

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-529369

(P2024-529369A)

(43)公表日 令和6年8月6日(2024.8.6)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	C 1 2 N	15/11	Z Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/864 (2006.01)	C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z	4 C 0 8 7
C 1 2 N	7/01 (2006.01)	C 1 2 N	7/01		
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15		
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全95頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願2024-502616(P2024-502616)	(71)出願人	524020744		
(86)(22)出願日	令和4年7月27日(2022.7.27)		アトセナ セラピューティクス, インク.		
(85)翻訳文提出日	令和6年3月18日(2024.3.18)		アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロ		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/038520		ライナ州 ダーラム デイビス・ドライブ		
(87)国際公開番号	WO2023/009622		8 スイート 3 0 0		
(87)国際公開日	令和5年2月2日(2023.2.2)	(74)代理人	110003797		
(31)優先権主張番号	63/226,410		弁理士法人清原国際特許事務所		
(32)優先日	令和3年7月28日(2021.7.28)	(72)発明者	コズロースキー, クリストファー		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロ		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	F ターム(参考)	4B065 AA90Y AA95X AA95Y A B01 AC14 BA02 CA24 CA44 4C087 AA01 AA02 BC83 MA17 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 AAVトランスファープラスミド

(57)【要約】

本明細書において、CpGアイランドがない、および同じ同一性の連続核酸塩基が4個以下という特徴の1つ以上を備える核酸スタッファー配列であって、長さが20アミノ酸を超えるオープンリーディングフレームを含まない、核酸スタッファー配列が開示される。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約40%~約50%のGC含量を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、制限酵素切断部位を含まない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約100核酸塩基~約5000核酸塩基の長さを有する。

【選択図】図3

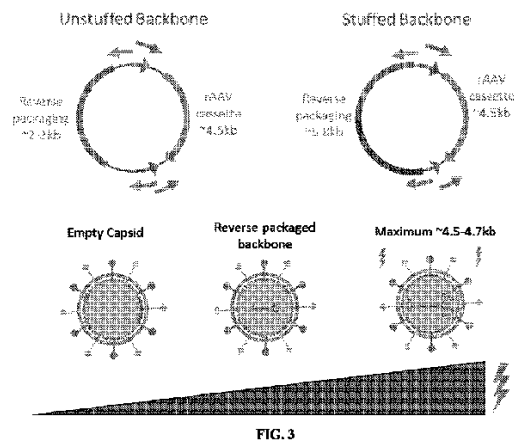


FIG. 3

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

C p G アイランドがない、および同じ同一性の連続核酸塩基が 4 個以下という特徴の 1 つ以上を含む核酸スタッファー配列であって、長さが 20 アミノ酸を超えるオープンリーディングフレームを含まない、核酸スタッファー配列。

## 【請求項 2】

C p G アイランドを有していない、請求項 1 に記載の核酸スタッファー配列。

## 【請求項 3】

4 個以下の同じ同一性の連続核酸塩基を有する、請求項 1 または請求項 2 に記載の核酸スタッファー配列。

## 【請求項 4】

約 40% ~ 約 50% の G C 含量を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の核酸スタッファー配列。

## 【請求項 5】

前記核酸スタッファー配列が、制限酵素切断部位を含まない、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の核酸スタッファー配列。

## 【請求項 6】

前記核酸スタッファー配列が、約 100 核酸塩基 ~ 約 5000 核酸塩基の長さを有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載核酸スタッファー配列。

## 【請求項 7】

前記核酸スタッファー配列が、約 2200 核酸塩基 ~ 約 2300 核酸塩基の長さを有する、請求項 6 に記載の核酸スタッファー配列。

## 【請求項 8】

前記核酸スタッファー配列が、約 3000 核酸塩基 ~ 約 3100 核酸塩基の長さを有する、請求項 6 に記載の核酸スタッファー配列。

## 【請求項 9】

前記核酸スタッファー配列が、約 300 核酸塩基 ~ 約 400 核酸塩基の長さを有する、請求項 6 に記載の核酸スタッファー配列。

## 【請求項 10】

前記核酸スタッファー配列が、配列番号 7、8 もしくは 11 の少なくとも 100 個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 同一である配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の核酸スタッファー配列。

## 【請求項 11】

配列番号 7 の少なくとも 100 個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 同一である配列を含む、核酸スタッファー配列。

## 【請求項 12】

配列番号 8 の少なくとも 100 個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 同一である配列を含む、核酸スタッファー配列。

## 【請求項 13】

配列番号 11 の少なくとも 100 個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 同一である配列を含む、核酸スタッファー配列。

## 【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記核酸スタッファー配列が、CpGアイランドを含まない、請求項11～13のいずれか一項に記載の核酸スタッファー配列。

【請求項15】

前記核酸スタッファー配列が、4個以下の同じ同一性の連続核酸塩基を含む、請求項11～14のいずれか一項に記載の核酸配列。

【請求項16】

前記核酸スタッファー配列が、約40%～約50%のGC含量を含む、請求項11～15のいずれか一項に記載の核酸スタッファー配列。

【請求項17】

前記核酸スタッファー配列が、制限酵素切断部位を含まない、請求項11～16のいずれか一項に記載の核酸スタッファー配列。 10

【請求項18】

前記核酸スタッファー配列が、約100～約5000核酸塩基の長さを有する、請求項11～17のいずれか一項に記載の核酸スタッファー配列。

【請求項19】

請求項1～18に記載の核酸スタッファー配列を含むアデノ随伴ウイルス(AAV)プラスミド。

【請求項20】

前記AAVプラスミドが、2つの逆位末端反復(ITR)配列の間に位置する異種配列を含む発現カセットを含む、請求項19に記載のAAVプラスミド。 20

【請求項21】

前記AAVプラスミドが、約2000～約8000核酸塩基の長さを有するバックボーンを含む、請求項20に記載のAAVプラスミド。

【請求項22】

前記AAVプラスミドは、約5500～約6000核酸塩基の長さを有するバックボーンを含む、請求項21に記載のAAVプラスミド。

【請求項23】

前記発現カセットは、約3000～約6000核酸塩基の長さを有する、請求項20～22のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項24】

前記発現カセットが、約4000核酸塩基～約5000核酸塩基の長さを有する、請求項23に記載のAAVプラスミド。 30

【請求項25】

前記異種配列が治療用ペプチドをコードする、請求項20～24のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項26】

前記治療用ペプチドが、GUCY2D、MYO7A、RS1、CNBG3、ADAMTS10、ABCA4、およびフラタキシンからなる群から選択される、請求項25に記載のAAVプラスミド。

【請求項27】

抗生物質耐性遺伝子を含む、請求項19～26のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。 40

【請求項28】

前記抗生物質耐性遺伝子がカナマイシン耐性遺伝子を含む、請求項26に記載のAAVプラスミド。

【請求項29】

前記AAVプラスミドが抗生物質耐性遺伝子を含まない、請求項19～26のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項30】

前記AAVプラスミドがアンピシリン抗生物質耐性遺伝子を含まない、請求項19～2 50

9のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項31】

ITRが、AAV血清型1、AAV血清型2、AAV血清型3、AAV血清型4、AAV血清型5、AAV血清型6、AAV血清型7、AAV血清型8、AAV血清型9、AAV血清型10、またはAAV449.5(E531D)に由来する、請求項19~30のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項32】

プロモーターをさらに含む、請求項19~31のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項33】

スプライドナー/スプライスアクセプター配列をさらに含む、請求項19~32のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項34】

WPRE配列をさらに含む、請求項19~33に記載のAAVプラスミド。

【請求項35】

前記核酸スタッファー配列が、前記発現カセットの外側に位置する、請求項20~34のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項36】

複製起点を含む、請求項20~35のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項37】

前記核酸スタッファー配列が、前記複製起点の3'側に位置する、請求項36に記載のAAVプラスミド。

【請求項38】

前記核酸スタッファー配列が、前記複製起点とITRとの間に位置する、請求項36または請求項37に記載のAAVプラスミド。

【請求項39】

前記核酸スタッファー配列が、前記ITRが前記複製起点から約1000~約4000核酸塩基離れるように位置する、請求項38に記載のAAVプラスミド。

【請求項40】

前記核酸スタッファー配列が、第1のスタッファー配列および第2のスタッファー配列を含む、請求項35~39のいずれか一項に記載のAAVプラスミド。

【請求項41】

前記第1のスタッファー配列が、約3000~約3500核酸塩基の長さを有する、請求項40に記載のAAVプラスミド。

【請求項42】

前記第1のスタッファー配列が、配列番号8の少なくとも100個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む、請求項40に記載のAAVプラスミド。

【請求項43】

前記第2のスタッファー配列が、約100~約500核酸塩基の長さを有する、請求項40に記載のAAVプラスミド。

【請求項44】

前記第2のスタッファー配列が、配列番号11の少なくとも100個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む、請求項40に記載のAAVプラスミド。

【請求項45】

10

20

30

40

50

前記核酸スタッファー配列が前記発現カセット内に位置する、請求項 20 ~ 44 のいずれか一項に記載の AAV プラスミド。

【請求項 46】

前記核酸スタッファー配列が、約 2000 ~ 約 3000 核酸塩基の長さを有する、請求項 45 に記載の AAV プラスミド。

【請求項 47】

前記核酸スタッファー配列が、配列番号 7 の少なくとも 100 個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 同一である配列を含む、請求項 44 または 45 のいずれか一項に記載の AAV プラスミド。 10

【請求項 48】

前記核酸スタッファー配列の存在が、前記核酸スタッファー配列を含まない AAV プラスミドと比較して、ITR の一方または両方の変異を減少させる、請求項 19 ~ 47 のいずれか一項に記載の AAV プラスミド。

【請求項 49】

前記 AAV プラスミドが 1 つ以下の複製起点を有する、請求項 19 ~ 48 のいずれか一項に記載の AAV プラスミド。

【請求項 50】

前記 AAV プラスミドが M13 複製起点を有していない、請求項 19 ~ 49 のいずれか一項に記載の AAV プラスミド。 20

【請求項 51】

前記 AAV プラスミドが、poly G/C 配列を含まない、請求項 19 ~ 50 のいずれか一項に記載の AAV プラスミド。

【請求項 52】

前記 AAV プラスミドが、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個を超える連続するグアニン塩基を有する配列を含まない、請求項 19 ~ 51 のいずれか一項に記載の AAV プラスミド。

【請求項 53】

請求項 19 ~ 52 のいずれか一項に記載の AAV プラスミドと、ウイルス複製 (rep) 遺伝子および/またはウイルスカプシド (cap) 遺伝子を含むパッケージングプラスミドとを含む、組成物。 30

【請求項 54】

前記パッケージングプラスミドが前記 rep 遺伝子を含む、請求項 53 に記載の組成物。

【請求項 55】

前記 Rep 遺伝子が、Rep78、Rep68、Rep52、および Rep40 をコードする、請求項 54 に記載の組成物。

【請求項 56】

前記パッケージングプラスミドが、前記 cap 遺伝子を含む、請求項 53 ~ 55 のいずれか一項に記載の組成物。 40

【請求項 57】

前記 cap 遺伝子が、VP1、VP2、および VP3 をコードする、請求項 53 ~ 56 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 58】

前記 cap 遺伝子が、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、または配列番号 31 と少なくとも約 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の配列同一性を含む、請求項 57 に記載の組成物。 50

## 【請求項 59】

ヘルパープラスミドと請求項 53 ~ 58 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 60】

請求項 19 ~ 59 のいずれか一項に記載の AAV プラスミドとヘルパープラスミドとを含む組成物。

## 【請求項 61】

前記ヘルパープラスミドが、E1a 遺伝子、E1b 遺伝子、E4 遺伝子、E2a、e3 遺伝子、E5 遺伝子、Fiber 遺伝子、またはVA 遺伝子、あるいはそれらの組合せを含む、請求項 59 または請求項 60 に記載の組成物。

## 【請求項 62】

前記ヘルパープラスミドが変異 Fiber 遺伝子を含む、請求項 61 に記載の組成物。

## 【請求項 63】

前記ヘルパープラスミドが Fiber 遺伝子を含まない、請求項 61 に記載の組成物。

## 【請求項 64】

請求項 19 ~ 52 のいずれか一項に記載の AAV プラスミドまたは請求項 53 ~ 63 のいずれか一項に記載の組成物を含む、細胞。

## 【請求項 65】

核酸およびカプシドを含む AAV 粒子であって、前記 AAV 粒子が、請求項 19 ~ 52 のいずれか一項に記載の AAV プラスミド、請求項 53 ~ 63 のいずれか一項に記載の組成物、または請求項 64 に記載の細胞によって産生される、AAV 粒子。

## 【請求項 66】

請求項 65 に記載の AAV 粒子と、薬学的に許容可能な担体、緩衝剤、希釈剤、または賦形剤、あるいはそれらの任意の組合せとを含む、医薬組成物。

## 【請求項 67】

細胞を形質導入するための方法であって、請求項 19 ~ 52 のいずれか一項に記載の AAV ベクター、請求項 53 ~ 63 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 65 に記載の AAV 粒子、または請求項 66 に記載の医薬組成物を細胞に投与することを含む、方法。

## 【請求項 68】

前記細胞が光受容体細胞である、請求項 64 または請求項 67 に記載の方法。

## 【請求項 69】

前記細胞が網膜色素上皮 (RPE) 細胞である、請求項 68 に記載の方法。

## 【請求項 70】

前記細胞が網膜神経節細胞である、請求項 68 に記載の方法。

## 【請求項 71】

哺乳動物における眼の疾患または疾病を処置するための方法であって、請求項 65 に記載の AAV 粒子または請求項 66 に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

## 【請求項 72】

前記疾患または疾病が、網膜色素変性症、レーバー先天性黒内障 (例えば、LCA10)、加齢黄斑変性症 (AMD)、滲出型 AMD、乾性 AMD、ブドウ膜炎、ベスト病、シユタルガルト病、ウッシャー症候群、地凶状萎縮、糖尿病性網膜症、網膜症、アクロマトーシス、コロイデレミア、パーデット・ビードル症候群、またはグリコーゲン蓄積症 (眼症状) を含む、請求項 71 に記載の方法。

## 【請求項 73】

投与が前記哺乳動物の片眼または両眼に行われる、請求項 71 または 72 に記載の方法。

## 【請求項 74】

前記 AAV 粒子が硝子体内または網膜下に投与される、請求項 73 に記載の方法。

## 【請求項 75】

眼の疾患または疾病の処置における使用のための、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記

10

20

30

40

50

載の核酸スタッファー配列、請求項 19 ~ 52 のいずれか一項に記載の AAV プラスミド、請求項 53 ~ 63 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 64 に記載の細胞、請求項 65 に記載の AAV 粒子、または請求項 66 に記載の医薬組成物。

【請求項 76】

眼の疾患または疾病の処置に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の核酸スタッファー配列の、請求項 19 ~ 52 のいずれか一項に記載の AAV プラスミドの、請求項 53 ~ 63 のいずれか一項に記載の組成物の、請求項 64 に記載の細胞の、請求項 65 に記載の AAV 粒子の、または請求項 66 に記載の医薬組成物の、使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2021年7月28日提出の米国仮特許出願 63 / 226 , 410 の利益を主張し、この出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表の参照による組み込み

本出願は、電子形式の配列表とともに出願されている。配列表は、2022年7月25日に作成され、58774-726\_601\_SL.XML と題されたファイルとして提供され、サイズが 152 キロバイトである。配列表の電子フォーマットの情報は、参照によりその全体が組み込まれる。

20

【発明の概要】

【0003】

ある態様では、核酸スタッファー配列は、CpG アイランドがない、および同じ同一性の連続核酸塩基が 4 個以下という特徴の 1 つ以上を含み、長さが 20 アミノ酸を超えるオープンリーディングフレームを含まない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は CpG アイランドを有していない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、4 個以下の同じ同一性の連続核酸塩基を有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約 40% ~ 約 50% の GC 含量を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、制限酵素切断部位を含まない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約 100 核酸塩基 ~ 約 5000 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約 2200 核酸塩基 ~ 約 2300 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約 3000 核酸塩基 ~ 約 3100 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約 300 核酸塩基 ~ 約 400 核酸塩基の長さを有する。

30

【0004】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号 7、8、または 11 の少なくとも 100 個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 同一である配列を含む。ある態様では、本明細書において、配列番号 7 の少なくとも 100 個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 同一である配列を含む核酸スタッファー配列が開示される。ある態様では、本明細書において、配列番号 8 の少なくとも 100 個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% 同一である配列を含む核酸スタッファー配列が開示される。ある態様では、配列番号 11 の少なくとも 100 個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、

40

50

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む核酸スタッファー配列が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列はCPGアイランドを含まない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、4個以下の同じ同一性の連続核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約40%～約50%のGC含量を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、制限酵素切断部位を含まない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約100～約5000核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される核酸スタッファー配列を含むアデノ随伴ウイルス(AAV)プラスミドが本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、2つの逆位末端反復(ITR)配列の間に位置する異種配列を含む  
10 発現カセットをさらに含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、約2000～約8000核酸塩基の長さを有するバックボーンをさらに含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、約5500～約6000核酸塩基の長さを有するバックボーンをさらに含む。いくつかの実施形態では、発現カセットは、約3000～約6000核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、発現カセットは、約4000核酸塩基～約5000核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、異種配列は治療用ペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、治療用ペプチドは、GUCY2D、MYO7A、RS1、CNBG3、ADAMTS10、ABCA4、およびフラタキシンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、抗生物質耐性遺伝子をさらに含む。いくつかの実施形態では、抗生物質耐性遺伝子は、カナマイシン耐性遺伝子  
20 を含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、抗生物質耐性遺伝子を含まない。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、アンピシリン抗生物質耐性遺伝子を含まない。いくつかの実施形態では、ITRは、AAV血清型1、AAV血清型2、AAV血清型3、AAV血清型4、AAV血清型5、AAV血清型6、AAV血清型7、AAV血清型8、AAV血清型9、AAV血清型10、またはAAV449.5(e531d)に由来する。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、プロモーターをさらに含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、スプライドナー/スプライスアクセプター配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、WPRE配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、発現カセットの外側に位置する。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、複製起点をさらに含む。  
30 いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、複製起点の3'側に位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、複製起点とITRとの間に位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、ITRが複製起点から約1000～約4000核酸塩基離れるように位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、第1のスタッファー配列および第2のスタッファー配列を含む。いくつかの実施形態では、第1のスタッファー配列は、約3000～約3500核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第1のスタッファー配列は、配列番号8の少なくとも100個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形  
40 態では、第2のスタッファー配列は、約100～約500核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第2のスタッファー配列は、配列番号11の少なくとも100個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、発現カセット内に位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約2000～約3000核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号7の少なくとも100個の連続する塩基と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%  
50

、 97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列の存在は、核酸スタッファー配列を含まないAAVプラスミドと比較して、ITRの一方または両方の変異を低減する。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、1つ以下の複製起点を有する。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、m13複製起点を有していない。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、polyG/C配列を含まない。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個を超える連続グアニン塩基を有する配列を含まない。

#### 【0005】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるAAVプラスミド、ならびにウイルス複製(rep)遺伝子および/またはウイルスカプシド(cap)遺伝子を含むパッケージングプラスミドを含む組成物が本明細書において開示される。いくつかの実施形態では、パッケージングプラスミドはrep遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、rep遺伝子は、rep78、rep68、rep52、およびrep40をコードする。いくつかの実施形態では、パッケージングプラスミドは、cap遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、cap遺伝子は、vp1、vp2、およびvp3をコードする。いくつかの実施形態では、cap遺伝子は、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、または配列番号31と少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を備える。いくつかの実施形態では、組成物はヘルパープラスミドを含む。

#### 【0006】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のAAVプラスミド、およびヘルパープラスミドを含む組成物が本明細書において開示される。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドは、E1a遺伝子、E1b遺伝子、E4遺伝子、E2a、e3遺伝子、E5遺伝子、Fiber遺伝子、またはVA遺伝子、あるいはそれらの組合せを含む。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドは、変異Fiber遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドは、変異Fiber遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドはFiber遺伝子を含まない。

#### 【0007】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるAAVプラスミドまたは本明細書に開示される組成物を含む細胞が本明細書に開示される。

#### 【0008】

いくつかの実施形態では、核酸およびカプシドを含むAAV粒子が本明細書に開示され、AAV粒子は、本明細書に開示されるAAVプラスミド、本明細書に開示される組成物、または本明細書に開示される細胞によって産生される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるAAV粒子と、薬学的に許容される担体、緩衝剤、希釈剤、もしくは賦形剤、またはそれらの任意の組合せとを含む医薬組成物が本明細書において記載される。

#### 【0009】

いくつかの実施形態では、本明細書において、細胞に形質導入するための方法が開示され、該方法は、細胞に、本明細書に開示されるAAVベクター、本明細書に開示される組成物、本明細書に開示されるAAV粒子、または本明細書に開示される医薬組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、細胞は光受容体細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は網膜色素上皮(RPE)細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は網膜神経節細胞である。

#### 【0010】

いくつかの実施形態では、本明細書には、哺乳動物における眼の疾患または疾病を処置するための方法が開示され、該方法は、本明細書に開示されるAAV粒子または本明細書に開示される医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は、網膜色素変性症、レーバー先天性黒内障(例えば、LCA10)、加齢黄斑変性症(AMD)、滲出型AMD、乾燥型AMD、ブドウ膜炎、ペスト病、シユタル

10

20

30

40

50

ガルト病、アッシャー症候群、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、網膜症、アクロマトーシス、コロイデミア、パーデットピール症候群、またはグリコーゲン蓄積症（眼症状）を含む。いくつかの実施形態では、投与は哺乳動物の片眼または両眼に行われる。いくつかの実施形態では、AAV粒子は硝子体内または網膜下に投与される。

#### 【0011】

いくつかの実施形態では、眼の疾患または疾病の処置における使用のための、本明細書に開示される核酸スタッファー配列、本明細書に開示されるAAVプラスミド、本明細書に開示される組成物、本明細書に開示される細胞、本明細書に開示されるAAV粒子、または本明細書に開示される医薬組成物が、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、眼の疾患または疾病の処置において使用するための医薬の製造における、本明細書に開示される核酸スタッファー配列、本明細書に開示されるAAVプラスミド、本明細書に開示される組成物、本明細書に開示される細胞、本明細書に開示されるAAV粒子、または本明細書に開示される医薬組成物の使用が、本明細書に開示される。

10

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0012】

本発明の新規な特徴を、具体的に添付の特許請求の範囲とともに説明する。本発明の特徴と利点をより良く理解するには、本発明の原理が用いられる例示的な実施形態を説明する以下の詳細な説明と添付図面とを参照されたい。

#### 【0013】

【図1】図1Aは、SmaIで消化したAAVバックボーンプラスミドの代表的な例を示す。図1Bは、アンピシリン耐性細胞中で増殖させ、SmaIで消化したAAVバックボーンプラスミドを示す。図1Cは、カナマイシン耐性細胞中で増殖させ、SmaIで消化したAAVバックボーンプラスミドを示す。

20

【図2A】AAVプラスミドバックボーン中のpolyG/C配列を示す。

【図2B】SmaIで消化した、polyG/C配列が除去されたAAVバックボーンプラスミドを示す。

【図3】AAVパッケージングにおいてエラーをもたらす異なるプロセスを示す概略図である。

【図4A】起点の3'に位置するスタッファー配列を有するAAVプラスミドバックボーンを示す。

30

【図4B】SmaIで消化された図4AのAAVバックボーンプラスミドを示す。

【図5A】起点の5'に位置するスタッファー配列を有するAAVプラスミドバックボーンを示す。

【図5B】SmaIで消化された図5AのAAVバックボーンプラスミドを示す。

【図6】起源の5'に位置するスタッファー配列およびSmaIで消化されたpolyG/C配列を有するAAVプラスミドバックボーンを示す。

【図7】アンピシリン耐性細胞またはカナマイシン耐性細胞中で増殖させたAAVバックボーンプラスミド間でITR安定性を比較する。

【図8A】使用したpTR-X002-3pSRトランスファープラスミドの概略図を示す。

40

【図8B】pTR-X002-3pSRトランスファープラスミドを作製するプロセスを示す。

【図8C】Rep/Capプラスミドの概略図を示す。

【図8D】ヘルパープラスミドの概略図を示す。

【図9】図9A~9Cは、本開示の例示的なベクターからの6つのカセットの概略図を示す。例示的なベクターとして、第1のITRの5'末端から第2のITRの3'末端まで4534bpの長さを有するpTR-X001-3p（図9A）、第1のITRの5'末端から第2のITRの3'末端まで4528bpの長さを有するpTR-X001-5p（図9B）、および第1のITRの5'末端から第2のITRの3'末端まで4549bpの長さを有するpTR-X002-3p（図9C）とが挙げられる。pTR-GRK1-h

50

RS1synはAAV5およびAAV.SPRにパッケージングされた。pTR-CBA-hRS1synベクタープラスミド(pTR-UFL1バックボーン)は、対照としてAAV5にパッケージングされた。

【図10】スタッパーあり(stuffed)カセットを含有するrAAV.SPRで処置したRS1KOマウスにおける網膜構造の回復を示す。ビヒクルあるいは以下のカセット、X001、X001-3p、X001-5p、またはX002-3pを含有するrAAV.SPRベクターのいずれかで処置されたRS1KOマウスにおける分離腔スコアの定量化である。全てのベクターは、注射後1ヶ月でのX001-5pを除いて、両方の時点で網膜分離症スコアを改善した。名目上の記述的な統計有意性を、処置した眼に対するTukeyの事後検定による2元配置分散分析(two-way ANOVA)で判定した。

10

【図11A】図11A~図11Bは、スタッパーありカセットを含有するrAAV.SPRで処置したRS1KOマウスにおける網膜機能の回復を示す。RS1KOマウスにおける平均最大暗順応(左)および明所視(右)b波振幅は、ビヒクルまたは以下のカセット: X001、X001-3p、X001-5p、またはX002-3pを含有するrAAV.SPRのいずれかを片眼に網膜下注射してから1ヶ月および2ヶ月後に測定した。ベクターを $1 \times 10^8$  vg(図11A)または $5 \times 10^8$  vg(図11B)のいずれかで投与した。全てのベクターで処置された眼における網膜機能は、未処置の対照の眼よりも改善された。名目上の記述的な統計有意性を、各個別データセットに対するTukeyの事後検定による2元配置分散分析で判定した。\*  $p < 0.05$ 、\*\*  $p < 0.01$ 、\*\*\*  $p < 0.001$ 、\*\*\*\*  $p < 0.0001$ 。

20

【図11B】図11A~図11Bは、スタッパーありカセットを含有するrAAV.SPRで処置したRS1KOマウスにおける網膜機能の回復を示す。RS1KOマウスにおける平均最大暗順応(左)および明所視(右)b波振幅は、ビヒクルまたは以下のカセット: X001、X001-3p、X001-5p、またはX002-3pを含有するrAAV.SPRのいずれかを片眼に網膜下注射してから1ヶ月および2ヶ月後に測定した。ベクターを $1 \times 10^8$  vg(図11A)または $5 \times 10^8$  vg(図11B)のいずれかで投与した。全てのベクターで処置された眼における網膜機能は、未処置の対照の眼よりも改善された。名目上の記述的な統計有意性を、各個別データセットに対するTukeyの事後検定による2元配置分散分析で決定した。\*  $p < 0.05$ 、\*\*  $p < 0.01$ 、\*\*\*  $p < 0.001$ 、\*\*\*\*  $p < 0.0001$ 。

30

【図12A】図12A~図12Bは、rAAV.SPR-X002-3pで処置したRS1KOマウスの網膜におけるRS1発現を示す。片眼にビヒクルまたはX002-3pカセットを含有するrAAV.SPRのいずれかのみを処置したRS1KOマウス(上)からの代表的な網膜断面である。ベクターを $1 \times 10^8$  vg(図12A)または $5 \times 10^8$  vg(図12B)のいずれかで投与した。反対側の未処置の眼を下の列に示す。全ての網膜をRS1に対して産生された抗体(赤色)で染色し、DAPIで対比染色した。

【図12B】図12A~図12Bは、rAAV.SPR-X002-3pで処置したRS1KOマウスの網膜におけるRS1発現を示す。片眼でビヒクルまたはX002-3pカセットを含有するrAAV.SPRのいずれかのみを処置したRS1KOマウス(上)からの代表的な網膜断面である。ベクターを $1 \times 10^8$  vg(図12A)または $5 \times 10^8$  vg(図12B)のいずれかで投与した。反対側の未処置の眼を下の列に示す。全ての網膜をRS1に対して産生された抗体(赤色)で染色し、DAPIで対比染色した。

40

【発明を実施するための形態】

【0014】

I. 物質の組成物

組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)ベクターは、ヒト疾患の多数の前臨床動物モデルにおけるインビボ遺伝子導入に成功裏に使用されており、ならびに多種多様な治療薬の長期発現に成功裏に使用されている。AAVベクターはまた、例えば、レーバー先天性黒内障のための眼送達など、免疫特権部位に標的化される場合、ヒトにおいて長期の臨床的

50

利益をもたらした。このベクターの利点は、その比較的低い免疫プロファイルであり、限られた炎症応答しか誘発せず、場合によっては、導入遺伝子産物に対する免疫寛容さえも誘導する。

【0015】

アデノ随伴ウイルス(AAV)は、その効率、持続性および低い免疫原性のため、眼の遺伝子治療に使用される。本開示の態様は、目的のタンパク質またはポリペプチドを含む1つまたは複数の核酸ベクターを様々な組織、器官、および/または細胞に送達するための組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)粒子またはそのような粒子の調製物に関する。

【0016】

本明細書に記載されるのは、AAV粒子の製造およびパッケージングのための改善された系である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される系および方法は、AAV粒子のパッケージングの効率、複製AAV粒子の精度、またはそれらの組合せを改善する。

【0017】

A. スタッファー配列

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列が本明細書に記載される。本明細書に記載されるように、「核酸スタッファー配列」と互換的に呼ばれる「スタッファー配列」は、AAVウイルスゲノム配列の長さを、正常な長さまたは近似した長さにサイズ変更または調整する核酸配列であり得る。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、CpGアイランドを含まず、核酸スタッファー配列は、4つを超える同じ同一性の連続核酸塩基を含まず、核酸スタッファー配列は、約40%~約50%のGC含量を含み、核酸スタッファー配列は、制限酵素切断部位を含まず、または核酸スタッファー配列は、20アミノ酸より大きいオープンリーディングフレーム(ORF)をコードせず、あるいはこれらの組合せである。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、CpGアイランドを含まず、核酸スタッファー配列は、4つを超える同じ同一性の連続核酸塩基を含まず、核酸スタッファー配列は、約40%~約50%のGC含量を含み、核酸スタッファー配列は、20アミノ酸より大きなオープンリーディングフレーム(ORF)をコードせず、および核酸スタッファー配列は、制限酵素切断部位を含まない。

【0018】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファーは、CpGアイランドを含まない。いくつかの実施形態では、CpGアイランド(CGI)は、多数のCpGジヌクレオチド反復を含む。いくつかの実施形態では、CpGアイランドは、GC含量が50%GCを超える少なくとも100塩基対長の領域を含む。いくつかの実施形態では、CpGアイランドは、少なくとも100、200、300、400、500またはそれ以上の塩基対長の領域を含む。いくつかの実施形態では、CpGアイランドは、GC含量が少なくとも50%、60%、70%、80%、90%または90%を超える領域を含む。

【0019】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、3、4、5、6、7、8、9、または10個を超える同じ同一性の連続核酸塩基を含まない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、3、4、5、6、7、8、9、または10個を超える連続するアデノシンを含まない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、3、4、5、6、7、8、9、または10個を超える連続するシトシンを含まない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、3、4、5、6、7、8、9、または10個を超える連続するグアニンを含まない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、3、4、5、6、7、8、9、または10個を超える連続するチミンを含まない。

【0020】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約30%~約60%のGC含量を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約40%~約50%のGC含量を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約45%のGC含量を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約0%~10%のGC含量、約5%~15%のGC含量、約10%~20%のGC含量、約15%~20%のGC含量、

10

20

30

40

50

約 25% ~ 35% の GC 含量、約 30% ~ 40% の GC 含量、約 35% ~ 45% の GC 含量、約 40% ~ 50% の GC 含量、約 45% ~ 55% の GC 含量、約 50% ~ 60% の GC 含量、約 55% ~ 65% の GC 含量、約 60% ~ 70% の GC 含量、約 65% ~ 75% の GC 含量、約 70% ~ 80% の GC 含量、約 75% ~ 85% の GC 含量、約 80% ~ 90% の GC 含量、約 85% ~ 95% の GC 含量、または約 05% ~ 100% の GC 含量を含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、制限酵素切断部位を含まない。いくつかの実施形態では、制限酵素切断部位は、A a t I I、A b a S I、A c c I、A c c 6 5 I、A c i I、A c l I、A c u I、A f e I、A f l I I、A f l I I I、A g e I §、A g e I - H F (登録商標)、A h d I、A l e I - v 2、A l u I、A l w I、A l w N I、A p a I、A p a L I、A p e K I、A p o I §、A p o I - H F、A s c I、A s e I、A s i S I、A v a I、A v a I I、A v r I I、B a e G I、B a e I、B a m H I §、B a m H I - H F (登録商標)、B a n I、B a n I I、B b s I §、B b s I - H F (登録商標)、B b v C I、B b v I、B c c I、B c e A I、B c g I、B c i V I、B c l I §、B c l I - H F、B c o D I、B f a I、B f u A I、B g l I、B g l I I、B l p I、B m g B I、B m r I、B m t I §、B m t I - H F (登録商標)、B p m I、B p u E I、B p u 1 0 I、B s a A I、B s a B I、B s a H I、B s a I - H F (登録商標) v 2、B s a J I、B s a W I、B s a X I、B s e R I、B s e Y I、B s g I、B s i E I、B s i H K A I、B s i W I §、B s i W I - H F (登録商標)、B s l I、B s m A I、B s m B I - v 2、B s m F I、B s m I、B s o B I、B s p C N I、B s p D I、B s p E I、B s p H I、B s p 1 2 8 6 I、B s p M I、B s p Q I、B s r B I、B s r D I、B s r F I - v 2、B s r G I §、B s r G I - H F (登録商標)、B s r I、B s s H I I、B s s S I - v 2、B s t A P I、B s t B I、B s t E I I §、B s t E I I - H F (登録商標)、B s t N I、B s t U I、B s t X I、B s t Y I、B s t Z 1 7 I - H F (登録商標)、B s u 3 6 I、B t g I、B t g Z I、B t s C I、B t s I M u t I、B t s I - v 2、C a c 8 I、C l a I、C s p C I、C v i A I I、C v i K I - 1、C v i Q I、D d e I、D p n I、D p n I I、D r a I、D r a I I I - H F (登録商標)、D r d I、E a e I、E a g I - H F (登録商標)、E a r I、E c i I、E c o 5 3 k I、E c o N I、E c o O 1 0 9 I、E c o P 1 5 I、E c o R I §、E c o R I - H F (登録商標)、E c o R V §、E c o R V - H F (登録商標)、E s p 3 I、F a t I、F a u I、F n u 4 H I、F o k I、F s e I、F s p E I、F s p I、H a e I I、H a e I I I、H g a I、H h a I、H i n c I I、H i n d I I I §、H i n d I I I - H F (登録商標)、H i n f I、H i n P 1 I、H p a I、H p a I I、H p h I、H p y A V、H p y C H 4 I I I、H p y C H 4 I V、H p y C H 4 V、H p y 1 8 8 I、H p y 9 9 I、H p y 1 6 6 I I、H p y 1 8 8 I I I、I - C e u I、I - S c e I、K a s I、K p n I §、K p n I - H F (登録商標)、L p n P I、M b o I、M b o I I、M f e I §、M f e I - H F (登録商標)、M l u C I、M l u I §、M l u I - H F (登録商標)、M l y I、M m e I、M n l I、M s c I、M s e I、M s l I、M s p A 1 I、M s p I、M s p J I、M w o I、N a e I、N a r I、N b . B b v C I、N b . B s m I、N b . B s r D I、N b . B s s S I、N b . B t s I、N c i I、N c o I §、N c o I - H F (登録商標)、N d e I、N g o M I V、N h e I - H F (登録商標)、N l a I I I、N l a I V、N m e A I I I、N o t I §、N o t I - H F (登録商標)、N r u I §、N r u I - H F (登録商標)、N s i I §、N s i I - H F (登録商標)、N s p I、N t . A l w I、N t . B b v C I、N t . B s m A I、N t . B s p Q I、N t . B s t N B I、N t . C v i P I I、P a c I、P a e R 7 I、P a q C I、P c i I、P f l F I、P f l M I、P I - P s p I、P I - S c e I、P l e I、P l u T I、P m e I、P m l I、P p u M I、P s h A I、P s i I - v 2、P s p G I、P s p O M I、P s p X I、P s t I §、P s t I - H F (

