

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-511915  
(P2012-511915A)

(43) 公表日 平成24年5月31日(2012.5.31)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C 12 N 15/09</b> (2006.01)	C 12 N 15/00	Z N A A 4 B 0 2 4
<b>A O 1 K 67/027</b> (2006.01)	A O 1 K 67/027	4 B 0 6 5
<b>C 12 N 1/15</b> (2006.01)	C 12 N 1/15	
<b>C 12 N 1/19</b> (2006.01)	C 12 N 1/19	
<b>C 12 N 1/21</b> (2006.01)	C 12 N 1/21	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-541021 (P2011-541021)	(71) 出願人	305039998 コモンウェルス サイエンティフィック アンド インダストリアル リサーチ オ ーガニゼイション オーストラリア国 2601 オーストラ リアン キャピタル テリトリー キャン ベル ライムストーン アヴェニュー
(86) (22) 出願日	平成21年12月16日 (2009.12.16)		
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月30日 (2011.6.30)		
(86) 國際出願番号	PCT/AU2009/001627		
(87) 國際公開番号	W02010/068978		
(87) 國際公開日	平成22年6月24日 (2010.6.24)		
(31) 優先権主張番号	61/138,235		
(32) 優先日	平成20年12月17日 (2008.12.17)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
		(71) 出願人	509336266 オーストラリアン ポールトリー シーア ールシー ピーティーワイ リミテッド オーストラリア国 2351 ニュー サ ウス ウェールズ, アーミデイル, ユニバ ーシティ オブ ニュー イングランド, ジオグラフィー ロード, ビルディング ダブリュ 21
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】鳥類の性別の調節方法

## (57) 【要約】

本発明は、鳥類の性別の調節のための核酸及び方法に関する。特に本発明は、雌鳥の生産を増大するための d s R N A 分子、特に s i R N A の in ovo 送達に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

鳥類の卵に投与された際に、少なくとも一つのRNA分子及び/またはタンパク質のレベルを減少する二本鎖領域を含む単離された及び/または外因性の核酸分子であって、卵の胚が雄であれば、前記単離された及び/または外因性の核酸分子の投与の後に性別を雌に改変し、前記単離された及び/または外因性の核酸分子は、以下のもの：

## 【化1】

CCAGUUGUCAAGAAGAGCA (SEQ ID NO:254)  
 GGAUGCUCAUUCAGGACAU (SEQ ID NO:369)  
 CCCUGUAUCCUUACUUAUA (SEQ ID NO:474)  
 GCCACUGAGUCUUCCUCAA (SEQ ID NO:530)  
 CCAGCAACAUACAUGUCAA (SEQ ID NO:605)  
 CCUGCGUCACACAGAUACU (SEQ ID NO:747)  
 GGAGUAGUUGUACAGGUUG (SEQ ID NO:3432)  
 GACUGGCUUGACAUGUAUG (SEQ ID NO:3433)  
 AUGGCGGUUCUCCAUCCCU (SEQ ID NO:3434)

10

から選択される配列及びそれらのいずれかの変異体を含まない、核酸分子。

## 【請求項2】

20

配列番号11から3431に提供されるヌクレオチドの配列の一つ以上またはそれらのいずれかの一つ以上の変異体を含む単離された及び/または外因性の核酸分子であって、ここで前記単離された及び/または外因性の核酸分子は、以下のもの：

## 【化2】

CCAGUUGUCAAGAAGAGCA (SEQ ID NO:254)  
 GGAUGCUCAUUCAGGACAU (SEQ ID NO:369)  
 CCCUGUAUCCUUACUUAUA (SEQ ID NO:474)  
 GCCACUGAGUCUUCCUCAA (SEQ ID NO:530)  
 CCAGCAACAUACAUGUCAA (SEQ ID NO:605)  
 CCUGCGUCACACAGAUACU (SEQ ID NO:747)  
 GGAGUAGUUGUACAGGUUG (SEQ ID NO:3432)  
 GACUGGCUUGACAUGUAUG (SEQ ID NO:3433)  
 AUGGCGGUUCUCCAUCCCU (SEQ ID NO:3434)

30

から選択される配列及びそれらのいずれかの変異体を含まない、核酸分子。

## 【請求項3】

d s RNA分子である、請求項1または2に記載の核酸分子。

## 【請求項4】

40

前記d s RNAがs i RNAまたはs h RNAである、請求項3に記載の核酸分子。

## 【請求項5】

鳥類の卵におけるDMRT1遺伝子、ASW遺伝子、またはr-スポンジン遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを減少する、請求項1から4のいずれか一項に記載の核酸分子。

## 【請求項6】

請求項1から5のいずれか一項に記載の核酸分子またはその一本鎖をコードするベクター。

## 【請求項7】

請求項1から5のいずれか一項に記載の外因性核酸分子またはその一本鎖及び/または請求項6に記載のベクターを含む宿主細胞。

50

**【請求項 8】**

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の核酸分子またはその一本鎖、請求項 6 に記載のベクター及び / または本請求項 7 に記載の宿主細胞を含む組成物。

**【請求項 9】**

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の少なくとも一つの核酸分子を鳥類の卵に投与することを含む、鳥類の性別の改変方法。

**【請求項 10】**

前記核酸が卵の非細胞性部位に投与される、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記非細胞性部位が気嚢、卵黄嚢、羊膜腔または卵膜羊膜液である、請求項 10 に記載の方法。 10

**【請求項 12】**

前記卵がエレクトロポレーションされない、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記核酸が、前記核酸分子をコードするベクターを投与することによって送達されない、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 14】**

投与される前記核酸分子が d s R N A である、請求項 9 から 13 のいずれか一項に記載の方法。 20

**【請求項 15】**

前記核酸が注射によって投与される、請求項 9 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記鳥類がニワトリ、アヒル、七面鳥、ガチョウ、チャボ、及びウズラから選択される、請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 17】**

請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の方法を使用して生産された鳥類。

**【請求項 18】**

請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の方法を使用して生産されたニワトリ。

**【請求項 19】**

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の核酸分子またはその一本鎖、請求項 6 に記載のベクター及び / または請求項 7 に記載の宿主細胞を含む鳥類の卵。 30

**【請求項 20】**

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の核酸分子またはその一本鎖、請求項 6 に記載のベクター、請求項 7 に記載の宿主細胞及び / または請求項 8 に記載の組成物を含むキット。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、鳥類の性別の調節のための核酸及び方法に関する。特に本発明は、雌鳥の生産を増大するための d s R N A 分子、特に s i R N A の in ovo 送達に関する。 40

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

人類は、動物を家畜にして以来、多くの世代に亘って種禽の選択を通じて家畜動物の表現型の特徴を改変してきた。これは体のサイズや筋肉重量のような量的な生産パラメーターの改善を導いている。家禽の生産特徴の改変、及び / または病原菌に対する耐性の改変のより最近の革新は、トランスジェニックアプローチに焦点を当てているが、消費者の多くが遺伝的に改変された生物について心配を有している。

**【0 0 0 3】**

ニワトリ生産者は、初生ひなの性別を識別する有効で経済的な方法を求めてい。ベン

40

50

トでの性別わけ及び羽毛での性別わけは各種の生産者によって使用されているが、これらの方法は、雌鳥から雄鶏を分離する際の必要とされる実質的な時間及び労力のコストのため、実質的な経済的欠点を有することが見出されている。プローブの使用 (US 5,508,165) もまた高価な方法であって実際に経済的とはいえない。ニワトリの肛門領域の光感覚法 (US 4,417,663) はニワトリの性別を識別する別 の方法であるが、各ニワトリを扱って操作しなければならないため、それも高価で時間が掛かる方法である。羽毛で性別わけ可能な専門家の利用が使用されているが、そのような専門家はコストが掛かり羽毛での性別わけは時間を浪費する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】US 5,508,165

【特許文献2】US 4,417,663

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

トリのゲノムのトランスフォーメーションを引き起こさないが、高スループットプロセッシングになじむ鳥類の生物の改変のための核酸及び方法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者は、in ovoで鳥類の生物を改変するために使用できる核酸分子、特にdsRNA分子を同定した。

【0007】

従って一つの特徴点では、本発明は、鳥類の卵に投与された際に、少なくとも一つのRNA分子及び/またはタンパク質のレベルを減少する二本鎖領域を含む単離された及び/または外因性の核酸分子を提供し、ここで卵の胚が雄であれば、前記単離された及び/または外因性の核酸分子の投与の後に性別を雌に改変し、ここで前記単離された及び/または外因性の核酸分子は、以下のものから選択される配列及びそれらのいずれかの変異体を含まない：

【化1】

CCAGUUGUCAAGAAGAGCA (SEQ ID NO:254)  
 GGAUGCUCAUUCAGGACAU (SEQ ID NO:369)  
 CCCUGUAUCCUUACUUAUA (SEQ ID NO:474)  
 GCCACUGAGUCUUCCUCAA (SEQ ID NO:530)  
 CCAGCAACAUACAUGUCAA (SEQ ID NO:605)  
 CCUGCGUCACACAGAUACU (SEQ ID NO:747)  
 GGAGUAGUUGUACAGGUUG (SEQ ID NO:3432)  
 GACUGGGCUUGACAUGUAUG (SEQ ID NO:3433)  
 AUGGCGGUUCUCCAUCCCU (SEQ ID NO:3434)

【0008】

別の特徴点では、本発明は、配列番号 (SEQ ID NO) 11から3431に提供される又クレオチドの配列の一つ以上またはそれらのいずれかの一つ以上の変異体を含む単離された及び/または外因性の核酸分子を提供し、ここで前記単離された及び/または外因性の核酸分子は、以下のものから選択される配列及びそれらのいずれかの変異体を含まない：

10

20

30

40

## 【化2】

CCAGUUGUCAAGAAGAGCA (SEQ ID NO:254)  
 GGAUGCUCAUUCAGGACAU (SEQ ID NO:369)  
 CCCUGUAUCCUUACUUA (SEQ ID NO:474)  
 GCCACUGAGUCUUCCUCAA (SEQ ID NO:530)  
 CCAGCAACAUACAUGUCAA (SEQ ID NO:605)  
 CCUGCGUCACACAGAUACU (SEQ ID NO:747)  
 GGAGUAGUUGUACAGGUUG (SEQ ID NO:3432)  
 GACUGGCUUGACAUGUAUG (SEQ ID NO:3433)  
 AUGGCGGUUCUCCAUCCCCU (SEQ ID NO:3434)

10

## 【0009】

好ましい実施態様では、前記核酸分子は d s R N A である。より好ましくは、前記 d s R N A は s i R N A または s h R N A である。

## 【0010】

好ましい実施態様では、前記核酸分子は、鳥類の卵における D M R T 1 遺伝子、 A S W 遺伝子、または r - スポンジン遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを減少する。

20

## 【0011】

二つの上記特徴点の好ましい実施態様では、前記核酸は、 R N A 分子またはそれらをコードする c D N A の全長オープンリーディングフレームを含まない。関連する実施態様では、好ましくは前記核酸は、配列番号 2、 4 または 6 で提供されるヌクレオチドの配列、または各 T (チミジン) が U (ウラシル) で置換されている配列番号 2、 4 または 6 で提供されるヌクレオチドの配列を含まない。

## 【0012】

当業者が予測するであろう通り、前記核酸は二本鎖であるため、それはここで提供される関連するヌクレオチドの配列の対応する逆の相補体をも含むであろう。

## 【0013】

本発明に係る核酸分子またはその一本鎖をコードするベクターもまた提供される。そのようなベクターは、本発明の方法のために有用である核酸分子を提供するために、宿主細胞またはセルフリー発現系において使用できる。

30

## 【0014】

別の特徴点では、本発明は、本発明の外因性核酸分子またはその一本鎖及び / または本発明のベクターを含む宿主細胞を提供する。

## 【0015】

別の特徴点では、本発明は、本発明の核酸分子またはその一本鎖、本発明のベクター及び / または本発明の宿主細胞を含む組成物を提供する。

## 【0016】

更なる特徴点では、本発明は、本発明の少なくとも一つの核酸分子を鳥類の卵に投与することを含む、鳥類の性別の改変方法を提供する。

40

## 【0017】

好ましくは前記核酸は、卵の非細胞性部位に投与される。より好ましくは、前記非細胞性部位は、気嚢、卵黄嚢、羊膜腔または卵膜羊膜液である。

## 【0018】

更に好ましい実施態様では、前記卵はエレクトロポレーションされない。

## 【0019】

好ましくは前記核酸は、前記核酸分子をコードするベクターを投与することによって送達されない。

## 【0020】

50

好ましくは、投与される前記核酸分子は d s R N A である。

【0021】

好ましくは前記核酸は、注射によって投与される。

【0022】

完全には、前記核酸は本発明の組成物で投与されて良い。

【0023】

好ましい実施態様では、前記方法は、雄から雌へ卵の胚の性別を改変する。

【0024】

鳥類は、鳥綱のいずれかの種であることができる。例としては、ニワトリ、アヒル、七面鳥、ガチョウ、チャボ、及びウズラが含まれるがこれらに制限されない。特に好ましい実施態様では、鳥類はニワトリである。

10

【0025】

更なる特徴点では、本発明は、本発明の方法を使用して生産された鳥類を提供する。

【0026】

別の特徴点では、本発明は、本発明の方法を使用して生産されたニワトリを提供する。

【0027】

更なる特徴点では、本発明は、本発明の核酸分子またはその一本鎖、本発明のベクター及び／または本発明の宿主細胞を含む鳥類の卵を提供する。

【0028】

別の特徴点では、本発明は、本発明の核酸分子またはその一本鎖、本発明のベクター、本発明の宿主細胞及び／または本発明の組成物を含むキットを提供する。

20

【0029】

明らかであろう通り、本発明の一つの特徴点の好ましい特性及び特徴は、本発明の多くの他の特徴点に適用可能である。

【0030】

本明細書を通じて、用語「含む」または「含んでいる」または「含まれる」のような変形例は、記載されたエレメント、数字または工程、あるいはエレメント、数字または工程の群の包含を意味するものと理解されるが、いずれかの他のエレメント、数字または工程、あるいはエレメント、数字または工程の群を排除するものではない。

30

【0031】

本発明は以下の非制限的な実施例の態様によって、及び添付の図面を参考にして、以下に詳細に記載される。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】図1は、E G F P - D m r t 1 遺伝子融合発現のための選択された s h R N A を示す。各トランスフェクション条件についての平均蛍光強度が、p E G F P - D m r t 1 に対して表されている。各バーは、三重で実施された各個々の実験に対して計算された標準誤差を示す。

30

【図2】図2は、サイレンシングが引き続く D M R T 1 遺伝子発現の q P C R 分析を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0033】

配列表の説明

配列番号1：部分的ニワトリD M R T 1タンパク質配列(Genbank AF123456)

配列番号2：ニワトリD M R T 1をコードする部分的ヌクレオチド配列(Genbank AF123456)

配列番号3：ニワトリW P K C I (A S W) (Genbank AF148455)

配列番号4：ニワトリW P K C I (A S W)をコードするヌクレオチド配列(Genbank AF148455)

配列番号5：ニワトリr - スポンジン(Genbank XM\_417760)

50

配列番号 6 : ニワトリ r - スポンジンをコードするヌクレオチド配列 (Genbank XM\_417760)

配列番号 7 : ニワトリ U 6 - 1 プロモーターのヌクレオチド配列

配列番号 8 : ニワトリ U 6 - 3 プロモーターのヌクレオチド配列

配列番号 9 : ニワトリ U 6 - 4 プロモーターのヌクレオチド配列

配列番号 10 : ニワトリ 7 SK プロモーターのヌクレオチド配列

配列番号 11 から 3430 : ニワトリ DMR T 1、ASW または r - スポンジン遺伝子をサイレンシングするための表 1 から 3 に提供された RNA 配列

配列番号 3431 から 3434 : ニワトリ DMR T 1 遺伝子をサイレンシングするのに適した RNA 配列

配列番号 3435 から 3485 : ニワトリ DMR T 1 の標的領域

配列番号 3486 から 3499 : オリゴヌクレオチドプライマー及びプローブ

#### 【0034】

一般的方法及び定義

他に特別に記載がなければ、ここで使用されるすべての技術的及び科学的用語は、当業者によって共通に理解されるものと同じ意味を有すると考慮されるべきである（例えば細胞培養物、分子遺伝学、鳥類生物学、RNA 干渉、及び生化学）。

#### 【0035】

他に記載がなければ、本発明で利用される組換えタンパク質、細胞培養物及び免疫学的方法は、当業者に周知である標準的な方法である。そのような方法は、例えば J. Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning, John Wiley and Sons (1984), J. Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989), T.A. Brown (editor), Essential Molecular Biology: A Practical Approach, Volumes 1 and 2, IRL Press (1991), D.M. Glover and B.D. Hames (editor), DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes 1-4, IRL Press (1995 and 1996), 及び F.M. Ausubel et al. (editor), Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub, Associates and Wiley-Interscience (1988, 現在までの全ての改訂版を含む), Ed Harlow and David Lane (editor)といった出典の文献を通じて記載され説明される。

#### 【0036】

ここで使用される用語「鳥類」は、鳥網の分類の生物のいずれかの種、亜種または子孫を指し、例えばニワトリ、七面鳥、アヒル、ガチョウ、ウズラ、キジ、オウム、フインチ、タカ、カラス、並びにダチョウ、エミュー及びヒクイドリを含む走鳥類といった生物を含むがこれらに制限されない、この用語は、*Gallus gallus*(ニワトリ)の各種の既知の株、例えば白色レグホン、褐色レグホン、バードロック、サセックス、ニューハンプシャー、ロードアイランド、オーストラロープ、コーニッシュ、ミノルカ、アムロックス、カリフォルニアグレー、イタリアンパートリッジカラード、並びに七面鳥、キジ、ウズラ、アヒル、ダチョウ、及び商業的な品質で一般的に飼育されている他の家禽を含む。

#### 【0037】

ここで使用される用語「卵」は、鳥類によって産み落とされた受精卵を指す。典型的に鳥類の卵は、固い楕円形の外側の卵殻、「卵白」またはアルブミン、卵黄、及び各種の薄膜からなる。更に「in ovo」は卵中の意味を有する。

#### 【0038】

ここで使用される用語「非細胞性部位」は、胚以外の卵の部分を指す。

#### 【0039】

ここで使用される用語「減少する」、「減少」またはその変形例は、ここに規定される核酸を投与されていない同種の鳥類、より好ましくは鳥類の株または品種、更により好ましくは同一の鳥類から得た卵と比較して、卵中の標的 RNA 及び / または標的タンパク質の量が測定可能に減少していることを指す。好ましくは、標的 RNA 及び / または標的タンパク質のレベルの減少は、少なくとも約 10 % である。とり好ましくは前記減少は少なくとも約 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、80 %、90 %、更により好ましく

10

20

30

40

50

は約 100 % である。

【 0040 】

ここで使用される用語「核酸分子が減少を引き起こす」またはその変形例は、卵中の核酸分子の存在が、「RNA 干渉」または「遺伝子サイレンシング」として当該技術分野で既知の方法によって、卵中のホモローグ RNA の分解を誘導することを指す。更に、前記核酸分子は直接的に減少を引き起こし、所望の効果を生ずるために *in ovo* で転写されない。

【 0041 】

「少なくとも一つの RNA 分子」は、鳥類卵中に存在する、及び / または鳥類卵中で生産されるいずれかのタイプの RNA であることができる。例としては、mRNA、snRNA、マイクロ RNA、及び tRNA を含むがこれらに制限されない。

10

【 0042 】

本発明の核酸分子の「変異体」は、一つ以上の異なるヌクレオチドの各種のサイズの分子、及び / または一つ以上の異なるヌクレオチドを有する分子であって、標的遺伝子をサイレンシングするために使用可能である分子を含む。例えば変異体は、更なるヌクレオチド（例えば 1、2、3、4 以上）またはより少ないヌクレオチドを含んで良い。更に、数個のヌクレオチドが、標的遺伝子をサイレンシングする核酸の能力に影響することなく置換されていても良い。一つの実施態様では、前記変異体は、対応する標的 RNA 分子に相同で、及び / または核酸分子の安定性を増大する更なる 5' 及び / または 3' ヌクレオチドを含む。別の実施態様では、核酸分子は 4 以下、好ましくは 3 以下、より好ましくは 2 以下、更により好ましくは 1 以下の、ここに提供される配列と比較した際のヌクレオチドの差異を有する。更なる実施態様では、核酸分子は 2 以下、より好ましくは 1 以下の、ここで提供される配列と比較した際の内部付加及び / または欠失ヌクレオチドを有する。一つの実施態様では、本発明の核酸は、一つ、好ましくは二つの、5' 及び / または 3' 末端での付加非標的ヌクレオチド、例えば 3' 末端での付加 UU を有する。そのような付加は、*in ovo* での分子の半減期を増大できる。

20

【 0043 】

用語「単離された核酸分子」は、天然の状態でそれが会合または結合している核酸分子から少なくとも部分的に分離されている核酸分子を意味する。好ましくは単離された核酸分子は、それが天然で会合している他の成分から少なくとも 60 % フリー、好ましくは少なくとも 75 % フリー、最も好ましくは少なくとも 90 % フリーである。更に用語「ポリヌクレオチド」は、用語「核酸」とここで互換的に使用される。

30

【 0044 】

核酸分子の文脈における用語「外因性」は、改変された量で細胞またはセルフリー発現系で存在する際の核酸分子を指す。好ましくは前記細胞は、前記核酸分子を天然で含まない細胞である。しかしながら前記細胞は、前記核酸分子の増大した量を引き起こす外因性核酸分子を含む細胞であって良い。本発明の外因性核酸分子は、それが存在する組換え細胞またはセルフリー発現系の他の成分から分離されていない核酸分子、及び少なくともいくつかの他の成分から後に精製されるそのような細胞またはセルフリー系で生産される核酸分子を含む。

40

【 0045 】

性別決定

本発明は、*in ovo* での鳥類の性別の改変に関する。鳥類の性別を変更するために標的となり得る遺伝子の例は、DMRT1 遺伝子、ASW (WPKC1) 遺伝子、R-スponジン遺伝子、Fox9 遺伝子、及び - カテニン遺伝子を含むが必ずしもそれらに制限されない。

【 0046 】

好ましい実施態様では、前記核酸分子は、DMRT1 遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを減少する。DMRT1 は、門の間で配列保存を示す性別決定に関与する第一の分子であった。DMRT1 の鳥類ホモローグは、ニワトリの Z (性) 染色体で見出

50

され、雄と雌のニワトリの胚の生殖隆起で異なって発現される (Raymond et al., 1999; Smith et al., 1999)、D M R T 1 は、発現の厳密な生殖パターンを有するようである哺乳動物性別決定に深く関与する数個の遺伝子の一つである (Raymond et al., 1999)。

【0047】

ニワトリ D M R T 1 タンパク質及びそれをコードする m R N A のレベルを減少するために使用できる核酸分子の例は、表 1 に提供されたヌクレオチドの配列の一つ以上 (配列番号 11 から 1644) またはそれらの一つ以上の変異体を含む核酸を含むがそれらに制限されず、但し前記核酸は以下のものから選択される配列及びそれらのいずれか一つの変異体を含まない：

【化 3】

CCAGUUGUCAAGAAGAGCA (SEQ ID NO:254)  
 GGAUGCUCAUUCAGGACAU (SEQ ID NO:369)  
 CCCUGUAUCCUUACUAUA (SEQ ID NO:474)  
 GCCACUGAGUCUUCUCAA (SEQ ID NO:530)  
 CCAGCAACAUACAUGUCAA (SEQ ID NO:605)  
 CCUGCGUCACACAGAUACU (SEQ ID NO:747)  
 GGAGUAGUUGUACAGGUUG (SEQ ID NO:3432) (reverse complement of SEQ ID NO:493)  
 GACUGGGCUUGACAUGUAUG (SEQ ID NO:3433) (reverse complement of SEQ ID NO:612)  
 AUGGCGGUUCUCCAUCCU (SEQ ID NO:3434) (reverse complement of SEQ ID NO:1520),

10

20

30

30

40

【0048】

特に好ましい実施態様では、ニワトリ D M R T 1 タンパク質のレベルを減少するために使用できる核酸分子は、GAGCCAGUUGUCAAGAAGA (配列番号 251)、GACUGCCAGUGCAAGAAGU (配列番号 116)、CUGUAUCCUUACUAACA (配列番号 476)、及びCUCCCAGCAACAUACAU GU (配列番号 602)、またはそれらのいずれか一つの変異体から選択される配列を含む。より好ましくは、ニワトリ D M R T 1 タンパク質のレベルを減少するために使用できる核酸分子は、GAGCCAGUUGUCAAGAAGA (配列番号 251)、またはGAGCCAGUUGUCAAGAAGAUU (配列番号 3431) といったそれらの変異体の配列を含む。

【0049】

性別を改変するために標的となり得る遺伝子の更なる例は W P K C I 遺伝子である。鳥類遺伝子 W P K C I は、鳥類 W 染色体に広く保存されており、性腺分化の開始前に雌のニワトリ胚で活発に発現されることが示されている。W P K C I は、P K C I の機能と干渉することによって、または核で独特の機能を発揮することによって、雌の性腺の分化で役割を果たすであろうことが示唆されている (Hori et al., 2000)。この遺伝子は、A S W (鳥類性特異的 W 結合的 ; avian sex-specific W-linked) としても同定されている (O'Neill et al., 2000)。

【0050】

ニワトリ A S W (W P K C I) タンパク質、及びそれをコードする m R N A のレベルを減少するために使用できる核酸分子の例は、表 2 に提供されたヌクレオチドの配列 (配列番号 1654 から 2209) またはそのいずれか一つ以上の変異体の一つ以上を含む核酸を含むがそれらに制限されない。

【0051】

性別を改変するために標的となり得る遺伝子のまた別の例は r - スポンジン遺伝子である。ニワトリ r - スポンジンタンパク質、及びそれをコードする m R N A のレベルを減少するために使用できる核酸分子の例は、表 3 に提供されたヌクレオチドの配列 (配列番号

50

2210から3430)またはそのいずれか一つ以上の変異体の一つ以上を含む核酸を含むがそれらに制限されない。

【0052】

遺伝子サイレンシング

用語「RNA干渉」、「RNAi」または「遺伝子サイレンシング」は、二本鎖RNA(dsRNA)分子が、当該二本鎖RNA分子が実質的なまたは完全なホモロジーを有する核酸配列の発現を減少する工程を一般的に指す。しかしながら、遺伝子サイレンシングは、非RNA二本鎖分子を使用して達成できることがより最近示されている(例えばUS 20070004667を参照)。

【0053】

RNA干渉(RNAi)は、特定のRNA及び/またはタンパク質の生産を特異的に阻害するために特に有用である。理論によって限定されることを望むものではないが、Waterhouse et al., (1998)は、dsRNA(二本鎖RNA)がタンパク質生産を減少するために使用できるメカニズムについてのモデルを提供している。この方法体系は、mRNAが興味あるポリペプチドをコードする場合、興味ある遺伝子またはその一部のmRNAに本質的に同一である配列を含むdsRNA分子の存在に依存している。簡便には、dsRNAは、組換えベクターまたは宿主細胞における単一のプロモーターから生産でき、そこでセンス配列とアンチセンス配列は非関連の配列によって並べられており、非関連の配列はセンス配列とアンチセンス配列がハイブリダイズできるようにし、ループ構造を形成する非関連の配列を有するdsRNA分子を形成できる。本発明について適切なdsRNA分子のデザイン及び生産は、当業者の能力の範囲内に十分存在し、特にWaterhouse et al., (1998), Smith et al., (2000), WO 99/32619, WO 99/53050, WO 99/49029, 及びWO 01/34815を考慮のこと。

【0054】

本発明は、遺伝子サイレンシングのための二本鎖領域を含む及び/またはコードする核酸分子を含む。前記核酸分子は典型的にRNAであるが、DNA、化学的に変性されたヌクレオチド、及び非ヌクレオチドを含んでも良い。

【0055】

【表1-1】

表1：ニワトリDMRT1をコードするmRNAを標的とするdsDNA分子

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
11	CCGGCGGGCGGGCAAGAACG	41	CCCAAGUGUGGCCGCCUGCC	71	UACUCCUCGCCGCGUGAAGG
12	CGGCGGGCGGGCAAGAACGCU	42	CCAAGUGUGGCCGCCUGCCG	72	ACUCCUCGCCGCGUGAAGGG
13	GGCGGGCGGGCAAGAACGCG	43	CAAGUGUGGCCGCCUGCCG	73	CUCCUCGCCGCGUGAAGGGG
14	CGGGCGGGCAAGAACGCGC	44	AAGUGUGGCCGCCUGCGCA	74	UCCUCGCCGCGUGAAGGGG
15	CGGCGGGCAAGAACGCGCC	45	AGUGUGGCCGCCUGCCGCA	75	CCUCGCCGCGUGAAGGGG
16	GGCGGGCAAGAACGCGCC	46	GUGUGGCCGCCUGCCGCAAC	76	CUCCUCGCCGCGUGAAGGGG
17	CGGGCGGGCAAGAACGCGC	47	UGUGGCCGCCUGCCGCAACC	77	UCGCGCGUGAAGGGG
18	CGGGCGGGCAAGAACGCGC	48	GUGGCCGCCUGCCGCAACCA	78	CGCGCGUGAAGGGG
19	GGGCAAGAACGCGCGCGU	49	UGCCCGCGUGCCGCAACCAC	79	GCGCGUGAAGGGG
20	GGCAAGAACGCGCGCGUC	50	GGCCCGCGUGCCGCAACCAC	80	CCGCGUGAAGGGG
21	GCAAGAACGCGCGCGUCU	51	CCCGCGUGCCGCAACCAC	81	CGCGUGAAGGGG
22	CAAGAACGCGCGCGUCUG	52	CCCGCGUGCCGCAACCAC	82	GCUGAAGGGG
23	AAGAACGCGCGCGUCUGC	53	CGCGCGCGUGCCGCAACCAC	83	CUGAAGGGG
24	AGAACGCGCGCGUCUGCC	54	GCUGCCGCAACCACCGCUA	84	UGAAGGGG
25	GAAGCGCGCGUCUGCC	55	CUGCCGCAACCACCGCUAC	85	GAAGGGG
26	AAGCGCGCGUCUGCCCA	56	UGCCGCAACCACCGCUACU	86	AAGGGG
27	AGCUGCCGCGUCUGCCCA	57	GGCGCAACCACCGCUACUC	87	AGGGG
28	GCUGCCGCGUCUGCCCAAG	58	CCGCAACCACCGCUACUCC	88	GGGG
29	CUGCCGCGUCUGCCCAAGU	59	CGCAACCACCGCUACUCCU	89	GCGCAACCACCGGUUCUGCA
30	UGCCGCGUCUGCCCAAGUG	60	GCAACCACCGCUACUCCUC	90	GCGACAACCACCGGUUCUGCA
31	GCCGCGUCUGCCCAAGUGU	61	CAACCACCGCUACUCCUCG	91	GCACAACCACCGGUUCUGCA
32	CCGCGUCUGCCCAAGUGUG	62	AACCACCGCUACUCCUCG	92	CACAAGCGGUUCUGCAUGU
33	CGCGUCUGCCCAAGUGUGC	63	ACCACCGCUACUCCUCG	93	ACAAGCGGUUCUGCAUGUG
34	GCGUCUGCCCAAGUGUGCC	64	CCACCGCUACUCCUCG	94	CAAGCGGUUCUGCAUGUGG
35	CGUCUGCCCAAGUGUGCC	65	CACCGCUACUCCUCG	95	AAGCGGUUCUGCAUGUGG
36	GUCUGCCCAAGUGUGCC	66	ACCGCUACUCCUCG	96	AGCGGUUCUGCAUGUGGG
37	UCUGCCCAAGUGUGCC	67	CGCGCUACUCCUCG	97	CGGGGUUCUGCAUGUGGG
38	CUGCCCAAGUGUGCC	68	GGCUACUCCUCG	98	CGGUUCUGCAUGUGGG
39	UGCCCAAGUGUGCC	69	GCUACUCCUCG	99	GGUUCUGCAUGUGGG
40	GCCCAAGUGUGCC	70	CUACUCCUCG	100	GUUCUGCAUGUGGG

