

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 535907

(P2003 - 535907A)

(43)公表日 平成15年12月2日(2003.12.2)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
A 6 1 K 39/395	ZNA	A 6 1 K 39/395	ZNA T 4 B 0 6 3
			E 4 C 0 8 4
39/00		39/00	H 4 C 0 8 5
45/00		45/00	
48/00		48/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 (全339数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002 - 503327(P2002 - 503327)

(86)(22)出願日 平成13年6月22日(2001.6.22)

(85)翻訳文提出日 平成14年12月16日(2002.12.16)

(86)国際出願番号 PCT/US01/20154

(87)国際公開番号 W001/097843

(87)国際公開日 平成13年12月27日(2001.12.27)

(31)優先権主張番号 60/213,346

(32)優先日 平成12年6月22日(2000.6.22)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 ユニバーシティ オブ アイオワ リサーチ
ファウンデーション
アメリカ合衆国 アイオワ 52242 - 5000,
アイオワ シティ,テクノロジー イノベ
ション センター 214

(72)発明者 ワイナー, ジョージ
アメリカ合衆国 アイオワ 52246, アイ
オワ シティ, ケネディ パークウェイ
235

(72)発明者 ハルトマン, グントヘア
ドイツ国 81669 ミュンヘン, ホフシュ
トラーセ 21アー

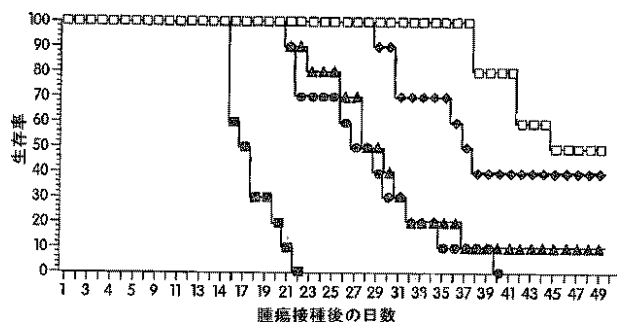
(74)代理人 弁理士 山本 秀策 (外 2 名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗体誘導性細胞溶解を促進し、そして癌を処置するための方法

(57)【要約】

本発明は、癌を処置するための方法および産物に関する。特に本発明は、癌を処置および予防するための核酸および抗体の組合せに関する。本発明はまた、癌細胞をスクリーニングするための診断方法に関する。本発明の別の局面において、本発明は、癌を処置または予防するための方法であって、該方法は、以下：CD20の発現を上方制御するのに有効な量の核酸、および抗CD20抗体を、癌を有する被験体または癌を発症する危険性のある被験体に投与する工程、を包含する方法、に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 癌を処置または予防するための方法であって、該方法は、以下：

C D 2 0 の発現を上方制御するのに有効な量の核酸、および抗 C D 2 0 抗体を、癌を有する被験体または癌を発症する危険性のある被験体に投与する工程、を包含する方法。

【請求項2】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、非メチル化 C p G モチーフを有する免疫刺激性 C p G 核酸である、方法。

【請求項3】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、免疫刺激性 T - リッチ核酸である、方法。

【請求項4】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、免疫刺激性 ポリ - G 核酸である、方法。

【請求項5】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、細菌性 D N A である、方法。

【請求項6】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、真核生物性 D N A である、方法。

【請求項7】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記癌が、低レベルの C D 2 0 発現に関連した B 細胞リンパ腫である、方法。

【請求項8】 請求項7に記載の方法であって、ここで、前記 B 細胞リンパ腫が、B 細胞慢性リンパ性白血病 (B - C L L) である、方法。

【請求項9】 請求項7に記載の方法であって、ここで、前記 B 細胞リンパ腫が、辺縁層リンパ腫である、方法。

【請求項10】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記抗 C D 2 0 抗体が、C 2 B 8 である、方法。

【請求項11】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記抗 C D 2 0 抗体が、リツキシマブである、方法。

【請求項12】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、ストリンジェントな条件下でゲノム D N A またはゲノム R N A とハイブリダイズしない、方法。

【請求項13】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、修飾された骨格を有する、方法。

【請求項14】 請求項13に記載の方法であって、ここで、前記修飾された骨格が、リン酸骨格修飾である、方法。

【請求項15】 請求項13に記載の方法であって、ここで、前記修飾された骨格が、ペプチド修飾されたオリゴヌクレオチド骨格である、方法。

【請求項16】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、免疫刺激性核酸である、方法。

【請求項17】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、8～40ヌクレオチド長である、方法。

【請求項18】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が単離されている、方法。

【請求項19】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、合成核酸である、方法。

【請求項20】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸および前記抗CD20抗体が、一緒に投与される、方法。

【請求項21】 請求項1に記載の方法であって、ここで、前記核酸および前記抗CD20抗体が、別々に投与される、方法。

【請求項22】 リンパ腫を診断するための方法であって、該方法は、以下：

1つの型のリンパ腫を有する被験体または1つの型のリンパ種を有する疑いのある被験体からB細胞を単離する工程、および
該B細胞が免疫刺激性核酸と接触した場合の、細胞表面マーカーにおける変化を同定し、ここで、該B細胞上に誘導された該細胞表面マーカーが、該型のリンパ腫の指標である、工程、
を包含する、方法。

【請求項23】 請求項22の方法であって、該方法が、癌を処置するために、前記被験体に、免疫刺激性核酸およびB細胞上に誘導される前記細胞表面マーカーに特異的な抗体を投与することによって、該癌を処置するための方法、

をさらに包含する、方法。

【請求項24】 癌を処置または予防するための方法であって、該方法は、
以下：

癌細胞表面上の表面抗原の発現を誘導するために有効な量の核酸を、癌を有する
被験体または癌を発症する危険性のある被験体に投与する工程、および
抗CD22抗体および抗CD19抗体からなる群より選択される抗体を、該被験
体に投与する工程、
を包含する、方法。

【請求項25】 請求項24に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、
非メチル化CpGモチーフを有する免疫刺激性CpG核酸である、方法。

【請求項26】 請求項24に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、
免疫刺激性T-リッチ核酸である、方法。

【請求項27】 請求項24に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、
免疫刺激性ポリ-G核酸である、方法。

【請求項28】 請求項24に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、
細菌性DNAである、方法。

【請求項29】 請求項24に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、
真核生物性DNAである、方法。

【請求項30】 請求項24に記載の方法であって、ここで、前記抗CD2
2抗体が、ヒトIgG1抗体である、方法。

【請求項31】 請求項24に記載の方法であって、ここで、前記抗CD2
2抗体が、マウスIgG2a抗体である、方法。

【請求項32】 請求項24に記載の方法であって、ここで、前記抗CD1
9抗体が、ヒトIgG1抗体である、方法。

【請求項33】 請求項24に記載の方法であって、ここで、前記抗CD1
9抗体が、マウスIgG2a抗体である、方法。

【請求項34】 リンパ腫を処置するための方法であって、該方法は、以下
：
リンパ腫を有する被験体からB細胞を単離する工程、

該B細胞の表面上に発現しないか、またはコントロールB細胞の表面よりも低量で発現する表面抗原を同定する工程、
該癌を処置するために、該被験体に、該同定された表面抗原に特異的な抗体およびの免疫刺激性核酸を投与する工程であって、ここで、該免疫刺激性核酸が、該癌細胞表面上の該表面抗原の発現を上方制御するのに有効な量で投与される、工程、
を包含する、方法。

【請求項35】 請求項34に記載の方法であって、ここで、前記表面抗原が、CD20である、方法。

【請求項36】 請求項34に記載の方法であって、ここで、前記表面抗原が、CD40である、方法。

【請求項37】 請求項34に記載の方法であって、ここで、前記表面抗原が、CD22である、方法。

【請求項38】 請求項34に記載の方法であって、ここで、前記表面抗原が、CD19である、方法。

【請求項39】 請求項34に記載の方法であって、ここで、前記リンパ腫が、B-CLLである、方法。

【請求項40】 請求項34に記載の方法であって、ここで、前記リンパ腫が、辺縁層リンパ腫である、方法。

【請求項41】 請求項34に記載の方法であって、ここで、前記抗体が、ヒトIgG1抗体である、方法。

【請求項42】 請求項34に記載の方法であって、ここで、前記抗体が、マウスIgG2a抗体である、方法。

【請求項43】 抗体療法に耐性のリンパ腫を処置するための方法であって、該方法は、以下：

該リンパ腫を処置するために、該リンパ腫が耐性である表面抗原に特異的な抗体および核酸を、該表面抗原に特異的な抗体を用いる療法に耐性のリンパ腫を有する被験体に投与する工程であって、ここで、該核酸が該リンパ腫細胞表面上の該表面抗原の発現を上方制御するのに有効な量で投与される、工程、

を包含する、方法。

【請求項44】 請求項43に記載の方法であって、ここで、前記表面抗原が、CD20である、方法。

【請求項45】 請求項44に記載の方法であって、ここで、前記抗体が、リツキシマブである、方法。

【請求項46】 請求項43に記載の方法であって、ここで、前記表面抗原が、CD40である、方法。

【請求項47】 請求項43に記載の方法であって、ここで、前記表面抗原が、CD22である、方法。

【請求項48】 請求項43に記載の方法であって、ここで、前記表面抗原が、CD19である。

【請求項49】 請求項43に記載の方法であって、ここで、前記抗体が、ヒトIgG1抗体である、方法。

【請求項50】 請求項43に記載の方法であって、ここで、前記抗体が、マウスIgG2a抗体である、方法。

【請求項51】 請求項43に記載の方法であって、該方法が、抗癌治療剤を投与する工程をさらに包含する、方法。

【請求項52】 請求項51に記載の方法であって、ここで、前記抗癌治療剤が、化学療法剤または癌ワクチンからなる群より選択される、方法。

【請求項53】 請求項52に記載の方法であって、ここで、前記化学療法剤が、以下：

メトトレキサート、ビンクリスチン、アドリアマイシン、シスプラチン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダカルバジン、タキソール、バルルビシン、ノバントロン/ミトザントロン、エバセット/リポソームのドキソルビシン、ユウタキサン/パクリタキセル、タキソール/パクリタキセル、フルツロン/ドキシフルリジン、シクロパクス/経口パクリタキセル、SPU-077/シスプラチン、HMR1275/フラボピリドール、BMS-182751/経口白金、ロイスタチン/クラドリビン、パキセクス/パクリタキセル、ドキシル/リポソームのドキソルビシン、カエリクス/リポソームのドキソルビシン

、フルダラ／フルダラビン、ファーマルビシン／エピルビシン、DepoCyt、カエチクス／リポソームのドキソルビシン、ジェムザール／ゲムシタビン、イフェス／メスネクス／イフォサミド、ブモン／テニポシド、パラプラチン／カルボプラチン、プランチノール／シスプラチン、ベペシド／エトポシド、タキソテレ／ドセタキセル、グアニンアラビノシドのプロドラッグ、ニトロソウレア、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、シタラビンHCl、ダウノルビシンHCl、エトポシド(VP16-213)、ヒドロキシウレア(ヒドロキシカルバミド)イフォサミド、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、ロムスチン(CCNu)、メクロレタミンHCl(ナイトロジェンマスタード)、メルカプトプリン、メスナ、ミトキサントロンHCl、プロカルバジンHCl、チオグアニン、チオテパ、硫酸ビンブラスチン、アザシチジン、インターロイキン2、ペントスタチン(2'デオキシコフォルマイシン)、テニポシド(VM-26)、GM-CSF、ならびに硫酸ビンデシン、からなる群より選択される、方法。

【請求項54】 請求項52に記載の方法であって、ここで、前記化学療法剤が、以下：

メトトレキサート、ビンクリスチン、アドリアマイシン、シスプラチン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダカルバジン、タキソール、バルルビシン、ノバントロン／ミトザントロン、エバセット／リポソームのドキソルビシン、ユウタキサン／パクリタキセル、タキソール／パクリタキセル、SPU-077／シスプラチン、HMR1275／フラボピリドール、BMS-182751／経口白金、ロイスタチン／クラドリビン、パキセクス／パクリタキセル、ドキシル／リポソームのドキソルビシン、カエリクス／リポソームのドキソルビシン、フルダラ／フルダラビン、ファーマルビシン／エピルビシン、DepoCyt、カエチクス／リポソームのドキソルビシン、ジェムザール／ゲムシタビン、イフェス／メスネクス／イフォサミド、ブモン／テニポシド、パラプラチン／カルボプラチン、プランチノール／シスプラチン、ベペシド／エトポシド、タキソテレ／ドセタキセル、グアニンアラビノシドのプロドラッグ、ニトロソウレア、アルキル化剤(例えば、メルファランおよびシクロホスファミド)、アス

パラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、シタラビンHC1、ダウノルビシンHC1、エトポシド(VP16-213)、ヒドロキシウレア(ヒドロキシカルバミド)イフォサミド、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、ロムスチン(CCNU)、メクロレタミンHC1(ナイトロジェンマスタード)、メルカプトプリン、ミトキサントロンHC1、プロカルバジンHC1、チオグアニン、チオテパ、硫酸ビンブラスチン、アザシチジン、インターロイキン2、ペントスタチン(2'デオキシコフォルマイシン)、テニポシド(VM-26)、GM-CSF、ならびに硫酸ビンデシン、
からなる群より選択される、方法

【請求項55】 請求項52に記載の方法であって、ここで、前記癌ワクチンが、以下：

EGF、抗イディオタイプの癌ワクチン、Gp75抗原、GMK黒色腫ワクチン、MGVガングリオシド結合体ワクチン、Her2/neu、オバレックス、M-Vax、O-Vax、L-Vax、STn-KHLセラトープ、BLP25(MUC-1)、リポソームのイディオタイプのワクチン、メラシン、ペプチド抗原ワクチン、毒素/抗原ワクチン、MVAベースのワクチン、PACIS、BCGワクチン、TA-HPV、TA-CIN、DISC-ウイルスおよびImmuCyst/TheraCys、
からなる群より選択される、方法。

【請求項56】 ヒトにおける癌を処置するための方法であって、該方法は、以下：

免疫刺激性核酸および癌細胞の細胞表面抗原に結合するIgG1のアイソタイプの抗体を、ヒトに投与する工程であって、ここで、該核酸および該抗体が該癌細胞を殺傷するために有効な量で投与される、工程、
を包含する、方法。

【請求項57】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、非メチル化CpGモチーフを有する免疫刺激性CpG核酸である、方法。

【請求項58】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、免疫刺激性T-リッチ核酸である、方法。

【請求項59】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、免疫刺激性ポリ - G核酸である、方法。

【請求項60】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、細菌性DNAである、方法。

【請求項61】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、真核生物性DNAである、方法。

【請求項62】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、修飾された骨格を有する、方法。

【請求項63】 請求項62に記載の方法であって、ここで、前記修飾された骨格が、リン酸骨格修飾である、方法。

【請求項64】 請求項62に記載の方法であって、ここで、前記修飾された骨格がペプチド修飾されたオリゴヌクレオチド骨格である、方法。

【請求項65】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、免疫刺激性核酸である、方法。

【請求項66】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、8～40ヌクレオチド長である、方法。

【請求項67】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が単離されている方法。

【請求項68】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸が、合成核酸である、方法。

【請求項69】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸および前記抗体が、一緒に投与される、方法。

【請求項70】 請求項56に記載の方法であって、ここで、前記核酸および前記抗体が、別々に投与される、方法。

【請求項71】 請求項56に記載の方法であって、該方法が、抗癌治療剤を投与する工程、をさらに包含する、方法。

【請求項72】 請求項71に記載の方法であって、ここで、前記抗癌治療剤が、化学療法剤および癌ワクチンからなる群より選択される、方法。

【請求項73】 請求項72に記載の方法であって、ここで、前記化学療法

剤が、以下：

メトトレキサート、ビンクリスチン、アドリアマイシン、シスプラチン、クロロエチルニトロソウレアを含有する非糖質、5 - フルオロウラシル、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダカルバジン、タキソール、フラジリン、メラニンGLA、バルルビシン、カルマスタチンおよびポリフェルボサン、MMI270、BAY12-9566、RASファメシルトランスフェラーゼインヒビター、ファメシルトランスフェラーゼインヒビター、MMP、MTA/LY231514、LY264618/ロメテキソール、グラモレック、CI-994、TNP-470、ハイカムチン/トポテカン、PKC412、バルスポダール/PSC833、ノバントロン/ミトザントロン、メタレット/スラミン、バチマスタット、E7070、BCH-4556、CS-682、9-AC、AG3340、AG3433、インセル/VX-710、VX-853、ZD0101、ISI641、ODN698、TA2516/マルミスタット、BB2516/マルミスタット、CDP845、D2163、PD183805、DX8951f、レモナルDP2202、FK317、ピシバニール/OK-432、AD32/バルルビシン、メタストロン/ストロンチウム誘導体、テモダール/テモゾロミド、エバセット/リポソームのドキソルビシン、ユウタキサン/パクリタキセル、タキソール/パクリタキセル、キセロード/カペシタビン、フルツロン/ドキシフルリジン、シクロパクス/経口パクリタキセル、経口タキソイド、SPU-077/シスプラチン、HMR1275/フラボピリドール、CP-358(774)/EGFR、CP-609(754)/RASオンコジーンインヒビター、BMS-182751/経口白金、UFT(テガフル/ウラシル)、エルガミソル/レバミソール、エニルウラシル/776C85/5FUエンハンサー、カンプト/レバミソール、カンプトサル/イリノテカン、ツモデクス/ラリトレキセド、ロイスタチン/クラドリビン、パキセクス/パクリタキセル、ドキシル/リポソームのドキソルビシン、カエリクス/リポソームのドキソルビシン、フルダラ/フルダラビン、ファーマルビシン/エピルビシン、DepoCyt、ZD1839、LU79553/ビス-ナフタルイミド、LU103793/ドラスタイン、カエチクス/リポソームのドキソルビシン、ジェムザール/

ゲムシタビン、ZD0473 / アノームド、YM116、ヨウ素種、CDK4およびCDK2インヒビター、PARPインヒビター、D4809 / デキシフォスファミド、イフェス / メスネクス / イフォサミド、ブモン / テニポシド、パラプラチン / カルボプラチン、プランチノール / シスプラチン、ベペシド / エトポシド、ZD9331、タキソテレ / ドセタキセル、グアニンアラビノシドのプロドラッグ、タキサンアナログ、ニトロソウレア、アルキル化剤（例えば、メルファランおよびシクロホスファミド）、アミノグルテチミド、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、シタラビンHC1、ダクチノマイシン、ダウノルビシンHC1、リン酸エストラムスチンナトリウム、エトポシド（VP16-213）、フロキシウリジン、フルオロウラシル（5-FU）、フルタミド、ヒドロキシウレア（ヒドロキシカルバミド）イフォサミド、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、酢酸ロイプロリド（LHRH-放出因子アナログ）、ロムスチン（CCNU）、メクロレタミンHC1（ナイトロジェンマスタード）、メルカプトプリン、メスナ、ミトタン（o, p'-DDD）、ミトキサントロンHC1、オクトレオチド、プリカマイシン、プロカルバジンHC1、ストレプトゾシン、クエン酸タモキシフェン、チオグアニン、チオテパ、硫酸ビンブラスチン、アムサクリン（m-AMSA）、アザシチジン、エリスロポエチン、ヘキサメチルメラミン（HMM）、インターロイキン2、ミトグアゾン（メチル-GAG；メチルグリコキサルビス-グアニルヒドラゾン；MGBG）、ペントスタチン（2'-デオキシコフォルマイシン）、セムスチン（メチルCCNU）、テニポシド（VM-26）、GM-CSF、ならびに硫酸ビンデシン、

からなる群より選択される、方法。

【請求項74】 請求項72に記載の方法であって、ここで、前記化学療法剤が、以下：

メトトレキサート、ビンクリスチン、アドリアマイシン、シスプラチン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダカルバジン、タキソール、バルルビシン、ノバントロン / ミトキサントロン、エバセット / リポソームのドキソルビシン、ユウタキサン / パクリタキセル、タキソール / パクリタキセル、SP

U - 077 / シスプラチン、HMR 1275 / フラボピリドール、BMS - 182751 / 経口白金、ロイスタチン / クラドリビン、パキセクス / パクリタキセル、ドキシル / リポソームのドキソルビシン、カエリクス / リポソームのドキソルビシン、フルダラ / フルダラビン、ファーマルビシン / エピルビシン、DepoCyt、カエチクス / リポソームのドキソルビシン、ジェムザール / ゲムシタピン、イフェス / メスネクス / イフォサミド、ブモン / テニポシド、パラプラチン / カルボプラチン、プランチノール / シスプラチン、ベベシド / エトポシド、タキソテレ / ドセタキセル、グアニンアラビノシドのプロドラッグ、ニトロソウレア、アルキル化剤（例えば、メルファランおよびシクロホスファミド、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、シタラビンHCl、ダウノルビシンHCl、エトポシド（VP16-213）、ヒドロキシウレア（ヒドロキシカルバミド）イフォサミド、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、ロムスチン（CCNU）、メクロレタミンHCl（ナイトロジェンマスタード）、メルカプトプリン、ミトキサントロンHCl、プロカルバジンHCl、チオグアニン、チオテパ、硫酸ビンブラスチン、アザシチジン、インターロイキン2、ペントスタチン（2' デオキシコフォルマイシン）、テニポシド（VM-26）、GM-CSF、ならびに硫酸ビンデシン、からなる群より選択される、方法。

【請求項75】 請求項72に記載の方法であって、ここで、前記癌ワクチンが、以下：

EGF、抗イディオタイプの癌ワクチン、Gp75抗原、GMK黒色腫ワクチン、MGVガングリオシド結合体ワクチン、Her2/neu、オバレックス、M-Vax、O-Vax、L-Vax、STn-KHLセラトープ、BLP25（MUC-1）、リポソームのイディオタイプのワクチン、メラシン、ペプチド抗原ワクチン、毒素 / 抗原ワクチン、MVAベースのワクチン、PACIS、BCGワクチン、TA-HPV、TA-CIN、DISC - ウイルスおよびImmuCyst / TheraCys、からなる群より選択される、方法。

【請求項76】 キットであって、該キットは、以下：

少なくとも2つの容器を備えるパッケージ、
免疫刺激性核酸を格納する第1容器、
細胞表面抗原に特異的な抗体を格納する第2容器、および
該免疫刺激性核酸が該細胞表面抗原の発現を上方制御するか否かを決定するため
に細胞をスクリーニングするための指示書、
を備える、キット。

【請求項77】 請求項76に記載のキットであって、ここで、前記抗体が
、抗CD20抗体、抗CD19抗体、および抗CD22抗体からなる群より選択
される、キット。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(優先権)**

本発明は、米国仮特許出願第60/213,346(2000年6月22日出願)の利益を主張する。

【0002】**(発明の分野)**

本発明は、免疫刺激性の核酸および抗体を用いた、癌の処置および予防に関連する。

【0003】**(発明の背景)**

癌は、死因の第2位であり、米国において4人に1人が癌で死んでいる。1997年に、肺癌、乳癌、前立腺癌、結腸直腸癌および卵巣癌であると新たに診断された合計は、推定約200万症例であった。米国における高齢人口のこれまでの増加傾向に起因して、癌の発症率が増加しつづけるとの予測は、もっともである。

【0004】

癌は、細胞の制御不能な増殖(すなわち、分化)を含む疾患である。癌細胞の制御不能な増殖に寄与するいくつかの既知の機構は、増殖因子非依存性、ゲノム変異の検出障害、および不適切な細胞シグナル伝達を含む。正常な増殖制御を無視する癌細胞の能力は、増殖速度の増加を生じ得る。癌の原因は、確固として確立されてはいないが、いくつかの因子が癌に寄与、または少なくとも対象を癌に罹患しやすくすることが知られる。このような因子としては、特定の遺伝子変異(例えば、乳癌についてのBRCA遺伝子変異、結腸直腸癌についてのAPC変異)、推定癌原因因子または発癌物質(例えば、アスベスト、UV照射)に対する曝露、および特定の癌(例えば、乳癌)に対する家族性素質が挙げられる。

【0005】

現在、癌は、手術、放射線治療および化学療法を含む種々の様式を用いて処置される。処置様式の選択は、癌の型、癌の部位および癌の散在性に依存する。例

例えば、手術および放射線治療は、固形の輪郭のはっきりした腫瘍塊の場合においてより適切であり得るが、例えば、白血病およびリンパ腫のような非固形癌の場合においては、あまり実用的でない。手術および放射線治療の1つの有利な点は、治療効果を特定の範囲に制御する能力であり、従って、体内の正常な組織への毒性を限定することである。しかし、手術および放射線治療に続いて、しばしば化学療法が行われて、任意の残りの癌細胞または放射線耐性の癌細胞を抑制する。化学療法はまた、例えば、白血病およびリンパ腫のような散在性の癌ならびに転移に対する最も最適な処置である。

【0006】

さらに最近、CpGを含む核酸の使用が、癌の処理および予防に対して提案されてきた。本発明者らは、特定の配列文脈中の非メチル化CGジヌクレオチド(CpG DNA)が、脊椎動物の免疫系によって、外来性DNA(細菌性またはウイルス性)として認識される。CpG DNAは、協調した一連の免疫応答(先天免疫(マクロファージ、樹状細胞およびナチュラルキラー細胞)、体液性免疫および細胞性免疫を含む)を活性化する。Krieg AMら, Pharmacol Ther 84:113-20(1999); Krieg AMら, Curr Top Microbiol Immunol 247:1-21(2000); Wagner H, Adv Immunol 73:329-68(1999)。ワクチンアジュバントとして、CpG DNAは、少なくとも最も優れたフロイント完全アジュバント(CFA)と同じ位に効果的であるが、より高いTh1活性を誘導し、より少ない毒性を示す。Chu RSら, J Exp Med 186:1623-31(1997); Weiner GJら, Proc Natl Acad Sci USA 94:10833-7(1997); Roman Mら, Nat Med 3:849-54(1997); Lipford GBら, Eur Immunol 27:2340-4(1997); Davis HLら, J Immunol 160:870-6(1998)。最近、本発明者らは、初代ヒトB細胞の増殖および活性を誘導するヒトCpGモチーフを同定した。Hartmann Gら, J Immunol 164:944-53(2000)。

【0007】

(発明の要旨)

本発明は、免疫刺激性の核酸および抗体を用いて、癌を処置および予防する方法についてのいくつかの局面に関連する。従って、1つの局面において、本発明は、癌を処置または予防する方法である。本方法は、癌に罹患しているか癌発症の危険がある被験体に、CD20の核酸の発現および抗CD20抗体の発現をアップレセプターギュレートするのに有効な量を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、癌は、低レベルのCD20発現に関するB細胞リンパ腫である。他の実施形態におけるB細胞リンパ腫は、B細胞慢性リンパ性白血病(B - CLL)または辺縁層のリンパ腫である。いくつかの実施形態において、CD20抗体は、CD2B8またはRituximabである。

【0008】

他の局面において、本発明は、B細胞を被験体から単離して、B細胞が免疫刺激性核酸に接触した場合の細胞表面マーカーの変化を同定することによって、リンパ腫を診断する方法に関し、ここでB細胞に誘導される細胞表面マーカーは、リンパ腫の型を示す。いくつかの実施形態において、被験体は、1つの型のリンパ腫に罹患している。いくつかの実施形態において、被験体は、1つの型のリンパ腫に罹患していることが疑われる。本方法は必要に応じて、癌を処置するために、免疫刺激性核酸およびB細胞に誘導される細胞表面抗原に対して特異的な抗体を、被験体に投与することによって癌を処置する方法を含む。

【0009】

別の局面において、本発明は、癌に罹患しているか癌発症の危険がある被験体に、癌細胞表面上の表面抗原の発現を誘導するのに有効な量の核酸を投与し、その被験体に抗CD22抗体および抗CD19抗体からなる群から選択される抗体を投与することによって、ガンを処置または予防する方法である。

【0010】

本発明の別の局面に従って、リンパ腫を処置する方法を提供する。本方法は、以下：リンパ腫に罹患している被験体からB細胞を単離する工程、B細胞表面上に、コントロールB細胞表面上より低い量で発現するかまたは発現しない表面抗

原を同定する工程、被験体に、この同定された表面抗原に特異的な抗体および免疫刺激性核酸をリンパ腫処置のために投与する工程を包含し、ここでこの核酸は、リンパ腫細胞表面上の表面抗原の発現をアップレセプターギュレートするのに有効な量で投与される。

【0011】

抗体治療に抵抗性のリンパ腫を処置するための方法を、本発明の別の局面に従って提供する。本方法は、表面抗原特異的な抗体を用いた治療に対し耐性のリンパ腫に罹患している被験体に、リンパ腫治療のために、リンパ腫が耐性であるこの表面抗原に特異的な抗体および核酸を投与する工程を包含し、ここでこの核酸は、リンパ腫細胞表面上の表面抗原の発現をアップレギュレートするのに有効な量で投与される。

【0012】

この表面抗原は、任意の型の表面抗原であり得、癌細胞の表面上に発現され得、免疫刺激性核酸を用いた刺激で誘導される。いくつかの実施形態において、この表面抗原は、CD20、CD40、CD22またはCD19である。他の実施形態において、このリンパ腫は、B-CLLまたは辺縁層のリンパ腫である。いくつかの実施形態において、この抗体は、抗CD20抗体である。いくつかの実施形態において、抗CD20抗体は、C2B8である。他の実施形態において、このCD20抗体は、Rituximabである。

【0013】

いくつかの好ましい実施形態において、この抗体は、ヒトIgG1抗体である。いくつかの好ましい実施形態において、この抗体は、マウスIgG2a抗体である。

【0014】

いくつかの実施形態において、本方法はまた、被験体に抗癌治療を行う工程を包含する。

【0015】

本発明はまた、ヒトにおける癌を、ヒトに免疫刺激性核酸およびIgG1アイソタイプ（本明細書中において用いられるIgG1アイソタイプとは、他に規定

されない限りヒトIgG1またはヒト化されたIgG1を指す)を投与することによって処置する方法を含み、このIgG1アイソタイプは、癌細胞の表面抗原に結合し、ここでこの核酸および抗体は、癌細胞を殺すのに有効な量で投与される。

【0016】

必要に応じて、核酸と抗体は、一緒に投与される。あるいは、核酸と抗体は、別々に投与されてもよい。

【0017】

いくつかの実施形態において、本方法は、癌治療を実施する工程を包含する。本明細書中で用いられる用語「癌治療」とは、1つの医薬品、特定のクラスの複数の薬物および異なるクラスの複数の薬物を利用することを意味し、癌治療としては、化学療法剤、癌ワクチン、生物学的応答修飾因子およびホルモン療法を含むが、これらに限定されない。

【0018】

化学療法剤は、以下からなる群から選択され得る：メトトレキサート、ビンクリスチン、アドリアマイシン、シスプラチン、糖を含まないクロロエチルニトロソ尿素、5-フルオロウラシル、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダカルバジン、タキソール、フラギリン(fragyline)、メグルミンGLA(Maglamine GLA)、バルルビシン(valrubicin)、カルムスタチン(carmustaine)およびポリファボサン(poliferposan)、MMI270、BAY 12-9566、RASファメシル(famesyl)トランスフェラーゼインヒビター、ファメシル(famesyl)トランスフェラーゼインヒビター、MMP、MTA/LY231514、LY264618/ロメテソール(Lometexol)、グラモレック(Glamolec)、CI-994、TNP-470、ハイカムチン(Hycamtin)/トポテカン、PKC412、バルスポダー(Valsporoder)/PSC833、ノバントロン/ミトザントロン(Mitroxantrone)、メタレット(Metaret)/スラミン、バチマスタット(Batimastat)、E7070、BCH4556、CS-682、9-AC

、AG3340、AG3433、Incel/VX-710、VX-853、ZD0101、ISI641、ODN 698、TA 2516/マミスタット(Marmistat)、BB2516/マミスタット、CDP 845、D2163、PD183805、DX8951f、レモナール(Lemonal)DP 2202、FK 317、ピシバニール/OK-432、AD 32/バルルビシン(Valrubicin)、メタステロン(Metastron)/ストロンチウム誘導体、テモダール(Temodal)/テモゾロミド、エバセット(Evacet)/リポソームドキソルビシン、ユタキサン(Yewtaxan)/パクリタキセル、タキソール/パクリタキセル、キセロード(Xeload)/カペシタビン、フルツロン/ドキシフルリジン、シクロパックス(Cyclopaax)/経口パクリタキセル、経口タキソイド(Taxoid)、SPU-077/シスプラチン、HMR 1275/フラボピリドール(Flavopiridol)、CP-358 (774)/EGFR、CP-609 (754)/RAS オンコジーンインヒビター、BMS-182751/経口白金、UFT(テガフル/ウラシル)、エルガミソール(Ergamisol)/レバミゾール、エニルウラシル(Eniluracil)/776C85/5FUエンハンサー、カンプト/レバミゾール、カンプトサル(Camptosar)/イリノテカン、ツモデックス(Tumodex)/ラリトレキシド(Ralitrexed)、ロイスタチン(Leustatin)/クラドリビン、パクキセス(Paxex)/パクリタキセル、ドキシル/リポソームドキソルビシン、カエリックス(Caelyx)/リポソームドキソルビシン、フルダラ/フルダラビン、ファーマルビシン(Pharmarubicin)/エピルビシン、デポサイト(DepoCyt)、ZD1839、LU 79553/ビス-ナフタルイミド(Bis-Naphthalimide)、LU 103793/ドラスチン、カエチクス(Caetyx)/リポソームドキソルビシン、ジェムザール/ゲムシタビン、ZD 0473/アノルメッド(Anormed)、YM 116、ヨード種、CDK4およびCDK2インヒビター、PARPインヒビター、D4809/デキシフォスアミド(Dexifosamide)、イフェス(Ifes)/メスネクス(Mesnex)/イフォサミド(ifosamid

e)、ブモン(Vumon)/テニボシド、パラプラチン/カルボプラチン、プラチノール(Plantinol)/シスプラチン、ベペシド(Vepeside)/エトボシド、ZD 9331、タキソティア/ドセタキセル、グアニンアラビノシドのプロドラッグ、タキサンアナログ、ニトロソ尿素、メルファランのようなアルキル化剤、シクロホスファミド、アミノグルテチミド、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、塩酸シタラビン、ダクチノマイシン、塩酸ダウノルビシン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エトボシド(VP16-213)、フロクスウリジン、フルオロウラシル(5-FU)、フルタミド、ヒドロキシ尿素(ヒドロキシカルバミド)、イフォサミド、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、酢酸ロイプロリド(LHRH-放出因子アナログ)、ロムスチン(CCNU)、塩酸メクロレタミン(ナイトロジェンマスタード)、メルカプトプリン、メスナ、ミトーテン(o, p'-DDD)、塩酸ミトザントロン、オクトレオチド、プリカマイシン、塩酸プロカルバジン、ストレプトゾシン、クエン酸タモキシフェン、チオグアニン、チオテパ、硫酸ビンブラスチン、アムサクリン(m-AMSA)、アザシチジン、エリトロポイエチン、ヘキサメチルメラミン(HMM)、インターロイキン 2、ミトグアゾン(メチル-GAG;メチルグリオキサールビス-グアニルヒドラゾン;MGBG)、ペントスタチン(2'-デオキシコホルマイシン)、セムスチン(メチル-CCNU)、テニボシド(VM-26)ならびに硫酸ビンデシン。

【0019】

いくつかの好ましい実施形態において、化学療法剤は、以下からなる群から選択される：メトトレキサート、ビンクリスチン、アドリアマイシン、シスプラチン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダカルバジン、タキソール、バルルビシン(valrubicin)、ノバントロン/ミトザントロン(Mitroxantrone)、エバセット(Evacet)/リポソームドキソルビシン、ユタキサン(Yewtaxan)/パクリタキセル、タキソール/パクリタキセル、SPU-077/シスプラチン、HMR 1275/フラボピリドール(Flavopiridol)、BMS-182751/経口白金

、リュ-スタチン (Leustatin) / クラドリビン (Cladribine)、パクキセス (Paxex) / パクリタキセル (Paclitaxel)、ドキシル (Doxil) / リポソームドキシソルビシン、カエリックス (Caelyx) / リポソームドキシソルビシン、フルダラ / フルダラビン、ファーマルビシン (Pharmarubicin) / エピルビシン、デポサイト (DepoCyt)、カエチクス (Caetyx) / リポソームドキシソルビシン、ジェムザール / ゲムシタピン、イフェス (Ifes) / メスネクス (Mesnex) / イフォサミド (ifosamide)、ブモン (Vumon) / テニポシド、パラプラチン / カルボプラチン、プラチノール (Plantinol) / シスプラチン、ベペシド (Vepeside) / エトポシド、タキソティア / ドセタキセル、グアニンアラビノシドのプロドラッグ、ニトロソ尿素、メルファランおよびシクロホスファミドのようなアルキル化剤、アスパラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、塩酸シタラビン、塩酸ダウノルビシン、エトポシド (VP16-213)、ヒドロキシ尿素 (ヒドロキシカルバミド)、イフォサミド、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、ロムスチン (CCNU)、塩酸メクロレタミン (ナイトロジェンマスタード)、メルカプトプリン、塩酸ミトザントロン、塩酸プロカルバジン、チオグアニン、チオテパ、硫酸ビンブラスチン、アザシチジン、インターロイキン-2、ペントスタチン (2'-デオキシコホルマイシン)、テニポシド (VM-26)、GM-CSF ならびに硫酸ビンデシン。

【0020】

癌ワクチンは、EGF、抗-イディオタイプ癌ワクチン、Gp75抗原、GMK 黒色腫ワクチン、MGV ガングリオシド結合ワクチン (MGV ganglioside conjugate vaccine)、Her2/neu、Ovarex、M-Vax、O-Vax、L-Vax、STn-KHL theratope、BLP25 (MUC-1)、リポソームイディオタイプワクチン、メラシン (melacine)、ペプチド抗原ワクチン、毒素 / 抗原ワクチン、MVA-ベースのワクチン (MVA-based vaccine)、PACIS、BCG ワクチン、TA-HPV、TA-CIN、DISC-ウイルス、および

ImmuCyst / TheraCys からなる群より選択され得る。生物学的応答変更因子としては、IL-2 のようなインターフェロンおよびリンホカインが挙げられる。ホルモン補充療法としては、タモキシフェン単独またはプロゲステロンとの併用が挙げられる。さらなる実施形態において、癌療法は、インターフェロン- α (例えば、INTRON (登録商標) A、Schering) である。

【0021】

癌は、基底細胞癌、膀胱癌、骨癌、脳および中枢神経系 (CNS) の癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌および直腸癌、結合組織癌、食道癌、眼の癌、腎臓癌、喉頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄腫、口腔癌 (例えば、唇、舌、口および咽頭)、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、胃癌、精巣癌ならびに子宮癌からなる群より選択され得る。好ましい実施形態において、処置されるべき癌は、骨癌、脳および CNS の癌、結合組織癌、食道癌、眼の癌、ホジキンリンパ腫、喉頭癌、口腔癌 (例えば、唇、舌、口および咽頭)、皮膚癌、ならびに精巣癌からなる群より選択され得る。

【0022】

別の局面において、本発明は、キットを包含する。このキットは、少なくとも2つの容器 (第一の容器は、免疫刺激性核酸を収容しており、第二の容器は、細胞表面抗原に特異的な抗体を収容している)、および免疫刺激性核酸が細胞表面抗原の発現をアップレギュレートするか否かを決定するために細胞をスクリーニングするための使用説明書、を備えるパッケージを含む。1つの実施形態において、抗体は、抗-CD20抗体、抗-CD19抗体および抗-CD22抗体からなる群より選択される。

【0023】

本発明によって有用な核酸は、免疫刺激性核酸であり、いくつかの実施形態において、これらの核酸は、非メチル化 CpG モチーフ、免疫刺激性 T-リッチ核酸、免疫刺激性ポリ-G核酸、細菌 DNA、酵母 DNA、または真核生物 DNA を有する免疫刺激性 CpG 核酸である。

【0024】

いくつかの実施形態において、核酸は、ストリンジェントな条件下でゲノムDNAまたはRNAとハイブリダイズしない。他の実施形態において、核酸は、ストリンジェントな条件下でゲノムDNAまたはRNAとハイブリダイズする。

【0025】

核酸は、天然の結合を有してもよいし、少なくとも1つの修飾した骨格ヌクレオチド間結合を含んでもよい。いくつかの実施形態において、修飾した骨格とは、リン酸骨格修飾である。他の実施形態において、修飾した骨格とは、ペプチド修飾したオリゴヌクレオチド骨格である。核酸はまた、天然の塩基または修飾した塩基を含み得る。ヌクレオチド骨格は、キメラであり得るか、またはヌクレオチド骨格は、完全に修飾されている。

