0、KEK 293T、Vero、Caco、Caco-2、MDCK、COS-1、COS-7、K562、ジャーカット、CHO-K1、DG44、CHOK1SV、CHO-S、Huvec、CV-1、Huh-7、NIH3T3、HEK293、293、A549、HepG2、IMR-90、MCF-7、U-20S、Per.C6、SF9、SF21、またはチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞が挙げられるが、これらに限定されない株化細胞に由来し得る。

20

【1283】

ある特定の実施形態において、細胞は、クリソスポリウム細胞、アスペルギルス細胞、トリコデルマ細胞、ディクチオステリウム細胞、カンジダ細胞、サッカロミセス細胞、シゾサッカロミセス細胞、およびペニシリウム細胞等であるが、これらに限定されない、真菌細胞である。

30

【1284】

ある特定の実施形態において、細胞は、大腸菌、枯草菌、またはBL21細胞等であるが、これらに限定されない、細菌性細胞である。本発明の方法によってトランスフェクトされる一次および二次細胞を多様な組織から得ることができ、培養下で維持され得るすべての細胞型を含むが、これらに限定されない。例えば、本発明の方法によってトランスフェクトされ得る一次および二次細胞には、線維芽細胞、ケラチノサイト、上皮細胞(例えば、乳腺上皮細胞、腸上皮細胞)、内皮細胞、グリア細胞、神経細胞、血液の形成要素(例えば、リンパ球、骨髄細胞)、筋肉細胞、およびこれらの体細胞型の前駆体が挙げられるが、これらに限定されない。また、一次細胞を同種または別の種(例えば、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、トリ、ヒツジ、ヤギ、ウマ)の供与体から得ることもできる。

40

【1285】

精製および単離

当業者であれば、培養細胞から目的とするタンパク質を精製または単離するために使用する方法を決定できるはずである。一般に、これは、親和性結合または非親和性精製を使用する捕獲法を通して行われる。目的とするタンパク質が培養細胞によって分泌されない場合、次いで、精製または単離の前に培養細胞の溶解が行われるべきである。本発明中の細胞培養培地構成成分ならびに消泡化合物および他の栄養剤および栄養補助剤等の細胞培養添加物、細胞、細胞残屑、宿主細胞タンパク質、DNA、ウイルス等とともに目的とす

50

るタンパク質を含有する清浄にされていない細胞培養液を用いてもよい。プロセスは、バイオリアクター自体において行われ得る。流体は、pH、温度、もしくは他の刺激特徴等の所望の刺激に予め調整されるか、もしくは流体は、ポリマー（複数可）の添加に応じて調整されるかのいずれかであってもよく、またはポリマー（複数可）が、ポリマーを流体中で可溶化するために必要とされる刺激条件に必要なパラメータに適正に調整された担体液体に添加されてもよい。流体を用いてポリマーを完全に循環させることができ、次いで、刺激を適用し（pH、温度、塩濃度等の変化）、所望のタンパク質およびポリマー（複数可）沈殿物を溶液中から取り出すことができる。ポリマーおよび所望のタンパク質（複数可）を残りの流体から分離することができ、任意に1回以上洗浄し、任意の捕捉された、または緩く結合された混入物質を除去してもよい。次いで、所望のタンパク質が、例えば溶出等によってポリマー（複数可）から回収される。好ましくは、溶出は、所望のタンパク質の選択された溶出中、ポリマーがその沈殿形態中に残存し、任意の不純物をそこに保持するような条件下で行われ得る。ポリマーおよびタンパク質ならびに任意の不純物は、水または緩衝液等の新たな流体中に可溶化されてもよく、タンパク質は、ポリマーまたは不純物のものを上回るタンパク質の優先性および選択性を有する親和性、イオン交換、疎水性、またはいくつかの他の種類のクロマトグラフィー等によって回収され得る。次いで、溶出されたタンパク質が回収され、適切な場合、バッチ様（batch like）ステップまたは連続フローステップのいずれかのさらなるプロセッシングステップに供され得る。

10

20

30

40

50

【1286】

別の実施形態において、潜在的対象の細胞株または細胞株の収集物において、特定のポリペプチド、特に既知の活性を有する参照タンパク質のタンパク質変異形等の目的とするポリペプチドの発現を最適化することは有用であり得る。一実施形態において、複数の標的細胞型を提供することによって、および独立して、その複数の標的細胞型のそれぞれとポリペプチドをコードする修飾mRNAとを接触させることによって、標的細胞において目的とするポリペプチドの発現を最適化する方法が提供される。さらに、培養条件を変化させ、タンパク質産生効率を増加させることができる。続いて、複数の標的細胞型における目的とするポリペプチドの存在および/またはレベルを検出および/または定量し、目的とするポリペプチドの発現に関する効率的な標的細胞および細胞培養条件の選択により、その最適化を可能にする。そのような方法は、しばしば効率的なタンパク質産生を複雑化する、目的とするポリペプチドが1つ以上の翻訳後修飾を含有するか、または実質的な三次構造を有する場合に、有用であり得る。

【1287】

タンパク質回収

目的とするタンパク質は、好ましくは、分泌されるポリペプチドとして培養培地から回収され得るか、または分泌シグナルを伴わずに発現される場合、宿主細胞ライセートから回収され得る。目的とするタンパク質の実質的に均一の調節物が得られる方法で、目的とするタンパク質を他の組換えタンパク質および宿主細胞タンパク質から精製しなければならない場合がある。細胞および/または粒状細胞残屑は、培養培地またはライセートから除去され得る。次いで、例えば、免疫親和性またはイオン交換カラム上の分画、エタノール沈殿、逆相HPLC（RP-HPLC）、SEPHADEX（登録商標）クロマトグラフィー、シリカ上またはDEAE等のカチオン交換樹脂上でのクロマトグラフィーによって、目的とする産物を混入物質可溶性タンパク質、ポリペプチドおよび核酸から精製することができる。宿主細胞によって非相同的に発現されるタンパク質の精製方法は、当技術分野でよく知られている。

【1288】

本明細書に記載の方法および組成物を用いて、哺乳類対象において、内因性アゴニスト生物応答を減弱するか、もしくは遮断する、および/または受容体もしくはシグナル伝達分子を拮抗することができるタンパク質を産生することができる。例えば、IL-12およびIL-23受容体シグナル伝達が、多発性硬化症等の慢性自己免疫障害ならびに関節

リウマチ、乾癬、狼瘡エリテマトーデス、強直性脊椎炎、およびクローン病 (Chronic's disease) 等の炎症性疾患において増強され得る (Kikly K, Liu L, Na S, Sedgwick JD (2006) Cur. Opin. Immunol. 18 (6) : 670 - 5)。別の実施形態において、核酸は、ケモカイン受容体のアンタゴニストをコードする。ケモカイン受容体 CXCR - 4 および CCR - 5 が、HIV が宿主細胞内に進入するために必要とされる (Arenzana - Seisdedos F et al, (1996) Nature. Oct 3 ; 383 (6599) : 400)。

【1289】

遺伝子サイレンシング

本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および mmRNA は、細胞集団における 1 つ以上の標的遺伝子の発現を発現停止させる (すなわち、予防するか、または大幅に低減させる) ために有用である。配列特異的ヒストン H3 メチル化を指示することができる目的とするポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA が、ポリペプチドが翻訳され、ヒストン H3 メチル化および続ヘテロクロマチン形成を介して標的遺伝子の遺伝子転写が低減されるような条件下の集団における細胞内に導入される。いくつかの実施形態において、サイレンシング機構は、哺乳類対象中に存在する細胞集団上で行われる。非限定的な例として、有用な標的遺伝子は、その中で哺乳類対象が、異常なキナーゼ活性の結果である骨髄増殖性疾患から被る変異体標的遺伝子を発現する、変異ヤヌスキナーゼ - 2 ファミリーメンバーである。

【1290】

腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および mmRNA と RNAi 薬剤との同時投与もまた、本明細書に提供される。

生体経路の調節

細胞内に導入される急速翻訳ポリヌクレオチド、一次構築物、および mmRNA は、標的生体経路を調節する所望の機構を提供する。そのような調節には、所与の経路のアンタゴニズムまたはアゴニズムが含まれる。一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および mmRNA が細胞内に局在化され、ポリペプチドが、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および mmRNA から細胞内で翻訳されることができ、そのポリペプチドが、生体経路におけるポリペプチド機能の活性を阻害するような条件下で、細胞を目的とするポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA を含む有効量の組成物と接触させることによって、細胞内の生体経路を拮抗するための方法が、提供される。例示の生体経路は、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、狼瘡エリテマトーデス、強直性脊椎炎、大腸炎、またはクローン病等の自己免疫または炎症性障害において欠損しているものである。特に、IL - 12 および IL - 23 シグナル伝達経路のアンタゴニズムは、特に有用性がある (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Kikly K, Liu L, Na S, Sedgwick JD (2006) Curr. Opin. Immunol. 18 (6) : 670 - 5) を参照のこと)。

【1291】

さらに、ケモカイン受容体のアンタゴニストをコードする腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA が提供される。ケモカイン受容体 CXCR - 4 および CCR - 5 は、例えば、HIV が宿主細胞内に進入するために必要とされる (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Arenzana - Seisdedos F et al, (1996) Nature. Oct 3 ; 383 (6599) : 400)。

【1292】

あるいは、核酸が細胞内に局在化され、組換えポリペプチドが核酸から細胞内で翻訳されることができ、その組換えポリペプチドが、生体経路におけるポリペプチド機能の活性を誘導するような条件下で、細胞を組換えポリペプチドをコードする有効量の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または mmRNA と接触させることによって、細胞内の生体経路を刺激する方法が提供される。例示の刺激された生体経路には、細胞運命決定を

10

20

30

40

50

調節する経路を含む。そのような刺激化 (a g o n i z a t i o n) は、可逆性であるか、または不可逆性である。

【 1 2 9 3 】

細胞表面上でのリガンドまたは受容体の発現

本明細書に記載のいくつかの態様および態様の実施形態において、本明細書に記載の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または m m R N A を用いて、細胞の表面上 (例えば、ホーミング部分) でリガンドまたはリガンド受容体を発現することができる。細胞表面に結合されるリガンドまたはリガンド受容体部分は、細胞がインビボで組織または薬剤との所望の生物相互作用を有することを可能にする。リガンドは、抗体、抗体断片、アプタマー、ペプチド、ビタミン、炭水化物、タンパク質またはポリペプチド、受容体、例えば細胞表面受容体、接着分子、糖タンパク質、糖残基、治療剤、薬物、グリコサミノグリカン、またはこれらの任意の組み合わせであり得る。例えば、リガンドは、癌細胞特異的抗原を認識する抗体であってもよく、腫瘍細胞と優先的に相互作用することができる細胞を与え、修飾細胞の腫瘍特異的局在化を可能にする。好ましいリガンドは治療される組織の外側の面で標的分子と相互作用することができるため、リガンドは、細胞組成物の治療される組織内で蓄積する能力を与えることができる。他の組織との制限された交差反応性を有するリガンドが、一般的に好ましい。

10

【 1 2 9 4 】

いくつかの場合において、リガンドは、細胞が特定の組織を標的化するか、または特定のリガンドと相互作用することを可能にするホーミング部分として作用することができる。そのようなホーミング部分には、: F v 断片、一本鎖 F v (s c F v) 断片、F a b ' 断片、F (a b ') 2 断片、単一ドメイン抗体、ラクダ化抗体および抗体断片、ヒト化抗体および抗体断片、および前述の多価の別形態が挙げられるが、これらに限定されない、特異的結合ペア、抗体、モノクローナル抗体、または誘導體またはそれらの類似体の任意のメンバー: ジスルフィド安定化 F v 断片、s c F v タンデム ((S C F V) 2 断片) 等の単一特異性または二重特異性抗体、典型的には、共有結合されるか、または安定化される (すなわち、ロイシンジッパーまたはヘリックス安定化されている) s c F v 断片である二特異性抗体、三特異性抗体 (t r i b o d i e s)、または四特異性抗体 (t e t r a b o d i e s) が挙げられるが、これらに限定されない、多価結合試薬; ならびに例えば、アプタマー、受容体、および融合タンパク質を含む、他のホーミング部分を含み得るが、これらに限定されない。

20

30

【 1 2 9 5 】

いくつかの実施形態において、ホーミング部分は、細胞標的化特異性の調整を可能にすることができる表面結合抗体であり得る。これは、高度特異的抗体が、所望の標的化部位の目的とするエピトープに対して産生され得るため、特に有用である。一実施形態において、複数の抗体が、細胞の表面上に発現され、各抗体は所望の標的に対する異なる特異性を有することができる。そのような手法は、ホーミング相互作用の結合力および特異性を増加させることができる。

【 1 2 9 6 】

当業者であれば、細胞の所望の局在化または機能に基づいて任意のホーミング部分を選択することができる。例えば、タモキシフェン等のエストロゲン受容体リガンドは、細胞を細胞表面上に増加したエストロゲン受容体数を有するエストロゲン依存乳癌細胞に標的化することができる。リガンド / 受容体相互作用の他の非限定的な例としては、C C R 1 (例えば、関節リウマチおよび / または多発性硬化症における炎症した関節組織または脳の治療のため)、C C R 7、C C R 8 (例えば、リンパ節組織を標的化する)、C C R 6、C C R 9、C C R 1 0 (例えば、腸組織に標的化するため)、C C R 4、C C R 1 0 (例えば、皮膚を標的化するため)、C X C R 4 (例えば、一般的に向上された遊出のため)、H C E L L (例えば、炎症および炎症性障害、骨髄の治療のため)、4 7 (例えば、腸粘膜標的化のため)、V L A - 4 / V C A M - 1 (例えば、内皮を標的化する) が挙げられる。一般に、標的化 (例えば、癌転移) に関与する任意の受容体は、本明細書に記

40

50

載の方法および組成物の用途において利用され得る。

【1297】

細胞系譜の調節

標的哺乳類細胞における細胞運命の変化を誘導する方法が提供される。標的哺乳類細胞は前駆体細胞であってもよく、変化は分化を系譜内に推進すること、またはそのような分化を遮断することを含み得る。あるいは、標的哺乳類細胞は分化細胞であってもよく、細胞運命変化は、脱分化を多能性前駆体細胞内に推進すること、または癌幹細胞への癌細胞の脱分化等のそのような脱分化を遮断することを含む。細胞運命の変化が望まれる状況において、細胞運命誘導性ポリペプチドをコードする有効量のmRNAが、細胞運命の変化が誘導されるような条件下で標的細胞に導入される。いくつかの実施形態において、修飾mRNAは、第1の表現型から第2の表現型へ細胞の亜集団を再プログラムするのに有用である。そのような再プログラミングは、一時的または永久的であってもよい。

10

【1298】

任意に、再プログラミングは、中間表現型をとるように標的細胞を誘導する。

さらに、本発明の方法は、高い効率のトランスフェクション、細胞を再トランスフェクトする能力、および標的細胞内で産生される組換えポリペプチドの量の妥当性によって、人工多能性幹細胞(iPS細胞)を生成するのに特に有用である。さらに、本明細書に記載の方法を用いて生成されたiPS細胞の使用は、テラトーマ形成の低減された発生率を有することが予期される。

20

【1299】

標的細胞集団における細胞分化を低減する方法もまた提供される。例えば、ポリペプチドが翻訳され、かつ前駆体細胞の分化を低減するような条件下で、1つ以上の前駆体細胞型を含有する標的細胞集団を、ポリペプチドをコードする有効量のポリヌクレオチド、一次構築物、およびmmRNAを有する組成物と接触する。非限定的な実施形態において、標的細胞集団は、哺乳類対象における損傷組織または外科的処置を受けた組織を含む。前駆体細胞は、例えば、間質前駆体細胞、神経前駆体細胞、または間葉系前駆体細胞である。

【1300】

具体的な実施形態において、1つ以上の分化因子Gata4、Mef2c、およびTbx4をコードするポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAが提供される。これらのmRNA生成因子が、線維芽細胞内に導入され、再プログラミングを心筋細胞に推進する。そのような再プログラミングは、mRNA含有パッチまたは他の材料を損傷された心臓組織と接触することによってインビボで行われ、心臓の再分化を容易にすることができる。そのようなプロセスは、線維症とは対照的に心筋細胞発生を促進する。

30

【1301】

細胞死の媒介

一実施形態において、ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA組成物を用いて、細胞死受容体、細胞死受容体リガンド、またはこれらの組み合わせの発現を増加させることによって、細胞(例えば、癌細胞)内のアポトーシスを誘導することができる。この方法は、任意の所望の細胞における細胞死を誘導するために使用することができ、細胞が天然のアポトーシスシグナルを逃れる癌の治療において特に有用性を有する。

40

【1302】

アポトーシスは、腫瘍壊死因子(TNF)受容体/リガンドスーパーファミリーに属する、いくつかの「細胞死受容体」とそれらのリガンドとの間の複数の相互作用からなる最終エフェクター機構に応じて収束する複数の独立したシグナル伝達経路によって誘導され得る。最もよく特徴がわかっている細胞死受容体は、CD95(「Fas」)、TNFR1(p55)、細胞死受容体3(DR3またはアポ3/TRAMO)、DR4、およびDR5(アポ2-TRAIL-R2)である。アポトーシスの最終エフェクター機構は、カスパーゼとして設計された一連のプロテイナーゼの活性化であり得る。これらのカスパーゼの活性化は、一連の生命細胞タンパク質の切断および細胞死をもたらす。細胞死受容体

50

ノリガンド誘導性アポトーシスの分子機構は、当技術分野でよく知られている。例えば、F a s / F a s L 媒介性アポトーシスは、C 末端デスドメイン (D D) を介して F a s 受容体の三量体形成を誘導する 3 つの F a s L 分子の結合によって誘導され、それは次に、アダプタータンパク質 F A D D (デスドメインを持つ F a s 関連タンパク質) およびカスパーゼ - 8 を動員する。この三分子複合体、F a s / F A I D D / カスパーゼ 8 のオリゴマー形成は、酵素前駆体カスパーゼ 8 の活性カスパーゼ 8 へのタンパク質分解性切断をもたらし、これは次に、タンパク質分解を通してカスパーゼ 3 を含む他の下流カスパーゼを活性化することによって、アポトーシスプロセスを開始する。デスリガンドは、一般的には、三量体またはより高次の構造内に形成されるときに、アポトーシス性である。単量体に関しては、それらは、細胞死受容体と結合するための三量体と競合することによって、

10

【 1 3 0 3 】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または m m R N A 組成物は、細胞死受容体 (例えば、F a s、T R A I L、T R A M O、T N F R、T L R 等) をコードする。腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および m m R N A のトランスフェクションによって、細胞死受容体を発現するように作製される細胞は、その受容体を活性化するリガンドによって誘導される細胞死の影響を受けやすくなる。同様に、例えば、その表面上にデスリガンドを発現するように作製される細胞は、トランスフェクトされた細胞を標的細胞と接触するとき、受容体で細胞の死を誘導する。別の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および m m R N A 組成物は、細胞死受容体リガンド (例えば、F a s L、T N F 等) をコードする。別の実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、および m m R N A 組成物は、カスパーゼ (例えば、カスパーゼ 3、カスパーゼ 8、カスパーゼ 9 等) をコードする。癌細胞が非増殖性または制御された増殖性形態への適正な分化の失敗をしばしば示す場合、別の実施形態において、合成ポリヌクレオチド、一次構築物、および m m R N A 組成物は、細胞死受容体およびその適切な活性化リガンドの両方をコードする。別の実施形態において、合成ポリヌクレオチド、一次構築物、および m m R N A 組成物は、癌幹細胞等の癌細胞内で発現されるとき、細胞を非病原性もしくは非自己再生性表現型 (例えば、低減された細胞成長速度、低減された細胞分裂等) に分化するように誘導するか、または細胞を休眠細胞期 (例えば、G₀ 休止期) に誘導する分化因子をコードする。

20

30

【 1 3 0 4 】

当業者であれば、アポトーシス誘導技術の使用は、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または m m R N A が、望ましくない広範囲に及ぶ細胞死を防ぐように、例えば腫瘍細胞に適切に標的化されることを必要とし得ることを理解されよう。したがって、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、または m m R N A が癌細胞内でのみ発現するように、癌抗原を認識する送達機構 (例えば、リボソーム等を標的とする結合リガンドまたは抗体) を用いることができる。

【 1 3 0 5 】

V I . キットおよびデバイス

キット

本発明は、好都合におよび / または効果的に本発明の方法を行うための多様なキットを提供する。典型的には、キットは、使用者が対象の (複数可) 複数の治療を実施する、および / または複数の実験を実施することを可能にするのに十分な量および / または数の構成成分を含む。

40

【 1 3 0 6 】

一態様において、本発明は、本発明の分子 (腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 m m R N A) を含むキットを提供する。一実施形態において、キットは、1 つ以上の機能的抗体またはその機能断片を含む。

【 1 3 0 7 】

そのキットは、翻訳可能領域を含む第 1 の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一

50

次構築物、または腫瘍学関連m m R N Aを含む、腫瘍学関連タンパク質産生のためのものであり得る。キットは、製剤組成物を形成するための包装および説明書ならびに/または送達剤をさらに含んでもよい。送達剤は、本明細書で開示される食塩水、緩衝液、リポイド (l i p i d o i d)、または任意の送達剤を含んでもよい。

【 1 3 0 8 】

一実施形態において、緩衝液には、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、リン酸塩、および/またはE D T Aが含まれてもよい。別の実施形態において、緩衝液は、食塩水、2 m Mカルシウムを含有する食塩水、5 %ショ糖、2 m Mカルシウムを含有する5 %ショ糖、5 %マンニトール、2 m Mカルシウムを含有する5 %マンニトール、R i n g e rの乳酸塩、塩化ナトリウム、2 m Mカルシウムを含有する塩化ナトリウムを含み得るが、これらに限定されない。さらなる実施形態において、緩衝液は沈殿されてもよく、または凍結乾燥されてもよい。各構成成分の量は、一貫した、再現性のある高濃度食塩水または単純緩衝剤を可能にするように変更され得る。構成成分は、一定期間にわたって、および/または多様な条件下での緩衝液中における修飾R N Aの安定性を増加させるようにも変更され得る。一態様において、本発明は、標的細胞内に導入されるとき、所望の量の翻訳可能領域によってコードされる腫瘍学関連タンパク質を産生するのに有効な量で提供される、翻訳可能領域を含む腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連m m R N Aと、細胞の自然免疫応答を実質的に阻害するのに有効な量で提供される、阻害性核酸を含む第2の腫瘍学関連ポリヌクレオチドと、包装および説明書と、を含む、腫瘍学関連タンパク質産生のためのキットを提供する。

10

20

【 1 3 0 9 】

一態様において、本発明は、腫瘍学関連ポリヌクレオチドが細胞ヌクレアーゼによる低減された分解を示す、翻訳可能領域を含む腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連m m R N Aと、包装および説明書と、を含む、腫瘍学関連タンパク質産生のためのキットを提供する。

【 1 3 1 0 】

一態様において、本発明は、その腫瘍学関連ポリヌクレオチドが細胞ヌクレアーゼによる低減された分解を示す、翻訳可能領域を含む腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連m m R N Aと、第1の核酸の翻訳可能領域の翻訳に適した哺乳類細胞と、を含む、腫瘍学関連タンパク質産生のためのキットを提供する。

30

【 1 3 1 1 】

一実施形態において、プロテインCのレベルは、イムノアッセイによって測定され得る。アッセイは購入されてもよく、B i o M e r i e u x , I n c . (D u r h a m , N C)、A b b o t t L a b o r a t o r i e s (A b b o t t P a r k , I L)、S i e m e n s M e d i c a l S o l u t i o n s U S A , I n c . (M a l v e r n , P A)、B I O P O R T O (登録商標) D i a g n o s t i c s A / S (G e n t o f t e , D e n m a r k)、U S C N (登録商標) L i f e S c i e n c e I n c . (H o u s t o n , T X)、またはR o c h e D i a g n o s t i c C o r p o r a t i o n (I n d i a n a p o l i s , I N)を含む、任意のいくつかの供給元から利用可能である。この実施形態において、アッセイは、修飾m R N A分子として、もしくはその投与に応答して、送達されるプロテインCまたはその活性型もしくは変異形のレベルを評価するために使用され得る。

40

【 1 3 1 2 】

デバイス

本発明は、目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連m m R N Aを組み込み得るデバイスを提供する。これらのデバイスは、安定した製剤中に、ヒト患者等のそれを必要とする対象に即時に送達されることができ、製剤中に腫瘍学関連ポリヌクレオチドを合成するための試薬を含有する。そのような目的とするポリペプチドの非限定的な例としては、創傷治癒のための成長因子および/または血管形成刺激因子、感染制御を容易にするためのペプチド抗

50

細菌剤、ならびに新たに確認されたウイルスに対する免疫応答を急速に刺激するための抗原が挙げられる。

【1313】

デバイスを本発明とともに使用することもできる。一実施形態において、デバイスは、修飾mRNAの形態で投与されたタンパク質のレベルを評価するために使用される。デバイスは、血液、尿、または他の生物流体(biofluidic)検査を含んでもよい。それは自動化セントラルプラットフォームを含むほどの大型、または小分散化卓上デバイスであり得る。それはポイントオブケアまたは手持ち式デバイスであり得る。この実施形態において、例えば、プロテインCまたはAPCは、プロテインC(そのチモーゲン)、APC、またはそれらの任意の変異形をコードする修飾mRNAを用いた治療の前、治療中、または治療後に定量され得る。オートプロトロンピンIIAおよび血液凝固第XIV因子としても知られているプロテインCは、血液凝固の制御およびインビボでの線維素溶解活性の発現において重要な役割を果たすセリンプロテアーゼのチモーゲンまたは前駆体である。それは一本鎖ポリペプチドとして肝臓で合成されるが、二本鎖中間体を生じさせる翻訳後プロセッシングを経る。プロテインCのその中間形態は、重鎖のアミノ末端から分子のアミノ末端に12残基ペプチドのトロンピン媒介性切断を介して、「活性化タンパク質C」(APC)として知られる活性型に変換される。デバイスは、敗血症または重度の敗血症等のプロテインCまたはAPC治療に関連したコンパニオン診断検査として、創薬努力において有用であり得る。初期研究において、APCが重度の敗血症における死亡率を低下させる能力を有したことが示唆された。この研究路線に従って、臨床研究は、1つの化合物、活性化ドロトレコギンアルファ(組換えタンパク質C)のFDA認可を導いた。しかしながら、2011年の終わりに、敗血症性ショックの患者における28日間の全死因死亡率において統計的に有意な低下の主要評価項目を満たさなかったことを示したPROWESS-SHOCK試験の結果を受けて、この薬物はすべての市場から回収された。本発明は、哺乳動物におけるタンパク質発現効率の増加に関連した先の課題または問題を克服する、敗血症、重度の敗血症、および敗血症(septicemia)の診断および治療に使用され得る修飾mRNA分子を提供する。

10

20

【1314】

いくつかの実施形態において、デバイスは、自己完結型であり、任意に、生成された腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの合成および/または分析のための指示を得るための無線遠隔通信が可能である。デバイスは、少なくとも1つの腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNA、および好ましくは無制限の異なる腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAのモバイル合成が可能である。ある特定の実施形態において、デバイスは、1または少数の個体によって輸送されることができ、他の実施形態において、デバイスは、卓上または机に合うように調整される。他の実施形態において、デバイスは、スーツケース、バックパック、または同様の大きさの対象に収まるように調整される。別の実施形態において、デバイスは、ポイントオブケアまたは手持ち式デバイスであってもよい。さらなる実施形態において、デバイスは、乗用車、運搬車、もしくは救急車等の自動車、または戦車もしくは兵員輸送車等の軍用車両に収まるように調整される。目的とする腫瘍学関連ポリペプチドをコードする修飾腫瘍学関連mRNA生成するために必要な情報は、デバイスに存在するコンピュータ可読媒体内に存在する。

30

40

【1315】

一実施形態において、デバイスは、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAの形態で投与された腫瘍学関連タンパク質のレベルを評価するために使用され得る。デバイスは、血液、尿、または他の生物流体(biofluidic)検査を含んでもよい。

【1316】

いくつかの実施形態において、デバイスは、腫瘍学関連核酸および腫瘍学関連ポリペプチドであり得る核酸およびポリペプチド配列のデータベースを用いて通信(例えば、無線

50

通信)が可能である。デバイスは、1つ以上の試料容器を挿入するための少なくとも1つの試料ブロックを含む。そのような試料容器は、テンプレートDNA、ヌクレオチド、酵素、緩衝剤、および他の試薬等の任意の数の材料の液体または他の形態を受け入れることが可能である。試料容器は、試料ブロックとの接触によって加熱または冷却されることも可能である。試料ブロックは、一般的に、少なくとも1つの試料ブロックのための1つ以上の電子制御装置を有するデバイス基部と通信している。試料ブロックは、好ましくは、試料容器およびその構成要素を約 - 20°C ~ + 100°C を超える温度に加熱および/または冷却することができるような加熱モジュールである、加熱モジュールを含む。デバイス基部は、電池または外部電圧源等の電圧源と通信している。デバイスは、RNA合成のための材料を貯蔵および分配するための手段も含む。

10

【1317】

任意に、試料ブロックは、合成された核酸を分離するためのモジュールを含む。あるいは、デバイスは、試料ブロックに作動可能に連結される分離モジュールを含む。好ましくは、デバイスは、合成された核酸を分析するための手段を含む。そのような分析には、配列同一性(ハイブリダイゼーション等によって実証される)、望ましくない配列の不在、合成されたmRNAの完全性の測定(分光光度法と組み合わせた微小流体粘度測定によるもの等)、ならびに修飾RNAの濃度および/または効力(分光光度法によるもの等)が挙げられる。

【1318】

ある特定の実施形態において、デバイスは、対象から得られた生物材料中に存在する病原体の検出のための手段、例えば、微生物同定用のIBIS PLEX-IDシステム(Abbott, Abbott Park, IL)と組み合わせられる。

20

【1319】

本明細書に記載の薬学的組成物を皮内送達する際に用いるのに適したデバイスには、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第4,886,499号、同第5,190,521号、同第5,328,483号、同第5,527,288号、同第4,270,537号、同第5,015,235号、同第5,141,496号、および同第5,417,662号に記載のデバイス等の短針デバイスが挙げられる。皮内組成物は、参照により全体が本明細書に組み込まれるPCT公開第WO99/34850号に記載のデバイスおよびその機能的等価物等の皮膚の中への針の有効な貫通長さを制限するデバイスによって投与され得る。液体ジェット式注入器を介して、および/または角質層に穴を開ける針を介して、液体組成物を真皮に送達し、真皮に到達するジェットを生じるジェット式注入デバイスが好適である。ジェット式注入デバイスは、例えば、各々が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第5,480,381号、同第5,599,302号、同第5,334,144号、同第5,993,412号、同第5,649,912号、同第5,569,189号、同第5,704,911号、同第5,383,851号、同第5,893,397号、同第5,466,220号、同第5,339,163号、同第5,312,335号、同第5,503,627号、同第5,064,413号、同第5,520,639号、同第4,596,556号、同第4,790,824号、同第4,941,880号、同第4,940,460号、ならびにPCT公開第WO97/37705号および同第WO97/13537号に記載されている。圧縮ガスを用いて、粉末形態にあるワクチンを加速させ、皮膚の外層を通して真皮に到達させる弾道粉末/粒子送達デバイスが、好適である。あるいは、またはさらに、従来のシリンジを皮内投与の古典的なマントゥー法で用いることができる。

30

40

【1320】

いくつかの実施形態において、デバイスは、ポンプであってもよく、または血液脳関門を横断する本発明の化合物または組成物の投与用のカテーテルを含む。そのようなデバイスには、加圧嗅覚送達デバイス、イオン泳動デバイス、多層微小流体デバイス等が挙げられるが、これらに限定されない。そのようなデバイスは、携帯型または固定型であってもよい。それらは、身体に埋め込み可能であるか、または身体に外的に係留されるか、また

50

はそれらの組み合わせであってもよい。

【1321】

投与用デバイスを用いて、本発明で教示される単回、複数回、または分割投薬レジメンに従って、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAを送達してもよい。そのようなデバイスは、以下に記載される。

【1322】

細胞、器官、および組織への複数回投与のための当技術分野で既知の方法およびデバイスは、本発明の実施形態として本明細書で開示される方法および組成物とともに使用されることが企図される。これらには、例えば、複数の針、例えば、ルーメンまたはカテーテルを用いるハイブリッドデバイスならびに熱、電流、または放射線駆動機構を利用するデバイスを有する方法およびデバイスが挙げられる。

10

【1323】

本発明に従って、これらの複数回投与デバイスを利用して、本明細書で企図される単回用量、複数回用量、または分割された用量が送達されてもよい。

治療剤を固体組織に送達するための方法は、Bahramiらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20110230839号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Bahramiによると、一連の針はデバイス内に組み込まれ、各針の長さに沿ってその固体組織内の任意の箇所を実質的に同量の流体を送達する。

20

【1324】

生物組織を横断して生物材料を送達するためのデバイスは、Kodguleらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20110172610号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Kodguleによると、1つ以上の金属から作製され、かつ約200ミクロン~約350ミクロンの外径および少なくとも100ミクロンの長さを有する複数の中空型マイクロニードルがデバイス内に組み込まれ、ペプチド、タンパク質、炭水化物、核酸分子、脂質、および他の薬学的に有効な成分またはそれらの組み合わせを送達する。

30

【1325】

治療剤の組織への送達のための送達プローブは、Gundayらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20110270184号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Gundayによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、デバイスは、付加されたカプセルを作動位置と非作動位置との間で移動させ、その針を通してカプセルの外に薬剤を出させる。

40

【1326】

複数回注入医療器具が、Assafによって説明されており、例えば、米国特許公開第20110218497号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Assafによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、デバイスは、その針のうちの1つ以上に接続するチャンバと、各注入の後、連続的にそのチャンバに医療用流体を補充する手段と、を有する。

40

【1327】

一実施形態において、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、少なくとも3つの針を介して皮下にまたは筋肉内に、同時または60分以内に3つの異なる、任意に隣接した部位へ投与される(例えば、同時または60分以内に4、5、6、7、8、9、または10個の部位への投与)。分割された用量は、各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許公開第20110230839号および同第20110218497号に記載のデバイスを用いて、同時に隣接した組織に投与され得る。

【1328】

物質を患者の身体に注入するための少なくとも部分的に埋め込み可能なシステム、具体的には陰茎勃起刺激システムが、Forsellによって説明されており、例えば、米国

50

特許公開第20110196198号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Forsellによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、デバイスは、患者の左および右の陰核海綿体に隣接する1つ以上の筐体とともに埋め込まれる。また、針を通して薬物を供給するためにリザーバおよびポンプも埋め込まれる。

【1329】

治療的有効量の鉄分の経皮送達のための方法が、Berensonによって説明されており、例えば、米国特許公開第20100130910号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Berensonによると、複数の針を用いて、イオン泳動パッチ上のイオン性鉄分の経皮送達を強化するために角質層内に複数のマイクロチャンネルを作製することができる。

10

【1330】

生物組織を横断する生物材料の送達のための方法が、Kodguleらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20110196308号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Kodguleによると、治療的活性成分を含む複数の生分解性マイクロニードルがデバイスに組み込まれ、タンパク質、炭水化物、核酸分子、脂質、および他の薬学的活性成分、またはそれらの組み合わせを送達する。

【1331】

ボツリヌス毒素組成物を含む経皮パッチが、Donovanによって説明されており、例えば、米国特許公開第20080220020号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Donovanによると、複数の針がパッチ内に組み込まれ、血液を破裂させることなく、皮膚の角質層を通して突出するその針を通してボツリヌス毒素を角質層下に送達する。

20

【1332】

およそ0.2~15mLの液体製剤を保持することができる小さい使い捨ての薬物リザーバ、またはパッチポンプを皮膚上に配置し、製剤を細い針(例えば、26~34ゲージ)を用いて連続的に皮下に送達することができる。非限定的な例として、パッチポンプは、30~34ゲージ針を有するばね式の50mm×76mm×20mm(BD(商標)Microinfuser, Franklin Lakes NJ)、インスリン等の薬物送達に使用される2mLリザーバを有する41mm×62mm×17mm(OMNIPOD(登録商標), Insulet Corporation Bedford, MA)、または0.5~10mLリザーバを有する43~60mm直径、10mm厚(PATCH PUMP(登録商標), Steady Med Therapeutics, San Francisco, CA)であってもよい。さらに、パッチポンプは、電池式および/または充電式であり得る。

30

【1333】

低温治療の箇所への活性剤の投与用の凍結探針が、Toubiaによって説明されており、例えば、米国特許公開第20080140061号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Toubiaによると、複数の針がプローブ内に組み込まれ、プローブは、チャンバ内への活性剤を受容し、薬剤を組織に投与する。

40

【1334】

炎症を治療するか、もしくは予防し、または健全な関節を促進するための方法が、Stockらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20090155186号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Stockによると、複数の針がデバイスに組み込まれ、シグナル伝達調節因子化合物を含有する組成物を投与する。

【1335】

多部位注入システムが、Kimmelらによって説明されており、例えば、米国特許

50

公開第20100256594号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Kimme11によると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、その針を通して薬物を角質層内に送達する。

【1336】

インターフェロンを皮内区画に送達するための方法が、Dekkerらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20050181033号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Dekkerによると、0~1mmの露出された高さを持つ放出口を有する複数の針がデバイス内に組み込まれ、それが0.3mm~2mmの深さで物質を送達することによって、薬物動態およびバイオアベイラビリティを改善する。

10

【1337】

遺伝子、酵素、および生物薬剤を組織細胞に送達するための方法が、Desaiによって説明されており、例えば、米国特許公開第20030073908号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Desaiによると、複数の針が体内に挿入されるデバイス内に組み込まれ、その針を通して薬物流体を送達する。

【1338】

線維芽細胞を用いて不整脈を治療するための方法が、Leeらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20040005295号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Leeによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、線維芽細胞を組織の局所的領域に送達する。

20

【1339】

磁力制御されたポンプを使用して脳腫瘍を治療するための方法が、Shacharらによって説明されており、例えば、米国特許第7799012号(方法)および同第7799016号(デバイス)に教示され、それらの内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Shacharによると、複数の針がポンプに組み込まれ、ポンプは、制御された速度でその針を通して薬物治療剤を押し出す。

【1340】

雌哺乳類における膀胱の機能的障害を治療する方法が、Versiらによって説明されており、例えば、米国特許第8,029,496号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Versiによると、一連のマイクロニードルがデバイス内に組み込まれ、その針を通して直接膀胱の膀胱三角部内に治療剤を送達する。

30

【1341】

マイクロニードル経皮輸送デバイスが、Angelらによって説明されており、例えば、米国特許第7,364,568号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Angelによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、デバイスは、異なる方向から表面内に挿入されるその針を通して物質を体表内に輸送する。マイクロニードル経皮輸送デバイスは、中実型マイクロニードルシステムまたは中空型マイクロニードルシステムであってもよい。非限定的な例として、中実型マイクロニードルシステムは、薬物で被覆された約150~700 μm の高さの、 cm^2 当たり300~1500の中実マイクロニードルを伴う最大0.5mgの容量を有し得る。マイクロニードルは、角質層に透過し、短い持続期間(例えば、20秒間~15分間)、皮膚に残存する。別の例において、中空型マイクロニードルシステムは、最大3mLの容量を有し、およそ950 μm の高さである cm^2 当たり15~20マイクロニードルを用いて液体製剤を送達する。マイクロニードルは皮膚に透過し、液体製剤がデバイスから皮膚内に流れることを可能にする。中空型マイクロニードルシステムは、製剤体積および粘度に応じて、1~30分間で消耗し得る。

40

【1342】

皮下輸注用デバイスが、Daltonらによって説明されており、例えば、米国特許第7,150,726号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組

50

み込まれる。D a l t o nによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、その針を通して流体を皮下組織に送達する。

【 1 3 4 3 】

マイクロカニューレを通したワクチンおよび遺伝子治療剤の皮内送達用デバイスおよび方法が、M i k s z t aらによって説明されており、例えば、米国特許第7, 473, 247号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。M i t s z t aによると、少なくとも1つの中空型マイクロニードルがデバイス内に組み込まれ、0.025mm~2mmの深さでワクチンを対象の皮膚に送達する。

【 1 3 4 4 】

インスリンを送達する方法が、P e t t i sらによって説明されており、例えば、米国特許第7, 722, 595号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。P e t t i sによると、2つの針はデバイス内に組み込まれ、第1の針はインスリンを皮内区画に送達するように2.5mm未満の深さで、第2の針はインスリンを皮内区画に送達するように2.5mm超えかつ5.0mm未満の深さで、両方の針は基本的に同時に皮膚内に挿入される。

10

【 1 3 4 5 】

吸引下での皮膚注入送達が、K o c h a m b aらによって説明されており、例えば、米国特許第6, 896, 666号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。K o c h a m b aによると、互いに比較的隣接した複数の針がデバイス内に組み込まれ、皮膚層の下に流体を注入する。

20

【 1 3 4 6 】

皮膚を通して物質を取り除くか、または送達するためのデバイスが、D o w nらによって説明されており、例えば、米国特許第6, 607, 513号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。D o w nによると、複数の皮膚透過メンバーがデバイス内に組み込まれ、約100ミクロンから約2000ミクロンの長さを有し、約30~50ゲージである。

【 1 3 4 7 】

物質を皮膚に送達するためのデバイスが、P a l m e rらによって説明されており、例えば、米国特許第6, 537, 242号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。P a l m e rによると、一連のマイクロニードルがデバイス内に組み込まれ、その針と皮膚との接触を強化するために引っ張りアセンブリを使用し、物質のより均一な送達をもたらす。

30

【 1 3 4 8 】

局所薬物送達のための灌流デバイスが、Z a m o y s k iによって説明されており、例えば、米国特許第6, 468, 247号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Z a m o y s k iによると、複数の皮下針が、皮下注射器が後退するときに皮下注射器の内容物を組織内に注入するデバイス内に組み込まれる。

【 1 3 4 9 】

マイクロニードルおよびヒト皮膚との間の相互作用を改善することによる組織を横断する薬物および生体分子の増強された輸送のための方法が、P r a u s n i t zらによって説明されており、例えば、米国特許第6, 743, 211号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。P r a u s n i t zによると、複数のマイクロニードルがデバイス内に組み込まれ、デバイスは、そこにマイクロニードルが適用される、より強固で、より変形しにくい表面を示すことができる。

40

【 1 3 5 0 】

医薬剤の器官内投与のためのデバイスが、T i n gらによって説明されており、例えば、米国特許第6, 077, 251号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。T i n gによると、増強投与のための側面開口部を有する複数の針がデバイス内に組み込まれ、デバイスは、その針を針チャンバからおよび針チャンバ中へ伸長および後退することによって医薬剤をリザーバからその針の中へ押し進め、その

50

医薬剤を標的器官に注入する。

【1351】

複数の持針器および皮下多重チャネル輸注ポートが、Brownによって説明されており、例えば、米国特許第4,695,273号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Brownによると、持針器上の複数の針が輸注ポートの中隔を通して挿入され、その輸注ポート内の単離されたチャンバと連通する。

【1352】

二重皮下シリンジが、Hornによって説明されており、例えば、米国特許第3,552,394号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Hornによると、デバイス内に組み込まれる2つの針が、68mm未満の間隔で離間され、異なるスタイルおよび長さであってもよく、このため注入が異なる深さで行われることを可能にする。

10

【1353】

複数の針および複数の流体区画を有するシリンジが、Hershbergによって説明されており、例えば、米国特許第3,572,336号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Hershbergによると、複数の針が複数の流体区画を有するシリンジ内に組み込まれ、1つの注入に混合することができない相性の悪い薬物を同時に投与することができる。

【1354】

流体の皮内の注入のための外科用器具が、Eliscuらによって説明されており、例えば、米国特許第2,588,623号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Eliscuによると、複数の針がその器具内に組み込まれ、流体を皮内により幅広い分散で注入する。

20

【1355】

複数の乳房内の乳管への物質の同時送達のための装置が、Hungによって説明されており、例えば、欧州特許第1818017号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Hungによると、複数のルーメンがデバイス内に組み込まれ、乳管網のオリフィスを通して挿入し、流体を乳管網に送達する。

【1356】

心臓または他の器官の組織への薬物の導入のためのカテーテルが、Tkebuchavaによって説明されており、例えば、国際公開第WO2006138109号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Tkebuchavaによると、平坦な軌道で器官壁に進入する2つの湾曲針が組み込まれる。

30

【1357】

医薬剤を送達するためのデバイスが、McKayらによって説明されており、例えば、国際公開第WO2006118804号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。McKayによると、各針上に複数のオリフィスを有する複数の針がデバイス内に組み込まれ、脊髄円板の内部円板空間等の組織への局部送達を容易にする。

【1358】

哺乳類皮膚内の皮内空間内に免疫調節物質を直接送達するための方法が、Pettisによって説明されており、例えば、国際公開第WO2004020014号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Pettisによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、針を通して物質を0.3mm~2mmの深さに送達する。

40

【1359】

全身性吸収および改善された薬物動態のための皮膚の少なくとも2つの区画内へ物質を投与するための方法およびデバイスが、Pettisらによって説明されており、例えば、国際公開第WO2003094995号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Pettisによると、約300μm~約5mmの長さ

50

を有する複数の針がデバイス内に組み込まれ、皮内および皮下組織区画へ同時に送達する。

【1360】

針およびローラーを有する薬物送達デバイスが、Zimmermanらによって説明されており、例えば、国際公開第WO2012006259号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Zimmermanによると、ローラー内に位置する複数の中空針がデバイス内に組み込まれ、ローラーが回転すると、針を通してリザーバ内の内容物を送達する。

【1361】

当技術分野で既知のステント等の薬物送達デバイスが、例えば、米国特許第8,333,799号、米国公開第US20060020329号、同第US20040172127号、および同第US20100161032号に教示され、これらの各々の内容は、参照によりこの全体が本明細書に組み込まれる。本明細書に記載のポリヌクレオチド、一次構築物、mmRNAの製剤は、ステントを用いて送達され得る。さらに、本明細書で使用されるステントは、同じか、または異なる送達速度で複数のポリヌクレオチド、一次構築物、および/もしくはmmRNAならびに/または製剤を送達することができる。ステントの製造業者の非限定的な例としては、CORDIS（登録商標）（Miami, FL）（CYPHER（登録商標））、Boston Scientific Corporation（Natick, MA）（TAXUS（登録商標））、Medtronic（Minneapolis, MN）（ENDEAVOUR（登録商標））、およびAbbott（Abbott Park, IL）（XIENCE V（登録商標））が挙げられる。

10

20

【1362】

カテーテルおよび/またはルーメンを利用する方法およびデバイス

カテーテルおよびルーメンを使用する方法およびデバイスを用いて、単回、複数回、または分割された投薬スケジュールにおいて本発明の腫瘍学関連mmRNAを投与することができる。そのような方法およびデバイスを、以下に記載する。

【1363】

骨格筋芽細胞から損傷された心臓の心筋へのカテーテルベースの送達が、Jacobyらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20060263338号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Jacobyによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、その少なくとも一部が血管内に挿入され、針を通して細胞組成物を対象の心臓の局所領域に送達する。

30

【1364】

神経毒素を用いて喘息を治療するための装置が、Deemらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20060225742号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Deemによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、その針を通して神経毒素を気管支組織内に送達する。

【1365】

複数成分療法を施すための方法が、Nayakによって説明されており、例えば、米国特許第7,699,803号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Nayakによると、複数の注入カニューレがデバイス内に組み込まれてもよく、深さを制御するための深度スロットが含まれてもよく、治療用物質はそこで組織内に送達される。

40

【1366】

チャンネルを切断し、少なくとも1つの治療剤を組織の所望の領域内に送達するための外科用デバイスが、McIntyreらによって説明されており、例えば、米国特許第8,012,096号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。McIntyreによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、これはチャンネルを取り囲む組織の領域内に治療剤を分注し、特に経心筋血行再建手術によく適している。

50

【1367】

雌哺乳類における膀胱の機能的障害を治療する方法が、Versiraによって説明されており、例えば、米国特許第8,029,496号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Versiによると、一連のマイクロニードルがデバイス内に組み込まれ、その針を通して直接膀胱の膀胱三角部内に治療剤を送達する。

【1368】

流体を柔軟な生体バリアーに送達するためのデバイスおよび方法が、Yeshurunによって説明されており、例えば、米国特許第7,998,119号(デバイス)および同第8,007,466(方法)号に教示され、それらの内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Yeshurunによると、デバイス上のマイクロニードルが柔軟な生体バリアーに透過および伸長し、流体は中空型マイクロニードルの孔を通して注入される。

【1369】

心外膜表面を有し、心外膜を有する心臓の組織の領域に物質を介して注入するための、胴体内に配置される方法が、Bonnerによって説明されており、例えば、米国特許第7,628,780号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Bonnerによると、デバイスは、針を組織内に操縦し、その針を通して医薬剤を組織内に注入するための細長いシャフトおよび遠位注入ヘッドを有する。

【1370】

穿刺創を密封するためのデバイスが、Nielsenによって説明されており、例えば、米国特許第7,972,358号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Nielsenによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、穿刺路を取り囲む組織内に閉鎖剤を送達する。

【1371】

筋形成および血管形成のための方法が、Chiurによって説明されており、例えば、米国特許第6,551,338号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Chiurによると、少なくとも1.25mmの最大直径と、6~20mmの穿刺深度を提供するのに有効な長さ、を有する5~15の針がデバイス内に組み込まれ、心筋近くに挿入し、外因性血管新生または筋原性因子をその針の少なくとも一部の中にある導管を通してその心筋に供給する。

【1372】

前立腺組織の治療ための方法が、Bolmsjによって説明されており、例えば、米国特許第6,524,270号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Bolmsjによると、尿道を通して挿入されるカテーテルを含むデバイスが、周囲の前立腺組織内に伸長可能な少なくとも1つの中空端を有する。収斂薬および鎮痛薬は、その端部を通してその前立腺組織内に投与される。

【1373】

流体を骨内部位に輸注する方法が、Findlayによって説明されており、例えば、米国特許第6,761,726号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Findlayによると、軟質材料の層で覆われた材料の硬質殻を貫通することが可能な複数の針がデバイス内に組み込まれ、その材料の硬質殻から下へ規定の距離で流体を送達する。

【1374】

薬物を血管壁内に注入するためのデバイスが、Vigilによって説明されており、例えば、米国特許第5,713,863号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Vigilによると、複数の注入器がデバイス内の可撓管のそれぞれの上に設置され、血管壁内への輸注のためにマルチルーメンカテーテルを通してその可撓管の中へ、およびその注入器の外へ薬物流体を導入する。

【1375】

10

20

30

40

50

治療用および/または診断用薬剤を身体通路を取り囲む組織に送達するためのカテーテルが、Faxonらによって説明されており、例えば、米国特許第5,464,395号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Faxonによると、少なくとも1つの針カニューレがカテーテル内に組み込まれ、カテーテルの外部へ突出するその針を通して所望の薬剤を組織に送達する。

【1376】

治療剤を送達するためのバルーンカテーテルが、Orrによって説明されており、例えば、国際公開第WO2010024871号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Orrによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、治療剤を組織内の異なる深さに送達する。別の態様において、薬物溶出バルーンを用いて、本明細書に記載の製剤を送達してもよい。薬物溶出バルーンは、蛇行血管内の病変、分岐病変、大腿/膝窩病変、および膝の下の病変を治療するステント内再狭窄等であるが、これらに限定されない標的病変への適用において使用され得る。

10

【1377】

治療剤（例えば、腫瘍学関連ポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNA）をルーメン周囲に配置された組織に送達するためのデバイスが、Perryらによって説明されており、例えば、米国特許公開第US20100125239号に教示され、これらの内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Perryによると、カテーテルはバルーンを有し、それは当技術分野で既知の、およびPerryによって記載される方法によって治療剤で被覆され得る。バルーンが膨張すると、治療剤が周辺組織に接触する。デバイスは、治療剤（therapeutic agent）を組織に放出するようにバルーン上のコーティングの温度を変化するための熱源をさらに有してもよい。

20

【1378】

電流を利用する方法およびデバイス

本明細書に教示される単回、複数回、または分割された投薬レジメンに従って、電流を利用する方法およびデバイスを用いて、本発明のmmRNAを送達することができる。そのような方法およびデバイスが、以下に記載される。

【1379】

電気コラーゲン誘導治療デバイスが、Marquezによって説明されており、例えば、米国特許公開第20090137945号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Marquezによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、皮膚を繰り返し穿刺し、最初に皮膚に適用される物質の一部を皮膚部分に引き込む。

30

【1380】

動電システムが、Etheredgeらによって説明されており、例えば、米国特許公開第20070185432号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Etheredgeによると、マイクロニードルがデバイス内に組み込まれ、電流によって、針を通して薬物を標的とされる治療部位に推進する。

【1381】

イオン泳動デバイスが、Matsumuraらによって説明されており、例えば、米国特許第7,437,189号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Matsumuraによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、イオン化可能薬物をより速い速度で、またはより高効率で生体内に送達することができる。

40

【1382】

無針注入およびエレクトロポレーションによる生物活性剤の皮内送達が、Hoffmannらによって説明されており、例えば、米国特許第7,171,264号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Hoffmannによると、1つ以上の無針注入器がエレクトロポレーションデバイスに組み込まれ、無針注入とエレクトロポレーションとの組み合わせは、薬剤を皮膚、筋肉、または粘膜の細胞内に

50

導入するのに十分である。

【1383】

電気透過化処理 (electroporation) を介した細胞内送達のための方法が、Lundkvistらによって説明されており、例えば、米国特許第6,625,486号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Lundkvistによると、一对の針電極がカテーテル内に組み込まれる。そのカテーテルは体内ルーメン内に位置し、そのルーメンを取り囲む組織内に透過させるためのその針電極が続く。次いでデバイスは、その針電極のうちの少なくとも1つを通して薬剤を導入し、その針電極で電界をかけ、その薬剤が細胞膜を通して治療部位の細胞内へ通過することを可能にする。

10

【1384】

経皮免疫化のための送達システムが、Levinらによって説明されており、例えば、国際公開第WO2006003659号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Levinによると、複数の電極がデバイス内に組み込まれ、電気エネルギーを電極間に印加し、経皮送達を容易にするためのマイクロチャネルを皮膚内に生成する。

【1385】

RFエネルギーを皮膚の中へ送達するための方法が、Schomackerによって説明されており、例えば、国際公開第WO2011163264号に教示され、この内容は、参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる。Schomackerによると、複数の針がデバイス内に組み込まれ、針がRFエネルギーをプレート上の孔を通して皮膚に挿入し、送達するように、皮膚をプレートとの接触に誘引するために減圧する。

20

【1386】

VII. 定義

本明細書中の種々の箇所で、本開示の化合物の置換基が、群においてまたは範囲において開示される。本開示は、そのような群および範囲のメンバーのありとあらゆる個々の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図される。例えば、「C₁₋₆アルキル」という用語は、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、およびC₆アルキルを個々に開示することが具体的に意図される。

【1387】

約： 本明細書で使用されるとき、「約」という用語は、列挙される値の+/-10%を意味する。

30

組み合わせて投与される： 本明細書で使用されるとき、「組み合わせて投与される」または「組み合わせた投与」という用語は、2つ以上の薬剤が、同時にまたは患者に対する各薬剤の効果の重複があるような間隔内で、対象に投与されることを意味する。いくつかの実施形態において、それらは、互いの約60、30、15、10、5、または1分以内に投与される。いくつかの実施形態において、薬剤の投与は、組み合わせ（例えば、相乗的）効果が達成されるように、互いに十分に近接して間隔を置かれる。

【1388】

動物： 本明細書で使用されるとき、「動物」という用語は、動物界の任意のメンバーを指す。いくつかの実施形態において、「動物」は、任意の発達段階にあるヒトを指す。いくつかの実施形態において、「動物」は、任意の発達段階にある非ヒト動物を指す。ある特定の実施形態において、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、またはブタ）である。いくつかの実施形態において、動物には、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、サカナ、および蠕虫が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作動物、またはクローンである。

40

【1389】

目的とする抗原または所望の抗原： 本明細書で使用されるとき、「目的とする抗原」または「所望の抗原」という用語は、本明細書に記載の抗体、ならびにそれらの断片、変

50

異体、変異形、および改変体によって免疫特異的に結合される、本明細書に提供されるタンパク質および他の生体分子を含む。目的とする抗原の例としては、インスリン、インスリン様成長因子、hGH、tPA、インターロイキン(IL)、例えば、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、インターフェロン(IFN)、IFN、IFN、IFN、またはIFN、TNFおよびTNF、TNF、TRAIL等の腫瘍壊死因子(TNF)；G-CSF、GM-CSF、M-CSF、MCP-1、およびVEGF等のサイトカインが挙げられるが、これらに限定されない。

【1390】

およそ：本明細書で使用されるとき、目的とする1つ以上の値に適用される「およそ」または「約」という用語は、定められる参照値と同様である値を指す。ある特定の実施形態において、「およそ」または「約」という用語は、別途定められるか、または文脈から別途明白でない限り、定められる参照値のいずれかの方向(それよりも大きいまたはそれよりも小さい)における、25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、またはそれ未満の内に該当する値の範囲を指す(そのような数字が可能な値の100%を超えるような場合を除く)。

【1391】

と会合される：本明細書で使用されるとき、2つ以上の部分に関して使用される際、「と会合される」、「複合体化される」、「連結される」、「結合される」、および「係留される」という用語は、直接、または連結剤としての役目を果たす1つ以上のさらなる部分を介してのいずれかで、その部分が互いに物理的に会合されるか、または結合されて、その部分が、構造が使用される条件下、例えば、生理的条件下で、物理的に会合されたままであるように十分に安定した構造を形成することを意味する。「会合」は、厳密に直接的な共有化学結合を経る必要はない。それは、「会合した」実体が物理的に会合したままであるように十分に安定したイオン結合もしくは水素結合またはハイブリダイゼーションベースの結合性も示唆し得る。

【1392】

二機能性：本明細書で使用されるとき、「二機能性」という用語は、少なくとも2つの機能を維持することが可能である任意の物質、分子、または部分を指す。この機能は、同じ結果または異なる結果を達成してもよい。この機能をもたらす構造は、同じであることも、異なることもある。例えば、本発明の二機能性修飾RNAが、細胞傷害性ペプチド(第1の機能)をコードし得る一方で、コードRNAを含むヌクレオシドは、それ自体として、細胞傷害性(第2の機能)である。この例において、癌細胞への二機能性修飾RNAの送達は、癌を寛解させ得るまたは治療し得るペプチドまたはタンパク質分子をもたらすだけでなく、万一、修飾RNAの翻訳の代わりに分解が生じることがあった場合、ヌクレオシドの細胞傷害性ペイロードを細胞に送達するであろう。

【1393】

生体適合性：本明細書で使用されるとき、「生体適合性」という用語は、損傷、毒性、または免疫系による拒絶の危険性をほとんどもしくは全くもたらさず、生細胞、組織、器官、または系と適合性であることを意味する。

【1394】

生分解性：本明細書で使用されるとき、「生分解性」という用語は、生き物の作用によって無害の生成物へと分解されることが可能であることを意味する。

生物学的に活性：本明細書で使用されるとき、「生物学的に活性」という表現は、生体系および/または生物において活性を有する任意の物質の特徴を指す。例えば、生物に投与されるときに、その生物に対して生物学的効果を有する物質は、生物学的に活性であると見なされる。特定の実施形態において、本発明の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連mmRNAは、その腫瘍学関連ポリヌクレオチド、

10

20

30

40

50

腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mRNA のほんの一部でも、生物学的に活性であるか、生物学的に関連性があると見なされる活性を模倣する場合、生物学的に活性であると見なされ得る。

【1395】

癌： 本明細書で使用されるとき、対象の「癌」という用語は、無制限増殖、不死、転移可能性、急速な成長および増殖率、および特定の特徴的な形態的特徴等の特徴を備えている細胞の存在を意味する。しばしば、癌細胞は腫瘍の形であるであろうが、そのような細胞は対象中で単独で存在し得り、または白血病細胞等の独立した細胞として血流中で循環し得る。

【1396】

細胞増殖： 本明細書で使用されるとき、「細胞増殖」という用語は、主に細胞数の増殖と関連し、それは細胞繁殖（つまり増殖）の手段により生じ、後者の割合が細胞死（例えばアポトーシスまたは壊死による）より高い場合に生じる。

【1397】

化学用語： 以下は、「アシル」から「チオール」までの種々の化学用語の定義を提供する。

本明細書で使用されるとき、「アシル」という用語は、本明細書に定義されるカルボニル基を介して親分子基に結合される、本明細書に定義される水素またはアルキル基（例えば、ハロアルキル基）を表し、ホルミル（すなわち、カルボキシアルデヒド基）、アセチル、プロピオニル、ブタノイル等により例として示される。例示の非置換アシル基は、1 ~ 7、1 ~ 11、または1 ~ 21個の炭素を含む。いくつかの実施形態において、アルキル基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換される。

【1398】

本明細書で使用されるとき、「アシルアミノ」という用語は、本明細書に定義されるアミノ基を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるアシル基を表す（すなわち、 $-N(R^{N1})-C(O)-R$ であり、式中、Rは、Hであるか、または任意に置換される C_{1-6} 、 C_{1-10} 、もしくは C_{1-20} アルキル基であり、 R^{N1} は、本明細書に定義される通りである）。例示の非置換アシルアミノ基は、1 ~ 41個の炭素（例えば、1 ~ 7、1 ~ 13、1 ~ 21、2 ~ 7、2 ~ 13、2 ~ 21、または2 ~ 41個の炭素）を含む。いくつかの実施形態において、アルキル基は、本明細書に記載の1、2、3、もしくは4個の置換基でさらに置換され、かつ/またはアミノ基は、 $-NH_2$ もしくは $-NHR^{N1}$ であり、式中、 R^{N1} は、独立して、OH、 NO_2 、 NH_2 、 NR^{N2} 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、アルキル、またはアリールであり、各 R^{N2} は、H、アルキル、またはアリールであり得る。

【1399】

本明細書で使用されるとき、「アシルオキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるアシル基を表す（すなわち、 $-O-C(O)-R$ であり、式中、Rは、Hであるか、または任意に置換される C_{1-6} 、 C_{1-10} 、もしくは C_{1-20} アルキル基である）。例示の非置換アシルオキシ基は、1 ~ 21個の炭素（例えば、1 ~ 7または1 ~ 11個の炭素）を含む。いくつかの実施形態において、アルキル基は、本明細書に記載の1、2、3、もしくは4個の置換基でさらに置換され、かつ/またはアミノ基は、 $-NH_2$ もしくは $-NHR^{N1}$ であり、式中、 R^{N1} は、独立して、OH、 NO_2 、 NH_2 、 NR^{N2} 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、アルキル、またはアリールであり、各 R^{N2} は、H、アルキル、またはアリールであり得る。

【1400】

本明細書で使用されるとき、「アルカリール (alkaryl)」という用語は、本明細書に定義されるアルキレン基を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるアリール基を表す。例示の非置換アルカリール基は、7 ~ 30個の炭素（例えば、 C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリール、 C_{1-10} アルク- C_{6-10} アリール、または C_{1-2}

10

20

30

40

50

0 アルク - C₆₋₁₀ アリール等の、7～16または7～20個の炭素)である。いくつかの実施形態において、アルキレンおよびアリールは各々、それぞれの基について本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。接頭辞「アルク -」に続く他の基は、同じように定義され、ここで「アルク」は、別途注記のない限り、C₁₋₆ アルキレンを指し、結合される化学構造は、本明細書に定義される通りである。

【1401】

「アルクシクロアルキル (alk cycloalkyl)」という用語は、本明細書に定義されるアルキレン基 (例えば、1～4、1～6、1～10、または1～20個の炭素のアルキレン基) を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるシクロアルキル基を表す。いくつかの実施形態において、アルキレンおよびシクロアルキルは各々、それぞれの基について本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

10

【1402】

本明細書で使用されるとき、「アルケニル」という用語は、別途明記されない限り、1つ以上の炭素 - 炭素二重結合を含有する、2～20個の炭素 (例えば、2～6または2～10個の炭素) の、一価の直鎖または分岐鎖基を表し、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル等により例として示される。アルケニルは、シスおよびトランス異性体の両方を含む。アルケニル基は、本明細書に定義されるアミノ、アリール、シクロアルキル、もしくはヘテロシクリル (例えば、ヘテロアリール) から独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基、または本明細書に記載の例示のアルキル置換基のうちのいずれかで、任意に置換されてもよい。

20

【1403】

「アルケニルオキシ」という用語は、式 - ORの化学置換基を表し、式中、Rは、別途明記されない限り、C₂₋₂₀ アルケニル基 (例えば、C₂₋₆ または C₂₋₁₀ アルケニル) である。例示のアルケニルオキシ基には、エテニルオキシ、プロペニルオキシ等が含まれる。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基 (例えば、ヒドロキシ基) でさらに置換され得る。

【1404】

「アルクヘテロアリール」という用語は、本明細書に定義されるアルキレン基を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるヘテロアリール基を指す。例示の非置換アルクヘテロアリール基は、2～32個の炭素 (例えば、C₁₋₆ アルク - C₁₋₁₂ ヘテロアリール、C₁₋₁₀ アルク - C₁₋₁₂ ヘテロアリール、または C₁₋₂₀ アルク - C₁₋₁₂ ヘテロアリール等の、2～22、2～18、2～17、2～16、3～15、2～14、2～13、または2～12個の炭素) である。いくつかの実施形態において、アルキレンおよびヘテロアリールは各々、それぞれの基について本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。アルクヘテロアリール基は、アルクヘテロシクリル基の部分集合である。

30

【1405】

「アルクヘテロシクリル」という用語は、本明細書に定義されるアルキレン基を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるヘテロシクリル基を表す。例示の非置換アルクヘテロシクリル基は、2～32個の炭素 (例えば、C₁₋₆ アルク - C₁₋₁₂ ヘテロシクリル、C₁₋₁₀ アルク - C₁₋₁₂ ヘテロシクリル、または C₁₋₂₀ アルク - C₁₋₁₂ ヘテロシクリル等の、2～22、2～18、2～17、2～16、3～15、2～14、2～13、または2～12個の炭素) である。いくつかの実施形態において、アルキレンおよびヘテロシクリルは各々、それぞれの基について本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

40

【1406】

「アルコキシ」という用語は、式 - ORの化学置換基を表し、式中、Rは、別途明記されない限り、C₁₋₂₀ アルキル基 (例えば、C₁₋₆ または C₁₋₁₀ アルキル) であ

50

る。例示のアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ）、 t -ブトキシ等が含まれる。いくつかの実施形態において、アルキル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基（例えば、ヒドロキシまたはアルコキシ）でさらに置換され得る。

【1407】

「アルコシアルコキシ」という用語は、アルコキシ基で置換されるアルコキシ基を表す。例示の非置換アルコシアルコキシ基は、2～40個の炭素（例えば、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-10} アルコキシ- C_{1-10} アルコキシ、または C_{1-20} アルコキシ- C_{1-20} アルコキシ等の、2～12または2～20個の炭素）を含む。いくつかの実施形態において、各アルコキシ基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

10

【1408】

「アルコシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されるアルキル基を表す。例示の非置換アルコシアルキル基は、2～40個の炭素（例えば、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{1-10} アルキル、または C_{1-20} アルコキシ- C_{1-20} アルキル等の、2～12または2～20個の炭素）を含む。いくつかの実施形態において、アルキルおよびアルコキシは各々、それぞれの基について本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1409】

本明細書で使用される時、「アルコシカルボニル」という用語は、カルボニル原子を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるアルコキシを表す（例えば、 $-C(O)-OR$ であり、式中、 R は、 H であるか、または任意に置換される C_{1-6} 、 C_{1-10} 、もしくは C_{1-20} アルキル基である）。例示の非置換アルコシカルボニルは、1～21個の炭素（例えば、1～11または1～7個の炭素）を含む。いくつかの実施形態において、アルコキシ基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換される。

20

【1410】

本明細書で使用される時、「アルコシカルボニルアルコキシ」という用語は、本明細書に定義されるアルコシカルボニル基で置換される、本明細書に定義されるアルコキシ基を表す（例えば、 $-O-アルキル-C(O)-OR$ であって、式中、 R は、任意に置換される C_{1-6} 、 C_{1-10} 、または C_{1-20} アルキル基である）。例示の非置換アルコシカルボニルアルコキシは、3～41個の炭素（例えば、 C_{1-6} アルコシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-10} アルコシカルボニル- C_{1-10} アルコキシ、または C_{1-20} アルコシカルボニル- C_{1-20} アルコキシ等の、3～10、3～13、3～17、3～21、または3～31個の炭素）を含む。いくつかの実施形態において、各アルコキシ基は、独立して、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基（例えば、ヒドロキシ基）でさらに置換される。

30

【1411】

本明細書で使用される時、「アルコシカルボニルアルキル」という用語は、本明細書に定義されるアルコシカルボニル基で置換される、本明細書に定義されるアルキル基を表す（例えば、 $-アルキル-C(O)-OR$ であって、式中、 R は、任意に置換される C_{1-20} 、 C_{1-10} 、または C_{1-6} アルキル基である）。例示の非置換アルコシカルボニルアルキルは、3～41個の炭素（例えば、 C_{1-6} アルコシカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-10} アルコシカルボニル- C_{1-10} アルキル、または C_{1-20} アルコシカルボニル- C_{1-20} アルキル等の、3～10、3～13、3～17、3～21、または3～31個の炭素）を含む。いくつかの実施形態において、各アルキルおよびアルコキシ基は、独立して、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基（例えば、ヒドロキシ基）でさらに置換される。

40

【1412】

本明細書で使用される時、「アルキル」という用語は、別途明記されない限り、1～

50

20個(例えば、1~10または1~6個)の炭素の直鎖および分岐鎖両方の飽和基を含む。アルキル基は、メチル、エチル、n-およびイソ-プロピル、n-、sec-、イソ-、およびtert-ブチル、ネオペンチル等により例として示され、次のものからなる群から独立して選択される1、2、3個の置換基で、または2個以上の炭素のアルキル基の場合には4個の置換基で、任意に置換されてもよい：(1)C₁₋₆アルコキシ；(2)C₁₋₆アルキルスルフィニル；(3)本明細書に定義されるアミノ(例えば、非置換アミノ(すなわち、-NH₂)または置換アミノ(すなわち、-N(R^{N1})₂、式中、R^{N1}は、アミノについて定義される通りである)；(4)C₆₋₁₀アリーール-C₁₋₆アルコキシ；(5)アジド；(6)ハロ；(7)(C₂₋₉ヘテロシクリル)オキシ；(8)ヒドロキシ；(9)ニトロ；(10)オキソ(例えば、カルボキシアルデヒドまたはアシル)；(11)C₁₋₇スピロシクリル；(12)チオアルコキシ；(13)チオール；(14)-CO₂R^{A'}(式中、R^{A'}は、(a)C₁₋₂₀アルキル(例えば、C₁₋₆アルキル)、(b)C₂₋₂₀アルケニル(例えば、C₂₋₆アルケニル)、(c)C₆₋₁₀アリーール、(d)水素、(e)C₁₋₆アルク-C₆₋₁₀アリーール、(f)アミノ-C₁₋₂₀アルキル、(g)-(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'のポリエチレングリコール(式中、s1は、1~10(例えば、1~6または1~4)の整数であり、s2およびs3の各々は、独立して、0~10(例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10)の整数であり、R'は、HまたはC₁₋₂₀アルキルである)、および(h)-NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}のアミノ-ポリエチレングリコール(式中、s1は、1~10(例えば、1~6または1~4)の整数であり、s2およびs3の各々は、独立して、0~10(例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10)の整数であり、各R^{N1}は、独立して、水素であるか、または任意に置換されるC₁₋₆アルキルである)からなる群から選択される)；(15)-C(O)NR^{B'}R^{C'}(式中、R^{B'}およびR^{C'}の各々は、独立して、(a)水素、(b)C₁₋₆アルキル、(c)C₆₋₁₀アリーール、および(d)C₁₋₆アルク-C₆₋₁₀アリーールからなる群から選択される)；(16)-SO₂R^{D'}(式中、R^{D'}は、(a)C₁₋₆アルキル、(b)C₆₋₁₀アリーール、(c)C₁₋₆アルク-C₆₋₁₀アリーール、および(d)ヒドロキシからなる群から選択される)；(17)-SO₂NR^{E'}R^{F'}(式中、R^{E'}およびR^{F'}の各々は、独立して、(a)水素、(b)C₁₋₆アルキル、(c)C₆₋₁₀アリーール、および(d)C₁₋₆アルク-C₆₋₁₀アリーールからなる群から選択される)；(18)-C(O)R^{G'}(式中、R^{G'}は、(a)C₁₋₂₀アルキル(例えば、C₁₋₆アルキル)、(b)C₂₋₂₀アルケニル(例えば、C₂₋₆アルケニル)、(c)C₆₋₁₀アリーール、(d)水素、(e)C₁₋₆アルク-C₆₋₁₀アリーール、(f)アミノ-C₁₋₂₀アルキル、(g)-(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'のポリエチレングリコール(式中、s1は、1~10(例えば、1~6または1~4)の整数であり、s2およびs3の各々は、独立して、0~10(例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10)の整数であり、R'は、HまたはC₁₋₂₀アルキルである)、および(h)-NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}のアミノ-ポリエチレングリコール(式中、s1は、1~10(例えば、1~6または1~4)の整数であり、s2およびs3の各々は、独立して、0~10(例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10)の整数であり、各R^{N1}は、独立して、水素であるか、または任意に置換されるC₁₋₆アルキルである)からなる群から選択される)；(19)-NR^{H'}C(O)R^{I'}(式中、R^{H'}は、(a1)水素および(b1)C₁₋₆アルキルからなる群から選択され、R^{I'}は、(a2)C₁₋₂₀アルキル(例えば、C₁₋₆アルキル)、(b2)C₂₋₂₀アルケニル(例えば、C₂₋₆アルケニル)、(c2)C₆₋₁₀アリーール、(d2)水素、(e2)C₁₋₆アルク-C₆₋₁₀アリーール、(f2)アミノ-C₁₋₂₀アルキル、(g2)-(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'のポリエチレングリコール(式中、s1は、1~10(例えば、1~6または1~4)の整数であり、s2およびs3