10

20

30

【表1-2】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
101	UUCUGCAUGUGGCCGGGACU	131	AAGUGCAGCCUGAUCGCCG	161	GUGAUGGCCGUGCAGGUUG
102	UCUGCAUGUGGCCGGGACUG	132	AGUGCAGCCUGAUCGCCGA	162	UGAUGGCCGUGCAGGUUGC
103	CUGCAUQUGGCCGGGACUGC	133	GUGCAGCCUGAUCGCCGAG	163	GAUGGCCGUGCAGGUUGCA
104	UGCAUGUGGCCGGGACUGCC	134	UGCAGCCUGAUCGCCGAGC	164	AUGGCCGUGCAGGUUGCAC
105	GCAUGUGGCCGGGACUGCCA	135	GCAGCCUGAUCGCCGAGCG	165	UGGCCGUGCAGGUUGCACU
106	CAUGUGGCCGGGACUGCCAG	136	CAGCCUGAUCGCCGAGCGG	166	GGCCGUGCAGGUUGCACUG
107	AUGUGGCCGGGACUGCCAGU	137	AGCCUGAUCGCCGAGCGGC	167	GCCGUGCAGGUUGCACUGA
108	UGUGGCCGGGACUGCCAGUG	138	GCCUGAUCGCCGAGCGGC	168	CCGUGCAGGUUGCACUGAG
109	GUGGCCGGGACUGCCAGUGC	139	CCUGAUCGCCGAGCGGCAG	169	CGUGCAGGUUGCACUGAGG
110	UGGCCGGGACUGCCAGUGCA	140	CUGAUCGCCGAGCGGCAGC	170	GUGCAGGUUGCACUGAGGA
111	GGCCGGGACUGCCAGUGCAA	141	UGAUCGCCGAGCGGCAGCG	171	UGCAGGUUGCACUGAGGAG
112	GCGGGACUGCCAGUGCAAG	142	GAUCGCCGAGCGGCAGCGG	172	GCAGGUUGCACUGAGGAGG
113	CGGGACUGCCAGUGCAAGA	143	AUCGCCGAGCGGCAGCGGG	173	CAGGUUGCACUGAGGAGGC
114	GGGACUGCCAGUGCAAGAA	144	UCGCCGAGCGGCAGCGGGU	174	AGGUUGCACUGAGGAGGCC
115	GGACUGCCAGUGCAAGAAG	145	CGCCGAGCGGCAGCGGGUG	175	GGUUGCACUGAGGAGGCAG
116	GACUGCCAGUGCAAGAAGU	146	GGCGAGCGGCAGCGGGUGA	176	GUUGCACUGAGGAGGCAGC
117	ACUGCCAGUGCAAGAAGUG	147	CCGAGCGGCAGCGGGUGAU	177	UUGCACUGAGGAGGCAGCA
118	CUGCCAGUGCAAGAAGUGC	148	CGAGCGGCAGCGGGUGAUG	178	UGCACUGAGGAGGCAGCAA
119	UGCCAGUGCAAGAAGUGCA	149	GAGCGGGCAGCGGGUGAUGG	179	GCACUGAGGAGGCAGCAAG
120	GCCAGUGCAAGAAGUGCAG	150	AGCGGCAGCGGGUGAUGGC	180	CACUGAGGAGGCAGCAAGC
121	CCAGUGCAAGAAGUGCAGC	151	GCGGCAGCGGGUGAUGGCC	181	ACUGAGGAGGCAGCAAGCC
122	CAGUGCAAGAAGUGCAGCC	152	CGGCAGCGGGUGAUGGCCG	182	CUGAGGAGGCAGCAAGCCC
123	AGUGCAAGAAGUGCAGCCU	153	GGCAGCGGGUGAUGGCCGU	183	UGAGGAGGCAGCAAGCCCA
124	GUGCAAGAAGUGCAGCCUG	154	GCAGCGGGUGAUGGCCGUG	184	GAGGAGGCAGCAAGCCCAG
125	UGCAAGAAGUGCAGCCUGA	155	CAGCGGGUGAUGGCCGUGC	185	AGGAGGCAGCAAGCCCAGG
126	GCAAGAAGUGCAGCCUGAU	156	AGCGGGUGAUGGCCGUGCA	186	GGAGGCAGCAAGCCCAGGA
127	CAAGAAGUGCAGCCUGAUC	157	CGGGGUGAUGGCCGUGCAG	187	GAGGCAGCAAGCCCAGGAA
128	AAGAAGUGCAGCCUGAUCG	158	CGGGUGAUGGCCGUGCAGG	188	AGGCAGCAAGCCCAGGAAG
129	AGAAGUGCAGCCUGAUCGC	159	GGGUGAUGGCCGUGCAGGU	189	GGCAGCAAGCCCAGGAAGA
130	GAAGUGCAGCCUGAUCGCC	160	GGUGAUGGCCGUGCAGGUU	190	GCAGCAAGCCCAGGAAGAG

10

20

30

【表1-3】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
191	CAGCAAGCCCAGGAAGAGG	221	AGCCACCCUGUACCCUGC	251	GAGCCAGUUGUCAAGAAGA
192	AGCAAGCCCAGGAAGAGGA	222	GCCACCCUGUACCCUGCC	252	AGCCAGUUGUCAAGAAGAG
193	GCAAGCCCAGGAAGAGGGAG	223	CCACCCUGUACCCUGCCC	253	GCCAGUUGUCAAGAAGAGC
194	CAAGCCCAGGAAGAGGGAGC	224	CACCCUGUACCCUGCCCA	254	CCAGUUGUCAAGAAGAGCA
195	AAGCCCAGGAAGAGGGAGCU	225	ACCCUGUACCCUGCCAG	255	CAGUUGUCAAGAAGAGCAG
196	AGCCCAGGAAGAGGGAGCUG	226	CCCUGUACCCUGCCAGU	256	AGUUGUCAAGAAGAGCAGC
197	GCCCAGGAAGAGGGAGCUGG	227	CCUGUACCCUGGCCAGUG	257	GUUGUCAAGAAGAGCAGCA
198	CCCAGGAAGAGGGAGCUGGG	228	CUGUACCCUGGCCAGUGC	258	UUGUCAAGAAGAGCAGCAG
199	CCAGGAAGAGGGAGCUGGGG	229	UGUACCCUGGCCAGUGCC	259	UGUCAAGAAGAGCAGCAGC
200	CAGGAAGAGGGAGCUGGGG	230	GUACCCUGGCCAGUGCCC	260	GUCAAGAAGAGCAGCAGCA
201	AGGAAGAGGGAGCUGGGGAU	231	UACCCUGGCCAGUGCCCA	261	UCAAGAAGAGCAGCAGCAG
202	GGAAGAGGGAGCUGGGGAUC	232	ACCCUGGCCAGUGCCCCU	262	CAAGAAGAGCAGCAGCAGC
203	GAAGAGGGAGCUGGGGAUCA	233	CCCCUGCCCAGUGCCCCUG	263	AAGAAGAGCAGCAGCAGCA
204	AAGAGGGAGCUGGGGAUCAG	234	CCCUGCCCAGUGCCCCUGA	264	AGAAGAGCAGCAGCAGCAG
205	AGAGGAGCUGGGGAUCAGC	235	CCUGCCCCAGUGCCCCUGAG	265	GAAGAGCAGCAGCAGCAGC
206	GAGGAGCUGGGGAUCAGCC	236	CUGCCCCAGUGCCCCUGAGC	266	AAGAGCAGCAGCAGCAGCU
207	AGGAGCUGGGGAUCAGCCA	237	UGCCCCAGUGCCCCUGAGCC	267	AGAGCAGCAGCAGCAGCUC
208	GGAGCUGGGGAUCAGCCAC	238	GCCCAGUGCCCCUGAGCCA	268	GAGCAGCAGCAGCAGCUCC
209	GAGCUGGGGAUCAGCCACC	239	CCCAGUGCCCCUGAGCCAG	269	ACCAGCAGCAGCAGCUCCU
210	AGCUGGGGAUCAGCCACCC	240	CCAGUGCCCCUGAGCCAGU	270	GCAGCAGCAGCAGCUCCUG
211	GCUGGGGAUCAGCCACCCU	241	CAGUGCCCCUGAGCCAGUU	271	CAGCAGCAGCAGCUCCUGU
212	CUGGGGAUCAGCCACCCUG	242	AGUGCCCCUGAGCCAGUUG	272	AGCAGCAGCAGCUCCUGUC
213	UGGGGAUCAGCCACCCUGU	243	GUGCCCCUGAGCCAGUUGU	273	GCACCAAGCAGCUCCUGUCU
214	GGGGAUCAGCCACCCUGUA	244	UGCCCCUGAGCCAGUUGUC	274	CAGCAGCAGCUCCUGUCUC
215	GGGAUCAGCCACCCUGUAC	245	GCCCCUGAGCCAGUUGUCA	275	AGCAGCAGCUCCUGUCUCC
216	GGAUCAGCCACCCUGUACC	246	CCCCUGAGCCAGUUGUCAA	276	GCAGCAGCUCCUGUCUCCU
217	GAUCAGCCACCCUGUACCC	247	CCCUGAGCCAGUUGUCAAG	277	CAGCAGCUCCUGUCUCCUG
218	AUCAGCCACCCUGUACCCC	248	CCUGAGCCAGUUGUCAAGA	278	AGCAGCUCCUGUCUCCUGC
219	UCAGCCACCCUGUACCCCU	249	CUGAGCCAGUUGUCAAGAA	279	GCAGCUCCUGUCUCCUGCA
220	CAGCCACCCUGUACCCUG	250	UGAGCCAGUUGUCAAGAAG	280	CAGCUCCUGUCUCCUGCAG

10

20

30

【表1-4】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
281	AGCUCCUGUCUCCUGCAGG	311	CCUGCUCACUCCACGAGCA	341	GCAGCAGCGAGCGCACAC
282	GCUCUGUCUCCUGCAGGA	312	CUGCUCACUCCACGAGCAC	342	CAGCAGCGAGCGCACACC
283	CUCCUGUCUCCUGCAGGAC	313	UGCUCACUCCACGAGCACG	343	AGCAGCGAGCGCACACCA
284	UCCUGUCUCCUGCAGGACA	314	GCUCACUCCACGAGCACGG	344	GCAGCGAGCGCACACCAG
285	CCUGUCUCCUGCAGGACAG	315	CUCACUCCACGAGCACGGU	345	CAGCGAGCGCACACCAGA
286	CUGUCUCCUGCAGGACAGC	316	UCACUCCACGAGCACGGUG	346	AGCAGCGCACACCAGAGA
287	UGUCUCCUGCAGGACAGCA	317	CACUCCACGAGCACGGUGG	347	GCGAGCGCACACCAGAGG
288	GUCUCUGCAGGACAGCAG	318	ACUCCACGAGCACGGUGG	348	CGAGCGCACACCAGAGGG
289	UCUCCUGCAGGACAGCAGC	319	CUCCACGAGCACGGUGGCA	349	GAGCGCACACCAGAGGGA
290	CUCCUGCAGGACAGCAGCA	320	UCCACGAGCACGGUGGAG	350	AGCGCACACCAGAGGGAC
291	UCCUGCAGGACAGCAGCAG	321	CCACGAGCACGGUGGAGC	351	GCGCACACCAGAGGGACG
292	CCLGCAGGACAGCAGCAGC	322	CACGAGCACGGUGGAGCA	352	CGCACACCAGAGGGACGG
293	CUGCAGGACAGCAGCAGCC	323	ACGAGCACGGUGGAGCAG	353	GCACCACCAAGAGGGACGGA
294	UGCAGGACAGCAGCAGCCC	324	CGAGCACGGUGGAGCAGC	354	CACCACCAAGAGGGACGGAU
295	GCAGGACAGCAGCAGCCU	325	GAGCACGGUGGAGCAGCA	355	ACCACCAAGAGGGACGGAU
296	CAGGACAGCAGCAGCCUG	326	AGCACGGUGGAGCAGCAG	356	CCACCAAGAGGGACGGAU
297	AGGACAGCAGCAGCCUGC	327	GCACGGUGGAGCAGCAGC	357	CACCAGAGGGACGGAU
298	GGACAGCAGCAGCCUGCU	328	CACGGUGGAGCAGCAGCA	358	ACCAGAGGGACGGAU
299	GACAGCAGCAGCCUGCU	329	ACGGUGGAGCAGCAGCAG	359	CCAGAGGGACGGAU
300	ACAGCAGCAGCCUGCUA	330	CGGUGGAGCAGCAGCAGC	360	CAGAGGGACGGAU
301	CAGCAGCAGCCUGCUAC	331	GGUGGAGCAGCAGCAGCG	361	AGAGGGACGGAU
302	AGCAGCAGCCUGCUACU	332	GUGGAGCAGCAGCAGCGA	362	GAGGGACGGAU
303	GCAGCAGCCUGCUACUC	333	UGGCAGCAGCAGCAGCGA	363	AGGGACGGAU
304	CAGCAGCCUGCUACUCC	334	GGCAGCAGCAGCAGCGAG	364	GGGACGGAU
305	AGCAGCCCUGCUACUCC	335	GCAGCAGCAGCAGCGAGC	365	GGACGGAU
306	GCAGCCCUGCUACUCCAC	336	CAGCAGCAGCAGCAGCGC	366	GACGGAU
307	CAGCCCUGCUACUCCACG	337	AGCAGCAGCAGCAGCGCA	367	ACGGAUGCUAUCAGGAC
308	AGCCCUGCUACUCCACGA	338	GCAGCAGCAGCAGCGOCAC	368	CGGAUGCUAUCAGGAC
309	GCCCUGCUACUCCACGAG	339	CAGCAGCAGCAGCAGCGACC	369	GGAUGCUAUCAGGACAU
310	CCCUGCUACUCCACGAGC	340	AGCAGCAGCAGCAGCGCACCA	370	GAUGCUAUCAGGACAU

10

20

30

【表1-5】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
371	AUGCUAUUCAGGACAUCC	401	AGCAGAGGGCACUJUGGAGA	431	UUGGUUGUGGACUCCACCU
372	UGCUAUUCAGGACAUCCC	402	GCAGAGGGCACUJUGGAGAG	432	UGGUUGUGGACUCCACCUA
373	GCUCAUUCAGGACAUCCU	403	CAGAGGGCACUJUGGAGAGC	433	GGUUGUGGACUCCACCUAC
374	CUAUUCAGGACAUCCUU	404	AGAGGGCACUJUGGAGAGCA	434	GUUGUGGACUCCACCUACU
375	UCAUUCAGGACAUCCUUC	405	GAGGGCACUJUGGAGAGCAC	435	UUGUGGACUCCACCUACUA
376	CAUCAGGACAUCCUUCC	406	AGGGCACUJUGGAGAGCACG	436	UGUGGACUCCACCUACUAC
377	AUUCAGGACAUCCUUCCA	407	GGGCACUJUGGAGAGCACGU	437	GUGGACUCCACCUACUAC
378	UUCAGGACAUCCUUCCAU	408	GGCACUJUGGAGAGCACGUC	438	UGGACUCCACCUACUACAG
379	UCAGGACAUCCUUCCAU	409	GCACUJUGGAGAGCACGUCU	439	GGACUCCACCUACUACAGC
380	CAGGACAUCCUUCCAUCC	410	CACUJUGGAGAGCACGUCUG	440	GACUCCACCUACUACAGCA
381	AGGACAUCCUUCCAUCC	411	ACUJUGGAGAGCACGUCUGA	441	ACUCCACCUACUACAGCAG
382	GGACAUCCUUCCAUCCCC	412	CUJUGGAGAGCACGUCUGAU	442	CUCCACCUACUACAGCAGU
383	GACAUCCUUCCAUCCCCA	413	UUGGAGAGCACGUCUGAUU	443	UCCACCUACUACAGCAGUU
384	ACAUCCCUUCCAUCCCCAG	414	UGGAGAGCACGUCUGAUUU	444	CCACCUACUACAGCAGUUU
385	CAUCCCUUCCAUCCCCAGC	415	CGAGAGCACGUCUGAUUUG	445	CACCUACUACAGCAGUUUU
386	AUCCCUUCCAUCCCCAGCA	416	GAGAGCACGUCUGAUUUGG	446	ACCUACUACAGCAGUUUUU
387	UCCCUUCCAUCCCCAGCAG	417	AGAGCACGUCUGAUUUGGU	447	CCUACUACAGCAGUUUUUA
388	CCCUUCCAUCCCCAGCAGA	418	GAGCACGUCUGAUUJUGGU	448	CUACUACAGCAGUUUUUAC
389	CCLUCCAUCCCCAGCAGAG	419	ACACCGUCUGAUUUGGUUG	449	UACUACAGCAGUUUUUACC
390	CUUCCAUCCCCAGCAGAGG	420	GCACGUCUGAUUUGGUUGU	450	ACUACAGCAGUUUUUACCA
391	UUCCAUCCCCAGCAGAGGG	421	CACGUCUGAUUUGGUUGUG	451	CUACAGCAGUUUUUACCAAG
392	UCCAUCCCCAGCAGAGGGC	422	ACGUCUGAUUUGGUUGUGG	452	UACAGCAGUUUUUACCAAGC
393	CCAUCCCCAGCAGAGGGCA	423	CGUCUGAUUUGGUUGUGGA	453	ACAGCAGUUUUUACCAAGCC
394	CAUCCCCAGCAGAGGGCAC	424	GUCUGAUUUGGUUGUGGAC	454	CAGCAGUUUUUACCAAGCCA
395	AUCCCCAGCAGAGGGCACU	425	UCUGAUUUGGUUGUGGACU	455	AGCAGUUUUUACCAAGCCA
396	UCCCCAGCAGAGGGCACUU	426	CUGAUUUGGUUGUGGACUC	456	GCAGUUUUUACCAAGCCAUC
397	CCCCAGCAGAGGGCACUUG	427	UGAUUUGGUUGUGGACUCC	457	CAGUUUUUACCAAGCCAUC
398	CCCAGCAGAGGGCACUJUG	428	GAUUUUGGUUGUGGACUCC	458	AGUUUUUACCAAGCCAUC
399	CCAGCAGAGGGCACUJUGG	429	AUUUUGGUUGUGGACUCCAC	459	GUUUUUUACCAAGCCAUC
400	CAGCAGAGGGCACUJUGGAG	430	UUUGGUUGUGGACUCCACC	460	UUUUUACCAAGCCAUC

10

20

30

【表1-6】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
461	UUUACCAGCAUCCUGU	491	AACAACCUGUACAACUACU	521	AUGGCAGUGGCCACUGAGU
462	UUUACCAGCAUCCUGUA	492	ACAACCUGUACAACUACUC	522	UGGCAGUGGCCACUGAGUC
463	UUACCAOCCAUCCCUGUAU	493	CAACCUGUACAACUACUCC	523	GGCAGUGGCCACUGAGUCU
464	UACCAAGCAUCCUGUAUC	494	AACCUGUACAACUACUCC	524	GCAGUGGCCACUGAGUCUU
465	ACCAGCCAUCCCUGUAUCC	495	ACCUGUACAACUACUCCCA	525	CAGUGGCCACUGAGUCUUC
466	CCAGCCAUCCCUGUAUCCU	496	CCUGUACAACUACUCCAG	526	AGUGGCCACUGAGUCUCC
467	CAGCCAUCCCUGUAUCCUU	497	CUGUACAACUACUCCAGU	527	GUGGCCACUGAGUCUUCU
468	AGCCAUCCCUGUAUCCUUA	498	UGUACAACUACUCCAGUA	528	UGGCCACUGAGUCUUCUC
469	GCCAUCCCUGUAUCCUAC	499	GUACAACUACUCCAGUAC	529	GGCCACUGAGUCUUCUCA
470	CCAUCCCUGUAUCCUACU	500	UACAACUACUCCAGUACC	530	GCCACUGAGUCUUCUCA
471	CAUCCUGUAUCCUACUA	501	ACAACUACUCCAGUACCA	531	CCACUGAGUCUUCUCAAG
472	AUCCUGUAUCCUACUAU	502	CAACUACUCCAGUACCA	532	CACUGAGUCUUCUCAAGU
473	UCCUGUAUCCUACUAUA	503	AACUACUCCAGUACCAA	533	ACUGAGUCUUCUCAAGUG
474	CCCUGUAUCCUACUAUA	504	ACUACUCCAGUACCAA	534	CUGAGUCUUCUCAAGUGA
475	CCUGUAUCCUACUAUAAC	505	CUACUCCAGUACCAA	535	UGAGUCUUCUCAAGUGAG
476	CUGUAUCCUACUAUAACA	506	UACUCCAGUACCAA	536	GAGUCUUCUCAAGUGAGA
477	UGUAUCCUACUAUAACAA	507	ACUCCAGUACCAA	537	AGUCUUCUCAAGUGAGAC
478	GUAUCCUACUAUAACAA	508	CUCCAGUACCAA	538	GUCUUCUCAAGUGAGACA
479	UAUCCUACUAUAACAACC	509	UCCAGUACCAA	539	UCUUCUCAAGUGAGACAG
480	AUCCUACUAUAACAACCU	510	CCCAGUACCAA	540	CUUCCUCAAGUGAGACAGG
481	UCCUUACUAUAACAACCG	511	CCAGUACCAA	541	UUCUCAAGUGAGACAGGG
482	CCUUACUAUAACAACCUG	512	CAGUACCAA	542	UCCUCAAGUGAGACAGGGG
483	CUUACUAUAACAACCUGA	513	AGUACCAA	543	CCUCAAGUGAGACAGGGGG
484	UUACUAUAACAACCUGUAC	514	GUACCAA	544	CUCAAGUGAGACAGGGGGU
485	UACUAUAACAACCUGUACA	515	UACCAA	545	UCAAGUGAGACAGGGGUUA
486	ACUUAUAACAACCUGUACAA	516	ACCAA	546	CAAGUGAGACAGGGGUAC
487	CUUAACAACCUGUACAAAC	517	CCAAA	547	AAGUGAGACAGGGGUACG
488	UAUACAACCUGUACAAACU	518	AAA	548	AGUGAGACAGGGGUACGU
489	AUAACAACCUGUACAAACUA	519	UAGGCAGUGGCCACUGA	549	GUGAGACAGGGGUACGUU
490	UAACAACCUGUACAAACUAC	520	AAUGGCAGUGGCCACUGAG	550	UGAGACAGGGGUACGUU

10

20

30

【表1-7】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
551	GAGACAGGGGUACGUUUG	581	AUGAAAACAGCCUUCGAA	611	ACAUACAUGUCAAGCCAGU
552	AGACAGGGGUACGUUUGU	582	UGAAAAACAGCCUUCGAAAG	612	CAUACAUGUCAAGCCAGUC
553	GACAGGGGUACGUUUGUA	583	AAAAAACAGCCUUCGAAAGC	613	AUACAUGUCAAGCCAGUCA
554	ACAGGGGUACGUUUGUAG	584	AAAACAGCCUUCGAAAGCC	614	UACAUGUCAAGCCAGUCAG
555	CAGGGGUACGUUUGUAGG	585	AAAACAGCCUUCGAAAGCCU	615	ACAUGUCAAGCCAGUCAGG
556	AGGGGUACGUUUGUAGGG	586	AAACAGCCUUCGAAAGCCUC	616	CAUGUCAAGCCAGUCAGGA
557	GGGGGUACGUUUGUAGGGU	587	AACAGCCUUCGAAAGCCUCC	617	AUGUCAAGCCAGUCAGGAA
558	GGGUACGUUUGUAGGGUC	588	ACAGCCUUCGAAAGCCUCCC	618	UGUCAAGCCAGUCAGGAA
559	GGGUACGUUUGUAGGGUCA	589	CAGCCUUCGAAAGCCUCCCA	619	GUCAAGCCAGUCAGGAAA
560	GGUACGUUUGUAGGGUCAG	590	AGCCUUCGAAAGCCUCCCAG	620	UCAAGCCAGUCAGGAAAAC
561	GUACGUUUGUAGGGUCAGC	591	GCCUUCGAAAGCCUCCCAGC	621	CAAGCCAGUCAGGAAAACA
562	UACGUUUGUAGGGUCAGCC	592	CCUUCGAAAGCCUCCCAGCA	622	AAGCCAGUCAGGAAAACAG
563	ACGUUUGUAGGGUCAGCCA	593	CUUCGAAAGCCUCCCAGCAA	623	AGCCAGUCAGGAAAACAGU
564	CGUUUGUAGGGUCAGCCAU	594	UUCGAAGCCUCCCAGCAAC	624	GCCAGUCAGGAAAACAGUG
565	GUUUGUAGGGUCAGCCAUG	595	UCCGAAGCCUCCCAGCAACA	625	CCAGUCAGGAAAACAGUGG
566	UUUGUAGGGUCAGCCAUGA	596	CGAAGCCUCCCAGCAACAU	626	CAGUCAGGAAAACAGUGGC
567	UUGUAGGGUCAGCCAUGAA	597	GAAGCCUCCCAGCAACAU	627	AGUCAGGAAAACAGUGGC
568	UGUAGGGUCAGCCAUGAAA	598	AAGCCUCCCAGCAACAUAC	628	GUCAGGAAAACAGUGGCAG
569	GUAGGGUCAGCCAUGAAAA	599	AGCCUCCCAGCAACAUACA	629	UCAGCAAAACAGUGGCAGA
570	UAGGGUCAGCCAUGAAAAA	600	GCCUCCCAGCAACAUACAU	630	CAGGAAAACAGUGGCAGAU
571	AGGGUCAGCCAUGAAAAAC	601	CCUCCCAGCAACAUACAU	631	AGGAAAACAGUGGCAGAUG
572	GGGUACGCCAUGAAAAACA	602	CUCCCAGCAACAUACAU	632	GGAAAACAGUGGCAGAUGA
573	GGUCAGCCAUGAAAAACAG	603	UCCCAGCAACAUACAU	633	GAAAACAGUGGCAGAUGAA
574	GUCAGCCAUGAAAAACAGC	604	CCCAGCAACAUACAU	634	AAAACAGUGGCAGAUGAAG
575	UCAGCCAUGAAAAACAGCC	605	CCAGCAACAUACAU	635	AAACAGUGGCAGAUGAAGGG
576	CAGCCAUGAAAAACAGCCU	606	CAGCAACAUACAU	636	AACAGUGGCAGAUGAAGGG
577	AGCCAUGAAAAACAGCCUU	607	AGCAACAUACAU	637	ACAGUGGCAGAUGAAGGG
578	GCCAUGAAAAACAGCCUUC	608	GCAACAUACAU	638	CAGUGGCAGAUGAAGGGAA
579	CCAUGAAAAACAGCCUUCG	609	CAACAUACAU	639	AGUGGCAGAUGAAGGGAAU
580	CAUGAAAAACAGCCUUCGA	610	AAACAUACAU	640	GUGGCAGAUGAAGGGAAU

10

20

30

【表1-8】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
641	UGGCAGAUGAAGGGAAUGG	671	GCCAUGAGCUCCCAGUACC	701	UACUACCCGCCACCUAU
642	GGCAGAUGAAGGGAAUGGA	672	CCAUGAGCUCCCAGUACCG	702	ACUACCCGCCACCUAU
643	GCAGAUGAAGGGAAUGGA	673	CAUGAGCUCCCAGUACCGG	703	CUACCCGCCACCUAUAC
644	CAGAUGAAGGGAAUGGAGA	674	AUGAGCUCCCAGUACCGGA	704	UACCCGCCACCUAUACC
645	AGAUGAAGGGAAUGGAGAA	675	UGAGCUCCCAGUACCGGAU	705	ACCCGCCACCUAUACCU
646	GAUGAAGGGAAUGGAGAAC	676	GAGCUCCCAGUACCGGAUG	706	CCCGGCCACCUAUACCU
647	AUGAAGGGAAUGGAGAAC	677	AGCUCCCAGUACCGGAUGU	707	CCGCCACCUAUACCU
648	UGAAGGGAAUGGAGAACCG	678	GCUCCCAGUACCGGAUGUG	708	CGCCCACCUAUACCU
649	GAAGGGAAUGGAGAACCGC	679	CUCCCAGUACCGGAUGUG	709	GCCCACCUAUACCU
650	AAGGAAUGGAGAACCGCC	680	UCCCAGUACCGGAUGUGCU	710	CCCACCUAUACCU
651	AGGAAUGGAGAACCGCCA	681	CCCAGUACCGGAUGUGCUC	711	CCACCUAUACCU
652	GGGAAUGGAGAACGCCAU	682	CCAGUACCGGAUGUGCUCC	712	ACCCAUACCU
653	GGAAUGGAGAACGCCAUG	683	CAGUACCGGAUGUGCUCCU	713	ACCUAUACCU
654	GAAUGGAGAACGCCAUGC	684	AGUACCGGAUGUGCUCCUA	714	CCUCAUACCU
655	AAUGGAGAACGCCAUGCC	685	GUACCGGAUGUGCUCCUAC	715	CUCAUACCU
656	AUGGAGAACGCCAUGCCA	686	UACCGGAUGUGCUCCUACU	716	UCAUACCU
657	UGGAGAACGCCAUGCCA	687	ACCGGAUGUGCUCCUACUA	717	CAUACCU
658	GGAGAACGCCAUGCCAUG	688	CCCGGAUGUGCUCCUACUAC	718	AUACCU
659	GAGAACGCCAUGCCAUGA	689	CGGAUGUGCUCCUACUACC	719	UACCU
660	AGAACCGCCAUGCCAUGAG	690	GGAUGUGCUCCUACUACCC	720	ACCU
661	GAACCGCCAUGCCAUGAGC	691	GAUGUGCUCCUACUACCCG	721	CCUGGGCC
662	AACCGCCAUGCCAUGAGCU	692	AUGUGCUCCUACUACCCG	722	CUGGGCC
663	ACCGCCAUGCCAUGAGCUC	693	UGUGCUCCUACUACCCG	723	UGGGCC
664	CCGCCAUGCCAUGAGCUCC	694	GUGCUCCUACUACCCGCC	724	GGGC
665	CGCCAUGCCAUGAGCUCCC	695	UGCUCCUACUACCCGCCA	725	GGCC
666	GCCAUUGCCAUGAGCUCCC	696	GCUCCUACUACCCGCCAC	726	GCC
667	CCAUGCCAUGAGCUCCCAG	697	CUCCUACUACCCGCCACC	727	CA
668	CAUGCCAUGAGCUCCCAGU	698	UCCUACUACCCGCCACCU	728	AGGGGGU
669	AUGCCAUGAGCUCCCAGUA	699	CCUACUACCCGCCACCU	729	AGGGGGU
670	UGCCAUGAGCUCCCAGUAC	700	CUACUACCCGCCACCUA	730	GGGGGU