登録商標)、PvuI §、PvuI - HF (登録商標)、PvuII §、PvuII - HF (登録商標)、RsaI、RsrII、SacI §、SacI - HF (登録商標)、SacII、SalI §、SalI - HF (登録商標)、SapI、Sau3AI、Sau96I、SbfI §、SbfI - HF (登録商標)、ScaI - HF (登録商標)、ScrfI、SexAI、SfaNI、SfcI、SfiI、SfoI、SgrAI、SmaI、SmlI、SnaBI、SpeI §、SpeI - HF (登録商標)、SphI §、SphI - HF (登録商標)、SrfI、SspI §、SspI - HF (登録商標)、StuI、StyD4I、StyI - HF (登録商標)、Swai、TaqI - v2、TfiI、TseI、Tsp45I、TspMI、TspRI、Tth111I、XbaI、XcmI、XhoI、XmaI、XmnI、またはZraI制限切断部位 10  
である。

【0022】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファーは、10、20、30、40、または50アミノ酸より大きなオープンリーディングフレーム(ORF)をコードしない。いくつかの実施形態では、核酸スタッファーは、20アミノ酸より大きなORFをコードしない。

【0023】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約100~約5000核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約100~約5000、100~約4000、100~約3000、100~約2000、100~約1000、100~約900、100~約800、100~約700、100~約600、100~約500、または100~約400核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約100~約5000、500~約5000、1000~約5000、2000~約5000、または3000~約5000核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約1000~約5000、1050~約4500、または2000~約3000核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約3028核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約2235核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約381核酸塩基の長さを有する。 20

【0024】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号7と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号8と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号11と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号7、8、または11の100個のヌクレオチドと約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。 30 40

【0025】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号7に相補的な配列と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号8に相補的な配列と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92 50

%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号11に相補的な配列と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号7、8、または11の少なくとも100個のヌクレオチドに相補的な配列と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。

【0026】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号7もしくは配列番号7に相補的な配列の塩基1~100、2~101、3~102、4~103、5~104、6~105、7~106、8~107、9~108、10~109、11~110、12~111、13~112、14~113、15~114、16~115、17~116、18~117、19~118、20~119、21~120、22~121、23~122、24~123、25~124、26~125、27~126、28~127、29~128、30~129、31~130、32~131、33~132、34~133、35~134、36~135、37~136、38~137、39~138、40~139、41~140、42~141、43~142、44~143、45~144、46~145、47~146、48~147、49~148、50~149、51~150、52~151、53~152、54~153、55~154、56~155、57~156、58~157、59~158、60~159、61~160、62~161、63~162、64~163、65~164、66~165、67~166、68~167、69~168、70~169、71~170、72~171、73~172、74~173、75~174、76~175、77~176、78~177、79~178、80~179、81~180、82~181、83~182、84~183、85~184、86~185、87~186、88~187、89~188、90~189、91~190、92~191、93~192、94~193、95~194、96~195、97~196、98~197、99~198、100~199、101~200、102~201、103~202、104~203、105~204、106~205、107~206、108~207、109~208、110~209、111~210、112~211、113~212、114~213、115~214、116~215、117~216、118~217、119~218、120~219、121~220、122~221、123~222、124~223、125~224、126~225、127~226、128~227、129~228、130~229、131~230、132~231、133~232、134~233、135~234、136~235、137~236、138~237、139~238、140~239、141~240、142~241、143~242、144~243、145~244、146~245、147~246、148~247、149~248、150~249、151~250、152~251、153~252、154~253、155~254、156~255、157~256、158~257、159~258、160~259、161~260、162~261、163~262、164~263、165~264、166~265、167~266、168~267、169~268、170~269、171~270、172~271、173~272、174~273、175~274、176~275、177~276、178~277、179~278、180~279、181~280、182~281、183~282、184~283、185~284、186~285、187~286、188~287、189~288、190~289、191~290、192~291、193~292、194~293、195~294、196~295、197~296、198~297、199~298、200~299、201~300、202~301、203~302、204~303、205~304、206~305、207~306、208

10

20

30

40

50

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

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

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

46、948~1047、949~1048、950~1049、951~1050、9  
 52~1051、953~1052、954~1053、955~1054、956~1  
 055、957~1056、958~1057、959~1058、960~1059、  
 961~1060、962~1061、963~1062、964~1063、965~  
 1064、966~1065、967~1066、968~1067、969~1068  
 、970~1069、971~1070、972~1071、973~1072、974  
 ~1073、975~1074、976~1075、977~1076、978~107  
 7、979~1078、980~1079、981~1080、982~1081、98  
 3~1082、984~1083、985~1084、986~1085、987~10  
 86、988~1087、989~1088、990~1089、991~1090、9 10  
 92~1091、993~1092、994~1093、995~1094、996~1  
 095、997~1096、998~1097、999~1098、1000~1099  
 、1000~1100、1001~1101、1002~1102、1003~1103  
 、1004~1104、1005~1105、1006~1106、1007~1107  
 、1008~1108、1009~1109、1010~1110、1011~1111  
 、1012~1112、1013~1113、1014~1114、1015~1115  
 、1016~1116、1017~1117、1018~1118、1019~1119  
 、1020~1120、1021~1121、1022~1122、1023~1123  
 、1024~1124、1025~1125、1026~1126、1027~1127  
 、1028~1128、1029~1129、1030~1130、1031~1131 20  
 、1032~1132、1033~1133、1034~1134、1035~1135  
 、1036~1136、1037~1137、1038~1138、1039~1139  
 、1040~1140、1041~1141、1042~1142、1043~1143  
 、1044~1144、1045~1145、1046~1146、1047~1147  
 、1048~1148、1049~1149、1050~1150、1051~1151  
 、1052~1152、1053~1153、1054~1154、1055~1155  
 、1056~1156、1057~1157、1058~1158、1059~1159  
 、1060~1160、1061~1161、1062~1162、1063~1163  
 、1064~1164、1065~1165、1066~1166、1067~1167  
 、1068~1168、1069~1169、1070~1170、1071~1171 30  
 、1072~1172、1073~1173、1074~1174、1075~1175  
 、1076~1176、1077~1177、1078~1178、1079~1179  
 、1080~1180、1081~1181、1082~1182、1083~1183  
 、1084~1184、1085~1185、1086~1186、1087~1187  
 、1088~1188、1089~1189、1090~1190、1091~1191  
 、1092~1192、1093~1193、1094~1194、1095~1195  
 、1096~1196、1097~1197、1098~1198、1099~1199  
 、1100~1200、1101~1201、1102~1202、1103~1203  
 、1104~1204、1105~1205、1106~1206、1107~1207  
 、1108~1208、1109~1209、1110~1210、1111~1211 40  
 、1112~1212、1113~1213、1114~1214、1115~1215  
 、1116~1216、1117~1217、1118~1218、1119~1219  
 、1120~1220、1121~1221、1122~1222、1123~1223  
 、1124~1224、1125~1225、1126~1226、1127~1227  
 、1128~1228、1129~1229、1130~1230、1131~1231  
 、1132~1232、1133~1233、1134~1234、1135~1235  
 、1136~1236、1137~1237、1138~1238、1139~1239  
 、1140~1240、1141~1241、1142~1242、1143~1243  
 、1144~1244、1145~1245、1146~1246、1147~1247  
 、1148~1248、1149~1249、1150~1250、1151~1251 50

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

10

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

20

30

40

50

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

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

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

9 4 4 ~ 2 0 4 4、 1 9 4 5 ~ 2 0 4 5、 1 9 4 6 ~ 2 0 4 6、 1 9 4 7 ~ 2 0 4 7、 1  
 9 4 8 ~ 2 0 4 8、 1 9 4 9 ~ 2 0 4 9、 1 9 5 0 ~ 2 0 5 0、 1 9 5 1 ~ 2 0 5 1、 1  
 9 5 2 ~ 2 0 5 2、 1 9 5 3 ~ 2 0 5 3、 1 9 5 4 ~ 2 0 5 4、 1 9 5 5 ~ 2 0 5 5、 1  
 9 5 6 ~ 2 0 5 6、 1 9 5 7 ~ 2 0 5 7、 1 9 5 8 ~ 2 0 5 8、 1 9 5 9 ~ 2 0 5 9、 1  
 9 6 0 ~ 2 0 6 0、 1 9 6 1 ~ 2 0 6 1、 1 9 6 2 ~ 2 0 6 2、 1 9 6 3 ~ 2 0 6 3、 1  
 9 6 4 ~ 2 0 6 4、 1 9 6 5 ~ 2 0 6 5、 1 9 6 6 ~ 2 0 6 6、 1 9 6 7 ~ 2 0 6 7、 1  
 9 6 8 ~ 2 0 6 8、 1 9 6 9 ~ 2 0 6 9、 1 9 7 0 ~ 2 0 7 0、 1 9 7 1 ~ 2 0 7 1、 1  
 9 7 2 ~ 2 0 7 2、 1 9 7 3 ~ 2 0 7 3、 1 9 7 4 ~ 2 0 7 4、 1 9 7 5 ~ 2 0 7 5、 1  
 9 7 6 ~ 2 0 7 6、 1 9 7 7 ~ 2 0 7 7、 1 9 7 8 ~ 2 0 7 8、 1 9 7 9 ~ 2 0 7 9、 1  
 9 8 0 ~ 2 0 8 0、 1 9 8 1 ~ 2 0 8 1、 1 9 8 2 ~ 2 0 8 2、 1 9 8 3 ~ 2 0 8 3、 1 10  
 9 8 4 ~ 2 0 8 4、 1 9 8 5 ~ 2 0 8 5、 1 9 8 6 ~ 2 0 8 6、 1 9 8 7 ~ 2 0 8 7、 1  
 9 8 8 ~ 2 0 8 8、 1 9 8 9 ~ 2 0 8 9、 1 9 9 0 ~ 2 0 9 0、 1 9 9 1 ~ 2 0 9 1、 1  
 9 9 2 ~ 2 0 9 2、 1 9 9 3 ~ 2 0 9 3、 1 9 9 4 ~ 2 0 9 4、 1 9 9 5 ~ 2 0 9 5、 1  
 9 9 6 ~ 2 0 9 6、 1 9 9 7 ~ 2 0 9 7、 1 9 9 8 ~ 2 0 9 8、 1 9 9 9 ~ 2 0 9 9、 2  
 0 0 0 ~ 2 1 0 0、 2 0 0 1 ~ 2 1 0 1、 2 0 0 2 ~ 2 1 0 2、 2 0 0 3 ~ 2 1 0 3、 2  
 0 0 4 ~ 2 1 0 4、 2 0 0 5 ~ 2 1 0 5、 2 0 0 6 ~ 2 1 0 6、 2 0 0 7 ~ 2 1 0 7、 2  
 0 0 8 ~ 2 1 0 8、 2 0 0 9 ~ 2 1 0 9、 2 0 1 0 ~ 2 1 1 0、 2 0 1 1 ~ 2 1 1 1、 2  
 0 1 2 ~ 2 1 1 2、 2 0 1 3 ~ 2 1 1 3、 2 0 1 4 ~ 2 1 1 4、 2 0 1 5 ~ 2 1 1 5、 2  
 0 1 6 ~ 2 1 1 6、 2 0 1 7 ~ 2 1 1 7、 2 0 1 8 ~ 2 1 1 8、 2 0 1 9 ~ 2 1 1 9、 2  
 0 2 0 ~ 2 1 2 0、 2 0 2 1 ~ 2 1 2 1、 2 0 2 2 ~ 2 1 2 2、 2 0 2 3 ~ 2 1 2 3、 2 20  
 0 2 4 ~ 2 1 2 4、 2 0 2 5 ~ 2 1 2 5、 2 0 2 6 ~ 2 1 2 6、 2 0 2 7 ~ 2 1 2 7、 2  
 0 2 8 ~ 2 1 2 8、 2 0 2 9 ~ 2 1 2 9、 2 0 3 0 ~ 2 1 3 0、 2 0 3 1 ~ 2 1 3 1、 2  
 0 3 2 ~ 2 1 3 2、 2 0 3 3 ~ 2 1 3 3、 2 0 3 4 ~ 2 1 3 4、 2 0 3 5 ~ 2 1 3 5、 2  
 0 3 6 ~ 2 1 3 6、 2 0 3 7 ~ 2 1 3 7、 2 0 3 8 ~ 2 1 3 8、 2 0 3 9 ~ 2 1 3 9、 2  
 0 4 0 ~ 2 1 4 0、 2 0 4 1 ~ 2 1 4 1、 2 0 4 2 ~ 2 1 4 2、 2 0 4 3 ~ 2 1 4 3、 2  
 0 4 4 ~ 2 1 4 4、 2 0 4 5 ~ 2 1 4 5、 2 0 4 6 ~ 2 1 4 6、 2 0 4 7 ~ 2 1 4 7、 2  
 0 4 8 ~ 2 1 4 8、 2 0 4 9 ~ 2 1 4 9、 2 0 5 0 ~ 2 1 5 0、 2 0 5 1 ~ 2 1 5 1、 2  
 0 5 2 ~ 2 1 5 2、 2 0 5 3 ~ 2 1 5 3、 2 0 5 4 ~ 2 1 5 4、 2 0 5 5 ~ 2 1 5 5、 2  
 0 5 6 ~ 2 1 5 6、 2 0 5 7 ~ 2 1 5 7、 2 0 5 8 ~ 2 1 5 8、 2 0 5 9 ~ 2 1 5 9、 2  
 0 6 0 ~ 2 1 6 0、 2 0 6 1 ~ 2 1 6 1、 2 0 6 2 ~ 2 1 6 2、 2 0 6 3 ~ 2 1 6 3、 2 30  
 0 6 4 ~ 2 1 6 4、 2 0 6 5 ~ 2 1 6 5、 2 0 6 6 ~ 2 1 6 6、 2 0 6 7 ~ 2 1 6 7、 2  
 0 6 8 ~ 2 1 6 8、 2 0 6 9 ~ 2 1 6 9、 2 0 7 0 ~ 2 1 7 0、 2 0 7 1 ~ 2 1 7 1、 2  
 0 7 2 ~ 2 1 7 2、 2 0 7 3 ~ 2 1 7 3、 2 0 7 4 ~ 2 1 7 4、 2 0 7 5 ~ 2 1 7 5、 2  
 0 7 6 ~ 2 1 7 6、 2 0 7 7 ~ 2 1 7 7、 2 0 7 8 ~ 2 1 7 8、 2 0 7 9 ~ 2 1 7 9、 2  
 0 8 0 ~ 2 1 8 0、 2 0 8 1 ~ 2 1 8 1、 2 0 8 2 ~ 2 1 8 2、 2 0 8 3 ~ 2 1 8 3、 2  
 0 8 4 ~ 2 1 8 4、 2 0 8 5 ~ 2 1 8 5、 2 0 8 6 ~ 2 1 8 6、 2 0 8 7 ~ 2 1 8 7、 2  
 0 8 8 ~ 2 1 8 8、 2 0 8 9 ~ 2 1 8 9、 2 0 9 0 ~ 2 1 9 0、 2 0 9 1 ~ 2 1 9 1、 2  
 0 9 2 ~ 2 1 9 2、 2 0 9 3 ~ 2 1 9 3、 2 0 9 4 ~ 2 1 9 4、 2 0 9 5 ~ 2 1 9 5、 2  
 0 9 6 ~ 2 1 9 6、 2 0 9 7 ~ 2 1 9 7、 2 0 9 8 ~ 2 1 9 8、 2 0 9 9 ~ 2 1 9 9、 2  
 1 0 0 ~ 2 2 0 0、 2 1 0 1 ~ 2 2 0 1、 2 1 0 2 ~ 2 2 0 2、 2 1 0 3 ~ 2 2 0 3、 2 40  
 1 0 4 ~ 2 2 0 4、 2 1 0 5 ~ 2 2 0 5、 2 1 0 6 ~ 2 2 0 6、 2 1 0 7 ~ 2 2 0 7、 2  
 1 0 8 ~ 2 2 0 8、 2 1 0 9 ~ 2 2 0 9、 2 1 1 0 ~ 2 2 1 0、 2 1 1 1 ~ 2 2 1 1、 2  
 1 1 2 ~ 2 2 1 2、 2 1 1 3 ~ 2 2 1 3、 2 1 1 4 ~ 2 2 1 4、 2 1 1 5 ~ 2 2 1 5、 2  
 1 1 6 ~ 2 2 1 6、 2 1 1 7 ~ 2 2 1 7、 2 1 1 8 ~ 2 2 1 8、 2 1 1 9 ~ 2 2 1 9、 2  
 1 2 0 ~ 2 2 2 0、 2 1 2 1 ~ 2 2 2 1、 2 1 2 2 ~ 2 2 2 2、 2 1 2 3 ~ 2 2 2 3、 2  
 1 2 4 ~ 2 2 2 4、 2 1 2 5 ~ 2 2 2 5、 2 1 2 6 ~ 2 2 2 6、 2 1 2 7 ~ 2 2 2 7、 2  
 1 2 8 ~ 2 2 2 8、 2 1 2 9 ~ 2 2 2 9、 2 1 3 0 ~ 2 2 3 0、 2 1 3 1 ~ 2 2 3 1、 2  
 1 3 2 ~ 2 2 3 2、 2 1 3 3 ~ 2 2 3 3、 2 1 3 4 ~ 2 2 3 4、 または 2 1 3 5 ~ 2 2 3  
 5 と約もしくはは少なくとも約 8 0 %、 8 1 %、 8 2 %、 8 3 %、 8 4 %、 8 5 %、 8 6 %  
 、 8 7 %、 8 8 %、 8 9 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、 9 5 %、 9 6 % 50

、 97%、98%、または99%同一である配列を含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号8もしくは配列番号8に相補的な配列の塩基1~100、2~101、3~102、4~103、5~104、6~105、7~106、8~107、9~108、10~109、11~110、12~111、13~112、14~113、15~114、16~115、17~116、18~117、19~118、20~119、21~120、22~121、23~122、24~123、25~124、26~125、27~126、28~127、29~128、30~129、31~130、32~131、33~132、34~133、35~134、36~135、37~136、38~137、39~138、40~139、41~140、42~141、43~142、44~143、45~144、46~145、47~146、48~147、49~148、50~149、51~150、52~151、53~152、54~153、55~154、56~155、57~156、58~157、59~158、60~159、61~160、62~161、63~162、64~163、65~164、66~165、67~166、68~167、69~168、70~169、71~170、72~171、73~172、74~173、75~174、76~175、77~176、78~177、79~178、80~179、81~180、82~181、83~182、84~183、85~184、86~185、87~186、88~187、89~188、90~189、91~190、92~191、93~192、94~193、95~194、96~195、97~196、98~197、99~198、100~199、101~200、102~201、103~202、104~203、105~204、106~205、107~206、108~207、109~208、110~209、111~210、112~211、113~212、114~213、115~214、116~215、117~216、118~217、119~218、120~219、121~220、122~221、123~222、124~223、125~224、126~225、127~226、128~227、129~228、130~229、131~230、132~231、133~232、134~233、135~234、136~235、137~236、138~237、139~238、140~239、141~240、142~241、143~242、144~243、145~244、146~245、147~246、148~247、149~248、150~249、151~250、152~251、153~252、154~253、155~254、156~255、157~256、158~257、159~258、160~259、161~260、162~261、163~262、164~263、165~264、166~265、167~266、168~267、169~268、170~269、171~270、172~271、173~272、174~273、175~274、176~275、177~276、178~277、179~278、180~279、181~280、182~281、183~282、184~283、185~284、186~285、187~286、188~287、189~288、190~289、191~290、192~291、193~292、194~293、195~294、196~295、197~296、198~297、199~298、200~299、201~300、202~301、203~302、204~303、205~304、206~305、207~306、208~307、209~308、210~309、211~310、212~311、213~312、214~313、215~314、216~315、217~316、218~317、219~318、220~319、221~320、222~321、223~322、224~323、225~324、226~325、227~326、228~327、229~328、230~329、231~330、232~331、233~332、234~333、235~334、236~335、237~336、238~337、239~338、240~339、241~340、242~341、243~342、244~343、245~344、246~345、247~346、248

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

10

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

20

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

30

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

40

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

50

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

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

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

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

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

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

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

~ 2 8 6 8、 2 7 6 9 ~ 2 8 6 9、 2 7 7 0 ~ 2 8 7 0、 2 7 7 1 ~ 2 8 7 1、 2 7 7 2  
 ~ 2 8 7 2、 2 7 7 3 ~ 2 8 7 3、 2 7 7 4 ~ 2 8 7 4、 2 7 7 5 ~ 2 8 7 5、 2 7 7 6  
 ~ 2 8 7 6、 2 7 7 7 ~ 2 8 7 7、 2 7 7 8 ~ 2 8 7 8、 2 7 7 9 ~ 2 8 7 9、 2 7 8 0  
 ~ 2 8 8 0、 2 7 8 1 ~ 2 8 8 1、 2 7 8 2 ~ 2 8 8 2、 2 7 8 3 ~ 2 8 8 3、 2 7 8 4  
 ~ 2 8 8 4、 2 7 8 5 ~ 2 8 8 5、 2 7 8 6 ~ 2 8 8 6、 2 7 8 7 ~ 2 8 8 7、 2 7 8 8  
 ~ 2 8 8 8、 2 7 8 9 ~ 2 8 8 9、 2 7 9 0 ~ 2 8 9 0、 2 7 9 1 ~ 2 8 9 1、 2 7 9 2  
 ~ 2 8 9 2、 2 7 9 3 ~ 2 8 9 3、 2 7 9 4 ~ 2 8 9 4、 2 7 9 5 ~ 2 8 9 5、 2 7 9 6  
 ~ 2 8 9 6、 2 7 9 7 ~ 2 8 9 7、 2 7 9 8 ~ 2 8 9 8、 2 7 9 9 ~ 2 8 9 9、 2 8 0 0  
 ~ 2 9 0 0、 2 8 0 1 ~ 2 9 0 1、 2 8 0 2 ~ 2 9 0 2、 2 8 0 3 ~ 2 9 0 3、 2 8 0 4  
 ~ 2 9 0 4、 2 8 0 5 ~ 2 9 0 5、 2 8 0 6 ~ 2 9 0 6、 2 8 0 7 ~ 2 9 0 7、 2 8 0 8 10  
 ~ 2 9 0 8、 2 8 0 9 ~ 2 9 0 9、 2 8 1 0 ~ 2 9 1 0、 2 8 1 1 ~ 2 9 1 1、 2 8 1 2  
 ~ 2 9 1 2、 2 8 1 3 ~ 2 9 1 3、 2 8 1 4 ~ 2 9 1 4、 2 8 1 5 ~ 2 9 1 5、 2 8 1 6  
 ~ 2 9 1 6、 2 8 1 7 ~ 2 9 1 7、 2 8 1 8 ~ 2 9 1 8、 2 8 1 9 ~ 2 9 1 9、 2 8 2 0  
 ~ 2 9 2 0、 2 8 2 1 ~ 2 9 2 1、 2 8 2 2 ~ 2 9 2 2、 2 8 2 3 ~ 2 9 2 3、 2 8 2 4  
 ~ 2 9 2 4、 2 8 2 5 ~ 2 9 2 5、 2 8 2 6 ~ 2 9 2 6、 2 8 2 7 ~ 2 9 2 7、 2 8 2 8  
 ~ 2 9 2 8、 2 8 2 9 ~ 2 9 2 9、 2 8 3 0 ~ 2 9 3 0、 2 8 3 1 ~ 2 9 3 1、 2 8 3 2  
 ~ 2 9 3 2、 2 8 3 3 ~ 2 9 3 3、 2 8 3 4 ~ 2 9 3 4、 2 8 3 5 ~ 2 9 3 5、 2 8 3 6  
 ~ 2 9 3 6、 2 8 3 7 ~ 2 9 3 7、 2 8 3 8 ~ 2 9 3 8、 2 8 3 9 ~ 2 9 3 9、 2 8 4 0  
 ~ 2 9 4 0、 2 8 4 1 ~ 2 9 4 1、 2 8 4 2 ~ 2 9 4 2、 2 8 4 3 ~ 2 9 4 3、 2 8 4 4  
 ~ 2 9 4 4、 2 8 4 5 ~ 2 9 4 5、 2 8 4 6 ~ 2 9 4 6、 2 8 4 7 ~ 2 9 4 7、 2 8 4 8 20  
 ~ 2 9 4 8、 2 8 4 9 ~ 2 9 4 9、 2 8 5 0 ~ 2 9 5 0、 2 8 5 1 ~ 2 9 5 1、 2 8 5 2  
 ~ 2 9 5 2、 2 8 5 3 ~ 2 9 5 3、 2 8 5 4 ~ 2 9 5 4、 2 8 5 5 ~ 2 9 5 5、 2 8 5 6  
 ~ 2 9 5 6、 2 8 5 7 ~ 2 9 5 7、 2 8 5 8 ~ 2 9 5 8、 2 8 5 9 ~ 2 9 5 9、 2 8 6 0  
 ~ 2 9 6 0、 2 8 6 1 ~ 2 9 6 1、 2 8 6 2 ~ 2 9 6 2、 2 8 6 3 ~ 2 9 6 3、 2 8 6 4  
 ~ 2 9 6 4、 2 8 6 5 ~ 2 9 6 5、 2 8 6 6 ~ 2 9 6 6、 2 8 6 7 ~ 2 9 6 7、 2 8 6 8  
 ~ 2 9 6 8、 2 8 6 9 ~ 2 9 6 9、 2 8 7 0 ~ 2 9 7 0、 2 8 7 1 ~ 2 9 7 1、 2 8 7 2  
 ~ 2 9 7 2、 2 8 7 3 ~ 2 9 7 3、 2 8 7 4 ~ 2 9 7 4、 2 8 7 5 ~ 2 9 7 5、 2 8 7 6  
 ~ 2 9 7 6、 2 8 7 7 ~ 2 9 7 7、 2 8 7 8 ~ 2 9 7 8、 2 8 7 9 ~ 2 9 7 9、 2 8 8 0  
 ~ 2 9 8 0、 2 8 8 1 ~ 2 9 8 1、 2 8 8 2 ~ 2 9 8 2、 2 8 8 3 ~ 2 9 8 3、 2 8 8 4  
 ~ 2 9 8 4、 2 8 8 5 ~ 2 9 8 5、 2 8 8 6 ~ 2 9 8 6、 2 8 8 7 ~ 2 9 8 7、 2 8 8 8 30  
 ~ 2 9 8 8、 2 8 8 9 ~ 2 9 8 9、 2 8 9 0 ~ 2 9 9 0、 2 8 9 1 ~ 2 9 9 1、 2 8 9 2  
 ~ 2 9 9 2、 2 8 9 3 ~ 2 9 9 3、 2 8 9 4 ~ 2 9 9 4、 2 8 9 5 ~ 2 9 9 5、 2 8 9 6  
 ~ 2 9 9 6、 2 8 9 7 ~ 2 9 9 7、 2 8 9 8 ~ 2 9 9 8、 2 8 9 9 ~ 2 9 9 9、 2 9 0 0  
 ~ 3 0 0 0、 2 9 0 1 ~ 3 0 0 1、 2 9 0 2 ~ 3 0 0 2、 2 9 0 3 ~ 3 0 0 3、 2 9 0 4  
 ~ 3 0 0 4、 2 9 0 5 ~ 3 0 0 5、 2 9 0 6 ~ 3 0 0 6、 2 9 0 7 ~ 3 0 0 7、 2 9 0 8  
 ~ 3 0 0 8、 2 9 0 9 ~ 3 0 0 9、 2 9 1 0 ~ 3 0 1 0、 2 9 1 1 ~ 3 0 1 1、 2 9 1 2  
 ~ 3 0 1 2、 2 9 1 3 ~ 3 0 1 3、 2 9 1 4 ~ 3 0 1 4、 2 9 1 5 ~ 3 0 1 5、 2 9 1 6  
 ~ 3 0 1 6、 2 9 1 7 ~ 3 0 1 7、 2 9 1 8 ~ 3 0 1 8、 2 9 1 9 ~ 3 0 1 9、 2 9 2 0  
 ~ 3 0 2 0、 2 9 2 1 ~ 3 0 2 1、 2 9 2 2 ~ 3 0 2 2、 2 9 2 3 ~ 3 0 2 3、 2 9 2 4  
 ~ 3 0 2 4、 2 9 2 5 ~ 3 0 2 5、 2 9 2 6 ~ 3 0 2 6、 2 9 2 7 ~ 3 0 2 7、 または 2 40  
 9 2 8 ~ 3 0 2 8 と約もしくは少なくとも約 8 0 %、 8 1 %、 8 2 %、 8 3 %、 8 4 %、  
 8 5 %、 8 6 %、 8 7 %、 8 8 %、 8 9 %、 9 0 %、 9 1 %、 9 2 %、 9 3 %、 9 4 %、  
 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 または 9 9 % 同一である配列を含む。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、配列番号 1 1 もしくは配列番号 1  
 1 に相補的な配列の塩基 1 ~ 1 0 0、 2 ~ 1 0 1、 3 ~ 1 0 2、 4 ~ 1 0 3、 5 ~ 1 0 4  
 、 6 ~ 1 0 5、 7 ~ 1 0 6、 8 ~ 1 0 7、 9 ~ 1 0 8、 1 0 ~ 1 0 9、 1 1 ~ 1 1 0、 1  
 2 ~ 1 1 1、 1 3 ~ 1 1 2、 1 4 ~ 1 1 3、 1 5 ~ 1 1 4、 1 6 ~ 1 1 5、 1 7 ~ 1 1 6  
 、 1 8 ~ 1 1 7、 1 9 ~ 1 1 8、 2 0 ~ 1 1 9、 2 1 ~ 1 2 0、 2 2 ~ 1 2 1、 2 3 ~ 1  
 2 2、 2 4 ~ 1 2 3、 2 5 ~ 1 2 4、 2 6 ~ 1 2 5、 2 7 ~ 1 2 6、 2 8 ~ 1 2 7、 2 9 50

~ 1 2 8、 3 0 ~ 1 2 9、 3 1 ~ 1 3 0、 3 2 ~ 1 3 1、 3 3 ~ 1 3 2、 3 4 ~ 1 3 3、  
 3 5 ~ 1 3 4、 3 6 ~ 1 3 5、 3 7 ~ 1 3 6、 3 8 ~ 1 3 7、 3 9 ~ 1 3 8、 4 0 ~ 1 3  
 9、 4 1 ~ 1 4 0、 4 2 ~ 1 4 1、 4 3 ~ 1 4 2、 4 4 ~ 1 4 3、 4 5 ~ 1 4 4、 4 6 ~  
 1 4 5、 4 7 ~ 1 4 6、 4 8 ~ 1 4 7、 4 9 ~ 1 4 8、 5 0 ~ 1 4 9、 5 1 ~ 1 5 0、 5  
 2 ~ 1 5 1、 5 3 ~ 1 5 2、 5 4 ~ 1 5 3、 5 5 ~ 1 5 4、 5 6 ~ 1 5 5、 5 7 ~ 1 5 6  
 、 5 8 ~ 1 5 7、 5 9 ~ 1 5 8、 6 0 ~ 1 5 9、 6 1 ~ 1 6 0、 6 2 ~ 1 6 1、 6 3 ~ 1  
 6 2、 6 4 ~ 1 6 3、 6 5 ~ 1 6 4、 6 6 ~ 1 6 5、 6 7 ~ 1 6 6、 6 8 ~ 1 6 7、 6 9  
 ~ 1 6 8、 7 0 ~ 1 6 9、 7 1 ~ 1 7 0、 7 2 ~ 1 7 1、 7 3 ~ 1 7 2、 7 4 ~ 1 7 3、  
 7 5 ~ 1 7 4、 7 6 ~ 1 7 5、 7 7 ~ 1 7 6、 7 8 ~ 1 7 7、 7 9 ~ 1 7 8、 8 0 ~ 1 7  
 9、 8 1 ~ 1 8 0、 8 2 ~ 1 8 1、 8 3 ~ 1 8 2、 8 4 ~ 1 8 3、 8 5 ~ 1 8 4、 8 6 ~ 10  
 1 8 5、 8 7 ~ 1 8 6、 8 8 ~ 1 8 7、 8 9 ~ 1 8 8、 9 0 ~ 1 8 9、 9 1 ~ 1 9 0、 9  
 2 ~ 1 9 1、 9 3 ~ 1 9 2、 9 4 ~ 1 9 3、 9 5 ~ 1 9 4、 9 6 ~ 1 9 5、 9 7 ~ 1 9 6  
 、 9 8 ~ 1 9 7、 9 9 ~ 1 9 8、 1 0 0 ~ 1 9 9、 1 0 1 ~ 2 0 0、 1 0 2 ~ 2 0 1、 1  
 0 3 ~ 2 0 2、 1 0 4 ~ 2 0 3、 1 0 5 ~ 2 0 4、 1 0 6 ~ 2 0 5、 1 0 7 ~ 2 0 6、 1  
 0 8 ~ 2 0 7、 1 0 9 ~ 2 0 8、 1 1 0 ~ 2 0 9、 1 1 1 ~ 2 1 0、 1 1 2 ~ 2 1 1、 1  
 1 3 ~ 2 1 2、 1 1 4 ~ 2 1 3、 1 1 5 ~ 2 1 4、 1 1 6 ~ 2 1 5、 1 1 7 ~ 2 1 6、 1  
 1 8 ~ 2 1 7、 1 1 9 ~ 2 1 8、 1 2 0 ~ 2 1 9、 1 2 1 ~ 2 2 0、 1 2 2 ~ 2 2 1、 1  
 2 3 ~ 2 2 2、 1 2 4 ~ 2 2 3、 1 2 5 ~ 2 2 4、 1 2 6 ~ 2 2 5、 1 2 7 ~ 2 2 6、 1  
 2 8 ~ 2 2 7、 1 2 9 ~ 2 2 8、 1 3 0 ~ 2 2 9、 1 3 1 ~ 2 3 0、 1 3 2 ~ 2 3 1、 1  
 3 3 ~ 2 3 2、 1 3 4 ~ 2 3 3、 1 3 5 ~ 2 3 4、 1 3 6 ~ 2 3 5、 1 3 7 ~ 2 3 6、 1 20  
 3 8 ~ 2 3 7、 1 3 9 ~ 2 3 8、 1 4 0 ~ 2 3 9、 1 4 1 ~ 2 4 0、 1 4 2 ~ 2 4 1、 1  
 4 3 ~ 2 4 2、 1 4 4 ~ 2 4 3、 1 4 5 ~ 2 4 4、 1 4 6 ~ 2 4 5、 1 4 7 ~ 2 4 6、 1  
 4 8 ~ 2 4 7、 1 4 9 ~ 2 4 8、 1 5 0 ~ 2 4 9、 1 5 1 ~ 2 5 0、 1 5 2 ~ 2 5 1、 1  
 5 3 ~ 2 5 2、 1 5 4 ~ 2 5 3、 1 5 5 ~ 2 5 4、 1 5 6 ~ 2 5 5、 1 5 7 ~ 2 5 6、 1  
 5 8 ~ 2 5 7、 1 5 9 ~ 2 5 8、 1 6 0 ~ 2 5 9、 1 6 1 ~ 2 6 0、 1 6 2 ~ 2 6 1、 1  
 6 3 ~ 2 6 2、 1 6 4 ~ 2 6 3、 1 6 5 ~ 2 6 4、 1 6 6 ~ 2 6 5、 1 6 7 ~ 2 6 6、 1  
 6 8 ~ 2 6 7、 1 6 9 ~ 2 6 8、 1 7 0 ~ 2 6 9、 1 7 1 ~ 2 7 0、 1 7 2 ~ 2 7 1、 1  
 7 3 ~ 2 7 2、 1 7 4 ~ 2 7 3、 1 7 5 ~ 2 7 4、 1 7 6 ~ 2 7 5、 1 7 7 ~ 2 7 6、 1  
 7 8 ~ 2 7 7、 1 7 9 ~ 2 7 8、 1 8 0 ~ 2 7 9、 1 8 1 ~ 2 8 0、 1 8 2 ~ 2 8 1、 1  
 8 3 ~ 2 8 2、 1 8 4 ~ 2 8 3、 1 8 5 ~ 2 8 4、 1 8 6 ~ 2 8 5、 1 8 7 ~ 2 8 6、 1 30  
 8 8 ~ 2 8 7、 1 8 9 ~ 2 8 8、 1 9 0 ~ 2 8 9、 1 9 1 ~ 2 9 0、 1 9 2 ~ 2 9 1、 1  
 9 3 ~ 2 9 2、 1 9 4 ~ 2 9 3、 1 9 5 ~ 2 9 4、 1 9 6 ~ 2 9 5、 1 9 7 ~ 2 9 6、 1  
 9 8 ~ 2 9 7、 1 9 9 ~ 2 9 8、 2 0 0 ~ 2 9 9、 2 0 1 ~ 3 0 0、 2 0 2 ~ 3 0 1、 2  
 0 3 ~ 3 0 2、 2 0 4 ~ 3 0 3、 2 0 5 ~ 3 0 4、 2 0 6 ~ 3 0 5、 2 0 7 ~ 3 0 6、 2  
 0 8 ~ 3 0 7、 2 0 9 ~ 3 0 8、 2 1 0 ~ 3 0 9、 2 1 1 ~ 3 1 0、 2 1 2 ~ 3 1 1、 2  
 1 3 ~ 3 1 2、 2 1 4 ~ 3 1 3、 2 1 5 ~ 3 1 4、 2 1 6 ~ 3 1 5、 2 1 7 ~ 3 1 6、 2  
 1 8 ~ 3 1 7、 2 1 9 ~ 3 1 8、 2 2 0 ~ 3 1 9、 2 2 1 ~ 3 2 0、 2 2 2 ~ 3 2 1、 2  
 2 3 ~ 3 2 2、 2 2 4 ~ 3 2 3、 2 2 5 ~ 3 2 4、 2 2 6 ~ 3 2 5、 2 2 7 ~ 3 2 6、 2  
 2 8 ~ 3 2 7、 2 2 9 ~ 3 2 8、 2 3 0 ~ 3 2 9、 2 3 1 ~ 3 3 0、 2 3 2 ~ 3 3 1、 2  
 3 3 ~ 3 3 2、 2 3 4 ~ 3 3 3、 2 3 5 ~ 3 3 4、 2 3 6 ~ 3 3 5、 2 3 7 ~ 3 3 6、 2 40  
 3 8 ~ 3 3 7、 2 3 9 ~ 3 3 8、 2 4 0 ~ 3 3 9、 2 4 1 ~ 3 4 0、 2 4 2 ~ 3 4 1、 2  
 4 3 ~ 3 4 2、 2 4 4 ~ 3 4 3、 2 4 5 ~ 3 4 4、 2 4 6 ~ 3 4 5、 2 4 7 ~ 3 4 6、 2  
 4 8 ~ 3 4 7、 2 4 9 ~ 3 4 8、 2 5 0 ~ 3 4 9、 2 5 1 ~ 3 5 0、 2 5 2 ~ 3 5 1、 2  
 5 3 ~ 3 5 2、 2 5 4 ~ 3 5 3、 2 5 5 ~ 3 5 4、 2 5 6 ~ 3 5 5、 2 5 7 ~ 3 5 6、 2  
 5 8 ~ 3 5 7、 2 5 9 ~ 3 5 8、 2 6 0 ~ 3 5 9、 2 6 1 ~ 3 6 0、 2 6 2 ~ 3 6 1、 2  
 6 3 ~ 3 6 2、 2 6 4 ~ 3 6 3、 2 6 5 ~ 3 6 4、 2 6 6 ~ 3 6 5、 2 6 7 ~ 3 6 6、 2  
 6 8 ~ 3 6 7、 2 6 9 ~ 3 6 8、 2 7 0 ~ 3 6 9、 2 7 1 ~ 3 7 0、 2 7 2 ~ 3 7 1、 2  
 7 3 ~ 3 7 2、 2 7 4 ~ 3 7 3、 2 7 5 ~ 3 7 4、 2 7 6 ~ 3 7 5、 2 7 7 ~ 3 7 6、 2  
 7 8 ~ 3 7 7、 2 7 9 ~ 3 7 8、 2 8 0 ~ 3 7 9、 2 8 1 ~ 3 8 0、 または 2 8 2 ~ 3 8  
 1 と約もしくは少なくとも約 8 0 %、 8 1 %、 8 2 %、 8 3 %、 8 4 %、 8 5 %、 8 6 % 50

