

(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2005-500025

(P2005-500025A)

(43) 公表日 平成17年1月6日(2005.1.6)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00	4 B O 2 4
A 6 1 K 9/127	A 6 1 K 9/127	4 B O 6 5
A 6 1 K 31/282	A 6 1 K 31/282	4 C O 7 6
A 6 1 K 31/337	A 6 1 K 31/337	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/4745	A 6 1 K 31/4745	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 311 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-500106 (P2003-500106)	(71) 出願人	500203684
(86) (22) 出願日	平成14年5月29日 (2002.5.29)		サーナ・セラピューティクス・インコーポ レイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月1日 (2003.12.1)		Sirna Therapeutics, Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/017674		アメリカ合衆国コロラド州80301, ボ ウルダー, ウィルダース・プレイス 2 950
(87) 国際公開番号	W02002/096927	(71) 出願人	500104392
(87) 国際公開日	平成14年12月5日 (2002.12.5)		チロン コーポレーション
(31) 優先権主張番号	09/870, 161		アメリカ合衆国 94608-2916
(32) 優先日	平成13年5月29日 (2001.5.29)		カリフォルニア州, エメリーヴィル, ホー トン ストリート 4560
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	230104019
(31) 優先権主張番号	60/334, 461		弁護士 大野 聖二
(32) 優先日	平成13年11月30日 (2001.11.30)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	10/138, 674		
(32) 優先日	平成14年5月3日 (2002.5.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 女性生殖疾病及び状態の核酸に基づく調節

(57) 【要約】

本発明は、新脈管形成に関連する疾病および状態、例えば、癌、腫瘍新脈管形成、または眼性適応症、例えば糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、増殖性糖尿病性網膜症、低酸素症誘導性新脈管形成、慢性関節リウマチ、乾癬、創傷治癒、および女性生殖疾患および状態、例えば、限定されないが、子宮内膜症、子宮内膜癌腫、婦人科出血疾患、不規則性月経周期、排卵、月経前症候群 (PMS)、および閉経期機能障害の治療および／または診断用の、血管内皮成長因子レセプター (VEGF) および／または血管内皮成長因子レセプター (VEGFr) 遺伝子の発現を調節する核酸分子、例えば、dsRNA, siRNA, アンチセンス, 2, 5-Aキメラ, アプタマー, および酵素的核酸分子、例えば、ハンマーヘッドリボザイム, DNAザイム, およびアロザイムに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I : (配列番号 5 9 7 8)

5'-u_sa_sc_s a_sau ucU GAu Gag gcg aaa gcc Gaa Aag aca aB-3'

[式中、各 a は 2'-O-メチルアデノシンヌクレオチドであり、各 g は 2'-O-メチルグアノシンヌクレオチドであり、各 c は 2'-O-メチルシチジンヌクレオチドであり、各 u は 2'-O-メチルウリジンヌクレオチドであり、各 A はアデノシンであり、各 G はグアノシンであり、各 s は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を表し、U は 2'-デオキシ-2'-C-アシルウリジンであり、および B は反転デオキシ無塩基成分である]

10

を有する化合物。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物および薬学的に許容しうる担体または希釈剤を含む組成物。

【請求項 3】

細胞に請求項 1 記載の化合物を投与する方法であって、前記細胞を前記投与に適した条件下で化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 4】

前記細胞が哺乳動物細胞である、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記細胞がヒト細胞である、請求項 3 記載の方法。

20

【請求項 6】

前記投与がデリバリー試薬の存在下で行われる、請求項 3 記載の方法。

【請求項 7】

前記デリバリー試薬が脂質である、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

前記脂質がカチオン性脂質である、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

前記脂質がリン脂質である、請求項 7 記載の方法。

【請求項 10】

前記デリバリー試薬がリポソームである、請求項 6 記載の方法。

30

【請求項 11】

請求項 1 記載の化合物を 1 またはそれ以上の他の薬剤とともに細胞に投与する方法であって、前記細胞を前記投与に適した条件下で化合物および他の薬剤と接触させることを含む方法。

【請求項 12】

被験者において眼性新脈管形成を阻害する方法であって、前記被験者を前記阻害に適した条件下で請求項 1 記載の化合物と接触させる工程を含む方法。

【請求項 13】

前記新脈管形成が糖尿病性網膜症に伴うものである、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

前記新脈管形成が加齢関連糖尿病性網膜症に伴うものである、請求項 12 記載の方法。

40

【請求項 15】

K D R RNA の配列を含む RNA を切断する方法であって、請求項 1 記載の化合物を前記 RNA の切断に適した条件下で前記 RNA と接触させることを含む方法。

【請求項 16】

前記切断が 2 価カチオンの存在下で行われる、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

前記 2 価カチオンが Mg^{2+} である、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

哺乳動物に請求項 1 記載の化合物を投与する方法であって、前記哺乳動物を前記投与に適

50

した条件下で化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 19】

前記哺乳動物がヒトである，請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】

前記投与がデリバリー試薬の存在下で行われる，請求項 18 記載の方法。

【請求項 21】

前記デリバリー試薬が脂質である，請求項 18 記載の方法。

【請求項 22】

前記脂質がカチオン性脂質である，請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

前記脂質がリン脂質である，請求項 21 記載の方法。

【請求項 24】

前記デリバリー試薬がリポソームである，請求項 20 記載の方法。

【請求項 25】

子宮内膜症を有する被験者を治療する方法であって，前記被験者を前記治療に適した条件下で，VEGF，VEGFR1，および／またはVEGFR2の発現を調節する核酸分子と接触させることを含む方法。

【請求項 26】

前記核酸分子が酵素的核酸分子である，請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

前記核酸分子がアンチセンス核酸分子である，請求項 25 記載の方法。

【請求項 28】

前記核酸分子がdsRNA核酸分子である，請求項 25 記載の方法。

【請求項 29】

前記核酸分子が核酸アプタマーである，請求項 25 記載の方法。

【請求項 30】

前記核酸分子が配列番号5977を有する配列を含む，請求項 25 記載の方法。

【請求項 31】

前記酵素的核酸分子が，VEGFR1および／またはVEGFR2遺伝子によりコードされるRNAを切断するエンドヌクレアーゼ活性を有する，請求項 26 記載の方法。

【請求項 32】

前記酵素的核酸分子がハンマーヘッドコンフィギュレーションのものである，請求項 26 記載の方法。

【請求項 33】

前記酵素的核酸分子がイノザイムコンフィギュレーションのものである，請求項 26 記載の方法。

【請求項 34】

前記酵素的核酸分子がチンザイムコンフィギュレーションのものである，請求項 26 記載の方法。

【請求項 35】

前記酵素的核酸分子がDNAザイムコンフィギュレーションのものである，請求項 26 記載の方法。

【請求項 36】

前記酵素的核酸分子がG切断剤コンフィギュレーションのものである，請求項 26 記載の方法。

【請求項 37】

前記酵素的核酸分子がアンバーザイムコンフィギュレーションのものである，請求項 26 記載の方法。

【請求項 38】

前記酵素的核酸分子がアロザイムである，請求項 26 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 39】

前記核酸分子が化学的に合成されたものである，請求項 25 記載の方法。

【請求項 40】

前記核酸分子が少なくとも 1 つの 2' -糖修飾を含む，請求項 25 記載の方法。

【請求項 41】

前記核酸分子が少なくとも 1 つの核酸塩基修飾を含む，請求項 25 記載の方法。

【請求項 42】

前記核酸分子が少なくとも 1 つのリン酸骨格修飾を含む，請求項 25 記載の方法。

【請求項 43】

前記被験者がヒトである，請求項 25 記載の方法。

10

【請求項 44】

子宮内膜症を有する被験者を治療する方法であって，前記治療に適した条件下で VEGF，VEGFR1，および／または VEGFR2 の発現を調節する核酸分子を被験者に投与することを含む方法。

【請求項 45】

前記投与がデリバリー試薬の存在下で行われる，請求項 44 記載の方法。

【請求項 46】

前記デリバリー試薬が脂質である，請求項 45 記載の方法。

【請求項 47】

前記脂質がカチオン性脂質である，請求項 46 記載の方法。

20

【請求項 48】

前記脂質がリン脂質である，請求項 46 記載の方法。

【請求項 49】

前記デリバリー試薬がリポソームである，請求項 45 記載の方法。

【請求項 50】

1 またはそれ以上の他の薬剤を投与することをさらに含む，請求項 44 記載の方法。

【請求項 51】

前記他の薬剤が，GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）アゴニスト，リュープロンデポ（酢酸リュープロリド），シナレル（酢酸ナフェラリン），ゾロデックス（酢酸ゴセレリン），スプレファクト（酢酸ブセレリン），ドナゾール，および経口避妊薬から選択される，請求項 50 記載の方法。

30

【請求項 52】

式 I：（配列番号 5977）

5'-g_sa_sg_su_sugcUGAuGagg ccgaaa ggccGaaAgucugB-3'

〔式中，各 a は 2' -O-メチルアデノシンヌクレオチドであり，各 g は 2' -O-メチルグアノシンヌクレオチドであり，各 c は 2' -O-メチルシチジンヌクレオチドであり，各 u は 2' -O-メチルウリジンヌクレオチドであり，各 A はアデノシンであり，各 G はグアノシンであり，各 s は，独立して，ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を表し，U は 2' -デオキシ-2' -C-アシルウリジンであり，および B は反転デオキシ無塩基成分である〕

40

を有する化合物。

【請求項 53】

請求項 52 記載の化合物を薬学的に許容しうる担体または希釈剤中に含む組成物。

【請求項 54】

細胞に請求項 52 記載の化合物を投与する方法であって，前記細胞を前記投与に適した条件下で化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 55】

前記細胞が哺乳動物細胞である，請求項 54 記載の方法。

【請求項 56】

前記細胞がヒト細胞である，請求項 54 記載の方法。

50

【請求項 57】

前記投与が、デリバリー試薬の存在下で行われる、請求項 54 記載の方法。

【請求項 58】

前記デリバリー試薬が脂質である、請求項 57 記載の方法。

【請求項 59】

前記脂質がカチオン性脂質である、請求項 58 記載の方法。

【請求項 60】

前記脂質がリン脂質である、請求項 58 記載の方法。

【請求項 61】

前記デリバリー試薬がリポソームである、請求項 57 記載の方法。

10

【請求項 62】

請求項 52 記載の化合物を化学療法剤とともに細胞に投与する方法であって、前記細胞を前記投与に適した条件下で化合物および化学療法剤と接触させることを含む方法。

【請求項 63】

前記化学療法剤が 5-フルオロウリジンである、請求項 62 記載の方法。

【請求項 64】

前記化学療法剤がロイコボリンである、請求項 62 記載の方法。

【請求項 65】

前記化学療法剤が、イリノテカン、CAMPTOSAR（登録商標）；CPT-11，カンプトテシン-11，またはカンプトから選択される、請求項 62 記載の方法。

20

【請求項 66】

前記化学療法剤がパクリタキセルである、請求項 62 記載の方法。

【請求項 67】

前記化学療法剤がカルボプラチンである、請求項 62 記載の方法。

【請求項 68】

請求項 52 記載の化合物を含む哺乳動物細胞。

【請求項 69】

前記哺乳動物細胞がヒト細胞である、請求項 68 記載の哺乳動物細胞。

【請求項 70】

被験者において新脈管形成を阻害する方法であって、前記被験者を前記阻害に適した条件下で請求項 52 記載の化合物と接触させる工程を含む方法。

30

【請求項 71】

前記新脈管形成が腫瘍新脈管形成である、請求項 70 記載の方法。

【請求項 72】

VEGF レセプターのレベルの増加に伴う状態を有する被験者を治療する方法であって、前記被験者の細胞を前記治療に適した条件下で請求項 52 記載の化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 73】

1 またはそれ以上の薬剤療法を前記治療に適した条件下で使用することをさらに含む、請求項 72 記載の方法。

40

【請求項 74】

VEGFR1（flt-1）の配列を含む RNA を切断する方法であって、請求項 52 記載の化合物を前記 RNA の切断に適した条件下で前記 RNA と接触させることを含む方法。

【請求項 75】

前記切断が 2 価カチオンの存在下で行われる、請求項 74 記載の方法。

【請求項 76】

前記 2 価カチオンが Mg^{2+} である、請求項 75 記載の方法。

【請求項 77】

前記状態が癌である、請求項 72 記載の方法。

50

- 【請求項 78】
前記癌が乳癌である，請求項 77 記載の方法。
- 【請求項 79】
前記癌が肺癌である，請求項 77 記載の方法。
- 【請求項 80】
前記癌が結腸直腸癌である，請求項 77 記載の方法。
- 【請求項 81】
前記癌が腎臓癌である，請求項 77 記載の方法。
- 【請求項 82】
前記癌が黒色腫である，請求項 77 記載の方法。 10
- 【請求項 83】
前記癌が脾臓癌である，請求項 77 記載の方法。
- 【請求項 84】
前記肺癌が非小細胞肺癌腫である，請求項 79 記載の方法。
- 【請求項 85】
前記腎臓癌が腎細胞癌である，請求項 81 記載の方法。
- 【請求項 86】
前記他の療法が 5-フルオロウリジンである，請求項 73 記載の方法。
- 【請求項 87】
前記他の療法がロイコボリンである，請求項 73 記載の方法。 20
- 【請求項 88】
前記他の療法がイリノテカン，CAMP T O S A R（登録商標），C P T-11，カンプトテシン-11，またはカンプトである，請求項 73 記載の方法。
- 【請求項 89】
前記他の療法がパクリタキセルである，請求項 73 記載の方法。
- 【請求項 90】
前記他の療法がカルボプラチンである，請求項 73 記載の方法。
- 【請求項 91】
請求項 52 記載の化合物を哺乳動物に投与する方法であって，前記哺乳動物を前記投与に適した条件下で化合物と接触させることを含む方法。 30
- 【請求項 92】
前記哺乳動物がヒトである，請求項 91 記載の方法。
- 【請求項 93】
前記投与がデリバリー試薬の存在下で行われる，請求項 91 記載の方法。
- 【請求項 94】
前記デリバリー試薬が脂質である，請求項 93 記載の方法。
- 【請求項 95】
前記脂質がカチオン性脂質である，請求項 94 記載の方法。
- 【請求項 96】
前記脂質がリン脂質である，請求項 94 記載の方法。 40
- 【請求項 97】
前記デリバリー試薬がリポソームである，請求項 93 記載の方法。
- 【請求項 98】
請求項 52 記載の化合物を化学療法剤とともに哺乳動物に投与する方法であって，前記哺乳動物を前記投与に適した条件下で化合物および化学療法剤と接触させることを含む方法。
- 【請求項 99】
前記化学療法剤が 5-フルオロウリジンである，請求項 98 記載の方法。
- 【請求項 100】
前記化学療法剤がロイコボリンである，請求項 98 記載の方法。 50

【請求項 101】

前記化学療法剤が、イリノテカン、CAMP T O S A R（登録商標）、C P T - 1 1、カンプトテシン-11、またはカンプトである、請求項98記載の方法。

【請求項 102】

前記化学療法剤がパクリタキセルである、請求項98記載の方法。

【請求項 103】

前記化学療法剤がカルボプラチンである、請求項98記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、Sandbergらの米国特許出願60/334,461（2001年11月30日出願、表題"Method and Reagent for the Modulation of Female Reproductive Diseases and Conditions"）、およびPavcoらの米国特許出願10/138,674（2002年5月3日出願）に基づく優先権を主張しており、後者は、Pavcoらの米国特許出願09/870,161の一部継続出願であり、これはPavcoらの米国特許出願09/708,690（2000年11月7日出願）の一部継続出願であり、これはPavcoらの米国特許出願09/371,722（1999年8月10日出願）の一部継続出願であり、これはPavcoらの米国特許出願08/584,040（1996年1月11日出願）の一部継続出願であり、これはPavcoらの米国特許出願60/005,974（1995年10月26日出願）に基づく優先権を主張する。これらの先の出願の表題は"Method and Reagent for Treatment of Diseases or Conditions Related to Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor"である。これらの出願のそれぞれは、図面および表を含めその全体を本明細書の一部としてここに引用する。

【0002】

技術分野

本発明は、血管内皮成長因子（VEGF）および血管内皮成長因子レセプターの発現のレベルに関連する疾病または状態の治療のための方法および試薬に関する。特に、本発明は、新脈管形成に関連する疾患および状態、例えば、限定されないが、癌、腫瘍新脈管形成、または眼性適応症、例えば、糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、増殖性糖尿病性網膜症、低酸素誘導性新脈管形成、慢性関節リウマチ、乾癬、創傷治癒、子宮内膜症、子宮内膜癌腫、婦人科出血疾患、不規則性月経周期、排卵、月経前症候群（PMS）、および閉経期機能障害の予防、治療、管理および／または診断に有用な、血管内皮成長因子および／または血管内皮成長因子レセプター、例えば、VEGFR1および／またはVEGFR2の発現を調節する、核酸に基づく分子および方法の特徴とする。

【背景技術】

【0003】

以下は関連する技術の説明であり、これらのいずれも本発明に対する先行技術であると認めるものではない。

【0004】

VEGFは、血管透過性因子（VPF）およびバスキュロトロピンも称され、血管内皮細胞の強力かつ高度に特異的な有糸分裂促進剤である（概説については、Ferrara, 1993 Trends Cardiovas. Med. 3, 244; Neufeld et al., 1994, Prog. Growth Factor Res. 5, 89を参照）。VEGF誘導性の新生血管形成は、種々の病原的状态、例えば、腫瘍新脈管形成、または眼性適応症、例えば糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、増殖性糖尿病性網膜症、低酸素症誘導性新脈管形成、慢性関節リウマチ、乾癬、創傷治癒およびその他における関与が示唆されている。

10

20

30

40

50

【0005】

VEGFは、内皮細胞特異的有糸分裂促進因子であり、34-45 kDaの糖蛋白質であって、新脈管形成の促進、血管透過性の増強およびその他の活性などの広い範囲の活性を有する。VEGFは成長因子の血小板由来成長因子(PDGF)ファミリーに属しており、PDGFのAおよびB鎖とアミノ酸レベルで約18%のホモロジーを有する。さらに、VEGFは、PDGFファミリーに属するすべての成長因子に共通の8個の保存システイン残基を含む(Neufeld et al., (上掲))。VEGF蛋白質は、主としてジスルフィド結合ホモダイマーとして存在すると考えられており、VEGFのモノマーは不活性であることが示されている(Plouet et al., 1989 EMBO J. 8, 3801)。

10

【0006】

VEGFは、特定の高親和性細胞表面レセプターに結合することにより、血管内皮細胞に対するその影響を発揮する。¹²⁵I-標識VEGF蛋白質を用いる共有結合架橋実験により、VEGFおよびVEGFレセプター複合体であると推定される225, 195および175 kDaの3つの高分子量複合体が同定された(Vaisman et al., 1990 J. Biol. Chem. 265, 19461)。これらの研究に基づいて、180, 150および130 kDaの分子量のVEGF特異的レセプターが予測された。内皮細胞においては150および130 kDaのレセプターが同定されている。VEGFレセプターは、保存された細胞質触媒的キナーゼドメインおよび親水性のキナーゼ配列を特徴とするレセプターチロシンキナーゼ(RTKs)のスーパーファミリーに属する。VEGFレセプターの細胞外ドメインは、VEGF結合機能に関与していると考えられる7個のイムノグロブリン様ドメインから構成される。

20

【0007】

VEGFの2つの最も多量かつ高親和性のレセプターは、Shibuyaら(1990 Oncogene 5, 519)によりクローニングされたflt-1 (VEGFR1) (fms様チロシンキナーゼ)、およびTermanら(1991 Oncogene 6, 1677)によりクローニングされたKDR (VEGFR2) (キナーゼ挿入物ドメイン含有レセプター)である。Mathewsら(1991, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 88, 9026)によりクローニングされたKDRのネズミホモログは、KDRと85%のアミノ酸ホモロジーを有し、flk-1 (胎児肝臓キナーゼ-1)と称される。VEGFのそのレセプターへの高親和性結合は、細胞表面関連ヘパリンおよびヘパリン様分子により調節される(Gitay-Goren et al., 1992 J. Biol. Chem. 267, 6093)。

30

【0008】

VEGFの発現は、いくつかの病理学的状態、例えば、腫瘍新脈管形成、いくつかの形の失明、慢性関節リウマチ、乾癬およびその他のものと関連づけられている。さらに、多くの研究は、VEGFが新生血管形成に必要でありかつ充分であることを示している。Takashitaら(1995 J. Clin. Invest. 93, 662)は、VEGFの単回投与が虚血のウサギモデルにおいて側副血管の発達を増加させたことを示す。VEGFはまた、角膜中に注入したとき新生血管形成を誘導することができる。CHO細胞におけるVEGF遺伝子の発現は、腫瘍原性の能力を細胞に付与するのに充分である。Kimら(上掲)およびMillaunerら(上掲)は、VEGFまたはVEGFR2レセプターのドミナントネガティブ型に対するモノクローナル抗体を用いて、腫瘍誘導性新生血管形成を阻害した。

40

【0009】

発生の間、VEGFおよびそのレセプターは、新規血管成長の領域に付随している(Millauner et al., 1993 Cell 72, 835; Shalaby et al., 1993 J. Clin. Invest. 91, 2235)。さらに、VEGFレセプターのいずれかを欠失したトランスジェニックマウスは、血管形成が不完全であり、これらのマウスは生存しない。VEGFR2は、内皮細胞の分化に必要なようであ

50

り、VEGFR1は血管形成のより後期の段階で必要なようである (Shalaby et al., 1995 Nature 376, 62; Fung et al., 1995 Nature 376, 66)。すなわち、これらのレセプターは、内皮細胞またはその前駆体を血管新生促進性刺激に応答させるよう適切にシグナリングするために存在することが必要なようである。

【0010】

増加する証拠は、VEGFファミリーはまた腹膜子宮内膜症の病因および維持の両方に関与しているかもしれないことを示唆する。腹膜子宮内膜症は、罹患率が高く非常に衰弱させる婦人科疾患である。現在、腹膜子宮内膜症の病因には離脱した子宮内膜の移植が関与すると一般に受け入れられている。剥脱子宮内膜組織の維持は、異所性組織の内部および周囲のいずれにおいても、多量の血液供給の生成および維持に依存する。 10

【0011】

子宮内膜症は、全世界で7700万人の女性およびティーンエイジャーが罹患していると思われる疾病である。子宮内膜症は不妊症、慢性骨盤痛および子宮摘出の主な原因である。子宮内膜症は、子宮内膜組織（毎月作り上げられ月経の間に剥離する子宮の内側の組織）が身体の子宮外の別の領域に見いだされることにより特徴づけることができる。子宮内膜組織は毎月ホルモンの指令にตอบสนองして分解し出血することができる。しかし、子宮内膜とは異なり、これらの組織沈着物は身体から離れる手段がない。その結果、内出血、血液の変性および組織の成長からの隔離、周辺領域の炎症、刺激性酵素の発現および瘢痕組織の形成が生ずる。さらに、成長の場所によっては、腸、膀胱、小腸および骨盤腔の他の領域との干渉が生じうる。子宮内膜組織は、皮膚および他の骨盤外の場所、例えば腕、足、および脳にさえとどまることが見いだされている。 20

【0012】

現在のところ、子宮内膜症の存在は外科手術、例えば腹腔鏡検査によってのみ確認することができるが、症状、生理学的所見および診断テストに基づいて推測することができる。子宮内膜症は、外科手術および薬剤の両方の種々の方法により治療することができる。最も一般的には、外科手術を行って切除、除去、電気破壊、焼灼またはその他の方法により除去し、癒着も除去される。外科手術には、限定されないが、腹腔鏡検査；側腹切開；仙骨前部および子宮仙骨および、生殖臓器の一部または全部を除去する種々のレベルの子宮摘出が含まれる。しばしば、この方法は、生殖臓器における成長に伴う症状のみを軽減し、子宮内膜症が存在しうる腸または腎臓および関連する領域については軽減しない。 30

【0013】

子宮内膜症を治療するために単独でまたは外科手術との組み合わせのいずれかで用いられているいくつかの薬剤がある。これらには、避妊薬、GnRHアゴニスト、および／または合成ホルモンが含まれる。GnRHアゴニストは疾病のすべての段階で女性に一般に用いられ、時には重篤な副作用を生ずる。GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）類似体は2つの群、すなわちアゴニストおよびアンタゴニストに分類することができる。アゴニストは、排卵に必要な共通のホルモンである卵胞刺激ホルモン（FSH）および黄体形成ホルモン（LH）の産生を抑制することにより、子宮内膜症の治療において一般に用いられている。これらが分泌されない場合には、身体は"偽閉経"に入り、それ以上の移植の成長を止める。しかし、この場合でも、短期間の間隔についてのみ用いることができる一時しのぎの処置しかない。身体がいったんその正常な状態に戻れば、子宮内膜症は再びそれ自身を移植し始める。 40

【0014】

新脈管形成は子宮内膜症の病因論に関与しているようである。移植理論にしたがえば、剥離した子宮内膜が腹膜層に付着したとき、子宮内膜移植の生存および子宮内膜症の発達には新たな血液供給の確立が必須である (Donnez et al., 1998, Hum. Reprod., 13, 1686-1690)。月経後の子宮内膜の成長および修復は、新脈管形成と深く関連している。これらのプロセスに異常があると、過剰なまたは予測できない出血パターンが生じ、これは多くの女性に一般的である。したがって、いずれの 50

因子が正常な子宮内膜新脈管形成を制御しているかを理解することが重要である。血管内皮成長因子（VEGF）は、正常および疾病性新脈管形成において重要な役割を果たす内皮細胞特異的有糸分裂促進剤である（Fasciani et al., 2000, Mol. Hum. Reprod., 6, 50-54; Sharkey et al., 2000, J. Clin. Endocrinol. Metab., 85, 402-409）。この因子の起源には、異所性子宮内膜、異所性子宮内膜組織および腹膜液マクロファージが含まれる。この病因論について重要なことは、剥離した子宮内膜が接種され移植される適切な腹膜環境である。次に、確立された異所性組織は、その生存のために腹膜環境、すなわち新脈管形成を支持する環境に依存する。子宮内膜新脈管形成におけるVEGFファミリーの関与についての知識の増加により、その医学的管理のための新規な方法の可能性が生じ、特にVEGFの作用の抗新脈管形成制御に焦点が当てられている（McLaren, 2001, Hum. Reprod. Update, 6, 45-55）。 10

【0015】

Pavcoら（国際公開WO97/15662）は、血管内皮成長因子レセプターのレベルに関連する疾病または状態を治療するための方法および試薬を記載する。

【0016】

Robinson（国際公開WO95/04142）は、VEGF RNAを標的とするある種のアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いてVEGF発現を阻害することを記載する。

【0017】

Jellinekら（1994 Biochemistry 33, 10450）は、特定のVEGF特異的高親和性RNAアプタマーを用いてVEGFのそのレセプターへの結合を阻害することを記載する。 20

【0018】

RockwellおよびGoldstein（国際公開WO95/21868）は、ある種の抗VEGFレセプターモノクローナル抗体を使用して内皮細胞に及ぼすVEGFの影響を中和することを記載する。

【0019】

Pappa（国際公開WO01/32920）は、特定の遺伝子、例えば、カテプシンD、AEBP-1、ストロメリシン-3、シスタチンB、プロテアーゼ阻害剤1、sFRP 4、ゲルソリン、IGFBP-3、二重特異性ホスファターゼ1、PAEP、Igガンマ鎖、フェリチン、補体成分3、プロアルファー1タイプIIIコラーゲン、プロリン4-ヒドロキシラーゼ、アルファー2タイプIコラーゲン、クラウディン-4、黒色腫接着蛋白質、プロコラーゲンC-エンドペプチダーゼエンハンサー、発生期ポリペプチド関連複合体アルファポリペプチド、伸長因子1アルファ（EF-1-アルファ）、ビタミンD 3 25ヒドロキシラーゼ、CSR P-1、ステロイド誘発性急性制御蛋白質、アポリポ蛋白質E、トランスコバラミンII、プロサポシン、初期成長応答1（EGR1）、リボソーム蛋白質S6、アデノシンデアミナーゼRNA-特異的蛋白質、RAD21、グアニンヌクレオチド結合蛋白質ベータポリペプチド2様1（RACK1）およびポドカリキン遺伝子（これらはすべて、子宮内膜症を有する個々の患者中の組織において異なるように発現されている）の阻害剤、例えばある種のリボザイムおよびアンチセンス核酸分子を記載する。 30 40

【0020】

Labarberaら（国際公開WO00/73416）は、卵胞刺激ホルモンレセプターを標的とする特定のアンチセンス核酸分子を記載する。

【0021】

Storellaら（国際公開WO99/63116）は、子宮内膜症を治療するための、ある種のリボザイムおよびアンチセンス核酸分子等のプロチモシン遺伝子産物の調節剤を記載する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0022】

発明の概要

本発明は、核酸に基づく分子、例えば、酵素的核酸分子、アロザイム、アンチセンス核酸 s, 2-5 A アンチセンスキメラ, トリプレックス形成オリゴヌクレオチド, デコイ RNA, dsRNA, siRNA, アプタマー, および核酸切断化学基を含むアンチセンス核酸, および血管内皮成長因子 (VEGF) および/または血管内皮成長因子レセプター (VEGFR) 遺伝子発現を調節する方法を特徴とする。本発明の血管内皮成長因子レセプターをコードする遺伝子の非限定的例としては, VEGFR1, VEGFR2 またはこれらの組み合わせが挙げられる。特に, 本発明は, 新脈管形成関連疾病および状態, 例えば, 限定されないが, 腫瘍新脈管形成, 癌, 例えば乳癌, 肺癌, 結腸直腸癌, 腎臓癌, 膵臓癌, または黒色腫, または眼性適応症, 例えば糖尿病性網膜症, または加齢関連筋性変性, および女性生殖疾患および状態, 例えば, 限定されないが, 子宮内膜症, 子宮内膜癌腫, 婦人科出血疾患, 不規則性月経周期, 排卵, 月経前症候群 (PMS), および閉経期機能障害の予防, 治療, 管理, および/または診断に有用な, 血管内皮成長因子および/または血管内皮成長因子レセプター (例えば, VEGFR1 および/または VEGFR2) の発現を調節する, 核酸に基づく分子および方法の特徴とする。

【0023】

1つの態様においては, 本発明は, 独立してまたは組み合わせて血管内皮成長因子レセプターをコードする遺伝子の発現を調節する, 1またはそれ以上の核酸に基づく分子および方法を特徴とする。詳細には, 本発明は, 腫瘍新脈管形成, 癌, 例えば, 乳癌, 肺癌, 結腸直腸癌, 腎臓癌, 膵臓癌, または黒色腫, または眼性適応症, 例えば糖尿病性網膜症, または加齢関連筋性変性, および女性生殖疾患および状態, 例えば, 限定されないが, 子宮内膜症, 子宮内膜癌腫, 婦人科出血疾患, 不規則性月経周期, 排卵, 月経前症候群 (PMS), および閉経期機能障害の予防, 治療, 管理, および/または診断に有用な VEGF (例えば, Genbank 受託番号 NM_003376), VEGFR1 レセプター (例えば, Genbank 受託番号 NM_002019), および VEGFR2 レセプター (例えば, Genbank 受託番号 NM_002253) の発現を調節する核酸分子を特徴とする。

【0024】

1つの態様においては, 本発明は, 式 I : (配列番号 5977)

5'-u_sa_sc_s a_sau uc_U GAu Gag gcg aaa gcc Gaa Aag aca aB-3'

[式中, 各 a は 2'-O-メチルアデノシンヌクレオチドであり, 各 g は 2'-O-メチルグアノシンヌクレオチドであり, 各 c は 2'-O-メチルシチジンヌクレオチドであり, 各 u は 2'-O-メチルウリジンヌクレオチドであり, 各 A はアデノシンであり, 各 G はグアノシンであり, 各 s は, 独立して, ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を表し, U は 2'-デオキシ-2'-C-アリルウリジンであり, B は反転デオキシ無塩基成分である]

を有する化合物を特徴とする。この化合物はまた, ANGIOZYME (商標) リボザイムとも称される。

【0025】

別の態様においては, 本発明は,

式 II : (配列番号 5978)

5'-g_sa_sg_su_sugc_UGAuGagg ccgaaa ggccGaaAgucugB-3'

[式中, 各 a は 2'-O-メチルアデノシンヌクレオチドであり, 各 g は 2'-O-メチルグアノシンヌクレオチドであり, 各 c は 2'-O-メチルシチジンヌクレオチドであり, 各 u は 2'-O-メチルウリジンヌクレオチドであり, 各 A はアデノシンであり, 各 G はグアノシンであり, 各 s は, 独立して, ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を表し, U は 2'-デオキシ-2'-C-アリルウリジンであり, B は反転デオキシ無塩基成分である]

10

20

30

40

50

を有する化合物を特徴とする。

【0026】

1つの態様においては、本発明は、本発明の核酸分子を薬学的に許容しうる担体中に含む組成物を特徴とする。別の態様においては、本発明は、式Iおよび／または式IIの化合物を薬学的に許容しうる担体または希釈剤中に含む組成物を特徴とする。

【0027】

1つの態様においては、本発明は、細胞、例えば哺乳動物細胞（例えばヒト細胞）に、本発明の核酸分子を投与する方法を特徴とし、該方法は、投与に適した条件下で、例えばデリバリー試薬（例えば、脂質、カチオン性脂質、リン脂質、またはリポソーム）の存在下で、細胞を核酸分子と接触させることを含む。別の態様においては、本発明は、細胞、例えば哺乳動物細胞（例えばヒト細胞）に、式Iおよび／または式IIの化合物を投与する方法を特徴とし、該方法は、投与に適した条件下で、例えば、デリバリー試薬（例えば脂質、カチオン性脂質、リン脂質、またはリポソーム）の存在下で細胞を化合物と接触させることを含む。

10

【0028】

1つの態様においては、本発明は、本発明の核酸分子を含む哺乳動物細胞を特徴とし、ここで、哺乳動物細胞は例えばヒト細胞である。別の態様においては、本発明はまた、式Iおよび／または式IIの化合物を含む哺乳動物細胞を特徴とし、ここで、哺乳動物細胞は例えばヒト細胞である。

【0029】

1つの態様においては、本発明は、被験者において、新脈管形成、例えば、腫瘍新脈管形成、または眼性適応症、例えば、糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、または子宮内膜新生血管形成を阻害する方法を特徴とし、該方法は、被験者を阻害に適した条件下で本発明の核酸分子と接触させることを含む。別の態様においては、本発明は、被験者において、新脈管形成、例えば腫瘍新脈管形成、または眼性適応症、例えば糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、または子宮内膜新生血管形成を阻害する方法を特徴とし、該方法は、阻害に適した条件下で被験者を式Iおよび／または式IIの化合物と接触させることを含む。

20

【0030】

別の態様においては、本発明は、VEGFレセプターのレベルの上昇に伴う眼性状態、例えば、糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性を有する被験者を治療する方法を特徴とし、該方法は、治療に適した条件下で、被験者の細胞を、核酸分子、例えば、VEGFレセプターRNAを標的とする酵素的核酸分子、例えば、式Iおよび／またはIIの分子と接触させることを含む。

30

【0031】

別の態様においては、本発明は、VEGRおよび／またはVEGFレセプターのレベルの上昇に伴う状態、例えば、腫瘍新脈管形成、癌、例えば乳癌、肺癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膵臓癌、または黒色腫、眼性疾病または眼性適応症、例えば糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、慢性関節リウマチ、乾癬子宮内膜症、子宮内膜癌腫、婦人科出血疾患、不規則性月経周期、排卵、月経前症候群（PMS）、または閉経期機能障害を有する被験者を治療する方法を特徴とし、該方法は、治療に適した条件下で、被験者の細胞を本発明の核酸分子、例えば、式Iおよび／または式IIの化合物と接触させることを含む。

40

【0032】

さらに別の態様においては、本発明の治療方法は、治療に適した条件下で1またはそれ以上の薬剤療法を使用することをさらに含む。本発明の核酸分子と組み合わせて用いることができる他の薬剤療法の非限定的例には、5-フルオロウリジン、ロイコボリン、イリノテカン（CAMPTOSAR（登録商標）またはCPT-11またはカンプトテシン-11またはカンプト）、パクリタキセル、またはカルボプラチン、GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）アゴニスト、リュープロンデポ（酢酸リュープロリド）、シナレル（酢酸ナフェラリン）、ゾロデックス（酢酸ゴセレルム）、スプレファクト（酢酸ブセレルム

50

), ドナゾール, または経口避妊薬, 例えば, 限定されないが, デポプロベラまたはプロベラ (酢酸メドロキシプロゲステロン), または他のいずれかのエストロゲン/プロゲステロン避妊薬が含まれる。

【0033】

1つの態様においては, 本発明は, 哺乳動物, 例えばヒトに, 本発明の核酸分子を投与する方法を特徴とし, 該方法は, 投与に適した条件下で, 例えば, デリバリー試薬 (例えば, 脂質, カチオン性脂質, リン脂質, またはリポソーム) の存在下で, 哺乳動物を核酸分子と接触させることを含む。別の態様においては, 本発明は, 哺乳動物, 例えばヒトに, 式 I および/または式 I I の化合物を投与する方法を特徴とし, 該方法は, 哺乳動物を投与に適した条件下で, 例えば, デリバリー試薬 (例えば, 脂質, カチオン性脂質, リン脂質, またはリポソーム) の存在下で, 化合物と接触させることを含む。

10

【0034】

1つの態様においては, 本発明は, 血管内皮成長因子 (VEGF) および/または血管内皮成長因子レセプター (VEGFr) 遺伝子の発現をダウンレギュレートする核酸分子を特徴とし, ここで, VEGFr 遺伝子には, 例えば VEGFR1 または VEGFR2 またはそれらの任意の組み合わせが含まれる。

【0035】

1つの態様においては, 本発明の核酸分子, 例えば, 酵素的核酸分子, アンチセンス核酸分子, 2-5A アンチセンスキメラ, トリプレックス形成オリゴヌクレオチド, デコイRNA, dsRNA, siRNA, アプタマー, または核酸切断化学基を含有するアンチセンス核酸は, 腫瘍新脈管形成, 癌, 例えば, 乳癌, 肺癌, 結腸直腸癌, 腎臓癌, 膵臓癌, または黒色腫, 眼性疾患または眼性適応症, 例えば糖尿病性網膜症, または加齢関連筋性変性, 慢性関節リウマチ, 乾癬子宮内膜症, 子宮内膜癌腫, 婦人科出血疾患, 不規則性月経周期, 排卵, 月経前症候群 (PMS), または閉経期機能障害の治療, 管理および/または診断に適合したものである。

20

【0036】

そのような核酸分子はまた, 糖尿病性網膜症, 筋性変性, 血管新生緑内障, 近視性変性, 尋常性ゆうぜい, 結節硬化症の腺線維腫, 火炎状母斑, スタージーウェーバー症候群, クリペルトルノネーウェーバー症候群, オースラーウェーバーランデュ症候群, および細胞または組織における VEGFR1 または VEGFR2 のレベルに関連する他の疾病または状態等の疾患および状態の予防にも有用である。

30

【0037】

別の態様においては, 本発明は, 本発明の核酸分子を薬学的に許容しうる担体または希釈剤中に含む組成物を特徴とする。

【0038】

別の態様においては, 本発明の酵素的核酸分子, アンチセンス核酸分子, 2-5A アンチセンスキメラ, トリプレックス形成オリゴヌクレオチド, デコイRNA, dsRNA, siRNA, アプタマー, または核酸切断化学基を含有するアンチセンス核酸は, 受胎調節に適合したものである。

【0039】

1つの態様においては, 本発明の酵素的核酸分子は, ハンマーヘッド, イノザイム, チンザイム, DNA ザイム, アンバーザイム, または G 切断剤のコンフィギュレーションである。

40

【0040】

1つの態様においては, 本発明の酵素的核酸分子は, VEGFR1 および/または VEGFR2 遺伝子の RNA に相補的な 8-100 塩基を含む。別の態様においては, 本発明の酵素的核酸分子は, VEGFR1 および/または VEGFR2 遺伝子の RNA に相補的な 14-24 塩基を含む。

【0041】

1つの態様においては, 本発明の siRNA 分子は二本鎖 RNA を含み, ここで, RNA

50

の1つの鎖は、VEGFR1および／またはVEGFR2遺伝子のRNAに相補的である。別の態様においては、本発明のsiRNA分子は二本鎖RNAを含み、ここで、RNAの1つの鎖は、VEGFR1および／またはVEGFR2配列を有するRNAの配列の一部を含む。さらに別の態様においては、本発明のsiRNA分子は二本鎖RNAを含み、ここで、RNAの両方の鎖は非ヌクレオチドリンカーにより結合されている。あるいは、本発明のsiRNA分子は、RNAの両方の鎖がヌクレオチドリンカー、例えばループまたはステムループ構造により接続されている二本鎖RNAを含む。

【0042】

1つの態様においては、本発明のsiRNA分子の一本鎖成分は、約14ー約50ヌクレオチドの長さであり、別の態様においては、本発明のsiRNA分子の一本鎖成分は、約14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, または28ヌクレオチドの長さであり、さらに別の態様においては、本発明のsiRNA分子の一本鎖成分は約23ヌクレオチドの長さであり、1つの態様においては、本発明のsiRNA分子は約28ー約56ヌクレオチドの長さであり、別の態様においては、本発明のsiRNA分子は約40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, または52ヌクレオチドの長さである。さらに別の態様においては、本発明のsiRNA分子は約46ヌクレオチドの長さである。

【0043】

1つの態様においては、本発明の酵素的核酸分子、アンチセンス核酸分子、2ー5Aアンチセンスキメラ、トリプレックス形成オリゴヌクレオチド、デコイRNA, dsRNA, siRNA, アプタマー、または核酸切断化学基を含むアンチセンス核酸は、化学的に合成される。

【0044】

別の態様においては、本発明の酵素的核酸分子、アンチセンス核酸分子、2ー5Aアンチセンスキメラ、トリプレックス形成オリゴヌクレオチド、デコイRNA, dsRNA, siRNA, アプタマー、または核酸切断化学基を含むアンチセンス核酸は、少なくとも1つの2'ー糖修飾を含む。

【0045】

別の態様においては、本発明の酵素的、核酸分子、アンチセンス核酸分子、2ー5Aアンチセンスキメラ、トリプレックス形成オリゴヌクレオチド、デコイRNA, dsRNA, siRNA, アプタマー、または核酸切断化学基を含むアンチセンス核酸は、少なくとも1つの核酸塩基修飾を含む。

【0046】

別の態様においては、本発明の酵素的核酸分子、アンチセンス核酸分子、2ー5Aアンチセンスキメラ、トリプレックス形成オリゴヌクレオチド、デコイRNA, dsRNA, siRNA, アプタマー、または核酸切断化学基を含むアンチセンス核酸は、少なくとも1つのリン酸骨格修飾を含む。

【0047】

1つの態様においては、本発明は、本発明の核酸分子を含む哺乳動物細胞、例えばヒト細胞を特徴とする。

【0048】

別の態様においては、本発明は、細胞においてVEGFおよび／またはVEGFr, 例えばVEGFR1および／またはVEGFR2の発現または活性を低下させる方法の特徴とし、該方法は、低下に適した条件下で、細胞をVEGFおよび／またはVEGFrの発現および／または活性を調節する本発明の核酸分子と接触させることを含む。

【0049】

別の態様においては、本発明は、VEGFおよび／またはVEGFr, 例えば、VEGFR1および／またはVEGFR2のレベルに関連する状態を有する被験者を治療する方法を特徴とし、ここで、該方法は、治療に適した条件下で1またはそれ以上の薬剤療法を使用することをさらに含む。1つの態様においては、本発明は、腫瘍新脈管形成、腫瘍新脈

管形成、癌、例えば、限定されないが、表 I I I の診断の箇所に示される腫瘍および癌のタイプ、眼性疾患または眼性適応症、例えば糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、慢性関節リウマチ、乾癬および／または子宮内膜症、子宮内膜癌腫、婦人科出血疾患、不規則性月経周期、排卵、月経前症候群（PMS）、または閉経期機能障害を有する被験者を治療する方法を特徴とし、該方法は、治療に適した条件下で、被験者に V E G F および／または V E G F r の発現および／または活性を調節する本発明の核酸分子を投与することを含む。

【0050】

別の態様においては、本発明は、被験者において受胎調節する方法を特徴とし、該方法は、治療に適した条件下で、被験者に V E G F および／または V E G F r の発現および／または活性を調節する本発明の核酸分子を投与することを含む。 10

【0051】

別の態様においては、本発明は、V E G F、V E G F R 1 および／または V E G F R 2 遺伝子によりコードされる R N A を切断する方法を特徴とし、該方法は、切断に適した条件下で、例えば、2価カチオン（例えば Mg^{2+} ）の存在下で切断が行われる条件下で、エンドヌクレアーゼ活性を有する本発明の酵素的核酸分子を V E G F R 1 および／または V E G F R 2 遺伝子によりコードされる R N A と接触させることを含む。

【0052】

1つの態様においては、本発明の核酸分子は、キャップ構造、例えば、3'、3'-結合または5'、5'-結合デオキシ無塩基リボース誘導体を含み、ここで、キャップ構造は、酵素的核酸分子の5'末端、または3'末端、または5'末端と3'末端との両方に存在していてもよい。 20

【0053】

別の態様においては、本発明の核酸分子は、キャップ構造、例えば、3'、3'-結合または5'、5'-結合デオキシ無塩基リボース誘導体を含み、ここで、キャップ構造は、アンチセンス核酸分子の5'末端、または3'末端、または5'末端と3'末端の両方に存在していてもよい。

【0054】

1つの態様においては、本発明は、本発明の少なくとも1つの核酸分子をコードする核酸配列を、ベクターが核酸分子を発現することを可能とするように含む発現ベクターを特徴とする。 30

【0055】

別の態様においては、本発明は、本発明の発現ベクターを含む哺乳動物細胞、例えばヒト細胞を特徴とする。

【0056】

さらに別の態様においては、本発明の発現ベクターは、V E G F および／または V E G F r、例えば V E G F R 1 および／または V E G F R 2 遺伝子によりコードされる R N A に相補的な核酸分子の配列をさらに含む。

【0057】

1つの態様においては、本発明の発現ベクターは、2またはそれ以上の本発明の核酸分子をコードする核酸配列を含み、これらは同じであっても異なってもよい。 40

【0058】

別の態様においては、本発明は、腫瘍新脈管形成、癌、例えば乳癌、肺癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膵臓癌、または黒色腫、または眼性適応症、例えば糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、および／または子宮内膜症、子宮内膜癌腫、婦人科出血疾患、不規則性月経周期、排卵、月経前症候群（PMS）、または閉経期機能障害を治療または管理する方法を特徴とし、該方法は、治療に適した条件下で、例えば、1またはそれ以上の他の療法、例えば、5-フルオロウリジン、ロイコボリン、イリノテカン（CAMP T O S A R（R）または C P T-11 または カンプトテシン-11 または カンプト）、パクリタキセル、またはカルボプラチン、G n R H（ゴナドトロピン放出ホルモン）アゴニスト、リユー 50

プロンデポ（酢酸リュープロリド），シナレル（酢酸ナフェラリン），ゾロデックス（酢酸ゴセレリン），スプレファクト（酢酸ブセレリン），ドナゾール，または経口避妊薬，例えば，限定されないが，デポ-プロベラまたはプロベラ（酢酸メドロキシプロゲステロン），または他のいずれかのエストロゲン／プロゲステロン避妊薬を被験者に投与するのに適した条件下で，VEGFおよび／またはVEGF_rの発現および／または活性を調節する本発明の核酸分子，例えば，本発明の酵素的核酸分子，アンチセンス核酸分子，2-5Aアンチセンスキメラ，トリプレックス形成オリゴヌクレオチド，デコイRNA，dsRNA，siRNA，アプタマー，または核酸切断化学基を含むアンチセンス核酸を被験者に投与することを含む。

【0059】

10

1つの態様においては，治療方法は，少なくとも5個のリボース残基，少なくとも10個の2'-O-メチル修飾，および3'-末端修飾，例えば，3'-3'反転無塩基成分を含む本発明の核酸分子（例えば，酵素的核酸またはアンチセンス核酸分子）を特徴とする。別の態様においては，本発明の核酸分子は，5'末端ヌクレオチドの少なくとも3個にホスホロチオエート結合をさらに含む。

【0060】

別の態様においては，本発明は，哺乳動物，例えばヒトに，本発明の酵素的核酸分子，アンチセンス核酸分子，2-5Aアンチセンスキメラ，トリプレックス形成オリゴヌクレオチド，デコイRNA，dsRNA，siRNA，アプタマー，または核酸切断化学基を含むアンチセンス核酸を投与する方法を特徴とし，該方法は，投与に適した条件下で，例えば，デリバリー試薬（例えば，脂質，カチオン性脂質，リン脂質，またはリポソーム）の存在下で，哺乳動物を核酸分子と接触させることを含む。

20

【0061】

さらに別の態様においては，本発明は，本発明の酵素的核酸分子，アンチセンス核酸分子，2-5Aアンチセンスキメラ，トリプレックス形成オリゴヌクレオチド，デコイRNA，dsRNA，siRNA，アプタマー，または核酸切断化学基を含むアンチセンス核酸を他の療法とともに哺乳動物に投与する方法を特徴とし，該方法は，投与に適した条件下で，哺乳動物，例えばヒトを核酸分子および他の療法と接触させることを含む。

【0062】

別の態様においては，本発明の核酸分子とともに用いることができる本発明により企図される他の療法には，限定されないが，5-フルオロウリジン，ロイコボリン，イリノテカン（CAMPTOSAR（登録商標））またはCPT-11またはカンプトテシン-11またはカンプト），パクリタキセル，またはカルボプラチン，GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）アゴニスト，リュープロンデポ（酢酸リュープロリド），シナレル（酢酸ナフェラリン），ゾロデックス（酢酸ゴセレリン），スプレファクト（酢酸ブセレリン），ドナゾール，または経口避妊薬，例えば，限定されないが，デポ-プロベラまたはプロベラ（酢酸メドロキシプロゲステロン），または他のエストロゲン／プロゲステロン避妊薬が含まれる。

30

【0063】

1つの態様においては，本発明は，腫瘍新脈管形成，癌，例えば，乳癌，肺癌，結腸直腸癌，腎臓癌，膵臓癌，または黒色腫，または眼性適応症，例えば糖尿病性網膜症，または加齢関連筋性変性，および／または子宮内膜症，子宮内膜癌腫，婦人科出血疾患，不規則性月経周期，排卵，月経前症候群（PMS），または閉経期機能障害の治療または管理において，酵素的核酸分子を使用してVEGFR1および／またはVEGFR2遺伝子の発現をダウンレギュレートすることを中心とする。そのような酵素的核酸分子は，ハンマーヘッド，NCH，G切断剤，アンバーザイム，チンザイム，および／またはDNAザイムのモチーフのものでありうる。

40

【0064】

別の態様においては，本発明は，受胎調節の方法として，酵素的核酸分子を使用してVEGFおよび／またはVEGF_r，例えば，VEGFR1および／またはVEGFR2遺伝

50

子の発現をダウンレギュレートすることを特徴とする。そのような酵素的核酸分子は、ハンマーヘッド、NCH、G切断剤、アンバーザイム、チンザイム、および／またはDNAザイムのモチーフのものでありうる。1つの態様においては、本発明の核酸分子は、表VおよびVIの基質配列に対して相補性を有する。本発明の酵素的核酸分子の例は表VおよびVIに示される。そのような酵素的核酸分子の例は、これらの表に規定される配列から本質的になる。

【0065】

"阻害する", "ダウンレギュレートする", または"低下させる"とは、遺伝子の発現、または1またはそれ以上の蛋白質または蛋白質サブユニットをコードする核酸または同等の核酸のレベル、または1またはそれ以上の蛋白質または蛋白質サブユニット、例えば、VEGFR1、VEGFR2および／またはf1k-1の活性が、本発明の核酸分子の非存在下で観察されるより減少していることを意味する。1つの態様においては、酵素的核酸分子による阻害、ダウンレギュレーションまたは低下は、好ましくは、標的核酸の同じ部位に結合しうるがその核酸を切断することができない酵素的に不活性なまたは減弱化分子の存在下で観察されるレベルより低い。別の態様においては、アンチセンスオリゴヌクレオチドによる阻害、ダウンレギュレーション、または低下は、好ましくは、例えば、スクランブル化配列またはミスマッチを有するオリゴヌクレオチドの存在下で観察されるレベルより低い。別の態様においては、本発明の核酸分子によるVEGFおよび／またはVEGFr、例えばVEGFR1および／またはVBGFR2の阻害、ダウンレギュレーション、または低下は、核酸分子の存在下でその非存在下におけるより大きい。

【0066】

"アップレギュレート"とは、遺伝子の発現、または1またはそれ以上の蛋白質または蛋白質サブユニットをコードする核酸または同等の核酸のレベル、または1またはそれ以上の蛋白質または蛋白質サブユニット、例えば、VEGFR1および／またはVEGFR2の活性が、本発明の核酸分子の非存在下で観察されるより高いことを意味する。遺伝子発現の非存在または低いレベルにより引き起こされるかまたは悪化する病原性状態を治療、予防、軽減または改変するために、例えばVEGFおよび／またはVEGFr遺伝子（例えばVEGFR1および／またはVEGFR2遺伝子）の発現を増加させることができる。

【0067】

"調節する"とは、遺伝子の発現、1またはそれ以上の蛋白質または蛋白質サブユニットをコードする核酸または同等の核酸のレベル、または蛋白質または蛋白質サブユニットの1またはそれ以上の活性が、発現、レベル、または活性が、本発明の核酸分子の非存在下で観察されるより高いかまたは低いように、アップレギュレートまたはダウンレギュレートされることを意味する。

【0068】

"酵素的核酸分子"とは、特定の遺伝子標的の基質結合領域において相補性を有し、かつ標的核酸を特異的に切断する作用をする酵素的活性を有する核酸分子を意味する。すなわち、酵素的核酸分子は、分子間で核酸を切断し、このことにより標的核酸分子を不活性化することができる。このような相補的領域は、酵素的核酸分子が標的核酸に十分にハイブリダイズし、したがって切断が起こることを可能にする。100%の相補性が好ましいが、50-75%程度の低い相補性もまた本発明において有用である（例えば、Werner and Uhlenbeck, 1995, Nucleic Acids Research, 23, 2092-2096; Hammann et al., 1999, Aiat isense and Nucleic Acid Drug Dev., 9, 25-31を参照）。核酸は塩基、糖および／またはリン酸基で修飾されていてもよい。酵素的核酸との用語は、リボザイム、触媒的RNA、酵素的RNA、触媒的DNA、アプタザイムまたはアプタマー結合リボザイム、制御可能リボザイム、触媒的オリゴヌクレオチド、ヌクレオザイム、DNAザイム、RNA酵素、エンドリボヌクレアーゼ、エンドヌクレアーゼ、ミニザイム、リードザイム、オリゴザイムまたはDNA酵素のような句と相互交換的に使用される。これらすべての用語は酵素的活性を有する核酸分子を記述する。本出願に

記載されている特定の酵素的核酸分子は本発明において限定的なものではない。当業者は、本発明の酵素的核酸分子において重要なことは、1またはそれ以上の標的核酸領域に相補的な特異的基質結合部位を有し、かつ分子に核酸切断活性を与えるヌクレオチド配列を基質結合部位内または周辺に有することであることを認識するであろう (Cech et al., 米国特許 4, 987, 071, Cech et al., 1988, JAMA 260:203030)。

【0069】

現在、天然に生ずる酵素的核酸の少なくともいくつかの変種が知られている。それぞれは、生理学的条件下で、核酸のホスホジエステル結合をトランスで加水分解することを触媒することができる（したがって、他の核酸分子を切断しうる）。表 I は、これらのリボザイムのいくつかの特性をまとめたものである。一般に、酵素的核酸は、最初に標的核酸に結合することにより作用する。そのような結合は、標的核酸を切断する作用をする分子の酵素的部分に近接して保持された、酵素的核酸の標的結合部分により生ずる。すなわち、酵素的核酸は、まず標的核酸を認識し、次に相補的塩基対形成によりこれに結合し、いったん正しい部位に結合したら、酵素的に作用して標的核酸を切断する。そのような標的核酸の戦略的切断は、コードされる蛋白質の合成を指示するその能力を破壊するであろう。酵素的核酸は、その核酸標的を結合し切断した後、その核酸から離れて別の標的を探し、新たな標的に繰り返し結合して切断することができる。すなわち、1つのリボザイムが標的核酸の多くの分子を切断することができる。さらに、リボザイムは、高度に特異的な遺伝子発現の阻害剤であり、その阻害の特異性は、標的核酸への結合の塩基対形成メカニズムのみならず、標的核酸切断のメカニズムにも依存する。切断の部位の近くにおける1つのミスマッチまたは塩基置換は、リボザイムの触媒活性を完全に排除することができる。

【0070】

本明細書に記載される本発明の好ましい態様の1つにおいては、本発明の酵素的核酸分子はハンマーヘッドまたはヘアピンのモチーフで形成されるが、デルタ肝炎ウイルス、グループ I イントロン、グループ II イントロンまたは RNase P RNA (RNA ガイド配列を伴う)、Neurospora VS RNA, DNA ザイム, NCH 切断モチーフ、または G 切断剤のモチーフで形成してもよい。そのようなハンマーヘッドモチーフの例は、Dreyfus, (上掲), Rossi et al., 1992, AIDS Research and Human Retroviruses 8, 183 に記載されている。ヘアピンモチーフの例は、Hampel et al., EP0360257, Hampel and Tritz, 1989 Biochemistry 28, 4929, Feldstein et al., 1989, Gene 82, 53, Haseloff and Gerlach, 1989, Gene, 82, 43, Hampel et al., 1990 Nucleic Acids Res. 18, 299, Chowrira & McSwiggen, 米国特許 5, 631, 359 に記載されている。デルタ肝炎ウイルスモチーフの例は、Perrotta and Been, 1992 Biochemistry 31, 16 により; RNase P モチーフの例は、Guerrier-Takada et al., 1983 Cell 35, 849; Forster and Altman, 1990, Science 249, 783; Li and Altman, 1996, Nucleic Acids Res. 24, 835 に記載されている。Neurospora VS RNA リボザイムモチーフの例は、Collins (Saville and Collins, 1990 Cell 61, 685-696; Saville and Collins, 1991 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 8826-8830; Collins and Olive, 1993 Biochemistry 32, 2795-2799; Guo and Collins, 1995, EMBO. J. 14, 363) に記載されている。グループ II イントロンの例は、Griffin et al., 1995, Chem. Biol. 2, 761; Michels and Pyle, 1995, Biochemistry 34, 2965; Pyle et al., 国際公開 WO96/226