10

20

30

【表1-9】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
731	GGGUUGGCAGUCCCACCU	761	AUACUGGCCUCGGAGGA	791	UCAGAGUCGAAAGCGAGAG
732	GGUUGGCAGUCCCACCU	762	UACUGGCCUCGGAGGA	792	CAGAGUCGAAAGCGAGAG
733	GUUGGCAGUCCCACCU	763	ACUGGCCUCGGAGGA	793	AGAGUCGAAAGCGAGAG
734	GUUGGCAGUCCCACCU	764	CUGGCCUCGGAGGA	794	GAGUCGAAAGCGAGAG
735	UUGGCAGUCCCACCU	765	UGGCCUCGGAGGA	795	AGUCGAAAGCGAGAG
736	UGGCAGUCCCACCU	766	GGCCUCGGAGGA	796	GUCAAAGCGAGAG
737	GGCAGUCCCACCU	767	GCCUCGGAGGA	797	UCGAAAGCGAGAG
738	GCAGUCCCACCU	768	CCUCGGAGGA	798	CGAAAGCGAGAG
739	CAGUCCCACCU	769	CUCGGAGGA	799	GAAAGCGAGAG
740	AGUCCCACCU	770	UCGGAGGA	800	AAAGCGAGAG
741	GUCCCACCU	771	CGAGGA	801	AAGCGAGAG
742	UCCCACCU	772	GGAGGA	802	AGCGAGAG
743	CCCACCU	773	GAGGA	803	GCGAGAG
744	CCACCU	774	AGGA	804	CGAGAG
745	CACCU	775	GGAC	805	GAGAG
746	ACCUG	776	GACAC	806	AGAGU
747	CCUG	777	ACAC	807	GAGU
748	CUGG	778	ACAC	808	AGU
749	UGCC	779	ACAC	809	GU
750	GCG	780	CCCC	810	UUU
751	CGU	781	CCCC	811	UUU
752	GUC	782	CCCC	812	UUU
753	UCAC	783	CCCC	813	UUU
754	ACAC	784	CCCC	814	UUU
755	ACAC	785	CCCC	815	UCC
756	ACAG	786	CCCC	816	CGC
757	ACAG	787	CCCC	817	CGC
758	ACAG	788	CCCC	818	CGC
759	ACAG	789	CCCC	819	CGC
760	GAU	790	CCCC	820	CGC

10

20

30

【表1-10】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
821	CCCAGCAGCCAGGACUCGG	851	CUGUCGAGCAGCGAGAGCA	881	CUGGAGUGCGAGCCCCACC
822	CCAGCAGCCAGGACUCGGG	852	UGUCGAGCAGCGAGAGCAC	882	UGGAGUGCGAGCCCCACCA
823	CAGCAGCCAGGACUCGGGC	853	GUCGAGCAGCGAGAGCAC	883	GGAGUGCGAGCCCCACCAA
824	AGCAGCCAGGACUCGGGCC	854	UCGAGCAGCGAGAGCACCA	884	GAGUGCGAGCCCCACCAAG
825	GCAGCCAGGACUCGGGCCU	855	CGAGCAGCGAGAGCACCA	885	AGUGCGAGCCCCACCAAGA
826	CAGCCAGGACUCGGGCCUG	856	GAGCAGCGAGAGCACCAAG	886	GUGCGAGCCCCACCAAGAG
827	AGCAGGACUCGGGCCUGG	857	AGCAGCGAGAGCACCAAGG	887	UGCGAGCCCCACCAAGAGC
828	GCCAGGACUCGGGCCUGGG	858	GCAGCGAGAGCACCAAGGG	888	GCGAGCCCCACCAAGAGGCC
829	CCAGGACUCGGGCCUGGGG	859	CAAGCAGAGCACCAAGGG	889	CGAGCCCCACCAAGAGGCC
830	CAGGACUCGGGCCUGGGGU	860	AGCGAGAGCACCAAGGGAG	890	GAGCCCCACCAAGAGGCCG
831	AGGACUCGGGCCUGGGGUG	861	GCGAGAGCACCAAGGGAGA	891	AGCCCCACCAAGAGGCCGG
832	GGACUCGGGCCUUGGGGUGC	862	CGAGAGCACCAAGGGAGAC	892	GCCCCACCAAGAGGCCGGC
833	GACUCGGGCCUUGGGGUGCC	863	GAGAGCACCAAGGGAGACC	893	CCCCACCAAGAGGCCGGCG
834	ACUCGGGCCUUGGGGUGCCU	864	AGAGCACCAAGGGAGACCU	894	CCACCAAGAGGCCGGCGC
835	CUCGGGCCUUGGGGUGCCUG	865	GAGCACCAAOGGAGACCU	895	CCACCAAGAGGCCGGCGC
836	UCGGGCCUUGGGGUGCCUGU	866	AGCACCAAGGGAGACCU	896	CACCAAGAGGCCGGCGCCU
837	CGGGCCUUGGGGUGCCUGUC	867	GCACCAAGGGAGACCU	897	ACCAAGAGGCCGGCGCCUU
838	GGGCCUUGGGGUJGCGUGCG	868	CACCAAGGGAGACCU	898	CCAAGAGGCCGGCGCCUU
839	GGCCUUGGGGUJGCGUGCGA	869	ACCAAGGGAGACCU	899	CAAGAGGCCGGCGCCUU
840	GCCUGGGGUJGCGUGCGAG	870	CCAAGGGAGACCU	900	AAGAGGCCGGCGCCUU
841	CCUGGGGUJGCGUGCGAGC	871	CAAGGGAGACCU	901	AGAGGCCGGCGCCUU
842	CUGGGGUJGCGUGCGAGCA	872	AAGGGAGACCU	902	GAGCCGGCGCCUU
843	UGGGGUJGCGUGCGAGCAG	873	AGGGAGACCU	903	AGCCGGCGCCUU
844	GGGGGUJGCGUGCGAGCAGC	874	GGGAGACCU	904	GCCCCGGCGCCUU
845	GGGUJGCGUGCGAGCAGCG	875	GGAGACCU	905	CCCGGCGCCUU
846	GGUGGUJGCGAGCAGCGA	876	GAGACCU	906	CGGGCGCCUU
847	GUGCCUGUCGAGCAGCGAG	877	AGACCUGGAGUGCGAGCC	907	CGGGCGCCUU
848	UGCCUGUCGAGCAGCGAGA	878	GACCUGGAGUGCGAGCCC	908	GGCGCCUU
849	GCCUGUCGAGCAGCGAGAG	879	ACCUGGAGUGCGAGCCCC	909	GCGCCUU
850	CCUGUCGAGCAGCGAGAGC	880	CCUGGAGUGCGAGCCCCAC	910	CGCCUU

10

20

30

【表1-11】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
911	GCCUUCGCGGUGAGCCCGG	941	GAGUAGGCAGGGCGUCGGG	971	CGGCGUUCACUGUUGCCUU
912	CCUUCGCGGUGAGCCCGGU	942	AGUAGGCAGGGCGUCGGG	972	GGCGUUCACUGUUGCCUU
913	CUUCGCGGUGAGCCCGGU	943	GUAGGCAGGGCGUCGGGCG	973	GCGUUCACUGUUGCCUU
914	UUCCGCGGUGAGCCCGGUUC	944	UAGGCGGGCGUCGGGCGG	974	CGUUCACUGUUGCCUU
915	UCGGGGUGAGCCCGGUUCU	945	AGGGCGGGCGUCGGGCGG	975	GUUCACUGUUGCCUU
916	CGCGGUGAGCCCGGUUCU	946	GGCGCGGGCGUCGGGCGG	976	UUCACUGUUGCCUU
917	GCGGUGAGCCCGGUUCUUG	947	GCGCGGGCGUCGGGCGG	977	UCACUGUUGCCUU
918	CGGUGAGCCCGGUUCUUGA	948	CGCGCGGUUCGGGCGG	978	CACUGUUGCCUU
919	GGUGAGCCCGGUUCUUGAG	949	GCGGCGUCGGGCGG	979	ACUGUUGCCUU
920	GUGAGCCCGGUUCUUGAGG	950	CGGCGUUCGGGCGG	980	CUGUUGCCUU
921	UGAGCCCGGUUCUUGAGGG	951	GGCGUCGGGCGG	981	UGUUGCCUU
922	GAGCCCGGUUCUUGAGGGC	952	GCUCGGGCGG	982	GUUGCCUU
923	AGCCCGGUUCUUGAGGGCG	953	CGUCGGGCGG	983	UUGCCUU
924	GCCCGGUUCUUGAGGGCGA	954	GUCGGGCGG	984	UGCCUU
925	CCCGGUUCUUGAGGGCGAG	955	UCGGGCGG	985	CCUUCU
926	CCGGUUCUUGAGGGCGAGU	956	CGGGCGG	986	CCUUCU
927	CGGUUCUUGAGGGCGAGUA	957	GGGCGG	987	CUUGUUCU
928	GGUUCUUGAGGGCGAGUAG	958	GGCGGG	988	UUGUUCU
929	GUUCUUGAGGGCGAGUAGG	959	CGGGCUGG	989	UGUUCU
930	UUCLUGAGGGCGAGUAGG	960	CGGCUGCG	990	GUUCU
931	UCUUGAGGGCGAGUAGGCG	961	GGCUGCG	991	UUCU
932	CUUGAGGGCGAGUAGGCG	962	GCUGCGCG	992	UCUGU
933	UUGAGGGCGAGUAGGCG	963	CUGCUGCG	993	CUGU
934	UGAGGGCGAGUAGGCG	964	UGCUGCG	994	UGUUGGGGU
935	GAGGGCGAGUAGGCG	965	GCUGCGCG	995	GUUGGGGU
936	AGGGCGAGUAGGCG	966	CUGCGCGG	996	UUGGGGU
937	GGGCGAGUAGGCG	967	UGCGCGG	997	UGGGGU
938	GGCGAGUAGGCG	968	CGCGCG	998	GGGGU
939	GCGAGUAGGCG	969	CGCGCG	999	GGGU
940	CGAGUAGGCG	970	CGCGCG	1000	GGUUGCG

10

20

30

【表1-12】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1001	GUUGCGGGGGGGCGUUGGG	1031	CGGGGCGGGGGGGCACGG	1061	CCGGGCCGGCGGGCGGG
1002	UUGCAGGGGGGGCGUUGGGU	1032	GGGGCGGGGGGGCACGGC	1062	CGGGCCGGCGGGCGGGG
1003	UGCGGGGGGGCGUUGGGUU	1033	GGCGGGGGGGCACGGCG	1063	GGGCGGGCGGGGGCGGG
1004	GCGGGGGGGCGUUGGGUUU	1034	GGCGGGGGGGCACGGCG	1064	GGCCGGCGGGGGCGGGCG
1005	CGGGGGGGCGUUGGGUUUC	1035	GGCGGGGGGGCACGGCGG	1065	GCCGGCGGGGGCGGGCGG
1006	GGGGGGGGCGUUGGGUUUCU	1036	GGGGGGGGCACGGCGGG	1066	CCGCGGGGGCGGGCGGG
1007	GGGGGGCGUUGGGUUUCUU	1037	GGGGGGGGCACGGCGGGC	1067	CGGCGGGCGGGGGCGGGG
1008	GGGGCGUUGGGUUUCUUUC	1038	GGGGGGGCACGGCGGGGCC	1068	GGCGGGGGCGGGGGCGGG
1009	GGGGCGUUGGGUUUCUUUC	1039	GGGGGGCACGGCGGGGCC	1069	GGGGGGCGGGGGCGGGCGG
1010	GGGCGUUGGGUUUCUUUCUU	1040	GGGGGCACGGCGGGGCCG	1070	GGGGCGGGGGCGGGGGCGG
1011	GGCGUUGGGUUUCUUUCUU	1041	GGGGCACGGCGGGGCCG	1071	GGGGCGGGGGCGGGGCGGA
1012	GCGUUGGGUUUCUUUCUUUC	1042	GGGCACGGCGGGGCCGCG	1072	GGGCGGGGGCGGGGCGGGAC
1013	CGUUGGGUUUCUUUCUUUCC	1043	GGCACGGCGGGGCCGCGC	1073	GGCGGGGGCGGGGCCGGACG
1014	GUUGGGUUUCUUUCUUUCCG	1044	GCACGGCGGGGCCGCGGCC	1074	GGGGGGCGGGGGCGGGACGG
1015	UUGGGUUUCUUUCUUUCCGG	1045	CACGGCGGGGCCGCGGCC	1075	GGGGCGGGGGCGGGACGGG
1016	UGGGUUUCUUUCUUUCCGGG	1046	ACGGCGGGGCCGCGGCC	1076	GGGGCGGGGGCGGGACGGGG
1017	GGGUUUUCUUUCUUUCCGGG	1047	CGGGCGGGGCCGCGGCC	1077	GGGCGGGGGCGGGACGGGGC
1018	GGUUUCUUUCUUUCCGGGG	1048	GGCGGGGGGCCGCGGCC	1078	GGGGGGGGCGGGACGGGGCG
1019	GUUUCUUUCUUUCCGGGG	1049	GGGGGGGCCCGGCCGGCC	1079	GGGGGGCGGGACGGGGCGG
1020	UUUCUUUCUUUCCGGGGCG	1050	GGGGGGCCC CGGCCGGGCC	1080	GGGGGGGGCGGGACGGGGCGG
1021	UUCUUUCUUUCCGGGGCGGG	1051	GGGGGGCGGGGCCGGGCC	1081	GGGGCGGGACGGGGCGGGG
1022	UCUUUCUUUCCGGGGCGGGG	1052	GGGCCGCGGGCGGGCGGC	1082	GGGCGGGACGGGGCGGGGCG
1023	CUUUCUUUCCGGGGCGGGG	1053	GGCCGCGGGCGGGGCCG	1083	GGGGGGACGGGGCGGGGCG
1024	UUCLUUCCGGGGCGGGGGG	1054	GCCCGCGGCCGGGCCGCG	1084	GGGGGACGGGGCGGGGCGG
1025	UCUUUCUUCCGGGGCGGGGGG	1055	CCCGCGGCCGGGCCGCG	1085	GGGACGGGGCGGGGCGGA
1026	CUUUCUUCCGGGGCGGGGGG	1056	CGCGGCCGGGCCGCGCG	1086	GGGACGGGGCGGGGCGGAG
1027	UUUCCGGGGCGGGGGGGG	1057	GGGGCGCGGGGCCGCGCG	1087	GGACGGGGCGGGGCGGAGC
1028	UUCCGGGGCGGGGGGGGCA	1058	GGGGCGGGGCCGGCGGGCG	1088	GACGGGGCGGGGCGGAGCC
1029	UCCGGGGCGGGGGGGGAC	1059	GGCGGGGCCGGCGGGCGG	1089	ACGGGGCGGGGGCGGAGCCG
1030	CCGGGGCGGGGGGGGACG	1060	GCCGGGGGCCGGCGGGCGG	1090	GGGGGGGGGGCGGAGCCG

10

20

30

【表1-13】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1091	GGGGCGGGGGCGGAGCCGCG	1121	GUCCGGGCCGGGGCCGCCG	1151	CCCGCUCCCGUCGGGGCGG
1092	GGGGGGGGCGGAGCCGCGC	1122	UCCGGGCCGGGGCCGCCGU	1152	CCGCUCCCGUCGGGGCGGA
1093	GGCGGGGGCGGAGCCGCGC	1123	CCGGGCGGGGGCCGCCGUC	1153	CGCUCCCGUCGGGGCGGAG
1094	GGGGGGCGGAGCCGCGCGG	1124	CGGGGCCGGGGCCGCCGUCG	1154	GCUCCCGUCGGGGCGGAGC
1095	GGGGCGGAGCCGCCGCCGGG	1125	GGGGCGGGGGCCGCCGUCGG	1155	CUCCCGUCGGGGCGGAGCG
1096	GGGGCGGAGCCGCCGCCGGG	1126	GGCGGGGGCCGCCGUCGGG	1156	UCCCGUCGGGGCGGAGCGU
1097	GGGGCGGAGCCGCCGCCGGG	1127	GCCCGGGGCCGCCGUCGGGU	1157	CCCGUCGGGGCGGAGCGUC
1098	GGGGAGCCGCCGCCGGGGC	1128	CGGGGGCCGCCGUCGGGUC	1158	CGGUUCGGGGCGGAGCGUCC
1099	GCGGAGCCGCCGCCGGGGC	1129	CGGGGGCCGCCGUCGGGUCU	1159	CGUCGGGGCGGAGCGUCCG
1100	CGGAGCCGCCGCCGGGGCG	1130	GGGGCGGCCGUCGGGUCUC	1160	GUCCCCGCGGAGCGUCCGA
1101	GGAGCCGCCGCCGGGGCGC	1131	GGGGCGGCCGUCGGGUCUCG	1161	UCGGGGCGGAGCGUCCGAC
1102	GAGCCGCCGCCGGGCCGCA	1132	GGCGCGCCGUCGGGUCUCGG	1162	CGGGGCGGAGCGUCCGACG
1103	AGCCCGCCGCCGCCGCCAG	1133	GCCGCCGUCGGGUCUCGGC	1163	GGGCGGGAGCGUCCGACGA
1104	GCCCGCGGGGGGCCGAGU	1134	CCGCGGUCGGGUCUCGGCC	1164	GGGGGGAGCGUCCGACGAU
1105	CCGCGCGGGGGGCCGAGUC	1135	CGGGCGUCGGGUCUCGGCC	1165	GGGGAGCGUCCGACGAU
1106	CGCGCGGGGGGCCGAGUCC	1136	GCCGUCGGGUCUCGGCCCG	1166	GGGGAGCGUCCGACGAU
1107	GCGCGGGGGGCCGAGUCCG	1137	CCGUCGGGUCUCGGCCGC	1167	CGGAGCGUCCGACGAU
1108	CGCGGGGGGCCGAGUCCGG	1138	CGUCGGGUCUCGGCCCGU	1168	GGAGCGUCCGACGAU
1109	CGGGGGGCCGAGUCCGGG	1139	GUCGGGUCUCGGCCCGUC	1169	GAGCGUCCGACGAU
1110	CGGGGGGCCGAGUCCGGG	1140	UCGGGUCUCGGCCCGUC	1170	AGCGUCCGACGAU
1111	GGGGGCCGAGUCCGGGCC	1141	CGGGUCUCGGCCCGUC	1171	GCGUCCGACGAU
1112	GGGGCGCGAGUCCGGGCC	1142	GGGUCUCGGCCCGUC	1172	CGUCCGACGAU
1113	GGGCGCGAGUCCGGGCC	1143	GGUCUCGGCCCGUC	1173	GUCCGACGAU
1114	GGCCGCAGUCCGGGCCGG	1144	GUCUCGGCCCGUC	1174	UCCGACGAU
1115	GCCGCAGUCCGGGCCGGG	1145	UCUCGGCCCGUC	1175	CCGACGAU
1116	CCGCAGUCCGGGCCGGGC	1146	CGUCGGCCCGUC	1176	CGACGAU
1117	CGCAGUCCGGGCCGGGC	1147	CGUCGGCCCGUC	1177	GACGAU
1118	CGAGUCCGGGCCGGGCCG	1148	CGUCGGCCCGUC	1178	ACGAU
1119	CGAGUCCGGGCCGGGCCG	1149	GGCCCCGCUCCGUC	1179	CGAUCGGCCUCCACGAA
1120	AGUCCGGGCCGGGCCGCC	1150	GGCCCCGCUCCGUC	1180	GAUCGGCCUCCACGAAACG

10

20

30

【表1-14】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1181	AUCGGCCUCCACGAAACGC	1211	GUGUUUGUAGUGGUUCCUC	1241	ACGUUUUCUCCUCGUUAUCG
1182	UCGGCCUCCACGAAACGCG	1212	UGUUUGUAGUGGUUCCUCG	1242	CGUUUUUCUCCUCGUUAUCGC
1183	CGGGCUCCACGAAACGCCG	1213	GUUUGUAGUGGUUCCUCGU	1243	GUUUUCUCCUCGUUAUCGCC
1184	GGCCUCCACGAAACGCCGU	1214	UUUGUAGUGGUUCCUCGU	1244	UUUUCUCCUCGUUAUCGCCA
1185	GCCUCCACGAAACGCCGU	1215	UUGUAGUGGUUCCUCGUAG	1245	UUUCUCCUCGUUAUCGCCAA
1186	CCUCCACGAAACGCCGGUG	1216	UGUAGUGGUUCCUCGUAGG	1246	UUCUCCUCGUUAUCGCCAAA
1187	CUCCACGAAACGCCGGUGCC	1217	GUAGUGGUUCCUCGUAGGC	1247	UCUCCUCGUUAUCGCCAAAU
1188	UCCACGAAACGCCGGUGCCG	1218	UAGUGGUUCCUCGUAGGC	1248	CUCCUCGUUAUCGCCAAAUU
1189	CCACGAAACGCCGGUGCCGU	1219	AGUGGUUCCUCGUAGGC	1249	UCCUCGUUAUCGCCAAAUUA
1190	CACGAAACGCCGGUGCCGUG	1220	GUGGUUCCUCGUAGGC	1250	CCUCGUUAUCGCCAAAUUA
1191	ACGAAACGCCGGUGCCGUGA	1221	UGGUUCCUCGUAGGC	1251	UCGUUAUCGCCAAAUUAAC
1192	CGAAACGCCGGUGCCGUGAU	1222	GGUUCCUCGUAGGC	1252	UCGUUAUCGCCAAAUUAACG
1193	GAAACGCCGGUGCCGUGAUG	1223	GUUCCUCGUAGGC	1253	CGUUAUCGCCAAAUUAACCC
1194	AAACGCCGGUGCCGUGAUGU	1224	UUCUCGUAGGC	1254	GUAUCCGCCAAAUUAACGCC
1195	AACGCCGUCCGUGAUGUG	1225	UCCUCGUAGGC	1255	UAUCGCCAAAUUAACGCCGU
1196	ACGCCGGUGCCGUGAUGUGU	1226	CCUCGUAGGC	1256	AUCGCCAAAUUAACGCCGU
1197	CGCGGUGCCGUGAUGUGUU	1227	CUCGUAGGC	1257	UCGCCAAAUUAACGCCGUU
1198	CGGGUGCCGUGAUGUGUUU	1228	UCGUAGGC	1258	CGCCAAAUUAACGCCGUUUU
1199	CGGUGCCGUGAUGUGUUUG	1229	CGUAGGC	1259	GCCAAAUUAACGCCGUUUUG
1200	GGUGCCGUGAUGUGUUUGU	1230	GUAGGC	1260	CCAAAUUAACGCCGUUUUGC
1201	GUGCCGUGAUGUGUUUGUA	1231	UAGGC	1261	CAAUUAACGCCGUUUUGCA
1202	UGCCGUGAUGUGUUUGUAG	1232	AGGC	1262	AAAUUAACGCCGUUUUGCAU
1203	GCCGUGAUGUGUUUGUAGU	1233	GGCUCCAGACGU	1263	AAUUAACGCCGUUUUGCAU
1204	CCGUGAUGUGUUUGUAGUG	1234	GUCCAGACGU	1264	AUUAACGCCGUUUUGCAU
1205	CGUGAUGUGUUUGUAGUGG	1235	CUCCAGACGU	1265	UUAACGCCGUUUUGCAU
1206	GUGAUGUGUUUGUAGUGGU	1236	UCCAGACGU	1266	UAACGCCGUUUUGCAU
1207	UGAUGUGUUUGUAGUGGU	1237	CCAGACGU	1267	AACGCCGUUUUGCAU
1208	GAUGUGUUUGUAGUGGUUC	1238	CAGACGU	1268	ACGCCGUUUUGCAU
1209	AUGUGUUUGUAGUGGUUCC	1239	AGACGU	1269	CGCGUUUUUGCAU
1210	UGUGUUUGUAGUGGUUCCU	1240	GACGU	1270	GCGUUUUUGCAU

10

20

30

【表1-15】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1271	CGUUUUGCAUAUACAGUU	1301	CUUAGAUUGCAAAUAAGC	1331	AAGUCUAAAAAAAGUUA
1272	GUUUUGCAUAUACAGUUG	1302	UUAGAUUGCAAAUAAGCG	1332	AGUCUAAAAAAAGUUAAC
1273	UUUUGCAUAUACAGUUGA	1303	UAGAUUGCAAAUAAGCGG	1333	GUCUAAAAAAAGUUAACG
1274	UUUUGCAUAUACAGUUGAG	1304	AGAUUGCAAAUAAGCGGC	1334	UCUCAAAAAAAAGUUAACGU
1275	UUGCAGAUACAGUUGAGU	1305	GAUUGCAAAUAAGCGGCC	1335	CUCAAAAAAAAGUUAACGUG
1276	UGCAUAUACAGUUGAGUG	1306	AUUGCAAAUAAGCGGCCA	1336	UCAAAAAAAAGUUAACGUGC
1277	GCAUAAUACAGUUGAGUGC	1307	UUGCAAAUAAGCGGCCAG	1337	CAAAAAAAAGUUAACGUGC
1278	CAUAAUACAGUUGAGUGCC	1308	UGCAAAUAAGCGGCCAGC	1338	AAAAAAAAGUUAACGUGC
1279	AUAUUACAGUUGAGUGCCU	1309	GCAAAUAAGCGGCCAGCA	1339	AAAAAAAAGUUAACGUGC
1280	UAUUACAGUUGAGUGCCUC	1310	CAAUAUAAGCGGCCAGCAA	1340	AAAAAAAGUUAACGUGC
1281	AUUACAGUUGAGUGCCUCG	1311	AAUAUAAGCGGCCAGCAA	1341	AAAAAGUUAACGUGC
1282	UUACAGUUGAGUGCCUCGA	1312	AAUAUAAGCGGCCAGCAAAC	1342	AAAAGUUAACGUGC
1283	UACAGUUGAGUGCCUCGAC	1313	UAUAAGCGGCCAGCAAACA	1343	AAAGUUACGUGC
1284	ACAGUUGAGUGCCUCGACU	1314	AUAAGCGGCCAGCAAACAA	1344	AAGUUACGUGC
1285	CAGUUGAGUGCCUCGACUU	1315	UAAGCGGCCAGCAAACAGU	1345	AGUUACGUGC
1286	AGUUGAGUGCCUCGACUUA	1316	AAGCGGCCAGCAAACAAGU	1346	GUUACGUGC
1287	GUUGAGUGCCUCGACUUAG	1317	AGCGGCCAGCAAACAAGUC	1347	UUACGUGC
1288	UUGAGUGCCUCGACUUAGA	1318	GGGGCCAGCAAACAAGUCU	1348	UACGUGC
1289	UGAGUGCCUCGACUUAGAU	1319	CGGCCAGCAAACAAGUCUC	1349	ACGUGC
1290	GAGUGCCUCGACUUAGAUU	1320	GGCCAGCAAACAAGUCUCA	1350	CGUGCG
1291	AGUGCCUCGACUUAGAUUG	1321	GCCAGCAAACAAGUCUCAA	1351	GUGCGUUC
1292	GUGCCUCGACUUAGAUUGC	1322	CCAGCAAACAAGUCUAAA	1352	UGCGUUUC
1293	UGCCUCGACUUAGAUUGCA	1323	CAGCAAACAAGUCUAAAA	1353	CGGUUC
1294	GCCUCGACUUAGAUUGCAA	1324	AGCAAACAAGUCUAAAAA	1354	UGUUC
1295	CCUCGACUUAGAUUGCAAU	1325	GCAAACAAGUCUAAAAAA	1355	GUUUC
1296	CUCGACUUAGAUUGCAAUA	1326	CAAACAAGUCUAAAAAAA	1356	UUC
1297	UCGACUUAGAUUGCAAUAU	1327	AAACAAGUCUAAAAAAA	1357	UUC
1298	CGACUUAGAUUGCAAUAU	1328	AAACAAGUCUAAAAAAAG	1358	UCUGCG
1299	GACUUAGAUUGCAAUAUA	1329	ACAAGUCUAAAAAAAGU	1359	UGCGAG
1300	ACUUAGAUUGCAAUAUAAG	1330	CAAGUCUAAAAAAAGUU	1360	AGUGUUAUUUUGUU

