

(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 I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 N 15/09 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 2 4
<b>A O 1 K 67/027 (2006.01)</b>	A O 1 K 67/027	4 B O 6 5
<b>C 1 2 N 1/15 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/15	
<b>C 1 2 N 1/19 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/19	
<b>C 1 2 N 1/21 (2006.01)</b>	C 1 2 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
(86) (22) 出願日	平成21年12月16日 (2009.12.16)		コモンウェルス サイエントフィック
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月30日 (2011.6.30)		アンド インダストリアル リサーチ オ
(86) 国際出願番号	PCT/AU2009/001627		ーガニゼーション
(87) 国際公開番号	W02010/068978		オーストラリア国 2 6 0 1 オーストラ
(87) 国際公開日	平成22年6月24日 (2010.6.24)		リアン キャピタル テリトリー キャン
(31) 優先権主張番号	61/138, 235		ベル ライムストーン アヴェニュー
(32) 優先日	平成20年12月17日 (2008.12.17)	(71) 出願人	509336266
(33) 優先権主張国	米国 (US)		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 2 3 5 1 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2 1
			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)  
 GGAUGCUCUUCAGGACAU (SEQ ID NO:369)  
 CCCUGUAUCCUUACUAUAA (SEQ ID NO:474)  
 GCCACUGAGUCUCCUCAA (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 1 1 から 3 4 3 1 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)  
 GGAUGCUCUUCAGGACAU (SEQ ID NO:369)  
 CCCUGUAUCCUUACUAUAA (SEQ ID NO:474)  
 GCCACUGAGUCUCCUCAA (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】

dsRNA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】

前記 dsRNA が siRNA または shRNA である、請求項 3 に記載の核酸分子。

40

## 【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 dsRNA 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】****【0001】**

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 dsRNA 分子、特に siRNA の in ovo 送達に関する。 40

**【背景技術】****【0002】**

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善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。

**【0003】**

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

10

【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】

20

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】

30

CCAGUUGUCAAGAAGAGCA (SEQ ID NO:254)

GGAUGCUCAUUCAGGACAU (SEQ ID NO:369)

CCCUGUAUCCUACUAUAA (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)

40

【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：

## 【化 2】

CCAGUUGUCAAGAAGAGCA (SEQ ID NO:254)  
GGAUGCUCUAUUCAGGACAU (SEQ ID NO:369)  
CCCUGUAUCCUACUAUAA (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

## 【0009】

好ましい実施態様では、前記核酸分子は dsRNA である。より好ましくは、前記 dsRNA は siRNA または shRNA 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 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。

## 【0011】

20

二つの上記特徴点の好ましい実施態様では、前記核酸は、RNA 分子またはそれらをコードする cDNA 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。

【 0 0 2 1 】

好ましくは前記核酸は、注射によって投与される。

【 0 0 2 2 】

完全には、前記核酸は本発明の組成物で投与されて良い。

【 0 0 2 3 】

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。

【 0 0 2 4 】

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

【 0 0 2 5 】

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。

【 0 0 2 6 】

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。

【 0 0 2 7 】

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。

【 0 0 2 8 】

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

【 0 0 2 9 】

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。

【 0 0 3 0 】

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。

【 0 0 3 1 】

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】

【 0 0 3 2 】

【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。

【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】

【 0 0 3 3 】

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 S K 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 D M R T 1、A S W 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 R N A 配列

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

配列番号 3435 から 3485 : ニワトリ D M R 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、R N A 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、鳥綱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、フィンチ、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、オーストラロップ、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」は卵中での意味を有する。

【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目指す。

【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 R N A 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 R N A 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(WPKCI)遺伝子、R-スポンジン遺伝子、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)、DMRT1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DMRT1タンパク質及びそれをコードするmRNA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)  
 CCCUGUAUCCUUAUAUAA (SEQ ID NO:474)  
 GCCACUGAGUCUCCUCAAA (SEQ ID NO:530)  
 CCAGCAACAUACAUGUCAAA (SEQ ID NO:605)  
 CCUGCGUCACACAGAUACU (SEQ ID NO:747)  
 GGAGUAGUUGUACAGGUUG (SEQ ID NO:3432) (reverse complement of SEQ ID NO:493)  
 GACUGGCUUGACAUGUAUG (SEQ ID NO:3433) (reverse complement of SEQ ID NO:612)  
 AUGGCGGUUCUCCAUCCCU (SEQ ID NO:3434) (reverse complement of SEQ ID NO:1520),

#### 【0048】

特に好ましい実施態様では、ニワトリDMRT1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)、CUGUAUCCUUAUAACA (配列番号476)、及びCUCCCAGCAACAUACAU (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DMRT1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WPKCI遺伝子である。鳥類遺伝子WPKCI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。WPKCIは、PKCI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、ASW (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 (Neill et al., 2000)。

#### 【0050】

ニワトリASW (WPKCI) タンパク質、及びそれをコードするmRNA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mRNA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

2 2 1 0 から 3 4 3 0 ) 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。

【 0 0 5 2 】

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)。

【 0 0 5 3 】

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。

【 0 0 5 4 】

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。

【 0 0 5 5 】

10

20

【表 1 - 1】

表 1 : ニワトリ DMR T 1 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	CCGGCGGCGGCAAGAAGC	41	CCCAAGUGUGCCCGCUGCC	71	UACUCCUCGCCGCUGAAGG
12	CGGCGGCGGCAAGAAGCU	42	CCAAGUGUGCCCGCUGCCG	72	ACUCCUCGCCGCUGAAGGG
13	GGCGGCGGCAAGAAGCUG	43	CAAGUGUGCCCGCUGCCGC	73	CUCCUCGCCGCUGAAGGGG
14	GCGGCGGCAAGAAGCUGC	44	AAGUGUGCCCGCUGCCGCA	74	UCCUCGCCGCUGAAGGGGC
15	CGGCGGCAAGAAGCUGCC	45	AGUGUGCCCGCUGCCGCAA	75	CCUCGCCGCUGAAGGGGCA
16	GGCGGCAAGAAGCUGCCG	46	GUGUGCCCGCUGCCGCAAC	76	CUCGCCGCUGAAGGGGCAC
17	GCGGCAAGAAGCUGCCGC	47	UGUGCCCGCUGCCGCAACC	77	UCGCCGCUGAAGGGGCACA
18	CGGCAAGAAGCUGCCGCG	48	GUGCCCGCUGCCGCAACCA	78	CGCCGCUGAAGGGGCACAA
19	GGCAAGAAGCUGCCGCGU	49	UGCCCGCUGCCGCAACCAC	79	GCCGCUGAAGGGGCACAAG
20	GGCAAGAAGCUGCCGCGUC	50	GCCCGCUGCCGCAACCACG	80	CCGCUGAAGGGGCACAAGC
21	GCAAGAAGCUGCCGCGUCU	51	CCCGCUGCCGCAACCACGG	81	CGCUGAAGGGGCACAAGCG
22	CAAGAAGCUGCCGCGUCUG	52	CCGCUGCCGCAACCACGGC	82	GCUGAAGGGGCACAAGCGG
23	AAGAAGCUGCCGCGUCUGC	53	CGCUGCCGCAACCACGGCU	83	CUGAAGGGGCACAAGCGGU
24	AGAAGCUGCCGCGUCUGCC	54	GCUGCCGCAACCACGGCUA	84	UGAAGGGGCACAAGCGGUU
25	GAAGCUGCCGCGUCUGCCC	55	CUGCCGCAACCACGGCUAC	85	GAAGGGGCACAAGCGGUUC
26	AAGCUGCCGCGUCUGCCCA	56	UGCCGCAACCACGGCUACU	86	AAGGGGCACAAGCGGUUCU
27	AGCUGCCGCGUCUGCCCAA	57	GCCGCAACCACGGCUACUC	87	AGGGGCACAAGCGGUUCUG
28	GCUGCCGCGUCUGCCCAAG	58	CCGCAACCACGGCUACUCC	88	GGGGACAAGCGGUUCUGC
29	CUGCCGCGUCUGCCCAAGU	59	CGCAACCACGGCUACUCCU	89	GGGACAAGCGGUUCUGCA
30	UGCCGCGUCUGCCCAAGUG	60	GCAACCACGGCUACUCCUC	90	GGCACAAGCGGUUCUGCAU
31	GCCGCGUCUGCCCAAGUGU	61	CAACCACGGCUACUCCUCG	91	GCACAAGCGGUUCUGCAUG
32	CCGCGUCUGCCCAAGUGUG	62	AACCACGGCUACUCCUCGC	92	CACAAGCGGUUCUGCAUGU
33	CGCGUCUGCCCAAGUGUGC	63	ACCACGGCUACUCCUCGCC	93	ACAAGCGGUUCUGCAUGUG
34	GCGUCUGCCCAAGUGUGCC	64	CCACGGCUACUCCUCGCCG	94	CAAGCGGUUCUGCAUGUGG
35	CGUCUGCCCAAGUGUGCCC	65	CACGGCUACUCCUCGCCGC	95	AAGCGGUUCUGCAUGUGGC
36	GUCUGCCCAAGUGUGCCCG	66	ACGGCUACUCCUCGCCGCU	96	AGCGGUUCUGCAUGUGGCG
37	UCUGCCCAAGUGUGCCCGC	67	CGGCUACUCCUCGCCGCUG	97	GCGGUUCUGCAUGUGGCGG
38	CUGCCCAAGUGUGCCCGCU	68	GGCUACUCCUCGCCGCUGA	98	CGGUUCUGCAUGUGGCGGG
39	UGCCCAAGUGUGCCCGCUG	69	GCUACUCCUCGCCGCUGAA	99	GGUUCUGCAUGUGGCGGGA
40	GCCCAAGUGUGCCCGCUGC	70	CUACUCCUCGCCGCUGAAG	100	GUUCUGCAUGUGGCGGGAC

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	UUCUGCAUGUGGCGGGACU	131	AAGUGCAGCCUGAUCGCCG	161	GUGAUGGCCGUGCAGGUUG
102	UCUGCAUGUGGCGGGACUG	132	AGUGCAGCCUGAUCGCCGA	162	UGAUGGCCGUGCAGGUUGC
103	CUGCAUGUGGCGGGACUGC	133	GUGCAGCCUGAUCGCCGAG	163	GAUGGCCGUGCAGGUUGCA
104	UGCAUGUGGCGGGACUGCC	134	UGCAGCCUGAUCGCCGAGC	164	AUGGCCGUGCAGGUUGCAC
105	GCAUGUGGCGGGACUGCCA	135	GCAGCCUGAUCGCCGAGCG	165	UGGCCGUGCAGGUUGCACU
106	CAUGUGGCGGGACUGCCAG	136	CAGCCUGAUCGCCGAGCGG	166	GGCCGUGCAGGUUGCACUG
107	AUGUGGCGGGACUGCCAGU	137	AGCCUGAUCGCCGAGCGGC	167	GCCGUGCAGGUUGCACUGA
108	UGUGGCGGGACUGCCAGUG	138	GCCUGAUCGCCGAGCGGCA	168	CCGUGCAGGUUGCACUGAG
109	GUGGCGGGACUGCCAGUGC	139	CCUGAUCGCCGAGCGGCAG	169	CGUGCAGGUUGCACUGAGG
110	UGGCGGGACUGCCAGUGCA	140	CUGAUCGCCGAGCGGCAGC	170	GUGCAGGUUGCACUGAGGA
111	GGCGGGACUGCCAGUGCAA	141	UGAUCGCCGAGCGGCAGCG	171	UGCAGGUUGCACUGAGGAG
112	GCGGGACUGCCAGUGCAAG	142	GAUCGCCGAGCGGCAGCGG	172	GCAGGUUGCACUGAGGAGG
113	CGGGACUGCCAGUGCAAGA	143	AUCGCCGAGCGGCAGCGGG	173	CAGGUUGCACUGAGGAGGC
114	GGGACUGCCAGUGCAAGAA	144	UCGCCGAGCGGCAGCGGGU	174	AGGUUGCACUGAGGAGGCA
115	GGACUGCCAGUGCAAGAAG	145	CGCCGAGCGGCAGCGGGUG	175	GGUUGCACUGAGGAGGCAG
116	GACUGCCAGUGCAAGAAGU	146	GCCGAGCGGCAGCGGGUGA	176	GUUGCACUGAGGAGGCAGC
117	ACUGCCAGUGCAAGAAGUG	147	CCGAGCGGCAGCGGGUGAU	177	UUGCACUGAGGAGGCAGCA
118	CUGCCAGUGCAAGAAGUGC	148	CGAGCGGCAGCGGGUGAUG	178	UGCACUGAGGAGGCAGCAA
119	UGCCAGUGCAAGAAGUGCA	149	GAGCGGCAGCGGGUGAUGG	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	GAGGAGGCAGCAAGCCAG
125	UGCAAGAAGUGCAGCCUGA	155	CAGCGGGUGAUGGCCGUGC	185	AGGAGGCAGCAAGCCAGG
126	GCAAGAAGUGCAGCCUGAU	156	AGCGGGUGAUGGCCGUGCA	186	GGAGGCAGCAAGCCAGGA
127	CAAGAAGUGCAGCCUGAUC	157	GCGGGUGAUGGCCGUGCAG	187	GAGGCAGCAAGCCAGGAA
128	AAGAAGUGCAGCCUGAUCG	158	CGGGUGAUGGCCGUGCAGG	188	AGGCAGCAAGCCAGGAAG
129	AGAAGUGCAGCCUGAUCGC	159	GGGUGAUGGCCGUGCAGGU	189	GGCAGCAAGCCAGGAAGA
130	GAAGUGCAGCCUGAUCGCC	160	GGUGAUGGCCGUGCAGGUU	190	GCAGCAAGCCAGGAAGAG

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	GCAAGCCCAGGAAGAGGAG	223	CCACCCUGUACCCUGCCC	253	GCCAGUUGUCAAGAAGAGC
194	CAAGCCCAGGAAGAGGAGC	224	CACCCUGUACCCUGCCCA	254	CCAGUUGUCAAGAAGAGCA
195	AAGCCCAGGAAGAGGAGCU	225	ACCCUGUACCCUGCCAG	255	CAGUUGUCAAGAAGAGCAG
196	AGCCCAGGAAGAGGAGCUG	226	CCCUGUACCCUGCCAGU	256	AGUUGUCAAGAAGAGCAGC
197	GCCCAGGAAGAGGAGCUGG	227	CCUGUACCCUGCCAGUG	257	GUUGUCAAGAAGAGCAGCA
198	CCCAGGAAGAGGAGCUGGG	228	CUGUACCCUGCCAGUGC	258	UUGUCAAGAAGAGCAGCAG
199	CCAGGAAGAGGAGCUGGGG	229	UGUACCCUGCCAGUGCC	259	UGUCAAGAAGAGCAGCAGC
200	CAGGAAGAGGAGCUGGGGA	230	GUAACCCUGCCAGUGCCC	260	GUCAAGAAGAGCAGCAGCA
201	AGGAAGAGGAGCUGGGGAU	231	UACCCUGCCAGUGCCCC	261	UCAAGAAGAGCAGCAGCAG
202	GGAAGAGGAGCUGGGGAUC	232	ACCCUGGCCAGUGCCCCU	262	CAAGAAGAGCAGCAGCAGC
203	GAAGAGGAGCUGGGGAUCA	233	CCCCUGGCCAGUGCCCCUG	263	AAGAAGAGCAGCAGCAGCA
204	AAGAGGAGCUGGGGAUCAG	234	CCCUGGCCAGUGCCCCUGA	264	AGAAGAGCAGCAGCAGCAG
205	AGAGGAGCUGGGGAUCAGC	235	CCUGGCCAGUGCCCCUGAG	265	GAAGAGCAGCAGCAGCAGC
206	GAGGAGCUGGGGAUCAGCC	236	CUGGCCAGUGCCCCUGAGC	266	AAGAGCAGCAGCAGCAGCU
207	AGGAGCUGGGGAUCAGCCA	237	UGCCAGUGCCCCUGAGCC	267	AGAGCAGCAGCAGCAGCUC
208	GGAGCUGGGGAUCAGCCAC	238	GCCAGUGCCCCUGAGCCA	268	GAGCAGCAGCAGCAGCUCC
209	GAGCUGGGGAUCAGCCACC	239	CCCAGUGCCCCUGAGCCAG	269	AGCAGCAGCAGCAGCUCCU
210	AGCUGGGGAUCAGCCACCC	240	CCAGUGCCCCUGAGCCAGU	270	GCAGCAGCAGCAGCUCCUG
211	GCUGGGGAUCAGCCACCCU	241	CAGUGCCCCUGAGCCAGUU	271	CAGCAGCAGCAGCUCCUGU
212	CUGGGGAUCAGCCACCCUG	242	AGUGCCCCUGAGCCAGUUG	272	AGCAGCAGCAGCUCCUGUC
213	UGGGGAUCAGCCACCCUGU	243	GUGCCCCUGAGCCAGUUGU	273	GCAGCAGCAGCUCCUGUCU
214	GGGGAUCAGCCACCCUGUA	244	UGCCCCUGAGCCAGUUGUC	274	CAGCAGCAGCUCCUGUCUC
215	GGGAUCAGCCACCCUGUAC	245	GCCCCUGAGCCAGUUGUCA	275	AGCAGCAGCUCCUGUCUCC
216	GGAUCAGCCACCCUGUACC	246	CCCCUGAGCCAGUUGUCAA	276	GCAGCAGCUCCUGUCUCCU
217	GAUCAGCCACCCUGUACCC	247	CCUGAGCCAGUUGUCAAG	277	CAGCAGCUCCUGUCUCCUG
218	AUCAGCCACCCUGUACCCC	248	CCUGAGCCAGUUGUCAAGA	278	AGCAGCUCCUGUCUCCUGC
219	UCAGCCACCCUGUACCCCU	249	CUGAGCCAGUUGUCAAGAA	279	GCAGCUCCUGUCUCCUGCA
220	CAGCCACCCUGUACCCUG	250	UGAGCCAGUUGUCAAGAA	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	AGCUCUUGUCUCCUGCAGG	311	CCUGCUCACUCCACGAGCA	341	GCAGCAGCGAGCGCACCAC
282	GCUCUUGUCUCCUGCAGGA	312	CUGCUCACUCCACGAGCAC	342	CAGCAGCGAGCGCACCACC
283	CUCUUGUCUCCUGCAGGAC	313	UGCUCACUCCACGAGCACG	343	AGCAGCGAGCGCACCACCA
284	UCCUGUCUCCUGCAGGACA	314	GCUCACUCCACGAGCACGG	344	GCAGCGAGCGCACCACCAG
285	CCUGUCUCCUGCAGGACAG	315	CUCACUCCACGAGCACGGU	345	CAGCGAGCGCACCACCAGA
286	CUGUCUCCUGCAGGACAGC	316	UCACUCCACGAGCACGGUG	346	AGCGAGCGCACCACCAGAG
287	UGUCUCCUGCAGGACAGCA	317	CACUCCACGAGCACGGUGG	347	GCGAGCGCACCACCAGAGG
288	GUCUCCUGCAGGACAGCAG	318	ACUCCACGAGCACGGUGGC	348	CGAGCGCACCACCAGAGGG
289	UCUCCUGCAGGACAGCAGC	319	CUCCACGAGCACGGUGGCA	349	GAGCGCACCACCAGAGGGA
290	CUCUCCUGCAGGACAGCAGCA	320	UCCACGAGCACGGUGGCAG	350	AGCGCACCACCAGAGGGAC
291	UCCUGCAGGACAGCAGCAG	321	CCACGAGCACGGUGGCAGC	351	GCGCACCACCAGAGGGACG
292	CCUGCAGGACAGCAGCAGC	322	CACGAGCACGGUGGCAGCA	352	CGCACCACCAGAGGGACGG
293	CUGCAGGACAGCAGCAGCC	323	ACGAGCACGGUGGCAGCAG	353	GCACCACCAGAGGGACGGA
294	UGCAGGACAGCAGCAGCCC	324	CGAGCACGGUGGCAGCAGC	354	CACCACCAGAGGGACGGAU
295	GCAGGACAGCAGCAGCCCU	325	GAGCACGGUGGCAGCAGCA	355	ACCACCAGAGGGACGGAUG
296	CAGGACAGCAGCAGCCUG	326	AGCACGGUGGCAGCAGCAG	356	CCACCAGAGGGACGGAUGC
297	AGGACAGCAGCAGCCUGC	327	GCACGGUGGCAGCAGCAGC	357	CACCAGAGGGACGGAUGC
298	GGACAGCAGCAGCCUGCU	328	CACGGUGGCAGCAGCAGCA	358	ACCAGAGGGACGGAUGCUC
299	GACAGCAGCAGCCUGCUC	329	ACGGUGGCAGCAGCAGCAG	359	CCAGAGGGACGGAUGCUC
300	ACAGCAGCAGCCUGCUC	330	CGGUGGCAGCAGCAGCAGC	360	CAGAGGGACGGAUGCUC
301	CAGCAGCAGCCUGCUCAC	331	GGUGGCAGCAGCAGCAGCG	361	AGAGGGACGGAUGCUC
302	AGCAGCAGCCUGCUCACU	332	GUGGCAGCAGCAGCAGCGA	362	GAGGGACGGAUGCUC
303	GCAGCAGCCUGCUCACUC	333	UGGCAGCAGCAGCAGCGAG	363	AGGGACGGAUGCUC
304	CAGCAGCCUGCUCACUCC	334	GGCAGCAGCAGCAGCGAGC	364	GGGACGGAUGCUC
305	AGCAGCCUGCUCACUCCA	335	GCAGCAGCAGCAGCGAGCG	365	GGACGGAUGCUC
306	GCAGCCUGCUCACUCCAC	336	CAGCAGCAGCAGCGAGCGC	366	GACGGAUGCUC
307	CAGCCUGCUCACUCCACG	337	AGCAGCAGCAGCGAGCGCA	367	ACGGAUGCUC
308	AGCCUGCUCACUCCACGA	338	GCAGCAGCAGCGAGCGCAC	368	CGGAUGCUC
309	GCCUGCUCACUCCACGAG	339	CAGCAGCAGCGAGCGCACC	369	GGAUGCUC
310	CCUGCUCACUCCACGAGC	340	AGCAGCAGCGAGCGCACC	370	GAUGCUC

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	AUGCUCAUUCAGGACAUCC	401	AGCAGAGGGGCACUUGGAGA	431	UUGGUUGUGGACUCCACCU
372	UGCUCAUUCAGGACAUCCC	402	GCAGAGGGGCACUUGGAGAG	432	UGGUUGUGGACUCCACCUA
373	GCUCAUUCAGGACAUCCCU	403	CAGAGGGGCACUUGGAGAGC	433	GGUUGUGGACUCCACCUAC
374	CUCAUUCAGGACAUCCCUU	404	AGAGGGGCACUUGGAGAGCA	434	GUUGUGGACUCCACCUACU
375	UCAUUCAGGACAUCCCUUC	405	GAGGGGCACUUGGAGAGCAC	435	UUGUGGACUCCACCUACUA
376	CAUUCAGGACAUCCCUUCC	406	AGGGGCACUUGGAGAGCACG	436	UGUGGACUCCACCUACUAC
377	AUUCAGGACAUCCCUUCCA	407	GGGCACUUGGAGAGCACGU	437	GUGGACUCCACCUACUACA
378	UUCAGGACAUCCCUUCCAU	408	GGCACUUGGAGAGCACGUC	438	UGGACUCCACCUACUACAG
379	UCAGGACAUCCCUUCCAUC	409	GCACUUGGAGAGCACGUCU	439	GGACUCCACCUACUACAGC
380	CAGGACAUCCCUUCCAUCC	410	CACUUGGAGAGCACGUCUG	440	GACUCCACCUACUACAGCA
381	AGGACAUCCCUUCCAUCCC	411	ACUUGGAGAGCACGUCUGA	441	ACUCCACCUACUACAGCAG
382	GGACAUCCCUUCCAUCCCC	412	CUUGGAGAGCACGUCUGAU	442	CUCCACCUACUACAGCAGU
383	GACAUCCCUUCCAUCCCCA	413	UUGGAGAGCACGUCUGAUU	443	UCCACCUACUACAGCAGUU
384	ACAUCCCUUCCAUCCCCAG	414	UGGAGAGCACGUCUGAUUU	444	CCACCUACUACAGCAGUUU
385	CAUCCCUUCCAUCCCCAGC	415	GGAGAGCACGUCUGAUUUG	445	CACCUACUACAGCAGUUUU
386	AUCCCUUCCAUCCCCAGCA	416	GAGAGCACGUCUGAUUUGG	446	ACCUACUACAGCAGUUUUU
387	UCCCUUCCAUCCCCAGCAG	417	AGAGCACGUCUGAUUUGGU	447	CCUACUACAGCAGUUUUUA
388	CCCUUCCAUCCCCAGCAGA	418	GAGCACGUCUGAUUUGGUU	448	CUACUACAGCAGUUUUUAC
389	CCLUCCAUCCCCAGCAGAG	419	AGCACGUCUGAUUUGGUUG	449	UACUACAGCAGUUUUUACC
390	CUUCCAUCCCCAGCAGAGG	420	GCACGUCUGAUUUGGUUGU	450	ACUACAGCAGUUUUUACCA
391	UUCAUCCCCAGCAGAGGG	421	CACGUCUGAUUUGGUUGUG	451	CUACAGCAGUUUUUACCAG
392	UCCAUCCCCAGCAGAGGGC	422	ACGUCUGAUUUGGUUGUGG	452	UACAGCAGUUUUUACCAGC
393	CCAUCCCCAGCAGAGGGCA	423	CGUCUGAUUUGGUUGUGGA	453	ACAGCAGUUUUUACCAGCC
394	CAUCCCCAGCAGAGGGCAC	424	GUCUGAUUUGGUUGUGGAC	454	CAGCAGUUUUUACCAGCCA
395	AUCCCCAGCAGAGGGCACU	425	UCUGAUUUGGUUGUGGACU	455	AGCAGUUUUUACCAGCCAU
396	UCCCCAGCAGAGGGCACUU	426	CUGAUUUGGUUGUGGACUC	456	GCAGUUUUUACCAGCCAUC
397	CCCCAGCAGAGGGCACUUG	427	UGAUUUGGUUGUGGACUCC	457	CAGUUUUUACCAGCCAUCC
398	CCCAGCAGAGGGCACUUGG	428	GAUUUGGUUGUGGACUCCA	458	AGUUUUUACCAGCCAUCCC
399	CCAGCAGAGGGCACUUGGA	429	AUUUGGUUGUGGACUCCAC	459	GUUUUUUACCAGCCAUCCCU
400	CAGCAGAGGGCACUUGGAG	430	UUUGGUUGUGGACUCCACC	460	UUUUUACCAGCCAUCCCUUG

