(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-534720
(P2023-534720A)
(43)公表日　令和5年8月10日(2023.8.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/113 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	ＺＺＮＡ　４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｑ	*1/02 (2006.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/02	４Ｃ０８６
Ｃ１２Ｑ	*1/68 (2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/68	
Ａ６１Ｋ	*31/711 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/711	
Ａ６１Ｋ	*31/712 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/712	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全110頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-504330(P2023-504330)
(86)(22)出願日　令和3年7月22日(2021.7.22)
(85)翻訳文提出日　令和5年3月9日(2023.3.9)
(86)国際出願番号　PCT/AU2021/050788
(87)国際公開番号　WO2022/016222
(87)国際公開日　令和4年1月27日(2022.1.27)
(31)優先権主張番号　2020902550
(32)優先日　令和2年7月22日(2020.7.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　516365921
ザ フローリー インスティテュート オブ ニューロサイエンス アンド メンタル ヘルス
オーストラリア国，ビクトリア ３０１０，メルボルン，ザ ユニバーシティ オブ メルボルン，ロイヤル パレード ３０，ケネス マイヤー ビルディング，レベル ５
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＳＣＮ２Ａ中の機能喪失変異に関連する障害を処置するための組成物及び方法

(57)【要約】
本明細書には、細胞と、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強するアンチセンスオリゴヌクレオチドと、を接触させることを含む、細胞中のＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルを増加させる方法が提供され、この場合、保持イントロンは、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択され、且つアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む。また、かかる方法での使用のためのアンチセンスオリゴヌクレオチドも提供される。また、かかるアンチセンスオリゴヌクレオチドを被験者に投与することを含む、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害を処置する方法も提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
細胞と、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強するアンチセンスオリゴヌクレオチドと、を接触させることを含む、前記細胞中のＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルを増加させる方法であって、前記保持イントロンが、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択され、且つ前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、前記ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む、方法。
【請求項２】
イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強するアンチセンスオリゴヌクレオチドを被験者に投与することを含む、前記被験者においてＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルを増加させる方法であって、前記保持イントロンが、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択され、且つ前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、前記ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む、方法。
【請求項３】
前記被験者がＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異を有する、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記被験者がＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害を有する、請求項２又は３に記載の方法。
【請求項５】
ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害が、ジェネティック癲癇、発達性及び癲癇性脳症、知的障害、自閉症スペクトラム障害、又は統合失調症である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強するアンチセンスオリゴヌクレオチドを被験者に投与することを含む、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害を処置する方法であって、前記保持イントロンが、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択され、且つ前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、前記ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む、方法。
【請求項７】
ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害が、ジェネティック癲癇、発達性及び癲癇性脳症、知的障害、自閉症スペクトラム障害、又は統合失調症である、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、イントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）に結合若しくは隣接するか、Ｇ四本鎖内のヌクレオチドに結合するか、又はＲＮＡ２次構造を有するヌクレオチドに結合する、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記ＩＳＳがヘテロ核リボヌクレオタンパク質（ｈｎＲＮＰ）により認識される、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記ｈｎＲＮＰがｈｎＲＮＰＡ１又はｈｎＲＮＰ　Ｉである、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記保持イントロンがイントロン２である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方

法。
【請求項１２】
前記ＩＳＳが、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置＋８～＋１２、＋３２～＋３６、＋３３～＋３６、又は＋６０～＋６５、並びにイントロン２の３’スプライス部位を基準にして位置－８４～－８８及び－８２～－８７である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記保持イントロンがイントロン２であり、且つ前記標的領域が、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置－４～＋１４、－３～＋１５、－２～＋１６、＋６～＋２４、＋７～＋２５、＋８～２６、＋９～＋２７、＋１０～＋２８、＋１４～＋３２、＋１９～＋３７、＋２０～＋３８、＋２１～＋３９、＋２２～＋４０、＋２３～＋４１、＋２４～＋４２、＋２５～＋４３、＋２６～＋４４、＋２７～＋４５、＋２８～＋４６、＋２９～＋４７、＋３０～＋４８、＋３１～＋４９、＋３２～＋５０、＋３３～＋５１、＋３４～＋５２、＋３５～＋５３、＋４３～＋６１、＋４５～＋６３、＋４６～＋６４、＋４９～＋６７、＋５２～＋７０、＋５９～＋７７、＋６４～＋８２、＋６５～＋８３、＋６８～＋８６、＋６９～＋８７、＋７０～＋８８、＋７１～＋８９、＋７２～＋９０、及び＋７３～＋９１にわたる、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１１５～１４２のいずれか１つに示される配列に対して少なくとも若しくは約７０％、８０％、若しくは９０％の配列同一性を有する配列、又は配列番号１１５～１４２のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを有する配列、を含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１２６に示される配列、又は配列番号１２６に示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを含む配列、を含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記保持イントロンがイントロン２であり、且つ前記標的領域が、イントロン２の３’スプライス部位を基準にして位置－１９～－１、－２１～－３、－３０～－１２、－３１～－１３、－３２～－１４、－６２～－４４、－６４～－４６、－６７～－４９、－７６～－５８、－７７～－５９、－７８～－６０、－７９～－６１　－８２～－６４、－８３～６５、－８４～－６６、－８５～－６７、－８６～－６８、－８７～－６９、－９５～－７７、－９７～－７９、－１００～－８２、－１０１～－８３、－１０２～－８４、－１０３～－８５、－１０７～－８９、－１０９～－９１、－１１１～－９３、－１１３～－９５、及び－１１４～－９６にわたる、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列に対して少なくとも若しくは約７０％、８０％、若しくは９０％の配列同一性を有する配列、又は配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを有する配列、を含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１８】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、８～５０、８～４０、８～３５、８～３０、８～２５、８～２０、８～１５、９～５０、９～４０、９～３５、９～３０、９～２５、９～２０、９～１５、１０～５０、１０～４０、１０～３５、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５、１１～５０、１１～４０、１１～３５、１１～３０、１１～２５、１１～２０、１１～１５、１２～５０、１２～４０、１２～３５、１２～３０、１２～２５、１２～２０、又は１２～１５ヌクレオ塩基からなる、請求項１～１７のいずれか

一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、前記標的領域に対して少なくとも７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％相補的である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、前記標的領域に対して１００％相補的な少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０連続ヌクレオ塩基を含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが少なくとも１つの修飾を含む、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記修飾が、ヌクレオ塩基修飾、オリゴヌクレオチド骨格修飾、又はリボース糖修飾である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチル（２ＯＭｅ）、２’－Ｏ－メトキシ－エチル（ＭＯＥ）、ロック核酸（ＬＮＡ）、２’－フルオロ、又はＳ－拘束－エチル（ｃＥｔ）の中から選択される修飾糖を含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ホスホロチオエートを含む骨格を含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドがＲＮａｓｅ　Ｈを活性化する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記被験者が、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異を有すると決定される、請求項２～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、非経口投与又は鼻内投与により前記被験者に投与される、請求項２～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記非経口投与が、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、又は頭蓋内投与の中から選択される、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
頭蓋内投与が髄腔内又は脳室内投与である、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチド又は組成物が、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヵ月間ごとに、又はそれ以上で前記被験者に投与される、請求項２～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチド又は組成物が、約３ヵ月間ごとに前記被験者に投与される、請求項２～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドであって、前記標的領域が保持イントロン中にあり、且つ前記保持イントロンが、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択される、アンチセンスオリゴヌクレオチド。

【請求項３３】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、イントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）に結合若しくは隣接するか、Ｇ四本鎖内のヌクレオチドに結合するか、又はＲＮＡ２次構造を有するヌクレオチドに結合する、請求項３２に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項３４】
前記ＩＳＳがヘテロ核リボヌクレオタンパク質（ｈｎＲＮＰ）により認識される、請求項３３に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項３５】
前記ｈｎＲＮＰがｈｎＲＮＰＡ１又はｈｎＲＮＰ　Ｉである、請求項３４に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項３６】
前記保持イントロンがイントロン２であり、且つ前記ＩＳＳが、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置＋８～＋１２、＋３３～＋３６、又は＋６０～＋６５、並びにイントロン２の３’スプライス部位を基準にして位置－８４～－８８及び－８２～－８７である、請求項３４又は３５に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項３７】
前記保持イントロンがイントロン２であり、且つ前記標的領域が、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置－４～＋１４、－３～＋１５、－２～＋１６、＋６～＋２４、＋７～＋２５、＋８～＋２６、＋９～＋２７、＋１０～＋２８、＋１４～＋３２、＋１９～＋３７、＋２０～＋３８、＋２１～＋３９、＋２２～＋４０、＋２３～＋４１、＋２４～＋４２、＋２５～＋４３、＋２６～＋４４、＋２７～＋４５、＋２８～＋４６、＋２９～＋４７、＋３０～＋４８、＋３１～＋４９、＋３２～＋５０、＋３３～＋５１、＋３４～＋５２、＋３５～＋５３、＋４３～＋６１、＋４５～＋６３、＋４６～＋６４、＋４９～＋６７、＋５２～＋７０、＋５９～＋７７、＋６４～＋８２、＋６５～＋８３、＋６８～＋８６、＋６９～＋８７、＋７０～＋８８、＋７１～＋８９、＋７２～＋９０、及び＋７３～＋９１にわたる、請求項３２～３６のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項３８】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１１５～２０５のいずれか１つに示される配列に対して少なくとも若しくは約７０％、８０％、若しくは９０％の配列同一性を有する配列、又は配列番号１１５～２０５のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを有する配列、を含む、請求項３２～３７のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項３９】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１２６、配列番号１３８、若しくは配列番号１５５に示される配列、又は配列番号１２６、配列番号１３８、若しくは配列番号１５５に示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを含む配列、を含む、請求項３２～３８のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４０】
前記保持イントロンがイントロン２であり、且つ前記標的領域が、イントロン２の３’スプライス部位を基準にして位置－１９～－１、－２１～－３、－３０～－１２、－３１～－１３、－３２～－１４、－６２～－４４、－６４～－４６、－６７～－４９、－７６～－５８、－７７～－５９、－７８～－６０、－７９～－６１　－８２～－６４、－８３～６５、－８４～－６６、－８５～－６７、－８６～－６８、－８７～－６９、－９５～－７７、－９７～－７９、－１００～－８２、－１０１～－８３、－１０２～－８４、－１０３～－８５、－１０７～－８９、－１０９～－９１、－１１１～－９３、－１１３～－９５、及び－１１４～－９６にわたる、請求項３２～３５のいずれか一項に記載のアン

チセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４１】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列、又は配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを含む配列、を含む、請求項４０に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４２】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、８～５０、８～４０、８～３５、８～３０、８～２５、８～２０、８～１５、９～５０、９～４０、９～３５、９～３０、９～２５、９～２０、９～１５、１０～５０、１０～４０、１０～３５、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５、１１～５０、１１～４０、１１～３５、１１～３０、１１～２５、１１～２０、１１～１５、１２～５０、１２～４０、１２～３５、１２～３０、１２～２５、１２～２０、又は１２～１５ヌクレオ塩基からなる、請求項３２～４１のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４３】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、前記標的領域に対して少なくとも７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％相補的である、請求項３２～４２のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４４】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、前記標的領域に対して１００％相補的な少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０連続ヌクレオ塩基を含む、請求項３６～４３のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４５】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが少なくとも１つの修飾を含む、請求項３６～４４のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４６】
前記修飾が、ヌクレオ塩基修飾、オリゴヌクレオチド骨格修飾、又はリボース糖修飾である、請求項４５に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４７】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチル（２ＯＭｅ）、２’－Ｏ－メトキシ－エチル（ＭＯＥ）、ロック核酸（ＬＮＡ）、２’－フルオロ、又はＳ－拘束－エチル（ｃＥｔ）の中から選択される修飾糖を含む、請求項３２～４６のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４８】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ホスホロチオエートを含む骨格を含む、請求項３２～４７のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項４９】
前記アンチセンスオリゴヌクレオチドがＲＮａｓｅ　Ｈを活性化する、請求項３２～４８のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項５０】
請求項３２～４９のいずれか一項に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物。
【請求項５１】
ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害の処置のためのアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用であって、前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強し、前記保持イントロンが、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択され、且つ前記アンチセンスオリゴヌクレオチド

が、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、一般的には、ＳＣＮ２Ａ中の機能喪失変異に関連する障害を処置するのに好適な組成物及び方法に関する。より具体的には、本開示は、ＳＣＮ２Ａに対して特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチド及びＳＣＮ２Ａのヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害を処置するためのその使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

ＳＣＮ２Ａタンパク質（ナトリウム電圧ゲートチャネルアルファサブユニット２、脳ＮａＶ１．２電圧ゲートナトリウムチャンネル、ＳＣＮ２Ａ１、ＳＣＮ２Ａ２、Ｎａｖ１．２、ＨＢＡ、ＮＡＣ２、ＢＦＩＣ３、ＢＦＩＳ３、ＢＦＮＩＳ、ＨＢＳＣＩ、ＥＩＥＥ１１、又はＨＢＳＣＩＩともいわれる）は、ヒト２番染色体上の２ｑ２４．３のＳＣＮ２Ａ遺伝子（ＨＧＮＣ：１０５８８、ＮＣＢＩ遺伝子：６３２６、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１）によりコードされる。ＳＣＮ２Ａは、活動電位の開始及び伝播並びにニューロン及び脳の興奮性のモジュレーションに主要な役割を果たす。ＳＣＮ２Ａ発現は、脳及び腎臓で検出されるが、その発現は主に脳である。

【０００３】

脳では、ＳＣＮ２Ａはヘテロジニアスに発現され、且つタンパク質の変異、機能不全、及び／若しくはディスレギュレーション又は機能性タンパク質のレベルは、各種神経発達障害に関連する。近年実施された大規模シーケンシング試験では、ＳＣＮ２Ａは、神経形成障害のメジャーな単一遺伝子原因であることが明らかになった。ＳＣＮ２Ａ変異は、ヒト集団において重篤なジェネティック癲癇（発達性及び癲癇性脳症（ＤＥＥ）を含む）の２番目に多い原因であるとともに（Ｎａｋａｍｕｒａ　ｅｔ　ａｌ，２０１３、Ｈｏｗｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ，２０１５）、知的障害（Ｒａｕｃｈ　ｅｔ　ａｌ，２０１２、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ，２０１６）、自閉症スペクトラム障害（Ｉｏｓｓｉｆｏｖ　ｅｔ　ａｌ，２０１４、Ｓａｎｄｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ，２０１５、Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ，２０１６）、及び統合失調症（Ｃａｒｒｏｌｌ　ｅｔ　ａｌ，２０１６）に高頻度で関連する。

【０００４】

ＳＣＮ２Ａ一次転写物は、選択的にスプライスされて複数のｍＲＮＡ転写物バリアントをもたらし、そのうちのいくつかは、発生的にレギュレートされることが知られている。癲癇性脳症のいくつかの形態は、ＳＣＮ２Ａのバリアントに関連するとされてきた。ＳＣＮ２Ａ中の機能喪失変異若しくは改変（たとえば、ナンセンス変異、ラージ欠失変異、及びフレームシフト変異）は、機能性タンパク質レベルの減少又はトランケート転写物の形成を引き起こしてハプロ不全を招くおそれがある。ＳＣＮ２Ａ遺伝子は、一方又は両方のアレル中にミスセンス変異又はナンセンス変異を有しうる。いくつかの場合には、ＳＣＮ２Ａの発現は、原発障害又は遺伝子若しくはレギュラトリー領域中の変異によりディスレギュレートされて、タンパク質レベル又は機能性タンパク質レベルの減少を引き起こしうる。他の場合には、ＳＣＮ２Ａレベルは改変されないが、機能性ＳＣＮ２Ａタンパク質レベルを増加させることにより、神経学的障害又は精神医学的障害に対して治療効果が提供される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

ＳＣＮ２Ａ又はＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連するいずれかの他の障害を有する患者に対して現在利用可能な唯一の療法は、癲癇発作を処置するための作用剤又は行動若しくは発達症状又は知的能力障害を処置するための介入（たとえば、言語療法、理学療法、作業療法など）などの障害の症状を処置するものである。そのため、ＭＲＤ５

又はＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連するいずれかの他の障害の処置のための作用剤、組成物、及び方法の必要性が残っている。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

本開示は、少なくとも部分的には、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４をはじめとするいくつかのイントロンが脳組織の成熟ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ中に保持されるという決定に依拠する。とくにイントロン２及び１７は、相対的に高い保持率を有する。

【０００７】

イントロン保持は、イントロン保有転写物のナンセンス媒介崩壊により遺伝子発現の低減を指令する働きをする遺伝子レギュレーション形態である（Ｋｕｒｏｓａｋｉ　＆　Ｍａｑｕａｔ，２０１６，Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉ．１２９（３）：４６１－４６７）。イントロン保持転写物はまた、その発現が必要とされるたびにスプライシング及び翻訳を受けるＲＮＡのリザーバーの働きをすることが示されている（Ｊａｃｏｂ　＆　Ｓｍｉｔｈ，２０１７，Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ．１３６（９）：１０４３－１０５７）。１～４ｋｂ／ｍｉｎの速度で行われる転写プロセスは、ニューロン刺激後のニューロン活性化に対してとりわけ律速となる（Ｄａｒｚａｒｃｑ　ｅｔ　ａｌ，２００７，Ｎａｔ　Ｓｔｒｕｔ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１４，７９６－８０６）。これとは対照的に、保持イントロンのスプライシングは、わずか何秒間～数分間のかなり速いプロセスである（Ｂａｙｅｒ　ａｎｄ　Ｏｓｈｅｉｍ，１９８８，Ｇｅｎｅｓ　Ｄｅｖ．２，７５４－７６５、Ｓｉｎｇｈ　ａｎｄ　Ｐａｄｇｅｔｔ，２００９，Ｎａｔ．Ｓｔｒｕｔ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１６，１１２８－１１３３）。そのため、ニューロンは、ｄｅ　ｎｏｖｏ転写及び翻訳と比較してイントロン保持並びに後続のスプライシング及び翻訳を用いてより速い遺伝子レギュレーションモードを達成可能である。イントロン保持は、核内に保持されるポリアデニル化転写物のプール中に存在することが実証されている。ニューロン刺激後、それはイントロン切除を受けてさらなるプロセシングのために細胞質に輸送され、それによりより速い遺伝子レギュレーションを支援する。

【０００８】

本明細書で実証されるように、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ＲＮＡ（たとえば、ポリアデニル化ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又は細胞核内ｐｒｅ－ｍＲＮＡ転写物）中の保持イントロンは、保持イントロンのスプライス部位でスプライシングを増強して完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡの量の増加をもたらすようにアンチセンスオリゴヌクレオチドの標的とすることが可能である。そのため、本明細書に提供されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、細胞により産生されるＳＣＮ２Ａの量を増加させるのに有用である。したがって、本明細書に提供されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヒト集団において重篤なジェネティック癲癇（発達性及び癲癇性脳症（ＤＥＥ）を含む）などのＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する疾患又は障害を処置するための治療剤としても有用であるとともに、ＳＣＮ２Ａタンパク質レベルを増加されることにより治療効果を提供可能な知的障害、自閉症スペクトラム障害、及び統合失調症に高頻度で関連する。

【０００９】

それゆえ、一態様では、細胞と、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強するアンチセンスオリゴヌクレオチドと、を接触させることを含む、細胞中のＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルを増加させる方法が提供され、この場合、保持イントロンは、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択され、且つアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む。

【００１０】

ある実施形態では、保持イントロンは、配列番号１２に示されるヌクレオチド配列を含むイントロン２である。

【００１１】
他の一態様では、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強するアンチセンスオリゴヌクレオチドを被験者に投与することを含む、被験者においてＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルを増加させる方法が提供され、この場合、保持イントロンは、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択され、且つアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む。いくつかの実施形態では、被験者は、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異を有する。
【００１２】
いくつかの実施形態では、被験者は、ジェネティック癲癇（発達性及び癲癇性脳症（ＤＥＥ）を含む）、知的障害、自閉症スペクトラム障害、統合失調症などのＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害を有する。
【００１３】
また、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強するアンチセンスオリゴヌクレオチドを被験者に投与することを含む、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害を処置する方法も提供され、この場合、保持イントロンは、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択され、且つアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む。特定例では、ジェネティック癲癇（発達性及び癲癇性脳症（ＤＥＥ）を含む）、知的障害、自閉症スペクトラム障害、及び統合失調症。
【００１４】
本開示の方法のいくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）に結合若しくは隣接するか、Ｇ四本鎖内のヌクレオチドに結合するか、又はＲＮＡ２次構造を有するヌクレオチドに結合する。ＩＳＳは、ｈｎＲＮＰＡ１やｈｎＲＮＰ　Ｉなどのヘテロ核リボヌクレオタンパク質（ｈｎＲＮＰ）により認識されうる。
【００１５】
一例では、保持イントロンはイントロン２であり、且つＩＳＳは、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置＋８～＋１２、＋３３～＋３６、又は＋６０～＋６５である。任意に、ＩＳＳは、配列番号１２の１番目のヌクレオチドを基準にして位置＋８～＋１２、＋３３～＋３６、又は＋６０～＋６５である。
【００１６】
特定実施形態では、保持イントロンはイントロン２であり、且つ標的領域は、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして、任意に配列番号１２の１番目のヌクレオチドを基準にして位置－６～＋１２、－５～＋１３、－４～＋１４、－３～＋１５、－２～＋１６、－１～＋１９、０～＋１８、＋１～＋１９、＋２～＋２０、＋３～－２１、＋４～－２２、＋５～＋２３、＋６～＋２４、＋７～＋２５、＋８～２６、＋９～＋２７、＋１０～＋２８、＋１１～＋２９、＋１２～＋３０、＋１３～＋３１、＋１４～＋３２、＋１５～＋３３、＋１６～＋３４、＋１７～＋３５、＋１８～＋３６、＋１９～＋３７、＋２０～＋３８、＋２１～＋３９、＋２２～＋４０、＋２３～＋４１、＋２４～＋４２、＋２５～＋４３、＋２６～＋４４、＋２７～＋４５、＋２８～＋４６、＋２９～＋４７、＋３０～＋４８、＋３１～＋４９、＋３２～＋５０、＋３３～＋５１、＋３４～＋５２、＋３５～＋５３、＋３６～＋５４、＋３７～＋５５、＋３８～＋５６、＋３９～＋５７、＋４０～＋５８、＋４１～＋５９、＋４２～＋６０、＋４３～＋６１、＋４４～＋６２、＋４５～＋６３、＋４６～＋６４、＋４７～＋６５、＋４８～＋６６、＋４９～＋６７、＋５０～＋６８、＋５１～＋６９、＋５２～＋７０、＋５３～＋７１、＋５４～＋７２、＋５５～＋７３、＋５６～＋７４、＋５７～＋７５、＋５８～＋７６、＋５９～＋７７、＋６０～＋７８、＋６１～＋７９、＋６２～＋８０、＋６３～＋８１、＋６４～＋８２、＋６５

～＋８３、＋６６～＋８４、＋６７～＋８５、＋６８～＋８６、＋６９～＋８７、＋７０～＋８８、＋７１～＋８９、＋７２～＋９０、＋７３～＋９１、＋７４～＋９２、＋７５～＋９３、＋７６～＋９４、＋７７～＋９５、＋７８～＋９６、＋７９～＋９７、＋８０～＋９８、＋８１～＋９９にわたる。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１１５～１４２のいずれか１つに示される配列に対して少なくとも若しくは約７０％、８０％、若しくは９０％の配列同一性を有する配列、又は配列番号１１５～１４２のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを有する配列、を含む。一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１２６若しくは配列番号１３８に示される配列、又は配列番号１２６若しくは配列番号１３８に示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを含む配列、を含む。

【００１７】

さらなる実施形態では、保持イントロンはイントロン２であり、且つ標的領域は、イントロン２の３’スプライス部位を基準にして、任意に配列番号１２の最後のヌクレオチドを基準にして位置－１９～－１、－２０～－２、－２１～－３、－２２～－４、－２３～－５、－２４～－６、－２５～－７、－２６～－８、－２７～－９、－２８～－１０、－２９～－１１、－３０～－１２、－３１～－１３、－３２～－１４、－３３～－１５、－３８～－２０、－３９～－２１、－４８～－３０、－４９～－３１、－５１～－３３、－５２～－３４、－－５３－－－３５、－５４～－３６、－６２～－４４、－６４～－４６、－６５～－４７、－６６～－４８、－６７～－４９、－７６～－５８、－７７～－５９、－７８～－６０、－７９～－６１、－８２～－６４、－８３～－６５、－８４～－６６、－８５～－６７、－８６～－６８、－８７～－６９、－９０～－７２、－９１～－７３、－９２～－７４、－９５～－７７、－９７～－７９、－９８～－８０、－９９～－８１、－１０１～－８３、－１０２～－８４、－１０３～－８５、－１０４～－８６、－１０５～－８７、－１０６～－８８、－１０７～－８９、－１０８～－９０、－１０９～－９１、－１１０～－９２、－１１１～－９３、－１１２～－９４、－１１３～－９５、－１１４～－９６、－１１５～－９７、－１１６～－９８、－１１７～－９９にわたる。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列に対して少なくとも若しくは約７０％、８０％、若しくは９０％の配列同一性を有する配列、又は配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを有する配列、を含む。一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１５５に示される配列、又は配列番号１５５に示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを含む配列、を含む。

【００１８】

本開示の方法では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、たとえば、８～５０、８～４０、８～３５、８～３０、８～２５、８～２０、８～１５、９～５０、９～４０、９～３５、９～３０、９～２５、９～２０、９～１５、１０～５０、１０～４０、１０～３５、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５、１１～５０、１１～４０、１１～３５、１１～３０、１１～２５、１１～２０、１１～１５、１２～５０、１２～４０、１２～３５、１２～３０、１２～２５、１２～２０、又は１２～１５ヌクレオ塩基からなりうる。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的領域に対して少なくとも７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％相補的である。特定実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的領域に対して１００％相補的な少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０連続ヌクレオ塩基を含む。

【００１９】

本開示の方法で利用されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの修飾

、たとえば、ヌクレオ塩基修飾、オリゴヌクレオチド骨格修飾、又はリボース糖修飾を含みうる。一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル（２ＯＭｅ）、２’－Ｏ－メトキシ－エチル（ＭＯＥ）、ロック核酸（ＬＮＡ）、２’－フルオロ、又はＳ－拘束－エチル（ｃＥｔ）の中から選択される修飾糖を含む。さらなる実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートを含む骨格を含む。

【００２０】

被験者にアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することを含む本開示の方法では、被験者は、ＳＣＮ２Ａ中の機能喪失変異を有することが最初に決定されうる。特定の実施形態では、被験者は、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異を同定するためにジェノタイプされている。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、非経口投与（たとえば、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、若しくは頭蓋内投与）又は鼻腔内投与（たとえば、髄腔内若しくは脳室内投与）により被験者に投与されうる。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド又は組成物は、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヵ月間ごとに、又はそれ以上で被験者に投与される。

【００２１】

さらなる態様では、本明細書には、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドが提供され、この場合、標的領域は保持イントロン中にあり、且つ保持イントロンは、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択される。

【００２２】

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）に結合若しくは隣接するか、Ｇ四本鎖内のヌクレオチドに結合するか、又はＲＮＡ２次構造を有するヌクレオチドに結合する。特定の実施形態では、ＩＳＳは、ｈｎＲＮＰＡ１やｈｎＲＮＰ　Ｉなどのヘテロ核リボヌクレオタンパク質（ｈｎＲＮＰ）により認識される。

【００２３】

一実施形態では、標的領域が存在する保持イントロンはイントロン２であり、且つＩＳＳは、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置＋８～＋１２、＋３３～＋３６、又は＋６０～＋６５である。任意に、ＩＳＳは、配列番号１２の１番目のヌクレオチドを基準にして位置＋８～＋１２、＋３３～＋３６、又は＋６０～＋６５である。

【００２４】

特定実施形態では、保持イントロンはイントロン２であり、且つ標的領域は、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして、任意に配列番号１２の１番目のヌクレオチドを基準にして位置－４～＋１４、－３～＋１５、－２～＋１６、＋６～＋２４、＋７～＋２５、＋８～２６、＋９～＋２７、＋１０～＋２８、＋１４～＋３２、＋１９～＋３７、＋２０～＋３８、＋２１～＋３９、＋２２～＋４０、＋２３～＋４１、＋２４～＋４２、＋２５～＋４３、＋２６～＋４４、＋２７～＋４５、＋２８～＋４６、＋２９～＋４７、＋３０～＋４８、＋３１～＋４９、＋３２～＋５０、＋３３～＋５１、＋３４～＋５２、＋３５～＋５３、＋４３～＋６１、＋４５～＋６３、＋４６～＋６４、＋４９～＋６７、＋５２～＋７０、＋５９～＋７７、＋６４～＋８２、＋６５～＋８３、＋６８～＋８６、＋６９～＋８７、＋７０～＋８８、＋７１～＋８９、＋７２～＋９０及び＋７３～＋９１にわたる。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１１５～１４２のいずれか１つに示される配列に対して少なくとも若しくは約７０％、８０％、若しくは９０％の配列同一性を有する配列、又は配列番号１１５～１４２のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを有する配列、を含む。一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１２６若しくは配列番号１３８に示される配列、又は配列番号１２６若しくは配列番号１３８に示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを含む配列、を含む。

【００２５】

さらなる実施形態では、保持イントロンはイントロン２であり、且つ標的領域は、イントロン２の３’スプライス部位を基準にして、任意に配列番号１２の最後のヌクレオチドを基準にして位置－１９～－１、－２１～－３、－３０～－１２、－３１～－１３、－３２～－１４、－６２～－４４、－６４～－４６、－６７～－４９、－７６～－５８、－７７～－５９、－７８～－６０、－７９～－６１　－８２～－６４、－８３～－６５、－８４～－６６、－８５～－６７、－８６～－６８、－８７～－６９、－９５～－７７、－９７～－７９、－１００～－８２、－１０１～－８３、－１０２～－８４、－１０３～－８５、－１０７～－８９、－１０９～－９１、－１１１～－９３、－１１３～－９５、及び１１４～－９６にわたる。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列に対して少なくとも若しくは約７０％、８０％、若しくは９０％の配列同一性を有する配列、又は配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを有する配列、を含む。一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１５５に示される配列、又は配列番号１５５に示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを含む配列、を含む。

【００２６】

いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、たとえば、８～５０、８～４０、８～３５、８～３０、８～２５、８～２０、８～１５、９～５０、９～４０、９～３５、９～３０、９～２５、９～２０、９～１５、１０～５０、１０～４０、１０～３５、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５、１１～５０、１１～４０、１１～３５、１１～３０、１１～２５、１１～２０、１１～１５、１２～５０、１２～４０、１２～３５、１２～３０、１２～２５、１２～２０、又は１２～１５ヌクレオ塩基からなりうる。いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的領域に対して少なくとも７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％相補的である。特定実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的領域に対して１００％相補的な少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０連続ヌクレオ塩基を含む。

【００２７】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの修飾、たとえば、ヌクレオ塩基修飾、オリゴヌクレオチド骨格修飾、又はリボース糖修飾を含みうる。一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル（２ＯＭｅ）、２’－Ｏ－メトキシ－エチル（ＭＯＥ）、ロック核酸（ＬＮＡ）、２’－フルオロ、又はＳ－拘束－エチル（ｃＥｔ）の中から選択される修飾糖を含む。さらなる実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートを含む骨格を含む。

【００２８】

また、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物、たとえば医薬組成物も提供される。

【００２９】

さらなる態様では、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害の処置のためのアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用が提供され、この場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強し、保持イントロンは、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４の中から選択され、且つアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む。

【００３０】

そのうえ他の一態様では、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害の処置のためのアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用が提供され、この場合、アンチセンス

オリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強し、保持イントロンは、イントロン２及び１７の中から選択され、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的なヌクレオ塩基の配列を含む。

【図面の簡単な説明】

【００３１】

【図１】ＩＲＢａｓｅから得られた情報から分析されたＳＣＮ２Ａ中のイントロン保持の模式図である。トップパネルは、ＵＣＳＣブラウザーからのＳＣＮ２Ａ遺伝子のゲノムマップを示す。細腺はイントロンを表し、太線／ブロックはエクソンに対応する。ボトムパネルは、ゲノムマップ中のイントロンに対応するイントロン保持イベントを示す。バーの高さは、記録されたイベントの数を表す。

【図２】ＳＣＮ２Ａ配列全体にわたる各エクソン－イントロン対に対するプライマーの設計を示す模式図である。Ａ．イントロン保持転写物に特異的なプライマー：フォワードプライマーは、先行エクソンの配列から、リバースプライマーは、エクソンの下流のイントロンの配列から設計された。Ｂ．スプライス転写物に特異的なプライマー：プライマーの一方は、２つの近接エクソンのジャンクションをまたぐように設計され、他方は、適宜、先行又は後続エクソンの配列から設計された。

【図３Ａ】２つの供給業者から得られた全脳ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ中のイントロンの相対発現を示す。転写物全体にわたる個別イントロンの発現を平均エクソン発現と比較した。結果は、３回の実験を表したものであり、平均の標準誤差が示される。Ａ．供給元１－ＡｍｂｉｏｎからのｍＲＮＡ。Ｂ．供給元２－ＴａｋａｒａからのｍＲＮＡ。

【図３Ｂ】２つの供給業者から得られた全脳ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ中のイントロンの相対発現を示す。転写物全体にわたる個別イントロンの発現を平均エクソン発現と比較した。結果は、３回の実験を表したものであり、平均の標準誤差が示される。Ａ．供給元１－ＡｍｂｉｏｎからのｍＲＮＡ。Ｂ．供給元２－ＴａｋａｒａからのｍＲＮＡ。

【図４Ａ】細胞系からのＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ中のイントロンの相対発現を示す。転写物全体にわたる個別イントロンの発現を平均エクソン発現と比較した。結果は、３回の実験を表したものであり、平均の標準誤差が示される。Ａ．ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞からのｍＲＮＡ。Ｂ．ＳＫ－Ｎ－ＡＳ細胞からのｍＲＮＡ。Ｃ．ＡＲＰＥ１９細胞からのｍＲＮＡ。

【図４Ｂ】細胞系からのＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ中のイントロンの相対発現を示す。転写物全体にわたる個別イントロンの発現を平均エクソン発現と比較した。結果は、３回の実験を表したものであり、平均の標準誤差が示される。Ａ．ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞からのｍＲＮＡ。Ｂ．ＳＫ－Ｎ－ＡＳ細胞からのｍＲＮＡ。Ｃ．ＡＲＰＥ１９細胞からのｍＲＮＡ。

【図５】ＳＣＮ２Ａイントロン２の２次構造予測の模式図である。

【図６Ａ－１】アンチセンスオリゴヌクレオチドの存在下でのＳＣＮ２Ａ転写物発現のモジュレーションのグラフ模式図である。トランスフェクション及びインキュベーション後、ＳＣＮ２Ａの発現をｑＰＣＲにより分析した。陰性コントロールとしてモックトランスフェクト細胞を使用した。規格化のためにハウスキーピング遺伝子ＨＰＲＴ１を使用した。生物学的レプリケートの数は３～６の範囲内である。赤色及び緑色のハイライト領域は、それぞれ、ＨｎＲＮＰＡ１及びＨｎＲＮＰＩに対する予測結合性部位である。Ａ．発現に及ぼすＳＣＮ２Ａイントロン２の５’末端を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの影響。Ｂ．発現に及ぼすＳＣＮ２Ａイントロン２の３’末端を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの影響。

【図６Ａ－２】アンチセンスオリゴヌクレオチドの存在下でのＳＣＮ２Ａ転写物発現のモジュレーションのグラフ模式図である。トランスフェクション及びインキュベーション後、ＳＣＮ２Ａの発現をｑＰＣＲにより分析した。陰性コントロールとしてモックトランスフェクト細胞を使用した。規格化のためにハウスキーピング遺伝子ＨＰＲＴ１を使用した。生物学的レプリケートの数は３～６の範囲内である。赤色及び緑色のハイライト領域は、それぞれ、ＨｎＲＮＰＡ１及びＨｎＲＮＰＩに対する予測結合性部位である。Ａ．発現に及ぼすＳＣＮ２Ａイントロン２の５’末端を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチ

ドの影響。Ｂ．発現に及ぼすＳＣＮ２Ａイントロン２の３’末端を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの影響。
【図６Ｂ】アンチセンスオリゴヌクレオチドの存在下でのＳＣＮ２Ａ転写物発現のモジュレーションのグラフ模式図である。トランスフェクション及びインキュベーション後、ＳＣＮ２Ａの発現をｑＰＣＲにより分析した。陰性コントロールとしてモックトランスフェクト細胞を使用した。規格化のためにハウスキーピング遺伝子ＨＰＲＴ１を使用した。生物学的レプリケートの数は３～６の範囲内である。赤色及び緑色のハイライト領域は、それぞれ、ＨｎＲＮＰＡ１及びＨｎＲＮＰＩに対する予測結合性部位である。Ａ．発現に及ぼすＳＣＮ２Ａイントロン２の５’末端を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの影響。Ｂ．発現に及ぼすＳＣＮ２Ａイントロン２の３’末端を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの影響。
【図７】ＳＣＮ２Ａの発現に及ぼすアンチセンスオリゴヌクレオチドＩＮＴ２＋６（イントロン２の５’の６塩基対下流の領域を標的とする配列番号１２６）の影響を示す。これは、エクソン２及び３（Ａ）並びにエクソン１８及び１９（Ｂ）のエクソン境界間を横切る２セットのプライマーを用いて示される。比較として、アンチセンスオリゴヌクレオチドＩＮＴ２＋３５（イントロン２の５’の３５塩基対下流の領域を標的とする配列番号１４２）は、ＳＣＮ２Ａ転写物の増加を引き起こさない。陰性コントロールとしてモックトランスフェクト細胞を使用した。
【発明を実施するための形態】
【００３２】
とくに定義がない限り、本明細書で用いられる科学技術用語はすべて、本開示が属する技術分野の当業者により通常理解されるものと同一の意味を有する。本開示全体を通して参照される特許、特許出願、公開出願、及び刊行物、データベース、ウェブサイト、並びに他の出版物はすべて、とくに断りのない限り、その全体が参照により組み込まれる。用語に対する複数の定義が存在する場合、このセクションのものが優先する。ＵＲＬ又は他のかかる識別子若しくはアドレスが参照された場合、かかる識別子は変更されうるとともにインターネット上の特定情報は移り変わりうるが、インターネットを検索することにより等価情報を見いだしうるものと理解される。識別子への参照は、かかる情報の入手可能性及び社会的普及を実証する。
【００３３】
本明細書で用いられる場合、単数形の「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、及び「その（ｔｈｅ）」は、とくに文脈上明確に規定されない限り、複数の態様も含む（すなわち、少なくとも１つ又は２つ以上）。そのため、たとえば、「ポリペプチド（ａ　ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ）」への参照は、単一ポリペプチドさらには２つ以上のポリペプチドを含む。
【００３４】
本明細書との関連では、「約（ａｂｏｕｔ）」という用語は、同一の機能又は結果を達成することとの関連で列挙された値に等価であると当業者が考えるであろう数の範囲を意味するものと理解される。
【００３５】
後続の本明細書及び特許請求の範囲全体を通して、とくに文脈上必要とされない限り、「ｃｏｍｐｒｉｓｅ（～を含む）」という語及び「ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ（～を含む）」や「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ（～を含む）」などの変化形は、指定の整数若しくは工程又は一群の整数若しくは工程を包含するが、いずれの他の整数若しくは工程又は一群の整数若しくは工程も除外されないことを意味するものと理解されるものとする。
【００３６】
「アンチセンスオリゴヌクレオチド」とは、標的核酸の対応する領域又はセグメントへのハイブリダイゼーションを可能にする配列を有する一本鎖オリゴヌクレオチドを意味する。アンチセンスオリゴヌクレオチドへの参照は、非修飾及び修飾アンチセンスオリゴヌクレオチドの両方への参照を含み、修飾アンチセンスオリゴヌクレオチドは、少なくとも

１つの修飾ヌクレオシド及び／又は修飾ヌクレオシド間連結を含有する。

【００３７】

本明細書で用いられる「相補的」とは、アンチセンスオリゴヌクレオチド中のヌクレオ塩基とＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のヌクレオ塩基との間など、２つのヌクレオ塩基間で精密対合する能力を意味する。アンチセンスオリゴヌクレオチド及びｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡは、各分子中の十分な数の対応する位置が互いに水素結合可能なヌクレオ塩基により占有されるとき、互いに相補的である。そのため、「相補的」とは、アンチセンスオリゴヌクレオチドとｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡとの間に安定且つ特異的な結合を生じるような十分な数のヌクレオチドにわたる十分な程度の精密対合を意味するものとして使用される。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、それにハイブリダイズするためにＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に対して１００％相補的である必要はないものと理解される。そのうえ、オリゴヌクレオチドは、介在又は隣接セグメントがハイブリダイゼーションイベントに関与しないように、１つ以上のセグメントにわたりに相補的でありうるとともにハイブリダイズしうる。したがって、本明細書で用いられる「相補的」とは、少なくとも若しくは約７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％の配列相補性など、１００％未満相補的への参照を含む。

【００３８】

本明細書で用いられる場合、「ＳＣＮ２Ａ中の機能喪失変異に関連する障害」とは、機能喪失表現型すなわちＳＣＮ２Ａのレベル（若しくは量）又は活性の減少をもたらすＳＣＮ２Ａ中の変異に関連する、そうした変異により部分的又は完全に引き起こされる、或いはそうした変異により部分的又は完全に引き起こされる１つ以上の症状を有する、障害を意味する。

【００３９】

本明細書で用いられる場合、「ＳＣＮ２Ａの発現」とは、ＳＣＮ２ＡからのｍＲＮＡの転写又はＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡからのタンパク質の翻訳を意味する。ＳＣＮ２Ａ発現は、限定されるものではないが、ノーザンブロット、ウェスタンブロット、及びｑＲＴ－ＰＣＲをはじめとする当技術分野で公知のいずれかの方法を用いてアセス可能である。

【００４０】

本明細書で用いられる場合、「機能喪失変異」とは、コードＳＣＮ２Ａタンパク質の発現及び／又は活性の減少をもたらすＳＣＮ２Ａ中の変異のことである。コードＳＣＮ２Ａタンパク質の発現は、ウェスタンブロットなどの標準的アッセイを用いてアセス可能である。典型的には、機能喪失変異は、コードＳＣＮ２Ａタンパク質の発現及び／又は活性の少なくとも若しくは約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、又はそれ以上の減少をもたらす。いくつかの例では、機能喪失変異は、変異が、翻訳されないか又は非機能性タンパク質に翻訳されるかのどちらかであるトランケート転写物の形成をもたらす変異（たとえば、ナンセンス変異、ラージ欠失変異、又はフレームシフト変異）であるときなど、コードＳＣＮ２Ａタンパク質の発現又は活性の完全（すなわち１００％）損失をもたらす。ＳＣＮ２Ａ中の「ヘテロ接合機能喪失変異」とは、細胞内のＳＣＮ２Ａの１つのコピーのみに存在しハプロ不全をもたらす可能性のある変異のことである（すなわち、１つのアレルは野生型アレルである）。

【００４１】

本明細書で参照される「ギャップマー」とは、ＲＮａｓｅ　Ｈ切断を支援する複数のヌクレオチドを有する内部領域が１つ以上のヌクレオチドを有する外部領域間に位置するキメリックアンチセンスオリゴヌクレオチドのことであり、この場合、内部領域を構成するヌクレオチドは、外部領域を構成するヌクレオシド又はヌクレオチドから化学的に識別可能にある。

【００４２】

本明細書で用いられる場合、「ハイブリダイゼーション」又は「結合」又はそれらの文法的変化形は、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドとＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡとの間などでの核酸の実質的に相補的な鎖の対合を意味する。対合の一機

序は、核酸鎖の相補的核酸塩基間でのワトソン・クリック、フーグスティーン、又は逆フーグスティーン水素結合でありうる水素結合が関与する。たとえば、アデニン及びチミン又はウラシルは、水素結合の形成を介して対合する相補的ヌクレオチドである。ハイブリダイゼーションは、さまざまな状況下で起こりうる。本明細書で用いられる「ハイブリダイズする」又は「結合する」への参照は、アンチセンスオリゴヌクレオチドと標的領域との間の配列相補性によりアンチセンスオリゴヌクレオチドがＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域にハイブリダイズ又は結合するとともに非標的領域には有意に結合しないことを意味する。

【００４３】

「連結」及び「装着」という用語は、互換的に用いられ、アンチセンスオリゴヌクレオチドや部分（たとえば細胞透過性ペプチド）などの２つのエンティティーを接合するいずれかのタイプの相互作用を意味し、たとえば、疎水性／親水性相互作用、ファンデルワールス力、イオン結合、又は水素結合などの共有結合又は非共有結合を含む。

【００４４】

「エクソン」という用語は、ｍＲＮＡの成熟形に存在する遺伝子の部分を意味する。エクソンは、ＯＲＦ（オープンリーディングフレーム）すなわちタンパク質をコードする配列さらには５’及び３’ＵＴＲ（非翻訳領域）を含む。ＵＴＲはタンパク質の翻訳に重要である。ＤＮＡ配列中のエクソンを予測するためにアルゴリズム及びコンピュータープログラムを利用可能である（たとえば、Ｇｒａｉｌ、Ｇｒａｉｌ２、及びＧｅｎｓｃａｎ、並びにエクソン－イントロンジャンクションの決定に関しては米国特許出願公開第２００４０２１９５２２号明細書）。

【００４５】

「イントロン」という用語は、野生型タンパク質に翻訳されない遺伝子の部分を意味し、それはゲノミックＤＮＡ及びｐｒｅ－ｍＲＮＡに存在するが成熟ｍＲＮＡの形成時にスプライシングにより除去される。

【００４６】

「メッセンジャーＲＮＡ」又は「ｍＲＮＡ」という用語は、ゲノムＤＮＡから転写される且つタンパク質合成用コード配列を有するＲＮＡを意味する。「前駆体ｍＲＮＡ」又は「ｐｒｅ－ｍＲＮＡ」という用語は、１つ以上のイントロンを含有する且つＤＮＡから直接転写されるメッセンジャーリボ核酸（ｍＲＮＡ）の未成熟一本鎖を意味し、本開示の目的では、それはポリ（Ａ）が付加され且つ５’及び３’修飾が起こるまでｐｒｅ－ｍＲＮＡとみなされる。ｐｒｅ－ｍＲＮＡは、細胞核内でＤＮＡ鋳型からのＲＮＡポリメラーゼにより転写され、イントロンとエクソンとの交互配列で構成される。真核生物では、ｐｒｅ－ｍＲＮＡはプロセシングを受けてｍＲＮＡとなり、これにはイントロンの除去すなわち「スプライシング」と５’及び３’末端の修飾（たとえばポリアデニル化）とが含まれる。ｍＲＮＡは、典型的には、５’→３’方向に５’キャップ（修飾グアニンヌクレオチド）、５’ＵＴＲ（非翻訳領域）、コード配列（開始コドンで始まり停止コドンで終わる）、３’ＵＴＲ、及びポリ（Ａ）テールを含む。真核生物のｐｒｅ－ｍＲＮＡは、プロセシングされてｍＲＮＡになる前に一過的に存在するにすぎない。本明細書に記載されるように、細胞の核内のポリアデニル化転写物は、一次転写物の初期スプライシング及びポリ（Ａ）テールの付加の後でさえも１つ以上の保持イントロンを有する可能性がある。本開示の目的では、こうした転写物は、保持イントロンを有するｍＲＮＡとみなされる。ｐｒｅ－ｍＲＮＡが適正にプロセシングされてｍＲＮＡになると、それは核から搬出されて細胞質内のリボソームによりタンパク質に翻訳される。本明細書で用いられる「完全スプライスｍＲＮＡ」という用語は、ｍＲＮＡがいずれのイントロンも含有しないか又は本開示にかかるアンチセンスオリゴヌクレオチド及び方法の標的となるイントロンを含有しないことを意味する。

【００４７】

本明細書で用いられる場合、「ヌクレオ塩基」とは、他の一核酸の塩基と対合する能力のあるヘテロ環式部分を意味し、たとえば、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、シトシン

（Ｃ）、チミン（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ）が挙げられる。ヌクレオ塩基への本明細書での参照はまた、修飾ヌクレオ塩基への参照も含む。

【００４８】

本明細書で用いられる「ヌクレオシド」とは、糖に連結されたヌクレオ塩基を意味する。ヌクレオシドへの本明細書での参照はまた、修飾糖部分又は修飾ヌクレオ塩基を有する修飾ヌクレオシドへの参照も含む。「ヌクレオシドミメティック」は、たとえば、モルホリノ、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ビシクロ又はトリシクロ糖ミメティック、たとえば、非フラノース糖単位を有するヌクレオシドミメティックなど、オリゴメリック化合物の１つ以上の位置で糖又は糖及び塩基及び必ずというわけではないが連結を置き換えるために使用された構造を含む。

【００４９】

本明細書で用いられる場合、「ヌクレオチド」とは、ヌクレオシドの糖部分に共有結合で連結されたリン酸基を有するヌクレオシドを意味する。ヌクレオチドへの本明細書での参照はまた、修飾糖部分、修飾ヌクレオシド間連結、又は修飾ヌクレオ塩基を有する修飾ヌクレオチドへの参照も含む。「ヌクレオチドミメティック」は、たとえば、ペプチド核酸又はモルホリノ（－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－又は他の非ホスホジエステル連結により連結されたモルホリノ）など、オリゴメリック化合物の１つ以上の位置でヌクレオシド及び連結を置き換えるために使用された構造を含む。

【００５０】

「スプライシング」という用語は、イントロンが除去されてエクソンが接合される転写後のｐｒｅ－ｍＲＮＡの修飾を意味する。ｐｒｅ－ｍＲＮＡスプライシングは、２つの逐次生化学反応を含む。両反応とも、ＲＮＡヌクレオチド間のスプライセオソーマルエステル交換を含む。第１の反応では、スプライセオソームアセンブリー時に規定されるイントロン内の特異的分岐点ヌクレオチドの２’－ＯＨは、５’スプライス部位のイントロンの最初のヌクレオチドに求核攻撃を行ってラリアット中間体を形成する。第２の反応では、放出された５’エクソンの３’－ＯＨは、３’スプライス部位のイントロンの最後のヌクレオチドに求核攻撃を行うことによりエクソンの連結及びイントロンラリアットの放出を行う。

【００５１】

本明細書で用いられる場合、「配列同一性」又は「％同一」という用語又は文法的変化形は、特定領域にわたる２つの配列の比較で２つの配列が同一位置に特定数又はパーセンテージの同一残基を有することを意味する。配列は、当業者に公知のいずれかの方法によりアライン可能である。かかる方法は、典型的にはマッチを最大化するとともに、手動アライメントの使用や利用可能な数多くのアライメントプログラムの使用などの方法を含む。

【００５２】

「スプライス部位」という用語は、ｐｒｅ－ｍＲＮＡ分子中のエクソンとイントロンとのジャンクション（「スプライスジャンクション」としても知られる）を意味する。「スプライス部位配列」とは、細胞のスプライシング機構により認識されうるスプライス部位を取り囲む配列のことである。５’スプライス部位（スプライスドナー部位ともいわれる）とは、イントロンの開始及びそれと先行エクソン配列との境界をマークするイントロンの５’末端のスプライス部位のことである。３’スプライス部位（スプライスアクセプター部位ともいわれる）とは、イントロンの終了及びそれと後続エクソン配列との境界をマークするイントロンの３’末端のスプライス部位のことである。したがって、イントロンの５’スプライス部位への参照で本明細書で使用される番号付けは、イントロンの最初のヌクレオチドへの参照でもある。そのため、たとえば、イントロンの５’スプライス部位を基準にした位置＋１への参照は、イントロン配列中の最初のヌクレオチドへの参照であり、たとえば、イントロン２の５’スプライス部位を基準にした位置＋１への参照は、イントロン２配列のヌクレオチド位置１、たとえば、配列番号１２の位置１への参照である。他の一例では、イントロンの５’スプライス部位を基準にした位置＋１８～＋２７への参

照は、イントロン配列の１８番目から２７番目までのヌクレオチド位置、たとえば、配列番号１２に示されるイントロン２の位置１８から位置２７までへの参照である。イントロンの５’スプライス部位を基準にした位置－１への参照は、イントロン配列の上流の１番目のヌクレオチドへの参照であり、たとえば、イントロン２の５’スプライス部位を基準にした位置－１への参照は、イントロン２配列の上流のヌクレオチド位置１、すなわち、隣接エクソンの最後のヌクレオチドへの参照である。他の一例では、イントロン２配列の３’スプライス部位を基準にした位置－１への参照は、イントロン２の最終ヌクレオチド、たとえば、配列番号１２の最終ヌクレオチドへの参照である。他の一例では、イントロンの３’スプライス部位を基準にした位置－１０～－１への参照は、３’スプライス部位の上流の１０番目から１番目までのヌクレオチド位置、又はイントロンの最終ヌクレオチドの１０ヌクレオチドへの参照である。

【００５３】

本明細書で用いられる場合、「～を処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」又は「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、なんであれいずれかの方法で、病態又は症状を治す、病態又は疾患の確立を予防する、又はさもなければ病態又は疾患又は他の望ましくない症状の進行を予防する、妨げる、遅延する、又は逆転する、いかなる使用もすべて意味する。そのため、「～を処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」などという用語は、その最広義の文脈で考慮されるべきである。たとえば、処置は、患者が必ずしも完全回復まで処置されるとは限らないことを暗示する。複数の症状を呈する又はそれにより特徴付けられる病態では、処置又は予防は、必ずしも前記症状のすべてを治す、予防する、妨げる、遅延する、又は逆転する必要があるとは限らず、前記症状の１つ以上を予防する、妨げる、遅延する、又は逆転するものであってもよい。本開示との関連では、回復、逆転、予防、遅延、又は関連付けされうる症状としては、限定されるものではないが、発作及び痙攣が挙げられる。

【００５４】

本明細書で用いられる「被験者」という用語は、動物、特定的には哺乳動物、より特定的には下等低霊長動物を含む霊長動物、さらにより特定的には本開示のプロトコルが奏効しうるヒトを意味する。被験者は、ヒトか非ヒト動物か胚かにかかわらず、個体、被験者、動物、患者、宿主、又はレシピエントということもある。

【００５５】

ＳＣＮ２Ａに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド

本明細書で実証されるように、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４は、脳組織内の成熟ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ中に保持される。とくにイントロン８及び９は、相対的に高い保持率を有する。本明細書で実証されるように、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ＲＮＡ中の保持イントロンは、保持イントロンのスプライス部位でのスプライシングを増強して完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ（すなわち、いずれのイントロンも含有しないＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ）の量の増加をもたらすように、アンチセンスオリゴヌクレオチドの標的とすることが可能である。したがって、かかるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、細胞により産生されるＳＣＮ２Ａの量を増加させるのに有用であるので、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害、たとえば、ジェネティック癲癇（発達性及び癲癇性脳症（ＤＥＥ）を含む）、知的障害、自閉症スペクトラム障害、及び統合失調症の処置のための治療剤として有用であり、この場合、ＳＣＮ２Ａタンパク質レベルを増加されることにより治療効果を提供可能である。

【００５６】

そのため、本明細書には、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の保持イントロン、たとえば、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４のスプライス部位でのスプライシングを増強するアンチセンスオリゴヌクレオチドが提供される。特定例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン２又はイントロン１７のスプライス部位でのスプライシングを増強する。

【００５７】
アンチセンスオリゴヌクレオチドは、多くの方法の１つでスプライシングを増強するように機能可能である。一例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）（ＩＳＳ部位又はＩＳＳモチーフともいわれる）に結合又は隣接する。ＩＳＳは、スプライス部位でのスプライシングをサイレンス又は阻害する役割を果たすＲＮＡ中のシス作用性エレメント（すなわち配列）である。ＩＳＳは、サイレンシングリプレッサーとして作用するＲＮＡ結合性タンパク質（ＲＢＰ）により結合される。リプレッサーとして作用する模範的ＲＢＰとしては、ｈｎＲＮＰ　Ａ１、Ａ２／Ｂ１、Ｃ１／Ｃ２、Ｅ１／Ｅ２／Ｅ３／Ｅ４、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｐ、Ｑ１／Ｑ２／Ｑ３、Ｕ、及びｈｎＲＮＰ　Ａ２などのヘテロ核リボヌクレオタンパク質（ｈｎＲＮＰ）が挙げられる。ｈｎＲＮＰにより結合及び認識されるモチーフは、古典的意味で必ずしも厳密コンセンサス配列とは限らず、リピートエレメント（たとえば、ＣＡリピートリッチエレメントを認識するｈｎＲＮＰ　Ｌ１の場合）又はショート及び縮重配列でありうる。そのうえ、ｈｎＲＮＰは、たとえば、ｈｎＲＮＰ　Ｆの場合など、線状配列モチーフではない特異的構造を認識しうる（レビューについては、たとえば、Ｇｅｕｎｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６，Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ．１３５：８５１－８６７、Ｄｖｉｎｇｅ，２０１８，ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，５９２：２９８７－３００６を参照されたい）。これにもかかわらず、ＲＮＡ分子中のｈｎＲＮＰ結合性モチーフを予測するアルゴリズムを利用可能である（たとえば、Ｐｉｖａ　ｅｔ　ａｌ．，２００９，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ、Ｐｉｖａ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２，Ｈｕｍ　Ｍｕｔａｔ．２０１２　Ｊａｎ；３３（１）：８１－８５を参照されたい）。ＩＳＳへのアンチセンスオリゴヌクレオチドの結合又は隣接は、ＲＢＰサプレッサー（たとえば、ｈｎＲＮＰ　Ａ１などのｈｎＲＮＰ）の結合を防止又は阻害することにより、保持イントロンのスプライス部位、たとえば、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、又は２４でのスプライシングを増強可能である。他の例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ２次構造（たとえば、ステム、ヘアピンループ、シュードノット、バルジ、内部ループ、又はマルチループ）を形成する傾向を有するＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の部位に結合することにより、保持イントロンのスプライシングを増強するように構造の形成を低減してスプライシング因子の効率的リクルートメントを促進する。さらなる例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、Ｇ四本鎖の形成に関与する配列に結合し、これによりＧ四本鎖を安定化させてスプライシングを増強することが可能である（たとえば、Ｒｏｕｌｅａｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．４３（１）：５９５－６０６、Ｒｉｂｅｉｒｏ　ｅｔ　ａｌ．２０１５，Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ．１３４（１）：３７－４４を参照されたい）。計算ツールＱＧＲＳ　Ｍａｐｐｅｒを用いてＳＣＮ２Ａの推定四本鎖形成性Ｇリッチ配列（ＱＧＲＳ）の組成及び分布を予測可能であることは、当業者であれば分かるであろう。この場合、典型的には１９超のＧスコアを有する配列は、安定Ｇ４構造の傾向がより強いと考えられる。

【００５８】
いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的イントロン、すなわち、増強スプライシングが行われるべきイントロン、たとえば、イントロン１、２、３、４、５、１１、１３、１７、及び２４内のヌクレオチド（又は標的領域）に結合する。他の例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、隣接エクソン中のヌクレオチド（又は標的領域）に結合するとともに、標的イントロンのスプライス部位でのスプライシングを依然として増強する。

【００５９】
一例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン２内の標的領域に結合する。それゆえ、いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ　ｐｒｅ－ｍＲＮＡのイントロン２内、たとえば、次に示されるイントロン２内のヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオ塩基の配列を有する。

【化１】

GTGAGTT**CTTAG**TCAAGTTGCCTTCACTGCCT**ATTTA**CTAATTGGTTCTGGGCTAGTCC**CAGGGA**TGAT
GGTGAAGAAGGCTGGCCTCCTTCCCTCTGTCTAAAGTATCACTAAGATGCTGGATGGGCCTGACCGTGTA
ATGGACCAATGATCCTAGAAGTCTTTTGGAAGCACTCATTTGAACCTGCATTTGTGAGACAGGCAGAGAA
CTGGTGAGGCATCCTCCAGCGCGGGAATTAAGGAAGGACAAAAGCCTATTCACCTTCTTGAATACAAATT
ATATGCTTAAACCAGTGTAAATTGACCCTGATTCCCTAATAATGTTGAGAAGCAAAAACTGTAAACTAGG
AGTCTATTTAAATTTTATTTTTTATATTTGCAGGAGTAGTATCTAAATTCCTCTTTATAGTCTCTAGCTC
TCCATAAGTCACTTTGATCTTCAGTGGGTTTAATTATTCCTTTATACCATACTTTCTCCTTTCTATTGCT
CTCCACAGAAGGAATAATAGCAGGTGACTTGTAGGTGCCAAATAAGATTCTGAGCAAAGAACACACCTGG
AAAACCTTGAAGTTCTCATGAGAAAATTTTCTAACCAAAAAAAAAAATCAAAGCCTCAATTTTGTGCTTT
ATGTGAATTATAAATGCGGTTTTAAAATACTTACATTAAAACTTGATAAAGTTGCTAAGAATTCCTATGG
CATTGATCACAAATTTTCTTAATAATCCTCATGTCATTTATCAAATTTAGGAAAGTTTATAGTGCTCAGA
AAAAAAAAGCATCTATCTTCATGTCATATGATGGTAATTATTATGTTATACACTATTTTACAGGGCAATA
TTTATAAATAATGGTTTTACTTTTCTCTTAAAATATTCTTAATATATATTCTAAGTTTTATTTTATGTGT
TGTGTTTTCTTTTTCAG
(配列番号12)

【００６０】

いくつかの例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２ＡｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡのイントロン２中の標的領域に結合する（すなわち、それに相補的な配列を含む）。この場合、標的領域は、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置－６～＋１２、－５～＋１３、－４～＋１４、－３～＋１５、－２～＋１６、－１～＋１９、０～＋１８、＋１～＋１９、＋２～＋２０、＋３～－２１、＋４～－２２、＋５～＋２３、＋６～＋２４、＋７～＋２５、＋８～２６、＋９～＋２７、＋１０～＋２８、＋１１～＋２９、＋１２～＋３０、＋１３～＋３１、＋１４～＋３２、＋１５～＋３３、＋１６～＋３４、＋１７～＋３５、＋１８～＋３６、＋１９～＋３７、＋２０～＋３８、＋２１～＋３９、＋２２～＋４０、＋２３～＋４１、＋２４～＋４２、＋２５～＋４３、＋２６～＋４４、＋２７～＋４５、＋２８～＋４６、＋２９～＋４７、＋３０～＋４８、＋３１～＋４９、＋３２～＋５０、＋３３～＋５１、＋３４～＋５２、＋３５～＋５３、＋３６～＋５４、＋３７～＋５５、＋３８～＋５６、＋３９～＋５７、＋４０～＋５８、＋４１～＋５９、＋４２～＋６０、＋４３～＋６１、＋４４～＋６２、＋４５～＋６３、＋４６～＋６４、＋４７～＋６５、＋４８～＋６６、＋４９～＋６７、＋５０～＋６８、＋５１～＋６９、＋５２～＋７０、＋５３～＋７１、＋５４～＋７２、＋５５～＋７３、＋５６～＋７４、＋５７～＋７５、＋５８～＋７６、＋５９～＋７７、＋６０～＋７８、＋６１～＋７９、＋６２～＋８０、＋６３～＋８１、＋６４～＋８２、＋６５～＋８３、＋６６～＋８４、＋６７～＋８５、＋６８～＋８６、＋６９～＋８７、＋７０～＋８８、＋７１～＋８９、＋７２～＋９０、＋７３～＋９１、＋７４～＋９２、＋７５～＋９３、＋７６～＋９４、＋７７～＋９５、＋７８～＋９６、＋７９～＋９７、＋８０～＋９８、＋８１～＋９９にわたる。特定実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン２内のＩＳＳに結合又は隣接する。本明細書で決定されるように、ｈｎＲＮＰＡ１により認識される推定ＩＳＳは、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置＋８～＋１２（ＣＴＴＡＧ）、＋３３～＋３６（ＡＴＴＴＡ）、又は＋６０～＋６５（ＣＡＧＧＧＡ）である（以上の配列番号１２に太字で示される）。そのため、いくつかの実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置＋８～＋１２、＋３３～＋３６、又は＋６０～＋６５のヌクレオチドに結合又は隣接する。たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置＋４、＋５、＋６、＋７、＋８、＋９、＋１０、＋１１、＋１２、＋１３、＋１４、＋１５、＋１６、＋１７、＋１８、＋１９、＋２０、＋２１、＋２２、＋２３、＋２４、＋２５、＋２６、＋２７、＋２８、＋２９、＋３０、＋３１、＋３２、＋３３、＋３４、＋３５、＋３６、＋３７、＋３８、＋３９、若しくは＋４０のヌクレオチドの１つ以上に結合しうるか、又はイントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置＋５０、＋５１、＋５２、＋５３、＋５４、＋５５、＋５６、＋５７、＋５８、＋５９、＋６０、＋６１、＋６２、＋６３、＋６４、＋６５、＋６６、＋６７、＋６８、＋６９、若しくは＋７０のヌクレオチドの１つ以上に結合しうる。

【００６１】
一例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン２（たとえば、配列番号１２に示されるイントロン２）の５’スプライス部位を基準にして位置－６～＋１２、－５～＋１３、－４～＋１４、－３～＋１５、－２～＋１６、－１～＋１９、０～＋１８、＋１～＋１９、＋２～＋２０、＋３～－２１、＋４～－２２、＋５～＋２３、＋６～＋２４、＋７～＋２５、＋８～２６、＋９～＋２７、＋１０～＋２８、＋１１～＋２９、＋１２～＋３０、＋１３～＋３１、＋１４～＋３２、＋１５～＋３３、＋１６～＋３４、＋１７～＋３５、＋１８～＋３６、＋１９～＋３７、＋２０～＋３８、＋２１～＋３９、＋２２～＋４０、＋２３～＋４１、＋２４～＋４２、＋２５～＋４３、＋２６～＋４４、＋２７～＋４５、＋２８～＋４６、＋２９～＋４７、＋３０～＋４８、＋３１～＋４９、＋３２～＋５０、＋３３～＋５１、＋３４～＋５２、＋３５～＋５３、＋３６～＋５４、＋３７～＋５５、＋３８～＋５６、＋３９～＋５７、＋４０～＋５８、＋４１～＋５９、＋４２～＋６０、＋４３～＋６１、＋４４～＋６２、＋４５～＋６３、＋４６～＋６４、＋４７～＋６５、＋４８～＋６６、＋４９～＋６７、＋５０～＋６８、＋５１～＋６９、＋５２～＋７０、＋５３～＋７１、＋５４～＋７２、＋５５～＋７３、＋５６～＋７４、＋５７～＋７５、＋５８～＋７６、＋５９～＋７７、＋６０～＋７８、＋６１～＋７９、＋６２～＋８０、＋６３～＋８１、＋６４～＋８２、＋６５～＋８３、＋６６～＋８４、＋６７～＋８５、＋６８～＋８６、＋６９～＋８７、＋７０～＋８８、＋７１～＋８９、＋７２～＋９０、＋７３～＋９１、＋７４～＋９２、＋７５～＋９３、＋７６～＋９４、＋７７～＋９５、＋７８～＋９６、＋７９～＋９７、＋８０～＋９８、＋８１～＋９９にわたる又はその範囲内にある標的領域に結合する。すなわち、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、上述した領域の少なくとも１つに相補的な配列を有する。

【００６２】
他の一例では、アンチセンスは、イントロン２（たとえば、配列番号１２に示されるイントロン２）の３’スプライス部位を基準にして位置－１９～－１、－２０～－２、－２１～－３、－２２～－４、－２３～－５、－２４～－６、－２５～－７、－２６～－８、－２７～－９、－２８～－１０、－２９～－１１、－３０～－１２、－３１～－１３、－３２～－１４、－３３～－１５、－３８～－２０、－３９～－２１、－４８～－３０、－４９～－３１、－５１～－３３、－５２～－３４、－５３～－３５、－５４～－３６、－６２～－４４、－６４～－４６、－６５～－４７、－６６～－４８、－６７～－４９、－７６～－５８、－７７～－５９、－７８～－６０、－７９～－６１、－８２～－６４、－８３～－６５、－８４～－６６、－８５～－６７、－８６～－６８、－８７～－６９、－９０～－７２、－９１～－７３、－９２～－７４、－９５～－７７、－９７～－７９、－９８～－８０、－９９～－８１、－１０１～－８３、－１０２～－８４、－１０３～－８５、－１０４～－８６、－１０５～－８７、－１０６～－８８、－１０７～－８９、－１０８～－９０、－１０９～－９１、－１１０～－９２、－１１１～－９３、－１１２～－９４、－１１３～－９５、－１１４～－９６、－１１５～－９７、－１１６～－９８、－１１７～－９９にわたる又はその範囲内にある標的領域に結合する。すなわち、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、上述した領域の少なくとも１つに相補的な配列を有する。

【００６３】
いくつかの例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置－４～＋１４、－３～＋１５、－２～＋１６、＋６～＋２４、＋７～＋２５、＋８～２６、＋９～＋２７、＋１０～＋２８、＋１４～＋３２、＋１９～＋３７、＋２０～＋３８、＋２１～＋３９、＋２２～＋４０、＋２３～＋４１、＋２４～＋４２、＋２５～＋４３、＋２６～＋４４、＋２７～＋４５、＋２８～＋４６、＋２９～＋４７、＋３０～＋４８、＋３１～＋４９、＋３２～＋５０、＋３３～＋５１、＋３４～＋５２、＋３５～＋５３、＋４３～＋６１、＋４５～＋６３、＋４６～＋６４、＋４９～＋６７、＋５２～＋７０、＋５９～＋７７、＋６４～＋８２、＋６５～＋８３、＋６８～＋８６、＋６９～＋８７、＋７０～＋８８、＋７１～＋８９、＋７２～＋９０及び＋７３～＋９１に結合し、そのため、それに相補的な配列を含む。いくつかの実施形態では、アン

チセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１１５～１４２のいずれか１つに示される配列に対して少なくとも若しくは約７０％、８０％、若しくは９０％の配列同一性を有する配列、又は配列番号１１５～１４２のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを有する配列、を含む。特定実施形態では、配列は、配列番号１２６若しくは配列番号１３８のいずれか１つに示される配列に対して少なくとも若しくは約７０％、８０％、若しくは９０％の配列同一性を有するか、又は配列番号１２６若しくは配列番号１３８に示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを有する配列を有する。

【００６４】

さらなる例では、アンチセンスオリゴヌクレオチド、イントロン２の３’スプライス部位を基準にして位置－１９～－１、－２１～－３、－３０～－１２、－３１～－１３、－３２～－１４、－６２～－４４、－６４～－４６、－６７～－４９、－７６～－５８、－７７～－５９、－７８～－６０、－７９～－６１、－８２～－６４、－８３～－６５、－８４～－６６、－８５～－６７、－８６～－６８、－８７～－６９、－９５～－７７、－９７～－７９、－１００～－８２、－１０１～－８３、－１０２～－８４、－１０３～－８５、－１０７～－８９、－１０９～－９１、－１１１～－９３、－１１３～－９５、及び１１４～－９６に結合し、そのため、それに相補的な配列を含む。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列、又は配列番号１４３～２０５のいずれか１つに示される配列からの少なくとも８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５連続ヌクレオチドを含む配列、を含む。

【００６５】

一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン１７内のヌクレオチドに結合する。それゆえ、いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａのイントロン１７（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１のヌクレオチド１２０２７１～１３０７４１）内のヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオ塩基の配列を有する。

【００６６】

一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン１内のヌクレオチドに結合する。それゆえ、いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａのイントロン１（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１のヌクレオチド５２４０～６１３７１）内のヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオ塩基の配列を有する。

【００６７】

他の一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン３内のヌクレオチドに結合する。それゆえ、いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａのイントロン３（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１のヌクレオチド６２７３５～７３４４６）内のヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオ塩基の配列を有する。

【００６８】

そのうえ他の一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン４内のヌクレオチドに結合する。それゆえ、いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａのイントロン４（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１のヌクレオチド７３５３７～７４２６４）内のヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオ塩基の配列を有する。

【００６９】

ある実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン５内のヌクレオチドに結合する。それゆえ、いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａのイントロン５（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１のヌクレオチド７４３９４～７４９

５０）内のヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオ塩基の配列を有する。
【００７０】
ある実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン１１内のヌクレオチドに結合する。それゆえ、いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａのイントロン１１（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１のヌクレオチド８１３５８～８８７５４）内のヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオ塩基の配列を有する。
【００７１】
ある実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン１３内のヌクレオチドに結合する。それゆえ、いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａのイントロン１３（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１のヌクレオチド９２５８４～９６９２８）内のヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオ塩基の配列を有する。
【００７２】
そのうえ他の一実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中のイントロン２４内のヌクレオチドに結合する。それゆえ、いくつかの例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａのイントロン２４（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１のヌクレオチド１４６３２９～１４６６９１）内のヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオ塩基の配列を有する。
【００７３】
本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドに接触させていない細胞又は細胞集団での完全スプライスＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はＳＣＮ２Ａタンパク質の量又はレベルと比較して、アンチセンスオリゴヌクレオチドに接触させた細胞又は細胞集団での完全スプライスＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡの量若しくはレベル又はＳＣＮ２Ａタンパク質の量若しくはレベルが少なくとも若しくは約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１１０％、１２０％、１３０％、１４０％、１５０％、２００％、２５０％、３００％、３５０％、４００％、４５０％、５００％、６００％、７００％、又はそれ以上増加するように、スプライシングを増強可能である。そのため、いくつかの場合には、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドへの暴露後の細胞又は細胞集団での完全スプライスＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はＳＣＮ２Ａタンパク質の量又はレベルは、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドに暴露されていない細胞又は細胞集団での完全スプライスＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はＳＣＮ２Ａタンパク質の量又はレベルと比較して１．２×、１．３×、１．４×、１．５×、１．６×、１．７×、１．８×、１．９×、２×、２．１×、２．２×、２．３×、２．４×、２．５×、３×、３．５×、４×、４．５×、５×、６×、７×、又はそれ以上である。いくつかの例では、完全スプライスＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡは、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１０４０１４２．２（配列番号１）として記載されるもの及び／若しくはＮＣＢＩ参照配列：ＮＧ＿００８１４３．１（配列番号２）のヌクレオチド配列に由来するものであり、且つ／又はＳＣＮ２Ａタンパク質は、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１０３５２３２．１（配列番号３）として記載されるものである。他の例では、完全スプライスＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡは、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１０４０１４３．２（配列番号４）として記載されるものであり、且つ／又はＳＣＮ２Ａタンパク質は、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１０３５２３３．１（配列番号５）として記載されるものある。他の例では、ＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡは、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１３７１２４６．１（配列番号６）として記載されるものであり、且つ／又はＳＣＮ２Ａタンパク質は、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１３５８１７５．１（配列番号７）として記載されるものである。他の例では、ＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡは、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１３７１２４７．１（配列番号８）として記載されるものであり、且つ／又はＳＣＮ２Ａタンパク質は、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１３５８１７６．１（配列番号９）として記載されるものである。そのうえ

他の一例では、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡは、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿０２１００７．３（配列番号１０）として記載されるものであり、且つ／又はＳＣＮ２Ａタンパク質は、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿０６６２８７．２（配列番号１１）として記載されるものである。

【００７４】

本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、典型的には８～５０ヌクレオ塩基の長さ、たとえば、８～５０、８～４０、８～３５、８～３０、８～２５、８～２０、８～１５、９～５０など、９～４０、９～３５、９～３０、９～２５、９～２０、９～１５、１０～５０、１０～４０、１０～３５、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５、１１～５０、１１～４０、１１～３５、１１～３０、１１～２５、１１～２０、１１～１５、１２～５０、１２～４０、１２～３５、１２～３０、１２～２５、１２～２０、又は１２～１５ヌクレオ塩基の長さである。そのため、特定例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、又は８０ヌクレオ塩基の長さである。

【００７５】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、その全長にわたりイントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡの標的領域に対して１００％相補的でありうるか、又は１００％未満相補的でありうる。典型的には、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡの標的領域、たとえば、イントロン５、８、９、１２、１３、又は１４中の以上に定義された領域に対して少なくとも７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％相補的である。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、たとえば、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に相補的な少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、又は少なくとも２０連続ヌクレオ塩基を含有しうる。アンチセンスオリゴヌクレオチドが１００％相補的でない場合、ミスマッチ又は非相補的ヌクレオ塩基は、クラスター化又は相補的ヌクレオ塩基が介在可能であり、互いに隣接する必要はない。非相補的ヌクレオ塩基は、アンチセンス化合物の５’末端及び／又は３’末端に位置しうる。代替的に、非相補的ヌクレオ塩基は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの内部位置にありうる。２つ以上の非相補的ヌクレオ塩基が存在するとき、それらは連続又は非連続のどちらかでありうる。

【００７６】

特定実施形態では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０ヌクレオ塩基までの長さであり、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡ中の標的領域に対して６、５、４、３、２、又は１以下の非相補的ヌクレオ塩基を含む。

【００７７】

本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、当技術分野で公知のいずれかの方法を用いて生成可能である。典型的には、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、化学合成法を用いて生成される。アンチセンスオリゴヌクレオチドは非修飾でありうるが、より典型的には、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは１つ以上の修飾を含有する。こうした修飾は、たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドの安定性の増加（たとえば、ヌクレアーゼによる分解に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドの耐性の増加）、標的ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドの親和性の増加、アンチセンスオリゴヌクレオチドによる立体障害の増加、ＲＮａｓｅ　Ｈ活性の増加、及び／又

は細胞内取込みの改善を行うように機能可能である。当業者に周知の模範的修飾としては、限定されるものではないが、ヌクレオ塩基の修飾、骨格リン酸連結の修飾（たとえば、ホスホジエステル、ホスホルアミデート、又はホスホロチオエート（ＰＳ）修飾）、リボース糖の修飾（たとえば、２’－Ｏ－メチル（２ＯＭｅ）、２’－Ｏ－メトキシ－エチル（ＭＯＥ）、ロック核酸（ＬＮＡ）、２’－フルオロ、及びＳ－拘束－エチル（ｃＥｔ）修飾）、並びに他の修飾、たとえば、ペプチド核酸（ＰＮＡ）を生成するためのポリアミド連結による全糖リン酸骨格の置換え、リボース環の代わりのモルホリン環の使用、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー（ＰＭＯ）を生成するためのホスホロアミデートサブユニット間連結が挙げられる（たとえば、Ｓａｒｄｏｎｅ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ２２（４）：５６３ Ｅｖｅｒｓ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌ Ｒｅｖ ８７：９０－１０３、Ｋｏｌｅ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．１１（２）：１２５－１４０に広範にレビューされている）。

