

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-502559

(P2018-502559A)

(43) 公表日 平成30年2月1日(2018. 2. 1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	2 G O 4 5
C 1 2 Q 1/68 (2018.01)	C 1 2 Q 1/68 A	4 B O 1 8
A 2 3 L 33/20 (2016.01)	A 2 3 L 33/20	4 B O 6 3
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50 P	
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 M	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 79 頁)		

(21) 出願番号	特願2017-526896 (P2017-526896)	(71) 出願人	599132904
(86) (22) 出願日	平成27年11月9日 (2015. 11. 9)		ネステク ソシエテ アノニム
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月18日 (2017. 5. 18)		スイス国, ブベイ, アブニュー ネスレ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/076010		5 5
(87) 国際公開番号	W02016/078944	(74) 代理人	100088155
(87) 国際公開日	平成28年5月26日 (2016. 5. 26)		弁理士 長谷川 芳樹
(31) 優先権主張番号	14194223.5	(74) 代理人	100107456
(32) 優先日	平成26年11月21日 (2014. 11. 21)		弁理士 池田 成人
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100162352
			弁理士 酒巻 順一郎
		(74) 代理人	100140453
			弁理士 戸津 洋介
		(74) 代理人	100126653
			弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 減量及び体重維持を予測するためのバイオマーカー

(57) 【要約】

1つ以上の食事介入を適用することにより達成され得る減量について被検者の体質、及び／又は1つ以上の食事介入後の減量の維持について被検者の体質を評価する方法であって、(i) 配列番号1の第101番目の位置(rs953211)、(ii) 配列番号2の第101番目の位置(rs1509290)、(iii) 配列番号3の第101番目の位置(rs1509289)から選択される1つ以上の多型位置について被検者のヌクレオチドを決定することと、及び／又は多型位置に遺伝的に関連する1つ以上のバイオマーカーを検出することと、を含む、方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

1 つ以上の食事介入を被検者に対し適用することにより達成され得る減量について被検者の体質、及び／又は 1 つ以上の食事介入後の減量の維持について被検者の体質を評価する方法であって、

(i) 配列番号 1 の第 1 0 1 番目の位置 (r s 9 5 3 2 1 1)

(i i) 配列番号 2 の第 1 0 1 番目の位置 (r s 1 5 0 9 2 9 0)

(i i i) 配列番号 3 の第 1 0 1 番目の位置 (r s 1 5 0 9 2 8 9) ; から選択される 1 つ以上の多型位置について前記被検者のヌクレオチドを決定すること、

及び／又は前記多型位置に遺伝的に関連する 1 つ以上のバイオマーカーを検出すること、を含む、方法。

10

【請求項 2】

前記 1 つ以上のバイオマーカーが、F A T 4 遺伝子又はそれらの調節エレメント内部にある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記方法が、配列番号 1 の第 1 0 1 番目の位置における A 若しくは G の存在、及び／又は配列番号 2 の第 1 0 1 番目の位置における A 若しくは G の存在、及び／又は配列番号 3 の第 1 0 1 番目の位置における A 若しくは G の存在を決定することを含む請求項 1 又は 2 に記載の方法。

20

【請求項 4】

請求項 1 又は 2 に記載の 1 つ以上の食事介入を適用することによる減量維持について被検者の体質を評価する方法であって、配列番号 1 の第 1 0 1 番目の位置における A 若しくは G の存在を決定することを含み、前記減量が、体格指数 (B M I) 、体脂肪量、腰周囲、又は腹囲における変化により表される、方法。

【請求項 5】

請求項 1 又は 2 に記載の 1 つ以上の食事介入を適用することによる減量維持について被検者の体質を評価する方法であって、配列番号 2 の第 1 0 1 番目の位置における A 若しくは G の存在を決定することを含み、前記減量が、B M I 、除脂肪体重、腰周囲、又は腹囲における変化により表される、方法。

30

【請求項 6】

請求項 1 又は 2 に記載の 1 つ以上の食事介入を適用することによる減量維持について被検者の体質を評価する方法であって、配列番号 3 の第 1 0 1 番目の位置における A 若しくは G の存在を決定することを含み、前記減量が、B M I 、体脂肪量、除脂肪体重、腰周囲、又は腹囲における変化により表される、方法。

【請求項 7】

請求項 1 又は 2 に記載の 1 つ以上の食事介入を適用することによる減量維持について被検者の体質を評価する方法であって、配列番号 1 の第 1 0 1 番目の位置における A 若しくは G の存在、及び配列番号 2 の第 1 0 1 番目の位置における A 若しくは G の存在を決定することを含む、方法。

【請求項 8】

前記減量が、B M I 、体脂肪量、除脂肪体重、腰周囲、又は腹囲により表される、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 9】

配列番号 1 の第 1 0 1 番目の位置に G を含み、かつ配列番号 2 の第 1 0 1 番目の位置に A を含む遺伝子型の存在を決定することを含み、前記遺伝子型の存在が、被検者が、食事介入後に減量を維持する体質を有することを示す、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

(i) 配列番号 1 の第 1 0 1 番目の位置における G / G (ホモ接合) 及び配列番号 2 の第 1 0 1 番目の位置における A / A (ホモ接合) ;

(i i) 配列番号 1 の第 1 0 1 番目の位置における G / G (ホモ接合) 及び配列番号 2

50

の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）；

（iii）配列番号1の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）；並びに

（iv）配列番号1の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）；から選択される遺伝型の存在を決定すること、を含み、

前記遺伝型の存在が、被検者が、食事介入後に減量を維持する体質を有することを示す、請求項7～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

（i）配列番号1の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）；

（ii）配列番号1の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/G（ヘテロ接合）；

（iii）配列番号1の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）；

（iv）配列番号1の第101番目の位置におけるA/G（ヘテロ接合）及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）；並びに

（v）配列番号1の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）；から選択される遺伝型の存在を決定すること、を含み、

前記遺伝型の存在が、被検者が、食事介入後に減量を維持する体質を有することを示す、請求項7又は8に記載の方法。

【請求項12】

前記減量が、BMIにおける変化により表される、請求項8～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

請求項1又は2に記載の1つ以上の食事介入を適用することによる減量維持について被検者の体質を評価する方法であって、配列番号1の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定することを含み、前記減量が、腹囲における変化により表される、方法。

【請求項14】

請求項1又は2に記載の1つ以上の食事介入を被検者に適用することにより達成され得る減量について前記被検者の体質を評価する方法であって、配列番号2の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定することを含み、前記減量が、BMI又は腰周囲における変化により表される、方法。

【請求項15】

請求項1又は2に記載の1つ以上の食事介入を被検者に適用することにより達成され得る減量について前記被検者の体質を評価する方法であって、配列番号3の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定することを含み、前記減量が、BMI又は腰周囲における変化により表される、方法。

【請求項16】

請求項1又は2に記載の1つ以上の食事介入を被検者に適用することにより達成され得る減量について前記被検者の体質を評価する方法であって、配列番号1の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を検出することを含む、方法。

【請求項17】

前記減量が、BMIにおける変化、又は腰周囲における変化により表される、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

配列番号1の第101番目の位置にGを含み、配列番号2の第101番目の位置にAを

10

20

30

40

50

含む遺伝子型の存在を決定することを含み、前記遺伝子型の存在が、被検者が、食事介入後に減量を維持する体質を有することを示す、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

【請求項 19】

(i) 配列番号 1 の第 101 番目の位置における G/G (ホモ接合) 及び配列番号 2 の第 101 番目の位置における A/A (ホモ接合) ;

(ii) 配列番号 1 の第 101 番目の位置における G/G (ホモ接合) 及び配列番号 2 の第 101 番目の位置における G/A (ヘテロ接合) ;

(iii) 配列番号 1 の第 101 番目の位置における G/A (ヘテロ接合) 及び配列番号 2 の第 101 番目の位置における G/A (ヘテロ接合) ; 並びに

(iv) 配列番号 1 の第 101 番目の位置における G/A (ヘテロ接合) 及び配列番号 2 の第 101 番目の位置における A/A (ホモ接合) ; から選択される遺伝型の存在を決定すること、を含み、

前記遺伝型の存在が、被検者が、食事介入後に減量を維持する体質を有することを示す、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

(i) 配列番号 1 の第 101 番目の位置における A/A (ホモ接合) 及び配列番号 2 の第 101 番目の位置における A/A (ホモ接合) ;

(ii) 配列番号 1 の第 101 番目の位置における A/A (ホモ接合) 及び配列番号 2 の第 101 番目の位置における A/G (ヘテロ接合) ;

(iii) 配列番号 1 の第 101 番目の位置における A/A (ホモ接合) 及び配列番号 2 の第 101 番目の位置における G/G (ホモ接合) ;

(iv) 配列番号 1 の第 101 番目の位置における A/G (ヘテロ接合) 及び配列番号 2 の第 101 番目の位置における G/G (ホモ接合) ; 並びに

(v) 配列番号 1 の第 101 番目の位置における G/G (ホモ接合) 及び配列番号 2 の第 101 番目の位置における G/G (ホモ接合) ; から選択される遺伝型の存在を決定すること、を含み、

前記遺伝型の存在が、被検者が、食事介入後に減量を維持する体質を有することを示す、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

【請求項 21】

1 つ以上の食事介入を適用することにより達成され得る減量について被検者の体質、及び／又は 1 つ以上の食事介入後の減量の維持について被検者の体質を評価する方法であって、FAT4 遺伝子又はそれらの調節エレメントの配列を決定することを含む、方法。

【請求項 22】

前記食事介入が、低カロリー食である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記低カロリー食が、約 600 ~ 約 1200 kcal / 日のカロリー摂取量を含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記低カロリー食が、少なくとも 1 種のダイエット食品の投与を含む、請求項 22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記低カロリー食が、6 ~ 12 週間の継続期間を有する、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記 1 箇所以上の多型部分における前記ヌクレオチド、前記バイオマーカー及び／又は前記 FAT4 配列を決定することと、前記被検者の 1 つ以上の身体測定及び／又は生活習慣特性とを組み合わせることを更に含む、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記身体測定が、性別、体重、身長、年齢、及び体格指数からなる群から選択され、前記生活習慣特性が、前記被検者が喫煙者であるか又は非喫煙者であるかである、請求項 2

10

20

30

40

50

6に記載の方法。

【請求項28】

被検者に対する1つ以上の食事介入を最適化する方法であって、

1つ以上の食事介入により達成され得る減量について被検者の体質を評価することと、及び／又は請求項1～27のいずれか一項に記載の方法による1つ以上の食事介入に従った減量維持について被検者の体質を評価することと、

1つ以上の食事介入を前記被検者に適用することと、を含む、方法。

【請求項29】

被検者の生活習慣の改善を選択するための方法であって、

(a) 請求項1～27のいずれか一項に記載の方法を実施することと、

(b) 達成され得る減量についての予測及び／又は(a)による減量維持についての予測をもとに生活習慣の適切な改善を選択することと、を含む、方法が提供される。

【請求項30】

前記被検者の生活習慣の前記改善に、食事介入が含まれる、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記食事介入が、請求項22～25のいずれか一項に記載のものである、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

減量用の低カロリー食の一部として使用するためのダイエット食品であって、前記ダイエット食品が、請求項1～27のいずれか一向に記載の方法による体重維持及び減量を達成すると予測された被検者に投与される、ダイエット食品。

【請求項33】

肥満又は肥満関連疾患の治療に使用するためのダイエット食品であって、前記ダイエット食品が、請求項1～27のいずれか一項に記載の方法による体重維持及び減量を達成すると予測された被検者に投与される、ダイエット食品。

【請求項34】

(i) 配列番号1の第101番目の位置；

(ii) 配列番号2の第101番目の位置；又は

(iii) 配列番号3の第101番目の位置；から選択された多型位置を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブ。

【請求項35】

(i) 配列番号1の第101番目の位置；

(ii) 配列番号2の第101番目の位置；又は

(iii) 配列番号3の第101番目の位置；から選択された多型位置を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー。

【請求項36】

請求項34又は35に記載の対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブを含む、診断キット。

【請求項37】

(i) 配列番号1の第101番目の位置のGの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブと、(ii) 配列番号2の第101番目の位置のAの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブと、を含む、診断キット。

【請求項38】

配列番号3の第101番目の位置のAの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブを更に含む、請求項37に記載の診断キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

本発明は、1つ以上の食事介入を被検者に対し適用することによる減量の度合い、及び／又は1つ以上の食事介入による被検者の減量維持、についての予測に使用できるバイオマーカーと、バイオマーカーの組み合わせとを提供する。

【背景技術】

【0002】

肥満は、世界中の多くの地域で流行の域に達している慢性的な代謝疾患であり、2型糖尿病、循環器疾患、脂質代謝異常、及びある種のがんなどといった深刻な併存症の主要なリスク因子である (World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: i-xii, 1-253)。

10

【0003】

長い間、低カロリーの食事介入は減量に非常に有効であり得るものであり、この減量は概して肥満関連性共存症、特に2型糖尿病のリスクを改善すると認識されてきた。経験的データが示唆するところによれば、初期体重の少なくとも10%が減量すると、肥満関連の併存症のリスクがかなり減少する (World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: i-xii, 1-253)。しかし、減量能力は、個体間で大きく異なる。

【0004】

これまでに、低カロリー食では減量がうまくいかない人の割合が示されている (Ghosh, S. et al., Obesity (Silver Spring), (2011) 19(2): 457-463)。低カロリー食では減量がうまくいかないと、減量予想が非現実的なものとなり、結果として、食事介入の不順守、脱落、及び全般的な失敗をもたらすことにつながる。

20

【0005】

またいくつかの研究が示すところによれば、当該技術分野には、血漿中の特定のバイオマーカーの濃度を監視することを含む、減量を監視するための方法がある (例えば、Lijnen et al., Thromb Res. 2012 Jan, 129(1): 74-9; Cugno et al., Intern Emerg Med. 2012 Jun, 7(3): 237-42; 並びに Bladbjerg et al., Br J Nutr. 2010 Dec, 104(12): 1824-30)。しかし、これらの方法では、特定の被検者が達成可能な減量度合いの予測又は指標は得られない。バイオマーカー強度と減量との相関関係を見る予測値は存在しない。

30

【0006】

安定した減量維持は患者に主要な課題も提示する。減量介入後わずか1年程度で、減量した体重のうちのおよそ三分の1程度が再増加してしまう (Hensrud, Obes. Res. 9 Suppl 4, 348S-353S, 2001)。更に、食事により導かれる減量は、体重の再増加を促進するいくつかの身体的変化を誘導する (Sumithran and Proietto., Clin. Sci. Lond. Engl. 1979 124, 231-241 (2013))。かかる変化としては、エネルギー消費量、基質代謝、及び食欲制御に関係するホルモン経路、における変化が挙げられる。これらの生理的及び分子的变化に関しての我々の理解はなおも非常に限られている。

40

【0007】

食事介入 (例えば低カロリー食) の計画及びデザインを成功させるための解決方法は、減量の変動 (weight loss trajectory) を予測する方法が利用することによる。更に、体重管理の介入の計画及びデザインの成功は、体重維持プログラム中に患者が減量を安定して維持する見込みがあるか (又は失敗するか) について予測する試験が利用可能であることにより補助され得る。

【0008】

米国特許出願第2011/0124121号には、減量の成功を予測するための方法が開示されている。開示されている方法には、減量療法例えば胃バンディングを受けるか又

50

は受けることを検討している患者を選択すること、カロリー摂取に対する患者の1つ以上のホルモン応答を測定すること、及びホルモン応答に基づいて減量療法の成功を予測することが含まれている。測定されるホルモンは胃腸ホルモン例えば膵臓ホルモンである。

【0009】

欧州特許出願第2420843号には、人が計画的な減量の後に減量を維持する可能性を、ダイエット期間の前後で酵素（ACE）を転化させるアンギオテンシンの濃度を測定することによって決定するための方法が開示されている。

【0010】

しかしながら、被検者における減量度及び体重維持を正確に予測する方法がなおも必要とされている。結果として、本発明は、容易に検出することができ、かつ被検者における減量及び体重維持の予測を促進できる、バイオマーカーを提供することを課題とする。このようなバイオマーカーを使用して、減量中及び体重維持中の体重変動（weight trajectory）を予測することができ、並びにこのようなバイオマーカーは、生物学的な減量能及び体重維持能によって患者を適した処置群へと階層化する助けとなり得る。

【0011】

プロトカドヘリンFAT4は、カドヘリンファミリーメンバー14（CDHF14）又はFAT tumor suppressor homolog 4（FAT4）としても知られており、ヒトにおいてはFAT4遺伝子によりコードされているタンパク質である。FAT4は、Hippoシグナル経路に関係する。Hippo経路は、ショウジョウバエ及び脊椎動物において臓器の発達を適切に制御するのに必須な、保存されているシグナル経路であることが明らかとなっている（Halder, 2011, Development, Jan; 138(1): 9-22）。

【0012】

近年、ショウジョウバエFat（Ft）カドヘリンが、ミトコンドリアの形態及び代謝の制御に直接関係することが示された（Sing et al., 2014, Cell, 158, 1293-1308）。Ftのタンパク質切断により、可溶性断片（Ft^{mito}）が放出され、これがミトコンドリアに輸送されることが示されている。かかる切断が、細胞周期及び代謝と協調的なスイッチ機序として機能する。Ft^{mito}レベルを変更することにより、エネルギー要求の変化に応じ、臓器に代謝速度を直接調節させることができることが示唆されている。

【発明の概要】

【0013】

本発明は、被検者に対し1つ以上の直接介入を行うことによる、体重に関係する表現型の変化について、被検者の体質を予測するのに有用なバイオマーカーを同定するものである。本発明は、1つ以上の直接介入を行うことで、体重に関係する表現型を維持させるべく、被検者の体質を予測するのに有用なバイオマーカーも同定するものである。

【0014】

具体的には、本発明は、体重に関係する表現型における変化に関係するFAT4遺伝子の特定の多型／対立遺伝子、並びにそれらの易罹患性の変化に基づいた診断ツール及びキットを開示する。したがって、本発明は、体重管理プログラムの結果を予測するのに使用できる（減量プログラム又は体重維持プログラムを含む）。

【0015】

したがって、本発明は、一態様では、1つ以上の食事介入を被検者に適用することにより達成され得る減量、及び／又は1つ以上の食事介入による減量維持について被検者の体質、について被検者を評価する方法を提供し、本方法は、FAT4遺伝子又はそれらの調節エレメントにおいて、1つ以上の多型マーカーの有無を決定することを含む。

【0016】

本発明は、一態様において、1つ以上の食事介入を被検者に対し適用することにより達成され得る減量について被検者の体質、及び／又は1つ以上の食事介入後の減量の維持について被検者の体質を評価する方法を提供し、方法は、

(i) 配列番号1の第101番目の位置 (rs953211)

(ii) 配列番号2の第101番目の位置 (rs1509290)

(iii) 配列番号3の第101番目の位置 (rs1509289) から選択される1つ以上の多型位置について被検者のヌクレオチドを決定することと、

及び／又は前述の多型位置に遺伝的に関連する1つ以上のバイオマーカーを検出することと、を含む。

【0017】

一実施形態において、1つ以上のバイオマーカー（例えば、SNP）はFAT4遺伝子又はそれらの調節エレメントの内部にある。一実施形態において、バイオマーカーは、上記に定義した前述の多型位置から20、15、10、5、4、3、2、1キロベース (kb) 未満のものである。

【0018】

好ましくは、方法は、被検者のヌクレオチドを、配列番号1の第101番目の位置と配列番号2の第101番目の位置の両方で決定することを含む。一実施形態において、方法は、配列番号1の第101番目の位置、配列番号2の第101番目の位置、及び配列番号3の第101番目の位置にて被検者のヌクレオチドを決定することを含む。

【0019】

一実施形態では、方法は、配列番号1の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在、及び／又は配列番号2の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在、及び／又は配列番号3の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定することを含む。

【0020】

一実施形態では、1つ以上の食事介入を適用することによる減量維持について被検者の体質を評価する方法は、配列番号1の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定することを含み、減量は、体格指数 (BMI)、体脂肪量、腰周囲 (hip circumference)、又は腹囲における変化をもとに表される。

【0021】

別の実施形態では、1つ以上の食事介入を適用することによる減量維持について被検者の体質を評価する方法は、配列番号2の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定することを含み、減量は、BMI、除脂肪体重、腰周囲、又は腹囲における変化をもとに表される。

【0022】

別の実施形態では、1つ以上の食事介入を適用することによる減量維持について被検者の体質を評価する方法は、配列番号3の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定すること、を含み、減量は、BMI、体脂肪量、除脂肪体重、腰周囲、又は腹囲における変化をもとに表される。

【0023】

別の実施形態では、1つ以上の食事介入を適用することによる減量維持について被検者の体質を評価する方法は、配列番号1の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定すること、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定すること、を含み、減量は、BMI、体脂肪量、除脂肪体重、腰周囲、又は腹囲における変化をもとに表される。

【0024】

特に好ましい実施形態では、配列番号1の第101番目の位置のGと、配列番号2の第101番目の位置のAと、を含む遺伝型を有する被検者は、食事介入後に減量を維持する体質を有するものとして同定される。

【0025】

上記のものについての「第101番目の位置のG」なる言及は、被検者が、前述の位置がGであるコピーを少なくとも1つ有することを意味し、すなわち、被検者は遺伝型G/G (ホモ接合) 又はG/A (ヘテロ接合) を有し得る。

【0026】

10

20

30

40

50

上記のものについての「第101番目の位置のA」なる言及は、被検者が、前述の位置がAであるコピーを少なくとも1つ有することを意味し、すなわち、被検者は遺伝型A/A（ホモ接合）又はG/A（ヘテロ接合）を有し得る。

【0027】

好ましくは、減量の維持について被検者の体質を評価する方法は、

(i) 配列番号1の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）；

(ii) 配列番号1の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）；

(iii) 配列番号1の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）；及び

(iv) 配列番号1の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）、から選択される遺伝型の存在を決定すること、を含み、

かかる遺伝型の存在は、被検者が、食事介入後に減量を維持する体質を有することを示す。

【0028】

好ましくは、減量の維持について被検者の体質を評価する方法は、

(i) 配列番号1の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）；

(ii) 配列番号1の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/G（ヘテロ接合）；

(iii) 配列番号1の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）；

(iv) 配列番号1の第101番目の位置におけるA/G（ヘテロ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）；並びに

(v) G/G（ホモ接合） 配列番号1の第101番目の位置における、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）；から選択される遺伝型の存在を決定すること、を含み、

かかる遺伝型の存在は、被検者が、食事介入後に減量を維持する体質を有することを示す。

【0029】

好ましくは、減量の維持は、BMIにおける変化を測定することにより評価される。

【0030】

別の実施形態では、1つ以上の食事介入を適用することにより達成され得る減量について被検者の体質を評価する方法は、配列番号1の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定することを含み、減量は、腰周囲における変化をもとに表される。

【0031】

別の実施形態では、1つ以上の食事介入を適用することにより達成され得る減量について被検者の体質を評価する方法は、配列番号2の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定することを含み、減量は、BMI又は腰周囲における変化をもとに表される。

【0032】

別の実施形態では、1つ以上の食事介入を適用することにより達成され得る減量について被検者の体質を評価する方法は、配列番号3の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在を決定することを含み、減量は、BMI又は腰周囲における変化をもとに表される。

【0033】

別の実施形態では、1つ以上の食事介入を適用することにより達成され得る減量について被検者の体質を評価する方法は、配列番号1の第101番目の位置におけるA若しくは

10

20

30

40

50

Gの存在と、配列番号2の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在とを検出することを含み、減量は、BMIにおける変化、又は腰周囲における変化をもとに表される。

【0034】

特に好ましい実施形態では、配列番号1の第101番目の位置にGを含み、配列番号2の第101番目の位置にAを含む遺伝型を有する被検者は、減量について体質を有するものとして特定される。

【0035】

上記のものについての「第101番目の位置のG」なる言及は、被検者が、前述の位置がGであるコピーを少なくとも1つ有することを意味し、すなわち、被検者は遺伝型G/G（ホモ接合）又はG/A（ヘテロ接合）を有し得る。

10

【0036】

上記のものについての「第101番目の位置のA」なる言及は、被検者が、前述の位置がAであるコピーを少なくとも1つ有することを意味し、すなわち、被検者は遺伝型A/A（ホモ接合）又はG/A（ヘテロ接合）を有し得る。

【0037】

好ましくは、1つ以上の食事介入を適用することにより達成され得る減量について被検者の体質を評価する方法は、

（i）配列番号1の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）；

（ii）配列番号1の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）；

20

（iii）配列番号1の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）；並びに

（iv）配列番号1の第101番目の位置におけるG/A（ヘテロ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）；から選択される遺伝型の存在を決定することを含み、

かかる遺伝型の存在は、被検者が、食事介入後に減量を維持する体質を有することを示す。

【0038】

好ましくは、1つ以上の食事介入を適用することにより達成され得る減量について被検者の体質を評価する方法は、

30

（i）配列番号1の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）；

（ii）配列番号1の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるA/G（ヘテロ接合）；

（iii）配列番号1の第101番目の位置におけるA/A（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）；

（iv）配列番号1の第101番目の位置におけるA/G（ヘテロ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）；並びに

（v）配列番号1の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）、及び配列番号2の第101番目の位置におけるG/G（ホモ接合）；から選択される遺伝型の存在を決定することを含み、

40

かかる遺伝型の存在は、被検者が、食事介入後に減量しない体質を有することを示す。

【0039】

本発明の別の態様では、1つ以上の食事介入を被検者に適用することにより達成され得る減量について被検者の体質、及び／又は1つ以上の食事介入後の減量維持について被検者の体質を評価する方法が提供され、方法は、図7（配列番号10～101）に示す1つ以上の多型位置にて被検者のヌクレオチドを決定することを含む。

【0040】

本発明は、別の態様として、1つ以上の食事介入を適用することにより達成され得る減

50

量について被検者の体質、及び／又は1つ以上の食事介入後の減量維持について被検者の体質を評価する方法を提供し、方法は、F A T 4 遺伝子又はそれらの調節エレメントの配列を決定することを含む。

【0041】

本明細書において言及される食事介入は、好ましくは、低カロリー食である。

【0042】

食事介入には、少なくとも1種のダイエット食品を被験者に投与することが含まれていても良い。

【0043】

低カロリー食には、脂肪の摂取の低減及び／又は低脂肪食品の摂取の増加が含まれていても良い。単に一例として、低脂肪食品としては、全粒小麦粉及びパン、ポリッジオート麦、高繊維朝食用シリアル、全粒米及びパスタ、野菜及び果実、乾燥豆及びレンズ豆、ベークドポテト、ドライフルーツ、クルミ、白身魚、ニシン、サバ、イワシ、キッパー、ピルチャード、サケ、及び脂肪の少ない白身肉を挙げても良い。

【0044】

一実施形態では、低カロリー食は、約600～約1200 kcal／日のカロリー摂取量を含むことができ、及び／又は少なくとも1つのダイエット製品の摂食を含み得る。

【0045】

また低カロリー食には、例えば最大で約400 g 野菜／日の投与が含まれていても良い。

【0046】

好ましくは、ダイエット食品はOpt i f a s t（登録商標）又はMod i f a s t（登録商標）である。

【0047】

したがって、ダイエット食品は、Opt i f a s t（登録商標）又はMod i f a s t（登録商標）などの製品を含み得る。低カロリー食には、全エネルギー摂取量が約2.5 MJ（600 kcal／日）となるよう非でんぷん質野菜が3回に分けて補給されてもよい。低カロリー食には、1日あたり少なくとも2 Lの水、又はその他のエネルギーを含まない飲料が更に補給されてもよい。

【0048】

別の実施形態では、ダイエット食は、例えば、46.4%の炭水化物、32.5%のタンパク質、及び合わせて20.1%の脂質、ビタミン、ミネラル、及び微量元素を含み、2.1 MJ／日（510 kcal／日）である組成からなり得る。低カロリー食には、全エネルギー摂取量が約2.5 MJ（600 kcal／日）となるよう非でんぷん質野菜が3回に分けて補給されても良い。低カロリー食には、1日あたり少なくとも2 Lの水、又はその他のエネルギーを含まない飲料が更に補給されてもよい。

【0049】

一実施形態では、低カロリー食の期間は最大で12週間、例えば6～12週間である。

【0050】

本明細書において言及される方法は、被検者に関し、1つ以上の人体計測値を測定すること、及び／又は生活習慣特性を評価することを更に含み得る。

【0051】

人体計測は、例えば、性別、体重、身長、年齢、及び体格指数からなる群から選択でき、生活習慣特性は、例えば、被検者が喫煙者であるか、又は非喫煙者であるかなどといったものである。

【0052】

本発明の別の態様によると、被検者のために1つ以上の食事介入を最適化するための方法であって、

1つ以上の食事介入により達成され得る減量について被検者の体質、及び／又は本明細書に定義される方法による1つ以上の食事介入に従った減量維持について被検者の体質を

10

20

30

40

50

評価することと、

1つ以上の食事介入を被検者に適用することと、を含む、方法が提供される。

【0053】

本発明の別の態様によると、被検者の生活習慣の改善を選択する方法であって、

(a) 1つ以上の食事介入により達成され得る減量について被検者の体質、及び／又は本明細書に定義される方法による1つ以上の食事介入に従った減量維持について被検者の体質を評価する方法を実行することと、

(b) 達成され得る減量についての予測及び／又は(a)による減量維持についての予測をもとに生活習慣の適切な改善を選択することと、を含む、方法が提供される。

【0054】

一実施形態において、生活習慣の改善は、食事介入、好ましくは本明細書に定義される食事介入を含む。

【0055】

本発明の別の態様によると、減量用の低カロリー食が提供され、このダイエット食品は、本明細書に定義される方法による減量を達成すると予測された被検者に投与される。

【0056】

本発明の別の態様によると、減量用の低カロリー食の一部として使用するためのダイエット食品が提供され、このダイエット食品は、本明細書に定義される方法による減量を達成する又は維持すると予測された被検者に投与される。

【0057】

本発明の別の態様によると、減量用の低カロリー食の一部として使用するためのダイエット食品が提供され、ダイエット食品は、本明細書に定義される方法による体重維持及び減量の両方を達成すると予測された被検者に投与される。

【0058】

本発明の別の態様によると、肥満又は肥満関連疾患の治療に使用するためのダイエット食品が提供され、ダイエット食品は、本明細書に定義される方法による体重維持及び減量を達成すると予測された被検者に投与される。

【0059】

一実施形態において、ダイエット食品は、Optifast（登録商標）又はModifast（登録商標）などの製品を含み得る。

【0060】

別の実施形態では、ダイエット食品は、例えば、46.4%の炭水化物、32.5%のタンパク質、及び20.1%の脂質、ビタミン、ミネラル、及び微量元素を含み、2.1MJ/日（510kcal/日）である組成からなり得る。低カロリー食には、全エネルギー摂取量が約2.5MJ（600kcal/日）となるよう非でんぷん質野菜が3回に分けて補給されてもよい。低カロリー食には、1日あたり少なくとも2Lの水、又はその他のエネルギーを含まない飲料が更に補給されてもよい。

【0061】

本発明の別の態様によると、FAT4遺伝子又はそれらの調節エレメント内の多型位置を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブが提供される。

【0062】

本発明の別の態様によると、FAT4遺伝子又はそれらの調節エレメント内の多型位置を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーが提供される。

【0063】

本発明の別の態様によると、

(i) 配列番号1の第101番目の位置；

(ii) 配列番号2の第101番目の位置；又は

(iii) 配列番号3の第101番目の位置；から選択された多型位置を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブが提供される。

【0064】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様によると、

(i) 配列番号1の第101番目の位置；

(ii) 配列番号2の第101番目の位置；又は

(iii) 配列番号3の第101番目の位置；から選択された多型位置を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーが提供される。

【0065】

本発明の別の態様によると、定義される通り (asdefined in) の対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブを含む診断キットが提供される。

【0066】

本発明の別の態様によると、(i) 配列番号1の第101番目の位置のGの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーと、(ii) 配列番号2の第101番目の位置のAの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブと、を含む、診断キットが提供される。

【0067】

一実施形態では、診断キットは、配列番号3の第101番目の位置のAの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブを更に含む。

【0068】

本発明の更なる態様では、プログラム可能なコンピュータに本明細書で説明する方法によって被験者が達成できる減量の程度を予測させるためのコンピュータ実施可能な命令を含むコンピュータプログラム製品が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】FAT4遺伝子の近傍に位置するSNPと、体重維持中のBMIの変化との関連性を示す図。X軸は、4番染色体上のSNPの協調 (coordinate) を示し、Y軸は、対立遺伝子試験によるp値 ($-\log 10$) を示す。この図は、遺伝子型決定法で評価したSNPから得られた結果を示す。

【図2】FAT4遺伝子の近傍に位置するSNPと、体重維持中のBMIにおける変化との関連性を示す図。X軸は、4番染色体上のSNPの協調を示し、Y軸は、対立遺伝子試験によるp値 ($-\log 10$) を示す。この図は、遺伝子型決定法、又はインピュテーションにより得られた遺伝子型のいずれかに対し決定したSNPをもとに作成した。

【図3】rs953211 (配列番号1)、rs1509290 (配列番号2)、及びrs1509289 (配列番号3) の配列。多型位置はカギ括弧にくるみ、すなわち、[A/G] のように示す。

【図4】FAT4遺伝子 (配列番号4) の遺伝子配列多型位置rs953211、rs1509290、及びrs1509289は、下線を引いた配列内の太字の塩基として同定された。

【図5A】3つのFAT4転写物の配列 (配列番号5、6、及び7)

【図5B】3つのFAT4転写物の配列 (配列番号5、6、及び7)

【図5C】3つのFAT4転写物の配列 (配列番号5、6、及び7)

【図6A】2つのFAT4タンパク質配列 (配列番号8及び9) の配列

【図6B】2つのFAT4タンパク質配列 (配列番号8及び9) の配列

【図7】FAT4遺伝子近傍 (+/- 10 Kb) に位置するSNP。92のSNPでp値が5%未満であったことを示す。

【発明を実施するための形態】

【0070】

減量及び体重維持の予測

本発明は、被検者に対し1つ以上の食事介入を行うことにより達成され得る減量につい

10

20

30

40

50

て被検者の体質、及び／又は1つ以上の食事介入後の減量の維持について被検者の体質を評価する方法が提供される。本発明は、減量介入前、及び／又は体重維持介入前に患者の体重の変動 (weight trajectory) を正確に予測することを可能にする。

【0071】

方法を使用して、被検者の減量能力及び／又は減量維持能についての情報に基づいた予測を行い、それに従って1つ以上の食事介入を選択又は調整することができる。

【0072】

例えば、本発明を使用して、体重管理プログラムの結果を予測すること、体重管理プログラムを適応化 (adaptation) させること、並びにかかるプログラムに従って患者を成功確率の高い群又は成功確率の低い群へと階層化させること、ができる。例えば、方法を使用して、食事介入の適用により減量を達成する尤度の「高い」又は「低い」被検者を同定することができる。同様に、方法を使用して、食事介入後に減量を維持する尤度の「高い」又は「低い」被検者を同定することができる。

10

【0073】

食事介入が低カロリー食である場合、この方法を使用して、被検者の適切な食事を補助すること、あるいは1日のカロリー摂取量又は特定食の期間を調整し、被検者にとって現実的な予想を設定する補助とすることができる。

【0074】

特に、方法は、特定の食事介入、例えば、低カロリー食により効果を得られる尤度が最も高い被検者を評価するのに有用なツールを当業者に提供する。したがって、本方法によって、食事介入例えば低カロリー食及び生活習慣の変更を最適化することができる。

20

【0075】

本明細書で定義される減量は、体重 (例えば、キログラム)、体格指数 (kg m^{-2})、ウェスト・ヒップ比 (例えば、センチメートル)、体脂肪量 (例えば、キログラム)、腰周囲 (例えば、センチメートル)、又は腹囲 (例えば、センチメートル) などといったパラメータにおける減少に言及し得る。

【0076】

減量の計算を、食事介入の終わりににおける前述のパラメータのうちの1つ以上の値を、食事介入の始まりにおける前記パラメータの値から差し引くことによって行なっても良い。

30

【0077】

減量度は、前述の体重の表現型パラメータ (例えば、被検者の体重 (例えば、キログラム) 又は体格指数 (kg m^{-2}) における変化率) のうちの1つの変化率として表現され得る。例えば、食事介入後に減量しやすい被検者は、初期体重の少なくとも10%、初期体重の少なくとも8%、又は初期体重の少なくとも5%を減量する傾向のある被検者であり得る。単なる例として、被検者は、初期体重の5%~10%を減量する傾向があり得る。

【0078】

一実施形態において、減量度が初期体重の少なくとも10%であることにより、結果として、肥満関連性共存症のリスクが大幅に低下する。

40

【0079】

本明細書で定義される通りの体重維持は、例えば、食事介入後の体重 (例えば、キログラム)、体格指数 (kg m^{-2})、ウェスト・ヒップ比 (例えば、センチメートル)、体脂肪量 (例えば、キログラム)、腰周囲 (例えば、センチメートル)、又は腹囲 (例えば、センチメートル) などのパラメータにおける維持を指し得る。

【0080】

体重維持度は、食事介入の終了後、一定期間中の前述のパラメータのうちの1つ以上における変化を求めることにより算出できる。この期間は、例えば、食事介入の終了後、少なくとも4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、又は52週間とすることができる。

50

【0081】

体重維持の程度は、食事介入の終了後、一定期間中の体重変化の割合として表すことができる。例えば、体重を維持し易い被検者の再増量は、食事介入中の減量の50、40、30、20、10、5%、又は1%未満となる傾向があり得る。

【0082】

バイオマーカー

用語「多型」は、ヌクレオチド配列が異なる、あるいは様々な数の反復ヌクレオチド単位を有する、遺伝子座集団における2種以上の選択的形態（対立遺伝子）を指す。多型は、遺伝子の翻訳領域（エキソン）、非翻訳領域、又は遺伝子外領域（遺伝子間領域）に生じる。

10

【0083】

「対立遺伝子」は、他の形態の遺伝子、遺伝子マーカー、又はその他の遺伝子座とは区別され得る特定の遺伝子型、遺伝的マーカー、又はその他の遺伝子座である。用語「対立遺伝子」としては、例えば、限定するものではないが、一塩基多型（SNP）の一形態である。それぞれは、二倍体細胞中の特定の対立遺伝子についてホモ接合であってよく、すなわち、対とするそれぞれの染色体上の対立遺伝子は同一であり、あるいは前述の対立遺伝子についてヘテロ接合であってよく、すなわち、対とするそれぞれの染色体上の対立遺伝子は同一ではない。

【0084】

用語「遺伝子」は、1つの機能を実行するDNA単位を指す。通常、この機能は1つのRNA又は1つのタンパク質の生産に相当する。遺伝子は、翻訳領域、イントロン、非翻訳領域、及び制御領域を含有し得る。

20

【0085】

本明細書で使用する時、フレーズ「遺伝子マーカー」は、ある個体の、対象とする1つ以上の遺伝子座と関連するゲノム（例えば、ある個体のゲノム中に存在するヌクレオチド配列又はポリヌクレオチド配列）がもつ特徴を指す。典型的には、遺伝子マーカーは多型であり、遺伝子マーカーの変形形態としては、多くの他の例の中でも、例えば、一塩基多型（SNP）、インデル（すなわち、挿入／欠失）、単純反復配列（SSR）、制限断片長多型（RFLP）、ランダム増幅多型DNA法（RAPD）、開裂増幅多型配列（CAPS）マーカー、多様性アレイ法（Diversity Arrays Technology）（DArT）マーカー、及び増幅断片長多型（AFLP）、マイクロサテライト、又は単純反復配列（SSR）が挙げられる。

30

【0086】

「一塩基多型（SNP）」は、ある種の個体間（又は個体において対とされる染色体間）でゲノム（又は種の個体間で共有されているその他の配列）中の一塩基—A（アデニン）、T（チミン）、C（シトシン）、又はG（グアニン）—が異なるときに生じるDNA配列のバリエーションである。

【0087】

本明細書で使用する時、「遺伝子型」は、遺伝子マーカーの両方の対立遺伝子の組み合わせを指し、例えば、個体においてペア化される（相同の）単一の遺伝子座上のSNPに限定されない。

40

【0088】

用語「ハプロタイプ」は、対となる染色体上の対応する遺伝子座位に位置する識別マーカー（例えば、SNP）の変異体又は対立遺伝子を指す。

【0089】

「連鎖不均衡」（「対立遺伝子の相関」とも呼ばれる）は、所与の集団における個体頻度から予想されるよりも高頻度で親から子孫へと分離するとき、2つ以上の対立遺伝子座にある特定の対立遺伝子が、連鎖群を保つ傾向をもっているという現象を指す。

【0090】

一態様では、本発明は、被検者に対し1つ以上の食事介入を行うことにより達成され得

50

る減量について被検者の体質、及び／又は1つ以上の食事介入後の減量の維持について被検者の体質を評価する方法を提供し、方法は、

(i) 配列番号1の第101番目の位置(rs953211)、

(ii) 配列番号2の第101番目の位置(rs1509290)、

(iii) 配列番号3の第101番目の位置(rs1509289)、から選択される1つ以上の多型位置について被検者のヌクレオチドを決定すること、

及び／又は前述の多型位置に遺伝的に関連する1つ以上のバイオマーカーを検出すること、を含む。

【0091】

好ましくは、方法は、配列番号1の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在、及び／又は配列番号2の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在、及び／又は配列番号3の第101番目の位置におけるA若しくはGの存在、を決定することを含む。

【0092】

本出願において、SNPは、例えば、配列番号1における位置(例えば、第101番目の位置)、配列番号2における位置(例えば、第101番目の位置)又は配列番号3における位置(例えば、第101番目の位置)についての参照により参照されることは留意されたい。しかしながら、このような参照がなされるとき、本発明は、配列番号に記載の通りの正確な配列に限定されず、それらの変異体及び誘導体が含まれることが理解される。むしろ、類似配列におけるSNP座(すなわち、各配列番号において同定された位置に相当すると同業者によりみなされる位置におけるSNP)の同定が検討される。当業者は、類似配列を容易に整列し、同じSNP座を配置することができる。

【0093】

配列番号1、2、又は3の第101番目の位置のヌクレオチドと塩基対を形成する、配列番号1、2、又は3に対する相補鎖中のヌクレオチドの検出は、言うまでもなく本発明の特許請求の範囲のものである。

【0094】

本発明の文脈において、FAT4遺伝子又はそれらの調節エレメント中のバイオマーカーの存在を検出することは、その個体のFAT4をコードしている遺伝子又はそれらの調節エレメント中の多型部分の1つ以上のヌクレオチドのアイデンティティ(identity)を決定することを含む。同様にして、配列番号1の多型位置101、配列番号2の多型位置101、配列番号3の多型位置101に遺伝的に関連するバイオマーカーの存在を検出することは、かかる位置に遺伝的に関連する多型部分にて1つ以上のヌクレオチドのアイデンティティを検出することを含む。

【0095】

多型部分は、被検者集団において、1つ以上の食事介入を行うことにより達成され得る減量、及び／又は1つ以上の食事介入後の減量維持、との関連性を有するであろう。多型部分の特定のヌクレオチド又はヌクレオチド配列がかかる減量及び／又は維持に関連することを意味する。

【0096】

本発明の1箇所以上の多型部分における変異型ヌクレオチドの存在又は非存在を検出するのに使用できる数多くの分析手法が存在することは、当業者には明白であろう。概して、対立遺伝子変異の検出は、変異を識別する技術、場合により増幅反応、及びシグナル発生系を必要とする。

【0097】

対立遺伝子の検出

サンプルより得た核酸の遺伝子型を決定して、マーカー遺伝子座に存在する具体的な対立遺伝子を同定することができる。サンプルからマーカーの対立遺伝子を直接検出するのに十分な量のサンプルを得ることができる。

【0098】

あるいは、より少量のサンプルを被検者から得て、検出前に核酸を増幅する。場合によ

10

20

30

40

50

り、核酸サンプルは、マーカー対立遺伝子の検出前に精製（又は部分的に精製）される。

【0099】

対立遺伝子検出法の例を以下に示す。

【0100】

対立遺伝子特異的PCR

対立遺伝子特異的PCRは、変異型又は多型の存在又は非存在（presence of absence）という点で異なる対象領域を区別する。本明細書において開示される配列などの標的配列に対する相補性に基づき、PCR増幅プライマーが選択される。プライマーは、標的配列の特定の対立遺伝子に対してのみ結合する。

【0101】

対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドスクリーニング方法

このスクリーニング方法は、対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド（ASO）スクリーニング方法（例えば、Saiki et al., Nature 324:163-166, 1986）を参照されたい）を利用する。

【0102】

任意の特定の対立遺伝子に対し、塩基対のミスマッチを1箇所以上有するオリゴヌクレオチドを作成する。ASOスクリーニング方法は、第2の対立遺伝子（すなわち、他の対立遺伝子）オリゴヌクレオチドと比較して、オリゴヌクレオチドの結合の減少を示す、標的ゲノム又はPCR増幅したDNA中の対立遺伝子間のミスマッチを検出する。オリゴヌクレオチドプローブは、低ストリンジェンシー下では対立遺伝子の多型形態の両方に結合するものの、高ストリンジェンシー下ではそれらの対応する対立遺伝子に結合するように設計できる。あるいは、ストリンジェンシーの条件は、本質的にバイナリの応答が得られるよう考案でき、すなわち、標的遺伝子の変異体形態に相当するASOが、対立遺伝子とハイブリッド形成し、かつ野生型の対立遺伝子とはハイブリッド形成しない、という応答が得られるよう考案できる。

【0103】

リガーゼ介在対立遺伝子検出法

リガーゼは、ライゲーション増幅反応においてSNPなどの点変異を検出するのに也可以使用できる（例えば、Wu et al., Genomics 4:560-569, 1989に記載）。ライゲーション増幅反応（LAR）は、テンプレートに依存したライゲーションのラウンドを連続的に行う、特異的DNA配列の増幅を利用する（例えば、上掲のWu、及びBarany, Proc. Nat. Acad. Sci. 88:189-193, 1990に記載）。

【0104】

変性グラジエントゲル電気泳動

ポリメラーゼ連鎖反応を使用して生成された増幅産物は、変性グラジエントゲル電気泳動を使用して分析され得る。異なる対立遺伝子は、配列が異なることによる融解特性、及び溶液におけるDNAの電気泳動度に基づき同定できる。DNA分子は、高温条件下又は変性条件下で、融解ドメインと呼ばれるセグメントが融解する。

【0105】

それぞれの融解ドメインは、固有の塩基特異的融解温度（ T_m ）にて協同的に融解する。融解ドメインの長さは少なくとも20塩基対であり、この長さは最大で数百塩基対とすることができる。

【0106】

配列特異的融解ドメインに基づく対立遺伝子間の識別は、Chapter 7 of Erlich, ed., PCR Technology, Principles and Applications for DNA Amplification, W. H. Freeman and Co., New York (1992)に記載のポリアクリルアミドゲル電気泳動法を使用して評価できる。

【0107】

概して、変性グラジエントゲル電気泳動法により分析される標的領域は、標的領域に隣接するPCRプライマーを使用して増幅される。この増幅されたPCR産物を、線形変性させたグラジエントを有するポリアクリルアミドゲルにアプライする (Myers et al., Meth. Enzymol. 155: 501-527, 1986、及びMyers et al., in Genomic Analysis, A Practical Approach, K. Davies Ed. IRL Press Limited, Oxford, pp. 95-139, 1988)。電気泳動システムは、標的配列の融解ドメインのT_mよりもわずかに低い温度で維持される。

【0108】

変性グラジエントゲル電気泳動法の代替法では、標的配列を、上掲Erllichの第7章に記載の、GCクランプと呼ばれるGCヌクレオチド伸長部分に最初に取り付けることができる。一例では、GCクランプ中の少なくとも80%のヌクレオチドはグアニン又はシトシンのいずれかである。別の例では、GCクランプは、少なくとも30塩基長である。この方法は、高T_mをもつ標的配列に特に適する。

【0109】

概して、標的領域は、上記のポリメラーゼ連鎖反応により増幅される。オリゴヌクレオチドPCRプライマーのうちの片方は、その5'末端に、増幅中に標的領域の5'末端に組み込まれる、少なくとも30塩基のGCリッチ配列をもつGCクランプ領域をもつ。得られた標的領域の増幅産物を、上記の通りの変性グラジエント条件下で電気泳動ゲルで泳動する。1つの塩基が変化していることで異なるDNA断片は、ゲル中をとって異なる場所に泳動される。これはエチジウムブロマイドによる染色で可視化できる。

【0110】

温度勾配ゲル電気泳動法

温度勾配ゲル電気泳動法 (TGGE) は、変性グラジエントゲル電気泳動法と同じ原理に基づくものであるが、ただし、変性勾配は、化学的変性剤の濃度に変化をつけるのではなく、温度に変化をつけることによりもたらされる。標準TGGEは、電気泳動経路に沿って温度勾配をもった電気泳動装置を利用する。サンプルは、化学的変性剤の濃度が均一なゲル中を泳動するにつれて、温度の上昇にさらされることになる。TGGEの代替法である経時的温度勾配ゲル電気泳動法 (TTGE又はtTGGE) は、電気泳動ゲル全体の温度を経時的に上昇させて同様の結果を達成する。サンプルがゲル中を泳動するにつれてゲル全体の温度が上昇し、これによりサンプルはゲル中を移動するにつれて温度の上昇にさらされることになる。GCクランプを組み込むことによるPCR増幅、及びPCR産物の可視化を含むサンプル調製は、変性グラジエントゲル電気泳動法と同様である。

【0111】

一本鎖高次構造多型解析

標的配列又は対立遺伝子は、例えば、Orita et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 85: 2766-2770, 1989. に記載の通り、一本鎖PCR産物の電気泳動に変更を加えて塩基の違いを同定する、一本鎖構造多型解析を用い識別できる。PCRの増幅産物を上記の通り生成し、加熱又は何らかの方法により変性して一本鎖の増幅産物を形成できる。一本鎖核酸は、塩基配列に一部依存してリフォールディングするか、又は二次構造を形成する。したがって、一本鎖増幅産物を電気泳動することにより、対立遺伝子又は標的配列間の塩基配列の違いを検出できる。

【0112】

ミスマッチの化学的又は酵素的切断

標的配列間の違いは、例えば、Grompe et al., Am. J. Hum. Genet. 48: 212-222, 1991に記載の通り、ミスマッチした塩基対の示差的化学的切断により検出することもできる。別の方法では、標的配列間の違いは、Nelson et al., Nature Genetics 4: 11-18, 1993に記載の通り、ミスマッチした塩基対の酵素的切断により検出できる。簡単に、動物及び何らかの影響を受けたファミリーメンバー (affected family member) 由来の遺伝子材料を使

用して、ミスマッチのないヘテロハイブリッドDNA二本鎖を作成できる。本明細書で使用する時、「ヘテロハイブリッド」は、ある動物に由来する1つ目のDNA鎖と、別の動物に由来する2つ目のDNA鎖とからなる二本鎖DNAを意味し、通常、動物は対象とする形質について表現型が異なる。

【0113】

非ゲルシステム

他の有用であり得る技術としては、TaqMan（商標）（Perkin Elmer）などの非ゲルシステムが挙げられる。このシステムでは、オリゴヌクレオチドPCRプライマーは、対象とする変異に隣接させて、かかる領域をPCR増幅させるよう設計される。次に、3番目のオリゴヌクレオチドプローブは、かかる遺伝子の、異なる対立遺伝子間に変化の生じた塩基を含む領域に結合するよう設計される。このプローブは、5'末端及び3'末端の両方が蛍光色素により標識される。これらの色素は、これらの蛍光色素が互いに近接している間は互いに消光され、検出不能なものとして選択される。Taq DNAポリメラーゼは、テンプレートの5'末端に結合したPCRプライマーからプローブに向かって伸長し、アニーリングしたプローブの5'末端に結合している色素を、Taq DNAポリメラーゼの5'ヌクレアーゼ活性により切断する。これにより、消光作用が消失し、プローブの3'末端の色素由来の蛍光が検出可能になる。異なるDNA配列間の識別は、テンプレート分子に対するプローブのハイブリッド形成が完了していなかった場合、すなわち、何らかの形態でミスマッチが存在していた場合には色素の切断が生じないことによりなされる。したがって、オリゴヌクレオチドプローブのヌクレオチド配列が、結合したテンプレート分子と完全に相補性であった場合にのみ、消光作用は消失することになる。反応混合物は、それぞれ異なる対立遺伝子に対し設計された2種類の異なるプローブ配列を含んでよく、したがって、1回の反応で両方の対立遺伝子を検出できる。

【0114】

対立遺伝子変異体を検出するための現行法の多くは、Nollau et al., Clin. Chem. 43, 1114-1120, 1997; 並びに標準参考書、例えば、「Laboratory Protocols for Mutation Detection」, Ed. by U. Landegren, Oxford University Press, 1996 and 「PCR」, 2nd Edition by Newton & Graham, BIOS Scientific Publishers Limited, 1997においてレビューされている。

【0115】

サンプル

核酸の試験サンプルは、好都合なことに、血液サンプル、口腔スワブ、バイオプシー、又は個体から採取されたその他の体液若しくは組織である。試験サンプルは、試験サンプル中の配列と一致する核酸配列と等価であってよく、すなわち、核酸サンプル中の領域の全部又は一部は、最初に、対立遺伝子変異を解析する前に、任意の従来法、例えば、PCRを使用して増幅され得ることを理解されたい。本発明は、個体から予め取り出された核酸サンプル（上記に定義の通りのものであり得る）から決定された多型を検出することを含む。

【0116】

プライマー／プローブ

本発明の一態様によると、FAT4遺伝子（又はその相補鎖）又はそれらの制御領域における多型（例えば、SNP）を検出することのできる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブが提供される。

【0117】

本発明の別の態様によると、

(i) 配列番号1の第101番目の位置；

(ii) 配列番号2の第101番目の位置；又は

(iii) 配列番号3の第101番目の位置；から選択された多型位置を検出できる対

10

20

30

40

50

立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブが提供される。

【0118】

配列番号1の第101番目の位置、配列番号2の第101番目の位置、又は配列番号3の第101番目の位置から選択された、多型位置を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブについての参照には、それぞれ、配列番号1の第101番目の位置、配列番号2の第101番目の位置、配列番号3の第101番目の位置における多型の相補体 (compliment) を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブが含まれることは留意されたい。

10

【0119】

本発明の対立遺伝子特異的プライマーは、概して、例えば、ARMS (TM) アッセイに使用される場合などのように、特定の配列部分における1種の対立遺伝子を選択的に増幅することにより、対立遺伝子同士を識別する、PCR反応などの増幅反応において、コンスタントプライマー (constant primer) と一緒に使用される。本発明の対立遺伝子特異的プライマーは、好ましくは、15～50塩基、より好ましくは、約15～35塩基、更により好ましくは、約17～30塩基である。

【0120】

配列番号1の第101番目の位置における多型を検出できる対立遺伝子特異的プライマーは、PCRなどの増幅反応において、配列番号1の第101番目の位置に塩基Aを含む配列 (又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列) と、配列番号1の第101番目の位置に塩基Gを含む配列 (又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列) とを識別し得る。

20

【0121】

配列番号2の第101番目の位置における多型を検出できる対立遺伝子特異的プライマーは、PCRなどの増幅反応において、配列番号2の第101番目の位置に塩基Aを含む配列 (又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列) と、配列番号2の第101番目の位置に塩基Gを含む配列 (又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列) とを識別し得る。

【0122】

配列番号3の第101番目の位置における多型を検出できる対立遺伝子特異的プライマーは、PCRなどの増幅反応において、配列番号3の第101番目の位置に塩基Aを含む配列 (又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列) と、配列番号3の第101番目の位置に塩基Gを含む配列 (又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列) とを識別し得る。

30

【0123】

プライマーは、任意の従来 of 合成法を使用して製造され得る。このような方法の例は、標準的な参考書、例えば、「Protocols for Oligonucleotides and Analogues; Synthesis and Properties,」Methods in Molecular Biology Series; Volume 20; Ed. Sudhir Agrawal, Humana ISBN: 0-89603-247-7; 1993; 1st Editionに見ることができる。必要とされる場合、プライマーを標識して検出を容易にしてもよい。

40

【0124】

プローブの設計法は、分子生物学の領域における当業者には明らかである。かかるプローブは、例えば、最大100塩基、最大50塩基、最大40塩基、並びに最大30塩基の長さなど、任意の好都合な長さである。例えば、プローブは、10～30塩基、好ましくは、18～30塩基の長さなどであってよい。プローブは、標的配列に完全に相補的な塩基配列を含み得る。しかしながら、必要とされる場合、オリゴヌクレオチドプローブの識別能に極度に影響を及ぼさないものであれば、1つ以上のミスマッチを導入してもよい。

50

本発明のプローブは、検出を容易にする1つ以上の標識を有し得る。

【0125】

配列番号1の第101番目の位置における多型を検出できる対立遺伝子特異的プローブは、ハイブリッド形成反応において、配列番号1の第101番目の位置に塩基Aを含む配列（又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列）と、配列番号1の第101番目の位置に塩基Gを含む配列（又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列）とを識別し得る。

【0126】

配列番号2の第101番目の位置における多型を検出できる対立遺伝子特異的プローブは、ハイブリッド形成反応において、配列番号2の第101番目の位置に塩基Aを含む配列（又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列）と、配列番号2の第101番目の位置に塩基Gを含む配列（又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列）とを識別し得る。

【0127】

配列番号3の第101番目の位置における多型を検出できる対立遺伝子特異的プローブは、ハイブリッド形成反応において、配列番号3の第101番目の位置に塩基Aを含む配列（又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列）と、配列番号3の第101番目の位置に塩基Gを含む配列（又はこのような遺伝子又は断片に相補的な配列）とを識別し得る。

【0128】

本発明のプライマー及び／又はプローブは、典型的には、核酸（例えば、DNA又はcDNA）の形態となろう。あるいは、プライマー及び／又はプローブは、核酸類似体、例えば、PNA（ペプチド核酸）、架橋型人工核酸（Locked nucleic acid; LNA）、又はBNA（架橋化核酸）であってよい。プライマー又はプローブは、LNA又はPNAにより部分的に置換された核酸であってよい。

【0129】

プライマー設計ストラテジー

ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法の使用が増加するに伴い、PCR用のプライマーとして使用されるオリゴヌクレオチドの設計又は選択の助けとなる多くのプログラムが活発に開発されるようになった。このようなプログラムのうち、インターネットを通じて自由に利用できる4例には、ホワイトヘッド研究所（Whitehead Institute）のMark Daly及びSteve LincolnによるPRIMER（UNIX、VMS、DOS、及びMacintosh）、ワシントン大学（St. Louis）のPhil Green及びLaDeana HillerのOligonucleotide Selection Program（OSP）（UNIX、VMS、DOS、及びMacintosh）、YoshiのPGEN（DOSのみ）、並びにウィスコンシン大学のBill EngelsによるAmplify（Macintoshのみ）がある。

【0130】

概してこれらのプログラムは、既知のある程度の（bitsof）反復配列エレメントを検索した後、推定プライマーの長さ及びGC含量を分析してTmを最適化することによりPCRプライマーの設計を助ける。市販のソフトウェアも35種ほど利用可能であり、プライマー選択法も、一般的な配列分析パッケージに急速に含まれるようになっている。

【0131】

プライマーとして使用するオリゴヌクレオチドを設計する際には、標的を特異的に認識する適切な配列を選択し、この配列を試験して、オリゴヌクレオチドが安定な二次構造を有してしまう可能性を排除する必要がある。配列中の逆方向反復は、反復同定又はRNAフォールディングプログラムを使用して同定できる。

【0132】

ステム構造が生じ得ることが観測された場合、プライマーの配列は、予測された二次構

10

20

30

40

50

造が生じるのを最小限に抑えるべくいずれかの方向に数塩基ずらすことができる。

【0133】

ゲノムDNAの増幅に使用されるPCRプライマーについては、プライマー配列は、何らかの意味のあるマッチが生じるか決定するべく、GenBankデータベース内の配列に対し比較する必要がある。オリゴヌクレオチド配列中に、何らかの既知のDNA配列が存在する場合、更に重要なことに、任意の既知の反復配列が存在する場合、そのプライマー配列は変更すべきである。

【0134】

キット

本発明の別の態様によると、本発明の対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブ、及び／又は本発明の対立遺伝子特異的プライマーを含む診断キットが提供される。

10

【0135】

一実施形態では、診断キットは、(i) 配列番号1の第101番目の位置のGの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブと、(ii) 配列番号2の第101番目の位置のAの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマー及び／又は対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブと、を含む。

【0136】

一実施形態では、診断キットは、(i) 配列番号1の第101番目の位置のGの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーと、(ii) 配列番号2の第101番目の位置のAの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーと、を含む。

20

【0137】

一実施形態では、診断キットは、(i) 配列番号1の第101番目の位置のGの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブと、(ii) 配列番号2の第101番目の位置のAの存在を検出できる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブとを含む。