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	UUUUACCAGCCAUCCUGU	491	AACAACCUGUACAACUACU	521	AUGGCAGUGGCCACUGAGU
462	UUUACCAGCCAUCCUGUA	492	ACAACCUGUACAACUACUC	522	UGGCAGUGGCCACUGAGUC
463	UUACCAGCCAUCCUGUAU	493	CAACCUGUACAACUACUCC	523	GGCAGUGGCCACUGAGUCU
464	UACCAGCCAUCCUGUAUC	494	AACCUGUACAACUACUCCC	524	GCAGUGGCCACUGAGUCUU
465	ACCAGCCAUCCUGUAUCC	495	ACCUGUACAACUACUCCCA	525	CAGUGGCCACUGAGUCUUC
466	CCAGCCAUCCUGUAUCCU	496	CCUGUACAACUACUCCAG	526	AGUGGCCACUGAGUCUCC
467	CAGCCAUCCUGUAUCCUU	497	CUGUACAACUACUCCAGU	527	GUGGCCACUGAGUCUCCU
468	AGCCAUCCUGUAUCCUUA	498	UGUACAACUACUCCAGUA	528	UGGCCACUGAGUCUCCUC
469	GCCAUCCUGUAUCCUUAU	499	GUACAACUACUCCAGUAC	529	GGCCACUGAGUCUCCUCA
470	CCAUCCUGUAUCCUUAUC	500	UACAACUACUCCAGUACC	530	GCCACUGAGUCUCCUCAAA
471	CAUCCUGUAUCCUUAUA	501	ACAACUACUCCAGUACCA	531	CCACUGAGUCUCCUCAAG
472	AUCCUGUAUCCUUAUAU	502	CAACUACUCCAGUACCAA	532	CACUGAGUCUCCUCAAGU
473	UCCUGUAUCCUUAUAUA	503	AACUACUCCAGUACCAAA	533	ACUGAGUCUCCUCAAGUG
474	CCUGUAUCCUUAUAUAA	504	ACUACUCCAGUACCAAAU	534	CUGAGUCUCCUCAAGUGA
475	CCUGUAUCCUUAUAUAA	505	CUACUCCAGUACCAAAUG	535	UGAGUCUCCUCAAGUGAG
476	CUGUAUCCUUAUAUAACA	506	UACUCCAGUACCAAAUGG	536	GAGUCUCCUCAAGUGAGA
477	UGUAUCCUUAUAUAACAA	507	ACUCCAGUACCAAAUGGC	537	AGUCUCCUCAAGUGAGAC
478	GUAUCCUUAUAUAACAAC	508	CUCCAGUACCAAAUGGCA	538	GUCUCCUCAAGUGAGACA
479	UAUCCUUAUAUAACAACC	509	UCCAGUACCAAAUGGCAG	539	UCUCCUCAAGUGAGACAG
480	AUCCUUAUAUAACAACCU	510	CCCAGUACCAAAUGGCAGU	540	CUUCCUCAAGUGAGACAGG
481	UCCUUAUAUAACAACCUG	511	CCAGUACCAAAUGGCAGUG	541	UCCUCAAGUGAGACAGGG
482	CCUUAUAUAACAACCUGU	512	CAGUACCAAAUGGCAGUGG	542	UCCUCAAGUGAGACAGGGG
483	CUUAUAUAACAACCUGUA	513	AGUACCAAAUGGCAGUGGC	543	CCUCAAGUGAGACAGGGGG
484	UUUAUAUAACAACCUGUAC	514	GUACCAAAUGGCAGUGGCC	544	CUCAAGUGAGACAGGGGGU
485	UACUAUAACAACCUGUACA	515	UACCAAAUGGCAGUGGCCA	545	UCAAGUGAGACAGGGGGUA
486	ACUAUAACAACCUGUACAA	516	ACCAAAUGGCAGUGGCCAC	546	CAAGUGAGACAGGGGGUAC
487	CUAUAACAACCUGUACAAC	517	CCAAAUGGCAGUGGCCACU	547	AAGUGAGACAGGGGGUACG
488	UAUAACAACCUGUACAACU	518	CAAAUGGCAGUGGCCACUG	548	AGUGAGACAGGGGGUACGU
489	AUAACAACCUGUACAACUA	519	AAAUGGCAGUGGCCACUGA	549	GUGAGACAGGGGGUACGUU
490	UAACAACCUGUACAACUAC	520	AAUGGCAGUGGCCACUGAG	550	UGAGACAGGGGGUACGUUU

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	AUGAAAAACAGCCUUCGAA	611	ACAUACAUGUCAAGCCAGU
552	AGACAGGGGUACGUUUGU	582	UGAAAAACAGCCUUCGAAG	612	CAUACAUGUCAAGCCAGUC
553	GACAGGGGUACGUUUGUA	583	GAAAAACAGCCUUCGAAGC	613	AUACAUGUCAAGCCAGUCA
554	ACAGGGGUACGUUUGUAG	584	AAAAACAGCCUUCGAAGCC	614	UACAUGUCAAGCCAGUCAG
555	CAGGGGUACGUUUGUAGG	585	AAAACAGCCUUCGAAGCCU	615	ACAUGUCAAGCCAGUCAGG
556	AGGGGUACGUUUGUAGGG	586	AAACAGCCUUCGAAGCCUC	616	CAUGUCAAGCCAGUCAGGA
557	GGGGUACGUUUGUAGGGU	587	AACAGCCUUCGAAGCCUCC	617	AUGUCAAGCCAGUCAGGAA
558	GGGUACGUUUGUAGGGUC	588	ACAGCCUUCGAAGCCUCCC	618	UGUCAAGCCAGUCAGGAAA
559	GGGUACGUUUGUAGGGUCA	589	CAGCCUUCGAAGCCUCCCA	619	GUCAAGCCAGUCAGGAAAA
560	GGUACGUUUGUAGGGUCAG	590	AGCCUUCGAAGCCUCCAG	620	UCAAGCCAGUCAGGAAAAC
561	GUACGUUUGUAGGGUCAGC	591	GCCUUCGAAGCCUCCAGC	621	CAAGCCAGUCAGGAAAACA
562	UACGUUUGUAGGGUCAGCC	592	CCUUCGAAGCCUCCAGCA	622	AAGCCAGUCAGGAAAACAG
563	ACGUUUGUAGGGUCAGCCA	593	CUUCGAAGCCUCCAGCAA	623	AGCCAGUCAGGAAAACAGU
564	CGUUGUAGGGUCAGCCAU	594	UUCGAAGCCUCCAGCAAC	624	GCCAGUCAGGAAAACAGUG
565	GUUUGUAGGGUCAGCCAU	595	UCGAAGCCUCCAGCAACA	625	CCAGUCAGGAAAACAGUGG
566	UUUGUAGGGUCAGCCAUGA	596	CGAAGCCUCCAGCAACA	626	CAGUCAGGAAAACAGUGGC
567	UUGUAGGGUCAGCCAUGAA	597	GAAGCCUCCAGCAACAUA	627	AGUCAGGAAAACAGUGGCA
568	UGUAGGGUCAGCCAUGAAA	598	AAGCCUCCAGCAACAUA	628	GUCAGGAAAACAGUGGCAG
569	GUAGGGUCAGCCAUGAAAA	599	AGCCUCCAGCAACAUA	629	UCAGGAAAACAGUGGCAGA
570	UAGGGUCAGCCAUGAAAAA	600	GCCUCCAGCAACAUA	630	CAGGAAAACAGUGGCAGAU
571	AGGGUCAGCCAUGAAAAAC	601	CCUCCAGCAACAUA	631	AGGAAAACAGUGGCAGAU
572	GGGUCAGCCAUGAAAAACA	602	CUCCAGCAACAUA	632	GGAAAACAGUGGCAGAU
573	GGUCAGCCAUGAAAAACAG	603	UCCAGCAACAUA	633	GAAAACAGUGGCAGAU
574	GUCAGCCAUGAAAAACAGC	604	CCCAGCAACAUA	634	AAAACAGUGGCAGAU
575	UCAGCCAUGAAAAACAGCC	605	CCAGCAACAUA	635	AAACAGUGGCAGAU
576	CAGCCAUGAAAAACAGCCU	606	CAGCAACAUA	636	AACAGUGGCAGAU
577	AGCCAUGAAAAACAGCCUU	607	AGCAACAUA	637	ACAGUGGCAGAU
578	GCCAUGAAAAACAGCCUUC	608	GCAACAUA	638	CAGUGGCAGAU
579	CCAUGAAAAACAGCCUUCG	609	CAACAUA	639	AGUGGCAGAU
580	CAUGAAAAACAGCCUUCGA	610	AACAUA	640	GUGGCAGAU

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	GCCAUGAGCUCCAGUACC	701	UACUACCCGCCACCUCAU
642	GGCAGAUGAAGGGAAUGGA	672	CCAUGAGCUCCAGUACCG	702	ACUACCCGCCACCUCUA
643	GCAGAUGAAGGGAAUGGAG	673	CAUGAGCUCCAGUACCGG	703	CUACCCGCCACCUCUAC
644	CAGAUGAAGGGAAUGGAGA	674	AUGAGCUCCAGUACCGGA	704	UACCCGCCACCUCUACC
645	AGAUGAAGGGAAUGGAGAA	675	UGAGCUCCAGUACCGGAU	705	ACCCGCCACCUCUACCU
646	GAUGAAGGGAAUGGAGAAC	676	GAGCUCCAGUACCGGAUG	706	CCCGCCACCUCUACCUUG
647	AUGAAGGGAAUGGAGAAAC	677	AGCUCCAGUACCGGAUGU	707	CCGCCACCUCUACCUUGG
648	UGAAGGGAAUGGAGAACCG	678	GCUCCAGUACCGGAUGUG	708	CGCCACCUCUACCUUGGG
649	GAAGGGAAUGGAGAACCGC	679	CUCCAGUACCGGAUGUGC	709	GCCACCUCUACCUUGGGC
650	AAGGGAAUGGAGAACCGCC	680	UCCAGUACCGGAUGUGCU	710	CCCACCUCUACCUUGGGCC
651	AGGGAAUGGAGAACCGCCA	681	CCCAGUACCGGAUGUGCUC	711	CCACCUCUACCUUGGGCCA
652	GGGAAUGGAGAACCGCCAU	682	CCAGUACCGGAUGUGCUC	712	CACCUCUACCUUGGGCCAG
653	GGAAUGGAGAACCGCCAU	683	CAGUACCGGAUGUGCUCU	713	ACCUCUACCUUGGGCCAGG
654	GAAUGGAGAACCGCCAU	684	AGUACCGGAUGUGCUCUA	714	CCUCUACCUUGGGCCAGGG
655	AAUGGAGAACCGCCAU	685	GUACCGGAUGUGCUCUAC	715	CUCAUACCUUGGGCCAGGGG
656	AUGGAGAACCGCCAU	686	UACCGGAUGUGCUCUACU	716	UCAUACCUUGGGCCAGGGGG
657	UGGAGAACCGCCAU	687	ACCGGAUGUGCUCUACUA	717	CAUACCUUGGGCCAGGGGGU
658	GGAGAACCGCCAU	688	CCGGAUGUGCUCUACUAC	718	AUACCUUGGGCCAGGGGGUU
659	GAGAACCGCCAU	689	CGGAUGUGCUCUACUACC	719	UACCUUGGGCCAGGGGGUUG
660	AGAACCGCCAU	690	GGAUGUGCUCUACUACCC	720	ACCUGGGCCAGGGGGUUGG
661	GAACCGCCAU	691	GAUGUGCUCUACUACCCG	721	CCUGGGCCAGGGGGUUGGC
662	AACCGCCAU	692	AUGUGCUCUACUACCCGC	722	CUGGGCCAGGGGGUUGGCA
663	ACCGCCAU	693	UGUGCUCUACUACCCGCC	723	UGGGCCAGGGGGUUGGCAG
664	CCGCCAU	694	GUGCUCUACUACCCGCCC	724	GGGCCAGGGGGUUGGCAGU
665	CGCCAU	695	UGCUCUACUACCCGCCCA	725	GGCCAGGGGGUUGGCAGUC
666	GCCAU	696	GCUCUACUACCCGCCCAC	726	GCCAGGGGGUUGGCAGUCC
667	CCAUGCAUGAGCUCCAG	697	CUCCUACUACCCGCCACC	727	CCAGGGGGUUGGCAGUCCC
668	CAUGCAUGAGCUCCAGU	698	UCCUACUACCCGCCACCU	728	CAGGGGGUUGGCAGUCCCA
669	AUGCAUGAGCUCCAGUA	699	CCUACUACCCGCCACCUC	729	AGGGGGUUGGCAGUCCAC
670	UGCAUGAGCUCCAGUAC	700	CUACUACCCGCCACCUCA	730	GGGGGUUGGCAGUCCACC

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	AUACUGGCCUCGGAGGACA	791	UCAGAGUCGAAAGCGAGAG
732	GGGUUGGCAGUCCCACCU	762	UACUGGCCUCGGAGGACAC	792	CAGAGUCGAAAGCGAGAGU
733	GGUUGGCAGUCCCACCU	763	ACUGGCCUCGGAGGACACC	793	AGAGUCGAAAGCGAGAGUG
734	GUUGGCAGUCCCACCU	764	CUGGCCUCGGAGGACACCC	794	GAGUCGAAAGCGAGAGUGU
735	UUGGCAGUCCCACCU	765	UGGCCUCGGAGGACACCCC	795	AGUCGAAAGCGAGAGUGUU
736	UGGCAGUCCCACCU	766	GGCCUCGGAGGACACCCC	796	GUCGAAAGCGAGAGUGUUU
737	GGCAGUCCCACCU	767	GCCUCGGAGGACACCCC	797	UCGAAAGCGAGAGUGUUUU
738	GCAGUCCCACCU	768	CCUCGGAGGACACCCC	798	CGAAAGCGAGAGUGUUUUC
739	CAGUCCCACCU	769	CUCGGAGGACACCCC	799	GAAAGCGAGAGUGUUUUCG
740	AGUCCCACCU	770	UCGGAGGACACCCC	800	AAAGCGAGAGUGUUUUCGC
741	GUCCCACCU	771	CGGAGGACACCCC	801	AAGCGAGAGUGUUUUCGCC
742	UCCCACCU	772	GGAGGACACCCC	802	AGCGAGAGUGUUUUCGCCG
743	CCCACCU	773	GAGGACACCCC	803	GCGAGAGUGUUUUCGCCGC
744	CCACCU	774	AGGACACCCC	804	CGAGAGUGUUUUCGCCGCC
745	CACCU	775	GGACACCCC	805	GAGAGUGUUUUCGCCGCCC
746	ACCU	776	GACACCCC	806	AGAGUGUUUUCGCCGCCCA
747	CCUGCGUCACACAGAUACU	777	ACACCCCUCUACUCAGA	807	GAGUGUUUUCGCCGCCCAG
748	CUGCGUCACACAGAUACUG	778	CACCCCUCUACUCAGAG	808	AGUGUUUUCGCCGCCCAGC
749	UGCGUCACACAGAUACUGG	779	ACCCCUCUACUCAGAGU	809	GUGUUUUCGCCGCCCAGCA
750	GCGUCACACAGAUACUGGC	780	CCCCUCUACUCAGAGUC	810	UGUUUUCGCCGCCCAGCAG
751	CGUCACACAGAUACUGGCC	781	CCCCUCUACUCAGAGUCG	811	GUUUUCGCCGCCCAGCAGC
752	GUCACACAGAUACUGGCCU	782	CCCUACUCAGAGUCGA	812	UUUUCGCCGCCCAGCAGCC
753	UCACACAGAUACUGGCCUC	783	CUCCUACUCAGAGUCGAA	813	UUUCGCCGCCCAGCAGCCA
754	CACACAGAUACUGGCCUCG	784	CUCCUACUCAGAGUCGAAA	814	UUCGCCGCCCAGCAGCCAG
755	ACACAGAUACUGGCCUCGG	785	UCCUACUCAGAGUCGAAAG	815	UCGCCGCCCAGCAGCCAGG
756	CACAGAUACUGGCCUCGGA	786	CCUACUCAGAGUCGAAAGC	816	CGCCGCCCAGCAGCCAGGA
757	ACAGAUACUGGCCUCGGAG	787	CUACUCAGAGUCGAAAGCG	817	GCCGCCCAGCAGCCAGGAC
758	CAGAUACUGGCCUCGGAGG	788	UACUCAGAGUCGAAAGCGA	818	CCGCCCAGCAGCCAGGACU
759	AGAUACUGGCCUCGGAGGA	789	ACUCAGAGUCGAAAGCGAG	819	CGCCCAGCAGCCAGGACUC
760	GAUACUGGCCUCGGAGGAC	790	CUCAGAGUCGAAAGCGAGA	820	GCCCAGCAGCCAGGACUCG

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	GUUCGAGCAGCGAGAGCACC	883	GGAGUGCGAGCCCCACCAA
824	AGCAGCCAGGACUCGGGCC	854	UCGAGCAGCGAGAGCACCA	884	GAGUGCGAGCCCCACCAAG
825	GCAGCCAGGACUCGGGCCU	855	CGAGCAGCGAGAGCACCAA	885	AGUGCGAGCCCCACCAAGA
826	CAGCCAGGACUCGGGCCUG	856	GAGCAGCGAGAGCACCAAG	886	GUGCGAGCCCCACCAAGAG
827	AGCCAGGACUCGGGCCUGG	857	AGCAGCGAGAGCACCAAGG	887	UGCGAGCCCCACCAAGAGC
828	GCCAGGACUCGGGCCUGGG	858	GCAGCGAGAGCACCAAGGG	888	GCGAGCCCCACCAAGAGCC
829	CCAGGACUCGGGCCUGGGG	859	CAGCGAGAGCACCAAGGGA	889	CGAGCCCCACCAAGAGCCC
830	CAGGACUCGGGCCUGGGGU	860	AGCGAGAGCACCAAGGGAG	890	GAGCCCCACCAAGAGCCCG
831	AGGACUCGGGCCUGGGGUG	861	GCGAGAGCACCAAGGGAGA	891	AGCCCCACCAAGAGCCCGG
832	GGACUCGGGCCUGGGGUGC	862	CGAGAGCACCAAGGGAGAC	892	GCCCCACCAAGAGCCCGGC
833	GACUCGGGCCUGGGGUGCC	863	GAGAGCACCAAGGGAGACC	893	CCCCACCAAGAGCCCGGCG
834	ACUCGGGCCUGGGGUGCCU	864	AGAGCACCAAGGGAGACCU	894	CCCACCAAGAGCCCGGCGC
835	CUCGGGCCUGGGGUGCCUG	865	GAGCACCAAGGGAGACCUG	895	CCACCAAGAGCCCGGCGCC
836	UCGGGCCUGGGGUGCCUGU	866	AGCACCAAGGGAGACCUGG	896	CACCAAGAGCCCGGCGCCU
837	CGGGCCUGGGGUGCCUGUC	867	GCACCAAGGGAGACCUGGA	897	ACCAAGAGCCCGGCGCCUU
838	GGGCCUGGGGUGCCUGUCG	868	CACCAAGGGAGACCUGGAG	898	CCAAGAGCCCGGCGCCUUC
839	GGCCUGGGGUGCCUGUCGA	869	ACCAAGGGAGACCUGGAGU	899	CAAGAGCCCGGCGCCUUCG
840	GCCUGGGGUGCCUGUCGAG	870	CCAAGGGAGACCUGGAGUG	900	AAGAGCCCGGCGCCUUCGC
841	CCUGGGGUGCCUGUCGAGC	871	CAAGGGAGACCUGGAGUGC	901	AGAGCCCGGCGCCUUCGCG
842	CUGGGGUGCCUGUCGAGCA	872	AAGGGAGACCUGGAGUGCG	902	GAGCCCGGCGCCUUCGCGG
843	UGGGGUGCCUGUCGAGCAG	873	AGGGAGACCUGGAGUGCGA	903	AGCCCGGCGCCUUCGCGGU
844	GGGGUGCCUGUCGAGCAGC	874	GGGAGACCUGGAGUGCGAG	904	GCCCGGCGCCUUCGCGGUG
845	GGGUGCCUGUCGAGCAGCG	875	GGAGACCUGGAGUGCGAGC	905	CCCGGCGCCUUCGCGGUGA
846	GGUGCCUGUCGAGCAGCGA	876	GAGACCUGGAGUGCGAGCC	906	CCGGCGCCUUCGCGGUGAG
847	GUGCCUGUCGAGCAGCGAG	877	AGACCUGGAGUGCGAGCCC	907	CGGCGCCUUCGCGGUGAGC
848	UGCCUGUCGAGCAGCGAGA	878	GACCUGGAGUGCGAGCCCC	908	GGCGCCUUCGCGGUGAGCC
849	GCCUGUCGAGCAGCGAGAG	879	ACCUGGAGUGCGAGCCCCA	909	GCGCCUUCGCGGUGAGCCC
850	CCUGUCGAGCAGCGAGAGC	880	CCUGGAGUGCGAGCCCCAC	910	CGCCUUCGCGGUGAGCCCC