10

20

30

40

50

の各々は、独立して、0～10（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または1～10）の整数であり、R'は、HまたはC₁₋₂₀アルキルである）、および(h2)-NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}のアミノ-ポリエチレングリコール（式中、s1は、1～10（例えば、1～6または1～4）の整数であり、s2およびs3の各々は、独立して、0～10（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または1～10）の整数であり、各R^{N1}は、独立して、水素であるか、または任意に置換されるC₁₋₆アルキルである）からなる群から選択される）；(20)-NR^JC(O)OR^K（式中、R^Jは、(a1)水素および(b1)C₁₋₆アルキルからなる群から選択され、R^Kは、(a2)C₁₋₂₀アルキル（例えば、C₁₋₆アルキル）、(b2)C₂₋₂₀アルケニル（例えば、C₂₋₆アルケニル）、(c2)C₆₋₁₀アリール、(d2)水素、(e2)C₁₋₆アルク-C₆₋₁₀アリール、(f2)アミノ-C₁₋₂₀アルキル、(g2)-(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'のポリエチレングリコール（式中、s1は、1～10（例えば、1～6または1～4）の整数であり、s2およびs3の各々は、独立して、0～10（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または1～10）の整数であり、R'は、HまたはC₁₋₂₀アルキルである）、および(h2)-NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}のアミノ-ポリエチレングリコール（式中、s1は、1～10（例えば、1～6または1～4）の整数であり、s2およびs3の各々は、独立して、0～10（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または1～10）の整数であり、各R^{N1}は、独立して、水素であるか、または任意に置換されるC₁₋₆アルキルである）からなる群から選択される）；ならびに(21)アミジン。いくつかの実施形態において、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換され得る。例えば、C₁-アルカールのアルキレン基は、オキソ基でさらに置換されて、それぞれのアリーロイル(aryloyl)置換基をもたらすことができる。

【1413】

本明細書で使用されるとき、「アルキレン」および接頭辞「アルク-」という用語は、2つの水素原子の除去によって直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素に由来する、飽和二価炭化水素基を表し、メチレン、エチレン、イソプロピレン等により例として示される。「C_{x-y}アルキレン」および接頭辞「C_{x-y}アルク-」という用語は、x～y個の炭素有するアルキレン基を表す。xに関する例示の値は、1、2、3、4、5、および6であり、yに関する例示の値は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、または20である（例えば、C₁₋₆、C₁₋₁₀、C₂₋₂₀、C₂₋₆、C₂₋₁₀、またはC₂₋₂₀アルキレン）。いくつかの実施形態において、アルキレンは、アルキル基について本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1414】

本明細書で使用されるとき、「アルキルスルフィニル」という用語は、-S(O)-基を介して親分子基に結合されるアルキル基を表す。例示の非置換アルキルスルフィニル基は、1～6、1～10、または1～20個の炭素である。いくつかの実施形態において、アルキル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1415】

本明細書で使用されるとき、「アルキルスルフィニルアルキル」という用語は、アルキルスルフィニル基によって置換された、本明細書に定義されるアルキル基を表す。例示の非置換アルキルスルフィニルアルキル基は、2～12、2～20、または2～40個の炭素である。いくつかの実施形態において、各アルキル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1416】

本明細書で使用されるとき、「アルキニル」という用語は、炭素-炭素三重結合を含有する、2～20個の炭素原子（例えば、2～4、2～6、または2～10個の炭素）の、

10

20

30

40

50

一価の直鎖または分岐鎖基を表し、エチニル、1-プロピニル等により例として示される。アルキニル基は、本明細書に定義されるアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）から独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基、または本明細書に記載の例示のアルキル置換基のうちのいずれかで、任意に置換されてもよい。

【1417】

「アルキニルオキシ」という用語は、式-O Rの化学置換基を表し、式中、Rは、別途明記されない限り、 C_{2-20} アルキニル基（例えば、 C_{2-6} または C_{2-10} アルキニル）である。例示のアルキニルオキシ基には、エチニルオキシ、プロピニルオキシ等が含まれる。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基（例えば、ヒドロキシ基）でさらに置換され得る。

10

【1418】

本明細書で使用されるとき、「アミジン」という用語は、 $-C(=NH)NH_2$ 基を表す。

本明細書で使用されるとき、「アミノ」という用語は、 $-N(R^{N1})_2$ を表し、式中、各 R^{N1} は、独立して、H、OH、 NO_2 、 $N(R^{N2})_2$ 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、N-保護基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリアル、シクロアルキル、アルクシクロアルキル、カルボキシアルキル、スルホアルキル、ヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）、またはアルクヘテロシクリル（例えば、アルクヘテロアリール）であり、これらの列挙される R^{N1} 基の各々は、各基について本明細書に定義されるように任意に置換され得るか、または2つの R^{N1} が組み合わさって、ヘテロシクリルもしくはN保護基を形成し、各 R^{N2} は、独立して、H、アルキル、またはアリールである。本発明のアミノ基は、非置換アミノ（すなわち、 $-NH_2$ ）または置換アミノ（すなわち、 $-N(R^{N1})_2$ ）であり得る。好ましい実施形態において、アミノは、 $-NH_2$ または $-NHR^{N1}$ であり、式中、 R^{N1} は、独立して、OH、 NO_2 、 NH_2 、 NR^{N2}_2 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、アルキル、カルボキシアルキル、スルホアルキル、またはアリールであり、各 R^{N2} は、H、 C_{1-20} アルキル（例えば、 C_{1-6} アルキル）、または C_{6-10} アリールであり得る。

20

【1419】

本明細書に記載の「アミノ酸」という用語は、側鎖、アミノ基、および酸性基（例えば、 $-CO_2H$ のカルボキシ基または $-SO_3H$ のスルホ基）を有する分子を指し、このアミノ酸は、側鎖、アミノ基、または酸性基（例えば、側鎖）によって親分子基に結合される。いくつかの実施形態において、アミノ酸は、カルボニル基によって親分子基に結合され、この側鎖またはアミノ基は、カルボニル基に結合される。例示の側鎖には、任意に置換されるアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルカリアル、アルクヘテロシクリル、アミノアルキル、カルバモイルアルキル、およびカルボキシアルキルが含まれる。例示のアミノ酸には、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシノルバリン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、ピロリジン、セレノシステイン、セリン、タウリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、およびパリンが含まれる。アミノ酸基は、次のものからなる群から独立して選択される1、2、3個の置換基で、または2個以上の炭素のアミノ酸基の場合には4個の置換基で、任意に置換されてもよい：(1) C_{1-6} アルコキシ；(2) C_{1-6} アルキルスルフィニル；(3) 本明細書に定義されるアミノ（例えば、非置換アミノ（すなわち、 $-NH_2$ ）または置換アミノ（すなわち、 $-N(R^{N1})_2$ （式中、 R^{N1} は、アミノについて定義される通りである））；(4) C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルコキシ；(5) アジド；(6) ハロ；(7) (C_{2-9} ヘテロシクリル)オキシ；(8) ヒドロキシ；(9) ニトロ；(10) オキソ（例えば、カルボキシアルデヒドまたはアシル）；(11) C_{1-7} スピロシクリル；(12) チオアルコキシ；(13) チオール；(14)

30

40

50

- $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}'}$ (式中、 $\text{R}^{\text{A}'}$ は、(a) C_{1-20} アルキル (例えば、 C_{1-6} アルキル)、(b) C_{2-20} アルケニル (例えば、 C_{2-6} アルケニル)、(c) C_{6-10} アリール、(d) 水素、(e) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリール、(f) アミノ- C_{1-20} アルキル、(g) - $(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{OR}'$ のポリエチレングリコール (式中、 s_1 は、1~10 (例えば、1~6 または 1~4) の整数であり、 s_2 および s_3 の各々は、独立して、0~10 (例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または 1~10) の整数であり、 R' は、H または C_{1-20} アルキルである)、および (h) - $\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{NR}^{\text{N}1}$ のアミノ-ポリエチレングリコール (式中、 s_1 は、1~10 (例えば、1~6 または 1~4) の整数であり、 s_2 および s_3 の各々は、独立して、0~10 (例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または 1~10) の整数であり、各 $\text{R}^{\text{N}1}$ は、独立して、水素であるか、または任意に置換される C_{1-6} アルキルである) からなる群から選択される); (15) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}'}\text{R}^{\text{C}'}$ (式中、 $\text{R}^{\text{B}'}$ および $\text{R}^{\text{C}'}$ の各々は、独立して、(a) 水素、(b) C_{1-6} アルキル、(c) C_{6-10} アリール、および (d) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリールからなる群から選択される); (16) - $\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}'}$ (式中、 $\text{R}^{\text{D}'}$ は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、(c) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリール、および (d) ヒドロキシからなる群から選択される); (17) - $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}'}\text{R}^{\text{F}'}$ (式中、 $\text{R}^{\text{E}'}$ および $\text{R}^{\text{F}'}$ の各々は、独立して、(a) 水素、(b) C_{1-6} アルキル、(c) C_{6-10} アリール、および (d) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリールからなる群から選択される); (18) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{G}'}$ (式中、 $\text{R}^{\text{G}'}$ は、(a) C_{1-20} アルキル (例えば、 C_{1-6} アルキル)、(b) C_{2-20} アルケニル (例えば、 C_{2-6} アルケニル)、(c) C_{6-10} アリール、(d) 水素、(e) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリール、(f) アミノ- C_{1-20} アルキル、(g) - $(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{OR}'$ のポリエチレングリコール (式中、 s_1 は、1~10 (例えば、1~6 または 1~4) の整数であり、 s_2 および s_3 の各々は、独立して、0~10 (例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または 1~10) の整数であり、 R' は、H または C_{1-20} アルキルである)、および (h) - $\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{NR}^{\text{N}1}$ のアミノ-ポリエチレングリコール (式中、 s_1 は、1~10 (例えば、1~6 または 1~4) の整数であり、 s_2 および s_3 の各々は、独立して、0~10 (例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または 1~10) の整数であり、各 $\text{R}^{\text{N}1}$ は、独立して、水素であるか、または任意に置換される C_{1-6} アルキルである) からなる群から選択される); (19) - $\text{NR}^{\text{H}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{I}'}$ (式中、 $\text{R}^{\text{H}'}$ は、(a1) 水素および (b1) C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 $\text{R}^{\text{I}'}$ は、(a2) C_{1-20} アルキル (例えば、 C_{1-6} アルキル)、(b2) C_{2-20} アルケニル (例えば、 C_{2-6} アルケニル)、(c2) C_{6-10} アリール、(d2) 水素、(e2) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリール、(f2) アミノ- C_{1-20} アルキル、(g2) - $(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{OR}'$ のポリエチレングリコール (式中、 s_1 は、1~10 (例えば、1~6 または 1~4) の整数であり、 s_2 および s_3 の各々は、独立して、0~10 (例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または 1~10) の整数であり、 R' は、H または C_{1-20} アルキルである)、および (h2) - $\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{NR}^{\text{N}1}$ のアミノ-ポリエチレングリコール (式中、 s_1 は、1~10 (例えば、1~6 または 1~4) の整数であり、 s_2 および s_3 の各々は、独立して、0~10 (例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または 1~10) の整数であり、各 $\text{R}^{\text{N}1}$ は、独立して、水素であるか、または任意に置換される C_{1-6} アルキルである) からなる群から選択される); (20) - $\text{NR}^{\text{J}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{K}'}$ (式中、 $\text{R}^{\text{J}'}$ は、(a1) 水素および (b1) C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 $\text{R}^{\text{K}'}$ は、(a2) C_{1-20} アルキル (例えば、 C_{1-6} アルキル)、(b2) C_{2-20} アルケニル (例えば、 C_{2-6} アルケニル)、(c2) C_{6-10} アリール、(d2) 水素、(e2) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリール、(f2) アミノ

10

20

30

40

50

- C_{1-20} アルキル、 $(g_2) - (CH_2)_{s_2} (OCH_2CH_2)_{s_1} (CH_2)_{s_3} OR'$ のポリエチレングリコール (式中、 s_1 は、1 ~ 10 (例えば、1 ~ 6 または 1 ~ 4) の整数であり、 s_2 および s_3 の各々は、独立して、0 ~ 10 (例えば、0 ~ 4、0 ~ 6、1 ~ 4、1 ~ 6、または 1 ~ 10) の整数であり、 R' は、H または C_{1-20} アルキルである)、および $(h_2) - NR^{N1} (CH_2)_{s_2} (CH_2CH_2O)_{s_1} (CH_2)_{s_3} NR^{N1}$ のアミノ-ポリエチレングリコール (式中、 s_1 は、1 ~ 10 (例えば、1 ~ 6 または 1 ~ 4) の整数であり、 s_2 および s_3 の各々は、独立して、0 ~ 10 (例えば、0 ~ 4、0 ~ 6、1 ~ 4、1 ~ 6、または 1 ~ 10) の整数であり、各 R^{N1} は、独立して、水素であるか、または任意に置換される C_{1-6} アルキルである) からなる群から選択される) ; ならびに (21) アミジン。いくつかの実施形態において、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換され得る。

【1420】

本明細書で使用される時、「アミノアルコキシ」という用語は、本明細書に定義されるアミノ基によって置換された、本明細書に定義されるアルコキシ基を表す。アルキルおよびアミノは各々、それぞれの基について本明細書に記載の 1、2、3、または 4 個の置換基 (例えば、 CO_2R^A (式中、 R^A は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、(c) 水素、および (d) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリール、例えば、カルボキシからなる群から選択される)) でさらに置換され得る。

【1421】

本明細書で使用される時、「アミノアルキル」という用語は、本明細書に定義されるアミノ基によって置換された、本明細書に定義されるアルキル基を表す。アルキルおよびアミノは各々、それぞれの基について本明細書に記載の 1、2、3、または 4 個の置換基 (例えば、 CO_2R^A (式中、 R^A は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、(c) 水素、および (d) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリール、例えば、カルボキシからなる群から選択される)) でさらに置換され得る。

【1422】

本明細書で使用される時、「アリール」という用語は、1 つまたは 2 つの芳香族環を有する単環式、二環式、または多環式の炭素環式環系を表し、フェニル、ナフチル、1, 2-ジヒドロナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、インダニル、インデニル等により例として示され、次のものからなる群から独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意に置換されてもよい: (1) C_{1-7} アシル (例えば、カルボキシアルデヒド); (2) C_{1-20} アルキル (例えば、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アジド- C_{1-6} アルキル、(カルボキシアルデヒド)- C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキル (例えば、ペルフルオロアルキル)、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、ニトロ- C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} チオアルコキシ- C_{1-6} アルキル); (3) C_{1-20} アルコキシ (例えば、ペルフルオロアルコキシ等の C_{1-6} アルコキシ); (4) C_{1-6} アルキルスルフィニル; (5) C_{6-10} アリール; (6) アミノ; (7) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリール; (8) アジド; (9) C_{3-8} シクロアルキル; (10) C_{1-6} アルク- C_{3-8} シクロアルキル; (11) ハロ; (12) C_{1-12} ヘテロシクリル (例えば、 C_{1-12} ヘテロアリール); (13) (C_{1-12} ヘテロシクリル) オキシ; (14) ヒドロキシ; (15) ニトロ; (16) C_{1-20} チオアルコキシ (例えば、 C_{1-6} チオアルコキシ); (17) - $(CH_2)_q CO_2R^A$ (式中、 q は、0 ~ 4 の整数であり、 R^A は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、(c) 水素、および (d) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリールからなる群から選択される); (18) - $(CH_2)_q CONR^B R^C$ (式中、 q は、0 ~ 4 の整数であり、 R^B および R^C は、(a) 水素、(b) C_{1-6} アルキル、(c) C_{6-10} アリール、および (d) C_{1-6} アルク- C_{6-10} アリールからなる群から独立して選択される); (19) - $(CH_2)_q SO_2R^D$ (式中、 q は、0 ~ 4 の整数であり、 R^D は

10

20

30

40

50

、(a)アルキル、(b)C₆₋₁₀アリアル、および(c)アルク-C₆₋₁₀アリアルからなる群から選択される)；(20)-(CH₂)_qSO₂NR^E'R^F'(式中、qは、0~4の整数であり、R^E'およびR^F'の各々は、独立して、(a)水素、(b)C₁₋₆アルキル、(c)C₆₋₁₀アリアル、および(d)C₁₋₆アルク-C₆₋₁₀アリアルからなる群から選択される)；(21)チオール；(22)C₆₋₁₀アリアルオキシ；(23)C₃₋₈シクロアルコキシ；(24)C₆₋₁₀アリアル-C₁₋₆アルコキシ；(25)C₁₋₆アルク-C₁₋₁₂ヘテロシクリル(例えば、C₁₋₆アルク-C₁₋₁₂ヘテロアリアル)；(26)C₂₋₂₀アルケニル；ならびに(27)C₂₋₂₀アルキニル。いくつかの実施形態において、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換され得る。例えば、C₁-アルカリールまたはC₁-アルクヘテロシクリルのアルキレン基は、オキソ基でさらに置換されて、それぞれのアリーロイルおよび(ヘテロシクリル)オイル置換基をもたらすことができる。

【1423】

本明細書で使用される時、「アリアルアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるアルカリール基を表す。例示の非置換アルコシアルキル基は、7~30個の炭素(例えば、C₆₋₁₀アリアル-C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリアル-C₁₋₁₀アルコキシ、またはC₆₋₁₀アリアル-C₁₋₂₀アルコキシ等の、7~16または7~20個の炭素)を含む。いくつかの実施形態において、アリアルアルコキシ基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基で置換され得る。

【1424】

「アリアルオキシ」という用語は、式-OR'の化学置換基を表し、式中、R'は、別途明記されない限り、6~18個の炭素のアリアル基である。いくつかの実施形態において、アリアル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基で置換され得る。

【1425】

本明細書で使用される時、「アリーロイル」という用語は、カルボニル基を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるアリアル基を表す。例示の非置換アリーロイル基は、7~11個の炭素のものである。いくつかの実施形態において、アリアル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基で置換され得る。

【1426】

「アジド」という用語は、-N₃基を表し、それは、-N=N=Nとしても表され得る。

本明細書で使用される時、「二環式」という用語は、芳香族でも非芳香族でもあり得る2つの環を有する構造を指す。二環式構造には、本明細書に定義されるスピロシクリル基、および1つ以上の架橋を共有する2つの環が含まれ、そのような架橋は、1個の原子、または2個、3個、もしくはそれよりも多い原子を含む鎖を含むことができる。例示の二環式基には、二環式カルボシクリル基(その第1および第2の環は、本明細書に定義されるカルボシクリル基である)；二環式アリアル基(その第1および第2の環は、本明細書に定義されるアリアル基である)；二環式ヘテロシクリル基(その第1の環は、ヘテロシクリル基であり、第2の環は、カルボシクリル(例えば、アリアル)またはヘテロシクリル(例えば、ヘテロアリアル)基である)；および二環式ヘテロアリアル基(その第1の環は、ヘテロアリアル基であり、第2の環は、カルボシクリル(例えば、アリアル)またはヘテロシクリル(例えば、ヘテロアリアル)基である)が含まれる。いくつかの実施形態において、二環式基は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびアリアル基について本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基で置換され得る。

【1427】

本明細書で使用される時、「炭素環式」および「カルボシクリル」という用語は、芳香族でも非芳香族でもあり得る環が炭素原子によって形成される、任意に置換されるC₃₋₁₂単環式、二環式、または三環式構造を指す。炭素環式構造には、シクロアルキル、

10

20

30

40

50

シクロアルケニル、およびアリール基が含まれる。

【1428】

本明細書で使用される時、「カルバモイル」という用語は、 $-C(O)-N(R^{N1})_2$ を表し、式中、各 R^{N1} の意味は、本明細書に提供される「アミノ」の定義において見出される。

【1429】

本明細書で使用される時、「カルバモイルアルキル」という用語は、本明細書に定義されるカルバモイル基によって置換された、本明細書に定義されるアルキル基を表す。アルキル基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1430】

本明細書で使用される時、「カルバミル」という用語は、構造 $-NR^{N1}C(=O)OR$ または $-OC(=O)N(R^{N1})_2$ を有するカルバメート基を指し、式中、各 R^{N1} の意味は、本明細書に提供される「アミノ」の定義において見出され、Rは、本明細書に定義されるアルキル、シクロアルキル、アルクシクロアルキル、アリール、アルカリール、ヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）、またはアルクヘテロシクリル（例えば、アルクヘテロアリール）である。

10

【1431】

本明細書で使用される時、「カルボニル」という用語は、 $C(O)$ 基を表し、それは、 $C=O$ としても表され得る。

「カルボキシアルデヒド」という用語は、構造 $-CHO$ を有するアシル基を表す。

20

【1432】

本明細書で使用される時、「カルボキシ」という用語は、 $-CO_2H$ を意味する。

本明細書で使用される時、「カルボキシアルコキシ」という用語は、本明細書に定義されるカルボキシ基によって置換された、本明細書に定義されるアルコキシ基を表す。アルコキシ基は、アルキル基について本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1433】

本明細書で使用される時、「カルボキシアルキル」という用語は、本明細書に定義されるカルボキシ基によって置換された、本明細書に定義されるアルキル基を表す。アルキル基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

30

【1434】

本明細書で使用される時、「シアノ」という用語は、 $-CN$ 基を表す。

「シクロアルコキシ」という用語は、式 $-OR$ の化学置換基を表し、式中、Rは、別途明記されない限り、本明細書に定義される C_{3-8} シクロアルキル基である。シクロアルキル基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。例示の非置換シクロアルコキシ基は、3～8個の炭素である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1435】

本明細書で使用される時、「シクロアルキル」という用語は、別途明記されない限り、3～8個の炭素の一価の飽和または不飽和非芳香族環状炭化水素基を表し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル等により例として示される。シクロアルキル基が1つの炭素-炭素二重結合を含むとき、シクロアルキル基は、「シクロアルケニル」基と称され得る。例示のシクロアルケニル基には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が含まれる。本発明のシクロアルキル基は、次のもので任意に置換され得る：(1) C_{1-7} アシル（例えば、カルボキシアルデヒド）；(2) C_{1-20} アルキル（例えば、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アジド- C_{1-6} アルキル、（カルボキシアルデヒド）- C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキル（例えば、ペルフルオロアルキル）、ヒド

40

50

ロキシ - C₁₋₆ アルキル、ニトロ - C₁₋₆ アルキル、または C₁₋₆ チオアルコキシ - C₁₋₆ アルキル); (3) C₁₋₂₀ アルコキシ (例えば、ペルフルオロアルコキシ等の C₁₋₆ アルコキシ); (4) C₁₋₆ アルキルスルフィニル; (5) C₆₋₁₀ アリール; (6) アミノ; (7) C₁₋₆ アルク - C₆₋₁₀ アリール; (8) アジド; (9) C₃₋₈ シクロアルキル; (10) C₁₋₆ アルク - C₃₋₈ シクロアルキル; (11) ハロ; (12) C₁₋₁₂ ヘテロシクリル (例えば、C₁₋₁₂ ヘテロアリール); (13) (C₁₋₁₂ ヘテロシクリル) オキシ; (14) ヒドロキシ; (15) ニトロ; (16) C₁₋₂₀ チオアルコキシ (例えば、C₁₋₆ チオアルコキシ); (17) - (CH₂)_q CO₂ R^A (式中、q は、0 ~ 4 の整数であり、R^A は、(a) C₁₋₆ アルキル、(b) C₆₋₁₀ アリール、(c) 水素、および (d) C₁₋₆ アルク - C₆₋₁₀ アリールからなる群から選択される); (18) - (CH₂)_q CONR^B R^C (式中、q は、0 ~ 4 の整数であり、R^B および R^C は、(a) 水素、(b) C₆₋₁₀ アルキル、(c) C₆₋₁₀ アリール、および (d) C₁₋₆ アルク - C₆₋₁₀ アリールからなる群から独立して選択される); (19) - (CH₂)_q SO₂ R^D (式中、q は、0 ~ 4 の整数であり、R^D は、(a) C₆₋₁₀ アルキル、(b) C₆₋₁₀ アリール、および (c) C₁₋₆ アルク - C₆₋₁₀ アリールからなる群から選択される); (20) - (CH₂)_q SO₂ NR^E R^F (式中、q は、0 ~ 4 の整数であり、R^E および R^F の各々は、独立して、(a) 水素、(b) C₆₋₁₀ アルキル、(c) C₆₋₁₀ アリール、および (d) C₁₋₆ アルク - C₆₋₁₀ アリールからなる群から選択される); (21) チオール; (22) C₆₋₁₀ アリールオキシ; (23) C₃₋₈ シクロアルコキシ; (24) C₆₋₁₀ アリール - C₁₋₆ アルコキシ; (25) C₁₋₆ アルク - C₁₋₁₂ ヘテロシクリル (例えば、C₁₋₆ アルク - C₁₋₁₂ ヘテロアリール); (26) オキソ; (27) C₂₋₂₀ アルケニル; ならびに (28) C₂₋₂₀ アルキニル。いくつかの実施形態において、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換され得る。例えば、C₁-アルカリールまたは C₁-アルクヘテロシクリルのアルキレン基は、オキソ基でさらに置換されて、それぞれのアリーロイルおよび (ヘテロシクリル) オイル置換基をもたらすことができる。

【1436】

本明細書で使用される時、「ジアステレオマー」という用語は、互いの鏡像でなく、互いの上に重ね合わせ不可能である、立体異性体を意味する。

本明細書で使用される時、本明細書で使用される薬剤の「有効量」は、有益なまたは所望の結果、例えば、臨床結果をもたらすのに十分な量であり、したがって、「有効量」は、それが適用されている前後関係に依存する。例えば、癌を治療する薬剤を投与することの前後関係において、有効量の薬剤は、例えば、薬剤の投与を伴わずに得られる反応と比較して、本明細書に定義される癌の治療を達成するのに十分な量である。

【1437】

本明細書で使用される時、「鏡像異性体」という用語は、少なくとも 80% (すなわち、一方の鏡像異性体が少なくとも 90% および他方の鏡像異性体が多くても 10%)、好ましくは少なくとも 90%、より好ましくは少なくとも 98% の光学純度または鏡像異性体過剰率 (当技術分野で標準の方法によって決定するとき) を有する、本発明の化合物の各個々の光学活性型を意味する。

【1438】

本明細書で使用される時、「ハロ」という用語は、臭素、塩素、ヨウ素、またはフッ素から選択されるハロゲンを表す。

本明細書で使用される時、「ハロアルコキシ」という用語は、ハロゲン基 (すなわち、F、Cl、Br、または I) によって置換された、本明細書に定義されるアルコキシ基を表す。ハロアルコキシは、1、2、3 個のハロゲンで、または 2 個以上の炭素のアルキル基の場合には 4 個のハロゲンで置換されてもよい。ハロアルコキシ基には、ペルフルオロアルコキシ (例えば、-OCF₃)、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCCl₃、-OCH₂CH₂Br、-OCH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃、および -OCHIC

10

20

30

40

50

H₃が含まれる。いくつかの実施形態において、ハロアルコキシ基は、アルキル基について本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1439】

本明細書で使用されるとき、「ハロアルキル」という用語は、ハロゲン基（すなわち、F、Cl、Br、またはI）によって置換された、本明細書に定義されるアルキル基を表す。ハロアルキルは、1、2、3個のハロゲンで、または2個以上の炭素のアルキル基の場合には4個のハロゲンで置換されてもよい。ハロアルキル基には、ペルフルオロアルキル（例えば、-CF₃）、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CH₂CH₂Br、-CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃、および-CHI₂CH₃が含まれる。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基は、アルキル基について本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

10

【1440】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアルキレン」という用語は、構成炭素原子のうちの1個または2個が各々、窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられた、本明細書に定義されるアルキレン基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキレン基は、アルキレン基について本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1441】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリール」という用語は、芳香族である、本明細書に定義されるヘテロシクリルの部分集合を表し、すなわち、それらは単環式または多環式環系内に4n+2個の電子を含有する。例示の非置換ヘテロアリール基は、1~12個（例えば、1~11、1~10、1~9、2~12、2~11、2~10、または2~9個）の炭素のものである。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、ヘテロシクリル基について定義される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

20

【1442】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロシクリル」という用語は、別途明記されない限り、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含有する、5、6、または7員環を表す。5員環は、0~2つの二重結合を有し、6および7員環は、0~3つの二重結合を有する。例示の非置換ヘテロシクリル基は、1~12個（例えば、1~11、1~10、1~9、2~12、2~11、2~10、または2~9個）の炭素のものである。「ヘテロシクリル」という用語は、1個以上の炭素および/またはヘテロ原子が単環式環の2つの隣接していない員を架橋する、架橋多環式構造を有する複素環式化合物、例えば、キヌクリジニル基も表す。「ヘテロシクリル」という用語は、上記の複素環式環のうちのいずれかが1、2、もしくは3つの炭素環式環、例えば、アリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、またはインドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル等の別の単環式の複素環式環に縮合される、二環式、三環式、および四環式基を含む。縮合ヘテロシクリルの例としては、トロパンおよび1,2,3,5,8,8a-ヘキサヒドロインドリジンが挙げられる。複素環には、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ペペリジニル、ホモペペリジニル、ピラジニル、ペペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル、フタラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、フリル、チエニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1,2,3-オキサジアゾリル）、プリニル、チアジアゾリル（例えば、1,2,3-チアジアゾリル）、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロイン

30

40

50

ドリル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロイソキノリル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル等が含まれ、1つ以上の二重結合が還元され、水素と置き換えられる、それらのジヒドロおよびテトラヒドロ形態を含む。さらに他の例示のヘテロシクリルには、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - オキサゾリル; 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1H - イミダゾリル; 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 5 - オキソ - 1H - ピラゾリル (例えば、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - フェニル - 5 - オキソ - 1H - ピラゾリル); 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソ - 1H - イミダゾリル (例えば、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソ - 5 - メチル - 5 - フェニル - 1H - イミダゾリル); 2, 3 - ジヒドロ - 2 - チオキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリル (例えば、2, 3 - ジヒドロ - 2 - チオキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾリル); 4, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1H - トリアゾリル (例えば、4, 5 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - アミノ - 5 - オキソ - 1H - トリアゾリル); 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソピリジニル (例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 3 - ジエチルピリジニル); 2, 6 - ジオキソ - ペリジニル (例えば、2, 6 - ジオキソ - 3 - エチル - 3 - フェニルペリジニル); 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソピリジミニル; 1, 6 - ジヒドロ - 4 - オキソピリミジニル (例えば、2 - (メチルチオ) - 1, 6 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 5 - メチルピリミジン - 1 - イル); 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソピリミジニル (例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソ - 3 - エチルピリミジニル); 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - ピリダジニル (例えば、1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 3 - エチルピリダジニル); 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアジニル (例えば、1, 6 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアジニル); 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1H - インドリル (例えば、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1H - インドリルおよび 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3, 3' - スピロプロパン - 1H - インドール - 1 - イル); 1, 3 - ジヒドロ - 1 - オキソ - 2H - イソ - インドリル; 1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2H - イソ - インドリル; 1H - ベンゾピラゾリル (例えば、1 - (エトキシカルボニル) - 1H - ベンゾピラゾリル); 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1H - ベンズイミダゾリル (例えば、3 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1H - ベンズイミダゾリル); 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾオキサゾリル (例えば、5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾオキサゾリル); 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾオキサゾリル; 2 - オキソ - 2H - ベンゾピラニル; 1, 4 - ベンゾジオキサニル; 1, 3 - ベンゾジオキサニル; 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ, 4H - 1, 3 - ベンゾチアジニル; 3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3H - キナゾリニル (例えば、2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3H - キナゾリニル); 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソ - 3H - キナゾリル (例えば、1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソ - 3H - キナゾリル); 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 7H - プリニル (例えば、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソ - 7H - プリニル); 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - ジオキソ - 1H - プリニル (例えば、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 3, 7 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソ - 1H - プリニル); 2 - オキソベンズ [c, d] インドリル; 1, 1 - ジオキソ - 2H - ナフト [1, 8 - c, d] イソチアゾリル; および 1, 8 - ナフチレンジカルボキサミドが含まれる。さらなる複素環には、3, 3a, 4, 5, 6, 6a - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 4 - b] ピロロ - (2H) - イル、および 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル、ホモペラジニル (またはジアゼパニル)、テトラヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、オキセパニル、チエパニル、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルが含まれる。複素環基は、式:

【1443】

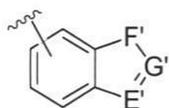
10

20

30

40

【化75】



【1444】

の基も含み、式中、

E' は、-N- および -CH- からなる群から選択され、F' は、-N=CH-、-NH-CH₂-、-NH-C(O)-、-NH-、-CH=N-、-CH₂-NH-、-C(O)-NH-、-CH=CH-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂O-、-OCH₂-、-O-、および -S- からなる群から選択され、G' は、-CH- および -N- からなる群から選択される。本明細書で言及されるヘテロシクリル基のうちのいずれかは、次のものからなる群から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されてもよい：(1) C₁₋₇ アシル(例えば、カルボキシアルデヒド)；(2) C₁₋₂₀ アルキル(例えば、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ-C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルフィニル-C₁₋₆ アルキル、アミノ-C₁₋₆ アルキル、アジド-C₁₋₆ アルキル、(カルボキシアルデヒド)-C₁₋₆ アルキル、ハロ-C₁₋₆ アルキル(例えば、ペルフルオロアルキル)、ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル、ニトロ-C₁₋₆ アルキル、または C₁₋₆ チオアルコキシ-C₁₋₆ アルキル)；(3) C₁₋₂₀ アルコキシ(例えば、ペルフルオロアルコキシ等の C₁₋₆ アルコキシ)；(4) C₁₋₆ アルキルスルフィニル；(5) C₆₋₁₀ アリール；(6) アミノ；(7) C₁₋₆ アルク-C₆₋₁₀ アリール；(8) アジド；(9) C₃₋₈ シクロアルキル；(10) C₁₋₆ アルク-C₃₋₈ シクロアルキル；(11) ハロ；(12) C₁₋₁₂ ヘテロシクリル(例えば、C₂₋₁₂ ヘテロアリール)；(13) (C₁₋₁₂ ヘテロシクリル) オキシ；(14) ヒドロキシ；(15) ニトロ；(16) C₁₋₂₀ チオアルコキシ(例えば、C₁₋₆ チオアルコキシ)；(17) -(CH₂)_q CO₂ R^{A'} (式中、q は、0~4の整数であり、R^{A'} は、(a) C₁₋₆ アルキル、(b) C₆₋₁₀ アリール、(c) 水素、および (d) C₁₋₆ アルク-C₆₋₁₀ アリールからなる群から選択される)；(18) -(CH₂)_q CONR^{B'} R^{C'} (式中、q は、0~4の整数であり、R^{B'} および R^{C'} は、(a) 水素、(b) C₁₋₆ アルキル、(c) C₆₋₁₀ アリール、および (d) C₁₋₆ アルク-C₆₋₁₀ アリールからなる群から独立して選択される)；(19) -(CH₂)_q SO₂ R^{D'} (式中、q は、0~4の整数であり、R^{D'} は、(a) C₁₋₆ アルキル、(b) C₆₋₁₀ アリール、および (c) C₁₋₆ アルク-C₆₋₁₀ アリールからなる群から選択される)；(20) -(CH₂)_q SO₂ NR^{E'} R^{F'} (式中、q は、0~4の整数であり、R^{E'} および R^{F'} の各々は、独立して、(a) 水素、(b) C₁₋₆ アルキル、(c) C₆₋₁₀ アリール、および (d) C₁₋₆ アルク-C₆₋₁₀ アリールからなる群から選択される)；(21) チオール；(22) C₆₋₁₀ アリールオキシ；(23) C₃₋₈ シクロアルコキシ；(24) アリールアルコキシ；(25) C₁₋₆ アルク-C₁₋₁₂ ヘテロシクリル(例えば、C₁₋₆ アルク-C₁₋₁₂ ヘテロアリール)；(26) オキソ；(27) (C₁₋₁₂ ヘテロシクリル) イミノ；(28) C₂₋₂₀ アルケニル；ならびに(29) C₂₋₂₀ アルキニル。いくつかの実施形態において、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換され得る。例えば、C₁-アルカリールまたは C₁-アルクヘテロシクリルのアルキレン基は、オキソ基でさらに置換されて、それぞれのアリーロイルおよび(ヘテロシクリル)オイル置換基をもたらすことができる。

【1445】

本明細書で使用されるとき、「(ヘテロシクリル)イミノ」という用語は、イミノ基を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるヘテロシクリル基を表す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4

10

20

30

40

50

個の置換基で置換され得る。

【1446】

本明細書で使用される時、「(ヘテロシクリル)オキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるヘテロシクリル基を表す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基で置換され得る。

【1447】

本明細書で使用される時、「(ヘテロシクリル)オイル」という用語は、カルボニル基を介して親分子基に結合される、本明細書に定義されるヘテロシクリル基を表す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、本明細書に定義される1、2、3、または4個の置換基で置換され得る。

10

【1448】

本明細書で使用される時、「炭化水素」という用語は、炭素および水素原子のみからなる基を表す。

本明細書で使用される時、「ヒドロキシ」という用語は、-OH基を表す。

【1449】

本明細書で使用される時、「ヒドロキシアルケニル」という用語は、1~3個のヒドロキシ基によって置換された、本明細書に定義されるアルケニル基を表すが、但し、1個を超えるヒドロキシ基がアルキル基の単一の炭素原子に結合することはないことを条件とし、それはジヒドロキシプロペニル、ヒドロキシイソペンテニル等により例として示される。

20

【1450】

本明細書で使用される時、「ヒドロキシアルキル」という用語は、1~3個のヒドロキシ基によって置換された、本明細書に定義されるアルキル基を表すが、但し、1個を超えるヒドロキシ基が、アルキル基の単一の炭素原子に結合することはないことを条件とし、それはヒドロキシメチル、ジヒドロキシプロピル等により例として示される。

【1451】

本明細書で使用される時、「異性体」という用語は、本発明の化合物のいずれかの任意の互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、またはジアステレオマーを意味する。本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心および/または二重結合を有することができ、したがって、二重結合異性体(すなわち、幾何E/Z異性体)またはジアステレオマー(例えば、鏡像異性体(すなわち、(+))または(-))またはシス/トランス異性体)等の立体異性体として存在し得ることが認識される。本発明に従って、本明細書に描写される化学構造、したがって本発明の化合物は、対応する立体異性体のすべて、つまり、立体異性的に純粋な形態(例えば、幾何的に純粋、鏡像異性的に純粋、またはジアステレオマー的に純粋)と、鏡像異性体混合物および立体異性体混合物、例えば、ラセミ体との両方を包含する。本発明の化合物の鏡像異性体混合物および立体異性体混合物は、キラル相クロマトグラフィー、キラル相高性能液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体としての化合物の結晶化、またはキラル溶媒中の化合物の結晶化等の周知の方法によって、典型的にそれらの構成要素の鏡像異性体または立体異性体へと分解することができる。鏡像異性体および立体異性体は、周知の不斉合成法によって、立体異性的または鏡像異性的に純粋な中間体、試薬、および触媒からも得ることができる。

30

40

【1452】

本明細書で使用される時、「N保護アミノ」という用語は、本明細書に定義される1つまたは2つのN保護基に結合している、本明細書に定義されるアミノ基を指す。

本明細書で使用される時、「N保護基」という用語は、合成手順中に、望ましくない反応に対してアミノ基を保護するよう意図される基を表す。一般的に使用されるN保護基は、参照により本明細書に組み込まれる、Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)に開示されている

50

。N保護基には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブromoアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブromoベンゾイル、4-ニトロベンゾイル等の、アシル、アリーロイル、またはカルバミル基、および保護されたまたは保護されないD、L、またはD等のキラル助剤、アラニン、ロイシン、フェニルアラニン等のL-アミノ酸；ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル等のスルホニル含有基；ベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブromoベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ピフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、-ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2,-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニル等のカルバメート形成基、ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチル等のアルカリール基、ならびにトリメチルシリル等のシリル基が含まれる。好ましいN保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、およびベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

10

20

30

40

50

【1453】

本明細書で使用される時、「ニトロ」という用語は、-NO₂基を表す。

本明細書で使用される時、「オキソ」という用語、=Oを表す。

本明細書で使用される時、「ペルフルオロアルキル」という用語は、アルキル基に結合した各水素ラジカルがフッ化物ラジカルによって置き換えられた、本明細書に定義されるアルキル基を表す。ペルフルオロアルキル基は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル等により例として示される。

【1454】

本明細書で使用される時、「ペルフルオロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基に結合した各水素ラジカルがフッ化物ラジカルによって置き換えられた、本明細書に定義されるアルコキシ基を表す。ペルフルオロアルコキシ基は、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ等により例として示される。

【1455】

本明細書で使用される時、「スピロシクリル」という用語は、その両端が親基の同じ炭素原子に結合してスピロ環式基を形成するC₂₋₇アルキレンジラジカル、およびまた、その両端が同じ炭素原子に結合するC₁₋₆ヘテロアルキレンジラジカルを表す。スピロシクリル基を形成するヘテロアルキレンジラジカルは、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含有することができる。いくつかの実施形態において、スピロシクリル基は、そのジラジカルが結合する炭素原子を除いて、1~7個の炭素を含む。本発明のスピロシクリル基は、シクロアルキル基および/またはヘテロシクリル基に対する任意の置換基として本明細書に提供される1、2、3、または4個の置換基で任意に置換されてもよい。

【1456】

本明細書で使用される時、「立体異性体」という用語は、化合物(例えば、本明細書に記載の任意の式の化合物)が有し得るすべての可能性のある様々な異性型ならびに立体

配座型、特にすべての可能性のある立体化学的および立体配座的異性型、基本的な分子構造のすべてのジアステレオマー、鏡像異性体、および/または配座異性体を指す。本発明のいくつかの化合物は、異なる互変異性型として存在してもよく、後者のすべてが本発明の範囲内に含まれる。

【1457】

本明細書で使用される時、「スルホアルキル」という用語は、 $-SO_3H$ のスルホ基によって置換された、本明細書に定義されるアルキル基を表す。いくつかの実施形態において、アルキル基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1458】

本明細書で使用される時、「スルホニル」という用語は、 $-S(O)_2-$ 基を表す。

本明細書で使用される時、「チオアルカール」という用語は、式 $-SR$ の化学置換基を表し、式中、Rは、アルカール基である。いくつかの実施形態において、アルカール基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1459】

本明細書で使用される時、「チオアルクヘテロシクリル」という用語は、式 $-SR$ の化学置換基を表し、式中、Rは、アルクヘテロシクリル基である。いくつかの実施形態において、アルクヘテロシクリル基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1460】

本明細書で使用される時、「チオアルコキシ」という用語は、式 $-SR$ の化学置換基を表し、式中、Rは、本明細書に定義されるアルキル基である。いくつかの実施形態において、アルキル基は、本明細書に記載の1、2、3、または4個の置換基でさらに置換され得る。

【1461】

「チオール」という用語は、 $-SH$ 基を表す。

化合物： 本明細書で使用される時、「化合物」という用語は、描写される構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を含むことが意図される。

【1462】

本明細書に記載の化合物は、不斉であり得る（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。別途指定されない限り、鏡像異性体およびジアステレオマー等の、すべての立体異性体が意図される。不斉置換炭素原子を含有する本開示の化合物は、光学活性型またはラセミ型で単離することができる。光学活性型を光学活性の出発物質からどのように調製するかに関する方法は、ラセミ混合物の分解によって、または立体選択的合成によって等、当技術分野で知られている。オレフィンの多くの幾何異性体、 $C=N$ 二重結合等もまた、本発明に記載の化合物中に存在することができ、すべてのそのような安定な異性体の本開示において意図される。本開示の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、それは異性体の混合物としてまたは分離した異性型として単離され得る。

【1463】

本開示の化合物は、互変異性型も含む。互変異性型は、単結合の隣位二重結合との交換、およびプロトンの付随する移動からもたらされる。互変異性型は、同じ実験式および総電荷を有する異性体プロトン化状態である、プロトン互変異性体（prototropic tautomers）を含む。例示のプロトン互変異性体には、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、アミド-イミド酸対、エナミン-イミン対、およびプロトンが複素環式系の2つ以上の位置を占有し得る環状型、例えば、1H-および3H-イミダゾール、1H-、2H-、および4H-1,2,4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドール、ならびに1H-および2H-ピラゾールが含まれる。互変異性型は、平衡し得るか、または適切な置換によって1つの形態へと立体的に固定され得る。

【1464】

10

20

30

40

50

本開示の化合物は、中間体または最終化合物中で生じる原子の同位体もすべて含む。「同位体」は、同じ原子番号を有するが、核内の中性子の数が異なることに起因して異なる質量数を有する、原子を指す。例えば、水素の同位体には、トリチウムおよびジウテリウムが含まれる。

【1465】

本開示の化合物および塩は、通例の方法によって、溶媒または水分子と組み合わせて溶媒和物および水和物を形成することにより調製することができる。

状態： 本明細書で使用される時、「状態」という用語は、観察可能な症状を示す障害を意味する。

【1466】

保存される： 本明細書で使用される時、「保存される」という用語は、比較されている2つ以上の配列の同じ位置において変化することなく生じる残基である、それぞれ、ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列のヌクレオチド残基またはアミノ酸残基を指す。比較的保存されているヌクレオチドまたはアミノ酸は、配列内の他の箇所に現れるヌクレオチドまたはアミノ酸よりも関連した配列の間で保存されているものである。

【1467】

いくつかの実施形態において、2つ以上の配列は、それらが互いに100%同一である場合、「完全に保存される」と言われる。いくつかの実施形態において、2つ以上の配列は、それらが互いに少なくとも70%同一、少なくとも80%同一、少なくとも90%同一、または少なくとも95%同一である場合、「高度に保存される」と言われる。いくつかの実施形態において、2つ以上の配列は、それらが互いに約70%同一、約80%同一、約90%同一、約95%、約98%、または約99%同一である場合、「高度に保存される」と言われる。いくつかの実施形態において、2つ以上の配列は、それらが互いに少なくとも30%同一、少なくとも40%同一、少なくとも50%同一、少なくとも60%同一、少なくとも70%同一、少なくとも80%同一、少なくとも90%同一、または少なくとも95%同一である場合、「保存される」と言われる。いくつかの実施形態において、2つ以上の配列は、それらが互いに約30%同一、約40%同一、約50%同一、約60%同一、約70%同一、約80%同一、約90%同一、約95%同一、約98%同一、または約99%同一である場合、「保存される」と言われる。配列の保存は、オリゴヌクレオチドまたはポリペプチドの全長に適用してもよく、またはその一部分、領域、または特長に適用してもよい。

【1468】

環状または環化： 本明細書で使用される時、「環状」という用語は、連続ループの存在を指す。環状分子は、円形である必要はなく、単に連結してサブユニットの途切れない鎖を形成すればよい。本発明の操作されたRNAまたはmRNA等の環状分子は、単一ユニットであっても多量体であってもよく、または複合体もしくは高次構造の1つ以上の構成要素を含んでもよい。

【1469】

細胞増殖抑制性： 本明細書で使用される時、「細胞増殖抑制性」は、細胞（例えば、哺乳類細胞（例えば、ヒト細胞）、細菌、ウイルス、真菌、原虫、寄生虫、プリオン、またはこれらの組み合わせの成長、分裂、または増殖を阻害する、低減する、抑制することを指す。

【1470】

細胞傷害性： 本明細書で使用される時、「細胞傷害性」は、細胞（例えば、哺乳類細胞（例えば、ヒト細胞）、細菌、ウイルス、真菌、原虫、寄生虫、プリオン、またはこれらの組み合わせを死滅させるか、あるいはそれらに有害、有毒、または致命的な影響を引き起こすことを指す。

【1471】

送達： 本明細書で使用される時、「送達」は、化合物、物質、実体、部分、積荷、またはペイロードを送達する作用または様態を指す。

10

20

30

40

50

送達剤： 本明細書で使用されるとき、「送達剤」は、標的とされる細胞への腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mRNA のインビボ送達を少なくとも部分的に容易にする、任意の物質を指す。

【1472】

不安定化される： 本明細書で使用されるとき、「不安定な」、「不安定化する」、または「不安定化領域」という用語は、同じ領域または分子の出発形態、野生型、または天然型よりも安定性が低い領域または分子を意味する。

【1473】

検出可能な標識： 本明細書で使用されるとき、「検出可能な標識」は、放射線写真撮影、蛍光、化学発光、酵素的活性、吸光等を含む当技術分野で既知の方法によって容易に検出される別の実体と結合されるか、それとともに組み込まれるか、またはそれと会合される1つ以上のマーカー、シグナル、または部分を指す。検出可能な標識には、放射性同位体、フルオロフォア、発色団、酵素、色素、金属イオン、リガンド、例えば、ピオチン、アビジン、ストレプトアビジンおよびハプテン、量子ドット等が含まれる。検出可能な標識は、本明細書に開示のペプチドまたはタンパク質における任意の位置に位置してもよい。それらは、アミノ酸、ペプチド、もしくはタンパク質の内であっても、またはN末端もしくはC末端に位置してもよい。

10

【1474】

疾患： 本明細書で使用されるとき、「疾患」という用語は、しばしば特異的な身体症状を示す、生物の身体に影響する異常な状態を意味する。

20

障害： 本明細書で使用されるとき、「障害」という用語は、身体の正常な機能または確立された組織の破壊または干渉を意味する。

【1475】

消化： 本明細書で使用されるとき、「消化」という用語は、より小さい片または構成成分へと分解することを意味する。ポリペプチドまたはタンパク質に言及するとき、消化は、ペプチドの産生をもたらす。

【1476】

遠位： 本明細書で使用されるとき、「遠位」という用語は、中心から離れて、または目的とする点もしくは領域から離れて位置することを意味する。

投薬レジメン： 本明細書で使用されるとき、「投薬レジメン」は、投与のスケジュール、または医師によって決定された治療、予防、もしくは緩和ケアのレジメンである。

30

【1477】

用量分割係数(DSF) - 用量分割治療のPUDを、総1日用量または単回単位用量のPUDで割った比率。値は、投薬レジメンの群の比較から導出される。

コードされたタンパク質の切断シグナル： 本明細書で使用されるとき、「コードされたタンパク質の切断シグナル」は、タンパク質切断シグナルをコードするヌクレオチド配列を指す。

【1478】

操作： 本明細書で使用されるとき、本発明の実施形態は、それらが、構造的であろうと化学的であろうと、出発点分子、野生型分子、または天然分子から異なる特長または特性を有するように設計されるとき、「操作」される。

40

【1479】

エクソソーム： 本明細書で使用されるとき、「エクソソーム」は、哺乳類細胞によって分泌される小胞、またはRNA分解に關与する複合体である。

発現： 本明細書で使用されるとき、核酸配列の「発現」は、次の事象のうちの1つ以上を指す：(1) DNA配列からのRNAテンプレートの生成(例えば、転写による)、(2) RNA転写のプロセッシング(例えば、スプライシング、編集、5'キャップ形成、および/または3'末端プロセッシングによる)、(3) RNAのポリペプチドまたはタンパク質への翻訳、および(4) ポリペプチドまたはタンパク質の翻訳後修飾。

【1480】

50

特長： 本明細書で使用されるとき、「特長」は、特徴、特性、または特有の要素を指す。

製剤： 本明細書で使用されるとき、「製剤」は、少なくとも腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、または腫瘍学関連 mRNA と、送達剤とを含む。

【1481】

断片： 本明細書で使用されるとき、「断片」は、一部分を指す。例えば、タンパク質の断片は、培養細胞から単離された完全長タンパク質を消化することによって得られる、ポリペプチドを含み得る。

【1482】

機能的： 本明細書で使用されるとき、「機能的」生体分子は、それが特徴付けられる特性および/または活性を示す形態にある、生体分子である。

10

遺伝子型： 本明細書で使用されるとき、「遺伝子型」は対象、細胞、組織、器官、および/または有機体の遺伝子型、すなわち遺伝的体質の変化を意味する。

【1483】

相同性： 本明細書で使用されるとき、「相同性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、核酸分子（例えば、DNA 分子および/または RNA 分子）間、および/またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。いくつかの実施形態において、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または 99% 同一または同様である場合、互いと「相同」とであると見なされる。「相同」という用語は必然的に、少なくとも 2 つの配列（ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列）間の比較を指す。本発明に従って、2 つのポリヌクレオチド配列は、それらがコードするポリペプチドが、少なくとも約 20 アミノ酸の少なくとも一続きにわたって少なくとも約 50%、60%、70%、80%、90%、95%、またはさらに 99% である場合、相同であると見なされる。いくつかの実施形態において、相同ポリヌクレオチド配列は、少なくとも 4 ~ 5 つの固有に指定されるアミノ酸の一続きをコードする能力によって特徴付けられる。60ヌクレオチド長未満のポリヌクレオチド配列について、相同性は、少なくとも 4 ~ 5 つの固有に指定されるアミノ酸の一続きをコードする能力によって特徴付けられる。本発明に従って、2 つのタンパク質配列は、タンパク質が、少なくとも約 20 アミノ酸の少なくとも一続きにわたって少なくとも約 50%、60%、70%、80%、または 90% 同一である場合、相同であると見なされる。

20

30

【1484】

同一性： 本明細書で使用されるとき、「同一性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、オリゴヌクレオチド分子（例えば、DNA 分子および/または RNA 分子）間、および/またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。2 つのポリヌクレオチド配列の同一性パーセントの算出は、例えば、最適な比較目的のために 2 つの配列を整列させることによって行うことができる（例えば、最適なアライメントのために第 1 および第 2 の核酸配列の一方または両方にギャップを導入することができ、比較目的のために非同一配列を無視することができる）。ある特定の実施形態において、比較目的のために整列される配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、または 100% である。対応するヌクレオチド位置におけるヌクレオチドが次いで比較される。第 1 の配列内の位置が、第 2 の配列内の対応する位置と同じヌクレオチドによって占有されるとき、その分子は、その位置で同一である。2 つの配列間の同一性パーセントは、2 つの配列の最適なアライメントのために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮に入れながら、配列によって共有される同一位置の数の関数である。2 つの配列間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを用いて遂行することができる。例えば、2 つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、各々が参照により本明細書に組み込まれる、Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford

40

50

University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993、Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987、Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994、および Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991に記載の方法の等を用いて決定することができる。例えば、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、MeyersおよびMiller (CABIOS, 1989, 4: 11 - 17)のアルゴリズムを用いて決定することができ、それはPAM120重量残基表、12のギャップ長ペナルティ、および4のギャップペナルティを用いてALIGNプログラム(第2.0版)に組み込まれている。2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、あるいは、NWSgapdna.CMPマトリックスを使用するGCGソフトウェアパッケージにおけるGAPプログラムを用いて決定することができる。配列間の同一性パーセントを決定するために一般的に用いられる方法には、参照により本明細書に組み込まれるCarillo, H., and Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48: 1073 (1988)に開示の方法が含まれるが、これらに限定されない。同一性を決定するための技法は、公的に利用可能なコンピュータプログラムにおいて成文化されている。2つの配列間の相同性を決定するための例示のコンピュータソフトウェアには、GCGプログラムパッケージ、Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12(1), 387 (1984)、BLASTP、BLASTN、およびFASTA、Altschul, S.F. et al., J. Molec. Biol., 215, 403 (1990)が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

【1485】

遺伝子の発現を阻害する：本明細書で使用される時、「遺伝子の発現を阻害する」という表現は、遺伝子の発現産物の量の低減を引き起こすことを意味する。発現産物は、遺伝子から転写されたRNA(例えば、mRNA)、または遺伝子から転写されたmRNAから翻訳されたポリペプチドであり得る。典型的に、mRNAのレベルの低減は、そこから翻訳されたポリペプチドのレベルの低減をもたらす。発現のレベルは、mRNAまたはタンパク質を測定するための標準的な技法を用いて決定されてもよい。

30

【1486】

インビトロ：本明細書で使用される時、「インビトロ」という用語は、生物(例えば、動物、植物、または微生物)内ではなく、例えば、試験管または反応槽中、細胞培養物中、ペトリ皿中等の、人工的な環境で生じる事象を指す。

【1487】

インビボ：本明細書で使用される時、「インビボ」という用語は、生物(例えば、動物、植物、もしくは微生物、またはその細胞もしくは組織)内で生じる事象を指す。

40

単離された：本明細書で使用される時、「単離された」という用語は、それが会合された(自然にであるか、実験的設定であるかにかかわらず)構成成分のうち少なくとも一部から分離された物質または実体を指す。単離された物質は、それが会合した物質に関して様々なレベルの純度を有し得る。単離された物質および/または実体は、それらが最初に会合されたその他の構成成分の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、またはそれよりも多くから分離され得る。いくつかの実施形態において、単離された薬剤は、約80%超、約85%超、約90%超、約91%超、約92%超、約93%超、約94%超、約95%超、約96%超、約97%超、約98%超、約99%超、または約99%超純粋である。本明細書で

50

使用されるとき、物質は、他の構成成分が実質的にない場合、「純粋」である。実質的に単離される：「実質的に単離される」とは、化合物が、それが形成されたまたは検出された環境から実質的に分離されることを意味する。部分的分離には、例えば、本開示の化合物を豊富に含んだ組成物が含まれ得る。実質的な分離には、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%の本開示の化合物、またはその塩を含有する組成物が含まれ得る。化合物およびそれらの塩を単離するための方法は、当技術分野で通例である。

【1488】

リンカー：本明細書で使用されるとき、リンカーは、例えば、10~1,000原子の原子団を指し、炭素、アミノ、アルキルアミノ、酸素、硫黄、スルホキシド、スルホニル、カルボニル、およびイミン等であるが、これらに限定されない、原子または群からなり得る。リンカーは、第1の末端で核酸塩基または糖部分上の修飾ヌクレオチドまたはヌクレオチドに、および第2の末端でペイロード、例えば、検出可能な薬剤または治療剤に、結合され得る。リンカーは、核酸配列への組み込みを干渉しないような十分な長さのものであり得る。リンカーは、任意の有用な目的のため、例えば、mmRNA多量体（例えば、2つ以上の腫瘍学関連ポリヌクレオチド、腫瘍学関連一次構築物、もしくは腫瘍学関連mmRNA分子の連鎖を介して）またはmmRNA複合体を形成するため、かつ本明細書に記載のペイロードを投与するために使用することができる。リンカーに組み込むことができる化学基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、エーテル、チオエーテル、エステル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アリール、またはヘテロシクリルが挙げられるが、これらに限定されず、これらの各々は、本明細書に記載されるように任意に置換され得る。リンカーの例としては、不飽和アルカン、ポリエチレングリコール（例えば、エチレンまたはプロピレングリコールモノマー単位、例えば、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、トリエチレングリコール、トリプロピレングリコール、テトラエチレングリコール、またはテトラエチレングリコール）、ならびにデキストランポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。他の例としては、還元剤または光分解を用いて切断され得る、例えば、ジスルフィド結合（-S-S-）またはアゾ結合（-N=N-）等の、リンカー内の切断可能部分が挙げられるが、これらに限定されない。選択的に切断可能な結合の非限定的な例としては、例えば、トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン（TCEP）、または他の還元剤および/もしくは光分解の使用によって切断され得る、アミド結合、ならびに例えば、酸性または塩基性加水分解によって切断され得る、エステル結合が挙げられる。

【1489】

転移：本明細書で使用されるとき、「転移」という用語は、癌が原発腫瘍として最初に発生した場所から身体中の離れた位置へ広がることを意味する。

治療の方法：「治療の方法」という表現またはその同等の表現は、例えば癌に適用される場合、癌細胞の数を減少または排除し、癌細胞の数の増加を予防し、または対象の癌の症状を緩和するために設計された手順または行動方針を意味する。癌または他の腫瘍学関連の障害を治療する方法は、癌細胞または他の障害が実際に完全に排除されるであろうこと、細胞または障害の数が実際に減少するであろうこと、または癌または他の障害の症状が実際に緩和するであろうことを必ずしも意味しない。しばしば、癌を治療する方法は、成功の可能性が低くても行われるであろうが、対象の病歴および推定される生存の見込みを考慮すると、しかしながらそれは全面的に有益な行動方針と見なされる。

【1490】

マイクロRNA（miRNA）結合部位：本明細書で使用されるとき、マイクロRNA（miRNA）結合部位は、miRNAの少なくとも「シード」領域が結合する、核酸転写物のヌクレオチド箇所または領域を表す。

【1491】

修飾された：本明細書で使用されるとき、「修飾された」とは、本発明の分子の変化

10

20

30

40

50

した状態または構造を指す。分子は、化学的、構造的、および機能的修飾を含む、多くの方式で修飾されてもよい。一実施形態において、本発明の mRNA 分子は、例えば、それが天然リボヌクレオチド A、U、G、および C に関わるとき、非天然ヌクレオチドおよび/またはヌクレオチドの導入によって修飾される。キャップ構造等の非標準のヌクレオチドは、それらが A、C、G、U リボヌクレオチドの化学構造とは異なっているにもかかわらず「修飾される」と見なされない。

【1492】

粘液： 本明細書で使用されるとき、「粘液」は、粘性であり、ムチン糖タンパク質を含む、天然物質を指す。

天然に生じる： 本明細書で使用されるとき、「天然に生じる」は、人工的補助を伴わずに自然界に存在することを意味する。

【1493】

非ヒト脊椎動物： 本明細書で使用されるとき、「非ヒト脊椎動物」には、野生種および家畜化された種を含む、ホモサピエンスを除くすべての脊椎動物が含まれる。非ヒト脊椎動物の例としては、アルパカ、バンテン、バイソン、ラクダ、ネコ、ウシ、シカ、イヌ、ロバ、ガヤル、ヤギ、モルモット、ウマ、ラマ、ラバ、ブタ、ウサギ、トナカイ、ヒツジ、水牛、およびヤク等の哺乳動物が挙げられるが、これらに限定されない。

【1494】

オフターゲット： 本明細書で使用されるとき、「オフターゲット」は、任意の1つ以上の標的、遺伝子、または細胞転写物への任意の意図されない効果を指す。

腫瘍学関連： 本明細書で使用されるとき、「腫瘍学関連」という用語は、癌を含むがこれに限定されない1つ以上の過剰増殖性疾患、障害、および/または状態のいかなる側面に関連するいかなる疾患、障害、状態、治療、方法、物質または化合物を意味する。

【1495】

オープンリーディングフレーム： 本明細書で使用されるとき、「オープンリーディングフレーム」または「ORF」は、所与のリーディングフレーム内に終止コドンを含みしない配列を指す。

【1496】

作動可能に連結される： 本明細書で使用されるとき、「作動可能に連結される」という表現は、2つ以上の分子、構築物、転写物、実体、部分等の中の機能的結合を指す。

パラトープ： 本明細書で使用されるとき、「パラトープ」は、抗体の抗原結合部位を指す。

【1497】

患者： 本明細書で使用されるとき、「患者」は、治療を求め得るもしくは治療を必要とし得る、治療を要する、治療を受けている、治療を受けることになる、または特定の疾患もしくは状態のために訓練を受けた専門家の看護下にある、対象を指す。

【1498】

任意に置換される： 本明細書において、「任意に置換される X」（例えば、任意に置換されるアルキル）という形態の語句は、「X であって、式中、X は、任意に置換される」（例えば、「アルキル、式中、該アルキルは、任意に置換される」と）と同等であることが意図される。特長「X」（例えば、アルキル）自体が任意であることを意味することは意図されない。

【1499】

ペプチド： 本明細書で使用されるとき、「ペプチド」は、50 アミノ酸長以下、例えば、約 5、10、15、20、25、30、35、40、45、または 50 アミノ酸長である。

【1500】

医薬組成物： 「医薬組成物」という表現は、疾患、障害、および/または状態のエチオロジックを変える組成物を意味する。

薬学的に許容される： 「薬学的に許容される」という表現は、本明細書で、健全な医

10

20

30

40

50

療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当な便益/危険性比率に見合った、化合物、材料、組成物、および/または剤形を指すように用いられる。

【1501】

薬学的に許容される賦形剤： 本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される賦形剤」という表現は、本明細書に記載の化合物以外のものであり（例えば、活性化合物を懸濁させるまたは溶解させることが可能なビヒクル）、かつ患者において実質的に非毒性および非炎症性である特性を有する、任意の成分を指す。賦形剤には、例えば、粘着防止剤（*antiadherents*）、酸化防止剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤（*compression aids*）、崩壊剤、色素（色）、軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、薄膜形成剤またはコーティング剤、香味剤、着香剤、流動促進剤（流動性促進剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷インキ、吸着剤、懸濁化剤または分散化剤、甘味剤、および水和水が含まれてもよい。例示の賦形剤には、次のものが含まれるが、これらに限定されない：ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（第二）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋結合ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微小結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、化デンブン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンブン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ショ糖、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、およびキシリトール。

【1502】

薬学的に許容される塩： 本開示は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される塩」は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換する（例えば、遊離塩基を好適な有機酸と反応させることによって）ことによって親化合物が修飾される、開示される化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミン等の塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩または有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサノ酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩（ペクチンate）、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が含まれる。代表的なアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等を含むが、これらに限定されない、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが含まれる。本開示の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来非毒性塩が含まれる。本開示の薬学的に許容される塩は、従来化学方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は

、これらの化合物の遊離酸型または遊離塩基型を、化学量論的量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中で、またはその2つの混合物中で反応させることによって調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはブタノール)、またはアセトニトリル等の非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、各々が参照により全体が本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008、および Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977) において見出される。

10

【1503】

薬学的に許容される溶媒和物： 本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される溶媒和物」という用語は、好適な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれる、本発明の化合物を意味する。好適な溶媒は、投与される投薬量で生理学的に耐性がある。例えば、溶媒和物は、結晶化、再結晶化、または沈殿によって、有機溶媒、水、またはそれらの混合物を含む溶液から調製されてもよい。好適な溶媒の例としては、エタノール、水（例えば、一、二、および三水和物）、N-メチルピロリジノン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N'-ジメチルアセトアミド(DMAC)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMEU)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン(DMPU)、アセトニトリル(ACN)、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、2-ピロリドン、ベンジル安息香酸塩等が挙げられる。水が溶媒であるとき、その溶媒和物は、「水和物」と称される。

20

【1504】

薬物動態： 本明細書で使用されるとき、「薬物動態」は、生存生物に投与される物質の運命の決定に関わるような、分子または化合物の任意の1つ以上の特性を指す。薬物動態は、吸収、分布、代謝、および排泄の程度および速度を含む、いくつかの領域に分割される。これは、一般的に、ADMEと称され、ここで(A)吸収は、物質が血液循環に進入するプロセスであり、(D)分布は、身体の流体および組織全体にわたる物質の分散または散布であり、(M)代謝(または生体内変換)は、親化合物の娘代謝産物への不可逆的な変換であり、(E)排泄(または排除)は、身体からの物質の排除を指す。まれな場合において、いくつかの薬物は、身体組織内に不可逆的に蓄積する。

30

【1505】

表現型： 本明細書で使用されるとき、「表現型」は、対象、細胞、組織、器官および/または有機体の観察可能な特徴のセットを意味する。

単位薬物当たりのポリペプチド(PUD)： 本明細書で使用されるとき、PUDまたは単位薬物当たり生成物は、通常は体液中の測定値で割ったpmol/mL、mmol/mL等の濃度単位で定義される、体液または組織内で測定するときの、生成物(ポリペプチド等)の総1日用量の細分割された部分(通常は1mg、pg、kg等)として定義される。

40

【1506】

物理化学： 本明細書で使用されるとき、「物理化学」は、物理特性および/または化学特性のものまたはそれに関わることを意味する。

予防する： 本明細書で使用されるとき、「予防する」という用語は、感染、疾患、障害、および/もしくは状態の発症を部分的もしくは完全に遅延させること；特定の感染、疾患、障害、および/もしくは状態の1つ以上の症状、特長、もしくは臨床徴候の発症を部分的もしくは完全に遅延させること；特定の感染、疾患、障害、および/もしくは状態の1つ以上の症状、特長、もしくは徴候の発症を部分的もしくは完全に遅延させること；

50

感染からの、特定の疾患、障害、および/もしくは状態の進行を部分的もしくは完全に遅延させること；ならびに/または感染、疾患、障害、および/もしくは状態に関連した病理を発症する危険性を減少させることを指す。

【1507】

プロドラッグ： 本開示は、本明細書に記載の化合物のプロドラッグも含む。本明細書で使用されるとき、「プロドラッグ」は、化学的または物理的变化を経ると治療薬として作用する物質、分子、または実体に属する形態にある、任意の物質、分子、または実体を指す。プロドラッグは、何らかの方式で共有結合されるかまたは隔離され得、哺乳類対象に投与される前、投与されると、または投与された後に、活性薬物を放出するか、または活性薬物部分に変換される。プロドラッグは、化合物中に存在する官能基を、修飾部分が通例の操作でまたはインピボでのいずれかで親化合物へと切断されるような方式で修飾することによって、調製することができる。プロドラッグは、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基が任意の基に結合される化合物であり、それは哺乳類対象に投与されると、切断されてそれぞれ遊離ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基を形成する。プロドラッグの調製および使用は、両方とも参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Seriesに、およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で論じられている。

10

20

【1508】

増殖する： 本明細書で使用されるとき、「増殖する」という用語は、成長する、拡大する、もしくは増加する、または急速な成長、拡大、もしくは増加を引き起こすことを意味する。「増殖性」は、増殖する能力を有することを意味する。「抗増殖性」は、増殖特性に反するか、または増殖特性に不適切である特性を有することを意味する。

【1509】

タンパク質切断部位： 本明細書で使用されるとき、「タンパク質切断部位」は、化学的、酵素的、または光化学的手段によってアミノ酸鎖の制御された切断が遂行される部位を指す。

30

【1510】

タンパク質切断シグナル： 本明細書で使用されるとき、「タンパク質切断シグナル」は、切断のためにポリペプチドにフラグまたはマークを付ける少なくとも1つのアミノ酸を指す。

【1511】

進行： 本明細書で使用されるとき、「進行」(例えば癌進行)という用語は、疾患または状態の、またはそれらへの進行または悪化を意味する。

目的とするタンパク質： 本明細書で使用されるとき、「目的とするタンパク質」または「所望のタンパク質」という用語は、本明細書に提供されるもの、ならびにそれらの断片、変異体、変異形、および改変体を含む。

40

【1512】

近位： 本明細書で使用されるとき、「近位」という用語は、中心の、または目的とする点もしくは領域のより近くに位置することを意味する。

シュードウリジン： 本明細書で使用されるとき、シュードウリジンは、ヌクレオシドウリジンのC-グリコシド異性体を指す。「シュードウリジン類似体」は、シュードウリジンの任意の修飾、変異形、アイソフォーム、または誘導体である。例えば、シュードウリジン類似体には、1-カルボキシメチル-シュードウリジン、1-プロピニル-シュードウリジン、1-タウリノメチル-シュードウリジン、1-タウリノメチル-4-チオ-シュードウリジン、1-メチルシュードウリジン(m^1)、1-メチル-4-チオ-シ

50

ユードウリジン ($m^1 s^4$)、4 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、3 - メチル - シュードウリジン (m^3)、2 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、ジヒドロシュードウリジン、2 - チオ - ジヒドロシュードウリジン、2 - メトキシウリジン、2 - メトキシ - 4 - チオ - ウリジン、4 - メトキシ - シュードウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオ - シュードウリジン、N1 - メチル - シュードウリジン、1 - メチル - 3 - (3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル) シュードウリジン (acp^3)、および 2' - O - メチル - シュードウリジン (m) が含まれるが、これらに限定されない。

【1513】

精製される： 本明細書で使用されるとき、「精製する」、「精製される」、「精製」は、実質的に純粋にするか、または望ましくない構成成分、汚染材料、混和物、もしくは不完全性を取り除くことを意味する。

10

【1514】

退縮： 本発明で使用されるとき、「退縮」または「退縮度」という用語は、表現型的にであれ遺伝子型的にであれ、癌の進行の反転を意味する。癌の進行を減速するまたは止めることは、退縮とみなされ得る。

【1515】

影響の低減： 本明細書で使用されるとき、「影響の低減」という表現は、症状について述べる場合、対象の症状を減少、排除、または緩和させることを意味する。それは、症状が実際に完全に排除、減少または緩和されることを必ずしも意味しない。

20

【1516】

試料： 本明細書で使用されるとき、「試料」または「生体試料」という用語は、その組織、細胞、または構成部分の部分集合（例えば、血液、粘液、リンパ液、滑液、脳脊髄液、唾液、羊水、臍帯血、尿、膿液、および精液を含むが、これらに限定されない体液）を指す。試料には、例えば、血漿、血清、脊髄液、リンパ液、皮膚の外部切片、呼吸器管、腸管、および尿生殖器管、涙液、唾液、乳、血液細胞、腫瘍、器官を含むが、これらに限定されない、全生物、またはその組織、細胞、もしくは構成部分の部分集合、またはその画分もしくは一部分から調製される、ホモジネート、可溶化液、または抽出物がさらに含まれ得る。試料はさらに、タンパク質または核酸分子等の細胞構成成分を含有し得る、栄養ブロスまたはゲル等の培地を指す。

30

【1517】

副作用： 本明細書で使用されるとき、「副作用」という表現は、治療の副次効果を意味する。

シグナル配列： 本明細書で使用されるとき、「シグナル配列」という表現は、タンパク質の輸送または局在化を指示することができる配列を指す。

【1518】

単回単位用量： 本明細書で使用されるとき、「単回単位用量」は、1回用量 / 一度に / 単一経路 / 単一接触点、すなわち、単一の投与事象において投与される、任意の治療薬の用量である。