【００７８】

特定実施形態では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾ヌクレオ塩基を含有する。これらは、たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドの安定性又は結合親和性を増加させるように機能可能である。模範的修飾ヌクレオ塩基としては、限定されるものではないが、N^6－メチルアデニン、N^2－メチルグアニン、ヒポキサンチン、７－メチルグアニン、５－メチルシトシン、５－ヒドロキシメチルシトシン、プソイドウラシル、４－チオウラシル、２，６－ジアミノプリン、オロチン酸、アグマチジン、リシジン、２－チオピリミジン（たとえば、２－チオウラシル、２－チオチミン）、Ｇ－クランプ及びその誘導体、５－置換ピリミジン（たとえば、５－ハロウラシル、５－プロピニルウラシル、５－プロピニルシトシン、５－アミノメチルウラシル、５－ヒドロキシメチルウラシル、５－アミノメチルシトシン、５－ヒドロキシメチルシトシン、Ｓｕｐｅｒ Ｔ）、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、７－アザ－２，６－ジアミノプリン、８－アザ－７－デアザグアニン、８－アザ－７－デアザアデニン、８－アザ－７－デアザ－２，６－ジアミノプリン、Ｓｕｐｅｒ Ｇ、Ｓｕｐｅｒ Ａ、及びN^4－エチルシトシン、又はそれらの誘導体、N^2－シクロペンチルグアニン（ｃＰｅｎｔ－Ｇ）、Ｎ２－シクロペンチル－２－アミノプリン（ｃＰｅｎｔ－ＡＰ）、及びN^2－プロピル－２－アミノプリン（Ｐｒ－ＡＰ）、プソイドウラシル、又はそれらの誘導体、並びに２，６－ジフルオロトルエンのような縮重若しくはユニバーサル塩基又は脱塩基部位（たとえば、１－デオキシリボース、１，２－ジデオキシリボース、ｌ－デオキシ－２－Ｏ－メチルリボース、又は環酸素が窒素で置き換えられたピロリジン誘導体（アザリボース））のような不在塩基が挙げられる。特定実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドの結合親和性を増加させる１つ以上の修飾ヌクレオ塩基、たとえば、５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン、並びに２アミノプロピルアデニンをはじめとするＮ－２、Ｎ－６、及び０－６置換プリン、５－プロピニルウラシル及び５－プロピニルシトシンを含有する。

【００７９】

本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を含みうる。模範的糖部分修飾としては、２’－Ｏ－メチル（２ＯＭｅ）、２’－Ｏ－メトキシ－エチル（ＭＯＥ）、ロック核酸（ＬＮＡ）、２’－フルオロ、及びＳ－拘束－エチル（ｃＥｔ）修飾が挙げられる。

【００８０】

特定実施形態では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドの骨格は、ホスホロチオエート、キラルホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、３’アルキレンホスホネート若しくはキラルホスホネートを含むメチル若しくは他のアルキルホスホネート、ホスフィネート、３’－アミノホスホルアミデート及びアミノアルキルホスホルアミデートを含むホスホルアミデート、チオ

ノホスホルアミデート、チオノアルキルホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、又はボラノホスフェートを含む。他の実施形態では、骨格はリン原子を有していない。リン原子を中に含まない模範的オリゴヌクレオチド骨格は、短鎖アルキル若しくはシクロアルキルのヌクレオシド間連結、ヘテロ原子とアルキル若しくはシクロアルキルとの混合ヌクレオシド間連結、又は１つ以上の短鎖ヘテロ原子若しくはヘテロ環のヌクレオシド間連結により形成される骨格を有する。これらは、モルホリノ連結（部分的にヌクレオシドの糖部分から形成されるものであり、たとえば、米国特許第５，６９８，６８５号明細書、同第５，２１７，８６６号明細書、同第５，１４２，０４７号明細書、同第５，０３４，５０６号明細書、同第５，１６６，３１５号明細書、同第５，１８５，４４４号明細書、同第５，５２１，０６３号明細書、同第５，５０６，３３７号明細書、同第８，０７６，４７６号明細書、同第８，２９９，２０６号明細書、及び同第７，９４３，７６２を参照されたい）、シロキサン骨格、スルフィド、スルホキシド、及びスルホン骨格、ホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格、メチレンホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格、アルケン含有骨格、スルファメート骨格、メチレンイミノ及びメチレンヒドラジノ骨格、スルホネート及びスルホンアミド骨格、アミド骨格を有するもの並びに混合Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びCH_2構成部分を有する他のものを含む。

【００８１】

一例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドはペプチド核酸（ＰＮＡ）である。ＰＮＡ化合物では、オリゴヌクレオチドの糖骨格は、アミド含有骨格とくにアミノエチルグリシン骨格で置き換えられる。ヌクレオ塩基は保持されて、骨格のアミド部分のアザ窒素原子に直接的又は間接的に結合される（たとえば、米国特許第５，５３９，０８２号明細書、同第５，７１４，３３１号明細書、及び同第５，７１９，２６２号明細書を参照されたい）。

【００８２】

特定実施形態では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ Ｈに対して部分的又は完全に耐性がある。かかるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼ分解に対して両方とも耐性のある２’－Ｏ－メチル誘導体及び／又はホスホロチオエート骨格を含みうる。さらなる例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、典型的にはアンチセンスオリゴヌクレオチドとＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡとを含有する二本鎖分子へのＲＮａｓｅ Ｈの結合を立体障害又は防止する１つ以上の構造修飾の存在により、ＲＮａｓｅ Ｈを活性化しない。たとえば、かかるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヌクレオチド間ブリッジングリン酸残基の少なくとも１つ又はすべてがメチルホスホネート、メチルホスホロチオエート、ホスホロモルホリデート、ホスホロピペラジデート、ホスホルアミデートなどの修飾リン酸であるものを含む。たとえば、ヌクレオチド間ブリッジングリン酸残基は、記載のように１つおきに修飾されうる。他の非限定的一例では、かかるアンチセンス分子は、ヌクレオチドの少なくとも１つ又はすべてが２’低級アルキル部分（たとえば、メチル、エチル、エテニル、プロピル、１－プロペニル、２－プロペニル、イソプロピルなどのC_1～C_4の線状若しくは分岐状の飽和若しくは不飽和のルキル）を含有する分子である。

【００８３】

他の例では、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ ｍＲＮＡ又はｐｒｅ－ｍＲＮＡとのＤＮＡ－ＲＮＡ二本鎖を形成したとき、ＲＮａｓｅ Ｈを活性化する。かかるアンチセンスオリゴヌクレオチドの模範的なものはギャップマーであり、これはヌクレアーゼ分解に対する耐性の増加、細胞内取込みの増加、標的核酸に対する結合親和性の増加を付与するように修飾された少なくとも１つの領域と、ＲＮａｓｅ Ｈに対する基質の働きをする第２の領域と、を含有するキメリック分子である。ギャップマーは、ＲＮａｓｅ Ｈ切断を支援する複数のヌクレオチドを有する内部領域を有する。この内部領域は、内部領域のヌクレオシドから化学的に識別可能な複数のヌクレオチドを有する外部領域間に位置し、たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドの安定性を増加させてヌクレアーゼ分解からそれを保護する働きをする。ある特定の実施形態では、ギャップマー

の外部領域は、β－Ｄ－リボヌクレオシド、β－Ｄ－デオキシリボヌクレオシド、２’－修飾ヌクレオシド（たとえば、いくつかある中でもとくに２’－ＭＯＥ及び２’－Ｏ－ＣＨ$_3$）、ブリッジ核酸（ＢＮＡ）、又はロック核酸（ＬＮＡ）を含有する。

【００８４】

本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドはまた、オリゴヌクレオチドの活性、細胞内分布、又は細胞内取込みを増強する１つ以上の部分にも連結されうる。かかる部分としては、限定されるものではないが、脂質部分、たとえば、コレステロール部分、コール酸、チオエーテル、たとえば、ヘキシル－５－トリチルチオール、チオコレステロール、脂肪族鎖、たとえば、ドデカンジオール若しくはウンデシル残基、リン脂質、たとえば、ジ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロール若しくはトリエチルアンモニウム１，２－ジ－Ｏ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロ－３－Ｈ－ホスホネート、ポリアミン若しくはポリエチレングリコール鎖、又は２５ダマンティン（２５ｄａｍａｎｔｉｎｅ）酢酸、パルミチル部分、又はオクタデシルアミン若しくはヘキシルアミノ－カルボニル－オキシコレステロール部分、炭水化物、リン脂質、ビオチン、フェナジン、ホレート、フェナントリジン、アントラキノン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、及び各種色素が挙げられる。

【００８５】

特定実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、細胞内への化合物輸送を増強するのに有効な細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）に連結される。輸送部分は、アンチセンスオリゴヌクレオチドのどちらかの末端に装着して全身投与時の細胞内へのアンチセンスオリゴヌクレオチドの透過及び複数の組織内へのｉｎ　ｖｉｖｏマクロ分子トランスロケーションの増加をもたらすことが可能である。一実施形態では、細胞透過性ペプチドは、アルギニンリッチペプチドトランスポーターである。アルギニンリッチＣＰＰに連結されたアンチセンスオリゴヌクレオチドは、全身送達後、血液脳関門を通過可能であり野生型マウスの脳全体に広く分配された（Ｄｕ　ｅｔ　ａｌ．Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．，２０（２０１１），ｐｐ．３１５１－３１６０）。他の一実施形態では、細胞透過性ペプチドは、ペネトラチン又はＴａｔペプチドでありうる。こうしたペプチドは当技術分野で周知であり、たとえば、米国特許出願公開第２０１０００１６２１５号明細書に開示されている。以上に記載の輸送部分は、装着輸送部分の不在下でのオリゴマーの取込みと比べて、装着オリゴマーの細胞内進入を大幅に増強することが示されている。たとえば、アルギニンリッチＣＰＰに連結されたアンチセンスオリゴヌクレオチドは、全身送達後、血液脳関門を通過可能であり野生型マウスの脳全体に広く分配された（Ｄｕ　ｅｔ　ａｌ．Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．，２０（２０１１），ｐｐ．３１５１－３１６０）。取込みは、非コンジュゲート化合物と比べて少なくとも１０倍又は少なくとも２０倍に増強されうる。他の例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、たとえば、米国特許第９１９３９６９号明細書に記載のように、ドーパミン再取込み阻害剤（ＤＲＩ）、選択的セロトニン再取込み阻害剤（ＳＳＲＩ）、ノルアドレナリン再取込み阻害剤（ＮＲＩ）、ノルエピネフリン－ドーパミン再取り込み阻害剤（ＮＤＲＩ）、又はセロトニン－ノルエピネフリン－ドーパミン再取り込み阻害剤（ＳＮＤＲＩ）に結合される。さらなる例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、低密度リポタンパク質レセプター関連タンパク質１（ＬＲＰ－１）を用いてレセプター媒介トランスサイトーシスにより血液脳関門を通過する能力のある且つ脳への全身投与アンチセンスペプチドコンジュゲートの送達を可能にする「アンギオペプ」の総称で知られるペプチドにコンジュゲートされる（たとえば、国際公開第２００９７９７９０号パンフレットを参照されたい）。

【００８６】

アンチセンスオリゴヌクレオチドはまた、たとえばヌクレアーゼ安定性などの性質を増強するために一方又は両方の末端に一般に装着された１つ以上の安定化基を有するように修飾可能である。安定化基にはキャップ構造が含まれる。こうした末端修飾は、末端核酸を有するアンチセンス化合物をエキソヌクレアーゼ分解から保護し、細胞内への送達及び／又は局在化を助けることが可能である。キャップは、５’－末端（５’－キャップ）若し

くは３’－末端（３’－キャップ）に存在しうるか又は両方の末端に存在しうる。キャップ構造は当技術分野で周知であり、たとえば、逆位デオキシ脱塩基キャップが挙げられる。

【００８７】

アンチセンスオリゴヌクレオチドのアセスメント

本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、イントロン内の特定領域若しくは部位（たとえば、ＩＳＳ、Ｇ四本鎖、若しくは２次構造傾向を有する領域）を標的とするように及び／又は全イントロン若しくはイントロンのある領域だけをカバーするアンチセンスマイクロウォークやタイリングなどの方法により、合理的に設計可能である。たとえば、アンチセンスウォークで使用されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、保持イントロンの５’スプライス部位の上流のおおよそ１００ヌクレオチド（たとえば、先行エクソン内）から５’スプライス部位の下流のおおよそ１００ヌクレオチドまで及び／又は保持イントロンの３’スプライス部位の上流のおおよそ１００ヌクレオチドから標的／保持イントロンの３’スプライス部位の下流のおおよそ１００ヌクレオチド（たとえば、後続エクソン内）まで、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０ヌクレオチドごとにタイルすることが可能である。次いで、当技術分野で公知の各種技術を用いて、こうしたアンチセンスオリゴヌクレオチドの活性をアセス及び確認することが可能である。たとえば、スプライシングを増強することにより完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ及び／又はＳＣＮ２Ａタンパク質の産生を増加させるアンチセンスオリゴヌクレオチドの能力は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが本開示の方法での使用に好適であるかを確認するｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイを用いてアセス可能である。マウスモデルは、アンチセンスオリゴヌクレオチドが完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ及び／又はＳＣＮ２Ａタンパク質のレベル又は量を増加させる能力をｉｎ　ｖｉｖｏでアセスするだけでなく、ヘテロ接合機能喪失ＳＣＮ２Ａ変異に関連する症状を回復させるためにも、使用可能である。

【００８８】

一例では、哺乳動物ニューロン細胞（たとえば、ＡＲＰＥ１９、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ、又はＳＫ－Ｎ－ＡＳ細胞）などの細胞は、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドでトランスフェクトされる。完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ及びイントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡのレベルは、当技術分野で周知のようにｑＲＴ－ＰＣＲ又はノーザンブロットを用いてアセス可能である。ＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルもまた、たとえば、合計細胞ライセート又は画分に対するウェスタンブロットによりアセス可能である。

【００８９】

本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドに細胞を暴露したときに観測される完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ、及び／又はＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルは、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドから生じる変化を決定するために、陰性コントロールアンチセンスオリゴヌクレオチドに細胞を暴露したときに観測されるそれぞれのレベルと比較される。典型的には、完全スプライスＳＣＮ２ＡｍＲＮＡ及び／又はＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルは、少なくとも又は約２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、１００％、１１０％、１２０％、１２５％、３０％、１３５％、１４０％、１４５％、１５０％、１５５％、１６０％、１６５％、１７０％、１７５％、１８０％、１８５％、１９０％、２００％、２５０％、３００％、３５０％、４００％、又はそれ以上増加する。かかる場合には、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する疾患又は病態を処置するために使用可能である。

【００９０】

マウスモデルはまた、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドの活性をアセス及び確認するためにも使用可能である。たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ関連知的障害を有する患者において観測されるものに類似した身体的及び行動的形質を呈するヘテロ接合ＳＣＮ２Ａノックアウトマウスに投与可能である（たとえば、Ｎａｋａｊｉｍａ　ｅｔ　ａｌ．２０１９，Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｒｅ

ｐ．３９（３）：２２３－２３７、Ｇｕｏ　ｅｔ　ａｌ．，２００９，Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．２００９　３４（７）：１６５９－７２を参照されたい）。次いで、スプライシングを増強する、完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ及び／若しくはＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルを増加させる、並びに／又はＳＣＮ２Ａ変異に関連するいずれかの症状を回復する、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドの能力をアセスすることが可能である。特定例では、脳内とくにニューロン内のＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ及び／又はタンパク質レベルがアセスされる。本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与後の完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ、イントロン保持ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ、及び／又はＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルは、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドから生じる変化を決定するために、陰性コントロールアンチセンスオリゴヌクレオチドをマウスに投与したときに観測されるそれぞれのレベルと比較される。典型的には、完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ及び／又はＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルは、少なくとも又は約２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、１００％、１１０％、１２０％、１２５％、３０％、１３５％、１４０％、１４５％、１５０％、１５５％、１６０％、１６５％、１７０％、１７５％、１８０％、１８５％、１９０％、２００％、２５０％、３００％、３５０％、４００％、又はそれ以上増加する。他の一例では、マウスの身体的及び／又は行動的形質に及ぼす本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与の影響がアセスされる。たとえば、マウスにおける記憶及び発作の行動的及び電気生理学的測定は、Ｃｒｅｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（ｅＬｉｆｅ　２０１９；８：ｅ４６７５２）に記載されるようにアセス可能である。

【００９１】

組成物

本開示は、本明細書の以上に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供する。特定例では、アンチセンスオリゴヌクレオチドと薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物が提供される。組成物はまた、担体、希釈剤、安定化剤、賦形剤などの追加の成分を含みうる。組成物は、１つ又は２つ以上のアンチセンスオリゴヌクレオチド（たとえば、同一又は異なるイントロンを標的とする２つ以上のアンチセンスオリゴヌクレオチド）を含みうるとともに、さらには１つ以上の他の治療剤を含みうる。

【００９２】

担体、希釈剤、安定化剤、及び賦形剤は、緩衝剤、たとえば、リン酸、クエン酸、若しくは他の有機酸、抗酸化剤、たとえば、アスコルビン酸、低分子量ポリペプチド（たとえば、約１０残基未満）、タンパク質、たとえば、血清アルブミン、ゼラチン、若しくはイムノグロブリン、親水性ポリマー、たとえば、ポリビニルピロリドン、アミノ酸、たとえば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、若しくはリシン、単糖、二糖、及び他の炭水化物（グルコース、マンノース、若しくはデキストリンを含む）、キレート化剤、たとえば、ＥＤＴＡ、糖アルコール、たとえば、マンニトール若しくはソルビトール、塩形成性カウンターイオン、たとえば、ナトリウム、及び／又は非イオン性界面活性剤、たとえば、Ｔｗｅｅｎ（商標）、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）、若しくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を含みうる。いくつかの実施形態では、生理学的に許容可能な担体は水性ｐＨ緩衝溶液である。

【００９３】

アンチセンスオリゴヌクレオチドはまた、細胞内への本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドの導入のために、リポソーム、ナノ粒子、マイクロ粒子、マイクロスフェア、脂質粒子、ベシクルなどを有する組成物で製剤化されうる。実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドの効率的送達を行うために、たとえば、細胞膜を横切る拡散の支援及び／又は親油性薬剤の透過性の増強のために、透過増強剤が含まれる。いくつかの実施形態では、透過増強剤は、界面活性剤、脂肪酸、胆汁塩、キレート化剤、又は非キレート化性非界面活性剤である。

【００９４】

実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ウイルスベクター（たとえば、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター）との関連で製剤化され、この場合、ベクターは、本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドをコードするゲノムを含む。

【００９５】

アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物は、ヒトをはじめとする動物に投与したときに生物学的活性代謝物又はその残基を（直接的又は間接的に）提供する能力のあるいずれかの薬学的に許容可能な塩、エステル、若しくはかかるエステルの塩、又はいずれかの他のオリゴヌクレオチドを含む組成物を包含する。それゆえ、たとえば、本開示はまた、本明細書に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドの薬学的に許容可能な塩及び他のバイオ等価体を提供する。好適な薬学的に許容可能な塩としては、限定されるものではないがナトリウム及びカリウム塩が挙げられる。

【００９６】

方法

本明細書の以上に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、細胞（たとえば、ニューロン細胞）又は被験者において完全スプライスＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ及び／又はＳＣＮ２Ａタンパク質のレベルを増加させるために使用可能である。そのため、本明細書の以上に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する障害、たとえば、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連する癲癇性脳症又は自閉症又は知的障害を処置するために使用可能である。したがって、本開示の方法は、細胞と本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドとを接触させる及び／又は被験者に本開示のアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する工程を含む。分かるであろうが、「アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する」という語句及びその文法的変化形は、アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物が被験者に投与される実施形態及びアンチセンスオリゴヌクレオチドをコードする作用剤を含む組成物（たとえば、ウイルスベクター）が被験者に投与される実施形態を包含する。後者の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ｉｎ　ｖｉｖｏで発現され、それにより、被験者へのアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与が行われるものと理解される。

【００９７】

いくつかの例では、ＳＣＮ２Ａ中のヘテロ接合機能喪失変異に関連しうる疾患又は病態を呈する被験者は、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びその組成物の投与前にＳＣＮ２Ａ中の既知のヘテロ接合機能喪失変異の存在を確認するためにジェノタイプされる。たとえば、被験者に対して全エキソームシーケンシングを実施可能である。ＳＣＮ２Ａ中の既知のヘテロ接合機能喪失変異としては、限定されるものではないが、Ｖｌａｓｋａｍｐ　ｅｔ　ａｌ．（Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，２０１９，９２（２）：ｅ９６－ｅ９７）に記載のものが挙げられうる。他の例では、被験者は、ＳＣＮ２Ａ中の変異の存在を同定するために最初にジェノタイプされ、次いで、この変異は、たとえば、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ又はタンパク質のレベルをアセスすることにより、機能喪失変異であることが確認される。

【００９８】

被験者に投与されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの精密量又は用量は、たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドの効能、他の部分（たとえば、ＣＣＰ）の存在、投与経路、投与回数、及び他の考慮点、たとえば、被験者の体重、年齢、及び全身状態に依存する。特定投与量及び投与プロトコルは、たとえば、動物モデルでの試験若しくはヒトにおける既往試験から経験的に決定又は外挿されうるか、さもなければ標準的手順を用いて当業者により決定されうる。

【００９９】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、当業者により好適なものと理解されるいずれかの方法及び経路により投与可能である。典型的には、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、たとえば、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、又は頭蓋内投与、たとえば、髄腔内又は脳室内投与により、非経口投与される。他の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは鼻内送達される。本明細書に記載の方法でのアンチセン

スオリゴヌクレオチドの投与は、好ましくは、中枢神経系へのアンチセンスオリゴヌクレオチドの送達をもたらす。特定実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、髄腔内投与されるか又は脳室内投与による。本開示の方法は、いずれか２つ以上の経路のいずれかの組合せを含みうる。

【０１００】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、１回又は２回以上、たとえば、２、３、４、５回、又はそれ以上被験者に投与可能である。アンチセンスオリゴヌクレオチドが２回以上投与される場合、投与施行間の期間は、たとえば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２週間、若しくはそれ以上、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヵ月間、若しくはそれ以上でありうる。最適プロトコルの選択は、十分に当業者の技術レベルの範囲内にあり、たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドの半減期及び病態の重症度に依存しうる。特定実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、約３ヵ月間ごとに投与される。

【０１０１】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、所望により、パッケージで、キット又はディスペンサーデバイスで、たとえば、１つ以上のユニット製剤を含有可能な針付きシリンジ、又は針付きバイアル及びシリンジで、提示可能である。キット又はディスペンサーデバイスは、投与のための説明書が添付されうる。

【０１０２】

次に、本開示が簡単に理解されて実用的効果を発揮するように、下記非限定的実施例により特定の例示的な実施形態を記載する。

【０１０３】

いずれの先行刊行物（若しくはそれに由来する情報）への又はいずれの既知の事項への本明細書での参照も、先行刊行物（若しくはそれに由来する情報）又は既知の事項が本明細書が関係する努力傾注分野の共通一般知識の一部を形成するということの承認でも又は容認でも又はいずれの形態の提言でもなく、そのようにみなされるべきでもない。

【実施例】

【０１０４】

実施例１

材料及び方法

細胞培養

細胞系ＳＨ－ＳＹ５Ｙ及びＳＫ－Ｎ－ＡＳは、ＥＣＡＣＣ（欧州認証細胞カルチャーコレクション（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ａｕｔｈｅｎｔｉｃａｔｅｄ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅｓ））から得た。ヒト脳ＲＮＡは、Ａｍｂｉｏｎ，ＵＳＡ及びＴａｋａｒａ－Ｂｉｏ，ＵＳＡから購入した。細胞は、１０％ＦＢＳが補充されたダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）中で成長させた。細胞は、３７℃及び５％CO_2で維持された。細胞のフリーズストックは、６継代以内であり、液体窒素中に貯蔵した。細胞は、継代数２０未満で実験に使用した。

【０１０５】

細胞トランスフェクション

５，０００～１０，０００細胞／ウェルの密度で９６ウェルプレートに細胞をプレートした。１８～２４時間のインキュベーション後、トランスフェクションを行った。Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ製のＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ３０００トランスフェクション試薬に添付された説明書に従った。簡潔に述べると、１つのチューブ中でトランスフェクション試薬とＯｐｔｉＭＥＭとを混合し、もう１つのチューブ中でＡＳＯとそれとを混合した。両方のチューブの内容物を穏やかに混合一体化し、インキュベーション後、細胞を含有する新鮮培地上にトランスフェクション複合体を層状化した。次いで、所要の時間にわたり細胞をインキュベートした。

【０１０６】

ＲＮＡ単離

Ｑｉａｇｅｎ　ＲＮｅａｓｙミニキットを用いて所要の時間にわたりＡＳＯ処置細胞から合計ＲＮＡを抽出した。簡潔に述べると、細胞をペレット化し、製造業者の説明書に従ってＲＮＡを単離した。ゲノミックＤＮＡ溶出カラムを用いて、いずれの汚染ゲノミックＤＮＡからもＲＮＡを遊離させた。ナノドロップによりＲＮＡ量及びインテグリティーを決定した。

【０１０７】

逆転写

キット説明書に従ってＰｒｏｍｅｇａ　Ｍ－ＭＬＶリバーストランスクリプターゼ酵素を用いて合計５００ｕｇのＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写した。オリゴｄＴプライマーを用いてｃＤＮＡのファーストストランド合成を実施し、これにより成熟ポリアデニル化ＲＮＡ転写物のみが逆転写されることを保証した。

【０１０８】

イントロン保持分析

Ｐｒｏｍｅｇａにより提供されたＧｏＴａｑ（登録商標）ｇｒｅｅｎキットを用いて各種組織／細胞サンプルからのｃＤＮＡを分析した。ｃＤＮＡを反応マスターミックスに添加し、ｑＰＣＲプレートにピペッティングした。次いで、各エクソン－エクソン対及びエクソン－イントロン対に対するプライマーをウェルにピペッティングした。各反応は、技術的デュプリケート及び水コントロールを有していた。ゲノミックＤＮＡ汚染の不在は、ＲＴマイナス反応で保証した。

【０１０９】

Ｔａｑｍａｎ（登録商標）Ｆａｓｔ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｃｅｌｌｓ　ｔｏ　Ｃｔキットを用いたアンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）スクリーニング

細胞を所要の密度で９６ウェルプレートに播種した。続いて１８～２４時間以内にトランスフェクションを行って、スクリーニング時まで細胞をインキュベートした。製造業者の説明書に従ってさらなる実験手順を行った。簡潔に述べると、培地を吸引して冷ＰＢＳで細胞を洗浄した。ＤＮａｓｅ含有ライシス溶液を細胞に添加して、室温で５ｍｉｎインキュベートした。次いで、ライシスを停止させるために、停止液を細胞に添加して細胞を室温で２ｍｉｎインキュベートした。逆転写用キット成分を用いて合計でライセートの２０％をｃＤＮＡへの転換に使用した。次いで、２５％の濃度でキットに提供されたｑＰＣＲ用成分を用いて作製されたマスターミックスにｃＤＮＡを添加した。アッセイのためにＴａｑｍａｎ（登録商標）プライマーを使用した。発現のウェル内規格化のためにハウスキーピング遺伝子を用いて各反応をデュープレックスで行った。ＡＳＯ処置細胞をモックトランスフェクト細胞に規格化した。

【０１１０】

相対遺伝子発現アッセイ

トランスフェクションの２４時間後に細胞ライセートを採取して、ｔａｑｍａｎベース遺伝子発現アッセイに使用した。Ｃｅｌｌｓ　ｔｏ　ＣＴキット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）リアルタイムＲＴ－ＰＣＲキットを用いてＳＣＮ２Ａ発現レベルを測定した。ＳＣＮ２Ａエクソン２－３境界を標的とするタックマン（Ｔａｑｍａｎ）プローブを使用し、コントロールとしてハウスキーピングＨＰＲＴ（ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ）遺伝子を使用した。

【０１１１】

実施例２－ヒトＳＣＮ２Ａ中のイントロン保持

ＩＲＢａｓｅ（Ｍｉｄｄｌｅｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７，Ｇｅｎｏｍｅ　Ｂｉｏｌ．１８：５１）は、２０００ヒトサンプルを超えるＲＮＡシーケンシングリソースであり、特定組織での遺伝子の特異的イントロン保持イベントをアセス可能である。このデータベースを用いて、脳組織内のＳＣＮ２Ａのイントロン保持のイベントを分析した。図１に示されるように、ＳＣＮ２Ａのいくつかのイントロンは保持を呈してイントロン１１が最高イベント数を示した（細腺はイントロンを表し、太線／ブロックはエクソンに対応し、バーの高さはイントロン保持の記録イベント数の指標となる）。

【０１１２】
定量的ＰＣＲによりイントロンに対応する配列のレベルを分析することにより、イントロン保持のｉｎ　ｖｉｔｒｏ検証を行った。これを達成するために、フランキングするエクソンに対して保持イントロンの存在を特異的に検出しうるプライマーを設計した。ＤＮａｓｅ処置ポリアデニル化ＲＮＡから逆転写されたｃＤＮＡの使用は、ゲノミックＤＮＡではなくｐｒｅ－ｍＲＮＡ転写物がプライマーにより検出されることを保証した。
【０１１３】
リアルタイムＰＣＲにより成熟ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ中のイントロン保持イベントを分析した。２７エクソン及び２６イントロンからなるＳＣＮ２Ａ配列（ＮＧ＿００８１４３．１、配列番号２）全体にわたりの各エクソン－イントロン対に対して２セットのプライマーを設計した：
Ａ：イントロン保持転写物に特異的なプライマー：　フォワードプライマーは、先行エクソンの配列から、リバースプライマーは、エクソンの下流のイントロンの配列から、設計された（図２Ａ）。
Ｂ：スプライス転写物に特異的なプライマー：　プライマーの一方は、２つの近接エクソンのジャンクションをまたぐように設計され、他方は、適宜、先行又は後続エクソンの配列から設計された（図２Ｂ）。
【０１１４】
プライマーは以下の表１に示される。
【０１１５】
【表１】

表 1: イントロン保持分析用プライマー

プライマー名	プライマー配列	配列番号
SCN2A E1-E2F	CTTTATTTCAGCACTTTCTTATGCAAG	13
SCN2A E1-E2R	TCTTCTGCAATGCGTTGTTC	14
SCN2A E1-I1F	TTTTTCCCTCCCTGTTTCTG	15
SCN2A E1-I1R	TCTTCTGCAATGCGTTGTTC	16
SCN2A E2-E3F	GACCCCTACTATATCAATAAGAAAACG	17
SCN2A E2-E3R	AGGGTTGAAGGGAGTTAAAATG	18
SCN2A E2-I2F	AGAAAGTGAGTTCTTAGTCAAGTTGC	19
SCN2A E2-I2R	TGCAGGTTCAAATGAGTGCT	20
SCN2A E3,4,5F	GGTACATTCTTTATTCAATATGCTCATTA	21
SCN2A E3,4,5R	TCTAAACAAAAGCCCCTTGC	22
SCN2A E3-I3F	GGTACATTCATATCCTTTTTCAAATC	23
SCN2A E3-I3R	CACTTAGAAGACGGGGGAAA	24
SCN2A I4-E4F	ATATCGTAGGGGGACCAACC	25
SCN2A I4-E4R	TCTAAACAAAAGCCCCTTGC	26
SCN2A E5-E6F	CACAGTCATTACTTTTGCATATGTG	27
SCN2A E5-E6R	TGTCTGAAATTGTTTTCAATGCT	28
SCN2A I5-E6F	AAGGTGGTACGCCCCTTATATC	29
SCN2A I5-E6R	TTGTTTTCAATGCTCGGAGA	30
SCN2A E6-E7F	ATTCCAGACCTGAAGACCATT	31
SCN2A E6-E7R	GAGGCCATTGGAAACATTTA	32
SCN2A E6-I6F	TTCTCCGAGCATTGAAAACA	33
SCN2A E6-I6R	GCAAAGAATCAAATCCATCCA	34
SCN2A E7-E8F	CCTGAAGACCATTGTGGGGG	35
SCN2A E7-E8R	AAAGTGACTTTTATCCTC	36

【０１１６】

【表２】

SCN2A E7-I7F	TGTTTGCAATGGCCTCCAGA	37
SCN2A E7-I7R	AGTCTAAGTCACTTGATTCACATCT	38
SCN2A E8-E9F	AGATGCACGCCAGTGTCCT	39
SCN2A E8-E9R	CAGTTGATAAAGGTTTTCCCAGA	40
SCN2A E8-I8F	TAGAGGGGCAAAATGATGCT	41
SCN2A E8-I8R	TGGAGGGTTTTGAGTGAGGA	42
SCN2A E9-E10F	CTTTATCAACTGACACTACGTGCT	43
SCN2A E9-E10R	CCTTCTGTTCAGCCTCTTCC	44
SCN2A E9-I9F	ACCCCAACTATGGCTACACG	45
SCN2A E9-I9R	GCAATTCTCTTGAGTTCGGTGT	46
SCN2A E10-E11F	CAAGAAGAAGCTCAGGCGG	47
SCN2A E10-E11R	CGATTTTCGGACTCTGTCATT	48
SCN2A E10-I10F	AGGTTTCCGTTTTTCCTTGG	49
SCN2A E10-I10R	AAGGCGGTTTTCTCTCCATT	50
SCN2A E11-E12F	CTCCACACCAGTCCTTACTGAGC	51
SCN2A E11-E12R	TTGTCCTCAAAGGTGCTGTG	52
SCN2A E11-I11F	AGGTTTCCGTTTTTCCTTGG	53
SCN2A E11-I11R	AAGGCGGTTTTCTCTCCATT	54
SCN2A E12-E13F	CTACCAGAGGGCACAACTACTG	55
SCN2A E12-E13R	CATTGCTCTTTGCCTTGATG	56
SCN2A E12-I12F	GACTGCAATGGTGTGGTCTC	57
SCN2A E12-I12R	TGGGCAACAAACTCAACAAA	58
SCN2A E13-E14F	CATGGAAGAACTTGAAGAATCCA	59
SCN2A E13-E14R	TGGGATAGTGCTCCATAGCC	60
SCN2A E13-I13F	TTTTGACCAACACCATGGAA	61
SCN2A E13-I13R	GCAGCTTTCTGGAGGCTAAA	62
SCN2A E14-E15F	TGGAAACCTGGTCTTCACAG	63
SCN2A E14-E15R	CGGAATGATCGGAGAACTG	64
SCN2A E14-I14F	CCATCACCATCTGCATTGTC	65
SCN2A E14-I14R	GGGATGCTAAACATTTGATGTC	66
SCN2A E15-E16F	GGCTGCTCCGAGTTTTCAA	67
SCN2A E15-E16R	ACACGATCAGGAAGGAGTGG	68
SCN2A E15-I15F	GGCAAATGTGGAAGGATTGT	69
SCN2A E15-I15R	TGGTGGTATGGCAATCGAAT	70
SCN2A E16-E17F	GGAAATCTAGTGCTTCTGAACCTC	71
SCN2A E16-E17R	GCTTTCTGCTTCCTAACAAAGG	72
SCN2A E16-I16F	GCCAAACCATGTGCCTTACT	73
SCN2A E16-I16R	GACAATAGGAAGTGGCCTTGA	74
SCN2A E17-E18F	GCAAAGAGAAGCTAAATGCAAC	75
SCN2A E17-E18R	GCCTTCAGGTTCAAGGGATT	76
SCN2A E17-I17F	CCAAATGCTGTTGGAGAATC	77
SCN2A E17-I17R	ACAGGAAGGAAACACGCAAT	78
SCN2A E18-E19F	CTGTTTTACAGAAGACTGTGTACGG	79
SCN2A E18-E19R	GCTCAGCAGAATGATGAAGACA	80
SCN2A E18-I18F	TGAGGAATCCCTTGAACCTG	81

【０１１７】

【表３】

SCN2A E18-I18R	TTCAAACAGCAAATGCAAAAA	82
SCN2A E19-E20F	GGGCTCTCGCCTTTGAAGATA	83
SCN2A E19-E20R	AGGAAGTCTAGCCAGCACCA	84
SCN2A E19-I19F	CAAAGGGAAACTCTGGTGGA	85
SCN2A E19-I19R	TTGAAGGGAAAGGGAAAAGA	86
SCN2A E20-21F	CTGATTGTTGATGTCTCACTGG	87
SCN2A E20-21R	ATTCCTTCAAACCGGGACA	88
SCN2A E20-I20F	ATGCTGCTAAAGTGGGTTGC	89
SCN2A E20-I20R	TGTCAGGCACCATTGCTAGA	90
SCN2A E21-E22F	GAATGAGGGTTGTTGTAAATGC	91
SCN2A E21-E22R	ACCTGGCAGTTTGATTGCTC	92
SCN2A E21-I21F	AGGCCACTGAGAGCTTTGTC	93
SCN2A E21-I21R	GACTCCAGCAGTGCCAAGTA	94
SCN2A E22,23,24F	GTAGCCACGTTTAAGGGATG	95
SCN2A E22,23,24R	GACACCAATGAAAAGATTCAAGG	96
SCN2A E22-I22F	GCCAGGTGGAAAAATGTGAA	97
SCN2A E22-I22R	TTACATCCCTGCCAACAATG	98
SCN2A E23-E24F	CACGAAATGTAGAATTACAACCC	99
SCN2A E23-E24R	GACACCAATGAAAAGATTCAAGG	100
SCN2A E23-I23F	CACGTTTAAGGGATGGATGG	101
SCN2A E23-I23R	CAGAGTGATTAGAGAAAATCATGCTATG	102
SCN2A E24-E25F	GGTGTCATCATTTTGGAGGTC	103
SCN2A E24-E25R	CGAGGTATGGGTTTTTGTGG	104
SCN2A E24-I24F	CAACCCAAGTATGAAGACAACC	105
SCN2A E24-I24R	TTTGGTGATTGGATTTTGGA	106
SCN2A E25-E26F	CGACCTGCTAACAAATTCCAAG	107
SCN2A E25-E26R	TTCAGCACACATTCTCCAGTG	108
SCN2A E25-I25F	AACCCATACCTCGACCTGCT	109
SCN2A E25-I25R	AGGCTAGGTAGTCCCATTGTT	110
SCN2A E26-E27F	CATTGTAGGAATGTTTCTGGC	111
SCN2A E26-E27R	ACATCCCAAAGATGGCGTAG	112
SCN2A E26-I26F	TGTGGTGGTCATTCTCTCCA	113
SCN2A E26-I26R	CTCATCATTTCAAGCACAGCA	114

【０１１８】

ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡ中のイントロン保持をチェックするためにヒト脳ＲＮＡを使用した。一連のより幅広いＲＮＡサンプルを含むように、２つの供給業者（Ａｍｂｉｏｎ及びＴａｋａｒａ）からＲＮＡを得た。プライマーはイントロンをまたぐので、ＲＮＡと共に単離されるいずれかのゲノミックＤＮＡが検出されてイントロン保持の過大評価をもたらす可能性がある。したがって、逆転写前にＤＮａｓｅでＲＮＡを処置した。そのほか、ゲノミックＤＮＡの不在を保証するために、リバーストランスクリプターゼ酵素を用いない反応を含めた。ｃＤＮＡへのＲＮＡの逆転写時、成熟（ポリアデニル化）且つ保持イントロン保有の転写物の選択が有利になるようにオリゴｄＴプライマーを使用有した。これにより、イントロンがスプライシングプロセス下にある未成熟ＲＮＡ転写物の逆転写を防止した。

【０１１９】

以上に記載のストラテジーを用いて、エクソンの発現の１０％未満から４０％までの範囲内のレベルで、ヒト全脳ＲＮＡの第１のサンプル（Ａｍｂｉｏｎ製）でさまざまな保持レベルを示すいくつかのイントロンを検出した。最高保持を示すイントロンは、イントロ

ン２及び１７に含まれていた（図３Ａ）。第２の供給元のヒト脳ＲＮＡ（Ｔａｋａｒａ製）では、イントロン保持の類似のプロファイルが観測され、イントロン２及び１７がまたエクソンを基準にして最高保持を示した（図３Ｂ）。

【０１２０】

いくつかのイントロンは、ＳＣＮ２Ａ成熟ｍＲＮＡ転写物中にさまざまな程度で保持される。異なる実験コホートの代表として２つの異なるＲＮＡ源間で保持を比較したところ、それらのイントロン保持プロファイルに差があるにもかかわらず、両方のコホートで保持を示す共通のイントロンが存在する。

【０１２１】

２つのニューロン様細胞系ＳＨ－ＳＹ５Ｙ及びＳＫ－Ｎ－ＡＳ中のイントロン保持は、以上に記載のようにアセスされた。ＳＨ－ＳＹ５Ｙ及びＳＫ－Ｎ－ＡＳは、転移骨腫瘍に由来するトランスフォームニューロン様細胞系であり、ニューロン機能を試験するために広く使用される。

【０１２２】

脳組織内で観察されたイントロン保持プロファイルに類似して、イントロン２は、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞をアセスしたとき、エクソン発現レベルの３５％のレベルで最高の保持イントロンであった（図４Ａ）。ＳＫ－Ｎ－ＡＳ細胞は、イントロン２及び１７の高い保持を示し、生物学的レプリケート間で大きな変動が見られたが、これらのイントロンの保持レベルは、エクソン発現の７５％であった。保持を示したこの細胞系での他のイントロンは、イントロン１、３、４、５、１３、及び２４であった（図４Ｂ）。

【０１２３】

まとめると、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡで保持されたイントロンのうち、イントロン２（配列番号１２）及びイントロン１７は、試験した異なる細胞系及び供給元間で最高保持レベルを示す。

【０１２４】

実施例３

イントロン２の保持を低減するアンチセンスオリゴヌクレオチドの同定

特定配列をＡＳＯの標的とすることにより、核酸分子へのスプライセオソームなどのタンパク質のアクセスを立体的にブロックすることが可能である。同様に、ＡＳＯを用いて、スプライシングエンハンサー又はサイレンサー配列などの部位をブロックすることにより配列のスプライシング傾向を改変することが使用可能である。保持イントロン中のイントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）をブロックすれば、そのスプライシングが効果的に誘発されるであろう。したがって、スプライシングを誘発してタンパク質への翻訳のために細胞質に輸送されるスプライス転写物のレベルを増加させるために、各種ツール及び試験を実施して、保持イントロンを担持するＳＣＮ２Ａ転写物のプールを標的としてＩＳＳ部位をブロックするＡＳＯを同定した。

【０１２５】

ＩＳＳ配列は、理想的アンチセンス標的の働きをするが、それはロングイントロン中では顕在化しないことが多い。標的としたときにスプライシングを潜在的に増加させるイントロン配列の部分を同定するために、入手可能な予測ツール（Ｈｕｍａｎ　Ｓｐｌｉｃｉｎｇ　Ｆｉｎｄｅｒ、ＳｐｌｉｃｅＡｉｄ２、ＲＢＰ　Ｍａｐ、ＰＥＳＸｓ、及びＲｅｇＲＮＡ　２．０）をイントロン配列のｉｎ　ｓｉｌｉｃｏ分析に利用した。

【０１２６】

これらのオンラインツールは、コンセンサス配列に基づいて、エクソンスプライシングエンハンサー（ＥＳＥ）、エクソンスプライシングサイレンサー（ＥＳＳ）、イントロンスプライシングエンハンサー（ＩＳＥ）、及びイントロンスプライシングサイレンサー（ＩＳＳ）を含めて、配列中のスプライシング部位を予測する。使用される入手可能なツールとしては、Ｈｕｍａｎ　Ｓｐｌｉｃｉｎｇ　Ｆｉｎｄｅｒ、ＳｐｌｉｃｅＡｉｄ、ＲＢＰ　Ｍａｐ、ＰＥＳＸｓ、ＲｅｇＲＮＡ　２．０が挙げられる。

【０１２７】

不十分なスプライシング因子リクルートメントは、弱化されたスプライシングをもたらし、これはｐｒｅ－ｍＲＮＡの２次構造により影響を受けると報告されている（Ｂｕｒａｔｔｉ　ｅｔ　ａｌ．，２００４，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．２４（２４），１０５０５－１０５１４）。ＭＦｏｌｄやＲＮＡ　ｆｏｌｄなどの予測ツールを用いて、ｐｒｅ－ｍＲＮＡ２次構造のｉｎ　ｓｉｌｉｃｏ予測を実施した。図５は、ＳＣＮ２Ａイントロン２の２次構造予測を示す。ＡＳＯは、２次構造傾向の強い領域を標的とするために設計可能である。

【０１２８】

既報に基づいて、スプライシング機序に及ぼすスプライスリプレッサーｈｎＲＮＰＡ１及びｈｎＲＮＰ　Ｉの役割の重要性を推測した（Ｙｉｍｉｎ　Ｈｕａ　ｅｔ　ａｌ．，２００８，Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．８２，８３４－８４８）。予測ツールＳｐｌｉｃｅＡｉｄ２（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｉｎｔｒｏｎｉ．ｉｔ／ｓｐｌｉｃｉｎｇ．ｈｔｍｌ）を用いて、これらのスプライシングサイレンサーにより結合されうる５’及び３’スプライス部位の近くのイントロン配列の領域を絞り込んだ。ｈｎＲＮＰＡ１部位は、イントロン２の５’スプライス部位を基準にして位置＋８～＋１２（ＣＴＴＡＧ）、＋３３～＋３６（ＡＴＴＴＡ）、及び＋５９～＋６５（ＣＡＧＧＧＡ）並びにイントロン２の３’スプライス部位を基準にして位置－８４～－８８（ＡＴＴＴＡ）及び－８２～－８７（ＴＴＡＴＡ）であると予測された。ｈｎＲＮＰＡ１部位はまた、イントロン１７に対しても予測され、イントロン１７の５’スプライス部位を基準にして位置＋２１～＋２６（ＡＧＡＴＡＴ）並びにイントロン１７の３’スプライス部位を基準にして位置－５３～－５８（ＴＴＴＡＴＡ）、－４９～－５３（ＡＴＴＴＡ）、及び－１８～－２４（ＴＴＴＴＴＴＴ）に見いだされた。

【０１２９】

スプライシングリプレッサーｈｎＲＮＰＡ１及びｈｎＲＮＰ　Ｉの結合性部位の予測に基づいて、ＡＳＯがそうした部位を標的とするように、ＡＳＯを設計した。ＡＳＯは、ホスホロチオエート（ＰＳ）骨格（それらの安定性を増加させるため）及び２’－Ｏ－メトキシエチルリボース（２’－ＭＯＥ）糖修飾（結合親和性を増加させるため及び毒性を低減するため）を有する１８ヌクレオチド長の完全修飾オリゴヌクレオチドであった。マイクロウォークストラテジーを用いて、イントロン２の５’末端から始めて、ＡＳＯを設計した（図６Ｂ参照）。オフターゲット結合性部位を有するＡＳＯは排除した。

【０１３０】

表２は、イントロン２の５’末端のＡＳＯを示す。

【０１３１】

【表４】

表2

ASO名	配列	配列番号
SCN2A-EX2-6	CTAAGAACTCACTTTCTT	115
SCN2A-EX2-5	ACTAAGAACTCACTTTCT	116
SCN2A-EX2-4	GACTAAGAACTCACTTTC	117
SCN2A-EX2-3	TGACTAAGAACTCACTTT	118
SCN2A-EX2-2	TTGACTAAGAACTCACTT	119
SCN2A-EX2-1	CTTGACTAAGAACTCACT	120
SCN2A-INT2+1	ACTTGACTAAGAACTCAC	121
SCN2A-INT2+2	AACTTGACTAAGAACTCA	122
SCN2A-INT2+3	CAACTTGACTAAGAACTC	123
SCN2A-INT2+4	GCAACTTGACTAAGAACT	124
SCN2A-INT2+5	GGCAACTTGACTAAGAAC	125
SCN2A-INT2+6	AGGCAACTTGACTAAGAA	126
SCN2A-INT2+8	GAAGGCAACTTGACTAAG	127
SCN2A-INT2+9	TGAAGGCAACTTGACTAA	128
SCN2A-INT2+10	GTGAAGGCAACTTGACTA	129
SCN2A-INT2+11	AGTGAAGGCAACTTGACT	130
SCN2A-INT2+12	CAGTGAAGGCAACTTGAC	131
SCN2A-INT2+13	GCAGTGAAGGCAACTTGA	132
SCN2A-INT2+14	GGCAGTGAAGGCAACTTG	133
SCN2A-INT2+15	AGGCAGTGAAGGCAACTT	134
SCN2A-INT2+16	TAGGCAGTGAAGGCAACT	135
SCN2A-INT2+17	ATAGGCAGTGAAGGCAAC	136
SCN2A-INT2+18	AATAGGCAGTGAAGGCAA	137
SCN2A-INT2+19	AAATAGGCAGTGAAGGCA	138
SCN2A-INT2+20	TAAATAGGCAGTGAAGGC	139
SCN2A-INT2+21	GTAAATAGGCAGTGAAGG	140
SCN2A-INT2+22	AGTAAATAGGCAGTGAAG	141
SCN2A-INT2+35	CCCAGAACCAATTAGTAA	142

【０１３２】

表３は、イントロン２の３’末端のＡＳＯを示す。

【０１３３】

【表５】

表3

ASO名	配列(3'末端)	配列番号
SCN2A-INT2-1	CTGAAAAAGAAAACACAA	143
SCN2A-INT2-2	TGAAAAAGAAAACACAAC	144
SCN2A-INT2-3	GAAAAAGAAAACACAACA	145
SCN2A-INT2-4	AAAAAGAAAACACAACAC	146
SCN2A-INT2-5	AAAAGAAAACACAACACA	147
SCN2A-INT2-6	AAAGAAAACACAACACAT	148
SCN2A-INT2-7	AAGAAAACACAACACATA	149
SCN2A-INT2-8	AGAAAACACAACACATAA	150
SCN2A-INT2-9	GAAAACACAACACATAAA	151
SCN2A-INT2-10	AAAACACAACACATAAAA	152
SCN2A-INT2-11	AAACACAACACATAAAAT	153
SCN2A-INT2-12	AACACAACACATAAAATA	154
SCN2A-INT2-13	ACACAACACATAAAATAA	155
SCN2A-INT2-14	CACAACACATAAAATAAA	156
SCN2A-INT2-15	ACAACACATAAAATAAAA	157
SCN2A-INT2-20	ACATAAAATAAAACTTAG	158
SCN2A-INT2-21	CATAAAATAAAACTTAGA	159
SCN2A-INT2-30	AAACTTAGAATATATATT	160
SCN2A-INT2-31	AACTTAGAATATATATTA	161
SCN2A-INT2-33	CTTAGAATATATATTAAG	162
SCN2A-INT2-34	TTAGAATATATATTAAGA	163
SCN2A-INT2-35	TAGAATATATATTAAGAA	164
SCN2A-INT2-36	AGAATATATATTAAGAAT	165
SCN2A-INT2-44	TATTAAGAATATTTTAAG	166
SCN2A-INT2-46	TTAAGAATATTTTAAGAG	167
SCN2A-INT2-47	TAAGAATATTTTAAGAGA	168

【０１３４】

【表６】

SCN2A-INT2-48	AAGAATATTTTAAGAGAA	169
SCN2A-INT2-49	AGAATATTTTAAGAGAAA	170
SCN2A-INT2-58	TAAGAGAAAAGTAAAACC	171
SCN2A-INT2-59	AAGAGAAAAGTAAAACCA	172
SCN2A-INT2-60	AGAGAAAAGTAAAACCAT	173
SCN2A-INT2-61	GAGAAAAGTAAAACCATT	174
SCN2A-INT2-64	AAAAGTAAAACCATTATT	175
SCN2A-INT2-65	AAAGTAAAACCATTATTT	176
SCN2A-INT2-66	AAGTAAAACCATTATTTA	177
SCN2A-INT2-67	AGTAAAACCATTATTTAT	178
SCN2A-INT2-68	GTAAAACCATTATTTATA	179
SCN2A-INT2-69	TAAAACCATTATTTATAA	180
SCN2A-INT2-72	AACCATTATTTATAAATA	181
SCN2A-INT2-73	ACCATTATTTATAAATAT	182
SCN2A-INT2-74	CCATTATTTATAAATATT	183
SCN2A-INT2-77	TTATTTATAAATATTGCC	184
SCN2A-INT2-79	ATTTATAAATATTGCCCT	185
SCN2A-INT2-80	TTTATAAATATTGCCCTG	186
SCN2A-INT2-81	TTATAAATATTGCCCTGT	187
SCN2A-INT2-82	TATAAATATTGCCCTGTA	188
SCN2A-INT2-83	ATAAATATTGCCCTGTAA	189
SCN2A-INT2-84	TAAATATTGCCCTGTAAA	190
SCN2A-INT2-85	AAATATTGCCCTGTAAAA	191
SCN2A-INT2-86	AATATTGCCCTGTAAAAT	192
SCN2A-INT2-87	ATATTGCCCTGTAAAATA	193
SCN2A-INT2-88	TATTGCCCTGTAAAATAG	194
SCN2A-INT2-89	ATTGCCCTGTAAAATAGT	195
SCN2A-INT2-90	TTGCCCTGTAAAATAGTG	196

【０１３５】

【表７】

SCN2A-INT2-91	TGCCCTGTAAAATAGTGT	197
SCN2A-INT2-92	GCCCTGTAAAATAGTGTA	198
SCN2A-INT2-93	CCCTGTAAAATAGTGTAT	199
SCN2A-INT2-94	CCTGTAAAATAGTGTATA	200
SCN2A-INT2-95	CTGTAAAATAGTGTATAA	201
SCN2A-INT2-96	TGTAAAATAGTGTATAAC	202
SCN2A-INT2-97	GTAAAATAGTGTATAACA	203
SCN2A-INT2-98	TAAAATAGTGTATAACAT	204
SCN2A-INT2-99	AAAATAGTGTATAACATA	205

【０１３６】

ＡＳＯを２００ｎＭの濃度でｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　３０００によりＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞中にトランスフェクトし、２４時間後に細胞をライシスした。Ｔａｑｍａｎ（登録商標）Ｆａｓｔ　Ａｄｖａｎｃｅ　Ｃｅｌｌｓ　ｔｏ　Ｃｔキット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて、実施例１に記載のように逆転写及びｑＰＣＲ分析を実施した。レプリケート間で誘導される変動に関して規格化するために、ハウスキーピング遺伝子で二本鎖が形成されたＴａｑｍａｎプライマー。ＡＳＯ処置後の細胞でのＳＣＮ２Ａの発現をモックトランスフェクト細胞でトランスフェクトされた細胞と比較し規格化した。

【０１３７】

図６に示されるように、試験されたイントロン２　ＡＳＯのうち、ＡＳＯ　ＳＣＮ２Ａ－ＩＮＴ２＋６は、モックトランスフェクト細胞と比較したとき、一貫して１．３７倍のＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡのアップレギュレーションを引き起こした。１倍超のアップレギュレーションを与えた他のＡＳＯとしては、５プライム末端のＳＣＮ２Ａ－ＩＮＴ２－４、－３、－２、＋６、＋８、＋９、＋１０、＋１４、＋１９、＋２０、＋２１、＋２２、＋２３、＋２４、＋２５、＋２６、＋２８、＋２９、＋３０、＋３３、＋３４、＋４３、＋４５、＋４６、＋４９、＋５２、＋５９、＋６４、＋６５、＋６８、＋６９、＋７０、＋７１、＋７２、＋７３、及び３プライム末端のＳＣＮ２Ａ－ＩＮＴ２－１、－３、－１２、－１３、－１４、－４４、－４６、－４９、－５８、－５９、－６０、－６１、－６４、－６５、－６６、－６７、－６８、－６９、－７７、－７９、－８２、－８３、－８４、－８５、－８９、－９１、－９３、－９５、－９６が挙げられる。生物学的レプリケート間の変動は、トランスフェクション効率の変動の指標でありうる。

【０１３８】

ＳＣＮ２Ａ転写物のアップレギュレーションに及ぼすイントロン２　ＡＳＯの作用機序を解明するために、イントロン２なしの転写物のみを増幅するプライマーを使用した。これらのプライマーは、イントロン２フランキングエクソン、すなわち、エクソン２及び３に結合し、一方、プローブは、ジャンクションをまたいだ。それらは以下の表４に示される。

【０１３９】

【表８】

表4

プライマー名	配列	配列番号
APDJZ44 SCN2A E2-E3 Probe (FAM)	AGTGCCACCCCTGC	206
APDJZ44 SCN2A-E2-E3F	TCTGGACCCCTACTATATCAATAAGAAAA	207
APDJZ44 SCN2A-E2-E3R	GGGTTGAAGGGAGTTAAAATGTAAAG	208

【０１４０】

図７に示されるように、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡの最高アップレギュレーションを引き起こしたＳＣＮ２Ａ－ＩＮＴ２＋６でトランスフェクトされた細胞は、モック及びなんらアップレギュレーションを引き起こさなかったＡＳＯ（ＳＣＮ２Ａ－ＩＮＴ２＋３５）と比較して、ＳＣＮ２Ａ転写物の量を増加させた。このことから、ＳＣＮ２Ａ　ｍＲＮＡのアップレギュレーションを引き起こすＡＳＯは、保持イントロン２のスプライシング除去を介してその効果を発揮することが示唆された。

【０１４１】

本開示で参照される他の配列

配列番号１、ＳＣＮ２Ａ転写物２（ＮＭ＿００１０４０１４２．２）：

【化２】

AACAGACATTGGGTACCATCGAATGACTGTCAGAACAGAAAGCTAAGGCAAAGGAGGGAGGATGCTGTGG
TCATCCTTTCTTGTTTTTTTCTTCTTTAATGAGGATAGAGCACATGTGAGATTTTACTTTCTACTCCAGT
AAAAATTCTGAAGAATTGCATTGGAGACTGTTATATTCAACACATACGTGGATTCTGTGTTATGATTTAC
ATTTTTCTTTATTTCAGCACTTTCTTATGCAAGGAGCTAAACAGTGATTAAAGGAGCAGGATGAAAAGAT
GGCACAGTCAGTGCTGGTACCGCCAGGACCTGACAGCTTCCGCTTCTTTACCAGGGAATCCCTTGCTGCT
ATTGAACAACGCATTGCAGAAGAGAAAGCTAAGAGACCCAAACAGGAACGCAAGGATGAGGATGATGAAA
ATGGCCCAAAGCCAAACAGTGACTTGGAAGCAGGAAAATCTCTTCCATTTATTTATGGAGACATTCCTCC
AGAGATGGTGTCAGTGCCCCTGGAGGATCTGGACCCCTACTATATCAATAAGAAAACGTTTATAGTATTG
AATAAAGGGAAAGCAATCTCTCGATTCAGTGCCACCCCTGCCCTTTACATTTTAACTCCCTTCAACCCTA
TTAGAAAATTAGCTATTAAGATTTTGGTACATTCTTTATTCAATATGCTCATTATGTGCACGATTCTTAC
CAACTGTGTATTTATGACCATGAGTAACCCTCCAGACTGGACAAAGAATGTGGAGTATACCTTTACAGGA
ATTTATACTTTTGAATCACTTATTAAAATACTTGCAAGGGGCTTTTGTTTAGAAGATTTCACATTTTTAC
GGGATCCATGGAATTGGTTGGATTTCACAGTCATTACTTTTGCATATGTGACAGAGTTTGTGGACCTGGG
CAATGTCTCAGCGTTGAGAACATTCAGAGTTCTCCGAGCATTGAAAACAATTTCAGTCATTCCAGGCCTG
AAGACCATTGTGGGGGCCCTGATCCAGTCAGTGAAGAAGCTTTCTGATGTCATGATCTTGACTGTGTTCT
GTCTAAGCGTGTTTGCGCTAATAGGATTGCAGTTGTTCATGGGCAACCTACGAAATAAATGTTTGCAATG
GCCTCCAGATAATTCTTCCTTTGAAATAAATATCACTTCCTTCTTTAACAATTCATTGGATGGGAATGGT
ACTACTTTCAATAGGACAGTGAGCATATTTAACTGGGATGAATATATTGAGGATAAAAGTCACTTTTATT
TTTTAGAGGGGCAAAATGATGCTCTGCTTTGTGGCAACAGCTCAGATGCAGGCCAGTGTCCTGAAGGATA
CATCTGTGTGAAGGCTGGTAGAAACCCCAACTATGGCTACACGAGCTTTGACACCTTTAGTTGGGCCTTT
TTGTCCTTATTTCGTCTCATGACTCAAGACTTCTGGGAAAACCTTTATCAACTGACACTACGTGCTGCTG
GGAAAACGTACATGATATTTTTTGTGCTGGTCATTTTCTTGGGCTCATTCTATCTAATAAATTTGATCTT
GGCTGTGGTGGCCATGGCCTATGAGGAACAGAATCAGGCCACATTGGAAGAGGCTGAACAGAAGGAAGCT
GAATTTCAGCAGATGCTCGAACAGTTGAAAAAGCAACAAGAAGAAGCTCAGGCGGCAGCTGCAGCCGCAT
CTGCTGAATCAAGAGACTTCAGTGGTGCTGGTGGGATAGGAGTTTTTTCAGAGAGTTCTTCAGTAGCATC
TAAGTTGAGCTCCAAAAGTGAAAAAGAGCTGAAAAACAGAAGAAAGAAAAAGAAACAGAAAGAACAGTCT
GGAGAAGAAGAGAAAAATGACAGAGTCCGAAAATCGGAATCTGAAGACAGCATAAGAAGAAAAGGTTTCC
GTTTTTCCTTGGAAGGAAGTAGGCTGACATATGAAAAGAGATTTTCTTCTCCACACCAGTCCTTACTGAG
CATCCGTGGCTCCCTTTTCTCTCCAAGACGCAACAGTAGGGCGAGCCTTTTCAGCTTCAGAGGTCGAGCA
AAGGACATTGGCTCTGAGAATGACTTTGCTGATGATGAGCACAGCACCTTTGAGGACAATGACAGCGAA
GAGACTCTCTGTTCGTGCCGCACAGACATGGAGAACGGCGCCACAGCAATGTCAGCCAGGCCAGCCGTGC
CTCCAGGGTGCTCCCCATCCTGCCCATGAATGGGAAGATGCATAGCGCTGTGGACTGCAATGGTGTGGTC
TCCCTGGTCGGGGGCCCTTCTACCCTCACATCTGCTGGGCAGCTCCTACCAGAGGGCACAACTACTGAAA

【化３】

CAGAAATAAGAAAGAGACGGTCCAGTTCTTATCATGTTTCCATGGATTTATTGGAAGATCCTACATCAAG
GCAAAGAGCAATGAGTATAGCCAGTATTTTGACCAACACCATGGAAGAACTTGAAGAATCCAGACAGAAA
TGCCCACCATGCTGGTATAAATTTGCTAATATGTGTTTGATTTGGGACTGTTGTAAACCATGGTTAAAGG
TGAAACACCTTGTCAACCTGGTTGTAATGGACCCATTTGTTGACCTGGCCATCACCATCTGCATTGTCTT
AAATACACTCTTCATGGCTATGGAGCACTATCCCATGACGGAGCAGTTCAGCAGTGTACTGTCTGTTGGA
AACCTGGTCTTCACAGGGATCTTCACAGCAGAAATGTTTCTCAAGATAATTGCCATGGATCCATATTATT
ACTTTCAAGAAGGCTGGAATATTTTTGATGGTTTTATTGTGAGCCTTAGTTTAATGGAACTTGGTTTGGC
AAATGTGGAAGGATTGTCAGTTCTCCGATCATTCCGGCTGCTCCGAGTTTTCAAGTTGGCAAAATCTTGG
CCAACTCTAAATATGCTAATTAAGATCATTGGCAATTCTGTGGGGGCTCTAGGAAACCTCACCTTGGTAT
TGGCCATCATCGTCTTCATTTTTGCTGTGGTCGGCATGCAGCTCTTTGGTAAGAGCTACAAAGAATGTGT
CTGCAAGATTTCCAATGATTGTGAACTCCCACGCTGGCACATGCATGACTTTTTCCACTCCTTCCTGATC
GTGTTCCGCGTGCTGTGTGGAGAGTGGATAGAGACCATGTGGGACTGTATGGAGGTCGCTGGCCAAACCA
TGTGCCTTACTGTCTTCATGATGGTCATGGTGATTGGAAATCTAGTGGTTCTGAACCTCTTCTTGGCCTT
GCTTTTGAGTTCCTTCAGTTCTGACAATCTTGCTGCCACTGATGATGATAACGAAATGAATAATCTCCAG
ATTGCTGTGGGAAGGATGCAGAAAGGAATCGATTTTGTTAAAAGAAAAATACGTGAATTTATTCAGAAAG
CCTTTGTTAGGAAGCAGAAAGCTTTAGATGAAATTAAACCGCTTGAAGATCTAAATAATAAAAAAGACAG
CTGTATTTCCAACCATACCACCATAGAAATAGGCAAAGACCTCAATTATCTCAAAGACGGAAATGGAACT
ACTAGTGGCATAGGCAGCAGTGTAGAAAAATATGTCGTGGATGAAAGTGATTACATGTCATTTATAAACA
ACCCTAGCCTCACTGTGACAGTACCAATTGCTGTTGGAGAATCTGACTTTGAAAATTTAAATACTGAAGA
ATTCAGCAGCGAGTCAGATATGGAGGAAACCAAAGAGAAGCTAAATGCAACTAGTTCATCTGAAGGCAGC
ACGGTTGATATTGGAGCTCCCGCCGAGGGAGAACAGCCTGAGGTTGAACCTGAGGAATCCCTTGAACCTG
AAGCCTGTTTTACAGAAGACTGTGTACGGAAGTTCAAGTGTTGTCAGATAAGCATAGAAGAAGGCAAAGG
GAAACTCTGGTGGAATTTGAGGAAAACATGCTATAAGATAGTGGAGCACAATTGGTTCGAAACCTTCATT
GTCTTCATGATTCTGCTGAGCAGTGGGGCTCTGGCCTTTGAAGATATATACATTGAGCAGCGAAAAACCA
TTAAGACCATGTTAGAATATGCTGACAAGGTTTTCACTTACATATTCATTCTGGAAATGCTGCTAAAGTG
GGTTGCATATGGTTTTCAAGTGTATTTTACCAATGCCTGGTGCTGGCTAGACTTCCTGATTGTTGATGTC
TCACTGGTTAGCTTAACTGCAAATGCCTTGGGTTACTCAGAACTTGGTGCCATCAAATCCCTCAGAACAC
TAAGAGCTCTGAGGCCACTGAGAGCTTTGTCCCGGTTTGAAGGAATGAGGGTTGTTGTAAATGCTCTTTT
AGGAGCCATTCCATCTATCATGAATGTACTTCTGGTTTGTCTGATCTTTTGGCTAATATTCAGTATCATG
GGAGTGAATCTCTTTGCTGGCAAGTTTTACCATTGTATTAATTACACCACTGGAGAGATGTTTGATGTAA
GCGTGGTCAACAACTACAGTGAGTGCAAAGCTCTCATTGAGAGCAATCAAACTGCCAGGTGGAAAAATGT
GAAAGTAAACTTTGATAACGTAGGACTTGGATATCTGTCTCTACTTCAAGTAGCCACGTTTAAGGGATGG
ATGGATATTATGTATGCAGCTGTTGATTCACGAAATGTAGAATTACAACCCAAGTATGAAGACAACCTGT
ACATGTATCTTTATTTTGTCATCTTTATTATTTTTGGTTCATTCTTTACCTTGAATCTTTTCATTGGTGT
CATCATAGATAACTTCAACCAACAGAAAAAGAAGTTTGGAGGTCAAGACATTTTTATGACAGAAGAACAG
AAGAAATACTACAATGCAATGAAAAAACTGGGTTCAAAGAAACCACAAAAACCCATACCTCGACCTGCTA
ACAAATTCCAAGGAATGGTCTTTGATTTTGTAACCAAACAAGTCTTTGATATCAGCATCATGATCCTCAT
CTGCCTTAACATGGTCACCATGATGGTGGAAACCGATGACCAGAGTCAAGAAATGACAAACATTCTGTAC
TGGATTAATCTGGTGTTTATTGTTCTGTTCACTGGAGAATGTGTGCTGAAACTGATCTCTCTTCGTTACT
ACTATTTCACTATTGGATGGAATATTTTTGATTTTGTGGTGGTCATTCTCTCCATTGTAGGAATGTTTCT
GGCTGAACTGATAGAAAAGTATTTTGTGTCCCCTACCCTGTTCCGAGTGATCCGTCTTGCCAGGATTGGC
CGAATCCTACGTCTGATCAAAGGAGCAAAGGGGATCCGCACGCTGCTCTTTGCTTTGATGATGTCCCTTC
CTGCGTTGTTTAACATCGGCCTCCTTCTTTTCCTGGTCATGTTCATCTACGCCATCTTTGGGATGTCCAA
TTTTGCCTATGTTAAGAGGGAAGTTGGGATCGATGACATGTTCAACTTTGAGACCTTTGGCAACAGCATG
ATCTGCCTGTTCCAAATTACAACCTCTGCTGGCTGGGATGGATTGCTAGCACCTATTCTTAATAGTGGAC
CTCCAGACTGTGACCCTGACAAAGATCACCCTGGAAGCTCAGTTAAAGGAGACTGTGGGAACCCATCTGT
TGGGATTTTCTTTTTTGTCAGTTACATCATCATATCCTTCCTGGTTGTGGTGAACATGTACATCGCGGTC
ATCCTGGAGAACTTCAGTGTTGCTACTGAAGAAAGTGCAGAGCCTCTGAGTGAGGATGACTTTGAGATGT
TCTATGAGGTTTGGGAGAAGTTTGATCCCGATGCGACCCAGTTTATAGAGTTTGCCAAACTTTCTGATTT
TGCAGATGCCCTGGATCCTCCTCTTCTCATAGCAAAACCCAACAAAGTCCAGCTCATTGCCATGGATCTG
CCCATGGTGAGTGGTGACCGGATCCACTGTCTTGACATCTTATTTGCTTTTACAAAGCGTGTTTTGGGTG
AGAGTGGAGAGATGGATGCCCTTCGAATACAGATGGAAGAGCGATTCATGGCATCAAACCCCTCCAAAGT
CTCTTATGAGCCCATTACGACCACGTTGAAACGCAAACAAGAGGAGGTGTCTGCTATTATTATCCAGAGG
GCTTACAGACGCTACCTCTTGAAGCAAAAAGTTAAAAAGGTATCAAGTATATACAAGAAAGACAAAGGCA
AAGAATGTGATGGAACACCCATCAAAGAAGATACTCTCATTGATAAACTGAATGAGAATTCAACTCCAGA
GAAAACCGATATGACGCCTTCCACCACGTCTCCACCCTCGTATGATAGTGTGACCAAACCAGAAAAAGAA
AAATTTGAAAAAGACAAATCAGAAAAGGAAGACAAAGGGAAAGATATCAGGGAAAGTAAAAAGTAAAAAG
AAACCAAGAATTTTCCATTTTGTGATCAATTGTTTACAGCCCGTGATGGTGATGTGTTTGTGTCAACAGG
ACTCCCACAGGAGGTCTATGCCAAACTGACTGTTTTTACAAATGTATACTTAAGGTCAGTGCCTATAACA
AGACAGAGACCTCTGGTCAGCAAACTGGAACTCAGTAAACTGGAGAAATAGTATCGATGGGAGGTTTCTA
TTTTCACAACCAGCTGACACTGCTGAAGAGCAGAGGCGTAATGGCTACTCAGACGATAGGAACCAATTTA
AAGGGGGGAGGGAAGTTAAATTTTTATGTAAATTCAACATGTGACACTTGATAATAGTAATTGTCACCAG

【化４】

TGTTTATGTTTTAACTGCCACACCTGCCATATTTTTACAAAACGTGTGCTGTGAATTTATCACTTTTCTT
TTTAATTCACAGGTTGTTTACTATTATATGTGACTATTTTTGTAAATGGGTTTGTGTTTGGGGAGAGGGA
TTAAAGGGAGGGAATTCTACATTTCTCTATTGTATTGTATAACTGGATATATTTTAAATGGAGGCATGCT
GCAATTCTCATTCACACATAAAAAAATCACATCACAAAAGGGAAGAGTTTACTTCTTGTTTCAGGATGTT
TTTAGATTTTTGAGGTGCTTAAATAGCTATTCGTATTTTTAAGGTGTCTCATCCAGAAAAAATTTAATGT
GCCTGTAAATGTTCCATAGAATCACAAGCATTAAAGAGTTGTTTTATTTTTACATAACCCATTAAATGTA
CATGTATATATGTATATATGTATATGTGCGTGTATATACATATATATGTATACACACATGCACACACAGA
GATATACACATACCATTACATTGTCATTCACAGTCCCAGCAGCATGACTATCACATTTTTGATAAGTGTC
CTTTGGCATAAAATAAAAATATCCTATCAGTCCTTTCTAAGAAGCCTGAATTGACCAAAAAACATCCCCA
CCACCACTTTATAAAGTTGATTCTGCTTTATCCTGCAGTATTGTTTAGCCATCTTCTGCTCTTGGTAAGG
TTGACATAGTATATGTCAATTTAAAAAATAAAAGTCTGCTTTGTAAATAGTAATTTTACCCAGTGGTGCA
TGTTTGAGCAAACAAAAATGATGATTTAAGCACACTACTTATTGCATCAAATATGTACCACAGTAAGTAT
AGTTTGCAAGCTTTCAACAGGTAATATGATGTAATTGGTTCCATTATAGTTTGAAGCTGTCACTGCTGCA
TGTTTATCTTGCCTATGCTGCTGTATCTTATTCCTTCCACTGTTCAGAAGTCTAATATGGGAAGCCATAT
ATCAGTGCTAAAGTCAAGCAAATTCTTCTACCAACACCTCATTCTTCATGTCATTAAGCAATAGCTTCCA
GCAAACAAGGAAGAGCTTCTTGCTTTTTATTCTTCCAACCTTAATTGAACACTCAATGATGAAAAGCCCG
ACTGTACAAACATGTTGCAAGCTGCTTAAATCTGTTTAAAATATATGGTTAGAGTTTTCTAAGAAAATAT
AAATACTGTAAAAAGTTCATTTTATTTTATTTTTCAGCCTTTTGTACGTAAAATGAGAAATTAAAAGTAT
CTTCAGGTGGATGTCACAGTCACTATTGTTAGTTTCTGTTCCTAGCACTTTTAAATTGAAGCACTTCACA
AAATAAGAAGCAAGGACTAGGATGCAGTGTAGGTTTCTGCTTTTTTATTAGTACTGTAAACTTGCACACA
TTTCAATGTGAAACAAATCTCAAACTGAGTTCAATGTTTATTTGCTTTCAATAGTAATGCCTTATCATTG
AAAGAGGCTTAAAGAAAAAAAAAATCAGCTGATACTCTTGGCATTGCTTGAATCCAATGTTTCCACCTAG
TCTTTTTATTCAGTAATCATCAGTCTTTTCCAATGTTTGTTTACACAGATAGATCTTATTGACCCATATG
GCACTAGAACTGTATCAGATATAATATGGGATCCCAGCTTTTTTTCCTCTCCCACAAAACCAGGTAGTGA
AGTTATATTACCAGTTACAGCAAAATACTTTGTGTTTCACAAGCAACAATAAATGTAGATTCTTTATACT
GAAGCTATTGACTTGTAGTGTGTTGGTGAAATGCATGCAGGAAAATGCTGTTACCATAAAGAACGGTAAA
CCACATTACAATCAAGCCAAAAGAATAAAGGTTTCGCTTTTGTTTTTGTATTTAATTGTTGTCTTTGTTT
CTATCTTTGAAATGCCATTTAAAGGTAGATTTCTATCATGTAAAAATAATCTATCTGAAAAACAAATGTA
AAGAACACACATTAATTACTATAATTCATCTTTCAATTTTTTCATGGAATGGAAGTTAATTAAGAAGAGT
GTATTGGATAACTACTTTAATATTGGCCAAAAAGCTAGATATGGCATCAGGTAGACTAGTGGAAAGTTAC
AAAAATTAATAAAAAATTGACTAACA

配列番号２、ＳＣＮ２Ａ　ＲｅｆＳｅｑＧｅｎｅヌクレオチド配列（ＮＧ＿００８１４３．１）：

【化５】

AAGACTTCCATCTGCCCTCCGTAGGTTCAACTTTAATGCTTCCTACAGATGGGCAACAGGGCTATCTGCT
CAGTGCAACCCCCAGAATTCCAATTGTCTGTGCTGTCTCCACTCCATACCATAACTAAGCCTAGGAAGCG
CCTCCTGAAGTTCTTCACTGGGCTGAATTAAGAACAGGATCATCGTTCTCTATCTGGGTGTTTTCTACCC
CACTGAGAGAGGTGAAATTGTCAGAACAAAAATTTAGGAATTTACCAAATGCAGTTTTTTTTTGGCTGAT
AATTACTATTATTAACAATAATGACAATGATAAGCTTAGAAAATTAAACACTAAACAATGGCTGCCGTA
AGAACACTGAAATGACTTTATAGTTTACAATCAGTCTTTCGTCTTTCAGGGATATTTTTGTGGACATCTG
GTGCCACATTTTAGTATGGGGTTCAGAGAATATCAATTTACCTGTTTCTTCATCATGCTATATTGAGTTA
TTTACTCCACAATAAAGGTAGACCTACTGATGAGAAATGTCAGGGCAACCTTTGTGTATTTCAGTTACCC
TCAGCAAGGTGCTACCAGCTAGCATTAGTGTATTTCTGGTGTTGGTAACAGGATCATGTGAGCCTTGTAG
ATGAGAACTCCTTGTTGCTCAGGGGATCATGGAATGCTGCTCTCTTTCAGACAGCCATCTTCGGGGAAGA
GAAGGGTCTCTGGCAGAGCTCTATGGGTCCTGCACTTCTCTTTCACCTCTCTGCCTTGTTCTTTCACTCA
TTAATTTCTTGACAATTTATTTTCCTTAATAACTCTAGTTCCTTCTGTTTATCTTCTTCTGTCAATCCTT
GCATCCATTGCAAATCCATCACCTGCTCTGAAATACCACACTGAAGGGAGGTACTCCTAAAGACCTTCCT
TCTTTTCCACTCTTGTTTTACCCTTGGCTTACACAACTGTTGAACAACTGGAGCTGAGGACAAAAAGCAC
ATAAATTCCAAAGGTCAACGGAATCACTTCTTCATAGTTTACATCTCCTGTGTCTTAAGTAGAACTCAAA
TAGAACATAAGCATTGAGAACAGAGGTCTGAGTTGGAGGTCAAGACATCGTTTACTAGCTGAGGGACTTT
GGCTTTATTTTTCTCATCTCTAAGAGGGAAAAGATAAAAATCTACTTCACAGACCTGTTGCTGGGAATAA
TGAGATAATTTATGTACAGTACTTAGCACATTGCTTGGCACATAAAAAGTGCTCAATAAATGTTATATAT
TTATAACATTATTTGTAACACCTCGTCTTTCAAGGAATTATGGGAATTATTCTGTTTGTCAGACTTTGTT
TATGGAAATTATGTCCTTTTGATGGCCCAATTTTTCTTTTCCTTTTCTTCATCTTTTGATAACATACTAT
TAAATGTCAACAATTCATACTAATTGGAACTAGTGTAATAAGCTGTCCTCCTCATCAGTATTAGCAGTCT
TTGAACATGGCATAAAAATATGCCCATTTTGGCTTACAGGTCCTTGATTCTCTAATGATAATAGTGCAGG
AAAAACATTAGATATGGAGTTCAACTTTTTAAAACTGTCTTGATGTTGGTGACCAATAATTTAAAAGAGG
TTAGCATATTTTAAGGTGACTAAAACTGTACAAATGAAATTGCCATTTAAAAATGTCTGTTCATTTGCTT
TTCTCCAATGCAGATATTTTAAATAAGAAGAAGTGAGGCAAGAAAAATGTAAACAAATATTAGGTATAAA
CTAGGAACTTAGTCTTTTATTTTCTGAATCAGATGGATGATATTTAAAAGTCTGGGTGAATGATAAATGG