10

20

30

40

50

89に記載されている。グループIイントロンの例は、Cech et al., 米国特許4,987,071に記載されている。DNAザイムの例は、Usman et al., 国際公開WO95/11304; Charttrand et al., 1995, NAR 23, 4092; Breaker et al., 1995, Chem. Bio. 2, 655; Santoro et al., 1997, PNAS 94, 4262およびBeigelman et al., 国際公開WO99/55857に記載されている。NCH切断モチーフの例は、Ludwig & Sproat, 国際公開WO98/58058に記載され、およびG切断剤の例は、Kore et al., 1998, Nucleic Acids Research 26, 4116-4120, およびEckstein et al., 国際公開WO99/16871に記載されている。さらに別のモチーフには、アプタザイム(Breaker et al., WO98/43993), アンバーザイム(Beigelman et al., 米国特許出願09/301,511)およびチンザイム(図7)(Beigelman et al., 米国特許出願09/918,728)が含まれる。これらの文献はすべて、図面を含めその全体を本明細書の一部としてここに引用し、本発明において用いることができる。これらの特定のモチーフまたはコンフィギュレーションは本発明において限定的なものではなく、当業者は、本発明の酵素的核酸分子において重要なことは、それが標的遺伝子のRNA領域の1またはそれ以上に相補的な特異的基質結合部位を有し、かつその基質結合部位の中または周辺に、分子にRNA切断活性を付与するヌクレオチド配列を有することのみであることを認識するであろう(Cech et al., 米国特許4,987,071)。

10

20

【0071】

本明細書において用いる場合、"核酸分子"とは、ヌクレオチドを有する分子を意味する。核酸は、一本鎖、二本鎖または多数の鎖であることができ、修飾または非修飾ヌクレオチドまたは非ヌクレオチドまたはこれらの種々の混合物および組み合わせを含むことができる。

【0072】

"酵素的部分"または"触媒ドメイン"とは、その酵素的核酸分子の核酸基質の切断に必須の部分／領域を意味する(例えば図6を参照)。

【0073】

"基質結合アーム"または"基質結合ドメイン"とは、相補性等によりその基質の一部分と相互作用しうる(すなわち、塩基対を形成しうる)酵素的核酸の部分／領域を意味する。好ましくは、そのような相補性は100%であるが、所望の場合にはそれ未満でもよい。例えば、14の内の10程度でも塩基対を形成しうる(例えば、Wemer and Uhlenbeck, 1995, Nucleic Acids Research, 23, 2092-2096; Hamman et al., 1999, Antisense and Nucleic Acid Drug Dev., 9, 25-31を参照)。そのようなアームの例は一般に図6-8に示される。すなわち、これらのアームは、相補的塩基対形成相互作用により酵素的核酸と標的核酸とを一緒にすることが意図される配列を酵素的核酸に含む。本発明の酵素的核酸は連続または非連続的な、種々の長さの結合アームを有していてもよい。結合アームの長さは、好ましくは4ヌクレオチド以上であり標的核酸と安定に相互作用するのに十分な長さであり、好ましくは12-100ヌクレオチド;より好ましくは14-24ヌクレオチドの長さである(例えば、Werner and Uhlenbeck, 上掲, Hamman et al., 上掲; Hampel et al., EP0360257; Berzall-Herrance et al., 1993, EMBO J., 12, 2567-73を参照)か、または8-14ヌクレオチドの長さである。2つの結合アームが選択される場合、結合アームの長さは対称的(即ち、各々の結合アームは同じ長さである;例えば、5および5ヌクレオチド、6および6ヌクレオチドまたは7および7ヌクレオチド長)または非対称的(即ち、結合アームは異なった長さである;例えば、3および5ヌクレオチド;6および3ヌクレオチド;3および6ヌクレオチド長;4および5ヌクレオチド長;4および6ヌクレオチド長;4および7

30

40

50

ヌクレオチド長など) であるように設計される。

【0074】

"イノザイム"または"NC H"モチーフまたはコンフィギュレーションとは, Ludwig et al., 国際公開WO98/58058および米国特許出願08/878, 640にNC H R_zとして一般的に記載されるモチーフを含む酵素的核酸分子を意味する。イノザイムは, 切断トリプレットNC H/ (式中, Nはヌクレオチドであり, Cはシチジンであり, Hはアデノシン, ウリジンまたはシチジンであり, /は切断部位を表す) を有する核酸基質を切断するエンドヌクレアーゼ活性を有する。イノザイムはまた, 切断トリプレットNC N/ (式中, Nはヌクレオチドであり, Cはシチジンであり, /は切断部位を表す) を有する核酸基質を切断するエンドヌクレアーゼ活性を有する。図6中の"I"は, イノシンヌクレオチド, 好ましくはリボイノシンまたはキシロイノシンヌクレオチドを表す。

10

【0075】

"G切断剤"モチーフまたはコンフィギュレーションとは, 図6およびEckstein et al., 米国特許6, 127, 173にG切断剤R_zとして一般的に記載されるモチーフを含む酵素的核酸分子を意味する。G切断剤は, 切断トリプレットN Y N/ (式中, Nはヌクレオチドであり, Yはウリジンまたはシチジンであり, /は切断部位を表す) を有する核酸基質を切断するエンドヌクレアーゼ活性を有する。G切断剤は化学的に修飾することができ, これは図6に一般的に示される。

【0076】

"アンバーザイム"モチーフまたはコンフィギュレーションとは, Beigelman et al., 国際公開WO99/55857および米国特許出願09/476, 387に一般的に記載されるモチーフを含む酵素的核酸分子を意味する。アンバーザイムは, 切断トリプレットNG/ N (式中, Nはヌクレオチドであり, Gはグアノシンであり, /は切断部位を表す) を有する核酸基質を切断するエンドヌクレアーゼ活性を有する。アンバーザイムは, 修飾ヌクレオチドを用いる置換により化学的に修飾してヌクレアーゼ安定性を高めることができる。さらに, 異なるヌクレオチドおよび/または非ヌクレオチドリinkerを用いて, 図に示される5'-g a a a-3'ループを置き換えることができる。アンバーザイムは, 活性のためにそれ自身の核酸配列の中にリボヌクレオチド(2'-OH)基を必要としない酵素的核酸分子の非限定的例である。

20

30

【0077】

"チンザイム"モチーフまたはコンフィギュレーションとは, 図7およびBeigelman et al., 国際公開WO99/55857および米国特許出願09/918, 728に一般的に記載されるモチーフを含む酵素的核酸分子を意味する。チンザイムは, 切断トリプレット, 例えば, 限定されないが, Y G/ Y (式中, Yはウリジンまたはシチジンであり, Gはグアノシンであり, /は切断部位を表す) を有するRNA基質を切断するエンドヌクレアーゼ活性を有する。チンザイムは, 図7に一般的に示されるように化学的に修飾して, 種々の置換, 例えば, 2'-O-メチルグアノシンヌクレオチドでグアノシンヌクレオチドを置き換えることにより, ヌクレアーゼ安定性を高めることができる。さらに, 異なるヌクレオチドおよび/または非ヌクレオチドリinkerを用いて, 図に示される5'-g a a a-2'ループを置き換えることができる。チンザイムは, 活性のためにそれ自身の核酸配列中にリボヌクレオチド(2'-OH)基を必要としない酵素的核酸分子の非限定的例である。

40

【0078】

'DNAザイム'とは, 活性のためにそれ自身の核酸配列中に2'-OH基の存在を必要としない酵素的核酸分子を意味する。特定の態様においては, 酵素的核酸分子は, 2'-OH基を有する1またはそれ以上のヌクレオチドを含む, 結合したリンカーまたは他の結合または会合した基, 成分, または鎖を有することができる。DNAザイムは, 化学的に合成してもよく, 一本鎖DNAベクターまたはその同等物によりインビボで外的に発現させてもよい。DNAザイムの非限定的例は図8に示され, Usman et al., 米

50

国特許，6，159，714；Charttrand et al.，1995，NAR 23，4092；Breaker et al.，1995，Chem. Bio. 2，655；Santoro et al.，1997，PNAS 94，4262；Breaker，1999，Nature Biotechnology，17，422-423；およびSantoro et al.，2000，J. Am. Chem. Soc.，122，2433-39に一般的に概説されている。"10-23"DNAザイムモチーフは，インビトロ選択を用いて進化させたDNAザイムの1つの特定のタイプであり，Santoro et al.（上掲）およびJoyce et al.，米国特許5，807，718に一般的に記載されている。別のDNAザイムモチーフは，これらの参考文献に記載される手法と類似する手法を用いて選択することができ，したがって，本発明の範囲内である。 10

【0079】

"十分な長さ"とは，本発明の核酸分子が，予測される条件下で意図する機能を与えるのに十分な長さであること意味する。例えば，本発明の核酸分子は，予測される結合条件および環境下で標的核酸分子との安定な相互作用を与えるのに"十分に長い"ことが必要である。別の非限定的例においては，酵素的核酸の結合アームについて"十分な長さ"とは，結合アーム配列が予測される反応条件および環境下で標的部位に対する安定な結合を与えるのに十分に長いことを意味する。結合アームは核酸分子の有用なターンオーバーを妨害するほど長くない。

【0080】

"安定に相互作用する"とは，意図する目的（例えば，酵素による標的核酸の切断）のために十分なオリゴヌクレオチドと標的核酸との相互作用（例えば，生理学的条件下で標的中の相補的ヌクレオチドと水素結合を形成することにより）を意味する。 20

【0081】

VEGF，VEGFR1および／またはVEGFR2と"同等の"RNAとは，VEGF，VEGFR1および／またはVEGFR2蛋白質をコードするか，または種々の生物，例えば，ヒト，齧歯類，霊長類，ウサギ，ブタ，原生動物，真菌，植物，および他の微生物および寄生体においてVEGF，VEGFR1および／またはVEGFR2蛋白質と類似の機能を有する蛋白質をコードする核酸とホモロジー（部分的または完全な）を有する核酸分子を含むことを意味する。同等の核酸配列には，コーディング領域に加えて，例えば 5'-非翻訳領域，3'-非翻訳領域，イントロン，イントロン-エクソンジャンクション等の領域が含まれる。 30

【0082】

"ホモロジー"とは，2またはそれ以上の核酸分子のヌクレオチド配列が部分的にまたは完全に同一であることを意味する。

【0083】

"アンチセンス核酸"とは，RNA-RNAまたはRNA-DNAまたはRNA-PNA（蛋白質核酸；Egholm et al.，1993 Nature 365，566）相互作用により標的核酸に結合して，標的核酸の活性を変化させる非酵素的核酸分子を意味する（概説については，Stein and Cheng，1993 Science 261，1004およびArrow et al.，米国特許5，849，902を参照）。典型的には，アンチセンス分子は，アンチセンス分子の1つの連続する配列に沿って標的配列に相補的である。しかし，ある態様においては，アンチセンス分子は，基質分子がループを形成するように基質に結合することができ，および／またはアンチセンス分子はアンチセンス分子がループを形成するように結合することができる。すなわち，アンチセンス分子が2つ（またはそれ以上）の非連続的基質配列に相補的であってもよく，またはアンチセンス分子の2つ（またはそれ以上）の非連続的配列部分が標的配列に相補的であってもよく，その両方でもよい。現在のアンチセンス戦略の概要については，Schmajuk et al.，1999，J. Biol. Chem.，274，21783-21789，Delihase et al.，1997，Nature，15，751 40 50

ー753, Stein et al., 1997, Antisense N. A. Drug Dev., 7, 151, Crooke, 2000, Methods Enzymol., 313, 3-45, Crooke, 1998, Biotech. Genet. Eng Rev., 15, 121-157, Crooke, 1997, Ad. Pharmacol., 40, 1-49を参照。さらに, アンチセンスDNAを用いてDNA-RNA相互作用により核酸をターゲティングし, このことによりRNaseHを活性化させ, これはデュプレックス中の標的核酸を消化することができる。アンチセンスオリゴヌクレオチドは, 標的核酸のRNaseH切断を活性化しうる1またはそれ以上のRNaseH活性化領域を含むことができる。アンチセンスDNAは, 化学的に合成してもよく, 一本鎖DNA発現ベクターまたはその同等物を用いて発現させてもよい。

10

【0084】

"RNaseH活性化領域"とは, 標的核酸に結合して細胞性RNaseH酵素により認識される非共有結合性複合体を形成することができる核酸分子の領域(一般に4-25ヌクレオチド以上の長さ, 好ましくは5-11ヌクレオチドの長さ)を意味する(例えば, Arrow et al., 米国特許5, 849, 902; Arrow et al., 米国特許5, 989, 912を参照)。RNaseH酵素は核酸分子-標的核酸複合体に結合し, 標的核酸配列を切断する。RNaseH活性化領域は, 例えば, ホスホジエステル, ホスホロチオエート(例えば, ヌクレオチドの少なくとも4個はホスホロチオエート置換であり; さらに詳細には, ヌクレオチドの4-11個はホスホロチオエート置換である), ホスホロジチオエート, 5'-チオリン酸, またはメチルホスホネート骨格化学またはこれらの組み合わせを含む。1またはそれ以上の上述の骨格化学に加えて, RNaseH活性化領域はまた, 種々の糖化学を含むことができる。例えば, RNaseH活性化領域は, デオキシリボース, アラビノ, フルオロアラビノまたはこれらの組み合わせのヌクレオチド糖化学を含むことができる。当業者は, 上述の記載は非限定的例であり, RNaseH酵素の活性を支持する核酸のリン酸, 糖および塩基化学の任意の組み合わせはRNaseH活性化領域の定義および本発明の範囲内であることを理解するであろう。

20

【0085】

"2-5Aアンチセンスキメラ"とは, 5'リン酸化2'-5'結合アデニレート部分を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを意味する。これらのキメラは配列特異的様式で標的核酸に結合し, 細胞性2-5A依存性リボヌクレアーゼを活性化し, それは次に標的核酸を切断する(Torrence et al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1300; Silverman et al., 2000, Methods Enzymol., 313, 522-533; Player and Torrence, 1998, Pharmacol. Ther., 78, 55-113)。

30

【0086】

"トリプレックス形成オリゴヌクレオチド"とは, 二本鎖ポリヌクレオチド, 例えばDNAに配列特異的様式で結合して, 三重らせんを形成することができるオリゴヌクレオチドを意味する。そのような三重らせん構造の形成は, 標的とする遺伝子の転写を阻害することが示されている(Duval-Valentin et al., 1992 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 504; Fox, 2000, Curr. Med. Chem., 7, 17-37; Praseuth et al., 2000, Biochim. Biophys. Acta, 1489, 181-206)。

40

【0087】

"遺伝子"とは, RNAをコードする核酸, 例えば, 限定されないが, ポリペプチドをコードする構造遺伝子等の核酸配列を意味する。

【0088】

本明細書において用いる場合, "相補性"との用語は, 核酸が, 伝統的なワトソン-クリックまたは他の非伝統的なタイプのいずれかにより, 別の核酸配列と水素結合を形成することができることを意味する。本発明の核酸分子に関して, 核酸分子とその標的または相補的配列との結合自由エネルギーは, 核酸の関連する機能, 例えば, 酵素的核酸切断, アン

50

チセンスまたは三重らせん阻害が進行するのに十分である。核酸分子についての結合自由エネルギーの決定は当該技術分野においてよく知られている（例えば，Turner et al.，1987，CSH Symp. Quant. Biol. LI pp. 123-133；Frier et al.，1986，Proc. Nat. Acad. Sci. USA 83：9373-9377；Turner et al.，1987，J. Am. Chem. Soc. 109：3783-3785を参照）。相補性のパーセンテージは，核酸分子中の，第2の核酸配列と水素結合（例えば，ワトソン-クリック塩基対形成）を形成しうる連続する残基のパーセンテージを示す（例えば，10塩基中の5，6，7，8，9，10塩基は，50%，60%，70%，80%，90%，および100%の相補性である）。"完全な相補性"とは，核酸配列の連続する残基がすべて第2の核酸配列中の同じ数の連続する残基と水素結合するであろうことを意味する。 10

【0089】

"RNA"とは，少なくとも1つのリボヌクレオチド成分を含む分子を意味する。"リボヌクレオチド"または"2'-OH"とは， β -D-リボフラノース成分の2'位にヒドロキシル基を有するヌクレオチドを意味する。

【0090】

本明細書において用いる場合，"核酸デコイ分子"，または"デコイ"とは，リガンドに対する天然の結合ドメインを模倣する核酸分子を意味する。したがって，デコイは，特定のリガンドへの結合について天然に生ずる結合標的と競合する。例えば，HIVトランス活性化応答（TAR）RNAの過剰発現が"デコイ"として作用して，HIV tat蛋白質に有効に結合し，このことによりこれがHIV RNA中にコードされるTAR配列に結合することを妨害することが示されている（Sullenger et al.，1990，Cell，63，601-608）。 20

【0091】

本明細書において用いる場合，"アプタマー"または"核酸アプタマー"とは，標的分子に特異的に結合する核酸分子を意味し，ここで，核酸分子は，その自然の設定において標的分子により認識される配列とは異なる配列を有する。あるいは，アプタマーは標的分子と結合する核酸分子であってもよく，ここで，標的分子は自然には核酸に結合しない。標的分子は興味のある任意の分子でありうる。例えば，アプタマーを用いて蛋白質のリガンド結合ドメインと結合させ，このことにより，天然に生ずるリガンドと蛋白質との相互作用を防止することができる。同様に，本発明の核酸分子は，VEGFR1またはVEGFR2レセプターに結合してレセプターの活性を妨害することができる。これは非限定的例であり，当業者は，当該技術分野において一般に知られる手法を用いて他の態様を容易に生成しうることを理解するであろう。例えば，Gold et al.，米国特許5，475，096および5，270，163；Gold et al.，1995，Ann. Rev. Biochem.，64，763；Brody and Gold，2000，J. Biotechnol.，74，5；Sun，2000，Curr. Opin. Mol. Ther.，2，100；Kusser，2000，J. Biotechnol.，74，27；Hermann and Patel，2000，Science，287，820；およびJayasena，1999，Clinical Chemistry 40，45，1628を参照されたい。 30 40

【0092】

本明細書において用いる場合，"二本鎖RNA"または"dsRNA"との用語は，RNA干渉"RNAi"，例えば短干渉RNA"siRNA"を行うことができる二本鎖RNA分子を表す。例えば，Bass，2001，Nature，411，428-429；Elbashir et al.，2001，Nature，411，494-498；およびKreutzer et al.，国際公開WO00/44895；Zernicka-Goetz et al.，国際公開WO01/36646；Fire，国際公開WO99/32619；Plaetinck et al.，国際公開WO00/01846；Mello and Fire，国際公開WO01/29058；Descamps D 50

epaquette, 国際公開WO99/07409; およびLiet al., 国際公開WO00/44914を参照。

【0093】

本明細書において用いる場合, "核酸センサー分子"または"アロザイム"とは, 酵素的ドメインおよびセンサードメインを含む核酸分子を意味し, ここで, 酵素的核酸ドメインが化学反応を触媒する能力は, 標的シグナリング分子, 例えば, 核酸, ポリヌクレオチド, オリゴヌクレオチド, ペプチド, ポリペプチド, または蛋白質, 例えば, VEGF, VEGFR1および/またはVEGFR2との相互作用に依存する。核酸センサー分子に化学的修飾, 追加の官能基および/またはリンカーを導入することにより, 核酸センサー分子の触媒活性の増強, センサードメインの標的核酸に対する結合親和性の増加, および/または核酸センサー分子のヌクレアーゼ/化学的安定性の改良が可能となり, したがって, これらも本発明の範囲内である(例えば, Usman et al., 米国特許出願09/877, 526, George et al., 米国特許5, 834, 186および5, 741, 679, Shih et al., 米国特許5, 589, 332, Nathan et al., 米国特許5, 871, 914, Nathan and Ellington, 国際公開WO00/24931, Breaker et al., 国際公開WO00/26226および98/27104, およびSullenger et al., 米国特許出願09/205, 520を参照)。

【0094】

本明細書において用いる場合, 核酸センサー分子の"センサー成分"または"センサードメイン"とは, 標的シグナリング分子, 例えば, 標的核酸分子の1またはそれ以上の領域中の核酸配列または2以上の標的核酸分子と相互作用し, この相互作用により核酸センサー分子の酵素的核酸成分が反応を触媒するかまたは反応の触媒作用を停止することを引き起こす核酸配列(例えば, RNAまたはDNAまたはこれらの類似体)を意味する。本発明の標的シグナリング分子, 例えばVEGF, VEGFR1および/またはVEGFR2の存在下で, センサー成分の能力, 例えば, 核酸センサー分子の触媒活性を調節する能力は, 変更されるか減少する。センサー成分は, 核酸センサー分子の構造に対する化学的または物理学的変化により核酸センサー分子を調節することができる化学的または物理学的シグナルに関連する認識特性を含むことができる。センサー成分は, 天然に生ずる核酸結合配列, 例えば, インビボで他の核酸配列に結合するRNAに由来することができる。あるいは, センサー成分は, 標的核酸分子中の核酸配列に結合するよう進化させた核酸分子(アプタマー)に由来するものであってもよい(例えば, Gold et al., 米国特許5, 475, 096および5, 270, 163を参照)。センサー成分は, 核酸センサー分子に共有結合により結合させてもよく, 非共有結合的に会合させてもよい。当業者は, 必要なことは, センサー成分が核酸センサー分子の活性を選択的に阻害して反応を触媒することができることのみであることを理解するであろう。

【0095】

"標的分子"または"標的シグナリング分子"とは, 核酸センサー分子が活性または不活性となるように, 核酸センサー分子, 特に核酸センサー分子のセンサードメインと相互作用することができる分子を意味する。シグナリング剤と核酸センサー分子との相互作用の結果, 核酸センサー分子の酵素的核酸成分の活性が調節されるように, 例えばこれが活性化または不活性化されるように, 分子の構造の化学的, 物理学的, トポロジー的, またはコンフォメーション的变化により核酸センサー分子の酵素的核酸成分が修飾されることができる。シグナリング剤は, 標的シグナリング分子, 例えば高分子, リガンド, 小分子, 金属およびイオン, 核酸分子(限定されないが, RNAおよびDNAまたはそれらの類似体), 蛋白質, ペプチド, 抗体, 多糖類, 脂質, 糖, 微生物または細胞代謝産物, 医薬品, および精製されたまたは精製された形の有機および無機分子, 例えば, VEGF, VEGFR1および/またはVEGFR2を含むことができる。

【0096】

本明細書において用いる場合, "トリプレックス形成オリゴヌクレオチド"との用語は, 二

本鎖DNAに配列特異的様式で結合して、三重らせんを形成することができるオリゴヌクレオチドを意味する。そのような三重らせん構造の形成は、標的とする遺伝子の転写を阻害することが示されている (D u v a l - V a l c n t i n e t a l . , 1992 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 504; F o x , 2000, Curr. Med. Chem. , 7, 17-37; P r a s e u t h e t a l . , 2000, Biochim. Biophys. Acta, 1489, 181-206)。

【0097】

VEGFおよび／またはVEGFr, 例えばVEGFR1および／またはVEGFR2特異的核酸の発現を調節する核酸分子は、種々の新脈管形成関連疾患および状態、例えば、限定されないが、腫瘍新脈管形成、癌、例えば、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膵臓癌、または黒色腫、または眼性適応症、例えば糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、および／または子宮内膜症、子宮内膜癌腫、婦人科出血疾患、不規則性月経周期、排卵、月経前症候群 (PMS)、および／または閉経期機能障害を治療または管理する新規な治療方法である。VEGFおよび／またはVEGFr, 例えばVEGFR1および／またはVEGFR2特異的核酸の発現を調節する核酸分子はまた、排卵または胚着床を制御する新規な方法であり、したがって、受胎調節の新規手段を提供する。

10

【0098】

本発明の1つの態様においては、本発明の核酸分子は、12-100ヌクレオチドの長さであることができる。本発明の例示的酵素的核酸分子は式Iおよび／または式IIとして示される。例えば、本発明の酵素的核酸分子は、好ましくは、15-50ヌクレオチドの長さであり、より好ましくは25-40ヌクレオチドの長さ、例えば、34, 36, または38ヌクレオチドの長さである (例えば, J a r v i s e t a l . , 1996, J. Biol. Chem. , 271, 29107-29112を参照)。本発明の例示的DNAザイムは、好ましくは15-40ヌクレオチドの長さであり、より好ましくは25-35ヌクレオチドの長さ、例えば、29, 30, 31, または32ヌクレオチドの長さである (例えば, S a n t o r o e t a l . , 1998, Biochemistry, 37, 13330-13342; C h a r t r a n d e t a l . , 1995, Nucleic Acids Research, 23, 4092-4096を参照)。本発明の例示的アンチセンス分子は、好ましくは15-75ヌクレオチドの長さであり、より好ましくは20-35ヌクレオチドの長さ、例えば、25, 26, 27, または28ヌクレオチドの長さである (例えば, W o o l f e t a l . , 1992, PNAS, 89, 7305-7309; M i m e r e t a l . , 1997, Nature Biotechnology, 15, 537-541を参照)。本発明の例示的トリプレックス形成オリゴヌクレオチド分子は、好ましくは10-40ヌクレオチドの長さであり、より好ましくは12-25ヌクレオチドの長さ、例えば、18, 19, 20, または21ヌクレオチドの長さである (例えば, M a h e r e t a l . , 1990, Biochemistry, 29, 8820-8826; S t r o b e l a n d D e r v a n , 1990, Science, 249, 73-75を参照)。当業者は、必要なことは、核酸分子が、核酸分子が本明細書において企図される反応を触媒するのに十分かつ適当な長さおよびコンフォメーションのものであることのみであることを理解するであろう。本発明の核酸分子の長さは記載される一般的制限により限定されない。

20

30

40

【0099】

好ましい態様においては、VEGFおよび／またはVEGFr, 例えばVEGFR1および／またはVEGFR2の複製または発現を調節、例えばダウンレギュレートする核酸分子は、VEGFR1および／またはVEGFR2の核酸分子に相補的な8-100塩基を含む。より好ましくは、VEGFおよび／またはVEGFr, 例えばVEGFR1および／またはVEGFR2の複製または発現を調節する核酸分子は、VEGFR1および／またはVEGFR2の核酸分子に相補的な14-24塩基を含む。

【0100】

本発明は、所望の標的の核酸に対する高度の特異性を示す、核酸に基づく一群の遺伝子調

50

節剤を製造する方法を提供する。例えば、本発明の核酸分子は、本発明の1またはいくつかの核酸分子により疾病または状態の特異的な治療が提供されるように、好ましくは、VEGFおよび／またはVEGF_r、例えばVEGF_{R1}および／またはVEGF_{R2}（特に、VEGF、VEGF_{R1}および／またはVEGF_{R2}遺伝子）をコードする標的核酸の高度に保存された配列領域を標的とする。そのような核酸分子は、必要に応じて特定の組織または細胞標的に外的にデリバリーされる。あるいは、核酸分子は、特定の細胞にデリバリーされたDNAおよび／またはRNAベクターから発現させてもよい。

【0101】

本明細書において用いる場合、"細胞"は、その通常の生物学的意味で用いられ、多細胞生物全体を意味しない。細胞は、例えば、細胞培養物等のインビトロで、または多細胞生物中で、例えば、鳥類、植物および哺乳動物、例えばヒト、ウシ、ヤギ、無尾サル、有尾サル、ブタ、イヌおよびネコ中で存在することができる。細胞は、原核生物（例えば細菌細胞）または真核生物（例えば哺乳動物または植物細胞）でありうる。

【0102】

"VEGF_{R1}および／またはVEGF_{R2}蛋白質"とは、血管内皮成長因子レセプター活性を有する、例えば、血管内皮成長因子に結合する能力を有するか、および／またはチロシンキナーゼ活性を有する、蛋白質レセプターまたはその変異体蛋白質誘導体を意味する。

【0103】

"高度に保存された配列領域"とは、標的遺伝子中の1またはそれ以上の領域のヌクレオチド配列が、1つの世代と他の世代とで、または1つの生物学的システムと他の生物学的システムとで有意に相違しないことを意味する。

【0104】

"新脈管形成"とは、生殖、発達および創傷治癒において必須のプロセスである新たな血管の形成を表す。"腫瘍新脈管形成"とは、周辺組織から固形腫瘍への血管の成長の誘導を表す。腫瘍の成長および腫瘍の転移は、新脈管形成に依存する（概説として、Folkman, 1985（上掲）、Follonan 1990 J. Natl. Cancer Inst., 82, 4; Folkman and Shing, 1992 J. Biol. Chem. 267, 10931を参照）。

【0105】

新脈管形成は、他の疾病、例えば新たな血管が関節間接に侵入して軟骨を破壊する関節炎において重要な役割を果たす（Folkman and Shing, （上掲））。

【0106】

"網膜症"とは、網膜の炎症および／または網膜の変性性状態を表し、これは網膜の閉鎖に、最終的には盲目につながりうる。"糖尿病性網膜症"においては、新脈管形成により、網膜中の毛細管が硝子体に侵入し、この結果出血および盲目が生じ、これはまた新生児網膜症についてもみられる（概説については、Folkman, 1985（上掲）、Folkman 1990（上掲）；Folkman and Shing, 1992（上掲）を参照）。

【0107】

VEGFおよび／またはVEGF_r、例えば、VEGF_{R1}および／またはVEGF_{R2}の発現の核酸に基づく阻害剤は、単独で、または他の療法と組み合わせて、新脈管形成関連疾患および状態、例えば、限定されないが、腫瘍新脈管形成、癌、例えば、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膵臓癌、または黒色腫、または眼性適応症、例えば糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、および／または子宮内膜炎、子宮内膜癌腫、婦人科出血疾患、不規則性月経周期、排卵、月経前症候群（PMS）、閉経期機能障害、および細胞または組織におけるVEGF、VEGF_{R1}および／またはVEGF_{R2}のレベルに関連するかこれに回答する他の疾病または状態の予防、治療、および／または管理に有用である。VEGFおよび／またはVEGF_r、例えばVEGF_{R1}および／またはVEGF_{R2}の発現（特に、VEGF、VEGF_{R1}および／またはVEGF_{R2}遺伝子のRNAレベ

ル)の減少,したがって,それぞれの蛋白質のレベルの減少は,疾病または状態の症状をある程度軽減させる。VEGFおよび/またはVEGF_r,例えば,VEGFR1および/またはVEGFR2発現の核酸に基づく阻害剤はまた,例えば排卵または胚の子宮着床を阻害することにより受胎調節剤として有用である。

【0108】

本発明の核酸分子は,直接加えてもよく,またはカチオン性脂質と複合体化して,リポソーム中に封入して,または他の方法により,標的細胞または組織にデリバリーすることができる。酸複合体は,関連する組織にエキスビボで,または注射,注入ポンプまたはステントを用いてインビボで,バイオポリマー中に取り込ませてまたは取り込ませずに,局所的に投与することができる。好ましい態様においては,核酸阻害剤は,VEGFおよび/またはVEGF_r,例えばVEGFR1および/またはVEGFR2配列を有するポリヌクレオチド(例えばDNAおよびRNA)に相補的な配列を含む。

【0109】

本発明のトリプレックス分子は,DNA標的領域を標的とし,標的配列または特定の標的(基質)配列に相補的な配列のDNA同等物を含むよう提供することができる。典型的には,アンチセンス分子は,アンチセンス分子の1つの連続する配列に沿って標的配列に相補的である。しかし,ある態様においては,アンチセンス分子は,基質分子がループを形成するように基質に結合することができ,および/またはアンチセンス分子はアンチセンス分子がループを形成するように結合することができる。すなわち,アンチセンス分子が2つ(またはそれ以上)の非連続的基質配列に相補的であってもよく,またはアンチセンス分子の2つ(またはそれ以上)の非連続的配列部分が標的配列に相補的であってもよく,その両方でもよい。

【0110】

"本質的に・・・からなる"とは,本発明の活性な核酸分子,例えば酵素的核酸分子が,標的部位における切断が生ずるように,実施例に記載されるものと同等の酵素中心もしくはコア,および核酸に結合することができる結合アームを含むことを意味する。そのような切断を有意に妨害しない他の配列が存在していてもよい。すなわち,コア領域は,例えば,酵素的活性を妨害しない1またはそれ以上のループ,ステムループ構造,またはリンカーを含んでいてもよい。すなわち,本発明の核酸分子の特定の領域は,そのようなループ,ステムループ,ヌクレオチドリンカー,および/または非ヌクレオチドリンカーであってもよく,一般に配列"X"として表される。すなわち,コア領域は,例えば,酵素的活性を妨害しない1またはそれ以上のループまたはステムループ構造を含んでいてもよい。例えば,ハンマーヘッド酵素的核酸のコア配列は,保存配列,例えば"X"により接続されている5'-CUGAUGAG-3'および5'-CGAA-3'(Xは5'-GCCGUGUAGGC-3'(配列番号5979),または当該技術分野において知られる他のステムII領域,またはヌクレオチドおよび/または非ヌクレオチドリンカーでありうる)を含むことができる。同様に,本発明の他の核酸分子,例えば,イノザイム,G切断剤,アンバーザイム,チンザイム,DNAザイム,アンチセンス,2-5Aアンチセンス,トリプレックス形成核酸,アプタマー,デコイ核酸,d sRNAまたはs iRNAについて,核酸分子の機能を妨害しない他の配列または非ヌクレオチドリンカーが存在していてもよい。

【0111】

配列Xは,2ヌクレオチド以上の長さ,好ましくは3,4,5,6,7,8,9,10,15,20,26,30ヌクレオチドの長さのリンカーであってもよく,ここで,ヌクレオチドは,好ましくは内部で塩基対形成して2塩基対以上のステムを形成してもよい。あるいは,または追加的に,配列Xは非ヌクレオチドリンカーであってもよい。さらに別の態様においては,ヌクレオチドリンカーXは,核酸アプタマー,例えばATPアプタマー,HIVRevアプタマー(RRE),HIVTatアプタマー(TAR)および他のものであってもよい(概説については,Gold et al.,1995,Annu. Rev. Biochem.,64,763;およびSzostak&Ellington,

1993, The RNA World, ed. Gesteland and Atkins, pp. 511, CSH Laboratory Pressを参照)。核酸アプターは、リガンドと相互作用しうる核酸配列を含む。リガンドは、任意の天然または合成の分子であることができ、例えば、限定されないが、樹脂、代謝産物、ヌクレオシド、ヌクレオチド、薬剤、トキシン、遷移状態類似体、ペプチド、脂質、蛋白質、アミノ酸、核酸分子、ホルモン、炭水化物、レセプター、細胞、ウイルス、細菌および他のものであってもよい。

【0112】

さらに別の態様においては、非ヌクレオチドリinker Xは本明細書に定義されたとおりである。本明細書において用いる場合、"非ヌクレオチド"との用語には、無塩基ヌクレオチド、ポリエーテル、ポリアミン、ポリアミド、ペプチド、炭水化物、脂質、またはポリ炭化水素化合物が含まれる。特定の例としては、Seela and Kaiser, Nucleic Acids Res. 1990, 18:6353およびNucleic Acids Res. 1987, 15:3113; Cload and Schepartz, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113:6324; Richardson and Schepartz, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113:5109; Ma et al., Nucleic Acids Res. 1993, 21:2585およびBiochemistry 1993, 32:1751; Durand et al., Nucleic Acids Res. 1990, 18:6353; McCurdy et al., Nucleosides & Nucleotides 1991, 10:287; Jschke et al., Tetrahedron Lett. 1993, 34:301; Ono et al., Biochemistry 1991, 30:9914; Arnold et al., 国際公開WO89/02439; Usman et al., 国際公開WO95/06731; Dudycz et al., 国際公開WO95/11910およびFerentz and Verdine, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113:4000 (すべて本明細書の一部としてここに引用する)に記載されるものが挙げられる。

【0113】

"非ヌクレオチド"との用語はまた、1またはそれ以上のヌクレオチドユニットの代わりに核酸鎖中に導入することができ、糖および／またはリン酸置換のいずれかを含み、残りの塩基がその酵素的活性を発揮することを可能とする任意の基または化合物を意味する。基または化合物は、一般に認識されているヌクレオチド塩基、例えば、アデノシン、グアニン、シトシン、ウラシルまたはチミンを含まない場合、無塩基である。すなわち、1つの態様においては、本発明は、1またはそれ以上の非ヌクレオチド成分を有し、RNAまたはDNA分子を切断する酵素的活性を有する酵素的核酸分子を特徴とする。

【0114】

本発明の別の観点においては、標的核酸分子と相互作用して、VEGFおよび／またはVEGFr, 例えば, VEGFR1および／またはVEGFR2 (特に, VEGF, VEGFR1および／またはVEGFR2遺伝子) 活性をダウンレギュレートする核酸分子は、DNAまたはRNAベクター中に挿入された転写ユニットから発現される。組換えベクターは、好ましくはDNAプラスミドまたはウイルスベクターである。ウイルスベクターを発現する酵素的核酸分子またはアンチセンスは、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、アデノウイルスまたはアルファウイルスに基づいて構築することができるが、これらに限定されない。酵素的核酸分子またはアンチセンスを発現しうる組換えベクターを上述のようにデリバリーし、標的細胞中に残留させる。あるいは、酵素的核酸分子またはアンチセンスの過渡的発現を与えるウイルスベクターを用いることができる。そのようなベクターは、必要に応じて繰り返し投与することができる。いったん発現されれば、酵素的核酸分子またはアンチセンスは標的核酸に結合し、その機能または発現をダウンレギュレートする。酵素的核酸分子またはアンチセンスを発現するベクターのデリバリーは、全身的 (例えば、静脈内または筋肉内投与により)、患者から外植された標的細胞に投与した後、患

者に再導入することにより、または所望の標的細胞中への導入を可能とする他のいずれかの手段により行うことができる。アンチセンスDNAは、一本鎖DNA細胞内発現ベクターを用いて発現させることができる。

【0115】

"ベクター"とは、所望の核酸をデリバリーするために用いられる、任意の核酸および／またはウイルスに基づく手法を意味する。

【0116】

"被験者"または"患者"とは、外植された細胞のドナーまたはレシピエントである生物または細胞それ自身を意味する。"被験者"または"患者"とはまた、本発明の核酸分子を投与することができる生物を表す。好ましくは、被験者または患者は哺乳動物または哺乳動物細胞である。より好ましくは、被験者または患者はヒトまたはヒト細胞である。 10

【0117】

"増強された酵素的活性"とは、細胞および／またはインビボで測定される活性を含むことを意味し、ここで、活性は本発明の核酸分子の触媒活性および安定性の両方が反映されたものである。本発明においては、全RNA酵素的核酸または全DNA酵素と比較して、これらの特性の積をインビボで増加させることができる。場合によっては、核酸分子の活性または安定性は減少する（すなわち10倍以上低い）が、インビボで核酸分子の全体的活性が増強されることもありうる。

【0118】

本発明の核酸分子は、独立して、または他の薬剤と組み合わせてまたは一緒に用いて、上述した疾病または状態を治療することができる。例えば、VEGFR1および／またはVEGFR2のレベルに関連する疾病または状態を治療するためには、当業者には明らかなように、治療に適した条件下で、独立して、または1またはそれ以上の薬剤と組み合わせて、患者を治療するか、または他の適当な細胞を処置することができる。 20

【0119】

さらに別の態様においては、本明細書に記載される本発明の分子を、他の既知の治療薬と組み合わせて用いて、上述した状態または疾病を治療することができる。例えば、記載される分子を、1またはそれ以上の既知の治療剤と組み合わせて用いて、新脈管形成関連疾患および状態、例えば、限定されないが、腫瘍新脈管形成、癌、例えば、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膵臓癌、または黒色腫、または眼性適応症、例えば糖尿病性網膜症、または加齢関連筋性変性、および／または子宮内膜症、受胎調節、子宮内膜腫瘍、婦人科出血疾患、不規則性月経周期、排卵、月経前症候群(PMS)、閉経期機能障害、子宮内膜癌腫、および／またはVEGFおよび／またはVEGF_r、例えばVEGFR1および／またはVEGFR2の発現の調節に応答する他の疾病または状態を治療することができる。 30

【0120】

本発明の他の特徴および利点は、以下の本発明の好ましい態様の説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0121】

図面の簡単な説明

図1は、そのRNA標的に結合したANGIOZYME（商標）リボザイムの二次構造モデルを示す。

【0122】

図2は、LLCマウスモデルにおける、ANGIOZYME（商標）の全身投与後の原発性腫瘍成長の阻害の経時変化を示す。

【0123】

図3は、LLCマウスモデルにおける、ある投与計画にしたがったANGIOZYME（商標）の全身投与後の原発性腫瘍成長の阻害を示す。

【0124】

図4は、マウス結腸直腸モデルにおける、ANGIOZYME（商標）の全身投与後の腫瘍転移の用量依存的阻害を示す。

【0125】

図5は、10, 30, 100または300 mg/m²の用量の1回皮下投与（SC）後のANGIOZYME（商標）の血漿濃度プロファイルを示すグラフである。

【0126】

図6は、化学的に安定化されたリボザイムモチーフの例を示す。HH Rzはハンマーヘッドリボザイムモチーフを表す（Usman et al., 1996, Curr. Op. Struct. Bio., 1, 527）；NCH RzはNCHリボザイムモチーフを表す（Ludwig & Sproat, 国際公開98/58058および米国特許出願08/878, 640）；G切断剤はG切断剤リボザイムモチーフを表す（Kore et al., 1998, Nucleic Acids Research, 26, 4116-4120, Eckstein et al., 米国特許6, 127, 173）。Nまたはnは、独立して、ヌクレオチドを表し、これらは同じでも異なってもよく、互い相補性を有していてもよい；rIはリボ-イノシンヌクレオチドを表す；矢印は標的中の切断の部位を表す。HH RzおよびNCH Rzの位置4は、2'-C-アシル修飾を有するものとして示されているが、当業者は、修飾がリボザイムの活性を有意に阻害しない限り、この位置を当該技術分野においてよく知られる他の修飾で修飾することができることを認識するであろう。

【0127】

図7は、化学的に安定化されたチンザイムAリボザイムモチーフ（例えば、Beigelman et al., 国際公開99/55857および米国特許出願09/918, 728を参照）の例を示す。

【0128】

図8は、Santoro et al., 1997, PNAS, 94, 4262およびJoyce et al., 米国特許5, 807, 718. により記載されるDNAザイムモチーフの例を示す。

【0129】

図9は、ANGIOZYME（配列番号5977）を用いた臨床試験における可溶性VEGFR1の阻害を示すデータを示す。

【0130】

図10は、増殖性網膜症のマウスモデルについての一般化されたアウトラインを示し、リボザイム投与の時点が示されている。

【0131】

図11は、増殖性網膜症のマウスモデルにおける、VEGF-レセプターを標的とする酵素的核酸分子の有効性を示すグラフを示す。

【0132】

発明の詳細な説明

核酸分子および作用のメカニズム

酵素的核酸：現在、天然に生ずる酵素的核酸のいくつかの変種が知られている。さらに、いくつかのインビトロ選択（進化）戦略（Orgel, 1979, Proc. R. Soc. London, B205, 435）を用いて、ホスホジエステル結合の切断およびライゲーションを触媒しうる新たな核酸触媒が発展してきた（Joyce, 1989, Gene, 82, 83-87；Beaudry et al., 1992, Science 257, 635-641；Joyce, 1992, Scientific American 267, 90-97；Breaker et al., 1994, TIBTECH 12, 268；Bartel et al., 1993, Science 261:1411-1418；Szostak, 1993, TIBS 17, 89-93；Kumar et al., 1995, FASEB J., 9, 1183；Breaker, 1996, Curr. Op. Biotech., 7, 442；Santoro et al., 40 30

1997, Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 4262; Tang et al., 1997, RNA 3, 914; Nakamaye & Eckstein, 1994, (上掲); Long & Uhlenbeck, 1994, (上掲); Ishizaka et al., 1995, (上掲); Vaish et al., 1997, Biochemistry 36, 6495 (これらはすべて本明細書の一部としてここに引用する)。それぞれは、生理学的条件下で、ホスホジエステル結合をトランスで加水分解することを含む一連の反応を触媒することができる(したがって、他のRNA分子を切断しうる)。

【0133】

酵素的核酸分子の酵素的性質は、治療を行うのに必要な酵素的核酸分子の濃度が低いなどの重要な利点を有する。この利点は、酵素的核酸分子が酵素的に作用する能力を反映している。すなわち、1つの酵素的核酸分子が多くの標的核酸を切断することができる。さらに、酵素的核酸分子は、高度に特異的な阻害剤であり、その阻害の特異性は、標的核酸への結合の塩基対形成メカニズムのみならず、標的核酸切断のメカニズムにも依存する。切断の部位の近くにおける1つのミスマッチまたは塩基置換を選択して、酵素的核酸分子の触媒活性を完全に排除することができる。

【0134】

エンドヌクレアーゼ酵素活性を有する核酸分子は、ヌクレオチド塩基配列特異的様式で他の別の核酸分子を繰り返し切断することができる。適切に設計すれば、そのような酵素的核酸分子は、RNA転写産物を標的とすることができ、インビトロで有効な切断を達成することができる(Zaug et al., 324, Nature 429 1986; Uhlenbeck, 1987 Nature 328, 596; Kim et al., 84 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8788, 1987; Dreyfus, 1988, Einstein Quart. J. Bio. Med., 6, 92; Haseloff and Gerlach, 334 Nature 585, 1988; Cech, 260 JAMA 3030, 1988; Jefferies et al., 17 Nucleic Acids Research 1371, 1989; Santoro et al., 1997 (上掲))。

【0135】

その配列特異性のため、トランス切断酵素的核酸分子は、ヒトの疾患の治療剤として用いることができる(Usman & McSwiggen, 1995 Ann. Rep. Med. Chem. 30, 285-294; Christoffersen and Marr, 1995 J. Med. Chem. 38, 2023-2037)。酵素的核酸分子は、細胞性核酸のバックグラウンド中で特定の核酸標的を切断するよう設計することができる。そのような切断事象は、核酸を非機能性にし、その核酸からの蛋白質発現を排除する。このようにして、疾患状態に関連する蛋白質の合成を選択的に阻害することができる(Warashina et al., 1999, Chenaistty and Biology, 6, 237-250)。

【0136】

アロステリックに制御される本発明の酵素的核酸分子("アロザイム")を用いて、VEGFおよび/またはVEGFR, 例えばVEGFR1および/またはVEGFR2の発現をダウンレギュレートすることができる。これらのアロステリック酵素的核酸またはアロザイム(例えば, Usman et al., 米国特許出願09/877, 526, George et al., 米国特許5, 834, 186および5, 741, 679, Shih et al., 米国特許5, 589, 332, Nathan et al., 米国特許5, 871, 914, Nathan and Ellington, 国際公開WO00/24931, Breaker et al., 国際公開WO00/26226および98/27104, およびSullenger et al., 米国特許出願09/205, 520を参照)は、シグナリング剤, 例えば, 変異体VEGFR1および/またはVEGFR2蛋白質, 野生型VEGFR1および/またはVEGFR2蛋白質, 変異体VE

G F R 1 および／または V E G F R 2 R N A , 野生型 V E G F R 1 および／または V E G F R 2 R N A , V E G F シグナル伝達に關与する他の蛋白質および／または R N A , 化合物, 金属, ポリマー, 分子および／または V E G F R 1 および／または V E G F R 2 発現を標的とする薬剤に応答するよう設計され, 次にこれは酵素的核酸分子の活性を調節する。アロステリック酵素的核酸の活性は, 所定のシグナリング剤との相互作用に応答して, 特定の標的の発現が選択的にダウンレギュレートされるように, 活性化または阻害される。標的には, 野生型 V E G F R 1 および／または V E G F R 2 , 変異体 V E G F R 1 および／または V E G F R 2 , および／または V E G F シグナル伝達経路の所定の成分が含まれる。特定の例においては, V E G F 蛋白質をコードする R N A との相互作用により活性化されるアロステリック酵素的核酸分子をインビボで治療剤として用いる。V E G F 蛋白質をコードする R N A の存在は, アロステリック酵素的核酸分子を活性化し, 次にこれは V E G F R 1 および／または V E G F R 2 蛋白質をコードする R N A を切断し, その結果, V E G F R 1 および／または V E G F R 2 蛋白質の発現が阻害される。

10

【0137】

別の非限定的例においては, アロザイムは, 例えば, V E G F , V E G F R 1 および／または V E G F R 2 遺伝子によりコードされる R N A を切断することにより, アロザイムが V E G F および／または V E G F r , 例えば, V E G F R 1 および／または V E G F R 2 遺伝子の発現を阻害するようにさせる, V E G F および／または V E G F r , 例えば, V E G F R 1 および／または V E G F R 2 蛋白質, ペプチド, または変異体ポリペプチドにより活性化させることができる。この非限定的例においては, アロザイムはデコイとして作用して, V E G F , V E G F R 1 および／または V E G F R 2 の機能を阻害し, また, V E G F , V E G F R 1 および／または V E G F R 2 蛋白質により一旦活性化された V E G F , V E G F R 1 および／または V E G F R 2 の発現を阻害する。

20

【0138】

アンチセンス: アンチセンス分子は, 修飾されたまたは修飾されていない R N A , D N A , または混合ポリマーのオリゴヌクレオチドであることができ, 主として, マッチする配列に特異的に結合することにより機能し, ペプチド合成を阻害する (W u - P o n g , N o v 1994, B i o P h a r m , 20-33)。アンチセンスオリゴヌクレオチドは, 標的 R N A にワトソンクリック塩基対形成により結合し, 立体的障害によりまたは R N a s e H 酵素を活性化することにより, 結合した配列のリボソーム翻訳を防止することにより遺伝子発現を妨害する。アンチセンス分子はまた, R N A のプロセッシングまたは核から細胞質への輸送を妨害することにより蛋白質合成を変化させることができる (M u k h o p a d h y a y & R o t h , 1996, C r i t . R e v . i n O n c o g e n e s i s 7, 151-190)。

30

【0139】

さらに, 一本鎖 D N A の R N A への結合により, ヘテロデュープレックスがヌクレアーゼ分解される (W u - P o n g , (上掲), C r o o k e , (上掲))。これまでのところ, R N a s e H の基質として作用する, 骨格を化学的に修飾した D N A は, ホスホロチオエート, ホスホロジチオエートおよびボロントリフルオリデートのみである。最近, 2'-アラビノおよび 2'-フルオロアラビノ含有オリゴもまた R N a s e H 活性を活性化することが報告された。

40

【0140】

化学的に修飾されたヌクレオチドの新規なコンフィギュレーション, 二次構造, および／または R N a s e H 基質ドメインを利用する多数のアンチセンス分子が記載されている (W o o l f e t a l ; 国際公開 W O 98/13526 ; T h o m p s o n e t a l . , 国際公開 W O 99/54459 ; H a r t m a n n e t a l . , 米国特許出願 60/101,174, 1998年9月21日出願) (これらはその全体を本明細書の一部としてここに引用する)。

【0141】

さらに, アンチセンスデオキシオリゴリボヌクレオチドを用いて, D N A - R N A 相互作用

50

用によりRNAを標的化して、このことによりデュープレックス中の標的RNAを消化するRNaseHを活性化することができる。アンチセンスDNAは、一本鎖DNAの細胞内発現ベクターまたはその同等物および変形物を用いて発現させることができる。

【0142】

トリプレックス形成オリゴヌクレオチド (TFO)：配列特異的様式でゲノムDNAに結合するように一本鎖オリゴヌクレオチドを設計することができる。TFOは、フーグスティアン塩基対形成を介してDNAらせんに結合するピリミジンリッチオリゴヌクレオチドから構成される (Wu-Pong, (上掲))。得られるDNAセンス、DNAアンチセンス、およびTFOからなる三重らせんは、RNAポリメラーゼによるRNA合成を破壊する。結合が不可逆的であるため、TFOメカニズムにより遺伝子発現または細胞死が生じうる (Mukhopadhyay & Roth, (上掲))。 10

【0143】

2'-5'アンチセンスキメラ：2-5Aシステムは、高等脊椎動物に見いだされるRNA分解のインターフェロン媒介性メカニズムである (Mitra et al.; 1996, Proc Nat Acad Sci USA 93, 6780-6785)。RNA切断には、2種類の酵素、すなわち、2-5AシンセターゼおよびRNaseLが必要である。2-5Aシンセターゼは、二本鎖RNAが2'-5'オリゴアデニレート (2-5A) を形成することを必要とする。次に、2-5Aは、一本鎖RNAを切断する能力を有するRNaseLを利用するためのアロステリックエフェクターとして作用する。二本鎖RNAとともに2-5A構造を形成する能力のため、このシステムはウイルス複製の阻害 20 に特に有用である。

【0144】

(2'-5')オリゴアデニレート構造は、アンチセンス分子に共有結合で結合して、RNA切断が可能なキメラオリゴヌクレオチドを形成することができる (Torrence, (上掲))。これらの分子は、おそらくは、2-5A依存性RNaseに結合してこれを活性化し、次にオリゴヌクレオチド/酵素複合体が標的RNA分子に結合し、これは次にRNase酵素により切断されることができる。

【0145】

RNAi：二本鎖RNAは、RNA干渉 (RNAi) または転写後遺伝子サイレンシング (PTGS) と称される進化的に保存されたプロセスにより、相同な遺伝子の発現を抑制 30 することができる。サイレンシングの基礎となる1つのメカニズムは、RNP複合体による標的mRNAの分解であり、これは基質選択のガイドとして短干渉RNA (siRNA) を含む。短干渉RNAは、典型的には21-23ヌクレオチドの長さである。ダイサーと称される二齒ヌクレアーゼがsiRNA生成の原因である蛋白質であると示唆されている。例えば、遺伝子配列がマッチした二本鎖RNA (dsRNA) がインビトロで合成され細胞中に導入される。dsRNAが生物学的経路に送り込まれ、分解されて短干渉 (si) RNAの短い断片となる。細胞性酵素、例えばダイサーの助けにより、siRNAはその配列とマッチするメッセンジャーRNAの分解を誘導する (例えば、Tuschl et al., 国際公開WO01/75164-1, Bass, 2001, Nature, 411, 428-429; Elbashir et al., 2001, Nature, 411, 494-498; および Kreutz et al., 国際公開WO00/44895を参照)。 40

【0146】

標的部位

本発明の有用な核酸分子、例えば酵素的核酸分子、dsRNA、およびアンチセンス核酸の標的は、Draper et al., WO93/23569; Sullivan et al., WO93/23057; Thompson et al., WO94/02595; Draper et al., WO95/04818; McSwiggen et al., 米国特許5,525,468 (その全体を本明細書の一部としてここに引用する) に開示されるようにして決定することができる。他の例としては、疾病関連遺伝子 50

の発現の不活性化に関する以下のPCT出願が挙げられる：WO 95 / 2 3 2 2 5，WO 95 / 1 3 3 8 0，WO 94 / 0 2 5 9 5（本明細書の一部としてここに引用する）。本明細書においては、これらの文書に提供されるガイダンスを繰り返さずに、以下にそのような方法の特定の例を記載するが、これらに限定されない。そのような標的に対する酵素的核酸分子およびアンチセンスを、これらの出願に記載されるようにして設計し、合成して、やはり記載されるようにインビトロおよびインビボで試験する。コンピュータフォールディングアルゴリズムを用いて、ヒトVEGF，VEGFR1および／またはVEGFR2 RNAの配列を、最適な核酸標的的部位についてスクリーニングする。潜在的核酸結合／切断部位を同定する。Stinchcomb et al.，WO 95 / 2 3 2 2 5に議論されているように、ヒト配列をスクリーニングしてその後に核酸分子を設計することができるが、マウスを標的とする酵素的核酸分子は、ヒトにおいて試験する前に核酸分子の作用の有効性を試験するのに有用でありうる。

10

【0147】

核酸分子、例えば、酵素的核酸、アンチセンスの結合／切断部位を同定し、dsRNA媒介性結合部位を選択する。本発明の酵素的核酸分子については、コンピュータフォールディングにより核酸分子を別々に分析して（Jaeger et al.，1989 Proc. Natl. Acad. Sci. USA，86，7706），配列が適切な二次構造にフォールディングされるか否かを評価する。例えば、結合アームと触媒コアとの間に望ましくない分子内相互作用を有する核酸分子は考慮から除外することができる。種々の結合アームの長さを選択して、活性を最適化することができる。

20

【0148】

核酸、例えば、アンチセンス、RNAi、および／または酵素的核酸分子の結合／切断を同定し、核酸標的中の種々の部位にアニーリングするよう設計する。本発明の酵素的核酸分子の結合アームは上述した標的部位配列に相補的である。アンチセンスおよびRNAi配列は、核酸標的に完全なまたは部分的な相補性を有するように設計する。核酸分子は化学的に合成することができる。用いる合成の方法は、以下に記載され、Usman et al.，1987 J. Am. Chem. Soc.，109，7845；Scarling et al.，1990 Nucleic Acids Res.，18，5433；およびWincott et al.，1995 Nucleic Acids Res. 23，2677-2684；Caruthers et al.，1992，Methods in Enzymology 211，3-19に記載される、通常のDNA／RNA合成の方法に従う。

30

【0149】

核酸分子の合成

100ヌクレオチドを越える長さの核酸の合成は、自動化方法を用いては困難であり、そのような分子の治療的コストは非常に高くなる。本発明においては、好ましくは、小さい核酸モチーフ（"小さい"とは、100ヌクレオチド以下の長さ、好ましくは80ヌクレオチド以下の長さ、最も好ましくは50ヌクレオチド以下の長さの核酸モチーフ、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、酵素的核酸、アプタマー、アロザイム、デコイ、siRNA等を表す）が外的デリバリーに用いられる。これらの分子は構造が簡単であるため、核酸がRNA構造の標的領域に進入する能力が高い。本発明の例示的分子は化学的に合成するが、他の分子も同様に合成することができる。

40

【0150】

DNAオリゴヌクレオチドは、Caruthers et al.，1992，Methods in Enzymology 211，3-19，Thompson et al.，国際公開99 / 54459，Wincott et al.，1995，Nucleic Acids Res. 23，2677-2684，Wincott et al.，1997，Methods Mol. Bio.，74，59，Brennan et al.，1998，Biotechnol Bioeng.，61，33-45，およびBrennan，米国特許6，001，311に記載されるような、当該技術分野にお

50

いて知られるプロトコルを用いて合成する（これらの文献はすべて本明細書の一部としてここに引用する）。オリゴヌクレオチドの合成には、一般の核酸保護基およびカップリング基、例えば5'末端にジメトキシトリチル、および3'末端にホスホルアミダイトを用いる。非限定的例においては、394 Applied Biosystems, Inc. 合成器で、0.2 μmol スケールのプロトコルで、2'-Oメチル化ヌクレオチドについては2.5分間のカップリング工程、および2'-デオキシヌクレオチドについては45秒間のカップリング工程で、小スケールの合成を行う。表IIは、合成サイクルで用いる試薬の量および接触時間の概要を示す。あるいは、0.2 μmol スケールでの合成は、96ウェルプレート合成機、例えば、Protogene (Palo Alto, CA) により製造される装置で、サイクルに最少の改変を加えて行うことができる。2'-O-メチル残基の各カップリングサイクルにおいて、ポリマー結合5'-ヒドロキシルに対して33倍過剰（60 μL の0.11 M = 6.6 μmol ）の2'-O-メチルホスホルアミダイトおよび105倍過剰のS-エチルテトラゾール（60 μL の0.25 M = 15 μmol ）を用いることができる。デオキシ残基の各カップリングサイクルにおいて、ポリマー結合5'-ヒドロキシルに対して22倍過剰（40 μL の0.11 M = 4.4 μmol ）のデオキシホスホルアミダイトおよび70倍過剰のS-エチルテトラゾール（40 μL の0.25 M = 10 μmol ）を用いることができる。394 Applied Biosystems, Inc. 合成機における平均カップリング収率は、トリチル画分の比色定量により決定して、典型的には97.5-99%である。394 Applied Biosystems, Inc. 合成器で用いる他のオリゴヌクレオチド合成試薬は以下のとおりである：脱トリチル化溶液は塩化メチレン中3% TCA (ABI) であり；カップリングは、THF中16% N-メチルイミダゾール (ABI) およびTHF中10% 無水酢酸／10% 2,6-ルチジン (ABI) 中で行い；酸化溶液は、16.9 mM I_2 、49 mM ピリジン、THF中9% 水 (PERSEPTIVE (登録商標)) である。Burdick & Jackson 合成等級アセトニトリルは、試薬瓶から直接用いる。S-エチルテトラゾール溶液（アセトニトリル中0.25 M）は、American International Chemical, Inc. から入手した固体から作成する。あるいは、ホスホロチオエート結合の導入のために、ボークージ試薬（3H1, 2-ベンゾジチオール-3-オン1, 1-ジオキシド, アセトニトリル中0.05 M）を用いる。