、 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。

【0029】

B. トランスファープラスミド

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される核酸スタッファー配列を含むアデノ随伴ウイルス(AAV)プラスミドが本明細書に記載される。ある特定の実施形態では、AAVプラスミドは、治療用ペプチド、調節領域、もしくはベクターバックボーン、またはそれらの組合せをコードする発現カセットを含む。いくつかの実施形態では、rAAV核酸ベクターは、一本鎖または自己相補的組換えウイルスゲノムなどの一本鎖(ss)または自己相補的(sc)AAV核酸ベクターを含む。

10

【0030】

いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、配列番号32と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、配列番号32と同一の配列を含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、配列番号33と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、配列番号33と同一の配列を含む。

20

【0031】

いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、polyG/C配列を含まない。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個を超える連続グアニン塩基を有する配列を含まない。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、ITRの少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700個またはそれ以上の核酸塩基内に2、3、4、5、6、7、8、9、または10個を超える連続グアニン塩基を有する配列を含まない。

【0032】

いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、本明細書に記載の発現カセット、少なくとも1つのITR、およびバックボーンを含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、順に、第1のITR、発現カセット、第2のITR、およびバックボーンを含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、ITR、プロモーター、スプライスドナー/スプライサクセプター部位、治療用ペプチド、ポリA配列、ITR、第1のスタッファー配列、複製起点、選択マーカ、および第2のスタッファー配列を含有する。いくつかの実施形態では、第1のスタッファー配列、第2のスタッファー配列、または第1のスタッファー配列と第2のスタッファー配列の両方は、CpGアイランドを含まず、第1のスタッファー配列、第2のスタッファー配列、または第1のスタッファー配列と第2のスタッファー配列の両方は、同じ同一性の4個を超える連続核酸塩基を含まず、第1のスタッファー配列、第2のスタッファー配列、または第1のスタッファー配列と第2のスタッファー配列の両方は、約40%~約50%のGC含量を含み、第1のスタッファー配列、第2のスタッファー配列、または第1のスタッファー配列と第2のスタッファー配列の両方は、20アミノ酸より大きいオープンリーディングフレーム(ORF)をコードせず、ならびに/あるいは、第1のスタッファー配列、第2のスタッファー配列、または第1のスタッファー配列と第2のスタッファー配列の両方は、制限酵素切断部位を含まない。

30

40

【0033】

発現カセット

いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、2つの逆位末端反復(ITR)配列の間に位置する異種配列を含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、2つのI

50

T R 配列の間に位置する異種配列を含む発現カセットを含む。いくつかの実施形態では、発現カセットは、L - I T R (左の I T R) と R - I T R (右の I T R) との間に位置する。いくつかの実施形態では、発現カセットは、5' から 3' の順序で、L - I T R、異種配列、および R - I T R を含む。

#### 【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、発現カセットは、約 3 0 0 0 ~ 約 6 0 0 0 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、発現カセットは、約 4 0 0 0 ~ 約 5 0 0 0 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、発現カセットは、約 4 5 0 0 ~ 約 5 0 0 0 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、発現カセットは、約 2 0 0 0 ~ 約 3 0 0 0 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、自己相補的であるベクターであって、ベクターの発現カセットが約 2 0 0 0 ~ 約 3 0 0 0 核酸塩基の長さを有するようにスタッファー配列を含む、ベクターが提供される。

#### 【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、発現カセットはスタッファー配列を含む。いくつかの実施形態では、スタッファー配列は、約 1 0 0 0 ~ 約 1 0 0 0 0、約 1 0 0 0 ~ 約 9 0 0 0、約 1 0 0 0 ~ 約 8 0 0 0、約 1 0 0 0 ~ 約 7 0 0 0、約 1 0 0 0 ~ 約 6 0 0 0、約 1 0 0 0 ~ 約 5 0 0 0、約 1 0 0 0 ~ 約 4 0 0 0、約 1 0 0 0 ~ 約 3 0 0 0、または約 1 0 0 0 ~ 約 2 0 0 0 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第のスタッファー配列は、約 2 0 0 0 ~ 約 3 0 0 0 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、スタッファー配列は、2 2 3 5 核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第のスタッファー配列は、配列番号 7 の少なくとも 1 0 0 個の連続する塩基対配列と約もしくはは少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、スタッファー配列は、配列番号と約もしくはは少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % 同一である配列を含む。

#### 【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、発現カセットは治療用ペプチドを含む。いくつかの実施形態では、発現カセットは、少なくとも 1 つの調節領域を含む。いくつかの実施形態では、スタッファー配列は、治療用ペプチドと調節領域との間に位置する。いくつかの実施形態では、治療用ペプチドは、スタッファー配列と R - I T R との間に位置する。いくつかの実施形態では、スタッファー配列は、治療用ペプチドと L - I T R との間に位置する。

#### 【 0 0 3 7 】

##### a . 治療用ペプチド

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される A A V プラスミドは、診断用もしくはは治療用タンパク質、ポリペプチド、または分子マーカー、感光性オプシン、アドレナリン作動性アゴニスト、抗アポトーシス因子、アポトーシス阻害剤、サイトカイン受容体、サイトカイン、細胞毒素、赤血球生成剤、グルタミン酸デカルボキシラーゼ、糖タンパク質、成長因子、成長因子受容体、ホルモン、ホルモン受容体、インターフェロン、インターロイキン、インターロイキン受容体、キナーゼ、キナーゼ阻害剤、神経成長因子、ネトリン、神経活性ペプチド、神経活性ペプチド受容体、神経因子、神経因子受容体、ニューロピリン、神経栄養因子、ニューロトロフィン、ニューロトロフィン受容体、N - メチル - D - アスバルテートアンタゴニスト、プレキシン、プロテアーゼ、プロテアーゼ阻害剤、タンパク質デカルボキシラーゼ、プロテインキナーゼ、プロテインキナーゼ阻害剤、タンパク質分解タンパク質、タンパク質分解タンパク質阻害剤、セマフォリン、セマフォリン受容体、セロトニン輸送タンパク質、セロトニン取り込み阻害剤、セロトニン受容体、セルピン、セルピン受容体、腫瘍抑制因子、またはそれらの任意の組合せの生物学的に活性な断片をコードする配列を含む。いくつかの実施形態では、感光性オプシンは、ロドプシン、メラノプシン、錐体オプシン、チャンネルロドプシン、または細菌、古細菌関連オプ

シン、これらのいずれかの生物学的に活性な断片、またはその組合せを含む。

【0038】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のAAVプラスミドは、GUCY2D、RS1、CNBG3、ADAMTS10、ABCA4、またはフラタキシンからなる群から選択される治療用ペプチドまたはその生物学的に活性な断片をコードする配列を含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、ポリペプチドRPE65、ベストロフィン(BEST1)、REP1、MERTK、SOD2、MYO6A、MFRP、LRAT、KCNJ13、オルニチンアミノトランスフェラーゼ(OAT)、CNTF、GDNF、BDNF、IL6、LIF、XIAP、STATS、ナクタロピン(nyx)、代謝型グルタミン酸受容体6-mGluR6(Grm6)、一過性受容体潜在的メラスタチン1(transient receptor potential melastatin 1)(TRPM1)、Gタンパク質共役受容体179(GPR179)、およびGタンパク質、G5、P3、G0<sub>1/2</sub>、G13、RGS7、RGS11、REAP、MYO7A、OPN1MW、OPN1LW、CNGA3、CNGB1、Rho、PDE6b、PDE6a、GNAT2、PDE6c、RPGR、RPGR-ORF15、RPGRIP、CLRNI、Ush1c/Harmonin、Mt-ND4、P1-ND4、CYP4V2、それらの任意の組合せまたはペプチド断片をコードする核酸セグメントを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のAAVプラスミドは、CRISPR-Cas系をコードする配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のAAVプラスミドは、CRISPR-Cas9系をコードする配列を含む。

10

20

【0039】

いくつかの実施形態では、治療用ペプチドをコードする配列は、配列番号4の少なくとも100個の連続する塩基対配列と、約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、配列は、配列番号34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、または44の少なくとも50個の連続するアミノ酸とほぼ同一もしくは少なくともほぼ同一の配列を含む治療用ペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号4と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号4を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号34と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号35と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号35を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号36と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号36を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号37と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号37を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号38と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

30

40

50

%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号38を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号39と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号39を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号40と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号40を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号41と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号41を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号42と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号42を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号43と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号43を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、配列番号44と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは配列番号番号44を含む。

#### 【0040】

##### b. 調節領域

本開示のベクター系のいずれかは、ベクターが発現されることが意図される宿主細胞において機能的である調節エレメントを含み得る。調節エレメントとしては、例えば、プロモーター、転写終結配列、翻訳終結配列、エンハンサー、およびポリアデニル化エレメントが挙げられる。

#### 【0041】

本開示のベクター系のいずれかは、所望のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列に操作可能に連結されたプロモーター配列を含み得る。本開示における使用が企図されるプロモーターとしては、サイトメガロウイルス(CMV)プロモーター、SV40プロモーター、ヒトミオシン7a遺伝子由来プロモーター、ラウス肉腫ウイルス(RSV)プロモーター、キメラCMV/ニワトリアクチンプロモーター(CBA)およびCBAの切断型(smCBA)(例えば、Hair et al. 2006および米国特許8,298,818を参照)が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる光受容体特異的ヒトロドプシンキナーゼ(hGRK1)プロモーター、シナプシンプロモーター、グリア線維酸性タンパク質(GFAP)プロモーター、桿体特異的IRBPプロモーター、VM D2(硝子体型黄斑ジストロフィー/ベスト疾患)プロモーター、RPE特異的硝子体型黄斑ジストロフィー2[VM D2]プロモーター、EF1-プロモーター配列、PGKプロモーター、Pleiadest「PlexXX」プロモーター、赤色/緑色錐体オプシンプロモーターPR2.1およびPR1.7もまた、本開示の種々の態様の実施において有用であると想定される。例示的な光受容体細胞特異的プロモーターとしては、hGRK1、IRBP、桿体オプシン、NRL、GNAT2e-IRBP、L/Mオプシン、および錐体アレシチンプロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、プロモーターは、配列番号2と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92

%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。

【0042】

特定の実施形態では、プロモーターはキメラCMV - アクチンプロモーターである。特定の実施形態では、プロモーターは、1つまたは1群の組織において選択的活性を示すが、他の組織では活性が低いかまたは活性がない組織特異的プロモーターである。特定の実施形態では、プロモーターは光受容体特異的プロモーターである。さらなる実施形態では、プロモーターは、好ましくは、錐体細胞特異的プロモーターもしくは桿体細胞特異的プロモーター、またはそれらの任意の組合せである。特定の実施形態では、プロモーターは、ヒトMYO7A遺伝子のプロモーターである。さらなる実施形態では、プロモーターは、錐体トランスデュクション (TC) 遺伝子由来プロモーターを含む。特定の実施形態では、プロモーターは、ヒトGNAT2由来プロモーターである。本開示の範囲内で企図される他のプロモーターとしては、限定されないが、ロドプシンプロモーター (ヒトまたはマウス)、cGMP - ホスホジエステラーゼ サブユニットプロモーター、色素性網膜炎特異的プロモーター、RPE細胞特異的プロモーター [例えば、硝子体型黄斑ジストロフィー2 (VMD2) プロモーター (Best1) (Esumi et al., 2004)]、またはこれらの任意の組合せが挙げられる。

10

【0043】

プロモーターは、分子生物学および/またはウイルス学の分野の当業者に公知の標準的な技術を用いてベクターに組み込むことができる。プロモーターの複数のコピーおよび/または複数の別個のプロモーターを本開示のベクターにおいて使用することができる。1つのそのような実施形態では、プロモーターは、その天然の遺伝的環境における転写開始部位からの距離とほぼ同じ転写開始部位からの距離に位置付けられ得るが、当然ながら、プロモーター活性の実質的な減少なしに、この距離におけるいくらかの変動が許容される。本開示の実施において、1つ以上の転写開始部位は、典型的には、開示されるベクター内に含まれる。

20

【0044】

本開示のベクターは、1つ以上の転写終結配列、1つ以上の翻訳終結配列、1つ以上のシグナルペプチド配列、1つ以上の内部リボソーム進入部位 (IRES)、および/または1つ以上のエンハンサー要素、またはそれらの任意の組合せをさらに含み得る。転写終結領域は、典型的には、真核生物またはウイルス遺伝子配列の3'非翻訳領域から得ることができる。転写終結配列は、効率的な終結を提供するために、コード配列の下流に位置し得る。いくつかの実施形態では、ベクターは自己切断ペプチドを含む。いくつかの実施形態では、自己切断ペプチドは、複数の同時発現を可能にする。いくつかの実施形態では、自己切断ペプチドは、2A自己切断ペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、P2A、E2A、F2A、またはT2Aを含む。

30

【0045】

開示されるポリヌクレオチドベクターのいずれも、1つ以上の転写後調節配列または1つ以上のポリアデニル化シグナル (例えば、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント (WPRE)、ポリアデニル化シグナル配列、もしくはイントロン/エキソン接合部/スプライシングシグナルが挙げられるが、これらに限定されない)、あるいはそれらの任意の組合せをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、発現カセットは、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント (WPRE) を含む。いくつかの実施形態では、WPREは、配列番号5と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、発現カセットは、pGH poly A配列を含む。いくつかの実施形態では、pGH poly A配列は、配列番号6と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であ

40

50

る配列を含む。いくつかの実施形態では、イントロン/エキソン接合部/スプライシングシグナルは、SV40SD/SAを含む。いくつかの実施形態では、SV40SD/SAは、配列番号34と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。

#### 【0046】

シグナルペプチド配列は、例えば、特定の細胞小器官区画、またはタンパク質合成および/もしくは活性の部位、さらには細胞外環境を含む、1つ以上の翻訳後細胞目的地に操作可能に連結されるポリペプチドの位置にとって決定的な情報をコードするアミノ末端ペプチド配列である。

#### 【0047】

エンハンサー（遺伝子転写を増加させるシス作用調節エレメント）もまた、開示されるAAVベースのベクター系の1つに含まれ得る。様々なエンハンサーエレメントが関連技術分野の当業者に公知であり、CaMV 35Sエンハンサーエレメント、サイトメガロウイルス（CMV）初期プロモーターエンハンサーエレメント、SV40エンハンサーエレメント、ならびにそれらの組合せおよび/または誘導体を含むがこれらに限定されない。目的の構造遺伝子によってコードされるmRNAのポリアデニル化を導くまたは調節する1つ以上の核酸配列もまた、本開示のベクターの1つ以上に任意選択で含まれ得る。

#### 【0048】

バックボーン

いくつかの実施形態では、AAVプラスミドはバックボーンを含む。いくつかの実施形態では、バックボーンは、ITRの外側のプラスミドの領域を含む。いくつかの実施形態では、スタッファー配列は、発現カセットの外側に位置する。いくつかの実施形態では、バックボーン配列は、少なくとも約4000、約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、または約10000核酸塩基である。いくつかの実施形態では、バックボーン配列は、約4000～約10000、約4000～約9000、約4000～約8000、約4000～約7000、約4000～約6000、または約4000～約5000核酸塩基である。いくつかの実施形態では、バックボーン配列は、約5000～約10000、約5000～約9000、約5000～約8000、約5000～約7000、または約5000～約6000核酸塩基である。いくつかの実施形態では、バックボーン配列は、約1000～約8000、約2000～約8000、約3000～約8000、約4000～約8000、約500～約8000、または約6000～約8000核酸塩基である。いくつかの実施形態では、バックボーン配列は、AAV粒子への逆パッケージングを防ぐために十分に大きい。

#### 【0049】

いくつかの実施形態では、バックボーンは複製起点を含むいくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、複製起点の3'側に位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、複製起点とITRとの間に位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、ITRが複製起点から約2000～約4000核酸塩基離れるように位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、ITRが複製起点から約1000～約4000核酸塩基離れるように位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、ITRが複製起点から約3000～約3500核酸塩基離れるように位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、ITRが複製起点から約500、1000、2000、3000、4000、または5000核酸塩基超離れるように位置する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、ITRが複製起点から約500、1000、2000、3000、4000、または5000核酸塩基未満離れるように位置する。いくつかの実施形態では、スタッファー配列は、ITRが複製起点から約3124核酸塩基離れるように位置する。

#### 【0050】

いくつかの実施形態では、バックボーン配列は、2つのスタッファー配列を含む。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、第1のスタッファー配列は、R - I T Rと複製起点との間に位置する。いくつかの実施形態では、第1のスタッファー配列は、R - I T Rと抗生物質耐性遺伝子との間に位置する。いくつかの実施形態では、第2のスタッファー配列は、複製起点とL - I T Rとの間に位置する。いくつかの実施形態では、第2のスタッファー配列は、抗生物質耐性遺伝子とL - I T Rとの間に位置する。いくつかの実施形態では、バックボーンは、5'から3'の順序で、第1のスタッファー配列、複製起点、抗生物質耐性遺伝子、および第2のスタッファー配列を含む。いくつかの実施形態では、バックボーンは、3'から5'の順序で、第1のスタッファー配列、複製起点、抗生物質耐性遺伝子、および第2のスタッファー配列を含む。

#### 【0051】

10

いくつかの実施形態では、第1のスタッファー配列は、約1000～約10000、約2000～約9000、約3000～約8000、約4000～約6000核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第1のスタッファー配列は、約3000～約3500核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約3028核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第1のスタッファー配列は、配列番号8の少なくとも100個の連続する塩基対配列と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、第1のスタッファー配列は、配列番号8と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。

20

#### 【0052】

いくつかの実施形態では、第2のスタッファー配列は、約100～約1000、約100～約900、約100～約800、約100～約700、約100～約600、約100～約500、約100～約400、約100～約300、または約100～約200核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第2のスタッファー配列は、約100～約500核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、核酸スタッファー配列は、約381核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第2のスタッファー配列は、配列番号11の少なくとも100個の連続する塩基対配列と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、第2のスタッファー配列は、配列番号11と約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。

30

#### 【0053】

いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、選択マーカを含む。いくつかの実施形態では、選択マーカは抗生物質耐性遺伝子である。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、カナマイシン耐性遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、抗生物質耐性遺伝子を含まない。いくつかの実施形態では、AAVプラスミドは、アンピシリン抗生物質耐性遺伝子を含まない。

40

#### 【0054】

いくつかの実施形態では、選択マーカは、非抗生物質選択系である。いくつかの実施形態では、非抗生物質選択系は、RNA - O U T配列およびR 6 K配列を含む。

#### 【0055】

いくつかの実施形態では、バックボーンは、1つ以下の複製起点を有する。いくつかの実施形態では、バックボーンは、M 1 3複製起点を有していない。

#### 【0056】

I T R

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のプラスミドは、逆位反復（ITR）を含む少なくとも1つの配列を含む。ITR配列は、任意のAAV血清型（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10）に由来し得るか、または複数の血清型に由来し得る。いくつかの実施形態では、ITR配列は、AAV2またはAAV6に由来する。いくつかの実施形態では、第1の血清型のITR配列は、AAV3、AAV2またはAAV6に由来する。他の実施形態では、第1の血清型のITR配列は、AAV1、AAV5、AAV8、AAV9またはAAV10に由来する。いくつかの実施形態では、ITR配列は、カプシド（例えば、AAV3 ITR配列およびAAV3カプシドなど）と同じ血清型である。

#### 【0057】

ITR配列およびITR配列を含有するプラスミドは当該技術分野で公知であり、市販で入手可能である（例えば、Vector Biolabs, Philadelphia, Pa.; Cell Biolabs, San Diego, Calif.; Agilent Technologies, Santa Clara, Ca; および Addgene, Cambridge, Mass. による製品とサービスが利用可能であり、および骨格筋への遺伝子送達は、治療用タンパク質の持続的発現と全身送達をもたらしたことを参考にされたい）。いくつかの実施形態では、核酸ベクトルはpTR-UF-11プラスミドバックボーンを含み、それはAAV2 ITRを含有するプラスミドである。このプラスミドはAmerican Type Culture Collectionから市販で入手可能である（ATCC MBA-331）。

#### 【0058】

いくつかの実施形態では、ITR配列は、配列番号1と約もしくはは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、ITR配列は、配列番号51と約もしくはは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である配列を含む。

#### 【0059】

### C. トリプルトランスフェクション系

ある態様では、AAVプラスミドの産生のためのトリプルプラスミドトランスフェクション系が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、トリプルプラスミドトランスフェクション系は、本明細書に記載のAAVベクタープラスミド、rep/capプラスミドおよびヘルパープラスミドを含む。

#### 【0060】

ある態様では、AAVプラスミドの産生のためのダブルプラスミドトランスフェクション系が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、ダブルプラスミドトランスフェクション系は、本明細書に記載のAAVベクタープラスミド（トランスファープラスミドとも呼ばれる）およびヘルパープラスミドを含み、ヘルパープラスミドはrep/cap配列を含む。

#### 【0061】

単に例示として、トリプルプラスミド系またはダブルプラスミドトランスフェクション系のいずれかを使用して、同じAAVプラスミドを産生することができる。一例では、トリプルトランスフェクション系は、HEK293T細胞にトランスフェクトされたpTR-UF11（CBA-GFP）（配列番号45）、ヘルパープラスミドpALD-X80（配列番号47）、およびrep/capプラスミドpACG2（配列番号46）を含む。別の実施形態では、2プラスミド系は、pTR-UF11（CBA-GFP）（配列番号45）およびpDG（配列番号48）からなる。プラスミドpDGは、AAV2 rep/capの発現を駆動するエレメントも含有するヘルパープラスミドである。これらの3プラスミド系および2プラスミド系の結果は、同じAAV2-GFP産物をもたらす。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 2 】

## ヘルパープラスミド

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の系は、ヘルパープラスミドを含む。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドは、E 1 a 遺伝子、E 1 b 遺伝子、E 4 遺伝子、E 2 a、e 3 遺伝子、E 5 遺伝子、F i b e r 遺伝子、もしくはV A 遺伝子、またはそれらの組合せを含む。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドは、変異F i b e r 遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、F i b e r 遺伝子は、配列番号12に対して約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列を含む。いくつかの実施形態では、F i b e r 遺伝子は、配列番号13に対して約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列を含む。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドはF i b e r 遺伝子を含まない。

10

## 【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドは、p D M、p D G、p D P 1 r s、p D P 2 r s、p D P 3 r s、p D P 4 r s、p D P 5 r s、p D P 6 r s、p D G ( R 4 8 4 E / R 5 8 5 E )、またはp D P 8 . a p e プラスミドを含む。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドは、配列番号47に対して約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列を含む。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドは配列番号47を含む。

20

## 【 0 0 6 4 】

## R e p / C a p プラスミド

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の系は、r e p 遺伝子（例えば、R e p 7 8、R e p 6 8、R e p 5 2、およびR e p 4 0をコードする）およびc a p 遺伝子（本明細書に記載の改変V P 3領域を含めて、V P 1、V P 2、およびV P 3をコードする）を含むr e p / c a p プラスミドを含む。いくつかの実施形態では、r e p / c a p プラスミドは、r A A V 粒子がパッケージングされ、続いて精製され得るように、プロドューサー細胞株にトランスフェクトされる。いくつかの実施形態では、r e p / c a p プラスミドは、配列番号46に対して約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列を含む。いくつかの実施形態では、r e p / c a p プラスミドは配列番号46を含む。

30

## 【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、r e p 遺伝子は、A A V 2に由来するr e p 遺伝子である。いくつかの実施形態では、c a p 遺伝子は、A A V 2に由来する。いくつかの実施形態では、r e p 遺伝子は、A A V 1 2に由来するr e p 遺伝子である。いくつかの実施形態では、R e p 遺伝子はR e p 2 - 6である。いくつかの実施形態では、R e p 遺伝子は、配列番号49に対して約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列を含む。いくつかの実施形態では、R e p 遺伝子は配列番号49を含む。

40

## 【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、c a p 遺伝子はA A V 1 2に由来する。いくつかの実施形態では、c a p 遺伝子は、本明細書に記載の修飾カプシドタンパク質を産生するように遺伝子に対する修飾を含む。いくつかの実施形態では、R e p 遺伝子は、R e p 7 8、R e p 6 8、R e p 5 2またはR e p 4 0を含む。いくつかの実施形態では、c a p 遺伝子は、V P 1、V P 2、V P 3、またはその変異体を含む。いくつかの実施形態では、c a p 遺伝子は、配列番号50に対して約もしくは少なくとも約80%、81%、82%、83%

50

、 84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列を含む。いくつかの実施形態では、cap遺伝子は配列番号50を含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、本開示は、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV44.9(E531D)およびそれらの組合せを含むがこれらに限定されない多数の異なる血清型に由来する改善されたrAAV粒子を提供する。いくつかの実施形態では、カプシドタンパク質配列は、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、または配列番号31に明記される。いくつかの実施形態では、カプシドタンパク質配列は、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、または配列番号31を含む。いくつかの実施形態では、カプシドタンパク質配列は、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、または配列番号31と少なくとも約70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を備える。

10

【0068】

いくつかの実施形態では、カプシドは、配列番号22に明記される野生型AAV2カプシドのアミノ酸残基に非天然アミノ酸置換を含むカプシドを含む。いくつかの実施形態では、非天然アミノ酸置換は、Y272F、Y444F、T491V、Y500F、Y700F、Y704F、Y730F、またはそれらの組合せのうちの一つ以上を含む。いくつかの実施形態では、カプシドは、配列番号26に明記される野生型AAV6カプシドのアミノ酸残基に非天然アミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、非天然アミノ酸置換は、Y445F、Y705F、Y731F、T492V、S663Vまたはそれらの組合せのうちの一つ以上を含む。

20

【0069】

いくつかの実施形態では、カプシドは、AAV2の変異体であるAAV2G9を含む。

【0070】

いくつかの実施形態では、カプシドは、配列番号28に明記される野生型AAV8カプシドのアミノ酸残基533に非天然アミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、非天然アミノ酸置換は、E533K、Y733F、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、カプシドは、AAV8の変異体であるAAV7BP2を含む。

30

【0071】

いくつかの実施形態では、カプシドは、配列番号22に明記される野生型AAV2カプシドの非天然アミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、カプシドは、

【0072】

(a) Y444F、

【0073】

(b) Y444F + Y500F + Y730F、

40

【0074】

(c) Y272F + Y444F + Y500F + Y730F、

【0075】

(d) Y444F + Y500F + Y730F + T491V、または

【0076】

(e) Y272F + Y444F + Y500F + Y730F + T491V、あるいは、配列番号21、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号27、配列番号29、または配列番号30にそれぞれ明記される野生型AAV1、AAV3、AAV4、AAV5、AAV7、AAV9、またはAAV10のカプシドタンパク質のいずれか一つにお

50

いてこれらに対応する等価なアミノ酸位置のうちの一つ以上を含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、カプシドは、配列番号26に明記される野生型AAV6カプシドの非天然アミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、カプシドは、

【0078】

(a) Y445F、

【0079】

(b) Y705F + Y731F、

【0080】

(c) T492V、

【0081】

(d) Y705F + Y731F + T492V、

【0082】

(e) S663V、または

【0083】

(f) S663V + T492V

のうちの一つ以上を含む。

【0084】

様々な実施形態において、rAAV粒子は、以下のカプシド、すなわち、AAV2のカプシド変異体、DGE-DF(「V1V4 VR-V」としても知られる)、P2-V2、P2-V3、P2-V1(ME-Bとしても知られる)およびME-B(Y-F+T-V)の一つを含む。DGE-DFカプシド変異体は、野生型AAV2 VP1のアミノ酸位置492、493、494、499、および500に、アスパラギン酸、グリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、およびフェニルアラニンを含む。P2-V2カプシド変異体は、AAV2 VP1の位置263、490、492、499、500、および530に、アラニン、トレオニン、プロリン、アスパラギン酸、フェニルアラニン、およびアスパラギン酸を含む。P2-V3カプシド変異体は、AAV2 VP1の位置263、264、444、451、454、455、459、527、530、および531に、アスパラギン、アラニン、フェニルアラニン、アラニン、アスパラギン、バリン、トレオニン、アルギニン、アスパラギン酸、およびアスパラギン酸を含む。ME-B(Y-F+T-V)カプシド変異体は、AAV2 VP1(配列番号22)の位置492、493、494、499、および500に、それぞれアスパラギン酸、グリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、およびフェニルアラニンを、AAV2 VP1の位置546~556にSAGADXAXDS(配列番号52)を、ならびに以下の置換、Y272F、Y444F、およびT491Vを、含有する。

【0085】

他の実施形態では、rAAV粒子は、AAV6(3pMut)、AAV2(quadYF+T-V)、またはAAV2(trpYF)から選択されるカプシドを含む。いくつかの実施形態では、rAAV粒子は、国際公開WO2018/156654に記載されるカプシド変異体のいずれかを含む。

【0086】

いくつかの実施形態では、AAV粒子は、網膜細胞における上記rAAV粒子の増強された形質導入のためのDGE-DFカプシド、P2-V2カプシド、P2-V3カプシド、またはME-B(Y-F+T-V)カプシドを含むカプシドを含む。いくつかの実施形態では、AAV粒子は、AAV2(Y444F)、AAV2(Y444F+Y500F+Y730F)、AAV2(Y272F+Y444F+Y500F+Y730F)、AAV2(Y444F+Y500F+Y730F+T491V)およびAAV2(Y272F+Y444F+Y500F+Y730F+T491V)、AAV6(Y445F)、AAV6(Y705F+Y731F)、AAV6(Y705F+Y731F+T492V)、AAV6(S663V)、AAV6(T492V)、またはAAV6(S663V+T49

10

20

30

40

50

2 V ) から選択されるカプシドを含む。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、本開示の r A A V ポリヌクレオチドまたは核酸ベクターは、A A V 血清型 1、A A V 血清型 2、A A V 血清型 3、A A V 血清型 4、A A V 血清型 5、A A V 血清型 6、A A V 血清型 7、A A V 血清型 8、A A V 血清型 9、または A A V 血清型 10、A A V 4 4 9 . 5 ( E 5 3 1 D )、またはウイルス分野の当業者に公知の任意の他の血清型からなる群から選択される血清型を有するビリオン内に含まれ得る。

【 0 0 8 8 】

産生

いくつかの実施形態では、r A A V 粒子産生の方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、1つ以上のヘルパープラスミドが産生または獲得される。いくつかの実施形態では、ヘルパープラスミドおよび r e p / c a p プラスミドが産生または獲得される。いくつかの実施形態では、1つ以上のヘルパープラスミドは、所望の A A V 血清型ならびにアデノウイルス V A、E 2 A ( D B P )、および E 4 遺伝子のための r e p および c a p O R F を含む。いくつかの実施形態では、所望の A A V 血清型ならびにアデノウイルス V A、E 2 A ( D B P )、および E 4 遺伝子の r e p および c a p O R F は、それらの天然プロモーターの転写制御下にある。いくつかの実施形態では、c a p O R F は、本明細書に記載の修飾カプシドタンパク質を生成するための1つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、H E K 2 9 3 細胞 ( A T C C ( 登録商標 ) から入手可能 ) は、C a P O 4 媒介トランスフェクション、脂質またはポリエチレンイミン ( P E I ) などのポリマー分子を介して、ヘルパープラスミドおよび本明細書に記載の核酸ベクターを含有するプラスミドをトランスフェクトされる。いくつかの実施形態では、H E K 2 9 3 細胞を少なくとも約 6 0 時間インキュベートして、r A A V 粒子産生を可能にする。いくつかの実施形態では、次いで細胞を少なくとも 6 0 時間インキュベートして r A A V 粒子産生を可能にする。いくつかの実施形態では、r A A V 粒子は精製される。いくつかの実施形態では、r A A V 粒子は、イオジキサノール段階勾配、C s C l 勾配、クロマトグラフィー、またはポリエチレングリコール ( P E G ) 沈殿によって精製される。

【 0 0 8 9 】

I I . 方法

いくつかの態様では、本開示は、遺伝子治療および本開示の A A V ベースのデュアルベクター系を使用して、ヒトまたは動物における眼疾患などの疾患または疾病を処置または改善するための方法を提供する。特定の実施形態では、本開示の方法は、疾患または疾病の処置または改善に寄与するポリペプチドをコードする本開示のベクター系を投与する工程を含む。特定の実施形態では、本開示のベクターは、A A V ウイルスまたはビリオンにおいて提供される。ベクター系は、インビボまたはエクスピボで投与することができる。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される r A A V ベクター構築物は、硝子体内注射、網膜下注射、経口、非経口、眼内、静脈内、鼻腔内、関節内、筋肉内、皮下、s u b I L M ( ベクターは内境界膜と網膜との間に配置される )、またはそれらの組合せを介して投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される r A A V ベクター構築物は、対象に単回投与される。いくつかの実施形態では、r A A V ベクター構築物は、1つ以上の投与期間、例えば、少なくとも 1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回、1 週間に 1 回、1 週間に 2 回、1 ヶ月に 1 回、1 ヶ月に 2 回、または少なくとも 1 年に 1 回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、A A V ベクターベースの治療薬は、処置または処置される疾患もしくは障害の 1 つ以上の症状の改善を達成するのに必要であり得るとき、毎週、毎月、またはより少ない頻度の間隔で 1 回以上、継続して提供され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、単回または複数回、例えば、毎日、毎週、隔週、または毎月、毎時間投与され得るか、あるいは処置される疾患、障害、または疾病の再発、ぶり返し、または進行時に投与される。