【化６】

TAGAAAAAAATTAAATAACAGTCAATATGCACAACTTAATGGAGGTAAAATAAGACTTACTTACTTTTAT
CTCTATAAATTAAAATGATTTTGAAAATCAAGCTGCCAAAATAAAGGTGTGGATTTTATCATTAAAGCAA
TGCCCAAGAGACATGTTATTGAGAAATTATGTGGCATTGGTTTGTTGTTACTAGCGAAATGAATGCCTAA
CTGAAGTTGATTTCATAAAGATTTAGTGTGTGTATGTACTTGTGTGTCTGTGTGTATATATGTATATATA
TATTTGTATACACACGCACACATGTCTACCATGTGACATGTTGCTATTTTTACAACTTATTTTAAAACAG
CTAAAATTTTCTAGATGAGATTAAACATTTTCCATAAAAATAAAATTACAATAGTTACCTCAAAGTTTGT
TTATCCTGGAAAAAAAAGTGCTAACATAAGAGTTGTTCAATAATATTTTACCAAAATTTTGTCAGAACTC
CATTAAAAACAATTCAAGACCACAGTGGTCTAATTTCAACACTGGCATCATTAACCTAACATATTTATGG
AATATTCACTATATGTTCTGTTTTCTGCTTAAGTATATGAATTAAACATAGTTTAAATAGTTTACTCAAA
GAACATGCCATTTGCTTCATTGATTTCACACTCTCTGACGTATGTATTAATAAGAACATAGGAATCCACA
CACAGAAATAATAGCATTCCTATGGTGCATTAATAAAAATGTATGAATTTTCTATGTCTAGGACATGTAT
TCATTATTTGGGTGGGTCTTATATTTCAGGTACTGTTCTGTGAACCACGTTTATGGAAGTGATCAAAACA
GGCAAACATCTCTGCCTTCATGGAATTTACATTTTTCTTGGAGGAGGCAGACAATAGACAAAATATTTAG
TATGTCAGCTAAATACTAAAGGGAAAAACCAGAGGAGGGGATAGTGTGTGGTATTGAGGGTCAAGGCCAG
TCTCAGTAAGAAGGCAGCTGTGAGCTGTGACAAGAATGAGGGAAGTGAGCCATACGGAGCCCATGTAAGA
GATTTCCAGGCAAAGAGATTAAAAGGTGGACGCCTCCTAAGGAATGGACATACCTGCCATGTTTGAGTAA
TGAGAAAGAAGATAAAATGGCTAAAGTAGAGTGAGTGAGGGCAAGAATAACATCAGAGAAGTAAAGGAGT
CTAGATTGTGAGCATTGTGAACACTGGGGAAGGCATAGACTATTCACAAGGAGATGGGTAGCTACTAAAA
AGTTTTGAGAAGAAGAGTATGTGATATGATTTAGGGTTGAAAAGGATTGCTCCAGTTTCTGTGTCATATA
ACCCTATGGTCTTGAAACTGGGATATTGTATCCCTGGGGGCATGAGGTGGCGTGCCTAGAGGTACACAAA
ATCCCAGGATCAGTTAGTCACATCTTCCCTAAGGATAAAATTTACCCTCAAGACTATGGGGAAAAATGAT
TACTGTGTTAAGAAAAACATTTAAATTTTATATAAATTATTGTAAAATTCCCGTGATTTTAAAAATAAAG
TATCAATAATATTTCATATTTGTGGCATCTTAGGCTTTAATCTTACAGGTTTAAGCTTCTTGGCCATCAG
GAGTAATTTGTTGAAATTGCAAATTAATTTGGCAAAATTATCATAATTATGTGCCCTGAGAGCTTATGTA
TCTTATGATAGTGCAGGAAACTTGTGAGATGAAATAGTTGAGTGTATACATTAAAATAATTTGATCTACC
AAGTCACTTTAATTATTTATTTGTTCAGTGTTAAAAATATATTTTCATAACCAAACTAATACATCTTAAT
AATGTTGTAGAAATGGAAGTAAGGTAAAATTTAAGAAACTGGGTTTGTTCTTCTGACTTGCTTATTAATA
CTGGATAAGTTACTGAAGAGTGGGCTTTGGTTTCCTCGTCTATTTAATAGTGTGGGAACAACCTTATGTT
AAAGCAATCTATTCAGTATAACTTTAGCACACAGAAAATAAAATATTATGAATCCAAAGAAAGTGTAGCT
TGCAATCATGTATTTTATTAAATGTATTTATCAGCATTTTGGCTTCTGATGGACATGTGTATATACATAT
TTTGTGGATAAAAAAATTACTTAACTATTTTTATATTAGATACTATCAATTATTCTGGCTGATCTGGGGA
CTTTTAATGGTAAATTTTATATCAAATCTGACAAAGACAGTATTTCAGACCCGTTTAAGACCTAGAACTC
ACCATGAGTTCTAAAATTGGTTCTCAGCACCATGGACAGCGTTACTGCAATAGGAAATTAAAGATCGATT
TGGCCCCAAATTAAAATGGTGTTGTAAAAAAGTGGGAGAAAAAAAAATGCCTATCCTTTTACTTCAAATTT
TAAAAAAATGATCCTGGCCTTCACAACTGTTCATAAGAAGAATAATTAATTAAACAAACATATATTGAGA
ACATCATATGCTCAGTAAAACTTTGATTCTATAAATGGTGTCATTTACCAAATGGATTCTTTTGACAATT
TAATTTTCTCTTATCTCTCTAAGAAGATGTAACTACACACTATAGTATACTACTACAATTATCAAATTTC
ATGTTGCATGTAACTTGTCGTCTGTATTTTTGTAGTTAGATTAGATTAACTAAAGATTTTTCAAGTTTGC
CTTTAAGTCATTTAATTTTCCTGCCTTATCTTTAACCTTTCAACATTCCTCCAAACAATAGCAACACAAG
TGTTATGTGTTAACTTCTCTAGTGACAAAAACTTATACTTCTCCACAAAGAGATGTGATGTTCATTATCA
ATAAGCTTGACATCTAAAATTGTTTTATAGGAGATACATATTACTTTTTCAGATGGTATATAAAGTTAAA
TAAATCTTAAGTTTTCAATGATGGGAAAAGCTTCCATTTAGTTTAAACATAATGTAAAGAAATTTGAATC
CCCAAAATAGAATTATAATTCTAAAAATTCATACTATAATTCTTCTTAAATGTTTAAATTACAGTTAATT
AAAGTAGTTGATTTCAAATAGAGTGGAATTATGGGCTGTACATCATTTAATTTTATGTGCTGACTGCTAC
ATAGCCAAAGGAACGTGAATTAAGATGGTTCCACTTTTGACCAGGAGATGGAGCTGTCATGTAAGATGCT
GCCTTTATTTATTTATTTTTCTAATTTAGCATGCTGTTTTCTAACAGACATTGGGTACCATCGAATGACT
GTCAGAACAGAAAGCTAAGGCAAAGGAGGGAGGATGCTGTGGTCATCCTTTCTTGTTTTTTTCTTCTTTA
ATGAGGATAGAGCACATGTGAGATTTTACTTTCTACTCCAGTAAAAATTCTGAAGAATTGCATTGGAGAC
TGTTATATTCAACACATACGTGGATTCTGTGTTATGATTTACATTTTTCTTTATTTCAGGTAAGCCAGCA
TGATTCTATTTTTGACTTATCCACGGATTGTTATCTATGTTAAGAATGACATTTAATATAAGATGTGTGC
TTTGTTAGCTTGTATTCAGATCTAAGAGATTCAAAAGCTCTAATTCTAGCTGTTGTGCAATTTAAAATCT
TCCTAGGCTGAAATGAGCTCTGACTATGACATACCGTGTTTTATTATTTCTTTGGCTTTCTAGCTGTTGG
TCTCTGTCTCTGGCTGTATTTGTTTACCTTTTAAAGGTAAAGCTTTCAAAGTGAAGGATGGGTTTTCCTT
TCACAAGGGAAATACTGCTCCTTAATGCAGTGAACAAATTGTAGAGATATAATGAAGCAGATTAACATGG
CAGTGGCTCTGCCAAAGCTCAGGGCTGAGCCTTCTGATTGCAGCCTCAGAGGCAAGCCAATATTCTGAGT
CCAAAGGCCTTTTGAACGATTTCTGCTGGCTATGATGGTACAGATTGTTTATGTCTTTATTTTTACCTCT
TAGAAATAATACGTAAGTCATTTCTCCCACATGAATCAAGATTTATGTAATGTGTTTAATAGACTTGGAA
TGAGACTATAGACCCTCCCTCCTCCCCCAGTATGGATGTGAGGAGTATGCTGAACACAAATTAATTGCCA
TGAAAATTGATTTTTTCTGTATTTTATTGGATTTGGGATAATAGAACCGTGGCCATTTTAAATAGTTGAT
ATTATAGAAGGTGCTCACATTTTAAATTATTTTAGGTCATGTGACATTATCTGTGTTAAAGAGTGGAATG
ACTCAGGAGGTGGAAGTTGCATGCAACAGCCTTGCTTCTCTCTGCTGCTTCTCGTGATTTCCCTTAAATC
CTTGCTTGATTATTATTAGAATAACAGGAATAAAGACATATAGAAATCCTATATTTAAAAACCACTGATT

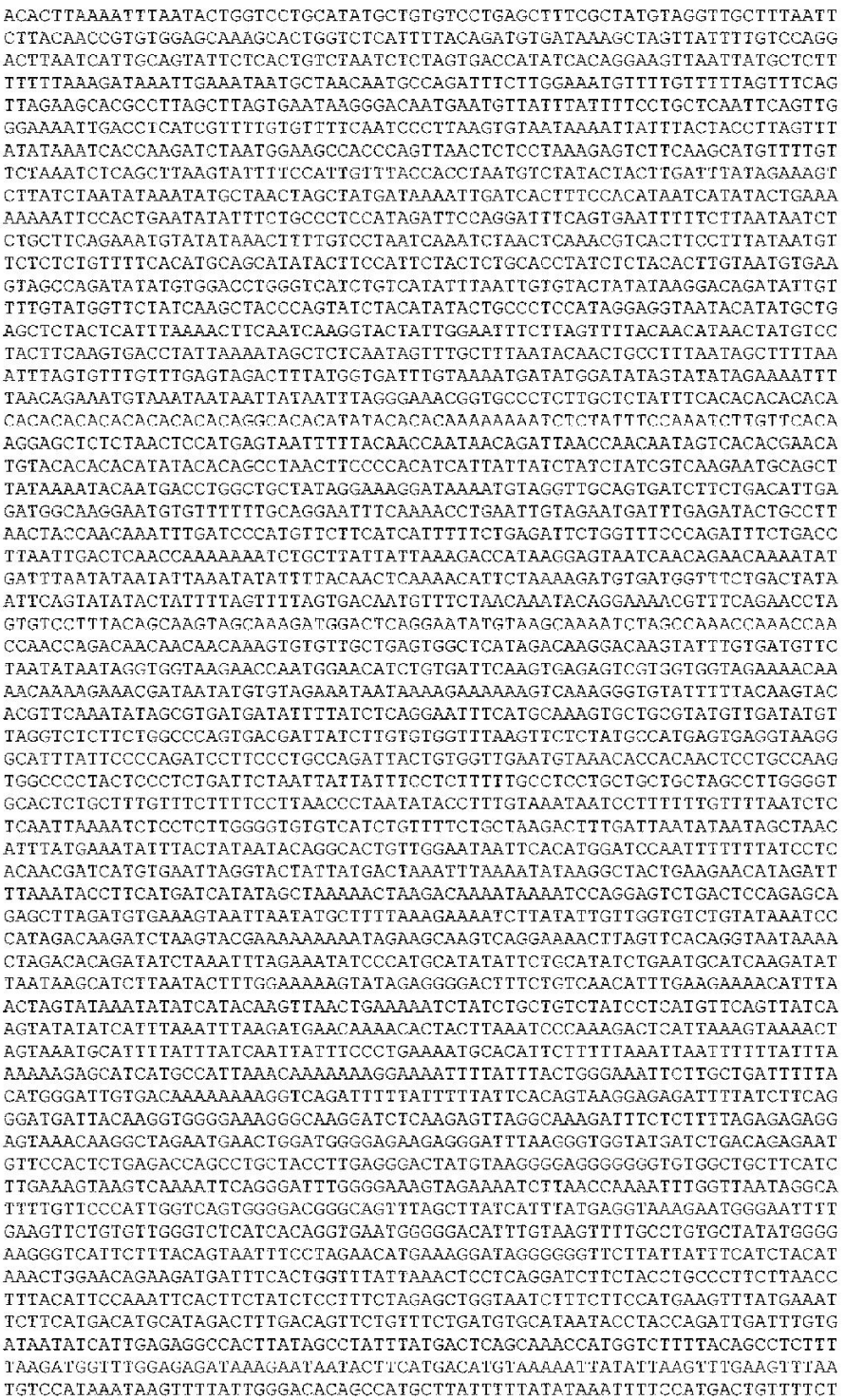
【化７】

TTCATTTAGAGAAATTTAAAGAGATTTTACAAATATTTTAAAAATAGTTTTGTAAGATTGTTTTTAAATG
CCTCACTTCTTTCTCCTGTGGAAAGAGCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGATGGTG
GAGGTGGCAGGCGGTGGAGGTGCATCAGGATGTTTTTATCTCAGTCATTGTTTTCCTGTAAAGAGGTAGT
TTTGCCATGTCAGAGGTTGTGAAAGCTATGGGGAATGATTTTATAAAATGGTTTGGACAAACCATGAAAA
AAACATGTTTTTTAAATGTGTGGAATCTATAGAGTTTGTAGTTCTACATGGCTCCATATACATGGAGATT
TTTAGAATTACAGATATTTAACCATTTATCCCCATTATCATTTAAAGAAAAGCAATTGTAATTGAGAGAT
AAGGTGGATTTCCCAGAGTCACGTACTAAATTACAATAAGGCAAGGCTAGAACAGTGATTGACAGTTCCA
CATCTTCCATAGCAGTAACACAATTCACCTCTAGTGTGAACATATCAGGATGGCATAGACCAGGTATGAT
GATATTCACTGTGCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGCATGTGTGTGTGTTTGGTTATATTCTGTAAA
ATAGAGTTTCTTTCAGTATACTGTTGCTCAATGGCATATTATATGCAGTGCTCAATTTTCTTAGGTTTCT
TGTCAAAGCATCCAAGAAAACTGAATGACAACTATGGAAACTCTGTTTCTTAGTATGCCTTTTTCATTAT
TAGGTGGTGTATACTCTTCTACCCTATGCTCATGAATGATGTGGATGGCCACATGGCTTTCCCTCCTACC
TAATAGAAAAGATTGTACATATAGGTTAATCTATTGACAACTATAAGAATATCATCTCATGTCCAAGCCT
TTCCTCCTTTGTTCACTTACTAGGCACAGGCTTTACCCTACTTCTTCAATATCTTGAGAAAAGAAAGGGA
TTAAAATGTGTCATGTCTACATATATTTGTGGAATACCACGTACCAACCAAGTGTCCATGGTAGAGATAA
AGAAATAATTAGTCAAGGAGTTTACCTCAGGGAGGTTAACATGCAAATATACATGTGCAGATACCACTAT
ATCTCAAAATAAGGAATGAAGAAAGATGAGAAAGTGAATGGGACAGGAATATCAGCACCTATCTTGTGCC
AGGCACCATGTTACATCCTGGGATTCAGAACAAAACAATAATGTTAATTTCTGTCCATGGGGGGCTCAGA
GGAAAAGATTTTAGGAGGATGTGACAGTTAAATTAGATCTTTAAGAGTGAGTTGGATATAAATAAAGAAA
AACAGAAAGTTGCTTATTCCAGGTACATAGGTGAGGCAAGTAAATACAAGAAAATGGAGAACTATAGGCA
TCGTATAGGGAAACTGTAGAGAAAGGTAAATAACCCAATCTGTTTGAAGCTTTTGTTGTCGGTGTTGTTG
TTGCAGTTGTTATTTTTTTTCCCCTGGGGCAGTAAAAGTAAGGATAATGAATTTGGCTTTTGGTGTTATG
CATTTGACATACTGACACATACTCATACACTGGGGTGTTTTATAAGGAGCTGAACATGTTATATCCATGT
ATCAGATTAGTGGTTAAGGCTGAATGTATAGATCTGCATGCAGTTGTGGGACAAAATTAGGTCATACATA
ATTAAACATTAATGGGGAACAAAAGAGAAGTGAAGATGACTGGGGGCATAATCTTAAGATTAGGAGAGTA
AAAAAGTGTAGAAAACTATTATTAAATTGTGTGAAAATAATGTGAGAAGTTGACGGAATAACAATATCAT
AGGAGGCCAAGCAGGTAAATTGAATATCAAAATAGGGATCAGAAACAATAGAAAACCCATAAAGGGGTTG
GTTCATAAGAGGATAGAGTAAAGATGATGGATTTAGTTATCATTATTAGGTCATAAATTAATTTTAAGAG
AAGAGGTTTAGTTGAATGGCAGAGACAGGGGCTCTGAGGACTAAATTGGACATGAGAAATCTGGGGAGTA
TATTTAAGTTTTAAGAAGTTTGCCAGGGAAAGGTAGGAGAGATAACATTTTATACCTGGAGAAAGAAGGT
ACTGTTGAGGGAAATTTAACTTTAGTGCAGATTAGAAAAACCTAAGCCCTTTGTAGAGTAAGGTATGAAG
TCAGTAGAGAGAAAATTGAGGAAAGAAGAAACAAAAGTACACCAAGGTCGTGGAAGAGACAGAAGGAAGG
TTTGAAAATGCTTTTCCTTGACACAGGAAGAAAGGGTGGTTGATGATAATGAGCAAAGCTGGTGTAACTC
ACTTTGGGTGGCCTGTTTTTCGAAATTAAATCCTTGTTTGTAAGATGAAGTATCTCCTCTGATTAAATCA
GTTTGTTCCTCAGTAAAGGCTATTGGTGGCATATGGACTTTCTGGAAGAAATAATTAATCCTCAGTAGCA
AAACACTTTCCTGCAGAATATATTTTAGTCACATTAATTCTTGAATTGGAGACTAATAACACTGTTTCAC
ATGAAGCTTTTACATACTTCAGTTATCAATTTCTTATTCATAACCACCTATTTAAAAACAGGTTCTATTT
AAAACTTGTATTGAATTAGGCCAACACATATCTATTATACATATCTAGTTTGATTACTAAGGGCTGGTTT
GCCAGTATCTAAATTAATTATTCAAGTTCTTTCCTTTTTTGAATCCTTCAGTTTCATTAGCACGTTCACC
AGGACTTGTGTAGAGAGAGTCAATGTCATGGCCGGGTGCAGTGACTTATGCCTTTACTCCCAGCACTTTG
GGAGGCCGAGGTGGGCGGATTGCCTGAGGTCTGGAGTTTGAGACCAGCCTGGACAACATGCTGAAACCCT
GTCTCTACTAAAAATAAAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGCAGGCACCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGC
TGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCTGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATTGCGCCACTGCACTCC
AGTGTGGGTGACAAAGTGAGACTCTGTTAAAAAAAAAAAAAAAAAGTCAATGTCAGGAAGCTCCTTTCCC
TTAGGGAACTAGCTTCCTTATGAAGCTTCCTACCAGAAGTTCCTTTTTTCTCCATTTCTTCTGGCAGTTA
CAGAATCCTCTTGGGGCTTTCTTAGAGCCAATCTCCTCTAAGGTGAATGCATTTTCTTGCATTCACCTGT
CATGAAATGGCAGTGGAAAGACTTGAAGAAGGCACAGGCGTTGGTGAGTCATATATATATTTTGCTGATA
ATAATGAATACCATTGGCAAATATAATAGTGGCCATTGAAATATTATTTCTATTAGGAAAAGATAACTTGC
ATCAAGAATATGAGATGAAATTCTATTAAAAAATGAAAAGTAGATGGGCCACCGTGGCTCTTGCTTATAA
TCCACTTCGGGAGGTCGAGGTAGGCAGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCTAGACAAGCCTGGCCAATATGG
TGAAAACCTGTCTCTAGTAAAAATACAAAAATTGGCCAGGTGTGGTGGCTGACGCCTGTAATCCCAGCTA
CTCCAGAGGCCGGGGCAGGAGAATCACTTAAACCCAGGAGGCGGAGGTTGCAGTGGACTGAGATCGTGCC
ACTGCACTCCAGCTTGGGCGATAGAGGGAAACTCTGAGTCAAAAATAAATAAATAAATAAATAGAAAAGG
AAAGGAAAGAAGAAAAATAAAAGCTGACCTCTCTATAACACTCATACGTTAGTGTTATCTCCTCTTTATC
CATTTGGGTTTAGTGAAATTGGAGGTCAGTGGAAGGAGAGGTAGAAGTGGATTTTGCAAATCAGAAGTAT
AATTTTTTTTTCTGGTAATGTTCCATTAAACTTTTCAGTCAAAACCTTTATGTGGAAGAAGACATAATTA
CTAACTACATTAATAATAATAATGAAAAAATCTTATCATGTAATATCGTTTTGTTTATTAGTGAAACATT
TTAGAGAAATGATTTAAGAATCAAAGGTATTTAAGTATATTTTATTTATTGGAATGTGATAAAATATTTT
TGAGGGTAAAAAACTATAATTTCAGTTAACTGTTTGTACTTACTAAAATAACATTTAGGGGGATAAAATG
ATCTTAGGAAGAAATTGCCCACAAAAAGTGTTTTGAATTGTTTAGATTATTTTTATAGTTTTAAGTTGTT
AAGTCTTTTGCTGGTATCTAGGATTAGTTGGGAGTATAATATGCTTTGAACATGAACATGTCTTGGTGTT
ATTAGCAAATAGGTATACAATTATGTGATTGTGTAATTACTCAGCTACATCTTGTGTTGTGTGATATGTA

【化８】

TGGGGAAATGACAACAAAATAACAACAGTTCTCTTAAGCATATATGAAGGTAGTGCTTGAAATATCATGA
AAAAAAGAAAGGGAGATTATGATAATGTTATGATAAGAGAAGACTGACACTATCCCTCTTCTCTGAATAA
CTGATATCAAAATGTGAAATTCTAAGGAATGAAGCAAGCTGGTCAGGGCAATGGTGATGCTGTCTCTGTA
TCAGCCCAGCATTTCCAGCTAGGATATTTTCCTTCTTTTCTGTGTGATACAGTTTGGCTCTGTATCCTCA
CCCAAATCTCACCTTGAATTGTAGTTCCCATAATCTCCACGTGTTGTGGGAGGGACCCTGTGGGAGATAA
TTTAATCACGGGGGTGGTTACCCTCCTGCTGTTCTTGTGATAGTGAGTGAGTTCTCACTCGATCTGATGG
TTTTATAGGGGTTTTTCTCCCTTTGCTTGACACTTCTCTGTCCTGACACCTTGAGAAGAAGGATGTGTTT
GCTTACCCTTCCGCCATGATTGTAAATTTCCTGAGGCCTTCCCAGCCATGCAGCACTGTGAGTCAATTAA
ACCTCTTTCCTTTATAAATTACCCATTCTTGGGTATTTCTTCACAGCAGCATGAGAACTGACTAACACAC
TATGTCTCCCCTGGATTGAGCAAATGAGGGAGCCCAGCAATTGTCAGGCAGCTAGGATCTGTGAGGAGTG
CTTAGACCTACACTTACTATTTCCTGAATTAACAGTCTAGAAGACAGGAGCCTAGTTATACAGACAGGGT
GACCATAAAATGTGTCATCTAAACCAGGATTCAGTTTGTTAATAATTTCTCCACAACGACAGGTATAAAT
CAAGATGGTTCCAGGTAAACTGGGATGCACAGTCACTCCACTTCTAAGGGTCAAGAAACTTCTACATTTA
ATCAGTCTATTCAATTAAATTGTTCATGATTTTGTTGCCTAAGTGTTAGAAAGTTAAAATGTGAAATGAC
CTATCAATTAGACAAAGGGCATTCAGCTAAGCTGCTCCAATTACTGGCCTTGATAAATCCATCAACCGAA
ATCTCTAATGATTCTTGTTGAATCCTTAGTTATATCACCAGGAATGATGTCACTCCAATAATGTTAAGCC
TGACTTCCCAGGGAATTCAACTGTGTGCAAAAAAAAAACTGTTAGTAAATTATGCTGTTATTACAAACCTA
GACTCACAGCATCATAAATCTATTCAAATATAAAAGCAAAAGCAGGATAAAATATGGATTCAAATTATTT
CCACATTTGGGTATGCATCTTTTAAGGAGTTTTCATGAATGTGTAATCCTTAGAAGATAGGAATTTAGCT
CCAAGAACACTGGAATTTTCTCCACTGGCACTTTATACCCAAATCTTGGTAATGTCAATATGCATATGTA
TGGCCTCTTAACAGACTATCCTGTAAAGTAGTTAAATTATTTTCCTCCAATGATCATGTTTTTTTTACCC
TTCTTCAGACATCCACTCCCATGGTTTTATCTTGAAACTCTTCATGGCCAGTAACTGTGGCCTGCCCATA
ATCCTTCCTTCATACATCCTACACCACCTTTCTAGCGCATTTCATCTACAACTCCAATTCATTCCTTTAA
TCCCACCAGGCCTCTAAATCACTGATCTCGTCATACTTTGATTATCTCTCACTAAATGTCCTCTTTCCTT
TCATTAGATAAATTCCACAGTTATTCATAAAAGTCACTCCTTGTATATACATACATACCTCACAAACTCC
TCCGCTCAGTGTTTTTTTGTTTGGTTGGTTTTTTGGTAACTGTCTGGCTAAATCTTCATCCTCATATTCA
GTTCCCACCTTACTTCCTGCCTGCACTTTTGCAGCTGGACGCATGCAAAAGTGGGTCCTTCATGATGCCC
AGCAATCATGCCACATGTCCCTAGATTGATGCCCAGCAACCATGCCACATGTCCCTGGATCACTTACTCT
CCCAGGTTCTTGTACTTAGATTTCATACCCTTTCTTTTCTCCTCAAACCACCAATACCTCCTACCTTGAC
CTCACTCTCAGTTGACAACTTTGTTTCCTAAATCAGTGAGAAAATTGAAACAATCAGGAGAGATTTTTCC
CCACAGGTTTCTATCACTGCATGTGCCTTCCTACCAGGTTCTGCACCCACATAACCTGACCTCCCACCCA
TTACCTTAAATCAACTATCCCTGTTTCTATCTAAAATCATTCCTGCATCTGTGCACTAGATCCTATTCTT
TCTTACTTACACAAGGGCATCTCTAGAGCATTTTATTTCTCTGTCTCTCCTGCATTAGTAATTTTAGCTC
TTTATTATATTTGCATACAAGCATTTTATTATTGCTCTTGTATTTGAATTTTTTTACTTCCTTCAACTAT
CTTTTTTTTATTTTTTGTTGTCTTTGCAATAATACTTAATGAAAGTGTTTGCTGTATTCTCTGTATCTAT
GACTCTCTTTCTATTCTCTTTTAAATTTACGTTAGTCAAGTTTTTACTCTTACCATTTCACCAAATCAGC
TCCTGATAGAAATCTGATGACCACCCTATTGCCAAATTCATCAGTCCATCCTCAGCTTTCATCTTACTTG
ACCATCCAGCAATATTGGAGACAGTTCATTGCTGTCTCCCCCTTGATACACTGCCTTCCGTTGGATTTCA
GGATAGCACACAATTTTGACTCTTCTCTTAGCTTATTGTTCACTCCTTCACAGTCACTTTACTCTTTACT
CTGCCTTCCCAGACTTCATTATTTGGGTGTCCCTGATTCTGTCCCTGATTTTCTTTTCTTCTTTATCTAC
TTTCTTTTGATCCCATTGAGTTTTATGGCGTTAAATGCCATATAAATCATGATGACATCCAAATATTTAC
CTCCAGTTTTCTGCCAAACTGAACTTGTGTGTCTAACTGCTTATTTGGCTTGGATATCTAGAAGACACTG
AAAAGTTAACATCCCTAAACTAAATTTCGGATAGTTCTTCCCAACCAACCTGCTCCAATCCTCGCTTTCC
CCACCTTACTTTTTTCAGGAGATAACTCTAGTTTTCCTCATCCTCAGGCTAACAACTCTAGTATCATCCT
TGATTATTCTTTTTCTCTTATATCTGACATTCAGTCCATGAGAAATTCCTGTTGATTTCAACTTCAGAAT
ATACCCAGGATCTATGTGCTGCCACCTTCACACTGCTACCCTGCTCAAGCCACCATCAAGTTTCTCATGG
ATTTCTGCCTTAATTTCCTAATTGGACTTTATTCTTCTACTTCTCCTTACAATCTATTCTCAATACGGCA
AGACAGAAGTAAGATTACGCCACATCCCTGCTCAAAATTCTGCAAGTGATATCCAGTTTTCTCAGGGTAA
AAGGCACCTGACAATTTCCAAAAAGTCTCTATTTAGCCTGGTCTCCATCCCATTACAGTATTTCTCTGAA
TTTGTCTCCAGTTTTTCTTTCCCTCATTCACTTTCACTATTTCTTGAATATTGCAGGAACACTTCAATCC
TTTGGGCTGTTTCCTCTGCCTAGAAACCTTTTGCCTCAGGCACTTGCATGACTAACCTCCTCACCTGTTT
AAAATCTGAGCTCAAATGTCGTTTCTAAATAATACCTACTCTTAACTATCCCATTTAAAAATCTCAGCCC
CCTTCCTCTAACTTCATTCTTATCGTCTCCCACATTCTTCTATACTTTCTTTTCTTTGTTATCATTTGCT
TTGCTTTGTTCTTTTTTTCCTTTTCTTTCCTTTCTTTTATTTCCTTCCCTTCTAACACATCACATTATAG
CATACTGTATACATTGCATTTCTCTTGTTGGTAATTTAAGCCCCAAATGGGCAGAGATTATCATCTGTTT
GGTGCACTGATGTTTCACAAATGCTTAGAACACTTCCTGATCTATAGAAGAGACTAAAAATGTTTGTAGA
ATAAAATAATGAATCTTAGAAACTTAAATTTATTCCTTTAAGCATACTAAGGGGCACCATGCTTTCTCTT
TCACTTTATTGGGCTGATTCACATTTACAAATGACCCAGTGCAATCTGCCTGATTTTTCATTCAGTATTT
ACACCAATAGAAATAAAATGCATATTAGTGTTATAAAATCAAACCTTAAATGACAGTAAATGTATCATTA
ATAGTTACTGAAGACCTTTTCCTGATATATATGACATTTAATGTTTTTCTCTTGTGACTTCATTGTTCTT
TGTTTGCTTGTTCATCTTCTAGATTGTGAGCTCCTCAAAGTCAGGAACTTGGTCATCATATCTGTCTCCC
AAATACCACACTCAATGTCTGGCACATAAGAAGTTTTACAAATATGCTGTTTTAGTCATAGGATGAGCAT

【化９】


ACACTTAAAATTTAATACTGGTCCTGCATATGCTGTGTCCTGAGCTTTCGCTATGTAGGTTGCTTTAATT
CTTACAACCGTGTGGAGCAAAGCACTGGTCTCATTTTACAGATGTGATAAAGCTAGTTATTTTGTCCAGG
ACTTAATCATTGCAGTATTCTCACTGTCTAATCTCTAGTGACCATATCACAGGAAGTTAATTATGCTCTT
TTTTTAAAGATAAATTGAAATAATGCTAACAATGCCAGATTTCTTGGAAATGTTTTGTTTTTAGTTTCAG
TTAGAAGCACGCCTTAGCTTAGTGAATAAGGGACAATGAATGTTATTTATTTTCCTGCTCAATTCAGTTG
GGAAAATTGACCTCATCGTTTTGTGTTTTCAATCCCTTAAGTGTAATAAAATTATTTACTACCTTAGTTT
ATATAAATCACCAAGATCTAATGGAAGCCACCCAGTTAACTCTCCTAAAGAGTCTTCAAGCATGTTTTGT
TCTAAATCTCAGCTTAAGTATTTTCCATTGTTTACCACCTAATGTCTATACTACTTGATTTATAGAAAGT
CTTATCTAATATAAATATGCTAACTAGCTATGATAAAATTGATCACTTTCCACATAATCATATACTGAAA
AAAAATTCCACTGAATATATTTCTGCCCTCCATAGATTCCAGGATTTCAGTGAATTTTTCTTAATAATCT
CTGCTTCAGAAATGTATATAAACTTTTGTCCTAATCAAATCTAACTCAAACGTCACTTCCTTTATAATGT
TCTCTCTGTTTTCACATGCAGCATATACTTCCATTCTACTCTGCACCTATCTCTACACTTGTAATGTGAA
GTAGCCAGATATATGTGGACCTGGGTCATCTGTCATATTTAATTGTGTACTATATAAGGACAGATATTGT
TTTGTATGGTTCTATCAAGCTACCCAGTATCTACATATACTGCCCTCCATAGGAGGTAATACATATGCTG
AGCTCTACTCATTTAAAACTTCAATCAAGGTACTATTGGAATTTCTTAGTTTTACAACATAACTATGTCC
TACTTCAAGTGACCTATTAAAATAGCTCTCAATAGTTTGCTTTAATACAACTGCCTTTAATAGCTTTTAA
ATTTAGTGTTTGTTTGAGTAGACTTTATGGTGATTTGTAAAATGATATGGATATAGTATATAGAAAATTT
TAACAGAAATGTAAATAATAATTATAATTTAGGGAAACGGTGCCCTCTTGCTCTATTTCACACACACACA
CACACACACACACACACACAGGCACACATATACACACAAAAAAAATCTCTATTTCCAAATCTTGTTCACA
AGGAGCTCTCTAACTCCATGAGTAATTTTTACAACCAATAACAGATTAACCAACAATAGTCACACGAACA
TGTACACACACATATACACAGCCTAACTTCCCCACATCATTATTATCTATCTATCGTCAAGAATGCAGCT
TATAAAATACAATGACCTGGCTGCTATAGGAAAGGATAAAATGTAGGTTGCAGTGATCTTCTGACATTGA
GATGGCAAGGAATGTGTTTTTTGCAGGAATTTCAAAACCTGAATTGTAGAATGATTTGAGATACTGCCTT
AACTACCAACAAATTTGATCCCATGTTCTTCATCATTTTTCTGAGATTCTGGTTTCCCAGATTTCTGACC
TTAATTGACTCAACCAAAAAAATCTGCTTATTATTAAAGACCATAAGGAGTAATCAACAGAACAAAATAT
GATTTAATATAATATTAAATATATTTTACAACTCAAAACATTCTAAAAGATGTGATGGTTTCTGACTATA
ATTCAGTATATACTATTTTAGTTTTAGTGACAATGTTTCTAACAAATACAGGAAAACGTTTCAGAACCTA
GTGTCCTTTACAGCAAGTAGCAAAGATGGACTCAGGAATATGTAAGCAAAATCTAGCCAAACCAAACCAA
CCAACCAGACAACAACAACAAAGTGTGTTGCTGAGTGGCTCATAGACAAGGACAAGTATTTGTGATGTTC
TAATATAATAGGTGGTAAGAACCAATGGAACATCTGTGATTCAAGTGAGAGTCGTGGTGGTAGAAAACAA
AACAAAAGAAACGATAATATGTGTAGAAATAATAAAAGAAAAAAGTCAAAGGGTGTATTTTTACAAGTAC
ACGTTCAAATATAGCGTGATGATATTTTATCTCAGGAATTTCATGCAAAGTGCTGCGTATGTTGATATGT
TAGGTCTCTTCTGGCCCAGTGACGATTATCTTGTGTGGTTTAAGTTCTCTATGCCATGAGTGAGGTAAGG
GCATTTATTCCCCAGATCCTTCCCTGCCAGATTACTGTGGTTGAATGTAAACACCACAACTCCTGCCAAG
TGGCCCCTACTCCCTCTGATTCTAATTATTATTTCCTCTTTTTGCCTCCTGCTGCTGCTAGCCTTGGGGT
GCACTCTGCTTTGTTTCTTTTCCTTAACCCTAATATACCTTTGTAAATAATCCTTTTTTGTTTTAATCTC
TCAATTAAAATCTCCTCTTGGGGTGTGTCATCTGTTTTCTGCTAAGACTTTGATTAATATAATAGCTAAC
ATTTATGAAATATTTACTATAATACAGGCACTGTTGGAATAATTCACATGGATCCAATTTTTTTATCCTC
ACAACGATCATGTGAATTAGGTACTATTATGACTAAATTTAAAATATAAGGCTACTGAAGAACATAGATT
TTAAATACCTTCATGATCATATAGCTAAAAACTAAGACAAAATAAAATCCAGGAGTCTGACTCCAGAGCA
GAGCTTAGATGTGAAAGTAATTAATATGCTTTTAAAGAAAATCTTATATTGTTGGTGTCTGTATAAATCC
CATAGACAAGATCTAAGTACGAAAAAAAAAATAGAAGCAAGTCAGGAAAACTTAGTTCACAGGTAATAAAA
CTAGACACAGATATCTAAATTTAGAAATATCCCATGCATATATTCTCCATATCTGAATGCATCAAGATAT
TAATAAGCATCTTAATACTTTGGAAAAAGTATAGAGGGGACTTTCTGTCAACATTTGAAGAAAACATTTA
ACTAGTATAAATATATCATACAAGTTAACTGAAAAATCTATCTGCTGTCTATCCTCATGTTCAGTTATCA
AGTATATATCATTTAAATTTAAGATGAACAAAACACTACTTAAATCCCAAAGACTCATTAAAGTAAAACT
AGTAAATGCATTTTATTTATCAATTATTTCCCTGAAAATGCACATTCTTTTTAAATTAATTTTTTATTTA
AAAAAGAGCATCATGCCATTAAACAAAAAAAGGAAAATTTTATTTACTGGGAAATTCTTGCTGATTTTTA
CATGGGATTGTGACAAAAAAAAGGTCAGATTTTTATTTTTATTCACAGTAAGGAGAGATTTTATCTTCAG
GGATGATTACAAGGTGGGGAAAGGGCAAGGATCTCAAGAGTTAGGCAAAGATTTCTCTTTTAGAGAGAGG
AGTAAACAAGGCTAGAATGAACTGGATGGGGAGAAGAGGGATTTAAGGGTGGTATGATCTGACAGAGAAT
GTTCCACTCTGAGACCAGCCTGCTACCTTGAGGGACTATGTAAGGGGAGGGGGGGTGTGGCTGCTTCATC
TTGAAAGTAAGTCAAAATTCAGGGATTTGGGGAAAGTAGAAAATCTTAACCAAAATTTGGTTAATAGGCA
TTTTGTTCCCATTGGTCAGTGGGGACGGGCAGTTTAGCTTATCATTTATGAGGTAAAGAATGGGAATTTT
GAAGTTCTGTGTTGGGTCTCATCACAGGTGAATGGGGGACATTTGTAAGTTTTGCCTGTGCTATATGGGG
AAGGGTCATTCTTTACAGTAATTTCCTAGAACATGAAAGGATAGGGGGGTTCTTATTATTTCATCTACAT
AAACTGGAACAGAAGATGATTTCACTGGTTTATTAAACTCCTCAGGATCTTCTACCTGCCCTTCTTAACC
TTTACATTCCAAATTCACTTCTATCTCCTTTCTAGAGCTGGTAATCTTTCTTCCATGAAGTTTATGAAAT
TCTTCATGACATGCATAGACTTTGACAGTTCTGTTTCTGATGTGCATAATACCTACCAGATTGATTTGTG
ATAATATCATTGAGAGGCCACTTATAGCCTATTTATGACTCAGCAAACCATGGTCTTTTACAGCCTCTTT
TAAGATGGTTTGGAGAGATAAAGAATAATACTTCATGACATGTAAAAATTATATTAAGTTTGAAGTTTAA
TGTCCATAAATAAGTTTTATTGGGACACAGCCATGCTTATTTTTATATAAATTTTCCATGACTGTTTTCT

【化１０】

TCCTACAAGGTGAGAACTGTATACTTGCAACAGAGACAATATGGCCCACAAAGCCAAAATTATTTACTAA
ATCATCCCTTGTAGAAACTAAGTTGCAGACTCTGGTCTATATAGTCACATTACACTACAATGATCAAGTA
TAGATGTTTGACAGTATTTAAGTTTCTGAATGAATGAACCTATATAGAGAAATGTATAGGTATAACTATA
TTACTGATATATCCTATTAATTTTATTATTTTTCTGTTGAGTTTTTAGCTTTTCTAGGTACATAATTTTG
TCTGAAAATAATTAGGACAATTATGTCATGCCTTTCTTTGCTAATATTTCTAAGCAATCATTCCTTTACT
TATTTCTAACTAATGTTTACCCCCAGTTATATTGTCAGATTTTCCTGGAAAATATTAATAGTGCAAATTT
CCTGCTGTTTCCTAACTTTGACATAAATATTTATAGTGGCTCTTCACTAAATTACATTTACATCAATATC
CTTAGTGATATATTGATGTAAATTTGATTTGAGACAGATCAACTTCATAATGTAAGGATATTTCTCTTTA
TGAAGAGAATTTATTATAATTTATAAATAAATGTGATATCTGTTAGATGACTTTTAAGCATCTAGATGTA
GTTCATATTCTGTTTTGGCCCATTAATGTCATGTATTTCATTAATATATTTTTAAGTACTGCACCATTTT
TTCATTACTATTTTGGATCTTATTTTGGGGCATTATGTTATTAAGTAGTTGTATGTTTTATTTAAGAAGT
TTATAACTGTATTCATTAATGATATTGGCTGTAGATTTCATTTTTGAGGGTGTTCTTTCGGAAAAGTTTA
CTATCAAATTTATATTTGCTTCAAAAATATTTTTGAGTAATTTTCCTATTTTTCTATCCTTTGAATGTGT
TTACAAAATGTGGAAATAAGTTGTTTCTAGATAATATCAATATTTATTTGCTAGAAAATAAAAACTCACC
TGTAAACATGTTTTATTGTTATTTTAAAGTGGTTTTGCATATTTCTTTTAACTCATTTCCTTATTAATTT
CCTGATCAAGTTTTCACTTCTTACATCATTTTGACAATTTCACTTTCATAGACGTACACATTTTGTAGAA
AAATTCAAAGATTTTAACATAGTTAATAATTTTGTTTGCATACTTTTCATCTCTCAAAAGCTAAGAAAAA
TGAATTCATGTCTTCTACAATTAACAGCTTTGCATAATAACGTACTACTATTAACTTTATGATTTTATGA
CCAGTATATATTTATTAGAACATTTACAAGTACAAAATTACCTTACTTATCCATTTAAGTTATTTGTGTT
GAGATATGTTTTCTCTCTAATAACATTGGAAAACCTAAATTTTTGTTTGTATTTGTTGATATATTTTTGT
CCATTTTTTATTTTTAATTTTGGCAATCTGTTCTATGCTTCTTTCAAATAAACATCTGTTCAACTTTTGC
TTTGTGATCTAATTTGGTACTTTGTGTTGGTTAATTATAAATTAACCAATTCAAAATTTATTATTTTAAA
TATCAGATAATATTTGATTTTTCTTCTCATAACTTGTTTTGTGGTTTCTACTTTTCTTATATTTTTCTTG
ATTTTCCCATAGGGGTATATCAACTGCAGTTTTTCCCATCTTTATTTTTTCTTCTTCTATTTTTTCTAGC
TTTTTGGAATGCATGTATTGCCTTATTTCATTCCATTATTTTAAAAGAAACCATCAGCCTCATAAATGAA
ACTATCTATTAACTACCCTTACATAAGATAAAAATATTGTTTTTTCTTTCCCTTCCAACTATTTTCCAGT
TTAAAAAAATGTACATGATTTGGTATTCACGTTAATTTAAAAATGTTCTCCATAAGCGTATTATTTTATA
ACCTTACTAACCACGATTATTAAAATATGGCTCTATGGTTTAACTCCATATCCTAACAATTATTAAAATA
TGGCTCTATGGTTTAACTCCATATCCTAACAATTATTAAAATATGGCTCTATGGTTTAACCCCATATCCT
AACTAAGGATGTTACCATTATTACCATGTATTACCATTTCTTCTAGCATCTTCTGTAGAGCTGAAGTGTA
TCTTAGAGTCACCTCTTCATGAAGGAGATATTGATGATATATTTTCTCAGCTGCTGGTAGATGAAAATAT
TTCTGTAATGCCCTCATGTAATAATGATAATTTCAGTTGATACGCAAATATTTTTCTTAAAAATATATTT
TGTTCTTTTATCCTCAGACATCTAATATGCAGAAGATAAGATACAGCCAGATTTTTCTTCCCCGCCCACC
CCCCTTGGAAACAAACCATTTTCCCCTACCAGAAACTTGATGGATGTTTTTCTTTATCCTTTGACCTTCT
CTAGCTCAACAGGAAATGTTTTCATTTGGGGCTCTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGTGATGGAGT
CTCTCGCTCTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCAGTCTCGGCTCACTACAACCTCCGCCTCCCGGG
TTCAAACAATTCTCCTGTTTTAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGCACCTGCCCCCACGGCCGACTA
ATTATGTATTTTTAGTAGAGATGGGATTTCACCTTGTTGGTCAGGCTGATCGCAAACTCCTGACCTCAGG
TGATCCACCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGGGTGAGCCACTGCACCTGGCCTATTTTC
TTTAATGTAAATACTATTCCATAATCCTGTTTGATTTACAGACTCTTTTTGTTAAAAGATTTCATTTGTT
CTTGAGATTAGAATTCGTTGCAACAACTGTGGTAGCCTTAGTTTTTCCTTTTCAATTTACTATCTTTAAT
GATAGCATCCTCAGGGCTTTTGCACCATGTATATCTTTACATTCTTAATAATTATTTCCATCTAATTAAC
TTTTTACTCTGAGATATTGGGAAGTTATCACAGACTTCCATTTAACAAACTTAATTTCTGCATTTTCAAA
TATGCTTATTACTGTTTATACTGAACTTATGAATTTAACTATTTTTACAGGTATCCACGCTATATCCAAC
TGGACTCCCTTGCTAACTGTCAGCTTTCCTTTCATAATTAAAGTGTCCTCTTTAATCTTAATCAGAGTAT
ATCCTAAAATTAAAATGTTCTCTTCTGCTTCTTATTTTGAACAATGGTATCTTTTCATATGTTTGGCGAT
TTTTTTTCCTGCTTACTCATCATTACAGAAGATACTCTATGCTGTATAACATTTGTATTTTAGATGATTC
TATCAAATATTGCTTATTTCCTGTAAACATCTAAAAGTCTTTTAGGCTGAGGAGAAGCTATAACTTTGTT
TTAACAGTTACTAGTTCAACTTGTAACAAAGTTAAAACTTTTTTTTTTAACTTTGCTCATTTAAATATAC
AGTGGCCTAAGGAAACTAAGAACCAATCACAGCAGAGTTTGTGTAGGTTTGATGGCTAGGACCAACCATG
GGAACTGACGCATCATTTCCTGAATTTAGTTGCGTTCAAGGGTAGTGGTATTCCTGTTCTTTGTCTGACA
TAACTGTCCACACCTAAAAGCTGGGCACAGACTTTCCCATCTGGTGGGAAATATTTCAGAAACATTAGTG
ACACTTGCAGTGTCCTGCTATTGCTGCAAAACTTGCTCTTCCTTCAGCCCTTGCCATGGAATTCAGGTAT
AATTGTGGTCTTCTATTGGCACATCCTTTATTTACAGACATACCTCAGAGATATTACGGGTTCAGTTCCA
CACCACCAGAAAAGCAATTATCACAAAGTGAATCACATGATTTTTTTGACTTCCTAGTCTATAAGAGACT
TATTTTTTCACTTTTTAATCATAGCCATTCTGACTGGTGTGTGAGATGGTATCTCATTGTGGTTTTTGTT
TCTGTGTTTTGTTGTTGTTGTTTTTGTTGTTGTTGTTCTTGTTGTTGTTGTTTTTGAGACGGAGTCTTGC
TCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAGCGGCGCGATCTTGGCTCACTGCAAGCTCCGCCTTCCGGGTTCACGC
CATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGCGCCCCTCACCAGGCCCAGCTAATTTCTA
TATTTTTATAGAGATGGGTTTTCACCATGCTGGCCAGGGTGGTCTCGAACTCCTGGCTTCAAGTGATCCA
CCCCCCTCGGCCTTCCAAAGTGCTGGGATAACAGGCGTGAGCCACCACACCCAGCCTCATTGTGGTTTTG
ATTTGCATTCTCTAATGATCAGTGATGTTGAGTTTTTTCTTCATACGTTTGTCCCATGTATGTCTTCTTG

【化１１】

ACATGTATGTCACTTGAAAAGTGTCTGCTCACGTCCTTTGCCCACATTTTAATGGTGGTTTTGTTGTTGT
TGTTGTTGTTGTTGTTTTTGTTTTTTGTTTTTTGCCTGTAAATTTGTTTAAATTACTGATAGATTCTGGA
TAGTAGAACTTTGTCAGATGCATAGTTTGCAAATATTTTCTCCCATTCTGTAGGTTGTCAGTTTACTCTG
TTGAATTTCTTTTGCTATGCAGAAATTCTTAAATTTAATTACATCCTATTTGTCAATTTTTAGTTTTGTT
GCAATCGCTTTGGCATTTTTGTCATGAAACTTTTGCCAGATCCTGTGTCTGGAATGGTATTTATGAGCTT
ACCTTCTAGGGTTTTTATAGCTTTAGGTTTTAAGTTTAAGTATTTAATCCATCTTGAGTTTATTTTTTGT
ATGGTATAAGGAAGTGGTCCAGTTTCAATCTTCTGCATATGGCTAGCCAGTTATCCCAGCATTGTTTATT
AAACAGGAAGTCCTTTGTCCGTTGCTTGCTGGAGAGATTGCAGAGAAAAGGGATTGCTTATACACTGTTG
GTGGGATTGTAAATTAGTTCAGCAATTATGGAAAACAGTGTGGTGATTCCTCAAAGAACTTAAAGAAGAA
TAACCATTCAACCCAGCAACCCCATAATTGGGTATGTGCCCAAAGAAATATAAATGGTTCTACCATAAAG
ACACATGCACACCTATGTTCACTGCAGCACTGTTCACAATAGCAAAGACATGGCATCAACCTAAATACTC
ATCAACAGTGGACTGGATAAAGAAGATGTGATACATATATACCATGGAATACTATGCAGCCATAAAAGAT
TATAAGATTATGTCCTCTGCAGGGACATGGATGGAGCTGGGGGCTATTATAGTAGGCAAACTAACTGAGG
AACATAAAACCCAATACCACATGTTCTAACTTACAAGTGGGAGCTAAACAGTGAGAACTCATGGACACAA
AGAGGGGAACAATAGGCACTGGGACCTACTTGAGGGAGGTAGGTGAGAGGAGGAAGAGGATCACAGAAAA
GTGCTTATTGGGTACTAAGCTTATTGCCTGGATGGCAAAATAATCTATATCCCTGTTACATGCAGTTTAC
CTATATAACAAACCTTCACATGTACCTCTGAACCTAAAATAAAATTTAAAAAAAGACCTATGTTTACACT
ATACTATAGTTTATTAAGTATGTAATAGAATTACATCTGAAAAAGCAATGTACATACCTTAATTTAAAAA
TATTTTCTTGCTTACAAATGCAAATAATCATCTGAGTCTTCAGCAAGTCATAATCTTTATGTGGGTGGAG
GATCTTGTCTGGATGTCAATGGCTGCTGACTGATCAAGGTGGTGGTTGCTAAAGGTTGAGTGGCTGTGGC
AACTTCTTAAAATAAGACTACAATGAAGTTTGTTGCATTGATTGACTCATATTTTCATGAAAGATTTCCC
TTTGGCATGCAATCCTGTTTGATAGCATTTTACCCACAGTGGAACTCCTTTCAAATTGGAGTCAATCTTC
TCAAAACCTGCCACTGCTTTATCAACAAGTTTATGTAATATTCTAAATCCTTTGTTATCATTTCACAATA
TTCATAGCATCTTCACTGGGAGTAGATTCCATCTCAAGAAACCACTTACTTTGATCATTCATGAGAAGCA
ATCCCTCATTCATTCAAGTTTTATCATAAGATTACAGCAATTGAGTCACATTTTCAGGCTTCACTTCTAT
TCTAGTTCTCTTGCTATTTCTACCGCATCTGCAGTTACTTCCTCCACCGAATTCTTGAACCCCTCAAAAT
CAACCATGACGACTGGAATCAACTTCTTCCAAATTCCTGTTAATGTTGATATTTTGACCTCCTCCTATGA
ATCATTTATGTTCTTAATGACATTCAGAATGGTGAATTCTTTCCAAAAGTTTTCCAACTTACTTTGCCCA
GACCCATTCACGGAATCATTATGTATGGCACCTGTAGCCCTAAAAATGGATTTTTTTTTTTTTTTTTTTT
TTTTTGAGACGGAGTCTTGATCTGTCACTCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATTTCGGCTCAGCTCGCTG
CAGGCTCCATCTTCTGGGTTCCCGCCATTCTCCCACCTCAACCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGCGCC
CGCCACCATGCCCGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACAAGGTTTCACCGTGTTAGCCGGGATGGT
CTCTATCTCCTGACCTCATGATCCGCCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTAGGATTATAGGCGTGAGCCAC
TGCGCCCGGCCAAAATGGATTTCTTAATAAGACTTGCAGATCAAAATGACTCCTTGATCCATGGAGTGCG
GGCATGAAAACGTTAATCTCCTTGCAGATCTCCATCAGAGCTCTTGAGTGACTAGGTGCATTGTCAATGA
GCAGTAATATTTTGAAAAGAATAGTTTTTTTCTGAGCAGTAAATCTTAACTGTGAGCTTAAAATATTCAG
TAAACCATGCTGTAAACAGATGTGCTGTCATTCAGACTTTATTGTTTCATTCACAGAGCATAGGCTGAAT
ACATTTAGCATAATTCTTAAGGGCCCTAGGATTTTTGGAATGGTAAATGAGCACTGGCTTCAACTGAAAG
TCACCAGCTGCATACAGTTATCCCTCAGTATGCATGGAGGATTCGTTCCAGGACTCAGATGAATACCAAA
CTCTGTGCAGTCCCTGATATAAAATGGTGTGGTGGCCAGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAATCTCAGCAC
TTTGGGAGGCTGAGGCGGGTGCATCGCCTGAGGTTAGGAGTTCGAGACCAGTCTGGCCGACATGAAGAAA
CCCCCCTCTCTACTAAAAATACAAAAAAAATGAGTTGGGGGTGGTGGCAGGCACTTGTAATCCCAGCTACT
CGGGAGTCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATTGTGCCAC
TGCACTCCAGCCTGGGTGACAAGAGTGAAACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGTATGTGTGGT
ATTTGAATATAACCTGGGCACATCCTCCCATATACTTTCAAACATCTCTACATTACTTATGACACCTAAT
ACAATGTAAATGCTATGTAAACAGTTGTCATATTGTAATGTTTAGGGAATAGTGACAAGAAAAAGTTGGC
TGTACATGTTGGGTACAGATGCAATTTTTAAAAAATATTTTTGATCCATGGTTGGTTAAACTCACAGATG
CAGAATCCACAAATATAGAGAGCCAACTATACTTCTAAATTCCATAATTCTCAATTTTATCTTTTGTAGA
AGAACTGGACTAGATTATCTCTAAAGTGTCTTCCACTTCTATATTTCTTCCAGTCCACATTAATAGGATC
ATTGTTAGGCTGGTATCTGTTTCTAAAGTACTACAGAGTAAATCAACAAGGAAAGCAAGGTTGTCTTCTC
ATTCAGAAGGCCAGAGGTTGCTAAATACTCCAGTTCTGAATTGTAAGTGAAACAGGGAAGTTATATACTA
GGTGATTGGTGTGCTGTTAAATGTTTTAACCTTGGCTTTGCTCTATTAACTTTATCTGTCCTTTTTAAAT
CACTTTCAGAAATAAAATAAGGTGAATCACCTCAAGTGGGGTACACCAATGAGTTGAGATCAATTTGGGA
CGTCCTTCATATTGACCTTTGTTGATACAAATTATCTTTGTCACAGAATATTGCTGTGATTCCATTACCT
CCTGTTGTACTTGCCTGAGCTTCCCATTGTTTTAGTCACTCTGCATCACTGTGTACGATGTCAATTGTGT
TTTAGATGGTTAAAAAAAAGGAAAAGAAACATTTCAGTCATACCAAAGTGTTGATTTGCAATAAAGAGTA
TAATTTACTGTGGCTCTGGGTATTGATTAATCTATACAATGAAAATGGCTTTTGAGTGCTTTGGTTATCA
GTTGAAATTATCTCTATTTTTTAAGCTGATAATTACTGAAAAATGTCACAAGTGGAAAAAAGGGTGCAAT
ACAAACTAGTGTTTTATCCAGATATCTATTCTGCCTGGGAAAGGTAAAAGGATACACATTATGGTTGCAA
TACGGTCTGGATGTTTCACTTCTGTGTATGTGTATTTCTTGCCCATCTCAAATAATAGGTGGGACTTTTT
TTCACTTTTATTTTAAGTGAAGGGGCACATGTGCAGAATGTGCAGGTTTGTTACACAGGTAAACATGTGT
GATGAGGGTTTGTTTTACCCATTATTTCTTTTTTAAAAAAATTTCAATAGGTTTTTGGGGAACTGGTGGT

【化１２】

GTTTGGTTACATGGATGAGTTCTTTAGTGGTGATTTCTGAGATTCTGGTGCACCCTGACCCAAGCAGTGT
ACACTGTACCCAATGTGTAGTCTCTTATCTCTCACCCCCTCCCACCATTTCCCCTGAGTCCTCAAAGTCC
ATTGTATCATTCTTATGCCTTTGCATCCTCATAGCTTAGCTCCCATTTGTGAGTGAGAACTTACGATGTT
TGGTTTTCCATTCCTGAGTTACTTCACTTAGAATAATGGTCTCCAATTCCATCAAAATTGCTGAGAAAGC
CATTATTTCATTCCTTTTTAAGACAAAGCAGTATTCATATATATTTGTATATGTATAATTATATATGTAT
ATACACATAGAATAATATATATATTAATCAACAAGTGATTAATGGGCGTTTGGGCTGGTGCCATATTTTT
GCAATTGTGAATTGTGCTGCTATAAACATGCGTGTGCAATTATCTTTTTCGTATAATGACTTCCTTTCCT
CTGGGTAGATACTCAGTAGTGGAATTGCTGGATCAAATGGTAATATCTACTTTTCGTTCTTAAGAACTCT
CCACATTGTTTTCAGTAATGGTTGTACTAGTTTATATTCCCACCAACAGTGTAAAAGTGTTCCCTTTTTA
CCACATCCATGCCAATATCTATTATTTTTTGATTGTATCAATTGTTGCAGGAGTAAGGTGATATCTCATT
GTGGTTTTGATTTGCATTTCCCTGATAATTAGTGATGTTGAGCATTTTTTCATATGTTTGTTGCCCATTT
ATATATCTTCTTTTGAGAATTGTCTATTCACGTCCTTAGCCCACTTTTGATGAGATTGTTTGTTTTTTTC
TGGCTGATTTGTTTGAGTTCATTGTAGACTCTGGATATTAGTCTTTTGTCAGATGTATAGATTGTGAATA
TTTTATCCCACTCTGTGGGTTGTCTGTTTACTCTGCCAAGTATTTATTTTGCTGGTCAGAAGCTTTTTAG
TTTAATAAGTCTCATCTATTTATTGTTGTTTTTGTTGCACTTGCTTTTGGGTTTTGAAGTCTTTGCCCAA
GCCAATGTCTAGAAGGGTTTTTCTGATGTTCTAGAAGTTTTATGGCTTCAGGTCTTAATTTAAGTTCTTG
ATCCCTCTTGAATTGAGTTTTGTATAAGGTGAAATATGAGGATCCAGTTTCATTCTCCTACATGTGGTTT
GCCAATTATCCCAGCACCATTTATTGAATAGGGAGTCTTTTCCCTACTTTATTTTTTTGTTTGCTTTGTC
AAAGCTGTAAACATTGGGCTTTATTTCTGAATCCTGTATTCTGTCCCATTGGTCTATATGCTGACTTTTA
TGCCAGTACCTGCTGTTTTGGTGACTATAGCCCTATAGTTTGAATTCAGGTAATGTGATGCCTCCAAATT
TGTTCTTTCTGTTTAGTCTTGCTCTGACTATGCGGGCTCTTTTTATTTTCATATGAATTTTAAGATTATT
TTTTCTAGTTCTATGAAGAATAATGGTGGTATTTTTATGGGAATTTGTTGTGTTTCCATTTGTTTGTGTT
GTCTATGATTTCTTTCAGCAGTGTTTGTAGTTTTCCTTGTAGAAGTCTTTAATCTCCTTCGTTAAGTATA
TTCCTAAGTATTCTATTTTTTTTTTTTGCAGCTATTGTAAAAGGGGTTGAGTTCTTGATTTGATTCTCAG
CTTGGCCACTGTTGGTAGTATAGCAGAGCTACTGAGTTGGGTACATTAACTTTGTATCAAAACTTTGCTG
AATTCGTTTACCAGTTGCAGGAGCTTTTTGAATAAGTGTTTAGTGTTTCCCAGGTATACAATTATGTCCT
CAGCAAACAGTGACAGTTTGACCTCCTCTTTACCAATTTAGATGTCCTTTATTCCTTTCTCTTGTCTGAT
TCATCTGGCTAAAACTTCCAATACTATGTTGAATAGAAGTGGTGAAAGTGGGCAAAATCCTGCACTAACC
AAATCCCACAGCATATCAAAAAGATAATCCACTATGATCAAGTGGGTTTTGTACCAGGGATGCAGGGATG
GTTAAACATCCACAAGTCAATAAATGTGATACACTGCATAAACAGAATTTTAAAAAATCACATGATCATC
TAAATAGATCCAGAAGAAACATTTGACAAAATCCAACATCACTTTATGATTATAACCCTCAACAAAATCA
GCATAGAAGGGACATACCTTAAGGTAATAAAAAGCCATCTATGACAGACCCACAGACGACATCATAGTGA
ATGGAGAAAAGTTGAAAGCATTCCCCCTGAGAACTGTTGTACAGATGATTTCATCACCTAGGTATTAAAC
CTAGTATCCATTCGTTATTTTTCCTGACCCTCTCCTCCTCCCACCTTGTCACACACCCTCTGATAGGCCC
CAGTGTGTGTTGGTTTCCTTTATATGTTCATGTGTTCTCATCATTTAGCTCCTACTTATGCCTGCAAACA
TGTCATATTTGGTTTTCTGTTCCTGTGTTACTTTGCTGAGGATAATGGCCTCGTGCTCCAACCATGTCCT
TGAAGAGGACATGATCTCATTCTTTTTTTTGTGGCTGCATAATATTCTGTGTTGTATATGTACCACATTT
TATTTATCCACTCTATCACTGATGGGCATTTAGGTTGATTCCATGTCTTTGCCATTGTGAGTAGTGCAGT
AATGAACATATGCATGCATGTGTCTTTATAATAGCGTGATTTATATTCCTTTGGGTATATACCTGGTAAA
GGGATTGCTGGATCAAATGGCATTTCAGTCTTTAGTTGTTTGAGGAATCACCACAATGTCTTCCACAATG
ATTGAACTAAGTTACGCTCCCACCAACAGTGTATAAGTAAGTGTTCCTTTTTCTCCACAATCTCTGCAGT
ATCTGTTATTTTTTTACCTTTTAATAATAGCTATTCTGACTGGTGTGAGATGGTATCTCTTTGTGGTTTT
GATTTGCATTTCTCTAATGATAAGTGATGTAGAGTTTTTTTATATGCTTTGTTGGCCACAACATATATAT
TGTTGGCCACATGCATTTCTTCTTTTGAGAAGTGTCTGTTCATGTCCATTGGCCACTTTTTAATGGGGTT
GTTTGTTTGTTTTTTTTTTCTTGTAAATTTGTTTAAGTTCCTTATAGATGCTGGATATTAGACCTTTGTCA
GATGCATAGTTGGCAAGTATTTTCTCCTATTCTCTAGGTTATGTGTTTACTCTGTTGATCTATATATATA
TATATATATATATATATATATATATATATATATATTGCTGTGCAGAAGCTCTTTAGTTTAATTAGATCAT
AATCTTTTATCGTATCCCTTAACTCAAAAAAATATTGAACATTAAAATATTGGTAGCTTTTTTCCCCACTA
TCAACCTCCATAGTAAAACTATAGTTAGGCTTTCCTTCAAATGAAAATCCATTCATTTTTTATACTGTTT
GCCTGAAACAACACAGTATTCTTTCTTAATAGTATTTTCATGTTGAGCTAAACAAACAACATTTAAATAA
GGAAAAAATATTATTATTTCTTTTTTATTATACTTTTTTTCCTTCTTCTTTCTTTCTTTCTTCTTTTTTT
TCTCTTAATATATGGGGTCTAACTCTATCACCCAGGCTGGAGTCTAGTGGTGCAATCATAGCTCATTGCA
GTCTTGAAATCCTGAGCTCAAGTGATCCTCCCTGCTCAGCCTCTGAGTAGCTGGGACCATAGGTATGTGC
CACCATGCCTGGCTCTTTATTACATTTCTGTTATAATATTTTCTCTATTATATTTCATTTTAGTTACTAA
AGAATATGATTTTGAACTTTTTTGGAAAGATCATCATTTTACTCTTTGTTGTAGAAGAAAATCTATGATG
GTCTAATGAACTACGGAAATATTAACATAATTTTAAGAATAATACATATATTTGTATTACCAAAGGCTAT
GCTTATTAGTCATTCAAACTTCAACTAATTTTTTCTTTCATGAAATACTCAGAAGTATCTATTCACCACC
ACCAACACTCCCTCCATCATTTAATTTCAAGCAGACTTGGGTTTATTCCTGGAAATGATTTTTTACTAGT
GTTCTTAATTTTAGTCTTCTTCTTTCTCCAATATCTTAAGGCAGAATAATTTTTCTTAAATGCAACTTTC
ATTCTTTCTCCATAAATTTGAGGTATCTTCACATGAAATTGAGCTTCAAAGAAGATGAAGATGAGTAAGG
GCCGGGAAAGCCAGGGAAGGTTTCTGTTTCCTGTGTATCAAGTTTCCCAAACAAGAATCTTGGAGTCCTC
TTCAGCTTCTGCAACTCCTTCTCGATCAACATGCAGTCAAACTTCAAATTGTATTGACGGAAACTCAGAA

【化１３】

CTGCTTAGATCATTTTCTTACTCTCATTATTTCTGCGTGGATTTAGACATTCATTGTCTTTTGCCTGGGC
TCTTGCAATAGGCTTTTATCTTATATCCTACCGTAAAAGGTTTCAGATGCTACACATCCTCCATACTACC
AAAGTAATAGGTAAAAAATAAATCTGATTGTGTCTGTACAAAAAAACCTGTTAGAACTAATAAATAAATT
CAGTAAAATTGCAGGATACAAAGTCAACATACAAAAATCAGTAGTGTTTCTAAACACTAAGAATCAACTA
TTTGCAAGAGAAGTCAAGACAACAATATCATTTTAAAGCATCAAAAATATTGAGGAATAAACTTAATGAG
GTGAAATATCTGTACACCAAAAACTATAAAACATGGATTAAAGAAATTAAATAAGACACACATAAAAAGA
AAGATATCCCGTGTTAACGAGTGGAAAGAATTAATGTTCTTAAAATACCCAGAGTACTTAAAGTGATCTG
TGGATTCAATGAAATCCGTATAAAAATTCCAATGACATAATAGATATTTTTTAAATCTTAAAATTCATAT
GGAATCACAAGTTACCCCAAACAGTCAAAGCAATCTTAAGTAAAAATAATGAAACTTGGTTGCATCACAC
TGCCTGATCTCAAAATACATTACAAAGTTGTAGTGATCAAAACAGCTTGGTACTGGCATAAAAATCAGCA
CACAAATGGAACAGAACCAAAAGCCCAGAAATAAATCCATGCACTTATGGTCAATAAATCTTTGACAAAA
GTACCAAGAACACAAAATGGGAAACGAACAGTCTCTTCAGTAAATGATGTTGGAAAAACTTGGTATCCAC
ATGCAGAAGAATGAAATTGGACCCTTATCTCACACTATATACAAAAATCAACTCAAAATGGATTAACAAC
TTACAGAACACCTAAAACTGTAAAAGTACTAGAAGAAAATATAGGGGAAAACTCTATGACATTGATCTGG
GCAATGATTTTTTGAATCTGACCCCAAAATCACAGACCAAAACAAAAGAAATAATCAACAGAATGAAAAG
ACAACCTACAGAATGGAAGAAAATATTTGCAAACCATATGTTCAATAAGGGTTAATGTCTAAAATATGT
AAGAAACTCCAACAACTCAATAGCAAATAATAATAATAATAATAACCTGATTACAAAATGGGCAAAGGAC
CTAAATGGACATTTCTCAAAAGAAGGCATACAAATGGCCAACAAGTGTATGATAAAATTCCCAATATCAC
TAATCATCAGGAAAACACAAATTAAAACTACAGTGAAATAGCACCTCACATTCATTAAAAATGGCTACTA
TCAAAAGAACAAAAGATAAGCGTTGGTAAGGATGTGGAGAAAACAAAAGTGTTGTACACTGTTGGTGGGA
TTGTAAATTAGCCATCATAGAAAACAATATGTAAATTCCTCAAAAAAGTAAATACAGAACTATTGTATGA
TCCAGTAATTCTACTTCTGGGTATATACCTAGACATTCAAAGAAGAATTGGTACCAACCGTACTGCAACT
ATTTCACAAGATAGAGAAAGAAGGAATCCACCCTAAATCATTCTATTAAGTCAGTATCACCCAAATACCA
AAATCAGGAAAGGACACAAGAAAAAAGAAAACTGCAGACTAATGTTCCTGATGAACATAGATGCAAAAAT
TCTCAACAAAATTCTAGCTAAGCAAATCCAAGGGCATATAAAAAAGATAATACATCATGATCAAGTGGGT
TTCATACCCGGGATGCAGGGATGGTTTAACATATGTAACTCAATAAATGGGATACATCACATAAACAATT
AAAAATAAAAATCATATGATCGTCTTAATAGACACAGAAAAAATGTTTGATAAAATACAGTATCCCTTTA
TGGTAAAAAATCCTCAACAAAATTGGCATAGGAGAAACATACCTCAAAGTAATAAAAGCCATCTGTGACA
AACCCAGAACCAATATCATACTGAATGGGGAAAAGTTGAAAGCATTCCCCCTGAGAACTGGAACAAGACA
AGGTGACAAAATTAGTGTGATAAAGAGATATTTACACTGTCGTGTTTATTGCAGCATTATTTCCAATAGA
CAGGATACGGAATCAACCTAAGTCTTATCTGTAGATGAGGAACGGATAAAGAATTGCACACACACACACA
CGCACACACACACACACAATGAAATACTCTTCAGCCTTAACAAAGAAGGAAATTCTGTCACTTGTGACAA
CATGAATGAACCTGGAGGACATTAGGTTGAGTAAAATAAGCCAAGCACAGAATGACAAATATTGCATGAT
GTAACTTAGGTATGGAATCTAAAAATGTCAAACTCACAGAAACAGAAAGTAGAATGGTGGTTACCAGGGG
CTACTGGGTAGGGCTGTAGGGGTGGAGGAATGGAAAATGTTGGTCAAAGGGTACAAAAGTTCAGTTAAAC
AGGAGGAATAAGTTCTGGATATCTATTGTACTATGTAATGACTGTAGTTAATAATACTGTGTTGCATATT
CAAAAATTGCTATGTGTCGATTTTAAATGTTCTCACCACCAAAATATAAATATCTGAGGTGAAGGAGATA
TTAATTAGTTTGATTTAATCATTTCACAATGCAAATATTAAGTTGCACACTGTAAATATATACAATTTTT
AATTGTCAATTAAATATAATTGAAAAATAGAACATAATAAAATATTGGATTATTAACTCTATCAGGAAAT
GAAGCTTTGAGTAACATTTTACTGTTTATATTTATGGTTTTAGCCACCAAGCAAACATGGTGGTCAAGAA
CTTGGACTCACATTCAGGTTGCCATAGTCCAAATTCAGGCTTCCCTACTCACTAATGTGTTCTTAAGCAA
GAAATAAACTTATTTTGGCTTCCTTTGGTAAAATGGGATTAATAATTGTTCCTATCCTACATTTTATTGT
GAAGATTGAATTAATGAAATATACACGTAAAACACTTAAGACAATTCCTGGCCTTAGTAAGATTTCAACA
AAAATGGTCATTATTATGATGCTTTATTCTGTTACATTTATGGATTATTAGACAGATAAAATTGGACCTC
ATATGTGACCATTCTATTTTCCTTTATTCAAATGGAAAAAGAATGTCAATTCAACATAGGGAAATACTAT
ATATGTATAAATTATTACTTAAATTTATGTTTTTACTTAAATATATGTTTATTAAAATCAAGTGTTTAAA
TTTATATATTAACTTTTACATTTATAACATCTTATTTCTTCTGAAAACAACCAACACAACCCATTTCTTA
TCAGTGATAATTCAAATGGCCTCTTTATTCTTTCCTGAATTTTTCAATCCCAATTCTTCTCTTCTGTTCT
TTTTCAGCAGCATCTTGCACAGGGCTTTATGGAAAAGACTGAGGTGCTGTGGTGAATTTAATCTCCTCTG
TTGTTTACTTTAATCTCTTCATCCAGTTACTCTGACTTTTCTCCATGCTTAATGTTATCCCTCTTGATTT
CACAGCTTAACAATTTCTTCTTTGTTCTTGACCCCATCCTAGCCTTCTTATTTCAAAAGTCCCCTCAAGC
AAGTTTCTTTTCACATTCTTAATTTCTTATTCTTAATAACTCCTTTTTTATGCCTTCAAGCAAGTATGGC
TCTCTCTCATACTGAAAATGTGCTCTTCCGTTCTATTTTGCTACTGTTTTTATTCACTTAACAGTAAATT
TCAAACAAGTTTTGTGCACCTAATTCTTTCATTTCTTTACAACCCACCCATTGCTTATCCACTCTTACAG
CTGTACTAGAATTGTAATTTAAATATGTATCATATCAGTTTTTTTGTAACATTGATAATTTATAATATTT
AACATATTTTGTAATAGAGTTTTCTTCTTAATATTTTACTTTCCTTTTAAAAAGCCTCAGCAAGTTGCCA
TTGACTTTCGGCATTGTATTTGATACCTCTGGACTCTGGCTACTATCGCCCTTTCTGTATAAAATCTGTA
ACTTGACCAAGGCAAGAACCTCCACCCCAGGCCAACTAATTTTCTCATCTGCTATTGTCCCAACCTGCTT
TGGTTTCTCCTATAGGTCAGAGTCAGGTCCTGCTTGGGTTTGGGCCTTTGCTCATAATTTTCCCTTGCAA
TTGAAATATTCTCTCACTCCAGGCCAGCCTTTAAAGCCTAACGTAAGTACCACCACATCCACGAAGCCTC
TGCACATCAACTTCAGATCTCAATGCTGTTAACCTTTTATAAACAAAAAGCAATATAGAATAAATCCTTT
TTGGGAGCAGGAGTCAAAATGCTAGTTGCAGTCTTGCATCTGTCACTTATTTGCTTGGCCAGTGACGTAG