【1519】

類似性： 本明細書で使用されるとき、「類似性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、ポリヌクレオチド分子（例えば、DNA分子および / またはRNA分子）間、および / またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。ポリマー分子の互いの類似性パーセントの算出は、同一性パーセントの算出と同様に行うことができるが、当技術分野で理解されるように、類似性パーセントの算出が保存的置換を考慮に入れることを除く。

40

【1520】

皮膚： 「皮膚」という用語は、対象の身体の自然の外側の覆いを形成する薄い層状の組織で、表皮と真皮を含む。真皮は、皮膚の表面上皮である表皮より下の生体組織の厚層である。

【1521】

50

分割用量： 本明細書で使用されるとき、「分割用量」は、単回単位用量または総 1 日用量の、2 つ以上の用量への分割である。

安定した： 本明細書で使用されるとき、「安定した」は、反応混合物から有用な純度で単離後に残存するのに十分に強固であり、好ましくは効果的な治療剤へと製剤可能である、化合物を指す。

【1522】

安定化される： 本明細書で使用されるとき、「安定化」、「安定化される」、「安定化領域」という用語は、安定させるまたは安定となることを意味する。

対象： 本明細書で使用されるとき、「対象」または「患者」という用語は、本発明に従う組成物が、例えば、実験、診断、予防、および/または治療目的のために投与される、任意の生物を指す。典型的な対象には、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、およびヒト等の哺乳動物）および/または植物が含まれる。

10

【1523】

実質的に： 本明細書で使用されるとき、「実質的に」という用語は、目的とする特徴または特性の全範囲もしくは程度またはほぼ全範囲もしくは程度を示す、定性的状態を指す。生物学技術分野の専門家であれば、生物学および化学的現象が、完了するかつ/もしくは完了まで進行する、または絶対的な結果を達成するもしくはそれを回避することは、あってもまれであることを理解するであろう。「実質的に」という用語は、したがって、多くの生物学および化学的現象に本来的に存在するの完全性の潜在的な欠如を捕捉するように本明細書で使用される。

20

【1524】

実質的に等しい： それが用量間の時差に関するように本明細書で使用されるとき、この用語は、プラス/マイナス 2 % を意味する。

実質的に同時に： 本明細書で使用され、かつそれが複数の用量に関するとき、この用語は、2 秒以内を意味する。

【1525】

を患う： 疾患、障害、および/または状態「を患う」個体は、疾患、障害、および/もしくは状態であると診断されているか、または疾患、障害、および/もしくは状態の 1 つ以上の症状を呈する。

【1526】

に罹患しやすい： 疾患、障害、および/または状態「に罹患しやすい」個体は、疾患、障害、および/もしくは状態であると診断されておらず、かつ/または疾患、障害、および/もしくは状態の症状を呈しないことがあるが、疾患もしくはその症状を発症する傾向を内部に持つ。いくつかの実施形態において、疾患、障害、および/または状態（例えば、癌）に罹患しやすい個体は、次のうちの 1 つ以上によって特徴付けられ得る：（1）疾患、障害、および/または状態の発症に関連した遺伝子突然変異、（2）疾患、障害、および/または状態の発症に関連した遺伝子多型、（3）疾患、障害、および/または状態に関連したタンパク質および/または核酸の増加したおよび/または減少した発現および/または活性、（4）疾患、障害、および/または状態の発症に関連した習慣および/または生活様式、（5）疾患、障害、および/または状態の家族歴、ならびに（6）疾患、障害、および/または状態の発症に関連した微生物への曝露および/またはその微生物への感染。いくつかの実施形態において、疾患、障害、および/または状態に罹患しやすい個体は、その疾患、障害、および/または状態を発症することになる。いくつかの実施形態において、疾患、障害、および/または状態に罹患しやすい個体は、その疾患、障害、および/または状態を発症することにはならない。

30

40

【1527】

症状： 本明細書で使用されるとき、「症状」という用語は、疾患、障害、および/または状態の兆候を意味する。例えば、症状はそれを持つ対象により感じられるまたは気づかれる可能性があるが、対象の外見または行動を見ることにより容易に到達されない可能性がある。症状の例は衰弱、うずきと痛み、発熱、疲労、体重減少、血餅、血中カルシウ

50

ム濃度の上昇、白血球数の低下、息切れ、眩暈、頭痛、色素沈着過剰、黄疸、紅斑、掻痒症、多毛症、排便習慣の変化、膀胱機能の変化、長続きするただれ、口腔内の白斑、舌の白点、異常な出血または排出、身体部位の肥厚またはしこり、消化不良、嚥下困難、いばまたはほくろの変化、新しい皮膚の変化およびしつこい咳または嘔声を含むが、これらに限定されない。

【1528】

合成： 「合成」という用語は、人間の手によって生成される、調製される、および/または製造されることを意味する。本発明のポリヌクレオチドもしくはポリペプチドまたは他の分子の合成は、化学的であっても酵素的であってもよい。

【1529】

標的とされる細胞： 本明細書で使用されるとき、「標的とされる細胞」は、目的とする任意の1つ以上の細胞を指す。この細胞は、インビトロで、インビボで、インサイツで、または生物の組織もしくは器官内で見つけられ得る。生物は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト、最も好ましくは患者であり得る。

【1530】

治療剤： 「治療剤」という用語は、対象に投与されたときに、治療、診断、および/もしくは予防効果を有し、かつ/または所望の生物学的および/もしくは薬理学的効果を誘発する、任意の薬剤を指す。

【1531】

治療上有効量： 本明細書で使用されるとき、「治療上有効量」という用語は、感染、疾患、障害、および/または状態を患うか、またはそれらに罹患しやすい対象に投与されたときに、感染、疾患、障害、および/または状態を治療する、その症状を改善する、診断する、予防する、かつ/またはその発症を遅延させるのに十分である、送達対象の薬剤（例えば、核酸、薬物、治療剤、診断剤、予防剤等）の量を意味する。

【1532】

治療上有効成果： 本明細書で使用されるとき、「治療上有効成果」という用語は、感染、疾患、障害、および/または状態を患うか、またはそれらに罹患しやすい対象において、感染、疾患、障害、および/または状態を治療し、その症状を改善し、診断し、予防し、かつ/またはその発症を遅延させるのに十分である成果を意味する。

【1533】

総1日用量： 本明細書で使用されるとき、「総1日用量」は、24時間の期間に与えられるまたは処方される量である。それは、単回単位用量として投与されてもよい。

転写因子： 本明細書で使用されるとき、「転写因子」という用語は、例えば、転写の活性化または抑制によって、DNAのRNAへの転写を調節する、DNA結合タンパク質を指す。いくつかの転写因子は、転写の調節を単独でもたらず一方で、他の転写因子は、他のタンパク質と協働して作用する。いくつかの転写因子は、ある特定の条件下で、転写の活性化および抑制の両方を行うことができる。一般に、転写因子は、標的遺伝子の調節領域内の特定のコンセンサス配列に非常に類似した、特定の標的配列（単数または複数）に結合する。転写因子は、標的遺伝子の転写を単独でまたは他の分子と複合して調節し得る。

【1534】

治療する： 本明細書で使用されるとき、「治療する」という用語は、特定の感染、疾患、障害、および/もしくは状態の1つ以上の症状または特徴を、部分的にまたは完全に緩和すること、寛解させること、改善すること、軽減すること、その発症を遅延させること、その進行を阻害すること、その重症度を低減すること、および/またはその発生率を低減することを指す。例えば、癌を「治療する」とは、腫瘍の生存、成長、および/または転移を阻害することを指し得る。治療は、疾患、障害、および/または状態に関連した病理を発症する危険性を減少させる目的のために、疾患、障害、および/もしくは状態の徴候を呈しない対象に、ならびに/または疾患、障害、および/もしくは状態の早期徴候のみを呈する対象に投与されてもよい。

10

20

30

40

50

【1535】

腫瘍： 本明細書で使用されるとき、「腫瘍」は良性であれ悪性であれ、組織の異常な増殖を意味する。

腫瘍の増殖： 本明細書で使用されるとき、「腫瘍の増殖」または「腫瘍転移」という用語は、腫瘍の増加した量または体積または腫瘍分布の拡大を意味する。

【1536】

未修飾： 本明細書で使用されるとき、「未修飾」は、任意の方式で変化させられる前の任意の物質、化合物、または分子を指す。未修飾は、生体分子の野生型または天然型を指し得るが、必ずしもそうとは限らない。分子は、一連の修飾を経てもよく、それによって各修飾分子は、その後の修飾のための「未修飾」出発分子としての役目を果たし得る。

10

【1537】

均等物および範囲

当業者であれば、ほんの日常的な実験を用いて、本明細書に記載の本発明に従う具体的な実施形態に対する多くの均等物を認識するか、説明することができる。本発明の範囲は、上記の説明に限定されるようには意図されず、むしろ添付の特許請求の範囲に記載されるように限定されることが意図される。

【1538】

特許請求の範囲において、「a」、「an」、および「the」等の冠詞は、それとは反対の指定があるか、または文脈から別途明白でない限り、1つまたは2つ以上を意味し得る。群の1つ以上の構成員の間に「または」を含む特許請求項または記述は、それとは反対の指定があるか、または文脈から別途明白でない限り、その群の構成員のうちの一つ、2つ以上、またはすべてが、所与の生成物またはプロセスにおいて存在するか、それにおいて用いられるか、あるいはそれと関連性がある場合、満たされると見なされる。本発明は、群の厳密に1つの構成員が所与の生成物またはプロセスにおいて存在するか、それにおいて用いられるか、あるいはそれと関連性のある実施形態を含む。本発明は、群の構成員のうちの一つを超えるものまたはすべてが所与の生成物またはプロセスにおいて存在するか、それにおいて用いられるか、あるいはそれと関連性のある実施形態を含む。

20

【1539】

また、「含む」という用語は、制限がないことが意図され、さらなる要素またはステップの組み込みを許容するが、それを必要とするわけではないことに留意する。「含む」という用語が本明細書で使用されるとき、「からなる」という用語もそれ故に包含され、開示される。

30

【1540】

範囲が与えられる場合、端点が含まれる。さらに、別途指定されるか、または文脈および当業者の理解から別途明白でない限り、範囲として表される値は、文脈上、そうでないとする明確な指示がない限り、本発明の異なる実施形態において定められる範囲内で、その範囲の下限の単位の10分の1までの任意の具体的な値または部分範囲をとることができることを理解されたい。

【1541】

さらに、先行技術の範囲内に該当する本発明の任意の特定の実施形態が、請求項のうちの一つ以上から明示的に除外されてもよいことを理解されたい。そのような実施形態は当業者に既知であるとされるため、その除外が本明細書に明示的に記載されないとしても、それらは除外されてもよい。本発明の組成物の任意の特定の実施形態（例えば、任意の核酸またはそれによってコードされるタンパク質、任意の産生方法、任意の使用法等）が、先行技術の存在に関連するか否かに関わらず、任意の理由で、任意の一つ以上の請求項から除外され得る。

40

【1542】

すべての引用される情報源、例えば、参考文献、刊行物、データベース、データベースエントリ、および本明細書に引用される技術は、引用文に明示的に述べられないとしても、参照により本出願に組み込まれる。引用される情報源および本出願の相反する記述があ

50

る場合には、本出願における記述が優先されるものとする。

【1543】

節および表の見出しは、限定するようには意図されない。

【実施例】

【1544】

実施例1. 修飾mRNAの産生

本発明に従う修飾mRNA (mmRNA) は、標準的な実験室方法および材料を用いて作製することができる。目的とする遺伝子のオープンリーディングフレーム (ORF) は、ポリA尾部の鑄型付加のために、強力なコザック翻訳開始シグナルを含有し得る5'非翻訳領域 (UTR) および/またはオリゴ (dT) 配列を含み得る - グロビン3'UTRに隣接し得る。修飾mRNAは、細胞の自然免疫応答を低減させるように修飾され得る。細胞の応答を低減させる修飾には、シュドウリジン () および5-メチル-シチジン (5meC、5mc、またはm⁵C) が含まれ得る (それぞれ、参照により全体が本明細書に組み込まれる、Kariko K et al. Immunity 23:165-75 (2005)、Kariko K et al. Mol Ther 16:1833-40 (2008)、Anderson B R et al. NAR (2010) を参照のこと)。

10

【1545】

ORFは、DNA2.0 (Menlo Park, CA) 等であるが、これに限定されない最適化サービスから購入することができる、様々な上流または下流付加 (- グロビン、タグ等であるがこれらに限定されない) も含み得、XbaI認識を有し得る複数のクローニング部位も含有し得る。構築物を受容すると、それが再構築され、化学的にコンピテントな大腸菌に変換され得る。

20

【1546】

本明細書に記載の修飾mRNA作製方法を用いて、長い分子を含むすべての大きさの分子を産生することができる。記載の方法を用いて、酸性 グルコシダーゼ (GAA) (3.2kb)、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) (4.7kb)、第VII因子 (7.3kb)、リソソーム酸リパーゼ (45.4kDa)、グルコセレブロシダーゼ (59.7kDa)、およびイズロン酸2-スルファターゼ (76kDa) を含む異なる大きさの分子の修飾mRNAが作製された。

30

【1547】

本発明には、NEB DH5- コンピテント大腸菌を使用する。変換は、NEBの指示に従って、100ngのプラスミドを用いて行う。プロトコルは次の通りである。

1 氷上のNEB 5- コンピテント大腸菌細胞の管を10分間解凍する。

【1548】

2 1pg ~ 100ngのプラスミドDNAを含有する1~5μLを細胞混合物に添加する。管を慎重に4~5回振り、細胞とDNAを混合する。ボルテックスしないこと。

3 混合物を30分間氷上に置く。混ぜないこと。

【1549】

4 42 で正確に30秒間熱ショックを与える。混ぜないこと。

40

5 5分間氷上に置く。混ぜないこと。

6 室温のSOCを950μLピペットで混合物に入れる。

【1550】

7 37 で60分間置く。激しく振盪させる (250rpm) が、または回転させる。

8 選択プレートを37 に温める。

【1551】

9 管を振り、逆さにすることによって完全に細胞を混合する。

50~100μLの各希釈物を選択プレートに広げ、37 で一晩インキュベートする。あるいは、30 で24~36時間または25 で48時間インキュベートする。

50

【1552】

次いで、単一コロニーを使用し、適切な抗生物質を用いて5 mLのLB成長培地を接種し、5時間成長させる(250 RPM、37)。次いで、これを使用して、200 mLの培養培地を接種し、同じ条件下で一晩成長させる。

【1553】

プラスミドを単離するために(最大850 µg)、製造業者の指示に従ってInvitrogen PURELINK(商標)HiPure Maxiprep Kit(Carlsbad, CA)を用いてマキシプレップを行う。

【1554】

インビトロ転写(IVT)のためのcDNAを生成するために、プラスミド(この例は図3に示される)を、XbaI等の制限酵素を用いてまず線形化する。XbaIでの典型的な制限消化には、以下が含まれる: プラスミド1.0 µg; 10倍緩衝液1.0 µL; XbaI 1.5 µL; dH₂O最大10 µL; 37で1時間のインキュベーション。実験室規模(5 µg未満)で行う場合、製造業者の指示に従ってInvitrogenのPURELINK(商標)PCR Micro Kit(Carlsbad, CA)を用いて、反応物を浄化する。より大規模な精製は、Invitrogenの標準的PURELINK(商標)PCR Kit(Carlsbad, CA)等、より大きな充填容量を有する製品を用いて行う必要があり得る。浄化した後、線形化されたベクターを、NanoDropを用いて定量化し、アガロースゲル電気泳動を用いて分析して線形化を確認する。

10

20

【1555】

非限定的な例として、G-CSFは、目的とするポリペプチドを表し得る。実施例1~5に概説されるステップに使用される配列を、表12に示す。開始コドン(ATG)は、表12の各配列中に下線で示されていることに留意されたい。

【1556】

表12. G-CSFの配列

【1557】

【表 0012 - 1】

配列番号	説明
33894	cDNA配列: ATGGCTGGACCTGCCACCCAGAGCCCATGAAGCTGATGGCCCTGCAGCTGCTGTGTGG CACAGTGCACCTGGACAGTGCAGGAAGCCACCCCTGGGCCCTGCCAGTCCCTGCC CAGAGCTTCCTGCTCAAGTGTCTTAGAGCAAGTGAAGGATCCAGGGCGATGGCGCAGCG CTCCAGGAGAAGCTGTGTGCCACCTACAAGCTGTGCCACCCGAGGAGCTGGTGTGCTC GGACACTCTCTGGGCATCCCTGGGCTCCCTGAGCAGCTGCCAGCCAGGCCCTGCAG CTGGCAGGCTGCTTGAGCCAATCCATAGCGGCTTTTCTCTACCAGGGGCTCCTGCAG GCCCTGGAAGGGATCTCCCGAGTTGGGTCCACCTTGGACACTGCAGCTGGACGTC GCCGACTTTGCCACCACCTCTGGCAGCAGATGGAAGAACTGGGAATGGCCCTGCCCTG CAGCCACCCAGGGTGCATGCCGGCTTCGCTCTGCTTTCCAGCGCCGGGAGGAGGG GTCTGGTTGCCTCCCATCTGCAGAGCTTCTGGAGGTGTCGTACCGGTTCTACGCCAC CTTGCCAGCCCTGA
33895	T7ポリメラーゼ部位、AfeIおよびXba制限部位を有するcDNA: TAATACGACTCACTATA GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATAAAGAGCCACC ATGGCTGGACCTGCCACCCAGAGCCCATGAAGCTGATGGCCCTGCAGCTGCTGTGTGG CACAGTGCACCTGGACAGTGCAGGAAGCCACCCCTGGGCCCTGCCAGTCCCTGCC CAGAGCTTCCTGCTCAAGTGTCTTAGAGCAAGTGAAGGATCCAGGGCGATGGCGCAGCG CTCCAGGAGAAGCTGTGTGCCACCTACAAGCTGTGCCACCCGAGGAGCTGGTGTGCTC GGACACTCTCTGGGCATCCCTGGGCTCCCTGAGCAGCTGCCAGCCAGGCCCTGCAG CTGGCAGGCTGCTTGAGCCAATCCATAGCGGCTTTTCTCTACCAGGGGCTCCTGCAG GCCCTGGAAGGGATCTCCCGAGTTGGGTCCACCTTGGACACTGCAGCTGGACGTC GCCGACTTTGCCACCACCTCTGGCAGCAGATGGAAGAACTGGGAATGGCCCTGCCCTG CAGCCACCCAGGGTGCATGCCGGCTTCGCTCTGCTTTCCAGCGCCGGGAGGAGGG GTCTGGTTGCCTCCCATCTGCAGAGCTTCTGGAGGTGTCGTACCGGTTCTACGCCAC CTTGCCAGCCCTGA AGCGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCCTTGGCCATGCCCTTCTTCTCCCTTGCACCTG TACCTCTTGGTCTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGCGCCGCTCGAGCATGCATCTAG A
33896	T7ポリメラーゼ部位、AfeIおよびXba制限部位を含有する最適化さ れた配列 TAATACGACTCACTATA GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATAAAGAGCCACC ATGGCCGGTCCCGGACCCAAAGCCCATGAAACTTATGGCCCTGCAGTTGCTTTGG CACTCGGCCCTGGACAGTCCAAGAAGCGACTCCTCTGGACCTGCCTCATCGTTGCCG CAGTCATTCCTTTGAAGTGTCTGGAGCAGGTGCGAAAGATCCAGGGCGATGGAGCCGCA CTCCAAGAGAAGCTCTGCGGACATACAACCTTGGCATCCGAGGAGCTCGTACTGCTC GGGCACAGCTTGGGGATTCCCTGGGCTCCTCTCTGCTCCTGTCGTCGAGGCTTTGCAG TTGGCAGGGTGCCTTTCCAGCTCACTCCGGTTTGTCTTGTATCAGGGACTGCTGCAA

10

20

30

【表 0 0 1 2 - 2】

	GCCCTTGAGGGAATCTCGCCAGAATTGGGCCGACGCTGGACAGTTCAGCTCGACGTG GCGGATTTCCGAACAACCATCTGGCAGCAGATGGAGGAACTGGGGATGGCACCCGCGCTG CAGCCCACGCAGGGGCAATGCCGCCCTTTGCGTCCGCGTTTCAGCGCAGGGCGGGTGA GTCCCTCGTAGCGAGCCACCTTCAATCATTTTTGGAAGTCTGTACCGGGTGCTGAGACAT CTTGCGCAGCCGTA AGCGCTGCCTTCTGCGGGGCTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCCCTTGCACCTG TACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGCGGCCGCTCGAGCATGCATCTAG A
33897	mRNA配列(転写されたもの) GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAGUAAGAAGAAAUAAGAGCCACC AUGGCCGGUCCCGCACCCTCAAGCCCAUGAAACUUAUGGCCUGCAGUUGCUUUGG CACUCGCCCCUCUGGACAGUCCAAGAAGCGACUCCUCUGGACUCCUCAUCGUUGCCG CAGUCAUUCUUUAAGUGUGGAGCAGGAGCGAAAGAUUCAGGGCGAUGGAGCCGCA CUCCAAGAGAAGCUCUGCGGACAUACAACUUUGCCAUCCGAGGAGCUCGUACUGCUC GGGCACAGCUUGGGAUCCUGGGUCCUCUCUGUCCUGCCGCGAGGCUUUGCAG UUGGCAGGGUGCCUUCCAGCACCACUCCGGUUUGUUAUCAGGGACUGCUGCAA GCCUUGAGGGAUUCGCGAGAAUUGGCCCGACGUGGACAGUUGCAGCUCGACGUG GCGGAUUCGCAACAACCAUCUGGAGCAGAUUGGAGGAACUGGGGAUGGCACCCGCGUG CAGCCCACGCAGGGGCAUUGCCGCCUUUGCGUCCGGUUUCAGCGCAGGGCGGGGGA GUCCUCGUAGCGAGCCACCUCAUCAUUUUUGGAAGUCUGUACCGGGUGCUGAGACAU CUUGCGCAGCCGUGA AGCGCUGCCUUCUGGGGGUUGCCUUCUGGCAUGCCUUCUUCUCCUUGCACCUG UACCUCUUGGUCUUUGAAUAAAGCCUGAGUAGGAAG

10

20

30

40

50

【 1 5 5 9 】

実施例 2 : cDNA 産生のための PCR

cDNA の調製のための PCR 手順を、Kapa Biosystems (Woburn, MA) による 2 x KAPA HIFI (商標) HotStart Ready Mix を用いて行う。このシステムには、2 x KAPA Ready Mix 12.5 μL、順方向プライマー (10 μM) 0.75 μL、逆方向プライマー (10 μM) 0.75 μL、鋳型 cDNA 100 ng、および 25.0 μL に希釈した dH₂O が含まれる。反応条件は、95 °C で 5 分間、98 °C で 20 秒間を 25 サイクル、その後 58 °C で 15 秒間、続いて 72 °C で 45 秒間、次いで 72 °C で 5 分間、次いで 4 °C で終了までである。

【 1 5 6 0 】

本発明の逆方向プライマーは、mRNA におけるポリ A₁₂₀ のためのポリ T₁₂₀ を組み込む。より長いまたは短いポリ (T) 路を有する他の逆方向プライマーを使用して

、 mRNA におけるポリ (A) 尾部の長さを調節することができる。

【 1 5 6 1 】

反応物を、製造業者の指示に従って Invitrogen の PURE LINK (商標) PCR Micro Kit (Carlsbad , CA) を用いて浄化する (5 μg まで) 。より大規模な反応は、より大容量の製品を用いて浄化が必要がある。浄化した後、cDNA を、NANODROP (商標) を用いて定量化し、アガロースゲル電気泳動によって分析して、cDNA が予測した大きさであることを確認する。次いで、cDNA を、シーケンシング分析に出した後に、インビトロ転写反応を進める。

【 1 5 6 2 】

実施例 3 . インビトロ転写 (I V T)

インビトロ転写反応により、修飾ヌクレオチドまたは修飾 RNA を含有する mRNA を生成する。投入するヌクレオチドリホスフェート (NTP) 混合物は、天然および非天然の NTP を用いて自家作製したものである。

【 1 5 6 3 】

典型的なインビトロ転写反応物には、次のものが含まれる。

- 1 . 鋳型 cDNA 1 . 0 μg
- 2 . 10 倍転写緩衝液 (400 mM Tris - HCl pH 8 . 0 , 190 mM MgCl₂ , 50 mM DTT , 10 mM スペルミジン) 2 . 0 μL
- 3 . カスタム NTP (25 mM ずつ) 7 . 2 μL
- 4 . RNase 阻害剤 20 U
- 5 . T7 RNA ポリメラーゼ 3000 U
- 6 . dH₂O 最大 20 . 0 μL
- 7 . 37 °C で 3 時間 ~ 5 時間のインキュベーション。

【 1 5 6 4 】

粗製 I V T 混合物を、翌日の浄化のために 4 °C で一晩保管され得る。次いで、1 U の RNase 不含 DNase を使用して、元の鋳型を消化させる。37 °C で 15 分間のインキュベーションの後、mRNA を、製造業者の指示に従って Ambion の MEGACLEAR (商標) Kit (Austin , TX) を用いて精製する。このキットは、最大 500 μg の RNA を精製することができる。浄化させた後、RNA を、NanoDrop を用いて定量化し、アガロースゲル電気泳動によって分析して、RNA が適正な大きさであること、および RNA の分解が生じていないことを確認する。

【 1 5 6 5 】

実施例 4 . mRNA の酵素キャッピング

mRNA のキャッピングを、次のように行い、混合物には、I V T RNA が 60 μg ~ 180 μg および dH₂O が最大 72 μL 含まれる。混合物を、65 °C で 5 分間インキュベートして RNA を変性させ、その後すぐに氷上に移す。

【 1 5 6 6 】

このプロトコルは、次いで、10 倍キャッピング緩衝液 (0 . 5 M Tris - HCl (pH 8 . 0) , 60 mM KCl , 12 . 5 mM MgCl₂) (10 . 0 μL) , 20 mM GTP (5 . 0 μL) , 20 mM S - アデノシルメチオニン (2 . 5 μL) , RNase 阻害剤 (100 U) , 2' - O - メチルトランスフェラーゼ (400 U) , ワクシニアキャッピング酵素 (グアニリルトランスフェラーゼ) (40 U) , dH₂O (28 μL まで) , および 60 μg の RNA については 37 °C で 30 分間のインキュベーションまたは 180 μg の RNA では最大 2 時間のインキュベーションを伴う。

【 1 5 6 7 】

次いで、mRNA を、製造業者の指示に従って Ambion の MEGACLEAR (商標) Kit (Austin , TX) を用いて精製する。浄化させた後、RNA を、NANODROP (商標) (ThermoFisher , Waltham , MA) を用いて定量化し、アガロースゲル電気泳動によって分析して、RNA が適正な大きさであること、および RNA の分解が生じていないことを確認する。また、配列決定のための cDNA を生

10

20

30

40

50

成するために、RNA産物に、逆転写PCRを実行して配列決定を行ってもよい。

【1568】

実施例5. ポリAテーリング反応

cDNAにポリTがない場合、最終産物を浄化する前に、ポリAテーリング反応を行う必要がある。これは、キャップされたIVT RNA (100 μL)、RNase阻害剤 (20 U)、10倍テーリング緩衝液 (0.5 M Tris-HCl (pH 8.0)、2.5 M NaCl、100 mM MgCl₂) (12.0 μL)、20 mM ATP (6.0 μL)、ポリAポリメラーゼ (20 U)、dH₂O 最大123.5 μLを混合し、37 で30分間インキュベートすることによって行う。ポリA尾部が既に転写物中に存在する場合、テーリング反応を省略し、直接AmbionのMEGACLEAR (商標) kit (Austin, TX) (最大500 μg)での浄化に進んでもよい。ポリAポリメラーゼは、好ましくは、酵母に発現される組み換え酵素である。

10

【1569】

本明細書において実行および記載される研究においては、ポリA尾部は、160ヌクレオチド長を含むように、IVT鑄型にコードされる。しかしながら、ポリAテーリング反応の進行性または完全性は、常に正確に160個のヌクレオチドをもたらすわけではないことを理解されたい。したがって、約160ヌクレオチド、例えば、約150~165、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、または165のポリA尾部は、本発明の範囲内である。

20

【1570】

実施例6. 天然の5'キャップおよび5'キャップ類似体

修飾RNAの5'キャッピングは、製造業者のプロトコルに従って、次の化学的RNAキャップ類似体を用いたインビトロ転写反応の際に付随して完了し得、5'グアノシンキャップ構造が生成される：3'-O-Me-m7G(5')ppp(5')G[ARCAキャップ]、G(5')ppp(5')A、G(5')ppp(5')G、m7G(5')ppp(5')A、m7G(5')ppp(5')G (New England Biolabs, Ipswich, MA)。修飾RNAの5'キャッピングは、ワクシニアウイルスキャッピング酵素を用いて転写後に完了し、「キャップ0」構造：m7G(5')ppp(5')G (New England Biolabs, Ipswich, MA)を生成し得る。キャップ1構造は、ワクシニアウイルスキャッピング酵素および2'-Oメチルトランスフェラーゼの両方を用いて生成され得、m7G(5')ppp(5')G-2'-O-メチルが得られる。キャップ2構造は、2'-Oメチルトランスフェラーゼを用いて、5'末端から3番目のヌクレオチドの2'-O-メチル化の後に、キャップ1構造から生成され得る。キャップ3構造は、2'-Oメチルトランスフェラーゼを用いて、5'末端から4番目のヌクレオチドの2'-O-メチル化の後に、キャップ2構造から生成され得る。酵素は、好ましくは組み換え源に由来する。

30

【1571】

哺乳動物細胞にトランスフェクトする場合、修飾mRNAは、12~18時間、または18時間を超える、例えば、24、36、48、60、72、もしくは72時間を超える安定性を有する。

40

【1572】

実施例7. キャッピング

A. タンパク質発現アッセイ

ARCA (3'-O-Me-m7G(5')ppp(5')G)キャップ類似体またはキャップ1構造を含有する、ヒトG-CSFをコードする合成mRNA (cDNAは配列番号33894に示され、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾されたmRNA配列は配列番号33897に示され、約160ヌクレオチド (nucleotide) 長のポリA尾部は配列内には示されない)を、等濃度でヒト初代ケラチノサイトにトランスフェクトすることができる。トランスフェクションの6、12、24、および36時間後に、培養培地に分泌されたG

50

- C S Fの量を、E L I S Aによってアッセイすることができる。培地中により高レベルのG - C S Fを分泌する合成m R N Aは、より高度は翻訳的にコンピテントなキャップ構造を有する合成m R N Aに対応する。

【1573】

B . 純度分析合成

A R C Aキャップ類似体またはキャップ1構造の粗製合成産物を含有する、ヒトG - C S Fをコードする合成m R N A (c D N Aは配列番号33894に示され、各シトシンにおける5 - メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾されたm R N A配列は配列番号33897に示され、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない)を、変性アガロース - 尿素ゲル電気泳動またはH P L C分析を用いて、純度について比較することができる。電気泳動により単一の集約された帯域を有する合成m R N Aは、複数の帯域または筋状の帯域を有する合成m R N Aと比較して、より高い純度の産物に対応する。単一のH P L Cピークを有する合成m R N Aもより高い純度の産物に対応する。より高効率のキャッピング反応により、より純粋なm R N A集団が得られる。

10

【1574】

C . サイトカイン分析

A R C Aキャップ類似体またはキャップ1構造を含有する、ヒトG - C S Fをコードする合成m R N A (c D N Aは配列番号33894に示され、各シトシンにおける5 - メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換により完全に修飾されたm R N A配列は配列番号33897に示され、約160ヌクレオチド長のポリA尾部は配列内に示されない)を、複数の濃度でヒト初代ケラチノサイトにトランスフェクトすることができる。トランスフェクションの6、12、24、および36時間後に、培養培地に分泌されたT N F - およびI F N - 等の炎症促進性サイトカインの量を、E L I S Aによってアッセイすることができる。培地中により高レベルの炎症促進性サイトカインを分泌する合成m R N Aは、免疫活性化キャップ構造を有する合成m R N Aに対応する。

20

【1575】

D . キャッピング反応効率

A R C Aキャップ類似体またはキャップ1構造を含有する、ヒトG - C S Fをコードする合成m R N A (c D N Aは配列番号33894に示される、5 - メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換により完全に修飾されたm R N A配列は各シトシンにおける配列番号33897に示され、約160ヌクレオチド長のポリA尾部は、配列内に示されない)を、キャップされたm R N Aのヌクレアーゼ処理の後に、L C - M Sによってキャッピング反応効率について分析することができる。キャップされたm R N Aのヌクレアーゼ処理により、L C - M Sによって検出可能な遊離ヌクレオチドとキャップされた5' - 5 - トリホスフェートキャップ構造の混合物が得られる。L C - M Sスペクトル上のキャップされた生成物の量は、反応からの全m R N Aの割合として表すことができ、キャッピング反応効率に対応するであろう。より高いキャッピング反応効率を有するキャップ構造は、L C - M Sにより、より高い量のキャップされた生成物を有するであろう。

30

40

【1576】

実施例8 . 修飾RNAまたはR T P C R産物のアガロースゲル電気泳動

個々の修飾RNA (20 μ L体積中200 ~ 400 ng) または逆転写されたP C R産物 (200 ~ 400 ng) を、非変性1 . 2 %アガロースE - ゲル (I n v i t r o g e n , C a r l s b a d , C A) のウェルに充填し、製造業者のプロトコルに従って12 ~ 15分間泳動させる。

【1577】

実施例9 . N a n o d r o p 修飾RNAの定量化およびUVスペクトルデータ

T E緩衝液 (1 μ L) 中の修飾RNAを、N a n o d r o p UV吸光読み取りに使用して、インビトロ転写反応からの各RNAの収率を定量化する。

50

【1578】

実施例10. リポイドを用いた修飾mRNAの製剤化

修飾mRNA (mmRNA)を、細胞に添加する前に、設定された比率でmmRNAとリポイドとを混合することによってインビトロでの実験用に製剤化する。インビボ製剤は、身体全体への循環を促進するために、追加の成分の添加を要する場合がある。インビボでの働きに好適な粒子を形成するこれらのリポイドの能力を試験するために、siRNA-リポイド製剤に使用される標準的な製剤化プロセスを、起始点として使用した。初期mmRNA-リポイド製剤は、42%リポイド、48%コレステロール、および10%PEGから構成される粒子からなり得、比率のさらなる最適化が可能である。粒子の形成後にmmRNAを添加し、複合体と一体化させる。カプセル封入効率を、標準的な色素排除アッセイを用いて判定する。

10

【1579】

実施例11~15の材料および方法

A. 脂質合成

6つの脂質、DLin-DMA、DLin-K-DMA、DLin-KC2-DMA、98N12-5、C12-200、およびDLin-MC3-DMAを、修飾RNAとともに製剤化するために、当技術分野で概説される方法によって合成した。DLin-DMAおよび前駆体を、Heyes et al, J. Control Release, 2005, 107, 276-287に記載されるように合成した。DLin-K-DMAおよびDLin-KC2-DMA、ならびに前駆体を、Semple et al, Nature Biotechnology, 2010, 28, 172-176に記載されるように合成した。98N12-5および前駆体を、Akinç et al, Nature Biotechnology, 2008, 26, 561-569に記載されるように合成した。

20

【1580】

C12-200および前駆体を、Love et al, PNAS, 2010, 107, 1864-1869に概説される方法に従って合成した。2-エポキシドデカン(5.10g、27.7mmol、8.2当量)を、Amine 200(0.723g、3.36mmol、1当量)および攪拌子を含有するバイアルに添加した。バイアルを密封し、80℃に温めた。反応物を、80℃で4日間攪拌した。次いで、混合物を、純粋ジクロロメタン(DCM)からDCM:MeOH 98:2の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物をRP-HPLCによってさらに精製して、所望の化合物を得た。

30

【1581】

DLin-MC3-DMAおよび前駆体を、参照により全体が本明細書に組み込まれるWO2010054401号に記載の手順に従って合成した。10mLのDMF中のジリノレイルメタノール(1.5g、2.8mmol、1当量)、N,N-ジメチルアミノ酪酸(1.5g、2.8mmol、1当量)、DIPEA(0.73mL、4.2mmol、1.5当量)、およびTBTU(1.35g、4.2mmol、1.5当量)の混合物を、室温で10時間攪拌した。次いで、反応混合物をエーテル中に希釈し、水で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、DCMからDCM:MeOH 98:2の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。続いて、標的化合物を、さらなるRP-HPLC精製に供し(これはYMC-Pack C4カラムを用いて行った)、標的化合物を得た。

40

【1582】

B. 修飾RNAナノ粒子の製剤化

合成脂質、1,2-ジステアロイル-3-ホスファチジルコリン(DSPC)(Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL)、コレステロール(Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany)、および[3'-((1,2-ジミリストイル-3-プロパノキシ)-カルボキサミド-プロピル)-

50

-メトキシ-ポリオキシエチレン(PEG-c-DOMG)(NOF, Bouwelen, Belgium)の溶液を、エタノール中50mMの濃度で調製し、-20で保管した。脂質を合わせて、50:10:38.5:1.5(脂質:DSPC:コレステロール:PEG-c-DOMG)のモル比を得、25mMの最終脂質濃度までエタノールで希釈した。水中1~2mg/mLの濃度の修飾mRNAの溶液を、pH3で50mMのクエン酸ナトリウム緩衝液中に希釈して、修飾mRNAのストック溶液を形成した。合成脂質溶液と修飾mRNA溶液を、10:1、15:1、20:1、および30:1の総脂質対修飾mRNAの重量比で合わせることによって、脂質および修飾mRNAの製剤を調製した。脂質エタノール溶液を、修飾mRNA水溶液に迅速に注入して、33%のエタノールを含有する懸濁液を得た。溶液は、手動(MI)またはシリンジポンプ(SP)を用いてのいずれかで注入した(Harvard Pump 33 Dual Syringe Pump Harvard Apparatus Holliston, MA)。

10

【1583】

エタノールを除去し、緩衝液交換を達成するために、製剤を、10kDの分子量カットオフ(MWCO)で、Slide-A-Lyzerカセット(Thermo Fisher Scientific Inc. Rockford, IL)を用いて、一次産物の200倍の体積でpH7.4においてリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に対して2回透析した。1回目の透析は、室温で3時間行い、次いで、製剤を4で一晩透析した。結果として得られたナノ粒子懸濁液を、0.2μmの滅菌フィルター(Sarstedt, Numbrecht, Germany)を通して濾過してガラスバイアルに入れ、圧着密閉した。

20

【1584】

C. 製剤の特徴付け

Zetasizer Nano ZS(Malvern Instruments Ltd, Malvern, Worcestershire, UK)を使用して、修飾mRNAナノ粒子の粒径、多分散指標(PDI)、およびゼータ電位を、粒径の判定時は1倍PBS中、およびゼータ電位の判定時は15mMのPBS中において、判定した。

【1585】

紫外可視分光法を用いて、修飾mRNAナノ粒子製剤の濃度を判定した。1倍PBS中に希釈した100μLの製剤を、900μLの4:1(v/v)のメタノールとクロロホルムの混合物に添加した。混合した後、溶液の吸光度スペクトルを、DU 800分光光度計(Beckman Coulter, Beckman Coulter, Inc., Brea, CA)において、230nm~330nmで記録した。ナノ粒子製剤中の修飾RNAの濃度を、製剤に使用した修飾RNAの減衰係数および260nmの波長での吸光度と330nmの波長でのベースラインとの間の差に基づいて計算した。

30

【1586】

QUANT-IT(商標)RIBOGREEN(登録商標)RNAアッセイ(Invitrogen Corporation Carlsbad, CA)を用いて、ナノ粒子による修飾RNAのカプセル封入を評価した。試料を、TE緩衝液(10mM Tris-HCl、1mM EDTA、pH7.5)中約5μg/mLの濃度に希釈した。50μLの希釈試料を、ポリスチレン96ウェルプレートに移し、次いで、50μLのTE緩衝液または50μLの2%Triton X-100溶液のいずれかを添加した。プレートを37の温度で15分間インキュベートした。RIBOGREEN(登録商標)試薬を、TE緩衝液中1:100で希釈し、100μLのこの溶液を、各ウェルに添加した。蛍光強度を、約480nmの励起波長および約520nmの発光波長で、蛍光プレートリーダー(Wallac Victor 1420 Multilabel Counter; Perkin Elmer, Waltham, MA)を用いて測定した。試薬ブランクの蛍光値を、各試料のそれぞれのものから差し引き、遊離修飾RNAの割合(%)は、無傷な試料(Triton X-100の添加なし)の蛍光強度を分断した試料(Triton X-100の添加によって引き起こされた)の蛍光値で除すことによって判定した

40

50

。

【1587】

D. インビトロインキュベーション

ヒト胎児腎臓上皮 (HEK293) および肝細胞癌上皮 (HepG2) 細胞 (LGC standards GmbH, Wesel, Germany) を、96-ウェルプレート (Greiner Bio-one GmbH, Frickenhausen, Germany) に播種し、HEK293細胞のプレートは1型コラーゲンで事前コーティングされていた。100 μ Lの細胞培養培地中、HEK293は1ウェル当たり30,000細胞の密度で播種し、HepG2は35,000細胞の密度で播種した。HEK293については、細胞培養培地は、2mMのL-グルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウム、および1x非必須アミノ酸 (Biochrom AG, Berlin, Germany) 、ならびに1.2mg/mLの重炭酸ナトリウム (Sigma-Aldrich, Munich, Germany) を添加した、DMEM、10%FCSであり、HepG2については、培養培地は、2mM L-グルタミン、1mM ピルビン酸ナトリウム、および1x非必須アミノ酸 (Biochrom AG, Berlin, Germany) を添加した、MEM (Gibco Life Technologies, Darmstadt, Germany) 、10%FCSであった。mCherry mRNA (mRNA配列は配列番号33898に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1) を、細胞を播種した直後に四重に添加し、インキュベートした。インビトロ転写 (IVT) に使用される、T7プロモーター、5'非翻訳領域 (UTR) 、および3'UTRを有するmCherry cDNAを、配列番号33899に示す。mCherry mRNAを、各シトシンにおける5meCおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で修飾した。

10

20

30

40

50

【1588】

培養培地上清を96ウェルPro-Bind U底プレート (Beckton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany) に移すことによって、細胞を収集した。細胞を、半量のトリプシン/EDTA (Biochrom AG, Berlin, Germany) でトリプシン化し、それぞれの上清とともにプールし、1回量のPBS/2%FCS (いずれもBiochrom AG, Berlin, Germany) /0.5%ホルムアルデヒド (Merck, Darmstadt, Germany) を添加することによって固定した。次いで、試料を、LSRIIサイトメーター (Beckton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany) において、532nmの励起レーザーおよびPE-Texas Red用の610/20フィルターを用いてフローサイトメーター測定にかけた。すべてのイベントの平均蛍光強度 (MFI) および4つの独立したウェルの標準偏差を、分析した試料について提示する。

【1589】

実施例11. ナノ粒子製剤の精製

HEK293およびHepG2においてDLin-KC2-DMAおよび98N12-5のナノ粒子製剤を試験し、平均蛍光強度 (MFI) が脂質と修飾RNAの比、および/または精製に依存するかどうかを判定した。DLin-KC2-DMAの3つの製剤と98N12-5の2つの製剤を、シリンジポンプを用いて表13に記載される仕様に生成した。精製試料は、SEPHADEX (商標) G-25 DNAグレード (GE Healthcare, Sweden) によって精製した。精製の前および後 (aP) の各製剤を、24ウェルプレートにおいて、1ウェル当たり250ngの修飾RNAの濃度で試験した。各製剤およびバックグラウンド試料についてフローサイトメーターによって分析したときにFL4チャンネルのマーカーが陽性である細胞の割合 (FL4陽性%) 、ならびに各製剤およびバックグラウンド試料についてのFL4チャンネルのマーカーのMFIを、表14に示す。精製されている製剤は、精製前に試験した製剤よりもわずかに高いMFIを有した。

【 1 5 9 0 】

表 1 3 . 製 剤

【 1 5 9 1 】

【 表 0 0 1 3 】

薬剤番号	薬剤	修飾RNA 長さ 塩基	ナノ粒子径(nm)
NPA 001 1	DLin-KC2-DMA	10	155nm PDI:0.08
NPA 001 1 sp	DLin-KC2-DMA	10	111nm PDI:0.11
NPA 002 1	DLin-KC2-DMA	15	140nm PDI:0.11
NPA 002 1 sp	DLin-KC2-DMA	15	125nm PDI:0.12
NPA 003 1	DLin-KC2-DMA	20	114nm PDI:0.08
NPA 003 1 sp	DLin-KC2-DMA	20	104nm PDI:0.06
NPA 005 1	98N12-5	15	127nm PDI:0.12
NPA 005 1 sp	98N12-5	15	134nm PDI:0.17
NPA 006 1	98N12	20	126nm PDI:0.08
NPA 006 1 sp	98N12	20	148nm PDI:0.13

10

【 1 5 9 2 】

表 1 4 . HEK293およびHepG2、24ウェル、250ngの修飾RNA / ウェル

【 1 5 9 3 】

【 表 0 0 1 4 】

薬剤	HEK293		HepG2	
	FL4 MFI	FL4 MFI	FL4 MFI	FL4 MFI
未処理	0.33	0.40	0.25	0.30
NPA 001 1	62.42	6.68	1.49	0.41
NPA 001 sp	87.32	9.02	3.23	0.53
NPA 002 1	91.28	9.90	4.43	0.59
NPA 002 sp	92.68	14.02	5.07	0.90
NPA 003 1	87.76	11.76	6.83	0.88
NPA 003 sp	88.88	15.46	8.73	1.06
NPA 005 1	60.60	4.76	1.83	0.46
NPA 005 sp	38.64	5.16	1.52	0.46
NPA 006 1	54.19	13.16	1.30	0.60
NPA 006 sp	49.97	13.74	1.27	0.61

20

【 1 5 9 4 】

実施例 1 2 . 濃度応答曲線

30

98N12-5 (NPA-005) および DLin-KC2-DMA (NPA-003) のナノ粒子製剤を、種々の濃度で試験して、広範な濃度にわたり、FL4またはmCherry (mRNA配列は配列番号33898に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1; 5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) のMFIを判定した。試験した製剤を表15に概要説明する。98N12-5のナノ粒子製剤の最適な濃度を判定するために、様々な濃度の製剤化された修飾RNA (1ウェル当たり100ng、10ng、1.0ng、0.1ng、および0.01ng) を、24ウェルプレートのHEK293において試験し、各用量のFL4 MFIの結果を表16に示す。同様に、DLin-KC2-DMAのナノ粒子製剤の最適な濃度を判定するために、様々な濃度の製剤化された修飾RNA (1ウェル当たり250ng、100ng、10ng、1.0ng、0.1ng、および0.01ng) を、24ウェルプレートのHEK293において試験し、各用量のFL4 MFIの結果を表17に示す。DLin-KC2-DMAのナノ粒子製剤も、様々な濃度の製剤化された修飾RNA (1ウェル当たり250ng、100ng、および30ng) で24ウェルプレートのHEK293において試験し、FL4 MFIの結果を表18に示す。98N12-5については1ng / ウェルの用量、およびDLin-KC2-DMAについては10ng / ウェルの用量が、バックグラウンドのFL4 MFIに類似していることがわかった。

40

【 1 5 9 5 】

濃度がバックグラウンドにどの程度類似しているかを判定するために、mCherry

50

発現の検出用に最適化されたフィルターセットを有するフローサイトメーターを利用し、バックグラウンドレベルと比較して増加した感受性で結果を得ることができた。25 ng / ウェル、0.25 ng / ウェル、0.025 ng / ウェル、および0.0025 ng / ウェルの用量を、98N12-5 (NPA-005) およびDLin-KC2-DMA (NPA-003) について分析して、mCherryのMFIを判定した。表19に示されるように、0.025 ng / ウェルおよびそれ以下の濃度は、約386.125であるmCherryのバックグラウンドMFIレベルに類似している。

【1596】

表15. 製剤

【1597】

【表0015】

10

製剤番号	NPA-003	NPA-005
脂質	DLin-KC2-DMA	98N12-5
脂質/RNA 重量 /重量	20	15
平均粒径	114nm PDI:0.08	106nm PDI: 0.12

20

30

40

【1598】

表16. HEK293、NPA-005、24ウェル、n = 4

50

【 1 5 9 9 】
【 表 0 0 1 6 】

製剤	FL4 MFI
未処理対照	0.246
NPA-005 100 ng	2.2175
NPA-005 10 ng	0.651
NPA-005 1.0 ng	0.28425
NPA-005 0.1 ng	0.27675
NPA-005 0.01 ng	0.2865

10

20

30

40

【 1 6 0 0 】
表 1 7 . H E K 2 9 3 、 N P A - 0 0 3 、 2 4 ウェル、 n = 4
【 1 6 0 1 】

【表 0 0 1 7】

製剤	FL4 MFI
未処理対照	0.3225
NPA-003 250 ng	2.9575
NPA-003 100 ng	1.255
NPA-003 10 ng	0.40025
NPA-003 1 ng	0.33025
NPA-003 0.1 ng	0.34625
NPA-003 0.01 ng	0.3475

10

20

30

【 1 6 0 2 】

表 1 8 . H E K 2 9 3 、 N P A - 0 0 3 、 2 4 ウェル、 n = 4

40

【 1 6 0 3 】

【表 0 0 1 8】

製剤	FL4 MFI
未処理対照	0.27425
NPA-003 250 ng	5.6075
NPA-003 100 ng	3.7825
NPA-003 30 ng	1.5525

10

20

30

【 1 6 0 4 】

表 1 9 . 濃度および M F I

40

【 1 6 0 5 】

【表 0 0 1 9】

製剤	MFI mCherry	
	NPA-003	NPA-005
25ng/ウェル	11963.25	12256.75
0.25ng/ウェル	1349.75	2572.75
0.025ng/ウェル	459.50	534.75
0.0025ng/ウェル	310.75	471.75

10

20

30

【1606】

実施例 13 . 手動注入およびシリンジポンプ製剤

40

D L i n - K C 2 - D M A および 9 8 N 1 2 - 5 の 2 つ の 製 剤 を 、 手 動 注 入 (M I) およびシリンジポンプ注入 (S P) によって調製し、バックグラウンド試料とともに分析して、異なる製剤の m C h e r r y (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 8 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) の M F I を比較した。表 2 0 は、シリンジポンプ製剤が、同じ脂質および脂質 / R N A 比の手動注入製剤と比較して、高い M F I を有したことを示す。

【1607】

表 2 0 . 製剤および M F I

【1608】

50

【表 0020】

製剤番号	脂質	脂質/RNA 重量/重量	平均粒径 (nm)	製剤化の方 法	MFI
未処理対照	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	674.67
NPA-002	DLin-KC2-DMA	15	140nm PDI:0.11	MI	10318.25
NPA-002-2	DLin-KC2-DMA	15	105nm PDI:0.04	SP	37054.75
NPA-003	DLin-KC2-DMA	20	114nm PDI:0.08	MI	22037.5
NPA-003-2	DLin-KC2-DMA	20	95nm PDI:0.02	SP	37868.75
NPA-005	98N12-5	15	127nm PDI:0.12	MI	11504.75
NPA-005-2	98N12-5	15	106nm PDI:0.07	SP	9343.75
NPA-006	98N12-5	20	126nm PDI:0.08	MI	11182.25
NPA-006-2	98N12-5	20	93nm PDI:0.08	SP	5167

10

【1609】

実施例 14 . 脂質ナノ粒子製剤

DLin-DMA、DLin-K-DMA、DLin-KC2-DMA、98N12-5、C12-200、およびDLin-MC3-DMAの製剤を、HEK293のプレートでは60ng/ウェルまたは62.5ng/ウェルの濃度で、HepG2細胞のプレートでは62.5ng/ウェルの濃度で、24時間インキュベートして、各製剤についてmCherry（配列番号33898；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾）のMFIを判定した。試験した製剤を、以下の表21に概略説明する。60ng/ウェルについては表22に、62.5ng/ウェルについては表23、24、および25に示されるように、NPA-003およびNPA-018の製剤が、最も高いmCherry MFIを有し、NPA-008、NPA-010、およびNPA-013の製剤は、バックグラウンド試料のmCherry MFI値に最も類似している。

20

【1610】

表 21 . 製剤

【1611】

【表 0021】

30

製剤番号	脂質	脂質/RNA(重量/ 重量)	平均粒径(nm)
NPA-001	DLin-KC2-DMA	10	156nm PDI:0.08
NPA-002	DLin-KC2-DMA	15	140nm PDI:0.11
NPA-002-2	DLin-KC2-DMA	15	105nm PDI:0.04
NPA-003	DLin-KC2-DMA	20	114nm PDI:0.08
NPA-003-2	DLin-KC2-DMA	20	95nm PDI:0.02
NPA-005	98N12-5	15	127nm PDI:0.12
NPA-006	98N12-5	20	126nm PDI:0.08
NPA-007	DLin-DMA	15	148nm PDI:0.09
NPA-008	DLin-K-DMA	15	121nm PDI:0.08
NPA-009	C12-200	15	138nm PDI:0.15
NPA-010	DLin-MC3-DMA	15	126nm PDI:0.09
NPA-012	DLin-DMA	20	86nm PDI:0.08
NPA-013	DLin-K-DMA	20	141nm PDI:0.03
NPA-014	C12-200	20	101nm PDI:0.06
NPA-015	DLin-MC3-DMA	20	102nm PDI:0.07

40

【1612】

表 22 . HEK293、96ウェル、60ngの修飾RNA/ウェル

【1613】

50

【表 0 0 2 2】

製剤	MFI mCherry
未処理	871.81
NPA-001	6407.25
NPA-002	14995
NPA-003	29499.5
NPA-005	3762
NPA-006	2676
NPA-007	9905.5
NPA-008	1648.75
NPA-009	2348.25
NPA-010	4426.75
NPA-012	11466
NPA-013	2098.25
NPA-014	3194.25
NPA-015	14524

10

20

30

【 1 6 1 4 】

表 2 3 . H E K 2 9 3、6 2 . 5 n g / ウェル

40

【 1 6 1 5 】

【表 0 0 2 3】

製剤	MFI mCherry
未処理	871.81
NPA-001	6407.25
NPA-002	14995
NPA-003	29499.5
NPA-005	3762
NPA-006	2676
NPA-007	9905.5
NPA-008	1648.75
NPA-009	2348.25
NPA-010	4426.75
NPA-012	11466
NPA-013	2098.25
NPA-014	3194.25
NPA-015	14524

10

20

30

【 1 6 1 6 】

表 2 4 . H E K 2 9 3、6 2 . 5 n g / ウェル

40

【 1 6 1 7 】

【表 0 0 2 4】

製剤	MFI mCherry
未処理	295
NPA-007	3504
NPA-012	8286
NPA-017	6128
NPA-003-2	17528
NPA-018	34142
NPA-010	1095
NPA-015	5859
NPA-019	3229

10

20

30

【 1 6 1 8 】

表 2 5 . H e p G 2、6 2 . 5 n g / ウェル

40

【 1 6 1 9 】

【表 0 0 2 5】

研究 1	
製剤	MFI mCherry
未処理	649.94
NPA-001	6006.25
NPA-002	8705
NPA-002-2	15860.25
NPA-003	15059.25
NPA-003-2	28881
NPA-005	1676
NPA-006	1473
NPA-007	15678
NPA-008	2976.25
NPA-009	961.75
NPA-010	3301.75
NPA-012	18333.25
NPA-013	5853
NPA-014	2257
NPA-015	16225.75
研究 2	
製剤	MFI mCherry
未処理対照	656
NPA-007	16798
NPA-012	21993
NPA-017	20377
NPA-003-2	35651
NPA-018	40154
NPA-010	2496
NPA-015	19741
NPA-019	16373

10

20

30

【 1 6 2 0 】

実施例 15 . インビボ製剤研究

40

齧歯動物 (n = 5) に、修飾 mRNA および脂質を含有する製剤の単回用量を、静脈内、皮下、または筋肉内投与する。齧歯動物に投与する修飾 mRNA は、G-CSF (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1)、エリスロポエチン (EPO) (mRNA 配列は配列番号 33900 に示される; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1)、第 IX 因子 (mRNA 配列は配列番号 33901 に示される; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1)、または mCherry (mRNA 配列は配列番号 33898 に示される; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1) から選択される。インビトロ転写 (IVT) に使用される、T7 プロモーター、5' 非翻

50

訳領域 (U T R)、および 3' U T R を有する エリスロポエチン c D N A を、配列番号 3 3 9 0 2 および配列番号 3 3 9 0 3 に示す。

【 1 6 2 1 】

各製剤はまた、D L i n - D M A、D L i n - K - D M A、D L i n - K C 2 - D M A、9 8 N 1 2 - 5、C 1 2 - 2 0 0、D L i n - M C 3 - D M A、r e L N P、A T U P L E X (登録商標)、D A C C、および D B T C のうちの 1 つから選択される脂質を含有する。齧歯動物に、1 0 0 μ g、1 0 μ g、または 1 μ g の製剤化された修飾 m R N A を注入し、試料を指定時間間隔で採取する。

【 1 6 2 2 】

ヒト G - C S F 修飾 m R N A を含有する製剤を投与した齧歯動物からの血清を、特異的 G - C S F E L I S A によって測定し、ヒト第 I X 因子修飾 R N A を投与したマウスからの血清を、特異的第 I X 因子 E L I S A または発色アッセイによって分析する。m C h e r r y 修飾 m R N A を投与したマウスからの肝臓および脾臓を、免疫組織化学 (I H C) または蛍光活性化細胞選別 (F A C S) によって分析する。対照として、1 つのマウス群にはいずれの製剤も注入せずに、それらの血清および組織を採取し、E L I S A、F A C S、および / または I H C によって分析する。

10

【 1 6 2 3 】

A . 経時変化

齧歯動物に、少なくとも 1 つの修飾 m R N A を含有する製剤を投与して、投与した製剤のタンパク質発現の経時変化を研究する。齧歯動物に、修飾 m R N A 製剤の投与の前後に指定時間間隔で採血を行って、タンパク質発現および全血球数を判定する。試料を、修飾 m R N A 製剤を皮下または筋肉内投与した齧歯動物の投与部位からも採取して、組織内のタンパク質発現を判定する。

20

【 1 6 2 4 】

B . 用量応答

齧歯動物に、少なくとも 1 つの修飾 m R N A を含有する製剤を投与して、各製剤の用量応答を判定する。齧歯動物に、修飾 m R N A 製剤の投与の前後に指定時間間隔で採血を行って、タンパク質発現および全血球数を判定する。さらに、齧歯動物を屠殺して、修飾 m R N A 製剤の内部組織への作用を分析する。試料を、修飾 m R N A 製剤を皮下または筋肉内投与した齧歯動物の投与部位からも採取して、組織内のタンパク質発現を判定する。

30

【 1 6 2 5 】

C . 毒性

齧歯動物に、少なくとも 1 つの修飾 m R N A を含有する製剤を投与して、各製剤の毒性を研究する。齧歯動物に、修飾 m R N A 製剤の投与の前後に指定時間間隔で採血を行って、タンパク質発現および全血球数を判定する。さらに、齧歯動物を屠殺して、修飾 m R N A 製剤の内部組織への作用を分析する。試料を、修飾 m R N A 製剤を皮下または筋肉内投与した齧歯動物の投与部位からも採取して、組織内のタンパク質発現を判定する。

【 1 6 2 6 】

実施例 1 6 . P L G A マイクロスフェア製剤

P L G A マイクロスフェアの製剤化に使用されるパラメータの最適化により、マイクロスフェアにカプセル封入された修飾 R N A の完全性を維持すると同時に、調整可能な放出速度および高いカプセル封入効率を可能にすることができる。粒径、回収率、およびカプセル封入効率等であるがこれらに限定されないパラメータを最適化して、最適な製剤を達成することができる。

40

【 1 6 2 7 】

A . P L G A マイクロスフェアの合成

ポリ乳酸グリコール酸 (P L G A) マイクロスフェアを、P L G A (L a c t e l、カタログ番号 B 6 0 1 0 - 2、固有粘度 0 . 5 5 ~ 0 . 7 5、5 0 : 5 0 の L A : G A)、ポリビニルアルコール (P V A) (S i g m a、カタログ番号 3 4 8 4 0 6 - 2 5 G、M W 1 3 - 2 3 k)、ジクロロメタン、および水を使用して、当技術分野で既知の水 / 油

50

／水の二重乳化法を用いて合成した。手短に、0.1 mLの水(W1)を、PLGAの濃度範囲50～200 mg/mLで、ジクロロメタン(DCM)(O1)中に溶解させた2 mLのPLGAに添加した。W1/O1エマルションを、速度4(約15,000 rpm)で30秒間均質化させた(IKA Ultra-Turrax Homogenizer, T18)。次いで、W1/O1エマルションを100～200 mLの0.3～1%のPVA(W2)に添加し、種々の速度で1分間均質化させた。製剤をそのまま3時間撹拌させ、次いで、遠心分離により洗浄した(20～25分間、4,000 rpm、4)。上清を廃棄し、PLGAのペレットを5～10 mLの水に再懸濁させ、これを2回繰り返した。各製剤の平均粒径(20～30個の粒子を表す)を、洗浄後の顕微鏡検査により判定した。表26は、PLGA濃度の増加が、より大きな粒径のマイクロスフェアをもたらしたことを示す。200 mg/mLのPLGA濃度は、14.8 μmの平均粒径をもたらした。100 mg/mLでは8.7 μmであり、50 mg/mLのPLGAでは4.0 μmの平均粒径をもたらした。

【1628】

表26. PLGA濃度の変化

【1629】

【表0026】

試料識別子	O1体積 (ml)	PLGA濃度 (mg/ml)	W2体積 (ml)	PVA濃度 (%)	速度	平均粒径 (μm)
1	2	200	100	0.3	5	14.8
2	2	100	100	0.3	5	8.7
3	2	50	100	0.3	5	4.0

【1630】

表27は、5(約20,000 rpm)から速度4(約15,000 rpm)への均質化速度の減少により、14.8 μmから29.7 μmへの粒径増加がもたらされたことを示す。

【1631】

表27. 均質化速度の変化

【1632】

【表0027】

試料識別子	O1体積 (ml)	PLGA濃度 (mg/ml)	W2体積 (ml)	PVA濃度 (%)	速度	平均粒径 (μm)
1	2	200	100	0.3	5	14.8
4	2	200	100	0.3	4	29.7

【1633】

表28は、W2の体積を増加させること(すなわち、W2:O1の比を50:1から100:1に増加させること)により、平均粒径がわずかに減少したことを示す。0.3から1重量%へのPVA濃度の変化は、PLGAマイクロスフェアの大きさにほとんど影響を及ぼさなかった。

【1634】

表28. W2の体積および濃度の変化

【1635】

【表0028-1】

試料識別子	O1体積 (ml)	PLGA濃度 (mg/ml)	W2体積 (ml)	PVA濃度 (%)	速度	平均粒径 (μm)
1	2	200	100	0.3	5	14.8
5	2	200	200	0.3	5	11.7
6	2	200	190	0.3	5	11.4
7	2	200	190	1.0	5	12.3

【1636】

B. 修飾 mRNA のカプセル封入

修飾 G - C S F mRNA (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される; 約 160

10

20

30

40

50

ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾)を、2mg/mL(W3)の濃度で水中に溶解させた。3つのバッチのPLGAマイクロスフェア製剤を、次のパラメータに従って上述のように作製した：2mg/mLで0.1mLのW3、200mg/mLで1.6mLのO1、1%で160mLのW2、ならびに第1のエマルジョン(W3/O1)は速度3で均質化、および第2のエマルジョン(W3/O1/W2)は速度5で均質化。遠心分離によって洗浄した後、製剤を液体窒素中で凍結させ、次いで3日間凍結乾燥させた。製剤のカプセル封入効率を試験するために、凍結乾燥材料を、DCM中で6時間脱製剤化(deformulated)させた後、一晚水中に抽出した。次いで、試料中の修飾RNAの濃度をOD260によって判定した。カプセル封入率は、修飾RNAの実際の量を取得し、修飾RNAの開始時の量で除すことによって計算した。試験した3つのバッチでは、59.2、49.8、および61.3のカプセル封入効率であった。

【1637】

C. PLGAマイクロスフェアにカプセル封入された修飾mRNAの完全性

修飾第IX因子mRNA(mRNA配列は配列番号33901に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾)を、種々の濃度で水中に溶解させて(W4)製剤中の充填重量パーセント(mg修飾RNA/mgPLGA*100)を変化させ、カプセル封入効率を判定した。表28のパラメータを使用して、第1のエマルジョン(W4/O1)は均質化速度4で、第2のエマルジョン(W4/O1/W2)は均質化速度5で、4つの異なるバッチのPLGAマイクロスフェア製剤を作製した。

【1638】

表28. 第IX因子PLGAマイクロスフェア製剤のパラメータ

【1639】

【表0028-2】

識別子	WT体積(mL)	第1X因子濃度(mg/mL)	第1X因子の量(μg)	O1体積(mL)	PLGA濃度(mg/mL)	W2体積(mL)	PVA濃度(%)	重量%(w%) 充填量
A	100	2.0	200.0	2.0	200	200	1.0	0.05
B	100	4.0	400.0	2.0	200	200	1.0	0.10
C	400	2.0	800.0	2.0	200	200	1.0	0.20
D	400	4.0	1600.0	2.0	200	200	1.0	0.40

【1640】

凍結乾燥させた後、PLGAマイクロスフェアを、約10μgの修飾RNAに対応するように2mLのエピンドルフ管に計量した。凍結乾燥は、PLGAマイクロスフェアの全体的な構造を破壊しないことがわかった。PLGAマイクロスフェアの充填重量パーセント(重量%)を増加させるために、漸増量の修飾RNAを試料に添加した。1.0mLのDCMを各管に添加し、次いで試料を6時間振盪させることによって、PLGAマイクロスフェアを脱製剤化した。修飾RNAの抽出のために、0.5mLの水を各試料に添加し、試料を一晚振盪させた後、試料中の修飾RNAの濃度をOD260によって判定した。抽出プロセスの回収率を判定するために、製剤化されていない第IX因子修飾mRNA(mRNA配列は配列番号33901に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾)(脱製剤化対照)をDCM中に添加し、脱製剤化プロセスに供した。表29は、試料の充填およびカプセル封入効率を示す。すべてのカプセル封入効率試料を、脱製剤化対照に対して正規化した。

【1641】

表29. 充填重量パーセントおよびカプセル封入効率

【1642】

10

20

30

40

【表 0 0 2 9】

識別子	理論上の修飾RNA 充填(重量%)	実際の修飾RNA 充填(重量%)	カプセル封入効 率(%)
A	0.05	0.06	97.1
B	0.10	0.10	85.7
C	0.20	0.18	77.6
D	0.40	0.31	68.1
対照	-	-	100.0

10

20

30

【1643】

D. PLGAマイクロスフェアにカプセル封入された修飾mRNAの放出研究 40

第IX因子修飾mRNA (mRNA配列は配列番号33901に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1; 5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) とともに製剤化したPLGAマイクロスフェアを、上述のように脱製剤化し、抽出された修飾RNAの完全性を自動化電気泳動 (Bio-Rad Experion) によって判定した。抽出した修飾mRNAを、カプセル封入された修飾mRNAの完全性を研究するために、製剤化されていない修飾mRNAおよび脱製剤化対照に対して比較した。図4に示されるように、修飾RNAの大半が、バッチ識別子A、B、C、およびD、脱製剤化した対照 (脱製剤化対照)、ならびに製剤化されていない対照 (非製剤化対照) について、無傷であった。

【1644】

50

E. PLGAマイクロスフェアにカプセル封入された修飾mRNAのタンパク質発現
第IX因子修飾mRNA (mRNA配列は配列番号33901に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1; 5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾)とともに製剤化されたPLGAマイクロスフェアを、上述のように脱製剤化し、抽出された修飾RNAのタンパク質発現をインビトロトランスフェクションアッセイによって判定した。HEK293細胞に、RNAiMAX (Invitrogen)と複合体形成した250ngの第IX因子修飾RNAを、三重に逆トランスフェクトした。

【1645】

第IX因子修飾RNAをヌクレアーゼ不含水中で25ng/μLの濃度に希釈し、RNAiMAXを血清不含EMEM中で13.3倍希釈した。等体積の希釈修飾RNAおよび希釈RNAiMAXを、一緒に混合し、20~30分間室温に置いた。続いて、250ngの第IX因子修飾RNAを含有する20μLのトランスフェクション混合物を、30,000の細胞を含有する80μLの細胞懸濁液に添加した。細胞を、加湿37°C/5%CO₂の細胞培養インキュベーターで16時間インキュベートした後、細胞培養上清を収集した。細胞上清中の第IX因子のタンパク質発現を、特に第IX因子用のELISAキット (Molecular Innovations、カタログ番号HFIXKT-TOT)によって分析し、タンパク質発現を表30に示す。試験したすべてのPLGAマイクロスフェアバッチにおいて、第IX因子修飾RNAは活性なままであり、PLGAマイクロスフェアへの製剤化および続く脱製剤化の後に、第IX因子タンパク質を発現した。

10

20

【1646】

表30. タンパク質発現

【1647】

【表 0 0 3 0】

試料	第IX因子タンパク質 発現 (ng/mL)
バッチA	0.83
バッチB	1.83
バッチC	1.54
バッチD	2.52
脱製剤化対照	4.34
非製剤化対照	3.35

10

20

30

【 1 6 4 8 】

F . P L G A マイクロスフェアにカプセル封入された修飾 m R N A の放出研究 40

第 I X 因子修飾 R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 1 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) とともに製剤化された P L G A マイクロスフェアを、 2 4 m g / m L の P L G A マイクロスフェア濃度まで水中に再懸濁した。再懸濁した後、 1 5 0 μ L の P L G A マイクロスフェア懸濁液を、エッペンドルフ管にアリコート化した。試料を、研究過程の間、 3 7 ° でインキュベートおよび振盪し続けた。三連の試料を、 0 . 2、 1、 2、 8、 1 4、 および 2 1 日で取り出した。 P L G A マイクロスフェアから放出された修飾 R N A の量を判定するために、試料を遠心分離し、上清を除去し、上清中の修飾 R N A の濃度を O D 2 6 0 によって判定した。表 3 1 に示される放出パーセントは、各試料中の総修飾 R N A 量に基づいて計算した。 3 1 日後、第 I X 因子修飾 50

R N A の 9 6 % が、 P L G A マイクロスフェア製剤から放出された。

【 1 6 4 9 】

表 3 1 . 放出パーセント

【 1 6 5 0 】

【表 0 0 3 1】

時間(日数)	放出%
0	0.0
0.2	27.0
1	37.7
2	45.3
4	50.9
8	57.0
14	61.8
21	75.5
31	96.4

10

20

30

40

【 1 6 5 1 】

G . P L G A マイクロスフェアの粒径再現性

3つのバッチの第 I X 因子修飾 m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 1 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) P L G A マイクロスフェアを、表 2 8 に示されるバッチ D に関して記載のものと同じ条件を用いて作製した (4 m g / m L で 0 . 4 m L の W 4 、 2 0 0 m g / m L で 2 . 0 m L の O 1 、 1 % で 2 0 0 m L の W 2 、 および W 4 / O 1 / W 2 エマルションは速度 5 で均質化)。 P L G A マイクロス

50

フェア懸濁液の均質性を改善するために、遠心分離の前に濾過を組み込んだ。3時間攪拌した後、遠心分離の前に、すべての製剤化材料を100 μ mのナイロンメッシュ篩（Fisher brand Cell Strainer、カタログ番号22-363-549）に通して大きな凝集物を取り除いた。水で洗浄し、再懸濁した後、100~200 μ LのPLGAマイクロフェア試料を、レーザー回折による製剤の粒径測定に使用した（Malvern Mastersizer 2000）。試料の粒径を表32に示す。

【1652】

表32. 粒径の概要

【1653】

【表0032】

10

識別子	D10(μ m)	D50(μ m)	D90(μ m)	体積荷重平均(μ m)	濾過
対照	19.2	62.5	722.4	223.1	なし
A	9.8	31.6	65.5	35.2	あり
B	10.5	32.3	66.9	36.1	あり
C	10.8	35.7	79.8	41.4	あり

20

30

40

【1654】

濾過を用いた3つのPLGAマイクロフェアバッチの結果を、濾過なしの同じ条件下で作製したPLGAマイクロフェアバッチと比較した。洗浄前に濾過ステップを組み込

50

むことで、平均粒径が減少し、3つのPLGAマイクロスフェアバッチ間で一貫した粒径分布が示された。

【1655】

H. 第IX因子PLGAマイクロスフェアの血清安定性

緩衝液(TE)もしくは90%血清(Se)中の第IX因子mRNA mRNA(mRNA配列は配列番号33901に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1;5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾)、または緩衝液、90%血清、もしくは1%血清中のPLGA中の第IX因子mRNAを、緩衝液、90%血清、または1%血清中において、総体積70 μ L中50ng/ μ LのmRNA濃度でインキュベートした。試料を、0、30、60、または120分で取り出した。25 μ Lの4倍プロテイナーゼK緩衝液(0.4mLの1M TRIS-HCl pH7.5、0.1mLの0.5M EDTA、0.12mLの5M NaCl、および0.4mLの10%SDS)および8 μ LのプロテイナーゼKを20mg/mLで添加することによって、RNaseを55 $^{\circ}$ Cで20分間プロテイナーゼK消化により不活性化した。バイオアナライザーで分析する前に、第IX因子mRNAを、沈殿させた(250 μ Lの95%エタノールを1時間添加し、13krpmで10分間遠心分離し、上清を除去し、200 μ Lの70%エタノールをペレットに添加し、13krpmで5分間再度遠心分離し、上清を除去し、ペレットを70 μ Lの水中に再懸濁させた)か、またはPLGAマイクロスフェアから抽出した(13krpmで5分間遠心分離し、上清を除去し、ペレットを1mLの水で洗浄し、13krpmで5分間遠心分離し、上清を除去し、280 μ Lのジクロロメタンをペレットに添加し、15分間振盪させ、70 μ Lの水を添加し、次いで2時間振盪させ、水相を除去した)。PLGAマイクロスフェアは、2時間にわたり、第IX因子修飾mRNAを90%および1%の血清中での分解から保護する。第IX因子修飾mRNAは、開始時点で90%の血清中で完全に分解される。