10

20

30

【表1-16】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1361	GCGAGUGUUAUUUUGUUAA	1391	AGUGUCCUCUUCCUGUGUU	1421	CCUGAAAUGAAACUAGUCU
1362	CGAGUGUUAUUUUGUUAAAG	1392	GUGUCCUCUUCCUGUGUUAA	1422	CUGAAAUGAAACUAGUCUG
1363	GAGUGUUAUUUUGUUAAAGA	1393	UGUCCUCUUCCUGUGUUAC	1423	UGAAAUGAAACUAGUCUGG
1364	AGUGUUAUUUUGUUAAAGAA	1394	GUCCUCUUCCUGUGUUACA	1424	GAAAUGAAACUAGUCUGGA
1365	GUGUUAUUUUGUUAAAGAAC	1395	UCCUCUUCCUGUGUUACAG	1425	AAAUGAAACUAGUCUGGAA
1366	UGUUUAUUUUGUUAAAGAACG	1396	CCUCUUCCUGUGUUACAGA	1426	AAUGAAACUAGUCUGGAAA
1367	GUUUUUUGUUAAAGAACCG	1397	CUCUUCCUGUGUUACAGAA	1427	AUGAAACUAGUCUGGAAAA
1368	UUUUUUUGUUAAAGAACGGC	1398	UCUUCUGUGUUACAGAAG	1428	UGAAACUAGUCUGGAAAAAU
1369	UAUUUUGUUAAAGAACGGCU	1399	CUUCCUGUGUUACAGAAGC	1429	GAAACUAGUCUGGAAAAAU
1370	AUUUUGUUAAAGAACGGCUC	1400	UUCUGUGUUACAGAAGCC	1430	AAACUAGUCUGGAAAAAUU
1371	UUUUGUUAAAGAACGGCUCA	1401	UCCUGUGUUACAGAAGCCA	1431	AACUAGUCUGGAAAAAUUC
1372	UUUUGUUAAAGAACGGCUCAC	1402	CCUGUGUUACAGAAGCCA	1432	ACUAGUCUGGAAAAAUUCA
1373	UUGUUAAAGAACGGCUCACA	1403	CUGUGUUACAGAAGCCAAC	1433	CUAGUCUGGAAAAAUUCAU
1374	UGUUAAAGAACGGCUCACAG	1404	UGUGUUACAGAAGCCAACC	1434	UAGUCUGGAAAAAUUCAUU
1375	GUUAAGAACGGCUCACAGU	1405	GUGUUACAGAAGCCAACC	1435	AGUCUGGAAAAAUUCAUUG
1376	UUAAGAACGGCUCACAGUG	1406	UGUUACAGAAGCCAACCUG	1436	GUCUGGAAAAAUUCAUUGU
1377	UAAGAACGGCUCACAGUGU	1407	GUACAGAAGCCAACCUGA	1437	UCUGGAAAAAUUCAUUGUU
1378	AAGAACGGCUCACAGUGUC	1408	UUACAGAAGCCAACCUGA	1438	CUGGAAAAAUUCAUUGUUC
1379	AGAACGGCUCACAGUGUCC	1409	UACAGAAGCCAACCUGAA	1439	UGGAAAAAUUCAUUGUUCU
1380	GAACGGCUCACAGUGUCCU	1410	ACAGAAGCCAACCUGAAAU	1440	GGAAAAAUUCAUUGUUCUC
1381	AACGGCUCACAGUGUCCUC	1411	CAGAAGCCAACCUGAAUAG	1441	GAAAAAUUCAUUGUUCUCU
1382	ACGGCUCACAGUGUCCUCU	1412	AGAAGCCAACCUGAAAUGA	1442	AAAAAUUCAUUGUUCUCUG
1383	CGGCUCACAGUGUCCUCUU	1413	GAAGCCAACCUGAAAUGAA	1443	AAAAAUUCAUUGUUCUCUGU
1384	GGCUCACAGUGUCCUCUUC	1414	AAGCCAACCUGAAAUGAAA	1444	AAAUCAUUGUUCUCUGU
1385	GCUCACAGUGUCCUCUUC	1415	AGCCAACCUGAAAUGAAC	1445	AAUUCAUUGUUCUCUGUAG
1386	CUCACAGUGUCCUCUUCU	1416	GCCAACCUGAAAUGAACU	1446	AUUCAUUGUUCUCUGUAGU
1387	UCACAGUGUCCUCUUCUG	1417	CCAACCUGAAAUGAACUA	1447	UUCAUUGUUCUCUGUAGU
1388	CACAGUGUCCUCUUCUGU	1418	CAACCUGAAAUGAACUAG	1448	UCAUUGUUCUCUGUAGUUG
1389	ACAGUGUCCUCUUCUGUG	1419	AACCUGAAAUGAACUAGU	1449	CAUUGUUCUCUGUAGUUGC
1390	CAGUGUCCUCUUCUGUGU	1420	ACCUGAAAUGAACUAGUC	1450	AUUGUUCUCUGUAGUUGCA

10

20

30

【表1-17】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1451	UUGUUCUCUGUAGUUGCAG	1481	AUAAAAAUGUUAUUGAUGA	1511	GCAGAUGAAAGGGAUGGAG
1452	UGUUCUCUGUAGUUGCAGC	1482	AAAAAAUGUUAUUGAUGAC	1512	CAGAUGAAAGGGAUGGAGA
1453	GUUCUCUGUAGUUGCAGCU	1483	AAAAAUGUUAUUGAUGACU	1513	AGAUGAAAGGGAUGGAGAA
1454	UUCUCUGUAGUUGCAGCUG	1484	AAAUGUUAUUGAUGACUG	1514	GAUGAAAGGGAUGGAGAAC
1455	UCUCUGUAGUUGCAGCUGU	1485	AAAUGUUAUUGAUGACUGA	1515	AUGAAAGGGAUGGAGAAC
1456	CUCUGUAGUUGCAGCUGUA	1486	AAUGUUAUUGAUGACUGAA	1516	UGAAAGGGAUGGAGAACCG
1457	UCUGUAGUUGCAGCUGUAC	1487	AUGUUAUUGAUGACUGAAA	1517	GAAAGGGAUGGAGAACCGC
1458	CUGUAGUUGCAGCUGUACC	1488	UGUUAUUGAUGACUGAAAA	1518	AAAGGGAUGGAGAACCGCC
1459	UGUAGUUGCAGCUGUACCU	1489	GUUAUUGAUGACUGAAAAAA	1519	AAGGGAUGGAGAACGCCA
1460	GUAGUUGCAGCUGUACCUUG	1490	UUAUUGAUGACUGAAAAAA	1520	AGGAUGGAGAACGCCAU
1461	UAGUUGCAGCUGUACCUGA	1491	UAUUGAUGACUGAAAAAAA	1521	GGGAUGGAGAACGCCAUG
1462	AGUUGCAGCUGUACCUGAA	1492	AUUGAUGACUGAAAAAAA	1522	GGAUGGAGAACGCCAUGC
1463	GUUGCAGCUGUACCUGAAA	1493	UUGAUGACUGAAAAAAA	1523	GAUGGAGAACGCCAUGC
1464	UUGCAGCUGUACCUGAAAU	1494	UGAUGACUGAAAAAAA	1524	AUGCCCGGUGACUCCCCGG
1465	UGCACCUGUACCUGAAUA	1495	GAUGACUGAAAAAAA	1525	UGCCCGGUGACUCCCCGG
1466	GCAGCUGUACCUGAAUAA	1496	AUGACUGAAAAAAA	1526	GCCCCGGUGACUCCCCGG
1467	CAGCUGUACCUGAAUAAA	1497	UGACUGAAAAAAA	1527	CCCGGUGACUCCCCGG
1468	AGCUGUACCUGAAUAAA	1498	GACUGAAAAAAA	1528	CCGGUGACUCCCCGGCGU
1469	GCUGUACCUGAAUAAA	1499	ACUGAAAAAAA	1529	CGGUGACUCCCCGGCGUC
1470	CUGUACCUGAAUAAA	1500	CUGAAAAAAA	1530	GGUGACUCCCCGGCGUCA
1471	UGUACCUGAAUAAAUG	1501	UGAAAAAAA	1531	GUGACUCCCCGGCGUCAG
1472	GUACCUGAAUAAAUGU	1502	AAAACAGUGGCAGAUGAA	1532	UGACUCCCCGGCGUCAGC
1473	UACCUGAAUAAAUGUU	1503	AAACAGUGGCAGAUGAAAG	1533	GACUCCCCGGCGUCAGCA
1474	ACCUGAAUAAAUGUUA	1504	AACAGUGGCAGAUGAAAGG	1534	ACUCCCCGGCGUCAGCAA
1475	CCUGAAUAAAUGUUAU	1505	ACAGUGGCAGAUGAAAGGG	1535	CUCCCCGGCGUCAGCAAG
1476	CUGAAUAAAUGUUAUU	1506	CAGUGGCAGAUGAAAGGG	1536	UCCCCGGCGUCAGCAAGC
1477	UGAAUAAAUGUUAUUG	1507	AGUGGCAGAUGAAAGGGAU	1537	CCCCGGCGUCAGCAAGCC
1478	GAAUAAAUGUUAUUGA	1508	GUGGCAGAUGAAAGGGAU	1538	CCCGGCCGUCAGCAAGCCC
1479	AAAUAAAUGUUAUUGAU	1509	UGGCAGAUGAAAGGGAU	1539	CCGGCCGUCAGCAAGCCCC
1480	AAUAAAUGUUAUUGAUG	1510	GGCAGAUGAAAGGGAU	1540	CGGCCGUCAGCAAGCCCC

10

20

30

【表1-18】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1541	GGCCGUCAAGCAAGCCCCCG	1571	GCCGGGGACAAGGCGGGC	1601	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1542	GCCGUCAAGCAAGCCCCCGG	1572	CCGGGGACAAGGCGGGCG	1602	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1543	CCGUCAAGCAAGCCCCCGGA	1573	CGGGGGACAAGGCGGGCGG	1603	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1544	CGUCAGCAAGCCCCCGGAC	1574	GGGGACAAGGCGGGCGGC	1604	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1545	GUCAGCAAGCCCCCGGACG	1575	GGGGACAAGGCGGGCGGCC	1605	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1546	UCAGCAAGCCCCCGGACGG	1576	GGGACAAGGCGGGCGGCCU	1606	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1547	CAGCAAGCCCCCGGACGCG	1577	GGACAAGGCGGGCGGCCUC	1607	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1548	AGCAAGCCCCCGGACGCG	1578	GACAAGGCGGGCGGCCUCUG	1608	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1549	GCAAGCCCCCGGACGCGC	1579	ACAAGGCGGGCGGCCUCGG	1609	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1550	CAAGCCCCCGGACGCGCC	1580	CAAGGCGGGCGGCCUCGGC	1610	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1551	AAGCCCCCGGACGCGCCG	1581	AAGGCGGGCGGCCUCGCGA	1611	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1552	AGCCCCCGGACGCGCCG	1582	AGGCGGGCGGCCUCGCGA	1612	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1553	GCCCCCGGACGCGCCG	1583	GGCGGGCGGCCUCGCGAAG	1613	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1554	CCCCCGGACGCGCCG	1584	GGGGCGGGCGGCCUCGCGAAGG	1614	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1555	CCCCCGGACGCGCCG	1585	GGGGCGGGCGGCCUCGCGAAGG	1615	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1556	CCCAGACGCGCCG	1586	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1616	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1557	CCGGACGCGCCG	1587	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1617	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1558	CGGACGCGCCG	1588	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1618	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1559	GGACGGCGCCG	1589	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1619	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1560	GACGGCGCCG	1590	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1620	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1561	ACGGCGCCG	1591	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1621	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1562	CGGCGCCG	1592	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1622	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1563	GGCGCCG	1593	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1623	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1564	GGCGCCG	1594	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1624	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1565	GGCGCCG	1595	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1625	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1566	GGCGCCG	1596	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1626	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1567	GGCGCCG	1597	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1627	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1568	GGCGCCG	1598	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1628	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1569	GGCGCCG	1599	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1629	GGCGGCGGCCAAUUGCG
1570	GGCGCCG	1600	GGGGCGGCCUCGCGAAGGCG	1630	GGCGGCGGCCAAUUGCG

10

20

30

【表1-19】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1631	CGGUGAUGGCGCGCAGG
1632	GGGUGAUGGCGCGCAGGU
1633	GGUGAUGGCGCGCAGGUU
1634	GUGAUGGCGCGCAGGUUG
1635	UGAUGGCGCGCAGGUUGC
1636	GAUGGCGCGCAGGUUGCA
1637	AUGGCGCGCAGGUUGCAC
1638	UGGCGCGCAGGUUGCACU
1639	GGCCGCGCAGGUUGCACUG
1640	GCCOCGCAGGUUGCACUGA
1641	CCGCGCAGGUUGCACUGAG
1642	CGCGCAGGUUGCACUGAGG
1643	GCGCAGGUUGCACUGAGGA
1644	CGCAGGUUGCACUGAGGAG

40

【表2-1】

表2:ニワトリASW (WPKCI) をコードするmRNAを標的とするdsDNA分子

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1645	CGUCUGCGGGUGCCUUGCG	1675	UGGCUGACGAGAUCCGCAA	1705	CGCGCCCUGGUGGGGACAC
1646	GUCUGCGGGUGCCUUGCGA	1676	GGCUGACGAGAUCCGCAAG	1706	GCGCCCUGGUGGGGACACC
1647	UCUGCGGGUGCCUUGCGAU	1677	GCUGACGAGAUCCGCAAGG	1707	CGCCCUGGUGGGGACACCA
1648	CUGCGGGUGCCUUGCGAUA	1678	CUGACGAGAUCCGCAAGGC	1708	GCCCUGGUGGGGACACCAU
1649	UGCGGGUGCCUUGCGAUAC	1679	UGACGAGAUCCGCAAGGCG	1709	CCUGGUGGGGACACCAUC
1650	GCGGGUGCCUUGCGAUACG	1680	GACGAGAUCCGCAAGGCGC	1710	CCUGGUGGGGACACCAUCU
1651	CGGGUGCCUUGCGAUACGU	1681	ACGAGAUCCGCAAGGCGCA	1711	CUGGUGGGGACACCAUCU
1652	GGGUGCCUUGCGAUACGUC	1682	CGAGAUCCGCAAGGCGCAG	1712	UGGUGGGGACACCAUCUUC
1653	GGUGCCUUGCGAUACGUCG	1683	GAGAUCCGCAAGGCGCAGG	1713	GGUGGGGACACCAUCUUCG
1654	GUGCCUUGCGAUACGUCGG	1684	AGAUCCGCAAGGCGCAGGC	1714	GUGGGGACACCAUCUUCGG
1655	UGCCUUGCGAUACGUCGG	1685	GAUCCGCAAGGCGCAGGCC	1715	UGGOGACACCAUCUUCGG
1656	GCCUUGCGAUACGUCGGCA	1686	AUCCGCAAGGCGCAGGCCG	1716	GGGGACACCAUCUUCGGGA
1657	CCUUGCGAUACGUCGGCAU	1687	UCCGCAAGGCGCAGGCCG	1717	GGGACACCAUCUUCGGAA
1658	CUUGCGAUACGUCGGCAUG	1688	CCGCAAGGCGCAGGCCGCG	1718	GGACACCAUCUUCGGGAAG
1659	UUGCGAUACGUCGGCAUGG	1689	CGCAAGGCGCAGGCCGCG	1719	GACACCAUCUUCGGGAAGA
1660	UGCGAUACGUCGGCAUGGC	1690	GCAAGGCGCAGGCCGCG	1720	ACACCAUCUUCGGGAAGAU
1661	GCGAUACGUCGGCAUGGU	1691	CAAGGCGCAGGCCGCGCG	1721	CACCAUCUUCGGGAAGAUU
1662	CGAUACGUCGGCAUGGCUG	1692	AAGGCGCAGGCCGCGCGCC	1722	ACCAUCUUCGGGAAGAUUA
1663	GAUACGUCGGCAUGGCUGA	1693	AGGCGCAGGCCGCGCGCCC	1723	CCAUCUUCGGGAAGAUUAU
1664	AUACGUCGGCAUGGCUGAC	1694	GGCGCAGGCCGCGCGCCCC	1724	CAUCUUCGGGAAGAUUAUC
1665	UACGUCGGCAUGGCUGACG	1695	GCGCAGGCCGCGCGCCCUG	1725	AUCUUCGGGAAGAUUAUCC
1666	ACGUCGGCAUGGCUGACGA	1696	CGCAGGCCGCGCGCCCUGG	1726	UCUUCGGGAAGAUUAUCCG
1667	CGUCGGCAUGGCUGACGAG	1697	GCAGGCCGCGCGCCCUGGU	1727	CUUCGGGAAGAUUAUCCG
1668	GUCGGCAUGGCUGACGAGA	1698	CAGGCCGCGCGCCCUGGUG	1728	UUCGGGAAGAUUAUCCGCA
1669	UCGGCAUGGCUGACGAGAU	1699	AGGCCGCGCGCCCUGGUGG	1729	UCGGGAAGAUUAUCCGCAA
1670	CGGCAUGGCUGACGAGAUC	1700	GGCCGCGCGCCCUGGUGGG	1730	CGGGAAAGAUUAUCCGCAAG
1671	GGCAUGGCUGACGAGAUCC	1701	GCCGCGCGCCCUGGUGGGG	1731	GGGAAGAUUAUCCGCAAGG
1672	GCAUGGCUGACGAGAUCCG	1702	CCGCGCGCCCUGGUGGGGA	1732	GGAAGAUUAUCCGCAAGGA
1673	CAUGGCUGACGAGAUCCG	1703	CGCGCGCCCUGGUGGGGAC	1733	GAAGAUUAUCCGCAAGGAG
1674	AUGGCUGACGAGAUCCGCA	1704	GCGCGCCCUGGUGGGGACA	1734	AAGAUUAUCCGCAAGGAGA

10

20

30

【表2-2】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1735	AGAUUAUCCGCAAGGAGAU	1765	UAAUCUACGAGGAGCAGCA	1795	UCCAUGAUAUUCUACCCCCA
1736	GAUUAUCCGCAAGGAGAUU	1766	AAUCUACGAGGACCGAGCAG	1796	CCAUGAUAUUCUACCCCCAA
1737	AUUAUCCGCAAGGAGAUUC	1767	AUCUACGAGGACGAGCAGU	1797	CAUGAUAUUCUACCCCCAAG
1738	UUAUCCGCAAGGAGAUUCC	1768	UCUACGAGGACGAGCAGUG	1798	AUGAUAUUCUACCCCCAAGC
1739	UAUCCGCAAGGAGAUUCCC	1769	CUACGAGGACGAGCAGUGC	1799	UGAUAUUCUACCCCCAAGCU
1740	AUCCGCAAGGAGAUUCCCG	1770	UACGAGGACGAGCAGUGCC	1800	GAUAUUCUACCCCCAAGCUC
1741	UCCGCAAGGAGAUUCCCGC	1771	ACGAGGACGAGCAGUGCCU	1801	AUAUCUACCCCCAAGCUCC
1742	CCGCAAGGAGAUUCCCGCC	1772	CGAGGACGAGCAGUGCCUU	1802	UAUCUACCCCCAAGCUCCA
1743	CGCAAGGAGAUUCCCGCCA	1773	GAGGACGAGCAGUGCCUUG	1803	AUCUACCCCCAAGCUCCA
1744	GCAAGGAGAUUCCCGCCAA	1774	AGGACGAGCAGUGCCUUGC	1804	UCUCACCCCCAAGCUCCAAC
1745	CAAGGAGAUUCCCGCCAAC	1775	GGACGAGCAGUGCCUUGC	1805	CUCACCCCCAAGCUCCAACG
1746	AAGGAGAUUCCCGCCAACA	1776	GACGAGCAGUGCCUUGC	1806	UCACCCCCAAGCUCCAACG
1747	AGGAGAUUCCCGCCAACAU	1777	ACGAGCAGUGCCUUGC	1807	CACCCCCAAGCUCCAACGCA
1748	GGAGAUUCCCGCCAACAU	1778	CGAGCAGUGCCUUGC	1808	ACCCCCAAGCUCCAACGCAU
1749	GAGAUUCCCGCCAACAUAA	1779	GAGCAGUGCCUUGC	1809	CCCCAAGCUCCAACGCAUU
1750	AGAUUCCCGCCAACAUAAU	1780	AGCAGUGCCUUGC	1810	CCCCAAGCUCCAACGCAUUU
1751	GAUCCCGCCAACAUAAUC	1781	GCAGUGCCUUGC	1811	CCAAGCUCCAACGCAUUUU
1752	AUUCCCGCCAACAUAAUC	1782	CAGUGCCUUGC	1812	CAAGCUCCAACGCAUUUUU
1753	UUCCCGCCAACAUAAUC	1783	AGUGCCUUGC	1813	AAGCUCCAACGCAUUUUU
1754	UCCCGCCAACAUAAUCU	1784	GUGCCUUGC	1814	AGCUCCAACGCAUUUUU
1755	CCCCCCAACAUAAUCUAC	1785	UGCCUUGC	1815	GCUCCAACGCAUUUUU
1756	CCGCCAACAUAAUCUACG	1786	GCCUUGC	1816	CUCCAACGCAUUUUU
1757	CCCAACAUAAUCUACGAG	1787	CCUUGC	1817	UCCAACGCAUUUUU
1758	GCCAACAUAAUCUACGAG	1788	CUUGC	1818	CCAACGCAUUUUU
1759	CCAACAUAAUCUACGAGG	1789	UUGC	1819	CAACGCAUUUUU
1760	CAACAUAAUCUACGAGGAC	1790	UGCG	1820	AACGCAUUUUU
1761	AACAUAAUCUACGAGGAC	1791	GCG	1821	ACGCAUUUUU
1762	ACAUAAUCUACGAGGAC	1792	GUUCC	1822	CGCAUUUUU
1763	CAUAAUCUACGAGGAC	1793	CAUGAU	1823	GCAUUUUU
1764	AUAAUCUACGAGGAC	1794	UCCAU	1824	CAUUUUU

10

20

30

【表2-3】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1825	AUUUCUAGUGAUUCUAA	1855	UCAGGUUAUCUGAAGCAGA	1885	AAUCUCUUCUGGGGCAUU
1826	UUUCUAGUGAUUCUAAAG	1856	CAGGUUAUCUGAAGCAGAA	1886	AUCUCUUCUGGGGCAUUUA
1827	UUUCUAGUGAUUCUAAAGA	1857	AGGUUAUCUGAAGCAGAAG	1887	UCUCUUCUGGGGCAUUUA
1828	UUCUAGUGAUUCUAAAGAA	1858	GGUUAUCUGAAGCAGAAGA	1888	CUCUUCUGGGGCAUUUA
1829	UCUAGUGAUUCUAAAGAAG	1859	GUUAUCUGAAGCAGAAGAU	1889	UCUUCUGGGGCAUUUA
1830	CUAGUGAUUCUAAAGAAC	1860	UUAUCUGAAGCAGAAGAUU	1890	CUUCUGGGGCAUUUA
1831	UAGUGAUUCUAAAGAAC	1861	UAUCUGAAGCAGAAGAUUC	1891	UUCUGGGGCAUUUA
1832	AGUGAUUCUAAAGAAC	1862	AUCUGAAGCAGAAGAUUCU	1892	UCUGGGGCAUUUA
1833	GUGAUUCUAAAGAAC	1863	UCUGAAGCAGAAGAUUCUG	1893	CUUGGGGCAUUUA
1834	UGAUUCUAAAGAAC	1864	CUGAAGCAGAAGAUUCUGA	1894	UGGGGCAUUUA
1835	GAUUCUAAAGAAC	1865	UGAAGCAGAAGAUUCUGAU	1895	GGGGCAUUUA
1836	AUUCUAAAGAAC	1866	GAAGCAGAAGAUUCUGAUG	1896	GGGCAUUUA
1837	UCCUAAGAAC	1867	AAGCAGAAGAUUCUGAUGA	1897	GGCAUUUA
1838	UCCUAAGAAC	1868	AGCAGAAGAUUCUGAUGAA	1898	GCAUUUA
1839	CCUAAGAAC	1869	GCAGAAGAUUCUGAUGAAU	1899	CAUUUA
1840	CUAAGAAC	1870	CAGAAGAUUCUGAUGAAC	1900	AUJUAUGAUJUGUUGGCA
1841	UAAGAAC	1871	AGAAGAUUCUGAUGAAUCU	1901	UUUAUGAUJUGUUGGCA
1842	AAGAAC	1872	GAAGAUUCUGAUGAAUCUC	1902	UJAAUGAUJUGUUGGCA
1843	AGAAC	1873	AAGAUUCUGAUGAAUCUCU	1903	UAAUGAUJUGUUGGCA
1844	GAAGAAC	1874	AGAUUCUGAUGAAUCUCU	1904	AAUGAUJUGUUGGCA
1845	AAGAAC	1875	GAUUCUGAUGAAUCUCUUC	1905	AUGAUJUGUUGGCA
1846	AGAAC	1876	AUUCUGAUGAAUCUCUUCU	1906	UGAUJUGUUGGCA
1847	GCAAUJUGUCA	1877	UUCUGAUGAAUCUCUUCUG	1907	GAUJUGUUGGCA
1848	CCAAUJUGUCA	1878	UCUGAUGAAUCUCUUCUGG	1908	AUJUGUUGGCA
1849	CAAUJUGUCA	1879	CUGAUGAAUCUCUUCUGG	1909	UUGUUGGCA
1850	AAUJUGUCA	1880	UGAUGAAUCUCUUCUGGG	1910	UGUUGGCA
1851	AUJUGUCA	1881	GAUGAAUCUCUUCUGGGC	1911	GUUGGCA
1852	UUGUCA	1882	AUGAAUCUCUUCUGGGCA	1912	UGGCA
1853	UGUCA	1883	UGAAUCUCUUCUGGGCAU	1913	UGGCA
1854	GUCAGGUAAUCUGAAGCAG	1884	GAAUCUCUUCUGGGCAU	1914	GGCAAGAAGUGUGCUGCU

10

20

30

【表2-4】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1915	GCAAGAAGUGUGCUGCUAA	1945	CCAAUGGAUUCCGGAUGGU	1975	GGCCUGAGGGUGGGCAGUC
1916	CAAAAGUGUCCUGCUAAC	1946	CAAUGGAUUCCGGAUGGUU	1976	GCCUGAGGGUGGGCAGUCU
1917	AAGAAGUGUGCUGCUAAC	1947	AAUGGAUUCCGGAUGGUUU	1977	CCUGAGGGUGGGCAGUCUG
1918	AGAAGUGUGCUGCUAACCU	1948	AUGGAUUCCGGAUGGUUUU	1978	CUGAGGGUGGGCAGUCUGU
1919	GAAGUGUGCUGCUAACUG	1949	UGGAUUCCGGAUGGUUUUG	1979	UGAGGGUGGGCAGUCUGUC
1920	AAGUGUGCUGCUAACCUUG	1950	GGAUUCCGGAUGGUUUUGA	1980	GAGGGUGGGCAGUCUGUCU
1921	AGUGUGCUGCUAACCUUGG	1951	GAUUCCGGAUGGUUUUGAA	1981	AGGGUGGGCAGUCUGUCUA
1922	GUGUCUGCUAACCUUGGCC	1952	AUUCCGGAUGGUUUUGAAU	1982	GGGUGGGCAGUCUGUCUAU
1923	UGUGCUGCUAACCUUGGCC	1953	UUCCGGAUGGUUUUGAAUG	1983	GGUGGGCAGUCUGUCUAUC
1924	GUGUCUGCUAACCUUGGCC	1954	UCCCGGAUGGUUUUGAAUGA	1984	GUGGGCAGUCUGUCUAUCA
1925	UGCUGCUAACCUUGGCCUG	1955	CCCGGAUGGUUUUGAAUGAA	1985	UGGGCAGUCUGUCUAUCAU
1926	GCUGCUAACCUUGGCCUGA	1956	CGGAUGGUUUUGAAUGAAG	1986	GGGCAGUCUGUCUAUCAUG
1927	CUGCUAACCUUGGCCUGAC	1957	GGGAUGGUUUUGAAUGAAGG	1987	GGCAGUCUGUCUAUCAUGU
1928	UGCUAACCUUGGCCUGACC	1958	GAUGGUUUUGAAUGAAGGG	1988	GCAGUCUGUCUAUCAUGUA
1929	GCUAACCUGGGCCUGACCA	1959	AUGGUUUUGAAUGAAGGGC	1989	CAGUCUGUCUAUCAUGUAC
1930	CUAACCUUGGCCUGACCAA	1960	UGGUUUUGAAUGAAGGGCC	1990	AGUCUGUCUAUCAUGUACA
1931	UAACCUGGGCCUGACCAAU	1961	GGUUUUGAAUGAAGGGCCU	1991	GUCUGUCUAUCAUGUACAU
1932	AACCUGGGCCUGACCAAUG	1962	GUUUUUGAAUGAAGGGCCUG	1992	UCUGUCUAUCAUGUACAU
1933	ACCUUGGCCUGACCAAUGG	1963	UUUUGAAUGAAGGGCCUGA	1993	CUGUCUAUCAUGUACAU
1934	CCUUGGCCUGACCAAUGGA	1964	UUUGAAUGAAGGGCCUGAG	1994	UGUCUAUCAUGUACAU
1935	CUGGGCCUGACCAAUGGAU	1965	UUGAAUGAAGGGCCUGAGG	1995	GUCUAUCAUGUACAU
1936	UGGCCUGACCAAUGGAUU	1966	UGAAUGAAGGGCCUGAGGG	1996	UCUAUCAUGUACAU
1937	GGGCCUGACCAAUGGAUUC	1967	GAAUGAAGGGCCUGAGGGU	1997	CUAUCAUGUACAU
1938	GGCCUGACCAAUGGAUCC	1968	AAUGAAGGGCCUGAGGGUG	1998	UAUCAUGUACAU
1939	GCCUGACCAAUGGAUCCG	1969	AUGAAGGGCCUGAGGGUGG	1999	AUCAUGUACAU
1940	CCUGACCAAUGGAUCCGG	1970	UGAAGGGCCUGAGGGUGGG	2000	UCAUGUACAU
1941	CUGACCAAUGGAUCCGG	1971	GAAGGGCCUGAGGGUGGGC	2001	CAUGUACAU
1942	UGACCAAUGGAUCCGGAU	1972	AAGGGCCUGAGGGUGGGCA	2002	AUGUACAU
1943	GACCAAUGGAUCCGGAUG	1973	AGGGCCUGAGGGUGGGCAG	2003	UGUACAU
1944	ACCAAUGGAUCCGGAUGG	1974	GGGCCUGAGGGUGGGCAGU	2004	GUACAU