【化１４】

CCTTATTAAAAACTCAATTTCTTTATCCAAAAGATGAGGATGTTTATACCTCCCTGATCTACCTTCTAAG
ATTGTTGTACATGATAAGTAAAATACTGTGCATAAAAACATTTGTAAAAATTTTAAAAATCTGTTCAAGC
TTGTCATTGTTACCACAGATAAATCGGGTACTACCTTGCTGTCTTGGATTGCTTTTGTATGTTGTTCTCT
TATGTTGTTACTGGACTCGGTGTTATTACTTAAATTTCTCTGTATTTATTTTGACAACTTAATTAGGTTT
TGAATTCTTTGGAAGCGGAGAGTATGAATGGTATTATGAGCAAAGACCCAGAAGGAGCCACCTCCTAATT
ATTTTGGAGAGAATTATCTAAGAGGCCTAATTGGACTTGTGCTTCCCATTAAAGTATGATTCATATCAGA
GAAGCTTACAGTCTTATTGCTGGCCACATGGAGATAGTACATAGGAGATACTCGATGGGAATTCTGTCAA
CTGAAAGAGAGTCAGCAAGACAGTGTAAACATGGTTAGCGTGTCTCAGCTTACCCAGCCTGGCTTGGTGT
AACCAATATAGACTATGGAAAATAGGAAGTAGACAAAAGGTAGTGGAGATTGGGCTCATGCCATTTTCTT
TAATTGAAATACAATTTCCATAAAATAAAATACAGATATTTTTAAGTGCATATTACTTTGAGTTTTGACA
AATGTATTCCCCTGTCTGGCAACTGCTCCAATTAAGATGTAGAATATTTCTATCACCCCAGTACCCTTTT
CCTGTCAATCCCTCCTTCTCCCAGAGACAATCACTGTTCCAATTTCTATCACTATAGCTTAGTTTTACCA
GTTCAAAAACTTCACATAAGTAGAATCATAAAGCATGTTACTTTTTTTCCTGGCTTTTGTCACTTAACAG
TTTTTTTTTTTAGATTTAACCATTTTGTTGCATATGTAAGTATATCATAACTTTTTGTTGTTGAGTAGCA
CTCTCCTATATAAGTATGTTATAATAATGTTTCATTTACCTATTGATGAGCATTTGAGTTGTTCCTAAGT
TTTAACTAGTATAAAAAAAGTTTACTATGAACATTCTTGCATAGGTCTTTTTTGTGGGTGTATATTTTCACT
ACTCTTAAGATTGTCAGACTGGATAAAGAGCAAAGTTCAGTGGTATGCTGTTTTCAACACATATTTTAAA
TATAACACAGACAGGTTGAAAGTAAAAAAAATCAGTAAAAGATACAGCATGAAAACACTAAGCAAAAGAAA
GCTGATATGGCTATATGAATATCAAAAAAGTAGATTTTAAGACAAAGGATACTAACACAGATAAAAATGG
TCATTTTATTGGGGAAAAAAAGGCCAATTTGTAACAAGGCATGACAATCTTAAAAGGGTATAACAAAGTA
GAATTTCAAAATCCAAGAAGAAAAAAATGGCAGAATAAAGTAAAAAGCAGAGAAATCCACAATAATTGTT
AGAGATTTTATCAATTTTATCCCAGTAGTTGCTAGAACAAGAAGACAAAAAATCAATGATATAGACAACT
TGAATAACATTATCAGGGATCAAACCTGCAGACCTAACTGACATTTATAGAATATTATACCCAACAACTT
CAGAATATACATTCTTTTCAAATACACATGGAACATTCCACAGGTGGTGTTATGCTAGGCCATAAAATTA
GTGACACTTCATTTCAAAGAGTATTTGACTACAATGGAATTAAATTAGAAATCAATTACAATTAGATATA
TAGAAAAGGCCCCTTTTTACAAAATTAAGCAACAGACTTCTAAATAATCAATCCATGGATCAAAGAGGGA
AATCACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACAAATACAGTGCGCTATACGGAGTGAT
AATTAGAATACAACATGTTAGGAATCTCTGTGTTCATGCCTTTAACCATTTCATATTATTTCATAATAAT
CAAGAACTTATTAATCAAATTAGCATTTAATTATCTTCAGATGAAATGAGAAAGAGGGTGGGCAAAATGT
AGACTGAAGGCTGAGAATTATAGGAATTATGGTCACAATCAGCCAGTGTTTTAACTCTACTGCAATTGTA
ACAAAGTCATTGGATCTTGGTTCAACCAATGGGAATAGATCCTTTCAAAATGCCAATAAATAAAATGCTA
AATAAACATTTTGGCAATTTTCTCTTGATAAATCTCTTATAGCAATGTGCATAATGCTTCCATTTTCATC
CAATGAAGTACTAGTGAAAATAGTCTAGATAGTGTTAATATTGATAGAAATTATAACTAAGGAATAAGTT
AGATGGTGATTAAAGAGTTGAATAAGCACTCAAAGAAAGTTGTGAAATCTCTGTTCTGAGATATGTGACA
AAACCATCTGTCTCTGATTTTAGTTTAATCCTTAATGAATATAAGAAGCCTGACTAAATGATCTCTTGGG
AGGCCCCCTTCCAAACACAAAACCCATTATTTTAATTTGCATTGGTTATAGTGCCAACACAAAGAAAAAA
CACACTCAAGATCTTTTTTATAAAGTAGGGATTTAATTCTAAATCTTAGTCATATCTTACAATTTATAAA
TTCTTTAATGTTGAAAAATATTTTCTTTGTAGAACTAAAACCATTCTCTCTCTCCCTCCCTCCCTCTC
TCTCTTTCTCTCTGTCTGTTTGAGAACCCAAAATAAAATGTAGTTTATAATTTGTGATTATGATTTGAAC
TTTTCAAAAAATGTATGAGTCATTTCTTGCCCTTTGATAATTTCCAAATGATGATGCTTTGCTTTTGCTT
TTAGAGATCAGTCTTTGCTTTTAATTATTTCCATATATTTTGGTTGGGAGTGAGAAAAATAAACGGAAAA
TGTCACTCATGAGTGTCAGCCTGGTAATGAATATATAGAATGCAAATGGTCACTTTACTGGGGGAGACGG
TAAGTTTTTCTGAGCCTTTTGCCCTTTTATCTTCTCCAGCCTGCTGTTTTTTCTGTTTTCATTTGTAGAT
TAAACTGGTGCAGCAATATGGTGGGGTAGAAATCACATGAATCTGACATATGTGGGCTCCTGTATCTGTG
CACATGGATAGAGATGCTGGTCAAAATCCAACCATCTTATGAGTTCCAGACATACTTTTAAAATTCACAT
GCATGAAGCTATACAAAATATTTTAAAATACAGAATCCAAAATAAAATTTCTTTTTGTATAAAATACTCC
TTCTCAATTCATTCCTGTAGGCAAAACTTGATATTTAATAATATTAAGAAAAAGAAGAAAATGAATTCGA
AATATTTTATTGCTTTACAACACAAAAAAAATGGTTTACTTACTCCCAATAATCTGAATTTATTCCAATA
GTATATTTATGGATTTAACCAGGAGAGGGATTATCCTTATTCTAAGTAGGGGAGAAAAAATTAAAAAAAA
AAAAAAAGAAAGGAAGGAAAAACTCCAGTGGTCAAGAGATTGAGTGAACCGAGGAACAGAGTGGTTATTT
GTTCTCTGTAATGTATTAGGAATGACTGGAAGTAATGGAATATGCTAGTGAATATAGCTACCCCTATATT
GAATAGAAAAATACATTACCAAAACACTTTTCACACACGAAAACAAAAGAACATTTTGTACAAATACCTG
ATGTGTAGCTATATCATTTAGTTGCTACTATTGCCTAGTTTAAAAATTGTACCCTGGTTAAAAACAGAAT
CCCTTTTCTAATCTTTTAAGATTTCAACAAATATTTCCAGGCATTAAGGACAGGCAGTATTTTGCCTTGT
CCACTTCTCTGACGTCTAGCTGTTTCTAGTTGCTAAATTTGGCTGCTGTACTTTTCATATCCGTAAAGCT
GTTCTTGGGTCCACCCTGCAGGCAGCCATCCAGGTTTGGATTTTTCCGGGCAGCCCGGGCTTGGCTATCC
TGCTTTCATCATCCTCCTTCTGTTCTCAAGCCAAGGACATAGAATGGCAGAGAGCTCCCCTTTATTTCTG
GTATGATTGTTGCTTCTCCGGGTCTGGCTTGGGCTCTGATCTTGACATTTATGTCACAGGTGTCACTGGT
GAAACTGCTGTGAAACCAGATGGCAGGCCTAACTGAGGTTGGCAGCAACTGCTGTTGTCCCCAGTGTCAC
TGCTACCTGCTCTACTTTCTTATTCCTGTTGATGTTCTACTGCCTTGTTTTATTGCATTCGTTCAATGTT
ACCTTCCAACAGGCCTTTTCAAATGTGAACACCATTCCATAACTCTTCTGATGCATTAATTCCCCATGGA
ACCCATTCATCTAGGGAGGCTCATGACTTGGCTAGATTCTCCACTTTCCTTCAGGGCTTTTGTTAAACCT

【化１５】

CATTTCTTCAGCAAGCCTCTCCATGACCACCCTATCTAAAATTGCAATACATCCTTCTCCTCCCCAACCC
TGATTATTTTTTCTCTCTTTTTCATAAATTTTCTTTCCCTGGAGCAATTTGTACCACATGTCAGAATCTA
TATTTGCCTTACTTGGGCATTATCTGTATCCCTCCACTGGGTTACCTAGAATATAAGCTCCACAAGGGCA
AGGTTTTGTCTGTTTGGTTCATTACTGTATCCCAAGCATCTGGAAGAAGACTGGCCCTTAGTAGACATTT
CAAAATTTTTGTTAAATGATTAGCTGGATTGTAAATACTGAAAGATTAGGTTTATTGTTTTTGATTTGGT
TTCATTCATTGTGCTTAGTACAGTGCTATATGTAAGAGCTTGAAAGACAGAGAAAAGAGCATTAGTAGTA
TCTGTTATGTATACTGGATGTTTTACTTGAGTTATACCCTTTTTTTTTTCCAAGACAGAGTCTTGCTCTG
TTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTGAAGCAATT
CTCCTGCGTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGCACCCGCCACCACGCCTGGCTAATTTTTATATT
TTTAGTAGAGACAGGTTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTAACCTCATAATCTGCCCTC
CTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATGGCAGGCATGAGCCACTGCACTCAGCCAAGTTATACTCTTTAATCC
TCACAATAATCTAGGTATTTTGACCAAAGAACCACAGCTAGAAAGTAGGAGAGTAAGATGTAAACCAGTT
TTGTCTGGCTCTAAAATTACTGCCTTTTTTTGTTTGTTTGTTTTGCTCAGAAGAATTGGTCATGCCAAAT
AGTAATAAGAGTTCTTCAAAATGAATGATATTTCATAATAAGGTGTAGCTAGAAACAGTTTGCCAAAAAT
ACTTAGGAAAAAAAAAAGATTTGTGAATTAGCTCCCTAAAAATACAAACGCAACAATTCCAAAAGAAGGA
ATTCCAAAGTTATTGGGCCATAGTACTTTTGTGTTAAGTGCCTGGCCCTCCAAGGTAACTAATTTTTAATT
TAAAAAAAATGTCTGGACACATATTTTGACATGTTTTGCTGAAAATATATTTATAATATGAGCCCAACAA
AGACAAATAGATTCATTCTTGGTGCTAAAAAATGACAAGAAAACTTCTACGCCATTGCTCTCGAATGCTT
TCTTCATTGTAGTCCAAGAAAATTTGATTAGTTGTATTTTAAAAGTAAGCCAGATTTCACTGGTAAGGTC
TTTCCTTACTTCATCTTCTCCCTTGACACCTTTTGATTTGGTTGTACAAATGCAGGTTAGGCCCCATTAT
TAATTCAGTACCACATATTTATGAAGACCCCACATGATGCAATCAGCACTAGAGACTGGAAGTTTTTCAT
CAAGCCCAGTAAGCCCACAGTAAAAAGGAATCAGTCTCAATCACTCATCAGGAAGCTAACATGTTCTGTG
ACCACCTTCTGGATGTTGAGTTATCTCTAATCCAGAGTTTATGTCAATGATCTTAAAAATTAGTTCAATT
CTGGATGGGCGCGGTGGCTCATGCCTATAATCCCAGTACTTTGGAAGGCTGAGGTGGGCGGATCACGAGG
TCAGGAGATGGAGACCATCCTGGCTAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAAATTAGAC
AGGTGTCGACAGAGCAAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAATTAGTTTAATTTTGTCTTCATTTTTTCTTACT
TAGTAAAAGATAATGTAATGCCTGGTGTTTTTTTAAGGCAATCATAGAATCTGGAGGTTGAAAATATTTG
GGGAATTATACATTCTAATTATTCAGACAGGCATCCTTACTGCAGTATCTGCTAGTAATTGAGGATTATT
TCATATTTAAAAATACTCATATTTTTATGCAAATCTCAGAATTTGAACATTGTTACTTATAATTGTTAAA
AAGTAAATTGAGAAACAATAAAATGTTAAAGAGCTTATTTGAGCAAATGGTAATTCTTGAATCAGCTCCA
AACCAAAAGTGGTTCTGAGGCCACTTGAGAGAACTCAAAGAGAAAGCTTTTATAGGGAGAATGTAGAAAT
AAAGCAAAGGAAATATTTAATTGGTTGCAATTATATAGTTGCCTTATTTGGTCTATCTTGCTGAAAAGTT
CCTACTTGTATTACTACATGAGTTGGCAGCTTCTGATTGGTTAGCCTTAAGTTTCATTTCTCTTTAGGCA
TTTATAAGAAATAGTTCAAGTTGAGTTTTGCATATGTTTGCAAATCAAGCAAAGTTTAGGTTACTTCTGA
GGGCCACTTGGATTTGTCTGCTCAGAACTTCTTCAAGCCTGGTCTGTTTTAATTTACTTCAACATATTTT
ATCAACATTTTGCTTTCTATAACATTCATAGTAACCTTAGATCTGCCCTCTAGAATCGACAGAGGCTATT
TCACCCCCAGCCTCTTTTCAACATGAGAGTTTGCTCAATGCTGCTTCTATTTGAAATCTTCTGTTATTCA
GCTCTTTTAATGAATATCTACTTTCTGCAAGGCATTGCTTTATGTACTGCAAGAGTTACAAAGAGGAGTA
CATCATAATCTTACTTGAAGGCAATTACTTAAATAGAAAAAATGGTGTGTGAAAAACAAATGTTCTTAAG
CTTGAAAAAGTGAAAGTGTGTACCCAGCTGGAAGGATGTGAAAGTGTGCATGGAAAATGTATTTGAGATT
TAAACTGCTGTTGTCTTCTGGGTTGAATTGGTGTCATGAACTTCAGGTAGTGAAAATAGCTTAAACAATA
CCCCTGAAGTGGAAACACAGAGATTAGTGTGAAAATTTAGAAGACCGTGAGCACATTATATTTTGTGTGT
ACCATAAGACACTGGTAGAGTATATTAGTCCATTTTCTTGCTGCCATAAAGAACTGCCTGAGACTGGAAA
ATTTACAAAGGAAAGAGGTTTAATTGATTCTAAGTTTGGCATGACTGGGGAGGCGTCAGGAAACTTACTA
TCATGGCAAAAGGCAAAGAGGAGGCAAGGCACCTTTTTCTCCAGGCGGCAGGAAGAAGTGCTGAGCAAAG
AGGGGAGAGCCCCTTATAAAATCATCAGATTTTGTAAGAACTCACTCATTATCACAAGAACAGCACTGGG
GAAACCACCCCCATGGTTCAATTACCTCCACCTAGTCTCTCCCTTGACACTCGGGGATTATGGAGATTAC
CATTTAAGATGAGATTTGGGTGGGGACACAAAGCCTAATCCTATCGTGGGGGTTGGTAAGAGGGAAGACT
AGAAAGGAAAGCTGGACTAGGCAAAGTGGCTCATGGCCATAATCCCAGCAGTTTGTGAGGCCAAGGCAGG
GGGATTACTTGAGCCAGGAGACCAGCGCTGGCAACATAGTAAAACCCCATCTCTACAAAATGTTAGAAAA
TTAGACAAGTATGGTGGTGTGCACTATAGTCCCAGCTACTTAGGAGGCTGAGATGGGAGGATCTCTTGGG
CCTGGGAGGTCAAGGTTGCAGTGAGTCTTTATCACAACACTGCACTCCAGCATAGGCAACAGAGCAGAAC
CTTGTGAAAAAGAGAGAACGAGAAAAGAAAAAGAAAGAAGTCAAGAAAGAAAGGCAGGCAGGCAGGAAGG
AAGGAAGGAATGAAGGAAGGAAGCAGGGAAGGAAGCATTCTTTACATGCCAGGAAGAGGAATCTTAGTGA
TGAGAAAACTGAGTCTCTGAGAGTTTGAGCCTCACTCAAGGTCACTGAGTTGCTAAATGGCAGAACTGGA
TTTCAATCCCAATAATTTGATTCAAAACCCATACTCTTTCCCATATACCACATTATCTAGGAGGTGTCCC
AAGAGTTCTGAAGGGGGAGTTAGCTTCCATCTCAGGAGACGAAGAGAGTCTTCTTAGACCAAATGGTATT
TGAGATAATTTTGATAAGTTTATGTTGAATTCATTGGTTGAGATAGGGAAGACAATTCATTTCAAATGGA
AGAAACTGAGCAAAGGTACAAAGGGGAGGAAGTGGAGAGATTGGGAACAGAAAATAATTAATCTTTGGTT
GAACATCATCAAAAAGGTATAAAGGATGGAAATGAAAGCTAAGATCAGAGCACAAAAGGATAACATATTT
GAACTTTTACTTGGACTTAAATGATAAAGTTTTTAGACAGATTATTATTATAACTACAGCCAAGTTTTTA
AAAATATTATATTAGTAATTATATATAAAATAGATGGATGGGAAACAAACGGAAGAATGGAGATTATCTG

【化１６】

TTTAGAGTAACCCAGTTAATTATAATAAAATATTGAATCTGCATGTTGGCAATGGAATGAGAAGGGAAGA
GATAGATATGTAATTTCAGAAGCACAATTCACAGAACTTGATAGAGATTAGTGGAAGGAGGAGGGAGATA
GATGACATTAATTCTGTGATATGGTTTGCCTGTGTCCCACCCAAATCTCATTTTGAATTCCCACGTGTTG
TGAGAGGGACCCAGTGGGAGGTAACTGAATCATGTGGGCAGGTGTCTCCCGTGCTGTTCTTGTGATAGTG
AATAAGTCTCATAAGATCCGATGGTTGTATAAGGGGGAGTTTCCGTGCACGAGCCCTTTTTCTTTGCCTG
CCACCATTCACGAAATATGTGACTTGCTCCTTCTTGCCTTCTGCCATGATTGTGAGGCCTCCCCAACCAA
CAGGTGGAACTGTAAGTCCACTAAACCTCTTTCTTTTTTAAATTGCCCAGTCTCAGGTATGTCTTTATCA
GCAGCGTGAAAACAGACTAATACATTCTGTAAATTTGAATGCAGGAGATAGAACCTTTAAAAGCAATGGT
AATTTGTCTTGCAAGGCCTATGTTTATCTCTACTATGTACTCAGACTATTGTACAGCCTGGACCATAGAA
GGTATGCAATACGATTATTTATCTATGTACTCAATCCCTACTCTGTGCCAGGGATTGTCCTAAGCACTAG
CGATAGAGTAAAAAGAAAAGAAAAAACTCTTGTTCTCATTAGTAAAATAAACATCACGTTGCTTCACCCA
AACTAGATCACCTTAGTCCCTTTTATTGTTATCTCTGTGTCACTCTCCTGGCAGGTGAGTGTTTCTGCTT
TTAAGAATCTGTACCTGTGTCTTGCTTTAGATAACTGTCTTCAGATTATCTGAGTCATTTTTTCCACTTC
AGCACCAAGTCTGAAGTGCCGGTGAGTTTACGTGCCCCCACCCATATCCTTAGCGAAGACTGACTATTGC
AGTCTTGTGAAAGTACAGATCCCTTGCTTCATATAGGGACAAACTCAAATACATAATTTGTACTCCAAAG
TTGTCCTGTGGGATCATAATAAAGCCACTTCTGTAGGGCTTTGTTTGGAATTACACCTTAGCTTGGCTCC
TTCCCCATCCAGACCTGCAGCTTTACCCACTCCTTTCCTGATTGATCCTAGGAGTACCTCCTTAACTAAT
CACTTTCCCATTAAGCCACATCTCAGTGTCTGTCTCTGGGGAACCTGACCTAAGACATGTAGTTTACATT
GCAATGTACAGAGACAAATAATAAACAATATAAATAATTATTAATAAGTTTCATACTAGGCCGGGCATGT
TGGCTCATGCCTTTAATCCCAGCCAGTTGGGAGGCCAAGGCAGGAGAATTGCTTAAAGCCAGGAGTTCAA
GACCAGCCTGGCCAACATAGCAAGACCCTCATCTCTACAAATAAAATAAATTAGCCAGGCAAGGTGGCAT
GTGCCTCTAGTTCTGGCTACTTGGAATGCTGAGGTGGGAGGATCACTGGAGCCCAGGAGGTCGAGGCTGC
AGTGAGCTTTGCCACTACACACTAGTCTGGGCAACAGAGCAAGACCCTATCTCTAAAAAAATAGATATTT
TATTAGGGGAAGTTGAAGTTATAGAGGGAAATAAGGAAGGAGATGTGGTTAGAGTGTGTGAAAGTGTGTG
TGTGTGTTTTCAGTTGTAGGGGATGGTGTTCAATTTTATATAGCATGGTTGGGGAAGGCATCACTGGGAA
GGTCCTATTTGAGCAAAGACTAGTAGGTGCTAAGGGAATGAGCCATGCAAATTTCTGGGAGGAAAGCATT
TCAAGCAGAGATGAAAGCAAGTGCAAAGCCATGAGCTGGGAGTGTCTGGAGTGCTTGGTGAGAAGTAGCC
ATGTGAGAAAGTACAGGGCAGGAGACGACATGAGAGAAGGAAGTGAGGGGGGTGGGCAGACCTTGCAGGC
CAACACAAGCCATGGCTCATACTTTGACTTTTCCTCTGAGTAAATAGAGAGTCACTGTAGAGTTCTGAGC
AGAATAGTGACTCGACTGTTTTTGCGTTTCAAAGGAATCTGGCTACCACATTGAGAATAAACTGAAGGAG
GCCAAAAATTAAGCATGGAGACCAATTTAGACATTATTACCAGGGCTGGCTTCGTGGGCAGCCACACAAG
GCTCCATGCTAAGAAGGGCCCCACACATGGAGCCTAATGCTCTGCAGTCACCATCTTGATAATTTTAATA
ATTTGTGTTTGAATTTAGGTTTTGTAAGTGAAAGTCATGGGACTGTGGAGCATGTTCTGGGTGCTCAGTG
TCTGGTACTTCCTGCTGTGGATAGGTTCAACACTACCTGCACCCCTGCTCCCTGCCCAGGCCACTCAGTG
CCCCCTTTTTCACCTTTTTCCAGCAACTATTGCCACCCTCCAACAGGGAGAATGCTGGGCTGCTGGTGGG
AAGATGTCTGTGTTCTGCTGCCCTTAAGCCTGTCGGGGATTTGATCACAAGCTCAGGTCAAGTTGCAGTT
AGGAATGCACCTCAGGCTGGAAGTGCCAAGGCAGGTGAGAGACTCAGTGGGAGAGAGCTTCTCACCCACC
TCTAATCCAGGCATGTCAGGTGCAGAGTTCCAATGCTTTGGGGGGTTGACCTTCCACCAGTTTGGGTGGC
AGGCTCATGGGAAGGGTAGATTGACTTCTCTGACCCCAATTGAGGGCAGGTTGCTTCAGTCCAGCAACTG
GTGGGAAGGGGAATTTGGCAGTGGGGGATGGGGGCAGACATTATCTTCTGCTCTGAATCAGGGACACTCA
TATGGCTCTGTGTTTGCCCTGCAAGTGTTTCCCTGCTCCAATGAGTACAACATTAAATAGCAAATAAAAG
CCATCAGATCAGTAGACAGTTTGCATAAATAAGAAAAAAGCTATGTTGCATAATCTTTTAATGGCCCCTT
TTTCCTGCTACTTAAACAAGTGTCTTCCTCTTTTTTTTAGAGACAGGTCTTGCTATGTTGCTCAGGCCAG
TCTCCAACTCCTAGCCTCAAGGAATCTTCCAGTTTGAGCCTCTGGAGTAGCTAGGATTATAGGTGCAAGG
CACTACTCGCAGCTGGGGCCTCAACATTATCAGTTTTGCACTGTACTTCATAAATTACTGGCCCTAGCAA
TTGCAGTAATCTAAGTGAATGATGGTGGCAACTTGAACCAGTGTGCTAATGGTAGAGGAGGTGAGAAATG
ATTGGATCCAAGATATATTTTGAATATAGAACAAAAAGGTCACTAGAGGTTATGACATAGTGTATGAGAG
AGAGAGGAAGGAATCAAGGATGGCTGTAAGGTTTTTCACCTGAGGAACTTGACATTATTTGTTGAATACA
TAAATGATGTGTCCTGTTATGTATCTGTTCATGAAACACATTGATGGTAATGAAGATGCAGTGGCAGAAG
CAAATCATAGAAGTATTTCCTAGCGGTAGAAATATTAAGACTTGGTGACAAAGATCATAAATTAAAGGAA
AGGGAGTGAAACAACTAAGTCAGGAAAAATACTTCTAACTTAGGAAAAAAGAAGAAAAAGGAAGGAAATG
GAAATATTTAACAAATGGTATAAATTTCTAAGGAAGATAAGTTCAATTTTGGAAATGTTCACCTGAGGCT
CCAAGAACCTACAGCCCAGGAGACCTTAGCTATAGGTTGTTGGGAATATGTGATAGGATCCTGAATGAGC
ACTCAGGACTAGGGATCTATGTTGAGGGCATCATATAAGTGTAAGCTGGAGTCACAAGAATGGTTAACTC
ATCAATAAATGAATATGAGGAGAGATGTATACAGTATTGCAGAAGAGAGTTCCTTGTAAATGTGTAAGCT
CATCCTCCATGCCTGGGATAAGAGTACATTCATTATGGTGCATGTGAAGGTATTGAGAAAACAACTTCCG
CTTTCTGGCAGAGGTTAAGCTAGTCCCATAATAGCAATAGCAAGATTATAAGGGGAAACTATGTTATTTG
TACTGGGTCACAAATTTGTCTAATAGCAGTGGACCTGTGGGATTCTATAAACATCTTAGGTATAGAAAGG
GATCCAGTGACTTTTAGAAAATCAGACTTATATCATATTTCCCTTCTTAACTTGTAGCTCAGTGGTGCAT
TTCTTACCCTGGGGGAGAAATGGAACATGGACTATATTTAGTATTTGAAATCAGACACATGTGAATTTAA
ACTCTGGCTCAGAGTGGCAATGGCAAATTATTCAACATCCATACACCCTGATCACTCCCACATTTGAAAA
GTGACAACAATACTACTTCCTTCACAAATAATGCAAGGATCAATGAGATAACAAATCAAGAAGCCAGTAG

【化１７】

TGTGCCACAATTTAGGTAGTGTTGACATTACATGAAGAAATGAACCCATGGTCTCCTATGCTCTCCTTCA
CTCCTCTCTAGTTCTCTCTCTCTCTCTTTCTCTCTCTCTCTCTGTCTGTTTTTCTCTCTCTCTCATACAC
ACAGGCATGCATACATACACTTTGGAATGTAGCTATTTTTTGAGCATTGTTTTATTATTATTTAATTTAT
TTATTTATTTATTTTTTGAGACAGAGTCTGGCTCTGTCGCCCAGGTTGGAGTGCAGTGGCGCGATCTCGG
CTCACTGCAAGCTCCGCCTCCTGGGTTCATGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCTAGTAGCTGGGACTAC
AGGTGCCCGCCACCACACCTGGCTAATTGTTTGTATTTTTAGTAGGGATGGGGTTTCACCATGTTAGCAG
GATGGTCTCAATCTCCTGACCTCGTGATCTGCCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGTTTACAGGCGTG
AGCCACTGCGCCCAGCCTGTTATTATTATTATTTCAAAGACCTTCTGATCCTGGCTCTACCTGCTCATTC
ATGGGGAAGATGCCCAGACATTCAGATCTACTGTTCCACTGAGGAGTTTAGAGGCTGCTTTTTCTCCCCC
ATAAAAGAGAATGGGGACTGATGGAAAAATTTTAGGTAGAAGTCTTTGATGAAAAGAAGAAATGAGGAAA
ACTGAGCTGGAAATATTCAGGTATATCAAACAAGTGGAAATACCTCACCCTCATAAAGAGAACCATATCC
TGGGAAATTTTCTTTCTTACCTGATTATTAAAATCCAGAATTGGAATTCTGTGATTCCAGTATAATCCAT
CCATCAAAACCAAACTACTATGTAATCAGATTAGAGGTGGCCTTCCTGCTGATGAGCCATTTAGAGACGG
TTGAATGAGTTCTTGGAAGTCTGCTAACATGCACTTAATACATCTGAAGATTTTAAAACGTTGCAGCAAT
GTATTGCCAGTCTACCTACAGTAAAATAAAAATGCTTCCATTAAAATACAGGTATATTTCTTTTATATAG
TTAACTTATTTTTCCTAGGAAAGTTAGATGTAAAGTGATTATCTATACACTGAATCATATTTCCCAGAGA
TCATCATAGTAAGATTGGTATGCATTTCTGTTAAAGAAAAGCAAAATGTGTCTTAGGACATAACAATCAT
TTAATGGAATATCTAAAGAATGTTGGTCAAGCATTTTGAACAAGATGAAGATGGAACCAGGGCTGGGTGT
GGGCAGTAGACTGTTCCACCAGGAGCCAAAGATGACAGTGAATATACACTTGACATCAGTCACCAATGAC
AACCTAATTCTACGTGGCATACTGGCCTGGATCAATGAGTCTCCTGAAGTTGAATTTGACAAAGATGGAA
CAATTGTGCTCAGGGGCTGCTTATTGTTGCTTTATGGTCATCCTCTTCCCTGGCTCCATTGCCTTGAAGA
AGGTGAAATTCCATGAATACATTCATAACTTCAAAATACTACAAGCAGTATTTTTAAGAGGGTGGGTGAT
GACAAAGTAATTTCTGTGGACAATTAGGAAAAGGAAACTTTCAGGACAATTTTGAATTCATTCAGTACTT
TAAGAAGTTTTTTGATGCAAACTGCAATGAAAAAGACTATAACCCTGTGGCTGCCGGACAAGGTCAAGAA
ACTGAAGTGGCTCCCTCTATTGTTGCTCCAGTTCTGAATAAACCGAAGTAACCTCTCAGCTCTAGCAATC
CAGCTCCACATAGGACCATTTCCACAAATAACTGCAGCTTCTAAGGCTGCAGCTTCTAAGGCCCCAGGGT
GGTATTAAAAAATCCTGGTGTGGGCAGTAGGAGTGCTGCAGGGTCAAATTGATGCTAGCAGGTCAGTGTA
TTGAAACTTGGCATTGAAGCCTTGGAGAAAGAGATTTCTACTTCAGAAAGCTAAGGAACAATGAATTGAT
TTGCCAGCAGAACGAGGGGCAAAATGACCCTGTATTGCAGAGGACTGTAGACATGCTCTGTGCCACAGAT
GAAGACTTCGTGATATCCGATGAAAGGGGCCCACAGGAGGAACAAGAAGAGTTTTAACAACCCGAACCAG
GAGAGCCTTATCCGAATTCTGCACTCCAAATCTTGTGCTTAACTGTTAAATACTCCCTTTTATTATTCTT
AGAAGACTCACTGGTTTCTTTTTATGAGCATGAAGTACCTCTTTTTAAAGTGCATTTTGCAGAGTTTCAC
TCCTTTTTTGGTGAGTTTGAGTTGGGAGTTTTACTGTGCAGCAGAGCAACATTAACATCTGGTTAGTTCA
CCTGGGAAACAAAGAGGCTGAACATGGGGCTCACCATGTGCATGTAGGTAACATTGATTGCTGGAGAAGG
TGTTTGGTAATATGCCGAAGTGGAGACCTTGGTACAGAAATGTGAAGACTGAATTGAATTTTAACCTAAT
GTGAAATCTTGGTAGAGAATTTTGTAATAAGTTAATGCCTAAAGAATATTTAAAATATGCTTCCATATTC
AAAATATCAAATGTAACACATCAGAACATCTTATGTGTTTGACATTGTATGTTGGAAGGAAGGGCCAGAC
ATCAGAACCTTTGGAACCTGGTGTCATCACAGGCCTTACAGGGCTGCTTGCAACCTCACAGGCCTAGACT
TTGGCCCCAAAGGAAAGTTCTAAATGTTGCTCTGTAAATCCATTTGGTGTCATTGACCAACTGCATCCAG
GCTAAAAAGCAAGAGGTATTGTTGCCTGGATGAACACAGGGTGTGTTTCAGCCCTGAGATTTTTGGGTTG
AAGAGCTCTATTTTCATTGAGGATTTCTCTGGAAATTTTTCCAATTATCTCTGAAATTTCTATGTATTAC
GCTTTTTTGGGAAATGAGGTGTGTCCAATTCTTTCATCTAACAACGCTTTTGGGGATTTGCTCACATCTC
TGAGATTTGAATGGAGGTTGTTTCCCATTTTACCATCCTTTAGTTTTACATTTAACATGTCACCAGTGGT
GAATCCATAGAGGTCTGCAGCAAACTTGATCCTTGCCTCGTTGGAGGAAAGAATTTGGCTGAGGGGAAGA
AGTAGGTTTAAGGTAGAGGGAGAGACCGAGGCAAGTTTTAGAGTAGGAGTAAGAGTTTATTAAAAAGTTT
TAGAGCAGGAACAAAAGGAAGTAAAGTATACTTGGGAAAAGGCCAAGCAGGCAACTTGAGAGGTCCAAGT
GCCCTGTTTGGCCCTTGACTTGAAGTTTTATACATTGGCCTAGTTATGGCCTGGTTACGGCGTTTGCATC
TCTCTTCCCTTTATTTTCTTTTGGAGCAGGCTGTACACATGTGCAGTGATCTGCCAGCACTTGGGAGGGG
CAATATGTGCAGTGTGTTTACTGAAGTTGTGTGCATGCTCACTTGAGGCAATTTTCCTTTACCAGTAGAG
TGTTCCTGAGAAGGTCATATGCCAGTTAAACTCTGCCATTTTGCCTCTTAATGTGCATGCTTGAGCTCAC
TCACCCAATTCCTGAGAACTTATCAGGAAGCCTCTGATCACCAGGTTCAGGTGTTTTTTTTTTTTAAGCC
ATTAGGGGACTGTCTTTACCTGGTGCTGGCTAAGACCAATTATTATTTTAGACAGTTTAGTAACCACCTG
ACCGTCATCTGATGGTTGCCTGACATTCCTGAGGGAGGGGCTCTCTACTGCCTTGCTCATGTCTGCCTAA
CTACCTACTCTAACATTGCTTCTCTTCTCTGCTCCCCTTGCCCACTGGGGACACCTCTTTGGGTTCTTAA
AGTTTGCAGCTTGGAGTTGGAAGTGCAGCAGGCAGGTGGGCACACTGCAAATTCTTTGTGGACCTCTGGC
AAAGGGAATAATCAGGGAAGGCTCTGGTTACCTCTGCAAAGCTGGGATGTTTTTGGTATCTGCTGTCCAC
AGCTCTCCAGTTCTCTGAATACTTTATCAGTACACTAATCTCTTAAGAGATAAAATTTATTAGTGTGTTG
CTAAATGTTCATTTTCTTTTACAGAAAATACAGTACCATGTCTGAATTATTCATATTTAAAATTTGTTAT
TCCTTAACTCTCCCTCATTTGATTTGTGCACAACCTATTCCATCCTTTTGTTTGGCAGAAGTTTGCAAAA
TATGTGTCACTCACTGAGATTGTTCAGCCCCTGATGCATTTGTATTGATTTGTGTCTGGTGATAGCTTGT
CCTAAAATGTGTGTAAAAAGTAAACATTTTATAACAAAATTGTTGTTTAATGGATGCTTTGTGTGGAATT
CAGAGAAAAATCCAGATTCAGTGATTAACAATGCCAAAAAATGCAAGTAAATAGCCATTGTTCAAATGAC

【化１８】

AGTGGTGCTGTTTCTCTTTTGTGGTTTTTTAGACTTTTGTTACCTAAAATTCTGCTTTATTAGCAACTCA
TTTTTCACCTGATGTTTCTTGACAGGCTTTTTTTTTCTATTTTAAGTAGTTTCTAAATAATTTTTTTTTA
TTTCAAGAAAGAGAAAAAAGAATATTGCTCAATGCACCTAATATAAAAATAAACTATAAAAAATAAGTTA
GTTTCATATTGGAACTAAACCTAGCATTAAAAAAAAAAAACAGCTTTTCTCACCAGTAAACACTGAACGT
GAGTTCTTCATATTCTACTATTCTCTGTTTCTACTCTACAGCAGAAAAACACGTAAGTCTGGTTGTTCAG
AACTGTCTCCCCATTATGGAAATTGTTAGTTACAGAAATGGGCTAGTGGATTCAGGTTAAAAAGAGAAGG
ATACATATACATGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTACATATGTGTGTGTATATGCATATATACAAATATAT
ATCACAGCAAGTAACAATCAAAAAGTTGATAAGAAAATAGACTTGAACCTATGGAATAAGAAAGCTAGAA
TATCTGAAAAATAAGTATTCAAATAATATTTAGCAAATCTTTTATTGGTTTATGTTTACATTACTGTAAT
GTACCAAAGAACCCAAAAAACTACAATTGTAGAACAGAACTTAAAAGGCCACTTCCAGAAAAAAAGACTT
TCCTTAGTGTTTTCAGCTTTCTTAATTCTTGGGCACAAAATTTTCTAAGTCTTTGCGCACTTATCCACAA
CCACTAATTACAATATAAACTAATATAAAATTATGTCCTCATCTATGAAATTTAATATGCCATTTTCTTA
GTATAAATTTATTTCTAGAGCATGTATTATTAATGTGGATCTTTGTAGAAAAAAATTGTGGTACAATGTT
TATTACTACATACCCTTATTTTTTTAAATTGTCTTATCTTTCATATAACTTTTTGCTGATGTCATCATGT
GTAATAACATGATTTTTTAAAATTTTAATTTAGAAAAAATATATTCCTCTTGTATAAATGAGAAAACTAA
AGGAAAAGAGTATCGAAAGGAAAACATTATAGAAATATCAGAATTTAGAATCCCAATTCTTAAGATTTTT
TATTTTCTGACTACTTCAAATAATATCGTTTGCCTTTCTCATTATTCATGGGTCTTCCAAATATAGTGTC
TGGCCTTAAAAGTTGTAACACAAAATCTTCTGTCTGAAATGTAGTACAACTGAATGAAATTTAAAACCTT
CACGTAATATATGTCATATAGAACTCTCATAAAATATCAGTATGATGTGATAACAAAGGTCAGAACAAAT
GGAAGAAAAACCAATGTATGATTTCTGAAAACCTTATCCTGGGAAATGAGAAACAGACTATAATTCTTTA
CTTACATCTACATTATGCAAAAGTATCTTTGATGTGAAAAAATACTCAGTGTTGTTCATTCGATGTTTTA
TATGTTTTGGTAAAACATTTTGTGTTCACCCTTTTAAATATTCCAAGACACACTCACTGGCTAGAATCAA
TGGGAGAGAAAGAGGTGACTCTATAACTAATATAATGTTAAGGAAACTGCACATATCTTGGTATGTTTCT
GATAGTGCATAATTCCAGAAAATGTCTTAAGCATTGCATAATTGTTAGAAACATGAAATCTGCAGCCAGC
AAGCATGAGTTCCACATCTGACCCTACTCTTTCCAGTTGTGAGAACTTATTTGTATTTTAAACTACTGAA
TTTCAGGATGCCTCTGTTTATTCCTGTTTCTTTATTTTTTAAGTTGACAGTATTTGTACATATTCATGGG
GTACATAGTGATATTTCAATACATATAACATATACTGATCAGATCAGGGTTATTAGCACACCCATCATCT
CAAACATTTAGCATTTCTTTGTATTGGGAACATTCAATATCCTCCTCCTACCTATTTGAAGTTCTATAAT
ATTGTTAAGTATAGTCATCCTACAGTGCTATAGAAGCTATAACTTATTTCTCCTGTCTAGCTGTAATTTT
GTATCCTTTAACAAATCTCTCCCTATCTTCCCCAGCCTCTAGTATCCTTTGTTCCATTTTTTACTTCTTC
CTCATGTTTTAAAGGGAAATGATTACAGTATCTATTTCATTAGGTTGCTATAAGGAATAAATGGTTTCAT
AGCTCTTAAAATAGTGCTTGACAAAAGTAGGTACTATGTGTAGATTTTTATTAAAAAAAGTAGATACTAT
GTGTTATTATTATGACTAATCTTCTCCCAAAAATATGTTTGGTAAATCATTTCATAAATTTGTTTATTCT
TAATTTATTTTGAATTAGAATCATTTGTATAACAAGTTGGTATATTGCTGAGCACATCTGTAAAGTAAGA
CCTGAATATGGATTTGATAATTGAAGTTGACACTCATCATAGAGATTTATGAAATATTGTGCGCTTGATT
GCAGTAGGACAACTTACTATGGGGAAGGAATCTTGTAAGTATCTTGCCTGGCCAGTATACATGGAAGTTG
GTACACATGGAAGATATACCATATGTATATATCCCGATATTGATAATGTTACTTTCCAAAAGTGGAGGCA
CTGCAAATATGATGAGAATGTGACTAGAGCACGCACTTGTTTGTTCTTTCTGTCCAGCATTAATTTCCCC
CTTATTCCAGTAATAGTAACTCAACAACTCTGCTCTTTGTCATTTCCTGGTGTTTTTTTCTTTTCTTTTC
TTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACTGAGTTTCACTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGG
CATGATCTTGGCTTACTGCAAACTCCGTCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCCAGTA
GCTGGGATTGCAGGTGCCCATCACCATGCCCGGCTAATTTTTTCTATTTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCA
TCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGATCTCCTGGCCTCAAGCAATCTGCCTGCTTCGGCCTCCCAGAGTGCT
GGGATTACAGGCATGAGCCACCGGGACTTGTCTGTCGTTCGTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCT
TCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTCCCTGTCTGTCTTTCTTTCTCTTTCTTTCTTTCT
TTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTTCTTTCTTTCTTTCTTCCTCTCCT
TTCTTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTTCTCTCTCTCTCTCTC
TCTCTCTCTTTCTTTCTTTGTCTTGCTCTATCTCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCATAGCTCACT
GCAGCCTCAAATGCCTGGTCTCAAGGGATCCTCCTGCCCTGATCTCCCAAAATGCTGGGATTACAAGCAA
AAGCAACCTTCCCAGCTCCAACTCCACTTTTCAGAAATGCTTCTGTACCACAATGATAACCCTGACTACT
CATAGGTTTCAAATGAGGACTCTTCCGTGTTTCAAGGCTACAGCATGTGGCTTAGGAGAGGCCAATCAAA
GACGGCATTACCCTGGACAGAGTAATTACTTCAGGATGGGCATGTGACCCACCAGGTGTCAGTGAGATGC
AATGAGTTTTTCGGAGTCTTTCTTCCCACTGAATTGAGGTCTGGAAGGTTGGGAGGCTAGAGCTGCTACA
GCATCTAGCTGTAGGGAAGCTACGGCTAAGAGAAGAATCTTTAGGAAACTTATCACTATGAAAGTCAGAA
CAAAAGGATACAGCATAACTATGAGCTGGTAACATCAGCTGAGCTCTTGAATCATCATATGCCTAAGACT
AGCCCTGGACAAACCATGAACCAATAAACTCCTGTCTTTATTTATTTTTTACTTCAATTAGTTTGAGACA
TCTTTTTCTCTTACAATCAAAAGTTATCTGCTAAAGTGACTAAAATATTATTTTGGGCTACATCTTCCCC
TTGCTCATTTCCAACAAACACATTTTCTTCTTTTCTCCAAATCCTTTATTTTAGATTCAGTGGGTACCTG
TGCAGGTTTGTTATGATGGTATATTGCATGATGCCAAAGTTTGAGGCCACGATTGAACCCACCACCCAGG
TAGCAAGCATAGTACCCAATAGGTAGTTTTTCAACACTTGCTTCCCCCACCCTATACCCACTTATAGTCC
ACGGTGTCTCTTGTTCCCATGTTTATGTCCATGTGTACCCAATGTTTAGCTCCCACTTATAAGTGAGAAG
ATGTGGTATTTTGTTTTCTGTTTTTGCCCAACAAATACATTTTCCAATGAAAATGATGAAGCCAGAAAGT

【化１９】

ATGAAATACATTGATTTAACAATTAGAACTGTTCTAATTATAATTGATACCGGTGCCTGTTTTCTTTTTA
TGATTGAGTAATGATCACAGATTTTTGCTATCAGATTTTGAGTTTGAATCCTGCCTGTATGATCTTAGGA
GACTTTTCCTAATCTCAGTGTATGTCCTTACTTCAGTTTGCAAATAAGGATAATGAAAGCACTTATCCAA
TAGGGTTGTGTGGAGGATGAAATAATACAGGGCAAATGTCTTAGCCAAGTGACTGGCACTTAGTAAGTCC
TCAAATCTTCACTATGATATTAATTGAAAGCCTAGCATTCACAATCTCACTGGTTTATCAGTTCTTTTTT
CTGGTTGCTTTTTAGTGACTTAAATCAGAGATAAATAAGATTGGTGTCTCACTGGGTTAATATTTTTTCT
GGAGAGAGTTAACTTGTGTGGCACAGGCCATCTCTTTATTGAATTAGCAAAGAACTACATTGGATTTAAG
ATTATCTGGGGCTGAGGCTAATATCAAATCCTACTCTATGTTTGTAGTTCCTTGGCTACAAGCCTACATA
CGGTAATTGCTGTTTAATATGAATTTTTATTTTTAACCCTTACATATAGTAAGGGTTAATTGCTATTTAA
TATGAGTTTTTATTTTTAACCCTTCCCTATTTACGTCATGCTTTGCTTAAGGACCAAGATATATTCTGAG
AAATGTGTCATTAGGTGATTTTTGTCATTGTGTGTACCTCATAGAGTGTACGTAAAACCTAGATGGTAGA
GCCTATTACACAACTAGGTTACATGGTATAGCCTATTGTTCCTAGGCTACAAACCTATACTGGATGTTAC
TGTACTGAATACTACAGGCAATTGTAATGCAATGGTATTTGTGTATCTAAACACGTCTAAACATAGACAA
GGTACAGTAAAAAATATGGTATTATAATCTTATGCGACCACTGTCATATATGTGATCTGTCATTGACCAA
AAATGCCATTAAGCAGTGCACTACTGTACTTTCTCTTTACTTTAAATTTGAATTCTTTATATGGGTTGAA
TGACTTTCTGACATAGCAAATAAAAAGCATGAGGAGAAGCATTATCTGTTAACAAAATTAACACTTAAAA
TCAACAAAGTTTTAATGTTTCGTTCCAAGAAAAGCCTGTGGAAGATCAGTTCCACAACTGAGAGCTTTGG
GCTGCTTCAGACATATGTCTGTGTGTACGCTGTGAAGGTGTTTCTCTTCACAGTTCCCCGCCCTCTAGTG
GTAGTTACAATAATGCCATTTTGTAGTCCCTGTACAGGAAATGCCTCTTCTTACTTCAGTTACCAGAATC
CTTTTACAGGAAGTTAGGTGTGGTCTTTGAAGGAGAATTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAT
TTTTTTTTTTTTAAAGCATGATGGAATTTTAGCTGCAGTCTTCTTGGTGCCAGCTTATCAATCCCAAACT
CTGGGTGTAAAAGATTCTACAGGGGTAATGTTTTATTATTCTTATTATGCTTATTCTCTGTGATGCTTCT
CTACCTTTACAGTAGTAGAATCCTTGGGGAAATCTGCAGAGGGACCACTTTCATTTTGAAGCTGCTGGCT
GCATGTTTTAGCATGTCTCTTCTATTAGAGAATCCAGGCATGGCAGTTTCCTCCCCCAGTGTGCAAGGAC
CATCTTCATGCCTATGTCTGTCGCTAGGCATGAGGGTCTCTAGGAATGGGTGAAAAAAATGAGGGATGTT
TTGGAGGCACTATAATACTGGGGAGGGCAGTCTGCTAGCTGGTAGCTGAAAGGTCCTGGTTTACTTCAAC
ATTTTTTTTAAATAAAACTGTGCAGTAGTTTTTGTTATTTTAGGTTTCCCTCTGTTTTATCTGGTGTATG
CTGCAGAAGTGAACTGCATAACACATTTCACTCTTAGAAAATGCATTTCATATATTTAAATGACAACTCT
GACTCCTATAGTATGGGGGTGAAATAGATTGATTTTTTGAAAAGATGGAAAAAAATAGATTAAGTGTCATT
TAGGAGTCAAGATGTTGATTGTATTGTTTCAAATAGCATAGAAACTCCTGCCACTGGTTCAGAGGTAACA
TTTGGAATGACTGATGTGCTCTTTTGAGTTATCTACTTTAGTCTGGTGAAATATGATTTGAATACCAGTA
AAAATCTATTTAGGTTATTGCAAAGACTCATATAATAAGAGTTTGCTTGAAAAGATAAACTATCGTAAAC
TTATTATTTTTTCTCAAGTCCAAATTCTGATATGGACACTAAGACTGTGATGCTACGTTTTTATGAAATG
GGCATAATTTGAGGAAATTGGCTATCTCTACAGTATTTCCTAAGGTACTGCAAATGTGTTAATTTAAGAA
GCAATTACACTAGCTAGCAGCAGGTTGCTAAGCCAGGGGGTCCGAGCTACAGACCTCTGATGTGGATGAC
TTCCTGCCCGGTTTGGCAGGAGCTGGGTCCCTTCCTGTGCAGCTTCCGAGCAGTTCCAAACACAACCAGG
CATCTTCTGCTCCTTCCCACTCCCTTTCTTTCAAGCAGGATCTACCTATGTTTCCATAGCCTGGCATTTT
AGGATTTCCAGAGATTTTTACCCAGTGAATTGACTTGGAATAAACTCTTAAATGTGATAAAGTGAGCCAA
AGGGCACGTGCAAAGACTTGGAGAGATATGTGCAAGATCCTCAGCTCAGGTTCTACAATTTAATATGATG
TTTCATCTCTTGTTTTGGATCTCTGCTATTTTTTCAGAAAGAATGCTGAAAAAGATGGCTGCCAAAATAT
TCACACAAGTGAAACAGCAGGCACAAACCAGTATCCTCCATTTCTGAGCTCTGAATTGCATATTTTCCCA
CAAGTAGCACAATCACTTAAAACATTTTGGGAGTGGGAGATTAGATTACCTCATAGACACCTACTGAATG
TGAGAGATAGATCTCCATGTGAGCAAATGGATGCACATATGAGATTCCCTGAATACCAAATACAGCTTTC
TTTGAAAATATTATAGCTATCTGAGTTTCTATGCTGTATCTCAGTGCTCAGTGTCATGTAACTGACACAA
TCACCTTTTATTCTAATGGTCATTGCTTTTTTTCCCTCCCTGTTTCTGTAGCACTTTCTTATGCAAGGAG
CTAAACAGTGATTAAAGGAGCAGGATGAAAAGATGGCACAGTCAGTGCTGGTACCGCCAGGACCTGACAG
CTTCCGCTTCTTTACCAGGGAATCCCTTGCTGCTATTGAACAACGCATTGCAGAAGAGAAAGCTAAGAGA
CCCAAACAGGAACGCAAGGATGAGGATGATGAAAATGGCCCAAAGCCAAACAGTGACTTGGAAGCAGGAA
AATCTCTTCCATTTATTTATGGAGACATTCCTCCAGAGATGGTGTCAGTGCCCCTGGAGGATCTGGACCC
CTACTATATCAATAAGAAAGTGAGTTCTTAGTCAAGTTGCCTTCACTGCCTATTTACTAATTGGTTCTGG
GCTAGTCCCAGGGATGATGGTGAAGAAGGCTGGCCTCCTTCCCTCTGTCTAAAGTATCACTAAGATGCTG
GATGGGCCTGACCGTGTAATGGACCAATGATCCTAGAAGTCTTTTGGAAGCACTCATTTGAACCTGCATT
TGTGAGACAGGCAGAGAACTGGTGAGGCATCCTCCAGCGCGGGAATTAAGGAAGGACAAAAGCCTATTCA
CCTTCTTGAATACAAATTATATGCTTAAACCAGTGTAAATTGACCCTGATTCCCTAATAATGTTGAGAAG
CAAAAACTGTAAACTAGGAGTCTATTTAAATTTTATTTTTTATATTTGCAGGAGTAGTATCTAAATTCCT
CTTTATAGTCTCTAGCTCTCCATAAGTCACTTTGATCTTCAGTGGGTTTAATTATTCCTTTATACCATAC
TTTCTCCTTTCTATTGCTCTCCACAGAAGGAATAATAGCAGGTGACTTGTAGGTGCCAAATAAGATTCTG
AGCAAAGAACACACCTGGAAAACCTTGAAGTTCTCATGAGAAAATTTTCTAACCAAAAAAAAAAATCAAA
GCCTCAATTTTGTGCTTTATGTGAATTATAAATGCGGTTTTAAAATACTTACATTAAAACTTGATAAAGT
TGCTAAGAATTCCTATGGCATTGATCACAAATTTTCTTAATAATCCTCATGTCATTTATCAAATTTAGGA
AAGTTTATAGTGCTCAGAAAAAAAAAGCATCTATCTTCATGTCATATGATGGTAATTATTATGTTATACA
CTATTTTACAGGGCAATATTTATAAATAATGGTTTTACTTTTCTCTTAAAATATTCTTAATATATATTCT

【化２０】

AAGTTTTATTTTATGTGTTGTGTTTTCTTTTTCAGACGTTTATAGTATTGAATAAAGGGAAAGCAATCTC
TCGATTCAGTGCCACCCCTGCCCTTTACATTTTAACTCCCTTCAACCCTATTAGAAAATTAGCTATTAAG
ATTTTGGTACATTCATATCCTTTTTCAAATCGTCACTTAATATGATTTTCTTCTTTGACCAAGTTATTGA
GCTACACATTTTCCAAAATATCTGTGGTTGGCAATGTTATGTGTTCTTTCTTTTTCTTTCCTTTTACTCA
ATCGTTAGCATGTTGCAAAATGAGATCACAGGTAAGTGAATTACTTTCCCCCGTCTTCTAAGTGTTTCTT
CTCTACCCAACTCACTATTACTTCTTTCTTCTCTTTTCTTCTCCCTTACGAATTGCTTGCCACATCCCAA
GCCTTTCTCATTAATTTTGACCATGTTACCAGGCTTTCCTCCTGTAAGTCTTCAATTTACAATGTTAGGT
AAGGGAGTAAACTCCATGAGCTAATTTTCTTTACTGCTTTTACATTTGGAAAATAAATATACATAATCTG
AATTACAATTTTGTATGTTTTTGGTCTGAATTTTATGACTTTCTTCTATTTTAGCATTTAAAAGCTTTGA
GTTAGTAAGCGTTTACAATTGTGTCTGTAGGTATAACACCCTTTCAAATACTTTTCCAAATTTGTTTCGC
AACAGCCTTCTTATTGATCTTTTGCTTTCTATTCTTTTCCTTTCTTTTTCTTTTTATCACTTGTTCCTAT
GTTTTATTGAAGTCACAAGTCTTGCTACAATTATCCCTCTCCAAAGGATTAATGTCTATCTATCCATATA
CATTCTCATTTTATTTTTTATACTCCTTATTGAAGCACCTGCTTTCCAAAAATGAGATTGATGACATCTT
GGTGGGAGATGGCAATTTGATTGATTCCTTGAAATTAAATAGAGTAGTTGGAAATGAGAGATTTTATTCT
AGGCCAGAAACAAGTCTTGTTGACAGCCAGTCTTGGGAATGCCAATGAAGCAAAGGCTTGGAAGACTGAA
GCTGTGTGGGGCAGGGGCATTTACACGAAGAACACAGAAGTCATGGGAGGAGGAGTGATATGCTTCAGGA
ATCAGAGGTAAGGCAGGGGAACTGAAATTAAGCAAATCCTCAGATTAGGACAGCATGTTATTTCTTCTTC
AGAAAGAATCGTTGCTTGGAATTCCATGATGTGGTTAGCCCAGGGCCTGGTATTAAGGCTTTCAGTATAA
ATATTCTCCACCTTTAGCAGGCCTAGAAAATATTTGAATTAGATAAGGTATGGAACTAAATTAAGTAGGG
AATTCAGGAAATGGGATAAGCCTGGTACAGGGTACTTATGTCATTTCTGGGTGGAGGGGATGTAAAGCAT
GTCCCTAGACTTGCCTCCCAGTATGGCAAATGTTGTCTTTAGAAGTGTAACATTCTGTAAAGTCTCCTTT
TAACCTCTAGGTTGTTCCTCTTCCCCAGTTTAGGTGGATATCAACATCTTTTATTTGATGTTTATGTTTC
ATGTTTTAAGATTTCCTAGTTTCTTGGCATTACCTTAAGCAATAATGTTTTCTTACCTCTCTCTGTTTTC
CAAATAAGAGAACCCAGTAGCATGTGGGGAAAAAGATGTCTTTGAGTTAGCATTAGAAATAAATAATAAA
GTTGGAATTTATATTTGGGTCTCATGATTATAAATTATGATCTATTATTATGTTTCAAGCATTTGTAATC
TGTGCAGTGAATAAATCTCTGCATAAACTATTCATTATATTTTAAAATAATTGTATGTTCCTTATGCAAA
CGTAATTTATATATAAAATTACGTGGAAAATTCTAGCCTAGAACTAGACTTCTGTTCCTAGTAGACATTG
GGAAAATATTCATTAAATAAATAAGTGACTAGTAAGTCAGAGATTAGAGAATCAGATACAAAAAAGTGA
AAAAATAAGTTTGAATGGATCAGAAAAAATCTTTCTTGTCGTGCATCTGAATGATGAGATGGAGTTAAGA
AAACCCAATATATTTGTTTTTTACAAAAGCAGATTTTTGTTTTAAAACTTTTGTAATAGACCATGGAAAA
TCTCATGAAAACTATTGTCCCCACTTGAAAAAAAAAATCCTAGGAGATTATGAATCCCCATTTAAAACTC
CCTGGAAAAGAGACTCCTGGTGGTAGAGGGTAAGGGCAGTTTAAGAAATTCTGATCAGAGAATATGAGTA
CTAAGGACACAGTTTGTGCCAGGACCTCTCTAGATATCCAGATACAACTTGAATCTGTGGGCTTGTATTT
GCTTCCTGGGGGAAAGAACTCACCCTCCACAGGCTGAAGTCATTGGGAGGCCTGAGGAGATGCAGGTTGA
AATGTGAAGCCAGCCAGGCAAATCTATTAAGGTATGCCAAGTTGAGCTGTTGATTCTCTGAGAAGTTTAC
AGATGGCTTAGAGTCACAAATTTATTCCAATGTAGAAAATTAGATTTTAAAAAGTCTCTAATTTCCTGAC
TTAAAGTGTTATATTTCAGATGTCTCACCTTGGAGCAGAGATATAACAAAAGGCAGTGAGGCTAATAGTC
TAAGATACATGAATCCTTCCATGTTTTGGTGATGCTGGTGCAATTGATCAAATAGCCCAGTAAAGTTAGA
GGTATATAGATGCTGTAGTTAGTAACTGATTTTCACAATAATTTTGTCCTTTATTCCTCTTGTTGCAAAC
CCTAGACTTAAATCCTGATTTTCTGACTTCAAGTACAGTGTCTTTTACTGTAAGTTAAAAATGCTTGGAG
AGATGGTCATGGTTGTTTGGCCACAGTTGGGAGGTCATTGTATATTTATTACCACTAGTTTATAAACCAA
CAAGGAGCCATTCATGTTAAATAAGTTTTTATTTTAAACTTGGACTAATACCTCTATTTCAAACAAAAAC
CTTGACTTGTTTCTCAAAGAGCTGTTATCTATTAGGAGCTATTGTGTATCAAATTAGCTTTTTTAAAAAT
TTATTTTGGCTGAATGAGAAATTATGCTTGTGATATTTTTACCAGGGTGCATTCTGAAAACTGAAAATTC
TTTTGATGTGCCTAGTGTCTTATTTGATATTTAAATAAAACATGATTTATTTTCTAGATAACAAACAAGT
TAAAAATAATCTATGTTCCTAAAGTTCCCTACCAAGCTTTTAAATGTGTTTCCTGTCAGCTTTTATTATT
TTAAGTTAATATATGCACACTCCTCTAATTTATTTTGCATTTGTTACTCATTTGTTCATTTGCAAGTACT
TACTGAGTATCTACCATGTGGTAGATATTCTTGTAAGCATTGGGATGCAACATTGAACAAAGTGAAGTTC
CTACTCTCATGTAGTTACATTCATGTGAGTGTGTGTGTGTGTTTGGAAGAAGAAAGACAATAAACAAATA
CGTCGATTGGGAGCTAGTGATAAGTGTTACTAAGAAATATAAATTAGTGTCAAAGGGAGGAGTGACAAGG
TGTTGTTTTAGATTGTATGGCCAGTAAAATCCTTTCTGAAAAGGTACCAGTTGAGCAGAGATCCGAAGGA
AGCAAAAGAGTGAGATATGGGAATCTAGGGATAAAGTCAGTTCAAGGAGAACAGCAAGTATGAAGGTAAA
GTCTGAAGGTGGTGGTGCAACTAGTATGTTTAACAATCAGCAAGGAGACCTGAGTGGCTGGAGCAGAGTG
GGAAAGGCAGGAAGCGAGAGGATGACATCAGTGGGAGTGAAGGTCAGGGGCTAAAGTTGTAGGCGAGGTG
CAGTGGGTCATTGTGAGGACACCACATTTACTCTGAATGAGACTCCAGGAGGGTTTTCAGTAGCAGGATA
TCATGACTTGACTCACATATTTAAAAGATCACTCTGGCTGCTTCATGGAGAATAGACTGCATAAGGGGAA
AGAGTGGAAGCAAGGAGACTGGGACCGATTGTCATTATGAAGGCAAGAGAGCATGGTGGCTTGGAGTATG
GTGGAAACAATGAGGATGGTAAAATGTCATCAAATTTTGAGGTATTTTGCAGAAGAGCTGACAGGATTTG
CTGAGCAATTGGTTGTGGTGTATAGGAGGAAGGCAGGGACTAAGGATGATTCCAAGCATTTAGTCTGGTC
AAGAAAGAAAAATGGAGTTGTGTTGACTGAGCTTGGGGCAACTTGAGCAAACCAATTTGGTGGGTAAGAT
CAAGATCTTGGTTTTGAACATGTTATGTTTGAGACACCTATTAGACATCATTGGAGGAGTTGAGGAGTTA
GGTGGCTGTGCAAATCTGGAGTTCAGAAAAGGGCTGGGCTGGAGGTGTTCAACTTTGGGAGCTGTCAGTG

【化２１】

TACAGCTGGTATTTAAAGTCATGACATTGGACTAGGCTGCCAAAGAGCTGAGACCCTCCCTCCAAATCAC
ACTAGTAATGCTGAACTACCTATCATTTGAAAATGGTAGGAAAATGGAAAACATAGGTTTTGGTATCAGA
AAACGTAGATTCAAACCCTATCTCTAAAATTTACTTTTTAGCTATATGATCTTAGTCCAAGTTACTCCAA
TTCTTTCGAATCTCAGTTTCTCTATCTGTAAAATTATAATCACAGCTTAGACATTAATAATGATAAAATG
TATGACAAGTATCTAGCACCAGATCCCATGCTAGTACTTAGTAGGTACTCAATAAAGGATATCTATGACA
GTAATAGCTAAAATTCTAGCAGCAACTGCTGTAAGATTAGCAAAAAGGAAACTCTCATATTCCTTAAGGA
ATTGCACAAAGAACTTTATAGAAATCCCTACTCTGACTCTGCAAACAAAATCTTTATATAGCACCAGAGT
TTAGACCTGCAACTGACCCAAACAATGTGGTCAGTTCTGTCTCATTTTGTAGATGAGTTCACTGAAACCC
AGAGATATTTAGTTTTTTCTAAGGCTACATTTTCTATCAGTGGCAGAGCTAAAACTTCAGACCAGGTTTT
TTGATTCTTGGCTCTTTGCATTTTGCATCCAATAGAAAACAAATGATTTTTAAACCCTCGGATTTAATAT
ACTTGGGGCATTGCCAGTGTTCTTGTTTTATGCATTTCAAAGGTGCTTCTTAGTTGCTCCAACTTACTGA
TTCATTAAATAGTGTCCATACTGAGATATAAAATATCATGGTTTTCCATGAAAAGAAATATACAGGTTTA
TATGAAAGCAGATGACACAACAATTTCTCTTTCTTTTGTTTTCAATGCTCATATGTTATCATTTAGTTAT
CTACTGGCAAATAGGAGTTTGTTCATATTAAAATTAAACAATCCAATATTTAACACTGTATATGTGACAT
TTACTCGATTTTTCTGCTGGCTCAGAAATATGCACTGGTATGCAGAAAAAGACCTATTCTATTCTACTTC
AAATTATCCATTTTTACATTAGAAAACCTCTAACATCAGGCTATCTTCTACTTCTAGTTTATATATAGGT
TAAAAACTCCTCTGCAACTTCTCTGGATATTATACATTATTACAAAGTCTCTGAACAGAGCATAATGTCT
TTTCCTTCCTATAGAATAACAAAGAAATGTCCTATAATTTTATACTCTATAAATGAGTTATTAATGGTAA
GAAACCAATAATTATTATCTTAGTGGATAATGACTGTATACTGTAAGAAAAGTATTATCCACATTTATAT
AAGAAAACTGAGCCTCAAAGAATTAAACAAATTGCTGAAGCCCACATGGCTGGTAAGGGATGTATCTGAC
CATGGTTCATTGCTCTAAATCTCATGGTGCTTCATCCTCGCTCCACGGAGACAGGGGTGGGTGTGCCAGT
GTTATGATGATCCAGGCTCCATGTCAAGGGCTACTTAAACAATTTTCACTAAAAACTTGAAGAAGTGTTT
CTTCATAATATACACAAAGGAAATATTTTACATTTGCCAACTCGCAGGTTAGTATCAATCAACAGGTTTA
CCCACTGTTATGTATACCTGGCATAAAGAAATTAATAGATTAAAAAACATCTTTGTCCCCTGATATTATA
AAAGGTTTATCTGCCTCTATTTTATTTTACATTGAAAAGTTCTTAAAGCAATATTGTTCCAGGATACAGT
GTTCTTTTGAAAAATGTACTCTATGACTTGGATTACACATTTAAAAAATAATATAGGATGTATGCATTTT
GCTACTAGTTTGAGCCTTTTGAAATCTGCTTTGACGTGGGGTTTCTATACTTTTTTGATGCATGGCATCA
CCAATGCAAAATCCATACCTACATTAAATACTTTTGTATTTGAGTTTTTGTTATTTGAGTTTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTGAGACGGGTTCTCGCTCTGTCGCCCTGGCTGGAGTGCAGCAGCGCAATCTCGGCTCAC
TGCAAGCTCCGCCTTCCGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCGGAGTAGCTGGGACTACAGGCG
CCCGCCACCACGCCCGGCTGATTTTTTGTAATTTTAGTAGAGACGGTATTTCACCGTGTTAGCCAGGGTG
GTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCCGCCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCC
ACCGCGCCTGGCCATATTTGAGTATTTTTAAGATCATCTGAAACTATTTCAGTCACTCACCAGAATCCAG
GAATTTGTAAAGTATGTGACTGATGAAATAAATTAACAATGATTTAGAAACTTAGTGAATTTTAAGCCTT
TCTATTTAGAGATACCTATCAAACCACAAGCGTAAAAACTTGACCCTAGTTATCTACTATTTTTCTATTA
AAAGCAAAATTGTTCTTTTTATGTATCAGAAGTTTTAACTTAAGTGTATACTTTTATTAAAATGATAGCC
ATGAAATAAGGAAAATGCCTGTTTTCGACTTATTATCAGTGACTAATTAGAAAATAATTATTTCTCTTGT
TAATGTTGAAATATATATTTTACTTTTTTATATATAACTAAATTATACCACTATAAAGAGTAAGTTTTTA
AGTGTCATAAAACCATTGCCGAGTCCATAATGCAGCATAATTGCATAAGGCTGTTAATTTCCACCTTATA
TTTTTCTTATATTTTTACCCTCAAAAAATGTAGAAACTTGTGTAAACAATATGTATATATATTTTAGACA
GAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAATGGCGTGATCTTGGCTCACTGCTACCTCTGCCTCCTG
GGTTCAAGTGATTCCCCTGCCTTAGCCTCCTGATTAGCTGGGATTACAGGCATCCGTCACGCCTGGCTAA
TTTTTGTATTTTTAGTAGAGACAGAGTTTCACCATTTTACCCGGGCTGGTCTCAAACTCCTAACCTCAAG
TGATCTGCCTGCCTCAGCCTCCTGAAATGCTGAGATTATAGGCGAGAGCCATGGCACCTGGCCAACAATA
TATTTGAAGACAAACTTTATGCTGTATTTTTAAATAATTTATCAGAAATTGTTTTTAAAAACTCCATTTA
GTAACAAATGAATTGCAAAATTAATTTCATTAGTCAACTGACACTGTGAAATAGCAAGGCTATAATGGTG
AATAATATAGACATGATTCCTGTCCTCATGACGCTCAGAGAGTAGTTGAGAAGATCATCATTAAAATTTG
TCATTAGAGGAATAATATAAGGGCTGCTGGGGTATATAACTGGTAATAGGTCAATCTGAGTACTAAAGAA
AAAGAGAGGTGACATTTCCAAGACCCTAAAGTCAGAAACAGCATATAAAACATTCATAACATTTGACAAC
CTAAAATAATTACAGTATTATCCAAATGGGGATAATGCAATGAAGAGAAAAGAAAATGAAACTGGAGAAG
TAGACAGGGATCAGACCTCCTAGCGTCTTGACTCTGTGTTAAGACATTTGATCATCATCCTAAGAGTAAT
AGAAAGCTACCAAAATGATGCATATTACATTTACAATGGTCGTGTTAGCACAGTATGCAGAATGGATTAA
ATGGAGCCAAACATGAATTTGGAAACATCAGTTTAGAGGAGACTGCAATAATCTAGATGGACTATTAGAT
TTGATGCTAGTCTTGACAGACACTTGGACCATGCAGTGATATGGGGATGGAAAAAAGTAACTGAATCCAG
AGATAGCAGGCAGAATTGACAATATTTGATGGTTAATTAGATATGAACGTTTAAGGGGAGACAGAAATCT
AAGATTTCTCATAGGTCTCTGGCTATATTATGCACATTTTATAAGACACAGAGACGTCAAAGGAGTAAGT
AATTAGCAGGAATGGAGGGGTAGATTAAAAGATACTTTTCAAAAGTTCAGTTTTAGAATTCAAAATTTGA
AGTGTTGATAAGATATGTAAGTACAGATGTCCTATGGACAATCAAGTATGTGGAATTCAGAAGAGCGGTC
TCACTTGGAGAGAAGTATCTGAGAATGGTGGGTATATAATGGTTATGTTTGTTGAGCAATGTTTGTTGAT
GGACTACACTAGGATGAGGAGAGTAGAAGAGAGGTAGATGGCTTACATACCTTATGTCTTTCTTTTCAAA
AAGAAAAATGCCACATTTCAAAGAATACAGAGAAATTGGTGCCCTGAGGCATGAAGAAGCCAGGGAATTG
GAACCTCCTGAAAGCAGAGGGAAGATAACTTAATGCTAAGGGGAGGAACCATCCTTGTTGAATGCTGCTT

【化２２】

AGAAAGCATGTCAAATATAATCTCAAATTATCCTTTTGTTTTTAGTGACAAAACGTGAAGATGTTGCCAT
CTTTAGAAAGAAAAGCTGGTAGGCTGAATATATGATAGATATATAAGAAAAGGAAAGATAAGCAGCTCTT
TCAAAAAGTTTGGCCATGATATGGAAAAGGGAGATAAGGCTGTAGTAGTTAAGGAGGGTTGTGAGTCATA
GGAGAGAAATATCCTTTCCCCTATGCCAGGACAAGGGAGACGTAAGCAAGTTTGTGTTGCTGGGAAAAAG
CCAGTAAGGTGGGAGCCATTAAGGATAAGAAAAGAGAGAGATAAGAGATTGCTGAAGTCTTCTGGAATGG
GGAAGGTGTCCAGAATACCGGTGGAGGGATTGGAAACCTCCCCACTGTAACAGGAAGGAGGAAAGAATTG
GTCTCAATGTGGAAAAGTTTGTTGATTTGGGGGTGGGAAGTGGAGGCGGGGCATTGTGATGCTGTCTCTT
CTCTGTAAAGTAGAAAATAAGTTTTCAGCTTGAAATGGAGCCGGAAGAAAGAAGAGGGTTGGAAGCTGGA
GGAAAGTGGAGAATATTTGAAATTTTTCTTTGCAGAGAGTGGGAGATGGAGCCTAGTAGGAAAATACAGG
ACTGTGTTGAGGACCACTGAGGTTTGTGACCATAAATTTAGAATGGTGCCAATCTGCCACGGGGTGTTAT
TTTTCCCCAATAGGGCTCAGCAGACCAACAAGCACAGGGGACCCTCTAGTTTTATATACCAATAGCAAGT
CATTCTTTATTTAATTTAGTTTTTTGTTTGTTATAGCAATAAAGAAAAATTGTGTTTCTTTGAAATGGTA
TTTTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTTCTCTAGATTATAGTGCC
CTCACGTGGCTGATGCACATCATTTACTTATGAGTGTTTTCATATGGATGAAAAAACTGAGAATTAAGCA
TGGGCCTTACAGCACAGCTACTAAAATTAAAAAATAATAATTATTATTATTGTTTTGACTAAAACCAGTA
CTAGATGCAAATGAACTTTCTTTCTAGATCAACACAACATTGTCCAGTTGTAATAGTGTTGATATTTCAT
TATGTGTAAGTAATGTGATCATTTATAGTAAAAACATTAGGAGTGAGAAAAGATATGAAGAGCACGTATT
TCCTCTCTGGAATTTCTATAATTGTGTCCAGATTCACAATGATAAAGAGTGCCACTTTACATAATGGCAA
CTAAATCTTTATTATGCTTTTTATTAAATATGAAAGTCATTACTATTATCTGATACTGAATATTTTCTTA
AATAGTTGTTTTGGTTTTTGTCTTTTGCTGTTTTTTAATGTCAAGGAAAGTGAAGGGCATTGGCTATACC
TGCAAAGACAAAGTGGGATAGGGTGAAACCAACCCAATATTTGTAATAAACTGTGTTCTGTATGATCCAG
GAAGCAATTCATTGAGCATCTATTACGCACTAGGGCCATTAAGTTGAAGGAGACTTACATATTTTAACAA
ATTTGATCTTCATAGCAATCCTGTTACATGATTACTTTTTCTTACTTTTATAACCAAGTCAATTGAGATT
CAGGGAACTTAATAAGTAATTTTGCCTTAGTTACAAACCCCAGAAATGCCAGTGCTAACACCTGCCATCT
TCTCTCATAGTTCAGGATTTTATGAGCAATTACAGTATATTATACCCTCTGTTTAGAAAGGACCTTATTA
TAAGACATTCCACCAGGGTAACTTTTAGAATGATGTTATAATACATTTAATTAATTACTTGAATTGTCTT
GTTGAATTTTTGCCAGGGTTTACATATGTGCTGAACTTGCAGTTTTAATGTTCAGTTGAGTCTGTCGTTA
AGAAAATTTAAGTTGATAAATTATTCACTGATGAACTACTTTCTTTGCATTTAATCTTTTTAATTGCTAA
AGGTACCTAAATAGCCTCAAAATAGTTGATGGCTTGGCCTGAAGACAAGATCTAAATATGAGGTTGCTGA
GTTATAGAAATGGCAAAAAAAAGGGTCAATAATAGAATAATAAGCAACAAAATAATAGTAAGCACTAAAG
TTTTAAACTTCATGGTGGTGAAGGCATGGTAGTGCATAAAAGTAAGATTTTTCCATTGAACTTTGTCTTC
CTTGACGATATTCTACTTTATTCAATATGCTCATTATGTGCACGATTCTTACCAACTGTGTATTTATGAC
CATGAGTAACCCTCCAGACTGGACAAAGAATGTGGAGTAAGTATAAATATTTTTCAATATTGACCTCCCT
TTATGTTTCATATTGTGCTTTTAACACCTTGAGACCTCCTCAATTTCTTTAACAAATCATGCTAGCTACT
GTTAACCAGACCCTGATTCAAATTCATTTCTGTCACTAAATGTCTTCTAGGACAAAGCTTGTAGTGGGCT
CACTTAGTTGTGTAAATTACTGCAGTAGTTTGACTGCTATTATCTGCAGCCCTTTATCTTCTTTGTGAGT
CTTATGTTCTTTTGAAGATCACCAGTGATTTACTAATATCTACTGATAAAAAGTATACCTAGTTTTTATG
TTCCTTTTTTAATGACTACCACAGTTCTGTGTTACTAGTATATGTTTGATGGCTTTTAATGGTGCATATT
TTATGAAATACAAATGCTTCACTCATTTTTGTATTAATACCTATTTGCTCAAATCGGACTGAATGCCAGT
GTATTTCAGATTATGTCTTCATATAGAGCCACATTATTTGGATCCTTTAAATTAATTAATGTGGAAAATG
CAATATACATTTATTTACAGTCAATGAGAATGTCTTTTGGAATTTAATGTTTCTTTTTTGACTTAAGCCC
CACCTAAACTCTATATCGTAGGGGGACCAACCTGGAAGTGTCTAATTTTTGTTTGCTGTTTATGTCATCT
TTAAGATATGTACTTGTAAATTAACCACTAGATTTTTAATGTGAGCTTGGCTATTTTCTCTCAGGTATAC
CTTTACAGGAATTTATACTTTTGAATCACTTATTAAAATACTTGCAAGGGGCTTTTGTTTAGAAGATTTC
ACATTTTTACGGGATCCATGGAATTGGTTGGATTTCACAGTCATTACTTTTGCGTAAGTATCTTAATACA
TTTTCTATCCTGGAAGAGTAAATCACTGGTGGGAGCCTATACTATATTTTCCTTGGTGGCTTGCCTTGAC
AGACCAAGCATTTTTCTTAGTAATCATAGTTTTCTTCCAATCAAATTATCCAGTTTGGAGAAATTAGGAA
CTATCATAGTAAATTACATGGCTTTGGTTTCAATTAGCACTGTAAAGTAATAAAGTTTCCCAAATAACAG
AGATTATGATTGATGACAATGCCATTTTCCTCTTAATTGGGAAAGCTGATGGCGACACTCATGAAATTAA
AAAGGTCTTGATGAAAGACCAAGGAAGACGTAGATTTCCCTAAATTCTGAATAACTCTGATTTAATTCTA
CAGGTATGTAACAGAATTTGTAAACCTAGGCAATGTTTCAGCTCTTCGAACTTTCAGAGTCTTGAGAGCT
TTGAAAACTATTTCTGTAATTCCAGGTAAGAAGAAAATGGTATAAGGTGGTAGGCCCCTTATATCTCCAA
CTGTTTCTTGTGTTCTGTCATTGTGTTTGTGTGTGAACCCCCTATTACAGATATGTGACAGAGTTTGTGG
ACCTGGGCAATGTCTCAGCGTTGAGAACATTCAGAGTTCTCCGAGCATTGAAAACAATTTCAGTCATTCC
AGGTGAGAGCTAGGTTAAACACCGAGGCTGACTTTAGCTACAGTGGTGCTACAATCACAGCTTTTGTGCA
GAAGCCTTGTTGCTAGTTGCATATTGCAAATAAATATGTAAAAAAGCAAGAATTGGTACATCATTTTTTG
GATGGATTTGATTCTTTGCTTTTTACTCGTTGCTTTCTTTAAAACTATTCTAAATCAGCCTTTGAGTTTA
ACAAGTGTTGCATGAGGCATTTGCAGTAACAGGCTACATGGTTTGCATCCTATAACATCAAGCTTTCCGC
ATAGAAGCTAGACTAAGAGACATTCAGACTGATGCAAATTTGACAGTTTAGGCCTAAAACTGGCAATCTT
TTAAGCTGCAGATAAATGAAAGAGCAAGGGATAGCATGAGTGCTGCATGGGGCTCAGATTTCAGATGTCT
TCCTTTTTTTAACCCATACTCAAGCTTGCAGAATTCACAAATATATAACCTCATAATTCATCGACTTCAA
GATTTCTTACTACTCTATTCACATAGACTTTTCTAAAACCAATAAGGGGTTAGGGAGTAAGACATCTGCA