10

20

30

【0151】

DNAポリヌクレオチドの脱保護は以下のように行う：ポリマー結合トリチルオンオリゴリボヌクレオチドを4 mL のガラスねじ蓋バイアルに移し、40% 水性メチルアミン（1 mL）の溶液中で65℃で10分間懸濁する。-20℃に冷却した後、上清をポリマー支持体から除去する。支持体を1.0 mL のEtOH:MeCN:H₂O／3:1:1で3回洗浄し、ボルテックスし、次に上清を最初の上清に加える。オリゴリボヌクレオチドを含む合わせた上清を乾燥して、白色粉末を得る。

【0152】

本発明のある種核酸分子を含むRNAオリゴヌクレオチドについて用いられる合成方法は、Usman et al., 1987 J. Am. Chem. Soc., 109, 7845; Scaringe et al., 1990 Nucleic Acids Res., 18, 5433; Wincott et al., 1995 Nucleic Acids Res. 23, 2677-2684; Wincott et al., 1997, Methods Mol. Bio., 74, 59; に記載の方法にしたがい、慣用の核酸保護基およびカップリング基、例えば、5'末端にジメトキシトリチル、および3'末端にホスホルアミダイトを用いる。非限定的例においては、小スケールの合成は、394 Applied Biosystems, Inc. 合成機で、改変した0.2 μmol スケールのプロトコルを用いて、アルキルシリル保護ヌクレオチドについては7.5分間のカップリング工程を、2'-O-メチル化ヌクレオチドについては2.5分間のカップリング工程を行う。表IIは、合成サイクルにおいて用いる試薬の量および接触時間の概要を示す。あるいは、0.2 μmol スケールでの合成は、96ウェルプレート合成機

40

50

、例えば、Protogene (Pallo Alto, CA) により製造される装置で、サイクルに最少の改変を加えて行うことができる。2'-O-メチル残基の各カップリングサイクルにおいて、ポリマー結合5'-ヒドロキシルに対して33倍過剰(60 μ Lの0.11M=6.6 μ mol)のホスホルアミダイトおよび75倍過剰のS-エチルテトラゾール(60 μ Lの0.25M=15 μ mol)を用いることができる。リボ残基の各カップリングサイクルにおいて、ポリマー結合5'-ヒドロキシルに対して66倍過剰(120 μ Lの0.11M=13.2 μ mol)のアルキルシリル(リボ)保護ホスホルアミダイトおよび150倍過剰のS-エチルテトラゾール(120 μ Lの0.25M=30 μ mol)を用いることができる。394 Applied Biosystems, Inc. 合成機における平均カップリング収率は、トリチル画分の比色定量により決定して、典型的には97.5-99%である。394 Applied Biosystems, Inc. 合成器で用いる他のオリゴヌクレオチド合成試薬は以下のとおりである：脱トリチル化溶液は塩化メチレン中3% TCA (ABI) であり；キャッピングは、THF中16% N-メチルイミダゾール (ABI) およびTHF中10% 無水酢酸/10% 2,6-ルチジン (ABI) 中で行い；酸化溶液は、16.9mM I_2 , 49mM ピリジン, THF中9% 水 (PERSEPTIVE (登録商標)) である。Burdick & Jackson 合成等級アセトニトリルは、試薬瓶から直接用いる。S-エチルテトラゾール溶液(アセトニトリル中0.25M)は、American International Chemical, Inc. から入手した固体から作成する。あるいは、ホスホロチオエート結合の導入のために、ボーテージ試薬(3H-1, 2-ベンゾジチオール-3-オン1, 1-ジオキシド, アセトニトリル中0.05M)を用いる。 10 20

【0153】

RNAの脱保護は、2ポットプロトコルまたは1ポットプロトコルのいずれかを用いて行う。2ポットプロトコルについては、ポリマー結合トリチルオンオリゴリボヌクレオチドを4mLのガラスねじ蓋バイアルに移し、40%水性メチルアミン(1mL)の溶液中で65℃で10分間懸濁する。-20℃に冷却した後、上清をポリマー支持体から除去する。支持体を1.0mLのEtOH:MeCN:H₂O/3:1:1で3回洗浄し、ボルテックスし、次に上清を最初の上清に加える。オリゴリボヌクレオチドを含む合わせた上清を乾燥して、白色粉末を得る。塩基脱保護オリゴリボヌクレオチドを無水TEA/HF/NMP溶液(1.5mL N-メチルピロリジノン, 750 μ L TEAおよび1.0mL TEA·3HFの溶液300 μ L, HF濃度1.4M)に再懸濁し、65℃に加熱する。1.5時間後、オリゴマーを1.5M NH₄HCO₃で急冷する。 30

【0154】

あるいは、1ポットプロトコルのためには、ポリマー結合トリチルオンオリゴリボヌクレオチドを4mLのガラスねじ蓋バイアルに移し、33%エタノール性メチルアミン/DMF:1/1(0.8mL)の溶液中で、65℃で15分間懸濁する。バイアルを室温にする。TEA·3HF(0.1mL)を加え、バイアルを65℃で15分間加熱する。試料を-20℃に冷却し、次に1.5M NH₄HCO₃で急冷する。

【0155】

トリチルオンオリゴマーの精製のためには、急冷したNH₄HCO₃溶液を、アセトニトリル、続いて50mM TEAAで予備洗浄したC-18含有カートリッジに負荷する。負荷したカートリッジを水で洗浄した後、RNAを0.5% TFAで13分間脱トリチル化する。次にカートリッジを水で再び洗浄し、1M NaClで塩交換し、再び水で洗浄する。次に、30%アセトニトリルでオリゴヌクレオチドを溶出する。 40

【0156】

不活性ハンマーヘッドリボザイムまたは減弱化対照(BAC)オリゴヌクレオチドは、G5をUで、A14をUで置換することにより合成する(番号付けは、Hertel, K. J., et al., 1992, Nucleic Acids Res., 20, 3252による)。同様に、他の酵素的核酸分子に1またはそれ以上のヌクレオチド置換を導入して分子を不活性化し、そのような分子は負の対照として働くことができる。 50

【0157】

平均段階カップリング収率は、典型的には>98%である(Wincott et al., 1995 Nucleic Acids Res. 23, 2677-2684)。当業者は、合成のスケールは、上述の例より大きくまたは小さく、例えば、限定されないが、96ウェルのフォーマットに適合させることができること、および、重要なことは、反応において用いられる化学物質の比率のみであることを認識するであろう。

【0158】

あるいは、本発明の核酸分子は、別々に合成して、合成後に例えばライゲーションにより一緒につなげてよい(Moore et al., 1992, Science 256, 9923; Draper et al. 国際公開WO93/23569; Shabarova et al., 1991, Nucleic Acids Research 19, 4247; Bellon et al., 1997, Nucleosides & Nucleotides, 16, 951; Bellon et al., 1997, Nucleosides & Nucleotides, Bellon et al., 1997, Bioconjugate Chem. 8, 204)。

【0159】

好ましくは、本発明の核酸分子は、広範囲に修飾して、ヌクレアーゼ耐性基、例えば、2'-アミノ、2'-C-アリル、2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-Hによる修飾により安定性を高める(概説としてはUsman and Cedergren, 1992, TIBS 17, 34; Usman et al., 1994, Nucleic Acids Symp. Ser. 31, 163を参照)。リボザイムは、一般的な方法を用いてゲル電気泳動により精製するか、または高速液体クロマトグラフィー(HPLC; Wincott et al., (上掲)を参照、その全体を本明細書の一部としてここに引用する)により精製し、水に再懸濁する。

【0160】

本発明の核酸分子の活性の最適化

血清リボヌクレアーゼによる分解を防止する修飾(塩基、糖および/またはリン酸)を有する、化学的に合成された核酸分子は、その抗力が高まるであろう(例えば、Eckstein et al., 国際公開WO92/07065; Perrault et al., 1990 Nature 344, 565; Pieken et al., 1991 Science 253, 314; Usman and Cedergren, 1992 Trends in Biochem. Sci. 17, 334; Usman et al., 国際公開WO93/15187; Rossi et al., 国際公開WO91/03162; Sproat, 米国特許5, 334, 711; Gold et al., US6, 300, 074およびBurgin et al., (上掲)を参照(これらはすべて本明細書の一部としてここに引用する)。細胞中におけるその抗力を増強する修飾、およびオリゴヌクレオチドの合成時間を短縮し化学物質の必要性を減少するために核酸分子から塩基を除去することが望ましい。上述の参考文献はすべて、本明細書に記載される核酸分子の塩基、リン酸および/または糖成分になしうる種々の化学修飾を記載する。

【0161】

当該技術分野には、そのヌクレアーゼ安定性および効力を有意に増強することができる、核酸分子中に導入することができる糖、塩基およびリン酸修飾を記述するいくつかの例がある。例えば、オリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼ耐性基、例えば、2'-アミノ、2'-C-アリル、2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-アリル、2'-H、ヌクレオチド塩基修飾で修飾することにより、安定性を高め、および/または生物学的活性を増強するために修飾される(総説については、Usman and Cedergren, 1992 TIBS 17, 34; Usman et al., 1994 Nucleic Acids Symp. Ser. 31, 163; Burgin et al., 1996 Biochemistry 35, 14090を参照)。核酸分子の糖修飾は、当該技術分野において広く記載されている(Eckstein et al., 国際公開

10

20

30

40

50

WO 92/07065; Perrault et al. Nature 1990, 344, 565-568; Pieken et al. Science 1991, 253, 314-317; Usman and Cedergren, Trends in Biochem. Sci. 1992, 17, 334-339; Usman et al. 国際公開WO 93/15187; Sproat, 米国特許5, 334, 711, Beigelman et al., 1995 J. Biol. Chem. 270, 25702; Beigelman et al., 国際公開WO 97/26270; Beigelman et al., 米国特許5, 716, 824; Usman et al., 米国特許5, 627, 053; Woolf et al., 国際公開WO 98/13526; Thompson et al., 米国特許出願60/082, 404, 1998年4月20日出願; Karpeisky et al., 1998, Tetrahedron Lett., 39, 1131; Earnshaw and Gait, 1998, Biopolymers (Nucleic Acid Sciences), 48, 39-55; Verma and Eckstein, 1998, Annu. Rev. Biochem., 67, 99-134; および Burlina et al., 1997, Bioorg. Med. Chem., 5, 1999-2010を参照, これらの参考文献はすべて, その全体を本明細書の一部としてここに引用する)。これらの刊行物は, 触媒活性を阻害することなく, 糖, 塩基および/またはリン酸修飾等をリボザイム中に組み込む位置を決定する一般的方法および戦略を記載しており, 本明細書の一部としてここに引用する。このような教示の観点から, 本明細書に記載されるものと同様の修飾を用いて, 本発明の核酸分子を修飾することができる。

【0162】

ホスホロチオエート, ホスホロチオエート, および/または5'-メチルホスホネート結合によるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の化学修飾は安定性を改良するが, 過剰な修飾はある種の毒性を引き起こしうる。したがって, 核酸分子を設計する場合, これらのヌクレオチド間結合の量は最小にすべきである。これらの結合の濃度を減少させると, 毒性が低下し, これらの分子の効力が増加し特異性が高くなるはずである。

【0163】

活性を維持するかまたは増強させる化学的修飾を有する核酸分子が提供される。そのような核酸はまた, 一般に非修飾核酸よりヌクレアーゼに対してより耐性が高い。したがって, 細胞内および/またはインビボで, 活性は顕著に低下しないであろう。外的にデリバリーされた治療用核酸分子は, 最適には, 望ましくない蛋白質のレベルが低下するのに充分長い時間標的RNAの翻訳が調節されるまで細胞内で安定であるべきである。この時間は, 疾病状態に依存して数時間から数日まで様々であろう。明らかに, 核酸分子は, 有効な細胞内治療剤として機能するためには, ヌクレアーゼに耐性でなければならない。RNAおよびDNAの化学合成の改良(Wincott et al., 1995 Nucleic Acids Res. 23, 2677; Caruthers et al., 1992, Methods in Enzymology 211, 3-19 (本明細書の一部としてここに引用する))により, 上述したように, ヌクレオチド修飾を導入してそのヌクレアーゼ安定性を増強させることにより, 核酸分子を修飾する可能性が拡大した。

【0164】

1つの態様においては, 本発明の核酸分子は1またはそれ以上のGクランプヌクレオチドを含む。Gクランプヌクレオチドは, 修飾シトシン類似体であり, ここで, 修飾は, デュープレックス中の相補的グアニンのワトソン・クリックおよびフーグスティーン面の両方の水素結合の能力を与える。例えば, Lin and Matteucci, 1998, J. Am. Chem. Soc., 120, 8531-8532を参照。オリゴヌクレオチド中の単一のGクランプ類似体置換は, 相補的オリゴヌクレオチドにハイブリダイズしたときのらせん熱安定性およびミスマッチ識別性を実質的に増強することができる。そのようなヌクレオチドを本発明の核酸分子中に取り込ませることにより, 核酸標的に対する親和性および特異性の両方が増強される。別の態様においては, 本発明の核酸分子は1また

はそれ以上のLNA "ロックされた核酸"ヌクレオチド, 例えば, 2', 4'-Cメチレン
ビスクロヌクレオチドを含む(例えば, Wengel et al., 国際公開WO00
/66604およびWO99/14226を参照)。

【0165】

別の態様においては, 本発明は, VEGFレセプター, 例えばVEGFR1および/または
VEGFR2を標的とする核酸分子のコンジュゲートおよび/または複合体を特徴とす
る。そのようなコンジュゲートおよび/または複合体は, 生物系, 例えば細胞への分子の
デリバリーを容易にするために用いることができる。本発明により提供されるコンジュゲ
ートおよび複合体は, 治療用化合物を細胞膜を超えて輸送し, 薬物動態学を変更し, およ
び/または本発明の核酸分子の局在化を調節することにより, 治療的活性を与えることが
10 できる。本発明は, 分子, 例えば, 限定されないが, 小分子, 脂質, リン脂質, ヌクレオ
シド, ヌクレオチド, 核酸, 抗体, トキシン, 負に荷電したポリマーおよび他のポリマー
、例えば, 蛋白質, ペプチド, ホルモン, 炭水化物, ポリエチレングリコール, またはポ
リアミンを, 細胞膜を横切って輸送するための, 新規コンジュゲートおよび複合体の設計
および合成を包含する。一般に, 記載されるトランスポーターは, 個々にまたは多成分系
の一部として, 分解性リンカー付きでまたはなしで用いるよう設計される。これらの化合
物は, 血清の存在下または非存在下で, 本発明の核酸分子を異なる組織に由来する多数の
細胞タイプにデリバリーおよび/または局在化することを改良すると予測される(Sul
lenger and Cech, US5, 854, 038を参照)。本明細書に記載さ
20 れる分子のコンジュゲートは, 生物分解性のリンカー, 例えば生物分解性核酸リンカー分
子を介して, 生物学的に活性な分子に結合させることができる。

【0166】

本明細書において用いる場合, "生物分解性核酸リンカー分子"との用語は, 1つの分子を
別の分子, 例えば, 生物学的に活性な分子に接続するための生物分解性リンカーとして設
計される核酸分子を表す。生物分解性核酸リンカー分子の安定性は, リボヌクレオチド,
デオキシリボヌクレオチド, および化学的に修飾されたヌクレオチド, 例えば, 2'-O
-メチル, 2'-フルオロ, 2'-アミノ, 2'-O-アミノ, 2'-C-アシル, 2'
-O-アシル, および他の2'-修飾または塩基修飾ヌクレオチドの種々の組み合わせを
用いることにより改変することができる。生物分解性核酸リンカー分子は, ダイマー,
トリマー, テトラマー, またはより長い核酸分子, 例えば, 約2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
30 , 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, または20ヌク
レオチドの長さのオリゴヌクレオチドであることができ, またはリン酸に基づく結合, 例
えば, ホスホルアミデートまたはホスホジエステル結合を有する単一のヌクレオチドを含
むことができる。生物分解性核酸リンカー分子はまた, 核酸骨格, 核酸糖, または核酸塩
基修飾を含むことができる。

【0167】

本明細書において用いる場合, "生物分解性"との用語は, 生物学的系における分解, 例え
ば酵素的分解または化学的分解を表す。

【0168】

本明細書において用いる場合, "生物学的に活性な分子"との用語は, 系において生物学的
応答を導き出すかまたは調節することができる化合物または分子を表す。本発明により企
図される生物学的に活性な分子の非限定的例としては, 治療上活性な分子, 例えば, 抗体
、ホルモン, 抗ウイルス, ペプチド, 蛋白質, 化学療法剤, 小分子, ビタミン, 補因子,
ヌクレオシド, ヌクレオチド, オリゴヌクレオチド, 酵素的核酸, アンチセンス核酸, ト
リプレックス形成オリゴヌクレオチド, 2, 5-Aキメラ, siRNA, dsRNA, ア
ロザイム, アプタマー, デコイおよびこれらの類似体が含まれる。本発明の生物学的に活
性な分子には, 他の生物学的に活性な分子の薬物動態学および/または薬力学を調節する
ことができる分子, 例えば, 脂質およびポリマー, 例えば, ポリアミン, ポリアミド, ポ
リエチレングリコールおよび他のポリエーテルも含まれる。

【0169】

本明細書において用いる場合，"リン脂質"との用語は，少なくとも1つのリン酸基を含む疎水性分子を表す。例えば，リン脂質は，リン酸含有基および，OH，COOH，オキソ，アミン，または置換もしくは未置換アリール基で任意に置換されていてもよい飽和または不飽和アルキル基を含むことができる。

【0170】

外的にデリバリーされた治療用核酸分子（例えば，酵素的核酸分子およびアンチセンス核酸分子）は，最適には，望ましくない蛋白質のレベルが低下するのに充分長い時間標的RNAの翻訳が調節されるまで細胞内で安定であるべきである。この時間は，疾病状態に依存して数時間から数日まで様々であろう。これらの核酸分子は，有効な細胞内治療薬剤として機能するためには，ヌクレアーゼに耐性であるべきである。本明細書におよび当該技術分野において記載される核酸分子の化学合成の改良により，上述したように，ヌクレオチド修飾を導入してそのヌクレアーゼ安定性を増強させることにより，核酸分子を修飾する可能性が拡大した。

10

【0171】

別の態様においては，酵素的活性を維持するかまたは増強させる化学修飾を有する核酸触媒が提供される。そのような核酸はまた，一般に非修飾核酸よりヌクレアーゼに対してより耐性が高い。したがって，細胞中でおよび／またはインビボで，核酸の活性は顕著に低下しないであろう。本明細書に例示されるように，そのような酵素的核酸は，全体の活性が10倍低下したとしても，細胞内でおよび／またはインビボで有用である（Burginet al.，1996，Biochemistry，35，14090）。そのような酵素的核酸は，本明細書において，全RNAのリボザイムまたは全DNAのDNAザイムの酵素的活性を"維持する"と称される。

20

【0172】

別の観点においては，核酸分子は5'および／または3'-キャップ構造を含む。

【0173】

"キャップ構造"とは，オリゴヌクレオチドのいずれかの末端に組み込まれている化学的修飾を意味する（例えば，Wincott et al.，WO97/26270（本明細書の一部としてここに引用する）を参照）。これらの末端修飾は，核酸分子をエキソヌクレアーゼ分解から保護し，デリバリーおよび／または細胞中の局在化を助けるであろう。キャップは5'-末端（5'-キャップ）に存在してもよく，または3'-末端（3'-キャップ）に存在してもよく，両方の末端に存在してもよい。非限定的例においては，5'-キャップには，反転無塩基残基（成分）；4'，5'-メチレンヌクレオチド；1-（ベーターD-エリスロフラノシル）ヌクレオチド，4'-チオヌクレオチド；炭素環式ヌクレオチド；1，5-アンヒドロヘキシトールヌクレオチド；L-ヌクレオチド；アルファ-ヌクレオチド；修飾塩基ヌクレオチド；ホスホロジチオエート結合；スレオーペントフラノシルヌクレオチド；非環状3'，4'-セコヌクレオチド；非環状3，4-ジヒドロキシブチルヌクレオチド；非環状3，5-ジヒドロキシペンチルヌクレオチド，3'-3'-反転ヌクレオチド成分；3'-3'-反転無塩基成分；3'-2'-反転ヌクレオチド成分；3'-2'-反転無塩基成分；1，4-ブタンジオールリン酸；3'-ホスホルアミデート；ヘキシルリン酸；アミノヘキシルリン酸；3'-リン酸；3'-ホスホロチオエート；ホスホロジチオエート；または架橋または非架橋メチルホスホネート成分が含まれる（詳細には，Wincott et al.，国際公開WO97/26270（本明細書の一部としてここに引用する）を参照）。

30

40

【0174】

別の好ましい態様においては，3'-キャップには，例えば，4'，5'-メチレンヌクレオチド；1-（ベーターD-エリスロフラノシル）ヌクレオチド；4'-チオヌクレオチド，炭素環式ヌクレオチド；5'-アミノアルキルリン酸；1，3-ジアミノ-2-プロピルリン酸；3-アミノプロピルリン酸；6-アミノヘキシルリン酸；1，2-アミノドデシルリン酸；ヒドロキシプロピルリン酸；1，5-アンヒドロヘキシトールヌクレオチド；L-ヌクレオチド；アルファ-ヌクレオチド；修飾塩基ヌクレオチド；ホスホロ

50

ジチオエート；スレオペントフラノシルヌクレオチド；非環状3'，4'セコヌクレオチド；3，4-ジヒドロキシブチルヌクレオチド；3，5-ジヒドロキシペンチルヌクレオチド，5'-5'-反転ヌクレオチド成分；5'-5'-反転無塩基成分；5'-ホスホルアミデート；5'-ホスホロチオエート；1，4-ブタンジオールリン酸；5'-アミノ；架橋および／または非架橋5'-ホスホルアミデート，ホスホロチオエートおよび／またはホスホロジチオエート，架橋または非架橋メチルホスホネートおよび5'-メルカプト成分が含まれる（より詳細には，Beaucage and Iyer，1993，Tetrahedron 49，1925（本明細書の一部としてここに引用する）を参照）。

【0175】

本明細書において用いる場合，"非ヌクレオチド"との用語は，1またはそれ以上のヌクレオチドユニットの代わりに核酸鎖中に導入することができ，糖および／またはリン酸置換のいずれかを含み，残りの塩基がその酵素的活性を発揮することを可能とする任意の基または化合物を意味する。基または化合物は，一般に認識されているヌクレオチド塩基，例えば，アデノシン，グアニン，シトシン，ウラシルまたはチミンを含まない場合，無塩基である。

【0176】

"アルキル"基とは，飽和脂肪族炭化水素を表し，直鎖，分枝鎖，および環状アルキル基が含まれる。好ましくは，アルキル基は1-12個の炭素を有する。より好ましくは，これは1-7個の炭素，より好ましくは1-4個の炭素を有する低級アルキルである。アルキルは置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合，置換基は，好ましくは，ヒドロキシル，シアノ，アルコキシ，=O，=S，NO₂またはN(CH₃)₂，アミノ，またはSHである。この用語は，また，少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む不飽和炭化水素基であるアルケニル基を含み，直鎖，分枝鎖，および環状基を含む。好ましくは，アルケニル基は1-12個の炭素を有する。より好ましくは，これは1-7個の炭素原子，より好ましくは1-4個の炭素原子の低級アルケニルである。アルケニルは置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合，置換基は，好ましくは，ヒドロキシル，シアノ，アルコキシ，=O，=S，NO₂，ハロゲン，N(CH₃)₂，アミノ，またはSHから選択される。"アルキル"との用語はまた，少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む不飽和の炭化水素基を有するアルキニル基を含み，直鎖，分枝鎖，および環状基を含む。好ましくは，アルキニル基は1-12個の炭素を有する。より好ましくは，これは1-7個の炭素，より好ましくは1-4個の炭素を有する低級アルキニルである。アルキニル基は，置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合，置換基は，好ましくは，ヒドロキシル，シアノ，アルコキシ，=O，=S，NO₂またはN(CH₃)₂，アミノまたはSHである。

【0177】

そのようなアルキル基はまた，アリール，アルキルアリール，炭素環式アリール，複素環アリール，アミドおよびエステル基を含むことができる。"アリール"基とは，共役したパイ電子系を有する少なくとも1つの環を有する芳香族基を表し，炭素環式アリール，複素環アリールおよび二アリール基が含まれる。これらはすべて任意に置換されていてもよい。アリール基の好ましい置換基は，ハロゲン，トリハロメチル，ヒドロキシル，SH，OH，シアノ，アルコキシ，アルキル，アルケニル，アルキニル，およびアミノ基である。"アルキルアリール"基は，アリール基（上述）に共有結合したアルキル基（上述）を表す。炭素環式アリール基は，芳香族環の環原子がすべて炭素原子である基である。炭素原子は任意に置換されていてもよい。複素環アリール基は，芳香族環中の環原子として1-3個の複素原子を有し，環原子の残りが炭素原子である基である。適当な複素原子には，酸素，イオウ，および窒素が含まれ，例えば，フラニル，チエニル，ピリジル，ピロリル，N-低級アルキルピロロ，ピリミジル，ピラジニル，イミダゾリル等が挙げられる。これらはすべて任意に置換されていてもよい。"アミド"とは，-C(O)-NH-R（式中，Rはアルキル，アリール，アルキルアリールまたは水素のいずれかである）を表す。"エ

10

20

30

40

50

ステル"とは、 $-C(O)-OR'$ （式中、Rはアルキル、アリール、アルキルアリールまたは水素のいずれかである）を表す。

【0178】

"ヌクレオチド"とは、リン酸化糖とN-グリコシル結合した複素環窒素塩基を意味する。ヌクレオチドは、当該技術分野においては、天然塩基（標準的）、および当該技術分野においてよく知られる修飾塩基を含むと認識されている。そのような塩基は、一般にヌクレオチド糖成分の1'位に位置する。ヌクレオチドは一般に、塩基、糖およびリン酸基を含む。ヌクレオチドは、糖、リン酸および／または塩基成分において修飾されていてもされていなくてもよい（互換的に、ヌクレオチド類似体、修飾ヌクレオチド、非天然ヌクレオチド、非標準的ヌクレオチド等とも称される。例えば、Usman and McSwiggan（上掲）；Eckstein et al.，国際公開WO92/07065；Usman et al.，国際公開WO93/15187；Uhlman & Peyman，（上掲）（すべて本明細書の一部としてここに引用する）を参照）。当該技術分野において知られる修飾核酸塩基のいくつかの例があり、Limbach et al.，1994，Nucleic Acids Res. 22，2183にまとめられている。核酸中に導入することができる化学的に修飾したおよび他の天然の核酸塩基のいくつかの非限定的例としては、例えば、イノシン、プリン、ピリジン-4-オン、ピリジン-2-オン、フェニル、シュドウラシル，2，4，6-トリメトキシベンゼン，3-メチルウラシル，ジヒドロウリジン，ナフチル，アミノフェニル，5-アルキルシチジン（例えば5-メチルシチジン），5-アルキルウリジン（例えばリボチミジン），5-ハロウリジン（例えば5-ブロモウリジン）または6-アザピリミジンまたは6-アルキルピリミジン（例えば6-メチルウリジン），プロピン，ケソシン，2-チオウリジン，4-チオウリジン，ワイプトシン，ワイプトキソシン，4-アセチルシチジン，5-（カルボキシヒドロキシメチル）ウリジン，5'-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン，5-カルボキシメチルアミノメチルウリジン，ベーターD-ガラクトシルケオシン，1-メチルアデノシン，1-メチルイノシン，2，2-ジメチルグアノシン，3-メチルシチジン，2-メチルアデノシン，2-メチルグアノシン，N6-メチルアデノシン，7-メチルグアノシン，5-メトキシアミノメチル-2-チオウリジン，5-メチルアミノメチルウリジン，5-メチルカルボニルメチルウリジン，5-メチルオキシウリジン，5-メチル-2-チオウリジン，2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデノシン，ベーターD-マンノシルケオシン，ウリジン-5-オキシ酢酸，2-チオシチジン，トレオニン誘導体およびその他のものが挙げられる（Burgin et al.，1996，Biochemistry，35，14090；Uhlman & Peyman，上掲）。この観点において、"修飾塩基"とは、1'位におけるアデニン、グアニン、シトシンおよびウラシル以外のヌクレオチド塩基またはそれらの同等物を意味する。そのような塩基は、任意の位置で、例えば、酵素的核酸分子の触媒コア中でおよび／または核酸分子の基質結合領域中で用いることができる。

【0179】

"ヌクレオシド"とは、糖とN-グリコシル結合した複素環窒素性塩基を意味する。当該技術分野においては、ヌクレオシドは、天然塩基（標準）、および当該技術分野においてよく知られる修飾塩基を含むと認識されている。そのような塩基は、一般に、ヌクレオシド糖成分の1'位に位置する。ヌクレオシドは、一般に、塩基および糖を含む。ヌクレオシドは、糖および／または塩基成分において、修飾されていても修飾されていなくてもよい（ヌクレオシド類似体、修飾ヌクレオシド、非天然ヌクレオシド、非標準的ヌクレオシドおよび他のものとして互換的に称される。例えば、Usman and McSwiggan，（上掲）；Eckstein et al.，国際公開92/07065；Usman et al.，国際公開93/15187；Uhlman & Peyman，（上掲）を参照，すべて本明細書の一部としてここに引用する）。修飾核酸塩基のいくつかの例が当該技術分野において知られるており、Limbach et al.，1994，Nucleic Acids Res. 22，2183にまとめられている。核酸中に導入

することができる化学的に修飾された塩基および他の天然の核酸塩基の非限定的例には、イノシン、プリン、ピリジン-4-オン、ピリジン-2-オン、フェニル、シュードウラシル、2, 4, 6-トリメトキシベンゼン、3-メチルウラシル、ジヒドロウリジン、ナフチル、アミノフェニル、5-アルキルシチジン（例えば、5-メチルシチジン）、5-アルキルウリジン（例えば、リボチミジン）、5-ハロウリジン（例えば、5-ブロモウリジン）または6-アザピリミジンまたは6-アルキルピリミジン（例えば、6-メチルウリジン）、プロピン、ケソシン、2-チオウリジン、4-チオウリジン、ワイプトシン、ワイプトキソシン、4-アセチルシチジン、5-（カルボキシヒドロキシメチル）ウリジン、5'-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウリジン、ベータ-D-ガラクトシルケソシン、1-メチルアデノシン、1-メチルイノシン、2, 2-ジメチルグアノシン、3-メチルシチジン、2-メチルアデノシン、2-メチルグアノシン、N6-メチルアデノシン、7-メチルグアノシン、5-メトキシアミノメチル-2-チオウリジン、5-メチルアミノメチルウリジン、5-メチルカルボニルメチルウリジン、5-メチルオキシウリジン、5-メチル-2-チオウリジン、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデノシン、ベータ-D-マンノシルケソシン、ウリジン-5-オキシ酢酸、2-チオシチジン、トレオニン誘導体および他のものが含まれる（Burgin et al., 1996, Biochemistry, 35, 14090; Uhlman & Peyman, (上掲)）。この観点において"修飾塩基"とは、1'位におけるアデニン、グアニン、シトシンおよびウラシル以外のヌクレオシド塩基またはその同等物を意味する。このような塩基は、任意の位置で、例えば酵素的核酸分子の触媒コア中でおよび／または核酸分子の基質結合領域中で用いることができる。

10

20

【0180】

1つの態様においては、本発明はリン酸骨格修飾を有する修飾された酵素的核酸分子を特徴とし、これは1またはそれ以上のホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、メチルホスホネート、モルホリノ、アミデート、カルバメート、カルボキシメチル、アセトアミデート、ポリアミド、スルホネート、スルホンアミド、スルファメート、ホルムアセタール、チオホルムアセタール、および／またはアルキルシリル置換を含む。オリゴヌクレオチド骨格修飾の概説については、Hunziker and Leumann, 1995, Nucleic Acid Analogues: Synthesis and Properties, Modern Synthetic Methods, VCH, 331-417, および Mesmaeker et al., 1994, Novel Backbone Replacements for Oligonucleotides, Carbohydrate Modifications in Antisense Research, ACS, 24-39を参照。これらの参考文献は本明細書の一部としてここに引用する。

30

【0181】

本明細書において用いる場合、"無塩基"との用語は、1'位において塩基を欠失しているか、または塩基の代わりに他の化学基を有する糖成分、例えば、3', 3'-結合または5', 5'-結合デオキシ無塩基リボース誘導体を意味する（詳細については、Wincott et al., 国際公開97/26270を参照）。

40

【0182】

"非修飾ヌクレオシド"とは、 β -D-リボフラノースの1'炭素に結合した塩基、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシルの1つを意味する。

【0183】

"修飾ヌクレオシド"とは、非修飾ヌクレオチドの塩基、糖および／またはリン酸の化学構造中に修飾を含む任意のヌクレオチド塩基を意味する。

【0184】

本発明において記載される2'-修飾ヌクレオチドに関して、"アミノ"とは、2'-NH₂または2'-O-NH₂を意味し、これは修飾されていてもされていなくてもよい。そのような修飾基は、例えば、Eckstein et al., 米国特許5, 672, 69

50

5 および Matulic-Adamic et al., WO 98/28317 (いずれもその全体を本明細書の一部としてここに引用する)に記載されている。

【0185】

核酸(例えば、アンチセンスおよびリボザイム)構造に対する種々の修飾を作成して、これらの分子の有用性を高めることができる。例えば、このような修飾は、製品寿命、インビトロの半減期、安定性、およびそのようなオリゴヌクレオチドを標的部位に導入する容易さを高め、例えば、細胞膜の透過性を高め、標的とする細胞を認識し結合する能力を付与するであろう。

【0186】

本発明の核酸に基づく分子の使用は、組み合わせ療法の可能性を提供することにより、疾病の進行のよりよい治療につながるであろう(例えば、異なる遺伝子を標的とする多数の酵素的核酸分子、既知の小分子阻害剤とカップリングさせた酵素的核酸分子、または酵素的核酸分子(異なる酵素的核酸分子モチーフを含む)および/または他の化学的または生物学的分子の組み合わせによる間欠的治療)。核酸分子を用いる患者の治療にはまた、異なる種類の核酸分子の組み合わせが含まれる。1またはそれ以上の標的に対する酵素的核酸分子(異なる酵素的核酸分子モチーフを含む)、アロザイム、アンチセンス、dsRNA、アプタマーおよび/または2-5Aキメラ分子の混合物を含む療法を案出して、疾病の症状を軽減することができる。

【0187】

核酸分子の投与

核酸分子のデリバリーの方法は、Akhtar et al., (1992, Trends Cell Bio., 2, 139)およびDelivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics, ed. Akhtar, 1995(いずれも本明細書の一部としてここに引用する)に記載されている。Sullivan et al., PCT WO 94/02595は、さらに、酵素的RNA分子をデリバリーするための一般的な方法を記載する。これらのプロトコルを用いて、事実上いかなる核酸分子もデリバリーすることができる。核酸分子は当業者に知られる種々の方法によって細胞に投与することができ、これにはリポソームへの封入、イオントホレシス、または他のベヒクル、例えば、ヒドロゲル、シクロデキストリン、生分解性ナノカプセル、および生体接着性小球体への組み込みが含まれるが、これらに限定されない。あるいは、核酸/ベヒクルの組み合わせを、直接注入により、または注入ポンプを用いることにより局所的にデリバリーする。他のデリバリー経路には、経口(錠剤またはピル形態)および/またはくも膜下腔内デリバリーが含まれるが、これらに限定されない(Gold, 1997, Neuroscience, 76, 1153-1158)。他の方法には、種々の輸送および担体システムを使用すること、例えば、コンジュゲートおよび生物分解性ポリマーを使用することが含まれる。CNSデリバリーを含む薬剤デリバリー戦略の包括的概説については、Ho et al., 1999, Curr. Opin. Mol. Ther., 1, 336-343およびJain, Drug Delivery Systems: Technologies and Commercial Opportunities, Decision Resources, 1998およびGroothuis et al., 1997, J. Neuro Virol., 3, 387-400を参照。核酸デリバリーおよび投与のより詳細な説明は、Sullivan et al., (上掲), Draper et al., PCT WO 93/23569, Beigelman et al., PCT WO 99/05094, および Klimuk et al., PCT WO 99/04819(これらはすべて本明細書の一部としてここに引用する)に提供されている。

【0188】

本発明の分子は医薬品として用いることができる。医薬品は、患者において疾病状態を予防し、発症を阻害しまたは治療する(症状をある程度緩和し、好ましくはすべての症状を緩和する)。

10

20

30

40

50

【0189】

本発明のポリヌクレオチドは、安定剤、緩衝液等を用いてまたは用いずに医薬組成物を形成することにより、任意の標準的な手段により、投与（例えば、RNA、DNAまたは蛋白質）し、患者に導入することができる。リポソームデリバリーメカニズムを利用することが望ましい場合には、リポソームを形成する標準的なプロトコルにしたがうことができる。本発明の組成物はまた、経口投与用には錠剤、カプセルまたはエリキシルとして；直腸投与用には座剤として；滅菌溶液として；注入投与の用には懸濁液として、および当該技術分野において知られる他の組成物として、処方し使用することができる。

【0190】

本発明はまた、記載される化合物の薬学的に許容しうる処方を含む。これらの処方には、10
上述の化合物の塩、例えば、酸付加塩（例えば、塩酸、シュウ酸、酢酸およびベンゼンスルホン酸の塩）が含まれる。

【0191】

医薬組成物または処方は、細胞または患者への投与（例えば全身投与）、好ましくはヒトへの投与に適当な形態の組成物または処方を表す。適当な形態は、部分的には、使用する投与経路（例えば経口、経皮、または注射）に依存する。そのような形態は、組成物または処方が標的細胞（すなわち、負に荷電したポリマーがデリバリーされることが望まれる細胞）に到達することを妨害してはならない。例えば、血流中に注入される医薬組成物は可溶性でなければならない。他の因子は当該技術分野において知られており、例えば、毒性、および組成物または処方がその効果を発揮することを妨害する形態等を考慮すること20
が含まれる。

【0192】

"全身投与"とは、インビボでの全身吸収、または血流中における薬剤の蓄積の後に全身に分配されることを意味する。全身的吸収をもたらす投与経路には、静脈内、皮下、腹腔内、吸入、経口、肺内および筋肉内が含まれるが、これらに限定されない。これらの投与経路のそれぞれは、所望の負に荷電したポリマー（例えば核酸）をアクセス可能な疾患組織に暴露する。薬剤が循環中に入る速度は、分子量またはサイズの関数であることが示されている。本発明の化合物を含むリポソームまたは他の薬剤担体を使用することにより、薬剤を、例えば、あるタイプの組織（例えば網状内皮系（RES）の組織）に局在化させることが可能である。薬剤と細胞（例えば白血球およびマクロファージ）の表面との会合を30
容易にすることができるリポソーム処方もまた有用である。この方法は、マクロファージおよび白血球による異常な細胞（例えば子宮内膜症、受胎調節、子宮内膜腫瘍、婦人科出血疾患、不規則性月経周期、排卵、月経前症候群（PMS）、閉経期機能障害、および子宮内膜癌腫における関与が示唆されている細胞）の免疫認識の特異性を利用することにより、薬剤の標的細胞への輸送を増強するであろう。

【0193】

"薬学的に許容しうる処方"とは、本発明の核酸分子をその所望の活性に最も適した物理学的的位置に有効に分布させることができる組成物または処方を意味する。本発明の核酸分子とともに処方するのに適した薬剤の非限定的例には以下のものが含まれる：PEGコンジュゲート化核酸、リン脂質コンジュゲート化核酸、親油性成分を含む核酸、ホスホロチオ40
エート、種々の組織、例えばCNS中への薬剤の侵入を促進することができるP-糖蛋白質阻害剤（Pluronic P85等）（Jolliet-Riant and Tillement, 1999, Fundam. Clin. Pharmacol., 13, 16-26）；大脳内移植後の徐放輸送用の生分解性ポリマー、例えばポリ（DL-ラクチド-α-グリコリド）微小球（Emrich, D et al, 1999, Cell Transplant, 8, 47-58）Alkermes, Inc. Cambridge, MA；および薬剤を脳血管関門を越えて輸送することができ、神経の取り込みメカニズムを変更しうる、例えばポリブチルシアノアクリレートから作成される充填されたナノ粒子（Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 23, 941-949, 1999）。デリバリー戦略、例えば、本発明の核50

酸分子のCNSデリバリーのための非限定的例には、Boado et al., 1998, J. Pharm. Sci., 87, 1308-1315; Tyler et al., 1999, FEBS Lett., 421, 280-284; Pardridge et al., 1995, PNAS USA., 92, 5592-5596; Boado, 1995, Adv. Drug Delivery Rev., 15, 73-107; Aldrian-Herrada et al., 1998, Nucleic Acids Res., 26, 4910-4916; および Tyler et al., 1999, PNAS USA., 96, 7053-7058に記載されるものが含まれる。これらの文献はすべて本明細書の一部としてここに引用する。

【0194】

本発明はまた、ポリ(エチレングリコール)脂質(PEG-修飾、または長期間循環リポソームまたはステルスリポソーム)を含む、表面修飾リポソームを含む組成物の使用を特徴とする。本発明の核酸分子はまた、共有結合により結合した種々の分子量のPEG分子を含む。これらの処方、標的組織における薬剤の蓄積を増加させる方法を提供する。この種類の薬剤担体は、単核食細胞システム(MPSまたはRES)によるオプソニン作用および排除に抵抗性であり、したがって、封入された薬剤の血流循環時間を長くし、組織への暴露を増強する(Lasic et al. Chem. Rev. 1995, 95, 2601-2627; Ishiwata et al., Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1005-1011)。そのようなリポソームは、おそらくは脈管新生標的組織における溢出および捕獲のため、腫瘍中に選択的に蓄積することが示されている(Lasic et al., Science 1995, 267, 1275-1276; Oku et al., 1995, Biochim. Biophys. Acta, 1238, 86-90)。長期間循環リポソームは、特に、MPSの組織で蓄積することが知られている慣用のカチオン性リポソームと比べて、DNAおよびRNAの薬物動態学および薬力学を増強する(Liu et al., J. Biol. Chem. 1995, 42, 24864-24870; Choi et al., 国際公開WO96/10391; Ansell et al., 国際公開WO96/10390; Holland et al., 国際公開WO96/10392; これらはすべて本明細書の一部としてここに引用する)。長期間循環リポソームはまた、代謝的に攻撃的なMPS組織、例えば肝臓および脾臓における蓄積を回避するその能力に基づいて、カチオン性リポソームと比較して薬剤をヌクレアーゼ分解からより強く保護するようである。これらの参考文献はすべて本明細書の一部としてここに引用する。

【0195】

本発明はまた、薬学的に有効量の所望の化合物を薬学的に許容しうる担体または希釈剤中に含む、保存または投与用に調製される組成物を含む。治療用途に用いるための許容しうる担体または希釈剤は、医薬の技術分野においてよく知られており、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985) (本明細書の一部としてここに引用する)に記載されている。例えば、保存剤、安定剤、染料、および風味剤を用いることができる。これらには、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、およびp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが含まれる。さらに、抗酸化剤および懸濁剤を用いてもよい。

【0196】

薬学的に有効な用量とは、疾患状態の予防、発症の阻害または治療(症状をある程度緩和し、好ましくはすべての症状を緩和する)に必要な用量である。薬学的に有効な用量は、疾患の種類、用いる組成物、投与の経路、治療する哺乳動物の種類、考慮中の特定の哺乳動物の物理学的特性、同時投与される薬剤、および医薬の分野の当業者が認識するであろう他の因子によって異なる。一般に、負に荷電したポリマーの効力に依存して、0.1 mg/kg-100 mg/kg体重/日の活性成分を投与する。

【0197】

本発明の核酸分子は、慣用的な無毒性の薬学的に許容しうる担体、アジュバントおよびベヒクルを含む用量単位処方中で、経口的に、局所的に、非経口的に、吸入またはスプレーにより、または直腸に投与することができる。本明細書において用いる場合、非経口的との用語には、経皮、皮下、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、または包膜内注射または注入の手法等が含まれる。さらに、本発明の核酸分子および薬学的に許容しうる担体を含む医薬処方提供される。1またはそれ以上の本発明の核酸分子は、1またはそれ以上の無毒性の薬学的に許容しうる担体および／または希釈剤、および／またはアジュバント、および所望の場合には他の活性成分とともに存在することができる。本発明の核酸分子を含有する医薬組成物は、経口使用に適した形、例えば、錠剤、トローチ剤、菱形剤、水性または油性懸濁液、分散可能な粉体または顆粒、乳剤、硬カプセルまたは軟カプセル、またはシロップまたはエリキシル剤の形であることができる。 10

【0198】

経口で使用することが意図される組成物は、医薬組成物の製造について当該技術分野において知られる任意の方法にしたがって製造することができ、そのような組成物は、薬学的に洗練された口に合う製品を提供するために、1またはそれ以上のそのような甘味剤、芳香剤、着色剤または保存剤を含んでもよい。錠剤は、錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容しうる賦形剤との混合物として活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤、例えば、コーンスターチ、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム、および潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクでありうる。錠剤は被覆しなくてもよく、既知の手法により被覆してもよい。場合によっては、既知の手法によりそのような被覆を調製して、崩壊および胃腸管における吸収を遅延させ、このことによりより長い期間の持続作用を与えることができる。例えば、遅延用材料、例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートを用いることができる。 20

【0199】

経口使用のための処方は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル、または活性成分が水または油状媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセルであってもよい。 30

【0200】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物中に活性物質を含む。そのような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トララガントガムおよびアラビアゴムである。分散剤または湿潤剤は、天然に生ずるホフファチド、例えば、レシチン、またはアルキレンオキシサイドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシサイドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシサイドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシサイドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。水性懸濁液はまた、1またはそれ以上の保存剤、例えば、エチルー、またはn-プロピルーp-ヒドロキシベンゾエート、1またはそれ以上の着色剤、1またはそれ以上の芳香剤、および1またはそれ以上の甘味剤、例えばショ糖またはサッカリンを含んでもよい。 40

【0201】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えば、アラキス油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油、または無機油、例えば液体パラフィン中に懸濁させることにより処方することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、密ロウ、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含むことができる。甘味剤および芳香剤を加えて、口に合う経口製品を得ることがで 50

きる。これらの組成物は、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸を加えることにより保存することができる。

【0202】

水を加えることにより水性懸濁液を製造するのに適した分散可能な粉体および顆粒は、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1またはそれ以上の保存剤との混合物中を与える。適当な分散剤または湿潤剤または懸濁剤は、上で例示したとおりである。さらに別の賦形剤、例えば、甘味剤、芳香剤および着色剤が存在していてもよい。

【0203】

本発明の医薬組成物はまた、水中油エマルジョンの形であってもよい。油相は、植物油またはミネラルオイルまたはこれらの混合物であってもよい。適当な乳化剤としては、天然に生ずるガム、例えば、アラビアゴムまたはトラガガントゴム、天然に生ずるホスファチド類、例えば、大豆、レクチン、および脂肪酸から誘導されるエステルまたは部分エステルおよびヘキシトール、無水物、例えば、ソルビタンモノオレエート、および前記部分エステルとエチレンオキサイドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが挙げられる。エマルジョンは、甘味料および芳香剤を含んでいてもよい。

10

【0204】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、グルコースまたはショ糖を用いて処方することができる。このような処方または、粘滑剤、保存剤および甘味料および着色料を含んでいてもよい。医薬組成物は、滅菌した注射可能な水性または油性の懸濁液の形であってもよい。この懸濁液は、上述した適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当該技術分野において知られるように処方することができる。滅菌した注射可能な製品はまた、無毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌した注射可能な溶液または懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることのできる許容可能なベヒクルおよび溶媒の例は、水、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌し、凝固させた油を溶媒または懸濁媒体として便利に用いることができる。この目的のためには、任意の非刺激性の凝固させた油、例えば、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを用いることができる。さらに、脂肪酸、例えば、オレイン酸を注射可能な薬剤の製造において用いることができる。

20

【0205】

本発明の核酸分子はまた、例えば、薬剤の直腸投与用に、座剤の形で投与することができる。これらの組成物は、薬剤を、通常の温度では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸中で溶融して薬剤を放出する適当な非刺激性賦形剤と混合することにより製造することができる。そのような材料としては、カカオバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0206】

本発明の核酸分子は、滅菌媒体中で非経口的に投与することができる。薬剤は、使用するベヒクルおよび濃度に応じて、ベヒクル中に懸濁されていてもよく、溶解されていてもよい。アジュバント、例えば局所麻酔剤、保存剤および緩衝剤をベヒクル中に溶解することも有利である。

40

【0207】

上述した状態の治療には、体重1キログラムあたり1日あたり約0.1mg〜約140mgのオーダーの投与量レベルが有用である（患者あたり1日あたり約0.5mg〜約7g）。担体物質と組み合わせて1回投与量形を生成することができる活性成分の量は、治療される宿主および投与の特定のモードに依存して様々である。投与量単位形は、一般に、約1mg〜約500mgの活性成分を含む。

【0208】

特定の患者についての特定の投与量レベルは、種々の因子、例えば、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、および排出速度、薬剤の組み合わせ、および治療をしている特定の疾病の重篤性に依存することが理解

50

されるであろう。

【0209】

ヒト以外の動物に投与するためには、組成物を動物飼料または飲料水に加えてもよい。動物が治療上適当な量の組成物を飼料とともに接種できるよう、動物飼料および飲用水組成物を処方することが便利であろう。飼料または飲料水に加えるように組成物をプレミックスとして製造することも便利であろう。

【0210】

本発明の核酸分子はまた、他の治療用化合物と組み合わせて患者に投与して、全体的治療効果を高めることができる。ある適応症の治療に複数の化合物を用いることにより、副作用の存在を低下させながら有益な効果を高めることができる。

10

【0211】

あるいは、本発明の核酸分子のある種のものは、細胞中で真核生物プロモーターから発現させることができる（例えば、Izant and Weintroub, 1985 Science 229, 345; McGarry and Lindquist, 1986 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 399; Scanlon et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 10591-5; Kashani-Sabet et al., 1992 Antisense Res. Dev., 2, 3-15; Dropulic et al., 1992 J. Virol 66, 1432-41; Weerasinghe et al., 1991 J. Virol, 65, 5531-4; Ojwang et al., 1992 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 10802-6; Chen et al., 1992 Nucleic Acids Res., 20, 4581-9; Sarver et al., 1990 Science 247, 1222-1225; Thompson et al., 1995 Nucleic Acids Res. 23, 2259; Good et al., 1997, Gene Therapy, 4, 45; すべての参考文献は、その全体を本明細書の一部としてここに引用する）。当業者は、真核生物細胞中で任意の核酸を適当なDNA/RNAベクターから発現させることができることを認識するであろう。そのような核酸の活性は、それらを酵素的核酸により一次転写産物から放出させることにより増大させることができる（Draper et al., PCT WO93/23569, Sullivan et al., PCT WO94/02595; Ohkawa et al., 1992 Nucleic Acids Symp. Ser., 27, 15-6; Taira et al., 1991, Nucleic Acids Res., 19, 5125-30; Ventura et al., 1993 Nucleic Acids Res., 21, 3249-55; Chowrira et al., 1994 J. Biol. Chem. 269, 25856; すべての参考文献はその全体を本明細書の一部としてここに引用する）。CNSに特異的な遺伝子治療方法は、Blesch et al., 2000, Drug News Perspect., 13, 269-280; Peterson et al., 2000, Cent. Nerv. Syst. Dis., 485-508; Peel and Klein, 2000, J. Neurosci. Methods, 98, 95-104; Hagiwara et al., 2000, Gene Ther., 7, 759-763; および Herrlinger et al., 2000, Methods Mol. Med., 35, 287-312に記載されている。核酸の神経系細胞へのAAV媒介性デリバリーはさらにKaplit et al., US 6, 180, 613に記載されている。

20

30

40

【0212】

本発明の別の観点においては、本発明のRNA分子は、好ましくはDNAまたはRNAベクター中に挿入された転写ユニットから発現される（例えば Couture et al., 1996, TIG., 12, 510を参照）。組換えベクターは、好ましくはDNAプラスミドまたはウイルスベクターである。リボザイムを発現するウイルスベクターは、

50

アデノ随伴ウイルス，レトロウイルス，アデノウイルス，またはアルファウイルスに基づいて構築することができるが，これらに限定されない。好ましくは，核酸分子を発現しうる組換えベクターは，上述のようにデリバリーされ，標的細胞中に残留する。あるいは，核酸分子の過渡的発現を与えるウイルスベクターを用いることもできる。そのようなベクターは，必要に応じて繰り返し投与することができる。いったん発現されれば，核酸分子は標的mRNAに結合する。核酸分子を発現するベクターのデリバリーは，全身的（例えば，静脈内または筋肉内投与により），患者から外植された標的細胞に投与した後，患者に再導入することにより，または所望の標的細胞中への導入を可能とする他のいずれかの手段により行うことができる（総説については，Couture et al. , 1996, TIG. , 12, 510を参照）。

10

【0213】

1つの観点においては，本発明は，本発明の核酸分子の少なくとも1つをコードする核酸配列を含む発現ベクターを特徴とする。本発明の核酸分子をコードする核酸配列は，その核酸分子の発現を可能とする様式で動作可能なように連結されている。

【0214】

別の観点においては，本発明は，以下を含む発現ベクターを特徴とする：a) 転写開始領域（例えば真核生物pol I, IIまたはIIIの開始領域）；b) 転写終止領域（例えば真核生物pol I, IIまたはIIIの終止領域）；c) 本発明の核酸触媒の少なくとも1つをコードする核酸配列を含み，前記配列は，前記核酸分子の発現および／またはデリバリーを可能とする様式で，前記開始領域および前記終止領域に動作可能なように連結されている。ベクターは，任意に，本発明の核酸触媒をコードする配列の5'側または3'側に動作可能なように連結された蛋白質のオープンリーディングフレーム（ORF）；および／またはイントロン（介在配列）を含んでいてもよい。

20

【0215】

核酸分子配列の転写は，真核生物RNAポリメラーゼI（pol I），RNAポリメラーゼII（pol II），またはRNAポリメラーゼIII（pol III）のプロモーターにより推進される。pol IIまたはpol IIIプロモーターからの転写産物は，すべての細胞において高いレベルで発現されるであろう。所定の細胞タイプ中における所定のpol IIプロモーターのレベルは，近くに存在する遺伝子制御配列（エンハンサー，サイレンサー等）の性質に依存するであろう。原核生物RNAポリメラーゼ酵素が適当な細胞中で発現される限り，原核生物RNAポリメラーゼプロモーターもまた用いられる（Elroy-Stein and Moss, 1990 Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 87, 6743-7; Gao and Huang 1993 Nucleic Acids Res. , 21, 2867-72; Lieber et al. , 1993 Methods Enzymol. , 217, 47-66; Zhou et al. , 1990 Mol. Cell. Biol. , 10, 4529-37, これらの文献はすべて本明細書の一部としてここに引用する）。何人かの研究者が，そのようなプロモーターから発現した核酸分子，例えばリボザイムが哺乳動物細胞中で機能しうることを示している（例えば，Kashani-Sabet et al. , 1992 Antisense Res. Dev. , 2, 3-15; Ojwang et al. , 1992 Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 89, 10802-6; Chen et al. , 1992 Nucleic Acids Res. , 20, 4581-9; Yu et al. , 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 90, 6340-4; L'Huillier et al. , 1992 EMBO J. 11, 4411-8; Lisziewicz et al. , 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. , 90, 8000-4; Thompson et al. , 1995 Nucleic Acids Res. 23, 2259; Sullenger & Cech, 1993, Science, 262, 1566）。より詳細には，転写ユニット，例えばU6小核（snRNA），転移RNA（tRNA）およびアデノウイルスVA RNAをコードする遺伝子に由来するものは，

30

40

50

細胞中において高濃度の所望のRNA分子（例えばリボザイム）を生成するのに有用である（Thompson et al., (上掲)；Couture and Stinchcomb, 1996, (上掲)；Noonberg et al., 1994, Nucleic Acid Res., 22, 2830；Noonberg et al., 米国特許5, 1624, 803；Good et al., 1997, Gene Ther., 4, 45；Beicreelman et al., 国際公開WO96/18736；（これらのすべての刊行物を本明細書の一部としてここに引用する）。上述のリボザイム転写ユニットは、哺乳動物細胞中に導入するために種々のベクター中に組み込むことができる。ベクターとしては、プラスミドDNAベクター、ウイルスDNAベクター（例えばアデノウイルスまたはアデノ随伴ウイルスベクター）、またはウイルスRNAベクター（例えばレトロウイルスまたはアルファウイルスベクター）が挙げられるが、これらに限定されない（総説については、Couture and Stinchcomb, 1996, (上掲)を参照）。

10

20

30

40

50

【0216】

別の観点においては、本発明は、本発明の核酸分子の少なくとも1つをコードする核酸配列を、その核酸分子の発現を可能とする様式で含む発現ベクターを特徴とする。1つの態様においては、発現ベクターは、a) 転写開始領域；b) 転写終止領域；c) 前記核酸分子の少なくとも1つをコードする核酸配列を含み；前記配列は、前記核酸分子の発現および／またはデリバリーを可能とする様式で、前記開始領域および前記終止領域に動作可能なように連結されている。

【0217】

別の態様においては、発現ベクターは、a) 転写開始領域；b) 転写終止領域；c) オープンリーディングフレーム；d) 前記核酸分子の少なくとも1つをコードする核酸配列を含み、前記配列は、前記オープンリーディングフレームの3'-末端に動作可能なように連結されており、前記配列は、前記核酸分子の発現および／またはデリバリーを可能とする様式で、前記開始領域、前記オープンリーディングフレームおよび前記終止領域に動作可能なように連結されている。さらに別の態様においては、発現ベクターは、a) 転写開始領域；b) 転写終止領域；c) イントロン；d) 前記核酸分子の少なくとも1つをコードする核酸配列を含み；前記配列は、前記核酸分子の発現および／またはデリバリーを可能とする様式で、前記開始領域、前記イントロンおよび前記終止領域に動作可能なように連結されている。

【0218】

別の態様においては、発現ベクターは、a) 転写開始領域；b) 転写終止領域；c) イントロン；d) オープンリーディングフレーム；e) 前記核酸分子の少なくとも1つをコードする核酸配列を含み、前記配列は、前記オープンリーディングフレームの3'-末端に動作可能なように連結されており、前記配列は、前記核酸分子の発現および／またはデリバリーを可能とする様式で、前記開始領域、前記イントロン、前記オープンリーディングフレームおよび前記終止領域に動作可能なように連結されている。