【0138】

診断キットは、本発明の方法に使用するにあたって適切なパッケージと、使用説明書とを含み得る。このようなキットは、熱安定性ポリメラーゼ、例えば、taqポリメラーゼなどの適切な緩衝剤及びポリメラーゼを更に含み得る。

30

【0139】

FAT4遺伝子

カドヘリンファミリーメンバー14 (CDHF14) 又はFAT tumor suppressor homolog 4 (FAT4) としても既知のProtocadherin Fat 4は、ヒトにおいてFAT4 遺伝子によりコードされるタンパク質である。FAT4は、Hippoシグナル経路に関係する。Hippo経路は、ショウジョウバエ及び脊椎動物における臓器の発育の適切な制御に必須な、保存されているシグナル経路であることが明らかとなっている(Halder, 2011, Development, Jan; 138(1): 9-22)。

40

【0140】

本明細書において言及されるFAT4遺伝子は、翻訳領域、イントロン、非翻訳領域、及び制御領域を含み得る。

【0141】

図4は、FAT4遺伝子(配列番号4)のゲノム配列を示す。

【0142】

図5A、5B、及び5Cは、3通りのFAT4転写物(配列番号5、6、及び7)の例を示す。

【0143】

図6A及び6Bは、FAT4遺伝子から翻訳された2つのタンパク質配列(配列番号8

50

及び9)の例を示す。

【0144】

近年、ショウジョウバエFat (Ft) カドヘリンが、ミトコンドリアの形態及び代謝の制御において直接機能していることが示されている (Sing et al., 2014, Cell, 158, 1293-1308)。Ftタンパク質の切断により、ミトコンドリアに輸送される可用性断片 (Ft^{mito}) が放出され、かかる切断が、細胞周期及び代謝に協調するスイッチ機序として機能することが示されている。エネルギー要求量の変化に伴い、Ft^{mito} のレベルを変更することで、臓器の代謝速度が直接調節されることが示唆されている。

【0145】

FAT4への言及は、上記に開示した正確な配列に限定されず、それらの変異体及び誘導体も含まれるものと理解されたい。類似配列における多型、例えば、SNPの同定が想到される (すなわち、当業者により、本明細書において同定される位置に相当するとみなされる位置におけるSNP)。

【0146】

被検者

好ましくは被検者は哺乳動物、好ましくはヒトである。被検者は代替的に、非ヒトの哺乳動物 (例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、又はブタなど) であっても良い。一実施形態では、被検者はコンパニオンアニマル例えばイヌ又はネコであっても良い。

【0147】

食事介入

用語「食事介入」が意味するのは、被検者の食生活に変化をもたらす、被検者に適用される外部因子である。一実施形態では、食事介入は低カロリー食である。

【0148】

低カロリー食は、動物の初期体重に対し調節された食事である。

【0149】

好ましくは、低カロリー食には、約600～約1500 kcal/日のカロリー摂取量、より好ましくは約600～約1200 kcal/日、最も好ましくは約800 kcal/日が含まれる。一実施形態では、低カロリー食には一日当たり所定の量 (グラム) の野菜が含まれていても良い。好ましくは最大で約400 g 野菜/日、例えば約200 g 野菜/日である。

【0150】

低カロリー食には少なくとも1種のダイエット食品の投与が含まれていても良い。ダイエット食品は、食事代替食品又は補助食品 (例えば被検者の食欲を抑制しても良い) であっても良い。ダイエット食品には、食品製品、飲料、ペットフード製品、補助食品、栄養補助食品、食品添加物、又は栄養配合物を含めることができる。

【0151】

一実施形態では、食事はOptifast (登録商標) 又はModifast (登録商標) などの製品が含まれていても良い。低カロリー食には、全エネルギー摂取量が約2.5 MJ (600 kcal/日) となるよう非でんぷん質野菜が3回に分けて補給されてもよい。低カロリー食には、1日あたり少なくとも2 Lの水、又はその他のエネルギーを含まない飲料が更に補給されてもよい。

【0152】

別の実施形態では、ダイエット食は、例えば、46.4%の炭水化物、32.5%のタンパク質、及び合わせて20.1%の脂質、ビタミン、ミネラル、及び微量元素を含み、2.1 MJ/日 (510 kcal/日) であっても良い。低カロリー食には、全エネルギー摂取量が約2.5 MJ (600 kcal/日) となるよう非でんぷん質野菜が3回に分けて補給されてもよい。低カロリー食には、1日あたり少なくとも2 Lの水、又はその他のエネルギーを含まない飲料が更に補給されてもよい。

【0153】

一実施形態では、低カロリー食の期間は最大で12週間である。好ましくは、低カロリー食の期間は6~12週間、好ましくは8~10週間、例えば8週間である。

【0154】

ジェノタイピングと、人体測定及び／又は生活習慣特性との組み合わせ

【0155】

一実施形態において、本発明の方法は、本明細書で言及する通り遺伝子型を決定することと（例えば、多型マーカー、例えば、SNPの存在を決定すること／FAT4遺伝子の配列又はそれらの調節エレメントを決定すること）、1つ以上の被検者の人体測定及び／又は生活習慣特性とを組み合わせることを更に含む。

【0156】

当該技術分野で知られるように、身体測定は被検者の測定である。一実施形態では、身体測定は、性別、年齢（年）、体重（キログラム）、身長（センチメートル）、及び体格指数（ kg/m^{-2} ）からなる群から選択される。他の身体測定も当業者に知られている。

【0157】

用語「生活習慣特性」が意味するのは被験者が行なう任意の生活習慣選択であり、これには、生活習慣、動機づけ、又は好みのアンケートから得られる全ての食事摂取量データ、活動性尺度又はデータが含まれる。一実施形態では、生活習慣特性は被検者が喫煙者であるか又は非喫煙者であるかである。これは本明細書では被検者の喫煙状態とも言う。

【0158】

被検者の階層化

本発明の方法により予測された、減量及び／又は体重維持傾向を利用して、被験者を各分類に階層化することもできる。

【0159】

被検者は、予測される減量度／維持度の指標となる各分類に階層化され得る。このような階層化は、特定の介入により最大限の効果をえられる被検者を決定するのに有用である。このようにして、食事介入及び生活習慣の変更を最適化することができ、被験者によって達成される減量の現実的な期待を設定することができる。

【0160】

一実施形態では、カテゴリには減量しにくい被検者及び減量しやすい被検者が含まれる。

【0161】

用語「減量しにくい」は、減量に関して予測された度合いが規定値に満たないことを意味する。一実施形態において、「減量しにくい」は、被検者の減量度（%）が既定値に満たないこと、例えば、被検者が、予測される減量の10、15、20、又は30パーセントに満たないと予測されることとして定義される。

【0162】

用語「減量しやすい」は、減量に関して予測された度合いが規定値を超過することを意味する。一実施形態において、「減量しやすい」は、被検者の減量度（%）が既定の閾値を超過すること、として定義される。例えば、被検者は、予測された減量度の85、80、又は75パーセントを超過して減量するものと予測される。

【0163】

「期待減量」は、試験されるものとして同じ食事介入を受けた被検者の母集団のデータから得ることができる。

【0164】

別の実施形態では、各分類は、体重を維持しにくい被検者（weightmaintenance resistant subjects）、及び体重を維持し易い被検者（weightmaintenance sensitive subjects）を含む。

【0165】

用語「体重を維持しにくい」は、体重維持に関して予測された度合いが規定値に満た

10

20

30

40

50

ないことを意味する。一実施形態において、「体重を維持しにくい」は、被検者の体重維持度合いが規定の閾値に満たないことを意味し、例えば、被検者の食事介入後減量度が、被検者群の10、15、20、又は30パーセントに満たないことを意味する。

【0166】

用語「体重を維持しやすい」は、体重維持に関係して予測された度合いが規定値を超過することを意味する。一実施形態において、「体重を維持しやすい」とは、被検者の体重維持度合いが規定の閾値を超過することを意味し、例えば、被検者の食事介入後減量度が、被検者群の10、15、20、又は30パーセントを超過することを意味する。

【0167】

被検者群は、試験される食事介入と同じ食事介入を経た被検者群のデータから得ることができる。

10

【0168】

被験者の生活習慣の変更を選択するための方法

更なる態様では、本発明によって、被験者の生活習慣を変更するための方法が提供される。被験者における生活習慣の変更は、本明細書で説明する任意の変更であっても良く、例えば、食事の変更、もっと運動すること、異なる作業及び／又は生活環境などである。

【0169】

好ましくは、変更は、本明細書で説明するように食事介入である。より好ましくは、食事介入には少なくとも1種のダイエット食品の投与が含まれる。このダイエット食品は好ましくは、以前に摂取されていないか、又は被験者によって異なる量で摂取されていたものである。ダイエット食品は本明細書で説明するようなものであっても良い。また被験者の生活習慣を変更することには、被験者が自分の生活習慣を変える必要性を示すこと（例えば、もっと運動するように又は喫煙をやめるように指示すること）が含まれる。

20

【0170】

例えば、被験者が低カロリー食で体重を減らすとは予測されない場合、変更には被験者の生活習慣において運動を増やすことが含まれていても良い。

【0171】

ダイエット食品の利用

一態様では、本発明によって、減量用の低カロリー食の一部として用いるダイエット食品が提供される。ダイエット食品は、本明細書に記載の方法により減量が達成されることが予測される被験者に投与される。

30

【0172】

別の態様では、本発明は、肥満又は肥満関連疾患の治療に使用するためのダイエット食品を提供し、ダイエット食品は、本明細書に記載の方法により減量することが予測される被験者に投与される。

【0173】

肥満関連疾患は、糖尿病（例えば、2型糖尿病）、脳卒中、高コレステロール、循環器疾患、インスリン抵抗性、冠動脈心疾患、内臓脂肪症候群、高血圧、及び脂肪肝からなる群から選択され得る。更なる態様では、本発明は、減量用の低カロリー食におけるダイエット食品の使用を提供し、ダイエット食品は、本明細書に記載の方法により減量すると予測された被験者に投与される。

40

【0174】

コンピュータプログラム製品

本明細書で説明する方法を、汎用ハードウェア（例えば1つ以上のコンピュータプロセッサ）上で実行されるコンピュータプログラムとして実装しても良い。いくつかの実施形態では、本明細書で説明する機能を、デバイス例えばスマートフォン、タブレット端末又はパーソナルコンピュータによって実装しても良い。

【0175】

一態様では、本発明は、演算可能な（programmable）コンピュータに、本発明のジェノタイピング、並びに任意選択的にユーザーの人体測定及び／又は生活習慣特性に基づき減

50

量／維持度合いを予測させるための、コンピュータに実装可能な指示を含む、コンピュータプログラム製品を提供する。本明細書で説明するように、身体測定には年齢、体重、身長、性別、及び体格指数が含まれ、生活習慣特性には喫煙状態が含まれる。

【0176】

特定の好ましい実施形態では、ユーザーは、デバイスに、本発明のジェノタイピングの結果と、任意選択的に年齢、体格指数、性別、及び喫煙状態とを入力する。このデバイスは、次にこの情報を処理して、ユーザーが食事介入により得られ得る減量／維持度についての予測を提供する。

【0177】

デバイスは、概してネットワーク上のサーバであっても良い。しかし、バイオマーカーデータ並びに／又は人体計測及び生活習慣データをプロセッサ、中央演算処理装置（CPU）などを用いて処理できる限り、任意のデバイスを用いても良い。デバイスは、例えば、スマートフォン、タブレット端末、又はパーソナルコンピュータであっても良く、またユーザーが達成できる減量の程度を示す情報を出力しても良い。

【0178】

当業者であれば分かるように、当業者は、本明細書で説明する本発明の全ての特徴を自由に組み合わせることが、開示した本発明の範囲から逸脱することなく可能である。

【0179】

本発明の種々の好ましい特徴及び実施形態を、非限定的な例によって記述する。

【0180】

本発明を実施するときには、特に断りのない限り、化学、分子生物学、微生物学、組換えDNA及び免疫学の従来技術を用いており、これは当業者の能力の範囲内である。このような技術は文献に説明されている。例えば、J. Sambrook, E. F. Fritsch, and T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition*, Books 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. ら (1995 及び定期的追補; *Current Protocols in Molecular Biology*, ch. 9, 13, and 16, John Wiley & Sons, New York, N. Y.); B. Roe, J. Crabtree, and A. Kahn, 1996, *DNA Isolation and Sequencing: Essential Techniques*, John Wiley & Sons; J. M. Polak and James O'D. McGee, 1990, *In Situ Hybridization: Principles and Practice*; Oxford University Press; M. J. Gait (Editor), 1984, *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, Irl Press; D. M. J. Lilley and J. E. Dahlberg, 1992, *Methods of Enzymology: DNA Structure Part A: Synthesis and Physical Analysis of DNA* *Methods in Enzymology*, Academic Press; 並びに E. M. Shevach and W. Strober, 1992 and periodic supplements, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York, NY を参照のこと。これらの一般的なテキストはそれぞれ、本明細書において参照により取り入れられている。

【実施例】

【0181】

バックグラウンド情報

Diogenes（ダイエット遺伝子及び肥満）は、過体重／肥満患者（BMI が 27～45 kg/m²）の介入試験である（Larsen, T. M. et al. *N. Engl. J. Med.* 363, 2102-2113 (2010)）。本発明者らの知るところ

によると、D i o g e n e s は、体重管理における、最大級の、最も包括的な試験である。

【0182】

患者らには、8週間にわたり低カロリー食（約800kcal／日）が供される。次に、初期体重の少なくとも8%を減量した参加者らを一括的に5群のうちの1群に割り付け、2×2要因試験（two-by-two factorial design）を行い、26週間にわたり、体重の再増加を予防するための食事：低タンパク質かつ低グリセミック指数の食事、低タンパク質かつ高グリセミック指数の食事、高タンパク質かつ低グリセミック指数の食事、高タンパク質かつ高グリセミック指数の食事、又は対照食、を自由摂取させた。

【0183】

我々の分析は、遺伝子マーカー（SNP）が減量及び体重維持の分類子となり得るかを分析することを目的とした。

【0184】

実施例1－材料及び方法

試験デザイン

D i o g e n e s (C l i n i c a l T r i a l s . g o v i d e n t i f i e r : N C T 0 0 3 9 0 6 3 7) は、2つの主要な期間から構成される。

低カロリー食（800kcal／日）を8週間にわたり摂取する減量期間

体重維持食を26週間にわたり摂取

【0185】

異なる時点で数多くの臨床測定及び生体試料を採取した。本発明では、4つの時点の特筆すべき対象とする。

【0186】

1. スクリーニング時
2. 臨床介入1日目（C I D 1）：減量期間の開始
3. C I D 2：減量期間を終了、1種の体重維持食に一括化、体重維持期間を開始。
4. C I D 3：体重維持期間の終了

【0187】

遺伝子型データ

I l l u m i n a 6 6 0 - q u a d B e a d c h i pを使用して、全ゲノムスキャンを行った（仮説なしアプローチ）。I l l u m i n aの技術は、被検者あたりおよそ660'000個の一塩基多型（SNP）のジェノタイピングを可能にするDNAチップに基づくものである。SNPは染色体全体に分布しており、対応するゲノム領域にタグ付するマーカーとして使用される。プロセス及び実験プロトコルの詳細は製造元の推奨に従った（www.illumina.com）。

【0188】

ジェノタイピングデータの品質管理

以下の項目の少なくとも1つに該当した場合、そのSNPは除外した。

低コール率（<95%）

ハーディー・ワインベルグ平衡からの逸脱（FDR<20%）

マイナー対立遺伝子頻度<0.28%

【0189】

以下の項目の少なくとも1つに該当した場合、その被検者は除外した。

低コール率（<95%）

ヘテロ接合体型の異常（FDR<1%）

対立遺伝子の共有度（Identity-By-State）が>0.95である被検者ペア、コール率の低い被検者が除外される。

遺伝子構造の観点で異常値をもつ個体：D i o g e n e s 及びH a p m a p計画（CEU、YRI、及びCHB+JPTパネル）をもとに遺伝子型に対し実施した主成分分析に基づき（2成分）クラスターのセントロイドから6標準偏差の距離。

10

20

30

40

50

臨床データベースでの記録と、ジェノタイピングデータから推定される性別との間に性別の不一致 (gender discrepancy) がある個体

【0190】

QC後の最終的な遺伝子型データセットには、516'636個のSNPと、869名の被検者が含まれた。

【0191】

ゲノム座標について

本文書で使用する全てのゲノム座標 (SNP、遺伝子) は、ヒトゲノムのアセンブリ hg19に対応する。

【0192】

ゲノムワイド関連解析

以下の線形モデルを使用してゲノムワイドスキャンを実施した。

$BMI_3 \sim BMI_2 + SNP + センター + 性別 + 年齢 + \varepsilon$

【0193】

このモデルでは、 BMI_2 及び BMI_3 は、それぞれ体重維持期間の前後 (すなわち、CID2 及び CID3) に測定された肥満度指数 (BMI) を指す。センター (center) は Diogenes センターを意味する。年齢 (age) は、スクリーニング時点での被検者の年齢を意味する。 ε はモデルの残差項 (residual term) に相当する。

【0194】

GenABEL *qtscore* 関数 (Aulchenko et al., Genetics 177, 577-585 (2007)) を使用して、各SNPに関し関連を独立に解析した。この方法では、最初に共変数 (co-variables) について対象とする形質を回帰させた後、最小二乗法を使用して、得られた残差とSNPとの相関を試験した。この関数は、対立遺伝子試験及びジェノタイピング試験の両方を実装している。対立遺伝子試験はジェノタイピング試験よりも強力であることから、データの解釈には対立遺伝子試験のみを用いた。

【0195】

被検者の初期人数 ($n = 869$) は、BMI 又は回帰試験の何らかの共変量 (モデル化されるSNPを含む) のいずれかの値が満たない被検者を除外したときに、かなり少なくなった。516'636モデルのそれぞれに使用した、不充足な値のない被検者の平均数は、 $n = 461$ であった。

【0196】

Tag SNPの同定

Carlsonにより提唱されているLD選別法を使用した (Carlson et al., Am. J. Hum. Genet. 74, 106-120 (2004))。次の設定でTag SNP解析を実施した：MAF閾値10%及びR二乗閾値50%。

【0197】

ハプロタイプフェージング

MACHソフトウェア (Li, et al., Genet. Epidemiol. 34, 816-834 (2010)) を以下のパラメータ: `--rounds 50 --states 200 --phase` で使用して、遺伝子型データをフェージングした。

【0198】

ハプロタイプ関連解析

MACHによるフェージング後、次のモデルを使用して、体重維持中のBMIの変化と、全てのハプロタイプブロックとの関連を解析した。

$BMI_3 \sim BMI_2 + センター + 性別 + 年齢 + AAC + AAT + AGC + GAC + GAT + GGC + \varepsilon$

【0199】

センターはDiogenesセンターを意味する。年齢は、スクリーニング時点での被検者の年齢を意味する。 ε はモデルの残差項 (residual term) に相当する。

10

20

30

40

50

【0200】

遺伝モデルは、相加的 (additive) モデル (ハプロタイプ数: 0、1、又は 2) 及び優勢 (有/無) モデルの両方を試験した。次に、当てはめるモデルに対し、変数減少法による選別を行った (R の `stepAIC` 関数 (R Development Core Team (2013)). R: 統計計算向けの言語及び開発実行環境。R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>)).

【0201】

更なる線形モデル

対象とする期間にわたり、所定の形質 (体重維持期間又は減量期間) における変化を、線形モデルを使用して試験した。

【0202】

これらのモデルを使用して、複数の体重関連性表現型について、単点 SNP 又はエピスタシス (2 箇所の SNP 間の相互作用) による影響を試験した。

【0203】

これらのモデルは、下記の通り `Wilkinson-Roger` 表記法で記載できる:
時点 (i) での形質 ~ 時点 (i-1) での形質 + 遺伝作用 (genetic effect) + センター + 性別 + 年齢 + ε

【0204】

形質は、BMI; 腹囲又は腰周囲; 除脂肪量又は体脂肪量などの任意の量的な形質とすることができる。時点 (i-1) 及び (i) は、所定の期間の前後を指す (例えば、体重維持期間又は減量期間)。このようなモデル化により、時点 (i) での形質を予測しながら、時点 (i-1) でのベースライン値について調整することが可能になる。

【0205】

センターは、`Diogenes` センターを指す。年齢は、スクリーニング時点での被検者の年齢を意味する。 ε はモデルの残差項に相当する。

【0206】

遺伝作用 (genetic effect) は、単一 SNP 又は 2 つの SNP (SNP1 及び SNP2) 間の相互作用のいずれかとすることができる。単一 SNP 作用については、遺伝子型モデルを使用した。SNP 相互作用について解析するとき、所定の対立遺伝子について、SNP1 及び SNP2 のそれぞれを存在/非存在についてコード化した。用語「 ε 」は、モデルの残差に相当する。

【0207】

このモデルにおいて、各用語の有意性を `type III ANOVA` を使用して試験した (Fox & Weisberg, *An R Companion to Applied Regression*. (Sage, 2011). at <http://socserv.socsci.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion>)).

【0208】

経時的な BMI 変化における二分化

体重維持試験における回帰性の変化により、患者を体重維持が良好な群及び体重維持が良好ではない群へと階層化可能な閾値を設定した。しばしば、このような階層化は、両極端の患者 (例えば、10 パーセント未満又は 90 パーセント超の患者) に対してなされる。しかしながら、用いるパーセントイルの設定は完全に任意である。カットオフの選択によっては (解析を行う前に) 異なった結論が導かれてしまうというリスクを排除することはできない。このような任意の設定を行う代わりに、本発明者らは、下記に説明する通り、カットオフを複数用いることにした。

【0209】

最初に、本発明者らは、体重維持中の BMI 変化を次の通りに表した:

【数 1】

$$\Delta = 100 * \frac{BMI_2 - BMI_3}{BMI_2}$$

式中、BMI₂ 及び BMI₃ は体重維持期間前後（すなわち、CID 2 及び及び CID 3）の BMI を表す。この差（Δ）が、ベースライン BMI（体重維持前の BMI）に対する体重維持中 BMI の変化率に相当する。

【0210】

Δ の解釈は以下の通りである：

10

Δ < 0 は、BMI₂ < BMI₃ であることを意味し、したがって、患者の体重が再増加していること（すなわち、体重維持プロファイルが不良であることを）意味する。

Δ > 0 は、BMI₂ > BMI₃ であることを意味し、したがって、患者の体重が減量していること（すなわち、体重維持プロファイルが良好であることを）意味する。

【0211】

次に、本発明者らは、計算を行い、Δ を体重維持プロファイル「良好」群及び「不良」群に二分した。このような二分化は、Δ 値が極端な患者を選別することにより行った。この選別では、所定のパーセンタイルを超過する又はそれを下回る Δ を選別する。例えば、10 パーセンタイル及び 90 パーセンタイルを使用する場合には、本発明者らは以下のよう

20

に群を設定した：

Δ が 10 パーセンタイル未満の患者は「体重維持不良者」とする。

Δ が 90 パーセンタイルを超過する患者は「体重維持良好者」とする。

【0212】

この例では、10 パーセンタイル～90 パーセンタイルの間の Δ をもつ被検者は解析には含まれない。これらの被検者は、「中間プロファイル」を有する被験者として参照することができ、いずれの群にも分類されない。

【0213】

パーセンタイルの閾値を任意選択することによるバイアスを回避するため、本発明者らは、複数の分類スキーム：

10 パーセンタイル未満又は 90 パーセンタイル超の Δ をもつ患者

30

25 パーセンタイル未満又は 75 パーセンタイル超の Δ をもつ患者

33 パーセンタイル未満又は 66 パーセンタイル超の Δ をもつ患者

50 パーセンタイル未満又は 50 パーセンタイル超の Δ をもつ患者、から得られたデータを解析した。

【0214】

最初の 3 つのスキームでは中間プロファイルの患者が除外され（例えば、10 パーセンタイルと 90 パーセンタイルとの間の Δ）、したがってデータのサブセットのみが使用されるのに対し、最後のスキームでは全ての患者を 2 群に階層化すると表記することができる。したがって、最初の 3 つのスキームを使用する分類は、データの限定されたサブセットのみが使用されるという点が課題となり得る。それに対し、4 つ目のスキームは利用可能なデータを全て使用するものの、2 群のそれぞれの不均一性（heterogeneity）が高く、また「中間プロファイル」を有する患者は除外されないことから、これらの 2 群間の区別が明確でない場合がある。したがって、最後の分類スキームが最も複雑であるものと予想される。

40

【0215】

次式を使用して、同様の二分化を減量期間中の BMI に対しても行った。

【数 2】

$$\Delta = 100 * \frac{BMI_1 - BMI_2}{BMI_1}$$

50

式中、 BMI_1 及び BMI_2 は、それぞれ減量期間前後（すなわち、 $CID1$ 及び $CID2$ ）に相当する。

【0216】

分類解析

BMI を「不良」群及び「良好」群に二分化後、本発明者らは、次のような単純な分割表を使用して分類性能を評価した。

【0217】

【表1】

	体重維持が不良な被検者	体重維持があまり良好でない被検者
保護的遺伝子型	a	b
非保護的遺伝子型	c	d

10

【0218】

表中、a、b、c、及び d は、所定の分類に含まれる患者数に相当する。

【0219】

このような表から、分類の正確さを計算することができる：

【数3】

$$ACC = 100 * \frac{a+d}{a+b+c+d}$$

20

【0220】

次に、二項検定から分類の正確性についての95%信頼区間（95% CI）を導出する（Rのbinom.test関数（R Development Core Team（2013）。R：統計計算向けの言語及び開発実行環境。R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>））。片側二項検定（one-sided binomial test）も実施して、分類の正確性が、データに最も大きな割合で含まれる「情報レートのない場合（no information rate）」よりも良好であるかを試験した（confusionMatrix function in the caret package（Kuhn J. Stat. Softw. 28, 1-26（2008）を参照））。

30

【0221】

本発明者らは、非保護的遺伝子型をもとに、 Δ が低い被検者（体重が再増加する患者）を識別することを目的とした。逆に、本発明者らは、保護的遺伝子型をもとに、 Δ が高い被検者（体重の再増加が少ない、又は更には減量しさえする患者）を識別することを目的とした。

【0222】

保護的及び被保護的遺伝子型は以下の通りに設定した：

40

【表2】

SNP	保護的遺伝子型	非保護的遺伝子型
rs1509289	Aキャリア	G/G
rs1509290	Aキャリア	G/G
rs953211	Gキャリア	A/A
rs953211及びrs1509290	rs953211 Gキャリア； rs1509290 Aキャリア	任意の他の遺伝子型

【0223】

50

同じ方法論を減量期間中のBMI変化に対しても適用した。

【0224】

インピュテーションされたSNPの解析

インピュテーションを行い、FAT4近傍に位置するその他のSNPの遺伝子型を得た。インピュテーションは、MACHソフトウェア(Li et al., Genet. Epidemiol. 34, 816–834 (2010))を使用し、参照データとして1000人ゲノムプロジェクトのヨーロッパ系被験者(Consortium, T. 1000G. P. Nature 491, 56–65 (2012)) (フェーズII)を使用して行った。インピュテーションは、MACHソフトウェアにより推奨されているステップに従って実施した。ProbABEL(Aulchenko, et al., BMC Bioinformatics 11, 134 (2010))を使用し、以下のモデル：

【0225】

$BMI_3 \sim BMI_2 + \text{センター} + \text{性別} + \text{年齢} + SNP + \varepsilon$ 、を使用して、対立遺伝子の量的な値(dosage value)の解析を行った。

【0226】

BMI_3 及び BMI_2 は、それぞれCID3 及びCID2 で測定されたBMIを指す。センターは、Diogenesセンターを指す。年齢は、スクリーニング時点での被検者の年齢を意味する。 ε はモデルの残差項(residual term)に相当する。用語「SNP」は、インピュテーションされた対立遺伝子の量的な値(dosage value)に相当する。

【0227】

実施例2－詳細な結果

体重維持についてのGWAスキャン

ゲノムワイドな解析から、4番染色体上に位置するSNPは、体重維持期間中のBMIの変動と有意に相関することが判明した。特に、次の2つのSNP： $rs953211$ 及び $rs1509289$ (表1) は、いずれもゲノムワイドなリストにおいてSNPのランキング上位に現れるFAT4遺伝子のイントロンの変異型である。これらの2つのSNPの連鎖不平衡(LD)はせいぜいで中程度であり($R_2 = 50.61\%$) (図1)、近傍には、相関p値が5%であるその他のSNPが存在することから、本発明者らは、観察された相関がハプロタイプによるものなのかを研究した。

【0228】

体重維持についてのハプロタイプ試験

ハプロタイプフェーズで使用するSNPのリストを限定するため、タグSNP検索を行った。この検索により、次の3つのSNP： $rs953211$ 、 $rs1509290$ 、及び $rs13136889$ が、体重維持中のBMIとの相関がわずかであることが判明しているその他のSNP(p値<5%、図1参照)に最良なタグSNPであるとして同定された。これらの3つのSNPを使用して、6つの異なるハプロタイプ：AAT、GAC、GGC、AAC、GAT、及びAGC(各ハプロタイプ中のSNPの順番は、 $rs953211$ 、 $rs1509290$ 、及び $rs13136889$ である)を定義できる。

【0229】

次に、体重維持中のBMIにおける変化との相関についてこれらのハプロタイプを試験した。相加的遺伝モデル及び優勢遺伝モデルの療法を考慮した。結果を表2～5に示す。これらの解析により、体重維持介入後のより望ましいBMIと優位に相関するものとして、GAC及びGATハプロタイプが存在することが同定された。特に、いずれかのハプロタイプのうちの少なくとも1コピーをもつ患者は、これらのハプロタイプを全くもたない患者と比較して体重が再増加する傾向が少なかった。これらの結果は、一変量アプローチ(順位和検定)と、PLINKソフトウェア(Purcell, S. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. Am. J. Hum. Genet. 81, 559–575 (2007))により再現された。

10

20

30

40

50

【0230】

GACハプロタイプ及びGATハプロタイプの両方で望ましい体重維持が観察されたことから、第3のSNPの関与は強くないものと考えられるため、ハプロタイプは、rs953211-G及びrs1509290-Aとして単純化できる。反対にこの結果は、同様にして、rs953211-Aハプロタイプ及びrs1509290-Gハプロタイプを有害なハプロタイプとして示唆した。

【0231】

体重維持についてのエピスタシス試験

ハプロタイプの結果に照らして、本発明者らは、以下の遺伝子型群を設定した：

rs953211-Gキャリア及びrs1509290-Aキャリア

rs953211-Gキャリア及びrs1509290-G/G

rs953211-A/A及びrs1509290-Aキャリア

rs953211-A/A及びrs1509290-G/G

【0232】

上記の群に設定した通り、rs953211及びrs1509290間の相互作用は体重維持中のBMIにおける変化と優位に相関することが判明した ($p = 7.96 \times 10^{-5}$ 、方法論についての詳細は、「更なる線形モデル」を参照)。線形モデル及び続くANOVAにより得られた全結果をそれぞれ表6及び表7に示す。これらの結果により、rs953211-Gキャリア及びrs1509290-Aキャリアは、残りの3つの遺伝子型群よりも優位に良好なBMIプロファイルを有することが示される。

【0233】

遺伝子診断を容易にするため、4つの遺伝子型群は、「rs953211-Gキャリア及びrs1509290-Aキャリア」と簡略化し、残りの3群の被検者はまとめてプールすることができる。このような遺伝子による二分化も、体重維持期間中のBMIの変動と優位に相関する。線形モデルにより得られた結果を表8に示す。この表も、モデルの各項について、回帰係数をもとにした95%信頼区間(CI)を含む。これらの95% CIは、bootstrapを実施することにより得た(Davison, & Hinkley Bootstrap Methods and Their Applications. (Cambridge University Press, 1997)の線形モデル、<http://statwww.epfl.ch/davison/BMA>線形モデル ($n=1,000$ を再サンプリングし、bootパッケージ(Canty, A. & Ripley, B. D. boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions. (2014)) in R)を使用)。これらの係数の解釈は次の通りのものである：年齢、性別、参加するセンター及び体重維持前のBMIなどの共変量について調節するとき、体重維持後のBMIに対する「rs953211-Gキャリア及びrs1509290-Aキャリア」の効果は -0.76 kg/m^2 である。換言すると、「rs953211-Gキャリア及びrs1509290-Aキャリア」である被検者では、体重維持期間後のBMIに対する効果は、その他の遺伝子型の組み合わせを有する被検者と比較して -0.76 kg/m^2 (95% CI = $[-1.1, -0.43]$) である。

【0234】

これらの結果を見る更に簡単な方法では、共変量(年齢、性別など)について調整せずに体重維持前後のBMIにおける変化のみを考慮する。遺伝的階層化を行わない場合(すなわち、被検者の遺伝型が不明な場合)、BMIの中央値における変化は $+0.38 \text{ kg/m}^2$ である(表9)。これは、被検者の体重が再増加する傾向があることを意味する。rs953211及びrs1509290についてのジェノタイピングが利用可能である場合、これらの3つの遺伝子型群の被検者：「rs953211 A/A; rs1509290 Aキャリア」；「rs953211 A/A; rs1509290 G/G」及び「rs953211 Gキャリア; rs1509290 G/G」は、全て体重が再増加する(BMIの中央値における変化はそれぞれ $+0.57$ 、 $+0.63$ 、及び $+0.68 \text{ kg/m}^2$ である)。対照的に、「rs953211 Gキャリア; rs1509290

0 「Aキャリア」である被検者は、体重が再増加しない傾向があった（BMIの中央値における変化は0である）。

【0235】

したがって、これらの2つの遺伝子マーカーの組み合わせは、

他の3群よりも体重維持は良好である患者群（「rs953211 Gキャリア；rs1509290 Aキャリア」）を識別する

【0236】

これらの2つのマーカーの遺伝子型を知ること、かかる遺伝子型を知らなかった場合と比較して、追加の情報がもたらされることを実証する。4つの遺伝子型群のそれぞれのBMI変化は、集団全体の平均的なBMI変化とは異なる。

10

【0237】

減量についてのエピスタシス試験

同じ組み合わせのSNPが減量期間中のBMI変化と相関することが判明した（ $p = 0.0243$ 、方法論についての詳細は、「更なる線形モデル」を参照）。線形モデルの結果及び続くANOVAの結果をそれぞれ表10及び表11に示す。

【0238】

体重維持解析に関し行った通り、これらの2つのSNPの組み合わせを「rs953211-Gキャリア及びrs1509290-Aキャリア」に二分化し、残りの全ての被検者はまとめてプールした。線形モデルにより減量期間中のBMI変化をモデリングした結果を表12に示す。この表では、被検者「rs953211 Gキャリア；rs1509290 Aキャリア」は、その他の遺伝型の組み合わせをもつ被検者と比較して、より強力に減量する（95% CI $[-0.34, -0.06]$ におけるBMI変化 $= -0.20 \text{ kg/m}^2$ ）ことが示される。

20

【0239】

減量期間の前後のBMIの中央値の変化を計算すると、「rs953211 Gキャリア；rs1509290 Aキャリア」は、その他の遺伝子型群と比べて、より減量すること（BMIの中央値の変化 $= -3.69 \text{ kg/m}^2$ ）が観察できる（表13を参照）。

【0240】

ベースラインBMIについてのエピスタシス試験

rs953211及びrs1509290（順位和 $p = 0.93$ ）により定義される異なる遺伝子型群間で、ベースライン（CID1）のBMIには差がないことが判明した。これにより、これらのマーカーの組み合わせが、介入に応じた体重（例えば、減量又は体重維持）の予測になることが示唆されるものの、予後的なものではない。

30

【0241】

FAT4 SNP及び体重関連性表現型の相関

FAT4 SNPはBMIにおける変化と相関することから、本発明者らは、同じSNPが、体脂肪量、除脂肪量、腰周囲、及び腹囲における変化などといった、その他の体重関連性の表現型にも相関するかを試験した（方法論についての詳細は、「更なる線形モデル」を参照）。実際のところ、これらのSNP：rs1509289、rs1509290、rs953211；の単独、又は組み合わせは、体重維持中の、体重関連性表現型における変化と優位に相関する（表14）。

40

【0242】

減量期間中、複数のSNP（rs1509289、rs1509290、並びにrs953211及びrs1509290の相互作用）がBMI及び腰周囲における変化と優位に相関することが判明した（表15）。

【0243】

これらの解析は、FAT4 SNPが、体重維持期間及び減量期間の両方で、BMI及びいくつかの更なる体重関連性の表現型と相関することを実証する。

【0244】

二分化したBMIにおける変化についての分類子としてのFAT4 SNPの使用

50

減量介入又は体重維持介入の結果についての予測性能を評価する目的で、本発明者らは、BMIの変化率を計算し、この値をもとに「良好」プロファイル及び「不良」プロファイルに二分化した（閾値の詳細については、「経時的なBMI変化における二分化」の節を参照）。本発明者らは、我々の遺伝子マーカーの遺伝子型を、被検者を「良好」又は「不良」プロファイルのいずれかに同定するものとして予測される組み合わせに二分化した（「分類解析」を参照）。

【0245】

二分化した値を解析したところ、統計力が顕著に低下したものの、かかる単純なスキームでは、予測性能に関し非常に保存的な評価が得られる。

【0246】

本発明者らは、体重維持期間中及び減量期間中の両方にかかる解析を実施した。同様に、BMIを二分化するにあたってのカットオフに起因してバイアスが導入されることを回避するため、本発明者らはカットオフを複数行う解析を繰り返した。

【0247】

異なる遺伝マーカーについての予測性能を表16及び表17に示す。これらの表は、それぞれ体重維持介入又は減量介入後のBMI結果を表す。

【0248】

これらの表は、95%信頼区間、及び分割表（分類をもとに作成）をもとに実施したフィッシャーの正確確率検定によるp値についてのオッズ比を含む。これらの値が、分類子（遺伝子型）と実際の結果（二分化されたBMI変化率）との間の相関を評価する。p値が5%未満であると、分類子と結果との間に有意な相関があることが示唆される。

【0249】

これらの表は、分類正確度（すなわち、被検者が正確に分類された画分）及び正確性についての95%信頼区間などの性能メトリクスも含む。無作為分類子（例えば、結果を予測するためのコイントス）では正確性は50%である。最も低い信頼区間が50%超であるとき、その分類子が無作為な分類子よりも有意に良好であることを意味する。正確度が無作為分類子よりも有意に良好であるかを評価するための別のメトリクスは、「正確度のp値」と呼ばれる。二項検定により得られるこの片側p値は、観察された正確度が情報レートの全くない場合よりも良好であるかを評価する（Kuhn, J. Stat. Softw. 28, 1-26 (2008)）。

【0250】

FAT4遺伝子マーカー（rs1509289、rs150929、及びrs953211）を独立に又は組み合わせて使用した解析は、BMI結果について予測する無作為分類子よりも優位に正確度が高い（全ての正確なp値は<5%である、表16を参照）。

【0251】

減量期間後のBMI結果を考慮すると、分類子rs953211の正確度は、無作為化分類子よりも良好ではない（正確度p値>5%、表17を参照）。rs953211では、減量中のBMI変化との優位な相関が見られないことから、このように予測した。

【0252】

2つの他のSNP（rs1509289及びrs150929）、並びにrs953211及びrs1509290の組み合わせに関し、分類子の正確度は、主要な二分化スキームに関係する無作為分類子よりも優位に良好である（表17）。

【0253】

したがって、FAT4マーカーは、減量期間後、又は体重維持期間後の体重結果の分類子として単独で又は組み合わせて使用できる。

【0254】

良好な分類子である可能性があるその他のSNPの発見

いくつかの候補領域が同定されていることから、変数増加させて相関するシグナルを精密化する。相関するシグナルを精密化するプロセスについて記載している多様なレビューがある（McCarthy & Hirschhorn Hum. Mol. Genet. 17

10

20

30

40

50

, R156-R165 (2008); Ioannidis et al., Nat. Rev. Genet. 10, 318-329 (2009); and McCarthy et al. Nat. Rev. Genet. 9, 356-369 (2008)). いくつかの戦略を以下に要約する。

【0255】

遺伝子の再配列決定及び更なるジェノタイピング

次世代シーケンサ (NGS) の登場により、現在では、大規模コホートのエクソーム又は全ゲノム配列のいずれかを配列決定することができる。販売会社の実験プロトコルに準拠し、コミュニティの最新の解析パイプラインを使用して (McKenna et al. Genome Res. 20, 1297-1303 (2010))、古典的な SNP アレイによるアッセイは行わずに更なる SNP を同定できる。多様な手法により、更にマーカーをジェノタイピングすることができる。このような手法としては、限定するものではないが、配列決定法 (エクソーム配列決定法、全ゲノム配列決定法、標的化配列決定、RNA 配列決定法、パイロシーケンス法) ; ジェノタイピング解析 (高密度 SNP アレイ、カスタム SNP アレイ、Taqman による標的化ジェノタイピング、Fluidigm のいずれか)、PCR ベースのアッセイ、質量分光法によるジェノタイピング法などが挙げられる。

【0256】

更なるマーカーがジェノタイピングされたならば、変数増加させて形質 (例えば、BMI における変化) との相関について試験し、病因マーカーを同定する。特に、本発明者らが同定した SNP の近傍 (例えば、+/-100 Kb) に位置するその他のマーカーをジェノタイピングして上記と同じ分析を繰り返すことにより、減量期間中又は体重維持中の体重関連の表現型の変化を予測するのに有用な更なるマーカー又はマーカーの組み合わせを同定することができる。

【0257】

インプューションした SNP の使用

更なるマーカー類の獲得は、インプューション法によっても達成できる (Marchini & Howie, Nat. Rev. Genet. 11, 499-511 (2010))。公共の参照データセットの可用性から (Consortium, T. I. H. 3., Nature 467, 52-58 (2010); Consortium, T. 1000 G. P. Nature 491, 56-65 (2012); Gibbs et al., Nature 426, 789-796 (2003); The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. Nature 437, 1299-1320 (2005)) and well-established imputation tools (Li et al., Genet. Epidemiol. 34, 816-834 (2010); Marchini & Howie, Nat. Rev. Genet. 11, 499-511 (2010))、この戦略はゲノムワイドの相関試験において、試験するマーカーの数を増加させるにあたって一般に使用される。

【0258】

このような戦略を本発明者らのデータに適用して、FAT4 遺伝子 (+/-100 Kb) 近傍に位置する 475 個の SNP について遺伝子型データを利用可能にした (「インプューションされた SNP の解析」の節を参照)。その後、体重維持中の BMI 変化との相関についてこれらの SNP を試験した。結果を図 2 に示す。92 個の SNP で p 値が 5% 未満であったことから、FAT4 近傍に位置するその他の遺伝子が体重管理に相関することが示唆された (図 7 中のリストを参照)。しかしながら、これらの SNP の中には、すでに検出されていた SNP よりも強力な相関 (低 p 値) を有するものはなかった (図 2)。これにより、インプューションされたこれらの SNP は rs953211、rs1509290、又は rs1509289 の代理の SNP として機能し得るものの、優位に良好な予測値は有しない可能性が高いことが示唆される。

【0259】

メタ解析

メタ解析は、複数の試験結果を組み合わせることで、試験間で一貫性のあるパターンを見出すことを目的とする。特に、GWA試験のメタ解析は、単一の試験を解析した場合には見逃されてしまう恐れがある、対象とする形質に相関するSNPを同定することを目的とする。遺伝的メタ解析の統計的方法論は十分に確立されており（Ioannidis et al., Nat. Rev. Genet. 10, 318–329 (2009); Evangelou & Ioannidis Nat. Rev. Genet. 14, 379–389 (2013)）、更なるマーカーを同定するにあたって、大規模研究グループにおいてよく使用されている（Yang et al. Nat. Genet. 44, 369–375, S1–3 (2012); DIABetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium et al. Nat. Genet. 46, 234–244 (2014)）。

10

【0260】

複数の試験結果を組み合わせ、FAT4遺伝子近傍（例えば、+/-100Kb）に位置するSNPに焦点をおくことにより、更なSNPを見出すこともできる。

【0261】

多次元削減解析 (Multi-dimensional reduction analyses)

別のアプローチには、すでに検出されている対象とする領域について、多次元削減解析により全ての潜在的な2SNP又は更にはより多元でのSNP相互作用（例えば、3SNP相互作用）を選別するというものがある（Moore Adv. Genet. 72, 101–116 (2010); Pan et al., Methods Mol. Biol. Clifton NJ 1019, 465–477 (2013)）。多次元削減アプローチ（MDR）を使用して、症例対照研究においてSNP-SNP相互作用を試験できる。MDRは、バイナリクラスを予測する精度が最良であるSNPの組み合わせを同定することを目的とした、ノンパラメトリックでモデルフリーな方法である。MDRを用いる場合、訓練データセットと評価データセットの精度を評価するための交差検定が推奨される。これらの精度は、訓練データセット及び評価データセットのそれぞれについて分類精度及び予測精度と呼ばれる（更なる詳細については、次のレビュー：Motsinger and Ritchie (Hum. Genomics 2, 318–328 (2006)）を参照）。交差検定の一貫性も評価できる。すなわち、データを無作為に複数回訓練セット及び評価セットに分割したときに、同一の最良の分類子（SNPの組み合わせ）が同定される回数を一貫性として評価できる。

20

30

【0262】

本発明者らは、このような検定をFAT4遺伝子（+/-10kb）近傍に位置するSNPに対して行い、最良のSNP、又は最良の2つのSNPの組み合わせを同定して、体重維持中又は減量中にBMIに生じる二分化変化を予測することを目的とした（「経時的なBMI変化における二分化」の節を参照。体重維持中又は減量中のBMI変化についての結果を、それぞれ表18及び表19に示す。これらの分析により、SNPのrs1509289、rs953211、rs1509290がBMI変化についての最良の分類子として本質的に見出された。これは我々の予測解析と一致し、これらのSNPが、減量/維持を予測するにあたり好ましいマーカーであることを示す。

40

【0263】

実施例3—好ましい実施形態の要約

FAT4 SNP及び体重維持中のBMIにおける変化

本発明者等による様々な解析により、FAT4近傍に位置するSNPが体重維持期間中のBMIにおける変化に相関することが実証された。それらの結果は以下の通りに要約できる：

患者は体重維持期間中に再増量する傾向がある。この観察は、任意のSNPの遺伝子型とは無関係に行うことができる。

50

当業者が F A T 4 S N P における遺伝子型を知っている場合（我々の好ましい実施形態では、S N P の r s 9 5 3 2 1 1 及び r s 1 5 0 9 2 9 0 ）、以下の予測を行うことができる：

「r s 9 5 3 2 1 1 G キャリア；r s 1 5 0 9 2 9 0 A キャリア」の患者は、B M I における変化がほとんどない傾向がある（B M I の中央値における変化は 0 に近い）

任意の他の遺伝子型群の患者は、「r s 9 5 3 2 1 1 G キャリア；r s 1 5 0 9 2 9 0 A キャリア」よりも優位に体重が再増加する傾向があり、かつ集団（すなわち、遺伝子型が無関係にまとめられプールされた全患者）における平均的な（又は中央値の）変化よりも重量が大きい

【 0 2 6 4 】

したがって、F A T 4 S N P の遺伝子型の遺伝子型を知ることにより、以下の予測を行うことができる：

【表 3】

群	体重維持後に予測される結果
全集団（遺伝子型は不明）	再増量（すなわち、BMIが増加）
「rs953211 A/A;rs1509290 Aキャリア」	再増量
「rs953211 A/A;rs1509290 G/G」	再増量
「rs953211 Gキャリア;rs1509290 Aキャリア」	体重における変化がほとんどない （すなわち、BMI変化の中央値が0である）
「rs953211 Gキャリア;rs1509290 G/G」	再増量

【 0 2 6 5 】

F A T 4 S N P と、減量中の B M I における変化

我々の解析では、体重維持結果を予測するのと同じく、F A T 4 S N P を使用して、減量結果を予測することができることも見出された。結果は以下の通りに使用できる：

【表 4】

群	減量後に予測される結果
全集団（遺伝子型は不明）	減量
「rs953211 A/A;rs1509290 Aキャリア」	減量
「rs953211 A/A;rs1509290 G/G」	減量
「rs953211 Gキャリア;rs1509290 Aキャリア」	他の全ての群よりも体重が減少
「rs953211 Gキャリア;rs1509290 G/G」	減量

【 0 2 6 6 】

F A T 4 S N P 、及び体重維持中のその他の体重関連性表現型における変化

F A T 4 S N P は、腰及び腹周囲、体脂肪量、及び除脂肪量などの、更に体重に関連する表現型において、体重維持中の変化に相関することが判明した。これらの遺伝子型についての中央値の変化を遺伝子型群について階層化したものを表 2 0 に示す。これらの結果を以下の通り使用できる：

【 0 2 6 7 】

10

20

30

40

【表 5】

群	体脂肪量	除脂肪体重	腹囲	腰周囲
全集団(遺伝子型は不明)	中立の変化	除脂肪体重の増大	腹囲は増大	中立の変化
「rs953211 A/A; rs1509290 Aキャリア」	中立の変化	除脂肪体重の増大	腹囲は増大	中立の変化
「rs953211 A/A; rs1509290 G/G」	中立の変化	除脂肪体重の増大	腹囲は増大	腰周囲の増大
「rs953211 Gキャリア; rs1509290 Aキャリア」	体脂肪量の 減量	除脂肪体重の増大	中立の変化	中立の変化
「rs953211 Gキャリア; rs1509290 G/G」	中立の変化	除脂肪体重の増大	腹囲は増大	中立の変化

10

【0268】

FAT4 SNP及び減量中のその他の体重関連性表現型における変化

FAT4 SNPは、体重維持中の腰周囲における変化と顕著に相関することが判明した。ヒップ及びその他の体重に関連する表現型の中央値の変化を遺伝子型群について階層化したものを表21に示す。腰周囲についての結果は、次の通りに要約できる。

20

【0269】

【表 6】

群	腰周囲
全集団(遺伝子型は不明)	腰周囲の低減
「rs953211 A/A;rs1509290 Aキャリア」	腰周囲の低減
「rs953211 A/A;rs1509290 G/G」	腰周囲の低減
「rs953211 Gキャリア;rs1509290 Aキャリア」	腰周囲の低減 (他の群において生じる変化よりも わずかに大きな変化)
「rs953211 Gキャリア;rs1509290 G/G」	腰周囲の低減

30

【0270】

表

【表 7】

SNP	染色体	位置	対立遺伝子A	対立遺伝子B	β 値 (対立遺伝子B)	β 標準誤差	対立遺伝子試験のp値	対照ゲノムに対してp値を調節した対立遺伝子試験	SNPコールシート	MAF	重複遺伝子
rs953211	4	126351049	A	G	-0.59	0.13	2.74E-06	3.73E-06	100.00%	36.66%	FAT4, イントロン
rs1509289	4	126308835	G	A	-0.64	0.14	3.00E-06	4.06E-06	100.00%	25.60%	FAT4, イントロン

表1 ゲノムワイド解析により4番染色体上で同定された上位のSNP

【 0 2 7 1 】

【表 8】

	推定	標準誤差	t値	Pr(> t)
切片	2. 997204	0. 957387	3. 131	0. 001858
BMI ₂	0. 928099	0. 018983	48. 892	<2e-16
センター	-0. 122483	0. 031351	-3. 907	0. 000108
性別	-0. 256245	0. 178685	-1. 434	0. 152248
年齢	0. 001246	0. 013732	0. 091	0. 927753
AAC	0. 201121	0. 224391	0. 896	0. 370574
AAT	0. 917214	0. 820991	1. 117	0. 264502
AGC	0. 358763	0. 206106	1. 741	0. 082423
GAC	-0. 803172	0. 293798	-2. 734	0. 006508
GAT	-0. 261936	0. 233207	-1. 123	0. 261953
GGC *	NA	NA	NA	NA

10

表2 次の線形回帰: BMI₃ ~ BMI₂ + センター + 性別 + 年齢 + AAC + AAT + AGC + GAC + GAT + GGC + ε、により得られたFAT4ハプロタイプの相加的解析(rs953211、rs1509290、rs13136889)

20

* GGCハプロタイプの係数は、データの特異点(singularity)に起因して推定できなかった

【 0 2 7 2 】

【表 9】

	推定	標準誤差	t値	Pr(> t)
切片	2. 97142	0. 6078	4. 889	1. 41E-06
BMI ₂	0. 92619	0. 01891	48. 974	<2e-16
センター	-0. 12471	0. 03117	-4	7. 38E-05
AGC	0. 21733	0. 14177	1. 533	0. 125973
GAC	-0. 96774	0. 25632	-3. 775	0. 000181
GAT	-0. 39107	0. 17892	-2. 186	0. 02934

30

表3 次の線形回帰: BMI₃ ~ BMI₂ + センター + 性別 + 年齢 + AAC + AAT + AGC + GAC + GAT + GGC + ε、により得られたFAT4ハプロタイプの相加的解析(rs953211、rs1509290、rs13136889)

【 0 2 7 3 】

【表 1 0】

	推定	標準誤差	t値	Pr(> t)
切片	3. 5225218	0. 9816641	3. 588	0. 000369
BMI ₂	0. 9276853	0. 0190143	48. 789	<2e-16
センター	-0. 1244909	0. 0314629	-3. 957	8. 83E-05
性別	-0. 249386	0. 1786981	-1. 396	0. 163532
年齢	0. 0009298	0. 0137588	0. 068	0. 946152
AAC present	-0. 0634121	0. 2412081	-0. 263	0. 792753
AAT present	0. 6913093	0. 824904	0. 838	0. 402449
AGC present	0. 1547387	0. 2616326	0. 591	0. 554526
GAC present	-1. 1271817	0. 2835424	-3. 975	8. 18E-05
GAT present	-0. 5652319	0. 225268	-2. 509	0. 012452
GGC present	-0. 2576433	0. 2480019	-1. 039	0. 29942

10

表4 次の線形回帰: BMI₃ ~ BMI₂ + センター + 性別 + 年齢 + AAC + AAT + AGC + GAC + GAT + GGC + ε、により得られたFAT4ハプロタイプの優勢解析(rs953211、rs1509290、rs13136889)

20

【 0 2 7 4 】

【表 1 1】

	推定	標準誤差	t値	Pr(> t)
切片	3. 6015	0. 64308	5. 6	3. 71E-08
BMI ₂	0. 92823	0. 01892	49. 065	<2e-16
センター	-0. 12568	0. 03123	-4. 025	6. 68E-05
性別	-0. 25106	0. 1768	-1. 42	0. 15628
GAC present	-1. 11961	0. 25072	-4. 466	1. 01E-05
GAT present	-0. 57589	0. 17441	-3. 302	0. 00104

30

表5 次の線形回帰: BMI₃ ~ BMI₂ + センター + 性別 + 年齢 + AAC + AAT + AGC + GAC + GAT + GGC + ε、により得られたFAT4ハプロタイプの優勢解析(rs953211、rs1509290、rs13136889)

【 0 2 7 5 】

【表 1 2】

	推定	標準誤差	t値	$Pr(> t)$
切片	3. 621	0. 9464	3. 826	0. 0001485
年齢	0. 0002888	0. 01382	0. 02089	0. 9833
BMI ₂	0. 9271	0. 01919	48. 32	1. 94E-180
遺伝子型群(rs953211 A/A; rs1509290 G/G)	0. 247	0. 2678	0. 9223	0. 3569
遺伝子型群(rs953211 Gキャリア; rs1509290 Aキャリア)	-0. 6924	0. 2286	-3. 028	0. 002599
遺伝子型群(rs953211 Gキャリア; rs1509290 G/G)	-0. 1202	0. 3093	-0. 3886	0. 6977
性別	-0. 2954	0. 1797	-1. 644	0. 1009
センター	-0. 121	0. 03158	-3. 833	0. 0001446

表6 次の線形回帰:BMI₃~BMI₂+センター+性別+年齢+遺伝子型群+ε、により得られたFAT4
エピスタシス分析(rs953211、rs1509290)

【0 2 7 6】

このモデルでは、用語「遺伝子型群」は、次のレベルを有する：「rs953211 A/A; rs1509290 Aキャリア」、「rs953211 A/A; rs1509290 G/G」、「rs953211 Gキャリア; rs1509290 Aキャリア」、「rs953211 Gキャリア; rs1509290 G/G」

【0 2 7 7】

10

20

30

40

【表 1 3】

	F値	Pr(>F)
切片	14. 64	0. 0001485
年齢	0. 0004366	0. 9833
BMI ₂	2335	1. 94E-180
遺伝子型群	7. 362	7. 96E-05
性別	2. 702	0. 1009
センター	14. 69	0. 0001446

10

表7 次の線形回帰: BMI₃ ~ BMI₂ + センター + 性別 + 年齢 + 遺伝子型群 + ε、により得られたFAT4エピスタシス分析(rs953211、rs1509290)

【0 2 7 8】

このモデルでは、用語「遺伝子型群」は、以下のレベルを有する: 「rs953211 A/A; rs1509290 Aキャリア」、「rs953211 A/A; rs1509290 G/G」、「rs953211 Gキャリア; rs1509290 Aキャリア」、「rs953211 Gキャリア; rs1509290 G/G」

【0 2 7 9】

【表 1 4】

20

PARAM	推定	標準誤差	t値	Pr(> t)	95% ブートストラップ CI推定
(切片)	3. 68	0. 93	3. 97	0. 0001	[1. 64, 6. 12]
遺伝子型群	-0. 76	0. 17	-4. 52	0. 0000	[-1. 1, -0. 43]
BMI ₂	0. 93	0. 02	48. 39	0. 0000	[0. 88, 0. 97]
センター	-0. 12	0. 03	-3. 85	0. 0001	[-0. 18, -0. 05]
性別	-0. 30	0. 18	-1. 65	0. 1000	[-0. 62, 0. 04]
年齢	0. 00	0. 01	0. 01	0. 9942	[-0. 03, 0. 03]

表8 次の線形回帰: BMI₃ ~ BMI₂ + センター + 性別 + 年齢 + 遺伝子型群 + ε、により得られたFAT4エピスタシス分析(rs953211、rs1509290)

30

【0 2 8 0】

異なる用語の推定はブートストラップにより評価される (n = 1000 のリサンプリングによる)。このモデルでは、用語「遺伝子型群」は次のレベル: 「その他」、「rs953211 - Gキャリア及びrs1509290 - Aキャリア」を有する。

【0 2 8 1】

【表 1 5】

群	中央値の変化 (BMI ₃ - BMI ₂)	95% ブートキャンプ CI推定
任意(Any)	0. 38	[0. 19, 0. 53]
rs953211 A/A; rs1509290 Aキャリア	0. 57	[0. 22, 0. 93]
rs953211 A/A; rs1509290 G/G	0. 63	[0. 3, 0. 95]
rs953211 Gキャリア; rs1509290 Aキャリア	0. 00	[-0. 35, 0. 32]
rs953211 Gキャリア; rs1509290 G/G	0. 68	[0. 32, 0. 91]

40

表9 CID3及びCID2間のBMIにおける中央値の変化及び95% ブートストラップ信頼区間(n=1000反復)

50

【0282】

【表16】

PARAM	推定	標準誤差	t値	Pr(> t)
切片	-0.9409	0.4187	-2.247	0.02495
年齢	0.009702	0.00606	1.601	0.1099
BMI ₁	0.8855	0.00766	115.6	0
遺伝子型群(rs953211 A/A; rs1509290 G/G)	0.1496	0.1197	1.25	0.2119
遺伝子型群(rs953211 Gキャリア; rs1509290 Aキャリア)	-0.09215	0.1019	-0.9041	0.3663
遺伝子型群(rs953211 Gキャリア; rs1509290 G/G)	0.1945	0.1386	1.403	0.161
性別	0.3858	0.07871	4.901	1.21E-06
センター	0.01319	0.014	0.9422	0.3465

10

表10 次の線形回帰: BMI₂ ~ BMI₁ + センター + 性別 + 年齢 + 遺伝子型群 + ε、により得られたFAT4エピスタシス分析(rs953211、rs1509290)

20

【0283】

このモデルでは、用語「遺伝子型群」は、以下のレベルを有する: 「rs953211 A/A; rs1509290 Aキャリア」、「rs953211 A/A; rs1509290 G/G」、「rs953211 Gキャリア; rs1509290 Aキャリア」、「rs953211 Gキャリア; rs1509290 G/G」

【0284】

【表17】

PARAM	F値	Pr(>F)
切片	5.051	0.02495
年齢	2.563	0.1099
BMI ₁	1.34E+04	0
遺伝子型群	3.157	0.02434
性別	24.02	1.21E-06
センター	0.8877	0.3465

30

表11 次の線形回帰: BMI₂ ~ BMI₁ + センター + 性別 + 年齢 + 遺伝子型群 + ε、に対するtype III Anovaにより得られたFAT4エピスタシス分析(rs953211、rs1509290)