【 0 0 9 1 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、ベクター系は、Lee et al., Hearing Research Vol. 394 (2020) 107882 (参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるように、重力に敏感な2つの囊様耳石器官のうちの一つである卵形嚢への注射によって、例えば耳の有毛細胞に投与される。例えば、耳の有毛細胞への投与は、正円窓注射によるか、または蝸牛インプラント手術中であり得る。特定の実施形態では、本開示のベクター系は、眼内、硝子体内、または網膜下注射によってヒトまたは動物に投与される。

【0092】

いくつかの実施形態では、開示されるベクター、ビリオン、または組成物のいずれかの、必要とする対象への投与は、網膜色素上皮(RPE)細胞におけるメラノソーム遊走の部分的または完全な回復をもたらす。例示的な実施形態において、ポリヌクレオチドベクター系、ビリオン、または組成物のいずれかの投与は、視力喪失の部分的または完全な回復をもたらす。

10

【0093】

いくつかの実施形態では、記載のrAAV粒子またはベクター、ビリオン、発現系、組成物、および宿主細胞の使用の方法であって、動物の、具体的には眼における、疾患、機能不全、障害、異常状態、欠陥、損傷、または外傷の少なくとも一つ以上の症状を診断、予防、処置、または改善するための、医薬の調製における、使用の方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、方法は、必要とする哺乳動物の片眼または両眼の硝子体に、記載のベクター、ビリオン、ウイルス粒子、宿主細胞、組成物、またはその複数種の一つ以上を、罹患した当該動物の片眼または両眼におけるそのような疾患、機能障害、障害、異常状態、欠陥、損傷、または外傷の一つ以上の症状を診断、予防、処置、または軽減するのに十分な量および時間で直接投与することを含む。

20

【0094】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の粒子、ベクター、ビリオン、発現系、組成物、および宿主細胞の使用の方法であって、哺乳動物の眼における様々な欠陥、具体的にはヒト光受容体もしくはRPE細胞における一つ以上の欠陥の、症状を処置もしくは改善するための方法における、または症状を処置もしくは改善するための医薬の調製における、使用の方法を提供する。いくつかの実施形態では、症状の処置または改善の対象となる眼の疾患および障害(例えば、PRまたはRPE細胞における一つ以上の遺伝的欠陥によって引き起こされる)は、網膜色素変性症、レーバー先天性黒内障(例えば、LCA10)、加齢黄斑変性症(AMD)、滲出型AMD、萎縮型AMD、ブドウ膜炎、ベスト病、シュタルガルト病、アッシャー症候群、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、網膜症、アクロマトーシス、コレドール血症、バルデット・ピール症候群、常染色体優性臍帯筋ジストロフィー(CORD6)、原発性開放隅角緑内障を含む緑内障、フライドリヒ運動失調症、グリコーゲン蓄積症(眼症状)、先天性定常夜盲、レーバー遺伝性視神経症(LHON)、またはピッティ結晶ジストロフィーを含む。いくつかの実施形態では、方法は、一つ以上の記載の粒子ベクター、ビリオン、宿主細胞、または組成物を、罹患した哺乳動物におけるそのような欠陥の症状を処置または改善するのに十分な量および時間で、必要とする対象の片眼または両眼へ硝子体内投与または網膜下投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、そのような疾病を有することが疑われる動物の予防的処置、またはそのような疾病を発症するリスクがある動物へのそのような組成物の、診断後または症状発症前における、投与を含む。いくつかの実施形態では、rAAV粒子は、キメラウイルス/非ウイルスナノ粒子中に含まれない。

30

40

【0095】

III. 医薬組成物

注射または注入に適した医薬剤形としては、活性成分を含む滅菌水溶液または分散液または滅菌粉末が挙げられ得、これらは、任意選択でリポソーム中に封入された滅菌注射用または注入用溶液または分散液の即時調製に適合される。最終的な剤形は、製造および保存の条件下で、無菌、流動性、および安定であるべきである。液体担体またはビヒクルは

50

、例えば、水、エタノール、（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなどの）ポリオール、植物油、非毒性グリセリルエステル、およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または液体分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散液の場合には必要な粒径の維持によって、または界面活性剤の使用によって維持することができる。任意選択で、微生物の作用の防止は、様々な他の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたすことができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝液または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばアルミニウムモノステアレートおよびゼラチンを含めることによってもたすことができる。

10

**【0096】**

本開示はまた、本開示のベクター系を薬学的に許容可能な担体と組合せて含む医薬組成物を提供する。ある量の化合物を含んで局所または非経口投与に適合された医薬組成物は、本開示の好ましい実施形態を構成する。本開示の文脈において患者、特にヒトに投与される用量は、致死的な毒性を伴わずに、好ましくは引き起こす副作用または罹病が許容可能なレベル以下で、患者において妥当な時間枠にわたって治療応答を達成するのに充分であるべきである。当業者は、投与量が、対象の状態（健康）、対象の体重、（もしあれば）併用処置の種類、処置の頻度、治療可能比（*therapeutic ratio*）、ならびに病理学的状態の重症度および段階を含む、種々の要因に依存することを認識するであろう。

20

**【0097】**

本開示はまた、1つ以上の容器中に本開示のベクター系を含むキットを提供する。本開示のキットは、薬学的に許容可能な担体および/または希釈剤を任意選択で含むことができる。特定の実施形態では、本開示のキットは、本明細書に記載されるような1つ以上の他の成分、アジュバント、またはアジュバントを含む。特定の実施形態では、本開示のキットは、選択された哺乳動物レシピエントにキット内に包含されたベクター系を投与する方法を記載する説明書または包装材料を含む。

**【0098】**

開示されるキットの容器は、任意の好適な材料、例えば、ガラス、プラスチック、金属等、および任意の好適なサイズ、形状、または構成であってもよい。特定の実施形態では、本開示のベクター系は、キット内に固体として提供される。別の実施形態では、本開示のベクター系は、キット内に液体または溶液として提供される。いくつかの実施形態では、キットは、適切な液体または溶液の形態で本開示のベクター系を収容する1つ以上のアンプルまたはシリンジを含み得る。

30

**【0099】**

開示されるデュアルベクター（前半ベクターおよび後半ベクター）のいずれかの予備混合物を含有するキットが、本明細書においてさらに企図される。これらの予備混合物は、適切な液体または溶液形態の単一の容器および/または単一の薬物製品中であってもよい。

**【0100】**

本開示はまた、疾病、障害、もしくは機能不全の処置、防止、および/または予防、ならびにそのような疾患、障害、もしくは機能不全の1つ以上の症状の改善を含めて、しかしこれらに限定されずに、疾病、障害、機能不全、損傷、もしくは外傷の症状を処置するか、予防するか、改善するための薬物の製造における本開示のバッファおよび組成物の使用を提供する。

40

**【0101】**

AAV組成物の量およびそのような組成物の投与時間は、本発明の教示の利益を有する当業者の権限の内にある。開示される組成物の治療有効量の投与は、単回投与、例えば、そのような処置を受ける患者に治療的利益を提供するのに十分な数の感染性粒子の単回注射によって達成され得る。あるいは、いくつかの状況において、このような組成物の投与

50

を監督する医師によって決定され得るように、比較的短い期間にわたってか、比較的長い期間にわたってかのいずれかで、AAVベクター組成物の複数回または連続投与を提供することが望ましくあり得る。

#### 【0102】

例えば、哺乳動物に投与される感染性粒子の数は、およそ $10^7$ 、 $10^8$ 、 $10^9$ 、 $10^{10}$ 、 $10^{11}$ 、 $10^{12}$ 、 $10^{13}$ 、またはさらに高い感染性粒子数/mLであり得、処置される特定の疾患または障害の治療を達成するために必要とされ得るように、単回用量として（または2回以上の投与に分割されるなどのいずれかで）与えられ得る。実際、いくつかの実施形態では、特定のレジメンまたは治療の所望の効果を達成するために、2つ以上の異なるrAAV粒子またはベクターベースの組成物を、それらだけで、または1つ以上の他の診断剤、薬物、生物活性剤などと組合せて、投与することが望ましい場合がある。

10

#### 【0103】

本開示に従って治療剤を発現させるために、1つ以上のプロモーターの制御下にある、治療剤をコードする核酸セグメントを含むrAAV粒子を調製し得る。配列をプロモーター「の制御下」に置くために、転写リーディングフレームの転写開始部位の5'末端を、一般には選択されたプロモーターの約1~約50ヌクレオチド「下流」（例えば、その3'）に位置させる。「上流」のプロモーターは、DNAの転写を刺激し、コードされたポリペプチドの発現を促進する。これが、この文脈における「組換え発現」の意味である。いくつかの実施形態では、組換えベクター構築物は、1つ以上の診断剤および/または治療剤をコードする少なくとも1つの核酸セグメントに操作可能に連結されたRPE細胞特異的プロモーターまたは光受容体細胞特異的プロモーターを含有するカプシド-タンパク質修飾rAAVベクターを含むものである。

20

#### 【0104】

このようなベクターの使用が、1つ以上の外因性タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、リボザイム、および/またはアンチセンスオリゴヌクレオチドの、ベクターでトランスフェクトされる特定の細胞への導入のために企図される場合、1つ以上の外因性ポリヌクレオチドを選択された宿主細胞に、例えば、哺乳動物の眼内の1つ以上の選択された細胞に送達するために、本明細書に開示されるrAAV粒子を採用してもよい。いくつかの実施形態において、細胞は、網膜神経節細胞、ミュラーグリア、双極細胞、星状細胞、アマクリン細胞、小柱網細胞、光受容体細胞、または網膜色素上皮細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は光受容体細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は網膜色素上皮（RPE）細胞である。

30

#### 【0105】

いくつかの実施形態では、対象に投与されるウイルス粒子の数は、 $10^6$ ~ $10^{14}$ 粒子/mLの範囲または $10^3$ ~ $10^{15}$ 粒子/mLの範囲のオーダーであり得る。一実施形態では、 $10^{13}$ 粒子/mLより高い数のウイルス粒子が投与され得る。いくつかの実施形態では、対象に投与されるウイルス粒子の数は、 $10^6$ ~ $10^{14}$ ベクターゲノム（vgs）/mLの範囲または $10^3$ ~ $10^{15}$ vgs/mLの範囲のオーダーであり得る。一実施形態では、 $10^{13}$ vgs/mLより高い数のウイルス粒子が投与される。ウイルス粒子は、処置される特定の疾患または障害の治療を達成するために必要とされ得る場合、単回用量として投与され得るか、または2回以上の投与に分割され得る。

40

#### 【0106】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬学的に許容可能な溶液中の、本明細書に記載の1つ以上のウイルスベースの組成物の製剤であって、単独または1つ以上の他の治療モダリティとの組合せのいずれかで、細胞または動物に投与するための、特に、ヒト細胞、組織、およびヒトに影響を及ぼす疾患の治療のための、製剤を提供する。

#### 【0107】

所望される場合、本明細書に記載のrAAV粒子は、例えば、タンパク質もしくはポリペプチドもしくは様々な薬学的に活性な薬剤などの、他の薬剤と組合せて同様に投与され

50

得、治療用ポリペプチド、生物学的に活性な断片、またはそれらの変異体の1以上の全身または局所の投与を含む。実際に、追加の薬剤が標的細胞または宿主組織との接触時に有意な有害作用を引き起こさないとした場合、含まれてもよい他の成分には事実上制限はない。したがって、rAAV粒子は、特定の場合において必要とされる様々な他の薬剤とともに送達され得る。このような組成物は、宿主細胞または他の生物学的供給源から精製されてもよく、あるいは本明細書に記載されるように化学的に合成されてもよい。

【0108】

薬学的に許容可能な緩衝剤、賦形剤、および担体溶液の製剤化は、様々な処置レジメンにおいて本明細書に記載の特定の組成物の使用にとってふさわしい投与量および処置レジメンの開発として当業者に周知であり、例えば、経口、非経口、眼内（例えば、網膜下または硝子体内）、静脈内、鼻内、関節内、卵形嚢内、蝸牛内および筋肉内投与および製剤化が挙げられる。

10

【0109】

典型的には、これらの製剤は、少なくとも約0.1%以上の治療剤（例えば、rAAV粒子）を含有し得るが、活性成分のパーセンテージは、当然ながら変動し得、都合よく、全製剤の重量または体積の約1もしくは2%～約70%もしくは80%、またはそれ以上であり得る。当然ながら、調製され得る各治療的に有用な組成物中の治療剤の量は、適切な投与量が化合物の任意の所与の単位用量で得られるようなものである。溶解度、バイオアベイラビリティ、生物学的半減期、投与経路、製品有効期間、ならびに他の薬理学的考慮事項などの因子は、そのような医薬製剤を調製する当業者によって企図され、したがって、様々な投与量および処置レジメンが望ましい場合がある。

20

【0110】

用語「賦形剤」は、それと共にrAAV粒子が投与される希釈剤、アジュバント、担体、またはビヒクルを指す。このような薬学的賦形剤は、水および油などの滅菌液体であり得、鉱油などの石油、落花生油、大豆油、およびゴマ油などの植物油、動物油、または合成起源の油を含む。生理食塩水溶液ならびにデキストロスおよびグリセロール水溶液も液体担体として用いることができる。例示的な賦形剤およびビヒクルとしては、HA、BSS、人工CSF、PBS、乳酸リンゲル液、TMN200溶液、ポリソルベート20、およびポロキサマー100が挙げられるが、これらに限定されない。

【0111】

rAAV粒子組成物の量およびそのような組成物の投与時間は、本発明の教示の利益を有する当業者の権限の内にある。しかし、開示される組成物の治療有効量の投与は、単回投与、例えば、そのような処置を受ける患者に治療的利益を提供するのに十分な数のウイルス粒子の単回注射によって達成される可能性が高い。あるいは、いくつかの状況において、このような組成物の投与を監督する医師によって決定され得るように、比較的短い期間にわたってか、比較的長い期間にわたってかのいずれかで、組成物の複数回または連続投与を提供することが望ましくあり得る。

30

【0112】

例示的な組成物は、rAAV粒子または核酸ベクターを、単独で、または天然もしくは組換えの供給源から取得され得るかもしくは化学的に合成され得る1つ以上のさらなる活性成分との組合せでのいずれかで含み得る。

40

【0113】

IV. 定義

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語、表記、ならびに他の技術用語および科学用語または用語は、特許請求される主題が関係する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有することが意図される。場合によっては、通常に理解される意味を有する用語が、明確にするために、および/または容易に参照するために本明細書で定義され、本明細書でのそのような定義の包含は、必ずしも、当技術分野で一般に理解されるものに対する実質的な差異を表すと解釈されるべきではない。

【0114】

50

本出願を通して、様々な実施形態を範囲形式で提示することができる。範囲形式での記載は、単に便宜上および簡潔さのためであり、本開示の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲の記載は、具体的に開示された全ての可能な部分範囲ならびにその範囲内の個々の数値を有すると見なされるべきである。例えば、1～6などの範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などの部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数、例えば、1、2、3、4、5、および6を具体的に開示していると思なすべきである。このことは、範囲の幅にかかわらず適用される。

【0115】

本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明確に別段の指示がない限り、複数の参照を含む。例えば、用語「試料」は、複数の試料、それらの混合物を含む。

10

【0116】

用語「決定する (determining)」、「測定する (measuring)」、「評価する (evaluating)」、「査定する (assessing)」、「アッセイする (assaying)」、および「分析する (analyzing)」は、しばしば、測定の形態に言及するために本明細書で互換的に使用される。これらの用語は、要素が存在するか否かを決定すること (例えば、検出) を含む。これらの用語は、定量的、定性的、または定量的かつ定性的な決定を含むことができる。査定することは、相対的または絶対的であり得る。「存在を検出すること」は、文脈に応じて、存在しているかまたは存在していないかを決定することに加えて、存在する何かの量を決定することを含むことができる。

20

【0117】

用語「対象」、「個体」、または「患者」は、しばしば、本明細書において互換的に使用される。「対象」は、発現された遺伝物質を含む生物学的実体であり得る。生物学的実体は、例えば、細菌、ウイルス、真菌、および原生動物を含む、植物、動物、または微生物であり得る。対象は、インビボで得られるかまたはインビトロで培養される生物学的実体の組織、細胞およびそれらの子孫であり得る。対象は哺乳動物であり得る。哺乳動物はヒトであり得る。対象は、疾患の危険性が高いと診断または疑われ得る。場合によっては、被験体は、必ずしも疾患の危険性が高いと診断または疑われない。

30

【0118】

用語「インビボ」は、対象の体内で起こる事象を説明するために使用される。

【0119】

用語「エクスピボ」は、対象の体外で起こる事象を説明するために使用される。エクスピボアッセイは、対象に対して実施されない。むしろ、それは、対象から分離された試料に対して行われる。試料に対して行われるエクスピボアッセイの例は、「インビトロ」アッセイである。

【0120】

用語「インビトロ」は、材料が得られる生物学的供給源から分離されるように、実験室試薬を保持するための容器に収容されて起こる事象を記載するために使用される。インビトロアッセイは、生細胞または死細胞が用いられる細胞ベースのアッセイを包含し得る。インビトロアッセイはまた、完全な細胞を使用しない無細胞アッセイを包含し得る。

40

【0121】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、その数±その数の10%を指す。用語「約」は、ある範囲の最低値の10%マイナスおよび最高値の10%プラスの範囲を指す。

【0122】

本明細書中で使用される場合、用語「処置」または「処置する」は、レシピエントにおいて有益なまたは所望の結果を得るための薬学的レジメンまたは他の介入レジメンに関して使用される。有益なまたは所望の結果には、治療的利益および/または予防的利益が含

50

まれるが、これらに限定されない。治療的利益は、処置される症状または基礎疾患の根絶または改善を指し得る。また、治療的利益は、対象が依然として基礎障害に罹患している可能性があるにもかかわらず、対象において改善が観察されるように、基礎障害に関連する生理学的症状の1つまたは複数の根絶または改善によって達成することができる。予防的効果には、疾患または疾病の出現の遅延、予防、または排除、疾患または疾病の症状の発症の遅延または排除、疾患または疾病の進行の遅延、停止、または逆転、またはそれらの任意の組合せが含まれる。予防的利益のために、特定の疾患を発症するリスクがある対象、または疾患の生理学的症状の1つ以上を報告する対象が、たとえこの疾患の診断が行われていないとしても、処置を受ける場合がある。

【0123】

本明細書で使用される「プロモーター」という用語は、転写を調節する核酸配列の領域または複数の領域を指す。

【0124】

「調節エレメント」という用語は、本明細書で使用する場合、転写を調節する核酸配列の領域または複数の領域を指す。例示的な調節エレメントとしては、エンハンサー、転写後エレメント、転写制御配列などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0125】

「ベクター」という用語は、本明細書で使用される場合、宿主細胞内で複製する能力がある、および/または別の核酸セグメントが、付着セグメントの複製をもたらすように操作可能にそこに連結され得る、核酸分子(典型的には、DNAから構成される)を指す。プラスミド、コスミド、またはウイルスは、例示的なベクターである。いくつかの実施形態では、ベクターはAAVプラスミドである。

【0126】

本明細書で使用される場合、2つの核酸分子、ヌクレオチド配列、またはタンパク質配列の文脈における「実質的に同一」または「実質的に同一性」という語句は、最大の対応について比較およびアラインメントしたとき、後述の配列比較アルゴリズムの1つを使用する測定、または目視検査による測定で、少なくとも約50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、および/または100%のヌクレオチドもしくはアミノ酸残基同一性を有する、2つ以上の配列または部分配列を指す。いくつかの実施形態では、実質的な同一性は、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有する2つ以上の配列または部分配列を指す。配列比較のために、典型的には、1つの配列が、試験配列が比較される参照配列として作用する。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験配列および参照配列をコンピュータに入力し、必要に応じて部分配列座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメータを指定する。次いで、配列比較アルゴリズムは、指定されたプログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列のパーセント配列同一性を計算する。

【0127】

比較ウィンドウを整列させるための配列の最適アラインメントは、SmithおよびWatermanの局所相同性アルゴリズム、NeedlemanおよびWunschの相同性整列アルゴリズム、PearsonおよびLipmanの類似性検索法のなどのツールによって、ならびに任意選択でGAP、BESTFIT、FASTA、および、GCG(登録商標)Wisconsin Package(登録商標)(Accelrys Inc., カリフォルニア州サンディエゴ)の一部として入手可能なTFASTAなどの、これらのアルゴリズムのコンピュータ化実装によって行われる。試験配列および参照配列のアラインメントされたセグメントの「同一性画分」は、2つのアラインメントされた配

10

20

30

40

50

列によって共有される同一成分の数を、参照配列セグメント、すなわち参照配列全体または参照配列のより小さな定義された部分中の成分の総数で割ったものである。配列同一性パーセントは、同一性画分に100を乗じたものとして表される。1つ以上のポリヌクレオチド配列の比較は、完全長ポリヌクレオチド配列もしくはその部分、またはより長いポリヌクレオチド配列に対する比較である。いくつかの例では、「同一性パーセント」は、翻訳されたヌクレオチド配列についてはBLASTXバージョン2.0およびポリヌクレオチド配列についてはBLASTNバージョン2.0を用いて決定される。

#### 【0128】

参照ポリペプチド配列に対するパーセント(%)配列同一性は、配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入して最大パーセント配列同一性を達成した後、配列同一性の一部としていかなる保存的置換も考慮しない、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントである。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアラインメントは、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign(DNASTAR)ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して、公知の様々な方法で達成することができる。比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要なアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができる。いくつかの実施形態では、%アミノ酸配列同定値は、配列比較プログラムALIGN2を使用して生成することができる。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc.によって作成され、ソースコードは、米国著作権局(U.S. Copyright Office)、ワシントンD.C.、20559にユーザ文書とともに提出されており、米国著作権登録番号TXU510087の下で登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc., South California州サンフランシスコから公的に入手可能であるか、またはソースコードからコンパイルされ得る。ALIGN-2プログラムは、デジタルUNIX V4.0Dを含むUNIXオペレーティング系での使用のためにコンパイルされるべきである。全ての配列比較パラメータはALIGN-2プログラムによって設定され、変化しない。

#### 【0129】

ALIGN-2がアミノ酸配列比較に使用される状況では、所与のアミノ酸配列Aの所与のアミノ酸配列Bへの、との、に対する%アミノ酸配列同一性(あるいは、一定の%アミノ酸配列同一性を有する所与のアミノ酸配列Aの所与のアミノ酸配列Bへの、との、に対する、同一性と言い換えられる)は、以下のように計算される: 分数 $X/Y$ を100倍し、式中、 $X$ は、配列アラインメントプログラムALIGN-2によって、そのプログラムのAとBの配列において同一マッチとしてスコアリングされたアミノ酸残基の数であり、 $Y$ は、Bにおけるアミノ酸残基の合計数である。なお、アミノ酸配列Aの長さは、アミノ酸配列Bの長さとは等しくはなく、AのBに対する%アミノ酸配列同一性は、BのAに対する%アミノ酸配列同一性と等しくならないことは、理解されよう。特に断らない限り、本明細書で使用される全て%アミノ酸配列の同一性値は、すぐ前の段落で説明されるようにALIGN-2コンピュータプログラムを使用して得られる。

#### 【0130】

本明細書で使用される節見出しは、編成目的のみのためであり、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

#### 【実施例】

#### 【0131】

以下の実施例は、例示目的のみのために含まれ、本発明の範囲を限定することを意図しない。

#### 【0132】

実施例1 アンピシリンおよび抗生物質耐性細胞におけるITRの喪失

ITRプラスミドの産生は、複製エラーに対して脆弱である。ITRは、カナマイシン耐性適合細胞株において非常に不安定である。ITRを含有するAAVプラスミドを、カ

10

20

30

40

50

ナマイシン耐性 *Endura* 細胞およびアンピシリン耐性 *SURE* 細胞において増幅した。精製されたプラスミドを *Sma*I で線状化し、図 1 A のレーン 1 によって示されるように、2000 から 3000 塩基対の間の 2 つのバンドおよび 500 から 700 塩基対の間の 3 つのバンドを得た。プラスミド内の *ITR* の喪失は、5000 bp のバンドに表れる。アンピシリン耐性細胞において増幅されたプラスミド (図 1 B) は、カナマイシン耐性細胞において増幅されたプラスミド (図 1 C) よりも、5000 bp のバンドによって示されるように、*ITR* のより強い低下を示した。

#### 【0133】

図 2 A (矢印) に示す *poly G/C* 配列をカナマイシン耐性プラスミドから除去した。さらに、*R-ITR* に隣接する *poly C* ランを除去した。プラスミドを *Sma*I で消化し、ゲル上で泳動して、*ITR* S の安定性を同定した。図 2 B に示されるように、*ITR* 安定性は、*poly G/C* 配列の除去によって改善された (図 2 B を図 1 B と比較せよ)。

10

#### 【0134】

実施例 2 スタッファー配列を用いた逆パッケージングの防止

*rAAV* カセットをパッケージングする効率は、図 3 に示されるように、空カプシドおよび逆パッケージングされたバックボーン配列の産生によって低下する。スタッファー配列は、バックボーンをサイズを増大させて逆パッケージングを低減するように設計した。まず、スタッファー DNA 配列をランダムに生成した。次に、20 アミノ酸より大きい全てのオープンリーディングフレームを変異させた。次に、*CpG* アイランドがもはや検出可能でなくなるまで、*CpG* アイランドを変異させた。次に、大部分の制限酵素部位を除去した。次に、4 核酸塩基を超える反復ストリングを除去した。

20

#### 【0135】

図 4 A に示すように、スタッファー配列を、起点の 5' に位置する部位でバックボーンに挿入した。プラスミドを単離し、*Sma*I で消化して、*ITR* 安定性に対する効果を特定した。図 4 B に示すように、より大きな *ITR* 損失が観察された。

#### 【0136】

第 2 のプラスミドを、図 5 A に示すように設計した。スタッファーは複製起点の 3' に位置する。耐性遺伝子を標準化 *KanR* に改変した。M13 複製起点を除去した。*ITR* 安定性を決定するために、プラスミドを単離し、*Sma*I で消化した。図 5 B に示すように、*ITR* 損失はほとんどまたは全く観察されなかった。

30

#### 【0137】

*poly G/C* 配列を、図 5 B に示すプラスミドに再導入した。プラスミドをカナマイシン耐性細胞中で増幅し、単離し、*Sma*I で消化した。図 6 に示すように、*ITR* 損失が観察された。これは、スタッファー配置および *poly G/C* 除去の両方が *ITR* 安定性の増強のために必要であることを示す。

#### 【0138】

実施例 3 修飾されたトランスファープラスミドバックボーンの安定性

元のトランスファープラスミドを *SURE* 細胞中で増幅した。最終トランスファープラスミド (図 5 A) を *Endura* 細胞中で増幅した。10 mg の DNA を産生し、単離した。プラスミドを *Sma*I または *AdhI* のいずれかで消化した。元の *Sma*I プラスミドは、図 7 に示すように、修飾プラスミドよりも大きな損失を示した。

40

#### 【0139】

実施例 4 ヒトレチノスキシンの発現のための 3 - プラスミド系の使用

トランスファープラスミド

このプラスミドは、網膜においてヒトレチノシシン (*hRS1*) を発現するように設計された一本鎖 *rAAV* ゲノムを生成する。制限酵素分子クローニングを容易にするために、4 つの同義置換を含むデノボ (*denovo*) 合成 *RS1 cDNA* を作製した。ヒト *RS1* の発現は、*SV40* イントロンの除去後に細胞質への mRNA 輸送を促進する *SV40* スプライスドナー/スプライスアクセプターに連結された *hGRK1* プロモーター

50

によって桿体および錐体光受容体において特異的に駆動される。翻訳は、hRS1syn開始コドンの直前へのコンセンサ配列であるコザック配列の組み込みによって増強され、転写物の安定性は、hRS1synオープンリーディングフレームの直後にWPREを含めることによって増強される。使用したWPREのバージョンは、推定Xタンパク質ORF14、15の発現を除去するように設計された変異を含有する。発現カセットは、ウシ成長ホルモンポリアデニル化シグナル(bGH polyA)で終わる。

#### 【0140】

プラスミドの最初の構築は、AAV2 ITR、hGRK1プロモーター、SV40SD/SA、およびbGH polyAを含有する先に使用したAAVベクタープラスミドへの先述のヒトRS1syn中へのクローニングによって開始した。後にWPREをpJET-WPREの位置にクローニングして、pTR-X002(pTR-GRK1-RS1syn-WPRE)を作製した。小さいサイズのベクター(2,311bp)は、異常なパッケージングの可能性のために望ましくなく、したがって、不活性スタッパー配列をbGH polyAに3'付加して、野生型AAVゲノムの最適なパッケージングサイズに近い4,549bpベクターカセットを作製した。2,234bpのスタッパー配列は、ランダムDNAジェネレーター(molbiotools.com)を使用してインシリコ設計し、そしてセンス/アンチセンス鎖両方における20アミノ酸より大きいすべてのオープンリーディングフレーム(ORF)を除外し、CpGアイランドを枯渇させ、4ヌクレオチドより大きい反復配列を除外するようにキュレーションした。この配列をデノボ合成し、SacE SphI制限酵素クローニングを用いてクローニングし、bGH polyAの3'末端にスタッパー配列を配置してpTR-X002-3p(図8B)を作製した。次いでこのカセットをAAV.SPRにパッケージングし、RS1KOマウスモデルにおいて元のスタッパーなし(unstuffed)カセットと比較して有効性の改善があることを判定した。最終バージョンのプラスミド(pTR-X002-3pSR)を作製するために、カナマイシン耐性バックボーン(pUC57-KanR由来)をデノボ合成して追加のスタッパー配列(内部rAAVカセットスタッパーとは区別される)を含有させ、2つのPacI制限部位を使用してクローニングした。この大きなバックボーン(5,808bpのITR-ITR)は、rAAVパッケージングの容量を超過することによって逆パッケージングを防止するように設計された。Massachusetts General Hospital配列決定コア(マサチューセッツ州ボストン)にて完全プラスミド次世代シーケンシングによって全プラスミドを配列検証した。pTR-X002-3pSRプラスミドの注釈付きマップを(図8A)に示し、クローニング戦略を説明する図解を図8Bに示す。

#### 【0141】

ベクタースタッパー分子配列

2,234bpスタッパー配列は、Atsena TherapeuticsにてランダムDNAジェネレーター(molbiotools.com)を使用してインシリコ設計し、そしてセンス/アンチセンス鎖両方における20アミノ酸より大きいすべてのオープンリーディングフレーム(ORF)を除外し、CpGアイランドを枯渇させ、4ヌクレオチドより大きい反復配列を除外するようにキュレーションした。このスタッパー配列とバックボーンスタッパー配列は、ランダムDNAジェネレーターの異なるランに由来する別個のものである。

#### 【0142】

AAV-SPR Rep/Capプラスミド pC44.9(E531D)-R

前駆AAV2 rep-AAV.SPRプラスミドであるpCAAV.SPRを構築した。AAV2 VP1コード配列がAAV.SPRコード配列に置換されたpACG2からpCAAV.SPRを構築した。repおよびcap遺伝子は両方とも、内因性AAVプロモーターエレメントの制御下にある。VP1/VP2/VP3をコードするAAV.SPR cap配列はデノボ合成(Genscript NJ)によって作製された。

#### 【0143】

10

20

30

40

50

元の p C A A V . S P R バックボーンは、アンピシリン選択マーカ（ A m p R ）および p A C G 2 の構築に関連する不要なレガシー配列を含有した。制限酵素クローニングおよびライゲーション非依存性クローニング法を用いてプラスミドを改変して、不必要な配列を除去し、複製起点および A m p R をカナマイシン耐性（ K a n R ）遺伝子および p U C 5 7 - K a n R （ G e n s c r i p t 、 N J ）由来の複製起点で置き換えた。この最終的な p C A A V . S P R - R プラスミド（図 8 C）は、 M a s s a c h u s e t t s G e n e r a l H o s p i t a l シーケンシングコアでの次世代シーケンシングによって完全に検証され、正確にパッケージングすることが小規模モデルにおいて検証されている。 p C A A V . S P R - R プラスミドの注釈付きマップを図 8 C に示す。

## 【 0 1 4 4 】

10

ヘルパープラスミド p A L D - X 8 0

ヘルパープラスミド DNA は、野生型ウイルス共感染を必要とせずにベクター産生を支援するように、細胞にアデノウイルス 5 型由来の E 2 a 、 E 4 、および V A R N A ヘルパー遺伝子を提供した。 p A L D - X 8 0 プラスミドの注釈付きマップを図 8 D に示す。

## 【 0 1 4 5 】

実施例 5 スタッファー配列を有する h R S 1 含有 r A A V ベクターの評価

この研究は、効率的なパッケージングをもたらすゲノムサイズを有する最適化された h R S 1 含有 A A V . S P R ベクターを評価するために行われた。目標は、 r A A V . S P R - X 0 0 1 と少なくとも同程度に有効である構築物を同定することであった。

## 【 0 1 4 6 】

20

p T R - X 0 0 1 の小さいパッケージングサイズ（ 1 7 2 3 b p ）および異種ゲノムパッケージングの可能性のために、 A A V の天然の担持用量（ I T R カセットに対して約 4 . 7 K b の I T R ）に迫るカセットサイズを有するいくつかの新しい構築物を設計した。これは、ベクターカセット内に 5 ' から（ X 0 0 1 - 5 p ）、または 3 ' から（ X 0 0 1 - 3 p ）のいずれから h G R K 1 - h R S 1 - s y n - b G H p o l y A まで挿入される不活性スタッファー配列（それぞれ p T R - X 0 0 1 - 5 p および p T R - X 0 0 1 - 3 p ）の添加によって達成された。スタッファー DNA はデノボ合成された（ G e n s c r i p t 、 N J ）。さらに、 h R S 1 s y n と b G H p o l y A との間に位置するウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント（ W P R E ）を組み込んだバージョン（ p T R - X 0 0 2 - 3 p ）を作製した。使用された W P R E の変異型は、他の眼の遺伝子治療臨床試験において使用された A A V ベクターに以前組み込まれている。 r A A V . S P R ベクターは、これらの発現カセットをパッケージングすることによって産生され、ベクターゲノムは、 4 5 3 4 ~ 4 5 4 9 ヌクレオチドのサイズの範囲であった。評価した複数の構築物を図 9 A ~ 9 C に示す。

## 【 0 1 4 7 】

30

R S 1 K O マウスにおける網膜構造 / 機能の回復を試験するために、 2 つのベクター用量を用いた 3 ヶ月間の非臨床試験を行った。先に記載した R S 1 K O マウス研究において網膜構造 / 機能をレスキューした「スタッファーなし」ベクター p T R - X 0 0 1 （ r A A V . S P R - X 0 0 1 ）を比較対照として含めた。

## 【 0 1 4 8 】

40

カセット選択研究設計の概要を表 1 に示す。 R S 1 K O マウスに、ビヒクル（群 1 ）、 r A A V . S P R - X 0 0 1 （群 2 および 3 ）、 r A A V . S P R - X 0 0 1 - 3 p （群 4 および 5 ）、 r A A V . S P R - X 0 0 1 - 5 p （群 6 および 7 ）、または r A A V . S P R - X 0 0 2 - 3 p （群 8 および 9 ）ベクターのいずれかを片眼で網膜下注射した。ベクターを  $1.0 \times 10^{11}$  v g / m L のいずれかで送達した；  $1.0 \times 10^8$  v g / 眼（群 2 、 4 、 6 、 8 ）または  $5.0 \times 10^{11}$  v g / m L ；  $5.0 \times 10^8$  v g / 眼（群 3 、 5 、 7 、 9 ）。対側の眼は注射されないままであった。網膜の構造および機能を、注射後約 1 ヶ月および 2 ヶ月で、それぞれ O C T および E R G によって査定した。注射の約 3 ヶ月後に動物を安楽死させた。安楽死後、網膜を凍結切片化し、免疫組織化学を介して R S 1 発現について評価した。

50

【 0 1 4 9 】

【 表 1 】

表 1. 研究計画

群	動物数	試験材料	ベクター投与量	
			vg/mL	vg/眼
1	10	ビヒクル (BSS + 0.014% Tween-20)	N/A	N/A
2	10	rAAV.SPR -X001	$1.0 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^8$
3	10	rAAV.SPR-X001	$5.0 \times 10^{11}$	$5.0 \times 10^8$
4	10	rAAV.SPR-X001-3p	$1.0 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^8$
5	10	rAAV.SPR-X001-3p	$5.0 \times 10^{11}$	$5.0 \times 10^8$
6	10	rAAV.SPR-X001-5p	$1.0 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^8$
7	10	rAAV.SPR-X001-5p	$5.0 \times 10^{11}$	$5.0 \times 10^8$
8	10	rAAV.SPR-X002-3p	$1.0 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^8$
9	10	rAAV.SPR-X002-3p	$5.0 \times 10^{11}$	$5.0 \times 10^8$