10

20

【1656】

実施例17. 脂質ナノ粒子のインビボ研究

G-CSF(インビトロ転写に使用される、T7プロモーター、5'非翻訳領域(UTR)、および3'UTRを有するcDNAは配列番号33896に示される。mRNA配列は配列番号33897に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1;5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾)および第IX因子(インビトロ転写に使用される、T7プロモーター、5'UTR、および3'UTRを有するcDNAは配列番号33904に示される。mRNA配列は配列番号33901に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1;5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾)修飾mRNAを、シリンジポンプ法を用いて脂質ナノ粒子(LNP)として製剤化した。LNPは、最終的な脂質モル比50:10:38.5:1.5(DLin-KC2-DMA:DSPC:コレステロール:PEG-c-DOMG)で、総脂質と修飾mRNAの重量比20:1で製剤化した。表33に列挙される製剤を、粒径、ゼータ電位、およびカプセル封入によって特徴付けた。

30

40

【1657】

表33. 製剤

【1658】

【表 0 0 3 3】

製剤番号	NPA-029-1	NPA-030-1
修飾mRNA	第IX因子	G-CSF
平均粒径	91nm PDI:0.04	106nm PDI:0.06
pH7.4でのゼータ	1.8mV	0.9mV
カプセル封入 (RiboGr)	92%	100%

10

20

30

【1659】

LNP製剤を、100、10、または1 μ gの修飾mRNA用量でマウス(n=5)に静脈内投与した。マウスを投薬の8時間後に屠殺した。血清を、心穿刺によってG-CSFまたは第IX因子修飾mRNA製剤を投与したマウスから採取した。タンパク質発現をELISAによって判定した。

40

【1660】

G-CSFまたは第IX因子の投与群に、有意な体重減少はなかった(5%未満)。G-CSFまたは第IX因子の投与群のタンパク質発現を、ELISAによって標準曲線から判定した。血清試料を希釈して(G-CSFについては約20~2500倍および第IX因子については約10~250倍)、試料が確実に標準曲線の線形範囲内に入るようにした。表34に示されるように、ELISAによって判定されたG-CSFタンパク質発現は、それぞれ、1、10、および100 μ gの用量群について、約17、1200、お

50

よび 4700 ng/mL であった。表 35 に示されるように、ELISA によって判定された第 IX 因子タンパク質発現は、それぞれ、1、10、および 100 μg の用量群について、約 36、380、および 3000 ~ 11000 ng/mL であった。

【1661】

表 34 . G - C S F タンパク質発現

【1662】

【表 0034】

用量(μg)	濃度(ng/ml)	希釈係数	試料体積
1	17.73	20倍	5 μL
10	1204.82	2500倍	0.04 μL
100	4722.20	2500倍	0.04 μL

10

【1663】

表 35 . 第 IX 因子タンパク質発現

【1664】

【表 0035】

用量(μg)	濃度(ng/ml)	希釈係数	試料体積
1	36.05	10倍	5 μL
10	383.04	10倍	5 μL
100*	3247.75	50倍	1 μL
100*	11177.20	250倍	0.2 μL

20

【1665】

表 36 に示されるように、上述の LNP 製剤は、同じ投薬量の修飾 mRNA の静脈内 (IV) リポプレックス製剤の投与、および生理食塩水中の同じ用量の修飾 mRNA の筋肉内 (IM) または皮下 (SC) 投与と比較して、タンパク質産生に約 10,000 ~ 100,000 倍の増加を有する。表 36 に使用される際、記号「約 (~)」は、約を意味する。

【1666】

表 36 . タンパク質産生

【1667】

【表 0036】

G-CSF	用量(μg)	血清濃度(ng/ml) 投与の8~12時間後
IM	100	~20~80
SC	100	~10~40
IV(リポプレックス)	100	~30
IV(LNP)	100	~3,000,000
IV(LNP)	10	~1,000,000
IV(LNP)	1	~20,000
第IX因子	用量(μg)	血清濃度(ng/ml) 投与の8~12時間後
IM	2x100	~1.6ng/ml
IV(LNP)	100	~3,000~10,000ng/ml
IV(LNP)	10	~400ng/ml
IV(LNP)	1	~40ng/ml

30

【1668】

実施例 18 ~ 23 の材料および方法

G - C S F (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される ; 約 160ヌクレオチド (nucleotide) のポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾) および EPO (mRNA 配列は配列番号 33900 に示される ; 約 160ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾) 修飾 mRNA を、シリンジポンプ法を用いて脂質ナノ粒子 (LNP) として製剤化した。LNP は、最終的な脂質モル比 50 : 10 : 38.5 : 1.5 (DLin - KC2 - DMA : DSPC : コレステロール : PEG - c - DOMG) で、総脂質と修飾 mRNA の重量比 20 : 1 で製剤化した。表 37 に列挙される製剤を、粒径、ゼータ電位、お

40

50

よびカプセル封入によって特徴付けた。

【 1 6 6 9 】

表 3 7 . 製 剤

【 1 6 7 0 】

【 表 0 0 3 7 】

製剤番号	NPA-030-2	NPA-060-1
修飾mRNA	G-CSF	EPO
平均粒径	84nm PDI:0.04	85nm PDI:0.03
pH7.4でのゼータ	0.8mV	1.5mV
カプセル封入 (RiboGreen)	95%	98%

10

20

30

40

【 1 6 7 1 】

実施例 1 8 . 修飾 m R N A を用いた脂質ナノ粒子のインビボ研究

表 3 7 (上 述) に 示 さ れ る L N P 製 剤 を 、 0 . 0 5 m g / k g の 単 回 修 飾 m R N A 用 量 で 、 ラ ッ ト (n = 5) に 静 脈 内 (I V) 、 筋 肉 内 (I M) 、 ま た は 皮 下 (S C) 投 与 し た 。 対 照 群 の ラ ッ ト (n = 4) は 未 処 理 で あ っ た 。 ラ ッ ト に 、 2 時 間 、 8 時 間 、 2 4 時 間 、 4 8 時 間 、 お よ び 9 6 時 間 、 な ら び に そ れ ら に G - C S F ま た は E P O 修 飾 m R N A 製 剤 を 投 与 し た 後 に 採 血 を 行 っ て 、 E L I S A に よ っ て タ ン パ ク 質 発 現 を 判 定 し た 。 E P O 修 飾 m R N A を 静 脈 内 投 与 し た ラ ッ ト を 7 日 目 に も 採 血 し た 。

50

【 1 6 7 2 】

表 3 8 に示されるように、修飾 E P O m R N A を静脈内投与したラットにおける E P O タンパク質発現は、5 日に達するまで検出可能であった。修飾 G - C S F m R N A を静脈内投与したラットにおける G - C S F は、7 日まで検出可能であった。E P O 修飾 m R N A の皮下および筋肉内投与は、少なくとも 2 4 時間まで検出可能であり、G - C S F 修飾 m R N A は、少なくとも 8 時間まで検出可能であった。表 3 8 において、「 O S C 」は標準曲線の外側であった値を指し、「 N T 」は未試験を意味する。

【 1 6 7 3 】

表 3 8 . G - C S F および E P O のタンパク質発現

【 1 6 7 4 】

10

【表 0 0 3 8 】

経路	時間	EPO血濃度 (pg/mL)	G-CSF血濃度 (pg/mL)
IV	2時間	36,494.0	31,331.9
IV	8時間	62,053.3	70,532.4
IV	24時間	42,077.0	5,738.6
IV	48時間	5,561.5	233.8
IV	5日	0.0	0.4
IV	7日	0.0	NT
IM	2時間	1395.4	1620.4
IM	8時間	8974.6	7910.4
IM	24時間	4878.3	693.3
IM	48時間	NT	OSC
IM	5日	NT	OSC
SC	2時間	380.2	80.3
SC	8時間	985.6	164.2
SC	24時間	544.2	OSC
SC	48時間	NT	OSC
SC	5日	NT	OSC
未処理	全検出	0	0

20

【 1 6 7 5 】

実施例 1 9 . 経時的インビボ研究

表 3 7 (上述) に示される L N P 製剤を、0 . 5、0 . 0 5、または 0 . 0 0 5 m g / k g の単回修飾 m R N A 用量で、マウス (n = 5) に静脈内 (I V) 投与した。マウスに、G - C S F または E P O 修飾 m R N A 製剤を投与した 8 時間、2 4 時間、7 2 時間、および 6 日後に採血を行って、E L I S A を用いてタンパク質発現を判定した。

【 1 6 7 6 】

表 3 9 に示されるように、修飾 m R N A を静脈内投与したマウスにおける E P O および G - C S F タンパク質発現は、0 . 0 0 5 m g / k g および 0 . 0 5 m g / k g の修飾 m R N A を投与したマウスでは 7 2 時間に達するまで、かつ E P O 修飾 m R N A を投与したマウスでは 6 日に達するまで検出可能であった。表 3 9 において、「 > 」は、それよりも大きいことを意味し、「 N D 」は検出されなかったことを意味する。

30

【 1 6 7 7 】

表 3 9 . タンパク質発現

【 1 6 7 8 】

【表 0 0 3 9 】

用量 (mc/kg)	時間	EPO血濃度 (pg/mL)	G-CSF血濃度 (pg/mL)
0.005	8時間	42,508.3	11,550.6
0.005	24時間	6,803.0	5,068.9
0.005	72時間	ND	ND
0.005	6日	ND	ND
0.05	8時間	92,139.9	462,342.5
0.05	24時間	54,389.4	80,903.8
0.05	72時間	ND	ND
0.05	6日	ND	ND
0.5	8時間	498,515.3	>1,250,000
0.5	24時間	160,566.3	495,842.5
0.5	72時間	3,492.5	1,325.6
0.5	6日	21.2	ND

40

【 1 6 7 9 】

実施例 2 0 . 齧歯動物における L N P 製剤のインビボ研究

A . マウスにおける L N P 製剤

50

表 37 (上述) に示される L N P 製剤を、 0 . 0 5 m g / k g または 0 . 0 0 5 m g / k g の単回修飾 m R N A 用量で、マウス (n = 4) に静脈内 (I V) 投与した。未処理の対照マウス群 (n = 4) も 3 つ存在した。マウスに、 G - C S F または E P O 修飾 m R N A 製剤を投与した 2 時間、 8 時間、 2 4 時間、 4 8 時間、および 7 2 時間後に採血を行って、タンパク質発現を判定した。 G - C S F および E P O のタンパク質発現を、 E L I S A を用いて判定した。

【 1 6 8 0 】

表 4 0 に示されるように、マウスにおける E P O および G - C S F のタンパク質発現は、 0 . 0 0 5 m g / k g の用量の修飾 R N A を受容したマウスでは少なくとも 4 8 時間に達するまで、および 0 . 0 5 m g / k g の用量の修飾 R N A を受容したマウスでは 7 2 時間まで、検出可能であった。表 4 0 において、「 O S C 」は標準曲線の外側であった値を指し、「 N T 」は未試験を意味する。

10

【 1 6 8 1 】

表 4 0 . マウスにおけるタンパク質発現

【 1 6 8 2 】

【表 0 0 4 0 】

用量 (mg/kg)	時間	EPO血中濃度 (ng/ml)	G-CSF血中濃度 (ng/ml)
0.005	2時間	OSC	3,447.8
0.005	8時間	1,632.8	11,454.0
0.005	24時間	1,141.0	4,960.2
0.005	48時間	137.4	686.4
0.005	72時間	0	NT
0.05	2時間	10,027.3	20,951.4
0.05	8時間	56,547.2	70,042.8
0.05	24時間	25,027.3	19,356.2
0.05	48時間	1,432.3	1,963.0
0.05	72時間	82.2	47.3

20

【 1 6 8 3 】

B . ラットにおける L N P 製剤

表 37 (上述) に示される L N P 製剤を、 0 . 0 5 m g / k g の単回修飾 m R N A 用量で、ラット (n = 4) に静脈内 (I V) 投与する。未処理の対照ラット群 (n = 4) も存在する。ラットに、 G - C S F または E P O 修飾 m R N A 製剤を投与した 2 時間、 8 時間、 2 4 時間、 4 8 時間、 7 2 時間、および 1 4 日後に採血を行って、タンパク質発現を判定する。 G - C S F および E P O のタンパク質発現を、 E L I S A を用いて判定する。

30

【 1 6 8 4 】

実施例 2 1 . L N P の早期経時的研究

表 37 (上述) に示される L N P 製剤を、 0 . 5 m g / k g 、 0 . 0 5 m g / k g 、 または 0 . 0 0 5 m g / k g の単回修飾 m R N A 用量で、哺乳動物に静脈内 (I V) 、筋肉内 (I M) 、または皮下 (S C) 投与する。対照哺乳動物群は未処理である。哺乳動物に、修飾 m R N A L N P 製剤を投与した 5 分、 1 0 分、 2 0 分、 3 0 分、 4 5 分、 1 時間、 1 . 5 時間、および / または 2 時間後に、採血を行って、 E L I S A を用いてタンパク質発現を判定する。さらに、哺乳動物に採血を行い、顆粒球レベルおよび赤血球数等の全血球数を判定する。

40

【 1 6 8 5 】

実施例 2 2 . 非ヒト霊長類のインビボ研究。

表 37 (上述) に示される L N P 製剤を、必要に応じてシリンジ / a b b o c a t h またはバタフライに取り付けることができる皮下注射針を用いて約 3 0 秒間にわたる静脈内ボラス注入 (I V) として非ヒト霊長類 (N H P) (カニクイザル) (n = 2) に投与した。 N H P に、 0 . 5 m L / k g の投薬量で、 0 . 0 5 m g / k g の E P O もしくは G - C S F 、または 0 . 0 0 5 m g / k g の E P O の単回修飾 m R N A I V 用量を投与し

50

た。NHPに、修飾mRNA LNP製剤を投薬する5～6日前に採血を行って、血清中のタンパク質発現およびベースラインの全血球数を判定した。修飾mRNA製剤を投与した後、8、24、48、および72時間でNHPに採血を行い、タンパク質発現を判定した。投与の24および72時間後には、NHPの全血球数もまた判定した。G-CSFおよびEPOのタンパク質発現をELISAによって判定した。NHPの尿を、実験の全過程にわたり採取し、分析して臨床的安定性を評価した。NHPにG-CSFまたはEPO修飾mRNA製剤を投与した後に、それらから試料を採取して、ELISAを用いてタンパク質発現を判定した。非ヒト霊長類の臨床化学、血液学、尿検査、およびサイトカインについても分析した。

【1686】

表41に示されるように、0.05mg/kgを投与したNHPにおけるEPOタンパク質発現は、72時間に達するまで検出可能であり、0.005mg/kgのEPO製剤の投薬では、48時間に達するまで検出可能である。表41において、「<」は、所与の値未満であることを意味する。G-CSFタンパク質発現は、修飾mRNA製剤を投与した24時間後まで見られた。予備的に、顆粒球および網状赤血球のレベルの増加が、修飾mRNA製剤の投与後にNHPに見られた。

【1687】

表41. 非ヒト霊長類におけるタンパク質発現

【1688】

【表0041】

修飾mRNA	用量 (mg/kg)	時間	雌NHPの血清濃度 (pg/ml)	雄NHPの血清濃度 (pg/ml)	平均血清濃度 (pg/ml)
G-CSF	0.05	採血前	0	0	0
		8時間	3289	1722	2,506
		24時間	722	307	515
		48時間	0	0	0
		72時間	0	0	0
EPO	0.05	採血前	0	0	0
		8時間	19,858	7,072	13,465
		24時間	18,178	4,913	11,546
		48時間	5,291	498	2,895
		72時間	734	60	402
EPO	0.005	採血前	0	0	0
		8時間	523	250	387
		24時間	302	113	208
		48時間	<7.8	<7.8	<7.8
		72時間	0	0	0

【1689】

実施例23. G-CSFおよびEPOに関する非ヒト霊長類のインビボ研究

表37(上述)に示されるLNP製剤を、静脈内注入(IV)として、非ヒト霊長類(NHP)(カニクイザル)(n=2)に投与した。NHPに、0.5mL/kgの投薬量で、0.5mg/kg、0.05mg/kg、または0.005mg/kgのG-CSFまたはEPOの単回修飾mRNA IV用量を投与した。NHPに、修飾mRNA LNP製剤を投薬する前に採血を行って、血清中のタンパク質発現およびベースラインの全血球数を判定した。G-CSF修飾mRNA製剤を投与した後、8、24、48、および72時間でNHPに採血を行い、タンパク質発現を判定した。EPO修飾mRNA製剤を投与した後、8、24、48、72時間、および7日でNHPに採血を行い、タンパク質発現を判定した。

【1690】

NHPにG-CSFまたはEPO修飾mRNA製剤を投与した後に採取した試料を、ELISAによって分析してタンパク質発現を判定した。好中球および網状赤血球の数も、G-CSFまたはEPO製剤の投与前、投与の24時間、3日、7日、14日、および18日後に判定した。

【1691】

表42に示されるように、G-CSFタンパク質発現は、72時間を超えると検出されなかった。表42において、「<39」とは、検出下限である39pg/mLよりも低い

10

20

30

40

50

値を指す。

【 1 6 9 2 】

表 4 2 . G - C S F タンパク質発現

【 1 6 9 3 】

【表 0 0 4 2】

試験mCA	用量(mg/kg)	時間	雄NHPの血清G-CSF濃度 (pg/mL)	雌NHPの血清G-CSF濃度 (pg/mL)
G-CSF	0.5	採血前	<39	<39
		8時間	43,525	43,594
		24時間	11,374	3,628
		48時間	1,100	833
		72時間	<39	306
G-CSF	0.05	採血前	<39	<39
		8時間	3,289	1,722
		24時間	722	397
		48時間	<39	<39
		72時間	<39	<39
G-CSF	0.005	採血前	<39	<39
		8時間	539	700
		24時間	155	<39
		48時間	<39	<39
		72時間	<39	<39

10

【 1 6 9 4 】

表 4 3 に示されるように、EPOタンパク質発現は、7日を超えると検出されなかった。表 4 3 において、「< 7 . 8」とは、検出下限である 7 . 8 p g / m L よりも低い値を指す。

20

【 1 6 9 5 】

表 4 3 . E P O タンパク質発現

【 1 6 9 6 】

【表 0 0 4 3】

試験mCA	用量(mg/kg)	時間	雄NHPの血清EPO濃度 (pg/mL)	雌NHPの血清EPO濃度 (pg/mL)
EPO	0.5	採血前	<7.8	<7.8
		8時間	158,771	119,086
		24時間	133,978	85,825
		48時間	45,250	64,793
		72時間	15,097	20,407
		7日	<7.8	<7.8
		採血前	<7.8	<7.8
EPO	0.05	8時間	19,858	7,872
		24時間	18,187	4,913
		48時間	5,391	498
		72時間	744	60
		7日	<7.8	<7.8
		採血前	<7.8	<7.8
		7日	<7.8	<7.8
EPO	0.005	採血前	<7.8	<7.8
		8時間	523	250
		24時間	702	143
		48時間	14	29
		72時間	<7.8	<7.8
		7日	<7.8	<7.8
		7日	<7.8	<7.8

30

【 1 6 9 7 】

表 4 4 に示されるように、すべての G - C S F 群で、投薬前のレベルと比較して、好中球の増加があった。

表 4 4 . N H P における G - C S F m R N A の薬理学的効果

40

【 1 6 9 8 】

【表 0044】

用量 (mg/kg)	時間	雄NHP(G-CSF)	雌NHP(G-CSF)の好中球(10 ³ /L)		雌NHP(β9)の好中球(10 ³ /L)
		の好中球(10 ³ /L)	好中球(10 ³ /L)	好中球(10 ³ /L)	好中球(10 ³ /L)
0.5	投薬前	1.53	1.27	9.72	1.82
	24時間	14.02	13.96	7.5	11.85
	3日	9.76	13.7	11.07	5.22
	7日	2.74	3.81	11.8	2.85
	14/18日	2.58	1.98	7.46	2.36
0.05	投薬前	13.74	3.05	0.97	2.15
	24時間	19.92	29.91	2.51	2.63
	3日	7.49	10.77	1.73	4.08
	7日	4.13	3.8	1.23	2.77
	14/18日	3.59	1.82	1.53	1.27
0.005	投薬前	1.52	2.54	5.46	5.96
	24時間	16.44	8.6	5.37	2.59
	3日	3.74	1.78	6.08	2.83
	7日	7.28	2.27	3.51	2.23
	14/18日	4.31	2.28	1.52	2.51

10

【1699】

表 45 に示されるように、すべての EPO 群で、投薬の 24 時間後の網状赤血球レベルと比較して、投薬の 3 日 ~ 14 / 18 日後の網状赤血球の増加があった。

表 45 . 好中球数に対する EPO mRNA の薬理学的効果

【1700】

【表 0045】

用量 (mg/kg)	時間	雄NHP(G-CSF)の好中球(10 ³ /L)	雌NHP(G-CSF)の好中球(10 ³ /L)	雄NHP(β9)の好中球(10 ³ /L)	雌NHP(β9)の好中球(10 ³ /L)
		0.5	投薬前	0.067	0.055
	24時間	0.052	0.046	0.049	0.045
	3日	0.041	0.047	0.09	0.064
	7日	0.009	0.021	0.35	0.367
	14/18日	0.029	0.071	0.066	0.071
0.05	投薬前	0.055	0.049	0.054	0.032
	24時間	0.048	0.046	0.071	0.04
	3日	0.101	0.061	0.102	0.105
	7日	0.157	0.094	0.15	0.241
	14/18日	0.107	0.06	0.067	0.055
0.005	投薬前	0.037	0.06	0.036	0.052
	24時間	0.037	0.07	0.034	0.064
	3日	0.037	0.054	0.079	0.118
	7日	0.046	0.066	0.049	0.087
	14/18日	0.069	0.057	0.037	0.06

20

【1701】

表 46 ~ 表 48 に示されるように、EPO 修飾 RNA の投与は、ヘモグロビン (HGB)、ヘマトクリット (HCT)、および赤血球 (RBC) 数を含む、他の赤血球形成パラメータに対して効果を有した。

30

【1702】

表 46 . ヘモグロビンに対する EPO mRNA の薬理学的効果

【1703】

【表 0046】

用量 (mg/kg)	時間	雄NHP	雌NHP	雄NHP(β9)	雌NHP(β9)
		G-CSFのHGB(g/L)	G-CSFのHGB(g/L)	のHGB(g/L)	のHGB(g/L)
0.5	投薬前	133	129	134	124
	24時間	113	112	127	108
	3日	138	114	126	120
	7日	135	118	130	134
	14/18日	98	113	136	133
0.05	投薬前	137	129	133	133
	24時間	122	117	123	118
	3日	126	115	116	120
	7日	126	116	126	124
	14/18日	131	123	133	129
0.005	投薬前	128	128	132	136
	24時間	117	127	122	128
	3日	118	127	125	130
	7日	116	129	119	127
	14/18日	118	129	128	129

40

【1704】

表 47 . ヘマトクリットに対する EPO mRNA の薬理学的効果

【1705】

50

【表 0047】

用量 (mg/kg)	時間	遊離EPOの 濃度(CSF) のRBC(U/L)	遊離EPOの 濃度(CSF) のRBC(U/L)	遊離EPOの 濃度(CSF) のRBC(U/L)	遊離EPOの 濃度(CSF) のRBC(U/L)
0.5	投与前	0.46	0.43	0.41	0.4
	24時間	0.37	0.38	0.4	0.36
	3日	0.39	0.38	0.41	0.39
	7日	0.39	0.38	0.45	0.45
0.05	投与前	0.41	0.43	0.45	0.43
	24時間	0.39	0.4	0.43	0.39
	3日	0.41	0.39	0.38	0.3
	7日	0.42	0.4	0.45	0.41
0.005	投与前	0.42	0.42	0.43	0.45
	24時間	0.4	0.42	0.42	0.43
	3日	0.4	0.41	0.44	0.42
	7日	0.39	0.42	0.41	0.42
	14/18日	0.41	0.42	0.42	0.42

10

【1706】

表 48 . 赤血球に対するEPO mRNAの薬理学的効果

【1707】

【表 0048】

用量 (mg/kg)	時間	遊離EPOの 濃度(CSF) のRBC(10 ⁶ /L)	遊離EPOの 濃度(CSF) のRBC(10 ⁶ /L)	遊離EPOの 濃度(CSF) のRBC(10 ⁶ /L)	遊離EPOの 濃度(CSF) のRBC(10 ⁶ /L)
0.5	投与前	5.57	5.57	5.43	5.26
	24時間	4.66	4.96	5.12	4.69
	3日	4.91	4.97	5.13	5.15
	7日	4.8	5.04	5.55	5.68
0.05	投与前	4.21	4.92	5.93	5.72
	24時間	5.68	5.64	5.57	5.83
	3日	4.96	5.08	5.25	5.18
	7日	5.13	5.04	4.81	5.16
0.005	投与前	5.17	5.93	5.37	5.31
	24時間	6.43	5.29	5.57	5.57
	3日	5.67	5.36	6.15	5.72
	7日	5.34	5.35	5.63	5.35
	14/18日	5.32	5.24	5.77	5.42
	7日	5.25	5.34	5.49	5.35
	14/18日	5.37	5.31	5.67	5.36

20

【1708】

表 49 および表 50 に示されるように、修飾RNAの投与は、アラニントランスアミナーゼ (ALT) およびアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) を含む血清化学パラメータに対して効果を有した。

【1709】

表 49 . アラニントランスアミナーゼに対するEPO mRNAの薬理学的効果

【1710】

【表 0049】

用量 (mg/kg)	時間	遊離EPOの 濃度(CSF) のALT(U/L)	遊離EPOの 濃度(CSF) のALT(U/L)	遊離EPOの 濃度(CSF) のALT(U/L)	遊離EPOの 濃度(CSF) のALT(U/L)
0.5	投与前	29	216	50	31
	2日	63	209	98	77
	4日	70	98	34	87
	7日	41	149	60	59
	14日	43	145	88	44
0.05	投与前	58	53	56	160
	2日	82	39	95	254
	4日	83	56	70	209
	7日	73	73	64	187
0.005	投与前	50	31	29	216
	2日	43	51	45	45
	4日	39	32	62	48
	7日	48	58	48	50
	14日	29	55	21	48
	14日	44	46	43	51

40

【1711】

表 50 . アスパラギン酸トランスアミナーゼに対するEPO mRNAの薬理学的効果

【1712】

【表 0050】

用量 (mg/kg)	時間	種NHP(G-CSF) のAST(μ/L)	種NHP(G-CSF) のAST(μ/L)	種NHP(EPO) のAST(μ/L)	種NHP(EPO)の AST(μ/L)
0.5	投薬前	32	47	59	20
	2日	196	294	125	141
	4日	67	63	71	60
	7日	53	68	56	47
	14日	47	67	82	54
0.05	投薬前	99	33	74	58
	2日	95	34	61	80
	4日	69	42	48	94
	7日	42	52	53	78
	14日	50	20	32	47
0.005	投薬前	35	54	39	40
	2日	70	34	29	25
	4日	39	36	43	55
	7日	28	31	55	31
	14日	39	20	35	54

10

【1713】

表 5 1 に示されるように、高用量 (0 . 5 m g / k g) での脂質ナノ粒子 - 製剤化修飾 RNA の投与は、修飾 mRNA の投与後に、サイトカインすなわちインターフェロン (IFN -) の増加を引き起こした。

【1714】

表 5 1 . アラントランスアミナーゼに対する E P O mRNA の薬理学的効果

【1715】

【表 0051】

用量 (mg/kg)	時間	種NHP(G-CSF)のIFN α (pg/ml)	種NHP(G-CSF) のIFN α (pg/ml)	種NHP(EPO) のIFN α (pg/ml)	種NHP(EPO)の IFN α (pg/ml)
0.5	投薬前	0	0	0	0
	1日1 + 8 時間	503.3	529.2	18.79	247.5
	4日	0	0	0	0
0.05	投薬前	0	0	0	0
	1日1 + 8 時間	0	0	0	0
	4日	0	0	0	0
0.005	投薬前	0	0	0	0
	1日1 + 8 時間	0	0	0	0
	4日	0	0	0	0

20

【1716】

実施例 2 4 . 非ヒト霊長類における筋肉内および / または皮下投与の研究

生理食塩水中に修飾 E P O mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 0 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) または G - C S F mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) を含有する製剤を、非ヒト霊長類 (カニクイザル) (N H P) に筋肉内 (I M) または皮下 (S C) 投与した。 0 . 0 5 m g / k g または 0 . 0 0 5 m g / k g の単回修飾 mRNA 用量は、 0 . 5 m L / k g の投薬量でのものであった。非ヒト霊長類に、投薬の 5 ~ 6 日前に採血を行って、血清タンパク質濃度およびベースラインの全血球数を判定する。修飾 mRNA 製剤を投与した後、 8 時間、 2 4 時間、 4 8 時間、 7 2 時間、 7 日、および 1 4 日で N H P に採血を行い、タンパク質発現を判定する。 G - C S F および E P O のタンパク質発現を、 E L I S A によって判定する。投与の 2 4 時間、 7 2 時間、 7 日、および 1 4 日後に、 N H P の全血球数もまた判定する。全実験過程にわたって N H P から尿を採取し、分析して臨床的安定性を評価する。注入部位付近の組織もまた採取し、分析してタンパク質発現を判定する。

30

40

【1717】

実施例 2 5 . 修飾 mRNA の輸送

修飾 mRNA の局在化および / または輸送を判定するために、次のように研究を行うことができる。

【1718】

s i R N A および修飾 mRNA の L N P 製剤を、当技術分野で既知および / または本明

50

細書に記載の方法に従って製剤化する。LNP製剤には、G-CSF、EPO、第VII因子等のタンパク質、および/または本明細書に記載の任意のタンパク質をコードし得る少なくとも1つの修飾mRNAが含まれ得る。製剤は、筋肉内または皮下注入を用いて、哺乳動物の筋肉内に局所投与することができる。修飾mRNAの用量およびLNPの大きさは、哺乳動物の身体への輸送を判定するため、および/または炎症等であるがこれに限定されない生物学的反応に対する影響を評価するために、多様であり得る。哺乳動物に、異なる時点で採血を行って、血清中に存在する投与されたmRNAによってコードされるタンパク質の発現を判定する、および/または哺乳動物における全血球数を判定することができる。

【1719】

例えば、肝臓内で発現し血清中に分泌される第VII因子をコードする修飾mRNAを、筋肉内および/または皮下投与することができる。修飾mRNA投与と同時にまたはその前に、siRNAを投与して、内因性第VII因子をノックアウトする。血液中の修飾mRNAの筋肉内および/または皮下注入により生じる第VII因子を投与し、測定する。さらに、注入部位付近の組織における第VII因子のレベルも測定する。第VII因子が血液中に発現する場合、修飾mRNAの輸送が存在する。第VII因子が組織中に発現するが血液中には発現しない場合、第VII因子の局所発現のみが存在する。

【1720】

実施例26. 複数の修飾mRNAの製剤

修飾mRNAのLNP製剤を、当技術分野で既知および/または本明細書に記載もしくは当技術分野で既知の方法に従って製剤化する。LNP製剤には、G-CSF、EPO、トロンボポエチン等のタンパク質、および/または本明細書に記載の任意のタンパク質をコードし得る、少なくとも1つの修飾mRNAが含まれ得る。少なくとも1つの修飾mRNAには、1、2、3、4、または5つの修飾mRNA分子が含まれ得る。少なくとも1つの修飾mRNAを含有する製剤は、単回または複数回の投薬レジメンで、静脈内、筋肉内、または皮下投与することができる。血液および/または血清等であるがこれらに限定されない生体試料を、少なくとも1つの修飾mRNA製剤の投与の前および/後の様々な時点で採取し、分析することができる。タンパク質をコードする少なくとも1つの修飾mRNAを含有する製剤を哺乳動物に投与した後、50~200pg/mLの生体試料における当該タンパク質の発現は、生物学的に有効であると考えられるであろう。

【1721】

実施例27. ポリエチレングリコール比の研究

A. PEG LNPの製剤化および特徴付け

脂質ナノ粒子(LNP)を、シリンジポンプ法を用いて製剤化した。LNPを、総脂質と修飾G-CSF mRNA(mRNA配列は配列番号33897に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1;5-メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾)の重量比20:1で製剤化した。製剤のモル比範囲を、表52に示す。

【1722】

表52. モル比

【1723】

【表0052】

	DMG	DMG	DMG	DMG
モル比	50.0	10.0	37~38.5	1.5~3

【1724】

2種類のPEG脂質、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロール、メトキシポリエチレングリコール(PEG-DMG、NOFカタログ番号SUNBRIGHT(登録商標)GM-020)および1,2-ジステアロイル-sn-グリセロール、メトキシポリエ

10

20

30

40

50

チレングリコール (P E G - D S G、N O Fカタログ番号 S U N B R I G H T (登録商標) G S - 0 2 0) を、1 . 5 または 3 . 0 m o l % で試験した。L N P の形成および修飾 G - C S F m R N A のカプセル封入の後、L N P 製剤を、粒径、ゼータ電位、およびカプセル封入率によって特徴付けし、結果を表 5 3 に示す。

【 1 7 2 5 】

表 5 3 . L N P 製剤の特徴付け

【 1 7 2 6 】

【表 0 0 5 3】

製剤番号	NPA 071 1	NPA 072 1	NPA 073 1	NPA 074 1
脂質	PEG DMG	PEG DMG	PEG DSA	PEG DSA
	1.5%	3%	1.5%	3%
平均粒径	95nm	85nm	95nm	75nm
	PI:0.01	PI:0.06	PI:0.08	PI:0.08
pH7.4でのゼータ電位	1.1mV	2.6mV	1.7mV	0.7mV
カプセル封入率 (Ribogreen)	88%	89%	98%	95%

10

【 1 7 2 7 】

B . P E G L N P のインビオスクリーニング

表 5 4 に記載の P E G L N P の製剤を、0 . 5 m g / k g の用量で、マウス (n = 5) に静脈内投与した。血清を、製剤を投与した 2 時間、8 時間、2 4 時間、4 8 時間、7 2 時間、および 8 日後にマウスから採取した。血清を E L I S A によって分析して G - C S F のタンパク質発現を判定し、発現レベルを表 5 4 に示す。P E G - D M G を用いた L N P 製剤は、実質的に P E G - D S A を用いた L N P 製剤よりも高いレベルのタンパク質発現を呈した。

20

【 1 7 2 8 】

表 5 4 . タンパク質発現

【 1 7 2 9 】

【表 0 0 5 4】

脂質	製剤番号	時間	タンパク質発現 (pg/mL)
PEG DMG, 1.5%	NPA 071 1	2時間	114,102
		8時間	357,914
		24時間	104,832
		48時間	6,697
		72時間	980
		8日	0
PEG DMG, 3%	NPA 072 1	2時間	151,079
		8時間	351,994
		24時間	161,311
		48時間	13,048
		72時間	1,182
		8日	13
PEG DSA, 1.5%	NPA 073 1	2時間	3,193
		8時間	6,162
		24時間	446
		48時間	197
		72時間	124
		8日	5
PEG DSA, 3%	NPA 074 1	2時間	259
		8時間	567
		24時間	268
		48時間	160
		72時間	328
		8日	33

30

【 1 7 3 0 】

実施例 2 8 . カチオン性脂質製剤研究

A . カチオン性脂質ナノ粒子の製剤化および特徴付け

脂質ナノ粒子 (L N P) を、シリンジポンプ法を用いて製剤化した。L N P を、2 0 : 1 の総脂質と修飾 m R N A の重量比で製剤化した。カチオン性脂質、D S P C、コレステロール、および P E G - c - D O M G の最終的な脂質のモル比範囲を、表 5 5 に概略説明する。

【 1 7 3 1 】

表 5 5 . モル比

【 1 7 3 2 】

40

50

【表 0 0 5 5】

	カチオン性脂質	DSPC	コレステロール	PEG-c-DMG
ミセル化率 (%)	50.0	10.0	38.5	1.5

【 1 7 3 3】

エタノール中 25 mM の脂質溶液および pH 3 で 50 mM のクエン酸塩中の修飾 mRNA を混合して、自発的小胞形成をもたらした。小胞をエタノール中で安定化させた後に、エタノールを除去し、透析による緩衝液交換を行った。次いで、LNP を、粒径、ゼータ電位、およびカプセル封入率によって特徴付けた。表 5 6 は、DLin-MC3-DMA、DLin-DMA、または C12-200 をカチオン性脂質として使用して、EPO 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33900 に示される約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1; 5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) または G-CSF 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される; 約 160 ヌクレオチド (nucleotide) のポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1; 5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) をカプセル封入した LNP の特徴付けについて記載する。

10

【 1 7 3 4】

表 5 6 . カチオン性脂質製剤の特徴付け

【 1 7 3 5】

20

【表 0 0 5 6】

製剤番号	NPA 071 I	NPA 072 I	NPA 073 I	NPA 074 I	NPA 075 I	NPA 076 I
脂質	DLin MC3 DMA	DLin MC3 DMA	DLin DMA	DLin DMA	C12 200	C12 200
修飾 mRNA	EPO	G-CSF	EPO	G-CSF	EPO	G-CSF
平均粒径	89nm	96nm	70nm	73nm	97nm	103nm
	PDI:0.07	PDI:0.08	PDI:0.04	PDI:0.06	PDI:0.05	PDI:0.09
pH7.4でのゼータ	-1.1mV	-1.4mV	-1.6mV	-0.4mV	1.4mV	0.9mV
カプセル封入 (RiboGreen)	100%	100%	99%	100%	88%	98%

【 1 7 3 6】

30

B . カチオン性 LNP 製剤のインビボスクリーニング

表 5 6 に記載されるカチオン性脂質製剤の製剤を、0.5 mg / kg の用量で、マウス (n = 5) に静脈内投与した。血清を、製剤を投与した 2 時間、24 時間、72 時間、および / または 7 日後にマウスから採取した。血清を ELISA によって分析して EPO または G-CSF のタンパク質発現を判定し、発現レベルを表 5 7 に示す。

【 1 7 3 7】

表 5 7 . タンパク質発現

【 1 7 3 8】

【表 0 0 5 7】

修飾mRNA	製剤番号	時間	タンパク質発現 (pg/mL)
EPO	NPA-071-1	2時間	304, 190. 0
		24時間	166, 811. 5
		72時間	1, 356. 1
		7日	20. 3
EPO	NPA-073-1	2時間	73, 852. 0
		24時間	75, 559. 7
		72時間	130. 8
EPO	NPA-075-1	2時間	413, 010. 2
		24時間	56, 463. 8
G-CSF	NPA-072-1	2時間	62, 113. 1
		24時間	53, 206. 6
G-CSF	NPA-074-1	24時間	25, 059. 3
G-CSF	NPA-076-1	2時間	219, 198. 1
		24時間	8, 470. 0

10

20

30

【 1 7 3 9 】

カチオン性脂質 C 1 2 - 2 0 0 (N P A - 0 7 5 - 1 および N P A - 0 7 6 - 1) を用いた L N P 製剤を投与したマウスに毒性が確認され、これらは、矮小な被毛、萎縮挙動、および 1 0 % を上回る体重減少といった症状を示したため、2 4 時間で屠殺した。C 1 2 - 2 0 0 は、より毒性であると予測されていたが、短期間で高レベルの発現も有した。カチオン性脂質 D L i n - D M A (N P A - 0 7 3 - 1 および N P A - 0 7 4 - 1) は、試験した 3 つのカチオン性脂質の中で最も低い発現を有した。D L i n - M C 3 - D M A (N P A - 0 7 1 - 1 および N P A - 0 7 2 - 1) は、3 日目まで良好な発現を示し、E P O 製剤については 7 日に達するまでバックグラウンド試料を上回った。

40

【 1 7 4 0 】

実施例 2 9 . タンパク質発現のスクリーニング方法

A . エレクトロスプレーイオン化

50

対象に投与した修飾RNAによってコードされるタンパク質を含有し得る生体試料を調製し、1、2、3、または4個の質量分析器を用いて、エレクトロスプレーイオン化（ESI）のための製造業者のプロトコルに従って分析する。生体試料はまた、タンデムESI質量分析システムを用いて分析することもできる。

【1741】

タンパク質断片のパターン、または総タンパク質を、所与のタンパク質について既知の対照と比較し、素性を比較により判定する。

B. マトリックス支援レーザー脱離/イオン化

対象に投与した修飾RNAによってコードされるタンパク質を含有し得る生体試料を調製し、マトリックス支援レーザー脱離/イオン化（MALDI）のための製造業者のプロトコルに従って分析する。

10

【1742】

タンパク質断片のパターン、または総タンパク質を、所与のタンパク質について既知の対照と比較し、素性を比較により判定する。

C. 液体クロマトグラフィータンデム質量分析（Liquid Chromatography - Mass spectrometry - Mass spectrometry）

修飾RNAによってコードされるタンパク質を含有し得る生体試料を、トリプシン酵素で処理して、中に含有されるタンパク質を消化させる。結果として得られるペプチドを、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）によって分析する。ペプチドを断片化して質量分析計に入れ、コンピュータアルゴリズムを介してタンパク質配列のデータベースとマッチさせることが可能な特徴的なパターンを生成する。消化した試料を希釈して、所与のタンパク質について1 ng以下の出発物質を得ることができる。単純な緩衝液のバックグラウンド（例えば、水または揮発性塩）を含有する生体試料は、直接的な溶液中での消化に適しており、より複雑なバックグラウンド（例えば、界面活性剤、不揮発性塩、グリセロール）は、試料分析を容易にするための追加の浄化ステップを要する。

20

【1743】

タンパク質断片のパターン、または総タンパク質を、所与のタンパク質について既知の対照と比較し、素性を比較により判定する。

30

実施例30. 脂質ナノ粒子のインビボ研究

mCherry mRNA（mRNA配列は配列番号33905に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾）を、シリンジポンプ法を用いて脂質ナノ粒子（LNP）として製剤化した。LNPは、最終的な脂質のモル比50：10：38.5：1.5（DLin-KC2-DMA：DSPC：コレステロール：PEG-c-DMG）で、総脂質と修飾mRNAの重量比20：1で製剤化した。表58に列挙されるmCherry製剤を、粒径、ゼータ電位、およびカプセル封入によって特徴付けた。

【1744】

表58. mCherry製剤

40

【1745】

【表 0 0 5 8】

製剤番号	NPA-003-5
修飾mRNA	mCherry
平均粒径	105nm PDI:0.09
pH7.4でのゼータ	1.8mV
カプセル封入 (RiboGr)	100%

10

20

30

【1746】

LNP製剤を、100 μ gの修飾mRNA用量で、マウス(n=5)に静脈内投与した。マウスを投薬の24時間後に屠殺した。mCherry修飾mRNA製剤を投与したマウスからの肝臓および脾臓を、免疫組織化学(IHC)、ウエスタンブロット、または蛍光活性化細胞選別(FACS)によって分析した。

40

【1747】

肝臓の組織学は、切片全体で均一なmCherry発現を示したが、未処理の動物はmCherryを発現しなかった。また、ウエスタンブロットを使用して、処理動物におけるmCherryの発現を確認したが、mCherryは未処理動物には検出されなかった。チューブリンを対照マーカーとして使用し、これは処理および未処理の両方のマウスに検出され、肝細胞における正常なタンパク質発現は影響を受けていなかったことが示された。

50

【1748】

さらに、FACSおよびIHCもmCherryおよび未処理のマウスの脾臓に行った。FACS分析により、すべての白血球細胞集団がmCherry発現において陰性であった。また、IHCにより、mCherry処理マウスと未処理マウスとの間で、脾臓において脾臓において観察できる差は存在しなかった。

【1749】

実施例31. シリンジポンプインビボ研究

mCherry修飾mRNA (mRNA配列は配列番号33898に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1)を、シリンジポンプ法を用いて脂質ナノ粒子(LNP)として製剤化する。LNPは、最終的な脂質のモル比50:10:38.5:1.5(DLin-KC2-DMA:DSPC:コレステロール:PEG-c-DMG)で、総脂質と修飾mRNAの重量比20:1で製剤化する。mCherry製剤を、粒径、ゼータ電位、およびカプセル封入によって特徴付ける。

10

【1750】

LNP製剤を、10または100 μ gの修飾mRNA用量でマウス(n=5)に静脈内投与する。マウスを投薬の24時間後に屠殺する。mCherry修飾mRNA製剤を投与したマウスからの肝臓および脾臓を、免疫組織化学(IHC)、ウエスタンブロット、および/または蛍光活性化細胞選別(FACS)によって分析する。

20

【1751】

実施例32. インビトロおよびインビボ発現

A. リポイド製剤を用いたヒト細胞におけるインビトロ発現

インビトロトランスフェクションについて試験するために使用されるmmRNAとリポイドの比を、異なるリポイド:mmRNA比で実験的に試験する。siRNAおよびリポイドを用いた以前の研究では、2.5:1、5:1、10:1、および15:1のリポイド:siRNAの重量:重量比を用いていた。siRNAと比較してmmRNAの長さがより長いことを考慮すると、より低いリポイドとmmRNAの重量:重量比が有効であり得る。さらに、比較のために、RNAiMAX(商標)(Invitrogen, Carlsbad, CA)またはTRANSIT-mRNA(Mirus Bio, Madison, WI)カチオン性脂質送達ビヒクルを用いたmmRNAもまた製剤化した。

30

【1752】

所望のタンパク質産物を発現する、リポイド製剤化したルシフェラーゼ(IVT cDNA配列は配列番号33906に示される通り; mRNA配列は配列番号33907に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾)、緑色蛍光タンパク質(GFP)(IVT cDNA配列は配列番号3308に示される通り; mRNA配列は配列番号33909に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾)、G-CSF mRNA (mRNA配列は配列番号33898に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1)、およびEPO mRNA (mRNA配列は配列番号33900に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1)の能力を、ルシフェラーゼ発現については発光、GFP発現についてはフローサイトメトリー、ならびにG-CSFおよびエリスロポエチン(EPO)の分泌についてはELISAによって、確認することができる。

40

【1753】

B. 静脈内注入後のインビボ発現

製剤の全身静脈内投与を、98N12-5、C12-200、およびMD1を含むがこ

50

れらに限定されない種々の異なるリポイドを用いて行う。

【1754】

mmRNAを含有するリポイド製剤を、動物に静脈内注入する。修飾mmRNA (mmRNA)によりコードされるタンパク質の発現を、動物から採取した血液ならびに/または肝臓および脾臓といった他の器官の試料において評価する。単回静脈内投与研究の実施は、所望される生成物の発現の規模、用量応答性、および有効期間の評価を可能にするであろう。

【1755】

一実施形態において、98N12-5、C12-200、MD1、および他のリポイドのリポイド系製剤を、動物へのルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質 (GFP)、mCherry 蛍光タンパク質、分泌されたアルカリホスファターゼ (sAP)、ヒトG-CSF、ヒト第IX因子、またはヒトエリスロポエチン (EPO) mmRNAの送達に使用する。前述のように、脂質を用いてmmRNAを製剤化した後、動物を群に分け、生理食塩水製剤、またはルシフェラーゼ、GFP、mCherry、sAP、ヒトG-CSF、ヒト第IX因子、およびヒトEPOから選択される様々なmmRNAのうちの1つを含有するリポイド製剤のいずれかを受容させる。動物に注入する前に、mmRNA含有リポイド製剤をPBS中に希釈する。次いで、動物に、10mg/kgの用量から1ng/kgと同程度に低い用量範囲、好ましくは10mg/kg~100ng/kgの範囲の単回用量の製剤化mmRNAを投与し、mmRNAの用量は、20グラムのマウスは最大で0.2mLの製剤を受容する等、動物の体重に依存する(投薬は、体重1kg当たりのmmRNAに基づく)。mmRNA-リポイド製剤を投与した後に、血清、組織、および/または組織ライセートを取得し、mmRNAによりコードされる生成物のレベルを、単一および/またはある範囲の時間間隔で判定する。所望のタンパク質産物を発現するリポイド製剤化ルシフェラーゼ、GFP、mCherry、sAP、G-CSF、第IX因子、およびEPO mmRNAの能力を、ルシフェラーゼの発現については発光、GFPの発現およびmCherry発現についてはフローサイトメトリー、sAPについては酵素活性、またはG-CSF、第IX因子、および/もしくはEPOの分泌についてはELISAによって確認する。

【1756】

また、複数回用量レジメンに関するさらなる研究を行って、mmRNAの最大発現を判定し、mmRNAに駆動される発現の飽和性を評価し(対照および活性なmmRNA製剤を同時または順次に与えることによって)、反復薬物投与の実行可能性を判定する(数週または数ヶ月離れた投与でmmRNAを与え、次いで、発現レベルが免疫原性等の要因によって影響を受けるかどうかを判定することによって)。G-CSFおよびEPO等のタンパク質の生理学的機能の評価も、試験した動物に由来する試料の分析、ならびに顆粒球および赤血球数それぞれの増加を検出することによって判定する。第IX因子等の発現したタンパク質産物の動物における活性も、第IX因子酵素活性(活性化部分トロンボプラスチン時間アッセイ)および凝固時間の影響の分析を介して評価することができる。

【1757】

C. 筋肉内および/皮下注入後のインビトロ発現

mmRNAを含むオリゴヌクレオチドを筋肉内注入経路または皮下注入経路を介して送達するためにリポイド製剤を使用することは、これまでに報告されていないため、評価する必要がある。mmRNAの筋肉内および/または皮下注入を評価して、mmRNA含有リポイド製剤が、所望されるタンパク質の局所的および全身的発現の両方をもたらすことができるかどうかを判定する。

【1758】

ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質 (GFP)、mCherry 蛍光タンパク質、分泌されたアルカリホスファターゼ (sAP)、ヒトG-CSF、ヒト第IX因子、またはヒトエリスロポエチン (EPO) mmRNAから選択されるmmRNAを含有する、98N12-5、C12-200、およびMD1のリポイド製剤を、動物に筋肉内および/

10

20

30

40

50

または皮下注入する。mmRNAによりコードされるタンパク質の発現を、筋肉または皮下組織内、ならびに血液および他の組織、例えば肝臓および脾臓において全身的にの両方で、評価する。単回投与研究は、所望される生成物の発現の規模、用量応答性、および有効期間の評価を可能にする。

【1759】

動物を群に分け、生理食塩水製剤または修飾mRNAを含有する製剤のいずれかを受容させる。注入の前に、mmRNA含有リポイド製剤をPBS中に希釈する。動物に、50mg/kgから1ng/kgという低い用量の範囲、好ましくは10mg/kg~100ng/kgの範囲の単回筋肉内用量の製剤化mmRNAを投与する。マウスの筋肉内投与の最大用量は、マウスの後肢への筋肉内注入では概ね1mgのmmRNAまたは0.02ngという低いmmRNAである。皮下投与については、動物に、400mg/kgから1ng/kgという低い用量範囲、好ましくは80mg/kg~100ng/kgの範囲の単回皮下用量の製剤化mmRNAを投与する。マウスの皮下投与の最大用量は、概ね8mgのmmRNAまたは0.02ngという低いmmRNAである。

10

【1760】

20グラムのマウスでは、単回筋肉内注入の量は最大で0.025mLであり、単回皮下注入では最大で0.2mLである。投与されるmmRNAの最適な用量は、動物の体重から計算する。mmRNA-リポイドを投与した後、種々の時点で、血清、組織、および組織ライセートを取得し、mmRNAによりコードされる生成物のレベルを判定する。所望のタンパク質産物を発現する、リポイド製剤化ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質(GFP)、mCherry蛍光タンパク質、分泌されたアルカリホスファターゼ(sAP)、ヒトG-CSF、ヒト第IX因子、またはヒトエリスロポエチン(EPO)mmRNAの能力を、ルシフェラーゼ発現については発光、GFPおよびmCherry発現についてはフローサイトメトリー、sAPについては酵素活性、ならびにG-CSF、第IX因子、およびエリスロポエチン(EPO)の分泌についてはELISAによって確認する。

20

【1761】

また、複数回用量レジメンに関するさらなる研究を行って、mmRNAを用いた最大発現を判定し、mmRNAに駆動される発現の飽和性を評価し(対照および活性なmmRNA製剤を同時または順次に与えることによって達成される)、反復薬物投与の実行可能性を判定する(数週または数ヶ月離れた投与でmmRNAを与え、次いで、発現レベルが免疫原性等の要因によって影響を受けるかどうかを判定することによって)。1回で複数の皮下または筋肉内注入を用いる研究も、さらにmmRNAの薬物曝露を増加させ、タンパク質産物を改善するために利用される。GFP、mCherry、sAP、ヒトG-CSF、ヒト第IX因子、およびヒトEPO等のタンパク質の生理学的機能の評価を、試験した動物に由来する試料を分析し、顆粒球および/または赤血球数における変化を検出することによって判定する。第IX因子等の発現したタンパク質産物の動物における活性も、第IX因子酵素活性(活性化部分トロンボプラスチン時間アッセイ)および凝固時間の影響の分析を介して評価することができる。

30

【1762】

実施例33. 二機能性mmRNA

本明細書に記載の教示および合成方法を使用して、修飾RNAを、二機能性であり、それによって1つ以上の細胞傷害性タンパク質分子をコードし、同様に細胞傷害性ヌクレオシドを用いて合成されるように、設計および合成する。

40

【1763】

二機能性修飾mRNAの投与は、生理食塩水または脂質担体のいずれかを用いて達成する。投与されると、二機能性修飾mRNAは、翻訳されて、コードされた細胞傷害性ペプチドを産生する。送達された修飾mRNAが分解されると、これもまた対象に治療的利益をもたらす細胞傷害性ヌクレオシドが放出される。

【1764】

50

実施例 34 . 修飾 mRNA のトランスフェクション

A . 逆トランスフェクション

24 ウェルのコラーゲンコーティング組織培養プレートで行われる実験については、ケラチノサイトを 1×10^5 の細胞密度で播種する。96 ウェルのコラーゲンコーティング組織培養プレートで行われる実験については、ケラチノサイトを 0.5×10^5 の細胞密度で播種する。トランスフェクトする各修飾 mRNA (mmRNA) のために、記載されるように修飾 mRNA : RNA I MAX (商標) を調製し、細胞が組織培養プレートに付着する前に、細胞播種期間内、例えば 6 時間以内に、マルチウェルプレートで細胞と混合する。

【1765】

B . 順トランスフェクション

24 ウェルのコラーゲンコーティング組織培養プレートにおいて、ケラチノサイトを 0.7×10^5 の細胞密度で播種する。96 ウェルのコラーゲンコーティング組織培養プレートについては、ケラチノサイトを 0.3×10^5 の細胞密度で播種する。ケラチノサイトを、24 時間にわたり、70% を上回るコンフルエンスに成長させる。トランスフェクトする各修飾 mRNA (mmRNA) のために、記載されるように修飾 mRNA : RNA I MAX (商標) を調製し、細胞の播種および組織培養プレートへの付着後に、24 時間にわたりマルチウェルプレートにおいて細胞にトランスフェクトする。

【1766】

C . 修飾 mRNA の翻訳スクリーニング : G - C S F E L I S A

ケラチノサイトを、Invitrogen (Carlsbad, CA) からの Supplement S7 を有する EPI LIFE 培地において、70% を上回るコンフルエンスで成長させる。ケラチノサイトに、Invitrogen からの RNA I MAX (商標) と複合体形成した 300 ng の化学修飾 mRNA (mmRNA) を逆トランスフェクトした。別のセットのケラチノサイトに、Invitrogen からの RNA I MAX (商標) と複合体形成した 300 ng の修飾 mRNA を順トランスフェクトした。修飾 mRNA : RNA I MAX (商標) の複合体は、まず、RNA を、5 倍体積希釈物中、補充物質不含の EPI LIFE (登録商標) 培地とともに室温で 10 分間インキュベートすることによって形成する。

【1767】

第 2 のバイアルにおいて、RNA I MAX (商標) 試薬を、10 倍体積希釈物中、補充物質不含の EPI LIFE (登録商標) 培地とともに室温で 10 分間インキュベートした。次いで、RNA のバイアルを RNA I MAX (商標) のバイアルと混合し、室温で 20 ~ 30 分間インキュベートした後、滴下方式で細胞に添加した。培養培地中に分泌されたヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G - C S F) の濃度を、化学修飾 mRNA のそれぞれについて、トランスフェクションの 18 時間後に三重に測定する。

【1768】

トランスフェクトを行ったヒトケラチノサイトからのヒト G - C S F の分泌を、製造業者が推奨する指示に従って、Invitrogen または R & D Systems (Minneapolis, MN) からの ELISA キットを用いて定量化する。

【1769】

D . 修飾 mRNA の用量および持続期間 : G - C S F E L I S A

ケラチノサイトを、Invitrogen からの Supplement S7 を有する EPI LIFE (登録商標) 培地において、70% を上回るコンフルエンスで成長させる。ケラチノサイトに、Invitrogen (Carlsbad, CA) からの RNA I MAX (商標) と複合体形成した、0 ng、46.875 ng、93.75 ng、187.5 ng、375 ng、750 ng、または 1500 ng のいずれかの修飾 mRNA を逆トランスフェクトする。修飾 mRNA : RNA I MAX (商標) 複合体を、記載のように形成する。培養培地中に分泌されたヒト G - C S F の濃度を、各修飾 mRNA の各濃度について、トランスフェクションの 0、6、12、24、および 48 時間後に三重に測定す

10

20

30

40

50

る。トランスフェクトを行ったヒトケラチノサイトからのヒトG-CSFの分泌を、製造業者が推奨する指示に従ってInvitrogenまたはR&D SystemsからのELISAキットを用いて定量化する。

【1770】

実施例35. 分割用量研究

1回で複数の皮下または筋肉内注入部位を用いる研究を設計して実行し、mmRNAの薬物曝露を増加させ、タンパク質産生を改善する手段について調べた。発現したタンパク質産物の検出に加えて、タンパク質の生理学的機能の評価も、試験した動物に由来する試料の分析を介して判定した。

【1771】

驚くべきことに、mmRNAの分割投薬は、単回単位投薬または複数回投薬スキームによりもたらされるものよりも高いタンパク質産生および表現型応答をもたらすことがわかった。

【1772】

単回単位用量、複数回用量、および分割用量実験の設計は、緩衝液単独中で投与されるヒトエリスロポエチン(EPO)mmRNA(mRNAは配列番号33900に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)の使用を伴った。投薬ビヒクル(F緩衝液)は、150mMのNaCl、2mMのCaCl₂、2mMのNa⁺-ホスフェート(1.4mMの第一リン酸ナトリウム;0.6mMの第二リン酸ナトリウム)、および0.5mMのEDTA、pH6.5からなった。pHは水酸化ナトリウムを用いて調節し、最終的な溶液を濾過滅菌した。mmRNAを、各シトシンにおける5meCおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で修飾した。

【1773】

動物(n=5)に、100μgの単回単位用量をIM(筋肉内)注入した。複数回投薬については、100μgの3用量および100μgの6用量という2つのスケジュールを用いた。分割投薬スキームについては、33.3μgで3用量、および16.5μgのmmRNAの6用量という2つのスケジュールを用いた。対照投薬は、6用量で緩衝液のみの使用を伴った。対照mmRNAは、100μgで6回投薬されるルシフェラーゼmmRNA(IVT cDNA配列は配列番号33906に示される;mRNA配列は配列番号33907に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾)の使用を伴った。血液および筋肉組織を、注入の13時間後に評価した。

【1774】

ヒトEPOタンパク質を、緩衝液中のEPO mmRNAの単回、複数回、または分割筋肉内投薬の13時間後にマウス血清において測定した。7つの群のマウス(1群当たりn=5マウス)に処理を行い、評価した。結果を表59に示す。

【1775】

表59. 分割用量研究

【1776】

10

20

30

40

【表 0 0 5 9】

群	処理	mmRNAの用量	総用量	平均ヒトEPO pmol/mL	単位薬物当たりのポリペプチド (pmol/ μ g)	用量 分割係数
1	ヒトEPO mmRNA	1x100 μ g	100 μ g	14.3	.14	1
2	ヒトEPO mmRNA	3x100 μ g	300 μ g	82.5	.28	2
3	ヒトEPO mmRNA	6x100 μ g	600 μ g	273.0	.46	3.3
4	ヒトEPO mmRNA	3x33.3 μ g	100 μ g	104.7	1.1	7.9
5	ヒトEPO mmRNA	6x16.5 μ g	100 μ g	127.9	1.3	9.3
6	ルシフェラーゼ mmRNA	6x100 μ g	600 μ g	0	--	--
7	緩衝液単独	--	--	0	--	--

10

20

30

【1777】

分割係数は、単位薬物当たりの単回用量生成物（PUD）で除した単位薬物当たりの生成物として定義される。例えば、処理群2では、単位薬物（mmRNA）当たりの生成物（EPO）の値0.28を、単位薬物当たりの単回用量生成物0.14で除す。結果は2である。同様に、例えば、処理群4については、単位薬物（mmRNA）当たりの生成物（EPO）の値1.1を、単位薬物当たりの単回用量生成物0.14で除す。結果は7.9である。結果として、用量分割係数（DSF）は、分割用量レジメンの有効性の指標として使用することができる。総1日用量のいずれの単回投与についても、DSFは1と等しくなるはずである。したがって、分割用量レジメンにおいてこの値よりも大きいいずれのDSFも、向上した有効性を示す。

40

【1778】

用量応答傾向、注入部位の影響、および注入のタイミングの影響を判定するために、研

50

究を行う。これらの研究において、 $1\mu\text{g}$ 、 $5\mu\text{g}$ 、 $10\mu\text{g}$ 、 $25\mu\text{g}$ 、 $50\mu\text{g}$ 、およびこれら間の値である様々な用量を用いて、用量応答結果を判定する。 $100\mu\text{g}$ の総用量の分割投薬には、 $1.6\mu\text{g}$ 、 $4.2\mu\text{g}$ 、 $8.3\mu\text{g}$ 、 $16.6\mu\text{g}$ 、または選択された総用量の投与に等しい値および総用量の3または6回用量が含まれる。

【1779】

注入部位は、四肢または注入に好適な十分な面積を呈する任意の体表面から選択される。これはまた、真皮（皮内）、上皮（表皮）、皮下組織（SC）、または筋肉（IM）を標的とするための注入深度の選択も含み得る。注入角度は、標的とされる送達部位に基づいて多様であり、皮内部位を標的とする注入は皮膚表面の面から $10\sim 15$ 度の角度であり、皮下注入については皮膚表面の面から $20\sim 45$ 度であり、実質的に筋肉内への注入については $60\sim 90$ 度の角度である。

10

【1780】

実施例36. エクソソームにおける定量化

本発明のmmRNAの数および局在化は、単離エクソソーム中の量（初期、経時、または残留ベースで）を測定することによって判定することができる。この研究では、mmRNAが、典型的にはコドン最適化されており、配列が内因性mRNAとははっきりと異なるため、mmRNAのレベルを、その内容が参照により全体が本明細書に組み込まれるGibbing'sのPCT/IB2009/005878号の方法を用いて、天然または野生型のmRNAの内因性レベルと比較して定量化する。

【1781】

これらの研究において、この方法は、まず、エクソソームまたは小胞を、好ましくは既に本発明のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAの治療を受けた患者の体液から単離し、次いで、mRNAマイクロアレイ、qRT-PCR、または好適な抗体もしくは免疫組織化学の方法を含む当技術分野におけるRNA測定のための他の方法のうちの1つによって、当該エクソソーム中のポリヌクレオチド、一次構築物、またはmmRNAのレベルを測定することによって行われる。

20

【1782】

実施例37. 細胞生存率、細胞傷害性、およびアポトーシスに対する修飾mRNAの効果

この実験により、ヒトケラチノサイト細胞にインビトロでトランスフェクトした、はっきりと異なる修飾mRNAの細胞生存率、細胞傷害性、およびアポトーシスを示す。ケラチノサイトを、Invitrogen (Carlsbad, CA)からのヒドロコルチゾンを含まないヒトケラチノサイト成長補充物質を有するEPI LIFE（登録商標）培地において、70%を上回るコンフルエンスで成長させる。ケラチノサイトに、InvitrogenからのRNA I MAX（商標）と複合体形成した0ng、46.875ng、93.75ng、187.5ng、375ng、750ng、1500ng、3000ng、または6000ngの修飾mRNAを逆トランスフェクトする。修飾mRNA:RNA I MAX（商標）複合体を形成する。培養培地中に分泌されたヒトG-CSFの濃度を、各修飾mRNAの各濃度について、トランスフェクションの0、6、12、24、および48時間後に三重に測定する。トランスフェクトを行ったヒトケラチノサイトからのヒトG-CSFの分泌を、製造業者が推奨する指示に従ってInvitrogenまたはR&D SystemsからのELISAキットを用いて定量化する。

30

40

【1783】

細胞生存率、細胞傷害性、およびアポトーシスを、製造業者の指示に従ってPromega (Madison, WI)からのAPOTOX-GLO（商標）キットを用いて、トランスフェクションの0、12、48、96、および192時間後に測定する。

【1784】

実施例38. ELISAアッセイを用いた修飾mRNAに対する細胞の自然免疫応答の検出

インビトロでトランスフェクションを行ったヒトケラチノサイト細胞から分泌されるヒ

50

ト腫瘍壊死因子 (TNF -)、ヒトインターフェロン (IFN -)、およびヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G - CSF) の酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) を、細胞の自然免疫応答の検出について試験する。ケラチノサイトを、Invitrogen (Carlsbad, CA) からのヒドロコルチゾンを含まないヒトケラチノサイト成長補充物質を有する EPI LIFE (登録商標) 培地において、70% を上回るコンフルエンスで成長させる。分泌された TNF - ケラチノサイトに、記載されるように、Invitrogen からの RNA I MAX (商標) と複合体形成した 0 ng、93.75 ng、187.5 ng、375 ng、750 ng、1500 ng、または 3000 ng の化学修飾 mRNA (mmRNA) を、三重に逆トランスフェクトする。培養培地中に分泌された TNF - を、製造業者のプロトコルに従って Invitrogen からの ELISA キットを用いて、化学修飾 mRNA のそれぞれについて、トランスフェクションの 24 時間後に測定する。

10

【1785】

同じ培養培地中に分泌された IFN - を、製造業者のプロトコルに従って Invitrogen からの ELISA キットを用いて、化学修飾 mRNA のそれぞれについて、トランスフェクションの 24 時間後に測定する。同じ培養培地中に分泌されたヒト G - CSF の濃度を、化学修飾 mRNA のそれぞれについて、トランスフェクションの 24 時間後に測定する。トランスフェクションを行ったヒトケラチノサイトからのヒト G - CSF の分泌を、製造業者が推奨する指示に従って Invitrogen または R & D Systems (Minneapolis, MN) からの ELISA キットを用いて定量化する。これらのデータは、例示的な 1 型サイトカインである TNF - および IFN - を測定することによって、どの修飾 mRNA (mmRNA) が、天然および他の化学修飾ポリヌクレオチドまたは参照化合物と比較して、細胞の自然免疫応答の低下を誘発することができるかを示す。

20

【1786】

実施例 39 . ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G - CSF) 修飾 mRNA に誘導される細胞増殖のアッセイ

ヒトケラチノサイトを、Invitrogen からの Supplement S7 を有する EPI LIFE (登録商標) 培地において、24 ウェルのコラーゲンコーティング TRANSWELL (登録商標) (Coming, Lowell, MA) 共培養組織培養プレート中で、70% を上回るコンフルエンスで成長させる。ケラチノサイトに、記載されるように、Invitrogen からの RNA I MAX と複合体形成した、750 ng の示される化学修飾 mRNA (mmRNA) を逆トランスフェクトする。修飾 mRNA : RNA I MAX 複合体を、記載のように形成する。ケラチノサイトの培地を、トランスフェクションの 6 ~ 8 時間後に交換する。トランスフェクションの 42 時間後に、0.4 μm 細孔の半透過性ポリエステル膜を有する 24 ウェルの TRANSWELL (登録商標) プレート挿入物を、ヒト G - CSF 修飾 mRNA をトランスフェクトしたケラチノサイトを含有する培養プレートに入れる。

30

【1787】

ヒト骨髄芽球細胞である Kasumi - 1 細胞または KG - 1 (0.2 × 10⁵ 細胞) を挿入ウェルに播種し、細胞増殖を、96 ウェルプレートにおいて 100 ~ 120 μL 体積で、CyQuant Direct Cell Proliferation Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA) を用いて共培養開始 42 時間後に定量化する。ヒト G - CSF をコードする修飾 mRNA に誘導される骨髄芽球細胞増殖を、トランスフェクトされていないケラチノサイト / 骨髄芽球の共培養対照ウェルに対して正規化した細胞増殖パーセントとして表す。ケラチノサイトおよび骨髄芽球の両方の挿入共培養ウェルにおいて分泌されたヒト G - CSF の濃度を、各修飾 mRNA について、共培養開始 42 時間後に二重に測定する。ヒト G - CSF の分泌を、製造業者が推奨する指示に従って Invitrogen からの ELISA キットを用いて定量化する。

40

【1788】

50

ヒトケラチノサイトフィーダー細胞にトランスフェクトしたヒトG-CSF修飾mRNAおよびトランスフェクトされていないヒト骨髓芽球細胞を、RT-PCRにより検出する。試料細胞からの全RNAを、製造業者の指示に従ってRNEASY（登録商標）キット（Qiagen, Valencia, CA）を用いて抽出し、溶解する。抽出した全RNAを、ヒトG-CSF特異的プライマーを用いて、製造業者の指示に従ってPROTOSCRIP（登録商標）M-MuLV Taq RT-PCRキット（New England Biolabs, Ipswich, MA）を用いて、修飾mRNA-G-CSFの特異的増幅のためにRT-PCRにかける。RT-PCR産物を、1.2%アガロースゲル電気泳動によって可視化させる。

【1789】

実施例40： 共培養アッセイ

ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）をコードする、化学的にはっきりと異なるヌクレオチドから構成される修飾mRNAは、共培養環境においてトランスフェクション非コンピテント細胞の細胞増殖を刺激することができる。共培養には、ヒトケラチノサイト等の高度にトランスフェクト可能な細胞型と、白血球（WBC）等のトランスフェクション非コンピテントな細胞型とが含まれる。G-CSFをコードする修飾mRNAを、高度にトランスフェクト可能な細胞にトランスフェクトし、G-CSFタンパク質の産生および細胞外環境への分泌を可能にし、ここで、G-CSFは、パラクリン様の方式で、G-CSF受容体を発現する白血球を刺激して増殖させるように作用する。拡大したWBC集団を使用して、免疫が低下した患者を治療するか、または免疫抑制された患者のWBC

【1790】

別の実施例では、線維芽細胞等の高度にトランスフェクト可能な細胞に、難トランスフェクト性の胚幹細胞または誘導型多能性幹細胞の成長、維持、または分化を支持および刺激する、ある特定の成長因子をトランスフェクトする。

【1791】

実施例41： ヒトIgG抗体の検出アッセイ

A. ヒトIgG抗体のELISA検出

この実施例は、ヒトIgG修飾mRNA（mmRNA）をトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）およびヒト胎児腎臓（HEK、HER-2陰性）293細胞に由来するヒトIgGのELISAについて説明する。ヒト胎児胎児腎臓（HEK）293を、InvitrogenからのL-グルタミンの補充物質を有するCD293培地において、80~90%のコンフルエントに達するまで成長させる。CHO細胞を、L-グルタミン、ヒポキサンチン、およびチミジンの補充物質を有するCD CHO培地において成長させる。一態様において、 2×10^6 細胞に、7mLの培地中、Corningからの75cm²の培養フラスコにおいて、InvitrogenからのRNAIMAX（商標）と複合体形成した24 μ gの修飾mRNAをトランスフェクトする。別の態様では、80,000の細胞に、24ウェルプレートにおいて、InvitrogenからのRNAIMAX（商標）と複合体形成した1 μ gの修飾mRNAをトランスフェクトする。修飾mRNA：RNAIMAX（商標）複合体は、mmRNAを、5倍体積希釈物中、CD293またはCD CHOいずれかの培地とともに室温で10分間バイアルにおいてインキュベートすることによって形成する。第2のバイアルにおいて、RNAIMAX（商標）試薬を、10倍体積希釈物中、CD293培地またはCD CHO培地とともに室温で10分間インキュベートする。次いで、mmRNAのバイアルをRNAIMAX（商標）のバイアルと混合し、室温で20~30分間インキュベートした後、滴下方式でCHOまたはHEK細胞に添加する。培養上清を摂氏4度で保管する。24 μ gのmmRNAトランスフェクションでは、培養培地中に分泌されたヒトIgGの濃度をトランスフェクションの12、24、36時間後に測定し、1 μ gのmmRNAトランスフェクションは、36時間で測定する。トランスフェクトしたHEK293細胞からのトラスツズマブ

10

20

30

40

50

の分泌を、製造業者が推奨する指示に従ってAbcam (Cambridge, MA) からのELISAキットを用いて定量化する。データは、ヒト化IgG抗体(トラスツズマブ等)のmmRNAがHEK細胞において翻訳され得ること、およびトラスツズマブが細胞から分泌され、細胞外環境に放出されることを示す。さらに、データは、分泌タンパク質の産生のためにトラスツズマブをコードするmmRNAを細胞にトランスフェクトすることが、バイオリクターまたは大規模な細胞培養条件に拡大可能であることを示す。