【0285】

40

このモデルでは、用語「遺伝子型群」は、次のレベルを有する: 「rs953211 A/A; rs1509290 Aキャリア」、「rs953211 A/A; rs1509290 G/G」、「rs953211 Gキャリア; rs1509290 Aキャリア」、「rs953211 Gキャリア; rs1509290 G/G」

【0286】

【表 18】

PARAM	推定	標準誤差	t値	Pr(> t)	95% ブートストラップ信頼区間
切片	-0.83	0.41	-2.01	0.0450	[-1.6, -0.08]
遺伝子型群	-0.20	0.07	-2.65	0.0082	[-0.34, -0.06]
BMI ₁	0.89	0.01	115.62	0.0000	[0.87, 0.9]
センター	0.01	0.01	0.93	0.3534	[-0.01, 0.04]
性別	0.38	0.08	4.86	0.0000	[0.23, 0.56]
年齢	0.01	0.01	1.61	0.1078	[0, 0.02]

10

表12 次の線形回帰: $BMI_2 \sim BMI_1 + \text{センター} + \text{性別} + \text{年齢} + \text{遺伝子型群} + \varepsilon$ 、により得られたFAT4エピスタシス分析(rs953211、rs1509290)異なる用語の推定はブートストラップにより評価される(n=1000のリサンプリングによる)。

【0287】

このモデルでは、用語「遺伝子型群」は次のレベル: 「その他」、「rs953211-Gキャリア及びrs1509290-Aキャリア」を有する。

【0288】

【表 19】

群	中央値の変化 (BMI ₂ - BMI ₁)	95% ブートキャンプ CI:推定
任意 (Any)	-3.59	[-3.66, -3.5]
rs953211 A/A:rs1509290 Aキヤリア	-3.47	[-3.7, -3.31]
rs953211 A/A:rs1509290 G/G	-3.57	[-3.72, -3.39]
rs953211 Gキヤリア:rs1509290 Aキヤリア	-3.69	[-3.83, -3.58]
rs953211 Gキヤリア:rs1509290 G/G	-3.48	[-3.64, -3.17]

表13 CID2及びCID1間のBMIにおける中央値の変化及び95%ブートストラップ信頼区間(n=1000反復)

【0289】

【表 20】

表現型	rs953211 * rs1509290	rs1509289	rs1509290	rs953211
BMI(kg/m ²)	7.34E-05	0.000167	0.004939	0.0002769
除脂肪体重(kg)	0.008892	0.006536	0.02874	0.1644
体脂肪量(kg)	0.01184	0.04789	0.4854	0.00613
腰周囲(cm)	0.001831	0.002953	0.03591	0.002632
腹囲(cm)	2.38E-05	0.006161	0.02719	0.007947

表14 次の線形回帰:CID3での形質~CID2での形質+センター+性別+年齢+遺伝子型成分+ε、により得られた遺伝的観点(genetic term)の優位性を評価するAnove p値

【0290】

10

20

30

40

50

5 % (1 0 %) に満たない p 値をボールド体 (イタリック体) で示す。これらの解析に遺伝子型モデルを使用した。

【 0 2 9 1 】

【表 2 1】

表現型	rs953211 * rs1509290	rs1509289	rs1509290	rs953211
BMI(kg/m ²)	0. 02755	0. 04307	0. 04041	0. 438
除脂肪体重(kg)	0. 7917	0. 8083	0. 5731	0. 2791
体脂肪量(kg)	0. 3087	0. 5614	0. 6296	0. 4783
腰周囲(cm)	0. 008625	0. 01202	0. 09093	0. 08627
腹囲(cm)	0. 4302	0. 5895	0. 2597	0. 6784

表15 次の線形回帰: CID2での形質~CID1での形質+センター+性別+年齢+ジェネティック成分+ ε 、により得られた遺伝的観点 (genetic term) の優位性を評価するAnove p 値

【 0 2 9 2 】

5 % (1 0 %) に満たない p 値をボールド体 (イタリック体) で示す。これらの解析には遺伝子型モデルを使用した。

【 0 2 9 3 】

【表 2 2】

遺伝子マーカー	二分化のための パーセンタイル	オッズ比及び 95% CI	フィッシャーの 正確確率 検定によるp値	正確度及び 95% CI	正確度p値	感受性	特異性
rs953211及び rs1509290	0. 1	3. 36 [1. 33;8. 85]	0. 0063	0. 65 [0. 54;0. 75]	0. 0042	0. 67	0. 63
rs953211及び rs1509290	0. 25	2. 41 [1. 37;4. 29]	0. 0014	0. 61 [0. 54;0. 67]	0. 0013	0. 59	0. 62
rs953211及び rs1509290	0. 33	2. 41 [1. 48;3. 95]	0. 0002	0. 61 [0. 55;0. 66]	0. 0002	0. 59	0. 62
rs953211及び rs1509290	0. 5	1. 99 [1. 35;2. 95]	0. 0003	0. 58 [0. 54;0. 63]	0. 0003	0. 6	0. 57
rs1509289	0. 1	0. 27 [0. 1;0. 69]	0. 0032	0. 66 [0. 55;0. 76]	0. 0022	0. 69	0. 63
rs1509289	0. 25	0. 5 [0. 28;0. 88]	0. 0117	0. 59 [0. 52;0. 65]	0. 0069	0. 59	0. 58
rs1509289	0. 33	0. 46 [0. 28;0. 75]	0. 0012	0. 59 [0. 54;0. 65]	0. 0007	0. 61	0. 58
rs1509289	0. 5	0. 53 [0. 36;0. 78]	0. 0009	0. 58 [0. 53;0. 62]	0. 0006	0. 63	0. 52
rs1509290	0. 1	0. 37 [0. 13;1. 02]	0. 0404	0. 6 [0. 5;0. 71]	0. 037	0. 4	0. 8
rs1509290	0. 25	0. 43 [0. 23;0. 82]	0. 0076	0. 59 [0. 52;0. 65]	0. 0097	0. 37	0. 8
rs1509290	0. 33	0. 5 [0. 29;0. 86]	0. 0104	0. 57 [0. 51;0. 63]	0. 0119	0. 36	0. 78
rs1509290	0. 5	0. 59 [0. 39;0. 9]	0. 0123	0. 56 [0. 51;0. 6]	0. 0106	0. 39	0. 73
rs953211	0. 1	2. 87 [1. 12;7. 61]	0. 0193	0. 63 [0. 52;0. 73]	0. 0135	0. 53	0. 72
rs953211	0. 25	2. 44 [1. 36;4. 44]	0. 0016	0. 6 [0. 54;0. 67]	0. 0014	0. 48	0. 73
rs953211	0. 33	2. 31 [1. 4;3. 85]	0. 0006	0. 6 [0. 54;0. 65]	0. 0005	0. 48	0. 72
rs953211	0. 5	1. 66 [1. 12;2. 47]	0. 0097	0. 56 [0. 51;0. 61]	0. 0064	0. 46	0. 66

表16 体重維持中のBMI変化率について予測された二分化下での遺伝子マーカーの性能

【0 2 9 4】

遺伝子マーカーのレベルを以下の通りにコード化した：

rs 9 5 3 2 1 1 及び rs 1 5 0 9 2 9 0 ： 「その他」 対 「rs 9 5 3 2 1 1 Gキ
ャリア；rs 1 5 0 9 2 9 0 Aキャリア）」

rs 1 5 0 9 2 8 9 ： 「G／G」 対 「Aキャリア」

rs 1 5 0 9 2 9 0 ： 「G／G」 対 「Aキャリア」

rs 9 5 3 2 1 1 ： 「A／A」 対 「Gキャリア」

【0 2 9 5】

10

20

30

40

【表 2 3】

遺伝子マーカー	二分化のための パーセンタイル	オッズ比及び 95% CI	フィッシャーの 正確確率 検定によるp値	正確度及び 95% CI	正確度p値	感受性	特異性
rs953211及び rs1509290	0. 1	1. 6 [0. 75;3. 45]	0. 2149	0. 56 [0. 47;0. 65]	0. 1243	0. 52	0. 59
rs953211及び rs1509290	0. 25	1. 61 [1. 01;2. 58]	0. 0433	0. 56 [0. 5;0. 62]	0. 0189	0. 55	0. 57
rs953211及び rs1509290	0. 33	1. 68 [1. 12;2. 51]	0. 0111	0. 56 [0. 52;0. 61]	0. 0048	0. 55	0. 58
rs953211及び rs1509290	0. 5	1. 47 [1. 06;2. 04]	0. 0173	0. 55 [0. 51;0. 59]	0. 0096	0. 56	0. 54
rs1509289	0. 1	0. 51 [0. 24;1. 1]	0. 0764	0. 58 [0. 49;0. 67]	0. 0457	0. 6	0. 56
rs1509289	0. 25	0. 64 [0. 4;1. 02]	0. 0562	0. 55 [0. 5;0. 61]	0. 0322	0. 6	0. 51
rs1509289	0. 33	0. 61 [0. 41;0. 92]	0. 0146	0. 56 [0. 51;0. 61]	0. 0084	0. 59	0. 53
rs1509289	0. 5	0. 7 [0. 51;0. 98]	0. 0315	0. 54 [0. 5;0. 58]	0. 0178	0. 59	0. 49
rs1509290	0. 1	0. 43 [0. 18;0. 99]	0. 0353	0. 59 [0. 5;0. 68]	0. 0309	0. 4	0. 78
rs1509290	0. 25	0. 55 [0. 33;0. 92]	0. 0208	0. 56 [0. 51;0. 62]	0. 0143	0. 37	0. 75
rs1509290	0. 33	0. 6 [0. 38;0. 93]	0. 0203	0. 55 [0. 51;0. 6]	0. 014	0. 37	0. 74
rs1509290	0. 5	0. 8 [0. 57;1. 13]	0. 2048	0. 52 [0. 48;0. 56]	0. 1249	0. 35	0. 7
rs953211	0. 1	1. 26 [0. 57;2. 83]	0. 5769	0. 53 [0. 44;0. 62]	0. 3288	0. 37	0. 69
rs953211	0. 25	1. 19 [0. 73;1. 93]	0. 4862	0. 52 [0. 46;0. 58]	0. 269	0. 38	0. 66
rs953211	0. 33	1. 34 [0. 88;2. 05]	0. 1562	0. 53 [0. 49;0. 58]	0. 0941	0. 4	0. 67
rs953211	0. 5	1. 31 [0. 94;1. 82]	0. 105	0. 53 [0. 49;0. 57]	0. 0611	0. 42	0. 64

表17 減量中のBMI変化率について予測された二分化下での遺伝子マーカーの性能

【0 2 9 6】

遺伝子マーカーのレベルを以下の通りにコード化した：

rs 9 5 3 2 1 1 及び rs 1 5 0 9 2 9 0 ： 「その他」 対 「rs 9 5 3 2 1 1 Gキ
ャリア；rs 1 5 0 9 2 9 0 Aキャリア）」

rs 1 5 0 9 2 8 9 ： 「G／G」 対 「Aキャリア」

rs 1 5 0 9 2 9 0 ： 「G／G」 対 「Aキャリア」

rs 9 5 3 2 1 1 ： 「A／A」 対 「Gキャリア」

【0 2 9 7】

10

20

30

40

【表 2 4】

最良のSNPの組み合わせ	二分化のためのパーセンタイル	分類精度	予測精度	交差確認の一致度(最大5)
rs1509289	0. 1	66. 77	63. 92	4
rs953211	0. 25	60. 25	60. 42	3
rs1509289	0. 33	60. 59	55. 05	2
rs1509289	0. 5	58. 01	57. 11	4

表18 体重維持中のBMI変化率について予測された二分化下で多次元削減解析により同定された遺伝子マーカー
【0 2 9 8】

【表 2 5】

SNPの最良の組み合わせ	二分化のためのパーセンタイル	分類精度	予測精度	交差確認の一致度(最大5)
rs1509290	0. 1	64. 67	62. 69	4
rs1509290	0. 25	56. 99	54. 02	2
rs2710559, rs1509290	0. 33	58. 84	54. 51	3
rs1509289	0. 5	55. 18	50. 82	4

表19 減量中のBMI変化率について予測された二分化下で多次元削減解析により同定された遺伝子マーカー
【0 2 9 9】

10

20

【 表 2 6 】

遺伝子型	BMI(kg/m ²)	体脂肪量(kg)	除脂肪体重(kg)	腹囲(cm)	腰周囲(cm)
全集団	0.38	-0.30	1.16	0.70	0.150
(遺伝子型は不明)	[0.20, 0.51]	[-0.61, 0.20]	[0.84, 1.3]	[0.15, 1.35]	[-0.25, 0.75]
rs953211 A/A;	0.57	0.45	0.84	1.50	0.550
rs1509290 A/G	[0.24, 0.90]	[-1.10, 1.10]	[0.20, 1.3]	[0.00, 3.50]	[-0.45, 1.50]
rs953211 A/A;	0.63	0.10	1.31	1.38	1.425
rs1509290 G/G	[0.25, 0.95]	[-0.40, 1.40]	[0.98, 1.8]	[0.25, 2.25]	[0.50, 2.33]
rs953211 G/G	0.00	-0.66	0.96	-0.75	-0.450
rs1509290 A/G	[-0.35, 0.32]	[-1.60, -0.08]	[0.52, 1.4]	[-1.50, 0.98]	[-1.50, 0.30]
rs953211 G/G	0.68	0.15	1.45	1.80	-0.087
rs1509290 G/G	[0.32, 0.91]	[-1.85, 1.72]	[0.83, 2.0]	[0.10, 4.90]	[-1.00, 1.50]

表20は、FAT4遺伝子型により階層化された様々な体重関連性の表現型における、体重維持及び95%ブートストラップ期間 (n=1000反復)中の中央値の変化である。

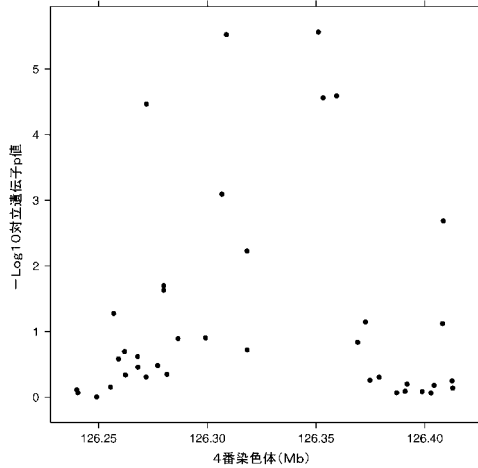
【表 2 7】

遺伝子型	BMI(kg/m ²)	体脂肪量(kg)	除脂肪体重(kg)	腹囲(cm)	腰周囲(cm)
全集団	-3.6	-7.3	-3.0	-9.1	-6.9
(遺伝子型は不明)	[-3.7, -3.5]	[-7.5, -7.0]	[-3.3, -2.7]	[-9.6, -8.8]	[-7.0, -6.5]
rs953211 A/A;	-3.5	-7.0	-3.1	-9.3	-6.0
rs1509290 Aキャリア	[-3.7, -3.3]	[-7.7, -6.5]	[-4.0, -2.3]	[-11.5, -8.3]	[-6.7, -5.3]
rs953211 A/A;	-3.6	-7.2	-3.2	-9.1	-6.5
rs1509290 G/G	[-3.7, -3.4]	[-7.7, -6.5]	[-3.8, -2.6]	[-9.9, -8.0]	[-7.2, -6.1]
rs953211 Gキャリア;	-3.7	-7.3	-2.8	-9.2	-7.0
rs1509290 Aキャリア	[-3.8, -3.6]	[-7.9, -6.9]	[-3.3, -2.5]	[-10.0, -8.5]	[-7.8, -6.9]
rs953211 Gキャリア;	-3.5	-7.6	-2.9	-9.0	-6.8
rs1509290 G/G	[-3.6, -3.2]	[-8.4, -6.7]	[-3.7, -2.2]	[-10.0, -8.0]	[-7.8, -5.8]

表21は、FAT4遺伝子型により階層化された様々な体重関連性の表現型における、減量及び95%ブートストラップ期間 (n=1000反復)中の中央値の変化である。

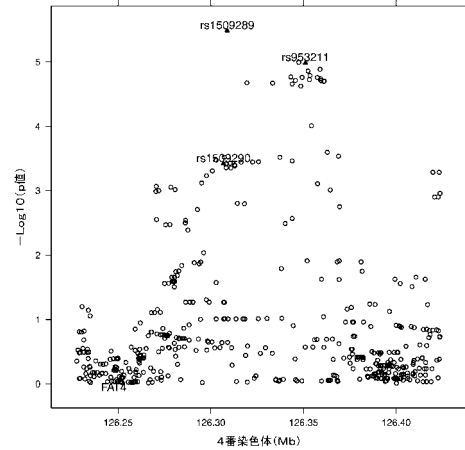
【図 1】

Figure 1



【図 2】

Figure 2



【図 3】

Figure 3

SEQ ID NO: 1 - rs953211 (chr4 126351049)

ACTCTTCAGTAACTTGCAAGAGCAGACCAAAATGGGCACTTGGATCTGACAGCCGAGGCGACGAGAAAG
CTTTGGACGGAAGATAAAGTAATAGTAA[A/G]CATTATGCAGCACTTCAATAGGATGTATCCACTACACGCT
GGGAAACAGTAATACTCCGAGAACCTCTCCACACAGTTAAAGGAAGGGTTACATCAC

SEQ ID NO: 2 - rs1509290 (chr4 126306772)

ATACCTTTATTGAAACTAAATCAAAGTATCCCTGATGTCATAGGATACCTTTGAAATTATAGATAATCATA
GTTATATAGTCATAAATTGAGGAAGA[A/G]TGAGAGAGTAGTAGAAAAAATCATCAACCGTATTATTTTCAT
GGAGATGGTTAGTTGATGTCAGTATTATTAATTGATGGCTTTTCCATTACTCTGGA

SEQ ID NO: 3 - rs1509289 (chr4 126308835)

CCTCTAATCTTTGGATTGTTGGAGGGGGAGGAAGACTTGATATGATATTATTTTGGAGTTCCCTCGACAGATA
GCAGTATGGCATGGTAAGTGAGAAAGT[A/G]TAGCTATATAGGGTAGGAAAAAGGTATTATAGATTACAGAGA
AATAAAACTCCAGTACAAGCCATACAAGATCAATATACATTAGCTTTTACTCTTC

【図 4 - 1】

Figure 4 (SEQ ID NO: 4)

>ENSG00000196159[FAT4]4|126237554|126414087|FAT atypical cadherin 4
[Source:HGNC Symbol;Acc:23109]|HGNC Symbol|protein_coding

GGGAGCCAGGACCATGGACTTAGCACCAGACAGGGCTACTGCCGCCCTGGCTCCCGTT
GCACACTCTATCAGTATCTCAGCTCTTCAAGTGTITTTGGCTACTGTCTTCTCCGGG
GCAGGCTGGGTCCAGGGGGCCGAGCCGCGCAGGTGTTCAAGTGTGGAAGGCAAC
TCCAGGCACCTCTGGTAGCCACATCCAGACGCGCCCGGCTTCACTACAGGCTCAGCGA
AAGCCACGCCCTGTTTGCCTAAACAGTAGCAGCGAGGAGCCCTGTACACACCTCCACCAT
CGACCGCGAAGCTGCCACGACGCTGATCACTCTGGTGTCTTTCAGCGCGCCAC
CTACCCACCGAAGTGGAGTCTGCTGGTGGGACCTCAATGACAACGCCCGCTTTCC
GGACCCCTCTATCTGTGCTACTTTCAAGGAAGACAGTASCAGCGGACGCCAAGTCTCTT
AGACACGCCACCGCATCGACATCGGCTCAACCGGTGTGGACACCGCTCTACCGCAT
CATCCGCGCAATGAGGCGGGGCGCTTCCGCTCTGGACATCACCTGAACCCGAGCGGGA
GGGAGCGTCTCTGATCTGGTGTCCAAGGGCGGACTGACCGGTGAGGTCACTCCGAGTA
CCAGTCTCTGGTTGAGGTGGAGGCAAGGGTGAGCTAAGCGCGGGGCTACCTCAGGT
AAACGTGACTGTGCAAGACATTAAAGACAACCCCGGTTTTTGGCAGTTCTCACTACCA
GGCGGGGGTCTGAGGACGCGGTTGTGGTTCCAGGCTCTCCAGGTGGCGGCGGGA
CGCGACGAGGGGCAACACGCGGACATCCGCTATCGCTGACAGGAGGGGAGACCCCTT
CCAAATGGACCTGAGACGGGACTTATCAGGTGCGGAGGCGCCCTGAGCTCGAAGCTCG
GGCGCAATACCTGCTACGTCAGGCGATGACAGAGGCTGCTCTCTCTCTCTGAGGCG
CGCCGAGCGCTGATTCAGCTCTGACGTGAATGACATCAACCGGTAGTGAAGTCCG
CTACTTCCCGGCCACTCGGCTACGCTCGGTAGATGAGAACTCAAGTGGGACCGT
GGTGGCTCTGCTCAGCTGACGCGCAGATTTCCGCGGCGCAACGAGGAATCTCCGT
GCAATTTCTGGGGCAATGAGCAGCGCACTTTGAAGTGCAAGGCAAGGATCGCGAA
CCTGAGCTAATCAAGGTGGCAGCGCTTGGACGCGAGCGCATCCCTTCTACAACT
CACAGTTCCGCTCTGTATAACTACGGGGCGCCCTGGCGCAGCAGTCCAGCGCGCTC
TTCTGTGGCAAGCCTGGTATTTTGTATTAATGACATCAATGACATCTCTCTGCTTTTC
ACAGCAAGTGTACAGAGTGAACCTGAGCGAGGAGGCGCTCCGGGAAGCTATGTGAGTGG
GATATCTGCACATGATGGGACTCTGGTCTCAATGCTAATCTGGGTTACAGCATTTGCTC
TGGCAATGAGCTGGGATGTTCCATATGAGTAACATAGCGGCTCTGTGACACTGGTCT
CTCTGGGGGCTGGACCGTGAACCTGCTCCAGATGTTCTGAATATAAGTGCCCGGGA
CCAGGGAATCCACCAAGGTGCTCTATGCCAGCTTGTGTAACCTCTCTAGATGTGA
TGATGAAAGCCAGTATTAGCCAGCCAGAGGATGATGATGCTGTGTGTGAGAAATGC
CCACAGGGGACAGAACTTTGATGCTCAGGGCACTGACGGGACCTGGGTGACAACGG
AACAGTGGCTTCTCTTACAAGAGGCAAGACTGACCGGAGGCTCTCCGCTGGATCC
TGTTGTCTGGGAGTTGAGTACTATTTCTCTTGGACAGAGGAGCAAGCTTCTACTC
CTGTTGTTCTGGCCACAGATCTGGCTCCCTCCCGATCATCAATGGCTCGATAAA
TGTGAGTCTCTGGATATAAATGATAACAGCCCTGTCTTCAACCGGTCCAATCTTTTC
TCACATTAAGGAGAAATGAGCTGGAGGTAGTACATCACCACTGTGTCTGCCACTGACCC
AGACTTGGGTACCAATGATGATCTCAATATAGCATATCTGCTGGGACAGGCTCGGGT
TCAGTCAATGCTCAGAGTGGGTTATTCTACAGAAATGGCCTAGACAGAGAGAAAA
AACAGCTTACAGTTGCAAAATAGTAGTACTGATGTGGCAATTTACAATCTCCCAACA
GGCAATAGTAAACCATCACTGATTGGACACTCAAGCAACCCCACTTATTCAGTCAAGT
TGCCTACAGCTTTGTGTTTTGAGAACGTGGCGCTGGGATATCATGTGGGTAGTGTCT
TGCATCCACCATGGATCTCAATCCACATCAGTTATCTCACTACTGGGATCAGAA

【図 4－2】

AGGTATGTTTGTCTCAACACAGCTACTGGGCAGCTTACCACAGCAATGTGATTGATG
AGAAGAGCAATCTTTTATCAGCTGAAGTGTGTGGCAGTGGGGGCAGCTGACTGGAGA
CACTATGTTTAACTAACAGCTTGAAGATTTGAATGACCACTCTCCCATCTCTCTTCAGGC
AATAGAGAGTGTAAATGGTGGAGAAATTTGGCAAGCAGGTGCACAGACTTTTCAGGCCAA
AGCTGTGGACCTGATGAAGTGTGGSCATTTTCCASATGGTCCAAATGTATATAAAAG
CAAGAACCTGTTTGTCTAATCAATGAAAGATGGCAATTTAGTCTGCTTGGGCCCTTGA
TGTTCTAGCTGGCTCTACCAAAATAGAGATTTGGCATTTGACATGGTGTGCCACAGCT
CTCTCTAGTGTCTATCAACGATTTATGTCATGTATGATTAATGAACAATCACCAGTGT
TGACCAACTCTCTTGAAGTCTAGCTTCTGAGTGAAGCTGACAACTGTGAATCTTGCTATCT
TAAAGTACAGCTCTGTGATAGGATTCAGGAGCAAAATGGTGAATTTGATACACCAATTCG
TGAAGAAATACAGGGGATCTTTTGGSCATTTTCCASATGGTCCAAATGTATATAAAAG
TGAACCTGGACCTGAACTTCAAGACAGATTTGTTTAAAGTGTGCTGCTGTGACAGAGC
AGTGGAAACCCCTAGTGTCTACTGTAAGTATGCTACTAATTTAGAAGATGTAAATGATAA
CAGACCTCTTTTTAAGAGTACCAATACACATTTTACTTGAAGAGAGGACAGGGGCTGG
GTGCTTTTGGGGCAAGTAAGTGTGTAGATAAAGACTTGGGCCAAATGGAGAAATGAAG
GTATCTTTTGAATGGTGCAGCCAGATTTTGAAGTGTGATGCTGATCACTAGTGGGAAATAC
AAATACTCATCAGTTTGAACGGAGCTCTTATGAGGGGAGAGGGAGCTGTGTGTTTGTAG
CTTTACAGCTATGACACAGATCAGGGGATCCCTCAGCCCTCAAGATCAGGCCCACTGT
ACATGTTTACATGAAGGATATAATGATAATGCTCCCAATTTTAAAGACCTTTTACCA
AGCTACAATATCAGAAATCAGCAGCAATCTGACACAAGTGTGAAGATGATCTGCTCTCAGA
TGTGTGAGGTTAATATGGACTTATCTACTATCTATATAAAGGAAATGAAGAAAG
ACAGTTTGTCTATGACAGTACTCTGTGTCAGGTAAACACTAATGTGGCAAAATAGACTGA
AGCAACACCTGCCATTTCCCTTGAATTTAGCAAGTGTGATTCAGGCAAAATCCCCCTCAA
TTCACGTGTACTTTAAATTTGATATTTAGATAAGAAATGACAAATCCCTCTCTTCCC
TAAATCAACACTCTTTGTGATTTTGTGAAGAACTGAGAATTTGTGAAGTGTGCTGCTCT
TGTACTGCAACTGATTCGATTCAGGTGACATGCTGATTTATATACAGATTTACTGG
GACTAACCAACCGGAACCTTTAGCTTGAAGTGAAGTGGGAGATTTTGTGCCAA
AAACTGGACCTTGAACACAGCTTTGTATAAATTAATATACAGCAAAAGACCAAGG
AAGACCTCTGCTCATCTACAATGTGAGTGTATTCAGTGGGGACCTTAATGACAA
TCTCTAGCTTCTCTGGAGATTTTCAAGTCTATTTGTGAGAACATTTCCATCGG
TACATCTGTACTTTCAGTGTGACATGACCTGATGACCAAGTGAATGGTCACTCTC
CTACCAATCAATTCAGAGTGGCAGCACTTTCATCAGATGATGAAGTCAAAAG
GACTATATATAGTCTGAAATAGTGGGAAATTTGCTAATCTTTTGAAGTGTGCTGT
AAAGCCAATGATCAGCTGTGCCAATGAGCACTGATGCTTTTGAAGACGTGAC
CATTTTGGTACAGACCTCAATGACAATTTCCCAATTTTATATACAAACGCCCTTGC
TGCAGACCACTCAGCTGTGATTTGCTGTGACACAATTTATGCTGCTGACCCAGA
TGAAGTGTACTAAGGAGAAATAGATGATGATGATCATCAGTGGGAGCAGACACCTTCAT
TGTGTGCTTATAGTGGAGACTGTGAGAGTGGCTCAGCGTGTGGCTCTCAGAGTGTGAT
CTACAATCTCATAGTTTCAAGCCACAGACCTTGGGCTGAAGGAGAAATGACCACTGA
ATTGACCATCTTCTCAGGCGCTGTGAGGACCTTTTACTTCAACCAATATATAAC
TATTTTGAAGGAGAGAGAACCTTGGCAACAGCTGATATCAATAGAGCAGCTAGCCC
CAGAGGATCTGAGGCCAGTGGAGATTTATATTGTTCAGTGTGTTGAAGAAAGAAAG
TGTGGAGGCTCTTACTATTGGAGCACTACTGTGATAATTCAGAGCAGCACTCT
GGACCGGAGCAGAGGAGCATCTTACCTGTGGATTTTATGCCATAGAAATATCAAC
TGTCTTTCCAGACACAGAGAGCAAGTAAATGATGTTTGTAGTCAATTTATTTGTTG
ATTTGCTTTTGAAGAAATCACTCTTTATATTACTCTCTATATTTGTTACTCTCAT
TGTTTATTTGTAATTTGTGACAGGACACCAATGCTTGTCTCAAGGCTTACAGAGA
GAGTACATAAATCTTATGTTTAAATCTGTTGCACTTAAACCAAACTTCTTTTAC
TTTATTTTACTTTATAGCAATCATATATAAGTTTTGAAGGAAATCTTTAGCATTT
CAGAGGGGAAAAATCCATATATCTAAGTAAATCTGTGAGGTAACTTAAATACCACTCA
ATAAGGAAGCTACCAGAAAGTGGGCATTTTCAAGTATGAAGAGACCTTCCAAATATGA
AGAGCTTTGTAAGGAATCAGCATTTGATACCATAGCTCTCAGGAAGAGTGGCATGGAGGA

【図 4－3】

TGGGCTGACAGTGTACACAGGACAGTATTAACCTTCACATCTCAGCAGTCTTGGCAGT
TCTTTTATAGACAGTGTACTAATTTAATGTGCTGAGCCAAATTTTGAAGATCTGCTGATT
TCATCTGCTCTTAACATTTTAGACAGTGTCTTGAAGTAACTTCTCTCTCTCTCTCT
CTTAAATTAAGGCTGATGAAATGGGCTGTGAATAAATCAGAGACTAGGGATGTTTCTTGACA
ATACGTAGTCTCAATGCTCAATGGGATAGATACACTCTGTCTGTTTGTGTGAGTAAAGAA
TTAGTGTCTATAGCATAGCAAGCAAAAGATTCACAGCTCAGCCTCTCTCTGGAGTGTATT
TAGGCTACTGCTCTTGTATGTTGTTGTTGTTTAAATGAACTTCTCAATGTTAT
TTTGATATCAACTAGAAATGATATAGCTATATCTCAGAAACCTCTTGTGCTGTTTCT
CAGTCTCTCTTCT
CACAACATCAATAGTGGTGTGTGATACTTGGCAGTGAAGCAACACATGCAAGATGA
AATTGAGGCTCATGTGCTGTTTCTGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
ATTTCTTTATTTAAATGATAATTTATTTATTTATTTATTTATTTTATTTTATTTCTCTGTG
ATTTTCTTCTATAGTATGTTGTTATGCTATCTATGATGGGGAAGATTTATTTAGGCTT
AAAGGACCATTTAATTAGAGATAATTTCTAAGGGGAATTTCAATTTTCTTTACTCTAC
ATAGCACTGAAAGGATTTCTAAGCCAAATACCTCTTTTACCTAATTTTAAAAAATAT
TTTAAATAGGGCTATATGTTGAGCTATTTGGTGTAGCTCAGGCCATGATTTATATGTA
ATTGAATTTGATTGGAAGTATCCATCTCTCAACCCCAATCTCTCTCACTTCTCT
TCTCTGGAATGAATACTTACATGAATAATTTGATTGTTTGAAGCAACAAATATTTGAT
GAAGGCAAGAAATTAAGTCTTTCAGACTTATAGTGAATTTGTGAAGTGTAAAGCAGAT
TATGTTATGATGCTGTGTTTGTGCTGATGCTATTTATAGAATATAGTGA
AATGAGAATAAATGCTCAGTTTATCTTAGATTTATTTGTTCTTTTATTTTACCAT
AGCATGCAAGAGTGTGCTAGCATGAAGATTTAAATAGTGTGCTCTGCAATAGGCA
AGAAGATTAAAAATGTTTAAATGATTTTGTATTAATAGGGGATGTTTGTATTTGAT
TTTTTAAAGTCAAGTAAACCAATGAAAGATTTATCATATATCTATGTTCTATTCT
TTAAAAATCTGGGGGAATTTCAATGTGATGATTTTAAATAAAAAAGTCAAGCAT
CTCTGTGAACCTTAAGTGTGAAATTTGAAGCAATTTGAGTCTCAAGATCAACCAAT
TTGAAATGAAAGCAATGTTGTTCTCAGAAATTTGAAAGCAGTGGTGTGAGGCT
AGAATTCATATTATTGTTGGTGGATTTTCAAGTGTATACAATAAGTGTGTTTCTC
TCTGCTCAAAACAAATTAATTTACTGTGATCTGCAAAAATAGGTTATACATTTCTCTGTG
TTATCAAAAGGCTATTTTAAATTTGTTGTTTAAATGGACTTGTCTCAGGCCATTTTAA
AATTTCTATGTACATGATGAAGCTGTGGTGTCTTACTGAGTGTCTGCGAGTCAAT
GCTGATCACTTCTAGGCGAGCAGAGAGTCAAGGCGGTAAGAGAAACAACTTTCACT
GCATCTTTCTCTAGCTGTGACATTTGGGGTAAGAGGCTAATGATAGCATCTGATATT
GTTCTTCAAGATGTGCTCAGTTATACACTTTTACTTACGCTCATTTGATATCCAA
GATTTGGCATTTGGTAGTAAATGATTTGATTTGGGTTTGGAGTGTGAGCAAGATTA
ATTACCTTTTATTTGCTCTTTATGTTCTCAGAGAGCTTAGATAGTCTGATTTGAT
TAGAATAGGCACTGTAAAGTTTGGGCTATTTCTAGGTTCAACAAAAATAGATATG
TACTTCAGTAAGCATTTTCTTAAATGTTATACATAGGAACATGCAATAGGAGTGG
TGTTAGACTCATGATGCTGAGGGGCTGTTTATTTGTTGCTTGTGATTTGAGCGCTGT
GCATATTACTGATGTATAGTGGTCCCATACATGTTTGTGAATTAAGTGTGATGAAG
ACCTAAGATGATGATGATGATTTATGCTTGGGAAATACCAAGAGAAAGTGAAG
GAATGAGGAAGTAAATAATCTGATGCTGCTTAAATGAATGAATGAATGAATGAATGA
ATAATATTCTCTGCTCAACAAATGAATGATGATGCTGAGGAATCTCAAGAGAAAGG
AATTTAGCTGGTGTGTTGATAGTGAAGTGTGTTTAAAGTGAAGGAACTTATATG
CATCAGGTAGTCCAGGCAATTTTCCCAACTTGTACATCAGGACCTTATGCT
TCTTAAAGATTTGCAAGGACACCTTGGAGACTTGTGTGAAGCATGTCTGTCTATTGAT
ATTTACCATTTTAAAGTACCACTGAGGAATTTAAATATTTGTTAATCTTTTAA
ACTACATTTATTTAAATATATACATGTTTATTTGTTTAAAGGATTTATTTTCT
TAACTAAAAATTAAGAGTGGCATTTCTACATCTTTCAACATCTTTTAAATGATCAG
TCAATAGAATACAGCTGATTTCAAACTCTTCTGGGCAATATTTGCAATAGTGTGTG
TTTGGCTAAAAATACAGAGCAAGTCACTTCTACACAGATTTTGTGAGTGGGATAA
GAGAAATAGTTGGCTCATGCAAGAGTCCACAGTGGGAGTTCTTAAAGCATCTG

【図 4－4】

CAGTGTGGAATGAAACCTGTGACGAACTTTTCATAGTGTGTTACATAAAAAACAT
TTATCTGGCATTGTATGATTTTTTTTACCTAATGCTGATTTAGAAATTAAGGAT
GATGATTTCAAAATAGTGTGATTAAGGAATTTATATAAAGGATCTTTAATATATA
TGACTTCAACCTGTTGGTGAATGTAGAATTTTCCAATTTGAATTTTACTCGAAAG
CTCAAAATTTCACTAATAGTAACTATTTGTTGTTTCTGGAAGTGTGAGCTTCTGCTT
GTTCATGATAAAGAAAGGATTTGATGATCACTCAAAATTTAAAGAGAAACAGTGTCTCT
TTCGAGTAAAAATCGTATTTCCAAATCAAGTGGCTGTGCTTCAAGTCAAAATCAATTA
CATAGTCATTTCTTGAAGAAACCACTACTAGTACAGAGTAAATGGGCTCTTGTGCA
CATATTGCTTTGTGTCACACAGGATTTGAAAGAGTCAAAAGTGTGAGTGTAGATTTGAT
AAAAATTAACGTTTGTGTTTCTCAAGAAACCTTATTTACTCTTTTAAATGAAGATGT
TTGTTGTTGTTGTTGTTTACTGTGAGTATGTTGGTGGGAAAGACCAATTTACTGCTAA
AGTACTTTGGATCTACTGCTTGTATTGTGCTAAAGTACACAGCTTTTACCACATGT
CTTTGCACTCTAGCATAAAGTGTGATGACAGTGAAGAAAGGACAGAGTGTGATCAT
ATCATGAAGCAAGTGTGATTTCCAGGACTCTTAAACAGTCTCTGTTTGGATGGAG
GTCCATGCTATCTCCAGTGAAGAACCAATTTGGTGTGGGATGAGATTTTGGCAGTTC
AGTTAACCAACGAGAAAGAGGCCACTTGAAGATATATATTAATGAAGATTTGTTGGAAT
ATTAGGAAATGGACTATGATTTTAAATGATTAAGATGAGTTTGAAGCAATCTGATTAAT
AAATTTATTTTTCACAGAAACATTAAGATTTTCAAGAGAAATGATGGAGACATTT
GTGAGGTGAGTTTGTGATCAAGCGTTAGAAATTTCTTTCACAGGGTGTGTTGAATCA
CAGTAGTGCACTTAGATTTAAATGTGCTGATATCTGTGATTGACCTCAAGCAGAA
TACAGGCAAGAGAGCTGGATATATAAATCTGTTATTTATATAAATTTATTAAGATTTG
CTATGTTAGACATGATGATAGTGAATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
ACCCATACAACTAATATGATTTGCTATTTGAGTATGGAAGTGTGAGTGTGATGATGAT
TTAATAGTGGCTTAAGTCTAATAGATGAAGAAAGAAACATATCAGCAATGATGATGAT
TCACAAGTCACTTCAAACTACTCTCTTCTCAAGCTGGATCAGTGTGGTGTGTTGGTGA
AGAGAAAGGCTCTTGGCCTATAGTATGATGATATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TTTCTACTCTGATTTTGTGTTTAAAGGACTTAAAGCCAGGCAAGGCTGCTCAGACCT
TAAATGGGAGGCCAAGGACAGCAATTTCTTGAAGCGAGGATTTGAGACAGCTGGGCA
ACATGGTAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAATTTCCGGGCGACTGTTGGTGACG
CTGTAGTCCGAGCTACTTGGGAGGCTGAGATAGGAAGAACCTCAAACTCCGGGAGCAG
AGGCTGAGTGAAGTGAAGTATGCACTTGCACCTCAGGCTGGGTGACAGAAATAGACTT
TATCTCAAAAAAATCATAGATTTTATGATGATGTTTAAATGAAGGAAACAAATTT
TTTGGCTCAGCAGCTAAGGCCCTCAGGAGATGSGTTACATCTTGAAGCATTTAGTGG
TGGTAGCAGGAGGCTAAATGGAATAGGAAGCTCTTGAAGGTTCTTAGAGAGGGAAG
AGATGAGAAATTTGAGAGAGGAGGACTGAAGGCAATGAGAGCAAAAGTGAATGAGGSGG
CTCTTCAACTCAGCAGCATTTCACTTTGGAAGCAGTCACTGGAATTTGAAGAGGTGG
AGAATTTTGTGAATTTTGAATGATTAATCTCTCTTTTGAATTAATGATGGGTTGG
AGTGGATGAGGTGTGAAGATTTTAAATAGGAAGAAATTTTACTGCTTCTATGTTGTT
TGAAGTCAAGAGTGTCTTTAAAAAACAGCTGGGAAATTTTGTGATTTGTTTCTT
CCCTATTGGTATGTTTAAATGATTTGAACAAATGCTGTGAATTAAGGGGCTTATAA
ATTTTAAAGTGGGACAAATGTTGATGACAAAGAGGATTTGATGGCTAAATTTGATTTG
ATGCTGCAATTTATATATATCTTCAAGATGCTGATTTACTGCTGCTGAGATTTCT
ATAGACATACATCTTCCATGAATTTACAAATTTTACTTTTATTTTATTTATTTAAAA
CCCTAAATTTTAAATCTTTTGTGTTTATTTCAATTTGAGGAAATGCTGCTGAGGAAT
GTTTGAAGAAATGATTTTAACTTAGAATTTTGTGAACAAATTTTCAATGCTGATTTCT
GCAGCTTGCACTTTGTCACTAATAGATGAAACCTGCTTGAAGCACTAATGTTGTGA
GGGACTGTGCTATGAGTGAAGTGAAGCACTGATGAGGCTGAGGTGGTCTGTTATG
CAAGAAATTAATAACTAGGCCAGGCTTTATAAAGCCCAATAAGAGTGGTGTGATTTCC
GAATTAGGCACTGTGAGTGGAAATAGGAAGAAATACCTGCGAGTAAATGATGGGTCAAG
ATGAATATAAAGTGTCCAATAGAAATGATGATTAATTTCTTAATTAATCAAGCTTGA
TGTAGTCTGTGCAAAAGTAGGCACTTTTAAATGATGTTGACTGAGAGAGGAGATAGG
GAATGACAGAGGTGAAATATTTCTAATTAACAAACATTTGATTAATTAACACAGATG

【図 4－5】

AATTATATTAACAGTATGCCCCATTTGTACAAGACTTGGCTTCTTTTGTCTCT
AATTCTTGAGACAGATTTGACATTAATGATCTGAAGAGGAAACCAATCTTAATGGCAGA
TATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
CGTGTATGCTATTTTAAAGAACGATAGTGAATGAAAGCAAAAGATTTTGAAGGCTTGA
AGAAATTTGAAAGACATTTAGAACATGCTTGTGCTAGCGAGGTGGGAGCAAGTGGCA
TTTTGATGATTTTACAGATATTTGACATTTCTCTAAGGCTTTTATCATTCACAGAT
TCTAACATATAAATCGTTTATGTTATTTGACACTGTGAAGACCTTGTGAGGCTGG
CTGCTTGCTCTTGAATGTTTGGGAGTGAATGACATCATCATTTTGAACAAATGA
GAATACTGAGGCTCATGAGGTTGCTTATGAGGTTGTTTATGTTGGGAGCAAGGATTTA
ACCCAGAGCTTGGCTCGAAGTCTGTGCTATTTGCTCAACAGCAGCATCACTAATGCT
ACTTGTGAAGATGATTTTCTATACATTTTGTAGACATAATCTCAGCACTGAAAGGT
GTTTTCATTTCTTACTTCTGTTTATGATGATGAAGAAATATAAGATAAATAGAAAT
TGTGATGAGCAAGTGAAGTGAATTTAGTGTGCTTATGCTTCAATCTTGTGATGCTCC
TATTAGCTTATTAATCTTTTAACTTATATCTGTTTATCTCTTCTTCTTCTTCTTCT
ATCCCAAGGCAAGATATATTTCCATCTTCTCAGTGTGCTATTTTATTTCTTCTTCT
AGCAAAACCTTTTGAAGAGTCTGCTGATGCTGATTTTCTTCTCATGATCTCTTAA
TCTACTCCATCAGACTTGGCCCTGCGCACTCCAGTGAATGCTCTTACTGAGGCACT
ATGATGGACACATGCTAGATGCTAAGTGGCTTCTCAATGCTCATTTGCTGATTAAT
GAATATTGACCTAGTGGATTTTACTTCCATTAATGCTTTATCGGTTGGCTCCGAGT
CATCATTTCTGTGACTTTTACCCTTTTATTTCTTGGACCAATCATCTCAGGCTCG
GTTCGAGCATCTCACCATGCTTCAAACTGAAGTGTGGAACATCCTTAAAGGCACT
TCTGCGATCTTCTCTTTTACTTACTTACTTCTTCTTCTGAGGATCTACATGCTCATAGC
ATTAATGATCATATATACATGATGACTGCTCAAAATTTTGGCTCAGGCCATATGCTCTT
CTGAACCTACATCTGATTAACCATCATCTTATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TTAAATTAACCTTTTAAATCTGAGCTGTGATTTCTCCCATTAAGACATATGCTCA
CTTCAACCTCATCTTTTCAATGATGGAATTTCAACCTCTGATTTGATGCTGCAAAAAA
ATCTTAGCTTATCTTTGACTCTCAACTTTCTTCTCACTCATCTTCAACCTTTTCAAGT
GATCTTGTGGCTGTGCTTCAAAATATTCTTCAATGATGATCTTATGATTAATTT
CTCATCTGCTCACTGTTAGTAAATTTGGTCTAAGACACCATCTTCTTCTGATTTAT
TGAAGACATCTCTTGTGATTTGACAGTGTGCTTATGTTGTTCTTCTTCTTCTGCTG
TTTACTACATCTGCTTCTTCTTCTTCTGAGGCTGCTAGGACACATAGCTCTCGGG
CTTTTGGCTTGGCTCTTCTTCTGATGAGAACCTTCTTCCAGACATCAGGCTGGACA
ACAACTCCCATCTCAAGATTTTATTTTATCTCAGATTTGCAATTAGGCTAAATCTT
CCTTTAATTAATTTATTTGATGATTTTCCCTCATGCTGCTGATTTTCAATGCTTGGC
GATTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TCTTCTCAAGTAAATGTTGAATGGGCTGGAAGTGTGGAATTTGTTGATTTCTTCTTCT
TTAATCAATTTCACTGAGGAGCTCAACCAATCTTCTTCTTATATAAATAGTGAACACT
ATATATGATAGGGGTGGGTGTGAGTGATATAATTTATGATTTATTAATGTTGATTTATG
TTGATCTGCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
ATGTTCTTAAACATCTTAAAGTGTAGAACATTTACTTGGAAACCAATCATGAGACACA
ATATAAGTTTCTGTTGATGACTAAGTGAATGAATGAATGAATGAATGAATGAATGAATGA
TCT
ATTGCCCCAAACCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
AAGACCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TTGGTGAATTTGCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TTGGGCTGCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TAGGCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TCTGAGAGTCACTTGAAGTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TTTGTGTTGCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TGTGTTTGGTGTGCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TTTCTGCTATGACACAGCACTCAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
ATTGATAGCTAAGGATTTACTGTTGATTAATGCTGCAAAATAGCTGCTTAAAGTCTGAGGA
GCTCAACAGTGAATGATGCTGAAGTGGGAGTCAATTTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT

【図 4 - 6】

TTAGAGCCTCTCTGAAATAGGGAAGTTAACTGATTGAAAAAGCTGGTTTTCTTCAT
AAAAAGATAGTGGCTACATGACTGATTGGCTGAAGACGTGTAAACCAAACTCAGAAAC
ATTATGGTGTCTGTGAAGGAAGTGGGACCACTAATGCTATAGATGTTTTGGTAAAGTA
GAACATTTAGAAAATATATACACAGTATAGTCAACCATCTCATGTCTTCTCATCTCT
CTTCAACCTTATCTAATTTGGCTTAGAGAGAGCTTAAGTATATGTTATCGTAAACC
ATGTGTGTCATCAGAAAACAGGTGAATACATAGAAACTTGAAGAACATTACTACTTTAA
TATGATAACTTTAATCTGTGTCATCTCTTTTTCTAATTTACCATCTGTTGTGTCAAGT
TCACATCAATAATGATCAATGAACCTGATTTTAACGACGCAAAAGAAATACCTGCTGGAC
AATCCCTCTGCCTTAAGTTAGTTGAAGAGTGCAGCGTTTGATTAAGAGAAGCTGTG
ATTCAAGTGTGTGCACAGCTACTCAGAAATCTATTTCCTCATTTGTAAGATGGTAAAG
GATAGCTACTTCAATAGCTCTTGTGAGAAAACAAATGGCACTCTATAAGTTTATTAGT
GCTCTTCCCTTTTTCTCAAAATATAGATCTGCACAGGACTATTAACTATTAGAAAAT
GCTCTTCTAATTTAAAGTATTTAGAGTTCCGTTCCATTCTTTTTTTTTTTTTTTTCT
TTTTCTCAATTTCTCAACAAGCTGTGAAGAGCTCAAGCACTTTATGTGTCATTTAAAG
AAAGACACAGGAATTCATTATTTCTGTGTGGTCAACAATCTAGACTAGCACCCAGCT
TTATATGACTTTGGTCAACATGCTGACATTAAGCAATCTGCCACGTCTGGTGTAAATG
CTATTTTTCATCCACTATTGATTGTGTGTGACATAATTAGTAAGTATATAACCCCT
AAGTGAAGTTATTATGAATGTGAAACTTTTTTAAAGTTTAGTTGCTGCGAGAAACAA
CAAGTGAAGATTGTAATATAGCTGTTTGTTCATTCTATTGATTTAATTGATTGTT
GATTCTCATCAGTGTTTGTTCATTAGAGAGAAGCCTATCTCGATTAGATGAGGG
ATATTCATCTCTCAATTTTAGTGTGGTAGTAAATAATTGACATAATGGAATTTGTG
TGTGTTGTTGTGACCTCATTTAGAAATCGTTTTGTCTGACTGAATAGCAGTTTCTT
AATTGAGGTGCAGCTTGGCTCTTCCAGTCCAAAAGAGGAAACTATCTATCTTGTGAAAC
TACTCTTAAACAAACATATAAATCTGTTGAACCTTTAAGTGAAGATTCTTAACTAAT
GATTAAGAACGTTTTCTGGGACAGAAAATGTTTTCTTCATATAAATATTCAAAATA
GCAAAATACAAAGAAGATGGGCTTCTCTGCTGGGGTAGTGTTTATGGTATATACA
TTTTTGTCTTTGGTTAAAACTTACTCTATTATTTATATACATTGGCTCTCAITCTA
CAATGATTTGAAGCAGTTTACAAAGTATATATACAAAGAGATACAAATTTAAAT
GAATCTTAACTAGTAAGTAAGTGTACTATAAAATCTCTGAAATATAAGATATAG
CATACAGATATATGTAATTAGTAACTAGCTTAGTGTATGTTAAGCTTTCTAAAGGCCA
AGTCAAGCAGAGAAGCAAGATCAGATATGTAAGTCAATGGTCTTATACTAAACAAACA
CAGGTAACAAAGGAATACAGATTTCTAAACCCAAAGAACCTTAAGAAATCTGGCCC
ACAGATGCTCAAAACAGACCTAATTTAAAGTGATGATTTCTTAATGGCTCTTCACTAG
TTCAATTGACAGATTTTAAACATCATTTAATGTGACGTGTTTCTTAAGTGGATTGTGGCA
AATTGTAAAGTGCAGTTCTGGCAAATTTATTTATTTAGGATCAAAAGAGATCCCATTT
GATAAGTGTCTTTGTTAGCTTTTATTCACTGAAGTGGATTAATTTTATAACCAAGCA
AGAATATCCCTACGGGTTTTTTCACATTAGCATATCTGTAGCACATCACAGAAAAATCT
TAACTAGAGAGGTTTTCTGTAAACTGTAGCTAATCTTAAGSAGACTTATTTAAGC
TATGCTGAGTGAATTAAGTGTAGACCAATTTCTAGTAACTGTGTCTTASATTTGT
TCTTTTTTCAAGAAATAGAAACAGTCTGTGAGATGACCAAAATTTGCTATTGAAAA
CATCGGTGCTTTTAAAAATGCTATATTCTTCAAAATTTAAAAATTAAGAATAAATCT
ATCACATACTCTTAACTTTTCTGTGTGGAGTCACTAATATCTTAAGGCTAGSAGGTT
GAGGAATCAATCAACAGTAAGGTCAGAGCTCTAGGATGGGAATGAGGAGTCTCAGGTTTT
TAATCTAGGACAGCTTATGACACCTCATTTTGAAGTGAATAACCTGAACAAATAGGGTT
TATGTGCGCCACTCATATAACACACTTAGTTCGCAAGAGGAGTCCAGATTAGAATTTCT
ACTTACTGAGTATAGTCAACCTATACTCAGTGTGCTGACCGCTCTAACTCGGAGTG
GAAAAGGAGGCTCAGCTCTCTCATGATCTTCACTCTGACCTCAGCATCTCCCAAGAC
ATCTCCCAAAAACTGGAATTTAAAGTAAGAAAGAAATTTTTGTATGCAAAATCGGGCT
TCAGATGAAGGCTTTGGACCCAGCTATTCTGTGCTTTGCCACATGCTCCACCTCTC
CTGACCTCTGCTCCATCCGATCCATTTGTGTGCTTAAATGCTTTGCAAAAGTCC
TGGATCCACCAACAGCATATACCTTCTTTTTATGACACTGCTCTAAATCTTGTGA
CAATCTGAGAAATTCCTCTATCAGGTGCTAATGGCATTTAACTTTTAGGATCTCC

【図 4 - 8】

ATGTTAAACACTTATGTAAACAGCCAGATATAATATAGSAGGTGCTTTAAGGAT
TACTGTATTATCATATAAAATTTCTTCAACAGATAGGTGAACATAAAGAGCATTTGA
ATCCAATCTAGGGAAGCTGGGAAGGAAAAATAAACTTTTAGAGAGTCTATGTAATAC
ATGGGAAGAGTAGGAGCTTTGATTCAAACACACTGGGTCAACATGACTGTTGGGGAAG
GTCTCTCCCCAAGAGTACAGATCATCAGTTAGCTTTTGTGAAATCTATTTCACAGA
CGAGCTTTGAGAAAACAAACTTAAAAATGACCCGATGACTCCCAAAATAGTATCC
ATTCACTTCTCTCATTTTCTCATTTTGTGCTTACCTGGTTGTCATCTCATCAGACA
AGATTGCCAGGATATAACATTGAGAACATGTGTAATGACACTACATCTTTCATCCCTGT
TCTTAGATGAAGATAAGTTTGAAGATTTTGGGAGTTTTCAGTAGAGATAAAGCTCT
CTTAGATTTCTGGTTTGTGTTGAAATGCAAGATGGACATGGAAGCAGAAAGGACATTA
ACCTGTTCTCTGCCAATTTGGCTGGAGTATATATTACATGCTAAGATCTTGGTTGTC
CACACTGCTATTACACATAAATAAGGATTTCCGAATTAGAGGAGATAGTTTAACTA
GCAACTGTGTTCTATGTTTATGTTGGAATAGTGTGGCTTGTACTACTCCCATC
GCAACTATCATCTCCGATTTAATATGACGCTACAGGTTTCTTCTCGGGGATTAAAT
TATGATAGTATTGAGTCAAGTACACATATTCAAAATATGATGCTCAAGGTAAGCAGT
TACCTTTAAGCAGGATAGCTCTCTATTATAGCTTTTATCAGCTGCTCAAGAGACTAGCA
TCTAATAGGAAGACAACATCACATAAATATTATCAGAAAATTAAGAGATTGCTGTGA
TGAAAAGGTTTACCAGCTGATTCAGTAAATGCTGGTTTCTGATATCTCAACCAATAGGA
TATTTATCTCTGCTGAGCTTTGGTTTGTGATTTKATAGGCTTGTGTCATATTT
AAACTATTGGAATGAATTTTTTTTAAATCTATGTGCAGAAAATATCAGGCAAAATTATA
CCCACTTTTATCTGTGTTTTAAATATGATGAATAGAAATATACATCTCATGTAAAT
TAAATAGGTTTGTGATTAAAGCATTTGGACTTGGGCTCATCGAAGGATACTCATGTG
TACCTTGGCTGAGGCTGCTTACBGTCTGATGTGCTTCCCTTCTCTGTTTGAAG
TACAGGTCATTCTGCTGTATACATCTCTGCTTAAAGAGCTTCTTGGCTAAGAT
GCCCGATGTATGTTGATTAGTGAATGATTTTACATCTGCTGGTCAAGGAAATATAAT
ATTATCTCTCTCAACATATTCAACATATTCTCTTTTTTTTGAAGCAGGATCTTGCCC
TGTGCCAGGCTGGAGTACAGTGGACAGCATTTGGCTCATTAACGATCTGCTGCCGG
GTTCAAGCTGATTTCTGCTGCTCAGCCTCCCGGGTTCAAGGATTTCTGCTCAGCCTC
CCGATAGCTGGGATTACAGGCTCATGCGCCACCGCTGCTGCTAAATTTTTTGTATTTTA
GTAGAGACGGGGTTTACCGGTGTAGACAGGATGGTCTGATCTCTGACCTGCTGATCC
GCTGCTCGCGTCCCAAGGTGCTGGGATATAGSAGTGAACCAAGCAGGACAGGCTCC
ACATATTCTCTAGTGAATAGTTTAAACATAATAGCATATTATAATATATAG
ACATATTACAGCAACTCTTAAACAACTAAAACTAACATTATTAAAGCAAAATGGC
TATTTATGCTATTATTATCAAACTCAAAATAATGCTATGAATAAGTATCTGTGTAT
ACCATTTCACTGATGAGAAAATCAGGCTCAGGGAAGATAGTTAACTCCCTTGTGATCA
TACAATTAGGAAGACCTAGAGCCAAGATTTCAGCTAAGCAAAATCTTCTAGCAATA
GCACATCTGACCTGGTCTATATAAGAATTTAATAGTGTCTGATAAGAATATCGGT
TTGGAAAAATTAAGAAATAATATTATATGTACATCTATAATATAATTTATAGTTAA
TGTATAATTTGATAATTTGATATAGTATATAGATAGACAGTTTAAAAATATTACTTT
AAGTCTTTTTGAAATGAATCGTGAATAAAGGTTTCTGAATAATAGAGCAGGATTTAA
TCAATATGAATATAGAAAATATCTTTAAATCACTGACAGAAAATACAGAAATTCAGAA
ATAAGCTTTCAACATATTTTCAAGSGCTCTATCTTTCTTTGTTTGTGSGATTTGA
ATATAGCAAAATTTTAAATTCAGAAAATATTATTTATATGTTGATATATTAGTT
TGATTAATTTCTCAAAACTTAAGTAGAGAGCTTCTGTAGTGGATATTATTTAAAT
AGTATACTTTCTCAGAAAGTTTCATGAAGGTTCTTGAAACATTTTAAACAAAGCTCC
AAGGATTTCTGATGCAAGTGTCTGTGAGGACATATGTAAGAAACAACCTTTTTTTTT
TTTGAAGCGAGGCTCGCTCTGCTGCCACCGTGGAGTGGAGTGGCTGATCTCGGCTAG
CTGCAAGCTCCGCTCCGGGGTTCAGCCGATTTCTCTCGCTGCTGATCTGGAGAAGC
TGGGACTACAGGCGCCGCCACCAAGCTGAGGCTAAATTTTTGTTGTTTTAGAGAGCG
GGTTTCAAGCTGTTAGCCAGGATGGTCTGATCTTTTAAATAGGTTAGGTCATATATA
GAATTTAATTACAAATTTGCAAAATTTAGAGAGCTCTCTTAAAGTTTTTCCAGTTTCACT
AGTTCTTTGAAGTAGTAGTGTGTAGSAGTTGCGGTGGCAATAGTAGAGCAGCAGT