10

【 0 1 5 0 】

OCT分析は、ベクター処置眼における分離腔の解決を明らかにした(図10)。低用量のrAAV.SPR-X001-5pで処置し、注射の1ヶ月後に評価した眼を除いて、両方の時点でビヒクル処置した眼とベクターで処置した眼との間で網膜分離症スコアに静的有意差があった。 $1 \times 10^{11}$  vg/mL ( $1.0 \times 10^8$  vg/眼)の濃度で、rAAV.SPR-X002-3pは、ビヒクル単独を注射した眼と比較して、桿体と錐体との媒介機能の有意な改善をもたらした(図11A)。より高い濃度の $5 \times 10^{11}$  vg/mL ( $5.0 \times 10^8$  vg/眼)では、3つのスタッパー構築物はすべて、ビヒクル注射対照と比較して網膜機能の有意な改善を与えた(図11B)。スタッパーあり構築物を担持するrAAV.SPRを注射した眼とスタッパーなし構築物を担持するrAAV.SPRを注射した眼との間のERG振幅の有意差は、このより高い用量では観察されなかった。

20

30

【 0 1 5 1 】

免疫組織化学分析は、rAAV.SPR-X002-3pで処置したRS1KOマウス眼由来の網膜の光受容体内部セグメントにおけるRS1発現の存在を明らかにした。RS1発現は、対側の未処置眼およびビヒクルのみで処置した眼には存在しなかった(図12A~図12B)。

【 0 1 5 2 】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され、説明されてきたが、そのような実施形態は例としてのみ提供されることが当業者には明らかであろう。多数の変形、変更、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者に思い浮かぶであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替形態が、本発明を実施する際に採用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲内の方法および構造ならびにそれらの均等物がそれによって包含されることが意図される。

40

【 0 1 5 3 】

50



【表 2 - 2】

	<p>gacactttggatcagatfaggctggaccagfagaactgataaagtactgaccgagtgaggfagacggccagagatcagfctacttctca actggagaggaaaccactgtctgagtaaccacaatcgtgtccagagactggacaacactgaatgcaggtcttctgtccaccagataagg ggaccacactaaggfagfctcagcagcagafactggfcaittatttccctggccagfagfagctcgtgactgtccgaaggagflltaca aggagaaggagagfataactacaaggaaatgtagactgctcagccatgaattgcaataatcggacttgcggaggtccctactactt aggaaaggagfagaccacagctcctctgctcagftaggatgataatgatccatgccgagactggaaftgataatactggtatcccgat aggttgcgttggtagtctcttagcccaccagtgtaafgcatgtagttaaactcgttaacatccctacgaacgacctagaggctcagcacac cacggcgcgaagaagactctactaataatgaagctattgtagctgtaagtgaccaaccatttggttcacatcgtggtacttccgggtcctt ggaccggaattctatcacatcagctccctaatctcgtgactgctcttctggfctacgtgctctgtagatcaatctcaaatcttagtactaatt atttcgagactgttacactggatgtagtcttctgctccacgccctacacggacaaccaacaacgacatttggtaacaacaatgatccacta cacaagctccgaggtcgtctcgtctgattgaaacatggggtcaatgtagttagaggfllcaatcatatatactcaatcgttgaattgctttag aggtgctctcaaaagctcaaaagtgcaagcagcgaataaccattcagacaaggagataaccagctggttattctgactccatgtaactg ctaaaccacccttctcagctcagcttattatattcgcgtaaccggagaccagggcagaggtgaggacgaatattgtaggagtaaaagagctatt gaaaggattcttaggacgctgctgctggttctaaagtagtatagaagctaaagcagccggagcactccgataattggagcctgataccagfca ctgggtttagcagaaggcttacgtactacagataatgactatactgatcgaagcagcaatgatacaagaagctcttctgattgacaa acagactctactttacagggataggtgaaccaccaatctgaggtattcaccagatccagccactgctctcaagccaacgtaatccaag gagactccggcaattcttaattgctgtagctactgttgcgacatttatactactgcaaggagtgcaaaatagcaggattgaggttt gtgactccaccagaaggaggactcaccgttaggtatgtaggataccagctgtgctgactgaggatgcaagacagatcacttactcga acagatcggaccaccgacacactcaatctcttaggacaaftcaagaacaacttagacgtctactaaacagcacagctgggttag agaagtaatagagcgcgatacagcagcctctgtagatcggctcaagatatactgtaggaaatagctcagtagagcgtgacttctc gctctcagctttagaaagcttagcagcctatttagcagctcctggagaccacgacaacgagcctgtgctcacaataagaccaaca taacaatacagagattatacaagagatagaagctggtataccgattctgctgttctgtagctcagatcaatagatttggctcagattgtag ggaagtgaatgggcaagcctacctaataccaggtcaccggactgtaatttccctcttgggttggtagtagtactgtaccaactggt gactgtagccttactgttggaccct</p>	
9	<p>tgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaggccgctgctgctgttttccataggctcccccctgacgagcatcaaaa aatcgagctcaagtcagaggtggcgaaccggacagactataaagataccagcgtttcccctggaaagctccctcgtgctctctcttcc gaccttccgcttaccggatacctgtccgcttctccctcgggaagcgtggcgttctcatagctcagctgtaggtatctcagttcgttagg ctgttccctcaagctggctgctgctgacgaacccccgtcagccgacgctcgccttaccgtaactatcgtctgagccaaccggtaa gacacgactatccaccctgcaagcagccactgtaaccaggttagcagagcaggtatgtagggcgtctacagagcttctgaaagctggcc taactacggctacafagaagacagattggtatctgctgctggaagcagttactctggaaaaagagttggtagctcttagccggcaaaa caaacaccgctgtagcgtggttttttggcaagcagcagattacgcaaaaaaaggatcgaagaagatctttagcttcttctacgg g</p>	複製起点 (pUC)
10	<p>atgagccatattcaacggaaacgtcagggccgcatlaaattccaacatggatgctgattatagggtataaatggctcgcgataatgctggg caatcaggtgcgcaaacatctcgtctgatgggaagcccgatcgcagaggtgttcttctgaaacatggcaaaagtagcgttccaatgatgtaca gatgagatggtcagactaaactgctgacggaatttacctctccgacatcaagcatttaccgtagctctgatgatcatggtactcaccact gctatcccggaaaaacagcattccaggtttagaagaatctcgtgattcaggtgaaaaatggtgtagcctcagctgctgagccaaccggtaa cattcattcctgttgaattgctctttaaaccgctcgcgctcagcagcgaatcagaaatgaaacggttgggtgtagcagagtg attttgatgagcgttaaggtcctgctgtaacaaagctggaaagaaatgcataaaactttgccaattctaccggatcagctcactcatggt gatttctcactgataacattttttagcaggggaaataataggttattgattgtagcagctggaatcgcagaccgataaccagatcttgc atctatgaaactgctcgtgtagtttctcctcattacagaaacggcttttcaaaaataggattgataatcctgatatgataaatgtagtctat ttgatgctcagatgattttctaa</p>	KanR
11	<p>ccctgttggctcaagctcctaatagtttgagggaaggagttggtgctcaagggtctgaccacatattacgggactagagacaggtggaggtct ggacaccctattggfagatcattatgtagacggctcggcaagtgactgatcccaatfaggagactggtccagtgtcccacttggagagg tactgatactacttaccctcaaacactggttctaaaggggtgagggagagattagggcaaacagagacttggctcctaactcagaggtga tggagfacaanaaccactaggfaggttggaccagctcttctcacaactgagaaggtgtagtggggcacacttaccctcactcaggg</p>	バックボーン スタッフアー (2)
12	<p>atgtcagtttctcctgtctctgctccatcgcacccactattctatgttgcagatgaagcgcgcaagcagctctgaagatacttcaaccctgt gtatccatgacacggaaaccggctcctcaactgtgctcttttctactctcctttagtaccccaatgggtttcaagagagctcccctgggtact ctcttggccctatccgaacctctagttactcctcaatgcatgcttgcgctcaaaaaggcgaacgctctctctggagcagggccgcaaccttac ctcccaaaatgtaaccactgtgagccaccctcctcaaaaaaaccaagctcaaacataaacctggaatctcgcaccctcagattacctcagaag ccttaactgtgctgcccgcgacctcfaatgctcgggcaacacactcaccatgcaatcacagggcccctgaaccgtgacgactcaaac tagcattgcccaccaaggacccccacagfctcgaaggaagactgacctgcaaacatcagggcccctcaccaccaccgatacagatccct tactatcactgctcaccctcctactactgccaactgtagcttggcattgacttgaagagcccaattatacaaaaatggaaaactaggacta aagtacggggctcttctgcatgaacagacactaaacacttggaccgtgcaactggctcaggtgtagctattataataacttcttcaactaa agtactggagccttgggtttgattcaaaagcaaatgcaacttaatgtagcagggagactaaggattgatttcaaaaacagacccttactg atgttagttatccgtttagctcaaaacactaaactaagactaggacagggccctctttataaacfcagcccaaacactgataattaactaca acaaaaggccttactgtttacagctcacaacactcaaaaaggcttgggttaactaaagcactgccaaggggtgaggtttgacgctacagccata ggcattaatcgagagatgggctgaaftggtcactaatgcaccaaacacaaatcccctcaaaaacaaaatggccatggcctagaattgatt caaaaaggctatggttctaaactaggaactggcctttagttgacagcagaggtgctcattacagtaggaaacaaaataatgataagctaaactt gtggaccacaccagctcctactctactgtagactaaatcgagagaagatgctaactcacttggcttcaaaaatgtgtagcaataactt gctacagttcagtttggctgtaaaaggcagtttggctccaatctggaaacagttcaaaagctcactcttataaagattgacgaaaatggagtg factaaacattctctcggaccagaatfagaacttgaatggagatctactgaaagcagaccctatacaaacgctgttggatttgccta acctatcagcttcaaaaactcagcgtaaaactgcaaaaatgacattgtagtcaagttactaaacggagacaaaactaaactgtaaac</p>	Fiber

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

	aaccattacactaacgggtacacaggaaacaggagacacacactcccaagtgcatactctatgctatcttcatgggactggtctgcccacaactacataatgaaatattgccacatctcttaccattttcatacattgcccaagaataa	
13	agctcagttctctctgctctgctcctcgcaccccaactatctctatgcttctgctcagtaaaagcgcgcaagaccgctcgaagataccttcaaccccgctgataccatgacacaggaaaccggctcctcaactgctgctcttctactcctccttctgataccccaatgggttcaagagagtcctccctggggtactctcttggcctatcgaacctctgcttaccctcaatgctattctgctcaaaaataggcaacggcctctctgagagggccgcaacctaccfccaaaatgtaacctgtagccctcctcaaaaaaaccaagtcaaacataaacctggaatatactgcacctcacagttacctcagaagccctaacctggtgctcccgcacctctaactgctcgggcaacacactcaccataacacagggcccgcgtaaccgtgcagactcctcaaacctggcattgccaccgaaggacccctcactgctcagaaggaagctagccctgcaaacatcagggcccctcaccaccgcgatagcagtagctactactgctcaccctctactactgccactggtactgggcaactgactgaaagagccattatacacaaaatgaaaactaggactaaagtagggctcttgcagtacacagacctaacaactttgaccgtagcaactggctcaggtgactaataataactcttgcacaactaaagtactggagccttgggtttgattcacaaggcaactgcaactaatgtagcaggaggactaaggatgattctcaaacagacgcttatactgatttagttatcctggtgctcaaaacaaacaaatcagaactagcagggcctctttataaacctagcccacaactggatataactacaaacaaaggccttactgtttacagctcaaaacaaacaaagctgaggttaacctagcactgccaaggggtgataattgacgctacagccatagccattaatgcagagatgggctgtaattggttcacctaagcacaacacaaatccctcaaaacaaaatggccatggcctagaattgattcaaacaggctattgctcaactggaactgctttagtttgcagcacaggtgccattacagtaggaacaaaaataatgataagctaaacttggtagcaccacagctcctcctcaactgtagtaactaaagcagagaagatgctaactcacttggcttaacaaaatggcagtaactgctctacagttcagtttggctgtaaaaggcagtttggctccaatctggaacagttcaaaagtctcatttataagattgacgaaaatggagtgctactaaacaactcctctggaccagaatattggaacttagaaatggagatcttactgaaggcacagcctatacaaacgctggtgatttaactaacctatcagcttatacaaaatcctcagggtaaaactgccaaggaataactgctcagtaagtttaactaaacggagacaaaactaaactgtaactaacctatacaaacgtagcacaaggaacagggagacacactcccaagtgcatactctatgctatcttcatgggactggtctgcccgcctagcacaactcattcaatgaaatattgccacatctcttaccattttcatacattgcccaagaataa	変異 Fiber
21	AADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLYRNHADAERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKTGQQPAKKRLNFGQTGDSSEVPDPQPLGEPATPAAVGTTMASGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGDRVITNSTRTWALPTYNNHLYKQISSASTGASNDNHYFGYSTPWGYFDNRFHCHFSRWDQLINNHWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGVTIANNLTSTVQVFDSEYQLPYVLGSAHQGCLPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCEYFSPQMLRTGNNTFSYTFEEVPHSSYAHQSLSLDRLMNPLIDQYLYLNRNTQNSGSAQNKDLLFSRGSPPAGMSVQPKNWLPGPCYRQQRVSKTKTNNNSNFTWTGASKYLNNGRESIINPGTAMASHKDEDEKFFPMSGVMIFGKESAGASNTALDNVMITDEEEIKATNPVATERFGTVAVNFQSSDTPATGDVHAMGALPGMVWQDRDVYLVQGIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGGFGLKNPPPQILIKNTVPANPPAEFSA TKFASFIQYSTGQVSVIEIEWEQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL	AAV1 カプシド
22	AADGYLPDWLEDNLSEGIQROWWKLKPGPPPKAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSDGNPYLYRNHADAERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVDPDPQLGEPAPPSGLGNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMDRVTNSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDNRFHCHFSRWDQLINNHWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPFPADVFMVMPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCEYFSPQMLRTGNNTFSYTFEDVPHSSYAHQSLSLDRLMNPLIDQYLYLNRNTQNSRLLFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSANNSEYSWTGATKYHLNDRDSLVPNGPAMASHKDEEEKFFPQSGVLIFGKQGS EKTNVDIKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLVQGIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGGFGLKHPPPQILIKNTVPANPSTTFSAKFASFITQYSTGQVSVIEIEWEQENSKRWNPVQYTSNYKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL	AAV2 カプシド
23	AADGYLPDWLEDNLSEGIREWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPNGL DKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLYRNHADAERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKGAVDQSPQEPDSSSGVKGSKQPARKRLNFGQTGDSESVDPDPQLGEPAAPTSLGNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWLGDRVITNSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDNRFHCHFSRWDQLINNHWGFRPKKLSFKLFNIQVRGVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPFPADVFMVMPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCEYFSPQMLRTGNNTFSYTFEDVPHSSYAHQSLSLDRLMNPLIDQYLYLNRNTQNTQSRLLFSQAGPQMSLSQARNWLPGPCYRQQRLSKTANNNSNFPWTAASKYHLNDRDSLVPNGPAMASHKDEEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTVANLQSNAPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYLVQGIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGGFGLKHPPPQIMIKNTVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVIEIEWEQENSKRWNPVQYTSNYKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL	AAV3 カプシド

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

24	MTDGYLPDWLEDNLSEGVREWWALQPGAPKPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLPGNGLDKGEVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADADEFQRLQGDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLLEPLGLVEEAGETAPGKKRPLIESPQQPDSSTGIGKKGKQPAKKKLVFEDETGAGDGPPEGSTSGAMSDDSMRAAAGGAAVEGGQADGVGNASGDWHCDSTWSEGHVTTSTRTWVLPYNNHLYKRLGESLQSNYNGFSTPWGYDFNRFHCHFSRDRWQLINNNWGM RPKAMRVKIFNIQVKEVTTSNGETTVANNLTSTVQIFADSSYELPYVMDAGQEGSLPPFPND VFMVQYGYCGLVTGNTSQQTDNRNAYFYCEYFSPQMLRTGNNFEITYSFEKVPFHSYAH SQSLDRLMNLIDQYLYWGLQSTTTGTTLNAGTATTNFTKLRPTNFSNFKKNWLPGPSIKQQ GFSKTANNYKIPATGSDSLIKYETHSTLDGRWSALTPGPPMATAGPADSKFSNSQLIFAGPK QNGNTATVPGTLIFTSEEELAAATNATDMDWGNLPGGDQSSNLPTVDRLTALGAVPGMV WQNRDIYYQGPIWAKIPHTDGHFHPSPPLGGFGLKHPPPQIFIKNTPVPANPATFSSSTPVNSF ITQYSTGQVSVQIDWEQKERSKRWNPEVQFTSNYQQNSLLWAPDAAGKYTEPRIGTRY LTHHL	AAV4 カプシド	10
25	SFVDHPPDWLEEVGEGLEFLGLEAGPPKPKPNQHQDQARGLVLPGYNYLPGNGLDLDRG EPVNRADDEVAREHDISYNEQLEAGDNPYLKYNHADADEFKLEADDSFGGNLKGAVFQAK KRVLLEPFLVEEGAKTAPTGRKIDDFPKRKKARTEEDSKPSTSSDAEAGPSGSQQLQIPAQ PASSLGDMSAGGGGGLDNNQGADGVGNASGDWHCDSTWMDRVRVTKSTRTWVLP SY NNHLYREIKSGSVGDSNANAYFGYSTPWGYDFNRFHSHWSPRDWQLINNYWGFPRSLR VKIFNIQVKEVTTTIANNLTSTVQVFTDDDYQLPYVVGNGTEGCLPAFPQPQVFTLPQ YGYATLNRDNTENPTERSFFCEYFSPKMLRTGNNFEITYNFEVFPFHSSFAPSQNLFKLAN PLVDQYLYRFVSTNNTGGVQFNKNLAGRYANTYKNWFPMPGRTQGWNLGSGNRSVSAFATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTNNLQGSNTYALENTMIFNSQPANPGTTATYLEGNM LITSESETQVNRVAYNVGGQMATNNQSTTAPATGTYNLQEIYVGSVWMERDVYLQGPW AKIPETGAHFHPSAMGGFGLKHPPMMLIKNTPVPGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTE MEWEKKENSKRWNPETIYQYTNNDPQVDFAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL	AAV5 カプシド	20
26	AADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLPGFNGLD KGEVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFERLQEDTSFGGNLGRAVFQ AKKRVLLEPFLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKGTGQPAKKRNLNFGQTGDSSES VPDPQPLGEPPTAAAVGTTMASGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGDRVIT TSTRTWALPTYNNHLYKQISSASTGASNDNHYFGYSTPWGYDFNRFHCHFSRDRWQLIN NWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLTSTVQVFSDEYQLPYVLGSAHQGCLP PFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVFPFHSSYAH SQSLDRLMNLIDQYLYLNRTQNSQSGAQNKDLLFSRGSAPGMSVQPKNWLPGPCYRQQ RVSKTKTNNNSNFTWTGASKYNLNGRESIINPGTAMASHKDDKDFPFMSGVMIFGKESA GASNTALDNVMITDEEIKATNPVATERFGTVAVNLQSSDTPATGDVHVMGALPGMVWQ DRDVYLQGPWAKIPHTDGHFHPSPMLGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPPAEFSA TKFASFI TQYSTGQVSVIEIWEQKENSKRWNPEVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRIGTRYLTRPL	AAV6 カプシド	30
27	AADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQQKQDDNDRGLVLPGYKYLPGFNGLD KGEVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFERLQEDTSFGGNLGRAVFQ AKKRVLLEPLGLVEEAGKTAAPAKKRPEPSPQRSPDSTGIGKKGQPPARKRNLNFGQTGDSSES VPDPQPLGEPPTAAAPSSVGGTVAAGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQISSETAGSTNDNTYFGYSTPWGYDFNRFHCHFSRDRWQLIN NNWGFPRPKLRFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLTSTIQVFSDEYQLPYVLGSAHQGCLP PFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQSVGRSSFYCEYFSPQMLRTGNNFEFSYFEDVFPFHSSYAH SQSLDRLMNLIDQYLYLARTQSNPGGTAGNRELQFYQGGPSTMAEQAKNWLPGPCFRQ QRVSKTLNNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEDRFPSSGVLIFGKTG ATNKTTLENVLMTNEEIRPTNPVATEEYGISSNLQANTAAQTQVNNQGALPGMVWQN RDVYLQGPWAKIPHTDGNFHPSPMLGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPEVFTPAKFASFIT QYSTGQVSVIEIWEQKENSKRWNPEIYQYTSNFEKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL	AAV7 カプシド	40
28	AADGYLPDWLEDNLSEGIREWALKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLPGFNGLD KGEVNAADAAALEHDKAYDQQLQAGDNPYLRYNHADADEFERLQEDTSFGGNLGRAVFQ AKKRVLLEPLGLVEEAGKTAAPGKKRPVEPSPQRSPDSTGIGKKGQPPARKRNLNFGQTGDSSES VPDPQPLGEPPTAAAPSGVGNMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSGNWHCDSTWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGYSTPWGYDFNRFHCHFSRDRWQLI NNNWGFPRPKLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGC LPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCEYFSPQMLRTGNNFQFTYTFEDVFPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRTQTTGGTANTQTLGFSQGGPNTMANQAKNWLPGPCYR QQRVSTTTGNNNSNFAWTAGTKYHLNGRNSLANPGIAMATHKDDDEERFFPSNGILIFGKQN	AAV8 カプシド	50

【表 2 - 5】

	AARDNADYSDVMLTSEEEIKTTNPVATEEYGIVADNLQQNTAPQIGTVNSQGALPGMVWQ NRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTPVPADPPTTFNQSKLNSFI TQYSTGQVSVEIEWEQKENSKRWNPEIQYTSNYKSTSVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLT RNL		
29	AADGYLPDWLEDNLSEGIREWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGL DKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADADEFERLKFEDTSFGGNLGRAVF QAQRLLLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSAGIGKSGAQPAAKRLNFGQTDTE SVPDQPIGEPAPASPGVGLTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGNWHCDQSQWLGDRVIT TSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGSSNDNAYFGYSTPWGYFDNRFHCHFSRDRWQLIN NNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSYQLPYVLGSAHEGC LPPFPADVFMIPQYGYLTLNDGSQAVGRSSFYCEYFPSQMLRTGNNFQFSYEFENVPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLTKTINGSQGNQQLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGPSYRQQ RVSTVTVNNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSGSLIFGKQGT GRDNDADKVMITNEEEIKTTNPVATESYQQVATNHQSQQAQATGQWVQNGILPGMVWQ DRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKHPPQILIKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFI TQYSTGQVSVEIEWEQKENSKRWNPEIQYTSNYKSNVFEAVNTEGVYSEPRPIGTRYLT RNL	AAV9 カプシ ド	10
30	MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNG LDKGEVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFERLQEDTSFGGNLGRA VFQAKKRVLPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQSPQRSPTSIGIGKKGQQAQAKRLNFGQTD DSESVDPDQPIGEPAPASGLSGMTAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLG DRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDNRFHCHFSRDR WQLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTDNEGKTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSA AHQGCPLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYQFED VPFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLSRTQSTGGTAGTQQLLFSQAGPNNMSAQAKNW LPGPCYRQRVSTTLNQNNNSNFAWTGATKYHLNDRDLSVNPVAMATHKDEERFFPSS GVLNMFQKQAGKDNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEYQGVVADNLQQQNAAPIVGAVN SQGALPGMVWQNRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTPVPADP PTTFSQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYKSTNVDFAVNTDG TYSEPRPIGTRYLTRNL	AAV10 カプ シド	20
31	MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNG LDKGEVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFERLQEDTSFGGNLGRA VFQAKKRVLPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSAGIGKGTGQQAQAKRLNFGQTD TESVDPDQPLGEPAPASGLGPNMTASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWLG DRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDNRFHCHFSRDR WQLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTDNEGKTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSA HQGCPLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQALGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDV PFHSSY AHSQSLDRLMNLIDQYLYLVRTQTTGGTQTLAFSQAAPSSMASQARNWVP GPSYRQRVSTTNQNNNSNFAWTGA AKFKLNDRDLSMNPVAMASHKDDDDRRFFPSSG VLIFGKQAGNDGVDYSQVLITDEEIKATNPVATEEYGA VAINNQAANTQAQTGLVHNQ GVIPGMVWQNRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTPVPADPPLT FNQAKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYKSTNVDFAVNTEGVYS EPRPIGTRYLTRNL	AAV44.9(E5 31D)	
32	ggcctcttcgctaataaacccagcgctcagggctgcccactcctctctcgcgcctcctcctcactgaggcccccgggcaaaagcccgcc gtcggcgacccttggctcccccctcagtgagcgcagcgcgcagagaggagtgcccaactcactactagggttctcagatctg aatcggfaccggcccagaagcctgggctgttctcctctcaggggaaaagtgagcggcccttggaggaagggccggcgaagaatg atctaactggaltcaaacgagcctcagggagtgtctttctagcacctctgccactcctaaagcgtctccgtgaccccgctgggatttagcctg gtgctgtctcagccccggctcccaaggctcccagtggtccccaggaacctcgcacaggccggctctctctcagcaaggcagggga cggccacagcccaagggctctagagggatccggctactcaggaactgaaaaccagaagtaactgtaagtttagcttttcttatttca ggfcccggatccggctggtgcaaatcaaaagactcctcactcagtgatgtgcttacttctaggcctgacggagtgtaactctctctaaa agctcgggaattgtaccggcggccgccacatgcaagcaagatagaaggcttttttattacttctcttggctatgaaagccacatgggattatc gtctaccgaggatgaagcggagaccatggtatcaaaaacctgcaagtgctgccaaggaggaccatgctctggtctgaggtg cacctcctggactgtatacagaatgccatatacaaacctctgggttctgagtcagggaggcaccaccggaccagatcacctgcttaacc cggagcagatgtggctgtattctctgtgactcaaaacaggcccgctcaacagtcaggcttgggctgctgctcccaagttccag gacagtaccagtggttacagatagctgaaggagatacaagtgattcagcgcacccacagggggcgctgacatcagatgagtgatga ccaagtacagctgcagtagcaggaccgtagcgctgaactggattactacaagaccagactggaacaaccgggtctctatggcaactc ggaccgcacccacgggtcagaacctcgtcggccccccatctcctcctcactcctccctcctcctcctgacacgtccgattgcc atccgagtagagctcgtgagtgctcagaagtgctgctgagtcgacctctgattacaattgtgaaagattgactgtattcttaactatgt gctcctttacgtatggtacagctccttaagcttctctcctcctctctcctcctctctcctcctcctctctataaacctgggtgctg tctctttatgaggattggtggccgtgctcagcaactggcgtggtgctgactgtttgctgacgcaaccccccactggtgggacattgccacca cctgctcagctccttccgggacttctgcttccccctcctattgccacggcgaactcactccgctcctcctcctcctgctgacaggggctc	全長配列	30

10

20

30

40

50



【表 2 - 7】

	<p>cggfllaccacagaatcaggggalaacagcaggaaagaacatgtagcaaaaagccagcaaaagccaggaaccgfaaaaaagccgctggc  tggcgttttccatagcctcccccctgacgagcatcacaanaatcagcctcaagtcagagggcggcaaacccgacagactataaagata  ccaggcgtttcccctggaagctcccctgctcctctctccgaccctgcccctaccggatacctgccccttctcccttgggaagcgtg  gcgctttcctaatagctcacgctgtaggtagctcagttcgggtgtaggtctcctcaagctggcctgctgacgaacccccctcagcccgac  cgtcgcctctatccgtaactatcgtttagtccaaaccggtaagacacgactatcaccactggcagcagccactgtaacagattagcag  agcgaggtatgtagcggctgctacagagttctgaaagtgctggcctaactacgctacacagaaacagcattggtatctgcctctgctgaa  ggcagttactctcggaaaaagagttgtagctctgacccggcaacaaccaccgctgtagcggctgtttttttgffgcaagcagcagattacg  cgcagaaaaaagctcagctcaggaatcccttgaicttttctacgggctgacgctcagtggaacgaaaactcagttaaagggtttgctcatga  gattacaanaagatctcagctcagctctttcagctagaaccagctccgcaaaaagggctgctgacccctgatgaatgctaccctactgggtat  ctgacacagggaaaaaccaagcgcgaagagaaagcaggtgagctggagtgggcttaccgctgtagtaggtagactggaggtttatggacag  gaaccgaacctcaattccaggtgggtgctcctgtaggtgggaaagctcggaaagtaaacctggatgcttctcggcctgctacattgca  caagataaaaaafatcctcagctcaggaatcccttgaicttttctacgggctgacgctcagtggaacgaaaactcagttaaagggtttgctcatga  ggccgctgataaattcaacatgtagctgattatgtaggtataaatgggctcgcgataatgctgggcaatcaggtgagacaatctatcgttctg  gggaagcccgatgcgcccagaggtgtttctgaacatgcgaaaggtagcgttgcctaatgatgttacagatagatgctcagactaacctgctgac  ggaaattatgctctccgaccatcaagcattttaccgactcctgatgatgctggttactaccactgctgacccccggaaaaacagcattccagg  tattagaagaatctcgtcatttcaaaaatggttggtagctcctgctgagctcagtgctcctgctgagctcctgctcattcattcgttgaattgctctttaa  gcgacgctgattctgctcctcagcggcgaatcgaatgaatacgggttgggtgtagcaggtattttagacgagcgtaatggctggcctgt  tgaacaagctcggaaagaaagcataaaccttggcattctcaccggatcagctgctcactatgctgatttctcattgataaccttattttgacagag  gggaaatfaatggtgtattgattggagcagctggaafcagaccgataccagatctgccaactcctgaactcctcgggtgaggttttctc  cttcaatacagaacggcttttcaaaaatggttgaataatcctgatataaataagtcagtttcttctgctcagctcagatttttcaaaatttga  aaaattttgtaaacagctcatttttaacaataggccctgttgggtcaagctcctcaatagtttgggggaaagggttgggtgcaaggctctgacc  accatattaccgggactagagacagctgggaggtctgacacccctattggtgatcattcattatgatacctcctgacaaagtgactatccaa  ttaggagactggcaggtgctccacttgagaggtactgatactcactaccctcaaacactaggttctaaagggtgagtgagagagattgagac  caaacagagacttggctcaaacctcagaggtgagtagctacaacaccactaggtgaggttgggaccagctcatttctcaaacctgagaaaggt  gtcaggtggagccacactaccctcactggctattcgcattcagcctcggcaactgtgggaaaggccgatcggctg</p>	
33	<p>cccttctgtaftaacgccaagctcaggttggccactccctctcgcgctcctcctcactgagccgccggcgaagccccggcgt  ggcggcacccttggctcccggctcagtgagcgcgagcgcgcgagagggaggtggccaactcatcactagggttctcctcagatctgaa  ttcggtacccggccccagaagctggtggttctctctcagggaaaaagtgagcggccctggaggaaggccggcggcagaaatgat  ctaactggattccaagcagctcaggggattgcttttctagcacctctggcactcctaagcctcctcggaccgccggctggattgagcctg  gctgctgacccccggctcaccagggctcctcaggtgctccaccggaaaccctcagacggggccggctctctctgccaagggcaggggac  ggccacagggcccaaggctcagaggtaccgactcaggaactgaaanaaccagaaagttaactggtaggttttcttcttatttctg  gtccccgacccggctggtgcaaatcaaaactgctcctcagtgatgttgccttactctagccctgacggaaggttacttctctcaaaa  gctcggaaattgaccggccggccaccatgctcagcgaagatagaagccttttttattactctcttggctatgagccaccattgggattact  ctaccgaggtgagggcagggaccatggtatcaaaaagcctcaagtgctgattgccaaggaggaccaccatgctctgctgctgaggtgcca  ctccttggactgtataaccagaatgccatatacacaagcctctgggttctgagtgaggggaggtcaccaccgaccagatcctcctcaaccg  gagcagctatggtggctgattctctggtgactgcaaaaagccggcctcaacagtcaggcttgggtgctgctcctcctcaagttccagga  cagtagccaggtgttaccagatagatcgaagagatcaaatgattcagccatcctcaccggggcctgctgacatcagatggtgagatgacc  aagtacagcgtcagtagagaccgatgagcctgaactggttactcaagaccagactggaanaaccgggttctctaggtgcaactc  gaccgacctccaggttcagaaactgctcggccccctacatctcgccttaccctcaccctcggctgagcagctcggcagctccgcatgcat  ccggatggagctgctgaggtgctgacgaagtgtcctgagtcgaclagagctcctgctatcagcctcgaactgctctctagttccagccatct  gttgttggccctccccctgctcctctgaccctggaggtggcaccctcctcttctcaataaaaatgaggaattgcatcgactgctgag  aggtgctcattcttctgggggggtgggtggggcagagcagcaagggggaggttgggaagcaatagcagggatcggattcagtgagcag  accacatgatggttattctcccgaagaagaatgtagcaagagatctgaaagtcgaccaagcctagaatccggcggcttcttattgctg  aagtaatactgttctcaagtcagctacagggaggtgctcctcctggagttgaaaggctgcaaaagacattggtgctacttcaaggtgtaaat  tctttacagactgactcagtttaaggggtataacgctactaactaggaaggggtatcctgctgctgactgtagtgactgagactgcaag  gtatggtgagtagaccctggacccttccaacggttgaaccgtggcgcctgcaaatcigtataaccactactaggaatggtgcaagctla  ctgaaatggttaccctgcaagagactggccacagcataaaggcagcaagagctcagatfaactaagtgaccgaaatgctcagatgg  tccactaccagcaaatgctcagaccctcctcagttgtagtacaatgtagctctctagctcgcacttattatcagcagcttattgtagagacc  agattcttgaacctgacactgagttcaaggtgtagtaggagaggtcacaaccctgaagcaacagtagccgaaccggctcagggactgac  gttgattgacttctgctgtagctgtaaaatttccaactcagatcaggtgaaagtggaactcagagacttcaaaacaacagatttaacct  caaatctcctcctgatataigtacaatcattgctcactatcgcagctatgttggctcagcatalctggcgaacacccagctcagttcag  aaggatagtagctggcctcggcccaatcaagcagcgaactacttataactgttctctgtagatcataatcattcctcctagttatgtag  tgaagacgaccgtgactgctcctgtagcagaccactcttggcggccacaccctataatagatgtagataaacttagctgactg  agtagctgtagactacagcagggattgctgttccaccagctgtagactgtagctgctcctctgctatagccggctatcttaggtatg  ttagatagcccaagactgttagctcctgataaagaatagggtgctacactcacttgaactatccagagagattctgtagaatttaggtga  cgaanaactctacgcgataagagagacctggttcccaagggcgggtatgatttagtacaactaggggctctaggtatggt  gttggctcagtagtgcctcactggtcaggaactaaagttgtagtgaactctcactattatcagaaactgctgctcggcgtcgtatata  gctcggtagatggccgacagcagctgaaaggagcctaactaataagcacttaactagctcagtaaacacttattgggtatttgggtacgac  gggtgactgaaactctacttctctgctgtagctgggtctatattgtagcggaccgaccactcagcggctcggatagcggtagc  ctatcaggaccctctatgattgtagtaaatgattggaactgttgcctcactacagaatgcttggcaagaatgccaatcaaacgctata</p>	全長