【0026】

免疫刺激性核酸は、6ヌクレオチドより長い、任意の長さを有し得るが、いくつかの実施形態において、この核酸は、8と100との間のヌクレオチド残基長である。他の実施形態において、核酸は、少なくとも20ヌクレオチド、少なくとも24ヌクレオチド、少なくとも27ヌクレオチド、または少なくとも30ヌクレオチドを含む。核酸は、一本鎖または二本鎖であり得る。いくつかの実施形態において、核酸は単離され、そして他の実施形態において、核酸は合成核酸であり得る。

【0027】

1つの実施形態におけるCpG核酸は、少なくとも以下の式： $5' X_1 X_2 C G X_3 X_4 3'$ を含む配列を有する、少なくとも1つの非メチル化CpGジヌクレオチドを含み、ここで、Cは、非メチル化されており、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、ヌクレオチドである。1つの実施形態において、CpG核酸の $5' X_1 X_2 C G X_3 X_4 3'$ 配列は非パリンドローム配列であり、そして、他の実施形態において、この配列はパリンドローム配列である。

【0028】

いくつかの実施形態において、 $X_1 X_2$ は、GpT、GpG、GpA、ApA、ApT、ApG、CpT、CpA、CpG、TpA、TpTおよびTpGから

なる群より選択されるヌクレオチドであり；そして、 X_3X_4 は、TpT、CpT、ApT、TpG、ApG、CpG、TpC、ApC、CpC、TpA、ApAおよびCpAからなる群より選択されるヌクレオチドである。他の実施形態において、 X_1X_2 は、GpAまたはGpTであり、そして X_3X_4 は、TpTである。さらに他の実施形態において、 X_1 もしくは X_2 またはこれらの両方はプリンであり、そして X_3 もしくは X_4 またはこれらの両方はピリミジンであるか、あるいは、 X_1X_2 はGpAであり、そして X_3 もしくは X_4 またはこれらの両方はピリミジンである。1つの実施形態において、 X_2 はTであり、そして X_3 はピリミジンである。

【0029】

他の実施形態において、CpG核酸は、配列番号19、35～37、39～42、91、92、101、108、111、135、141、151、274、277、280、286、319、350、363、368、375、495～498、517、518、524、529、545、548、549、555、557、560～563、566、585、590、591、595、599、603、605、611、614～616、650、676、679、682、684、702、703、707～710、717～720、729～732、752、755、770、および801～803からなる群より選択される配列を有する。

【0030】

いくつかの実施形態において、T-リッチ免疫刺激性核酸は、5'TTTT3'を含むポリ-T核酸である。さらに他の実施形態において、ポリ-T核酸は、5' X_1X_2 TTTT X_3X_4 3'を含み、ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、 X_1X_2 は、TTであり、そして/または、 X_3X_4 は、TTである。他の実施形態において、 X_1X_2 は、TA、TG、TC、AT、AA、AG、AC、CT、CC、CA、CG、GT、GG、GAおよびGCからなる群より選択され；そして/または X_3X_4 は、TA、TG、TC、AT、AA、AG、AC、CT、CC、CA、CG、GT、GG、GAおよびGCからなる群より選択される。

【0031】

T - リッチ免疫刺激性核酸は、単一のポリ - Tモチーフのみを有し得るか、または複数のポリ - T核酸モチーフを有し得る。いくつかの実施形態において、T - リッチ免疫刺激性核酸は、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、または少なくとも8つのTモチーフを含む。他の実施形態において、T - リッチ免疫刺激性核酸は、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、または少なくとも8つのCpGモチーフを含む。いくつかの実施形態において、複数のCpGモチーフおよびポリ - Tモチーフは、分散されている。

【0032】

さらに他の実施形態において、複数のポリ - Tモチーフのうちの少なくとも1つは、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、少なくとも8つ、または少なくとも9つの隣接Tヌクレオチド残基を含む。他の実施形態において、複数のポリ - Tモチーフは、少なくとも3つのモチーフであり、ここで、少なくとも3つのモチーフの各々は、少なくとも3つの隣接Tヌクレオチド残基を含むか、または複数のポリ - Tモチーフは、少なくとも4つのモチーフであり、ここで、少なくとも4つのモチーフの各々は、少なくとも3つの隣接Tヌクレオチド残基を含む。

【0033】

T - リッチ免疫刺激性核酸は、1つ以上のCpGモチーフを含み得る。他の実施形態において、T - リッチ免疫刺激性核酸は、1つ以上のCpGジヌクレオチドを含まない。

【0034】

他の実施形態において、T - リッチ免疫刺激性核酸は、ポリAモチーフ、ポリ - Gモチーフおよび/またはポリCモチーフを有する。他の実施形態において、T - リッチ免疫刺激性核酸は、少なくとも3つの隣接Cヌクレオチド残基のポリC配列を2つ含まない。好ましくは、T - リッチ免疫刺激性核酸は、少なくとも3つ隣接Aヌクレオチド残基のポリA配列を2つ含まない。他の実施形態におい

て、T - リッチ免疫刺激性核酸は、25%を越えるCのヌクレオチド組成物、または25%を越えるAのヌクレオチド組成物を含む。さらに他の実施形態において、T - リッチ免疫刺激性核酸は、ポリ - C配列、ポリ - G配列またはポリ - A配列を含まない。

【0035】

いくつかの場合において、T - リッチ免疫刺激性核酸は、ポリ - Tモチーフを含まなくてもよく、むしろ25%を越えるTのヌクレオチド組成物を含む。他の実施形態において、T - リッチ免疫刺激性核酸は、ポリ - Tモチーフを有し得、そしてまた、25%を越えるTのヌクレオチド組成物も含む。いくつかの実施形態において、T - リッチ免疫刺激性核酸は、25%を越えるTヌクレオチド残基、30%を越えるTヌクレオチド残基、40%を越えるTヌクレオチド残基、50%を越えるTヌクレオチド残基、60%を越えるTヌクレオチド残基、80%を越えるTヌクレオチド残基、または90%を越えるTヌクレオチド残基のヌクレオチド組成物を含む。

【0036】

いくつかの実施形態において、ポリ - G核酸は、 $5' X_1 X_2 G G G X_3 X_4 3'$ を含み、ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、ヌクレオチドである。ある実施形態において、 X_3 および X_4 のうち少なくとも一方がGであるか、または X_3 および X_4 の両方がGである。他の実施形態において、ポリ - G核酸は、以下の式： $5' G G G N G G G 3'$ を含み、ここで、Nは、0と20との間のヌクレオチドを表す。さらに他の実施形態において、ポリ - G核酸は、以下の式： $5' G G G N G G G N G G G 3'$ を含み、ここで、Nは、0と20との間のヌクレオチドを表す。

【0037】

ポリ - G免疫刺激性核酸は、1つ以上のCpGモチーフまたはT - リッチモチーフを含み得る。他の実施形態において、ポリ - G核酸は、1つ以上のCpGジヌクレオチドまたはポリ - Tモチーフを含まない。

【0038】

本発明の制限の各々は、本発明の種々の実施形態を表し得る。従って、任意の

1つのエレメントまたはエレメントの組み合わせを含む本発明の制限の各々は、本発明の各々の局面に含まれ得ることが予測される。

【0039】

(詳細な説明)

現在の癌の処置は、しばしば、効果がなく、かつ高い程度の患者の罹患率に関わっている。本発明は、免疫刺激性核酸、抗体および必要に応じて癌療法を併用した、癌のより有効な処置のための方法および手順を提供する。

【0040】

本発明は、免疫賦活核酸の被験体への投与が、細胞表面抗原の発現（癌細胞表面のCD20、CD19、およびCD22を含む）を誘導し、そしてこれらの抗原のこの誘導が、増強された抗体依存性細胞の細胞毒性（ADCC）をもたらすという驚くべき発見に一部基づいている。CpGオリゴヌクレオチドが、エフェクター細胞に影響することによって（例えば、ナチュラルキラー（NK）細胞を活性化することによって）ADCCを増強させると以前は考えられていた。現在は免疫賦活核酸が特定の抗原（CD20、CD19、CD22（これらのそれぞれが特定の抗体治療によって標的化され得る））の誘導を実際に生じるということが本発明によって発見された。免疫賦活核酸が癌細胞の表面の特定の標的抗原の発現をアップレギュレーションし得るという発見は、これらの細胞表面抗原と相互作用する特定の抗体との組み合わせで免疫賦活核酸を使用する治療の開発を支援する。従って、1つの局面において、本発明は癌を治療または予防するための方法を提供し、この方法は、免疫賦活核酸およびCD20、CD19、およびCD22と特異的に相互作用する抗体の組み合わせを、癌を予防または処置するのに有効な量で、被験体に投与する工程を包含する。

【0041】

さらに、これらおよび他の細胞表面抗原の増加した発現は、研究されている腫瘍細胞の組織学的状態に大きく依存して変化することが発見された。免疫賦活核酸の異なる型の原発性悪性B細胞および反応性濾胞過形成（reactive follicular hyperplasia）への影響が広く調査された。試験した全てのB細胞リンパ腫細胞は、免疫賦活核酸に応答し、大きさおよび粒

度 (granularity) を増し、活性化マーカー (CD80、CD86、CD40、CD54、CD69) をアップレギュレーションし、そして抗原提示分子 (クラス I の主な組織適合性複合体 (MHC I)、クラス II 主要組織適合複合体 (MHC II)) をアップレギュレーションする。コントロールであるポリCオリゴデオキシヌクレオチド (ODN) は、少しの影響しか示さなかった。免疫賦活核酸によって誘導される表現型の変化の程度は、サンプルとサンプルで異なった。免疫賦活核酸 (コントロール核酸ではない) は、反応性濾胞過形成由来の B 細胞の表現型を変えることなく、悪性 B 細胞の同時刺激分子 (例えば、CD40、CD80、CD86、CD54) の発現を増加した。免疫賦活核酸はまた、ほとんどのサンプルでクラス I MHC およびクラス II MHC の両方の発現を増強した。CD20 の発現は、最も顕著には B - CLL および辺縁層リンパ腫において、免疫賦活核酸に応答し増加した。

【0042】

さらに、逆の関係が特定の細胞表面抗原のベースラインの発現と免疫賦活核酸へ曝露した後の細胞表面抗原の発現との間で見出された。従って、これらの分子の発現における最も有意な増加は、最低のベースラインレベルを有する (またはベースラインレベルを有さない) これらのサンプル中に見出された。これらのデータは、免疫賦活核酸が、悪性 B 細胞の同時刺激分子の低い発現 (これは低レベルの活性化に対応する) を逆転し得るが、既に活性化された状態の細胞に対するこれらの影響はそれほど顕著ではない。

【0043】

従って、本発明は、リンパ腫患者のための適切な治療を同定するための方法、およびこの治療を使用して患者を処置するための方法に関連する。この方法は、リンパ腫の患者から B 細胞を単離する工程、および悪性 B 細胞で発現された表面抗原と正常 B 細胞で発現されたこれらを比較する工程によって達成され得る。悪性 B 細胞で低レベルで発現されるか、またはまったく発現されない抗原が同定され得る。次に、被験体を免疫賦活核酸および抗体 (悪性 B 細胞で低レベルで発現されるか、まったく発現されない抗原を特異的に認識する) の組み合わせを使用して処置し得る。

【0044】

本発明はまた、モノクローナル抗体治療に耐性の癌を処置するために有用である。免疫賦活核酸が腫瘍細胞の耐性を逆転し得、そして腫瘍細胞（以前には非応答性または弱い応答性であった）を治療に感受性にし得ることが、本発明により発見された。詳細には、免疫賦活核酸が、耐性腫瘍細胞の表現型の変化を生じ得、このことがモノクローナル抗体治療への感受性をその細胞に与えるということが発見された。例えば、モノクローナル抗CD20抗体Rituximabは、いくつかの臨床試験で効果があることが示され、そして最近濾胞性B細胞リンパ腫の治療として認められた。Maloney DG、Semin Oncol 26:74~8(1999); Foran JMら、J Clin Oncol 18:317~24(2000); Witzig TEら、J Clin Oncol 17:3793~803(1999); Davis TAら、J Clin Oncol 17:1851~7(1999); Wiseman GAら、Clin Cancer Res 5:3281s~3286s(1999); Grillo-Lopez AJら、Semin Oncol 26:66~73(1999)。リンパ腫に関して、Rituximab治療に続いて再発するごくわずかな腫瘍が、CD20の発現を欠如し得るという報告が存在する。Davis TAら、Clin Cancer Res 5:611~5(1999); Kinoshita Tら、J Clin Oncol 16:3916(1998)。本発明の免疫賦活核酸は、この一連の耐性腫瘍を処置するために有用である。さらに、Rituximabは、全ての型のB細胞悪性疾患の処置に有用であった。CD20の発現は、B-CLL細胞で比較的低く、このことは、Rituximabがいくつかの他のB細胞悪性疾患よりもCLLで効果が低い理由についての説明を提供する。Grimaldi Lら、J Clin Pathol 51:364~9(1998)。本発明の免疫賦活核酸はまた、これらの腫瘍を処置するために有用である。

【0045】

ヒト化モノクローナル抗体1D10は、HLA-DR改変体抗原を認識する。Link BKら、Blood 81:3343~9(1993)。この抗体は

現在リンパ腫を有する患者で第Ⅰ相臨床試験において試験中である。この抗体の使用に対する1つの制限は、標的抗原が、B細胞リンパ腫のおよそ50%までしか発現されないことである。興味深いことに、その発現は、試験されたすべてのリンパ腫サンプル中で、免疫賦活核酸によってアップレギュレーションされた。免疫賦活核酸が、標的抗原の発現を増加することによってこれらおよび他の抗体を用いる治療の効力を増強させ得ることが、本発明により発見された。従って、別の局面において、本発明は、免疫賦活核酸およびHLA-DRに特異的な抗体を被験体に投与することによってリンパ腫を処置するための方法を包含する。1つの有効な抗体が、ヒト化モノクローナル抗体1D10である。これは耐性腫瘍を処置するために特に有用である。

【0046】

本発明はまた、免疫賦活核酸と組み合された場合に、相乗的な免疫応答を産生する抗体の特定のサブクラス、またはアイソタイプの発見に関連する。別のサブクラスまたはアイソタイプは、免疫賦活核酸と組み合わせた場合に相加的な応答さえ提供しない。免疫賦活核酸およびIgG1アイソタイプのヒト抗体の組み合わせが増加した（相乗的な）生存率を生じることが本発明により発見された。免疫賦活核酸がIgG2アイソタイプのヒト抗体と組み合される場合には、IgG2抗体のみの使用を超える生存率の増加は観察されない。IgG2アイソタイプ（これはマウスIgG1アイソタイプと関連する）は、Fcレセプター（これは、CD16と命名され、NK細胞によって多量に発現される）によって認識されると考えられている。免疫賦活核酸は、NK細胞を活性化することが公知であり、従って、免疫賦活核酸がヒトIgG2抗体またはマウスIgG1抗体の治療効果を増強しないということは驚くべきことである。NK細胞は、ADCCに関連し、そして免疫賦活核酸によって活性化されと考えられているので、ヒトIgG2（またはマウスIgG1）アイソタイプ抗体が、免疫賦活核酸を投与された場合に、相乗的な応答または相加的な応答さえも産生しないということは驚くべきことであつた。

【0047】

癌細胞は、正常な増殖制御の欠失のために異常に分裂し、そして再生する細胞

である。癌細胞はたいてい少なくとも1つの遺伝的変異から生じる。いくつかの例において、癌細胞は、発現される遺伝子およびタンパク質、ならびにこれらの発現レベルのプロファイルに基づいて、その正常対応細胞との区別が可能である。一般的に癌細胞において影響される遺伝子としては、オンコジーン（例えば、*ras*、*neu*/*HER2*/*erbB*、*myb*、*myc*および*abl*）ならびに腫瘍抑制遺伝子（例えば、*p53*、*Rb*、*DCC*、*RET*および*WT*）が挙げられる。これらのいくつかの遺伝子における癌関連の変異は、これらの発現の減少または完全な欠失をもたらす。その他において、変異は、発現または活性化された正常対応物の改変体の発現の増加を引き起こす。

【0048】

用語「腫瘍」は、通常新生物（これは文字通り「新しい増殖」を意味する）と同等であり、「癌」と交互に使用される。「新生物形成疾患」は、細胞増殖、特に新生物形成に関連する任意の疾患である。「新生物」は、新生物の発生を開始させる発癌性因子を取り除いた後にも残存し、そして増殖する異常な組織の塊である。新生物の2つの型（良性および悪性）が存在する。ほとんどすべての良性腫瘍は、被包されており、非侵襲性である；これとは対照的に、悪性腫瘍は、ほとんど被包されていないが、浸潤性の破壊的な増殖によって隣接する組織を侵襲する。この浸潤性の増殖に続いて、腫瘍細胞は、最初の腫瘍とは不連続な部位に移植され得る。本発明の方法を使用して、以下が挙げられるが、これらに限定されないヒトの新生物障害を処置し得る：肉腫、癌腫、線維腫、神経膠腫、白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、および横紋筋肉腫ならびに本明細書中で記載される他の腫瘍の各々。

【0049】

本明細書中で使用される場合「癌」は、身体器官および身体システムの正常な機能を妨害する細胞の制御されていない増殖をいう。最初の場所から遊走し、そして重要な器官に播種される癌は、罹患した器官の機能的悪化によって、被験体の死を最終的に引き起こし得る。造血癌（例えば、白血病）は、被験体の正常な造血画分との競争に勝ち得、これによって（貧血、血小板減少、および好中球減少の形態で）造血不全をもたらす、最終的に死を引き起こす。

【0050】

転移は、原発性腫瘍の位置とは区別される癌細胞領域であり、原発性腫瘍から身体他の部分への癌細胞の蔓延から生じる。原発性腫瘍塊の診断の時点で、被験体は、転移の存在についてモニターされ得る。転移は、特定の症状のモニタリングに加えて、磁気共鳴画像化(MRI)スキャン、コンピューター断層(CT)スキャン、血液および血小板計数、肝機能研究、胸部X線および骨スキャン単独でか、または組合せて使用することによって、最も頻繁に検出される。

【0051】

癌としては、基底細胞癌腫、胆管癌；膀胱癌；骨癌；脳の癌およびCNS癌；乳癌；頸部癌；絨毛癌；結腸癌および直腸癌；結合組織癌；消化器系の癌；子宮内膜癌；食道癌；眼癌；頭頸部癌；胃癌(gastric cancer)；上皮内新生物；腎癌(kidney cancer)；喉頭癌；白血病；肝癌；肺癌(例えば、小細胞および非小細胞)；ホジキン白血病および非ホジキン白血病を含む白血病；黒色腫；骨髄腫；神経芽細胞腫；口腔癌(例えば、口唇、舌、口、および咽頭)；卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；直腸癌；腎性癌(renal cancer)；呼吸器系の癌；肉腫；皮膚癌；胃癌(stomach cancer)；精巣癌；甲状腺癌；子宮癌；泌尿器系の癌ならびに他の癌腫および肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

免疫賦活核酸および抗体は、被験体の癌を処置および予防するために有用である。他に特定されない限り「被験体」は、ヒトまたは脊椎動物(イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギまたは霊長類(例えば、サル)が挙げられるがこれらに限定されない)を意味する。従って、本発明を使用して、ヒト被験体および非ヒト被験体の癌および腫瘍を処置し得る。癌は、コンパニオン動物(すなわち、ネコおよびイヌ)の死を引き起こす主な原因の1つである。癌は、通常家庭用ペットの場合、家族の一員となっている老齢の動物を襲う。10歳よりも老齢なイヌクレオチドの45%は、この疾患で死ぬようである。最も一般的な処置の選択として、外科手術、化学治療および放射性治療が挙げられる。いくつかの成功をともなって使用される他の処置様式は、レーザー治療、寒冷療法、高体温、

および免疫療法である。処置の選択は、癌の型および蔓延の程度に依存する。悪性の増殖が、身体の離散した部分に限定されない限り、正常細胞に影響することなしに悪性組織のみを取り除くことは困難である。

【0053】

イヌおよびネコにおいて一般的に診断される悪性障害として、リンパ肉腫、骨肉腫、胸部腫瘍 (mammary tumor)、肥満細胞腫、脳腫瘍、黒色腫、腺扁平上皮癌、カルチノイド肺腫瘍、気管支腺腫瘍 (bronchial gland tumor)、細気管支腺癌、線維腫、粘液軟骨腫、肺肉腫、神経肉腫、骨腫、乳頭腫、網膜芽細胞腫、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、バーキットリンパ腫、小神経膠細胞腫、神経芽細胞腫、骨巨細胞腫、口腔新生物形成 (oral neoplasia)、線維肉腫、骨肉腫、および横紋筋肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。イヌにおける他の新生物形成として、生殖扁平上皮癌、感染性性病腫瘍 (transmissible venereal tumor)、精巣腫瘍、セミノーマ、セルトーリ細胞腫、血管腫、組織球腫、緑色腫 (顆粒球性肉腫)、角膜乳頭腫、角膜扁平上皮癌、血管肉腫、胸膜中皮腫、基底細胞腫瘍、胸腺腫、胃の腫瘍、副腎癌、口腔乳頭腫症、血管腫および嚢胞腺腫が挙げられる。ネコにおいて診断されるさらなる悪性疾患として、濾胞性リンパ腫、腸リンパ肉腫 (intestinal lymphosarcoma)、線維肉腫および肺性扁平上皮細胞癌が挙げられる。フェレット (これまで以上に人気のあるペット) は、インスリノーマ、リンパ腫、肉腫、神経腫、睪島細胞腫瘍、胃のMALTリンパ腫および胃腺癌を発症することが公知である。

【0054】

農業家畜に罹患する新生物形成として、白血病、血管腫、およびウシ眼新生物形成 (ウシにおいて) ; 包皮線維肉腫 (preputial fibrosarcoma)、潰瘍性扁平上皮細胞癌、包皮癌、結合組織新生物形成および肥満細胞癌 (ウマにおいて) ; 肝細胞癌 (スワンにおいて) ; リンパ腫および肺腺腫症 (ヒツジにおいて) ; 肺肉腫、リンパ腫、ラウス肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫、腎芽細胞腫、B細胞リンパ腫およびリンパ性白血病 (鳥類において) ; 網膜芽細胞腫、肝性新生物形成、リンパ肉腫 (リンパ芽球性リンパ腫)、プラズマ細胞白

血病 (plasmacytoid leukemia) および魚類浮き袋肉腫 (魚類において)、乾酪性リンパ節炎 (CLA) ; ヒツジおよびヤギの慢性疾患、感染性疾患、伝染性疾患は、細菌 (Corynebacterium pseudotuberculosis) によって引き起こされ、ヒツジの伝染性肺腫瘍は、jaagsiekteによって引き起こされる。

【0055】

1つの局面において、癌を処置するための方法が提供され、この方法は、癌を有する被験体に本発明の組成物を投与する工程を包含する。「癌を有する被験体」は、癌を有すると診断された被験体である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍 (solid mass tumor) によって特徴付けられる癌の型を有する。固形腫瘍塊 (存在する場合) は、原発性腫瘍塊であり得る。原発性腫瘍塊は、組織における癌細胞の増殖をいい、これはその組織の正常細胞の形質転換から生じる。ほとんどの場合において、原発性腫瘍塊は、嚢腫の存在によって同定され、これは、目視検査または触診法によってか、または組織の不規則な形状、構成、および重量によって見出され得る。

【0056】

しかし、いくつかの原発性腫瘍は、触診できず、そして医学的画像化技術 (例えば、X線 (例えば、マンモグラフィ)) によるか、または針での吸入によってのみ検出され得る。これらの後述の技術の使用は、初期検出において一般的である。組織内の癌細胞の分子分析および表現型分析は、通常、癌が組織に対して内因性であるか、または病変が別の部位からの転移に起因するかを確認する。

【0057】

予防的処置方法に関して、本発明は、癌を発症する危険にある被験体に、本発明の組成物を投与することを目的とする。癌を発症する危険性にある被験体は、癌が発症する可能性が高い。これらの被験体として、例えば、遺伝的な異常性 (遺伝的異常の存在は、癌を発症するより高い可能性との相関関係を有することが実証されている) を有する被験体が挙げられる。癌を引き起こす因子 (例えば、タバコ、アスベスト、または他の化学的毒素) に曝露された被験体はまた、本明細書中で使用される癌を発症する危険性のある被験体である。癌を発症する危険

性のある被験体は、免疫賦活核酸、抗体、および必要に応じて癌治療を用いて、定期的な規準（例えば、毎月）で処置され、癌増殖が開始されるのを予防する。本発明のこの局面は、被験体が継続的な基準で癌を引き起こす因子に曝露される特定の職業に雇用された場合に特に有利である。例えば、空中で浮遊しているか、または吸入される発癌性物質（例えば、タバコの煙およびアスベスト）は、肺癌に関連する。

【0058】

発癌性物質は、悪性癌の発症を開始し得る因子である。発癌性物質への曝露は、一般的にDNAに直接影響することによって、被験体における新生物形成の危険性を増大させる。発癌性物質は、いくつかの形態（例えば、化学薬品、電磁放射線）のうちの1つの形態を取り得るか、または不活性な固形物であり得る。

【0059】

ヒトの癌において因果関係を確立するための十分な証拠が存在する物質は、確認済みのヒト発癌性物質と呼ばれる。この分類に含まれる物質は以下の物質である：アフラトキシン、アルコール飲料、アルミニウム製品、4 - アミノビフェニル、ヒ素およびヒ素化合物、アスベスト、オーラミンの製造、アザチオプリン、ベンゼン、ベンジジン、ベリリウムおよびベリリウム化合物、キンマタバコ、ビス（クロロメチル）エーテルおよびクロロメチルメチルエーテル（技術的グレード）、ブーツおよび靴の製造および修復（職業上の曝露）、1, 4 ブタンジオールジメタンスルホネート（Myleran）、カドミウムおよびカドミウム化合物、クロラムブシル、クロロナファジン（Chlornaphazine）、1 - （2 - クロロエチル） - 3 - （4 - メチルシクロヘキシル） - 1 ニトロソウレア、クロロメチルメチルエーテル（技術的）、クロミウム化合物（六価）、ガス化石炭、コールタールピッチ、コールタール、コークス製造、シクロホスファミド、シクロスポリン、エリオナイト（Erionite）、エチレンオキシド、家具およびキャビネット製造、ラドンに対する曝露を伴う地下赤鉄鋼採鉱、鉄およびスチールの発掘、イソプロピルアルコール製造（強酸工程）、マゼンタ染料の製造、メルファラン、8 - メトキシソラレン（メトキサレン） + 紫外線照射、未処理の鉱油および穏やかに処理された油、MOPPおよび他の組み合わせら

れた癌の化学治療、マスタードガス（硫黄マスタード）、2-ナフチルアミン、ニッケルおよびニッケル化合物（実質的に硫酸塩および硫化物）、非ステロイドエストロゲン（群の全てである必要はない）（ジエチルスチルベストロール、エストロゲン置換治療、ならびに混合型経口避妊薬および連続的な経口避妊薬（*sequential oral contraceptive*））、ステロイドエストロゲン（群の全てではない）、塗装工（塗装工としての職業的曝露）、フェナセチン（類似の混合物を含む）、ゴム工業、塩魚（中国風）、日射、シェール油、すす、硫酸（無機性強酸の硫酸ミストへの職業的な曝露）、タルクを含むアスベスト形態（*asbestiform*）の繊維、チオテパ、タバコ製品（無煙）、タバコの煙、トレオスルファン（*Treosulphan*）、および塩化ビニル。

【0060】

ヒトにおいてより少ない程度の証拠しか存在しないが、動物研究において十分な証拠が存在する物質、または哺乳動物細胞において明確に変異原性とみなされる証拠が存在する物質は、推定ヒト発癌物質として言及される。この部類の物質として以下が挙げられる：アクリルアミド、アクリロニトリル、アドリアマイシン、タンパク質同化ステロイド、アザシチジン、ベンズアントラセン、ベンジジンベースの色素（技術等級）、*Direct Black 38*、*Direct Blue 6*、*Direct Brown 95*、ベンゾピレン1,3-ブタジエン、カプタホル、ビスクロロエチル-ニトロソ尿素（*BCNU*）、1-(2-クロロエチル)-3-シクロヘキシル-1-ニトロソ尿素（*CCNU*）、クロラムフェニコールパラ-クロロ-オルト-トルイジンおよびその強酸塩、クロロゾトシン、シスプラチン、クレオソート、ジベンズアントラセン、ディーゼルエンジンの排気ガス、ジエチル硫酸、ジメチルカルバモイルクロリド、ジメチル硫酸、エピクロロヒドリン、二臭化エチレン、N-エチル-N-ニトロソ尿素、ホルムアルデヒド、ガラス製造工業（職業被爆）、アートガラス（ガラス製容器および押型陶器）、美容院または理髪店（職業被爆、恐らく色素）、殺虫剤使用（職業被爆）、IQ（2-アミノ-3-メチルイミダゾ[4,5-f]キノリン）、仲間同士での飲酒（高温）、5-メトキシソラレン、4,4'-メチレンビス

(2 - クロロアニリン) (MOCA)、N - メチル - N - ニトロ - N - ニトロソグアニジン (MNNG)、N - メチル - N - ニトロソ尿素、ナイトロジェンマスタード、N - ニトロソジエチルアミン、N - ニトロソジメチルアミン、石油精製 (職業精製被爆)、フェナセチン、ポリ塩素化ビフェニル、ポリカルバジンヒドロクロリド、シリカ (結晶)、スチレン - 7, 8 - オキシド、トリス (1 - アザリジニル) ホスフィンスルフィド (チオテパ)、トリス (2, 3 - ジブロモプロピル) ホスフェート、紫外線照射: A、B、およびC (太陽灯および日光浴用ベッドを含む)、および臭化ビニル。

【0061】

動物試験において十分な証拠が存在する物質は、可能性のあるヒト発癌物質と言及される。この部類の物質として以下が挙げられる: A - C (2 - アミノ - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール)、アセトアルデヒド、アセトアミド、A F - 2 [2 - (2 - フリル) - 3 - (5 - ニトロ - 2 - フリル) アクリルアミド、パラ - アミノアゾベンゼン、オルト - アミノアゾベンゼン、2 - アミノ - 5 - (5 - ニトロ - 2 - フリル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール、アミトロール、オルト - アニシジン、三酸化ニアンチモン、アラマイト、アトラジン、アタパルガイット、アザセリン、ベンゾ [b] フルオロアンセン、ベンゾ [j] フルオロアンセン、ベンゾ [k] フルオロアンセン、ベンジルバイオレット、アスファルト (蒸気精製アスファルトおよび空気精製アスファルトの抽出物)、ブレオマイシン、ワラビ (Bracken fern)、ブロモジクロロメタン、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、 α - ブチロラクトン、カフェイン酸、カーボンブラック抽出物、四塩化炭素、カラゲナン (分解物)、セラミック繊維、クロラムフェニコール、クロルダン、クロルデコン、クロレンド酸、平均炭素鎖長C12および平均の塩素化の程度約60%の塩素化パラフィン、 α - 塩素化トルエン (全ての群において必ずしもそうではない)、ベンゾトリクロリド、パラ - クロロアニリン、クロロホルム、クロロフェノール、ペンタクロロフェノール、2, 4, 6 - トリクロロフェノール、クロロフェノキシ除草剤 (全ての群において必ずしもそうではない)、4 - クロロ - オルト - フェニルレンジアミン、CI Acid Red 114、CI Basic Red 9、CI Direct

Blue 15、Citrus Red No. 2、コバルトおよびコバルト化合物、コーヒー（膀胱）、パラ - クレシジン、サイカシン、ダカルバジン、ダントロン（1, 8 - ジヒドロキシアントラキノン）、ダウノマイシン、DDT、N, N' - ジアセチルベンジジン、4, 4' - ジアミノジフェニルエーテル、2, 4 - ジアミノトルエン、ジベンズ[a, h]アクリジン、ジベンズ[a, j]アクリジン、7H - ジベンゾ[c, g]カルバゾール、ジベンゾ[a, e]ピレン、ジベンゾ[a, h]ピレン、ジベンゾ[a, i]ピレン、ジベンゾ[a, l]ピレン、1, 2 - ジブromo - 3 - クロロプロパン、パラ - ジクロロベンゼン、3, 3' - ジクロロベンゼン、3, 3' - ジクロロ - 4, 4' - ジアミノジフェニルエーテル、1, 2 - ジクロロエタン、ジクロロメタン、1, 3 - ジクロロプロペン（技術等級）、ジクロロボス、ジエポキシブタン、ディーゼル燃料（航海用）、ジ（2 - エチルヘキシル）フタレート、1, 2 - ジエチルヒドラジン、ジグリシジルレゾルシノールエーテル、ジヒドロサフロール、ジイソプロピル硫酸、3, 3' - ジメトキシベンジジン、パラ - ジメチルアミノアゾベンゼン、トランス - 2 - [(ジメチルアミノ)メチルイミノ] - 5 - [2 - (5 - ニトロ - 2 - フリル[ビニル] - 1, 3, 4 - オキシジアゾール)]、2, 6 - ジメチルアニリン（2, 6 - キシリデン）、3, 3' - ジメチルベンジジン（オルト - トリジン）、ジメチルホルムアミド、1, 1 - ジメチルヒドラジン、1, 2 - ジメチルヒドラジン、1, 6 - ジニトロピレン、1, 8 - ジニトロピレン、1, 4 - ジオキサン、Disperse Blue、1エチルアクリレート、エチレンチオ尿素、エチルメタンスルホネート、2 - (2 - ホルミルヒドラジノ) - 4 - (5 - ニトロ - 2 - フリル)チアゾール、燃料油（残留油、重油）、Fusarium moniliforme（これに由来する毒素）、Fumonisin B1; Fumonisin B2; Fusarin C、ガソリン、ガソリンエンジン排気ガス、ガラスウール、Glu - P - 1（2 - アミノ - 6 - メチルジピリド[1, 2 - a: 3' 2' - d]イミダゾール）、Glu - P - 2（ - アミノジピリド[1, 2 - a: 3' 2' - d]イミダゾール）、グリシドアルデヒド、グリセロフルビン、HC Blue No 1、ヘプタクロル、ヘキサクロロベンゼン、ヘキサクロロシクロヘキサン技術等級α異性体γ異性体（リンデン）、ヘキ

サメチルホスホラミド、ヒドラジン、インデノ[1,2,3-cd]ピレン、鉄-デキストラン複合体、イソピレン、ラシオカルピン、鉛および鉛化合物(無機)、マゼンタ(CI Basic Red 9を含む)、人工鉱物繊維(ガラスウール、ロックウール、スラグウール、およびセラミック繊維を参照のこと)、MeA-a-C(2-アミノ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール)、MeIQ(2-アミノ-3,4-ジメチルイミダゾ[4,5-f]-キノン)、MeIQx(2-アミノ-3,8-ジメチルアミダゾ[4,5-f]キノキサリン)、メチル水銀化合物(塩化メチル水銀)、メルファラン、2-メチルアジリジン、メチルアゾキシメタノールおよびその酢酸塩、5-メチルクリセン、4,4'-メチレンビス(2-メチルアニリン)、4,4'-メチレンジアニリン、メチルメタンスルホネート、2-メチル-1-ニトロアントラキノン(純度不明)、N-メチル-N-ニトロソウレタン、メチルチオウラシル、メトロニダゾール、ミレックス、ミトマイシン、モノクロタリン5-(モルホリノメチル)-3-[(5-ニトロフルフリリデン)アミノ]-2-オキサゾリジノン、ナフェノピン、ニリダゾール、5-ニトロアセナフテン、6-ニトロクリセン、ニトロフェン(技術等級)、2-ニトロフルオレン1-[(5-ニトロフルフリリデン)アミノ]-2-イミダゾリジノン、N-[4-(5-ニトロ-2-フリル)-2-チアゾリル]アセトアミド、ナイトロジェンマスタード、N-オキシド、ニトロロトリ酢酸(Nitrolotriacetic acid)およびその塩、2-ニトロプロパン1-ニトロピレン、4-ニトロピレン、N-ニトロソジ-n-ブチルアミン、N-ニトロソジエタノールアミン、N-ニトロソジ-n-プロピルアミン、3-(N-ニトロソメチルアミノ)プリピオニトリル、4-(N-ニトロソメチルアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン(NNK)、N-ニトロソメチルエチルアミン、N-ニトロソメチルビニルアミン、N-ニトロソモルホリン、N-ニトロソノルニコチン、N-ニトロソピペリジン、N-ニトロソピロリジン、N-ニトロソサルコシン、オクラトキシンA、Oil Orange、Panfuran S(ジヒドロキシメチルフラトジン(dihydroxymethylfuratzine)を含む)、塩酸フェナゾピリジン、フェノバルビタール、塩酸フェノキシベンザミン、フェニルグリシジルエ

ーテル、フェニトイン P h I P (2 - アミノ - 1 - メチル - 6 - フェニルイミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン、アジアの伝統的な漬物、ポリ臭素化ビフェニル、Ponceau MX Ponceau 3 R、臭素酸カリウム、1, 3 - プロパンスルトン、酸化プロピレン、プロゲスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、 α - プロピオラクトン、プロピルチオウラシル、ロックウール、サッカリン、サフロール、スラグウール、オルト - フェニルフェノールナトリウム、ステリグマトシスチン、ストレプトゾトシン、スチレン、スルファレート、2, 3, 7, 8 - テトラクロロジベンゾ - パラ - ジオキシシン (T C D D)、テトラクロロエチレン、織物製造 (職業被爆)、チオセタミド (T h i o c e t a m i d e)、4, 4' - チオジアニリン、チオ尿素、トルエン、ジイソシアネートオルト - トルイジン、トクサフェン (ポリ塩素化カンフェン)、トリクロロメチン (塩酸トリムスチン)、T r p - P - 1 (3 - アミノ - 1, 4 - ジメチル - 5 - H - ピリド [4 , 3 - b] インドール)、T r p - P - 2 (3 - アミノ - 1 - メチル - 5 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール)、トリパンプルー、ウラシルマスタード、ウレタン、4 - ビニルシクロヘキセン、4 - ビニルシクロヘキセンジエポキシド、溶接煙、木材工業および大工業、ならびに指物職。

【0062】

癌を発症する危険を有する被験体は、癌に対する遺伝的素因を有する被験体も含む。多くの場合、癌に対する遺伝的素因は、家族構成員における癌の発生を研究することにより同定され得る。一般的な形態の癌に対する遺伝的素因の例として、家族性乳癌における B R C A 1 および B R C A 2 の変異、家族性結腸癌 (家族性結腸ポリポーシス) における A P C の変異、遺伝性非ポリポーシス結腸癌 (H N P C C) における M S H 2 および M L H 1 の変異、リー - フラウメニ癌症候群における p 5 3 の変異、網膜芽腫における R b 1 の変異、多発性内分泌腺腫症 2 型 (M E N 2) における R E T の変異、腎臓癌における V H L の変異、ならびにウィルムス腫における W T 1 の変異が挙げられるがこれらに限定されない。家族性の素因が同定されている他の癌として、卵巣癌、前立腺癌、黒色腫癌、および肺癌が挙げられる。

【0063】

現在診断されている全ての癌のほぼ半分は、いくつかの形態の癌用医薬品により処置されると推定される。しかし、多くの形態の癌（黒色腫癌、結腸直腸癌、前立腺癌、子宮内膜癌、頸部癌、および膀胱癌を含む）は、癌用医薬品による処置に対して十分に応答しない。実際、約5～10%の癌しか、癌用医薬品のみを用いて治療され得ない。これらは、いくつかの形態の白血病およびリンパ腫、精巣癌、絨毛癌、ウィルム腫、ユーイング肉腫、神経芽腫、小細胞肺癌、および卵巣癌を含む。さらに他の癌（乳癌を含む）の処置は、癌用医薬品と手術または放射線療法を組み合わせた併用療法を必要とする。

【0064】

免疫賦活性核酸は、癌細胞の表面抗原に特異的に結合する抗体と組み合わせて投与される。これらの抗体として、抗CD20抗体、抗CD40抗体、抗CD19抗体、抗CD22抗体、抗HLA-DR抗体、抗CD80抗体、抗CD86抗体、抗CD54抗体、および抗CD69抗体が挙げられるがこれらに限定されない。これらの抗体は市販されているか、またはデノボで合成され得る。