【図 4 - 7】

TGCTTCAAAATAAAAATAATAAATGTATTCAATTCTATTGTCTGTTAAATTTCAAT
TTTTTAACAATTTTGAGAGTGTTGACAGTTTCAGGAGATTGCTTAAACACAGACATGTA
TTTCATATATTACTTTAATACAAAACCAATGTGATTGTCTATCTAATGGAACATTT
GAAACATAATTCAAGAGTTAATGTACTGTAATTGATTATATATATGTGTCATAGAA
TTTTCTCACCAGTAGCTGTATGGCACTCTTAATGTCACAAAAGTAAAACTAGCAATTTG
CTTTTTTAAAGATGACTTTAAAAATTCCTCAATAAACATTTAAATCAATTTCAATGT
ATAGTATAGCTATGTGGAACAGAACAGCTGTGTGTGCAACGCCAGCTTAAATTTTATTA
CTTCACATAATAAAATAGGGAAGCTTTATTCACCTGAGGTGTAAATAGTACAAGATGA
TGAATCTTAGTGTGTTCAATTCAGAGGCTGGCAGATTAGACACAGGTTGACCCGTCT
TGCTGGAATAATGAAGGAAGTGGGAGTAGAATTTCTCTGTAGGACAGACAGCTTTGGA
TGGAGGGACATAGTAAGCTTTGTCAAACACATGGTGCAACTGAACACATGTGCTGTAG
CTGATAGAGGTGCTATATTGTGTTTTCTCTCAGCAGTTTCTCTTTGTTGTGCTAGTA
TTTTATACACTACATGAAGAAATTTTGTGCTCAGCAACCAAGAGAAAATATCTAATGA
AATCCATTTTTTGTGAAAAAAATTTGGTGGTAGATGTTGTATGATGGGTGAGGTAG
TGTGTGATTGAGCAGTAAATAGCTAGGAGTAGGAGTGATTTCTCGGAGTGTGCTGTTAT
TATAAGTGTCTAAAATTAATATATACATTAATCCATTTACTGCTTGTGCTGCTCTGTC
TTACACTCCCAACTATTTTGGGAAAAAATGGCTAAGTAAATGTTATTCCATTAGTTAA
TAATATAATTTATAACACGAGGAGAACCTTTGAAGAAATAAACTATAATTTACATAT
TTTTTAACTCAGTGTCTCTAAAGTCAATTTTTTAAAGCTTCATTAAAGGATTTCAATG
TGATTTCTATTTTTTTTTTCTGGAGGAGTGTCTATTATTTATTTCTGTGAGTACATCTGTTT
CTGATGTGTGAAATTTAAATTAATATATTTGAAGTGCAGATAGTTTGTCTCAAAAT
ACTGCTTAACTTTTCTGCTGTGTGACTTAAAGGGAAGGCAAACTCTCTGCAACCA
AGTACTTTTACTGTGTTAAAAAGAGAGATTTCAATCCCTTAATAGTGTGTGAGAGAAA
TGTGCAGTACACATAGCAGTGCATATTTCTCAAAAGCAGTGTGTTACTTTTGTGTA
TGCTACATTCAGTTATTACTTCTGTGTGTGCTCAGAGGCAATGATAAAAAAATGTAA
CAACTCTGGTGTGATGAAATAGTACTGTGTCATCAAAAAATGTGATGACATTTTAAATG
ATACCAATAAAGGGAATCAGACCAATCTACAAATCTGTTCTGTGTTTTAAGGAA
ATTATTAAGGAAGCTGCAATAAAAATAACTCTGTGTGATTTTCTTCAATTGACTGTATCA
GGTAGAAAAATAATTTTTAAATGAGTGAAGTGTGAGCGCAAGCATACCAAGAACAGAA
AGGGTTATTAGTCAACAAAGGGAGGAGAGTGAATTTTTAAACATGATTGTGCAATTTAT
TATTTTAAGTAACTACAGAAATTTTTAAATTTAATATAATGAAGAGTACAGTAGCAT
TTTTCAATTTATACAGTATGTTTTTAAAGTGTGACAGTCAAGTATTATTCTAATAAT
AATCCACCCGCTCAGGGAACGAATAAAATATAACCTTTTAAAGATAGGATAGTAGT
AATTGTTAATGACTATTCAGAGTGTGAGACTCTCAGACAGATGTTGGCTCAATAAGSACT
TTCTTTCAITTTAATATATATTGAACACCTTAGTAAGATAAATTTTTAAATGTCTCA
TGTGTGATCTTGTGAAGCAATGACTTTTGTGAGCTTATTTCTGGAACAGTAAAACTA
CTTGAAAACTGTCCATCTGTTGTGCTGTTTGAAGTAAAGTGTGTTAGTTTATTTA
TTAGAGGAATGAACACAGGTACCACTCTTTAATGATTTATTTCTGATGTTGAGGCGAT
ATGTTAGAACAAATTTAATTACTACTGACTGTGAAGAACAAATAGGCGAGAACTAGAGT
GATAGGGGGAGACTCATTTGTTGATTTTCAACTAAATATCATATCAATTATTAAATATG
ATTACAAATATATCAATTTAATATTCTCAACCACTTAGAAGTAAAGTATGATTTTCCA
TTTTGATAGTGGAGTATCAAGGATCATGAATGTTGCTGATGATTTGTTTGTGTGAGGCG
CATTTGAGTCTATTGTTGTTGCTTGAAGCTTACTGTTCTTCCAGTACACTCAGTGTCTG
AATTGTTATAATCACAGCTGCTAATTTACAGAAAGGAGATTAAGCAAGCAAGGCCATA
AATAATAATAGAGATTTTGAATGCTGATCATATACACTAGACTTATTACTTATGTTG
TTGGATTATAGTGAATTTTTAACTAGAAAAATAAGCAACAGATTTTTGAAGGATGT
AATAACCACTCCAAAGTACATAATGAATCATTTAAATTAACATTAAATATACACA
TAAAAAGGAAGACATACTTAGSAAACACAGAAATTTATTTTAAAGGTTGAACCTTAT
AATTAACGTAATTAATGAGATGTTAAATTAACCTTTGAAGGCAACATTTAGGATCGAT
ATACCTAACTGCTCTCAATTAATTAATCAATAAATTAAGTAACTAATGCTTTTAT
ATAATGACCTCGAGAGAAGGAAAAATAGAAATTTAACTACAGATTAAACATAATAT
TAGTGTAGATTAGTAGTAGAAGAAAAGTAGAGTGGAGCAATAGTGAACATCATAT

【図 4 - 9】

AGTAGTATTAGCAGTAATAGTAACAGCATAGTAACAGTAGTAGTAGTAGTAATCAACA
ATAGCAGCATAGTATGATGTTGCTACTCAACAGCATACAG
TTTTTGGCATTTGTGCAAGCATTTGCAAGCAATCATGAGATATAAATATAACTT
AAGTAAAAATGTACACTGTCTGTTAATTTAAGTTGTGTAAGTGTGTTATGTTAT
GTAGCTTTAGAATACCTTCACTGACTTTTCAGCAATACCTTTAACAGAAATAGTTTAT
TTATTTTACATTTATTAATACATTAGAAAAGAGATGAGAGCAATAGTTTATTAATGTA
TAAGGCAAACTTAAGTGAATTAACCTCTTAGGAAAGCAATAGTTTGAAGAGTACGA
AGAAAAAAATGACAAAAGTGAAGAACTCTAGTGTTCAGAGAACAAAGATGCTGCTAT
GAGCTATCCCTAGGAAAGCATATTTAAATGAACATAAATAAGGATCTTTTGTCTAGCAC
AGAATGTAGTGAGTGTTTTTAAAGAGGTGGCGTGAAGGAGGTGTTATAGGGAATTCAT
ACAAATGTAGAGATTTGTAGTTTTTACATTATACTCTAATCTAGATTTACTAT
TAGTATAGAGACTCAAGTGTCTTATTATTCTGAGTCTCTTAGTAGTAGGAATGATGAG
GGSTAGTATAGTGTGATTTGTAAATAAATGATTAAGGAAATAGAAATTTTTATTT
TTAACTTTAGGATTCTCATATGCTGAACATCTTTTAAAGTTCTGACTGTTGTGCA
ATGCTTTTAAATTCATGTGTGTTCTTCTATCAAAAATCATTTACATTTACAATAAG
AATATTTTTACCTGACCAATCAAGATACAATTAGTACGTATAATGTAACTCTATAT
GTAAACAGATAAGAAAAACAGAGAAAAAATGTAACTAGCATATAAGTAAGGATGTGC
TAGCCATCTGGAGCACTCTGCTAATAATAAGACATTTGACATTTAAATAAAGGATT
TGAATAAACAAGAAATCTTTTGTCTCCAAAGACATTTGATTTAGAGACTATTGTGT
GGCTTTTATCATATACAAAGATTAATGATTTCTCAAAAGTCTGCAITTTCTCAAT
TATAAATGTATACACAGGTGAAGAAAAATGAATCCTTGAGTCTGCTGGAAGAAAGGTG
ACAGGAATAGTCCAAGATTTTCAITTTAAATAACATCAATATTATATAAATATAAAT
TCTCAAGGTAAAAAATAGGCTTTGGCATTTAGGATGTTGGTGAATGAATAAGTCA
AGTTTATGATTAATTTGATTTGATTTGATTTGATTTTCAAAATTCAGACGAGTATGTTG
GATAAATTTAAAGCATCAACAGATCTGCTTATCAATGAAGATAGTTTAAATAACA
TTTTTGAAGGTAAAAATTTTACAGCTCAAAATTTTCAAGCATAGTCAAGGATTA
GAAAGCTTTTATGTTGATAAATATGAAATGATAGTGGTTTGTGCAAGATCCCTCAT
GACTTTTCAAGCACTTACCTTTAAGAGGATGTTTATTTACATATTTTACATTTATAT
ACATTTAGAAAGAGATGAGAGCAATAGCTTTTATAGTATATGGAACATTTAACTGA
TAAAGCTTCAAGTAAATTTGCTTATAGCTCATATTCTTGTGTAAGGCAAGTCAATTTA
AATTTAGATATGTTTACATTTAAACACTCAGACCATATAAATCAATTAAGTACTAAA
AATTTTGTAGAGCTCATCATATATGTTGAATTTTATTTTTTATACAAATACAAATATG
GTCAAGATGAAGCAATTTTATATTACTTTATAGTCAAGATTTTAAATGAGATAAA
AATTCAGGTGTAATAATTTGGTCTATTCTTTTCACTACTCTTTTATTTCTAGTAA
GATTTAAATCAGGATTTTAGAGAAATATTCACCAATGACAGTCTTTTGTAGATAAATA
TTCCATGCAATAAATCAATGCAATCAATTTGAAATTAATAATTTGGTGTATTAATAA
CTATATTGGCTAATATAGTTTTATAGTGTTTAATAACTACATAGCAAGAACTGTGCC
CAATTTAATGTAAATTAAGAGCTGTGAAATTTAAGTAATCAATTTAGGCTTTAAAT
CATATTATATTTATTTTGGTTTCAAAATAGTGGTTTTTAAAGGCTCAATTTT
TTTCCATGTAAATGAGGTATGCTATTGAGTCTCTGAATCTGCTCTGTGCTCAATAAGA
TACTTATCTTCTCTCAGACGGGCGGATGATTTTCAAGAGCAAGTCAAGTGTATTAAC
CTAGTTACGTTAAACATATCTCTGCTATTGAGAAACAGATGAATTAAGGAGCTTCA
CTCTGCGGCGAGCATCAGGCGTAGAACCTTACAGCAAGCTCATGGGCTCTTCCCA
TCTACCTCTGTGCTGCTACAGCACTTTAATCTGTTTTTGGCCCTTAATGATGAGGA
ATTCTCATGATTATTAACATCCATTTGCTGAAGAGAAAAAATAAGAACATTTAA
TTTCTCTCTTAATAGTTTAAATAGCATTAATAATTTATCTAGAATTTGAACAC
ATTTTAAACCTGAGGTTGAGATTTGACTACCTATGTGAGAACCTTACTGCTCA
AGAATATACGTTAAAAATACATTTAGCCAGCTCTGAGAGAAAAATGAGAACTCCAC
TACAGAAATAAAGAAATACAGTAGAAATTTGGAAGAGGATACAAAGTAAATTAGAGTAA
CATATTTAGSCAGGTTGATTCGAAAGGCTCTTCTGAAAAAGGTTTGTATGATGTT
ACATGAATTTGTAATATAAATAAAGAGATAAAGCATGAGATATTTCAAAAGCATAT

【図 4 - 1 0】

TTAATCCAGGCGCTGTGCAAAAGAGGGGTGAAGAACAGTAATGAATGGTCTCGGATCAT
GTTGTGTTCTAATAGATAGTTTGATAAAGACCTGGTATGGGAGTGGAGTAGGAGGAATTG
AGCAGGAGGAGTGTATTAGGAGAGAGAGGCTTTATGTGCTGAAGTTAAGTAATTCATTTT
TGAAGTGTGGGAACATCTTAACTCAATTAACAGAAATGCAAAAGGTTGCTGATGAAGT
TTGAGCAATGCTGAAGTTTCCAAAGCATATCCAGAGAGAGATGCAATTTGGATTTCCGA
TAAGATTATCTCCTTTATACATCTATCTTTTAATGATTTACTACTATTTCTACTCTGA
TTCCCTTTCTGTGGTGTAGGATTTCCCAACTACCTTGAAGATGTGAAGAGCAAAATTT
ATTAGGTGAATTTCAATTTCTAGTAATTAACACAGCATGAACATAGTAGTCTAGGA
GGCTGGTGTATTTTAATTCACCTTTCTCTGTGGATTTACTGAAGTGGAGATATTCAT
TAACAGCAAGSGCTTAACGACCAAGAAATTTGACATCTTAACACCAATTTCCCT
ATGTTGAAATCAATTAACACCACCTGTGCTTTCTGGTGCTGAAAGGAAGTTGATGCT
AGATTACCTGAATGCTAAATATAAATAAAGAGAGAAACAGAGATTTTCATACCA
AATAGTATCTGTGATGCCAATGGGGGTTATCTGGTTCCTATGTGGAGAGTTCCTCTC
ATCAATCACTGTTTGGTCAAGAACACCTGATGAAGAAAAATCTTTGGTGGCTCCAGG
TAGAGTTAGTCTCTTAAGTTCACCACTTTTATACACCATAAATGTAATGCTTACC
CCATTGATAAATACTTGCAATTTCTAACTGTCCCTCCGCCCCACACCATGACTATG
ATCTCTTGTGGCTGGTGTATTCTCACTACCTCCGGTCTCTCATGTCTACAGTGGT
GGCTGGACATGGCAATAATCAATAATGCCAAGAGAATGAATACATGAAATGAATTTG
TGAATGGAGAGTTTGTCTTCTTGGTACTGTAGTATGTTATGACAGATTTTCT
GCTTTTACTCAATTAAGAGGGTCCATGTTATTTGGTCATGGTTGAACCTGTAGTAA
AAACAAAGGTCATCTTTATTAATTTCCACAGTAGCTGCTGCTCTTATACAGATTG
TAGATGTCACAGATGTTTAAATTTGGTAGCAGATGAATATCAAGGTGCTCTGGAG
GAAAGTGAATGGAGACATCCACCTCAACTATCATGCTCAATGTAATTTTTCATGT
GGAATAGAAGCAGCAAAATATTCTCTCAACAGAAATATTGGCAATTAAGGTGCTAA
GATGCTCTTTTGTGTTTGGTGTGGGCTCTGTGTTGAATGACATAGTGAAGCTC
AGGTTCTTCTCTTGTAACTTTTGTGAAGGCGAAAGGAAGTAAAGGACTTCCAA
AGAAGATTGAAAAAAAACAACCAAAAGTGTGAGCAAAAAATACCTATTATTCTCT
TAATTTTTCTGCAATTTGTGATGTGTTATGACACCAATTAATATAGTAAAT
TAATGATTACTTTTAGTAGCATTAAGGATTTTACTCTTCAAAATACTCTGGCATG
TATTATTATGCACTTTGAATTTGCTTTGATGTTGAATTTTCTTTTGGGCTCTAATTC
ATTAGATGCCCTTAGAGTTTGAAGGGTGCAGTTTATATACCTATTACTATAGCTATA
AATGGAAATACAGATTACCTCTAAATGATCTAGTTGCTCTATATTTTACACATATATA
CATGTAGTCTATAAATGTTACACAGGTAGATTTTCCCACTGGCTAGCACAAGAGAAC
GGTATTAGTGTACAGTTGAGTGTGAGTGTGTTATCTGATGAGATCAATCTTTGGAG
AAGGCAGTGAAGGTTTCTTATTAATTTGCTTTCAGCAAGTCTCCCTCTCTTTT
TATATAATAATTTAAGTACTGCTCTAGTGGGTCACTTAGACTTTGAGAAATTTACCTT
GTTAGCCCAAACTAAACCTTGTGTTTAACTCTGATTAGTGACATTTAATAAG
TCATTTGAAGTTCAGTGGACTGAATTTTCCAACTTTTGAATGTTTCTATGGTCAAGGTA
GAGCAACCTGTTTGAAGCTGTACACAACTTTTAAATGCAAAATTTGGAAGCTGTG
GTAATTTGTATATCTGACTTCAACAGGAGCTGCAAAATGGAGGGATTTAAAAAAGAG
GGTAGAGGTTTCTCTCTTTTGGTGGGTCAGTAGGTTTGAAGGTTTGAAGGTTTGAAG
TAGAGAGTTGTCACTGACTTAACCTGATCTGTGAGCAAAACATTTGCGACATTTAA
ACTTTTATGGCTATCTTTTGTGACAAACCAATGAGCACAACCACTTCTCTCT
ACATGATTAGACATAAGGGTAAATGCAAACTATTGAATCATAAATTTCTAGAGATAGAG
CCTGAATTTTGTGAAAAAGTAAAGAAAGTAAATTAATCAAGTGTGAATTAATTAATCA
TGCACGGTGAACCACTTTGGAGGAATACTTCTATTGTTGATGCAATGGCACTTGAAGT
AACATTTACAAACAGTGAAGTGAAGAGGATGAATGTTGTTGTTTCTGGTTCACA
AGAATTCAGAGGCGAGGCTTGAAGTAAATTTTCTGGAAGACACTAACCTTGGCGTCT
CGCATATTGAGGCGCAACCAACCTGTTGATGTCAGCAACTCAATTTGGAAGGGGAACATG
AGCAGCATTTGCGCATGGTTTGTGAGGGAAGAACAGGGAAGATTTAAACAAAGGCTGTG
AATAGGAACAGTAGCCCTGTGCTTGAAGGCTGTTGACTTTTCTTTTGAACCTTTGT
GAAAGTGTACCCCTCTCTTTAAATAGGGCTATCTGTGGTGAAGAAATATTGAAGAT

【図 4 - 1 2】

GACAGTCTTSCAGGAATCAAAAGTATGTAATAATTTAAAGTGACGAATTCAT
GCATTTAGAGCGATGTGGATGCAAAAGTACTGGTGGTGTATTCTCTAGTACAGT
CAGTGTCTTCTCTTCTACCAATGAGATGAGATATTAAGGCGTTTCTTCTCTAG
GCCATCAATCAAAAGAAATGAGAAACCATAGATTTGGGTGCTTCAATGTGCT
GTCAATTCATCTTCCAAATATAAAATGCAAACTTATCTCACTTGACCTTAATCTT
AAAGCTGTGTTCTTAATGCTGATTTTAAATCAATTTCAATGACTTGTGTTTGT
TAGACGAGAAAGAAATCCAGTTGGTCTTGTGAAGGTGAAGAGACTAGGAAGGAATG
TGTTGTATAGTCAGTGTCTCAGAGTTGATGAGATTTGTTGTTTACTGAGTTCTCAT
TCAGTCGGAATGTTCTTATTAACAAAGCTTTGGAGAGAGCACTTGTGCCGAGGCTG
GGCTCCAGGAGGCTTGGATCTTCAAGTTTGGGAAATGTTGATGCGCGGTATCCAT
AGGAAAAAGAGAGCAAGTTTACAAGATTTCTGCTGATTTCTTGAAGATCACTCCCTCTCA
TTCTCTACAGTAAGGCAATGAAATTTACTAGGGATGGACACTAGCAAGAAATGTCGGA
GTATCTATTACTCTCCCAATCAGACAGCTCTTAAATTTAAAGAGAAATGCTGACCG
TTAAGCAGGGAGGTTCATCAATTTCCCATTTCTGACAGTTTGGAAATGAAGGACACATA
AATTATTATTAATTAATGAATAGAGGTAGGGTATGATGACTGAGGTTTCTCAGCAG
AAGATTTCTGATCTAGTCTTTCATGATGAGTCAATTAAGGAGGCGACTTAGTGGC
CGCGTGATGTGATTGATGGTGAATGGAAATCAATTTTGTGTTTAAATCCA
ATATTACTTTATTTTAAATTAATCACTACATCAATGCAATGATCATAGATTTTC
TAATTTAGGATTAATAATATATGAAGATAAGTTTGGTGGCCCAATTTGAATTAAT
GTACAGATAAACAATAGAACAATTCATGATACGGGCTCACTGATGACGAATCACT
TAGAATGATCATAAATTCATTTTATGATGAGTTTGGTAAATGTGCTTTAGTATACAGA
ATTGTTAGTATAAATCAACTAGCAAAACAGATTTCAAAATTTTGGAGAACATGAGAC
ATTGATGATGATTATTTGTTATCTCTGCTGCTTCTGAAGAAATTTTCTTCTAGT
CACATTTGTTGATGACGCTGTGTGCAAAAGTGAAGTGTGCAATTTCTCTGTCTGAC
AATAAATTCAGTTCATGTATGTGCAAGGTTTGTGCTATACCATGAAGCTTTTGTGCT
GTTTCTGATAGCTTGAATTTGTAAATATAGAACCAAACTCCCATGAGAGTGAGGAA
ATAAATGTGATGATGAGTAAGAGGCGAGAAATTTGCTTATTTTCAAACTGTACTG
AAAGTCAGAAATGTTTGTACACATGTTCTCTGATTATGATCAGTGAATTAACCTTTGTA
TTAAGAACCTTCTCCACAGAAATCTCATCTACCTGAAGAGCAATCTTCAGAAATTTCT
CCATTTATTACTAAATTTCTAGACACTTCCAACTCAGAGCAAACTTGGTTTGAAGGAATC
CAAGTAGGCGACAGAGTTTGAAGCGAGAAATTCAGTAAATTCAGAGACGGTGTGATGCTACT
GTTGAAGCAATTTATAGGGAATTTCAATAAGCACTAGATATATTAGCTTTGATTTA
TTGTAGTATAAATTTTATTTCCCAACAAGCTCTTTTAAAGAGGATTTAGGTTGT
TTCAAGTATATACTAAATTTAATGATGTTGTGCTGACTTATGAAGATTTTCTTCTAGT
AGACTATTATACATTTGAAGTCTGTGCTTAATAGAAATAGCTCAAGTAATTAAGCTTA
GTGGTAATTAATAATTTCTGGAAACATTTTGGTGGCTGAGTGAATTTGATTTCAAACT
AGAGCTGAAAAAACCTCAAGGGCGAGGGAAGCTTGTCACTAGTACTTCAACCTCT
TCACCAATTTCAATCAGTATGCTCAGAGTGTACCAATTTGAAGATTTCTCCATGTAA
CAATGATTTATTTAATAATAATTTATTTGTTCTCAAAAAATGTTTACACAGAAATG
TAATCACTAAATGTTTGTGTTGCAAAATGCACTAGCACTGCAAGCAACCAATTTGGA
AATACATCTCTGTGCTGACGTCTCTTTTAAAGTAAATCTTTTTCATTAATGTTA
CTTTTAAAGCTTATGATGAGTGTCTTGTGACTTATTTGTTGATGACATTAAGAG
ATTAAAAATGGGCTTCCCTTATTCAGAGCAAGTCTTCAAGATTTGCTTCCCATG
TGAATCTTTCTCTGTGAGAGCTGCGAGTCTTGTGAGGAGTAGCAGCATACAT
GGCTTTCTGAAATGAAGCTGGGCTTCTGCTCTTCTCAGCATATTCAGCGCTGG
CTTTAAAAAGAAAAATGCCAGAGTCAAGTGAATGAAGCAATAGACATCACTGAATCTAC
TGAGTGCAGTGAATTTAAAAAATGAATTTATTTCAATTTGCTGTTCTCAGCAGAA
TGCTTTGGACATAATAAGGACTTGAATGAATGTTTATTTCTGTTGGTGAAGCTTCTGT
GTATGGAAATCTTAAAAATATTATTCTCACTCAATTTGAAGATTTGCAATCTTTGTG
AAATTTAGCAGTTGTAAATTTTGAAGAGTCCAAGAGAAATCAATTTGAATCAATTA
AGATTTTATGTTGACCAAAATCGGATCTTATTTTGAAGAAATCACTGAGTTCTATGAAG
TTTGGCTTCAGTCAGAAATGACTTCTCAATCAAGTCTTATTAATTAATTTGAATTAAG

【図 4 - 1 1】

ATAATTCAGTGACTAGGAATGGAGCATTTACACTCTTGAAGAAATCAGGTGAGAG
CTAATTAATGCAAAATGCCATATGAAGAGCATCAGCGTGAAGCGGTAGGCTCAGTGGAGCA
AGGCATATAAAGAATCACTAATACTAATAGGCATTTTTCACCAACATAGATATATATTA
CCAATCATATGTTATAAATATATATATATATAATATATATATATATATATATATATAT
CTATGATTTCAATCATATAACCTATTACATATTTTATACAGAAACATACACATGTA
GATAAAAAAGCAACATCAATTAATGGTCACTAACAAAAAGAAAGAGATAAGAAAAATCTGTA
TAGTCATTTTACAGATATTTTGAAGTAAAAATTAATGTCACAGTACATCCAGTGGG
AAAAATGTTTCTAGAACTGCCCTCTTTTCCAGTACCTCTCAGTTTTATGACCTTTG
AAGAGATGGCTGCTAACACTTAAGTACCAACATTTGTTTAAAAAAGAAAAATATGTTGTG
AGCTTTGAAATATATATGATATATAATTTGATGATTTGATTTAAAAATATAAGCAATA
TATAAATCAATAATAAAAAATCTATAAATAATACAAATTTGTAAGTGTGCTCAGTGTGTA
TATTTCCATTTGGATTGTAATCACTTATCAGACTACAAATAAATACATTTTATTTT
AAAAATTAATCAGATATACATAAATACTAAGATGATTTTCAATCACTTACTAAATTT
TAAGAAGACCAAGGACTTTATAGTAGGACCTCGAGTTATATGTCGAAAAATTAATGAC
TTTGGATTTGAATATTAATCAATTTCACTAGCAGGTTTAAATGATTTATCAGTTGTT
AAGAGTTAGCAGTTTATCATAAATACTATGATGCTTAATACCTCTGCATCTATTAT
TTGGGATGTCGGAGTTGAAAAACTCCAGACCAAAATTAATGAACCTGCAAAAAATCATA
AGGTTTAGGATCAGAAGGCCGAGGTTCAAAATTTCACTCACTGAGCTCCGAACTAGCT
CATGATGCTGTAAGGTTGCACATAATTTCTGAACCTCGATTTCTTATCCATAAAAAAG
TGATGTTAATTTATGATTTGTTGATTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTG
ACCTAACATTTGATGTTTATACAGCAATATTTAAGGAAATATGTTTATCACAATAAT
TGAACACTATTCTTTATATAAATAGGCCAAATAATACACTTTAGAGTTGAGAG
ACACAAACAAATAGTAGGGTSCCACTCTGCAATTAAGAACAATGAAGTTTATTATG
TAGGGTGAATCTCAGAAGTTGAAGGATCTTTCTGATCTCATGTGTGCTGCTCATCA
GTGTTATCCCGAGCGCTGATGCTGATGCTGATACCTAGAGAGCAATCAATAATTAATGCT
ATATTGAGGAGGAGTGAACCAACCCAGGATGAGTGGAGGAGAACTAATTTTCTCCACT
CTAGGTATGACCACTCAAGGTAGTACACTAGAGTAGTCTTCTTTTAAAAATGATGAAT
ACAAATTAATAATCTCGAAAAATATGTCAGATTAAGTAATAGTCAAACTGGAGCAAT
TATCCAGACGAGCATATAAGGCTGTGCTGATGGAATAAGCCATAATAATGTTGTAAT
TCTATGTTAAATTTGATGCTGAAGCGGACATCTTTTCTTAAAGGGTGTGCTGAGTTGAT
TATGAATTAATTTAGGATAATTTATATTTAGTGTACATCTTAGAGAAACCTGAG
GCTATTTTATGATGCTTAAGGTTGAGAAATCTTAAGGTTCTCTATAGTTAATTTCTTGA
AAATAGAGTTAGTTTCAAAGGTCACAAACAACTAGGAGAGTATAGAACTAAATAAAT
TGTCATATAAAGAAATAATGAATCTGATGATTGGGAGTTGCTGATTGTTTCTGTACCA
CGATTAGGAAAGATTCTGAAAAAGGATTAATTTCCAGAGGGGTTAGAGAGATGATATCT
AAAAATAGAAATTAGGACTTAACTGATGCTAGGAGAAATAAAGAGGCTATTGTTG
GAAGTTTAAATGATGTAAATTTACTGAACTGCAATTTGTTGAAATTTCCAGTA
TATTAACAAATGGCTACCAATATATAGTTGAGAGAAATATTAGGAAAGATGAGCAT
TATTCAGCATCTTATTTACTATATTAACACATGTTGTTGGGCTGAAATTAACCC
AGTATCAGTACGAGGGTAAATGGGTTGAAGGTGAAGTGAAGTTTAAAGAGGTTTCAAGTGT
GTGAATGGATATCATACCTTCCCAAAATGACAGAGATGGACTTATAAATCAGAGATGGT
AGTTTGTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTG
CTTGGGAAAGACGACATGCTGGAATCTGTGATCTGATGCTGATGCTGATGCTGATGCTGATG
TTATGGTGAATGAGTGAAGCAGCAAAAGCAGCAATGAGAAATTTATAGAGATGATGACATG
CATGATTCAATATATATGCCACTTTTAAATATACCAATGATATTTTGGACTATATAA
TGAATTCATTTCAATATTGTCATTTGCTGACATTCGATCATCAATAGCTAGAT
CCGCTTATATAAGATGCACAAAGGCTCAITTCAGAAATAAAGCAATAGCTGATTTA
TTTTTCAAGAGGTGAAGGACAAATAAATGACTAAATCTGAAAGAAACATTCAGAG
TGCTTCAGTTGGGCGCTAACTCAATGCGCAATCTTGACATATTGAGTTGATATATTA
TTTACTACATTAATTTTGTGAACTGCTGAGTTTGTATGATGGATGCTTAAT
TTCAATGAATTTGGATCCAGTAATTTCTATACAAATGGAGTTTGGTATTGGGACTTC
ATAAAAATGTACCTTTCACATAATGAATGAATAATTTATATATGATTTCTTGTGTAG

【図 4 - 1 3】

AAACCGAGCGACTTTACTGATGATAGTTACAGAASTTTACCAAAACATTAATCTATC
ACAAACAAAGAAACATTAATCTGCTGTAGGCACTATCTCAACATCTGCCATATTGG
CTTGCCATTTTATATTGTTTGAAGATGATATAAATAATTTTATTTATTTCTTCT
TAGTTTAAATTTACTGTGCTGCCCAAATGGTATGGCTCAGAAATGAGATGAATATGTT
TATTAAGTAAGTCTTTTCAATAATGTTTATGATTTCTTGTCACTTTTATGTCGCTTA
GAGCTTGATATTCTTTAAACAGAGAAATTAATCTGTCAATGAGTAAAGACGCTGCT
GTGAGGAGCTCAGCGTACATGATAAATACATACATATATGATTTATATATATTTAT
CTAAGTAGAAACTATCAGTGTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTG
TGACTTATATGACATACATCTTTAATAAGTGAACTTTGTTACATTTTATGATCTGATA
GTTAAATATTTAGTACTGAAAAATTTCAAAATGAGGAGTGAAGTAAATATGTTTGGTGT
AATTTGGAGTTTGAAGTTGATTTCTTTCTGCTGATGAGTAAATGAACCGCTCTCACTCT
ATG
ATAGGTTTGGCTTTCTGAATCTGAGAACTGAGTTCAGGGGAGAAATGAACCAAGCT
GTAGAGGTTGCAATGTTGAGGTTGAAAAATGATCAAGCTCAGTTCACAGGAAATAG
GTGTGTGGAATGGAGAAATGAAGGTAAATTTGGTAGATGGGAGAAATGATAAAGCGCT
TTGAGGTTTAAAGAAAAAAGAAAAAAGCTGTTGAGAACATGTTGGGTGAAGAGAGAAA
TAAATCTAAAGTTTATGTTTAACTGATCAGAGCTGGATCAACAGCTGGACCTCAAA
GGAACCTGTTCAAGACGACTCTAGTATGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTG
GAAACCTGGGAGAGGAGTCTACAGTCTGAGTCTCACTGCACTTATATATGACAGT
TTTCTGTTATCCACATATTTTAAATTTAGACATGAATAGAGAAATTTAGTATAG
CCTTACTATTAAATGTTAGTACTTTACTTTTACAAATATTTCTCTGATATCACTA
AAATTTATATTTTATGCTATTTTAAATTAATATATACATAAATAATTTGTTGTTT
ATAGGTTTGGCTTTCTGAATCTGAGAACTGAGTTCAGGGGAGAAATGAACCAAGCT
GTAGAGGTTGCAATGTTGAGGTTGAAAAATGATCAAGCTCAGTTCACAGGAAATAG
GTGTGTGGAATGGAGAAATGAAGGTAAATTTGGTAGATGGGAGAAATGATAAAGCGCT
TTGAGGTTTAAAGAAAAAAGAAAAAAGCTGTTGAGAACATGTTGGGTGAAGAGAGAAA
TAAATCTAAAGTTTATGTTTAACTGATCAGAGCTGGATCAACAGCTGGACCTCAAA
GGAACCTGTTCAAGACGACTCTAGTATGTTTCTGAGACTTCTGAAATTTAAGATTC
GAAACCTGGGAGAGGAGTCTACAGTCTGAGTCTCACTGCACTTATATATGACAGT
TTTCTGTTATCCACATATTTTAAATTTAGACATGAATAGAGAAATTTAGTATAG
CCTTACTATTAAATGTTAGTACTTTACTTTTACAAATATTTCTCTGATATCACTA
AAATTTATATTTTATGCTATTTTAAATTAATATATATATATATATATATATATATATAT
GATAGAAATTTAAGGAAATTTAAATATATATTTCTTCCAAAGAAATGATTTACAT
TCATGATAAATTTGATATACCTTAAACATATTTACATCTCAAGATAAATTTAGTTT
TAAGGTGGAATGAGAGTTGGCTAGTTATACAGAAAAATTTGGAATCTTCCACATATTT
TAATGTAAACAAAAAACAATTTTGTATCATCTTATTCAGAAATGTTGCTCAGATAT
AATTCCAAATGATGAGTAAAGTGAAGGAGAAAAATGGAATGCTGGAGTTGCTAGTCA
GTGGAATTAATATACAGACTGTTTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
TTGCTGAGTATGATTTTGTAACTACGCTTCTTATCTGTGAATGAGGAGAACAC
CTATGTTGGGGTTTGTGAAAGATTAGAGAAATGAATTTGTCATGTTGACAGTGGCTTT
TAGTATACAGGTTAAAAATTTTACATCTTCACTTCAATTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTG
GAGGTTGAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG
GAAGGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG
AGTTGATTGCAATTTTAAAGCAATTTCTTCTATAGGGCCAGAGCAATATGTTCT
TTCTTCCCGAGATATTTCTGATAGGAGTTTCTTATCATCAGATTTGACCCCTTGAT
TGACATAGCAATTCCTATAAGTAGCAGCCCTGCTGTTGGATCATGTTTTTCTGCTG
GGCAGTGTATCAGAGATTTTCTGAGTGGCTTAAACAGACCTGAGTGAAGGAGGTGT
AAAGCAACCTGCTGCTGATGCTCATCTTGAATGAATTTCAAAGGAGGAAAGCAGCTG
TGACATGTTTCACTGAACCACTCAGAGTGGCTTACTTGTAGTCTGAATCAATATGAT
ACACCTGGCTGATTTCTGCTGAGAGAGGAGGAGTGGCTTGAAGGAGGAGCTATACA
TTTGTATCTTGGACATGCTTAAAGTTGGATGTATGATAAGCTAATGACATCTTACCA
TCCTTGAGTAATTTGCTGAAAGTAAATGTAGAGAAAGCTCTTATGATGATTTTGA

【図 4－1 4】

TGTGTGGTCAATATTATTTATGCGATATATGAACATATATGTAACAGATGTTATTT
ACAAAAAGAAATTTGAAGTTTATTTATTTGACGTAGCTAAAGAAATATAAAAAAGAGTTT
TCACATATGCGATCATTAATAGAAATAATATTCTTCTCAAAATTTGTAGATATAGGGTGT
TTTGTTTTGTTTTTTTTTTTTTTTGCCATTATAGGTTACAAGCATTTGTAGGTAT
TTCAGAGTGGCCCATATATGAGTATTTTAAAGAGTGACAAATATACAGGTGACAAGACT
AATATAGTAGAATATAGTGTAGTTACAGAAATGTGTGTAAAGTCTTTTCAATAGGCACAT
CAATGAACATCATATAGAGAGATTAATTAATATATCTACACATATATATAGAAATATATA
GTATATATATAATAATAAGATATGATATAATAACAGATATAATAAGAAATCATATA
GATATCTGATATCAATAGATACAGACATATAAGTCAATGCGGGGACTCTGCACATTGCAT
TAAATCTCCACTAGTTCTTTGTTGAACATTCATGAATCTAAAAATGTAAAAATTAAGTCC
CCTGAGGGAGTAACTATGTCTTTGCATGCTCTCTATTTTAAATATCTCAGTATAGCTCCCC
CAACACTTCCCATTAATGTGCTTTTATACAAAGAACCAAGTAAATAAGTCTGAATGAATAAA
AGTGAACATAGCATATAAGTATGTTCCATATGTATAAACAACATTAATCACTGAATGAATTT
GATCCATCAGTGTGTTCAACTATGCTGTGTTTTCTGAGTACCTGTAAACAAAAAGGAAG
CGTTGAACCTTTTAGGGGATATGAGAAATATAAGATGAAATGATAATACATTTTTA
CTGAATAAATATACCTGAATGAGTATTTCCAGTTTTTCTAGTAATTTAGGAAATGTACA
GTCTCTGATATGATAATAAATTTGTCTATTCTCAGTGTAAATGATACAGATCTCTGTGA
GACAAAAAGACATATAAGATAGATTTGSGATAGATTTATACCTTAAACGAGTAAATAAA
TAGATTATTCGGGTACTTTAATAGTAACCAAGGAATCAATGGAAATTTAATGGAAATGA
TTTTACTAATATGGTCATTAGCATTAAGTAATGAGATACATTGGCCATTGACGTGTAT
TTGTTAACTATTAGATTTCATACAAATACAAGAGATGTTATTTAACTGCTCAATTTCTAT
GGATTTTACTGCTTTCACTAAAGGAACAAAATATTTTACTTCCCTAATTGCAATTTAAGG
CTTAGGGAGTAAACACTAAGCATATACATTTGTGAACACTGCTGGCATGTGCTTTGTGAA
TATGTTGAATCAAGGGGCTTACAAGGGGCTGACAGCTTCCCTCAAGGGGTTGTCAIT
TACCCTGGATGCTCTGTTTTGTTGTGTTAAACAGCTCAGAAAACTGTTGACATTTGTCA
ATTTCCAACAGATTAATGAAGTAACTGGGGCATACATCCCTCCCTCTCATATGAAGG
AAAAGCTAACTACTCATAGAGCTGTAAGATTGTTCCTTTACCCCTTGGTATTAGTITT
CTTTGTAGTCAAGTAAAGTATGTTCTTTAAAGTAGGACAGGACGAATTTCTTTAAGTA
AGCCAGCTTGGGCGGGGACTCTGAGTATATAGTGAATTTAGGAAAGAAAGAA
ATGAATAAACCCTTTTTCTTTAGAATCTTGTGTTTTAATTTCTGTCAGTGTTTTA
ATAACTGAAACCTTATTATGGACAATTTACTGTTATGTAGGAGAAATGAGTTTCAT
TTACACTTCTCATGAGCACTCCCAACCCTTTTGGCACCAGGAGCCGGTTTCATGGAAGA
CAATTTTCCATGGACCAGGTGGAGGAGTATGTTCAAGGATGATTCAAGTGCATTACAT
TATGCTGCACCTTTATTTCTATTTATTTATTTATTTGTAATCTAATGAATATGATATACAA
CTCATATAATGCAGAATAGTGGGAGCTCGAACTCGTTTTCTGCGCACTAGATGTCC
CATCTGGGTAAAGGGATACAGTGACAGCATCATCAAGTTGGAATTTCTCATAAGGAGCGT
GCAACTAGATCCCTCACATGCGCACTTCACAATAGSGGTTGTGCTCCTAGAGAATCTA
ATGCTGTGSGCTGATCTGACAGAGGCGAGAGCTCAGAGTGAATAGTGAAGTATGGGAGAT
GGGAAGGGGCTTAAATGAGTATGCTACCTCTGCTCACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
CTTCTGCTGTGGCCAGTCTCATAGCCGGGTTCTCTCATGAGTAATGCTGTCTGTGGCC
CAGGGGTTGGGGACCCCTTACTACATCCACGTTTCTCTATGTTGTGGAAGATTGATGTG
GGGTTATGGGTTGAGSGAGCTAAAAATATAGTTAGTAGGAAGGAAGACAGCTGAAGAGT
GAAAGTAAATCACTACATGTTACTGATTTTCTTGGCACCAGGAGCTTATGAGGTATATAAAT
ATACAAACAAGTTTGTATACAAACAATGATTACCTTATCATGTTTATTAAGTATTTA
ATTGTGATGAGTAAATCTGCCATTTAGTTTGTATGATCTAATGAATATGATCAGAGCT
TAGTGACAAATTTCAACAAATAATGAAGGACGACGATAAATATCTATAGAAATGAC
CCAGGTTCTAGCTGGACACATCATCACATAGTAGGACATTTGCGCCCAATATTCTA
TGATATAGATACCTAGTTTCCAGGATTTCTCTAATGAAGAAAGGTGAGTATGAGTCAAGGT
GAGAGATAATCACCCCAAGTCTTGAACCAATGGGAGAAAAATCTTCTTACTCTGGAAAT
GSGGTTAAAGTATCTGATTTAAAGTATGTTGTTTTCTTCTAATGCTCACTGAGTATTTG
TATTAAATGCTCAACTGGCAATATATGCGGATGGCAATTTACTCTCAAAATATTAGG
TTCATACATATTCATTAAGTGGGATATTTGSGAATATACTGCTTATATGTCCAAGTGC

【図 4－1 6】

CTTTTTCATCGGTTGAATACCATATGAATTTTAAATATTAGTAAATATCCAAAATAC
TTTTGATAGAGGAAAAATGTATGCACTATATATTTCTTTGATAGAGACAACTTGTCAA
GTAAAGATAAAAAATACAGGATGATTCTTAAATAACATACGATATTCAAAAGCTGTGT
GAGGGAAATCCAGCTAGTGTGATTATGTCAAAGGGGAAGATAGCTGCTGGAAGGTAAATGA
GTTATCTCAACTGAATGGTCACTGCGCAATTAAGAGACAGAACTCTTATTTTACTTCCCCA
CCCCCGGACTACTGCATCTGACTAGTCAAAAAATGAAAAACCAACCAACCAACCAATAA
GGGAAGACAGCTCTTTCTAGCTGGCAATTTGATTGGATGGTTTATTAATAATGTGAAACT
TTGAAGCTCATTTGAAAAAAAATTTAGTAAAGCAAAAAGAGGTTTTTCAATAGTTAA
AAAAATTAAGAGACTGAAATTTACAAATCTTTTTCACAAACATAAAAAATGTTATACAGA
GCAACATATGATCATATATGTGGGTTCTTAGGAATTAATAGCATATTTCAAGAGCAATG
GAATTTCTAAGTGTGATGATGTTCTCACTGCTTAAATAAGCAATGTGTTAATGAATGG
GTGCTTTATATATTTTATATATAATTTCTTATGTTGAGAGAGCAAAATAGAAAGTAAAT
ATGTAGGCCATTTTAAATATTGTTATGACGTAAATTTCTTCCCTGATTTGCTCTCGTTT
TAGAGTGATGACTGGGAATGGAATCTCAAAATTAACATTTTATAGATTAAATCATACC
ATGTTAGTTTAAATTTTTTTTATTTTTCATTTATATCAATATAGCTTTTTTTTAAATTT
ATATATATATTTTTTGGAGAAAGATTTCTGCTGATGTCAGGCTGGAGATGCGATGGTAT
GATCTCGGCTCACTAAACCTCCGCTCTGGGTTCAAGGCAATTTCCCTGCTCAGGCTC
CCAAGTAGCTGGGACAACAGGCGCATGCCACACTCTGGCTAAATTTTTTGTATTTTAGT
AGAGACGGGGTTTCACTATGTTGGCCAGGATGGGCTGATCTCTGACCTCATGATTCGGT
CCACCTTGGCCCTCAAAAGTACTGGGATGTCAGAGTGTGAGGACAGCTGGGCTGGGCTGTG
CTTATTTTAAAACTAGATTGATTTTGGAAATGGCAAGATATGGAATTTATATTTCA
CTACTTATATCTCATCTGTTTGTGCAAGAAAGCTTACTTAATTTTCAITTA
TGTGCCCTATGATAGTTCTCGAAAACTTTTAACTGCTGCGCATTAATTTAAATATATAT
TGTCTAGAGTCTACTGTGCAATTCATCTCAGATTCTCAAGGATGCAAAAGTGAGCA
GAAACAGTTGCTCGTTGTTGAGGACTATGAGGAGTCTTGTAAACTTGTCTTATTTTGTG
TTACTTTTGTGATGTTCTTATCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
ACCCCATGTGTGCCCTCACTAGCTCTCCCTCTTCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
AATGTAGTTTTTCAAAATACCTTTTCTGGACTTTTTTCTCTCATATGATGATTTCTGTA
GTAATCTTATAGCATCTCTGTCACATTATGTTGATCTTTTTTACTCTCTGTCTCTCTCT
TCAGCATCAACATCTGTTTATGTGCTGGACATGAAATTTAGGCCCCGTAATTTCAAC
TTCACCTGTCTTATTAAGAAAGCCAGTTTATTAATACGATTTTAAATAAATATGATAAG
CATATGATAGGGAAGAAAGATAGGGGACTTTCAAGATATATATAGAGAGGACCCCAACTA
GACTGTGATCACCAGGAGTCTCAATAAGAGAGTCTGGTGGAGGTATATTAACTTCG
GATACGAAGGATGCTCTGAATTAAGTAACTAGGCCATTTCAAGTGTGAGGATGAGTTCTTCT
AGCAAGAAAGATAGTATGCAATAAGTCCATGAGTGGGAAGCCATACACACTTGTATAAC
TGAAGGAAGTGAGGTTTTTCACTGTGATGAGTCTGAGGCTGATGAGTAACTGAGGAAGA
CCCTGGAAGGTGAGTGGTGGTGGAGGTGAGAGGACCCAAAGTAAAGTCAAAAGTTTGT
GTAGTTCTCATACCAAAATGAGAAGCCATCAAGAGTTTATTAACAAATTTAGTACTTATC
TTATTTTGTGTTTCAAAAAAGCTTTCTGCTACATGAAAAAGAAACAGTATAGAGTTGGG
GGCATGCGGATTTAGAAATAGGATGAGGAGGATCTGGGCGCTGGCATCAACAGTGTGATA
GTAGAGTTGAGGATGATGATGATGAGGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG
TTGATGAGCAATTTGAATGTAGTATGAGGATGAGGAGGATGAGGAGGAGGAGGATGAGT
TGTGCTGCTGAGCAACTAAGTGGATGAGTATGAGTTAGGCAATTTCCGATGAGGAGGATCA
CAAGAGACATAAATAGTTAGGAGGATGTTTAAATGTAGGCTCACTGAGTATGAGTATG
TGGAAATCTCAGCAAGGACAGTGGATATGATCAACTGAGCAACACAGAGAGCTAGACT
AAAAATTGCAATTTGAGGTGATATCCATGAAGTAGGCCAGGAGCTGGATATGTTGTCC
AAAGAAATGTGGAGCTCTCTCTCACTTCAAGCTGAAGAACTCAACCTTATTTCTCTGAC
TCTCTTCTCTCTTTTTCTGCTTCTTATGTAAATAATGATGATGAGGCTTATCAGTT
TGTCTCTTATGTTCTTCTTCTTATCATCAACCAATTTGTTGTTCAATAGTCTAATAGG
TCTGTTTATTTCTGACGAGAGAGCTTATATATCTGAGGATGAGGAGAGCTGGTGGCA
GGAGATTCATAGACTATTGACGTAAGCTGGAGAGTTGACTGCTGTTTAAACAGATGCA
TTAGCTGTAGGAAAAAGGGAAAGTATTAAGAAATAAGTATATGATAAGTAAATAGA

【図 4－1 5】

AAATAATTTAATTCGCTGTGATTATAATCTGTTACTCAGTAAATGSGACTAAAGCGAGG
GTAAGATTATCAGTCTAAAAATGTAACATAGAGATCAATTAATCTTATTTCTCTCTA
ATTATCTTTTAAATCAAAACACTACTTTCATGTGGTATGAGTATCAATCAACCAAGAG
AAGAGAAACCTCAAGAGAGAAACGTAAGTGGAGAGTAACCTAATTTTCAAGAAAGAAAT
GCTACTTTCAATAAATCTAGTGAAGGTAACTATGTGATACAGCATTCAGGGGAACA
AATGCCCTACGTTTTTGCTCTGTGTGTTGTGGGGAGGGAGGTTGTTCTATTTGTTTTT
ATTTCTTGCTGTTTTAAATTTCTTTTACTCAGAGGCTCAGAGCTGGATCTTGGAGAGGA
GAGTATGTTCCAAAGATCTCAGAGTGTCTAATCTAAGCTGGAAGATGATTTAGTCT
TCACCTGGAATCCACTCGGCCAAATCCCTAGATGGATTTTCCCTCAGGATCAAGGGAACA
TAAATCCAAGTGTCTAAACTGTCTCTCTCTCCCTCGCAATTCGCTTCTGTTCTCT
CTAGCTCAATCCATCTTATCTTTGTTCTTCTCTGTTAATCTAATTAACAGGTCTCTGAC
ATTTCAAAAGCTCTCATGCGCCCTCGCAATTTTCTCTCTTACGCAATTCGTAGCACCAAG
CACTTCCACTACTCAGGAATTAACCACTTCTTCTCTCTCTCTCAATGGCTAAGAGATC
TGGAGTCATCATGTCTGGGTTCTATTTCCCAATTTCCCAATTTACTGACTCTGCACTTA
CCAAGTCAGTTAACTTATTAATTTTCTATTTCTCAITTTCAAAAACATTTTCTACGCT
TTCCCAACAGGCTTGTGAAGGAGGACAAATATGTCATGAATATAAAGTCTTACGGGG
GAGTTGGGCACATAGATACAGATTAGCCGTTCTTATTTATTCCTCTCTGGTAGAGATCCC
ACTGTGAAGTCAATTTTCTACATAACTCACTAATTCAGGAACCTTTTAACTCAACCTTA
TTATGTTCAAGGACATCTCTCAGTACTGTTCTCAGGGAACCTCAGTCTTAGAASA
GAGAGGCTGACAGGCAAGCCATAATACATAAACCTATGCTATTGTACTGAACAT
AATACATATGCACTTAATGTAGTCACTCCCTGACTACTCAACAAACTTAACATCT
TTTAGGGGAGGAGGATGGATGTCAGATGATGCTATTAGAGGCATAGCCATCTTACTTCAT
TAAAGATTAGTTTACTAAATTTGCAAAATGTTTAAATATGGTCTGCTTAAATTTTCA
AATCTCGGGATAAATATTAAAGGATTAAATATTTAATTTATTTATTTATTTATTTATTT
TATTTTATTTATTTATTTATTAATATTTAATTAATTTAATTAATGAGTGCATGAT
GTGATTTGTTTCAAAACATTTTATTAATTTTAGTGTCAATTCGTAGCTCTGATGGC
TAAATATTACATTTTCCCGAGGGGCAAAAGTCAATTTAGCTGCAATGAATATG
TATTTAGTCACTCAATTTCTACATAACTCACTAATTCAGGAACCTTTTAACTCAACCTTA
TTATGTTCAAGGACATCTGATGAAGTACTGTTCTCAGGGAACCTCAGTCTTAGAASA
TAGTAAGACGTTTGGATGCTGACAGTGAAGGAGTAAACAGGTACAAGGTACAAGGGATAAA
AAGATAGAGATCCATAAATGTTAATCCGGAAGGACAGGAGTGAGATGCGCATGTGAC
AGTCAATGGTATGATGAGGGTAGAGGCCCATATGCTCATGAGAGATTGTGAGAAATATAA
AGTCATTGCTTTGTTTAAAGGAGTGGTGTGCAAGTGGTAAATCTGAGAGGTGATCTGTA
CAAGTGTTCATTCAAACTCTGCAACTGTTGATGAGACTGTGCTAGATGATATAAAATAC
ATATGCCATAACGGGAGGATAGGCAACCAACAAATATTTTAAATTTGSAATTTACAA
AAGTGTGGGTTATTAATGCTACAGAGGCCACAGAGAAAGAGTATTTGCTGTGTTTCT
AGAAATAGAAATAGAGGAGAGATGTGGAGGCAAGATGATGCTTATAGAAAAATGTTGCG
TTATTTAGTCACTCAATTTCTACATAACTCACTAATTCAGTCTTCTTCACTGAGTCAATGA
GCTTATGTTTCTGTTGGGATTTCACTTATTAATTAACTAAGCATCTGGAGGAGTATGCT
TAGTAAGACGTTTGGATGCTGACAGGACACAGAGAAAGAGTATTTGCTGTGTTTCT
AGAAATAGAAATAGAGGAGAGATGTGGAGGCAAGATGATGCTTATAGAAAAATGTTGCG
TTATTTAGTCACTCAATTTCTACATAACTCACTAATTCAGTCTTCTTCACTGAGTCAATGA
GCTTATGTTTCTGTTGGGATTTCACTTATTAATTAACTAAGCATCTGGAGGAGTATGCT
AAGCACCAGGATTTCCCATGAGCATGGGCAAAATGACTATTGGAGTCTCTCTCAACTG
CTTGTGAGATGTTGCTGCTTTTATTTAAGTCCAGATCTTATTTTCTTCCCTACAA
CCATGGTAGACTCTGGATCAGACTCTCTTATGAAGAGCTTTGAAATTTGCTATGACT
AATGGCAATTCAGTCCCTCTCTCACTAGATGTTCTGACTGCTGTACCACTCTCGAGA
TTCATGATGTGCTGATAATACAATTTTCTGATGTTTATTTATTTATTTATTTACTCT
ATATTATCATGGTTTTGATTAAAGCGTATGTGTGTTTACACATAAACATTTTTTTTT
TCTTTCTCAACTTTTTAGGGATATGACAGACTATATATTTCTTTTCAAGAGGGGCAAGCT
GTAAATAGATTTGAGGCGAAGCATCATGTTCTGTCAGTGTGAAGGAACATCTGAGAACCC
TGAGCCGAGCATCAGGTATACATTAAGAGATATTAGTGGAAATATAGTGAGAGCTGTGCT
GATGATAATATGAGTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTT
TTCTTCTCTGATGAGGAAAAAGATTTCCCAAACTCTGAGAGGAGAAATGGGATGA
AGGAATTATCAGTTTAGGATCTGGTCTAGAGATATACAGATTACATTTACTGTGTTGGC

【図 4－1 7】

AAATGAATATTGACTAAACTAGTATGGGAAACAGAAAGCGCTTGAATATAACTAAAT
AGCAATATCTCTCTCTGATGATTTATTTAGTCTCAGAGCTAAATGACAGT
TCGTTATATAGGTCAAGGATTTCCCAACCCCGGGGCACTGACCACTAGCGGTTCTGGTCT
TGTTAGGAACCGGGGACGACAGGAGGAGTGAAGGCGAGGCTAACGAGCATTTACCACCTG
AGCTCTGCTCTCTGATCAGTACGCCCCGTTTGGATTCTGTTGGGAGGCTGAACCAAT
TGTGAAGTGAGCATGTGAGAGATCTAGATTGCTGCCCTTATGAGACCTGCGCCACCTGT
CTCTGTGGAACATTTGCTTCCCAAACTGCTGCCCTGGGCCAAAGGTTGGGAGCTG
CTGATATAGGTAAACTTGTCTGATGGGGTTTGTGTACAGATTATTTATCACCAGGAT
TAAATTAAGGCTAGTACCCATAGTTATTTTCTGATGCTCTCCCTCCGCACTCTGCT
GCCCTCTAATAGACCCAGTATGTTGTTGTTGCCCTCTATGTTTATATGTTCTTCCAT
TATGCTCCCACTTATATGATGAAGCACTGSAATATTTGGTTTTCTGTTCCAGAGTATGTTG
GATAAGGAATGCTCTCAGCTCATCCATGTTCTGCTCAAGGAGCATGATCTGTTCTT
TATGGCTGCTAGATTAATCCATGCTGTGTGATGACTATATATATTTTAAATCTGGTCT
ACCAATGATGGGATTTGGGTTGATTCCAGCTCTTGGCAATGTGGAATGTGAGATG
AACATAACATGTGCTATTTACATAAGATGATGATATTTCTTGGGATATACCAAGT
AATGGGATGCTGGGTTGAATGGATTTCTGTTTAGGCTTGGGAAGATTTCCGACACTG
TCTTCACAAGTGTGAACAAATTTACAGTCCCACTACGCTGATACATGATTTATTTTCT
CTCTGAAAGCTGCGACGACTGTTATTTTGGACTTTTAGTAATGAGCATTTGCTGCT
GTATGAGATGGTATCTCATGTGTTTTGACTTGCAATTTCTCAATGATCAGTATGATG
AGCTTTTGTGATGCTGTTGGCCATATGATGTTCTTTTTTGAAGAGGTGCTGTTCT
ATGTCCTTGGCCACTTTTAAAGGATTTTGTATTTTATGTTGAATGTGTTTAAAGT
CTTGTAGATGTTGCTGATTTAGACTTTGTCAGATGATATGTTGCAAAATTTTTTGTGA
TCTGTAGGATGTTGTTGCACTCTGTTGATAGTTCTTGTGGCATACAGAAGTTCTTCT
TAGTTAGTTAGAAATATAAATAACCAAGGATTTCCCTTTAATTTAGCATCGCAAAATA
TGACTCAATGTTATCAATTTATTTACCACATTTGCTCCACAAAGTCTCATCCCAAT
ATAATCTTCCAGGTAAAAATTTACTGGAGCAATTTAGTGAAGCTGGAAATAGCAATTT
GCGAGACATTTTCTACACACTGTACATATTAATACATTTAATATTTAATAACATCT
ATGAACATCATCAATTTACAGTGGAGAAATGAAGAACCAAGAGTTATAGAGGGATTT
TCAAGGTCAACAAATTTGTAAGTCTGAGCAATAGACTTGAACCCAGGATTTCTGGTTC
AGAACTCACACATTAATCCAGGAAGTAAAGGAGCTGCGTATGTTTGAAGCACTTATAC
GTCCGAAGACTGTGGAATATATGAATAATACATAGGAGTCAATATGTTAAATACAGAT
TTAAATAGGAGGTTGGGSGAAAGAAATAACATACTGTACTGATTTTATGCAAGCTGAT
ATCATGAAGATTAAGTATTAAGTGTGAAGAGTCACTGATTTAATTAACAGTGT
AAAAAGAAAACTTCTTATAGGTGAAATTTAGGAGTGAACATTTGCAATTTTAAATCAGA
TATCCCAAAATCACTTCTTCTGACTAGCAATTAAGAAAGTACTGCAAAATAGTATAT
GCAAACTATGGCTTGGTAACTTTTGCCAACTAACTTACCATATTAATGATGAGGAGAAA
TGGTGAAGTTCATGTGGGAAGTTCTACTCTGACTCAGGTAGTAGAGATTATGAGCAAAA
AGGGAAGAGGCAATTTCCACTGATGGTGTGGAACTCTCAAACTGCGACGCTCAAGTT
TTTTCCCTCTCGTTTAAAGTTTTTAAAGCACTTCTAAATAGGCAATTTAGTATTTGTT
ACTAGTTTGGAAATTTTTTCTGAGGCCATATGAAGTACTAAGTATTTATAGACAAAAA
TGTGGCAAGAAATATAGAGGTTCTTGAATGGCCCTTCACTGTGGCAGAGAACTTGA
TACATTCAGGTGCAAACTGAGGATTTAGAGAGTACTGTGGGTTTTGGAATTAAGAGAT
TTGATTTGAGATGACTTATTTTCCAGTGTGATGAGTATTTAAATTAACAGTGT
AATCTGACTCTAGCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG
TAAATCATATGGAATAAAAAATTTAACTCTTCTCATCAAAATTTGAGCTTCTGCTAG
TCTGAAGCTCAAACTGAATGCAAAATTAAGATTTTTTAAAGATGATGATTAAGAAATAAC
CGCATACACACATGACATCTGGCAATGCTTAGATCTCTTAAATGTCAAGATGGGAAA
ATATCCAAACTTTTTTTTTTGGAGAGAGAGAGAGAAAGAGAAAGTTGGCTTCTAGCC
ATAAGCTCGCCGAGGAATTTCTAGAGAAATTTCTGGAACCTGTACTTTTTAAGGCAATCA

【图 4-19】

[illegible]

【图 4-2-1】

[illegible]