【0219】

Flt-1 (VEGFR1), KDR (VEGFR2) および／または flk-1 は、いくつかの基準により、魅力的な核酸系治療標的である。VEGFとVEGF-Rとの間の相互作用はよく確立されている。有効性は、よく規定されかつ予測可能な動物モデルにおいて試験することができる。最後に、疾病状態が重篤であり、現在の療法は不適切である。VEGF活性に影響を及ぼす蛋白質系の療法が設計されているが、本明細書に記載される分子および方法に基づく核酸系の療法は、flt-1, KDRおよび／または flk-1 発現を直接調節する直接かつ洗練された方法を提供する。

【0220】

VEGFR1 および VEGFR2 mRNA はある種の領域においては高度に相同的であるため、いくつかの核酸標的部位もまた相同的である。この場合、本発明の1つの核酸分子が VEGFR1 mRNA および VEGFR2 mRNA の両方を標的とすることがで

きる。部分的に相同的である部位においては、場合によってはG/U塩基対を含めることにより、1つの核酸分子を両方のmRNA上の部位に適応するよう設計することができる。例えば、VEGFR1 mRNA中の酵素的核酸標的部位中にGが存在し、VEGFR2酵素的核酸標的部位においては同じ位置がAである場合、相補的位置にUを有するように酵素的核酸を合成することができ、これは両方の位置に結合するであろう。VEGFR1 mRNAおよびVEGFR2 mRNAの両方を標的とする1つの酵素的核酸の利点は、特に、両方のVEGフレセプターが疾病状態における新脈管形成の進行に寄与しているかもしれない場合に明らかである。

【実施例1】

【0221】

以下は本発明の代表的な核酸の選択、単離、合成、および活性を示す非制限的な例である。

【0222】

以下の実施例は、アンチセンス、アプタマー、dsRNA、アロザイム、ハンマーヘッド、DNAザイム、NCH、アンバーザイム、チンザイム、またはG切断剤リボザイム分子の選択および設計、およびVEGF、VEGFR1、および／またはVEGFR2 RNA内の結合／切断部位を示す。

【0223】

実施例1：インビボにおける血管形成の酵素的核酸介在型阻害

以下に記載する研究を行って、VEGF誘導型血管形成のラット角膜モデルにおけるFlt-1 4229部位（配列番号5977）を標的とするハンマーヘッドリボザイムの抗血管形成活性を評価した。これらのリボザイムは活性または不活性のいずれかの触媒コアを有し、Flt-1サブタイプのVEGF-R mRNAに結合および切断するか、または単に結合する。標的RNAに結合および切断できる活性リボザイムは培養内皮細胞において（¹²⁵I-標識した）VEGFの結合を阻害し、それらの細胞におけるVEGF誘導型内皮細胞増殖を用量依存的に低下させることが明らかになっている。これらのリボザイムの触媒的に不活性な型（RNAに結合することはできるがRNA切断を触媒することができない）は、VEGF結合を阻害せず、またVEGF誘導型内皮細胞増殖を低下させなかった。フィルターディスク法を用いてリボザイムおよびVEGFを共デリバリーした：Pandeyら（上記）が記載するように、直径0.057のニトロセルロースフィルターディスク（Millipore（登録商標））を好適な溶液に浸漬し、ラット角膜に外科的にインプラントした。このデリバリー法は強膜細胞、そしておそらくは角膜周囲の血管網の細胞に、ローダミン標識した遊離リボザイムをデリバリーすることが明らかになっている。活性リボザイムは細胞培養有効性を示し、ディスク法を用いて標的部位にデリバリーすることができるので、これらのリボザイムをインビボの抗血管形成活性に関して評価することは非常に重要である。

【0224】

この研究における血管形成の刺激は、角膜の基質（stroma）内にインプラントしたフィルターディスクを30 μM VEGFで処理して行った。この用量で、インプラント後5日間の用量-応答試験において、ディスクへの角膜周囲の血管網の増殖によって生じる再現性のある血管新生が起こる。VEGFの媒質（vehicle）だけで処理したフィルターディスクは血管形成応答を示さない。2つの異なるリボザイム濃度で、ディスク上にリボザイムをVEGFと共投与した。同時投与に関する一つの懸念は、VEGFレセプターが刺激されうるためにリボザイムが血管形成を阻害できないことである。しかしながら、低用量のVEGFでは、血管新生応答が正常へと逆行することが観察され、このことはVEGF刺激が血管形成応答を保持するのに必須であることを示唆している。抗VEGF-R mRNAリボザイムの同時投与を用いたVEGFレセプターの生成の阻害によって、VEGFで処理したフィルターディスクによって誘導される正常な血管新生が低下されうる。

【0225】

試料と方法：

1. ハンマーヘッドリボザイムのストック溶液：

a. Flt-1 4229（786 μM）-活性

10

20

30

40

50

b. Flt-1 4229 (736 μ M) -不活性

【0226】

2. 試験溶液／群：

1群 溶液1 コントロールVEGF溶液：82mM Tris塩基中，30 μ M

2群 溶液2 30 μ M VEGF/82mM Tris塩基中，Flt-1 4229 (1 μ g/ μ L)

3群 溶液3 30 μ M VEGF/82mM Tris塩基中，Flt-1 4229 (10 μ g/ μ L)

4群 溶液4 VEGF未含有，82mM Tris塩基中，Flt-1 4229 (10 μ g/ μ L)

5群 溶液5 VEGF未含有，リボザイム未含有82mM Tris塩基

群毎に10個の眼，5動物（分子量が類似しているため，モル濃度は本質的に同様のはずである）。

それぞれの溶液（VEGFおよびリボザイム）は，1:1の混合で上記の最終濃度となるように，2X溶液として調製した。ただし溶液1ではVEGFは2Xとし，リボザイム希釈液（無菌水）で希釈した。

【0227】

3. VEGF溶液

2X VEGF溶液（60 μ M）を50mM Tris塩基中の0.82 μ g/ μ Lのストック溶液から調製した。20 μ LのVEGFストック溶液をスピードバックで濃縮して最終容量60.8 μ Lとし，最終濃度を2.7 μ g/ μ Lまたは60 μ Mとした。毎日の混合用に，6つの10 μ Lに小分けした。VEGFおよびリボザイムの2X溶液は手術日まで4°Cで保存した。溶液はそれぞれの手術日に混合した。もとの2X溶液は手術初日の前日に調製した。

【0228】

4. 手術溶液：

麻酔：

ストック用塩酸ケタミン 100mg/mL

ストック用塩酸キシラジン 20mg/mL

ストック用アセプロマジン 10mg/mL

最終麻酔溶液：50mg/mL ケタミン，10mg/mL キシラジン，および0.5mg/mLアセプロマジン

5% ポビドンヨード（外科用洗眼用）

2% リドカイン（無菌）（点眼投与（眼毎に2滴））

無菌0.9% NaCl（洗眼用）

【0229】

5. 手術法：

Pandeyら（上記）に記載される標準的な手術法。フィルターディスクを1 μ Lの各溶液中で約30分間インキュベートした後，インプラントした。

【0230】

6. 実験プロトコール：

動物の角膜を，上記のような処理群で処理した。動物は処置後5日間，日毎の観察（スコア0-3）を行いながら回復させた。5日目に動物を安楽死させ，それぞれの眼のデジタルイメージを得，Image Pro Plusを用いて定量した。定量した血管新生表面積をANOVAで分析した後，DunnetsおよびTukey-Kramer試験を含む2つのポスト・ホック（post-hoc）試験を行って95%の信頼レベルでの有意性を試験した。Dunnetsでは処理群の平均値対コントロール内の差異間の有意性に関する情報が得られ，Tukey-Kramerでは各群の平均値内の差異の有意性に関する情報が得られる。

【0231】

Flt-1 4229（配列番号5977）活性ハンマーヘッドリボザイムはどちらの濃度でも血管形成阻害に有効であったが，不活性リボザイムは有意な血管形成の低下を示さなかった。統計学的に有意な血管新生表面積の低下は活性リボザイムでしか観察されなかった。この結果は明らかに，リボザイムがインビボで血管形成を有意に阻害する能力を有することを示している。特に，所定のリボザイムの作用機構によれば，観察された阻害はリボザイムによ

10

20

30

40

50

る標的RNAの結合および切断によるものである。

【0232】

実施例2：Flt-1およびkdrRNAを標的とする抗血管形成リボザイムの生物活性

試料と方法

リボザイム：ハンマーヘッドリボザイムおよび減弱化した活性を有するように設計したコントロール（減弱化コントロール）を上に記載したように合成および精製した。減弱化リボザイムコントロールは親リボザイムの結合アーム配列を保持し、従ってmRNA標的に結合する能力を保有している。しかしながら、コア配列中の2個のヌクレオチドが変化しており、これによって、切断反応を行う能力は実質的に低下されている。ヒト、マウス、およびラットにおいて保存されているFlt-1またはKDR mRNA部位を標的とするようにリボザイムを設計した。一般に、7ヌクレオチドの結合アームを有するリボザイムを設計および試験した。しかしながら、切断部位を取り巻く6個のヌクレオチドだけが3つの種、全てで保存されている場合は、6ヌクレオチドの結合アームを使用した。本明細書に、細胞増殖試験における2'-NH₂ウリジン修飾したリボザイム、およびRNアーゼ保護、インビトロでの切断、および角膜試験における2'-C-アリルウリジンに関するデータを示す。

10

【0233】

インビトロでのリボザイム切断アッセイ：インビトロで15ヌクレオチド合成RNA基質に関するRNA切断速度を上記のように測定した。

【0234】

細胞培養：ヒト皮膚微小血管内皮細胞（HMVEC-d, Clonetics社）を、10-20%ウシ胎仔血清（FBS, Hyclone）を補足した増殖培地（Clonetics社）中の1.5%ブタ皮膚ゼラチン（300 bloom, Sigma）溶液でコーティングしたフラスコまたはプレート中で37°Cに保持した。細胞を集密になるまで増殖させ、7継代まで使用した。刺激培地は50% Sigma 99培地および50% RPMI 1640（L-グルタミン含有）から成り、これに更に10 μg/mLのインシュリン-トランスフェリン-セレン（Gibco BRL）および10% FBSを補足した。20ng/mLのVEGF₁₆₅またはbFGFのいずれかを補足した刺激培地中でインキュベートして細胞増殖を刺激した。VEGF₁₆₅（165アミノ酸）は選択的mRNAスプライシングで生じるVEGFの4つの野生型の主たる型であるため、これを細胞培養および動物実験のために選択した。細胞培養アッセイは3重複測定で行った。

20

【0235】

リボザイムおよびリボザイム／LipofectAMINETMの調製：

細胞培養：リボザイムまたは減弱化コントロール（50-200nM）を細胞培養試験用に調製し、直ちに使用した。調製は血清未含有培地（OPTI-MEMTM, Gibco BRL）中の脂質／リン酸荷電比が3:1であるLipofectAMINETM（Gibco BRL）を用い、室温で20分間混合して行った。例えば3:1の脂質／リン酸帯電比は、200nMのリボザイムを10.8 μg/μLのLipofectAMINETM（13.5 μM DOSPA）と複合体化することによって確立される。

30

【0236】

インビボ：角膜試験では、凍結乾燥したリボザイムまたは減弱化コントロールを無菌水に最終ストック濃度170 μg/μL（最大用量）で再懸濁した。より低い用量（1.7-50 μg/μL）は無菌水での連続的な希釈によって調製した。

40

【0237】

増殖アッセイ：HMVEC-dを48ウェルプレート（Costar）に播種し（5x10³細胞／ウェル），増殖培地中、37°Cで24-30時間インキュベートした。増殖培地を除去した後、OPTI-MEMTM中で2時間、50-200nMのリボザイムまたは減弱化コントロールのLipofectAMINETM複合体で細胞を処理した。リボザイム／コントロール含有培地を除去し、1X PBS中で細胞をよく洗浄した。次いで刺激培地または20ng/mLのVEGF₁₆₅またはbFGFを補足した刺激培地で培地を置換した。48時間後、CoulterTM細胞カウンターを使用して細胞数を測定した。データはVEGF刺激の48時間後のウェルあたりの細胞数として表す。

【0238】

RNアーゼ保護アッセイ：HMVEC-dを6ウェルプレート（Costar）に播種し（2x10⁵細胞／ウ

50

ェル), 増殖培地中37℃で32-36時間増殖させた。“増殖アッセイ”の項に記載するように200nMのリボザイムまたは減弱化コントロールを含有するLipofectAMINETM複合体で細胞を2時間処理した後, 20ng/mLのVEGF₁₆₅を含有する増殖培地中で24時間インキュベートした。細胞を回収し, Ambion Direct Protectキットおよびプロトコールを使用してRNアーゼ保護アッセイを実施した。ただし, 50mMのEDTAを溶菌バッファーに添加してサンプル調製中のリボザイム切断の可能性を排除した。^[32P]-UTPの存在下での転写によって, Flt-1およびKDRの部分を標的とするアンチセンスRNAプローブを調製した。サンプルをポリアクリルアミドゲル上で分析し, 保護されたRNAフラグメントのレベルを, Molecular Dynamics PhosphorImagerを使用して定量した。各サンプルで, Flt-1およびKDRのレベルをシクロフィリン(ヒトシクロフィリンプローブテンプレート, Ambion)のレベルに対して標準化した。シクロフィリンレベルの変動計数はここで試験した全ての条件で(すなわち活性リボザイムまたは減弱化コントロールのいずれの存在下でも)11%であった[265940cpm±29386(SD)]。従ってシクロフィリンはこれらの試験の内部標準として有用である。

10

【0239】

VEGF誘導型血管形成のラット角膜ポケットアッセイ:

動物ガイドラインおよび麻酔。動物の収容および実験は, 1996年 実験動物の管理および使用に関するガイド(1996 Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)(National Research Council)に概説される基準を固守して行った。オスSprague Dawleyラット(250-300g)にケタミン(50mg/kg), キシラジン(10mg/kg), およびアセプロマジン(0.5mg/kg)の筋肉内(im)投与で麻酔を施与した。後足(hind limb paw)を圧迫し, 肢の引き戻しを検査することによって, 2-3分毎に麻酔のレベルをモニタリングした。またアトロピン(0.4mg/kg, im)も投与し, 角膜反射による徐脈の可能性を排除した。

20

【0240】

VEGF浸漬ディスクの調製。角膜インプラントのために, 孔径0.45μmのニトロセルロースフィルター膜(Millipore社)から調製した直径0.57mmのニトロセルロースディスクを, 氷上, 蓋付きペトリ皿中で82mM Tris-HCl(pH6.9)中の30μM VEGF₁₆₅, 1μLに30分間浸漬した。

【0241】

角膜手術。この試験で使用したラット角膜モデルはKochら(上記)およびPandeyら(上記)を修飾したものである。手短に言えば, 角膜を0.5%ポビドンヨード溶液, 次いで通常の生理食塩水および2滴の2%リドカインで洗浄した。解剖顕微鏡(Leica MZ-6)下で基質ポケットを生成し, あらかじめ浸漬しておいたフィルターディスク(上記)を, その縁が角膜縁から1mmとなるようにポケットに挿入した。

30

【0242】

試験溶液の結膜内注射。ディスク挿入の直後, 外径40-50μmの注射器(出願人の実験室で作成)の先端を, 角膜縁の端から1mm離れた, VEGF浸漬フィルターディスクの直ぐ横の結膜組織内に挿入した。シリンジポンプ(Kd Scientific)を使用して600ナノリットルの試験溶液(リボザイム, 減弱化コントロール, または無菌水媒質)を1.2μL/分の速度で注入した。その後注射器を除去し, 70%エタノールおよび無菌水で連続的に洗浄し, 各注射の間は無菌水に浸漬した。試験溶液の注射後は動物の全身の活動性が回復するまで, 微細動脈瘤クリップを使用して瞼を閉じたままに保持した。処置後, 37℃のヒーティング・パッド上で動物を加温した。

40

【0243】

動物処理群/実験プロトコール。Flt-1部位4229(配列番号5977)およびKDR mRNA部位726(配列番号5978)を標的とするリボザイムを, その減弱化コントロールと共に角膜モデルで試験した。5処理群を選定し, 1-100μgの用量範囲にわたる各試験物質を5回投与した場合のVEGF刺激型血管形成に対する影響を試験した。ネガティブ(30μM VEGF浸漬フィルターディスク, 600nLの無菌水を結膜内注射)および未刺激(Tris浸漬フィルターディスク, 無菌水を結膜内注射)コントロール群も含めた。各群は5動物(10眼)から成り, 同じ処理を施与した。

50

【0244】

血管形成反応の定量。ディスクのインプラントの5日後、動物に0.4mg/kgのアトロピンをi m投与して安楽死させ、角膜をデジタルでイメージ化した。電算化形態計測 (Image Pro Plus, Media Cybernetics, v2.0) を使用して、血液が充満した角膜血管から新生血管表面積 (NSA。ピクセルで表示) を事後測定した。個々の平均NSAを、フィルターディスクおよび角膜縁間の最大の血管新生部分における同一サイズの3つの領域からの3重複で測定した。これらの領域における血液充満角膜血管に相当するピクセル数を合計し、NSAの指数を算出した。次いで群の平均NSAを算出した。各処理群からのデータを、VEGF／リボザイム媒質処理コントロールのNSAに対して標準化し、最終的にVEGF誘導型血管形成阻害パーセントとして表した。

10

【0245】

統計。処理群の平均値の正規性を確認した後、群平均VEGF誘導型血管形成阻害パーセントについて、分散のone-way分析を行った。この後、Dunnett's (VEGFコントロールと比較) およびTukey-Kramer (全ての他の群の平均値と比較) を含む有意性についての2つのポスト・ホック試験 (アルファ=0.05) を行った。JMP v.3.1.6 (SAS研究所) を用いて統計分析を行った。

【0246】

結果

リボザイムが介在するVEGF誘導型細胞増殖の低下: Flt-1またはKDR mRNAのリボザイム切断によって細胞表面VEGFレセプターの密度の低下が起こるはずである。この低下によってVEGFの結合が制限され、その結果として、VEGFによって誘導されるマイトジェンシグナリングに干渉する。抗Flt-1および／または抗KDRリボザイム処理によって細胞増殖が影響を受けるかどうかを確認するために、培養ヒト微小血管細胞を用いて増殖アッセイを行った。まず、増殖アッセイに使用するリボザイムを、処理した細胞へのVEGF結合レベルを低下させる能力によって選択した。それらの初期試験で、各mRNAのコード領域中の20部位を標的とするリボザイムをスクリーニングした。各標的中の2つの部位 (Flt-1部位1358および4229, そしてKDR部位726および3950) に対して最も有効なリボザイムをここに報告する増殖アッセイに使用した。更に、各リボザイムの減弱化類似体をコントロールとして使用した。これらの減弱化コントロールは、結合アーム配列を保持しているのでmRNA標的に結合する能力を保有している。しかしながら、これらのコントロールはコア配列中に2つのヌクレオチド変化を有し、これによって切断反応を行う能力が実質的に低下している。

20

30

【0247】

試験した活性リボザイムはVEGF刺激後のHMVEC-dの相対的増殖を低下させ、この効果はリボザイム濃度と共に増大した。この濃度依存性はこれらの部位に関して設計された減弱化コントロールでの処理後には観察されなかった。事実、減弱化コントロール処理後には、それらのコントロールが特定の標的配列に結合する能力を有するにも関わらず、細胞増殖における変化はほとんど、あるいは全く観察されなかった。200nMでは各リボザイムとその減弱化コントロールの抗増殖効果の間には明確な“ウインドウ”があり、この傾向は低用量でも観察された。増殖阻害のこのウインドウ (細胞総数／ウェルに基づいて56-77%) はリボザイムが介在する活性の寄与を反映している。これに対して抗Flt-1または抗KDRリボザイムではbFGF刺激型細胞増殖に対する影響は見られなかった。更に、その結合配列がFlt-1またはKDR mRNAのいずれの中にも見られないような、無関係な、しかし活性であるリボザイムはこのアッセイで作用を及ぼさなかった。これらのデータは、結合および切断が必要要素である基本的なリボザイム機構と一致する。この細胞型におけるFlt-1およびKDRレセプターの相対的な表面分布は知られていないが、これらのリボザイムの抗増殖効果は、少なくとも細胞培養液中では、どちらのレセプターも増殖と機能的に結びついていることを示している。

40

【0248】

リボザイム処理によるFlt-1またはKDR mRNAの特異的低下: 抗Flt-1および抗KDRリボザイムがそのそれぞれのmRNA標的を低下させることを確認するために、RNアーゼ保護アッセイ

50

を特異的Flt-1またはKDRプローブと共に用いてFlt-1またはKDRの細胞内レベルを定量した。各標的で、1つのリボザイム／減弱化コントロール対を次の試験のために選択した。Flt-1部位4229を標的とする活性リボザイムにHMVEC-dを暴露するとFlt-1 mRNAは低下したが、KDR mRNAは低下しなかった。同様に、KDR部位726を標的とする活性リボザイムでの処理はKDR mRNAを低下させたが、Flt-1はしなかった。どちらのリボザイムもそれぞれの標的RNAのレベルを50%以上低下させた。相当する減弱化コントロールに関する低下の程度は13%以下であった。

【0249】

インビトロでの抗Flt-1および抗KDRリボザイムの活性。

活性リボザイムコアの必要性を更に確認するために、Flt-1部位4229リボザイムおよびKDR 10
部位726リボザイム、並びにそれらと対になった減弱化コントロールについてインビトロ
の切断活性を測定した。抗Flt-1リボザイムおよびその減弱化コントロールに関する短い
基質の切断の経時変化から算出した1次速度定数はそれぞれ 0.081 ± 0.0007 / 分および $0.001 \pm 6 \times 10^{-5}$ / 分であった。抗KDRリボザイムおよびそれと対のコントロールでは、1次速度
定数はそれぞれ 0.434 ± 0.024 / 分および $0.002 \pm 1 \times 10^{-4}$ / 分であった。減弱化コントロール
はこれらの最適化された条件下でごくわずかのレベルの切断活性しか保持しないが、そ
れぞれの活性リボザイムおよびそれと対の減弱化コントロール間のインビトロでの切断活
性の低下はおおよそ2桁の大きさである。したがって活性コアはインビトロでの切断活性に
必須であり、細胞培養液中でのリボザイム活性にも必要である。

【0250】

インビボにおけるリボザイムが介在するVEGF誘導型血管形成の低下。VEGFレセプターmRNA
を標的とするリボザイムが複雑な血管形成過程に影響を及ぼすかどうかを評価するために
、細胞培養試験で同定されたプロトタイプの抗Flt-1およびKDRリボザイムを、VEGF誘導型
血管形成のラット角膜ポケットアッセイでスクリーニングした。このアッセイで、VEGF含
有フィルターディスクをインプラントした角膜は、ディスクおよび角膜縁（ここから新た
な血管が出現する）間の角膜領域において強い血管新生反応を示した。媒質溶液を含有す
るディスクは血管形成反応を誘引しなかった。別の試験で、無菌水媒質の結膜内注射はVE
GF誘導型血管形成反応の大きさに影響を与えなかった。更に、リボザイム注射だけでは血
管形成は誘導されなかった。

【0251】

次いでVEGF誘導型血管形成反応に対する抗Flt-1またはKDRリボザイムの用量関連効果を試
験した。抗Flt-1（部位4229）およびKDR（部位726）リボザイムおよびそれらの減弱化コ
ントロールの抗血管形成効果を、それぞれ1から100 μ gの用量範囲にわたって測定した。
どちらのリボザイムでも、最大の抗血管形成反応（抗Flt-1およびKDRリボザイムでそれぞ
れ48および36%）は10 μ gの用量で観察された。

【0252】

抗Flt-1リボザイムは、3および10 μ gでその減弱化コントロールより有意に高い抗血管形
成反応を誘引した（ $p < 0.05$ ）。その減弱化コントロールは10 μ gを超える用量で、媒質処
理したVEGFコントロールに比較してわずかではあるが有意な抗血管形成反応を示した（ $p < 40$
0.05）。この反応は最大でも、最も低い用量の活性抗Flt-1リボザイムで観察されたもの
より有意に高くはなかった。抗KDRリボザイムは3から30 μ gで血管形成を有意に阻害した
（ $p < 0.05$ ）。抗KDR減弱化コントロールは試験したいずれの用量でも有意な効果を示さな
かった。

【0253】

実施例3：インビトロでのVEGF-Rリボザイムによる腫瘍増殖および転移の阻害

A. Lewis肺癌マウスモデル：リボザイムを上記のように化学的に合成した。その標的RNA
に結合したANGIOZYMETMの配列を図1に示す。

【0254】

この研究における腫瘍は、インビボで増殖させると再現性のある数の自発的肺転移を起こ
す細胞系（LLC-HM）由来のものである。LLC-HM系はMicheal O'Reilly博士（Harvard大学 50

）から入手した。Lewis肺癌における腫瘍血管新生はVEGF依存的であることが明らかになっている。LLC-HM（継代培養によって高度な転移表現型のものを選択）を保有するマウスからの腫瘍を接種の20日後に回収した。腫瘍ブライ（brei）懸濁液を標準的なプロトコールに従ってこれらの腫瘍から調製した。試験の0日目、 0.5×10^6 のLLC-HM腫瘍生細胞を前もって処理を行っていないマウスの背または側腹部に皮下（sc）注射した（100 μ L注射物（injectate））。3日間腫瘍を増殖させた後、食塩水または30mg/kg/日のANGIOZYMETMをアルゼット（Alzet）ミニポンプによって連続的に静脈内注射した。1組の動物に3日目から17日目まで投与を行った。腫瘍の長さおよび幅の寸法および体積は以下の式に従って算出した：体積＝0.5（長さ）（幅）²。接種後25日目に動物を安楽死させ、肺を回収した。肉眼で確認できる肺転移塊の数を計数した。転移巣は投与中止の8日後に定量したことに留意されたい。リボザイム溶液を調製し、別の組の動物に100, 10, 3, または1mg/kg/日のANGIOZYMETMをアルゼットミニポンプによって送達した。投与群または食塩水コントロール群毎に合計10検体の動物の左側腹部に、それぞれの試験液をあらかじめ充填した浸透ミニポンプを外科的にインプラントした。留置頸静脈カテーテルにポンプを接続した。

10

【0255】

図2にANGIOZYMETMの抗腫瘍効果を示す。側腹部領域で増殖した腫瘍中のLLC-HM原発腫瘍は食塩水コントロールと比較して統計学的に有意な阻害が見られた（ $p < 0.05$ ）。ANGIOZYMETMは側腹部領域のいずれかに接種した動物において肺転移巣の数を有意に低下させた（ $p < 0.05$ ）。図3に食塩水コントロールと比較したANGIOZYMETMの用量依存的抗転移効果を示す。

20

【0256】

B. マウス直腸結腸癌モデル。KM12L4a-16はヒト直腸結腸癌細胞系である。試験の0日目に 0.5×10^6 のKM12L4a-16細胞をヌードマウスの脾臓にインプラントした。腫瘍接種の3日後、アルゼットミニポンプをインプラントし、食塩水、または12, 36, もしくは100mg/kg/日のANGIOZYMETMのいずれかの連続的皮下送達を開始した。5日目に原発腫瘍を含む脾臓を除去した。18日目にアルゼットミニポンプを新たなポンプと交換して、食塩水またはANGIOZYMETMの送達が3日目から32日目まで28日間にわたって連続的に行えるようにした。41日目に動物を安楽死させ、肝臓の腫瘍負荷量を評価した。

【0257】

100mg/kg/日のANGIOZYMETM処理後、肝臓転移の発生率および中央値（median number）が有意に低下した（図4）。食塩水処理動物では、転移の中央値は10であった。しかしながら、高い用量のANGIOZYMETM（100mg/kg/日）では転移の中央値は0であった。

30

【0258】

実施例4：マウスLewis肺癌モデルにおけるANGIOZYMETMの単独または化学療法との併用での効果

方法

腫瘍接種。オスC57/BL6マウス（6から8週齢）の側腹部の皮下に、マウス中で増殖させた腫瘍から生成したブライ調製品由来のLLC-HM細胞 5×10^5 を接種した。

【0259】

リボザイムおよびコントロール。RPI.4610（ANGIOZYMETM（配列番号5977）としても知られる）はヒトFlt-1レセプターmRNA（EMBL承認番号X51602）の部位4229を標的とする抗Flt-1リボザイムである。試験したコントロールにはRPI.13141が含まれるが、これはRPI.4610の減弱化型であり、触媒コア中の4個のヌクレオチドが変化し、そのために切断活性が劇的に低下している。しかしながら、RPI.13141はRPI.4610の塩基組成および結合アームを保持しており、そのため標的部位に結合する能力を保有している。第2のコントロール（RPI.13030）は切断活性を阻害するように触媒コアが変化しているが（3個）、更に結合アームの配列がスクランブル化されており、標的配列にはもはや結合できない。RPI.13030のアーム中の1個のヌクレオチドもRPI.4610と同じ塩基組成を保持しながら変化している。

40

【0260】

50

リボザイム投与。リボザイムおよびコントロールを正常食塩水に再懸濁した。腫瘍接種の7日後に投与を開始した。動物に、7日目から20日目まで毎日皮下注射（30mg/kg試験物質）するか、またはリボザイムもしくはコントロールの溶液を含有するアルゼット浸透ミニポンプ（流速12 μ L/日）を装着した。皮下輸液ポンプによって試験物質（30mg/kg/日）を7-20日目まで（14日間の輸液。計420mg/kgの試験物質）または7-34日目（28日間の輸液。計840mg/kgの試験物質）送達した。表示する場合は、化学療法薬をリボザイム処理と共に投与した。7, 9, および11日目にシクロホスファミドを腹膜内投与した（125mg/kg）。8, 11, および14日目にゲムシタピンを腹膜内投与した（125mg/kg）。未処理かつ未装着の動物を比較として使用した。各群に5検体の動物を含めた。

【0261】

10

結果

抗血管形成リボザイム, ANGIOZYMETMをLewis肺癌モデルで、単独および2つの化学療法薬と組み合わせて試験した。既に（上記参照）、Lewis肺の高度転移変異型において30mg/kg/日のANGIOZYMETM単独で原発腫瘍増殖および肺転移の両方が阻害されることが確認されている（アルゼットミニポンプによる14日間連続iv送達）。

【0262】

この試験では、30mg/kg/日のANGIOZYMETMを毎日皮下ボーラス注射するか、またはアルゼットミニポンプから連続的に輸液するかのいずれかで送達すると、腫瘍増殖が遅延された。平均で、ANGIOZYMETMで処理した動物では未処理群に比較して500mm³となるまでの腫瘍増殖が7日まで遅延された。2つの減弱化コントロールのいずれかで処理した動物における腫瘍の増殖は2日までしか遅延されなかった。

20

【0263】

皮下ボーラス注射によって送達したANGIOZYMETMについてもゲムシタピンまたはシクロホスファミドのいずれかと組み合わせて試験を行った。ANGIOZYMETMおよびゲムシタピンの併用療法の存在下で、腫瘍増殖の遅延はどちらかでの単独処理を超えて、約3日まで延長された。ANGIOZYMETMおよびシクロホスファミドの併用ではシクロホスファミド単独の場合より腫瘍増殖を遅延することはなかったが、この試験では最適以下の用量のシクロホスファミドについては調べなかった。減弱化コントロールはいずれも化学療法薬の効果を増強しなかった。

【0264】

30

肺転移に対するANGIOZYMETMの影響を、更なる化学療法薬処置の存在下および非存在下でも測定した。肉眼で確認できる肺転移を各処理群中の2動物で、20日目に計数した。ANGIOZYMETMの存在下では、化学療法薬が存在してもしなくても、肺転移はゼロまで低下した。ゲムシタピンまたはシクロホスファミドのいずれかでの単独処理は（平均転移数はそれぞれ4.5および4）、ANGIOZYMETM単独、またはANGIOZYMETMと併用した場合ほど有効ではなかった。減弱化コントロールはいずれも化学療法薬の効果を増強しなかった。

【0265】

連続的なANGIOZYMETM処理後にも肺転移に対する影響を測定した。20日目に、アルゼットミニポンプ（14日用または28日用ポンプのいずれか）を装着した処理群において平均8までの転移が肉眼で確認された。これは未処理群より50%までの転移の低下である。毎日皮下ボーラス注射によってANGIOZYMETMを送達すると、計数した2動物ではゼロの転移となったので（図4）、ミニポンプの装着による更なる負荷は、ANGIOZYMETMへの反応のわずかな低下に寄与している可能性がある。

40

【0266】

実施例5：ヒトVEGFR1および／またはVEGFR2 RNA中の可能性のある標的部位の同定

コンピューターフォールディング演算法を用いて、ヒトVEGFR1および／またはVEGFR2遺伝子の配列を、利用可能な部位についてスクリーニングした。フォールディング2次構造を有さず、可能性のある酵素的核酸分子および／またはアンチセンスの結合／切断部位を含むRNAの領域を同定した。本発明の酵素的核酸分子の代表的な配列を式Iおよび／または式II（それぞれ配列番号5977および5978）に示す。本発明で企図する他の核酸分子および標

50

的はPavcoら（米国特許第09/870,161号。その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載される。同様に、本発明の他の核酸分子（アンチセンス、アプタマー、dsDNA、siRNA、および／または2,5-Aキメラを含む）を、Pavcoら（米国特許第09/870,161号）に記載される核酸標的の発現を調節するように設計できる。

【0267】

実施例6：ヒトVEGFR1および／またはVEGF2 RNA中の酵素的核酸切断部位の選択

酵素的核酸分子標的部位を選択するために、ヒトVEGFR1レセプター（例えばGenbank登録番号NM_002019）およびVEGFR2レセプター（例えばGenbank登録番号NM_002253）遺伝子の配列を分析し、フォールディングに基づいて部位に優先順位をつけた。酵素的核酸分子をそれぞれの標的に結合できるように設計し、コンピューターフォールディングによって個々に分析し（Christoffersenら、1994 J. Mol. Struct. Theochem., 311, 273; Jaegerら、1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 7706）、酵素的核酸分子配列がフォールディングされて好適な2次構造となっているかどうかを評価した。結合アームおよび触媒コア間に不都合な分子間相互作用を有する酵素的核酸分子は考慮から除外できる。ここに検討するように、異なる結合アーム長を選択して最適な活性とすることができる。一般に、各アーム上の少なくとも4塩基が標的RNAに結合できる、またはそれと相互作用できる。

10

【0268】

実施例7：VEGFR1および／またはVEGFR2 RNAの効率的な切断および／またはブロッキングのためのリボザイムおよびアンチセンスの化学合成および精製

酵素的核酸分子およびアンチセンスコンストラクトを、RNAメッセージ（RNA message）中の種々の部位にアニールするように設計する。酵素的核酸分子の結合アームは上記の標的部位配列に相補的であり、アンチセンスコンストラクトは上記の標的部位配列に完全に相補的である。RNAi分子（dsRNA）は同様に標的部位配列または標的部位配列の一部に相補的なRNAの1本鎖またはRNAの一部を有する。例えば2本鎖RNAi構造内の相補性は2つの異なる個別のRNA鎖から、またはトポロジー的に閉じた、個別のRNA鎖（必要により環状であってもよい）の自己相補的領域から生成される。核酸分子を化学的に合成した。使用した合成法は上記およびUsmanら（1987 J. Am. Chem. Soc., 109, 7845）、Scaringeら（1990 Nucleic Acids Res., 18, 5433）、およびWincottら（上記）に記載される標準的なRNA合成の方法に従い、5'末端にはジメトキシトリチル、3'末端にはホスホルアミダイトのような、一般的な核酸保護基およびカップリング基を使用した。段階毎のカップリング収量の平均は一般に>98%であった。

20

30

【0269】

また、バクテリオファージT7 RNAポリメラーゼを使用してDNAテンプレートから核酸分子を合成した（MilliganおよびUhlenbeck, 1989, Methods Enzymol. 180, 51）。本発明の核酸分子を、一般的な方法を用いてゲル電気泳動で精製するか、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC; Wincottら（上記）参照；その全体が参照により本明細書に組み込まれる）によって精製し、水に再懸濁した。化学的に合成した酵素的核酸分子の配列の例は式I（配列番号5977）、式II（配列番号5978）、およびPavcoらの米国特許第09/870,161号に見られる。

【0270】

実施例8：インビトロにおけるVEGFR1および／またはVEGFR2 RNA標的の酵素的核酸分子切断

ヒトVEGFR1および／またはVEGFR2 RNAを標的とする酵素的核酸分子を上記のように設計および合成した。それらの酵素的核酸分子を、例えば以下の方法を用いてインビトロでの切断活性について試験できる。VEGFR1および／またはVEGFR2 RNA内の標的配列およびヌクレオチド位置はPavcoらの米国特許第09/870,161号に記載されている。

40

【0271】

切断反応：酵素的核酸分子切断アッセイのための完全長または部分的完全長の内部標識した標的RNAを調製するために、インビトロで [α - ^{32} P] CTPの存在下での転写を行い、スピノクロマトグラフィーによってG50セファデックスカラムを通過させ、更なる精製を行わ

50

ずに基質RNAとして使用した。あるいは基質を、T4ポリヌクレオチドキナーゼ酵素を用いて5'-³²P末端標識した。アッセイを実施するために、酵素的核酸分子切断バッファー（50 mM Tris-HCl, pH7.5, 37°C, 10mM MgCl₂）に混合した精製した酵素的核酸分子の2X濃縮液をあらかじめ加温し、2X酵素的核酸分子混合液を切断バッファー中であらかじめ加温した等量の基質RNA（最大1-5nM）に添加して、切断反応を開始させた。最初のスクリーニングとして、最終濃度40nMまたは1mMの酵素的核酸分子（すなわち過剰の酵素的核酸分子）を用いて37°Cで1時間、アッセイを実施した。反応をクエンチングするために等量の95%ホルムアミド、20mM EDTA, 0.05%プロモフェノールブルー、および0.05% キシレンシアノールを添加し、その後サンプルを95°Cまで2分間加熱し、急速に冷却し、変性ポリアクリルアミドゲル上に負荷した。基質RNAおよび酵素的核酸分子切断によって生成した特異的RNA切断産物を、ゲルのオートラジオグラフで可視化する。無傷の基質および切断産物に相当するバンドのPhosphor Imager（登録商標）による定量によって切断のパーセンテージを測定する。

10

【0272】

実施例9：VEGFのVEGFR1（FLT-1）レセプターを標的とするANGIOZYMETMの反復投与のI/II相試験

抗療性充実性腫瘍を有する患者31人についてI/II相臨床試験において、毎日の皮下投与によってリボザイム治療物質ANGIOZYMETM（配列番号5977）を評価した。試験に登録した患者に関する人口統計学的情報を表IIIに示す。初期試験のエンドポイントは、ANGIOZYMETMの安全性および最大許容量を確認することであった。第2のエンドポイントではANGIOZYMETMの薬物動態学および臨床反応を評価した。患者を以下の用量で処置した：3患者に10mg/m²/日を投与、4患者に30mg/m²/日を投与、20患者に100mg/m²/日を投与、そして4患者に300mg/m²/日を投与。1患者以外全員に、最低連続29日間投与を行い、1日目および29日目に24時間の薬物動態学的分析を行った。臨床反応を毎月1回評価した。

20

【0273】

結果

20患者から得たデータは、ANGIOZYMETMが十分許容され、全身性の有害反応を有さないことを示した。図5に10, 30, 100, または300mg/m²の皮下投与1回後のANGIOZYMETMの血漿濃度のプロフィールを示す。皮下ボーラス投与後のANGIOZYMETMの薬物動態学パラメーターの概要を表IVに示す。MTD（最大許容量）は確立できなかった。300mg/m²/日の群の1患者は3度の注射部位反応を経験した。他の群の患者は紅斑および硬化を伴う1度から2度の注射部位反応を断続的に経験した。全身毒性または検査上の毒性は観察されなかった。薬物動態学的分析によって用量依存的血漿濃度であり、良好な生物学的利用能（70-90%）、t_{1/2}=209-384分、そして反復投与後の蓄積がないことが証明された。これまで、評価可能な患者の17/28（61%）は1から6ヶ月の間、安定した病状であり、2患者（鼻咽頭扁平上皮癌および黒色腫）はわずかな臨床反応を示した。鼻咽頭癌に罹患した患者はMRIで中心腫瘍の壊死が明らかになった。これまでのところ、最長の治療期間は2患者に関して100mg/m²/日で8ヶ月である（乳癌、腹膜中皮腫）。

30

【0274】

実施例10：婦人科の血管新生に依存する症状を治療するためのVEGFR1遺伝子発現の抑制的調整

40

実施例19に記載するI/II相臨床試験において1人の患者はANGIOZYMETM単独治療への登録前に月経があった。試験の1-2ヶ月後、患者の月経周期が停止した。この患者について約11ヶ月間試験を継続したが、月経はなかった。その後、この患者の試験を約4ヶ月間中止したところ、月経は再開した。ANGIOZYMETM試験に再登録すると、患者の月経周期は再び停止した。この臨床知見はANGIOZYMETMが、おそらく子宮組織の血管新生の阻害によって、患者の月経周期に干渉することを示唆している。このデータはまた、ANGIOZYMETMが子宮内膜組織に対する直接的影響またはLH/FSH刺激に対する影響を有することを示唆している。これらの結果はANGIOZYMETM（配列番号5977）および／または本発明の他の核酸分子を使用する、女性生殖系および婦人科系血管新生に関係する種々の臨床標的および／または

50

過程（例えば子宮内膜症，受胎調節，婦人科系出血障害，生理不順，排卵，月経前症候群（PMS），閉経期機能障害，子宮内膜癌，またはVEGFR1および／もしくはVEGFR2 VEGFレセプターの発現に係る他の症状）の治療または制御を示唆している。

【0275】

実施例11：臨床環境におけるVEGFR1の抑制的調節

実施例19に記載するI/II相試験に登録した27人の患者の1日目（ベースライン）および43日目（6週）の血清サンプルを採取し，VEGFR1バイオマーカーに関してアッセイした。VEGFR1レベルはANGIOZYME処理の6週間後，統計学的に変化していた（図9）。27人の患者全員を含む統計分析により，作用が統計的に確認されたが，全ての患者がVEGFR1レベルの上昇を示した訳ではない。VEGF-R1に対するANGIOZYMEの影響はベースラインで十分なレベルが存在する場合にしか明らかにできないため，100pg/mLのカットオフを選択し，このVEGF-R1における変化を再分析した。27人の患者中10人が100pg/mLを超えるベースラインVEGFR1レベルを示した。この亜群ではVEGF-R1レベルは3倍低かった（ $p<.001$ ）。処置の6週間後，VEGF-R1の平均（幾何学的平均）はこの亜群では419pg/mlから132pg/mlに低下した（ $p<.001$ ）。これらの結果はANGIOZYMEでの処理によってVEGFR1発現が統計学的に有意に低下したことを示している。

10

【0276】

実施例22：インビボでの眼の動物モデルにおけるVEGF-Rリボザイムによる血管新生の阻害

マウスモデルの概要：増殖性網膜症のマウスモデル（Aielloら，1995，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:10457-10461；Robinsonら，1996，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:4851-4856；Pierceら，1996，Archives of Ophthalmology 114:1219-1228）。これはマウス網膜の血管新生を誘導するために7日齢のマウスを75%酸素に暴露し，その後標準の室内気に戻すものである。高酸素中の初期段階で，網膜において発達している血管の閉塞が起こる。5日後に室内気に暴露すると，血流不十分となった網膜は低酸素であると認知される。結果としてVEGF mRNAおよびVEGFタンパク質の即時的な亢進的調節に次いで高度な網膜血管新生が起こり，これは5日まででピークとなる。このモデルは糖尿病性網膜症よりも未熟児網膜症で典型的なものであるが，網膜の血管新生病態生理を研究するための許容される小動物モデルである。事実，VEGF mRNAを標的とするある種のアンチセンスDNAコンストラクトの硝子体内（intravitreal）注射はこのモデルにおいて抗血管形成作用を有することが明らかになっており，これは硝子体液中でVEGFに結合するように設計されている可溶性VEGFレセプターキメラタンパク質であるためである（Aielloら，1995，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:10457-10461；Robinsonら，1996，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:4851-4856；Pierceら，1996，Archives of Ophthalmology 114:1219-1228）。

20

30

【0277】

実験の概要：血管新生のピークレベルに対する抗KDR/Flk-1リボザイムの影響を上記のマウスモデルで試験した。図10に示すように，P7マウスを高酸素室から取り出し，右眼に10 μ gのRPI.4731抗KDR/Flk-1リボザイムを2回，眼内注射した（P12およびP13）。各マウスの左眼をコントロールとして処理し，食塩水を眼内注射した。室内気への暴露の5日後，両眼の網膜における血管新生核を計数した。データを図11に示す。食塩水を注射したコントロールの眼に比較して有意な網膜血管新生の低下が観察された（40%まで）。

40

【0278】

RPI.4731の配列および化学組成：5'-u_sa_sc_s a_sau ucU GAu Gag gcg aaa gcc Gaa Aag aca aB-3'（配列番号 5978）

（ここで，大文字のG，A＝リボヌクレオチド，小文字＝2'-O-Me，U＝2'-C-アリルウリジン，B＝逆向き非塩基ヌクレオチド，S＝ホスホルチオエートヌクレオチド間結合である）

【0279】

指標

1) 腫瘍血管形成：血管形成は腫瘍が増殖して病的サイズになるのに必要であることが明らかになっている（Folkman，1971，PNAS 76，5217-5221；WellsteinおよびCzubayko，1996，Breast Cancer Res and Treatment 38，109-119）。更に血管形成によって，転移の

50

際に腫瘍細胞が循環系の至る所を移動することが可能となる。多くの血管形成因子（例えば血管内皮増殖因子（VEGF））の遺伝子発現のレベルが増加することが、血管新生および浮腫関連脳腫瘍において報告されている（Berkmanら、1993 J. Clin. Invest. 91, 153）。腫瘍血管形成におけるVEGFの役割のより直接的な証明は、Jim Kimら（1993 Nature 362,841）によってなされたが、そこではヌードマウスにおいてVEGFに対するモノクローナル抗体を利用して横紋筋肉腫、多形性グリア芽腫細胞の増殖の阻害に成功した。同様に、Flt-1 VEGFレセプターの優性ネガティブ変異型の発現はヌードマウスにおいてヒト浮腫細胞によって誘導される血管形成を阻害する（Millauerら、1994, Nature 367, 576）。本発明の核酸分子を用いて標的にできる特定の腫瘍／癌タイプには、限定されるわけではないが表IIIの“診断”に記載される腫瘍／癌タイプがある。

10

【0280】

2) 眼の疾病：血管新生が眼の疾病（限定されるわけではないが黄斑変性、血管新生緑内障、糖尿病性網膜症、近視性変性、およびトラコーマがある）の原因となる、または悪化させることが明らかになっている（Norrby, 1997, APMIS 105, 417-437）。Aielloら（1994 New Engl. J. Med. 331, 1480）は、糖尿病性網膜症および他の網膜障害に罹患した患者の大半の眼液が高濃度のVEGFを含有することを明らかにした。Millerら（1994 Am. J. Pathol. 145, 574）は、網膜虚血に罹患した患者においてVEGF mRNAのレベルが上昇していることを報告した。これらの知見は眼部疾患におけるVEGFの直接的な役割を支持している。また、VEGF合成を刺激するものを含む他の因子もこれらの適応症に寄与しうる。

【0281】

20

3) 皮膚障害：血管形成依存的でありうる多くの適応症が同定されており、それらには、限定されるわけではないが以下がある：乾癬、尋常性疣贅、結節硬化症の血管線維腫、火炎状母斑、スタージ・ウェーバー症候群、クリペルトルノネー・ウェーバー症候群、およびオスラー・ウェーバー・ランジュ症候群（Norrby, 上記）。ヌードマウスにおいて、血管形成因子b-FGFの皮内注射によって血管形成が起こることが明らかになった（Weckbeckerら、1992, Angiogenesis : Key principles-Science-Technology-Medicine, R. steiner編）。Detmarら（1994, J. Exp. Med. 180, 1141）によって、VEGFおよびそのレセプターが乾癬性肌および乾癬性皮膚微小血管において過剰発現していることが報告されており、これはVEGFが乾癬において重要な役割を果たしていることを示唆している。

【0282】

30

4) リウマチ性関節炎：リウマチ性関節炎患者の関節からの組織についての免疫組織学およびインシトゥーハイブリダイゼーション研究により、VEGFおよびそのレセプターのレベルが上昇していることが明らかになっている（Favaら、1994 J. Exp. Med. 180, 341）。更に、Kochら（1994 J. Immunol. 152, 4149）は、VEGF特異的抗体がリウマチ性関節炎患者からの滑液膜組織のマイトジェン活性を有意に低下させることを報告している。これらの知見は、リウマチ性関節炎におけるVEGFの直接的な役割を支持している。本発明のものを含む他の血管形成因子も関節炎に関係しうる。

【0283】

5) 子宮内膜症：種々の研究が、VEGFが子宮内膜症に直接関係することを示している。ある研究では、ELISAで測定した腹膜液中のVEGF濃度は子宮内膜症の女性では子宮内膜症に罹患していない女性に比較して有意に高いことが明らかになっている（ $24.1 \pm 15 \text{ ng/ml}$ に対して、正常では $13.3 \pm 7.2 \text{ ng/ml}$ ）。子宮内膜症患者では、月経周期の増殖期に検出されたVEGF濃度（ $33 \pm 13 \text{ ng/ml}$ ）は分泌期（ $10.7 \pm 5 \text{ ng/ml}$ ）に比較して高かった。正常な患者からの体液では周期による変化は見られなかった（McLarenら、1996, Human Reprod. 11, 220-223）。別の研究では、中度から重度の子宮内膜症に罹患した女性は子宮内膜症に罹患していない女性より腹膜液中のVEGF濃度が有意に高かった。子宮内膜症の重篤度と腹膜液中のVEGF濃度との間には明確な相関関係があった。ヒト子宮内膜バイオプシーで、VEGF発現は増殖中期、増殖後期、および分泌期子宮内膜では増殖初期に比較して約1.6倍、2倍、および3.6倍に増加していた（Shifrenら、1996, J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 3112-3118）。

40

50

【0284】

第三の研究では、ヒト異所性子宮内膜のVEGF陽性染色により、マクロファージに局在化していることが明らかになった（CD14マーカーでの2元免疫蛍光染色）。腹膜液のマクロファージは子宮内膜症に罹患した患者および罹患していない患者でVEGFを染色することが明らかになった。しかしながら、子宮内膜症に罹患した女性からの体液では、コントロールに比較してマクロファージ活性（酸性ホスファターゼ活性）の上昇が見られた。子宮内膜症患者由来の腹膜液マクロファージ調製媒質では、HUVEC細胞における細胞増殖（ $[^3\text{H}]$ チミジンの取り込み）はコントロールに比較して有意に高くなった。VEGFR2 mRNAを有する腹膜液マクロファージのパーセンテージは分泌期に高く、子宮内膜症に罹患した女性由来の体液ではコントロール（ $32 \pm 20\%$ ）に比較して有意に高い（ $80 \pm 15\%$ ）。Flt-mRNAは子宮内膜症に罹患した女性および罹患していない女性由来の腹膜液マクロファージで検出されたが、群間の差異も、周期依存性の証拠も見られなかった（McLarenら、1996, J. Clin. Invest. 98, 482-489）。

10

【0285】

メスマウスにおいて、月経周期の増殖初期では、卵管および子宮の両方を被覆する分泌円柱上皮（エストロジェン反応性）でVEGFが発現することが明らかになっている。分泌期には、VEGF発現は機能性子宮内膜を構成する下層支質（underlying stroma）に移行したことが明らかになった。子宮内膜の試験に加え、卵胞および黄体の血管新生、並びに胎芽インプラント部位における血管形成も分析した。これらの過程では、VEGFは形成されている血管と空間的および時間的に近接して発現された（Shweikiら、1993, J. Clin. Invest. 91, 2235-2243）。

20

【0286】

VEGFR1および／またはVEGFR2研究における現在の知見の大部分は、研究、診断、および治療に使用するための、VEGFR1および／またはVEGFR2活性をアッセイするための方法およびVEGFR1および／またはVEGFR2発現を調節できる化合物の必要性を示している。ここに記載するように、本発明の核酸分子をアッセイに使用して、VEGF、VEGFR1、および／またはVEGFR2レベルに関係する病状を診断することができる。更に、核酸分子を使用してVEGFおよび／またはVEGFr（例えばVEGFR1および／またはVEGFR2レベル）に関係する病状を治療することができる。

【0287】

VEGFR1および／またはVEGFR2レベルに関係する特定の過程、疾病、または症状には、限定されるわけではないが、婦人科関連血管新生、例えば子宮内膜症、子宮内膜癌、婦人科系出血障害、月経不順、排卵、月経前症候群（PMS）、閉経期機能障害、ここで討議する他の疾病および障害、そして細胞もしくは組織中のVEGFおよび／もしくはVEGFr（例えばVEGFR1および／またはVEGFR2）のレベルに単独で、または他の治療物質と合わさって関係する、またはそれに応答する他の疾病または症状がある。

30

【0288】

GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）アゴニスト、Lupron Depot（酢酸ロイプロリド）、Synarel（酢酸ナフェラリン）、Zolodex（酢酸ゴセレリン）、Suprefact（酢酸ブセレリン）、ダナゾール、または経口避妊薬（限定されるわけではないがDepo-ProveraもしくはProvera（酢酸メドロキシプロゲステロンがある）、または他のエストロジェン／プロゲステロンがある）の使用は全て、本発明の核酸分子と組み合わせることができるかまたは併用できる化合物および方法の非制限的な例である。種々の化学療法を子宮内膜癌の治療のために本発明の核酸分子と容易に組み合わせることができる。本発明の核酸分子と組み合わせることができる一般的な化学療法には、癌細胞を殺すための細胞傷害性物質の種々の組み合わせがある。これらの薬剤には、限定されるわけではないがパクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル、シスプラチン、メトトレキサート、シクロホスファミド、ドキソルビン、フルオロウラシルカルボプラチン、エダトレキサート、ゲムシタビン、ビンレルビンなどがある。当業者に認識されるように、他の薬剤化合物および療法を本発明の核酸分子と容易に組み合わせることができ、それゆえそれらは本発明の範囲内である。

40

50

【0289】

動物モデル

VEGF-R mRNAを標的とする本発明の核酸（例えばリボザイム）の抗血管形成効果を試験できるいくつかの動物モデルがある。一般的に角膜モデルは、この正常な無血管性組織において血管のリクルートが容易に起こるので、ラットおよびウサギにおける血管形成の研究に使用されてきた（Pandeyら，1995 Science 268:567-569）。これらのモデルは血管新生因子（例えばbFGFまたはVEGF）で前処理した小さいテフロン（登録商標）またはハオドロ（Hydron）ディスクを角膜中に外科的に生成したポケットに挿入した。3から5日後まで血管形成をモニタリングした。VEGF-R mRNAを標的とするリボザイムを同様にディスク中でデリバリーするか、または実験期間にわたって点眼した。別の眼モデルでは、低酸素が VEGFの発現の増加および網膜における血管新生の両方を引き起こすことが明らかになっている（Pierceら，1995 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:905-909；Shweikiら，1992 J. Clin. Invest. 91:2235-2243）。 10

【0290】

ヒト・グリア芽腫において、VEGFが腫瘍血管形成の少なくとも部分的な原因であることが明らかになっている（Plateら，1992 Nature 359, 845）。グリア芽腫細胞をヌードマウスの皮下にインプラントし、腫瘍増殖の進行および血管新生状態を研究する動物モデルが開発されてきた（Kimら，1993 上記；Millauerら，1994 上記）。

【0291】

血管新生に関わる別の動物モデルはMatrigelを伴うが、これは基底膜の抽出物であり、皮下注射すると固体ゲルとなる（Passanitiら，1992 Lab. Invest. 67:519-528）。MatrigelにVEGFのような血管形成因子を補足すると、3から5日間にわたって血管がMatrigel中に増殖し、血管形成を評価することができる。VEGF-R mRNAを標的とするリボザイムをMatrigel中にデリバリーし、抗血管形成効果を評価することができる。 20

【0292】

抗血管新生物質のスクリーニングのためのいくつかの動物モデルがある。これらには以下がある：角膜手術（Burgerら，1985 Cornea 4:35-41；Lepriら，1994 J. Ocular Pharmacol. 10:273-280；Ormerodら，1990 Am. J. Pathol. 137:1243-1252）または角膜内増殖因子インプラント（Grantら，1993 Diabetologia 36:282-291；Pandeyら，1995 上記；Zieheら，1992 Lab. Invest. 67:711-715）後の角膜血管形成、増殖因子を含有するMatrigel マトリクス中への血管増殖（Passanitiら，1992 上記）、ホルモン処置後の女性生殖器官血管新生（Shweikiら，1993 Clin. Invest. 91:2235-2243）、高度に血管化した充実性腫瘍における腫瘍増殖の阻害を伴ういくつかのモデル（O'Reillyら，1994 Cell 79:315-328；Sengerら，1993 Cancer and Metas. Rev. 12:303-324；Takahasiら，1994 Cancer Res. 54:4233-4237；Kimら，1993 上記）、およびマウス網膜における一過性低酸素誘導型血管新生（Pierceら，1995 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:905-909）。 30

【0293】

角膜モデル（Pandeyら（上記）に記載）は最も一般的であり、十分に特性決定された抗血管形成物質の有効性をスクリーニングするモデルである。このモデルは無血管性組織を伴い、刺激物質（増殖因子、熱傷またはアルカリによるやけど、エンドトキシン）によってこの組織中に血管が補充される。角膜モデルはVEGF-ハイドロン溶液中に浸漬したテフロン（登録商標）（登録商標）ペレットの基質内角膜インプラントを利用してペレットに血管を補充させるが、これは標準的な顕微鏡およびイメージ分析技術を用いて定量できる。抗血管形成有効性を評価するために、リボザイムを眼に局所適用するか、またはテフロン（登録商標）（登録商標）ペレット上のハイドロン内でそれ自体に結合させる。この無血管性角膜並びにMatrigel（以下参照）によってバックグラウンドの低いアッセイを行うことができる。角膜モデルはウサギにおいて広範に行われてきたが、ラットにおける研究も行われてきた。 40

【0294】

マウスモデル（Passanitiら，上記）は基底膜の抽出物であるMatrigel（Kleinmanら，198 50

6) またはMillipore (登録商標) フィルターディスクを使用する非組織モデルであり, これを液体の形態の増殖因子および抗血管形成物質に浸漬した後, 注射してもよい。体温で皮下投与すると, MatrigelまたはMillipore (登録商標) フィルターディスクは固形移植片となる。MatrigelまたはMillipore (登録商標) フィルターディスクに包埋したVEGFを用いてMatrigelまたはMillipore (登録商標) フィルターディスクのマトリクス内に血管を補充させ, これを内皮細胞特異的vWF (VIII因子抗原) の免疫組織化学, トリクローム・マッソン染色, またはヘモグロビン含量のために組織学的に処理することができる。角膜のように, MatrigelまたはMillipore (登録商標) フィルターディスクは無血管性である; しかしながら, 組織ではない。MatrigelまたはMillipore (登録商標) フィルターディスクモデルにおいて, リボザイムをMatrigelまたはMillipore (登録商標) フィルターディスクのマトリクス中に投与し, その抗血管形成効果を試験する。従ってこのモデルにおけるデリバリーの問題は, ラット角膜モデルにおけるハイドロンコーティングしたテフロン (登録商標) (登録商標) ペレットによるリボザイムのデリバリーの場合と同様に, それぞれのマトリクス内のリボザイムの均質な存在のため, 最低限となる。