【0065】

市販の抗CD20抗体として、以下の表1に示す抗体が挙げられるがこれらに限定されない。

【0066】

【表1】

表1. 市販の抗CD20抗体

製品/販売元	カタログ番号
CD20に対するモノクローナル抗体、ヒト、精製、100μg、Alexis Corp.	ANC-169-020
CD20、B細胞Babマウス：抗ヒトクローン：L26アイソタイプ：IgG2a、κ；濃縮、Biomed Corporation	V6021
CD20、B細胞Mabマウス：抗ヒトクローン：L26アイソタイプ：IgG2a、κ；濃縮、Biomed Corporation	V1018
CD20、B細胞Mabマウス：抗ヒトクローン：L26アイソタイプ：IgG2a、κ；脱水、Biomed Corporation	K026
CD20、B細胞Mabマウス：抗ヒトクローン：L26アイソタイプ：IgG2a、κ；希釈済、Biomed Corporation	058D
マウス抗ヒトCD20、BioSource International	AHS2022
マウス抗ヒトCD20、BioSource International	AHS2001
マウス抗ヒトCD20、BioSource International	AHS2028
マウス抗ヒトCD20、BioSource International	AHS2002
マウス抗ヒトCD20、BioSource International	AHS2021
マウス抗CD20、B細胞、ヒトIgG2a抗体、κ、上清、クローンL26、1mL、BIOTREND Chemikalien GmbH	MOB004
抗精巢CD20、ヒト、マウス、100μg、Calbiochem	217670
マウスモノクローナル抗（ヒトCD20）IgG3抗体、クローンH147、0.5mL、Caltag Laboratories	MHCD2000
マウスモノクローナル抗（ヒトCD20）IgG3抗体、クローンB-ly1、1mL、Caltag Laboratories	MHCD2000-4
マウスモノクローナル抗（ヒトCD20）、成熟B細胞IgG1抗体、クローンMEM-97、1mL、Caltag Laboratories	MON1111
CD20、B細胞、マウス抗ヒト、クローン：L26、アイソタイプ：IgG2a、κ、Ready-to-Use、LSAB2、EnVision & EnVision Doublestain、モノクローナル抗体、12mL、DAKO Corp.	N150230
CD20、B細胞、マウス抗ヒト、クローン：L26、アイソタイプ：IgG2a、κ、Ready-to-Use、LSAB2、EnVision & EnVision Doublestain、DAKO Autostainer用パッケージ、モノクローナル抗体、33mL、DAKO Corp.	N150289
CD20、L26 B細胞マーカー、マウス抗ヒト、ヒト、モノクローナル抗体、1mL、DAKO Corp.	M075501
CD20、L26 B細胞マーカー、マウス抗ヒトモノクローナル抗体、1mL、DAKO Corp.	M077401
MxH B細胞、CD20 RTU、12mL、DAKO Corp.	L185030
モノクローナル抗B細胞、CD20 IgG2a抗体、クローンL26、濃縮、1mL、Diagnostic BioSystems	MOB004
モノクローナル抗CD20、B細胞IgG1抗体、クローン7D1、濃縮、1mL、Diagnostic BioSystems	Mob241
モノクローナル抗CD20、B細胞IgG2a抗体、クローンL26、濃縮、1mL、Diagnostic BioSystems	Mob004-01
ウサギポリクローナル抗CD20、B細胞抗体、濃縮、1mL、Diagnostic BioSystems	RP041
ヒトCD：：CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO1M1455
ヒトCD：：CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	C06603858
ヒトCD：：CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO1M1342

【0067】

(表1 続き)

製品／販売元	カタログ番号
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1565
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1454
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6604106
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6603446
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1456
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1451
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6602381
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1925
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6602140
CD20、汎B細胞マーカー、マウス抗ヒト、ヒト、モノクローナル抗体、1mL、DAKO Corp.	M077401
MxH B細胞、CD20 RTU、12mL、DAKO Corp.	L185030
モノクローナル抗B細胞、CD20 IgG2a抗体、クローンL26、濃縮、1mL、Diagnostic BioSystems	Mob004
モノクローナル抗CD20、B細胞IgG1抗体、クローン7D1、濃縮、1mL、Diagnostic BioSystems	Mob241
モノクローナル抗CD20、B細胞IgG2a抗体、クローンL26、濃縮、1mL、Diagnostic BioSystems	Mob004-01
ウサギポリクローナル抗CD20、B細胞抗体、濃縮、1mL、Diagnostic BioSystems	RP041
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1455
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6603858
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1342
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1565
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1454
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6604106
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6603446
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1456
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1451
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6602381
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	COIM1925
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6602140
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6602471
CD20(B細胞)、InnoGenex	AM-1165-11
ヒトCD::CD20に対するCoulter*抗体、Fisher Scientific Co.	CO6602471
CD20(B細胞)、InnoGenex	AM-1165-11
CD20(B細胞)、未精製(0.1mg/0.1mL)、クローン:B1、アイソタイプ:IgG2a、InnoGenex	AM-1165-11
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-1(B細胞マーカー)IgG2a/κ抗体、クローン:L26、ワークショップ、0.1mL、Lab Vision Corp.	MS-340-SO
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-1(B細胞マーカー)IgG2a/κ抗体、クローン:L26、ワークショップ、0.5mL、Lab Vision Corp.	MS-340-S1
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-1(B細胞マーカー)IgG2a/κ抗体、クローン:L26、ワークショップ、1.0mL、Lab Vision Corp.	MS-340-S

【0068】

(表1 続き)

製品/販売元	カタログ番号
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-1(B細胞マーカー)IgG2a/κ抗体、クローン:L26、ワークショップV、7.0mL、Lab Vision Corp.	MS-340-R7
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-1(B細胞マーカー)IgG2a/κ抗体、クローン:B9E9、ワークショップV;100μg、Lab Vision Corp.	MS-431-P1
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-1(B細胞マーカー)IgG2a/κ抗体、クローン:B9E9、ワークショップV;200μg、Lab Vision Corp.	MS-431-P
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-1(B細胞マーカー)IgG2a/κ抗体、クローン:B9E9、ワークショップV;20μg、Lab Vision Corp.	MS-431-PO
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-1(B細胞マーカー)IgG1/κ抗体、クローン:93-1B3、ワークショップV;コード:CD20.4、100μg、Lab Vision Corp.	MS-758-P1
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-3(B細胞マーカー)IgG1/κ抗体、クローン:93-1B3、ワークショップV;コード:CD20.4、200μg、Lab Vision Corp.	MS-758-P
マウスモノクローナル抗CD20 Ab-3(B細胞マーカー)IgG1/κ抗体、クローン:93-1B3、ワークショップV;コード:CD20.4、Lab Vision Corp.	MS-758-PO
ヒトCD20、B細胞、6mL、Maxim Biotech Inc.	MAB-0020
マウスモノクローナル抗B細胞、CD20 IgG2a'κ抗体、濃縮、1mL、Scyte	A9004C
マウスモノクローナル抗B細胞、CD20 IgG2a'κ抗体、Ready-to-use、1mL、Scyte	A20003
マウスモノクローナル抗CD20、B細胞IgG2a'κ抗体、濃縮、1mL、Scyte	A9001C(クローン:L26)
マウスモノクローナル抗CD20、B細胞IgG2a'κ抗体、Ready-to-use、6mL、Scyte	A00003
マウスモノクローナル抗(ヒトCD20 IgG1抗体、クローン7D1、1mL、Serotec, Inc.	MCA1807
マウスモノクローナル抗(ヒトCD20 IgG1抗体、クローンAT80、0.2mg、Serotec, Inc.	MCA1822
マウスモノクローナル抗(ヒトCD20 IgG2b抗体、クローン2H7、0.2mg、Serotec, Inc.	MCA1710
抗体パネル、造血マーカー、リンパ球関連抗原、CD20、B細胞、クローンL26、濃縮、1mL、Ab供給源マウス、Ab#324、Signet Pathology Systems, Inc.	324-01
抗体パネル、造血マーカー、リンパ球関連抗原、CD20、B細胞、クローンL26、レベル1、3mL、Ab#324、Signet Pathology Systems, Inc.	324-13
抗体パネル、造血マーカー、リンパ球関連抗原、CD20、B細胞、クローンL26、レベル1、6mL、Ab供給源マウスAb#324、Signet Pathology Systems, Inc.	324-16
抗体パネル、造血マーカー、リンパ球関連抗原、CD20、B細胞、クローンL26、レベル2、6mL、Ab供給源マウスAb#324、Signet Pathology Systems, Inc.	324-26
モノクローナルマウス抗CD20、B9E9、エピトープ親和性精製-未結合、IgG2a-κ、200μg、Zymed Laboratories, Inc.	07-2003

【0069】

抗体は、免疫学に関する科学の当業者にとって周知である。本明細書中で使用される場合、用語「抗体」は、インタクトな抗体分子のみでなく、特異的結合能を保持する抗体分子のフラグメントも意味する。このようなフラグメントはまた、当該分野で周知であり、そしてインビトロおよびインビボの両方において、通常使用される。特に、本明細書中で使用される場合、用語「抗体」は、インタクトな免疫グロブリン分子だけではなく、周知の活性フラグメントであるF(a b')₂、およびF a bも意味する。インタクトな抗体のF cフラグメントを欠く、F(a b')₂フラグメント、およびF a bフラグメントは、循環からより迅速に消失し、そして、インタクトな抗体のより小さい非特異的な組織結合を有し

得る。Wahl RLら、J Nucl Med 24:316-25 (1983)。本発明の方法に従う特に有用な抗体フラグメントは、二重特異性でありかつFcR結合を増強する(例えば、Fc部分を含む)ように構築される抗体フラグメントである。これらに、Medarex抗体(MDX-210、MDX-220、MDX-22、MDX-447、およびMDX-260)を含むがこれらに限定されない。細胞表面上で誘導される抗原と相互作用する他の非Fc含有フラグメントはまた有用である。これらは、免疫毒素および/または放射能との組み合わせにおいて特に有用である。このフラグメントは、免疫毒素または放射能から別々に送達されるか、またはこれらと結合され得る(例えば、放射性標識した抗体または抗体フラグメント)。

【0070】

抗体の抗原結合部分において、当該分野で周知のように、抗原のエピトープと直接相互作用する相補性決定領域(CDR)、およびパルトープの三次元構造を維持するフレームワーク領域(FR)が存在する(一般的には、Clark, 1986; Roitt, 1991を参照のこと)。IgG免疫グロブリンの重鎖Fdフラグメントおよび軽鎖の両方において、それぞれ3つの相補性決定領域(CDR1~CDR3)によってそれぞれに分離される4つのフレームワーク領域(FR1~FR4)が存在する。このCDR、特に、このCDR3領域、より具体的には重鎖CDR3は、抗体特異性を大いに招く。

【0071】

哺乳動物抗体の非CDR領域は、もとの抗体のエピトープ特異性を保持しつつ同種抗体または異種特異的抗体の類似領域で置換され得ることが、当該分野で現在十分に確立している。これは、非ヒトCDRが、機能的抗体を生成するためにヒトのFR領域および/またはFc/pFc'領域に共有結合される、「ヒト化」抗体の開発および使用において最も明確に示される。従って、例えば、PCT国際公開番号WO 92/04381は、ヒト化マウスRSV抗体の生成および使用を教示し、このヒト化マウスRSV抗体において、マウスFR領域の少なくとも一部分が、ヒト起源のFR領域で置換されている。このような抗体(抗原結合能を有する、インタクトな抗体のフラグメントを含む)は、しばしば、「キメ

ラ」抗体と称される。「ヒト化モノクローナル抗体」は、本明細書中で使用される場合、ヒトの定常領域およびヒト以外の種の哺乳動物由来の結合CDR3領域を有する、ヒトモノクローナル抗体またはその機能的に活性なフラグメントである。ヒト化モノクローナル抗体は、当該分野で公知である任意の方法によって、作製され得る。ヒト化モノクローナル抗体は、例えば、もとの抗体のエピトープ特異性を保持しつつ、ヒト抗体の類似領域で非ヒト哺乳動物抗体の非CDR領域を置換することによって構築され得る。例えば、非ヒトCDRおよび必要に応じていくつかのフレームワーク領域は、ヒトのFRおよび/またはFc/pFc'領域と共有結合されて、機能的抗体を産生し得る。商業的に特定のマウス抗体領域からヒト化抗体を合成する事業者（例えば、Protein Design Labs (Mountain View California)）が米国において存在する。

【0072】

欧州特許出願0239400（この全内容が、本明細書中で参考として援用される）は、ヒト化モノクローナル抗体の生成および使用の例示的な教示を提供し、ここで、マウス（または他の非ヒト哺乳動物）抗体の少なくともCDR部分は、このヒト化抗体中に含まれる。簡潔には、以下の方法が、マウスCDRの少なくとも一部分を含む、ヒト化CDRモノクローナル抗体を構築するために有用である。Ig重鎖またはIg軽鎖の少なくとも可変領域をコードするDNA配列に作動的に連結される適切なプロモーター、およびヒト抗体由来のフレーム領域を含む可変領域ならびにマウス抗体のCDR領域を含む第1の複製可能発現ベクターが、調製される。必要に応じて、第2の複製可能発現ベクターが調製され、この第2のベクターは、それぞれ、相補的ヒトIg軽鎖またIg重鎖の少なくとも可変ドメインをコードするDNA配列に作動可能に連結される適切なプロモーターを含む。次いで、細胞株がこのベクターで形質転換される。好ましくは、この細胞株は、リンパ起原の不活化哺乳動物細胞株（例えば、骨髓腫細胞株、ハイブリドーマ細胞株、トリオーマ細胞株、またはクアドローマ細胞株）であるか、またはウイルスによる形質転換によって不活化された正常なリンパ細胞である。次いで、この形質転換された細胞株は、ヒト化抗体を生成するための当業者に公知

の条件下で培養される。

【0073】

欧州特許出願0239400に示されるように、複製可能ベクターに挿入される特定の抗体ドメインを作製するための、いくつかの技術が、当該分野で周知である（好ましいベクターおよび組換え技術が、以下にてより詳細に議論されている）。例えば、このドメインをコードするDNA配列は、オリゴヌクレオチド合成によって調製され得る。あるいは、合成遺伝子はCDR領域を欠失し、4つのフレームワーク領域がその接合部で適切な制限部位と融合しているため、付着端を有する、二本鎖の、合成または制限された、サブクローニングCDEカセットが、このフレームワーク領域との接合部で連結され得る。別の方法は、オリゴヌクレオチド部位特異的変異誘発による、可変CDR含有ドメインをコードするDNA配列の調製を包含する。これらの方法の各々は、当該分野で周知である。従って、当業者は、このエピトープに対する抗体の特異性を破壊することなしに、マウスCDR領域を含むヒト化抗体を構築し得る。

【0074】

ヒトモノクローナル抗体は、当該分野で公知の任意の方法によって作製され得る（例えば、米国特許第5,567,610号（Borrebaeckらに発行された）、米国特許第5,565,354号（Ostbergに発行された）、米国特許第5,571,893号（Bakerらに発行された）、Kozborら、J Immunol 133:3001-5（1984）、Brodeurら、Monoclonal antibody Production Techniques and Applications, pp.51-63（Marcel Dekker, Inc, New York, 1987）、ならびにBoernerら、J Immunol 147:86-95（1991）に開示される方法）。ヒトモノクローナル抗体を調製するための従来の方法に加え、このような抗体はまた、ヒト抗体を産生し得るトランスジェニック動物を免疫することによって調製され得る（例えば、Jakobovits Aら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551-5（1993）；Jakobovits Aら、Nature 362:255-8（1

993); Bruggemannら、Year in Immunology 7:33 (1993); および米国特許第5,569,825号(Lonbergに発行された)。

【0075】

注目に値すべきことに、当該分野で周知であるように、抗体分子の小さな部分のみ、すなわち、そのパラトープは、そのエピトープに対する抗体の結合に関与する(一般的には、Clark, W. R. (1986)「The Experimental Foundations of Modern Immunology Wiley & Sons, Inc., New York; Roitt, I. (1991) Essential Immunology」、第7版、Blackwell Scientific Publications, Oxfordを参照のこと)。このpFc'領域およびFc領域は、例えば、相補体カスケードのエフェクターであるが、抗原結合には関与しない。pFc'領域が酵素的に切断されるか、またはpFc'領域なしで産生される、抗体(F(ab')₂フラグメントとして呼称される)は、インタクトな抗体の抗原結合部位の両方を保持する。同様に、Fc領域が酵素的に切断されるか、またはFc領域なしで産生される抗体(Fabフラグメントとして呼称される)は、インタクトな抗体分子の抗原結合部位の1つを保持する。さらに進むと、Fabフラグメントは、共有結合した抗体の軽鎖およびFdと示される抗体重鎖の一部分からなる。このFdフラグメントは、抗体の特異性の主要な決定基であり(単一のFdフラグメントは、抗体の特異性を変更することなしに、10個までの異なる軽鎖と結合し得る)、そしてFdフラグメントは、単離されて、エピトープ結合能を保持する。

【0076】

本発明に従う有用な他の抗体は、IgG1アイソタイプの抗体である。上述されたように、抗IgG1アイソタイプ抗体とは、本明細書中で使用される場合、別段特定しない限り、ヒト抗IgG1またはヒト化IgG1をいう。IgG1アイソタイプ抗体は、当該分野で周知であり、少なくとも以下の表2に列挙された抗体を含む。

【0077】

(表2：開発中または販売されている、癌免疫治療剤)

【0078】

【表2】

市場売買する企業	ブランド名(一般名)	指標
IDEC/Genentech, Inc./Hoffmann-LaRoche (米国における癌の処置のために認可された最初のモノクローナル抗体)	Rituxaigm™ (rituximab, Mabthera)(IDEC-C2B8, キメラマウス/ヒト抗 CD20MAb)	非ホジキンリンパ腫
Genentech, Hoffmann-LaRoche	Herceptin, 抗 Her2 hMAb	乳房/卵巣
Cytogen Corp.	Quadramet (CYT-424) 放射線療法剤	骨転移
Centocor/Glaxo/Ajinomoto	Panorex (登録商標) (17-1A) (マウスモノクローナル抗体)	直腸結腸に対するアジュバント治療 (Dukes-C)
Centocor/Ajinomoto	Panorex (登録商標) (17-1A) (キメラマウスモノクローナル抗体)	脾臓、肺、乳房、卵巣
IDEC	IDEC-Y2B8 (イットリウム-90 で標識されたマウス抗-CD20 MAb)	非ホジキンリンパ腫
ImClone Systems	BEC2 (抗-イディオタイプ MAb, GD ₃ エピトープを模倣するXBCG を伴う)	小細胞肺
ImClone Systems	C225 (上皮増殖因子レセプター (EGFr) に対するキメラモノクローナル抗体)	腎細胞
Techniclone International/Alpha Therapeutics	Oncolym (131ヨウ素に連結された Lym-1 モノクローナル抗体)	非ホジキンリンパ腫
Protein Design Labs	SMART M195 Ab, ヒト化	急性骨髄性白血病

【0079】

市場売人	ブランド名(一般名)	指標
Techniclon Corporation/Cambridge Antibody Technology	¹³¹ I LYM-1(Oncolym™)	非ホジキンリンパ腫
Aronex Pharmaceuticals, Inc.	ATRAGEN(登録商標)	急性前骨髄球性白血病
ImClone Systems	C225(キメラ抗EGFrモノクローナル抗体)+シスプラチンまたは放射線	頭部および頸部、非小細胞肺癌
Altarex, Canada	Ovarex(B43.13, 抗イデオタイプ CA125, マウス MAb)	卵巣
Coulter Pharma (臨床結果は陽性であったが、この薬物は有意な骨髄毒性に関連した)	Bexxar(¹³¹ Iで標識した抗CD20 MAb)	非ホジキンリンパ腫
Aronex Pharmaceuticals, Inc.	ATRAGEN(登録商標)	カポージ肉腫
IDEC Pharmaceuticals Corp./Genentech	化学療法と組み合わせた Rituxan™(CD20 に対する MAb)pan-B Ab	B細胞リンパ腫
LeukoSite/Tlex Oncology	LDP-03, 白血球抗原 CAMPATH に対する huMAb	慢性リンパ性白血病(CLL)
Center of Molecular Immunology	ior t6(抗CD6, マウス MAb)CTCL	癌
Medarex/Novartis	MDX-210(ヒト化抗 HER-2 二重特異性抗体)	乳房、卵巣
Medarex/Novartis	MDX-210(ヒト化抗 HER-2 二重特異性抗体)	前立腺、非小細胞肺、膵臓、乳房
Medarex	MDX-11(補体活性化レセプター(CAR)モノクローナル抗体)	急性骨髄性白血病(AML)
Medarex/Novartis	MDX-210(ヒト化抗 HER-2 二重特異性抗体)	腎臓および結腸
Medarex	MDX-11(補体活性化レセプター(CAR)モノクローナル抗体)	急性骨髄性白血病(AML)におけるエキソピボ骨髄バージング
Medarex	MDX-22(ヒト化二重特異性抗体 MAb 結合体)(補体カスケードアクチベーター)	急性骨髄性白血病
Cytogen	OV103(イットリウム-90 標識抗体)	卵巣
Cytogen	OV103(イットリウム-90 標識抗体)	前立腺
Aronex Pharmaceuticals, Inc.	ATRAGENX(登録商標)	非ホジキンリンパ腫
Glaxo Wellcome plc	腺癌における EGP40(17-1A) 汎癌腫(pancarcinoma) 抗原に結合する 3622W94 MAb	非小細胞癌、前立腺(アジュバント)
Genentech	抗VEGF、RhuMAb(新脈管形成を阻害する)	肺、乳房、前立腺、結腸直腸
Protein Design Labs	Zenapax(SMART 抗 Tac (IL-2 レセプター)Ab, ヒト化)	白血病、リンパ腫
Protein Design Labs	SMART M195 Ab, ヒト化	急性前骨髄球性白血病

【0080】

市場売買する企業	ブランド名(一般名)	指標
ImClone Systems	C225(キメラ抗EGFrモノクローナル抗体)+タキソール	乳房
ImClone Systems (RPRからライセンスを受ける)	C225(キメラ抗EGFrモノクローナル抗体)+ドキシソルビン	前立腺
ImClone Systems	C225(キメラ抗EGFrモノクローナル抗体)+アドリアマイシン	前立腺
ImClone Systems	BEC2(抗イディオタイプMAb、これはGD ₃ エピトープを模倣する)	黒色腫
Medarex	MDX-210(ヒト化抗HER-2 二重特異性抗体)	癌
Medarex	MDX-220(TAG-72 を発現する腫瘍に対して二重特異性)	肺、結腸、前立腺、卵巣、内皮、脾臓および胃
Medarex/Novartis	MDX-210(ヒト化抗HER-2 二重特異性抗体)	前立腺
Medarex/Merck KgaA	MDX-447(ヒト化抗EGFレセプター二重特異性抗体)	EGFレセプター癌(頭部および頸部、前立腺、肺、膀胱、頸部、卵巣)
Medarex/Novartis	MDX-210(ヒト化抗HER-2 二重特異性抗体)	種々の癌、特に乳癌に対する、G-CSFとの併用療法
IDEC	MELIMMUNE-2(マウスモノクローナル抗体治療ワクチン)	黒色腫
IDEC	MELIMMUNE-1(マウスモノクローナル抗体治療ワクチン)	黒色腫
Immunomedics, Inc.	CEACIDE TM (I-131)	結腸直腸など
NeoRx	Pretarget TM 放射性抗体	非ホジキンB細胞リンパ腫
Novopharm Biotech, Inc.	NovoMAb-G2(汎癌腫特異的Ab)	癌
Techniclone Corporation/Cambridge Antibody Technology	TNT(ヒストン抗原に対するキメラMAb)	脳
Techniclone International/Cambridge Antibody Technology	TNT(ヒストン抗原に対するキメラMAb)	脳
Novopharm	Gliomab-H(モノクローナルヒト化Abs)	脳、黒色腫、神経芽細胞腫
Genetics Institute/AHP	GNI-250 Mab	結腸直腸
Merck KgaA	EMD-72000(キメラEGFアンタゴニスト)	癌
Immunomedics	LymphoCide(ヒト化LL2抗体)	非ホジキンB細胞リンパ腫
Immunex/AHP	CMA 676(モノクローナル抗体結合体)	急性骨髄性白血病
Novopharm Biotech, Inc.	Monopharm-C	結腸、肺、脾臓
Novopharm Biotech, Inc.	4B5 抗イディオタイプ Ab	黒色腫、小細胞肺癌

市場売買する企業	ブランド名(一般名)	指標
Center of Molecular Immunology	ior egf/r3(抗 EGF-R ヒト化 Ab)	放射免疫治療
Center of Molecular Immunology	免疫放射治療のための ior c5(マウス MAb 結腸直腸)	結腸直腸
Creative BioMolecules/Chiron	BABS (生合成抗体結合部位)	乳癌
ImClone Systems/Chugai	FLK-2 (胎児肝臓キナーゼ-2 (FLK-2) に対するモノクローナル抗体)	腫瘍関連新血管形成
ImmunoGen, Inc.	ヒト化 MAb/小薬物結合体	小細胞肺
Medarex, Inc.	MDX-260 二重特異性、標的 GD-2	黒色腫、神経膠腫、神経芽細胞腫
Procyon Biopharma, Inc.	ANA Ab	癌
Protein Design Labs	SMART 1D10 Ab	B 細胞リンパ腫
Protein Design Labs/Novartis	SMART ABL 364 Ab	乳房、肺、結腸
Immunomedics, Inc.	ImmuRAIT-CEA	結腸直腸

【0082】

いくつかの実施形態において、核酸および抗体が、癌治療剤と併せて投与される。本明細書中で使用される場合、「癌治療剤」とは、増殖速度を減じるか、もしくは緩くすることによってか、増殖全体を阻害することによってか、または癌細胞を殺すか、もしくは癌細胞のアポトーシスを誘導することによって、癌細胞の増殖を阻害する薬剤をいう。従って、本明細書中で使用される場合、「癌を処置する」は、癌の発生を予防すること、癌の症状を減少すること、および/または、樹立した癌の増殖を阻害することを含む。他の局面において、癌治療剤は、癌の発生の危険性を減じる目的で、癌を発生する危険性がある被験体に対して投与される。癌を処置するための種々の型の医薬品が、本明細書中で記載される。本明細書の目的のために、癌治療を、化学療法剤、癌ワクチン、ホルモン療法剤、生化学的応答改変剤、外科手順、および癌を処置する目的での放射線療法として分類する。さらに、本発明の方法は、免疫刺激核酸および抗体と共に、1つ以上の癌治療剤の使用を含むことが意図される。例として、適切な場合、免疫刺激核酸は、化学療法剤、および放射線療法の両方と共に投与され得る。

【0083】

癌治療剤は、様々な様式で機能する。腫瘍細胞に特異的な生理学的機構を標的化することによって、いくつかの癌治療剤が作用する。例としては、癌において、変異される、特定の遺伝子およびそれらの遺伝子産物(すなわち、主にタンパク質)の標的化が挙げられる。このような遺伝子としては、癌遺伝子(例えば、Ras、Her2、bcl-2)、腫瘍抑制遺伝子(例えば、EGF、p

53、Rb)、および細胞周期標的(例えば、CDK4、p21、テロメラーゼ)が挙げられるがこれらに限定されない)。癌治療剤は、癌細胞において変更されている、シグナル伝達経路および分子機構を交互に標的化し得る。

【0084】

他の癌治療剤は、癌細胞以外の細胞を標的化する。例えば、いくつかの医薬は、免疫系を初回刺激して、腫瘍細胞を攻撃する(すなわち、癌ワクチン)。さらに他の薬剤(新脈管形成インヒビターと称される)は、固体腫瘍の血液供給を攻撃することによって機能する。ほとんどの悪性の癌は転移するので(すなわち、最初の腫瘍の部位に存在し、そして遠位の組織に播種し、それにより第2の腫瘍を形成する)、この転移を妨害する医薬がまた、癌の処置において有用である。新脈管形成薬剤としては、塩基性FGF、VEGF、アンジオポエチン、アンジオスタチン、エンドスタチン、TNF- α 、TNF-470、トロンボスポンジン-1、血小板因子4、CAI、およびインテグリンのタンパク質ファミリーの特定のメンバーが挙げられる。この型の薬剤の1つのカテゴリーは、メタロプロテイナーゼインヒビターであり、これは、使用される酵素を、癌細胞によって阻害して最初の腫瘍部位を抜け出し、そして別の組織に血管外遊出する。

【0085】

本明細書中で使用される場合、化学療法薬剤とは、化学的薬剤および生物学的薬剤の両方を含む。これらの薬剤は、癌細胞が生存を続けることに依存する細胞活性を阻害するように機能する。化学療法剤のカテゴリーとしては、アルキル化/アルカロイド剤、代謝拮抗剤、ホルモンまたはホルモンアナログ、および雑多な抗新生物薬剤が挙げられる。全てでない場合、ほとんどのこれらの薬剤は、癌細胞に対して直接毒性であり、そして免疫刺激を必要としない。現在開発されているかまたは臨床設定において使用されている化学療法剤を、以下の表3に示す。

【0086】

(表3. 開発中または販売されている制癌剤)

【0087】

【表3】

製造者	商品名	一般名	効能
Abbott	TNP 470/AGM 1470	フラキリン(Fragyline)	癌における抗新脈管形成
Takeda	TNP 470/AGM 1470	フラキリン(Fragyline)	癌における抗新脈管形成
Scotia	Meglamine GLA	メガミン(Meglamine) GLA	膀胱癌
Medeva	Valstar	バルビシン(Valrubicin)	膀胱癌-耐性 インサイチュ癌腫
Medeva	Valstar	バルビシン(Valrubicin)	膀胱癌-乳頭癌
Rhone Poulenc	Gliadel Wafer	カルムスタチン + ポリフェプ オーサン(Polifepr Osan)	脳腫瘍
Warner Lambert	Undisclosed Cancer (b)	未開示の癌(b)	癌
Bristol-Myers Squibb	RAS Famesyl Transferase Inhibitor	RAS ファミシル(Famesyl)ト ランスフェラーゼインヒビター	癌
Novartis	MMI 270	MMI 270	癌
Bayer	BAY 12-9566	BAY 12-9566	癌
Merck	Famesyl Transferase Inhibitor	ファミシル(Famesyl)トランスフ エラーゼインヒビター	癌(固形腫瘍 膵臓、結腸、 肺、乳房)
Pfizer	PFE	MMP	癌、新脈管形成
Pfizer	PFE	チロシンキナーゼ	癌、新脈管形成
Lilly	MTA/LY 231514	MTA/LY 231514	癌 固形腫瘍
Lilly	LY 264618/Lometexol	ロメタキソール(Lometexol)	癌 固形腫瘍
Scotia	Glamolec	LiGLA (リチウム-γリモネナ ト)	癌、膵臓、乳房、結腸
Warner Lambert	CI-994	CI-994	癌、固形腫瘍/白血病
Schering AG	Angiogenesis inhibitor	新脈管形成インヒビター	癌 / 心臓
Takeda	TNP-470	n/k	悪性腫瘍
Smithkline Beecham	Hycamtin	トポテカン(Topotecan)	転移性 卵巣癌
Novartis	PKC 412	PKC 412	多剤耐性癌
Novartis	Valspodar	PSC 833	脊髄性 白血病/卵巣癌
Immunex	Novantrone	ミキサントロン	前立腺癌耐性ホルモンに関連 する疼痛
Warner Lambert	Metaret	スラミン	前立腺
Genentech	Anti-VEGF	抗-VEGF	前立腺/乳房/結腸直腸 /NSCL 癌
British Biotech	Batimastat	バチマスタ(Batimasta) (BB94)	翼状片
Eisai	E 7070	E 7070	固形腫瘍
Biochem Pharma	BCH-4556	BCH-4556	固形腫瘍
Sankyo	CS-682	CS-682	固形腫瘍

【 0 0 8 8 】

Agouron	AG2037	AG2037	固形腫瘍
IDEC Pharma	9-AC	9-AC	固形腫瘍
Agouron	VEGF/b-FGF Inhibitors	VEGF/b-FGFインヒター	固形腫瘍
Agouron	AG3340	AG3340	固形腫瘍/黄斑変性症
Vertex	Incel	VX-710	固形腫瘍-IV
Vertex	VX-853	VX-853	固形腫瘍-口腔
Zeneca	ZD 0101 (inj)	ZD 0101	固形腫瘍
Novartis	ISI 641	IST 641	固形腫瘍
Novartis	ODN 698	ODN 698	固形腫瘍
Tanabe Seiyaku	TA 2516	マリミスタット(Marimistat)	固形腫瘍
British Biotech	Marimastat	マリミスタット(Marimistat) (BB 2516)	固形腫瘍
Celltech	CDP 845	アグレカナゼ (Aggrecanase)インヒター	固形腫瘍/乳癌
Chiroscience	D2163	D2163	固形腫瘍/転移
Warner Lambert	PD 183805	PD 183805	
Daiichi	DX8951f	DX8951f	抗癌
Daiichi	Lemonal DP 2202	レモナル(Lemonal) DP 2202	抗癌
Fujisawa	FK 317	FK 317	抗癌抗生物質
Chugai	Picibanil	OK-432	抗悪性腫瘍
Nycomed Amersham	AD 32/valrubicin	ハルビシン(Valrubicin)	膀胱癌-インサイチュ腫に耐性
Nycomed Amersham	Metastron	ストロンチウム誘導体	骨癌(補助治療、疼痛)
Schering Plough	Temodal	テモゾロミド (Temozolomide)	脳腫瘍
Schering Plough	Temodal	テモゾロミド (Temozolomide)	脳腫瘍
Liposome	Evacet	ドキソルビシン、リポソーム	乳癌
Nycomed Amersham	Yewtaxan	パクリタキセル	乳癌 進行型、卵巣癌 進行型
Bristol-Myers Squibb	Taxol	パクリタキセル	乳癌 進行型、卵巣癌 進行型、NSCLC
Roche	Xeloda	カペシタビン(Capecitabine)	乳癌、結腸直腸癌
Roche	Furtulon	ドキシフルオリジン (Doxifluridine)	乳癌、結腸直腸癌、胃癌
Pharmacia & Upjohn	Adriamycin	ドキソルビシン	乳癌、白血病
Ivax	Cyclopax	パクリタキセル、口腔	乳房/卵巣癌
Rhone Poulenc	Oral Taxoid	口腔タキソイド(Oral Taxoid)	広範囲の癌
AHP	Novantrone	ミキサントロン	癌
Sequus	SPI-077	シスプラチン、内密	癌

Hoechst	HMR 1275	フラホピリドール (Flavopiridol)	癌
Pfizer	CP-358,774	EGFR	癌
Pfizer	CP-609,754	RAS 癌遺伝子 インヒター	癌
Bristol-Myers Squibb	BMS-182751	経口 白金	癌(肺、卵巣)
Bristol-Myers Squibb	UFT (Tegafur/Uracil)	UFT (テガフル/ウラシル)	癌 口腔
Johnson & Johnson	Ergamisol	レバミゾール	癌治療
Glaxo Wellcome	Eniluracil/776C85	5FU エンハンサー	癌,耐性 固形および結腸直 腸癌
Johnson & Johnson	Ergamisol	レバミゾール	結腸癌
Rhone Poulenc	Campto	イリノカン	結腸直腸癌、子宮頸癌
Pharmacia & Upjohn	Camptosar	イリノカン	結腸直腸癌、子宮頸癌
Zeneca	Tomudex	ラリトレクト(Ralitrexed)	結腸直腸癌、肺癌、乳癌
Johnson & Johnson	Leustain	クラドリジン(Gladribine)	ヘアリーセル白血病
Ivax	Paxene	ハクリタキセル	カボーン肉腫
Sequus	Doxil	ドキソルビシン、リポソーム	KS/癌
Sequus	Caelyx	ドキソルビシン、リポソーム	KS/癌
ScheringAG	Fludara	フルダラビン(Fludarabine)	白血病
Pharmacia & Upjohn	Pharmorubicin	エヒルビン	肺/乳癌
Chiron	DepoCyt	デポ(Depo)Cyt	新形成、髄膜炎
Zeneca	ZD1839	ZD 1839	非小細胞肺癌、膵臓癌
BASF	LU 79553	ビス-ナフタリミド(Bis- Naphtalimide)	腫瘍
BASF	LU 103793	ドラスタイン(Dolastain)	腫瘍
Schering Plough	Caetyx	ドキソルビシン-リポソーム	卵巣/乳癌
Lilly	Gemzar	ゲンシタビン(Gemcitabine)	膵臓癌、非小細胞肺癌、乳 房、膀胱および卵巣
Zeneca	ZD 0473/Anormed	ZD 0473/アノームド (Anormed)	白金ベースのNSCL、卵巣など
Yamanouchi	YM 116	YM 116	前立腺癌
Nycomed Amersham	Seeds/I-125 Rapid St	ヨウ素 種(Seeds)	前立腺癌
Agouron	Cdk4/cdk2 inhibitors	cdk4/cdk2 インヒター	固形腫瘍
Agouron	PARP inhibitors	PARP インヒター	固形腫瘍
Chiroscience	D4809	デキシフォサミド (Dexifosamide)	固形腫瘍
Bristol-Myers Squibb	UFT (Tegafur/Uracil)	UFT (テガフル/ウラシル)	固形腫瘍
Sankyo	Krestin	クレスチン	固形腫瘍

【0090】

Asta Medica	Ifex/Mesnex	イフォサミド [*] (Ifosamide)	固形腫瘍
Bristol-Myers Squibb	Ifex/Mesnex	イフォサミド [*]	固形腫瘍
Bristol-Myers Squibb	Vumon	テニポシド [*] (Teniposide)	固形腫瘍
Bristol-Myers Squibb	Paraplatin	カルボプラチン	固形腫瘍
Bristol-Myers Squibb	Plantinol	シスプラチン、内密	固形腫瘍
Bristol-Myers Squibb	Plantinol	シスプラチン	固形腫瘍
Bristol-Myers Squibb	Vepeside	エトポシド [*]	固形腫瘍 黒色腫
Zeneca	ZD 9331	ZD 9331	固形腫瘍、進行型 結腸直
Chugai	Taxotere	ドキセタキセル(Docetaxel)	固形腫瘍、乳癌
Rhone-Poulenc	Taxotere	ドキセタキセル(Docetaxel)	固形腫瘍、乳癌
Glaxo Wellcome	Prodrug of guanine arabinoside	アラビノシド [*] (arabinside)の プロドラッグ	T細胞白血病/リンパ腫 およ びB細胞新生物
Bristol-Myers Squibb	Taxane Analog	タキサンアナログ [*]	タキソール後

【0091】

別の有用な抗癌治療は、インターフェロン - α (例えば、INTRON (登録商標) A, Schering) である。

【0092】

本発明に従う有用な化合物は、核酸である。核酸は、二本鎖であっても一本鎖であっても良い。一般に、二本鎖の分子は、インピボでより安定であり、一方、一本鎖の分子は、より増加した活性を有する。用語「核酸」および「オリゴヌクレオチド」は、複数のヌクレオチド(すなわち、リン酸基および交換可能な有機塩基に連結する糖(例えば、リボースまたはデオキシリボース)であり、これは置換ピリミジン(例えば、シトシン(C)、チミジン(T)もしくはウラシル(U))または置換プリン(例えば、アデニン(A)もしくはグアニン(G))あるいは改変塩基である)である。本明細書中で使用される場合、この用語は、オリゴリボヌクレオチドおよびオリゴデオキシリボヌクレオチドをいう。この用語はまた、ポリヌクレオチド(すなわち、リン酸を除いたポリヌクレオチド)および他の任意の有機塩基含有ポリマーを含むべきである。用語「核酸」および「オリゴヌクレオチド」はまた、共有結合的に変異された塩基および/もしくは糖を有する核酸またはオリゴヌクレオチドを含む。例えば、これらは、3'位のヒド

ロキシル基以外、および5'位のリン酸基以外の、低分子量の有機基に共有結合する骨格糖を有する核酸を含む。従って、改変核酸は、2'-O-アルカリ化リボース基を含み得る。さらに、改変ヌクレオチドは、リボースの代わりにアラビノースのような糖を含み得る。従って、この核酸は、骨格組成物において異種であり、それにより、共に連結するポリマー単位の可能性のある任意の組み合わせ（例えば、ペプチド核酸（これは、核酸塩基と共にアミノ酸骨格を有する）を含む。いくつかの実施形態において、核酸は、骨格組成において、異種である。

【0093】

核酸はまた、塩基アナログ（例えば、C-5プロピン改変塩基）を含み得る。Wagner RWら、Nature Biotechnol 14:840~4(1996)。プリンおよびピリミジンとしては、アデニン、シトシン、グアニン、5-メチルシトシン、2-アミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、2,6-ジアミノプリン、ヒポキサンチン、ならびに他の天然に存在するおよび天然に存在しない核酸塩基、置換されたおよび置換されていない芳香族部分が挙げられるが、これらに限定されない。

【0094】

核酸は、塩基またはヌクレオチドの連結されたポリマーである。核酸の連結された単位に関して本明細書中で使用される場合、「連結された」または「連結」とは、2つの要素が、物理的な手段によって互いに結合されることを意味する。当業者に公知の任意の連結、すなわち共有結合または非共有結合が、包含される。このような連結は、当業者に周知である。天然の連結（核酸の個々の単位を結合するように通常天然に見出される）が、最も一般的である。核酸の個々の単位は連結され得るが、合成的または変異的連結による。