10

20

30

【表 1 - 1 1】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
911	GCCUUCGCGGUGAGCCCGG	941	GAGUAGGCGCGGCGUCGGG	971	CGGCGUUCACUGUUGCCUU
912	CCUUCGCGGUGAGCCCGGU	942	AGUAGGCGCGGCGUCGGGC	972	GGCGUUCACUGUUGCCUUG
913	CUUCGCGGUGAGCCCGGUU	943	GUAGGCGCGGCGUCGGGCG	973	GCGUUCACUGUUGCCUUGU
914	UUCGCGGUGAGCCCGGUUC	944	UAGGCGCGGCGUCGGGCGG	974	CGUUCACUGUUGCCUUGUU
915	UCGCGGUGAGCCCGGUUCU	945	AGGCGCGGCGUCGGGCGGC	975	GUUCACUGUUGCCUUGUUC
916	CGCGGUGAGCCCGGUUCUU	946	GGCGCGGCGUCGGGCGGCU	976	UUCACUGUUGCCUUGUUCU
917	GCGGUGAGCCCGGUUCUUG	947	GCGCGGCGUCGGGCGGCUG	977	UCACUGUUGCCUUGUUCUG
918	CGGUGAGCCCGGUUCUUGA	948	CGCGGCGUCGGGCGGCUGC	978	CACUGUUGCCUUGUUCUGU
919	GGUGAGCCCGGUUCUUGAG	949	GCGGCGUCGGGCGGCUGCU	979	ACUGUUGCCUUGUUCUGUU
920	GUGAGCCCGGUUCUUGAGG	950	CGGCGUCGGGCGGCUGCUG	980	CUGUUGCCUUGUUCUGUUG
921	UGAGCCCGGUUCUUGAGGG	951	GGCGUCGGGCGGCUGCUGC	981	UGUUGCCUUGUUCUGUUGG
922	GAGCCCGGUUCUUGAGGGC	952	GCGUCGGGCGGCUGCUGCG	982	GUUGCCUUGUUCUGUUGGG
923	AGCCCGGUUCUUGAGGGCG	953	CGUCGGGCGGCUGCUGCGC	983	UUGCCUUGUUCUGUUGGGG
924	GCCCGGUUCUUGAGGGCGA	954	GUCCGGGCGGCUGCUGCGCG	984	UGCCUUGUUCUGUUGGGGU
925	CCCGGUUCUUGAGGGCGAG	955	UCCGGGCGGCUGCUGCGCGG	985	GCCUUGUUCUGUUGGGGUU
926	CCGGUUCUUGAGGGCGAGU	956	CGGGCGGCUGCUGCGCGGC	986	CCUUGUUCUGUUGGGGUUG
927	CGGUUCUUGAGGGCGAGUA	957	GGGCGGCUGCUGCGCGGCG	987	CUUGUUCUGUUGGGGUUGC
928	GGUUCUUGAGGGCGAGUAG	958	GGCGGCUGCUGCGCGGCGU	988	UUGUUCUGUUGGGGUUGCG
929	GUUCUUGAGGGCGAGUAGG	959	GCGGCUGCUGCGCGGCGUU	989	UGUUCUGUUGGGGUUGCGG
930	UUUCUUGAGGGCGAGUAGGC	960	CGGCUGCUGCGCGGCGUUC	990	GUUCUGUUGGGGUUGCGGG
931	UCUUGAGGGCGAGUAGGCG	961	GGCUGCUGCGCGGCGUUC	991	UUCUGUUGGGGUUGCGGGG
932	CUUGAGGGCGAGUAGGCGC	962	GCUGCUGCGCGGCGUUCAC	992	UCUGUUGGGGUUGCGGGGG
933	UUGAGGGCGAGUAGGCGCG	963	CUGCUGCGCGGCGUUCACU	993	CUGUUGGGGUUGCGGGGGG
934	UGAGGGCGAGUAGGCGCGG	964	UGCUGCGCGGCGUUCACUG	994	UGUUGGGGUUGCGGGGGGG
935	GAGGGCGAGUAGGCGCGGC	965	GCUGCGCGGCGUUCACUGU	995	GUUGGGGUUGCGGGGGGGC
936	AGGGCGAGUAGGCGCGGCG	966	CUGCGCGGCGUUCACUGUU	996	UUGGGGUUGCGGGGGGGCG
937	GGGCGAGUAGGCGCGGCGU	967	UGC CGGCGUUCACUGUUG	997	UGGGGUUGCGGGGGGGCGU
938	GGCGAGUAGGCGCGGCGUC	968	GCGCGGCGUUCACUGUUGC	998	GGGGUUGCGGGGGGGCGUU
939	GCGAGUAGGCGCGGCGUCG	969	CGCGGCGUUCACUGUUGCC	999	GGGUUGCGGGGGGGCGUUG
940	CGAGUAGGCGCGGCGUCGG	970	GCGGCGUUCACUGUUGCCU	1000	GGUUGCGGGGGGGCGUUGG

10

20

30

【表 1 - 1 2】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1001	GUUGCGGGGGGGCGUUGGG	1031	CGGGGCGGGGGGGGCACGG	1061	CCGGCCGGCGGGCGGGG
1002	UUGCGGGGGGGCGUUGGGU	1032	GGGGCGGGGGGGGCACGGC	1062	CGGGCCGGCGGGCGGGG
1003	UGC GGGGGGGCGUUGGGUU	1033	GGGCGGGGGGGGCACGGCG	1063	GGGCGGGCGGGCGGGGCG
1004	GCGGGGGGGCGUUGGGUUU	1034	GGCGGGGGGGGCACGGCGG	1064	GGCGGGCGGGCGGGGCGG
1005	CGGGGGGGCGUUGGGUUUC	1035	GCGGGGGGGGCACGGCGGG	1065	GCGGCGGGCGGGCGGGCGG
1006	GGGGGGGGCGUUGGGUUUCU	1036	CGGGGGGGGCACGGCGGGG	1066	CCGGCGGGCGGGCGGGG
1007	GGGGGGCGUUGGGUUUCUU	1037	GGGGGGGGCACGGCGGGGC	1067	CGGCGGGCGGGCGGGGCG
1008	GGGGGGCGUUGGGUUUCUUC	1038	GGGGGGGCACGGCGGGGCC	1068	GGCGGGCGGGCGGGGCGG
1009	GGGGCGUUGGGUUUCUUCU	1039	GGGGGGCACGGCGGGGCCG	1069	GCGGGCGGGCGGGCGGGG
1010	GGGCGUUGGGUUUCUUCUU	1040	GGGGGCACGGCGGGGCCG	1070	CGGGCGGGCGGGCGGGG
1011	GCGGUUGGGUUUCUUCUUU	1041	GGGGCACGGCGGGGCCGCG	1071	GGGGCGGGCGGGCGGGGA
1012	GCGUUGGGUUUCUUCUUUC	1042	GGGCACGGCGGGGCCGCGG	1072	GGGCGGGCGGGCGGGGAC
1013	CGUUGGGUUUCUUCUUUC	1043	GGCACGGCGGGGCCGCGGC	1073	GGCGGGCGGGCGGGGACG
1014	GUUGGGUUUCUUCUUUCG	1044	GCACGGCGGGGCCGCGGCC	1074	GCGGGCGGGCGGGGACGG
1015	UUGGGUUUCUUCUUUCGG	1045	CACGGCGGGGCCGCGGCCG	1075	CGGGCGGGCGGGGACGGG
1016	UGGGUUUCUUCUUUCGGG	1046	ACGGCGGGGCCGCGGCCGG	1076	GGGGCGGGCGGGGACGGGG
1017	GGGUUCUUCUUCUUUCGGG	1047	CGGCGGGGCCCGGGCCGGG	1077	GGGCGGGCGGGGACGGGGC
1018	GGUUCUUCUUCUUUCGGGC	1048	GGCGGGGCCCGGGCCGGGC	1078	GGCGGGCGGGGACGGGGCG
1019	GUUCUUCUUCUUUCGGGCG	1049	GCGGGGCCCGGGCCGGGCC	1079	GCGGGCGGGGACGGGGCGG
1020	UUUCUUCUUCUUUCGGGCGG	1050	CGGGGCCCGGGCCGGGCCG	1080	CGGGCGGGGACGGGGCGGG
1021	UUCUUCUUCUUUCGGGCGGG	1051	GGGGCCCGGGCCGGGCCGG	1081	GGGGCGGGGACGGGGCGGGG
1022	UCUUCUUCUUUCGGGCGGGG	1052	GGGCCCGGGCCGGGCCGGC	1082	GGGCGGGACGGGGCGGGGC
1023	CUUCUUCUUUCGGGCGGGGG	1053	GGCCCGGGCCGGGCCGGCG	1083	GGCGGGACGGGGCGGGGCG
1024	UUUUCUUCUUUCGGGCGGGGG	1054	GCCCGGGCCGGGCCGGCGG	1084	GCGGGACGGGGCGGGGCGG
1025	UUCUUCUUCUUUCGGGCGGGGG	1055	CCGCGGGCCGGGCCGGCGGG	1085	CGGGACGGGGCGGGGCGGA
1026	CUUUCUUCUUUCGGGCGGGGGG	1056	CGCGGGCCGGGCCGGCGGGG	1086	GGGACGGGGCGGGGCGGAG
1027	UUUCCGGGGCGGGGGGGGC	1057	GCGGGCGGGCCGGCGGGGC	1087	GGACGGGGCGGGGCGGAGC
1028	UUCGGGGCGGGGGGGGCA	1058	CGGCCGGGCCGGCGGGGCG	1088	GACGGGGCGGGGCGGAGCC
1029	UCCGGGGCGGGGGGGGCAC	1059	GGCCGGGCCGGCGGGGCGG	1089	ACGGGGCGGGGCGGAGCCG
1030	CCGGGGCGGGGGGGGCACG	1060	GCCGGGCCGGCGGGGCGGG	1090	CGGGCGGGGCGGAGCCCG

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	GGGGCGGGCGGAGCCGCG	1121	GUCCGGGCCGGGGCCGCG	1151	CCCGUCCCGUCGGGGCGG
1092	GGGGCGGGCGGAGCCGCGC	1122	UCCGGGCCGGGGCCGCGU	1152	CCGCUCCCGUCGGGGCGGA
1093	GGCGGGCGGAGCCGCGCG	1123	CCGGGCCGGGGCCGCGUC	1153	CGCUCCCGUCGGGGCGGAG
1094	GCGGGCGGAGCCGCGCGG	1124	CGGGCCGGGGCCGCGUCG	1154	GCUCCCGUCGGGGCGGAGC
1095	CGGGCGGAGCCGCGCGGG	1125	GGGCCGGGGCCGCGUCGG	1155	CUCCCGUCGGGGCGGAGCG
1096	GGGGCGGAGCCGCGCGGGG	1126	GGCCGGGGCCGCGUCGGG	1156	UCCCGUCGGGGCGGAGCGU
1097	GGGCGGAGCCGCGCGGGGG	1127	GCCGGGGCCGCGUCGGGU	1157	CCCGUCGGGGCGGAGCGUC
1098	GGCGGAGCCGCGCGGGGGC	1128	CCGGGGCCGCGUCGGGUC	1158	CCGUCGGGGCGGAGCGUCC
1099	GCGGAGCCGCGCGGGGGCC	1129	CGGGGCCGCGUCGGGUCU	1159	CGUCGGGGCGGAGCGUCCG
1100	CGGAGCCGCGCGGGGGCCG	1130	GGGGCCGCGUCGGGUCUC	1160	GUCGGGGCGGAGCGUCCGA
1101	GGAGCCGCGCGGGGGCCGC	1131	GGGCCCGCGUCGGGUCUCG	1161	UCGGGGCGGAGCGUCCGAC
1102	GAGCCGCGCGGGGGCCGCA	1132	GGCCCGCGUCGGGUCUCGG	1162	CGGGCGGAGCGUCCGACG
1103	AGCCGCGCGGGGGCCGAG	1133	GCCCGCGUCGGGUCUCGGC	1163	GGGGCGGAGCGUCCGACGA
1104	GCCGCGCGGGGGCCGAGU	1134	CCGCGUCGGGUCUCGGCC	1164	GGGCGGAGCGUCCGACGAU
1105	CCGCGCGGGGGCCGAGUC	1135	CGCGUCGGGUCUCGGCCC	1165	GCGGAGCGUCCGACGAUC
1106	CGCGCGGGGGCCGAGUCC	1136	GCCGUCGGGUCUCGGCCCG	1166	GCGGAGCGUCCGACGAUCG
1107	GCGCGGGGGCCGAGUCCG	1137	CCGUCGGGUCUCGGCCCGC	1167	CGGAGCGUCCGACGAUCGG
1108	CGCGGGGGCCGAGUCCGG	1138	CGUCGGGUCUCGGCCCGCU	1168	GGAGCGUCCGACGAUCGGC
1109	GCGGGGGCCGAGUCCGGG	1139	GUCGGGUCUCGGCCCGCUC	1169	GAGCGUCCGACGAUCGCC
1110	CGGGGGCCGAGUCCGGGC	1140	UCGGGUCUCGGCCCGCUC	1170	AGCGUCCGACGAUCGCCU
1111	GGGGGCCGAGUCCGGGCC	1141	CGGGUCUCGGCCCGCUC	1171	GCGUCCGACGAUCGGCCUC
1112	GGGGCCGAGUCCGGGCCG	1142	GGGUCUCGGCCCGCUC	1172	CGUCCGACGAUCGGCCUCC
1113	GGGCCGAGUCCGGGCCGG	1143	GGUCUCGGCCCGCUC	1173	GUCGACGAUCGGCCUCCA
1114	GGCCGAGUCCGGGCCGGG	1144	GUCUCGGCCCGCUC	1174	UCCGACGAUCGGCCUCCAC
1115	GCCGAGUCCGGGCCGGGG	1145	UCUCGGCCCGCUC	1175	CCGACGAUCGGCCUCCACG
1116	CCGAGUCCGGGCCGGGGC	1146	CUCGGCCCGCUC	1176	CGACGAUCGGCCUCCACGA
1117	CGCAGUCCGGGCCGGGGCC	1147	UCGGCCCGCUC	1177	GACGAUCGGCCUCCACGAA
1118	GCAGUCCGGGCCGGGGCCG	1148	CGGCCCGCUC	1178	ACGAUCGGCCUCCACGAAA
1119	CAGUCCGGGCCGGGGCCGC	1149	GGCCCGCUC	1179	CGAUCGGCCUCCACGAAAC
1120	AGUCCGGGCCGGGGCCGCC	1150	GCCCGCUC	1180	GAUCGGCCUCCACGAAACG

10

20

30

【表 1 - 1 4】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1181	AUCGGCCUCCACGAAACGC	1211	GUGUUUGUAGUGGUUCCUC	1241	ACGUUUUCUCCUCGUAUCG
1182	UCGGCCUCCACGAAACGCG	1212	UGUUUGUAGUGGUUCCUCG	1242	CGUUUUUCUCCUCGUAUCGC
1183	CGGCCUCCACGAAACGCGG	1213	GUUUUGUAGUGGUUCCUCGU	1243	GUUUUCUCCUCGUAUCGCC
1184	GGCCUCCACGAAACGCGGU	1214	UUUGUAGUGGUUCCUCGUA	1244	UUUUUCUCCUCGUAUCGCCA
1185	GCCUCCACGAAACGCGGUG	1215	UUGUAGUGGUUCCUCGUAG	1245	UUUCUCCUCGUAUCGCCAA
1186	CCUCCACGAAACGCGGUGC	1216	UGUAGUGGUUCCUCGUAGG	1246	UUCUCCUCGUAUCGCCAAA
1187	CUCCACGAAACGCGGUGCC	1217	GUAGUGGUUCCUCGUAGGC	1247	UCUCCUCGUAUCGCCAAAU
1188	UCCACGAAACGCGGUGCCG	1218	UAGUGGUUCCUCGUAGGCU	1248	CUCCUCGUAUCGCCAAAUU
1189	CCACGAAACGCGGUGCCGU	1219	AGUGGUUCCUCGUAGGCUC	1249	UCCUCGUAUCGCCAAAUUA
1190	CACGAAACGCGGUGCCGUG	1220	GUGGUUCCUCGUAGGCUC	1250	CCUCGUAUCGCCAAAUUAA
1191	ACGAAACGCGGUGCCGUGA	1221	UGGUUCCUCGUAGGCUCCA	1251	CUCGUAUCGCCAAAUUAAC
1192	CGAAACGCGGUGCCGUGAU	1222	GGUUCUCCUGUAGGCUCCAG	1252	UCGUAUCGCCAAAUUAACG
1193	GAAACGCGGUGCCGUGAUG	1223	GUUCCUCGUAGGCUCCAGA	1253	CGUAUCGCCAAAUUAACGC
1194	AAACGCGGUGCCGUGAUGU	1224	UUCUCCUGUAGGCUCCAGAC	1254	GUAUCGCCAAAUUAACGCG
1195	AACGCGGUGCCGUGAUGUG	1225	UCCUCGUAGGCUCCAGACG	1255	UAUCGCCAAAUUAACGCGU
1196	ACGCGGUGCCGUGAUGUGU	1226	CCUCGUAGGCUCCAGACGU	1256	AUCGCCAAAUUAACGCGUU
1197	CGCGGUGCCGUGAUGUGUU	1227	CUCGUAGGCUCCAGACGUU	1257	UCGCCAAAUUAACGCGUUU
1198	GCGGUGCCGUGAUGUGUUU	1228	UCGUAGGCUCCAGACGUUU	1258	CGCCAAAUUAACGCGUUUU
1199	CGGUGCCGUGAUGUGUUUG	1229	CGUAGGCUCCAGACGUUUU	1259	GCCAAAUUAACGCGUUUUG
1200	GGUGCCGUGAUGUGUUUGU	1230	GUAGGCUCCAGACGUUUUC	1260	CCAAAUUAACGCGUUUUGC
1201	GUGCCGUGAUGUGUUUGUA	1231	UAGGCUCCAGACGUUUUCU	1261	CAAAUUAACGCGUUUUGCA
1202	UGCCGUGAUGUGUUUGUAG	1232	AGGCUCCAGACGUUUUCUC	1262	AAAUUAACGCGUUUUGCAU
1203	GCCGUGAUGUGUUUGUAGU	1233	GGCUCCAGACGUUUUCUCC	1263	AAUUAACGCGUUUUGCAUA
1204	CCGUGAUGUGUUUGUAGUG	1234	GCUCCAGACGUUUUCUCCU	1264	AUUAACGCGUUUUGCAUAU
1205	CGUGAUGUGUUUGUAGUGG	1235	CUCCAGACGUUUUCUCCUC	1265	UUAACGCGUUUUGCAUAUU
1206	GUGAUGUGUUUGUAGUGGU	1236	UCCAGACGUUUUCUCCUCG	1266	UAACGCGUUUUGCAUAUUA
1207	UGAUGUGUUUGUAGUGGUU	1237	CCAGACGUUUUCUCCUCGU	1267	AACGCGUUUUGCAUAUUAC
1208	GAUGUGUUUGUAGUGGUUC	1238	CAGACGUUUUCUCCUCGUA	1268	ACGCGUUUUGCAUAUUACA
1209	AUGUGUUUGUAGUGGUUCC	1239	AGACGUUUUCUCCUCGUAU	1269	CGCGUUUUGCAUAUUACAG
1210	UGUGUUUGUAGUGGUUCCU	1240	GACGUUUUCUCCUCGUAUC	1270	GCGUUUUGCAUAUUACAGU

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	CGUUUUGCAUUAUACAGUU	1301	CUUAGAUUGCAAUAUAAGC	1331	AAGUCUCAAAAAAAAAAGUUA
1272	GUUUUGCAUUAUACAGUUG	1302	UUAGAUUGCAAUAUAAGCG	1332	AGUCUCAAAAAAAAAAGUUAAC
1273	UUUUUGCAUUAUACAGUUGA	1303	UAGAUUGCAAUAUAAGCGG	1333	GUCUCAAAAAAAAAAGUUAACG
1274	UUUGCAUUAUACAGUUGAG	1304	AGAUUGCAAUAUAAGCGGC	1334	UCUCAAAAAAAAAAGUUAACGU
1275	UUGCAUUAUACAGUUGAGU	1305	GAUUGCAAUAUAAGCGGCC	1335	CUCAAAAAAAAAAGUUAACGUG
1276	UGCAUUAUACAGUUGAGUG	1306	AUUGCAAUAUAAGCGGCCA	1336	UCAAAAAAAAAAGUUAACGUGC
1277	GCAUUAUACAGUUGAGUGC	1307	UUGCAAUAUAAGCGGCCAG	1337	CAAAAAAAAAAGUUAACGUGCG
1278	CAUUAUACAGUUGAGUGCC	1308	UGCAAUAUAAGCGGCCAGC	1338	AAAAAAAAAGUUAACGUGCGGU
1279	AUAUAUACAGUUGAGUGCCU	1309	GCAAUAUAAGCGGCCAGCA	1339	AAAAAAAAAGUUAACGUGCGGUU
1280	UAUAUACAGUUGAGUGCCUC	1310	CAUAUAUAAGCGGCCAGCAA	1340	AAAAAGUUAACGUGCGGUUU
1281	AUAUACAGUUGAGUGCCUCG	1311	AAUAUAAGCGGCCAGCAAA	1341	AAAAAGUUAACGUGCGGUUUC
1282	UUACAGUUGAGUGCCUCGA	1312	AUAUAAGCGGCCAGCAAAAC	1342	AAAAGUUAACGUGCGGUUUCU
1283	UACAGUUGAGUGCCUCGAC	1313	UAUAAGCGGCCAGCAAAACA	1343	AAAGUUAACGUGCGGUUUCUG
1284	ACAGUUGAGUGCCUCGACU	1314	AUAAGCGGCCAGCAAAACAA	1344	AAGUUAACGUGCGGUUUCUGC
1285	CAGUUGAGUGCCUCGACUU	1315	UAAGCGGCCAGCAAAACAAG	1345	AGUUAACGUGCGGUUUCUGCG
1286	AGUUGAGUGCCUCGACUUA	1316	AAGCGGCCAGCAAAACAAGU	1346	GUUAACGUGCGGUUUCUGCGA
1287	GUUGAGUGCCUCGACUUAG	1317	AGCGGCCAGCAAAACAAGUC	1347	UUACGUGCGGUUUCUGCGAG
1288	UUGAGUGCCUCGACUUAGA	1318	GCGGCCAGCAAAACAAGUCU	1348	UACGUGCGGUUUCUGCGAGU
1289	UGAGUGCCUCGACUUAGAU	1319	CGGCCAGCAAAACAAGUCUC	1349	ACGUGCGGUUUCUGCGAGUG
1290	GAGUGCCUCGACUUAGAUU	1320	GGCCAGCAAAACAAGUCUCA	1350	CGUGCGGUUUCUGCGAGUGU
1291	AGUGCCUCGACUUAGAUUG	1321	GCCAGCAAAACAAGUCUCAA	1351	GUGCGGUUUCUGCGAGUGLU
1292	GUGCCUCGACUUAGAUUGC	1322	CCAGCAAAACAAGUCUCAAA	1352	UGCGGUUUCUGCGAGUGLUA
1293	UGCCUCGACUUAGAUUGCA	1323	CAGCAAAACAAGUCUCAAAA	1353	GCGGUUUCUGCGAGUGUUAU
1294	GCCUCGACUUAGAUUGCAA	1324	AGCAAAACAAGUCUCAAAAA	1354	CGUUUCUGCGAGUGUUAUUU
1295	CCUCGACUUAGAUUGCAAU	1325	GCAAAACAAGUCUCAAAAAA	1355	GUUUCUGCGAGUGUUAUUUU
1296	CUCGACUUAGAUUGCAAUA	1326	CAAAACAAGUCUCAAAAAAA	1356	UUUCUGCGAGUGUUAUUUUU
1297	UCGACUUAGAUUGCAAUAU	1327	AAACAAGUCUCAAAAAAAA	1357	UUCUGCGAGUGUUAUUUUUG
1298	CGACUUAGAUUGCAAUAUA	1328	AACAAGUCUCAAAAAAAAG	1358	UCUGCGAGUGUUAUUUUUGU
1299	GACUUAGAUUGCAAUAUAA	1329	ACAAGUCUCAAAAAAAAGU	1359	CUGCGAGUGUUAUUUUUGUU
1300	ACUAGAUUGCAAUAUAAG	1330	CAAGUCUCAAAAAAAAGUU	1360	UGCGAGUGUUAUUUUUGUUA