【図 4 - 2 2】

TAGCTACTGGAATTTTGATCTTTAAATGACAGGTATACCTCGAGACATTTGAGATTGAG
TCTGACACAATGCAATAAAGTGAATATACAAATAAAGCAAGTCATACGATTTTTGGT
GTTTCAATGCAATAAAATATGTTTATCTATAGTCTGTAAGTGTCGAATAAC
ATTACATTTTAAAAACAATGATATACCTTAATTTAAAAATCTTTATGCTAAATACAT
GCTAACAGCTACCTGAGCTCTGACGAAGTGTCTCTTGCTGCTGGTGGAGGATCCTACC
TTAATGTTGATGGCTGCTGACTGATCAGGGTGGTAAATGCTGAAGTGTGGTGGCTGTG
GCAATTTGTGAAAATAGACAACAATGAAGTTGGCGCTTTGATGAGTCTGACTGTCAT
GAAGAATTTCTCTGAGCATCAATAGTGTGTGAGAGCATTTACACATAGTAGAATATGTC
ATTCAAAATCGAGTCAATGCTCTTCAACCGCTGGCAGCTTTTATCAGCTAAGTGTGATTT
ATTATTTCAATATTTTGTGTGATTCACAGGTATTTTACAGCATCTTACACAGGATAG
GTTCCATCTCAAGAAACACTCTTTTGCTAATCATAGAAAGCAAACTTTCATCTGTTC
TAGTTTTATCTGTGACTGTGGAATACGTACACATTTTGGCTCTTAATCTA
GTTTTCTGCTATGCTACACACATCGTGGTACTTTCAGTACGAAGTTTGAACCCCT
CAAGTCATCCTTAAGGGTGTGAACAATTTCTTCAAACTCCTGTTGACGTTGGTATT
TTACCTCTCCCATGAATCACAATGCTCTTAAATGCGCATAGAAATGGTGAATCTTCC
AAGTTTCAATTACTTTGCCAGATTCATCAGAGAATCACTACTATGTCGACGATAGC
TCAACAAGATGATTTCTGATCATAAGACTTGAAGATTTAGATTAATCTCTTGATCAT
TGGCTGCAGAAATGGATGCTGTTGACAGGAATGTAAACATTAATCTTTTGCACATCTT
TTCAGAGCTCTTGATGACAGAGTAGATTTGTCATAGTACGATTAATTTTGAATAAT
CTTTTTTACTGACGACATATGTCAACAGGGGCTTAGATATTTCAAGCAATCATGCTGT
AACAATTTGCTGTGATCCAGGGTGTGTTTCTGATGGAGGAGCAGTAGAGTAGACA
TAGCATACTCTGTGGGGCTCAGAGATTTTCAAGATGGTAAAGATCGTGGCTCAGCT
TAAAGTCCACAACGTGACTAGTCCCTGCAGAGAACCTCAACCTGATTTTGGAGCTCAAA
AGGCAGGCTTGAATTTCTCTTATAGCTATGAATGTCTCATGTGGCATCTACCGATAGA
AGGCTGTCTATCATTGAAATCTGTTTAAATGAAGCCACCTTATCAATTAATCT
TGCTAGATCTCTGGATATCTCTGACAGCTGTACATCAGCAATTTGCTGCTCAACTTG
TGCTTTATGTTATGGAGATGCTCTTCTTCCCTTAAACCTTATGAACCAAGGCCCTGAGC
TTCCAATCTTTCTGCTGGCTCTCAGCTCTCTCAGCTCTCAAGAAATGTCAGAAATG
GGGCTGCTCTGTATAGGCTGTGCTTAAAGGAATGTGTTGGTGTAGTTTCTTCTGGT
CAGCAATAAGGCTGTTTGTGTTATCTTTTGTGTTGCTCTGCGAGCAGCATTTTAA
TTTCTTCAGTATGATTTCTTGCAATTTGGCTAGCTATTTGGCACAAGSAC
CAGCTTTTGTATTACTCTGGCTTTCAACTTACTCTACTCAAGCTTAATTTATTTA
GCTTTGATTTAAATGAAGATGTGCGAGTCTCTTCCATGAACACTTAGAGGCCA
TTGGAGGGTTATTTCAATATTTGCTGTTTAAAGGAATGTGTTGGTGTAGTTTCTGAGAA
TAGGGAGGCCCTAGGAGAAGGTGAGAAATGAGAGATGCTGGACAGTAGAGGACTCTGA
ACACACACAATATTTATCAATCGAGTCTGCTTATTTAGGCTGACGTTGTAAATCT
CCAGAAAAATAGTAACCTCAGTAATCGCTGATCATAGATCAGCTTAAATATGAAAAAGTT
TGATGATTTGAAGAAATACCAAAATGACAGAGAACCAAGAGGAGCAGCATGCTACTGG
AAAAAATGCTGATAGAAATCTGCTCAATGACGGGATGTCACAAATCTCTAATTTTGA
CAATGTGCAATATCTGTGAGCATGCTGAAGGCAAGTGAATGAACATGTTTTCAG
TAGCTGATATTAACCAATCATGTAAGCTGTGAATTTGACAGGAGCTGACAA
CTCAATCAGTTCAGTCTTCTGATTTGATAGGCTCACTTTTAAAGAAATGAAGGC
TATTAAGACTATTAATAATTAATCCAGGAAATCTTTTAAATGAAGCAATGTGACAAA
TTGTTGGAATAACCAAGATGAAAGTCTCATCTGTTCACTGGCTCATCAGACTGACATA
CTTACTTAGCATAAGAGGAGTACTATAAGCTTCTGATTAATGACTTATTTCTTTTAC
TGCTGAATATGATTCATTGTATGAATATATCATTGTTGTATGATGCATCAGCTGA
TGGCAATTTGGTGTGTTTCCACTTTTGAATATTAATAATGAGTCTGCTGAACATTG
TGTACAAGTTTGTGCAAACTGTTTCACTTCTCTATGAGTAAATCCTTACTGACTGGAA
TTACAAGTCATGTAGATGCTATATTAACAATTTAGGAGCAAGTCCAAAGATTTTCCAAA
GTGGTTGCACCATCTTATATTTCTCACCACAACATATGAGTGTGTTGATTTTGTATGTA
CTCACCACAACCTGTATATCTGTTGTTTAAATAGGCAATTTATGTTGTGACATAT
TGTATTTTAAATTTGATATCTCAATGACTAATGAATTTAACATCTTTTATGTTGTGT

【図 4 - 2 4】

GGATCATGTATCCCAACTCTCTTAATCTTTGGATTGTTGGAGGGGGAGGAAGAACTT
GATATGATTAATTTGATGATTTGGCTGCTGAATAGCAGTATGAGTATGAGTATGAG
TGTAGCTATAAGGTAGGAAAGGTATTAATAGATCTAGAGAAATGAACATCCGAGTGA
AAGCCATACACAGATCAATATGATTTAGCTTTTACTCTTTTGTGCTGCTCATGTTA
GACCAAGTAAATTTATAGACATGGAAGAAATCAATTAACCAAGTAAATGAATCAATTG
TTTGGCTTTGTATCTGTAGTACTGCCAAGAAATATGTCATAATTAAGAGGCCACAAA
AATCTCAAGGCCCTCAAAAATTTCACTTTTCTTCAAGATCTCTGATTAAGTCAATGCT
GGGCTCTCTAGGCTAGACTCAACTAGGAAGTCTGGTCTCAGTCTAAAACTTCCAGCT
GAGATTCCTCACTCATGATCTCTGATCTTCTGTGAGTATGGTGGCTAGCAGAAACATAC
TGTTCTAGTGACCATGGCAGAGGTAGAAAGGAATAGTGTATTTAAGGCCCTTCTGTG
CTATTTTATAGATAGCCCATTTGCTCAATCAAAATATTAATGAAGAGGCCAAAAAGGCA
AGGAGAAATATCACTTTAGTGGAGGAGACTGCAAAATGTTTATGGGGAGGGGATAC
GGGACCAATATTCAGTCTACCGTAGTTTGTACTTATAGAAATCAACCACTTCTT
ATTTTTCAGTAGTTGAATAGAAAGCTCTTTTATTAATAGATCATCAGTACATTAAGCC
AAAAAAGAGGAAGAAAAATTTAGTGGCATTTTGTGTTGTTTATCATATAAATTT
CCCTTGATATGTGCTACCAATTCAGTATGAGTAAATGAAGAAATATCTACAGAGC
GCAATTTGAGGGTGTGTTTGAAGAAATAGTAAAAAATTCCTAAGTGTCTTATGCA
ACCAACATATTTAACTGATGTGTTTATTCGATTTACTTTTGAAGATCTTAAAGAT
TGTGTAATGCAAGAAATATGCAAGTATGATTTGAGGAAATATGAAGTGGTACACAT
GGTGGCTTTGCCTTAAAAATAAATCTTATTTGGTCTTAATCTGAACATTTGAAAGCA
CAACAAATAGCTTTTATATGTCACCAACATTTAGTGAAGTATGGGAAGCATTTTGT
TTTTAAGAAATGGAGTAACTATGTTTATCAGCTCTTACACATTTCTGCTACCTGG
CTACTCTCAAGCTGCTGCTTATTCATGATATTTCTTCTATAGTAAAGAAATGATCAAA
ATCCCTTGGACAGATGTGCTGCTGACTGTAGAGAGATTTAGTGGTGAGAGATTAATGTA
TTCTTTTGTGAGAAATATAATGTTGACAGTATTAATAGTATAGCTATATAGAGAG
TACATTCAGTTTAAAACTAATGATTAATTTTACTTCTTCAAAAATGAAGACCAAA
GAGAATCAAAATGATGTATGCTTTTCTTCACTCAATCTTACAGAAATAGATATATTT
TATGTGAAGTAAATGCCAGATATCTAAATAGATATAATTTATTTAAATTAAGGTATA
AACCTTTACATGACAAATGCTTAATAGCCTAATCTTAAAAACAGAAATTTCCAAIT
CCCATTTGATGTTACTTCATCAATATACCATATATATCATGTTCTTCTGACTAAAGT
GTTTCTGTGAAATACGTAATAAATGGCCCTTTAGTATGCAATGATAATTTAAATAGC
CATTTTCTAGTAAATATAAGCTTATTCATTTTCTTCTAGTCTTAAAGAAAAAT
GCACAAATGATACACTACTTATGATTAATTTGCAAACTTAAGTAGATTTGGGCCCT
GCACAGACTGTGTTTCTGATAGTATGTTCACTCATGCAAGTGGTGGTGGTGGTCTAT
TAGTTTCTCTTAAATAGTCCCATATGACTGTGGCGAGTCTTATAGATATGAGTTGGTAG
GCTTTCTCCAAAGTTGATTTCTTCCATTTTTCATGTTGCAATTTCAAACTTTCAG
TAATACCATCAAGATGAGAGCAAGTAAATATTAAGATTCACCAAGTTTGAACAAAGT
TGATTTATACATGCAACAAATAAATCACTTAAAACTGTTTATAGAGATCAGGCCCTGC
ATACCTACATAGTCCAAACATACATCTCTGACATTTAGAACATTTAAATGCAAACTGT
CTTTTGTAGGGCTTCTCATACCTGAAATAGAGTCTGCAACCAATTAATAGATTTTGT
GCTGCTGATGATGAAGTGTGTTGATGATGTTGCGTGAACATTTTCAACAGACTTATGGCA
GTAGATTTCCGAGTGGTCAACCAAAATGAGGAAATGAAGAAACAACTTTAAAGGAAA
TATGAGACTCTGGCAGTCTTTGTTGCAATACAGCTTTTATGTTTGTATAGAAAT
GGAAATTTAGAGCTCAAACTAAATAGTATAGTCAATTAAGCGTGTGAATTTTTTT
TGTCCCAATTCAGAAATTTAGATTTCACTGATTTCTGATTTTAAAGTCAAGTCAAG
AGTGTGTTCTTACACATCAGCTGATGGCTGATCACTGAGTGTCTCCAGCAAGTCAAGCT
CTCAGTCAATGTTGGGCAACTCATATCCCACTCAAGTCTCAAGGCAAGGCAAGAG
GTGGAAGTTTCTTTTCAAGGGCAAGGAGCAACAGCTGAGGCGTATGTTGTACTGA
TATTTGGTGTGGTGTCAATTTGGTATGTTTGGTATGTTTCACTCTCAGTGAAGT
CCATCAGAAAGTAAATGTAGGCTCAGCATCTGTTTCACTCTGGTGAATAAAAT
TGTGTTGAATGTAGATTAAGTGTTTTCTGCTTAAATTTAGTAAATACCTACAGCAT
AAACTGAGGATCATTTAGCAAAATGTATTTGAGTTGACATCAATGACATTTAAGGG

【図 4 - 2 3】

TTAACTATTTACATTTTCTTGGAGGATTGTATATTCAAATCTTTTCCCATTTTAA
TTGGGTATTATTATTATTTATTTGAATTTGATTTAGTCTTTATATATTTGGATATAAGT
CCCTTTCAGATATAGTACTTGCAAATGTTTTCCTCATCTGTGAGGTTTCTTCTCACTT
AATAATGCTCTTCAAGGCAAAAGGTTTAAATTTGATGTAAGTCTAAATTCAGCTCTT
CTATCACTGTGCTTTTCTTGAAGTCTGTTGATTTTCTTACTAGAGCAACATGAT
GTAATTTTGGTTAGTGACTGTGCTCTACTAGACAGTAAATGTGACACCTGGGATTT
TTGATCTCAAGCAACAGCAAGGCGCTGAGCTTAGTAAATATCAATGAATTTGTTTGT
TGATTCATTAAATGGATTTTTGATACCTCTTTCAATAAGTAAATTAACACTACTAG
TAAACAAATATTTTACTAGGAATGACATATTTGATCTTGAATTAATTAATTTTAA
AAGCAGACACATATATATATATATATATATATATATATATATATATTTTTTTTT
GAGATGGAGTTGTGCTCTGATGCGCAGGCTGGAGTGAATGGCATGATCTCCACTCACT
GCAACTCTGCTCTCCGGGTTCAAGCAATTTCTGCTCAGCTCTGAGTAGCTGGAA
CTACAGGCTCCCGCCACCACCTGGCTAATTTTGTATATTAGTAGAGATGGAGTTT
CACCATGTTGGTCAAGCTGCTGCTCAAAATCTGACCTCAGGTGATCTGCTCGCGGCC
TCCAAAGTGTGCTGGGATCAGGCAATGAGCAGCTGCGGCTGCCAATTTAGAAACTCTT
TGCTCATCTTCAACAAATTCAGATATGATTTCTTAAATTAATTTAGTGTGATAT
TTAAAGACTGTTTCAATGATAATTAAGTGAATTAATGCTTATTTACTTGGAAAA
AGCAGAAATGAGTGAAGTGTACTGTTTATTTTCCAGTTTTTCCATAGAACT
ACCTTTATTTGAAAACTAAATCAAGATTTCCCTTGATGTCATAGGATAGTGTAAAAAT
TAGATATAATAGTATATAGTCAATAATTAGGGAAGAGTGGAGAGATAGTAAAAA
TCATCAAACTGATATTTCTGATGGAGTGGTTAGTTGATGAGTATTTAATGATGG
CTTTTCCATTTACTTGGAGTCTAATTTCAATTTCTTCAATGATGATAGATTTTACT
TGATTTGACATATTTTCTTCTACATTTTCCATAGTAGTACAGACTCTTAAAGATCA
ATTTTAAAAAAATTCAGCTTTTCTGCGAGCTTTTGTCTACTCTTATTCACATAAA
ATGTTGGTACTTTGGTTTGAACAATGAAAAATAGAAAACAAAATAGCTTTTATGCTGAAA
CATCTTATTAAGAAAAATTTATTTGTGATTTATTTCTTATTTTATCATATTGAAAAAT
TTTTCTTCTGTTAATTTAGTTTAACTCTGATGATCATCAGGGGATAATCTTAGGACTT
CATTACTCAATGTAAATGATAGTTGGTTCACCTCTCTTAATTTGCTGTGTGTGTA
ACAAATAAATGACTAGTGGCAATGAACAACTGGTTTTTACATCAITGAATAAATGTACA
TTAAATGCTTTCTGACCTAGGCGTATATATGAACATGATCAATATTTGTCAGTTTGA
AAATAGAAAAAGAGGAGGTTTCTGAGTGTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTTGTG
GCGAATCTCACTCTGTTGCCAGGCTGAGTGGATGGACCTGACCATCGGCTACTGCA
CTCCAGCTCTGGGTTCAAGTGAATCTCTGCTCAGCTCTGAGTAGCTGGGATGCA
AGGTGCAACCTGCTAATTTTGTATTTTGTAGAGAGAGGTTTTCATCATGTTGGCC
TGCTGCTCTCAACCTCTGACCTCAAGTAACTCACTCACTTGGCCCTCCAAAGTGTGCT
GGATTAAGGTGTGAGCACTGACCTGGCCCTGAGTTTGAAGAAATAGGATGTCAAT
AGAATTAAGAAACATGCAATTTCCAAAAATTTGATTTGAATAGTGAATTTTATGAA
CATATCTTTACATTTTATATACATAAAATTTATTTACTTACTGTTTATTTAGTGTGTA
AAGCTGTTTCATATAAATTAATTTGTTATGTTTGAAGTAAAAATACAAAGACACT
CTAGAAAGAGACTTTAATTTATAGTTTAAGATAGTGTGTTAAAGATATAAGCAATAT
AAGTATATAGAGCAAGTGGTCCCAAACTTTTGTGACAGGAGCAAGTTTGGTGAAGAA
CATTTTTCACATCTGCTTCTTGAAGAGAGGTTTGGATGAAGTCTTCAACCTCAAGG
ATCAGGCAATAGATTTCTAATAGAGGCTGCAACCTAGACTTCTGCTGACCACTAC
AATAGGGCTCACCTCTTGTAGAACTAATGCCGCAAGTGTAGCAGAGGAGGAGCAGC
TCAGGCAAGTAAAGCTCACTTGGCCGCCCTCACTGCTGCTATGGGCCGGGTTCTCA
GGCCAAACCAACGATACCGGCTGCTGGCCAGGGGTTGGAGACCCCTGTTATAGACTAATA
CCAACTGAATAGAAATAGCATAGCTAGTGAATCAAGGTTTGTGCTTTTGTGATCAAGAA
TAGAAATGCTGCAAGAGTGAAGACTACTATGCAAAATGGAATGAGGAGGAAGTGATTA
TTTGACATTTGCACTCAITCCATAAAGAACTATAGCAAGTCTGCTGTAGGTTCTAGAAA
ACCATAAAGATGGCAGCAATGTTATCAGGGGGCTGCAATTTGCTTATGATGACTGTG
CCATATTTTGTCTTCAAGTGTCTTGTGTTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTTAAAT
TCTATCTTAAAAAACCAATCTGATGAACTCTCCCAATCTATGATTTGTTGCTCTT

【図 4 - 2 5】

CAATACATTTGAATGAGCTCAGTATTTCTTCCAGGTTTACAGCTGCCTTTCATGGT
TTAGTGTAGCACTTTTGAAGCAGAGATGGCAATGTGTAGGACCTTTATTTCCAGTCTC
TAAAGTGGGAGATATTTGAAACAAATATTAAGGATATTTTTTGTGAAGTTTGA
CATTTTGTGCAATCTGCTTCTTCAAAAGAGTATTTATGTTGGCACAACATGAAAA
AAGTCAACATCTAGTATATCAAGAGAGTGAATCAAAACCAATGGAGATACCAT
CATGSCATGTCAGAAATGCAATTTAAAGAGTCAAGCAACATAGATGCTTCTGAGGCT
TGGAGAAATGAAGCAACTTTTCACTGTTGGGGTAAATGAAGTAAATTTGACCATGTGA
GAAGACAATGGGCAATTTCTCAGGATCTAGAATCAGAAGTACCATTGACCCAGCAATCC
CATTAAGGTTATATCCAAAGGAATATAATCATCTGCTATAAGACATATGACAT
GTATGTTTACTGCACTCTAATTAAGTGAAGAAATGGATCCAAACCAATGGCCCAT
CAATGATAGACTAGACAAAGAAATGTGATACATACACCTAGGAATACATGTAGCAGCA
TAAAGGAATGAGATCATGCTTCTTCAAGGAAATGGATGAAGTGGAGGCGCTCACTCC
TCAGCAAACTTAACACAGGAACAGAAACATATTTGCTAGTCTCTCACTCAATGAGTGA
GTTGACATATGAGACACTGTGACACAGAGAGGGAACACACACACAGGCTGTGGG
GGGCACTGGAGGCAAGGGGAGGAGGTTTGGAGGTTTGGTCAATGATGCTGACGCAAC
CATGSCATGATGTATACATGCAACAACTACACATTTCTGCCATGTACTGCTTTTCT
TTTTTAGAAGAAATGTTTGTTTTAAAGAAAAATAGTAAGTCAATTTATGATGATG
TTACTGAATTCATAAAATATCATTTATAACATAAAATATATATGATAGCATGCTTC
CCACACAAAACTAGGAAATCAATGAGTTGAATTTGCTTAAAAATCATATTAAGTGTG
GATAACTTTGATTAATACATCTTTATAGCAAGTAAATGCTGATTTATTTATTAATCAT
GCTGAATTTGGGACTTAAATAAATGTAAATGACCTGGATTTGCTTAAACAGAGAA
TATTTCTAGAGGAGAAATTCATGCTAGACATGGATAGTTGTCAGAAATGAGCAGAC
ATTTATGCTCTGGAATCTCAGAAATAGAAGTCTCTAATTTAAGTAATATAATGATCT
TCAGTATCTGGAAGATTTTGAATATACATTTGTTGGTAAATATAATAGTATCAATCAGAG
CTACAAATACTATTTAGAAATAATTTCTGCAACAACTGTTACTGCTGTTATTA
AAGCAACTCTGATGGCATATCTTAAATCTTTAGAGATAACATCTGTGACTCTAAAC
ATTTTGTAGTGCAAAAGTTTGCTAATATTTAGTGGTTAAGTGACAAATATACATGAG
ACAATTAATTTGGAATGTTGAGTGTGAGTCCAACTCAAAAGTCAATAAGTAAATTAAT
TTTTGCCACTAAACAAAAACAAAAATTAAGCACTATTGGCTGATGCACTGAGTTTAT
TATTTATAGTTTGTACAGTTTCTGCTCTCTGCAACTATTTAAATGTAAAGCTCATCT
GAAAATGGGATTTATGTTGCTGCTTTTAAAGAAAAAGAAATAGCTTTTGTATAGCTT
TTAATGATTAACACTTCTGATGATTTACAGAGAAATTTAACTATAGTGTCTTTAGTGT
AATACATCACTATTGCTTCTGCTGAATGCTGTTTCCAGTGGCATGTATGAGCAATATACATGAG
CTCTCAGAGATTTATTTATCTTAATATAAATATAAAGAACCTAAAAATAGGCAAGAAAT
GAATAAATGTTTATAAGTAGGCATCAATATATTTCTCATCAAGAAATATTTTCTT
GTGACATAAAGTCAATTTTTATGAAGATCATTTCTCTGCTGCAAGATCAGAGAC
ATTTGTTCTTGAAGCATCATCAGCTGCTCCACAGCCCTGGCTCTTCCACTACTCTG
GAAAAATCAGTCCGCTCGAGTAGGAGGCTTAACTGTTTCTTGAATAAATCAATCTGA
CATTTGAGTGGCTTAATTTGACTCTCTGTTAAATCAAGAAATGGAATGGAATGGACT
TGATGATTTAAACATCTTCAAAAAAGTATGATGATTTGACTTGAATGAATGAGTGAAT
TCTGCACTTCAAGTGTGACTCAAACTCAGGCTGCCAAAAAGAAAAAGAAATGTTT
TTCTTTTATGAGAACCAATTTATGATGATGTCAGGAGGTTGTGATTTAAATATG
TTTAGATTTTTCATCCGTTCAATGAAGAAATTTGATTAAGTGCAGAGAGGATGTG
CATTTAAGAAATATGTTAGAAATGTGGTGGAGTGGCAACCACTGCAATTAAGTGTG
TTTAAAGGGGAAATGACATCAATAGGACTTGTGCTATTTAGTCTTCTTACTGATG
ATATAATCTTCTACTTCATATATCAATTAATTTGGGGAATAGCATGTTTATCT
AGATCCAAATATACATAAGTGTGTTGATTAAGGATGTGATGTAAGTATGTTCTGAG
TTATGATGTTGATGCTGAACATTTAAAAAATTAATCCCATGATATAAATCAATCTTGT
ATGATAGAGCAAAATAAATGATAGACTGCTATATAAAAAAGAGAAAGCAATATAT
TATTTATGCACTATTCCACAGAAATATTTTATGTTTAAAAATTCATTTGACCCCTT
CAGCAAGCTGAATACAGGGAATTTATCTCTCAGCATAAAGTAATTTGGTAAACATAT
TAAAGGCAATTTTAACTTAAATTTACTTTTAAAAATACAAAGACAGATCAATTT

【図 4－2 6】

GTGAACATAATTGGTTATTAGCTCCTTTAATCTCAGTCATGTGTTTGCTCTCAATAAAAT
TAITTCGTTTACCAAGATTTTACGTCTCAGGGCTCAGTGACTCAGTCAAGAAAGTCATT
CTTGTGAAGCTACCTAAATGGTAAACCAACGGTATGGCAGTGGGTGATACCTTACAGCTCAAC
CATAGCTGCAGCTGAAGTGTTTATGTAAAGTCAAGCAAGATCTACCAACATCATTCTTCT
TCTAATTTGAGCAGATGAACACCAACACATCTTTAAAGGACAGATATCTAAGCACAAG
GTCAACATTTGGTAGCATGCAGAAACATGTGAAGTGGCTTATCTTAAGCGGGATCATGA
TCTTCACTTTAAAGGGGGATTTAAAGATTTAGAGTTAGATACCTTAAGTCTTAAGTCTTAAG
ACCTTCAATTAACAAGCTATGGCAGATGTGGTTTGTTTGTATCTTAAATGTAGCCAC
TCATGAAGAAACCTCTGAGTTGAAATGTGATTGTGGTTTGTGCAAAATGTTTATTTG
ATGCAATTTTACCTCCAGTCAAAACAATGTAAAGATAAATGTAAACCACTAAGAGGGG
CAATGCTGGCACTGAAGCTTAACTATGTAGTAGTATGGGTTTGCTTTAATTTTAC
AACATATGCTTTTTAGTTAGAAATAATTTGTAGACTTTAAGATCTCAGAATTTTAA
GCTAAACCATATAACAACGTCTCTCAATTATTAAGTGATCTAAATGTATAGAAATA
AAAGGGTTTTAAGAAATATAAAATGTAGTATTTGTTCTGCTTTTTTCTTAAACTTC
TAATGTCAATCTCTGTGTTTATATAACGTTTAAAAATAACACCAACAACTTAGTC
TAAAGAAAGGTATAGTATGTTTGGTGTACAGTCTAGAGGTGAACCAAGCAACATGTATGGA
TTTAGAATCAAAAGATTAAGTAAACCACTGAAGCAAGCAAGCAATTTAAAGACAA
ATTTCTGAAATCAAGATGTCAACAGTGATTTTCCAGGGATGACTGCTCTGTGTTGATA
ATATTGCTATTAAAGTACATCACCATTCTTCTCAAGGAGTGTGCTGTTCTTATTTCT
TTTTATATATTGGTGACTAATACATCTGTATGTGCAGAGTCTTAAATATTCAAT
GAATAAATGTAGATTAGTACCAACATACAGATTAATGGGTTTCAAGATCTTGCATTC
TTGTAGATAAAACCATGGCACTAAGGATCTGGATAAGTGAAGAAAGTGGCAGGATAACAC
TTATCTATGCTAATGAGTTCAGATCTCTCTCCAGTATATTAACCGCAGGCTACTGGA
GATAACTTTGCCAAACCATGTGAAAGCTTTTCAAGTATATCAAGGAACTGTGGAGTAG
AGAAAGGGAAATGGGCAATTAAGGAAAAATCTAGGAATTTCAAGAAATGGAATTAAGG
TATTACTCTTTCTTTTATTCTTTTGTAGACAGAGTCTCAGCTGTGCTGAGGGCTG
GAGTGAGTATGCCATCTTGGCTCAGTCAACCTCTGCTCAGTGGGTTCAAGCGATTCT
CTGTCTCAGCTCTTGAAGTGTGGGATTACAGGTGCAGCCAGCCAGCCCACTAATT
TTTGTTATTTCAGTAGTATGGGGTTTCTCATTTGGCCAGGCTGGTATGAACCTAGG
CTTGTCTGACTCAGTGAATCCCTGCTAGGCTCTCCCAAGGCTTGGGATTACAGGT
GTGAACCCAGCCGCCGCCGCTTATTCTTGAAGTGAACAGATGACCAATTTTGG
GAAAGGATAGTCTGATTATTAATAAATGACCTATGGAATCTTCACTATAAAATATA
CTTTGCATATACAGAATATAATGATGAGAAATGGTCTAGATCTGTATATACAACGTGT
CTATATAGATTCAITCAAAAGGTTGCTGTTTGTGAACTCAATAATTAATCAATTTTAC
TATCTCTACTAAGCAAAAGAAAGCACTTTTCGTTATTTGAAATGACCAAACTCTCAG
AGCATAGGGATCAGAGACTCTAGAGCACTATGATGAGTCCCTAGTTTATGTTTAT
AAAAATTTGACAGAGAGAGATTGAATTAAGTATGTTAGTCTTATGTAAAGTATCCAG
ATTCAAGTGTGAATGAATGCTAATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TTTTAAAGATGCTTCAATATGTTTAAACACACAGCATGAGACTGTGATGATGATGAT
CTTCTGACTGATTAGCTGTGGGCTAGGCTGCTTCTTCACTGACTGACTTCAATTA
CTACCTTCCATGSGAGATAGAAATCTTGTGATGATAGGCTCTGCTGAGGTTTATATA
TGTATATGTGTGTGTAGTGTGTGTATGTATGTATGTATGTATGTATGTATGTATGTATGT
GGTATGTTTATGATTTATTTTAAAGATGATTTAAATATAGAAATGGTGTGCTGAATTC
ATGACCCAGCAGTGTACATGAGACATCTTTAGGTATATCAACTGTCTCTAGTGTGT
GACTGTGTTCTGTAGTGTGCTTTGATGTGTCAATTTAATGTGAACTCTAGACCTTC
CTTACGCTCAATTTGATGTTCTTCCCTGCACATACACACTACATGACACATTTACACA
CACCACACATCTACATATAAACACACGATCAATTTTCAACAAGACTATACAAATACA
TACATGCACAGCATGATGATGAGAGACACATGACACACACACACACACACACACACAC
GGGTGCTGTTGTTCTTCCATTAAGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TTTTAAATCTATGATCTTAAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGT
TTATTTGTTATTTTCTGTTTAAAGCATGATGATATATGCAAAAAATTTACGTGT
ATAAAGTGAAGATATTAGTAAATCTTGAAGAACATCTATACATATATATGATGTGTG

【図 4－2 8】

ATTGAAAGTAGCAGCAATAACAAAAAATCTGTAATTGGCATAGGCAATTCAGATCA
ATAATTTGAAATTTGATGACTATTTCATTTGGTATATCTTAAGATATAGGCAATAA
CTCAATTTTGAAGTGTATTTTAACTTAATAAGATGAGTAAATATATATCTGTT
AATTATATAGATATTCTTAAGGATGGCTATTACTCAAGTAATATAATAGTAGG
GGGATTTATTAAGGAATACAGGAATCAGAGGAAGATGCAATTTGGAATTTAGTG
TTTTAATCATATACGTCTCTTAAGAAATGGTTATTTCAGAGATCTCAACACTCACCC
CTTTAATACGTCTCTTGTATGCTGATATAATTTTATCTTCCCAATTTTCTCT
TAAGAAATATTTCATGTAAGTATAGTATAAATGCAATGCTGCAGCATCTTTATTTCT
CCATCTGACTTCGTTGT
TCATCTTTAAGCTATGTTTACGTTATGATGAGCATAGAGGAAGCTAGGAAGGTCTT
ATACATCTAGGATATTAGACCAACCTGTTTGTGAATTTTATTTATTTTCTACTGA
GCTTGTGTTTTAAGTTAAAAAATAATGTAAATGCTTGCAGATGTATCACTTAGAC
ATGCTAGTTAAGAAAAATACAGAATGTAAAGTGAATGATAGGATATATAAGAGATAC
TTTTGATGATGAGCAGAGTGGGTTATAGGCGAGAAAGTATAGGCTATATGTTGGA
ATGACAAAGAAATTTGGAGGGAAGGCTTTAGCAATTTCAAGGCTAGAGAGGATCTGAC
AATATGATGAGGTGTGACTGTCTGAAGGACTAAAAATCACCACATCTTATAACTGCS
AATTGTTGTGTGCGAGTGTAGAAGGCGAGAGGATGAAGGGGATTAAGTGTGACCC
TACAACATTAAGGAAAGGGGGGCTTTGAGGAAACATCAACCATGTTTAAAAAGAA
AAAGCTCAACAAGTGTGTTGCTCTTAAATGATTTTCTTAAACAATTTAATAAG
TTTTAATAACTGCTGACTGACTATCAATCTTGAACAGGAGAACTGACATGCTTTGGTT
CATATTAAAGTAGAATGGCTGCTATGGCATTTAGAAATTTGGGCTGTTTCTTTGTGTT
TGTGTTTAAATGTTGCTTATAAATAATTAATGCTTTTGAATATTTAGTAATTTGTTT
TACTTTATTCTCAGCTCTTACCTCTTAGGCAAAATTTGGGGAATAATTTAAAAATTT
TCTCTTTTCAAACTCGGCTGTGTTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTT
AATATAGGTGTACAGCAATTTGATGATTTTAAAAATTTATTTATCTTTTCAAT
AATTACTTTACTTAACATAGTTATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
GAACAAGGCTGGTGAAGGAATTAATTTTATAAACAACATCTTACATGTTGAACATA
ATTTAGATATCATTGAAATGTGTGGATCAAGATTACAGTTTCAAGAGCACATGATT
CCGTTTGTCTCTGTTCCCTTTATAAATGTGTAGTATGTTGGGTAGGATCTCAACT
TGTCTCTGTGGACCATACATGTTTGAAGAACTACTTTAAGGTTCTAATATGCAATTTG
AAATTTATAGCTATTACTTTAGAAATCTTCTATGTGCTTTTGTCTCTGTTGTTCTG
CGAGAGCAGAAATTTTTAAGCAGCATTTTCCACTGCAAGTGAAGCTGAACATGATGA
TTTGTGTTCTGTTTGTGCTGATATGGCATTTTGAATATTAGTAATAGACTTTCT
AAAGACCTAAATTAATCTACTCTTGGCCAGATATTTTCAGACATCTCAATATATAT
GATTTCCACCATCTCAGCTGATTTTGAATATGAAGAAAGTGTGTTTTCACACAGCCCT
GATATGTTTACCTTTTTCAGAAAAATTTACACTTTAGSAAATTTATTTATTTATAC
AGCCAAATTTAGACAGGCGATTCTTAAATTAACAACATTTTGTATAGCATTAATA
GGTTTGTGTTCTTTCTTCTTCACTTTTCAAGTACTTACTTTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TTGAATGTAGCTACTTCCATACCTCACCACCTTACTAAATAATGGAAATCTTCTAGTGA
ACAGAAACAAATGACAGAGTGTGCTAGATGAGAAATCTCACTGCTTAAATGAAGTTT
TGTTAAACCATAAATTAACAATAATGCTAGATTTCAATGTACACTGAAATATAACA
GGTAAATGTGGTAAATGTAGCTCAGCTGCTTCAATTTAAATTTAAATGTGCTTGT
AGGCATCTTATTTCAATGATGATGAGTGGCTGGAAGATGCAATCAAACTAACACTA
AATATAGCGGGAATATTTTGTGTTAGACTTGTGAGAACTATCTCTCTCTGTTGTTGACC
ATGAAGGAAAAATGATGTAAAGTATGATGGGAAAAAGTATGGAAGAACTGTGGATGCTG
TAACTCCCACTGTGCTCAGCTTTACATGCTTCAACTCAAACTTACTTCTCTCTTCAAT
ATTCATTTAGAGACTGTGCTGTTTATTTAATTAATTAACATCTTTTGAAGTAAATA
CAATAAATGGTATTTGTTTAAAGTAAATTTAATTAAGAGATTAATTTGAAGTCA
ACATTTCTAGCACTATTAACCTAGTGTCAAGGCTAATTAACAATATAAGAGAAAT
CTGATACGTATTTTCCCATGGATATATGGCAACTCTAGTATATTTTGAATTAATTT
TCATTTGCGAAGTCTAAGTCTACAAATAATTTAAGCCATCATGTTCTCTTATAAGAA
AATAGTAAAGATTAAGAAATAAATACACATCTATTCTGTGCTACTATCTGTCAAG

【図 4－2 7】

TGTGTGTGTAT
GTGTGTGTATTTCAAAGCTCTTCCCACTGAAAACCTCAGTGATCAGTATGTGGCAG
TTGAACCTGTATGTGGGACTGGAATTCGTATTTTAAAAATACCTTTTCTCAAAGCCTT
CTCTGGCTCTAAGAAGCTTCCAGATCTGTCTTAACAGCTTGAAGAAACAGATCTGACCT
TTTATAGAAATCTTCACTCTGTGCCAGAACTGTGTTAAGCATTTTCTTACATATCA
TCAGGATTAGTCTTCACAAAATCTCTAGGACACATATATATATCTGATTTTAAAGG
ATGGACTGAGGCTAAGAGAAATTAAGTGGCGAGTTCATCTAGCTAATAAGTGTGACAGA
GGAATTTGAAGTCTGTGCTCTCAATCTTAAACCCATGATATTACAACCTCTGCAAGGA
AGTTGGAAATGCACTTCCAGGCTGCAAGTGTGATTTTGTGGGCACTTTCTTAAAGGAA
ATGGTGTGAGAAATGGTGTGTTGAGCCAAATCAGAAAGTGTGAGATTTCTACCTCTGTA
GACTTGGCTGTCTTCACTCTCTTGGACTCAATTTGAGCAATTTGTTTATGATCACTC
TTCTACTAAAGGTTGSAAGTACAGGATTAACAATTTATTAGTCAATTTATTTATATTG
TTTTCTATTTTATAAATGTCTCAATTTATTTGTCTAGCTTTGTATTTTCCCATTCAT
CTTTTTCAGATAATGATGACAGTCTTACTACTGCTCTTCCCTTCCCACTGCTTCAT
CTTCTGGGAAAGGAGAAATCAGAATTTATTTGCTCTCCCACTCTCTCAGATTCTATCC
TTATCACTCATCACTGATGGAGTTTTTACAGCATAAATATAAAGAGTACATTTTATCT
ATGACAAACATGCCCTGGTATATCTTAACTAAATGGATGGGTGGGTTTTTAAATTAAT
GGATGACTTAATTTTGTGATCCAGTGGGAGATTTTCAAGTTTATTAGCAGCTGTCTTTC
CCCTTTCTTACCAGCACTGTGAGCTATTAGCACTTAACTCAAAAGAGAAATACAGAGTT
TGAAGTATTATTTTATCTTCAAAAATCTCTTCTTCAAAATTTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
AAGCAACAAATTAATCTGGTGGAGATCTTTTAAACAAAGCTGTTAAATTTTCAACATTA
TATCCACATGATCAAGAAAGTATGATGGTTAGCTTTTCTTACACAGATGATGAGGTGCTG
ATACAGTGGAAATAGAAAGAAAGATGATTTTCTTCCCATTAAGGTTGAGGCTGGA
CTTAAAGGGGGAAATCTGAGTATCTTAAACAAACATGTGAACTTTTTTCCCC
CAGACATTAGTGTGCAATATGTAACATTTACAGCAAGAAATTTTATACCACTCTCTGT
TTGTGAGCAGCATGTTAATGTTGATGACAGACAGTGTGAGGCTTGGCAGTCCATAG
TGATGTGCAATCTGGGATTAATTAAGTACAGTTAATCACTGAGCCTTTCTAGTATAAAC
TCCATGGCCACTATTTAAATCAGTATTACTTCAACAGGCGAGCAGATTTTTTATTTGAG
TTTATGTTTTCTGTGAAGATTTCAACATTTTCCCTAGGGGTAGTTCTGTGTTTGA
TGTAGATGCAAGGTTCCAAATTCATTTGGCAGCTCTTGTGCTGGATTCCTGGTATGAT
CATTTAATTTGTTATCTTGCAGACAGTGGGAGTCACTTCAACATTTGTTCTTCTTCTTCT
TGTAGGTGAAATTAACATCTGAGGATCAATGATCAATGATCAATGATCAATGATCAATGAT
TACTCTCTCAGGCTCAGGAGAGCAATCTGAGGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
CCATGGATGCTGATGAGGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG
GTGATTTACAAATTTCTAGGATATGTGACTCTTTTATCCCAATATAAATGAAGTGA
GCAATGTGCTCTTCCCAAGAAACATTAATTTGAAATGTAACATAAATAATGTTAA
AAGAGATTAATCAAGAGGTAAATTTCTCTGATCAGCAACTCACAACCTCCTGCTGCT
TGCACTTAGGTACTTAGCAAAATTTATTTTCTTAAATTAATAAATAATCTAAG
AGGTATCTTATTTTATGCTTATTTTCCCTTTGCTATCTTATAGCAGTCAAGGAT
GGTTTTTATTTTATGTAATTTGTAAGCAAAATTAATTAACATCAGAAATTTAAGG
TTAGATTACTATTTCTATATATATATTAAGTTCAGTATGTTAATTTATGATTTCA
AATGCTGGAAGCAAAATCTTGTGATTTGTTATTTTCTTATGAAAAATCTCAATAGC
TTATTTTCTTCTTCTGAGGATGATTTAACTATGTTCTGAGGATTTAAGAGAGAGAG
TAATCTTCTCAGGCTCAGGAGAGCAATCTTCCCTCTTAGGCAAGGCGAGACAG
ACAGAGAAATTAATTTTCTCTCTACTAAGCATGCTGATGATTTGGAACCTGATGCT
GGCATATGAATCAGTGTCTTAAATGATTTCTGTAACTTAAATTTAATAATATAA
ATAATAAATAATTTTAACTGCCAATACAGAAAGTATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TGGCAAAATCTACTATTACAAATGAACAAATTAAGCATACATCTTATGATTAATGCA
TTTGTCTATTAGAAAGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG
TGAAGTTTCACTATTTCAAAATTTAGCTAGCTTTAAAGAGTATCTGACTTAATTT
CTATGTTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG
AAGTTTATCAATGATATATACATTTTGTATTAATCAATTCATAAATTTTATTAATCTT

【図 4－2 9】

GGTGTGTCTAGGTTTTTAAATATAGTGTCTAATAATTAACCTCAAAACATCTTTT
GGCAGATTAATATTATCATCCAGGTGACAGTAGAGGAAACATGGGCTTGGAGAGTAAAG
TATGTGGTCCAATGCCACATGACTAATAATGAGAGCAAAATTAACCAACAAATATGSC
CCGACAGCATCATCTCAATCAGCAGAGGATATATAACAGCAGTATTTTATGTAAT
ATACAGAAATTAAGAAATATCTCTCTCTCTCTCTCTGCGCATCTTCTCTCTCTCT
TTTTCCATTTCTTCCACATCATGCTCTTATATGAGTGTCTCTATCTCTATCTATTTC
TAATTTAATTTCTGAGCAGCTCTTGTGCTTCACTGACCCACCAATAAATGACCTCA
GATATTTATTTAAACCTTCAITCCCAATCTCAATTTGCCAGATAACCATTTCTATGAT
CTATTTCTTAATCCCTAAATACCCGCAAAATAAATTTCACTTCTTATTTTCTGATC
AAAGCAGGTCTCTTCTTGAAGTGTCTCAGTAAAGTACTCTTAAATTTGACGAGCAAA
GTAACTTGAATTTAAAGAGACTTTTTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
GTTAAAGAGTGAATTTGAGCAATGAGAGAGTGAAGAGAGTATGATTTATGTTATG
TCTTATTTCAATAACTGTCAAATTTTCTTAAATTTGCGCATGAATGATGAGCAGACA
GAGCGGCGAGGATCCATCTTAACTTTCTTAAATGGGCTCTTCAATGACTTACCTTAC
TTGCTAGTTTGCCTTTAAACAATTAATAGTGGCTGGAATGATGTGCTCAAGGTGGCG
TTTACAGCTGTACAAACATGATTAATTTCTTCTCTCCGCACTCTCTAGTGTCA
GAAATTTGAGGCTCAGAGTCAAGAGCTGAGAGTACGTAGGAATCAACCCCATTTTCA
TTTCTGAGAACAGGAGCTTTCAATTTACAGAACTGTTTACGAACTTGGGGAATGAAG
CCTCAGTCTCTTGGGCGCAAGTGTATGCAATCTGCGTCTCTTGGCTCTTCCCTACAC
TAGTCTACTGCAATATCAATCTTCAAAAGATTTGCTTCAATTAACAAATTTTGGG
GTTCTTGGCTGATGAATTTGAGGCAAGTGTGTTATTTTGAAGTGTCTCAAAAATATA
CCGATACTTAACTTTTGAATGTAGCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
CTAAGCACTGTTCAAGGTAAAGCAAGTCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
ATTCTTTGATAGCTTTTATTTTATTTTATTTGATGAAGCAATATTTGTGAGTGTG
CCCTTTTAAAGATTTCTAATGTACAATACAGATTTGTTAAATGAGGACTTCAATGCTTGT
ACAGTAGATCTAGAAATATCTCTTGTCAATGATGAAGATGATACCCATGGCTTATA
GCTCTGATTTCTCCCTACTGCTGTGCTGGAAACCACTTCTACTCGCTGCTTCTAT
GTGTTGACCTTTTATGATCTTCAATATATAAATCACTCAAGCAGCATTTTCTCT
CTGTGACTTCTAATAACATCTTAAAGGCTACTCCATGATGATGATGATGATGATGATG
TCGTTTGTGTTTGTGAGTGAATTAATTTCTTGTATGATATACAGGTGATGATTTCT
TATCCGAAATCTTGGGACCAAGAGTGTCTCAAAATCTTTTTTTTTTTTTTAAATTTT
GAAGTGTGATATACATGCTGATTAGCATCCCTAATCTGAAATGTCAAAATCTGAAATG
TTCAAATAGCAATTTCTTGAACATATATGGGACTTGGAAATGTTGATTTGGG
CATTTGGATTTGGAATGTTTGAATGAGGAGTCACTAATCACTTTTTTATCT
TATCTTGTGTAATGGCTAATTTAGTTTGTTCAAATCATGACCTTGTGAAAAAGGA
TTGCTGGAATCAACGGTATCTTATTTGTTTTTTGAAGGACTTCAATGCTTTTCT
CACAACAGCTGTATCATTTGCTATCCCAACAGAGTGTACAAGGTTTCAATTTCCCCA
CTTCTCACAACACTGTTGTTGTTTATTTGTTATGATAGCCATGCCAAGGTTGTGAG
GTGATTTCTCATTTGTGTTTGTGATTTGCTTGTGATGATGATGATGATGATGATGATG
TTTTATACTGTTGGCTTTTTTTTTTGAAGCAAGAGTCTCGCTGTGATCACTGAGCT
ACAGTACAGTGTGCGATCTGGCTCACTGCAAGCTCTGCTCCGAGTCTATGCACTTC
TCTGCTACAGCTCCGAGTGTGAGTGGGACTCAGGCTAGTGGCTAATTTGTTGAAATTT
TTTTTATGAGAGCGGGGTTTCACTAATGTTGGCGAGATGTTGCTGATCTCTGAGCTCA
TGATGCCCGCTTGTAGCTTCCAAAGTGTGGGATGAGGCTGTGAGGCTGAGGCGCTG
GCACTGTTGGGCAATTTTATGATTTTCTTAAAGAACTCTATATAAGCACTAATC
ATTTTTTATGAGTACCAACCTTAATGCTATTATGTTGTAGGCACTATTATATATTT
TTGAAAAATAACTTTCTATCAGATATACAGTGTGCAAAATTTCTCATCAGCAAGAT
TGCTTTTCTTATTTCTGACTGTTTACTGTAGAGAAATCTTGAATGATATCTTCACT
TGTGCTTTTGTCTTATGTTGCTGTTTGGGAGTACATACATGAATTTTCTCATCAGG
CTGCTTTTGAACATTTCAACTAGAGGATCTTATGATGTTGAGTCTTAAATTTAAGTCT
TAATCATTTTAAATGATATTTGTGATATGATATTTTACATTTTCTTGTATGATGAT
ATCCAGTTTTCCCAACCCCTTGTGAGGTGACTATCTTTCCCAATATATATCTCTG

【図 4－30】

GCACCCCTATGSAATCAATTGACTACTGCATGSGATTTATTTATAGCGSTCTAGTC
TGTITGGTTGCTGTATGTGTGCTTATAGCCAGCAACAATCTTATCTACTGCTAA
CTTTGAGTATATTTAAATACGGAAGCAACAATACCTTCACTTGTATTTCTTCTCA
AGATTTTGGCTATTTAGGCTCCTTTGGTTTCGTATGAATTTGGAAATGCTCTTAC
CTATTTGTATAAAAAATGCTGTTAGGATTTTGATATAAATGTTATGAAATTTGAAATIG
CATAGATAACATGGACATTTTAAACAAATTAAGTCTTCAATGCATGAACCTGGGATGTC
TTTCCATTGTTTGTATCTTTGGTGAATTTTCTTTCAGCAAGTTTGTGTAATTTGGGGCATA
CAAGCTTTTACCGGCTTGTGATGTAGTAAAGTTTATCTTCTCAATTAAGTGTCTT
ATATATCATATGACCTTAAAGCAAAAGGCTCCTTTGGTGAATGCTTCAATACATGTTCAAAAGA
AAATATAAGGCAATGCTTTCTACTTCAATAGCTCAAGTCTTGCTCTCTTTTAA
GGGTGCAAAATGCTCTGTCACATACACTATCATTAAGTGAGCTGATGATGTTTGCAT
CGACCCAGAAATCCGGAGATCTGATAGCAACCAAGCGGTTGGACGGGAACGCCCTCCAA
ATTTCACTGCTAGTTCGTGCTGATGATGGTCTCAGTCTCGGATATGAGAATTAATAT
CACTGTCAGTGATGTGAATGAGCATACACCAAAATTTTCCAGACCGTGACTCTTTTGA
CATCTCGAGGACACAATCCCTGGTAGGTAGTGGGCTCTTATGATGTTATTTGCAAGAAAT
CGCTTTGAAACAAAATACATACTATGTTTGGGCTGCTCTTAATCAATGATGATTTT
AATCATATACTAGTATATAAAATATATAGCTGGATTTGGATCTTTCATTAAAG
ATCTTTGGTAAATTTTCAAGCAAAATGCTGAATTTTAAAGATGAATGAGGTGAGCCAT
TATGTGCTGAAGATTTTGTGCAATGGGTTATTTATTTCTGTCAATCAAGTTTGG
TACTTCTCTGCTTATAAAAGGCTTATGCTGATTTGGGGGCTATGATAAAAGAACAGC
AAAAAATAATACATGAAAACGTGAGATTTGATTTCTAACTCACTAGCTGTGTCAGC
AACGGCAAGTAAATCATTTCTCTAGTTTCAATCTCTATCCGTAAATGGAAACAGTA
ATTCCTGTAGAGTTAAGGTAAGGATAATTTAGAAGTACATTGAGTTGCTTCAACAG
GGCTGGGATTAGCAAAATGCCATTAAAGTTATATAAGAACTGAATCTTTAATTAATAT
CTGCTCTTTGAACATATTAATGTGATGTTTATTTAGCTGAGTACATCAATATCCATG
TTTCGTGGTGTGTGTATGCTTCAATCCCATATGGAATTTTATGTAAATATAA
ATTTTATCTGAAATACATTTGGAATGATATTCATGTAAGGACATCAATTTAGAAACT
CCATTTGGCAAGGAATTAACATCTACAGGAGACTCCTCTACCTGAAGTTTTCCTTAC
ACTCTCAAGATATCTGTGCAAGCTCTTATGGAATCCATCAACACTTATCTTCTGAC
TAGTATTTGCAATGACCAATAGTAGAGTASTAGTACAGGGCATAGTCTATAT
ATTTTGTGAATCCTCAGTCTGACACTGCAATAGTCACTTAAATGTTGATGAAAT
TCATCAGTATATTTAGATAGTACTAGTAAAGTGAACATACATCAGATATATAT
AATTCCTCAGGAAATTTATGCTGAACTGAGGTCCATGGATATCTGATATGTACACATA
CTGATTTCAAAATAGGGAATGTGATATGATTTGCAAGATGATGTGCTGACTGATTT
TTCATAGCGGTTTTCAGTTAAGATATTTACTGCAAAATACATTTTGTGCTCTTCT
ATATGTTCTCTAGTAAATCTTCTACTCTTGTGTTTATATCTATTAATATTTCTTT
GATAGGTTCTTGGTAGCAGCCATTTAGCAGCGATGATGACTCTGGTGTGAATGGAGA
AATACATATATTGTGAATGAAGATGATGAAGTGAAGTCTTTTCTGCAATCTTATAC
TGGGGTCTTTAATTTGACCTGATTTAGATATTAAGATGAAGTACAGCAATATATATCCTCAC
TGTGAGCAGCAAGATGTGGGGGACATTTACTACATCAAGTATGATTTATCAATCT
AGAATGAATGATTAATCCACTATTTCACTGATTTCACTACAGCACTTCTTAAATGGA
GAATCTACTCTGGGATCTACTGTTCTGTGTTTAAATGTTACTGATCAGATGATGTGAT
GTATTTATTTAATAATTTTAAATGCAATCTAAAGTCTACAGATATATATACAT
TATTTATTGTGTGAGCTGTCAACAAAATGCAATTTGTGAATATAGGTTGGAAGTTAG
GAATAGAATATAACTGAGCTAGAGGAATTTAAATTAAGTATATCTGTTTCAACAG
TCTTATTTAACAAGAAAACATACCTTGTTGTTTATAAATCTTATCTTATTTTCCC
CCTAAATGAGGGTGGTCTGTTCAATTTAGCAATGGAAGTACATGAAGCACCTTTTTT
GTATAAATTTGTAGATAAATAAATAATAGGTTTACATATGTTATTTTAACTGAAAA
GATAAGAATTTCAAAGCAAAATGAACCAAGAGTAAAGTAAAAATCTACGAAATGCAA
AAACTAAGTTTCACATTTTGGCTGACAAATAGCTAAATATTTTTTTTTTTTTGAGAC
AGAGTTTCACTCTTGTGCCAGSGCTGGAGTGCAATGATGCAATCTCAGCTCAGCAAC
CTCCACCTCCGAGTTCAAGCAATCTCTGCTCAGCTCCGAGTAGTAGAATATA

【図 4－31】

GGCATGCACCACCAGCCTGGCTAATTTGTATTTTAGTAGAGACGGGGTTTCCATG
TTGGTCAGGCTAATCTCACAATCTGACCTCAGATAGACCGCGCTGCTTGGCTCCCAA
GTACTGGGATGCAAGGCTGAGCCACTGCACCCAGCCAGCTAATAATTTTAACTAGG
TTTCAITTCAGCTCGAAGCAGTCTCAGATCTGTTTAAITTAGCTAATGATCAAGTTAAAA
TTTGCATTAATTTTATACTTTACATGTGTTTGATTGTATTTTGGCAAAAGCAATTGG
CAACCTTTATTTAATAGCTGACTCCTTGGGCTTCTCTCAACCTGTTTGTAAAGTA
TACATATCATATAATAGCATTAGAGAAAAACATGTTATGGATATCAACCTTTAAGTA
ATTGTCTGGAHAATTAGTACATGTTTTCCTTATGTGGTAGCACTAAATTTGCTCAT
CAATATATAAAACAGGGACAGTACTTTGAAGAGAAATAGGCTCTTATGACAGGGCATA
TCTATCTCAATTAGAATTGCTTATCTTATGACTGGATGATTGTGAAATCTGAGA
TACTATCTAATTTAACAATCTAATCTATACTTACTTCTCTCATATGTCATATAAAT
GGCATTTGGAACGATATAGAGAAGCAAAAGGACAGTATTTATATATGTTCAATAAGTA
AAATGGGAAATACTTTCTTGAATATCATTGAGTAAGACATTTGATGTTTCTCCTCT
AATTTAAGTGCAGTTAAAAATGGGCAAAAGATATATCTAAATAGATACAGCTGTAATG
CTAGTACTACTACTATTACTACTCTGTGCTAGTAAACAATCTTTAATGTTAAGCATGT
TAATAAGAAATCTCAAGAACCTGACATCTGCCAAGTGTTTTGCATGTACCAGCTGGGCT
AAGAACAATGCAACACTTATTTCATGTACTCTCATCCAGGCTCTGTGGATGGCTCCAGT
AGATATCTGTATTAATTTAGGGTATGCTCTTATTTGGAGATTGGCTTATCTGCTATAGC
TTTATGATGCTACTCTTATCTCATAGTAAGAAATTTTCAAGCTAATCATGTATCTCT
ATTGTGCTGTGACTGTGCTCACTTTCTCAGAGAGAAGATTTCCACACATGTTTCTT
TTGATTTATTAGTATGTTATAGAGAGAGCCATGTTTTCATAGAATTTGATTTCTCT
GGAATAAGTTTTATTTACCATAACAATTTAAATATAGGGAACCTGGGAATACCAAA
TTTAAAAAGAAAAAGAAAAAGATTTGTTGTTGAAAAACCTGCTGGAATTTGCTAGCA
CATGTAAAGCAGAGAAGATACATTGACCATGTCTCTAAGTAAGTTTGTGATATTTTTCT
TTAATTTGCAATGAGTAAAAAGTTTCAAGCTATATTTATTCATTGTTTGTGTTGAATC
GTTTATCAGTGTAAITTTCTGCACCTTGACATAAAATATGACACAATTCCTATTCTT
CTGAATTTCAAGGACAGTGATAGGCTATACAAGGTAAAGCTGTTTGTGAAAACTTTCCA
GCTCAGTTACACAAAAGGGTCTCAAGGTTTTCACAGACAATATTAGTCAACATTTTTTA
AAAAAACAAAATTAACAAATAAATCTCAATCAGTGTAGAGGTTTCCATGAGGATTAATA
TTGTGATCTTGTAGTAGACCAATAGTGAAGGAATTTATATGAATAAATGTCCACATCTGTTATG
TCTTGATGTTCTGTGAGAGTTTAAATTTAGCTTACATGATGATTTTCAAAACAATAAT
AGATCTTTTACTGTTTTCACAAAGAGGTAATACCTCTGTAGCATCAAGCTACTAAGC
ATGCGGTTATACATTGAGGAAATATCGGAGCATCACGGAAATATTCTGGCTTTGATGGTT
ATTTGTTATCTTAAATATTTTACACTTTAAATTTGGGAAGTCAATAAAAATGTTT
TGCTAAATTAACAATTTGGAATTTTCTGTAAGTAATGATGACTATATAATTTGTTGATACA
ATACAGACCATTTGAGTTTCATATATTCAGTGACCTGATGACCTTGTGGAAGCTGTACA
TAAAGATGGGTGTTATCAAAACACTTCTATGTGTTGACGACTGTGAAAAGTGTGACAA
TATTAGTTCTTATAGAATAATAGAAGATAACATTTATAGATTGTGAGATAATATTAGAT
TTTTATAGCATGAACATACACCTATACTTTTAAATATATTTTACTATTATATATAT
TTTATATATTTATATATATATTTTATGTGCTGCTCTTGTAGCAACAAATATTACTGTA
GCAAGAAATACTATATATAGATATACATATCTATATATAGTGTGTGTGTGTGTGTA
TATATATATATATGAGCAAAACATAAACATATGATGCAATAAACTGCCAGGGAAG
AGTCATGTAACATAAGTCACTGGAGAACATTTGAACACAAATGGTTCCAGTGGGCTTCT
GAAGTTTAAAGACTCTGTGGGCCATTAAGGCCCAATAATTTAAATGCAACACTATTGG
CTAAAGCTTAGAATTTCAAAACAAATGAAAAATAAATTTTAAATTAATGTTTACTGT
CTCATGGTTCAGATATTTGTTGAAAAAATAGAAAAAATGGCTGAGCTAGTATTGTTTC
AGTACTCTCAAAATTTCCGGGAGAAATTTGAGTTTGTATGTTGCTGATGATTTTTTA
GATGTAGTGTATGTGGCCAAAGTCACTTTTAGACTGTGCAAGAAAGAAAGTATTTC
TTTACAGTAAAGTAAATGAGATGGATTTCTAGCTCAATGTAAATGTCAGCAATATTTTCA
GTTCTGAGATGAGAGCTACTTCTCTATATATATGCAATATTTATGTAAAAATAGTATA
TATTTTATTTGTTTCATCAACAATAATCTCAGTTATTTTAAATGTTTGTACTTAAT
ATATTGTCTAATATGATTTTGAATATAAAGCAATTTTCTTTTGTATACTTTTAAAT