10

20

30

【表2-5】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2005	UACAUCCAUUUCUGGG	2035	UGGGCUGGCCUCCUGGCUA	2065	CCACAAGAGAUGCUGCAUG
2006	ACAUCUCCAUUUCUGGG	2036	GGGCUGGCCUCCUGGCUA	2066	CACAAGAGAUCUGCAUGU
2007	CAUCUCCAUUUCUGGGAG	2037	GGCUGGCCUCCUGGCUAAG	2067	ACAAGAGAUGCUGCAUGUG
2008	AUCUCCAUUUCUGGGAGG	2038	GCUGGCCUCCUGGCUAAGA	2068	CAAGAGAUGCUGCAUGUG
2009	UCUCCAUUUCUGGGAGGU	2039	CGUGGCCUCCUGGCUAAGAU	2069	AAGAGAUGCUGCAUGUGUA
2010	CUCCAUUUCUGGGAGGU	2040	UGGCCUCCUGGCUAAGAUU	2070	AGAGAUGCUGCAUGUGUAC
2011	UCCAUUUCUGGGAGGU	2041	GGCCUCCUGGCUAAGAUUU	2071	GAGAUGCUGCAUGUGUACA
2012	CCAUUUCUGGGAGGU	2042	GCCUCCUGGCUAAGAUUUU	2072	AGAUGCUGCAUGUGUACAA
2013	CAAUUUCUGGGAGGU	2043	CCUCCUGGCUAAGAUUUU	2073	GAUGCUGCAUGUGUACAAA
2014	AUAUUCUGGGAGGU	2044	CCUCCUGGCUAAGAUUUUJ	2074	AUGCUGCAUGUGUACAAU
2015	UAUUCUGGGAGGU	2045	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGC	2075	UGCUGCAUGUGUACAAUAC
2016	AUUCUGGGAGGU	2046	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCA	2076	GCUGCAUGUGUACAAUCA
2017	UUCUGGGAGGU	2047	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCAC	2077	CUGCAUGUGUACAAUAC
2018	UCUGGGAGGU	2048	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACC	2078	UGCAUGUGUACAAUACACU
2019	CUGGGAGGU	2049	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCA	2079	GCAUGUGUACAAUACACUA
2020	UGGGAGGU	2050	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCAC	2080	CAUGUGUACAAUACACUAG
2021	GGGAGGU	2051	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCAC	2081	AUGUGUACAAUACACUAGC
2022	GGAGGU	2052	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2082	UGUGUACAAUACACUAGCAA
2023	GAGGU	2053	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2083	GUGUACAAUACACUAGCAA
2024	AGGU	2054	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2084	UGUACAAUACACUAGCAA
2025	GGU	2055	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2085	GUACAAUACACUAGCAA
2026	GU	2056	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2086	UACAAUACACUAGCAAUA
2027	UC	2057	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2087	ACAAUACACUAGCAAUA
2028	CG	2058	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2088	CAAUACACUAGCAAUA
2029	GU	2059	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2089	AAAUCACUAGCAAUA
2030	UCA	2060	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2090	AAUCACUAGCAAUA
2031	CAG	2061	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2091	AUCACUAGCAAUA
2032	AC	2062	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2092	UCACUAGCAAUA
2033	GU	2063	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2093	CACUAGCAAUA
2034	UUGGG	2064	CCUCCUGGCUAAGAUUUUGCACCACAA	2094	ACUAGCAAUA

10

20

30

【表2-6】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2095	CUAGCAAAUAGAUUUGUUU	2125	AGCCACUGUUAUGUAAA	2155	AUGUGUCUUUGGAGGGCAA
2096	UAGCAAAUAGAUUUGUUUC	2126	GCCACUGUUAUGUAAA	2156	UGUGUCUUUGGAGGGCAA
2097	AGCAAAUAGAUUUGUUUCC	2127	CCACUGUUAUGUAAA	2157	GUGUCUUUGGAGGGCAA
2098	GCAAAUAGAUUUGUUUCC	2128	CACUGUUAUGUAAA	2158	UGUCUUUGGAGGGCAA
2099	CAAAUAGAUUUGUUUCCCA	2129	ACUGUUAUGUAAA	2159	GUCUUUGGAGGGCAA
2100	AAAUAAGAUUUGUUUCCAU	2130	CUGUUAUGUAAA	2160	UCUUUGGAGGGCAA
2101	AAUAGAUUUGUUUCCCAUC	2131	UGUUAUGUAAA	2161	CUUUGGAGGGCAA
2102	AUAGAUUUGUUUCCCAUCA	2132	GUUAUGUAAA	2162	UUUGGAGGGCAA
2103	UAGAUUUGUUUCCCAUCAA	2133	UAAAUGUAAA	2163	UUGGAGGGCAA
2104	AGAUUUGUUUCCCAUCAAC	2134	UAAUGUAAA	2164	UGGAGGGCAA
2105	GAUUUGUUUCCCAUCAACU	2135	AAUGUAAA	2165	GGAGGGCAA
2106	AUUGUUUCCCAUCAACUU	2136	AUGUAAA	2166	GAGGGCAA
2107	UUUGUUUCCCAUCAACUUA	2137	UGUAAA	2167	AGGGCAA
2108	UUGUUUCCCAUCAACUAG	2138	GUAAA	2168	GGGCAA
2109	UGUUUCCCAUCAACUAGC	2139	UAAA	2169	GGCAA
2110	GUUUUCCCAUCAACUAGCC	2140	AAA	2170	GCAA
2111	UUUCCCAUCAACUAGCCA	2141	UUU	2171	AAA
2112	UCCCAUCAACUAGCCAC	2142	UJUGUJC	2172	AAUAAA
2113	UCCCAUCAACUAGCCACU	2143	UUGUJC	2173	AUGCUCUGAACAGCA
2114	CCCAUCAACUAGCCACU	2144	UUGUJC	2174	UAAAUGCUCUGAACAGCAC
2115	CCAUCAACUAGCCACUGU	2145	GUUCUJ	2175	AAAUGCUCUGAACAGCACU
2116	CAUCAACUAGCCACUGU	2146	UUCUJ	2176	AAUGCUCUGAACAGCACUU
2117	AUCAACUAGCCACUGUUA	2147	UCUJ	2177	AUGCUCUGAACAGCACUUG
2118	UCAACUAGCCACUGUUA	2148	UJUGG	2178	UGCUCUGAACAGCACUUGC
2119	CAACUAGCCACUGUUA	2149	UJUGG	2179	GCUCUGAACAGCACUUGCA
2120	AACUAGCCACUGUUA	2150	UGGAU	2180	CUCUGAACAGCACUUGCAC
2121	ACUAGCCACUGUUA	2151	GGAU	2181	UCUGAACAGCACUUGCACA
2122	CUAGCCACUGUUA	2152	GAU	2182	CUGAACAGCACUUGCACAA
2123	UUAGCCACUGUUA	2153	AUA	2183	UGAACAGCACUUGCACAAU
2124	UAGCCACUGUUA	2154	UAUGUGU	2184	GAACAGCACUUGCACAAUA

10

20

30

## 【表2-7】

2185	CACUUGCACAAUAAAAGAU
2186	ACUUGCACAAUAAAAGAUAC
2187	CUUGCACAAUAAAAGAUACA
2188	UUGCACAAUAAAAGAUACAG
2189	UGCACAAUAAAAGAUACAGC
2190	GCACAAUAAAAGAUACAGCA
2191	CACAAUAAAAGAUACAGCAU
2192	ACAAUAAAAGAUACAGCAUG
2193	CAAAUAAAAGAUACAGCAUGU
2194	AAUAAAAGAUACAGCAUGUG
2195	AUAAAAGAUACAGCAUGUGG
2196	UAAAAGAUACAGCAUGUGGA
2197	AAAGAUACAGCAUGUGGAA
2198	AAGAUACAGCAUGUGGAAA
2199	AGAUACAGCAUGUGGAAAA
2200	GAUACAGCAUGUGGAAAAAA
2201	AUACAGCAUGUGGAAAAAAA
2202	UACAGCAUGUGGAAAAAAA
2203	ACAGCAUGUGGAAAAAAA
2204	CAGCAUGUGGAAAAAAA
2205	AGCAUGUGGAAAAAAA
2206	GCAUGUGGAAAAAAA
2207	CAUGUGGAAAAAAA
2208	AUGUGGAAAAAAA
2209	UGUGGAAAAAAA

10

20

## 【0057】

【表3-1】

表3：ニワトリrースポンジンをコードするmRNAを標的とするdsDNA分子

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2210	AUGGAUCUAACAGGCCGCA	2240	AAGGGCAAGAGGCAAAGGC	2270	GAGCUGAGCCAGGGCUGUG
2211	UGGAUCUAACAGGCCGCA	2241	AGGGCAAGAGGCAAAGGC	2271	AGCUGAGCCAGGGCUGUGC
2212	GGAUCUAACAGGCCGCA	2242	GGGCAAGAGGCAAAGGC	2272	GCUGAGCCAGGGCUGUGCC
2213	GAUCUAACAGGCCGCA	2243	GGCAAGAGGCAAAGGC	2273	CUGAGCCAGGGCUGUGCCA
2214	AUCUAACAGGCCGCA	2244	GCAAGAGGCAAAGGC	2274	UGAGCCAGGGCUGUGCCAG
2215	UCUAACAGGCCGCA	2245	CAAGAGGCAAAGGC	2275	GAGCCAGGGCUGUGCCAGG
2216	CUAACAGGCCGCA	2246	AAAGAGGCAAAGGC	2276	AGCCAGGGCUGUGCCAGGC
2217	UAACAGGCCGCA	2247	AGAGGCAAAGGC	2277	GCCAGGGCUGUGCCAGGGG
2218	AACAGGCCGCA	2248	GAGGCAAAGGC	2278	CCAGGGCUGUGCCAGGGG
2219	ACAGGCCGCA	2249	AGGCAAAGGC	2279	CAGGGCUGUGCCAGGGG
2220	CAGCCGGCAGCA	2250	GGCAAAGGC	2280	AGGGCUGUGCCAGGGG
2221	AGGCCGGCAGCA	2251	GCAAAGGC	2281	GGGCUUGGCCAGGGG
2222	GGCCGGCAGCA	2252	CAAAGGC	2282	GGCUGUGCCAGGGG
2223	GCGCAGCA	2253	AAAGGC	2283	GCUGUGCCAGGGG
2224	CGGCAGCA	2254	AAAGGC	2284	CUGUGCCAGGGG
2225	GGCAGCA	2255	AGGC	2285	UGUGCCAGGGG
2226	GCAGCAA	2256	GGCG	2286	GUGCCAGGGG
2227	CAGCAA	2257	GCG	2287	UGCCAGGGG
2228	AGCAA	2258	GAUU	2288	GCCAGGGG
2229	GCAA	2259	UAGC	2289	CCAGGGG
2230	CAAAGUGGUGAAGGGCAAG	2260	AUUAGC	2290	CAGGGG
2231	AAAGUGGUGAAGGGCAAGA	2261	CACUGAGC	2291	AGGGG
2232	AAGUGGUGAAGGGCAAGAG	2262	CUGAGC	2292	GGGGC
2233	AGUGGUGAAGGGCAAGAGG	2263	UAGCACUGAGC	2293	GGGCUGCG
2234	GUGGUGAAGGGCAAGAGGC	2264	AGCACUGAGC	2294	GGCUGCG
2235	UGGUGAAGGGCAAGAGGC	2265	GCACUGAGC	2295	GCUGCG
2236	GGUGAAGGGCAAGAGGC	2266	CACUGAGC	2296	CUGCGACC
2237	GUGAAGGGCAAGAGGC	2267	UGAGC	2297	UGCGACC
2238	UGAAGGGCAAGAGGC	2268	CUGAGC	2298	GCGACC
2239	GAAGGGCAAGAGGC	2269	UGAGC	2299	CGACC

10

20

30

【表3-2】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2300	GACCUGUGCUCUGAGUCA	2330	AGAUGUCCCCCAAGCUCU	2360	GAGAGGAACGAUAUCCGGC
2301	ACCUUGGUCUCUGAGUCAA	2331	GAUGUCCCCCAAGCUCUU	2361	AGAGGAACGAUAUCCGGCA
2302	CCUGUGCUCUGAGUCAAC	2332	AUGUCCCCCAAGCUCUUC	2362	GAGGAACGAUAUCCGGCAA
2303	CUGUGCUCUGAGUCAACG	2333	UGUCCCCCAAGCUCUCA	2363	AGGAACGAUAUCCGGCAAA
2304	UGUGCUCUGAGUCAACGG	2334	GUUCCCCCAAGCUCUCAU	2364	GGAACGAUAUCCGGCAAAU
2305	GUGCUCUGAGUCAACGGG	2335	UUCCCCCAAGCUCUCAUC	2365	GAACGAUAUCCGGCAAAUU
2306	UGCUCUGAGUCAACGGGU	2336	UCCCCCAAGCUCUCAUCC	2366	AACGAUAUCCGGCAAAUUG
2307	GCUCUGAGUCAACGGGUG	2337	CCCCCAAGCUCUCAUCCU	2367	ACGAUAUCCGGCAAAUJGG
2308	CUCUGAGUCAACGGGUGC	2338	CCCCAAGCUCUCAUCCUU	2368	CGAUAUCCGGCAAAUUGGG
2309	UCUGAGUCAACGGGUGCC	2339	CCCAAGCUCUCAUCCUUC	2369	GAUAUCCGGCAAAUUGGG
2310	CUGAGUCAACGGGUGCCU	2340	CCAAGCUCUCAUCCUUCU	2370	AUAUCCGGCAAAUUGGGAU
2311	UGAGUCAACGGGUGCCUG	2341	CAAGCUCUCAUCCUUCUG	2371	UAUCCGGCAAAUUGGGAU
2312	GAGUCAACGGGUGCCUGA	2342	AAGCUCUCAUCCUUCUGG	2372	AUCCGGCAAAUUGGGAU
2313	AGUUCAACGGGUGCCUGAG	2343	AGCUCUCAUCCUUCUGGA	2373	UCCGGCAAAUUGGGAU
2314	GUUCAACGGGUGCCUGAGA	2344	GCUCUCAUCCUUCUGGAG	2374	CCGGCAAAUUGGGAU
2315	UUCAACGGGUGCCUGAGAU	2345	CUCUUCAUCCUUCUGGAGA	2375	CGGCAAAUUGGGAU
2316	UCAACGGGUGCCUGAGAUG	2346	UCUUCAUCCUUCUGGAGAG	2376	GGCAAAUUGGGAU
2317	CAACGGGUGCCUGAGAUGU	2347	CUUCAUCCUUCUGGAGAGG	2377	GCAAAUUGGGAU
2318	AACGGGUGCCUGAGAUGUU	2348	UUCAUCCUUCUGGAGAGGA	2378	CAAAUUGGGAU
2319	ACGGGUGCCUGAGAUGUUC	2349	UCAUCCUUCUGGAGAGGAA	2379	AAAUUGGGAU
2320	CGGGUGCCUGAGAUGUUCC	2350	CAUCCUUCUGGAGAGGAAC	2380	AAUUGGGAU
2321	GGGUGCCUGAGAUGUUCCC	2351	AUCCUUCUGGAGAGGAACG	2381	AUUGGGAU
2322	GGUGCCUGAGAUGUUCCCC	2352	UCCUUCUGGAGAGGAACGA	2382	UUGGGAU
2323	GUGCCUGAGAUGUUCCCCC	2353	CCUUCUGGAGAGGAACGAU	2383	UGGGAU
2324	UGCCUGAGAUGUUCCCCCA	2354	CUUCUGGAGAGGAACGAUA	2384	GGGAUCUGCCUCCCAUCCU
2325	GCCUGAGAUGUUCCCCCA	2355	UUCUGGAGAGGAACGAUAU	2385	GGAUUCUGCCUCCCAUCCUG
2326	CCLUGAGAUGUUCCCCCAAG	2356	UCUGGAGAGGAACGAUAUC	2386	GAUCUGCCUCCCAUCCUGU
2327	CUGAGAUGUUCCCCCAAGC	2357	CUGGAGAGGAACGAUAUCC	2387	AUCUGCCUCCCAUCCUGUC
2328	UGAGAUGUUCCCCCAAGCU	2358	UGGAGAGGAACGAUAUCCG	2388	UCUGCCUCCCAUCCUGUCC
2329	GAGAUGUUCCCCCAAGCUC	2359	GGAGAGGAACGAUAUCCGG	2389	CUGCCUCCCAUCCUGUCCA

10

20

30

【表3-3】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2390	UGCCUCCCCAUCCUGUCCAC	2420	GGCCUUCGCAAUACAGACA	2450	AUCAAAUGCAAAUCGAGA
2391	GCCUCCCCAUCCUGUCCACU	2421	GCCUUCGCAAUACAGACAU	2451	UCAAAUGCAAAUCGAGAA
2392	CCUCCCCAUCCUGUCCACUG	2422	CCUUCGCAAUACAGACAU	2452	CAAAUGCAAAUCGAGAAC
2393	CUCCCCAUCCUGUCCACUGG	2423	CUUCGCAAUACAGACAU	2453	AAAUGCAAAUCGAGAACU
2394	UCCCCAUCCUGUCCACUGGG	2424	UUCGCAAUACAGACAU	2454	AAUGCAAAUCGAGAACUG
2395	CCCAUCCUGUCCACUGGG	2425	UCGCAAUACAGACAU	2455	AUGCAAAUCGAGAACUGU
2396	CCAUCCUGUCCACUGGGAU	2426	CGCAAUACAGACAU	2456	UGCAAAUCGAGAACUGUG
2397	CAUCCUGUCCACUGGGAU	2427	GCAAUACAGACAU	2457	GCAAAUCGAGAACUGUGA
2398	AUCCUGUCCACUGGGAUAC	2428	CAAUACAGACAU	2458	CAAAUCGAGAACUGUGAG
2399	UCCUGUCCACUGGGAUACU	2429	AAUACAGACAU	2459	AAAUCGAGAACUGUGAGU
2400	CCLGUCCACUGGGAUACUU	2430	AUACAGACAU	2460	AAAUCGAGAACUGUGAGUC
2401	CUGUCCACUGGGAUACUUU	2431	UACAGACAU	2461	AAUCGAGAACUGUGAGUCC
2402	UGUCCACUGGGAUACUUUG	2432	ACAGACAU	2462	AUCGAGAACUGUGAGUCCU
2403	GUCCACUGGGAUACUUUUG	2433	CAGACAU	2463	UCGAGAACUGUGAGUCCUG
2404	UCCACUGGGAUACUUUGGC	2434	AGACAU	2464	CGAGAACUGUGAGUCCUGCC
2405	CCACUGGGAUACUUUGGCC	2435	GACAUGAACAAGUGCAU	2465	GAGAACUGUGAGUCCUGCU
2406	CACUGGGAUACUUUGGCCU	2436	ACAUGAACAAGUGCAU	2466	AGAACUGUGAGUCCUGCUU
2407	ACUGGGAUACUUUGGCCUU	2437	CAUGAACAAGUGCAU	2467	GAACUGUGAGUCCUGCUUC
2408	CUGGGAUACUUUGGCCUUC	2438	AUGAACAU	2468	AACUGUGAGUCCUGCUUCA
2409	UGGGAUACUUUGGCCUUCG	2439	UGAACAU	2469	ACUGUGAGUCCUGCUUCAG
2410	GGGAUACUUUGGCCUUCGC	2440	GAACAU	2470	CUGUGAGUCCUGCUUCAGC
2411	GGAUACUUUGGCCUUCGCA	2441	AAACAU	2471	UGUGAGUCCUGCUUCAGCC
2412	GAUACUUUGGCCUUCGCAA	2442	ACAAGUGCAU	2472	GUGAGUCCUGCUUCAGCCG
2413	AUACUUUGGCCUUCGCAAU	2443	CAAGUGCAU	2473	UGAGUCCUGCUUCAGCCGA
2414	UACUUUGGCCUUCGCAAUA	2444	AAGUGCAU	2474	GAGUCCUGCUUCAGCCGAA
2415	ACUUUGGCCUUCGCAAUAC	2445	AGUGCAU	2475	AGUCCUGCUUCAGCCGAA
2416	CUUUGGCCUUCGCAAUACA	2446	GUGCAU	2476	GUCCUGCUUCAGCCGAAAC
2417	UUUGGCCUUCGCAAUACAG	2447	UGCAU	2477	UCCUGCUUCAGCCGAAACU
2418	UUGGCCUUCGCAAUACAGA	2448	GCAU	2478	CCUGCUUCAGCCGAAACUU
2419	UGGCCUUCGCAAUACAGAC	2449	CAU	2479	CUGCUUCAGCCGAAACUUU

10

20

30

【表3-4】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2480	UGCUUCAGCCGAAACUUUU	2510	AAGGAAGGUUUGUAUUUGC	2540	UGUUACGUACGUGCCCCG
2481	GCUUCAGCCGAAACUUUUU	2511	AGGAAGGUUUGUAUUUGC	2541	GUUACGUACGUGCCCCG
2482	CUUCAGCCGAAACUUUUGC	2512	GGAAGGUUUGUAUUUGCAC	2542	UUACGUACGUGCCCCGAA
2483	UUCAGCCGAAACUUUUGCA	2513	GAAGGUUUGUAUUUGCACA	2543	UACGUACGUGCCCCGAAAG
2484	UCAGCCGAAACUUUUGCAC	2514	AAGGUUUGUAUUUGCACAA	2544	ACGUACGUGCCCCGAAAGG
2485	CAGCCGAAACUUUUGCACA	2515	AGGUUUGUAUUUGCACAAA	2545	CGUACGUGCCCCGAAAGGC
2486	AGCCGAAACUUUUGCACAA	2516	GGUUUGUAUUUGCACAAAG	2546	GUACGUGCCCCGAAAGGCU
2487	GCCGAAACUUUUGCACAAA	2517	GUUUGUAUUUGCACAAAGG	2547	UACGUACGUGCCCCGAAAGGCUA
2488	CCGAAACUUUUGCACAAAA	2518	UUUGUAUUUGCACAAAGGG	2548	CACGUGCCCCGAAAGGCUAC
2489	CGAAACUUUUGCACAAAAU	2519	UUGUAUUUGCACAAAGGG	2549	ACGUGCCCCGAAAGGCUACU
2490	GAAACUUUUGCACAAAAUG	2520	UGUAUUUGCACAAAGGGAG	2550	CGUGCCCCGAAAGGCUACUC
2491	AAACUUUUGCACAAAAUGU	2521	GUAUUUGCACAAAGGGAGA	2551	GUGCCCCGAAAGGCUACUCU
2492	AACUUUUGCACAAAAUGUA	2522	UAUUUGCACAAGGGAGAU	2552	UGCCCCGAAAGGCUACUCUG
2493	ACUUUUGCACAAAAUGUAA	2523	AUUUGCACAAGGGAGAUG	2553	GCCCCGAAAGGCUACUCUGC
2494	CUUUGCACAAAAUGUAAG	2524	UUUGCACAAGGGAGAUGU	2554	CCCCGAAGGCUACUCUGCU
2495	UUUUGCACAAAAUGUAAGG	2525	UUGCACAAAGGGAGAUGUU	2555	CCCGAAGGCUACUCUGCUG
2496	UUUGCACAAAAUGUAAGGA	2526	UGCACAAAGGGAGAUGUUA	2556	CCGAAGGCUACUCUGCUGC
2497	UUGCACAAAAUGUAAGGAA	2527	GCACAAAGGGAGAUGUAC	2557	CGAAGGCUACUCUGCUGCC
2498	UGCACAAAAUGUAAGGAAG	2528	CACAAAGGGAGAUGUACG	2558	GAAGGCUACUCUGCUGCCA
2499	GCACAAAAUGUAAGGAAGG	2529	ACAAAGGGAGAUGUUACGU	2559	AAGGCUACUCUGCUGCCAA
2500	CACAAAAUGUAAGGAAGGU	2530	CAAAGGGAGAUGUUACGUC	2560	AGGCUACUCUGCUGGCCAAU
2501	ACAAAAUGUAAGGAAGGU	2531	AAAGGGAGAUGUUACGUCA	2561	GGCUACUCUGCUGCCA AUG
2502	CAAAAGUAAGGAAGGUUU	2532	AAGGGAGAUGUUACGUCAC	2562	GUACUCUGCUGCCA AUGG
2503	AAAAGUAAGGAAGGUUG	2533	AGGGAGAUGUUACGUCACG	2563	CUACUCUGCUGCCA AUGGC
2504	AAAUGUAAGGAAGGUUGU	2534	GGGAGAUGUUACGUCACGU	2564	UACUCUGCUGCCA AUGGCA
2505	AAUGUAAGGAAGGUUGUA	2535	GGAGAUGUUACGUCACGUG	2565	ACUCUGCUGCCA AUGGCAC
2506	AUGUAAGGAAGGUUGUAU	2536	GAGAUGUUACGUCACGUGC	2566	CUCUGCUGCCA AUGGCACC
2507	UGUAAGGAAGGUUGUAUU	2537	AGAUGUUACGUCACGUGCC	2567	UCUGCUGCCA AUGGCACCA
2508	GUAAGGAAGGUUGUAUU	2538	GAUGUUACGUCACGUGCCC	2568	CUGCUGCCA AUGGCACCAU
2509	UAAGGAAGGUUGUAUUUG	2539	AUGUUACGUCACGUGCCCC	2569	UGCUGCCA AUGGCACCAU

10

20

30

【表3-5】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2570	GCUGCCAAUGGCACCAUGG	2600	CCUGCGCAAUGUGAAAUGA	2630	CCCUGGGGCCUGCUCCA
2571	CUGCCAAUGGCACCAUGGA	2601	CUGCGCAAUGUGAAAUGAG	2631	CCUGGGGCCUGCUCCAAG
2572	UGCCAAUGGCACCAUGGAG	2602	UGCGCAAUGUGAAAUGAGU	2632	CUGGGGCCUGCUCCAAGA
2573	GCCAAUGGCACCAUGGAGU	2603	GCGCAAUGUGAAAUGAGUG	2633	UGGGGCCUGCUCCAAGAA
2574	CCAAUGGCACCAUGGAGUG	2604	CGCAAUGUGAAAUGAGUGA	2634	GGGGGCCUGCUCCAAGAA
2575	CAAUGGCACCAUGGAGUGC	2605	GCAAUGUGAAAUGAGUGAG	2635	GGGGCCCUGCUCCAAGAAG
2576	AAUGGCACCAUGGAGUGCA	2606	CAAUGUGAAAUGAGUGAGU	2636	GGGCCUGCUCCAAGAAGA
2577	AUGGCACCAUGGAGUGCAG	2607	AAUGUGAAAUGAGUGAGUG	2637	GGCCCUGCUCCAAGAAGAG
2578	UGGCACCAUGGAGUGCAGC	2608	AUGUGAAAUGAGUGAGUGG	2638	GCCCUGCUCCAAGAAGAGG
2579	GGCACCAUGGAGUGCAGCA	2609	UGUGAAAUGAGUGAGUGGG	2639	CCCUGCUCCAAGAAGAGGA
2580	GCACCAUGGAGUGCAGCAG	2610	GUGAAAUGAGUGAGUGGGG	2640	CCUGCUCCAAGAAGAGGAA
2581	CACCAUGGAGUGCAGCAGU	2611	UGAAAUGAGUGAGUGGGG	2641	CUGCUCCAAGAAGAGGAAG
2582	ACCAUGGAGUGCAGCAGUC	2612	GAAAUGAGUGAGUGGGGG	2642	UGCUCCAAGAAGAGGAAGC
2583	CCAUGGAGUGCAGCAGUCC	2613	AAAUGAGUGAGUGGGGGCC	2643	GCUCCAAGAAGAGGAAGCU
2584	CAUGGAGUGCAGCAGUCCU	2614	AAUGAGUGAGUGGGGGCC	2644	CUCCAAGAAGAGGAAGCUG
2585	AUGGAGUGCAGCAGUCCUG	2615	AUGAGUGAGUGGGGGCCU	2645	UCCAAGAAGAGGAAGCUGU
2586	UGGAGUGCAGCAGUCCUGC	2616	UGAGUGAGUGGGGGCCUG	2646	CCAAGAAGAGGAAGCUGUG
2587	GGAGUGCAGCAGUCCUGCG	2617	GAGUGAGUGGGGGCCUGG	2647	CAAGAAGAGGAAGCUGUGU
2588	GAGUGCAGCAGUCCUGCGC	2618	ACUGAGUGGGGGCCUGGG	2648	AAGAAGAGGAAGCUGUGUG
2589	AGUGCAGCAGUCCUGCGCA	2619	GUGAGUGGGGGCCUGGGG	2649	AGAAGAGGAAGCUGUGUGG
2590	GUGCAGCAGUCCUGCGCAA	2620	UGAGUGGGGGCCUGGGG	2650	GAAGAGGAAGCUGUGUGGC
2591	UGCAGCAGUCCUGCGCAAU	2621	GAGUGGGGGCCUGGGGGC	2651	AAGAGGAAGCUGUGUGGC
2592	GCAGCAGUCCUGCGCAAUG	2622	AGUGGGGGCCUGGGGGCC	2652	AGAGGAAGCUGUGUGGC
2593	CAGCAGUCCUGCGCAAUGU	2623	GUGGGGGCCUGGGGGCC	2653	GAGGAAGCUGUGUGGC
2594	AGCAGUCCUGCGCAAUGUG	2624	UGGGGGCCUGGGGGCCU	2654	AGGAAGCUGUGUGGC
2595	GCAGUCCUGCGCAAUGUGA	2625	GGGGGGCCUGGGGGCCUG	2655	GGAAGCUGUGUGGC
2596	CAGUCCUGCGCAAUGUGAA	2626	GGGGGCCUGGGGGCCUGC	2656	GAAGCUGUGUGGC
2597	AGUCCUGCGCAAUGUGAAA	2627	GGGGCCUGGGGGCCUGCU	2657	AAGCUGUGUGGC
2598	GUCCUGCGCAAUGUGAAU	2628	GGGGCCUGGGGGCCUGCUC	2658	AGCUGUGUGGC
2599	UCCUGCGCAAUGUGAAAUG	2629	GCCCCUGGGGGCCUGCUCC	2659	GCUGUGUGGC