【1792】

B. 修飾mRNAにより産生されたヒトIgG抗体のウエスタン検出

ウエスタンプロットのCHO-K1細胞に、トラスツズマブ修飾mRNA (mmRNA) の重鎖および軽鎖をそれぞれ1 µgずつ共トランスフェクトする。CHO細胞を、24 - ウェルプレートにおいて標準的なプロトコルを用いて増殖させる。細胞上清または細胞ライセートを、トランスフェクションの24時間後に採取し、12% SDS - Pageゲルで分離させ、Invitrogen (Carlsbad, CA) によるIBOT (登録商標) を用いてニトロセルロース膜上に移す。細胞を、ウサギポリクローナル抗体とDYLIGHT 594 (ab96904, abcam, Cambridge, MA) に接合されるヒトIgGとの第1の複合体、およびヤギポリクローナル抗体とアルカリホスファターゼと接合されるRb IgGとの第2の複合体とともにインキュベートする。インキュベーションの後、抗体を、Invitrogen (Carlsbad, CA) によるNovex (登録商標) アルカリホスファターゼ発色基質を用いて検出する。

10

【1793】

C. 修飾mRNAにより産生されるトラスツズマブおよびリツキシマブの細胞免疫染色

CHO-K1細胞に、トラスツズマブまたはリツキシマブいずれかの重鎖および軽鎖をそれぞれ10 ngずつ共トランスフェクトする。細胞を、GIBCO (登録商標) (Grand Island, NY) からのF-12K培地および10% FBSにおいて増殖させる。細胞を、PBS中の4% パラホルムアルデヒドで固定し、PBS中の0.1% Triton X-100で5~10分間室温で透過性にさせ、細胞を室温のPBSで3回洗浄する。トラスツズマブおよびリツキシマブの染色を、製造業者が推奨する希釈に従ってDYLIGHT (登録商標) 594 (ab96904, abcam, Cambridge, MA) に接合されたヒトIgGに対するウサギポリクローナル抗体を用いて行う。核DNA染色を、Invitrogen (Carlsbad, CA) からのDAPI色素を用いて行う。トラスツズマブおよびリツキシマブのタンパク質は、修飾mRNAのトランスフェクション後に翻訳され、細胞質に局在化される。トランスフェクションの13時間後に写真を撮影する。

20

30

【1794】

D. 修飾mRNAにより産生されるトラスツズマブおよびリツキシマブの結合免疫プロットアッセイ

トラスツズマブおよびリツキシマブを、結合免疫プロット検出アッセイを用いて検出する。種々の濃度(100 ng/µL ~ 0 ng/µL)のErB2ペプチド(ab40048, abeam, Cambridge, MA)、トラスツズマブおよびCD20ペプチドの抗原(ab97360, abeam, Cambridge, MA)、リツキシマブの抗原を、12% SDS - Pageゲル上で泳動させ、InvitrogenからのiBlotを用いて膜に移す。膜を、トラスツズマブまたはリツキシマブいずれかの重鎖および軽鎖をそれぞれ500 ngずつ共トランスフェクトしたCHO-K1細胞からの、それぞれの細胞上清とともに1時間インキュベートする。膜を1% BSAでブロッキングし、アルカリホスファターゼ(abcam, Cambridge, MA)と接合した二次抗ヒトIgG抗体を添加する。抗体検出を、Invitrogen (Carlsbad, CA) によるNOVEXアルカリホスファターゼ発色基質を用いて行う。データは、修飾mRNAから生成されたヒト化IgG抗体が、それらのそれぞれの抗原を認識し、そこに結合することができることを示す。

40

50

【1795】

E. 細胞増殖アッセイ

HER2/neu受容体を過剰発現する、ヒト乳腺癌由来の付着細胞であるSK-BR-3細胞株を使用して、修飾mRNA(mmRNA)により生成されたトラスツズマブの抗増殖特性を比較することができる。修飾mRNAから生成された種々の濃度の精製トラスツズマブおよびトラスツズマブを、細胞培養液に添加し、細胞増殖に及ぼすそれらの作用を、三連の細胞傷害性および生存率アッセイで評価する。

【1796】

実施例42: 細胞培養液への修飾mRNAのバルクトランスフェクション

A. カチオン性脂質送達ビヒクル

RNAトランスフェクションを、RNAIMAX(商標)(Invitrogen, Carlsbad, CA)またはTRANSIT-mRNA(Mirus Bio, Madison, WI)カチオン性脂質送達ビヒクルを用いて実行する。RNAおよび試薬を、まず、Opti-MEM基本培地(Invitrogen, Carlsbad, CA)中に希釈する。100ng/ μ LのRNAを5倍希釈し、RNA1 μ g当たり5 μ LのRNAIMAXを10倍希釈する。希釈した成分をプールし、室温で15分間インキュベートした後、培養培地に分注する。TRANSIT-mRNAのトランスフェクションについては、100ng/ μ LのRNAをOpti-MEM中に10倍希釈し、BOOST試薬を添加し(RNA1 μ g当たり2 μ Lの濃度で)、TRANSIT-mRNAを添加し(RNA1 μ g当たり2 μ Lの濃度で)、次いで、RNA-脂質複合体を、室温で2分間インキュベートした後、培養培地に送達する。RNAのトランスフェクションは、RiPSの誘導についてはNutristem xenofree hES培地(Stemgent, Cambridge, MA)において、ケラチノサイトの実験についてはDermal Cell Basal Medium plus Keratinocyte Growth Kitを加えたDermal Cell Basal培地(ATCC)において、そしてすべての他の実験については2%FBSを加えたOpti-MEMにおいて行う。宿主細胞への修飾mRNA(mmRNA)の導入の成功は、蛍光マーカー、例えば緑色蛍光タンパク質(GFP)等、様々な既知の方法を用いて監視することができる。修飾mRNAのトランスフェクションの成功はまた、例えば、ウエスタンブロットまたは免疫細胞化学により標的ポリペプチドのタンパク質発現レベルを測定することによっても判定することができる。同様の方法が、同様のRNA-脂質複合体比に従って複数リットル(5~10,000L)の培養形式に拡大した大規模なものにも適用され得る。

【1797】

B. 外因性合成mRNA転写物のエレクトロポレーション送達

エレクトロポレーションのパラメータを、MRC-5線維芽細胞にインビトロ合成修飾mRNA(mmRNA)転写物をトランスフェクトし、特に外因性転写物を検出するように設計されたプライマーを用いた定量的RT-PCRによりトランスフェクト効率を測定することによって、最適化する。2mmのギャップを有する標準的なエレクトロポレーションキュベットにおいて、Fに蓄電した150 μ Fのコンデンサを50 μ LのOpti-MEM(Invitrogen, Carlsbad, CA)中に懸濁させた 2.5×10^6 の細胞に放電することは、高い生存率(70%超)を維持しながら、標準曲線法を用いて判定される細胞当たり10,000コピーを超える修飾mRNA転写物の反復送達に十分である。さらなる実験により、細胞にmmRNA転写物を効率よくトランスフェクトするために必要な電圧が、エレクトロポレーション時の細胞密度に依存し得ることが明らかになり得る。細胞密度は、 1×10^6 細胞/ 50μ Lから 2.5×10^6 細胞/ 50μ Lの密度まで多様であり、細胞当たりの転写物コピーで測定される同様の効率で細胞をトランスフェクトするには110V~145Vが必要である。大規模な流動エレクトロポレーション戦略に類似し、上述の制約で説明された方法に類似した大規模な複数リットル(5~10,000L)のエレクトロポレーションを行うことができる(Liet al., 2002, Geng et al., 2010)。

10

20

30

40

50

【1798】

実施例43： リポプレックスを用いたインビボ送達

A. ヒトEPO修飾RNAのリポプレックス

100 μ gの修飾ヒトエリスロポエチンmRNA (mRNAは配列番号33897に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1) (EPO；完全修飾5-メチルシトシン；N1-メチルシュードウリジン) を含有する製剤を、50~70 μ L中30体積%のRNAiMAX (商標) とリポプレックス形成させ (リポプレックス-h-Epo-46；2世代目またはGen2)、4匹のC57/BL6マウスに筋肉内送達した。他の群は、100 μ gの修飾ルシフェラーゼmRNAを含有する対照群として機能し、30体積%のRNAiMAX (商標) とリポプレックス形成したリポプレックス化修飾ルシフェラーゼmRNA (リポプレックス-luc) (IVT cDNA配列は配列番号33906に示される；mRNA配列は配列番号33907に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾) の注入を受容するマウス、または65 μ Lの投薬量で陰性対照として製剤緩衝液の注入を受容するマウスから構成された。筋肉内注入の13時間後、血清を各マウスから採取して、ヒトEPO ELISAによりマウス血清中のヒトEPOタンパク質の量を測定し、結果を表60に示す。

10

【1799】

表60. ヒトEPO産生 (筋肉内注入経路)

20

【1800】

【表 0 0 6 0】

製剤	平均
リポプレックス -h-Epo-46	251.95
リポプレックス -Luc	0
製剤緩衝液	0

10

20

30

【1801】

B. ヒト G - C S F 修飾 RNA リポプレックス

40

修飾ヒト G - C S F mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) (5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された G - C S F (G - C S F) または 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチル - シュードウリジンで完全に修飾された G - C S F (G - C S F - N 1) の 2 つの型のうちの 1 つを 1 0 0 μ g 含有する製剤を、 3 0 体積 % の RNA I M A X (商標) とリポプレックス形成させ、 C 5 7 / B L 6 マウスに、 1 5 0 μ L を筋肉内 (I . M)、 1 5 0 μ L を皮下 (S . C)、および 2 2 5 μ L を静脈内 (I . V) 送達した。 3 つの対照群に、 1 0 0 μ g の修飾ルシフェラーゼ mRNA (I V T c D N A 配列は配列番号 3 3 9 0 6 に示される ; mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される、約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない、 5 ' キャッ

50

ブ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に置換)を筋肉内(Luc-uns p I.M.)、または150 μ gの修飾ルシフェラーゼmRNAを静脈内(Luc-uns p I.V.)、または150 μ Lの製剤緩衝液を筋肉内(緩衝液I.M.)のいずれかで、投与した。製剤を投与した6時間後に、血清を各マウスから採取して、ヒトG-CSF ELISAによりマウス血清中のヒトG-CSFタンパク質を測定し、結果を表61に示す。

【1802】

これらの結果は、5-メチルシトシン/シュードウリジンおよび5-メチルシトシン/N1-メチルシュードウリジンの両方の修飾ヒトG-CSF mRNAが、リポプレックス製剤で静脈内または筋肉内の投与経路を介して送達した場合に、血清中で特異的なヒトG-CSFタンパク質発現をもたらし得ることを示す。

10

【1803】

表61. 血清中のヒトG-CSF(I.M.、I.V.、S.C.注入経路)

【1804】

【表 0 0 6 1】

製剤	経路	G-CSF (pg/mL)
G-CSF	I. M.	85.6
G-CSF N1	I. M.	40.1
G-CSF	S. C.	3.9
G-CSF N1	S. C.	0.0
G-CSF	I. V.	31.0
G-CSF N1	I. V.	6.1
Luc-unsp	I. M.	0.0
Luc-unsp	I. V.	0.0
緩衝液	I. M.	0.0

10

20

30

【1805】

40

C. ヒト G - C S F 修飾 RNA リポプレックスの比較

5 - メチルシトシン (5 m c) およびシュードウリジン () 修飾を有する 3 0 体積 % の RNA I M A X (商標) とリポプレックス形成した修飾ヒト G - C S F m R N A (G - C S F - G e n 1 - リポプレックス) 、生理食塩水中の 5 m c および 修飾を有する修飾ヒト G - C S F m R N A (G - C S F - G e n 1 - 生理食塩水) 、 3 0 体積 % の RNA I M A X (商標) とリポプレックス形成した N 1 - 5 - メチルシトシン (N 1 - 5 m c) および 修飾を有する修飾ヒト G - C S F m R N A (G - C S F - G e n 2 - リポプレックス) 、生理食塩水中の N 1 - 5 m c および 修飾を有する修飾ヒト G - C S F m R N A (G - C S F - G e n 2 - 生理食塩水) 、 3 0 体積 % の RNA I M A X (商標) とリポプレックス形成した 5 m c および 修飾を有する修飾ルシフェラーゼ (L u c - リポプレックス) 、または生理食塩水中の 5 m c および 修飾を有する修飾ルシフェラーゼ m

50

RNA (Luc - 生理食塩水) のいずれかを 100 μ g 含有する製剤を、筋肉内 (I.M.) または皮下 (S.C.) 送達し、各投与方法の対照群には、80 μ L の用量の製剤緩衝液 (F 緩衝液) を C57/BL6 マウスに与えた。注入の 13 時間後に、注入部位からの血清および組織をマウスから採取し、G-CSF ELISA によって分析して、ヒト G-CSF タンパク質レベルを比較した。筋肉内投与から得られたマウス血清中のヒト G-CSF タンパク質の結果、および皮下投与の結果を、表 62 に示す。

【1806】

これらの結果は、5 - メチルシトシン / シュードウリジンおよび 5 - メチルシトシン / N1 - メチルシュードウリジン修飾ヒト G-CSF mRNA が、生理食塩水製剤かリポプレックス製剤かにかかわらず、筋肉内または皮下の投与経路で送達した場合に、血清中に特異的なヒト G-CSF タンパク質発現をもたらし得ることを示す。表 62 に示されるように、5 - メチルシトシン / N1 - メチル - シュードウリジン修飾ヒト G-CSF mRNA は、概して、5 - メチルシトシン / シュードウリジン修飾ヒト G-CSF mRNA と比較して、増加したヒト G-CSF タンパク質産生を示す。

10

【1807】

表 62 . マウス血清におけるヒト G-CSF タンパク質

【1808】

【表 0062】

製剤	G-CSF (ng/ml)	
	I.M. 注入経路	S.C. 注入経路
G-CSF Gen1 リポプレックス	13.988	42.855
G-CSF-Gen1 生理食塩水	9.375	4.614
G-CSF-Gen2-リポプレックス	75.572	32.197
G-CSF-Gen2 生理食塩水	20.190	45.024
Luc リポプレックス	0	3.754
Luc 生理食塩水	0.0748	0
F 緩衝液	4.977	2.136

20

【1809】

D. mCherry 修飾 RNA リポプレックスの比較

筋肉内および皮下投与

30 体積% の RNA I MAX (商標) とリポプレックス形成した修飾 mCherry mRNA (mRNA 配列は配列番号 33898 に示される; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1) または生理食塩水中の修飾 mCherry mRNA のいずれかを 100 μ g 含有する製剤を、マウスに筋肉内および皮下送達する。製剤緩衝液も、筋肉内または皮下のいずれかで対照マウス群に投与する。マウスへの注入部位を、切片化のために注入の 17 時間後に採取して、タンパク質の産生に關与する細胞型 (複数可) を判定する。

30

【1810】

硝子体内投与

RNA I MAX (商標) とリポプレックス形成した修飾 mCherry mRNA、製剤緩衝液中の修飾 mCherry mRNA、RNA I MAX (商標) とリポプレックス形成した修飾ルシフェラーゼ mRNA、製剤緩衝液中の修飾ルシフェラーゼのいずれかを 10 μ g 含有する製剤を、5 μ L / 眼の投薬量でラットに硝子体内注入 (IVT) により投与することができる。製剤緩衝液も、5 μ L / 眼の投薬量で対照ラット群に IVT により投与する。処理を受けたラットの眼を、切片化および溶解のために注入の 18 時間後に採取して、mRNA が、インビボで眼に効果的に送達され、タンパク質産生をもたらすかどうかを判定し、さらに、インビボでのタンパク質の産生に關与する細胞型 (複数可) を判定することができる。

40

【1811】

鼻腔内投与

30 体積% の RNA I MAX (商標) とリポプレックス形成した修飾 mCherry mRNA、生理食塩水中の修飾 mCherry mRNA、30 体積% の RNA I MAX

50

(商標)トリポプレックス形成した修飾ルシフェラーゼmRNA、または生理食塩水中の修飾ルシフェラーゼmRNAのいずれかを100 μ g含有する製剤を、鼻腔内送達する。製剤緩衝液も対照群に鼻腔内投与する。点滴注入の約13時間後に、切片化(mCherry mRNAを受容したものについて)または均質化(ルシフェラーゼmRNAを受容したものについて)のために肺を採取することができる。これらの試料を用いて、mmRNAが、インビボで肺に効果的に送達され、タンパク質産生をもたらすかどうかを判定し、さらに、インビボでのタンパク質の産生に關与する細胞型(複数可)を判定することができる。

【1812】

実施例44：種々の脂質比を使用したインビボ送達

修飾mRNAを、C57/BL6マウスに送達して、種々の脂質比および結果として得られるタンパク質発現を評価した。10%、30%、もしくは50%のRNAIMAX(商標)トリポプレックス形成した100 μ gの修飾ヒトEPO mRNA(mRNAは配列番号33900に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1;5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾)、10%、30%、もしくは50%のRNAIMAX(商標)トリポプレックス形成した100 μ gの修飾ルシフェラーゼmRNA(IVT cDNA配列は配列番号33906に示される;mRNA配列は配列番号33907に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾)、または製剤緩衝液の製剤を、単回70 μ L用量で、マウスに筋肉内投与した。血清を、注入の13時間後に採取し、ヒトEPO ELISAを行って、各マウスにおけるヒトEPOタンパク質レベルを判定した。表63に示されるヒトEPO ELISAの結果は、筋肉内で発現された修飾ヒトEPOが、異なる割合のRNAIMAX(商標)のそれぞれについて、血清中に分泌されることを示す。

【1813】

表63. マウス血清中のヒトEPOタンパク質(IM注入経路)

【1814】

10

20

【表 0 0 6 3】

製剤	EPO (pg/mL)
Epo+10%RNAiMAX	11.4
Luc+10%RNAiMAX	0
Epo+30%RNAiMAX	27.1
Luc+30%RNAiMAX	0
Epo+50%RNAiMAX	19.7
Luc+50%RNAiMAX	0
F緩衝液	0

10

20

30

【1815】

実施例 45： 哺乳動物における筋肉内および皮下インビボ送達

40

食塩水中に製剤化された修飾ヒトEPO mRNA (mRNA配列は配列番号33900に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾)を、C57/BL6マウスまたはスプラーグドローラットのいずれかに送達して、ヒトEPO産生への用量依存性を評価した。ラットに、表64の投薬表に記載されるように、50μLの修飾ヒトEPO mRNA (h-EPO)、修飾ルシフェラーゼmRNA (Luc) (IVT cDNA配列は配列番号33906に示される；mRNA配列は配列番号33907に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾)、または製剤緩衝液 (F緩衝液) を筋肉内注入した。

50

【 1 8 1 6 】

マウスに、表 6 5 の投薬表に記載されるように、5 0 μ L の修飾ヒト E P O m R N A (h - E P O)、修飾ルシフェラーゼ m R N A (L u c)、または製剤緩衝液 (F 緩衝液) を筋肉内または皮下注入した。注入した 1 3 時間後に、血液を採取し、血清を分析して、各マウスまたはラットのヒト E P O 量を判定した。ラットの研究についての p g / m L 単位での平均および幾何平均も表 6 4 に示す。

【 1 8 1 7 】

表 6 4 . ラット研究

【 1 8 1 8 】

【 表 0 0 6 4 】

10

	群	用量 (μ g)	R#1	R#2	R#3	R#4	R#5	R#6	平均 pg/mL	幾何 平均 pg/m L
h-EPO	G#1	150	61.8	86.3	69.9	55.2	59	74.2	67.7	67.1
h-EPO	G#2	100	69.4	77.8	48.2	17.6	101.9	161.5	79.4	66.9
h-EPO	G#3	50	143.6	60.9	173. 4	145.9	61.5	23.9	101.5	85.4
h-EPO	G#4	10	7.8	11.8	30.9	36.2	40.6	150.3	46.3	31.2
h-EPO	G#5	1	9.1	35.8	-	46.2	18.1	34.1	28.7	25.4
Luc	G#6	100	34.1	36.5	13.5	13.7	-	-	24.5	22.4
F緩衝液	G#7	-	14.7	18.5	21.2	20.3	-	-	18.7	18.5

20

30

40

【 1 8 1 9 】

表 6 5 . マウス研究

【 1 8 2 0 】

50

【表 0 0 6 5】

経路	処理	群	用量	平均血清中レベル pg/mL
IM	h-EPO	1	100 μ g	96.2
IM	h-EPO	2	50 μ g	63.5
IM	h-EPO	3	25 μ g	18.7
IM	h-EPO	4	10 μ g	25.9
IM	h-EPO	5	1 μ g	2.6
IM	Luc	6	100 μ g	0
IM	F緩衝液	7	-	1.0
SC	h-EPO	1	100 μ g	72.0
SC	Luc	2	100 μ g	26.7
SC	F緩衝液	3	--	17.4

10

20

30

【 1 8 2 1】

実施例 4 6 : ラットにおける筋肉内インビボ送達後の活性持続期間

40

製剤緩衝液中に製剤化された修飾ヒト E P O mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 0 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) を、スプラインドーリーラットに送達して、用量応答の持続期間を判定した。ラットに、表 6 6 の投薬表に記載されるように、5 0 μ L の修飾ヒト E P O mRNA (h - E P O)、修飾ルシフェラーゼ mRNA (I V T c D N A 配列は配列番号 3 3 9 0 6 に示される ; mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される、約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない、5 ' キャップ、キャップ 1、各シトシンにおける 5 - メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾) (L u c)、または製剤緩衝液 (F 緩衝液) を筋肉内注入した。ラットに、筋肉内注入の 2、6、1 2、2 4、4

50

8、および72時間後に採血を行って、所与の時点での血清中のヒトEPOの濃度を判定した。この研究についてのpg/mL単位での平均および幾何平均も表66に示す。

【1822】

表66. 投薬表

【1823】

【表0066】

群	用量(μg)	平均pg/ml	幾何平均(ng/ml)
h EPO 2時間	100	59.6	58.2
h EPO 6時間	100	68.6	55.8
h EPO 12時間	100	87.4	84.5
h EPO 24時間	100	108.6	95.3
h EPO 48時間	100	77.9	77.0
h EPO 72時間	100	80.1	79.8
h EPO 24、48、および72時間	100	37.2	29.2
緩衝液 24、48、および72時間		48.9	40.4

10

【1824】

実施例47: 投与の経路

さらなる研究を行って、異なる投与経路を使用した投薬について調べた。実施例35に概説したプロトコルに従って、1群当たり4匹のマウスに、表67に概説される投薬表に従って筋肉内(I.M.)、静脈内(I.V.)、または皮下(S.C.)投薬を行った。血清を注入の13時間後にすべてのマウスから採取し、組織を筋肉内および皮下投与群の注入部位から採取し、脾臓、肝臓、および腎臓を静脈内群から採取した。筋肉内群および皮下群からの結果を、表68に示す。

20

【1825】

表67. 投薬表

【1826】

【表0067】

群	処理	経路	mRNAの用量	総用量	投薬シケル
1	リボプレックス-ヒトEPO mRNA	I.M.	4x100μg+30%リボプレックス	4x70 μL	リボプレックス
2	リボプレックス-ヒトEPO mRNA	I.M.	4x100μg	4x70 μL	緩衝液
3	リボプレックス-ヒトEPO mRNA	S.C.	4x100μg+30%リボプレックス	4x70 μL	リボプレックス
4	リボプレックス-ヒトEPO mRNA	S.C.	4x100μg	4x70 μL	緩衝液
5	リボプレックス-ヒトEPO mRNA	I.V.	200μg+30%リボプレックス	140 μL	リボプレックス
6	リボプレックス化ルシノエプ-β-mRNA	I.M.	100μg+30%リボプレックス	4x70 μL	リボプレックス
7	リボプレックス化ルシノエプ-β-mRNA	I.M.	100μg	4x70 μL	緩衝液
8	リボプレックス化ルシノエプ-β-mRNA	S.C.	100μg+30%リボプレックス	4x70 μL	リボプレックス
9	リボプレックス化ルシノエプ-β-mRNA	S.C.	100μg	4x70 μL	緩衝液
10	リボプレックス化ヒトEPO mRNA	I.V.	200μg+30%リボプレックス	140 μL	リボプレックス
11	製剤緩衝液	I.M.	4x複数回投薬	4x70 μL	緩衝液

30

【1827】

表68. マウス血清中のヒトEPOタンパク質(I.M.注入経路)

40

【1828】

【表0068】

製剤	EPO(pg/ml)	
	I.M.注入経路	S.C.注入経路
Epo-リボプレックス	67.115	2.154
Luc-リボプレックス	0	0
Epo-生理食塩水	100.891	11.37
Luc-生理食塩水	0	0
製剤緩衝液	0	0

【1829】

実施例48. 急速排出脂質ナノ粒子(reLNP)の研究

50

A. 修飾RNA reLNPの製剤化

合成脂質、1, 2 - ジステアロイル - 3 - ホスファチジルコリン (DSPC) (Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL)、コレステロール (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany)、および - [3' - (1, 2 - ジミリストイル - 3 - プロパノキシ) - カルボキサミド - プロピル] - メトキシ - ポリオキシエチレン (PEG - c - DOMG) (NOF, Bouwelven, Belgium) の溶液を調製し、- 20 で保管する。合成脂質は、内部エステルを有するDLin - DMA、末端エステルを有するDLin - DMA、DLin - MC3 - DMA - 内部エステル、および末端エステルを有するDLin - MC3 - DMAから選択される。reLNPを、50 : 10 : 38.5 : 1.5 (reLNP : DSPC : コレステロール : PEG - c - DOMG) のモル比が得られるように合わせる。脂質溶液と修飾mRNA溶液とを10 : 1、15 : 1、20 : 1、および30 : 1の総脂質対修飾mRNAの重量比で合わせることによって、reLNPおよび修飾mRNAの製剤を調製する。

10

【1830】

B. 製剤の特徴付け

Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd, Malvern, Worcestershire, UK) を用いて、修飾mRNAナノ粒子の粒径、多分散指標 (PDI)、およびゼータ電位を、粒径の判定時は1倍PBS中、およびゼータ電位の判定時は15mM PBS中において、判定する。

20

【1831】

紫外可視分光法を用いて、修飾mRNAナノ粒子製剤の濃度を判定する。混合した後、溶液の吸光度スペクトルを、DU 800分光光度計 (Beckman Coulter, Beckman Coulter, Inc., Brea, CA) において、230nm ~ 330nmで記録する。ナノ粒子製剤中の修飾RNAの濃度を、製剤中に使用した修飾RNAの減衰係数および260nmの波長での吸光度と330nmの波長でのベースラインとの間の差に基づいて、計算する。

【1832】

QUANT - IT (商標) RIBOGREEN (登録商標) RNAアッセイ (Invitrogen Corporation Carlsbad, CA) を用いて、ナノ粒子による修飾RNAのカプセル封入を評価する。試料を希釈し、ポリスチレン96ウェルプレートに移し、次いで、TE緩衝液または2% Triton X - 100溶液のいずれかを添加する。プレートをインキュベートし、RIBOGREEN (登録商標) 試薬をTE緩衝液中に希釈し、この溶液を各ウェルに添加する。蛍光強度を、蛍光プレートリーダー (Wallac Victor 1420 Multilabel Counter; Perkin Elmer, Waltham, MA) を用いて測定する。試薬ブランクの蛍光値を、試料のそれぞれから差し引き、遊離修飾RNAの割合を、無傷な試料の蛍光強度を分断された試料の蛍光値で除すことによつて判定する。

30

【1833】

C. インビトロインキュベーション

ヒト胎児腎臓上皮 (HEK293) および肝細胞癌上皮 (HepG2) 細胞 (LGC standards GmbH, Wesel, Germany) を、96ウェルプレート (Greiner Bio-one GmbH, Frickenhausen, Germany) に播種し、HEK293細胞のプレートを、1型コラーゲンで事前コーティングする。100μLの細胞培養培地中、HEK293は1ウェル当たり約30,000の細胞密度、HepG2は約35,000の細胞密度で、播種する。mCherry mRNA (mRNA配列は配列番号33898に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1) を、細胞を播種した直後に添加し、インキュベートする。インビトロ転写 (IVT) に使用される、T7プロモーター、5'非翻訳領域 (UTR)、および3'UTRを有するmCherry cDNAを、配列番

40

50

号33899に示す。

【1834】

培養培地上清を96ウェルPro-Bind U底プレート(Beckton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany)に移すことによって、細胞を収集する。細胞を、半量のトリプシン/EDTA(Biochrom AG, Berlin, Germany)でトリプシン化し、それぞれの上清とともにプールし、1回量のPBS/2%FCS(いずれもBiochrom AG, Berlin, Germany)/0.5%ホルムアルデヒド(Merck, Darmstadt, Germany)を添加することによって固定する。次いで、試料を、LSRIIサイトメーター(Beckton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany)において、励起レーザーおよびPE-Texas Red用のフィルターを用いてフローサイトメーター測定にかける。すべてのイベントの平均蛍光強度(MFI)および4つの独立したウェルの標準偏差を、分析した試料について提示する。

10

【1835】

D. インビボ製剤研究

マウスに、修飾mRNAおよびreLNPを含有する製剤の単回用量を静脈内投与する。マウスに投与する修飾mRNAは、G-CSF(mRNA配列は配列番号33897に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)、第IX因子(mRNAは配列番号33901に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)、またはmCherry(mRNA配列は配列番号33898に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)から選択される。

20

【1836】

マウスに、100 μ g、10 μ g、または1 μ gの製剤化修飾mRNAを注入し、製剤を投与した8時間後に屠殺する。ヒトG-CSF修飾mRNAを含有する製剤を投与したマウスからの血清を、特異的G-CSF ELISAによって測定し、ヒト第IX因子修飾RNAを投与したマウスからの血清を、特異的第IX因子ELISAまたは発色アッセイによって分析する。mCherry修飾mRNAを投与したマウスからの肝臓および脾臓を、免疫組織化学(IHC)または蛍光活性化細胞選別(FACS)によって分析する。対照として、1つのマウス群にはいずれの製剤も注入せずに、それらの血清および組織を採取し、ELISA、FACS、および/またはIHCによって分析する。

30

【1837】

実施例49. VEGF-Aのインビトロトランスフェクション

ヒト血管内皮成長因子アイソフォームA(VEGF-A)修飾mRNA(mRNA配列は配列番号33910に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)を、24マルチウェルプレートにおいて、逆トランスフェクションを介してヒトケラチノサイト細胞にトランスフェクトした。ヒトケラチノサイト細胞を、Invitrogen(Carlsbad, CA)からのSupplement S7を有するEPI LIFE(登録商標)培地において、50~70%のコンフルエンスに達するまで増殖させた。細胞に、Invitrogen(Carlsbad, CA)からのRNAIMAX(商標)と複合体形成した、0、46.875、93.75、187.5、375、750、および1500ngのVEGF-Aをコードする修飾mRNA(mmRNA)をトランスフェクトした。RNA:RNAIMAX(商標)複合体は、まず、RNAを、5倍体積希釈物中、補充物質不含のEPI LIFE(登録商標)培地とともに室温で10分間インキュベートすることによって形成した。第2のバイアルにおいて、RNAIMAX(商標)試薬を、10倍体積希釈物中、補充物質不含のEPI LIFE(登録商標)培地とともに室温で10分間インキュベートした。次いで、RNAのバイアルをRNAIMAX(商標)のバイアルと混合し、室温で20~30分間インキュベートした後、滴下方式で細胞に添加した。

40

【1838】

50

ヒトケラチノサイト細胞にトランスフェクトした、完全に最適化されたVEGF-AをコードするmRNA（mRNA配列は配列番号33910に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1）には、翻訳時の修飾、例えば、天然ヌクレオシドトリホスフェート（NTP）、各ウリジン部位におけるシュードウリジンおよび各シトシン部位における5-メチルシトシン（シュード-U/5mC）、ならびに各ウリジン部位におけるN1-メチル-シュードウリジンおよび各シトシン部位における5-メチルシトシン（N1-メチル-シュード-U/5mC）が含まれた。細胞に、VEGF-AをコードするmmRNAをトランスフェクトし、培養培地中に分泌されたVEGF-Aの濃度（g/mL）を、製造業者が推奨する指示に従ってInvitrogen（Carlsbad, CA）からのELISAキットを用いて、濃度のそれぞれについて、トランスフェクションの6、12、24、および48時間後に測定した。表69に示されるこれらのデータは、VEGF-Aをコードする修飾mRNAがヒトケラチノサイト細胞において翻訳され得ること、およびVEGF-Aが細胞から輸送され、細胞外環境に放出されることを示す。

【1839】

表69. VEGF-Aの投薬およびタンパク質の分泌

【1840】

【表0069】

天然のNTPを含むVEGF-Aの用量				
用量(ng)	6時間 (pg/ml)	12時間 (pg/ml)	24時間 (pg/ml)	48時間 (pg/ml)
46,875	10.37	16.07	33.99	67.02
93.75	9.79	20.54	41.95	65.75
187.5	14.07	24.56	45.25	64.39
375	19.16	37.53	53.61	85.28
750	21.51	38.99	51.44	61.79
1500	36.11	61.90	76.70	86.54
シュード-U/5mCを含むVEGF-Aの用量				
用量(ng)	6時間 (pg/ml)	12時間 (pg/ml)	24時間 (pg/ml)	48時間 (pg/ml)
46,875	10.13	16.67	33.99	72.88
93.75	11.00	20.00	46.47	145.61
187.5	16.04	31.07	83.00	120.77
375	60.15	188.10	448.50	292.44
750	133.95	304.30	324.02	326.58
1500	198.96	345.65	426.97	505.41
N1-メチルシュード-U/5mCを含むVEGF-Aの用量				
用量(ng)	6時間 (pg/ml)	12時間 (pg/ml)	24時間 (pg/ml)	48時間 (pg/ml)
46,875	0.03	6.02	27.65	100.42
93.75	12.37	46.38	121.23	167.56
187.5	104.55	365.71	1025.41	1086.91
375	605.89	1201.23	1653.63	1889.23
750	445.41	1036.45	1522.86	1974.81
1500	261.61	114.68	1083.12	1513.39

【1841】

実施例50. 第IX因子のインビボ研究

製剤緩衝液中に製剤化したヒト第IX因子mmRNA（Gen1；5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾）を、筋肉内注入を介してマウスに送達した。結果は、投与の13時間後に測定したとき、血清中の第IX因子タンパク質が上昇していたことを示す。

【1842】

この研究において、マウス（第IX因子についてはN=5、ルシフェラーゼまたは緩衝液対照についてはN=3）に、2x100μg/マウスで、50μLの第IX因子mmRNA（mRNA配列は配列番号33901に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1）、ルシフェラーゼ（IVT cDNA配列は配列番号33906に示される；mRNA配列は配列番号33907に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾）、または製剤緩衝液（F緩衝液）を筋肉内注射した。マウスに、筋肉内注射の13時間後に採血を行って、pg/mL単位での血清中のヒトポリペプチドの濃度を判定した。結果は、第IX因子mmRNAの投与が、ルシフェラーゼまたは緩衝液対照のいずれかの投与による100pg/mL未満の第IX因子と比較して、13時間で、1600pg/mLのレベルをもたらしたことを明らかにした。

10

20

30

40

50

【 1 8 4 3 】

実施例 5 1 . 複数部位の投与：筋肉内および皮下

Gen 1 または Gen 2 (5 - メチルシトシン (5 m c) およびシュードウリジン () 修飾、 G - C S F - G e n 1 ; または N 1 - 5 - メチルシトシン (N 1 - 5 m c) および 修飾、 G - C S F - G e n 2) のいずれかとして修飾された、製剤緩衝液中に製剤化されたヒト G - C S F 修飾 m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、筋肉内 (I M) または皮下 (S C) 注入を介してマウスに送達した。3 日間 (2 4 時間間隔)、1 日 4 用量または 2 x 5 0 μ g (2 つの部位) の注入を行った。4 用量は、血液採取および C B C 分析の 6 時間前に投与した。対照には、ルシフェラーゼ (I V T c D N A 配列は配列番号 3 3 9 0 6 に示される ; m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される、約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない、5 ' キャップ、キャップ 1、各シトシンにおける 5 - メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾)、または製剤緩衝液 (F 緩衝液) が含まれた。マウスに、1 回目の m R N A 注入の 7 2 時間後 (最後の修飾 m R N A 投薬の 6 時間後) に採血を行って、好中球数に対する m R N A にコードされるヒト G - C S F の作用を判定した。投薬レジメンを表 7 0 に示し、結果として得られた好中球数も同様に示す (1 0 0 0 単位 / μ L)。表 7 0 において、アスタリスク (*) は、 p < 0 . 0 5 での統計的有意性を示す。筋肉内投与については、データは、 Gen 1 G - C S F m R N A では 3 日目の時点で対照を上回る 4 倍、 Gen 2 G - C S F m m R N A では 2 倍の好中球数の増加を示す。皮下投与については、データは、 Gen 2 G - C S F m R N A では 3 日目の時点で対照を上回る 2 倍の好中球数の増加を示す。

10

20

【 1 8 4 4 】

これらのデータは、5 - メチルシチジン / シュードウリジンおよび 5 - メチルシチジン / N 1 - メチルシュードウリジン - 修飾 m R N A のいずれも、血中好中球数における特異的な増加から明らかのように、生物学的に活性であり得ることを示す。

【 1 8 4 5 】

表 7 0 . 投薬レジメン

【 1 8 4 6 】

【表 0 0 7 0 】

30

群	処理	経路	N	用量(μg/マウス)	用量 体積(μl/マウス)	投薬 シクロ ウス)	好中球 1000単位 / μL
1	G-CSF (Gen1)	I.M.	5	2x50μg (4用量)	50	F緩衝液	840*
2	G-CSF (Gen1)	S.C.	5	2x50μg (4用量)	50	F緩衝液	430
3	G-CSF (Gen2)	I.M.	5	2x50μg (4用量)	50	F緩衝液	746*
4	G-CSF (Gen2)	S.C.	5	2x50μg (4用量)	50	F緩衝液	683
5	Luc (Gen1)	I.M.	5	2x50μg (4用量)	50	F緩衝液	201
6	Luc (Gen1)	S.C.	5	2x50μg (4用量)	50	F緩衝液	307
7	Luc (Gen2)	I.M.	5	2x50μg (4用量)	50	F緩衝液	336
8	Luc (Gen2)	S.C.	5	2x50μg (4用量)	50	F緩衝液	357
9	F緩衝液	I.M.	4	0 (4用量)	50	F緩衝液	245
10	F緩衝液	S.C.	4	0 (4用量)	50	F緩衝液	509
11	未処理		4				312

40

【 1 8 4 7 】

実施例 5 2 . 静脈内投与

5 - メチルシトシン (5 m c) およびシュードウリジン () 修飾 (G e n 1) で修飾されたか、または修飾を有さない、1 0 % リボプレックス (R N A i M a x) 中に製剤化されたヒト G - C S F 修飾 m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を

50

、50 μg の RNA の用量および 100 μL 体積で静脈内 (IV) 注入を介して、0、2、および 4 日目にマウスに送達した。好中球を、1、5、および 8 日目に測定した。対照には、非特異的哺乳動物 RNA または製剤緩衝液単独 (F 緩衝液) が含まれた。マウスに、1、5、および 8 日目に採血を行って、好中球数を増加させる修飾 mRNA によりコードされる ヒト G-CSF の作用を判定した。投薬レジメンを表 71 に示し、結果として得られた好中球数も同様に示す (1000 単位 / μL、K / μL)。

【1848】

静脈内投与については、データは、G-CSF 修飾 mRNA では 5 日目の時点で対照を上回る 4 ~ 5 倍の好中球数の増加を示すが、未修飾 G-CSF mRNA または非特異的対照では示さない。血球数は、最後の注入の 4 日後にベースラインに戻った。白血球集団に他の変化は観察されなかった。表 71 において、アスタリスク (*) は、緩衝液と比較して、p < 0.001 での統計的有意性を示す。

10

【1849】

これらのデータは、リポプレックス製剤化 5-メチルシチジン/シュードウリジン-修飾 mRNA が、血中好中球数における特異的な増加にから明らかのように、静脈内の投与経路を通じて送達した場合に、生物学的に活性であり得ることを示す。他の細胞サブセットは、有意に変化されなかった。同様に投与された未修飾 G-CSF mRNA は、好中球数に対する薬理学的効果を示さなかった。

【1850】

表 71 . 投薬レジメン

20

【1851】

【表 0071】

群	日	処理	N	用量 体積(μL/マウス)	投薬 濃度(%)	好中球 K/μL
1	1	G-CSF (GenL)	5	100	10%リポプレックス	2.91
2	5	G-CSF (GenL)	5	100	10%リポプレックス	5.32*
3	8	G-CSF (GenL)	5	100	10%リポプレックス	2.06
4	1	G-CSF (修飾なし)	5	100	10%リポプレックス	1.88
5	5	G-CSF (修飾なし)	5	100	10%リポプレックス	1.95
6	8	G-CSF (修飾なし)	5	100	10%リポプレックス	2.09
7	1	RNA 対照	5	100	10%リポプレックス	2.90
8	5	RNA 対照	5	100	10%リポプレックス	1.68
9	8	RNA 対照	4	100	10%リポプレックス	1.72
10	1	F 緩衝液	4	100	10%リポプレックス	2.51
11	5	F 緩衝液	4	100	10%リポプレックス	1.31
12	8	F 緩衝液	4	100	10%リポプレックス	1.92

30

【1852】

実施例 53 . 生理食塩水製剤：筋肉内投与

40

A . タンパク質産生

ヒト G-CSF 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される；約 160ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない；5' キャップ、キャップ 1) とヒト EPO mRNA (mRNA 配列は配列番号 33900 に示される；約 160ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない；5' キャップ、キャップ 1)、G-CSF 修飾 mRNA (5-メチルシトシン (5mc) およびシュードウリジン () で修飾) と EPO 修飾 mRNA (N1-5-メチルシトシン (N1-5mc) および 修飾で修飾) を、製剤緩衝液 (150 mM の塩化ナトリウム、2 mM の塩化カルシウム、2 mM のリン酸塩、0.5 mM の EDTA、pH 6.5 で) 中で製剤化し、100 μg の用量で筋肉内 (IM) 注入を介してマウスに送達した。

50

【 1 8 5 3 】

対照には、ルシフェラーゼ（I V T c D N A 配列は配列番号 3 3 9 0 6 に示される； m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される、約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない、5' キャップ、キャップ 1、各シトシンにおける 5 - メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾）または製剤緩衝液（F 緩衝液）が含まれた。マウスに、注入の 1 3 時間後に採血を行って、p g / m L 単位で血清中のヒトポリペプチドの濃度を判定した。（G - C S F 群では、マウス血清中のヒト G - C S F を測定し、E P O 群では、マウス血清中のヒト E P O を測定した）。データを表 7 2 に示す。

【 1 8 5 4 】

表 7 2 . 投薬レジメン

【 1 8 5 5 】

【表 0 0 7 2 】

群	処理	N=	用量 体積 (μL/マ ス)	投薬 ビヒクル	平均 タンパク 質 産物 pg/mL 血清
G-CSF	G-CSF	5	50	生理食塩水	19.8
G-CSF	ルシフェ ラーゼ	5	50	生理食塩水	0.5
G-CSF	F緩衝液	5	50	F緩衝液	0.5
EPO	EPO	5	50	生理食塩水	191.5
EPO	ルシフェ ラーゼ	5	50	生理食塩水	15.0
EPO	F緩衝液			F緩衝液	4.8

10

20

30

40

50

【 1 8 5 6 】

B . 用量応答

ヒトEPO修飾mRNA (mRNA配列は配列番号33900に示される ; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない ; 5'キャップ、キャップ1 ; 5 -メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) を、製剤緩衝液中に製剤化し、筋肉内 (IM) 注入を介してマウスに送達した。

【 1 8 5 7 】

対照には、ルシフェラーゼ (mRNA配列は配列番号33906に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、5 -メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) または製剤緩衝液 (F緩衝液) が含まれた。マウスに、注入の13時間後に採血を行って、pg / mL単位で血清中のヒトポリペプチドの濃度を判定した。用量および発現を表73に示す。

10

【 1 8 5 8 】

表73 . 投薬レジメンおよび発現

【 1 8 5 9 】

【表 0 0 7 3】

処理	用量 体積(μL/マ ス)	平均 タンパク 質 産物 pg/mL 血清
EPO	100	96.2
EPO	50	63.5
EPO	25	18.7
EPO	10	25.9
EPO	1	2.6
ルシフェ ラーゼ	100	0.0
F緩衝液	100	1.0

10

20

30

【 1 8 6 0 】

実施例 5 4 . E P O 複数回用量 / 複数回投与

40

1 回で複数の筋肉内注入部位を用いる研究を設計し、実行した。

単一の複数回用量実験の設計は、製剤緩衝液で投与されるヒトエリスロポエチン (E P O) m m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 0 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) または G - C S F m m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) の使用を伴った。投薬ビヒクル (F 緩衝液) を対照として用いた。E P O および G - C S F 修飾 m R N A を、各シトシンにおける 5 - メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で修飾した。

【 1 8 6 1 】

50

動物 (n = 5)、すなわちスプラーグドローラットに、100 μ g の単回単位用量 (1 つの大腿に送達) を I M (筋肉内) 注射した。複数回投薬については、100 μ g の 6 用量 (2 つの大腿に送達) を、EPO および G - C S F mmRNA の両方に用いた。対照への投薬には、単回用量で緩衝液の使用が含まれた。ヒト EPO の血液レベルを、注入の 13 時間後に評価した。

【 1 8 6 2 】

ヒト EPO タンパク質を、筋肉内注入の 13 時間後にラットの血清において測定した。5 つの群のラットを処理し、評価した。結果を表 7 4 に示す。

表 7 4 . 複数回用量研究

【 1 8 6 3 】

10

【表 0 0 7 4 】

群	処理	mmRNA の用量	総用量	平均 Pg/mL ヒ ト EPO、 血清
1	ヒト EPO mmRNA	1x100 μ g	100 μ g	143
2	ヒト EPO mmRNA	6x100 μ g	600 μ g	256
3	G-CSF mmRNA	1x100 μ g	100 μ g	43
4	G-CSF mmRNA	6x100 μ g	600 μ g	58
5	緩衝液単独	--	--	20

20

30

40

【 1 8 6 4 】

実施例 5 5 . シグナル配列交換研究

50

ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) をコードする mmRNA (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1) の複数の変異体を、修飾ヌクレオチドシュードウリジンおよび 5-メチルシトシン (シュード-U / 5mC) を用いて合成した。これらの変異体には、野生型 N 末端分泌シグナルペプチド配列 (MAGPATQSPMKLMALQLLLWHSALWTVQEA; 配列番号 95)、または非分泌シグナルペプチド配列、または他の mRNA から得た分泌シグナルペプチド配列のいずれかをコードする G-CSF 構築物が含まれた。これらは、野生型 G-CSF シグナルペプチド配列がヒト - 1 - 抗トリプシン (AAT) (MMPSSVSWGILLLAGLCCLPVSLA; 配列番号 94)、ヒト第 IX 因子 (FIX) (MQRVNMIMAESPSLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKR; 配列番号 96)、ヒトプロラクチン (Prolac) (MKGSLLLLLVSNLLCQSVAP; 配列番号 97)、またはヒトアルブミン (Alb) (MKWVTFISLLFLFSSAYSRRGVFRR; 配列番号 98) のいずれかのシグナルペプチド配列で置換された配列を含んでいた。

10

【1865】

各 G-CSF 変異体をコードする 250 ng の修飾 mRNA を、1 μL の Lipofectamine 2000 (Life Technologies) を用いて、各ウェルが 300,000 の細胞を含有する 24 ウェルプレートにおいて HEK293A (表中 293A)、マウス筋芽細胞 (表中 MM) (C2C12、CRL-1772、ATCC)、およびラット筋芽細胞 (表中 RM) (L6 株、CRL-1458、ATCC) の細胞株にトランスフェクトした。上清を 24 時間後に収集し、分泌された G-CSF タンパク質を、ヒト G-CSF ELISA キット (Life Technologies) を用いて ELISA によって分析した。表 75 に示されるデータは、アルブミンシグナルペプチドをコードする G-CSF mmRNA をトランスフェクトした細胞が、その野生型対応物よりも少なくとも 12 倍多くの G-CSF タンパク質を分泌することを示す。

20

【1866】

表 75. シグナルペプチド交換

【1867】

【表 0 0 7 5】

シグナルペプチド	293A (pg/mL)	MM (pg/mL)	RM (pg/mL)
G-CSF天然	9650	3450	6050
α -1-抗トリプシン	9950	5000	8475
第IX因子	11675	6175	11675
プロラクチン	7875	1525	9800
アルブミン	122050	81050	173300
シグナルペプチドなし	0	0	0

10

20

30

【1868】

実施例56. サイトカイン研究：PBMC

40

A. PBMCの単離および培養

2人のドナーに由来する50mLのヒト血液を、ヘパリンナトリウム管で、Research Blood Components (ロットKP30928およびKP30931)から受容した。各ドナーについて、血液をプールし、DPBS (SAFC Bioscience 59331C、ロット071M8408)で70mLに希釈し、2つの50mLの円錐管に等分した。10mLのFicoll Paque (GE Healthcare 17-5442-03、ロット10074400)を、血液層の下に静かに分注した。管を2000rpmで30分間、低加速および制動で遠心分離した。管を除去し、軟膜PBMC層を、新しい50mLの円錐管に静かに移し、DPBSで洗浄した。管を1450rpmで10分間遠心分離した。

50

【1869】

上清を吸引し、PBMCペレットを50 mLのDPBS中に再懸濁させ、洗浄した。管を1250 rpmで10分間遠心分離した。この洗浄ステップを繰り返し、PBMCペレットを19 mLのOptimem I (Gibco 11058、ロット1072088)中に再懸濁させ、計数した。細胞懸濁液を 3.0×10^6 細胞/mLの濃度の生細胞に調節した。

【1870】

次いで、これらの細胞を、1ウェル当たり50 μ Lで1人のドナーにつき5つの96ウェル組織培養処理丸底プレート (Costar 3799)に播種した。30分以内に、トランスフェクション混合物を1ウェル当たり50 μ Lの量で各ウェルに添加した。トランスフェクションの4時間後、培地に10 μ Lのウシ胎児血清 (Gibco 10082、ロット1012368)を補充した。

10

【1871】

B. トランスフェクション調製物

ヒトG-CSFをコードするmmRNA (mRNA配列は配列番号33897に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1) ((1)天然のNTP、(2)5-メチルシチジンおよびシュードウリジンでの100%置換、または(3)5-メチルシチジンおよびN1-メチルシュードウリジンでの100%置換いずれかを含有、ルシフェラーゼをコードするmmRNA (IVT cDNA配列は配列番号33906に示される; mRNA配列は配列番号33907に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾) ((1)天然のNTPまたは(2)5-メチルシチジンおよびシュードウリジンでの100%置換のいずれかを含有)、ならびにTLRアゴニストR848 (Invivogen tlr1-r848)を、最終体積2500 μ LのOptimem I中、38.4 ng/ μ Lに希釈した。

20

【1872】

別個に、432 μ LのLipofectamine 2000 (Invitrogen 11668-027、ロット1070962)を、13.1 mLのOptimem Iで希釈した。96ウェルプレートにおいて、各mmRNA、陽性対照 (R-848)、または陰性対照 (Optimem I)の9個の135 μ Lアリコート、135 μ Lの希釈Lipofectamine 2000に添加した。トランスフェクトされる物質を含有するプレートを20分間インキュベートした。次いで、トランスフェクション混合物を、1ウェル当たり50 μ LでそれぞれのヒトPBMCに移した。その後、プレートを37でインキュベートした。2、4、8、20、および44時間で、各プレートをインキュベーターから取り出し、上清を凍結させた。

30

【1873】

最後のプレートを取り出した後、上清を、ヒトG-CSF ELISAキット (Invitrogen KHC2032)およびヒトIFN-ELISAキット (Thermo Scientific 41105-2)を用いてアッセイした。各条件は、二重に行われた。

40

【1874】

C. 結果

コードされたタンパク質を産生する未修飾および修飾mRNA (mmRNA)の能力を経時的に評価し (G-CSF産生)、インターフェロン産生により測定される自然免疫認識を引き起こすmRNAの能力も同様に評価した。インビトロPBMC培養物の使用は、オリゴヌクレオチドの免疫刺激能を測定する一般的な方法である (参照により全体が本明細書に組み込まれる、Robbins et al., Oligonucleotides 2009 19:89-102)。

【1875】

50

結果を、4パラメータのロジスティック曲線適合を用いて、各ELISAプレートの標準曲線に対して補間した。特定のELISAによって測定される経時的なG-CSFおよびIFN- γ 産生の2人の別個のPBMCドナーからの平均を表76および表77に示す。

【1876】

G-CSF ELISAでは、Lipofectamine 2000未処理条件によるバックグラウンドシグナルを、各時点で差し引いた。データは、ヒト末梢血単核によるヒトG-CSFタンパク質の特異的産生が、天然のNTP、5-メチルシチジンおよびシュードウリジンでの100%置換、または5-メチルシチジンおよびN1-メチル-シュードウリジンでの100%置換を含有するG-CSF mRNAで見られることを示した。G-CSFの産生は、修飾mRNAの使用により未修飾mRNAと比較して有意に増加し、5-メチルシチジンおよびN1-メチル-シュードウリジンを含有するG-CSF mRNAが、最も高いG-CSF産生を示した。自然免疫認識に関して、未修飾mRNAは、かなりのIFN- γ 産生をもたらしたが、修飾mRNAは、インターフェロン産生を大きく阻止した。5-メチルシチジンおよびN1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾されたG-CSF mRNAは、サイトカインを実質的に増加させなかったが、5-メチルシチジンおよびシュードウリジンで完全に修飾されたG-CSF mRNAは、IFN- γ 、TNF- α 、およびIP10を誘導した。多数の他のサイトカインは、いずれの修飾にも影響を受けなかった。

10

【1877】

表76. G-CSFシグナル

20

【1878】

【表 0 0 7 6】

G-CSFシグナル-2人のドナーの平均					
pg/mL	2時間	4時間	8時間	20時間	44時間
G-CSF(5mC/シュードウリジン)	120.3	136.8	421.0	346.1	431.8
G-CSF(5mC/N1-メチルシュードウリジン)	256.3	273.7	919.3	1603.3	1843.3
G-CSF(天然-未修飾)	63.5	92.6	129.6	258.3	242.4
ルシフェラーゼ(5mC/シュードウリジン)	4.5	153.7	33.0	186.5	58.0

10

20

30

【 1 8 7 9 】

表 7 7 . I F N - シグナル

【 1 8 8 0 】

40

【表 0 0 7 7】

IFN- α シグナル-2人のドナーの平均					
pg/mL	2時間	4時間	8時間	20時間	44時間
G-CSF (5mC/シュードウリジン)	21.1	2.9	3.7	22.7	4.3
G-CSF (5mC/N1-メチルシュードウリジン)	0.5	0.4	3.0	2.3	2.1
G-CSF (天然)	0.0	2.1	23.3	74.9	119.7
ルシフェラーゼ (5mC/シュードウリジン)	0.4	0.4	4.7	1.0	2.4
R-848	39.1	151.3	278.4	362.2	208.1
Lpf, 2000対照	0.8	17.2	16.5	0.7	3.1

10

20

30

【 1 8 8 1】

実施例 5 7 . 修飾 mRNA の化学修飾の範囲

40

化学修飾 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジン等であるがこれらに限定されない修飾ヌクレオチドは、哺乳動物細胞において、自然免疫応答を低下させ、RNA の発現を増加させることが示されている。驚くべきことであり、またこれまでに知られていないことには、化学修飾の量が 100% 未満である場合、化学修飾が呈する効果を滴定することができる。以前は、完全な修飾が、化学修飾の有益な効果を誘発するのに必要かつ十分であり、mRNA の 100% 未満の修飾は、効果がほとんどないと考えられていた。しかしながら、今では、化学修飾の利益が、完全に満たない修飾により誘導され得、その効果は、標的、濃度、および修飾に依存することが示された。

【 1 8 8 2】

A . P B M C にトランスフェクトした修飾 RNA

50

960 ngの5-メチルシトシン(5mC)およびシュードウリジン(シュードU)で修飾されたG-CSF mRNAまたは未修飾G-CSF mRNAを、0.8 μLのLipofectamine 2000を用いて3人の正常な血液ドナー(D1、D2、D3)からの末梢血単核細胞(PBMC)にトランスフェクトした。G-CSF mRNA(mRNA配列は配列番号33897に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)を、5mCおよびシュードUで完全に修飾した(100%修飾)、5mCおよびシュードUで修飾しなかった(0%修飾)、またはmRNAが50%修飾、25%修飾、10%修飾、5%修飾、1%修飾、もしくは0.1%修飾を含有するように5mCおよびシュードUで部分的に修飾した。対照試料であるルシフェラーゼ(mRNA配列は配列番号33907に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1;5mCおよびシュードUで完全に修飾)もG-CSF発現について分析した。TNF- およびIFN- の対照試料であるLipofectamine 2000、LPS、R-848、ルシフェラーゼ(mRNA配列は配列番号33907に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1;5mCおよびシュードUで完全に修飾)、およびP(IP)Cも分析した。上清を、トランスフェクションの22時間後に収集してELISAを行い、タンパク質発現を判定した。G-CSFの発現を表78に示し、IFN- およびTNF- の発現を表79に示す。IFN- およびTNF- の発現は、G-CSF mRNAのトランスフェクションによる二次的影響であり得る。表78および表79は、mRNAが完全に修飾されていない場合に、G-CSF、IFN- 、およびTNF- の化学修飾の量を滴定することができ、滴定可能傾向は各対象で同じではないことを示す。

10

20

【1883】

表78. G-CSF発現

【1884】

【表 0 0 7 8】

	G-CSF発現 (pg/mL)		
	D1	D2	D3
100%修飾	270.3	151.6	162.2
50%修飾	45.6	19.8	26.3
25%修飾	23.6	10.8	8.9
10%修飾	39.4	12.9	12.9
5%修飾	70.9	26.8	26.3
1 %修飾	70.3	26.9	66.9
0.1%修飾	67.5	25.2	28.7
ルシフェラーゼ	14.5	3.1	10.0

10

20

30

【 1 8 8 5 】

表 7 8 . I F N - および T N F - の発現

40

【 1 8 8 6 】

【表 0079】

	IFN- α 発現 (pg/mL)			TNF- α 発現 (pg/mL)		
	D1	D2	D3	D1	D2	D3
100%修飾	76.8	6.8	15.1	5.6	1.4	21.4
50%修飾	22.0	5.5	257.3	4.7	1.7	12.1
25%修飾	64.1	14.9	549.7	3.9	0.7	10.1
10%修飾	150.2	18.8	787.8	6.6	0.9	13.4
5%修飾	143.9	41.3	1009.6	2.5	1.8	12.0
1%修飾	189.1	40.5	375.2	9.1	1.2	25.7
0.1%修飾	261.2	37.8	392.8	9.0	2.0	13.7
0%修飾	230.3	45.1	558.3	10.9	1.4	10.9
LF 200	0	0	1.5	45.8	2.8	53.6
LPS	0	0	1.0	114.5	70.0	227.0
R-848	39.5	11.9	183.5	389.3	256.6	410.6
ルシフェラーゼ	9.1	0	3.9	4.5	2.7	13.6
P(D)P(C)	1498.1	216.8	238.8	61.2	4.4	69.1

10

20

30

【1887】

B. HEK 293 にトランスフェクトした修飾 RNA

40

ヒト胎児腎臓上皮 (HEK 293) 細胞を、100 μ L の細胞培養培地中、1 ウェル当たり 30,000 細胞の密度で、96 ウェルプレートに播種した。RNA iMAX (商標) (Invitrogen, Carlsbad, CA) を用いて製剤化された 250 ng の修飾 G-CSF mRNA (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1) を、ウェルに添加した。G-CSF を、5 mC および シュード U で完全に修飾した (100% 修飾)、5 mC および シュード U で修飾しなかった (0% 修飾)、または mRNA が 75% 修飾、50% 修飾、もしくは 25% 修飾を含有するように、5 mC および シュード U で部分的に修飾した。対照試料 (AK 5/2、mCherry (配列番号 33898; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1; 5 mC

50

およびシュードUで完全に修飾)、ならびに未処理)もまた分析した。5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された G - C S F mRNA の半減期は、約 8 ~ 10 時間である。上清を 16 時間後に収集し、分泌されたタンパク質を E L I S A によって分析する。表 80 は、mRNA が完全に修飾されていない場合に、G - C S F の化学修飾の量を測定することができることを示す。

【 1 8 8 8 】

表 80 . G - C S F 発現

【 1 8 8 9 】

【表 0 0 8 0】

10

	G-CSF発現(ng/mL)
100%修飾	118.4
75%修飾	101.9
50%修飾	105.7
25%修飾	231.1
0%修飾	270.9
AK 5/2	166.8
mCherry	0
未処理	0

20

30

40

【 1 8 9 0 】

実施例 58 : 修飾 mRNA (mmRNA) のインピボ送達

修飾 RNA を、C57 / B L 6 マウスに筋肉内、皮下、または静脈内送達し、ルシフェラーゼを用いて修飾 RNA の生体分布を評価した。すべての送達方法で使用した製剤緩衝

50

液は、150 mMの塩化ナトリウム、2 mMの塩化カルシウム、2 mMのNa⁺-リン酸塩（1.4 mMの一塩基リン酸ナトリウムおよび0.6 mMの二塩基リン酸ナトリウムを含む）、ならびに0.5 mMのエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を含有し、水酸化ナトリウムを用いて最終pH 6.5に達するように調節した後、濾過して滅菌した。1倍濃度を送達緩衝液として用いた。マウスに送達するリボプレックス化溶液を作製するために、1つのバイアルにおいて、50 μgのRNAを室温で10分間送達緩衝液中で平衡化させ、2つ目のバイアルでは10 μLのRNA iMAX（商標）を室温で10分間送達緩衝液中で平衡化させた。平衡化の後、バイアルを合わせ、100 μLの最終体積に達するまで送達緩衝液を添加し、これを、次いで室温で20分間インキュベートした。ルシフェリンを、150 mg/kgで各マウスに腹腔内注入（IP）で投与した後、ルシフェリン曝露曲線のプラトー期に撮像し、これは15～30分間であった。ルシフェリンを作製するために、1 gのD-ルシフェリンカリウムまたはナトリウム塩を、Mg²⁺またはCa²⁺を含有しない66.6 mLの蒸留リン酸緩衝溶液（DPBS）中に溶解して、15 mg/mLの溶液を得た。溶液を静かに混合し、0.2 μmのシリンジフィルタを通した後、窒素パージを行い、アリコート化し、可能な限り光を遮断しながら-80℃で保管した。投薬の日に、温浴を用いて溶液を解凍し、ルシフェリンが溶解されていなかった場合は静かに混合し、氷上に保った。

10

【1891】

投薬の2、8、および24時間後に、各マウスの全身画像を撮影した。組織画像および血清を、投薬の24時間後にマウスから収集した。用量を静脈内投与されたマウスは、肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓、腎周囲脂肪組織、および胸腺を撮像した。用量を筋肉内または皮下投与されたマウスは、肝臓、脾臓、腎臓、肺、腎周囲脂肪組織、および注入部位の筋肉を有した。全身画像から、各投与経路および投薬レジメンについて、1秒当たりの光子数単位で生物発光を測定した。

20

【1892】

A. 筋肉内投与

マウスに、5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された修飾ルシフェラーゼmRNA（ネイキッド-Luc）、5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾されたリボプレックス化修飾ルシフェラーゼmRNA（リボプレックス-Luc）（IVT cDNA配列は配列番号33906に示される；mRNA配列は配列番号33907に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾）、リボプレックス化修飾顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）mRNA（mRNA配列は配列番号33897に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾）（リボプレックス-サイトカイン）、または製剤緩衝液のいずれかを、各製剤について50 μLの注入量で50 μgの単回修飾RNA用量で右後肢に、50 μLの注入量で5 μgの単回修飾RNA用量で左後肢に、筋肉内（I.M.）投与した。投薬の2、8、および24時間後の各群のルシフェラーゼ発現シグナルの生物発光平均を、表81に示す。生物発光は、注入部位において、リボプレックス含有および非含有の5 μgおよび50 μgの修飾RNA製剤の陽性シグナルを示した。

30

40

【1893】

表81. インビボ生物光子撮像（I.M.注入経路）

【1894】

【表 0081】

製剤	用量 (μg)	生物発光(光子/秒)		
		2時間	8時間	24時間
ネイキッド-Luc	5	224,000	683,000	827,000
リポプレックス-Luc	5	579,000	639,000	186,000
リポプレックス-G- CSF	5	61,600	85,600	75,100
製剤緩衝液	5	102,000	86,000	90,700
ネイキッド-Luc	50	446,000	768,000	509,000
リポプレックス-Luc	50	374,000	501,000	332,000
リポプレックス-G- CSF	50	49,400	74,800	74,200
製剤緩衝液	50	59,300	69,200	63,600

【1895】

10

B. 皮下投与

マウスに、修飾ルシフェラーゼ mRNA (ネイキッド-Luc)、リポプレックス化修飾ルシフェラーゼ mRNA (リポプレックス-Luc)、リポプレックス化修飾 G-CSF mRNA (リポプレックス-G-CSF)、または製剤緩衝液のいずれかを、各製剤について 100 μL の注入量で 50 μg の単回修飾 mRNA 用量で皮下 (S.C.) 投与した。投薬の 2、8、および 24 時間後の各群のルシフェラーゼ発現シグナルの生物発光平均を、表 82 に示す。生物発光は、注入部位で、リポプレックス含有および非含有の 5 μg および 50 μg の修飾 mRNA 製剤の陽性シグナルを示した。

【1896】

表 82. インビボ生物光子撮像 (S.C. 注入経路)

20

【1897】

【表 0082】

製剤	生物発光(光子/秒)		
	2時間	8時間	24時間
ネイキッド-Luc	3,700,000	8,980,000	2,080,000
リポプレックス-Luc	3,960,000	1,700,000	1,290,000
リポプレックス-G- CSF	123,000	121,000	117,000
製剤緩衝液	116,000	127,000	123,000

【1898】

C. 静脈内投与

マウスに、修飾ルシフェラーゼ mRNA (ネイキッド-Luc)、リポプレックス化修飾ルシフェラーゼ mRNA (リポプレックス-Luc)、リポプレックス化修飾 G-CSF mRNA (リポプレックス-G-CSF)、または製剤緩衝液のいずれかを、各製剤について 100 μL の注入量で 50 μg の単回修飾 mRNA 用量で静脈内 (I.V.) 投与した。投薬の 2 時間後の各群からの脾臓のルシフェラーゼ発現シグナルの生物発光平均を、表 83 に示す。生物発光は、脾臓において、リポプレックスを含有する 50 μg の修飾 mRNA 製剤の陽性シグナルを示した。

30

【1899】

表 83. インビボ生物光子撮像 (I.V. 注入経路)

【1900】

【表 0 0 8 3】

製剤	脾臓の生物発光 (光子/秒)
ネイキッド-Luc	58,400
リポブックス-Luc	65,000
リポブックス-G- CSF	57,100
製剤緩衝液	58,300

10

20

30

【1901】

実施例 59 . 緩衝液製剤研究

40

緩衝溶液中の G - C S F 修飾 m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; N 1 - シュードウリジンおよび 5 - メチルシトシンで完全に修飾) または第 I X 因子修飾 m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 1 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; N 1 - シュードウリジンおよび 5 - メチルシトシンで完全に修飾) を、表 8 4 に記載されるように、5 0 μ L の注入量で、ラット 1 匹当たり 2 0 0 μ g の修飾 m R N A 用量でラットに筋肉内投与する (n = 5) 。修飾 m R N A は、1 ~ 2 日間水中で凍結乾燥させる。次いで、以下に列挙される緩衝液中で 6 m g / m L の目標濃度に再構築する。濃度は、O D 2 6 0 によって判定する。試料を、投薬前に適切な緩衝液中で 4 m g / m L に希釈する。

50

【1902】

修飾 mRNA を沈殿させるために、pH 5.5 の 3 M の酢酸ナトリウムおよび純粋エタノールを、それぞれ、修飾 mRNA の総体積の 1 / 10 および 4 倍で添加する。材料を、最低 1 時間 - 80 に置く。次いで、材料を、4000 rpm、4 で 30 分間遠心分離する。上清を除去し、ペレットを遠心分離し、75%エタノールで 3 回洗浄する。最後に、ペレットを緩衝液で 6 mg / mL の目標濃度に再構築する。濃度は、OD 260 によって判定する。試料を、投薬前に適切な緩衝液中で 4 mg / mL に希釈する。すべての試料は、以下に明記されない限り、凍結乾燥によって調製する。

【1903】

表 84 . 緩衝液投薬群

10

【1904】

【表 0084】

群	処理	緩衝液	用量(ug/ラット)
1	G-CSF	0.9%生理食塩水	200
	第IX因子	0.9%生理食塩水	200
	G-CSF	0.9%生理食塩水+2mMカルシウム	200
2	第IX因子	0.9%生理食塩水+2mMカルシウム	200
3	G-CSF	乳糖化リンガー液	200
	第IX因子	乳糖化リンガー液	200
4	G-CSF	5%シロ糖	200
	第IX因子	5%シロ糖	200
5	G-CSF	5%シロ糖+2mMカルシウム	200
	第IX因子	5%シロ糖+2mMカルシウム	200
6	G-CSF	5%マンニトール	200
	第IX因子	5%マンニトール	200
7	G-CSF	5%マンニトール+2mMカルシウム	200
	第IX因子	5%マンニトール+2mMカルシウム	200
8	G-CSF	0.9%生理食塩水(沈殿)	200
	第IX因子	0.9%生理食塩水(沈殿)	200

20

【1905】

血清試料を、種々の時間間隔でラットから採取し、G - C S F および第 I X 因子 E L I S A を用いて G - C S F または第 I X 因子タンパク質発現について分析する。

実施例 60 . 複数回用量研究

スプラーグドローラット (n = 8) に、28 日間にわたり 8 回 (週 2 回) 静脈内注入を行う。ラットに、脂質ナノ粒子中に製剤化された 0 . 5 m g / k g 、 0 . 0 5 m g / k g 、 0 . 0 0 5 m g / k g 、 または 0 . 0 0 0 5 m g / k g のルシフェラーゼ修飾 mRNA のヒト G - C S F 修飾 mRNA 、 生理食塩水中の 0 . 5 m g / k g のヒト G - C S F 修飾 mRNA 、 脂質ナノ粒子中に製剤化された 0 . 2 m g / k g のヒト G - C S F タンパク質 Neupogen または翻訳可能でないヒト G - C S F 修飾 mRNA を、注入する。血清を、既定の時間間隔で採取して、G - C S F タンパク質発現 (その週の 1 回目の投薬の 8 、 24 、 および 72 時間後) 、 全血球数および白血球数 (その週の 1 回目の投薬の 24 および 72 時間後) 、 ならびに臨床化学 (その週の 1 回目の投薬の 24 および 72 時間後) を評価する。ラットを、最後の投薬の 4 日後である 29 日目に屠殺して、全血球数、白血球数、臨床科学、タンパク質発現を評価し、組織病理学および解剖により主要器官への作用を評価する。さらに、29 日目に、マウスに抗体アッセイを行った。

30

40

【1906】

実施例 61 . LNP インビボ研究

ルシフェラーゼ修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される ; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない、5' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾を、シリンジポンプ法を用いて脂質ナノ粒子 (LNP) として製剤化した。LNP を、最終的な脂質のモル比 50 : 10 : 38 . 5 : 1 . 5 (D L i n - K C 2 - D M A : D S P C : コレステロール : P E G - D M G) で、総脂質と修飾 mRNA の重量比 20 : 1 で製剤化した。表 85 に示されるように、ルシフェラーゼ LNP 製剤を、粒径、ゼータ電位、およびカプセル封入によって特徴付けた。

50

【 1 9 0 7 】

表 8 5 . ルシフェラーゼ製剤

【 1 9 0 8 】

【 表 0 0 8 5 】

製剤	NPA-098-1
修飾mRNA	ルシフェラーゼ
平均粒径	135nm
	PDI:0.08
pH7.4でのゼータ	-0.6mV
カプセル封入 (RiboGr)	91%

10

20

30

40

【 1 9 0 9 】

表 8 6 に概要説明されるように、ルシフェラーゼ L N P 製剤を、B a l b - C マウス (n = 3) に筋肉内、静脈内、および皮下投与し、P B S 中に製剤化されたルシフェラーゼ修飾 R N A を、マウスに静脈内投与した。

【 1 9 1 0 】

表 8 6 . ルシフェラーゼ製剤

【 1 9 1 1 】

【表 0086】

製剤	ピピク ル	経路	濃度 (mg/ml)	注入量 (μ l)	修飾RNAの量 (μ g)	用量 (mg/kg)
Luc-LNP	PBS	IV	0.20	50	10	0.50
Luc-LNP	PBS	IM	0.20	50	10	0.50
Luc-LNP	PBS	SC	0.20	50	10	0.50
Luc-PBS	PBS	IV	0.20	50	10	0.50

【1912】

ルシフェラーゼLNP製剤を静脈内および筋肉内投与したマウスを、2、8、24、48、120、および192時間で撮像し、ルシフェラーゼLNP製剤を皮下投与したマウスを、2、8、24、48、および120時間で撮像して、表87に示されるルシフェラーゼ発現を判定した。表87において、「NT」は未試験を意味する。撮像の20分前に、マウスにD-ルシフェリン溶液を150mg/kgで腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II撮像システム(Perkin Elmer)を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束(光子/秒)として測定した。

10

【1913】

表87. ルシフェラーゼ発現

【1914】

【表 0087】

製剤	投与の経 路	平均発現(光子/秒)					
		2時間	8時間	24時間	48時間	120時間	192時間
Luc-LNP	IV	1.42E+08	3.06E+09	7.77E+08	4.98E+08	4.89E+08	6.08E+07
Luc-LNP	IM	4.85E+07	4.92E+08	9.02E+07	3.17E+07	1.22E+07	2.38E+06
Luc-LNP	SC	1.85E+07	9.79E+08	3.09E+08	4.94E+07	1.98E+06	NT
Luc-PBS	IV	3.61E+05	5.64E+05	3.19E+05	NT	NT	NT