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

<p>gtcctcccactafactgcttctgactcacaactagggagttatagttgtaacagactggactctgttaccatfatagtagcgafatgtgtgggatact  gggtctctgatacagagaactgggagtagcgtgtaaaatctaataatgtcacactgttccagctggacgaccgctgtgactcttftagaactca  ctgcccgtccactatgagattgttatagggcacaaggtggcagctccagtgcaggctctgttgaatagactggallgaatfagactagaag  acgtagctgttcttftaggccgacgtgtgccaattgcttaccatagaggctctagtagcagctgcggaggtcgaatagataccttctg  tggttctgtagattgtctgattcgacaataatctgctaatactacggaacaccgctcagaggagattcgcagcggacagaagagtcagctft  tccggctgtgtgttggcctaatafaagattactacggcttaggtatatacgcacatctccgctgctgtttggtgctgtagattgctgcatat  gtaagggtctatctgctccctcagtaactgtctgtctgtttagggctgcttaccctccagcggccaactctgaagggtcaggcc  atacttaccctcttgtgctgattctgtccgaattccggctgtgctgctatctaccatcgagttagggagagcagattctgtaacgccgta  ggccaateactttactgtgctatgggtgtgctgagttctagcttagtattaacaacggcgtcgtccaagagcggctacacttaaccatag  tgaacgaatgaacaagtaatcgtccaggtggcggccttgcactgctggggagagctgaggaaaccctfagtggattggtgccactccct  ctctgctgctgctgctgctactgaggccggcgcaaaaggctcccggacggcggcttggccggcgccctcagtgcaggcaggcaggc  ggcagagagggagttggcacaactgcagcctgcttaataatacatatgcatgaccgagtaacgactcagctgtcccacgaggcataagccagct  gtaataagctgataagcgcacactgtgattggacacttagggattcccataaltcggcaatctactgtgatacgcactcagaacgatga  cctgaccgacaagctgaactctactcaactactcaactacaaacagctcctgttgcagactataactgttgtactatttagactgaagggt  aggtttgattgattgttctctgctgctgacggagggatctctcttatactgcaataaccggctgctattgtatcgaagctactact  actaccactggtccactgataactgataaccggcgaataaggctcactaagctcctcagaggacttgcaccagtaacgatgattaga  gtcgtattctacacaactcaactgattgtaacggcctggaaagcaaccacagctatgaggaaagtaaacagtttactttagcgg  ggcccactgtgaatacagagacttagctacttcaacttttagtggctaccctcggaaactcagcagggacaccacacagtagagggtg  gatagtcacaacaggtgtgtacagaccaggtgattgaaagatctgactcaggctgtccagactatagtaataaggagtaa  ggcgtgagggaggtggcgaactgtcccaactgttacaactagatctgtggtgataatagtagtccgactacatgctgctgtattagctca  ttcattgtctgacgctcagggagatattcgaactgaggataccagacttggatcagttggctggaccaggtgaacactgataaagt  actgaccaggtgggtgtgacggcccagagatcagctcacttctcaactggagaggaaccactgttctagtaaccacaactgctccaga  gactggacaacactgaatgaggcttcttctgttaccagataaaggagaccactaaggtgtgtttcgcagcagactgactgtgctattat  tccctgccaaggtgtgactcctgactctcctccgaaggaggtttacaaggagaaagggagagataactacaaggaatfagacactgctgca  gccccatgaattgcaataatacggactgtcctgagctcctctacttaggaagaggttgcaccacaggtcctctgctcagtttaggatcaf  aatgacatcgccgagactggaaatgatalactgtgtacccgtatagttgtgctggtgtgtagtctttagcccccaggtgtaatagcatgata  gttaatctggaagcctaccagatgataacgaagcctctctgtgtagtaacacagcggcgcgagaagagactttacactaataagtaagctattgtctag  ttaagtgaccaaccatttggctacatgtagttgacttccggctcttggaccggaaattctacatcagctcccaatgctgagtgctctt  ctggttccaggtgtgtatcatcaattctcaacttagtactaattattttcagagactgtacaccctggatgtagtcttctgtccaccctca  caacggacaacacaacgaccctgttgaacaacatgactcaactacaaggctccgaggtcgtctcgttctgattgaaactgggtcaat  gttattaggtttcaactcattatctcaactgctgataattgcttagtggctcctcaaaagctcaaaaggtgcaagcaagcaataacacatt  cacgacaaggaggataaccagctgtgttactgactccatgtatctgtaatcccactctcagctgagcttattatattcgcgtaccggagac  ccagcagaggtgaggacgaatattgctcaggagtaaaagagctattgaaaggattttaggacgcgctgctgtgcttaagtagataga  ctaagtcaagccggagcactccgatattggagcctgatacagttactgggtgttagcagaagcgttacgtgacttacacgataaagactat  actgactggaagcctaccagtaacgaaagcttctctgtagtacaacagactcactttacagggatagggaaccacaaactcagg  faltccagatccagccactgctctcaagctcaacgtatccaaaggagactccggcaatcttaattggcgttagctactgtgtgcgagcat  ttattactctctgccaaggtgacaaatagcaggtgattgaggtttgtgatccaccagaaggagagactaccgttaggtatggtagatgac  ccagctgtgctgactggagtagcagacagatcacttactcgaacagatcggaccaccgcacactcaatactcttttaggacaaltca  agaacaacttagacgtgtacacttaaacagcaacagctgggttaagagaagtaataagcgcgactatagcagcagcctctgttagatcggctt  caagatatactgttgaataaggctcactagctgagcggctacttctacaggttgaaggctcttagcagcgtatttagcagctcgtga  gaccaccgacaacagcgtgtgctcctcaaaatagccaacaataaacatagattatcaagagatagaagctggtataccgactctgct  gtttcgtagctgctacagatcaataattgtgtcagattgtgagaaagtgaatgggtcaaggacttaactaataaccaggtcaccggact  tggtaatttccccttgggggttggtagtagtactgttaccactgggtgactggtgatccctactgttggaccctggtaaacgttatccacag  aatcaggggataacgcggaagaacatgtgacaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgctgtgctgctgttttccat  aggctccgccccctgacgagatcaaaaatcagcctcaagctcagaggtggcgaacccgacagactataaagataccaaggcgtttcc  ccctggaaagctccctgctgctcctctgttccgacctgccgttaccggatacctgtccgcttctcccttgggaaagctggtggcttctc  gctcacgctgtgtagtactcagttcggctgtagtctgttcccaagctgggctgtgtgcacgaacccccctcagcccagacctgctgcccctt  ccgtaactatctgttagctcaaccggtaagacacgacttaccctcagcagcagcactgtaacaggattagcagagcgaaggtatgt  aggcgtgctacagagttctgaaagtggctgctaactacggctcactagaagaacagttattgtatctgctctgtgagccaagttacctt  ggaaaaagaggttggtagctctgactcggcaaacaaaccaccgctgtagcggctgtttttggtaagcagcagattacgcgcaaaaaa  aggtatcacaagaagactcttctgactcggctgctgacgtcaggtggaacgaaaaactcagttaaaggattttgctatgagattatcaaaaa  ggatcttccactagatctttacgtgaaaccagctcgcgagaacgggtgctgaccctgatgaatgtaactactggtttatctgacaagggg  aaaaccagcgcgaagagagaaagcaggtagctgtgggtttacatggtgatagtgactggaggtttatgacaggaaccgaaacctc  aattcccaggtgggtgtctctgtaagggttgggaagctctggaagttaactggatgcttctcggcctgttactgtcacaagataaaaa  fatcatatgaacaataaaaactctgcttataaaaagtaatacaaggggtgttagggcataltaaacgggaaactcagggcgcgattaa  attccaactgaggtgctgatttatgggtataatggctcgcgataatgctgggcaatcaggtgcgacaactatctgctgtatggaaagcccg  tgcggcagagttgttctgaaacatgcaaaaggtagcgttccaatgatgtacagatgagatgctcagactaaactggtgacggaaatttatcct  cttccgacctcaagcattttaccgtactctgatgtgctgactcaccactgcgactcccggaaaaaacagcaltccaggtattagaaga  tactgattcaggtgaaaataattgtgagctgtgaggtgctgcccgttccatcgttctgttgaattgctctttaaagcgcgactcgtat  ttcgtctgctcaggcgaactacgaatgaataacggtttggttagtcgaggtattttgatgacgagcgttaaggtgctgttgaacaactg  gaaaagaatgcaataacttggcattctaccggattcagctgtaactctggtgatttcaacttatacctattttgacagggggaaataa</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	---

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

	gggtgtattgatgtggacgagtcggaatcgcagaccgataccagatcttccatcctatggaactgcctcggtagtcttctcctcattacagaa acggcttttcaaaaatagtgattgataatcctgatataaataatgcagttcatttgatgctcgcgatgattttcctaaatitgttaaaatitgttaaat cagctcatttttaaccataaggccctgttgctcaagtcctcaatagttgaggggaaggagttggtfcaaggctcaccaccaatagcggg actagagacaggtggaggtctggacaccctattgggatcattcattatggatacggctcggacaagggactgatcccaataggagactggt ccagtgccaccctfagagagctactgatacttaactcaaacactaggttcttaagaggggtgatggagagagattaggaccaaacagagac ttgctcaactccagaggtagtagtcaaaaacaccactaggtgaggtgggaccagcttatttcccaactgagaaggtgctcagtgaggc acactaccctcactggctattgcaccatcaggctcgcgaactgtgggaaggcgcgatcgggtcggg	
34	MVILQQGDHVMMDLRLGQEFDPVIGAVVKLCDSGVQVVDDEDNEHWISPNATHIKPM HPTSVHGVEDMIRLGDLEAGILRNLLIRYRDHLIYTYTGSILVAVNPNYQLLSIYSPEHIRQY TNKKIGEMPPHIFAIADNCFYFNMKRNSRDQCCHISGESGAGKTESTKLILQFLAAISGQHSWI EQQVLEATPILEAFGNAKTIRNDNSSRFGKYIDHFNKRGAEIAGAKIEQYLLKSRVCRQALD ERNYHVFCMLEGMSQDQKKLGLGQASDYNYLAMGNCITCEGRVDSQYANIRSAMKV LMFTDTENWEISKLLAAILHLGNLQYEARTFENLDACEVLFSPSLATAASLLEVNPPDLMSC LTSRTLITRGETVSTPLSREQALDVRDAFVKGIYGRFLVWVWVKINAAYKPPSQDVKNRNR IGLLDIFGFENFAVNSFEQLCINAFNEHLQFFVRHVFKLEQEEYDLESIDWLHIEFTDNQDA LDMIANKPMNIISLIDEESEKFPKGTDTTMLHKLNSQHKLNANIYPPKNNHETQFGINHFAGIV YYETQGFLEKNRDLTHGDIIQLVHSSRNKFIKQIFQADVAMGAETKRSPSSLSSQFKRSLEL LMRTLGAQPFVFCIKPNEFKKPMFLDRHLVQRRLYSGMMETIRIRAGYPIRYSFVEFV ERYRVLLPGVKPAYKQGDRLGTCQRMAEAVLGTTHDDWQIGTKIFLKDHHDMLEVERD KAITDRVILLQKVIRGFKDRSNFLKLNAAATLIQRHWRGHNCRNKNGLMRLGFLRLQALH RSRKLHQYRLARQRIIQFQARCRAYLVRKAFRHRLWAVLTVQAYARGMIARRLHQRLRA EYLWRLEAEKMRLEAEKLRKEMSAKKAKEEAERKHQERLAQLAREDAERELKEKEAAR RKKELEQMERARHEPVNHSMDVDMKMFGLGTSGGLPGQEGQAPSGFEDLERGRREMVE EDLDAALPLPDEDEEDLSEYKFAKFAATYFQGTTHSYTRRPLKQPLLYHDDEGDQLAALA VWITILRFMGDLPEPKYHTAMSDGSEKIPVMTKIYETLGKTKYKRELQALQGEGEAQLPEG QKKSSVRHKLVLHLTKKKSKLTEEVTKRLHDGESTVQGNMLEDPRPTSNLEKLFHIFIGNIL RPALEDEIYQISKQLTHNPSKSSYARGWILVSLCVGCFAPSEKFKVYLRNFHGGPPGYAP YCEERLRRITFVNGTRTQPPSWLELQATKSKKPIMLPVTFMDDGTTKLLTDSATTAKELCNA LADKISLKDREFGSLYALFDKVSLLSGSDHVMDAISQCEQYAKEQGAQERNAPWRLFFR KEVFTPWHSPEEDNVATNLIYQVVRGVKFGGEYRCEKEDDLAELASQYFVDYGSEMILE RLNLVPTYIPDREITPLKTLEKWAQLAIAAHKKGIYAQRRTDAQVKEDVVSARFKWPL LFSRYEALPKLGSSELSQEACLAFLIDIPVLKYMGDYPSKRTRSVNELTDQIFEGPLKAEPLKD EAYVQILKQLTDNHIRYSEERGWEELLWCTGLFPPSNILLPHVQRFLQSRKHCLPLAIDCLQR LQKALRNGSRKYPPHLVEVEAIQHKTTQIFHKVYFPDDTDEAFEVESSTKAKDFCQNIATRL LLKSEGFSLFVKIADKVISVPENDFFDFVRHLTDWIKKARPIKDGIVPSLTYQVFFMKLW TTTVPGKDPMLGSELSIFHYELPKYLRGYHKCTREEVLQLGALYRVKFEEDKSYFSPKLL RELVPQDLIRQVSPDDWKRISIVAYFNKHAGKSKEEAKLAFKLIFKWPTFGSAFFEQTTEPN FPELLIAINKYGVSLIDPKTKDILTHPFTKISNWSSGNTYFHITIGNLVRGSKLLCETSLGYK MDDLTSYISQMLTAMSKQRGSRSGK	ヒト Myo7a - GenBank: EAW75022.1
35	MVILQQGDHVMMDLRLGQEFDPVIGAVVKLCDSGVQVVDDEDNEHWISPNATHIKPM HPTSVHGVEDMIRLGDLEAGILRNLLIRYRDHLIYTYTGSILVAVNPNYQLLSIYSPEHIRQY TNKKIGEMPPHIFAIADNCFYFNMKRNSRDQCCHISGESGAGKTESTKLILQFLAAISGQHSWI EQQVLEATPILEAFGNAKTIRNDNSSRFGKYIDHFNKRGAEIAGAKIEQYLLKSRVCRQALD ERNYHVFCMLEGMSQDQKKLGLGQASDYNYLAMGNCITCEGRVDSQYANIRSAMKV LMFTDTENWEISKLLAAILHLGNLQYEARTFENLDACEVLFSPSLATAASLLEVNPPDLMSC LTSRTLITRGETVSTPLSREQALDVRDAFVKGIYGRFLVWVWVKINAAYKPPSQDVKNRNR IGLLDIFGFENFAVNSFEQLCINAFNEHLQFFVRHVFKLEQEEYDLESIDWLHIEFTDNQDA LDMIANKPMNIISLIDEESEKFPKGTDTTMLHKLNSQHKLNANIYPPKNNHETQFGINHFAGIV YYETQGFLEKNRDLTHGDIIQLVHSSRNKFIKQIFQADVAMGAETKRSPSSLSSQFKRSLEL LMRTLGAQPFVFCIKPNEFKKPMFLDRHLVQRRLYSGMMETIRIRAGYPIRYSFVEFV ERYRVLLPGVKPAYKQGDRLGTCQRMAEAVLGTTHDDWQIGTKIFLKDHHDMLEVERD KAITDRVILLQKVIRGFKDRSNFLKLNAAATLIQRHWRGHNCRNKNGLMRLGFLRLQALH RSRKLHQYRLARQRIIQFQARCRAYLVRKAFRHRLWAVLTVQAYARGMIARRLHQRLRA EYLWRLEAEKMRLEAEKLRKEMSAKKAKEEAERKHQERLAQLAREDAERELKEKEAAR RKKELEQMERARHEPVNHSMDVDMKMFGLGTSGGLPGQEGQAPSGFEDLERGRREMVE EDLDAALPLPDEDEEDLSEYKFAKFAATYFQGTTHSYTRRPLKQPLLYHDDEGDQLAALA VWITILRFMGDLPEPKYHTAMSDGSEKIPVMTKIYETLGKTKYKRELQALQGEGEAQLPEG	ヒト ABCA4 - NCBI 参照 配列: NP_000251.3

10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

	<p>QKSSVRHKLVLHLTLKSKLTEEVTKRLHDGESTVQGNMLEDPRPTSNEKLFHFIINGIL          RPALRDEIYCQISKQLTHNPSKSSYARGWILVSLCVGCFAPSEKFKYLRFNFIHGGPPGYAP          YCEERLRRFTVNGTRTPQPSWLELQATKSKKPIMLPVTFMDGTTKLLTDSATTAKELCNA          LADKISLKDRLFGLYALFDKVSLSLGSMDHVMDAISQCEQYAKEQGAQERNAPWRLFFR          KEVFTPWHSPESEDVATNLIYQQVVRGVKFGFYRCEKEDDLAELASQQYFVDYGSEMILE          RLLNLVPTYIPDREITPLKLEKWAQLAIAAHKKGIYAQRRTDAQVKVEDVVSYARFKWPL          LFSRFYEAAYKFGSPSLPKNDVIVAVNWTGVYFVDEQEQLLELSFPEIMAVSSSRECRVWLS          LGCSDLGCAAPHSGWAGLTPAGPCSPCWSCRGAKTAPSFTLATIKGDEYTFSSNAEDIRD          LVVTFLEGLRKRKSYVVALQDNPNPAGEESGFLSFAKGLIILDHDTGEQVMNSGWANGIN          ERTKQRGDFPTDSVYVMPVTVMPPREIVALVTMTDPQRQDVVRLQLRTAEPEVRAKPYT          LEEFSYDYFRPPKHTLSRVMVSKARGKDRLWSHTREPLKQALLKLLGSEELSQEACLAFI          AVLKYMGDYPSKRTSRVSNELTDQIFEGPLKAEPLKDEAYVQILKQLTDNHIRYSEERGWEL          LWLCTGLFPPSNILLPHVQRFLQSRKHCPLAIDCLQRLQKALRNGSRKYPHLEVEAIQHK          TTQIFHKVYFPDDTDEAFEVESSTKAKDFCQNIATRLLLKSSEGSFLFKIADKVLSPENDF          FDFVRHLTDWIKKARPIKDGIPLTYQVFFMKKLWTTTVPKDPMDASIFHYQELPKY          LRGYHKCTREEVLQGLALYRVKFEEDKSYFSPKLLRELVPQDLIRQVSPDDWKRISVAY          FNKHAGKSKEAKLAFLLKIFKWPFTGSAFFEVEKQTEPNFPEILLIAINKYVSLIDPKTKDI          LTTTPFTKISNWSSGNTYFHITIGNLVRGSKLLCETSLGYKMDDLTSYISQMLTAMSKQRG          SRSRGK</p>	
36	<p>MTDKSIVILSLMVFHSSFINGKTCRRQLVEEWHPOQSSYVNVNWTLTENICLDFYRDCWFLG          VNTKIDTSGNQAVPQICPLQIQLDGILVISSEPSLQFPEINLMNVSETSFVGCVQNTTDEDQLL          FGRLKGMHTVNSKWLSVGHYFITVMASGSPCPLGLRLNVTVKQFCQESLSSEFCSGH          GKCLSEAWSKYSCHCQPPFSGKYCQELDACSFKPKKNGGSCINKRENWDEQAYECVCHP          PFTGKNCSEIIGQCQPHVCFHGNCSNITSNSFICECDEQFSGPFCEVSAKPCVSLFWKRGICP          NSSSAYTYECPKGSQNGETDVSFSLVPCQNGTDCIKISNDVMCICSPIFTDLLCKSIQTS          ESFPLRNNATCKKCEKDYPCSCISGFTEKNEKAIDHCCLLSINCLNEEWCNIIIRFKYVCI          PGCTKNPCWFLKKNVYLHQHLCYCGVTFHGICQDKGPAQFEYVWQLGFAGSEGEKCGVI          DAYFFLAANCTEDATYVNDPEDNNSCWFPHEGTKEICANGCSCLSEEDSQEYRYLCLFRW          AGNMYLENTTDDQENECQHEAVCKDEINRPRCSCSLSYIGRLCVVNVDYCLGNHSHSVHGL          CLALSHNCNCSGLQRYERNICEIDTEDCKSASCKNGTSTHLRQYFRKCVPGFKGTQCEID          IDECASHPCKNKATCIDQPGNYFCQVPPFKVVDGFSCLCNPYGVIRCEQDIDDCILNACE          HNSTCKDLHLSYQCVCLSDWEGNFCEQESNECKMNPCKNNSTCTDLYKSYRCECTSGWT          GQNCSEINECDSDPCMNGGLCHESTIPGQFVCLCPPLYTGQFCHQRYNLCDLHNPGRNN          STCLALVDANQHICREEFEGKNCIEDVKDCLFLSCQDYGDCEMNVNFRICRCPGFSGL          CEIINECSSEPCKNNGTCVDLNRFFCNCEPEYHGFPCELDVKCKISPCLEDEENCYVRTD          GYNCLCAPGYTGINCEINLDECLSEPCLHDGVCIDGINHYTCDCKSGFFGTHCETNANDCLS          NPCLHGRCTELINEYPCSCDADGTSTQCKIKINDCTSIPCMNEGFCQKSAHGFTCICPRGYT          AYCEKSIDNCAEPELNSVICLNGGICVDGPGHTFDCRCLPGFSGQFCEININECSSPCLHGA          DCEDHINGYVCKCQPGWGHHCENELEICIPNSCVHELCEMENEYGSTCLCTPGFMTCISGLL          CGDEIRITCLTPIFQRTDPISTQTYTIPSETLVSSFPSIKATRIPAIMDTYPVDQGPQGTGIVK          HDILPTTGLATLRISTPLESYLLQELIVTRELSAKHSLSSADVSSSRFLNFGIRDPAQIVQDKT          SVSHMPRTSAAATLGGFFPDRRARTPFIMSSLMDFIFPTQSLLFENCQTVALSATPTTSVIRSI          PGADIELNRQSLLSRGLLIAASISATPVVSRGAQEDIEEYSADSLISRREHWRLSPSMSPFP          AKVIHKSQVITLNSALHRFSTKAFNPSEYQAITEASSNORLTNKSQAADSLRELSQTCATCS          MTEIKSSREFSDQVLHKSQSHFYETFWMNSAILASWYALMGAQTITSGHFSFSSATEITPSVA          FTEVPSLFPKKSARKTILSSSLEESITLSSNLDVNLCLDKTCLSIVPSQTISSDLMNSDLTSMK          TTDELVSSENILKLLKIRQYGITMGPTVNLQESLLDMEKSKGSHTLFKLHPSDSSLDFELNL          QIYPDVTLKTYSEITHANDFKNNLPPLTGSVPDFSEVTTNVAFYTVSATPALSQTSSSMSVIR          PDWPYFTDYMTSLKKEVKTSSSEWSKWELQPSVQYQEFPTASRHLPFTRSLTLSSLESILAPQ          RLMISDFSCVRYYGDSYLEFQNVALNPQNNISLEFQTFSSYGLLLYVKQDSNLVDGFFIQLFI          ENGTLYHYFCYGEAKFKSINTTVRVDNGQKYTLIRQELDPCNAELTILGRNTQICESINH          VLGKPLPKSGSVFIFGFPDLHGKIQMPVPVKNFTGCIIEVIEINNWRSFIPSKAVKNYHINCR          SQGFMLSPATASFVDASDVTQGVDTMWTSVSPVAAPSVCQDQVCHNGGTCHAIFLSSGIVS          FQDCPLHFTGRFCEKDAGLFFPSFNGNSYLELFLKFLVLEKEHNRTVTIYLTIKTNSLNGTI          LYSNGNCGKQFLHLFLVEGRPSVKYGCNSQNLTVSANYSINTNAFTPITIRYTPVVGSPG          VVCMIEMTADGKPPVQKDETEISHASQAYFESMFLGHIPANVQIHKKAGPVYGFRCILD          QVNNKEFFIIDEARHGKNIENCHVPWCAHHLCRNNGTCISDNENLFCECPRLYSGKLCQFAS          CENNPCNGATCVPKSGTDIVCLCPYGRSGPLCTDAINITQPRFSGTDAFGYTSFLAYSRI          ISFHYEFHLKFLANNHLSALQNNLIFFTGQKGHGLNGDDFLAVGLLNGSVVYSYNLGS          SIRSEPLNLSLGVHTVHLGKFFQEGWLKVDHKNKSIAPGRVLVGLNVFSQFYVGGYSEYTP</p>	<p>ヒト EYS -          NCBI 参照配          列:          NM_0011428          00.2</p>

10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

	DLLPNGADFKNGFQGCIFTLQVRTEKDGHRGLGNPEGHPNAGRSVGGQCHASPCSLMKCG NGGTciesgtsvycncttgwkgSfctetvstcdPEHDPPhHCSRgATCISLPHGYTCFCPLG TTGIYCEQALSISDPSFRSNELSWMSFASFHVRRKkTHIQLQFQPLAADGILFYAAQHLKAQS GDFLCISLVNSSVQLRYNLGDRITILETLQKVTINGSTWHIIKAGRVGAEGYLDLDGINVTEK ASTKMSSLDTNTDFYIGGVSSLNLVNPMAIENEPVGFQGCIRQVIINNQLLQTEFGAKGGS NVGDCDGTACGYNtCRNGGECTVNGTTFSCRCLPDWAGNTCNQSVSCLNNLCLHQSLCIP DQSFSYSCLCTLGWVGRYcENKTSFSTAKFMGNSYIKYIDPNYMRNLQFTTISLNFSTTKT EGLIVWMGIAQNEENDFLAIGLHNQTLKIAVNLGERISVPMsYNNGTfCCNKWHHVVIQN QTLIKAYINNSLILSEDIDPHKNFVALNYDGICYLGGFEYGRKVNIvtQEIfKtNFVgKIKDV VFFQEPKNIELIKLEGYNVYDGDQNEVT	
37	MWTLGRRRAVAGLLASPSPAQAQTLTRVPRPAELAPLCGRRGLRTDIDATCTPRRASSNQRG LNQIWNVKKQSVYLMNLRKSGTLGHPGSLDETTYERLAEETLDSLAEFFEDLADKPYTFED YDVsfGsgVLTvKLGgDLGTYVINKQTPNKQIWLSSPSSGPKRYDWTGKNWVYSHDGVSL HELLAAELTKALKTKLDLSSLAYSGKDA	ヒト FXN - NCBI 参照配 列: NP_000135.2
38	MSRKIEGFLLLLLFGYEATLGLSSTEDEGEDPWyQKACKCDCQGGPNALWSAGATSLDCIP ECPYHKPLGFESGEVTPDQITCSNPEQYVGVYSSWTANKARLNSQGGFCAWLSKfQDSSQ WLQIDLKEIKVISGILTQGRCDIDEWMTKYSVQYRTDERLNWIYKdQTGNRRVfyGNSD RTSTVQNLRLRPPIISRfIRLlPLGWHVRIAIRMELLECVSKCA	ヒト RS1 - Genbank AF014459.1
39	MFKSLTKVNKVKPIGENNENEQSSRRNEEGSHPSNQSQQTTAQEENKGEKSLKTKSTPVT SEEPHTNIQDKLSKKNSSGDLTTNPDQNAAEPTGTVPEQKEMDPGKEGPNSPQNKPPAAP VINEYADAQLHNLVKRMRQRtALYKkKLVEGDLSSPEASPQTAkPTAVPPVKESDDKpTE HYRLLWFKVKkMPLTEYLKRiKLpNSIDSYTDRLYLLWLLVTLAYNWCCFIPLRLVFP YQTADNIHYWLIADiHCdiiYLYDMLFIQpRLQFVRGGDIIVDSNELRKHyrTSTKfQLDVASI IPFDICYLFFGFNPMFRANRMLKYTSFFEFNHLESIMDKAYIYRVIRTGYLLFILHINACVY YWASNYEGITTRWVYDGEgNEYLRcYyWAVRTLITIGGLPEPQTLFEIVFQLLNFFSGVF VFSSLiGMRDViGAATANQNYFRACMDDTIAYMNNYSIPKLvQKRVRTWYEYTWDSQR MLDESdLLKTLPTTVQLALAI DVNFsIISKVDLfkGCDTQMIYDMLLRKsvLYLPGDFVCK KGEIGKEMyIiKHGEVQVlGGPDGTKVLVTLKAGSVfGEISLLAAGGGNRRTANVVAHGF ANLLTLDKKTLQeILVHYPDSErILMKARVLLKQKAKTAEATPPRKDLALLFPKKEETPKL FKTLGGTGKASLARLLKkREQAaQKkENSEGEEEGKENEKQKENEKQKENEKDG KENEKDKGREPEEKPLDRPECTASPIAVEEPHSVRRTVLRGTSRQSLIISMAPSAEGGEE VLTIEVKEKAKQ	ヒト CNGB3 - NCBI 参照 配列: NM_019098. 5
40	MAKINTQYSHPSRTHLKVKTSDDRLNRAENGLSRAHSSSEETSSVLQPGIAMETRGLADSG QGSFTGQGIARLSRLIFLLRRWAARHVHHQDQGPDSFPDRFRGAELKEVSSQESNAQANVG SQEPADRGRSAWPLAKCNTNTSNTEEEKTKKKDAIVVDPSNLYRwLTAIALPVfYN WYLLICRACfDELQSEYLMWLVLVDYSADVLVLDVLVRARTGFLEQGLMVSDTNRLWQ HYKTTTQFKLDVLSLVPTDLAYLkVGTNYPEVRFNRLLKfSRLFEFFDRTETrTNYPNMfRI GNLVLYLIIHWNACIYfAISkfiGFgTDSWVYPNISiPEHGRLSRKYIYSLYwSTLTLTTiGE TPPPVKDEEYLFVVVDfLVGLVLI fATiVGNVGSmISNMNASRAEFQAKIDSIKQYMQFRKVT KDLETRVIRWfDYLWANKKTVDEKEVLKSLPDKlKAEIAINVHLDTLKKVRIFQDCEAGLL VELVLKLRPTVfSPGDYICKKGDiGkEMyIINEGKLAVVADDGVTQFVVLSdGSYfGEISIL NIKGSKSGNRRTANIRSIGYSDLfCLSKDDLMEALTEYPEAKKALEEKGRQILMKDNLIDEE LARA GADPKDLEEKVEQLGSSLDTLQTRFARLLAEYNATQMKMKQRLSQLESQVKGGGD KPLADGEVPGDATKTEDKQQ	ヒト CNGA3 - NCBI 参照 配列: NM_001298. 3
41	MAQQWSLQRLAGRHPQDSYEDSTQSSIFTYTNsNSTRGPFEGPNYHIAPRWVYHLTSVWMI FVVIASVFTNGLVLAATMKFKKLRHPLNWILVNLA VADLAETVIASISVNVQVYGYFVLG HPMCVLEGYTVSLCGITGLWSLAIISWERWMVVCkPFGNVRFDakLAIVGIAfSWIWA AV WTAPPiFGWSRYWPHGLKtSCGPDVfSGSSYPGVQSYMIvLMVtCCiPLSiVLCYLQVWL AIRAVAKQKQESESTQKAEKEVTRMVVVMVLAfCFCWGPYAFFACFAAANPGYfPHPLM AALPAFFAKSATIYNPVIYVfMNRQFRNCILQLFGKkVDDGSELSSASKTEVSSVSSVSPA	ヒト OPN1MW - NCBI 参照配 列: NM_000513. 2
42	MAQQWSLQRLAGRHPQDSYEDSTQSSIFTYTNsNSTRGPFEGPNYHIAPRWVYHLTSVWMI FVVtASVFTNGLVLAATMKFKKLRHPLNWILVNLA VADLAETVIASISVNVQVSGYFVLG HPMCVLEGYTVSLCGITGLWSLAIISWERWMVVCkPFGNVRFDakLAIVGIAfSWIWA AV WTAPPiFGWSRYWPHGLKtSCGPDVfSGSSYPGVQSYMIvLMVtCCiPLSiVLCYLQVWL AIRAVAKQKQESESTQKAEKEVTRMVVMI fAYCVCWGPYTFfACFAAANPGYfAFHPLM AALPAfYfAKSATIYNPVIYVfMNRQFRNCILQLFGKkVDDGSELSSASKTEVSSVSSVSPA	ヒト OPN1LW - NCBI 参照配 列: NM_020061. 6

10

20

30

40

50



【表 2 - 1 3】

	<p>gctctgggacacacatgcatggacgagctgtacaagtgagcggccgcggatccagacatgataagatacattgatgattggacaaa  cccccaatagaaatgagtgaaaaaatgcttatttggtaaaattgtagctattgcttattgtaaccattataagctgcaataaaacaaagtaaacac  aacaattgcaatttatttggcaggtcagggggaggggtggggggtttttagtcgaccctgagcagtggtttgcaagaggaagcaaaaaag  cctccaccagggcctggaaatttcacaccgaactgcaagggcagtggtttgcaagaggaagcaaaaagcctccaccagcctggaat  gfttccaccaatgtagcaaaccccgccagcgtcttgcattggcgaatcgaacacgagatgacagtgggcgccgcccggccaggtcc  acttcgcatatgaagtgacgctgtgcccgaacaccgagcaccctgcagccaatgggagtcggccattgaaacaagatggattgcacgca  ggttcccgccgctgggggagagggctattcggctatgactgggcacaacagacaatcgctgctctgacccgctgttccggctgtcagc  gcagggcccccggcttcttcaagaccgacctgcccggcctgaalgaattgcagggagggcagcggcggctatgctgctggccac  gacggcggtctcttgcagctgtgctgacgttgcactgaagcgggaaaggactgcttattggcgaagtccggggcagggatcct  gtcctccactgctctgcccagaaatgacatcagctgctgcaatgcccggcctgcataccctgacccctgcccattccaccagca  ccaagcgaacatgcatgagcagcagcagctactgctggaagccgctgtgctgacagatgctgacgaagagcagcagggcctc  cgccagccgaactgttcggagggcctcaaggcgccttccctccgacggcagggatctgctgaccatggcagctgcttccgcaatca  lgttggaatggccgcttcttggattcatgactgtggccggctgggtggcggaccgctalagggacataggcttggctaccctgatattg  ctgaagagctggcgggaatggcgtgaccgcttctctgcttaccggtatcggcctcccagctgagcggcagcctctctatgcttctga  caggttctctgaggggacctgctgactagagctgctgacagcctcactgtgcttctagtggcagcaatcttggcttcccctcccctg  cttcttaccctggagggcctcctccctgctcactgctcactgctgctgctggctggcctggcggcggatcagcactcactcaaaag  gtggggggggcagcagcaaggggggaggtgggaaacaatagcagggcctgctggggagagatctgaggaaaccctagtggagf  tggccactccctctctgcccctgctgctgctgctgagcccccggcgaagcccggcggcggcagcttggctcccggcctcagtg  gcgagcggcgcgagagggggagggcaacccccccccccccctgcaagcctgcaatgaatggccaacggcgggggaga  ggcgggttggcttctcaatgctcagctgtaggtatcaggtcgtgtaggtcgttcctcgaagctggcctgctgacgaacccccctca  ggccgaccctgctggccttaccggtaactatcgtctgagtcacaccggtaagacacagacttaccgactggcagcagccactgtaaacgg  atgacagagcgaggatgtagggcggtcagaggttgaagtggtggcctaactacggctacactagaagacagatattgtagctgct  ctctgaaagcctgttaccctggaaaaaggtggtagctctgacggcaacaacaccaccctggtagcgggtgtttttttgcaagcagc  agattacggcgaaaaaaggatcgaagaagatcctttgacttctacgggctgacgctcagtggaacgaaaaactcacgttaaggatttt  ggctcatgagattataaaaaagattctcactagatcctttaaataaaaaaggaagtttaatacaactaaagtatatatgagtaaacctgtc  gttacaatgcttaacagtgaggcaclatctcagcgalctgtctatttcttccatcattgctgactcccctgctgtagatactacgatac  ggagggcttaccactctgcccagctgctgcaatgataccggagaccacgctcaccggcctcagattatcagcaataaacagccagccgg  aaggccgagcgcagaaagtgtctgcaacttattccgccctccacagctctatfaattgttccgggaagctagagtaagtgtccagtaat  agtttgcgaacgttggcctgctacagcagcagcagctgctgctgctgcttggtagtcccttaccagctccggctccaacgatcaaggc  agttacatgacccccatgttgcgaaaaaagcggttagctcctcggctcctccagctgctgtagaagtaagtggccgagctgttaccatag  ttatggcagcactgcaatctcttactgctcagcctgtaagatgcttcttctgactggtgagtagtcaacaaagctcattctgagaaatgtag  ggcggcagccaggtgtccttcccggcgtcaatcgggataatccggccacatagcagaacttaaaagtgcctacattgaaaaagcttctc  ggggcgaanaactctcaaggtatctacgcgttgtagatcagttcgatgaaccactctgaccccaactgactctcagcatcttacttccaca  gcgttctgggtgagcaaaaaacggaagcgaanaactccgcaaaaaaggaataagggcagacggaaatgttgaatactatactctcttct  caatattatgaaagcattatcagggatttctcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  cccgaanaagtgccactgacgctaaagaaccattatctacatgacatfaactataaaaaagggatcagcagggcccttctcgcgcgtt  gggtgagcgggtaaaacctctgacacatgacagctcccggagacggctcagcagcttctgtagcgggatggccggagcagcaagccctgca  ggcggcgtcagcgggttggcgggggtgctggggctgcttaactatgcccagatagagcagatgtagtactgagagtgaccatagcgggtgca  aafaccgacagatcgttaaggagaanaataaccgacaggaanaatgtaaacgtaataatttgaanaaactcggtaaattttgaatacagctca  tttttaacaatagccgaatcggcaanaactccataatacaaaaagaatagaccgagataggggtgagttgttccagtttgaacaagagctc  actaataaagaactgtagcctcaacgtcaaggggcgaanaaccgctatcagggcagatggcccactacgtgaaacatcaccctaatcaagt  ggggtcagggctcctaaagcactaaatggaaacctaaaggagcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc  aaggaaagggaagcaagcgaagggggc  aatgcccgtacagggc  aggctgca</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
46	<p>aatccatcaataataactatttggattgaaagcaatataaataagggggggtggattgtagctggcggcggggcggggaacggg  gcgggtgacgtagttagctctagagctctgtattagagctcagctgaggtgtttgacacatttgcgacacattggtcagctgggtattaaagc  cgagtgagcagcaggggtctcatttgaagcgggaggtttgaagcggcagccaccagggcgggtttacgagattgtgattaaggtcccag  cgacctgacggcagctcctccgcatctgacagcttggtaactgggtggcggagaaggaatggaggtgcccagattctgacatggatc  tgaatctgattgacggcagccctgaccgtggcggagaagctgagcggcagcttctgacggatggcggcggctgtagtaaggccccggag  gccccttcttggcaattgagaaggagagagctacttccacatgcaatgctcgtggaaccaccgggtgaaactcaggtttgggacgtt  ctctgagcagattcggaaaaactgattcagagaatttaccggggatcgagccgacttggccaactggttggcggcacaagaaccagaaat  ggcggcggagggcggacaaggtgggtgagtgctacatcccacttactgctcccgaacccagcctgagctccagtgggcggact  aataggaaactgatttgaagcctgttgaatctcagggagcgttaaacggttgggtggcagcagctgacgacgtgctcagacggagc  agaaacaagagaaatcagaatccacttctgcccgggtgacagatcaaaaactcagccagttacatggagctggtcgggtgctgga  caaggggattaccctggagaagcagtgatccagggagaccagccctacatctcctcaatggcctccaaactcggctcccaaatcaa  ggcctccttggcaatcgggaaagattatgagcctgactaaaccgccccgactacctggggcagcagcccgtggagacatttccag</p>	<p>Rep/Cap プラ  スミドー  pACG2</p>