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	GCGAGUGUUAUUUUGUUA	1391	AGUGUCCUCUCCUGUGUU	1421	CCUGAAAUGAAACUAGUCU
1362	CGAGUGUUAUUUUGUUAAG	1392	GUGUCCUCUCCUGUGUUA	1422	CUGAAAUGAAACUAGUCUG
1363	GAGUGUUAUUUUGUUAAGA	1393	UGUCCUCUCCUGUGUUAC	1423	UGAAAUGAAACUAGUCUGG
1364	AGUGUUAUUUUGUUAAGAA	1394	GUCCUCUCCUGUGUUACA	1424	GAAAUGAAACUAGUCUGGA
1365	GUGUUAUUUUGUUAAGAAC	1395	UCCUCUCCUGUGUUACAG	1425	AAAUGAAACUAGUCUGGAA
1366	UGUUAUUUUGUUAAGAACG	1396	CCUCUCCUGUGUUACAGA	1426	AAUGAAACUAGUCUGGAAA
1367	GUUAUUUUGUUAAGAACGG	1397	CUCUCCUGUGUUACAGAA	1427	AUGAAACUAGUCUGGAAAA
1368	UUAUUUUGUUAAGAACGGC	1398	UCUCCUGUGUUACAGAAAG	1428	UGAAACUAGUCUGGAAAAA
1369	UAUUUUGUUAAGAACGGCU	1399	CUUCCUGUGUUACAGAAAGC	1429	GAAACUAGUCUGGAAAAAU
1370	AUUUUGUUAAGAACGGCUC	1400	UUCUGUGUUACAGAAAGCC	1430	AAACUAGUCUGGAAAAAUU
1371	UUUUGUUAAGAACGGCUCA	1401	UCCUGUGUUACAGAAAGCCA	1431	AACUAGUCUGGAAAAAUUC
1372	UUUGUUAAGAACGGCUCAC	1402	CCUGUGUUACAGAAAGCCAA	1432	ACUAGUCUGGAAAAAUUCA
1373	UUGUUAAGAACGGCUCACA	1403	CUGUGUUACAGAAAGCCAAC	1433	CUAGUCUGGAAAAAUUCAU
1374	UGUUAAGAACGGCUCACAG	1404	UGUGUUACAGAAAGCCAACC	1434	UAGUCUGGAAAAAUUCAU
1375	GUUAAGAACGGCUCACAGU	1405	GUGUUACAGAAAGCCAACCU	1435	AGUCUGGAAAAAUUCAUUG
1376	UUAAGAACGGCUCACAGUG	1406	UGUUACAGAAAGCCAACCUG	1436	GUCUGGAAAAAUUCAUUGU
1377	UAAGAACGGCUCACAGUGU	1407	GUUACAGAAAGCCAACCUGA	1437	UCUGGAAAAAUUCAUUGUU
1378	AAGAACGGCUCACAGUGUC	1408	UUACAGAAAGCCAACCUGAA	1438	CUGGAAAAAUUCAUUGUUC
1379	AGAACGGCUCACAGUGUCC	1409	UACAGAAAGCCAACCUGAAA	1439	UGGAAAAAUUCAUUGUUCU
1380	GAACGGCUCACAGUGUCCU	1410	ACAGAAAGCCAACCUGAAAU	1440	GGAAAAAUUCAUUGUUCUC
1381	AACGGCUCACAGUGUCCUC	1411	CAGAAAGCCAACCUGAAAU	1441	GAAAAAUUCAUUGUUCUCU
1382	ACGGCUCACAGUGUCCUCU	1412	AGAAGCCAACCUGAAAU	1442	AAAAAUUCAUUGUUCUCUG
1383	CGGCUCACAGUGUCCUCUU	1413	GAAGCCAACCUGAAAU	1443	AAAAUUCAUUGUUCUCUGU
1384	GGCUCACAGUGUCCUCUUC	1414	AAGCCAACCUGAAAU	1444	AAAUUCAUUGUUCUCUGUA
1385	GCUCACAGUGUCCUCUCC	1415	AGCCAACCUGAAAU	1445	AAUUCAUUGUUCUCUGUAG
1386	CUCACAGUGUCCUCUCCU	1416	GCCAACCUGAAAU	1446	AUUCAUUGUUCUCUGUAGU
1387	UCACAGUGUCCUCUCCUG	1417	CCAACCUGAAAU	1447	UUCAUUGUUCUCUGUAGUU
1388	CACAGUGUCCUCUCCUGU	1418	CAACCUGAAAU	1448	UCAUUGUUCUCUGUAGUUG
1389	ACAGUGUCCUCUCCUGUG	1419	AACCUGAAAU	1449	CAUUGUUCUCUGUAGUUGC
1390	CAGUGUCCUCUCCUGUGU	1420	ACCUGAAAU	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	AUAAAAUGUUAUUGAUGA	1511	GCAGAUGAAAGGGAUGGAG
1452	UGUUCUCUGUAGUUGCAGC	1482	UAAAAAUGUUAUUGAUGAC	1512	CAGAUGAAAGGGAUGGAGA
1453	GUUCUCUGUAGUUGCAGCU	1483	AAAAAUGUUAUUGAUGACU	1513	AGAUGAAAGGGAUGGAGAA
1454	UUCUCUGUAGUUGCAGCUG	1484	AAAAUGUUAUUGAUGACUG	1514	GAUGAAAGGGAUGGAGAAC
1455	UCUCUGUAGUUGCAGCUGU	1485	AAAUGUUAUUGAUGACUGA	1515	AUGAAAGGGAUGGAGAACC
1456	CUCUGUAGUUGCAGCUGUA	1486	AAUGUUAUUGAUGACUGAA	1516	UGAAAGGGAUGGAGAACCG
1457	UCLGUAGUUGCAGCUGUAC	1487	AUGUUAUUGAUGACUGAAA	1517	GAAAGGGAUGGAGAACCGC
1458	CUGUAGUUGCAGCUGUACC	1488	UGUUAUUGAUGACUGAAAA	1518	AAAGGGAUGGAGAACCGCC
1459	UGUAGUUGCAGCUGUACCU	1489	GUUAUUGAUGACUGAAAAA	1519	AAGGGAUGGAGAACCGCCA
1460	GUAGUUGCAGCUGUACCUG	1490	UUAUUGAUGACUGAAAAAA	1520	AGGGAUGGAGAACCGCCAU
1461	UAGUUGCAGCUGUACCUGA	1491	UAUUGAUGACUGAAAAAAA	1521	GGGAUGGAGAACCGCCAUG
1462	AGUUGCAGCUGUACCUGAA	1492	AUUGAUGACUGAAAAAAA	1522	GGAUGGAGAACCGCCAUGC
1463	GUUGCAGCUGUACCUGAAA	1493	UUGAUGACUGAAAAAAA	1523	GAUGGAGAACCGCCAUGCC
1464	UUGCAGCUGUACCUGAAAU	1494	UGAUGACUGAAAAAAA	1524	AUGCCCGGUGACUCCCGG
1465	UGCAGCUGUACCUGAAUA	1495	GAUGACUGAAAAAAA	1525	UGCCCGGUGACUCCCGGC
1466	GCAGCUGUACCUGAAUAA	1496	AUGACUGAAAAAAA	1526	GCCCGGUGACUCCCGGCC
1467	CAGCUGUACCUGAAUAAA	1497	UGACUGAAAAAAA	1527	CCCGGUGACUCCCGGCCG
1468	AGCUGUACCUGAAUAAAA	1498	GACUGAAAAAAA	1528	CCCGGUGACUCCCGGCCGU
1469	GCUGUACCUGAAUAAAAA	1499	ACUGAAAAAAA	1529	CGGUGACUCCCGGCCGUC
1470	CUGUACCUGAAUAAAAAU	1500	CUGAAAAAAA	1530	GGUGACUCCCGGCCGUGA
1471	UGUACCUGAAUAAAAAUG	1501	UGAAAAAAA	1531	GUGACUCCCGGCCGUCAG
1472	GUACCUGAAUAAAAAUGU	1502	AAAACAGUGGCAGAUGAAA	1532	UGACUCCCGGCCGUCAGC
1473	UACCUGAAUAAAAAUGUU	1503	AAACAGUGGCAGAUGAAAG	1533	GACUCCCGGCCGUCAGCA
1474	ACCUGAAUAAAAAUGUUA	1504	AACAGUGGCAGAUGAAAGG	1534	ACUCCCGGCCGUCAGCAA
1475	CCUGAAUAAAAAUGUUAU	1505	ACAGUGGCAGAUGAAAGGG	1535	CUCCCGGCCGUCAGCAAG
1476	CUGAAUAAAAAUGUUAUU	1506	CAGUGGCAGAUGAAAGGGA	1536	UCCCGGCCGUCAGCAAGC
1477	UGAAUAAAAAUGUUAUUG	1507	AGUGGCAGAUGAAAGGGAU	1537	CCCGGCCGUCAGCAAGCC
1478	GAAUAAAAAUGUUAUUGA	1508	GUGGCAGAUGAAAGGGAUG	1538	CCCGGCCGUCAGCAAGCCC
1479	AAAUAAAAAUGUUAUUGAU	1509	UGGCAGAUGAAAGGGAUGG	1539	CCGGCCGUCAGCAAGCCCC
1480	AAUAAAAAUGUUAUUGAUG	1510	GGCAGAUGAAAGGGAUGGA	1540	CGGCCGUCAGCAAGCCCCC

10

20

30

【表 1 - 1 8】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
1541	GGCCGUCAGCAAGCCCCCG	1571	GCCGGGGGACAAGCGGGC	1601	GGCGGCGGCCAAAUGGCG
1542	GCCGUCAGCAAGCCCCCG	1572	CCGGGGGACAAGCGGGC	1602	GCGGCGGCCAAAUGGCGG
1543	CCGUCAGCAAGCCCCCGGA	1573	CGGGGGACAAGCGGGCGG	1603	CGGCGGCCAAAUGGCGGC
1544	CGUCAGCAAGCCCCCGGAC	1574	GGGGGACAAGCGGGCGGC	1604	GGCGGCCAAAUGGCGGCC
1545	GUCAGCAAGCCCCCGGACG	1575	GGGGACAAGCGGGCGGCC	1605	GCGGCCAAAUGGCGGCCG
1546	UCAGCAAGCCCCCGGACGG	1576	GGGACAAGCGGGCGGCCU	1606	CGGCCAAAUGGCGGCCGC
1547	CAGCAAGCCCCCGGACGGC	1577	GGACAAGCGGGCGGCCUC	1607	GGCCAAAUGGCGGCCGCC
1548	AGCAAGCCCCCGGACGGCG	1578	GACAAGCGGGCGGCCUCG	1608	GCCAAAUGGCGGCCGCC
1549	GCAAGCCCCCGGACGGCGC	1579	ACAAGCGGGCGGCCUCGG	1609	CCAAAUGGCGGCCGCC
1550	CAAGCCCCCGGACGGCGCC	1580	CAAGCGGGCGGCCUCGGC	1610	CCAAAUGGCGGCCGCC
1551	AAGCCCCCGGACGGCGCCG	1581	AAGCGGGCGGCCUCGGCA	1611	CAAAUGGCGGCCGCCCGG
1552	AGCCCCCGGACGGCGCCGG	1582	AGGCGGGCGGCCUCGGCAA	1612	AAAUGGCGGCCGCCCGGC
1553	GCCCCCGGACGGCGCCGGG	1583	GGCGGGCGGCCUCGGCAAG	1613	AAUGGCGGCCGCCCGGCG
1554	CCCCCGGACGGCGCCGGGC	1584	GCGGGCGGCCUCGGCAAGG	1614	AUGGCGGCCGCCCGGCGG
1555	CCCCGACGGCGCCGGGCC	1585	CGGGCGGCCUCGGCAAGGC	1615	UGGCGGCCGCCCGGCGGC
1556	CCCGACGGCGCCGGGCCG	1586	GGGCGGCCUCGGCAAGGCG	1616	GGCGGCCGCCCGGCGGC
1557	CCGACGGCGCCGGGCCGG	1587	GGCGGCCUCGGCAAGGCGG	1617	GCGGCCGCCCGGCGGC
1558	CGACGGCGCCGGGCCGGG	1588	GCGGCCUCGGCAAGGCGGC	1618	CGGCCGCCCGGCGGC
1559	GGACGGCGCCGGGCCGGG	1589	CGGCCUCGGCAAGGCGGC	1619	GGCGGCCGCCCGGCGGC
1560	GACGGCGCCGGGCCGGG	1590	GGCCUCGGCAAGGCGGC	1620	GCCGCCCGGCGGC
1561	ACGGCGCCGGGCCGGGA	1591	GCCUCGGCAAGGCGGC	1621	CCGCCCGGCGGC
1562	CGGCGCCGGGCCGGGGAC	1592	CCUCGGCAAGGCGGC	1622	CGGCCCGGCGGC
1563	GGCGCCGGGCCGGGGACA	1593	CUCGGCAAGGCGGC	1623	GCCCCGGCGGC
1564	GCGCCGGGCCGGGGACAA	1594	UCGGCAAGGCGGC	1624	CCCCGGCGGC
1565	CGCCGGGCCGGGGACAAG	1595	CGGCAAGGCGGC	1625	CCCGGCGGC
1566	GCCGGGCCGGGGACAAGG	1596	GGCAAGGCGGC	1626	GGCAGCGGUGAUGCCGC
1567	CCGGGCCGGGGACAAGGC	1597	GCAAGGCGGC	1627	GCAGCGGUGAUGCCGC
1568	CGGGCCGGGGACAAGGCG	1598	CAAGGCGGC	1628	CAGCGGUGAUGCCGC
1569	GGGCCGGGGACAAGGCGG	1599	AAGGCGGC	1629	AGCGGUGAUGCCGC
1570	GGCGGGGACAAGGCGG	1600	AGGCGGC	1630	GCGGUGAUGCCGC

10

20

30

【表 1 - 1 9】

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

40

【表 2 - 1】

表 2 : ニフトリ A S W ( W P K C I ) をコードする mRNA を標的とする d s D N A 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	CGCGCCUGGUGGGGACAC
1646	GUCUGCGGGUGCCUUGCGA	1676	GGCUGACGAGAUCCGCAAG	1706	GCGCCUGGUGGGGACACC
1647	UCUGCGGGUGCCUUGCGAU	1677	GCUGACGAGAUCCGCAAGG	1707	CGCCUGGUGGGGACACCA
1648	CUGCGGGUGCCUUGCGAUA	1678	CUGACGAGAUCCGCAAGGC	1708	GCCUGGUGGGGACACCAU
1649	UGCGGGUGCCUUGCGAUAC	1679	UGACGAGAUCCGCAAGGCG	1709	CCUGGUGGGGACACCAUC
1650	GCGGGUGCCUUGCGAUACG	1680	GACGAGAUCCGCAAGGCGC	1710	CCUGGUGGGGACACCAUCU
1651	CGGGUGCCUUGCGAUACGU	1681	ACGAGAUCCGCAAGGCGCA	1711	CUGGUGGGGACACCAUCUU
1652	GGGUGCCUUGCGAUACGUC	1682	CGAGAUCCGCAAGGCGCAG	1712	UGGUGGGGACACCAUCUUC
1653	GGUGCCUUGCGAUACGUCG	1683	GAGAUCCGCAAGGCGCAGG	1713	GGUGGGGACACCAUCUUCG
1654	GUGCCUUGCGAUACGUCGG	1684	AGAUCCGCAAGGCGCAGGC	1714	GUGGGGACACCAUCUUCGG
1655	UGCCUUGCGAUACGUCGGC	1685	GAUCCGCAAGGCGCAGGCC	1715	UGGGGACACCAUCUUCGGG
1656	GCCUUGCGAUACGUCGGCA	1686	AUCCGCAAGGCGCAGGCCG	1716	GGGGACACCAUCUUCGGGA
1657	CCUUGCGAUACGUCGGCAU	1687	UCCGCAAGGCGCAGGCCGC	1717	GGGACACCAUCUUCGGGAA
1658	CUUGCGAUACGUCGGCAUG	1688	CCGCAAGGCGCAGGCCGCG	1718	GGACACCAUCUUCGGGAAG
1659	UUGCGAUACGUCGGCAUGG	1689	CGCAAGGCGCAGGCCGCGC	1719	GACACCAUCUUCGGGAAGA
1660	UGCGAUACGUCGGCAUGGC	1690	GCAAGGCGCAGGCCGCGCG	1720	ACACCAUCUUCGGGAAGAU
1661	GCGAUACGUCGGCAUGGCU	1691	CAAGGCGCAGGCCGCGCGC	1721	CACCAUCUUCGGGAAGAUU
1662	CGAUACGUCGGCAUGGCUG	1692	AAGGCGCAGGCCGCGCGCC	1722	ACCAUCUUCGGGAAGAUUA
1663	GAUACGUCGGCAUGGCUGA	1693	AGGCGCAGGCCGCGCGCCC	1723	CCAUCUUCGGGAAGAUUUA
1664	AUACGUCGGCAUGGCUGAC	1694	GGCGCAGGCCGCGCGCCCU	1724	CAUCUUCGGGAAGAUUAUC
1665	UACGUCGGCAUGGCUGACG	1695	GCGCAGGCCGCGCGCCCUG	1725	AUCUUCGGGAAGAUUAUCC
1666	ACGUCGGCAUGGCUGACGA	1696	CGCAGGCCGCGCGCCCUUG	1726	UCUUCGGGAAGAUUAUCCG
1667	CGUCGGCAUGGCUGACGAG	1697	GCAGGCCGCGCGCCCUUGU	1727	CUUCGGGAAGAUUAUCCGC
1668	GUCGGCAUGGCUGACGAGA	1698	CAGGCCGCGCGCCCUUGUG	1728	UUCGGGAAGAUUAUCCGCA
1669	UCGGCAUGGCUGACGAGAU	1699	AGGCCGCGCGCCCUUGUGG	1729	UCGGGAAGAUUAUCCGCAA
1670	CGGCAUGGCUGACGAGAU	1700	GGCCGCGCGCCCUUGUGGG	1730	CGGGAAGAUUAUCCGCAAG
1671	GGCAUGGCUGACGAGAUCC	1701	GCCGCGCGCCCUUGUGGGG	1731	GGGAAGAUUAUCCGCAAGG
1672	GCAUGGCUGACGAGAUCCG	1702	CCGCGCGCCCUUGUGGGGA	1732	GGAAGAUUAUCCGCAAGGA
1673	CALGGCUGACGAGAUCCGC	1703	CGCGCGCCCUUGUGGGGAC	1733	GAAGAUUAUCCGCAAGGAG
1674	AUGGCUGACGAGAUCCGCA	1704	GCGCGCCCUUGUGGGGACA	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	UAAUCUACGAGGACGAGCA	1795	UCCAUGAUUUCACCCCA
1736	GAUUAUCCGCAAGGAGAUU	1766	AAUCUACGAGGACGAGCAG	1796	CCAUGAUUUCACCCCAA
1737	AUUAUCCGCAAGGAGAUUC	1767	AUCUACGAGGACGAGCAGU	1797	CAUGAUUUCACCCCAAG
1738	UUAUCCGCAAGGAGAUUCC	1768	UCUACGAGGACGAGCAGUG	1798	AUGAUUUCACCCCAAGC
1739	UAUCCGCAAGGAGAUUCCC	1769	CUACGAGGACGAGCAGUGC	1799	UGAUUUCACCCCAAGCU
1740	AUCCGCAAGGAGAUUCCCG	1770	UACGAGGACGAGCAGUGCC	1800	GAUUAUCACCCCAAGCUC
1741	UCCGCAAGGAGAUUCCCGC	1771	ACGAGGACGAGCAGUGCCU	1801	AUAUCUCACCCCAAGCUCC
1742	CCGCAAGGAGAUUCCCGCC	1772	CGAGGACGAGCAGUGCCUU	1802	UAUCUCACCCCAAGCUCCA
1743	CGCAAGGAGAUUCCCGCCA	1773	GAGGACGAGCAGUGCCUUG	1803	AUCUCACCCCAAGCUCCAA
1744	GCAAGGAGAUUCCCGCCAA	1774	AGGACGAGCAGUGCCUUGC	1804	UCUCACCCCAAGCUCCAAC
1745	CAAGGAGAUUCCCGCCAAC	1775	GGACGAGCAGUGCCUUGCG	1805	CUCACCCCAAGCUCCAACG
1746	AAGGAGAUUCCCGCCACA	1776	GACGAGCAGUGCCUUGCGU	1806	UCACCCCAAGCUCCAACGC
1747	AGGAGAUUCCCGCCACAUA	1777	ACGAGCAGUGCCUUGCGUU	1807	CACCCCAAGCUCCAACGCA
1748	GGAGAUUCCCGCCACAUA	1778	CGAGCAGUGCCUUGCGUUC	1808	ACCCCAAGCUCCAACGCAU
1749	GAGAUUCCCGCCACAUAUA	1779	GAGCAGUGCCUUGCGUUC	1809	CCCAAGCUCCAACGCAUU
1750	AGAUUCCCGCCACAUAUAU	1780	AGCAGUGCCUUGCGUUCCA	1810	CCCAAGCUCCAACGCAUUU
1751	GAUUCCCGCCACAUAUAUC	1781	GCAGUGCCUUGCGUUCCA	1811	CCAAGCUCCAACGCAUUUU
1752	AUCCCGCCACAUAUAUCU	1782	CAGUGCCUUGCGUUCCAUG	1812	CAAGCUCCAACGCAUUUUC
1753	UCCCGCCACAUAUAUCUA	1783	AGUGCCUUGCGUUCCAUGA	1813	AAGCUCCAACGCAUUUUUCU
1754	UCCCGCCACAUAUAUCUAC	1784	GUGCCUUGCGUUCCAUGAU	1814	AGCUCCAACGCAUUUUCUA
1755	CCCGCCACAUAUAUCUACG	1785	UGCCUUGCGUUCCAUGAUA	1815	GCUCCAACGCAUUUUCUAG
1756	CCGCCACAUAUAUCUACGA	1786	GCCUUGCGUUCCAUGAUUA	1816	CUCCAACGCAUUUUCUAGU
1757	CGCCAACAUAUAUCUACGAG	1787	CCUUGCGUUCCAUGAUUAUC	1817	UCCAACGCAUUUUCUAGUG
1758	GCCAACAUAUAUCUACGAGG	1788	CUUGCGUUCCAUGAUUAUCU	1818	CCAACGCAUUUUCUAGUGA
1759	CCAACAUAUAUCUACGAGGA	1789	UUGCGUUCCAUGAUUAUCUC	1819	CAACGCAUUUUCUAGUGAU
1760	CAACAUAUAUCUACGAGGAC	1790	UGCGUUCCAUGAUUAUCUCA	1820	AACGCAUUUUCUAGUGAUU
1761	AACAUAUAUCUACGAGGACG	1791	GCGUUCCAUGAUUAUCUCAC	1821	ACGCAUUUUCUAGUGAUUC
1762	ACAUAUAUCUACGAGGACGA	1792	CGUCCAUGAUUAUCUCACC	1822	CGCAUUUUCUAGUGAUUCC
1763	CAUAUAUCUACGAGGACGAG	1793	GUCCAUGAUUAUCUCACCC	1823	GCAUUUUCUAGUGAUUCCU
1764	AUAUAUCUACGAGGACGAGC	1794	UCCAUGAUUAUCUCACCCC	1824	CAUUUUCUAGUGAUUCCUA

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	AUUUUCUAGUGAUUCCUAA	1855	UCAGGUUAUCUGAAGCAGA	1885	AAUCUCUUCUGGGGCAUUU
1826	UUUUCUAGUGAUUCCUAAAG	1856	CAGGUUAUCUGAAGCAGAA	1886	AUCUCUUCUGGGGCAUUUA
1827	UUUCUAGUGAUUCCUAAAGA	1857	AGGUUAUCUGAAGCAGAAG	1887	UCUCUUCUGGGGCAUUUAA
1828	UUCUAGUGAUUCCUAAAGAA	1858	GGUUAUCUGAAGCAGAAGA	1888	CUCUCUGGGGCAUUUAAU
1829	UCUAGUGAUUCCUAAAGAAG	1859	GUUAUCUGAAGCAGAAGAU	1889	UCUUCUGGGGCAUUUAAUG
1830	CUAGUGAUUCCUAAAGAAGC	1860	UUAUCUGAAGCAGAAGAUU	1890	CUUCUGGGGCAUUUAAUGA
1831	UAGUGAUUCCUAAAGAAGCC	1861	UAUCUGAAGCAGAAGAUUC	1891	UUCUGGGGCAUUUAAUGAU
1832	AGUGAUUCCUAAAGAAGCCA	1862	AUCUGAAGCAGAAGAUUCU	1892	UCUGGGGCAUUUAAUGAUU
1833	GUGAUUCCUAAAGAAGCCAA	1863	UCUGAAGCAGAAGAUUCUG	1893	CUGGGGCAUUUAAUGAUUG
1834	UGAUUCCUAAAGAAGCCAAU	1864	CUGAAGCAGAAGAUUCUGA	1894	UGGGGCAUUUAAUGAUUGU
1835	GAUUCCUAAAGAAGCCAAUU	1865	UGAAGCAGAAGAUUCUGAU	1895	GGGGCAUUUAAUGAUUGUU
1836	AUUCUAAAGAAGCCAAUUG	1866	GAAGCAGAAGAUUCUGAUG	1896	GGGCAUUUAAUGAUUGUUG
1837	UUCUAAAGAAGCCAAUUGU	1867	AAGCAGAAGAUUCUGAUGA	1897	GGCAUUUAAUGAUUGUUGG
1838	UCCUAAAGAAGCCAAUUGUC	1868	AGCAGAAGAUUCUGAUGAA	1898	GCAUUUAAUGAUUGUUGGC
1839	CCUAAAGAAGCCAAUUGUCA	1869	GCAGAAGAUUCUGAUGAAU	1899	CAUUUAAUGAUUGUUGGCA
1840	CUAAGAAGCCAAUUGUCAG	1870	CAGAAGAUUCUGAUGAAUC	1900	AUUUAAUGAUUGUUGGCAA
1841	UAAGAAGCCAAUUGUCAGG	1871	AGAAGAUUCUGAUGAAUCU	1901	UUUAAUGAUUGUUGGCAAG
1842	AAGAAGCCAAUUGUCAGGU	1872	GAAGAUUCUGAUGAAUCUC	1902	UUAUGAUUGUUGGCAAGA
1843	AGAAGCCAAUUGUCAGGUU	1873	AAGAUUCUGAUGAAUCUCU	1903	UAAUGAUUGUUGGCAAGAA
1844	GAAGCCAAUUGUCAGGUUA	1874	AGAUUCUGAUGAAUCUCUU	1904	AAUGAUUGUUGGCAAGAAG
1845	AAGCCAAUUGUCAGGUUAU	1875	GAUUCUGAUGAAUCUCUUC	1905	AUGAUUGUUGGCAAGAAGU
1846	AGCCAAUUGUCAGGUUAUC	1876	AUUCUGAUGAAUCUCUUCU	1906	UGAUUGUUGGCAAGAAGUG
1847	GCCAAUUGUCAGGUUAUCU	1877	UUCUGAUGAAUCUCUUCUG	1907	GAUUGUUGGCAAGAAGUGU
1848	CCAAUUGUCAGGUUAUCUG	1878	UCUGAUGAAUCUCUUCUGG	1908	AUUGUUGGCAAGAAGUGUG
1849	CAAUUGUCAGGUUAUCUGA	1879	CUGAUGAAUCUCUUCUGGG	1909	UUGUUGGCAAGAAGUGUGC
1850	AAUUGUCAGGUUAUCUGAA	1880	UGAUGAAUCUCUUCUGGGG	1910	UGUUGGCAAGAAGUGUGCU
1851	AUUGUCAGGUUAUCUGAAG	1881	GAUGAAUCUCUUCUGGGGC	1911	GUUGGCAAGAAGUGUGCUG
1852	UUGUCAGGUUAUCUGAAGC	1882	AUGAAUCUCUUCUGGGGCA	1912	UUGGCAAGAAGUGUGCUGC
1853	UGUCAGGUUAUCUGAAGCA	1883	UGAAUCUCUUCUGGGGCAU	1913	UGGCAAGAAGUGUGCUGCU
1854	GUCAGGUUAUCUGAAGCAG	1884	GAAUCUCUUCUGGGGCAUU	1914	GGCAAGAAGUGUGCUGCUA