【0095】

核酸が文字列によって示される場合はいつでも、ヌクレオチドは、5'→3'のオーダーで左から右へ存在すること、および「A」がアデノシンを表し、「C」がシトシンを表し、「G」がグアノシンを示し、「T」がチミジンを表し、そして「U」がウラシルを表すことが、他に示されない限り、理解される。

【0096】

本発明に従って有用である核酸分子は、天然の核酸供給源（例えば、ゲノム核またはミトコンドリアDNAもしくはcDNA）から得られ得るか、あるいは合成的に得られる（例えば、オリゴヌクレオチド合成によって産生される）。存在する核酸供給源から単離された核酸は、本明細書に対して、ネイティブ、天然、または単離された核酸と称される。本発明に従って有用である核酸は、任意の供給源から単離され得、この供給源としては、真核生物供給源、原核生物供給源、核DNA、ミトコンドリアDNAなどが挙げられる。従って、用語「核酸」は、合成的核酸および単離された核酸の両方を包含する。本明細書中で使用される場合、用語「単離された」とは、他の核酸、タンパク質、脂質、糖質、または天然で結合する他の物質から、実質的に遊離している核酸をいう。核酸は、プラスミド中で大規模に産生され得（Sambrookら、「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」、Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1989を参照のこと）、そしてより小さな小片に分けられるか、または全体を投与され得る。被験体に投与された後、このプラスミドは、オリゴヌクレオチドに分解され得る。当業者は、標準的な技術（例えば、制限酵素、エキソヌクレアーゼまたはエンドヌクレアーゼを使用するような技術）を使用して、ウイルス、細菌、真核生物などの核酸を精製し得る。

【0097】

本発明における使用について、核酸は、当該分野で周知の多くの手順を使用してデノボ合成され得る。例えば、b-シアノエチルホスホルアミダイト方法（Beaucageら、Tetrahedron Lett 22:1859、1981）；ヌクレオシド H-リン酸方法（Gareggら、Tetrahedron Lett 27:4051~4、1986；Froehlerら、Nucl Acid Res 14:5399~407、1986；Gareggら、Tetrahedron Lett 27:4055~8、1986；Gaffneyら、Tetrahedron Lett 29:2619~22、1988）。これらの化学反応は、市販の種々の自動化オリゴヌクレオチド合成器によって実行され得る。

【0098】

いくつかの実施形態において、本発明に従う有用な核酸は、免疫刺激性 (immunostimulatory) の核酸である。免疫刺激性の核酸は、上に記載される、免疫応答を調節し得る任意の核酸である。免疫応答を調節する核酸は、免疫刺激の任意の形態を産生する核酸であり、この形態としては、サイトカイン、B細胞活性化、T細胞活性化、単球活性化の誘導が挙げられるが、これらに限定されない。免疫刺激性核酸としては、CpG核酸、メチル化CpG核酸、トリッチな核酸、ポリG核酸、およびリン酸改変骨格を有する核酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0099】

本明細書中で使用される場合、「CpG核酸」または「CpG免疫刺激性核酸」は、少なくとも1つの非メチル化CpGジヌクレオチド(システイングアニンジヌクレオチド配列(すなわち、「CpG DNA」または5'シトシンのあとに3'グアノシンを有し、そしてリン酸結合によって連結される5'シトシンを含むDNA)を含む核酸であり、そして、「CpG核酸」または「CpG免疫刺激性核酸」は、免疫系の成分を活性化する。CpG核酸の全体が非メチル化であっても、部分的に非メチル化であってもいいが、少なくとも5'CG3'のCは、非メチル化であるべきである。

【0100】

1つの実施形態において、本発明は、少なくとも以下の式によって表されるCpG核酸を提供し：



ここで、 X_1 および X_2 が、ヌクレオチドであり、および、Nが、任意のヌクレオチドであり、ならびに N_1 および N_2 が、それぞれ0～25個のNから構成される核酸配列である。いくつかの実施形態において、 X_1 は、アデニン、グアニン、またはチミンであり、および X_2 は、シトシン、アデニン、またはチミンである。他の実施形態において、 X_1 は、シトシンであり、および/または、 X_2 は、グアニンである。

【0101】

他の実施形態において、C p G核酸は少なくとも以下の式によって表され：



ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 は、ヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、 $X_1 X_2$ は、以下からなる群から選択されるヌクレオチドであり：G p T、G p G、G p A、A p A、A p T、A p G、C p T、C p A、C p G、T p A、T p T、およびT p G；そして $X_3 X_4$ は、以下からなる群から選択されるヌクレオチドであり：T p T、C p T、A p T、T p G、A p G、C p G、T p C、A p C、C p C、T p A、A p A、およびC p A；Nは、任意のヌクレオチドであり、そして N_1 および N_2 は、約0～25個のNから構成される核酸配列である。他の実施形態において、 X_1 もしくは X_2 またはその両方はプリンであり、そして X_3 もしくは X_4 またはその両方はピリミジンであり、あるいは、 $X_1 X_2$ はG p Aであり、そして X_3 もしくは X_4 またはその両方は、ピリミジンである。

【0102】

いくつかの実施形態において、核酸の N_1 および N_2 は、C C G GもしくはC G C G四量体も、1つよりも多いC C GもしくはC G G三量体も含まなかった。C C G GもしくはC G C G四量体、または1つよりも多いC C GもしくはC G G三量体の効果は、核酸骨格の状態に一部依存する。例えば、核酸がリン酸ジエステル骨格またはキメラ骨格を有する場合、核酸においてこれらの配列を含めることは、核酸の生物学的活性に対する影響が存在する場合、最小のみを含む。骨格が、完全にホスホロチオエートであるかまたは大部分がホスホロチオエートである場合、これらの配列を含めることは、生物学的活性または生物学的活性の反応速度に対してより大きな影響を有し得るが、これらの配列を含む化合物はいぜんとして有用である。別の実施形態において、C p G核酸は、配列5' T C N₁ T X₁ X₂ C G X₃ X₄ 3'を有する。

【0103】

「トリッチな核酸」または「トリッチな免疫刺激性核酸」は、少なくとも1つのポリT配列を含み、および/または25%よりも多いTヌクレオチド残基のヌクレオチド組成物を有し、ならびに免疫系の成分を活性化する核酸であり得る。

好ましい実施形態において、トリッチな核酸は、2、3、4、などのポリT配列（例えば、オリゴヌクレオチド#2006（5' TCGTCGTTTTGTCTGTTTTGTCTT3'、配列番号729）を含み得る。本発明に従う、開示された最も高度に免疫刺激性であるトリッチなオリゴヌクレオチドの1つは、全体がTヌクレオチド残基から構成される核酸（例えば、オリゴヌクレオチド#2183（5' TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT3'、配列番号841）である。他のトリッチな核酸は、25%よりも多いTヌクレオチド残基から構成されるが、必ずしもポリT配列を含まない。これらのトリッチな核酸において、Tヌクレオチド残基は、これらのヌクレオチド残基の型（すなわち、G、C、およびA）によって互いに区別される。いくつかの実施形態において、トリッチな核酸は、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、および99%、およびその間のあらゆる整数%よりも多いTヌクレオチド残基から構成される。好ましくは、トリッチな核酸は、少なくとも1つのポリT配列および25%よりも多いTヌクレオチド残基のヌクレオチド組成を有する。

【0104】

1つの実施形態において、トリッチな核酸は、少なくとも以下の式によって表され：



ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 は、ヌクレオチドである。1つの実施形態において、 $X_1 X_2$ はTT、および/または $X_3 X_4$ はTTである。Xの実施形態において、 $X_1 X_2$ は、以下のヌクレオチドのいずれか1つであり：TA、TG、TC、AT、AA、AG、AC、CT、CC、CA、CG、GT、GG、GA、およびGC；そして $X_3 X_4$ は、以下のヌクレオチドのいずれか1つである：TA、TG、TC、AT、AA、AG、AC、CT、CC、CA、CG、GT、GG、GA、およびGC。

【0105】

いくつかの実施形態において、トリッチな核酸は、ポリC（CCCC）、ポリA（AAAA）、ポリG（GGGG）、CpGモチーフまたは複数のGGを含まないことが好ましい。他の実施形態において、トリッチな核酸は、これらのモチ

ーフを含む。したがって、本発明のいくつかの実施形態において、トリッチな核酸は、CpGジヌクレオチドを含み、そして他の実施形態において、トリッチな核酸は、CpGジヌクレオチドを含まない、CpGジヌクレオチドは、メチル化されていてもメチル化されていなくてもよい。

【0106】

ポリG含有核酸はまた、免疫刺激性である。種々の参考文献(Piskesy DSら、Mol Biol Rep 18:217~21(1993); Kringer Mら、Annu Rev Biochem 63:601~37(1994); Macaya RFら、Proc Natl Acad Sci USA 90:3745~9(1993); Wyatt JRら、Proc Natl Acad Sci USA 91:1356~60(1994); RandoおよびHogan、1998 Applied Antisense Oligonucleotide Technology、Krieg AMおよびStein C編、335~352頁;ならびにKimura Yら、J Biochem(Tokyo)116:991~4(1994)が挙げられる)もまた、ポリG核酸の免疫刺激性の特性を記載する。

【0107】

ポリG核酸は、好ましくは以下の式を有する核酸であり：



ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 は、ヌクレオチドである。好ましい実施形態において、 X_3 および X_4 のうちの少なくとも1つは、Gである。他の実施形態において、 X_3 および X_4 の両方ともがGである。さらに他の実施形態において、好ましい式は、 $5' G G G N G G G 3'$ 、または $5' G G G N G G G N G G G 3'$ であり、ここで、Nは、0と20との間のヌクレオチドを示す。他の実施形態において、ポリG核酸は、メチル化されていないCpGジヌクレオチドを含まず、従って、この核酸は、以下の表4に配列番号12~14、23、56、100、155、163、182、227、237、246、400、407、429、430、432、435、438、439、446、450、451、480、487、493、522、661、662、671~673、807、8

08、821、823および834として列挙される。他の実施形態において、ポリG核酸は、少なく1つのCGジヌクレオチドを含み、従って、例えば、この核酸は、以下の表4に配列番号6、7、22、26、28～30、87、115、141、177、191、209、254、258、267、303、317、329、335、344、345、395、414、417、418、423～426、428、431、433、434、436、437、440、442～445、447～449、458、460、463、467～469、474、515、516、594、638～640、663、664、727、752、776、795、799、818、818、831、および832として列挙される。

【0108】

ホスホロチオエート骨格のような改変骨格を有する核酸はまた、免疫刺激性の核酸のクラスに含まれる。Hutcher sonらに発行された米国特許第5,723,335号および同第5,663,153号ならびに関連するPCT公開WO95/26204は、ホスホロチオエートリゴヌクレオチドアナログを使用する免疫刺激を記載する。これらの特許は、非配列特異的な様式における免疫応答を刺激するホスホロチオエート骨格の能力を記載する。

【0109】

免疫刺激性核酸は、任意のサイズであり得るが、いくつかの実施形態において、6ヌクレオチドと100ヌクレオチドとの間の範囲のサイズか、またはいくつかの実施形態において、8ヌクレオチドと35ヌクレオチドとの間の範囲のサイズであり得る。免疫刺激核酸は、プラスミドにおいて大規模で産生され得る。これらは、プラスミド形態において投与され得るか、あるいは、オリゴヌクレオチドに分解され得る。

【0110】

「パリンドローム配列」は、反転した反復を意味する(すなわち、ABCDE E'D'C'B'A'のような配列、ここでAおよびA'は、通常のWatson-Crick塩基対を形成し得る塩基であり、そしてこの配列は、パリンドロームにおいて少なくとも6個のヌクレオチドを含む)。インビボで、このよう

な配列は、二本鎖構造を形成し得る。1つの実施形態において、核酸は、パリン
ドローーム配列を含む。いくつかの実施形態において、核酸が、C p G核酸である
場合、この状況で使用されるパリンドローーム配列は、C p Gが、パリンドローーム
の部分であるパリンドローームをいい、そして必要に応じて、パリンドローームの中
央にある。別の実施形態において、核酸は、パリンドローームがない。パリンドロ
ームがない核酸は、パリンドローームである6またはそれより多いヌクレオチド長
の領域を全く有しない。パリンドローームがない核酸は、パリンドローームである6
個未満のヌクレオチド領域を含み得る。

【0111】

「安定化核酸分子」は、インビトロ分解（例えば、エキソヌクレアーゼまたは
エンドヌクレアーゼを介する）に比較的耐性である核酸分子を意味する。安定
化は、長さの関数または二次構造の関数であり得る。数十～数百長である核酸は
、インビボ分解に比較的耐性である。より短い核酸について、二次構造は、安定
化され得、そしてこの効果を増大し得る。例えば、オリゴヌクレオチドの3'末
端は、上流領域に自己相補性（self-complementarity）を
有し、その結果、折り畳まれ得、そしてステムループ構造のようなものを形成し
得る場合、オリゴヌクレオチドは、安定化され、従って、さらなる活性を示す。

【0112】

本発明のいくつかの安定化オリゴヌクレオチドは、改変された骨格を有する。
オリゴヌクレオチド骨格の改変は、インビボで投与される場合、核酸の増大した
活性を提供することを実証した。オリゴヌクレオチドの5'末端における少なく
とも2つのホスホロチオエート結合および3'末端、好ましくは、5'末端にお
ける複数のホスホロチオエート結合を含む、核酸は、最大の活性を提供し得、そ
して細胞内、エキソヌクレアーゼおよびエンドヌクレアーゼによる分解からオリ
ゴヌクレオチドを保護し得る。他の改変オリゴヌクレオチドは、ホスホジエステ
ル改変オリゴヌクレオチド、ホスホジエステルオリゴヌクレオチドとホスホロチ
オエトリゴヌクレオチドの組み合わせ、メチルホスホネート、メチルホスホロ
チオエート、ホスホロジチオエートおよびそれらの組み合わせを含む。これら組
み合わせのそれぞれのおよび免疫細胞における特定の効果は、それぞれ、199

6年10月30日および1997年10月30日に出願された、米国出願番号第08/738,652号(ここで、米国特許第6,207,646 B1号として示される)および同第08/960,774号(ここで、米国特許第6,239,116 B1号として発行される)に優先権を主張するPCT公開特許出願WO98/18810に詳細に考察される(これらの全体の内容は、参考として本明細書中に援用される)。これらの改変オリゴヌクレオチドは、増強したヌクレアーゼ耐性、増大した細胞の取り込み、増大したタンパク質結合および/または変更された細胞内局在に起因するさらなる刺激活性を示し得ると考えられる。ホスホロチオエート核酸とホスホジエステル核酸の両方は、哺乳動物細胞において活性である。

【0113】

他の安定化オリゴヌクレオチドは、以下を含む：非イオン性DNAアナログ(例えば、アルキルホスフェートおよびアリールホスフェート)(ここで、荷電したホスホネート酸素は、アルキル基またはアリール基によって置換される)、ホスホジエステルならびにアルキルホスホトリエステル(ここで、荷電した酸素部分は、アルキル化される)。いずれかの末端または両方の末端において、ジオール(例えば、テトラエチレングリコールまたはヘキサエチレングリコール)を含むオリゴヌクレオチドはまた、ヌクレアーゼ分解に実質的に耐性であることが示されている。

【0114】

インビボでの使用に関して、核酸は、好ましくは、分解(例えば、エンドヌクレアーゼおよびエキソヌクレアーゼを介する)に比較的耐性である。二次構造(例えば、ステムループ)は、分解に対して核酸を安定化し得る。あるいは、核酸安定化は、ホスフェネート骨格改変を介して達成され得る。安定化核酸の1つの型は、少なくとも部分的なホスホロチオエート改変骨格を有する。ホスホロチオエートは、ホスホラミダイトまたはH-ホスホネート化学物質のいずれかを使用する自動化技術を使用して合成され得る。アリールホスホネートおよびアルキルホスホネートは、例えば、米国特許第4,469,863号に記載されるように作製され得、そしてアルキルホスホトリエステル(ここで、荷電した酸素部分は

、米国特許第5,023,243号および欧州特許番号092,574号に記載されるようにアルキル化される)は、市販の試薬を使用して自動化固相合成によって調製され得る。他のDNA骨格改変および置換を作製するための方法は、記載されている。Uhlmann Eら, Chem Rev 90:544-84 (1990); Goodchild J, Biconjugate Chem 1:1165-87 (1990)。

【0115】

いくつかの実施形態において、本発明に従う有用な骨格改変を有する免疫刺激核酸は、Sキラル免疫刺激核酸またはRキラル免疫刺激核酸である。本明細書中使用される場合、「Sキラル免疫刺激核酸」は、免疫刺激核酸であり、ここで少なくとも2つのヌクレオチドは、キラル中心を形成する骨格改変を有し、そしてここで、複数のキラル中心は、Sキラリティーである。本明細書中使用される場合、「Rキラル免疫刺激核酸」は、免疫刺激核酸であり、ここで少なくとも2つのヌクレオチドは、キラル中心を形成する骨格改変を有し、そしてここで、複数のキラル中心は、Rキラリティーである。骨格改変は、キラル中心を形成する任意の型の改変であり得る。改変としては以下が挙げられるがこれらに限定されない：ホスホロチオエート、メチルホスホネート、メチルホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、2'-OMeおよびそれらの組み合わせ。他の実施形態において、これらは、非キラルである。非キラル核酸は、少なくとも2つのキラル中心を有しない任意の核酸である。

【0116】

キラル免疫刺激核酸は、骨格改変を有する核酸内に少なくとも2つのヌクレオチドを有しなければならない。しかし、核酸における全てまたは全てより少ないヌクレオチドは、改変された骨格を有し得る。改変された骨格を有するヌクレオチド(キラル中心として称される)の多数は、単一のキラリティー、SまたはRを有する。本明細書中において使用される場合、「多数」は、75%以上の量をいう。従って、全てより少ないキラル中心は、多数のキラル中心が、SキラリティーまたはRキラリティーを有する限りSキラリティーまたはRキラリティーを有し得る。いくつかの実施形態において、少なくとも75%、80%、85%、

90%、95%または100%のキラル中心は、SキラリティーまたはRキラリティーである。他の実施形態において、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%または100%のヌクレオチドは、骨格改変を有する。

【0117】

Sキラル免疫刺激核酸およびRキラル免疫刺激核酸は、キラリティーにおいて純粋なオリゴヌクレオチドを産生するための当該分野で公知の任意の方法によって調製され得る。Stecらは、オキサチアホスホランを使用する立体的に純粋な(steriopure)ホスホロチオエートリゴデオキシヌクレオチドを産生するための方法を教示する。Stec WJら, J Am Chem Soc 117:12019(1995)。キラリティーにおいて純粋なオリゴヌクレオチドを作製するための他の方法は、ISIS Pharmaceuticalsのような会社によって記載される。立体的に純粋なオリゴヌクレオチドを産生するための方法を開示する米国特許としては、第5,212,295号、第5,359,052号、第5,506,212号、第5,512,668号、第5,521,302号、第5,599,797号、第5,837,856号、第5,856,465号および第5,883,237号が挙げられる(これらのそれぞれは、その全体が、参考として援用される)。

【0118】

本発明に従う有用な核酸の他の供給源としては、標準的なウイルスベクターおよび細菌ベクターが挙げられる(これらの多くが、市販されている)。最も広範な意味において、「ベクター」は、送達および細胞への核酸の移行を容易にするために通常使用される任意の核酸物質である。本明細書中において使用されるベクターは、空のベクターまたは発現し得る遺伝子を有するベクターであり得る。この状況において、ベクターが、遺伝子を有する場合、ベクターは、一般に、ベクターの非存在下に生じる分解の程度と比較して減少した分解を伴って、標的細胞に遺伝子を輸送する。この場合において、ベクターは、必要に応じて、免疫細胞のような標的細胞における遺伝子の発現を増強する遺伝子発現配列を含むが、遺伝子が、この細胞において発現することは必要ではない。

【0119】

一般に、ベクターとしては以下が挙げられるがこれらに限定されない：プラスミド、ファージミド、ウイルス、ウイルス供給源または細菌供給源由来の他のビヒクル。ウイルスベクターは、ベクターの1つの型であり、そしてウイルスベクターとしては、以下のウイルス由来の核酸配列が挙げられるがこれらに限定されない：レトロウイルス（例えば、モロニー Maus 白血病ウイルス、Harvey Maus 肉腫ウイルス、Maus 乳癌ウイルスおよびラウス肉腫ウイルス）；アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス；SV40型ウイルス；ポリオウイルス；エプスタイン - バーウイルス；パピローマウイルス；疱疹ウイルス；痘疹ウイルス；ポリオウイルス；およびレトロウイルスのようなRNAウイルス。示されていないが、当該分野で公知の他のベクターは、容易に使用され得る。いくつかのウイルスベクターは、非細胞変性真核生物ウイルスに基づき、ここで、非本質的な遺伝子は、送達される核酸と置換される。非細胞変性ウイルスとしては、レトロウイルスが挙げられ、この生活環は、DNAへのゲノムウイルスRNAの逆転写に關与する。

【0120】

空のベクターまたは遺伝子を有するベクターを産生するための標準的なプロトコル（プラスミドへの外因性遺伝子物質の取り込みの工程、プラスミドを用いて株化されたパッケージング細胞のトランスフェクションの工程、パッケージング細胞株による組換えレトロウイルスの産生、組織培養培地からのウイルス粒子の収集および／またはウイルス粒子を用いた標的細胞の感染）は、Kriegler M, 「Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual」W.H. Freeman Co., New York (1990) および Murry EJ, 編, 「Methods in Molecular Biology」第7巻, Humana Press, Inc., Clifton, New Jersey (1991) に提供される。

【0121】

他のベクターとしては、プラスミドベクターが挙げられる。プラスミドベクターは、当該分野で広範に記載され、そして当業者に周知である。例えば、Sam

brookら;「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989を参照のこと。最近数年間、プラスミドベクターは、宿主ゲノムにおいて複製され、そして組み込まれる能力を持たないので、インビボで細胞に遺伝子を送達するという利点があることが見出されている。しかし、宿主細胞と適合性があるプロモーターを有するいくつかのプラスミドは、プラスミドに作動可能にコードされる遺伝子由来のペプチドを発現し得る。いくつかの通常使用されるプラスミドとしては、pBR322、pUC18、pUC19、pcDNA3.1、pSV40およびpBlueScriptが挙げられる。他のプラスミドは、当業者に周知である。さらに、プラスミドは、DNAの特定のフラグメントを除去および付加するために、制限酵素反応および連結反応を使用して特注品設計され得る。

【0122】

プラスミド(空かまたは遺伝子送達する)は、細菌を使用する免疫系に送達されることが最近発見された。Salmonellaのような細菌の改変形態は、プラスミドでトランスフェクトされ得、そして送達ビヒクルとして使用され得る。細菌送達ビヒクルは、経口的にまたは他の投与手段によって宿主被験体に投与され得る。細菌は、おそらく腸障壁を通じて通過することによって免疫細胞(例えば、樹状細胞)にプラスミドを送達する。高レベルの免疫防御は、この方法論を使用して確立された。送達のこのような方法は、核酸の全身的な送達を利用する本発明の局面に有用である。

【0123】

本明細書中において使用される場合、免疫刺激核酸の投与は、これらのプロフィール、配列、骨格改変および生物学的効果について異なっても良いし、異なっても良い1つ以上の免疫刺激核酸の投与を採用することが意図される。例えば、CpG核酸およびTリッチ核酸は、抗体および必要に応じて癌治療と共に単一の被験体に投与され得る。別の例において、ヌクレオチド配列が異なる複数のCpG核酸はまた、被験体に投与され得る。

【0124】

本発明中に従う有用な核酸および本明細書中に記載される核酸のいくつかを、
下の表4に示す。

【0125】

(表4 例示的な核酸)

【0126】

【表4】

配列	番号	配列番号
aaaaaa	s	1
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	o	2
aaaaccccccccccaaaaa	o	3
aaaacatgacgttcaaaaaa	sos	4
aaaacatgacgttcaaaaaa	s2	5
aaaacatgacgttcgggggg	sos	6
aaaacatgacgttcgggggg	s2	7
aaacgtt	o	8
aaaatcaacgttgaaaaaa	sos	9
aaaatctgtcttttaaaaaa	sos	10
aaaattgacgttttaaaaaa	sos	11
aaacattctgggggaattttaagaagtaaacat	o	12
aaacattctgggggaattttaagaagttcctccctccc	o	13
aaacattctgggggaattttgtctagtaaacat	o	14
aacgtcgcaccttcgat	o	15
aacgtcgcaccttccat	o	16
aacgtcgcaccttccatgtc	sos	17
aacgtt	o	18
aacgttct	o	19
aacgttg	s	20
aacgttga	o	21
aacgttgaggggcat	o	22
aagtgaggcagctctcagga		23
aatagtcgccataacaaaac	o	24
aatagtcgccatccccccc	o	25
aatagtcgccatcccgagg	o	26
aatagtcgccatcgcgcgac	o	27
aatagtcgccatggcggggc	o	28
aattctctatcggggcttctgtgtctgtgtgttccgctttat	o	29
acaaccaagagaacgggaac		30
acaacgtt	o	31
acaacgttga	o	32
accacaacgagaggaacgca		33
accatcctgagggcattcgg		34
accatggacgaactgtttccctc	s	35
accatggacgacctgtttccctc	s	36
accatggacgagctgtttccctc	s	37
accatggacgagctgtttccctc		38
accatggacgagctgtttccctc	s	39
accatggacggtctgtttccctc	s	40
accatggacgtaactgtttccctc	s	41
accatggacgttctgtttccctc	s	42
accatcaatagctctgtgc	s	43
accgctcgtaattatagtaaaacc	o	44
accgcatggattctaggcca	s	45
accttattaagattgtgcaatgtgacgtccttagcatcgcaaga	o	46
acgtggaccttccat		47
acgtcgttcccccccccccc	o	48

【0127】

(表の続き)

配列	塩基	配列番号
acgtgt	S	49
actagacgttagtgtga	O	50
actagacgttagtgtga	S	51
actggacgttagcgtga	O	52
acttctcatagtcctcttggtccag	O	53
agaacgtt	O	54
agacagacacgaaacgaccg		55
agactcatgggaaatcccacatttga	O	56
agatagcaaatcggtgacg	O	57
agatgggtcttcagataaagcgga		58
agcaccgaacgtgagagg	O	59
agcaggttagccttccta		60
agcagcttttagagcttttagagctt	S	61
agcatcaggaacgacatgga	O	62
agcatcaggaccgacatgga	O	63
agcgctga	O	64
agctcaacgtcatgc	O	65
agctccatgggtgctcactg	S	66
aggatatac	O	67
aggtacagccaggactacga		68
agccccgigaacglatcac	O	69
agtgaactctccagcgttctc	O	70
agtgcgattcgagatcg	O	71
agtgcgattcgagatcg	O	72
agtgc	S	73
agtgc	O	74
agttcaact	O	75
ataaagcgaaactagcagcagtttc	O	76
ataacgtt	O	77
ataatagagcttcaagcaag	S	78
ataatccagcttgaaccaag	S	79
ataatcgacgttcaagcaag	S	80
ataatcgacgttccccccc	S	81
ataatcgctcgttcaagcaag	S	82
ataatcgctcgttcaagaaag	S	83
atagacaaaaattcctccccggagcc	O	84
atatatatatatatat	S	85
atatctaatacaaacatttaacaaa	O	86
atcaggaacgtcatgggaagc	O	87
atcgacctacgtgcgttctc	O	88
atcgacctacgtgcgttctc	O	89
atcgactcgagcgttctc	O	90
atcgactctcgagcgttctc	O	91
atcgactctcgagcgttctc	SOS	92
atcgactctcgagcgttctc	O	93
atcgactctcgagcgttctc	O	94
atcgactctctcgagcgttctc	O	95
atcgactctcgagcgttctc	O	96
atcgatcgagcgttctc	O	97
atcgatgt	O	98
atcggaggactggcgccgcg		99
atctgggtgaggcaagctatg	S	100
atgacgttctcgacgtt	S	101
atgcactctgcagcgttctc	O	102
atgcacgt	O	103

【0128】

表1の続表②

配列	重複	配列番号
atgccctcaacgtt	o	104
atgctaaaggacgtcacattgca	o	105
atggaaggccacgtttctc	o	106
atggaaggccagcgtttct	o	107
atggaaggccagcgtttctc	o	108
atggaaggccagtggtttctc	o	109
atggaaggccagcgtttctc	o	110
atggactctccagcgtttctc	o	111
atgtcctcggctcctgatgct	o	112
atgtttactagacaaaattccccagaatgttt	o	113
atgtttactctttaaattccccagaatgttt	o	114
attcgatcgggcgggcgag	o	115
atzgacctacgtgcgtttctc	o	116
atzgactctzgagzgtttctc	o	117
batggaaggccagcgtttctc	o	118
bgagaacgctccagcactgat	o	119
bgagaacgctcgaccttcgat	o	120
bgagaazgctccagcactgat	o	121
bgagaazgctcgaccttcgat	o	122
bgagcaagctggaccttccat	o	123
bgagcaagctggaccttccat	o	124
bgctagacgttagcgtga	o	125
btcaacgtt	o	126
btccatgacgttctctgatgct	o	127
btccatgacgttctctgatgct	o	128
btccattccatgacgttctctgatgctcca	os	129
btccattccattctagggcctgagttctccat	os	130
btgctgcttttctgcttttctgcttttttt	os	131
bttttccatgctgcttctctgatgcttttt	os	132
btttttctgcttcccccccccc	os	133
caaacgtt	o	134
caacgtt	o	135
caagagatgctaacaatgca	s	136
caatcaatctgaggagacc		137
cacaccttggtcaatgtcacgt	o	138
caccaccttggtcaatgtcacgt	o	139
cacggtagccttcta		140
cacgttgagggcat	s	141
cactgtccttcgtcga	sos	142
cagacacagaagcccgatagacg		143
cagattgtgcaatgtctcga	o	144
cataacataggaatatattactcctcgc	o	145
cataggatctcgagctcggaagtccctac	o	146
catgagctcatctggaggaagcgg	o	147
catttccacgatttccca	o	148
cattttacgggcgggcgggc		149
cctaatatcggtggtcaagcac		150
ccaacgtt	s	151
ccacgtcgacctcaggcga	s	152
ccacgtggacctctagc	o	153
ccactcacatctgctgctccacaag	o	154
ccagatgagctcatgggtttctcc	o	155
ccaggttaagaggaaatgacttcggg	o	156
ccaggttgtatagaggc		157
ccagtgtgatcaccgatatacctgttcggcagtcg		158

【0129】

(表40續表③)

配列	符号	配列番号
ccatcgat	o	159
ccatgcat	o	160
ccatgctaacctctagc	o	161
ccatgctgggtcctgatgct	o	162
ccccaaagggtgagaagtt	o	163
cccccaaaaaaaaaaccccc	o	164
cccccc	s	165
cccccccc	s	166
cccccccccccc	s	167
cccccccccccccccccccc	s	168
cccccccccccccccccccc	sos	169
cccccccccccccccccccc	s	170
cccccccccccccccccccc	s	171
cccccccccccccccccccc	s	172
ccccttgacgtttttccccc	sos	173
ccogaagtcatttctcttaacctgg	o	174
ccgaacaggatatacgggtgatcagcac		175
ccgcttctctccagatgagctcatg	o	176
ccgcttctctccagatgagctcatgggttttctccaccaag	o	177
ccggccggccggccggccgg	o	178
ccgtcggttccccccccccc	o	179
cctacggttgatgcccagct	o	180
cctccaaatgaaagaccccc		181
cctctatacaacctgggac		182
ccttccatgtcggtcctgat	sos	183
ccttcgat	o	184
cgaacggt	o	185
cgaaga	o	186
cgaagt	s	187
cgaactctcgagcgttctc	o	188
cgaactgcgaacaggatatacgggtgatcagcactgg		189
cgcgctcgccggttg	o	190
cgcctgggggtggtctgg	o	191
cgcgcgcgcgcgcgcgcgcg	s	192
cgcgcgcgcgcgcgcgcgcg	o	193
cgcgta	s	194
cgcctagaggttagcgtga	o	195
cgtggaccttccat	o	196
cgtggaccttccatgctgg	sos	197
cggctgacgtcatcaa	s	198
cgggcgactcagtcctatcgg		199
cgggcttacggcggtatgctg		200
cggtagccttctca		201
cgtaccttacggtga	o	202
cgtacg	s	203
cgtcga	s	204
cgtcga	o	205
cgtcgt	s	206
cgtcgtcgt	o	207
cgtcgtcgtcgtcgtcgtcgt	s	208
cgtctatcggtcttctgtgtctg		209
cgttcg	s	210
ctaacggt	o	211
ctaactcttctaattttttctaa	s	212
ctagataaagcgggaaccagcaacagacacagaagcccgataagag	o	213

【0130】

(表40續④)

配列	変換	配列番号
ctagcgct	o	214
ctagcggctgacgtcataaagctagc	s	215
ctagcggctgacgtcatcaagctag	o	216
ctagcggctgacgtcatcaatctag	o	217
ctagcggctgagctcataaagctagc	s	218
ctagcttgatgacgtcagcgctag	o	219
ctagcttgatgagctcagcgctag	o	220
ctagctttatgacgtcagcgctagc	s	221
ctaggctgacgtcatcaagctagt	o	222
ctagtggctgacgtcatcaagctag	s	223
ctatcggaggaactggcgcc		224
ctatcggaggaactggcgccg		225
ctcaacgctggaccttccat	o	226
ctcatgggtttctccaccaag	o	227
ctccagctccaagaaaggagc	o	228
ctcgcccgcccgatcgaa	o	229
ctctccaagctcaattacag		230
ctctctgtaggcccgcttg	s	231
ctcttgcgacctggaaggt		232
ctgacgtcat	o	233
ctgacgtg	o	234
ctgattgctctctcgtga	so	235
ctgattgctctctcgtga	o	236
ctgcagcctgggac	o	237
ctgcgttagcaatttaactgtg	o	238
ctgctgagactggag	s	239
ctgctgctgctgctgctg	s	240
ctggaccttccatgtc	so	241
ctggaccttccatgtcgg	so	242
ctggcttttctggttttttctg	s	243
ctggcttttctggttttttctg	o	244
ctgtaagtgaactggagag		245
ctgtatgaacaaattttctctttggga	o	246
ctgtca	s	247
ctgtcaggaactgcaggttaagg	o	248
ctgtcccatatttttagaca		249
ctgtcg	s	250
ctgtcg	o	251
ctgtcgttcccccccccc	o	252
ctgtgctttctgtgtttttctgtg	s	253
cttggagggcctcccgccg		254
cttggagggaacccatgag	o	255
cttggagggaacccatgagctcatctggaggagcgg	o	256
cttccgttggacccctggg	s	257
czggczggczggczcg	o	258
faacgttga	o	259
fcggaattcgg	o	260
ftcaacgtt	o	261
gaaacgtt	o	262
gaaactgctgtagtttcgctttat	o	263
gaaccttccatgctgtt		264
gaaccttccatgctgttccg		265
gaacgctggaccttccat		266
gaagttcacgttgaggggcat	o	267
gaagtttctggttaagtcttcg	o	268

【0131】

(表1の続き⑤)

配列	番号	配列番号
gacottccat		269
gacottccatgtcggtctgat		270
gacottctatgtcggtctg		271
gacgtcat	o	272
gactgacgtcagcgt	o	273
gagaacgatggaccttccat	o	274
gagaacgctagaccttctat	o	275
gagaacgctccaccttccat	o	276
gagaacgctccagcactgat	o	277
gagaacgctccagcttcgat	o	278
gagaacgctccgaccttcgat	s	279
gagaacgctccgaccttccat	o	280
gagaacgctccgaccttcgatb	s	281
gagaacgctggacctatccat	o	282
gagaacgctggacctcatccat	o	283
gagaacgctggacctcatccat	o	284
gagaacgctggaccttcc		285
gagaacgctggaccttccat		286
gagaacgctggaccttccat	s	287
gagaacgctggaccttccatgt		288
gagaacgctggaccttcgat	o	289
gagaacgctggaccttcgta	o	290
gagaacgctggaccttgcac	o	291
gagaacgctggacgctcatccat	o	292
gagaacgctggacttccat	o	293
gagaacgctggacztccat	o	294
gagaacgctggatccat	o	295
gagaatgctggaccttccat	o	296
gagaazgctggaccttccat	o	297
gagaccgctcgaccttcgat		298
gagcaagctggaccttccat		299
gagcaagctggaccttccatb	s	300
gaggaacgtcatggagaggaacgtcatgga	o	301
gaggaaggigiggaigacgt	o	302
gaggggaccattttacgggc		303
gatccagattctgccaggtcactgtgactggat	o	304
gatccagattctgctgagtcactgtgactggat	o	305
gatccagtcacagtgacgtggcagaatctggat	o	306
gatccagtcacagtgactcagcagaatctggat	o	307
gatccggctgactcatcactagatc	o	308
gatcgctgatctaattgctcg	sos	309
gatcggaggactggcgccg		310
gatctagtgatgagtcagccggatc	o	311
gattcaacttgcgctcatcttaggc	o	312
gcaacgtt	o	313
gcaatattgcb	o	314
gcaatattgcf	o	315
gcacatcgtcccgcagcga	s	316
gcagcctctatacaacctgggacggga		317
gcatagcgttgagct	sos	318
gcatgacgttgagct	s	319
gcatgacgttgagct	sos	320
gcatgacgttgagct	o	321
gcatgacgttgagct	s	322
gcatgacgttgagctga	o	323

【0132】

表の続き⑥

配列	骨格	配列番号
gcacgatgttgagct	o	324
gcacgaagttgagct	o	325
gcacggcgttgagct	sos	326
gcacgttagctgagct	o	327
gcacgtcggttgagct	sos	328
gcattcatcaggcgggcaagaat	o	329
gcattgcgttgagct	sos	330
gcatttcgaggagct	o	331
gccacccaaaacttgtccatg		332
gccagatgttagctgga	o	333
gccatggacgaactgttccccctc	s	334
gcgacggcgggcgcgcgccc	s	335
gcgacggctggcgcgcgccc	s	336
gcgacgtgcggcgcgcgccc	s	337
gcgacgttcggcgcgcgccc	s	338
gcgatgtcggttctctgatgcg	o	339
gcgatgtcggttctctgatgct	o	340
gcgccagtcctccgatagac		341
gcgcgcgcgcgcgcgcgcg	o	342
gcgcctaccggttagcgtgagt		343
gcggcgggcgcgcgcgcgccc	o	344
gcggcgggcgcgcgcgcgccc	s	345
gcggcggttcggcgcgcgccc	s	346
gcggcggttcggcgcgcgccc	s	347
gcggcggttcggcgcgcgccc	s	348
gcgtcggttccccccccccccc	o	349
gcgtcggttgctggttgctggt	s	350
gcgttttttttttgcg	s	351
gctaaacgttagcgt	o	352
gctaacgttagcgtga	o	353
gctaccttagcgtga	o	354
gctaccttagzgtga	o	355
gctacttagcgtga	o	356
gctagacgatagcgt	o	357
gctagacgctagcgtga	o	358
gctagacgt	o	359
gctagacgtaagcgtga	o	360
gctagacgtctagc	o	361
gctagacgttagc	o	362
gctagacgttagcgt	o	363
gctagacgttagcgtga		364
gctagacgttagcgtgga	o	365
gctagacgttagcgtgga	sos	366
gctagacgttaggctga	o	367
gctagacgttagtgt	o	368
gctagacgttagzgt	o	369
gctagacgttttagc	o	370
gctagacgttagcgtga	o	371
gctagaggttagcgtga	o	372
gctagaggttagcgtga	s	373
gctagatgttaacgt	o	374
gctagatgttagcgt	o	375
gctagatgttagcgt	s	376
gctagatgttagcgtga		377
gctagazgttagcgt	o	378

【 0 1 3 3 】

表4の続き①)