20

【1915】

LNP製剤を静脈内投与した1匹のマウスを、8時間で屠殺し、肝臓および脾臓におけるルシフェラーゼ発現を判定した。さらに、LNP製剤を筋肉内投与した1匹のマウスを、8時間で屠殺して、注入部位周辺の筋肉ならびに肝臓および脾臓におけるルシフェラーゼ発現を判定する。表88に示されるように、静脈内および筋肉内投与後の肝臓および脾臓の両方、ならびに筋肉内注入部位周辺の筋肉に、発現が見られた。

【1916】

表88. 組織のルシフェラーゼ発現

【1917】

30

【表 0088】

ルシフェラーゼ LNP: IV投与	発現(光子/秒)
肝臓	7.984E+08
脾臓	3.951E+08
ルシフェラーゼ LNP: IM投与	発現(光子/秒)
注入部位周辺の筋肉	3.688E+07
肝臓	1.507E+08
脾臓	1.096E+07

10

20

30

【1918】

実施例 62 . サイトカイン研究 : P B M C

40

A . P B M C の単離および培養

2人のドナーに由来する50mLのヒト血液を、ヘパリンナトリウム管で、Research Blood Components (ロットKP30928およびKP30931) から受容した。各ドナーについて、血液をプールし、DPBS (SAFC Bioscience 59331C、ロット071M8408) で70mLに希釈し、2つの50mLの円錐管に等分した。10mLのFicoll Paque (GE Healthcare 17-5442-03、ロット10074400) を、血液層の下に静かに分注した。管を2000rpmで30分間、低加速および制動で遠心分離した。管を除去し、軟膜PBMC層を、新しい50mLの円錐管に静かに移し、DPBSで洗浄した。管を1450rpmで10分間遠心分離した。

50

【1919】

上清を吸引し、PBMCペレットを50 mLのDPBS中に再懸濁させ、洗浄した。管を1250 rpmで10分間遠心分離した。この洗浄ステップを繰り返し、PBMCペレットを19 mLのOptimem I (Gibco 11058、ロット1072088)中に再懸濁させ、計数した。細胞懸濁液を 3.0×10^6 細胞/mLの濃度の生細胞に調節した。

【1920】

次いで、これらの細胞を、1ウェル当たり50 μ Lで1人のドナーにつき5つの96ウェル組織培養処理丸底プレート (Costar 3799)に播種した。30分以内に、トランスフェクション混合物を1ウェル当たり50 μ Lの量で各ウェルに添加した。トランスフェクションの4時間後、培地に10 μ Lのウシ胎児血清 (Gibco 10082、ロット1012368)を補充した。

10

【1921】

B. トランスフェクション調製物

ヒトG-CSFをコードする修飾mRNA (mRNA配列は配列番号33897に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1) ((1)天然のNTP、(2)5-メチルシチジンおよびシュードウリジンでの100%置換、または(3)5-メチルシチジンおよびN1-メチルシュードウリジンでの100%置換のいずれかを含有、ルシフェラーゼをコードするmRNA (IVT cDNA配列は配列番号33906に示される; mRNA配列は配列番号33907に示される、約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない、5'キャップ、キャップ1、各シトシンにおける5-メチルシトシンおよび各ウリジン部位におけるシュードウリジン置換で完全に修飾) ((1)天然のNTPまたは(2)5-メチルシチジンおよびシュードウリジンで100%置換のいずれかを含有)、ならびにTLRアゴニストR848 (Invivogen tlr1-r848)を、最終体積2500 μ LのOptimem I中、38.4 ng/ μ Lに希釈した。

20

【1922】

別個に、110 μ LのLipofectamine 2000 (Invitrogen 11668-027、ロット1070962)を、6.76 mLのOptimem Iで希釈した。96ウェルプレートにおいて、各mRNA、陽性対照 (R-848)、または陰性対照 (Optimem I)の9個の135 μ Lアリコート、135 μ Lの希釈Lipofectamine 2000に添加した。トランスフェクトされる物質を含有するプレートを20分間インキュベートした。次いで、トランスフェクション混合物を、1ウェル当たり50 μ LでそれぞれのヒトPBMCに移した。その後、プレートを37でインキュベートした。2、4、8、20、および44時間で、各プレートをインキュベーターから取り出し、上清を凍結させた。

30

【1923】

最後のプレートを取り出した後、上清を、ヒトG-CSF ELISAキット (Invitrogen KHC2032)およびヒトIFN-ELISAキット (Thermo Scientific 41105-2)を用いてアッセイした。各条件は、二重に行われた。

40

【1924】

C. タンパク質および自然免疫応答分析

コードされたタンパク質を産生する未修飾および修飾mRNAの能力を経時的に評価し (G-CSF産生)、インターフェロン産生により測定される自然免疫認識を引き起こすmRNAの能力も同様に評価した。インビトロPBMC培養物の使用は、オリゴヌクレオチドの免疫刺激能を測定する一般的な方法である (Robbins et al., Oligonucleotides 2009 19:89-102)。

【1925】

結果を、4パラメータのロジスティック曲線適合を用いて、各ELISAプレートの標

50

準曲線に対して補間した。特異的 E L I S A によって測定される経時的な G - C S F、インターフェロン (I F N -)、および腫瘍壊死因子 (T N F -) 産生の 3 人の別個の P B M C ドナーの平均を表 8 9 および表 9 0 に示す。

【 1 9 2 6 】

G - C S F E L I S A では、L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0 (L F 2 0 0 0) 未処理条件によるバックグラウンドシグナルを、各時点で差し引いた。データは、ヒト末梢血単核によるヒト G - C S F タンパク質の特異的産生が、天然の N T P、5 - メチルシチジンおよびシュードウリジンでの 1 0 0 % 置換、または 5 - メチルシチジンおよび N 1 - メチルシュードウリジンでの 1 0 0 % 置換を含有する G - C S F m R N A で見られることを示した。G - C S F の産生は、5 - メチルシチジンおよび N 1 - メチルシュードウリジン修飾 m R N A の使用により、5 - メチルシチジンおよびシュードウリジン修飾 m R N A と比較して有意に増加した。

10

【 1 9 2 7 】

自然免疫認識に関して、いずれの修飾 m R N A の化学組成も、陽性対照 (R 8 4 8、p (I) p (C)) と比較して I F N - および T N F - 産生を大幅に阻止したが、化学組成間の有意差は存在した。5 - メチルシチジンおよびシュードウリジン修飾 m R N A は、低い検出可能なレベルの I F N - および T N F - 産生をもたらしたが、一方で 5 - メチルシチジンおよび N 1 - メチルシュードウリジン修飾 m R N A は、検出可能な I F N - および T N F - 産生をもたらさなかった。

20

【 1 9 2 8 】

結果として、自然免疫応答の活性化の 1 つを上回るサイトカインマーカーを考察する必要性に加えて、意外にも修飾の組み合わせにより異なるレベルの細胞応答 (タンパク質産生および免疫活性化) がもたらされることが見出されたことが断定されている。修飾、すなわち N 1 - メチルシュードウリジンは、この研究において、標準的な 5 - メチルシチジン / シュードウリジンの組み合わせよりも強化された保護をもたらし、結果として 2 倍多いタンパク質およびほぼ 1 5 0 倍の免疫応答の低減 (T N F -) をもたらしことが示された。

【 1 9 2 9 】

P B M C が多数の自然免疫 R N A 認識センサを含有し、さらにタンパク質翻訳が可能であることを考えると、これは、これらの 2 つの経路の相互依存性を試験するのに有用な系を提供する。m R N A 翻訳はそのような自然免疫経路の活性化によって悪影響を受ける可能性があることが既知である (各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、K a r i k o e t a l . I m m u n i t y (2 0 0 5) 2 3 : 1 6 5 - 1 7 5、W a r r e n e t a l . C e l l S t e m C e l l (2 0 1 0) 7 : 6 1 8 - 6 3 0) 。P B M C をインビトロアッセイ系として使用することで、翻訳 (この場合、G - C S F タンパク質産生) とサイトカイン産生 (この場合、I F N - および T N F - のタンパク質産生に例示される) との間の相関性を確立することが可能である。より良好なタンパク質産生は、より低い自然免疫活性化経路の誘導と相関しており、新たな化学組成を、この比率に基づいて有利に判断することができる (表 9 1) 。

30

【 1 9 3 0 】

この研究において、いずれも 5 - メチルシトシンを伴う、シュードウリジンおよび N 1 - メチルシュードウリジンという 2 つの化学修飾の P C 比は、サイトカイン I F N - の $9944 / 1 = 9944$ と比較して、 $4742 / 141 = 34$ であった。サイトカイン T N F - については、2 つの化学組成は、1 5 3 および 1 2 4 3 の P C 比を有し、それぞれ、いずれのサイトカインについても、N 1 - メチルシュードウリジンが、より優れた修飾であることを示唆する。表 8 9 および 9 0 において、「N T」は未試験を意味する。

40

【 1 9 3 1 】

表 8 9 . G - C S F

【 1 9 3 2 】

【表 0089】

G-CSF:3人のドナーの平均 (pg/mL)	
G-CSF 5-メチルシトシン/シユード ウリジン	4742
G-CSF 5-メチルシトシン/ N1-メチルシユードウリジン	9944
ルシフェラーゼ	18
LF2000	16

10

20

30

【1933】

表 90 . IFN - および TNF -

40

【1934】

【表 0090】

	IFN- γ 3人のドナーの平均 (pg/mL)	TNF- α 3人のドナーの平均 (pg/mL)
G-CSF 5-メチルシトシン/シユードウリジン	141	31
G-CSF 5-メチルシトシン/ N1-メチルシユードウリジン	1	8
P(EG) E 818	1104	NT
LF2000	NT	1477
	17	25

50

【 1 9 3 5 】

表 9 1 . G - C S F と サイトカイン の 比率

【 1 9 3 6 】

【 表 0 0 9 1 】

	G-CSF/IFN- α (比)		G-CSF/TNF- α (比)	
	5-メチルシトシン/シユードウリジン	5-メチルシトシン / NI-メチルシユードウリジン	5-メチルシトシン/シユードウリジン	5-メチルシトシン / NI-メチルシユードウリジン
PCR	34	9944	153	1243

【 1 9 3 7 】

実施例 6 3 . インビトロ P B M C 研究 : 修飾パーセント

4 8 0 n g の 5 - メチルシトシン (5 m C) およびシユードウリジン (シユード U) で修飾した G - C S F mRNA または未修飾 G - C S F mRNA を、 0 . 4 μ L の L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0 を用いて正常な血液ドナー (D 1、 D 2、 および D 3) からの末梢血単核細胞 (P B M C) にトランスフェクトした。 G - C S F mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、 キャップ 1) を、 5 m C およびシユード U で完全に修飾した (1 0 0 % 修飾)、 5 m C およびシユード U で修飾しなかった (0 % 修飾)、 または mRNA が 7 5 % 修飾、 5 0 % 修飾、 もしくは 2 5 % 修飾を含有するように 5 m C およびシユード U で部分的に修飾した。 対照試料であるルシフェラーゼ (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、 キャップ 1 ; 5 m e C およびシユード U で完全に修飾) も G - C S F 発現について分析した。 T N F - および I F N - の対照試料である L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0、 L P S、 R - 8 4 8、 ルシフェラーゼ (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、 キャップ 1 ; 5 m C およびシユード U で完全に修飾)、 および P (I) P (C) も分析した。 上清を、 トランスフェクションの 2 2 時間後に収集して E L I S A を行い、 タンパク質発現を判定した。 G - C S F の発現を表 9 4 に示し、 I F N - および T N F - の発現を表 9 5 に示す。 I F N - および T N F - の発現は、 G - C S F mRNA のトランスフェクションによる二次的影響であり得る。 表 9 4 および 9 5 は、 mRNA が完全に修飾されていない場合に、 G - C S F、 インターフェロン (I F N -)、 および腫瘍壊死因子 (T N F -) の化学修飾の量を滴定することができ、 滴定可能傾向は、 各対象で同じではないことを示す。

10

20

30

【 1 9 3 8 】

P B M C をインビトロアッセイ系として使用することにより、 翻訳 (この場合、 G - C S F タンパク質産生) とサイトカイン産生 (この場合、 I F N - タンパク質産生に例示される) との間の相関性を確立することが可能である。 より良好なタンパク質産生は、 より低い自然免疫活性化経路の誘導と相関しており、 化学組成の修飾率は、 この比率に基づいて有利に判断することができる (表 9 6)。 表 9 4 および 9 5 から計算され、 表 9 6 に示されるように、 5 - メチルシチジンおよびシユードウリジンでの完全な修飾は、 いずれの修飾も有さないもの (天然 G - C S F mRNA) よりも良好なタンパク質 / サイトカイン産生比を示す (I F N - については 1 0 0 倍、 および T N F - については 2 7 倍)。 部分的修飾は、 修飾がより少なくなるにつれてより低いタンパク質 / サイトカイン比をもたらされる、 線形関係を示す。

40

【 1 9 3 9 】

表 9 4 . G - C S F 発現

【 1 9 4 0 】

【表 0094】

	G-CSF発現 (pg/mL)		
	D1	D2	D3
100%修飾	1968.9	2595.6	2835.7
75%修飾	566.7	631.4	659.5
50%修飾	188.9	187.2	191.9
25%修飾	139.3	126.9	102.0
0%修飾	194.8	182.0	183.3
ルシフェラーゼ	90.2	0.0	22.1

10

20

30

【1941】

表 95 . IFN - および TNF - の発現

40

【1942】

【表 0095】

	IFN- α 発現 (pg/mL)			TNF- α 発現 (pg/mL)		
	D1	D2	D3	D1	D2	D3
100%修飾	336.5	78.0	46.4	115.0	15.0	11.1
75%修飾	339.6	107.6	160.9	107.4	21.7	11.8
50%修飾	478.9	261.1	399.7	49.6	24.1	10.4
25%修飾	564.3	400.4	670.7	85.6	26.6	19.8
0%修飾	1421.6	810.5	1260.5	154.6	96.8	45.9
IFN	0.0	0.6	0.0	0.0	12.6	4.3
R 848	0.5	3.0	14.1	885.2	989.9	420.4
F(1)P(C)	130.8	297.1	585.2	765.8	2362.7	1874.4
脂質のみ	1952.2	966.6	855.8	248.5	82.0	60.7

50

【 1 9 4 3 】

表 9 6 . P C 比および修飾率の影響

【 1 9 4 4 】

【表 0 0 9 6】

%修飾	平均	平均	平均	G-CSF/TNF- α (PC比)	G-CSF/TNF- α (PC比)
	G-CSF (pg/ml)	IFN- α (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)		
100	2466	153	47	16	52
75	619	202	47	3.1	13
50	189	376	28	0.5	6.8
25	122	54b	44	0.2	2.8
0	186	1164	99	0.16	1.9

10

【 1 9 4 5 】

実施例 6 4 . P B M C にトランスフェクトした修飾 R N A

5 0 0 n g の 5 - メチルシトシン (5 m C) およびシュードウリジン (シュード U) で修飾した G - C S F m R N A または未修飾 G - C S F m R N A を、 0 . 4 μ L の L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0 を用いて正常な血液ドナー (D 1、 D 2、 および D 3) からの末梢血単核細胞 (P B M C) にトランスフェクトした。 G - C S F m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される；約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない； 5 ' キャップ、 キャップ 1) を、 5 m C およびシュード U で完全に修飾した (1 0 0 % 修飾)、 5 m C およびシュード U で修飾しなかった (0 % 修飾)、 または m R N A が 5 0 % 修飾、 2 5 % 修飾、 1 0 % 修飾、 5 % 修飾、 1 % 修飾、 もしくは 0 . 1 % 修飾を含有するように 5 m C およびシュード U で部分的に修飾した。対照試料である m C h e r r y (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 8 に示される；約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない； 5 ' キャップ、 キャップ 1 ; 5 m e C およびシュードウリジンで完全に修飾)、 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された G - C S F (対照 G - C S F)、 ならびに未処理対照も、 G - C S F、 腫瘍壊死因子 (T N F -)、 およびインターフェロン (I F N -) の発現について分析した。上清を、トランスフェクションの 6 時間後および 1 8 時間後に収集し、 E L I S A を実行してタンパク質発現を判定した。ドナー 1 の G - C S F、 I F N -、 および T N F - の発現を表 9 7 に示し、ドナー 2 を表 9 8 に示し、ドナー 3 を表 9 9 に示す。

20

【 1 9 4 6 】

5 - メチルシチジンおよびシュードウリジンでの完全な 1 0 0 % 修飾は、 3 人すべてのヒト P B M C ドナーにわたり、最も高いタンパク質翻訳 (G - C S F) および産生される最も少ない量のサイトカインをもたらした。修飾の量を減少させることにより、より高いサイトカイン産生 (I F N - および T N F -) がもたらされ、したがって、サイトカインを減少させ、タンパク質翻訳を向上させるためには、 (本明細書において G - C S F 産生により証明されるように) 完全な修飾が重要であることがさらに強調される。

30

【 1 9 4 7 】

表 9 7 . ドナー 1

【 1 9 4 8 】

【表 0 0 9 7】

40

	G-CSF (pg/ml)		IFN- α (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)	
	6時間	18時間	6時間	18時間	6時間	18時間
100%修飾	1915	2224	1	13	0	0
75%修飾	591	614	0	89	0	0
50%修飾	172	147	0	193	0	0
25%修飾	111	92	2	219	0	0
10%修飾	138	138	7	536	18	0
1%修飾	199	214	9	660	18	3
0.1%修飾	222	208	10	597	0	6
0%修飾	273	299	10	501	10	0
対照G-CSF	957	1274	3	123	18633	1620
mCherry	0	0	0	10	0	0
未処理	該当なし	該当なし	0	0	1	1

【 1 9 4 9 】

表 9 8 . ドナー 2

50

【 1 9 5 0 】

【 表 0 0 9 8 】

	G-CSF (pg/ml)		IFN- α (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)	
	6時間	18時間	6時間	18時間	6時間	18時間
10%修飾	2184	2432	0	7	0	11
75%修飾	935	958	3	130	0	0
50%修飾	192	253	2	625	7	23
25%修飾	153	138	7	464	6	6
10%修飾	293	223	25	700	22	39
1%修飾	288	275	27	902	51	66
0.4%修飾	318	288	33	635	29	5
0%修飾	389	413	26	748	1	253
対照G-CSF	1461	1634	1	39	481	814
noCherry	0	7	0	1	0	0
未処理	該当なし	該当なし	1	0	0	0

10

【 1 9 5 1 】

表 9 9 . ドナー 3

【 1 9 5 2 】

【 表 0 0 9 9 】

	G-CSF (pg/ml)		IFN- α (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)	
	6時間	18時間	6時間	18時間	6時間	18時間
10%修飾	6086	7549	7	658	11	11
75%修飾	2479	2378	23	752	4	35
50%修飾	667	774	24	896	22	18
25%修飾	480	541	57	1557	43	115
10%修飾	838	956	159	2755	144	123
1%修飾	1108	1197	235	3415	86	270
0.4%修飾	1338	1477	191	2873	37	363
0%修飾	1463	1666	215	3793	74	429
対照G-CSF	3272	3603	16	1557	731	9066
noCherry	0	0	2	645	0	0
未処理	該当なし	該当なし	1	1	0	8

20

【 1 9 5 3 】

実施例 6 5 . B J 線維芽細胞における自然免疫応答研究

A . 単一のトランスフェクション

ヒト初代包皮線維芽細胞 (B J 線維芽細胞) を、 American Type Culture Collection (ATCC) (カタログ番号 CRL - 2522) から入手し、 5 % CO₂ 下、 37 °C で、 10 % ウシ胎児血清を補充したイーグル最小必須培地 (ATCC、カタログ番号 30 - 2003) において増殖させた。 B J 線維芽細胞を、 0 . 5 mL の培養培地中、 1 ウェル当たり 300 , 000 の細胞密度で 24 ウェルプレートに播種した。キャップ 0 を有するか、キャップ 1 を有するか、またはキャップを有さない 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された (Gen 1) か、あるいは 5 - メチルシトシンおよび N1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾された (Gen 2) 、 250 ng の修飾 G - CSF mRNA (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される ; 約 140ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、製造業者のプロトコルに従って Lipofectamine 2000 (Invitrogen、カタログ番号 11668 - 019) を用いてトランスフェクトした。対照試料であるポリ I : C (PIC)、 Lipofectamine 2000 (Lipo)、天然ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される ; 約 160ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1)、および天然 G - CSF mRNA もトランスフェクトした。細胞を 18 時間後に収集し、全 RNA を単離し、製造業者のプロトコルに従って RNeasy マイクロキット (カタログ番号 74004) を用いて DNase (登録商標) 処理した。 100 ng の全 RNA を、製造業者のプロトコルに従って High Capacity cDNA Reverse Transcription キット (カタログ番号 4368814) を用いて cDNA 合成に使用した。次いで、 cDNA を、製造業者のプロトコルに従って Biorad CFX 384 機器において Sybr Green を用いた定量的リアルタイム PCR によって自然免疫応答遺伝子の発現について分析した。表 100 は、ハウスキーピング遺伝子 HPRT (ヒポキサンチンホスホリボシトランスフェラーゼ (hypoxanthine phosphoribosyltransferase)) と比較した自然免疫応答転写

30

40

50

物の発現レベルを示し、これは、H P R Tと比較した倍誘導として表される。この表で、標準的測定基準のパネルには、次のものが含まれる：R I G - I はレチノイン酸誘導遺伝子1であり、I L 6 はインターロイキン - 6 であり、O A S - 1 はオリゴアデニル酸シターゼ1であり、I F N b はインターフェロン であり、A I M 2 はメラノーマ - 2 の不在であり、I F I T - 1 はテトラリコペプチド反復を有するインターフェロン誘導型タンパク質1であり、P K R はタンパク質キナーゼRであり、T N F a は腫瘍壊死因子 であり、I F N a はインターフェロン である。

【 1 9 5 4 】

表 1 0 0 . 自然免疫応答転写物レベル

【 1 9 5 5 】

10

【表 0 1 0 0 】

製剤	RIG I	IL6	OAS 1	IFN β	AIM2	IFIT 1	PKR	TNF α	IFN α
天然リンゴアラーゼ	71.5	20.6	20.778	11.404	0.281	181.218	16.001	0.526	0.067
天然G-CSF	73.3	47.1	19.359	13.615	0.261	142.011	11.667	1.183	0.153
Plc	30.0	2.8	8.628	1.523	0.100	71.914	10.326	0.264	0.063
G-CSF Gen1 IC	0.81	0.22	0.080	0.009	0.008	2.220	1.592	0.090	0.027
G-CSF Gen1 キャップ0	0.34	0.26	0.042	0.005	0.008	1.314	1.568	0.088	0.038
G-CSF Gen1 キャップ1	0.58	0.30	0.035	0.007	0.006	1.510	1.371	0.090	0.040
G-CSF Gen2 IC	0.21	0.20	0.002	0.007	0.007	0.603	0.969	0.129	0.005
G-CSF Gen2-キャップ0	0.23	0.21	0.002	0.004	0.007	0.648	1.547	0.121	0.035
G-CSF Gen2-キャップ1	0.27	0.26	0.011	0.004	0.005	0.678	1.557	0.099	0.037
Lipo	0.27	0.53	0.001	0	0.007	0.954	1.536	0.158	0.064

20

【 1 9 5 6 】

B . 反復トランスフェクション

ヒト初代包皮線維芽細胞 (B J 線維芽細胞) を、 American Type Culture Collection (ATCC) (カタログ番号 CRL - 2 5 2 2) から入手し、 5 % CO₂ 下、 3 7 °C で、 1 0 % ウシ胎児血清を補充したイーグル最小必須培地 (ATCC、カタログ番号 3 0 - 2 0 0 3) において増殖させた。 B J 線維芽細胞を、 0 . 5 m L の培養培地中、 1 ウェル当たり 3 0 0 , 0 0 0 の細胞密度で 2 4 ウェルプレートに播種した。未修飾、 5 - メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾された (G e n 1) 、または 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシュドウリジンで完全に修飾された (G e n 2) 、 2 5 0 n g の修飾 G - C S F m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、製造業者のプロトコルに従って 5 日間毎日トランスフェクトした。対照試料である L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0 (L 2 0 0 0) および m C h e r r y m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 8 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシチジンおよびシュドウリジンで完全に修飾) も 5 日間毎日トランスフェクトした。結果を表 1 0 1 に示す。

30

【 1 9 5 7 】

未修飾 m R N A は、 1 日以降にインターフェロン (I F N -) およびインターロイキン - 6 (I L - 6) においてサイトカイン応答を示した。少なくともシュドウリジンで修飾された m R N A は、 2 ~ 3 日以降にサイトカイン応答を示したが、 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシュドウリジンで修飾された m R N A は、 3 ~ 5 日以降に応答の低減を示した。

40

【 1 9 5 8 】

表 1 0 1 . サイトカイン応答

【 1 9 5 9 】

【表 0 1 0 1】

製剤	トランス フェクシ ョン	IFN- β (pg/mL)	IL- 6 (pg/mL)
未修飾G-CSF	6時間	0	3596
	1日目	1363	15207
	2日目	238	12415
	3日目	225	5017
	4日目	363	4267
	5日目	225	3094
G-CSF Gen1	6時間	0	3396
	1日目	38	3870
	2日目	1125	16341
	3日目	100	25983
	4日目	75	18922
	5日目	213	15928
G-CSF Gen2	6時間	0	3337
	1日目	0	3733
	2日目	150	974
	3日目	213	4972
	4日目	1400	4122
	5日目	350	2906
mCherry	6時間	0	3278
	1日目	238	3893
	2日目	113	1833
	3日目	413	25539
	4日目	413	29233
	5日目	213	20178
L2000	6時間	0	3270
	1日目	13	3933
	2日目	388	567
	3日目	338	1517
	4日目	475	1594
	5日目	263	1561

10

20

30

【1960】

実施例 66 . 自然免疫応答のインビボ検出

40

インビボタンパク質産生およびインビボサイトカイン応答に対する mRNA の様々な化学修飾の重要性を区別する目的で、雌 BALB/C マウス (n = 5) に、5' キャップがキャップ 1 である G-CSF mRNA (G-CSF mRNA 未修飾) (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない)、5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された G-CSF mRNA (G-CSF mRNA 5mc/pU)、5-メチルシトシンおよび N1-メチルシュードウリジンで完全に修飾された 5' キャップありの G-CSF mRNA (G-CSF mRNA 5mc/N1pU) もしくは 5' キャップなしの G-CSF mRNA (G-CSF mRNA 5mc/N1 pU キャップなし)、または R848 もしくは 5% ショ糖のいずれかである対照を、表 102 に記載されるように、筋肉内注入する。

50

【 1 9 6 1 】

表 1 0 2 . 投 薬 表

【 1 9 6 2 】

【 表 0 1 0 2 】

製剤	経路	用量(μg/マウス)	用量(μL)
G-CSF mRNA未修飾	1. M.	200	50
G-CSF mRNA 5mc/pU	1. M.	200	50
G-CSF mRNA 5mc/N1pU	1. M.	200	50
G-CSF mRNA 5mc/N1pUキャップなし	1. M.	200	50
R848	1. M.	75	50
5%ショ糖	1. M.	-	50
未処理	1. M.	-	-

10

【 1 9 6 3 】

血液を、投薬の8時間後に採取する。ELISAを用いて、G-CSF、TNF- α 、およびIFN- γ のタンパク質レベルをELISAにより判定する。投薬の8時間後に、筋肉を注射部位から採取し、定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(QPCR)を用いて、筋肉内のRIG-I、PKR、AIM-2、IFIT-1、OAS-2、MDA-5、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、G-CSF、CD45のmRNAレベルを判定する。

【 1 9 6 4 】

実施例 67 . 自然免疫応答のインビボ検出研究

雌BALB/Cマウス(n=5)に、5'キャップがキャップ1であるG-CSF mRNA(G-CSF mRNA未修飾)(mRNA配列は配列番号33897に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない)、5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾されたG-CSF mRNA(G-CSF mRNA 5mc/pU)、5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジンで完全に修飾された5'キャップを有するG-CSF mRNA(G-CSF mRNA 5mc/N1pU)もしくは5'キャップなしのG-CSF mRNA(G-CSF mRNA 5mc/N1pUキャップなし)、またはR848もしくは5%ショ糖のいずれかである対照を、表103に記載されるように、筋肉内注入した。血液を投薬の8時間後に採取し、ELISAを用いてG-CSFおよびインターフェロン- γ (IFN- γ)のタンパク質レベルをELISAによって判定し、表103に示す。

20

30

【 1 9 6 5 】

表103に示されるように、未修飾、5mc/pU、および5mc/N1pU修飾のG-CSF mRNAは、マウス血清におけるヒトG-CSF発現をもたらした。キャップなしの5mc/N1pU修飾G-CSF mRNAは血清中にヒトG-CSF発現を示さず、5'キャップ構造を有することがタンパク質翻訳に重要であることを協調する。

【 1 9 6 6 】

予測した通り、R848、5%ショ糖のみ、および未処理の群ではヒトG-CSFタンパク質は発現しなかった。重要なことに、血清中のマウスIFN- γ によって測定されるサイトカイン産生に有意差が見られた。予測した通り、未修飾G-CSF mRNAは、インビボで強固なサイトカイン応答を示した(R848陽性対照よりも高い)。5mc/pUの未修飾G-CSF mRNAは、インビボで低いが検出可能なサイトカイン応答を示したが、5mc/N1pU修飾mRNAは、血清中に検出可能なIFN- γ を示さなかった(ピヒクルおよび未処理動物も同じであった)。

40

【 1 9 6 7 】

さらに、5mc/N1pU修飾mRNAの応答は、キャップを有するかどうかにかかわらず、同じであった。これらのインビボ結果は、1)未修飾mRNAが強固な自然免疫応答を生成すること、2)これは、5mc/pU修飾の100%組み込みにより低減されるが、廃止されないこと、および3)5mc/N1pU修飾の組み込みは、検出可能なサイトカイン応答をもたらさないこと、という結論を強める。

50

【 1 9 6 8 】

最後に、これらの注入が5%ショ糖(それ自体は作用を全く有さない)においてであることを考えると、これらの結果は、これらの修飾の免疫刺激能を正確に反映しているはずである。

【 1 9 6 9 】

このデータから、N1pU修飾分子は、より多くのタンパク質を産生するが、IFN- α 発現に対する作用をほとんど有さないか、または全く有さないことが明らかである。この化学修飾については、キャッピングがタンパク質産生に必要であることもまた明らかである。未修飾mRNAのPC比(PC=9)と比較して748のタンパク質:サイトカイン比は、この化学修飾が、IFN- α に関連する作用または生物学的意義に関して、はるかに優れていることを意味する。

10

【 1 9 7 0 】

表 1 0 3 . 血清中のヒトG-CSFおよびマウスIFN-

【 1 9 7 1 】

【表 0 1 0 3】

製剤	経路	用量(μ g/ マウス)	用量 (μ L)	G-CSFタ ンパク 質 (ng/ml)	IFN- α 発 現(pp/ml)	PC比
G-CSF mRNA未修飾	I.M.	200	50	605.6	67.01	9
G-CSF mRNA hmc/pl	I.M.	200	50	336.5	8.87	40
G-CSF mRNA hmc/N1pU	I.M.	200	50	748.1	0	748
G-CSF mRNA hmc/N1pUキャ ップなし	I.M.	200	50	6.5	0	6.5
IP48	I.M.	75	50	3.4	40.97	0.08
5%ショ糖	I.M.	50	50	0	1.49	0
未処理	I.M.			0	0	0

20

【 1 9 7 2 】

実施例 6 8 : 修飾RNAのインピボ送達

修飾mRNAのタンパク質産生を、修飾G-CSF mRNAまたは修飾第IX因子mRNAを雌スプラーグドローラーラット(n=6)に送達することによって評価した。ラットに、5%ショ糖中の凍結乾燥形態から再構築した、100 μ L中400 μ gの5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾されたG-CSF mRNA(mRNA配列は配列番号33897に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)(G-CSF Gen1)、5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジンで完全に修飾されたG-CSF mRNA(G-CSF Gen2)、または5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された第IX因子mRNA(mRNA配列は配列番号33901に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)(第IX因子Gen1)を注入した。血液を注入の8時間後に採取し、血清中のG-CSFタンパク質レベルをELISAによって測定した。表104は、8時間後の血清中のG-CSFタンパク質レベルを示す。

30

【 1 9 7 3 】

これらの結果は、G-CSF Gen1およびG-CSF Gen2修飾mRNAの両方が、単回筋肉内注入後にラットにおいてヒトG-CSFタンパク質をもたらす得ること、ならびにヒトG-CSFタンパク質産生が、Gen1化学組成よりもGen2化学組成を使用した場合に向上することを示す。

40

【 1 9 7 4 】

表 1 0 4 . ラット血清におけるG-CSFタンパク質(I.M.注入経路)

【 1 9 7 5 】

【表 0 1 0 4】

製剤	G-CSFタンパク質 (pg/mL)
G-CSF Gen1	19.37
G-CSF Gen2	64.72
第IX因子Gen1	2.25

10

20

30

【 1 9 7 6 】

実施例 6 9 . 化学修飾：インビトロ研究

40

A . P B M C におけるインビトロスクリーニング

表 1 0 5 および 1 0 6 に概要説明される化学修飾で完全に修飾された、5 0 0 n g の G - C S F (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される；約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない；5 ' キャップ、キャップ 1) m R N A を、0 . 4 μ L の L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0 を用いて 3 人の正常な血液ドナーからの末梢血単核細胞 (P B M C) にトランスフェクトした。対照試料である L P S 、 R 8 4 8 、 P (I) P (C) 、および m C h e r r y (m R N A 配列は配列番号 3 3 8 9 8 に示される；約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない、5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾) もまた分析した。上清を収集し、G - C S F タンパク質発現、ならびにサイトカインインターフェロン (I F N -) お

50

よび腫瘍壊死因子 (TNF-) の誘導を判定するためにELISAによって分析するまで凍結保存した。G-CSFのタンパク質発現を表105に示し、IFN- およびTNF- の発現を表106に示す。

【1977】

表105のデータは、すべてではないが多くの化学修飾が、PBMCでのヒトG-CSFの生産的生成に使用可能であることを示す。注目すべきことに、100%のN1-メチルシュードウリジン置換が、最も高いレベルのヒトG-CSF産生(シュードウリジン自体よりもほぼ10倍高い)を示す。N1-メチルシュードウリジンを、5-メチルシチジンと組み合わせて用いることでも、高いレベルのヒトG-CSFタンパク質が産生される(これもシュードウリジンを5メチルシチジンと組み合わせた場合よりも高い)。

10

【1978】

PBMCにおけるタンパク質産生とサイトカインとの逆相関を考慮すると、同様の傾向が表106においても確認され、ここで、N1-メチルシュードウリジンでの100%置換は、サイトカイン誘導を全くもたらさず(トランスフェクションのみの対照に類似)、シュードウリジンは、バックグラウンドよりも高い検出可能なサイトカイン誘導を見せる。

【1979】

N6-メチルアデノシンおよび-チオシチジン等の他の修飾は、サイトカイン刺激を増加させるようである。

表105. 化学修飾およびG-CSFタンパク質発現

20

【1980】

【表0105】

化学修飾	G-CSFタンパク質発現(mg/ml)		
	ドナー1	ドナー2	ドナー3
シュードウリジン	2177	1,909	1,498
5-メチルウリジン	318	359	345
N1-メチルシュードウリジン	21,493	16,550	12,441
2-デオキシウリジン	932	1,000	600
4-デオキシウリジン	5	391	218
5-メトキシウリジン	2,964	1,832	1,800
5-メチルシトシンおよびシュードウリジン(第1のセット)	2,632	1,955	1,373
5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジン(第1のセット)	10,232	7,245	6,214
2'-フルボロウリジン	50	186	177
2'-フルボロウリジン	118	209	191
5-メチルシトシンおよびシュードウリジン(第2のセット)	1,682	1,382	1,036
5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジン(第2のセット)	9,564	8,509	7,141
5-ブロモウリジン	314	482	291
5-(2-カルボメトキシピニル)ウリジン	77	286	177
5-(3-(1-エチルピロホピルアミノ)ウリジン	541	491	550
α-チオシチジン	165	264	245
5-メチルシトシンおよびシュードウリジン(第3のセット)	1,505	1,432	955
N1-メチルアデノシン	182	177	191
N6-メチルアデノシン	100	168	200
5-メチルシチジン	291	277	359
N4-アセチルシチジン	50	136	26
5-ホルミルシチジン	18	205	23
5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジン(第4のセット)	264	350	182
5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジン(第4のセット)	9,505	6,927	5,405
UIS	1,209	786	636
mCherry	5	188	164
R848	709	732	636
PIP(C)	5	186	182

30

40

【1981】

表106. 化学修飾およびサイトカイン発現

【1982】

【表 0 1 0 6 - 1】

化学修飾	IFN- α 発現 (pg/mL)			TNF- α 発現 (pg/mL)		
	ドナー 1	ドナー 2	ドナー 3	ドナー 1	ドナー 2	ドナー 3
シュードウリジン	120	77	171	36	81	126
5-メチルウリジン	245	135	334	94	100	157
N1-メチル-シュードウリジン	26	75	138	101	106	134
2-チオウリジン	100	108	154	133	133	141
4-チオウリジン	463	258	659	169	126	254
5-メトキシウリジン	0	64	133	39	74	111
5-メチルシトシンおよびシュードウリジン(第1のセット)	88	94	148	64	89	121
5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジン(第1のセット)	0	60	136	54	79	126
2' フルオログアノシン	107	97	194	91	94	141
2' フルオロウリジン	158	103	178	164	121	156
5-メチルシトシンおよびシュードウリジン(第2のセット)	133	92	167	99	111	150
5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジン(第2のセット)	0	66	140	54	97	149
5-プロモウリジン	95	86	181	87	106	157
5-(2-カルボメトキシビニル)ウリジン	0	61	130	40	81	116
5-[3(1-E-プロベニルアミノ)ウリジン	0	58	132	71	90	119
α -チオシチジン	1,138	565	695	300	273	277
5-メチルシトシンおよびシュードウリジン(第3のセット)	88	75	150	84	89	130
N1-メチルアデノシン	322	255	377	256	157	294
N6-メチルアデノシン	1,935	1,065	1,492	1,080	630	857
5-メチルシチジン	643	359	529	176	136	193
N4-アセチルシチジン	789	593	431	263	67	207
5-ホルミルシチジン	180	93	88	136	30	40

10

20

30

【 1 9 8 3 】

【表 0 1 0 6 - 2】

5-メチルシトシンおよびシュードウリジン(第4のセット)	131	28	18	53	24	29
5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジン(第4のセット)	0	0	0	36	14	13
LPS	0	67	146	7,004	3,974	4,020
mCherry	100	75	143	67	100	133
R848	674	619	562	11,179	8,546	9,907
P(D)P(C)	470	117	362	249	177	197

10

20

30

【1984】

B. HeLa細胞におけるインビトロスクリーニング

40

トランスフェクションの前日に、20,000のHeLa細胞(ATCC番号CCL-2; Manassas, VA)を、トリプシン-EDTA溶液(Life Technologies, Grand Island, NY)での処理によって収集し、96ウェル細胞培養プレート(Corning, Manassas, VA)においてウェル毎に総体積100 μ LのEMEM培地(10% FCSおよび1倍Glutamaxを補充)に播種した。細胞を、5%CO₂雰囲気下で一晩、37°Cで成長させた。翌日、表107に記載の化学修飾を有する83ngのルシフェラーゼ修飾RNA(mRNA配列は配列番号33907に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1)を、10 μ Lの最終体積のOPTI-MEM(Life Technologies, Grand Island, NY)中に希釈した。

50

【1985】

Lipofectamine 2000 (Life Technologies, Grand Island, NY) をトランスフェクション試薬として使用し、0.2 μLを、10 μLの最終体積のOPTI-MEM中に希釈した。室温で5分間のインキュベーションの後、両方の溶液を合わせ、室温でさらに15分間インキュベートした。次いで、20 μLの合わせた溶液を、HeLa細胞を含有する100 μLの細胞培養培地に添加し、室温でインキュベートした。

【1986】

18~22時間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼを発現する細胞を、製造業者の指示に従って100 μLのPassive Lysis Buffer (Promega, Madison, WI) で溶解した。ライセートのアリコート白色不透明ポリスチレン96ウェルプレート (Corning, Manassas, VA) に移し、100 μLの完全ルシフェラーゼアッセイ溶液 (Promega, Madison, WI) と合わせた。ライセートの体積を、最も強いシグナルを生成する試料について1ウェル当たり2百万を超える相対発光量 (RLU) が検出されなくなるまで調節または希釈し、試験した各化学組成を、表107に示す。プレートリーダーは、BioTek Synergy H1 (BioTek, Winooski, VT) であった。試薬を用いないプレートのバックグラウンドシグナルは、1ウェル当たり約200の相対発光量であった。

10

【1987】

これらの結果は、すべてではないが多くの化学修飾が、HeLa細胞でのヒトG-CSFの生産的生成に使用可能であることを示す。注目すべきことに、100%のN1-メチル-シュードウリジン置換が、最も高いレベルのヒトG-CSF産生を示す。

20

【1988】

表107. ルシフェラーゼの相対発光量

【1989】

【表0107】

化学修飾	RLU
N6-メチルアデニン (m6a)	514
5-メチルシチジン (m5c)	138,428
N4-メチルウリジン (m4c)	216,112
5-ホルミルシチジン (hm5c)	436
5-メチルシトシン/シグマ-3ウリジン、試験A1	48,459
5-メチルシトシン/Δ1-メチル-シュードウリジン、試験A1	190,921
シグマ-3ウリジン	655,632
1-メチルシュードウリジン (m1u)	1,517,988
2-チオウリジン (s2u)	3387
5-メトキシウリジン (m5u)	265,719
5-メチルシトシン/シグマ-3ウリジン、試験B1	317,711
5-メチルシトシン/Δ1-メチル-シュードウリジン、試験B1	286,971
5-フルボウリジン	11,276
5(2-カルボキシエチル)ウリジン	531
5(3-ヒドロキシ-4-アミノ)ウリジン	416
5-メチルシトシン/シグマ-3ウリジン、試験A2	206,921
5-メチルシトシン/Δ1-メチル-シュードウリジン、試験A2	233,921
6-メチルウリジン	69,932
6-チオシチジン	26,358
5-メチルシトシン/シグマ-3ウリジン、試験B2	481,477
5-メチルシトシン/Δ1-メチル-シュードウリジン、試験B2	271,989
5-メチルシトシン/シグマ-3ウリジン、試験B3	438,831
5-メチルシトシン/Δ1-メチル-シュードウリジン、試験B3	277,409
未修飾mRNA (コントロール)	224,507

30

【1990】

C. ウサギ網状赤血球ライセートにおけるインビトロスクリーニング

ルシフェラーゼmRNA (mRNA配列は配列番号33907に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1) を、表108に列挙される化学修飾で修飾し、滅菌のヌクレアーゼ不含有水中で10 μL中250 ngの最終量に希釈した。希釈したルシフェラーゼを、40 μLの新たに調製したウサギ網状赤血球ライセートに添加し、インビトロ翻訳反応を、乾式加熱ブロックにおいて30で標準的な1.5 mLのポリプロピレン反応管 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) 中で行った。翻訳アッセイを、製造業者の指示に従ってRabbit Reticulocyte Lysate (ヌクレアーゼ処理) キット (Promega, Madison, WI) を用いて行った。反応緩衝液に、提供され

40

50

たロイシンまたはメチオニンのいずれかが欠けたアミノ酸ストック溶液の1対1混合物を補充し、結果的に両方のアミノ酸を十分な量で含有する反応混合物が効果的なインビトロ翻訳を行えるようにした。

【1991】

60分間のインキュベーションの後、反応管を氷上に置くことによって反応を停止させた。ルシフェラーゼ修飾RNAを含有するインビトロ翻訳反応物のアリコート、白色不透明ポリスチレン96ウェルプレート(Corning, Manassas, VA)に移し、100μLの完全ルシフェラーゼアッセイ溶液(Promega, Madison, WI)と合わせた。インビトロ翻訳反応物の体積を、最も強いシグナルを生成する試料について1ウェル当たり2百万を超える相対発光量(RLU)が検出されなくなるまで調節または希釈し、試験した各化学組成のRLUを表108に示す。プレートリーダーはBioTek Synergy H1(BioTek, Winooski, VT)であった。試薬を用いないプレートのバックグラウンドシグナルは、1ウェル当たり約200の相対発光量であった。

10

【1992】

これらの細胞不含翻訳の結果は、HeLa細胞におけるタンパク質産生結果と非常によく相関し、同じ修飾が通常いずれの系においても機能するかまたは機能しない。1つの注目すべき例外は、5-ホルミルシチジン修飾ルシフェラーゼmRNAであり、これは、細胞不含翻訳系では機能したが、HeLa細胞に基づくトランスフェクション系では機能しなかった。2つのアッセイ間の同様の差が、5-ホルミルシチジン修飾G-CSF mRNAでも見られた。

20

【1993】

表108. ルシフェラーゼの相対発光量

【1994】

【表0108】

化学修飾	RLU
NR メチルアデニン(m6a)	288
5-メチルシトシン(m5c)	152,989
M1 アセチルシトシン(ac4c)	60,879
5-ホルミルシチジン(f5c)	55,208
5-メチルシトシン/シュードウリジン、試験A1	349,309
5-メチルシトシン/M1-メチルシュードウリジン、試験A1	205,465
シュードウリジン	587,705
1-メチルシュードウリジン(m1)	589,759
2-チオウリジン(s2m)	796
5-メトキシウリジン(m4a)	284,647
5-メチルシトシン/シュードウリジン、試験B1	451,662
5-メチルシトシン/M1-メチルシュードウリジン、試験B1	225,752
5-ブドウウリジン	224,879
5(2-オキシ)ウリジン	229
5(3-ヒドロキシ-4-アミノ)ウリジン	211
5-メチルシトシン/シュードウリジン、試験B2	569,779
5-メチルシトシン/M1-メチルシュードウリジン、試験B2	333,662
5-メチルウリジン	214,689
6-チオシチジン	123,878
5-メチルシトシン/シュードウリジン、試験B3	487,866
5-メチルシトシン/M1-メチルシュードウリジン、試験B3	154,096
5-メチルシトシン/シュードウリジン、試験B3	435,536
5-メチルシトシン/M1-メチルシュードウリジン、試験B3	282,954
未修飾ルシフェラーゼ	225,986

30

【1995】

実施例70. 化学修飾：インビボ研究

40

A. G-CSF修飾mRNAのインビボスクリーニング

Balb-Cマウス(n=4)に、表109に概要説明される化学修飾で完全に修飾された、1倍PBS中に製剤化された修飾G-CSF mRNA(mRNA配列は配列番号33897に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)を、各脚に筋肉内注入する。対照であるルシフェラーゼ修飾mRNA(mRNA配列は配列番号33907に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1;シュードウリジンおよび5-メチルシトシンで完全に修飾)およびPBS対照もまた試験する。8時間後に血清を採取して、ELISAによりG-CSFタンパク質レベル、サイトカインレベルを判する。

【1996】

50

表 109 . G - C S F
 【 1 9 9 7 】
 【 表 0 1 0 9 】

mRNA	化学修飾
G-CSF	シュードウリジン
G-CSF	5-メチルウリジン
G-CSF	2-チオウリジン
G-CSF	4-チオウリジン
G-CSF	5-メトキシウリジン
G-CSF	2'-フルオロウリジン
G-CSF	5-プロモウリジン
G-CSF	5-[3(1-E-プロベニルアミノ)ウリジン]
G-CSF	α -チオ-シチジン
G-CSF	5-メチルシチジン
G-CSF	N4-アセチルシチジン
G-CSF	シュードウリジンおよび5-メチルシトシン
G-CSF	N1-メチル-シュードウリジンおよび5-メチルシトシン
ルシフェラーゼ	シュードウリジンおよび5-メチルシトシン
PBS	なし

10

20

30

40

【 1 9 9 8 】

B . ルシフェラーゼ修飾 mRNA のインビボスクリーニング

B a 1 b - C マウス (n = 4) に、表 1 1 0 に概説される化学修飾で完全に修飾された、1 倍 P B S 中に製剤化された 4 2 ~ 1 0 3 μ g の修飾ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1) を含有する 2 0 0 μ L を皮下注入した。P B S 対照もまた試験した。修飾ルシフェラーゼ mRNA の投薬量も表 1 1 0 に概略説明する。投薬の 8 時間後に、マウスを撮像してルシフェラーゼ発現を判定した。撮像の 2 0 分前に、マウスに D - ルシフェリン溶液を 1 5 0 m g / k g で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、I V I S L u m i n a I I 撮像システム (P e r k i n E l m e r)

50

を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束（光子/秒）として測定した。

【1999】

表110に示されるように、2'-フルオロウリジンを例外として、すべてのルシフェラーゼmRNA修飾化学組成がインビボ活性を示した。さらに、1-メチルシュードウリジン修飾mRNAは、非常に高いルシフェラーゼ発現を示した（シュードウリジン含有mRNAよりも5倍高い発現）。

【2000】

表110. ルシフェラーゼスクリーニング

【2001】

【表0110】

mRNA	化学修飾	mRNAの用量 (μg)	投薬量 (μl)	ルシフェラーゼ発現 (光子/秒)
ルシフェラーゼ	5-メチルシチジン	83	0.72	1.98E+07
ルシフェラーゼ	N4-アセチルシチジン	76	0.72	1.11E07
ルシフェラーゼ	シュードウリジン	95	1.20	1.36E+07
ルシフェラーゼ	1-メチルシュードウリジン	103	0.72	7.40E+07
ルシフェラーゼ	5-メトキシウリジン	95	1.22	3.32+07
ルシフェラーゼ	5-メチルウリジン	94	0.86	7.42E+06
ルシフェラーゼ	5-フロモウリジン	89	1.49	3.73E+07
ルシフェラーゼ	2'-フルオロウリジン	42	0.72	5.88E+05
ルシフェラーゼ	2'-フルオロシチジン	17	0.72	4.21E+05
ルシフェラーゼ	2'-フルオロウリジン	10	0.72	3.47E+05
PBS	なし		0.72	3.16E+05

10

20

【2002】

実施例71. 組み合わせルシフェラーゼ修飾mRNAのインビボスクリーニング

Balb-Cマウス(n=4)に、表111に概要説明される化学修飾で完全に修飾された、1倍PBS中に製剤化された100μgの修飾ルシフェラーゼmRNA(mRNA配列は配列番号33907に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない;5'キャップ、キャップ1)を200μL皮下注入した。PBS対照もまた試験した。投薬の8時間後に、マウスを撮像してルシフェラーゼ発現を判定した。撮像の20分前に、マウスにD-ルシフェリン溶液を150mg/kgで腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II撮像システム(Perkin Elmer)を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束(光子/秒)として測定した。

30

【2003】

表111に示されるように、すべてのルシフェラーゼmRNA修飾化学組成(組み合わせで)が、インビボ活性を示した。さらに、修飾mRNA(N4-アセチルシチジンまたは5メチルシチジンを有する)におけるN1-メチル-シュードウリジンの存在は、シュードウリジンを有するものを用いて試験した同じ組み合わせよりも高い発現を示した。総合すると、これらのデータは、N1-メチル-シュードウリジン含有ルシフェラーゼmRNAが、単独で使用される(表110)か、または他の修飾ヌクレオチドと組み合わせで使用される(表111)かにかかわらず、インビボでのタンパク質発現の向上をもたらすことを示す。

40

【2004】

表111. ルシフェラーゼスクリーニングの組み合わせ

【2005】

【表 0 1 1 1】

mRNA	化学修飾	ルシフェラーゼ発現(光子/秒)
ルシフェラーゼ	N1-アセチルシトシン/シュードウリジン	4.18E+06
ルシフェラーゼ	N1-アセチルシトシン/5-メチルシュードウリジン	2.88E+07
ルシフェラーゼ	5-メチルシトシン/5-メチルウリジン	3.48E+07
ルシフェラーゼ	5-メチルシトシン/5-メチルウリジン	1.44E+07
ルシフェラーゼ	5-メチルシトシン/ウリジンの50%が2-チオウリジンで置換されている	2.39E+06
ルシフェラーゼ	5-メチルシトシン/シュードウリジン	2.36E+07
ルシフェラーゼ	5-メチルシトシン/5-メチルシュードウリジン	4.15E+07
PBS	なし	3.59E+05

10

【 2 0 0 6 】

実施例 7 2 . B J 線維芽細胞における自然免疫応答

ヒト初代包皮線維芽細胞 (B J 線維芽細胞) を、 American Type Culture Collection (ATCC) (カタログ番号 CRL - 2 5 2 2) から入手し、 5 % CO₂ 下において 3 7 °C で 1 0 % ウシ胎児血清を補充したイーグル最小必須培地 (ATCC、カタログ番号 3 0 - 2 0 0 3) で成長させる。 B J 線維芽細胞を、 0 . 5 mL の培養培地中、 1 ウェル当たり 1 3 0 , 0 0 0 の細胞密度で 2 4 ウェルプレートに播種する。 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された (Gen 1) か、または 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾された (Gen 2)、 2 5 0 ng の修飾 G - C S F mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、製造業者のプロトコルに従って Lipofectamine 2 0 0 0 (Invitrogen、カタログ番号 1 1 6 6 8 - 0 1 9) を用いてトランスフェクトする。対照試料である Lipofectamine 2 0 0 0 および未修飾 G - C S F mRNA (天然の G - C S F) もトランスフェクトする。細胞は、 5 日間連続でトランスフェクトする。トランスフェクション複合体を、各回のトランスフェクションの 4 時間に取り出す。

20

【 2 0 0 7 】

培養上清を、製造業者のプロトコルに従って毎日 ELISA によりトランスフェクション後に、分泌された G - C S F (R & D Systems、カタログ DC S 5 0)、腫瘍壊死因子 (TNF - α)、およびインターフェロン (IFN - γ) についてアッセイする。細胞を、初回トランスフェクションの 6 時間および 1 8 時間後に、ならびにその後は 1 日おきに、 CELL TITER GLO (登録商標) (Promega、カタログ番号 G 7 5 7 0) を用いて生存率について分析する。収集した細胞と同時に、全 RNA を単離し、製造業者のプロトコルに従って RNA EASY マイクロキット (カタログ番号 7 4 0 0 4) を用いて DNASE (登録商標) で処理する。 1 0 0 ng の全 RNA を、製造業者のプロトコルに従って High Capacity cDNA Reverse Transcription キット (Applied Biosystems、カタログ番号 4 3 6 8 8 1 4) を用いて cDNA 合成に使用する。次いで、 cDNA を、製造業者のプロトコルに従って Biorad CFX 3 8 4 機器において Sybr Green を用いて定量的リアルタイム PCR によって自然免疫応答遺伝子の発現について分析する。

30

40

【 2 0 0 8 】

実施例 7 3 . 野生型 T 7 ポリメラーゼによるインビトロ転写

ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) および G - C S F mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、前述のように野生型 T 7 ポリメラーゼを用いて表 1 1 2 ~ 表 1 1 5 に列挙される異なる化学組成および化学組成の組み合わせで完全に修飾した。

50

【2009】

翻訳反応物質の収率を、分光光度測定 (spectrophotometric measurement) (OD260) によって判定し、ルシフェラーゼの収率を表112に示し、G-CSFを表114に示す。

【2010】

ルシフェラーゼおよびG-CSF修飾mRNAを酵素キャッピング反応に供し、各修飾mRNAのキャッピング反応を分光光度測定(OD260)により収量を評価し、正確な大きさを、バイオアナライザーを用いて評価した。ルシフェラーゼのキャッピング反応による収率を表113に示し、G-CSFは表115に示す。

【2011】

表112. ルシフェラーゼのインビトロ転写化学組成

【2012】

【表0112】

化学修飾	収量 (ng)
5' メチルアデニン	0.99
5' メチルシチジン	1.29
NA アゼチルシチジン	1.0
5' ホルミルシチジン	0.59
シュードウリジン	2.0
NI メチル シュードウリジン	1.43
2' チオウリジン	1.56
5' メトキシウリジン	2.35
5' メチルウリジン	1.01
α-チオ シチジン	0.83
5 Br ウリジン (5BrU)	1.96
5(βカルボメトキシペンチル)ウリジン	0.89
5(β HEPTA(βニルアミノ)ウリジン	2.01
NA アゼチルシチジン/シュードウリジン	1.34
NA アゼチルシチジン/NI メチル シュードウリジン	1.26
5' メチルシチジン/5' メトキシウリジン	1.38
5' メチルシチジン/βヒセウリジン	0.12
5' メチルシチジン/5' メチルウリジン	2.97
5' メチルシチジン/ウリジンの半分が2' チオウリジンで修飾されている	1.59
5' メチルシチジン/αチオウリジン	0.90
5' メチルシチジン/シュードウリジン	1.83
5' メチルシチジン/NI メチル シュードウリジン	1.33

10

20

【2013】

表113. ルシフェラーゼ修飾mRNAのキャッピング化学組成および収量

【2014】

【表0113】

化学修飾	収量 (ng)
5' メチルシチジン	1.02
NA アゼチルシチジン	0.93
5' ホルミルシチジン	0.55
シュードウリジン	2.07
NI メチル シュードウリジン	1.27
2' チオウリジン	1.44
5' メトキシウリジン	2
5' メチルウリジン	0.8
α-チオ シチジン	0.74
6 Br ウリジン (6BrU)	1.29
5(βカルボメトキシペンチル)ウリジン	0.54
5(β HEPTA(βニルアミノ)ウリジン	1.59
NA アゼチルシチジン/シュードウリジン	0.99
NA アゼチルシチジン/NI メチル シュードウリジン	1.08
5' メチルシチジン/5' メトキシウリジン	1.13
5' メチルシチジン/5' メチルウリジン	1.08
5' メチルシチジン/ウリジンの半分が2' チオウリジンで修飾されている	1.2
5' メチルシチジン/αチオウリジン	1.27
5' メチルシチジン/シュードウリジン	1.19
5' メチルシチジン/NI メチル シュードウリジン	1.04

30

40

【2015】

表114. G-CSF修飾mRNAのインビトロ転写化学組成および収量

【2016】

【表 0 1 1 4】

化学修飾	収量(%)
N6 メチルアデニン	1.57
5 メチルシチジン	2.05
N4 アセチルシチジン	3.13
5 ホルミルシチジン	1.44
シユードウリジン	4.1
N1 メチル シユードウリジン	3.24
2 チオウリジン	3.46
5 メトキソウリジン	2.57
5 メチルウリジン	4.27
4 チオウリジン	1.45
2' I ウリジン	0.96
α チオ シチジン	2.29
β D グアノシン	0.6
N1-メチルアデニン	0.63
5 Br ウリジン(5BrU)	1.08
5(2カルボメトキシビニル)ウリジン	1.8
5(3 HE(β)ヒドロキシル)ウリジン	2.09
N4 アセチルシチジン/シユードウリジン	1.72
N4 アセチルシチジン/N1 メチル シユードウリジン	1.37
5 メチルシチジン/5 メトキソウリジン	1.85
5 メチルシチジン/5 メチルウリジン	1.56
5 メチルシチジン/ウリジンの半分が2' チオウリジンで修飾されている	1.84
5 メチルシチジン/2' チオウリジン	2.53
5 メチルシチジン/シユードウリジン	0.63
N4 アセチルシチジン/2' チオウリジン	1.3
N4 アセチルシチジン/5' プリウリジン	1.37
5 メチルシチジン/N1 メチル シユードウリジン	1.25
N4 アセチルシチジン/シユードウリジン	2.24

10

【 2 0 1 7】

表 1 1 5 . G - C S F 修飾 mRNA のキャッピング化学組成および収量

【 2 0 1 8】

20

【表 0 1 1 5】

化学修飾	収量(%)
N6 メチルアデニン	1.94
5 メチルシチジン	1.08
N4 アセチルシチジン	2.73
5 ホルミルシチジン	0.95
シユードウリジン	3.88
N1 メチル シユードウリジン	2.58
2 チオウリジン	2.57
5 メトキソウリジン	2.05
5 メチルウリジン	3.58
4 チオウリジン	0.91
2' D ウリジン	0.54
α チオ シチジン	1.79
β D グアノシン	0.14
5-Br ウリジン(5BrU)	0.79
5(2カルボメトキシビニル)ウリジン	1.28
5(3 HE(β)ヒドロキシル)ウリジン	1.78
N4 アセチルシチジン/シユードウリジン	0.29
N4 アセチルシチジン/N1 メチル シユードウリジン	0.33
5 メチルシチジン/5 メトキソウリジン	0.91
5 メチルシチジン/5 メチルウリジン	0.61
5 メチルシチジン/ウリジンの半分が2' チオウリジンで修飾されている	1.24
5 メチルシチジン/シユードウリジン	1.08
N4 アセチルシチジン/2' チオウリジン	1.34
N4 アセチルシチジン/5' プリウリジン	1.22
5 メチルシチジン/N1 メチル シユードウリジン	1.56

30

【 2 0 1 9】

実施例 7 4 . 変異体 T 7 ポリメラーゼによるインビトロ転写

ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 6 0 又クレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) および G - C S F mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 又クレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、変異体 T 7 ポリメラーゼ (Durascibe (登録商標) T 7 Transcription キット (カタログ番号 DS 0 1 0 9 2 5) (Epicentre (登録商標) , Madison , WI) を用いて表 1 1 6 ~ 1 1 9 に列挙される異なる化学組成および化学組成の組み合わせで完全に修飾した。

40

【 2 0 2 0】

翻訳反応物質の収率を、分光光度測定 (OD 2 6 0) によって判定し、ルシフェラーゼの収量を表 1 1 6 に示し、G - C S F を表 1 1 8 に示す。

ルシフェラーゼおよび G - C S F 修飾 mRNA を酵素キャッピング反応に供し、各修飾

50

mRNAのキャッピング反応を分光光度測定(OD260)により収量を評価し、正確な大きさを、バイオアナライザーを用いて評価した。ルシフェラーゼのキャッピング反応による収量を表117に示し、G-C-S-Fを表119に示す。

【2021】

表116. ルシフェラーゼ修飾mRNAのインビトロ転写化学組成および収量

【2022】

【表0116】

化学修飾	収量(μg)
2'フルオロシトシン	71.4
2'フルオロウラジジン	57.5
5-メチルシトシン/シユードウリジン、試験A	26.4
5-メチルシトシン/N1-メチルシユードウリジン、試験A	73.3
N1-アセチルシチジン/2-フルオロウリジン	202.2
5-メチルシチジン/2-フルオロウリジン	131.9
2'フルオロシトシン/シユードウリジン	119.3
2-フルオロシトシン/N1-メチルシユードウリジン	107.0
2-フルオロコシトシン/2-チオウリジン	34.7
2'フルオロシトシン/5-ブロモウリジン	81.0
2'フルオロシトシン/2-フルオロウリジン	80.4
2'フルオログアニン/5-メチルシトシン	81.2
2'フルオログアニン/5-メチルシトシン/シユードウリジン	65.0
2'フルオログアニン/5-メチルシチジン/N1-メチルシユードウリジン	41.2
2'フルオログアニン/シユードウリジン	79.1
2'フルオログアニン/N1-メチルシユードウリジン	74.6
5-メチルシチジン/シユードウリジン、試験B	91.8
5-メチルシチジン/N1-メチルシユードウリジン、試験B	72.4
2'フルイログアニン	190.98

10

【2023】

表117. ルシフェラーゼ修飾mRNAのキャッピング化学組成および収量

【2024】

【表0117】

化学修飾	収量(μg)
2'フルオロシトシン	19.2
2'フルオロウラジジン	16.7
5-メチルシトシン/シユードウリジン、試験A	7.0
5-メチルシトシン/N1-メチルシユードウリジン、試験A	21.5
N1-アセチルシチジン/2-フルオロウリジン	47.5
5-メチルシチジン/2-フルオロウリジン	53.2
2'フルオロシトシン/シユードウリジン	58.4
2'フルオロシトシン/N1-メチルシユードウリジン	26.2
2-フルオロシトシン/2-チオウリジン	12.9
2-フルオロコシトシン/5-ブロモウリジン	26.5
2'フルオロシトシン/2-フルオロウリジン	35.7
2'フルオログアニン/5-メチルシトシン	24.7
2'フルオログアニン/5-メチルシトシン/シユードウリジン	32.3
2'フルオログアニン/5-メチルシチジン/N1-メチルシユードウリジン	31.3
2'フルオログアニン/シユードウリジン	20.9
2'フルオログアニン/N1-メチルシユードウリジン	29.8
5-メチルシチジン/シユードウリジン、試験B	58.2
5-メチルシチジン/N1-メチルシユードウリジン、試験B	44.4

30

【2025】

表118. G-C-S-F修飾mRNAインビトロ転写化学組成および収量

【2026】

【表 0 1 1 8】

化学修飾	収量(μg)
2'フルオロシトシン	56.5
2'フルオロウリジン	79.4
5-メチルシトシン/シユードウリジン、試験A	21.2
5-メチルシトシン/N1-メチル-シユードウリジン、試験A	77.4
N1-アセチルシチジン/2-フルオロウリジン	168.6
5-メチルシチジン/2-フルオロウリジン	134.7
2'フルオロシトシン/シユードウリジン	97.8
2'フルオロシトシン/N1-メチル-シユードウリジン	103.1
2-フルオロシトシン/2-チオウリジン	58.8
2-フルオロシトシン/5-ブロモウリジン	88.8
2'フルオロシトシン/2'フルオロウリジン	93.9
2-フルオログアニン/5-メチルシトシン	97.3
2'フルオログアニン/5-メチルシトシン/シユードウリジン	96.0
2-フルオログアニン/5-メチルシチジン/N1-メチル-シユードウリジン	82.0
2'フルオログアニン/シユードウリジン	68.0
2'フルオログアニン/N1-メチル-シユードウリジン	59.3
5-メチルシチジン/シユードウリジン、試験B	58.7
5-メチルシチジン/N1-メチル-シユードウリジン、試験B	78.0

10

【 2 0 2 7】

表 1 1 9 . G - C S F 修飾 mRNA のキャッピング化学組成および収量

【 2 0 2 8】

【表 0 1 1 9】

化学修飾	収量(μg)
2'フルオロシトシン	16.9
2'フルオロウリジン	17.0
5-メチルシトシン/シユードウリジン、試験A	10.6
5-メチルシトシン/N1-メチル-シユードウリジン、試験A	22.7
N1-アセチルシチジン/2-フルオロウリジン	19.9
5-メチルシチジン/2-フルオロウリジン	21.3
2'フルオロシトシン/シユードウリジン	65.2
2-フルオロシトシン/N1-メチル-シユードウリジン	58.9
2-フルオロシトシン/2-チオウリジン	41.2
2-フルオロシトシン/5-ブロモウリジン	35.8
2'フルオロシトシン/2'フルオロウリジン	36.7
2-フルオログアニン/5-メチルシトシン	36.6
2-フルオログアニン/5-メチルシトシン/シユードウリジン	37.3
2'フルオログアニン/5-メチルシチジン/N1-メチル-シユードウリジン	30.7
2'フルオログアニン/シユードウリジン	29.0
2'フルオログアニン/N1-メチル-シユードウリジン	22.7
5-メチルシチジン/シユードウリジン、試験B	60.4
5-メチルシチジン/N1-メチル-シユードウリジン、試験B	33.0

20

【 2 0 2 9】

実施例 7 5 . 2' O - メチルおよび 2' フルオロ化合物

ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1) を、表 1 2 0 の化学組成で完全に修飾された形態として生成し、変異体 T 7 ポリメラーゼ (D u r a s c r i b e (登録商標) T 7 T r a n s c r i p t i o n キット (カタログ番号 D S 0 1 0 9 2 5) (E p i c e n t r e (登録商標) , M a d i s o n , W I) を用いて転写した。2'フルオロ含有 mRNA を D u r a s c r i b e T 7 を用いて作製したが、2' Oメチル含有 mRNA は D u r a s c r i b e T 7 を用いて転写することができなかった。

30

【 2 0 3 0】

2' Oメチル修飾 mRNA の組み込みは、他の変異体 T 7 ポリメラーゼを用いて達成することが可能であり得る (それぞれの内容が参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、N a t B i o t e c h n o l . (2 0 0 4) 2 2 : 1 1 5 5 - 1 1 6 0、N u c l e i c A c i d s R e s . (2 0 0 2) 3 0 : e 1 3 8)、または米国特許第 7 , 3 0 9 , 5 7 0 号)。あるいは、2' OMe 修飾は、酵素的手段を用いて転写後に導入することができる。

40

【 2 0 3 1】

糖の 2' 基への修飾の導入は、多数の潜在的利点を有する。2'フルオロ置換のような 2' OMe 置換は、ヌクレアーゼから保護することが既知であり、また、s i R N A およびアンチセンスといった他の核酸に組み込まれると、自然免疫認識を廃止することが示さ

50

れている（その全体が組み込まれる、Crooke, ed. Antisense Drug Technology, 2nd edition; Boca Raton: CRC press）。

【2032】

次いで、2'フルオロ修飾mRNAをHeLa細胞にトランスフェクトして、細胞環境におけるタンパク質産生を評価し、同じmRNAを細胞不含ウサギ網状赤血球系においても評価した。未修飾ルシフェラーゼ（天然ルシフェラーゼ）対照を、両方の転写実験に使用し、未処理または擬似トランスフェクト（Lipofectamine 2000単独）対照もHeLaトランスフェクションについて評価し、RNAなしの対照をウサギ網状ライセート（reticulysate）について分析した。

10

【2033】

HeLaトランスフェクション実験については、トランスフェクションの前日に、20,000のHeLa細胞（ATCC番号CCL-2; Manassas, VA）を、トリプシン-EDTA溶液（Life Technologies, Grand Island, NY）での処理によって収集し、96ウェル細胞培養プレート（Corning, Manassas, VA）においてウェル毎に総体積100 μ LのEMEM培地（10% FCSおよび1倍Glutamaxを補充）に播種した。細胞を、5% CO₂ 雰囲気下で一晩、37 $^{\circ}$ Cで成長させた。翌日、表120に記載の化学修飾を有する83 ngの2'フルオロ含有ルシフェラーゼ修飾RNA（mRNA配列は配列番号33907に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1）を、10 μ Lの最終体積のOPTI-MEM（Life Technologies, Grand Island, NY）に希釈した。Lipofectamine 2000（Life Technologies, Grand Island, NY）をトランスフェクション試薬として使用し、0.2 μ Lを、10 μ Lの最終体積のOPTI-MEM中に希釈した。室温で5分間のインキュベーションの後、両方の溶液を合わせ、室温でさらに15分間インキュベートした。次いで、20 μ Lの合わせた溶液を、HeLa細胞を含有する100 μ Lの細胞培養培地に添加し、室温でインキュベートした。18~22時間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼを発現する細胞を、製造業者の指示に従って100 μ LのPassive Lysis Buffer（Promega, Madison, WI）で溶解した。ライセートのアリコート白色不透明ポリスチレン96ウェルプレート（Corning, Manassas, VA）に移し、100 μ Lの完全ルシフェラーゼアッセイ溶液（Promega, Madison, WI）と合わせた。ライセートの体積を、最も強いシグナルを生成する試料について1ウェル当たり2百万を超える発光量が検出されなくなるまで調節または希釈し、試験した各化学組成についてのRLUを表120に示す。プレートリーダーはBioTek Synergy H1（BioTek, Winooski, VT）であった。試薬を用いないプレートのバックグラウンドシグナルは、1ウェル当たり約200の相対発光量であった。

20

30

【2034】

ウサギ網状赤血球ライセートアッセイについては、2'-フルオロ含有ルシフェラーゼmRNAを、滅菌のヌクレアーゼ不含水中で10 μ L中250 ngの最終量に希釈し、40 μ Lの新たに調製したウサギ網状赤血球ライセートに添加し、インビトロ翻訳反応を、乾式加熱ブロックにおいて30 $^{\circ}$ Cで標準的な1.5 mLのポリプロピレン反応管（Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA）中で行った。翻訳アッセイを、製造業者の指示に従ってRabbit Reticulocyte Lysate（ヌクレアーゼ処理）キット（Promega, Madison, WI）を用いて行った。反応緩衝液に、提供されたロイシンまたはメチオニンのいずれかが欠けたアミノ酸ストック溶液の1対1混合物を補充し、結果的に両方のアミノ酸を十分な量で含有する反応混合物が効果的なインビトロ翻訳を行えるようにした。60分間のインキュベーションの後、反応管を氷上に置くことによって反応を停止させた。

40

【2035】

50

ルシフェラーゼ修飾RNAを含有するインビトロ翻訳反応物のアリコート、白色不透明ポリスチレン96-ウェルプレート(Corning, Manassas, VA)に移し、100 μ Lの完全ルシフェラーゼアッセイ溶液(Promega, Madison, WI)と合わせた。インビトロ翻訳反応物の量を、最も強いシグナルを生成する試料について1ウェル当たり2百万を超える相対発光量(RLU)が検出されなくなるまで調節または希釈し、各化学組成に対するRLUを表121に示す。プレートリーダーは、BioTek Synergy H1(BioTek, Winooski, VT)であった。試薬を用いないプレートのバックグラウンドシグナルは、1ウェル当たり約160の相対発光量であった。

【2036】

表120および表121に見ることができるよう、複数の2'フルオロ含有化合物が、インビトロで活性であり、ルシフェラーゼタンパク質を産生する。

表120. HeLa細胞

【2037】

【表0120】

化学修飾	濃度 (ng/ml)	体積 (μ L)	収率 (ng)	RLU
2' フルオロアデニン	381.96	500	190.98	388.5
2' フルゴコシトシン	654.56	500	327.28	2420
2' フルゴグアニン	541.795	500	270.90	11,705.5
2' フルゴウリジン	444.005	500	222.00	6767.5
天然ルシフェラーゼ	該当なし	該当なし	該当なし	133,853.5
擬似	該当なし	該当なし	該当なし	340
未処理	該当なし	該当なし	該当なし	238

【2038】

表121. ウサギ網状ライセート

【2039】

10

20

【表 0 1 2 1】

化学修飾	RLU
2' フルオロアデノシン	162
2' フルオロシトシン	208
2' フルオログアニン	371, 509
2' フルオロウリジン	258
天然ルシフェラーゼ	2, 159, 968
RNAなし	156