10

20

30

【表3-6】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2660	CUGUGUGGCUUCAAGAAGG	2690	CGAACGCGGCGGAUCCUGC	2720	GGGGACGUGUCCCUGUGCC
2661	UGUGUGGCUUCAAGAAGGG	2691	GAACGCGGCGGAUCCUGCA	2721	GGGACGUGUCCCUGUGGCC
2662	GUGUGGCUUCAAGAAGGGG	2692	AACGCGGCGGAUCCUGCAG	2722	GGACGUGUCCCUGUGCCCC
2663	UGUGGCUUCAAGAAGGGGA	2693	ACGCAGGCGGAUCCUGCAGG	2723	GACGUGUCCCUGUGCCCCG
2664	GUGGCUUCAAGAAGGGGAA	2694	CGCGGCGGAUCCUGCAGGC	2724	ACGUGUCCCUGUGCCCCGC
2665	UGGCUUCAAGAAGGGGAAC	2695	CGCGGCGGAUCCUGCAGGC	2725	CGUGUCCCUGUGCCCCGCC
2666	GGCUUCAAGAAGGGGAACG	2696	CGCGGCGGAUCCUGCAGGC	2726	GUGUCCCUGUGCCCCGCCA
2667	GCUCUCAAGAAGGGGAACGA	2697	GGCGGAUCCUGCAGGC	2727	UGUCCCUGUGCCCCGCCAC
2668	CUUCAAGAAGGGGAACGAG	2698	CGCGGAUCCUGCAGGC	2728	GUCCCUGUGCCCCGCCACC
2669	UUCAAGAAGGGGAACGAGG	2699	CGGAUCCUGCAGGC	2729	UCCCUGUGCCCCGCCACCA
2670	UCAAGAAGGGGAACGAGGA	2700	GGAUCCUGCAGGC	2730	CCCUGUGCCCCGCCACCA
2671	CAAGAAGGGGAACGAGGAC	2701	GAUCCUGCAGGC	2731	CCUGUGCCCCGCCACCA
2672	AAGAAGGGGAACGAGGACC	2702	AUCCUGCAGGC	2732	CUGUGCCCCGCCACCA
2673	AGAAGGGGAACGAGGACCG	2703	UCCUGCAGGC	2733	UGUGCCCCGCCACCA
2674	GAAGGGGAACGAGGACCGA	2704	CCUGCAGGC	2734	GUGCCCCGCCACCA
2675	AAGGGGAACGAGGACCGAA	2705	CUGCAGGC	2735	UGCCCCGCCACCA
2676	AGGGGAACGAGGACCGAAC	2706	UGCAGGC	2736	GCCCCGCCACCA
2677	GGGGAACGAGGACCGAACG	2707	GCAGGC	2737	CCCCGCCACCA
2678	GGGAACGAGGACCGAACGC	2708	CAGGC	2738	CCCCGCCACCA
2679	GGAACGAGGACCGAACGCG	2709	AGGC	2739	CCGCCACCA
2680	GAACGAGGACCGAACGCG	2710	GGC	2740	CGCCACCA
2681	AACGAGGACCGAACGCG	2711	GUCCCC	2741	GCCACCA
2682	ACGAGGACCGAACGCG	2712	CUC	2742	CCACCACGG
2683	CGAGGACCGAACGCG	2713	CCC	2743	CACCACGG
2684	GAGGACCGAACGCG	2714	CCCUC	2744	ACCACGG
2685	AGGACCGAACGCG	2715	CCUC	2745	CCACGG
2686	GGACCGAACGCG	2716	UCCCC	2746	CACGG
2687	GACCGAACGCG	2717	UCU	2747	ACGGAGG
2688	ACCGAACGCG	2718	UGGGG	2748	CGGAGG
2689	CCGAACGCG	2719	ACGUGUCCC	2749	GGAGGUG

10

20

30

【表3-7】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2750	GAGGUGCGCAGAUGCACUG	2780	CAAUGCCCCGAAGGGAAAA	2810	GACGAGCAAGGAAAGCAAG
2751	AGGUGCGCAGAUGCACUGU	2781	AAUGCCCCGAAGGGAAAAG	2811	ACGAGCAAGGAAAGCAAGA
2752	GGUGGCCAGAUGCACUGUG	2782	AUGCCCCGAAGGGAAAAGG	2812	CGAGCAAGGAAAGCAAGA
2753	GUGCCAGAUGCACUGUGC	2783	UGCCCCGAAGGGAAAAGGA	2813	GAGCAAGGAAAGCAAGAUA
2754	UGCGCAGAUGCACUGUGCA	2784	GCCCCGAAGGGAAAAGGAA	2814	AGCAAGGAAAGCAAGAUA
2755	GCGCAGAUGCACUGUGCAG	2785	CCCCGAAGGGAAAAGGAAG	2815	GCAAGGAAAGCAAGAUAU
2756	CGCAGAUGCACUGUGCAGA	2786	CCCGAAGGGAAAAGGAAGA	2816	CAAGGAAAGCAAGAUAUUA
2757	GCAGAUGCACUGUGCAGAA	2787	CCGAAGGGAAAAGGAAGAA	2817	AAGGAAAGCAAGAUAUUA
2758	CAGAUGCACUGUGCAGAAG	2788	CGAAGGGAAAAGGAAGAAA	2818	AGGAAAGCAAGAUAUAC
2759	AGAUGCACUGUGCAGAAGA	2789	GAAGGGAAAAGGAACAAAA	2819	GGAAAGCAAGAUAUACAA
2760	GAUGCACUGUGCAGAAGAG	2790	AAGGGAAAAGGAAGAAAAA	2820	GAAAGCAAGAUAUACAAA
2761	AUGCACUGUGCAGAAGAGC	2791	AGGGAAAAGGAAGAAAAAG	2821	AAAGCAAGAUAUACAAAC
2762	UGCACUGUGCAGAAGAGCC	2792	GGGAAAAGGAAGAAAAAGG	2822	AAGCAAGAUAUACAAACG
2763	GCACUGUGCAGAAGAGCCA	2793	GGAAAAGGAAGAAAAAGGA	2823	AGCAAGAUAUACAAACGG
2764	CACUQUGCAGAAGAGCCAA	2794	GAAAAGGAAGAAAAAGGAC	2824	GCAAGAUAUACAAACCGG
2765	ACUGUGCAGAAGAGCCAAU	2795	AAAAGGAAGAAAAAGGACG	2825	CAAGAUAUACAAACGGGA
2766	CUGUGCAGAAGAGCCAUG	2796	AAAGGAAGAAAAAGGACGA	2826	AAGAUAUACAAACGGGAA
2767	UGUGCAGAAGAGCCAUGC	2797	AAGGAAGAAAAAGGACGAG	2827	AGAUAUACAAACGGGAAC
2768	GUGCAGAAGAGCCAUGCC	2798	AGGAAGAAAAAGGACGAGC	2828	GAUAUACAAACGGGAACA
2769	UGCAGAAGAGCCAUGCCC	2799	GGAAGAAAAAGGACGAGCA	2829	AUAUAUACAAACGGGAACAG
2770	GCAGAAGAGCCAUGCCCO	2800	GAAGAAAAGGACGAGCAA	2830	UAAUACAAACGGGAACAGA
2771	CAGAAGAGCCAUGCCCCG	2801	AAGAAAAAGGACGAGCAAG	2831	AAUACAAACGGGAACAGAA
2772	AGAAGAGCCAUGCCCCGA	2802	AGAAAAAGGACGAGCAAGG	2832	AUACAAACGGGAACAGAAA
2773	GAAGAGCCAUGCCCCGAA	2803	GAAAAAGGACGAGCAAGGA	2833	UACAAACGGGAACAGAAU
2774	AAGAGCCAUGCCCCGAAG	2804	AAAAAGGACGAGCAAGGAA	2834	ACAAACGGGAACAGAAU
2775	AGAGCCAUGCCCCGAAGG	2805	AAAAGGACGAGCAAGGAAA	2835	CAAACGGGAACAGAAU
2776	GAGCCAUGCCCCGAAGGG	2806	AAAGGACGAGCAAGGAAAG	2836	AAACGGGAACAGAAU
2777	AGCCAUGCCCCGAAGGG	2807	AAGGACGAGCAAGGAAAGC	2837	AACGGGAACAGAAU
2778	GCCAUGCCCCGAAGGGAA	2808	AGGACGAGCAAGGAAAGCA	2838	ACGGGAACAGAAU
2779	CCAAUGCCCCGAAGGGAA	2809	GGACGAGCAAGGAAAGCAA	2839	CGGGAAACAGAAU

10

20

30

【表3-8】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2840	GGGAACAGAAAUCGGAAAG	2870	GCAAAGUCUGGCACCAAGA	2900	AAACAGAGGGGGGGCUGUGG
2841	GGAACAGAAAUCGGAAAGA	2871	CAAAGUCUGGCACCAAGAA	2901	AACAGAGGGGGGGCUGUGGC
2842	GAACAGAAAUCGGAAAGAC	2872	AAAGUCUGGCACCAAGAAG	2902	ACAGAGGGGGGGCUGUGGCC
2843	AACAGAAAUCGGAAAGACA	2873	AAGUCUGGCACCAAGAAGA	2903	CAGAGGGGGGGCUGUGGCC
2844	ACAGAAAUCGGAAAGACAC	2874	AGUCUGGCACCAAGAAGAG	2904	AGAGGGGGGGCUGUGGCC
2845	CAGAAAUCGGAAAGACACC	2875	GUCUGGCACCAAGAAGAGG	2905	GAGGGGGGGCUGUGGCC
2846	AGAAAUCGGAAAGACACCA	2876	UCUGGCACCAAGAAGAGGA	2906	AGGGGGGGCUGUGGCC
2847	GAAAUCGGAAAGACACCAA	2877	CUGGCACCAAGAAGAGGAA	2907	GGGGGGCUGUGGCC
2848	AAAUCGGAAAGACACCAA	2878	UGGCACCAAGAAGAGGAAG	2908	GGGGGCUGUGGCC
2849	AAUCCGAAAGACACCAAAG	2879	GGCACCAAGAAGAGGAAGA	2909	GGGCUGUGGCC
2850	AUCGAAAGACACCAAAGA	2880	GCACCAAGAAGAGGAAGAG	2910	GGGCUGUGGCC
2851	UCGAAAGACACCAAAGAU	2881	CACCAAGAAGAGGAAGAGC	2911	GGCUGUGGCC
2852	CGGAAAGACACCAAAGAUG	2882	ACCAAGAAGAGGAAGAGCA	2912	GCUGUGGCC
2853	GGAAAGACACCAAAGAUGC	2883	CCAAGAAGAGGAAGAGCAA	2913	CUGUGGCC
2854	GAAAGACACCAAAGAUGCA	2884	CAAGAAGAGGAAGAGCAA	2914	UGUGGCC
2855	AAAGACACCAAAGAUGCAA	2885	AAGAAGAGGAAGAGCAAAC	2915	GUGGCC
2856	AAGACACCAAAGAUGCAA	2886	AGAAGAGGAAGAGCAAACA	2916	UGGCC
2857	AGACACCAAAGAUGCAAAG	2887	GAAGAGGAAGAGCAAACAG	2917	GGCCCC
2858	GACACCAAAGAUGCAAAGU	2888	AAGAGGAAGAGCAAACAGA	2918	CCCCC
2859	ACACCAAAGAUGCAAAGUC	2889	AGAGGAAGAGCAAACAGAG	2919	CCCCC
2860	CACCAAAGAUGCAAAGUCU	2890	GAGGAAGAGCAAACAGAGG	2920	CCCC
2861	ACCAAAGAUGCAAAGUCUG	2891	AGGAAGAGCAAACAGAGGG	2921	CCCC
2862	CCAAAGAUGCAAAGUCUGG	2892	GGAAGAGCAAACAGAGGGG	2922	CCCC
2863	CAAAGAUGCAAAGUCUGG	2893	GAAGAGCAAACAGAGGGG	2923	CCCC
2864	AAAGAUGCAAAGUCUGGCA	2894	AAGAGCAAACAGAGGGGG	2924	CCCC
2865	AAGAUGCAAAGUCUGGCAC	2895	AGAGCAAACAGAGGGGGC	2925	CCCC
2866	AGAUGCAAAGUCUGGCACC	2896	GAGCAAACAGAGGGGGCU	2926	CCCC
2867	GAUGCAAAGUCUGGCACCA	2897	AGCAAACAGAGGGGGCUG	2927	CCCC
2868	AUGCAAAGUCUGGCACCA	2898	GCAAACAGAGGGGGCUGU	2928	CCCC
2869	UGCAAAGUCUGGCACCAAG	2899	CAAACAGAGGGGGCUGUG	2929	CCCC

10

20

30

【表3-9】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
2930	UCCGCCAGCCCCUGCCCAAU	2960	UACGUCACCUGACGGCAAG	2990	GCUAUGUAUAUGAAAGCUU
2931	CCGCCAGCCCCUGCCCAAUUA	2961	ACGUACACCUGACGGCAAGA	2991	CUAUGUAUAUGAAAGCUUU
2932	CGCCAGCCCCUOCCCAAUAG	2962	CGUCACCUGACGGCAAGAC	2992	UAUGUAUAUGAAAGCUUUA
2933	GCCAGCCCCUGCCCAAUAGC	2963	GUCACCUGACGGCAAGACU	2993	AUGUAUAUGAAAGCUUUAU
2934	CCAGCCCCUGCCCAAUAGCU	2964	UCACCUGACGGCAAGACUU	2994	UGUAUAUGAAAGCUUUAUU
2935	CAGCCCUGCCCAAUAGCUG	2965	CACCUUGACGGCAAGACUUC	2995	GUUAUGAAAGCUUUAUUUG
2936	AGCCCUGCCCAAUAGCUGC	2966	ACCUGACGGCAAGACUUC	2996	UAUAUGAAAGCUUUAUUGA
2937	GCCCUGCCCAAUAGCUGCC	2967	CCUGACGGCAAGACUUCAU	2997	AUAUGAAAGCUUUAUUGAA
2938	CCCUGCCCAAUAGCUGCCC	2968	CUGACGGCAAGACUUCAUU	2998	UAUGAAAGCUUUAUUGAAC
2939	CCUGCCCAAUAGCUGCCCC	2969	UGACGGCAAGACUUCAUUG	2999	AUGAAAGCUUUAUUGAAC
2940	CUGCCCAAUAGCUGCCOCU	2970	GACGGCAAGACUUCAUUGC	3000	UGAAAGCUUUAUUGAACCA
2941	UGCCCAAUAGCUGCCCCUU	2971	ACGGCAAGACUUCAUUGC	3001	GAAAGCUUUUAUGAAC
2942	GCCCAAUAGCUGCCCCUUU	2972	CGGCAAGACUUCAUUGCUG	3002	AAAGCUUUAUUGAAC
2943	CCCAAUAGCUGCCCCUUUA	2973	GGCAAGACUUCAUUGCUGC	3003	AAGCUUUAUUGAAC
2944	CCAAUAGCUGCCCCUUUAC	2974	GCAAGACUUCAUUGCUGCU	3004	ACCUUUAUUGAAC
2945	CAAUAGCUGCCCCUUUACG	2975	CAAGACUUCAUUGCUGCUA	3005	GUUUUAUGAAC
2946	AAUAGCUGCCCCUUUACGU	2976	AAGACUUCAUUGCUGCUAU	3006	UUUAUUGAAC
2947	AUAGCUGCCCCUUUACGUC	2977	AGACUUCAUUGCUGCUAUG	3007	UUUAUUGAAC
2948	UAGCUGCCCCUUUACGUCA	2978	GACUUCAUUGCUGCUAUGU	3008	UUUAUUGAAC
2949	AGCUGCCCCUUUACGUCAC	2979	ACUUCAUUGCUGCUAUGUA	3009	UUUAUUGAAC
2950	GCUGCCCCUUUACGUCACC	2980	CUUCAUUGCUGCUAUGUAU	3010	UUUAUUGAAC
2951	CUGCCCCUUUACGUCACCU	2981	UUCAUUGCUGCUAUGUAUA	3011	UUUAUUGAAC
2952	UGCCCCUUUACGUCACCU	2982	UCAUUGCUGCUAUGUAUAU	3012	UUUAUUGAAC
2953	GCCCCUUUACGUCACCUGA	2983	CAUUGCUGCUAUGUAUAUG	3013	UUUAUUGAAC
2954	CCCCUUUACGUCACCUGAC	2984	AUUGCUGCUAUGUAUAUGA	3014	UUUAUUGAAC
2955	CCCUUUACGUCACCUGACG	2985	UUGCUGCUAUGUAUAUGAA	3015	UUUAUUGAAC
2956	CCUUUACGUCACCUGACGG	2986	UGCUGCUAUGUAUAUGAAA	3016	UUUAUUGAAC
2957	CUUACGUCACCUGACGGC	2987	GCUGCUAUGUAUAUGAAAG	3017	UUUAUUGAAC
2958	UUUACGUCACCUGACGGCA	2988	CUGCUAUGUAUAUGAAAGC	3018	UUUAUUGAAC
2959	UUACGUCACCUGACGGCAA	2989	UGCUCUAGUAUAUGAAAGCU	3019	UUUAUUGAAC

10

20

30

【表3-10】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3020	ACCACUGCUACACAACAUU	3050	AAAGACAGAGCUAUACUCC	3080	GAAGCCACAUCCACAACAC
3021	GCACUGCUACACAACAUUA	3051	AAGACAGAGCUAUACUCCU	3081	AAGCCACAUCCACAACACU
3022	CACUGCUACACAACAUUAC	3052	AGACAGAGCUAUACUCCUA	3082	AGCCACAUCCACAACACUJU
3023	ACUGCUACACAACAUUACA	3053	GACAGAGCUAUACUCCUAG	3083	GCCACAUCCACAACACUUA
3024	CUGCUACACAACAUUACAC	3054	ACAGAGCUAUACUCCUAGA	3084	CCACAUCCACAACACUJAA
3025	UGCUACACAACAUUACACA	3055	CAGAGCUAUACUCCUAGAC	3085	CACAUCCACAACACUUAAG
3026	GCUACACAACAUUACACAU	3056	AGAGCUAUACUCCUAGACU	3086	ACAUCCACAACACUUAAGG
3027	CUACACAACAUUACACAU	3057	GAGCUAUACUCCUAGACUC	3087	CAUCCACAACACUCAAGGA
3028	UACACAACAUUACACAU	3058	AGCUAUACUCCUAGACUCG	3088	AUCCACAACACUUAAGGAG
3029	ACACAACAUUACACAU	3059	GCUAUACUCCUAGACUCGA	3089	UCCACAACACUUAAGGAGG
3030	CACAACAUUACACAU	3060	CUAUACUCCUAGACUCGAC	3090	CCACAACACUUAAGGAGGC
3031	ACAACAUUACACAU	3061	UAUACUCCUAGACUCGACA	3091	CAAAACACUUAAGGAGGCG
3032	CAACAUUACACAU	3062	AUACUCCUAGACUCGACAG	3092	ACAACACUUAAGGAGGCGG
3033	AACAUUACACAU	3063	UACUCCUAGACUCGACAGA	3093	CAACACUUAAGGAGGCGGU
3034	ACAUUACACAU	3064	ACUCCUAGACUCGACAGAA	3094	AACACUUAAGGAGGCGGU
3035	CAUUACACAU	3065	CUCCUAGACUCGACAGAAG	3095	ACACUUAAGGAGGCGGUAC
3036	AUUACACAU	3066	UCCUAGACUCGACAGAAGC	3096	CACUUAAGGAGGCGGUACC
3037	UUACACAU	3067	CCUAGACUCGACAGAAGCC	3097	ACUUAAGGAGGCGGUACCC
3038	UACACAU	3068	CUAGACUCGACAGAAGCCA	3098	CUUAAGGAGGCGGUACCCC
3039	ACACAU	3069	UAGACUCGACAGAAGCCAC	3099	UUAAGGAGGCGGUACCCCC
3040	CACAU	3070	AGACUCGACAGAAGCCACA	3100	UAAGGAGGCGGUACCCCCG
3041	ACAUGUCAGAAAGACAGAG	3071	GACUCGACAGAAGCCACAU	3101	AAGGAGGCGGUACCCCCGG
3042	CAUGUCAGAAAGACAGAGC	3072	ACUCGACAGAAGCCACAUC	3102	AGGAGGCGGUACCCCCGGC
3043	AUGUCAGAAAGACAGAGCU	3073	CUCGACAGAAGCCACAUCC	3103	GGAGGCGGUACCCCCGGCA
3044	UGUCAGAAAGACAGAGCUA	3074	UCGACAGAAGCCACAUCCA	3104	GAGGCGGUACCCCCGGCAC
3045	GUCAGAAAGACAGAGCUAU	3075	CGACAGAAGCCACAUCCAC	3105	AGGCGGUACCCCCGGCAC
3046	UCAGAAAGACAGAGCUAUA	3076	GACAGAAGCCACAUCCACA	3106	GGCGGUACCCCCGGCACCA
3047	CAGAAAGACAGAGCUAUAC	3077	ACAGAAGCCACAUCCACAA	3107	GGCGGUACCCCCGGCACCAU
3048	AGAAAGACAGAGCUAUACU	3078	CAGAAGCCACAUCCACAAC	3108	CGGUACCCCCGGCACCAUG
3049	GAAAGACAGAGCUAUACUC	3079	AGAAGCCACAUCCACAACA	3109	GGUACCCCCGGCACCAUGA

10

20

30

【表3-11】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3110	GUACCCCCGGCACCAUGAA	3140	GGGGCAGUGGGACACUGCA	3170	GAGGAUGAACCAAGGAUGG
3111	UACCCCCGGCACCAUGAAU	3141	GGGCAGUGGGACACUGCAG	3171	AGGAUGAACCAAGGAUGGG
3112	ACCCCCGGCACCAUGAAUG	3142	GGCAGUGGGACACUGCAGG	3172	GGAUGAACCAAGGAUGGGGG
3113	CCCCCGGCACCAUGAAUGG	3143	GCAGUGGGACACUGCAGGA	3173	GAUGAACCAAGGAUGGGGG
3114	CCCCGGCACCAUGAAUGGC	3144	CAGUGGGACACUGCAGGAC	3174	AUGAACCAAGGAUGGGGGC
3115	CCCGGCACCAUGAAUGGCA	3145	AGUGGGACACUGCAGGACC	3175	UGAACCAAGGAUGGGGGCA
3116	CCGGCACCAUGAAUGGCAU	3146	GUGGGACACUGCAGGACCA	3176	GAACCAAGGAUGGGGGCAU
3117	CGGCACCAUGAAUGGCAUC	3147	UGGGACACUGCAGGACCAG	3177	AACCAAGGAUGGGGGCAUG
3118	GGCACCAUGAAUGGCAUCC	3148	GGGACACUGCAGGACCAGA	3178	ACCAAGGAUGGGGGCAUGG
3119	GCACCAUGAAUGGCAUCCA	3149	GGACACUGCAGGACCAGAG	3179	CCAAGGAUGGGGGCAUGGG
3120	CACCAUGAAUGGCAUCCAU	3150	GACACUGCAGGACCAGAGG	3180	CAAGGAUGGGGGCAUGGGG
3121	ACCAUGAAUGGCAUCCAUU	3151	ACACUGCAGGACCAGAGGU	3181	AAGGAUGGGGGCAUGGGG
3122	CCAUGAAUGGCAUCCAUUG	3152	CACUGCAGGACCAGAGGUG	3182	AGGAUGGGGGCAUGGGG
3123	CAUGAAUGGCAUCCAUUGG	3153	ACUGCAGGACCAGAGGUGA	3183	GAUGGGGGCAUGGGG
3124	AUGAAUGGCAUCCAUUGGG	3154	CUGCAGGACCAGAGGUGAG	3184	CAUGGGGGCAUGGGG
3125	UGAAUGGCAUCCAUUGGGG	3155	UGCAGGACCAGAGGUGAGG	3185	AUGGGGGCAUGGGG
3126	GAAUGGCAUCCAUUGGGC	3156	GCAGGACCAGAGGUGAGGA	3186	UGGGGGCAUGGGG
3127	AAUGGCAUCCAUUGGGCA	3157	CAGGACCAGAGGUGAGGAU	3187	GGGGCAUGGGGCCUUGGG
3128	AUGGCAUCCAUUGGGGAG	3158	AGGACCAAGGGUGAGGAUG	3188	GGGCAUGGGGCCUUGGG
3129	UGGCAUCCAUUGGGGAGU	3159	GGACCAGAGGUGAGGAUGA	3189	GGGCAUGGGGCCUUGGG
3130	GGCAUCCAUUGGGGAGUG	3160	GACCAGAGGUGAGGAUGAA	3190	GGCAUGGGGCCUUGGG
3131	GCAUCCAUUGGGGAGUGG	3161	ACCAGAGGUGAGGAUGAAC	3191	GCAUGGGGCCUUGGG
3132	CAUCCAUUGGGGAGUGGG	3162	CCAGAGGUGAGGAUGAAC	3192	CAUGGGGCCUUGGG
3133	AUCCAUUGGGGAGUGGG	3163	CAGAGGUGAGGAUGAACCA	3193	AUGGGGCCUUGGG
3134	UCCAUUGGGGAGUGGGAC	3164	AGAGGUGAGGAUGAACCA	3194	UGGGGCCUUGGG
3135	CCAUUGGGGAGUGGGACA	3165	GAGGUGAGGAUGAACCAAG	3195	GGGGCCUUGGG
3136	CAUUGGGGAGUGGGACAC	3166	AGGUGAGGAUGAACCAAGG	3196	GGGCUUGGG
3137	AUUGGGGAGUGGGACACU	3167	GGUGAGGAUGAACCAAGGA	3197	GGCCUUGGG
3138	UUGGGGAGUGGGACACUG	3168	GUGAGGAUGAACCAAGGAU	3198	GCCUUGGG
3139	UGGGGAGUGGGACACUGC	3169	UGAGGAUGAACCAAGGAUG	3199	CCUUGGG

10

20

30

【表3-12】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3200	CUUUGGGACACUUGCCUUGU	3230	CACGUGGGACUGGAUUUCUG	3260	CGGGGAACUGGACUCACAU
3201	UUGGGACACUUGCCUUGUG	3231	ACGUGGGACUGGAUUUCUGC	3261	GGGGAAACUGGACUCACAU
3202	UGGGACACUUGCCUUGUGC	3232	CGUGGGACUGGAUUUCUGCU	3262	GGGAACUGGACUCACAUAA
3203	GGGACACUUGCCUUGUGCC	3233	GUGGACUGGAUUUCUGCUC	3263	GGAACUGGACUCACAUAAA
3204	GGACACUUGCCUUGUGCCC	3234	UGGACUGGAUUUCUGCUCU	3264	GAACUGGACUCACAUAAAAG
3205	GACACUUGCCUUGUGCCCAG	3235	GGACUGGAUUUCUGCUCUU	3265	AACUGGACUCACAUAAAAGG
3206	ACACUUGCCUUGUGCCCAG	3236	GACUGGAUUUCUGCUCUUC	3266	ACUGGACUCACAUAAAAGGC
3207	CACUUGCCUUGUGCCCAGC	3237	ACUGGAAUUCUGCUCUCC	3267	CUGGACUCACAUAAAAGGCA
3208	ACUUGCCUUGUGCCCAGCC	3238	CUGGAUUUCUGCUCUCC	3268	UGGACUCACAUAAAAGGCAA
3209	CUUGCCUUGUGGCCAGCCA	3239	UGGAUUUCUGCUCUCCAG	3269	GGACUCACAUAAAAGGCAAU
3210	UUGCCUUGUGGCCAGCCAG	3240	GGAUUUCUGCUCUCCAGA	3270	GACUCACAUAAAAGGCAAUG
3211	UGCCUUGUGGCCAGCCAGC	3241	GAUUUCUGCUCUCCAGAC	3271	ACUCACAUAAAAGGCAAUGU
3212	GCCUUGUGGCCAGCCAGCC	3242	AUUUCUGCUCUCCAGACC	3272	CUCACAUAAAAGGCAAUGUC
3213	CCUUGUGGCCAGCCAGCCA	3243	UUUCUGCUCUCCAGACCG	3273	UCACAUAAAAGGCAAUGUCC
3214	CUUGUGGCCAGCCAGCCAC	3244	UUCUGCUCUCCAGACCGG	3274	CACAUAAAAGGCAAUGUCCU
3215	UUGUGCCCAGCCAGCCACG	3245	UCUGCUCUCCAGACCGGG	3275	ACAUAAGGCAAUGUCCUC
3216	UGUGCCCAGCCAGCCACGU	3246	CUGCUCUCCAGACCGGGG	3276	CAUAAAAGGCAAUGUCCUCU
3217	GUGCCCAGCCAGCCACGUG	3247	UGCUCUCCAGACCGGGG	3277	AUAAAAGGCAAUGUCCUCU
3218	UGCCCAGCCAGCCACGUGG	3248	GCUCUCCAGACCGGGGAA	3278	UAAAGGCAAUGUCCUCU
3219	GCCCAGCCAGCCACGUGGA	3249	CUCUCCAGACCGGGGAAAC	3279	AAAGGCAAUGUCCUCUUC
3220	CCCAGCCAGCCACGUGGAC	3250	UCUUCAGACCGGGGAAACU	3280	AAGGCAAUGUCCUCUUCU
3221	CCAGCCAGCCACGUGGACU	3251	CUUCCAGACCGGGGAAACUG	3281	AGGCAAUGUCCUCUUCU
3222	CAGCCAGCCACGUGGACUG	3252	UUCCAGACCGGGGAAACUGG	3282	GGCAAUGUCCUCUUCU
3223	AGCCAGCCACGUGGACUGG	3253	UCCAGACCGGGGAAACUGGA	3283	GCAAUGUCCUCUUCU
3224	GCCAGCCACGUGGACUGGA	3254	CCAGACCGGGGAAACUGGAC	3284	CAAUGUCCUCUUCUCLCU
3225	CCAGCCACGUGGACUGGAU	3255	CAGACCGGGGAAACUGGACU	3285	AAUGUCCUCUUCUCLCU
3226	CAGCCACGUGGACUGGAUU	3256	AGACCGGGGAAACUGGACUC	3286	AUGUCCUCUUCUCLCU
3227	AGCCACGUGGACUGGAUUU	3257	GACCGGGGAAACUGGACUCA	3287	UGUCCUCUUCUCLCU
3228	GCCACGUGGACUGGAUUUC	3258	ACCGGGGAAACUGGACUCAC	3288	GUCCUCUUCUCLCU
3229	CCACGUGGACUGGAUUUCU	3259	CCGGGGAAACUGGACUCACA	3289	UCCUCUUCUCLCU