配列	重複	配列番号
gctagazgttagtgt	o	379
gctagcttttagagcttttagagctt	o	380
gctagggcgttagcgt	o	381
gctagtcgatagc	o	382
gctagtcgatagcgt	o	383
gctagtcgtagc	o	384
gctandcqhbagc	o	385
gctatgacgttccaagg	s	386
gctcga	s	387
gctcgttcagcgcgtct	sos	388
gctgaaccttccatgctgtt		389
gctgagctcatgcgctctgc	sos	390
gctggaccttccat		391
gctggaccttccat	o	392
gctggccagcttacctcccg		393
gctgtaaaatgaatcggcgg	sos	394
gctgtggggcggtcctg	s	395
gcttgacgtcaagc	o	396
gcttgacgtctagc	o	397
gcttgacgtttagc	o	398
gcttgcggttgcttt	sos	399
gcttgaggggcctgtaagt		400
ggaacgtt	o	401
ggaagacgttaga	o	402
ggaattagtaaatagatatagaagt	o	403
ggagaaacctcatgagctcatctgg	o	404
ggagctcttcgaacgccata		405
ggcagtgagggtcaccggg		406
ggccaactttcaatgtgggatggcctc		407
ggccatcccacattgaagt		408
ggccttttccccccccccc	o	409
ggcggcgggcgggcgcgcg	o	410
ggcgttattcctgactcgcc	o	411
ggctatgtcgatcctagcc	o	412
ggctatgtcggttcctagcc	o	413
ggctccggggagggaattttgtctat	o	414
ggctgtattcctgactgcc	s	415
gggaatgaaagattttattataag	o	416
ggggactttcgtggggactttccaggggactttcc	sos	417
ggggaggggagggaacttcttaaaattccccagaatgttt	o	418
ggggagggg	s	419
ggggagggt	s	420
ggggcatgacgttcaaaaaa	s	421
ggggcatgacgttcaaaaaa	sos	422
ggggcatgacgttcgggggg	s2	423
ggggcatgacgttcgggggg	sos	424
ggggcatgagcttcgggggg	s	425
ggggcatgagcttcgggggg	sos	426
ggggcctctatacaacctggg		427
gggggacgttggggg	o	428
gggggggggggggggggggg	sos	429
gggggggggggggggggggg	o	430
gggggggtggggaaaaccggacttctgca	o	431
gggggtttttttttggggg	o	432
ggggtaatcgatcagggggg	sos	433

【0134】

(表4のつづき⑧)

配列	番号	配列番号
ggggtaatcgatgagggggg	o	434
ggggtaatgcatcagggggg	sos	435
ggggtcaacggtgagggggg	sos	436
ggggtcaacggtgagggggg	s	437
ggggtcaagcttgagggggg	sos	438
ggggtcaagcttgagggggg	sos	439
ggggtccagcgtgcgcatggggg	sos	440
ggggtccctgagactgcc		441
ggggtcgaccttgagggggg	sos	442
ggggtcgacgtcgagggggg	s	443
ggggtcgctggtttgagggggg		444
ggggtctgtcggtttgagggggg	sos	445
ggggtctgtcggtttgagggggg	sos	446
ggggtgacgttcagggggg	sos	447
ggggtgtcggttcagggggg	sos	448
ggggttgacgtttgagggggg	sos	449
ggggttgaggggtt	s	450
ggtacctgtggggacattgtg	o	451
ggtgaggtg	s	452
ggtggtgtaggttttg	o	453
ggttacggtctgtcccatat		454
ggttcacgtgctcatggctg	o	455
gtaacgtt	o	456
gtagccttccta		457
gtaggggactttccgagctcgagatcctatg	o	458
gtcactcgtggtacctcga	s	459
gtccatggcgtgaggatga		460
gtccaggtgtatagaggctgc		461
gtccccatttccagaggaggaaat	o	462
gtccgggcccaggccaaagtc	s	463
gtcgggtctgatgctgttcc	sos	464
gtctatcggaggactggcgc		465
gtctgtcccatgatctcgaa		466
gtgaaticgttcicgggict	o	467
gtgccgggggtctccgggc	s	468
gtgccgggggtctccgggc	o	469
gtgcgcgcgagcccgaaatc	s	470
gtgctgatcaccgatatcctgttcgg		471
gtgcttgaccaccgatatttg		472
gtgggtacggtcgtgcccac		473
gtgtcgggggtctccgggc	o	474
gttctcagataaagcgggaaccagcaacagacacagaa		475
gttgaaacccgagaacatcat	s	476
gttggtacagggcagactttgttg	o	477
gtttttatataatttggg	o	478
gzaatattgcb	o	479
gzggzgggzgggzgzzgccc		480
taaacgtt	s	481
taagcgct	o	482
taagctctgtcaacgccagg		483
taccgagcttcgacgagatttca	o	484
taccgctgacgacctct	s	485
tactcttcggatcccttgcg	sos	486
tagaaacagcattcttcttttagggcagcaca		487
tagacgtc	o	488

(表4の775⑨)

配列	降格	配列番号
tagacgttagcgtga	o	489
tatagtccctgagactgccccaccttctcaacaacc		490
tatcgaggactggcgcgccg		491
tatgcccgcggcgacttat	sos	492
tcaaattgtgggattttcccatgagtct	o	493
tcaacgt	s	494
tcaacgtc	o	495
tcaacggt	p- エトキシ	496
tcaacggt	s	497
tcaacggt	o	498
tcaacggttaacggttaacggt	o	499
tcaacggttaacggttaacggttaacggttaacggtb	s	500
tcaacggtga	s	501
tcaacggtga	o	502
tcaacggtgab	o	503
tcaacggtgaf	o	504
tcaagctt	p- エトキシ	505
tcaagctt	o	506
tcaatgctgaf	o	507
tcaazggt	o	508
tcaazggtgab	o	509
tcacgggt	s	510
tcacgctaacctctagc	o	511
tcacgctaacctctgac	o	512
tcacgctaacctctagc	o	513
tcacgt	o	514
tcagaccacgtgggtcggtgttctga	o	515
tcagaccagctgggtcggtgttctga	o	516
tcagcgct	o	517
tcagcggtcgcc	s	518
tcagctctgggtactttttca		519
tcaggaacacccgaccacgtggtctga	o	520
tcaggaacacccgaccagctggtctga	o	521
tcaggggtggggggaacctt	sos	522
tcagzgct	o	523
tcacgat	o	524
tccaagacgttcctgatgct	o	525
tccaagtagttcctagttct	o	526
tccaccacgtgggtgatgct	o	527
tccaccacgtgggtctatgct	s	528
tccacgacgttttcgacgtt	s	529
tccagacggtgaagt	o	530
tccagacgttgaagt	o	531
tccagagcttgaagt	o	532
tccagcgtgcgcata	sos	533
tccaggacgttcctagttct	o	534
tccaggacttctctcaggtt	s	535
tccaggacttctctcaggtt	sos	536
tccaggactttcctcaggtt	s	537
tccaggactttcctcaggtt	o	538
tccaggagcttcctagttct	o	539
tccaggatgttcctagttct	o	540
tccagtctaggcctagttct	o	541
tccagttccttcctcagttct	o	542
tccagttcagacctagttct	o	543

(表4の77番⑩)

配列	番号	配列番号
tccataacggttcctgagtct	SOS	544
tccataacggttcctgatgct	O	545
tccatagcgatcctagcgat	O	546
tccatagcggtcctagcggt	O	547
tccatagcggttcctagcggt	S	548
tccatagcggttcctagcggt	O	549
tccatcacgtgcctgagtct	SOS	550
tccatgacattcctgatgct	O	551
tccatgacggtcctgacggt	S	552
tccatgacggtcctgacggt	O	553
tccatgacggtcctgagtct	SOS	554
tccatgacggtcctgatgct	O	555
tccatgacgtccctgagtct	SOS	556
tccatgacgtccctgatgct	O	557
tccatgacgttcctagttct	O	558
tccatgacgttcctctccatgacgttcctctccatgacgttcctc	O	559
tccatgacgttcctgacggt	S	560
tccatgacgttcctgacggt		561
tccatgacgttcctgacggt	SOS	562
tccatgacgttcctgacggt	O	563
tccatgacgttcctgagtct	SOS	564
tccatgacgttcctgatcc		565
tccatgacgttcctgatgct	O	566
tccatgacgttcctgatgct	S	567
tccatgacgttcctgcagttcctgacggt	S	568
tccatgacgttcctgccggt	S	569
tccatgacgttcctgccgttt	S	570
tccatgacgttcctggcggg	S	571
tccatgacgttcctgatgct	O	572
tccatgacgttcctgagctt	S	573
tccatgacgttcctgagtct	O	574
tccatgacgttcctgagtct	P-エトナシ	575
tccatgacgttcctgatgct	S	576
tccatgacgttcctgatgct	S2	577
tccatgacgttccttgagtct		578
tccatgaigtctcctgaigt	S	579
tccatgatgttcctagttct	O	580
tccatgazgttcctagttct	O	581
tccatgazgttcctgatgct	O	582
tccatgazgttcctgazgtt	S	583
tccatgccggtcctgagtct	SOS	584
tccatgccggtcctgatgct	O	585
tccatgccggtcctgccggt	O	586
tccatgccgttcctgccgtt	S	587
tccatgccgttcctgccgtt	O	588
tccatgccgttcctgccgtt	O	589
tccatgccgttcctgccgtttt	S	590
tccatgccgttcctgccgtt	S	591
tccatgctggtcctgagtct	SOS	592
tccatgctggtcctgatgct	O	593
tccatggcgggcctggcggg	S	594
tccatggcgggtcctgatgct	O	595
tccatgtagttcctagttct	O	596
tccatgtccttcctgatgct		597
tccatgtcgatcctgagtct	SOS	598

(表4の773①)

19231	骨格	配列番号
tccatgtcgatcctgatgct	o	599
tccatgtcgctcctgagct	sos	600
tccatgtcgctcctgatcct	o	601
tccatgtcggtcctgagct	sos	602
tccatgtcggtcctgatgct		603
tccatgtcggtcctgatgct	s	604
tccatgtcggtcctgctgat	o	605
tccatgtcggtzctgatgct	o	606
tccatgtcggtccgcgcgcg	o	607
tccatgtcggtcctagttct		608
tccatgtcggtcctgagttct	sos	609
tccatgtcggtcctgatgcg	o	610
tccatgtcggtcctgatgct	o	611
tccatgtcggtcctgccgct	o	612
tccatgtcggtcctgtagct	o	613
tccatgtcggtcctgtcggt	s	614
tccatgtcggtcctgtcggt	o	615
tccatgtcggttttctgtcggt	s	616
tccatgtcggtcctgatgct	o	617
tccatgtzggctcctgagttct	sos	618
tccatgtzggctcctgatgct	o	619
tccatgtzggctcctgatgct	o	620
tccatgtzggctcctgtzgtt	s	621
tccattgcggtccttgcggt	o	622
tcccgacggtgaagt	o	623
tcccgccggtgaagt	o	624
tcccgccggttccgcgcggt	s	625
tccctgagactgccccacctt		626
tccgatcg	o	627
tccggacggtgaagt	o	628
tccggccggtgaagt	o	629
tccgtacg	o	630
tccaaacggtgaagt	o	631
tccagacggtgaagt	o	632
tccacacggtgaagt	o	633
tccctga	o	634
tccctgaaaaggaagt	s	635
tccctgacgatgaagt	o	636
tccctgacgctgaagt	o	637
tccctgacggggaagt	o	638
tccctgacggggaagt	s	639
tccctgacggggagt	s	640
tccctgacggtgaagt	o	641
tccctgacggtgaagt	s	642
tccctgacgtagaagt	o	643
tccctgacgtcgaagt	o	644
tccctgacgtggaagt	o	645
tccctgacgtggaagt	s	646
tccctgacgttaga	o	647
tccctgacgttccc	o	648
tccctgacgttcccctggcggtcccctgtcgct	o	649
tccctgacgttccctgacggt	s	650
tccctgacgttccctggcggtcctgtcgct	o	651
tccctgacgttcccttc	o	652
tccctgacgttccggcgcgcccc	s	653

(表4のつづき⑫)

配列	骨格	配列番号
tcctgacggtgaagt	o	654
tcctgacggtgaagt	s	655
tcctgagcgtgaagt	o	656
tcctgagcgtgaagt	s	657
tcctgazggtgaagt	o	658
tcctgccggtgaagt	o	659
tcctgccggtgaagt	s	660
tcctggagggaagt	o	661
tcctggagggaagt	s	662
tcctggcggaagt	o	663
tcctggcggaagt	s	664
tcctggcggtcctggcggt	s	665
tcctggcggtgaagt	o	666
tcctggcggtgaagt	s	667
tcctggcggtgaagt	s	668
tcctggcggtgaagt	o	669
tcctggcggtgaagt	s	670
tcctgggggaagt	o	671
tcctgggggaagt	o	672
tcctggzgggaagt	o	673
tcctgtcgctcctgtcgct	o	674
tcctgtcgctcctgtcgctcctgtcgct	o	675
tcctgtcgctcctgtcggt	s	676
tcctgtcggtcctgtcggttggaacgacagg	o	677
tcctgtcggtcctgtcggttcaacgtcaggaaacgacagga	o	678
tcctgtcggtcctgtcggt	s	679
tcctgtcggtgaagt	o	680
tcctgtcggtgaagttttt	o	681
tcctgtcggtttttgtcggt	s	682
tccttacgtgaagt	o	683
tccttggtcggtcctgtcggt	s	684
tcgacgtc	o	685
tcgacgttcccccccccc	o	686
tcgagacattgcacaatcatctg	o	687
tcgacgttcccccccccc	o	688
tcgacgtcggtttgtcggtttgacgtt	s	689
tcgga	o	690
tcggcggtcccccccccc	o	691
tcgtag	s	692
tcgtca	o	693
tcgtcattcccccccccc	o	694
tcgtcgatcccccccccc	o	695
tcgtcgctcccccccccc	o	696
tcgtcgctgtctcgg	s	697
tcgtcgctgtctcggcttctt	s	698
tcgtcgctgtctcggcttctt	so	699
tcgtcgctgtctcggcttctt	s2o	700
tcgtcgctgtctcggcttcttcttgc	s	701
tcgtcgctgtctgccttctt	s	702
tcgtcgctgttgcgtttctt	s	703
tcgtcggtcccccccccc	o	704
tcgtcggtcagttcgctgtcg	so8	705
tcgtcggtcgctcgctcgctcggt	so8	706
tcgtcggtcgctcggt	s	707
tcgtcggtcgctcggt	s2	708

(表4のつづき ⑬)

配列	骨格	配列番号
tcgtcgtcgtcggtt	B20	709
tcgtcgtcgtcggtt	os2	710
tcgtcggtccccccccc	s	711
tcgtcggtccccccccccc	o	712
tcgtcggtcccccccccccb	o	713
tcgtcggtccccccczzccc	o	714
tcgtcggttggtgctggttggtgctggt	s	715
tcgtcggttggttgctggttttggtt	s	716
tcgtcggttgctggttgctggt	s	717
tcgtcggttgctggttgctggt	sos	718
tcgtcggttgctggttttgctggt	s	719
tcgtcggttgctggttttgctggt	sos	720
tcgtcggttgctggttttgacgtt	s	721
tcgtcggttgctggttgctggtt	s	722
tcgtcggttgctggttttgctggt	s	723
tcgtcggtttgacgttttgacgtt	s	724
tcgtcggtttgacgttttgctggt	s	725
tcgtcggtttgctggttgctggt	s	726
tcgtcggttttgctggtttggggggg		727
tcgtcggttttgctggttttgctggt	s2	728
tcgtcggttttgctggttttgctggt	s	729
tcgtcggttttgctggttttgctggt	sos	730
tcgtcggttttgctggttttgctggt	o	731
tcgtcggttttgctggttttgctggt	s2	732
tcgtcggttttgctggttttgctggtb	o	733
tcgtcggttttgctggttttgctggttttgctggt	s	734
tcgtcggttttgctggttttgctggt	s	735
tcgtcggttttttgctggttttttgctggt	s	736
tcgtcggtttttttttttttttt	s	737
tcgtga	s	738
tcgtga	o	739
tcgtgg	s	740
tcgtzgtccccccccccc	o	741
tentcgntntntcgntntntcgnt	s	742
tctaaaaaccatctattcttaaccct	o	743
tctagcggttttagcggttcc	sos	744
tctatcccagggtggttccgtgtag	o	745
tctatcgacgttcaagcaag	s	746
tctccatcctatgggttttatcg	o	747
tctccatgatgggttttatcg		748
tctcccagcgagcgagcgccat	s	749
tctcccagcgagcgccat	s	750
tctcccagcgcgcgccat	s	751
tctcccagcgggcgccat	s	752
tctcccagcgtagcgccat	s	753
tctcccagcgtagcgccat	s	754
tctcccagcgtagcgccat	s	755
tctcccagcgtagcgccat	o	756
tctcccagcgtagcgccatat	sos	757
tctcccagcgtagcgccatttt	sos	758
tctcccagcgtagcgtagcgccat	s	759
tctcccagcgtagcggttatat	sos	760
tctcccagcgtagcggtttt	s	761
tctcccagcgtagcgccatat	sos	762
tctcccagcgtagcgccat	s	763

(表4のフグキ(4))

配列	番号	配列番号
tctcccgacgtgcgccat	S	764
tctcccgctcgtgcgccat	S	765
tctccctgcgtgcgccatat	SOS	766
tctcctagcgtgcgccatat	SOS	767
tctgacgtcatctgacgttggtgacgtct	O	768
tctgctgcgtgcgccatat	SOS	769
tcttcgaa	O	770
tcttcgatgctaaaggacgtcacattgcacaatcttaataaggt	O	771
tctttattagtgactcagcacttgga	O	772
tcztgacgttgaagt	O	773
tgaacgtt	O	774
tgcaatgtgacgtccttttagcat	O	775
tgagggaagtcgggttttccccaaccccc	O	776
tgcatcagctct	S	777
tgcatcagctct	SOS	778
tgcatccccaggccaccat	S	779
tgcatgccgtacacagctct	SOS	780
tgcatgccgtacacagctct	S	781
tgcatgccgtacacagctct	O	782
tgcatgccgtgcattccgtacacagctct	S	783
tgccaagtgtgtgagtcactaataaaga	O	784
tgcccaaaggagaaaattgtttcatacag	O	785
tgcgctct	S	786
tgctagctgtgcctgtacct		787
tgctagctgtgcctgtacct	S	788
tgctgcttcccccccccccc	O	789
tgctgcttcccccccccccc	S	790
tgctgcttttgtgcttttgtgctt	O	791
tgctgcttttgtgcttttgtgctt	S	792
tgaccttccat		793
tgaccttctatgtcggctc		794
tgagggtgagggtggggccagagcgggtggggctgattggaa	O	795
tgagggtccacccagatcggag	O	796
tggttacgggtctgtcccatg		797
tgatctctctgaaggact	O	798
gtccagccgaggggaccat		799
gtcccatgtttttagaagc		800
gtcggtgtcggt	S	801
gtcggtgtcggtgtcggtgtcggt	S	802
gtcggtgtcggtgtcggt	S	803
ttaacgggtggtagcggattggtc	O	804
ttaacgtt	O	805
ttaagaccaataaccgctaccaccg	O	806
ttaggacaaggcttagggtg		807
ttagggttaggggttaggggt	S2	808
ttcagttgtcttgtgcttagctaa	O	809
ttcatgccttgcaaatggcg		810
ttccaatcagccccaccgctctggccccaccctcacctcca	O	811
ttccatgctgttccggctgg		812
ttccatgtcgggtcctgat	SOS	813
ttccgccgaatggcctcaggatggtag		814
ttccgctttatctgagaaccatct		815
ttcctctctgcaagagact	O	816
ttcgggcggactcctccatt	SOS	817
ttcgggcggactcctccatt	O	818

(表4のつづき⑤)

配列	骨格	配列番号
ttcgtcgttttgcgttttgcgtt	s	819
ttctgtgtctgttgctgggtccgctttatctgagaac		820
ttgaaactgaggtgggac		821
ttgccccatatttagaaac		822
ttgggggggggtt	s	823
ttgtactctccatgatgggtt		824
tttaccttttataaacataactaaaacaaa	o	825
tttgaatcctcagcgggtctccagtggc	o	826
tttgaattcaggactggtgaggttgag	o	827
tttgaattccgtgtacagaagcgagaagc	o	828
tttgagaacgctggaccttc	sos	829
tttgccggccgctagacttaacctgagagata	o	830
tttggggccacgagagacagagacacttc	o	831
tttggggccgcttctcgttctgtacacg	o	832
ttttctagagaggtgcacaatgctctgg	o	833
tttttgggggggggttttt	o	834
ttttttttttttttttf	o	835
ttttttttttttttttf	so	836
ttttttttttttttttttt	s	837
ttttttttttttttttttt	s	838
ttttttttttttttttttt	o	839
ttttttttttttttttttt	s	840
ttttttttttttttttttt	s	841
ttttttttttttttttttt	s	842
tzaacgtt	o	843
tzgtcgttccccccccccc	o	844
tzgtcgttttgcgttttgcgtt	o	845
tzgtggttccccccccccc	o	846
tzgtzgttttgtzgttttgtzgtt	o	847
tzgtzgttttgtzgttttgtzgtt	s	848

【0142】

表4の配列に関して、a、c、t、およびg以外の文字記号は、以下の通りに定義される：「b」は、単一でオリゴヌクレオチドの5'末端または3'末端に列挙される場合、オリゴヌクレオチドの末端に付着したビオチン部分を示す；「d」は、a、g、またはtを表す；「f」は、オリゴヌクレオチドの5'末端または3'末端に付着したフルオレセインイソチオシアネート(FITC)部分を表す；「h」は、a、c、またはtを表す；「i」は、イノシンを表す；「n」は、任意のヌクレオチドを表す；「z」は、5-メチルシトシンを表す。

【0143】

また、表4の骨格に関して、記号は、以下の通りに定義される：「o」は、ホスホジエステルを表す；「os」は、5'末端にホスホジエステルを有するホスホロチオネートキメラおよびホスホジエステルキメラを表す；「os2」は、5'末端にホスホジエステルを有するホスホロジチオネートキメラおよびホスホジ

エステルキメラを表す；「p - エトキシ」は、p - エトキシ骨格を表す（例えば、米国特許第6,015,886号を参照のこと）；「po」は、ホスホジエステルを表す；「s」は、ホスホロチオネートを表す；「s2」は、ホスホロジチオネートを表す；「s2o」は、3'末端にホスホジエステルを有するホスホロジチオネートキメラおよびホスホジエステルキメラを表す；「so」は、3'末端にホスホジエステルを有するホスホロチオネートキメラおよびホスホジエステルキメラを表す；そして「sos」は、5'末端および3'末端にホスホロチオネートを有するキメラのホスホロチオネート / ホスホジエステルを表す。

【0144】

核酸は、有効量で送達される。免疫刺激核酸の用語「有効量」は、所望の生物学的効果を実現するのに必要または十分な量をいう。例えば、免疫刺激核酸の有効量は、免疫系の活性化を引き起こすのに必要な量であり得る。本発明のいくつかの局面に従って、有効量は、一定量の免疫刺激核酸および一定量の抗体が、組み合わされるかまたは同時投与される場合に、癌の予防または処置を生じる量である。いくつかの実施形態において、相乗的な効果が観察される。相乗的な量は、免疫刺激核酸および抗体単独のいずれかの個々の効果の合計よりも大きい抗癌反応を生じる量である。例えば、免疫刺激核酸および抗体の相乗的組み合わせは、別々に各々の成分（すなわち、核酸および抗体）を使用して得られ得る生物学的効果の組み合わせよりも大きい生物学的効果を提供する。生物学的効果は、癌から生じる症状の軽減および / または完全な除去であり得る。別の実施形態において、生物学的効果は、例えば、腫瘍の非存在または癌細胞を含まない生検もしくは血液標本により証明される、癌の完全な抑止である。

【0145】

癌を処置するため、または癌を発症する危険の減少において必要な免疫刺激核酸の有効量は、免疫刺激核酸の配列、核酸の骨格構成、および核酸の送達様式に非常に依存し得る。特定の適用のための有効量はまた、処置される癌、投与される特定の免疫刺激核酸（例えば、核酸における免疫刺激モチーフの性質、数または位置）、被験体のサイズ、または疾患もしくは状態の重篤度のような要因に非常に依存して変化し得る。当業者は、過度の実験を必要とすることなく、有効量

の特定の免疫刺激核酸および抗体の組み合わせを経験的に決定し得る。本明細書中に提供される教示と組み合わせて、種々の活性化化合物の中で選択することによって、そして効力、相対的なバイオアベイラビリティ、患者体重、有害な副作用の重篤度および好ましい投与様式のような因子を検討することによって、実質的な毒性を引き起こさずかつ特定の被験体を処置するのに全体的に有効である、有効な予防的または治療的な処置レジメンは、計画され得る。

【0146】

癌治療の治療用量は、癌の処置に関する医学の分野で周知である。これらの投薬は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、1990年；ならびに癌の処置のための手引きとして医学専門職によって信頼される多数の他の医学文献のような参考文献において広範に記載されている。免疫刺激核酸の治療投薬量はまた当該分野で記載されており、そして被験体における治療投薬量を同定するための方法は、本明細書中により詳細に記載されている。

【0147】

本明細書中に記載される化合物の被験体用量は、代表的に、投与当り約0.1 μg ~ 10 mgで変化し、これは、適用に依存して、毎日、毎週、または毎月およびその間の任意の他の時間量で与えられ得る。より代表的には、粘膜用量または局所的用量は、数時間、数日または数週間間隔を空ける2 ~ 4回の投与で、投与当り約10 μg ~ 5 mg、そして最も代表的には約100 μg ~ 1 mgで変化する。より代表的には、免疫刺激用量は、毎日または毎週の投与で、投与当り1 μg ~ 10 mg、そして最も代表的には、10 μg ~ 1 mgで変化する。非経口送達について本明細書中で記載される化合物の被験体用量（ここで、化合物は、別の治療剤なしで送達される）は、代表的に、有効な粘膜用量よりも、または免疫刺激剤適用について、5 ~ 10,000倍高く、そしてより代表的には、10 ~ 1,000倍高く、そして最も代表的には20 ~ 100倍高い。より代表的には、これらの目的のための非経口用量は、数時間、数日または数週間の間隔を空ける2 ~ 4回の投与で、投与当り約10 μg ~ 5 mg、そして最も代表的には、約100 μg ~ 1 mgで変化する。しかし、いくつかの実施形態において、これ

らの目的のための非経口用量は、上記の代表的な用量より5～10,000倍高い範囲で使用され得る。

【0148】

本明細書中に記載される任意の化合物について、治療有効量は、動物モデル（例えば、本明細書中に記載される動物モデル）から最初に決定され得る。治療有効量はまた、ヒトにおいて試験されたCpG核酸について（ヒト臨床試験が開始され、そして結果は公に広められた）そして同様な薬理学的活性を示すことが公知の化合物についてのヒトデータから決定され得る。より高い用量は、上記のように、非経口投与のために必要とされ得る。適用された用量は、相対的なバイオアベイラビリティおよび投与された化合物の効力に依存して調整され得る。上記の方法および当業者に周知の他の方法に基づいて、最大の効力を得るための用量を調整することは、当業者の能力の十分に範囲内である。

【0149】

本発明の処方物は、薬学的に受容可能な溶液で投与され、これは、慣用的に、薬学的に受容可能な濃度の塩、緩衝剤、防腐剤、適合性キャリア、アジュバント、および必要に応じて他の治療成分を含み得る。

【0150】

治療における使用のために、有効量の核酸は、核酸を被験体に送達する任意の様式によって被験体に送達され得る。本発明の薬学的組成物を「投与すること」は、当業者に公知の任意の方法によって達成され得る。投与のいくつかの経路としては、経口、鼻腔内、気管内、吸入、眼内、膺、直腸、非経口（例えば、筋肉内、皮内、静脈内または皮下注入）および直接的注入が挙げられるがこれらに限定されない。

【0151】

経口投与については、化合物（すなわち、核酸および抗体）は、いずれの薬学的キャリアとも組み合わせず単独で送達され得るか、または当該分野で周知の薬学的に受容可能なキャリアと活性化合物を組み合わせることによって容易に処方され得る。用語「薬学的に受容可能なキャリア」は、ヒトまたは他の脊椎動物への投与に適切である、1つ以上の適合性の固体または液体の充填剤または希釈剤

またはカプセル化物質を意味する。用語「キャリア」は、活性成分が適用を容易にするために組み合わされた、天然または合成の、有機成分または無機成分を意味する。薬学的組成物の成分はまた、所望の薬学的効率を実質的に損なう相互作用が存在しないような様式で、本発明の化合物と互いに混合され得る。

【0152】

このようなキャリアは、処置される被験体による経口の消化のために、本発明の化合物が、錠剤、丸剤、糖剤、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして処方されることを可能にする。経口用途のための薬学的調製物は、固体賦形剤として得られ得、所望であれば、錠剤または糖剤のコアを得るために、適切な補助剤を添加した後、必要に応じて、得られた混合物を粉碎し、そして顆粒の混合物を処理する。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖のような充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、イネデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、ガムトラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン(PVP)のようなセルロース調製物である。所望の場合、架橋ポリビニルピロリドン、アガー、またはアルギニン酸もしくはそれらの塩(アルギニン酸ナトリウムのような)のような崩壊剤が添加され得る。必要に応じて、経口処方物もまた、内部の酸性状態を中和するための生理食塩水または緩衝液中で処方され得る。

【0153】

糖剤コアは、適切なコーティングと共に提供され得る。この目的のために、濃縮された糖溶液が使用され得、これは、必要に応じて、ガムアラビン(arabic)、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポール(carbopol)ゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る。染料または色素は、同定のために、または異なる組み合わせの活性化合物用量を特徴付けるために、錠剤または糖剤のコーティングに添加され得る。

【0154】

経口的に使用され得る薬学的調製物としては、ゼラチンから作製された押し込み適合 (push-fit) カプセル、ならびにゼラチンから作製された軟質の密封されたカプセルおよび可塑剤 (例えば、グリセロールまたはソルビトール) が挙げられる。押し込み適合カプセルは、ラクトースのような充填剤、デンプンのような結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、および必要に応じて安定化剤との混合物中に活性成分を含み得る。軟質カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールのような適切な液体中に溶解または懸濁され得る。さらに、安定化剤が添加され得る。経口投与のために処方される微粒子もまた使用され得る。このような微粒子は、当該分野で十分に規定されている。経口投与のための全ての処方物は、このような投与のために適切な投薬量であるべきである。

【0155】

頬側投与については、組成物は、従来の様式で処方される錠剤または菓子錠剤の形態を取り得る。

【0156】

吸入による投与については、本発明に従う使用のための化合物は、適切な噴霧剤 (例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体) を使用して、加圧パックまたは噴霧器から、エアロゾル噴霧の形態で簡便に送達され得る。加圧エアロゾルの場合では、投薬単位は、定量 (metered amount) を送達するための弁を提供することによって決定され得る。化合物の粉末混合物およびラクトースまたはデンプンのような適切な粉末基剤を含む、例えば、吸入器または注入器における使用のためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジが、処方され得る。

【0157】

化合物は、全身的に送達されることが所望される場合、注射による (例えば、ボラス注射または連続注入による) 非経口投与のために処方され得る。注射のための処方物は、単位投薬形態中 (例えば、アンプル中または多用量容器) に、添加された保存料と共に存在し得る。これらの組成物は、油性ビヒクルまたは水

性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形態を取り得、そして処方剤（例えば、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤）を含み得る。

【0158】

非経口投与のための薬学的処方物としては、水可溶形態の活性化合物の水溶液が挙げられる。さらに、活性成分の懸濁液は、適切な油性の注射懸濁液として調製され得る。適切な脂肪親和性の溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油（例えば、ゴマ油）または合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリド）あるいはリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘性を増大させる物質（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストラン）を含み得る。必要に応じて、この懸濁液はまた、高度に濃縮された溶液の調製を可能にするために、化合物の溶解性を増大させる適切な安定化剤または薬剤を含み得る。

【0159】

あるいは、活性化合物は、使用の前に、適切なビヒクル（例えば、発熱物質をふくまない滅菌水）との構成のための粉末形態であり得る。

【0160】

化合物はまた、坐剤または滞留浣腸剤のような、直腸用組成物または腔用組成物（例えば、カカオ脂または他のグリセリドのような従来の坐剤基剤を含む）で処方され得る。

【0161】

以前に記載された処方物に加えて、これらの化合物もまた、貯蔵調製物として処方され得る。長く作用するこのような処方物は、適切なポリマー材料もしくは疎水性材料（例えば、受容可能な油中の乳濁液として）またはイオン交換樹脂と共に、あるいは難溶性（sparingly soluble）誘導体（例えば、難溶性塩）として処方され得る。

【0162】

これらの薬学的処方物はまた、適切な固相またはゲル相のキャリアまたは賦形剤を含み得る。これらのキャリアまたは賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポ

リエチレングリコールのようなポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0163】

適切な液体または固体の薬学的調製物形態は、例えば、吸入のための水溶液もしくは生理食塩水溶液であるか、マイクロカプセル化されるか、コクレートに包含されるか (encapsulated)、微細金粒子上に被覆されるか、リポソーム中に含まれるか、噴霧されるか、エアロゾルであるか、皮膚への移植のためのペレットであるか、または皮膚中に入れられるようにとがった物体に乾燥されるかである。この薬学的組成物としてはまた、顆粒、粉末、錠剤、被覆された錠剤、(マイクロ)カプセル、坐剤、シロップ、乳濁液、懸濁液、クリーム、ドロップまたは活性化合物の遅延性の放出を伴う調製物が挙げられ、これらの調製物において、賦形剤、ならびに添加剤および/または補助剤(例えば、崩壊剤、結合剤、被覆剤、膨張剤、潤滑剤、香料、甘味剤または可溶化剤)は、上記のように習慣的に使用される。この薬学的組成物は、種々の薬物送達システムにおける使用のために適切である。薬物送達のための本発明の方法の簡単な総説については、本明細書中で参考として援用される、Langer R、Science 249:1527-33(1990)を参照のこと。

【0164】

核酸および/または抗体は、それ自体で(ニートで)投与され得るか、または薬学的に受容可能な塩形態で投与され得る。医薬において使用される場合、この塩は、薬学的に受容可能であるべきだが、薬学的に受容可能でない塩は、薬学的に受容可能な塩を調製するために、好都合に使用され得る。このような塩としては、以下の酸から調製されるものが挙げられるが、これらに限定されない:塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、蟻酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸。また、このような塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩(例えば、カルボン酸基のナトリウム塩、カリウム塩、またはカルシウム塩)として調製され得る。

【0165】

適切な緩衝剤としては、以下が挙げられる：酢酸および塩（1～2% w/v）；クエン酸および塩（1～3% w/v）；ホウ酸および塩（0.5～2.5% w/v）；ならびにリン酸および塩（0.8～2% w/v）。適切な保存剤としては、以下が挙げられる：塩化ベンザルコニウム（0.003～0.03% w/v）；クロロブタノール（0.3～0.9% w/v）；パラベン（0.01～0.25% w/v）；およびチメロサル（0.004～0.02% w/v）。

【0166】

本発明において有用な核酸または他の治療剤は、さらなる抗体との混合物で送達され得る。混合物は、核酸に加えて、いくつかの抗体からなり得る。

【0167】

種々の投与経路が利用可能である。選択される特定の様式は、もちろん、選択される核酸または抗体、処置される特定の状態および治療的効力のために必要な投薬量に依存する。本発明の方法は、一般的に言えば、医学的に受容可能な投与の任意の様式を使用して実行され得、この任意の様式は、臨床的に受容できない悪影響を引き起こさずに免疫応答の効果的なレベルを提供する任意の様式を意味する。好ましい投与様式は、上記で考察される。

【0168】

この組成物は、単位投薬形態で好都合に提供され得、そして薬学の分野で周知な任意の方法によって調製され得る。全ての方法は、化合物を1以上の付属的な成分を構成するキャリアと混合する工程を包含する。一般に、これらの組成物は、化合物を液体キャリア、微細に分割された固体キャリア、またはこれら両方に均一かつ密接に混合し、次いで、必要な場合、生成物を成形することによって調製される。液体用量単位は、バイアルまたはアンプルである。固体用量単位は、錠剤、カプセルおよび坐剤である。

【0169】

他の送達システムとしては、時限型放出（time-release）、遅延型放出（delayed release）または徐放性（sustained release）送達システムが挙げられる。このようなシステムは、化合物の反復投与を回避し得、被験体および医師の簡便性を増大させる。多くの型の放

出型送達システムが利用可能であり、そして当業者に公知である。これらとしては、ポリマーベースのシステム（例えば、ポリ（ラクチド-グリコリド）、コポリオキサラート（copolyoxalate）、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸およびポリ酸無水物）が挙げられる。薬物を含む前記のポリマーのマイクロカプセルは、例えば、米国特許第5,075,109号に記載される。送達システムとしてはまた、以下の非ポリマーシステムが挙げられる：ステロール（例えば、コレステロール、コレステロールエステル）および脂肪酸または中性脂肪（例えば、モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド）を含む脂質；ヒドロゲル放出システム；シラスティック（sylistic）システム；ペプチドベースのシステム；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用する圧縮錠剤；部分的に融合した移植片など。特定の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：（a）米国特許第4,452,775号、同第4,675,189号、および同第5,736,152号に記載されるような、本発明の薬剤がマトリックス内の形態で含まれる、侵食性のシステム、ならびに（b）米国特許第3,854,480号、同第5,133,974号および同第5,407,686号に記載されるような、活性成分がポリマーから制御された速度で浸透する拡散性システム。さらに、ポンプベースのハードウェア送達システムが使用され得、このうちいくつかは、移植のために適合される。

【0170】

核酸は、被験体に直接投与され得るか、または薬学的に受容可能なキャリアもしくは送達ビヒクルと共に投与され得る。核酸および必要に応じて他の治療剤は、単独で（例えば、生理食塩水または緩衝液中に）か、または当該分野で公知の任意の送達ビヒクルを使用して投与され得る。1つの型の送達ビヒクルは、本明細書中で、核酸送達複合体といわれる。「核酸送達複合体」は、標的化手段（例えば、標的細胞に対するより高い結合親和性（例えば、樹状細胞表面および/または標的細胞による細胞取り込みの増大）を生じる分子）と会合する（例えば、イオンのまたは共有結合的に結合するか、あるいはこれの中にカプセル化される）核酸分子を意味する。核酸送達複合体の例としては、以下と会合する核酸が

挙げられる：ステロール（例えば、コレステロール）、脂質（例えば、カチオン性脂質、ピロゾームまたはリポソーム）、または標的細胞特異的結合剤（例えば、標的細胞特異的レセプターによって認識されるリガンド）。好ましい複合体は、標的細胞による内部移行の前に有意な未結合を減少させるために、インビボで十分安定であり得る。しかし、この複合体は、細胞内の適切な条件下で切断可能であり得、その結果、この核酸は、機能的な形態で放出され得る。

【0171】

この核酸は、上記のような非侵襲性的方法によって送達され得る。化合物の非侵襲性的送達は、子供、老人、動物および成人までもの処置のために所望され、そしてまた、針刺しの創傷の危険性を回避するために所望される。化合物を粘膜表面に送達するための送達ビヒクルが記載されており、そして以下を含むがこれらに限定されない：コクレエート (cochleate) (Gould - Fogeriteら、1994、1996)；エマルソーム (emulsome) (Vancottら、1998、Lowellら、1997)；ISCOM (Mowatら、1993、Carlssonら、1991、Huら、1998、Moreinら、1999)；リポソーム (Childersら、1999、Michalekら、1989、1992、de Haan、1995a、1995b)；生きた細菌ベクター（例えば、*Salmonella*、*Escherichia coli*、*Bacillus Calmette - Guerin*、*Shigella*、*Lactobacillus*) (Honeら、1996、Pouwellsら、1998、Chatfieldら、1993、Stoverら、1991、Nugentら、1998)；生きたウイルスベクター（例えば、ワクシニア、アデノウイルス、単純ヘルペス) (Gallichanら、1993、1995、Mossら、1996、Nugentら、1998、Flexnerら、1988、Morrowら、1999)；マイクロスフィア (Guptaら、1998、Jonesら、1996、Malloyら、1994、Mooreら、1995、O'Haganら、1994、Eldridgeら、1989)；核酸ワクチン (Fynanら、1993、Kuklinら、1997、Sasakiら、1998、Okadaら、1997、Ishiiら、1997)；ポリマー

(例えば、カルボキシメチルセルロース、キトサン) (Hamajimaら、1998、Jabbal-Gillら、1998) ; ポリマーリング (Wyattら、1998) ; プロテオソーム (Vancottら、1998、Lowellら、1988、1996、1997) ; フッ化ナトリウム (Hashiら、1998) ; トランスジェニック植物 (Tacketら、1998、Masonら、1998、Haqら、1995) ; ビロゾーム (Gluckら、1992、Meingiardiら、1995、Cryzら、1998) ; ウイルス様粒子 (Jiangら、1999、Leiblら、1998)。

【0172】

本発明はまた、キットを含む。このキットは、一般に、活性薬剤を収容する複数の容器および本発明の方法を実行するための説明書を有するパッケージを含む。活性薬剤としては、免疫刺激核酸、抗体 (例えば、細胞表面抗原に特異的な抗体) および抗癌治療剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0173】

以下の実施例は、本発明の実行の特定の例を説明するために提供され、そして本発明をこれらの実施例に限定するとは解釈されない。当業者に明らかなように、本発明は、種々の組成物および方法における適用を見出す。

【0174】

(実施例)

(導入)