【化２３】

AATAAAAGCAAAATATTTACACAAGGTTGATGTTTAAGCATGAATAACAAAATCATTCTTTTGCTCTAAA
GAGTGTTTGGAAATACACATTTGGTTCATTTCCATTCACAGTTTTCTAATGAACATACAAGTTCTGCTTT
CATTCATTTTCACCAGCTAGCAGGCTTTTCATGAAAATGTTATTCAATCACAAACATTAAACTAATATTG
TTGGCATTCTGCATGACATTTTTATTTTCCAGGACAAGCTCATGATATTTTTGCCGGTAAAATAGCTGTT
GAGTAGTATATTTAAATTCCCCCTTCTGATTTTGTTTGTAGGCCTGAAGACCATTGTGGGGGCCCTGATC
CAGTCAGTGAAGAAGCTTTCTGATGTCATGATCTTGACTGTGTTCTGTCTAAGCGTGTTTGCGCTAATAG
GATTGCAGTTGTTCATGGGCAACCTACGAAATAAATGTTTGCAATGGCCTCCAGATAATTCTTCCTTTGA
AATAAATATCACTTCCTTCTTTAACAATTCATTGGATGGGAATGGTACTACTTTCAATAGGACAGTGAGC
ATATTTAACTGGGATGAATATATTGAGGATAAAAGTAAGATATACTCTATAAACCATTAAGTTGTTTAGT
TCTCTAAATATTAAATATTATATATAATGGAAATTATCTCAATTTAGATGTGAATCAAGTGACTTAGACT
AATTTAAGATGATTTAATACATATAAAAGAGATATCAAATGATACCTTATTCTATTTTTCTTATCTGTCC
ATTGATATAGTAAAAGTTCTCATTTGAAAATGTGTTGTCTTATACTCATGTTGAAAGTAATTTCATATTA
TGCCATATTAAAAAATGTTTATTTGGTAGACATTAATCAGGTTTTTCAGTCATTTTAATAAATAAGTCAG
TAGTTTGAACTATTCAGTGTATTCCACTGAAATGTGTTAAGAAGACTGAGGGGAAATAATTTGGCCCTAT
TTGGTTGATGCAACATATGTATTGAGTACATATGCTATATCTGAAAATAGAGAAACCATTTATCAAGATG
AAATAAGAATTTGTGTGCTCCTCAGAAGGTTAAGTAACCCTGATTTAGCCATTCACTTATTCATATTCTA
ATTAGTCCCTTTAGTGTCATCATTGTATTGTAGTTACCAGTTTAGTTTGATTATATTTAAGGTATGAACA
TCAGAATAAGCTTATGCCATATACTTCAGCATGATTTCTTAACATTGAGCCCAGCCCCTCTGTCATTTTT
CATATGTGTGTGCATGTTTGTATGTGAATATAAAAATACGTATGTTTGCATGTGTGTGCATGTTTTCTGA
GATCATCTTTGCAACTTACTGAAGTTATATGTCATGCCTTAAAAATAAAAACTAGATAGCTCTCCATAGC
TTAAAAATAAAAACTAGATATACTCAGACAACATATCTCTCCAAAGAAACAAGTTTATTTTCTTCATTTG
AAAGGCAGAAATCAAGCAAAAATTTCAAACAAAACACTTATTTACAGTATCATAAGAGGGAATAAATACC
TAATCCCACTTCTCACAGGAAATTAAGTTAAAATTGGCGGGAAAAAATGTCTGAATCTATTTTGAGCCTG
GGGAGAAAAGTATATGTAAGGTAAAATTTATTTGCATGAAAACACCTAGAAACAACAAGGCTTTCTTCTT
TCTTACTTTTTGTGCCCAGCAATAGACTGGCAGCTCTTTCTTAATGTATCCCATGCAATTTGAGCTTATA
TTTGCAATGAATGCTGATATAAGAATGTTATCATAGTAATTCCTTCTGAACATTTTTCTTTTTAACATAG
ATTTGCTAACCATTTGTATAATCAAAAATGTTATATATTGATATTTGTTCAATATTGTGAAAAATCTCTT
TAGCCATATATATTTATTAGTTTATCCATCTCATTATGATTGAAAACATTTGTGAGCTTTGCCACCTAAA
CAGGGTGGCTGAAGTGTTTTACAGGATTTTAATGATTCTTTCTATTCCTTTCTCTTTAAATAGGTCACTT
TTATTTTTTAGAGGGGCAAAATGATGCTCTGCTTTGTGGCAACAGCTCAGATGCAGGGTAAGTGATGCTT
CCTACTGAGTTTCAGTCCACACTGCTCCATCAGTGTCAATAACCTGCCACCTCCCACTCATCCAGTCCCA
CTCACTCCTCACTCAAAACCCTCCATAAATTCTACTTCACGGTGACTCTCAGAATAGCCAGGATAAGTGT
AGATTCTCACCTCTTTCACACAGTCATTTACTGCAATTATTTTTCTATGCTAGGTCACATCTAATCTTCC
AAATTAGTTCAATGTAAAATAGAGAATAAAGCAGTATAATATGCATCTGAAGCTTAATAGAATTCTTAAG
CACATACTTTTTATAAGTGTCATATTTTATATATACTAATGTGTTCTCCATAGCTTAAAATGTAAGATCT
CTGAAAATAATGTTAATATCTGAGACATGGGGAGTATTTAGCATATTTTAGCAAAGTGGTTACAAACATA
AACTGGAGAGTCTGCATAGAGTCAGACTTTGACTCCATCATATAATCTCATTTCTTCTTGCCTTCGTTTC
CTTATATGACAAATGGGTATAATAATAGGGTTTTTGTGATGATGAAGTGGATTAATAAATGTATAGCTAT
TTAGATCGCTCAATAAGTGCTTGTAATTGTTATTATTGGGATCATGCAAATGTTTGCTATTAAGAAACAT
GGAGCTAAATCCTAGGAAAATTTAAAAACACAGTTAATTTTCTTTATTTAGCAAGATTTTAGAGCCACAC
ACAAAAGTCTAATGCACTTTCTTTGGACGATGATACTGTGGACATTAGTAGCTAATACCTGTAGCAAAAT
TCCCAGTGATAATAGGCTTTCCATTTGGCTCCTACGATCAGTGCTATGCTGCCTTTATCTTCAGATTCCA
ATGATAAGTAAATCAATTGATTTTCATTCCTTGTTTGTACTGTACTAAATGCGTTACATACAGTATCTTC
TTCAATGTTTGCAAATTTGTGAGACAGGTTCTCTTATTAGCCCATTCTCACATGCGAGGTGCCTGAAGAT
TAGCAAGTTAAGTAACTTGCCCAAGATCGTTCAGCTCAGAAGTGTCAGGCAAGACATTGAAGCCAGGTCT
GCTTGATCTTCAAGGTCCTCCTATGACATTTTTACCACACAGTGTCATTCACTCCTTGCAGCATGCCCCA
CCTATCCTTTTCTCACTTCTTTACCCTGTTCCCACACTTACACACATTTCTGCCTCAAGACATCCTCAGT
GAAAATCAACTTTTTCCTTACAGACTTTTTTAACTGCCCTTAAGTCCCAGAAGATATTAATCATGATATG
ATTGCTTTTATATGGAGACATAATAAATATAATAATGACAATTATGAATCACAGAGGAATCCACAAAGTA
GACCTTATAGATTCTGTTATTATATAAATCAGTCCACTTAGTGCTGAGTTAAGTACTGGGTAAGGTGAGA
GAAATCGGCTTTTTTCTAGTGCCTGTATAAAACAGACATTGGCATATATTAAAACAGGAAAACCAATTAG
CAGACTTGCCGTTATTGACTTCCTTTCTTTCCTCTAACCTAATTATAGCCAGTGTCCTGAAGGATACATC
TGTGTGAAGGCTGGTAGAAACCCCAACTATGGCTACACGAGCTTTGACACCTTTAGTTGGGCCTTTTTGT
CCTTATTTCGTCTCATGACTCAAGACTTCTGGGAAAACCTTTATCAACTGGTGAGAACAGATAAAATCAT
TTTTCTGAGAATCATAAAACACCGAACTCAAGAGAATTGCTGTAGAATATTTTATTACTTAGAGTGTAAG
TTTGTAACATCCTATATAAAATTTATTAAAATCTCTCTTCCATTTTGCAGACACTACGTGCTGCTGGGAA
AACGTACATGATATTTTTTGTGCTGGTCATTTTCTTGGGCTCATTCTATCTAATAAATTTGATCTTGGCT
GTGGTGGCCATGGCCTATGAGGAACAGAATCAGGCCACATTGGAAGAGGCTGAACAGAAGGAAGCTGAAT
TTCAGCAGATGCTCGAACAGTTGAAAAAGCAACAAGAAGAAGCTCAGGTATAGTGAACAAGCATACGGTC
CTTTGTTTTTCTTTATCTAAATTCTTTAACCTAAATGTTGAGGTCAGTGGCAAGGTAGTTGACATTAGAA
ATAGGTCATATGTGTTTGGTAAGTGCTAGGAGCCTGTTTGGTTATTAAGAAGTTATTACTTTATTGCAAT
GATCTCTGTCAATAGTGTCAATAGTAATGGCATCAAAAAATGGATAATTATAATTGCTTTACTGACATTT

【化２４】

TTTTCTCCCTTGTGACTCCTTGAGGAAATTAATGATTAACAAAGGCCTCATGTACTCAAACTTGCAGAGT
AGATAAACCTACATGTCCTCAGTTGAAGTATTTTCTTAGGGGAAGAGGAATTCAGTTACACTTGCTTCTT
CATTGCAGTATCACCAGAGGTGGTAAGGGTCAGAAAACCAGAATCAAACTAAGAAAATTATTTCATTGAG
TCTGGAAAGGCAAAGGCTTATTCAATATTTGTTCTCTTTTATATAAAGTGTACAAATGCAAGTTTGTGGG
TTACATCAGTAAATCACTAGTGTGTAAACATATTAAAACATTAGCACTCTCTGCCTCCTACTCTACAAAT
CCTTTAATTTGGACTTGACAAGCCTTCAAAATAAGGCAAGAATTTCTCTAATTATATTTGCTTGACTTAA
TGGCATTAACTAATCCAATTGCCTATTTTTGTCTTTTCATGTATGGTGAATACAATTCCCTTTTATTACC
GAGTATTCCTAAATATGTAATAAAGGTCAAAGTATATTGCTGTAATAGCAACAAAACTACTGTTATACTT
TACAAGTTCATGCAGATGCCATGATCTAGGATTCTCAAATAAACACTCTGTATTATGTCTTTGCTGTGCA
TTTCTTAGTGAAATACCCAATTTAAATCACGGAGAAAAATGTCATTAAAATAAAATACTTGACTGAATTA
CATTTAATAATTCAGACTAGCACTAAATTTCTTTATTGTGTGAAAATGGAATCAAAGGCAAATGTCTACC
AGGTTTAAATAGGAAGTCTTTAATTCCCATATTATTTCCTTCTTAAAATATTGTTTGAATTATAGAACAT
GTTATTATGATCTTTAAGTGTCTTGCTCATATTATTAGATAATTAGATATCATAGTGTGAGGACAGAGCT
TGAAGGTTCTCATAAAAGTCGTATGTATCATCTTCCATATGAATGCCCATTTTACTCTTTGATTGGTCTA
ATAACAATGTACTGTTTTCTAAAACACAGAATAAAATGGAGAATTGTTTTTCAAGATTATCTTCATGATA
TTGAAGCTCAATTAAGCAGTAACATGATAATTACTTTTTAAGTTTATATGCAACTTCCACATACTTTGCG
CCCTTCTAGGCGGCAGCTGCAGCCGCATCTGCTGAATCAAGAGACTTCAGTGGTGCTGGTGGGATAGGAG
TTTTTTCAGAGAGTTCTTCAGTAGCATCTAAGTTGAGCTCCAAAAGTGAAAAAGAGCTGAAAAACAGAAG
AAAGAAAAAGAAACAGAAAGAACAGTCTGGAGAAGAAGAGAAAAATGACAGAGTCCGAAAATCGGAATCT
GAAGACAGCATAAGAAGAAAAGGTTTCCGTTTTTCCTTGGAAGGAAGTAGGCTGACATATGAAAAGAGAT
TTTCTTCTCCACACCAGGTAAAAATATTAAATTACATGAATTGTGTTCTCATAAATTTTTTTAAAAAAATA
TGCCAGAATTTAATGGAGAGAAAACCGCCTTCCACCTGGATGGCACAATGCTTTCAGAGTAGTGATGATT
ATCAAGTGTTTTGGCTATCACTTCAGAGAATTTGTGAGTTTTGCAACTTTTTGGAATCCCAGGAAGGAAA
TTTTAGATCCCTCTGGGTTTGGAAAAATTTGCGGTTTTGAGGTTTTCTTAAAGACTGAAAAATCTTGGAG
AAATTTTCCACATCAGGAATTATCAGCAGATGGTTCCCATCTCTTCTTAACTATTGTGCGTGGATCTAGT
GAACTTTGGGTTTTCTGAGTGACAAATTCCCAGAAGTGGACCAGAGACTCTTTTAGGCCACCTGCGGGGT
TGTTCCCATAAGGTGCAAACATCACTTGCCAAGTGCATTCTTCATGCCTTTGTTTCAAAGGGGACTGAAA
CAAAATATCTCTAAAAGTAGCCAAAACTCTCAGATAGGCAGGTACTGAGGGAGATTTATGACACGAAATA
AAAAGTGGTGTTTAGTTGTACTTGATTATCTGTGTTTCATGTTAAACATGGGACTTGCATTTGAAGAATA
CTGTGATTTATAAACTGCAACAAATATTCACTGGATGCCTCTGCCTTTTGTACTCATGCAAGTTGTTGAA
ATTTTAAAATTTAGAATCTTAATTGTCTTTGAAATTACCAAGAGAATTCACAGGAATACACAGTACCTCA
GAAGACATTTTCACCAGGAGTGAAACCTTAATACCTATACAGTAACAATAACAATTACAACAACAACATT
GATAATGGCTAATATTTATACACTGTGTTGTTATTTGCAATATTAATGCATTAAGCCTTTCACTGCAACC
CTAGGTAAGTTCTAATTTAGTTAATATCCCCAATTTTTATATGTGAAGAGAAGCAGGGGGCTGCATTCTT
TGTTGAGTACCTATTTTATGCTTGGCATTCTTTCTACATTCTCATAATTAATGCTAACAGTTCTGTAGAA
TAGTATTATTTTCATTACTATAATGAAAAAGCTATTTTGGATCAGTAAAGTTAAATAGTTGCACAATGTC
ATATAGCAATAGAAAAAGTTATTATGATCTTTGAGTGTCTTGTTCATATTAGGGTTGTTGGTATTCAAAT
TTTGCCTGGTACTGAAAACCTTAAAGTTTCCACTTTATCAAGTTGCCTATGAAGAATGCCTTTAAAAACT
GATAAGGAAATTTACAATATAACTTTATTTAAAATACACAATGGCATTATACTTTCTCTTTTACCTTTTT
ATAATATAGACAAGCTCACATAACCTCACATGTGATATATATAAATTTTTTTAGGTCAGCCTTATTCATT
TCAAATCCAAATAACATCATAAGATTGCATACTTGGGGATTAATTCAAATTTAACATAGGATCTTTAAAT
ATCAAAATTTACTTGGTCTCTTTCATTTTGTTGTCACAATCATGATTCCATTAGTAGAAACATTAATCAA
TAAATAGGAATCCTTTAAAAGGCAAACCCCCTGTTTACAGTATTAGTCATTCTGAAAAGGAAGGAAGAAA
AAGAAAGGGAGGGAGGGAGGGGGGAGAGAGAGAGAGAGGAAAAAAGGGAGCAAAGGAGGGAGGAAGATAG
AGTATTTTTGCCTACATTTTTACCTAAGTTTGTCTGAATTTTTGCCTGAAGTTGTCTAAGTTTTGGCCAA
AATTTGCCTAAATTTTGGCCTAGATTTGAAACTTCATATCAACTTCATATCAAACACTTACCACAGAGAT
TCTCTTCAATTTGCCTTATTTCTAATTGAATAAAACTAATTCTAGGCAAAATAGTGAAGCCTGATAAGGC
TAGGCTCTGTCCTTCCTTTTTCTGTACATTTTGTTCATAGATATGATATTCTCCCAGCAGCCTCTTCTTC
ATACCTCTACATACCTCCATTTCCCAGCTAGTTGGGTATTATAAGCAATCACTGACTTAGAAGACATGGC
ATGGCTGGCTCATATTGATACTTGTTTCTTAAGCAGTCTCTATATAAAAATAGAGTTAAAGACTTTATTT
TGCTTGATAAAGAAATAGTCAAACAAATGTCTAAGAGGATGGAGAGGGAGACAGAAAAAGACAGAGGGAA
AGGGAAAGAAAGAGAAAGAGAGAGGGGGGAAAGGAGAAAAGGAAGAAGAGAGGAGAGACAGAAAACCCTG
AAATCACACCAACCCCACTTGGCAAGCCCTGAAAGTAATACTGAAAATGTCAAACCAGATAGAAGTACTT
AATCTTGGTATAGCAATGGAGGGCCCATCGTGTCTGTTAGATTTTTAAGAGTTTGAGACCCCAAAATATT
AGGAATTATTGTTTTGTGATGACATGATTGTGTTGGTAACCATCTCTGTGTTTGTATTGAAAAACTATAC
AATGCAAGCCTTTACTGCAAGATTATAATTTCTTTAGTAGAGTAAGTGGAAATATGAATTGTTTCTCAGA
CTCTGATTTGACTTGTTAGTGTGGTAAAGAGGGGAGAAGAAAGTCAAGAATGTAATCTCTAAACAAGTTT
CAAGATAATCTGGATTTTTTTGAAACCTTTATAAGGTACAATTGACCTTAAATCATTACTTTATTATTTA
TTTGTGATAAGCTAGGAGTTTAGGAGTTTTGCTTTTTAAAGATTGGTTTGGTATGGGGAATATTTCTTAC
TGGCCATCTTTTTTTGTGTGTTACAGCATTTGATTACTATGCATTTATGTAATGAATGTCAGCAAAAGAAG
TTGATGCTAACGGATGGGGCACAATCATTTCTCATATAGCTGTCACATGTAAACTACGTTTTTGTATAGC
TTAATTCATCCATGATCCTTGAGAAACATGCAAACTTATAACTTATTTTCTTCCAACCCTTCTATGGCTC

【化２５】

CAGCTGAATGGGGTACTGGCAGTTAAAATATAAACTCTTACTAAAAGCGATAGAAACATTCTTCATTGCA
AAGCATGTATTGTTTGCCTTTCTTTTTTAGCTAATGAGGAGCAGTATGTCACACATCCTGCAAATCCCGT
AACTGTTATTTCCTCATAGCTAATTCGAAGTCCCTTGTTAGAGGAGAGAAAGGAGACACGAAAAAGGATG
GATAGTCTAAGAAAGGCTTTAAAAAATAACTACTTGTATGGAAAATGATAAAAGAAAAGAATGAATGTTA
CTAATGTAGTTAATAGGATTAAAAAGCATGGGAACAACAAGAGGAGAGATGACTTCTGTTGTGGGAGCAG
TAAGTCTTCTTAGAAGTAGTTCTAGGCCGGGTGTGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCATTTTGGGAGG
CCGAGACGGGCAGATCATGAGATCAGGAGATGAGACCATCCTGGCTAACACGGTGAAACCCCATCTCTAC
TAAAAAATACAAAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGCAGGTGCCTGTAGTCCCAGCTGCTCGGGAGGCTGAGG
CAGGAGAATGGTGTGAACCTGGGAGGTGGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATCACGCCACTGCACTCCAGCCT
GGGTGACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAAAATAAATAAATAAAAAAAAAGAAGTGGTTCTTACTGTAAAT
AATGAATAGAATCACATAAGATAGTGTTTAACATTTACAGACATTTAATAGAAACTAACAGATATTATTG
AGAAAAAGTAATTCTTTAGCTGGAAAGAAAATAAAAAGCATACTTATTGGTCAGTGTATTACTCTGTTTT
CATGCTGCTGATAAAGTTATACCCAAGACTGGGCAATTTGGCAAAGGAAGAGGTTTAATTGGACTTACAG
TTCCATGTGGCTGGCAAAGCCTCACAATCATGGCAGAAAGCAAAGAGGAGCAAGCCACACCTTACATGGA
TGGTGGCAAGCAAAGAGAGAGTGAAAGCCAAGCAAAAGAAGTTTCTCCCCATATAACCACCAGATCTCAT
GAGACCCATTCAGTACCATGAGAACAGTATGGGGAAAACCCCTACCATGATTTAACTATCTCTGACCAGG
TCCCTCCCACAACAGTGGGAATTATGGGAAATATAACTCAAGATGAGATCTGGGTGGGGACACAGAGAAA
TCATGTCATTCCACCCCCGGCCCCTCCCAAATCTCATGTCCTCACATTTCAAAATGAATCATGCCTTCCC
AACAGTCCCCCAAAGTCTTAACTCATTTCAGCATTAATTCAAAAGTCCACAGTCCAAACAAAGCCTCATC
GGAGACAAGGCAAGTCCTTTCCATCTATGAGCCTGAAAAATCAAAAGCAAGTTAGTTACTTCCTAGATAC
AATAGGGATACAGACATTAGCTAAATACAGCCATTCCAAATGGGAGAAATTGGCCAAAACAAAGGGGCTA
CATGCCCCATGCAAGTTCAAAATCCAGCAGGGCAGTCAAATCTTAAAGCTCAAAAATGATCTCCTTTGAC
TCCATGTCTCACATCCAGGTTACGCTGATGCAAGAGGTGGGTTCCCTTGGTCTTCAGCAGCTCCACCCCT
GTCACTTTGCAGGGTACAGCTTCCCTCCTGACTACTTCCATGGGCTGGCATTGAATGTCTGTGGCTTTTC
CAGGTACACGGTTCAAGATGTTGGTGGATCTATTATTCTTGGGTCTGGAGGACAGTGGCTCTCTTCTCAC
AGCTCCAGCAGGCAGTGCCCCAGTAGGGACCCTGTGTTGGGGCTCTGACCCCACATTTCCCTTCCTCACT
GCCTTGGCAGAGGTTCTCCATGAGAGCCCTGCCCCTGCAGCAAACTTCTGCCTGTACATCCAGGTGTTTC
TATACATCCTCTGAAATCTAGGCAGATGTTCCCAAATCCCAGTTATTGACTTCTGTGCACTGACAGGCTC
AACACCATGTGGAAGCTGCCAAGGCTTGAGGCTTGCACCCTCTGAAGCCATGGGCCTAGCTCTACATTTG
CCCCTTTCAGCCATGGCTGGAGCCGCAGAGATACAGGGCACCAAGTTCCTAGGCTGCACACAGCGTGGGA
CTCTGGACCCGGCACATGAAACCACTTTTTCCTCCTAGGCCTCCGAGCCTGTGACGGGAGGGGCTGCTGC
AAAGATCTCTGACATGCCCTGGAGACATTTTCTCCATTGTCTTGGGGATTAACATTCAGCTCCTCATTAC
TTATGCAAATTTCTACAGCCTGCTTGAATTTCTCTTCAGGAAATGGGATTTTCTTTTCTGTCACATTGTC
AGGCTGCAAATTTTCCAAACTTTTATGTTCTGCTTCCCTTATGAAACTGAATACCTTTAGCAGTACCTAA
GTCACCACTTGAATGCTTTGCTGCTTAGAAATTTCTTCTGCCAGATACTCTAAATCATCTCTCCCAAGTT
CAAAGTTCCACAAATCTCTAGGACAGGGCCAAAATGCCACCAGTCTCTTTGCTAAAATATAACAAGAGTC
ACCTTTGCTCCATTTCCCAACAAGTTCCTCATCTCCATGAGAGACCACTTTAGCCTGGACCTTATTGTCC
ATATTGCCATCAGGCTTTTGGTCAAAGCCATTCAATAAGTCTCTAGAAAGTTCCAAACTTTCTCACATTT
TCCTGTGTTCTTCCGAGCCCTCCAAACTGTTCCATCCTCTGCCTGTTATCCAGTTCCAAAGCTGCTTCCA
CATTTTTGGGTATCTTTTCAGCAGCGTCCCACTCCTGGTATCAATTTACTGTATTAATCTGTTTTCATGC
TGCTGATAAAGACATACCTGAGACTGGGCAATTTACCAAAGAAAGACATTTAATTGGACTTACAGTTCCA
TGTGGCTGGGGAAGCCTCACAATCATGGCAGAAGGCAAAGAGGAGCAAGTCACATCTTACATGGATGGTG
TCAGGCAAAGAGAGAGTGAGAGCCAAGTGAAAGGGATTTCTCCCCATAAAATCATTAGATCTCATGAGAC
TTATTCACTACCATGAGAACAGTATGGAGAAAACTGCCACTATGATTCAACTATTTCCCACCATGTCCCT
CCCCCAACAATGGAAATTATGGGAGATACAACTCAAGATGAGATCTGGGTGGGGACACAGCCAAACCATA
TTAGTCAGGCATATAAAAACCTAGATATTAGTAGGTATAAAATAATGGTTTTAGTTAGTTTTGAACCTTT
GGAGAGGAAAAGATCAAACCAATAATACTTAAATGATGAAGTTAGTATTCTTTCCAATAATAATTACATA
AATCCAATGCAAGCTGGCTGAAGTAAAAAAGAGAATGTATTAGATGATATAAATTATGTCTGTGAGTAGC
TTTAGGCATGGATGGATCCAGAAGCTCAAGACATGTTACCATGACCATGTCTTTCTCCATATCTGAATCT
AGGTTCCTCCCACATGGTGGCAAGATGTCACTGCAGCTCCAAACTTAAAGCCAATATTTTTAGCAGCCTC
AAGTGAAAAAGCACCATTTCCTCAACAGTTGTAAAAGACAGGGATATCTTTCAATTGACCAAGCAGGATT
TCATGACCATCTTTAAATTACGTATCGAATACACTGATTGGCTAGGCCTAGGACAGTGCCTGGAACACTG
GGAGACCCGAGCCTCAAGTCCTGCTGCATCCAGGAGTTGAAATTAGTGTCTCCCAGATAACCTGGTCTGA
GAGTTGAGGATTATTTCTCAAGGCTGAACAGGGTACTGATTTAAAAAAACAAAAAATTAAATGGTTGTGA
TCAGCCTCTTAGTGAAAATTAAGTTTTTGTAAATATTGCCCTCAGATTTCTTGAGACAGAGACAAAGGGG
TGAAAATTGGGGAATAAATCATACAGTTATTTCAGCTTGATTTAATTTATTCATGAAGACCATCATAAAA
TATGCAAAGGGAAGTGGAGAAGCTGCCCCGTGTACTATAATTAAACATCCCTACTAGCAAGATTAATTAT
ATTTCCTCCATGGTAAGATTTGCATCAGGGTGTGGTCACTAGCGAGCTCTTACTGGCTACATTTTTGACC
TCAGAGGATCTAAAGGTAGATTTGTGTTTAATTGTTTTCCATTGGGTTGTTAACTGAAATTAACTTCTAA
AGAAGGGTCTATCAACAGTATCAGTTCTAGATGCCCGTAACAGGACAAAACATTATGGGGACACTTCTGA
CTATGTTGAGGTGTGGGTAAAGTAGGAGAAAAGAGAGCAGAAGATGGAAAATGGAGGAAGGAGAAAAGC
GAGAGTGAAATAGAAAAGGTGAACCTTGTAGAAAGTGCCAAAATGCCACCAGCAGTCATCAGAGGGGTGC

【化２６】

TTTCTTCCACATGTCCAATGACTTATCCTTGAGTAAGTCAATGACTATGACACAATGAATCAAATTCTGT
TTTTCAGAATGCCAGCTCTTAACTCTCTTCATCTCATTTTTGTTTCTTCTCTTGTTATTCATAGTCCTTA
CTGAGCATCCGTGGCTCCCTTTTCTCTCCAAGACGCAACAGTAGGGCGAGCCTTTTCAGCTTCAGAGGTC
GAGCAAAGGACATTGGCTCTGAGAATGACTTTGCTGATGATGAGCACAGCACCTTTGAGGACAATGACAG
CCGAAGAGACTCTCTGTTCGTGCCGCACAGACATGGAGAACGGCGCCACAGCAATGTCAGCCAGGCCAGC
CGTGCCTCCAGGGTGCTCCCCATCCTGCCCATGAATGGGAAGATGCATAGCGCTGTGGACTGCAATGGTG
TGGTCTCCCTGGTCGGGGGCCCTTCTACCCTCACATCTGCTGGGCAGCTCCTACCAGAGGTGAGGCCAAT
TAAAATTGCAGCTGATGTGAAGAGAGTTGTGACTGGTGCAGGCAGGAGTGTTTTTCCATTTCCACATCTA
AGAATTTGTTGAGTTTGTTGCCCAAAGGCTGGGAGTTTGTTCAATCAAGCTGTTAACTGTCTTGTGAAAC
TGTTCTATTCAGACTTTTCTACAAAGTAATTAAAAACCTAGGTTGGCTGTCAGAGAATATAATTAGAAGT
AATCTTTCATCATTATTACTATGGTATGAAACTCGCCAAAAAGCAAAGCAACAATTTATCAAGCATAATG
TTTGATTAATATAGTTAAATTAAATCCAAGGAAATTAATGCTCACTAATTAAATAAATACTTAAGGATTT
TGTGATTGTTGTTCATTTAAAAGGAGATTTGAATACTTCCACTTGCAGTAGATACTATTACTAAATAGAT
TTAAATCCCATAGTACAACATTGCCTCTCTTTGCAGGTCAGAGTGTTGTAACCTTTTTAGCATCCACTCT
AATGATCTCAACCATTGTAAATTTATACATGAAGAGCCATTCAAAAAGTACCTGGTTTGGAATCATGGGC
TGTCATTTTTAGAGCAGATTCCAATTTTTATATTACTGTCATAAACTCTTATTGTAAACAAAGTGGCCCA
AAACCAATCACATGGAAAAGGATTTCAGCTACATACTAGACACTTACAGGGCTATATTATTGAAATTTAC
TTCATAAACCATAAGAAGCTTTTAATGTTGGTATTAAATAAAATTCCATTAGCTATCAAGACATATTTTG
GCAATGTCACTTGATTGTATTTTATAGCATTCAAAATGTCTTCTTATGATTTTTTTTTCACATAGCTCCA
TTTATTATCATTGAACAAGCTCTTTGAGCCACATTAAAATGATACGGAGTTCGTTTTCAGTTACCTAATG
GAGGAGCTTCTTATCTTGGATTATAAAATAGCCATTATCTTCTTCACATTTTTTGCATGGCCTCTCCCCA
CCTCCTTCTACCAGAGAAGTGTCCAGGTATCCTGCAGTCAGGTTGAACCATGAGAAAAGTAGAACTTTAT
AGTGGAGGAACCAGGAAGAATGAAGAGAGGACATCAGCTCTTCTTAAAAAATGATCATAGATAACCATGT
ACCAGACACTGTCCAGAACACTGTACATGTGTTAAGAATCATTTAAGCATCATAACAACCCTTTTTGATA
GTTAGTAACATTATCCCAATTTTACAGAGGAGGAAACTGAGGCTTGTGCGTGGTGGAGCTAAGATTTGAC
CCCAGGTATGCTGGTTACTGAACCTACATTCTATCAACAGTGAAATATTGCCTCCCACTGAGTTATTTTT
AATTTCTTTAAATCAAAAAGAAGAGATGGTTAAGGAAATAAACACATAAACACTTTCATTTTAACCAATG
TTTCTCAAAATATACTTCACTTTCATACTACTTACATCAGAATCTCATGGGAGGCTTCTTAAAACTAGAG
ATTCCTGTGCCTACCCAGACCTTTTCAGACCAAACCACTGAGGAGAACAAGGTCTGGGAATCTTCTTCCT
TAACAAGCATCCCACATAATTCTTATACATAATAAAGTATGTTTATCACTGATCTTGATAAATGTTAATT
GGGTAAACAAAAGCAAATCTACAATTACCATGCAGGAATACAGACAGACTGTCAGTCTGTCAGAAATTAT
TTAGCATTTATCAATAATTATCATAAATCTCCTGTCCTATCAGAGATGATGGGACAAATCGCTGAAGGCA
AAGTTGGGGCCAGCTTGAAGCAAAGCTTTGTGTGGTCCCTTTATTTCCTGCTTCCTCAACTTCATTCTTT
AATCTTACAATCTTAAGTGCTTTGAGGCAGGGCACTGTACTATTGCAAAGTTGAGCTGAAGGTGCAAACA
AATGAAGTAGGCTTTTGGAGAATGCAGAGGTGAAATGACAATAGAAAATAAATAGCTATGGGCAAATGAC
ACCCTTGAAAGCACATCATTTCCTGTACTTTACACATAAATTCAATCGAGTAATGTCATTAGCAGTTTTG
GAATCTATTTGAAAATTAGACAAATCTAGGTTTGTACATGTGCTTCTGTGTAGAACAGAAGGGACTAGAT
GATCTTCATGTGACTATTTTTTTTTTCCTTAAAACTTTGCCTCTTTCTGACAAGCTGAAATATTTTAAAT
TCTAAGAGGCACCCTTTGGATTAAAAGACTTTTATTTTTAGAGATAGGTTATTTCTTTTCTTACTAATTT
TACTTGTTTTTTTACCTTAAAATTAATTTTAGAATGACCTATATGAATAGTTATCACCATTAGTGACAAT
CATATGCAATGAGTGGAAATTTTGGTTTTGAATATGTATGCATTAAAATAATTCAACTTACAAAAGATAA
AATACTGCTAATTGTTCACATCATAATAGGATGTGACCAAAATAAATAATATTTTGATCATATTATTATA
TTTTGATCATATTGTTCTTTTAGAAATAGGGAAAGTCCTCAAAGGAATGAAACTTTTTAATTTATTATTA
ACACTCAGACCTGCATTTGAAATTCTTTAGCTTTACCTTTTTTTTTCCTGTGATAATTGACATCATTGTT
TGATCTCCTGAAGTAGGAATAAATTTCCACCCATGTTGAAATCCTGATGAGTTTATTCTGGAGTAGGAGA
TTATCAGATCATTGTATCATTACTAAAAATCACAGTCCCCCACATTGGTATTATCTCCTTAAATTATAGT
CTCAGTGCCAAGGGTGGATTGTTTTGTGGATTAAGTTGTTTTTCAAATATAGGACAAAGTTATAGACTAG
TTCTAAAATTTAGTTTTGTAATTAGGAATGTTGGGAAATATTACCTGTGTCTAATGAATGAAGGCATTTT
GCAACTGGAATTCACATTTTAGGGGAACTGTTACTGATGCATATGAAGGAGACTTTCAAACCTTTTTGTT
CATATATTAAACTACCTGAATATATGTCTATAAAGATCTAAAAACTCAACCTGGGTGAAAATTAAGAAAC
AATATGTTTTGGTCTGAAGTCCTAAGTGGGATTGGCTGAAATGCTAAAAGGTTATCTGTCCAGTAGTGGA
CCTGGTCCCTCCAGCCCAAATCCCTGGGATAGAGGCATAGGAAAGCCCACCTTGACAAACCCAGGGCTCC
CCAAAAGCTGAAAATCTGACAGACTTTTAAACAACCCCCAAAGAATTATCATTCCAACAATATCTTAGTG
AGCTTTTTACATCTGAGAAAGCATGGTGTATATTTAGTTAAATAACACCTGTTGTAGGAATGCTTTGGGC
TTTGCTGCTTTCAAAAATAGTGGTTATTTCATCTGAAATTCTACTTCTAGGGCACAACTACTGAAACAGA
AATAAGAAAGAGACGGTCCAGTTCTTATCATGTTTCCATGGATTTATTGGAAGATCCTACATCAAGGCAA
AGAGCAATGAGTATAGCCAGTATTTTGACCAACACCATGGAAGGTATGTTAAAAGTCCTGCGTCACAGTT
ACTTGGTGCTTTGGTAATGATGAAAAAACACTTCATAAATTTCAATAAAATACTTCCTGACTTGATATTG
TATCATTATTACACATTTTACTAAATAACAGTAAAATCCGTGCATAACTCATGGATTCTATTATCTTCCA
CAGATTTTTTTTTTTTATATTTAGCCTCCAGAAAGCTGCTGCAAATGTAAGGTATATTTTGAACACCACT
TTCATACATTAAATTCTAAACATTGAAACTTGTGTGCATGACGTTGAAAAGAGTGTAATGATAAATGCTT
ATACTTATGATGATGCTAAGCCATTTGGATTATATTAACTGCTTGAGACACAAGTTATAAAATCCTATGA

【化２７】

CTTAACCAGAAATATAAATTAAAAATGTGAATTAGGGTTTGATATTAACTTCCTTGAAGCAAAGTGTTTA
AAATTTTGTAGTCCTACTTTTGCCTTTCTCTGACCAGATTCTTACAATATATCAGCTTTCTCTTTAGTTG
CAGATTTTATCTGAATAGTTAACATAATGTGTAGCAGTCTGGATCTCAGAATGCCAAAATAAAGACTTTG
GGGACAGCTTAATCTGTGATCAATTTCTGGCTCTGCCATATGTTAAATGTGTTAATTTGTGACTTTGAAT
TTCAGTCTCCTCATCAGTAAAATGTGGATGATGATGTTTAGGCATAAGGTTGTTGAATGGATTAAATAAG
CCTTCTTAGATAAAACACTGATGTATTTGGCATGCAGAAGACAGTTAATAAATATTATCAATATTAGTTG
TTTTGTTGTTGTTATTTTTGTTAATTCACATGTTTTTGCCTTTCCATACTGTAAGTGAATTCAAACAACT
GTCAACTTCAACTACTTGGAAAATATTTTCATGTAAAATGTATTCTATCCCCCTTCCTTGCCCTCCTATT
CCCTCCTCTCCCTATCTCTTTACAAACCTTCTCCCTTGTACCCCTTCCCAGGTATGTGTGTGAGTGTGAG
TGTGTGTAGATGTGTCAAGGGAGAAGAGAAAAGGAGAATGAAAGCAAAAGAGAGCAAGCATACACGTCCC
TTTCTTATTGATAATTAGATTTTCTCTTGAGATTGGATAGATTCCTGGAATAATTCTTTTCCTGTCTGTA
TGCAAAGATCCCATAATATTATTAATACCAATACGAAAAGCCTGAAAATCACAGCCAGAAAAAATTCACA
GTGTAGACGACTGTGTACATCACAGACAAGTCAGTATTACAAAACCCAATTTTCATAGTGTCCTATTTCA
GTATCCTAATGCAATTCACTGATTTCAATTGAATATTAAACTCTAGTACGTTCTTCCCCAACCTCGCCTG
CGTTAGCTTGCACTCCCTCTTCCCCCCAGCTGCCAGTAGCTTGCTCCTCCCTGTCCCTCCAGGTAAATCT
TTTGAAGATTGTCTGGCCTTCCGCTCCTTGCCATAGCAAAACCACTGAGAGGAAGCTGCCAGTGGTTCTG
CTACCGATGTCAGCAGCATGTCTGCTCCCTAAAGCAGGAAGTAGAGAAGGAGACAGGGTAAGTCTAAATC
AACAGTCATGCTTTGCACTTCTGATAGCATTAAGTTTGAGCTAAATAAGACATTACTTAAAAAACCTCAA
ATATCCACAAGATTGGACTTGCCAACTAATTAAGATTTGGAGTTCAAAATAAATGCACCCACACCTTTCT
CCATGGAACTATGTGACATGGGGTTGCTTAGGATGGAAAGGATGTTCTAGGAATAAGTGCAATCTAGGAA
GCTGAAGACTGAGAGTGTTTTCGTTTTATTATCTGCAGAGCTTTTGACTTGTGTATTTGTGAGAAATAAT
GGCCAAGTTTTTATTCTGTTTTTAATCAGTTATCTAGAATGAAAACTGACTTTTCTTTATTCAATTGTAT
GTAGACACATTGAGTGTGACATTTGTCAAGGTTGGTTGTTAGCAATATCACATACATGCATACTCAAGCA
GACTTAAGATAGTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGTTTCTGATAATGGTGCAAAGTTTTCCTGGT
TGACATAATCTCTTTTCTTGGGGATCCTTTCTTCTATGTCTGATTATTGTTTATTTCACCTTTCCTTTTT
ATGAACCAGGCTTGTTGATCCGGTTGGCAATTTTTGTTCTCCTTCTTTTTAACTACAGCCAAGTCTCCGT
TGTCCAGGGTAATGGATAGCCTCATGCTTAATGAAGCAGTAGTGGATAAGCAAAAATGAACCATTTGCGT
TTCAAATTTTTAAAAGTGCAAAATCACATAGAAATGTTTTCTGGTCACACCTTTGTGAAGGATGGTGGGA
GGGTGAGTTAGAAGCGCCTGAAGAATCAAGGTGAGCCAGCAAAAGACACAGATTTACTGTAAGTGATTCT
ATGTGGATAACCCATGCAGGAATAATGGAGATGTGGCTGCAGTTCTCTCCTGAATGCTTTGCTTTGTTTT
AAAGTGTGAGATTCCCCCCTTTTTTTTGGAATGAATAATTGAATGATTTTATTTTAGAACTTAAACAACT
TTGCTCCGGTTATTCCTACTGTCAAGATGAGCCACACCTGCTGAATTTCATTTTTTAAACTTTTCTCCAG
TTTATTTTTTTTCTATCCAGTTCCTGTTTGCTTCTCGTTATTTGCTAAATGACAGCTGGCATGGAAAGAA
AAAACCATATTATGGCAGTATACAGACAAAATTAAATTTTGTAGTTTCTTTTTTGTTATTTACTGTAAAT
AATAATACCTCCTTTTTACCTTCAATGTAAATATAAGGTTATTTGGCAGTTTAGAAGTATTTACAAAATA
ACTAGTGCATAATAACTATATTTTTCTCTGAATTATAAATCAAATATTATTTATTGTTTACAAAGTTATG
TATTAAGGGAAATGGAAACAAACTGGGCACTTGAAGAATTTCAATATCCAAAGAGACAATTGACAAATCT
ATTTTTAGTGGAAATTTTAAAAACAATAAGCAATAAATTAATTTACTTAGGAAAATAGTATTATAGAATT
AATTAGTGGCAAATGTTGATTAGTAGAAGAAACATTATCATCTGTGGTTGTGATTGTCCTTTTATATGCT
GGTTCCACCTTTACAAGGTTTAGTTCATAGCAAACTGTGCCAGATATGGACAGATGTTCCAGTTGCCACA
ATAGTATTAAAGTGACTGACTAGAGTCAACTATGCCATGGATTTAAAAAGAAGAAACCTTCCCTCTATTT
CAGTGCTAAGAGGTGGTGGCCACATTTTGGCAGAACAGGTAATAGGGTGTACAGCAATGATATTGACAGA
AAACAACAAATTCTGCATATTTTTCCACTCATAAGTTGATGAAGAGATTATCTTGCCAAAGGAAGATGGT
AGACAGTTTTTCACTTCCTAATTCCCCAAATTTCTTTGCCAATATTCACCAAATTTCAGTATTTTGGGTG
TGACCTTAAAGATCTGTGCATTTCTGTCTTCTCTCCCAATGTTTGGTTGAAATTCTTCTTGACATCATTG
TACATTTTCCTTGAATAAATGCATTTTAATATAAAATTTTATGTCATGTTTGATATGAGAGTTATATATT
TAAATACATTTAAATAAATGTTTACCATGAAAATGTATGAATTATATGTATGTTTCACCTAAAATCCTTT
GTATTTTTCCAGTAATAAATGAGTTCCACTTTGTGAAATGTTGATTTGTAACAACAGTGAGGACTCCAGT
TCCTTAGGCTGGGGTATTTTCTCTTCTTTTATGCCCTCTAGTTAAATGAGAAATGTAGAGAGATGGAACT
TTGTTGTGTCTAATATGCAAGCCTATAATCTAATAAAATTTAATTTGAGACTTTTAAACTGAGATTGGTG
ACACTGACAAAATTATCTAATTAGAAGATCACCAAAACATATCTAATCCAAGAAACTGACATTCAGTGTG
ACTGATTAAGGTTCTTAGGACATCTCCTGAGATATCTCTGATAACATATATACTTCTTGCTCTACCTGGA
ACATGGATGAGCTTTAAGTGTATGCAATGCAAGTTCTACCCATTAGTTTCTAGCAGCCTTGAAGATAAGT
ATCAGACAGTTTAGTGTTGCCAATAGAATCTTGGAAGCTATGTTTAGCCAGGATACATTTGGAAAGCTTA
CTAGCCTTTCTGTACTGATCCTTTCTATGACAGCAAACCCATTGTAAAATTTTCCCTGTTCCTCCAGCAG
ATTAACCCATAATATCTTTTAACAACTTTAGATTTTTTAAATTCCTTTTAATTTAAACCAAATCTGCTTA
ATAGAAAGTAAGCAGTTTTCATGAGGATTCTAACTTTTTTTCTTCCAGAACTTGAAGAATCCAGACAGAA
ATGCCCACCATGCTGGTATAAATTTGCTAATATGTGTTTGATTTGGGACTGTTGTAAACCATGGTTAAAG
GTGAAACACCTTGTCAACCTGGTTGTAATGGACCCATTTGTTGACCTGGCCATCACCATCTGCATTGTCT
TAAATACACTCTTCATGGCTATGGAGCACTATCCCATGACGGAGCAGTTCAGCAGTGTACTGTCTGTTGG
AAACCTGGTAAGCCTCACTGAGAGTTTCTCTTCCTCTTGAAAGAGTTTATAATTGCCTTAGTGAATTTTA
CATATTGCTCTCAAATTAAATATCAACTAATTGGCCATGTATATCTTGACATCAAATGTTTAGCATCCCT

50

【化２８】

TTTAAATAACAAAAAAATGTTGCTACCATAGTGCAAAAGAGTCAAACAATTTATGTACAATTTGATTTAG
AATTGAATTTAAATTGCTTATTTATTAGAAGATGATTCTGAATTGTCCTCCAAGGACATTGATCTATAGC
AAAATTCTGACATATTTTTAAGAACCTTAGAATAGGTTCTTTAGGACATGTCTGTGTTTACTAAACAAAT
GATAAAATATGCCCAAGTCAGATAATTTTGAAATATCACTTGTAAGTACTTGAAGATGGACTATGTAGGG
AGGGGACATCATCTGGGGGATTATTATTTTTTGTTTTTGTTTCTTCTACAGTCTTAGCAATATTAAATTT
AGAAATTATTTATTTAATTTTGTTAAAATATATATTAGCATTTACTGGATACATATTGATATTATAATAT
AGTATACTATAGTGATAGATTTTAAAGTGGTCTTATACAGAGAGACAAAATGAAGAAAATCACGCAAAAA
AGTATATTTATACAAGTATAAAATGCTTATTAAGTTCCCAGCTTGATAAATGAACATATAAGCAGGTTAT
ATAGAGATTGTAAATAATACGGTCTAAAGTATAATATACAATATTTTTAGGCTCTGAAGTAACCACTATA
TTTTCGAATTATATTTCAGGTAGGACTTAACTGAATTAAATGATAAAGTTGGCATATGTTGGCCTCTTAT
TTTGTATCAGATATTGGACTAAATGGTTTACATTAAATCTCTCTCTCTAGATTCCCACAAAACCAGTCTT
AAGATATTTACTATAAATTGTCTGTATTTCGCAGTTGGGAAACTGTATCCATGAGAAATTAACAGAGAAA
TGGAAGGTCTGAATGCTGTATCAGACTCTGAAAGCTATTTCAGAGACTATCATAAGCTATGGGCAAAGAT
CACAGACGCTTAGAGTAGGAAAGGATAATAATTTTACCTAGTTCAAATTTAGAGCTATGTAAGAATTTCT
TCAACATTATTTCTAAAAAAAAGCAGGGTGGTGGGGTGGCAATTGAAACAAGAAAGCCTTTGGAGGTAAT
ATATTGTGATCCAAATTGAATGAGCTTAAGCAAAAATAAAGGGAATTCATTACCTCACTTTACTGAAGCC
CATTTGGAACTAGTTCTAGGTTCTAACCTGGCTAGATTCAGGTTCTCAGCCAGCATCATTGGGAATCAGC
TTCTTGTCTCTCTTCTTCCCAATATGTGACCTTCCTCTCTGGCTGGGCATTTTCCTACTATTGCCAAGAT
TCTATCAACTTTTATTCTACTAATGTAGCTCCATGTACAGAAAGTTTGTGCCTCCTAACTAGTAGCTTTA
ATTAAGGCCCACAAATTGAATATCATTGACCTGGTTGGAGTTACATGGCCATTTCTAAACCAGTCAGTTA
CCCTAGCTCTTGGTTTTAATGCCATATTCGCCTAAATCAGAATCATATCTTATCACTGGAGGCAGAGTAA
ATGAGTGAAATTATGAAGACAATAATTAGGATACCATTACCAGAAGGAGGATGGATTCTAGAAAGAAATA
AACAATAAATAGACAACTCAAGCTGGGGCTGGTCTTACGTGTTAAGGAATGTAGGATCTGTATCTAAGGT
GAATTATGGAATAGTAGAAAATCCATAGGCAGGATACACATTCTTCTCAAATGCCTATAGGATATTCCCT
AGGATAAGTTATAGGTTAGGTCATAAAACACACATCAATAAACTTAAAAAAATTAAAATAATACAGAATA
TTTTTCTGATAAAAAATAAAATGAAATTAGAAACCAATAACAAGTCAATGTGGAAAATCACAAATATTTG
GAAATTAAACAACTTGCTCTTAAATAACCAATGAGTCAATAAGATGTCATGAGAGAAATTAGAAAATACT
TTAGGATGACTGAAAATCAAAACAAACCAAACTGAAATTAATGAGGGCAGCTAAAACAATATTTAAAGAC
AAATTTATACTCTAAATGTCTATAGTAAAATAGGAGATTTCCCAAATTGCTAATTTAAGCTCCTTTTTAA
TAAACTAGATAAAGAATAGCAAATTAAACCTGAAGTTAACAGAAAAGACAAATATTAAAGAAGAGAAAAA
CAACAGAGAAAAATCAATAAAACCAAAAGTTATTTCTTTGAAAAAATCAACACAATTGACAAATCTTTAG
TTGGGCTAACCAAGAAAAAAAGAGGAAAGACACTAATTATTAGAAGTAGGAATGAAGAGAGGATATTACC
ATGGATCTTTTAGAAAGAAAAAGGGAGCATAAGAAATAAAATAAAATTAAACGCCAGCAAACTAGATAAC
CTATGTGAAATTGAAAAATTCCTAGGGAGTAACAAGCGCCTGAAACTGACTCAAGAAGTAATAGACTATC
TCAATATACTTATAATAAGTAAACATTGAATTCACAATTAAAAAAAAGAAAACTTCCTGCCAAAAAAAGC
CTGAGCCCAGATAGTATCACTGGTGAATTTTGCCAAATGTTCAATGGAGCGTTAACATCAATCCTTAACA
AACTGTTCCAACACATAGAAGAGAAGGGAATACTTCTCACCTCACTTTCTGAAGCTAGAATTACCCTGAT
ATTAATGCCAGACAAAAATAATGCAAGAAAAGAACACAGACACAAATATAGACCAGCCATATCCCATATG
AACATAGGCACAACAATCCTCAACAAAATACTAGAAGCCAAATCACATAACATATTTAGATTTTTAGATT
ATGTACTCTGAATAAGTGAAATTTATCCCAGTGATGCAGGGCTGGACCAGCATAAAAAATTAATGTAATA
TATCATATTAATTTTAAAAAACTATACAATCATCTCTATAGATGCTGTAATCACATGGAAAAAGCCAAAG
TGTTTCATGATAAAAACACTCAGCAAACTTGAAATAGAAAAGAACTTCAGCCTGATAAACACCATCTCAA
AAGACCCCACACCTATCATCATTCTTAATAGTTACTTTAGATGCTTTTATCTTCAGGTCAAGAAGAAGGC
AAGGATATTTGCTCTTGCTACTTCTTTTCAATATTGTACTGAAAGTTCTAACCAGGGAAATAAGACAAGA
AAAAGAAATTAATGGCATCTAGATTGGAACACAAGAAGTAAATTCTATTAACGAATACATAATCTTGTAT
TTAGAAAATCCTATAAAATACACACACACACACACACAGCTGTTAGAACTAATAAATAAGATTGCAGAAT
ACAAGATCAATATACAAAACTCAATTATATTTCTAAACACTACTAATGAACAATCAGAAAATAAAATTAG
GAAAATTCTATTTATAACAACATGAAAAATAATAAAATACTTAGGAATAAATTTAATAAAATAAGTGTGA
GATTTGTACACTCAAAGCTATAAAATATTGTTGAAAGAAATTAAAGAACTACTAAATAAATGAAAGCACA
TTTTATATTCATAGATTAGAGGAAAATATTGTTAAGATGGCAATACTCACCAAATTAATCTACAAATTTA
ACGCTATTCATATCAAAATCCCAGCTACCTATTTTGCAGAAAGTGATAAATTGACTGTAAATTTTATATG
AAAATGCAAGAGACTATATGCCACACAATCTTAACTAGAAAAAAAATAAAGTTGGAGAACTCAAACTTCC
AAATTTTAAAACTTACTACAAAGCAAAAGTAAGCAAGATAGTTTGGTACTGGCATAAGGATAGCTATATA
CATCAATGGAATAAAATTGAAATTCCAACAGTAAGTCTTCATATTTATGTTAAATTAATTTTCAACAAGA
CCACTAGACAATTTTATTAAGGAAAGAAGCCTTTTCAACAAATGGTGCTTGGACAAGTGAATATCCACAT
ATGAAAGAATGGAATTGAACCCTTACTTAATAACATATATAAAAATTAAGATAGGTCATAGGCCTAAAGG
TAGAGCTAAAACTATGAACTGTTAGAAGGAAATTTAGAAGTAAATCTTCATGACCTATTATTAAGCAATG
ATTTCTTAGATATGATACCAAAAGCACACACAATAGCAATAAGAAAAAAAAGGTTCATTGGACTTTATCA
AAATTAGAAACTTTCATACTGCAAACAATATCATCAAGTAAAAAGACAACTTAAAGAATGGAAGAAGACA
TTTGCAACCCAGATATCTGATCATGATTTGTATCTAATATATGTAAAGGATTATTATAACTCCACAACAA
ATAAAATAGATAACTCACTAAAAATGATCAAAATATTTGAATAGACATATTGAAAAAGGAGTTAGACAAA
AGGCCAATAAGCACATAAAAGATGGTCAGCGTCACTGGCTAATTTTAGGGGAAAGGCAAATCAAAACTAA

【化２９】

AATGAGATACCACTTCACACACACTAAGATGGCTATAATCAGAAAGAAAGCCAATACCATTTTTTATCAA
GGATGTGGAAAAATTAGAATGGTTATGCTTTACTTTGAGAATATAAAATGATGCAGTCACTTTGGATAAT
AATTTAGCTGTTCCCCAAAAAGTTTGGGGTAGAGTTACCACATGACCTGGCAGTTTTACTAATTTCTTCG
GATATATATATCTAAGAGAATTAAAAACATATTTCAACATGAATGCTTATAGAATATTATTCATAATACT
AAAAATTAAAAACAATTCAAATGTCTATCACTTGATGAATGGATAAACAATATCCATCCAATAAATGTTA
TTCATCCATAAAAAAGAATGAAGTATTGCTACAATCTACAACATGAATAAACCTTGAATATATTATATTA
AGTGAACAAAGCCAGTCACAAAATTTACATATCATATTGCTACATTTATATGAAATGTTCATAACAGGCA
AATCCATAGAGACAGAAAGGAGATGAGTGGTTGCCAGGCAGTAGGGATTAGGGTAAATGGGAGCAACAAC
TAACTAATGGGTATGCAGCTTCTTTTTAAGGCGATGAAAATGTTCTAAAATTCAATAATGGTGATGATTT
TACAAGTCTGTGAATATATTACAAGCCACTGAATTGCATACTAATATTTCATAGTATGCATGTATCACTA
TTTTTTCTTCCAATCACCTATTGATGGATGTTCAAGTTGATTCCAGATACTTTACCCCCATGTTGCAGTA
AATGTTCTTGTATATATCACCTTTCATAATGCTGTATTAACTTCTAGAAGATAGATTTCCAGGATTGAAG
TATTCCCAATATTAAACATATTCATGTCACATAAAAATTAGATGATATGCAACGAAATAGGGAAATGTGA
CTCATAGTTAATAGATTAAAGCGGTACATAGAAATAGATCTGGACAGGAACAAATTGTTAGAATAAACAA
AAAAGGACTTTGGAGGCACTATTGTAAATATGTTGAGCAATTTAAAGGAAAAAAAGGGGTCATAAGGAAT
AAACAGAGAACATGAGCAGAAAAAAATGAAAACTGTAAAAAGGAATAACTCAGACATTTTATAATTGAAA
AGTACACATTCTAATATGAAAAATTCACTGGATGTGTTTAAAACAAAATTGCAGATGTCAGAAGAAATAG
TTGTTAACTTGGAGCACATTAATAGAAATTATCCAATTTGAACACTAGAGAATTAAAAGGAAAAATGAAC
TGAGTCTAACTATAATATGGGATAATATCAAGTAGTCTAAATATTTATATAATGGGAGAATCAGAAGGAG
AAAATAGAAAGAATGGAACAGAGCAAATATTTGAAGAAACAATGGCCAAAAATTTCCCAAAGTTGGTGAA
AAATAGTAACTTACAGACCTTAATGTTACCTTATAAAATGTTAGTGAACATCAACAGGATAAATATAAAG
TAAGCCATACTTAGGCACATCTTAGTCATGCTGCTGAAAACAACAATAACAAAAAGCTTTGGAAACAACC
GGAAGAAAAATATTTACTATATACATGAGACTAATGTCTTACCAGAAATAATTCAGGCCAGAAGAAAGTG
GCCAGATAAAATAAAGAAATAAAAGCCCATTATTCTACAGAAAGTGAAACTATCCATCAGAAATTAAAAT
GAAATAAAGAATTTTAAGATAAACAAAAACCTAAAAAAGCTGTTACCACCAGAACTACACTACAAGAAAT
GTTAATGGAAGTTCTTTAGGCCGAATAGGAAAAATATCAGATGGAAATTTGTTTCTGGGAATGATGGTCA
CTAGATATGAATAAATGTGGGTAAATACGAAAGACTATCTTTTTTTCCTTAATTTTTTTCACATTTATTT
TAGGTTCAGGGGTATGTAGACAGCTTTGTTGCATAAATAAATTGTAAATCACAGGGGTTTGGCATACAGA
TTATTTCATCATCCAGGTAATAAGCATAGTACTCTATAGATAGTTCTTCAATTCTCATCCTCCTTCCACC
CTCCACCCTCAAGTGTCTGTTGTTCCCTTCTTTGTGTTCCTGTGAACTCAATGTTTAGTTCCCACTTATA
AGTGAGAACATGCAGTATTTGGTTTTCTGTTGCTGTGGTAAATTTTTTAAAAAGACAACTGATTGTTTAA
AGTGGGGATTTATAACATAGGTAAGTGTAAAATTATGAAAAGATTTCAACTTTTTTTTTTTTTTTTGAGA
CGGAGTCTCGCTCTCTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCGATCTCGGCTCACTGCAAGCTCCGCCTCC
CCGGTTCACGTTGTTCTGCTGCCTTAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACATGCACCAGCCACCAAGCCTG
GCTAATTTTGTTGCATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCATCGTGTTAGCCAGGATGGTCTTGATCTCCTGA
CCTCATGATCCGCCCGTCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCACGCCGGGCCAG
AACATTTTATCTAAAGTGTTACAATATTAATTTTACATAGAAAATTACAAGAAAGTATCCCTCATGAACA
CAGAAGCAAAAAATCATTAGCAAAATATTATCAATAAAATCTAGCAATAGAGAAAAAAGTAATAAATACT
TCTTAAACATGTGGGGATTATCTCAGAAAAGTAAGATTCATTTAACATTTGAAAAGTGATCAATTAATTG
GCCATATTACCTCTAAAAGAATAAAGGAAAGCCTAAGATCATCTCAATAGATGCAGAAAAGGATCTGACA
AAACTCAACAGTCATTTGTGAGAAAAAACTGTCAGTAAACTAGGAATAGAAAGTAGCTATCTCAAGTTGTT
AAGGACGTTTCAGAAAACCCTACATCTAGCCGGGCGTGGAGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGTG
AGGCTGAGGCAGTGGATCACTTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATAGTGAAACCCCGTC
TGTACTAAAAATAGAAAAAATTAGCTGAGCGTGGTGGCAGGCGCCTGCAATACCAGCTAACAGGGAGGCT
GAGGCAGGAGAATTGCTTGAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATTAAGCCACTGCACTCCA
CACTTCAGCCTGGGCAACAAGAGTGAAACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAGAAAAAGAAAGAAAACCCTA
CACCTAATATTTTACTTATCAGTGAAATGTTGAGGTAGTGAATTCTTGCCCCTTAGAAAAATTGAGTGCT
TTCCCCTTAACATAGACAAATATGTCTATTTTTACCATTTTTATTTGACCTTGCACTGGAAGTTTTATCA
ACTGAACTAAAGGAAAAAAAAACAAAACAAATAAAATGCATAAATATTGAAATGTGGTAAATTATCTATT
TCATCAACATGATCATATTGTAGACAATCCTAATAAATCTTTAAAACTGATTAGAAATAAACGCGATATT
AAATATTTTATTTACCATAATATCAAAAAACACGAAGAATATAGTAATAAATTTAACAAATCATTTCGAG
ACACCTATTACTAAAAACCTCAAAACATGGCTGAGAATAATTACAGAAGATTTAAACAAATGGAAATATA
TATGCCATGTTCATGCAATGGAAGATTCAATATTATTAAGAAATTAATTCTACCCAAATGTATCTATCAA
TTCAACCCAATCCCAGTAAAAATGTCACAGATTTTCTTTGTAGAAATTGATGAACTGACTTTCTATGCAA
ATACACAGTGCTTAAAATTGCCAAAACAATACTGATAAAAGAATAATGAAAACATTAACCTACCTGACTT
CAAGGCTTGTTATAAAGCTGTACTAATCAAGAATCTACAGTATTGGCATAAACAAAGATATCAATGGAAC
ATAATGCTGAGTTCATAAATAGATCCAAACTACATGTCAATGGATTTTTTGAAATAAACACTACAGAAAG
GAAATAGAAGAAAGGAAGTGTTTTCAACAAAATATCAGGAACACATAAATAAATGTATGGAAAATAAATG
AACCTCCACTTCGATCTTATGCCAAGTGCCAGAATCAATAAGGATTGTAGACTAAGCAGAAAAGCTAAAT
CAATAAAACATCTGAAATAAAACACAGGAGAACATCTTTGAGACCTTGGGGTAGGCAAAAATTTATTGGA
AAACAGACAAAAAGTGCTATCTATTATTTAAATGTCCATGAAATTTCAAACAATGGAGACCTACTGAACA
AAAAAGAAAAGTCTAGTAATATACACATGGGTGAATTTCAATTTGAAGTATTCAAGTAATATTTGGAAAA

【化３０】

GTCACTAAGACTGTCAGGTCTCTGAGGTAACCACCTAGGTAGAGAGAGATTCCATTTACTGAGTTAGCAA
ATATCAGAAGAGAAGCAAAACTGTGGAGAAAAAGCAGTAAGATGAATTTTGGACCTGTTGAATTTGAGAT
GCCTGGGAGATAGTCTTTCAAATGTAGGTATTGAATAGGCAGGTGGGTATGTATTTCTAGAGACTAGGAG
GTATGCTTGAACAGAAAAATAGATTTTGAAATATGAACTATTATAAAAATGTAACTTATTATAAAAGGAA
AACTAAAGTAAGAGGGGTCTAGACAGAGAGAGTTCTGAATAAATCCAGTATCAAATGATTTGTTAGAGGA
AGAAAATCAGGTGAGTAGCATCCAGGGAGGTGTGGATCACAGAAGCTAAGGGCAGAAAATATTTCAATGA
ACAAGGAACAGAAAACAATGCCTGAAACTTCTAAAAGGGCAAGCAAGCAAGATAATTGTTTAAAAAATTT
CGTTTGGATTTATTGGTGATGTCGGTCTTGTTGGTGAAGTTTGTTAAAGCCATTTGGTGGGTTGTGGAGT
AAGGTGAAGAAATGGAACTGGCAAGTGTAGACAAGTATGCAATCTTCGAAAGAAATCTGGCCATAAGGAA
AGGATAGATGGTGGCACCTGGAAGGGGAAATAGAGTGCAAGGAGAGTTTCTCTTATGACAGTGGTGATAT
ATATATTTTTTGTTTGTTTGTTTGTTTTTTGAGACGGAGTCTTGCTCTTTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGT
GGCGCTATCTCGGCTCACTGCAAGCTCCGACTCCCGGGTTCATGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAG
TAGCTAAGACTACAGGCGCCCGCCACCGCGCCCGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGAAGAGGTTTC
ACCGTGTTAGCCAGGATAGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCTGCCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTG
GGATTACAGGCGTGAGCCACCGCGCCCGGCCCACAGTGGTGATATTTTTAAGGGAGAGAAGGACTCGGTA
ACTGTTACTTTCTATAAAGAAACGGGAAGTAGCCAGTAGTAGAAATGTTGGTTAATTGAGAATGAATTCC
TTGCAAAGTCCAAAGGAAAACACATAACACAATTTGAGAGATTAGCTCAAAACAGGGGCACTTCTTTCAT
TTTAACAAGAAGAGAAAGGCAAAGCACAGTTACGGATGTAAGTAGTCTAGTAGATAAAGGGAAACAAAGT
TCAGGCTGGCTGACTTTCATCACCTCTAAGACGCTGAAGTACTGAGACTGTGCTTCTCAGATGGGAAGGC
ATAAGCAAAAATGGCTGAGGTTATGTGCAGAAGAGAAAGTTTGAAATAGTTTTAGATAATAGAAATGGAG
AAAGGAAAATACTGCTTCCCTTTCGCCAACAAAAGGAAATTTTTTTAAGAGTTCTTACTATCTGTAGAGC
TAGCCGTGAGCATGTTTATTACAGCTTACATGACATCTTAGCACCAGTCTCATCTGCAGGGCCAAGGGAG
GGGACCAATCCATTTGGCTTGGTGATGGAAGCCCGCACTGCTAGGTAATCATTTGGTAAGTTTTTGGAGG
GCTAGAAAGATCAGAGACAGAGCCAAACAGTTGATCACAATGAGTCAGTTGCACCTTTCATATGAAAATA
ATATTAATTTTATTGACTTAATCCGTGTACTCTTTATCATTTGATAAACATTATATATAGTGAACAATTA
TTGATTTGAATGCAAAGCATTTGTAGATACTAAGTTGTTGGACCTAAACCAATTTTTTAAAATCAGAATT
TAATTTATATTTGTTGGGAGTAAATTAAGTTGCTCAATAATTATTCGTGTTTCAAGAGTATTTGCTCATA
TAATGAACTACACTTCTCATTTAGGTCTTCACAGGGATCTTCACAGCAGAAATGTTTCTCAAGATAATTG
CCATGGATCCATATTATTACTTTCAAGAAGGCTGGAATATTTTTGATGGTTTTATTGTGAGCCTTAGTTT
AATGGAACTTGGTTTGGCAAATGTGGAAGGATTGTCAGTTCTCCGATCATTCCGGCTGGTAAATTAACTG
GGAGTGTTCATAAAATGTACTTTGTAATTAATTAGTCTTCATTCTCATCTAGTAAAAATGGCAAGATTTC
CCATCATTATAATATTATTTGAATACACTTCTAAAACAAATTGGATTGCCATACCACCAAATGGTAGTTT
CTTCTTCATCATAGCTTTAATAAAGTTCACTTAAATGAATAGTCTACACTTCTCTTCTTAGTTATTGAAT
GGAAGGCTAATAGAGAGGAGGAAACAGGGAGTCACAGATAAACTCGAATCACAATTAAACAACACCATAG
TCAACTCTCAGTTATCTGAGGTTTGCATAACTGCGTACAAAGCTTCCTTGGGACCTAGGATGAGCTCCCC
TTTCTGCCAGGAACTAAAGAATTATGGAATTGTTCATTGCTCACCTTGTCCCCGTAGAGGAAAGAGTTAA
GACAGGGGATAGTGTACAAAGGAGAAGGATAAGCAAACAGAGCTCCCCATATGACTGCTGCCACATCAGA
AAATCACCAAATCACTCTTTGAAAGAGTTAACTGTACTATATTTTGTTAATTTTAAAGAAAGTATCTTTC
TTTGATCTTTTATAAAAACTATTAGATCTTAAAATTCAGAGATAAAATATCACTTGACACATTTCCAGTG
AAAGTTTGATATGTTTTGTTATACTATTACTTTGAGTTGGCTCTAAGTTAGTGATTTATTTTCAAATAAC
AGAGGCTGTACACGGTTACTAAGGACACGTTCCTATAGATGATTTACCTTAGTAGTGATTAGGCTGAAGA
CTTTTTCATGAAATCTGTTTACAATTTCCCTTTCTGCTTTCAATGTTCAAATTTGAGTTGTAATCCTTAG
AACTATATTTCCTTCCCTAATCCTCAAAGATAGTTATGAATCTAATTTGAATCTAGAAGGATGCAAAAAA
CAGAACAAAAATTTAAAATGATAAAACAAGTAATATGGGCAAGAACTTAAAAAAATATATTTAGTAAACC
TTCATGATAGTGTGATGCAGTTAAGGGAAATAGGAAGCATAGTATCACTAGAATCTTACTTAGTGTGTCA
GGCTCTTTTGCATAAATTATTCTCTGGAATAAATTAAATACTTTGGTGCATGTATTTACTCCTTTGGGTC
ACTTTGATGCCATTAAATAATGCACTACTTTCAGCCTGACATTTACTGAAGCATCAGAAATAAAATGCTG
CTGCTCTTTAACCATAAATGGTACTTCAGTGAACTCTAAAGCTAATACAACCAATATGTCAAACACAATG
AGAAAGACATTTACACACTACACTGAATTAAGTCTATGAAGATATAAAGGTTAAAAAGAAGCCTAGCGTT
TTACTTAAGTTTAAGTATTTTTGTATTTGAATATAATATATGTTTAAAATATAGCCTAAAGTTACAGCAA
GCTAAAGATATAGCTAGATTAAAACAATCTAAAGACAAAGAAATTAGTTCATTTCTGCTTCCACTTTATG
TAATTTAAGTGTTGATATTATTCTCACCTGTGCATTTCAGCATATTTAAAGTACACTGAAAACTATATCT
GCTTTGGCCTTTTAAAAATAATGAGAGTTCCTACTTCTCTGAAACTGGATCTCTGCTAATTAACCACCAT
TAATCTGAAATATCTTAATTCCTTAAGGAGAAACAAAAGTGTATATTACATATGCTTATGTAGGATACTT
GAAAATTTGGTGTATCTTATTAAACTGCCAATTTAAAAACTGTATAATTTAATTATTTCATTTACAGTAT
GGACCATTTCAAAATGAAAAAAAGAATGCTCTATGGTAGCAAGTCACTGCTATATTTGTTAGTGATCATT
TGACAAATAAATAATTCATCATTCTATAATTGAGACAGTTACCTGTACATTTGCCCTGTTAATAAAATTA
CAGATTTTTCCCTTCCTGTGTCCATGTGACTAACCTGCACATTGTGCACATGTACCCTAAAACTTAAAGT
ATAATAATAATAAAATAAAATAAAAATAAAAAATAAAAAAATAAAAATAAAATAAAATTGCAGATTTTTT
TAGAAATGCAGAGCATTAACACTGTTCTTGCTTTTATTTCCAGCTCCGAGTTTTCAAGTTGGCAAAATCT
TGGCCAACTCTAAATATGCTAATTAAGATCATTGGCAATTCTGTGGGGGCTCTAGGAAACCTCACCTTGG
TATTGGCCATCATCGTCTTCATTTTTGCTGTGGTCGGCATGCAGCTCTTTGGTAAGAGCTACAAAGAATG