10

20

30

【表3-13】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3290	CCUCUUUCUCUUCUCCCCCA	3320	UGUGUUUAAGCUGUAUGA	3350	AGAAUAAUACAUGUUAAC
3291	CUCUUUCUCUUCUCCCCCA	3321	GUGUUUAAGCUGUAUGAC	3351	GAUAAUACAUGUUAACG
3292	UCUUUCUCUUCUCCCCCAAC	3322	UGUUUAAGCUGUAUGACU	3352	AAUAAUACAUGUUAACGU
3293	CUUUCUCUUCUCCCCCAACC	3323	GUUUUAAGCUGUAUGACUU	3353	AUAUACAUGUUAACGUU
3294	UUUCUCUUCUCCCCCAACCC	3324	UUUUAAAGCUGUAUGACUUU	3354	UAUAUACAUGUUAACGUU
3295	UUCUCUUCUCCCCCAACCCU	3325	UUUAAGCUGUAUGACUUUA	3355	AAUACAUGUUAACGUUUG
3296	UCUCUUCUCCCCCAACCCUU	3326	UUAAGCUGUAUGACUUUAU	3356	AUACAUGUUAACGUUUGU
3297	CUCUCCCCCAACCCUUUU	3327	UAAGCUGUAUGACUUUAUC	3357	UACAUGUUAACGUUUGUG
3298	UCUCCCCCAACCCUUUA	3328	AAGCUGUAUGACUUUAUCA	3358	ACAUGUUAACGUUUGUGG
3299	CUUCCCCCAACCCUUUAU	3329	AGCUGUAUGACUUUAUCAC	3359	CAUGUUAACGUUUGUGGU
3300	UUCCCCCCAACCCUUUAUU	3330	GCUGUAUGACUUUAUCACU	3360	AUGUAAACGUUUGUGGUUA
3301	UCCCCCAACCCUUUAUUU	3331	CUGUAUGACUUUAUCACUG	3361	UGUUAACGUUUGUGGUUA
3302	CCCCCAACCCUUUAUUUU	3332	UGUAUGACUUUAUCACUGA	3362	GUUAACGUUUGUGGUAG
3303	CCCCCAACCCUUUAUUUUG	3333	GUAUGACUUUAUCACUGAG	3363	UAAAACGUUUGUGGUAGA
3304	CCCCAACCCUUUAUUUJGU	3334	UAUGACUUUAUCACUGAGA	3364	UAAACGUUUGUGGUAGAG
3305	CCCAACCCUUUAUUUUGUG	3335	AUGACUUUAUCACUGAGAA	3365	AAACGUUUGUGGUAGAGG
3306	CCAACCCUUUAUUUJGU	3336	UGACUUUAUCACUGAGAAU	3366	AACGUUUGUGGUAGAGGU
3307	CAACCCUUUAUUUJGUU	3337	GACUUUAUCACUGAGAAUA	3367	ACGUUUGUGGUAGAGGUC
3308	AACCCUUUAUUUJGUUU	3338	ACUUUAUCACUGAGAAUAA	3368	CGUUUGUGGUAGAGGUCA
3309	ACCCUUUAUUUJGUUUU	3339	CUUUUAUCACUGAGAAUAAU	3369	GUUUGUGGUAGAGGUCA
3310	CCCUUUAAUUUJGUUUUA	3340	UUUAUCACUGAGAAUAAUA	3370	UUUGUGGUAGAGGUCA
3311	CCLUUAAUUUJGUUUUAA	3341	UUAUCACUGAGAAUAAUAC	3371	UUGUGGUAGAGGUCA
3312	CUULAUUUJGUUUUAAAG	3342	UAUCACUGAGAAUAAUACA	3372	UGUGGUAGAGGUCA
3313	UUUAUUUJGUUUUAAAGC	3343	AUCACUGAGAAUAAUACAU	3373	GUGGUAGAGGUCA
3314	UUAUUJGUUUUAAAGCU	3344	UCACUGAGAAUAAUACAUG	3374	UGGUAGAGGUCA
3315	UAUUUJGUUUUAAAGCUG	3345	CACUGAGAAUAAUACAUGU	3375	GGUAAGAGGUCA
3316	AUUUJGUUUUAAAGCUGU	3346	ACUGAGAAUAAUACAUGUU	3376	GUAAGAGGUCA
3317	UUUJGUUUUAAAGCUGUA	3347	CUGAGAAUAAUACAUGUUA	3377	UAAGAGGUCA
3318	UUUJGUUUUAAAGCUGUAU	3348	UGAGAAUAAUACAUGUUA	3378	AAGAGGUCA
3319	UUGUGUUUAAGCUGUAUG	3349	GAGAAUAAUACAUGUAAA	3379	AGAGGUCA

10

20

30

## 【表3-14】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3380	GAGGUCAUGGGUAUCUGCC	3410	UCAAAGAGUUAUUCAAAU
3381	AGGUCAUGGGUAUCUGCCC	3411	CAAAGAGUUAUUCAAAUU
3382	GGUCAGUGGUAAUCUGCCCU	3412	AAAGAGUUAUUCAAAUUA
3383	GUCAGUGGUAAUCUGCCCUG	3413	AAGAGUUAUUCAAAUUAA
3384	UCAGUGGUAAUCUGCCCUGA	3414	AGAGUUAUUCAAAUUAAA
3385	CAGUGGUAAUCUGCCCUGAA	3415	GAGUUAUUCAAAUUAAA
3386	AGUGGUAAUCUGCCCUGAAU	3416	AGUUAUUCAAAUUAAAAG
3387	GUGGUAAUCUGCCCUGAAUC	3417	GUUUUUCAAAUAAAAGC
3388	UGGUAAUCUGCCCUGAAUCU	3418	UUUUUUCAAAUAAAAGCA
3389	GGUAUCUGCCCUGAAUCUG	3419	UAUUUCAAAUAAAAGCAA
3390	GUAUCUGCCCUGAAUCUGC	3420	AUUUCAAAUAAAAGCAAA
3391	UAUCUGCCCUGAAUCUGCU	3421	UUUCAAAUAAAAGCAAA
3392	AUCUGCCCUGAAUCUGCUU	3422	UUCAAAUAAAAGCAAAAC
3393	UCUGCCCUGAAUCUGCUUC	3423	UCAAAUAAAAGCAAAACA
3394	CUGCCCUGAAUCUGCUUCA	3424	CAAAUAAAAGCAAAACAA
3395	UGCCCUGAAUCUGCUUCAA	3425	AAAUUAAAAGCAAAACAA
3396	GCCCUGAAUCUGCUUCAAA	3426	AAUAAAAGCAAAACAAAA
3397	CCUGAAUCUGCUUCAAAG	3427	AUUAAAAGCAAAACAAAAC
3398	CCUGAAUCUGCUUCAAAGA	3428	UUAAAAGCAAAACAAAACA
3399	CUGAAUCUGCUUCAAAGAG	3429	UAAAAGCAAAACAAAACAA
3400	UGAAUCUGCUUCAAAGAGU	3430	AAAAGCAAAACAAAACAA
3401	GAACUGCUUCAAAGAGUU		
3402	AAUCUGCUUCAAAGAGUU		
3403	AUCUGCUUCAAAGAGUUU		
3404	UCUGCUUCAAAGAGUUUU		
3405	CUGCUUCAAAGAGUUUUU		
3406	UGCUUCAAAGAGUUUUUC		
3407	GCUUCAAAGAGUUUUUCA		
3408	CUUCAAAGAGUUUUUCAA		
3409	UUCAAAGAGUUUUUCAA		

10

20

30

## 【0058】

二本鎖領域は、少なくとも19の連続したヌクレオチド、例えば約19から23のヌクレオチドであるべきであり、またはより長く、例えば30または50のヌクレオチド、あるいは100以上のヌクレオチドでも良い。完全な遺伝子転写産物に対応する全長配列が使用されても良い。好ましくはそれらは、約19から約100のヌクレオチドの長さ、より好ましくは約19から約50ヌクレオチドの長さ、更により好ましくは約19から約23ヌクレオチドの長さである。

## 【0059】

標的転写産物に対する核酸分子の二本鎖領域の同一性の度合いは、少なくとも90%、より好ましくは95-100%であるべきである。核酸分子の同一性の%は、GAP (Needleman and Wunsch, 1970) 分析 (GCG プログラム) によって測定され、ここでギャップ作製ペナルティ = 5、及びギャップ伸張ペナルティ = 0.3 を使用する。好ましくは、前記二つの配列は、その全長に亘って整列される。

40

## 【0060】

もちろん核酸分子は、分子の安定化のために機能して良い標的とは関連しない配列を含んでも良い。

## 【0061】

ここで使用される用語「低分子干渉RNA」または「siRNA」は、例えば配列特異的な態様でRNAiを介在することによって、遺伝子発現を阻害または下流調節すること

50

が可能なリボヌクレオチドを含む核酸分子を指し、ここで前記二本鎖部分は 50 ヌクレオチド未満の長さ、好ましくは約 19 から約 23 ヌクレオチドの長さである。例えば、s i RNA は、自己相補的なセンス領域とアンチセンス領域を含む核酸分子であることができ、ここでアンチセンス領域は、標的核酸分子またはその一部におけるヌクレオチド配列と相補的であるヌクレオチド配列を含み、センス領域は、標的核酸配列またはその一部に対応するヌクレオチド配列を有する。s i RNA は、二つの別個のオリゴヌクレオチドから集合することができ、ここで一方の鎖はセンス鎖であり、他方はアンチセンス鎖であり、アンチセンス鎖とセンス鎖は自己相補的である。

## 【0062】

ここで使用される用語「s i RNA」は、配列特異的な RNAi を介在できる核酸分子を記載するために使用される他の用語、例えばマイクロ RNA (miRNA)、ショートヘアピン RNA (shRNA)、低分子干渉オリゴヌクレオチド、低分子干渉核酸 (siRNA)、低分子干渉改変オリゴヌクレオチド、化学的に変性された siRNA 等と同等に使用される。更に、ここで使用される用語「RNAi」は、配列特異的な RNA 干渉を記載するために使用される他の用語、例えば転写後遺伝子サイレンシング、翻訳阻害、または後成と同等に使用される。例えば、本発明の siRNA 分子は、転写後のレベルまたは転写前のレベルの両者で、遺伝子を後成的にサイレンシングするために使用できる。非制限的な例では、本発明の siRNA 分子による遺伝子発現の後成的な調節は、遺伝子発現を変更するためのクロマチン構造の siRNA 介在的な変性から由来することができる。

## 【0063】

好ましい siRNA 分子は、標的 mRNA の約 19 から 23 の連続したヌクレオチドと同一であるヌクレオチド配列を含む。一つの実施態様では、標的 mRNA 配列は、ジヌクレオチド AA で開始し、約 30 - 70 % (好ましくは 30 - 60 %、より好ましくは 40 - 60 %、より好ましくは約 45 % - 55 %) の GC 含量を含み、例えば標準的な BLAST サーチによって測定すると、それが導入される鳥類 (好ましくはニワトリ) のゲノム中で標的以外のいずれのヌクレオチド配列とも高いパーセンテージの同一性を有さない。

## 【0064】

用語「shRNA」または「ショートヘアピン RNA」は、約 50 ヌクレオチド未満、好ましくは約 19 から約 23 ヌクレオチドが、同じ RNA 分子に位置する相補的配列と塩基対を形成し、前記配列と相補的配列は、少なくとも約 4 から 15 ヌクレオチドの対を形成しない領域によって分離されており、当該領域が、塩基相補性である二つの領域によって作製されるステム構造の上に一本鎖ループを形成する構造を有する siRNA 分子を意味する。一本鎖ループの配列の例は、5' UUCAAGAGA 3' 及び 5' UUUGUGUAG 3' である。

## 【0065】

shRNA は、二重またはバイフィンガー及びマルチフィンガーヘアピン dsRNA を含み、そこでは RNA 分子は、一本鎖スペーサー領域によって分離された二つ以上のそのようなステム - ループ構造を含む。

## 【0066】

siRNA は、組換え酵素、例えば T7RNA ポリメラーゼ、及び DNA オリゴヌクレオチドテンプレートを使用することにより in vitro で生産でき、または例えば培養細胞において in vivo で調製できる。好ましい実施態様では、前記核酸分子は合成的に生産される。

## 【0067】

例えば RNA ポリメラーゼ I II プロモーターを含むベクターからヘアピン siRNA を生産するためのストラテジーが記載されている。H1 - RNA または snu6 RNA プロモーターのいずれかを使用する宿主細胞におけるヘアピン siRNA の生産のために、各種のベクターが構築されている (配列番号 7 から 9 を参照)。上記記載された RNA 分子 (例えば第一の部分、リンクング配列、及び第二の部分) は、そのようなプロモーターに機能的に結合できる。RNA ポリメラーゼ I II によって転写されると、第一及び第二の部分はヘアピンの二本鎖ステムを形成し、リンクング配列はループを形成する。pS

10

20

30

40

50

upperベクター (OligoEngines Ltd., Seattle, Wash.) も、siRNAを生産するために使用できる。

【0068】

ヌクレオチドの修飾またはアナログを、本発明の核酸分子の特性を改善するために導入することができる。改善される特性は、増大したヌクレアーゼ耐性、及び/または細胞膜を透過する増大した能力を含む。従って、用語「核酸分子」及び「二本鎖RNA分子」は、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2-アミノアデニン、6-メチル-、2-プロピル-、及び他のアルキル-アデニン、5-ハロウラシル、5-ハロシトシン、6-アザシトシン及び6-アザチミジン、シュードウラシル、4-チウラシル、8-ハロアデニン、8-アミノアデニン、8-チオールアデニン、8-チオールアルキルアデニン、8-ヒドロキシルアデニン及び他の8-置換アデニン、8-ハログアニン、8-アミノグアニン、8-チオールグアニン、8-チオアルキルグアニン、8-ヒドロキシルグアニン及び他の置換グアニン、他のアザ及びデアザアデニン、他のアザ及びデアザグアニン、5-トリフルオロメチルウラシル及び5-トリフルオロシトシンのような合成的に変性された塩基を含むがこれらに制限されない。

10

【0069】

ベクター及び宿主細胞

本発明は更に、本発明の二本鎖領域を含む核酸分子、またはその一本鎖をコードするベクターを提供する。好ましくは前記ベクターは、宿主細胞及び/またはセルフリー系において、dsRNAをコードするオープンリーディングフレームを発現可能な発現ベクターである。宿主細胞は、細菌、真菌、植物、または動物の細胞のようないずれかの細胞タイプであることができ（これらに制限されない）、好ましくは鳥類細胞である。

20

【0070】

典型的に本発明のベクターは、本発明の核酸分子、またはその一本鎖をコードするオープンリーディングフレームに機能的に結合したプロモーターを含む。

【0071】

ここで使用される用語「プロモーター」は、機能的に結合した核酸分子の直接的な転写が可能である核酸配列を指し、例えばRNAポリメラーゼII及びRNAポリメラーゼI/Iプロモーターを含む。この定義には、細胞タイプ特異的、組織特異的、または時間特異的な態様で、プロモーター依存的な遺伝子発現を制御可能下するのに十分であり、または外的な試薬またはシグナルによって誘導可能である、転写調節エレメント（例えばエンハンサー）も含まれる。

30

【0072】

ここで使用される用語「機能的に結合した」は、二つ以上の核酸（例えばDNA）セグメントの間の機能的な関係を指す。典型的にこの用語は、転写される配列に対する転写調節エレメントの機能的な関係を指す。例えばプロモーターは、適切な細胞においてコード配列の転写を刺激または介在するのであれば、コード配列、例えばここに定義される二本鎖RNA分子をコードするオープンリーディングフレームに機能的に結合する。一般的に、転写される配列と機能的に結合したプロモーター転写調節エレメントは、転写される配列と物理的に連続する、即ちそれらはシスに作用する。しかしながら、エンハンサーのようないくつかの転写調節エレメントは、それらが転写を促進するコード配列に物理的に連続する、または緊密に近接して配置される必要はない。

40

【0073】

用語「RNAポリメラーゼIIプロモーター」または「RNA pol II I I I プロモーター」または「ポリメラーゼIIプロモーター」または「pol II I I I プロモーター」は、いずれかの無脊椎動物、脊椎動物、または哺乳動物プロモーター、例えばニワトリ、ヒト、ネズミ、ブタ、ウシ、靈長類、サル等のプロモーターを意味し、細胞におけるその本来の文脈で、RNAポリメラーゼIIと会合または相互作用して、天然のまたは操作されたその機能的に結合した遺伝子またはその変異体を転写し、RNAポリメラーゼIIを有する選択された細胞内で相互作用し、機能的に結合した核酸配列を転写するものを意味する。U6プロモーター（例えばニワトリU6、ヒトU6、ネズミU6）、H1プロ

50

口モーター、または 7SK プロモーターは、いずれかの無脊椎動物、脊椎動物、または哺乳動物プロモーターまたは天然で見出される多型変異体またはミュータントを意味し、RNA ポリメラーゼ II と相互作用して、その同系 RNA 産物、即ち U6 RNA、H1 RNA または 7SK RNA をそれぞれ転写するものを意味する。適切なプロモーターの例は、cU6-1 (配列番号 7)、cU6-3 (配列番号 8)、cU6-4 (配列番号 9)、及び c7SK (配列番号 10) を含む。

【0074】

大腸菌を宿主細胞として使用する場合、前記ベクターが、大腸菌 (例えば JM109、DH5、HB101 または XL1Blue) におけるベクターの増幅と大量生産をするための「オリ」と、トランスフォームした大腸菌を選択するためのマーカー遺伝子 (例えばアンピシリン、テトラサイクリン、カナマイシン、またはクロラムフェニコールのような薬剤によって選択される薬剤耐性遺伝子) とを有するべきである点を除いて何の制限もない。例えば、M13 シリーズのベクター、pUC シリーズのベクター、pBR322、pBlue script 等が使用できる。pGEM-T、pDIRECT、pT7 等もまた、dsRNA をコードする遺伝子、並びに上述のベクターのサブクローニング及び摘出のために使用できる。

【0075】

大腸菌における使用のための発現ベクターに関して、そのようなベクターは、JM109、DH5、HB101 または XL1Blue を含み、前記ベクターは lacZ プロモーター、araB プロモーター、または T7 プロモーターのよなプロモーターを有すべきであり、それらは大腸菌における所望の遺伝子の発現を効率的に促進できる。ベクターの他の例は、「QIAexpress システム」(Qiagen)、pEGFP 及び pET である (このベクター BL21 については、T7 RNA ポリメラーゼを発現する株が宿主として好ましく使用される)。

【0076】

大腸菌のためのベクターに加えて、例えばベクターは、哺乳動物由来発現ベクター (例えば pCDNA3 (Invitrogen)、pEGF-BOS、pEF 及び pCDM8)、昆虫細胞由来ベクター (例えば「BAC バキュロウイルス発現システム」(GibcoBRL) 及び pBacPAK8)、植物由来発現ベクター (例えば pMH1 及び pMH2)、動物ウイルス由来発現ベクター (例えば pHSV、pMV 及び pAdexLcW)、レトロウイルス由来発現ベクター (例えば pZIPneo)、酵母由来発現ベクター (例えば「Pichia 発現キット」(Invitrogen)、pNV11 及び SP-Q01)、または *Bacillus subtilis* 由来発現ベクター (例えば pPL608 及び pKTH50) であって良い。

【0077】

動物細胞、例えば CHO、COS、Vero 及び NIH3T3 において核酸分子を発現するために、ベクターはそのような細胞における発現に必要であるプロモーター、例えば SV40 プロモーター、MMLV-LTR プロモーター、EF1 プロモーター、CMV プロモーター等を有すべきであり、より好ましくはトランスフォーマントを選択するためのマーカー遺伝子を有する (例えば薬剤 (例えばネオマイシン、G418 等) によって選択される薬剤耐性遺伝子)。これらの特徴を有するベクターの例は、pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV 及び pOP13 を含む。

【0078】

本発明の二本鎖領域を含む核酸分子は、例えば適切なベクターに前記核酸をコードするオープンリーディングフレームを挿入し、レトロウイルス法、リポソーム法、カチオン性リポソーム法、アデノウイルス法等によって前記ベクターを導入することによって、鳥類のような動物において発現できる。使用されるベクターは、アデノウイルスベクター (例えば pAdexLcW) 及びレトロウイルスベクター (例えば pZIPneo) を含むがこれらに制限はない。遺伝子操作、例えば本発明の核酸のベクターへの挿入のため的一般的な方法は、従来法に従って実施できる。

【0079】

10

20

30

40

50

本発明はまた、典型的に本発明のベクターにおける外因性核酸分子を導入されている宿主細胞を提供する。本発明の宿主細胞は、例えば核酸分子を生産または発現するための生産システムとして使用できる。in vitro生産のため、真核生物細胞または原核生物細胞が使用できる。

【0080】

有用な真核生物宿主細胞は、動物、植物、または真菌細胞であって良い。動物細胞として、哺乳動物細胞、例えばCHO、COS、3T3、ミエローマ、ベビーハムスター腎細胞(BHK)、HeLa、またはVero細胞、MDCK細胞、DF1細胞、両生類細胞、例えばXenopus卵細胞、または昆虫細胞、例えばSf9、Sf21、またはTN5細胞が使用できる。DHF遺伝子を欠いているCHO細胞(dhfr-CHO)またはCHOPK-1もまた使用されて良い。前記ベクターは、例えばリン酸カルシウム法、DEAE-デキストラン法、カチオン性リポソームDOTAP(Boehringer Mannheim)法、エレクトロポレーション、リポフェクション等によって宿主細胞に導入できる。

10

【0081】

有用な原核生物細胞は、細菌細胞、例えば大腸菌、例えばJM109、DH5 及びHB101、またはBacillus subtilisを含む。

【0082】

DMEM、MEM、RPMI-1640またはIMDMのような培養培地は、動物細胞のために使用されて良い。培養培地は、胎児ウシ血清(FCS)のような血清サプリメントを有すまたは有さずに使用できる。培養培地のpHは、好ましくは6から8の間である。細胞は典型的に約30から40で約15から200時間培養され、培養培地は交換、曝気、または必要であれば攪拌しても良い。

20

【0083】

組成物

本発明は更に、鳥類の卵に投与できる二本鎖領域を含む核酸分子を含む組成物を提供する。二本鎖領域を含む核酸分子を含む組成物は、組成物を投与に適したものとするために製薬学的に許容可能な担体を含んで良い。

【0084】

適切な製薬学的な担体、賦形剤及び/または希釈剤は、ラクトース、スクロース、デンプンパウダー、タルクパウダー、アルコノール酸のセルロースエステル、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメルセルロース、ゼラチン、グリシン、アルギン酸ナトリウム、抗菌剤、抗真菌剤、アラビアゴム、アカシアゴム、リン酸及び硫酸のナトリウム及びカルシウム塩、ポリビニルピロリドン及び/またはポリビニルアルコール、塩水、及び水を含むがこれらに制限されない。一つの実施態様では、担体、賦形剤及び/または希釈剤は、リン酸緩衝生理食塩水または水である。

30

【0085】

一つの実施態様では、前記組成物はトランスフェクション促進剤を含んでも良い。生存細胞への核酸の取り込みを容易にするために使用されるトランスフェクション促進剤は当業者に周知である。トランスフェクション促進剤は、ポリカチオン、デンドリマー、DEAEデキストラン、ブロックコポリマー、及びカチオン性脂質のタイプの化学的ファミリーを含む。好ましくはトランスフェクション促進剤は、脂質含有化合物(または製剤)であり、それはミセルまたはリポソーム、並びにリポポリアミンとして一般的に既知のベシクルに水溶液中で自己アセンブリーできる、正に荷電した親水性領域と、脂肪アシル疎水性領域とを提供する。

40

【0086】

別の実施態様では、前記組成物はポリマー状生体材料、例えばキトサンを含む。

【0087】

いずれかの従来の媒体または試薬が、本発明の組成物または方法と不適合ではない範囲で使用されて良いことが理解される。

50

## 【0088】

## 投与

二本鎖領域を含む核酸分子の投与（二本鎖領域を含む核酸分子を含む組成物の投与を含む）は、卵への注射、一般的には卵膜尿膜液への注射によって従来達成される。気嚢は *in ovo* の投与の好ましい経路であるにも関わらず、卵黄、気嚢または羊膜腔（羊膜）のような他の領域も注射によって接種されて良い。孵化能力の割合は、気嚢が投与の標的ではない場合にわずかに減少するかもしれないが、必ずしも商業的に許容可能ではないレベルではない。注射のメカニズムは本発明の実施に対して必須ではないが、針が卵、または発育中の胚の組織及び器官、または胚を取り囲む胚外膜に過度の損傷を引き起こさないことが好ましい。

10

## 【0089】

好ましくは、核酸物質は産み落とされた卵の4日目までに投与される。

## 【0090】

一般的に、約22ゲージの針を備えた皮下注射用シリンジが適している。本発明の方法は、US 4,903,635、US 5,056,464、US 5,136,979、及びUS 20060075973に記載されたもののような自動化注射システムの使用のために特に適合している。

## 【0091】

核酸分子は、投与された卵の少なくともいくつかにおいて性別を改変するのに十分な有効量で投与される。改変は、本発明の方法に供されたサンプルの適切な数を、供されていない同様の数と比較することによって検出できる。二つの群の間の鳥類の性別の統計的に有意な変異は、有効量が投与されていることの証明となるであろう。性別に対する有効量を測定する他の手段は、当業者の能力の範囲内に十分に存在する。

20

## 【0092】

好ましくは約1ngから100μg、より好ましくは約100ngから1μgの核酸が卵に投与される。更に、投与される核酸は、約1μlから1ml、より好ましくは約10μlから500μlの体積で存在することが好ましい。

## 【実施例】

## 【0093】

実施例1：ニワトリにおけるDMRT1タンパク質生産を下流調節するshRNA分子の同定

30

DMRT1を標的とするshRNA配列の選択

本発明者らは、ニワトリDmrt1を標的とする51個の予測されるshRNA配列を同定した（表4）。

## 【0094】

特異的な標的遺伝子に対する潜在的な siRNA配列を選択するために利用可能ないつかのアルゴリズムが存在する。Taxman et al. (2006)は有効なshRNA分子を予測するためのアルゴリズムを特異的にデザインし、本発明者らはshRNA予測を改善するために前記アルゴリズムに自分で変更をなした。Taxmanアルゴリズムを使用するshRNA選択のために4つの指標が存在する。指標の3つは4点の最大数からスコアされる。これらの指標は、1)配列の5'末端のCまたはG = 1点；5'末端のAまたはT = -1点；2)3'末端のAまたはT = 1点；3'末端のCまたはG = -1点；3)7個の3'塩基の5個以上のAまたはT = 2点、7個の3'末端の4個のAまたはT = 1点、である。最高スコアを有するshRNA配列が好ましい。第4の指標は、shRNA配列の6個の中央の塩基の自由エネルギーについての計算に基づく（アンチセンス鎖の9-14塩基にハイブリダイズしたセンス鎖の6-11塩基）。中央二本鎖の G > -12.9 kcal/mol を有するshRNAが好ましい。

40

## 【0095】

shRNAデザイナーウェブサイトはこのアルゴリズムを使用して、各shRNA標的に対するスコアを提供する。前記アルゴリズムとその計算されたG値に基づいて、本発明者らは、Dmrt1遺伝子発現をノックダウンする能力について試験するために、潜在

50

的に有効な s h R N A として、 s h R N A 標的を発見する s h R N A 配列の 4 個を選択した。選択された配列は、表 5 において 5 ' - 3 ' 配列で示されている。これらの 4 個の配列を使用して、6 個の s h R N A の発見のための d d R N A i プラスミドを構築した。

#### 【 0 0 9 6 】

選択された s h R N A の発見のための d d R N A i プラスミドの構築

D m r t 1 s h R N A 発現構築物を構築するために、互いに相補的な二つのオリゴヌクレオチドをデザインし、それらはセンス、ループ、アンチセンス、及び末端シグナル、引き続きスペーサー配列 ( G G A A ) 、及びスクリーニングのための B a m H I 制限部位を含む。更に、「ボトムオリゴ ( B ) 」または逆オリゴヌクレオチドは、ニワトリポリメラーゼ I I I プロモーター c U 6 - 4 ( DQ531570 ) を含む発見ベクターへの挿入のために、5 ' 末端で S a l I 突出部を含んだ。表 6 は、それらの対応するオリゴヌクレオチドに対する s h R N A 標的を記載している。各標的 s h R N A に対する相補的オリゴヌクレオチドを共にアニリングし、 P m e I - S a l I 切断された p U 6 - 4 ベクターにライゲーションした。 B a m H I 切断によって直線化したら、全長クローンはポジティブであった。全ての s h R N A 発現ベクターを配列確認した。4 つの構築物は、図 1 に示されている通り、 1 0 5 s h 、 2 4 0 s h 、 4 6 5 s h 及び 5 9 1 s h と称された。非サイレンシングコントロール s h R N A 構築物 ( N S s h ) を同じ態様でデザインした。しかしながら使用された配列は、関連しない標的のものであった ( 即ちインフルエンザ N P 遺伝子 ) 。

10

#### 【 0 0 9 7 】

各 d d R N A i プラスミドを、各 s h R N A 配列が天然の U 6 s n R N A 転写産物の + 1 位置で開始するように構築した。全ての最終 s h R N A 発現ベクターは、全長ニワトリ U 6 プロモーター、 s h R N A センス配列、ループ配列、 s h R N A アンチセンス配列、ターミネーション配列、及び B a m H I 部位のそれぞれ一つからなった。全ての s h R N A で使用されたループ配列は、 5 ' UUCAAGAGA 3 ' であった。

20

#### 【 0 0 9 8 】

## 【表4】

表4: Dm r t 1を標的とする s h RNA配列のアルゴリズム選択

標的配列	開始点	SEQ ID NO	スコア
GGCACAAAGCGGTTCTGCAT	79	3435	3
GACTGCCAGTGCAGAAAGT	105	3436	3
CTGAGCCAGTTGTCAAGAA	238	3437	3
GAGCCAGTTGTCAAGAAGA	240	3438	3
GACGGATGCTCATTCAAGGA	355	3439	3
GCACGTCTGATTGGTGT	409	3440	3
GTGGACTCCACCTACTACA	426	3441	3
CCAGCCATCCCTGTATCCT	455	3442	3
CCATCCCTGTATCCTTACT	459	3443	3
CATCCCTGTATCCTTACTA	460	3444	3
CCCTGTATCCTTACTATAAA	463	3445	4
CTGTATCCTTACTATAACA	465	3446	4
CTTACTATAACAAACCTGTA	472	3447	3
CTCCCAGTACCAAATGGCA	497	3448	3
GCCACTGAGTCTCCTCAA	519	3449	3
CTGAGTCTCCTCAAAGTGA	523	3450	3
GAGTCTCCTCAAAGTGAGA	525	3451	3
CTCCCAGCAACATACATGT	591	3452	4
CCCAGCAACATACATGTCA	593	3453	3
CCAGCAACATACATGTCAA	594	3454	3
CAGATGAAGGGAATGGAGA	633	3455	3
CCACCTGCGTCACACAGAT	733	3456	3
CACCTGCGTCACACAGATA	734	3457	3
CCTGCGTCACACAGATACT	736	3458	3
CTCCTACTCAGAGTCGAAA	773	3459	3
CACTGTTGCCCTTGTCTGT	967	3460	3
GGTGCCTGATGTGTTGT	1189	3461	3
GTGCCGTGATGTGTTGT	1190	3462	4
GCCGTGATGTGTTGTAGT	1192	3463	4
CCTCGTATCGCAAATTAA	1239	3464	4
GCCTCGACTTAGATTGCAA	1283	3465	3
CCTCGACTTAGATTGCAAT	1284	3466	4
CTCGACTTAGATTGCAATA	1285	3467	4
CGACTTAGATTGCAATATA	1287	3468	4
GACTTAGATTGCAATATAA	1288	3469	4
GCGGCCAGCAAACAAAGTCT	1307	3470	3
GGCCAGCAAACAAAGTCTCA	1309	3471	3
GCCAGCAAACAAAGTCTCAA	1310	3472	3
CCAGCAAACAAAGTCTAAA	1311	3473	3
GCGTTTCTGCGAGTGTAT	1342	3474	4
GTGTCCTCTCCCTGTGTTA	1381	3475	3
GTCCTCTCCCTGTGTTACA	1383	3476	3
CCTCTTCCGTGTTACAGA	1385	3477	3
CTCTTCCGTGTTACAGAA	1386	3478	4
GAAGCCAACCTGAAATGAA	1402	3479	4
GCCAACCTGAAATGAAACT	1405	3480	4
CCAACCTGAAATGAAACTA	1406	3481	4
CCTGAAATGAAACTAGTCT	1410	3482	3
GTTGCAGCTGTACCTGAAA	1452	3483	3
GCAGCTGTACCTGAAATAA	1455	3484	4
CAGCTGTACCTGAAATAAA	1456	3485	4