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

<p>caatcggafttataaaatfttggaaactaaacgggtacgatcccaatatgcggctccctcttctgggafggccacgaaaaagtfcgcaagag  gaacaccatctgctgttggccctgaactaccgggaagaccaacatcgcggaggccatagccacactgfgccctctacgggfcgtaaac  fgaccaatgagaactftccctcaacgactgfgtcgacaagafggfcatcggggaggagggaagagaccgccaaggctcgggagtcg  gccaagccactctcggagcgggaagcctcgcgctggacagaaatcaagctctcggccaagatagaccgactccctgctcaccct  caacaccaacatgfcgcccgtfaffgacgggaactcaacgacctcgaacaccagcagccgttgcgaagaccgaggttcaaatfgaactacc  cggcctctgfatcatgactftggaaagtcaccaagcagggaagtcgaagacttttccggtggcaaaaggtacacgtggtgaggtggacatg  aattctacgtcaaaaagggtgggccaagaaaagaccgccccagtgacgcagatataagtgagcccaaacgggtgcgagtcagttgoc  cggccactcggagtaagacgctggggaagcctcgcgctggacagaggtaccacaacaagtctctcgtcactggtggcatgaatctgactgtt  tccctcagacaatcggagagaatgaatcagaatcaaatatctgcttactcaccgacagaagactgtttagagcttccctgctcagaatct  caaccctttctgctcgaaaaagcgtatcagaactgfgctacattcatatcatggaaggggtgccagacgttgcactcctgctcagctg  ctcaatggtgattgagactgactcttgaacataaagatttaaatcaggtatgctgccgatggttatcttccagatggtcgcagacactct  gtctgaaggaataagacgctggggaagcctcaaacctggccaccaccaccaagcccagagcggcataagggacgacagcggggctt  gtgctctctgggtacaagtactcggacccttaacggactcgaacgggagagccgggtcaacgagcagacgccggccctgcagcagc  acaagcctacgaccggcagctcgcagacggagacaaccccgtactcaagtacaacacgccgacggggattcagagcccttaaaaga  agatactgttttggggcaacctggacagcagctctcagggcaaaaaggggttctgaaccttggcctggttggagaaactgttaaga  cggctccgggaaagagcggcggtaagcctcctctggaagcctcctcctgggaaccgaaagggcggccagcagcctgcaa  gaaaaagattgaafttggtaactggagacgcagactcagactgacccccagcctcggacagccaccagcagccccctctgctggg  aactaatacagatggctacagcagctggcgcaccaatggcagacaataacgagggcggcagcgaggtgtaattccctgggaaatggcattg  cgattccacatgtagtggcgacagactcaccaccagcaccgaaactgggcccctggcccactacaacaacacactctacaacaatftc  acccaatcaggaagcctcgaacgacaactcactftggctacagcacccttgggggtatttgaactcaacagctccacttccaccac  gtgactggcaaaactcatcaacaacactggggtattccgaccaagagactcaactcaagctttaaactcaagtcgaagaggtcacgcag  aafgacggtacgacgactgccaataaccctaccagcagcgttccaggttactgactcggagtagcagctccctacgctcctcggcctg  gcatcaaggtagcctccggcctggcagcagcagcgttccaggtggccacagatgatactaccctgaacaacgggagtcagcagtagga  cgtctctatfttactccttggacttctctcagatgctgctaccggaaacactttactctcagctacacttttggagacttcttccacag  cagctacgctcacaaccagctctggaccgtctcatgaatcctctatcaccagtagcttattactgagcagaacaacactccaagtggaac  caccacgcagtaagggctcagtttctcagccggagcaggtgacaltcgggaccagcttaggaactggcctccctggaccctgttaccgaccg  agcgagtagtaaacggctcgggataaacacaacagcgaactcgtggactggagctaccaggtaccactcaatggcagagactctctg  gaatccggccggccatggcaagccacaaggacgatgaaagaaagttttctcagagcggggttctatcttgggaaagcaaggctcaga  gaaaaaactgtagcattgaaaaagtcattgattacagacgaaggaatcagggacaacacactccgtggctacggagcagtagtcttctgta  tctaacacccagagaggaacagacaagcagctaccgagatgtaacacacaaggcgttctcagggcatggcttggcagacagagat  gtgtacttaacggcccatctggcgaagattccacacagcggacggacatttccaccctctccctcaggggattcggacttaaacacct  ctccacagattctcatcaagaacaccccgtactcgaatectcagccacctcagtgccgcaaggttgcctctcctacacagactcca  cggacagctcagcgtggagatcaggtggagctcagagaaggaaaacagcaaacgctggaatcccgaatcagtaacctccaactacaac  aagctgttaattgtagtacttactgtagactaatggcgtgtattcagagcctcggccattggcaccagatacctgactgtaactgtaattgct  gttaatacaataaacctttaaactcgttccagttgaacttggctctcgtgtagtggaagcagacttftactcggggcctcactgattataaaaactc  ggattcggctaccgtctcttaaaaactcccttaateggcctcctgtttagctccgctctgattcacaagggaaagcacgttatacgtctcgt  caaaagcaaccatactacgcccctgtagcggcgcaltaaagcggcggggtggtggttaccgcaagcgtgaccgctacacttggccagcgc  ctagcggccgctcttctgcttctctctcttctcggccagcttccggcgttcccccgtcaagctcaaatcgggggctccctttaggttccgat  ttagcttctacggcaccctcgaaccccaaaaactgattaggggtgtaggttccagctaggtggccatcggccctgatagacgggttttccgcttggac  ttggagtcacgcttcttaatagtgactctgttccaaactggaacaacactcaacctatctggctctatttgaattataaggattttcggcatt  cggcctattggttaaaaatgagctgatttaacaaaatfaacgcgaatttaacaaaataaactgattacaatttaaatattgcttatacaactctct  gttttgggcttctgattatcaaccggggtacatagttgacatgctagttttacgattaccgttcatgctcttgttgcaccaactcagcc  aafgacctatagcccttggtagacacctcaaaaatagctaccctctccgcatgaattatcagctagaacgggtgaatataatgtaggtgatt  gactgtctccggccttctaccctgttgaacttctactacactactcagcattgcaatfaaaatataaggggttotaaaaattttactctgctt  gaaataaaggcttctccgcaaaagtattacagggctataatgttttggtaacaaccgatttagctttagctcaggttattgtaattttgctaatt  cttggcttgcctgatgatttattggatgttgaattcctgtagcggatttctcttaccatctgctgggtatttccaccgcaatggtgcaactca  gtacaactgctctgagccgcatagtaagccagccccgacaccggccaacaccgctgacggcccctgacgggcttctctctctccggcacc  cgttacagacaagctgtagcctctccgggagctgcatgctcagaggtttcaccgtcaccgaaacggcggagacgaaagggcctctg  atacgcctattttataggttaatgctcagataaataatggtttcttagacgtagctggcacttttgggaaatgctcgggaaacctattgttatt  ttcaaatcaactcaaatatgtagctcctcagacagacaataaccctgataaatgcttcaataatgtaaaaaggaagagtagagattcaacattcc  gtgctcccttattcccttttgggcatcttctcctctgttctgctcaccgaaacgctgggtgaaagtataagatgctgaagatcagttgggtgc  acgagtggttactacgaactggatctcaacagcggtaagatccttggaggttttcccccgaagaaactttccaatgatgagcactttaaagt  fgctatggtggcggattatccgtatgacggcgaagagcaactcggctcggcctatacattctcagaafactggttggagtagctacc  agctcagaaaaagcactctacggatggcafgacagtaagaaatfagcagctcggcaataaccatgagtgataaacactcggccaactactct  gacaacgacggaggaccgaaggagcaccgctttttgcacaacatgggggatcatgtaactcggctgactgttgggaaaccggagctgaat  gaagccatacaaacgacgagcgtgacaccacgagcctgtagcaatggcaaacacttgcgcaacattaaactggcgaactactctctag  cttcccggcaacaataatagactggatggagcggataaaagtgcaggaccactctcgcctcggcctccggtgctgctgtttattgctgata</p>	<p>10 20 30 40</p>
--	--------------------------------

10

20

30

40

50

【表 2 - 15】

<p>47</p> <p>aaatctggagccggtgagcgtgggctcgcggatcaltgcagcactggggccagatggaagccctcccgtatcgtgattatctacacgacggg  gagtcagggcaactatggatgaacgaatagacagatcgtgagatagggtgcctcactgattaagcattggttaactgtcagaccaggttactata  fatactttagatgatttaaaactcaiffttaaittaaaaggatcagggaagccttttgaataatcactgacaaaactcccttaacgtagtcttct  ccactgagcgtcagaccctgtagaaaagatcaaaagatctctgagatcctttttctgcgcgtaactctgctcgaacaaaaaacaccg  ctaccagcgggtgttggccgatcaagagctaccaactctttccgaaggaactggttcagcagagcgcagataccaaaactgctctct  agtgtagccgtagttaggccaccactcaagaactctgtgaccgccctacatcctcgtctgctaactctgtaccagtgctgctgacagtgcc  gataaagctgtcttaccgggtgactcaagacgatagttaccggataaaggcgcagcggctggcggtaacgggggtctgtgacacagccc  aggctggagcgaacacacacgaactgagatcctacagcgtgagctatgagaagcggccacgtccctgaaaggagaagggcgaca  ggatccggtaagcgcaggggagcaaacggagagcgcacgagggagctccaggggaaacgcctggtatctttatagctctgctgggttc  gccacctctgactgagcctcatttttggatgctcagggggggcggagcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacggttctgg  ccttttctggcctttctcactatgctttctcgttaccctgattctgtgataaccgtatfaccgcttggagtgagctgatacgcctcggcc  agccgaacgaccgagcgcagcagtgagcgggaaagcggaaagcggccaatcgaacaggcctctcccggcgttggccgatt  cattaatgcag</p>	<p>ヘルパー  ラスミドー  pALD-X80</p> <p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

<p>agacgggtaaccaggagataaacttcaaaaaagctttaacaaccacgtcgfacgcttggcgcgcgagggaggtggctafagactgatgca  tctgtgggactttgtaagcgcgctggagcaaaacccaatagcaagccgctcatggcgcagctgtctcttatagtcagcagcagcaggacaac  gaggcattcaggagctgctgtaaacatagtagagccggagggccgctgctgctcgaattgataaacatcctcagagcagatggtggcagg  agcgcagcttgagcctggctgacaagggtggcccatcaactatccatgcttagcctgggcaagttttaccccgaagataaccataaccctt  acgttccatagacaaggaggaagatcagggggtctacatgctgcatggcgtgaagggtcttacttgagcagacacgtggcggttatcg  caacgagcgcctccacaaggccgtgagctgagccgcgcccgcgagctcagcagcccgagctgatgcacagcctgcaaaaggccctgg  ctggcacgggagcggcgatagagagggcagctcactttgacggcggcctgactgctggcccaaggccgacgcgcctggagg  cagctggggccggacccctggcagctggcggcaccgcccgcgctggcaacgctggcggcgtggaggaatagcagaggacgatgagtac  gagccagaggacggcgagtaaacgggtgatgtttctgatcagatgatcaagacgaacggaccggcggtggcggcggcgtcgagag  ccagcctcggcccttaactccagcagcagctggcccaagctcatggaccgatcgtcgtgactggcgcacatcctgacgcgttccgca  gacggccgagggcaaccggctcggcaattctggaagcgggtgctccggcgcgcaaaccccacgcagagagggtgctggcgatgta  aacgctgctggcgaaaacaggccatccggcccgacgaggccggcctgctcagcagcggcttccagcggctgctgctgttacaacagc  gcaacgctgcagaccaacctggaccggctggtgggggatgctgcgagggcgtggcgcagctgagcgcgcgacgagcagggcaacctg  ggctccatggtgactaaacgctctcctgagtagacagcccgaacgctggcggggagcagaggactacaccaactttgtgagcagctg  cggctaattggtgactgagacagcgaagtgagggtgaccagctggccagactattttccagaccagtagacaaggcctgcaagcgttaa  actgagccagcgtttcaaaaactggcagcctgctgggggtgctggcgtcccaagggcgcagcctgctgactgctgacggc  aacctgcgctggtgctgctgtaaatgcccctcacggacgtggcagcgtgtccgggacacatactaggtcacttgcctgactgacccg  cagggccataggctcagcgcctgctgacgagcatalacttccagagatataagctgacccgcccgcctggggcagaggagacagggcagc  ctggaggcaaccctaaactactgctgaccaaccggcggcagaagatccctctgttcacagtttgacccttggcgcacccattctccagta  actttatgctcagcctcaacacacagcctggcgaacccctctacgccaactcccccagcctgtagacatgactttgagggtggatccca  tggagagcccacccttcttatgtttgtaagtcttgcagctgctgctgacacagccgacccggcgtcagcgaaccgtgtaacctgtaacctg  cagcccttccggccgcaacccaacataaagaagcaagcaacatcaacaagctgccccaaggcctcagtgagcaggaactga  aaggcaattgcaaaagctggtggtggccatattttggcactatgacaagcgtttccagcttttctccacaagaagctcgcctggcga  tagtaaacggcggctcgcagcagctggggcgtactgactgagtgactgctgctggcggcggcactcaaaaacatgactcttggagccctt  ggctttctgaccagcactcaagcaggtttacagtttgatgacgactcctcgcctgagccattgcttctccccgaccgctgtataa  cgtggaaaagctcccaagcctgacagggcccaactcggccctgaggacttctgctgcatgtttctccagccttggccaactggccc  caaacctccatggatcaccaaccaccaactttaccgggtaccacaactccatgctcaacagctcccaggtacagcccacccctgctg  gcaaccaggcaacgctctacgctcctggcggcaccctcctactccgagccacagtgccgagattagagcggcactctttttgact  tgaaaaacatgtaaaaataatgtactagagacacttcaataaaggcaaatgctttattgtacactctcgggtgattattacccccacccttccgt  ctgcgcgctttaaanaatcaaagggttctggcgcgcatcgctatggccactggcagggacacgttggafactggttttagtctccacttaaa  ctcagcacaaccatccgcaagctcggtaggttttcaactccacagcgtgcccacacccaacgcgtttagcaggtcggcgcgagatae  ttgagctgcagtttgggcccctccgcccgcgcccggagttgcgatacacaggggtgagcactggaacatctacagcggcgggtgctgacg  ctggccagcagcctcttctgagagatcagatccgctcaggtctccgcttctcagggcgaacggaggtcaacttggtagctgctccca  aaaggggcgcgtgcccaaggcttggatgctcagcagcagctgagtgatcaaaaaggtagccgtgccggctggcgtaggatacagcggcctg  cataaaaagccttggatctcttcaaaagccactgagccttggcctcagagaagaacalggcgcgaagacttggcgaaaaagtagtggcggc  aggccgcgtgctgacgagcaccctgctgctggttggagatctgaccacatttggcccaccgggttctcagatcttggcctgtagact  gctcctcagcgcgctgcccgtttctgctgacacatcaatcaacagctgctcctattatcataatgcttccgtgtagacacttaagctgcct  lcatcagcgcagcgggtgagccacaacggcagcccgggctgctgtagctttagtgcactcagcaaacgactgaggtacgcctgc  aggaatcccccacatcgtcaaaaagctcttggctgctgtagggctcagctgcaaccgcgctgctcctgctcagcaggttctcagacg  cgccagagcttccacttggtagcagtagttgnaagctgctttagatcgttatccagctggtactgtccatcagcgcgcgacgctccatg  cccttccccagcagacagatggcacaactcagcgggttcatcaccgtaatttcaacttccctcctgctggccttctctcttctgctccg  ataccagcggcactgggtgcttcttaccagccggcagctgctgcttacccttggcattgctgattagcaccgggtggtgctgaaacca  ccattttagcggccacacttctcttcttctcctgctgacagattaccttggtagggcggcggcctggcctgggagaaaggcggcttcttctt  cttgggcgcaatggcaaatccggccgaggtc gatggccggcggctgggtgctgcccggcaccagcggcttctgtagtcttctctg  ctcggactgatacggcctcctccttcttggggcggccgggagggcggcggcaggggaggggacgacacttctccatgggtg  ggggagctgcccgcaccgctccgctggctgggttctgctgctctctccgactggcatttcttctctataggcagaaaaag  atcatggagtagtgagaagaaggacagcctaaccgcccctctgagttgccaccacggcctccaccgatggcgaacggcctaccac  cttcccctgagggcaccccccttggaggagggaagtgattatcagcagggaccaggttttgaagcgaagacgacgagaccgctcagt  accaacagaggataaaaaagcaagaccaggaacaacgagggcaaacaggaaacagctggcgggggagcgaagggcagctac  ctagatggtggagacagctgcttgaagcactcagcggcagctgcccattatctgacggcttgaagagcgcagcagatgctcccctg  ccatgcccgatgctgagccttctcagcaacccactattctaccgctgaccccccaaacgcaagaaaacggcacaatgagcccaacc  cggcctcaacttctccccgatttggcgtgcaagggtgctggcactatcacacttcttcaaaaactgaagataccctatctgcccgtcc  aacccagccgagcgaagcagctggccttggcagggcctgctcatacctgatacgcctcctcaacgaagtccaanaacttggag  ggtcttggcagcagcagaagcgcgcgcaaacctctgcaacaggaacaacgcaaaatgaaagctcaacttggaggttggggaactgga  gggtgacaacgcgcgctgactaataaacgacatcagaggtcacccttggcctaccggcacttaacctaccoccaaaggctcag  cacagctagatgtagctgactgctggcggcggcagcccctggagaggatgcaaatggcaagcaaacagaggaggcctaccgca  gttggcagcagcagctagcgcgtgcttcaaacgcgagcctgcccacttggagggcagcgaactaatgagccgagctgctg  taccgtggagcttggatgctgagcagcttcttggctgaccggagatgagcagcgaagctagaggaacatgcaactacacttggcagggct  actgagccagggcctgcaagctccaacgtgagctctgcaacctggctcctacccttggaaatttggcagaaaacccttggcgaacagctg  cttactccagctcaagggcagggcggcggcagctagctcggctgcttacttattctatgctacactggcagagggccatggggctt  tggcagcagcttggagggtgcaacctcaaggagctgagaactgtaaaagcaaaacttgaaggacatgagcggccttcaacgagc</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
---	---

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

<p>ctccgtggccgcccacctggcgacatcafttccccgaacgccctctaaacccctgcaacagggctccagactcaccagcaaaacatgt  tgcagaaactttagaaactttatcttagcgctcaggaactcttcccgccacctgctgctacttctagcagacttggcccaataggcgcga  atgccctccgcccgttggggccactgctacttctgagctagccaactaccttgcctaccactctgacataaaggaagacgtagcgggacg  gtctactggaggtctactgctctgcaacatgcaacccgaccccgactccctgggttgaattcgcagctgcttaacgaaagctcaaatatcggtac  ctttgagctgcagggtccctcgctgacgaaagtccggctccgggttgaactcactccgggctgtagcgtccgttacccttgcgaat  ttgacctgaggactaccgcccacgagattaggttctacgaagccaatcccggcctaagcgagacttaccgctgcttaccaccag  ggccacattctggccaatgcaagccatcaaaaagcccgcaagatgttctgctacgaaaggacgggggttacttggacccccagttccg  cgagggagctcaacccaatccccggcgcgagccctacagcagcagcggcggcccttctccagagtagcaccacaaaagaagc  tgcagctgcccccaccaccagcagggaggaataactgggacagtcagggagaggttttggagcagggagggagggacatgatgg  aagactggagagcctagacgaggaagttccgaggtgcaagaggtgacgacgaacaccgctaccctggctcattccctcggccg  ccccgaaatggcaaccggttcagcatgctacaacctccgctcagggccggccgactgcccgttcggcaccacaaccgtagatg  ggacaccactggaaaccggcggtgaaagcagccggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc  cgggcacaagaacccatggttctgctgcaagactggtgggcaacatctccttcccggttctctaccataccgctggtgctt  ccccgtaacatctgcttactaccgctctctacagcccaactccaccggcgccagcggcagcaaacacagcggccacacagaagca  aggcgaccggatgcaagactctgcaaaagccaaagaatccacagcgccggcagcagcagggagggagcgtgcttctggcccaa  ggaaccgtatcgaccggcggcgtgaaacaggttttccactctgtatgctaatctcaacagagcagggggcaagaacagagctgaaaa  taaaaaacaggtctctgcatccctcaccgacgtccctgtatcacaagaagatcagcttggcgacgctgaaagacggcagggctc  tctcagtaatactgcccgtgactcttaagactgtttcggcccttctcaaatfaagcgcaaaactacgctatcaccgcccacaccc  ggcgccagcactgtgtgacggccatgagcaaggaatcccacgccctacatgtaggttaccagccaatgggacttgggtggga  gtgcccagaactcaaccggaataactacatgagcggcggacccaatgataaccgggtaacgaaatagccaccgaaacg  aatctctggaacaggcgggtattaccaccacactcgtataacttaatcccgtagtggccgctgcccgtggtgtacaggaagctcccgc  tcccaccactgtgtactcccagagaccgcaagccgaagtctgactgactaacctcagggcgagcttccggcgccgttctcagaggt  cgggtcggccggcagggtataactcactgacaatcagggcgaggtatcagctcaacgagctgggtagctcctcctggtctcct  ccggaccggacattcagatccggcggccggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc  gctctggaggctggaactcgaattattgagggtttggtccatggctactttaaaccctctcgggacactccggcactatccggataaa  ttattctactattgacgggtaagagactcggcgacggctacactgaaatgtaagtgagagcagagcaactggcctgaaacacctggt  cactctggtgctgcaaaccttccacaactcaaatggaatgfcagtttccctctgctcctcctgctccaccacatctctatgttggcagatga  agcggcgaagaccgtgaaatacttcaaccccgtgatacctatgacacgaaaccggctcacaactgctcctttctactcctccttctgta  tcccccaatggtttcaagagagtcgccctggggtagctcttggcggcctatccgaaactctgtagcttcccaatggcgtgctcaaaaatgg  gcaaccgctctctctggacgagccggcaacactaccacaaaatgtaaccactgtgagccacactcacaacacacacaaagtcaaacataaa  cctggaaatctcgcaccctcaagttactcagaagcccaactggtggctggcggcgccacactcaatggctcgggcaacacactaccatgc  aatcacaggccccgtaaccgtgacgactcacaacttagcattgcccacaagggaccctcacaagtgcagaaggaaagctagccctgcaaa  catcagccccctcaccacacagafagcagtagcctactactgctcaccctcctaaactgctcactgtagctggcaggactgaa  agagccattatatacaaaaatggaaaactagggactaaagtaggggctccttgcagtagaacagcctaaacactttagaccgtagcaactg  gtccaggtgtagtaataactctcttgcacaactaaagttagtggagccttgggtttgattcaaaaggcaatgcaacttaagttagcaggag  gactaaggatgattcacaacagacccttatactgtagttatcgtttgatgctcaaaaacaaactaaactaaagactagacagggccct  cttttataaactcagcccacaactgtgataatacacaagaagcccttacttggttacagctcaaacactcaaaaaggctgaggttaacttaa  gcaactgccaaggggttagttgacgtctacagccatagccatfaagcagagatggcgtgaattgggttcaactaatgacacaaaacaaaat  ccctcaaaaacaaaatggccatgagactgtagaattgattcaacaaggtatggctcctaaactaggaaactggttagtggtagcagaggtgc  cattacagtaggaacacaaaatgataagcactatgtggaccacaccagctccatctcctaaactgtagactaaatgcagagaaagatgctaa  actcactftgcttcaaaaatgtagcagtaaacctgctcagctttcagtttggctgtaaaaggcagttggctccaaatctggaacagttcaa  agtgctatctattataagattgacgaaaatggagtctactaaacactcctctggaccagaatattgaaacttgaataatgagatctactg  agggcacagcctatacaaacgctgtggattatgctaaccctacagcttaccaaaactcaggtaaaactgcaaaaataacattgtagctca  agtttacttaaacgagacaacaaactgaaactaacactaacactaacactaacactaacactaacactaacactaacactaacactaacact  ctatgctattctagggactgctggccacaactacattaatgaaatattgccaacactcctctacactttctacatttcccaagaataaagaact  gttgggttagtggtaacggttattttcaattgcagaaaatfcaagctattttcaatcagtagtatagcccacacacacatagcttatacagatcac  cgtacctaatacaactcagagaaccctagattcaactgccacctccctcccaacacacagagtagacagctcttctccccggctgcccftaaa  aagcatcatalcatgggtaacagacatattctagggttatatccacacggtttctctgtagccaaacgctcatgtagattataaactcccc  ggcgagctcacttaagtctgctgctcagcctgtagccacagcctgctgccaactggcgttcttaacggcggcggagggaggaagtc  cacgctacatggggtagagctataactgctcatcaggtagggcgggtgctgtagcagcggcggcaataaactgctggcggcggcggc  cgtctcggcaggaatacaacatggcagctgctcctcagcgtatgctgaccgcccggcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  caccctgactcacttaaacgacagtaactgacgacagcaccacaattgttaaaactccacagtgcaaggcgtgtagccaaagctcat  ggcggggaccacagaaccacgtggccatatacacaagcgaggttagattaggggcggcccctataaacacgctggacataaacatta  cctctttggcatgttgaattcaccactccccgtaccataaaactctgataaacatggcgccatccaccacctcaaacacagctggccaaa  acctgccggcctatfacctgagggaccccggactggaacaatgacagtgaggaagcccaaggactgtaaccatggatcatcatgctcgc  atgatcaatggtggcaacaacagggcacagctgatacactcctcaggattacaagctcctccggcttgaacacataccagggaaacac  ccatctcgaatcagctgaaatccccactcaggggaagacctcgacgtaactcagctggtcattgcaaaatgtagacttggcagcagc</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p> <p>50</p>
--	---

【表 2 - 18】

<p>gatgatccctccagatgtagtgcgggtttctctcaaaaggaggtagacgacccctactgtagggagtgccggagacaaccgagatcgtgtt  ggtcgtatgctcgcctcaaatggagccgacgtagtcatatctcgaagcaaaaccagggtggcggcgtgacaacaacagatcgtgctccgg  tctcggcgtltagatcgtctgtagtagttagtatactctcacaagcaaccagggcccccgttccgggttctatgtaaacctctcat  gcgcgcctgcctgataaacaccaccgacccagcaataaagccacccagccaacctacacattcttctcagtgacacacgggagggagcg  ggaaagcgtggaaacacatgtttttttttccaaaagattatcaaaacccaaatgaagatctaitaagfgaacgctcccccctgggg  cgtgctcaaacctacagcaaaagacgataatggcattgtaagatgtagcaaatggcttcaaaaggcaaacggccctcagctcaagtg  acgtaaaaggtaaacctcaggggtaatectctataaacatccagcaccctaacccatgcccaataatctcctcgcaccccttcaata  tctctaaaggcaatcccgatattagctccggccattgtaaaaatctctccagagcgcctccacctcagcctcaagcagcgaatcatgtagca  aatfcaggtctcacaacgtgataagattcaaaaagggaacattcaaaaafaccggatccctgtagctcctcgcaggcgcagctgaa  cataatctgtagcgtctcagcggacagcggccactcccgccaggaaacatgacaaaagaccacactgattatgacacgcatactcg  gagctatgtaaacagcgtagcccgatgtagcttggcagggcgaafataaaatgcaaggctgctcaaaaaatcaggcaaaagcctc  gcgcaaaaagtagaacacacatcgtatgctcctatgcaataaaggcaggtaaagctccggaaccaccaagaaaagacaccatctctca  aacatgctcgggtttctcataaacacaaaataaaaatacaaaaaaacatttaaacattagaagcctgctttacaacaggaaaacaaccctat  aagcataaagcggactacggccatgcccgcgtgaccgtaaaaaactgctcaccgtgattaaaaagcaccaccgacgctcctcgtcatgct  cggagctcataatgtaagactggtaaacacatcaggttgaacacatcgtcagtgctcaaaaaagcaccgaaatagcccggggatacatacc  cgagcgttagagacaacacatcagcggccatgagggatataacaaaataataggagagaaaacacataaacctgaaaaaccctcctc  ctaggcaaaatagcaccctcccctcagaaacacatacagcgtccacagcggcagccataacagctaccctaccagtaaaaaaaaac  ctataaaaaaacaccacfcgacaccggcaccagctcaatcagctcagctgtaaaaaaggccaagctcagagcggatataataggaataaaa  atgacgtaacggttaaagctcacaacacaccagaaaaccgacgcgaacctaccgccaagcgaagcgaagcgaagcgaagcgaagcgaagc  caaatgactccctccgtttccacgtttccactccctttaaagaaaactacaatcccaacacatacaagttactcccaaaaactccctc  accgccccgttcccacgccccgcaccgacacaaaactcaccctcattatcattgcttcaatccaaaataatcatcaataatatactctat  tttgatgagccaatagataatgaggggtgaggtttgtagctgcccggggcgtggaacggggcgggtgacgtatgtagtggcgga  agtgtgattgcaagtggtggcgaacacatgtagcgcagcgtgtagcgaagtgtagcttttgggtgctccggatccacagcggggtg  gtcccatgacgcgtatgctgatagtggcctcgaagtagcgaagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  cgggtgctcatagaaatgcatcaacgcatatagcgtagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  ggcccgagtagc  cgtgctgactcgtgtaacatcagctgataaacctaccgcaaaagcttatcgaatcgaatcagctatcagctatcagctatcagctatcagct  tccgtcacaatccacaacacatacagcgggaagcataaagttaaaagcctggggtcctaagtagtgataaactacattaattcgtgct  gctcactcccgtcttcagctgggaaacctgctgcccagctcattaatgaatcggccaacgcggggagagggcgggttgcattggcg</p>	<p>10 20</p>
<p>48 ccatatgctggtgtaaataccgcagatgctgtaaggagaaaataccgcatcaggcgtcttccgcttctcgtcactgactcgtcgtcgtcgg  tcttccgctcggcgagcgtatcagctcactcaaaaggcgttaatcgggtatccagagaatcaggggataacgcaggaagaacatgtag  caaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccggtgctggcgttttccataggtccggccccctgacgagcacaacaaatc  gacgctcaagtcagaggtggcgaacccagcaggaactataaagatacagcgggttcccccgtgaagcctccctgctgctcctcttccgac  ctggccgttaccggatacctgctccgcttccctcgggaaagcgtggcgttctctatagctcagctgtaggtatctcagttcgggtgtagtgc  ttcgtccaagctggcgtgctgacagcaacccccgtcagcccagccgctgctctatccgttaactatgctttagtccaaccggtaaga  cacgactatcctccactggcagc  aaccaaccctggtagcgggtggttttttggtttggcaagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  gtctgactcagc  ccatagttgctgactcccgtctgtagataactcagacgggagggcttaccatctggcccagctgctcaatgataccgcgagaccacg  ctaccggctccagatfatcagcaataaacccagcccggaagggccgagcgcagaagtgctcctcaactttaccgctccatccagct  attaattgttccgggagcgtagtagtagtgcgccagtaatagtttcgcgaacggttggcattgctgcaacgatgattcaaaaaggat  ctcacctagatcttccagtagaagccagctccgagaacgggtgctgaccggatgaatgtagctactggcctatctggacaaggaaa  acgcaagcgcgaagagaaaagcaggtgctgcaagggcttaccatgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  ttgcaagctggggccctctgtaagggttgggaagccctgcaaaagtaaacctggatgcttcttccgccaagatcagcagcagcagcagc  caagctctgatcaagagacagatgagc  attcggctgactggcacaacagacaatcggctgctctgtagcccgctgctcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  ccgacctgctcggctgcaatgaactcgaagc  acgttgcactgaagcgggaaggactgctgcttattggcgaagtgccggggcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  atccatcatgctgatgcaatggcggcgtgcaacgcttaccgctcctccctcagccaccacaagcgaacatcgcacgagcagcagc  cgtatcctgagcggcggcttctgctgacagatgctgacgaagacatcagggcctcggccagccgaacttccagcagcagcagc  ggcagc  cggctctcctgctttacgctatccgctccgattcgcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  aacagagctcaattttaaacaatagccgaatggcaaaaatccctataaatacaaaagatagaccgagataggggtgaggtgctcaggttga  caaaagctcaattttaaagaacgctgactcaaacgtaaaaggcgaaaaaccgtctatcagggcgatggccactacgtgaacacaccc  aatcaagttttgggctgaggtccgtaaaagcactaaatcgaaccctaaaggagcccccgattagagcgtgacggggaagccggcga  acgtggcggaaggggaaggggaaggggaagggcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  cccggcgttaatgcccgcctacagggcgcgtccatccgcatcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc</p>	<p>ヘルパー + Rep/Cap プラ スミドー pDG-KanR 30 40 50</p>