10

20

30

40

50

【0295】

これらのモデルは, 前に掲載したいくつかの他の血管形成モデルにまさる別の利点を提供する。両モデルにおいてVEGFを前血管形成 (pro-angiogenic) 刺激剤として使用できることは非常に望ましく, これはリボザイムがVEGFr mRNAのみを標的とするためである。換言すれば, 角膜およびMatrigelモデルにおいて他の非特異的なタイプの刺激剤が関わることは, 抗VEGFr mRNAリボザイムがその効果を生ずるための薬理学的機構を理解するという観点から有益ではない。更に, このモデルによって, 前血管形成因子としてaFGFまたはbFGFのいずれかを用いて抗VEGFr mRNAリボザイムの特異性を試験することができる。FGFを使用する血管補充はいずれのモデルにおいても抗VEGFr mRNAリボザイムによって影響を受けるべきではない。他の血管形成モデル (ホルモン処置を用いる女性生殖器系における血管形成 (Shweikiら, 1993 上記); 血管形成との間接的相関関係を伴う種々の血管性充実性腫瘍 (O'Reillyら, 1994 上記; Sengerら, 1993 上記; Takahasiら, 1994 上記; Kimら, 1993 上記); および一過性低酸素後の網膜血管新生 (Pierceら, 1995 上記) を含む) は, その非特異性の故に有効性のスクリーニングのためには選択しなかったが, VEGFと血管形成との間の相関関係が証明されているため, 有用なモデルとなりうる。

【0296】

腫瘍血管形成を研究するための他のモデル系はFolkman (1985 Adv. Cancer Res. 43, 175) によって総説されている。

【0297】

マウスモデルの使用

投与群 (5投与群: 1, 3, 10, 30, および100mg/kg/日の14日間にわたる連続投与) 毎に10マウス (それぞれ20g) を含む典型的な全身性の研究では, 生理食塩水に混合して調製した約400mgのリボザイムを使用する。若齢の成体ラット (200g) における同様の研究では4g以上を必要とする。並行した薬物動態研究は同様の量のリボザイムの使用を伴い, マウスモデルの使用を更に正当化している。

【0298】

リボザイムおよびLewis肺癌およびB-16黒色腫マウスモデル

リボザイムの全身性の有効性試験のための共通の動物モデルを同定することは, 全身性の有効性に関するリボザイムの効率的なスクリーニング方法である。

【0299】

Lewis肺癌およびB-16マウス黒色腫モデルは十分容認されている原発癌および転移癌のモデルであり, 抗癌剤の初期スクリーニングに使用される。これらのマウスモデルは免疫不全マウスの使用に依存せず, 相対的に安価であり, そしてハウジングの問題が最小限である。Lewis肺およびB-16黒色腫モデルはどちらも, C57BL/6Jマウスにおける転移的に活動的な腫瘍細胞系 (Lewis肺系3LLまたはD122, LLC-LN7; B-16-BL6黒色腫) からの約 10^6 腫瘍細胞の皮下インプラントを伴う。あるいはまた, Lewis肺モデルは腫瘍球 (直径約0.8mm)

の外科的インプラントによっても生成できる。また転移は腫瘍細胞を直接静脈に注射してモデル化することもできる。Lewis肺モデルでは、インプラント後約14日で顕微鏡的転移が観察され、21-25日以内に定量可能な肉眼的転移腫瘍が生ずる。B-16黒色腫は同様の経時変化を示し、インプラントの4日後から腫瘍血管新生が開始される。これらのモデルにおいて同じ動物で21-25日後に原発および転移腫瘍の両方が存在するので、複数の測定を有効性の指標として行うことができる。原発腫瘍の体積および増殖潜伏期、並びに顕微鏡的および肉眼的肺転移巣の数または転移を示す動物数を定量できる。寿命の延長のパーセンテージも測定できる。従って、これらのモデルによって、全身投与したリボザイム／リボザイム製剤のスクリーニングのための好適な初期有効性アッセイを行うことができる。

【0300】

10

Lewis肺およびB-16黒色腫モデルにおいて、広範にわたる薬剤での全身性薬物療法は通常、腫瘍インプラント／接種の1-7日後に開始し、連続または多重投与計画で行う。同時に薬物動態研究を行って、期待される薬力学的効果のために十分なリボザイムの組織レベルとなるかどうかを確認することができる。更に、原発腫瘍および2次肺転移を除去し、種々のインビトロ試験（例えば標的RNAの低下）に施与することができる。

【0301】

Flt-1, KDR, および／またはflk-1タンパク質レベルはFACS分析によって臨床的および実験的に測定することができる。Flt-1, KDR, および／またはflk-1をコードするmRNAレベルはノーザン分析, RNアーゼ保護, プライマー伸長分析, および／または定量的RT-PCRによって評価できる。Flt-1, KDR, および／またはflk-1タンパク質をコードするmRNAをブロッッキングし、従ってFlt-1, KDR, および／またはflk-1活性レベルをインビトロで20%以上低下させるようリボザイムを同定できる。

20

【0302】

それらをコードするリボザイムおよび／または遺伝子をフリーデリバリー, リポソームデリバリー, カチオン性脂質デリバリー, アデノ随伴ウィルスベクターデリバリー, アデノウィルスベクターデリバリー, レトロウィルスデリバリー, またはプラスミドベクターデリバリーのいずれかによってこれらの動物モデル実験（上記）においてデリバリーすることができる。

【0303】

被験体を、VEGF-Rを標的とする核酸を直接注射で局所投与することによって処理することができる。投与経路には、限定されるわけではないが、血管内、筋肉内、皮下、関節内、エアロゾル吸入、経口（錠剤、カプセル、またはピルの形態）、局所、全身、眼、腹膜内、および／または鞘内デリバリーがある。

30

【0304】

子宮内膜症の外科的誘導型モデルがラット、マウス、およびウサギで開発されてきた。非ヒト霊長類は自発性子宮内膜症を示すが、外科的誘発を使用することもできる。外科的技術に加え、霊長類において日毎の腔細胞診による周期のモニタリングを行うこともできる。子宮内膜症の外科的誘導型モデルは全て、以下の一般的手順を用いる。初期開腹を行ってドナー動物から組織をインプラントする。1つの子宮角の一部（またはマウスの場合は1つの子宮角全体）を除去する。この子宮片の子宮内膜を子宮筋層から分離し、切断して小切片（4-10mm²）とする。切片（約3つ）を腹腔内（腹膜、腸間膜血管、子宮、広間膜）の種々の位置に縫合する。CummingsおよびMetcalf（1996）はマウス子宮の切片全体を、子宮筋層から子宮内膜を分離することなく付着させた。インプラント片を3-6週間増殖させる。第2の開腹を時折行って、子宮内膜症様巣（血管形成および透明な体液が充満した嚢胞）の生成を確認する。この第2の開腹はQueredaら（1996）およびStoeckmannら（1995）による研究で行われた。手術の3-6週間後、および／または子宮内膜症の可視化後、薬剤処理を開始し、処方された期間継続する。これらの研究の終了時に動物を安楽死させた。終了時には、限定されるわけではないが、インプラント片および異所性子宮内膜インプラントの組織塊の表面積の変化がある（例えばBrogniezら、1995, Human Reprod. 10, 927-931; Cummingsら、1996, Tox. Appl. Pharm. 138, 131-139; CummingsおよびMetcalf, 1996

40

50

, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 212, 332-337; D'Hoogheら, 1996, Fertility and Sterility. 66, 809-813; Queredaら, 1996, Eur. J. Obstet. Gynecol. Rep. Biol. 67, 35-40; および Stoeckemannら, 1995, Human Reprod. 10, 3264-3271を参照されたい)。

【0305】

複合療法

ゲムシタビンおよびシクロホスファミドは本発明の核酸分子（例えばリボザイムおよびアンチセンス分子）と混合または併用することができる化学療法薬の非制限的な例である。当業者に認識されるように、他の抗血管形成および／または抗癌化合物および療法を同様に本発明の核酸分子（例えばリボザイムおよびアンチセンス分子）と容易に混合でき、従ってそれらは本発明の範囲内である。それらの化合物および療法は当業者に周知であり（例えば癌：腫瘍学の原理と実践（Cancer：Principles and Practice of Oncology），第1および2巻，Devita編，V. T.，Hellman，S.，および Rosenberg，S. A.，J. B. Lippincott社，Philadelphia，USA；参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい），そしてそれらには非制限的に以下がある：葉酸，抗葉酸，ピリミジン類似体，フルオロピリミジン，プリン類似体，アデノシン類似体，トポイソメラーゼI型阻害剤，アントラピラゾール，レチノイド，抗生物質，アントラサイクリン，白金類似体，アルキル化剤，ニトロソウレア，植物由来の化合物（例えばビンカアルカロイド），エポドフィロトキシン，チロシンキナーゼ阻害剤，タキソール，放射線療法，手術，栄養補助食品，遺伝子治療，放射線療法，例えば3D-CRT，イムノトキシン療法，例えばレシチン，およびモノクローナル抗体。本発明の核酸分子と混合または併用できる化学療法化合物の特定の例には，限定されるわけではないが以下がある：パクリタキセル；ドセタキセル；メトトレキサート；ドキソルビン；エダトレキサート；ビノレルビン；トマキシフェン；ロイコボリン；5-フルオロウリジン（5-FU）；イリノテカン（CAMPTOSAR（登録商標）またはCPT-11またはカンプトテシン-11またはカンプト）；シスプラチン；カルボプラチン；アムサクリン；シタラビン；ブレオマイシン；ミトマイシンC；ダクチノマイシン；ミトラマイシン；ヘキサメチルメラミン；ダカルバジン；L-アスペルギナーゼ；ナイトロジェンマスタード；メルファラン，クロラムブシル；ブスルファン；イホスファミド；4-ヒドロペルオキシシクロホスファミド，チオテパ；タモキシフェン，ヘルセプチン；IMC C225；ABX-EGF；およびそれらの組み合わせ。

【0306】

診断用途

本発明の核酸分子（例えば酵素的核酸分子）を診断手段として使用し，疾病に罹患した細胞内の遺伝的浮動および変異を検査するか，または細胞においてVEGFおよび／またはVEGF_r，例えばVEGF_{R1}および／またはVEGF_{R2} RNAの存在を検出することができる。酵素的核酸分子活性と標的RNAの構造との間の密接な関係により，分子のいずれの領域においても，標的RNAの塩基対形成および3次元構造を変更する変異を検出することができる。本発明に記載される酵素的核酸分子を複数使用することにより，インビトロならびに細胞および組織におけるRNAの構造および機能に重要なヌクレオチド変化をマッピングすることができる。酵素的核酸分子による標的RNAの切断を使用して，遺伝子の発現を阻害し，疾病の進行における特定の遺伝子産物の役割を（本質的に）明らかにすることができる。このようにして，他の遺伝子標的を疾病の重要な介在物として明らかにすることができる。これらの実験は，組み合わせ療法の可能性を提供することにより，疾病進行のよりよい治療につながるであろう（例えば，異なる遺伝子を標的とする多数の酵素的核酸分子，既知の小分子阻害剤とカップリングさせた酵素的核酸分子，酵素的核酸分子および／または他の化学的または生物学的分子と組み合わせた間欠的治療）。本発明の酵素的核酸分子の他のインビトロにおける使用は当該技術分野においてよく知られており，これには，VEGF，VEGF_{R1}および／またはVEGF_{R2}に関連する状態に関連するmRNAの存在の検出が含まれる。そのようなRNAは，標準的な方法論を使用して酵素的核酸分子で処理した後，切断産物の存在を判定することにより検出する。

【0307】

10

20

30

40

50

特定の例においては、標的RNAの野生型または変異型のみしか切断できない酵素的核酸分子をアッセイに使用する。第1の酵素的核酸を用いて試料中の野生型RNAの存在を同定し、第2の酵素的核酸を用いて試料中の変異型RNAを同定する。反応対照として野生型および変異型の両方のRNAの合成基質を両方の酵素的核酸分子で切断し、反応における酵素的核酸分子の相対効率および“非標的”RNA種を切断しないことを明らかにする。合成基質からの切断産物は、試料集団中の野生型および変異型RNAの分析のためのサイズマーカーの生成にも役立つ。従ってそれぞれの分析は2つの酵素的核酸分子、2つの基質、および1つの未知の試料を必要とし、これらを組み合わせて6つの反応を行う。切断産物の存在をRNase保護アッセイを使用して確認し、各RNAの完全長および切断フラグメントをポリアクリルアミドゲルの1レーンで分析できるようにする。標的細胞における変異体RNAの発現および所望の表現型の変化の推定されるリスクへの洞察を得るために、必ずしも結果を定量する必要はない。その蛋白質産物が表現型（すなわち、VEGFR1および／またはVEGFR2）の発現に関与することが示唆されるmRNAの発現はリスクを確立するのに十分である。同等の比活性のプローブを両方の転写産物に使用すれば、RNAレベルの定性的比較で十分であり、初期の診断のコストが低減する。RNAレベルを定性的に比較するにしても定量的に比較するにしても、より高い変異型と野生型の比率はより高いリスクと相関関係があるであろう。

【0308】

本明細書において企図される診断用途における酵素的核酸分子の使用は、例えば、Usman et al., 米国特許出願09/877, 526, George et al., 米国特許5, 834, 186および5, 741, 679, Shih et al., 米国特許5, 589, 332, Nathan et al., 米国特許5, 871, 914, Nathan and Ellington, 国際公開WO00/24931, Breaker et al., 国際公開WO00/26226および98/27104, およびSullenger et al., 米国特許出願09/205, 520に記載されている。

【0309】

追加の用途

本発明の配列特異的酵素的核酸分子の潜在的な有用性は、DNA制限エンドヌクレアーゼがDNAの研究のために有するものと同様の多くの適用をRNAの研究のために有する（Nathans et al., 1975 Ann. Rev. Biochem. 44: 273）。例えば、制限フラグメントのパターンを使用して2つの関連するRNA間の配列の関係を確立することができ、大型のRNAを研究のためにより有用なサイズのフラグメントに特異的に切断することができる。酵素的核酸分子の配列特異性を操作できることは未知の配列のRNAの切断に理想的である。出願人は、細菌、微生物、真菌、ウイルス、および真核生物系、例えば植物または哺乳動物細胞において、標的遺伝子の遺伝子発現をダウンレギュレートするために核酸分子を用いることを記載する。

【0310】

本明細書において言及されるすべての特許および刊行物は、本発明の属する技術分野の技術者のレベルを示す。本明細書において引用されるすべての参考文献は、それぞれの参考文献が個々にその全体が本明細書の一部としてここに引用されることと同じ程度に、本明細書の一部として引用される。

【0311】

当業者は、本発明が、その目的を実施し、記載される結果および利点、ならびに本明細書に固有のものを得るためによく適合していることを容易に理解するであろう。本明細書に記載される方法および組成物は、現在のところ好ましい態様の代表的なものであり、例示的なものであって、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。当業者は、特許請求の範囲において定義される本発明の精神の中に包含される変更および他の用途をなすであろう。

【0312】

当業者は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、本明細書に開示される本発明に対して種々の置換および改変をなすことが可能であることを容易に理解するであろう。すなわち、そのような追加の態様は、本発明および特許請求の範囲の範囲内である。

【0313】

本明細書に例示的に記載されている発明は、本明細書に特定の範囲に開示されていない任意の要素または限定なしでも適切に実施することができる。すなわち、例えば、本明細書における各例において、"・・・を含む"、"・・・から本質的になる"および"・・・からなる"との用語は、他の2つのいずれかと置き換えることができる。本明細書において用いられる用語および表現は、説明の用語として用いるものであり、限定ではない。そのような用語および表現の使用においては、示されかつ記載されている特徴またはその一部の等価物を排除することを意図するものではなく、特許請求の範囲に記載される本発明の範囲中で種々の変更が可能であることが理解される。すなわち、好ましい態様および任意の特徴により本発明を特定の範囲に開示してきたが、当業者には本明細書に記載される概念の変更および変種が可能であり、そのような変更および変種も特許請求の範囲に定義される本発明の範囲内であると考えられることが理解されるべきである。

10

【0314】

さらに、発明の特徴および観点がマーカッシュグループまたは他の代替グループの用語で記載されている場合、当業者は、本発明が、マーカッシュグループまたは他のグループの個々のメンバーまたはサブグループに関してもまた記載されていることを認識するであろう。

20

【0315】

他の態様は特許請求の範囲の範囲内である。

表 1

【0316】

【表 1】

表 II:

A. 2.5 μ mol 合成サイクル ABI 394 装置

試薬	当量	量	待機時間* DNA	待機時間* 2'-O-メチル	待機時間*RNA
ホスホルアミダイト	6.5	163 μ L	45 sec	2.5 min	7.5 min
S-エチルテトラゾール	23.8	238 μ L	45 sec	2.5 min	7.5 min
無水酢酸	100	233 μ L	5 sec	5 sec	5 sec
N-メチルイミダゾール	186	233 μ L	5 sec	5 sec	5 sec
TCA	176	2.3 mL	21 sec	21 sec	21 sec
ヨウ素	11.2	1.7 mL	45 sec	45 sec	45 sec
ボーケージ	12.9	645 μ L	100 sec	300 sec	300 sec
アセトニトリル	NA	6.67 mL	NA	NA	NA

B. 0.2 μ mol 合成サイクル ABI 394 装置

試薬	当量	量	待機時間* DNA	待機時間* 2'-O-メチル	待機時間*RNA
ホスホルアミダイト	15	31 μ L	45 sec	233 sec	465 sec
S-エチルテトラゾール	38.7	31 μ L	45 sec	233 min	465 sec
無水酢酸	655	124 μ L	5 sec	5 sec	5 sec
N-メチルイミダゾール	1245	124 μ L	5 sec	5 sec	5 sec
TCA	700	732 μ L	10 sec	10 sec	10 sec
ヨウ素	20.6	244 μ L	15 sec	15 sec	15 sec
ボーケージ	7.7	232 μ L	100 sec	300 sec	300 sec
アセトニトリル	NA	2.64 mL	NA	NA	NA

C. 0.2 μ mol 合成サイクル 96 ウエル装置

試薬	当量:DNA/2'-O-メチル/リボ	量: DNA/2'-O-メチル/リボ	待機時間* DNA	待機時間* 2'-O-メチル	待機時間* リボ
ホスホルアミダイト	22/33/66	40/60/120 μ L	60 sec	180 sec	360sec
S-エチルテトラゾール	70/105/210	40/60/120 μ L	60 sec	180 min	360 sec
無水酢酸	265/265/265	50/50/50 μ L	10 sec	10 sec	10 sec
N-メチルイミダゾール	502/502/502	50/50/50 μ L	10 sec	10 sec	10 sec
TCA	238/475/475	250/500/500 μ L	15 sec	15 sec	15 sec
ヨウ素	6.8/6.8/6.8	80/80/80 μ L	30 sec	30 sec	30 sec
ボーケージ	34/51/51	80/120/120	100 sec	200 sec	200 sec
アセトニトリル	NA	1150/1150/1150 μ L	NA	NA	NA

* 待機時間は輸送の間の接触時間を含まない

【 0 3 1 7 】

【 表 2 】

表III: 患者統計

投与量 コホート (mg/m ²)	患者番号	年齢	性別	診断	投与量
10	1001	49	F	NSC肺	29
10	1002	65	F	脂肪肉腫	120
10	1003	49	M	鼻咽頭CA	109
30	1004	35	M	非小細胞肺	1
30	1005	45	F	黒色腫(眼)	113
30	1006	57	M	結腸	199
30	1007	39	F	上皮様血管内皮腫	198
100	1008	52	M	副腎CA	57
100	1009	44	F	乳	35
100	1010	62	F	腎臓	134
300	1011	24	F	黒色腫	31
300	1012	57	M	腎臓細胞	178
300	1013	53	M	鼻咽頭SCCA	29
300	1014	64	F	腹膜中皮腫	324
100	1015	65	M	黒色腫	140
100	1016	77	F	乳	265
100	1017		F	黒色腫	35
100	1018	26	F	黒色腫	7
100	1019	69	F	子宮内膜肉腫	500
100	1020	65	M	類癌腫	124
100	1021	59	M	胆嚢腺癌	34
100	1022	43	M	結腸直腸	8
100	1023	78	F	乳	50
100	1024	40	F	耳下腺腺癌	285
100	1025	52	F	乳	71
100	1026	39	F	乳	34
100	1027	55	F	乳	36
100	1028	52	M	黒色腫	29
100	1029	38	M	前立腺	36
100	1030	83	M	黒色腫	41
100	1031	50	M	髄質甲状腺	108

1人の患者は疾病の進行のため研究を打ち切った。同情的基準によりANGIOZYMEを再開した。

2001年9月1日において、すべての患者は研究を打ち切った。但し1人の患者は上述のように治療を再開した。

【0318】

【表3】

10

20

30

40

表IV:皮下ボーンラス投与後のANGIOZYMEの薬物動態学的パラメータ

	10 mg/m ²		30 mg/m ²		100 mg/m ²		300 mg/m ²	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
Day 1								
Cmax (ug/mL)	0.43	0.07	0.62	0.28	3.17	0.69	8.91	2.93
AUCt (ug*hr/mL)	2.60	1.43	6.04	2.70	34.14	2.28	89.87	21.68
AUCinf (ug*hr/mL)	4.40	0.06	7.99	1.66	37.51	1.91	101.57	13.47
t(1/2) (hr)	3.62	0.79	7.32	6.94	4.58	0.02	9.26	6.20
CL/F (L/hr/m ²)	2.24	0.08	3.73	0.92	2.96	0.61	2.99	0.43
Day 29								
Cmax (ug/mL)	0.35	0.19	1.17	0.53	3.23	0.35	8.93	6.71
AUCt (ug*hr/mL)	2.11	1.31	7.29	1.16	31.87	1.91	119.42	65.84
AUCinf (ug*hr/mL)	3.38	1.31	8.54	2.46	33.61	2.16	132.73	67.82
t(1/2) (hr)	4.49	1.60	3.26	1.01	4.66	0.35	7.24	0.70
CL/F (L/hr/m ²)	2.49	1.48	3.69	0.94	3.21	0.56	2.72	1.40

【 0 3 1 9 】

【 表 4 】

10

20

30

40

表V:ヒトFLT DNAザイムおよび基質配列

位置	基質	配列番号	DNAザイム	配列番号
17	UCCUCUCG G CUCCUCCC	1	GGGAGGAG GGCTAGCTACAACGA CGAGAGGA	1703
28	CCUCCCCG G CAGCGGCG	2	CGCCGCTG GGCTAGCTACAACGA CGGGGAGG	1704
31	CCCCGGCA G CGGCGGCG	3	CGCCGCTG GGCTAGCTACAACGA TGCCGGGG	1705
34	CGGCAGCG G CGGCGGCU	4	AGCCGCCG GGCTAGCTACAACGA CGCTGCCG	1706
37	CAGCGGCG G CGGCUCGG	5	CCGAGCCG GGCTAGCTACAACGA CGCCGCTG	1707
40	CGGCGGCG G CUCGGAGC	6	GCTCCGAG GGCTAGCTACAACGA CGCCGCCG	1708
47	GGCUCGGA G CGGGCUCC	7	GGAGCCCG GGCTAGCTACAACGA TCCGAGCC	1709
51	CGGAGCGG G CUCCGGGG	8	CCCCGGAG GGCTAGCTACAACGA CCGTCCG	1710
59	GCUCCGGG G CUCGGGUG	9	CACCCGAG GGCTAGCTACAACGA CCCGGAGC	1711
65	GGGCUCGG G UGCAGCGG	10	CCGCTGCA GGCTAGCTACAACGA CCAGAGCC	1712
67	GCUCGGGU G CAGCGGCC	11	GGCCGCTG GGCTAGCTACAACGA ACCCGAGC	1713
70	CGGGUGCA G CGGCCAGC	12	GCTGGCCG GGCTAGCTACAACGA TGCACCCG	1714
73	GUGCAGCG G CAGCGGGG	13	CCCGCTGG GGCTAGCTACAACGA CGCTGCAC	1715
77	AGCGGCCA G CGGGCCUG	14	CAGGCCCG GGCTAGCTACAACGA TGGCCGCT	1716
81	GCCAGCGG G CCUGGCGG	15	CCGCCAGG GGCTAGCTACAACGA CCGCTGGC	1717
86	CGGGCCUG G CGGCGAGG	16	CCTCGCCG GGCTAGCTACAACGA CAGGCCCG	1718
89	GCCUGGCG G CGAGGAUU	17	AATCCTCG GGCTAGCTACAACGA CGCCAGGC	1719
95	CGGCGAGG A UUACCCGG	18	CCGGGTAA GGCTAGCTACAACGA CCTCGCCG	1720
98	CGAGGAUU A CCCGGGGA	19	TCCCCGGG GGCTAGCTACAACGA AATCCTCG	1721
108	CCGGGGAA G UGGUUGUC	20	GACAACCA GGCTAGCTACAACGA TTCCCCGG	1722
111	GGGAAGUG G UUGUCUCC	21	GGAGACAA GGCTAGCTACAACGA CACTTCCC	1723
114	AAGUGGUU G UCUCUUGG	22	CCAGGAGA GGCTAGCTACAACGA AACCACCT	1724
122	GUCUCCUG G CUGGAGCC	23	GGCTCCAG GGCTAGCTACAACGA CAGGAGAC	1725
128	UGGCUUGA G CCGCGAGA	24	TCTCGCGG GGCTAGCTACAACGA TCCAGCCA	1726
131	CUGGAGCC G CGAGACGG	25	CCGTCTCG GGCTAGCTACAACGA GGCTCCAG	1727
136	GCCGCGAG A CGGGCGCU	26	AGCGCCCG GGCTAGCTACAACGA CTCGCGGC	1728
140	CGAGACGG G CGCUCAGG	27	CCTGAGCG GGCTAGCTACAACGA CCGTCTCG	1729
142	AGACGGGC G CUCAGGGC	28	GCCCTGAG GGCTAGCTACAACGA GCCCGTCT	1730
149	CGCUCAGG G CGCGGGGC	29	GCCCCGCG GGCTAGCTACAACGA CCTGAGCG	1731
151	CUCAGGGC G CGGGGCCG	30	CGGCCCCG GGCTAGCTACAACGA GCCCTGAG	1732
156	GGCGCGGG G CCGGCGGC	31	GCCGCGCG GGCTAGCTACAACGA CCCGCGCC	1733
160	CGGGGCCG G CGGCGGCG	32	CGCCGCCG GGCTAGCTACAACGA CGGCCCCG	1734
163	GGCCGGCG G CGGCGAAC	33	GTTCGCCG GGCTAGCTACAACGA CGCCGGCC	1735
166	CGGCGGCG G CGAACGAG	34	CTCGTTCG GGCTAGCTACAACGA CGCGGCCG	1736
170	GGCGGCGA A CGAGAGGA	35	TCCTCTCG GGCTAGCTACAACGA TCGCCGCC	1737
178	ACGAGAGG A CGGACUCU	36	AGAGTCCG GGCTAGCTACAACGA CCTCTCGT	1738
182	GAGGACGG A CUCUGGCG	37	CGCCAGAG GGCTAGCTACAACGA CCGTCTTC	1739
188	GGACUCUG G CGGCCGGG	38	CCCGGCCG GGCTAGCTACAACGA CAGAGTCC	1740
191	CUCUGGCG G CCGGGUCG	39	CGACCCGG GGCTAGCTACAACGA CGCCAGAG	1741
196	GCGGCCGG G UCGUUGGC	40	GCCAACGA GGCTAGCTACAACGA CCGGCCGC	1742
199	GCCGGGUC G UUGGCCGG	41	CCGGCCAA GGCTAGCTACAACGA GACCCGGC	1743
203	GGUCGUUG G CCGGGGGA	42	TCCCCCGG GGCTAGCTACAACGA CAACGACC	1744
212	CCGGGGGA G CGCGGGCA	43	TGCCCGCG GGCTAGCTACAACGA TCCCCCGG	1745
214	GGGGGAGC G CGGGCACC	44	GGTGCCCG GGCTAGCTACAACGA GCTCCCCC	1746
218	GAGCGCGG G CACCGGGC	45	GCCCCGTG GGCTAGCTACAACGA CCGCGCTC	1747
220	GCGCGGGC A CCGGGCGA	46	TCGCCCCG GGCTAGCTACAACGA GCCCGCGC	1748
225	GCCACCGG G CGAGCAGG	47	CCTGCTCG GGCTAGCTACAACGA CCGGTGCC	1749
229	CCGGGCGA G CAGGCCGC	48	GCGGCTCG GGCTAGCTACAACGA TCGCCCGG	1750

10

20

30

40

【0320】

【表5】

233	GCGAGCAG G CCGCGUCG	49	CGACGCGG GGCTAGCTACAACGA CTGCTCGC	1751
236	AGCAGGCC G CGUCGCGC	50	GCGCGACG GGCTAGCTACAACGA GGCCTGCT	1752
238	CAGGCCGC G UCGCGCUC	51	GAGCGCGA GGCTAGCTACAACGA GCGGCTTG	1753
241	GCCGCGUC G CGCUCACC	52	GGTGAGCG GGCTAGCTACAACGA GACGCGGC	1754
243	CGCGUCGC G CUCACCAU	53	ATGGTGAG GGCTAGCTACAACGA GCGACGCG	1755
247	UCGCGCUC A CCAUGGUC	54	GACCATGG GGCTAGCTACAACGA GAGCGCGA	1756
250	CGCUCACC A UGGUCAGC	55	GCTGACCA GGCTAGCTACAACGA GGTGAGCG	1757
253	UCACCAUG G UCAGCUAC	56	GTAGCTGA GGCTAGCTACAACGA CATGGTGA	1758
257	CAUGGUCA G CUACUGGG	57	CCCAGTAG GGCTAGCTACAACGA TGACCATG	1759
260	GGUCAGCU A CUGGGACA	58	TGTCCCAG GGCTAGCTACAACGA AGCTGACC	1760
266	CUACUGGG A CACCGGGG	59	CCCCGGTG GGCTAGCTACAACGA CCCAGTAG	1761
268	ACUGGGAC A CCGGGGUC	60	GACCCGGG GGCTAGCTACAACGA GTCCCAGT	1762
274	ACACCGGG G UCCUGCUG	61	CAGCAGGA GGCTAGCTACAACGA CCCGGTGT	1763
279	GGGGUCCU G CUGUGCGC	62	GCGCACAG GGCTAGCTACAACGA AGGACCCC	1764
282	GUCCUGCU G UGCGCGCU	63	AGCGCGCA GGCTAGCTACAACGA AGCAGGAC	1765
284	CCUGCUGU G CGCGCUGC	64	GCAGCGCG GGCTAGCTACAACGA ACAGCAGG	1766
286	UGCUGUGC G CGCUGCUC	65	GAGCAGCG GGCTAGCTACAACGA GCACAGCA	1767
288	CUGUGCGC G CUGCUCAG	66	CTGAGCAG GGCTAGCTACAACGA GCGCACAG	1768
291	UGCGCGCU G CUCAGCUG	67	CAGCTGAG GGCTAGCTACAACGA AGCGCGCA	1769
296	GCUGCUCA G UCUCUUC	68	GCAGACAG GGCTAGCTACAACGA TGAGCAGC	1770
299	GCUCAGCU G UCUGCUUC	69	GAAGCAGA GGCTAGCTACAACGA AGCTGAGC	1771
303	AGCUGUCU G CUUCUCAC	70	GTGAGAAG GGCTAGCTACAACGA AGACAGCT	1772
310	UGCUCUC A CAGGAUCU	71	AGATCCTG GGCTAGCTACAACGA GAGAAGCA	1773
315	CUCACAGG A UCUAGUUC	72	GAAGTAGA GGCTAGCTACAACGA CCTGTGAG	1774
320	AGGAUCUA G UUCAGGUU	73	AACCTGAA GGCTAGCTACAACGA TAGATCCT	1775
326	UAGUUCAG G UUCAAAU	74	ATTTTGAA GGCTAGCTACAACGA CTGAACTA	1776
333	GGUUCAAA A UUAAAAGA	75	TCTTTTAA GGCTAGCTACAACGA TTTGAACC	1777
341	AUUAAAAG A UCCUGAAC	76	GTTTCAGG GGCTAGCTACAACGA CTTTTAAT	1778
348	GAUCCUGA A CUGAGUUU	77	AAACTCAG GGCTAGCTACAACGA TCAGGATC	1779
353	UGAACUGA G UUUAAAAG	78	CTTTTAAA GGCTAGCTACAACGA TCAGTTCA	1780
362	UUUAAAAG G CACCCAGC	79	GCTGGGTG GGCTAGCTACAACGA CTTTTAAA	1781
364	UAAAAGGC A CCCAGCAC	80	GTGCTGGG GGCTAGCTACAACGA GCCTTTTA	1782
369	GGCACCCA G CACAUCAU	81	ATGATGTG GGCTAGCTACAACGA TGGGTGCC	1783
371	CACCCAGC A CAUCAUGC	82	GCATGATG GGCTAGCTACAACGA GCTGGGTG	1784
373	CCAGCAC A UCAUGCAA	83	TTGCATGA GGCTAGCTACAACGA GTGCTGGG	1785
376	AGCACAU A UGCAAGCA	84	TGCTTGCA GGCTAGCTACAACGA GATGTGCT	1786
378	CACAUCAU G CAAGCAGG	85	CCTGCTTG GGCTAGCTACAACGA ATGATGTG	1787
382	UCAUGCAA G CAGGCCAG	86	CTGGCCTG GGCTAGCTACAACGA TTGCATGA	1788
386	GCAAGCAG G CCAGACAC	87	GTGCTGCG GGCTAGCTACAACGA CTGCTTGC	1789
391	CAGGCCAG A CACUGCAU	88	ATGCACTG GGCTAGCTACAACGA CTGGCCTG	1790
393	GGCCAGAC A CUGCAUCU	89	AGATGCAG GGCTAGCTACAACGA GTCGTGCC	1791
396	CAGACACU G CAUCUCCA	90	TGGAGATG GGCTAGCTACAACGA AGTGTCTG	1792
398	GACACUG A UCUCAAU	91	ATTGGAGA GGCTAGCTACAACGA GCAGTGTC	1793
405	CAUCUCCA A UGCAGGGG	92	CCCCTGCA GGCTAGCTACAACGA TGGAGATG	1794
407	UCUCCAAU G CAGGGGGG	93	CCCCCTG GGCTAGCTACAACGA ATTGGAGA	1795
418	GGGGGGAA G CAGCCCAU	94	ATGGGCTG GGCTAGCTACAACGA TTCCCCC	1796
421	GGGAAGCA G CCCAUAAA	95	TTTATGGG GGCTAGCTACAACGA TGCTTCCC	1797
425	AGCAGCCC A UAAUUGGU	96	ACCATTTA GGCTAGCTACAACGA GGGCTGCT	1798
429	GCCCAUAA A UGGUCUUU	97	AAAGACCA GGCTAGCTACAACGA TTATGGGC	1799
432	CAUAAAUG G UCUUUGCC	98	GGCAAAGA GGCTAGCTACAACGA CATTATATG	1800
438	UGGUCUUU G CCUGAAAU	99	ATTTCAGG GGCTAGCTACAACGA AAAGACCA	1801
445	UGCCUGAA A UGGUGAGU	100	ACTCACCA GGCTAGCTACAACGA TTCAGGCA	1802

10

20

30

40

【 0 3 2 1 】

【 表 6 】

448	CUGAAAUG G UGAGUAAG	101	CTTACTCA GGCTAGCTACAACGA CATTTCAG	1803
452	AAUGGUGA G UAAGGAAA	102	TTTCCTTA GGCTAGCTACAACGA TCACCATT	1804
461	UAAGGAAA G CGAAAGGC	103	GCCTTTTCG GGCTAGCTACAACGA TTTCCTTA	1805
468	AGCGAAAG G CUGAGCAU	104	ATGCTCAG GGCTAGCTACAACGA CTTTCGCT	1806
473	AAGGUGA G CAUAACUA	105	TAGTTATG GGCTAGCTACAACGA TCAGCCTT	1807
475	GGCUGAGC A UAACUAAA	106	TTTAGTTA GGCTAGCTACAACGA GCTCAGCC	1808
478	UGAGCAUA A CUAAUUCU	107	AGATTTAG GGCTAGCTACAACGA TATGCTCA	1809
483	AUAACUAA A UCUGCCUG	108	CAGGCAGA GGCTAGCTACAACGA TTAGTTAT	1810
487	CUAAUUCU G CCUGUGGA	109	TCCACAGG GGCTAGCTACAACGA AGATTAG	1811
491	AUCUGCCU G UGGAAGAA	110	TTCTTCCA GGCTAGCTACAACGA AGGCAGAT	1812
500	UGGAAGAA A UGGCAAAC	111	GTTTGCCA GGCTAGCTACAACGA TTCTTCCA	1813
503	AAGAAUG G CAAACAAU	112	ATTGTTTG GGCTAGCTACAACGA CATTTCTT	1814
507	AAUGGCAA A CAUUCUG	113	CAGAAATG GGCTAGCTACAACGA TTGCCATT	1815
510	GGCAAACA A UUCUGCAG	114	CTGCAGAA GGCTAGCTACAACGA TGTTCGCC	1816
515	ACAAUUCU G CAGUACUU	115	AAGTACTG GGCTAGCTACAACGA AGAATTGT	1817
518	AUUCUGCA G UACUUUAA	116	TTAAAGTA GGCTAGCTACAACGA TGCAGAA	1818
520	UCUGCAGU A CUUUAACC	117	GGTTAAAG GGCTAGCTACAACGA ACTGCAGA	1819
526	GUACUUUA A CCUUGAAC	118	GTTCAAGG GGCTAGCTACAACGA TAAAGTAC	1820
533	AACCUUGA A CACAGCUC	119	GAGCTGTG GGCTAGCTACAACGA TCAAGGTT	1821
535	CCUUGAAC A CAGCUCAA	120	TTGAGCTG GGCTAGCTACAACGA GTTCAAGG	1822
538	UGAACACA G CUCAAGCA	121	TGCTTGAG GGCTAGCTACAACGA TGTGTTCA	1823
544	CAGCUCAA G CAAACCAC	122	GTGGTTTG GGCTAGCTACAACGA TTGAGCTG	1824
548	UCAAGCAA A CCACACUG	123	CAGTGTGG GGCTAGCTACAACGA TTGCTTGA	1825
551	AGCAAACC A CACUGGCU	124	AGCCAGTG GGCTAGCTACAACGA GGTTCGCT	1826
553	CAAACCAC A CUGGCUUC	125	GAAGCCAG GGCTAGCTACAACGA GTGGTTTG	1827
557	CCACACUG G CUUCUACA	126	TGTAGAAG GGCTAGCTACAACGA CAGTGTGG	1828
563	UGGCUUCU A CAGCUGCA	127	TGCAGCTG GGCTAGCTACAACGA AGAAGCCA	1829
566	CUUCUACA G CUGCAAU	128	ATTTGCAG GGCTAGCTACAACGA TGTAGAAG	1830
569	CUACAGCU G CAAUAUUC	129	GATATTTG GGCTAGCTACAACGA AGCTGTAG	1831
573	AGCUGCAA A UAUCUAGC	130	GCTAGATA GGCTAGCTACAACGA TTGCAGCT	1832
575	CUGCAAU A UCUAGCUG	131	CAGCTAGA GGCTAGCTACAACGA ATTTGCAG	1833
580	AAUAUCUA G CUGUACCU	132	AGGTACAG GGCTAGCTACAACGA TAGATATT	1834
583	AUCUAGCU G UACCUACU	133	AGTAGGTA GGCTAGCTACAACGA AGCTAGAT	1835
585	CUAGCUGU A CCUACUUC	134	GAAGTAGG GGCTAGCTACAACGA ACAGCTAG	1836
589	CUGUACCU A CUUCAAG	135	CTTTGAAG GGCTAGCTACAACGA AGGTACAG	1837
607	AGAAGGAA A CAAUUCU	136	AGATTCTG GGCTAGCTACAACGA TTCCTTCT	1838
612	GAAACAGA A UCUGCAAU	137	ATTGCAGA GGCTAGCTACAACGA TCTGTTTC	1839
616	CAGAAUCU G CAAUCUAU	138	ATAGATTG GGCTAGCTACAACGA AGATTCTG	1840
619	AAUCUGCA A UCUAUUA	139	TATATAGA GGCTAGCTACAACGA TGCAGATT	1841
623	UGCAAUCU A UAUUUUA	140	TAAATATA GGCTAGCTACAACGA AGATTGCA	1842
625	CAAUCUAU A UAUUUUAU	141	AATAAATA GGCTAGCTACAACGA ATAGATTG	1843
627	AUCUAUUA A UUUUUUAG	142	CTAATAAA GGCTAGCTACAACGA ATATAGAT	1844
631	AUAUAUUU A UUAGUGAU	143	ATCACTAA GGCTAGCTACAACGA AAATATAT	1845
635	AUUUAUUA G UGAUACAG	144	CTGTATCA GGCTAGCTACAACGA TAATAAAT	1846
638	UAUUAGUG A UACAGGUA	145	TACCTGTA GGCTAGCTACAACGA CACTAATA	1847
640	UUAGUGAU A CAGGUAGA	146	TCTACCTG GGCTAGCTACAACGA ATCACTAA	1848
644	UGAUACAG G UAGACCUU	147	AAGGTCTA GGCTAGCTACAACGA CTGTATCA	1849
648	ACAGGUAG A CCUUCUGU	148	ACGAAAGG GGCTAGCTACAACGA CTACCTGT	1850
655	GACCUUUC G UAGAGAUG	149	CATCTCTA GGCTAGCTACAACGA GAAAGGTC	1851
661	UCGUAGAG A UGUACAGU	150	ACTGTACA GGCTAGCTACAACGA CTCTACGA	1852
663	GUAGAGAU G UACAGUGA	151	TCACCTGA GGCTAGCTACAACGA ATCTCTAC	1853
665	AGAGAUGU A CAGUGAAA	152	TTTCACTG GGCTAGCTACAACGA ACATCTCT	1854

10

20

30

40

【 0 3 2 2 】

【 表 7 】

668	GAUGUACA G UGAAAUCC	153	GGATTTCA GGCTAGCTACAACGA TGTACATC	1855
673	ACAGUGAA A UCCCCGAA	154	TTCGGGGA GGCTAGCTACAACGA TTCACTGT	1856
682	UCCCCGAA A UUAUACAC	155	GTGTATAA GGCTAGCTACAACGA TTCGGGGA	1857
685	CCGAAAUU A UACACAUG	156	CATGTGTA GGCTAGCTACAACGA AATTTCCG	1858
687	GAAAUUUA A CACAUGAC	157	GTCATGTG GGCTAGCTACAACGA ATAATTTT	1859
689	AAUUAUAC A CAUGACUG	158	CAGTCATG GGCTAGCTACAACGA GTATAATT	1860
691	UUAUACAC A UGACUGAA	159	TTCAGTCA GGCTAGCTACAACGA GTGTATAA	1861
694	UACACAUG A CUGAAGGA	160	TCCTTCAG GGCTAGCTACAACGA CATGTGTA	1862
708	GGAAGGGA G CUCGUCAU	161	ATGACGAG GGCTAGCTACAACGA TCCCTTCC	1863
712	GGGAGCUC G UCAUUCUU	162	GGGAATGA GGCTAGCTACAACGA GAGCTCCC	1864
715	AGCUCGUC A UUCCUGC	163	GCAGGGAA GGCTAGCTACAACGA GACGAGCT	1865
722	CAUUCUUU G CCGGGUUA	164	TAACCCGG GGCTAGCTACAACGA AGGGAATG	1866
727	CCUGCCGG G UUACGUCA	165	TGACGTAA GGCTAGCTACAACGA CCGGCAGG	1867
730	GCCGGGUU A CGUACCU	166	AGGTGACG GGCTAGCTACAACGA AACCCTGG	1868
732	CGGGGUUG G UACCUAA	167	TTAGGTGA GGCTAGCTACAACGA GTAACCCG	1869
735	GUUACGUC A CCUAACAU	168	ATGTTAGG GGCTAGCTACAACGA GACGTAAC	1870
740	GUCACCUA A CAUCACUG	169	CAGTGATG GGCTAGCTACAACGA TAGGTGAC	1871
742	CACCUAAC A UCACUGUU	170	AACAGTGA GGCTAGCTACAACGA GTTAGGTG	1872
745	CUAACAUU A CUGUUACU	171	AGTAACAG GGCTAGCTACAACGA GATGTTAG	1873
748	ACAUCACU G UUAUUUA	172	TAAAGTAA GGCTAGCTACAACGA AGTGATGT	1874
751	UCACUGUU A CUUAAAA	173	TTTTAAAG GGCTAGCTACAACGA AACAGTGA	1875
762	UUAAAAA G UUCCACU	174	AGTGGAAG GGCTAGCTACAACGA TTTTAA	1876
768	AAGUUUCC A CUUGACAC	175	GTGTCAAG GGCTAGCTACAACGA GGAACTT	1877
773	UCCACUUG A CACUUUGA	176	TCAAAGTG GGCTAGCTACAACGA CAAGTGGA	1878
775	CACUUGAC A CUUUGAUC	177	GATCAAAG GGCTAGCTACAACGA GTCAAGTG	1879
781	ACACUUUG A UCCCUGAU	178	ATCAGGGA GGCTAGCTACAACGA CAAAGTGT	1880
788	GAUCCUG A UGGAAAAC	179	GTTTTCCA GGCTAGCTACAACGA CAGGGATC	1881
795	GAUGGAAA A CGCAUAU	180	ATTATGCG GGCTAGCTACAACGA TTTCCATC	1882
797	UGGAAAAC G CAUAUUCU	181	AGATTATG GGCTAGCTACAACGA GTTTTCCA	1883
799	GAAAACGC A UAAUCUGG	182	CCAGATTA GGCTAGCTACAACGA GCGTTTTC	1884
802	AACGCAUA A UCUGGGAC	183	GTCCCGA GGCTAGCTACAACGA TATGCGTT	1885
809	AAUCUGGG A CAGUAGAA	184	TTCTACTG GGCTAGCTACAACGA CCCAGATT	1886
812	CUGGGACA G UAGAAAGG	185	CCTTTCTA GGCTAGCTACAACGA TGTCCCAG	1887
821	UAGAAAGG G CUUCAUA	186	TGATGAAG GGCTAGCTACAACGA CCTTTCTA	1888
826	AGGGCUUC A UCAUAUCA	187	TGATGAAG GGCTAGCTACAACGA GAAGCCCT	1889
829	GCUUAUC A UCAAAAU	188	ATTTGATA GGCTAGCTACAACGA GATGAAGC	1890
831	UUCAUCAU A UCAAAUGC	189	GCATTTGA GGCTAGCTACAACGA ATGATGAA	1891
836	CAUAUCAA A UGCAACGU	190	ACGTTGCA GGCTAGCTACAACGA TTGATATG	1892
838	UAUCAAAU G CAACGUAC	191	GTACGTTG GGCTAGCTACAACGA ATTTGATA	1893
841	CAAAUGCA A CGUACAAA	192	TTTGTACG GGCTAGCTACAACGA TGCATTG	1894
843	AAUGCAAC G UACAAAGA	193	TCTTTGTA GGCTAGCTACAACGA GTTGCAAT	1895
845	UGCAACGU A CAAAGAAA	194	TTTCTTTG GGCTAGCTACAACGA ACGTTGCA	1896
853	ACAAAGAA A UAGGGCUU	195	AAGCCCTA GGCTAGCTACAACGA TTCTTTGT	1897
858	GAAAUAGG G CUUCUGAC	196	GTCAGAAG GGCTAGCTACAACGA CCTATTTC	1898
865	GGCUUCUG A CCUGUGAA	197	TTCACAGG GGCTAGCTACAACGA CAGAAGCC	1899
869	UCUGACCU G UGAAGCAA	198	TTGCTTCA GGCTAGCTACAACGA AGGTCAGA	1900
874	CCUGUGAA G CAACAGUC	199	GACTGTTG GGCTAGCTACAACGA TTCACAGG	1901
877	GUGAAGCA A CAGUCAAU	200	ATTGACTG GGCTAGCTACAACGA TGCTTCAC	1902
880	AAGCAACA G UCAAUGGG	201	CCCATTGA GGCTAGCTACAACGA TGTTGCTT	1903
884	AACAGUCA A UGGGCAUU	202	AATGCCCA GGCTAGCTACAACGA TGACTGTT	1904
888	GUCAAUGG G CAUUUGUA	203	TACAAATG GGCTAGCTACAACGA CCATTGAC	1905
890	CAAUGGGC A UUUGUAUA	204	TATACAAA GGCTAGCTACAACGA GCCCATTT	1906

10

20

30

40

【0 3 2 3】

【表 8】

894	GGGCAUUU G UAUAAGAC	205	GTCTTATA GGCTAGCTACAACGA AAATGCC	1907
896	GCAUUUGU A UAAGACAA	206	TTGTCTTA GGCTAGCTACAACGA ACAAATGC	1908
901	UGUAUAAG A CAAACUUA	207	ATAGTTTG GGCTAGCTACAACGA CTTATACA	1909
905	UAAGACAA A CUAUCUCA	208	TGAGATAG GGCTAGCTACAACGA TTGTCTTA	1910
908	GACAAACU A UCUCACAC	209	GTGTGAGA GGCTAGCTACAACGA AGTTTGTC	1911
913	ACUAUCUC A CACAUCGA	210	TCGATGTG GGCTAGCTACAACGA GAGATAGT	1912
915	UAUCUCAC A CAUCGACA	211	TGTCGATG GGCTAGCTACAACGA GTGAGATA	1913
917	UCUCACAC A UCGACAAA	212	TTGTGCGA GGCTAGCTACAACGA GTGTGAGA	1914
921	ACACAUCG A CAAACCAA	213	TTGGTTTG GGCTAGCTACAACGA CGATGTGT	1915
925	AUCGACAA A CCAAUACA	214	TGTATTGG GGCTAGCTACAACGA TTGTGCGT	1916
929	ACAAACCA A UACAAUCA	215	TGATTGTA GGCTAGCTACAACGA TGGTTTGT	1917
931	AAACCAAU A CAAUCAUA	216	TATGATTG GGCTAGCTACAACGA ATTGGTTT	1918
934	CCAUAACA A UCAUAGAU	217	ATCTATGA GGCTAGCTACAACGA TGTATTGG	1919
937	AUACAAUC A UAGAUGUC	218	GACATCTA GGCTAGCTACAACGA GATTGTAT	1920
941	AAUCAUAG A UGUCCAAA	219	TTTGGACA GGCTAGCTACAACGA CTATGATT	1921
943	UCAUAGAU G UCCAAUA	220	TATTTGGA GGCTAGCTACAACGA ATCTATGA	1922
949	AUGUCCAA A UAAGCACA	221	TGTGCTTA GGCTAGCTACAACGA TTGGACAT	1923
953	CCAAAUAA G CACACCAC	222	GTGGTGTG GGCTAGCTACAACGA TTATTTGG	1924
955	AAAUAAGC A CACCACGC	223	GCGTGGTG GGCTAGCTACAACGA GCTTATTT	1925
957	AUAAGCAC A CCACGCC	224	GGGCGTGG GGCTAGCTACAACGA GTGCTTAT	1926
960	AGCACACC A CGCCAGU	225	ACTGGGCG GGCTAGCTACAACGA GGTGTGCT	1927
962	CACACCAC G CCCAGUCA	226	TGACTGGG GGCTAGCTACAACGA GTGGTGTG	1928
967	CACGCCCA G UCAAAUUA	227	TAATTTGA GGCTAGCTACAACGA TGGGCGTG	1929
972	CCAGUCA A UUACUAG	228	CTAAGTAA GGCTAGCTACAACGA TTGACTGG	1930
975	GUCAAAU A CUUAGAGG	229	CCTCTAAG GGCTAGCTACAACGA AATTTGAC	1931
983	ACUUAGAG G CCAUACUC	230	GAGTATGG GGCTAGCTACAACGA CTCTAAGT	1932
986	UAGAGGCC A UACUCUUG	231	CAAGAGTA GGCTAGCTACAACGA GGCTCTA	1933
988	GAGGCCAU A CUCUUGUC	232	GACAAGAG GGCTAGCTACAACGA ATGGCCTC	1934
994	AUACUCU G UCCUCAU	233	ATTGAGGA GGCTAGCTACAACGA AAGAGTAT	1935
1001	UGUCCUCA A UUGUACUG	234	CAGTACAA GGCTAGCTACAACGA TGAGGACA	1936
1004	CCUCAAU G UACUGCUA	235	TAGCAGTA GGCTAGCTACAACGA AATTGAGG	1937
1006	UCAAUUGU A CUGCUACC	236	GGTAGCAG GGCTAGCTACAACGA ACAATTGA	1938
1009	AUUGUACU G CUACCACU	237	AGTGGTAG GGCTAGCTACAACGA AGTACAAT	1939
1012	GUACUGCU A CCACUCCC	238	GGGAGTGG GGCTAGCTACAACGA AGCAGTAC	1940
1015	CUGCUACC A CUCCUUG	239	CAAGGGAG GGCTAGCTACAACGA GGTAGCAG	1941
1025	UCCCUUGA A CACGAGAG	240	CTCTCGTG GGCTAGCTACAACGA TCAAGGGA	1942
1027	CCUUGAAC A CGAGAGUU	241	AACTCTCG GGCTAGCTACAACGA GTTCAAGG	1943
1033	ACACGAGA G UUCAAAUG	242	CATTTGAA GGCTAGCTACAACGA TCTCGTGT	1944
1039	GAGUUCAA A UGACCUGG	243	CCAGGTCA GGCTAGCTACAACGA TTGAATC	1945
1042	UUCAAAUG A CCUGGAGU	244	ACTCCAGG GGCTAGCTACAACGA CATTTGAA	1946
1049	GACCUGGA G UUACCCUG	245	CAGGGTAA GGCTAGCTACAACGA TCCAGGTC	1947
1052	CUGGAGUU A CCCUGAUG	246	CATCAGGG GGCTAGCTACAACGA AACTCCAG	1948
1058	UUACCCUG A UGAAAAA	247	TTTTTTCA GGCTAGCTACAACGA CAGGGTAA	1949
1067	UGAAAAA A UAAGAGAG	248	CTCTCTTA GGCTAGCTACAACGA TTTTTTCA	1950
1075	AUAAGAGA G CUUCCGUA	249	TACGGAAG GGCTAGCTACAACGA TCTCTTAT	1951
1081	GAGCUUCC G UAAGGCGA	250	TCGCCTTA GGCTAGCTACAACGA GGAAGCTC	1952
1086	UCCGUAAG G CGACGAAU	251	ATTCGTCTG GGCTAGCTACAACGA CTTACGGA	1953
1089	GUAAGGCG A CGAAUUGA	252	TCAATTCTG GGCTAGCTACAACGA CGCCTTAC	1954
1093	GGCGACGA A UUGACCAA	253	TTGGTCAA GGCTAGCTACAACGA TCGTCGCC	1955
1097	ACGAAUUG A CCAAAGCA	254	TGCTTTGG GGCTAGCTACAACGA CAATTCGT	1956
1103	UGACCAA G CAAUCCC	255	GGGAATTG GGCTAGCTACAACGA TTTGGTCA	1957
1106	CCAAAGCA A UUCCCAUG	256	CATGGGAA GGCTAGCTACAACGA TGCTTTGG	1958

10

20

30

40

【 0 3 2 4 】

【 表 9 】

1112	CAAUCCCC A UGCCAACA	257	TGTTGGCA GGCTAGCTACAACGA GGGAAATTG	1959
1114	AUCCCCAU G CCAACAU	258	TATGTTGG GGCTAGCTACAACGA ATGGGAAT	1960
1118	CCAUGCCA A CAUAUUCU	259	AGAATATG GGCTAGCTACAACGA TGGCATGG	1961
1120	AUGCCAAC A UAUUCUAC	260	GTAGAATA GGCTAGCTACAACGA GTTGGCAT	1962
1122	GCCAACAU A UUCUACAG	261	CTGTAGAA GGCTAGCTACAACGA ATGTTGGC	1963
1127	CAUAUUCU A CAGUGUUC	262	GAACACTG GGCTAGCTACAACGA AGAATATG	1964
1130	AUUCUACA G UGUUCUUA	263	TAAGAACA GGCTAGCTACAACGA TGTAGAAT	1965
1132	UCUACAGU G UUCUUAACU	264	AGTAAGAA GGCTAGCTACAACGA ACTGTAGA	1966
1138	GUGUUCUU A CUAUUGAC	265	GTCAATAG GGCTAGCTACAACGA AAGAACAC	1967
1141	UUCUUAACU A UUGACAAA	266	TTTGTCAA GGCTAGCTACAACGA AGTAAGAA	1968
1145	UACUAUUG A CAAAAUGC	267	GCATTTTG GGCTAGCTACAACGA CAATAGTA	1969
1150	UUGACAAA A UGCAGAAC	268	GTTCTGCA GGCTAGCTACAACGA TTTGTCAA	1970
1152	GACAAAAU G CAGAACAA	269	TTGTCTTG GGCTAGCTACAACGA ATTTGTGC	1971
1157	AAUGCAGA A CAAAGACA	270	TGTCTTTG GGCTAGCTACAACGA TCTGCATT	1972
1163	GAACAAAG A CAAAGGAC	271	GTCCTTTG GGCTAGCTACAACGA CTTTGTTC	1973
1170	GACAAAGG A CUUUAUAC	272	GTATAAAG GGCTAGCTACAACGA CCTTTGTC	1974
1175	AGGACUUU A UACUUGUC	273	GACAAGTA GGCTAGCTACAACGA AAAGTCCT	1975
1177	GACUUUAU A CUUGUCGU	274	ACGACAAG GGCTAGCTACAACGA ATAAAGTC	1976
1181	UUAUACUU G UCGUGUAA	275	TTACACGA GGCTAGCTACAACGA AAGTATAA	1977
1184	UACUUGUC G UGUAAAGGA	276	TCCTTACA GGCTAGCTACAACGA GACAAGTA	1978
1186	CUUGUCGU G UAAGGAGU	277	ACTCCTTA GGCTAGCTACAACGA ACGACAAG	1979
1193	UGUAAGGA G UGGACCAU	278	ATGGTCCA GGCTAGCTACAACGA TCCTTACA	1980
1197	AGGAGUGG A CCAUCAU	279	AATGATGG GGCTAGCTACAACGA CCACTCCT	1981
1200	AGUGGACC A UCAUUCAA	280	TTGAATGA GGCTAGCTACAACGA GGTCCACT	1982
1203	GGACCAUC A UUCAAUUC	281	GATTTGAA GGCTAGCTACAACGA GATGGTCC	1983
1209	UCAUUCAA A UCUGUUA	282	TTAACAGA GGCTAGCTACAACGA TTGAATGA	1984
1213	UCAAUUCU G UUAACACC	283	GGTGTTAA GGCTAGCTACAACGA AGATTTGA	1985
1217	AUCUGUUA A CACCUCAG	284	CTGAGGTG GGCTAGCTACAACGA TAACAGAT	1986
1219	CUGUUAAC A CCUCAGUG	285	CACGTAGG GGCTAGCTACAACGA GTTAACAG	1987
1225	ACACCUCA G UGCAUUA	286	TATATGCA GGCTAGCTACAACGA TGAGGTGT	1988
1227	ACCUCAGU G CAUAUUA	287	TATATATG GGCTAGCTACAACGA ACTGAGGT	1989
1229	CUCAGUGC A UUAUAUUG	288	CATATATA GGCTAGCTACAACGA GCACTGAG	1990
1231	CAGUGCAU A UUAUAUGAU	289	ATCATATA GGCTAGCTACAACGA ATGCACTG	1991
1233	GUGCAUUA A UAUGAUAA	290	TTATCATA GGCTAGCTACAACGA ATATGCAC	1992
1235	GCAUAUAU A UGAUAAAG	291	CTTTATCA GGCTAGCTACAACGA ATATATGC	1993
1238	UAUAUAUG A UAAAGCAU	292	ATGCTTTA GGCTAGCTACAACGA CATATATA	1994
1243	AUGAUAAA G CAUUCauc	293	GATGAATG GGCTAGCTACAACGA TTTATCAT	1995
1245	GAUAAAGC A UUCAUCAC	294	GTGATGAA GGCTAGCTACAACGA GCTTTATC	1996
1249	AAGCAUUC A UCACUGUG	295	CACAGTGA GGCTAGCTACAACGA GAATGCTT	1997
1252	CAUUCauc A CUGUGAAA	296	TTTCACAG GGCTAGCTACAACGA GATGAATG	1998
1255	UCAUCACU G UGAAACAU	297	ATGTTTCA GGCTAGCTACAACGA AGTGATGA	1999
1260	ACUGUGAA A CAUCGAAA	298	TTTCGATG GGCTAGCTACAACGA TTCACAGT	2000
1262	UGUGAAAC A UCGAAAAC	299	GTTTTCGA GGCTAGCTACAACGA GTTTCACA	2001
1269	CAUCGAAA A CAGCAGGU	300	ACCTGCTG GGCTAGCTACAACGA TTTGATG	2002
1272	CGAAAACA G CAGGUGCU	301	AGCACCTG GGCTAGCTACAACGA TGTTTTCG	2003
1276	AACAGCAG G UGCUUGAA	302	TTCAAGCA GGCTAGCTACAACGA CTGCTGTT	2004
1278	CAGCAGGU G CUUGAAAC	303	GTTTCAAG GGCTAGCTACAACGA ACCTGCTG	2005
1285	UGCUUGAA A CCGUAGCU	304	AGCTACGG GGCTAGCTACAACGA TTCAAGCA	2006
1288	UUGAAACC G UAGCUGGC	305	GCCAGCTA GGCTAGCTACAACGA GGTTTCAA	2007
1291	AAACCGUA G CUGGCAAG	306	CTTGCCAG GGCTAGCTACAACGA TACGGTTT	2008
1295	CGUAGCUG G CAAGCGGU	307	ACCGCTTG GGCTAGCTACAACGA CAGCTACG	2009
1299	GCUGGCAA G CGGUCUUA	308	TAAGACCG GGCTAGCTACAACGA TTGCCAGC	2010