【図 4－32】

AGCTTAAATTTATTAATCTCCCTTACCATTATCTACCAAACTTTTGGCTTTATAAAA
GAGGCTGTCTGTGTTTACACAGCCGATATAAATTTTGGGATGCTCTCTTTTGG
CTCTGCAATTTAGCTGTTTACTACAGGAATAGCATACATGATGAGCAATGAGTATGACG
ATACTGTATTTAATGCTCCCAATCTTGTGATTTATGTAGAAGTGTAGGCCATGTAA
ATGTGCAATTTTAAATGTTTATGATTTTCTAGATTTAGAAGATTTTATATGCTCTCTAG
AATTAATTTTATATCTTGTGTTGGTATTTATTTCAITCTGTGTTTCTAAATCTG
CAITTTCTCAATAATAGTCACTGCCCAAGGAATGGGATTCATTAATCTGATGAAC
TTTTGTAGGAAATGCAAGAAATTTTCTAAAAAGTAAATAAAGCTAACTATATATGAG
ATGTTAATAAGAACACAGTATACACATATAAGTAAATCTGTGCTGTATATATAGA
TACTCAAAATGTATATGTTATAAGTTTGAAGTAAATATATACACACAATAATGAATG
TATATAGGTATATTTAGTGTATGAAGAACTTCCAAAAAGTTTATATATATATATGTA
GATAGTGGAAATTTTATCTTAAAGCTGTGSGAATTTAAGCAAGGGGTTGGAATATA
GCTGTTAACTTGTCTAGTGCAATGATACATTTGTGTTTCTGCGGGTGAATGGA
CCTGTGACACTATGACTTTATTTATCTAATTTTCTGACTTACAGACTCTAAGTA
TTCTGAACTTTGTAATCTTCTGTTCACTGTGAGTGTCTTAAATAACTATAAAG
ATTTAAAGTCAACAATCATATAAGGAGGGGAATAAATCACTGTTCTCAAGCATTTACT
CAATCATTTGTTTACTAGAAATTTTGTATAAGTCAATTTGTGAGAGTATATTAATCAT
AAATATTTTCCCATGTTTCAAATAGGCAAGGATTTAGGACAGTAAAGTCAACAGAA
TAAGAGTAAGTGTGGCGTTTTTAAAAAATGATGATTTACATGTTGGAAGAAAAATCTCAT
ACTCAAGTTAAATTTGAATCTCTTAAAGAACTGATGGAAGTCAAAAAGGCGCAAGTTTA
CTGGAAGTATGATGAATAATGAGAAAGAAATTTTTTAAAGAAAGAGTAAAGGGGTA
TATAATTTGTTAGACGACATTTTGGCAAAAGTGAACATCACTTCTAGAGTGAATTTCA
GAACTTGGATAGTTGAAATTAATGTAGAAATATAGAAGCTAAATGTAGTAATTCAGG
TTAGTCAGTAGATATTTGCTAGTCCGAGAATATACATCTTTTAAAGATAGATTAAGT
GATGACAGTACSTTTTATCATAAATCTCTGAATTTTCTCAAGTCAATTAGAGTAAGA
TATAAAAAATGACATGTTACAGGCGCAGAGAAAGAAACATCACTCTGAGGCGAGAACTGA
TCTCTTCTGTTTCACTGCTTATTTGTTATTAAGTCTTGTGATCAAAACAGTAAATG
ATGTATATGCTCCACATCAATTTTGTATAAGACTTCTGTCGAATCAATTTCTGAAGTGAG
GATTTAGAAACAAATTTTAAATCAAAAGATGACATGATCTTAAAGAAATCAACAGTA
TCTAAATACAGTTCATAATAGCATGAGCATTTATATTTGGAAGTATTTTATGATAATTT
TACTGCTAACCAATTTCTTAAAAAATCTTTTGAAGAACTTTAAATGATTTTAAATAT
TGAAGAGAACATTTGCTCAAAAGTCCATTACTAGCTAGACACTTAAATAGGAATTAAT
AAGTATTTATGATTTTGAACAGAAATATAGAAGTACATCTACAGCACTTATGACTAATG
CCATACATCAGAACTTTTATTAACCTTTCTTGAATTTGCTGACGCTCCCTAAATTA
CTAAGTATCAAAATGTTGACTAATAGTATAGCTGTGGCACTGTAGCTGTGGACATCT
AGGAATATGTGATAGAAACAGGAATATATAGAAGAAATATCTGCTCTGGAATTTT
TTCTCTCTTACTTTTGTAAATTTAACAATTTCAACACCTTAGTAATAGCAGCAGTATA
TAGATCAITTTGTTCAAGGATTTTCAAGTGTGTTGATGACGCGCATATCAACATG
CCAAATTTACTTGTCTAAAGTGTGTTGGTATGCTGTTTGTGCAATCAGCATATGTTTAAAGAA
AATTTTCTCTCCCTTAAATTTCAAGCATCACTCTCAATGACTTATAGCATTTGCTTCA
GGTATAGCTTGGGCAAGTTACTGTTGACAGGAATGGGTGATCAAGGCTCTAAAGCT
TTGAGTCGGGCAAGTCAAGCTTCTACATGTTGGTTTCAAGTGCAAGTACCTGCCACG
ATTTCCAGGCTCCAGATTCACAGGCACTGCTCAAGTCTCATATTTTGTGGATGTAAAT
GATACCCACCGACATTTTCTCCCTAAATGATGACATCACTTACAGCACTTATGACTAATG
GATACCTGTTTCTCAAGCTCAAGCTCAAGGACGACGATAGTGGGCAACAGCTATAT
GAGTCACTCTGCTGAACCTTTGGGCAAGAAAGTCAATATGGGACATGATGTGTGA
GTGAGGCTCACTGGGAACCTGGAAGAGGAAGTGTATTAATCACTCAACAGTGGTG
GCTACAGACAAGGTTCAACATCTCTCTCTTCACTACAGAGGTTGATTTAGTGTACT
GACATCAATGATAACAACCCCATTTCTGCAACGTTGATAAAGTGGAGATTAATGA
AACACACTTACTGGAAACGATATAATACAAGTGTTCGACGAGATGGAGATGAAGGACA
AATGCAACAGTTCGCTATGGCATTTGTTAATGATCAATCAATCAGGAATTTCCGATAGAC
TCTGTACAGGTCGCACTACTGTGCTGAACCTTTGGATAGAGAAAGACCCCTACTCAC

【図 4－33】

CATTTAACTGTTTCAGGCAACAGATCGAGGACAGCACCCAGAACTGATACCTCCAGGTC
AGCATGTGTTCTAGGATTAATGACCTTGTCTGTATTTGAGCTATCTCCATATCT
GTAAATGCCCTGAGAATTTAGGACACTCCAGAACCAATTTCTCAGTGCAGTATATTT
AAATAAAGCAAGTATTTGCTTAATTAAGACATCTATTGAAACCTCCCTCTCTAC
AGCTTTTACGTTCCCTGTTCTCTCTCACTCTCCATCCATAAATGCTCAATGCGATA
CAGCAAAATTTGAAAAGGAAAGGTTTATAACATCATACCTAAGAACCTCTTAATTTCT
CATGTGAGAACTTTTGTATTTTACTAGCTTCTTTTGTGTATCTCATGTGACACAT
TTATGATTTTGTGTTTGAATTTTGTCCACAGGATAATATGTCACATAGTAAAAA
CTAAATGATGGAAGTGTGGAACCTGTTTAAATATATTTGTTCTACTTCTTCTCAT
ATATTAACTACCTAGTGAACCTGCTCTTAAAAATTTTATGAGGCTCTCAAAAATGCG
TGTGCTTACTAGCTTTACACATATTTTACACAAATAGACTCCGGTGATATATGATAGTG
TGCCATTTTATTTTACTGAAATCTAAATATATATCTTTGGAACTCTTAACATAG
TTTACTCTCATTTTAAATGAGGCAATTTATTTCTAGATGATGATTTGTTTGA
CTCACATCTTGGTATGACTGTTCTACAGGTGGTGGCAAGAGATGATGCGAGGATCTA
ACAGCAAACTCTCATATGTTCTGTTGGTGAATGAAGACAATGCTTTACTCTCTAC
CCAGTGGAGAACCTTGAAGTAAACAGAGTCTGGATGGGAAACAAAGGCGATTTGTCT
TAATGATGACAGCTACAGATTCAGTAAAGTCAATTAACCCCTGTTCAITTTAGATAAT
TTTCAAGGCGAGGACGCTGGCTGCTGCTGTAACCCAGCACTTTGGGAGCGCAAGGTGG
ATGGATTAAGTGGGCTGGGAGTTTCAAGGACGCTGACCAACATGTTGGAACCCCTACA
CTACTAAAAATACAAACATAGTGGACATGGTGGTGGCTGCTGATGCAATCCAGCTACT
AGAAGGCTGAGGAGGAGATGCTGTAACAGAGAGGCGGAGGTTGAGTGAAGGCGGAGA
TACACACTGTTTCTGAGCTTGGGCAAGAGAGCAAGTCTGCTAAATTAACAAAT
AAATTAATAATAATTAATTTCTCATATAGTATGAGTATGAATTTTCTTGGCTCAT
AATGAATAATTTGTTCACTTTTACTAATGCTGAAATCTGATTTGCTCTATGTTATGGA
TGGCACATCAITTCATTTATGACATTTATATAATAGTGGCAAGGCTTAAAGACATCCG
ACCTAAGCCCTATTTCCCAAAACAGAGATGAATTTGTCCTATAAGCTTATGATGATC
TCTGATGTGACCTTACACTCTACTCTGAGCTAGGGGCAATTAAGTACTTATTTCT
GGAAACATGTAGATGGTTCCAAACCTCTCTCTGATAGACATGGGTGATGAGTCTGT
TAGGAGGAGCTTCACTAGAAGGTGGCTGATTCAGTGAAGCATTTGGTCTAAATGTTG
AGGCTGCTCAAGAACAAAGTCTGTTGCCAGGGAGCAAACTATAAGTTCTGTAGTCCAT
CAGCTTTGAAAATCAGGTTGAGGAGGAAACAGGACTTGAATTTATGATATAAGATATA
ATAGCAAGGCTTACACTTATTTCTAATAAGTAAAGTATGAGATCAGATGATGATGTA
GATCTGCCCAATAGAGTATGAGGATGTTAAGTATTTGGAGGGTGAAGTCAAGATAT
CAGTAACTATGATATGTGGAAGGCTGCTCACTCAAGCTTTAAATAGTGTGGAAGAC
CATGATGGGAGGCAAAATGAGTTTCAAGTCAATGATGTTTCAAGTCAATGTTGTTGG
CAGCTTAAAAATGAAAGCTAATTAATTAACCTTTTCAAGACAGAGCTCTATGTTGGA
CTGTTTCTGAGTGGCTCTGAAATAGACTGGCATTTCTGAGGCTGAGTGGATATAATC
TCAATTAGATGTCTGAAGTTCACTTTTATGAGTGTACAGAAACAGAGATTTGTAGGAA
AGTTGAAGCTGGGTGATCTGAAATTAATTTCCCTGGATCTCTGATATGAATGAACCACT
TTTTCAGGAGAAATGTGAGTTTATGACATCCGCTTTTGAATCTACAGTATTAATCTTAT
TTTCAAGAAATGAGATCTTTGACAGAGGACTTAAATACATATTTCACTGTTTTCATCAA
ATGCAATGTTTCTCAAGCTCTGAGTATGAGAAATTTGGAAGAAATATGAGCACTTATGATGCCAG
ATGCAATGTTTCTCAAGCTCTGAGTATGAGTATTTGAGGCTTGAAGAAATCAAGATGTTT
AAAAAATTTGAGAGTTTAACTTTTATCTCAACCACTCACTTTCTGCTTCTGCTTCTT
TGACATTAACCTTAGCCAGAGACATGCTCACTCATGATGGAACATGAGATGAGCATG
GCAATTTTAACTGCAACCACTAATGTTTCAATGTGGGAGGAGAAACATACCA
TTTAAACTCTCATCATATTTTATTTACTGACTCATGGTTACAGATGACATATGGA
AECTCAACTACTCTGCTGCTGCTCAGTAAAGTCAACACAGATCATGATGATGCT
AGTCTAAAGTTTACTACTAATAATCAAAACCGGAAGGAGGATATAATATATCTCT
ATTTTCTGATGATTAATTAATGCTAAACAGACTACAATTCCTACTGATGATGAT
TGCTTAGCTATAACAGAAAGTATGGAATTTGCGGCTCAITTTAGCATTTACTATGATTT
TTCTTGGAAATATTTACTGTACCAAGTAGAAACTCATGAGGCTAACACATCACT

【图 4-35】

TTTCTCATCATCATTAATTTAAATTTTAAAGGAACAACAGAGATATCTTCAAAT
 AATTGCTGACTCTCCATGAAGAATAATTTAAATATGAATCAATTTAAAAAATATTTCT
 TTTTACCTATTCTTACCTTCACTTAATAAAGAAACATCAACTGCTATTTTCTTCCC
 CAAATAAATAAATGTGTGAACCAATTTAAATGAAGCAACATGAAGGAACAGTAAT
 TCAATATTTGATTTTGGAAATAGCTTAATATGAACAGATTTTAAATTTAAATTTGTA
 AATAAAGAAGATAAAGAATATGTAGGCTTTATGCTCTGAAGATGATAATTTAGTGA
 TATACATGCCAATTATGTTTCGTAATTAAGTAATAACAATCACTGTGCTATTTAAATG
 CACTTATAAATAAGTTCGATAGACTTAAAGATATGATGTGCTGTTGTGCTGACCAAA
 TCGCATCTTGATTAATGGTTCAGTGAAGTGTGCTGATGAGGAGGAGGAGCTGTGGAA
 AATGAGTGAAGTGTGCTGAGTGAAGTGTGCTGATGAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAG
 ATGAGATCAATTTGGTTTATAGGGGATTTTCCCTCTTCTGCAGCACTCTCTCTGTG
 CCACTATGTGAAGAAAGACGTGATGCTCTCCCTCCCTGCTGATTGATTAATCTCTTGAG
 GCTCTCCAGCATGCECAACATGCTGGGTCAATTAACCTCTCTTTATAATTAACCA
 CTGTTGGTATGTCTTTATTAAGTCTGACGACGACAGATACACAGTTACTGATGAC
 AGAAGTAGAGGCGCATCTGTGTAATAACACCAAGATGCTTGAACGGGTACGAGCA
 GCTGGAACCAATTTGAGGGGTTGAGAAATGAAGAGAAAAATTTGGAAATTTGGAACCT
 CTCAAGCACTTTGAATGGTTCACCAATGAAGTGTGCTGAGTGTATTGGAAGAATAAGAGCT
 AEGCTGAAGTGTGTCACAGATGGAGATGGAGCACTTTGGAAACATGGGCAAGAGAGCT
 CTGCTGATGAAGGAGGATGCACAATTTGAGGCTGCTGCTGAGAGATGCTGTGAACCT
 TAACTGAGAGAGAGTTAATGAGTATGTCGACAGAGAAATTTCAATGAGCAAGAGTTGT
 AAGTGAAGAGCAGTAAAGATTTTGGAAATATTCGACGTGCTGATGCAATATAAAGA
 AATGAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGT
 TCGTAAGTGAATCAACCAAGACGTGGAAATGTTCTCGAAGCTGCTGACAGACT
 CTGACAGACTCTCCCTCAACGACGCTCGAAGTCGAGGAGAAAAATGCTTTCTGGG
 TGGCCGACGGGCAACCTGCTGTGTAACCATGAGGATGTGCTGGCCCAATCATGCA
 CTATAGGCACTGTCAAAGGCGAGAGTGTACGACTGAGTCTGTCTCTCAGAGGTGACA
 CCTCAAGCTCTGGAAGTTTCCATGATGTGTGAGCTCTGACGTCACGAGAGTCAGAA
 GTAAAGTTGGGAACCTCCGGCTGAATTCAGAGAGTGAATAAGTTCAATTTATACA
 TTTGTTAAATTTAAATGAAGAAGAAATGATGTTGCTGGGGCATGCTCTCACTG
 ACGTGTGAAGAAGGCGACAGCTCTCCAGCACTAGATGTGAGTCACTGAACCACT
 GCACTATGCACTTGCAGCAAGCTGACGAGCACTCACCAACCACTGTGAAGCAGAGCTG
 GTGGAGACTGCACTGCCAAAGTCGACGGGACAGTCCGCAAGCATGGGAGACCTGGA
 TCTTGATCAGCTGCTGTGATGTGAGACATGAGGTCGAAGGAGATCAATTTGAGGACT
 TAAGCTTATGCTGCCCTCGATTTTGGACTTTGAGGCTGAGGCTGTAGSCCTCTTATTTGT
 TGAAGTGAAGTCTGCTTTGATTTATACGACTGTAAGTGTGGGAAGATGTACCTTTCT
 TCAGATAAGATCTTGGACTTGAGTTTGAAGTTATGCTGAATAATGTAAGCTTTGGG
 AGACTGTGGGAAGCACTGATTTGTGTGTAATGTGAGACATGAGATTTGAGAGGGGCG
 CAGGAGACAGATGATGATTTGGTGTGCTGCGACGACATGCTCTGTAATGTAGTGT
 TCCCTTAATCCCAATGTCTGTGATGAGGAGCACTGATGGGTGAATTAATCATCGGCGG
 AACTCTTCCATGCTGCTCTAAATGATGAGTGGTCTCAGAGAGATGTGTGTTCTCA
 TAAGGCTGTCAACCCATCACTCTGACATCTCATTTTCTCTCTCTGCTGCTGTG
 AATAAGGACATGTGTTCTTGATTTGCGCAGATTAAGTTTCTGAGCTGCTCCGAC
 TGTGGCTTAATGTGATGACATAAATCTCTTCCCTATTAATTTGCCACATCCAGGAT
 ATGCTGCTATAGAGTGTGTGAGGAAGGATTAACACATGAGTGGAGACTATTTCTCTT
 GGGCTTTATGATTTACAAGACTCTCTAATTTGATTTTCCACAAATGTATTAGAGCT
 ACTCTACAGAGTATGCTGCTGCTGAGAGTGGTGAAGTGGTGAAGGCTGCTGCTGCT
 TGAAGTGAAGTATGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 GTGTGGAGTGTGTGAAGCACTGCGGCTGAATTAATTCGCGAGAGATGTGTAAGT
 TAGCTATTATACCAATTTGAAGATGTAATTTGCGACTGTGTGAGAGATCGGAAGG
 TAGGAGTGCACAAAAGGAGCAAGTACGAGGTACGCTTGAAGATTGTGGATGACAAAT
 TAGAGTGGGAGAGAGCAAGTAAATTTAGGGCAATATGACCAAGCTAGTTTTTGGACAT

【図 4-37】

GAACCCCTCTCTGAACTTCACTAAAAACAAATAGCAAGTATGGTACACATCGGCTGTGA
AAGACCTACTTGGAGAGTTGAGCCGACGAAGAATCGTACGACCCGGGAGAGCGAGGTGTG
AGTGGCGGAGATGACCTAACCTGCTCTTCAACGCTGGGACCAAGGCGAAATCGCTGTC
AAGGAAAAAGGATCTTATTTTATTTTCTTGAACCTCATTTGATATATATGGTGACGACTA
AGCTACAGGATCTTAAAGGACATGATGATATATGATTTATTTTCTTACTATTAAGAGT
ATAAATGTGACTACCAACAAGGCCGAGGTAACTGGTATGGTATCAATAATTAATTTGAGGAAT
TAACCTGTGCACAGATCTCTCTCTCTGATCTGATCTCTCCATGAGGTGTGTGCATGTGCA
CAATTTGGTTTGTGTAATTTTAAAGATTCGCATTCAGATTTGGGTTTGTTTTCTTTGGC
TATTTTGTGTGAAACGAGAAGAAAGTTTATCATCTTCTTCAGTTTGTATGATATATTA
TGTGTTATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
GAGTTGTGACTTCAATTAACAAATGACTGATCTTCTTAACTCTCAACATCAAGTT
TGTGAGCACTTCACTTAAATTTATTTGATGATTTTACCCCTTGTGCTGCTACTGTC
CTCTCATGAGAGCCGGTGTGATGATCTGCTGCTTGTGATGATGATCTTGTGATGATGAT
AATCAATCCAGGTGGGGAATTAACAATTTTGCCCTATTACCACTACCTTATAATTTCA
TCTATTACAGATCATTTGAGCTAAGAAAGGCTGGATGATTTGACTCTTCTCATGGGA
TCAGGTTTAATTTGGGAGCTTCTGTTTAAAGTAGACACTTACGTGCAAAATTTGACCT
TGTCTGTAGTCTGTATCTCGACCCCAAGTAGAGCTAGGACACGACCAAGTATAAAGAT
AGTCTAGATTTGATTTTATAGAAGTTGCAATATGTAGCACTTTCATCTGTAGAGC
AGGTTTGTATAGAAATATAGAAAGAGTTTATACAGACAGACAGCAAGCACTATGGT
TATGCAATTTGGGCTATGATAAAATTAATTAACATATTTCTGTTTCTTTTAATTAAC
TGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
ACTCTCAATAGAGTGGGAGGCTGCTGTGAGCTAGTTTCTTCTGATGATTTTGT
TAAAGATTAACAAATGGTGTGCTCTTAACTTGGCTAATGGAAATTTGGTCTGTTCT
GGGCTTAAGTTGTATCAATCAAAATCAACACAGAGACTCACTTATGTGAACATGTGCATT
AAGTAGAGCACTAGGATGATAAATAATGTATAGATCGTTGTAATGTGATCATGAAAT
AGTTATTAACACATGATGATGTATGATGACCTATTTGACATTTAGATATAAATATAG
ACGAAGTTTCTCAGATAGAGCTGATTTAGTTTCAAGTTTAACTGATTTGTGTGAGCTCT
TCAAGTACTGACGAGGACGAGCAAAATTAAGTGAAGTCTGGATCTGACGCCGACGAGGGA
CAGAAAGATTTGGACGGGAAGTAGAAGATTAAGTAAACATTTGTGAGCACTTCAATAGG
TGATCATCTACACGCTGGGAGCAAGTATAGCTCGGAGAGCACTCTCCACAGAGTAA
GGAGGTTCTATCACTGCGGGAATTTGTCTCTGCGGGTGGGATGAGGGGGAGGAGGAAA
ATAGAGCATTAACCTAATTAAGTAGAGTAAATGGTGGTCASCCACACACATGACGAC
ATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
AATAAATAAATAAAGCAACACACACACAGAAAGAAAGCAACACACACACAGCTCT
TATCTAATGACATCAATAAAGAGTGCAGCAATGTGTGCTGCGCAAGGAGTGGAGGTT
TGCTGACTCATGTGSCACAAATGCAGTGAAAGAAATGAATCATGTAAATTAAGAACAT
TCCATTTTCTCCCTTGATTTGATTTGTGTGTAAGGCTGATTTGGAGTTGTATGCTAT
GTACCAACGAGATGTTGTATGGTGGGATGAGGTTGGTAAAGCCCATTCAGCAAGATA
ATAGTCAACAACTAGTGAGGACGATTAAGTAAATTCAGGTTAATTAATTCAGTAAGAAG
CTAGAAGTTTGTAGAACAAATTTCTGAAGTTTCTGTATGAATAAAATTTTAAACAT
ACAGAGCTTGTGTGCACATTTCTGGGGTAAATGAAGAAATGTGAGACAGTGAAGAAATGT
TACTTCCCTTATTTGTGTGGTGGGAAAAAATAAAGAGAACATCCCAAGTGGTTTGA
GTGGTTGTGTGGTGAATAAAGGGGAGAAAGGAGTCTGTGAGAAAGATTTCTGTGCTG
TAAAGACAGTATATAGATTAAGAACACTTAGGGGCTGATGCGGTTTGAAGTATGAT
TGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TGTCTGTGTGTGCTGACTGAGTTTGAAGATCTGTGGAATAAGGTTGATTTATTT
GTATGACACAGTGAAGTGAAGCTGACTTGTAAAGCTTCTTGTAAATGAAGGGCTCATTT
TATCTCCCGGACATTTGCTTCTACAGATGTACAGTAAATGTATCAACAGATGAATG
TTATCTACAGATTAATATGTTGTGACACAAAGAAATTAACATATCTTGTCTGCAAGT
AGTCAGTCATAATTTATTTGGTTTTCATATGTGTATGATCAGACAGCAATTTAGTAATCA
AATATATTTGTAAAGCTTGTGACGGGCTGATTTTCTTAAATTTGTAATTCAGAC

【図 4－3 8】

AATGTGTATATCAGAAATTCAGATCTTTCTGAAATCTCACTGATGCTCTTAAATAC
CACATTAAAAATGTCGAATTTACTATGCTTCCATAAAGGCTGGAAATTTAGAGAGCT
AAATGTCATGATTTTTCACACAGTGAATCTTCCATGAAGTGAATTAATTTCAAAATAT
TGTCTGAATAATATGAGAGCTGAATGAAGGTTTGGGAGGGGGGCGAACTCTGAGAGC
TTTAATACAGAAACCTATATAATAAAAAAGTCTTTATAGTCAATTTCTGAGATTT
TTGGTCTCTAAACAGTACAAGAGAAACAATGGGTAACATAGAAATATAATTTATGTGCT
AGGTAGTGTCTTAAAGCACATTAATTTCTCAATACCCCTTTGGGAGAGTCTATAT
AATCTCAATTTATGATGATGATGATTTTATGAGTGAAGTGAATATCAGTAAAG
AGATTAAGAACCCCTGATCTCTCCCTCTCTGCTCTGCTGCTGGAACCTTGAATTAAT
TGCCCTCTTCAGTITCTCTCTCTCTCCATGACACTCTTTTGGTCAACAACATGAC
ACATATCCCTAGGTAAATTTTTTTTTGACCACTGGTGGGAATCTACTAACATTTATC
AGAGCATTAACCTCCATTTTCATAAAATTTGATATAGTGAACACACATTTCAAGAAATTTA
AGCCAACATTTGGTACTCAACAATACACTCCAACTGTTTATTTAGCTTAATATATTTG
CTTGTGAGAAATTTAAATCTATGCGAAGATTTTGTGCTCAAAATGGCCACAACCTAA
GCTGGCGAGTGAAGGTCCCTCCCTGTTGGGCTCTTCACTCTCTGCTGGTGGCTCT
CTAGSCTCAGCGACAGAGCTGCTTGTGCCAGAGCCCAAGCAGCGCAGGAAGCAGCACT
TTCCCTCTACTGGCAGTACCTTCAGAGTCTTGTGAGTGGTAAAGCCTCAGGGCTGCTT
TACATGGGTGACATCTCAGTGACATTTCTCCTCAGTGGTCTGTGGCTTGAAGAGCTACTT
AAATCTTCAAACCTGAGCTTACTCATATACCAAAATGAGATGACAGACTGCTGATTTA
TGGGATGATAGTAAGACAGTATTGTGAAGCTTCTAAACGACGTGATCATCTAGGA
CTAAACAAATATTACTGTTATTGATATTTCTCAATATGTGCTAGGAATTTGACAG
TCTATTGTATGTGTTCTTATGATGATCTACATCTCATATCTATTGTGTGTGGAAT
ATTTGTTGCATAATTTACCATTTCTACAGTGAAGTGAAGTGAAGGCAATTTACAT
TTTTTTAGTTTTATAGTTTATTGATCATTTACCAATATGATGAGGCGCTATTTTCCCT
TAGTGAATAACCAACACTAATAGTGAAGTTCTTGAAGTCAATAACTTTATGTAAAT
TTTAGATATTTCTAGACGTCAAAATTTTGAATTTGATGTAAATTAATGAACAC
TTAATATAAAATCTTATGATATATATATATATGTCACAACTGATGAGTGTGCGATC
TAAATTTAATGCAATCTTTCTGGGAGGTATGCTGCTTTATTGTGCTGTGCTCAAC
TGGGTATACACATCTTTCTCATCTAGAAATTTCAAAATAACAGATCTTCAAAACC
ATTTCAATTCATATTTCCCTCTGATTTTGGTCTTATACACACTCTGAGCAT
AAAGCTCATTTGTACTAGGCGAGGTAATTAACATCTAGGAACATAGGAAGTGAATGA
ATAGTGSTAAAGGAATAACACAGCAATACTGAAATTTGCAATCTAGCTTCAACAA
GTGAATCTCAATACCATTTCTGTGATAATGAGGCGACTCCATAACATTTTCAAAATAAT
GAATGAGTGGCTTTATTACAGGAATTTGAATGGAAGTTAAGTAGAATTTAAATGTCA
TATTAAGGGAATAACTTTATTGAAGTGAAGTAGTATCTAAGCAGAAAGGAGAGTAT
CTGGGTTTATTATTATTACATAATTTGATTTAAATGGATCTTCAITGTTCTATTTA
GAAGAGTTGAGTTTGAAGAACGGTTTGAAGACACCAACAGCAGAGTAATTTGCTCT
TCAGTTATGGGAGACGCCACAGAAATCCCAACATCTAGGCACTAGCTTCAACACAA
ATTAGTCTAGTACAGATAGTTGGGCCAAGTTTGGCAAAATGTTGGGTTTCAACATAT
ATTAGTACAGTGGGAACAGGAATAAAAGTAATCTTCAAGTGAATTTGATTTAAATTTAA
GTAGAGCAGCAGCATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
GAGATATACACTTTTGAATATTAACCTGAGCTATTTTGTTCGCCAGACAGATGAG
GAAAGGGATTAAATACCTCAGACAGTGAAGTTTGTGATGATACAAATGATAGTCA
GCTGAGAGTCAAGTTTAAACATGGCTGTTGATGAGGCGCTCTTCCATGCTGTGGG
TATTTCTCAATCTGGTTTGTGCTATTATGATTAATTTACAGAAATACCGGAGTG
CCTCTTTTGGCTCAATGATATGTTGTGCTTCAATTTGATGATGATGATGATGATGAT
AAATAGATAAGAGCATGACATATATTTTGTGTCAGAGTACTAGGAAGAGTTGAAAT
TCTAGTTCAACAAGAAAACATTTGCTGTGATCAAAATTAATAACTCACTCAATCACTTA
TGTGTTCAGAAATTTTACTTGTGATTTGATTTTCTTAAATTTCTTGAATTTGCTGACAG
TAAATTTTGTAAATTTGTTATTTTGTGTTATAAACTTGAAGACTGATTTCTTTCTT
TTTAGGATCCCTGCTGCTGACTGGAGCTGGAACCTCAACGCTATGATAGTATGTGCA
ATGACAAATGTGCCACATTTTGCAGTAAGGCGATTTTACAACAAATCTCTGAGGATGAC

【図 4－4 0】

TGGACCAAGACTTATCCAAGAGAAGAGTTGAGTTCTCAGAGTCTGTAAAGTCAAAATCA
TAGAGGACTGGAAGAAATTTGTGACAGGGTCAATCCCTTGTGAGTCAATTTGTACTAGCAC
CAACGAGAGTGAAGTAACTTTGACAGGTTAGAGCTTGTGAGTCAATTTGAGTCAAT
TAAATACCTCTTCTTTACTGTTCTTATACCAAGAGTGAAGAAATATAAAATCATATA
TAAGATCAATCCAAGCTTTGCTTACTTAACTTAAGATGAGAACTTGGGAATTAAGTTG
TGTGGAATTAATCTGACACTTACTATTACTATTGCTATGATGATGGGCAATTAACATTT
CTGGACCCGGTTTCAAGTGGATTAAGAGTGAATGAATGAATGAATGAATGAATGAATGA
AGTAAAAATTAATTAAGTGAGCTGGTATGAGATGAGCAGGAGCAAAAAACAATGCTCAAT
AAATGTCAACCCATATTTGTTCTTAATCTGCAAGGCAAGCTCTTACTGCTGTATCAT
TGTGTAGTCTAAATAGTITCTGATAGATGATTTTGGAGAGATGCCATATCTATTGTA
TGTATAATCTAATAATCTTTATCTGCTGATGAGAGTGGTCTTACAGAGATATAG
AATATTACCAATCAGATATAGGGAATTTCTTGTATGAGATGTATAAATTTCTTGAAT
GAAGTGAATTTGTTCAAACTGATGCTTCTTCAATTAAGTCAATTTTCTTATTTCTATA
ATAAGTAAATGCTGATGAGCTGCTGTTTTTCTGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
AAATGCTATCTGCTGTTGATTAATTTGCTGAATTTGGTGTAGAAAAATTTGATTC
ATACTCTCAACTGTTTTACAAGCTGACTGAGTGAATGATGGGATTTGTTGCTGT
GTAGTATGATTTTGGTTATTGATTGGTGTGATTAATTTCTTCTTTAACTAGAGAAT
TAACATTATACTTTTACATACATTTGAATCAAAAAACCCATCAGTGAATATCTTAAAT
GACTCTACAGACTATCATATATTGATGATTAAGTAAATTAAGTCAATTTTGTCTGTG
AATAAAAAACATTTCAATTCCTGCAAAATACAGGGCAACAAATATTGACGCTTAAAT
AGAAAAATTTTACAGACAGAAATGAATGATTTATTAACCTCAACTTTATTACTCTGG
TTTGATAAAATCTTAATGGAATATAGTATTTATGTTGGTGTGATTAATACCTCTGCT
ATTCTGATATCTGGAAGAAATCTATTTCTTCTCAGATTAAGAGGCTATTTGGTTAA
TATTTATCTCCATTAATTTTAACTGGTTCGATTTTACTGAATGATTTTCTGATGATGAT
CTCAGGAGCAAACTTTTGTGCTTATAAGTAAATTTTCTTCCATGATCTAGCAT
GATTTTGCATATAGCATCAGCGCAACATGTTCTTTTACTCTACTCATTTGATCA
ACTTGTATTTCTCAAAATGGTGTACTTACTTTATGATTAATTTTCTTCTTCACTTTAG
TATTTTCCCTTATAGAAAACTGAGTGTATTAATTTAGTCTTCTTCTATCAGATAT
GTCTTGGCTTCCACATATCTATTACAGAGCTTGAATTTACAGATATGATCCCTTTT
CTCCAAGTGGACCAATCTCTAATCAAGCCCACTTCAATTTCTGTATCAACACCC
TGGAGACGCCACAACCTCAGTACAGAAATGCAACTTCAAGGAAGATTTCTTTCTT
TTTTTTTTTTGAGATGGAGTCTGCTCTGTACCAGGCTGGGCTGCTGCTGCTGAT
CTCAGCTCACTGCAACCTCCGCTCTCAGGTTCAAGCACTCTCTGCTCTCAGGCTGCTG
AGTAGCTGGGACTACAGGCCCAACCACTAGCCGGCTAAATTTTTTTTTTTGATGAT
TTTAGAGAGTGGGTTTACCGGTTTGAAGAGTATGATTTTCTGATGACATCTGGA
TCTGCTCGCTGGGCTCCCAAGTTTGGGATTAAGAGGCTGAGCCACCGCCCGCGC
CAGGAATAATTTCTAATATGTCATTAATCTCTCCATCAATTTCTCCCACTTT
AATTCAAAAGTTACTCATTTTCTGTTGTTTCTTCAATCTCTCTCTGCTGAACCAT
GTAGATCTATATAAATGCTCATTTACATAAGTTAGCTATCTACAGAAATGCTCAGAA
TGTGTTGAATCTGGTCTTTATTGCTCCCAAGTGGCTAGGAAGATCATTTAGTG
CCTCAAGGCTTAGTTCTGCTCATATAAAATGAACATAAAATTTATCTTTACAGTT
TGTGAGACAAACATTTACTAACCCACTACTATGTATCAACAGATATGATGAACATG
AATTCATAAATGCTCTGGCATTAATTAGGACATAGAAGTCACTAATAATTAATTTCA
GGTTTCTTTTCTTTTATCTTCTTCTCATCATCTTTTCTTCAATATATCTTTCTT
TTTCAATATCTGGTACATAACAGTGTGTTGCTCACTATAAATGATGATGAAGCA
TTTTAATTTCTTGGATGCTCTTACTATTTCTTATTTTCTGATGACATCTGGA
AGCTCTCAACCGTCTTCTGACCAATTTGCTCAAGATTTTCTGATGCTGAATTTT
TTTTCTCTCATGTTCTTACAAAAAGGCGCTGTCAGAGACTACTGAAATTTTCAAG
TCCAGTGAATTTCTAAGTCTGATTTCTTCTTACTTTTCTCAATGTTCACTACAGCG
CAGGCGCATCTTTCTTTTGGCATTTTCTGCTCAATGCTCATATAAATATTTATCT
TATCATCTGCATCTCTGATCACACAGATTTTCTTCTTCTTCTTCTTCTCTCTG
AAAGTAATTTGAATACTCTCAGTGCATTTTCTCAGTACTGTGTGTGTGTGTGT

【図 4－3 9】

CAACTGGAACAGATGTTTTATTGGTAAATGCTCAGATGCTGATGCTTCAAGAAATGACG
TTATAGGTCAGTACATTTTCTTGTGAAAGTTTGTCTGTTTCTTCAATTAACATTAAGT
TTTGAATCATGAAATATGTTAATTTAAATGAACGTCATATTAACACATATCTGCT
TCTTGTATCATGCTGATAGCCCAACTTCAATTAAGATTAACAGACTAAACAT
TTTACTATTACTTAAGATTTTATTTAATTTTTTATTTATTTATTTATCTATCT
CATGTTTTTGTGGTTGGGACTACACTGGGTGCTTCTGCTCATGAGGTTGACTGGTGGC
ACTTCACAGATTTTACATGGTGAAGTGAATGATCTGGAAGGGGCAAGTACTTGTGATG
CTGCTGCTTGGCAGGGTTGGTTGGAGGTTGAGGATCATCTTGGGCCCCCTGTCTCTCA
AGTAGTCTCAGAACTTCTGATGTTGGTTTCTTACCAAGTAAATTTGACCTTTTATGTTGGT
GGTCTCACTCCAAGAGCCAAAGTGAACCTCCCAAGACTCCAAGGTCAAGTCAAGTCAAG
ATGTGCCATAGCAGCACTCTATAATACTCTGTTGGTCAAAAGCAGTGGTGACAGCTCAG
ATTCACTGTGAGGAGAAATCATGACTGCTGTTGATTGGAGAAATGCAAGAAATTTGA
CCATTTTTTCCACTACTGCTCTAATAAGAAATTTGTGTTATCTTCAATTAGTAAT
GATTTTTACTTGTCTTAAATCTCTTAAATTTGAGAACACAAATGATAACTTGTTCAG
AGAGGATGTGAAGAAATTTGAGTGAACAAATTTATCACTAGATTTGCCCTTCTCT
CTACTATTTCTAAACTACAGAAGTGAAGATTTCAAAGGTTCTAGAGAAACCTACA
CACATAAATTTTATACCCCTCCCTCACTTTCTATAGGCTGGTATTAGTAAATAGAG
TTGGTTAGATGGCTATGAAGATTAAGAGAGAGATAAATTTGAGACATTAAGAAATTA
TCAGCTATGGGACAGATATACGGATATGTAATGAGCTGATTCATGCTCTATTGTTT
GTTGTTACCAATTTTCTTAAACAAATCATTTTGAAGAACTGTTTTCAACACAA
TTTTAAGAAACACTTCAGACCACAATCTTGTCTCTCTAAGAAAGTCACTTAAGCTG
AAAGGACTGAGCTAGGAATGGAATTAATCTGTTGTTTATCAAGAAAGTCAAGATGT
CTGGACAGAGTGAAGAAAGGATCAGAGAGTGAAGCGAGGCTAAATCTCAGAGGCCATA
TACAGGCCATATATGTCAGCATCAGAAATTTGGGTTTCCAATTTACCTTTAGTGAGAA
ACTACTGGGAGTTTAAACAGAGAGACACATAAATGGTCTACTTTGGATGAAGCT
GATGAGAGAGGATTTACGAGGAGAAACAGTGACCATTAGGCACTAATTAATATGAT
ATCCAAGTAGATACCTTTGACTTACGTGGAGAAATGAAGATTTGAGTAATAGATTTGG
GGCATACCTTTGAATTTGATGTGAGACAGGAAGGGGAACATCACACCGGGGCTGCT
TGGGTTGGGAGGGGGGGGGAGGAGTGAATAGGAGATATACCAATTAATGATGATG
GTTAATGGGTCAGCAGACACAACTGGCAGATGTATGATATGTATGAACAACTGCAAT
TCTGAGCTGACTCTAGAACTTAAGATTAATATAAAAGAAAGCAAGAAATTTGAGC
TGAGATCAATGAAGAGAGAAATCAGATCATCTAAGTTTTTCCACTCAACACCTAGGC
AGATCATGATATGATTCATTTACTGAATGGGTAGCATTAAGGAGAGACAGATTTTGTG
AGAAGTCAGAAATTTCTATTGSAATACAGTTTCAAACTGACTGTACTCATTTAGAG
GATACAGATTAGGAAGCTGGAGATATGAGTGTGGAGCTTAGGTTGGGTTAGGCTGGA
TATACACTTTGAGAGTCACTGATGTTTAGAGGACATTTAAACCAATTAAGTGAAG
AACAGTTTGGGAGGTGATTAAGTCTGTTCTCATGCTGCTATAAAGACATCTGAGAC
TGGGTAATTTAAAGAAAGAGGATTTAATGGGCATATGTTTCCACTTTGGCTGGGAG
GCTCAAAATCATGCGCAAGGTGAGGAAGAGCAAAATCACCTCTTACATGGTGAAGCAGC
AAGAGAGCTTTGACAGGGGACATCCCATTTATAAACCAATCAGTTTCTGTGAGAGCTATT
CATGAGCTTAAGTGAAGTGTGCTGAGGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
CTGCCCTTGACATGAGGATTTTATTATTATTATGATGATTTTGTGAGATG
GAGTCTTCTGTTTCTCAGGCTGAGATGCTGAGCAGCAATCTCAGCTCACTGACGCT
CTGCTTCCAGGTTTCAAGTATCTTCTGCTCAGGCTCTGGGATGCTGGATACAGG
TCTACGCCACCACTCACTGCTAATTTTGTATTGTTAGTGAAGTGGGTTTCCACATGT
TGCCACACTGGTCTCAACTCTGATCTCAGGTGATCTGCCACTCTGCCCTCTCAAG
TCTGGGATTACAGGACTGAGCCACCTGCTGCTGCCAGACATGGGATTTATCAATTC
AGGTTGAGATTTGAGTGAGGACACAGCCCAACATATCAGAGAGAGTATAGCAGCAAG
GAAAGAGGCACTGAACACGATCACTGGGAATCTCAACACTTTAAAGTAGGTTTAGGA
GGAAGAGGCTCCAAAGGAGACTAGGATTAAGTGAAGATTAAGAGGCTGTGAATTAAGG
AGGCTGGCTAGAGACACAGAGGAAATGAGGACAGAAATGATTTATGTCATGATCTG
AAAGGATGGAAGCTATATACAAATTTCTTCAAGTAGGCTACATACAGATTTCTTTCAG

【図 4－4 1】

GTGTGTGTGTGTGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAAATTTATTCATTGC
TGCAGCAAACTTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGT
CAAAATTTTGCACCATTTATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TG6CATATAAACAGTGTACTTAAATCTTTGCTTTTCTGTTTCTTCAATTTTGGTT
TCTGTTTGTTTTAAATAATTTGCTTGGTTTGTTTTACCACACCTTGCGACTAAGGG
TCATCCCCCTCTTATACCTCAATCAGTGGACAAATTTCTAGTGTCTTCTTCTTAAATGC
ATCTGGACCCATTTCTTTCAGTGCATCCCTCTGCCAAGATCTAGTTCAAGTTCATAT
TACATCATGCTGTACTATATAAAGAAATTAACCTCACTCAGCGCTCATGTTCTTAA
TCTTCCAATCTATGTAGTACTGCTGCTGTAATTAATGAAGCTGTGACTATGACGCCAA
AAATTTATAAATCTCAGGAGTTTGGAACTCAGGGGCCATAAGAAAGTCAATTTAATA
GAAGAGATAATTTGTAATTTCTAAGTGTAGTACCGTATAACAGATATAGTTTAAGCAC
AGAATAGGTGGAAGAAATAGTATGGCCAATGATCTTCAATGATCAATAGTAGAGATG
TTATGGAAGAAATGAAGAGATGAAGATATTTAGGAGAGAGATGATGATGATGATGATGATGAT
AAGAGCTATGCAAAAGATGGTATATAGAGAGAAAGATTTTCCATATGATGATGATGATGAT
GGTTAGGATGGACTTGTATACCATATAAATAATCAAAATTTCTTCTGCACTAAGG
AGAGAAACATGGAATGTTTTAAGCAGCAGCAACAAACATGCTGATTTAATTTTCAAT
AATTTATTTCTTCCAGCATTAAGGAATAATTTGTACAAGCAAGCTGGAGTCAAGT
AATTAAGGGCAATGCGCAAGATATGATCAACATGAGCATCTTGTGCTTGTATTTTAAAC
AATTAATCTTCTTCTCAAAATCTTCAATTTCAAGTTTGGCTTGGTATAGTATTAACCCGAGT
CTCAAAATCTAGTCAACCCATAAAGGCGCCAGCTAATCTGCAAACTGTGCAACATA
TGGCCAAAGTTTCAAGTATTGAGTATTTGCTGCTCATGGGACAGGATGCTGCTT
CCCAAGCTTATAGGTTTGTCTCAATTTATCTATATCTTGAACAGGCTTGGCAACT
CTACCTGCGAGGCCAAATTTGGGCTAGTGCTGTTTGTGTAATAAGATGTTATGGAACA
CAGGCTAGGCTCATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
GAGTATGCAACAGAGATATAGTACTGTAAGTGAATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TATATAAAGGTTTGTGACCATAGCTAGCTAGACTTCTTGTGTTCTGCTTTTGAACA
CATTTGAAAGTGGGATAGCCCTTTACAATTTATGTAATTTAATTTTCTGAGTGAAG
CTTTATTTAATCATTCAGTCAAGAGTGTCTGCTGCTGAATACCTCAGTGACACCT
CTTACTGTTTACAGCATTTTACTGTTTGTAAATTTACTTTTATATCTTCTGCTG
ATAAAGGACATAAATCTGAAACAGGATTTTTTAACTCAATTAACGGTGTCTGTTT
TGAATTTTTAGTCCCTTTTCAATTTAATCTAATAATAGTTGAGTATGATGATGATGATGAT
GAAAGTCCAAATCTAAATGACCAAAATCTAAACTTTTTGAGCATGAACATGAGTGC
ACAGGTGGAAATTTCAACCTGATCACTTCTGCTTCTGATGTTCAATGTTTCAACAAACC
TTGTTTGAAGCAATTAACAAATATAGATATAATTTCTTGGTATGATATAGGAG
TATATAGACATTAATGAATTTGTTGTTGAGACTGAGACACTCCCTGATGATGATGATGAT
TATGATAGCAATTTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
GATAATGGAATCTCAACTATGATAGATAGATAGGATAGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TAGCTATACATATATATATATAGGTTCTTATTTGTTGTAACCTTAGACTTTTAAGG
CTCACCATTATCAATTAACATGCAAGTGTCTTTATACAATAATTTTATAGTCA
AAGTCAAAATAAAGGATAAATGATGCTTCACTTACAGATAAAGAAAGAGGCTTAA
AAGTGTAAAGAAATTTTTGTGAATTTAAGTGTCTATTGAGGTTTAAATTTATGTTTCA
GTGAATCTTGTCTAAGGCTTCACTTCACTAATGATCATATCTCCAGCAGACAG
TATAATGCTTAAACCTAGTAGATCTCAGGAAGGCGAAGAGGTTTACAATAATCAAA
TGGGATTTTTAACTTTACAAGAAAGATGTTGATTTAGGTTTCAAGTCAAGTGGTCT
CTGTTTATGCAAAATTTGAAATAGTATGATTTCTCAATTAAGAAATAATTTAAGT
GTTTATGATTTTCAATGAACTAAAGTGAACAAATTTATAGCAGAACTTGAAGCTTGA
GAGTCTTATGAGGCTTCTCAATTTGATGATTTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
AGTTTACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
AGAAATCAAACTAGATCTGCTATTTATAGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
AGTCTCTGTAGATTTAGATTTCAATTTCCCAACAGCTCAAACTCAAACTAACTATAA
GGATAGTTTGGGATTTAATAAGAGCATATAAATTTGCCAGTAGAGTGTGCTGAGTGTG
CACTAAGAAATCAATAGCTCTGCGAAATTTAAGTACAGCATAAATGTTTAACTGTT

【図 4 - 4 2】

AAGAAGATACCAAGACACAATTAATAAGGTTTTAACTTTACAAAAATATGSCAGG
CCAGGAAGACCAAGAGGGTCTACAGGAGGGATGAGAATAGAAACAAGGCTCAAGTAAGAG
ATGTGGCAAAAATCTAGACATATTAATCTAACTGTGATCATCTACGACAGAGCTATTTGTG
TTCTCTCTATTTTAAAAATAGAAGTATAAATTTCACTCCAAGTGGTGTTATAGAACATC
TCATATTTAAAAATATACCTTTTATATGCTTTTGAAGTCACTGGAAGTCTAGAAAAAATTAAT
TAGATATTAATGACATATTTGCTCATTTCACTTTTAAAAAATACATAAATATATCTACCTTT
AAATAGACAGCTGATAGGCAAGTCTGACATAGCATTAATAATAAAAAATAGAGAT
TTATACCATAGGTTCTTTGTCTGTTTGTGCTGCTATAGCTACACAGCTGGTAATTTAT
AAGAATAAGAAGTGTATTGGCTACAGTCTGGAGGCTGGGAAGTCTAAGGGCAGTGGGG
CTGCTTTTGGTGAGTCTTCTGTTGTGTTATTTATGCGAGAAGGGGCAAGGCATCAC
ATGTGGAGCAATCATGTGAGACAGAGAGAGGGAATCAGGCTGAACCTATTCTTTTATCAG
AAGCTCACTCCCTCAATAAATCACTCCCACTCTGATATAGCTTAATCACTCATCAT
ATGATGGAACCTGTAGTGTCTAATTCACCTCTTAAAGGGCCTCACTCTCAACATTTGTAC
AACACTGTTACAATGACTAAATTTTCAAGGAACATTTAAGATAGCAAGCTTTTGTGAATG
GATCATTAGTGAAGCTGGACTAAGGGCCACACCTTTGCTCTTCAACACATTAAGCTTTACGCTT
ATAATACACCATGGCTTTGGCATATACAAAACATCAAGATGAATAATTTATGTTTTTATC
AATCTCATTTTATTTTATTTGTTGTAATTTATAGGAATAAATTTGATTGTTAGGCTTCA
TCTTGGCATTTATAAACTAAAAAGGTTATGGCAGATGGCTCACTTTACTTTTCTCTAAT
AAATTTTGAATTTTCTACATCCACTGACGACACAAAGGTTCCAAAAATAAAATACAC
CAATCTCAAAATCCAGTTTCTACACCTTTGTAAGAGCTTAAGGATTTTGAATTTTGTG
GAGTCTCGAATTTTCAAGTTTAAAGAACTCATGATAAAACTGATATTTATATTTGAT
AAAGAGAATATATATCTACTGTAAGGGCAATTAATATACAAATAGTCACTTCTGG
CCCAATAACTATAGTTAATGCTATTTTCCACACAGTCTGATTTGTCGTGTGATTTGCCA
AGCATATAAAAATCTGAGTGACACAAGATTTTATCAATCACTGAAGCATTTCTCAAC
CAAACTCTCTCTATTTCTTCCGTTTGTCTGATCTTTTATAGACTCTTATAGTGT
TAAATTAAGGTCCTCAACAGTTGATTTTCACTAAAGTAGGATAAAAAATGCTGAAAT
ATTTGTTTAAAGCTGTGAGCATATAGGAGAAGTGAACATCACTGAGTGTGATTAAGTGT
TTTTCCCTGCGAGTTATATAGATATGCTGTTGCTGTGTTATATAGACAAGCA
AACTGTAGAAACATGACGGCACTCCAAAGGGTATCTTTGTTGGTATAAAAGGAAGA
AACTTTTAAAGATATCTATTGCTATCTATCTTCAACTTAAAAATACGGGACATAG
CCAATTTGAACCTTTCAAGCTTAGCTACTTTCTTGGCTGATCTTTGGGACCTCAC
TTATACAAAAATCAGGAATATAGCAGCAAACTGTACTTCCAGAAAGAGAGAAGG
TTTTCTCAGTGAACATCTTGGCGTTAACTCATTTGGTAGCATCAAAATCCCATGAA
GAGTGTCACTCTCTGACGAAGAAGCAACAACCATATGAGGAATGACAAAGACAGA
ATTAACTCACTAGAAAGGTTCTTGATAAATAATCAAGTCTGAGTGTCTGAGAAAGCAG
ATACATGTCAAAATCAGGTTGTGCTTTAAAGAAATACAATTTTCAACTGATCTCTCTGG
TTTATATGGTATACAGGAAAAATTTTGTAGTTTCAATTTAAAGGATATTCATTTGT
AATCTGCTACTTAACTCAATATAGCAAGCAAGTCCCTGATTTAGTCTTTAGGCTTCA
TATTTAAAGCTTAGGGGTTTGTGTTGGCTCTGACAACTTAGAGCTCTCAAAAAC
TTGTGAAGACTTCTTGACATCACTGGACATCTCAGSATAAAGACTGTCAATGTGATGTT
CAGAAAAATTTGAAATATTTATAGTACAGTATGTTATCTTCCAACTGTTGTTA
TGATCTTTCTGTAACTGTTTCTGCAATTTACTCCAGTTTGTAAATATAGTAATAG
AAGTTACAGATATAAAACTATATGACATATCCCTATTTCTGCTTTAGTATTAG
GATCATCGTGGAAACTCTCAAGTTCAGCATCAACCCATCGCAGGACAATCATCCAGG
CGATTTGATAGTGGGAACAAGAAATATTAATCTTGTAGTGAGTGTGCGAGGTGAC
GGGATCCCGAGAGCTCTTCCAGTTCCACAGTGTGCTGTTCACTGTGAGTGTGCTCAA
TGACAATCCACAGATTTGAGCATCACCATATGTCATGCTACATCCATCTTCACTCT
TCCAGATATCAACAAATTTGAGGCGAGGATGATATACAAAGATTTGATCAGCAT
TTCTATAAAATATTTATGATTTTACATACATTTCTGATATAGCTAATTTGCGAA
ATCCCTAAAAATCAGTGTGTTTGTGATGGAAATGAAAAATGCTGAAACTGAAA
ATTAACCTTTCTGCTAGACATTAATGTGATATGTTTAAATATGTTATGTATTATTA
TTCTTAATATACCTTGAATATATAAATTAATTAACATATATATACATCGTATTAATG

【図 4 - 4 4】

TCAATTTCTTAAAGATAATTTCACTCCAGTACCAAAAAATGTTAAGGTTGGTACGAA
TTTAAATCAGAGTTACAGCAATATAGTACGAAGATTTTGGAGCATATCAGAGTTGGAAT
TTTCATTTTAATGATACCATTTAGGAATAATTAAGTTTGGACAATGATAGGGGGGAT
TTCATAGCATCTCTCTGATATCTGACTTGAATGACCAAAATCTTCAACAGCTCACTG
AAAGGATAAGGGGAAGCTCCACTTTCTTCCAGCAACTGTTTCAACATCACTGTCACTGA
GMAAACTACCATCACTGAAITCTTCAAAAGCCACATGAGTGCAACCTCCCTGAGAG
CCATAGCATTTGGTGCAATTTGCTGACAGAGATAGAGATGAGCGATGAG
TGCTGTTGATTAAGTACAGATTTCTTCAAGAAAGTGAAGAAGGCAATTTTGCAATCAATTC
TTCTACAGGTATATTAACACTGAGCAAGCTTGTGATTTGAGCTATTTGCCAGAAACGGA
AATGACCATATGTCATAGATGGAGGATGGTTGCAAGCAAGTGGTATCGAGTGTGAC
CGTAAATGATTTGATGATGAATAATAATTTCAATCTTCTGATGACTATTTTCCC
TACTGTTTGGAAAAATGCCCCAAGTGGGAACAACAGTTTCAACCTAAATGCAACAGATG
TGACTCTGGAACAAATGCTGTGATTTGCGTATACTGTACAGATCATCTGACAGTGAAT
TGTGATTGACCTTACAGAGAGGCTCATAACTCATCAAGGCTTCTTGGGATTTGAAACCA
GCAAGGCTACATCTTACTGTGAAGGCTTCAATGTCCCCAGTACAGGAGAAGGTGTAGCTT
TGCACTGTAAATACATAATTAAGGAAGCAAAATGAATATGTGCCCGCTTTTGTGCCAA
ACTTTACTATTTTGAATCTCAGAAGCAGCTTCAAGGCTACTATTTGTGGAGAAGTGT
TGCTAGCGACCGTGAITTTGGGCACTGATGGGAGAGTGTGATTTTCACTTTGATTAAG
TCCAAAGAGAGGTTTCCAGATCAATAAGAGAGCTGGACAGATTTATGTTCTGGAATTC
TGATCGAGAAAAAGAGAAAGGTTGCTTTGAAGGATTTGGCCAAAGATTTGGCAGCAT
TAGAGGTGACGATATAGATGAGGTCACTGTAATGTCACGCTGCTTGAATGCAATGACCC
ACCCATTTTACTCTAAACATCTACAGTGTGCGAGTCAAGTGAAGGGGCTCCATAGGAAC
TCATGTGACCTTTGTGAGTGGCTTTGACTGAGACTCACTCCGAGCTGGAGCAGGTTTTC
TTACTTTCTGSGATCAGGGAATGAAATGGTGGCTTCTTATTAATCGCAGACAGGACA
GATCACTGTACTGTAGAAATAGATGGAGAAACCTTCCATCTATAATCTCAAGTTT
GGCTGTGATTCAGGAGCCCCCTGACTGACTGACAGGTAGTCTTTATATAGTCACTTGG
AGATATAATGATAACGGGCCCTGACTGTGAGTGAAGGAAGATCTGAGAAACAA
ACGGCCAGGCACTTTGGTGAATGACCTTCAAGTCACTGACCTGATCTCTCCAAATCA
AGGTCCTTTACTATTACTTGTGAGCAGAGGTCTGCGACAGTGAITTTCAAGTCTGAG
CACTGCTGGAGTCTGAGCAACACAGAGAGATGACAGAGAGCAAGTTGCGAGCTCTCTA
TCTGCTGTGGTTACCAAGGATTTGTTGTTCTTCAAGTGTCTTCCAGGAACGTGTGCA
TATCAGAGTTATAGACCAAAATGACAATCTTCAAGTCTGCGAGCGTGGAGATTTTGT
TAATTTATATGTTAAGTCTTCTTCCGTTGGGATTTAGGCTTGTGGAAGCACAAGGATCC
AGATGTTGTAGACAGCTTCAACTGCTCCCTTACTTCAAGAGTACAGAGCTCTTCAGTAT
TCCAGGGGGTACTGTGATCTGAATCTGAATCTCCAGCAAGGTTCCAGAGTGGCAGTGTGATCT
GAGTGTCTTACGATAGTGGAGTTCCAGCAAGAGTCCAGCAACATCCGAGTTTCTCAGAG
TCTGTGATTTTCAAATGCGACAGTGGATAACAGCATCTTCACTCTGGGCTACCAAC
AGTAAGAGCTCTTGACCAACATCTTCTATTTTACGATTTGCGACGTCACAGCT
GACAGGCTTAGGAGCTGTGTGCACTATGATGATGATGAAGGAACATAAGAGCGTT
TCTTTTGGCAGCTGTGAAGCGAAATCATATCAAGTATGTAATCGGCTGAGCCAGCC
CTTCTTTGAAGACATCAAGAGATCTTCTTCCGGCAGAGTGGAGTAAGGTTGGAATCTGT
GGATGATGACTGCTGTGTGCACTGGCCATGTGAGATGAGGGGACGTCTACGAGAGAT
GGCTGTGAGCTCCGATTAAGAAAGCGTGGAGAGTCTTCCAGTCACTCATGTGCGCAATGA
AGCTGTGACGCTTTCTATGCAAGTGTCTGCGCAGATGTGCGGGTAACTGCTGTGGAAT
AGATATAGATGAATGCTTCCATCACTTGGCAAGTGGTGGAACTGTCAAAATTAAGT
GGAGAGATTTTATGACAGCTGAGGATGAGTGTCACTGATAGGGGCTGTGAGAGAGATAT
CAATGAGTGGCTGATGAGTGTGCAAGAGGTTGCAATCTGCGAGATTTTCTCAGAGAG
CTTCAACTGTTTGTCAAAGCTGATACAGAGTATGCAAGGTTGTACTATTTCTCACT
AGACTTTAGCATGTCAAGTATTTAGAACGAATAATTTTATCTTTTCTCAATGATTT
TCATATAAATGAGCATATAAGTAAATGTTTAAACAATTAAGTGTGGTCAAACT
GTTCTAGCACTTTTATGATATTTGTTTGTCTTCACTCAAGAAACTATGAGGTA
GGAATTTTCCAGTTTCTATAGGCAAGGAAGTTGAAGTAGAGAGTAAGTAAATGAGTTT