【表 2 - 2 1】

<p>cggtacftttgagctgcagggtccctccctgacgaaaagtcgcccgtccgggtgaaactactccgggctgtggacgtcggcttacctt  cgaaattttgactgaggtactaccagccacagagattggttctacgaaagcaaatcccggccctaatggggacttaccgctgctcat  faccaggggccacattctggcaattgcaagccatcaacaaagcccggcaagatttctctacgaaagggaggggggtttacttggacccc  cagtcggcgaggagctcaacccaatccccggccgagccctacagcagcagccgggccccttctccaggtatggaccccaaa  aagaagctgcagctgcccggccaccagcagcaggggaaactgggacagtcagcagaggaggtttggacgagggaggaggga  catgatggagactgggagagctagacaggaagcttccaggtcgaagaggtgtcagacgaaacaccgtcaccctgctcattccct  cgccggcggcccaagaatggcaaccgggtccagatggtctacaacctccgctctcagggccggccgactgcccgttccggacccaac  cgtatgagggacaccctggaaaccggcggtaagtcacagccggccggttagcctaagagcaacaacagcggcaaggctaccgc  tcatggcggggcacaagaacgcctatgtgcttgcctgcaagactgtggggcaacatctcttccggccgctttctctacacacggc  gtggcttccccgtaacatctgcttactactcgtctctacagccatactgaccggcgagcggcagcaacagcagcggccacaca  gaagcaaaagggaccgtagcaagactctgacaagcccaagaatccacagcggcgagcagcagggagggagcgtcgtctgg  cgctcagagctgcccagactcaaccagggcgttagaacaagatgttccactctgtatgctataltcaacagcagggccaaagcaaca  gctgaaataaaaaacaggtctctgctgacccctaccggcagctgctgtatcacaagaagatcagcttggccagcgtcgaagacgc  ggagcgtctctcagtaataactgctgctgactttaaagactagttcgccccttctcaaaftaaagcggcaaacactgctcatccagcgg  ccacaccggcgccagcactgtttgctagcgcattatgagcaagaaattccacggccctacatgtggagttaccagcccaaatgggactg  cgctcagagctgcccagactcaaccagggcgttagaacaagatgttccactctgtatgctataltcaacagcagggccaaagcaaca  cgaaacgaaftctctggaacggcggtattaccacacacctcgtataaacttaatccccgtagttggcccgtgcccgtgtgtagccagg  aagctctgctcccacactgtgtacttccagagaccggccggcaagttcagatgactaacagggcgagcttggggcggttctgtagcc  cacagggtgctggctggccggcaggtataactcactgacaatcagagggcgaggtattcagctaacgacgagtcggtgagctcctgct  cgctcggctggcagcgttacccagggagcgttggccggcggcctcttcaactcagcctctcagcgaatcctaacctgcagacctgctct  gagccggcctctgagggactggaactctgcaattatgagggagttgtccatcggctctttaaaccctctctgggactcccggccactatc  cggatacaatttactcaactgtgacggtaaaggactggcgacggctacgactgaatgtaagggagagcagcaactcggccgctgaa  acacctggctcactgctggcgcacaaggtgcttggccggactccgggtgagtttctacttgaatccccgaggaalcatatcagggcccgg  gcacagcgtccggcgttacccagggagcgttggccggcggcctgtagcctgattcgggagttaccagcgcgccctgctagtgagcgggacag  ggaccctgtgtctactgtgattgcaactgtcctaaccctggatfacacaagatcttggccatctctgtgctgagataataatacaaaa  aataatctggggctctatgccactcgtataaacgccaccgtctcaccggcccaagcaaacagggcaacttaccgtgactttaaactc  tccctgtgtattacaacgtttcaaccagacggaggtgagctcagcagaacactctccgagctcagctactccatcagaaaaaacaccact  ccttactcggggacgtacgagtgctgaccggcggcctgaccacacactaccgctgaccgtaaacagacttttccggacagacctcaat  aactctgtttaccagaaagaggtgagcttagaaaaccttagggattagccaaagggcgagctactgtgggtttatgaaactcaagca  actctacgggtatttcaatcaggttctctagaaatggacggaaatfaccagagcgcctgtagaaagacgcaaggcagcggccgagca  aacggcctatgagaaagcctcgaagacatggttaactgaccagtgcaaaaggggtatcttctgctgtaaaagcagccaaagtcaactac  acagtaataaccaccggacaccgcttagtcaaaatggccaacaaagcgtcagaatgggtctatggggagaaaaagcccattaccataac  tcagcactggtagaaaccgaagcgtcattcactcactgtcagggactcagcacccttataagaccctgtgggctcctcaaga  tcttattcccttaactaataaaaaaataaagcatcacttacttaaaactagttgcaaatctgtccagttattcagcagcactccttggcc  ctcccagcctgtgtatggctcctctcctggctgcaaatcttccacaactaaatggaaftgctcagtttccctctgtcttccatccgacccac  fatctctgtgtgagatgaagcgcgaagaccgtctgaagataccttcaacccgctgtatccatgacagggaaaccggctcctcaactgtg  ccttttctactcctccttctgtagcccaatgggtttcaagagatccccgggactctcttggcctatccgaacctagttactcctcaatgg  catgttggctcaaaatggcaaccggctctctcggcagggccggcaaccttacctcccaaatgtaaacactgtgagccacctcctcaaaa  aaccaagctcaaacataaacctggaaafatctgcaaccctcaagttactcagaagcccaactgtggctggccggcactcctaatggctc  ggcaacacactcaccatgcaatcagggcccgttaaccgtgacgactcacaactagcattggccaccaagaccctcagatgtcagaa  ggaaagctagccctgcaaacatcagggcccctcaccacaccgtagcagctaccctactatcagctcaccctcctactactgcccactgg  tagcttggcattgactgaaagagcccattatacaaaaatggaaaactagggactaaagtacggggctcttggcatgtaacagacgactaaa  cactttagaccgtgcaactggtcaggtgtgacttaataataacttctgcaaaactaaagttactggagccttgggtttgattcaaaagcaat  gcaacttaatgtagcagggactaaagatttctcaaacagacgaccttactgtatgttatccgtttgatgctcaaaacactaaact  aagactagggagggccctctttataaactcagcccacaactggatataactacaacaaagcccttactgtttacagctcaaacattcaa  aaagcttgggttaactaagcactgccaaggggtgattgtttagcgtacagccatagccattaatgagggagatgggcttgaattgttccct  aatgaccaaacacaatcccccaaacaaaaatggccatggcctagaattgattcaaacaaagcctatggttcttaactaggaactggcct  agttttgacagcagctgcccattacagtaggaacaaaaataatgataagctactttgtggaccacaccagctccatctcctaaactgtagactaa  atgcaagaaagatgctaaactccttggcttcaaaaatgtgcaagctcaatactgctacagtttgcctgtttaaagggcagtttggctc  caatctcggaaagctcaagctctatcttataagattgacgaaaaaggaagtgactaaacactcctctggaccagaatattgaaact  ttagaatggagacttactgaagggcagccctatacaaacgctgttggatttatgctaacctacagcttatacaaacctcaggtaaaaactg  aaaaatcaacttgcagctcaagtttcaaacggagacaaaactaaactgtaacataaacattacaaacgggtacacaggaacagggaga  cacaactccaagtcatactctatgtcaatttcatggactgctggccacaactacattaaatgaaatattgccaactccttactatttctacat  tccccaaataaagaaactgttggatttatgttcaactggttattttcaactgcaaaaattcaagctatttttctcattcagtagtatagccccacc  acatagcttatacagatcaccgtacttaacaaactcacaagaacctagttatcaactgccaactcccccaacacacagatfacacagctct  tctcccggctggcctaaaaagcatatcatgggttaacagacatattcttaggtttatattccacacggtttctgtagccaaacgctcatca  gtgatataaaactccccggcagctcactaaagttactgctgtccagctgctgagccacaggtctgctcaacttggcgttgaactgg  cggcgaagggagaagtcacgcctacatggggfagagctataatgtgctacaggaatagggcgggtggtgctcagcagcggcgaaataaa  ctgctcggcggcctcctgctcaggaatacaacatggcaggtgctcctcagcagatgattcgcaccggccgagcagataaagcgccttgc  ctcggcagcagcggcaccctgatcacttaaatcagcacagtaactgagcagacagcaccacaatattgtaaaatcccacagtgcaagg  cgctgtatcaaaagctatggcgggaccacagaaccacgtggccatcattaccacaagcaggtagatgaagggcaccctcataaa</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
---	---

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

	<p>cgctggacataaaacattacctctttggcctggttaattcaccacctccgggtacattataaaacctctgataaaacatggcccatccaccaccatc  ctaaaccagctggccaaaacctgcccggcgtatatacctgacgggaaccgggacgtggaacatgacagtgaggagcccaggactcgtaac  catggatcatcatgctcgtcatgatataatggtggcacaacacagggacacgtgcalacactlccctcagallacaagctcctcccggctagaac  catatcccagggaacaacccactctcgaatcagcgtaaatcccacactgacgggaagacctgcacgtaactcagcttggctcattgcaaaagtgt  acatfcgggcagcagcggatgatcctccagatggtgtagcgcgggttctgctcaaaaggaggtagacgatccctactgtagggagtgccgga  gcaaacggagatcgttggctgtagtctcgaatggaaacccggacgtatgcatatctctgaaacaaaccaggctggggcgtgaca  acagatctgctcctccgctcggcctgtagatcctctgtagtagttagtatacctctcctcaaaacatccagcggccccctgctcgg  ctcctatgtaaacctctcagcggcgaatcccgaatataaagctccgcaatgtaaaatctgctcagagccctccaccctcagcctcaag  cacacacggggagggcgggaagagctggaagAACatgtttttttatccaaaagatttcaaaacctcaaaatgaagatctattaagtga  cgcgctcccctcggctggctgctcaaacctctacagccaaagacagataatgcaattgtaagatggtgcaaatggcttccaaaaggcaaacg  gcccctcagctcaagtgagcgtaaagctaaacctcaggggtgaatcctctataaacattcagcaacttcaaccatgcccacaataattctat  ctcggcaactctcaatatactctaaagcctcgaatataaagctccgcaatgtaaaatctgctcagagccctccaccctcagcctcaag  cagcgaatcatgattgcaaaatcagttctcagacactgtataagattcaaaagggaacattcaaaaataaccgcatcccgtaggtccc  ttcagaggccagctgaaacataatcgtcagactctgcacggaccagcggccactcccccagcgaacatgcaaaaagaccacactg  attatgacacgcatactcggagctatgtaaacagcgtgaccccgtatgaagcttggctatggcggcgaataaaatgcaaggctgctcaaa  aaatcagcgaatcaccctcggcgaagc  aagacaccattttctcacaacatgctcgggttctgcataaacacaaaataaaatacaaaaaaacatttaaacattagaagcctgcttacaac  agaaaaaacacccttataagc  cagctcctcggctatgctcggagctataatgtaagactggtaaacacatcaggtgattcacatcggcagctgtaaaaaggcagcgaatagc  ccgggggaatcaccctcggcgaagc  cctgaaaaacctctcctcagcgaatagcaccctcggcctccagaacaacacacagcgttccacagcggcagccataacagtcagcctta  ccagtaaaaaagaaaacctataaaaaaacaccactcagacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  atataatagcagtaaaaaatgacgtaacgttaaagctcaaaaaaacaccgaaaaaccgcaacacagcagcagcagcagcagcagcagcagc  aaaaaacccacaactctcaaatcgaactcctcgtttccacgttacgtcacttccatttaagaaaactacaattccacaacatacaagttactc  cgccctaaacctcagctcaccggccccgttccacgccccgcccacgtcaaaaactccaccctcattatcattggcttcaatcaaaaataa  ggtatattatgatgatttaaacatgcalgat</p>	
49	<p>acggcgggttttacgagattggttaaggtcccagcagcactgacggcactctgccggcattctgacagcttggtaactgggtggccga  gaaggaaatgggagttggccgaccagctcagatgacatggaatcgtgattgagcagggcaccctgaccgtggccgagaagctgcagcgcgacttt  ctgacgaaatggcggcgtgtagtaagggccggagggccctttcttggcaattggagaaggagagagctacttccacatgacagctgctcgt  ggaaaccaccgggggtaaatccatggttttgggagcgttctcagtcagattcgcgaaaaactgattcagagaatttaccggggatcagccga  cttggcaaacctggctcggctcacaagaccgaatggcggcggggaacagggtgggagatgagtgactacatcccacttctgct  ccccaaaaccagcctgagctcagctggcggctgactaataatggaacagtatttaagcggcctgtttgaaatcagggcgtaaacggttggg  cgcagcatcagcagctgctcagacagc  cagccagctacatggagctggtcgggtgctcgtggcaaggggattaccctggagaagcagctggtaccagggagaccagccctcacaatc  tcttcaatggggcctccaactcggctcacaatcaaggctccttggacaatggggaagattgagcctgactaaaaccggccccgact  acctggtggccagcagccgtggagacattccagcaatcggattataaaatgggaactaaacgggtacgaccccaatgctggccttcc  gtcttctggatggccagcaaaaatggcgaagggacaccactctgcttggcctgcaactaccgggaaagcaacatcgggag  ggcatagcccacactgctcctctacgggtgctgtaaacggaccaatgagaacttccctcaacgactgtgctgacaagatggtgatctggg  gaggagggaagatgaccggcaagctcgtggagctggcgaagccattctcgaggaagcaagctgctggaccagaatgcaagctcct  cggccagatagaccgactcctgctcagcctcacaacacaatgctcggcgtgattgacgggaactcaacgactcgaacaccagc  agccgttcaagaccggatgcaaatgtaactcaccggcctgctgcatgacttgggaaggtcaccagcaggaagcagaacttttcc  ggtgggcaagatcagctggtgaggtggagcatgaattctacgtcaaaaagggtgggccaagaaaagaccggccccagctgacgcagat  ataagtgagcccaaacgggtcggcagctcagctgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  caaatgttctcagctggcagatgaatctgactgttctccagacaatggcagagaatgaatcaaatcaaatctcctcactcagcga  cagaagactgttagagcttctccgtgicagaatcacaaccgttctctgctcaaaaaggcgtacagaactgctcactcattcactatcag  ggaaaatggccagcagctcactcctcagctcgtcaalgtggatggatgactgcatcttggacaalaa</p>	Rep2
50	<p>atggctcggatgggtatctccagattggctcgggacactctctcgaaggaataagacagtggtggaagctcaaacctggccaccaccacc  aaagcccgcagagcggcgaataaggacagacagcaggggtcttctcgggtacaagctcggaccctcaacggactcgaagggag  agccggtcaacgagcagaccggcggccctcagcagcagcaaaagcctacgaccggcagctcagacagcggagacaaccgtaacctcaagt  acaaccacggcagcggatgtaaggagcgccttaaaagagatcgttttggggcaacctcggacgagcagcttccaggcgaaaaaa  gggtcttgaactctggcctggtgaggaacctgtaagacggcctccggaaaaaaaggccggtagagcaetctctgtggagccagactc  ctcctcgggaaccggaaaaggcggccagcagcctcgaagaaaagattgaatttggctcagactggagacgcaactcagctgactgacccccc  agcctctggacagccaccagcagccctcctgctcgggaactaatacagctcagcagcagctgctcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  ggcggcagcggatggttaattctcgggaattgcaattcggattccacatggatggcgacagagctacaccaccagcaccgaaactgg  gcccctgccacetacaacaaccactctacaacaatttccagccaatcaggaagcctcgaacacaatcacttggctacagcacccttgg  ggggtatttggactcaacaattcactccttccaccagctgactgcaaaagactcaacaacaactgggattccgaccgaagagact  caactcaagctcttaacatcaagcaagagctcagcagaatgacgtacagcagcagcttccaataaccttaccagcagcttcaagctt  tactgactcggagaccagctcctcagctcctcggcctcggcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  atggataccaccctgaacaaggagc  caacttaccctcagctacactttgaggagcttccaccagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc  agtacctgtattctgagcagaacaacactcaagtgaaaccaccacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc</p>	AAV2 cap

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

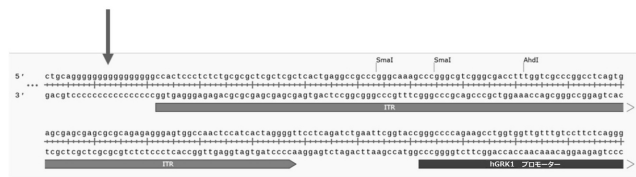
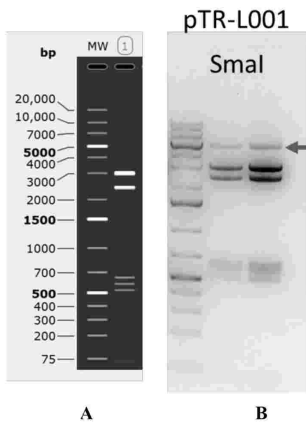
	gaccagtctaggaactggcttctggaccctgttaccgccagcagcagatcaaaagacatctgcggataacaacaacagtgaatactctgga ctggagctaccaagfaccacctcaatggcagagactctctggfgaatccggggcccgccatggcaagccacaaggacgatgaagaaaatttt tcctcagagcgggttctcacttgggaagcaaggctcagagaaaacaatgtggacattgaaaaggfcatgattacagacgaagagaaatc aggacaaccaatccgtggctacggagcagatggttctgtatctaccaacctccagagaggcaacagacaagcagctaccgagatgtaac acacaaggcgttcttcaggcatggtctggcaggacagagatgtgtacttcaggggccatctgggcaaaagatccacacaggcggacatt ttaccctctcccctcatggfctggacttaaacacctctccacagattctatcaagaacaccccggtacctgcaatctctgaccac cttcagtgcggcaaaagtgtctctcatcacacagctaccacgggacaggtcagcgtggagatcgagtgaggctgcagaaggaaaaacagc aaacgtggaatcccgaattcagctacactccaactacaacaagctctgtaatgtggacttactgtggacactaatggcgtgtattcagagcctcg ccccattggcaccagataactgactcg	
51	aggaaccctagtgatggagtgggccactccctctctgcgcgctcgtctcactgaggccggggcaccacaaggctgcccgcgccggggc ttgcccggggcctcagtgagcgcgagcgcgcagagaggggagtgccaa	ITR
52	SAAGADXADS	

10

【図面】

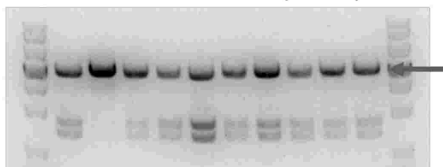
【図 1】

【図 2 A】



20

pTR-L001-K  
10 Endura クローン (SmaI)



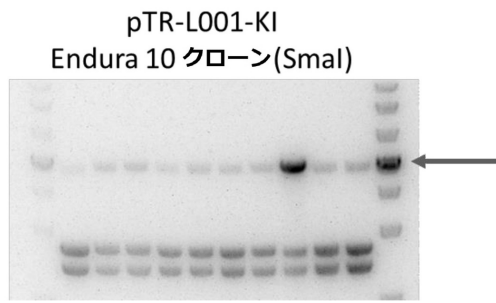
C

30

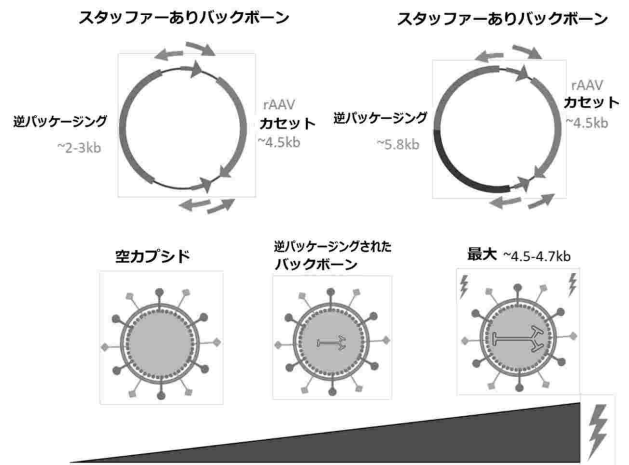
40

50

【 図 2 B 】



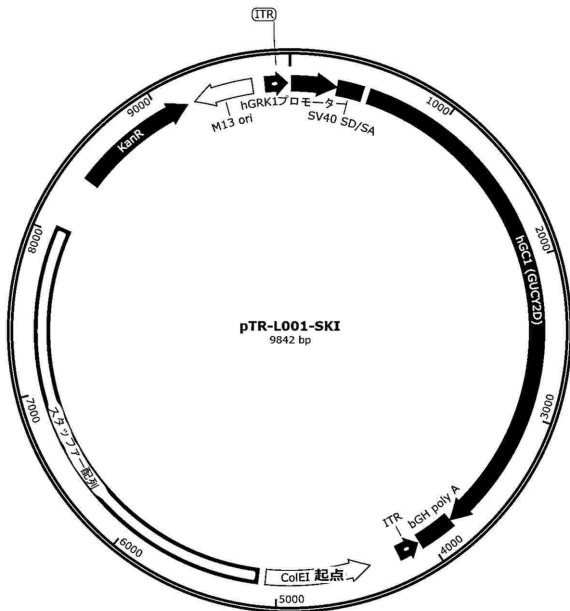
【 図 3 】



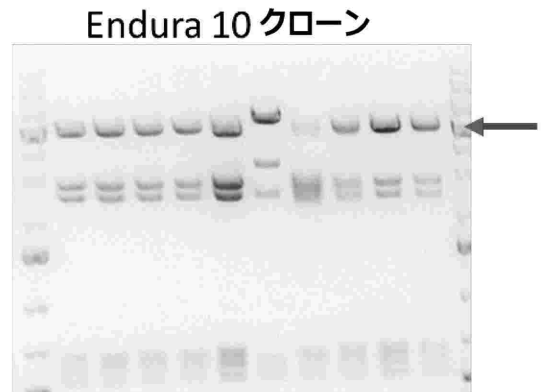
10

20

【 図 4 A 】



【 図 4 B 】

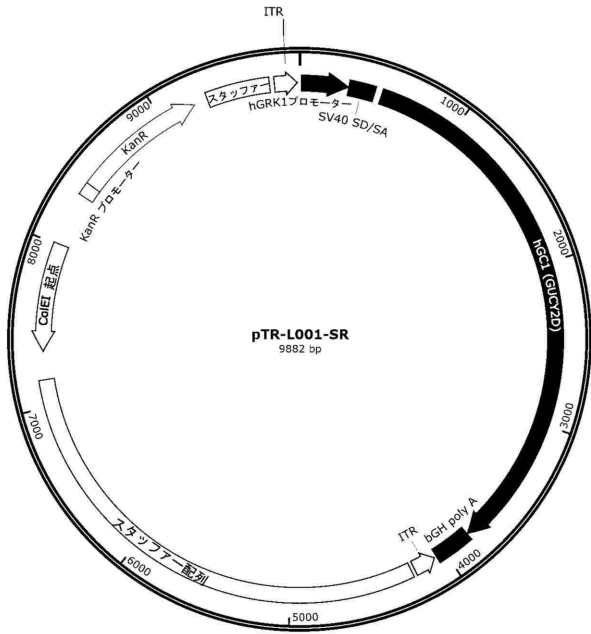


30

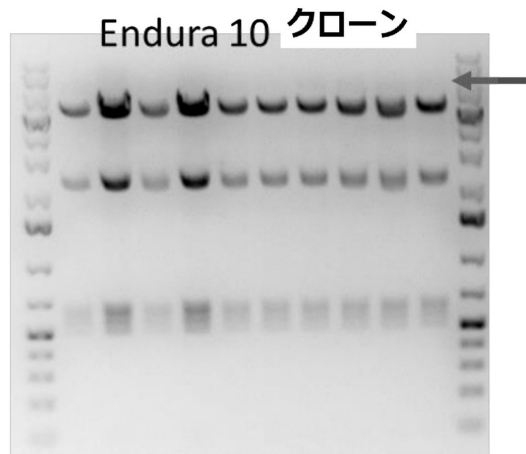
40

50

【 図 5 A 】



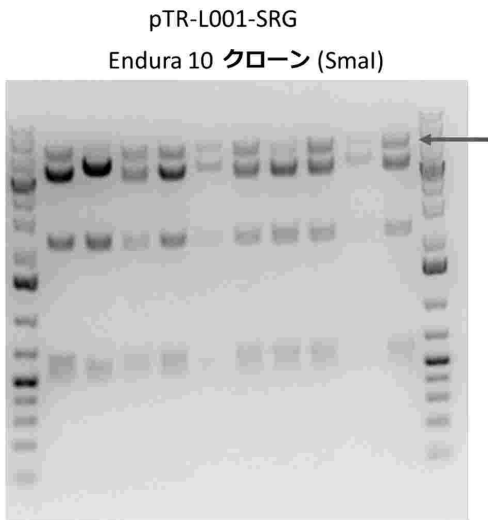
【 図 5 B 】



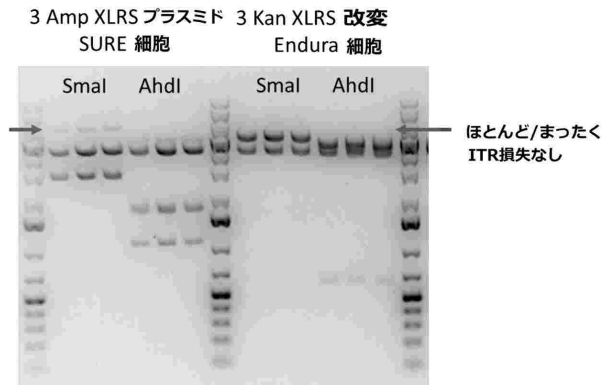
10

20

【 図 6 】



【 図 7 】

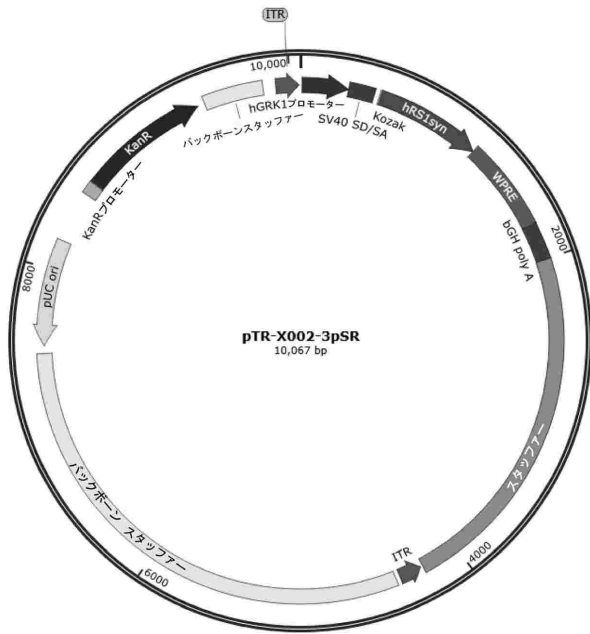


30

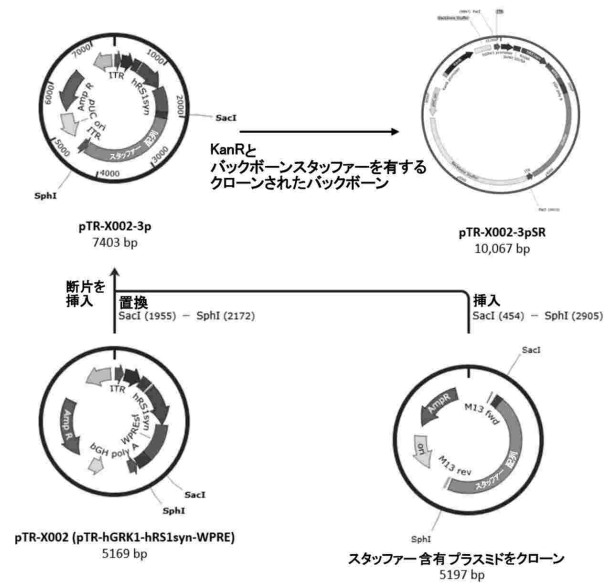
40

50

【 図 8 A 】



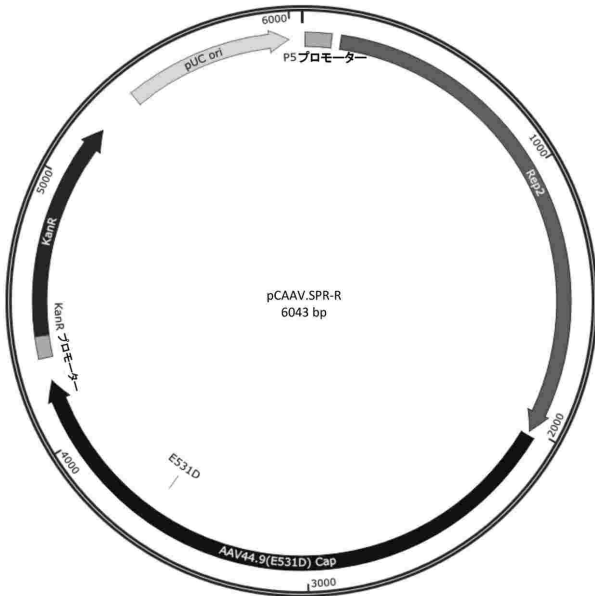
【 図 8 B 】



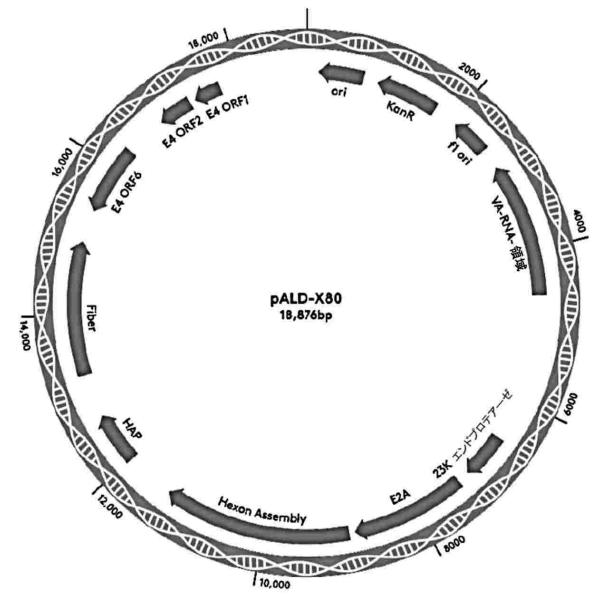
10

20

【 図 8 C 】



【 図 8 D 】

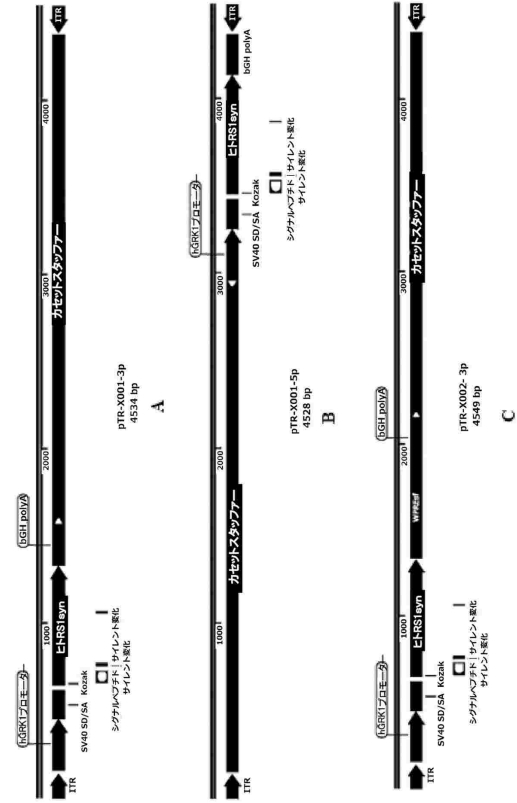


30

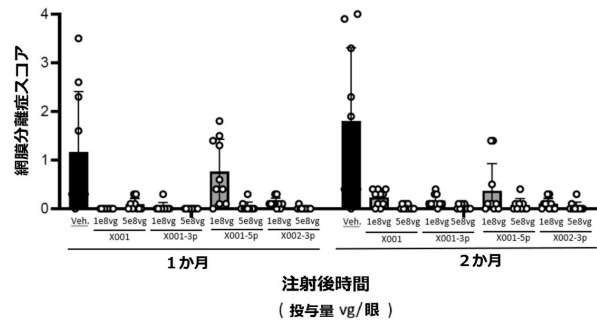
40

50

【 図 9 】



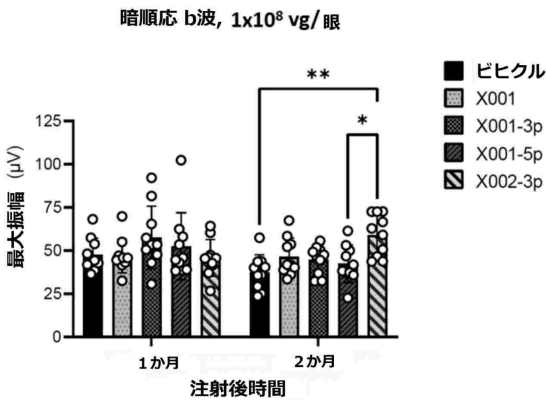
【 図 10 】



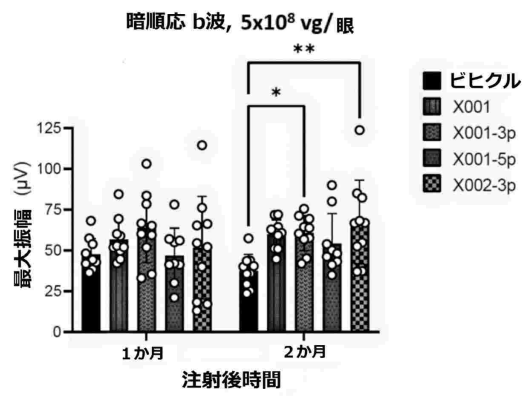
10

20

【 図 11 A 】

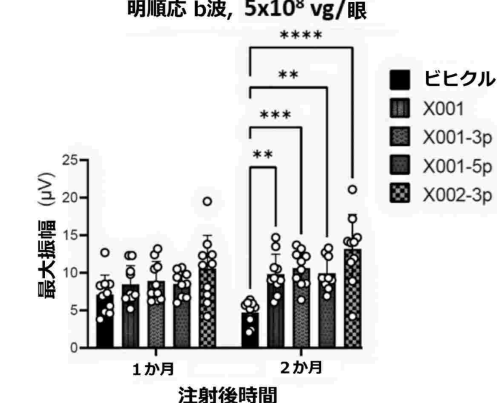
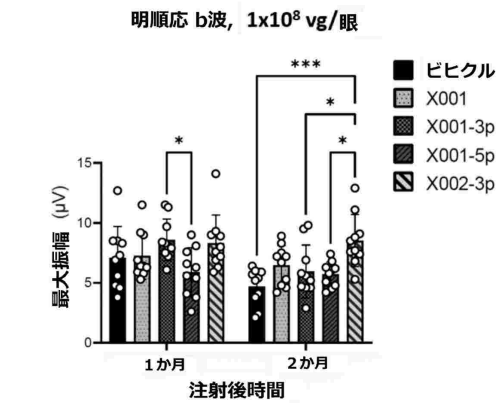


【 図 11 B 】



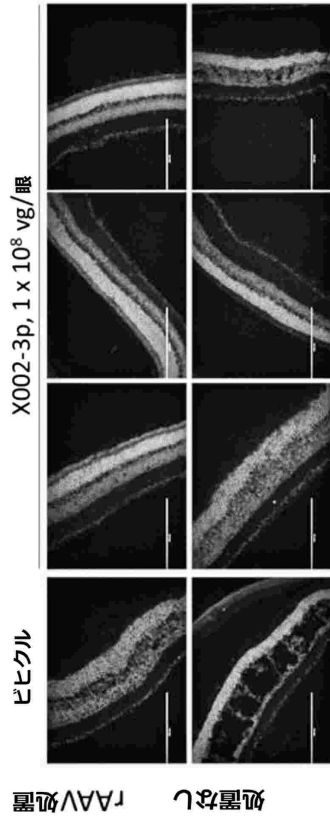
30

40

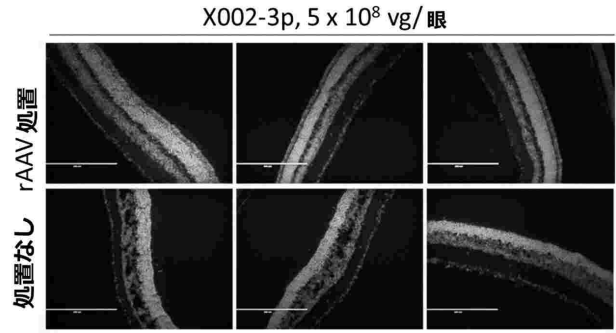


50

【 図 1 2 A 】



【 図 1 2 B 】



10

20

【 配列表 】

2024529369000001.xml

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US22/38520

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - INV. C12Q 1/68; A61K 35/76; C07H 21/04 (2022.01) ADD. CPC - INV. C12Q 1/68; A61K 35/76; C07H 21/04 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		10
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0218626 A1 (JIANG, Z et al.) 6 August 2015; paragraphs [0035], [0189], [0192]	1-3
A		11
A	US 2018/0223360 A1 (HATCHWELL, E et al.) 9 August 2018; SEQ ID NO: 166	11
A	US 2005/0244851 A1 (BLUME, JE et al.) 3 November 2005; SEQ ID NO: 1,807,204	11
A	US 2007/0039076 A1 (BOUKHAROV, AA et al.) 15 February 2007; SEQ ID NO: 11,586	11
A	WO 2017/161273 A1 (THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA) 21 September 2017; paragraph [0078]	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 October 2022 (17.10.2022)		Date of mailing of the international search report <b>DEC 28 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer <b>Shane Thomas</b> Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/38520

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

- 1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
  - a.  forming part of the international application as filed.
  - b.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),  
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
- 2.  With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
- 3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/38620

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: 10
- 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.: 4-10, 15-76  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

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 Page-\*\*-

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 30
- 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.:  
Group I+, Claims 1-3, 11-14, SEQ ID NO: 7 (sequence). 40

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.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US22/38520

---Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking---

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+ . Claims 1-3, 11-14, SEQ ID NO: 7 (sequence).

10

The sequences of Claims 1-3 and 11 are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they encompass SEQ ID NO: 7 (first exemplary sequence). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of the genus found in claim 1 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional sequences, with specified substituents for each Rx, and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional sequences will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected sequences. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be SEQ ID NO: 8 (second exemplary sequence).

Groups I+ share the technical features including a nucleic acid stuffer sequence. However, these shared technical features are previously disclosed by US 2015/0218626 A1 to Jiang, et al. (hereinafter "Jiang").

Jiang discloses a nucleic acid stuffer sequence (as shown in table 1 on page 20, the probe SEQ ID NO 19 comprises a stuffer L2 having sequence ATTACGCGA for adjusting the size of the ligated probe; paragraphs [0035], [0189], [0192]).

Since none of the special technical features of the Group I+ is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Jiang reference, unity of invention is lacking.

20

30

40

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

<b>C 1 2 N</b>	<b>1/21 (2006.01)</b>	<b>C 1 2 N</b>	<b>1/21</b>
<b>C 1 2 N</b>	<b>5/10 (2006.01)</b>	<b>C 1 2 N</b>	<b>5/10</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>35/76 (2015.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>35/76</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10</b>

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . U N I X

F ターム (参考)

MA58 MA66 NA14 ZA33