10

20

30

40

【0325】

【表10】

1302	GGCAAGCG G UCUUACCG	309	CGGTAAGA GGCTAGCTACAACGA CGCTTGCC	2011
1307	GCGGUCUU A CCGGCUCU	310	AGAGCCGG GGCTAGCTACAACGA AAGACCGC	2012
1311	UCUUACCG G CUCUCUAU	311	ATAGAGAG GGCTAGCTACAACGA CGGTAAGA	2013
1318	GGCUCUCU A UGAAAGUG	312	CACTTTCA GGCTAGCTACAACGA AGAGAGCC	2014
1324	CUAUGAAA G UGAAGGCA	313	TGCCTTCA GGCTAGCTACAACGA TTTCATAG	2015
1330	AAGUGAAG G CAUUUCCC	314	GGGAAATG GGCTAGCTACAACGA CTTCACTT	2016
1332	GUGAAGGC A UUUCCUC	315	GAGGGAAA GGCTAGCTACAACGA GCCTTCAC	2017
1341	UUUCCUC G CCGGAAGU	316	ACTTCCGG GGCTAGCTACAACGA GAGGGAAA	2018
1348	CGCCGGAA G UUGUAUGG	317	CCATACAA GGCTAGCTACAACGA TTCCGGCG	2019
1351	CGGAAGUU G UAUGGUUA	318	TAACCATA GGCTAGCTACAACGA AACTTCCG	2020
1353	GAAGUUGU A UGGUUAUA	319	TTTAACCA GGCTAGCTACAACGA ACAACTTC	2021
1356	GUUGUAUG G UUAAAAGA	320	TCTTTTAA GGCTAGCTACAACGA CATAAAC	2022
1364	GUUAAAAG A UGGGUUAC	321	GTAACCCA GGCTAGCTACAACGA CTTTTAAC	2023
1368	AAAGAUGG G UUACCUGC	322	GCAGGTAA GGCTAGCTACAACGA CCATCTTT	2024
1371	GAUGGGUU A CCUGCGAC	323	GTCGCAGG GGCTAGCTACAACGA AACCCATC	2025
1375	GGUUACCU G CGACUGAG	324	CTCAGTCG GGCTAGCTACAACGA AGGTAACC	2026
1378	UACCUGCG A CUGAGAAA	325	TTTCTCAG GGCTAGCTACAACGA CGCAGGTA	2027
1386	ACUGAGAA A UCUGCUCG	326	CGAGCAGA GGCTAGCTACAACGA TTCTCAGT	2028
1390	AGAAUCU G CUCGCUAU	327	ATAGCGAG GGCTAGCTACAACGA AGATTTC	2029
1394	AUCUGCUC G CUUUUGA	328	TCAATAG GGCTAGCTACAACGA GAGCAGAT	2030
1397	UGCUCGC A UUUGACUC	329	GAGTCAA GGCTAGCTACAACGA AGCGAGCA	2031
1402	GCUAUUUG A CUCUGGC	330	GCCACGAG GGCTAGCTACAACGA CAAATAGC	2032
1406	UUUGACUC G UGGCUACU	331	AGTAGCCA GGCTAGCTACAACGA GAGTCAA	2033
1409	GACUCGUG G CUACUCGU	332	ACGAGTAG GGCTAGCTACAACGA CACGAGTC	2034
1412	UCGUGGCU A CUCGUUAA	333	TTAACGAG GGCTAGCTACAACGA AGCCACGA	2035
1416	GGCUACUC G UUAUUUAU	334	ATAATTAA GGCTAGCTACAACGA GAGTAGCC	2036
1420	ACUCGUUA A UUAUCAAG	335	CTTGATAA GGCTAGCTACAACGA TAACGAGT	2037
1423	CGUUAUU A UCAAGGAC	336	GTCCTTGA GGCTAGCTACAACGA AATTAACG	2038
1430	UAUCAAGG A CGUACUG	337	CAGTTACG GGCTAGCTACAACGA CCTTGATA	2039
1432	UCAAGGAC G UACUGAA	338	TTCACTTA GGCTAGCTACAACGA GTCCTTGA	2040
1435	AGGACGUA A CUGAAGAG	339	CTCTTCAG GGCTAGCTACAACGA TACGTCCT	2041
1445	UGAAGAGG A UGCAGGGA	340	TCCCTGCA GGCTAGCTACAACGA CCTCTTCA	2042
1447	AAGAGGAU G CAGGGAAU	341	ATTCCCTG GGCTAGCTACAACGA ATCCTCTT	2043
1454	UGCAGGGA A UUAUACAA	342	TTGTATAA GGCTAGCTACAACGA TCCCTGCA	2044
1457	AGGGAAUU A UACAAUCU	343	AGATTGTA GGCTAGCTACAACGA AATTCCCT	2045
1459	GGAAUUUA A CAAUCUUG	344	CAAGATTG GGCTAGCTACAACGA ATAATTCC	2046
1462	AUUUAUCA A UCUGCUG	345	CAGCAAGA GGCTAGCTACAACGA TGTATAAT	2047
1467	ACAAUCUU G CUGAGCAU	346	ATGCTCAG GGCTAGCTACAACGA AAGATTGT	2048
1472	CUUGCUGA G CAUAAAAC	347	GTTTTATG GGCTAGCTACAACGA TCAGCAAG	2049
1474	UGCUGAGC A UAAAACAG	348	CTGTTTTA GGCTAGCTACAACGA GCTCAGCA	2050
1479	AGCAUAAA A CAGUCAAA	349	TTTGACTG GGCTAGCTACAACGA TTTATGCT	2051
1482	AUAAAACA G UCAAAUGU	350	ACATTTGA GGCTAGCTACAACGA TGTTTTAT	2052
1487	ACAGUCA A UGUGUUUA	351	TAAACACA GGCTAGCTACAACGA TTGACTGT	2053
1489	AGUCAAAU G UGUUAAA	352	TTTAAACA GGCTAGCTACAACGA ATTTGACT	2054
1491	UCAAAUGU G UUUAAAA	353	TTTTTAAA GGCTAGCTACAACGA ACATTTGA	2055
1499	GUUUAAAA A CCUCACUG	354	CAGTGAGG GGCTAGCTACAACGA TTTTAAAC	2056
1504	AAAACCUC A CUGCCACU	355	AGTGGCAG GGCTAGCTACAACGA GAGGTTTT	2057
1507	ACCUCACU G CCACUCUA	356	TAGAGTGG GGCTAGCTACAACGA AGTGAGGT	2058
1510	UCACUGCC A CUCUAAU	357	AATTAGAG GGCTAGCTACAACGA GGCAGTGA	2059
1516	CCACUCUA A UUGUCAU	358	ATTGACAA GGCTAGCTACAACGA TAGAGTGG	2060
1519	CUCUAAU G UCAUUGUG	359	CACATTGA GGCTAGCTACAACGA AATTAGAG	2061
1523	AAUUGUCA A UGUGAAAC	360	GTTTCACA GGCTAGCTACAACGA TGACAAAT	2062

10

20

30

40

【 0 3 2 6 】

【 表 1 1 】

1525	UUGUCAAU G UGAAACCC	361	GGGTTTCA GGCTAGCTACAACGA ATTGACAA	2063
1530	AAUGUGAA A CCCAGAU	362	ATCTGGGG GGCTAGCTACAACGA TTCACATT	2064
1537	AACCCAG A UUUACGAA	363	TTCGTAAA GGCTAGCTACAACGA CTGGGGTT	2065
1541	CCAGAUUU A CGAAAAGG	364	CCTTTTCG GGCTAGCTACAACGA AAATCTGG	2066
1549	ACGAAAAG G CCGUGUCA	365	TGACACGG GGCTAGCTACAACGA CTTTTCGT	2067
1552	AAAAGGCC G UGUCAUCG	366	CGATGACA GGCTAGCTACAACGA GGCCTTTT	2068
1554	AAGGCCGU G UCAUCGUU	367	AACGATGA GGCTAGCTACAACGA ACGGCCTT	2069
1557	GCCGUGUC A UCGUUUCC	368	GGAAACGA GGCTAGCTACAACGA GACACGGC	2070
1560	GUGUCAUC G UUUCCAGA	369	TCTGGAAA GGCTAGCTACAACGA GATGACAC	2071
1568	GUUUCAG A CCCGGCUC	370	GAGCCGGG GGCTAGCTACAACGA CTGGAAC	2072
1573	CAGACCCG G CUCUCUAC	371	GTAGAGAG GGCTAGCTACAACGA CGGGTCTG	2073
1580	GGCUCUCU A CCCACUGG	372	CCAGTGGG GGCTAGCTACAACGA AGAGAGCC	2074
1584	CUCUACCC A CUGGGCAG	373	CTGCCCAG GGCTAGCTACAACGA GGGTAGAG	2075
1589	CCCACUGG G CAGCAGAC	374	GTCTGCTG GGCTAGCTACAACGA CCAGTGGG	2076
1592	ACUGGGCA G CAGACAAA	375	TTGTCTG GGCTAGCTACAACGA TGCCAGT	2077
1596	GGCAGCAG A CAAAUCCU	376	AGGATTTG GGCTAGCTACAACGA CTGCTGCC	2078
1600	GCAGACAA A UCCUGACU	377	AGTCAGGA GGCTAGCTACAACGA TTGTCTGC	2079
1606	AAAUCCUG A CUUGUACC	378	GGTACAAG GGCTAGCTACAACGA CAGGATT	2080
1610	CCUGACUU G UACCGCAU	379	ATGCGGTA GGCTAGCTACAACGA AAGTCAGG	2081
1612	UGACUUGU A CCGCAUAT	380	ATATGCGG GGCTAGCTACAACGA ACAAGTCA	2082
1615	CUUGUACC G CAUAUGGU	381	ACCATATG GGCTAGCTACAACGA GGTACAAG	2083
1617	UGUACCGC A UAUGGUAT	382	ATACCATA GGCTAGCTACAACGA GCGGTACA	2084
1619	UACCGCAU A UGUUAUCC	383	GGATACCA GGCTAGCTACAACGA ATGCGGTA	2085
1622	CGCAUUG G UAUCCUC	384	GAGGGATA GGCTAGCTACAACGA CATATGCG	2086
1624	CAUAUGGU A UCCUCA	385	TTGAGGGA GGCTAGCTACAACGA ACCATATG	2087
1632	AUCCUCA A UCCUCA	386	ATTGTAGG GGCTAGCTACAACGA TGAGGGAT	2088
1636	CUCAACCU A CAAUCAAG	387	CTTGATTG GGCTAGCTACAACGA AGGTTGAG	2089
1639	AACCUACA A UCAAGUGG	388	CCACTTGA GGCTAGCTACAACGA TGTAGGTT	2090
1644	ACAAUCAA G UGUUUCUG	389	CAGAACCA GGCTAGCTACAACGA TTGATTGT	2091
1647	AUCAAGUG G UUCUGGCA	390	TGCCAGAA GGCTAGCTACAACGA CACTTGAT	2092
1653	UGGUUCUG G CACCCUG	391	CAGGGGTG GGCTAGCTACAACGA CAGAACCA	2093
1655	GUUCUGGC A CCCUGUA	392	TACAGGGG GGCTAGCTACAACGA GCCAGAAC	2094
1661	GCACCCCU G UAACCAUA	393	TATGGTTA GGCTAGCTACAACGA AGGGGTGC	2095
1664	CCCUGUA A CCAUAUC	394	GATTATGG GGCTAGCTACAACGA TACAGGGG	2096
1667	CUGUAACC A UAAUCAU	395	AATGATTA GGCTAGCTACAACGA GGTACAG	2097
1670	UAACCAUA A UCAUCCG	396	CGGAATGA GGCTAGCTACAACGA TATGGTTA	2098
1673	CCAUAUC A UUCCGAAG	397	CTTCGGAA GGCTAGCTACAACGA GATTATGG	2099
1681	AUUCCGAA G CAAGUGU	398	ACACCTTG GGCTAGCTACAACGA TTCGGAAT	2100
1686	GAAGCAAG G UGUGACUU	399	AAGTCACA GGCTAGCTACAACGA CTTGCTTC	2101
1688	AGCAAGGU G UGACUUU	400	AAAAGTCA GGCTAGCTACAACGA ACCTTGCT	2102
1691	AAGGUGUG A CUUUUGU	401	AACAAAAG GGCTAGCTACAACGA CACACCTT	2103
1697	UGACUUU G UUCCAUUA	402	TATTGGAA GGCTAGCTACAACGA AAAAGTCA	2104
1703	UUGUCCA A UAAUGAAG	403	CTTCATTA GGCTAGCTACAACGA TGGAACAA	2105
1706	UUCCAUUA A UGAAGAGU	404	ACTCTTCA GGCTAGCTACAACGA TATTGGAA	2106
1713	AAUGAGA G UCCUUUAU	405	ATAAAGGA GGCTAGCTACAACGA TCTTCATT	2107
1720	AGUCCUUU A UCCUGGAU	406	ATCCAGGA GGCTAGCTACAACGA AAAGGACT	2108
1727	UAUCCUGG A UGCUGACA	407	TGTCAGCA GGCTAGCTACAACGA CCAGGATA	2109
1729	UCCUGGAU G CUGACAGC	408	GCTGTCAG GGCTAGCTACAACGA ATCCAGGA	2110
1733	GAUGCUG A CAGCAACA	409	TGTTGCTG GGCTAGCTACAACGA CAGCATCC	2111
1736	UGCUGACA G CAACAUGG	410	CCATGTTG GGCTAGCTACAACGA TGTCAGCA	2112
1739	UGACAGCA A CAUGGGAA	411	TTCCCATG GGCTAGCTACAACGA TGCTGTCA	2113
1741	ACAGCAAC A UGGGAAAC	412	GTTTCCCA GGCTAGCTACAACGA GTTGCTGT	2114

10

20

30

40

【0327】

【表12】

1748	CAUGGGAA A CAGAAUUG	413	CAATTCCTG GGCTAGCTACAACGA TTCCCATG	2115
1753	GAAACAGA A UUGAGAGC	414	GCTCTCAA GGCTAGCTACAACGA TCTGTTTC	2116
1760	AAUUGAGA G CAUCACUC	415	GAGTGATG GGCTAGCTACAACGA TCTCAATT	2117
1762	UUGAGAGC A UCACUCAG	416	CTGAGTGA GGCTAGCTACAACGA GCTCTCAA	2118
1765	AGAGCAUC A CUCAGCGC	417	GCGCTGAG GGCTAGCTACAACGA GATGCTCT	2119
1770	AUCACUCA G CGCAUGGC	418	GCCATGCG GGCTAGCTACAACGA TGAGTGAT	2120
1772	CACUCAGC G CAUGGCAA	419	TTGCCATG GGCTAGCTACAACGA GCTGAGTG	2121
1774	CUCAGCGC A UGGCAAUA	420	TATTGCCA GGCTAGCTACAACGA GCGCTGAG	2122
1777	AGCGCAUG G CAUAUAUA	421	TATTATTG GGCTAGCTACAACGA CATGCGCT	2123
1780	GCAUGGCA A UAAUAGAA	422	TTCTATTA GGCTAGCTACAACGA TGCCATGC	2124
1783	UGGCAAUA A UAGAAGGA	423	TCCTTCTA GGCTAGCTACAACGA TATTGCCA	2125
1796	AGGAAAGA A UAAGAUGG	424	CCATCTTA GGCTAGCTACAACGA TCTTTCCT	2126
1801	AGAAUAAG A UGGCUAGC	425	GCTAGCCA GGCTAGCTACAACGA CTATTCTT	2127
1804	AUAAGAUG G CUAGCACC	426	GGTGCTAG GGCTAGCTACAACGA CATCTTAT	2128
1808	GAUGGCUA G CACCUUGG	427	CCAAGGTG GGCTAGCTACAACGA TAGCCATC	2129
1810	UGGCUAGC A CCUUGGUU	428	AACCAAGG GGCTAGCTACAACGA GCTAGCCA	2130
1816	GCACCUUG G UUGUGGCU	429	AGCCACAA GGCTAGCTACAACGA CAAGGTGC	2131
1819	CCUUGGUU G UGGCUGAC	430	GTCAGCCA GGCTAGCTACAACGA AACCAAGG	2132
1822	UGGUUGUG G CUGACUCU	431	AGAGTCAG GGCTAGCTACAACGA CACAACCA	2133
1826	UGUGGCUG A CUCUAGAA	432	TTCTAGAG GGCTAGCTACAACGA CAGCCACA	2134
1834	ACUCUAGA A UUUCUGGA	433	TCCAGAAA GGCTAGCTACAACGA TCTAGAGT	2135
1843	UUUCUGGA A UCUACAUU	434	AATGTAGA GGCTAGCTACAACGA TCCAGAAA	2136
1847	UGGAAUCU A CAUUGCA	435	TGCAAAATG GGCTAGCTACAACGA AGATTCCA	2137
1849	GAAUCUAC A UUUGCAUA	436	TATGCAAA GGCTAGCTACAACGA GTAGATTG	2138
1853	CUACAUUU G CAUAGCUU	437	AAGCTATG GGCTAGCTACAACGA AAATGTAG	2139
1855	ACAUUUGC A UAGCUUCC	438	GGAAGCTA GGCTAGCTACAACGA GCAAATGT	2140
1858	UUUGCAUA G CUUCCAUA	439	ATTGGAAG GGCTAGCTACAACGA TATGCAAA	2141
1865	AGCUUCCA G UAAAGUUG	440	CAACTTTA GGCTAGCTACAACGA TGGAAGCT	2142
1870	CCAAUAAA G UUGGGACU	441	AGTCCCAA GGCTAGCTACAACGA TTTATTGG	2143
1876	AAGUUGGG A CUGUGGGA	442	TCCACACG GGCTAGCTACAACGA CCCAACTT	2144
1879	UUGGGACU G UGGGAAGA	443	TCTTCCCA GGCTAGCTACAACGA AGTCCCAA	2145
1889	GGGAAGAA A CAUAAGCU	444	AGCTTATG GGCTAGCTACAACGA TTCTTCCC	2146
1891	GAAGAAAC A UAAGCUUU	445	AAAGCTTA GGCTAGCTACAACGA GTTCTCTC	2147
1895	AAACAUAA G CUUUUAUA	446	TATAAAAG GGCTAGCTACAACGA TTATGTTT	2148
1901	AAGCUUUU A UAUCACAG	447	CTGTGATA GGCTAGCTACAACGA AAAAGCTT	2149
1903	GCUUUUAU A UCACAGAU	448	ATCTGTGA GGCTAGCTACAACGA ATAAAAGC	2150
1906	UUUAUAUC A CAGAUGUG	449	CACATCTG GGCTAGCTACAACGA GATATAAA	2151
1910	UAUCACAG A UGUGCCAA	450	TTGGCACA GGCTAGCTACAACGA CTGTGATA	2152
1912	UCACAGAU G UGCCAAAU	451	ATTTGGCA GGCTAGCTACAACGA ATCTGTGA	2153
1914	ACAGAUGU G CCAAUUGG	452	CCATTTGG GGCTAGCTACAACGA ACATCTGT	2154
1919	UGUGCCAA A UGGGUUUC	453	GAAACCCA GGCTAGCTACAACGA TTGGCACA	2155
1923	CCAAUUGG G UUUCAUGU	454	ACATGAAA GGCTAGCTACAACGA CCATTTGG	2156
1928	UGGGUUUC A UGUUAACU	455	AGTTAACA GGCTAGCTACAACGA GAAACCCA	2157
1930	GGUUUCAU G UUAACUUG	456	CAAGTTAA GGCTAGCTACAACGA ATGAAACC	2158
1934	UCAUGUUA A CUUGGAAA	457	TTTCCAAG GGCTAGCTACAACGA TAACATGA	2159
1945	UGGAAAAA A UGCCGACG	458	CGTCGGCA GGCTAGCTACAACGA TTTTTCCT	2160
1947	GAAAAAAU G CCGACGGA	459	TCCGTCGG GGCTAGCTACAACGA ATTTTTTC	2161
1951	AAUUGCCG A CGGAAGGA	460	TCCTTCGG GGCTAGCTACAACGA CGGCATTT	2162
1964	AGGAGAGG A CCUGAAAC	461	GTTCAGG GGCTAGCTACAACGA CCTCTCCT	2163
1971	GACCUGAA A CUGUCUUG	462	CAAGACAG GGCTAGCTACAACGA TTCAGGTC	2164
1974	CUGAAACU G UCUUGCAC	463	GTGCAAGA GGCTAGCTACAACGA AGTTTCAG	2165
1979	ACUGUCUU G CACAGUUA	464	TAACGTGT GGCTAGCTACAACGA AAGACAGT	2166

10

20

30

40

【0328】

【表13】

1981	UGUCUUGC A CAGUUAAC	465	GTAACTG GGCTAGCTACAACGA GCAAGACA	2167
1984	CUUGCACA G UUAACAAG	466	CTTGTTAA GGCTAGCTACAACGA TGTGCAAG	2168
1988	CACAGUUA A CAAGUUCU	467	AGAACTTG GGCTAGCTACAACGA TAACTGTG	2169
1992	GUUAACAA G UUCUUAUA	468	TATAAGAA GGCTAGCTACAACGA TTGTTAAC	2170
1998	AAGUUCUU A UACAGAGA	469	TCTCTGTA GGCTAGCTACAACGA AAGAAGTT	2171
2000	GUUCUUAU A CAGAGACG	470	CGTCTCTG GGCTAGCTACAACGA ATAAGAAC	2172
2006	AUACAGAG A CGUUACUU	471	AAGTAACG GGCTAGCTACAACGA CTCTGTAT	2173
2008	ACAGAGAC G UUACUUGG	472	CCAAGTAA GGCTAGCTACAACGA GTCTCTGT	2174
2011	GAGACGUU A CUUGGAUU	473	AATCCAAG GGCTAGCTACAACGA AACGTCTC	2175
2017	UUACUUGG A UUUUACUG	474	CAGTAAAA GGCTAGCTACAACGA CCAAGTAA	2176
2022	UGGAUUUU A CUGCGGAC	475	GTCCGCAG GGCTAGCTACAACGA AAAATCCA	2177
2025	AUUUUACU G CGGACAGU	476	ACTGTCCG GGCTAGCTACAACGA AGTAAAAT	2178
2029	UACUGCGG A CAGUUAUU	477	ATTAAGTG GGCTAGCTACAACGA CCGCAGTA	2179
2032	UGCGGACA G UUAUAUAC	478	GTTATTAA GGCTAGCTACAACGA TGTCCGCA	2180
2036	GACAGUUA A UAACAGAA	479	TTCTGTGA GGCTAGCTACAACGA TAACTGTC	2181
2039	AGUUAUAU A CAGAACAA	480	TTGTTCTG GGCTAGCTACAACGA TATTAAGT	2182
2044	AUAACAGA A CAUUGCAC	481	GTGCATTG GGCTAGCTACAACGA TCTGTTAT	2183
2047	ACAGAACA A UGCACUAC	482	GTAGTGCA GGCTAGCTACAACGA TGTTCTGT	2184
2049	AGAACAAG G CACUACAG	483	CTGTAGTG GGCTAGCTACAACGA ATTGTTCT	2185
2051	AACAAGUC A CUACAGUA	484	TACTGTAG GGCTAGCTACAACGA GCATTGTT	2186
2054	AAUGCACU A CAGUUAUA	485	TAATACTG GGCTAGCTACAACGA AGTGCATT	2187
2057	GCACUACA G UAUUAGCA	486	TGCTAATA GGCTAGCTACAACGA TGTAAGTC	2188
2059	ACUACAGU A UAGCAAG	487	CTTGCTAA GGCTAGCTACAACGA ACTGTAGT	2189
2063	CAGUAUUA G CAAGCAAA	488	TTTGCTTG GGCTAGCTACAACGA TAATACTG	2190
2067	AUUAGCAA G CAAAAAU	489	ATTTTTTG GGCTAGCTACAACGA TTGCTAAT	2191
2074	AGCAAAAA A UGGCCAUC	490	GATGGCCA GGCTAGCTACAACGA TTTTGTCT	2192
2077	AAAAAUG G CCAUCACU	491	AGTGATGG GGCTAGCTACAACGA CATTTTTT	2193
2080	AAUUGGCC A UCACUAAG	492	CTTAGTGA GGCTAGCTACAACGA GGCCATT	2194
2083	UGGCCAUC A CUAAGGAG	493	CTCCTTAG GGCTAGCTACAACGA GATGGCCA	2195
2091	ACUAAGGA G CACUCCAU	494	ATGGAGTG GGCTAGCTACAACGA TCCTTAGT	2196
2093	UAAGGAGC A CUCCAUCA	495	TGATGGAG GGCTAGCTACAACGA GCTCCTTA	2197
2098	AGCACUCC A UCACUCUU	496	AAGAGTGA GGCTAGCTACAACGA GGAGTGCT	2198
2101	ACUCCAUC A CUCUUAUU	497	ATTAAGAG GGCTAGCTACAACGA GATGGAGT	2199
2108	CACUCUUA A UCUUACCA	498	TGGTAAGA GGCTAGCTACAACGA TAAGAGTG	2200
2113	UUAUUCUU A CCAUCAUG	499	CATGATGG GGCTAGCTACAACGA AAGATTAA	2201
2116	AUCUUAAC A UCAUGAAU	500	ATTCATGA GGCTAGCTACAACGA GGTAAGAT	2202
2119	UUACCAUC A UGAAUGUU	501	AACATTCA GGCTAGCTACAACGA GATGGTAA	2203
2123	CAUCAUGA A UGUUCCCC	502	GGGAAACA GGCTAGCTACAACGA TCATGATG	2204
2125	UCAUGAAU G UUCCCCUG	503	CAGGGAAA GGCTAGCTACAACGA ATTCATGA	2205
2133	GUUCCCCU G CAAGAUUC	504	GAATCTTG GGCTAGCTACAACGA AGGGAAAC	2206
2138	CCUGCAAG A UUCAGGCA	505	TGCCTGAA GGCTAGCTACAACGA CTTGCAGG	2207
2144	AGAUUCAG G CACCUAUG	506	CATAGGTG GGCTAGCTACAACGA CTGAATCT	2208
2146	AUUCAGGC A CCUAUGCC	507	GGCATAGG GGCTAGCTACAACGA GCCTGAAT	2209
2150	AGGCACCU A UGCCUGCA	508	TGCAGGCA GGCTAGCTACAACGA AGGTGCCT	2210
2152	GCACCUAU G CCUGCAGA	509	TCTGCAGG GGCTAGCTACAACGA ATAGGTGC	2211
2156	CUAUGCCU G CAGAGCCA	510	TGGCTCTG GGCTAGCTACAACGA AGGCATAG	2212
2161	CCUGCAGA G CCAGGAU	511	ATTCTCTG GGCTAGCTACAACGA TCTGCAGG	2213
2168	AGCCAGGA A UGUUAUACA	512	TGTATACA GGCTAGCTACAACGA TCCTGGCT	2214
2170	CCAGGAU G UAUACACA	513	TGTGTATA GGCTAGCTACAACGA ATTCCTGG	2215
2172	AGGAAUGU A UACACAGG	514	CCTGTGTA GGCTAGCTACAACGA ACATTCCT	2216
2174	GAAUGUUA A CACAGGGG	515	CCCCTGTG GGCTAGCTACAACGA ATACATTC	2217
2176	AUGUAUAC A CAGGGGAA	516	TTCCCTGT GGCTAGCTACAACGA GTATACAT	2218

10

20

30

40

【0329】

【表14】

2188	GGGAAGAA A UCCUCCAG	517	CTGGAGGA GGCTAGCTACAACGA TTCTTCCC	2219
2206	AGAAAGAA A UUACAAUC	518	GATTGTAA GGCTAGCTACAACGA TTCTTTCT	2220
2209	AAGAAAUU A CAAUCAGA	519	TCTGATTG GGCTAGCTACAACGA AATTTCTT	2221
2212	AAAUUACA A UCAGAGAU	520	ATCTCTGA GGCTAGCTACAACGA TGTAAATT	2222
2219	AAUCAGAG A UCAGGAAG	521	CTTCCTGA GGCTAGCTACAACGA CTCTGATT	2223
2227	AUCAGGAA G CACCAUAC	522	GTATGGTG GGCTAGCTACAACGA TTCCTGAT	2224
2229	CAGGAAGC A CCAUACCU	523	AGGTATGG GGCTAGCTACAACGA GCTTCCTG	2225
2232	GAAGCACC A UACCUCCU	524	AGGAGGTA GGCTAGCTACAACGA GGTGCTTC	2226
2234	AGCACCAU A CCUCCUGC	525	GCAGGAGG GGCTAGCTACAACGA ATGGTGCT	2227
2241	UACCUCCU G CGAAACCU	526	AGGTTTCG GGCTAGCTACAACGA AGGAGGTA	2228
2246	CCUGCGAA A CCUCAGUG	527	CACTGAGG GGCTAGCTACAACGA TTCGCGAG	2229
2252	AAACCUCA G UGAUCACA	528	TGTGATCA GGCTAGCTACAACGA TGAGGTTT	2230
2255	CCUCAGUG A UCACACAG	529	CTGTGTGA GGCTAGCTACAACGA CACTGAGG	2231
2258	CAGUGAUC A CACAGUGG	530	CCACTGTG GGCTAGCTACAACGA GATCACTG	2232
2260	GUGAUCAC A CAGUGGCC	531	GGCCACTG GGCTAGCTACAACGA GTGATCAC	2233
2263	AUCACACA G UGGCCAUC	532	GATGGCCA GGCTAGCTACAACGA TGTGTGAT	2234
2266	ACACAGUG G CCAUCAGC	533	GCTGATGG GGCTAGCTACAACGA CACTGTGT	2235
2269	CAGUGGCC A UCAGCAGU	534	ACTGCTGA GGCTAGCTACAACGA GGCCACTG	2236
2273	GGCCAUCA G CAGUCCA	535	TGGAAC TG GGCTAGCTACAACGA TGATGGCC	2237
2276	CAUCAGCA G UUCCACCA	536	TGGTGGAA GGCTAGCTACAACGA TGCTGATG	2238
2281	GCAGUUC A CCACUUA	537	TAAAGTGG GGCTAGCTACAACGA GGAAGTGC	2239
2284	GUUCCACC A CUUAGAC	538	GTCTAAAG GGCTAGCTACAACGA GGTGGAAC	2240
2291	CACUUUAG A CUGUCAUG	539	CATGACAG GGCTAGCTACAACGA CTAAAGTG	2241
2294	UUUAGACU G UCAUGCUA	540	TAGCATGA GGCTAGCTACAACGA AGTCTAAA	2242
2297	AGACUGUC A UGCUAAUG	541	CATTAGCA GGCTAGCTACAACGA GACAGTCT	2243
2299	ACUGUCAU G CUAAUGGU	542	ACCATTAG GGCTAGCTACAACGA ATGACAGT	2244
2303	UCAUGCUA A UGGUGUCC	543	GGACACCA GGCTAGCTACAACGA TAGCATGA	2245
2306	UGCUAAUG G UGUCCCCG	544	CGGGGACA GGCTAGCTACAACGA CATTAGCA	2246
2308	CUAAUGGU G UCCCGAG	545	CTCGGGGA GGCTAGCTACAACGA ACCATTAG	2247
2316	GUCCCCGA G CCUCAGAU	546	ATCTGAGG GGCTAGCTACAACGA TCGGGGAC	2248
2323	AGCCUCAG A UCACUUGG	547	CCAAGTGA GGCTAGCTACAACGA CTGAGGCT	2249
2326	CUCAGAU A CUUGGUUU	548	AAACCAAG GGCTAGCTACAACGA GATCTGAG	2250
2331	AUCACUUG G UUUAAAAA	549	TTTTTAAA GGCTAGCTACAACGA CAAGTGAT	2251
2339	GUUUAAAA A CAACCACA	550	TGTGGTTG GGCTAGCTACAACGA TTTTAAAC	2252
2342	UAAAAACA A CCACAAAA	551	TTTTGTGG GGCTAGCTACAACGA TGTTTTTA	2253
2345	AAACAACC A CAAAUAUC	552	GTATTTTG GGCTAGCTACAACGA GGTTGTTT	2254
2350	ACCACAAA A UACAACAA	553	TTGTTGTA GGCTAGCTACAACGA TTTGTGTT	2255
2352	CACAAAUA A CAACAAGA	554	TCTTGTGG GGCTAGCTACAACGA ATTTTGTG	2256
2355	AAAAUACA A CAAGAGCC	555	GGCTCTTG GGCTAGCTACAACGA TGTATTTT	2257
2361	CAACAAGA G CCUGGAU	556	ATTCCAGG GGCTAGCTACAACGA TCTTGTGG	2258
2368	AGCCUGGA A UUAUUUUA	557	TAAAATAA GGCTAGCTACAACGA TCCAGGCT	2259
2371	CUGGAUUU A UUUUAGGA	558	TCCTAAAA GGCTAGCTACAACGA AATTCCAG	2260
2379	AUUUAGG A CCAGGAAG	559	CTTCCTGG GGCTAGCTACAACGA CCTAAAAT	2261
2387	ACCAGGAA G CAGCAGC	560	GCGTGCTG GGCTAGCTACAACGA TTCCTGGT	2262
2390	AGGAAGCA G CACGCUGU	561	ACAGCGTG GGCTAGCTACAACGA TGCTTCCT	2263
2392	GAAGCAGC A CGCUGUUU	562	AAACAGCG GGCTAGCTACAACGA GCTGCTTC	2264
2394	AGCAGCAC G CUGUUUAU	563	ATAAACAG GGCTAGCTACAACGA GTGCTGCT	2265
2397	AGCACGCU G UUUUAUGA	564	TCAATAAA GGCTAGCTACAACGA AGCGTGCT	2266
2401	CGCUGUUU A UUGAAAGA	565	TCTTTCAA GGCTAGCTACAACGA AAACAGCG	2267
2410	UUGAAAGA G UCACAGAA	566	TTCTGTGA GGCTAGCTACAACGA TCTTTCAA	2268
2413	AAAGAGUC A CAGAAGAG	567	CTCTTCTG GGCTAGCTACAACGA GACTCTTT	2269
2423	AGAAGAGG A UGAAGGUG	568	CACCTTCA GGCTAGCTACAACGA CCTCTTCT	2270

10

20

30

40

【0330】

【表15】

2429	GGAUGAAG G UGUCUAUC	569	GATAGACA GGCTAGCTACAACGA CTTTCATCC	2271
2431	AUGAAGGU G UCUAUCAC	570	GTGATAGA GGCTAGCTACAACGA ACCTTCAT	2272
2435	AGGUGUCU A UCACUGCA	571	TGCAGTGA GGCTAGCTACAACGA AGACACCT	2273
2438	UGUCUAUC A CUGCAAAG	572	CTTTGCAG GGCTAGCTACAACGA GATAGACA	2274
2441	CUAUCACU G CAAAGCCA	573	TGGCTTTG GGCTAGCTACAACGA AGTGATAG	2275
2446	ACUGCAAA G CCACCAAC	574	GTTGGTGG GGCTAGCTACAACGA TTTGCAGT	2276
2449	GCAAAGCC A CCAACCAG	575	CTGGTTGG GGCTAGCTACAACGA GGCTTTGC	2277
2453	AGCCACCA A CCAGAAGG	576	CCTTCTGG GGCTAGCTACAACGA TGGTGGCT	2278
2462	CCAGAAGG G CUCUGUGG	577	CCACAGAG GGCTAGCTACAACGA CCTTCTGG	2279
2467	AGGGCUCU G UGGAAAGU	578	ACTTTCCA GGCTAGCTACAACGA AGAGCCCT	2280
2474	UGUGGAAA G UUCAGCAU	579	ATGCTGAA GGCTAGCTACAACGA TTTCCACA	2281
2479	AAAGUUCA G CAUACCUC	580	GAGGTATG GGCTAGCTACAACGA TGAACCTT	2282
2481	AGUUCAGC A UACCUCAC	581	GTGAGGTA GGCTAGCTACAACGA GCTGAACT	2283
2483	UUCAGCAU A CCUCACUG	582	CAGTGAGG GGCTAGCTACAACGA ATGCTGAA	2284
2488	CAUACCUC A CUGUUCAA	583	TTGAACAG GGCTAGCTACAACGA GAGGTATG	2285
2491	ACCUCACU G UUCAAGGA	584	TCCTTGAA GGCTAGCTACAACGA AGTGAGGT	2286
2500	UUCAAGGA A CCUCGGAC	585	GTCCGAGG GGCTAGCTACAACGA TCCTTGAA	2287
2507	AACCUCGG A CAAGUCUA	586	TAGACTTG GGCTAGCTACAACGA CCGAGGTT	2288
2511	UCGACAA G UCUAUUCU	587	AGATTAGA GGCTAGCTACAACGA TTGTCCGA	2289
2516	CAAGUCUA A UCUGGAGC	588	GCTCCAGA GGCTAGCTACAACGA TAGACTTG	2290
2523	AAUCUGGA G CUGAUCAC	589	GTGATCAG GGCTAGCTACAACGA TCCAGATT	2291
2527	UGGAGCUG A UCACUCUA	590	TAGAGTGA GGCTAGCTACAACGA CAGCTCCA	2292
2530	AGCUGAUC A CUCUAACA	591	TGTTAGAG GGCTAGCTACAACGA GATCAGCT	2293
2536	UCACUCUA A CAUGCACC	592	GGTGCATG GGCTAGCTACAACGA TAGAGTGA	2294
2538	ACUCUAAC A UGCACCUG	593	CAGGTGCA GGCTAGCTACAACGA GTTAGAGT	2295
2540	UCUAACAU G CACUGUG	594	CACAGGTG GGCTAGCTACAACGA ATGTTAGA	2296
2542	UAACAUGC A CCUGUGUG	595	CACACAGG GGCTAGCTACAACGA GCATGTTA	2297
2546	AUGCACCU G UGUGGCUG	596	CAGCCACA GGCTAGCTACAACGA AGGTGCAT	2298
2548	GCACCUGU G UGGCUGCG	597	CGCAGCCA GGCTAGCTACAACGA ACAGTGC	2299
2551	CCUGUGUG G CUGCGACU	598	AGTCGCAG GGCTAGCTACAACGA CACACAGG	2300
2554	GUGUGGCU G CGACUCUC	599	GAGAGTCG GGCTAGCTACAACGA AGCCACAC	2301
2557	UGGCUGCG A CUCUCUUC	600	GAAGAGAG GGCTAGCTACAACGA CGCAGCCA	2302
2568	CUCUUCUG G CUCCUAUU	601	AATAGGAG GGCTAGCTACAACGA CAGAAGAG	2303
2574	UGGCUCU A UUAACCCU	602	AGGGTTAA GGCTAGCTACAACGA AGGAGCCA	2304
2578	UCCUAUUA A CCCUCCUU	603	AAGGAGGG GGCTAGCTACAACGA TAATAGGA	2305
2587	CCCUCCUU A UCCGAAAA	604	TTTTCCGA GGCTAGCTACAACGA AAGGAGGG	2306
2596	UCCGAAAA A UGAAAAGG	605	CCTTTTCA GGCTAGCTACAACGA TTTTCGGA	2307
2604	AUGAAAAG G UCUUCUUC	606	GAAGAAGA GGCTAGCTACAACGA CTTTTCAT	2308
2617	CUUCUGAA A UAAAGACU	607	AGTCTTTA GGCTAGCTACAACGA TTCAGAAG	2309
2623	AAAUAAAG A CUGACUAC	608	GTAGTCAG GGCTAGCTACAACGA CTTTATTT	2310
2627	AAAGACUG A CUACCUAU	609	ATAGGTAG GGCTAGCTACAACGA CAGTCTTT	2311
2630	GACUGACU A CCUAUCAA	610	TTGATAGG GGCTAGCTACAACGA AGTCAGTC	2312
2634	GACUACCU A UCAAUUUA	611	ATAATTGA GGCTAGCTACAACGA AGGTAGTC	2313
2638	ACCUAUCA A UUAUAAUG	612	CATTATAA GGCTAGCTACAACGA TGATAGGT	2314
2641	UAUCAUUU A UAAUGGAC	613	GTCCATTA GGCTAGCTACAACGA AATTGATA	2315
2644	CAAUUAUA A UGGACCCA	614	TGGGTCCA GGCTAGCTACAACGA TATAATTG	2316
2648	UAUAAUGG A CCCAGAUG	615	CATCTGGG GGCTAGCTACAACGA CCATTATA	2317
2654	GGACCCAG A UGAAGUUC	616	GAACCTCA GGCTAGCTACAACGA CTGGGTCC	2318
2659	CAGAUGAA G UCCUUUG	617	CAAAGGAA GGCTAGCTACAACGA TTCATCTG	2319
2669	UCCUUUGG A UGAGCAGU	618	ACTGCTCA GGCTAGCTACAACGA CCAAGGGA	2320
2673	UUGGAUGA G CAGUGUGA	619	TCACACTG GGCTAGCTACAACGA TCATCCAA	2321
2676	GAUGAGCA G UGUGAGCG	620	CGCTCACA GGCTAGCTACAACGA TGCTCATC	2322

10

20

30

40

【0 3 3 1】

【表 1 6】

2678	UGAGCAGU G UGAGCGGC	621	GCCGCTCA GGCTAGCTACAACGA ACTGCTCA	2323
2682	CAGUGUGA G CGGCUCCC	622	GGGAGCCG GGCTAGCTACAACGA TCACACTG	2324
2685	UGUGAGCG G CUCCCUUA	623	TAAGGGAG GGCTAGCTACAACGA CGCTCACA	2325
2693	GCUCCCUU A UGAUGCCA	624	TGGCATCA GGCTAGCTACAACGA AAGGGAGC	2326
2696	CCCUUAUG A UGCCAGCA	625	TGCTGGCA GGCTAGCTACAACGA CATAAGGG	2327
2698	CUUAUGAU G CCAGCAAG	626	CTTGCTGG GGCTAGCTACAACGA ATCATAAG	2328
2702	UGAUGCCA G CAAGUGGG	627	CCCACTTG GGCTAGCTACAACGA TGGCATCA	2329
2706	GCCAGCAA G UGGGAGUU	628	AACTCCCA GGCTAGCTACAACGA TTGCTGGC	2330
2712	AAGUGGGA G UUUGCCCG	629	CGGGCAAA GGCTAGCTACAACGA TCCCACTT	2331
2716	GGGAGUUU G CCCGGGAG	630	CTCCCGGG GGCTAGCTACAACGA AAACTCCC	2332
2727	CGGGAGAG A CUUAAACU	631	AGTTTAAG GGCTAGCTACAACGA CTCTCCCG	2333
2733	AGACUUA A CUGGGCAA	632	TTGCCCAG GGCTAGCTACAACGA TTAAGTCT	2334
2738	UAAACUGG G CAAUACAC	633	GTGATTG GGCTAGCTACAACGA CCAGTTTA	2335
2742	CUGGGCAA A UCACUUGG	634	CCAGTGA GGCTAGCTACAACGA TTGCCCAG	2336
2745	GGCAAUUC A CUUGGAAG	635	CTTCCAAG GGCTAGCTACAACGA GATTTGCC	2337
2758	GAAGAGGG G CUUUUGCA	636	TCCAAAAG GGCTAGCTACAACGA CCTCTTTC	2338
2770	UUGGAAAA G UGGUUCAA	637	TGAACCA GGCTAGCTACAACGA TTTTCCAA	2339
2773	GAAAAGUG G UUCAAGCA	638	TGCTTGAA GGCTAGCTACAACGA CACTTTTC	2340
2779	UGGUUCAA G CAUCAGCA	639	TGCTGATG GGCTAGCTACAACGA TTGAACCA	2341
2781	GUUCAAGC A UCAGCAU	640	AATGCTGA GGCTAGCTACAACGA GCTTGAAC	2342
2785	AAGCAUCA G CAUUUGGC	641	GCCAAATG GGCTAGCTACAACGA TGATGCTT	2343
2787	GCAUCAGC A UUUGGCAU	642	ATGCCAAA GGCTAGCTACAACGA GCTGATGC	2344
2792	AGCAUUUG G CAUUAAGA	643	TCCTAATG GGCTAGCTACAACGA CAAATGCT	2345
2794	CAUUUGGC A UUAAGAAA	644	TTTCTTAA GGCTAGCTACAACGA GCCAAATG	2346
2802	AUUAAGAA A UCACCUAC	645	GTAGGTGA GGCTAGCTACAACGA TTCTTAAT	2347
2805	AAGAAUUC A CCUACGUG	646	CACGTAGG GGCTAGCTACAACGA GATTCTTT	2348
2809	AAUACCU A CGUGCCGG	647	CCGGCACG GGCTAGCTACAACGA AGGTGATT	2349
2811	UCACCUAC G UGCCGGAC	648	GTCCGGCA GGCTAGCTACAACGA GTAGGTGA	2350
2813	ACCUACCU G CCGGACUG	649	CAGTCCGG GGCTAGCTACAACGA ACGTAGGT	2351
2818	CGUGCCCG A CUGUGGCU	650	AGCCACAG GGCTAGCTACAACGA CCGGCACG	2352
2821	GCCGGACU G UGGCUGUG	651	CACAGCCA GGCTAGCTACAACGA AGTCCGGC	2353
2824	GGACUGUG G CUGUGAAA	652	TTTCACAG GGCTAGCTACAACGA CACAGTCC	2354
2827	CUGUGGCU G UGAAAAUG	653	CATTTTCA GGCTAGCTACAACGA AGCCACAG	2355
2833	CUGUGAAA A UGUGUAAA	654	TTTCAGCA GGCTAGCTACAACGA TTTCACAG	2356
2835	GUGAAAAU G CUGAAAGA	655	TCTTTCAG GGCTAGCTACAACGA ATTTTCAC	2357
2848	AAGAGGGG G CCACGGCC	656	GGCCGTGG GGCTAGCTACAACGA CCCCTCTT	2358
2851	AGGGGGCC A CGGCCAGC	657	GCTGGCCG GGCTAGCTACAACGA GGCCCCCT	2359
2854	GGGCCACG G CCAGCGAG	658	CTCGCTGG GGCTAGCTACAACGA CGTGGCCC	2360
2858	CACGGCCA G CGAGUACA	659	TGTACTCG GGCTAGCTACAACGA TGGCCGTG	2361
2862	GCCAGCGA G UACAAAGC	660	GCTTTGTA GGCTAGCTACAACGA TCGCTGGC	2362
2864	CAGCGAGU A CAAAGCUC	661	GAGCTTTG GGCTAGCTACAACGA ACTCGCTG	2363
2869	AGUACAAA G CUCUGAUG	662	CATCAGAG GGCTAGCTACAACGA TTTGTACT	2364
2875	AAGCUCUG A UGACUGAG	663	CTCAGTCA GGCTAGCTACAACGA CAGAGCTT	2365
2878	CUCUGAUG A CUGAGCUA	664	TAGCTCAG GGCTAGCTACAACGA CATCAGAG	2366
2883	AUGACUGA G CUAAAAU	665	ATTTTTAG GGCTAGCTACAACGA TCAGTCAT	2367
2890	AGCUAAAA A UCUGUACC	666	GGTCAAGA GGCTAGCTACAACGA TTTTAGCT	2368
2896	AAAUUCUG A CCCACAUU	667	AATGTGGG GGCTAGCTACAACGA CAAGATTT	2369
2900	CUUGACCC A CAUUGGCC	668	GGCCAATG GGCTAGCTACAACGA GGGTCAAG	2370
2902	UGACCCAC A UUGGCCAC	669	GTGGCCAA GGCTAGCTACAACGA GTGGGTCA	2371
2906	CCACAUUG G CCACCAUC	670	GATGGTGG GGCTAGCTACAACGA CAATGTGG	2372
2909	CAUUGGCC A CCAUCUGA	671	TCAGATGG GGCTAGCTACAACGA GGCCAATG	2373
2912	UGGCCACC A UCUGAACG	672	CGTTCAGA GGCTAGCTACAACGA GGTGGCCA	2374

10

20

30

40

【0332】

【表17】

2918	CCAUCUGA A CGUGGUUA	673	TAACCACG GGCTAGCTACAACGA TCAGATGG	2375
2920	AUCUGAAC G UGUUUAAC	674	GTAAACCA GGCTAGCTACAACGA GTTCAGAT	2376
2923	UGAACGUG G UUAACCUG	675	CAGGTTAA GGCTAGCTACAACGA CACGTTCA	2377
2927	CGUGGUUA A CCUGCUGG	676	CCAGCAGG GGCTAGCTACAACGA TAACCACG	2378
2931	GUUAACCU G CUGGGAGC	677	GCTCCCAG GGCTAGCTACAACGA AGGTTAAC	2379
2938	UGCUGGGA G CCUGCACC	678	GGTGCAGG GGCTAGCTACAACGA TCCCAGCA	2380
2942	GGGAGCCU G CACCAAGC	679	GCTTGGTG GGCTAGCTACAACGA AGGCTCCC	2381
2944	GAGCCUGC A CCAAGCAA	680	TTGCTTGG GGCTAGCTACAACGA GCAGGCTC	2382
2949	UGCACCAA G CAAGGAGG	681	CCTCCTTG GGCTAGCTACAACGA TTGGTGCA	2383
2958	CAAGGAGG G CCUCUGAU	682	ATCAGAGG GGCTAGCTACAACGA CCTCCTTG	2384
2965	GGCCUCUG A UGGUGAUU	683	AATCACCA GGCTAGCTACAACGA CAGAGGCC	2385
2968	CUGAUG G UGAUUGUU	684	AACAATCA GGCTAGCTACAACGA CATCAGAG	2386
2971	UGAUGGUG A UGUUGAA	685	TTCAACAA GGCTAGCTACAACGA CACCATCA	2387
2974	UGGUGAUU G UUGAUUAC	686	GTATTCAA GGCTAGCTACAACGA AATCACCA	2388
2979	AUUGUGA A UACUGCAA	687	TTGCAGTA GGCTAGCTACAACGA TCAACAAT	2389
2981	UGUUGAAU A CUGCAAAU	688	ATTTGCAG GGCTAGCTACAACGA ATTCAACA	2390
2984	UGAAUACU G CAAAUUUG	689	CATATTTG GGCTAGCTACAACGA AGTATTCA	2391
2988	UACUGCAA A UAUGGAAA	690	TTTCCATA GGCTAGCTACAACGA TTGCAGTA	2392
2990	CUGCAAAU A UGGAAAUC	691	GATTTCCA GGCTAGCTACAACGA ATTTGCAG	2393
2996	AUAUGGAA A UCUCUCCA	692	TGGAGAGA GGCTAGCTACAACGA TTCCATAT	2394
3005	UCUCUCCA A CUACCUCA	693	TGAGGTAG GGCTAGCTACAACGA TGGAGAGA	2395
3008	CUCCAACU A CCUCAAGA	694	TCTTGAGG GGCTAGCTACAACGA AGTTGGAG	2396
3017	CCUCAAGA G CAAACGUG	695	CACGTTTG GGCTAGCTACAACGA TCTTGAGG	2397
3021	AAGACCAA A CGUGACUU	696	AAGTCACG GGCTAGCTACAACGA TTGCTCTT	2398
3023	GAGCAAAC G UGACUUU	697	ATAAGTCA GGCTAGCTACAACGA GTTTGCTC	2399
3026	CAAACGUG A CUUUAUUU	698	AAAATAAG GGCTAGCTACAACGA CACGTTTG	2400
3030	CGUGACUU A UUUUUUCU	699	AGAAAAAA GGCTAGCTACAACGA AAGTCACG	2401
3041	UUUUCUCA A CAAGGAUG	700	CATCCTTG GGCTAGCTACAACGA TGAGAAAA	2402
3047	CAACAAGG A UGCAGCAC	701	GTGCTGCA GGCTAGCTACAACGA CCTTGTTG	2403
3049	ACAAGGAU G CAGCACUA	702	TAGTGTG GGCTAGCTACAACGA ATCCTTGT	2404
3052	AGGAUGCA G CACUACAC	703	GTGTAGTG GGCTAGCTACAACGA TGCATCCT	2405
3054	GAGCAGC A CUACACAU	704	ATGTGTAG GGCTAGCTACAACGA GCTGCATC	2406
3057	GCAGACU A CAUGGGA	705	TCCATTGT GGCTAGCTACAACGA AGTGCTGC	2407
3059	AGCACUAC A CAUGGAGC	706	GCTCCATG GGCTAGCTACAACGA GTAGTGCT	2408
3061	CACUACAC A UGGAGCCU	707	AGGCTCCA GGCTAGCTACAACGA GTGTAGTG	2409
3066	CACAUGGA G CCUAAGAA	708	TTCTTAGG GGCTAGCTACAACGA TCCATGTG	2410
3082	AAGAAAAA A UGGAGCCA	709	TGGCTCCA GGCTAGCTACAACGA TTTTCTTT	2411
3087	AAAAUGGA G CCAGGCCU	710	AGGCCTGG GGCTAGCTACAACGA TCCATTTT	2412
3092	GGAGCCAG G CCUGGAAC	711	GTTCCAGG GGCTAGCTACAACGA CTGGCTCC	2413
3099	GGCCUGGA A CAAGGCAA	712	TTGCCTTG GGCTAGCTACAACGA TCCAGGCC	2414
3104	GGAACAAG G CAAGAAAC	713	GTTTCTTG GGCTAGCTACAACGA CTTGTGCC	2415
3111	GGCAAGAA A CCAAGACU	714	AGTCTTGG GGCTAGCTACAACGA TTCTTGCC	2416
3117	AAACCAAG A CUAGAUAG	715	CTATCTAG GGCTAGCTACAACGA CTTGTGTT	2417
3122	AAGACUAG A UAGCGUCA	716	TGACGCTA GGCTAGCTACAACGA CTAGTCTT	2418
3125	ACUAGAUU G CGUCACCA	717	TGGTGACG GGCTAGCTACAACGA TATCTAGT	2419
3127	UAGAUAGC G UCACCAGC	718	GCTGGTGA GGCTAGCTACAACGA GCTATCTA	2420
3130	AUAGCGUC A CCAGCAGC	719	GCTGCTGG GGCTAGCTACAACGA GACGCTAT	2421
3134	CGUCACCA G CAGCGAAA	720	TTTCGCTG GGCTAGCTACAACGA TGGTGACG	2422
3137	CACCAGCA G CGAAAGCU	721	AGCTTTTC GGCTAGCTACAACGA TGCTGGTG	2423
3143	CAGCGAAA G CUUUGCGA	722	TCGCAAAG GGCTAGCTACAACGA TTTTCGCTG	2424
3148	AAAGCUUU G CGAGCUCC	723	GGAGCTCG GGCTAGCTACAACGA AAAGCTTT	2425
3152	CUUUGCGA G CUCCGGCU	724	AGCCGGAG GGCTAGCTACAACGA TCGCAAAG	2426