【化３１】

TGTCTGCAAGATTTCCAATGATTGTGAACTCCCACGCTGGCACATGCATGACTTTTTCCACTCCTTCCTG
ATCGTGTTCCGCGTGCTGTGTGGAGAGTGGATAGAGACCATGTGGGACTGTATGGAGGTCGCTGGCCAAA
CCATGTGCCTTACTGTCTTCATGATGGTCATGGTGATTGGAAATCTAGTGGTATGTAGCAAAAACATTTT
CCTCATTTTCATTAAAAGATAATGTAATCATTAAAAAGTGTGTTCAACTGAAGAATATTTTGTATTTTTT
AAATCAAGGCCACTTCCTATTGTCTATTACTCATGACTGTAAGAGCCATGTATAGTTTAGACCATTGTAA
TCCACACAAACCCTTAAACTACCTTTTGAACCAAAGTTATTCTTTCTTTCATTATCCTTCTTGCTACAAG
GAGAGAAACTTTTCTGTTATTTATCTTTCAGTTCTTGTACTAGAGCATGGAAGTGTTACTTAGAACACTC
ATTTTATTTATAAGTACTAGCAATAACACCTGAAAACGTTTCAGATTTGGTTTTCTACAAATTTAAAAAC
TAGCAACAATCTCAGTTTATTAAGAGCTCATGGGGTTTTCGGTGCCTAGAAACTATGGTATGAGCAAGTA
ACATTGTCTCTAAAAACATTAATTGTCATTTCTGCATAAAATTAACCACCCCTAACACCATATATATTTA
GGATAGTTAGCTCTTCTTGTTGCATTGATCCCTTTTACCATTATGTAGTGTCTTTCTTTGTCTTTTTTTA
ATCTTTGTTGGTTTAAAGTCTGTTTTATCAAAGACTAGGATTGCAAACCCTGCTTTTTTTTTTTCTTTCC
ATTTGCTTGGTAAATATTCCTCCATCCGTTTTTTTTGTGCCTATGTGTGTCTTTGCATGTGAGATGGGTC
ACAGCACACCGATGGGTCTTGACTCTATCCAATTTGCCAGTCTGTGTCTTTTAATTGGGGCATTTAGCCC
ATTTACATTTAAGGTTAATATTGTTATGTGTGAATTTGACCCTGTCATTATGATGCTAGCTGGCTATTTT
GCTCATTAGCTGCTGCGGTTTTTTCATAATGTTGATGGTCTTAACAATTTGGTATGTTTTTGCAGTGGCT
GGTACTGGTTTTTCCTTGCCATATTTAGTGCTTCCTTCAGGAGCTCTTGTAAGTCAGGCCTGGTGGTGGC
AAAATCTCTTGGCATTTGCTTGTCTGTAAATGATTTTATTTCTCCTTTGCTTATGAAGCTTAGTTTGGCT
GGATATGAAATTCTGGGTTGAAAATTCTTTTCTTTAATAATGTTTAATATTGGCTCCCACTCTCTTCTGG
CTTGTAGGGTTTCTGCCGAGAGATCTGCTGTTAGTCTGGTGGGCTTCCCTTTGTGGGTAACCCGACCTTT
CTCTCTGGCTGCCATTAACATTTTTTCCTTCATTTCTACCTTGGTGTATCTGACAATTATGTGTCTTGGG
GTTGCTTTTCTCAAGGAGCTTCTTTGTGGTGTTCTCTGTATTTCCTGAATTTGAATGTTGGCCTGTCTTG
CTAGGTTGGGGAAGTTCTCCTGGTTATCCTGAAGAGTGTTTTCCAACTTGGTTCCATTCTCCCAGTCACT
TTCAGGTACACCAATCAAACTTAGGGTTGGTCTTTTCACATAGTCCCATGTTTCTTGGAGACTTTGTTCG
TTCCTTTTCATTCTTTTTTCTCTAATCTTATCTTCATGCTTTACAAATTTAACTCAACATGGATTAAAGA
CTTAAATGTAAGACCTAAAACCATAAAAACCTTAGAAGAAAACCTAGGCAATACCATTCAGGACATTGGC
ATGGGCAAAGACTTCATGACTGAAACACCAAAAGCAATGGTAACAAAAGCCAAAATTGACAAATGGGATC
TAATTAAACTAAAGAGCTTCTGCACAGCAAAAGAAACTATCATCAGAGTGAACAGGCAACCTACAGAATG
GGAGAAAATTTTTGCAATCTATCCATCTAATATCCAGAATCTACAAAAAACTTAAACAAATTTACAAGAA
AAACACAACCCTATCAAAAAGTGGGTGAAGGATATGAACAGACACTTCTCAAAAGAAGACATTTATGTGG
CCAACAAACATATGAATAAAAGCTCATCATCACTGGTCATTAGAGAAATGCAAATCAAAACCACAATGAG
ATACCACTTCACGCCAGTTAGAATGGCGATCATTAAAAAGTCAGGAAACCACAGATGCTGGAGAGGATGT
GGAGAAATAGGAATGCTTTTACATTGTTGGTGGGAGTGTAAACTAGTTCAACCATTGTGGAAAACAGTGT
GGCAATTCCTCAAGGATCTAGAACCAGAAATACCATTTGACCCAGGAATCCCATAACTGGGTATATACCC
AAAGGGTTATAAATCATTCTGCTATAAAGATGCATGCACACGTATGCTTATTGCAGCACTATTCATAATA
GCAAAGATTTGGAACCAACCCAAATGCCCATCAATGATAGACTGGATAAAGAAAATGTGGCACATATACA
CCATGAAATACTATGCAGCCATAAAAAAGAGTGAGTTCATGTCCTTTGCAGGGACATGGATGAAGCTGGA
AACCATTATTCTCGGCAAACTAACACAGGAACAGAAAACCAAACACTATATGTTCTCACTCATAAGTGGG
AGTTGAACAATGAGAACACATGGACACAGGGAGGGGAACATCACACACTGAGGCCTGTCGAGGGGTGGGG
GGCTAGGGGAGGGAGAGCATTAGGAGAAATAACTAATGTAGATTACGGGTTAATGGATGCAGCAAACCAC
CATGGCAAGTGTATATGTATGTAACAAATCTGCATGTTCTACACATGTATCCCAAAACTTAGAGTATAAT
AATAATTTAAAAAAATTAACCATACCCAACACTAGTGTCCTGAATCTTGAAGGCATGGAGAAGTTGGGAA
GGCATGGGAAGATAAATATAACAAAGTGATATAACATGTACTCAAATAGAATTAAAAATAGGAAGTAACT
AATATGTGTCCAAAAATATGAAAACAAAGTGCCATGTGTCAAGTTTACAAAATGTAAACCTTGCTTTACA
ATAGGAAGGTTGATCAGGGAAGTCTTTGTCAAAGAGTTTGGACCTAAAATATATTTAACTGAGATGTAAG
ATTTAGCTTGGTAGGAAGAAAGACCATCCCAAACAAGGAAACAAGGTACCCAGTGACTGAGGGATACAGG
ACAGTAGACTCTGTGAGAAGTATCAGGCTCTTATGCTTTAAATATGAAGTAATTACACCGAGTTGCTTAA
TTAGAACCCAAACCAATGGAATAGAAAAATGACTACCATAACAAGTAATTTAATGTATATACTCTTGCCA
GGCTCAGTGGCTCACGCCTGTAATCGCAGCATTTTGGGAGACTGAAGTGGGCGTTTCACTTGAGGACAGT
AGTTCGCGACCAGCCTAGTCAACATGGCAAAACCCCATCTCTACTAGAAATACAAAAATTAGCCAGGCGT
GATGATGCACACCTGTAATCCCAGCTACTTGGGAAGCTGAGGCACGAGAATTGCTTGAGCCTGGGAGGCA
GAGGTGGCAGTGACCCGAGATTGTGCCATTGCATTCCAGCCTGGGTGAAAGAGCGAGACTCTGTTGCAAA
AAAAAAAAAAAAAAAGCATATACTCTTTAGACATGATTTCCTCTCATATAAAGGTAACCTCCAAGTCCCC
AAAGATAGAGAAAGGGGAAGGGAAAAAGGCAAAGTATTATTTTATTTTTATTCATTGCCAAATTTCAGCC
TCTTCAACATTACTTTTGATAATTCTGATCTATTTTTAAAGTAACAAGAAACATAAACAGTGTACAATCT
AGAATTATAAACAGTGGCTTAAAACAATAAACACTGATTACTTCATAGTTTCTGTGGGTCAGGATTTGGG
GAATAAGTTAGCTGGGTGGTTCTGGTTTAGGATCAGTCATGAAGTTGCTGTCGAGATGTTAGCTGAGGTT
ACAGTTATCTTGACTGGGGCTGGAGGATCAGCTTCTAAGAAGGCTCAATCTCATGATTATTGGAAGGAGG
TTTCAGTTCCTTTTTGGCAGTTAGTTGAAGGTCTCAGTTTTTCTCTGCAGGACCTTTTCCATAGGACTGT
TGAGTGTCCTTATGATATGGCAGCTGGCTTCTTCCAGGGAAGGTGATGTAAGAGAGAAGGCAAGGAGAAA
ATCCTCTTTATGTTCTACTCTTGAAAGTCACTCTTCACCACTTCTGCCATATTGTATTCATTAGAAGCTA
GTCACTAAGAAGAGCTCAAGCTACTATAATCCCCAAGACAACTTTAAAATGTTTGCTTTCAGAAAAGTAT

【化３２】

AAGATCACATAGAACAGAAAGTGCCATAGGGTTACATAGAACAGAAACAAAGAAAAGATAATATAATTAT
GTTATAGATTTGATTTCATTTTCTCTGTATGTATATTTGGTATATGTTGGAAGAAGAAAAGAAAACGCAG
AGAACAGAATCCTTTATGACAACATGAATGATCAGACAGCAATGGGGAATTAAGAAATATAAGTTTGGGA
CCAGATTGGGTAGAATTTAATTTATGAAAAGGCTGACTGTGCATAATAAAATGTATTTTCCTTTAGGCAA
TTCAAAGCTACAGATGATTTTTTATCAGGAAAGTGACAGTGAACCAGTGATATTTTTCAGAAATATACGT
AGCAGGAGAATGCAGAATAGATTTAAAGAGGATGAAACTCAGCCCACCACATGTTATCTATTAGTTTACT
GAAATTAACATATCTCTCTAATGTATAAATGTGCAGAAAATTGAAGTTGAAAAGAGAATTTCAGGAAATA
TCAAGTACTTATGGTTGACATCAGTATTAATTTAGATTGTGATGTATGCATAAAAAGATATAGTTTATAA
AATAATCATTTCCATCTACTGGGTGTAAATTTAATTTTTGTTCTTTTAAGAGAGAAAAATTAAAGGTTCT
CCTTTCTTTTTGACTATCAGTTAAAATAACTTCTTTGTCTTGTGATAACCTGGGTATGTTTCTGGAGTAG
CTAAGGTAGTCATATATATCATGTTTACCACTATTAAGGAAATGTGCTTATATAACATTTGCTTAAGACT
GAATGAACTTGATATACTCACTCCTTACTACAATTCTTCCTTCCTATTCTCACTGGAAAAATGGGAAAGG
TGTCCCAAAGACAAAATGGCATAACTTCCTTTTAACACACATGAACTATCAGATGTGGCTCCACCCAAAT
AGATGTAGTAGTCACAATGGATGGGACTGCCAGCCTAGTCTACAGACAAGACAGAGCTGGGACCACAAAC
TACTGTTTCCCAGACCAGGATTTTTATGAGCCATTCTTAGTTTCCAGACACGATGGCAAGAGACCCTTCA
TTGGTTGAAGATAGGTGCTGCAGAAAAAGAATGTGACTTTCTGAAAACTGATAGTTCTAGAAGCAGAGAA
GACAACTTCCTCTCTCCCTAAGTGAAGGTGAGGCAATAGCACACAGGAGGGATGTGAAGGTTTTGGCTTC
CTCTCACAAGTTGGGAATCAGGATGGAGAAACAATTAAAATATGTAATATGTTTCAACCTTGAATTCAAA
ATGGAAATTATGGTAACATTTCCATTCCAAGAGGCTAATTTGAGACACAAGAAAGAGTTGATTTCATTTA
CTGAGCTAGCACATTTGTGAAACAGGATTCAGGATTTCAGTCCCTGAGTGAGCTTGCTGAACTGTTTTCT
TTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTG
GCGGGATCTCGGCTCACTGCAAGCTCCGCCTCCCGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGT
AGCTGAGACTACAGGCGCCCGCCACTACACCCGGCCAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCA
CCGTTTTAGCCGGGATGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCCGCCCGAGGCCTCCCAAAGTGCTGGGAT
TACAGGCGTGAGCCACCGCGCCCGGCCTGAACTGTTTTCTTAAATTGTCATGGATCACACCAAACACCTG
TGCCAGCTGTTATGCGCATACCCTTCGGTAACAAAGGAAGTCCAGAAAAAGAGAATAACTTGACTCACAC
AAATATTTCTAGGGAAATAAGGTAAATAAAAAGATAGTGTTGTGGACGATAAGTTGGATAATAGTAAGTG
ATAACAGCTAAACTTTCTCAAAGGTTCACTATGTGCCAAGAACTGTGCTGAAAGCCACATGAATTCTGTC
ACTGAATCCTTTCAACAACCTTGTAAGCTGGGCACTAGAAAAACGATTACATTTATTTTATAGATGAGGA
AACTGAGGCTCAGATTGGTTATGCTACTTAGTAGGTAACAGAAAATCGATTCTTACCTAGCACTCGAATT
CTAAAATATGTGCTCCTCTATGTCAAGTAATCTATAGAACTAAGATAAACATGCTGATGAAAGTTAGTGT
CTAGTGGGTATTAATAAACGCGGTTTCAAAACTGTGTCACCACGGGTAGATTGGCTGCTTTAAAAAAAAT
AAAAACTTCAATGGATTTATGAGAAAGAAAAGTCATATGTTCCAGGGATATTTATTTATTTTCCTGACAG
TGGAATAGCATTGAATTGAGTTATCAATTCATAAAAGATCAGAGAAACAATTCGAAAATTAATAGTAAAC
CCTATTATACTGACTAAATATGGTAGCAGTTCAAAGAAAGGAAGTATCGGTAAGAGTAAACATGGAATAC
TGTTTCCTCACTTATTCTGCAAACATCACAATTAGGAGAAAAGACCTTGTAGTTAGACTTTCAAAAAAAA
AAAAGCTTCTCTACTTATTAACTGTGGTCTTGGACAAGTCATGTAAGTTGTGCAGAAGCATTTTCATCTG
TAAAATAGTAATAATTCCTGCCTTATAGAGTTGTGAGAAATAAATCACATAAACCTTGAAAATGCTTTGC
ACAATAACTGGTATTTACTAAGAGCTCAACTAAAAAGCTGGTTTTACTTTTATTGTTATTATGATCTGGT
ATTGATACTGCTCTAGGACTTGGCTCTAAGGCATGTTTCTGACCAAAAGATCTCCCAATCTATCAGTAAA
GCTGTGCTTGTTTTTTTTTTTTTTTTAAAGAATCCAATATAATGTGATAGGGATGTGGATGAGAAATTTA
ACAGGACAGAATGAGAAATGGGAGCAGGCTATATAAATGTCACAGTAAATGACATTTGTAAATAGAGTAT
TTGTCCAGTACAGAGGCAATATAATTGGCTCCCGCCCTGGGGAAGGATTGATGGATGTGTATCAAGAAAA
ATTTCCAAATAGACAAATGACAGAACTTTAATATACTTTAGGAAAATAAGTCTAGGAAATAGCACCAAAA
TAGATAAAATAAAAATTTTACATGCAATTTTTTCTTCCTTTGTCTGTTTTTTTAATCCAAATAATAAGTT
CAAAAGCAAATTACAATAAAACATAATTTTATTGGTAAATTCCAGAGGCAAAGGAGCAGGTCTGGTCTTA
ATGTGATTATCAGGAGTCATAGTATAGAGACTGACAGATTGTCAGTACACTCTCAAAATCAAACGTGGTC
TTCATTGGATCTTACATATTTTTACTTTAAAAAAAATCACCATTGGTTAGACTAACTTACAACTAATTAG
ACAAAGGTGCTGTAAGCCTCATTAGCATGATAGAAGCATGAGAATATAGCAAGAATGTAGAATCCTTTTT
ATTGAAGTTTTACTTAAAAATTTTCCTAAGATTCTACTTTTGTACTACAGTTTGAGCATCCCTAATCTGA
AAATTTGAAATCCAAAATGCTCGGAAGTTCAAAGCTTTTGAGCACCAACCTGATACTACAAGAGGAAAAT
TCACATCTGGCCTCCTGTAATGAATCGCAGTTAAACCACAGTCAAAATGTTGTTTCCTGAACTAAATTAT
TAAAAATATTGTATAATATTACCTTCAGGCTATGTGTATGTGTATGAAACTTAAATGAATTTTATGTTTA
CACATGTGTCTCATTCTCAAGACTTGTCATTATGTACATGCAAATATTTTAAAATCTAAAATCCAAAACA
CTTCTGGCCCCAAGCATTTCAAATAAGGGATATGCAACTTGTATTTACTTTGTGCATTTGCCCCCCTTTA
CTGCTATATCTTTCTTTTGTTCTGTATGTTATGTGTGCTTAAATAATCAGGAATTCATTGATATTGTCAA
TCAAATCCTGAAAAAAAATTATATGACTCAGTCTTGTACCCCTGAGAATGTCTGATTTCTTCGTAAGTTG
TCTTTTTTTTTTTTTCCACAATAGTGAGTTTAATGTCATGAATCTTTTCACTCATTCATACTGGTGGAGC
CTATTTTTAAAGACCCAATTTGCAGACTGATTACTGTCCTTATTCATGGCAATACTTCAACTCCACAATC
TTTAATTCAACAATAACATCATAATTATTGTATAATAACCATTTTATAGTATTTCTCACTATTGTATAAT
TATAGTAGCCATAATTGTCTTAATAAAAATTGGGACTTTTCATCCAGCAATAAATACGTTTTTGTCTGAT
TTGTCCAGTTATCTAGGTACAAAAAATGGTACAAAGGCACAAAAATAAAATCATATTTAAATATATTGGG

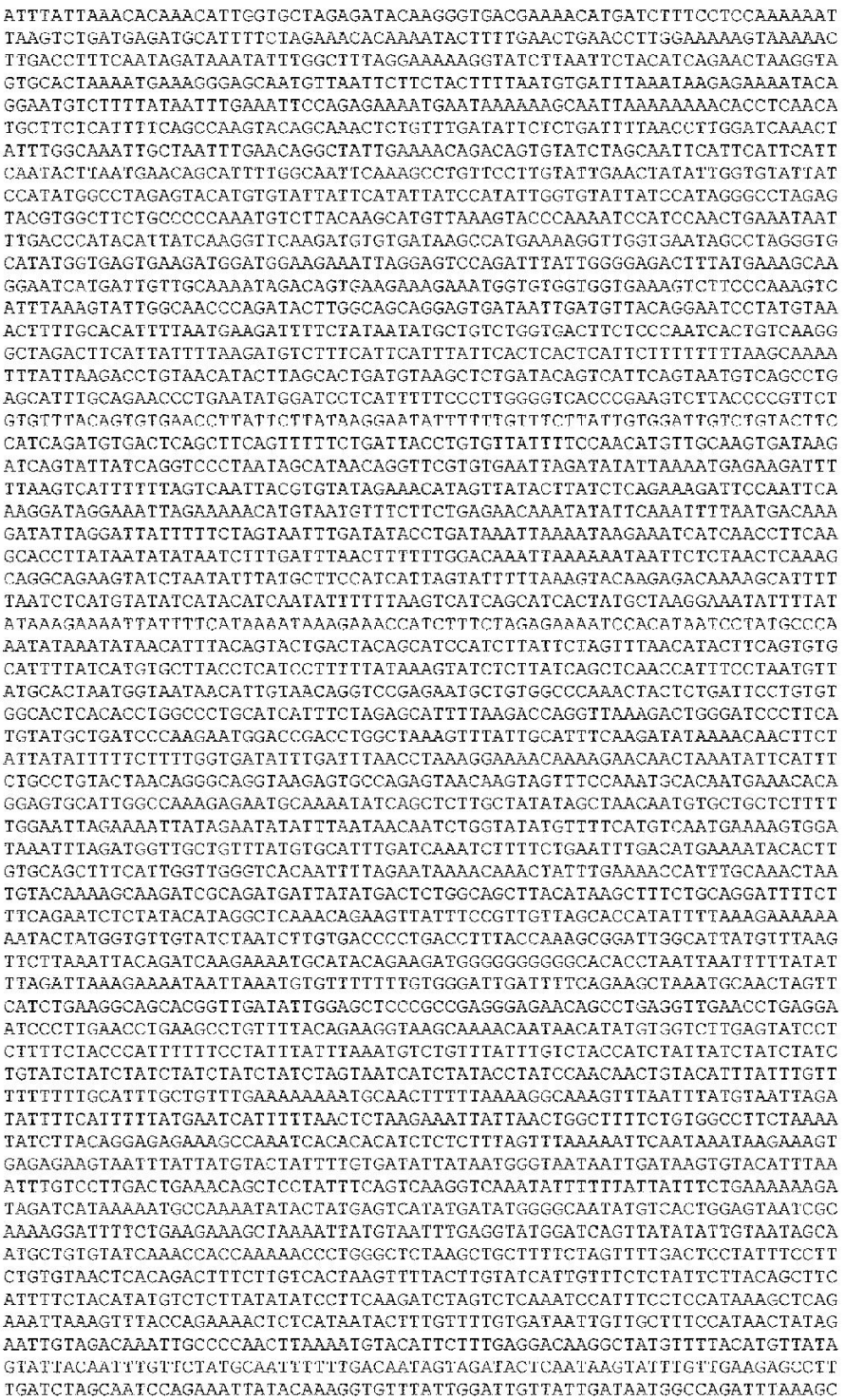
【化３３】

ATAATTGTTGATTTTAGGAATAAATTATCAGTGTTTCCGGAAATCCAAATTACATAGTCAAAATAGCATC
TGTATTAGGCCATTCTTGCATTGTTACAGATAAATACCTGAGACTGGGTAATTTATAAAGAAAAGAGATT
TAATTAGCTCATGGTTCTGCAGTGAGCTTGGTGCTGGCATCTGCTTGGCTTCTGGTGAAGTCTCAAAGAG
CTTTCAATCATGGCAGAAGGCAAAGTGGAGCAAGCATTTCACATGATGAAAGCAGGAACAAGCAAGAGAG
AATGTGGGCAGGAGGCACTACAAACTTTTAAATAACAACATCTCATGAGAACTCACTAACATGAGGACAG
CACCAAGGCATGAGGGATCTGACCCCATCATCCAAACACCTACCACCAGGCCCCACGTCTAGTGCTGGGG
ATTACAATTCCACATGAGACTTGGGAGGGGGCAAATGTCCAAAATATATCAGCATCCCAAATAAAAGGGT
TTTTTTTGTACAGTTGTCTATATTTATCTTTTGGAACTGAGCTTAATAGAAATGTTTCATTTAGCAATGA
TTTCAGTATTTTCTGCAATGACTAAAAAGCAAATAGTGATAATAGTATTATTTTATATTGACCAAGCATT
TTTATTTCATTCACTTTTTTTCAGAATAGTGTATCATGAATTAGCAGAAATGCATGTTAGAATAAAATAA
GGTGTCAAGAACAATCTTAGAAAACTAATGATGGAAAGCAATTGAAGCAATAGAATGTTTTGATCACCTG
TTTTTCCTGCTGTGTTTCAGGTTCTGAACCTCTTCTTGGCCTTGCTTTTGAGTTCCTTCAGTTCTGACAA
TCTTGCTGCCACTGATGATGATAACGAAATGAATAATCTCCAGATTGCTGTGGGAAGGATGCAGAAAGGA
ATCGATTTTGTTAAAAGAAAAATACGTGAATTTATTCAGAAAGCCTTTGTTAGGAAGCAGAAAGCTTTAG
ATGAAATTAAACCGCTTGAAGATCTAAATAATAAAAAAGACAGCTGTATTTCCAACCATACCACCATAGA
AATAGGCAAAGACCTCAATTATCTCAAAGACGGAAATGGAACTACTAGTGGCATAGGCAGCAGTGTAGAA
AAATATGTCGTGGATGAAAGTGATTACATGTCATTTATAAACAACCCTAGCCTCACTGTGACAGTACCAA
TTGCTGTTGGAGAATCTGACTTTGAAAATTTAAATACTGAAGAATTCAGCAGCGAGTCAGATATGGAGGA
AAGCAAAGAGGTAAAAATGTTTAAATAAGGAGATATTTTGGTGTTATATAATTCTGTTGTTTAAAATTAT
CAGGTGTTTTTAAATTGCGTGTTTCCTTCCTGTTAAGAAAATAGAAAATATCTGTCTAGCAATATATTTT
CCATGGAAAAGTTGGTAATAAATAAATTAATGATAGATTAAAATATAGCTAGATTAACAATATGCTGACT
TATGTTTCCAATACTGACATTTTGAATTCTTGACAGTATTCTTGATATGAATTTTTTCAGTATTTATAAA
TAATTTTAAATTTCTCAAAATGCCTCAATTTCTCCACTTTCTTCCTTGTAATTTGCCCACAACAGTGTTT
TTTGTACGTACTGGAAAAATATCTGATGAGAGGGTAGTTGCAATTCTCATCTTGCTATGTTCTTAGTTCT
TAATTCTTACGAAATACGTCATAAAATAGTATTGTATTTTGTTTGCACAGACATATTTACTCAAGGAAGA
TCTGATTGGGATCTTGGCTTGATATTTATGTATAGTTTATCTTTCCTGAAGTCAGTCAGTTTTTTTGAAG
AGAAGGTATTGATGAGGAATCACACTAAAAACATATTTAACCCTACTGAGCTCAGTGTTCACTGTTTAAA
GAAACAAAAATCCTTAATACATTATAGAATGTAAAATTCTGAATTTACCAACTCAGTAAGTCCTGGTAAC
TTAATGTATTCTTTGATTTACAAGAAGGGTATGAGCAACAGAATATATTTTTTGTTTTGTTTGCTATTAA
CCTGTTGCTCAATAAGTACAGAGTTGGAGGTAAAGAGAGGAATTTAAAACCTTGATATTTAATTGTTTAT
ACAAAAATGAAGACAAGATTTCCAGTAATTAAAGTTTGCACTAACTAACAAAAATAACAAGGAAAAACAA
AGATTCGTTCCTTCCTCATACGAACTGTTTGGCGAGGAAGATAAAAGCTTCTATTCCTGATGTCGGGAAA
GAAAGAATGACGACATGGGGGAGTGTGGGCACTGAAAGGTAAAATTTAAGTAGCACAACATGATCATGAT
AATTAACAATCAGCCAAAATTATGAGGGAAAATATAGTTATAAAAAAAGAACAAAGATGGGTGGATCACG
AGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCGTGGCCAACATGGTGAAACCCTGTCTCTACTAGAGATTCAAAAAAATT
AGCCAGGCGTGGTGGTGCGTGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAAGAGAATCGCTTGAAC
CCAGGAGGCAGAGATTGCAGTGAGCCGAGATCACCCCATTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGGATGAAACT
CTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAGAACTAGCTATTTCAGACACTTTTTCTGTATTTATTTGATAAAATTAC
TAAAGAGTATGTTATTTTCCATTTTTTCTTGTTTGTAAGTTACGTAGTATTGCTGTTAGTGATTAGGTAG
AAGTAGATGTTTAATGGGAAATTCAGACAATCTTTGAATATAGGAAGGTATAAATAACAGGGACATAGGT
ATCAGTTTCACAAGAAATAACTGATGAGATTCAAGGGAAAAGTAATAAAACCTTCTGTCCTGGGGCAAAG
AATTACTTTAATTGGTTGAACTTAAATTTTTACTAACTAGATTATTGTTTGAAAGTTGAATAATATCTTA
AAATCTTATTAACAAAATTTTGAACAAGTGTTGTTACAATAGTTGGGTTATGCTGGAAGGGTGGAGTGGC
CCAATTTCATATACAGTGTACTGCTCTTATAGAAGCTGAAGTCGGCATTTATAAAATAGAATTCGGTCAT
TTGAATTTTGATGTATATTCCCCTCTCATTATTTTGAAATTATGCCTAATGGTGAATATTTCCCTAATAG
TAAAAAAAGTCAATTTTTATTTTCACACATGTTTAGTTTTAGGCTGTCATATAAACTAAGAATGAATTAT
ACAGTATCAAACGTTGAAGCCATTGGCTAGTTTAATCTTTTAGCTAAGTTTCAGTATCTTTTGAGGAATG
TTTAACTTGACATCCAGTCTTCTTAACTTTAAGAGATTTTACAGCCGTGGGTTTTCCAAAAGAGCGTGTA
TTTTGCCTTAACTTAAGCCATTATGTCTGAAGTAAGAGGGAAGTCCAGTGATGTGGGGTTTAGAGTAGGG
ACATCTCTTGTTTCTCTTGTTATCATTAAGCTTTTTGATTTGTTTTCCCATTAAGTTAGCTCTGAGTTAA
ATACTCTAAAATAATATTTGTGAATTCAGTATTTCAGAATTGGAGGAAGAGAACTGACCTGCCAGGTGGA
AGCAGACAGGATTATTTTATTGCTTGAGTTGTGGAGTCCTTCCAATACCTTCCCAGCATAGAGACTGTTA
CTTCAGTGTTAACATTATTTGGAGGGGTTTTTAATTCTGGCTTTATATCAAACTTTCTAGACATAAATTT
ATAAAATAATAAATGATGAGGGTTATCGCCGTGAAAGAGGTTATGTGTAGGTTTTGATCTTTCAGAATTT
TACCTGGTAGCTCTACACTAAAAAACTAGAGAATTAAAACAATTATTGAAGAATTTCAGACACTCGCATT
TGAAATAGCATTTCTTGCCTGCCTTCTAGTCATTTTTGTCTGGTCATTTTTCTAACTGGGGGACAGGATT
ACATTGTTAAATATCACAAAGTAGTAAGAAACATCATGAGGCTTATTACCAATCCTTTCTAAATTAATTT
TTTAATTAAAGAAAAAATGAGGCTTTTTTACTGGAATGTCTAAATGAATTTTTTTATAAGGCAGACTGAG
TGGACTCAGAGGTTTTTTAGGTGTTCACAGTAAGTCCTCTGCAATGTCTTTGCTAAATTTGTATGATTCT
TCAGTAGTTTTCTGTAGATTCTCTAGAGTAGGCCATTTAAAATCATGTCATAATCCCCTATGCTTTAATT
TTAATGTTATTTCGATTATATTAATGTAATTCCTTTTGTGATTTTGAATGATTGTTTTTTTCTTTTAGAGT
ATTTAATAATGTGGAAGCCATGCTTGAATGACTATTTTTCGAAGTGAAATTTAGTAGTGCGATATGGTGA

【化３４】

CCTTCACCGCTTACCATTCTTACTTCTCACAGGAGTAAAATCAAGCTGGAGCCATCAAGAATGCAGCTCT
GGTGTTTTTTAACCAGCCAGAGGCTCGTGCCACCACTTTTACCCAGGTTACCCAAGCAAGTTGTACATCT
ATAAATATAATCAGTTTCTAAATGACTTTTGACTGGCCTGCATGTTACTCAGCTACGTTCCTTGCCCTTC
CATTGGCAGTAAAATAAAAACATGCACAGCTGCTATTATGCTGAGTCATACAAAGCATGGTCAGGCAAGT
CTGACAACCCTAACTTAAAAAAAAAGTGATTTAGCTGCTAATTTTCTTACATAGATTTTAATAGAAATTTT
ATTCAATGAAAAGTAAAAGTGCATGCCTTTATGGATTATTTAATTTCCTTTTAATGTTACAGAGTTTTGA
ACATATTAGGAGCCCAAAGGAGAAATGTAGGTGCTCTTTGAAAACTTGCAAAAATGCTTTTTATCCTCTG
TCTTTAAAAAAAAGATAGCCCAGTTACTGTACTTAAGTCTTGACAGTTTTTTATTTAGTGTAATGTTTTT
CTGAAGGGTAATCTTCAAATTAAAGCAATCCCTTATTCATATGCAAACTTCCCAAAGGATGTTTTAATGT
GATAATAATGTAAATGAATAGGAATGTCTGTGTTTCAGTTGCTAGCAGCATGGGTATAATATTTATCTGC
TTCATTTTAGGGAAAATGGCACTGCTTTATTTAGGAGTTGACCAACAGTATTTTGTATTTAGAATATAAT
TTCTTTGGAAAGTCTGTTTATATTTACCCTTAAAACTCTTAGACTGAAAGAAAAGGAAATCATGTCTTTT
GTATACCAAATAATAATAATAATAGTGATAATGAGAGACTTATAGATGGTATGCTCCTTCTAAAAATAGA
TTTAGAGTCCATCTTCTTCATTTTCTTGGCTCCTCTGTGCTTTCTCTCCCCTCTATTTTATTGAGACCTG
CTGGAAAACTTTCTCCCGAAGAATATTATTTAAATTTATCATGATCCACAAACTCCTGTATAGGAAAAGA
ATCAGAAACTCTTGCTCCTAGGGTGTTTTTAAAATGAAGAGACTTCCCTATCATGTGACAATAGCAATAA
ACGTAACATCATTCTATGGGATCCATTAGTCGACCTTCATTTCTTAATGTTGAAATCACAGTTTTATGCA
CAAATATTTAACCAAAATGCCTAAACCCAATTTAATCATTTTTAAGAAATGTTAATTATTTTGTCACTTA
GATACAGTTTCCTCTCCTTTTGCCAATAAAACTATAAAACAGCACTAATATAAAAGTGTAGTTGGCTATT
TGGAAGAAGCAATAATCATGCCATTCCTGGAGCATTCTTTTATACTTTGGAACAAAATATTCCATCACTG
GCTCTCCAGATTCATGAGCTATAATGCCTCATATATTGGAGGAATGGGATGTAAAATGGGATCCAAGATG
CGTAATTGTTTACAGTTAAACACAGATGCGCATATACACAGGGACTACAGATAATTACTTTTTCCTATTA
TGTATTAATTCTTCAGAAAAGCATGAGATTTAGGCACTTTCGGATAATAGCTTGTTTCTCGGAAAGAGGC
AAGGGTAGTTTCCTTATTCTCTGAGTATCCCATTTTGCCAATTTCCTGTTTAGAAAGATACTTGAGGCAT
ATTATCCATCAACGTATCTAGGGGATTCAGCTGGAGTAAAGGTGGTAGAATAGAAGCTAAGAAGGAACTG
GTTCGTTTATTTTCAATCCTCACATTATGGCAATTTTTGATTTCCTTGTAAAAGTCTATGATTCTCCCTC
AGGAAACATTGTCCACTTCCTAAAAAAATATACTAATTTCTAATACAGGGGTTTGGAAAGGGGACAAAAA
TGTGCAGGGAAGGTTTGCGTAAGCAATGGTGGAATGGGTTCAACAGACACCTGTCTATGACTTTATCCTG
GAGAATGTGTAGTCCTCATGGGAAAGTTTTCCAGTGGGATAGTGATTAAGATGGAAAAAAATGCCCAAAA
TATCTTTAATATAAGAACAAAATGGGCCAAACACGTGTCTTTGGGTCACTGGTAATCTACTGAGCAGTAG
GACATCATGACATAAGAGTTCCTTTTGCCATCCGAAGAAAAATATTTAAAATCCTATTATTTGTGGTTTT
AAAAATGTTATAATGTATTCATTATAAACACTAAAATGACTTTCTGGATAATATAGTATACTGTGAGTAA
TTATTTTGATTTTACCATATTCTTTTTTAGTTCTCAGAAACCAAAATTGTCAGATATGGGATACTTGATT
TAATCTGTATTTGAAGTTTTCTCTTTTTTAAGTGCCAATTTTTTAATTAAATTAAATTAAAATCTCTCTC
TCTTTTCCCAAATTATATACAATATCTACTAATTATGTTTTCTTCGAAATGTATCTTAGCTTCATAATGA
GAAGTGAGTGTGCCCATGAAAAATTTAATAGGAAGTTATGTTTTCTCTTCCATTTTCTGTTGTGATTCAT
TATTTTTGAAAATAATTTACTTTCATTTGCTCACATTTGCTGTCTAAAGAAAAACTATTCATCTGGCACA
TTCATATTTAGTAGTATTATTAAAGCAGAAAGCATAAGTTGGAAGTATAATATCTAAAAATACAAAATGA
AGTATTGTACCTTGATGTTTATTAGATCATTAAGCAAAATATGATTCTGCCCTGCTTAAATCATTTGATT
ATAATTATCCAGCATATAAAAGAATCACAGTAGATTTTCAATAGGAAGAGTCCTATAATATTAGGTATCC
ACCAAAAACATTGTTCAAGTAATATTTCCACCTGAAAGTAAATGATTGCCAATGCTTTTTTTCAGAGCAT
ATAAAATTGGCTATTCCTATTTGATCTCGTTATTGTCCTGGCATCCTTATTTTGTTAAATTTTAACTAGG
CAAGGGCTATGCTACAAACATCAGTTAGTCCGCTAGTTTCCTGATAAATAAGTACAGGTAATTAAAAAGT
GAACCTAAATATCCAAATTATACCAAAGGGACATATATAGAACTTTTTAAACTGGATCTGCTTCTAGCCA
GTTCATATTTTGGTCACTTACTAATGTAGTATTTCACCATAAATTATGCCTAGATTGGAGCATTTACAGG
CACTCTTTATCTGAAAATTCTTAAGTGCATGAGTTGTAACAGTTTCACATAGTGATCATCTCACTGTTCT
AATTGGTGACTATGTACTACAGTTAGGTTGATCGTAATTATGACCTTAAATGAAGCTGAATATTTTTATA
TTCCTAATTTGATTAATTTTATTTTATGGGCTTTTACACATTTTAACTGCTTTAGTCAACATATTTTATA
ATATTATGACATTTGCCTAGAATGTAATTTTAAGAAAGTCATTTAATTGATGTTATCAAGAAGGGTTTTA
TAAATCAGAATTTCCTGCCTATGTTTCAAGATCATTGCTTAAAGAAAACTTTTTGTTCATGTAATATTCC
AATGTGTATTTAGCTTTACTCTACATTAAAATATGTTAACAACTATGAATATAACTTGAATTAATACTAA
AGTTCATGGTTTTGAAACATGGAAATCAACAATATCATAAGCACTATCTTGAACCTACAATATTTGATTA
CATATCTAGTCTACTAAATGTTTTAAATTGATAAACATTGGGTTTACTTTTGAATCATCAAAAAGATTCT
TTAGAGAAGCTTGGCAGAATGGGGTGCAGAAGATCTGGAATCCAACCACTGATTCGCTATAACTTTTCAC
AAGACGATAAAACTCACATTTCCTTCTCTAAATAAATACTGGATTGGCTGACATTAAGGATCAATGTGCT
GCCTAGATTCTTTGTTATTTGTAAATCAAGTACCACAAGTGGAAAAGTATTCAAGTAACACATGTGACAG
ATCCTGTGCTGCTCCGCTTCAGAAGACAGTGGGGAAGGATAAGATTGCATTCCTTAAAGAGGCCCCATTC
ATCACTGGAGCTATAGATCCTTGTATACAGAGTGAAAAGAGGGAAAACACTGTCAAAATGATTTAGTAAT
AGTTTTCCTGACTCCACAGTTAAACTACAGTTCACCTCATACACTCACATTAGGTCCGAATAATTGGCAG
ACTGGTTTTAAGACAATACTCCTAGTTCTAAGAGTTGTTCGTCATTGCCCACACAATTCAGAATCTTAAA
AGATTTGTGTTACTCTGCAATTAAGAGAAAATATTGTGTGTATTCTTTTGAATGTGAAAGTAAATATCAG
ATAGGAAGTGTTAGTAGTTAGTGGTTGGATAAAAGAGTCCTCGCACTGGTCATTCATTCATTTACCCAAA

【化３５】


ATTTATTAAACACAAACATTGGTGCTAGAGATACAAGGGTGACGAAAACATGATCTTTCCTCCAAAAAAT
TAAGTCTGATGAGATGCATTTTCTAGAAACACAAAATACTTTTGAACTGAACCTTGGAAAAAGTAAAAAC
TTGACCTTTCAATAGATAAATATTTGGCTTTAGGAAAAAGGTATCTTAATTCTACATCAGAACTAAGGTA
GTGCACTAAAATGAAAGGGAGCAATGTTAATTCTTCTACTTTTAATGTGATTTAAATAAGAGAAAATACA
GGAATGTCTTTTATAATTTGAAATTCCAGAGAAAATGAATAAAAAAGCAATTAAAAAAAACACCTCAACA
TGCTTCTCATTTTCAGCCAAGTACAGCAAACTCTGTTTGATATTCTCTGATTTTAACCTTGGATCAAACT
ATTTGGCAAATTGCTAATTTGAACAGGCTATTGAAAACAGACAGTGTATCTAGCAATTCATTCATTCATT
CAATACTTAATGAACAGCATTTTGGCAATTCAAAGCCTGTTCCTTGTATTGAACTATATTGGTGTATTAT
CCATATGGCCTAGAGTACATGTGTATTATTCATATTATCCATATTGGTGTATTATCCATAGGGCCTAGAG
TACGTGGCTTCTGCCCCCAAATGTCTTACAAGCATGTTAAAGTACCCAAAATCCATCCAACTGAAATAAT
TTGACCCATACATTATCAAGGTTCAAGATGTGTGATAAGCCATGAAAAGGTTGGTGAATAGCCTAGGGTG
CATATGGTGAGTGAAGATGGATGGAAGAAATTAGGAGTCCAGATTTATTGGGGAGACTTTATGAAAGCAA
GGAATCATGATTGTTGCAAAATAGACAGTGAAGAAAGAAATGGTGTGGTGGTGAAAGTCTTCCCAAAGTC
ATTTAAAGTATTGGCAACCCAGATACTTGGCAGCAGGAGTGATAATTGATGTTACAGGAATCCTATGTAA
ACTTTTGCACATTTTAATGAAGATTTTCTATAATATGCTGTCTGGTGACTTCTCCCAATCACTGTCAAGG
GCTAGACTTCATTATTTTAAGATGTCTTTCATTCATTTATTCACTCACTCATTCTTTTTTTTAAGCAAAA
TTTATTAAGACCTGTAACATACTTAGCACTGATGTAAGCTCTGATACAGTCATTCAGTAATGTCAGCCTG
AGCATTTGCAGAACCCTGAATATGGATCCTCATTTTTCCCTTGGGGTCACCCGAAGTCTTACCCCGTTCT
GTGTTTACAGTGTGAACCTTATTCTTATAAGGAATATTTTTTGTTTCTTATTGTGGATTGTCTGTACTTC
CATCAGATGTGACTCAGCTTCAGTTTTTCTGATTACCTGTGTTATTTTCCAACATGTTGCAAGTGATAAG
ATCAGTATTATCAGGTCCCTAATAGCATAACAGGTTCGTGTGAATTAGATATATTAAAATGAGAAGATTT
TTAAGTCATTTTTTAGTCAATTACGTGTATAGAAACATAGTTATACTTATCTCAGAAAGATTCCAATTCA
AAGGATAGGAAATTAGAAAAACATGTAATGTTTCTTCTGAGAACAAATATATTCAAATTTTAATGACAAA
GATATTAGGATTATTTTTCTAGTAATTTGATATACCTGATAAATTAAAATAAGAAATCATCAACCTTCAA
GCACCTTATAATATATAATCTTTGATTTAACTTTTTTGGACAAATTAAAAAATAATTCTCTAACTCAAAG
CAGGCAGAAGTATCTAATATTTATGCTTCCATCATTAGTATTTTTAAAGTACAAGAGACAAAAGCATTTT
TAATCTCATGTATATCATACATCAATATTTTTTAAGTCATCAGCATCACTATGCTAAGGAAATATTTTAT
ATAAAGAAAATTATTTTCATAAAATAAAGAAACCATCTTTCTAGAGAAAATCCACATAATCCTATGCCCA
AATATAAATATAACATTTACAGTACTGACTACAGCATCCATCTTATTCTAGTTTAACATACTTCAGTGTG
CATTTTATCATGTGCTTACCTCATCCTTTTTATAAAGTATCTCTTATCAGCTCAACCATTTCCTAATGTT
ATGCACTAATGGTAATAACATTGTAACAGGTCCGAGAATGCTGTGGCCCAAACTACTCTGATTCCTGTGT
GGCACTCACACCTGGCCCTGCATCATTTCTAGAGCATTTTAAGACCAGGTTAAAGACTGGGATCCCTTCA
TGTATGCTGATCCCAAGAATGGACCGACCTGGCTAAAGTTTATTGCATTTCAAGATATAAAACAACTTCT
ATTATATTTTTCTTTTGGTGATATTTGATTTAACCTAAAGGAAAACAAAAGAACAACTAAATATTCATTT
CTGCCTGTACTAACAGGGCAGGTAAGAGTGCCAGAGTAACAAGTAGTTTCCAAATGCACAATGAAACACA
GGAGTGCATTGGCCAAAGAGAATGCAAAATATCAGCTCTTGCTATATAGCTAACAATGTGCTGCTCTTTT
TGGAATTAGAAAATTATAGAATATATTTAATAACAATCTGGTATATGTTTTCATGTCAATGAAAAGTGGA
TAAATTTAGATGGTTGCTGTTTATGTGCATTTGATCAAATCTTTTCTGAATTTGACATGAAAATACACTT
GTGCAGCTTTCATTGGTTGGGTCACAATTTTAGAATAAAACAAACTATTTGAAAACCATTTGCAAACTAA
TGTACAAAAGCAAGATCGCAGATGATTATATGACTCTGGCAGCTTACATAAGCTTTCTGCAGGATTTTCT
TTCAGAATCTCTATACATAGGCTCAAACAGAAGTTATTTCCGTTGTTAGCACCATATTTTAAAGAAAAAA
AATACTATGGTGTTGTATCTAATCTTGTGACCCCTGACCTTTACCAAAGCGGATTGGCATTATGTTTAAG
TTCTTAAATTACAGATCAAGAAAATGCATACAGAAGATGGGGGGGGGGCACACCTAATTAATTTTTATAT
TTAGATTAAAGAAAATAATTAAATGTGTTTTTTTGTGGGATTGATTTTCAGAAGCTAAATGCAACTAGTT
CATCTGAAGGCAGCACGGTTGATATTGGAGCTCCCGCCGAGGGAGAACAGCCTGAGGTTGAACCTGAGGA
ATCCCTTGAACCTGAAGCCTGTTTTACAGAAGGTAAGCAAAACAATAACATATGTGGTCTTGAGTATCCT
CTTTTCTACCCATTTTTTCCTATTTATTTAAATGTCTGTTTATTTGTCTACCATCTATTATCTATCTATC
TGTATCTATCTATCTATCTATCTAGTAATCATCTATACCTATCCAACAACTGTACATTTATTTGTT
TTTTTTTGCATTTGCTGTTTGAAAAAAAATGCAACTTTTTAAAAGGCAAAGTTTAATTTATGTAATTAGA
TATTTTCATTTTTATGAATCATTTTTAACTCTAAGAAATTATTAACTGGCTTTTCTGTGGCCTTCTAAAA
TATCTTACAGGAGAGAAAGCCAAATCACACACATCTCTCTTTAGTTTAAAAATTCAATAAATAAGAAAGT
GAGAGAAGTAATTTATTATGTACTATTTTGTGATATTATAATGGGTAATAATTGATAAGTGTACATTTAA
ATTTGTCCTTGACTGAAACAGCTCCTATTTCAGTCAAGGTCAAATATTTTTTATTATTTCTGAAAAAAGA
TAGATCATAAAAATGCCAAAATATACTATGAGTCATATGATATGGGGCAATATGTCACTGGAGTAATCGC
AAAAGGATTTTCTGAAGAAAGCTAAAATTATGTAATTTGAGGTATGGATCAGTTATATATTGTAATAGCA
ATGCTGTGTATCAAACCACCAAAAACCCTGGGCTCTAAGCTGCTTTTCTAGTTTTGACTCCTATTTCCTT
CTGTGTAACTCACAGACTTTCTTGTCACTAAGTTTTACTTGTATCATTGTTTCTCTATTCTTACAGCTTC
ATTTTCTACATATGTCTCTTATATATCCTTCAAGATCTAGTCTCAAATCCATTTCCTCCATAAAGCTCAG
AAATTAAAGTTTACCAGAAAACTCTCATAATACTTTGTTTTGTGATAATTGTTGCTTTCCATAACTATAG
AATTGTAGACAAATTGCCCCAACTTAAAATGTACATTCTTTGAGGACAAGGCTATGTTTTACATGTTATA
GTATTACAATTTGTTCTATGCAATTTTTTGACAATAGTAGATACTCAATAAGTATTTGTTGAAGAGCCTT
TGATCTAGCAATCCAGAAATTATACAAAGGTGTTTATTGGATTGTTATTGATAATGGCCAGATTTAAAGC

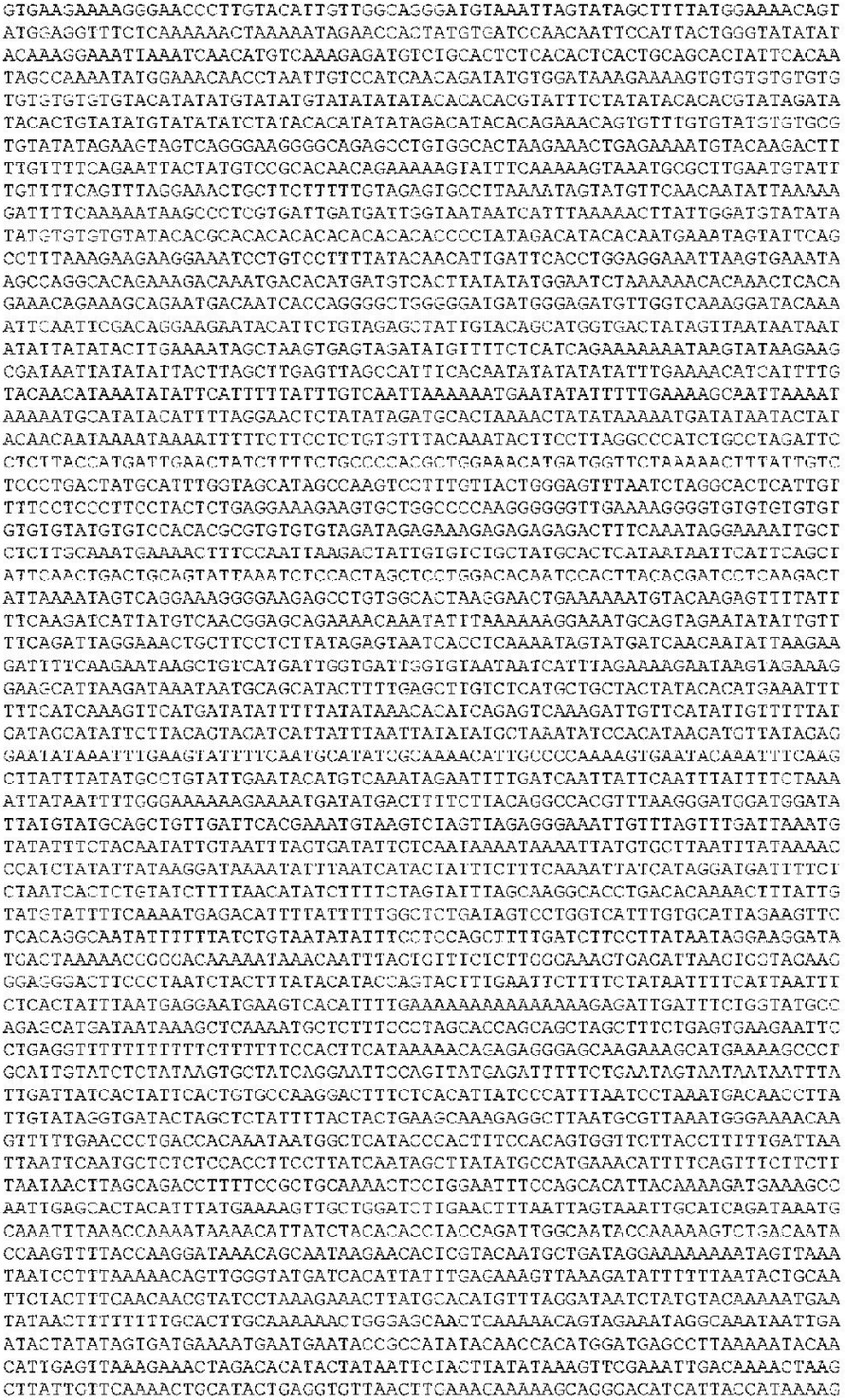
【化３６】


AAACGAAGTATTCAATAATGGTGGAATTGGGCTGGGCACAGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTG
GGAGGCCGAGGCAGGCGGATCACTTGAGGTCAGGAGTTCAAGACCAGCCAGGCAAACATGGTAAGACCCC
ATCTCTACCGGGCGTAGTGGTATGTGCCTGTAATACCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCT
TGAACCTGGGACACAGAGGCTGCAGTGCATGAGCCGAGGTCAGGCCACTGCACTCCAGCCCGGACAATAG
AGTGAGACTCCCTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAGGTGGAATAGTTATATTAATTATAGTAATCATATTTAG
AGAAATATTATGAAATCTTTCACAAATTTATTTACTTATAATAAAGATGGGAAATAGTTATACCATTAAG
TGAACTAATCAGAATTCAAATATGTAAAGTGTCCATATAGAGTGGAATTACACTCATAGGATAAGGACAG
GATGGAAATACCAACTTTTGGTAAGTTTATTTTCTTTTTGGTTCTTCTATTTTTTATATATTGTGTTTTT
GTAATGTAATCCATTATAGTAGTGCTATAAACATAAAAATAAATATTTATTAAACAAATGATTAAAAAGC
CATATAGATGATTTTAAGATAGCTTTTGTAAGCGGAAGCTATCTTAAAAATTAATGTTATTTACAATGTA
TTATCAGGTAATAATGTAAATGAATCTCCCACCAACACAAATATACCTAATCAAAGAGTAATTTTTTGTC
TTCATTTTTTTCCCACATATTTTAGACTGTGTACGGAAGTTCAAGTGTTGTCAGATAAGCATAGAAGAAG
GCAAAGGGAAACTCTGGTGGAATTTGAGGAAAACATGCTATAAGATAGTGGAGCACAATTGGTTCGAAAC
CTTCATTGTCTTCATGATTCTGCTGAGCAGTGGGGCTCTGGTAGGTGATGCATGATCCACTCCTTCACCT
TTCATCTGAAATCTTTTCCCTTTCCCTTCAATCAACTCATATTACCCACTTTTAAATTAAGGTGTTTGTA
AGAATGAGAAGAAATATGTGTGACGTGTTTAGCACATATGAGAGGCTTAGTAAATAGCAATTTTTGTCAC
TCTGTCTGGAGTAGCCCTCGGGTGGAACCAAACTCAGATCATTATGGTTTCTTATAATGTTTAAAGAAGG
ATCTTTCTGACTTTCAGTCATCAGAGGCAGTTCTTATTAAGACTGGTTATGTAGACATGATGTAGGATTA
TCAGCTAAATATCAGACTGAAGCACGATATTTCCCTGACCCCTTTGCAGGTGAGAACTAGAGTGCATGGG
TGCCGGTAGGAGCGAACTCCACTCACTCACTGCTCCACCCCTCACAGGAGGGGGAGCGCAGGTGACTGGG
TGCAGGAGCCAAGGCAAATGCATTTGGGCACTGCAAGAGTGAACTCCATACCGGCCCCACAGGAGCGTCT
AGGGGAGGGTGCCTGCGATCCTTGAAGCCCTAGAGGAAGTGTTACAGTGCCCTTTTAGCTTTGCCATCCA
TGGATGGCTTAAATGTTAACAGTTCAGTGGAGGGTCAGAGTGACAGCCTTTTGCACCCACACTTGTGGTA
CCCAAGTTCATGTCCGGCGTCCAGGAGGAATGAGTTTGTACAAATGACTTGAAGATGGTAAATACAGGGG
ATTTTATTGCCAGCGAAAGTGGCTCTCAGAGGGAAGAGGAGCTGAAAGGAGATGGAGCAGGAAGGTAATC
TTCCCCTGGAGTCTGGCCATCCCCAGCCAGACTCCTCTCCGAAGCTATGCTGTCAAGCTGTCCCTCTGAT
GTCAAGCTACTTCTCTCTAATGTCCAACTGTAGTCTCTGATGTCCAGCTGTTCCTCCTGTCTGCCTGCTG
AGTTCTGGGCTTTATATAGGCACAGGATGGGGGCAGGGTGCACCATGGGTGGTTTTGGAAAAGGCAACAT
TTAAGTGAGAAAACAGGGATGTATATTCTCACTTTGGGCCACGGTTCCAGGCTTGAGGGTGGAGCCCTCG
CCAGGTACCCGTCCTCTTCTGCCCAGAATTTCTCTGCCTCTTGTTCCTGTCAAAATTGCTTAACATAAAC
TCCATGCTGCAGGGGACTCCTCTGTCTTCTTCACACTGATTCGCTATTGCCAACCACAGTGAATGATAAG
AAGTAGACTCACTTAATTACTGACTAGCAAAAAAATGATGCATTACAAACTTATGTCTGATTTCATTCA
ATGAAATCATCAACTGCATCAAAATATTAATATAATCAAAATGATATGACCTATTTTCTTAATTGCTGAT
ACAAATGTGGTTGCATTCCTTTTACTGTTTCAATTTAATTAATAACTAGAGTGTTTGGTGAGTTGATTTC
ATTAGGAGAATTACTGCATTGGATCTGGAGGCCTCTAAGGCGAATTCTGATTTGACTAAGAATCCTGTGT
CCTGCCATATACTCAGTTTAAAGAGGATCAGCCATGCTTTATTTTCTTTACCTTTATTATTATTATTATT
ATTTTTTAGACAGTCTTGCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCTCGACTCACTGCAGCCTCC
ATCTCTTCCGTTCATGCCATTCTTGTGCCTTAACCTCGCAAGTAGCTGGCATTACAGGTGTCACCTACCA
CACCTGGCTAATTTTTGTACTTTTAGTAATAGAGACTGGGTTTTGCCATCTTGGCCAGGCTGGTCTCGAA
CTCCTGGCCTCAAGAGATCTGCCCGTCTTGGCCTCTTAAAGTGCTGGAACGACGGGCGTGAACCACCGCA
CCTTGCCAGACATGCTTTCTAAAGCCAAGTAGAGAGAGAACTATGAAGTCTCATTAGTGACTAGTACCTT
TGCTGTAGGAGCTCTTTGTTCTCAGTTACACCCAGTCAGTGCTCACCAAATTGCACAACGTGCTGGCACA
CTGCCTCCCTCCTCAGCGCTTTACACCTTCACCTATAACCAAAGCCCACAAACCTTTACGTCCTTCTATC
GAGCTCTGGTTACAAGCCCTGATTCTTGTTATCTAAAAAAGAAAATGTTCCTTTGTCTTTAATCCAGGCT
GCCAGGTTTTCCTGATAATTTTTCCGATAAGAAGATCAAGTTAGATAAATAGTCTTTTCATTCTGGAAGC
CTCAGGAGTTCCTGCAAATGAGTTACCCACTCTTTCCCAAGGGCTCTGGAAAATTCTGTCAAAGGGAATT
TCCAAACGTACACCCACCCGCCTCCACACACACACAGACACACAGAGAGAGGGAGAGAGACAAGAAAGTG
AGCAATGACAATCCTTTCCTTTTTCTGTAGGCTGAGGGACCTCCCTGCTTTATATCTGCATTACTAGAGG
ATGCATTCCATTGAGTCTGCACTGAATGAGACCAATCTACTCCCAGGCGTTCCACTGCCTCCTGATGTAG
AGAGAAGCAGCTGGCAGTCTCTCAAAAATTTTAAGCICTTTGGGGGTACACTGAGACCAAAATTTAAAAA
TTACTGAAACCCTTGGTTGACTGAAATGCCCAGTCAGCAGTCATTTATGATCAGATAATGATAAAGTAAA
ATTCAGCCATGGGAAACATTAAACCTTCCAGCCTTAGGCACCTGATAAGAGCTTGCATCGTTTCCTTTTT
TAAGAAATCATCAATTAGAGACTGTTTCTGATCATAAAATTTAATAGAATTTTTTGACTTACAGGCCTTT
GAAGATATATACATTGAGCAGCGAAAAACCATTAAGACCATGTTAGAATATGCTGACAAGGTTTTCACTT
ACATATTCATTCTGGAAATGCTGCTAAAGTGGGTTGCATATGGTTTTCAAGTGTATTTTACCAATGCCTG
GTGCTGGCTAGACTTCCTGATTGTTGATGTGAGTATGCTGCACTTTGCTGCTTTATTCATTGGCATATAT
GTAATAGTTCTAGCAATGGTGCCTGACACAGTGTAGGCACTCAGTAACACTGTATCAGCCCAAATATAAA
TTATGTTTCTCATTTCACAGTGAGAGGATGCCTCAAAACATTTTTTACCAATTTAAATACATATACATTC
ATAGATAAAAATCAAATGCCATCATACTATACTTATTCACTTAATTTCAAATTAATATTTAAAATCTCAA
GTTATGCAAAATAAAATATGAATTTAGAAATTTTGCTTTTTGCACACTCACATTTCGCAAAATAACTTGT
ATTTAAATTTTTCACAGGCATCTTTGACATTAGTATGTTTGTCATCACTAAAGCCTGTTGAGTTTAGGTC
ACACAGATGAATCATTAATTACAAAGAAATTTCAAACTCCAAAAAGCAAGAGACACCACTTGATTTGTAT

【化３７】

GATATAGAAGCAAATTGGCTATTGACCAAGTAGCCAAAGATTTTATTAAACCACATTGGTGTTGAAATAA
AATAAGATAGAGTACTAAAATATGAGGGTTTTTATATAATTGAATATGAGGCAAATCTACCATTAAATGT
ACTACTACTATTAAATGTATAAAGGTTACATGCAGAATTACATTAACAGTCTCTGGCAATAAAGGAAGAC
AATAAATAATATTTAGAACTACATAAGTGTGGACATTACAAACAATAGAAAATGCACCAAAACTATAACC
ATTCTTTTATTTGTATAATGGGATTATGCATGATACTATTTCTTTTCTCTATTTTCTGTATGTACTTATC
ATAGGTTGGTAAATCCATAATAAAAATATCTGATACTTGATATATCTATGTTAGGATAAAAGTATCAAGT
CAGCACTGCTTGAATATAAGGAAACTCTTCAGAGAAATCTAGTTGTCCTGCAGCTAATGATCATATTACC
CAAAGTACTCTCATATTTACCTTTTTAGATTTAAGAAAACTATTATGATAGTATATGAAACTGATCAACA
CTTTGCCTTAAATCAAATATGCTTATTGCTCATCTATTTCATTATGAAAGATACAAATATAAATAAGTCA
TTTTTCTAGTCCTGCAGTAGCTTACAGTTGAAAAGTGAGGACAGCTGCGTACACAGTAAGTCGACACCTG
TATTACAAGTGCCACCTCTTTACTTGAGGAAGGAGGAAAGCCTTCAATAGGGAAGTGGAGTGTGAGCTGG
AGCTTGAGAGATGTGAATGCTAGCAGGCACAGCTGAGGGAGGAACACGGATTCGTTAAAACGTTGGTGCA
TGACATGCAGGGCGGGTTCCAGAAACAAGTAGATAGGGTGAGGTAAGCCTTTGTAATGGGATGATAAGGT
AAGAAAGATAAGTTAGAAAAGATCTGAAGAACCTGAGATGCCATCCAAGGAAATTTGGACTTATTATTTA
ATACAGAGGAAGCTATTGAAGAATTACATATAGGGAAGTGACAAGACCTGCTTGTTCTTTTAGTGAGGGA
AGTTAGGTGGAGGTGAGAATGACGGAATAGAAAGGAGATTTATTTAGAGATCAAAACACCAATTAGGAGA
TTGCTGCAATGTCCCAGAAAGAGAAGGCCTATATGTATCTTCTTTTCCACATTTAGCTACACAAGTCACA
TAAAACTGAATATTTTACAACTTCTTTTCAGCCAGTAAATACTACCCCATTCAAAATATTTTCCTCTGTC
TAACTTTTATCTTTCATCCTTTAACTTATGCTTATCICITTTTGGTTCTGTCTTCAGAGAAGGTAAAGTA
CTACAGGTCCTTATATCTTAAATACAGAAAAGCTTCACAACTCATGATAATTCAGTAACTATTTTTCAAT
TATCTGTTAAAAAGGGACTTACAAAGCCTAAGAGTTTGGATTTTAAGGGAACTATATGAACTATGTAAGA
CATAATTTTACAACTCATTGTTTTCTGTATTCAAGAGGCTICACTTTCAAATTGCATGTGCAAAATTATT
TTGAATAAGTTGTTTTTTGTAACAACTTTCAATGTGCTTCACTTATTTTCCTTAAAAAATATATTTTTCA
AATATATTAACACCATACTCTTAAAAGCTGTATTGCATATTTATTTTTATTTATCTGCTTTTGAAATTCA
GGTGTACTTTAGAACAAAATAGCTTATATAATTTTAATAATTTTTCTATATGTTTTCAAGGAAATTGGAC
ATGTGTATGTCCCCCGACCGTTTTTCTTTTTCTTTTTAGCTAAGACTTTATAATTTTTCTCAACTACATT
AGTCAACTGTATGAATAACTAAAGACAACATTGTTCTTGCAATTTCTAATTTATCATAAAATCTCAACTT
TTTTTATTCACTAATTTTGTCTGACCTAATTAATGATATTATGCCCTTCAAACTGAAATTTACAAAAGTC
AAAGCTGCTTTTTAGAGGCCTATTCCTTTTTAAATGTGTTCATGCTCATATTCACCAGTGGTTTGTATAG
TTTACTTGTGTATCAAATGTTACTTTCCATTTCAGATCTGCTCAATATTATTAGAAATGATACAGAAATA
AGTTTTACAGATCTGTAGAGGAAGATCACATTTCTCTCTCTTTTTTTTCTTTACTTTTAATTTTTTAAAA
ACATTTCCTACCAAGAATCTTGAAAAAGAGCACATATATGGGCTTCTTTTTTATAAGTGTTCGCAGACTA
CTATCATTAACTTCACCCTGCCAACCTCTAGAAATGCAAATTCTTACGCCTTTCCCCAAACTTACTAAGT
CAGACTCTGCTATTGGTGTTTTTAACAAGACCCCTGGGTGATTTTGAAACTCATGAAAGTTCGAGAATTA
CTGATTCATTGCATAGAGCAAGGCTGAACTGTGTAGACATTTTTATATGTAAATAAGAAAATTGTGTTGC
TTTTTCTGTATAGGTCTCACTGGTTAGCTTAACTGCAAATGCCTTGGGTTACTCAGAACTTGGTGCCATC
AAATCCCTCAGAACACTAAGAGCTCTGAGGCCACTGAGAGCTTTGTCCCGGTTTGAAGGAATGAGGGTAA
GACTGAATCCCTTAGACTTTCTCAGAATTATTATTGAGAGCAGACTGACACTTTGTACCATGGAAATGTC
AAATTTATGGAGAATTTGTGTCTTACACATTCATACTGACATAGCTAATCAATCAAAAATAATATTTACC
AGATGCCCATAATACTTGGCACTGCTGGAGTCACTCACAGAGTAGTATATTGCCAGAGGGATTGTTTCTG
ATTAGCTAGATTTTCACTTCTTGGAAAATCTCTATAGTTATGCTGCTGATTTGAATCAAGATTATTTATG
TTCACTTCATTTATAAATGTGCAGGAAATCCTACTCGCTGTAGTTTAAGCCTACCAAATCATTGCTCATC
ATTTCTTCACTACTCCGCTGTCATACACTTTCAGCCITTTCATGTTTCAATCACGCCTTTTAGTTCTTAA
ACACAGGCTGAAATGGCTAAAAAGTAGGTCAACTGGAAATCTAACGCTCATTTAGAAGGGTGGTACAAAA
GAACAGAGGAGTTTGTGCTGACATTTGTCGTCCCCTGAGGCACAAAACCTGAGACCACATACCCTCACCA
CCTAGAAAATGATGATGCCTTGTCTCAGTTGTTTTAGCTGGTTCAAAGAGGATTTTAAAAAAATGATACT
TTTTGTGATATTTGAAAATAAGTTGCTTAGACTTTATCTGCATGTTATAGTGATACTAGCTCATATTTTC
TAACTAAGAAAATAGTTACTTAGACTTTATCTAGTGTTACAATCACAACTAGAGATGAATGGTGTGTGTA
GATGTGTGTCTGTATATGCATGGTTACATAGAAAAGIGTTATTAGCGGTAAAATTCTTTTTACTTTACCA
ATTAGAAAGAACAGTTTTTGCAGTAGAAGGCTTAATAAACAAAAGGTATCAATCTTTCAGTACCAGAATA
CTGTTTATATTTTCTGTGTGGAATTTGATCCCCAAGIGGTCTCTTTTACTCTCAAATTTTGGACAGCAAA
TTGTATGGTTTGTATGATTTTTTGAAAGTGATGTTCACTTCTATATTCATGCCACTGTTTATACTCTTAA
TTATTTTTGGCATTTGCTGTTAGTTCCATCCTTTGAGGIAAATTTGCTACATGTGTGTTATTACCTCTTG
AGAAAACATTCTCCAATATAAAATTCGTTGTATACTCTTCTGATTTATAATTTTAAAATTCTTAGTTGGA
GCTACCAGAGTCTAGTTTCTACCCAATATTCAACTTTGAAACAGATTTTTTTAATCATTTGACTGTTCTT
TTAATAATGTTTAAAAATAAGTAAATATTTGTTGTTGGCTTTTCACTTATTTTTCCTTCTCATCCTGTGC
CAGGTTGTTGTAAATGCTCTTTTAGGAGCCATTCCAICIAICATGAATGTACTTCTGGTTTGTCTGATCI
TTTGCCTAATATTCAGTATCATGGGAGTGAATCTCTTTGCIGGCAAGTTTTACCATTGTATTAATTACAC
CACTGGAGAGATGTTTGATGTAAGCGTGGTCAACAACTACAGTGAGTGCAAAGCTCTCATTGAGAGCAAI
CAAACTGCCAGGTGGAAAAATGTGAAAGTAAACTTTGATAACGTAGGACTTGGATATCTGTCTCTACTTC
AAGTAGTAAGTAATCACTTTATTATTTTCCATGATGIGIAATTAAAATGAGTCTAAAGTTTTTCTTCCTC
ATAATGAGATATCCACCTGTTAGAATGGCTATTATCAAACAGATAAATGACAATAAATGCTGGCAAGAAT

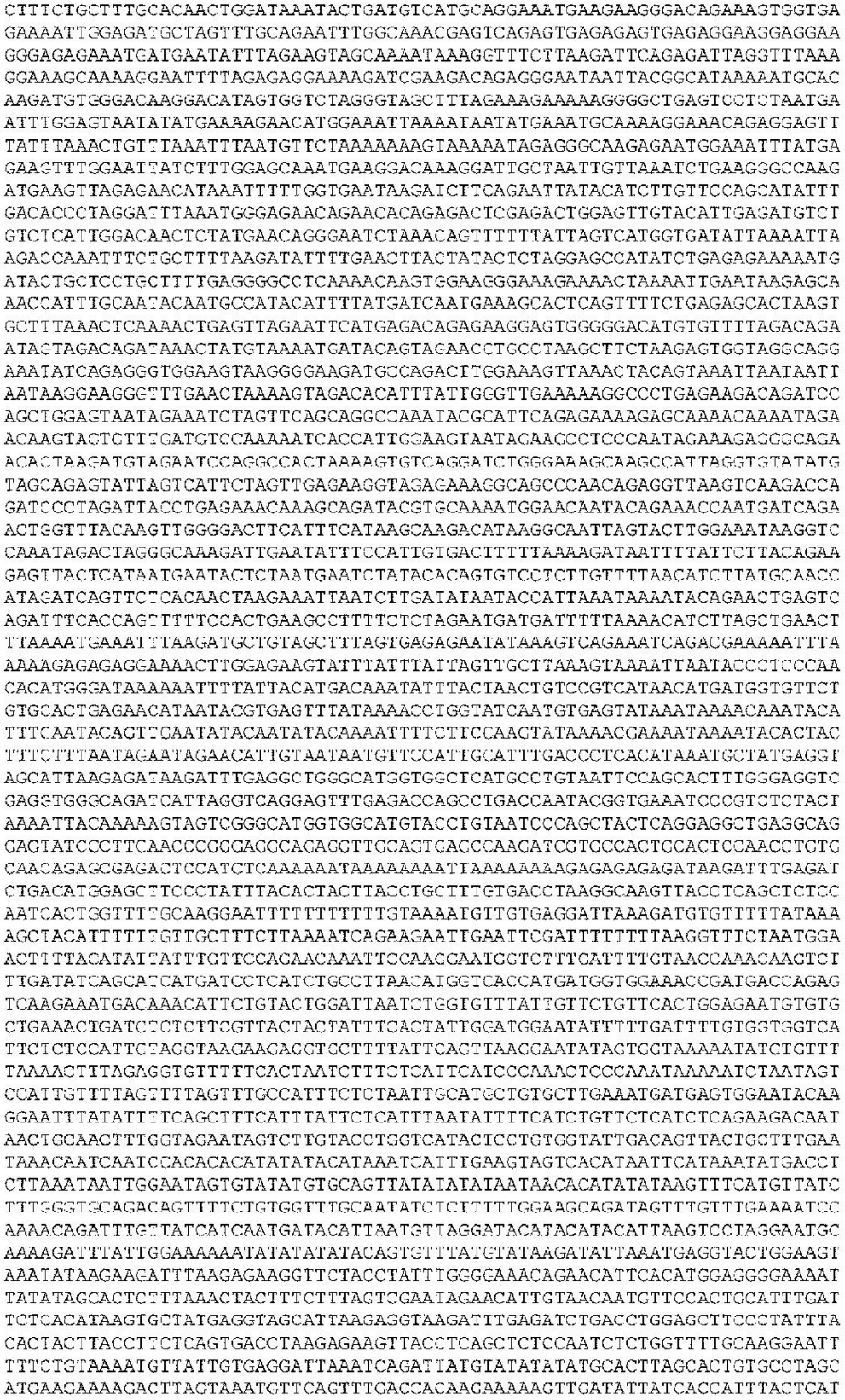
【化３８】


GTGAAGAAAAGGGAACCCTTGTACATTGTTGGCAGGGATGTAAATTAGTATAGCTTTTATGGAAAACAGT
ATGGAGGTTTCTCAAAAAACTAAAAATAGAACCACTATGTCATCCAACAATTCCATTACTGGGTATATAT
ACAAAGGAAATTAAATCAACATGTCAAAGAGATGTCTGCACTCTCACACTCACTGCAGCACTATTCACAA
TAGCCAAAATATGGAAACAACCTAATTGTCCATCAACAGATATGTGGATAAAGAAAAGTGTGTGTGTGTG
TGTGTGTGTGTACATATATGTATATGTATATATATACACACACGTATTTCTATATACACACGTATAGATA
TACACTGTATATGTATATATCTATACACATATATAGACATACACAGAAACAGTGTTTGTGTATGTGTGCG
TGTATATAGAAGTAGTCAGGGAAGGGGCAGAGCCTGTGGCACTAAGAAACTGAGAAAATGTACAAGACTT
TTGTTTTCAGAATTACTATGTCCGCACAACAGAAAAAGTATTTCAAAAAGTAAATGCGCTTGAATGTATT
TGTTTTCAGTTTAGGAAACTGCTTCTTTTTGTAGAGTGCCTTAAAATAGTATGTTCAACAATATTAAAAA
GATTTTCAAAAATAAGCCCTCGTGATTGATGATTGGTAATAATCATTTAAAAACTTATTGGATGTATATA
TATGTGTGTGTATACACGCACACACACACACACACACCCCTATAGACATACACAATGAAATAGTATTCAG
CCTTTAAAGAAGAAGGAAATCCTGTCCTTTTATACAACATTGATTCACCTGGAGGAAATTAAGTGAAATA
AGCCAGGCACAGAAAGACAAATGACACATGATGTCACTTATATATGGAATCTAAAAAACACAAACTCACA
GAAACAGAAAGCAGAATGACAATCACCAGGGGCTGGGGGATGATGGGAGATGTTGGTCAAAGGATACAAA
ATTCAATTCGACAGGAAGAATACATTCTGTAGAGCTATTGTACAGCATGGTGACTATAGTTAATAATAAT
ATATTATATACTTGAAAATAGCTAAGTGAGTAGATATGTTTTCTCATCAGAAAAAAATAAGTATAAGAAG
CGATAATTATATATTACTTAGCTTGAGTTAGCCATTTCACAATATATATATATTTGAAAACATCATTTTG
TACAACATAAATATATTCATTTTTATTTGTCAATTAAAAAATGAATATATTTTTGAAAAGCAATTAAAAT
AAAAATGCATATACATTTTAGGAACTCTATATAGATGCACTAAAACTATATAAAAATGATATAATACTAT
ACAACAATAAAATAAAATTTTTCTTCCTCTGTGTTTACAAATACTTCCTTAGGCCCATCTGCCTAGATTC
CTCTTACCATGATTGAACTATCTTTTCTGCCCCACGCTGGAAACATGATGGTTCTAAAAACTTTATTGTC
TCCCTGACTATGCATTTGGTAGCATAGCCAAGTCCTTTGTTACTGGGAGTTTAATCTAGGCACTCATTGT
TTTCCTCCCTTCCTACTCTGAGGAAAGAAGTGCTGGCCCCAAGGGGGGTTGAAAAGGGGTGTGTGTGTGT
GTGTGTATGTGTCCACACGCGTGTGTGTAGATAGAGAAAGAGAGAGAGACTTTCAAATAGGAAAATTGCT
CTCTTGCAAATGAAAACTTTCCAATTAAGACTATTGTGTCTGCTATGCACTCATAATAATTCATTCAGCT
ATTCAACTGACTGCAGTATTAAATCTCCACTAGCTCCTGGACACAATCCACTTACACGATCCTCAAGACT
ATTAAAATAGTCAGGAAAGGGGAAGAGCCTGTGGCACTAAGGAACTGAAAAAATGTACAAGAGTTTTATT
TTCAAGATCATTATGTCAACGGAGCAGAAAACAAATATTTAAAAAAGGAAATGCAGTAGAATATATTGTT
TTCAGATTAGGAAACTGCTTCCTCTTATAGAGTAATCACCTCAAAATAGTATGATCAACAATATTAAGAA
GATTTTCAAGAATAAGCTGTCATGATTGGTGATTGGTGTAATAATCATTTAGAAAAGAATAAGTAGAAAG
GAAGCATTAAGATAAATAATGCAGCATACTTTTGAGCTTGTCTCATGCTGCTACTATACACATGAAATTT
TTTCATCAAAGTTCATGATATATTTTTATATAAACACATCAGAGTCAAAGATTGTTCATATTGTTTTTAT
CATAGCATATTCTTACAGTAGATCATTATTTAATTATATATGCTAAATATCCACATAACATGTTATAGAG
GAATATAAATTTGAAGTATTTTCAATGCATATGGCAAAACATTGCCCCAAAAGTGAATACAAATTTCAAG
CTTATTTATATGCCTGTATTGAATACATGTCAAATAGAATTTTGATCAATTATTCAATTTATTTTCTAAA
ATTATAATTTTGGGAAAAAAGAAAATGATATGACTTTTCTTACAGGCCACGTTTAAGGGATGGATGGATA
TTATGTATGCAGCTGTTGATTCACGAAATGTAAGTCIAGTIAGAGGGAAATTGTTTAGTTTGATTAAATG
TATATTTCTACAATATTGTAATTTAGTGATATTCTCAATAAAATAAAATTATGTGCTTAATTTATAAAAC
CCATCTATATTATAAGGATAAAATATTTAATCATACIATTICTTTCAAAATTATCATAGGATGATTTTCT
CTAATCACTCTGTATCTTTTAACATATCTTTTCTAGIATTTAGCAAGGCACCTGACACAAAACTTTATTG
TATGTATTTTCAAAATGAGACATTTTATTTTTGGCTCTGATAGTCCTGGTCATTTGTGCATTAGAAGTTC
TCACAGGCAATATTTTTTATCTGTAATATATTTCCTCCAGCTTTTGATCTTCCTTATAATAGGAAGGATA
TCACTAAAAACCGCCACAAAAATAAACAATTTACTCITTCICTTCGCAAACTCAGATTAACICCTAGAAC
GGAGGGACTTCCCTAATCTACTTTATACATACCAGTACTTIGAATTCTTTTCTATAATTTTCATTAATTI
CTCACTATTTAATGAGGAATGAAGTCACATTTTGAAAAAAAAAAAAAAAAGAGATTGATTTCTGGTATGCC
AGACCATGATAATAAAGCTCAAAATGCTCTTTCCCTAGCACCAGCAGCTAGCTTTCTGAGTGAAGAATTC
CTGAGGTTTTTTTTTTTCTTTTTTCCACTTCATAAAAACACAGAGGGAGCAAGAAAGCATGAAAAGCCCT
GCATTGTATCTCTATAAGTGCTATCAGGAATTCCAGITATGAGATTTTTCTGAATAGTAATAATAATTTA
TTGATTATCACTATTCACTGTGCCAAGGACTTTCTCACATTATCCCATTTAATCCTAAATGACAACCTTA
TTGTATAGGTGATACTAGCTCTATTTTACTACTGAAGCAAAGAGGCTTAATGCGTTAAATGGGAAAACAA
GTTTTTGAACCCTGACCACAAATAATGGCTCATACCCACTITCCACAGTGGTTCTTACCTTTTTGATTAA
TTAATTCAATGCTCTCTCCACCTTCCTTATCAATAGCTTATATGCCATGAAACATTTTCAGTTTCTTCTT
TAATAACTTAGCAGACCTTTTCCGCTGCAAAACTCCIGGAATTTCCAGCACATTACAAAAGATGAAAGCC
AATTGAGCACTACATTTATGAAAAGTTGCTGGATCTIGAACTTTAATTAGTAAATTGCATCAGATAAATG
CAAATTTAAACCAAAATAAAACATTATCTACACACCIACCAGATTGGCAATACCAAAAAGTCTGACAATA
CCAAGTTTTACCAAGGATAAACAGCAATAAGAACACICGTACAATGCTGATAGGAAAAAAAATAGTTAAA
TAATCCTTTAAAAACAGTTGGGTATGATCACATTATTTGAGAAAGTTAAAGATATTTTTTAATACTGCAA
TTCTACTTTCAACAACGTATCCTAAAGAAACTTATGCACAIGTTTAGGATAATCTATGTACAAAAATGAA
TATAACTTTTTTTTGCACTTGCAAAAAACTGGGAGCAACTCAAAAACAGTAGAAATAGGCAAATAATTGA
ATACTATATAGTGATGAAAATGAATGAATACCGCCATATACAACCACATGGATGAGCCTTAAAAATACAA
CATTGAGTTAAAGAAACTAGACACATACTATAATTCIACTTATATAAAGTTCGAAATTGACAAAACTAAG
CTTATTCTTCAAAACTCCATACTGAGGTGTTAACTTCAAACAAAAAGCAGGCACATCATTACCATAAAAG