【図 4 - 4 3】

ATGTTTATGGCTGAGGTATAACTTTGTGAAGTTTGCTAAGAGGAGGGGCAATGTCTCT
ATTTTGCATGCCATATGCCACTACCTGAACACATGATAGGGAGATAATAGCAATCAACT
ATGTTTGCAGTGGAAAAATGAATATTTGACTCAATTTTTCATAGATATTTTTCAAAAA
GTTTAAATAGTGAATATTTCTGTGTAATATTTTATTTTCCAGGTTTACAAATGAAAA
CTGTTCTGTTAGCAAGTTTATGGATCCATTTATGAATCATTTTCATATGACAATATGCA
TTTATCTCTGTATCTCTTTAAATTAGTTGACATTTGCTAAGAAAGGCACTCTCA
GAAGTGCACAAATCTGCAATTTTAAATTTTAAATGAGTTTCAAAGGAAAAATATAGA
AATATAGCTCATTTGATTTAATCTTCTGCTCGGAAATATTTTAAATTTAGAGAAGA
AAACTTAACAGATAGATTAACAGATCTCTCTTCAAGTGTCTTCAAGTGTCTTGTATTAAT
CTGAGATGATACCAATCTAAATATAGGATTCATAATTTATGCGCACTTTCTATCA
AAGGAAATGTCAGATCAAAATGATAAATCACTGCTGAAGGCTTCCAGATGAATGATGT
TGGCAGGCTGGTTCTAATACATCCAATGTGTGGTGGTGAAGATAAAATTTCTATGT
AAATAGAGTATGCTTAAGCATCTTTTCTCAATGAGCATATAAACCCTGGGCTTTTAA
AATTAAGATATTTACTTTTGTACCGTTTCTCTGTAGGGGTGAGAGGTGAGGTTGG
GAATGTTTCTGAAATGATGATGATAAATATGCTCTATGAGCAGCTTTCTGCACTATT
TTACGACAACTGTTTCAITGGCAGCTCAGCTAAGCACTAACCTTTGGAGTCCAAGTTGA
GTCAATATCCCTCAATTTCTATTCTTACTACTTTACAATTTATTTAATTTGGCTTATGT
ATATATCTGTGTATGATATACACACATATAAACAATACATATGCACTTTTTTTC
ATCTGATAATAGTTCAAGTATAAAGGAATTTTGTATAAAACAGTGGGGAACAGGAATA
ATGGTAAATGAACATGATTTTGTGTGACAGATATACATAAAGGTGATTTGGAAGATATTT
AAGACACATAGAGCAACGCTATCTGCTATGGGTAGAGGATAGCACTTTGCGAGCT
CGCATATATGTTTCTGGAATGTTGTTTATGTCAGATTTTCTCTAGAAACATAGTA
TTTTTGAACGATTAGCAAGTCTTTCTCCATAGGCTCTCTCAAAGGCATACATAAGAGTA
TTAAATCCCAACGACTGTATAAATTTAGTTAGTAAGAAATGGCAGGTAGTCTTGAAGACA
ATCATAGAGCAGATTTGACTTGTGAACCTCGGAGAAAAATAGGAGAGACTGTTCTCT
AGTAATCATGAGAAAAATAGGTCACATCAAGCAAGCAATAGAGTGTCTTATATGCACTAT
CTGCTACCAATATTTTATTAATTTCCAGTGAGTGAATTAACATGCAACATCTCTTTTAT
AGGTTCTTTGCTTTGCGGTTACAGTCAGAGTGTGATTTGGAACAAATCTGAAGT
GCATTTCTCTTTGCGGTAGAAATCTGAAAAAATTTCACTTGAACCATGAGGGGAGC
CATTTAGGCGCGGAGCACTAAAGCGAGCTTCAAGAGTGACATTTCTGTGATGTAA
AGATGTTGGCTCATTTCAAAGGACATTTCAACAGTGACTGTAGATCTGGAATTA
GGCGGATTTCCCTAAGTGAGAGGCCAAAGACAAATCTTCTCTGCTGCTGCTGCTGCTG
AGTCAAGCTCTTGTGACCACTCATCAGAGTCTCTTTAAGGAGGAACCTATGTCTA
TTATATCGCAAGTGGGAATCTTGGCAATCTTCCAGATTGATGAGTCAAGTGAAGGCAAGT
GTCTATTAGTCAACCTCTGGATTTGAAAGATACAAAAATATGTTGTATGATGAAGGCG
CAGAGACGCGTGGTTTCCCTCTTCTCTCTTCCAGAGAACTGATATAAGCATTTAGA
TGTCAATGATTAATGCCCCAATTTTAAAGGAAGCCACTTATATCTGAAATTTGGA
CACTTTCCCTCGAAAAATCTACTGTTTGGCAATGGACAGGACAGTGGCAAGTATGG
ACAGTTAGATTTGAAATGTTTATGGAACATGGAATAATGTTTCAAGTGAATGATGCT
TACTGGTGAATTAAGAGCGTTAGACCTTTGGACAGGGAAGAGTATCTCATTTGTCTCT
AACCTATAAATCATCAGCAAAAGGGTCCCCGCTCTCAGAGTACTTCAAGTAAAGTCAATGAT
TAACATTTTATAGTGAATAATGATTAATGCCCCAGTGTCTTCTCAGATATTTAGTCCCATGT
TCTGAAATTTCCCTTAGGATAGAGTACAGTATACGTTGCTCAACATCTGTATGAGAGAT
TGGGATCAATGCAATTAGATAGATTTCTAATAGGATGGTCAAGTCTTCCATTTACAATTA
TCCAGCAGCAGGGGATTTGTCATAGCAGACCTTTAAATAGGGAAGATACAGAGCTGTA
CAGAAATCGAGTTTCCGACATGATTTGCGGTGGAGTGAATAGACAGATGCAAAATTT
TGTGACAGACATCAATGACAAATGCTCCAAGATTAGCAGCAACTCTTATTTAGTATG
CCCTGAACCTACTGAGATGGCTCCAAAGTAACTCAGTATTTGCAACAGATCTGATGA
GGGATCAATGGACAGTGTTTTATCTATAAAATCCCAATCAGAAATTTTCAAGTAA
TGCCACCACTGGAGAGATTTTCAATAAAGCAGATCTTAAATACCAAAATGTCAGTGGCT
CAGTAAATGTGAATATCAACAGGCAATGTTTATAGTGACATCTTCAAGTGGAGGTAAAC
TTCTTAATTAGTGAGACAACAGTACTCATCAATATAGTGGACAGTAAATGACATGCAAC

【図 4 - 4 5】

TCTCAGGTGATTCAGTTACTTGTGTAATGTCACTATTCAAGTCTACACATGTTAAATCC
AGAACTTAAGTGCTTAATCTGTAGGCTCTTCAACAGAGCAAAAAAGGAATAATATCT
ACTTAAAGAGTATCTAGATATTAAGGATAAAATATATACAAAAACATAGAGATTGGAC
CATATTTTATGATGAATAATGATTAATGCCCCAGTGTCTTCTCAGATATTTAGTCCCATGT
TTTGTGACTTTTAAATCATAGTGTGCTCATTTATATGCAAGTGTGATCCACTGTGAGA
AGAGCGAGAAATCATTTTTCAGATTTAGATTAATATGATGTGTTTGGGCGAGCGAAGG
TGCTCATGCTGTAATCCGAGCACTTTGGAAGGCCAAGGCGGCGAGTCAAGGCTGGA
GAGATCGAGACATCTGCGCAACATGTGAAACCCATCTCTACTAAAAATCGAAAAAT
AAGTGGGCGGCTGTTGTGCGCTGTAGTCCAGTACTCGGAGGCTGCGAGGACAGAA
TCACTTAAATTCGGGAGCGAGAGTGTGCAATGAGGCGAGATCGCTCACTGCACTCCAGC
CTGGCAACAGAGCAAGACTGTCTTAAAAAAGAAAAAATGTTGTTGTTATTTCTAAT
GGTTGGGTAGAAAGCAATAGGCTTATTCTCAAGAAAGCTAGAACACACATGAGGCCA
AGCTTATCTTGACAGACTAGAAAGCAGATTAACATAGCAGATCTTCAAGTATTTGAATG
CTTTGGCAGCTAGTGGGATATGATGTGCTATATACATAGATCTTCACTATTCTTCTACT
CGATGTCTATATCTATATATCTACTCAACTCTATTAGTTAATCGAGGTTGATGCT
CTTCAAAATGTGAATAAGTGTACTGATTTGATAAGTTCAGGAGAGCAAGCAATCTTACT
ATAACTTGCACATTAATACATTTGTAAGCATGATATATCAATGAGTACTCGCATAT
TTATAAACATAATTTACAGTACTAGTATAGTAAAGTAAAGTCAAGATAGATGTTTCACT
TTTGTAGATGATTAACAGAAATATTTTAAAGCAATGCTTTCTATGTTATTTTCAA
AAGTGTCAATATGTGTATGATGATGTTTATTTGGAAGATTGAATCACTTGAGGAA
AATATAGAGCAAGTTTGAATGTTGAAACAGAACATGCAAGTCTTGGCTCTTAATGA
TAATCTTGAATTTGAATGAAGAAAGTGGCAGAAACATGTTGATAGAAAGATGAT
AGATTTCAAGCAATGCTGATTTAGCTATAGCTTTGGGAAGTCACTTAACCTTAGCTGAT
TCTCATTTCTCTGCAAAAAATGGGAATAATCAATAGTACTTTTCAAGGTTTCTGATGTT
AGTAATAATATGTTTGAACACTTCTAGCAGGCGAGTGCAGTGTCTGACCTGTGA
ATCCGAGACTTTGGAGGCTGAGGCGAGTGGATCACTGAGTGCAGAGTTCAGAGCA
GCCTGTCAACATGTTGAAGCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAATTAAGTCTGGGCGGT
GGCAGTGTGCTGTAATCTCAGTACTCAGSAGACTGAGGCGAGGAAATGTCGGAACCCG
GGAGATGGAGGTTGAGTGAAGTGTGAGGTCGCGCCATCTGCACTCGAGCGCAGCGAC
AGTAAGACTCCTTTCAAAACAAACAAACAAACCCAGCTGTTCACTGTGAGTATTCAT
GTAATGCGAGTCAATTAGTATGATAGTAATAGTATGATATAGTGTAGTAAATAGAGG
AGTACCAGCAAGATTTTAAAGAGACATGAACCTGTGTAGCGGAAGTAACTGTGAGTCT
TATGAGATTTTATATGCTAGATCATGAATAATAGAGCTATATACATGCTGAGGTCA
GGATTTCTAGAACACTTCCCTCACTTTCTTACCATCCCAAAATACCTTATGAGTGTGAGT
GGGATTTACAAATTAAGSATTATTTATCTACATAGTCTAATGCTTATACACT
AGGTTAGATTTAGGTTTACATTTATGCTGAATGAAGAAAGTGCAAATGATTAAGAT
GGATAAGAAACATGSAAGATGACTACTGTGTGAAACAGGACCACTTGTGATTTAGC
ATAAATGATGAGTAAATGATCTTGTGCTGCTGTTATTTCTTTGTTTCTTCTTATTA
AATATACATGCTACTTTCTTAAAGCTGATAGTTGAAACTTTAAAAATGCTTTCTCT
ACATCATAAATATTAATACATTTATCAAGCAGTTATGTAAGACATTTTAAATCTCT
TTGATATAGACATTTATCAATAGTCTTCAACTCTGTAAAGTGGATTTATGATTT
ATTTGTTCAATTTTGAAGACCAAAAAATTAAGTCTCGAGTCTTAAAGAGATTTAGACA
ACTTGGCTCCAGCATGGCAGCAAGAGTGTCTTCACTAGTGTTTTACTAGAAATCTGGCT
CTGGTGTCTGTGATTTATATACATGTGACACTATCAACATCTTGTATTTGACTGTGCT
TGAGGTTATGAGTGGGATCTATGCTATGATTTATTAAGAAATTTTGTGCTATGATCTTA
TTAATCTAATCTCAGACAAGCTTATGACAGTGTATGACAGTGTGTGCTAGACTGTCA
ATCGSAACTCTCTCAGACTTTGAGGCGAGAAAGATTTGCTACAGAGAACACTTACA
AACTCTCAACTGCTGATGAAGTACAGGTCAGGAACATCTCAACATGGGCGAGCAATA
AGACATGGCAGCATTTGCAAGCACCGCTGCTGATCTTCTGCGCACTGCAAGTGTGCA
CAAAGTGTCTGAGGAGAAATGTTGCTGCTTGGCTTTACCATTACAGATTCATCAAGAT
CTTTTGTGCGCAATAATAAATCTGAACCCGCTGGAAGGAGTGTGGAAGAGTGTGAT
TTTCAAGACTTCAAGCCCTGCAATATGGAAGGTAGGAACGATGCTGAATGTGAGCAGAT

【図 4 - 4 6】

GATATGTGGCTCAGGAAGATGTTATTCTCTCTGTTTACACTGTAGGAAATGAGCC
TACAGTCTGTGACTCCAGGGCCAGAGTCTGCCAAGTCTATATCAATAAATCTTTCTAGG
GAAGGTGTTTGAAGTATATACATTAAAGTGTACATCTCTCTCAGAGTTCATCCAGTCT
TTCTATTGCATAGTAGGAGATTAATCCAACTGATCAGGAATGATATAAACAACTAAAAAT
TGAATGATTAAAGTAACTTCTACATTTTTTAAATCAGGTTTCAAATCTGTATGTAAAAAA
ACCATCCAGTAAATCGGCAGATATTAATGTGTGCAGAGTTTTATTCCTTTTTGTATT
TGTAGGAACAATATGAAAAAGCATAGTGAAGTGGCAAAATGTTAAATCCATCTTAAAT
AGAAATGATTGCTAAATTTCTATAGTTGTGTAAATTTTTTGTAGAGGTATCTCTGA
AGGATCATCTGTGAGTTATCTTTTTTACTGATCTCTGCCAGATAGCTTGGCTCAGGAGA
CAGAGCTAATACAAAACATCTTAACTCTAACCTGTAGCAGAGCTTAATACCAATAAG
ACAAAATTTACACAATACTGTATGTGTGCTCTAGAAGTATTTTTTAAAAAATTACTCA
TAATAGCTAGATTTTACTCAGTTAACTGAATTAATTTGTAGTGCTCTGTATAAAGCTTC
ACTTCTCAGAGTCTGTATATAATTTTTGGCCATCAGAATTTTAAATTAAGTGTATTT
TTCTACTCTACTTTTTGGGGCTTCACCTGCATTTTATCAATAGGTTTCAAAGTCTGTG
AAATACAAATTTGGAGCTGCACAAATTTTCTGAACTTCTGCTTAAATTAATCTCAGCCA
CTACCCAATCCAGGTTTCTCTCATACACACACACACACACACACACACACACACCA
CTGAGTATTTATGTGTGATTAGAATTTGTGTAGGATAGAAGGAATAGTGGCTGTATG
AGTTGATGCCAACTAAGAGACTTTATCCCGCAATCTCCCTAGGGTGTGATTAATGTAG
CTGAATGGAGATTTATGTAGAGAACAACTTAAAGAGCGAAGTATGAAATGATTAATC
ATGGAAACAAAATAGGAGGGGTATAGTTATATCATCTGTACAAGTTATTTCTGSA
AATATCTTAAAGTTTATTTCCAAAGTGTAAACCTGCACATAAGTATATAAACCACTATA
TTTTTAATGAATGAGTGAATTAGAGGGGAATGTGTATACAGTATTTCTTCTACCT
TTTTCTTGTAGTCTGAAAAAGAACCAACAAAATTTGAAAAAGATGACATTAATCAGT
TATAACTCACTCATATGTTTCATTTAAAGAAAATTTCTTATAATTTTTATATAAT
CACCATAGAAGCTTGTATTACGTAACTGAATTTAGAAAAAGTGGATAAGGTTTA
TTATAGTATAGCCATGTGAAAAATTAATTTCTAAATTTTACAAAAATGTAATGAACCA
AAAAATTAACATCAGTTGTGATGTGCTTCAAGTGAATAAACTATTTCTCTGCCACATA
AGTCTAGGGTCTCTAGAGGAAAATCTAGCCTAATACACGACATGTAGTATTTATTT
CATATACAAATGAAAATGTCTGCACCTTAATAGAACTAATTTAGAAAGTACAGATAAG
TAACCAATCAACATTTGTCTACTGTGCCAGGTTTGTGCTGTTGATCATACATCTCTGG
CATTAATCTCTCAGTGGAAATGGATGGTGTGTATAAATGGCAATCTCACTGTATAGA
TTTTAAATCTGGCTATTCTATAACATAATTAAGTCTAGCTCTCTAACCTTTTCCATTC
ACTTTCACACATCTGGATGCAATTCAGGTGTAGTATTTGTGAATTAAGCCGGGGTGTAT
ACCTTAGGGAGAAGTTTCTCTAGTTTCTCAATTAAGTGGCCGATTTTCAGGAGAAGTAG
GTTTGTTCATTCATCACTTTTATGTCAATTTGACAGTATAAAACGATAAAATTTTCTCAGAC
ATACCAACTTATATACAGAATATGCATAGTAAATTTTCTAGAGAACTCTGCAGATATTG
CTTTCATAAGAGTGAAGAGGTTACTAAGAGTATCTTTTAAAAATCTACGTCAGTCTGT
ATTGGTGTGTGTGATGATCATGTGACGGGAAACCACTAATATATAAAGAAATTAGTAA
ATATATATAAATTAATTTTTGTGTAGATAAAGAGAGTGGCTCATGTGAAGACAAATA
AAGAGTGAATTAATTTTTTATTAATTTGATTTCTGAAGACGAATTAGGCAAGTTTACAT
AGGTATACATTAATTTATAAGGATTAATTAAGATGTGTTCTTACAGAGTACGTTAAAT
GCTTATTCTGTAGAAATTAAGGATATTTAAAGCTATGACAACTATTGTGTGTATC
ATATGTAAATCTTTGTAGTCTTCTAGGTTGTGTGTGTCTTTTACAGACAAAGG
TAAAAATCTTTTTTGGTGTGCTTTTTGTCTGGCAGCCCTTAATTAACATCGTATT
TTGCTTTTTGTTTCAATGCAAAAAGCCATTAAGGCTATTGAACAGTACTTACGATCT
TCATAGCTCCTTAACAATAAGGGAAACATTGTGCATCTGTGCAAAAGACAGCTACTTTT
TGCTAAAAATTTGGAATAATATAGAATATGAAGTGAAGTGAAGTATGATATATTTAT
TATAGAATTTCTTTAATAACATAATCAATTTAGGACATAAATGGAATTTTAGAGTGT
CACATATTCTCCCATCTCTGTGTGTAAGAAATAGGCAATTTAAAAATAATATTATGG
TAGTCTAATATGATATATAATCTAAGATTTAAATGAAGGCTCATGTATCATAGGGT
ATCAAAAATATCGTATCTCATGGAGTGGCCAAATTTAGCCATTTAGGCAATGAATTTAGC
TCTATTTCACTAATCCAACTATAAATGTGCTTGGCAAGTGAACATGTGAATATACATT

【図 4 - 4 8】

AAAGAAATTAACTAAGAATTCGTAACTCTCACTGCATTATGAATTTGAAATTAGAT
CTAACGATGTCTAAAGTATGATTAAGTCTTAAAGTATGAGTATGAGTATGAGAAC
AGTTTAAAGTTAGGTAAATAGATACACAAACAAAGTGGGACTATATCTCCA
AGTTTTACACCCAGTGCATCAACTACCATTAATTTGTGAACCTGGATATGGGAGCAGA
AGCCCTAAATGGTGTGTCTATAGTTTTCAGGTTACAGCAACAATATATAGCTCCAA
GAGGCTTTTTATCTCAGTTTGAATTTAAATATGTTCTTTGTATGGAATTAATACCTCC
TACTGAAATGGAAACAGCTGTGAAGACACTTTGTTCTTCTCAGTGCATATCCCTCC
TCCATTATCATGTCTGGCCCAATAAAGCACTCACTCAATATTAGTTGATGCAATTTAAC
AAGATCATGTATGAGAAAGCTTTTATAAATCGGCTTAAATCTTTAGTATATATTCG
TTCAGACAAAGACAGAATATACATTAATCTGTAGTCAAGAATAAATTTTATAAGCACTT
GAAATATGATGTGTTTTTCTTTATCTCTAATCTGCTTATACAGAGATATGTAATTCAA
GTGATATTCTAGTAGTAGAAGAGTGTAGTTGATTAATAGATAGGTTATTTATCTTT
GAATACCTTAAGTCAAGAAATCTCTCAGTGAAGAAATGATGTAGTTTCAACTTTCT
ATCTATAAATAAAGATGAAGGGAATCTGACACAGAAATAAATTAATCAGTGAAGCACT
TAAATATGTTTATCATGTCAATTTCTGCAAAACAGATTTTCTCCAAGATGATTTATGT
AAATTAATCTCTAAGATTTAATGTCAGACTTAAAGTACAGCAATTAACAGAGATTTTA
AATCTAAGATATTATCTAATTTCTTATGTCAAGTAAAGCGTTTTTATATTTCTTTTC
TCCGTGATAGCTTAGGAAAGATTTTACGTATGGTAAATGGTGTAAAGCGTTTAAATATA
TTATGTATGAGATTTAAAAAAATGAAATTTGATATATTTAAGGGAAGATGTGAATC
TTCAGTCAATCTGTGAATGCAACCCGCTTTAAGTGGTCTCTGCAAGTGGTGT
GGAATCTTATTTATGTCTATGTCATTTGGTGAAGTAAACTTAAATTTGTGATATAAATA
TAAGTTTATTTTGCACACAGTTAGCAATTTGTTTTTATAGATAGATGAAGAACCCAA
AAATTAATTTTACATGGAAGTTTATTAAGATAAATCTTAAATGTTTAACTATGT
AAAGTTATGGAATCCCATTTGAATACGATTTGTTCTATCTAGTAAAGAGTCAAC
TCAAGATAATGAATTAATTTTCTCATAGGATTTTCCCCCAAGATATTATGGATA
TCTTCTTTTCAAGTGAAGATTTGAATAAATAAATTTCTGAAGCACTCTTCAAGTCA
CTCTATTTCAAATCTTAAAGAGTATGCAAGTAAAGTTTGTGTTTTTGTCTCACTTTG
TGAATTTGCTTTATTTTATTTTGTGTTTTTACATAGTTTAAATTTGTTTTTAT
GTTAATTCAGCACTTTTATTAAGAGGACTAGTAACTATCTCAGGTTTCTATAAG
GCTTTTTGTAGCTGATACACTGACTAAATAATTTGAGCACTATCTGTCTTTGGATA
AGAAAAATTTGTAAGAAAGAACTTTTTGTATACATACATATTTATCAACCTAGTGGAA
GAACATAAAGATTTCTTCCAGGTTCTATCCAGCTGTACCATTAAGTGTGCCAGCAAAA
ACCATGAGATTCAGAGGAAGCATTTGTTATAGCTTGGCTTTGTTTCAAGTTTGTGATTA
TTCCATCTTTTTAAGGGCTGTCTTACACACAGCATAGAATCCACTTCAAATGACTCT
GTCTCTTTCTTTTTTTTTTGTCCCTTTGATACATTAATTTATTTTTTATATA
CTTTAAGTCTAGGGTAAATGTGCACAAAGTGTGAGTTTCTTACATATGATACATGTGCC
ATGTTGGTTTGTGTCACCACTCACTGTGATTTACATAGGATTTCTCTCAATGCTAT
CCCTCCCCCTTCCCCACCCCTGACAGGTCACGGTGTGTGAAGATGCTCCCTCTGTGTC
CAAGTGTCTCATTTGTTCAATTCACCCTATGAGTGAGAACTATCGGTTGTTTTGTTTTT
GTCTTGGATAGTTTGTGAGAAATGATTTTACGTATGTTTCTTCTGCTCTTTCTTA
AGCAAGAAAGAGCAAGGATTTTTTCTAGTCTCTTGGGCATATAAGTCTGCTATAG
GACCTGAACAGTAAAGCTCAATCTATAGTAGATAATAGAAATTAAGAGACATAGCGATT
CCTAATCAACTGTATAATTTACTAGGATTTTAAATTTCCAAACAACTCATGACTATCT
GTTTTTATTAAGCACTCCATAGAATGATAAGAACCAACAAATTAAGAAATATCTAAT
TTGAGGAAGTATTTTACCAATGGTTTGAAGGCCAGAAATTTGGCTGATTTGGCCAAAGT
CAAAAATAGTGTAGGCAAACTACCCCAACAGTATGAGTCAACTGACACATGAACAATTT
TTATTTTCAAGTCAATGACATCAACAGACCTTTTTATACAATTTCTTTGAAATC
TAACAAAGTCTGTGAAGTATGAAGAGTATACAGGTCAAAATTAACCAACTGTAGAT
GTCCAAAGAACTTTTTCTTTCTTCAATGGTGTCTCATCAATTTAAGTGGTGTCTTTCT
ACAGATAACCAAGCTCAAAATTTCAAGTTTCAATTTTGAAGTAAAGAGTAAAGGG
GATTAGAGTGTAACTAGAATGATTTTCAAGTGTGACAGAGAGTGTCTCATATTTTA
GGGATCCCTTTGCAAAATTTAAGGATTTAAGTTTGAAGGATTTGAGTGTGCAATTTGGG

【図 4 - 4 7】

CTTGTGAAAAAGCCATTAGGTGATTACAATAGTTCAGTTTATGTTCACACGCTCATCAC
ATCTCTGCCCCCAACATGAAATAGACACAAAATTTCTCTGTAAAGTTAGGAAAGTCT
TGCAGTACCATTGATTCCTATTATGATCAATTTTTCACCTTAAGCTATTCCTCAGTCT
ATGTGCTAAGAAATTTACACTCTTCAAGCACATCTCTCTCAGTTATGATTAATAGTGT
TGACATACACAATTAATGTGGATGTCAAAGCAATGAGATCAATTTATCTCTTAAACAG
CTGCTATGGCAGTAACATATCTTAATGGAAGGAGGCTCTTGAGTCTCAAGAGGAATAA
TGCTGTTCTTTGTGCAAGTCTCTACGACTACTTCCAAGCTGGAAGGCTTTGGCAGTGA
TTGTTAATGTAGTGTAGCATTAATTAAGTAAATGATCCAAGATTTTTGTTTCAAGTGTCT
TCAACATCATGATTTGTACCAAGCATGTGTTAGTAAATCTCAAACTCTGATTCCT
TGATACTCATGTCTTATTAACCTACAATTAAGTAGATAGCACTTGCACAAAACATCTC
AGAATTTGTTAATTTCTAATTTGGGTAAGAAAGCATAAATCTCCAACCTGAGAAATAT
GCAATTTAGAAGCTTTCTTTGATCTAAGTAAATTTATGGAATCTTTCTCACACAAA
GACACAGGTGTTTTAAATAAATTAATTAATTTAAATCTGTTTTCTCATGTATGTTTGAA
TTCAAGTATCTGCTATGGCACTCTGAGTTCATGAATTTGAAAAATTTTACTCTTTA
AATGGAGAATCTCAATTTTAAATAGTAAATAATTTACATACTACCACCAACAGTAAAG
ACTATTTTTTCCAACCTCAACACAATTTCTTTATTTAACCCCAACAAAGCATTTTA
TCTATTTTTTAACTTATTTTAGTGTCTGGTACATGTGAAGGTTTGGTATAGTGA
AACTCATGTCAAGGGTTGTTATACAGATTTTTCATCAACTAGGAATTAAGCCCAATA
CCAAATAGTGTCTTCTGCTGCTCCCTCCCTCCACCTCTCACCTCTCAGTAGGCC
CAGTGTCTGTGTTTTCTCTGTGTGATGTGTTCTCATCAATTTAGCTCCCATTA
AGTGAGAACAGTGGTATGTTGTTTTCTGTCTATGTTAGTTTTGCTAGGATTAAGGCC
TCCAGCTCCATCTGTTCCCAACAAAGACATAATCTGTCTTTTTATGACGTCAAGT
TATTCATGATGTGTATGTACCAATTTCTTTATCCAATCTGCTATTTACGATTTA
GGTTAATTCATGCTTTGCTATGTGTAATAGTGTGCTGATTCGACATTCATTTGTATGTG
TCTGATGTGTAATGATTTATTTCTCTGGGTATATACCCAGTAATGGGATTTGTGGG
TCAACAGATGTTGCTTTTTAGTCTCTGAGGAAGTACCATTTAATTAATTTGTAATTA
TCCCATAGACAAAGTAAAAAGGAACACCTTATTTTAACTGAAATCTGAATGCAAG
GTTGAAATTTGTTTTTCTTAAACATTTCTATTTCTGTTGTATCTGTAAGAATCAAG
TCTTATGAGAAATTAAGTTTTATAGAAATTTGTTCTCAAAATTAGTATTTTGTGTT
TGTAACTCTTCTGTCACCTTTGTAACTGATGTATGTTTTAATAAATGAATTAAGTCTTAT
TGTATGATGATTTTCCACTCTCACTCTGAGTACTGCTATAGCTGTTATTTTATA
TTTAAATTAACCTCAGATGCTCATGTCTAATTAATTTTATACAGGGTTAAATAAGATTTGA
TTCATATAATTTACACAAAAGAACACACGCTAAATTTTCAATTTGTTGCTATTTAACTCA
AGCTATTAAGGTAGTATTTGTAATGAATTTCAAAAACATATAGTACGTTATATAGGA
ACAATGACTTGGGATTTATACATATATTTTGTGAGAGAGCATATGTCCAATTTT
TGATAGTATACATAGCAGTACCTCTACATTTTGTACTTCTATTTGTTCTCATGTT
CAGTCTTAAAGAGTGAAGGTGGCAATTTGTAACCCACTAACGATTTTCTCATGATTAAC
AGGCTATTTGAACACACTTATAAATACATATAAGCTCATGTATTTTATACATGTGTC
TTTTAACACCACTCTAAATTAATTTTTTGGATAAAGGAAGGAATGAAGGAAGTAAACT
GTACCTAGTCAAAAAGCACAGGTGAAATTTATGTGTGCTTTTACAGTGAAGAACCAATGG
AAGAGTAGAATTTACTTTTATGATGACAACTAATCAAAAATATGCGCAGTAGACCTTA
TGTATTTGCACTAGTGGAAATCTGTGCTGTAGAAAAAAATTTACATCACTAAATG
CTTCACTAATGCTGTGAAGAACAAACAGGAAGAGTCTGTGAAACCGCACTCTCT
GGTGAAGAATCAGCACTATTGAAGTTTCTGCTTATCTCCAAGTAGTACACTGTC
TACAATCTTAAACCTGATTTCTGTGCCCAATAATTTGAACCTGTTTATTTCAATGCG
CTTGCTTTAACAATAAGAGTATTTCTGAAATTTGATGCTCACTGTTTTGCTTATAGG
AGGTTCCCAATTTTATTAAGGGAAGAAATGTTGTGTTATGTTCTGTGATGACAGA
AATGGGCTTAGTTAGCATCATGAGATGCTGACTCACACTTATAATTCAGACAGAAAGTAA
GTGGCTCGGTAATCAAGCCCAACAAACAGCAACCAATTTAACAATAATTTGATGCTGTT
TTAAGCAAGTGTAGTATGAAGTGAAGTATCTATGCTCAGCAGTAGGCTGCTGTGTGTC
ATATAGAATGCATATCTTTCTGAGCTATCTAATTAATGCAATTTAGTGAATTTGGGCTGG
GAAGTAGAAGTAACTTCCAGAAACAAATGATGTAGTATTTACAACTTACTCTCATATGA

【図 4 - 4 9】

GATTTAAGAAATTTGATACACAATAAAAAGGTTGCTGTGAGTGTAGTGTACAACT
GTTTGTGCTATTAGTGAAGTATGAGTCAAGTACTGAGGAGTGTGAGTGTGAGTGTGAG
GACATGCCAGGGGAAGGAGGATAGCAACATGAATTAATAAGTACCAATACACAT
AGCCGGCAGTGCAAATTTCTCCCCCTATTCTTCCAGGGGGCAAGACAAAATAATCTC
TAACCTAGATATTTGTCAAGTGCACAACTAAGCACTTACAAAAGAAAACAAATCACTG
AAACACTGCTATGTAATTTGAACTAAAGAGATAGAAGCACAAAATAATGATTTTGT
TCTCAATGGAAATGGATGAAGGTCAACAAATACCATGTGACATGGCATGCTCCAAATA
AATGCCAGAGGTAGTGTACATGCTCTCTTAAACAAAATTTATCATTTTGAAGT
GTGAAAAAAGGTTTTTGTGACTGTTTACGTTCTCATCAATAAAGAGTGGCTATTGGA
TTTCAAAAATTTTTTGCATCTAGATTTTTTAAATTAATACATTTAGGAAAAACA
TAGTGTCTCAGACATTAAGAAGGACATGATATAATTAACCTTTTGAATTAAGATGTC
GACCTTTCTGTGAAGACAGTACCAAACTTTTAAAGATAATATTTTAAATTTCAATAAA
GAATATTTTTCAATTTGAATAACAGTATCAATTTGAAATTAATGTAAGTCTATAT
ACTTTTCCATATTTTACACTCAATTTACGACATGCTTTATAGATTTATGAGGTT
ATTCAGAGAGACCTAAGTGAACACATAATCAAAATTTTTCAGTAGTATTTTATTTCA
TTTTATGCTTTATTTTCTTTTACTTTAACTCACTACTCTTTCTGATAGTAGTACGA
TATTTATACAAATTTAATACATACAAAATATAAATTAATTAATAGTGCCACAG
AATGATATAAATAACAAATACAAATTTACAGGATAGATATAAGTATATAAGTATAGAT
TATACATGTATAAATATTTATCTCATATATCATATATAGACATAACATATATCAAA
TAAATATCTTTTCTAATTTCTTTGCTTTCTCAACTTTGGTTAAAGATTAAGAAAT
AAAAATGTATATAATTTCTTTTTTTTTTTTGAAGAGGAGTCTGCTCTGTGCCCA
GGCTGGAGTGCAGTGGCATGTTCTAGGCTCACTGCAAGCTCAGCTCCAGGTTTACGGC
ATTTCTCTGCTCAGCTCCGAGTAGTGTGTGACTGCAGGTGCTGCCACATGTCCTCCG
TAATTTTTTTGTATTTTTATGAGAAAGGGGTTACAGGTGTAGCCAGAGTGTGCTT
GATCTCTGACCTGTGATGCTCCCTGCTGCTGCTCCAGAGTGTGGGATACAGGGCT
GAGCCACATGCTGGCCAAATGATGTTAATTTCTACTCATTTAATAAATAATTTAT
TCAGTCTGGACAGAAAGGAAAGATAAATAACACAACCTTTATAGCAATTTAGGCT
GTTTTAATTTTTAAATGTTCTGATATAACATGTGTAGTCAAAATAGTCAAGCAATGAG
TAGATCTGGCTCAAAATTTGGTGTCTTCTGTGTTCTGTGACCTTAGGCAAGTTTTAA
ATACTCTATAAATAATGGCATGTGTTCTCTCAGTGAACAACTTTCTCATCTCAAAAT
TTATGCTATTTAGGACATATAAAGCCAAATTAAGAAATGAACCTTTGCAAGTATAA
AGAATCATGAGTATGGCATGGTAAATTTCCAACATTTGCCACAGTCTACTAATAT
TTTGGGAAAAAGAAATTTGGCATAACTTTGTAACATCAATAAACTAATTTTCAAGTTT
GAAAAAGAACAGCAACAAATGGGAATGTGCTACTTTCAGAAAAACAGACAGCTATTT
TAAAGTAGCTGCTAATAATCAACACAGGSGTATAAACAAGAAAGAGATAAATAAC
TAAAGACAGCTATTTTCTTCTTCAACCAAGATTTCTGATCTGTAGCTTTGTTGGCC
TTGAAATACAGTAATAGTACTGATTTTAAAAAATCAAAACAAATGCTATTTGCT
TCTCAATGAGTGAATTAAGTATATATAGAACTATATATAGAGGAAGTATTTAGGCT
GAAAATTAGCATATAACACTTTTAAAGAGTCAACAAATTTGGGCGCTTGGGTAGC
TCATGCTGTAAATCCCAACTTTTGGGAGGCTAGGAGCGGCGATCACTGAGGTGAGGA
GTTCAAGACAGCTGACCAACAGGTGAATCTGCTCTATTAAAAATACAAATAG
CCAGGATGGTTCCGCGACCTATAATCCAGCTTCTCGGGAAGCTGAGACAGAGAAATC
GCTTGAACCCAGTAGGACAGAGTTGCGAGTGAAGGAGGCTAGTGTAGGCAACAGAGG
AAACCTCTGTCCCAAAATAAATAAATAAATAAATAAATCAATGAATTTGCAAGTTTCT
GGGGAAGAAATCTTTCAGACATACTCAATTTCACTAAGCTTTTCAATTTGAGAAAAACA
ACATACTAGATATGTTTCCCTAATTAGCAATGAAGAAATTAATACATGATTTATCTT
TAAAGTGAAGTATGTTTCACTTCAATTAAGAGTGAAGTATTAATTTATTTATTTATGA
GATGAATTTTTTGAAGTGAAGAAAGGTTTGAAGAGTATCTCATTTATATATCAAA
AATATTTAATCAAAATATATAAATAATTTTCAAGAAATTTTATGCGGATTTGCTAAT
TTCCCTCAACAGGTGTTCTTGAAGAACACTGCGAGTGAACAGTATGAGTTGAGGAG
TTATCATACATGGAATTTCAAGTCTGGAGCCCAATAACCACTATTTATGTCAAAAT
GCCACGATTAAGTCAATGCTTTATGCTTTACAACTATGACCAACAGAGGCGACGCG

【図 4－5 0】

GCTGAGTITTTGGCCCTTGAAAITGGCGAAGAAAGCATAGATCTCTATAATTTAGGC
AGTGGTACATATAAGCTCACCACTGAAGAAGGTGTGACAGTGACATTTTCCACCTGT
ATTGCCGAGAGCAGGAATGAGTAAATTCATTTTAAITGGTTGTGTATCCAACTG
GATCTTCAAATTAAGTATGAATTTGGGGTCCAAATCATGTAAATTAAGTTTATTTCAA
ATGAACACTTTAGTTATGA AAAAATAGACATAAATATTTTCTTGCTCATGACAACTC
TGTTCAAAAACAATAAAGGAGAACAAITGAGAAATAGCCTAGTGCGTGAAATCAATTT
CATTTGATATTTTGTGTGTTTTAAAGCCATGTGAGGACATCTTAAATAACTACTCT
TTCTTTCTTAAGTATTTCTGCTTGACTAAGTATTTCTGCTTGACTGAGGAAACAAIT
AGGAACAGAGGAGACTTTTACACAAATTCAGATAAAATTAACATTAACAAAACACTTTA
TGTTAAAAAATGGTACAAATAGCTTAGCTAGTATGCTTTTCTGCTGGTGTATCCAACTG
TGCTTGATATTGGTGGCTCTGACTGAGCCAGGTAGTAGTGGCTGAAGATTCGTGGTG
GGGGCTATGGAATGCTTAAATAAACAACAGGAAACGTTGTCACATGATTAACCTCC
TTTTTCATGAAGATTTCTCTGTAGCATTTGAGGCTATTTGATTGATACCATTTTACC
CAGATGAAATGTTTTCAACCTGGAAGTCAGGCTCTCTCAAACTGTGATGCTAATTTATT
AATTAAGCTATGGAATATTTCAATCTCTGTGTGATTTTCAACATTTGTCACAGCATC
TTCCACTGGAGTAAGTTGTATCTTAATAAACCCCTGCTCTTGTTATCCCTAAGAGCAG
CTTCTCATCTTTCATGTTGTTTGTGCAAGATGTAGCAGCTCAATCAACATCTTGGGCT
TCACCTCAAACTGAGTTCTCCCACTGTGTCTACCAATTTGGCAATTTCTTCCCTATG
AAGTCTGGAAGCCTTCAAGCTCATCTGAGAGATCAAAAATCAACTTCTCTCGAAGCTCT
TTTAATTTGATATTGAGCTCTTCTGCTTAATCATGAATGTTCTTATGGCACTAG
AATGTGACTCTCTTCAGAGAGTTTTTAATTTACTTTGCCACACTTATCAAGSAAATC
ATCATCTGTGGCAGCTATAGCCTTATGAAGATGATTTTTAAATAATAGGACCTGAAAGT
CCAAGTACTCTTGATCATAGCTGAGTGTGCTGATGCTGTGTAGCAGATGATAAAAC
AACACTAATCTCCTTATACATCATTTGTGAGAGCTTTGGGTGACAGGCTGCAATTCAGT
GAGCAGTAATTTTTGAAAGGAATCTTTTTCCGAGTGTAGATCTTATACAGTAGGCTA
AAAAATTTCAATAAACCTGCTGTAAACAGATGAGCTGTGACTCAGGCACTTTCTGTTA
CTGATAGAGCAGAGATGAGTAGATTTAGCATAAATCTTAAAGACCTCAGGATTTTTAAT
ATGGAAGAGGACACTGGTTCAATTCAGACACAGCATATTTCCACCTCGATGAGAG
AGTCAGCTCTCTTTGAAGCTTTTAAACCAGCAATTCACCTCTTTCTCTAGCTATGA
AATCTGATGATGACTCTTCTAATAAAGGCTGTTTTTATCATTGAAAGTCTGTTCTTTA
GTATACCACTCTCATCAATGACTCTAGCTAGATCTTGGAATACTTCTGCAAGCTCT
ATATCAACCTCATGCTGTTGCTTGGTCTACTTATCCAGAGATGACTTTCTTCTTA
AACCTCATGAGCAACTCTTGCTACTTCAACTCTTTCTGCTGATTTCTGCTCACTCTC
TCAGCCTCATGCAATGGAAGGCTTTTAAACCAGCAATTCACCTCTTTCTCTAGCTATGA
GGAATGTTGTAAACGTTTGTATCTCTATCAAGCACTTAAACCTTTCTCAATATCAGCA
ATAAGGCTGTCTGCTTTCTTATCTTATTTGATATTTACTGGAAGTACCACTTAAATTTCC
TTCAAGCACTTTTACTTTGCAATTCAGCTCGGCTAACATTTTGGCACAAGAGCCTATT
TGCGCTATCTGACTTTGCAATTTGCAATTTGCAATTTGCAATTTTCAATTTTACTTTTCA
TATAAGTGAAGAAATGCAACTCTCTTCTCACTTGAGCACTTAGAGGCAATTTAGAGG
TATTTGTTGGCAATTTAGTATGTTTATTTCTCAAGATGATGATGATGATGATGATGATG
GGTAGAGAGACAGACACAAATATTTTAAATTTTCAATGATGATGATGATGATGATGATG
ATTAGCTTGCCATGATATGGCAGGTTTATTTGGTCCCAAAATATTAATAAGTATGAT
CATCCAGGACACTTCTCATCAGAGATCAGTATACCATAAATTAATTAAGTAAAT
TTGAAATATTGTGAGAAATTAATCAATGTGACTCAGAGTACCAAAATGAGCAGATGCTGT
TGGAAAAATGGTGTGATGAGCTTTGGAAGTGTGAGAGTACCAAGAACTTCAATTTGGTA
AAAAATAAATATCTGCAAAATGCAATTTGAAGTGAAGCAATAAATGAGGCGATGATGT
ATTTATAGATATATTGATTTATATAGGATTTTCTTCTTCAAGAAGTACATATCTAT
TTAGGACTGTGTTTATTAATAAATACCTTTCTTCTTAAAGGAAATGATCATCATCTT
TCTTTTATTAATGTTTGAATAATTTGATCATAGTATTAATGAATGGAATGCTTATTTAT
TTTTTATCTTTTATCTCTCAACATCTCTCTCAATTTTCCCACTCTCTCAACAGCT
ATCAAGGATTTTATAAGAAAAATGACAAATCTGCTTCAAAATTTTTCAGCTTTA
ACTTGGAGCTTTAAAGGTGATTTACTGTGGCAGCGGGGGTGGCTCAGCGCTGTAAT

【図 4－5 2】

CAGTGTTTCTACATTTGCTTGTCTCTTAACTGAAATGATAAGCATCTGTGATAAT
GAATAGTGTGATTTGATTTATTTCTTCTGCTACATTTGAACAAATTTTGATTTAACTCT
GTCTGTGGCATTTGTAATTTAGTAATACGCTTTATTTGCTTGTGGAGAAACACTTCC
AACCTCTTGCTCAATTTGGATAATGAATTTGCTATTTCTGCTGATGATCTAGGCACTAC
TCCATCTCTTACAATTTGCAAGTAAAGTGTGCAAGATTTGCTATTTGCTTCAATTTT
AATGAAGTTTGGGGAACAAGAGAGGTGTATCACAATGAGCTTTGGAGTATACACAATATA
TAGATATACAACTTTGGTCTAGACTGACCTGAGGCACTCCTCACTGCTGGTACTCAT
ATACAGGACTCTGACTGTATGAGTTTATCATGTTCTGAGGCTTTTAAACATAAATTTATG
ACTTTGTTTATCAATCAAAAGGAGTATTCATATGTTCTTCAAAACAGAGGCTTTTGGTCT
CAAGGGAATACGCACTCCTTGAAGTGAACAAATCTACTAGTCAATTTAATAACTAT
TGCGGATTTTTTACTGATGAAGTGTCTACAGTAAATCTGATTTATACAGAAATATG
TGTAATGTTATTTAATAAATTAATTTCTTAAACAAAATGAGAGGAGCACTTACTGATTT
ACAAATTTCAAAATTTAATCCAAATTTTAAATTTTCAATAGATGCTATATGATATTTA
TATTGTTATTTCTTAACTTTTGTGAATTTGGTCTGAAATCATATTAGATTAAGACTTTT
GAAATGCAAAATTAAGTGTCTTTTGTAACTAGCTTGACAGATCAATAAACAGCTTTT
TTAAGATTGAATCTACAGGAAGTGTCTGACAGCTAATTTGTTATTTCAAAAAGAT
TAACGGCAATTTTATCTTTTCAACCTATAAAACGGGAGCAGGAGGAGATTTTAAAG
GTACCTTTTACCTCTATAGGTATAGATAGTCAATTTTATGTTGATATCAAAAGAA
ACATGTGCCCATGATTCAATATATAATTTGTGATTTATACATTAATCAAGATGTTAT
CATAGTTTCTAAGTCAATGTTTACATAGAGCAAGTCTAGTGGTGGTGGTGGGAGAGGC
TAATAGGGACGGTAGAACTCAAGTTGAATTTTCTTCTTCTGCTTCTGATGGCAGGCTC
CTTAAGCTTGAGCTCTGTTCTGAGAACCAAGAGCCAGGATATTTACTGTACGATAATG
GGCAGTTTTCAGATGACTGTTAAGGAATAGGATAGTTTAAATTTTATTTACTTAAAT
TATTTAAATAAATCTTATACCTAAAAATTAATAGAGTGTGAATGATGATGATGATGAT
TAAGATTTTATTCTCCCTCTCAAAATTTTCAATATAAATAGTCAATAATTACTGTG
CAAAATGTGTAAAGTGTGAAATGAAGTGTGAGAAATAAGGATAAATTTGGAGAAAG
GAAATTAATAATAGCCAGTAACTTTGGAAGATGATGCAATAATATGATGATGATGATG
ATTCTGAAACAGATGAGGATAAAGCACTCAGTTCTTCAAAATGCTTTCTCAAAAGTTTA
CTGTGAAATTTAATACAGATATTTTCTCATAGCACTTAAAGCTGAGCAGGAGTAAATCT
ACCAAGAAATTAAGTATTTTAAAGGAAATGATAAACAGAGGAAATAAGTATGACAG
CATCATGATGATCATTTACTGCTTCAATCAACTATTTGGCATGCTTTCATTTGATCAAC
TTACTGATTTCTTATTCATCTCTTCAAGGAGGAAGCAGTGTAACTTAAGCTAAATTA
GAGTGTGCTACTAATTTCAACAGCAATTTTATTTCCCTCTGAGAGTATGCTCTCTTGTG
ACTCAGTATTTGATTAATATACATTAACCTGACTTAAATGAAACATAAATTTCCATAAAT
ATTTATTTTCTCAATTTGGAAGTCTTAAACCTGCTGTTGTTATTTGGAGCACTCTT
ACATATTTTCTGAAATTTATGACATATAAATAGTGAATAAAGTAAAGCTATTTACCT
TTTTTTTGGAACTAAACATATACATAAAATGATTTTGAACACTAATTTATATCT
TCCATTTATTTATAGGCACTTGTATGTTGACGCAAAATAGAGTTTACGTTTGGAGGTATCA
GATCTCTAGAACCACTCTTCAAGAGAGGAGCACTGGAAGGCCATGATTTTGTGGGT
GTATAATGGAATTTGAGTGTGAGTCAATGGAAGGCTTGGAAACGAGCACTTGGCAGCAC
AAGGCATCTGATGATGATGAGTATTTTCTTCTGATTTTAAAGGAAAAAATGCA
AAAAAGTATGCTCTGAGGATCAAAAGATGAAATTTATTTGCTCAAACTCTTAAAAAT
ACCAATGATTTACATGTTTGAATTTTAAATCTATACCTTTGAAATTTTGGCATAAA
GATGATATTTAATGAAAAATTAATGTTTCTGAGTCTAATCATATATATATATATAT
ATATGTGCATGTGGGCAATGATATGTTTATCTCTTACAGAGAGGTTGTGAAGATTAAT
TAGTAAAGTGGTAAATTTATATAAAGAGGCTTCCAGCAGAGAGAGATGATGATGATG
GCCATCATGGACAGTAACTTTTATCACTAATGATTTTACTTATAGACATACAT
ATTCTCAAAACCTGATACAGCTTTAAAGACGGCAATAACTGTTAATTAATGAACGTG
AAGGCTTTTTTATTTGATTTAATTTAGTTTCTTCAAGATTAAGGATGTGAATAAT
TAGCATTTTATTTAAAAATCTTTTGTCTTATTCGAAAGTTGAAAAATCTGAAAAA
ATACAGGAGAGAAAAAATAAATTAACCTATAATCTAACCAACGAGACCACTCACTCTAG
GTTATGTCATGTTTGTCTGCTAGTATCCAGATGTGAATGTGCTATTTTAACTG

【図 4－5 1】

CCGACACTTTGGGAGGCCGAGCGGGGCGGATCACGAGGTCAGGAGATCGAGACCTCT
GGCTAACACAGTGAACCTCTGCTCTACTAAAAATACAAAAAAGAAAAAAGAAAA
AAAAAATTTAGCCCGGATAGCGGCTGTGGCGCTGTAGTCCGAGCTCTGGGATAGGC
AGGAGAATGGCCTGAACCTGGGAGGCGGAGCTGCGAGTGAGCGCGAGATCTCGCCACTG
CGCCAGCTTGGGTCAGAGAGCAAGACTCTGCTCAAAAAAAGAAAAAAGAGGATGTTA
CTGTAAGATTTATATTTACCCTAGATAAAGGAATGTGTGAAAAATGTTAAATGTCTGT
TAAAAAGAAAGGCTAGCCAAAAACAACAAATTAAGTGCCTTAAATCATTTTAAAGTAA
AACTTGGTATGTAAATGATTAAATTTGATTTCTGACTCTATGCGCAATCTTTAAAAATATA
TGCAACTTATATAGTCTTAGCTGATCATATGAATCATACATTTGTGTGGCTATASAG
AAATTTTGGCATAAATGTGTGGAATGTGTATTTGCTGAATGCAATACAGCAATTT
CAGAAGTAATATTTAAATGTTTTTAAACCAAGCTTTTGCTAGTTTTTCCCTATGACAC
GTAGTTAATTTTAAAGGCTAAATTTATGAACCTATATAATTTTCAACATTTTCAAGGCA
AAGACAGAAACCTCCTTATAATTAATTTTGTGACGAGTACACATAACAGCAATCT
ATTATGAAAGACAAAATTTGTCATTTGATCTCAGGAATATTTATAAATCCATGTTTAT
TTTGAATTTGTCATCAGATACAATGACATTTCTTCCCTCAGCTTAATTTACTACAACAT
AAAGGAAATTTAAGCAAGTTTTTAAATACAGAACTTTTTTAATATGAGGGGAAAAAG
AATAATGATTAGCTTTAAATATAACCAATGATTGTGTGCAACAGTGTCAAGGAGTGTG
TCAGACATGTCATCAGGATATCGCCACATCCATCAAACTGATTTCAAGGCTTCAAGG
GTTATTAATGTTATGTTACTTGAATTTGGTGAGAAAAACAGCAAGATTGTGTATGGTT
TTTATCATCATTTTGTATAGAGTGTTCATTTCTTTTGAACTTAGTTTAATAT
TTTCCAGCTGGAACTTTTCTAATATTTTAAATATATAGTGTACTTCTAATAAAT
ACCCCAACATTTCAAAAAATGTGTGCAAGCAATATGTTATTTTATTTTAACTTCTA
ATATGCCACATTTCCATATTTATGTAAGGTAAATTAATCATATAAATAAATTTTAT
TCTGTGAATTTAGTGTCTTAAACAGGTTGTGTCAGCTGAAATATCACAACAGCAAC
CATATAACCTTTTGAAGTAAATTAATGGAATTTTACTTGATTTGCTGCTTCAATGAA
TTACATTTAGTATGAGTGTCTTAAACCTCAGCTGACTTTAATGAACATTTAGTAGAGGT
ATAACAAACCTTGGATAAATAATTTTCTGATTAGTATAGTTTACTGCACTGATTT
GCTTGAGATTTTAAATCCAGCTTCTCTGGAAGATATAGATTTAATCAATTTCTAGTA
TTCTTGATGATTGATGTAAACGAAATTTGGGCTTAAAGAAATTAGAAAAAATTTAG
GATTGATATATAGATTGGGCTCAGATAGCCATAATTAATATCTTAAACCTGATGAGTA
ATATAGTACACTCCTTCCGCCATTTCCACACATATGATAGATTAACATTTTCTGAT
ATGTTGTCAAGTACTACTAATGTAAATAAACAGCATTTTACCTGATGACCTCAAGGCT
CTTAAACTTCATGAGCATTTGATCTTATCAGACAAGGACATGGGATCAAGAGGTGAGT
GAGAAGGATGCGATTTCAITTTGATTTATTTGACCATAGTCACTAATTTTAAATAATCC
AAATGTGAAAAAATCTCTGATTTTACTTGATGCTAGGCAAAATGCTTCTCTGTTTC
AGAAAACTCAAAATTAAGGCGAATCTGGAATCTGAAITTTGCTATTTTCAATTTCAA
AATAATTTTGGTGGAACTGCGAAAATCATTAACTCAAGCTTAAAGTCTATGATGAT
TGGGATAAACAATTTTAAITTTGTGTGTAAGCTATAAATAATCAACAGTAAAGAGA
ATTTAACTCTGAAGATTAATGCTAAGCTTACTTAAATTAATAAATCACTCTCTCCAT
ATTCTTTCTTGAATTTGATGTAAACGAAATTTAGATGTATACGAAATATTAACATGACT
AAAAATTAATATTGTTATCAGAGGATTTTAAATGAGGATTTATAAATATCTAGT
TGGTACTTCTAGTTTATGATATTTTAGGGGATCTTCAAGAGTACTGCTATATAT
GTGGAGAGATGTGTTCAATCAAGTACTCCTTCAAGCAGAGGATTTGATTTAAAAAC
TAATACTGCTTTGAGATTTGATGTCACGCTTATACAGATACTGAAATTAATCATAA
CTATCAAAAGAGTAACATAAGGGGCAATGAATGATCTGCCAGAGATTTGGAAGTATAA
TTTTTCTCAAAATGTTAGTATTTAATAATTTACTGAAAAAATGGAAGAAAAAAT
CCATGTGGCTCACAAGATTTTACTGTAGAGCTTATAAATTAAGTATGAGAACTTTA
AGAAATGTAGGCAATATTTGATAAACAATTAATAATGGAATATACATCACTCAGCT
AGCTTTTGTTTTAAATGTGAGATCTCAGATAAATTTTCAACAGTCTCCATTTATTA
TATATGTTTATGAGATGCTGCTAAAAATCAAGCAATTTGATAAAGATGAGATATA
AGGAAATTAATCATTTTCTTCTCAATGAAGATTTGGCTGATTTTATTAACAGAAATTT
GATATCAAAACCTTGCATTTAAGTTTGGAGTGTATTAGTCAACTGCTTAACTCTCTG

【図 4－5 3】

TTGCTATACACTTATGTTATTTCCAATTTTAAATATACCAATTAACCTGTGATGAACA
CATTTTGCATAGAACTTTGCTCTCATTTATTTTGGATAGAAATACCAATTAAGTAA
ATTAAGCAAAAGTAGGATACTTTCTAATGTTTGTAACTATTTTAAATCAAT
TTCTATTTGCTCTTTTCTCTACATGTTGTACTGTTTGTGTAACAAGTCACTAGTT
CGTATATTTAATTAATCAACAGTACAGAAAAAAGGATTTGGGATTTGCCACTTGT
AATCTTCGGTGTGCTCTTTTATATCTCGTGTTCACACAGTCACTTTTAAATATC
AATTTTTTTTCAITTAGAGATATTTTGTGAACATCTTTTAAAGTCAAACTACTGAA
ACAAAACTTTAGACTTACCTTTAACTCCTCTGTTCTGTAGACTTATGTCCAGATAT
ATGTTCTGTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGAGACAGAGTCTGTTCTGTCGCCAGGC
TGAGTGTCAATGGCGGATCTCGGCCCTCGCAACTCCACTCTGTTGGTTCAGCAAT
ATTGCTGAGCTCGGAGTAGCTGGGATTTACAGTGTCTGCGACAGCAAGCACTAAT
TTTTTATTTTATGAGAGAGCGGGGTTCCACCATGTTGACAGAGCTGTTGTAACCT
GACTCATGATCCACCTCAGCTCCCAAGTGTGGAATATAGGAGAGGACGACTG
CACCAGCTTAGAATGTTTTTAAACATAGTCAGTAACTTTTCACTTTTCTGCTCA
AGTCTTCAATAGCTTCCCATCTCCACAGCTTCAAGGCAAAATCTGACCTGAATGA
AAACATTTTATGATCGCCATCTCCTTCACTCTGCAATCATATCACTATTTCTCT
CTTGTGCCCTGAGCTCAACCATGTTGGGCTCGGTTGTTCTCAAACTGGCAGTACGCT
TCACTTCAAGGCTTCTCATGCTGCTTCTCTAGCTGAAAGATTTTCTACAGATA
TACTTCTCCCTTTATTTATTTAGTCTTAAACAGATTAAGATTAATTTCTGCTCA
TCTAAGATTCAGCAACCCGCAAACTCACTATACCTTTTCTCACTGTTATTTCT
AGCTATTTTCTTCTTATTTCTGCTCTCTCACAAGAAAAAATAGTACTTCTGAGTA
CAGGTTATTTTCTATTTACTTCACTCACTGTAGACAGTGTCTAGCATATGTAAG
CATTAACAACTAGTTGTGATGATCTCTGATAGACATCTGATGATGATGATGATGAT
CCTTCAATAACTAGTTGTGATGATCTCTGATAGACATGCTGTGCAAAATATGTTGT
CCTGGAATCATATGTTAATCAAGAGTGTATTTAGCAAGGATTTTATTCAGTAAG
AATTTAATAAGAAAGAAATTTGTCACAGCTTCTCATTTATATAAGTAAATTTT
TTGAACTCTTTAGTGTGAGGCAAGTATGTTTCTAGGAAATCTTCTGTTTGAATG
TTTCTCAAAATGATGTTGATGTTAGTGTGACCTTAAATGAGGCTGTTGAAATTAACAG
CTAATAAAGTGTATTTAGTGTTAGCAAACTCTCTCATCTTTATGAGGCTTATG
TTCTATTTGATTTATTTAGTGTGCTGAGGCTGGAAGGCTGTTGACTGCGAGCCAT
GCCAATCTGTTGGCAGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
GACTCAGGGGAAATCTGTGAAGTATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
TTAATTAATGAGGAGTAAATATATGAGGAGTATGTAATCAATTAATTAATTAATTAAT
CTTTCACTTAAATATAAATTAATAGGCAATTTGGAATAATGAGTAAATGAGTAAAT
TAAATATTTTGTGAAGTGAAGAAATGATATCTTTTAAAAATCGTTTACTAAC
TAAATCTGACTGCTCACCATTAAAGGATTTTAACTTATTTTGTGTTTATTTCT
TTAGAATTTAGGCACTTCAAAAGTCAAGGTTATGATTAAGGCTTTTCTATATATC
TGCTTTGGGGGATTTTCTGTTGATTTTGTGCTATAAAGGATATACACATTAAT
CAGTCAACAGTAGATCAAAACATCATACAGAGCCATCATATAATGATTAATTAATG
GATACCTTTCAATTTAATGACAGAGTATGAAATTAATTTGAATATTACTTTTAAATCT
CTTCATCTGTTCTTCAAGGCTAATGTTATTTATAGACATTAATGATGATGATGATGAT
TCAATAGAAATTTGGTCTCTTAAITTTGAGGCTGACATCTCACTAACTAACCTTATG
TTCTCTTTTGTAAAAATCTGATTTTCAACAGGTTGGTACTACTTAACTCACTTGA
GTATCTGACTCATTTAGGAGTCAITTTGATTAATTTATATGAAACAAATATAGAA
TGCTAATAAATTTGAGGATATAATAATTAATCAAAAGTCTTAGGCAAGATGATTTG
GTGATAAATATTAGATATAATGAACATAGAAATATATAGTCTCATGTTTCTTCA
TGTAATAAATATTATTAAGGAGCTAATATATCTGAAATATGAGTCAATTTGGCTAGATA
AATACAGAGAGCACTTTTCTTAAATCATGATATAACTCACATATAAATGATTTCT
TTAAGGTGATCTTCTGAGGCTGAAATCATTGAGCTCATTTTCTAATATTTCTT
TTAGCTATATTTTGTCTTAACTTAACTTCAATTTCTGGAATGAGGATTTT
TCAGATTAACAATAACTATAATATACATCTGATTTACATGATGATAAATTTATGTTGA
TGATTACTGAAAAATTAAGTATGTTACGATGTAATATCTGATTTGAGCAACTTGTGCT
TAAITTAGCATACTAGAGCATAAAGATTACAAATCATTTAAACATGCAAGCTATAT