10

20

30

40

【0 3 3 3】

【表 1 8】

3158	GAGCUCCG G CUUUCAGG	725	CCTGAAAG GGCTAGCTACAACGA CGGAGCTC	2427
3170	UCAGGAAG A UAAAAGUC	726	GACTTTTA GGCTAGCTACAACGA CTTCTCTGA	2428
3176	AGAUAAAA G UCUGAGUG	727	CACTCAGA GGCTAGCTACAACGA TTTTATCT	2429
3182	AAGUCUGA G UGAUGUUG	728	CAACATCA GGCTAGCTACAACGA TCAGACTT	2430
3185	UCUGAGUG A UGUUGAGG	729	CCTCAACA GGCTAGCTACAACGA CACTCAGA	2431
3187	UGAGUGAU G UUGAGGAA	730	TTCTCTCA GGCTAGCTACAACGA ATCACTCA	2432
3203	AGAGGAGG A UUCUGACG	731	CGTCAGAA GGCTAGCTACAACGA CCTCCTCT	2433
3209	GGAUUCUG A CGGUUUCU	732	AGAAACCG GGCTAGCTACAACGA CAGAATCC	2434
3212	UUCUGACG G UUUCUACA	733	TGTAGAAA GGCTAGCTACAACGA CGTCAGAA	2435
3218	CGGUUUCU A CAAGGAGC	734	GCTCCTTG GGCTAGCTACAACGA AGAAACCG	2436
3225	UACAAGGA G CCCAUCAC	735	GTGATGGG GGCTAGCTACAACGA TCCTTGTA	2437
3229	AGGAGCCC A UCACUAUG	736	CATGTGA GGCTAGCTACAACGA GGGCTCCT	2438
3232	AGCCCAUC A CUAUGGAA	737	TTCCATAG GGCTAGCTACAACGA GATGGGCT	2439
3235	CCAUCACU A UGGAAGAU	738	ATCTTCCA GGCTAGCTACAACGA AGTGATGG	2440
3242	UAUGGAAG A UCUGAUUU	739	AAATCAGA GGCTAGCTACAACGA CTTCCATA	2441
3247	AAGAUCUG A UUUCUUAU	740	GTAAGAAA GGCTAGCTACAACGA CAGATCTT	2442
3254	GAUUUCUU A CAGUUUUC	741	GAAAACTG GGCTAGCTACAACGA AAGAAATC	2443
3257	UUCUUACA G UUUUCAAG	742	CTTGAAAA GGCTAGCTACAACGA TGTAAGAA	2444
3265	GUUUUCAA G UGGCCAGA	743	TCTGGCCA GGCTAGCTACAACGA TTGAAAAC	2445
3268	UUCAAGUG G CCAGAGGC	744	GCCTCTGG GGCTAGCTACAACGA CACTTGAA	2446
3275	GGCCAGAG G CAUGGAGU	745	ACTCCATG GGCTAGCTACAACGA CTCTGGCC	2447
3277	CCAGAGGC A UGGAGUUC	746	GAATCCA GGCTAGCTACAACGA GCCTCTGG	2448
3282	GGCAUGGA G UUCCGUC	747	GACAGGAA GGCTAGCTACAACGA TCCATGCC	2449
3288	GAGUUCU G UCUUCCAG	748	CTGGAAGA GGCTAGCTACAACGA AGGAACTC	2450
3300	UCCAGAAA G UGCAUUA	749	TGAATGCA GGCTAGCTACAACGA TTTCTGGA	2451
3302	CAGAAAGU G CAUUAUC	750	GATGAATG GGCTAGCTACAACGA ACTTCTTG	2452
3304	GAAAGUGC A UUCAUCGG	751	CCGATGAA GGCTAGCTACAACGA GCACTTTC	2453
3308	GUGCAUUC A UCGGGACC	752	GGTCCCGA GGCTAGCTACAACGA GAATGCAC	2454
3314	UCAUCGGG A CCUGGCAG	753	CTGCCAGG GGCTAGCTACAACGA CCGATGA	2455
3319	GGGACCUG G CAGCGAGA	754	TCTCGCTG GGCTAGCTACAACGA CAGGTCCC	2456
3322	ACCUGGCA G CGAGAAAC	755	GTTTCTCG GGCTAGCTACAACGA TGCCAGGT	2457
3329	AGCGAGAA A CAUUCUUU	756	AAAGAATG GGCTAGCTACAACGA TTCTCGCT	2458
3331	CGAGAAAC A UUCUUUUA	757	TAAAGAA GGCTAGCTACAACGA GTTCTCTG	2459
3339	AUUCUUUU A UCUGAGAA	758	TTCTCAGA GGCTAGCTACAACGA AAAAGAAT	2460
3347	AUCUGAGA A CAACGUGG	759	CCAGTTTG GGCTAGCTACAACGA TCTCAGAT	2461
3350	UGAGAACA A CGUGGUGA	760	TCACCACG GGCTAGCTACAACGA TGTCTCTA	2462
3352	AGAACAAC G UGGUGAAG	761	CTTCAACA GGCTAGCTACAACGA GTTGTCTT	2463
3355	ACAACGUG G UGAAGAUU	762	AATCTTCA GGCTAGCTACAACGA CACGTTGT	2464
3361	UGGUGAAG A UUUGUGAU	763	ATCACAAA GGCTAGCTACAACGA CTTCAACA	2465
3365	GAAGAUUU G UGAUUUUG	764	CAAAATCA GGCTAGCTACAACGA AAATCTTC	2466
3368	GAUUUGUG A UUUUGGCC	765	GGCCAAAA GGCTAGCTACAACGA CACAAATC	2467
3374	UGAUUUUG G CCUUGCCC	766	GGGCAAGG GGCTAGCTACAACGA CAAAATCA	2468
3379	UUGGCCUU G CCCGGGAU	767	ATCCCGGG GGCTAGCTACAACGA AAGGCCAA	2469
3386	UGCCCGGG A UAUUAUA	768	TATAAATA GGCTAGCTACAACGA CCCGGGCA	2470
3388	CCCGGGAU A UUAUAAG	769	CTTATAAA GGCTAGCTACAACGA ATCCGGG	2471
3392	GGAUUUUU A UAAGAACC	770	GGTTCTTA GGCTAGCTACAACGA AAATATCC	2472
3398	UUAUAAGA A CCCC GAU	771	AATCGGGG GGCTAGCTACAACGA TCTATAA	2473
3404	GAACCCCG A UUAUGUGA	772	TCACATAA GGCTAGCTACAACGA CGGGTTTC	2474
3407	CCCCGAUU A UGUGAGAA	773	TTCTCACA GGCTAGCTACAACGA AATCGGGG	2475
3409	CCGAUUUU G UGAGAAAA	774	TTTTCTCA GGCTAGCTACAACGA ATAATCGG	2476
3422	AAAAGGAG A UACUCGAC	775	GTCGAGTA GGCTAGCTACAACGA CTCTTTT	2477
3424	AAGGAGAU A CUCGACUU	776	AAGTCGAG GGCTAGCTACAACGA ATCTCCTT	2478

10

20

30

40

【 0 3 3 4 】

【 表 1 9 】

3429	GAUACUCG A CUUCCUCU	777	AGAGGAAG GGCTAGCTACAACGA CGAGTATC	2479
3441	CCUCUGAA A UGGAUGGC	778	GCCATCCA GGCTAGCTACAACGA TTCAGAGG	2480
3445	UGAAAUGG A UGGCUCCC	779	GGGAGCCA GGCTAGCTACAACGA CCATTTCA	2481
3448	AAUGGAUG G CUCCGAA	780	TTCTGGAG GGCTAGCTACAACGA CATCCATT	2482
3456	GCUCCCGA A UCUAUCUU	781	AAAGATAGA GGCTAGCTACAACGA TCGGGAGC	2483
3460	CCGAUUCU A UCUUUGAC	782	GTCAAAGA GGCTAGCTACAACGA AGATTTCG	2484
3467	UAUCUUUG A CAAAUCU	783	AGATTTTG GGCTAGCTACAACGA CAAAGATA	2485
3472	UUGACAAA A UCUCACAGC	784	GCTGTAGA GGCTAGCTACAACGA TTTGTCAA	2486
3476	CAAAAUCU A CAGCACCA	785	TGGTGTCTG GGCTAGCTACAACGA AGATTTTG	2487
3479	AAUCUACA G CACCAAGA	786	TCTTGGTG GGCTAGCTACAACGA TGATGATT	2488
3481	UCUACAGC A CCAAGAGC	787	GCTCTTGG GGCTAGCTACAACGA GCTGTAGA	2489
3488	CACCAAGA G CGACUGUG	788	ACACGTCG GGCTAGCTACAACGA TCTTGGTG	2490
3491	CAAGAGCG A CGUGUGGU	789	ACCACACG GGCTAGCTACAACGA CGCTCTTG	2491
3493	AGAGCGAC G UGUGGUCU	790	AGACCACA GGCTAGCTACAACGA GTCGCTCT	2492
3495	AGCGACGU G UGGUCUUA	791	TAAGACCA GGCTAGCTACAACGA ACGTCGCT	2493
3498	GACGUGUG G UCUUACGG	792	CCGTAAGA GGCTAGCTACAACGA CACACGTC	2494
3503	GUGGUCUU A CGGAGUUA	793	ATACTCCG GGCTAGCTACAACGA AAGACCAC	2495
3508	CUUACGGA G UAUUGCUG	794	CAGCAATA GGCTAGCTACAACGA TCCGTAAG	2496
3510	UACGGAGU A UUGCUGUG	795	CACAGCAA GGCTAGCTACAACGA ACTCCGTA	2497
3513	GGAGUAUU G CUGUGGGA	796	TCCACAG GGCTAGCTACAACGA AATACTCC	2498
3516	GUUUGCU G UGGGAAAU	797	ATTTCCCA GGCTAGCTACAACGA AGCAATAC	2499
3523	UGUGGGAA A UCUUCUCC	798	GGAGAAGA GGCTAGCTACAACGA TTCCACA	2500
3536	CUCCUAG G UGGGUCUC	799	GAGACCCA GGCTAGCTACAACGA CTAAGGAG	2501
3540	UUAGGUGG G UCUCCAUA	800	TATGGAGA GGCTAGCTACAACGA CCACCTAA	2502
3546	GGGUCUCC A UACCCAGG	801	CCTGGGTA GGCTAGCTACAACGA GGAGACCC	2503
3548	GUCUCCAU A CCCAGGAG	802	CTCTGGG GGCTAGCTACAACGA ATGGAGAC	2504
3556	ACCCAGGA G UACAAUUG	803	CATTGTGA GGCTAGCTACAACGA TCTGGGTT	2505
3558	CCAGGAGU A CAAUUGGA	804	TCCATTTG GGCTAGCTACAACGA ACTCCTGG	2506
3562	GAGUACAA A UGGAUGAG	805	CTCATCCA GGCTAGCTACAACGA TTGTACTC	2507
3566	ACAAUUGG A UGAGGACU	806	AGTCCTCA GGCTAGCTACAACGA CCATTTGT	2508
3572	GGAUGAGG A CUUUUGCA	807	TGCAAAAG GGCTAGCTACAACGA CCTCATCC	2509
3578	GGACUUUU G CAGUCGCC	808	GGCGACTG GGCTAGCTACAACGA AAAAGTCC	2510
3581	CUUUUGCA G UCGCCUGA	809	TCAGGCCA GGCTAGCTACAACGA TGCAAAAG	2511
3584	UUGCAGUC G CCUGAGGG	810	CCCTCAGG GGCTAGCTACAACGA GACTGCAA	2512
3596	GAGGGAGG G CAUGAGGA	811	TCCTCATG GGCTAGCTACAACGA CTCCCTC	2513
3598	GGGAAGGC A UGAGGAUG	812	CATCCTCA GGCTAGCTACAACGA GCCTTCCC	2514
3604	GCAUGAGG A UGAGAGCU	813	AGCTCTCA GGCTAGCTACAACGA CCTCATGC	2515
3610	GGAUGAGA G CUCCUGAG	814	CTCAGGAG GGCTAGCTACAACGA TCTCATCC	2516
3618	GCUCCUGA G UACUCUAC	815	GTAGAGTA GGCTAGCTACAACGA TCAGGAGC	2517
3620	UCCUGAGU A CUCUACUC	816	GAGTAGAG GGCTAGCTACAACGA ACTCAGGA	2518
3625	AGUACUCU A CUCCUGAA	817	TTCAGGAG GGCTAGCTACAACGA AGAGTACT	2519
3634	CUCCUGAA A UCUAUCAG	818	CTGATAGA GGCTAGCTACAACGA TTCAGGAG	2520
3638	UGAAAUUC A UCAGAUCA	819	TGATCTGA GGCTAGCTACAACGA AGATTTCA	2521
3643	UCUAUCAG A UCAUGCUG	820	CAGCATGA GGCTAGCTACAACGA CTGATAGA	2522
3646	AUCAGAU C UGCUGGAC	821	GTCAGCA GGCTAGCTACAACGA GATCTGAT	2523
3648	CAGAUCAU G CUGGACUG	822	CAGTCCAG GGCTAGCTACAACGA ATGATCTG	2524
3653	CAUGCUGG A CUGCUGGC	823	GCCAGCAG GGCTAGCTACAACGA CCAGCATG	2525
3656	GCUGGACU G CUGGCACA	824	TGTGCCAG GGCTAGCTACAACGA AGTCCAGC	2526
3660	GACUGCUG G CACAGAGA	825	TCTCTGTG GGCTAGCTACAACGA CAGCAGTC	2527
3662	CUGCUGGC A CAGAGACC	826	GGTCTCTG GGCTAGCTACAACGA GCCAGCAG	2528
3668	GCACAGAG A CCCAAAAG	827	CTTTTGGG GGCTAGCTACAACGA CTCTGTGC	2529
3681	AAAGAAAG G CCAAGAUU	828	AATCTTGG GGCTAGCTACAACGA CTTTCTTT	2530

10

20

30

40

【0335】

【表20】

3687	AGGCCAAG A UUUGCAGA	829	TCTGCAAA GGCTAGCTACAACGA CTTGGCCT	2531
3691	CAAGAUUU G CAGAACUU	830	AAGTTCTG GGCTAGCTACAACGA AAATCTTG	2532
3696	UUUGCAGA A CUUGUGGA	831	TCCACAAG GGCTAGCTACAACGA TCTGCAAA	2533
3700	CAGAACUU G UGGAAAAA	832	TTTTTCCA GGCTAGCTACAACGA AAGTTCTG	2534
3708	GUGGAAAA A CUAGGUGA	833	TCACCTAG GGCTAGCTACAACGA TTTTCAC	2535
3713	AAAACUAG G UGAUUUGC	834	GCAAATCA GGCTAGCTACAACGA CTAGTTT	2536
3716	ACUAGGUG A UUUGCUUC	835	GAAGCAAA GGCTAGCTACAACGA CACCTAGT	2537
3720	GGUGAUUU G CUUCAAGC	836	GCTTGAAG GGCTAGCTACAACGA AAATCACC	2538
3727	UGCUCUAA G CAAUGUA	837	TACATTTG GGCTAGCTACAACGA TTGAAGCA	2539
3731	UCAAGCAA A UGUACAAC	838	GTGTGACA GGCTAGCTACAACGA TTGCTTGA	2540
3733	AAGCAAU G UACAACAG	839	CTGTTGTA GGCTAGCTACAACGA ATTTGCTT	2541
3735	GCAAUGU A CAACAGGA	840	TCCTGTTG GGCTAGCTACAACGA ACATTTGC	2542
3738	AAUGUACA A CAGGAUGG	841	CCATCCTG GGCTAGCTACAACGA TGTACATT	2543
3743	ACAACAGG A UGGUAAAG	842	CTTTACCA GGCTAGCTACAACGA CCTGTTGT	2544
3746	ACAGGAUG G UAAAGACU	843	AGTCTTTA GGCTAGCTACAACGA CATCCTGT	2545
3752	UGGUAAAG A CUACAUC	844	GGATGTAG GGCTAGCTACAACGA CTTTACCA	2546
3755	UAAAGACU A CAUCCCAA	845	TTGGGATG GGCTAGCTACAACGA AGTCTTTA	2547
3757	AAGACUAC A UCCCAAUC	846	GATTGGGA GGCTAGCTACAACGA GTAGTCTT	2548
3763	ACAUCCCA A UCAUGCC	847	GGCATTGA GGCTAGCTACAACGA TGGGATGT	2549
3767	CCCAUCA A UGCCAUAC	848	GTATGGCA GGCTAGCTACAACGA TGATTGGG	2550
3769	CAAUCAAU G CCAUACUG	849	CAGTATGG GGCTAGCTACAACGA ATTGATTG	2551
3772	UCAUGCC A UACUGACA	850	TGTCAGTA GGCTAGCTACAACGA GGCATTGA	2552
3774	AAUGCCAU A CUGACAGG	851	CCTGTCAG GGCTAGCTACAACGA ATGGCATT	2553
3778	CCAUACUG A CAGGAAAU	852	ATTTCCTG GGCTAGCTACAACGA CAGTATGG	2554
3785	GACAGGAA A UAGUGGGU	853	ACCCACTA GGCTAGCTACAACGA TTCCTGTC	2555
3788	AGGAAUA G UGGGUUUA	854	TAAACCCA GGCTAGCTACAACGA TATTTCC	2556
3792	AAUAGUGG G UUUACUA	855	TATGTAAA GGCTAGCTACAACGA CCACTATT	2557
3796	GUGGGUU A CAUACUA	856	TGAGTATG GGCTAGCTACAACGA AAACCCAC	2558
3798	GGGUUAC A UACUAC	857	GTTGAGTA GGCTAGCTACAACGA GTAAACCC	2559
3800	GUUUACAU A CUCAACUC	858	GAGTTGAG GGCTAGCTACAACGA ATGTAAAC	2560
3805	CAUACUA A CUCCUGCC	859	GGCAGGAG GGCTAGCTACAACGA TGAGTATG	2561
3811	CAACUCCU G CCUUCUCU	860	AGAGAAGG GGCTAGCTACAACGA AGGAGTTG	2562
3824	CUCUGAGG A CUUCUUA	861	TGAAGAAG GGCTAGCTACAACGA CCTCAGAG	2563
3839	CAAGGAAA G UAUUCAG	862	CTGAAATA GGCTAGCTACAACGA TTTCTTTG	2564
3841	AGGAAAGU A UUUCAGCU	863	AGCTGAAA GGCTAGCTACAACGA ACTTTCTT	2565
3847	GUUUUUA G CUCCGAAG	864	CTTCGGAG GGCTAGCTACAACGA TGAAATAC	2566
3855	GCUCCGAA G UUUAAUUC	865	GAATTTAA GGCTAGCTACAACGA TTCGGAGC	2567
3860	GAAGUUUA A UUCAGGAA	866	TTCTTGAA GGCTAGCTACAACGA TAACTTC	2568
3869	UUCAGGAA G CUCUGAUG	867	CATCAGAG GGCTAGCTACAACGA TTCCTGAA	2569
3875	AAGCUCUG A UGAUGUCA	868	TGACATCA GGCTAGCTACAACGA CAGAGCTT	2570
3878	CUCUGAUG A UGUCAGAU	869	ATCTGACA GGCTAGCTACAACGA CATCAGAG	2571
3880	CUGAUGAU G UCAGAUAU	870	ATATCTGA GGCTAGCTACAACGA ATCATCAG	2572
3885	GAUGUCAG A UAUGUAAA	871	TTTACATA GGCTAGCTACAACGA CTGACATC	2573
3887	UGUCAGAU A UGUAAAUG	872	CATTTACA GGCTAGCTACAACGA ATCTGACA	2574
3889	UCAGAUAU G UAAUUGCU	873	AGCATTTA GGCTAGCTACAACGA ATATCTGA	2575
3893	AUAUGUAA A UGCUUUA	874	TGAAAGCA GGCTAGCTACAACGA TTACATAT	2576
3895	AUGUAAAU G CUUUAAG	875	CTTGAAAG GGCTAGCTACAACGA ATTTACAT	2577
3903	GCUUUCAA G UUCAUGAG	876	CTCATGAA GGCTAGCTACAACGA TTGAAAGC	2578
3907	UCAAGUUC A UGAGCCUG	877	CAGGCTCA GGCTAGCTACAACGA GAACTTGA	2579
3911	GUUCAUGA G CCUGGAAA	878	TTCCAGG GGCTAGCTACAACGA TCATGAAC	2580
3922	UGGAAAGA A UCAAAACC	879	GGTTTGA GGCTAGCTACAACGA TCTTTCCA	2581
3928	GAUCAA A CCUUGAA	880	TTCAAAGG GGCTAGCTACAACGA TTTGATTC	2582

10

20

30

40

【0 3 3 6】

【表 2 1】

3939	UUUGAAGA A CUUUUACC	881	GGTAAAAG GGCTAGCTACAACGA TCTTCAAA	2583
3945	GAACUUUU A CCGAAUGC	882	GCATTTCGG GGCTAGCTACAACGA AAAAGTTC	2584
3950	UUUACCGA A UGCCACCU	883	AGGTGGCA GGCTAGCTACAACGA TCGGTAAA	2585
3952	UACCGAAU G CCACCUCC	884	GGAGGTGG GGCTAGCTACAACGA ATTCGGTA	2586
3955	CGAAUGCC A CCUCCAUG	885	CATGGAGG GGCTAGCTACAACGA GGCATTCC	2587
3961	CCACCUCC A UGUUUGAU	886	ATCAAACA GGCTAGCTACAACGA GGAGGTGG	2588
3963	ACCUCCAU G UUUGAUGA	887	TCATCAAA GGCTAGCTACAACGA ATGGAGGT	2589
3968	CAUGUUUG A UGACUACC	888	GGTAGTCA GGCTAGCTACAACGA CAAACATG	2590
3971	GUUUGAUG A CUACCAGG	889	CCTGGTAG GGCTAGCTACAACGA CATCAAAC	2591
3974	UGAUGACU A CCAGGGCG	890	CGCCCTGG GGCTAGCTACAACGA AGTCATCA	2592
3980	CUACCAGG G CGACAGCA	891	TGCTGTCG GGCTAGCTACAACGA CCTGGTAG	2593
3983	CCAGGGCG A CAGCAGCA	892	TGCTGCTG GGCTAGCTACAACGA CGCCCTGG	2594
3986	GGGCGACA G CAGCACUC	893	GAGTGCTG GGCTAGCTACAACGA TGTCGCCC	2595
3989	CGACAGCA G CACUCUGU	894	ACAGAGTG GGCTAGCTACAACGA TGCTGTCG	2596
3991	ACAGCAGC A CUCUGUUG	895	CAACAGAG GGCTAGCTACAACGA GCTGCTGT	2597
3996	AGCACUCU G UUGGCCUC	896	GAGGCCAA GGCTAGCTACAACGA AGAGTGCT	2598
4000	CUCUGUUG G CCUCUCCC	897	GGGAGAGG GGCTAGCTACAACGA CAACAGAG	2599
4009	CCUCUCCC A UGUGAAG	898	CTTCAGCA GGCTAGCTACAACGA GGGAGAGG	2600
4011	UCUCCCAU G CUGAAGCG	899	CGCTTCAG GGCTAGCTACAACGA ATGGGAGA	2601
4017	AUGCUGAA G CGCUUCAC	900	GTGAAGCG GGCTAGCTACAACGA TTCAGCAT	2602
4019	GCUGAAGC G CUUCACCU	901	AGGTGAAG GGCTAGCTACAACGA GCTTCAGC	2603
4024	AGCGCUUC A CCUGGACU	902	AGTCCAGG GGCTAGCTACAACGA GAAGCGCT	2604
4030	UCACCUUG A CUGACAGC	903	GCTGTCAG GGCTAGCTACAACGA CCAGGTGA	2605
4034	CUGGACUG A CAGCAAAC	904	GTTTGCTG GGCTAGCTACAACGA CAGTCCAG	2606
4037	GACUGACA G CAAACCCA	905	TGGGTTTG GGCTAGCTACAACGA TGTCAGTC	2607
4041	GACAGCAA A CCAAGGC	906	GCCTTGGG GGCTAGCTACAACGA TTGCTGTC	2608
4048	AAGCCAG G CCUCGCUC	907	GAGCGAGG GGCTAGCTACAACGA CTGGGGTT	2609
4053	AAGGCCUC G CUCAGAU	908	ATCTTGAG GGCTAGCTACAACGA GAGGCCTT	2610
4060	CGCUCAG A UUGACUUG	909	CAAGTCAA GGCTAGCTACAACGA CTTGAGCG	2611
4064	CAAGAUUG A CUUGAGAG	910	CTTCTAAG GGCTAGCTACAACGA CAATCTTG	2612
4072	ACUUGAGA G UAACCAGU	911	ACTGGTTA GGCTAGCTACAACGA TCTCAAGT	2613
4075	UGAGAGUA A CCAGUAAA	912	TTTACTGG GGCTAGCTACAACGA TACTCTCA	2614
4079	AGUAACCA G UAAAAGUA	913	TACTTTTA GGCTAGCTACAACGA TGGTTACT	2615
4085	CAGUAAAA G UAAGGAGU	914	ACTCCTTA GGCTAGCTACAACGA TTTTACTG	2616
4092	AGUAAGGA G UCGGGGCU	915	AGCCCCGA GGCTAGCTACAACGA TCCTTACT	2617
4098	GAGUCGGG G CUGUCUGA	916	TCAGACAG GGCTAGCTACAACGA CCCGACTC	2618
4101	UCGGGGCU G UCUGAUGU	917	ACATCAGA GGCTAGCTACAACGA AGCCCCGA	2619
4106	GCUGUCUG A UGUCAGCA	918	TGCTGACA GGCTAGCTACAACGA CAGACAGC	2620
4108	UGUCUGAU G UCAGCAGG	919	CCTGCTGA GGCTAGCTACAACGA ATCAGACA	2621
4112	UGAUGUCA G CAGGCCCA	920	TGGGCCTG GGCTAGCTACAACGA TGACATCA	2622
4116	GUCAGCAG G CCCAGUUU	921	AAACTGGG GGCTAGCTACAACGA CTGCTGAC	2623
4121	CAGGCCCA G UUUCUGCC	922	GGCAGAAA GGCTAGCTACAACGA TGGGCCTG	2624
4127	CAGUUUCU G CCAUUGCA	923	TGGAATGG GGCTAGCTACAACGA AGAACTG	2625
4130	UUUCUGCC A UUCCAGCU	924	AGCTGGAA GGCTAGCTACAACGA GGCAGAAA	2626
4136	CCAUUGCA G CUGUGGGC	925	GCCCACAG GGCTAGCTACAACGA TGGAATGG	2627
4139	UUCCAGCU G UGGGCACG	926	CGTGCCCA GGCTAGCTACAACGA AGCTGGAA	2628
4143	AGCUGUGG G CACGUCAG	927	CTGACGTG GGCTAGCTACAACGA CCACAGCT	2629
4145	CUGUGGGC A CGUCAGCG	928	CGCTGACG GGCTAGCTACAACGA GCCCACAG	2630
4147	GUGGGCAC G UCAGCGAA	929	TTCGCTGA GGCTAGCTACAACGA GTGCCAC	2631
4151	GCACGUCA G CGAAGGCA	930	TGCCTTCG GGCTAGCTACAACGA TGACGTGC	2632
4157	CAGCGAAG G CAAGCGCA	931	TGCGCTTG GGCTAGCTACAACGA CTTGCTG	2633
4161	GAAGGCAA G CGCAGGUU	932	AACCTGCG GGCTAGCTACAACGA TTGCCTTC	2634

10

20

30

40

【0 3 3 7】

【表 2 2】

4163	AGGCAAGC G CAGGUUCA	933	TGAACCTG GGCTAGCTACAACGA GCTTGCCT	2635
4167	AAGCGCAG G UUCACCUA	934	TAGGTGAA GGCTAGCTACAACGA CTGCGCTT	2636
4171	GCAGGUUC A CCUACGAC	935	GTCGTAGG GGCTAGCTACAACGA GAACCTGC	2637
4175	GUUCACCU A CGACCACG	936	CGTGGTCG GGCTAGCTACAACGA AGGTGAAC	2638
4178	CACCUACG A CCACGCUG	937	CAGCGTGG GGCTAGCTACAACGA CGTAGGTG	2639
4181	CUACGACC A CGCUGAGC	938	GCTCAGCG GGCTAGCTACAACGA GGTCTGTG	2640
4183	ACGACCAC G CUGAGCUG	939	CAGCTCAG GGCTAGCTACAACGA GTGGTCGT	2641
4188	CACGCUGA G CUGGAAAG	940	CTTTCCAG GGCTAGCTACAACGA TCAGCGTG	2642
4201	AAAGGAAA A UCGCGUGC	941	GCACGCGA GGCTAGCTACAACGA TTTCTTTT	2643
4204	GGAAAAUC G CGUGCUGC	942	GCAGCACG GGCTAGCTACAACGA GATTTTCC	2644
4206	AAAAUCGC G UGCUGCUC	943	GAGCAGCA GGCTAGCTACAACGA GCGATTTT	2645
4208	AAUCGCGU G CUGCUCUC	944	GGGAGCAG GGCTAGCTACAACGA ACGCGATT	2646
4211	CGCGUGCU G CUCCCGGC	945	GCGGGGAG GGCTAGCTACAACGA AGCACGCG	2647
4218	UGCUCUCC G CCCCAGA	946	TCTGGGGG GGCTAGCTACAACGA GGGGAGCA	2648
4226	GCCCCCAG A CUACAACU	947	AGTTGTAG GGCTAGCTACAACGA CTGGGGGC	2649
4229	CCCAGACU A CAACUCGG	948	CCGAGTTG GGCTAGCTACAACGA AGTCTGGG	2650
4232	AGACUACA A CUCGGUGG	949	CCACCGAG GGCTAGCTACAACGA TGTAGTCT	2651
4237	ACAACUCG G UGGUCCUG	950	CAGGACCA GGCTAGCTACAACGA CGAGTTGT	2652
4240	ACUCGGUG G UCCUGUAC	951	GTACAGGA GGCTAGCTACAACGA CACCGAGT	2653
4245	GUGGUCCU G UACUCCAC	952	GTGGAGTA GGCTAGCTACAACGA AGGACCAC	2654
4247	GGUCCUGU A CUCCACCC	953	GGGTGGAG GGCTAGCTACAACGA ACAGGACC	2655
4252	UGUACUCC A CCCACCC	954	GGGTGGGG GGCTAGCTACAACGA GGAGTACA	2656
4257	UCCACCCC A CCCAUCUA	955	TAGATGGG GGCTAGCTACAACGA GGGGTGGA	2657
4261	CCCCACCC A UCUAGAGU	956	ACTCTAGA GGCTAGCTACAACGA GGGTGGGG	2658
4268	CAUCUAGA G UUUGACAC	957	GTGTCAAA GGCTAGCTACAACGA TCTAGATG	2659
4273	AGAGUUUG A CACGAAGC	958	GCTTCGTG GGCTAGCTACAACGA CAAACTCT	2660
4275	AGUUUGAC A CGAAGCCU	959	AGGCTTCG GGCTAGCTACAACGA GTCAAACCT	2661
4280	GACACGAA G CCUUAUUU	960	AAATAAGG GGCTAGCTACAACGA TTCGTGTC	2662
4285	GAAGCCUU A UUUCUAGA	961	TCTAGAAA GGCTAGCTACAACGA AAGGCTTC	2663
4295	UUCUAGAA G CACAUGUG	962	CACATGTG GGCTAGCTACAACGA TTCTAGAA	2664
4297	CUAGAAGC A CAUGUGUA	963	TACACATG GGCTAGCTACAACGA GCTTCTAG	2665
4299	AGAAGCAC A UGUGUAUU	964	AATACACA GGCTAGCTACAACGA GTGCTTCT	2666
4301	AAGCACAU G UGUUAUUU	965	TAAATACA GGCTAGCTACAACGA ATGTGCTT	2667
4303	GCACAUGU G UAUUAUA	966	TATAAATA GGCTAGCTACAACGA ACATGTGC	2668
4305	ACAUGUGU A UUUAUACC	967	GGTATAAA GGCTAGCTACAACGA ACACATGT	2669
4309	GUGUAUUU A UACCCCA	968	TGGGGGTA GGCTAGCTACAACGA AAATACAC	2670
4311	GUUUUUUU A CCCCAGG	969	CCTGGGGG GGCTAGCTACAACGA ATAAATAC	2671
4322	CCCAGGAA A CUAGCUUU	970	AAAGCTAG GGCTAGCTACAACGA TTCCTGGG	2672
4326	GGAAACUA G CUUUUGCC	971	GGCAAAAG GGCTAGCTACAACGA TAGTTTCC	2673
4332	UAGCUUUU G CCAGUAUU	972	AATACTGG GGCTAGCTACAACGA AAAAGCTA	2674
4336	UUUUGCCA G UAUUAUGC	973	GCATAATA GGCTAGCTACAACGA TGGCAAAA	2675
4338	UUGCCAGU A UUAUGCAU	974	ATGCATAA GGCTAGCTACAACGA ACTGGCAA	2676
4341	CCAGUAUU A UGCAUAUA	975	TATATGCA GGCTAGCTACAACGA AATACTGG	2677
4343	AGUAUUUA G CAUAUAUA	976	TATATATG GGCTAGCTACAACGA ATAATACT	2678
4345	UAUUAUGC A UAUUAAG	977	CTTATATA GGCTAGCTACAACGA GCATAATA	2679
4347	UUAUGCAU A UUAAGUU	978	AACTTATA GGCTAGCTACAACGA ATGCATAA	2680
4349	AUGCAUAU A UAAGUUUA	979	TAACTTA GGCTAGCTACAACGA ATATGCAT	2681
4353	AUAUAUAA G UUUACACC	980	GGTGTAAG GGCTAGCTACAACGA TTATATAT	2682
4357	AUAAGUUU A CACCUUUA	981	TAAAGGTG GGCTAGCTACAACGA AAACCTAT	2683
4359	AAGUUUAC A CCUUUAUC	982	GATAAAGG GGCTAGCTACAACGA GTAAACTT	2684
4365	ACACCUUU A UCUUCCA	983	TGGAAAGA GGCTAGCTACAACGA AAAGGTGT	2685
4373	AUCUUUCC A UGGGAGCC	984	GGCTCCCA GGCTAGCTACAACGA GGAAAGAT	2686

10

20

30

40

【0338】

【表23】

4379	CCAUGGGA G CCAGCUGC	985	GCAGCTGG GGCTAGCTACAACGA TCCCATGG	2687
4383	GGGAGCCA G CUGCUUUU	986	AAAAGCAG GGCTAGCTACAACGA TGGCTCCC	2688
4386	AGCCAGCU G CUUUUUGU	987	ACAAAAG GGCTAGCTACAACGA AGCTGGCT	2689
4393	UGCUIUUU G UGAUUUUU	988	AAAAATCA GGCTAGCTACAACGA AAAAAGCA	2690
4396	UUUUUGUG A UUUUUUUA	989	TAAAAAAA GGCTAGCTACAACGA CACAAAAA	2691
4405	UUUUUUUA A UAGUGCUU	990	AAGCACTA GGCTAGCTACAACGA TAAAAAAA	2692
4408	UUUUAAUA G UGCUUUUU	991	AAAAAGCA GGCTAGCTACAACGA TATTAAAA	2693
4410	UUAUAGU G CUUUUUUU	992	AAAAAAAG GGCTAGCTACAACGA ACTATTAA	2694
4424	UUUUUUUG A CUAACAAG	993	CTTGTTAG GGCTAGCTACAACGA CAAAAAAA	2695
4428	UUUGACUA A CAAGAAUG	994	CATTCTTG GGCTAGCTACAACGA TAGTCAAA	2696
4434	UAACAAGA A UGUAAUCU	995	GAGTTACA GGCTAGCTACAACGA TCTGTGTA	2697
4436	ACAAGAAU G UAACUCCA	996	TGGAGTTA GGCTAGCTACAACGA ATTCTTGT	2698
4439	AGAAUGUA A CUCCAGAU	997	ATCTGGAG GGCTAGCTACAACGA TACATTCT	2699
4446	AACUCCAG A UAGAGAAA	998	TTTCTCTA GGCTAGCTACAACGA CTGGAGTT	2700
4454	AUAGAGAA A UAGUGACA	999	TGTCACCTA GGCTAGCTACAACGA TTCTCTAT	2701
4457	GAGAAAUA G UGACAAGU	1000	ACTTGTC A GGCTAGCTACAACGA TATTTCCTC	2702
4460	AAAUAGUG A CAAGUGAA	1001	TTCACCTG GGCTAGCTACAACGA CACTATTT	2703
4464	AGUGACAA G UGAAGAAC	1002	GTTCTTCA GGCTAGCTACAACGA TTGTCACT	2704
4471	AGUGAAGA A CACUACUG	1003	CAGTAGTG GGCTAGCTACAACGA TCTTCACT	2705
4473	UGAAGAAC A CUACUGCU	1004	AGCAGTAG GGCTAGCTACAACGA GTTCTTCA	2706
4476	AGAACACU A CUGCUAAA	1005	TTTAGCAG GGCTAGCTACAACGA AGTGTCT	2707
4479	ACACUACU G CUAAAUCC	1006	GGATTTAG GGCTAGCTACAACGA AGTAGTGT	2708
4484	ACUGCUAA A UCCUCAUG	1007	CATGAGGA GGCTAGCTACAACGA TTAGCAGT	2709
4490	AAAUCCUC A UGUUACUC	1008	GAGTAACA GGCTAGCTACAACGA GAGGATTT	2710
4492	AUCCUCAU G UUACUCAG	1009	CTGAGTAA GGCTAGCTACAACGA ATGAGGAT	2711
4495	CUCAUGUU A CUCAGUGU	1010	ACACTGAG GGCTAGCTACAACGA AACATGAG	2712
4500	GUUACUCA G UGUUAGAG	1011	CTCTAACA GGCTAGCTACAACGA TGAGTAAC	2713
4502	UACUCAGU G UUAGAGAA	1012	TTCTCTAA GGCTAGCTACAACGA ACTGAGTA	2714
4511	UUAGAGAA A UCCUCCU	1013	AGGAAGGA GGCTAGCTACAACGA TTCTCTAA	2715
4522	CUUCCUAA A CCCAUGA	1014	TCATTGGG GGCTAGCTACAACGA TTAGGAAG	2716
4527	UAAACCCA A UGACUCC	1015	GGAAGTCA GGCTAGCTACAACGA TGGGTTTA	2717
4530	ACCCAAUG A CUUCCUG	1016	CAGGGAAG GGCTAGCTACAACGA CATTGGGT	2718
4538	ACUCCCCU G CUCCAACC	1017	GGTTGGAG GGCTAGCTACAACGA AGGGAAGT	2719
4544	CUGCUCCA A CCCCCGCC	1018	GGCGGGGG GGCTAGCTACAACGA TGGAGCAG	2720
4550	CAACCCCC G CCACCUCA	1019	TGAGGTGG GGCTAGCTACAACGA GGGGGTTG	2721
4553	CCCCCGCC A CCUCAGGG	1020	CCCTGAGG GGCTAGCTACAACGA GGCGGGGG	2722
4561	ACCUCAGG G CACGCAGG	1021	CCTGCGTG GGCTAGCTACAACGA CCTGAGGT	2723
4563	CUCAGGGC A CGCAGGAC	1022	GTCTGTGG GGCTAGCTACAACGA GCCCTGAG	2724
4565	CAGGGCAC G CAGGACCA	1023	TGGTCCGT GGCTAGCTACAACGA GTGCCCTG	2725
4570	CACGCAGG A CCAGUUUG	1024	CAAACCTG GGCTAGCTACAACGA CCTGCGTG	2726
4574	CAGGACCA G UUUGAUUG	1025	CAATCAAA GGCTAGCTACAACGA TGGTCCCTG	2727
4579	CCAGUUUG A UUGAGGAG	1026	CTCCTCAA GGCTAGCTACAACGA CAACTGG	2728
4587	AUUGAGGA G CUGCACUG	1027	CAGTGCAG GGCTAGCTACAACGA TCCTCAAT	2729
4590	GAGGAGCU G CACUGAUC	1028	GATCAGTG GGCTAGCTACAACGA AGCTCCTC	2730
4592	GGAGCUGC A CUGAUCAC	1029	GTGATCAG GGCTAGCTACAACGA GCAGCTCC	2731
4596	CUGCACUG A UCACCCAA	1030	TTGGGTGA GGCTAGCTACAACGA CAGTGCAG	2732
4599	CACUGAUC A CCCAAUGC	1031	GCATTGGG GGCTAGCTACAACGA GATCAGTG	2733
4604	AUCACCCA A UGCAUCAC	1032	GTGATGCA GGCTAGCTACAACGA TGGGTGAT	2734
4606	CACCCAAU G CAUCACGU	1033	ACGTGATG GGCTAGCTACAACGA ATTGGGTG	2735
4608	CCCAAUGC A UCACGUAC	1034	GTACGTGA GGCTAGCTACAACGA GCATTGGG	2736
4611	AAUGCAUC A CGUACCCC	1035	GGGGTACG GGCTAGCTACAACGA GATGCATT	2737
4613	UGCAUCAC G UACCCAC	1036	GTGGGGTA GGCTAGCTACAACGA GTGATGCA	2738

10

20

30

40

【0 3 3 9】

【表 2 4】

4615	CAUCACGU A CCCACUG	1037	CAGTGGGG GGCTAGCTACAACGA ACGTGATG	2739
4620	CGUACCCC A CUGGGCCA	1038	TGGCCCAG GGCTAGCTACAACGA GGGGTACG	2740
4625	CCCACUGG G CCAGCCCU	1039	AGGGCTGG GGCTAGCTACAACGA CCAGTGGG	2741
4629	CUGGGCCA G CCCUGCAG	1040	CTGCAGGG GGCTAGCTACAACGA TGGCCCAG	2742
4634	CCAGCCCU G CAGCCCAA	1041	TTGGGCTG GGCTAGCTACAACGA AGGGCTGG	2743
4637	GCCCUGCA G CCCAAAAC	1042	GTTTGGGG GGCTAGCTACAACGA TGCAGGGC	2744
4644	AGCCCAAA A CCCAGGGC	1043	GCCCTGGG GGCTAGCTACAACGA TTTGGGCT	2745
4651	AACCCAGG G CAACAAGC	1044	GCTTGTG GGCTAGCTACAACGA CCTGGGTT	2746
4654	CCAGGGCA A CAAGCCCG	1045	CGGGCTTG GGCTAGCTACAACGA TGCCCTGG	2747
4658	GGCAACAA G CCCGUUAG	1046	CTAACGGG GGCTAGCTACAACGA TTGTGTCC	2748
4662	ACAAGCCC G UUAGCCCC	1047	GGGGCTAA GGCTAGCTACAACGA GGGCTTGT	2749
4666	GCCCGUUA G CCCAGGG	1048	CCCTGGGG GGCTAGCTACAACGA TAACGGGC	2750
4676	CCCAGGGG A UCACUGGC	1049	GCCAGTGA GGCTAGCTACAACGA CCCCTGGG	2751
4679	AGGGGAUC A CUGGCUGG	1050	CCAGCCAG GGCTAGCTACAACGA GATCCCTT	2752
4683	GAUCACUG G CUGGCCUG	1051	CAGGCCAG GGCTAGCTACAACGA CAGTGATC	2753
4687	ACUGGCUG G CCUGAGCA	1052	TGCTCAGG GGCTAGCTACAACGA CAGCCAGT	2754
4693	UGGCCUGA G CAACAUCU	1053	AGATGTTG GGCTAGCTACAACGA TCAGGCCA	2755
4696	CCUGAGCA A CAUCUCGG	1054	CCGAGATG GGCTAGCTACAACGA TGCTCAGG	2756
4698	UGAGCAAC A UCUCGGGA	1055	TCCCAGAG GGCTAGCTACAACGA GTTGCTCA	2757
4707	UCUCGGGA G UCCUCUAG	1056	CTAGAGGA GGCTAGCTACAACGA TCCCAGAG	2758
4715	GUCCUCUA G CAGGCCUA	1057	TAGGCCTG GGCTAGCTACAACGA TAGAGGAC	2759
4719	UCUAGCAG G CCUAAGAC	1058	GTCTTAGG GGCTAGCTACAACGA CTGCTAGA	2760
4726	GGCCUAAG A CAUGUGAG	1059	CTCACATG GGCTAGCTACAACGA CTTAGGCC	2761
4728	CCUAAGAC A UGUGAGGA	1060	TCCTCACA GGCTAGCTACAACGA GTCTTAGG	2762
4730	UAAGACAU G UGAGGAGG	1061	CCTCCTCA GGCTAGCTACAACGA ATGCTTTA	2763
4752	GAAAAAAA G CAAAAAGC	1062	GCTTTTGG GGCTAGCTACAACGA TTTTGTTC	2764
4759	AGCAAAAA G CAAGGGAG	1063	CTCCCTTG GGCTAGCTACAACGA TTTTGTCT	2765
4777	AAAGAGAA A CCGGGAGA	1064	TCTCCCGG GGCTAGCTACAACGA TTCTCTTT	2766
4788	GGGAGAAG G CAUGAGAA	1065	TTCTCATG GGCTAGCTACAACGA CTTCTCCC	2767
4790	GAGAAGGC A UGAGAAAG	1066	CTTTCTCA GGCTAGCTACAACGA GCCTTCTC	2768
4800	GAGAAAGA A UUUGAGAC	1067	GTCTCAAA GGCTAGCTACAACGA TCTTTCTC	2769
4807	AAUUUGAG A CGCACCAU	1068	ATGGTGCG GGCTAGCTACAACGA CTCAAATT	2770
4809	UUUGAGAC G CCAUAUGU	1069	ACATGGTG GGCTAGCTACAACGA GTCTCAAA	2771
4811	UGAGACGC A CCAUGUGG	1070	CCACATGG GGCTAGCTACAACGA GCGTCTCA	2772
4814	GACGCACC A UGUGGGCA	1071	TGCCACCA GGCTAGCTACAACGA GGTGCGTC	2773
4816	CGCACCAU G UGGGCACG	1072	CGTGCCCA GGCTAGCTACAACGA ATGGTGCG	2774
4820	CCAUGUGG G CACGGAGG	1073	CCTCCGTG GGCTAGCTACAACGA CCACATGG	2775
4822	AUGUGGGC A CGGAGGGG	1074	CCCCTCCG GGCTAGCTACAACGA GCCCACAT	2776
4832	GGAGGGGG A CGGGGCUC	1075	GAGCCCCG GGCTAGCTACAACGA CCCCTCTC	2777
4837	GGGACGGG G CUCAGCAA	1076	TTGCTGAG GGCTAGCTACAACGA CCCGTCCC	2778
4842	GGGGCUCA G CAAUGCCA	1077	TGGCATTG GGCTAGCTACAACGA TGAGCCCC	2779
4845	GCUCAGCA A UGCCAUUU	1078	AAATGGCA GGCTAGCTACAACGA TGCTGAGC	2780
4847	UCAGCAAU G CCAUUUCA	1079	TGAAATGG GGCTAGCTACAACGA ATTGCTGA	2781
4850	GCAAUGCC A UUUCAGUG	1080	CACTGAAA GGCTAGCTACAACGA GGCATTGC	2782
4856	CCAUUUCA G UGGCUUCC	1081	GGAAGCCA GGCTAGCTACAACGA TGAAATGG	2783
4859	UUUCAGUG G CUUCCAG	1082	CTGGGAAG GGCTAGCTACAACGA CACTGAAA	2784
4867	GCUUCCCA G CUCUGACC	1083	GGTCAGAG GGCTAGCTACAACGA TGGGAAGC	2785
4873	CAGCUCUG A CCCUUCUA	1084	TAGAAGGG GGCTAGCTACAACGA CAGAGCTG	2786
4881	ACCCUUCU A CAUUUGAG	1085	CTCAAATG GGCTAGCTACAACGA AGAAGGGT	2787
4883	CCUUCUAC A UUUGAGGG	1086	CCCTCAAA GGCTAGCTACAACGA GTAGAAGG	2788
4891	AUUUGAGG G CCCAGCCA	1087	TGGCTGGG GGCTAGCTACAACGA CCTCAAAT	2789
4896	AGGGCCCA G CCAGGAGC	1088	GCTCCTGG GGCTAGCTACAACGA TGGGCCCT	2790

10

20

30

40

【0 3 4 0】

【表 2 5】

4903	AGCCAGGA G CAGAUGGA	1089	TCCATCTG GGCTAGCTACAACGA TCCTGGCT	2791
4907	AGGAGCAG A UGGACAGC	1090	GCTGTCCA GGCTAGCTACAACGA CTGCTCCT	2792
4911	GCAGAUGG A CAGCGAUG	1091	CATCGCTG GGCTAGCTACAACGA CCATCTGC	2793
4914	GAUGGACA G CGAUGAGG	1092	CCTCATCG GGCTAGCTACAACGA TGTCATC	2794
4917	GGACAGCG A UGAGGGGA	1093	TCCCTCA GGCTAGCTACAACGA CGCTGTCC	2795
4925	AUGAGGGG A CAUUUUCU	1094	AGAAATG GGCTAGCTACAACGA CCCCTCAT	2796
4927	GAGGGGAC A UUUUCUGG	1095	CCAGAAAA GGCTAGCTACAACGA GTCCCTC	2797
4936	UUUUCUGG A UUCUGGGA	1096	TCCCAGAA GGCTAGCTACAACGA CCAGAAAA	2798
4946	UCUGGGAG G CAAGAAAA	1097	TTTTCTTG GGCTAGCTACAACGA CTCCCAGA	2799
4957	AGAAAAGG A CAAUAUC	1098	GATATTTG GGCTAGCTACAACGA CCTTTTCT	2800
4961	AAGGACAA A UAUCUUUU	1099	AAAAGATA GGCTAGCTACAACGA TTGTCTT	2801
4963	GGACAAAU A UCUUUUUU	1100	AAAAAGA GGCTAGCTACAACGA ATTTGTCC	2802
4975	UUUUUGGA A CUAAGCA	1101	TGCTTTAG GGCTAGCTACAACGA TCCAAAA	2803
4981	GAACUAAA A CAAAUUUU	1102	AAATTTG GGCTAGCTACAACGA TTTAGTTC	2804
4985	UAAAGCAA A UUUUAGAC	1103	GTCTAAAA GGCTAGCTACAACGA TTGTCTTA	2805
4992	AAUUUUAG A CCUUUACC	1104	GGTAAAGG GGCTAGCTACAACGA CTAAATTT	2806
4998	AGACCUUU A CCUAUGGA	1105	TCCATAGG GGCTAGCTACAACGA AAAGGTCT	2807
5002	CUUUACCU A UGGAAGUG	1106	CACTTCCA GGCTAGCTACAACGA AGGTAAAG	2808
5008	CUAUGGAA G UGGUUCUA	1107	TAGAACCA GGCTAGCTACAACGA TTCCATAG	2809
5011	UGGAAGUG G UUCUAUGU	1108	ACATAGAA GGCTAGCTACAACGA CACTTCCA	2810
5016	GUGGUUCU A UGUCCAUU	1109	AATGGACA GGCTAGCTACAACGA AGAACCAC	2811
5018	GGUUCUAU G UCCAUUCU	1110	AGAATGGA GGCTAGCTACAACGA ATAGAACC	2812
5022	CUAUGUCC A UUCUCAUU	1111	AATGAGAA GGCTAGCTACAACGA GGACATAG	2813
5028	CCAUCUC A UUCUGUGC	1112	GCCACGAA GGCTAGCTACAACGA GAGAATGG	2814
5032	UCUCAUUC G UGGCAUGU	1113	ACATGCCA GGCTAGCTACAACGA GAATGAGA	2815
5035	CAUUCGUG G CAUGUUUU	1114	AAAACATG GGCTAGCTACAACGA CACGAATG	2816
5037	UUCUGGCG A UGUUUUGA	1115	TCAAAACA GGCTAGCTACAACGA GCCACGAA	2817
5039	CGUGGCAU G UUUUGAUU	1116	AATCAAAA GGCTAGCTACAACGA ATGCCACG	2818
5045	AUGUUUUG A UUUGUAGC	1117	GCTACAAA GGCTAGCTACAACGA CAAAACAT	2819
5049	UUUGAUUU G UAGCACUG	1118	CAGTGCTA GGCTAGCTACAACGA AAATCAAA	2820
5052	GAUUUGUA G CACUGAGG	1119	CCTCAGTG GGCTAGCTACAACGA TACAAATC	2821
5054	UUUGUAGC A CUGAGGGU	1120	ACCCTCAG GGCTAGCTACAACGA GCTACAAA	2822
5061	CACUGAGG G UGGCACUC	1121	GAGTGCCA GGCTAGCTACAACGA CCTCAGTG	2823
5064	UGAGGGUG G CACUCAAC	1122	GTTGAGTG GGCTAGCTACAACGA CACCCTCA	2824
5066	AGGGUGGC A CUCAACUC	1123	GAGTTGAG GGCTAGCTACAACGA GCCACCTT	2825
5071	GGCACUCA A CUCUGAGC	1124	GCTCAGAG GGCTAGCTACAACGA TGAGTGCC	2826
5078	AACUCUGA G CCCAUACU	1125	AGTATGGG GGCTAGCTACAACGA TCAGAGTT	2827
5082	CUGAGCCC A UACUUUUG	1126	CAAAAGTA GGCTAGCTACAACGA GGGCTCAG	2828
5084	GAGCCCAU A CUUUUGGC	1127	GCCAAAAG GGCTAGCTACAACGA ATGGGCTC	2829
5091	UACUUUUG G CUCCUCUA	1128	TAGAGGAG GGCTAGCTACAACGA CAAAAGTA	2830
5100	CUCCUCUA G UAAGAUGC	1129	GCATCTTA GGCTAGCTACAACGA TAGAGGAG	2831
5105	CUAGUAAG A UGCACUGA	1130	TCAGTGCA GGCTAGCTACAACGA CTTACTAG	2832
5107	AGUAAGAU G CACUGAAA	1131	TTTCAGTG GGCTAGCTACAACGA ATCTTACT	2833
5109	UAAGAUGC A CUGAAAAC	1132	GTTTTTCG GGCTAGCTACAACGA GCATCTTA	2834
5116	CACUGAAA A CUUAGCCA	1133	TGGCTAAG GGCTAGCTACAACGA TTTCAGTG	2835
5121	AAAACUUA G CCAGAGUU	1134	AACTCTGG GGCTAGCTACAACGA TAAGTTTT	2836
5127	UAGCCAGA G UUAGGUUG	1135	CAACCTAA GGCTAGCTACAACGA TCTGGCTA	2837
5132	AGAGUUAG G UUGUCUCC	1136	GGAGACAA GGCTAGCTACAACGA CTAACCTT	2838
5135	GUUAGGUU G UCUCAGG	1137	CCTGGAGA GGCTAGCTACAACGA AACCTAAC	2839
5143	GUCUCCAG G CCAUGAUG	1138	CATCATGG GGCTAGCTACAACGA CTGGAGAC	2840
5146	UCCAGGCC A UGAUGGCC	1139	GGCCATCA GGCTAGCTACAACGA GGCCTGGA	2841
5149	AGGCCAUG A UGGCCUUA	1140	TAAGGCCA GGCTAGCTACAACGA CATGGCCT	2842

10

20

30

40

【 0 3 4 1 】

【 表 2 6 】

5152	CCAUGAUG G CCUACAC	1141	GTGTAAGG GGCTAGCTACAACGA CATCATGG	2843
5157	AUGGCCUU A CACUGAAA	1142	TTTCAGTG GGCTAGCTACAACGA AAGGCCAT	2844
5159	GGCCUUAC A CUGAAAAU	1143	ATTTTCAG GGCTAGCTACAACGA GTAAGGCC	2845
5166	CACUGAAA A UGUCACAU	1144	ATGTGACA GGCTAGCTACAACGA TTTAGTG	2846
5168	CUGAAAAU G UCACAUUC	1145	GAATGTGA GGCTAGCTACAACGA ATTTTCAG	2847
5171	AAAUGUC A CAUUCUUAU	1146	ATAGAATG GGCTAGCTACAACGA GACATTTT	2848
5173	AAUGUCAC A UUCUAUUU	1147	AAATAGAA GGCTAGCTACAACGA GTGACATT	2849
5178	CACAUUCU A UUUUGGGU	1148	ACCCAAA GGCTAGCTACAACGA AGAATGTG	2850
5185	UAUUUUGG G UAUAUAUA	1149	TATTAATA GGCTAGCTACAACGA CCAAATA	2851
5187	UUUUGGGU A UUAUAUA	1150	TATATTA GGCTAGCTACAACGA ACCCAAAA	2852
5191	GGUAUAUA A UAUAUAGU	1151	ACTATATA GGCTAGCTACAACGA TAATACCC	2853
5193	GUUAUAUA A UAUAGUCC	1152	GGACTATA GGCTAGCTACAACGA ATTAATAC	2854
5195	AUAUAUAU A UAGUCCAG	1153	CTGGACTA GGCTAGCTACAACGA ATATTAAT	2855
5198	AAUAUAUA G UCCAGACA	1154	TGCTCTGA GGCTAGCTACAACGA TATATATT	2856
5204	UAGUCCAG A CACUUAAC	1155	GTTAAGTG GGCTAGCTACAACGA CTGGACTA	2857
5206	GUCCAGAC A CUUAACUC	1156	GAGTTAAG GGCTAGCTACAACGA GTCCTGGAC	2858
5211	GACACUUA A CUCAAUUU	1157	AAATTGAG GGCTAGCTACAACGA TAAGTGTC	2859
5216	UUAACUCA A UUUCUUGG	1158	CCAAGAAA GGCTAGCTACAACGA TGAGTTAA	2860
5224	AUUUCUUG G UAUAUAUC	1159	GAATAATA GGCTAGCTACAACGA CAAGAAAT	2861
5226	UUCUUGGU A UUAUUCUG	1160	CAGAATA GGCTAGCTACAACGA ACCAAGAA	2862
5229	UUGUAUU A UUCUGUUU	1161	AAACAGAA GGCTAGCTACAACGA AATACCAA	2863
5234	AUAUUCU G UUUUGCAC	1162	GTGCAAAA GGCTAGCTACAACGA AGAATAAT	2864
5239	UCUGUUUU G CACAGUUA	1163	TAACGTGT GGCTAGCTACAACGA AAAACAGA	2865
5241	UGUUUUGC A CAGUUAGU	1164	ACTAAGTG GGCTAGCTACAACGA GCAAAACA	2866
5244	UUUGCACA G UUAGUUGU	1165	ACAACATA GGCTAGCTACAACGA TGTGCAAA	2867
5248	CACAGUUA G UUGUGAAA	1166	TTTCACAA GGCTAGCTACAACGA TAACTGTG	2868
5251	AGUUAGUU G UGAAAGAA	1167	TTCTTTCA GGCTAGCTACAACGA AACTAACT	2869
5261	GAAAGAAA G CUGAGAAG	1168	CTTCTCAG GGCTAGCTACAACGA TTTCTTTC	2870
5271	UGAGAAGA A UGAAAUG	1169	CATTTTCA GGCTAGCTACAACGA TCTTCTCA	2871
5277	GAAUGAAA A UGCAGUCC	1170	GGACTGCA GGCTAGCTACAACGA TTTCATTC	2872
5279	AUGAAAAU G CAGUCCUG	1171	CAGGACTG GGCTAGCTACAACGA ATTTTCAT	2873
5282	AAAUGUCA G UCCUGAGG	1172	CCTCAGGA GGCTAGCTACAACGA TGCATTTT	2874
5294	UGAGGAGA G UUUUCUCC	1173	GGAGAAAA GGCTAGCTACAACGA TCTCCTCA	2875
5303	UUUUCUCC A UAUCAAAA	1174	TTTTGATA GGCTAGCTACAACGA GGAGAAAA	2876
5305	UUCUCCAU A UCAAAACG	1175	CGTTTTGA GGCTAGCTACAACGA ATGGAGAA	2877
5311	AUAUCAA A CGAGGGCU	1176	AGCCCTCG GGCTAGCTACAACGA TTTGATAT	2878
5317	AAACGAGG G CUGAUGGA	1177	TCCATCAG GGCTAGCTACAACGA CCTCGTTT	2879
5321	GAGGCGUG A UGGAGGAA	1178	TTCTTCCA GGCTAGCTACAACGA CAGCCCTC	2880
5334	GGAAAAAG G UCAUAUAG	1179	CTTATTGA GGCTAGCTACAACGA CTTTCTCC	2881
5338	AAAGGUCA A UAAGGUCA	1180	TGACCTTA GGCTAGCTACAACGA TGACCTTT	2882
5343	UCAUAUAG G UCAAGGGA	1181	TCCCTTGA GGCTAGCTACAACGA CTTATTGA	2883
5354	AAGGGAAG A CCCCUGUC	1182	AGACGGGG GGCTAGCTACAACGA CTTCCCTT	2884
5359	AAGACCCC G UCUCUAUA	1183	TATAGAGA GGCTAGCTACAACGA GGGGTCTT	2885
5365	CCGUCUCU A UACCAACC	1184	GGTTGGTA GGCTAGCTACAACGA AGAGACGG	2886
5367	GUCUCUAU A CCAACCAA	1185	TTGGTTGG GGCTAGCTACAACGA ATAGAGAC	2887
5371	CUAUACCA A CCAACCAA	1186	TGGTTTGG GGCTAGCTACAACGA TGGTATAG	2888
5376	CCAACCAA A CCAAUUCA	1187	TGAATTGG GGCTAGCTACAACGA TTGGTTGG	2889
5380	CCAACCAA A UUCACCAA	1188	TTGGTGAA GGCTAGCTACAACGA TGGTTTGG	2890
5384	ACCAAUUC A CCAACACA	1189	TGTGTTGG GGCTAGCTACAACGA GAATTGGT	2891
5388	AUUCACCA A CACAGUUG	1190	CAACTGTG GGCTAGCTACAACGA TGGTGAAT	2892
5390	UCAACCAAC A CAGUUGGG	1191	CCCAACTG GGCTAGCTACAACGA GTTGGTGA	2893
5393	CCAACACA G UUGGGACC	1192	GGTCCCAA GGCTAGCTACAACGA TGTGTTGG	2894