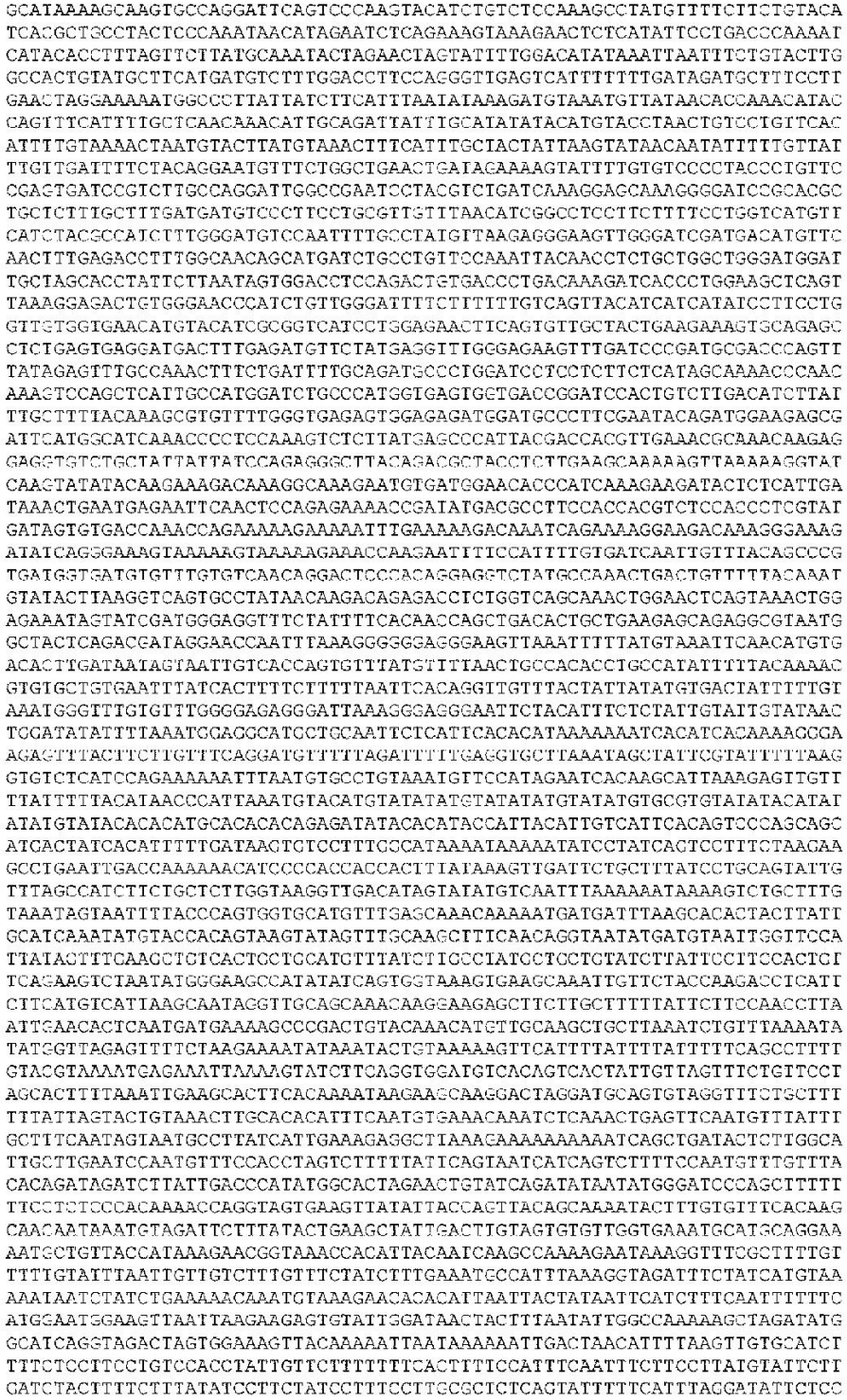
【化３９】

TCAGGATAATGATTACCTCCAGCAGGGATGATGGAGITTATGTTTGAGAAGGGTACACCAAGGGTTTCTG
AAGTTGTAGCAATGTCCTGGGTTATGGATTTCACTTATAAAACATATTATATTTTGCATTTATGTATTAT
GCACTTTCCTGTATGTATATTGTCTTTTAAAAATTTIAAAAATATAATTTTACATCACTGTTAACTAAAC
TCACATACACAAATAAAATCTCATCGAAGAATAGCAGTTTTACAATATTCCTGATATTTTCCATTTTGCT
GTATTTCCTTAGAAACAAAATTATGCTGGTCATAATCCTCTAAATTGATTTCATAACACAGTGGGTTATA
ACTTGCATCTATTATCATCATCAGGGATTGGTTAACTGAGTTGGTTAGAACAATGTCCTATTAGACCTGT
GAAAGCTTACAGCTAAGGCGCAAACCTACTATCACACAGTTTTCTAAACAAAAGTGGATTAGACAAGAGA
TAGTATCATTGTTACAGAAACAGTCCCTACTGAATAGGATAAAGCAATAGATTCATTTTCAGAAAGGAAA
GATCAACCTATATACCTACATGCAGACCTACTACAATGATTCTTGCCTATCTAAAGAAATGTATTATACC
AAACCCTTACACTTAGCAATTACTACTGGCCGCCACTGTTCTAAGCATATTTATATGTTAATATAGTTAA
TCTTCACAACCACACTATGAGGTTTAAGTTTGATTATTTTCATCTCACAGATGAGAAAACTGAGTCAGAG
AAAGTAAATCTTAAAAGTTTTGACATAGAATAATGTGACGCTGACATCTCTTTTGTAAGAAGAGGAAATC
TTTAATTTGCATGCTGTGTTGGGAACTTTGCTTAGAAAGGAAAGTGCATTCATAATCTGGGCATTTGTTG
GGTGAAATTGTCTATAATCATTCAGACTTCTATATGGTIATTTCATTTTCCCAGGTAATGAATAGTCTTG
CAGAACTCTTCAATAAGCATGTGAGATTTGAAGGTTCATAAAATCTGTTTAGTGTTTGGTTTATTTTCAT
TCCAGAGATTAAAACATGCTTAGATAATTAAAAACTCACTGATGTACTTTTTGTGAAACAAGTACTAGAT
ATAATGGTTACAATTCTTCATATTCTTTAGGTAGAATTACAACCCAAGTATGAAGACAACCTGTACATGT
ATCTTTATTTTGTCATCTTTATTATTTTTGGTTCATTCTTTACCTTGAATCTTTTCATTGGTGTCATCAT
AGATAACTTCAACCAACAGAAAAAGAAGATAAGTATATTAAAACTTCATCCTTGCTCTGAAATATGAACT
AAATATTTCATACTCTTTCCTTTAGCCTCCAAAATGCAATCACCAAAAAAAGAATATAAAATTCAGAAAT
TATTTTGAGACATTTGATAATCGATAAGCTTTTAAGCAATTAATAATTCAGATAGCATGTTTTTGATATT
TTTAGTCTAGAAATATGACTAATATGGCATAATTTATATATTGAATAAAGGCATCTCTATAAATACAGAT
ATTAGTAACAATAGAATGAAATGTGGGAGCCAATTTTCACATGATTACTAAGGTGGATTTTATAGCCAGC
AAAGAACACAATTTTAACAAGTGTTGCTTTCATTTCITTACTTTGGAGGTCAAGACATTTTTATGACAGA
AGAACAGAAGAAATACTACAATGCAATGAAAAAACTGGGTTCAAAGAAACCACAAAAACCCATACCTCGA
CCTGCTGTAAGAATAACATATTTTCATTGCCTGTTAAAACTATATTACCTAACCGTTTCACAGCCCGAAT
TTCTAGAAACTAGTTATTTTTGTGGATTTGTAACACAAAGTTTTTTACCTTAACAATGGGACTAGCTAGC
CTAAATAGCTTGAAAAATGTACTTTACATATATAATATGTATAAATTATATAATGCATAACATATTTTAT
ATGTAAACATATAAAATACATAGAAATAAAATTTGCIATACTTAAGTGCCAGTGGTATCATACAAGCTGA
TGTCATTAAGACACTTCTAATAACATCAAAAATAAAATACATACATACATAATGTGAAAATATTAAATGT
TCTCAGAGTACAGAGGAGACAGATCGGAATAATTGGTACGTCACAGATTGGCCTCAGTTTTTGTCCAACT
CTGCAGATTGAATGGAATCATTAATGAAACAGGCCACAGGTTTTGCTTTTTTCTGGTTAAACAAAAAAAA
GACAAACCTCATATTTTCCCCTACTATCCCACCCTTAAATCAGATGATATCATTCTTTGTAGGGCTTTTT
ATTGGCTCTTCCAGGTGTACATTTGCCAGTGATACTGTTCGTTCAGTTTGGCTGCTGCAGGGAGTTGCTG
CCAGGAGAATCGCTAAGTTTTTCTATCACTCCTGAAGGACTAGCTCATATATTAAGTCTCAGAAAATCTT
CCCCAACGTATACGTGGTATAAAACACTTCAGTGTTICTCAGAAATCTTGACTCTATAAATCTATTGGTG
ACAATATAAAACAGACCGTAATTAAGTGTTCAGTTGGTAAGCCGGCCAATAACTCAAAGAAAATGGATAG
CTATATTCCCTCAAACACAAAGGGTGTACAACTTCACCCTAGTCTTTAGCAAATAATACAATTTGAATCA
ATAGAGAGAGAAGCAGAGAACATTTACTGTATGAGAAAATGTATACTTCATAGCCATATAGACAAATATA
TCAGTGCAGAATAGTGATGCATTTGAATTAGTGAGTAGTAGACACTGGTTTTCCGAGTTACATGAGACAA
GGTTACCATACGAGTCTGAAGAAATTTGTTCTAATTAAGCAATACAAATGCAATATAGTTAACAGAACAG
CCTAGTAATGTGAAAAGAAAGATTTTAGAGAGTTTAACCTAGAGACTGGTGTGGAACAATATTAGAGGCA
AAATAACCCTCCGCCATACACAAGAAGATAAACCCTIACAIACAAGAACATAGTCCATAATCTCTGTCCA
ACCAGCAGGACTGGAACTACTCCAGGAGTGAAGTTAGCCAATAAGAAGACTCAATTGGGATGAAACACAG
GAAAAGAGGGAGGATGCAATGAAAAAACTGGGTTCAAAGAAACCACAATAACCCATACCTCGACCTGCTG
TAAGAATAGCATATTTTCATTGCCTGTTATGAAACACAGGAAAAGAGGGAGGATATGTAAATAACAGAGA
ATCTAAAATATAAGCTAGTTGATATTTTGTGAAACTGTTGGTTCCACTATCATATACTGAAGTCATATGA
AGGCACTGGGAAAAATAGTGTTAGAGCCTATGAAATGTCCAGACTGAAATAAGGATTTTAGCATTGTCAG
AACAAAATTCAATTGAGCTCTGAAACACAGATTCATTTTTGAAAAATAATTAGAATAGAGAAAAAAACAA
AATTCTCAGAATGAGGCCTTGCATACTTCATCAAGATATAGGAAGAAATAAATCAATGAAGAAATGAGCT
TGACTTTGTTTCCATCAAATGACATGGATTTACCTGIAGTGGTAGGGGTGTGTGGAAAAAGTTCAACACA
TTCAGCTAGAATATTATCAGTGTCAATTTGGCAATTTAGCAAGTAACTAGTAAAATCCATTTATTCCTGC
ATTGACAATATGTACTATGTAGTATGCTAAGCATTTGAACTTAAATATCGAACAGTATGGAGTCTAGTTA
ATGCAACGGATAGTAATCAAATAGTCCTGCCAAAAAAATGGAAGTATCCCAGAAAAAAAGGGATACTTTCA
GCTGTGAGAGCTGATTAGGGGGAAGGGGCTGATTAATCAGGGAAGTTAGGGAAGGCTTTATTAAAAAAAT
ATACTAGCTGAGGATGGAAAAAGAATAGAAAGCATCAATAGCCAGAGTGGGATGAGAAGAGCCCTGTAGA
AGGCGAATGAATTTGTGAAGGTCCTTATGTAGGACGGCIGGTGAGACTGGAGTGCAGAAAGICAAGGTTC
ATTIGGGACACACTGAGAATAAAGAGGTTACGATAACCCCAAACTTTTCTGGGCCTTGGAGCCCCTGTTA
AGGAGTAGTTTICATCCTAAGAGCAGTAAGAAACCGITAACGTGGACCCAGTCAGTCTGGGCTTTGTGGI
GATCACTCAATCAGTTTCACAGAGGCCGTGTGAATACATTGTAGACTTGTTTTGGAGCTATTTCAGAGAT
GGTAGGTAGCCIGAACCATAGCAATGTGCAGATTAAIAAAAGTGGATGGATTTGTGAGCTATCACCAGAG
TCAAATTTAAAAGTTTGTCTATTAATTGAATATCCGAACTAAACAAGGAACCAACAAGAATGACTCGTGT

【化４０】


CTTTCTGCTTTGCACAACTGGATAAATACTGATGTCATGCAGGAAATGAAGAAGGGACAGAAAGTGGTGA
GAAAATTGGAGATGCTAGTTTGCAGAATTTGGCAAACGAGTCAGAGTGAGAGAGTGAGAGGAAGGAGGAA
GGGAGAGAAATCATGAATATTTAGAAGTAGCAAAATAAAGGTTTCTTAAGATTCAGAGATTAGGTTTAAA
GGAAAGCAAAACGAATTTTAGAGAGGAAAAGATCGAAGACAGAGGGAATAATTACGGCATAAAAATGCAC
AAGATGTGGGACAAGGACATAGTGGTCTAGGGTAGCITTAGAAAGAAAAAGGGGCTGAGTCCTCTAATGA
ATTTGGAGTAATATATGAAAAGAACATGGAAATTAAAATAATATGAAATGCAAAAGGAAACAGAGGAGTT
TATTTAAACTGTTTAAATTTAATGTTCTAAAAAAAGTAAAAATAGAGGGCAAGAGAATGGAAATTTATGA
GAAGTTTGGAATTATCTTTGGAGCAAATGAAGGACAAAGGATTGCTAATTGTTAAATCTGAAGGGCCAAG
ATGAAGTTAGACAACATAAATTTTTGGTGAATAAGAICTTCAGAATTATACATCTTGTTCCAGCATATTT
GACACCCTAGGATTTAAATGGGAGAACAGAACACAGAGACTCGAGACTGGAGTTGTACATTGAGATGTCT
GTCTCATTGGACAACTCTATGAACAGGGAATCTAAACAGTTTTTTTATTAGTCATGGTGATATTAAAATTA
AGACCAAATTTCTGCTTTTAAGATATTTTGAACTTACTATACTCTAGGAGCCATATCTGAGAGAAAAATG
ATACTGCTCCTGCTTTTGAGGGGCCTCAAAACAAGTGGAAGGGAAAGAAAACTAAAATTGAATAAGAGCA
AACCATTTGCAATACAATGCCATACATTTTATGATCAATGAAAGCACTCAGTTTTCTGAGAGCACTAAGT
GCTTTAAACTCAAAACTGAGTTAGAATTCATGAGACAGAGAAGGAGTGGGGGACATGTGTTTTAGACAGA
ATAGTAGACAGATAAACTATGTAAAATGATACAGTAGAACCTGCCTAAGCTTCTAAGAGTGGTAGGCAGG
AAATATCAGAGGGTGGAAGTAAGGGGAAGATGCCAGACITGGAAAGTTAAACTACAGTAAATTAATAATT
AATAAGGAAGGCTTTGAACTAAAAGTAGACACATTTATTGCGTTGAAAAAGGCCCTGAGAAGACAGATCC
AGCTGGAGTAATAGAAATCTAGTTCAGCAGGCCAAAIACGCATTCAGAGAAAAGAGCAAAACAAAATAGA
ACAAGTAGTGTTTGATGTCCAAAAATCACCATTGGAAGIAATAGAAGCCTCCCAATAGAAAGAGGGCAGA
ACACTAAGATGTAGAATCCAGGCCACTAAAAGTGTCAGGATCTGGGAAAGCAAGCCATTAGGTGTATATG
TAGCAGAGTATTAGTCATTCTAGTTGAGAAGGTAGAGAAAGGCAGCCCAACAGAGGTTAAGICAAGACCA
GATCCCTAGATTACCTGAGAAACAAAGCAGATACGTGCAAAATGGAACAATACAGAAACCAATGATCAGA
ACTGGTTIACAAGTTGGGGACTTCATTTCATAAGCAAGACATAAGGCAATTAGTACTTGGAAATAAGGTC
CAAATAGACTAGGGCAAAGATTGAATATTTCCATTGIGACITTTTAAAAGATAATTTTATTCTTACAGAA
GAGTTACTCATAATGAATACTCTAATGAATCTATACACAGTGTCCTCTTGTTTTAACATCTTATGCAACC
ATAGATCAGTTCTCACAACTAAGAAATTAATCTTGAIAIAATACCATTAAATAAAATACAGAACTGAGTC
AGATTTCACCAGTTTTTCCACTGAAGCCTTTTCTCTAGAATGATGATTTTTAAAACATCTTAGCTGAACT
TTAAAATGAAATTTAAGATGCTGTAGCTTTAGTGAGAGAATATAAAGTCAGAAATCAGACGAAAAATTTA
AAAAGAGAGAGGAAAACTTGGAGAAGTATTIATTIAITAGTTGCTTAAAGTAAAATTAATACCCTCCCAA
CACATGGGATAAAAAATTTTATTACATGACAAATATTTACIAACTGTCCGTCATAACATGATGGTGTTCT
GTGCACTGAGAACATAATACGTGAGTTTATAAAACCIGGTATCAATGTGAGTATAAATAAAACAAATACA
TTTCAATACAGTTCAATATACAATATACAAAATTTTCTTCCAACTATAAAACGAAAATAAAATACACTAC
TTTCTTTAATAGAATAGAACATTGTAATAATGTTCCATTGCATTTGACCCTCACATAAATGCTATGAGGT
AGCATTAAGAGATAAGATTTGAGGCTGGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAATTCCAGCACTTTGGGAGGTC
GAGGTGGGCAGATCATTAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGACCAATACGGTGAAATCCCGTCTCTACI
AAAATTACAAAAAGTAGTCGGGCATGGTGGCATGTACCIGIAATCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAG
GAGIATCCCTTCAACCCGCGAGGCAGAGGTTGCAGTCACCCAACATCGTGCCACTGCACTCCAACCTGTG
CAACAGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAATAAAAAAAATIAAAAAAAAGAGAGAGAGATAAGATTTGAGAT
CTGACATGGAGCTTCCCTATTTACACTACTTACCTGCTTTGTGACCTAAGGCAAGTTACCTCAGCTCTCC
AATCACTGGTTTTGCAAGGAATTTTTTTTTTTTGTAAAAIGTTGTGAGGATTAAAGATGTGTTTTTATAAA
AGCTACATTTTTTGTTGCTTTCTTAAAATCAGAAGAATTGAATTCGATTTTTTTTAAGGTTTCTAATGGA
ACTITTACATAITATTTGTTCCAGAACAAATTCCAACGAAIGGTCTTTCATTTTGTAACCAAACAACTCI
TTGATATCAGCATCATGATCCTCATCTGCCTTAACAIGGTCACCATGATGGTGGAAACCGATGACCAGAG
TCAAGAAATGACAAACATTCTGTACTGGATTAATCTGGIGITTATTGTTCTGTTCACTGGAGAATGTGTG
CTGAAACTGATCTCTCTTCGTTACTACTATTTCACTATTGGATGGAATATTTTTGATTTTGIGGTGGTCA
TTCTCTCCATTGTAGGTAAGAAGAGGTGCTTTTATTCAGTIAAGGAATATAGTGGTAAAAATATGTGTTT
TAAAACTTTAGAGGTGTTTTTCACTAATCTTTCTCAITCATCCCAAACTCCCAAATAAAAATCTAATAGT
CCATTGTTTTAGTTTTAGTTTGCCATTTCTCTAATTGCATGCTGTGCTTGAAATGATGAGTGGAATACAA
GGAATTTATATTTTCAGCTTTCATTTATTCTCATTTAAIATTTTCATCTGTTCTCATCTCAGAAGACAAI
AACTGCAACTTTGGTAGAATAGTCTTGTACCTGGTCATACICCTGTGGTATTGACAGTTACTGCTTTGAA
TAAACAATCAATCCACACACATATATACATAAATCATTIGAAGTAGTCACATAATTCATAAATATGACCT
CTTAAATAATTGGAATAGTGTATATGTGCAGTTATAIAIAIAATAACACATATATAAGTTTCATGTTATC
TTTGGGTGCAGACAGTTTTCTGTGGTTTGCAATATCICITTTTGGAAGCAGATAGTTTGTTTGAAAATCC
AAAACAGATTTGTTATCATCAATGATACATTAATGTTAGGATACATACATTAAGTCCTAGGAATGC
AAAAGATTTATTGGAAAAAATATATATATACAGTGTTTATGTATAAGATATTAAATGAGGTACTGGAAGI
AAATATAAGAAGATTTAAGAGAAGGTTCTACCTATTIGGGCAAACAGAACATTCACATGGAGGGGAAAAI
TATATAGCACTCTTTAAACTACTTTCTTTAGTCGAAIAGAACATTGTAACAATGTTCCACTGCATTTGAI
TCTCACATAAGTGCTATGAGGTAGCATTAAGAGGTAAGATTTGAGATCTGACCTGGAGCTTCCCTATTTA
CACTACTTACCTTCTCAGTGACCTAAGAGAAGTTACCTCAGCTCTCCAATCTCTGGTTTTGCAAGGAATT
TTTCTGTAAAATGTTATTGTGAGGATTAAATCAGATIAIGIATATATATGCACTTAGCACTGTGCCTAGC
ATGAACAAAAGACTTAGTAAATGTTCAGTTTCACCACAAGAAAAAGTTGATATTATCACCATTTACTCAI

【化４１】


GCATAAAAGCAAGTGCCAGGATTCAGTCCCAAGTACATCTGTCTCCAAAGCCTATGTTTTCTTCTGTACA
TCACGCTGCCTACTCCCAAATAACATAGAATCTCAGAAAGTAAAGAACTCTCATATTCCTGACCCAAAAT
CATACACCTTTAGTTCTTATGCAAATACTAGAACTAGTATTTTGGACATATAAATTAATTTCTGTACTTG
GCCACTGTATGCTTCATGATGTCTTTGGACCTTCCAGGGTTGAGTCATTTTTTTGATAGATGCTTTCCTT
GAACTAGGAAAAATGGCCCTTATTATCTTCATTTAATATAAAGATGTAAATGTTATAACACCAAACATAC
CAGTTTCATTTTGCTCAACAAACATTGCAGATTATTTGCATATATACATGTACCTAACTGTCCTGTTCAC
ATTTTGTAAAACTAATGTACTTATGTAAACTTTCATTTGCTACTATTAAGTATAACAATATTTTTGTTAT
TTGTTGATTTTCTACAGGAATGTTTCTGGCTGAACTGATACAAAAGTATTTTGTGTCCCCTACCCTGTTC
CGAGTGATCCGTCTTGCCAGGATTGGCCGAATCCTACGTCTGATCAAAGGAGCAAAGGGGATCCGCACGC
TGCTCTTTGCTTTGATGATGTCCCTTCCTGCGTTGTTTAACATCGGCCTCCTTCTTTTCCTGGTCATGTT
CATCTACGCCATCTTTGGGATGTCCAATTTTGCCTATGTTAAGAGGGAAGTTGGGATCGATGACATGTTC
AACTTTGAGACCTTTGGCAACAGCATGATCTGCCTGTTCCAAATTACAACCTCTGCTGGCTGGGATGGAT
TGCTAGCACCTATTCTTAATAGTGGACCTCCAGACTGTGACCCTGACAAAGATCACCCTGGAAGCTCAGT
TAAAGGAGACTGTGGGAACCCATCTGTTGGGATTTTCTTTTTTGTCAGTTACATCATCATATCCTTCCTG
GTTGTGGTGAACATGTACATCGCGGTCATCCTGGAGAACTTCAGTGTTGCTACTGAAGAAAGTGCAGAGC
CTCTGAGTGAGGATGACTTTGAGATGTTCTATGAGGTTTGGGAGAAGTTTGATCCCGATGCGACCCAGTT
TATAGAGTTTGCCAAACTTTCTGATTTTGCAGATGCCCTGGATCCTCCTCTTCTCATAGCAAAACCCAAC
AAAGTCCAGCTCATTGCCATGGATCTGCCCATGGTGAGTGGTGACCGGATCCACTGTCTTGACATCTTAT
TTGCTTTTACAAAGCGTGTTTTGGGTGAGAGTGGAGAGATGGATGCCCTTCGAATACAGATGGAAGAGCG
ATTCATGGCATCAAACCCCTCCAAAGTCTCTTATGAGCCCATTACGACCACGTTGAAACGCAAACAAGAG
GAGGTGTCTGCTATTATTATCCAGAGGGCTTACAGACGCTACCTCTTGAAGCAAAAAGTTAAAAAGGTAT
CAAGTATATACAAGAAAGACAAAGGCAAAGAATGTGATGGAACACCCATCAAAGAAGATACTCTCATTGA
TAAACTGAATGAGAATTCAACTCCAGAGAAAACCGATATGACGCCTTCCACCACGTCTCCACCCTCGTAT
GATAGTGTGACCAAACCAGAAAAAGAAAAATTTGAAAAAGACAAATCAGAAAAGGAAGACAAAGGGAAAG
ATATCAGGGAAAGTAAAAAGTAAAAAGAAACCAAGAATTTCCATTTTGTGATCAATTGTTTACAGCCCG
TGATGGTGATGTGTTTGTGTCAACAGGACTCCCACAGGAGGTCTATGCCAAACTGACTGTTTTTACAAAT
GTATACTTAAGGTCAGTGCCTATAACAAGACAGAGACCTCTGGTCAGCAAACTGGAACTCAGTAAACTGG
AGAAATAGTATCGATGGGAGGTTTCTATTTTCACAACCAGCTGACACTGCTGAAGAGCAGAGGCGTAATG
GCTACTCAGACGATAGGAACCAATTTAAAGGGGGGAGGGAAGTTAAATTTTTATGTAAATTCAACATGTG
ACACTTGATAATAGTAATTGTCACCAGTGTTTATGTTTTAACTGCCACACCTGCCATATTTTTACAAAAC
GTGTGCTGTGAATTTATCACTTTTCTTTTTAATTCACAGGTTGTTTACTATTATATGTGACTATTTTTGT
AAATGGGTTTGTGTTTGGGGAGAGGGATTAAAGGGAGGGAATTCTACATTTCTCTATTGTATTGTATAAC
TCGATATATTTTAAATCGAGGCATCCTGCAATTCTCATTCACACATAAAAAAATCACATCACAAAAGCGA
AGAGTTTACTTCTTGTTTCAGGATGTTTTTAGATTTTTGAGGTGCTTAAATAGCTATTCGTATTTTTAAG
GTGTCTCATCCAGAAAAAATTTAATGTGCCTGTAAATGTTCCATAGAATCACAAGCATTAAAGAGTTGTT
TTATTTTACATAACCCATTAAATGTACATGTATATATGTATATATGTATATGTGCGTGTATATACATAT
ATATGTATACACACATGCACACACAGAGATATACACATACCATTACATTGTCATTCACAGTCCCAGCAGC
ATCACTATCACATTTTTGATAAGTGTCCTTTGGCATAAAATAAAAATATCCTATCACTCCTTTCTAAGAA
GCCTGAATTGACCAAAAAACATCCCCACCACCACTTTATAAAGTTGATTCTGCTTTATCCTGCAGTATTG
TTTAGCCATCTTCTGCTCTTGGTAAGGTTGACATAGTATATGTCAATTTAAAAAATAAAAGTCTGCTTTG
TAAATAGTAATTTTACCCAGTGGTGCATGTTTGAGCAAACAAAAATGATGATTTAAGCACACTACTTATT
GCATCAAATATGTACCACAGTAAGTATAGTTTGCAAGCTTTCAACAGGTAATATGATGTAATTGGTTCCA
TTATAGTTTCAAGCTCTCACTGCTGCATGTTTATCTTGCCTATCCTCCTGTATCTTATTCCTTCCACTCT
TCAGAAGTCTAATATGGGAAGCCATATATCAGTGGTAAAGTGAAGCAAATTGTTCTACCAAGACCTCATT
CTTCATGTCATTAAGCAATAGGTTGCAGCAAACAAGGAAGAGCTTCTTGCTTTTTATTCTTCCAACCTTA
ATTGAACACTCAATGATGAAAAGCCCGACTGTACAAACATGTTGCAAGCTGCTTAAATCTGTTTAAAATA
TATGGTTAGAGTTTTCTAAGAAAATATAAATACTGTAAAAAGTTCATTTTATTTTATTTTTCAGCCTTTT
GTACGTAAAATGAGAAATTAAAAGTATCTTCAGGTGGATGTCACAGTCACTATTGTTAGTTTCTGTTCCT
AGCACTTTTAAATTGAAGCACTTCACAAAATAAGAAGCAAGGACTAGGATGCAGTGTAGGTTTCTGCTTT
TTTATTAGTACTGTAAACTTGCACACATTTCAATGTGAAACAAATCTCAAACTGAGTTCAATGTTTATTT
GCTTTCAATAGTAATGCCTTATCATTGAAAGAGGCTTAAACAAAAAAAAAAATCAGCTGATACTCTTGGCA
TTGCTTGAATCCAATGTTTCCACCTAGTCTTTTTATTCAGTAATCATCAGTCTTTTCCAATGTTTGTTTA
CACAGATAGATCTTATTGACCCATATGGCACTAGAACTGTATCAGATATAATATGGGATCCCAGCTTTTT
TTCCTCTCCCACAAAACCAGGTAGTGAAGTTATATTACCAGTTACAGCAAAATACTTTGTGTTTCACAAG
CAACAATAAATGTAGATTCTTTATACTGAAGCTATTGACTTGTAGTGTGTTGGTGAAATGCATGCAGGAA
AATGCTGTTACCATAAAGAACGGTAAACCACATTACAATCAAGCCAAAAGAATAAAGGTTTCGCTTTTGT
TTTTGTATTTAATTGTTGTCTTTGTTTCTATCTTTGAAATGCCATTTAAAGGTAGATTTCTATCATGTAA
AAATAATCTATCTGAAAAACAAATGTAAAGAACACACATTAATTACTATAATTCATCTTTCAATTTTTTC
ATGGAATGGAAGTTAATTAAGAAGAGTGTATTGGATAACTACTTTAATATTGGCCAAAAAGCTAGATATG
GCATCAGGTAGACTAGTGGAAAGTTACAAAAATTAATAAAAAATTGACTAACATTTTAAGTTGTGCATCT
TTTCTCCITCCTGTCCACCTATTGTTCTTTTTTTCACTTTTCCATTTCAATTTCTTCCTTATGTATTCTT
GATCTACTTTTCTTTATATCCTTCTATCCTTTCCTTGCGCTCTCAGTATTTTTCATTTAGGATATTCTCC

【化４２】

TTGTTTCTTTTCTGTTCACCAAATGTCTTGTTTATTACAGCCTATAGATCACTTAGATTTAGATCCCTAA
AATTTGCTGTCACTCTGTAAAGTGCACATAGTATCTGCGTATTTATTTTTACAATTTTCTTTACAAAAAT
TCTAAGAAAGCTTAGACTGCAACTTTTCATAATATATAAACAAAATTCCAAAATAGCACAGATTTGACTT
TCTCATTTAATTATGAACAGTTTGGGAAATGTTTCTCAATTCTGAATGCATATTAGAACTACCTGAGAAG
CAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCAGTGCATGGGCCAAGACCAGGACCAGACCAATTGAACTCATATCT
CTGGGTGAGACTTAAGCATTTAATTTTTTGAAGGCTCGTCATTGATACTGATTCATACCAAGGACTGAGA
ACTAGCAAATTTGGGTCTCCTTTGCCCAATAGGAAAACATATTCTCCGGAAAGTCCAAACTGTCCTTCAT
TACATAACTTATCATGTACAGAATAAAGTTCCTAAGAGGATGGCTTTCGGAGTATTTATATTGCAGATTG
AGGGATTGACATTGATCTAATTATAATAGAGGTTCTTCTTTAGGGCTGTAGTTGGTATAAAGGGAATTCT
ATTAGAAAAGTTTAGGGAGACTGTGTTCAGGTAACACATGCACACACACACACCCCATATGGCACCTTAA
CTATCCCTAGTGTATACTGGGTGGAATGAATGTGGGATGGTCTAGGAAACAGTATAAATTTATAAAATAG
TTCCCTCCAGTGAATGCTACATGCCCTGTTGCATGAGAACCTTTAATCTGGACCAATAGAAGGCAGTTCA
TGGTGGCCAGTCAGAAAGCCATTCAATTTGTCATTACCAACTCACAAATCTAGACAGGAAAGATTCTCAT
TCTCATCTTCTCCATTCTTGGCGCATCTCACACAATCCCTTGTTTTTCTGAGCTCTGTAACATACAGACC
TATTTACAAACAGAAGGGAGGAGACAAGAGAGGTAAGGGGAAGTAAAGAAAGAGGAGAAAGGAGGAGAGG
GAACGATAGGGGAAAGTAGGAGAAAGGAGGGGAGTGTAAGAAATGGGATGTTTCATGAATTATAATTCTG
AAAAAATGTCTGGTGTGGATACCTCCAGCAATGGTGAGGGAAGGAGGAAGAAATGTTGCTTAGTTGTCAA
TATGTTAGATCTAAAATATAAACATGTTTCTTCTCTIATTIATTTTTATTTGTATTTATTTATTTATTTA
TTTTTGAGATAAGGTCTTGCTCTGTCACCCAGGCTGAAGAGCAGTGGTGTGATCATGGCTCACTGCAGCC
TTAACCTTCTGGACTCAAGTGATCTTCCCACCTCAGCCTCCCGAGTATCTGGGACTACAGGCATGTGCTC
CCACACCCAGCTCATTTTTTTTTTTTTTTTTGTATTITTTGTAGAGACAGGGTCTCCCCATGTTGCCTGG
GTTGGTCTCAGATTTCTGGACTGAAGCAATCATCCTGCCTCAGCTTTCCAAAGTGCTAGAATTACAGGCA
TGAGCCATTGCACCTGCCCCTCTCATTTTTTTAAAGAAAAGATACCTGTGAAAAAAGTGAAGAGGACATT
ATACAAGAAAAIGTTACAATGATTCCATGGATTCAGGAATATTTTTTTTCTTTTACCTGAACTAAATAC
ATATTTGAGTGTCTACTATATATCAACTTTGCAATAGCAGCTAAGAGATCAAAGAGGAATATAACTATCC
AAACAAAGGCTATAACCAGAGGTGAAGAACCTGGAAAGCCATGCTAGAGTTTGGAATTGATTCTGTGGCA
AAAAGGAGTGATTACTCCTGAGAAGTAGA

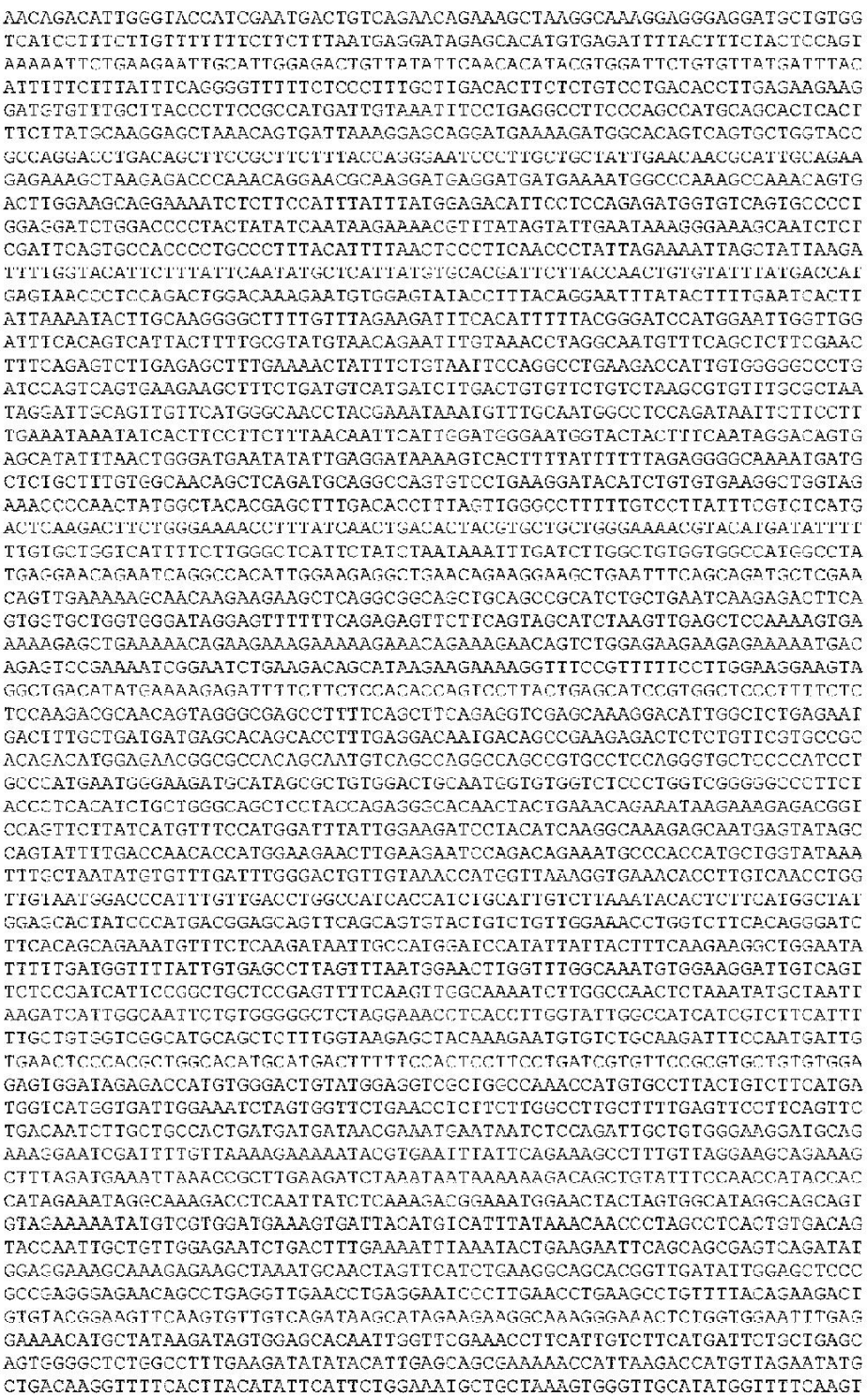
配列番号３、ＳＣＮ２Ａアイソフォーム１タンパク質（ＮＰ＿００１０３５２３２．１）：

【化４３】

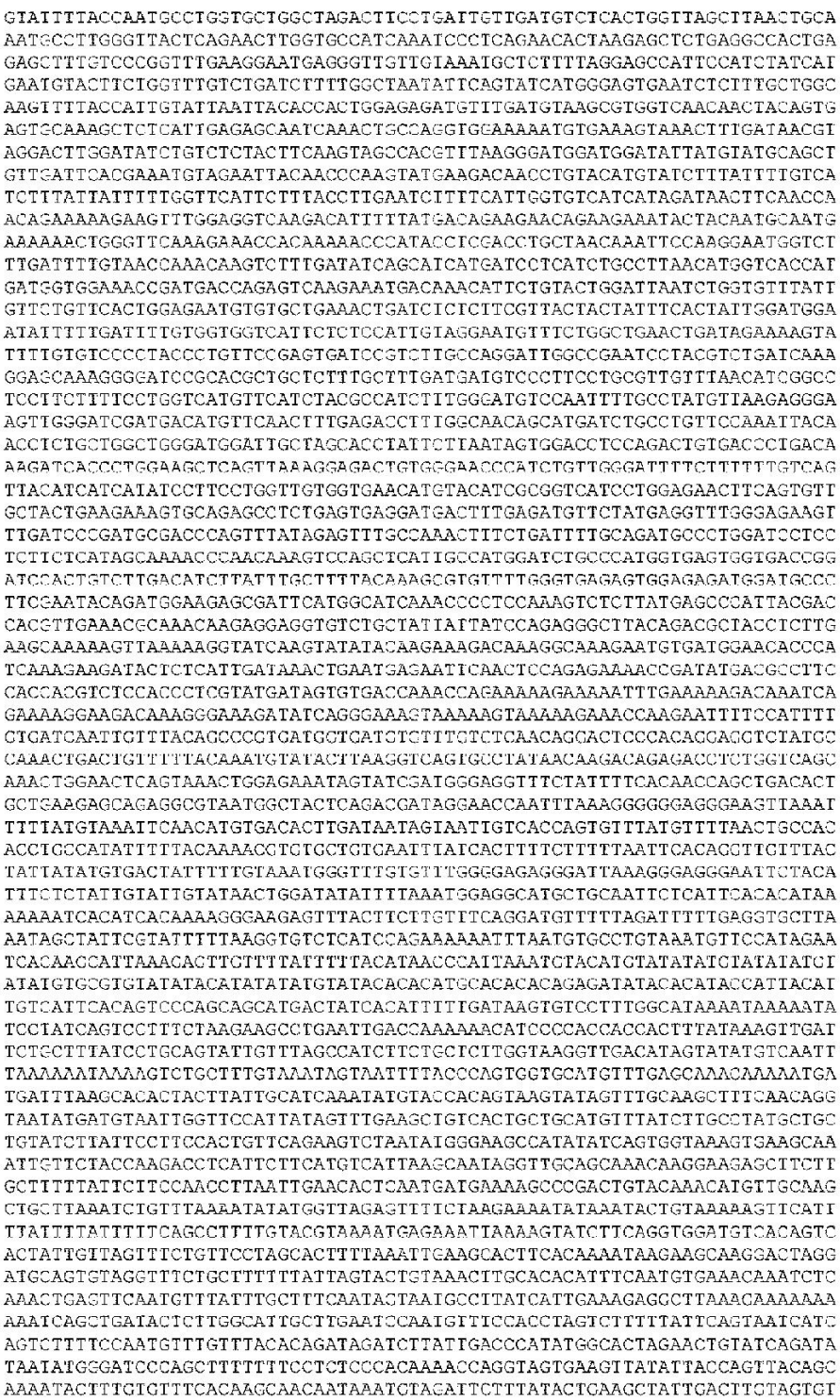
MAQSVLVPPGPDSFRFFTRESLAAIEQRIAEEKAKRPKQERKDEDDENGPKPNSDLEAGKSLPFIYGDIP
PEMVSVPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAISRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHSLFNMLIMCTIL
TNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLIKILARGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVITFAYVTEFVDL
GNVSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQLFMGNLRNKCLQ
WPPDNSSFEINITSFFNNSLDGNGTTFNRTVSIFNWDEYIEDKSHFYFLEGQNDALLCGNSSDAGQCPEG
YICVKAGRNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTLRAAGKTYMIFFVLVIFLGSFYLINLI
LAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQQMLEQLKKQQEEAQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSESSSVA
SKLSSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGEEEKNDRVRKSESEDSIRRKGFRFSLEGSRLTYEKRFSSPHQSLL
SIRGSLFSPRRNSRASLFSFRGRAKDIGSENDFADDEHSTFEDNDSRRDSLFVPHRHGERRHSNVSQASR
ASRVLPILPMNGKMHSAVDCNGVVSLVGGPSTLTSAGQLLPEGTTTETEIRKRRSSSYHVSMDLLEDPTS
RQRAMSIASILTNTMEELEESRQKCPPCWYKFANMCLIWDCCKPWLKVKHLVNLVVMDPFVDLAITICIV
LNTLFMAMEHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVSLSLMELGL
ANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKEC
VCKISNDCELPRWHMHDFFHSFLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVTGNLVVLNLFLA
LLLSSFSSDNLAATDDDNEMNNLQIAVGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAFVRKQKALDEIKPLEDLNNKKD
SCISNHTTIEIGKDLNYLKDGNGTTSGIGSSVEKYVVDESDYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTE
EFSSESDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEGEQPEVEPEESLEPEACFTEDCVRKFKCCQISIEEGK
GKLWWNLRKTCYKIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIEQRKTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLK
WVAYGFQVYFTNAWCWLDFLIVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRALRPLRALSRFEGMRVVVNAL
LGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINYTIGEMFDVSVVNNYSECKALIESNQTARWKN
VKVNFDNVGIGYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLFIG
VIIDNFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPANKFQGMVFDFVTKQVFDISIMIL
ICLNMVTMMVETDDQSQEMTNILYWINLVFIVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMF
LAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMS
NFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPS
VGIFFFVSYIIISFLVVVNMYIAVILENFSVATEESAEPLSEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFIEFAKLSD
FADALDPPLLIAKPNKVQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNPSK
VSYEPITTTLKRKQEEVSAIIIQRAYRRYLLKQKVKKVSSIYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTP
EKTDMTPSTTSPPSYDSVTKPEKEKFEKDKSEKEDKGKDIRESKK

配列番号４、ＳＣＮ２Ａ転写物バリアント３（ＮＭ＿００１０４０１４３．２）：

【化４４】


AACAGACATTGGGTACCATCGAATGACTGTCAGAACAGAAAGCTAAGGCAAAGGAGGGAGGATGCTGTGG
TCATCCTTTCTTGTTTTTTTCTTCTTTAATGAGGATAGAGCACATGTGAGATTTTACTTTCTACTCCAGT
AAAAATTCTGAAGAATTGCATTGGAGACTGTTATATTCAACACATACGTGGATTCTGTGTTATGATTTAC
ATTTTTCTTTATTTCAGGGGTTTTTCTCCCTTTGCTTGACACTTCTCTGTCCTGACACCTTGAGAAGAAG
GATGTGTTTGCTTACCCTTCCGCCATGATTGTAAATTTCCTGAGGCCTTCCCAGCCATGCAGCACTCACT
TTCTTATGCAAGGAGCTAAACAGTGATTAAAGGAGCAGGATGAAAAGATGGCACAGTCAGTGCTGGTACC
GCCAGGACCTGACAGCTTCCGCTTCTTTACCAGGGAATCCCTTGCTGCTATTGAACAACGCATTGCAGAA
GAGAAAGCTAAGAGACCCAAACAGGAACGCAAGGATGAGGATGATGAAAATGGCCCAAAGCCAAACAGTG
ACTTGGAAGCAGGAAAATCTCTTCCATTTATTTATGGAGACATTCCTCCAGAGATGGTGTCAGTGCCCCT
GGAGGATCTGGACCCCTACTATATCAATAAGAAAACGTTTATAGTATTGAATAAAGGGAAAGCAATCTCT
CGATTCAGTGCCACCCCTGCCCTTTACATTTTAACTCCCTICAACCCTATTAGAAAATTAGCTATTAAGA
TTTTGGTACATTCTTTATTCAATATGCTCATTATGTGCACGATTCTTACCAACTGTGTATTTATGACCAT
GAGTAACCCTCCAGACTGGACAAAGAATGTGGAGTATACCTTTACAGGAATTTATACTTTTGAATCACTT
ATTAAAATACTTGCAAGGGGCTTTTGTTTAGAAGATTTCACATTTTTACGGGATCCATGGAATTGGTTGG
ATTTCACAGTCATTACTTTTGCGTATGTAACAGAATTTGTAAACCTAGGCAATGTTTCAGCTCTTCGAAC
TTTCAGAGTCTTGAGAGCTTTGAAAACTATTTCTGTAATTCCAGGCCTGAAGACCATTGTGGGGGCCCTG
ATCCAGTCAGTGAAGAAGCTTTCTGATGTCATGATCITGACTGTGTTCTGTCTAAGCGTGTTTGCGCTAA
TAGGATTGCAGTTGTTCATGGGCAACCTACGAAATAAATGTTTGCAATGGCCTCCAGATAATTCTTCCTT
TGAAATAAATATCACTTCCTTCTTTAACAATTCATTGGATGGGAATGGTACTACTTTCAATAGGACAGTG
AGCATATTTAACTGGGATGAATATATTGAGGATAAAAGTCACTTTTATTTTTTAGAGGGGCAAAATGATG
CTCTGCTTTGTGGCAACAGCTCAGATGCAGGCCAGTGTCCTGAAGGATACATCTGTGTGAAGGCTGGTAG
AAACCCCAACTATGGCTACACGAGCTTTGACACCTTTAGTTGGGCCTTTTTGTCCTTATTTCGTCTCATG
ACTCAAGACTTCTGGGAAAACCTTTATCAACTGACACTACGTGCTGCTGGGAAAACGTACATGATATTTT
TTGTGCTGGTCATTTTCTTGGGCTCATTCTATCTAATAAATTTGATCTTGGCTGTGGTGGCCATGGCCTA
TGAGGAACAGAATCAGGCCACATTGGAAGAGGCTGAACAGAAGGAAGCTGAATTTCAGCAGATGCTCGAA
CAGTTGAAAAAGCAACAAGAAGAAGCTCAGGCGGCAGCTGCAGCCGCATCTGCTGAATCAAGAGACTTCA
GTGCTGCTGGTGGGATAGGAGTTTTTTCAGAGAGTTCTTCAGTAGCATCTAAGTTGAGCTCCAAAAGTGA
AAAAGAGCTGAAAAACAGAAGAAAGAAAAAGAAACAGAAAGAACAGTCTGGAGAAGAAGAGAAAAATGAC
AGAGTCCGAAAATCGGAATCTGAAGACAGCATAAGAAGAAAAGGTTTCCGTTTTTCCTTGGAAGGAAGTA
GGCTGACATATGAAAAGAGATTTTCTTCTCCACACCAGTCCTTACTGAGCATCCGTGGCTCCCTTTTCTC
TCCAAGACGCAACAGTAGGGCGAGCCTTTTCAGCTTCAGAGGTCGAGCAAAGGACATTGGCICTGAGAAI
GACITTGCTGATGATGAGCACAGCACCTTTGAGGACAAIGACAGCCGAAGAGACTCTCTGTICGTGCCGC
ACAGACATGGAGAACGGCGCCACAGCAATGTCAGCCAGGCCAGCCGTGCCTCCAGGGTGCTCCCCATCCT
GCCCATGAATGGGAAGATGCATAGCGCTGTGGACTGCAATGGTGTGGTCTCCCTGGTCGGGGGCCCTTCT
ACCCTCACATCTGCTGGGCAGCTCCTACCAGAGGGCACAACTACTGAAACAGAAATAAGAAAGAGACGGT
CCAGTTCTTATCATGTTTCCATGGATTTATTGGAAGATCCTACATCAAGGCAAAGAGCAATGAGTATAGC
CAGTATTTTGACCAACACCATGGAAGAACTTGAAGAATCCAGACAGAAATGCCCACCATGCTGGTATAAA
TTTGCTAATATGTGTTTGATTTGGGACTGTTGTAAACCATGGTTAAAGGTGAAACACCTTGTCAACCTGG
TTGTAATGGACCCATTTGTTGACCTGGCCATCACCATCTGCATTGTCTTAAATACACTCTTCATGGCTAT
GGAGCACTATCCCATGACGGAGCAGTTCAGCAGTGTACTGTCTGTTGGAAACCTGGTCTTCACAGGGATC
TTCACAGCAGAAATGTTTCTCAAGATAATTGCCATGGATCCATATTATTACTTTCAAGAAGGCTGGAATA
TTTTTGATGGTTTTATTGTGAGCCTTAGTTTAATGGAACTTGGTTTGGCAAATGTGGAAGGATTGTCAGT
TCTCCGATCATTCCGGCTGCTCCGAGTTTTCAAGTTGGCAAAATCTTGGCCAACTCTAAATATGCTAATT
AAGATCATTGGCAATTCTGTGGGGGCTCTAGGAAACCTCACCTTGGTATTGGCCATCATCGTCTTCATTT
TTGCTGTGGTCGGCATGCAGCTCTTTGGTAAGAGCTACAAAGAATGTGTCTGCAAGATTTCCAATGATTG
TGAACTCCCACGCTGGCACATGCATGACTTTTTCCACTCCTTCCTGATCGTGTTCCGCGTGCTGTGTGGA
GAGTGGATAGAGACCATGTGGGACTGTATGGAGGTCGCTGCCCAAACCATGTGCCTTACTGTCTTCATGA
TGGTCATGGTGATTGGAAATCTAGTGGTTCTGAACCICTTCTTGGCCTTGCTTTTGAGTTCCTTCAGTTC
TGACAATCTTGCTGCCACTGATGATGATAACGAAATGAATAATCTCCAGATTGCTGTGGGAAGGATGCAG
AAAGGAATCGATTTTGTTAAAAGAAAAATACGTGAAITIATTCAGAAAGCCTTTGTTAGGAAGCAGAAAG
CTTTAGATGAAATTAAACCGCTTGAAGATCTAAATAATAAAAAAGACAGCTGTATTTCCAACCATACCAC
CATAGAAATAGGCAAAGACCTCAATTATCTCAAAGACGGAAATGGAACTACTAGTGGCATAGGCAGCAGI
GTAGAAAAATATGTCGTGGATGAAAGTGATTACATGICATTTATAAACAACCCTAGCCTCACTGTGACAG
TACCAATTGCTGTTGGAGAATCTGACTTTGAAAATTIAAATACTGAAGAATTCAGCAGCGAGTCAGATAT
GGAGGAAAGCAAAGAGAAGCTAAATGCAACTAGTTCATCTGAAGGCAGCACGGTTGATATTGGAGCTCCC
GCCGAGGGAGAACAGCCTGAGGTTGAACCTGAGGAATCCCTTGAACCTGAAGCCTGTTTTACAGAAGACT
GTGTACGGAAGTTCAAGTGTTGTCAGATAAGCATAGAAGAAGGCAAAGGGAAACTCTGGTGGAATTTGAG
GAAAACATGCTATAAGATAGTGGAGCACAATTGGTTCGAAACCTTCATTGTCTTCATGATTCTGCTGAGC
AGTGGGGCTCTGGCCTTTGAAGATATATACATTGAGCAGCGAAAAACCATTAAGACCATGTTAGAATATG
CTGACAAGGTTTTCACTTACATATTCATTCTGGAAAIGCTGCTAAAGTGGGTTGCATATGGITTTCAAGT

【化４５】

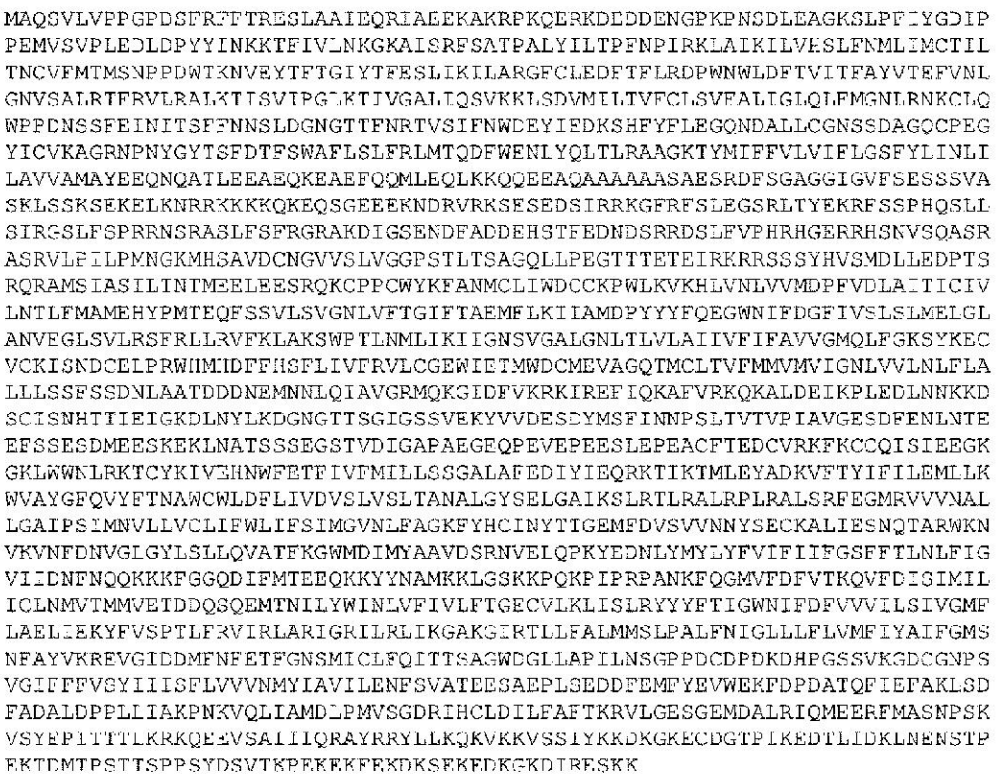


【化４６】



配列番号５、ＳＣＮ２Ａタンパク質アイソフォーム２（ＮＰ＿００１０３５２３３．１）：

【化４７】

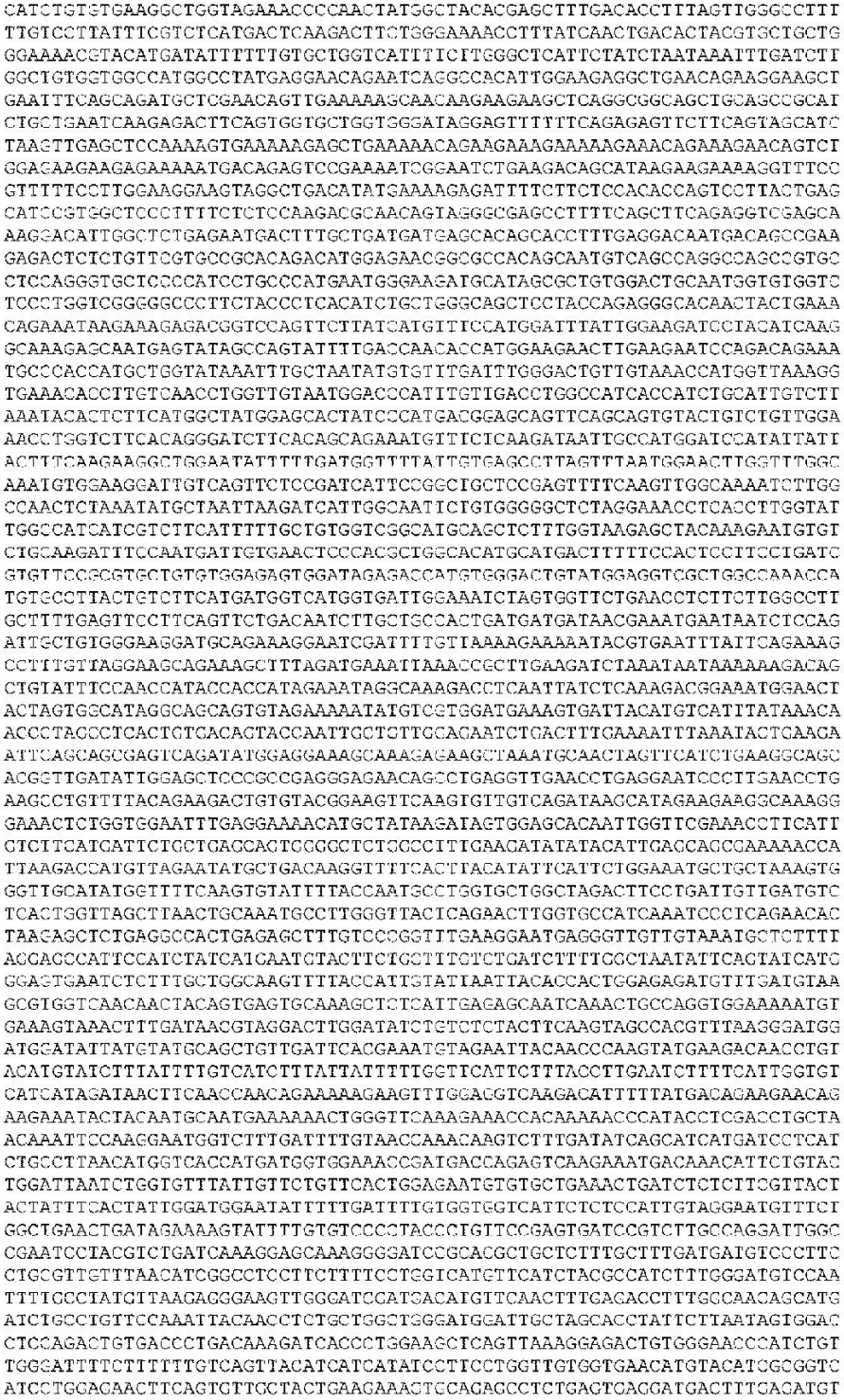


配列番号６、ＳＣＮ２Ａ転写物バリアント４（ＮＭ＿００１３７１２４６．１）

【化４８】



【化４９】


CATCTGTGTGAAGGCTGGTAGAAACCCCAACTATGGCTACACGAGCTTTGACACCTTTAGTTGGGCCTTT
TTGTCCTTATTTCGTCTCATGACTCAAGACTTCTGGGAAAACCTTTATCAACTGACACTACGTGCTGCTG
GGAAAACGTACATGATATTTTTTGTGCTGGTCATTTICITGGGCTCATTCTATCTAATAAATTTGATCTT
GGCTGTGGTGGCCATGGCCTATGAGGAACAGAATCAGGCCACATTGGAAGAGGCTGAACAGAAGGAAGCT
GAATTTCAGCAGATGCTCGAACAGTTGAAAAAGCAACAAGAAGAAGCTCAGGCGGCAGCTGCAGCCGCAT
CTGCTGAATCAAGAGACTTCAGTGGTGCTGGTGGGATAGGAGTTTTTTCAGAGAGTTCTTCAGTAGCATC
TAACTTGAGCTCCAAAAGTGAAAAAGAGCTGAAAAACAGAAGAAAGAAAAAGAAACAGAAAGAACAGTCT
GGAGAAGAAGAGAAAAATGACAGAGTCCGAAAATCGGAATCTGAAGACAGCATAAGAAGAAAAGGTTTCC
GTTTTTCCTTGGAAGGAAGTAGGCTGACATATGAAAAGAGATTTTCTTCTCCACACCAGTCCTTACTGAG
CATCCGTGGCTCCCTTTTCTCTCCAAGACGCAACAGIAGGGCGAGCCTTTTCAGCTTCAGAGGTCGAGCA
AAGGACATTGGCTCTGAGAATGACTTTGCTGATGATGAGCACAGCACCTTTGAGGACAATGACAGCCGAA
GAGACTCTCTGTTCGTGCCGCACAGACATGGAGAACGGCGCCACAGCAATGTCAGCCAGGCCAGCCGTGC
CTCCAGGGTGCTCCCCATCCTGCCCATGAATGGGAAGATGCATAGCGCTGTGGACTGCAATGGTGTGGTC
TCCCTGGICGGGGGCCCTTCTACCCTCACATCTGCTGGGCAGCTCCTACCAGAGGGCACAACTACTGAAA
CAGAAATAAGAAAGAGACGGTCCAGTTCTTATCATGITTCCATGGATTTATTGGAAGATCCTACATCAAG
GCAAAGAGCAATGAGTATAGCCAGTATTTTGACCAACACCATGGAAGAACTTGAAGAATCCAGACAGAAA
TGCCCACCATGCTGGTATAAATTTGCTAATATGTGTITGATTTGGGACTGTTGTAAACCATGGTTAAAGG
TGAAACACCTTGTCAACCTGGTTGTAATGGACCCATITGTIGACCTGGCCATCACCATCTGCATTGTCTT
AAATACACTCTTCATGGCTATGGAGCACTATCCCATGACGGAGCAGTTCAGCAGTGTACTGTCTGTTGGA
AACCTGGTCTTCACAGGGATCTTCACAGCAGAAATGTTICICAAGATAATTGCCATGGATCCATATTATI
ACTTTCAAGAAGGCTGGAATATTTTTGATGGTTTTATTGTGAGCCTTAGTTTAATGGAACTTGGTTTGGC
AAATGTGGAAGGATTGTCAGTTCTCCGATCATTCCGGCTGCTCCGAGTTTTCAAGTTGGCAAAATCTTGG
CCAACTCTAAATATGCTAATTAAGATCATTGGCAATICTGTGGGGGCTCTAGGAAACCTCACCTTGGTAT
TGGCCATCATCGTCTTCATTTTTGCTGTGGTCGGCAIGCAGCTCTTTGGTAAGAGCTACAAAGAATGTGT
CTGCAAGATTTCCAATGATTGTGAACTCCCACGCTGGCACATGCATGACTTTTTCCACTCCTTCCIGATC
GTGTTCCGCGTGCTGTGTGGAGAGTGGATAGAGACCATGTGGGACTGTATGGAGGTCGCTGGCCAAACCA
TGTGCCTTACTGTCTTCATGATGGTCATGGTGATTGGAAATCTAGTGGTTCTGAACCTCTTCTTGGCCTT
GCTTTTGAGTTCCTTCAGTTCTGACAATCTTGCTGCCACTGATGATGATAACGAAATGAATAATCTCCAG
ATTGCTGTGGGAAGGATGCAGAAAGGAATCGATTTTGTIAAAAGAAAAATACGTGAATTTAITCAGAAAG
CCTTTGTTAGGAAGCAGAAAGCTTTAGATGAAATTAAACCGCTTGAAGATCTAAATAATAAAAAAGACAG
CTGTATTTCCAACCATACCACCATAGAAATAGGCAAAGACCTCAATTATCTCAAAGACGGAAATGGAACI
ACTAGTGGCATAGGCAGCAGTGTAGAAAAATATGTCGTGGATGAAAGTGATTACATGTCATTTATAAACA
ACCCTAGCCTCACTGTCACACTACCAATTGCTGTTGCAGAATCTGACTTTGAAAATTTAAATACTGAAGA
ATTCAGCAGCGAGTCAGATATGGAGGAAAGCAAAGAGAAGCTAAATGCAACTAGTTCATCTGAAGGCAGC
ACGCTTGATATTGGAGCTCCCGCCGAGGGAGAACAGCCTGAGGTTGAACCTGAGGAATCCCTTGAACCTG
AAGCCTGTTTTACAGAAGACTGTGTACGGAAGTTCAAGIGTTGTCAGATAAGCATAGAAGAAGGCAAAGG
GAAACTCTGGTGGAATTTGAGGAAAACATGCTATAAGAIAGTGGAGCACAATTGGTTCGAAACCTICATT
GTCTTCATCATICTGCTGACCAGTCGGCTCTCGCCCITIGAACATATATACATTGACCACCGAAAACCA
TTAAGACCATGTTAGAATATGCTGACAAGGTTTTCACTTACATATTCATTCTGGAAATGCTGCTAAAGTG
GGTIGCATATGGTTTTCAAGTGTATTTTACCAATGCCTGGIGCTGGCTAGACTTCCTGATTGTTGATGTC
TCACTGGTTAGCTTAACTGCAAATGCCTTGGGTTACICAGAACTTGGTGCCATCAAATCCCTCAGAACAC
TAACAGCTCTGAGGCCACTGAGAGCTTTGTCCCGGTTTGAAGGAATGAGGGTTGTTGTAAATGCTCTTTT
ACGACCCATTCCATCTATCA1GAATGTACTTCTGCTTTCTCTGATCTTTTGCCTAATATTCAGTATCATC
GGAGTGAATCTCTTTGCTGGCAAGTTTTACCATTGTATIAATTACACCACTGGAGAGATGTTTGATGTAA
GCGTGGTCAACAACTACAGTGAGTGCAAAGCTCTCATTGAGAGCAATCAAACTGCCAGGTGGAAAAATGT
GAAAGTAAACTTTGATAACGTAGGACTTGGATATCTGTCTCTACTTCAAGTAGCCACGTTTAAGGGATGG
ATGGATATTATGTATGCAGCTGTTGATTCACGAAATGTAGAATTACAACCCAAGTATGAAGACAACCTGT
ACATGTATCTTTATTTTGTCATCTTTATTATTTTTGGTTCATTCTTTACCTTGAATCTTTTCATTGGTGT
CATCATAGATAACTTCAACCAACAGAAAAAGAAGTTTGGACGTCAAGACATTTTTATGACAGAAGAACAG
AAGAAATACTACAATGCAATGAAAAAACTGGGTTCAAAGAAACCACAAAAACCCATACCTCGACCTGCTA
ACAAATTCCAAGGAATGGTCTTTGATTTTGTAACCAAACAAGTCTTTGATATCAGCATCATGATCCTCAT
CTGCCTTAACATGGTCACCATGATGGTGGAAACCGATGACCAGAGTCAAGAAATGACAAACATTCTGTAC
TGGATTAATCTGGTGTTTATTGTTCTGTTCACTGGAGAATGTGTGCTGAAACTGATCTCTCTTCGTTACT
ACTATTTCACTATTGGATGGAATATTTTTGATTTTGTGGTGGTCATTCTCTCCATTGTAGGAATGTTTCT
GGCTGAACTGATAGAAAAGTATTTTGTGTCCCCTACCCTGTTCCGAGTGATCCGTCTTGCCAGGATTGGC
CGAATCCIACGTCTGATCAAAGGAGCAAAGGGGATCCGCACGCTGCTCTTTGCTTTGATGATGTCCCTTC
CTGCGTTGTTTAACATCGGCCTCCTTCTTTTCCTGGICATGTTCATCTACGCCATCTTTGGGATGTCCAA
TTTTGCCIATGTTAAGAGGGAAGTTGGGATCCATGACAIGTTCAACTTTGAGACCTTTGGCAACAGCATG
AICTGCCTGTTCCAAATTACAACCTCTGCTGGCTGGGAIGGATTGCTAGCACCTATTCTTAATAGTGGAC
CTCCAGACTGTGACCCTGACAAAGATCACCCTGGAAGCTCAGTTAAAGGAGACTGTGGGAACCCATCTGT
TGGCATTTTCTTTTTTGTCAGTTACATCATCATATCCTTCCTGGTTGTGGTGAACATGTACATCGCGGTC
ATCCTGGAGAACTTCAGTGTTGCTACTGAAGAAACTCCAGAGCCTCTGAGTGACGATGACTTTGACATGT

【化５０】

TCTATGAGGTTTGGGAGAAGTTTGATCCCGATGCGACCCAGTTTATAGAGTTTGCCAAACTTTCTGATTT
TGCAGATGCCCTGGATCCTCCTCTTCTCATAGCAAAACCCAACAAAGTCCAGCTCATTGCCATGGATCTG
CCCATGGTGAGTGGTGACCGGATCCACTGTCTTGACATCTTATTTGCTTTTACAAAGCGTGTTTTGGGTG
AGAGTGGAGAGATGGATGCCCTTCGAATACAGATGGAAGACCGATTCATGGCATCAAACCCCTCCAAAGT
CTCTTATGAGCCCATTACGACCACGTTGAAACGCAAACAAGAGGAGGTGTCTGCTATTATTATCCAGAGG
GCTTACAGACGCTACCTCTTGAAGCAAAAAGTTAAAAAGGTATCAAGTATATACAAGAAAGACAAAGGCA
AAGAATGTGATGGAACACCCATCAAAGAAGATACTCTCATTGATAAACTGAATGAGAATTCAACTCCAGA
GAAAACCGATATGACGCCTTCCACCACGTCTCCACCCTCGTATGATAGTGTGACCAAACCAGAAAAAGAA
AAATTTGAAAAAGACAAATCAGAAAAGGAAGACAAAGGGAAAGATATCAGGGAAAGTAAAAAGTAAAAAG
AAACCAAGAATTTTCCATTTTGTGATCAATTGTTTACAGCCCGTGATGGTGATGTGTTTGTGTCAACAGG
ACTCCCACAGGAGGTCTATGCCAAACTGACTGTTTTTACAAATGTATACTTAAGGTCAGTGCCTATAACA
AGACAGAGACCTCTGGTCAGCAAACTGGAACTCAGTAAACTGGAGAAATAGTATCGATGGGAGGTTTCTA
TTTTCACAACCAGCTGACACTGCTGAAGAGCAGAGGCGTAATGGCTACTCAGACGATAGGAACCAATTTA
AAGGGGGGAGGGAAGTTAAATTTTTATGTAAATTCAACATGTGACACTTGATAATAGTAATTGTCACCAG
TGTTTATGTTTTAACTGCCACACCTGCCATATTTTTACAAAACGTGTGCTGTGAATTTATCACTTTTCTT
TTTAATTCACAGGTTGTTTACTATTATATGTGACTATTTTTGTAAATGGGTTTGTGTTTGGGGAGAGGGA
TTAAAGGGAGGGAATTCTACATTTCTCTATTGTATTGTATAACTGGATATATTTTAAATGGAGGCATGCT
GCAATTCTCATTCACACATAAAAAAATCACATCACAAAAGGGAAGAGTTTACTTCTTGTTTCAGGATGTT
TTTAGATTTTTGAGGTGCTTAAATAGCTATTCGTATTTTTAAGGTGTCTCATCCAGAAAAAATTTAATGT
GCCTGTAAATGTTCCATAGAATCACAAGCATTAAAGAGTTGTTTTATTTTTACATAACCCATTAAATGTA
CATGTATATATGTATATATGTATATGTGCGTGTATAIACATATATATGTATACACACATGCACACACAGA
GATATACACATACCATTACATTGTCATTCACAGTCCCAGCAGCATGACTATCACATTTTTGATAAGTGTC
CTTTGGCATAAAATAAAAATATCCTATCAGTCCTTTCTAAGAAGCCTGAATTGACCAAAAAACATCCCCA
CCACCACTTTATAAAGTTGATTCTGCTTTATCCTGCAGIATTGTTTAGCCATCTTCTGCTCTTGGTAAGG
TTGACATAGTATATGTCAATTTAAAAAATAAAAGTCTGCTTTGTAAATAGTAATTTTACCCAGTGGTGCA
TGTTTGAGCAAACAAAAATGATGATTTAAGCACACTACTTATTGCATCAAATATGTACCACAGTAAGTAT
AGTTTGCAAGCTTTCAACAGGTAATATGATCTAATTCGTTCCATTATAGTTTGAAGCTGTCACTGCTGCA
TGTTTATCTTGCCTATGCTGCTGTATCTTATTCCTTCCACIGTTCAGAAGTCTAATATGGGAAGCCATAT
ATCAGTGGTAAAGTGAAGCAAATTGTTCTACCAAGACCTCATTCTTCATGTCATTAAGCAATAGGTTGCA
GCAAACAAGGAAGAGCTTCTTGCTTTTTATTCTTCCAACCTTAATTGAACACTCAATGATGAAAAGCCCG
ACTGTACAAACATGTTGCAAGCTGCTTAAATCTGTTTAAAATATATGGTTAGAGTTTTCTAAGAAAATAT
AAATACTCTAAAAACTTCATTTTATTTTATTTTTCACCCTTTTGTACGTAAAATGACAAATTAAAAGTAT
CTTCAGGTGGATGTCACAGTCACTATTGTTAGTTTCTGTTCCTAGCACTTTTAAATTGAAGCACTTCACA
AAATAAGAAGCAAGGACTAGGATGCAGTGTAGGTTTCTGCTTTTTTATTAGTACTGTAAACTTGCACACA
TTTCAATGTGAAACAAATCTCAAACTGAGTTCAATGTTIAITTGCTTTCAATAGTAATGCCTTATCATTG
AAACAGGCTTAAAGAAAAAAAAAATCAGCTGATACTCTTGGCATTGCTTGAATCCAATGTTTCCACCTAG
TCTTTTTATTCAGTAATCATCACTCTTTTCCAATCTITCTTTACACAGATAGATCTTATTCACCCATATC
GCACTAGAACTGTATCAGATATAATATGGGATCCCAGCTTTTTTTCCTCTCCCACAAAACCAGGTAGTGA
AGTTATATTACCAGTTACAGCAAAATACTTTGTGTTTCACAAGCAACAATAAATGTAGATTCTTTATACT
GAAGCTATTGACTTGTAGTGTGTTGGTGAAATGCATGCAGGAAAATGCTGTTACCATAAAGAACGGTAAA
CCACATTACAATCAAGCCAAAAGAATAAAGGTTTCGCTITTGTTTTTGTATTTAATTGTTGTCTTTGTTT
CTATCTTTGAAATGCCATTTAAAGGTAGATTTCTATCAIGIAAAAATAATCTATCTGAAAAACAAATGTA
AAGAACACACATTAATTACTATAATTCATCTTTCAAITTTTTCATGGAATGGAAGTTAATTAAGAAGAGT
GTATTGGATAACTACTTTAATATTGGCCAAAAAGCTAGATATGGCATCAGGTAGACTAGTGGAAAGTTAC
AAAAATTAATAAAAAATTGACTAACA