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	CCA AUGGAU UCCGGAUGGU	1975	GGCCUGAGGGUGGGCAGUC
1916	CAAGAAGUGUGCUGCUAAC	1946	CAAUGGAU UCCGGAUGGUU	1976	GCCUGAGGGUGGGCAGUCU
1917	AAGAAGUGUGCUGCUAACC	1947	AAUGGAU UCCGGAUGGUUU	1977	CCUGAGGGUGGGCAGUCUG
1918	AGAAGUGUGCUGCUAACCU	1948	AUGGAU UCCGGAUGGUUUU	1978	CUGAGGGUGGGCAGUCUGU
1919	GAAGUGUGCUGCUAACCUG	1949	UGGAU UCCGGAUGGUUUUG	1979	UGAGGGUGGGCAGUCUGUC
1920	AAGUGUGCUGCUAACCUGG	1950	GGAU UCCGGAUGGUUUUGA	1980	GAGGGUGGGCAGUCUGUCU
1921	AGUGUGCUGCUAACCUGGG	1951	GAU UCCGGAUGGUUUUGAA	1981	AGGGUGGGCAGUCUGUCUA
1922	GUGUGCUGCUAACCUGGGC	1952	AU UCCGGAUGGUUUUGAAU	1982	GGGUGGGCAGUCUGUCUAU
1923	UGUGCUGCUAACCUGGGCC	1953	U UCCGGAUGGUUUUGAAUG	1983	GGUGGGCAGUCUGUCUAUC
1924	GUGCUGCUAACCUGGGCCU	1954	UCCGGAUGGUUUUGAAUGA	1984	GUGGGCAGUCUGUCUAUCA
1925	UGCUGCUAACCUGGGCCUG	1955	CCGGAUGGUUUUGAAUGAA	1985	UGGGCAGUCUGUCUAUCAU
1926	GCUGCUAACCUGGGCCUGA	1956	CGGAUGGUUUUGAAUGAAG	1986	GGGCAGUCUGUCUAUCAUG
1927	CUGCUAACCUGGGCCUGAC	1957	GGAUGGUUUUGAAUGAAGG	1987	GGCAGUCUGUCUAUCAUGU
1928	UGCUAACCUGGGCCUGACC	1958	GAUGGUUUUGAAUGAAGGG	1988	GCAGUCUGUCUAUCAUGUA
1929	GCUAACCUGGGCCUGACCA	1959	AUGGUUUUGAAUGAAGGGC	1989	CAGUCUGUCUAUCAUGUAC
1930	CUAACCUGGGCCUGACCAA	1960	UGGUUUUGAAUGAAGGGCC	1990	AGUCUGUCUAUCAUGUACA
1931	UAACCUGGGCCUGACCAAU	1961	GGUUUUGAAUGAAGGGCCU	1991	GUCUGUCUAUCAUGUACAU
1932	AACCUGGGCCUGACCAAUG	1962	GUUUUGAAUGAAGGGCCUG	1992	UCUGUCUAUCAUGUACAUC
1933	ACCUGGGCCUGACCAAUGG	1963	UUUUGAAUGAAGGGCCUGA	1993	CUGUCUAUCAUGUACAUCU
1934	CCUGGGCCUGACCAAUGGA	1964	UUUGAAUGAAGGGCCUGAG	1994	UGUCUAUCAUGUACAUCUC
1935	CUGGGCCUGACCAAUGGAU	1965	UUGAAUGAAGGGCCUGAGG	1995	GUCUAUCAUGUACAUCUCC
1936	UGGGCCUGACCAAUGGAUU	1966	UGAAUGAAGGGCCUGAGGG	1996	UCUAUCAUGUACAUCUCCA
1937	GGGCCUGACCAAUGGAUUC	1967	GAAUGAAGGGCCUGAGGGU	1997	CUAUAUGUACAUCUCCAU
1938	GGCCUGACCAAUGGAUUCC	1968	AAUGAAGGGCCUGAGGGUG	1998	UAUAUGUACAUCUCCAUU
1939	GCCUGACCAAUGGAUCCG	1969	AUGAAGGGCCUGAGGGUGG	1999	AUAUGUACAUCUCCAUUU
1940	CCUGACCAAUGGAUCCGG	1970	UGAAGGGCCUGAGGGUGGG	2000	UCAUGUACAUCUCCAUUUU
1941	CUGACCAAUGGAUCCGGA	1971	GAAGGGCCUGAGGGUGGGC	2001	CAUGUACAUCUCCAUUUUC
1942	UGACCAAUGGAUCCGGAU	1972	AAGGGCCUGAGGGUGGGCA	2002	AUGUACAUCUCCAUUUUCU
1943	GACCAAUGGAUCCGGAUG	1973	AGGGCCUGAGGGUGGGCAG	2003	UGUACAUCUCCAUUUUCUG
1944	ACCAAUGGAUCCGGAUGG	1974	GGGCCUGAGGGUGGGCAGU	2004	GUACAUCUCCAUUUUCUGG

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	UACAUCUCCAUAUUCUGGG	2035	UGGGCUGGCCUCCUGGCCUA	2065	CCACAAGAGAUGCUGCAUG
2006	ACAUCUCCAUAUUCUGGGA	2036	GGGCUGGCCUCCUGGCCUAA	2066	CACAAGAGAUGCUGCAUGU
2007	CAUCUCCAUAUUCUGGGAG	2037	GGCUGGCCUCCUGGCCUAG	2067	ACAAGAGAUGCUGCAUGUG
2008	AUCUCCAUAUUCUGGGAGG	2038	GCUGGCCUCCUGGCCUAGA	2068	CAAGAGAUGCUGCAUGUGU
2009	UCUCCAUAUUCUGGGAGGU	2039	CUGGCCUCCUGGCCUAGAU	2069	AAGAGAUGCUGCAUGUGUA
2010	CUCCAUAUUCUGGGAGGUC	2040	UGGCCUCCUGGCCUAGAUU	2070	AGAGAUGCUGCAUGUGUAC
2011	UCCAUAUUCUGGGAGGUCG	2041	GGCCUCCUGGCCUAGAUUU	2071	GAGAUGCUGCAUGUGUACA
2012	CCAUAUUCUGGGAGGUCGU	2042	GCCUCCUGGCCUAGAUUUU	2072	AGAUGCUGCAUGUGUACAA
2013	CAUAUUCUGGGAGGUCGUC	2043	CCUCCUGGCCUAGAUUUUU	2073	GAUGCUGCAUGUGUACAAA
2014	AUAUUCUGGGAGGUCGUCA	2044	CUCCUGGCCUAGAUUUUUG	2074	AUGCUGCAUGUGUACAAAU
2015	UAUUCUGGGAGGUCGUCAG	2045	UCCUGGCCUAGAUUUUUGC	2075	UGCUGCAUGUGUACAAUUC
2016	AUUCUGGGAGGUCGUCAGU	2046	CCUGGCCUAGAUUUUUGCA	2076	GCUGCAUGUGUACAAAUCA
2017	UUCUGGGAGGUCGUCAGUU	2047	CUGGCCUAGAUUUUUGCAC	2077	CUGCAUGUGUACAAUUCAC
2018	UCUGGGAGGUCGUCAGUUG	2048	UGGCUAGAUUUUUGCACC	2078	UGCAUGUGUACAAUUCACU
2019	CUUGGGAGGUCGUCAGUUGG	2049	GGCUAGAUUUUUGCACCA	2079	GCAUGUGUACAAUUCACUA
2020	UGGGAGGUCGUCAGUUGGG	2050	GCUAGAUUUUUGCACCAAC	2080	CAUGUGUACAAUUCACUAG
2021	GGGAGGUCGUCAGUUGGGC	2051	CUAGAUUUUUGCACCAACA	2081	AUGUGUACAAUUCACUAGC
2022	GGAGGUCGUCAGUUGGGCU	2052	UAAGAUUUUUGCACCACAA	2082	UGUGUACAAUUCACUAGCA
2023	GAGGUCGUCAGUUGGGCUG	2053	AAGAUUUUUGCACCACAAG	2083	GUGUACAAUUCACUAGCAA
2024	AGGUCGUCAGUUGGGCUGG	2054	AGAUUUUUGCACCAACAAG	2084	UGUACAAUUCACUAGCAAA
2025	GGUCGUCAGUUGGGCUGGC	2055	GAUUUUUGCACCAACAAGAG	2085	GUACAAUUCACUAGCAAAU
2026	GUCGUCAGUUGGGCUGGCC	2056	AUUUUUGCACCAACAAGAGA	2086	UACAAUUCACUAGCAAAUA
2027	UCGUCAGUUGGGCUGGCCU	2057	UUUUUGCACCAACAAGAGAU	2087	ACAAUUCACUAGCAAAUAG
2028	CGUCAGUUGGGCUGGCCUC	2058	UUUUGCACCAACAAGAGAU	2088	CAAAUUCACUAGCAAAUAGA
2029	GUCAGUUGGGCUGGCCUCC	2059	UUUGCACCAACAAGAGAU	2089	AAAUUCACUAGCAAAUAGAU
2030	UCAGUUGGGCUGGCCUCCU	2060	UUGCACCAACAAGAGAU	2090	AAUCACUAGCAAAUAGAUU
2031	CAGUUGGGCUGGCCUCCUG	2061	UGCACCAACAAGAGAU	2091	AUCACUAGCAAAUAGAUUU
2032	AGUUGGGCUGGCCUCCUGG	2062	GCACCAACAAGAGAU	2092	UCACUAGCAAAUAGAUUUU
2033	GUUGGGCUGGCCUCCUGGC	2063	CACCAACAAGAGAU	2093	CACUAGCAAAUAGAUUUUG
2034	UUGGGCUGGCCUCCUGGCU	2064	ACCACAAGAGAU	2094	ACUAGCAAAUAGAUUUUGU

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	AGCCACUGUAAUGUAAAU	2155	AUGUGUCUUUGGAGGGCAA
2096	UAGCAAAUAGAUUUGUUUC	2126	GCCACUGUAAUGUAAAU	2156	UGUGUCUUUGGAGGGCAAU
2097	AGCAAAUAGAUUUGUUUCC	2127	CCACUGUAAUGUAAAUUG	2157	GUGUCUUUGGAGGGCAAUA
2098	GCAAAUAGAUUUGUUUCCC	2128	CACUGUAAUGUAAAUUGU	2158	UGUCUUUGGAGGGCAAUAA
2099	CAAAUAGAUUUGUUUCCCA	2129	ACUGUAAUGUAAAUUGUU	2159	GUCUUUGGAGGGCAAUAAA
2100	AAAUAGAUUUGUUUCCCAU	2130	CUGUAAUGUAAAUUGUUC	2160	UCUUUGGAGGGCAAUAAAU
2101	AAUAGAUUUGUUUCCCAUC	2131	UGUAAUGUAAAUUGUUCU	2161	CUUUGGAGGGCAAUAAAUG
2102	AUAGAUUUGUUUCCCAUCA	2132	GUUAAUGUAAAUUGUUCUU	2162	UUUGGAGGGCAAUAAAUGC
2103	UAGAUUUGUUUCCCAUCAA	2133	UUAUGUAAAUUGUUCUUG	2163	UUGGAGGGCAAUAAAUGCU
2104	AGAUUUGUUUCCCAUCAAC	2134	UAAUGUAAAUUGUUCUUGG	2164	UGGAGGGCAAUAAAUGCUC
2105	GAUUGUUUCCCAUCAACU	2135	AAUGUAAAUUGUUCUUGGA	2165	GGAGGGCAAUAAAUGCUCU
2106	AUUGUUUCCCAUCAACUU	2136	AUGUAAAUUGUUCUUGGAU	2166	GAGGGCAAUAAAUGCUCUG
2107	UUUGUUUCCCAUCAACUUA	2137	UGUAAAUUGUUCUUGGAUA	2167	AGGGCAAUAAAUGCUCUGA
2108	UUGUUUCCCAUCAACUUAG	2138	GUAAAUUGUUCUUGGAUUA	2168	GGGCAAUAAAUGCUCUGAA
2109	UGUUUCCCAUCAACUUAGC	2139	UAAAUUGUUCUUGGAUAUG	2169	GGCAAUAAAUGCUCUGAAC
2110	GUUCCCAUCAACUUAGCC	2140	AAAUUGUUCUUGGAUAUGU	2170	GCAAUAAAUGCUCUGAACA
2111	UUUCCCAUCAACUUAGCCA	2141	AAUUGUUCUUGGAUAUGUG	2171	CAAUAAAUGCUCUGAACAG
2112	UCCCAUCAACUUAGCCAC	2142	AUUGUUCUUGGAUAUGUGU	2172	AAUAAAUGCUCUGAACAGC
2113	UCCCAUCAACUUAGCCACU	2143	UUGUUCUUGGAUAUGUGUC	2173	AUAAAUGCUCUGAACAGCA
2114	CCCAUCAACUUAGCCACUG	2144	UGUUCUUGGAUAUGUGUCU	2174	UAAAUGCUCUGAACAGCAC
2115	CCAUCAACUUAGCCACUGU	2145	GUUCUUGGAUAUGUGUCUU	2175	AAUUGCUCUGAACAGCACU
2116	CAUCAACUUAGCCACUGUL	2146	UUCUUGGAUAUGUGUCUUU	2176	AAUGCUCUGAACAGCACUU
2117	AUCAACUUAGCCACUGUUA	2147	UCUUGGAUAUGUGUCUUUG	2177	AUGCUCUGAACAGCACUUG
2118	UCAACUUAGCCACUGUUA	2148	CUUGGAUAUGUGUCUUUGG	2178	UGCUCUGAACAGCACUUGC
2119	CAACUUAGCCACUGUUAU	2149	UUGGAUAUGUGUCUUUGGA	2179	GCUCUGAACAGCACUUGCA
2120	AACUUAGCCACUGUUAUG	2150	UGGAUAUGUGUCUUUGGAG	2180	CUCUGAACAGCACUUGCAC
2121	ACUUAGCCACUGUUAUGU	2151	GGAUAUGUGUCUUUGGAGG	2181	UCUGAACAGCACUUGCACA
2122	CUUAGCCACUGUUAUGUA	2152	GAUAUGUGUCUUUGGAGGG	2182	CUGAACAGCACUUGCACAA
2123	UUAGCCACUGUUAUGUAA	2153	AUAUGUGUCUUUGGAGGGC	2183	UGAACAGCACUUGCACAAU
2124	UAGCCACUGUUAUGUAAA	2154	UAUGUGUCUUUGGAGGGCA	2184	GAACAGCACUUGCACAAUA

10

20

30

【表 2 - 7】

2185	CACUUGCACAAUAAAGAU
2186	ACUUGCACAAUAAAGAUAC
2187	CUUGCACAAUAAAGAUACA
2188	UUGCACAAUAAAGAUACAG
2189	UGCACAAUAAAGAUACAGC
2190	GCACAAUAAAGAUACAGCA
2191	CACAAUAAAGAUACAGCAU
2192	ACAAUAAAGAUACAGCAUG
2193	CAAUAAAGAUACAGCAUGU
2194	AAUAAAGAUACAGCAUGUG
2195	AUAAAGAUACAGCAUGUGG
2196	UAAAGAUACAGCAUGUGGA
2197	AAAGAUACAGCAUGUGGAA
2198	AAGAUACAGCAUGUGGAAA
2199	AGAUACAGCAUGUGGAAAA
2200	GAUACAGCAUGUGGAAAAA
2201	AUACAGCAUGUGGAAAAAA
2202	UACAGCAUGUGGAAAAAAA
2203	ACAGCAUGUGGAAAAAAA
2204	CAGCAUGUGGAAAAAAA
2205	AGCAUGUGGAAAAAAA
2206	GCAUGUGGAAAAAAA
2207	CAUGUGGAAAAAAA
2208	AUGUGGAAAAAAA
2209	UGUGGAAAAAAA

10

20

【 0 0 5 7 】

【表 3 - 1】

表 3 : ニワトリ r-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	AUGGAUCUAACAGGCGGCA	2240	AAGGGCAAGAGGCAAAGGC	2270	GAGCUGAGCCAGGGCUGUG
2211	UGGAUCUAACAGGCGGCAG	2241	AGGGCAAAGAGGCAAAGGCG	2271	AGCUGAGCCAGGGCUGUGC
2212	GGAUCUAACAGGCGGCAGC	2242	GGGCAAAGAGGCAAAGGCGA	2272	GCUGAGCCAGGGCUGUGCC
2213	GAUCUAACAGGCGGCAGCA	2243	GGCAAAGAGGCAAAGGCGAA	2273	CUGAGCCAGGGCUGUGCCA
2214	AUCUAACAGGCGGCAGCAA	2244	GCAAAGAGGCAAAGGCGAAU	2274	UGAGCCAGGGCUGUGCCAG
2215	UCUAACAGGCGGCAGCAAA	2245	CAAGAGGCAAAGGCGAAUU	2275	GAGCCAGGGCUGUGCCAGG
2216	CUAACAGGCGGCAGCAAAG	2246	AAGAGGCAAAGGCGAAUUA	2276	AGCCAGGGCUGUGCCAGGG
2217	U AACAGGCGGCAGCAAAGU	2247	AGAGGCAAAGGCGAAUUAUAG	2277	GCCAGGGCUGUGCCAGGGG
2218	AACAGGCGGCAGCAAAGUG	2248	GAGGCAAAGGCGAAUUAAGC	2278	CCAGGGCUGUGCCAGGGGC
2219	ACAGGCGGCAGCAAAGUGG	2249	AGGCAAAGGCGAAUUAAGCA	2279	CAGGGCUGUGCCAGGGGCU
2220	CAGGCGGCAGCAAAGUGGU	2250	GGCAAAGGCGAAUUAAGCAC	2280	AGGGCUGUGCCAGGGGCUG
2221	AGGCGGCAGCAAAGUGGUG	2251	GCAAAGGCGAAUUAAGCACU	2281	GGGCUGUGCCAGGGGCUGC
2222	GGCGGCAGCAAAGUGGUGA	2252	CAAAGGCGAAUUAAGCACUG	2282	GGCUGUGCCAGGGGCUGCG
2223	GCGGCAGCAAAGUGGUGAA	2253	AAAGGCGAAUUAAGCACUGA	2283	GCUGUGCCAGGGGCUGCGA
2224	CGGCAGCAAAGUGGUGAAG	2254	AAGGCGAAUUAAGCACUGAG	2284	CUGUGCCAGGGGCUGCGAC
2225	GCAGCAAAGUGGUGAAGG	2255	AGGCGAAUUAAGCACUGAGC	2285	UGUGCCAGGGGCUGCGACC
2226	GCAGCAAAGUGGUGAAGGG	2256	GGCGAAUUAAGCACUGAGCU	2286	GUGCCAGGGGCUGCGACCU
2227	CAGCAAAGUGGUGAAGGGC	2257	GCGAAUUAAGCACUGAGCUG	2287	UGCCAGGGGCUGCGACCUG
2228	AGCAAAGUGGUGAAGGGCA	2258	CGAAUUAAGCACUGAGCUGA	2288	GCCAGGGGCUGCGACCUGU
2229	GCAAAGUGGUGAAGGGCAA	2259	GAAUUAAGCACUGAGCUGAG	2289	CCAGGGGCUGCGACCUGUG
2230	CAAAGUGGUGAAGGGCAAG	2260	AAUUAAGCACUGAGCUGAGC	2290	CAGGGGCUGCGACCUGUGC
2231	AAAGUGGUGAAGGGCAAGA	2261	AUUAGCACUGAGCUGAGCC	2291	AGGGGCUGCGACCUGUGCU
2232	AAGUGGUGAAGGGCAAGAG	2262	UUAGCACUGAGCUGAGCCA	2292	GGGCUGCGACCUGUGCUC
2233	AGUGGUGAAGGGCAAGAGG	2263	UAGCACUGAGCUGAGCCAG	2293	GGCUGCGACCUGUGCUCU
2234	GUGGUGAAGGGCAAGAGGC	2264	AGCACUGAGCUGAGCCAGG	2294	GGCUGCGACCUGUGCUCUG
2235	UGGUGAAGGGCAAGAGGCA	2265	GCACUGAGCUGAGCCAGGG	2295	GCUGCGACCUGUGCUCUGA
2236	GGUGAAGGGCAAGAGGCAA	2266	CACUGAGCUGAGCCAGGGC	2296	CUGCGACCUGUGCUCUGAG
2237	GUGAAGGGCAAGAGGCAAA	2267	ACUGAGCUGAGCCAGGGCU	2297	UGCGACCUGUGCUCUGAGU
2238	UGAAGGGCAAGAGGCAAAAG	2268	CUGAGCUGAGCCAGGGCUG	2298	GCGACCUGUGCUCUGAGUU
2239	GAAGGGCAAGAGGCAAAAGG	2269	UGAGCUGAGCCAGGGCUGU	2299	CGACCUGUGCUCUGAGUUC