【図 4-55】

[illegible]

【図 4-57】

[illegible]

【図 5 A - 2】

>ENSG00000196159|ENSP00000377862|ENST00000394329|FAT4

ACATGTTTACATGAAGGATATAAATGATAA
AGCTACAATATCAGAATCAGCAGCCAATCT
TGTTGATGAAGGTAATAATGGACTTATTCA

[illegible]

【図 5 A - 4】

[illegible]

【図 5 A - 5】

[illegible]

【図 6 A - 2】

QGFPTYLLSTGPATSYFSLSTAGVLSTTREIDREQADFYLSVTKDQSGVPMSSGTGY
HTVTDQNDNPNQSRSTVEIFVNYGMLFPFGLGSGVKPQDPDVLDSFHCSLTSGVTSLSFS
IPGGTCDLNSQPSRSDGTDTVLSDNGHSTVTSNRHIFAGTSNATYNSLLRLGVP
TYKDFLTHNYLHFLRIASSQLTGLGTAVQLYSAYEENNRTELLAAVKRNHNQVYNPSCVA
TFEESIKEILLKQSGVKVESVDHDSCHGQCNGGSCRLRLAVSSVLKRSLEPVIIVAN
EPLQPTLCKLLPVAGSWEETDDECLPFSCHSGGTCHNLVGGFSCSPDGTGRACERD
INECLQSPCKNGAICQNFPGSCFNCVCTQYTKMCESSVYVNCNCFPCNGGSCQSGVDYSY
YCHPFGVFGKHCLELSYGFEELSYMEFSLDPNNNYTVKFAITKSHALLLYNDWDTG
DRAEFALAEJAERLPSYNLGSGTYKLTLMKKVSQGHHTVARRAGMAASLTVDSCE
NOEPGYCTVSNVAVSDDWLTDVQPNRYTVGGIRLSLEPLQQRGHVESHDVFGIMEFAVN
GRPLEPSQALAAQGLDQCRLLEGACTRSPCHQGTCDMYNSWQCHCKEGLTKGYCEKS
VTPDTALSLGKGRLDYHSONQREYLLRSLRGAHLEPPGNSLVKTRKSENGVLT
HIQESSMYTVKIKNGKVYTTSDAGIAGKVERNPTEVVADGHHMTFLIGKNGATVLSV
DRIVNRDIHPTQDGGDLVLTLSLGGIPPMQAHRAQTAGDGCASMMYGGESLFPFG
KHSLASIKTDPVKLIGCRFPLCASNPQDWGLLCTNQYAKVCPPGDCASHPCQNGKS
CEPLHSGTCSQPSHTGORTCEMVAACLVGLCPQGVCKAGSPAGHVCLVSGPPEESL
PLWAVPAIVGSCATVALLVLSLILCNQCRCKAKNPKKEKPKKKKSGENAVFDDPD
NIPPYGDDMTVRKQPEGNPKPDIERENPVLIVDEIDIPHNEPTPSAPLASPEGEIHY
DIDMASSAPSDADIIQHYKQFSHTPKLSIQHSHFARQSPMLGA5SLTYQPSYGG
GLRTSSLSHSACTPNPLSRHSPAPFSKSSSTFYRNPARELHLPIRDGNTLEMHGDTCCP
GIFNAYTLGRKRSKQAMASHGSRFGSLRKQFQIGQIPLESPPVGLSIEEVERLWTPRP
RNPSTCSAOKHSSSEEDCRPLSRTRNPADCLPAPFESSDSHESFTCSENEYOREKPK
MYTYSRMPKLQVNSDEADDEDNYGARLKPRRYHGRAREGGPVGTQAAAPGTADNTLPMK
LQQAQPTFNMDLLNWGPGFGHYVDVFKOLASLPEKAAANEKGAGTKTPVKPDGEAEQY
V

【図 6 B - 1】

Figure 6b (SEQ ID NO: 9)

>ENS600000196159|ENSFP00000335169|ENST00000335110|FAT4

MTVTVAVGDTLAQPLAAAEVFEITLQDNDNPPVFTDMLDITVEENTGDGSKIMQL
TAMDADEGANALVYTYIISGADDSFRIDPESGDIATRRLDRERRSKYSLVRADDLQS
SDMRINITYSDVNDHTPKFSRPVYSIDPEDITPGSLVAALLADDDSGVNGEITVYNE
DDEEGKFLFNPTGOVNLTRLIDVEYQYTYLTVKAREGGGOTTIRIVYFNLDVNDNPP
IFSLNSYSTLSMENLPVGSTVLVFNVTADDGZNSQLTYSIASGSLGQFVDKNGVLK
LKALDRESQSFYNLVQVHIDPQIPASRFTSTAQVSIILLDVNDNPPFTLSPKLTYPEN
TZIDTVFKQAATPDGSGNDYETVLLNPLGNVFSGTIDGEXVLGELDREIEVNYTL
TYVATDKQPSLSSTEVVMVLIDINDNPIFAQALYKEINEINTLTGDTIQVFAADGD
EGTNQGVRYGLVNGNTQEFIDSVTGATVAKPLDREKTPTYHLTVQATDRGSTPRDT
STYSVLIDNDPVPVPELSPYNSVNPENGLPTTLQVVAADDORGSKSLSYVLFGG
NEDNAFTLSASGELGVTSLDRETKERFVLMITATDSQSPALTGTGTINVIDVDNNDVP
TFASKAVYTTIPEDAPFTGTVLLVNASADASKANVIRIIGNSQFTINPSTGQITTSAL
LDRETDNYTLVYVCSGASPRELSSTSYLVITVDVNDNPPFOHHQVPTLSPPLPS
SFVFAVYTTDADIGPNSELHYSLSGRNSEKHIDPLRGATMAAGNLGASEVTFSSHVKD
GGSFKTDSTTVTVRVNKADFPVKRAEQTFMFPENQPVSSLVTTITGSSLKGPMYSY
IASGNLNTFQDQYTGQSTSQPLDEFQIQVYVTEARQSGFFPFSYKELDITVLIDV
NDNAPTFKEDPFTISELNLSPRKILTVSANDKSGPNQLDVEYVNGMNSFSINHAT
GEIRSVRLDREKSHYVLTIKSSDKGSPSQSTSVKVMINTLIDENDNAPKSFQIFSAHVP
ENSPGLVTTYTRYTTSDIEDGTNALSPYSIMQASLPTTLNPSGDGIVSRFLNEDTDYR
IRVSAHDSQNTVSTDVITFVTDINDNAPRSFRTSYLDCEPLTEZGSKVQTFATDPDEG
SNQGVFYFKSQSEYFRINATIGEIFNKQILKYQNVGFSVWNLNRHSFIVTSSDRGKPS
LISEYTYTINDVSDNAPQFJKSYVFTPTVTKVGTGLIRVTAIDDKDGLNSEYFT
ISDNNHLGKFKLDNDGTWISVASSLISDLNQNFITYYAKDKGNPLSSQATVHTVTEE
NYHTPEFSQSHMSATIPESHISGSIKRTVSARDKAAAMGLIKYISISGNEEGIFAINSS
TGILLTAAALDYELCQHEWITSADGGWAVATVCSVTVAVDINDNPSPLSDOYFPT
VLENAPSGTTVIZHLNATDASGTNAVIAZYTVQSSDQLVIDPNTGVITTGFLDFETKQ
SYHLTVKAFNPDEERCSFATVNLQKGTNEYVPRFVSKLYPFEISEAAPGTIVGEVFA
SDRDLGTDEGVHYLIFGNSKRGKGTQNKATQDYVYSGTLDREKEERVSLKVLAKNHEFJR
GADIDEVTVYNTVLANDPPIFTLNIYSVQISEGVPTGHTVTFVSAFDDSSIPWSRSFSY
FISGNGENAGSINPQTGGITTVIAELDERETLPLYNLSVLAVDSGTPSATGSALLVTLED
INDNPMPLTVSEGEVNERPCTLWLTQSTDRDLPMNGRPTTYLLSTGPATSYFSLST
AGVLSTTREIDREQADFYLSVTKDQSGVPMSSGTGYHTVTDQNDNPNQSRSTVEIFV
YNYGMLFPFGLGSGVKPQDPDVLDSFHCSLTSGVTSLSFIPGGTCDLNSQPSRSDGTDT
VLSDNGHSTVTSNRHIFAGTSNATYNSLLRLGVPVTKDTLTHNYLHFLRIASSQLT
GLGTAVQLYSAYEENNRTELLAAVKRNHNQVYNPSCVATTFEESIKEILLKQSGVKVESVD
HDSCHGQCNGGSCRLRLAVSSVLKRSLEPVIIVANEPLQPLCKLLPVAGSWECEID

【図 7 - 1】

Figure 7

Proxy SNPs (chromosome position/strand/rsid/sequence)

chr4 126347460 + rs6842220
ATATTCCAGAAAGATCACATTTTGTCATATATTTTGGGAATGATGATAGAAAAGTTGCCTGTCTGTTAT
GATCAACATCTTTTAAATAGAAATC/TJGCTCTGAAACTTTAAAGGCCCAATAATCTTATAAATCAAATCATG
CTAGAGTTGCCTTCAATTACGACACATGAATGCAATGACTTAAATTTATTTT (SEQ ID NO:10)

chr4 126359002 + rs7656978
ACATTAAAGATAGAACCTTGGAATTAAGTTGDTGGGAATTGAATCTGACTCTACTATTACTATTGCAATAGT
ATGGGCAAAATTAACATTTCTGGACC/A[G]GTTTTCAGTGAATTAGCAGAGATAAATGAACACTAACTTAAAG
GAGAGTAAGTAAATATTAATGAGTGAGCTGGTGAATAGACACGACGACAAAAA (SEQ ID NO:11)

chr4 126352482 + rs13141820
GAATTACAGACACAATGTGATATACGAAATATTCAGATCTTCTTGAAATCTCACTGTAAGTCTTAAAAATACCA
CATTTAAAAATGCTCAATTTACTATG[C/T]CTTCCATAAGCTGTGAATTTTATAGAGCTAAATGTCATGTA
TTTTACCACAAGTGAATCATTGAGATGAATTATTACAAATATTTCTCTGAA (SEQ ID NO:12)

chr4 126353466 + rs10021618
GCAGTACCTTCAGCTCTTGTCAGTGGTAAAGACCTCAGGGCTGCTTACATGGGTACATCTCASTGACATT
CCTCACTAGTCTGTGGCTTGAAAA/A[G]GCTACTTAAACTTCTAAACTGAGCTACTCATATACCAAATG
GAGATGACAGCASTGCTGATTATGGGGATAGATAGAACAGCTTATGTAAACTTC (SEQ ID NO:13)

chr4 126343279 + rs11931967
ATAAAATGAACATTCACCTGCTATTTTCTTCCCCAAATAATAATGTTTAAAAACATTTTAAATGAAGCCA
AATTAAAGTGAATCAGTAATTTCAA/A[AT]TGGTATTGTTAAAAATAGCTCAAAATAGACATTTGTTAAATTT
AATTGTTAAATAAAGAGATATAAAGAAATTTGATGGCTATTATGCTAGGAAGAT (SEQ ID NO:14)

chr4 126349342 + rs28694074

【図 6 B - 2】

IDDECLSPSCHSGGTCHNLVGGFSCSPDGTGRACERDINECLQSPCKNGACTCNFPGSGF
NCVCKTGYTVGFQGHCELSYGFEELSYMEFSLDPNNNYTVKFAITKSHALLLYNDYN
QTGDRAEFALAEJAERLPSYNLGSGTYKLTLMKKVSQGHHTVARRAGMAASLTVDS
CSENGEQPGCYTVSNVAVSDDWLTDVQPNRYTVGGIRLSLEPLQQRGHVESHDVFGIMEF
AVNGRPLEPSQALAAQGLDQYGOFTSYCFKEKKCKVCCTVTPDTALSLGKGRLDVHM
SQNEKREYLLRSLRGAHLEPPGVNSLVKTRKSENGVLDIQESSMYTVKIKNGKY
FTSDAGIAGKVERNPTEVVADGHHMTFLIGKNGATVLSVDRTIHDITQDFGGDL
VLTISLGGIPPMQAHRAQTAGDGCASMMYGGESLFPSGKHSLASTIKTDPVSKIGCR
GPNTCASNPQDWGLLCTNQYAKVCPPGDCASHPCQNGKSCPLHSGFTCSQPSHTG
RTCEMVVACLGVLCPOGKVKCAGSPAGHVCLVSGPPEESLPLWAVPAIVGSCATVALL
VLSLILCNQCRCKAKNPKKEKPKKKKSGENAVFDDPNIPPYGDDMTVRKQPEGN
KPDIIEENPVLTYDETIDPHNSETTPSAPLASPEGETIHYDIDMASSAPSDADIIQHY
KQFRSHHTPKFSTDRNPLGFARQSPMLGA5SLTYQPSYGGELRTSSLSHSACPTPNPLS
RHSAPFSKSSSTFYRNPARELHLPIRDGNTLEMHGDTCCPGLFNYATRLGRKRSKQAM
ASHGRKPSGLKQPIGQIPLESPPVGLSIEEVERLWTPRPNPSLCSADNRGSSSEED
RPLSRTRNPADCLPAPFESSDSHESFTCSENEYOREKPMYTSRMPKLQVNSDEAD
DEDNYGARLKPRRYHGRAREGGPVGTQAAAPGTADNTLPMKLQQAQGTFNMDLLNWGPG
FGHYVDVFKOLASLPEKAAANEKGAGTKTPVKPDGEAEQY*

【図 7 - 2】

CAGAGTTCGAGACTAGCCTGACCCACAGAGGTGAACCCCGTCTCTACTAAAAACAAAAATAGCCAACTA
TGGTGACACATGCTGTATCCAGCT/A[G]CTTGGAAGGTTGAGCCAGAGAGATCGCTTGAACCCGGGAGG
CGAGAGTTGCAGTGAGCCGAGATCACACCGCTGCTCTTCAAGCTGGGCAACAGAGCGA (SEQ ID NO:15)

chr4 126357469 + rs35589914
GGACGTGAGATCAAATGAAAGAGAGAAATCAGAATCATCTAAGTTTTCACCTCAACACACTAGGCAGATCATG
ATATGATATCATTTACTGAAATGGGT/A[G]CATTTGAAGGAGGACAGTTTGTGAGAAGTCAGAAGTATTC
ATTGAATACATTTCAATGACTGTACTCATTCATTAGAGATACCAATAGGAAG (SEQ ID NO:16)

chr4 126359365 + rs17803313
GCAGATGCTGTTCTTAGACAGTATATAGAAATATACCAATCAGATAGGGAATCTCTTGATGAGATGTA
TAAATCTCGAATATGAAGTTGAATG[C/T]TTACAAACTGTATCCTCTTCCATTGAGTCATTATTATTCTA
TAATAAGTAAATGCTGTGAGACTGCTGCTTTTTTCTAGTGCAATGTTAAGA (SEQ ID NO:17)

chr4 126353280 + rs7677254
AGAAATTTAAATCTATGCCAAGATATTGTGCTCAATGTCCCAACACTTAAGCTGGCAGTAGTGAAGGT
CCCTCCCTGTTGGGCTCTTCACTCC[C/T]GCTGCTGCTCTTCAAGCTCAGCAGACAGCTGCTTGCTCAG
ACCCCCAAAGCAGCGAGGAAGCAGCATGTTCCCTCTAGGCACTACCTTCCAGC (SEQ ID NO:18)

chr4 126345585 + rs28453293
ATGGTCTCATAGGSGCTCACCCCACTCACTCTGCACATCTCATTTTCTCTCTGCTGCTGCTGTGAATAAG
GACATGTTGCTGCTGATTCGCCA[C/T]GATTATAAGTTCTGAGGCTCCCCAGCTCTGGGTAAATGTGAG
TCAATTAAACCTCTTCTTTAATTAATGCCAGTCCAGGATAGGCCTTATAG (SEQ ID NO:19)

chr4 126359456 + rs1395241
AGTTGAATGTTTACAACTGATCTGCTTCCATTGAGTCATTATTATTCTATAATAAGTAAATGCTGTG
ATGACCTGCTGTTTTTCTATGTC/A[G]TGTAAAGATTCATTGCAAAATGCTATCTATGCTGTGAATTAG
CTTGTAATTTGCTAGAAAAATTGATTCATCTCTCAAACTGTTTTACAAA (SEQ ID NO:20)

chr4 126361331 + rs9307564
TATTCTCTCATATCATCTTTTTACTCTCAATATATTCTTCTTTACAATATCTGGTACATAACGAGTTGTGA
CTTAATAAATGCAATGAATGAA/C[T]GATTTTAATATCTCTGGAATGGCTGCTTTACTCATCTTATTTTACT
ACAACATCTTGAAAGCTTCAACACTGTTTTCTGACCATTTATTCTTG (SEQ ID NO:21)

【図 7 - 3】

chr4 126361095 + rs9307563

TTTATTGCCTCCCATGGCCTAGGAAAGTCATTTTCTGCCATTAAGGTTGAGCGTGGACTTTAAAGGGG
ACATAAAAAATTATCTTTACAGTTT[A/G]TGAGACAAACATTTACTAACCACCTACTATGTATCAACAGTATG
TATGGAATCAGTTAATATCCATAAATGTCTCTGGCATAATTATTAGGACATAGAA (SEQ ID NO:22)

chr4 126319493 + rs7697927

GATACGAGTGGAAATAGAAAGAAAGATGATTTTCTCCCATTAAGGTTGAGCGTGGACTTTAAAGGGG
GAAATCTCGAGTGATCTTAAACAACA[G/T]GTGAACCTTTTATTTCCCCAGACATTAGTTGCCAATATGTA
AACATTCAGCAAGAAATTTTATACCACCTCTCTGTTGTCAAGGCAGCATTTAATG (SEQ ID NO:23)

chr4 126333397 + rs4623022

TGAGCTTAGTATTTTCAGTATACCTCAAATATCCGGGAGAAATTTGAGTTTGCTATGCTGCATGTATTTT
TAGATGTAGTGTATGTGGCCAAAGT[C/T]ACTTTTAGACTTGTCAAGAAATGAAAAGTTATTTCTTTACAGTA
AAGTAAATGCAGATGGATTCATGACCTGTAATTGCAGCAATTAATTTTCAGTTT (SEQ ID NO:24)

chr4 126343978 + rs12136345

AGTAGGGCACTGCTGTAAAAATACCAAAGTGACTTTGGAACGGGTAACGGCAGAGACTGGAACAGTTTGG
AGGTTTCAGAAATAAGAGAGAAAAATGTT[C/G]GAAAGTTTGGAACTTCTACAGACTTTTGAATGGCTTTGA
CCAAAATGCTGAGGTGTATGGAAAAATGAAGTCCAGGCTGAGGTGCTACAGATGGAGA (SEQ ID NO:25)

chr4 126348639 + rs11098812

ATATAGTGTTTTATGATAGTTCCTATGCAAAATATGAAAAAATATTAGTGTATATATCATTAATTTATATA
AGCATATATGAGAACTAATTAGCA[A/G]CAATACATTTATTTATAAACAGAAATTTAAAAATACAGAAGTGT
TGTTAATATTTAAATGTACATCCTTTTGTTTATGTATTTTGTATTTCAAA (SEQ ID NO:26)

chr4 126354307 + rs1395233

AAC TAGGCCACGAGTAATTACAATCTAAGACATAGAAGAATGATTGAATGGTGGTAAAGGAAATACCGACAA
ATCATCTGACTATTAGAAATAATATG[G/T]AAGGTGTGAATCTCAATACCAATCTGTGATAATGASGGCAC
TCCATAAACATTTTACAATAATGAATGAGTGGCTTATTTACAGAAATTTGAATGG (SEQ ID NO:27)

chr4 126362855 + rs17803397

【図 7 - 5】

chr4 126308245 + rs885272

AACCTAGATCCTTCGCATGCACCATTCACAATAAGGGTCCACCCCTCTTTGAGAACTATAGCCGCAAGCTGATCT
GACAGGAGGCGAGAGCTCAGCGAGTAA[C/T]GCTACCTTGCCCGCCCTCACTGCTATGGCGCGGGTCC
TAACAGGCCACAAACAGTACCGCTGTCTGCCCCAGGGGTGGAGACCCCTGTTATAG (SEQ ID NO:35)

chr4 126312920 + rs1509292

AAAGAAAAAATAGTAAGTCATTATATGAGTAGTTACTGAATTATCATAAAATATCATTTCATAACATAAAAA
TTATATATGATGACATGTTCCACAC[A/G]AAACATAGGAATCAATAGGTTTGAATGCTTTAAAAATACATT
GTAATAGTGGATAACTTGTATTATACATCTTTATATGCCATAGAAATGCCTATGT (SEQ ID NO:36)

chr4 126313149 + rs1912044

TTAATAAAAAATGTA AAAATGACCTGGATTTGCTTAAAAACAGAAATATTTCTAGAGGAGAATTTACATGCTAG
ACATGGATAAGTTGTGAGAATGAGCAG[A/G]ACACATTATGCTCTTGGAACTCAGAAATAGAGAAGTCTCTA
ATTTAAGTAAATATAAATGATCTTCAGTATCCTGAAGATATTTGCAATTACCTATGTTG (SEQ ID NO:37)

chr4 126300866 + rs6855908

CACCATGTCCAGCTAATTTTGTATTTTATGGAAGACATGGTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTATTGAACT
CGTGACCTCAGGTAATCCACCCACCT[C/T]GGCCTCCCAAGTCTTGGATTACAGGTATGAGCCACCGCGCTT
GGCCAGACATTGATATTTAACTCTTTCTTAATCAAATTTTGAACCTATTTTCATACC (SEQ ID NO:38)

chr4 126297735 + rs34874968

AGGAGAAATACCTAAGTAAATGACGAGTTAATGGGTGCAGTAACCAACATGGCATATGTATACATATGTAA
CAAACCTGCAGTTGTGCAGTGAAC[C/G]TAGACTCTAAGTATAATTAATAAATAAATAAATAAATAGGCCT
GGCGCGGTGGCTCATGCTGTAATCCAGTACTTTGGGAGGCTGAGATAGGCGGATCA (SEQ ID NO:39)

chr4 126295062 + rs1396694

TCAATAGGGCTACGGCATTATCGCCTCTCTTTAAAAAATTAATGAGGGCAAGAAACCAATGTTTAAATATGTAAT
TTCAAAACATCTAGATGAAGAAAAT[A/C]TGATTAGAAAATAAAGGACTATGTATATATGATTTGACAGC
ATTTCCTATTTAAATAATAGSATAAATGACATATTTGTTATAGGGTGAAATGTT (SEQ ID NO:40)

chr4 126270636 + rs7697665

【図 7 - 4】

AGCAAAGCTGGAGTCAGTGAATTAAGGGCAATGGCAGAAGTATGCATCAACATGAGCATCTCTGGCTCTG
CTTTAACAATTATCTCTCTCTCAA[A/G]CTTTCAATCCAGTTTGCATATGTTATAACCCCAAGCTTCTCAA
ATCTAGTCACCCCATAAATGGCCCCAGCTAATTGCAAACTCTGCAACATATG (SEQ ID NO:28)

chr4 126368878 + rs13108706

AAAGATATTTTACTTTTGTACCGTTCTCTGTAGGGGTGAGAGTGCAGTGTGGGAATGTTTCTGAATGAG
TAGATTTGAAAAATATGCTCTTATGGCA[A/G]CTTTTCTGCATATTTTACGACAACTGTGTTCAATTGGCACTCAGT
CTAAGCACTAACTTTGGAGTCCAAGTTGAGTCCATTATCCCTCAATCTTATTT (SEQ ID NO:29)

chr4 126307341 + rs13146586

GTTCACTCCTCTCTTAATTTGCGTGTGTGTGAACAATAAAATGTACTAGTCAATGAACAACTGGTTTTTACA
TCATTGAATAAATGTACATTAAATG[C/T]CTCTGTACCCTAGGCGTTATATTGAAACTGATCTAAATGTTTTCAC
TGTTTGAACCTAGAAAAAGCAGGCTTTCTGAGTTTTGTTTGTTTT (SEQ ID NO:30)

chr4 126302984 + rs7669346

TGACTGTCATGAAGATTCTCTGTAGCATTCATCTGTTTGAGAGCATTTTACACATAGTAAGATGTCATTC
AAAACCTGGAGTCAATCCTCTCAAAC[C/T]TGCCACTCTTTTACAGCTAAGTGTATTATTCTCTAAATATTTT
GTTGTCAATTCACGGTATTTACAGCATCTTCCACGGAATAGGTTCCATCTCA (SEQ ID NO:31)

chr4 126325798 + rs62322574

ATTGATACGCTTTTATTTTATTTTATGTGATAAGAACATTAATGTGAGATCTGCCCTTTAAAAAGTTTCTAA
ATGATCAATACAGTATTTGTTAACT[A/C]TAGGCACGATGTTGTACAGTAGATCAGAAATTTCTCTTGAT
AAGTGAAGATGTATACCATGGCTATAAGCTCTGATTTCTCTCTACTGTCTG (SEQ ID NO:32)

chr4 126316472 + rs1986721

TATCTAAGGAACTGTGGAGTAGAGAAAAAGGAATGGGCAATTAAGGAAAAATATCTAGATTTTCAAGAAATG
GAATATGAAGTTATTCACCTTTCTTTT[A/C]TATCTTTTTTGAGACAGAGTCTCACTCTGTCGCTGAGGCTGG
AGTGCAGTGATGCCATCTGGCTCACTGCAACCTCTGCATCTGGTTCACGCGATTTC (SEQ ID NO:33)

chr4 126310531 + rs4349616

TTAAAAACAGAATTATCCAATTCCCATATGTATGTTACTTCATAAATATTACCAATTATCATGTTTCTGTGA
CTAAAGTGTTTCTGTGAAAAATAC[A/G]TAATAAAATGGCCTTAGTATGCATGATAATTTAAATACGCATT
TTCTAGTAAATATATAGTCTTATTCATTTTTTTCTCTAGTCTTAAAGAAAAA (SEQ ID NO:34)

【図 7 - 6】

AGAGTTTCAAATGAGTTTGTGAATGGATATCATACCCCTCCACAAATGACAGAGATGGACTTAAATCAGAG
TTGTAGTTTTTGCTTTTGTACTGT[A/G]TTTCTCAATCACCTAAATGGTCTATCTATAACAAGCTTTGGAA
AAGCACCATGCACCTGAAATCTTGATTCTGATGTTCACTACAGAGAGATTAA (SEQ ID NO:41)

chr4 126272004 + rs9307560

GCTGATTTCTCTTGAAGTACTCCCTCCTCACTCTACAGTAAGCCATTGAATGTACTAGGGATGGACACTAA
GCAGAAAGATTCTGAGTATCTATT[C/A/G]TCTTCCCAATCAGACAGTCCTTAAATTTAAAGAAATGCCT
GACCCTTAAGACAGGGAGGTTTCATCATATTTCCATTCTGACAGTTTGAATGAAA (SEQ ID NO:42)

chr4 126270451 + rs10032352

CATTTGTTTGAATTTTCCAGTATATTA AAAACAAATGGCTAACAATTATAGTTGAGAGAAATATATTAGGAAAA
GTAATGCATTATTCAGCATTTCTATT[A/T]CTATACTATATTAACACATGTGTTATGGGCTGAAATACACCAAT
ATCACATGAGGGTAAATGGGTTGAAAGTGAAGTTTAAAGAGTTTCAAATGAGT (SEQ ID NO:43)

chr4 126338088 + rs6534478

CTACTCAGAAGGCTGAGCGAGGAGAAATCGCTTGAACCCAGGAGGCGAGGTTGCAGTGAGCGAGATCACA
CCACTGTTCTCCAGCCTGGGCAACAAGAA[C/T]GAAACTCGCTCTCAAAATAAACAATAAATAAATAAATA
ATTTCTCTAATAATGAGTATGAAGTATTTCTGTTGCCATTAATGAATATTTGTT (SEQ ID NO:44)

chr4 126282761 + rs1396685

AGAGGTGATCTGACAAGTGTTCATTCAAACCTGCAACCTTGATTGAGACTGTGCTAGATGATATAAAAAATC
ATATGCCCTAACAGGGAGGATAGGCCAA[A/C]CAAACAATTAAATTTAAAAATTTGAATTTACAAACTGTGGGT
TATTATATGCTACAGAAGCCACACAGAGAAAGAGTATTTGCTGTGTTTCAGAAAAA (SEQ ID NO:45)

chr4 126281130 + rs17193280

TCCAGCCTGGATCTCTGGGAGGGAGAAGTAGTTC AAAAGATTACAGTGCCTTAATCTTAACTCTGAAAAACCTA
CTTATTGACTCTCCACTGGATTCCACT[C/T]GCCCAAATCCCTAGATGGATTTCCCTCAGGATGAACCAACT
AAATCAAGTGTCTCAAACTGTCTTCTCTCCCTCCTGCCATTGCTTCTCTGTT (SEQ ID NO:46)

chr4 126281923 + rs2663251

TACTGAACAAATAACATATGCATTAATTTAGTATCCTCCCTGACTACTACAAAACTTAACATG
TCTTTAGGGGAGGAGGATGGATTGAGATAT[A/G]CTATTAGAGGATAGCCATCTTACTTCTATTAAAGTTT
AGTTTACTAAAAATGGAAATGTTAAAAATGGTCTTGCTTAATTTCACAAACTCTGGGA (SEQ ID NO:47)

【図 7 - 7】

chr4 126280485 + rs62321342

TAGTCAGGTGGAGATAATTCACCCACGCTTAAAGCCAAATGAAAAATCTTCTACTCGAATTAGGTG
GTTAAGTATCTTGATTTAATGGATGTC/TJGTGTTTCTTAATAATTGAGTTATTTGTATTAAGTCTAAACT
GGCAATATATGCCGATGGCCAATTTACCTCCAAATATATTGAGTTCATACATATT (SEQ ID NO:48)

chr4 126278969 + rs62321341

ACACTGCTGGCATGTGCTTTGTGAATATGTTGAATCAAGGGCTTTACAAAGGGCTCAGACCTTCTCTAGG
GGGTGTGTCATTTACCGTGGATGCTC/TJTCAGTGTTTAAATAACTGAAACCTTATTATGGACAAATTTACCTG
ATTCCAACAGATTAATGAACTAAGTGGCCATACATCCCTCCCTTTACATATGA (SEQ ID NO:49)

chr4 126279303 + rs2663295

GGCGGGGGAACCTCAGTGTGATTAAAGTAGTATATAGGAAAAAAGAAATGAAATTAACCTTTTTTCTT
TAGAAATCTTGTTTAATTTTATGTT/C/TJTCAGTGTTTAAATAACTGAAACCTTATTATGGACAAATTTACCTG
TTATGTTAGGAAATGAGTTTCATTTACCATCTTCATCAGCGATCCCCACCTT (SEQ ID NO:50)

chr4 126280623 + rs2710556

GCTAAACTGGCAATATATGCCGATGGCCAATTTACCTCCAAATATATTGAGTTCATACATATTCATTAAGTGG
ATATTTGGAGAAATATACCTGCTTATA/C/TJGTCAAATGCAAATAATTTAATCGCTGTGATTATAATACTGTT
ACTCAGTAAATGGACTAAAGCAGGGTAAGATTATCATGCTTAAAAATGTAAC (SEQ ID NO:51)

chr4 126280021 + rs2710559

TGGGACCCCTTATCTACATCCACGTTTTCTATCTGAAGATTTGATGTGGGTTATGGGTTGAGGAGCT
AAAAATTATAGTTAGTAGAAGGAAAGJA/GJACGCTAGAAGTGGAAAGTAAATCACTTACATTGTACTTTTAC
TAGGACCTATATTGTAGGTATTATAAATCATACAAACAAGTTGTTATACAAACAT (SEQ ID NO:52)

chr4 126280006 + rs2710560

CTGTGGCCCAAGGGTTTGGGACCCCTTATCTACATCCACGTTTTCTATGTTTGTGAAGATTTGATGTGGGTTA
TGGGTTTGGAGAGCTAAAAATATAG/C/TJTAGTGAAGAAAGACAGCTAGAAGTGSAAAGTAAATCACT
TACATTGTACTTTTACTAGGACCTATATTGTAGTATTATAAATCATCAACAAGTT (SEQ ID NO:53)

chr4 126277240 + rs2940782

【図 7 - 9】

chr4 126314379 + rs13146027

AACAAAAGATTGTTTTCTCTTTATTGGAAACCATTTATGTAGATTGCAGGAAGGTTGTGAATAAAATAT
GTTTAGATTTTTCTACCGTCAATTJA/GJGAACATTGATTGAAGCTGCAGAGAGATATGCATTAAAGAA
TATGTTTAGAATTGTGGTAGGTTGCCAACCATGCAATTATCAGTTATTAAAC (SEQ ID NO:61)

chr4 126318288 + rs13136889

TGCCAGTTGAACCTGATGTGGGACTGGAATCTGATTTTTAAAAACCTTTTCTCAAAGCCTTCTCTGGCTC
TAAGAAGCTTCAGATCTGTCTCTAA/C/TJAGCTGAAAAACCAAGATCTGACTTTTTATAGAATATCTCACTCTG
TGCCAGAAACTGTGTTAGGACATTTCTTACCTATATCATCAGGATTTAGTCTT (SEQ ID NO:62)

chr4 126292769 + rs2663256

TCTGCTATAAGTGTATAAGTAATAATAGAAATAGTTGACCTCACAGTTAATTTATTAAGCAAAATAGTGGAG
AAGATGCTAGTAATTTCTAGACCTTG/C/TJCTCAGGGGCTGTGAATATAGGAGGGGATAAGATAAAAAAGTGG
CTCTTTCATTGGAATCAATTGTGGGGAGAGATTGAATATCCTCAATAATATCTTAA (SEQ ID NO:63)

chr4 126270773 + rs7676058

GCCTTTGAAAAAGCACCATGCACCTGAAATTCCTGATCTGATGTTCATACCTAGAGAGATTATGGTGACATA
AGCAGCCAAATAGCACAAAGTAAATTTG/TJATATGAAGTATATGACATGCATGATTTCAATATATATGCCCAT
TTTAAATATACCAATAGTATATTGGACTATAATAATGAATTCATTTCAAATATTG (SEQ ID NO:64)

chr4 126286443 + rs2663252

AATAAATTAGTTCAGGACCTTGTAAATGTGAGGTCACTCTGAGATACCAGTGGAAATATCCAGCAGGCAGAT
GGATATGTGAATCTGGAGCACAAACAGAGJA/TJAGTCTAGATAAAATTTGCAATTTGAGTGTAGTATCCATGAA
AGTAGCCACGAGCTTGGATATGTTGTCCAAAAGATGTGGACTCTCTCTCATCATTC (SEQ ID NO:65)

chr4 126286314 + rs3907561

TTTGTGACGAAATGAATGTAGATGTGGAAGATGATGGGAAGCAACGAAGATGGCTAGTTTCTGCTCTGA
GCAACTAAGTGGATGATGAGTTAGGGA/C/TJACCAGATGAGGAGTCATAACAGAAGACAATAAATAGTT
CAGGACCTGTTAAATGTGAGTCACTCTGAGATACCAAGTGGAAATATCCAGCAGGCAGA (SEQ ID NO:66)

chr4 126287648 + rs2952841

【図 7 - 8】

GTTTTTTTCTGTGCGCAGTGATACAAAGTATTTTCTCAGTGGCCTAACACAGCCCTGAGTGGAGGCTGGT
AAAAGCAACCTCGTCTGCATGCATCA/C/TJTTTGAATGATTTCAAAGAGGAAAGACAGCTGTGACAATGTT
CACATGAACCATCTCAGAGTGGCCTATCTTTGTAGTCTAACAAATAATGACACCT (SEQ ID NO:54)

chr4 126275088 + rs2036725

GTGAAGTTTGAGAAATTTGCAAAGCCATAATGATAGAATCAACCCAAAGGTCAGAAATTTCAATAATCTAT
CATCCTTATTTAAAAATTATTATACAAATJA/TJAAAAATTTGTGTTTAAATCGCATGAGTAGACAGATGTTTATGCTG
TTATTCAGCGAATCTTGCAAAGTGAGTGTAAATTCATAGATAAAACAATGTGGGA (SEQ ID NO:55)

chr4 126408586 + rs17009825

AATATGTTTTACAGATTAAGAATGGCAAAGTATTTTACATCCGATGCAGGAATGCTGGGAAAGTGGAGAG
AAATATTCCTGAAGTATATGTCAGAJ/C/TJGGCCACTGGCACACTTTTCTAATTTGGGAAAAATGGAAACGCA
ACAGTATTGCTCTGTTGACAGAATATATAACAGAGATATTATCCACCCCTCATCAGGACT (SEQ ID NO:56)

chr4 126280338 + rs2710558

ATAGAAGCAGCAGCATAAATATCTATATAGAATTAGCCAGGTTCTAGTCTGCACATCATCACATAGTAGCAC
ATTTAATGCCCCCAATTTCTATGATJA/GJTAGATACTACTAGTTTCCCCATTTTCTAATGAGAAAAAGTGAAT
CATAGTCAGGTGGAGATAATTCACCCACGCTCTTAAGGCCAAATGGAAAAATCTT (SEQ ID NO:57)

chr4 126297549 + rs10011289

ATTTAAATTTAAATCAACAGTTCTCACTGAAATAATTAGGGGTAATAATGGACCTCTGTTGATGCTATTTGAAA
AAACTATTTGAACATGAGAACACTTJA/GJGACACAGGGTGGGAAACATCACACCGGGGCTGTGCTGAC
CGGGGCTGTCTGTGGGTGAGGGGAGGGGAGAGSAAATAGCATAGGAGAAATACCTAA (SEQ ID NO:58)

chr4 126423687 + rs1395227

ATTTCAAAGCTTATTTTCTTCCATTACCTAACACTGTGTATCTTCTCAGCTTTCAAAGAGTTTTCAGG
TGAGTTATCATTTTGAACATTACJA/GJTTACATCTGTGAGTGTGTACAGAAAGATAATTAACACATTTTAG
AGAAAGGAAAAATAAATGAAAAGAGACTTACTCAAAGTCACAAAGTAACCGTG (SEQ ID NO:59)

chr4 126422859 + rs9995724

AAATAACTCATACAATTCACTTTAAGCTGTTTCTTTGATATGCAATCTTAGCCATTACTCTTTGAGCTGTGCTGA
CTACTGTCAATTATTATCATTATTTG/TJTGACCCCTGCCTTTTGCAITCCGCATCATACACATTTCTTATGTTCAA
GTGGAGAACATATGTTCTTCTGCTTCAAGCGAGGCTGTCTGTGCAGCTCTT (SEQ ID NO:60)

【図 7 - 10】

CTCCAGCTCCATCCATGTTCTCTGCAAGGACATGATCTGTCTTTAATGGCTGCSTAGTATCCATGGTGTGT
ATGTACTATATATATATTTTAAATC/C/TJGGTCTACCAATGATGGGTATTGGGTGATTCCACGCTCTTGCCATT
GTGAATAGTGTGCAATGAACATAACATGTGCATCTTTACAATAGAATGATGC (SEQ ID NO:67)

chr4 126296175 + rs2710582

ACACATAGAAAAAATGTAGGCTGTGATCATCAAGTAAGTGGCAAATATGATATTGCCCTTATATACTCG
AATACTTTAGGTGTACTTAAATCJA/GJTAGGCACATATTGGCATCTTCAGAGCAAGATGAATTAACACTCT
GGAGTTTTTATTTATTTATTTAAAAATAGATTATCACTTGAGAAAAACAGCATC (SEQ ID NO:68)

chr4 126369279 + rs6846428

ATTGGAAGATATTTTAAACACACTAGAGCAACGGTATCATTGCAATTGGGTAGAGGCATAGCACTTGCAGAG
CTCGCATATTATGTTCTTGGAAATGTTG/TJTTTTATGTGCAGATTTTCTCTGAACACTGATTTTGAACGA
TTAGCAAGTCTTTTCCCTAGGCTCTCTCAAAGGCATACTGAAAAGTATTAAT (SEQ ID NO:69)

chr4 126351995 + rs17009641

GGAGAAAGTCTTGGCTTGAAAAACAGACTCATATAGATGTAGAATCACCTATGGGCTGATGCTGGCTTAAG
GATCATCTGCCAGCTCTTGAAGATCAATTJA/GJCTAATCTCAAGGATCAACAAATGATCCTCAAGCCAGAATTGT
CTGTTGTCACTGAGTGTCTTGAAAAATCATCTGAAAAATAAGTTGATTTCTTTGGT (SEQ ID NO:70)

chr4 126368263 + rs13129279

GTTTTCAAAAAGTTTAAATAATGGATAATCTTGTTAAATATTTTATTTCCAGGTTTTACAAATGAAAAGTGT
TCTGTAGCAAGTTTATGATCCATJA/TJTAGAATCATTTTTCATATTGACAATATGCATTTATCTCTGTATCT
CTTTAAATTTAGTTTACATTTGCTAAGAAAGGCATACTCAAGAACTGSCACA (SEQ ID NO:71)

chr4 126294586 + rs62321346

TTTTTATGTTGTTTTATCTTAATTACTCTAACAGAGACAAATTCATCTAAGAGGTGATATCTAAGGAAAGTG
TAGAGATCAGAATATAGGACAGATTG/TJTTTTAAAAAGTTTGATATTTATTTAGGTGCCTAATAAATGCTC
CTCTAGTTTATGAAGCTTTATTTCTAAACATATAATCTATGTTTATGTGTGTTT (SEQ ID NO:72)

chr4 126291032 + rs6854625

TCCTCCAATCGGCAAGCTCCAGGCCACCAGTGTCTGCTTCTGTTCCCATGAAGTTGACTACTTTTGCTAACTG
ATATAAATGGAATCATACATATTTG/C/TJTTTTCTGTGTCTGGCTTATTTTACTTAGCATATGTCTCCAGGTA
GATCCAAGTGTAGTAAATGTCAGAAATTCCTTTTTTTTAAAGACCGAATAGT (SEQ ID NO:73)

【図 7 - 1 1】

chr4 126293819 + rs62321345
GAACATATTACTGGTGAATGGGGAAGCTGGCTTAAAAAAGGGAGGGTCTCTCGACAGCTCTCTTTTAC
ATACGTGGCACAATGATTCATGATTG[C/T]TATATTGTGAATGTGGAATATTATAGGAATGCAAA
TCACATTTCTTTACACAATAGTATTAACTGATTCAAAGTGTTTGATATATGCT (SEQ ID NO:74)

chr4 126284351 + rs6817722
AATTATCAAACTATTTTTCACACAATAAAAAATTGTATACAGGCAAACTATGTACATATATGTGGGTGCTTT
AGGAATAAATGCATAATTTCAAAGAC[A/G]GTGGAATTGTGAAGTTAGTCATGTTCTCACCTGTAAATAAGCA
ATGTGTTAAAGAAATGGGTGCTTATATATATTTATATATAATTTCTAGTTTGAG (SEQ ID NO:75)

chr4 126275717 + rs79129861
TCTTTGCTGATGGAATATTGAACACGCTCTCACTCTGATGTACAGTTATAGTGTATACTAGGTAAGAAAAAGAG
AGTCCCAGGCCAATTTAAACAATGATA[A/G]GGTTTGCTTTTCTGAATTCGAGAAGCTAGTTCAGGGGAAGA
AATGAACACCAAGTGTAGAGGGTGAATGTTGAAGGTGAAAAATTAGTATCAAGCTC (SEQ ID NO:76)

chr4 126277903 + rs79626418
GTGACAAAGACTAATAAGTAGAATATAGTTGAGTTACAGAAATGTTGTAATAGTCTTTACAATGCACATCCA
ATGAACATCATATAGACAGATATTA[C/T]TATCAATATATCTACACATAAATTGATATAGTATATATTATAATA
AATATAAGATATGATAATATAACAGATAATAATAAGAAATCATAGATATCTGA (SEQ ID NO:77)

chr4 126278572 + rs78188548
CAGTCTCTCGATTGATAATAAAATTTGTCACTTTCTCAGTTAAATTGATACAGATTTCTGTAGAGCAAAAAAGC
CTAAAGATAAGATTGGGATAGATT[A/T]TACTTAAACCCAGTAAATAAATAGATTATTCGGGTACTTTAATA
GTACAAAGGAATCAAATGGAATTTAATGAAATGTTTACTAATATGTGCATT (SEQ ID NO:78)

chr4 126280842 + rs74646069
TATTATCTCTCAATTATCTTTTAAATCAAAACACTTTCATGTTGGTATGAGTATACAACAAAAGAGAAG
AGAACTTCAAAGAGAAACTGAAT[C/T]TJAGTGAGAGTAACATAATTTCAGAGAATACTGCTATTCATAT
AAATTCATAGTGAAAGGTAACATGTGATACCAAGCATTCAGGGAACAAATGCCCTT (SEQ ID NO:79)

chr4 126302971 + rs79145530

【図 7 - 1 3】

chr4 126357601 + rs77217742
AGAGTATTTCTATTTGAATACAGTTTCAAATGACTTCTCACTCATTTAGAGATACCGATTAGGAAGCTGGA
GATATAGTGTGGAAGCTTAGGGTTGG[A/G]TAGGAGCTGGATATACAATTTGAGAGTCATCAGTGTTTAG
AGGACATTTAAAACCAATCACTGAATGAGAACAGTTTCCGGAGTGATTATGTCGT (SEQ ID NO:87)

chr4 126359840 + rs754501747
TTAAAATGAAAAATTGAAGCTATTTTGTCTGTGGAATAAAAAACATTCATTCACCTGCAAAATTAACAGGGCAA
ACAAATTATTCAGCTTAAATAGAAA[C/T]TATTTTCACAGACAAGTAAATAGTTATTATAACCTCAACTTATT
TACTCTGGTTTGATAAAATCTTAATGGAATATAATGTTATTTATGTTGGTGTTA (SEQ ID NO:88)

chr4 126364496 + rs79033360
GTTTATGCAAAATAATTGAAATAGTAATGTATTTCTCAAAATAGAAAATAATTTAACGTGTTTATTGATTTTCACT
GAACTAAATGTGAACAAATTCATAT[C/T]TGACACAACCTGAGCAAGAGTCCATGTTGGCTTCGCAATTGGTA
CATTTTCCGTCTTCACTACATTCCTCAGTTGAGTTTACCTCTCTCTACTGTG (SEQ ID NO:89)

chr4 126369230 + rs76891791
ATAAATGGTAAATGAACATGATTTTTGTTGACAGATTACATATAAAGTGATTGGAAGATATTTAAGACACACT
AGAGCAACGGTATCATTCGATTTGGGT[A/G]GAGGCATAGCACTTTGCSAGAGCTGCATATTATGTTTCTTGG
ATGTTGTTTATGTGCAGATTTTCTCTAGAACTATGATTTTGAACGAATTAGCA (SEQ ID NO:90)

chr4 126369554 + rs115240175
TGTGAACCTCGGAGAAATATAGGAGATACGTGTTCCCTAGTAATCATGAGAAAAAAGTGCACATCAAGCA
GCAATAGAGTGTCTTATGCACTTAT[C/T]TGCTACCAATAATTTTAAATTTCAACTGCAGTAAAGTCA
CACTTTCTCTTTATAGTTGCTTTGTCTTTGGGGTTACAGTCACAGATGCTGATA (SEQ ID NO:91)

chr4 126381199 + rs115962084
TAAAAAGCAATAAAGCTTTCCAAACCTCGAGAAATATGCATTTAGAAGCTTTCTTTGATTCTAAGTAAAAATATG
GAATCCTTTTCTCACACAAAAGACAC[A/C]GGTGTTTTAAATAATAATTTAAATTTAAATCTGTTTCTCTACT
GTCTTTGAATTCAGTATCTGCTATGGCAACCTCTGAGTTCATGAATGTAAAA (SEQ ID NO:92)

chr4 126381679 + rs141880214

【図 7 - 1 2】

CTTTGATTGAGTCTGACTGTCATGAAAGATTTCTCTGTAGCATCAATACTGTTTGAGAGCATTTTACACATAGT
AGAATGTCATTCAAAGCTGGAGTCA[A/G]TCTCTCAAACCTTGCACCTCTTTATCAGCTAAGTTGATTTATTA
TTCTAAATATTTTGTGTCATTTCAACGGTATTTACAGCATCTCACCAGGAAT (SEQ ID NO:80)

chr4 126308282 + rs78474635
CCACCTTCTTTGAGAATCTAATGCCGACGTGATCTGACAGGAGGCGAGCTCAGGCAGTAACGCTCACTTG
CCGCCCTTCACTGCTGCTATGGGCC[A/G]GGTTCCTAACAGGCCACAACCACTACCGGTCTGTGCCCAGG
GGTTGGAGACCCCTGTTATAGACTAATAACCAACTGAAATAGATAAGCATAGCTATGA (SEQ ID NO:81)

chr4 126310980 + rs79031396
CATCAAGATGAGACAGTAAACTATTATTAGAGTTACCACAAGTTTGAACAAAGTTGATTATACATCGCAACAA
AATAAATCTTAAACCTTGTTCATAG[A/G]GATCAGGCCCTTGATCACTACATAGTCCAAACATTACATTCCTG
ACATTTAGAACATTTAAATGCAAACTGTTCTTTGTTAGGGCTTCTCATAACTGAA (SEQ ID NO:82)

chr4 126322550 + rs74733937
GTTGTTGTTTTTAGTTGCTTATAATAAATTAATGCTTTTAGATAAACCTTGTTTTATTTTCTACTTTATTCTCA
GCTCCTTACCTCTTAGCCAAAT[A/T]TGGGGAATAATTTTAAAAATTTTCTCTCTTTTCAAACCTGGCTGTG
TTTCTTTCTCATCTAGTTTGAGTAAGACTCGAGATTATGAGTGCATCAG (SEQ ID NO:83)

chr4 126337327 + rs74829391
TTTTGAATTTTGTCCACAAGGATAATCTGCACATAGTAAAAAACTAAATGATGGAATGTTTGAAACTT
CGTTATAAATATTGTTCTACTTTT[C/G]CTTCATATATTTAACTACCTAGGTGAACTGCCTCTTAAAAATTTT
ATGAAGCTTCCAAAAATGCTGTGCATTAGCTTACACATATTTTACACAAAT (SEQ ID NO:84)

chr4 126340181 + rs74340824
CAAGTAGCAGGAAATTACAGGGAACTAGAAAGATATACTTTAAAAATGAATTCAGATAATTAATTAGAA
ATGGAAGTATACATGTAGTTAAATCA[A/G]TAGACTTTATAGTTAAACCCGAGTCACTCTCACTCTGACAT
TCCAGCTATATGACCTTCAACAACCTTACTATTCCTCATGTTTGTATCTATGAT (SEQ ID NO:85)

chr4 126343877 + rs74856924
TGGGTCAATTAAACCTCTTCTTTATAAATTACCCAGTCTTGGGTATGCTTTTATTAGTGCATGACAGCAGAC
TAATACAGGTTACTGATCATGAGAG[A/G]AGTAGGCGCACTGCTGTAATAATACCAAAGTGACTTTGGAACTGG
GTAACCTGGCAGAGACTGGAACAGTTTGGAGGGTTCAGAATAAGAGAGAAAAATGTT (SEQ ID NO:86)

【図 7 - 1 4】

CTCCCTCTCCACCCCTCCACCTCCAAGTAGACCCAGTGTCTGTTGTTCCCTCTCTGTGTCCATGTGTTCTCAT
CATTTAGCTCCCACTTATAAGTGA[A/G]AACAGGTGGTATTGGTTTCTGTTCCTATGTTAGTTTGTGAGGAT
AATAGCCTCCAGCTCCATCCATGTTGCCACAAAAGACATAATCTTGTTCTTTT (SEQ ID NO:93)

chr4 126399393 + rs114235331
GAGATTACCAGAAATAAACTATTAAAGGCAAGCTAGGAATACTTCTAATGTTTGAACCTAAGTATTTTAA
TAACATTTCTATTTGCTTTCTTTT[C/T]CTACATGTTGTACTGTTTGTACAAAGTCACACTAGTTCGTATT
ATTATTAATCAAAACAGTACAGAAAAACAAGGATTGGGATTGCCACATTGTT (SEQ ID NO:94)

chr4 126402260 + rs114783000
ATACTGATTATACATGATGATAAATATATGTGATGATTACTGAAAAATAAGTAGTTACCGATGTAATACCTT
GATTGAACACTTCTTTGCTCAATTT[A/G]TAGCATACTAGAGACTAAAGATTACAATCATTTTAAACATGCAA
ACGTATATTTTGGAAACACAGTGAATAATGATTACAAACAAATTTTCAAGTACAT (SEQ ID NO:95)

chr4 126410669 + rs115415133
TGCTCCCAAGAACCTATGTTCCACACTTTGGTGATTATCACCTTCAATGGGAATGCATGATTAGTAGTTG
AAGCCATTGGCCTATTTCATGTTCTT[C/T]JACAAATTTAAAAATATATATTTTATGTTATGATGCAATTTTG
GTATATGGGATGTAAAAAGGAAGGAATTGATAAATAATGAGTAAGAAAAAGA (SEQ ID NO:96)

chr4 126415682 + rs115572680
ATTATGACCTGAGAAATTTAATCCATCCCTGTCAAGTTTATTTGGATTCTCGGAATACAGTTACTCTACTCTG
TAGAGGCGAGAGCAACTCCATCTTG[G/T]ATGCTCATCTTCAATGCTACTCTGATTAAACCCAGTCTGGGA
ATGCCCTCAATATTTCCAGTATATCTATAGTTCCTTATGAAGACCTGTACTAA (SEQ ID NO:97)

chr4 126419863 + rs78127669
TAAGTTAGCCTGAAGTCTGCTTATGCACTCCACTTTTAAATTTGTTCAACACCAAGACTACTGTGTGCCAAGC
ACCATATTTAGATAAGTGAGAGATG[A/G]CTCTTGCTTCAAGAGGTTTGCAAGTTTGTGACTAGACTTTCC
CTTTTCAAAGTAGTTTAAAGTTTGATAGCTCTGTTTGCAGAGAAATTATTA (SEQ ID NO:98)

chr4 126420770 + rs148385122
CTCTATAATATTAATTTATATACATCTTAAGACTTTCATTTAAGCAAAATACATAACCTCTAAAAGGTGCTGC
ATTGAGGCCAGGCGGTGGCTCAT[A/G]CTGTAATCCAGCACTTTGGAGGGCCGAGACAGGTGGATCAC
CTGAGGTCAAGGATTTGACAGCAGCTGGCTAATCATGTTGAAACCCCATTTGTACTA (SEQ ID NO:99)

【図 7 - 1 5】

chr4 126423297 + rs79771845
CAATAAATTTGTTACCTTTATTCAGAAACCTAATTGAATCGGAGTAGACGAGGACTAAAAGCATAAGGAAT
AATAATCACTAACTTCACATATTTTC[C/T]TTGTTGTTGCAAAATATTGTGTGGCTGGTGTAGGCATG
GTGAAATATATGAAATGATTTAATATAAAACAATGTCCAAGTCCTAGAGGCAAC (SEQ.ID NO:100)

chr4 126343915 + rs115504303
TCTTGGGTATGCTTTATTAGCTGCATGACGACGAGACTAATACAGTTACTGATATCAGAGAGAGTAGGGCAC
TGCTGTAAAAATACAAAGTGACTTTG[A/G]AACTGGGTAAGTGGCAGAGACTGGAACAGTTTGGAGGGTTC
AGAATAAGAGAGAAAAATGTTGGAAAGTTTGGAACTTCCTACAGACTTTTGAATGGCT (SEQ.ID NO:101)

【配列表】

2018502559000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/076010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12Q1/68
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	L. H. LARSEN ET AL: "Analyses of single nucleotide polymorphisms in selected nutrient-sensitive genes in weight-regain prevention: the DIOGENES study", AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION, vol. 95, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 1254-1260, XP055166831, ISSN: 0002-9165, DOI: 10.3945/ajcn.111.016543 the whole document	1-38
X	WO 2011/070115 A1 (DSM IP ASSETS BV [NL]; SANCAK OEZGUER [CH]) 16 June 2011 (2011-06-16) page 1, lines 1-10; claim 5 ----- -/--	1-38

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2016

Date of mailing of the international search report

08/02/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dolce, Luca

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/076010

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J M MCCAFFERY ET AL: "FTO predicts weight regain in the Look AHEAD clinical trial", INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, vol. 37, no. 12, 3 April 2013 (2013-04-03), pages 1545-1552, XP055166837, ISSN: 0307-0565, DOI: 10.1038/ijo.2013.54 the whole document	1-38
X	GOYENECHEA ET AL: "Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-gamma2 gene polymorphisms", BRITISH JOURNAL OF NUTRITION, CAMBRIDGE UNIV. PRESS, UK, vol. 96, no. 5, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 965-972, XP008160891, ISSN: 0007-1145 the whole document	1-38
A	US 2007/196841 A1 (RUANO GUALBERTO [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) the whole document	1-38
A	HANNE HOLB K JENSEN ET AL: "Dietary Management and Genetic Predisposition", CURRENT NUTRITION REPORTS, vol. 2, no. 3, 7 July 2013 (2013-07-07), pages 159-166, XP055166843, DOI: 10.1007/s13668-013-0050-6 the whole document	1-38
A	WO 2013/079388 A1 (DSM IP ASSETS BV [NL]) 6 June 2013 (2013-06-06) the whole document	1-38
A	US 2014/087999 A1 (KAPLAN LEE M [US] ET AL) 27 March 2014 (2014-03-27) the whole document	1-38
X	dbSNP: "rs953211", NCBI 6 September 2000 (2000-09-06), XP055166811, Retrieved from the Internet: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?subsnp_id=1397519 [retrieved on 2015-02-03] the whole document	34-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/076010

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011070115 A1	16-06-2011	CN 102741427 A EP 2510115 A1 US 2013012401 A1 WO 2011070115 A1	17-10-2012 17-10-2012 10-01-2013 16-06-2011
US 2007196841 A1	23-08-2007	NONE	
WO 2013079388 A1	06-06-2013	CN 103958699 A EA 201400627 A1 EP 2785862 A1 US 2014356869 A1 WO 2013079388 A1	30-07-2014 30-09-2014 08-10-2014 04-12-2014 06-06-2013
US 2014087999 A1	27-03-2014	NONE	

フロントページの続き

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

(72)発明者 ヴァルセージア, アルマン

スイス, 1 0 2 2ーシャヴァンヌーブレールナン, アヴェニユー ドゥ ラ ガール 7 3

(72)発明者 ハーゲル, ヨルク

フランス, 2 5 3 0 0 ウトー, ルー ドゥ ミュゲ 3

Fターム(参考) 2G045 AA40 DA13

4B018 LB10 LE01 LE06 MD94 ME01

4B063 QA01 QA08 QA17 QA19 QQ03 QQ08 QQ12 QQ42 QQ52 QQ58

QR32 QR35 QR40 QR55 QR62 QS25 QS34 QX02