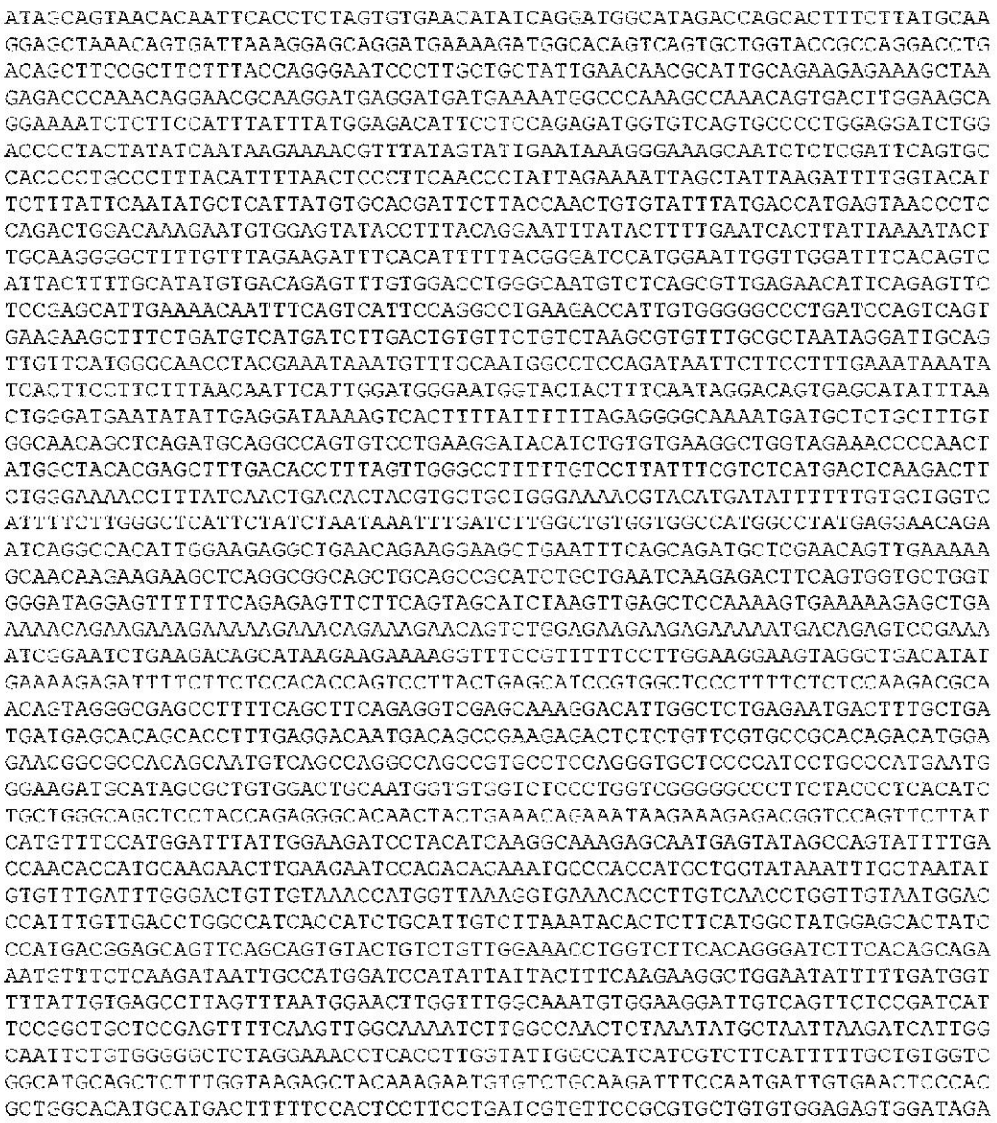
配列番号７、ＳＣＮ２Ａタンパク質アイソフォーム２（ＮＰ＿００１３５８１７５．１）：

【化５１】

MAQSVLVPPGPDSFRFFTRESLAAIEQRIAEEKAKRPKQERKDEDDENGPKPNSDLEAGKSLPFIYGDIP
PEMVSVPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAISRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHSLFNMLIMCTIL
TNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLIKILARGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVITFAYVTEFVNL
GNVSALRIFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQLFMGNLRNKCLQ
WPPDNSSFEINITSFFNNSLDGNGTTFNRTVSIFNWDEYIEDKSHFYFLEGQNDALLCGNSSDAGQCPEG
YICVKAGRNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTLRAAGKTYMIFFVLVIFLGSFYLINLI
LAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQQMLEQLKKQQEEAQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSESSSVA
SKLSSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGEEEKNDRVRKSESEDSIRRKGFRFSLEGSRLTYEKRFSSPHQSLL
SIRGSLFSPRRNSRASLFSFRGRAKDIGSENDFADDEHSTFEDNDSRRDSLFVPHRHGERRHSNVSQASR
ASRVLPILPMNGKMHSAVDCNGVVSLVGGPSTLTSAGQLLPEGTTTETEIRKRRSSSYHVSMDLLEDPTS
RQRAMSIASILTNTMEELEESRQKCPPCWYKFANMCLIWDCCKPWLKVKHLVNLVVMDPFVDLAITICIV
LNTLFMAMEHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVSLSLMELGL
ANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKEC
VCKISNDCELPRWHMHDFFHSFLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLFLA
LLLSSFSSDNLAAIDDDNEMNNLQIAVGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAFVRKQKALDEIKPLEDLNNKKD
SCISNHTTIEICKDLNYLKDGNGTTSGIGSSVEKYVVDESDYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTE
EFSSESDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEGEQPEVEPEESLEPEACFTEDCVRKFKCCQISIEEGK
GKLWWNLRKTCYKIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIEQRKTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLK
WVAYGFQVYFTNAWCWLDFLIVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRALRPLRALSRFEGMRVVVNAL
LGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINYTIGEMFDVSVVNNYSECKALIESNQTARWKN
VKVNFDNVGLGYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLFIG
VIIDNFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPANKFQGMVFDFVTKQVFDISIMIL
ICLNMVTMMVETDDQSQEMTNILYWINLVFIVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMF
LAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMS
NFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPS
VGIFFFVSYIIISFLVVVNMYIAVILENFSVATEESAEPLSEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFIEFAKLSD
FADALDPPLLIAKPNKVQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRTQMEERFMASNPSK
VSYEPITTTLKRKQEEVSAIIIQRAYRRYLLKQKVKKVSSIYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTP
EKTDMTPSTTSPPSYDSVTKPEKEKFEKDKSEKEDKGKDIRESKK

配列番号８、ＳＣＮ２Ａ転写物バリアント５（ＮＭ＿００１３７１２４７．１）：

【化５２】


ATAGCAGTAACACAATTCACCTCTAGTGTGAACATATCAGGATGGCATAGACCAGCACTTTCTTATGCAA
GGAGCTAAACAGTGATTAAAGGAGCAGGATGAAAAGATGGCACAGTCAGTGCTGGTACCGCCAGGACCTG
ACAGCTTCCGCTTCTTTACCAGGGAATCCCTTGCTGCTATTGAACAACGCATTGCAGAAGAGAAAGCTAA
GAGACCCAAACAGGAACGCAAGGATGAGGATGATGAAAATGGCCCAAAGCCAAACAGTGACTTGGAAGCA
GGAAAATCTCTTCCATTTATTTATGGAGACATTCCTCCAGAGATGGTGTCAGTGCCCCTGGAGGATCTGG
ACCCCTACTATATCAATAAGAAAACGTTTATAGTATTGAATAAAGGGAAAGCAATCTCTCGATTCAGTGC
CACCCCTGCCCTTTACATTTTAACTCCCTTCAACCCTATTAGAAAATTAGCTATTAAGATTTTGGTACAT
TCTTTATTCAATATGCTCATTATGTGCACGATTCTTACCAACTGTGTATTTATGACCATGAGTAACCCTC
CAGACTGGACAAAGAATGTGGAGTATACCTTTACAGGAATTTATACTTTTGAATCACTTATTAAAATACT
TGCAAGGGGCTTTTGTTTAGAAGATTTCACATTTTTACGGGATCCATGGAATTGGTTGGATTTCACAGTC
ATTACTTTTGCATATGTGACAGAGTTTGTGGACCTGGGCAATGTCTCAGCGTTGAGAACATTCAGAGTTC
TCCGAGCATTGAAAACAATTTCAGTCATTCCAGGCCTGAAGACCATTGTGGGGGCCCTGATCCAGTCAGT
GAAGAAGCTTTCTGATGTCATGATCTTGACTGTGTTCTGTCTAAGCGTGTTTGCGCTAATAGGATTGCAG
TTGTTCATGGGCAACCTACGAAATAAATGTTTCCAATGGCCTCCAGATAATTCTTCCTTTGAAATAAATA
TCACTTCCTTCTTTAACAATTCATTGGATGGGAATGGTACTACTTTCAATAGGACAGTGAGCATATTTAA
CTGGGATGAATATATTGAGGATAAAAGTCACTTTTATTTTTTAGAGGGGCAAAATGATGCTCTGCTTTGT
GGCAACAGCTCAGATGCAGGCCAGTGTCCTGAAGGATACATCTGTGTGAAGGCTGGTAGAAACCCCAACT
ATGCCTACACGAGCTTTGACACCTTTAGTTGGGCCTTTTTGTCCTTATTTCGTCTCATGACTCAAGACTT
CTGGGAAAACCTTTATCAACTGACACTACGTGCTGCTGGGAAAACGTACATGATATTTTTTGTGCTGGTC
ATTTTCTTGGGCTCATTCTATCTAATAAATTTGATCTTGGCTGTGGTGGCCATGGCCTATGAGGAACAGA
ATCAGGCCACATTGGAAGAGGCTGAACAGAAGGAAGCTGAATTTCAGCAGATGCTCGAACAGTTGAAAAA
GCAACAAGAAGAAGCTCAGGCGGCAGCTGCAGCCGCATCTGCTGAATCAAGAGACTTCAGTGGTGCTGGT
GGGATAGGAGTTTTTTCAGAGAGTTCTTCAGTAGCATCTAAGTTGAGCTCCAAAAGTGAAAAAGAGCTGA
AAAACAGAAGAAAGAAAAAGAAACAGAAAGAACAGTCTGGAGAAGAAGAGAAAAATGACAGAGTCCGAAA
ATCGGAATCTGAAGACAGCATAAGAAGAAAAGGTTTCCGTTTTTCCTTGGAAGGAAGTAGGCTGACATAT
GAAAAGAGATTTTCTTCTCCACACCAGTCCTTACTGAGCATCCGTGGCTCCCTTTTCTCTCCAAGACGCA
ACAGTAGGGCGAGCCTTTTCAGCTTCAGAGGTCGAGCAAAGGACATTGGCTCTGAGAATGACTTTGCTGA
TGATGAGCACAGCACCTTTGAGGACAATGACAGCCGAAGACACTCTCTGTTCGTGCCGCACAGACATGGA
GAACGGCGCCACAGCAATGTCAGCCAGGCCAGCCGTGCCTCCAGGGTGCTCCCCATCCTGCCCATGAATG
GGAAGATGCATAGCGCTGTGGACTGCAATGGTGTGGICTCCCTGGTCGGGGGCCCTTCTACCCTCACATC
TGCTGGGCAGCTCCTACCAGAGGGCACAACTACTGAAACAGAAATAAGAAAGAGACGGTCCAGTTCTTAT
CATGTTTCCATGGATTTATTGGAAGATCCTACATCAAGGCAAAGAGCAATGAGTATAGCCAGTATTTTGA
CCAACACCATGCAACAACTTGAAGAATCCAGACACAAAIGCCCACCATGCTGGTATAAATTIGCTAATAI
GTGTTTGATTTGGGACTGTTGTAAACCATGGTTAAAGGIGAAACACCTTGTCAACCTGGTTGTAATGGAC
CCATTTGTTGACCTGGCCATCACCATCTGCATTGTCTTAAATACACTCTTCATGGCTATGGAGCACTATC
CCATGACGGAGCAGTTCAGCAGTGTACTGTCTGTTGGAAACCTGGTCTTCACAGGGATCTTCACAGCAGA
AATGTTTCTCAAGATAATTGCCATGGATCCATATTAITACITTCAAGAAGGCTGGAATATTTTTGATGGI
TTTATTGIGAGCCTTAGTTTAATGGAACTTGGTTTGGCAAATGTGGAAGGATTGTCAGTTCICCGATCAT
TCCGGCTGCTCCGAGTTTTCAAGTTGGCAAAATCTTGGCCAACTCTAAATATGCTAATTAAGATCATTGG
CAATTCTGTGGGGGCTCTAGGAAACCTCACCTTGGTATIGCCCATCATCGTCTTCATTTTTGCTGIGGTC
GGCATGCAGCTCTTTGGTAAGAGCTACAAGAATGTGTCTCCAAGATTTCCAATGATTGTGAACTCCCAC
GCTGGCACATGCATGACTTTTTCCACTCCTTCCTGAICGTCTTCCGCGTGCTGTGTGGAGAGTGGATAGA

【化５３】

GACCATGTGGGACTGTATGGAGGTCGCTGGCCAAACCATGTGCCTTACTGTCTTCATGATGGTCATGGTG
ATTGGAAATCTAGTGGTTCTGAACCTCTTCTTGGCCITGCITTTGAGTTCCTTCAGTTCTGACAATCTTG
CTGCCACTGATGATGATAACGAAATGAATAATCTCCAGATIGCTGTGGGAAGGATGCAGAAAGGAATCGA
TTTTGTTAAAACAAAAATACGTGAATTTATTCAGAAAGCCTTTGTTAGGAAGCAGAAAGCTTTAGATGAA
ATTAAACCGCTTGAAGATCTAAATAATAAAAAAGACAGCTGTATTTCCAACCATACCACCATAGAAATAG
GCAAAGACCTCAATTATCTCAAAGACGGAAATGGAACTACTAGTGGCATAGGCAGCAGTGTAGAAAAATA
TGTCGTGGATGAAAGTGATTACATGTCATTTATAAACAACCCTAGCCTCACTGTGACAGTACCAATTGCT
GTTCGAGAATCTGACTTTGAAAATTTAAATACTGAAGAATTCAGCAGCGAGTCAGATATGGAGGAAAGCA
AAGAGAAGCTAAATGCAACTAGTTCATCTGAAGGCAGCACGGTTGATATTGGAGCTCCCGCCGAGGGAGA
ACAGCCTGAGGTTGAACCTGAGGAATCCCTTGAACCIGAAGCCTGTTTTACAGAAGACTGTGTACGGAAG
TTCAAGTGTTGTCAGATAAGCATAGAAGAAGGCAAAGGGAAACTCTGGTGGAATTTGAGGAAAACATGCT
ATAAGATAGTGGAGCACAATTGGTTCGAAACCTTCATTGTCTTCATGATTCTGCTGAGCAGTGGGGCTCT
GGCCTTTGAAGATATATACATTGAGCAGCGAAAAACCATTAAGACCATGTTAGAATATGCTGACAAGGTT
TTCACTTACATATTCATTCTGGAAATGCTGCTAAAGIGGGTTGCATATGGTTTTCAAGTGTATTTTACCA
ATGCCTGGTGCTGGCTAGACTTCCTGATTGTTGATGICTCACTGGTTAGCTTAACTGCAAAIGCCTTGGG
TTACTCAGAACTTGGTGCCATCAAATCCCTCAGAACACIAAGAGCTCTGAGGCCACTGAGAGCTTTGTCC
CGGTTTGAAGGAATGAGGGTTGTTGTAAATGCTCTTTTAGGAGCCATTCCATCTATCATGAATGTACTTC
TGGTTTGTCTGATCTTTTGGCTAATATTCAGTATCAIGGGAGTGAATCTCTTTGCTGGCAAGTTTIACCA
TTGTATTAATTACACCACTGGAGAGATGTTTGATGTAAGCGTGGTCAACAACTACAGTGAGIGCAAAGCT
CTCATTGAGAGCAATCAAACTGCCAGGTGGAAAAATGTGAAAGTAAACTTTGATAACGTAGGACTTGGAI
ATCTGTCTCTACTTCAAGTAGCCACGTTTAAGGGATGGATGGATATTATGTATGCAGCTGTTGATTCACG
AAATGTAGAATTACAACCCAAGTATGAAGACAACCTGTACATGTATCTTTATTTTGTCATCTTTATTATT
TTTGGTTCATTCTTTACCTTGAATCTTTTCATTGGTGTCATCATAGATAACTTCAACCAACAGAAAAAGA
AGTTTGGAGGTCAAGACATTTTTATGACAGAAGAACAGAAGAAATACTACAATGCAATGAAAAAACTGGG
TTCAAAGAAACCACAAAAACCCATACCTCGACCTGCIAACAAATTCCAAGGAATGGICTTTGATTTTGTA
ACCAAACAAGTCTTTGATATCAGCATCATGATCCTCATCTGCCTTAACATGGTCACCATGATGGTGGAAA
CCGATGACCAGAGTCAAGAAATGACAAACATTCTGTACIGGATTAATCTGGTGTTTATTGTTCTGTTCAC
TGGAGAATGTGTGCTGAAACTGATCTCTCTTCGTTACTACIATTTCACTATTGGATGGAATATTTTTGAI
TTTGTGGIGGTCATTCTCTCCATTGTAGGAATGTTTCTGGCTGAACTGATAGAAAAGTATTTTGTGTCCC
CIACCCTGTTCCGAGTGATCCGTCTTGCCAGGATTGGCCGAATCCTACGTCTGATCAAAGGAGCAAAGGG
GATCCGCACGCTGCTCTTTGCTTTGATGATGTCCCTTCCTGCGTTGTTTAACATCGGCCTCCTTCTTTTC
CTGGTCATGTTCATCTACGCCATCTTTGGGATGTCCAATTTTGCCTATGTTAAGAGGGAAGITGGGATCG
ATGACATCTTCAACTTTGAGACCTTTGCCAACAGCAIGATCTGCCTCTTCCAAATTACAACCTCTCCTGG
CTGGGATGGATTGCTAGCACCTATTCTTAATAGTGGACCTCCAGACTGTGACCCTGACAAAGATCACCCT
GGAAGCTCAGTTAAAGGAGACTGTGGGAACCCATCTGTTGGGATTTTCTTTTTTGTCAGTTACATCATCA
TATCCTTCCTGGTTGTGGTGAACATGTACATCGCGGICATCCTGGAGAACTTCAGTGTTGCIACTGAAGA
AAGIGCAGAGCCTCTGAGTGAGGATGACTTTGAGATGTTCIATGAGGTTTGGGAGAAGTTTGATCCCGAI
GCCACCCACTTIATAGAGTTTGCCAAACTTTCTCATITTGCACATGCCCTGCATCCTCCTCTTCTCATAC
CAAAACCCAACAAAGTCCAGCTCATTGCCATGGATCIGCCCATGGTGAGTGGTGACCGGATCCACTGTCT
TGACATCTTATTTGCTTTTACAAAGCGTGTTTTGGGIGAGAGTGGAGAGATGGATGCCCTTCGAATACAG
ATGCAAGAGCGATTCATGGCATCAAACCCCTCCAAAGTCTCTTATGAGCCCATTACGACCACGTTGAAAC
GCAAACAAGAGGAGGTGTCTGCTATTATTATCCAGAGGGCTTACAGACGCTACCTCTTGAAGCAAAAAGT
TAAAAACCTATCAACTATATACAAGAAACACAAACCCAAACAATCTCATCCAACACCCATCAAAGAAGAI
ACTCTCATTGATAAACTGAATGAGAATTCAACTCCAGAGAAAACCGATATGACGCCTTCCACCACGTCTC
CACCCTCGTATGATAGTGTGACCAAACCAGAAAAAGAAAAATTTGAAAAAGACAAATCAGAAAAGGAAGA
CAAAGGGAAAGATATCAGGGAAAGTAAAAAGTAAAAAGAAACCAAGAATTTTCCATTTTGTGATCAATTG
TTTACAGCCCGIGATGGTGATGTGTTTGTGTCAACAGGACICCCACAGGAGGTCTATGCCAAACTGACTG
TTTTTACAAATGTATACTTAAGGTCAGTGCCTATAACAAGACAGAGACCTCTGGTCAGCAAACTGGAACI
CAGIAAACTGGAGAAATAGTATCGATGGGAGGTTTCIATTTTCACAACCAGCTGACACTGCIGAAGAGCA
GAGGCGTAATGGCTACTCAGACGATAGGAACCAATTIAAAGGGGGGAGGGAAGTTAAATTTTTATGTAAA
TTCAACATGTGACACTTGATAATAGTAATTGTCACCAGIGTTTATGTTTTAACTGCCACACCTGCCATAI
TTTTACAAAACGTGTGCTGTGAATTTATCACTTTTCITTTTAATTCACAGGTTGTTTACTATTATATGTG
ACTATTTTTGTAAATGGGTTTGTGTTTGGGGAGAGGGAITAAAGGGAGGGAATTCTACATTTCTCTATTG
TATTGTATAACTGGATATATTTTAAATGGAGGCATGCTGCAATTCTCATTCACACATAAAAAAATCACAI
CACAAAAGGGAAGAGTTTACTTCTTGTTTCAGGATGTTTTTAGATTTTTGAGGTGCTTAAATAGCTATTC
GTATTTTIAAGGTGTCTCATCCAGAAAAAATTTAATGTGCCTGTAAATGTTCCATAGAATCACAAGCATI
AAAGAGTTGTTTTATTTTTACATAACCCATTAAATGIACAIGTATATATGTATATATGTATATGTGCGTG
TATATACATATATATGTATACACACATGCACACACAGACAIATACACATACCATTACATTGTCATTCACA
GTCCCAGCAGCATGACTATCACATTTTTGATAAGTGICCTTTGGCATAAAATAAAAATATCCTATCAGTC
CTTTCTAAGAAGCCTGAATTGACCAAAAAACATCCCCACCACCACTTTATAAAGTTGATTCTGCTTTATC
CTGCAGTATTGTTTAGCCATCTTCTGCTCTTGGTAAGGITGACATAGTATATGTCAATTTAAAAAATAAA
AGTCTGCTTTGTAAATAGTAATTTTACCCAGTGGTGCATGTTTGAGCAAACAAAAATGATGATTTAAGCA

10

20

30

40

50

【化５４】

CACTACTTATTGCATCAAATATGTACCACAGTAAGTATAGTTTGCAAGCTTTCAACAGGTAATATGATGT
AATTGGTTCCATTATAGTTTGAAGCTGTCACTGCTGCATGTTTATCTTGCCTATGCTGCTGTATCTTATT
CCTTCCACTGTTCAGAAGTCTAATATGGGAAGCCATATATCAGTGGTAAAGTGAAGCAAATTGTTCTACC
AAGACCTCATTCTTCATGTCATTAAGCAATAGGTTGCAGCAAACAAGGAAGAGCTTCTTGCTTTTTATTC
TTCCAACCTTAATTGAACACTCAATGATGAAAAGCCCGACTGTACAAACATGTTGCAAGCTGCTTAAATC
TGTTTAAAATATATGGTTAGAGTTTTCTAAGAAAATATAAATACTGTAAAAAGTTCATTTTATTTTATTT
TTCAGCCTTTTGTACGTAAAATGAGAAATTAAAAGTATCTTCAGGTGGATGTCACAGTCACTATTGTTAG
TTTCTGTTCCTAGCACTTTTAAATTCAAGCACTTCACAAAATAAGAAGCAAGCACTAGGATGCAGTGTAG
GTTTCTGCTTTTTTATTAGTACTGTAAACTTGCACACATTTCAATGTGAAACAAATCTCAAACTGAGTTC
AATGTTTATTTGCTTTCAATAGTAATGCCTTATCATTGAAAGAGGCTTAAAGAAAAAAAAAATCAGCTGA
TACTCTTGGCATTGCTTGAATCCAATGTTTCCACCTAGTCTTTTTATTCAGTAATCATCAGTCTTTTCCA
ATGTTTGTTTACACAGATAGATCTTATTGACCCATATGGCACTAGAACTGTATCAGATATAATATGGGAT
CCCAGCTTTTTTTCCTCTCCCACAAAACCAGGTAGTGAAGTTATATTACCAGTTACAGCAAAATACTTTG
TGTTTCACAAGCAACAATAAATGTAGATTCTTTATACTGAAGCTATTGACTTGTAGTGTGTTGGTGAAAT
GCATGCAGGAAAATGCTGTTACCATAAAGAACGGTAAACCACATTACAATCAAGCCAAAAGAATAAAGGT
TTCGCTTTTGTTTTTGTATTTAATTGTTGTCTTTGTTTCTATCTTTGAAATGCCATTTAAAGGTAGATTT
CTATCATGTAAAAATAATCTATCTGAAAAACAAATGTAAAGAACACACATTAATTACTATAATTCATCTT
TCAATTTTTTCATGGAATGGAAGTTAATTAAGAAGAGTGTATTGGATAACTACTTTAATATTGGCCAAAA
AGCTAGATATGGCATCAGGTAGACTAGTGGAAAGTTACAAAAATTAATAAAAAATTGACTAACA

配列番号９、ＳＣＮ２Ａタンパク質アイソフォーム１（ＮＰ＿００１３５８１７６．１）：

【化５５】

MAQSVLVPPGPDSFRFFTRESLAAIEQRIAEEKAKRPKQERKDEDDENGPKPNSDLEAGKSLPFIYGDIP
PEMVSVPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAISRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHSLFNMLIMCTIL
TNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLIKILARGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVITFAYVTEFVDL
GNVSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQLFMGNLRNKCLQ
WPPLNSSFEINITSFFNNSLDGNGTTFNRTVSIFNWDEYIEDKSHFYFLEGQNDALLCGNSSDAGQCPEG
YICVKAGRNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTLRAAGKTYMIFFVLVIFLGSFYLINLI
LAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQQMLEQLKKQQEEAQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSESSSVA
SKLSSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGEEEKNDRVRKSESEDSIRRKGFRFSLEGSRLTYEKRFSSPHQSLL
SIRGSLFSPRRNSRASLFSFRGRAKDIGSENDFADDEHSTFEDNDSRRDSLFVPHRHGERRHSNVSQASR
ASRVLPILPMNGKMHSAVDCNGVVSLVGGPSTLTSAGQLLPEGTTTETEIRKRRSSSYHVSMDLLEDPTS
RQRAMSIASILTNTMEELEESRQKCPPCWYKFANMCLIWDCCKPWLKVKHLVNLVVMDPFVDLAITICIV
LNTLFMAMEHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVSLSLMELGL
ANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKEC
VCKISNDCELPRWHMHDFFHSFLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLFLA
LLLSSFSSDNLAAIDDDNEMNNLQIAVGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAFVRKQKALDEIKPLEDLNNKKD
SCISNHTTIEIGKDLNYLKDGNGTTSGIGSSVEKYVVDESDYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTE
EFSSESDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEGEQPEVEPEESLEPEACFTEDCVRKFKCCQISIEEGK
CKLWWKLRKTCYKIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIEQRKTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLK
WVAYGFQVYFTNAWCWLDFLIVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRALRPLRALSRFEGMRVVVNAL
LGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINYTTGEMFDVSVVNNYSECKALIESNQTARWKN
VKVNFDNVGLGYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLFIG
VIIDNFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPANKFQGMVFDFVTKQVFDISIMIL
ICLNMVTMMVETDDQSQEMTNILYWINLVFIVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMF
LAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMS
NFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPS
VGIFFFVSYIIISFLVVVNMYIAVILENFSVATEESAEPLSEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFIEFAKLSD
FADALDPPLLIAKPNKVQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNPSK
VSYEPITTTLKRKQEEVSAIIIQRAYRRYLLKQKVKKVSSIYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTP
EKTDMTPSTTSPPSYDSVTKPEKEKFEKDKSEKEDKGKDIRESKK

配列番号１０、ＳＣＮ２Ａ転写物バリアント１（ＮＭ＿０２１００７．３）：

【化５６】

AAGCATGATGGAATTTTAGCTGCAGTCTTCTTGGTGCCAGCTTATCAATCCCAAACTCTGGGTGTAAAAG
ATTCTACAGGGCACTTTCTTATGCAAGGAGCTAAACAGTGATTAAAGGAGCAGGATGAAAAGATGGCACA
GTCAGTGCTGGTACCGCCAGGACCTGACAGCTTCCGCTTCTTTACCAGGGAATCCCTTGCTGCTATTGAA
CAACGCATTGCAGAAGAGAAAGCTAAGAGACCCAAACAGGAACGCAAGGATGAGGATGATGAAAATGGCC
CAAAGCCAAACAGTGACTTGGAAGCAGGAAAATCTCTTCCATTTATTTATGGAGACATTCCTCCAGAGAT
GGTGTCAGTGCCCCTGGAGGATCTGGACCCCTACTATATCAATAAGAAAACGTTTATAGTATTGAATAAA

【化５７】

GGGAAAGCAATCTCTCGATTCAGTGCCACCCCTGCCCTTTACATTTTAACTCCCTTCAACCCTATTAGAA
AATTAGCTATTAAGATTTTGGTACATTCTTTATTCAATATGCTCATTATGTGCACGATTCTTACCAACTG
TGTATTTATGACCATGAGTAACCCTCCAGACTGGACAAAGAATGTGGAGTATACCTTTACAGGAATTTAT
ACTTTTGAATCACTTATTAAAATACTTGCAAGGGGCITTTGTTTAGAAGATTTCACATTTTTACGGGATC
CATGGAATTGGTTGGATTTCACAGTCATTACTTTTGCAIAIGTGACAGAGTTTGTGGACCTGGGCAATGT
CTCAGCGTTGAGAACATTCAGAGTTCTCCGAGCATTGAAAACAATTTCAGTCATTCCAGGCCTGAAGACC
ATTCTGGGGGCCCTGATCCAGTCAGTGAAGAAGCTTICTGATGTCATGATCTTGACTGTGTTCTGTCTAA
GCGTGTTTGCGCTAATAGGATTGCAGTTGTTCATGGGCAACCTACGAAATAAATGTTTGCAATGGCCTCC
AGATAATTCTTCCTTTGAAATAAATATCACTTCCTTCTTTAACAATTCATTGGATGGGAATGGTACTACT
TTCAATAGGACAGTGAGCATATTTAACTGGGATGAATATATTGAGGATAAAAGTCACTTTTATTTTTTAG
AGGGGCAAAATGATGCTCTGCTTTGTGGCAACAGCTCAGATGCAGGCCAGTGTCCTGAAGGATACATCTG
TGTGAAGGCTGGTAGAAACCCCAACTATGGCTACACGAGCITTGACACCTTTAGTTGGGCCTTTTTGTCC
TTATTTCGTCTCATGACTCAAGACTTCTGGGAAAACCTTTATCAACTGACACTACGTGCTGCTGGGAAAA
CGTACATGATATTTTTTGTGCTGGTCATTTTCTTGGGCICATTCTATCTAATAAATTTGATCTTGGCTGT
GGTGGCCATGGCCTATGAGGAACAGAATCAGGCCACATIGGAAGAGGCTGAACAGAAGGAAGCTGAATTT
CAGCAGATGCTCGAACAGTTGAAAAAGCAACAAGAAGAAGCTCAGGCGGCAGCTGCAGCCGCATCTGCTG
AATCAAGAGACTTCAGTGGTGCTGGTGGGATAGGAGITTTTTCAGAGAGTTCTTCAGTAGCATCTAAGTT
GAGCTCCAAAAGTGAAAAAGAGCTGAAAAACAGAAGAAAGAAAAAGAAACAGAAAGAACAGICTGGAGAA
GAAGAGAAAAATGACAGAGTCCGAAAATCGGAATCTGAAGACAGCATAAGAAGAAAAGGTTTCCGTTTTT
CCTTGGAAGGAAGTAGGCTGACATATGAAAAGAGATTTICTTCTCCACACCAGTCCTTACTGAGCATCCG
TGGCTCCCTTTTCTCTCCAAGACGCAACAGTAGGCCGAGCCTTTTCAGCTTCAGAGGTCGAGCAAAGGAC
ATTGGCTCTGAGAATGACTTTGCTGATGATGAGCACAGCACCTTTGAGGACAATGACAGCCGAAGAGACT
CTCTGTTCGTGCCGCACAGACATGGAGAACGGCGCCACAGCAATGTCAGCCAGGCCAGCCGTGCCTCCAG
GGTGCTCCCCATCCTGCCCATGAATGGGAAGATGCAIAGCGCTGTGGACTGCAATGGTGTGGTCTCCCTG
GTCGGGGGCCCTTCTACCCTCACATCTGCTGGGCAGCTCCIACCAGAGGGCACAACTACTGAAACAGAAA
TAAGAAAGAGACGGTCCAGTTCTTATCATGTTTCCATGGATTTATTGGAAGATCCTACATCAAGGCAAAG
AGCAATGAGTATAGCCAGTATTTTGACCAACACCATGGAAGAACTTGAAGAATCCAGACAGAAATGCCCA
CCATGCTGGTATAAATTTGCTAATATGTGTTTGATTIGGGACTGTTGTAAACCATGGTTAAAGGTGAAAC
ACCTTGTCAACCTGGTTGTAATGGACCCATTTGTTGACCTGGCCATCACCATCTGCATTGTCTTAAATAC
ACTCTTCATGGCTATGGAGCACTATCCCATGACGGAGCAGTTCAGCAGTGTACTGTCTGTTGGAAACCTG
GTCTTCACAGGGATCTTCACAGCAGAAATGTTTCTCAAGATAATTGCCATGGATCCATATTATTACTTTC
AAGAAGGCTGGAATATTTTTGATGGTTTTATTGTGAGCCTIAGTTTAATGGAACTTGGTTTGGCAAATGT
CCAAGCATTGTCAGTTCTCCGATCATTCCGGCTGCTCCCACTTTTCAACTTGGCAAAATCTIGGCCAACT
CTAAATATGCTAATTAAGATCATTGGCAATTCTGTGGGGGCTCTAGGAAACCTCACCTTGGTATTGGCCA
TCATCGTCTTCATTTTTGCTGTGGTCGGCATGCAGCICTTTGGTAAGAGCTACAAAGAATGTGTCTGCAA
GATTTCCAATGATTGTGAACTCCCACGCTGGCACATGCATGACTTTTTCCACTCCTTCCTGATCGTGTTC
CGCGTGCTGTGTGGAGAGTGGATAGAGACCATGTGGGACTGTATGGAGGTCGCTGGCCAAACCATGTGCC
TTACTGTCTTCATCATCGTCATGGTGATTGCAAATCIACTCGTTCTCAACCTCTTCTTCGCCGTTGCTTTT
GAGTTCCTTCAGTTCTGACAATCTTGCTGCCACTGAIGATGATAACGAAATGAATAATCTCCAGATTGCT
GTGGGAAGGATGCAGAAAGGAATCGATTTTGTTAAAAGAAAAATACGTGAATTTATTCAGAAAGCCTTTG
TTACGAAGCAGAAAGCTTTAGATGAAATTAAACCGCITGAAGATCTAAATAATAAAAAAGACAGCTGTAT
TTCCAACCATACCACCATAGAAATAGGCAAAGACCTCAATTATCTCAAAGACGGAAATGGAACTACTAGT
CGCATACCCAGCAGTCTACAAAAATATCTCCTGCATCAAACTCATTACATCTCATTTATAAACAACCCTA
GCCTCACTGTGACAGTACCAATTGCTGTTGGAGAATCTGACTTTGAAAATTTAAATACTGAAGAATTCAG
CAGCGAGTCAGATATGGAGGAAAGCAAAGAGAAGCTAAATGCAACTAGTTCATCTGAAGGCAGCACGGTT
GATATTGGAGCTCCCGCCGAGGGAGAACAGCCTGAGGTTGAACCTGAGGAATCCCTTGAACCTGAAGCCT
GTTTTACAGAAGACTGTGTACGGAAGTTCAAGTGTTGTCAGATAAGCATAGAAGAAGGCAAAGGGAAACT
CTGGTGGAATTTGAGGAAAACATGCTATAAGATAGTGGAGCACAATTGGTTCGAAACCTTCATTGTCTTC
ATGATTCTGCTGAGCAGTGGGGCTCTGGCCTTTGAAGATATATACATTGAGCAGCGAAAAACCATTAAGA
CCATGTTAGAATATGCTGACAAGGTTTTCACTTACATATTCATTCTGGAAATGCTGCTAAAGTGGGTTGC
ATATGGTTTTCAAGTGTATTTTACCAATGCCTGGTGCTGGCTAGACTTCCTGATTGTTGATGTCTCACTG
GTTAGCTTAACTGCAAATGCCTTGGGTTACTCAGAACTTGGTGCCATCAAATCCCTCAGAACACTAAGAG
CTCTGAGGCCACTGAGAGCTTTGTCCCGGTTTGAAGGAATGAGGGTTGTTGTAAATGCTCTTTTAGGAGC
CATTCCATCTATCATGAATGTACTTCTGGTTTGTCTGATCTTTTGGCTAATATTCAGTATCATGGGAGTG
AATCTCTTTGCTGGCAAGTTTTACCATTGTATTAATTACACCACTGGAGAGATGTTTGATGTAAGCGTGG
TCAACAACTACAGTGAGTGCAAAGCTCTCATTGAGAGCAATCAAACTGCCAGGTGGAAAAAITGTGAAAGT
AAACTTTGATAACGTAGGACTTGGATATCTGTCTCTACTTCAAGTAGCCACGTTTAAGGGATGGATGGAT
ATTATGTATCCAGCTGTTGATTCACGAAATCTACAAITACAACCCAAGTATGAAGACAACCTGTACATGT
AICTTTATTTTGTCATCTTTATTATTTTTGGTTCATICTTIACCTTGAATCTTTTCATTGGIGTCATCAT
AGATAACTTCAACCAACAGAAAAAGAAGTTTGGAGGTCAAGACATTTTTATGACAGAAGAACAGAAGAAA
TACIACAATGCAATGAAAAAACTGGGTTCAAAGAAACCACAAAAACCCATACCTCGACCTGCTAACAAAT
TCCAACGAATGCTCTTTGATTTTGTAACCAAACAAGICTTTGATATCAGCATCATGATCCTCATCTGCCT

【化５８】

TAACATGGTCACCATGATGGTGGAAACCGATGACCAGAGTCAAGAAATGACAAACATTCTGTACTGGATT
AATCTGGTGTTTATTGTTCTGTTCACTGGAGAATGTGTGCTGAAACTGATCTCTCTTCGTTACTACTATT
TCACTATTGGATGGAATATTTTTGATTTTGTGGTGGICATICTCTCCATTGTAGGAATGTTTCTGGCTGA
ACTCATAGAAAAGTATTTTGTGTCCCCTACCCTGTTCCGAGTGATCCGTCTTGCCAGGATTGGCCGAATC
CTACGTCTGATCAAAGGAGCAAAGGGGATCCGCACGCTGCICTTTGCTTTGATGATGTCCCTTCCTGCGT
TGTTTAACATCGGCCTCCTTCTTTTCCTGGTCATGTTCATCTACGCCATCTTTGGGATGTCCAATTTTGC
CTATGTTAAGAGGGAAGTTGGGATCGATGACATGTTCAACTTTGAGACCTTTGGCAACAGCATGATCTGC
CTGTTCCAAATTACAACCTCTGCTGGCTGGGATGGATTGCTAGCACCTATTCTTAATAGTGGACCTCCAG
ACTGTGACCCTGACAAAGATCACCCTGGAAGCTCAGTTAAAGGAGACTGTGGGAACCCATCTGTTGGGAT
TTTCTTTTTTGTCAGTTACATCATCATATCCTTCCTGGTTGTGGTGAACATGTACATCGCGGTCATCCTG
GAGAACTTCAGTGTTGCTACTGAAGAAAGTGCAGAGCCICTGAGTGAGGATGACTTTGAGATGTTCTATG
AGGTTTGGGAGAAGTTTGATCCCGATGCGACCCAGTTTATAGAGTTTGCCAAACTTTCTGATTTTGCAGA
TGCCCTGGATCCTCCTCTTCTCATAGCAAAACCCAACAAAGTCCAGCTCATTGCCATGGATCTGCCCATG
GTGAGTGGTGACCGGATCCACTGTCTTGACATCTTATTTGCTTTTACAAAGCGTGTTTTGGGTGAGAGTG
GAGAGATGGATGCCCTTCGAATACAGATGGAAGAGCGAITCATGGCATCAAACCCCTCCAAAGTCTCTTA
TGAGCCCATTACGACCACGTTGAAACGCAAACAAGAGGAGGTGTCTGCTATTATTATCCAGAGGGCTTAC
AGACGCTACCTCTTGAAGCAAAAAGTTAAAAAGGTATCAAGTATATACAAGAAAGACAAAGGCAAAGAAT
GTGATGGAACACCCATCAAAGAAGATACTCTCATTGATAAACTGAATGAGAATTCAACTCCAGAGAAAAC
CGATATGACGCCTTCCACCACGTCTCCACCCTCGTATGATAGTGTGACCAAACCAGAAAAAGAAAAATTT
GAAAAAGACAAATCAGAAAAGGAAGACAAAGGGAAAGATATCAGGGAAAGTAAAAAGTAAAAAGAAACCA
AGAATTTTCCATTTTGTGATCAATTGTTTACAGCCCGTGATGGTGATGTGTTTGTGTCAACAGGACTCCC
ACACGAGGTCTATGCCAAACTGACTGTTTTTACAAATGTATACTTAAGGTCAGTGCCTATAACAAGACAG
AGACCTCTGGTCAGCAAACTGGAACTCAGTAAACTGGAGAAATAGTATCGATGGGAGGTTTCTATTTTCA
CAACCAGCTGACACTGCTGAAGAGCAGAGGCGTAATGGCTACTCAGACGATAGGAACCAATTTAAAGGGG
GGAGGGAAGTTAAATTTTTATGTAAATTCAACATGTGACACTTGATAATAGTAATTGTCACCAGTGTTTA
TGTTTTAACTGCCACACCTGCCATATTTTTACAAAACGTGTGCTGTGAATTTATCACTTTTCTTTTTAAT
TCACAGGTTGTTTACTATTATATGTGACTATTTTTGTAAATGGGTTTGTCTTTGGGCAGAGGGATTAAAG
GGAGGAATTCTACATTTCTCTATTGTATTGTATAACTGGATATATTTTAAATGGAGGCATGCTGCAATT
CTCATTCACACATAAAAAAATCACATCACAAAAGGGAAGAGTTTACTTCTTGTTTCAGGATGTTTTTAGA
TTTTTGAGGTGCTTAAATAGCTATTCGTATTTTTAAGGTGTCTCATCCAGAAAAAATTTAATGTGCCTGT
AAATGTTCCATAGAATCACAAGCATTAAAGAGTTGTTTTATTTTTACATAACCCATTAAATGTACATGTA
TATATGTATATATGTATATGTGCGTGTATATACATATATATGTATACACACATGCACACACAGAGATATA
CACATACCATTACATTGTCATTCACAGTCCCAGCAGCATGACTATCACATTTTTGATAAGTGTCCTTTGG
CATAAAATAAAAATATCCTATCAGTCCTTTCTAAGAAGCCTGAATTGACCAAAAAACATCCCCACCACCA
CTTTATAAAGTTGATTCTGCTTTATCCTGCAGTATTGTTTAGCCATCTTCTGCTCTTGGTAAGGTTGACA
TAGTATATGTCAATTTAAAAAATAAAAGTCTGCTTTGTAAATAGTAATTTTACCCAGTGGTGCATGTTTG
AGCAAACAAAAATGATGATTTAAGCACACTACTTATTGCATCAAATATGTACCACAGTAAGTATAGTTTG
CAAGCTTTCAACAGGTAATATGATGTAATTGGTTCCATTATAGTTTGAAGCTGTCACTGCTGCATGTTTA
TCTTGCCTATGCTGCTGTATCTTATTCCTTCCACTGTTCAGAAGTCTAATATGGGAAGCCATATATCAGT
GGTAAAGTGAAGCAAATTGTTCTACCAAGACCTCATTCTTCATGTCATTAAGCAATAGGTTGCAGCAAAC
AAGCAACAGCTTCTTGCTTTTTATTCTTCCAACCTTAATTCAACACTCAATGATGAAAACCCCCACTGTA
CAAACATGTTGCAAGCTGCTTAAATCTGTTTAAAATATATGGTTAGAGTTTTCTAAGAAAAIATAAATAC
TGTAAAAAGTTCATTTTATTTTATTTTTCAGCCTTTIGTACGTAAAATGAGAAATTAAAAGTATCTTCAG
GTGCATGTCACAGTCACTATTGTTAGTTTCTGTTCCIAGCACTTTTAAATTGAAGCACTTCACAAAATAA
GAACCAAGGACTAGGATGCAGTGTAGGTTTCTGCTTTTTTATTAGTACTGTAAACTTGCACACATTTCAA
TGTCAAACAAAICTCAAACTGAGTTCAATGTTTATTIGCTTTCAATAGTAATGCCTTATCATTGAAAGAG
GCTTAAAGAAAAAAAAAATCAGCTGATACTCTTGGCATTGCTTGAATCCAATGTTTCCACCTAGTCTTTT
TATTCAGTAATCATCAGTCTTTTCCAATGTTTGTTTACACAGATAGATCTTATTGACCCATATGGCACTA
GAACTGTATCAGATATAATATGGGATCCCAGCTTTTTTICCTCTCCCACAAAACCAGGTAGTGAAGTTAT
ATTACCAGTTACAGCAAAATACTTTGTGTTTCACAAGCAACAATAAATGTAGATTCTTTATACTGAAGCT
ATTGACTTGTAGTGTGTTGGTGAAATGCATGCAGGAAAATGCTGTTACCATAAAGAACGGTAAACCACAT
TACAATCAAGCCAAAAGAATAAAGGTTTCGCTTTTGTTTTTGTATTTAATTGTTGTCTTTGTTTCIATCT
TTGAAATGCCATTTAAAGGTAGATTTCTATCATGTAAAAATAATCTATCTGAAAAACAAATGTAAAGAAC
ACACATTAATTACTATAATTCATCTTTCAATTTTTTCAIGGAATGGAAGTTAATTAAGAAGAGTGTATTG
GATAACTACTTTAATATTGGCCAAAAAGCTAGATATGGCAICAGGTAGACTAGTGGAAAGTTACAAAAAT
TAATAAAAAATTGACTAACA

配列番号１１、ＳＣＮ２Ａタンパク質アイソフォーム１（ＮＰ＿０６６２８７．２）：

【化５９】

MAQSVLVPPGPDSFRFFTRESLAAIEQRIAEEKAKRPKQERKDEDDENGPKPNSDLEAGKSLPFIYGDIP
PEMVSVPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAISRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHSLFNMLIMCTIL
TNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLIKILARGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVITFAYVTEFVDL
GNVSALRIFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQLFMGNLRNKCLQ
WPPDNSSFEINITSFFNNSLDGNGTTFNRTVSIFNWDEYIEDKSHFYFLEGQNDALLCGNSSDAGQCPEG
YICVKAGRNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTLRAAGKTYMIFFVLVIFLGSFYLINLI
LAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQQMLEQLKKQQEEAQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSESSSVA
SKLSSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGEEEKNDRVRKSESEDSIRRKGFRFSLEGSRLTYEKRFSSPHQSLL
SIRGSLFSPRRNSRASLFSFRGRAKDIGSENDFADDEHSTFEDNDSRRDSLFVPHRHGERRHSNVSQASR
ASRVLPILPMNGKMHSAVDCNGVVSLVGGPSTLTSAGQLLPEGTTTETEIRKRRSSSYHVSMDLLEDPTS
RQRAMSIASILTNTMEELEESRQKCPPCWYKFANMCLIWDCCKPWLKVKHLVNLVVMDPFVDLAITICIV
LNTLFMAMEHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTGIFIAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVSLSLMELGL
ANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKEC
VCKISNDCELPRWHMHDFFHSFLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLFLA
LLLSSFSSDNLAATDDDNEMNNLQIAVGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAFVRKQKALDEIKPLEDLNNKKD
SCISNHTTIEIGKDLNYLKDGNGTTSGIGSSVEKYVVDESDYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTE
EFSSESDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEGEQPEVEPEESLEPEACFTEDCVRKFKCCQISIEEGK
GKLWWNLRKTCYKIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIDQRKTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLK
WVAYGFQVYFTNAWCWLDFLIVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRALRPLRALSRFEGMRVVVNAL
LGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINYTTGEMFDVSVVNNYSECKALIESNQTARWKN
VKVNFDNVGLGYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIIFGSFFILNLFIG
VIIDNFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPANKFQGMVFDFVTKQVFDISIMIL
ICLNMVTMMVETDDQSQEMTNILYWINLVFIVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMF
LAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMS
NFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPS
VGIFFFVSYIIISFLVVVNMYIAVILENFSVAIEESAEPLSEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFIEFAKLSD
FADALDPPLLIAKPNKVQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNPSK
VSYEPITTTLKRKQEEVSAIIIQRAYRRYLLKQKVKKVSSIYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTP
EKTDMTPSTTSPPSYDSVTKPEKEKFEKDKSEKEDKCKDIRESKK

【図面】

【図１】

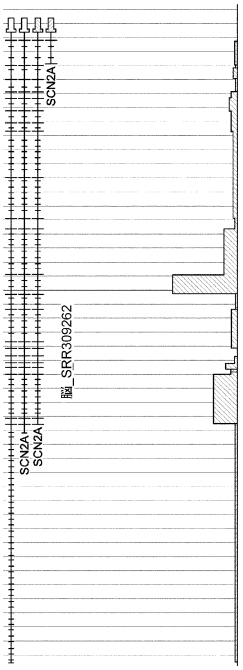


図1

【図２】

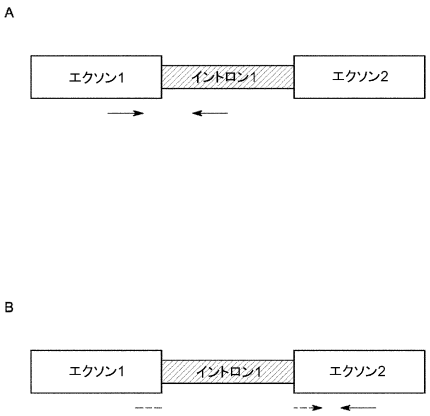


図2

【図３Ａ】

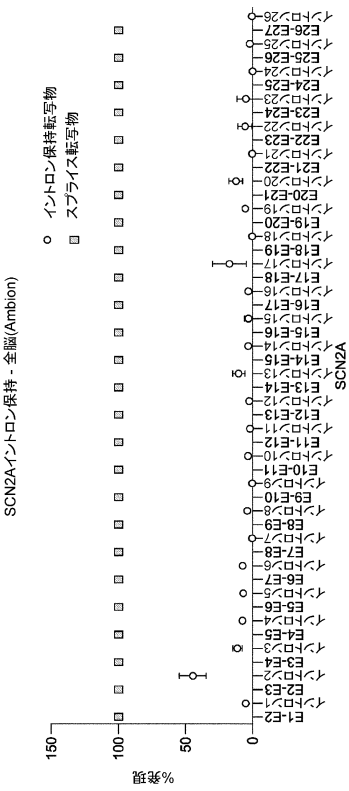


図3A

【図３Ｂ】

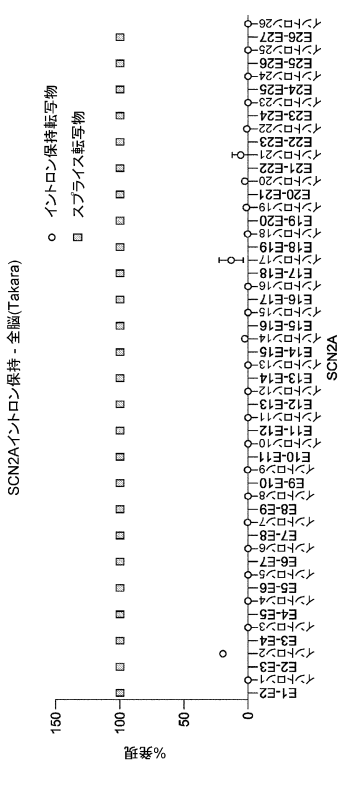


図3B

【図４Ａ】

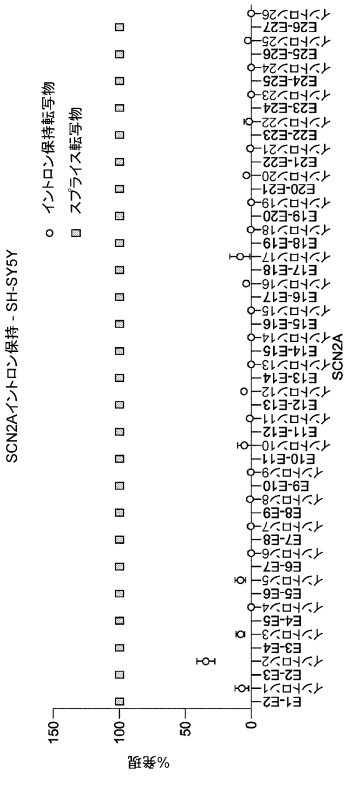


図4A

【図４Ｂ】

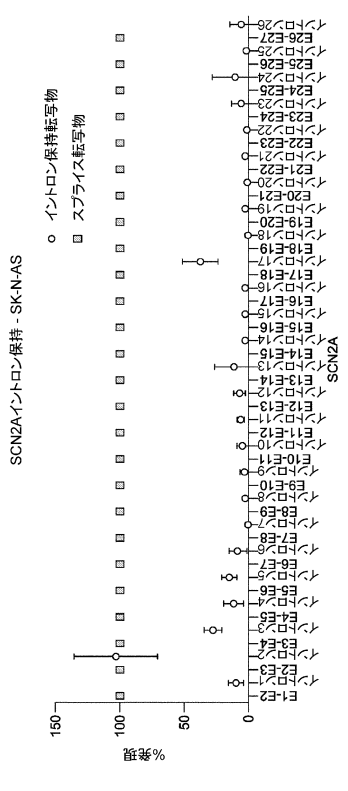


図4B

【図５】

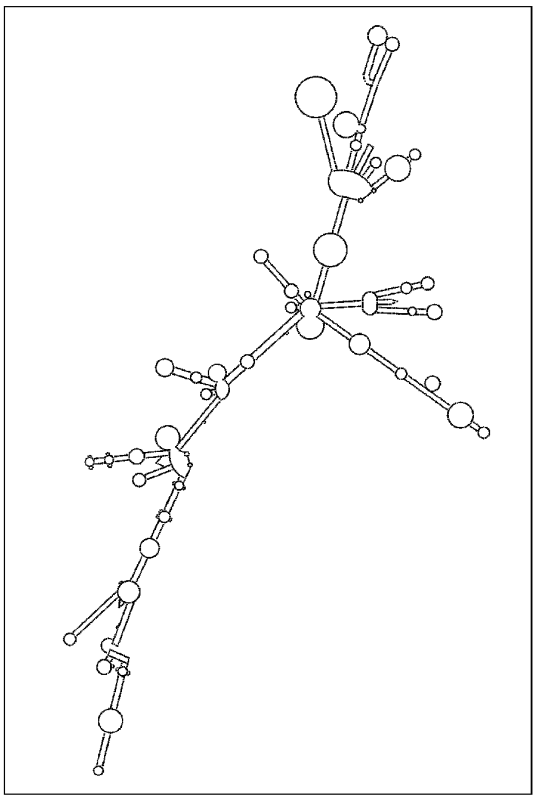


FIGURE 5

【図６Ａ－１】

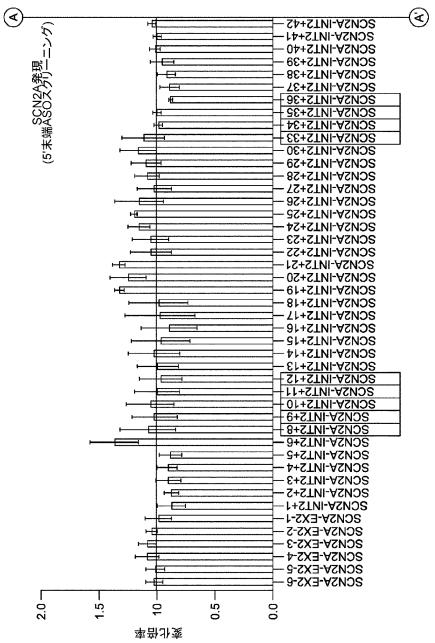


図6A

【図６Ａ－２】

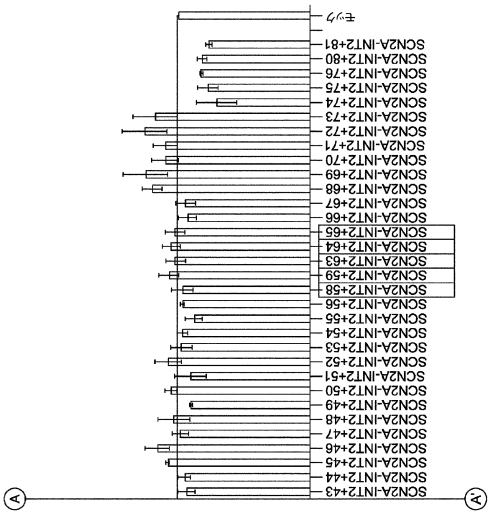


図6A(続き)

【図６Ｂ】

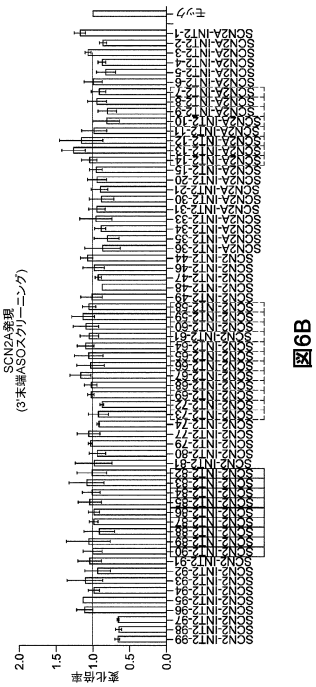


図6B

【図７】

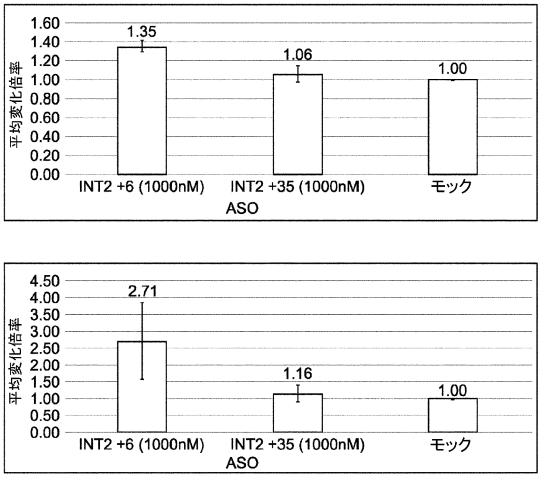


図7

【配列表】

2023534720000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2021/050788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 15/113 (2010.01) A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01) A61K 31/7125 (2006.01) A61K 31/712 (2006.01)

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)

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 practicable, search terms used)

PATENW, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CAPLUS: SCN2A, Nav 1.2, sodium voltage gated channel alpha subunit 2, splicing, intron retention, ASO and like terms. IPC/CPC; C12N15/1138, C12N2320/33

GenomeQuest: SEQ ID NOs: 12, 115-204 and introns 1, 3, 4, 5, 11, 13, 17 and 24 corresponding to NCBI reference sequence: NG_008143.1 published 12 July 2020

Google Scholar, Espacenet and IP Australia's internal databases: Applicant and Inventor Search

Google: SCN2A NCBI mRNA reference

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 October 2021	01 October 2021

Name and mailing address of the ISA/AU

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA
Email address: pct@ipaustralia.gov.au

Authorised officer

Stephanie Sun
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No. +61262832235

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2021/050788
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STOKE Therapeutics, Inc. Annual Report for the fiscal year ended December 31, 2019, [retrieved from the internet 21 September 2021] <URL: https://www.annualreports.com/HostedData/AnnualReportArchive/s/NASDAQ_STOK_2019.pdf> Published March 23 2020 page 7 'Treatment of autosomal dominant haploinsufficiency diseases with TANGO,' Table on page 11	1-14, 16-51
X	WO 2001077384 A2 (EPIGENOMICS AG) 18 October 2001 page 7, lines 13-19, SEQ ID NO: 98194, 267600, 54977, 163319	32-48, 50
X	US 7655460 B2 (ROULEAU ET AL.) 02 February 2010 Figure 4, Example 4, SEQ ID NO: 200	32-38, 42-48, 50
X	WO 2002006294 A2 (GENAISSANCE PHARMACEUTICALS, INC.) 30 March 2010 page 15, line 17, Claim 18, SEQ ID NO: 89	32-36, 38, 40-48, 50
X	WO 2018007980 A1 (CRISPR THERAPEUTICS AG) 11 January 2018 Claim 30 and 33, SEQ ID NO: 5327, 7114, 7118, 10371, 12381, 49132, 111948, paragraph [00021]-[00022]	32-33, 42-48, 50
X	WO 2013173637 A1 (RANA THERAPEUTICS INC. ET AL.) 21 November 2013 page 5, lines 2-8, page 6, lines 25-30, page 7, lines 13-15, SEQ ID NO: 2024728	32-35, 42-48, 50
X	WO 2010151671 A2 (CURNA, INC.) 29 December 2010 paragraph [0007], [0013], [0018]-[0019], [0125], [00144], SEQ ID NO: 4	32-33, 42-50
X	US 9364495 B2 (HARDEE ET AL.) 14 June 2016 Abstract, Claim 1, col. 8, line 28-29, SEQ ID NO: 15, col. 27, lines 5-6, col. 9, line 66, col. 10, lines 36-38	32-33, 42-50
A	NIH Genome Viewer of NCBI RefSeq genes, curated subset (NM_*, NR_*, NP_* or YP_*) - NM_001040142.2 [retrieved from the internet 23 September 2021] <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/nucleotide/?id=NM_001040142.2>	
L	NCBI Reference Sequence: NM_001040142.2 [retrieved from the internet on 23 September 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1519242486?sat=47&satkey=81167774> Sequence version published 3 July 2019. Establishes priority of sequencing reads in D9	
P,X	WO 2020154462 A1 (ROGCON U. R., INC.) 30 July 2020 Abstract, Figure 3B, page 62, lines 20-25, Example 2, Claims 1-31	1-14, 16-51

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2021/050788

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 115-205 searched at 100% identity over 8-50 nucleotides.

Intron 2 searched as SEQ ID NO: 12 at 100% identity over 8-100 nucleotides.

All other introns, Intron 1, 3, 4, 5, 11, 13, 17 and 24 searched using the NCBI Reference Sequence: NG_008143.1 published 12 July 2020 as per paragraphs [0070]-[0077] of the specification. Introns were searched at 100% identity over 8-100 nucleotides or 10-50 nucleotides.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2001077384 A2	18 October 2001	WO 0177384 A2	18 Oct 2001
		AU 1218702 A	13 Mar 2002
		AU 1218802 A	13 Mar 2002
		AU 4835201 A	24 Sep 2001
		AU 5038101 A	24 Sep 2001
		AU 5057201 A	23 Oct 2001
		AU 5460101 A	24 Sep 2001
		AU 5478801 A	23 Oct 2001
		AU 5479401 A	23 Oct 2001
		AU 7384001 A	23 Oct 2001
		AU 7566301 A	23 Oct 2001
		AU 7633001 A	23 Oct 2001
		AU 7633101 A	23 Oct 2001
		AU 7637101 A	14 Jan 2002
		AU 7748701 A	23 Oct 2001
		AU 7752101 A	14 Jan 2002
		AU 7765301 A	08 Jan 2002
		AU 7842001 A	07 Nov 2001
		AU 7970701 A	14 Jan 2002
		AU 8391501 A	08 Jan 2002
		AU 8391601 A	14 Jan 2002
		AU 8757501 A	08 Jan 2002
		AU 8757601 A	08 Jan 2002
		AU 8960001 A	11 Dec 2001
		AU 8961701 A	08 Jan 2002
		AU 2001276330 B2	31 Aug 2006
		AU 2002212188 B2	28 Feb 2008
		CA 2420840 A1	27 Feb 2003
		DE 10013847 A1	27 Sep 2001
		DE 10019058 A1	20 Dec 2001
		DE 10032529 A1	07 Feb 2002
		DE 10044543 A1	04 Apr 2002
		EA 200300330 A1	24 Jun 2004
		EA 007028 B1	30 Jun 2006

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		EP 1268855 A2	02 Jan 2003
		EP 1268856 A2	02 Jan 2003
		EP 1268857 A2	02 Jan 2003
		EP 1268861 A2	02 Jan 2003
		EP 1272670 A2	08 Jan 2003
		EP 1274865 A2	15 Jan 2003
		EP 1274865 B1	14 Feb 2007
		EP 1274866 A2	15 Jan 2003
		EP 1278892 A1	29 Jan 2003
		EP 1278893 A2	29 Jan 2003
		EP 1283905 A2	19 Feb 2003
		EP 1292707 A2	19 Mar 2003
		EP 1294947 A2	26 Mar 2003
		EP 1294948 A2	26 Mar 2003
		EP 1294950 A2	26 Mar 2003
		EP 1294951 A2	26 Mar 2003
		EP 1297182 A2	02 Apr 2003
		EP 1297185 A2	02 Apr 2003
		EP 1355932 A2	29 Oct 2003
		EP 1356099 A2	29 Oct 2003
		EP 1358351 A2	05 Nov 2003
		EP 1360319 A2	12 Nov 2003
		EP 1370685 A2	17 Dec 2003
		EP 1373564 A2	02 Jan 2004
		EP 1423528 A2	02 Jun 2004
		EP 1423528 B1	02 Jan 2008
		EP 1676927 A2	05 Jul 2006
		EP 1942197 A1	09 Jul 2008
		EP 2014776 A2	14 Jan 2009
		IL 154663 A	24 Dec 2009
		IS 6705 A	31 Jan 2003
		IS 2566 B	15 Dec 2009
		JP 2003531589 A	28 Oct 2003
		JP 2003534780 A	25 Nov 2003
		JP 2004501666 A	22 Jan 2004
		JP 2004507213 A	11 Mar 2004

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		JP 2004507214 A	11 Mar 2004
		JP 2004508807 A	25 Mar 2004
		JP 2004511217 A	15 Apr 2004
		JP 2004516821 A	10 Jun 2004
		JP 2005512499 A	12 May 2005
		KR 20040015705 A	19 Feb 2004
		KR 100870486 B1	11 Dec 2008
		MX PA03001834 A	01 Aug 2003
		NZ 524229 A	27 Jan 2006
		NZ 541308 A	22 Dec 2006
		US 2003082609 A1	01 May 2003
		US 7195870 B2	27 Mar 2007
		US 2011136687 A1	09 Jun 2011
		US 9719131 B2	01 Aug 2017
		US 2003143606 A1	31 Jul 2003
		US 2003148326 A1	07 Aug 2003
		US 2003148327 A1	07 Aug 2003
		US 2003162194 A1	28 Aug 2003
		US 2003186277 A1	02 Oct 2003
		US 2004023230 A1	05 Feb 2004
		US 2004029123 A1	12 Feb 2004
		US 2004048254 A1	11 Mar 2004
		US 2004067491 A1	08 Apr 2004
		US 2004076956 A1	22 Apr 2004
		US 2004115630 A1	17 Jun 2004
		US 2004234960 A1	25 Nov 2004
		US 2004241651 A1	02 Dec 2004
		US 2005064401 A1	24 Mar 2005
		US 2005202420 A1	15 Sep 2005
		US 2005282157 A1	22 Dec 2005
		US 2007026393 A1	01 Feb 2007
		US 2008026396 A1	31 Jan 2008
		US 2008145839 A1	19 Jun 2008
		WO 0168910 A2	20 Sep 2001
		WO 0168911 A2	20 Sep 2001
		WO 0168912 A2	20 Sep 2001

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		WO 0176451 A2	18 Oct 2001
		WO 0177164 A2	18 Oct 2001
		WO 0177373 A2	18 Oct 2001
		WO 0177375 A2	18 Oct 2001
		WO 0177376 A2	18 Oct 2001
		WO 0177377 A2	18 Oct 2001
		WO 0177378 A2	18 Oct 2001
		WO 0181622 A2	01 Nov 2001
		WO 0192565 A2	06 Dec 2001
		WO 0200705 A2	03 Jan 2002
		WO 0200926 A2	03 Jan 2002
		WO 0200927 A2	03 Jan 2002
		WO 0200928 A2	03 Jan 2002
		WO 0200932 A2	03 Jan 2002
		WO 0202806 A2	10 Jan 2002
		WO 0202807 A2	10 Jan 2002
		WO 0202808 A2	10 Jan 2002
		WO 0202809 A2	10 Jan 2002
		WO 0218631 A2	07 Mar 2002
		WO 0218632 A2	07 Mar 2002

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
US 7655460 B2	02 February 2010	US 2004096886 A1	20 May 2004
		US 7655460 B2	02 Feb 2010
		AU 1846501 A	04 Jun 2001
		AU 2007201976 A1	21 Jun 2007
		AU 2007201976 B2	29 Sep 2011
		AU 2007201991 A1	14 Jun 2007
		AU 2011201761 A1	12 May 2011
		AU 2014203437 A1	07 Aug 2014
		AU 2014203437 B2	17 Nov 2016
		CA 2394229 A1	31 May 2001
		EP 1252330 A2	30 Oct 2002
		EP 2112234 A2	28 Oct 2009
		JP 2004512812 A	30 Apr 2004
		JP 4048053 B2	13 Feb 2008
		JP 2007185199 A	26 Jul 2007
		US 2004096885 A1	20 May 2004
		US 7485449 B2	03 Feb 2009
		US 2004214195 A1	28 Oct 2004
		US 7528093 B2	05 May 2009
		US 2009148855 A1	11 Jun 2009
		US 7951931 B2	31 May 2011
		US 2010092990 A1	15 Apr 2010
		US 8143005 B2	27 Mar 2012
		WO 0138564 A2	31 May 2001
WO 2002006294 A2	30 March 2010	None	
WO 2018007980 A1	11 January 2018	WO 2018007980 A1	11 Jan 2018
		AU 2017292173 A1	31 Jan 2019
		CA 3029141 A1	11 Jan 2018
		CN 109843914 A	04 Jun 2019
		EP 3481857 A1	15 May 2019
		JP 2019520079 A	18 Jul 2019
		US 2019153477 A1	23 May 2019
WO 2013173637 A1	21 November 2013	WO 2013173637 A1	21 Nov 2013
		AU 2013262649 A1	22 Jan 2015

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		AU 2013262656 A1	22 Jan 2015
		AU 2013262658 A1	22 Jan 2015
		AU 2013262663 A1	22 Jan 2015
		AU 2013262699 A1	22 Jan 2015
		AU 2013262700 A1	22 Jan 2015
		AU 2013262702 A1	22 Jan 2015
		AU 2013262706 A1	22 Jan 2015
		AU 2013262709 A1	22 Jan 2015
		BR 112014028631 A2	17 Oct 2017
		BR 112014028634 A2	27 Jun 2017
		BR 112014028645 A2	27 Jun 2017
		BR 112014028647 A2	25 Jul 2017
		CA 2873766 A1	21 Nov 2013
		CA 2873769 A1	21 Nov 2013
		CA 2873772 A1	21 Nov 2013
		CA 2873776 A1	21 Nov 2013
		CA 2873779 A1	21 Nov 2013
		CA 2873794 A1	21 Nov 2013
		CA 2873797 A1	21 Nov 2013
		CA 2873801 A1	21 Nov 2013
		CA 2873809 A1	21 Nov 2013
		CN 104540946 A	22 Apr 2015
		CN 104540947 A	22 Apr 2015
		CN 104582737 A	29 Apr 2015
		CN 104583398 A	29 Apr 2015
		CN 104583399 A	29 Apr 2015
		CN 104583400 A	29 Apr 2015
		CN 104583401 A	29 Apr 2015
		CN 104583402 A	29 Apr 2015
		CN 104602714 A	06 May 2015
		EA 201492114 A1	30 Apr 2015
		EA 201492116 A1	29 May 2015
		EA 201492117 A1	30 Apr 2015
		EA 201492118 A1	30 Apr 2015
		EA 201492119 A1	29 May 2015
		EA 201492120 A1	30 Oct 2015

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		EA 201492121 A1	30 Oct 2015
		EA 201492122 A1	30 Oct 2015
		EA 201492123 A1	30 Oct 2015
		EP 2849800 A1	25 Mar 2015
		EP 2849801 A1	25 Mar 2015
		EP 2850182 A1	25 Mar 2015
		EP 2850183 A1	25 Mar 2015
		EP 2850184 A1	25 Mar 2015
		EP 2850185 A1	25 Mar 2015
		EP 2850186 A1	25 Mar 2015
		EP 2850186 B1	19 Dec 2018
		EP 2850187 A1	25 Mar 2015
		EP 2850188 A1	25 Mar 2015
		EP 2850189 A1	25 Mar 2015
		EP 2850189 B1	07 Nov 2018
		EP 2850190 A1	25 Mar 2015
		EP 2850190 B1	08 Jul 2020
		EP 3511416 A1	17 Jul 2019
		HK 1208700 A1	11 Mar 2016
		JP 2015518710 A	06 Jul 2015
		JP 2015518711 A	06 Jul 2015
		JP 2015518712 A	06 Jul 2015
		JP 2015518713 A	06 Jul 2015
		JP 2015518714 A	06 Jul 2015
		JP 2015519057 A	09 Jul 2015
		JP 2015523853 A	20 Aug 2015
		JP 2015523854 A	20 Aug 2015
		JP 2015523855 A	20 Aug 2015
		JP 2016522674 A	04 Aug 2016
		JP 2016528873 A	23 Sep 2016
		KR 20160073885 A	27 Jun 2016
		KR 102028784 B1	04 Oct 2019
		KR 20150030205 A	19 Mar 2015
		KR 20160074368 A	28 Jun 2016
		SG 11201407483Y A	30 Dec 2014
		SG 11201407486P A	30 Dec 2014

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2015099791 A1	09 Apr 2015
		US 10058623 B2	28 Aug 2018
		US 2015252364 A1	10 Sep 2015
		US 10059941 B2	28 Aug 2018
		US 2015133528 A1	14 May 2015
		US 10174315 B2	08 Jan 2019
		US 2015159160 A1	11 Jun 2015
		US 10174323 B2	08 Jan 2019
		US 2018223282 A1	09 Aug 2018
		US 10655128 B2	19 May 2020
		US 2018298384 A1	18 Oct 2018
		US 10837014 B2	17 Nov 2020
		US 2015133362 A1	14 May 2015
		US 2015133529 A1	14 May 2015
		US 2015141320 A1	21 May 2015
		US 2015152410 A1	04 Jun 2015
		US 2015159161 A1	11 Jun 2015
		US 2015191722 A1	09 Jul 2015
		US 2015218560 A1	06 Aug 2015
		US 2015232836 A1	20 Aug 2015
		US 2021102203 A1	08 Apr 2021
		WO 2013173598 A1	21 Nov 2013
		WO 2013173599 A1	21 Nov 2013
		WO 2013173601 A1	21 Nov 2013
		WO 2013173605 A1	21 Nov 2013
		WO 2013173608 A1	21 Nov 2013
		WO 2013173635 A1	21 Nov 2013
		WO 2013173638 A1	21 Nov 2013
		WO 2013173645 A1	21 Nov 2013
		WO 2013173647 A1	21 Nov 2013
		WO 2013173652 A1	21 Nov 2013
		ZA 201409228 B	27 Jul 2016
		ZA 201409229 B	27 Jul 2016

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2010151671 A2	29 December 2010	WO 2010151671 A2	29 Dec 2010
		CA 2765889 A1	29 Dec 2010
		CN 102597238 A	18 Jul 2012
		CN 102597238 B	29 Jun 2016
		EP 2446036 A2	02 May 2012
		EP 2446036 B1	01 Mar 2017
		JP 2012531204 A	10 Dec 2012
		JP 6073133 B2	01 Feb 2017
		KR 20120029474 A	26 Mar 2012
		KR 101807323 B1	08 Dec 2017
		US 2012094934 A1	19 Apr 2012
		US 8859515 B2	14 Oct 2014
		US 2014371301 A1	18 Dec 2014
		US 9771593 B2	26 Sep 2017
US 9364495 B2	14 June 2016	US 2012322851 A1	20 Dec 2012
		US 9364495 B2	14 Jun 2016
		AU 2010258570 A1	15 Dec 2011
		AU 2010258570 B2	01 Sep 2016
		BR 112012000214 A2	19 Jun 2018
		CA 2764822 A1	16 Dec 2010
		CN 102802637 A	28 Nov 2012
		EP 2384197 A1	09 Nov 2011
		EP 2384197 B1	06 Apr 2016
		EP 2440215 A1	18 Apr 2012
		EP 2440215 B1	21 Oct 2015
		EP 2456870 A1	30 May 2012
		EP 2490699 A1	29 Aug 2012
		JP 2012514021 A	21 Jun 2012
		JP 5793423 B2	14 Oct 2015
		JP 2012529279 A	22 Nov 2012
		MX 2011013078 A	01 Feb 2012
		NZ 596608 A	31 Jan 2014
		US 2012122954 A1	17 May 2012
		US 8563528 B2	22 Oct 2013
		US 2012122955 A1	17 May 2012

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050788

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		US 9132147 B2	15 Sep 2015
		US 2012115936 A1	10 May 2012
		US 9290758 B2	22 Mar 2016
		US 2016032289 A1	04 Feb 2016
		US 9566293 B2	14 Feb 2017
		WO 2010076248 A1	08 Jul 2010
		WO 2010142805 A1	16 Dec 2010
		WO 2011009697 A1	27 Jan 2011
		WO 2011048125 A1	28 Apr 2011
WO 2020154462 A1	30 July 2020	WO 2020154462 A1	30 Jul 2020
		AU 2020210924 A1	16 Sep 2021

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7125(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7125	
Ａ６１Ｋ	*31/7115(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7115	
Ａ６１Ｐ	*25/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*25/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18	
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
弁理士　池田 達則
(72)発明者　スティーブン ペトロー
オーストラリア国，ビクトリア ３０９５，エルサム，ハートランド ウェイ ２４

Ｆターム（参考）　4B063　QA20 QQ08 QQ53 QR32 QR35 QS38 QS40
4C086　AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA55 MA59 MA65 MA66 NA14
ZA02 ZA06 ZA15 ZA18