健康なB細胞とT細胞との間の広範囲なクロストークが存在する。悪性B細胞もまた、T細胞と連絡するという証拠が存在する。しかし、悪性細胞は、多くの点 (正常なシグナルに応答してアポトーシスを受ける傾向の減少、種々の表面マーカーの発現の変更、および有効な抗原提示細胞として機能する能力の変更を含む) で、正常な対応物とは異なるようである。Langneaux Lら、Blood 91:2387-96 (1998) ; Gordon Jら、Leukemia 7 補遺2:S5-9 (1993) ; Gordon Jら、Adv Exp Med Biol 406:139-44 (1996) ; Chaperot Lら、Exp Hematol 27:479-88 (1999)。免疫

治療アプローチは、最近、B細胞悪性疾患のいくつかのサブタイプの本発明者らの治療の一部になっている。B細胞悪性疾患の改善された免疫治療は、この疾患の細胞性免疫学の増大する理解に基づいて設計される必要がある。Schultze JLら、J Mol Med 77:322-32(1999)。

【0175】

種々の細胞レセプターおよび抗原は、B細胞悪性疾患の増殖、分化およびアポトーシスに關与する。種々の抗原に対する抗体またはリガンド(CD20、表面免疫グロブリン、MHC II、CD80、CD86およびCD40を含む)は、増殖阻害またはアポトーシスまでも引き起こし得る。Maloney DG、Semin Oncol 26:74-8(1999); McLaughlin Pら、Semin Oncol 26:79-87(1999); Shan Dら、Blood 91:1644-52(1998); Coiffier Bら、Blood 92:1927-32(1998); McLaughlin Pら、Oncology(Huntingt) 12:1763-70、1775-7(1998); Tutt ALら、J Immunol 161:3176-85(1998); Funakoshi Sら、Blood 83:2787-94(1994); Mayumi Mら、J Allergy Clin Immunol 98:S238-47(1996); Higaki Yら、Immunol Cell Biol 72:205-14(1994); Elsassser Dら、Blood 87:3803-12(1996); Link BKら、Blood 81:3343-9(1993); Link BKら、Int J Cancer 77:251-6(1998)。抗体依存性細胞性細胞傷害性(ADCC)の、抗B細胞抗原によって媒介される膜貫通シグナル伝達に対する相対的な寄与は、いまだ明らかでない。本研究において、本発明者らは、CpG-DNAが、異なる型のB細胞悪性疾患(小胞状B細胞リンパ腫およびB-CLLを含む)の表現型、アポトーシスおよび増殖にどのように影響するかを試験した。

【0176】

(材料および方法)

(細胞培養)新鮮なリンパ節サンプルを、手術室から獲得し、そして無菌的な条件下でメスで切り刻んだ。得られた懸濁物を、続いて、ナイロンメッシュスクリーン、 $150\mu\text{m}$ メッシュのスクリーンおよび $60\mu\text{m}$ メッシュのスクリーンを含む滅菌篩 - 組織グライNDERを通過させた。あるいは、単核細胞を、末梢血または胸膜液から記載のように獲得した。Hartmann Gら、J Pharmacol Exp Ther 285:920-8(1998)。赤血球を、標準的な手順に従って、5mlのACK溶解緩衝液中に細胞を再懸濁することによって除去した。細胞をゆっくりと凍結させ、そして液体窒素中で保存した。分析のために、細胞を解凍し、そして10%(v/v)熱不活化(56℃、1時間)FCS(Hyclone、Logan、UT)、1.5mM L-グルタミン(全てGibco BRL、Grand Island、NYから)中に再懸濁し、そして以下に示されるようなODNの存在下で96ウェルのプレート(1×10^6 細胞/ml)上でインキュベートした。いくつかのサンプルについて利用可能な細胞の数の限定に起因して、全てのサンプルについて全てのアッセイが実行されたわけではない。

【0177】

(オリゴヌクレオチド)ヌクレアーゼ耐性ホスホロチオエート改変オリゴデオキシヌクレオチド(ODN)を、Operon Technologies(Alameda、CA)およびHybridon Specialty Products(Milford、MA)から購入した。配列は以下であった:CpG ODN 2006:5'-TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTTT-3'(配列番号729)およびコントロールODN 2017:5'-CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC-3'(配列番号168)。ODNを、発熱物質を含まない試薬を使用して、TE(10mM Tris-HCl、1mM EDTA、pH8.0)中に希釈した。ODNを、 $5\mu\text{g/ml}$ の最終濃度で添加した。

【0178】

(フローサイトメトリー)細胞を洗浄し、そして氷冷PBSまたはAnnexin V結合緩衝液(10mM HEPES/NaOH、140mM NaCl

、2.5 mM CaCl_2 、pH 7.4) 中に再懸濁した。マウスまたはヒトの血清を、抗体の非特異的な結合をブロックするために添加した(最終濃度1%)。表面抗原染色を、記載のように実行した。Hartmann Gら、J Pharmacol Exp Ther 285:920-8(1998)。簡潔には、1サンプル当たり 1×10^5 の細胞を、示されたようなCyChrome標識した抗CD19抗体およびFITC標識またはPE標識した抗体を用いて、氷上で20分間染色した。次いで、これらを洗浄し、そしてフローサイトメトリーで分析した。CD40に対するモノクローナル抗体(5C3)、CD69に対するモノクローナル抗体(FN50)、CD80に対するモノクローナル抗体(L307.4)、CD86に対するモノクローナル抗体(IT2.2)、CD54に対するモノクローナル抗体(HA58)、MHC Iに対するモノクローナル抗体(G46-2.6)およびMHC IIに対するモノクローナル抗体(TU39)ならびにアイソタイプコントロール(IgG1、MOPC-21およびIgG2a、G155-178)を、PharMingen、San Diego、CAから購入した。FITC標識したポリクローナル抗ヒトIgを、Southern Biotech、Birmingham、ALから購入した。種々のHLA-DRに対するモノクローナルヒト化抗体である1D10を、以前に記載のように本発明者らの研究室で産生した。Link BLら、Blood 81:3343-9(1993)。モノクローナルヒト化抗CD20抗体であるC2B8を、IDEC Pharmaceuticals、San Diego、CAから購入した。1D10およびC2B8を、標準的なプロトコールに従って、FITCで標識した。分析ゲートを、FSC/SSC特徴およびAnnexin V染色に従って同定された生存細胞に対してセットした(分析ゲート内に97%より多い生存細胞)。スペクトルの重なりを、適切な補正によって較正した。1サンプル当たり 1×10^4 細胞からのフローサイトメトリーデータを、FACSscan(Beckton Dickinson Immunocytometry Systems、San Jose、CA)で獲得した。データを、コンピュータプログラムFlowJo(バージョン2.5.1、Tree Star, Inc.、Stanford、CA)を使用して分析した。

【0179】

(CFSE染色) CFSE 5 - (および6 -) カルボキシフロオレセインジアセテートスクシンイミジルエステル、Molecular Probes、USAは、細胞分裂の際に娘細胞間で均等に分割されるフルオレセイン誘導細胞内蛍光標識である。CFSEによる細胞の染色は、混合された細胞懸濁物中の増殖細胞の定量および免疫表現型分類 (immunophenotyping) の両方を可能にする。オリゴヌクレオチド分解産物とチミジン取り込み (標準的な増殖アッセイ) との間の障害は、この方法の使用によって回避される。この技術は、以前に詳細に記載されている。Lyons ABら、J Immunol Methods 171:131-7 (1994)。簡潔には、細胞をPBSで2回洗浄し、1 μ Mの最終濃度でCFSEを含むPBS中に再懸濁し (1×10^7 細胞/ml)、そして37℃で10分間インキュベートした。細胞を、PBSで3回洗浄した。

【0180】

(TUNELアッセイ) Liら (Li Xら、Exp Cell Res 222:28-37 (1996)) によって記載されるアッセイの改変に基づく二色DNA鎖切断 (break) 標識アッセイを使用して、CpG ODNに応答するB細胞増殖を評価した。このアッセイは、BrdU標識細胞におけるDNA鎖切断の誘導の前および後の、末端トランスフェラーゼ媒介性のdUTPニック末端標識 (TUNEL) を含んだ。簡潔には、細胞を、ODNありまたはなしで3日間培養した。次いで、これらを、10 μ M BrdU中で16時間インキュベートし、そしてサイトスピンによってスライド上に配置した。次いで、細胞を、1%パラホルムアルデヒド含有PBS中に15分間置き、次に70%エタノール中に20分間置いた。アポトーシス細胞を示すDNA開裂を、FITC-dUTP (Boehringer-Mannheim) を用いて、ニック鎖の3' - DNA末端を標識することによって検出した。ジデオキシ-dUTPの使用は、その後の工程において3'末端のさらなる伸長を防止した。次いで、スライドを、UV透過照明器上の両端で2mmの支持体に表を下にして配置し、そして5分間曝露させた。BrdU取り込み (すなわち、増殖細胞) 部位での光分解によ

って誘導された新たなDNA鎖切断を、テトラメチルローダミン-dUTP (TMR-dUTP、Boehringer-Mannheim)を使用する第二のTUNEL標識によって検出した。両方のTUNEL染色工程は、カバーガラスの下で、50 μ lのTdT混合物(34 μ lの蒸留水、10 μ lの5 $\times$ TdT緩衝液、5 μ lの25mM 塩化コバルト、12.5単位の末端トランスフェラーゼおよび0.5nmolの蛍光色素結合体化dUTP)(Boehringer-Mannheim)中で、加湿チャンバにおいて37 $^{\circ}$ Cで1時間、スライドをインキュベートする工程を包含した。次いで、このスライドを、蒸留水の5回の迅速な交換によって洗浄し、続いて室温で30%のホルムアミドを含む2 $\times$ SSCでの各々5分間の3回の交換によって洗浄した。第二のTUNEL標識工程の後、細胞をCD19について対比染色し、そしてまた血球分化についてWright溶液で染色し、そしてDAPI対比染色を含むVectashield媒体中(Vector Laboratories、Burlingame、CA)に据え付けた。細胞の形態および染色を、光学顕微鏡および蛍光顕微鏡の両方を使用して評価した。アポトーシス細胞を、緑色蛍光(FITC標識)によって同定し、そして増殖細胞を赤色蛍光(TMR標識)によって同定した。アポトーシス細胞および増殖細胞の割合を、細胞がODNで処理されたか否かを隠された3人の観察者が、1サンプル当たり少なくとも200細胞を計数することによって、決定した。平均および標準誤差を、これらの3つの読み取りに基づいて各サンプルについて決定した。

【0181】

(実施例1：免疫刺激核酸は、悪性B細胞での形態学的変化および表現型変化を誘導する)

我々の先の研究は、増大した細胞の大きさ(FSC)および粒度(SSC)でのCpG ODNの結果によって、未処置のヒトB細胞の活性化を証明した。Hartmann Gら、J Immunol 164:944-53(2000)。それゆえ、我々は、このような変化が悪性B細胞においても生じるか否かを最初に決定した。原発性悪性B細胞を、種々の型のB細胞悪性疾患を有する患者のリンパ節の生検、末梢血、または胸膜液から得た。さらに、良性の反応性濾胞過

形成を有する患者のリンパ節由来の細胞を検討した。総計で9つの試料を評価した(表5を参照のこと)。細胞を、CpG ODN 2006 (5 μ g/ml)またはコントロールODN 2017を含む培地中で、72時間インキュベートした。FSCおよびSSCを、CD19+生存細胞をゲーティングすることにより試験した(図1)。コントロールODN 2017または培地単独と比較した場合に、CpG ODN 2006に応じた種々の程度のFSCおよびSSCの変化を記録した。匹敵する変化は、良性の反応性濾胞過形成を有する患者由来の細胞では検出されなかった。

【0182】

図1は、CpG ODN刺激に関する辺縁層リンパ腫細胞の形態学的変化を示す。辺縁層リンパ腫細胞を有する患者由来の悪性B細胞を、5 μ g/mlのODNなし(AおよびD)、コントロールODN(BおよびE)またはCpG ODN(CおよびF)を用いて72時間刺激し、そしてフローサイトメトリーによって分析した。A、B、およびCは、FSC(X軸)対SSC(Y軸)を示す。D、E、およびFはCD19の発現(X軸)対SSC(Y軸)を示し、他の白血球の亜集団由来のB細胞の分離を可能にする。CpG ODNを用いる刺激に関して、B細胞は右上に移動し、粒度および大きさの増大を示した。刺激なしまたは非CpG ODNによる刺激では、変化は検出できなかった。

【0183】

CD20、CD40、CD69、CD80、CD86、表面Ig、CD54、MHC I、MHC II、およびHLA-DR改変体抗原(moAb 1D10)の発現を、生存CD19+細胞に関して、CpG ODNとともに72時間インキュベートした後、試験した。これらのマーカーのそれぞれは、コントロールODN 2017と比較したCpG ODN 2006に応じて変動範囲をアップレギュレートした(図2、図3)。

【0184】

図2は、CpG ODN処置の際の辺縁層リンパ腫細胞上での表面抗原の発現を示す。辺縁層リンパ腫細胞を有する患者由来の悪性B細胞上の表面抗原の発現のフローサイトメトリー分析を、CpG ODNまたは非CpG ODNのいず

れかの $5 \mu\text{g} / \text{ml}$ を用いた刺激の72時間後で実行した。CpG ODNを用いる刺激に関して、試験した全マーカーの中央の吸光強度は右に移動し、これは、表面発現の増強を示す。細い曲線は、培地単独とのインキュベーション、点線の曲線はコントロールODNとのインキュベーション、太い曲線はCpG ODNとのインキュベーションを示す。

【0185】

図3は、異なったB細胞悪性疾患を呈する初代細胞およびCpG ODN処置の際の良性の濾胞過形成の細胞上での、表面抗原の発現を示す。異なったB細胞悪性疾患を有する患者由来のリンパ節の生検、末梢血、または胸膜液に由来する細胞を、培地単独、コントロールODNまたはCpG ODNのいずれかとともに72時間インキュベートした。各パネルは、1つの実験を示す。

【0186】

CD20は、試験した全試料において種々の程度に発現した。周知のように、他の組織学のB細胞悪性疾患と比較した場合に、ベースラインのCD20の発現は、B-CLL試料においてより低かった。コントロールODN2017ではなく、CpG ODN2006は、B-CLLおよび両方の辺縁層リンパ腫におけるCD20の発現を増強した。他のリンパ腫試料でのアップレギュレーションは、全く検出されないか、またはほとんど検出されなかった。反応性濾胞過形成から誘導した非悪性CD19+細胞は、CpGに応じてCD20の発現が減少した(図3)。このデータは、CD20およびCD40のベースラインの発現と、CpG ODNとのインキュベーション後のこれらのマーカーの発現との間の逆の相関を証明し；従って、CD20およびCD40のベースラインが低ければ低いほど、CpG ODNに対する応答性はより高くなる($r: 0.6; -0.4$)(図4)。この相関は、他のマーカーについてはより明らかではない。反応性濾胞過形成から誘導したCD19+細胞は、CpGによるさらなるアップレギュレーションを受けなかった活性化マーカーの高いベースライン発現を示した。

【0187】

図4は、CD20およびCD40に対するCpG ODNの影響が、発現のベースラインレベルに依存することを示す。異なったB細胞悪性疾患を有する患者

由来のリンパ節の生検、末梢血、または胸膜液に由来する細胞を（表5を参照のこと）、CpG ODNとともにまたはCpG ODNを含まずに72時間インキュベートした。CD20およびCD40の発現を、フローサイトメトリーで測定した。培地単独でのCD20およびCD40のベースラインの発現を、CpG ODNの存在下でのCD20およびCD40の発現と比較した。相関係数を示す。

【0188】

（表5：試験した試料でのCD19+細胞の割合）

【0189】

【表5】

試料番号	組織学	供給源	% CD19+ 細胞
1	慢性リンパ性白血病 1	末梢血	>98 %
2	慢性リンパ性白血病 2	末梢血	70 %
3	大細胞型リンパ腫 1	胸膜液	55 %
4	大細胞型リンパ腫 2	リンパ節	75 %
5	外套細胞型リンパ腫	リンパ節	98 %
6	びまん性混合型小細胞および大細胞リンパ腫	リンパ節	50 %
7	辺縁層リンパ腫 1	リンパ節	80 %
8	辺縁層リンパ腫 2	末梢血	>94 %
9	反応性濾胞過形成	リンパ節	35 %

【0190】

（実施例2：免疫刺激核酸は、悪性B細胞の増殖およびアポトーシスを誘導する）

CpGは、初代ヒトB細胞の強い増殖応答を誘導する。Hartmann Gら、J Immunol 164:944-53(2000)。CpG ODNがB-CLLの増殖を誘導する能力を有するか否かを評価するために、2つの技術を使用した。試料の選択するために、細胞をCFSEで染色し、4日間インキュベートした。細胞の増殖は、あらゆる細胞分裂のCFSE染色の欠損によって示す。B-CLLにおいて、CD5は、CD19+細胞のうち悪性B細胞を同定するために使用し得る。悪性B細胞(CD5+およびCD19+)の増殖は、正常B細胞(CD5-およびCD19+)の増殖よりも低かった(図5)。辺縁層リンパ腫については、CpG ODN2006は、CD19+細胞集団の増殖を

誘導した（図5）。

【0191】

図5は、悪性B細胞および正常B細胞のCpG ODN誘導増殖の比較を示す。2人の患者（B-CLLを有する患者および循環悪性細胞を伴う辺縁層リンパ腫を有する患者）に由来する末梢血単核細胞を、CpG ODNまたは培地単独で72時間インキュベートし、2色フローサイトメトリーで評価した。CFSE蛍光（X軸）およびCD5の発現（CLL）またはCD19の発現（辺縁層リンパ腫）（Y軸）を、評価した。CLLにおいて、CpG ODNは、CD5+細胞およびCD5-細胞の両方の増殖を促進した。しかし、増殖細胞の相対数および分裂回数は、CD5+部分集合よりもCD5-部分集合のほうが低かった。辺縁層リンパ腫において、CpG ODNは、CD19+細胞部分集合での増殖を促進した。

【0192】

一貫しないパターンは、CpG ODNが、形態学的基準により決定される死細胞の割合を変化させるか否かの決定に関連することは明らかであった（表6を参照のこと）。

【0193】

（表6：形態学的基準に基づくアポトーシス細胞の割合）

【0194】

【表6】

試料番号	組織学	培地	CpG ODN 2006
1	慢性リンパ性白血病 1	25.9	21.5
2	慢性リンパ性白血病 2	32.6	45.3
3	大細胞型リンパ腫 1	33.9	26.2
4	大細胞型リンパ腫 2	16.0	9.8
5	外套細胞型リンパ腫	55.1	60.0
6	びまん性混合型小細胞 および大細胞リンパ腫	27.6	26.6
7	辺縁層リンパ腫 1	32.9	32.8
8	辺縁層リンパ腫 2	38.8	56.0
9	反応性濾胞過形成	8.6	18.0

【0195】

TUNELアッセイを、増殖およびアポトーシスの両方に対するCpG ODNの効果を評価するために利用した。その結果を表7に示す。

【0196】

(表7：TUNELにより決定したアポトーシスおよび増殖)

【0197】

【表7】

試料	ベースライン		CpG ODN		コントロール ODN	
	アポトーシス	増殖	アポトーシス	増殖	アポトーシス	増殖
1663141	15	8	11	10	12	5
12142812	3	<1	1	10	2	12
12141811	<1	<1	<1	11	?	?

【0198】

(実施例3：CpG ODNは、マウスIgG1(ヒトIgG2に関連する)抗腫瘍抗体ではなくマウスIgG2a(ヒトIgG1に関連する)抗腫瘍抗体の治療効果を増強する)

マウスサブタイプIgG2a抗体と組み合わせられた場合、CpG ODNは、腫瘍を有するマウスでの生存を劇的に促進する。マウスに、5000 T3C細胞を0日目に腹腔内注射した。次いで、それらにIgG1抗イディオタイプモノクローナル抗体(MS5A10)またはIgG2a抗イディオタイプモノクローナル抗体(MS11G6)100μgを、5日目、7日目、および10日目に与えた。このモデルにおいて、標的抗原は、そのリンパ腫細胞によって発現されるイディオタイプである。それゆえ、抗腫瘍抗体はまた、「抗イディオタイプ」である。これらの抗体(MS5A10およびMS11G6)は、同時に抗腫瘍抗体および抗イディオタイプ抗体の両方である。20μgのCpG ODN1826(5'-TCCATGACGTTCTGACGTT-3';配列番号:560)を、同時に与えた。結果を図6に示す。未処理コントロールは、腫瘍を接種の17日後の生存時間の中央値(MST)を有した。CpG ODNを添加したマウスIgG1抗体で処置したマウスは、マウスIgG1抗体単独で処置したマウスと類似の生存(それぞれ、MST28日および27日)を有した。対照的に、CpG ODNを添加したマウスIgG2で処置したマウスは、マウスIgG2単

独で処置したマウスと比較した場合に、有意に改善された生存（それぞれ、MST 45日および37日）を有した。

【0199】

先に記載の明細書は、当業者が本発明を実施し得るに十分であるとみなされる。本発明は、提供される実施例によって範囲を制限されるべきではない。なぜなら、これらの実施例は本発明の1つの局面の単一の説明として意図され、他の機能的に等価な実施形態が本発明の範囲内にあるからである。本明細書中に示され、そして記載されるものに加えて、本発明の種々の改変が、上記から当業者に明らかとなり、そして添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれる。本発明の利点および目的は、本発明の各実施形態によって必ずしも含まれない。

【0200】

この出願に言及される全て参考文献、特許および特許刊行物は、参考として本明細書中にその全体が援用される。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、CpGオリゴヌクレオチド刺激の際の辺縁層リンパ腫細胞の形態学的変化の誘導を実証する、フローサイトメトリからのデータを示している。辺縁層リンパ腫を有する患者由来の悪性B細胞を、オリゴヌクレオチドなし（AおよびD）、コントロールオリゴヌクレオチド（ODN 2017、配列番号168、BおよびE）、または、CpGオリゴヌクレオチド（ODN 2006、配列番号729、CおよびF）で刺激し、そしてフローサイトメトリによって分析した。A、BおよびCは、前方散乱（FSC；x軸）対 側方散乱（SSC；y軸）を示している。D、EおよびFは、FSC（y軸）に対するCD19発現（x軸）を示している。

【図2】

図2は、CpGオリゴヌクレオチド（ODN）処置の際の辺縁層リンパ腫細胞上の表面抗原の発現の変化を実証するフローサイトメトリからのデータを示している。辺縁層リンパ腫を有する患者由来の悪性B細胞上の表面抗原発現のフローサイトメトリ分析を、CpGオリゴヌクレオチドまたは非CpGオリゴヌクレオ

チドのいずれかを用いて行った。細い曲線は、培地単独を用いるインキュベーションを示し、点線の曲線は、コントロールオリゴヌクレオチドを用いるインキュベーションを示し、そして太字の曲線は、CpGオリゴヌクレオチドを用いるインキュベーションを示している。

【図3】

図3は、各パネルにおいて左から右に：ネガティブコントロール、オリゴヌクレオチドなし、コントロールオリゴヌクレオチド(ODN 2017、配列番号168)、またはCpGオリゴヌクレオチド(ODN 2006、配列番号729)を用いる処置の際の、異なるB細胞悪性度を示す初代細胞および良性の濾胞性過形成の細胞上の表面抗原の発現の変化を表す一連の棒グラフである。各パネルは、1つの実験を表している。

【図4】

図4は、CD20(上図)およびCD40(下図)に対するCpGオリゴヌクレオチドの効果が、CD20およびCD40の発現のベースラインレベルに依存しているという観測を示す一連のグラフである。異なるB細胞悪性度を有する患者由来のリンパ節生検、末梢血または胸膜液からの細胞を、CpGオリゴヌクレオチドと共にかまたはCpGオリゴヌクレオチドなしでインキュベートし、CD20およびCD40の発現を、フローサイトメトリによって測定した。

【図5】

図5は、悪性B細胞および正常なB細胞のCpGオリゴヌクレオチド-誘導増殖の効果を実証するフローサイトメトリからのデータを示している。B-CLL(左図)または循環悪性細胞を有する辺縁層リンパ腫(右図)を有する患者由来の末梢血単核細胞を、CpGオリゴヌクレオチド(下図)または培地単独(上図)を用いてインキュベートして、2色のフローサイトメトリによって評価した。CFSE蛍光(x軸)およびCD5(B-CLL)またはCD19(辺縁層リンパ腫)の発現(y軸)を評価した。

【図6】

図6は、マウスIgG2aとマウスIgG1抗腫瘍抗体とを組み合わせたCpG刺激に対する、0日目に腫瘍細胞を注射されたマウスの生存率を示すグラフで

ある。処置は、塗り潰し四角（未処置のコントロール）；塗り潰し円（マウスIgG1）；塗り潰し三角（マウスIgG1 + CpG）；塗り潰し菱形（マウスIgG2a）；および白四角（マウスIgG2a + CpG）として示されている。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> University of Iowa Research Foundation

<120> Methods for Enhancing Antibody-Induced
Cell Lysis and Treating Cancer

<130> C1039/7052WO (AWS)

<150> US 60/213,346

<151> 2000-06-22

<160> 848

<170> FastSEQ for Windows Version 3.0

<210> 1

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature

<222> (0)...(0)

<223> phosphorothioate backbone

<400> 1

aaaaaa

6

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature

<222> (0)...(0)

<223> phosphodiester backbone

<400> 2

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature

<222> (0)...(0)

```

<223> phosphodiester backbone

<400> 3
aaaaaccccc cccccaaaaa                20

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> Chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 4
aaaacatgac gttcaaaaaa                20

<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorodithioate backbone

<400> 5
aaaacatgac gttcaaaaaa                20

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 6
aaaacatgac gttcgggggg                20

<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorodithioate backbone

    <400> 7
aaaacatgac gttcgggggg                                20

    <210> 8
    <211> 8
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 8
aaaacggt                                                8

    <210> 9
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
           with phosphorothioate at 5' and 3' ends

    <400> 9
aaaatcaacg ttgaaaaaaa                                20

    <210> 10
    <211> 21
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
           with phosphorothioate at 5' and 3' ends

    <400> 10
aaaatctgtg cttttaaaaa a                                21

    <210> 11
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 11
aaaattgacg ttttaaaaaa                                20

<210> 12
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 12
aaacattctg ggggaatttt aagaagtaaa cat                33

<210> 13
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 13
aaacattctg ggggaatttt aagaagttcc tccctcccc          39

<210> 14
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 14
aaacattctg ggggaatttt gtctagtaaa cat                33

<210> 15
<211> 17

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 15
aacgctcgac cttcgat                                     17

<210> 16
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 16
aacgctggac cttccat                                     17

<210> 17
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 17
aacgctggac cttccatgtc                                 20

<210> 18
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 18
aacgtt                                                  6

```

```

<210> 19
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 19
aacgttct 8

<210> 20
<211> 7
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 20
aacgttg 7

<210> 21
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 21
aacgttga 8

<210> 22
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 22
aacgttgagg ggcatt 15

```

```

<210> 23
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 23
aaggtggggc agtctcaggg a                21

<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 24
aatagtcgcc ataacaaaac                20

<210> 25
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 25
aatagtcgcc atcccccccc                20

<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 26
aatagtcgcc atcccgggac                20

<210> 27
<211> 20

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 27
aatagtcgcc atcgcgcgac                                     20

<210> 28
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 28
aatagtcgcc atggcggggc                                     20

<210> 29
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 29
aattctctat cggggcttct gtgtctgttg ctggttccgc tttat      45

<210> 30
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 30
acaaccacga gaacgggaac                                     20

<210> 31
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 31
acaacggtt                                     8

<210> 32
<211> 10
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 32
acaacggttga                                 10

<210> 33
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 33
accacaacga gaggaacgca                       20

<210> 34
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 34
accatcctga ggccattcgg                       20

<210> 35
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

```

<400> 35
 accatggacg aactgtttcc cctc 24

 <210> 36
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone

 <400> 36
 accatggacg acctgtttcc cctc 24

 <210> 37
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone

 <400> 37
 accatggacg agctgtttcc cctc 24

 <210> 38
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <400> 38
 accatggacg agctgtttcc cctc 24

 <210> 39
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone

 <400> 39
 accatggacg atctgtttcc cctc 24

```

<210> 40
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 40
accatggacg gtctgtttcc cctc 24

<210> 41
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 41
accatggacg tactgtttcc cctc 24

<210> 42
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 42
accatggacg ttctgtttcc cctc 24

<210> 43
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 43
acccatcaat agctctgtgc 20

```

```

<210> 44
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 44
accgctcgta attatagtaa aacccc                25

<210> 45
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 45
accgcatgga ttctaggcca                20

<210> 46
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 46
accttattaa gattgtgcaa tgtgacgtcc tttagcatcg caaga        45

<210> 47
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 47
acgctggacc ttccat                16

<210> 48
<211> 20

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 48
acgtcgttcc ccccccccc 20

<210> 49
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 49
acgtgt 6

<210> 50
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 50
actagacgtt agtgtga 17

<210> 51
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 51
actagacgtt agtgtga 17

<210> 52

```

```

<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 52
actggacgtt agcgtga                                     17

<210> 53
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 53
acttctcata gtccctttgg tccag                             25

<210> 54
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 54
agaacgtt                                                  8

<210> 55
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 55
agacagacac gaaacgaccg                                   20

<210> 56
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 56
agactcatgg gaaaatccca catttga                27

<210> 57
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 57
agatagcaaa tcggctgacg                        20

<210> 58
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 58
agatggttct cagataaagc ggaa                    24

<210> 59
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 59
agcaccgaac gtgagagg                            18

<210> 60
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

<400> 60 agcacggttag ccttccta	18
<210> 61 <211> 24 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 61 agcagcttta gagctttaga gctt	24
<210> 62 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 62 agcatcagga acgacatgga	20
<210> 63 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 63 agcatcagga ccgacatgga	20
<210> 64 <211> 8 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0)	

```

    <223> phosphodiester backbone
    <400> 64
agcgctga 8
    <210> 65
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 65
agctcaacgt catgc 15
    <210> 66
    <211> 19
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 66
agctccatgg tgctcactg 19
    <210> 67
    <211> 8
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 67
aggatatc 8
    <210> 68
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <400> 68

```

aggtacagcc aggactacga	20
<210> 69 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <221> modified_base <222> (3)...(3) <223> I <221> modified_base <222> (8)...(8) <223> I <221> modified_base <222> (14)...(14) <223> I <400> 69	
agncccgnga acgnattcac	20
<210> 70 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <400> 70	
agtgactctc cagcgttctc	20
<210> 71 <211> 17 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <400> 71	
agtgcgattc gagatcg	17

```

<210> 72
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 72
agtgcgattg cagatcg                                     17

<210> 73
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 73
agtgct                                                  6

<210> 74
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 74
agtgct                                                  6

<210> 75
<211> 10
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 75
agttgcaact                                             10

```

```

<210> 76
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 76
ataaagcgaa actagcagca gtttc                25

<210> 77
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 77
ataacggtt                                8

<210> 78
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 78
ataatagagc ttcaagcaag                    20

<210> 79
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 79

```

ataatccagc ttgaaccaag	20
<210> 80 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone <400> 80	
ataatcgacg ttcaagcaag	20
<210> 81 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone <400> 81	
ataatcgacg ttccccccc	20
<210> 82 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone <400> 82	
ataatcgteg ttcaagcaag	20
<210> 83 <211> 21 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	

<400> 83 ataatcgtgc gttcaagaaa g	21
<210> 84 <211> 27 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 84 atagacaaaa attccctccc cggagcc	27
<210> 85 <211> 18 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 85 atatatatat atatatat	18
<210> 86 <211> 24 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 86 atatctaadc aaaacattaa caaa	24
<210> 87 <211> 21 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	

<400> 87 atcaggaacg tcatgggaag c	21
<210> 88 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 88 atcgacctac gtgcgttctc	20
<210> 89 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <221> modified_base <222> (18)...(18) <223> m5c	
<400> 89 atcgacctac gtgcgttntc	20
<210> 90 <211> 18 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 90 atcgactcga gcgttctc	18
<210> 91 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220>	

```

    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 91
atcgactctc gagcgttctc                                     20

    <210> 92
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
           with phosphorothioate at 5' and 3' ends

    <400> 92
atcgactctc gagcgttctc                                     20

    <210> 93
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 93
atcgactctc gagtgttctc                                     20

    <210> 94
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <221> modified_base
    <222> (14)...(14)
    <223> m5c

    <400> 94
atcgactctc gagngttctc                                     20

```

```

<210> 95
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 95
atcgactctc tcgagcgttc tc                22

<210> 96
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 96
atcgacttcg agcgttctc                19

<210> 97
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 97
atcgatcgag cgttctc                17

<210> 98
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 98
atcgatgt                8

```

```

<210> 99
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 99
atcggaggac tggcgcgccg 20

<210> 100
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 100
atctggtgag ggcaagctat g 21

<210> 101
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 101
atgacgttcc tgacgtt 17

<210> 102
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 102
atgcactctg cagcgttctc 20

<210> 103
<211> 8

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 103
atgcatgt 8

<210> 104
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 104
atgcccctca acgtt 15

<210> 105
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 105
atgctaaagg acgtcacatt gca 23

<210> 106
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 106
atggaaggtc cacgttctc 19

<210> 107

```

```

<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 107
atggaaggtc cagcgttct                                     19

<210> 108
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 108
atggaaggtc cagcgttctc                                     20

<210> 109
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 109
atggaaggtc cagtgttctc                                     20

<210> 110
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 110
atggaaggtc gacggttctc                                     20

```

```

<210> 111
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 111
atggactctc cagcgttctc                                20

<210> 112
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 112
atgtcctcgg tctgatgct                                20

<210> 113
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 113
atgtttacta gacaaaattc cccagaatg ttt                    33

<210> 114
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 114
atgtttactt cttaaaattc cccagaatg ttt                    33

```

```

<210> 115
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 115
attcgatcgg ggcggggcgga g                                21

<210> 116
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (3)...(3)
<223> m5c

<400> 116
atngacctac gtgcgttctc                                20

<210> 117
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (3)...(3)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (10)...(10)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (14)...(14)
<223> m5c

```

<400> 117
 atngactctn gagngttctc 20

 <210> 118
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

 <221> misc_feature
 <222> (1)...(1)
 <223> biotinylated at 5' end

 <400> 118
 atggaaggtc cagcgttctc 20

 <210> 119
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

 <221> misc_feature
 <222> (1)...(1)
 <223> biotinylated 5' end

 <400> 119
 gagaacgctc cagcactgat 20

 <210> 120
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

 <221> misc_feature
 <222> (1)...(1)
 <223> biotinylated 5' end

 <400> 120
 gagaacgctc gaccttcgat 20

```

<210> 121
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated 5' end

<221> modified_base
<222> (6)...(6)
<223> m5c

<400> 121
gagaangctc cagcactgat                                     20

<210> 122
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated 5' end

<221> modified_base
<222> (6)...(6)
<223> m5c

<400> 122
gagaangctc gaccttcgat                                     20

<210> 123
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

```

```

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated at 5' end

<400> 123
gagcaagctg gaccttccat
20

<210> 124
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated at 5' end

<221> modified_base
<222> (8)...(8)
<223> m5c

<400> 124
gagcaagntg gaccttccat
20

<210> 125
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated at 5' end

<400> 125
gctagacgtt agcgtga
17

<210> 126
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)

```

```

<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated at 5' end

<400> 126
tcaacggt                                     8

<210> 127
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated at 5' end

<400> 127
tccatgacgt tcctgatgct                       20

<210> 128
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
* <223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated at 5' end

<400> 128
tccatgagct tcctgatgct                       20

<210> 129
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphodiester on 5' end

```

```

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated at 5' end

<400> 129
tccattccat gacgttctctg atgcttcca                29

<210> 130
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphodiester on 5' end

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated at 5' end

<400> 130
tccattccat tctaggcctg agtcttccat                30

<210> 131
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphodiester on 5' end

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> biotinylated at 5' end

<400> 131
tcgtcgtttt gtcgttttgt cgttttttt                29

<210> 132
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone

```

with phosphodiester on 5' end

<221> misc_feature
 <222> (1)...(1)
 <223> biotinylated at 5' end

<400> 132
 tttttccatg tcgttcctga tgcttttt 28

<210> 133
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphodiester on 5' end

<221> misc_feature
 <222> (1)...(1)
 <223> biotinylated at 5' end

<400> 133
 tttttcgtcg ttccccccc cccc 24

<210> 134
 <211> 8
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

<400> 134
 caaacgtt 8

<210> 135
 <211> 7
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

<400> 135
 caacgtt 7

```

<210> 136
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 136
caagagatgc taacaatgca                20

<210> 137
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 137
caatcaatct gaggagaccc                20

<210> 138
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 138
cacaccttgg tcaatgtcac gt            22

<210> 139
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 139
caccaccttg gtcaatgtca cgt          23

<210> 140
<211> 16
<212> DNA

```

```

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 140
cacggtagcc ttccta                                     16

<210> 141
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 141
cacgttgagg ggcata                                     15

<210> 142
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 142
cactgtcctt cgtcga                                     16

<210> 143
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 143
cagacacaga agcccgatag acg                             23

<210> 144
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature

```

```

<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 144
cagattgtgc aatgtctcga                                20

<210> 145
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 145
cataacatag gaatatttac tcctcgc                            27

<210> 146
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 146
cataggatct cgagctcgga aagtcacctc c                        31

<210> 147
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 147
catgagctca tctggaggaa gcgg                                24

<210> 148
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 148
catttccacg atttccca                                18

<210> 149
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 149
cattttacgg gcgggcgggc                                20

<210> 150
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 150
ccaaatatcg gtggtaagc ac                                22

<210> 151
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 151
ccaacggtt                                            8

<210> 152
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 152
ccacgtcgac cctcaggcga                                20

```

```

<210> 153
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 153
ccacgtggac ctctagc
17

<210> 154
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 154
ccactcacat ctgctgctcc acaag
25

<210> 155
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 155
ccagatgagc tcatgggttt ctcc
24

<210> 156
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 156
ccaggttaag aggaaatgac ttcggg
26

```

```

<210> 157
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 157
ccaggttgta tagaggc 17

<210> 158
<211> 35
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 158
ccagtgtga tcaccgat cctgttcggc agtcg 35

<210> 159
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 159
ccatcgat 8

<210> 160
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 160
ccatgcat 8

<210> 161
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

```

    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 161
ccatgctaac ctctagc                                     17

    <210> 162
    <211> 19
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 162
ccatgtcggc cctgatgct                                     19

    <210> 163
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 163
ccccaaaggg atgagaagtt                                   20

    <210> 164
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 164
cccccaaaaa aaaaaccccc                                   20

    <210> 165
    <211> 6
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 165
cccccc 6

<210> 166
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 166
cccccccc 8

<210> 167
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 167
cccccccccc cc 12

<210> 168
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 168
cccccccccc ccccccccc 20

<210> 169
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 169
cccccccccc ccccccccccc                                     20

<210> 170
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 170
cccccccccc ccccccccccc cccc                               24

<210> 171
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 171
cccccccccc ccccccccccc cccccccc                           28

<210> 172
<211> 35
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 172
cccccccccc ccccccccccc ccccccccccc ccccc               35

<210> 173
<211> 20

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 173
ccccttgacg ttttccccc
20

<210> 174
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 174
ccggaagtca tttcctctta acctgg
26

<210> 175
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 175
ccgaacagga tatcggatgat cagcac
26

<210> 176
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 176
ccgcttcttc cagatgagct catg
24

<210> 177
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 177
ccgcttcctc cagatgagct catgggtttc tccaccaag          39

<210> 178
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 178
ccggccggcc ggccggccgg          20

<210> 179
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_difference
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 179
ccgtcgttcc ccccccccc          20

<210> 180
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 180
cctacgttgt atgcgccag ct          22

<210> 181
<211> 20
<212> DNA

```

```

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 181
cctccaaatg aaagaccccc                                20

<210> 182
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 182
cctctataca acctgggac                                19

<210> 183
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 183
ccttccatgt cggctctgat                                20

<210> 184
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_difference
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 184
ccttcgat                                              8

<210> 185
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature

```

```

<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 185
cgaacggtt
8

<210> 186
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 186
cgacga
6

<210> 187
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 187
cgacgt
6

<210> 188
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 188
cgactctcga gcgttctc
18

<210> 189
<211> 35
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

<400> 189 cgactgccga acaggatatc ggtgatcagc actgg	35
<210> 190 <211> 18 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 190 cgccgtcgcg gcggttgg	18
<210> 191 <211> 18 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 191 cgccctggggc tggctctgg	18
<210> 192 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 192 cgcgcgcgcg cgcgcgcgcg	20
<210> 193 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	

<400> 193 cgcgcgcgcg cgcgcgcgcg	20
<210> 194 <211> 6 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 194 cgcgta	6
<210> 195 <211> 18 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 195 cgctagaggt tagcgtga	18
<210> 196 <211> 15 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 196 cgctggacct tccat	15
<210> 197 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0)	

<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 197
 cgctggacct tccatgtcgg 20

<210> 198
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone

<400> 198
 cggctgacgt catcaa 16

<210> 199
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 199
 cgggcgactc agtctatcgg 20

<210> 200
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 200
 cgggcttacg gcggatgctg 20

<210> 201
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 201
 cggtagcctt ccta 14

<210> 202
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 202
cgtaccttac ggtga                                     15

<210> 203
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 203
cgtacg                                                  6

<210> 204
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 204
cgtcga                                                  6

<210> 205
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 205
cgtcga                                                  6

<210> 206
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 206
cgtcgt 6

<210> 207
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 207
cgtcgtcgt 9

<210> 208
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 208
cgtcgtcgtc gtcgtcgtcg t 21

<210> 209
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 209
cgtctatcgg gcttctgtgt ctg 23

<210> 210
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 210
cgttcg                                     6

    <210> 211
    <211> 8
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 211
ctaacgtt                                     8

    <210> 212
    <211> 24
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 212
ctaattctttc taattttttt ctaa               24

    <210> 213
    <211> 45
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 213
ctagataaag cggaaccagc aacagacaca gaagccccga tagag 45

    <210> 214
    <211> 8
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>

```

```

    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 214
ctagcgct
8

    <210> 215
    <211> 26
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 215
ctagcggctg acgtcataaa gctagc
26

    <210> 216
    <211> 25
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 216
ctagcggctg acgtcatcaa gctag
25

    <210> 217
    <211> 25
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 217
ctagcggctg acgtcatcaa tctag
25

    <210> 218
    <211> 26
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 218
ctagcggctg agtcataaa gctagc                26

<210> 219
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 219
ctagcttgat gacgtcagcc gctag                25

<210> 220
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 220
ctagcttgat gagctcagcc gctag                25

<210> 221
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 221
ctagctttat gacgtcagcc gctagc                26

<210> 222
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 222
ctaggctgac gtcacaaagc tagt                24

<210> 223
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 223
ctagtggctg acgtcatcaa gctag                25

<210> 224
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 224
ctatcggagg actggcgcg c                    21

<210> 225
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 225
ctatcggagg actggcgcg cg                    22

<210> 226
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

```

<400> 226 ctcaacgctg gaccttccat	20
<210> 227 <211> 21 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 227 ctcatggggtt tctccaccaa g	21
<210> 228 <211> 21 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 228 ctccagctcc aagaaaggac g	21
<210> 229 <211> 21 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 229 ctgccccgc cccgatcgaa t	21
<210> 230 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 230 ctctccaagc tcacttacag	20

```

<210> 231
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 231
ctctctgtag gcccgcttgg 20

<210> 232
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 232
ctcttgcgac ctggaaggta 20

<210> 233
<211> 10
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 233
ctgacgtcat 10

<210> 234
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 234
ctgacgtg 8

<210> 235
<211> 18

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 235
ctgattgctc tctcgtga                                     18

<210> 236
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 236
ctgattgctc tctcgtga                                     18

<210> 237
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 237
ctgcagcctg ggac                                         14

<210> 238
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 238
ctgcgttagc aatttaactg tg                                22

```

```

<210> 239
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 239
ctgctgagac tggag                                     15

<210> 240
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 240
ctgctgctgc tgctgctgct g                               21

<210> 241
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 241
ctggaccttc catgtc                                     16

<210> 242
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

```

<400> 242	
ctggaccttc catgtcgg	18
<210> 243	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphorothioate backbone	
<400> 243	
ctggtctttc tggttttttt ctgg	24
<210> 244	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 244	
ctggtctttc tggttttttt ctgg	24
<210> 245	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 245	
ctgtaagtga gcttggagag	20
<210> 246	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 246	
ctgtatgaaa caaatTTTcc tctttgggca	30

```

<210> 247
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 247
ctgtca 6

<210> 248
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 248
ctgtcaggaa ctgcaggtaa gg 22

<210> 249
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 249
ctgtcccata ttttagaca 20

<210> 250
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 250
ctgtcg 6

<210> 251
<211> 6
<212> DNA

```

```

    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 251
ctgtcgcg                                     6

    <210> 252
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 252
ctgtcgttcc cccccccccc                     20

    <210> 253
    <211> 24
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 253
ctgtgccttc tgtgtttttc tgtg                 24

    <210> 254
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <400> 254
cttggagggc ctcccggcgg                     20

    <210> 255
    <211> 21
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>

```

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 255
cttggtggag aaacccatga g                                21

<210> 256
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 256
cttggtggag aaacccatga gctcatctgg aggaagcgg            39

<210> 257
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 257
ctttccgttg gacccttggg                                20

<210> 258
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (2)...(2)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (6)...(6)
<223> m5c

```

```

<221> modified_base
<222> (10)...(10)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (15)...(15)
<223> m5c

<400> 258
cnggcnggcg gggcncgcg
19

<210> 259
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> FITC labeled

<400> 259
aacgttga
8

<210> 260
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> FITC labeled

<400> 260
cgcgatttcg cg
12

<210> 261
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)

```

```

<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (1)...(1)
<223> FITC labeled

<400> 261
tcaacggt                                     8

<210> 262
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 262
gaaacggt                                     8

<210> 263
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 263
gaaactgctg ctagtttcgc tttat                25

<210> 264
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 264
gaaccttcca tgctggt                          17

<210> 265
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 265

```

gaacottcca tgctgtccg	20
<210> 266	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 266	
gaacgctgga cttccat	18
<210> 267	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 267	
gaagttcacg ttgaggggca t	21
<210> 268	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 268	
gaagtttctg gtaagtcttc g	21
<210> 269	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 269	
gacottccat	10
<210> 270	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 270
gaccttccat gtcggtcctg at                                22

<210> 271
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 271
gaccttctat gtcggtcctg                                20

<210> 272
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 272
gacgtcat                                                8

<210> 273
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 273
gactgacgtc agcgt                                        15

<210> 274
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

```

<400> 274
gagaacgatg gaccttccat 20

<210> 275
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 275
gagaacgcta gaccttctat 20

<210> 276
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 276
gagaacgctc caccttccat 20

<210> 277
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 277
gagaacgctc cagcactgat 20

<210> 278
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 278	
gagaacgctc cagcttcgat	20
<210> 279	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphorothioate backbone	
<400> 279	
gagaacgctc cgaccttcga t	21
<210> 280	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 280	
gagaacgctc gaccttccat	20
<210> 281	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphorothioate backbone	
<221> misc_feature	
<222> (20)...(20)	
<223> biotinylated at 3' end	
<400> 281	
gagaacgctc gaccttcgat	20
<210> 282	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 282
gagaacgctg gacctatcca t                21

<210> 283
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 283
gagaacgctg gacctcatca tccat            25

<210> 284
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 284
gagaacgctg gacctcatcc at                22

<210> 285
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 285
gagaacgctg gaccttcc                    18

<210> 286
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 286

```

gagaacgctg gaccttccat	20
<210> 287 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone <400> 287	
gagaacgctg gaccttccat	20
<210> 288 <211> 22 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <400> 288	
gagaacgctg gaccttccat gt	22
<210> 289 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <400> 289	
gagaacgctg gaccttcgat	20
<210> 290 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <400> 290	
gagaacgctg gaccttcgta	20
<210> 291	

```

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 291
gagaacgctg gaccttgcac                                     20

<210> 292
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 292
gagaacgctg gacgctcacac cat                               23

<210> 293
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 293
gagaacgctg gacttccat                                     19

<210> 294
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (14)...(14)
<223> m5c

```

<400> 294 gagaacgctg gacnttccat	20
<210> 295 <211> 17 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 295 gagaacgctg gatccat	17
<210> 296 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 296 gagaatgctg gaccttccat	20
<210> 297 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<221> modified_base <222> (6)...(6) <223> m5c	
<400> 297 gagaangctg gaccttccat	20
<210> 298 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220>	

```

    <223> Synthetic oligonucleotide

    <400> 298
gagaccgctc gaccttcgat                                20

    <210> 299
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 299
gagcaagctg gaccttccat                                20

    <210> 300
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <221> misc_feature
    <222> (20)...(20)
    <223> biotinylated at 3' end

    <400> 300
gagcaagctg gaccttccat                                20

    <210> 301
    <211> 45
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 301
gaggaacgtc atggagagga acgtcatgga gaggaacgtc atgga    45

    <210> 302
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (9)...(9)
<223> I

<221> modified_base
<222> (11)...(11)
<223> I

<221> modified_base
<222> (15)...(15)
<223> I

<400> 302
gaggaaggng nggangacgt                                20

<210> 303
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 303
gaggggacca ttttacgggc                                20

<210> 304
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 304
gatccagatt ctgccaggtc actgtgactg gat                33

<210> 305
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

```

```

    <400> 305
gatccagatt ctgctgagtc actgtgactg gat
33

    <210> 306
    <211> 33
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 306
gatccagtca cagtgcactg gcagaatctg gat
33

    <210> 307
    <211> 33
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 307
gatccagtca cagtgactca gcagaatctg gat
33

    <210> 308
    <211> 25
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 308
gatccggctg actcatcact agatc
25

    <210> 309
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)

```

<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 309
 gatcgctgat ctaatgctcg 20

<210> 310
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 310
 gatcggagga ctggcgcgcc g 21

<210> 311
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

<400> 311
 gatctagtga tgagtcagcc ggatc 25

<210> 312
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

<400> 312
 gattcaactt gcgctcatct taggc 25

<210> 313
 <211> 8
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

<400> 313 gcaacggtt	8
<210> 314 <211> 10 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<221> misc_feature <222> (10)...(10) <223> biotinylated at 3' end	
<400> 314 gcaatattgc	10
<210> 315 <211> 10 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<221> misc_feature <222> (10)...(10) <223> FITC labeled	
<400> 315 gcaatattgc	10
<210> 316 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 316 gcacatcgtc cgcagccga	20
<210> 317 <211> 27 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
<220> <223> Synthetic oligonucleotide	

```

    <400> 317
gcagcctcta tacaacctgg gacggga
27

    <210> 318
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
            with phosphorothioate at 5' and 3' ends

    <400> 318
gcatagcggt gagct
15

    <210> 319
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 319
gcatgacggt gagct
15

    <210> 320
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
            with phosphorothioate at 5' and 3' ends

    <400> 320
gcatgacggt gagct
15

    <210> 321
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

```

```

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 321
gcatgacggtt gagct 15

    <210> 322
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 322
gcatgacggtt gagct 15

    <210> 323
    <211> 17
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 323
gcatgagctt gagctga 17

    <210> 324
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 324
gcatgatggtt gagct 15

    <210> 325
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (7)...(7)
<223> m5c

<400> 325
gcatgangtt gagct 15

<210> 326
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 326
gcatggcggt gagct 15

<210> 327
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 327
gcatgtagct gagct 15

<210> 328
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 328
gcatgtcggt gagct 15

```

```

<210> 329
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 329
gcattcatca ggcgggcaag aat                23

<210> 330
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 330
gcattgcggt gagct                15

<210> 331
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 331
gcatttcgag gagct                15

<210> 332
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 332
gccacaaaaa cttgtccatg            20

<210> 333
<211> 17

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 333
gccagatggt agctgga 17

<210> 334
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 334
gccatggacg aactgttccc cctc 24

<210> 335
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 335
gcgacgggcg gcgcgcgccc 20

<210> 336
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 336
gcgacggtcg gcgcgcgccc 20

<210> 337

```

```

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 337
gcgacgtgcg gcgcgcgccc                20

<210> 338
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 338
gcgacgttcg gcgcgcgccc                20

<210> 339
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 339
gcgatgtcgt tcctgatgcg                20

<210> 340
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 340
gcgatgtcgt tcctgatgct                20

```

```

<210> 341
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 341
gcgccagtc tccgatagac                20

<210> 342
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 342
gcgcgcgcgc gcgcgcgcg                19

<210> 343
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 343
gcgctaccgg tagcctgagt                20

<210> 344
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 344
gcggcgggcg gcgcgcgcc                20

<210> 345
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 345
gcggcgggcg gcgcgcgccc                20

<210> 346
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 346
gcggcggtcg gcgcgcgccc                20

<210> 347
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 347
gcggcgtgcg gcgcgcgccc                20

<210> 348
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 348
gcggcgttcg gcgcgcgccc                20

<210> 349
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 349
gcgtcggttc ccccccccc 20

<210> 350
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 350
gcgtgcggttg tcgttgctgt t 21

<210> 351
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 351
gcgttttttt ttgctg 15

<210> 352
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 352
gctaaacggt agcgt 15

<210> 353
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 353
gctaacgtta gcgtga                                     16

<210> 354
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 354
gctaccttag cgtga                                     15

<210> 355
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (11)...(11)
<223> m5c

<400> 355
gctaccttag nggtga                                    15

<210> 356
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 356
gctacttagc gtga                                     14

```

```

<210> 357
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 357
gctagacgat agcgt                                     15

<210> 358
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 358
gctagacgct agcgtga                                   17

<210> 359
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 359
gctagacgt                                             9

<210> 360
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 360
gctagacgta agcgtga                                   17

```

<210> 361 <211> 14 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <400> 361 gctagacgtc tagc	14
<210> 362 <211> 13 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <400> 362 gctagacggtt agc	13
<210> 363 <211> 15 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <400> 363 gctagacggtt agcgt	15
<210> 364 <211> 17 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <400> 364 gctagacggtt agcgtga	17

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 365
gctagacggtt agctgga
17

<210> 366
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 366
gctagacggtt agctgga
17

<210> 367
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 367
gctagacggtt aggctga
17

<210> 368
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 368
gctagacggtt agtgt
15

```

```

<210> 369
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (13)...(13)
<223> m5c

<400> 369
gctagacggt agngt                                     15

<210> 370
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 370
gctagacggt tagc                                     14

<210> 371
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 371
gctagagctt agcgtga                                 17

<210> 372
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)

```

```

    <223> phosphodiester backbone

    <400> 372
gctagagggtt agcgtga                                     17

    <210> 373
    <211> 17
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 373
gctagagggtt agcgtga                                     17

    <210> 374
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 374
gctagatggtt aacgt                                       15

    <210> 375
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 375
gctagatggtt agcgt                                       15

    <210> 376
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature

```

```

    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 376
gctagatgtt agcgt                                     15

    <210> 377
    <211> 17
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 377
gctagatgtt agcgtga                                     17

    <210> 378
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <221> modified_base
    <222> (7)...(7)
    <223> m5c

    <400> 378
gctagangtt agcgt                                     15

    <210> 379
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <221> modified_base
    <222> (7)...(7)
    <223> m5c

    <400> 379
gctagangtt agtgt                                     15

```

```

<210> 380
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 380
gctagcttta gagctttaga gctt                24

<210> 381
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 381
gctaggcgtt agcgt                15

<210> 382
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 382
gctagtcgat agc                13

<210> 383
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 383
gctagtcgat agcgt                15

```

```

<210> 384
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 384
gctagtcgct agc                                     13

<210> 385
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 385
gctandcghh agc                                     13

<210> 386
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 386
gctatgacgt tccaaggg                               18

<210> 387
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_difference
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 387

```

gctcga	6
<210> 388 <211> 17 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone with phosphorothioate at 5' and 3' ends <400> 388	
gctcgttcag cgcgtct	17
<210> 389 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <400> 389	
gctgaacctt ccatgctgtt	20
<210> 390 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone with phosphorothioate at 5' and 3' ends <400> 390	
gctgagctca tgccgtctgc	20
<210> 391 <211> 14 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <400> 391	
gctggacctt ccat	14
<210> 392 <211> 14 <212> DNA	

```

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 392
gctggacctt ccat                                     14

<210> 393
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 393
gctggccagc ttacctcccg                               20

<210> 394
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 394
gctgtaaaat gaatcggccg                               20

<210> 395
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 395
gctgtggggc ggctcctg                                 18

<210> 396
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 396
gcttgacgtc aagc                                     14

<210> 397
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 397
gcttgacgtc tagc                                     14

<210> 398
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 398
gcttgacggtt tagc                                    14

<210> 399
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 399
gcttgcggttg cgttt                                    15

<210> 400
<211> 20
<212> DNA

```

```

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 400
gcttggaggg cctgtaagtg                                20

<210> 401
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 401
ggaacggtt                                              8

<210> 402
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 402
ggaagacggtt aga                                       13

<210> 403
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 403
ggaattagta atagatatag aagtt                          25

<210> 404
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 404
ggagaaaccc atgagctcat ctgg                24

<210> 405
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 405
ggagctcttc gaacgccata                20

<210> 406
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 406
ggcagtgag gctcaccggg                20

<210> 407
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 407
ggccaacttt caatgtggga tggcctc        27

<210> 408
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 408
ggccatccca cattgaaagt t                21

<210> 409
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 409
ggccttttcc ccccccccc 20

<210> 410
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 410
ggcggcggcg gcggcggcg 20

<210> 411
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 411
ggcgttattc ctgactcgcc 20

<210> 412
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 412
ggctatgtcg atcctagcc 19

<210> 413
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 413
ggctatgtcg ttcctagcc                                     19

<210> 414
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 414
ggctccgggg agggaatttt tgtctat                             27

<210> 415
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 415
ggctgtattc ctgactgccc                                     20

<210> 416
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 416
gggaatgaaa gatatttatta taag                               24

<210> 417
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 417
ggggactttc cgctggggac tttccagggg gactttcc
38

<210> 418
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 418
ggggaggag gagacttctta aaattcccc agaattgtt
39

<210> 419
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 419
ggggagggg
9

<210> 420
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 420
ggggagggt
9

<210> 421
<211> 20

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 421
ggggcatgac gttcaaaaaa                20

<210> 422
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 422
ggggcatgac gttcaaaaaa                20

<210> 423
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorodithioate backbone

<400> 423
ggggcatgac gttcgggggg                20

<210> 424
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 424
ggggcatgac gttcgggggg                20

```

```

<210> 425
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 425
ggggcatgag cttcgggggg                20

<210> 426
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 426
ggggcatgag cttcgggggg                20

<210> 427
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 427
ggggcctcta tacaacctgg g              21

<210> 428
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 428
gggggacgtt ggggg                    15

<210> 429

```

```

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 429
gggggggggg gggggggggg                20

<210> 430
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 430
gggggggggg gggggggggg                20

<210> 431
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 431
ggggggttgg ggaaaacccg gacttcctgc a    31

<210> 432
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 432
gggggttttt tttttggggg                20

```

```

<210> 433
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 433
ggggtaatcg atcagggggg                                     20

<210> 434
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 434
ggggtaatcg atgagggggg                                     20

<210> 435
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 435
ggggtaatgc atcagggggg                                     20

<210> 436
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone

```

with phosphorothioate at 5' and 3' ends

```

<400> 436
ggggtcaacg ttgagggggg                                20

<210> 437
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 437
ggggtcaacg ttgagggggg                                20

<210> 438
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 438
ggggtcaagc ttgagggggg                                20

<210> 439
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 439
ggggtcaagt ctgagggggg                                20

<210> 440
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 440
gggggtccagc gtgcgccatg gggg                24

<210> 441
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 441
gggggtccctg agactgcc                18

<210> 442
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 442
gggggtcgacc ttggaggggg g                21

<210> 443
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 443
gggggtcgacg tcgagggggg                20

<210> 444
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

<400> 444
 ggggtcgtcg ttttgggggg 20
 <210> 445
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends
 <400> 445
 ggggtctgtc gttttggggg g 21
 <210> 446
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends
 <400> 446
 ggggtctgtg cttttggggg g 21
 <210> 447
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends
 <400> 447
 ggggtgacgt tcagggggg 19
 <210> 448
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 448
ggggtgtcgt tcagggggg                                     19

<210> 449
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 449
gggggtgacg ttttggggg                                     20

<210> 450
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 450
gggggttgggg gtt                                         13

<210> 451
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 451
ggtacctgtg .gggacattgt g                                21

<210> 452
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 452
ggtgaggtg 9

<210> 453
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 453
ggtggtgtag gttttgg 17

<210> 454
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 454
ggttacggtc tgtcccatat 20

<210> 455
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 455
ggttcacgtg ctcattggctg 20

<210> 456
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 456
gtaacggtt                                     8

<210> 457
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 457
gtagccttcc ta                               12

<210> 458
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 458
gtaggggact ttccgagctc gagatcctat g        31

<210> 459
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 459
gtcactcgtg gtacctcga                       19

<210> 460
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 460
gtccatggcg tgcgggatga                     20

```

<210> 461
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <400> 461
 gtcccagggtt gtatagaggc tgc 23

 <210> 462
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

 <400> 462
 gtccccattt cccagaggag gaaat 25

 <210> 463
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone

 <400> 463
 gtccggggcca ggccaaagtc 20

 <210> 464
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends

 <400> 464
 gtcggtcctg atgctgttcc 20

 <210> 465
 <211> 20

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 465
gtctatcgga ggactggcgc                                20

<210> 466
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 466
gtctgtccca tgatctcgaa                                20

<210> 467
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (7)...(7)
<223> I

<221> modified_base
<222> (13)...(13)
<223> I

<221> modified_base
<222> (18)...(18)
<223> I

<400> 467
gtgaatncgt tcncgggnct                                20

<210> 468
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

```

<400> 468 gtgccggggt ctccgggc	18
<210> 469 <211> 18 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 469 gtgccggggt ctccgggc	18
<210> 470 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 470 gtgcgcgcga gcccgaaatc	20
<210> 471 <211> 26 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 471 gtgctgatca ccgatatcct gttcgg	26
<210> 472 <211> 22 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 472 gtgcttgacc accgatattt gg	22
<210> 473 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence	

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 473
gtggttacgg tcgtgcccat                                20

<210> 474
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 474
gtgtcggggc ctccgggc                                18

<210> 475
<211> 37
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 475
gttctcagat aaagcggaac cagcaacaga cacagaa          37

<210> 476
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 476
gttgaaacc gagaacatca t                            21

<210> 477
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_difference
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

```

<400> 477 gttggataca ggccagactt tgttg <210> 478 <211> 18 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	25
<400> 478 gtttttatat aatttggg <210> 479 <211> 10 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone <221> misc_feature <222> (10)...(10) <223> biotinylated at 3' end <221> modified_base <222> (2)...(2) <223> m5c	18
<400> 479 gnaatattgc <210> 480 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> modified_base <222> (2)...(2) <223> m5c <221> modified_base <222> (5)...(5) <223> m5c <221> modified_base	10

```

<222> (9)...(9)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (12)...(12)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (14)...(14)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (16)...(16)
<223> m5c

<400> 480
gnggngggng gngngngccc                20

<210> 481
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 481
taaacgtt                                8

<210> 482
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 482
taagcgct                                8

<210> 483
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 483
taagctctgt caacgccagg                20

```

```

<210> 484
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 484
taccgagctt cgacgagatt tca
23

<210> 485
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 485
taccgctgtc gacctctt
18

<210> 486
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 486
tactcttcgg atcccttgcg
20

<210> 487
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 487
tagaaacagc attcttcttt tagggcagca ca
32

<210> 488
<211> 8

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 488
tagacgctc                                     8

<210> 489
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 489
tagacgtag cgtga                             15

<210> 490
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 490
tatagtcct gagactgccc cacottctca acaacc      36

<210> 491
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 491
tatcggagga ctggcgcgcc g                     21

<210> 492
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature

```

```

<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 492
tatgccgcgc ccggacttat                                20

<210> 493
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 493
tcaaattgtgg gattttccca tgagtct                        27

<210> 494
<211> 7
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 494
tcaacgt                                                7

<210> 495
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 495
tcaacgtc                                                8

<210> 496
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> p-ethoxy backbone

<400> 496
tcaacggtt                                     8

<210> 497
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 497
tcaacggtt                                     8

<210> 498
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 498
tcaacggtt                                     8

<210> 499
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 499
tcaacgttaa cgttaacggtt                       20

<210> 500
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<221> misc_feature
<222> (32)...(32)
<223> biotinylated at 3' end

<400> 500
tcaacgttaa cgttaacgtt aacgttaacg tt                                32

<210> 501
<211> 10
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 501
tcaacgttga                                                                10

<210> 502
<211> 10
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 502
tcaacgttga                                                                10

<210> 503
<211> 10
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (10)...(10)
<223> biotinylated at 3' end

```

<400> 503	
tcaacgttga	10
<210> 504	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<221> misc_feature	
<222> (10)...(10)	
<223> FITC labeled	
<400> 504	
tcaacgttga	10
<210> 505	
<211> 8	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> p-ethoxy backbone	
<400> 505	
tcaagctt	8
<210> 506	
<211> 8	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 506	
tcaagctt	8
<210> 507	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (10)...(10)
<223> FITC labeled

<400> 507
tcaatgctga 10

<210> 508
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (5)...(5)
<223> m5c

<400> 508
tcaangtt 8

<210> 509
<211> 10
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (10)...(10)
<223> biotinylated at 3' end

<221> modified_base
<222> (5)...(5)
<223> m5c

<400> 509
tcaangttga 10

<210> 510
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 510
tcaccggt                                     8

<210> 511
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 511
tcacgctaac ctctagc                         17

<210> 512
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 512
tcacgctaac ctctgac                         17

<210> 513
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 513
tcacgctaac gtctagc                         17

<210> 514
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 514
tcacgt 6

<210> 515
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 515
tcagaccacg tggtcgggtg ttcctga 27

<210> 516
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 516
tcagaccagc tggtcgggtg ttctga 27

<210> 517
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 517
tcagcgct 8

<210> 518
<211> 12
<212> DNA

```

```

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 518
tcagcgtgcg cc                                     12

<210> 519
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 519
tcagctctgg tactttttca                             20

<210> 520
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 520
tcaggaacac ccgaccacgt ggtctga                     27

<210> 521
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 521
tcaggaacac ccgaccagct ggtctga                     27

<210> 522
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 522
tcaggggtgg ggggaacctt                                20

<210> 523
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (5)...(5)
<223> m5c

<400> 523
tcagngct                                                8

<210> 524
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 524
tcatcgat                                                8

<210> 525
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 525
tccaagacgt tcctgatgct                                20

```

```

<210> 526
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 526
tccaagtagt tcctagttct                                     20

<210> 527
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 527
tccaccacgt ggctgatgct                                     20

<210> 528
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 528
tccaccacgt ggtctatgct                                     20

<210> 529
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 529
tccacgacgt tttcgacgtt                                     20

```

```

<210> 530
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 530
tccagacggt gaagt 15

<210> 531
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 531
tccagacggt gaagt 15

<210> 532
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 532
tccagagctt gaagt 15

<210> 533
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

```

<400> 533 tccagcgtgc gccata	16
<210> 534 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 534 tccaggacgt tcctagttct	20
<210> 535 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 535 tccaggactt ctctcaggtt	20
<210> 536 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone with phosphorothioate at 5' and 3' ends	
<400> 536 tccaggactt ctctcaggtt	20
<210> 537 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0)	

```

    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 537
tccaggactt tcctcaggtt                                20

    <210> 538
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 538
tccaggactt tcctcaggtt                                20

    <210> 539
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 539
tccaggagct tcctagttct                                20

    <210> 540
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 540
tccaggatgt tcctagttct                                20

    <210> 541
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature

```

```

<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 541
tccagtcttag gcctagttct                                20

<210> 542
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 542
tccagttcct tcctcagtct                                20

<210> 543
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 543
tccagttcga gcctagttct                                20

<210> 544
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 544
tccataacgt tcctgagtct                                20

<210> 545
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 545
tccataacgt tcctgatgct                                20

<210> 546
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 546
tccatagcga tcctagcgat                                20

<210> 547
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 547
tccatagcgg tcctagcggg                                20

<210> 548
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 548
tccatagcgt tcctagcggt                                20

<210> 549
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 549
tccatagcgt tcctagcgtt                                20

<210> 550
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 550
tccatcacgt gcctgagtct                                20

<210> 551
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 551
tccatgacat tcctgatgct                                20

<210> 552
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 552
tccatgacgg tcctgacggt                                20

<210> 553
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 553
tccatgacgg tcctgacgg      20

<210> 554
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 554
tccatgacgg tcctgagtct      20

<210> 555
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 555
tccatgacgg tcctgatgct      20

<210> 556
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 556
tccatgacgt ccctgagtct      20

<210> 557

```

```

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 557
tccatgacgt ccctgatgct                                20

<210> 558
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 558
tccatgacgt tcctagttct                                20

<210> 559
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 559
tccatgacgt tcctctccat gacgttcctc tccatgacgt tcctc    45

<210> 560
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 560
tccatgacgt tcctgacgtt                                20

```

```

<210> 561
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 561
tccatgacgt tcctgacgtt                20

<210> 562
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 562
tccatgacgt tcctgacgtt                20

<210> 563
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 563
tccatgacgt tcctgacgtt                20

<210> 564
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 564
tccatgacgt tcctgagtct                20

<210> 565

```

```

<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 565
tccatgacgt tctgatcc 19

<210> 566
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 566
tccatgacgt tctgatgct 20

<210> 567
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 567
tccatgacgt tctgatgct 20

<210> 568
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 568
tccatgacgt tctgcagtt cctgacgtt 29

<210> 569
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 569
tccatgacgt tcctgccgtt                                20

<210> 570
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 570
tccatgacgt tcctgcgttt                                20

<210> 571
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 571
tccatgacgt tcctggcggg                                20

<210> 572
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (13)...(13)
<223> m5c

<400> 572
tccatgacgt tcntgatgct                                20

```

```

<210> 573
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 573
tccatgagct tcctgagctt                                20

<210> 574
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 574
tccatgagct tcctgagtct                                20

<210> 575
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> p-ethoxy backbone

<400> 575
tccatgagct tcctgagtct                                20

<210> 576
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 576

```

tccatgagct tcctgagtct	20
<210> 577 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorodithioate backbone <400> 577	
tccatgagct tcctgatgct	20
<210> 578 <211> 21 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <400> 578	
tccatgagct tccttgagtc t	21
<210> 579 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone <221> modified_base <222> (8)...(8) <223> I <221> modified_base <222> (17)...(17) <223> I <400> 579	
tccatgangt tcctgangtt	20
<210> 580 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide	

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 580
tccatgatgt tcctagttct                                20

<210> 581
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (8)...(8)
<223> m5c

<400> 581
tccatgangt tcctagttct                                20

<210> 582
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (8)...(8)
<223> m5c

<400> 582
tccatgangt tcctgatgct                                20

<210> 583
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<221> modified_base
<222> (8)...(8)

```

```

<223> m5c

<221> modified_base
<222> (17)...(17)
<223> m5c

<400> 583
tccatgangt tcctgangtt                                20

<210> 584
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 584
tccatgccgg tcctgagtct                                20

<210> 585
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 585
tccatgccgg tcctgatgct                                20

<210> 586
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 586
tccatgccgg tcctgccggt                                20

<210> 587
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 587
tccatgccgt tctgcccgtt                20

<210> 588
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 588
tccatgccgt tctgcccgtt                20

<210> 589
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 589
tccatgccgt tctgcccgtt                20

<210> 590
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 590
tccatgcgtg cgtgcgtttt                20

<210> 591
<211> 20
<212> DNA

```

```

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 591
tccatgctgtt gcgttgctgtt                                20

<210> 592
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 592
tccatgctgg tcctgagtct                                20

<210> 593
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 593
tccatgctgg tcctgatgct                                20

<210> 594
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 594
tccatggcgg gcctggcggg                                20

<210> 595

```

```

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 595
tccatggcgg tcctgatgct                                20

<210> 596
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 596
tccatgtagt tcctagttct                                20

<210> 597
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 597
tccatgtcct tcctgatgct                                20

<210> 598
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 598
tccatgtcga tcctgagtct                                20

<210> 599
<211> 20
<212> DNA

```

```

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 599
tccatgtcga tcctgatgct                                20

<210> 600
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 600
tccatgtcgc tcctgagtct                                20

<210> 601
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 601
tccatgtcgc tcctgatcct                                20

<210> 602
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 602
tccatgtcgg tcctgagtct                                20

```

```

<210> 603
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 603
tccatgtcgg tcctgatgct                20

<210> 604
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 604
tccatgtcgg tcctgatgct                20

<210> 605
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 605
tccatgtcgg tcctgctgat                20

<210> 606
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (12)...(12)
<223> m5c

<400> 606
tccatgtcgg tnctgatgct                20

```

```

<210> 607
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 607
tccatgtcgt tccgcgcgcg                20

<210> 608
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 608
tccatgtcgt tcctagttct                20

<210> 609
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 609
tccatgtcgt tcctgagtct                20

<210> 610
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 610
tccatgtcgt tcctgatgcg                20

<210> 611

```

```

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 611
tccatgtcgt tcctgatgct 20

<210> 612
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 612
tccatgtcgt tcctgccgct 20

<210> 613
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 613
tccatgtcgt tcctgtagct 20

<210> 614
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 614
tccatgtcgt tcctgtcggt 20

```

```

<210> 615
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 615
tccatgtcgt tcctgtcggt                20

<210> 616
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 616
tccatgtcgt ttttgtcggt                20

<210> 617
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 617
tccatgtgct tcctgatgct                20

<210> 618
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<221> modified_base

```

```

<222> (8)...(8)
<223> m5c

<400> 618
tccatgtngg tcctgagtct                                20

<210> 619
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (8)...(8)
<223> m5c

<400> 619
tccatgtngg tcctgatgct                                20

<210> 620
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (8)...(8)
<223> m5c

<400> 620
tccatgtngt tcctgatgct                                20

<210> 621
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<221> modified_base
<222> (8)...(8)
<223> m5c

```

```

<221> modified_base
<222> (17)...(17)
<223> m5c

<400> 621
tccatgtngt tcctgtngtt                                20

<210> 622
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 622
tccattgcgt tccttgcgtt                                20

<210> 623
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 623
tcccgacggt gaagt                                    15

<210> 624
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 624
tcccgccgtt gaagt                                    15

<210> 625
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 625
tcccgcgcgt tccgcgcgtt                                20

<210> 626
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 626
tccctgagac tgccccacct t                                21

<210> 627
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 627
tccgatcg                                                8

<210> 628
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 628
tccggacggt gaagt                                        15

<210> 629
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature

```

```

    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 629
tccggcgcgtt gaagt 15

    <210> 630
    <211> 8
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 630
tccgtacg 8

    <210> 631
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 631
tcctaacggtt gaagt 15

    <210> 632
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 632
tcctagcggtt gaagt 15

    <210> 633
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 633
tcctcacgtt gaagt 15

<210> 634
<211> 6
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 634
tcctga 6

<210> 635
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 635
tcctgaaaag gaagt 15

<210> 636
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 636
tcctgacgat gaagt 15

<210> 637
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 637
tcctgacgct gaagt 15

    <210> 638
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 638
tcctgacggg gaagt 15

    <210> 639
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 639
tcctgacggg gaagt 15

    <210> 640
    <211> 14
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 640
tcctgacggg gagt 14

    <210> 641
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>

```

```

    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 641
tcctgacggt gaagt                                     15

    <210> 642
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 642
tcctgacggt gaagt                                     15

    <210> 643
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 643
tcctgacgta gaagt                                     15

    <210> 644
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 644
tcctgacgtc gaagt                                     15

    <210> 645
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_difference
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 645
tcctgacgtg gaagt 15

<210> 646
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 646
tcctgacgtg gaagt 15

<210> 647
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 647
tcctgacggtt aga 13

<210> 648
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 648
tcctgacggtt ccc 13

<210> 649
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 649
tcctgacgtt cccctggcgg tcccctgtcg ct
32

<210> 650
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 650
tcctgacgtt cctgacgtt
19

<210> 651
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 651
tcctgacgtt cctggcggtc ctgtcgct
28

<210> 652
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 652
tcctgacgtt ccttc
15

<210> 653
<211> 22
<212> DNA

```

```
<213> Artificial Sequence  
  
<220>  
<223> Synthetic oligonucleotide  
  
<221> misc_feature  
<222> (0)...(0)  
<223> phosphorothioate backbone  
  
    <400> 653  
tcctgacgtt cggcgcgccgc cc                                     22  
  
<210> 654  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
  
<220>  
<223> Synthetic oligonucleotide  
  
<221> misc_feature  
<222> (0)...(0)  
<223> phosphodiester backbone  
  
    <400> 654  
tcctgacgtt gaagt                                              15  
  
<210> 655  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
  
<220>  
<223> Synthetic oligonucleotide  
  
<221> misc_feature  
<222> (0)...(0)  
<223> phosphorothioate backbone  
  
    <400> 655  
tcctgacgtt gaagt                                              15  
  
<210> 656  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
  
<220>  
<223> Synthetic oligonucleotide  
  
<221> misc_feature  
<222> (0)...(0)  
<223> phosphodiester backbone  
  
    <400> 656  
tcctgagcctt gaagt                                             15  
  
<210> 657  
<211> 15
```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 657
tcctgagctt gaagt 15

<210> 658
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (7)...(7)
<223> m5c

<400> 658
tcctgangtt gaagt 15

<210> 659
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 659
tcctgccgtt gaagt 15

<210> 660
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

```

<400> 660
tcctgccgtt gaagt 15

<210> 661
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 661
tcctggaggg gaagt 15

<210> 662
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 662
tcctggaggg gaagt 15

<210> 663
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 663
tcctggcggg gaagt 15

<210> 664
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 664 tcctggcggg gaagt	15
<210> 665 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 665 tcctggcggg cctggcggtt	20
<210> 666 <211> 15 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 666 tcctggcggg gaagt	15
<210> 667 <211> 15 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 667 tcctggcggg gaagt	15
<210> 668 <211> 15 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0)	

```

    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 668
tcctggcgtg gaagt 15

    <210> 669
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 669
tcctggcggtt gaagt 15

    <210> 670
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 670
tcctggcggtt gaagt 15

    <210> 671
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 671
tcctggggggg gaagt 15

    <210> 672
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature

```

```

    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 672
tcctggtggg gaagt 15

    <210> 673
    <211> 15
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <221> modified_base
    <222> (7)...(7)
    <223> m5c

    <400> 673
tcctggnggg gaagt 15

    <210> 674
    <211> 19
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 674
tcctgtcgct cctgtcgct 19

    <210> 675
    <211> 28
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 675
tcctgtcgct cctgtcgctc ctgtcgct 28

    <210> 676
    <211> 19
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 676
tcctgtcggt cctgtcggt                                     19

<210> 677
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 677
tcctgtcggt cctgtcggtg gaacgacagg                          30

<210> 678
<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 678
tcctgtcggt cctgtcggtt caacgtcagg aacgacagga              40

<210> 679
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 679
tcctgtcggt ccttgcggt                                     20

<210> 680
<211> 15
<212> DNA

```

```
<213> Artificial Sequence  
  
<220>  
<223> Synthetic oligonucleotide  
  
<221> misc_feature  
<222> (0)...(0)  
<223> phosphodiester backbone  
  
    <400> 680  
tcctgtcgtt gaagt15  
  
    <210> 681  
    <211> 20  
    <212> DNA  
    <213> Artificial Sequence  
  
    <220>  
    <223> Synthetic oligonucleotide  
  
    <221> misc_feature  
    <222> (0)...(0)  
    <223> phosphodiester backbone  
  
    <400> 681  
tcctgtcgtt gaagtttttt20  
  
    <210> 682  
    <211> 20  
    <212> DNA  
    <213> Artificial Sequence  
  
    <220>  
    <223> Synthetic oligonucleotide  
  
    <221> misc_feature  
    <222> (0)...(0)  
    <223> phosphorothioate backbone  
  
    <400> 682  
tcctgtcgtt ttttgctggt20  
  
    <210> 683  
    <211> 15  
    <212> DNA  
    <213> Artificial Sequence  
  
    <220>  
    <223> Synthetic oligonucleotide  
  
    <221> misc_feature  
    <222> (0)...(0)  
    <223> phosphodiester backbone  
  
    <400> 683  
tccttacgtt gaagt15  
  
    <210> 684  
    <211> 20
```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 684
tccttgctgt tcctgctgtt                                20

<210> 685
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 685
tcgacgtc                                                8

<210> 686
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 686
tcgacgttcc cccccccccc                                20

<210> 687
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 687
tcgagacatt gcacaatcat ctg                            23

<210> 688

```

```

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 688
tcgccgttcc ccccccccc 20

<210> 689
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 689
tcgcgtgcgt tttgtcgttt tgacgtt 27

<210> 690
<211> 5
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 690
tcgga 5

<210> 691
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 691
tcggcgttcc ccccccccc 20

```

<210> 692	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_difference	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphorothioate backbone	
<400> 692	
tcgtag	6
<210> 693	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 693	
tcgtca	6
<210> 694	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 694	
tcgtcattcc ccccccccc	20
<210> 695	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 695	
tcgtcgatcc ccccccccc	20

```

<210> 696
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 696
tcgtcgctcc ccccccccc 20

<210> 697
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 697
tcgtcgctgt ctccg 15

<210> 698
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 698
tcgtcgctgt ctccgcttct t 21

<210> 699
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
with phosphodiester on 3' end