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	GACCUGUGCUCUGAGUUCA	2330	AGAUGUUCSCCAAGCUCU	2360	GAGAGGAACGAUACCGGC
2301	ACCUGUGCUCUGAGUUCAA	2331	GAUGUUCSCCAAGCUCUU	2361	AGAGGAACGAUACCGGCA
2302	CCUGUGCUCUGAGUUC AAC	2332	AUGUUCSCCAAGCUCUUC	2362	GAGGAACGAUACCGGCAA
2303	CUGUGCUCUGAGUUC AACG	2333	UGUUCSCCAAGCUCUUC A	2363	AGGAACGAUACCGGCAAA
2304	UGUGCUCUGAGUUC AACGG	2334	GUUUCSCCAAGCUCUUC AU	2364	GGAACGAUACCGGCAAAU
2305	GUGCUCUGAGUUC AACGGG	2335	UUUCSCCAAGCUCUUC AU C	2365	GAACGAUACCGGCAAAUUG
2306	UGCUCUGAGUUC AACGGGU	2336	UCCSCCAAGCUCUUC AU CC	2366	AACGAUACCGGCAAAUUG
2307	GCUCUGAGUUC AACGGGUG	2337	CCCCAAGCUCUUC AU CCU	2367	ACGAUACCGGCAAAUUGG
2308	CUCUGAGUUC AACGGGUGC	2338	CCCAAGCUCUUC AU CCUU	2368	CGAUACCGGCAAAUUGGG
2309	UCUGAGUUC AACGGGUGCC	2339	CCAAGCUCUUC AU CCUUC	2369	GAUACCGGCAAAUUGGGA
2310	CUGAGUUC AACGGGUGCCU	2340	CCAAGCUCUUC AU CCUUCU	2370	AUACCGGCAAAUUGGGAU
2311	UGAGUUC AACGGGUGCCUG	2341	CAAGCUCUUC AU CCUUCUG	2371	UAACCGGCAAAUUGGGAUC
2312	GAGUUC AACGGGUGCCUGA	2342	AAGCUCUUC AU CCUUCUGG	2372	AUCCGGCAAAUUGGGAUUC
2313	AGUUC AACGGGUGCCUGAG	2343	AGCUCUUC AU CCUUCUGGA	2373	UCCGGCAAAUUGGGAUUCG
2314	GUUC AACGGGUGCCUGAGA	2344	GCUCUUC AU CCUUCUGGAG	2374	CCGGCAAAUUGGGAUUCGC
2315	UUC AACGGGUGCCUGAGAU	2345	CUCUUC AU CCUUCUGGAGA	2375	CGGCAAAUUGGGAUUCGCC
2316	UCAACGGGUGCCUGAG AUG	2346	UCUUC AU CCUUCUGGAGAG	2376	GGCAAAUUGGGAUUCGCCU
2317	CAACGGGUGCCUGAG AUGU	2347	CUUC AU CCUUCUGGAGAGG	2377	GCAAAUUGGGAUUCGCCUC
2318	AACGGGUGCCUGAG AUGUU	2348	UUC AU CCUUCUGGAGAGGA	2378	CAAAUUGGGAUUCGCCUCC
2319	ACGGGUGCCUGAG AUGUUC	2349	UCAUC AU CCUUCUGGAGAGGA	2379	AAAUUGGGAUUCGCCUCCC
2320	CGGGUGCCUGAG AUGUCCC	2350	CAUCC AU CCUUCUGGAGAGGAAC	2380	AAUUGGGAUUCGCCUCCCA
2321	GGGUGCCUGAG AUGUCCCC	2351	AUCCU AU CCUUCUGGAGAGGAACG	2381	AUUGGGAUUCGCCUCCCAU
2322	GGUGCCUGAG AUGUCCCCC	2352	UCCU AU CCUUCUGGAGAGGAACGA	2382	UUGGGAUUCGCCUCCCAUC
2323	GUGCCUGAG AUGUCCCCC	2353	CCU AU CCUUCUGGAGAGGAACGAU	2383	UGGGAUUCGCCUCCCAUCC
2324	UGCCUGAG AUGUCCCCCA	2354	CUU AU CCUUCUGGAGAGGAACGAUA	2384	GGGAUCGCCUCCCAUCCU
2325	GCCUGAG AUGUCCCCCAA	2355	UUC AU CCUUCUGGAGAGGAACGAUAU	2385	GGAUUCGCCUCCCAUCCUG
2326	CCUGAG AUGUCCCCCAAG	2356	UCUGGAGAGGAACGAUAUC	2386	GAUCUGCCUCCCAUCCUGU
2327	CUGAG AUGUCCCCCAAGC	2357	CUGGAGAGGAACGAUAUCC	2387	AUCUGCCUCCCAUCCUGUC
2328	UGAG AUGUCCCCCAAGCU	2358	UGGAGAGGAACGAUAUCCG	2388	UCUGCCUCCCAUCCUGUCC
2329	GAG AUGUCCCCCAAGCUC	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	UGCCUCCCAUCCUGUCCAC	2420	GGCCUUCGCAAUACAGACA	2450	AUCAAUUGCAAAAUCGAGA
2391	GCCUCCCAUCCUGUCCACU	2421	GCCUUCGCAAUACAGACAU	2451	UCAAUUGCAAAAUCGAGAA
2392	CCUCCCAUCCUGUCCACUG	2422	CCUUCGCAAUACAGACAUG	2452	CAAAUGCAAAAUCGAGAAC
2393	CUCCCAUCCUGUCCACUGG	2423	CUUCGCAAUACAGACAUGA	2453	AAAUGCAAAAUCGAGAAU
2394	UCCCAUCCUGUCCACUGGG	2424	UUCGCAAUACAGACAUGAA	2454	AAUGCAAAAUCGAGAACUG
2395	CCCAUCCUGUCCACUGGGA	2425	UCGCAAUACAGACAUGAAC	2455	AUGCAAAAUCGAGAACUGU
2396	CCAUCCUGUCCACUGGGAU	2426	CGCAAUACAGACAUGAACA	2456	UGCAAAAUCGAGAACUGUG
2397	CAUCCUGUCCACUGGGAUA	2427	GCAAUACAGACAUGAACAA	2457	GCAAAAUCGAGAACUGUGA
2398	AUCCUGUCCACUGGGAUAC	2428	CAAUACAGACAUGAACAAAG	2458	CAAAAUCGAGAACUGUGAG
2399	UCCUGUCCACUGGGAUACU	2429	AAUACAGACAUGAACAAAGU	2459	AAAAUCGAGAACUGUGAGU
2400	CCUGUCCACUGGGAUACUU	2430	AUACAGACAUGAACAAAGUG	2460	AAAUCGAGAACUGUGAGUC
2401	CUGUCCACUGGGAUACUUU	2431	UACAGACAUGAACAAAGUGC	2461	AAUCGAGAACUGUGAGUCC
2402	UGUCCACUGGGAUACUUUG	2432	ACAGACAUGAACAAAGUGCA	2462	AUCGAGAACUGUGAGUCCU
2403	GUCCACUGGGAUACUUUGG	2433	CAGACAUGAACAAAGUGCAU	2463	UCGAGAACUGUGAGUCCUG
2404	UCCACUGGGAUACUUUGGC	2434	AGACAUGAACAAAGUGCAUC	2464	CGAGAACUGUGAGUCCUGC
2405	CCACUGGGAUACUUUGGCC	2435	GACAUGAACAAAGUGCAUCA	2465	GAGAACUGUGAGUCCUGCU
2406	CACUGGGAUACUUUGGCCU	2436	ACAUGAACAAAGUGCAUCAA	2466	AGAACUGUGAGUCCUGCUU
2407	ACUGGGAUACUUUGGCCUU	2437	CAUGAACAAAGUGCAUCAAA	2467	GAACUGUGAGUCCUGCUUC
2408	CUGGGAUACUUUGGCCUUC	2438	AUGAACAAAGUGCAUCAAU	2468	AACUGUGAGUCCUGCUUCA
2409	UGGGAUACUUUGGCCUUCG	2439	UGAACAAAGUGCAUCAAUG	2469	ACUGUGAGUCCUGCUUCAG
2410	GGGAUACUUUGGCCUUCGC	2440	GAACAAGUGCAUCAAUGC	2470	CUGUGAGUCCUGCUUCAGC
2411	GGAUACUUUGGCCUUCGCA	2441	AACAAGUGCAUCAAUGCA	2471	UGUGAGUCCUGCUUCAGCC
2412	GAUACUUUGGCCUUCGCAA	2442	ACAAGUGCAUCAAUGCAA	2472	GUGAGUCCUGCUUCAGCCG
2413	AUACUUUGGCCUUCGCAAU	2443	CAAGUGCAUCAAUGCAAA	2473	UGAGUCCUGCUUCAGCCGA
2414	UACUUUGGCCUUCGCAAU	2444	AAGUGCAUCAAUGCAAAA	2474	GAGUCCUGCUUCAGCCGAA
2415	ACUUUGGCCUUCGCAAUAC	2445	AGUGCAUCAAUGCAAAAU	2475	AGUCCUGCUUCAGCCGAAA
2416	CUUUGGCCUUCGCAAUACA	2446	GUGCAUCAAUGCAAAAUC	2476	GUCCUGCUUCAGCCGAAAC
2417	UUUGGCCUUCGCAAUACAG	2447	UGCAUCAAUGCAAAAUCG	2477	UCCUGCUUCAGCCGAAACU
2418	UUGGCCUUCGCAAUACAGA	2448	GCAUCAAUGCAAAAUCGA	2478	CCUGCUUCAGCCGAAACUU
2419	UGGCCUUCGCAAUACAGAC	2449	CAUCAAUGCAAAAUCGAG	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	UGUUAACGUCACGUGCCCCG
2481	GCUUCAGCCGAAACUUUUG	2511	AGGAAGGUUUGUAUUUGCA	2541	GUUACGUCACGUGCCCCGA
2482	CUUCAGCCGAAACUUUUGC	2512	GGAAGGUUUGUAUUUGCAC	2542	UUACGUCACGUGCCCCGAA
2483	UUCAGCCGAAACUUUUGCA	2513	GAAGGUUUGUAUUUGCACA	2543	UACGUCACGUGCCCCGAAG
2484	UCAGCCGAAACUUUUGCAC	2514	AAGGUUUGUAUUUGCACAA	2544	ACGUCACGUGCCCCGAAGG
2485	CAGCCGAAACUUUUGCACA	2515	AGGUUUGUAUUUGCACAAA	2545	CGUCACGUGCCCCGAAGGC
2486	AGCCGAAACUUUUGCACAA	2516	GGUUGUAUUUGCACAAAG	2546	GUCACGUGCCCCGAAGGCU
2487	GCCGAAACUUUUGCACAAA	2517	GUUUGUAUUUGCACAAAGG	2547	UCACGUGCCCCGAAGGCUA
2488	CCGAAACUUUUGCACAAAA	2518	UUUGUAUUUGCACAAAGGG	2548	CACGUGCCCCGAAGGCUAC
2489	CGAAACUUUUGCACAAAAU	2519	UUGUAUUUGCACAAAGGGA	2549	ACGUGCCCCGAAGGCUACU
2490	GAAACUUUUGCACAAAAUG	2520	UGUAUUUGCACAAAGGGAG	2550	CGUGCCCCGAAGGCUACUC
2491	AAACUUUUGCACAAAAUGU	2521	GUAUUUGCACAAAGGGAGA	2551	GUGCCCCGAAGGCUACUCU
2492	AACUUUUGCACAAAAUGUA	2522	UAUUUGCACAAAGGGAGAU	2552	UGCCCCGAAGGCUACUCUG
2493	ACUUUUGCACAAAAUGUAA	2523	AUUUGCACAAAGGGAGAU	2553	GCCCCGAAGGCUACUCUGC
2494	CUUUUGCACAAAAUGUAA	2524	UUUGCACAAAGGGAGAU	2554	CCCCGAAGGCUACUCUGCU
2495	UUUUGCACAAAAUGUAAGG	2525	UUGCACAAAGGGAGAUUU	2555	CCCGAAGGCUACUCUGCUG
2496	UUUGCACAAAAUGUAAGGA	2526	UGCACAAAGGGAGAUUUA	2556	CCGAAGGCUACUCUGCUGC
2497	UUGCACAAAAUGUAAGGAA	2527	GCACAAAGGGAGAUUUAC	2557	CGAAGGCUACUCUGCUGCC
2498	UGCACAAAAUGUAAGGAAG	2528	CACAAAGGGAGAUUUACG	2558	GAAGGCUACUCUGCUGCCA
2499	GCACAAAAUGUAAGGAAGG	2529	ACAAAGGGAGAUUUACGU	2559	AAGGCUACUCUGCUGCCAA
2500	CACAAAAUGUAAGGAAGGU	2530	CAAAGGGAGAUUUACGUC	2560	AGGCUACUCUGCUGCCAAU
2501	ACAAAAUGUAAGGAAGGUU	2531	AAAGGGAGAUUUACGUCA	2561	GGCUACUCUGCUGCCAAUG
2502	CAAAAUGUAAGGAAGGUUU	2532	AAGGGAGAUUUACGUCAC	2562	GCUACUCUGCUGCCAAUGG
2503	AAAAUGUAAGGAAGGUUUG	2533	AGGGAGAUUUACGUCACG	2563	CUACUCUGCUGCCAAUGGC
2504	AAAUGUAAGGAAGGUUUGU	2534	GGGAGAUUUACGUCACGU	2564	UACUCUGCUGCCAAUGGCA
2505	AAUGUAAGGAAGGUUUGUA	2535	GGAGAUUUACGUCACGUG	2565	ACUCUGCUGCCAAUGGCAC
2506	AUGUAAGGAAGGUUUGUAU	2536	GAGAUUUACGUCACGUGC	2566	CUCUGCUGCCAAUGGCACC
2507	UGUAAGGAAGGUUUGUAUU	2537	AGAUUUACGUCACGUGCC	2567	UCUGCUGCCAAUGGCACCA
2508	GUAAGGAAGGUUUGUAUUU	2538	GAUUUACGUCACGUGCCC	2568	CUGCUGCCAAUGGCACCAU
2509	UAAGGAAGGUUUGUAUUUG	2539	AUGUUACGUCACGUGCCCC	2569	UGCUGCCAAUGGCACCAUG

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	CCCUGGGGGCCUGCUCCA
2571	CUGCCAAUGGCACCAUGGA	2601	CUGCGCAAUGUGAAAUGAG	2631	CCUGGGGGCCUGCUCCAA
2572	UGCCAAUGGCACCAUGGAG	2602	UGCGCAAUGUGAAAUGAGU	2632	CUGGGGGCCUGCUCCAAG
2573	GCCAAUGGCACCAUGGAGU	2603	GCGCAAUGUGAAAUGAGUG	2633	UGGGGGCCUGCUCCAAGA
2574	CCAAUGGCACCAUGGAGUG	2604	CGCAAUGUGAAAUGAGUGA	2634	GGGGGGCCUGCUCCAAGAA
2575	CAAUGGCACCAUGGAGUGC	2605	GCAAUGUGAAAUGAGUGAG	2635	GGGGCCUGCUCCAAGAAG
2576	AAUGGCACCAUGGAGUGCA	2606	CAAUGUGAAAUGAGUGAGU	2636	GGGGCCUGCUCCAAGAAGA
2577	AUGGCACCAUGGAGUGCAG	2607	AAUGUGAAAUGAGUGAGUG	2637	GGCCUGCUCCAAGAAGAG
2578	UGGCACCAUGGAGUGCAGC	2608	AUGUGAAAUGAGUGAGUGG	2638	GCCUGCUCCAAGAAGAGG
2579	GGCACCAUGGAGUGCAGCA	2609	UGUGAAAUGAGUGAGUGGG	2639	CCUGCUCCAAGAAGAGGA
2580	GCACCAUGGAGUGCAGCAG	2610	GUGAAAUGAGUGAGUGGGG	2640	CCUGCUCCAAGAAGAGGAA
2581	CACCAUGGAGUGCAGCAGU	2611	UGAAAUGAGUGAGUGGGGG	2641	CUGCUCCAAGAAGAGGAAG
2582	ACCAUGGAGUGCAGCAGUC	2612	GAAAUGAGUGAGUGGGGGC	2642	UGCUGCAAGAAGAGGAAGC
2583	CCAUGGAGUGCAGCAGUCC	2613	AAAUGAGUGAGUGGGGGCC	2643	GUCCAAGAAGAGGAAGCU
2584	CAUGGAGUGCAGCAGUCCU	2614	AAUGAGUGAGUGGGGGCCC	2644	CUCCAAGAAGAGGAAGCUG
2585	AUGGAGUGCAGCAGUCCUG	2615	AUGAGUGAGUGGGGGCCCU	2645	UCCAAGAAGAGGAAGCUGU
2586	UGGAGUGCAGCAGUCCUGC	2616	UGAGUGAGUGGGGGCCUG	2646	CCAAGAAGAGGAAGCUGUG
2587	GGAGUGCAGCAGUCCUGCG	2617	GAGUGAGUGGGGGCCUGG	2647	CAAGAAGAGGAAGCUGUGU
2588	GAGUGCAGCAGUCCUGCGC	2618	AGUGAGUGGGGGCCUGGG	2648	AAGAAGAGGAAGCUGUGUG
2589	AGUGCAGCAGUCCUGCGCA	2619	GUGAGUGGGGGCCUGGGG	2649	AGAAGAGGAAGCUGUGUGG
2590	GUGCAGCAGUCCUGCGCAA	2620	UGAGUGGGGGCCUGGGGG	2650	GAAGAGGAAGCUGUGUGGC
2591	UGCAGCAGUCCUGCGCAAU	2621	GAGUGGGGGCCUGGGGGC	2651	AAGAGGAAGCUGUGUGGCU
2592	GCAGCAGUCCUGCGCAAUG	2622	AGUGGGGGCCUGGGGGCC	2652	AGAGGAAGCUGUGUGGCUU
2593	CAGCAGUCCUGCGCAAUGU	2623	GUGGGGGCCUGGGGGCCC	2653	GAGGAAGCUGUGUGGCUUC
2594	AGCAGUCCUGCGCAAUGUG	2624	UGGGGGCCUGGGGGCCCU	2654	AGGAAGCUGUGUGGCUUCA
2595	GCAGUCCUGCGCAAUGUGA	2625	GGGGGGCCUGGGGGCCUG	2655	GGAAGCUGUGUGGCUUCAA
2596	CAGUCCUGCGCAAUGUGAA	2626	GGGGCCUGGGGGCCUGC	2656	GAAGCUGUGUGGCUUCAAG
2597	AGUCCUGCGCAAUGUGAAA	2627	GGGCCUGGGGGCCUGCU	2657	AAGCUGUGUGGCUUCAAGA
2598	GUCCUGCGCAAUGUGAAAU	2628	GGCCUGGGGGCCUGCUC	2658	AGCUGUGUGGCUUCAAGAA
2599	UCCUGCGCAAUGUGAAAUG	2629	GCCUGGGGGCCUGCUCC	2659	GCUGUGUGGCUUCAAGAAG

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	GGGACGUGUCCCUUGUGCC
2661	UGUGUGGCUUCAAGAAGGG	2691	GAACGCGGCGGAUCCUGCA	2721	GGGACGUGUCCCUUGUGCCC
2662	GUGUGGCUUCAAGAAGGGG	2692	AACGCGGCGGAUCCUGCAG	2722	GGACGUGUCCCUUGUGCCCC
2663	UGUGGCUUCAAGAAGGGGA	2693	ACGCGGCGGAUCCUGCAGG	2723	GACGUGUCCCUUGUGCCCCG
2664	GUGGCUUCAAGAAGGGGAA	2694	CGCGGCGGAUCCUGCAGGC	2724	ACGUGUCCCUUGUGCCCCGC
2665	UGGCUUCAAGAAGGGGAAC	2695	GCGGCGGAUCCUGCAGGCU	2725	CGUGUCCCUUGUGCCCCGCC
2666	GGCUUCAAGAAGGGGAACG	2696	CGGCGGAUCCUGCAGGCUC	2726	GUGUCCCUUGUGCCCCGCCA
2667	GCUUCAAGAAGGGGAACGA	2697	GGCGGAUCCUGCAGGCUCC	2727	UGUCCCUUGUGCCCCGCCAC
2668	CUUCAAGAAGGGGAACGAG	2698	GCGGAUCCUGCAGGCUCCC	2728	GUCCCUUGUGCCCCGCCACC
2669	UUCAAGAAGGGGAACGAGG	2699	CGGAUCCUGCAGGCUCCCU	2729	UCCCUUGUGCCCCGCCACCA
2670	UCAAGAAGGGGAACGAGGA	2700	GGAUCCUGCAGGCUCCUC	2730	CCCUUGUGCCCCGCCACCAC
2671	CAAGAAGGGGAACGAGGAC	2701	GAUCCUGCAGGCUCCUCU	2731	CCUGUGCCCCGCCACCACG
2672	AAGAAGGGGAACGAGGACC	2702	AUCCUGCAGGCUCCUCUG	2732	CUGUGCCCCGCCACCACGG
2673	AGAAGGGGAACGAGGACCG	2703	UCCUGCAGGCUCCUCUGG	2733	UGUGCCCCGCCACCACGGA
2674	GAAGGGGAACGAGGACCGA	2704	CCUGCAGGCUCCUCUGGG	2734	GUGCCCCGCCACCACGGAG
2675	AAGGGGAACGAGGACCGAA	2705	CUGCAGGCUCCUCUGGGG	2735	UGCCCCGCCACCACGGAGG
2676	AGGGGAACGAGGACCGAAC	2706	UGCAGGCUCCUCUGGGGA	2736	GCCCCGCCACCACGGAGGU
2677	GGGGAACGAGGACCGAACG	2707	GCAGGCUCCUCUGGGGAC	2737	CCCCGCCACCACGGAGGUG
2678	GGGAACGAGGACCGAACGC	2708	CAGGCUCCUCUGGGGACG	2738	CCCCGCCACCACGGAGGUGC
2679	GGAACGAGGACCGAACGCG	2709	AGGCUCCUCUGGGGACGU	2739	CCGCCACCACGGAGGUGCG
2680	GAACGAGGACCGAACGCGG	2710	GGCUCCUCUGGGGACGUG	2740	CGCCACCACGGAGGUGCGC
2681	AACGAGGACCGAACGCGGC	2711	GCUCCUCUGGGGACGUGU	2741	GCCACCACGGAGGUGCGCA
2682	ACGAGGACCGAACGCGGCG	2712	CUCCUCUGGGGACGUGUC	2742	CCACCACGGAGGUGCGCAG
2683	CGAGGACCGAACGCGGCGG	2713	UCCUCUGGGGACGUGUCC	2743	CACCACGGAGGUGCGCAGA
2684	GAGGACCGAACGCGGCGGA	2714	CCUCUGGGGACGUGUCCC	2744	ACCACGGAGGUGCGCAGAU
2685	AGGACCGAACGCGGCGGAU	2715	CCUCUGGGGACGUGUCCCU	2745	CCACGGAGGUGCGCAGAU
2686	GGACCGAACGCGGCGGAUC	2716	CUCUGGGGACGUGUCCCU	2746	CACGGAGGUGCGCAGAU
2687	GACCGAACGCGGCGGAUCC	2717	UCUGGGGACGUGUCCCU	2747	ACGGAGGUGCGCAGAU
2688	ACCGAACGCGGCGGAUCCU	2718	CUGGGGACGUGUCCCU	2748	CGGAGGUGCGCAGAU
2689	CCGAACGCGGCGGAUCCUG	2719	UGGGGACGUGUCCCU	2749	GGAGGUGCGCAGAU

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	AAUGCCCCGAAGGGAAAAAG	2811	ACGAGCAAGGAAAGCAAGA
2752	GGUGCGCAGAUGCACUGUG	2782	AUGCCCCGAAGGGAAAAAGG	2812	CGAGCAAGGAAAGCAAGAU
2753	GUGCGCAGAUGCACUGUGC	2783	UGCCCCGAAGGGAAAAAGGA	2813	GAGCAAGGAAAGCAAGAUUA
2754	UGCGCAGAUGCACUGUGCA	2784	GCCCCGAAGGGAAAAAGGAA	2814	AGCAAGGAAAGCAAGAUAA
2755	GCGCAGAUGCACUGUGCAG	2785	CCCCGAAGGGAAAAAGGAAG	2815	GCAAGGAAAGCAAGAUAAU
2756	CGCAGAUGCACUGUGCAGA	2786	CCCGAAGGGAAAAAGGAAGA	2816	CAAGGAAAGCAAGAUAAUA
2757	GCAGAUGCACUGUGCAGAA	2787	CCGAAGGGAAAAAGGAAGAA	2817	AAGGAAAGCAAGAUAAUAC
2758	CAGAUGCACUGUGCAGAAAG	2788	CGAAGGGAAAAAGGAAGAAA	2818	AGGAAAGCAAGAUAAUACA
2759	AGAUGCACUGUGCAGAAAGA	2789	GAAGGGAAAAAGGAAGAAAA	2819	GGAAAGCAAGAUAAUACAA
2760	GAUGCACUGUGCAGAAAGAG	2790	AAGGGAAAAAGGAAGAAAAA	2820	GAAAGCAAGAUAAUACAAA
2761	AUGCACUGUGCAGAAAGAGC	2791	AGGGAAAAAGGAAGAAAAAG	2821	AAAGCAAGAUAAUACAAAC
2762	UGCACUGUGCAGAAAGAGCC	2792	GGGAAAAAGGAAGAAAAAGG	2822	AAGCAAGAUAAUACAAACG
2763	GCACUGUGCAGAAAGAGCCA	2793	GGA AAAAGGAAGAAAAAGGA	2823	AGCAAGAUAAUACAAACGG
2764	CACUGUGCAGAAAGAGCCAA	2794	GAAAAGGAAGAAAAAGCAC	2824	GCAAGAUAAUACAAACGGG
2765	ACUGUGCAGAAAGAGCCAAU	2795	AAAAGGAAGAAAAAGGACG	2825	CAAGAUAAUACAAACGGGA
2766	CUGUGCAGAAAGAGCCAAUG	2796	AAAGGAAGAAAAAGGACGA	2826	AAGAUAAUACAAACGGGAA
2767	UGUGCAGAAAGAGCCAAUGC	2797	AAGGAAGAAAAAGGACGAG	2827	AGAUAAUACAAACGGGAAC
2768	GUGCAGAAAGAGCCAAUGCC	2798	AGGAAGAAAAAGGACGAGC	2828	GAUAAUACAAACGGGAACA
2769	UGCAGAAAGAGCCAAUGCCC	2799	GGAAGAAAAAGGACGAGCA	2829	AUAAUACAAACGGGAACAG
2770	GCAGAAAGAGCCAAUGCCCC	2800	GAAGAAAAAGGACGAGCAA	2830	UAAUACAAACGGGAACAGA
2771	CAGAAAGAGCCAAUGCCCCG	2801	AAGAAAAAGGACGAGCAAG	2831	AAUACAAACGGGAACAGAA
2772	AGAAGAGCCAAUGCCCCGA	2802	AGAAAAAGGACGAGCAAGG	2832	AUACAAACGGGAACAGAAA
2773	GAAGAGCCAAUGCCCCGAA	2803	GAAAAAGGACGAGCAAGGA	2833	UACAAACGGGAACAGAAAU
2774	AAGAGCCAAUGCCCCGAAG	2804	AAAAAGGACGAGCAAGGAA	2834	ACAAACGGGAACAGAAAUUC
2775	AGAGCCAAUGCCCCGAAGG	2805	AAAAGGACGAGCAAGGAAA	2835	CAAACGGGAACAGAAAUUCG
2776	GAGCCAAUGCCCCGAAGGG	2806	AAAGGACGAGCAAGGAAAG	2836	AAACGGGAACAGAAAUUCGG
2777	AGCCAAUGCCCCGAAGGGA	2807	AAGGACGAGCAAGGAAAGC	2837	AACGGGAACAGAAAUUCGGA
2778	GCCAAUGCCCCGAAGGGAA	2808	AGGACGAGCAAGGAAAGCA	2838	ACGGGAACAGAAAUUCGGAA
2779	CCAAUGCCCCGAAGGGAAA	2809	GGACGAGCAAGGAAAGCAA	2839	CGGGAACAGAAAUUCGGAAA