10

20

30

40

【0099】

## 【表5】

表5:Dmrt1 shRNAの配列

標的番号	位置	標的配列	スコア	ΔG
1	105 bp	GAUTGCCAGTGCAAGAAGT (SEQ ID NO:3436)	3	-17.1
2	240 bp	GAGCCAGTTGTCAAGAAGA (SEQ ID NO:3438)	3	-12.7
3	465 bp	CTGTATCCTTACTATAACA (SEQ ID NO:3446)	4	-11.9
4	591 bp	CTCCCAGCAACATACATGT (SEQ ID NO:3452)	4	-14.0

10

20

30

## 【0100】

Dmrt1遺伝子発現のノックダウンのための選択されたshRNAの試験

レポーター遺伝子発現アッセイを使用して、Dmrt1のサイレンシングについてshRNAを試験した。レポーター遺伝子は、pEGFP-C (Clontech) 中の増幅緑色蛍光タンパク質 (EGFP) 遺伝子の3'末端の下流に挿入されたDmrt1の転写遺伝子融合物であった。レポータープラスミドを以下のように構築した：Dmrt1のcDNAを4日齢の胚から単離された全RNAから逆転写し、pCMV-Script (Stratagene) のマルチクローニングサイトにクローン化した。Dmrt1挿入物をNotI-EcoRI断片としてクローニングベクターから摘出し、pEGFP-C (Clontech) 中のEGFP遺伝子の下流にクローン化した。生成したプラスミドをpEGFP-Dmrt1と命名した。このプラスミドをニワトリDF-1細胞内にトランスフェクトし、転写遺伝子誘導物の発現を以下に記載のようにフローサイトメトリーを使用してEGFP蛍光を測定することによって確認した。

## 【0101】

Dmrt1遺伝子サイレンシングアッセイを、pEGFP-Dmrt1レポータープラスミド、及びDmrt1特異的shRNA及びコントロールshRNAを発現するddRNAiプラスミドのそれぞれで、DF-1細胞を共トランスフェクトすることによって実施した。共トランスフェクション実験は以下のように実施した：DF-1細胞 (ATCC CRL-12203、ニワトリ線維芽細胞) を、4.5 g / l のグルコース、1.5 g / l の炭酸水素ナトリウム、10%の胎児ウシ血清 (FCS)、2 mMのL-グルタミンを含み、ペニシリン (100 U / ml) 及びストレプトマイシン (100 µg / ml) を補ったダルベッコ修飾イーグルス培地 (DMEM) で37°で5%二酸化炭素を含む湿潤雰囲気下で維持した。DF1細胞を、0.25% (w / v) トリプシン-エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を使用して必要なように継代培養した。

## 【0102】

## 【表6】

表6：使用されたプライマーの配列と詳細

標的番号	位置	標的配列	スコア	ΔG
1	105 bp	GA <del>T</del> GC <del>A</del> GTGCAAGAAGT (SEQ ID NO:3436)	3	-17.1
DMRT1-105T-U6.4 GA <del>T</del> GC <del>A</del> GTGCAAGAAGTTCAAGAGAA <del>C</del> TTCTTGC <del>A</del> CTGGCAGT <del>T</del> TTTG GA <del>A</del> GGATCC (SEQ ID NO:3486)				
DMRT1-105B-U6.4 <u>TCGAGGAT</u> CTTCCAAAAAGACTGCCAGTGCAAGAAGTTCTTGA <del>A</del> ACTTC TTGCA <del>T</del> GGCAGTC (SEQ ID NO:3487)				
標的番号	位置	標的配列	スコア	ΔG
2	240 bp	GAGCCAGTTGTCAAGAAGA (SEQ ID NO:3438)	3	-12.7
DMRT1-240T-U6.4 GAGCCAGTTGTCAAGAAGATTCAAGAGAGATCTTCTTGACAA <del>C</del> TTGGCT <del>T</del> TTTG GA <del>A</del> GGATCC (SEQ ID NO:3488)				
DMRT1-240B-U6.4 <u>TCGAGGAT</u> CTTCCAAAAAGAGCCAGTTGTCAAGAAGATCTTGAATCTTCT TGACAA <del>T</del> GGCTC (SEQ ID NO:3489)				
標的番号	位置	標的配列	スコア	ΔG
3	465 bp	CTGTATCCTTACTATAACA (SEQ ID NO:3446)	4	-11.9
DMRT1-465T-U6.4 CTGTATCCTTACTATAACATTCAAGAGAGATGTTAGTAAGGATACAGTTTG GA <del>A</del> GGATCC (SEQ ID NO:3490)				
DMRT1-465B-U6.4 <u>TCGAGGAT</u> CTTCCAAAAACTGTATCCTTACTATAACATCTTGAATGTTAT AGTAAGGATACAG (SEQ ID NO:3491)				
標的番号	位置	標的配列	スコア	ΔG
4	591 bp	CTCCCAGCAACATACATGT (SEQ ID NO:3452)	4	-14.0
DMRT1-591T-U6.4 CTCCCAGCAACATACATGTTCAAGAGAGAACATGTATGTTGCTGGAGTTTG GA <del>A</del> GGATCC (SEQ ID NO:3492)				
DMRT1-591B-U6.4 <u>TCGAGGAT</u> CTTCCAAAAACTCCCAGCAACATACATGTTCTTGA <del>A</del> ACATGT ATGTTGCTGGGAG (SEQ ID NO:3493)				

太字=スペーサー配列；斜字=B a m H I 制限部位；下線=S a l I 突出部

10

20

30

40

## 【0103】

E G F P - D m r t 1 融合サイレンシングアッセイのための p E G F P - D m r t 1 と d d R N A i プラスミドの共トランスフェクションを、フローサイトメトリー分析のための 24 穴培養プレート (Nunc) で 80 - 90 % の集密に生育した D F - 1 細胞で実施した。 Lipofectamine (登録商標) 2000 トランスフェクション試薬 (Invitrogen) を使用してウエル当たり全体で 1  $\mu$  g のプラスミド D N A で細胞をトランスフェクトした。三重で実施したトランスフェクション物のフローサイトメトリー分析を使用して、トランスフェクション後 60 時間でトランスフェクトした D F - 1 細胞で E G F P 発現を分析した。 100  $\mu$  l の 0.25 % トリプシン - E D T A を使用して細胞をトリプシン処理し、2000 r p m で 5 分間ペレット化し、1 m l の冷却リン酸緩衝生理食塩水 - A (P B S A) (Oxoi

50

d) で一度、1 ml の F A C S 洗浄溶液 ( P B S A + 1 % F C S ) で二度洗浄し、250  $\mu$  l の F A C S 洗浄溶液に再懸濁した。FACScalibur (Becton Dickinson) 蛍光活性化セルソーターを使用して、フローサイトメトリーサンプリングを実施した。三重の共トランスフェクションサンプルについてのデータの獲得と平均蛍光強度 ( M F I ) 値の計算を、CELLQuest ソフトウェア (Becton Dickinson) を使用して実施した。遺伝子サイレンシングアッセイの結果が図 1 に示されている。N S s h から発現したネガティブコントロールの無関係な s h R N A と比較して、D m r t 1 特異的 s h R N A は、各種のレベルにレポーター遺伝子の発現をノックダウンすることが観察された。D m r t 1 s h R N A 240 s h は、約 60 % の最大レベルの遺伝子サイレンシングを誘導した。

## 【 0 1 0 4 】

10

実施例 2：ニワトリにおける D M R T 1 遺伝子発現の in ovo 調節

ニワトリ D M R T 1 遺伝子の保存エクソンに標的化する s i R N A を、Ambion siRNA Target Finder ツール (www.ambion.com) を使用してデザインした。選択された s i R N A は、D M R T 1 - 3 4 3 - s i R N A (5' -GAGCCAGUUGUCAAGAAGAUU-3') (配列番号 3431) と命名された。s i R N A を合成し Qiagen から得た。

## 【 0 1 0 5 】

20

in ovo 送達のため、製造者の説明書に従ってリポフェクトアミン 2000 (Invitrogen) で s i R N A を製剤化した。次いでここで複合体化した s i R N A を 100 pmol または 200 pmol のいずれかの用量で in ovo で送達した。s i R N A を、静脈内 (I. V.) 経路を介して胚を有する卵に、または胚発生 4.5 日 (E 4.5) で羊膜に直接注射した。I. V. と羊膜送達の両者について、膜、静脈、及び動脈を避けるために卵の平滑末端の上部に開口部 (1 cm x 1 cm) を作製し、4  $\mu$  l の体積で 100 pmol または 200 pmol を、マイクロキャピラリーピペットを使用して静脈内または羊膜腔内に直接注射した。1 mm の直径のマイクロキャピラリーを注射のために使用し、その先端を 22.5° の傾斜先端を有する 40 ミクロンの直径に引っ張った。注射の後、加熱メス刃を使用して、適切なサイズの四角いパラフィルムで卵における穴を閉じた。

## 【 0 1 0 6 】

30

全体では、286 個の胚を有する卵 (E 4.5) をこの実験で使用した：

第 1 群：48 個の卵をコントロールとして使用し、D M R T 1 - 3 4 3 - s i R N A 製剤で注射されなかった；

第 2 群：51 個の卵を 100 pmol の s i R N A で I. V. 注射した；

第 3 群：53 個の卵を 200 pmol の s i R N A で I. V. 注射した；

第 4 群：81 個の卵を 100 pmol の s i R N A で羊膜内に注射した；及び

第 5 群：53 個の卵を 200 pmol の s i R N A で羊膜内に注射した。

## 【 0 1 0 7 】

40

全ての胚を E 10 日までインキュベートした。E 10 で、全ての胚を生存能力について評価し、次いで卵から取り出した。コントロールの第 1 群は 100 % は胚生存能力を有した；第 2 群は 76 % の生存能力を有した；第 3 群は 94 % の生存能力を有した；第 4 群は 40 % の生存能力を有した；第 5 群は 75 % の生存能力を有した。各胚から得た単一の肢芽を摘出し、性別測定 P C R 試験で使用し、肺が雄または雌の遺伝子型を有するか測定した。各胚から得た下肢芽を室温で 50  $\mu$  l の P C R 切断バッファー (50 mM の K C l ; 10 mM の T r i s - H C l 、p H 8.3 ; 0.1 mg / ml のゼラチン ; 0.45 % の Nonidet P-40 Tween-20 ; 0.2 mg / ml のプロテイナーゼ K ; - 20° でストック貯蔵) に回収し、最小 1 時間 55° で切断し、次いで 10 分間 95° で処理し、ゲノム D N A を放出した。

## 【 0 1 0 8 】

50

性別識別を Clinton et al. (2001) の方法を使用して P C R によって実施した。P C R ミックスは、1  $\mu$  l の切断ミックス、10  $\times$  R e d T a q 反応バッファー (Sigma-Aldrich) 、1.5 mM の M g C l <sub>2</sub> (Promega) 、1 ユニットの R e d R a q D N A ポリメラーゼ (Sigma-Aldrich) 、及び M i l l i p o r e (Millipore) で全部で 20  $\mu$  l からなった

。反応をMasterサイクラーS (Eppendorf) PCR機械で実施した。生成物を1.5%の1×Tris-ボレート(TBE)アガロースゲルで分離した。

【0109】

性別PCR試験が完了して分析すると、胚を遺伝子型的に雄または雌のいずれかであると区別してラベルした。次いで胚を解剖により開き、性腺形成の巨視的観察のため性腺を曝露した。全てのコントロール胚の性腺形成は予測どおり通常であった。コントロールの雌の胚は、大きな左の卵巣とより小さな退行した右の性腺によって特徴づけされる典型的に非対称の形成を示した。コントロールの雄の胚は全て典型的な対称の精巣を有した。siRNAノックダウン群(第2-5群)由来の全ての雌の胚は、正常な性腺形成を有した。対照的に、siRNAノックダウン群由来のいくつかの雄の胚は、性腺の巨視的なレベルの観察で、各種の度合いの雌様の非対称を示した。DMRT1-343-siRNAの雌化効果は、小さいサイズの右の精巣とより大きなサイズの雌化した左の性腺によって特徴づけされた(表7)。雌化は第2、3及び5群の数多くの雄の胚で観察され、これらの群における雌様性腺を有する胚の割合の増加を引き起こした。

10

【0110】

【表7】

表7: DMRT1胚注射結果

siRNA用量 及び注射経路	注射された 胚の数	E10での 生存数	雄: 雌遺伝子型 の% (PCR性別試験)	雄: 雌巨視的性腺 表現型の%
第1群 No injection control	48	48 (100%)	60:40	60:40
第2群 I.V. - 100 pmol	51	39 (76%)	59:41	54:46
第3群 I.V. - 200 pmol	53	50 (94%)	54:46	46:54
第4群 Amnion - 100 pmol	81	33 (40%)	48:52	48:52
第5群 Amnion - 200 pmol	53	40 (75%)	33:67	28:72

20

30

【0111】

各処理群における雄と雌の胚の両者から得た性腺を、定量的RT-PCR分析を使用してDMRT1遺伝子発現について評価した。雌と雄の性腺の両者を各群から別個にプールし、cDNA合成とqPCR分析のためRNAを抽出した。プールした性腺を1mlのTrizolに添加し、全ての性腺組織が分解するまで室温でピペッティングとボルテックスによって十分にホモジナイズした。200μlのクロロホルムを添加し、15秒間サンプルを逆さまにすることによってよく混合した。次いでサンプルを室温で3分間インキュベートし、4℃で12000gで15分間遠心分離した。サンプルの水性相を新しいチューブに移し、次いで500μlのイソプロパノールを添加し、逆さまにしてよく混合した。次いで混合物を室温で10分間インキュベートし、4℃で12000gで10分間遠心分離した。RNAペレットを破壊しないように上清を注意深くチューブから取り出し、ペレットを1mlの70%エタノールで洗浄した。次いでチューブを4℃で7500gで5分間遠心分離し、上清を再び注意深く取り出し、RNAペレットを室温で10分間風乾した。RNAペレットを25μlのRAアーゼを含まない水に再懸濁し、RNAの最終濃度を

40

50

NanoDrop BD-1000分光光度計(Thermo Scientific)を使用して測定した。Promega Reverse Transcriptionキット(Promega)を使用してRNAを相補的なDNA(cDNA)に逆転写した。反応ミックスは1μgのRNA、ランダムヘキサマー(1μl)、dNTP(2μl)、AMV逆転写酵素(Promega)(0.5μl)、及び20μlの全反応体積に添加されたヌクレアーゼを含まない水を含んだ。ミックスを42℃で1時間インキュベートし、次いで酵素の不活性化のために95℃で10分間インキュベートした。

【0112】

次いでcDNAを使用して、各処理群から得たプールした雄及び雌の性腺における相対的DMRT1遺伝子発現レベルを定量した。qPCRプライマー及びプローブは、Primer Express(Applied Biosystems)ソフトウェアを使用してデザインし、配列は表8に示されている。2×TaqMan qRT PCRマスターMix(Applied Biosystems)、1μlのプライマー/プローブミックス、1μlのcDNAサンプル、及び最終体積になるまでのヌクレアーゼを含まない水(Promega)を含む20μlの反応体積でセットアップした。PCRサイクルは、95℃で1分間、その後95℃で15秒間；61℃で30秒間、68℃で30秒間の40サイクルで実施した。全ての反応物について0.2の標準閾値でCt値を得た。この閾値は、全ての增幅プロットの対数フェーズの中間点に対応する。Ct値は、比較Ct法を使用して相対的遺伝子発現の分析するためのMicrosoft Excelに外挿した。

【0113】

【表8】

10

20

表8：プライマー及びプローブ配列

配列名	Sequence 5' - 3'
DMRT1 TaqMan MGB プローブ	CCATCCCTTTCATCTGCC (SEQ ID NO:3494)
DMRT1 順方向プライマー	TCAAGCCAGTCAGGAAAACAGT (SEQ ID NO:3495)
DMRT1 逆方向プライマー	TCATGGCATGGCGGTTCT (SEQ ID NO:3496)
18S rRNA TaqMan MGB プローブ	TGCTGGCACCAAGACTTGCCCTC (SEQ ID NO:3497)
18S rRNA順方向プライマー	CGGCTACCAATCCAAGGAA (SEQ ID NO:3498)
18S rRNA逆方向プライマー	GCTGGAATTACCGCGGCT (SEQ ID NO:3499)

30

【0114】

DMRT1 mRNAの相対的レベルを、全てのcDNAサンプルで共通のニワトリハウスキーピング18S rRNA種と比較した(図2)。定量的RT-PCR分析により、DMRT1 mRNA発現が、コントロール第1群と比較した際に雄の胚の全てのプールした群で特異的に減少していることが確認された。ほぼ40%のDMRT1遺伝子発現ノックダウンが、DMRT1-343-siRNAで処理された第3群の雄の胚で観察された。第3群は、巨視的レベルでの雄の性腺のもっとも大きい雌化が観察された群であることを記載することは興味深い。

40

【0115】

数多くの変形例及び/または変更が、広く記載されている本発明の精神及び範囲から離れることなく、特異的な実施態様で示された本発明になすことができることは、当業者に明らかであろう。それ故ここで実施態様は、全ての点において説明的なものであり、制限的なものではないと考慮されるべきである。

50

## 【 0 1 1 6 】

ここで議論及び／または参照される全ての文献は、全体としてここに取り込まれる。

## 【 0 1 1 7 】

本願は、2008年12月17日に出願されたUS 61/138,235の優先権の利益を享受し、その文献の全内容は参考として取り込まれる。

## 【 0 1 1 8 】

本明細書に含まれている文献、技術、材料、装置、論文等のいずれの議論も、単に本発明の文脈を提供するための目的のみを有する。これらの事項のいずれかまたは全ては、本願の各請求項の優先日前に存在していたため、従来技術の一部を形成する、または本願と関連する技術分野の共通の一般的知見であることを認めると考慮されるべきではない。

10

## 【 0 1 1 9 】

## [ 参考文献 ]

Clinton et al. (2001) British Poultry Science 42:134-138

Hori et al. (2000) Mol Biol Cell 11:3645-3660

Needleman and Wunsch (1970) J Mol Biol 48: 443-453

O'Neill et al. (2000) Dev Genes Evol 210:243-249

Raymond et al. (1999) Dev Biol 215:208-220

Smith et al. (1999) Nature 402:601-602

Smith et al. (2000) Nature 407: 319-320.

20

Taxman et al. (2006) BMC Biotechnol 6:7

Waterhouse et al. (1998) Proc Natl Acad Sci USA 95:13959-13964

【図1】

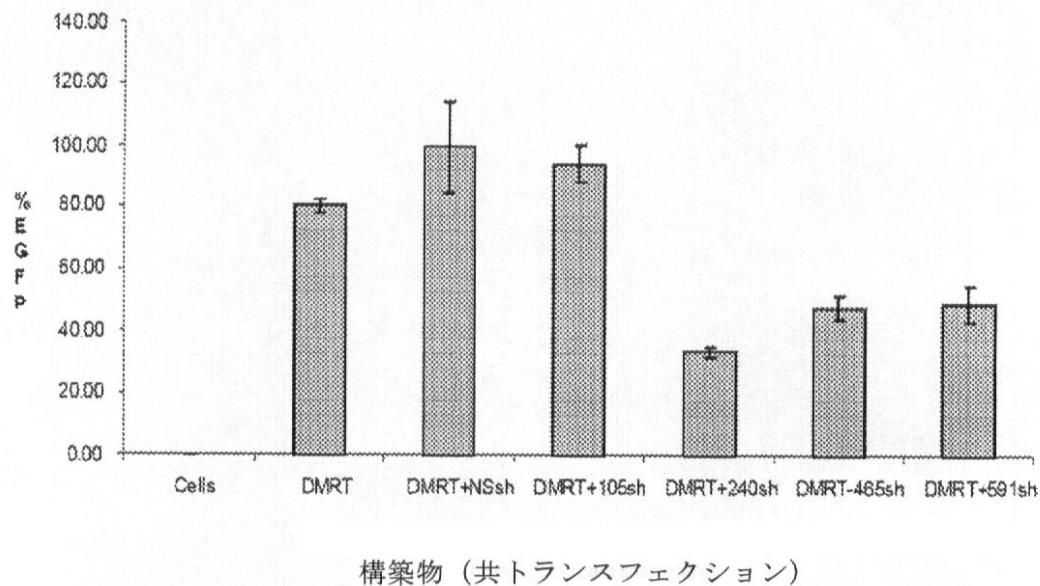


Figure 1

【図2】

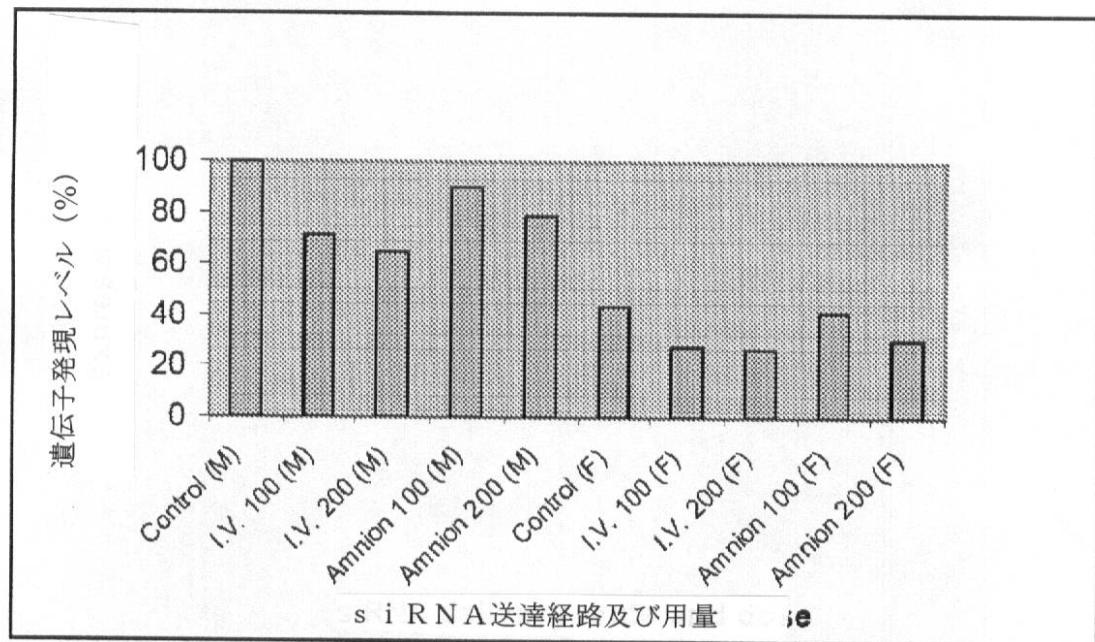


Figure 2

【配列表】

2012511915000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU2009/001627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl.		
<i>C12N 15/89 (2006.01)</i>	<i>C12N 5/07 (2010.01)</i>	<i>C12N 15/85 (2006.01)</i>
<i>C07H 21/02 (2006.01)</i>	<i>C12N 15/63 (2006.01)</i>	<i>A01K 67/027 (2006.01)</i>
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) MEDLINE, HCA, BIOSIS, EPODOC, WPI: siRNA, RNAi, shRNA, DMRT1, ASW, r-spondin, WPKC1, avian, chicken, fowl, egg, embryo, sex, gender, and like terms. In addition, GenomeQuest: SEQ ID NO: 2, 4 & 6.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	SMITH, C.A. <i>et al.</i> 'The avian Z-linked gene DMRT1 is required for male sex determination in the chicken' Nature. 2009, vol. 461(7261), pages 267-271 See whole document.	1-20
P, X	GRAVES, J.A.M 'Birds do it with a Z gene' Nature. 2009, vol. 461(7261), pages 177-178 See whole document.	1-20
P, X	WO 2008/151364 A1 (COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH ORGANISATION <i>et al.</i> ) 18 December 2008 See whole document. In particular page 1, ln. 30 till page 3, ln. 17, page 10, ln. 8 till page 18, ln 12, Examples.	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 25 January 2010	Date of mailing of the international search report - 1 FEB 2010	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999	Authorized officer <b>JOSEPH NG</b> AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6225 6140	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/AU2009/001627
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SMITH, C.A. & SINCLAIR, A.H. 'Sex determination: insights from the chicken.' BioEssays. 2004, vol. 26(2), pages 120-132. See whole document. In particular p. 128, Right col., 2 <sup>nd</sup> para. till p. 129, Left col., 1 <sup>st</sup> para.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/AU2009/001627

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
Please see Supplemental Box I

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2009/001627

**Supplemental Box I**

(To be used when the space in any of Boxes I to IV is not sufficient)

**Continuation of Box III: Observations where unity of invention is lacking:**

The international application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

PCT Rule 13.2 states that where a group of inventions is claimed in one and the same international application, the requirement of unity of invention referred to in Rule 13.1 shall be fulfilled only where there is a technical relationship among those inventions involving one or more of the same corresponding special technical features. Rule 13.2 states that the expression "special technical features" shall mean those technical features that define a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

In assessing whether there is more than one invention claimed, I have given consideration to those features which can be considered to potentially distinguish the claimed combination of features from the prior art. Where different claims have different distinguishing features they define different inventions.

The International Searching Authority has found that there are 3412 different inventions as follows:

**Invention 1**

Claims 1-20 (partially) are to an isolated and/or exogenous nucleic acid molecule comprising SEQ ID NO: 11 or a variant thereof. Claims 1-20 (partially) are also to vectors, hosts cells, compositions, kits, and methods comprising use of said sequence. The isolated and/or exogenous nucleic acid molecule comprising SEQ ID NO: 11 or a variant thereof, and uses thereof, is considered to be the first distinguishing feature.

**Inventions 2-3412**

Claims 1-20 (partially) are to an isolated and/or exogenous nucleic acid molecule comprising one or more of the sequence of nucleotides provided as SEQ ID NO: 12 to 3431 or a variant thereof, wherein the isolated and/or exogenous nucleic acid molecule does not include a sequence selected from SEQ ID NO: 254, 369, 474, 530, 605, 747, 3432, 3433, or 3434. Claims 1-20 (partially) are also to vectors, hosts cells, compositions, kits, and methods comprising use of said sequences. Each isolated and/or exogenous nucleic acid molecule comprising one of SEQ ID NO: 12 to 3431 or a variant thereof, and uses thereof, is considered to define a separate distinguishing feature.

The only feature common to all of the claims is that each isolated and/or exogenous nucleic acid molecule encodes an artificial RNAi sequence that targets a chicken sex-determining gene such as DMRT1, ASW, and r-spondin. However this concept is not novel in the light of the following document:

SMITH, C.A. & SINCLAIR, A.H. 'Sex determination: insights from the chicken.' *BioEssays*, vol. 26(2), pages 120-132.

This document discloses the concept of using isolated double stranded RNAi molecules to suppress the expression of avian sex-determining genes such as DMRT1, ASW, and FET1, *in ovo* (p. 128, Right col., 2<sup>nd</sup> para. till p. 129, Left col., 1<sup>st</sup> para.).

This means that the common feature can not constitute a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, since it makes no contribution over the prior art.

As a result of the common feature not satisfying the requirement for being a special technical feature, it follows that it cannot provide the necessary technical relationship between the identified inventions. Therefore the claims do not satisfy the requirement of unity of invention *a posteriori*.

[CONTINUED IN SUPPLEMENTAL BOX II]

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU2009/001627

**Supplemental Box II**

(To be used when the space in any of Boxes I to VIII is not sufficient)

**Continuation of Supplemental Box I:**

Accordingly, because the claims do not define inventions which share a special technical feature or single inventive concept, there is a lack of unity. However as all claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees and have commented on claims 1-20 with regard to Novelty, Inventive Step and Industrial Applicability.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/AU2009/001627**

This Annex lists the known "A" publication level 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 Cited in Search Report	Patent Family Member
WO 2008/151364	NONE

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

END OF ANNEX

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 12 N 5/10 (2006.01)	C 12 N 5/00 101	
C 12 N 15/113 (2010.01)	C 12 N 15/00 G	

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

(74) 代理人 100108453  
弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100064908  
弁理士 志賀 正武  
 (74) 代理人 100089037  
弁理士 渡邊 隆  
 (74) 代理人 100110364  
弁理士 実広 信哉  
 (72) 発明者 ティモシー・ジェイムズ・ドーラン  
オーストラリア・3226・ヴィクトリア・オーシャン・グローヴ・ドルフィン・コート・18  
 (72) 発明者 ロバート・ジョン・ムーア  
オーストラリア・3032・ヴィクトリア・アスコット・ヴェイル・ハント・クレセント・49  
 (72) 発明者 ジョン・ウィリアム・ローウェンサル  
オーストラリア・3220・ヴィクトリア・ベルモント・オックスフォード・ストリート・27  
 (72) 発明者 クレイグ・スミス  
オーストラリア・3052・ヴィクトリア・パークヴィル・(番地なし)・ロイヤル・チルドレンズ・ホスピタル・ユニヴァーシティ・オブ・メルボルン・デパートメント・オブ・ペディアトリクス  
 (72) 発明者 アンドリュー・ヘンドリック・シンクレア  
オーストラリア・3205・ヴィクトリア・サウス・メルボルン・ライル・ストリート・24  
 F ターム(参考) 4B024 AA10 CA04 CA07 CA09 CA11 CA20 DA02 EA04 FA01 GA11  
 4B065 AA90X AB01 BA01 CA60