```

<400> 699
 tcgtcgctgt ctccgcttct t 21
 <210> 700
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorodithioate/phosphodiester
 backbone with phosphodiester on 3' end
 <400> 700
 tcgtcgctgt ctccgcttct t 21
 <210> 701
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone
 <400> 701
 tcgtcgctgt ctccgcttct tcttgcc 27
 <210> 702
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone
 <400> 702
 tcgtcgctgt ctgcccttct t 21
 <210> 703
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)

<223> phosphorothioate backbone
 <400> 703
 tcgtcgctgt tgcgtttct t 21
 <210> 704
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone
 <400> 704
 tcgtcggtcc ccccccccc 20
 <210> 705
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends
 <400> 705
 tcgtcgtcag ttgcgtgtcg 20
 <210> 706
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends
 <400> 706
 tcgtcgctgt cgtcgctgtc gtt 23
 <210> 707
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 707
tcgtcgtcgt cgtt 14

<210> 708
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorodithioate backbone

<400> 708
tcgtcgtcgt cgtt 14

<210> 709
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorodithioate/phosphodiester
        backbone with phosphodiester on 3' end

<400> 709
tcgtcgtcgt cgtt 14

<210> 710
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorodithioate/phosphodiester
        backbone with phosphodiester on 5' end

<400> 710
tcgtcgtcgt cgtt 14

<210> 711
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 711
tcgtcggtcc ccccccc 17

<210> 712
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 712
tcgtcggtcc ccccccccc 20

<210> 713
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (20)...(20)
<223> biotinylated at 3' end

<400> 713
tcgtcggtcc ccccccccc 20

<210> 714
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (16)...(16)

```

```

    <223> m5c

    <400> 714
tcgtcgttcc ccccccccc      20

    <210> 715
    <211> 26
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 715
tcgtcgttgg tgcggtggt gtcggt      26

    <210> 716
    <211> 24
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 716
tcgtcgttgg ttgctgtttt gggt      24

    <210> 717
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 717
tcgtcgttgt cggtgctggt      20

    <210> 718
    <211> 20
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature

```

<222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 718
 tcgtcgttgt cgttgctgtt 20

<210> 719
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone

<400> 719
 tcgtcgttgt cgttttgtcg tt 22

<210> 720
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 720
 tcgtcgttgt cgttttgtcg tt 22

<210> 721
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone

<400> 721
 tcgtcgtttc gtcgttttga cggt 24

<210> 722
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 722
tcgtcgtttg cgtgcgtttc gtcgtt                26

<210> 723
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 723
tcgtcgtttg tcgttttgtc gtt                23

<210> 724
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 724
tcgtcgtttt gacgttttga cggt                24

<210> 725
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 725
tcgtcgtttt gacgttttgt cggt                24

<210> 726
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 726
tcgtcgtttt gcgtgcgttt                20

<210> 727
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 727
tcgtcgtttt gtcgttttgg gggg          24

<210> 728
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorodithioate backbone

<400> 728
tcgtcgtttt gtcgttttgt cgt           23

<210> 729
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 729
tcgtcgtttt gtcgttttgt cggt          24

<210> 730
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 730
tcgtcgtttt gtcgttttgt cggt                24

<210> 731
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 731
tcgtcgtttt gtcgttttgt cggt                24

<210> 732
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorodithioate backbone

<400> 732
tcgtcgtttt gtcgttttgt cggt                24

<210> 733
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (24)...(24)
<223> biotinylated at 3' end

<400> 733
tcgtcgtttt gtcgttttgt cggt                24

<210> 734
<211> 32

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0) ... (0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 734
tcgtcggtttt gtcgttttgt cgttttgctg tt
32

<210> 735
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0) ... (0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 735
tcgtcggtttt gtggttttgt ggtt
24

<210> 736
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0) ... (0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 736
tcgtcggtttt ttgtcggtttt ttgtcggt
28

<210> 737
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0) ... (0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 737
tcgtcggtttt tttttttttt
20

<210> 738

```

<211> 6	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphorothioate backbone	
<400> 738	
tcgtga	6
<210> 739	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<400> 739	
tcgtga	6
<210> 740	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphorothioate backbone	
<400> 740	
tcgtgg	6
<210> 741	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<221> misc_feature	
<222> (0)...(0)	
<223> phosphodiester backbone	
<221> modified_base	
<222> (5)...(5)	
<223> m5c	

<400> 741
 tcgtngttcc cccccccccc 20
 <210> 742
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone
 <400> 742
 tcntcgtntt ntctgtttnt cgtn 24
 <210> 743
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone
 <400> 743
 tctaaaaacc atctattctt aaccct 26
 <210> 744
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends
 <400> 744
 tctagcgttt ttagcgttcc 20
 <210> 745
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature

```

<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 745
tctatcccag gtggttcctg ttag                24

<210> 746
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 746
tctatcgacg ttcaagcaag                20

<210> 747
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 747
tctccatcct atggttttat cg                22

<210> 748
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 748
tctccatgat gggttttatcg                20

<210> 749
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

```

<400> 749
tctcccagcg agcgagcgcc at 22

<210> 750
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 750
tctcccagcg agcgccat 18

<210> 751
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 751
tctcccagcg cgcgccat 18

<210> 752
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 752
tctcccagcg ggcgcat 17

<210> 753
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 753 tctcccagcg tacgccat	18
<210> 754 <211> 17 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 754 tctcccagcg tcgccat	17
<210> 755 <211> 18 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphorothioate backbone	
<400> 755 tctcccagcg tgcgccat	18
<210> 756 <211> 18 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0) <223> phosphodiester backbone	
<400> 756 tctcccagcg tgcgccat	18
<210> 757 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic oligonucleotide <221> misc_feature <222> (0)...(0)	

<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 757
 tctcccagcg tgcgccatat 20

<210> 758
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 758
 tctcccagcg tgcgcctttt 20

<210> 759
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphorothioate backbone

<400> 759
 tctcccagcg tgcgtgcgcc at 22

<210> 760
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 760
 tctcccagcg tgcgttatat 20

<210> 761
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 761
tctcccagcg tgcgtttt                                     18

<210> 762
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 762
tctcccagcg ttgcgccata t                                   21

<210> 763
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 763
tctcccatcg tcgcat                                         17

<210> 764
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 764
tctcccgacg tgcgccat                                       18

<210> 765
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 765
tctcccgctcg tgcgccat                                18

<210> 766
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 766
tctccctgcg tgcgccatat                                20

<210> 767
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 767
tctcctagcg tgcgccatat                                20

<210> 768
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 768
tctgacgtca tctgacgttg gctgacgtct                    30

<210> 769

```

```

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 769
tctgcgtgcg tgcgccatat                                20

<210> 770
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 770
tcttcgaa                                                8

<210> 771
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 771
tcttgcatg ctaaaggacg tcacattgca caatcttaat aaggt      45

<210> 772
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 772
tctttattag tgactcagca cttggca                            27

```

```

<210> 773
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (3)...(3)
<223> m5c

<400> 773
tcntgacggtt gaagt                                     15

<210> 774
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 774
tgaacggtt                                             8

<210> 775
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 775
tgcaatgtga cgtccttttag cat                             23

<210> 776
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature

```

```

<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 776
tgcaggaagt ccgggttttc cccaaccccc c          31

<210> 777
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 777
tgcattcagct ct          12

<210> 778
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 778
tgcattcagct ct          12

<210> 779
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 779
tgcattccccc aggccaccat          20

<210> 780
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
        with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 780
tgcatgccgt acacagctct                                20

<210> 781
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 781
tgcatgccgt acacagctct                                20

<210> 782
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 782
tgcatgccgt acacagctct                                20

<210> 783
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 783
tgcatgccgt gcatccgtac acagctct                        28

<210> 784
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 784
tgccaagtgc tgagtcacta ataaaga                27

<210> 785
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 785
tgcccaaaga ggaaaatttg tttcatacag            30

<210> 786
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 786
tgogctct                8

<210> 787
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 787
tgctagctgt gcctgtacct                20

<210> 788
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 788
tgctagctgt gcctgtacct                20

<210> 789
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 789
tgctgcttcc cccccccccc                20

<210> 790
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 790
tgctgcttcc cccccccccc                20

<210> 791
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 791
tgctgctttt gtgcttttgt gctt          24

<210> 792
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 792
tgctgctttt gtgcttttgt gctt                24

<210> 793
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 793
tggaccttcc at                                12

<210> 794
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 794
tggaccttct atgtcgggtcc                      20

<210> 795
<211> 43
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 795
tggaggggtga ggggtggggcc agagcgggtg gggctgattg gaa  43

<210> 796
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 796
tggaggtccc accgagatcg gag                    23

```

```

<210> 797
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 797
tggttacggg ctgtcccatg                20

<210> 798
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 798
tgtatctctc tgaaggact                19

<210> 799
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 799
tgtccagccg aggggacccat            20

<210> 800
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 800
tgtcccatgt ttttagaagc            20

<210> 801
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)

```

```

    <223> phosphorothioate backbone
    <400> 801
tgtcggtgtc gtt                                     13

    <210> 802
    <211> 25
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 802
tgtcggtgtc gttgctgtg tcgtt                         25

    <210> 803
    <211> 21
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphorothioate backbone

    <400> 803
tgtcggttgt cggttgctgt t                             21

    <210> 804
    <211> 24
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature
    <222> (0)...(0)
    <223> phosphodiester backbone

    <400> 804
ttaacggtgg tagcggtatt ggtc                         24

    <210> 805
    <211> 8
    <212> DNA
    <213> Artificial Sequence

    <220>
    <223> Synthetic oligonucleotide

    <221> misc_feature

```

```

<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 805
ttaacggtt                                     8

<210> 806
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 806
ttaagaccaa taccgctacc accg                 24

<210> 807
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 807
ttaggacaag gtctagggtg                     20

<210> 808
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorodithioate backbone

<400> 808
ttagggtttag ggtaggggtt                   20

<210> 809
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

```

<400> 809		
ttcagttgtc ttgctgctta gctaa		25
<210> 810		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic oligonucleotide		
<400> 810		
ttcatgcctt gcaaaatggc g		21
<210> 811		
<211> 43		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic oligonucleotide		
<221> misc_feature		
<222> (0)...(0)		
<223> phosphodiester backbone		
<400> 811		
ttccaatcag cccacccgc tctggcccca cctcacct cca		43
<210> 812		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic oligonucleotide		
<400> 812		
ttccatgctg ttccggctgg		20
<210> 813		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic oligonucleotide		
<221> misc_feature		
<222> (0)...(0)		
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone with phosphorothioate at 5' and 3' ends		
<400> 813		
ttccatgtcg gtctgat		18
<210> 814		
<211> 27		
<212> DNA		

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 814
 ttccgcccga tggcctcagg atggtac 27
 <210> 815
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 815
 ttccgcttta tctgagaacc atct 24
 <210> 816
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone
 <400> 816
 ttcctctctg caagagact 19
 <210> 817
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
 with phosphorothioate at 5' and 3' ends
 <400> 817
 ttcgggcgga ctctccatt 20
 <210> 818
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <221> misc_feature

```

<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 818
ttcgggcgga ctccctccatt                                20

<210> 819
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 819
ttcgtcgttt tgcgttttg tcggt                                25

<210> 820
<211> 37
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 820
ttctgtgtct gttgctggtt ccgctttatc tgagaac                37

<210> 821
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 821
ttgaaactga ggtgggac                                      18

<210> 822
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 822
ttgccccata ttttagaaac                                    20

<210> 823
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 823
ttgggggggg tt                                     12

<210> 824
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 824
ttgtactctc catgatggtt                             20

<210> 825
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 825
tttacctttt ataaacataa ctaaaacaaa                 30

<210> 826
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 826
tttgaatcct cagcgggtctc cagtggc                   27

<210> 827
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

```

```

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 827
tttgaattca ggactggtga ggttgag 27

<210> 828
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 828
tttgaattcc gtgtacagaa gcgagaagc 29

<210> 829
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphorothioate at 5' and 3' ends

<400> 829
tttgagaacg ctggaccttc 20

<210> 830
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 830
tttcggccg ctagacttaa cctgagagat a 31

<210> 831
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

```

<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 831
tttggggcca cgagagacag agacacttc                29

<210> 832
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 832
tttggggccg cttctcgctt ctgtacacg                29

<210> 833
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 833
ttttctagag aggtgcacaa tgctctgg                28

<210> 834
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 834
tttttggggg gggggttttt                20

<210> 835
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> misc_feature
<222> (13)...(13)
<223> FITC labeled

<400> 835
tttttttttt ttt                                     13

<210> 836
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> chimeric phosphorothioate/phosphodiester backbone
      with phosphodiester on 3' end

<221> misc_difference
<222> (13)...(13)
<223> FITC labeled

<400> 836
tttttttttt ttt                                     13

<210> 837
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 837
tttttttttt tttttttt                                18

<210> 838
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)

```

```

<223> phosphorothioate backbone

<400> 838
tttttttttt tttttttttt                20

<210> 839
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<400> 839
tttttttttt tttttttttt                20

<210> 840
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 840
tttttttttt tttttttttt t                21

<210> 841
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 841
tttttttttt tttttttttt tttt          24

<210> 842
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature

```

```

<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<400> 842
tttttttttt tttttttttt tttttttt                27

<210> 843
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (2)...(2)
<223> m5c

<400> 843
tnaacggtt                8

<210> 844
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (2)...(2)
<223> m5c

<400> 844
tngtcgttcc cccccccccc                20

<210> 845
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphodiester backbone

<221> modified_base
<222> (2)...(2)
<223> m5c

```

<400> 845
 tngtcgtttt gtcgttttgt cgtt 24

 <210> 846
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

 <221> modified_base
 <222> (2)...(2)
 <223> m5c

 <400> 846
 tngtggttcc ccccccccc 20

 <210> 847
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

 <221> misc_feature
 <222> (0)...(0)
 <223> phosphodiester backbone

 <221> modified_base
 <222> (2)...(2)
 <223> m5c

 <221> modified_base
 <222> (5)...(5)
 <223> m5c

 <221> modified_base
 <222> (13)...(13)
 <223> m5c

 <221> modified_base
 <222> (21)...(21)
 <223> m5c

 <400> 847
 tngtgntttt gtngttttgt ngtt 24

 <210> 848
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<221> misc_feature
<222> (0)...(0)
<223> phosphorothioate backbone

<221> modified_base
<222> (2)...(2)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (5)...(5)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (13)...(13)
<223> m5c

<221> modified_base
<222> (21)...(21)
<223> m5c

<400> 848
tngtngtnttt gtngtntttgt ngtt

【図1A】

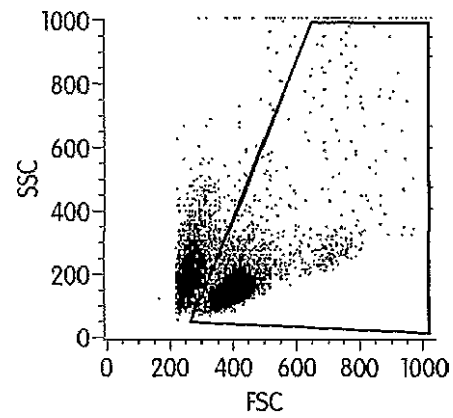


Fig. 1A

【図1B】

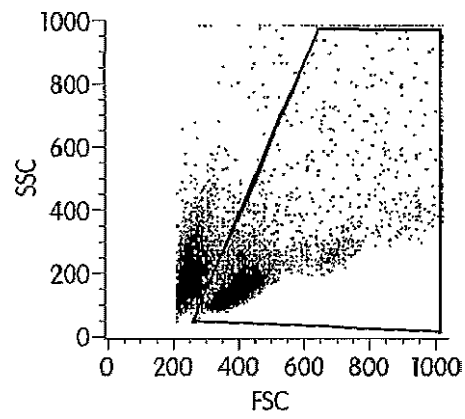


Fig. 1B

【図1C】

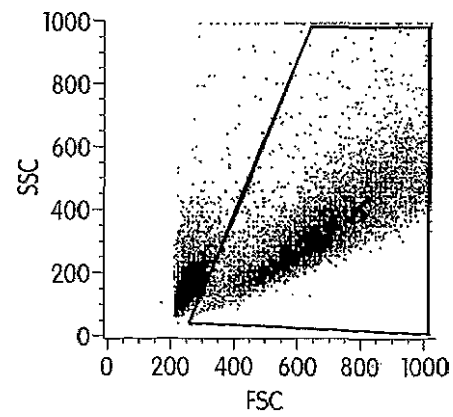


Fig. 1C

【図1D】

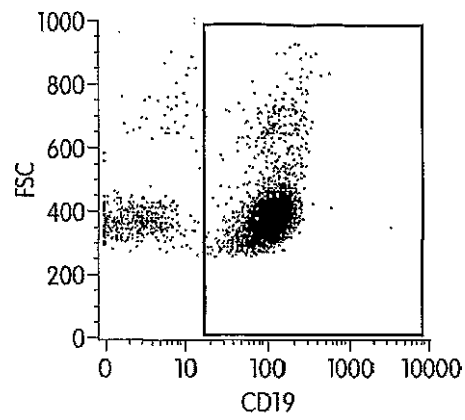


Fig. 1D

【図1E】

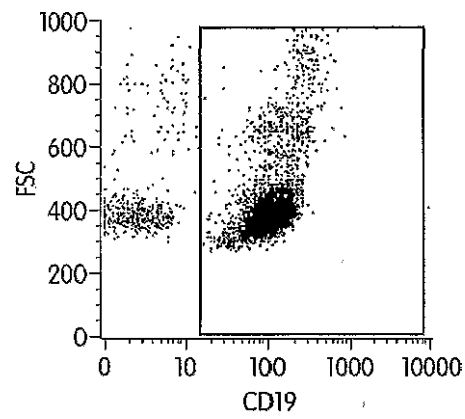


Fig. 1E

【図1F】

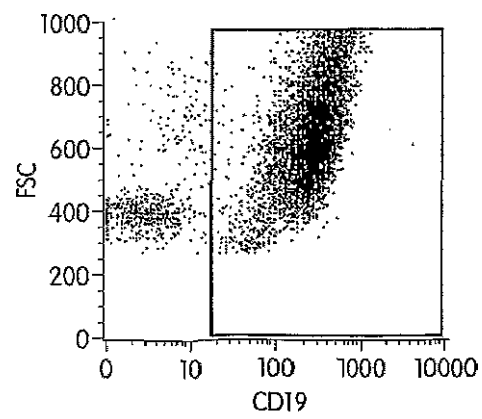


Fig. 1F

【图2】

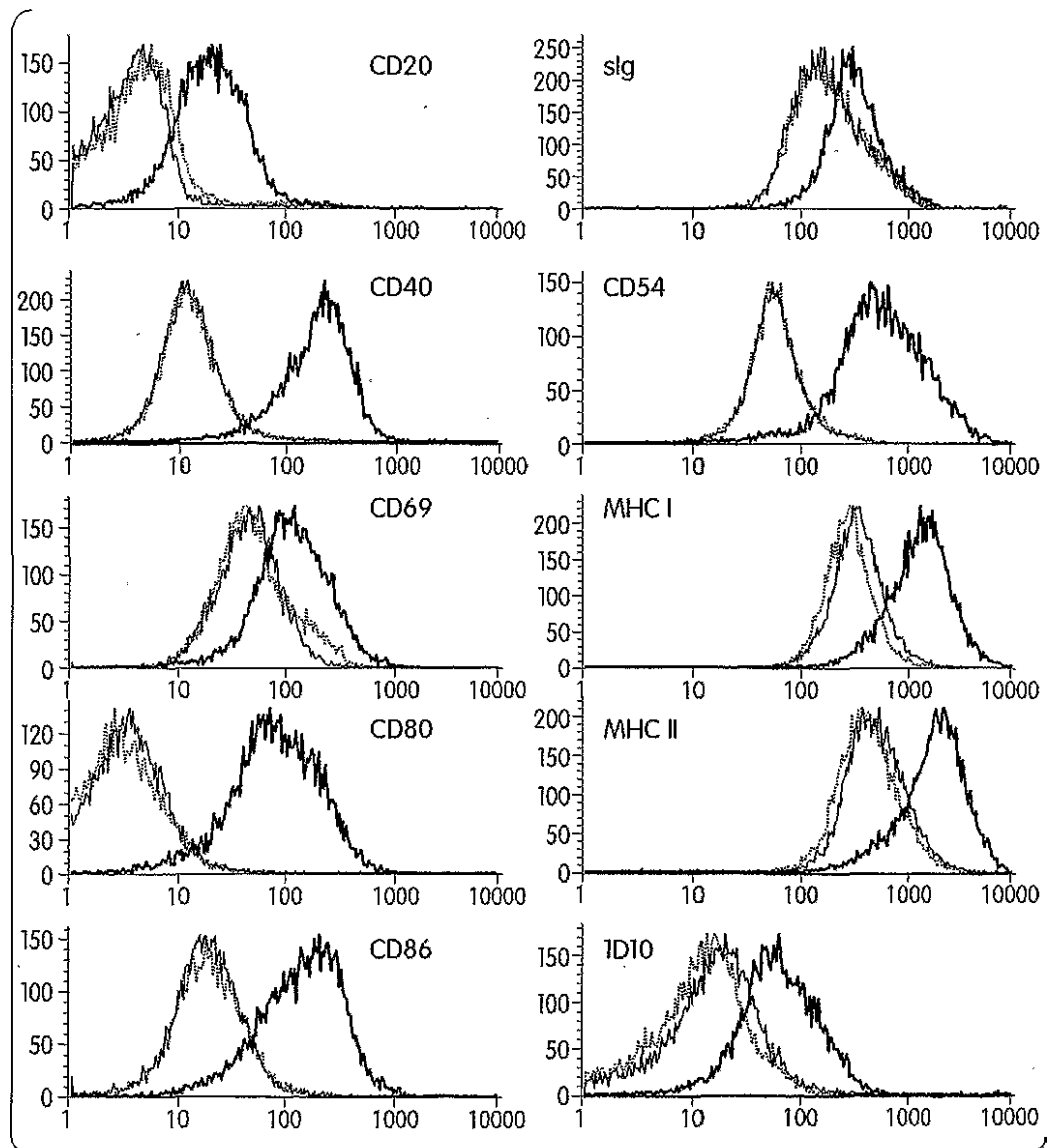


Fig. 2

【図3】

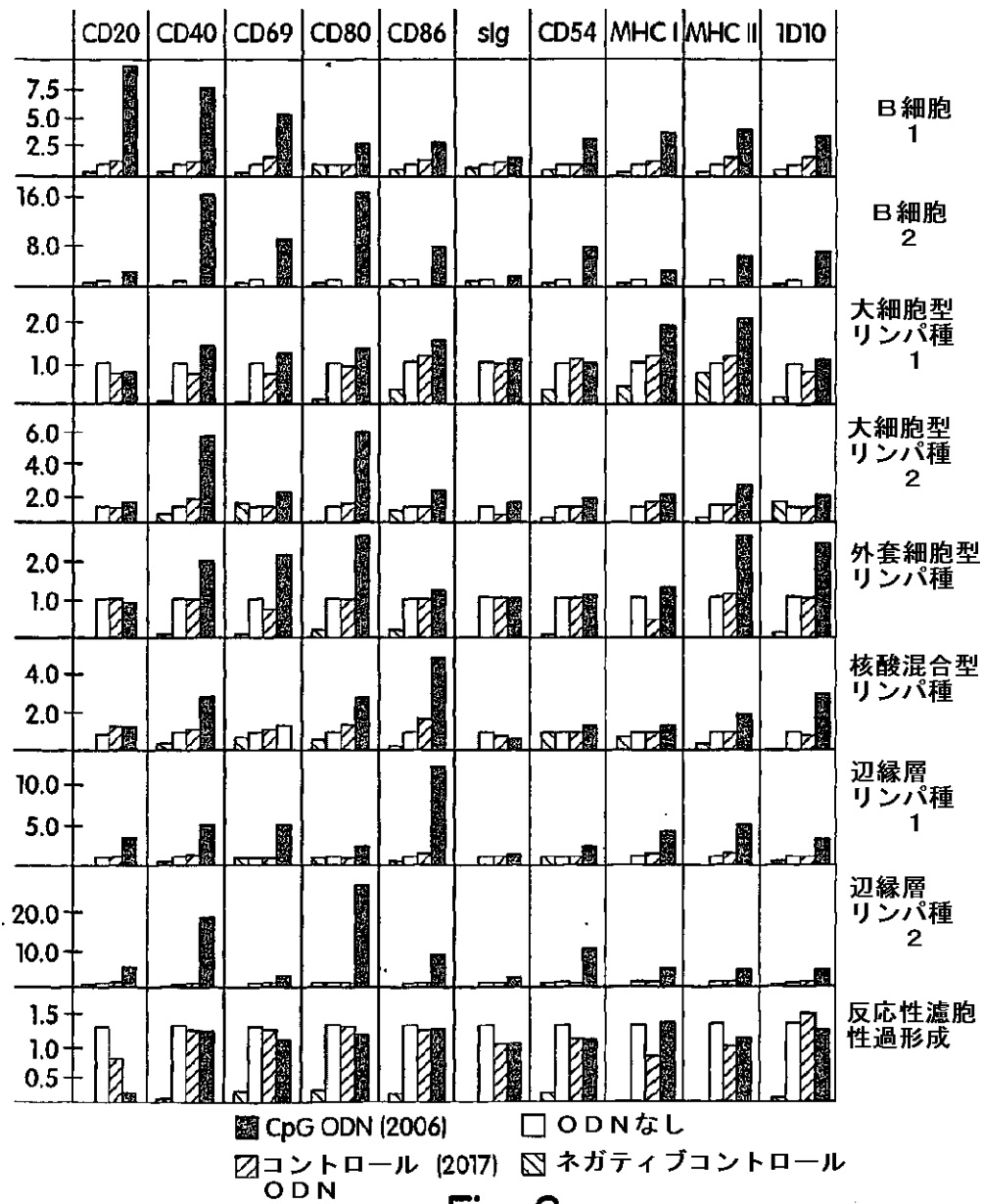


Fig. 3

【図4】

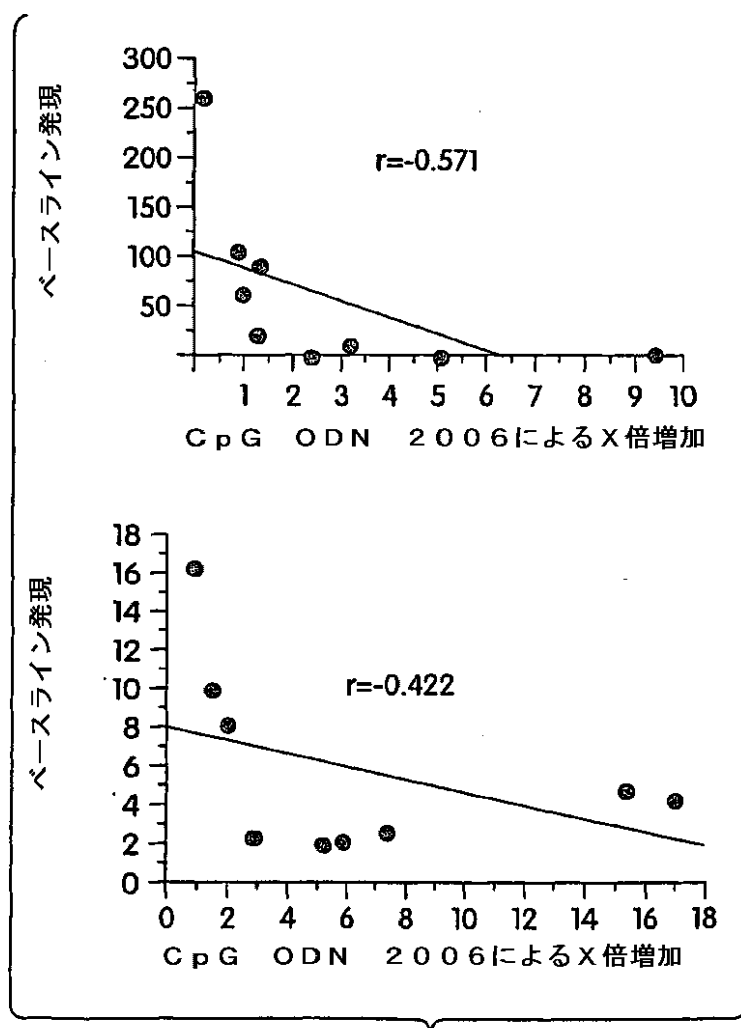


Fig. 4

【图5】

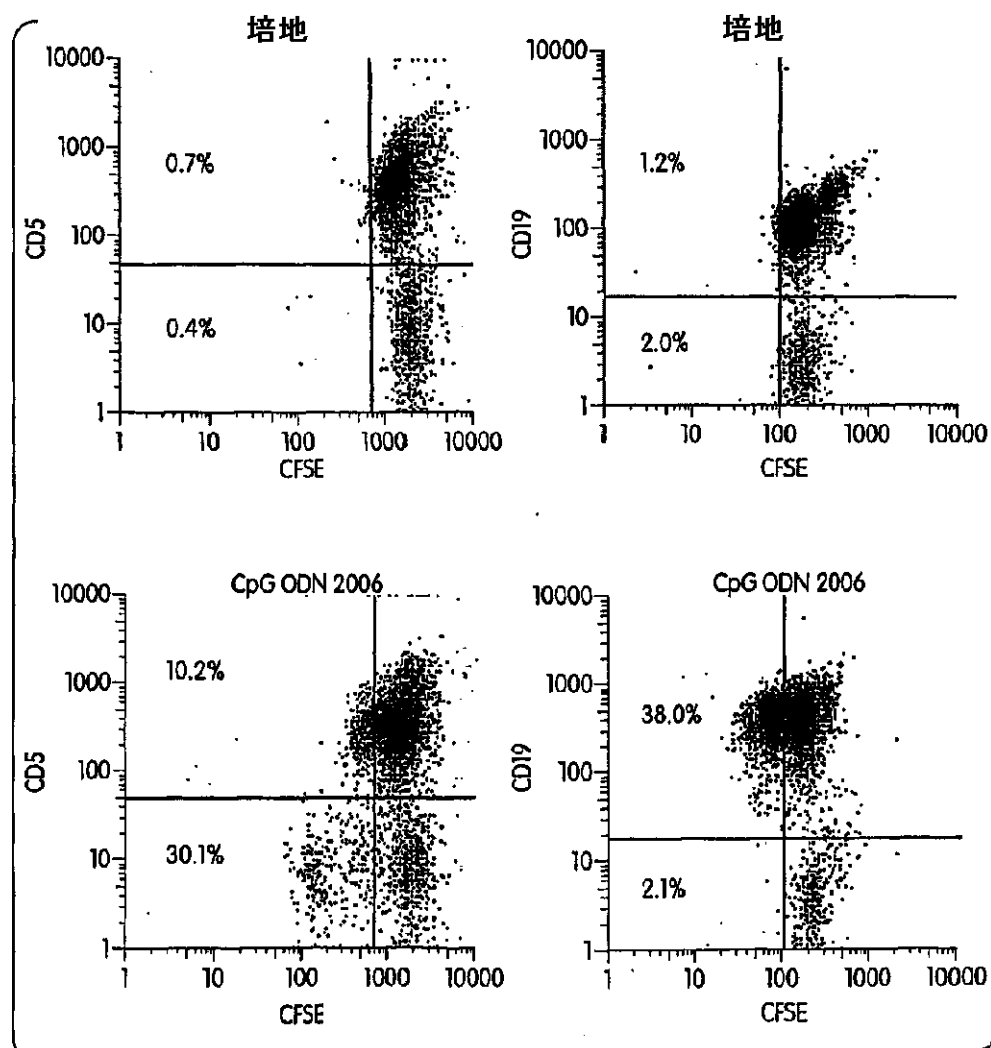


Fig. 5

【図6】

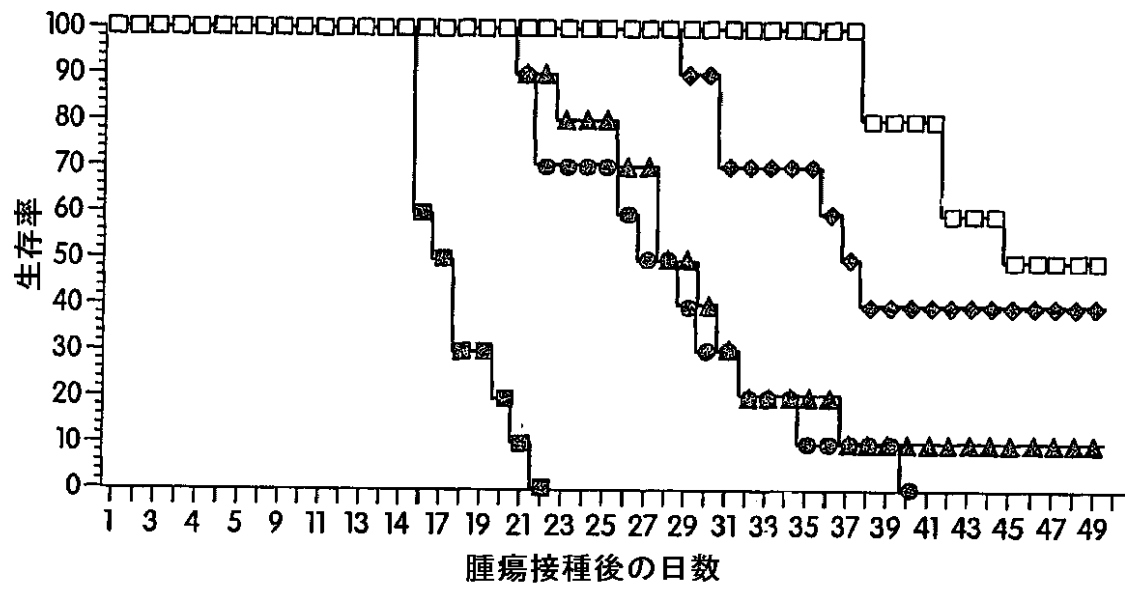


Fig. 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 01/20154															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61P35/00 A61K39/395 A61K31/7088 G01N33/574 G01N33/53 //C07K16/28,(A61K39/395,31:7088),(A61K39/395,31:00),(A61K39/395,39:00) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BIOSIS, MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WARREN T L ET AL: "CpG oligodeoxynucleotides enhance monoclonal antibody therapy of a murine lymphoma." CLINICAL LYMPHOMA. UNITED STATES JUN 2000, vol. 1, no. 1, June 2000 (2000-06), pages 57-61, XP001094679 ISSN: 1526-9655 page 60</td> <td>1-21, 24-33, 56-75</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>WO 01 95935 A (OTTAWA HEALTH RES INST ; COLEY PHARM GROUP INC (US)) 20 December 2001 (2001-12-20) claims 144,151</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>P,X</td> <td>WO 01 22972 A (COLEY PHARMACEUTICAL GMBH ; UNIV IOWA RES FOUND (US)) 5 April 2001 (2001-04-05) page 14</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WARREN T L ET AL: "CpG oligodeoxynucleotides enhance monoclonal antibody therapy of a murine lymphoma." CLINICAL LYMPHOMA. UNITED STATES JUN 2000, vol. 1, no. 1, June 2000 (2000-06), pages 57-61, XP001094679 ISSN: 1526-9655 page 60	1-21, 24-33, 56-75	E	WO 01 95935 A (OTTAWA HEALTH RES INST ; COLEY PHARM GROUP INC (US)) 20 December 2001 (2001-12-20) claims 144,151	1-21	P,X	WO 01 22972 A (COLEY PHARMACEUTICAL GMBH ; UNIV IOWA RES FOUND (US)) 5 April 2001 (2001-04-05) page 14	1-21	-/-		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WARREN T L ET AL: "CpG oligodeoxynucleotides enhance monoclonal antibody therapy of a murine lymphoma." CLINICAL LYMPHOMA. UNITED STATES JUN 2000, vol. 1, no. 1, June 2000 (2000-06), pages 57-61, XP001094679 ISSN: 1526-9655 page 60	1-21, 24-33, 56-75															
E	WO 01 95935 A (OTTAWA HEALTH RES INST ; COLEY PHARM GROUP INC (US)) 20 December 2001 (2001-12-20) claims 144,151	1-21															
P,X	WO 01 22972 A (COLEY PHARMACEUTICAL GMBH ; UNIV IOWA RES FOUND (US)) 5 April 2001 (2001-04-05) page 14	1-21															
-/-																	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		☒ Patent family members are listed in annex.															
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 30 August 2002		Date of mailing of the international search report 18/09/2002															
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5516 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Wagner, R															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/20154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JAHRSDOERFER B ET AL: "CPG DNA INCREASES PRIMARY MALIGNANT B CELL EXPRESSION OF COSTIMULATORY MOLECULES AND TARGET ANTIGENS" JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, FEDERATION OF AMERICAN SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL, US, vol. 1, no. 69, January 2001 (2001-01), pages 81-88, XP001095223 ISSN: 0741-5400 page 86	1-21
A	KRIEG A M ET AL: "APPLICATIONS OF IMMUNE STIMULATORY CPG DNA FOR ANTIGEN-SPECIFIC AND ANTIGEN-NONSPECIFIC CANCER IMMUNOTHERAPY" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 35, no. SUPPL 5, 1999, page S10 XP000990709 ISSN: 0959-8049 abstract	1-77
A	DECKER T ET AL: "Immunostimulatory CpG-oligonucleotides cause proliferation, cytokine production, and an immunogenic phenotype in chronic lymphocytic leukemia B cells." BLOOD. UNITED STATES 1 FEB 2000, vol. 95, no. 3, 1 February 2000 (2000-02-01), pages 999-1006, XP002211760 ISSN: 0006-4971 abstract	1-75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/20154**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-75 are directed to a method of treatment or diagnosis of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/20154

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0195935	A	20-12-2001	AU 3108001 A	24-12-2001
			WO 0195935 A1	20-12-2001
			US 2001044416 A1	22-11-2001
WO 0122972	A	05-04-2001	AU 7615300 A	30-04-2001
			EP 1221955 A2	17-07-2002
			NO 20021453 A	27-05-2002
			WO 0122972 A2	05-04-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考)
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
35/02		35/02	
35/04		35/04	
43/00	1 2 1	43/00	1 2 1
C 1 2 Q 1/02		C 1 2 Q 1/02	
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	S
(81)指定国 E P (A T , B E , C H , C Y , D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E , T R) , O A (B F , B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L , M R , N E , S N , T D , T G) , A P (G H , G M , K E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z , U G , Z W) , E A (A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D , R U , T J , T M) , A E , A G , A L , A M , A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , B Z , C A , C H , C N , C O , C R , C U , C Z , D E , D K , D M , D Z , E C , E E , E S , F I , G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M A , M D , M G , M K , M N , M W , M X , M Z , N O , N Z , P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L , T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G , U Z , V N , Y U , Z A , Z W			
Fターム(参考) 4B063 QA06 QA19 QQ08 QQ79 QR48 QR77 QS33 QX02 4C084 AA13 AA19 MA02 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZC751 4C085 AA03 AA14 BB01 CC21 CC22 DD62 EE01 EE03			

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2003535907A5	公开(公告)日	2008-08-07
申请号	JP2002503327	申请日	2001-06-22
[标]申请(专利权)人(译)	衣阿华大学研究基金会		
申请(专利权)人(译)	爱荷华州研究基金会大学		
当前申请(专利权)人(译)	爱荷华州研究基金会大学		
[标]发明人	ワイナー ジョージ ハルトマン グントヘア		
发明人	ワイナー, ジョージ ハルトマン, グントヘア		
IPC分类号	A61K39/395 A61K39/00 A61K45/00 A61K48/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 A61P43/00 C12Q1/02 G01N33/53		
CPC分类号	C07K16/2878 C07K16/2896 A61K2039/505 C07K16/2803 A61K39/39541 A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 A61P43/00 A61K2300/00		
FI分类号	A61K39/395.ZNA.T A61K39/395.E A61K39/00.H A61K45/00 A61K48/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 A61P43/00.121 C12Q1/02 G01N33/53.S		
F-TERM分类号	4B063/QA06 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR77 4B063/QS33 4B063/QX02 4C084/AA13 4C084/AA19 4C084/MA02 4C084/NA14 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084/ZC751 4C085/AA03 4C085/AA14 4C085/BB01 4C085/CC21 4C085/CC22 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE03		
优先权	60/213346 2000-06-22 US		
其他公开文献	JP2003535907A		

摘要(译)

本发明涉及治疗癌症的方法和产品。特别地，本发明涉及用于治疗 and 预防癌症的核酸和抗体组合。本发明还涉及用于筛选癌细胞的诊断方法。在本发明的另一方面，本发明提供了一种用于治疗或预防癌症的方法，该方法包括：有效上调CD20表达的量的核酸；和抗CD20抗体。被施用于患有癌症的受试者或处于患癌风险的受试者中。