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	AAACAGAGGGGGGCGUGGG
2841	GGAACAGAAAUCGGAAAGA	2871	CAAAGUCUGGCACCAAGAA	2901	AACAGAGGGGGGCGUGGGC
2842	GAACAGAAAUCGGAAAGAC	2872	AAAGUCUGGCACCAAGAAG	2902	ACAGAGGGGGGCGUGGGCC
2843	AACAGAAAUCGGAAAGACA	2873	AAGUCUGGCACCAAGAAGA	2903	CAGAGGGGGGCGUGGGCCC
2844	ACAGAAAUCGGAAAGACAC	2874	AGUCUGGCACCAAGAAGAG	2904	AGAGGGGGGCGUGGGCCCC
2845	CAGAAAUCGGAAAGACACC	2875	GUCUGGCACCAAGAAGAGG	2905	GAGGGGGGCGUGGGCCCCC
2846	AGAAAUCGGAAAGACACCA	2876	UCUGGCACCAAGAAGAGGA	2906	AGGGGGGCGUGGGCCCCCA
2847	GAAAUCGGAAAGACACCAA	2877	CUGGCACCAAGAAGAGGAA	2907	GGGGGGCGUGGGCCCCCAC
2848	AAAUCGGAAAGACACCAAA	2878	UGGCACCAAGAAGAGGAAG	2908	GGGGGCGUGGGCCCCCACC
2849	AAUCGGAAAGACACCAAAG	2879	GGCACCAAGAAGAGGAAGA	2909	GGGGCUGUGGGCCCCCACC
2850	AUCGGAAAGACACCAAAGA	2880	GCACCAAGAAGAGGAAGAG	2910	GGGCUGUGGGCCCCCACC
2851	UCGGAAAGACACCAAAGAU	2881	CACCAAGAAGAGGAAGAGC	2911	GGCUGUGGGCCCCCACCAC
2852	CGGAAAGACACCAAAGAUG	2882	ACCAAGAAGAGGAAGAGCA	2912	GCUGUGGGCCCCCACCACAU
2853	GGAAAGACACCAAAGAUGC	2883	CCAAGAAGAGGAAGAGCAA	2913	CUGUGGGCCCCCACCACAUC
2854	GAAAGACACCAAAGAUGCA	2884	CAAGAAGAGGAAGAGCAAA	2914	UGUGGGCCCCCACCACAUCC
2855	AAAGACACCAAAGAUGCAA	2885	AAGAAGAGGAAGAGCAAAC	2915	GUGGGCCCCCACCACAUCG
2856	AAGACACCAAAGAUGCAAA	2886	AGAAGAGGAAGAGCAAACA	2916	UGGGCCCCCACCACAUCGCG
2857	AGACACCAAAGAUGCAAAG	2887	GAAGAGGAAGAGCAAACAG	2917	GGCCCCCACCACAUCGCGC
2858	GACACCAAAGAUGCAAAGU	2888	AAGAGGAAGAGCAAACAGA	2918	GCCCCCACCACAUCGCGCA
2859	ACACCAAAGAUGCAAAGUC	2889	AGAGGAAGAGCAAACAGAG	2919	CCCCCACCACAUCGCGCAG
2860	CACCAAAGAUGCAAAGUCU	2890	GAGGAAGAGCAAACAGAGG	2920	CCCCACCACAUCGCGCAGC
2861	ACCAAAGAUGCAAAGUCUG	2891	AGGAAGAGCAAACAGAGGG	2921	CCCACCACAUCGCGCAGCC
2862	CCAAAGAUGCAAAGUCUGG	2892	GGAAGAGCAAACAGAGGGG	2922	CCACCACAUCGCGCAGCCC
2863	CAAAGAUGCAAAGUCUGGC	2893	GAAGAGCAAACAGAGGGGG	2923	CACCACAUCGCGCAGCCCU
2864	AAAGAUGCAAAGUCUGGCA	2894	AAGAGCAAACAGAGGGGGG	2924	ACCACAUCGCGCAGCCUG
2865	AAGAUGCAAAGUCUGGCAC	2895	AGAGCAAACAGAGGGGGGC	2925	CCACAUCGCGCAGCCUGC
2866	AGAUGCAAAGUCUGGCACC	2896	GAGCAAACAGAGGGGGGCU	2926	CACAUCGCGCAGCCUGCC
2867	GAUGCAAAGUCUGGCACCA	2897	AGCAAACAGAGGGGGGCU	2927	ACAUCGCGCAGCCUGCCC
2868	AUGCAAAGUCUGGCACCAA	2898	GCAAACAGAGGGGGGCGU	2928	CAUCGCGCAGCCUGCCCA
2869	UGCAAAGUCUGGCACCAAG	2899	CAAACAGAGGGGGGCGUG	2929	AUCGCGCAGCCUGCCCAA

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	UCCGCCAGCCUGCCCAAU	2960	UACGUCACCUGACGGCAAG	2990	GCUAUGUAUAUGAAAGCUU
2931	CCGCCAGCCUGCCCAAUA	2961	ACGUCACCUGACGGCAAGA	2991	CUAUGUAUAUGAAAGCUUU
2932	CGCCAGCCUGCCCAAUAG	2962	CGUCACCUGACGGCAAGAC	2992	UAUGUAUAUGAAAGCUUUA
2933	GCCAGCCUGCCCAAUAGC	2963	GUCACCUGACGGCAAGACU	2993	AUGUAUAUGAAAGCUUUAU
2934	CCAGCCUGCCCAAUAGCU	2964	UCACCUGACGGCAAGACUU	2994	UGUAUAUGAAAGCUUUAUU
2935	CAGCCUGCCCAAUAGCUG	2965	CACCUGACGGCAAGACUUC	2995	GUUAUAUGAAAGCUUUAUUG
2936	AGCCUGCCCAAUAGCUGC	2966	ACCUGACGGCAAGACUUCA	2996	UAUAUGAAAGCUUUAUUGA
2937	GCCUGCCCAAUAGCUGCC	2967	CCUGACGGCAAGACUUCAU	2997	AUAUGAAAGCUUUAUUGAA
2938	CCCUGCCCAAUAGCUGCCC	2968	CUGACGGCAAGACUUCAUU	2998	UAUGAAAGCUUUAUUGAAC
2939	CCUGCCCAAUAGCUGCCCC	2969	UGACGGCAAGACUUCAUUG	2999	AUGAAAGCUUUAUUGAACC
2940	CUGCCCAAUAGCUGCCCCU	2970	GACGGCAAGACUUCAUUGC	3000	UGAAAGCUUUAUUGAACCA
2941	UGCCCAAUAGCUGCCCCUU	2971	ACGGCAAGACUUCAUUGC	3001	GAAAGCUUUAUUGAACAG
2942	GCCCAAUAGCUGCCCCUUU	2972	CGGCAAGACUUCAUUGCUG	3002	AAAGCUUUAUUGAACAGAG
2943	CCCAAUAGCUGCCCCUUUA	2973	GGCAAGACUUCAUUGCUGC	3003	AAGCUUUAUUGAACAGAGC
2944	CCAAUAGCUGCCCCUUUAC	2974	GCAAGACUUCAUUGCUGCU	3004	AGCUUUAUUGAACAGAGCA
2945	CAAUAGCUGCCCCUUUACG	2975	CAAGACUUCAUUGCUGCUA	3005	GCUUUAUUGAACAGAGCAC
2946	AAUAGCUGCCCCUUUACGU	2976	AAGACUUCAUUGCUGCUAU	3006	CUUUUAUUGAACAGAGCACU
2947	AUAGCUGCCCCUUUACGUC	2977	AGACUUCAUUGCUGCUAUG	3007	UUUAUUGAACAGAGCACUG
2948	UAGCUGCCCCUUUACGUCA	2978	GACUUCAUUGCUGCUAUGU	3008	UUAUUGAACAGAGCACUGC
2949	AGCUGCCCCUUUACGUCAC	2979	ACUUCAUUGCUGCUAUGUA	3009	UAUUGAACAGAGCACUGCU
2950	GCUGCCCCUUUACGUCACC	2980	CUUCAUUGCUGCUAUGUAU	3010	AUUGAACAGAGCACUGCUA
2951	CUGCCCCUUUACGUCACCU	2981	UUCAUUGCUGCUAUGUAUA	3011	UGAACAGAGCACUGCUAC
2952	UGCCCCUUUACGUCACCUG	2982	UCAUUGCUGCUAUGUAUAU	3012	UGAACAGAGCACUGCUACA
2953	GCCCCUUUACGUCACCUGA	2983	CAUUGCUGCUAUGUAUAUG	3013	GAACAGAGCACUGCUACAC
2954	CCCCUUUACGUCACCUGAC	2984	AUUGCUGCUAUGUAUAUGA	3014	AACAGAGCACUGCUACACA
2955	CCCUUACGUCACCUGACG	2985	UUGCUGCUAUGUAUAUGAA	3015	ACCAGAGCACUGCUACACA
2956	CCUUACGUCACCUGACGG	2986	UGCUGCUAUGUAUAUGAAA	3016	CCAGAGCACUGCUACACAA
2957	CUUUACGUCACCUGACGGC	2987	GCUGCUAUGUAUAUGAAAG	3017	CAGAGCACUGCUACACAAC
2958	UUUACGUCACCUGACGGCA	2988	CUGCUAUGUAUAUGAAAGC	3018	AGAGCACUGCUACACAACA
2959	UACGUCACCUGACGGCAA	2989	UGCUAUGUAUAUGAAAGCU	3019	GAGCACUGCUACACAACAU

10

20

30

【表 3 - 1 0】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3020	AGCACUGCUACACAACAUU	3050	AAAGACAGAGCUAUACUCC	3080	GAAGCCACAUCCACAACAC
3021	GCACUGCUACACAACAUUA	3051	AAGACAGAGCUAUACUCCU	3081	AAGCCACAUCCACAACACU
3022	CACUGCUACACAACAUUAC	3052	AGACAGAGCUAUACUCCUA	3082	AGCCACAUCCACAACACUU
3023	ACUGCUACACAACAUUACA	3053	GACAGAGCUAUACUCCUAG	3083	GCCACAUCCACAACACUUA
3024	CUGCUACACAACAUUACAC	3054	ACAGAGCUAUACUCCUAGA	3084	CCACAUCCACAACACUUA
3025	UGCUACACAACAUUACACA	3055	CAGAGCUAUACUCCUAGAC	3085	CACAUCCACAACACUUAAG
3026	GCUACACAACAUUACACAU	3056	AGAGCUAUACUCCUAGACU	3086	ACAUCCACAACACUUAAGG
3027	CUACACAACAUUACACAUG	3057	GAGCUAUACUCCUAGACUC	3087	CAUCCACAACACUUAAGGA
3028	UACACAACAUUACACAUGU	3058	AGCUAUACUCCUAGACUCG	3088	AUCCACAACACUUAAGGAG
3029	ACACAACAUUACACAUGUC	3059	GCUAUACUCCUAGACUCGA	3089	UCCACAACACUUAAGGAGG
3030	CACAACAUUACACAUGUCA	3060	CUAUACUCCUAGACUCGAC	3090	CCACAACACUUAAGGAGGC
3031	ACAACAUUACACAUGUCAG	3061	UAUACUCCUAGACUCGACA	3091	CACAACACUUAAGGAGGCG
3032	CAACAUUACACAUGUCAGA	3062	AUACUCCUAGACUCGACAG	3092	ACAACACUUAAGGAGGCGG
3033	AACAUUACACAUGUCAGAA	3063	UACUCCUAGACUCGACAGA	3093	CAACACUUAAGGAGGCGGU
3034	ACAUUACACAUGUCAGAAA	3064	ACUCCUAGACUCGACAGAA	3094	AACACUUAAGGAGGCGGUA
3035	CAUUACACAUGUCAGAAAG	3065	CUCCUAGACUCGACAGAAAG	3095	ACACUUAAGGAGGCGGUAC
3036	AUUACACAUGUCAGAAAGA	3066	UCCUAGACUCGACAGAAAGC	3096	CACUUAAGGAGGCGGUACC
3037	UUACACAUGUCAGAAAGAC	3067	CCUAGACUCGACAGAAAGCC	3097	ACUUAAGGAGGCGGUACCC
3038	UACACAUGUCAGAAAGACA	3068	CUAGACUCGACAGAAAGCCA	3098	CUUAAGGAGGCGGUACCCC
3039	ACACAUGUCAGAAAGACAG	3069	UAGACUCGACAGAAAGCCAC	3099	UUAAGGAGGCGGUACCCCC
3040	CACAUGUCAGAAAGACAGA	3070	AGACUCGACAGAAAGCCACA	3100	UAAGGAGGCGGUACCCCCG
3041	ACAUGUCAGAAAGACAGAG	3071	GACUCGACAGAAAGCCACAU	3101	AAGGAGGCGGUACCCCCGG
3042	CAUGUCAGAAAGACAGAGC	3072	ACUCGACAGAAAGCCACAUC	3102	AGGAGGCGGUACCCCCGGC
3043	AUGUCAGAAAGACAGAGCU	3073	CUCGACAGAAAGCCACAUCC	3103	GGAGGCGGUACCCCCGGCA
3044	UGUCAGAAAGACAGAGCUA	3074	UCGACAGAAAGCCACAUCCA	3104	GAGGCGGUACCCCCGGCAC
3045	GUCAGAAAGACAGAGCUAU	3075	CGACAGAAAGCCACAUCCAC	3105	AGGCGGUACCCCCGGCAC
3046	UCAGAAAGACAGAGCUAUA	3076	GACAGAAAGCCACAUCCACA	3106	GGCGGUACCCCCGGCACCA
3047	CAGAAAGACAGAGCUAUAC	3077	ACAGAAAGCCACAUCCACAA	3107	GCGGUACCCCCGGCACCAU
3048	AGAAAGACAGAGCUAUACU	3078	CAGAAAGCCACAUCCACAAC	3108	CGGUACCCCCGGCACCAUG
3049	GAAAGACAGAGCUAUACUC	3079	AGAAGCCACAUCCACAACA	3109	GGUACCCCCGGCACCAUGA

10

20

30

【表 3 - 1 1】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3110	GUACCCCGGCACCAUGAA	3140	GGGGCAGUGGGACACUGCA	3170	GAGGAUGAACCAAGGAUGG
3111	UACCCCGGCACCAUGAAU	3141	GGGCAGUGGGACACUGCAG	3171	AGGAUGAACCAAGGAUGGG
3112	ACCCCGGCACCAUGAAUG	3142	GGCAGUGGGACACUGCAGG	3172	GGAUGAACCAAGGAUGGGG
3113	CCCCCGGCACCAUGAAUGG	3143	GCAGUGGGACACUGCAGGA	3173	GAUGAACCAAGGAUGGGGG
3114	CCCGGCACCAUGAAUGGC	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	ACCAUGAAUGGCAUCCAUI	3151	ACACUGCAGGACCAGAGGU	3181	AAGGAUGGGGGCAUGGGGC
3122	CCAUGAAUGGCAUCCAUIU	3152	CACUGCAGGACCAGAGGUG	3182	AGGAUGGGGGCAUGGGGCC
3123	CAUGAAUGGCAUCCAUIUG	3153	ACUGCAGGACCAGAGGUGA	3183	GGAUGGGGGCAUGGGGCCU
3124	AUGAAUGGCAUCCAUIUGG	3154	CUGCAGGACCAGAGGUGAG	3184	GAUGGGGGCAUGGGGCCUU
3125	UGAAUGGCAUCCAUIUGGG	3155	UGCAGGACCAGAGGUGAGG	3185	AUGGGGGCAUGGGGCCUUG
3126	GAAUGGCAUCCAUIUGGGC	3156	GCAGGACCAGAGGUGAGGA	3186	UGGGGGCAUGGGGCCUUGG
3127	AAUGGCAUCCAUIUGGGCA	3157	CAGGACCAGAGGUGAGGAU	3187	GGGGGCAUGGGGCCUUGGG
3128	AUGGCAUCCAUIUGGGCAG	3158	AGGACCAGAGGUGAGGAUG	3188	GGGGCAUGGGGCCUUGGGA
3129	UGGCAUCCAUIUGGGCAGU	3159	GGACCAGAGGUGAGGAUGA	3189	GGGCAUGGGGCCUUGGGAC
3130	GGCAUCCAUIUGGGCAGUG	3160	GACCAGAGGUGAGGAUGAA	3190	GGCAUGGGGCCUUGGGACA
3131	GCAUCCAUIUGGGCAGUGG	3161	ACCAGAGGUGAGGAUGAAC	3191	GCAUGGGGCCUUGGGACAC
3132	CAUCCAUIUGGGCAGUGGG	3162	CCAGAGGUGAGGAUGAACC	3192	CAUGGGGCCUUGGGACACU
3133	AUCCAUIUGGGCAGUGGGA	3163	CAGAGGUGAGGAUGAACCA	3193	AUGGGGCCUUGGGACACUU
3134	UCCAUIUGGGCAGUGGGAC	3164	AGAGGUGAGGAUGAACCAA	3194	UGGGGCCUUGGGACACUUG
3135	CCAUIUGGGCAGUGGGACA	3165	GAGGUGAGGAUGAACCAAG	3195	GGGGCCUUGGGACACUUGC
3136	CAUIUGGGCAGUGGGACAC	3166	AGGUGAGGAUGAACCAAGG	3196	GGGCCUUGGGACACUUGCC
3137	AUIUGGGCAGUGGGACACU	3167	GGUGAGGAUGAACCAAGGA	3197	GGCCUUGGGACACUUGCCU
3138	UIUGGGCAGUGGGACACUG	3168	GUGAGGAUGAACCAAGGAU	3198	GCCUUGGGACACUUGCCUU
3139	UGGGGCAGUGGGACACUGC	3169	UGAGGAUGAACCAAGGAUG	3199	CCUUGGGACACUUGCCUUG

10

20

30

【表 3 - 1 2】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3200	CUUGGGACACUUGCCUUGU	3230	CACGUGGACUGGAUUUCUG	3260	CGGGGAACUGGACUCACAU
3201	UUGGGACACUUGCCUUGUG	3231	ACGUGGACUGGAUUUCUGC	3261	GGGGAACUGGACUCACAU
3202	UGGGACACUUGCCUUGUGC	3232	CGUGGACUGGAUUUCUGCU	3262	GGGAACUGGACUCACAUAA
3203	GGGACACUUGCCUUGUGCC	3233	GUGGACUGGAUUUCUGCUC	3263	GGAACUGGACUCACAUAAA
3204	GGACACUUGCCUUGUGCCC	3234	UGGACUGGAUUUCUGCUCU	3264	GAACUGGACUCACAUAAAG
3205	GACACUUGCCUUGUGCCCA	3235	GGACUGGAUUUCUGCUCUU	3265	AACUGGACUCACAUAAAGG
3206	ACACUUGCCUUGUGCCAG	3236	GACUGGAUUUCUGCUCUUC	3266	ACUGGACUCACAUAAAGGC
3207	CACUUGCCUUGUGCCAGC	3237	ACUGGAUUUCUGCUCUUC	3267	CUGGACUCACAUAAAGGCA
3208	ACUUGCCUUGUGCCAGCC	3238	CUGGAUUUCUGCUCUCCA	3268	UGGACUCACAUAAAGGCAA
3209	CUUGCCUUGUGCCAGCCA	3239	UGGAUUUCUGCUCUCCAG	3269	GGACUCACAUAAAGGCAAU
3210	UUGCCUUGUGCCAGCCAG	3240	GGAUUUCUGCUCUCCAGA	3270	GACUCACAUAAAGGCAAUG
3211	UGCCUUGUGCCAGCCAGC	3241	GAUUUCUGCUCUCCAGAC	3271	ACUCACAUAAAGGCAAUGU
3212	GCCUUGUGCCAGCCAGCC	3242	AUUUCUGCUCUCCAGACC	3272	CUCACAUAAAGGCAAUGUC
3213	CCUUGUGCCAGCCAGCCA	3243	UUUCUGCUCUCCAGACCG	3273	UCACAUAAAGGCAAUGUCC
3214	CUUGUGCCAGCCAGCCAC	3244	UUCUGCUCUCCAGACCGG	3274	CACAUAAAGGCAAUGUCCU
3215	UUGUGCCAGCCAGCCACG	3245	UCUGCUCUCCAGACCGGG	3275	ACAUAAAGGCAAUGUCCUC
3216	UGUGCCAGCCAGCCACGU	3246	CUGCUCUCCAGACCGGGG	3276	CAUAAAGGCAAUGUCCUCU
3217	GUGCCAGCCAGCCACGUG	3247	UGCUCUCCAGACCGGGGA	3277	AUAAAGGCAAUGUCCUCUU
3218	UGCCAGCCAGCCACGUGG	3248	GCUCUCCAGACCGGGGAA	3278	UAAAGGCAAUGUCCUCUUU
3219	GCCAGCCAGCCACGUGGA	3249	CUCUCCAGACCGGGGAAC	3279	AAAGGCAAUGUCCUCUUUC
3220	CCCAGCCAGCCACGUGGAC	3250	UCUCCAGACCGGGGAACU	3280	AAGGCAAUGUCCUCUUUCU
3221	CCAGCCAGCCACGUGGACU	3251	CUCCAGACCGGGGAACUG	3281	AGGCAAUGUCCUCUUUCUC
3222	CAGCCAGCCACGUGGACUG	3252	UCCAGACCGGGGAACUGG	3282	GGCAAUGUCCUCUUUCUCU
3223	AGCCAGCCACGUGGACUGG	3253	UCCAGACCGGGGAACUGGA	3283	GCAAUGUCCUCUUUCUCUU
3224	GCCAGCCACGUGGACUGGA	3254	CCAGACCGGGGAACUGGAC	3284	CAAUGUCCUCUUUCUCUUC
3225	CCAGCCACGUGGACUGGAU	3255	CAGACCGGGGAACUGGACU	3285	AAUGUCCUCUUUCUCUUC
3226	CAGCCACGUGGACUGGAUU	3256	AGACCGGGGAACUGGACUC	3286	AUGUCCUCUUUCUCUUC
3227	AGCCACGUGGACUGGAUUU	3257	GACCGGGGAACUGGACUCA	3287	UGUCCUCUUUCUCUUC
3228	GCCACGUGGACUGGAUUUC	3258	ACCGGGGAACUGGACUCAC	3288	GUCCUCUUUCUCUUC
3229	CCACGUGGACUGGAUUUCU	3259	CCGGGGAACUGGACUCACA	3289	UCCUCUUUCUCUUC