10

20

30

【2040】

実施例76. 修飾の組み合わせを用いたHeLa細胞におけるルシフェラーゼ
他の修飾と組み合わせた2'フルオロ修飾mRNAの使用を評価するために、一連のmRNAを、実施例75に記載されるように、野生型T7ポリメラーゼ(フルオロ不含化合物)または変異体T7ポリメラーゼ(フルオロ(fluoro)含有化合物)のいずれかを用いて転写した。すべての修飾mRNAを、HeLa細胞におけるインビトロトランスフェクションによって試験した。

40

【2041】

トランスフェクションの前日に、20,000のHeLa細胞(ATCC番号CCL-2; Manassas, VA)を、トリプシン-EDTA溶液(Life Technologies, Grand Island, NY)での処理によって収集し、96ウェル細胞培養プレート(Corning, Manassas, VA)においてウェル毎に総体積

50

100 μ LのEMEM培地(10% FCSおよび1倍Glutamaxを補充)に播種した。細胞を、5% CO₂ 雰囲気下で一晩、37°Cで成長させた。翌日、表122に記載の化学修飾を有する83 ngのルシフェラーゼ修飾RNA(mRNA配列は配列番号33907に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ1)を、10 μ Lの最終体積のOPTI-MEM(Life Technologies, Grand Island, NY)中に希釈した。

【2042】

Lipofectamine 2000(Life Technologies, Grand Island, NY)をトランスフェクション試薬として使用し、0.2 μ Lを、10 μ Lの最終体積のOPTI-MEM中に希釈した。室温で5分間のインキュベーションの後、両方の溶液を合わせ、室温でさらに15分間インキュベートした。次いで、20 μ Lの合わせた溶液を、HeLa細胞を含有する100 μ Lの細胞培養培地に添加し、室温でインキュベートした。

10

【2043】

18~22時間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼを発現する細胞を、製造業者の指示に従って100 μ LのPassive Lysis Buffer(Promega, Madison, WI)で溶解した。ライセートのアリコート白色不透明ポリスチレン96ウェルプレート(Corning, Manassas, VA)に移し、100 μ Lの完全ルシフェラーゼアッセイ溶液(Promega, Madison, WI)と合わせた。ライセートの体積を、最も強いシグナルを生成する試料について1ウェル当たり2百万を超える発光量が検出されなくなるまで調節または希釈し、試験した各化学組成についてのRLUを表122に示す。プレートリーダーは、BioTek Synergy H1(BioTek, Winooski, VT)であった。試薬を用いないプレートのバックグラウンドシグナルは、1ウェル当たり約200の相対発光量であった。

20

【2044】

表122から明らかのように、すべてのフルオロ不含化合物および多数の2'フルオロ修飾を含有する組み合わせを含む、ほとんどの組み合わせの修飾が、mRNAによる機能的ルシフェラーゼタンパク質の産生をもたらした。

【2045】

表122. ルシフェラーゼ

30

【2046】

【表 0 1 2 2】

化学修飾	331
M1 アセチルシチジン/シユードウリジン	113, 796
M1-アセチルシチジン/A1-メチルシユードウリジン	316, 326
5-メチルシチジン/5-メトキシウリジン	24, 948
5-メチルシチジン/5-メチルウリジン	43, 675
5-メチルシチジン/ウリジンの半分が50%2-チオウリジンで修飾されている	41, 601
5-メチルシチジン/2-チオウリジン	1, 192
5-メチルシチジン/シユードウリジン	54, 035
5-メチルシチジン/N1-メチルシユードウリジン	152, 151
M1 アセチルシチジン/2'-フルオロウリジントリホスフェート	288
5-メチルシチジン/2'-フルオロウリジントリホスフェート	269
2'-フルオロシトシントリホスフェート/シユードウリジン	260
2'-フルオロシトシントリホスフェート/A1-メチルシユードウリジン	412
2'-フルオロシトシントリホスフェート/2-チオウリジン	427
2'-フルオロシトシントリホスフェート/5-ブロモウリジン	253
2'-フルオロシトシントリホスフェート/2'-フルオロウリジントリホスフェート	184
2'-フルオログアニュートリホスフェート/5-メチルシチジン	321
2'-フルオログアニュートリホスフェート/5-メチルシチジン/シユードウリジン	207
2'-フルオログアニン/5-メチルシチジン/N1-メチルシユードウリジン	235
2'-フルオログアニン/シユードウリジン	218
2'-フルオログアニン/A1-メチルシユードウリジン	247
5-メチルシチジン/シユードウリジン、試験A	13, 833
5-メチルシチジン/N1-メチルシユードウリジン、試験A	598
2'-フルオロシトシントリホスフェート	201
2'-フルオロウリジントリホスフェート	365
5-メチルシチジン/シユードウリジン、試験B	115, 401
5-メチルシチジン/N1-メチルシユードウリジン、試験B	21, 034
天然ルシフェラーゼ	30, 801
未処理	344
擬似	262

10

20

【 2 0 4 7 】

実施例 7 7 . G - C S F インビトロ転写

第 2 のオープンリーディングフレームに関連して、すべての異なる化学修飾の活性を評価するために、ルシフェラーゼ mRNA、ヒト G - C S F mRNA を用いて既に行った実験を再現した。G - C S F mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、野生型 T 7 ポリメラーゼ (すべてのフルオロ不含化合物) または変異体 T 7 ポリメラーゼ (すべてのフルオロ含有化合物) を用いて、表 1 2 4 および 1 2 5 の化学組成で完全に修飾した。変異体 T 7 ポリメラーゼは、市販入手した (Durascribe (登録商標) T 7 Transcription キット (カタログ番号 D S 0 1 0 9 2 5) (Epicentre (登録商標) , Madison , WI) 。

30

【 2 0 4 8 】

表 1 2 4 および表 1 2 5 の修飾 RNA を、示されるように、HeLa 細胞にインビトロでトランスフェクトしたか、またはウサギ網状ライセート (2 5 0 ng の修飾 mRNA) に添加した。対照である未処理、擬似トランスフェクト (トランスフェクション試薬のみ) 、 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチル - シユードウリジンで完全に修飾された G - C S F 、または 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシユードウリジンで完全に修飾されたルシフェラーゼ対照 (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) も分析した。G - C S F タンパク質の発現を ELISA によって判定し、値を表 1 2 4 および 1 2 5 に示す。表 1 2 4 において、「NT」は未試験を意味する。

40

【 2 0 4 9 】

表 1 2 4 に示されるように、すべてではないが多数の化学修飾が、ヒト G - C S F タンパク質産生をもたらした。細胞に基づく翻訳系および細胞不含の翻訳系によるこれらの結果は、非常によく相関し、同じ修飾が通常いずれの系においても機能するかまたは機能しない。1 つの注目すべき例外は、5 - ホルミルシチジン修飾 G - C S F mRNA であり、これは、細胞不含の翻訳系では機能したが、HeLa 細胞に基づくトランスフェクション系では機能しなかった。2 つのアッセイ間の同様の差異が、5 - ホルミルシチジン修飾ルシフェラーゼ mRNA でも見られた。

50

【 2 0 5 0 】

表 1 2 5 に示されるように、すべてではないが多数の G - C S F mRNA 修飾化学組成（組み合わせて使用する場合）が、インビボ活性を示した。さらに、修飾 mRNA（N4 - アセチルシチジンまたは 5 メチルシチジンを有する）における N1 - メチル - シュードウリジンの存在は、シュードウリジンを有するものを用いて試験した同じ組み合わせよりも高い発現を示した。総合すると、これらのデータは、N1 - メチル - シュードウリジン含有 G - C S F mRNA が、インビトロでのタンパク質発現の向上をもたらすことを示す。

【 2 0 5 1 】

表 1 2 4 . G - C S F 発現

10

【 2 0 5 2 】

【表 0 1 2 4 】

化学修飾	G-CSFタンパク質 (pg/mL) HeLa細胞	G-CSFタンパク質 (pg/mL) ウサギ網状ライセート 細胞
シュードウリジン	1, 150, 909	147, 875
5-メチルウリジン	347, 045	147, 250
2-チオウリジン	417, 273	18, 375
N1-メチルシュードウリジン	NT	230, 000
4-チオウリジン	107, 273	52, 375
5-メトキシウリジン	1, 715, 909	201, 750
5-メチルシトシン/シュードウリジン、試験A	609, 545	119, 750
5-メチルシトシン/N1-メチル-シュードウリジン、試験A	1, 534, 318	110, 500
2'-フルオロ-グアノシン	11, 818	0
2'-フルオロ-ウリジン	60, 455	0
5-メチルシトシン/シュードウリジン、試験B	358, 182	57, 875
5-メチルシトシン/N1-メチル-シュードウリジン、試験B	1, 568, 636	76, 750
5-プロモ-ウリジン	186, 591	72, 000
5-(2カルボメトキシビニル)ウリジン	1, 364	0
5-[3(1-E-プロペニルアミノ)ウリジン	27, 955	32, 625
α-チオ-シチジン	120, 455	42, 625
5-メチルシトシン/シュードウリジン、試験C	882, 500	49, 250
N1-メチル-アデノシン	4, 773	0
N6-メチル-アデノシン	1, 591	0
5-メチル-シチジン	646, 591	79, 375
N4-アセチルシチジン	39, 545	8, 000
5-ホルミル-シチジン	0	24, 000
5-メチルシトシン/シュードウリジン、試験D	87, 045	47, 750
5-メチルシトシン/N1-メチル-シュードウリジン、試験D	1, 168, 864	97, 125
擬似	909	682
未処理	0	0
5-メチルシトシン/N1-メチル-シュードウリジン、対照	1, 106, 591	NT
ルシフェラーゼ対照	NT	0

20

30

40

【 2 0 5 3 】

50

表 1 2 5 . H e L a 細胞における組み合わせ化学組成
 【 2 0 5 4 】
 【 表 0 1 2 5 】

化学修飾	G-CSFタンパク質 (pg/mL) HeLa細胞
N4-アセチルシチジン/シュードウリジン	537, 273
N4-アセチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン	1, 091, 818
5-メチルシチジン/5-メトキシウリジン	516, 136
5-メチルシチジン/5-プロモウリジン	48, 864
5-メチルシチジン/5-メチルウリジン	207, 500
5-メチルシチジン/2-チオウリジン	33, 409
N4-アセチルシチジン/5-プロモウリジン	211, 591
N4-アセチルシチジン/2-チオウリジン	46, 136
5-メチルシチジン/シュードウリジン	301, 364
5-メチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン	1, 017, 727
N4-アセチルシチジン/2'フルオロウリジントリホスフェート	62, 273
5-メチルシチジン/2'フルオロウリジントリホスフェート	49, 318
2'フルオロシチントリホスフェート/シュードウリジン	7, 955
2'フルオロシチントリホスフェート/N1-メチル-シュードウリジン	1, 364
2'フルオロシチントリホスフェート/2-チオウリジン	0
2'フルオロシチントリホスフェート/5-プロモウリジン	1, 818
2'フルオロシチントリホスフェート/2'フルオロウリジントリホスフェート	909
2'フルオログuanidylトリホスフェート/5-メチルシチジン	0
2'フルオログuanidylトリホスフェート/5-メチルシチジン/シュードウリジン	0
2'フルオログuanidylトリホスフェート/5-メチルシチジン/N1メチル-シュードウリジン	1, 818
2'フルオログuanidylトリホスフェート/シュードウリジン	1, 136
2'フルオログuanidylトリホスフェート/2'フルオロシチントリホスフェート/N1-メチル-シュードウリジン	0
5-メチルシチジン/シュードウリジン	617, 727
5-メチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン	747, 045
5-メチルシチジン/シュードウリジン	475, 455
5-メチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン	689, 091
5-メチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン、対照1	848, 409
5-メチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン、対照2	581, 818
擬似	682
未処理	0
ルシフェラーゼ2'フルオロシチントリホスフェート	0
ルシフェラーゼ2'フルオロウリジントリホスフェート	0

10

20

30

40

【 2 0 5 5 】

実施例 7 8 . 化学組成のスクリーニング

以下に列挙される表 (表 1 2 6 ~ 1 2 8) は、前述の実施例に提示された様々な化合物を用いたインビトロおよびインビボのスクリーニングデータの大部分を要約する。良好な相関性が、細胞に基づく翻訳アッセイと細胞不含の翻訳アッセイとの間に存在する。同じ化学置換は、通常、ルシフェラーゼまたは G - C S F mRNA について試験したかにかかわらず、良好な一貫性を示す。最後に、N 1 - メチル - シュードウリジン含有 mRNA は、インビトロおよびインビボで、検出可能なサイトカイン刺激をほとんどまたは全く伴わずに、非常に高いレベルのタンパク質発現を示し、インビトロおよびインビボの両方で、シュードウリジンを含有する mRNA よりも優れている。

50

【2056】

ルシフェラーゼmRNA (mRNA配列は配列番号33907に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1) およびG-CSF mRNA (mRNA配列は配列番号33897に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1) を、表126および127に記載の天然もしくは非天然の化学組成、または表128に記載の化学組成の組み合わせで修飾し、本明細書に記載の方法を用いて試験した。

【2057】

表126および表127において、「*」は変異体T7ポリメラーゼ (Durascrive (登録商標) T7 Transcriptionキット (カタログ番号DS010925) (Epicentre (登録商標), Madison, WI) を用いたインビトロ転写反応を指す; 「**」は変異体T7ポリメラーゼ (Durascrive (登録商標) T7 Transcriptionキット (カタログ番号DS010925) (Epicentre (登録商標), Madison, WI) を用いたインビトロ転写反応の結果を指す; 「***」は細胞不含翻訳 (ウサギ網状赤血球ライセート) で見られた産生を指す; HeLaのタンパク質産生は、「+」、「+/-」、および「-」で判定する; G-CSF PBMCについて言及する場合、「++++」は、6,000 pg/mLを上回るG-CSFを意味し、「+++」は、3,000 pg/mLを上回るG-CSFを意味し、「++」は1,500 pg/mLを上回るG-CSFを意味し、「+」は300 pg/mLを上回るG-CSFを意味し、「+/-」は150~300 pg/mLのG-CSFを意味し、バックグラウンドは、約110 pg/mLであった; サイトカインPBMCについて言及する場合、「++++」は1,000 pg/mLを上回るインターフェロン (IFN-) を意味し、「+++」は600 pg/mLを上回るIFN- を意味し、「++」は300 pg/mLを上回るIFN- を意味し、「+」は100 pg/mLを上回るIFN- を意味し、「-」は100 pg/mLに満たないことを意味し、バックグラウンドは約70 pg/mLであった; ならびに「NT」は未試験を意味する。表1277において、タンパク質産生を、変異体T7ポリメラーゼ (Durascrive (登録商標) T7 Transcriptionキット (カタログ番号DS010925) (Epicentre (登録商標), Madison, WI) を用いて評価した。

10

20

30

【2058】

表126. 天然

【2059】

【表 0 1 2 6】

般名(符号)	IVT(uc)	IVT(G-SF)	タンパク質(Luc:tk)	タンパク質(G-CSF:HetLai)	タンパク質(G-CSF:PIBMC)	サイトカイン(G-CSF:PIBMC)	インビボタンパク質(Luc)	インビボタンパク質(G-CSF)
1-メチルアデニン(mA)	失敗	成功	NT	NT	NT	++	NT	NT
4-メチルアデニン(mA)	成功	成功	-	+/	+++	NT	NT	NT
2'-0-メチルアデニン(Am)	失敗*	実行せず	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5-メチルシチジン(mC)	成功	成功	+	-	+	++	+	NT
2'-0-メチルシチジン(Cm)	失敗*	実行せず	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2-チオシチジン(sC)	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4-アセチルシチジン(acC)	成功	成功	+	-	+/	+++	+	NT
5-ホルミルシチジン(fC)	成功	成功	***	***	-	+	NT	NT
2'-0-メチルグアノシン(Gm)	失敗*	実行せず	NT	NT	NT	NT	NT	NT
イノシン(I)	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
シヌ-ドウリジン(Y)	成功	成功	+	-	++	+	+	NT
5-メチルウリジン(mU)	成功	成功	+	-	+/	+	NT	NT
2'-0-メチルウリジン(Um)	失敗*	実行せず	NT	NT	NT	NT	NT	NT
1-メチルシュードウリジン(mY)	成功	成功	+	実行せず	+++	-	+	NT
2-チオウリジン(sU)	成功	成功	-	+	-	+	NT	NT
4-チオウリジン(sU)	失敗	成功	-	+/	++	NT	NT	NT
5-メトキシンウリジン(moU)	成功	成功	+	-	++	-	+	NT
3-メチルウリジン(mU)	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT

10

20

【 2 0 6 0】

表 1 2 7 . 非天然

【 2 0 6 1】

【表 0 1 2 7 - 1】

一般名	IVT(Luc)	IVT(G-CSF)	タンパク質(Luc;HeLa)	タンパク質(G-CSF;HeLa)	タンパク質(G-CSF;PBM C)	サイトカイン(G-CSF;PBM C)	インビボタンパク質(Luc)	インビボタンパク質(G-CSF)
2'-F-アラダノシン	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2'-F-アラアデノシン	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2'-F-アラシチジン	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2'-F-アラウリジン	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2'-F-グアノシン	失敗/成功**	成功/失敗**	***	+/-	-	+	+	NT
2'-F-アデノシン	失敗/成功**	失敗/成功**	-**	NT	NT	NT	NT	NT
2'-F-シチジン	失敗/成功**	失敗/成功**	***	NT	NT	NT	+	NT
2'-F-ウリジン	失敗/成功**	成功/成功**	***	+	+/-	+	-	NT
2'-OH-アラダノシン	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2'-OH-アラアデノシン	実行せず	実行せず	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2'-OH-アラシチジン	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2'-OH-アラウリジン	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5-Br-ウリジン	成功	成功	+	+	+	+	+	
5-(2-カルボメトキシピニル)ウリジン	成功	成功	-	-	+/-	-		
5-[3-(1-E-プロペニルアミノ)ウリ	成功	成功	-	+	+	-		

10

20

30

【 2 0 6 2 】

【表 0 1 2 7 - 2】

ジン(Chem 5 としても知 られる)								
N6-(19-アミ ノペンタオ キサノナデ シル)A	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
2-ジメチル アミノグア ノシン	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
6-アザ-シチ ジン	失敗	失敗	NT	NT	NT	NT	NT	NT
a-チオ-シチ ジン	成功	成功	+	+	+/-	+++	NT	NT
シュード-イ ソシチジン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5-ヨード-ウ リジン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
a-チオ-ウリ ジン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
6-アザ-ウリ ジン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
デオキシ-チ ミジン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
a-チオグア ノシン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
8-オキソ-グ アノシン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
06-メチル グアノシン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
7-デアザ-グ アノシン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
6-クロロ-ブ リン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
a-チオ-アデ ノシン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
7-デアザ-ア デノシン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5-ヨード-シ チジン	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

10

20

30

【2063】

表 1 2 8 において、HeLa のタンパク質産生は「+」、「+/-」、および「-」によって判定する；G-CSF PBMC に言及する際、「++++」は 6,000 pg/mL を上回る G-CSF を意味し、「+++」は 3,000 pg/mL を上回る G-CSF を意味し、「++」は 1,500 pg/mL を上回る G-CSF を意味し、「+」は 300 pg/mL を上回る G-CSF を意味し、「+/-」は 150 ~ 300 pg/mL の G-CSF を意味し、バックグラウンドは約 110 pg/mL であった；サイトカイン PBMC に言及する際、「++++」は 1,000 pg/mL を上回るインターフェロン (IFN-) を意味し、「+++」は 600 pg/mL を上回る IFN- を意味し、「++」は 300 pg/mL を上回る IFN- を意味し、「+」は 100 pg/mL を上回る IFN- を意味し、「-」は 100 pg/mL 未満を意味し、バックグラウンドは約 70 pg/mL であった；「WT」は野生型 T7 ポリメラーゼをさし、「MT」は変

40

50

異体 T7 ポリメラーゼ (Durascribe (登録商標) T7 Transcription Kit (カタログ番号 DS010925) (Epicentre (登録商標), Madison, WI) を指し、「NT」は未試験を意味する。

【2064】

表 128 . 組み合わせの化学組成

【2065】

【表 0128 - 1】

シチジン類似体	ウリジン類似体	プリン	IVT (Luc)	IVT (G-CSF)	タンパク質 (Luc;HeLa)	タンパク質 (G-CSF;HeLa)	タンパク質 (G-CSF;PBMC)	サイトカイン (G-CSF;PBMC)	インビボタンパク質 (Luc)
N4-アセチルシチジン	シュードウリジン	A, G	成功 WT	成功 WT	+	+	NT	NT	+
N4-アセチルシチジン	N1-メチルシュードウリジン	A, G	成功 WT	成功 WT	+	+	NT	NT	+
5-メチルシチジン	5-メトキシウリジン	A, G	成功 WT	成功 WT	+	+	NT	NT	+
5-メチルシチジン	5-プロモウリジン	A, G	成功 WT	成功 WT	実行せず	+	NT	NT	
5-メチルシチジン	5-メチルウリジン	A, G	成功 WT	成功 WT	+	+	NT	NT	+
5-メチルシチジン	50%2-チオウリジン、50%ウリジン	A, G	成功 WT	成功 WT	+	NT	NT	NT	+
5-メチルシチジン	100%2-チオウリジン	A, G	成功 WT	成功 WT	-	+	NT	NT	
5-メチルシチジン	シュードウリジン	A, G	成功 WT	成功 WT	+	+	++	+	+
5-メチルシチジン	N1-メチルシュードウリジン	A, G	成功 WT	成功 WT	+	+	++++	-	+
N4-アセチルシチジン	2-チオウリジン	A, G	実行せず	成功 WT	実行せず	+	NT	NT	NT

10

20

30

40

【2066】

【表 0 1 2 8 - 2】

N4-アセチルシチジン	5-プロモウリジン	A、G	実行せず	成功WT	実行せず	+	NT	NT	NT
N4-アセチルシチジン	2フルオロウリジントリホスフェート	A、G	成功	成功	-	+	NT	NT	NT
5-メチルシチジン	2フルオロウリジントリホスフェート	A、G	成功	成功	-	+	NT	NT	NT
2フルオロシントリホスフェート	シュードウリジン	A、G	成功	成功	-	+	NT	NT	NT
2フルオロシントリホスフェート	N1-メチル-シュードウリジン	A、G	成功	成功	-	+/-	NT	NT	NT
2フルオロシントリホスフェート	2-チオウリジン	A、G	成功	成功	-	-	NT	NT	NT
2フルオロシントリホスフェート	5-プロモウリジン	A、G	成功	成功	-	+/-	NT	NT	NT
2フルオロシントリホスフェート	2フルオロウリジン	A、G	成功	成功	-	+/-	NT	NT	NT

10

20

30

【 2 0 6 7 】

【表 0 1 2 8 - 3】

リホスフェート	リホスフェート									
5-メチルシチジン	ウリジン	A、2フルオロGTP	成功	成功	-	-	NT	NT	NT	
5-メチルシチジン	シュードウリジン	A、2フルオロGTP	成功	成功	-	-	NT	NT	NT	
5-メチルシチジン	N1-メチル-シュードウリジン	A、2フルオロGTP	成功	成功	-	+/-	NT	NT	NT	
2フルオロシントリホスフェート	シュードウリジン	A、2フルオロGTP	成功	成功	-	+/-	NT	NT	NT	
2フルオロシントリホスフェート	N1-メチル-シュードウリジン	A、2フルオロGTP	成功	成功	-	-	NT	NT	NT	

10

20

30

【2068】

実施例 79 . P B M C における 2 ' フルオロ化学

40

G - C S F 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 に示されない) の自然免疫応答を誘起する能力を、インターフェロン - (I F N -) および腫瘍壊死因子 - (T N F -) 産生を測定することによって判定した。インビトロ P B M C 培養の使用は、オリゴヌクレオチドの免疫刺激可能性を測定する一般的な方法であり (R o b b i n s e t a l . , O l i g o n u c l e o t i d e s 2 0 0 9 1 9 : 8 9 - 1 0 2) 、トランスフェクション方法を本明細書に記載する。特異的 E L I S A によって測定した経時的なインターフェロン - (I F N -) および腫瘍壊死因子 (T N F -) 産生の 2 または 3 人の別個の P B M C ドナーからの平均を表 1 2 9 に示す。対照の R 8 4 8 、 P (I) P (C) 、 L P S 、 および L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0 (

50

L2000)も分析した。

【2069】

自然免疫認識に関して、いずれの修飾mRNA化学組成も、陽性対照(R848、P(I)P(C))と比較してIFN- およびTNF- 産生を大幅に阻止したが、2'フルオロ化合物は、他の組み合わせと比べてもより低くIFN- およびTNF- 産生を低減させ、N4-アセチルシチジンの組み合わせは、サイトカインプロファイルを上昇させた。

【2070】

表129. IFN- およびTNF-

【2071】

【表0129-1】

10

	IFN- α : 3ドナー平均 (pg/mL)	TNF- α : 2ドナー平均 (pg/mL)
L2000	1	361
P(I)P(C)	482	544
R848	45	8,235
LPS	0	6,889
N4-アセチルシチジン/シュードウリジン	694	528
N4-アセチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン	307	283
5-メチルシチジン/5-メトキシウリジン	0	411
5-メチルシチジン/5-プロモウリジン	0	270
5-メチルシチジン/5-メチルウリジン	456	428
5-メチルシチジン/2-チオウリジン	274	277
N4-アセチルシチジン/2-チオウリジン	0	285
N4-アセチルシチジン/5-プロモウリジン	44	403
5-メチルシチジン/シュードウリジン	73	332
5-メチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン	31	280
N4-アセチルシチジン/2'フルオロウリジントリホスフェート	35	32
5-メチルシトジン(methylcytosine)/2'フルオロウリジントリホスフェート	24	0
2'フルオロシチジントリホスフェート/N1-メチル-シュードウリジン	0	11
2'フルオロシチジントリホスフェート/2-チオウリジン	0	0
2'フルオロシチジン/トリホスフェート5-プロモウリジン	12	2
2'フルオロシチジントリホスフェート/2'フルオロウリジントリホスフェート	11	0
2'フルオロシチジントリホスフェート/5-メチルシチジン	14	23
2'フルオロシチジントリホスフェート/5-メチルシチジン/シュードウリジン	6	21

20

30

40

【2072】

【表 0 1 2 9 - 2】

2' フルオロシチジントリホスフェート/5-メチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン	3	15
2' フルオロシチジントリホスフェート/シュードウリジン	0	4
2' フルオロシチジントリホスフェート/N1-メチル-シュードウリジン	6	20
5-メチルシチジン/シュードウリジン	82	18
5-メチルシチジン/N1-メチル-シュードウリジン	35	3

10

20

30

【2073】

実施例 80 . タバコエッチ病ウイルス 5' UTR を有する修飾 mRNA

40

5' 非翻訳領域 (UTR) は、隣接領域として提供され得る。複数の 5' UTR は、隣接領域に含まれ得、同一または異なる配列であり得る。隣接領域の任意の部分 (隣接領域を含まない任意の部分を含む) は、コドン最適化され得、それらのいずれかは、独立して、コドン最適化の前および/または後に 1 つ以上の異なる構造または化学修飾を含有し得る。

【2074】

5' UTR は、タバコエッチ病ウイルス (TEV) からの 5' UTR を含み得る。A、T、C、もしくは G を含む 1 つ以上のヌクレオチドが末端に付加されるか、または末端から除去される 5' UTR の変異形が利用され得る。

【2075】

50

実施例 81 . P L G A 製剤化 m R N A の発現

A . ルシフェラーゼ P L G A マイクロスフェアの合成および特徴付け

5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾されたか、 2 - チオウリジンで置換されたウリジンで 25 % および 5 - メチルシトシンで置換されたシトシンで 25 % 修飾されたか、 N 1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾されたか、またはシュードウリジンで完全に修飾された、ルシフェラーゼ m R N A (m R N A 配列は配列番号 33907 に示される ; 約 140 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1) を、 1 倍 T E 緩衝液中で再構築し、次いで P L G A マイクロスフェア中で製剤化した。 P L G A マイクロスフェアを、 P L G A エステルキャップ (L a c t e l、カタログ番号 B 6010 - 2、固有粘度 0.55 ~ 0.75、50 : 50 の L A : G A)、ポリビニルアルコール (P V A) (S i g m a、カタログ番号 348406 - 25 G、M W 13 - 23 k)、ジクロロメタン、および水を使用して、当技術分野で既知の水 / 油 / 水の二重乳化法を用いて合成した。手短に、 4 m g / m L の T E 緩衝液 (W 1) 中の 0.4 m L の m R N A を、 200 m g / m L の P L G A の濃度で、ジクロロメタン (D C M) (O 1) 中に溶解させた 2 m L の P L G A に添加した。 W 1 / O 1 エマルションを、速度 5 (約 19,000 r p m) で 30 秒間均質化させた (I K A U l t r a - T u r r a x H o m o g e n i z e r , T 18)。次いで、 W 1 / O 1 エマルションを 250 m L の 1 % の P V A (W 2) に添加し、速度 5 (約 19,000 r p m) で 1 分間均質化させた。製剤をそのまま 3 時間攪拌させ、次いで、 100 μ m のナイロンメッシュ篩 (F i s h e r b r a n d C e l l S t r a i n e r、カタログ番号 22 - 363 - 549) に通し、最後に遠心分離により洗浄した (10 分間、 9,250 r p m、4)。上清を廃棄し、 P L G A のペレットを 5 ~ 10 m L の水に再懸濁させ、これを 2 回繰り返した。水で洗浄し、再懸濁した後、 100 ~ 200 μ l の P L G A マイクロスフェア試料を、レーザー回折による製剤の粒径測定に使用した (M a l v e r n M a s t e r s i z e r 2000)。洗浄した製剤を液体窒素中で凍結させ、次いで 2 ~ 3 日間凍結乾燥させた。

10

20

【 2076 】

凍結乾燥させた後、約 10 m g の P L G A M S を 2 m L のエッペンドルフ管に計量し、 1 m L の D C M を添加することにより脱製剤化し、試料を 2 ~ 6 時間振盪させた。 m R N A を 0.5 m L の水を添加することによって脱製剤化 P L G A マイクロスフェアから抽出し、試料を一晩振盪した。トランスフェクションアッセイにおける対照として使用するために、 T E 緩衝液中の製剤化していないルシフェラーゼ m R N A (非製剤化対照) を D C M 中に添加し、脱製剤化プロセスに供した (脱製剤化対照)。カプセル封入効率、充填される重量パーセント、および粒径を表 130 に示す。カプセル封入効率を、製剤に添加される m R N A の初期量で除した P L G A マイクロスフェアの脱製剤からの m R N A の m g として計算した。製剤中に充填される重量パーセントを、製剤に添加される P L G A の初期量で除した P L G A マイクロスフェアの脱製剤からの m R N A の m g として計算した。

30

【 2077 】

表 130 . P L G A 特性

40

【 2078 】

【表 0 1 3 0】

化学修飾	試料ID	カプセル封入効 率(%)	理論上の mRNA充填(重 量%)	実際のmRNA 充填(重量%)	粒径 (D50、 µm)
5'-メチルシトシ ンおよびN1-メ チルシュードウ リジンで完全に 修飾	43-66A	45.8	0.4	0.18	33.4
	43-66B	29.6		0.12	27.7
	43-66C	25.5		0.10	27.1
2'-デオキシウ リジンで25%お よび5'-メチルシ トシンで置換さ れたシトシンで 25%	43-67A	34.6	0.4	0.14	29.9
	43-67B	22.8		0.09	30.2
N1-メチルシェ ードウリジンで 完全に修飾	43-68A	55.8	0.4	0.22	49.5
	43-68B	31.2		0.12	41.1
	43-68C	24.9		0.10	46.1
シュードウリ ジンで完全に修 飾	43-68-1	49.3	0.4	0.20	34.8
	43-68-2	37.4		0.15	35.9
	43-68-3	45.0		0.18	36.5

10

【2079】

B. PLGAマイクロスフェアにカプセル封入された修飾mRNAのタンパク質発現トランスフェクションの前日に、20,000個のHeLa細胞(ATCC番号CCL-2; Manassas, VA)を、トリプシン-EDTA溶液(Life Technologies, Grand Island, NY)での処理によって収集し、96ウェル細胞培養プレート(Corning, Manassas, VA)においてウェル毎に総体積100µLのEMEM培地(10%FCSおよび1倍Glutamaxを補充)に播種した。細胞を5%のCO₂雰囲気下で一晩、37°Cで成長させた。翌日、83ngの脱製剤化ルシフェラーゼmRNA PLGAマイクロスフェア試料、脱製剤化ルシフェラーゼmRNA対照(脱製剤化対照)、または非製剤化ルシフェラーゼmRNA対照(非製剤化対照)を、10µLの最終体積のOPTI-MEM(Life Technologies, Grand Island, NY)中に希釈した。Lipofectamine 2000(Life Technologies, Grand Island, NY)をトランスフェクション試薬として使用し、0.2µLを10µLの最終体積のOPTI-MEM中に希釈した。室温で5分間のインキュベーションの後、両方の溶液を混合し、室温でさらに15分間インキュベートした。次いで、20µLの合わせた溶液を、HeLa細胞を含有する100µLの細胞培養培地に添加した。次いで、プレートを前述のようにインキュベートした。

20

30

【2080】

18~22時間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼを発現する細胞を、製造者の指示に従って100µLのPassive Lysis Buffer(Promega, Madison, WI)で溶解した。ライセートのアリコート白色不透明ポリスチレン96ウェルプレート(Corning, Manassas, VA)に移し、100µLの完全ルシフェラーゼアッセイ溶液(Promega, Madison, WI)と合わせた。試薬を用いないプレートのバックグラウンドシグナルは、1ウェル当たり約200の相対発光量であった。プレートリーダーは、BioTek Synergy H1(BioTek, Winooski, VT)であった。

40

【2081】

細胞を収集し、各試料に対する(相対発光量、RLUにおける)生物発光を表131に示す。これらの試料のトランスフェクションは、ルシフェラーゼmRNAの種々の化学組成がPLGAマイクロスフェア製剤化の後に依然としてルシフェラーゼタンパク質を発現できることを確認した。

【2082】

表131. 化学修飾

【2083】

50

【表 0 1 3 1】

化学修飾	試料ID	生物発光(RLU)
5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾	脱製剤化対照	164266.5
	非製剤化対照	113714
	43-66A	25174
	43-66B	25359
	43-66C	20060
2-チオウリジンで置換されたウリジンで25%および5-メチルシトシンで置換されたシトシンで25%	脱製剤化対照	90816.5
	非製剤化対照	129806
	43-67A	38329.5
	43-67B	8471.5
	43-67C	10991.5
N1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾	脱製剤化対照	928093.5
	非製剤化対照	1512273.5
	43-69A	1240299.5
	43-69B	748667.5
シュードウリジンで完全に修飾	43-69C	1193314
	脱製剤化対照	154168
	非製剤化対照	151581
	43-68-1	120974.5
	43-68-2	107669
	43-68-3	97226

10

20

30

40

50

【2084】

実施例 82 . 第 I X 因子のインビトロ研究

A . 無血清培地

ヒト第 I X 因子 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33901 に示される ; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) 無血清培地内にトランスフェクトした。細胞培養上清を採取し、ペプチドの二次元 HPLC 分離を経る前にトリプシン消化に供した。マトリックス支援レーザー脱離 / イオン化を使用して、ペプチドを検出した。8 個のペプチドが検出され、検出されたペプチドのうちの 7 個が第 I X 因子に特有である。この結果は、無血清培地へトランスフェクトした mRNA が完全長第 I X 因子タンパク質を発現できたことを示す。

【2085】

B. ヒト胎児腎臓 (HEK) 293A 細胞

250 ng のコドン最適化ヒト第IX因子 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33901 に示される; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された; 約 160ヌクレオチドのポリA 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1) を、10% FBS の存在下で DMEM において Lipofectamine 2000 を用いて HEK 293A 細胞 (150, 000 細胞/ウェル) 内にトランスフェクトした。トランスフェクションの 3 時間後、トランスフェクション複合体を取り出した。トランスフェクションの 3、6、9、12、24、48、および 72 時間後、細胞を収集した。全 RNA を単離し、cDNA 合成に使用した。コドン最適化第IX因子特異的プライマーセットを使用して、その cDNA を定量的リアルタイム PCR による分析に供した。ヒトヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ 1 (HPRT) レベルを正規化に使用した。データは検出可能な mRNA の割合としてプロットされ、mRNA レベルは 3 時間時点で 100% と見なされる。ヒト胎児腎臓 293 (HEK 293) 細胞における 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された第IX因子修飾 mRNA の半減期は、約 8 ~ 10 時間である。

10

【2086】**実施例 83. 生理食塩水製剤: 皮下投与**

ヒト G - CSF 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33897 に示される; 約 160ヌクレオチドのポリA 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) ならびにヒト EPO 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33900 に示される; 約 160ヌクレオチドのポリA 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾) を、生理食塩水中で製剤化し、100 μg の用量で筋肉内 (IM) 注入を介してマウスに送達した。

20

【2087】

対照には、ルシフェラーゼ (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される; 約 160ヌクレオチドのポリA 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) またはその製剤緩衝液 (F. Buffer) が含まれた。マウスに、注入の 13 時間後に採血を行って、pg/mL 単位で血清中のヒトポリペプチドの濃度を判定した。(G - CSF 群では、マウス血清中のヒト G - CSF を測定し、EPO 群では、マウス血清中のヒト EPO を測定した)。データを表 132 に示す。

30

【2088】

製剤化されない場合、mRNA は血清中で急速に分解し、それは系中でより長く持続する mRNA を送達する最良の方法が、mRNA を製剤化することによるものであることを示唆する。表 132 に示されるように、mRNA は緩衝製剤のみを使用して皮下に送達されてもよい。

【2089】**表 132. 投薬レジメン****【2090】**

40

【表 0 1 3 2】

群	処理	用量 体積(μl/マウス)	投薬 ビヒクル	平均 タンパク質 産生 pg/mL、 血清
G-CSF	G-CSF	100	F緩衝液	45
G-CSF	ルシフェ ラーゼ	100	F緩衝液	0
G-CSF	F緩衝液	100	F緩衝液	2.2
EPO	EPO	100	F緩衝液	72.03
EPO	ルシフェ ラーゼ	100	F緩衝液	26.7
EPO	F緩衝液	100	F緩衝液	13.05

10

20

30

【2091】

実施例 84 . 硝子体内送達

40

mCherry 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33898 に示される ; 約 160ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1 ; 5 -メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された)、およびルシフェラーゼ修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される ; 約 160ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1 ; 5 -メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された)を、生理食塩水中で製剤化し、表 133 に記載されるようにラットの硝子体内に送達した。試料を硝子体内に送達された生理食塩水のみを対照に対して比較した。

【2092】

表 133 . 投薬チャート

50

【 2 0 9 3 】

【 表 0 1 3 3 】

群番号	用量レベル(μg 修飾RNA/眼)	投与量 (μL/眼)	処理	
			右眼 (OD)	左眼 (OS)
対照	0	5	送達緩衝液 のみ	送達緩衝 液のみ
送達緩衝液中の修飾 RNA	10	5	mCherry	リンフェ ラーゼ

10

20

30

40

【 2 0 9 4 】

1日目に、動物に麻酔をかけている間に各動物の左または右眼に製剤を投与する。投与の前の日に、ゲンタマイシン眼内軟膏または溶液を両眼に2回適用した。ゲンタマイシン眼内軟膏または溶液を、注入の直後および注入の翌日に適用した。投薬の前に、散瞳点眼剤(1%トロピカミドおよび/または2.5%フェニレフリン)をそれぞれの眼に適用する。

【 2 0 9 5 】

投薬の18時間後、mCherryの用量および送達緩衝液を受容した眼を摘出し、室温で一晩、組織固定のためにそれぞれの眼を10mLの4%パラホルムアルデヒドを含む管に別々に置いた。その翌日、眼を10mLの30%のショ糖(sucrose)を含む管に別々に写し、それらが処理され、切片化されるまで21で保管した。異なる切片

50

から作製されたスライドをF - 顕微鏡検査で評価した。mCherry修飾mRNAを投与された眼から作製されたスライドでは陽性発現が見られ、対照は発現を示さなかった。

【2096】

実施例85 . インビボサイトカイン発現研究

5'キャップ、キャップ1で修飾されていないか(未修飾)、5-メチルシトシンおよびシュードウリジンならびに5'キャップ、キャップ1で完全に修飾されたか(Gen1)、または5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジンならびに5'キャップ、キャップ1で完全に修飾されたか(Gen2キャップ)、あるいはキャップがない(Gen2キャップされない)、200 μ gのG-CSF修飾mRNA(mRNA配列は配列番号33897に示される;約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない)をマウスに筋肉内注入した。対照のR-848、5%ショ糖、および未処理のマウスも分析した。8時間後、マウスから血清を採取し、インターフェロン-(IFN-)発現について分析した。その結果を表134に示す。

10

【2097】

表134 . IFN- 発現

【2098】

【表 0 1 3 4】

製剤	IFN- α (pg/mL)
未修飾G-CSF	67,012
G-CSF Gen1	8,867
G-CSF Gen2キャップ	0
G-CSF Gen2 キャップされない	0
R-848	40,971
5% ショ糖	1,493
未処理	0

10

20

30

【2099】

実施例 86 . VEGF 修飾 mRNA のインビトロ発現

40

HEK293細胞に、表135に示される濃度で、Invitrogen (Carlsbad, CA) の Lipofectamine 2000 を用いて複合体形成している修飾 mRNA (mmRNA) VEGF-A (mRNA 配列は配列番号 33910 に示される; 約 160 ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1; 5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) をトランスフェクトした。タンパク質発現を ELISA によって検出し、そのタンパク質 (pg/mL) を表 135 に示す。

【2100】

表 135 . タンパク質発現

【2101】

50

【表 0 1 3 5】

トランスフ エクトした 量 タンパク質 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10ng	2.5ng	625ng	156ng	39ng	10ng	2ng	610ng
	10495	10038	2321.23	189.6	0	0	0	0

【 2 1 0 2 】

実施例 87 . GFP の HeLa 細胞におけるインビトロスクリーニング

トランスフェクションの前日に、20,000個のHeLa細胞(ATCC番号CCL-2; Manassas, VA)を、トリプシン-EDTA溶液(Life Technologies, Grand Island, NY)での処理によって収集し、96ウェル細胞培養プレート(Corning, Manassas, VA)においてウェル毎に総体積100 μL のEMEM培地(10% FCSおよび1倍Glutamaxを補充)に播種した。細胞を5%のCO₂雰囲気下で一晩、37 $^{\circ}\text{C}$ で成長させた。翌日、表136に記載の化学修飾を有する、37.5ngまたは75ngの緑色蛍光タンパク質(GFP)修飾RNA(mRNA配列は配列番号33909に示される; 約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1)を10 μL の最終体積のOPTI-MEM(Life Technologies, Grand Island, NY)中に希釈した。Lipofectamine 2000(Life Technologies, Grand Island, NY)をトランスフェクション試薬として使用し、0.2 μL を10 μL の最終体積のOPTI-MEM中に希釈した。室温で5分間のインキュベーションの後、両方の溶液を混合し、室温でさらに15分間インキュベートした。次いで、20 μL の合わせた溶液を、HeLa細胞を含有する100 μL の細胞培養培地に添加し、室温でインキュベートした。

【 2 1 0 3 】

18~22時間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼを発現する細胞を、製造業者の指示に従って100 μL のPassive Lysis Buffer(Promega, Madison, WI)で溶解した。ライセートのアリコート白色不透明ポリスチレン96ウェルプレート(Corning, Manassas, VA)に移し、100 μL の完全ルシフェラーゼアッセイ溶液(Promega, Madison, WI)と合わせた。各化学組成に対する中央蛍光強度(MFI)を判定し、表136に示す。

【 2 1 0 4 】

この結果は、N1-メチルシュードウリジンおよび5-メチルシトシンで完全に修飾されたGFPが、他の化学組成と比較してHeLa細胞中でよりタンパク質を産生することを実証する。加えて、細胞に投与されるより高用量のGFPは、より高いMFI値をもたらした。

【 2 1 0 5 】

表 1 3 6 . 平均蛍光強度

【 2 1 0 6 】

【表 0 1 3 6】

化学組成	37.5ng	75ng
	MFI	MFI
修飾なし	97400	89500
5-メチルシトシン/シュードウリジン	324000	715000
5-メチルシトシン/N1-メチル-シュードウリジン	643000	1990000

10

20

30

【2107】

実施例 88 . 均質化

40

異なるルシフェラーゼ mRNA 溶液 (表 1 3 7 に記載され、「X」は、その成分を含有する溶液を指す) (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) を評価し、異なる溶液の収量パーセント、バイオアナライザーによって mRNA の完全性、ならびにインビトロトランスフェクションによる mRNA のタンパク質発現を試験した。表 1 3 7 に示されるように、水、4 mg / mL の 1 倍 TE 緩衝液中で、mRNA 溶液を調製し、0 . 8 mg / mL の最終 mRNA 濃度を実現するために、ジクロロメタン (DCM) または 2 0 0 mg / mL のポリ (乳酸 - コ - グリコール酸) (PLGA) (L a c t e 1、カタログ番号 B 6 0 1 0 - 2、固有粘度 0 . 5 5 - 0 . 7 5、5 0 : 5 0 の L A : G A) を含有する DCM のいずれかに添加

50

した。均質化を必要とする溶液を速度5 (約19,000rpm)で30秒間均質化させた(IKA Ultra-Turrax Homogenizer, T18)。水、ジクロロメタン(dichloromethane)、およびポリ(乳酸-コ-グリコール酸)(PLGA)中のmRNA試料は、回収不能(NR)であった。NR試料を除くすべての試料が、バイオアナライザー(Bio-rad Experion)で判定されるようにmRNAの完全性を維持した。

【2108】

トランスフェクションの前日に、20,000個のHeLa細胞(ATCC番号CCL-2; Manassas, VA)を、トリプシン-EDTA溶液(Life Technologies, Grand Island, NY)での処理によって収集し、96ウェル細胞培養プレート(Corning, Manassas, VA)においてウェル毎に総体積100 μ LのEMEM培地(10%FCSおよび1倍Glutamaxを補充)に播種した。細胞を5%のCO₂雰囲気下で一晩、37 $^{\circ}$ Cで成長させた。翌日、回収可能な試料からの250ngのルシフェラーゼmRNAを10 μ Lの最終体積のOPTI-MEM(Life Technologies, Grand Island, NY)中に希釈した。Lipofectamine 2000(Life Technologies, Grand Island, NY)をトランスフェクション試薬として使用し、0.2 μ Lを10 μ Lの最終体積のOPTI-MEM中に希釈した。室温で5分間のインキュベーションの後、両方の溶液を混合し、室温でさらに15分間インキュベートした。次いで、20 μ Lの合わせた溶液を、HeLa細胞を含有する100 μ Lの細胞培養培地に添加した。次いで、プレートを前述のようにインキュベートした。対照ルシフェラーゼmRNA(生理食塩水中で製剤化されたルシフェラーゼmRNA)(対照)および未処理細胞(未処理)も評価した。細胞を収集し、各シグナルに対するその生物発光平均(光子/秒)(生物発光(p/s))もまた表137に示す。分析した際、回収可能な試料はすべて、ルシフェラーゼmRNAの活性を示した。

10

20

【2109】

18~22時間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼを発現する細胞を、製造業者の指示に従って100 μ LのPassive Lysis Buffer(Promega, Madison, WI)で溶解した。ライセートのアリコート白色不透明ポリスチレン96ウェルプレート(Corning, Manassas, VA)に移し、100 μ Lの完全ルシフェラーゼアッセイ溶液(Promega, Madison, WI)と合わせた。試薬を用いないプレートのバックグラウンドシグナルは、1ウェル当たり約200の相対発光量であった。プレートリーダーは、BioTek Synergy H1(BioTek, Winooski, VT)であった。

30

【2110】

細胞を収集し、その生物発光平均(相対発光量、RLU)(生物発光(RLU))もまた表137に示す。分析した際、回収可能な試料はすべて、ルシフェラーゼmRNAの活性を示した。

【2111】

表137. 溶液

40

【2112】

【表 0 1 3 7】

溶液番号	水	1倍TE緩衝液	DCM	DCM/PLGA	Homogenizer	収率 (%)	生物発光 (RLU)
1	X					96	5123780
2		X			X	95	4911950
3	X				X	92	2367230
4		X			X	90	4349410
5	X		X		X	66	4145340
6		X	X		X	71	3834440
7	X			X	X	NR	該当なし
8		X		X	X	24	3182080
9	X			X		NR	該当なし
10		X		X		79	3276800
11	X		X			79	5563350
12		X	X			79	4919400
対照 未処理							2158060 3530

10

【 2 1 1 3 】

実施例 8 9 . T E 緩衝液および水の評価

ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾された) を、表 1 3 8 に概要説明されるように水または T E 緩衝液中に再構築し、次いで、 P L G A マイクロスフェア中で製剤化した。 P L G A マイクロスフェアを、 P L G A (L a c t e l、カタログ番号 B 6 0 1 0 - 2、固有粘度 0 . 5 5 ~ 0 . 7 5、5 0 : 5 0 の L A : G A)、ポリビニルアルコール (P V A) (S i g m a、カタログ番号 3 4 8 4 0 6 - 2 5 G、M W 1 3 - 2 3 k)、ジクロロメタン、および水を使用して、当技術分野で既知の水 / 油 / 水の二重乳化法を用いて合成した。手短に、水または 2 ~ 6 m g / m L の濃度の T E 緩衝液 (W 1) 中の 0 . 2 ~ 0 . 6 m L の mRNA を、1 0 0 m g / m L の P L G A の濃度でジクロロメタン (D C M) (O 1) 中に溶解させた 2 m L の P L G A に添加した。 W 1 / O 1 エマルジョンを、速度 5 (約 1 9 , 0 0 0 r p m) で 3 0 秒間均質化させた (I K A U l t r a - T u r r a x H o m o g e n i z e r , T 1 8) 。次いで、 W 1 / O 1 エマルジョンを 2 5 0 m L の 1 % の P V A (W 2) に添加し、速度 5 (約 1 9 , 0 0 0 r p m) で 1 分間均質化させた。製剤をそのまま 3 時間攪拌させ、次いで、1 0 0 μ m のナイロンメッシュ篩 (F i s h e r b r a n d C e l l S t r a i n e r、カタログ番号 2 2 - 3 6 3 - 5 4 9) に通し、最後に遠心分離により洗浄した (1 0 分間、9 , 2 5 0 r p m、4) 。上清を廃棄し、 P L G A のペレットを 5 ~ 1 0 m L の水に再懸濁させ、これを 2 回繰り返した。洗浄した製剤を液体窒素中で凍結させ、次いで 2 ~ 3 日間凍結乾燥させた。凍結乾燥させた後、約 1 0 m g の P L G A M S を 2 m L のエッペンドルフ管に計量し、1 m L の D C M を添加することにより脱製剤化し、試料を 2 ~ 6 時間振盪させた。 mRNA を 0 . 5 m L の水を添加することによって脱製剤化 P L G A マイクロスフェアから抽出し、試料を一晩振盪した。トランスフェクションアッセイにおける対照として使用するために、水または T E 緩衝液中の製剤化していないルシフェラーゼ mRNA (脱製剤化対照) を D C M 中に添加し、脱製剤化プロセスに供した。

20

30

【 2 1 1 4 】

トランスフェクションの前日に、2 0 , 0 0 0 個の H e L a 細胞 (A T C C 番号 C C L - 2 ; M a n a s s a s , V A) を、トリプシン - E D T A 溶液 (L i f e T e c h n o l o g i e s , G r a n d I s l a n d , N Y) での処理によって収集し、9 6 ウェル細胞培養プレート (C o r n i n g , M a n a s s a s , V A) においてウェル毎に総体積 1 0 0 μ L の E M E M 培地 (1 0 % F C S および 1 倍 G l u t a m a x を補充) に播種した。細胞を 5 % の C O 2 雰囲気下で一晩、3 7 ° C で成長させた。翌日、1 0 0 n g の脱製剤化ルシフェラーゼ mRNA 試料を、1 0 μ L の最終体積の O P T I - M E M (L i f e T e c h n o l o g i e s , G r a n d I s l a n d , N Y) 中に希釈した。 L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0 (L i f e T e c h n o l o g i e s , G r a n d I s l a n d , N Y) をトランスフェクション試薬として使用し、0 . 2 μ L を 1 0 μ L の

40

50

最終体積のOPTI-MEM中に希釈した。室温で5分間のインキュベーションの後、両方の溶液を混合し、室温でさらに15分間インキュベートした。次いで、20 μ Lの合わせた溶液を、HeLa細胞を含有する100 μ Lの細胞培養培地に添加した。次いで、プレートを前述のようにインキュベートした。

【2115】

18~22時間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼを発現する細胞を、製造業者の指示に従って100 μ LのPassive Lysis Buffer (Promega, Madison, WI)で溶解した。ライセートのアリコート白色不透明ポリスチレン96ウェルプレート(Corning, Manassas, VA)に移し、100 μ Lの完全ルシフェラーゼアッセイ溶液(Promega, Madison, WI)と合わせた。試薬を用いないプレートのバックグラウンドシグナルは、1ウェル当たり約200の相対発光量であった。プレートリーダーは、BioTek Synergy H1 (BioTek, Winooski, VT)であった。各製剤からのルシフェラーゼmRNAの活性度を判定するために、各製剤に対する相対発光量(RLU)を適切なmRNA脱製剤化対照(水またはTE緩衝液中のmRNA)のRLUで除した。表138は、ルシフェラーゼmRNAの活性度を示す。PLGAマイクロスフェア製剤(製剤)中のルシフェラーゼmRNAの活性度は、水と比べて、TE緩衝液中で製剤化することによって大幅に改善された。

【2116】

表138. 製剤

【2117】

【表0138】

形態	mRNA濃度 (mg/mL)	溶解媒体積 (μ L)	全mRNA (μ g)	理論上のmRNA充填 (重量%)	実際のmRNA充填 (重量%)	溶解媒体	活性度(脱製剤化対照の%)
PLGA A	4	400	1600	0.80	0.14	水	12.5%
PLGA B	4	200	800	0.40	0.13	水	1.3%
PLGA C	4	600	2400	1.20	0.13	水	12.1%
PLGA D	2	400	800	0.40	0.07	水	1.3%
PLGA E	6	400	2400	1.20	0.18	TE緩衝液	38.5%
PLGA F	4	400	1600	0.80	0.16	TE緩衝液	39.7%
PLGA G	4	400	1600	0.80	0.10	TE緩衝液	26.6%

【2118】

実施例90. mRNA上の化学修飾

トランスフェクションの前日に、20,000個のHeLa細胞(ATCC番号CCL-2; Manassas, VA)を、トリプシン-EDTA溶液(Life Technologies, Grand Island, NY)での処理によって収集し、96ウェル細胞培養プレート(Corning, Manassas, VA)においてウェル毎に総体積100 μ LのEMEM培地(10%FCSおよび1倍Glutamaxを補充)に播種した。細胞を5%のCO₂雰囲気下で一晩、37 $^{\circ}$ Cで成長させた。翌日、表139に記載の化学修飾を有する83ngのルシフェラーゼ修飾RNA(mRNA配列は配列番号33907に示される; 約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1)を、10 μ Lの最終体積のOPTI-MEM(Life Technologies, Grand Island, NY)中に希釈した。Lipofectamine 2000(Life Technologies, Grand Island, NY)をトランスフェクション試薬として使用し、0.2 μ Lを10 μ Lの最終体積のOPTI-MEM中に希釈した。室温で5分間のインキュベーションの後、両方の溶液を混合し、室温でさらに15分間インキュベートした。次いで、20 μ Lの合わせた溶液を、HeLa細胞を含有する100 μ Lの細胞培養培地に添加し、室温でインキュベートした。

【 2 1 1 9 】

18～22時間のインキュベーションの後、ルシフェラーゼを発現する細胞を、製造業者の指示に従って100 μ LのPassive Lysis Buffer (Promega, Madison, WI)で溶解した。ライセートのアリコートは白色不透明ポリスチレン96ウェルプレート (Corning, Manassas, VA)に移し、100 μ Lの完全ルシフェラーゼアッセイ溶液 (Promega, Madison, WI)と合わせた。ライセートの体積を、最も強いシグナルを生成する試料について1ウェル当たり2百万を超える相対発光量 (RLU)が検出されなくなるまで調節または希釈し、試験した各化学組成についてのRLUを、表139に示す。プレートリーダーは、BioTek Synergy H1 (BioTek, Winooski, VT)であった。試薬を用いないプレートのバックグラウンドシグナルは、1ウェル当たり約200の相対発光量であった。

10

【 2 1 2 0 】

表 1 3 9 . 化学修飾

【 2 1 2 1 】

【表 0 1 3 9】

試料	RLU
未処理	336
未修飾ルシフェラーゼ	33980
5-メチルシトシンおよびシュードウリジン	1601234
5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジン	421189
5-メチルシトシンで置換されたシトシン25%および2-チオウリジンで置換されたウリジン25%	222114
N1-メチル-シュードウリジン	3068261
シュードウリジン	140234
N4-アセチルシチジン	1073251
5-メトキシウリジン	219657
5-プロモウリジン	6787
N4-アセチルシチジンおよびN1-メチル-シュードウリジン	976219
5-メチルシトシンおよび5-メトキシウリジン	66621
5-メチルシトシンおよび2'-フルオロウリジン	11333

10

20

30

40

50

【 2 1 2 2 】

実施例 9 1 . 修飾 m R N A の筋肉内および皮下投与

P B S (p H 7 . 4) 中で製剤化された、5 - メチルシトシンおよびシュードウリジン (5 m C / p U) で完全に修飾されたか、5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチル - シュードウリジン (5 m C / N 1 m p U) で完全に修飾されたか、シュードウリジン (p U) で完全に修飾されたか、N 1 - メチル - シュードウリジン (N 1 m p U) で完全に修飾されたか、または 5 - メチルシトシンで置換されたシトシンで 2 5 % および 2 - チオウリジンで置換されたウリジンで 2 5 % 修飾された (5 m C / s 2 U) 、ルシフェラーゼ修飾 m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、2 . 5 m g / k g の用量で筋肉内または皮下に B a l b - C マウスに投与した。マウスを、筋肉内送達の場合、2 時間、8 時間、2 4 時間、4 8 時間、7 2 時間、9 6 時間、1 2 0 時間、および 1 4 4 時間

、ならびに皮下送達の場合、2時間、8時間、24時間、48時間、72時間、96時間、および120時間時点で撮像した。撮像の20分前に、マウスにD-ルシフェリン溶液を150mg/kgで腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II撮像システム(Perkin Elmer)を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束(光子/秒)として測定した。筋肉内投与に対する平均全光束(光子/秒)を表140に示し、皮下投与に対する平均全光束(光子/秒)を表141に示す。バックグラウンドシグナルは、 3.79×10^5 (p/s)であった。筋肉内投与に対するピーク発現は、すべての化学組成において24時間から48時間の間に見られ、発現は144時間時点でも依然として検出された。皮下送達の場合、ピーク発現は2時間から8時間の間に見られ、発現は72時間時点でも検出された。

10

【2123】

表140. 筋肉内投与

【2124】

【表0140】

	5mC/pH 光束(p/s)	5mC/NmpH 光束(p/s)	5mC/s2U 光束(p/s)	pH 光束(p/s)	NmpH 光束(p/s)
2時間	1.98E+07	4.65E+06	4.68E+06	2.33E+06	3.66E+07
8時間	1.42E+07	3.64E+06	3.78E+06	8.07E+06	7.21E+07
24時間	2.92E+07	1.22E+07	3.35E+07	1.01E+07	1.75E+08
48時間	2.64E+07	1.01E+07	5.06E+07	7.46E+06	3.42E+08
72時間	2.18E+07	8.59E+06	3.42E+07	4.08E+06	5.83E+07
96時間	2.75E+07	2.70E+06	2.38E+07	4.35E+06	7.15E+07
120時間	2.19E+07	1.60E+06	1.54E+07	1.25E+06	3.87E+07
144時間	9.17E+06	2.19E+06	1.14E+07	1.86E+06	5.04E+07

20

【2125】

表141. 皮下投与

【2126】

【表 0 1 4 1】

	5mC/pU	5mC/N1mpU	5mC/s2U	pU	N1mpU
	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
2時間	5.26E+06	4.54E+06	9.34E+06	2.43E+06	2.80E+07
8時間	2.32E+06	8.75E+05	8.15E+06	2.12E+06	3.09E+07
24時間	2.67E+06	5.49E+06	3.80E+06	2.24E+06	1.48E+07
48時間	1.22E+06	1.77E+06	3.07E+06	1.58E+06	1.24E+07
72時間	1.12E+06	8.00E+05	8.53E+05	4.80E+05	2.29E+06
96時間	5.16E+05	5.33E+05	4.30E+05	4.30E+05	6.62E+05
120時間	3.80E+05	4.09E+05	3.21E+05	6.82E+05	5.05E+05

10

20

30

【2127】

実施例92. 浸透圧ポンプ研究

40

埋込の前に、浸透圧ポンプ（ALZET（登録商標）浸透圧ポンプ2001D，DURECT Corp. Cupertino, CA）を0.2mLの1倍PBS（pH7.4）（PBS充填ポンプ）または1倍PBS（pH7.4）中1mg/mLで0.2mLのルシフェラーゼ修飾mRNA（mRNA配列は配列番号33907に示される；約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジンで完全に修飾された）（ルシフェラーゼ充填ポンプ）に充填し、37℃で一晩、1倍PBS（pH7.4）中でインキュベートする。

【2128】

Balb-Cマウス（n=3）にPBS充填ポンプまたはルシフェラーゼ充填ポンプの

50

いずれかを皮下に埋め込み、2時間、8時間、24時間時点で撮像する。対照として、PBS充填ポンプを皮下に埋め込み、マウスに1倍PBS中のルシフェラーゼ修飾を皮下に注入するか（PBS充填ポンプ；SCルシフェラーゼ）か、または浸透圧ポンプを埋め込まず、マウスに1倍PBS中のルシフェラーゼ修飾mRNAを皮下に注入する（SCルシフェラーゼ）。ルシフェラーゼ製剤を表142に概略説明する。

【2129】

表142．ルシフェラーゼ製剤

【2130】

【表0142】

群	ビヒクル	濃度 (mg/mL)	注入体積 (μ L)	量 (μ g)	用量 (mg/kg)
PBS充填ポンプ:SCルシフェラーゼ	PBS	1.00	50	50	2.5
ルシフェラーゼ充填ポンプ	PBS	1.00		200	10.0
PBS充填ポンプ	PBS				
SCルシフェラーゼ	PBS	1.00	50	50	2.5

10

【2131】

実施例93．外部浸透圧ポンプ研究

外部浸透圧ポンプ（ALZET（登録商標）浸透圧ポンプ2001D、DURECT Corp. Cupertino, CA）を0.2mLの1倍PBS（pH7.4）（PBS充填ポンプ）または1倍PBS（pH7.4）中1mg/mLで0.2mLのルシフェラーゼ修飾mRNA（mRNA配列は配列番号33907に示される；約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジンで完全に修飾された）（ルシフェラーゼ充填ポンプ）に充填し、37℃で一晩1倍、PBS（pH7.4）中でインキュベートする。

20

【2132】

外部PBS充填ポンプまたはルシフェラーゼ充填ポンプに接続されたカテーテルを使用して、Balb-Cマウス（n=3）に製剤を投与する。マウスを、2時間、8時間、および24時間時点で撮像する。対照として、外部PBS充填ポンプを使用し、マウスに1倍PBS中のルシフェラーゼ修飾を皮下に注入するか（PBS充填ポンプ；SCルシフェラーゼ）か、または外部ポンプを使用せず、マウスに1倍PBS中のルシフェラーゼ修飾mRNAを皮下に注入のみ行う（SCルシフェラーゼ）。撮像の20分前に、マウスにD-ルシフェリン溶液を150mg/kgで腹腔内注入する。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II撮像システム（Perkin Elmer）を用いて画像を取得する。生物発光を、全マウスの全光束（光子/秒）として測定する。ルシフェラーゼ製剤を表143に概説し、平均全光束（光子/秒）。

30

【2133】

表143．ルシフェラーゼ製剤

【2134】

【表0143】

群	ビヒクル	濃度 (mg/mL)	注入体積 (μ L)	量 (μ g)	用量 (mg/kg)
PBS充填ポンプ:SCルシフェラーゼ	PBS	1.00	50	50	2.5
ルシフェラーゼ充填ポンプ	PBS	1.00		200	10.0
PBS充填ポンプ	PBS				
SCルシフェラーゼ	PBS	1.00	50	50	2.5

40

【2135】

実施例94．フィブリンシーラント研究

Tisseel（Baxter Healthcare Corp., Deerfield, IL）等のフィブリンシーラントは、二連式シリンジ中のフィブリノーゲンおよびトロンビンからなる。混合されると、フィブリノーゲンはフィブリンに変換され、約10

50

～ 30 秒でフィブリン血餅を形成する。この血餅は、身体の天然の凝血機構を模倣することができる。加えて、フィブリンハイドロゲルは、持続放出送達において使用され得る可能性のある三次元構造である。現在、フィブリンシーラントは、縫合、結紮、および焼灼等の従来の外科技法に代わる止血および封着の用途として認められている。

【 2 1 3 6 】

トロンビンおよびフィブリノーゲン成分を二連式シリンジ中に別々に充填した。B a l b - C マウス (n = 3) に 5 0 μ L のフィブリノーゲン、5 0 μ L のトロンビンを皮下に注入し、また同じ部位に修飾ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾された) (T i s s e e l + ルシフェラーゼ) が、5 0 μ L のフィブリノーゲンおよび 5 0 μ L のトロンビン (T i s s e e l) が、または修飾ルシフェラーゼ mRNA (ルシフェラーゼ) を注入した。フィブリノーゲンおよびトロンビンの注入は、二連式シリンジを使用して同時に完了した。ルシフェラーゼの S C 注入は、フィブリンハイドロゲルが重合することを可能にするように、フィブリノーゲン / トロンビン注入の 1 5 分後に完了した (T i s s e e l + ルシフェラーゼ群) 。未処理マウスの対照群も評価した。マウスを 5 時間および 2 4 時間時点で撮像した。撮像の 2 0 分前に、マウスに D - ルシフェリン溶液を 1 5 0 m g / k g で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、I V I S L u m i n a I I 撮像システム (P e r k i n E l m e r) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束 (光子 / 秒) として測定した。ルシフェラーゼ製剤を表 1 4 4 に概要説明し、平均全光束 (光子 / 秒) を表 1 4 5 に示す。フィブリンシーラントは撮像を妨げないことが見出され、ルシフェラーゼおよび T i s s e e l の注入は、ルシフェラーゼの発現を示した。

10

20

【 2 1 3 7 】

表 1 4 4 . ルシフェラーゼ製剤

【 2 1 3 8 】

【表 0 1 4 4 】

群	ビベクル	濃度 (mg/ml)	注入体積 (μl)	量 (μg)	用量 (mg/kg)
Tisseel+ルシフェラーゼ	PBS	1.00	50	50	2.5
Tisseel+ルシフェラーゼ 未処理	PBS	1.00	50	50	2.5

30

【 2 1 3 9 】

表 1 4 5 . 全光束

【 2 1 4 0 】

【表 0 1 4 5】

群	5時間	24時間
	光束 (p/s)	光束 (p/s)
Tisseel+ルシフェラーゼ	4.59E+05	3.39E+05
Tisseel	1.99E+06	1.06E+06
ルシフェラーゼ	9.94E+05	7.44E+05
未処理	3.90E+05	3.79E+05

10

20

30

【2 1 4 1】

実施例 95 . mRNA 含有フィブリンシーラント研究

40

A . 修飾 mRNA および塩化カルシウム

再構築の前に、5 - メチルシトシンおよび N1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾されたか、または N1 - メチル - シュードウリジンで完全に修飾された、ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される ; 約 140 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1) を塩化カルシウムに添加する。次いで、その塩化カルシウムを使用して、トロンピンを再構築する。フィブリノーゲンを、製造業者の指示に従って線溶阻害剤溶液で再構築する。修飾 mRNA を含有する再構築されたトロンピンおよびフィブリノーゲンを二連式シリンジ中に充填する。マウスに、修飾 mRNA を含有する 50 μ L のフィブリノーゲンおよび 50 μ L のトロンピンを皮下に注入するか、または等価用量の修飾ルシフェラーゼ mRNA を含有する 50 μ L の P B

50

Sを注入した。未処理マウスの対照群も評価する。平均全光束（光子/秒）を判定するために、マウスを既定の間隔で撮像する。

【2142】

B. 脂質ナノ粒子で製剤化される修飾mRNAおよび塩化カルシウム

再構築の前に、脂質ナノ粒子中で製剤化される、5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾されたか、またはN1-メチルシュードウリジンで完全に修飾された、ルシフェラーゼmRNA（mRNA配列は配列番号33907に示される；約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1）を塩化カルシウムに添加する。次いで、その塩化カルシウムを使用して、トロンピンを再構築する。フィブリノーゲンを、製造業者の指示に従って線溶阻害剤溶液で再構築する。修飾mRNAを含有する再構築されたトロンピンおよびフィブリノーゲンを二連式シリンジ中に充填する。マウスに、50μLのフィブリノーゲンおよび修飾mRNAを含有する50μLのトロンピンを皮下に注入するか、または等価用量の修飾ルシフェラーゼmRNAを含有する50μLのPBSを注入した。未処理マウスの対照群も評価する。平均全光束（光子/秒）を判定するために、マウスを既定の間隔で撮像する。

10

【2143】

C. 修飾mRNAおよびフィブリノーゲン

再構築の前に、5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾されたか、またはN1-メチルシュードウリジンで完全に修飾された、ルシフェラーゼmRNA（mRNA配列は配列番号33907に示される；約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1）を線溶阻害剤溶液に添加する。次いで、その線溶阻害剤溶液を使用して、フィブリノーゲンを再構築する。トロンピンを、製造業者の指示に従って塩化カルシウム溶液で再構築する。修飾mRNAを含有する再構築されたフィブリノーゲンおよびトロンピンを二連式シリンジ中に充填する。マウスに、50μLのトロンピンおよび修飾mRNAを含有する50μLのフィブリノーゲンを皮下に注入するか、または等価用量の修飾ルシフェラーゼmRNAを含有する50μLのPBSを注入した。未処理マウスの対照群も評価する。平均全光束（光子/秒）を判定するために、マウスを既定の間隔で撮像する。

20

【2144】

D. 脂質ナノ粒子で製剤化される修飾mRNAおよびフィブリノーゲン

再構築の前に、脂質ナノ粒子中で製剤化された、5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾されたか、またはN1-メチルシュードウリジンで完全に修飾された、ルシフェラーゼmRNA（mRNA配列は配列番号33907に示される；約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1）を線溶阻害剤溶液に添加する。次いで、その線溶阻害剤溶液を使用して、フィブリノーゲンを再構築する。トロンピンを、製造業者の指示に従って塩化カルシウム溶液で再構築する。修飾mRNAを含有する再構築されたフィブリノーゲンおよびトロンピンを二連式シリンジ中に充填する。マウスに、50μLのトロンピンおよび修飾mRNAを含有する50μLのフィブリノーゲンを皮下に注入するか、または等価用量の修飾ルシフェラーゼmRNAを含有する50μLのPBSを注入した。未処理マウスの対照群も評価する。平均全光束（光子/秒）を判定するために、マウスを既定の間隔で撮像する。

30

40

【2145】

E. 修飾mRNAおよびトロンピン

再構築の前に、5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジンで完全に修飾されたか、またはN1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾された、ルシフェラーゼmRNA（mRNA配列は配列番号33907に示される；約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1）を、製造業者の指示に従って塩化カルシウムで再構築された後の、その再構築されたトロンピンに添加する。次いで、線溶阻害剤溶液を使用して、製造業者の指示に従ってフィブリノーゲンを再構築する。再構築されたフィブリノーゲンおよび修飾mRNAを含有するトロンピンを二連式シリンジ

50

中に充填する。マウスに、修飾 mRNA を含有する 50 μL のトロンピンおよび 50 μL のフィブリノーゲンを皮下に注入するか、または等価用量の修飾ルシフェラーゼ mRNA を含有する 50 μL の PBS を注入した。未処理マウスの対照群も評価する。平均全光束 (光子/秒) を判定するために、マウスを既定の間隔で撮像する。

【2146】

F. 脂質ナノ粒子で製剤化される修飾 mRNA およびトロンピン

再構築の前に、脂質ナノ粒子中で製剤化された、5-メチルシトシンおよび N1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾されたか、または N1-メチルシュードウリジンで完全に修飾された、ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される; 約 140 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1) を、製造業者の指示に従って塩化カルシウムで再構築された後のその再構築されたトロンピンに添加する。次いで、線溶阻害剤溶液を使用して、製造業者の指示に従ってフィブリノーゲンを再構築する。再構築されたフィブリノーゲンおよび修飾 mRNA を含有するトロンピンを二連式シリンジ中に充填する。マウスに、修飾 mRNA を含有する 50 μL のトロンピンおよび 50 μL のフィブリノーゲンを皮下に注入するか、または等価用量の修飾ルシフェラーゼ mRNA を含有する 50 μL の PBS を注入した。未処理マウスの対照群も評価する。平均全光束 (光子/秒) を判定するために、マウスを既定の間隔で撮像する。

10

【2147】

実施例 96. 5-メチルシトシンおよび N1-メチルシュードウリジン修飾 mRNA のカチオン性脂質製剤

20

5-メチルシトシンおよび N1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾されたルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される; 約 140 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1) を、表 146 に記載されるようにカチオン性脂質中で製剤化した。その製剤を静脈内に (I.V.)、筋肉内に (I.M.)、または皮下に (S.C.)、0.05 mg/kg の用量で Balb-C マウスに投与した。

【2148】

表 146. カチオン性脂質製剤

【2149】

30

【表 0146】

製剤	NPA-126-1	NPA-127-1	NPA-128-1	NPA-129-1	111612 B
脂質	DLin MC3 DMA	DLin KC2 DMA	C12 200	DLinDMA	DOOMA
脂質/mRNA 比 (重量/重量)	20:1	20:1	20:1	20:1	20:1
平均粒径	122nm	114nm	153nm	137nm	223.2nm
PDI	0.13	0.10	0.17	0.09	0.142
pH 4 でのゼータ	1.4mV	0.5mV	1.4mV	2.0mV	3.03mV
カプセル封入 (InheGr)	95%	77%	69%	80%	64%

【2150】

40

撮像の 20 分前に、マウスに D-ルシフェリン溶液を 150 mg/kg で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II 撮像システム (Perkin Elmer) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束 (光子/秒) として測定した。マウスを投薬の 2 時間、8 時間、および 24 時間後に撮像し、平均全光束 (光子/秒) を各投与経路およびカチオン性脂質製剤について測定した。背景光束は、約 4.17E+05 p/s であった。撮像の結果を表 147 に示す。表 147 において、「NT」は、試験されなかったことを示す。

【2151】

表 147. 光束

【2152】

50

【表 0 1 4 7】

経路	時点	DLin-MC3-	DLin-KC2-	C12-200	DLinDMA	DDDMA
		DMA	DMA			
		光束(n/s)	光束(n/s)	光束(n/s)	光束(n/s)	光束(n/s)
I.V.	2時間	1.92E+08	2.91E+08	1.08E+08	2.53E+07	8.40E+06
I.V.	8時間	1.47E+08	2.13E+08	3.72E+07	3.82E+07	5.62E+06
I.V.	24時間	1.32E+07	2.41E+07	5.35E+06	4.20E+06	8.97E+05
I.M.	2時間	8.29E+06	2.37E+07	1.80E+07	1.51E+06	NT
I.M.	8時間	5.83E+07	2.12E+08	2.60E+07	1.99E+07	NT
I.M.	24時間	4.30E+06	2.64E+07	3.01E+06	9.46E+05	NT
S.C.	2時間	1.90E+07	5.16E+07	8.91E+07	4.66E+06	9.61E+06
S.C.	8時間	7.74E+07	2.00E+08	4.58E+07	9.67E+07	1.90E+07
S.C.	24時間	7.49E+07	2.47E+07	6.96E+06	6.50E+06	1.28E+06

【 2 1 5 3 】

10

実施例 97 . 脂質ナノ粒子静脈内研究

ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュドウリジンで完全に修飾された) を、表 1 4 8 に記載されるように 5 0 % の D L i n - M C 3 - D M A または D L i n - K C 2 - D M A 、 3 8 . 5 % のコレステロール、1 0 % の D S P C 、および 1 . 5 % の P E G を含有する脂質ナノ粒子中で製剤化した。製剤を静脈内に (I . V .) 、 0 . 5 m g / k g 、 0 . 0 5 m g / k g 、 0 . 0 0 5 m g / k g 、または 0 . 0 0 0 5 m g / k g の用量で B a l b - C マウスに投与した。撮像の 2 0 分前に、マウスに D - ルシフェリン溶液を 1 5 0 m g / k g で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、I V I S L u m i n a I I 撮像システム (P e r k i n E l m e r) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束 (光子 / 秒) として測定した。

20

【 2 1 5 4 】

表 1 4 8 . 製剤

【 2 1 5 5 】

【表 0 1 4 8】

製剤	NPA-098-1	NPA-100-1
脂質	DLin-KC2-DMA	DLin-MC3-DMA
脂質/mRNA比(重量/重量)	20:1	20:1
平均粒径	135nm PDI:0.08	152nm PDI:0.08
pH7.4でのゼータ	-0.6mV	-1.2mV
カプセル封入(RiboGr)	91%	94%

10

20

30

【2 1 5 6】

D L i n - K C 2 - D M A の場合、マウスを投薬の2時間、8時間、24時間、72時間、96時間、および168時間後に撮像し、平均全光束(光子/秒)を各投与経路およびカチオン性脂質製剤について測定した。背景光束は、約 3.66×10^5 p/s であった。撮像の結果を表149に示す。臓器を8時間時点で撮像し、平均全光束(光子/秒)を肝臓、脾臓、肺、および腎臓について測定した。各臓器に対する対照も分析した。その結果を表150に示す。すべての用量レベルに対するピークシグナルは、投与の8時間後であった。種々の臓器(肝臓、脾臓、肺、および腎臓)への分布は、LNP用量を増加させるか、または減少させることによって制御され得る可能性もある。

40

【2 1 5 7】

表 1 4 9 . 光束

【2 1 5 8】

50

【表 0 1 4 9】

時点	0.5mg/kg	0.05mg/kg	0.005mg/kg	0.0005mg/kg
	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
2時間	3.54E+08	1.75E+07	2.30E+06	4.09E+05
8時間	1.67E+09	1.71E+08	9.81E+06	7.84E+05
24時間	2.05E+08	2.67E+07	2.49E+06	5.51E+05
72時間	8.17E+07	1.43E+07	1.01E+06	3.75E+05
96時間	4.10E+07	9.15E+06	9.58E+05	4.29E+05
168時間	3.42E+07	9.15E+06	1.47E+06	5.29E+05

10

20

30

【 2 1 5 9 】

表 1 5 0 . 臓器の光束

40

【 2 1 6 0 】

【表 0 1 5 0】

	肝臓	脾臓	肺	腎臓
	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
0.5mg/kg	1.42E+08	4.86E+07	1.90E+05	3.20E+05
0.05mg/kg	7.45E+06	4.62E+05	6.86E+04	9.11E+04
0.005mg/kg	3.32E+05	2.97E+04	1.42E+04	1.15E+04
0.0005mg/kg	2.34E+04	1.08E+04	1.87E+04	9.78E+03
未処理	1.88E+04	1.02E+04	1.41E+04	9.20E+03

10

20

30

【2 1 6 1】

D L i n - M C 3 - D M A の場合、マウスを投薬の 2 時間、8 時間、2 4 時間、4 8 時間、7 2 時間、および 1 4 4 時間後に撮像し、平均全光束（光子 / 秒）を各投与経路およびカチオン性脂質製剤について測定した。背景光束は、約 $4.51E+05$ p / s であった。撮像の結果を表 1 5 1 に示す。臓器を 8 時間時点で撮像し、平均全光束（光子 / 秒）を肝臓、脾臓、肺、および腎臓について測定した。各臓器に対する対照も分析した。その結果を表 1 5 2 に示す。すべての用量レベルに対するピークシグナルは、投与の 8 時間後であった。種々の臓器（肝臓、脾臓、肺、および腎臓）への分布は、L N P 用量を増加させるか、または減少させることによって制御され得る可能性もある。

40

【2 1 6 2】

表 1 5 1 . 光束

【2 1 6 3】

50

【表 0 1 5 1】

時点	0.5mg/kg	0.05mg/kg	0.005mg/kg	0.0005mg/kg
	光束 (p/s)	光束 (p/s)	光束 (p/s)	光束 (p/s)
2時間	1.23E+08	7.76E+06	7.66E+05	4.88E+05
8時間	1.05E+09	6.79E+07	2.75E+06	5.61E+05
24時間	4.44E+07	1.00E+07	1.06E+06	5.71E+05
48時間	2.12E+07	4.27E+06	7.42E+05	4.84E+05
72時間	1.34E+07	5.84E+06	6.90E+05	4.38E+05
144時間	4.26E+06	2.25E+06	4.58E+05	3.99E+05

10

20

30

【 2 1 6 4 】

表 1 5 2 . 臓器の光束

40

【 2 1 6 5 】

【表 0 1 5 2】

	肝臓	脾臓	肺	腎臓
	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
0.5mg/kg	1.19E+08	9.66E+07	1.19E+06	1.85E+05
0.05mg/kg	1.10E+07	1.79E+06	7.23E+04	5.82E+04
0.005mg/kg	3.58E+05	6.04E+04	1.33E+04	1.33E+04
0.0005mg/kg	2.25E+04	1.88E+04	2.05E+04	1.65E+04
未処理	1.91E+04	1.66E+04	2.63E+04	2.14E+04

10

20

30

【2166】

実施例 98 . 脂質ナノ粒子皮下研究

40

ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される ; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) を、表 153 に記載されるように 50% の DLin - KC2 - DMA、385% のコレステロール、10% の DSPC、および 1.5% の PEG を含有する脂質ナノ粒子中で製剤化した。製剤を皮下に (S . C .) 0.5 mg / kg、0.05 mg / kg、または 0.005 mg / kg の用量で Balb - C マウスに投与した。

【2167】

表 153 . DLin - KC2 - DMA 製剤

【2168】

50

【表 0 1 5 3】

製剤	NPA-098-1
脂質	DLin-KC2-DMA
脂質/mRNA比(重量/重量)	20:1
平均粒径	135nm PDI:0.08
pH7.4でのゼータ	-0.6mV
カプセル封入(RiboGr)	91%

10

20

30

【2169】

撮像の20分前に、マウスにD-ルシフェリン溶液を150mg/kgで腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II撮像システム(Perkin Elmer)を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束(光子/秒)として測定した。マウスを投薬の2時間、8時間、24時間、48時間、72時間、および144時間後に撮像し、平均全光束(光子/秒)を各投与経路およびカチオン性脂質製剤について測定した。検出下限は、約 $3E+05$ p/sであった。撮像の結果を表154に示す。臓器を8時間時点で撮像し、平均全光束(光子/秒)を肝臓、脾臓、肺、および腎臓について測定した。各臓器に対する対照も分析した。その結果を表155に示す。すべての用量レベルに対するピークシグナルは、投与の8時間後であった。種々の臓器(肝臓、脾臓、肺、および腎臓)への分布は、LNP用量を増加させるか、または減少させることによって制御され得る可能性もある。高用量では、高いレベルのルシフェラーゼ発

40

50

現が肝臓、脾臓、肺、および腎臓において検出されたので、LNP製剤は皮下注入部位の外側に移動する。

【 2 1 7 0 】

表 1 5 4 . 光 束

【 2 1 7 1 】

【 表 0 1 5 4 】

時点	0.5mg/kg	0.05mg/kg	0.005mg/kg
	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
2時間	3.18E+07	7.46E+06	8.94E+05
8時間	5.15E+08	2.18E+08	1.34E+07
24時間	1.56E+08	5.30E+07	7.16E+06
48時間	5.22E+07	8.75E+06	9.06E+05
72時間	8.87E+06	1.50E+06	2.98E+05
144時間	4.55E+05	3.51E+05	2.87E+05

10

20

30

40

【 2 1 7 2 】

表 1 5 5 . 臓器の光束

【 2 1 7 3 】

【表 0 1 5 5】

	肝臓	脾臓	肺	腎臓
	光束 (p/s)	光束 (p/s)	光束 (p/s)	光束 (p/s)
0.5mg/kg	1.01E+07	7.43E+05	9.75E+04	1.75E+05
0.05mg/kg	1.61E+05	3.94E+04	4.04E+04	3.29E+04
0.005mg/kg	2.84E+04	2.94E+04	2.42E+04	9.79E+04
未処理	1.88E+04	1.02E+04	1.41E+04	9.20E+03

10

20

30

【2174】

実施例 99 . カチオン性脂質ナノ粒子皮下研究

40

ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される ; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) を、50% の DLin - MC3 - DMA、38.5% のコレステロール、10% の DSPC、および 1.5% の PEG を含有する脂質ナノ粒子中で製剤化する。製剤を皮下に (S . C .) 0.5 mg / kg、0.05 mg / kg、または 0.005 mg / kg の用量で Balb - C マウスに投与する。

【2175】

マウスを投薬の 2 時間、8 時間、24 時間、48 時間、72 時間、および 144 時間後に撮像し、平均全光束 (光子 / 秒) を各投与経路およびカチオン性脂質製剤について測定した。臓器を 8 時間時点で撮像し、平均全光束 (光子 / 秒) を肝臓、脾臓、肺、および腎

50

臓について測定する。各臓器に対する対照も分析する。

【2176】

実施例100. ルシフェラーゼリポプレックス研究

リポプレックス形成したルシフェラーゼmRNA (mRNA配列は配列番号33907に示される; 約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1)を、5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾したか(5mC/pU)、5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾したか(5mC/N1mpU)、または5-メチルシトシンで置換されたシトシンで25%および2-チオウリジンで置換されたウリジン(5mC/s2U)で25%修飾した。製剤を静脈内に(I.V.)、筋肉内に(I.M.)、または皮下に(S.C.)0.10mg/kgの用量でBalb-Cマウスに投与した。

10

【2177】

撮像の20分前に、マウスにD-ルシフェリン溶液を150mg/kgで腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II撮像システム(Perkin Elmer)を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束(光子/秒)として測定した。マウスを投薬の8時間、24時間、および48時間後に撮像し、平均全光束(光子/秒)を各投与経路および化学修飾について測定した。バックグラウンドシグナルは、約 3.91×10^5 p/sであった。撮像の結果を表156に示す。臓器を6時間時点で撮像し、平均全光束(光子/秒)を肝臓、脾臓、肺、および腎臓について測定した。各臓器に対する対照も分析した。その結果を表157に示す。

20

【2178】

表156. 光束

【2179】

【表 0 1 5 6】

経路	時点	5mC/pU	5mC/N1mpU	5mC/s2U
		光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
I. V.	8時間	5.76E+06	1.78E+06	1.88E+06
I. V.	24時間	1.02E+06	7.13E+05	5.28E+05
I. V.	48時間	4.53E+05	3.76E+05	4.14E+05
I. M.	8時間	1.90E+06	2.53E+06	1.29E+06
I. M.	24時間	9.33E+05	7.84E+05	6.48E+05
I. M.	48時間	8.51E+05	6.59E+05	5.49E+05
S. C.	8時間	2.85E+06	6.48E+06	1.14E+06
S. C.	24時間	6.66E+05	7.15E+06	3.93E+05
S. C.	48時間	3.24E+05	3.20E+06	5.45E+05

10

20

30

【 2 1 8 0】

表 1 5 7 . 臓器に対する光束

40

【 2 1 8 1】

【表 0 1 5 7】

経路	化学組成	肝臓	脾臓	肺	腎臓	汗腺部位
		光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
I. V.	5mC/pU	2.26E+06	2.04E+07	4.28E+06	1.77E+04	該当なし
I. V.	5mC/N1mpU	1.48E+05	5.00E+06	1.93E+06	1.77E+04	該当なし
I. V.	5mC/s2U	2.14E+04	3.29E+06	5.48E+05	2.16E+04	該当なし
I. M.	5mC/pU	2.46E+04	1.38E+04	1.50E+04	1.44E+04	1.45E+06
I. M.	5mC/N1mpU	1.72E+04	1.76E+04	1.99E+04	1.56E+04	1.20E+06
I. M.	5mC/s2U	1.28E+04	1.36E+04	1.33E+04	1.07E+04	7.60E+05
S. C.	5mC/pU	1.55E+04	1.67E+04	1.45E+04	1.69E+04	4.46E+04
S. C.	5mC/N1mpU	1.20E+04	1.46E+04	1.38E+04	1.14E+04	8.29E+04
S. C.	5mC/s2U	1.22E+04	1.31E+04	1.45E+04	1.08E+04	5.62E+04
	未処理	2.59E+04	1.34E+04	1.26E+04	1.22E+04	該当なし

50

【 2 1 8 2 】

実施例 1 0 1 . 修飾 m R N A のカチオン性脂質製剤

5 - メチルシトシンで置換されたシトシンで 2 5 % および 2 - チオウリジンで置換されたウリジンで 2 5 % (5 m C / s 2 U) 修飾された、ルシフェラーゼ m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、表 1 5 8 に記載されるようにカチオン性脂質中で製剤化した。その製剤を静脈内に (I . V .)、筋肉内に (I . M .)、または皮下に (S . C .)、0 . 0 5 m g / k g の用量で B a l b - C マウスに投与した。

【 2 1 8 3 】

表 1 5 8 . カチオン性脂質製剤

10

【 2 1 8 4 】

【表 0 1 5 8 】

製剤	NPA 130 J	NPA 131 J	NPA 132 I	NPA 133 I	111612 C
脂質	Dl.in-MC3-DMA	Dl.in-KC2-DMA	C12-200	Dl.inDMA	DODMA
脂質/mRNA比(重量/重量)	20:1	20:1	20:1	20:1	20:1
平均粒径	120nm	105nm	122nm	105nm	221.3nm
PD1	0.10	0.11	0.13	0.14	0.063
pH7.4でのゼータ電位	-0.2mV	-0.6mV	-0.5mV	-0.3mV	-3.10mV
カプセル封入率(RibofGr)	100%	100%	93%	93%	60%

【 2 1 8 5 】

20

撮像の 2 0 分前に、マウスに D - ルシフェリン溶液を 1 5 0 m g / k g で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、I V I S L u m i n a I I 撮像システム (P e r k i n E l m e r) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束 (光子 / 秒) として測定した。マウスを投薬の 2 時間、8 時間、および 2 4 時間後に撮像し、平均全光束 (光子 / 秒) を各投与経路およびカチオン性脂質製剤について測定した。背景光束は、約 3 . 3 1 E + 0 5 p / s であった。撮像の結果を表 1 5 9 に示す。表 1 5 9 において、「N T」は、試験されなかったことを示す。未処理マウスは、2 時間時点で 3 . 1 4 E + 0 5、8 時間時点で 3 . 3 3 E + 0 5、および 2 4 時間時点で 3 . 4 6 E + 0 5 の平均光束を示した。ピーク発現は、8 時間時点で試験された 3 つの経路すべてにおいて見られた。D L i n - K C 2 - D M A は、D L i n - M C 3 - D M A よりも優れた発現を有し、D O D M A は評価された経路すべてにおいて発現を示した。

30

【 2 1 8 6 】

表 1 5 9 . 光束

【 2 1 8 7 】

【表 0 1 5 9 】

経路	時点	Dl.in MC3 DMA	Dl.in KC2 DMA	C12-200	Dl.inDMA	DODMA
		光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
I.V.	2時間	9.88E+06	6.98E+07	9.18E+06	3.98E+06	5.79E+06
I.V.	8時間	1.21E+07	1.23E+08	1.02E+07	5.98E+06	6.14E+06
I.V.	24時間	2.02E+06	1.05E+07	1.25E+06	1.35E+06	5.72E+05
I.M.	2時間	6.72E+05	3.66E+06	3.25E+06	7.34E+05	4.42E+05
I.M.	8時間	7.78E+06	2.85E+07	4.29E+06	2.22E+06	1.38E+05
I.M.	24時間	4.22E+05	8.79E+05	5.95E+05	8.48E+05	4.80E+05
S.C.	2時間	2.37E+06	4.77E+06	4.44E+06	1.07E+06	1.05E+06
S.C.	8時間	3.65E+07	1.17E+08	3.71E+06	9.33E+06	2.57E+06
S.C.	24時間	4.47E+06	1.28E+07	6.39E+05	8.89E+05	4.27E+05

40

【 2 1 8 8 】

実施例 1 0 2 . 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチル - シュードウリジン修飾 m R N A の製剤

5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチル - シュードウリジンで完全に修飾された、ルシフェラーゼ m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を P B S (7 . 4

50

の pH) 中で製剤化した。その製剤を筋肉内に (I . M .) または皮下に (S . C .) 、
2 . 5 m g / k g の用量で B a l b - C マウスに投与した。

【 2 1 8 9 】

撮像の 2 0 分前に、マウスに D - ルシフェリン溶液を 1 5 0 m g / k g で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、I V I S L u m i n a I I 撮像システム (P e r k i n E l m e r) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束 (光子 / 秒) として測定した。マウスを投薬の 5 分、3 0 分、6 0 分、および 1 2 0 分後に撮像し、平均全光束 (光子 / 秒) を各投与経路およびカチオン性脂質製剤について測定した。背景光束は、約 $3 . 7 8 E + 0 5$ p / s であった。撮像の結果を表 1 6 0 に示す。ルシフェラーゼの発現は、送達の両経路において 3 0 分時点で既に見られた。皮下投与からのピーク発現は、3 0 分から 6 0 分の間に出現する。筋肉内発現は、1 2 0 分時点でも依然として増加していた。

【 2 1 9 0 】

表 1 6 0 . 光束

【 2 1 9 1 】

【表 0 1 6 0】

経路	時点	PBS (pH7. 4)
		光束 (p/s)
I. M.	5分	4. 38E+05
I. M.	30分	1. 09E+06
I. M.	60分	1. 18E+06
I. M.	120分	2. 86E+06
S. C.	5分	4. 19E+05
S. C.	30分	6. 38E+06
S. C.	60分	5. 61E+06
S. C.	120分	2. 66E+06

10

20

30

【 2 1 9 2 】

実施例 1 0 3 . 化学修飾 mRNA の筋肉内および皮下投与

40

N 4 - アセチルシチジンで完全に修飾されたか、5 - メトキシウリジンで完全に修飾されたか、N 4 - アセチルシチジンおよび N 1 - メチル - シュードウリジンで完全に修飾されたか、または 5 - メチルシトシンおよび 5 - メトキシウリジンで完全に修飾された、PBS (pH 7 . 4) 中で製剤化されたルシフェラーゼ修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、筋肉内または皮下に 2 . 5 mg / kg の用量で Balb - C マウスに投与した。撮像の 2 0 分前に、マウスに D - ルシフェリン溶液を 1 5 0 mg / kg で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II 撮像システム (Perkin Elmer) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束 (光子 / 秒) として測定した。マウスを 2 時間、8 時間、および 2 4 時間時点

50

で撮像した。筋肉内投与に対する平均全光束（光子/秒）を表161に示し、皮下投与に対する平均全光束（光子/秒）を表162に示す。バックグラウンドシグナルは、 3.84×10^5 (p/s)であった。筋肉内投与に対するピーク発現は、すべての化学組成において24時間から48時間の間に見られ、発現は120時間時点でも依然として検出された。皮下送達の場合、ピーク発現は2時間から8時間の間に見られ、発現は72時間時点でも検出された。

【2193】

表161. 筋肉内投与

【2194】

【表0161】

10

	2時間 光束(p/s)	8時間 光束(p/s)	24時間 光束(p/s)
N4-アセチルシチジン	1.32E+07	2.15E+07	4.01E+07
5-メトキシウリジン	4.93E+06	1.80E+07	4.53E+07
N4-アセチルシチジン/ N1-メチルシュードウリジン	2.02E+07	1.93E+07	1.63E+08
5-メチルシトシン/5-メトキシ ウリジン	6.79E+06	4.55E+07	3.44E+07

20

30

40

【2195】

表162. 皮下投与

【2196】

50

【表 0 1 6 2】

	2時間	8時間	24時間
	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
N4-アセチルシチジン	3.07E+07	1.23E+07	1.28E+07
5-メトキシウリジン	7.10E+06	9.38E+06	1.32E+07
N4-アセチルシチジン/ N1-メチルシュードウリジン	7.12E+06	3.07E+06	1.03E+07
5-メチルシトシン/5-メトキシ ウリジン	7.15E+06	1.25E+07	1.11E+07

10

20

30

【2197】

実施例104. インビボ研究

40

少なくとも1つの化学修飾を含むルシフェラーゼ修飾mRNAをシリンジポンプ法を用いて脂質ナノ粒子(LNP)として製剤化し、粒径、ゼータ電位、およびカプセル封入によって特徴付ける。

【2198】

表163に概要説明されるように、ルシフェラーゼLNP製剤を筋肉内に(I.M.)、静脈内に(I.V.)、および皮下に(S.C.)、Balb-Cマウスに投与する。対照として、PBS中で製剤化されるルシフェラーゼ修飾RNAを静脈内にマウスに投与する。

【2199】

表163. ルシフェラーゼ製剤

50

【 2 2 0 0 】

【 表 0 1 6 3 】

製剤	ビヒクル	経路	濃度 (mg/mL)	注入量 (μL)	修飾RNAの量 (μg)	用量 (mg/kg)
Luc-LNP	PBS	S.C.	0.2000	50	10	0.5000
Luc-LNP	PBS	S.C.	0.0200	50	1	0.0500
Luc-LNP	PBS	S.C.	0.0020	50	0.1	0.0050
Luc-LNP	PBS	S.C.	0.0002	50	0.01	0.0005
Luc-LNP	PBS	I.V.	0.2000	50	10	0.5000
Luc-LNP	PBS	I.V.	0.0200	50	1	0.0500
Luc-LNP	PBS	I.V.	0.0020	50	0.1	0.0050
Luc-LNP	PBS	I.V.	0.0002	50	0.01	0.0005
Luc-LNP	PBS	I.M.	0.2000	50	10	0.5000
Luc-LNP	PBS	I.M.	0.0200	50	1	0.0500
Luc-LNP	PBS	I.M.	0.0020	50	0.1	0.0050
Luc-LNP	PBS	I.M.	0.0002	50	0.01	0.0005
Luc-PBS	PBS	I.V.	0.20	50	10	0.50

10

【 2 2 0 1 】

マウスを2、8、24、48、120、および192時間時点で撮像し、(全マウスの全光束(光子/秒)として測定される)生物発光を判定する。8時間または192時間時点で、肝臓、脾臓、腎臓、ならびに皮下および筋肉内投与の注入部位を撮像し、生物発光を判定する。

【 2 2 0 2 】

実施例 105 . 化学修飾 mRNA のカチオン性脂質製剤研究

5 - メチルシトシンおよびシュードウリジン (5 m C / p U) 、 シュードウリジン (p U) 、 または N 1 - メチル - シュードウリジン (N 1 m p U) で完全に修飾された、ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を表 1 6 4 に記載されるようにカチオン性脂質中で製剤化した。その製剤を静脈内に (I . V .) 、 筋肉内に (I . M .) 、 または皮下に (S . C .) 、 0 . 0 5 m g / k g の用量で B a l b - C マウスに投与した。

20

【 2 2 0 3 】

表 1 6 4 . カチオン性脂質製剤

【 2 2 0 4 】

【 表 0 1 6 4 】

30

製剤	NPA 137 I	NPA 134 I	NPA 135 I	NPA 136 I	111612 A
脂質	Dlin-MC3-DMA	Dlin-MC3-DMA	Dlin-MC2-DMA	C12-200	DOUMA
脂質/mRNA比(重量/重量)	20:1	20:1	20:1	20:1	20:1
平均粒径	111nm	104nm	95nm	143nm	223.2nm
	PDI:0.15	PDI:0.13	PDI:0.11	PDI:0.12	PDI:0.142
pH7.4でのゼータ	-4.1mV	-1.9mV	-1.0mV	0.2mV	-3.09mV
カプセル封入 (Ribog)	97%	100%	100%	78%	64%
化学組成	pI	N1mgI	N1mgI	N1mgI	5mg/pI

【 2 2 0 5 】

撮像の20分前に、マウスにD - ルシフェリン溶液を150mg / kgで腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、I V I S Lumina II撮像システム (P e r k i n E l m e r) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束(光子/秒)として測定した。マウスを投薬の2時間、8時間、および24時間後に撮像し、平均全光束(光子/秒)を各投与経路およびカチオン性脂質製剤について測定した。背景光束は、約4.11E+05p/sであった。撮像の結果を表165に示す。ピーク発現は、8時間時点で試験された3つの経路すべてにおいて見られた。

40

【 2 2 0 6 】

表 1 6 5 . 光束

【 2 2 0 7 】

【表 0 1 6 5】

経路	時点	DLin-MC3-DMA (p/s)	DLin-MC3-DMA (N1mpU) 光束 (p/s)	DLin-KC2-DMA (N1mpU) 光束 (p/s)	C12-200 (N1mpU) 光束 (p/s)	DOOMA (5aC/pU) 光束 (p/s)
I.V.	2時間	3.21E+08	1.24E+09	1.01E+09	9.00E+08	3.90E+07
I.V.	8時間	1.60E+09	3.22E+09	2.38E+09	1.11E+09	1.17E+07
I.V.	24時間	1.41E+08	3.88E+08	3.93E+08	8.06E+07	1.11E+07
I.M.	2時間	2.09E+07	3.29E+07	8.32E+07	9.43E+07	4.66E+06
I.M.	8時間	2.16E+08	6.14E+08	1.00E+09	8.77E+07	7.05E+06
I.M.	24時間	1.23E+07	1.40E+08	5.09E+08	1.36E+07	1.14E+06
S.C.	2時間	2.32E+07	3.60E+07	2.14E+08	1.01E+08	3.11E+07
S.C.	8時間	5.55E+08	9.80E+08	4.93E+09	1.01E+09	8.04E+07
S.C.	24時間	1.81E+08	2.74E+08	2.12E+09	4.74E+07	1.34E+07

10

【 2 2 0 8 】

実施例 1 0 6 . 化学修飾 mRNA の研究

N 4 - アセチルシチジン (N 4 - アセチル) で完全に修飾されたか、5 - メトキシウリジン (5 m e t h) で完全に修飾されたか、N 4 - アセチルシチジンおよび N 1 - メチル - シュードウリジン (N 4 - アセチル / N 1 m p U) で完全に修飾されたか、または 5 - メチルシトシンおよび 5 - メトキシウリジン (5 m C / 5 - m e t h) で完全に修飾された、ルシフェラーゼ mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、表 1 6 6 に記載されるように D L i n - M C 3 - D M A 中で製剤化した。

20

【 2 2 0 9 】

製剤を静脈内に (I . V .)、筋肉内に (I . M .)、または皮下に (S . C .) 0 . 0 5 m g / k g の用量で B a l b - C マウスに投与した。

表 1 6 6 . カチオン性脂質製剤

【 2 2 1 0 】

【表 0 1 6 6】

製剤	NPA-141-1	NPA-142-1	NPA-143-1	NPA-144-1
脂質	DLin-MC3-DMA	DLin-MC3-DMA	DLin-MC3-DMA	DLin-MC3-DMA
脂質/mRNA比(重量/重量)	20:1	20:1	20:1	20:1
平均粒径	138nm PDI:0.16	116nm PDI:0.15	144nm PDI:0.15	131nm PDI:0.15
pH7.4でのゼータ	-2.8mV	-2.8mV	-4.3mV	-5.0mV
カプセル封入(RiboGr)	97%	100%	75%	72%
化学組成	N4-アセチル	5meth	N4-アセチル/N1mpU	5mC/5-meth

10

20

30

【 2 2 1 1 】

撮像の20分前に、マウスにD-ルシフェリン溶液を150mg/kgで腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II撮像システム(Perkin Elmer)を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束(光子/秒)として測定した。マウスを投薬の2時間、6時間、および24時間後に撮像し、平均全光束(光子/秒)を各投与経路およびカチオン性脂質製剤について測定した。背景光束は、約 2.70×10^5 p/sであった。撮像の結果を表167に示す。

40

【 2 2 1 2 】

表 1 6 7 . 光束

【 2 2 1 3 】

【表 0 1 6 7】

経路	時点	N4-アセチル	5meth	N4-アセチル/N1mpU	5mC/5-meth
		光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
I. V.	2時間	9.17E+07	3.19E+06	4.21E+07	1.88E+06
I. V.	6時間	7.70E+08	9.28E+06	2.34E+08	7.75E+06
I. V.	24時間	6.84E+07	1.04E+06	3.55E+07	3.21E+06
I. M.	2時間	8.59E+06	7.86E+05	5.30E+06	5.11E+05
I. M.	6時間	1.27E+08	8.88E+06	3.82E+07	3.17E+06
I. M.	24時間	4.46E+07	1.38E+06	2.00E+07	1.39E+06
S. C.	2時間	1.83E+07	9.67E+05	4.45E+06	1.01E+06
S. C.	6時間	2.89E+08	1.78E+07	8.91E+07	1.29E+07
S. C.	24時間	6.09E+07	6.40E+06	2.08E+08	6.63E+06

10

20

30

【 2 2 1 4 】

実施例 1 0 7 . 複数の修飾 mRNA を含有する脂質ナノ粒子

40

E P O mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 0 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチル - シュードウリジンで完全に修飾された) と、 G - C S F mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 8 9 7 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチル - シュードウリジンで完全に修飾された) と、第 I X 因子 mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 1 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾された) と、を表 1 6 8 に記載されるように D L i n - M C 3 - D M A 中で製剤化する。製剤を静脈内に (I . V .)、筋肉内に (I . M .)、または皮下に (S

50

. C .) 0 . 0 5 m g / k g の用量で B a l b - C マウスに投与する。1つの mRNA のみを含む対照 L N P 製剤も等価用量で投与する。

【 2 2 1 5 】

表 1 6 8 . D L i n - M C 3 - D M A 製剤

【 2 2 1 6 】

【 表 0 1 6 8 】

製剤	NPA-157-1
脂質	DLin-MC3-DMA
脂質/mRNA比(重量/重量)	20:1
平均粒径	89nm PDI:0.08
pH7.4でのゼータ	1.1mV
カプセル封入(RiboGr)	97%

10

20

30

40

【 2 2 1 7 】

血清を、製剤を投与した 8 時間、24 時間、72 時間、および / または 7 日後にマウスから採取する。血清を E L I S A によって分析し、E P O、G - C S F、および第 I X 因子のタンパク質発現を判定する。

【 2 2 1 8 】

実施例 1 0 8 . 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチル - シュードウリジン修飾 mRNA のカチオン性脂質製剤研究

50

EPO mRNA (mRNA配列は配列番号33900に示される; 約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1; 5-メチルシトシンおよびN1-メチル-シュードウリジンで完全に修飾された) またはG-CSF mRNA (mRNA配列は配列番号33897に示される; 約140ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない; 5'キャップ、キャップ1; 5-メチルシトシンおよびN1-メチルシュードウリジンで完全に修飾された) を、表169に記載されるようにDLin-MC3-DMAおよびDLin-KC2-DMA中で製剤化する。製剤を静脈内に(I.V.)、筋肉内に(I.M.)、または皮下に(S.C.) 0.05mg/kgの用量でBalb-Cマウスに投与する。

【2219】

表169. DLin-MC3-DMAおよびDLin-KC2-DMA製剤

【2220】

【表0169】

製剤	NPA-147-1	NPA-148-1	NPA-150-1	NPA-151-1
mRNA	EPO	EPO	G-CSF	G-CSF
脂質	DLin-MC3-DMA	DLin-KC2-DMA	DLin-MC3-DMA	DLin-KC2-DMA
脂質/mRNA比(重量/重量)	20:1	20:1	20:1	20:1
平均粒径	117nm PDI:0.14	82nm PDI:0.08	119nm PDI:0.13	88nm PDI:0.08
pH7.4でのゼータ	-1.7mV	0.6mV	3.6mV	2.2mV
カプセル封入(RiboGr)	100%	96%	100%	100%

10

20

30

40

50

【 2 2 2 1 】

血清を、製剤を投与した 8 時間、24 時間、72 時間、および / または 7 日後にマウスから採取する。血清を E L I S A によって分析し、E P O および G - C S F のタンパク質発現を判定する。

【 2 2 2 2 】

実施例 109 . インビトロ V E G F P B M C 研究

5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾されたか (V E G F 5 m C / p U)、5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチル - シュードウリジンで完全に修飾されたか (V E G F 5 m C / N 1 m p U)、または未修飾の (V E G F u n m o d)、5 0 0 n g の V E G F m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 1 0 に示される約 1 6 0
ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1) を、L i p o f e c t a m i n e 2 0 0 0 を用いて正常な血液ドナー (D 1、D 2、および D 3) からの末梢血単核細胞 (P B M C) にトランスフェクトした。細胞はまた、対照として各ドナーに対して処理されなかった。上清を、トランスフェクションの 2 2 時間後に収集して E L I S A を行い、タンパク質発現およびサイトカイン誘導を判定した。V E G F の発現および I F N - 誘導を表 1 7 0 に示す。

10

【 2 2 2 3 】

表 1 7 0 . タンパク質およびサイトカインレベル

【 2 2 2 4 】

【表 0 1 7 0】

	VEGF発現 (pg/mL)			IFN- α 誘導 (pg/mL)		
	D1	D2	D3	D1	D2	D3
VEGF unmod	2	0	0	5400	3537	4946
VEGF 5mC/pU	424	871	429	145	294	106
VEGF 5mC/N1mpU	5088	10331	6183	205	165	6

10

20

30

【 2 2 2 5 】

実施例 1 1 0 . 修飾 mRNA のインビトロ発現

40

HEK 2 9 3 細胞に、VEGF - A 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 1 0 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) または EPO 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 0 0 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) をトランスフェクトし、HeLa 細胞に、トランスフォーミング成長因子 (TGF -) 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 1 1 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) を順方向トランスフェクトし、ならびに Hep G 2 細胞に、殺菌性 / 透過性増強タンバ

50

ク質 (r B P I - 2 1) 修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 3 3 9 1 2 に示される ; 約 1 6 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された) をトランスフェクトし、それらは、本明細書に記載の手順を使用して、表 1 7 1、1 7 2、および 1 7 3 に示される濃度で、Invitrogen (Carlsbad , CA) の Lipofectamine 2 0 0 0 を用いて複合体形成していた。タンパク質発現を ELISA によって検出し、そのタンパク質 (pg / mL) も表 1 7 1、1 7 2、および 1 7 3 に示す。表 1 7 1 において、「 > 」は、それよりも大きいことを意味する。TGF の場合、対照の未処理細胞および Lipofectamine 2 0 0 0 の偽のトランスフェクションも試験した。

10

【 2 2 2 6 】

表 1 7 1 . E P O タンパク質発現

【 2 2 2 7 】

【表 0 1 7 1】

トランスフェクトした量	5ng	1ng	200pg	40pg	8pg	1.6pg	320fg	64fg
タンパク質 (pg/mL)	>2000	609.486	114.676	0	0	0	0	0

10

20

30

【 2 2 2 8 】

表 1 7 2 . T G F タンパク質発現

40

【 2 2 2 9 】

【表 0 1 7 2】

トランスフェクトした量	750ng	250ng	83ng	偽	未処理
タンパク質 (pg/mL)	5058	4325	3210	2	0

10

20

30

【 2 2 3 0 】

表 1 7 3 . r B P I - 2 1 タンパク質発現

40

【 2 2 3 1 】

【表 0 1 7 3】

トランスフェクトした量	2 μ g	400ng		80ng	16ng	3.2ng	640pg	128pg	26pg
タンパク質 (pg/mL)	20.683	9.269		4.768	0	0	0	0	0

10

20

30

【 2 2 3 2】

実施例 1 1 1 . パイシストロン性修飾 mRNA

40

ヒト胎児腎臓上皮 (HEK 293) を 96 ウェルプレート (Greiner Bio-one GmbH, Frickenhausen, Germany) に播種した、HEK 293 を 100 μ l の細胞培養培地 (2 mM の L - グルタミン、1 mM のピルビン酸ナトリウム、および 1 倍非必須アミノ酸 (Biochrom AG, Berlin, Germany)、ならびに 1 . 2 mg / mL の重炭酸ナトリウム (Sigma - Aldrich, Munich, Germany) を添加した DMEM、10% FCS) 中に 30,000 の密度で播種した、75 ng のパイシストロン性修飾 mRNA (mCherry - 2A - GFP) (配列番号 33913; 約 160 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない; 5' キャップ、キャップ 1; 5 - メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された)、mCherry 修飾 mRNA (mRNA 配列番号 33898; 約 160 ヌ

50

クレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された）、または緑色蛍光タンパク質（GFP）修飾mRNA（mRNA配列は配列番号33909に示される；約160ヌクレオチドのポリA尾部は配列内に示されない；5'キャップ、キャップ1；5-メチルシトシンおよびシュードウリジンで完全に修飾された）を細胞を播種した後に添加し、インキュベートした。対照の未処理細胞も評価した。mCherry-2A-GFPは、mCherryのコード領域、2Aペプチド、およびGFPのコード領域を含む修飾mRNA配列を指す。

【2233】

培養培地上清を、96ウェルPro-Bind U底プレート（Beckton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany）に移すことによって収集した。細胞を、半量のトリプシン/EDTA（Biochrom AG, Berlin, Germany）でトリプシン化し、それぞれの上清とともにプールし、1回量のPBS/2%FCS（いずれもBiochrom AG, Berlin, Germany）/0.5%ホルムアルデヒド（Merck, Darmstadt, Germany）を添加することによって固定した。次いで、試料を、LSRIISaitometer（Beckton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany）において、532nmの励起レーザーおよびPE-Texas Red用の610/20フィルターを用いてフローサイトメーター測定にかけた。全事象の平均蛍光強度（MFI）を表174に示す。バイシストロン性修飾mRNAをトランスフェクトした細胞は、mCherryおよびGFPの両方を発現することが可能であった。

10

20

【2234】

表174. 修飾mRNAのMFI

【2235】

【表 0 1 7 4】

修飾mRNA	mCherry MFI	GFP MFI
mCherry	17746	427
GFP	427	20019
mCherry-2A-GFP	5742	6783
未処理	427	219

10

20

30

【 2 2 3 6 】

実施例 1 1 2 . 抗体を産生するための 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシュードウリジン修飾 m R N A のカチオン性脂質製剤研究 40

ハーセプチン重鎖 (H C) 修飾 m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 1 4 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾された) ならびにハーセプチン軽鎖 (L C) 修飾 m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 1 5 に示される ; 約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない ; 5 ' キャップ、キャップ 1 ; 5 - メチルシトシンおよび N 1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾された) を、表 1 7 5 に記載されるように D L i n - M C 3 - D M A および D L i n - K C 2 - D M A 中で製剤化する。製剤を静脈内に (I . V) 0 . 5 0 0、0 . 0 5 0、および 0 . 0 0 5 m g / k g の用量で B a l b - C マウスに投与する。 50

【 2 2 3 7 】

表 1 7 5 . D L i n - M C 3 - D M A および D L i n - K C 2 - D M A 製剤

【 2 2 3 8 】

【 表 0 1 7 5 】

製剤	NPA-158-1	NPA-159-1
ハーセプチンHC:LC比 (重量/重量)	2:1	2:1
脂質	DLin-MC3-DMA	DLin-KC2-DMA
脂質/全mRNA比(重量/ 重量)	20:1	20:1
平均粒径	129nm PDI:0.14	100nm PDI:0.10
pH7.4でのゼータ	0.9mV	1.9mV
カプセル封入(RiboGr)	100%	100%

10

20

30

40

【 2 2 3 9 】

血清を、製剤を投与した8時間、24時間、72時間、および/または7日間後にマウスから採取した。血清をELISAによって分析し、ハーセプチンのタンパク質発現を判定した。

【 2 2 4 0 】

実施例 1 1 3 . シュードウリジンおよびN1-メチルシュードウリジンの対象のSAR

ピリミジンヌクレオシドシュードウリジンへの最近の注目に伴い、一連の構造活性研究は、シュードウリジンまたはN1-メチル-シュードウリジン(pseudourdin

50

e) への修飾を含む mRNA を研究するように設計された。

【 2 2 4 1 】

本研究は、N 1 位、C 6 位、2 - 位、4 - 位において、およびリン酸骨格上で修飾が行われる場合の、鎖長の効果、増加した親油性、環構造の存在、および疎水性または親水性相互作用の変化を調査するために設計された。安定性も研究する。

【 2 2 4 2 】

この目的のため、アルキル化、シクロアルキル化、アルキル - シクロアルキル化、アリール化、アルキル - アリール化、アミノ基を有するアルキル化部分、カルボン酸基を有するアルキル化部分、ならびにアミノ酸荷電部分を含むアルキル化部分、を含む修飾を研究する。アルキル化の程度は、概して、 $C_1 \sim C_6$ である。化学修飾の例には、表 1 7 6 および表 1 7 7 に示されるものが挙げられる。

10

【 2 2 4 3 】

表 1 7 6 . シュードウリジンおよび N 1 - メチル - シュードウリジン S A R

【 2 2 4 4 】

【表 0 1 7 6】

化学修飾	化合物番号	天然に生じる
N1-修飾		
N1-エチル-シュード-UTP	1	N
N1-プロピル-シュード-UTP	2	N
N1-イソ-プロピル-シュード-UTP	3	N
N1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-シュード-UTP	4	N
N1-シクロプロピル-シュード-UTP	5	N
N1-シクロプロピルメチル-シュード-UTP	6	N
N1-フェニル-シュード-UTP	7	N
N1-ベンジル-シュード-UTP	8	N
N1-アミノメチル-シュード-UTP	9	N
シュード-UTP-N1-2-エタン酸	10	N
N1-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュード-UTP	11	N
N1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュード-UTP	12	Y
C-6修飾		
6-メチル-シュード-UTP	13	N
6-トリフルオロメチル-シュード-UTP	14	N
6-メトキシ-シュード-UTP	15	N
6-フェニル-シュード-UTP	16	N
6-ヨード-シュード-UTP	17	N
6-ブロモ-シュード-UTP	18	N
6-クロロ-シュード-UTP	19	N
6-フルオロ-シュード-UTP	20	N
2-または4-位修飾		
4-チオ-シュード-UTP	21	N
2-チオ-シュード-UTP	22	N
リン酸骨格修飾		
α -チオ-シュード-UTP	23	N
N1-Me- α -チオ-シュード-UTP	24	N

10

20

30

【 2 2 4 5 】

表 1 7 7 . シュードウリジンおよび N 1 - メチル - シュードウリジン S A R

40

【 2 2 4 6 】

【表 0 1 7 7 - 1】

化学修飾	化合物番号	天然に生じる
N1-メチル-シュード-UTP	1	Y
N1-ブチル-シュード-UTP	2	N
N1-tert-ブチル-シュード-UTP	3	N
N1-ペンチル-シュード-UTP	4	N
N1-ヘキシル-シュード-UTP	5	N
N1-トリフルオロメチル-シュード-UTP	6	Y
N1-シクロブチル-シュード-UTP	7	N
N1-シクロペンチル-シュード-UTP	8	N
N1-シクロヘキシル-シュード-UTP	9	N
N1-シクロヘプチル-シュード-UTP	10	N
N1-シクロオクチル-シュード-UTP	11	N
N1-シクロブチルメチル-シュード-UTP	12	N
N1-シクロペンチルメチル-シュード-UTP	13	N
N1-シクロヘキシルメチル-シュード-UTP	14	N
N1-シクロヘプチルメチル-シュード-UTP	15	N
N1-シクロオクチルメチル-シュード-UTP	16	N
N1-p-トリル-シュード-UTP	17	N
N1-(2,4,6-トリメチル-フェニル)シュード-UTP	18	N
N1-(4-メトキシ-フェニル)シュード-UTP	19	N
N1-(4-アミノ-フェニル)シュード-UTP	20	N
N1-(4-ニトロ-フェニル)シュード-UTP	21	N
シュード-UTP-N1-p-安息香酸	22	N
N1-(4-メチル-ベンジル)シュード-UTP	24	N
N1-(2,4,6-トリメチル-ベンジル)シュード-UTP	23	N
N1-(4-メトキシ-ベンジル)シュード-UTP	25	N
N1-(4-アミノ-ベンジル)シュード-UTP	26	N
N1-(4-ニトロ-ベンジル)シュード-UTP	27	N
シュード-UTP-N1-メチル-p-安息香酸	28	N
N1-(2-アミノ-エチル)シュード-UTP	29	N
N1-(3-アミノ-プロピル)シュード-UTP	30	N
N1-(4-アミノ-ブチル)シュード-UTP	31	N

10

20

30

【 2 2 4 7 】

【表 0 1 7 7 - 2】

N1-(5-アミノ-ペンチル)シュード-UTP	32	N
N1-(6-アミノ-ヘキシル)シュード-UTP	33	N
シュード-UTP-N1-3-プロピオン酸	34	N
シュード-UTP-N1-4-ブタン酸	35	N
シュード-UTP-N1-5-ペンタン酸	36	N
シュード-UTP-N1-6-ヘキサン酸	37	N
シュード-UTP-N1-7-ヘプタン酸	38	N
N1-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)シュード-UTP	39	N
N1-(4-アミノ-4-カルボキシブチル)シュード-UTP	40	N
N3-アルキル-シュード-UTP	41	N
6-エチル-シュード-UTP	42	N
6-プロピル-シュード-UTP	43	N
6-イソ-プロピル-シュード-UTP	44	N
6-ブチル-シュード-UTP	45	N
6-tert-ブチル-シュード-UTP	46	N
6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-シュード-UTP	47	N
6-エトキシ-シュード-UTP	48	N
6-トリフルオロメトキシ-シュード-UTP	49	N
6-フェニル-シュード-UTP	50	N
6-(置換-フェニル)-シュード-UTP	51	N
6-シアノ-シュード-UTP	52	N
6-アジド-シュード-UTP	53	N
6-アミノ-シュード-UTP	54	N
6-エチルカルボキシレート-シュード-UTP	54b	N
6-ヒドロキシ-シュード-UTP	55	N
6-メチルアミノ-シュード-UTP	55b	N
6-ジメチルアミノ-シュード-UTP	57	N
6-ヒドロキシアミノ-シュード-UTP	59	N
6-ホルミル-シュード-UTP	60	N
6-(4-ホルホルノ)-シュード-UTP	61	N
6-(4-チオホルホルノ)-シュード-UTP	62	N
N1-Me-4-チオ-シュード-UTP	63	N
N1-Me-2-チオ-シュード-UTP	64	N
1,6-ジメチル-シュード-UTP	65	N
1-メチル-6-トリフルオロメチル-シュード-UTP	66	N

10

20

30

【 2 2 4 8 】

【表 0 1 7 7 - 3】

1-メチル-6-エチル-シュード-UTP	67	N
1-メチル-6-プロピル-シュード-UTP	68	N
1-メチル-6-イソ-プロピル-シュード-UTP	69	N
1-メチル-6-ブチル-シュード-UTP	70	N
1-メチル-6-tert-ブチル-シュード-UTP	71	N
1-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)シュード-UTP	72	N
1-メチル-6-ヨード-シュード-UTP	73	N
1-メチル-6-ブロモ-シュード-UTP	74	N
1-メチル-6-クロロ-シュード-UTP	75	N
1-メチル-6-フルオロ-シュード-UTP	76	N
1-メチル-6-メトキシ-シュード-UTP	77	N
1-メチル-6-エトキシ-シュード-UTP	78	N
1-メチル-6-トリフルオロメトキシ-シュード-UTP	79	N
1-メチル-6-フェニル-シュード-UTP	80	N
1-メチル-6-(置換フェニル)シュード-UTP	81	N
1-メチル-6-シアノ-シュード-UTP	82	N
1-メチル-6-アジド-シュード-UTP	83	N
1-メチル-6-アミノ-シュード-UTP	84	N
1-メチル-6-エチルカルボキシレート-シュード-UTP	85	N
1-メチル-6-ヒドロキシ-シュード-UTP	86	N
1-メチル-6-メチルアミノ-シュード-UTP	87	N
1-メチル-6-ジメチルアミノ-シュード-UTP	88	N
1-メチル-6-ヒドロキシアミノ-シュード-UTP	89	N
1-メチル-6-ホルミル-シュード-UTP	90	N
1-メチル-6-(4-モルホリノ)-シュード-UTP	91	N
1-メチル-6-(4-チオモルホリノ)-シュード-UTP	92	N
1-アルキル-6-ビニル-シュード-UTP	93	N
1-アルキル-6-アリル-シュード-UTP	94	N
1-アルキル-6-ホモアリル-シュード-UTP	95	N
1-アルキル-6-エチニル-シュード-UTP	96	N

10

20

30

【 2 2 4 9 】

【表 0 1 7 7 - 4】

1-アルキル-6-(2-プロピニル)-シュード-UTP	97	N
1-アルキル-6-(1-プロピニル)-シュード-UTP	98	N

10

20

30

【 2 2 5 0 】

実施例 1 1 4 . 天然および非天然ヌクレオシドの組み込み

40

天然および非天然ヌクレオシドを、目的とするポリペプチドをコードする mRNA 内に組み込む。これらの例を表 1 7 8 および 1 7 9 に示す。ある特定の市販のヌクレオシドリホスフェート (N T P) を本発明のポリヌクレオチド中で研究する。これらの選択肢を表 1 7 9 に示す。次いで、結果として得られる mRNA を、タンパク質を産生する、サイトカインを誘導する、および / または治療的成果を生じるその能力について検査する。

【 2 2 5 1 】

表 1 7 8 . 天然および非天然ヌクレオシド

【 2 2 5 2 】

【表 0 1 7 8】

化学修飾	化合物番号	天然に生じる
M-メチルシトシン	1	Y
N ⁴ ,N ⁴ -ジメチル-2'-OHcシトシン	2	Y
5'-オキシ酢酸メチルエステルウリジン	3	Y
N ³ -メチルシュードウリジン	4	Y
5'-ヒドロキシメチルシトシン	5	Y
5'-トリフルオロメチルシトシン	6	N
5'-トリフルオロメチルウリジン	7	N
5'-メチルアミノメチルウリジン	8	Y
5'-カルボキシメチルアミノメチルウリジン	9	Y
5'-カルボキシメチルアミノメチル-2'-OHcウリジン	10	Y
5'-カルボキシメチルアミノメチル-2'-チオウリジン	11	Y
5'-メチルアミノメチル-2'-チオウリジン	12	Y
5'-メトキシカルボニルメチルウリジン	13	Y
5'-メトキシカルボニルメチル-2'-OHcウリジン	14	Y
5'-オキシ酢酸ウリジン	15	Y
5'-(3'アミノ-3'カルボキシプロピル)ウリジン	16	Y
5'-(カルボキシヒドロキシメチル)ウリジンメチルエステル	17	Y
5'-(カルボキシヒドロキシメチル)ウリジン	18	Y

10

【 2 2 5 3】

表 1 7 9 . 非天然ヌクレオシドトリホスフェート

【 2 2 5 4】

【表 0 1 7 9】

化学修飾	化合物番号	天然に生じる
N ¹ Me-GTP	1	N
2'-OMe-2'アミノATP	2	N
2'-OMe-シュードUTP	3	Y
2'-OMe-6 Me-GTP	4	N
2'-アジド-2'-グアノシンATP	5	N
2'-アジド-2'-グアノシンGTP	6	N
2'-アジド-2'-グアノシンUTP	7	N
2'-アジド-2'-グアノシンCTP	8	N
2'-アミノ-2'-グアノシンATP	9	N
2'-アミノ-2'-グアノシンGTP	10	N
2'-アミノ-2'-グアノシンUTP	11	N
2'-アミノ-2'-グアノシンCTP	12	N
2'アミノATP	13	N
8'アザATP	14	N
キリントシン5' TP	15	N
5'プロパCTP	16	N
2'-トリスメチル-2'-グアノシンATP	17	N
5'アミノアルギルCTP	18	N
2'アミノリボシドTP	19	N

20

30

【 2 2 5 5】

実施例 1 1 5 . 核酸塩基および炭水化物(糖)に対する修飾の組み込み

天然および非天然ヌクレオシドを、目的とするポリペプチドをコードする mRNA 内に組み込む。核酸塩基および炭水化物(糖)の両方に対する修飾を有する市販のヌクレオシドおよび NTP を、mRNA 内に組み込まれ、タンパク質を産生し、サイトカインを誘導し、かつ/または治療的成果を生み出すその能力について検査する。これらのヌクレオシドの例を表 1 8 0 および表 1 8 1 に示す。

【 2 2 5 6】

表 1 8 0 . 組み合わせ修飾

40

【 2 2 5 7】

【表 0 1 8 0】

化学修飾	化合物番号
5-ヨード-2'-フルオロ-デオキシウリジン	1
5-ヨード-シチジン	6
2'-プロモ-デオキシウリジン	7
8-プロモ-アデノシン	8
8-プロモ-グアノシン	9
2,2'-アンヒドロ-シチジン塩酸塩	10
2,2'-アンヒドロ-ウリジン	11
2'-アジド-デオキシウリジン	12
2-アミノ-アデノシン	13
N4-ベンゾイル-シチジン	14
N4-アミノ-シチジン	15
2'-O-メチル-N4-アセチル-シチジン	16
2' フルオロ-N4-アセチル-シチジン	17
2' フルオール (Fluor) -N4-Bz-シチジン	18
2' O-メチル-N4-Bz-シチジン	19
2' O-メチル-N6-Bz-デオキシアデノシン	20
2' フルオロ-N6-Bz-デオキシアデノシン	21
N2-イソブチル-グアノシン	22
2' フルロ (Fluro) -N2-イソブチル-グアノシン	23
2' O-メチル-N2-イソブチル-グアノシン	24

10

20

30

40

【 2 2 5 8 】

表 1 8 1 . 天然に生じる組み合わせ

【 2 2 5 9 】

【表 0 1 8 1】

名称	化合物番号	実態
5-メトキシカルボニルメチル 2-チオウリジンTP	1	Y
5-メチルアミノメチル 2-チオウリジンTP	2	Y
カルバモイルメチルウリジンTP	3	Y
5-カルバモイルメチル 2'-O-メチルウリジンTP	4	Y
1-メチル-β-D-アミノ-D-カルボキシノヒドリルシトドウリジンTP	5	Y
5-メチルアミノメチル 2'-ヒドロウリジンTP	6	Y
5-カルボキシメチルウリジンTP	7	Y
5-メチルジヒドロウリジンTP	8	Y
5-シジンTP	9	Y
5-チウリノメチルウリジンTP	10	Y
5-チウリノメチル 2-チオウリジンTP	11	Y
5-(イソペンチルアミノメチル)ウリジンTP	12	Y
5-(イソペンチルアミノメチル) 2'-チオウリジンTP	13	Y
5-(イソペンチルアミノメチル) 2'-メチルウリジンTP	14	Y
3'-アチル 2'-O-メチルシトジンTP	15	Y
3',2'-O-ジメチルシトジンTP	16	Y
5-ホルミル 2'-O-メチルシトジンTP	17	Y
2'-O-メチルシトドウリジンTP	18	Y
2-チオ 2'-O-メチルウリジンTP	19	Y
3',2'-O-ジメチルウリジンTP	20	Y

10

【 2 2 6 0】

これらの表において、「UTP」はウリジントリホスフェートの略であり、「GTP」はグアノシントリホスフェートの略であり、「ATP」はアデノシントリホスフェートの略であり、「CTP」はシトシントリホスフェートの略であり、「TP」はトリホスフェートの略であり、「Bz」はベンジルの略である。

20

【 2 2 6 1】

実施例 1 1 6 . 用量応答および注入部位の選択およびタイミング

用量応答傾向、注入部位の影響、および注入のタイミングの影響を判定するために、実施例 3 5 に概説したプロトコルに従って、研究を行う。これらの研究において、1 μg、5 μg、10 μg、25 μg、50 μg、およびこれら間の値である様々な用量を用いて、用量応答結果を判定する。100 μg の総用量の分割投薬には、1.6 μg、4.2 μg、8.3 μg、16.6 μg、または選択された総用量の投与に等しい値および総用量の 3 または 6 回用量が含まれる。

30

【 2 2 6 2】

注入部位は、四肢または注入に好適な十分な面積を呈する任意の体表面から選択される。これはまた、真皮（皮内）、上皮（表皮）、皮下組織（SC）、または筋肉（IM）を標的とするための注入深度の選択も含み得る。注入角度は、標的とされる送達部位に基づいて多様であり、皮内部位を標的とする注入は皮膚表面の面から 10 ~ 15 度の角度であり、皮下注入については皮膚表面の面から 20 ~ 45 度であり、実質的に筋肉内への注入については 60 ~ 90 度の角度である。

【 2 2 6 3】

実施例 1 1 7 . カチオン性脂質ナノ粒子中で製剤化された 1 - メチルシュードウリジンまたは 5 - メチルシトシンおよび 1 - メチルシュードウリジン修飾ルシフェラーゼ mRNA の鼻腔内投与による肺送達

40

1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾されたか (Luc - G 5 - LNP - KC 2)、または 1 - メチルシュードウリジンおよび 5 - メチルシトシンで完全に修飾された (Luc - G 2 - LNP - KC 2)、ルシフェラーゼ修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される；約 140 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない；5' キャップ、キャップ 1) を、カチオン性脂質ナノ粒子 (LNP - KC 2) 中で製剤化した。製剤を鼻腔内に (I.N.) 0.3 mg / kg の用量で Balb - C マウスに投与した。撮像の 20 分前に、マウスに D - ルシフェリン溶液を 150 mg / kg で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II 撮像システム (Perkin Elmer) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束 (光子 / 秒) として測定した。マウスを投薬の 2 時間、8 時間、48、および 72 時間後に撮像し、

50

平均全光束（光子／秒）を測定した。背景光束は、約 $6.3 + 0.5 \text{ p/s}$ であった。Luc - G5 - LNP - KC2 または Luc - G5 - LNP - KC2 対ビクルの撮像の結果を表 182 に示し、「NT」は、試験されなかったことを意味する。

【2264】

表 182 . 鼻腔内投薬後のルシフェラーゼ発現

【2265】

【表 0182】

経路	時点	Luc-G5-LNP-KC2	Luc-G2-LNP-KC2	ビクル (PBS)
		光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
I.N.	2時間	1.53E+06	5.81E+05	3.87E+05
I.N.	8時間	1.09E+07	9.35E+05	5.57E+05
I.N.	24時間	5.93E+06	5.33E+05	4.89E+05
I.N.	28時間	1.22E+06	7.63E+05	3.81E+05
I.N.	72時間	8.43E+05	NT	3.17E+05

10

【2266】

実施例 118 . Lipofectamine 2000 中でリポプレックス形成した 1 - メチルシュードウリジンまたは 5 - メチルシトシンおよび 1 - メチルシュードウリジン修飾ルシフェラーゼ mRNA の鼻腔内投与による肺送達

1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾されたか (Luc - G5 - リポプレックス)、または 1 - メチルシュードウリジンおよび 5 - メチルシトシンで完全に修飾された (Luc - G2 - リポプレックス)、ルシフェラーゼ修飾 mRNA (mRNA 配列は配列番号 33907 に示される；約 140 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない；5' キャップ、キャップ 1) を、第 1 のステップが、G5 または G2 修飾ルシフェラーゼ mRNA を 3 mg/mL から $16.6 \mu\text{L}$ に $108.5 \mu\text{L}$ の DMEM 中への希釈することであり、第 2 のステップが、 $100 \mu\text{L}$ の LF2000 を $25 \mu\text{L}$ の DMEM 中に希釈し、次いで両方を共に静かに混合して、合計 $250 \mu\text{L}$ のミキサーを作製することであった、2 ステップにおいてリポプレックス形成し、それは注入の前に脂質 - mRNA 複合体を形成するように室温で 5 ~ 10 分インキュベートされた。1 - メチルシュードウリジンまたは 1 - メチルシュードウリジンおよび 5 - メチルシトシンで完全に修飾された両方のルシフェラーゼ mRNA からのリポプレックスを、鼻腔内に (I.N.) 0.5 mg/kg の用量で Balb - C マウスに投与した。

20

30

【2267】

撮像の 20 分前に、マウスに D - ルシフェリン溶液を 150 mg/kg で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、IVIS Lumina II 撮像システム (Perkin Elmer) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束（光子／秒）として測定した。マウスを投薬の 2 時間、8 時間、および 24 時間後に撮像し、平均全光束（光子／秒）を測定した。バックグラウンドシグナルは、約 $4.8 + 0.5 \text{ p/s}$ であった。背景光束は、約 $6.3 + 0.5 \text{ p/s}$ であった。Luc - G5 - リポプレックスまたは Luc - G2 - リポプレックス対ビクルの撮像の結果を表 183 に示す。

【2268】

表 183 . 鼻腔内投薬後のルシフェラーゼ発現

【2269】

【表 0183】

経路	時点	Luc G5 リポプレックス	Luc G2 リポプレックス	ビクル (PBS)
		光束(p/s)	光束(p/s)	光束(p/s)
I.N.	2時間	8.37E+05	9.58E+05	3.87E+05
I.N.	8時間	8.42E+05	7.11E+05	5.57E+05
I.N.	24時間	5.71E+05	5.53E+05	4.89E+05

40

【2270】

50

実施例 119. P B S 中で製剤化された 1 - メチルシュードウリジンまたは 5 - メチルシトシンおよび 1 - メチルシュードウリジン修飾ルシフェラーゼ m R N A の鼻腔内投与による肺送達

P B S (p H 7 . 4) 中で製剤化された、1 - メチルシュードウリジンで完全に修飾されたか (L u c - G 5 - 緩衝液 (P B S))、または 1 - メチルシュードウリジンおよび 5 - メチルシトシンで完全に修飾された (L u c - G 2 - 緩衝液 (P B S))、ルシフェラーゼ修飾 m R N A (m R N A 配列は配列番号 3 3 9 0 7 に示される；約 1 4 0 ヌクレオチドのポリ A 尾部は配列内に示されない；5' キャップ、キャップ 1) を、鼻腔内に (I . N .) 7 . 5 m g / k g の用量で B a l b - C マウスに投与した。

【 2 2 7 1 】

撮像の 2 0 分前に、マウスに D - ルシフェリン溶液を 1 5 0 m g / k g で腹腔内注入した。次いで、動物に麻酔をかけ、I V I S L u m i n a I I 撮像システム (P e r k i n E l m e r) を用いて画像を取得した。生物発光を、全マウスの全光束 (光子 / 秒) として測定した。マウスを投薬の 2 時間、8 時間、および 2 4 時間後に撮像し、平均全光束 (光子 / 秒) を測定した。背景光束は、約 4 . 8 + 0 5 p / s であった。背景光束は、約 6 . 3 + 0 5 p / s であった。緩衝液中の L u c - G 5 対ビクールの撮像の結果を表 1 8 4 に示す。

【 2 2 7 2 】

表 1 8 4 . 鼻腔内投薬後のルシフェラーゼ発現

【 2 2 7 3 】

【 表 0 1 8 4 】

経路	時点	緩衝液 (PBS) 中の Luc-G5	緩衝液 (PBS) 中の Luc-G2	ビビクル (PBS)
		光束 [p/s]	光束 [p/s]	光束 [p/s]
I.N.	2時間	4.50E+05	9.58E+05	3.87E+05
I.N.	8時間	7.12E+05	7.11E+05	5.57E+05
I.N.	24時間	4.47E+05	5.53E+05	4.89E+05

【 2 2 7 4 】

使用した単語は、限定ではなく説明のための単語であり、その広範な態様において本発明の真の範囲と精神から逸脱することなく、添付の特許請求の範囲内で変更が行われ得ることが理解される。

【 2 2 7 5 】

本発明は、いくつかの記載の実施形態に関してある程度詳しく具体的に記載されたが、これが任意のそのような詳細もしくは実施形態、または任意の特定の実施形態に限定されるべきであるようには意図されず、先行技術を考慮してそのような特許請求の範囲の可能な限り広範な解釈を提供し、それにより本発明の意図される範囲を効果的に包含するように、添付の特許請求の範囲を参照して解釈されるべきである。

【 2 2 7 6 】

本明細書に言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。矛盾が生じる場合、定義を含む本明細書が優先されるものとする。加えて、節の見出し、材料、方法、および実施例は、例示に過ぎず、限定するようには意図されない。

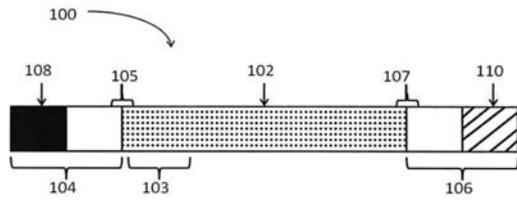
10

20

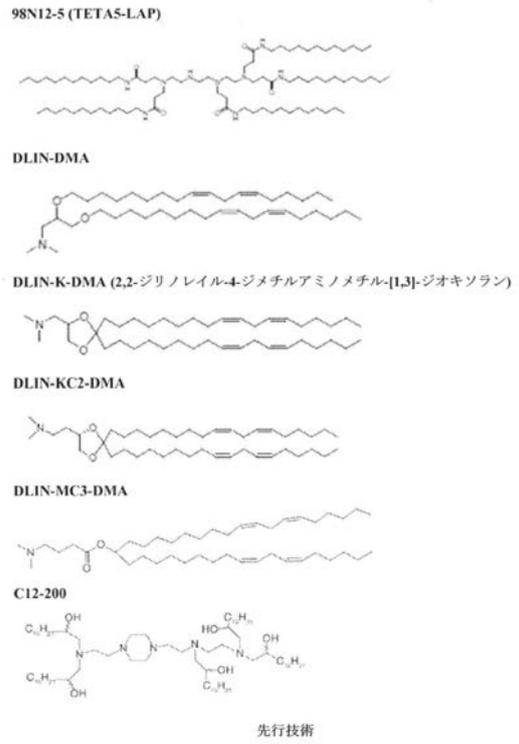
30

40

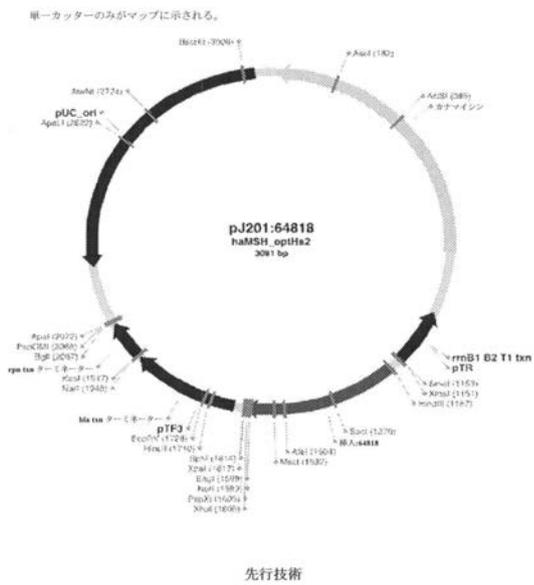
【 図 1 】



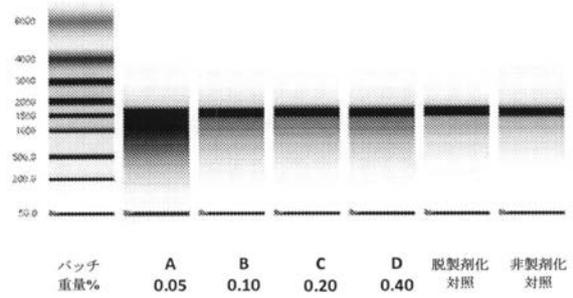
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【配列表】

2020158508000001.app

【手続補正書】

【提出日】令和2年6月19日(2020.6.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

目的の腫瘍学関連ポリペプチドのレベルを高めることにより、疾患、障害、および/または状態の治療を必要とする対象の前記疾患、障害、および/または状態を治療する方法であって、前記腫瘍学関連ポリペプチドをコードする単離ポリヌクレオチドを前記対象に投与することを含む方法。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード(参考)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01) C 1 2 N 15/12 Z N A

- (31) 優先権主張番号 61/618,868
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,870
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,873
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,878
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,885
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,896
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,911
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,922
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,935
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,945
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,953
 (32) 優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
- (31) 優先権主張番号 61/618,961

- (32)優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/618,957
(32)優先日 平成24年4月2日(2012.4.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/648,286
(32)優先日 平成24年5月17日(2012.5.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/648,244
(32)優先日 平成24年5月17日(2012.5.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/668,157
(32)優先日 平成24年7月5日(2012.7.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/681,667
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/681,648
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/681,675
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/681,654
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/681,687
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/681,647
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/681,696
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 61/681,658
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/681,704
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/681,720
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/681,742
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/681,649
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/681,645
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/681,661
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/681,650
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/681,712
(32)優先日 平成24年8月10日(2012.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/696,381
(32)優先日 平成24年9月4日(2012.9.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/709,303
(32)優先日 平成24年10月3日(2012.10.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/712,490
(32)優先日 平成24年10月11日(2012.10.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/737,168
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

- (31)優先権主張番号 61/737,203

- (32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,155
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,213
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,134
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,174
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,139
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,152
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,184
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,160
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,135
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,191
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,130
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/737,147
(32)優先日 平成24年12月14日(2012.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TRITON

- (72)発明者 バンセル、ステファヌ
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州 ケンブリッジ テクノロジー スクエア 2
00
- (72)発明者 チャクラボルティ、ティルタ
アメリカ合衆国 02155 マサチューセッツ州 メドフォード ウォバーン ストリート 1
53
- (72)発明者 ドゥ フジェローレ、アントニン
ベルギー国 1410 ワーテルロー アベニュー ネプテューヌ 15
- (72)発明者 エルバシル、セイダ エム.
アメリカ合衆国 02138 マサチューセッツ州 ケンブリッジ グローブ ストリート 14
9
- (72)発明者 ジョン、マティアス
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ハーバード ストリート 3
38 ナンバー5
- (72)発明者 ロイ、アタヌ
アメリカ合衆国 02180 マサチューセッツ州 ストーンハム ヒル ストリート 115
ナンバー9
- (72)発明者 ホリスキー、スーザン
アメリカ合衆国 02478 マサチューセッツ州 ベルモント ルイズ ロード 47
- (72)発明者 ウッド、クリスティ エム.
アメリカ合衆国 02138 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ヒューロン アベニュー 5
01 ユニット 2
- (72)発明者 ハタラ、ポール
アメリカ合衆国 02124 マサチューセッツ州 チャールズタウン モニュメント ストリート
26 ナンバー1
- (72)発明者 シュラム、ジェイソン ピー.
アメリカ合衆国 19127 ペンシルバニア州 フィラデルフィア フラット ロック ロード
4601 アpartment 417
- (72)発明者 エジェベ、ケネチ
アメリカ合衆国 10029 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト ワンハンドレッドアン
ドファースト ストリート 3 アpartment 6アイ
- (72)発明者 エルスワース、ジェフ リン
アメリカ合衆国 02420 マサチューセッツ州 レキシントン メリアム ストリート 23
- (72)発明者 ギルド、ジャスティン
アメリカ合衆国 01701 マサチューセッツ州 フラミンガム エッジエル ロード 495

Fターム(参考) 4C084 AA13 MA58 MA59 MA63 MA66 NA14 ZB261 ZB262

4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA58 MA59 MA63 MA66 NA14

ZB26

【外国語明細書】
2020158508000001.pdf