10

20

30

【表 3 - 1 3】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3290	CCUCUUUCUCUCCCCCA	3320	UGUGUUUUAAGCUGUAUGA	3350	AGAAUUAUACAUGUAAAC
3291	CUCUUUCUCUCCCCCAA	3321	GUGUUUUAAGCUGUAUGAC	3351	GAAUUAUACAUGUAAACG
3292	UCUUUCUCUCCCCCAAC	3322	UGUUUUAAGCUGUAUGACU	3352	AAUAAUACAUGUAAACGU
3293	CUUUUCUCUCCCCCAACC	3323	GUUUUUAAGCUGUAUGACUU	3353	AUAAUACAUGUAAACGUU
3294	UUUCUCUCCCCCAACCC	3324	UUUUAAGCUGUAUGACUUU	3354	UAAUACAUGUAAACGUUU
3295	UUCUCUCCCCCAACCCU	3325	UUUAAGCUGUAUGACUUUA	3355	AAUACAUGUAAACGUUUG
3296	UCUCUCCCCCAACCCUU	3326	UUAAGCUGUAUGACUUUAU	3356	AUACAUGUAAACGUUUGU
3297	CUCUCCCCCAACCCUUU	3327	UAAGCUGUAUGACUUUAUC	3357	UACAUGUAAACGUUUGUG
3298	UCUCCCCCAACCCUUUA	3328	AAGCUGUAUGACUUUAUCA	3358	ACAUGUAAACGUUUGUGG
3299	CUUCCCCCAACCCUUUAU	3329	AGCUGUAUGACUUUAUCAC	3359	CAUGUAAACGUUUGUGGU
3300	UUCCCCCCAACCCUUUAUU	3330	GCUGUAUGACUUUAUCACU	3360	AUGUAAACGUUUGUGGUA
3301	UCCCCCAACCCUUUAUUU	3331	CUGUAUGACUUUAUCACUG	3361	UGUAAACGUUUGUGGUAA
3302	CCCCCAACCCUUUAUUUU	3332	UGUAUGACUUUAUCACUGA	3362	GUAAACGUUUGUGGUAAAG
3303	CCCCCAACCCUUUAUUUUG	3333	GUAUGACUUUAUCACUGAG	3363	UUAACGUUUGUGGUAAAGA
3304	CCCCAACCCUUUAUUUUGU	3334	UAUGACUUUAUCACUGAGA	3364	UAAACGUUUGUGGUAAAGAG
3305	CCCAACCCUUUAUUUUGUG	3335	AUGACUUUAUCACUGAGAA	3365	AAACGUUUGUGGUAAAGAGG
3306	CCAACCCUUUAUUUUGUGU	3336	UGACUUUAUCACUGAGAAU	3366	AACGUUUGUGGUAAAGAGGU
3307	CAACCCUUUAUUUUGUGUU	3337	GACUUUAUCACUGAGAAUA	3367	ACGUUUGUGGUAAAGAGGUC
3308	AACCCUUUAUUUUGUGUUU	3338	ACUUUAUCACUGAGAAUAA	3368	CGUUUGUGGUAAAGAGGUCA
3309	ACCCUUUAUUUUGUGUUUU	3339	CUUUAUCACUGAGAAUAAU	3369	GUUUGUGGUAAAGAGGUCAG
3310	CCCUUUAUUUUGUGUUUUA	3340	UUUAUCACUGAGAAUAAUA	3370	UUUGUGGUAAAGAGGUCAGU
3311	CCUUAUUUUGUGUUUUA	3341	UUAUCACUGAGAAUAAUAC	3371	UUGUGGUAAAGAGGUCAGUG
3312	CUUAUUUUGUGUUUUAAG	3342	UAUCACUGAGAAUAAUACA	3372	UGUGGUAAAGAGGUCAGUGG
3313	UUUAUUUUGUGUUUUAAGC	3343	AUCACUGAGAAUAAUACAU	3373	GUGGUAAAGAGGUCAGUGGU
3314	UUAUUUUGUGUUUUAAGCU	3344	UCACUGAGAAUAAUACAUG	3374	UGGUAAAGAGGUCAGUGGUA
3315	UAUUUUGUGUUUUAAGCUG	3345	CACUGAGAAUAAUACAUGU	3375	GGUAAAGAGGUCAGUGGUUA
3316	AUUUUGUGUUUUAAGCUGU	3346	ACUGAGAAUAAUACAUGUU	3376	GUAAGAGGUCAGUGGUUAUC
3317	UUUUGUGUUUUAAGCUGUA	3347	CUGAGAAUAAUACAUGUUA	3377	UAAGAGGUCAGUGGUUAUCU
3318	UUUGUGUUUUAAGCUGUAU	3348	UGAGAAUAAUACAUGUUA	3378	AAGAGGUCAGUGGUUAUCUG
3319	UUGUGUUUUAAGCUGUAUG	3349	GAGAAUAAUACAUGUUA	3379	AGAGGUCAGUGGUUAUCUGC

10

20

30



【表 3 - 1 4】

SEQ ID NO	Sequence 5'-3'	SEQ ID NO	Sequence 5'-3'
3380	GAGGUCAGUGGUAUCUGCC	3410	UCAAAGAGUUAUUCAAUU
3381	AGGUCAGUGGUAUCUGCCC	3411	CAAAGAGUUAUUCAAUUU
3382	GGUCAGUGGUAUCUGCCCU	3412	AAAGAGUUAUUCAAUUUA
3383	GUCAGUGGUAUCUGCCUG	3413	AAGAGUUAUUCAAUUAA
3384	UCAGUGGUAUCUGCCUGA	3414	AGAGUUAUUCAAUUAAA
3385	CAGUGGUAUCUGCCUGAA	3415	GAGUUAUUCAAUUAAAA
3386	AGUGGUAUCUGCCUGAAU	3416	AGUUAUUCAAUUAAAAAG
3387	GUGGUAUCUGCCUGAAUC	3417	GUUAUUCAAUUAAAAAGC
3388	UGGUAUCUGCCUGAAUCU	3418	UUUUCAAUUAAAAAGCA
3389	GGUAUCUGCCUGAAUCUG	3419	UAUUCAAUUAAAAAGCAA
3390	GUAUCUGCCUGAAUCUGC	3420	AUUCAAUUAAAAAGCAAA
3391	UAUCUGCCUGAAUCUGCU	3421	UUCAAUUAAAAAGCAAAA
3392	AUCUGCCUGAAUCUGCUU	3422	UUCAAUUAAAAAGCAAAAC
3393	UCUGCCUGAAUCUGCUUC	3423	UCAAUUAAAAAGCAAAACA
3394	CUGCCUGAAUCUGCUUCA	3424	CAAAUUAAAAAGCAAAACAA
3395	UGCCUGAAUCUGCUUCAA	3425	AAAUAAAAAGCAAAACAAA
3396	GCCUGAAUCUGCUUCAA	3426	AAUUAAAAAGCAAAACAAA
3397	CCUGAAUCUGCUUCAAAG	3427	AUUAAAAAGCAAAACAAAAC
3398	CCUGAAUCUGCUUCAAAGA	3428	UUAAAAAGCAAAACAAAACA
3399	CUGAAUCUGCUUCAAAGAG	3429	UAAAAGCAAAACAAAACAA
3400	UGAAUCUGCUUCAAAGAGU	3430	AAAAGCAAAACAAAACAAA
3401	GAAUCUGCUUCAAAGAGUU		
3402	AAUCUGCUUCAAAGAGUUA		
3403	AUCUGCUUCAAAGAGUUUAU		
3404	UCUGCUUCAAAGAGUUUAUU		
3405	CUGCUUCAAAGAGUUUAUUU		
3406	UGCUUCAAAGAGUUUAUUUC		
3407	GCUUCAAAGAGUUUAUUUCA		
3408	CUUCAAAGAGUUUAUUUCAA		
3409	UUCAAAGAGUUUAUUUCAA		

10

20

30

## 【 0 0 5 8】

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。

## 【 0 0 5 9】

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ー = 5、及びギャップ伸張ペナルティー = 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

## 【 0 0 6 0】

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。

## 【 0 0 6 1】

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 RNA i 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、siRNA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。siRNA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「siRNA」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(sina)、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方で、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、一本鎖スパ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III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、リンキング配列、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III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、リンキング配列はループを形成する。pS

10

20

30

40

50

u p e r ベクター (OligoEngines Ltd., Seattle, Wash.) も、s i R N A を生産するために使用できる。

【 0 0 6 8 】

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 R N A 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-チオールキルグアニン、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

【 0 0 6 9 】

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、d s R N A 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

【 0 0 7 0 】

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。

【 0 0 7 1 】

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 R N A ポリメラーゼ I I 及び R N A ポリメラーゼ I 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と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

【 0 0 7 2 】

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 D N A )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 R N A 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

【 0 0 7 3 】

用語「R N A ポリメラーゼ I I I プロモーター」または「R N A p o l I I I プロモーター」または「ポリメラーゼ I I I プロモーター」または「p o l 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、霊長類、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、R N A ポリメラーゼ I I I 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、R N A ポリメラーゼ I I I 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。U 6 プロモーター(例えばニワトリ U 6、ヒト U 6、ネズミ U 6)、H 1 プ

50

ロモーター、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IIIと相互作用して、その同系RNA産物、即ちU6RNA、H1RNAまたは7SKRNA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、pBluescript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。

10

#### 【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プロモーターのよう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、T7RNA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)。

20

#### 【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。

30

#### 【0077】

動物細胞、例えばCHO、COS、Verob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。

40

#### 【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、リボソーム法、カチオン性リボソーム法、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されない。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の一般的な方法は、従来法に従って実施できる。

#### 【0079】

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。DHFR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、カチオン性リボソーム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、カルボキシメチルセルロース、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ボソーム、並びにリボ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1 ngから100 µg、より好ましくは約100 ngから1 µgの核酸が卵に投与される。更に、投与される核酸は、約1 µlから1 ml、より好ましくは約10 µlから500 µl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く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  $G > -12.9 \text{ kcal/mol}$  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 の発現のための d d R N A i プラスミドを構築した。

#### 【0096】

選択された s h R N A の発現のための 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、引き続きスパーサー配列 ( 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 ) を含む発現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、105 s h、240 s h、465 s h 及び 591 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

#### 【0097】

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

#### 【0098】

【表 4】

表4：Dm r t 1を標的とする s h R N A配列のアルゴリズム選択

標的配列	開始点	SEQ ID NO	スコア
GGCACAAGCGGTTCTGCAT	79	3435	3
GACTGCCAGTGCAAGAAGT	105	3436	3
CTGAGCCAGTTGTCAAGAA	238	3437	3
GAGCCAGTTGTCAAGAAGA	240	3438	3
GACGGATGCTCATTCAAGGA	355	3439	3
GCACGTCTGATTGGTTGT	409	3440	3
GTGGACTCCACCTACTACA	426	3441	3
CCAGCCATCCCTGTATCCT	455	3442	3
CCATCCCTGTATCCTTACT	459	3443	3
CATCCCTGTATCCTTACTA	460	3444	3
CCCTGTATCCTTACTATAA	463	3445	4
CTGTATCCTTACTATAACA	465	3446	4
CTTACTATAACAACCTGTA	472	3447	3
CTCCCAGTACCAAATGGCA	497	3448	3
GCCACTGAGTCTTCCTCAA	519	3449	3
CTGAGTCTTCCTCAAGTGA	523	3450	3
GAGTCTTCCTCAAGTGAGA	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
CACTGTTGCGTTGTCTGT	967	3460	3
GGTGCCGTGATGTGTTGT	1189	3461	3
GTGCCGTGATGTGTTGTA	1190	3462	4
GCCGTGATGTGTTGTAGT	1192	3463	4
CCTCGTATCGCCAAATTAA	1239	3464	4
GCCTCGACTTAGATTGCAA	1283	3465	3
CCTCGACTTAGATTGCAAT	1284	3466	4
CTCGACTTAGATTGCAATA	1285	3467	4
CGACTTAGATTGCAATATA	1287	3468	4
GACTTAGATTGCAATATAA	1288	3469	4
GCGGCCAGCAAACAAGTCT	1307	3470	3
GGCCAGCAAACAAGTCTCA	1309	3471	3
GCCAGCAAACAAGTCTCAA	1310	3472	3
CCAGCAAACAAGTCTCAAA	1311	3473	3
GCGTTTCTGCGAGTGTTAT	1342	3474	4
GTGTCCTCTTCTGTGTTA	1381	3475	3
GTCTCTTCTGTGTTACA	1383	3476	3
CCTCTTCTGTGTTACAGA	1385	3477	3
CTCTTCTGTGTTACAGAA	1386	3478	4
GAAGCCAACCTGAAATGAA	1402	3479	4
GCCAACCTGAAATGAAACT	1405	3480	4
CCAACCTGAAATGAACTA	1406	3481	4
CCTGAAATGAACTAGTCT	1410	3482	3
GTTGCAGCTGTACCTGAAA	1452	3483	3
GCAGCTGTACCTGAAATAA	1455	3484	4
CAGCTGTACCTGAAATAAA	1456	3485	4

【 0 0 9 9 】



【表 5】

表 5 : Dm r t 1 s h R N A の配列

標的番号	位置	標的配列	スコア	$\Delta G$
1	105 bp	GACTGCCAGTGCAAGAAGT (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

## 【 0 1 0 0 】

Dm r t 1 遺伝子発現のノックダウンのための選択された s h R N A の試験

レポーター遺伝子発現アッセイを使用して、Dm r t 1 のサイレンシングについて s h R N A を試験した。レポーター遺伝子は、p E G F P - C (Clontech) 中の増幅緑色蛍光タンパク質 (E G F P) 遺伝子の 3' 末端の下流に挿入された Dm r t 1 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：Dm r t 1 の c D N A を 4 日齢の胚から単離された全 R N A から逆転写し、p C M V - S c r i p t (Stratagene) のマルチクローニングサイトにクローン化した。Dm r t 1 挿入物を N o t I - E c o R I 断片としてクローニングベクターから摘出し、p E G F P - C (Clontech) 中の E G F P 遺伝子の下流にクローン化した。生成したプラスミドを p E G F P - Dm r t 1 と命名した。このプラスミドをニワトリ D F - 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 E G F P 蛍光を測定することによって確認した。

20

## 【 0 1 0 1 】

Dm r t 1 遺伝子サイレンシングアッセイを、p E G F P - Dm r t 1 レポータープラスミド、及び Dm r t 1 特異的 s h R N A 及びコントロール s h R N A を発現する d d R N A i プラスミドのそれぞれで、D F - 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：D F - 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 (F C S)、2 m M の L - グルタミンを含み、ペニシリン (100 U / m l) 及びストレプトマイシン (100  $\mu$  g / m l) を補ったダルベッコ修飾イーグルス培地 (D M E M) で 37 °C で 5 % 二酸化炭素を含む湿潤雰囲気下で維持した。D F 1 細胞を、0 . 25 % (w / v) トリプシン - エチレンジアミン四酢酸 (E D T A) を使用して必要なように継代培養した。

30

## 【 0 1 0 2 】

【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	GACTGCCAGTGCAAGAAGT (SEQ ID NO:3436)	3	-17.1
DMRT1-105T-U6.4 GACTGCCAGTGCAAGAAGTTTCAAGAGAACTTCTTGCACTGGCAGTCTTTTTG GAAGGA7CC (SEQ ID NO:3486) DMRT1-105B-U6.4 TCGAGGA7CCTTCCAAAAAGACTGCCAGTGCAAGAAGTTCTCTTGAACTTC TTGCACTGGCAGTC (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 GAGCCAGTTGTCAAGAAGATTCAAGAGATCTTCTTGACAACCTGGCTCTTTTTG GAAGGA7CC (SEQ ID NO:3488) DMRT1-240B-U6.4 TCGAGGA7CCTTCCAAAAAGAGCCAGTTGTCAAGAAGATCTCTTGAATCTTCT TGACAACCTGGCTC (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 CTGTATCCTTACTATAACATTCAAGAGATGTTATAGTAAGGATACAGTTTTTG GAAGGA7CC (SEQ ID NO:3490) DMRT1-465B-U6.4 TCGAGGA7CCTTCCAAAAACTGTATCCTTACTATAACATCTCTTGAATGTTAT 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 CTCCCAGCAACATACATGTTTCAAGAGAACATGTATGTTGCTGGGAGTTTTTG GAAGGA7CC (SEQ ID NO:3492) DMRT1-591B-U6.4 TCGAGGA7CCTTCCAAAAACTCCCAGCAACATACATGTTCTCTTGAAACATGT ATGTTGCTGGGAG (SEQ ID NO:3493)				

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

## 【 0 1 0 3 】

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) を使用してウェル当たり全体で 1 μ 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 μ 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 分間ベレット化し、1 m l の冷却リン酸緩衝生理食塩水 - A (P B S A) (Oxi

10

20

30

40

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 - 343 - 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 】

in ovo 送達のため、製造者の説明書に従ってリボフェクトアミン 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。

20

#### 【 0 1 0 6 】

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 - 343 - s i R N A 製剤で注射されなかった；

30

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 】

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 、pH 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。

40

#### 【 0 1 0 8 】

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 x 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 - Q 水 ( Millipore ) で全部で 20  $\mu$  l からなった

50

。反応をMasterサイクラー S (Eppendorf) P C R 機械で実施した。生成物を 1 . 5 % の 1 × T r i s - ボレート ( T B E ) アガロースゲルで分離した。

【 0 1 0 9 】

性別 P C R 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、大きな左の卵巢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巢を有した。s i R N A 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、s i R N A 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。D M R T 1 - 3 4 3 - S i R N A の雌化効果は、小さいサイズの右の精巢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

【 0 1 1 0 】

【 表 7 】

表 7 : D M R T 1 胚注射結果

s i R N A 用量 及び注射経路	注射された 胚の数	E 1 0 での 生存数	雄 : 雌遺伝子型 の % (P C R 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

【 0 1 1 1 】

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 R T - P C R 分析を使用して D M R T 1 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、c D N A 合成と q P C R 分析のため R N A を抽出した。プールした性腺を 1 m l の T r i z o l に添加し、全ての性腺組織が分解するまで室温でピペ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。200 μ l 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 12000 g 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 500 μ l 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 12000 g で 10 分間遠心分離した。R N A 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 1 m l の 70 % エタノールで洗浄した。次いでチューブを 4 で 7500 g で 5 分間遠心分離し、上清を再び注意深く取り出し、R N A ペレットを室温で 10 分間風乾した。R N A ペレットを 25 μ l の R A アーゼを含まない水に再懸濁し、R N A 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1 µgのRNA、ランダムヘキサマー (1 µl)、dNTP (2 µl)、AMV逆転写酵素 (Promega) (0.5 µl)、及び20 µl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 °C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 °C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マスターミックス (Applied Biosystems)、1 µlのプライマー/プローブミックス、1 µl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20 µlの反応体積でセットアップした。PCRサイクルは、95 °Cで1分間、その後95 °Cで15秒間；61 °Cで30秒間、68 °C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、全ての増幅プロット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】

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	TGCTGGCACCAGACTTGCCCTC (SEQ ID NO:3497)
18S rRNA 順方向プライマー	CGGCTACCACATCCAAGGAA (SEQ ID NO:3498)
18S rRNA 逆方向プライマー	GCTGGAATTACCGCGGCT (SEQ ID NO:3499)

#### 【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もあることを記載することは興味深い。

#### 【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。それ故ここでの実施態様は、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。

## 【 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 】

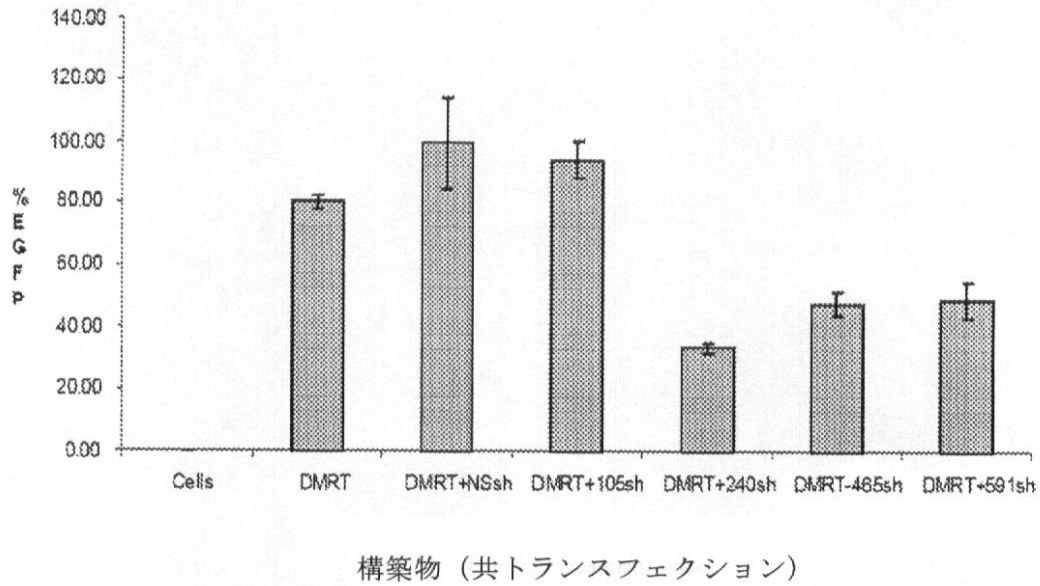


Figure 1

【図 2】

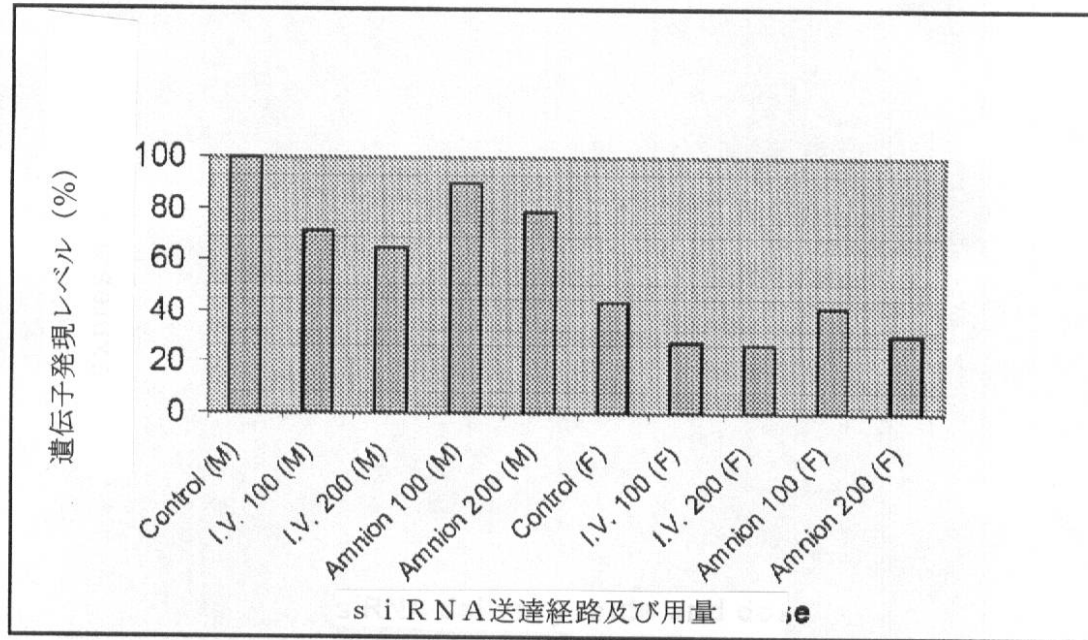


Figure 2

【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.		
C12N 15/89 (2006.01)	C12N 5/07 (2010.01)	C12N 15/85 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)	C12N 15/63 (2006.01)	A01K 67/027 (2006.01)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) 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		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 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@ipaustalia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer JOSEPH NG 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 )
<b>C 1 2 N 5/10 (2006.01)</b>		C 1 2 N 5/00	1 0 1	
<b>C 1 2 N 15/113 (2010.01)</b>		C 1 2 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・3 2 2 6・ヴィクトリア・オーシャン・グローヴ・ドルフィン・コート・1 8

(72)発明者 ロバート・ジョン・ムーア

オーストラリア・3 0 3 2・ヴィクトリア・アスコット・ヴェイル・ハント・クレセント・4 9

(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・3 2 2 0・ヴィクトリア・ベルモント・オックスフォード・ストリート・2 7

(72)発明者 クレイグ・スミス

オーストラリア・3 0 5 2・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・3 2 0 5・ヴィクトリア・サウス・メルボルン・ライル・ストリート・2 4

F ターム(参考) 4B024 AA10 CA04 CA07 CA09 CA11 CA20 DA02 EA04 FA01 GA11

4B065 AA90X AB01 BA01 CA60