10

20

30

40

【 0 3 4 2 】

【 表 2 7 】

5399	CAGUUGGG A CCCAAAAC	1193	GTTTTGGG GGCTAGCTACAACGA CCCAACTG	2895
5406	GACCCAAA A CACAGGAA	1194	TTCCTGTG GGCTAGCTACAACGA TTTGGGTC	2896
5408	CCCAAAAC A CAGGAAGU	1195	ACTTCCTG GGCTAGCTACAACGA GTTTTGGG	2897
5415	CACAGGAA G UCAGUCAC	1196	GTGACTGA GGCTAGCTACAACGA TTCCTGTG	2898
5419	GGAAGUCA G UCACGUUU	1197	AAACGTGA GGCTAGCTACAACGA TGACTTCC	2899
5422	AGUCAGUC A CGUUUCCU	1198	AGGAAACG GGCTAGCTACAACGA GACTGACT	2900
5424	UCAGUCAC G UUUCCUUU	1199	AAAGGAAA GGCTAGCTACAACGA GTGACTGA	2901
5435	UCCUUUUC A UUUAAUGG	1200	CCATTAAA GGCTAGCTACAACGA GAAAAGGA	2902
5440	UUCAUUUA A UGGGGAUU	1201	AATCCCCA GGCTAGCTACAACGA TAAATGAA	2903
5446	UAAUGGGG A UUCCACUA	1202	TAGTGGAA GGCTAGCTACAACGA CCCCATTA	2904
5451	GGGAUUC A CUUUCUCA	1203	TGAGATAG GGCTAGCTACAACGA GGAATCCC	2905
5454	AUUCACU A UCUCACAC	1204	GTGTGAGA GGCTAGCTACAACGA AGTGAAT	2906
5459	ACUAUCUC A CACUAAUC	1205	GATTAGTG GGCTAGCTACAACGA GAGATAGT	2907
5461	UAUCUCAC A CUAAUCUG	1206	CAGATTAG GGCTAGCTACAACGA GTGAGATA	2908
5465	UCACACUA A UCUGAAAG	1207	CTTTCAGA GGCTAGCTACAACGA TAGTGTGA	2909
5475	CUGAAAGG A UGUGGAAG	1208	CTTCCACA GGCTAGCTACAACGA CCTTTCAG	2910
5477	GAAAGGAU G UGGAAGAG	1209	CTCTTCCA GGCTAGCTACAACGA ATCCTTTC	2911
5485	GUGGAAGA G CAUUAGCU	1210	AGCTAATG GGCTAGCTACAACGA TCTTCCAC	2912
5487	GGAAGAGC A UUAGCUGG	1211	CCAGCTAA GGCTAGCTACAACGA GCTCTTCC	2913
5491	GAGCAUUA G CUGGCGCA	1212	TGCGCCAG GGCTAGCTACAACGA TAATGCTC	2914
5495	AUUAGCUG G CGCAUAUU	1213	AATATGCG GGCTAGCTACAACGA CAGCTAAT	2915
5497	UAGCUGGC G CAUAUUA	1214	TTAATATG GGCTAGCTACAACGA GCCAGCTA	2916
5499	GCUGGCGC A UAUUAAGC	1215	GCTTAATA GGCTAGCTACAACGA GCGCCAGC	2917
5501	UGGCGCAU A UUAAGCAC	1216	GTGCTTAA GGCTAGCTACAACGA ATGCGCCA	2918
5506	CAUAUUA G CACUUUA	1217	TTAAAGTG GGCTAGCTACAACGA TTAATATG	2919
5508	UAUUAAGC A CUUUAAGC	1218	GCTTAAAG GGCTAGCTACAACGA GCTTAATA	2920
5515	CACUUUA G CUCCUUGA	1219	TCAAGGAG GGCTAGCTACAACGA TTAAAGTG	2921
5524	CUCCUUGA G UAAAAAGG	1220	CCTTTTTA GGCTAGCTACAACGA TCAAGGAG	2922
5532	GUAAAAAG G UGGUAUGU	1221	ACATACCA GGCTAGCTACAACGA CTTTTTAC	2923
5535	AAAAGGUG G UAUGUAU	1222	ATTACATA GGCTAGCTACAACGA CACCTTTT	2924
5537	AAGGUGGU A UGUAAUUU	1223	AAATTACA GGCTAGCTACAACGA ACCACCTT	2925
5539	GGUGUAU G UAAUUUAU	1224	ATAAATTA GGCTAGCTACAACGA ATACCACC	2926
5542	GGUAUGUA A UUUUUGCA	1225	TGCATAAA GGCTAGCTACAACGA TACATACC	2927
5546	UGUAUUUU A UGCAAGGU	1226	ACCTTGCA GGCTAGCTACAACGA AAATTACA	2928
5548	UAAUUUAU G CAAGGUUAU	1227	ATACCTTG GGCTAGCTACAACGA ATAAATTA	2929
5553	UAUGCAAG G UAUUUCUC	1228	GAGAAATA GGCTAGCTACAACGA CTTGCATA	2930
5555	UGCAAGGU A UUUCUCCA	1229	TGGAGAAA GGCTAGCTACAACGA ACCTTGCA	2931
5564	UUUCUCCA G UUGGACU	1230	AGTCCCAA GGCTAGCTACAACGA TGGAGAAA	2932
5570	CAGUUGGG A CUCAGGAU	1231	ATCCTGAG GGCTAGCTACAACGA CCCAACTG	2933
5577	GACUCAGG A UAUUAGUU	1232	AACTAATA GGCTAGCTACAACGA CCTGAGTC	2934
5579	CUCAGGAU A UUAGUUA	1233	TTAACTAA GGCTAGCTACAACGA ATCCTGAG	2935
5583	GGUAUUUA G UUAUUGAG	1234	CTCATTAA GGCTAGCTACAACGA TAATATCC	2936
5587	AUUAGUUA A UGAGCCAU	1235	ATGGCTCA GGCTAGCTACAACGA TAACTAAT	2937
5591	GUUAUGA G CCAUCACU	1236	AGTGATGG GGCTAGCTACAACGA TCATTAA	2938
5594	AAUGAGCC A UCACUAGA	1237	TCTAGTGA GGCTAGCTACAACGA GGCTCATT	2939
5597	GAGCCAUC A CUAGAAGA	1238	TCTTCTAG GGCTAGCTACAACGA GATGGCTC	2940
5609	GAAGAAA G CCCAUUUU	1239	AAAATGGG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTTC	2941
5613	AAAAGCCC A UUUUCAAC	1240	GTTGAAA GGCTAGCTACAACGA GGGCTTTT	2942
5620	CAUUUUA A CUGCUUUG	1241	CAAAGCAG GGCTAGCTACAACGA TGAAAATG	2943
5623	UUUCAACU G CUUUGAAA	1242	TTTCAAAG GGCTAGCTACAACGA AGTTGAAA	2944
5631	GCUUUGAA A CUUGCCUG	1243	CAGGCAAG GGCTAGCTACAACGA TTCAAAGC	2945
5635	UGAAACUU G CCUGGGGU	1244	ACCCAGG GGCTAGCTACAACGA AAGTTTCA	2946

10

20

30

40

【 0 3 4 3 】

【 表 2 8 】

5642	UGCCUGGG G UCUGAGCA	1245	TGCTCAGA GGCTAGCTACAACGA CCCAGGCA	2947
5648	GGGUCUGA G CAUGAUGG	1246	CCATCATG GGCTAGCTACAACGA TCAGACCC	2948
5650	GUCUGAGC A UGAUGGGA	1247	TCCCATCA GGCTAGCTACAACGA GCTCAGAC	2949
5653	UGAGCAUG A UGGGAUA	1248	TATTCCCA GGCTAGCTACAACGA CATGCTCA	2950
5659	UGAUGGGA A UAGGGAGA	1249	TCTCCCTA GGCTAGCTACAACGA TCCCATCA	2951
5667	AUAGGGAG A CAGGGUAG	1250	CTACCCTG GGCTAGCTACAACGA CTCCCTAT	2952
5672	GAGACAGG G UAGGAAAG	1251	CTTTCCTA GGCTAGCTACAACGA CCTGTCTC	2953
5682	AGGAAAGG G CGCCUACU	1252	AGTAGGCG GGCTAGCTACAACGA CCTTTCCT	2954
5684	GAAAGGGG G CCUACUCU	1253	AGAGTAGG GGCTAGCTACAACGA GCCCTTTC	2955
5688	GGGCGCCU A CUCUUCAG	1254	CTGAAGAG GGCTAGCTACAACGA AGGCGCCC	2956
5698	UCUUCAGG G UCUAAAGA	1255	TCTTTAGA GGCTAGCTACAACGA CCTGAAGA	2957
5706	GUCUAAAG A UCAAGUGG	1256	CCACTTGA GGCTAGCTACAACGA CTTTAGAC	2958
5711	AAGAUCAA G UGGGCCUU	1257	AAGGCCCA GGCTAGCTACAACGA TTGATCTT	2959
5715	UCAAGUGG G CCUUGGAU	1258	ATCCAAGG GGCTAGCTACAACGA CCACTTGA	2960
5722	GGCCUUGG A UCGCUAAG	1259	CTTAGCGA GGCTAGCTACAACGA CCAAGGCC	2961
5725	CUUGGAUC G CUAAGCUG	1260	CAGCTTAG GGCTAGCTACAACGA GATCCAAG	2962
5730	AUCGCUAA G CUGGCUCU	1261	AGAGCCAG GGCTAGCTACAACGA TTAGCGAT	2963
5734	CUAAGCUG G CUCUGUUU	1262	AAACAGAG GGCTAGCTACAACGA CAGCTTAG	2964
5739	CUGGCUCU G UUGAUGC	1263	GCATCAA GGCTAGCTACAACGA AGAGCCAG	2965
5744	UCUGUUUG A UGCUAUUU	1264	AAATAGCA GGCTAGCTACAACGA CAAACAGA	2966
5746	UGUUUGAU G CUAUUUAU	1265	ATAAATAG GGCTAGCTACAACGA ATCAAACA	2967
5749	UUGAUGCU A UUAUGCA	1266	TGCATAAA GGCTAGCTACAACGA AGCATCAA	2968
5753	UGCUAUUU A UGCAAGUU	1267	AACTTGCA GGCTAGCTACAACGA AAATAGCA	2969
5755	CUAUUUUAU G CAAGUUAG	1268	CTAACTTG GGCTAGCTACAACGA ATAAATAG	2970
5759	UUAUGCAA G UUAGGGUC	1269	GACCCATA GGCTAGCTACAACGA TTGCATAA	2971
5765	AAGUUAGG G UCUAUGUA	1270	TACATAGA GGCTAGCTACAACGA CCTAACTT	2972
5769	UAGGGUCU A UGUUUUA	1271	TAAATACA GGCTAGCTACAACGA AGACCCTA	2973
5771	GGGUCUAU G UAUUUAGG	1272	CCTAAATA GGCTAGCTACAACGA ATAGACCC	2974
5773	GUCUAUGU A UUUAGGAU	1273	ATCCTAAA GGCTAGCTACAACGA ACATAGAC	2975
5780	UAUUUAGG A UGCGCCUA	1274	TAGGCGCA GGCTAGCTACAACGA CCTAAATA	2976
5782	UUUAGGAU G CGCCUACU	1275	AGTAGGCG GGCTAGCTACAACGA ATCCTAAA	2977
5784	UAGGAUGC G CCUACUCU	1276	AGAGTAGG GGCTAGCTACAACGA GCATCCTA	2978
5788	AUGCGCCU A CUCUUCAG	1277	CTGAAGAG GGCTAGCTACAACGA AGGCGCAT	2979
5798	UCUUCAGG G UCUAAAGA	1278	TCTTTAGA GGCTAGCTACAACGA CCTGAAGA	2980
5806	GUCUAAAG A UCAAGUGG	1279	CCACTTGA GGCTAGCTACAACGA CTTTAGAC	2981
5811	AAGAUCAA G UGGGCCUU	1280	AAGGCCCA GGCTAGCTACAACGA TTGATCTT	2982
5815	UCAAGUGG G CCUUGGAU	1281	ATCCAAGG GGCTAGCTACAACGA CCACTTGA	2983
5822	GGCCUUGG A UCGCUAAG	1282	CTTAGCGA GGCTAGCTACAACGA CCAAGGCC	2984
5825	CUUGGAUC G CUAAGCUG	1283	CAGCTTAG GGCTAGCTACAACGA GATCCAAG	2985
5830	AUCGCUAA G CUGGCUCU	1284	AGAGCCAG GGCTAGCTACAACGA TTAGCGAT	2986
5834	CUAAGCUG G CUCUGUUU	1285	AAACAGAG GGCTAGCTACAACGA CAGCTTAG	2987
5839	CUGGCUCU G UUGAUGC	1286	GCATCAA GGCTAGCTACAACGA AGAGCCAG	2988
5844	UCUGUUUG A UGCUAUUU	1287	AAATAGCA GGCTAGCTACAACGA CAAACAGA	2989
5846	UGUUUGAU G CUAUUUAU	1288	ATAAATAG GGCTAGCTACAACGA ATCAAACA	2990
5849	UUGAUGCU A UUAUGCA	1289	TGCATAAA GGCTAGCTACAACGA AGCATCAA	2991
5853	UGCUAUUU A UGCAAGUU	1290	AACTTGCA GGCTAGCTACAACGA AAATAGCA	2992
5855	CUAUUUUAU G CAAGUUAG	1291	CTAACTTG GGCTAGCTACAACGA ATAAATAG	2993
5859	UUAUGCAA G UUAGGGUC	1292	GACCCATA GGCTAGCTACAACGA TTGCATAA	2994
5865	AAGUUAGG G UCUAUGUA	1293	TACATAGA GGCTAGCTACAACGA CCTAACTT	2995
5869	UAGGGUCU A UGUUUUA	1294	TAAATACA GGCTAGCTACAACGA AGACCCTA	2996
5871	GGGUCUAU G UAUUUAGG	1295	CCTAAATA GGCTAGCTACAACGA ATAGACCC	2997
5873	GUCUAUGU A UUUAGGAU	1296	ATCCTAAA GGCTAGCTACAACGA ACATAGAC	2998

10

20

30

40

【 0 3 4 4 】

【 表 2 9 】

5880	UAUUUAGG A UGUCUGCA	1297	TGCAGACA GGCTAGCTACAACGA CCTAAATA	2999
5882	UUUAGGAU G UCUGCACC	1298	GGTGCAGA GGCTAGCTACAACGA ATCCTAAA	3000
5886	GGAUGUCU G CACCUUCU	1299	AGAAGGTG GGCTAGCTACAACGA AGACATCC	3001
5888	AUGUCUGC A CCUUCUGC	1300	GCAGAAGG GGCTAGCTACAACGA GCAGACAT	3002
5895	CACCUUCU G CAGCCAGU	1301	ACTGGCTG GGCTAGCTACAACGA AGAAGGTG	3003
5898	CUUCUGCA G CCAGUCAG	1302	CTGACTGG GGCTAGCTACAACGA TGCAGAAG	3004
5902	UGCAGCCA G UCAGAAGC	1303	GCTTCTGA GGCTAGCTACAACGA TGGCTGCA	3005
5909	AGUCAGAA G CUGGAGAG	1304	CTCTCCAG GGCTAGCTACAACGA TTCTGACT	3006
5918	CUGGAGAG G CAACAGUG	1305	CACGTGTT GGCTAGCTACAACGA CTCTCCAG	3007
5921	GAGAGGCA A CAGUGGAU	1306	ATCCACTG GGCTAGCTACAACGA TGCCTCTC	3008
5924	AGGCAACA G UGGAUUGC	1307	GCAATCCA GGCTAGCTACAACGA TGTGCTCT	3009
5928	AACAGUGG A UUGCUGCU	1308	AGCAGCAA GGCTAGCTACAACGA CCACTGTT	3010
5931	AGUGGAUU G CUGCUUCU	1309	AGAAGCAG GGCTAGCTACAACGA AATCCACT	3011
5934	GGAUUGCU G CUUCUUGG	1310	CCAAGAAG GGCTAGCTACAACGA AGCAATCC	3012
5951	GGAGAAGA G UAUGCUCU	1311	GAAGCATA GGCTAGCTACAACGA TCTTCTCC	3013
5953	AGAAGAGU A UGCUUCCU	1312	AGGAAGCA GGCTAGCTACAACGA ACTCTTCT	3014
5955	AAGAGUAA G CUUCCUUU	1313	AAAGGAAG GGCTAGCTACAACGA ATACTCTT	3015
5965	UUCCUUUU A UCCAUGUA	1314	TACATGGA GGCTAGCTACAACGA AAAAGGAA	3016
5969	UUUUAUCC A UGUAAUUU	1315	AAATTACA GGCTAGCTACAACGA GGATAAAA	3017
5971	UUUAUCCAU G UAAUUUAA	1316	TTAAATTA GGCTAGCTACAACGA ATGGATAA	3018
5974	UCCAUGUA A UUUAACUG	1317	CAGTTAAA GGCTAGCTACAACGA TACATGGA	3019
5979	GUAAUUUA A CUGUAGAA	1318	TTCTACAG GGCTAGCTACAACGA TAAATTAC	3020
5982	AUUUAACU G UAGAACCU	1319	AGGTTCTA GGCTAGCTACAACGA AGTTAAAT	3021
5987	ACUGUAGA A CCUGAGCU	1320	AGCTCAGG GGCTAGCTACAACGA TCTACAGT	3022
5993	GAACCUGA G CUCUAGU	1321	ACTTAGAG GGCTAGCTACAACGA TCAGGTTT	3023
6000	AGCUCUAA G UAACCGAA	1322	TTCGGTTA GGCTAGCTACAACGA TTAGAGCT	3024
6003	UCUAAGUA A CCGAAGAA	1323	TTCTTCGG GGCTAGCTACAACGA TACTTAGA	3025
6011	ACCGAAGA A UGUUAGCC	1324	GGCATACA GGCTAGCTACAACGA TCTTCGGT	3026
6013	CGAAGAAU G UAUGCCUC	1325	GAGGCATA GGCTAGCTACAACGA ATCTTCG	3027
6015	AAGAAUGU A UGCCUCUG	1326	CAGAGGCA GGCTAGCTACAACGA ACATTCTT	3028
6017	GAAUGUAA G CCUCUGUU	1327	AACAGAGG GGCTAGCTACAACGA ATACATTC	3029
6023	AUGCCUCU G UUCUUAUG	1328	CATAAGAA GGCTAGCTACAACGA AGAGGCAT	3030
6029	CUGUUCUU A UGUGCCAC	1329	GTGGCACA GGCTAGCTACAACGA AAGAACAG	3031
6031	GUUCUUAU G UGCCACAU	1330	ATGTGGCA GGCTAGCTACAACGA ATAAGAAC	3032
6033	UCUUAUGU G CCACAUCC	1331	GGATGTGG GGCTAGCTACAACGA ACATAAGA	3033
6036	UAUGUGCC A CAUCCUUG	1332	CAAGGATG GGCTAGCTACAACGA GGCACATA	3034
6038	UGUGCCAC A UCCUUGUU	1333	AACAAGGA GGCTAGCTACAACGA GTGGCACA	3035
6044	ACAUCCUU G UUUAAAGG	1334	CCTTTAAA GGCTAGCTACAACGA AAGGATGT	3036
6052	GUUUAAGG G CUCUCUGU	1335	ACAGAGAG GGCTAGCTACAACGA CTTTAAAC	3037
6059	GGCUCUCU G UAUGAAGA	1336	TCTTCATA GGCTAGCTACAACGA AGAGAGCC	3038
6061	CUCUCUGU A UGAAGAGA	1337	TCTCTTCA GGCTAGCTACAACGA ACAGAGAG	3039
6069	AUGAAGAG A UGGGACCG	1338	CGGTCCCA GGCTAGCTACAACGA CTCTTCAT	3040
6074	GAGAUGGG A CCGUCAUC	1339	GATGACGG GGCTAGCTACAACGA CCCATCTC	3041
6077	AUGGGACC G UCAUCAGC	1340	GCTGATGA GGCTAGCTACAACGA GGTCCCAT	3042
6080	GGACCGUC A UCAGCACA	1341	TGTGCTGA GGCTAGCTACAACGA GACGGTCC	3043
6084	CGUCAUCA G CACAUUCC	1342	GGAATGTG GGCTAGCTACAACGA TGATGACG	3044
6086	UCAUCAGC A CAUCCCU	1343	AGGGAATG GGCTAGCTACAACGA GCTGATGA	3045
6088	AUCAGCAC A UUCCCUAG	1344	CTAGGGAA GGCTAGCTACAACGA GTGCTGAT	3046
6096	AUCCCUA G UGAGCCUA	1345	TAGGCTCA GGCTAGCTACAACGA TAGGGAAT	3047
6100	CCUAGUGA G CCUACUGG	1346	CCAGTAGG GGCTAGCTACAACGA TCACTAGG	3048
6104	GUGAGCCU A CUGGCUCC	1347	GGAGCCAG GGCTAGCTACAACGA AGGCTCAC	3049
6108	GCCUACUG G CUCCUGGC	1348	GCCAGGAG GGCTAGCTACAACGA CAGTAGGC	3050

10

20

30

40

【 0 3 4 5 】

【 表 3 0 】

6115	GGCUCCUG G CAGCGGCU	1349	AGCCGCTG GGCTAGCTACAACGA CAGGAGCC	3051
6118	UCCUGGCA G CGGCUUUU	1350	AAAAGCCG GGCTAGCTACAACGA TGCCAGGA	3052
6121	UGGCAGCG G CUUUUGUG	1351	CACAAAAG GGCTAGCTACAACGA CGCTGCCA	3053
6127	CGGCUUUU G UGGAAGAC	1352	GTCTTCCA GGCTAGCTACAACGA AAAAGCCG	3054
6134	UGUGGAAG A CUCACUAG	1353	CTAGTGAG GGCTAGCTACAACGA CTTCCACA	3055
6138	GAAGACUC A CUAGCCAG	1354	CTGGCTAG GGCTAGCTACAACGA GAGTCTTC	3056
6142	ACUCACUA G CCAGAAGA	1355	TCTTCTGG GGCTAGCTACAACGA TAGTGAGT	3057
6156	AGAGAGGA G UGGACAG	1356	CTGTCCCA GGCTAGCTACAACGA TCCTCTCT	3058
6161	GGAGUGGG A CAGUCCUC	1357	GAGGACTG GGCTAGCTACAACGA CCCACTCC	3059
6164	GUGGGACA G UCCUCUCC	1358	GGAGAGGA GGCTAGCTACAACGA TGTCCAC	3060
6173	UCCUCUCC A CCAAGAUC	1359	GATCTTGG GGCTAGCTACAACGA GGAGAGGA	3061
6179	CCACCAAG A UCUAUAUC	1360	GATTTAGA GGCTAGCTACAACGA CTTGGTGG	3062
6185	AGAUCUAA A UCCAAACA	1361	TGTTTGGG GGCTAGCTACAACGA TTAGATCT	3063
6191	AAAUCCAA A CAAAGCA	1362	TGTTTGGG GGCTAGCTACAACGA TTGGATTT	3064
6197	AAACAAAA G CAGGCUAG	1363	CTAGCCTG GGCTAGCTACAACGA TTTTGT	3065
6201	AAAAGCAG G CUAGAGCC	1364	GGCTCTAG GGCTAGCTACAACGA CTGCTTTT	3066
6207	AGGCUAGA G CCAGAAGA	1365	TCTTCTGG GGCTAGCTACAACGA TCTAGCCT	3067
6220	AAGAGAGG A CAAUUCU	1366	AAGATTTG GGCTAGCTACAACGA CCTCTCTT	3068
6224	GAGGACAA A UCUGUUGU	1367	AACAAAGA GGCTAGCTACAACGA TTGTCTCT	3069
6230	AAAUUCUU G UUGUUCU	1368	AGGAACAA GGCTAGCTACAACGA AAAGATTT	3070
6233	UCUUGUUG G UCCUCU	1369	AAGAGGAA GGCTAGCTACAACGA AACAAAGA	3071
6246	UCUUCUUU A CACAUACG	1370	CGTATGTG GGCTAGCTACAACGA AAAGAAGA	3072
6248	UUCUUUAC A CAUACGCA	1371	TGCGTATG GGCTAGCTACAACGA GTAAAGAA	3073
6250	CUUUACAC A UACGCAAA	1372	TTTGGCGT GGCTAGCTACAACGA GTGTAAAG	3074
6252	UUACACAU A CGCAAACC	1373	GGTTTGGG GGCTAGCTACAACGA ATGTGTAA	3075
6254	ACACAUAC G CAAACCAC	1374	GTGGTTTG GGCTAGCTACAACGA GTATGTGT	3076
6258	AUACGCAA A CCACCUGU	1375	ACAGGTGG GGCTAGCTACAACGA TTGCGTAT	3077
6261	CGCAAACC A CCUGUGAC	1376	GTACAGG GGCTAGCTACAACGA GGTGTGCG	3078
6265	AACCACCU G UGACAGCU	1377	AGCTGTCA GGCTAGCTACAACGA AGGTGGTT	3079
6268	CACCUGUG A CAGCUGGC	1378	GCCAGCTG GGCTAGCTACAACGA CACAGGTG	3080
6271	CUGUGACA G CUGGCAAU	1379	ATTGCCAG GGCTAGCTACAACGA TGTCACAG	3081
6275	GACAGCUG G CAAUUUA	1380	TAAAATTG GGCTAGCTACAACGA CAGCTGTC	3082
6278	AGCUGGCA A UUUUAUA	1381	TTATAAAA GGCTAGCTACAACGA TGCCAGCT	3083
6283	GCAAUUUU A UAAUCAG	1382	CTGATTTA GGCTAGCTACAACGA AAAATTGC	3084
6287	UUUUUAUA A UCAGGUAA	1383	TTACCTGA GGCTAGCTACAACGA TTATAAAA	3085
6292	UAAUUCAG G UAACUGGA	1384	TCCAGTTA GGCTAGCTACAACGA CTGATTTA	3086
6295	AUCAGGUA A CUGGAAGG	1385	CCTTCCAG GGCTAGCTACAACGA TACCTGAT	3087
6306	GGAAGGAG G UUAACUC	1386	GAGTTTAA GGCTAGCTACAACGA CTCCTTCC	3088
6311	GAGGUUA A CUCAGAA	1387	TTTCTGAG GGCTAGCTACAACGA TTAACCTC	3089
6327	AAAAGAAG A CCUCAGUC	1388	GACTGAGG GGCTAGCTACAACGA CTTCTTTT	3090
6333	AGACCUCA G UCAAUUCU	1389	AGAATTGA GGCTAGCTACAACGA TGAGGTCT	3091
6337	CUCAGUCA A UUCUCUAC	1390	GTAGAGAA GGCTAGCTACAACGA TGACTGAG	3092
6344	AAUUCUCU A CUUUUUU	1391	AAAAAAG GGCTAGCTACAACGA AGAGAATT	3093
6366	UUUUCCAA A UCAGUAA	1392	TTATCTGA GGCTAGCTACAACGA TTGGAAAA	3094
6371	CAAAUCAG A UAAUAGCC	1393	GGCTATTA GGCTAGCTACAACGA CTGATTTG	3095
6374	AUCAGAU A UAGCCAG	1394	CTGGGCTA GGCTAGCTACAACGA TATCTGAT	3096
6377	AGAUAAUA G CCCAGCAA	1395	TTGCTGGG GGCTAGCTACAACGA TATTATCT	3097
6382	AUAGCCCA G CAAUAGU	1396	ACTATTTG GGCTAGCTACAACGA TGGGCTAT	3098
6386	CCCAGCAA A UAGUGAUA	1397	TATCACTA GGCTAGCTACAACGA TTGCTGGG	3099
6389	AGCAAUA G UGAUAACA	1398	TGTTATCA GGCTAGCTACAACGA TATTTGCT	3100
6392	AAAUAGUG A UAACAAU	1399	ATTGTTA GGCTAGCTACAACGA CACTATTT	3101
6395	UAGUGAUA A CAAUAAA	1400	TTTATTTG GGCTAGCTACAACGA TATCACTA	3102

10

20

30

40

【 0 3 4 6 】

【 表 3 1 】

6399	GAUAAACAA A UAAAACCU	1401	AGGTTTTTA GGCTAGCTACAACGA TTGTTATC	3103
6404	CAAAUAAA A CCUUAGCU	1402	AGCTAAGG GGCTAGCTACAACGA TTTATTG	3104
6410	AAACCUUA G CUGUUCU	1403	ATGAACAG GGCTAGCTACAACGA TAAGGTTT	3105
6413	CCUUAGCU G UUCAUGUC	1404	GACATGAA GGCTAGCTACAACGA AGCTAAGG	3106
6417	AGCUGUUC A UGUCUUGA	1405	TCAAGACA GGCTAGCTACAACGA GAACAGCT	3107
6419	CUGUUCU G UCUUGAUU	1406	AATCAAGA GGCTAGCTACAACGA ATGAACAG	3108
6425	AUGUCUUG A UUUCAAUA	1407	TATTGAAA GGCTAGCTACAACGA CAAGACAT	3109
6431	UGAUUUA A UAAUUAU	1408	ATTAATTA GGCTAGCTACAACGA TGAAATCA	3110
6434	UUUCAAUA A UAAUUCU	1409	AGAATTAA GGCTAGCTACAACGA TATTGAAA	3111
6438	AAUAAUUA A UUCUUAU	1410	ATTAAGAA GGCTAGCTACAACGA TAATTATT	3112
6445	AAUUCUUA A UCAUUAAG	1411	CTTAATGA GGCTAGCTACAACGA TAAGAATT	3113
6448	UCUUAUUC A UUAAGAGA	1412	TCTCTTAA GGCTAGCTACAACGA GATTAAGA	3114
6456	AUUAAAGAG A CCAUAAUA	1413	TATTATGG GGCTAGCTACAACGA CTCTTAAT	3115
6459	AAGAGACC A UAAUAAU	1414	ATTATTA GGCTAGCTACAACGA GGTCTCTT	3116
6462	AGACCAUA A UAAUACU	1415	AGTATTTA GGCTAGCTACAACGA TATGGTCT	3117
6466	CAUAAUAA A UACUCCU	1416	AAGGAGTA GGCTAGCTACAACGA TTATTATG	3118
6468	UAAUAAU A CUCCUUU	1417	AAAAGGAG GGCTAGCTACAACGA ATTTATTA	3119
6487	AGAGAAA G CAAAACCA	1418	TGGTTTTG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTCT	3120
6492	AAAGCAA A CCAUAGA	1419	TCTAATGG GGCTAGCTACAACGA TTTGCTTT	3121
6495	GCAAAACC A UUGAAU	1420	AATCTTAA GGCTAGCTACAACGA GGTGTTGC	3122
6501	CCAUAGA A UUGUACU	1421	AGTAACAA GGCTAGCTACAACGA TCTAATGG	3123
6504	UUAGAAU G UUAUCAG	1422	CTGAGTAA GGCTAGCTACAACGA AATTCTAA	3124
6507	GAAUUGU A CUCAGCUC	1423	GAGCTGAG GGCTAGCTACAACGA AACAATTC	3125
6512	GUUACUCA G CUCCUUA	1424	TGAAGGAG GGCTAGCTACAACGA TGAGTAAC	3126
6522	UCCUUCAA A CUCAGGU	1425	AACCTGAG GGCTAGCTACAACGA TTGAAGGA	3127
6528	AAACUCAG G UUUGUAGC	1426	GCTACAAA GGCTAGCTACAACGA CTGAGTTT	3128
6532	UCAGGUU G UAGCAUAC	1427	GTATGCTA GGCTAGCTACAACGA AAACCTGA	3129
6535	GGUUGUA G CAUACAUG	1428	CATGTATG GGCTAGCTACAACGA TACAAACC	3130
6537	UUUGUAGC A UACAUGAG	1429	CTCATGTA GGCTAGCTACAACGA GCTACAAA	3131
6539	UGUAGCAU A CAUGAGUC	1430	GACTCATG GGCTAGCTACAACGA ATGCTACA	3132
6541	UAGCAUAC A UGAGUCCA	1431	TGGACTCA GGCTAGCTACAACGA GTATGCTA	3133
6545	AUACAUGA G UCCAUCCA	1432	TGGATGGA GGCTAGCTACAACGA TCAATGAT	3134
6549	AUGAGUCC A UCCAUCAG	1433	CTGATGGA GGCTAGCTACAACGA GGACTCAT	3135
6553	GUCCAUC A UCAGUCA	1434	TTGACTGA GGCTAGCTACAACGA GGATGGAC	3136
6557	AUCCAUCA G UCAAAGAA	1435	TTCTTTGA GGCTAGCTACAACGA TGATGGAT	3137
6565	GUCAAAGA A UGGUCCA	1436	TGGAACCA GGCTAGCTACAACGA TCTTTGAC	3138
6568	AAAGAAUG G UUCAUCU	1437	AGATGGAA GGCTAGCTACAACGA CATTCTTT	3139
6573	AUGGUUCC A UCUGGAGU	1438	ACTCCAGA GGCTAGCTACAACGA GGAACCAT	3140
6580	CAUCUGGA G UCUUAAUG	1439	CATTAAAG GGCTAGCTACAACGA TCCAGATG	3141
6586	GAGUCUUA A UGUAGAAA	1440	TTTCTACA GGCTAGCTACAACGA TAAGACTC	3142
6588	GUCUUAU G UAGAAAGA	1441	TCTTTCTA GGCTAGCTACAACGA ATTAAGAC	3143
6600	AAAGAAA A UGGAGACU	1442	AGTCTCCA GGCTAGCTACAACGA TTTTCTTT	3144
6606	AAUUGGAG A CUUGAAU	1443	ATTACAAG GGCTAGCTACAACGA CTCCATTT	3145
6610	GGAGACU G UAAUAAUG	1444	CATTATTA GGCTAGCTACAACGA AAGTCTCC	3146
6613	GACUUGUA A UAAUGAGC	1445	GCTCATTA GGCTAGCTACAACGA TACAAGTC	3147
6616	UUGUAAUA A UGAGCUAG	1446	CTAGCTCA GGCTAGCTACAACGA TATTACAA	3148
6620	AAUAAUGA G CUAGUAC	1447	GTAAGTAG GGCTAGCTACAACGA TCATTATT	3149
6624	AUGAGCUA G UUACAAAG	1448	CTTTGTAA GGCTAGCTACAACGA TAGCTCAT	3150
6627	AGCUAGUU A CAAAGUGC	1449	GCACCTTG GGCTAGCTACAACGA AACTAGCT	3151
6632	GUUACAAA G UGCUUGU	1450	AACAAGCA GGCTAGCTACAACGA TTTGTAAC	3152
6634	UACAAAGU G CUUGUUA	1451	TGAACAAG GGCTAGCTACAACGA ACTTTGTA	3153
6638	AAGUGCUU G UUCAUUA	1452	TTAATGAA GGCTAGCTACAACGA AAGCACTT	3154

10

20

30

40

【 0 3 4 7 】

【 表 3 2 】

6642	GCUUGUUC A UAAAAUA	1453	TATTTTAA GGCTAGCTACAACGA GAACAAGC	3155
6648	UCAUUAUA A UAGCACUG	1454	CAGTGCTA GGCTAGCTACAACGA TTTAATGA	3156
6651	UAAAAUA G CACUGAAA	1455	TTTCAGTG GGCTAGCTACAACGA TATTTTAA	3157
6653	AAAAUAGC A CUGAAAAU	1456	ATTTTCAG GGCTAGCTACAACGA GCTATTTT	3158
6660	CACUGAAA A UGAAACA	1457	TGTTTCAA GGCTAGCTACAACGA TTTCAGTG	3159
6666	AAAUUGAA A CAUGAAU	1458	AATTCATG GGCTAGCTACAACGA TTCAATTT	3160
6668	AUUGAAAC A UGAAUUA	1459	TTAATTCA GGCTAGCTACAACGA GTTTCAAT	3161
6672	AAACAUGA A UUAACUGA	1460	TCAGTTAA GGCTAGCTACAACGA TCATGTTT	3162
6676	AUGAAUUA A CUGAUAAU	1461	ATTATCAG GGCTAGCTACAACGA TAATTCAT	3163
6680	AUUAACUG A UAAUUAUC	1462	GAATATTA GGCTAGCTACAACGA CAGTTAAT	3164
6683	AACUGAUA A UAUUCCA	1463	TTGGATAA GGCTAGCTACAACGA TATCAGTT	3165
6685	CUGAUAAU A UUCCAUC	1464	GATTGGAA GGCTAGCTACAACGA ATTATCAG	3166
6691	AUAUCCA A UCAUUUGC	1465	GCAAAATGA GGCTAGCTACAACGA TGGAAATAT	3167
6694	UCCAUC A UUUGCCA	1466	ATGGCAAA GGCTAGCTACAACGA GATTGGAA	3168
6698	AAUCAUUU G CCAUUUAU	1467	ATAAATGG GGCTAGCTACAACGA AAATGATT	3169
6701	CAUUGCC A UUUAUGAC	1468	GTCATAAA GGCTAGCTACAACGA GGCAATG	3170
6705	UGCCAUUU A UGACAAA	1469	TTTTGTCA GGCTAGCTACAACGA AAATGGCA	3171
6708	CAUUUAUG A CAAAAUG	1470	CAITTTTG GGCTAGCTACAACGA CATAAATG	3172
6714	UGACAAA A UGGUUGGC	1471	GCCAACCA GGCTAGCTACAACGA TTTTGTCA	3173
6717	CAAAAUG G UUGGCACU	1472	AGTGCCAA GGCTAGCTACAACGA CATTTTGT	3174
6721	AAUGGUUG G CACUACA	1473	TGTTAGTG GGCTAGCTACAACGA CAACCATT	3175
6723	UGGUUGGC A CUAACAA	1474	TTTGTTAG GGCTAGCTACAACGA GCCAACCA	3176
6727	UGGCACUA A CAAAGAAC	1475	GTTCTTTG GGCTAGCTACAACGA TAGTGCCA	3177
6734	AACAAAGA A CGAGCACU	1476	AGTGCTCG GGCTAGCTACAACGA TCTTTGTT	3178
6738	AAGAACGA G CACUCCU	1477	AGGAAGTG GGCTAGCTACAACGA TCGTCTTT	3179
6740	GAACGAGC A CUUCCUU	1478	AAAGGAAG GGCTAGCTACAACGA GCTCGTTC	3180
6753	CUUUCAGA G UUUCUGAG	1479	CTCAGAAA GGCTAGCTACAACGA TCTGAAAG	3181
6762	UUUCUGAG A UAAUGUAC	1480	GTACATTA GGCTAGCTACAACGA CTCAGAAA	3182
6765	CUGAGUAU A UGUACGUG	1481	CACGTACA GGCTAGCTACAACGA TATCTCAG	3183
6767	GAGUAUAU G UACGUGGA	1482	TCCACGTA GGCTAGCTACAACGA ATTATCTC	3184
6769	GAUAAUGU A CGUGGAAC	1483	GTTCCACG GGCTAGCTACAACGA ACATTATC	3185
6771	UAAUGUAC G UGGAACAG	1484	CTGTTCCA GGCTAGCTACAACGA GTACATTA	3186
6776	UACGUGGA A CAGUCUGG	1485	CCAGACTG GGCTAGCTACAACGA TCCACGTA	3187
6779	GUGGAACA G UCUGGGUG	1486	CACCCAGA GGCTAGCTACAACGA TGTTCAC	3188
6785	CAGUCUGG G UGGAUUGG	1487	CCATTCCA GGCTAGCTACAACGA CCAGACTG	3189
6790	UGGUGGA A UGGGGCUG	1488	CAGCCCCA GGCTAGCTACAACGA TCCACCCA	3190
6795	GGAAUGGG G CUGAAACC	1489	GGTTTCAG GGCTAGCTACAACGA CCCATTCC	3191
6801	GGGCUGAA A CCAUGUGC	1490	GCACATGG GGCTAGCTACAACGA TTCAGCCC	3192
6804	CUGAAACC A UGUGCAAG	1491	CTTGACCA GGCTAGCTACAACGA GGTTCAG	3193
6806	GAAACCAU G UGCAAGUC	1492	GACTTGCA GGCTAGCTACAACGA ATGGTTTC	3194
6808	AACCAUGU G CAAGUCUG	1493	CAGACTTG GGCTAGCTACAACGA ACATGGTT	3195
6812	AUGUGCAA G UCUGUGUC	1494	GACACAGA GGCTAGCTACAACGA TTGCACAT	3196
6816	GCAAGUCU G UGUCUUGU	1495	ACAAGACA GGCTAGCTACAACGA AGACTTGC	3197
6818	AAGUCUGU G UCUUGUCA	1496	TGACAAGA GGCTAGCTACAACGA ACAGACTT	3198
6823	UGUGUCUU G UCAGUCCA	1497	TGGACTGA GGCTAGCTACAACGA AAGACACA	3199
6827	UCUUGUCA G UCCAAGAA	1498	TTCTTGGA GGCTAGCTACAACGA TGACAAGA	3200
6836	UCCAAGAA G UGACACCG	1499	CGGTGTCA GGCTAGCTACAACGA TTCTTGGA	3201
6839	AAGAAGUG A CACCGAGA	1500	TCTCGGTG GGCTAGCTACAACGA CACTTCTT	3202
6841	GAAGUGAC A CCGAGAUG	1501	CATCTCGG GGCTAGCTACAACGA GTCACTTC	3203
6847	ACACCGAG A UGUUAAU	1502	AATTAACA GGCTAGCTACAACGA CTCGGTGT	3204
6849	ACCGAGAU G UUAUUUU	1503	AAAATTAA GGCTAGCTACAACGA ATCTCGGT	3205
6853	AGAUGUUA A UUUUAGGG	1504	CCCTAAAA GGCTAGCTACAACGA TAACATCT	3206

10

20

30

40

【 0 3 4 8 】

【 表 3 3 】

6862	UUUUAGGG A CCCGUGCC	1505	GGCACGGG GGCTAGCTACAACGA CCCTAAAA	3207
6866	AGGGACCC G UGCCUUGU	1506	ACAAGGCA GGCTAGCTACAACGA GGGTCCCT	3208
6868	GGACCCGU G CCUUGUUU	1507	AAACAAGG GGCTAGCTACAACGA ACGGGTCC	3209
6873	CGUGCCUU G UUUCCUAG	1508	CTAGGAAA GGCTAGCTACAACGA AAGGCACG	3210
6881	GUUUCCUA G CCCACAAG	1509	CTTGTGGG GGCTAGCTACAACGA TAGGAAAC	3211
6885	CCUAGCCC A CAAGAAUG	1510	CATTCTTG GGCTAGCTACAACGA GGGCTAGG	3212
6891	CCACAAGA A UGCAACA	1511	TGTTTGCA GGCTAGCTACAACGA TCTTGTGG	3213
6893	ACAAGAAU G CAAACAUC	1512	GATGTTTG GGCTAGCTACAACGA ATTCTTGT	3214
6897	GAAUGCAA A CAUCAAAC	1513	GTTTGATG GGCTAGCTACAACGA TTGCATTC	3215
6899	AUGCAAAC A UCAAACAG	1514	CTGTTTGA GGCTAGCTACAACGA GTTTGCAT	3216
6904	AACAUCAA A CAGAUACU	1515	AGTATCTG GGCTAGCTACAACGA TTGATGTT	3217
6908	UCAAACAG A UACUCGCU	1516	AGCGAGTA GGCTAGCTACAACGA CTGTTTGA	3218
6910	AAACAGAU A CUCGCUAG	1517	CTAGCGAG GGCTAGCTACAACGA ATCTGTTT	3219
6914	AGAUACUC G CUAGCCUC	1518	GAGGCTAG GGCTAGCTACAACGA GAGTATCT	3220
6918	ACUCGCUA G CCUCAUUU	1519	AAATGAGG GGCTAGCTACAACGA TAGCGAGT	3221
6923	CUAGCCUC A UUUAAAUU	1520	AATTTAAA GGCTAGCTACAACGA GAGGCTAG	3222
6929	UCAUUUAA A UUGAUUAA	1521	TTAATCAA GGCTAGCTACAACGA TTAAATGA	3223
6933	UUAAAUUG A UUAAGGA	1522	TCCTTTAA GGCTAGCTACAACGA CAATTTAA	3224
6945	AAGGAGGA G UGCAUCUU	1523	AAGATGCA GGCTAGCTACAACGA TCCTCCTT	3225
6947	GGAGGAGU G CAUCUUUG	1524	CAAAGATG GGCTAGCTACAACGA ACTCCTCC	3226
6949	AGGAGUGC A UC UUUGGC	1525	GCCAAAGA GGCTAGCTACAACGA GCACTCCT	3227
6956	CAUCUUUG G CCGACAGU	1526	ACTGTCGG GGCTAGCTACAACGA CAAAGATG	3228
6960	UUUGGCCG A CAGUGGUG	1527	CACCACTG GGCTAGCTACAACGA CGGCCAAA	3229
6963	GGCCGACA G UGUGUAA	1528	TTACACCA GGCTAGCTACAACGA TGTCGGCC	3230
6966	CGACAGUG G UGUAAUG	1529	CAGTTACA GGCTAGCTACAACGA CACTGTCTG	3231
6968	ACAGUGGU G UAACUGUG	1530	CACAGTTA GGCTAGCTACAACGA ACCACTGT	3232
6971	GUGUGUGA A CUGUGUGU	1531	ACACACAG GGCTAGCTACAACGA TACACCAC	3233
6974	GUGUACU G UGUGUGUG	1532	CACACACA GGCTAGCTACAACGA AGTTACAC	3234
6976	GUAACUGU G UGUGUGUG	1533	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACAGTTAC	3235
6978	AACUGUGU G UGUGUGUG	1534	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACAGTT	3236
6980	CUGUGUGU G UGUGUGUG	1535	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAG	3237
6982	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1536	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3238
6984	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1537	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3239
6986	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1538	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3240
6988	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1539	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3241
6990	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1540	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3242
6992	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1541	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3243
6994	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1542	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3244
6996	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1543	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3245
6998	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1544	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3246
7000	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1545	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3247
7002	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1546	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3248
7004	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1547	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3249
7006	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1548	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3250
7008	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1549	CCCACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3251
7010	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1550	CACCCACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3252
7012	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1551	CACACCCA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3253
7016	GUGUGUGG G UGUGUGUG	1552	CACCCACA GGCTAGCTACAACGA CCACACAC	3254
7018	GUGUGUGG G UGUGUGUA	1553	TACACCCA GGCTAGCTACAACGA ACCACAC	3255
7022	GGGUGUGG G UGUUGUG	1554	CACATACA GGCTAGCTACAACGA CCACACCC	3256
7024	GUGUGUGG G UAUGUGUG	1555	CACACATA GGCTAGCTACAACGA ACCACAC	3257
7026	GUGGUGUGU A UGUGUGUU	1556	AACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACCCAC	3258

10

20

30

40

【 0 3 4 9 】

【 表 3 4 】

7028	GGGUGUAU G UGUGUUUU	1557	AAAACACA GGCTAGCTACAACGA ATACACCC	3259
7030	GUGUAUGU G UGUUUUGU	1558	ACAAAACA GGCTAGCTACAACGA ACATACAC	3260
7032	GUAUGUGU G UUUUGUGC	1559	GCACAAAA GGCTAGCTACAACGA ACACATAC	3261
7037	UGUGUUUU G UGCAUAAC	1560	GTATGCA GGCTAGCTACAACGA AAAACACA	3262
7039	UGUUUUGU G CAUAACUA	1561	TAGTTATG GGCTAGCTACAACGA ACAAACA	3263
7041	UUUUGUGC A UAACUAU	1562	AATAGTTA GGCTAGCTACAACGA GCACAAAA	3264
7044	UGUGCAUA A CUUUUUA	1563	TTAAATAG GGCTAGCTACAACGA TATGCACA	3265
7047	GCAUAACU A UUAAGGA	1564	TCCTTAAA GGCTAGCTACAACGA AGTTATGC	3266
7057	UUAAGGAA A CUGGAUU	1565	AATTCCAG GGCTAGCTACAACGA TTCCTTAA	3267
7063	AAACUGGA A UUUUAAAG	1566	CTTTAAAA GGCTAGCTACAACGA TCCAGTTT	3268
7071	AUUUUAAA G UUACUUUU	1567	AAAAGTAA GGCTAGCTACAACGA TTTAAAT	3269
7074	UUAAAGUU A CUUUUAUA	1568	TATAAAAG GGCTAGCTACAACGA AACTTTAA	3270
7080	UUACUUUU A UACAAACC	1569	GGTTTGTA GGCTAGCTACAACGA AAAAGTAA	3271
7082	ACUUUUUAU A CAAACCAA	1570	TTGGTTTG GGCTAGCTACAACGA ATAAAAGT	3272
7086	UUAUACAA A CCAAGAAU	1571	ATTCCTGG GGCTAGCTACAACGA TTGTATAA	3273
7093	AACCAAGA A UAUAUGCU	1572	AGCATATA GGCTAGCTACAACGA TCTTGGTT	3274
7095	CCAAGAAU A UAUGCUAC	1573	GTAGCATA GGCTAGCTACAACGA ATTCTTGG	3275
7097	AAGAAUAU A UGCUACAG	1574	CTGTAGCA GGCTAGCTACAACGA ATATTCTT	3276
7099	GAAUAUAU G CUACAGAU	1575	ATCTGTAG GGCTAGCTACAACGA ATATATTC	3277
7102	UAUAUGCU A CAGAUUA	1576	TATATCTG GGCTAGCTACAACGA AGCATATA	3278
7106	UGCUCAG A UAUAAGAC	1577	GTCTTATA GGCTAGCTACAACGA CTGTAGCA	3279
7108	CUACAGAU A UAAGACAG	1578	CTGTCTTA GGCTAGCTACAACGA ATCTGTAG	3280
7113	GAUAUAAG A CAGACAUG	1579	CATGTCTG GGCTAGCTACAACGA CTATATATC	3281
7117	UAAGACAG A CAUGGUUU	1580	AAACCATG GGCTAGCTACAACGA CTGTCTTA	3282
7119	AGACAGAC A UGGUUUGG	1581	CCAAACCA GGCTAGCTACAACGA GTCTGTCT	3283
7122	CAGACAUG G UUUGGUCC	1582	GGACCAAA GGCTAGCTACAACGA CATGTCTG	3284
7127	AUGGUUUG G UCCUAUAU	1583	ATATAGGA GGCTAGCTACAACGA CAAACCAT	3285
7132	UUGGUCCU A UAUUUCUA	1584	TAGAAATA GGCTAGCTACAACGA AGGACCAA	3286
7134	GGUCCUAU A UUUCUAGU	1585	ACTAGAAA GGCTAGCTACAACGA ATAGGACC	3287
7141	UAUUUCUA G UCAUGAUG	1586	CATCATGA GGCTAGCTACAACGA TAGAAATA	3288
7144	UUCUAGUC A UGAUGAAU	1587	ATTCATCA GGCTAGCTACAACGA GACTAGAA	3289
7147	UAGUCAUG A UGAUGUA	1588	TACATTCA GGCTAGCTACAACGA CATGACTA	3290
7151	CAUGAUGA A UGUUUUUU	1589	AAAATACA GGCTAGCTACAACGA TCATCATG	3291
7153	UGAUGAAU G UAUUUGU	1590	ACAAAATA GGCTAGCTACAACGA ATTCATCA	3292
7155	AUGAAUGU A UUUUGUAU	1591	ATACAAAA GGCTAGCTACAACGA ACATTCAT	3293
7160	UGUAUUUU G UAUAACAU	1592	ATGGTATA GGCTAGCTACAACGA AAAATACA	3294
7162	UAUUUUGU A UACCAUCU	1593	AGATGGTA GGCTAGCTACAACGA ACAAATA	3295
7164	UUUUGUAU A CCAUCUUC	1594	GAAGATGG GGCTAGCTACAACGA ATACAAAA	3296
7167	UGUAUACC A UCUUCAUA	1595	TATGAAGA GGCTAGCTACAACGA GGTATACA	3297
7173	CCAUCUUC A UAUAUAU	1596	ATATTATA GGCTAGCTACAACGA GAAGATGG	3298
7175	AUCUUCAU A UAAUAUAC	1597	GTATATTA GGCTAGCTACAACGA ATGAAGAT	3299
7178	UUCAUAUA A UAUACUUA	1598	TAAGTATA GGCTAGCTACAACGA TATATGAA	3300
7180	CAUAUAUA A UACUAAA	1599	TTTAAGTA GGCTAGCTACAACGA ATTATATG	3301
7182	UAUAUAUA A CUUAAAA	1600	TTTTTAAG GGCTAGCTACAACGA ATATTATA	3302
7190	ACUAAAAA A UAUUUCUU	1601	AAGAAATA GGCTAGCTACAACGA TTTTAAGT	3303
7192	UUAAAAAU A UUUCUUA	1602	TTAAGAAA GGCTAGCTACAACGA ATTTTAA	3304
7200	AUUUCUUA A UUGGGAUU	1603	AATCCCAA GGCTAGCTACAACGA TAAGAAAT	3305
7206	UAAUUGGG A UUUGUAU	1604	ATTACAAA GGCTAGCTACAACGA CCCAATTA	3306
7210	UGGGAUUU G UAAUCGUA	1605	TACGATTA GGCTAGCTACAACGA AAATCCCA	3307
7213	GAUUUGUA A UCGUACCA	1606	TGGTACGA GGCTAGCTACAACGA TACAAATC	3308
7216	UUGUAUUC G UACCAACU	1607	AGTTGGTA GGCTAGCTACAACGA GATTACAA	3309
7218	GUAUUCGU A CCAACUUA	1608	TAAGTTGG GGCTAGCTACAACGA ACGATTAC	3310

10

20

30

40

【0350】

【表35】

7222	UCGUACCA A CUUAAUUG	1609	CAATTAAG GGCTAGCTACAACGA TGGTACGA	3311
7227	CCAACUUA A UUGAUAAA	1610	TTTATCAA GGCTAGCTACAACGA TAAGTTGG	3312
7231	CUUAAUUG A UAAACUUG	1611	CAAGTTTA GGCTAGCTACAACGA CAATTAAG	3313
7235	AUUGAUAA A CUUGGCAA	1612	TTGCCAAG GGCTAGCTACAACGA TTATCAAT	3314
7240	UAAACUUG G CAACUGCU	1613	AGCAGTTG GGCTAGCTACAACGA CAAGTTTA	3315
7243	ACUUGGCA A CUGCUUUU	1614	AAAAGCAG GGCTAGCTACAACGA TGCCAAGT	3316
7246	UGGCAACU G CUUUUAUG	1615	CATAAAAG GGCTAGCTACAACGA AGTTGCCA	3317
7252	CUGCUUUU A UGUUCUGU	1616	ACAGAACA GGCTAGCTACAACGA AAAAGCAG	3318
7254	GCUUUUAU G UUCUGUCU	1617	AGACAGAA GGCTAGCTACAACGA ATAAAAGC	3319
7259	UAUGUUCU G UCUCUUC	1618	GAAGGAGA GGCTAGCTACAACGA AGAACATA	3320
7269	CUCCUUC A UAAAUUUU	1619	AAAATTTA GGCTAGCTACAACGA GGAAGGAG	3321
7273	UUCCAUAA A UUUUCAA	1620	TTGAAAAA GGCTAGCTACAACGA TTATGGAA	3322
7283	UUUCAA A UACUAAU	1621	AATTAGTA GGCTAGCTACAACGA TTTGAAAA	3323
7285	UUCAAAAA A CUAUUCA	1622	TGAATTAG GGCTAGCTACAACGA ATTTTGAA	3324
7289	AAAUACUA A UCAACAA	1623	TTGTTGAA GGCTAGCTACAACGA TAGTATTT	3325
7294	CUAAUUA A CAAAGAAA	1624	TTTCTTTG GGCTAGCTACAACGA TGAATTAG	3326
7305	AAGAAAAA G CUCUUUUU	1625	AAAAAGAG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTTT	3327
7323	UUCUAAA A UAAACUCA	1626	TGAGTTTA GGCTAGCTACAACGA TTTAGGAA	3328
7327	UAAAAUAA A CUCAAAUU	1627	AATTTGAG GGCTAGCTACAACGA TTATTTTA	3329
7333	AAACUCAA A UUUAUCCU	1628	AGGATAAA GGCTAGCTACAACGA TTGAGTTT	3330
7337	UCAAAUUU A UCCUUGUU	1629	AACAAGGA GGCTAGCTACAACGA AAATTTGA	3331
7343	UUAUCCUU G UUUAGAGC	1630	GCTCTAAA GGCTAGCTACAACGA AAGGATAA	3332
7350	UGUUAGA G CAGAGAAA	1631	TTTCTCTG GGCTAGCTACAACGA TCTAAACA	3333
7360	AGAGAAAA A UUAAGAAA	1632	TTTCTTAA GGCTAGCTACAACGA TTTTCTCT	3334
7370	UAAGAAAA A CUUUGAAA	1633	TTTCAAAG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTTA	3335
7378	ACUUUGAA A UGGUCUCA	1634	TGAGACCA GGCTAGCTACAACGA TTCAAAGT	3336
7381	UUGAAAUG G UCUCAAA	1635	TTTTGAGA GGCTAGCTACAACGA CATTTCAA	3337
7391	CUCAAAAA A UUGCUIAA	1636	TTTAGCAA GGCTAGCTACAACGA TTTTGTAG	3338
7394	AAAAAAU G CUAAAUU	1637	ATATTTAG GGCTAGCTACAACGA AATTTT	3339
7399	AUUGCUIA A UAUUUUCA	1638	TGAAATA GGCTAGCTACAACGA TTAGCAAT	3340
7401	UGCUIAAU A UUUUCAAU	1639	ATTGAAAA GGCTAGCTACAACGA ATTTAGCA	3341
7408	UAUUUCA A UGGAAC	1640	GTTTTCCA GGCTAGCTACAACGA TGAAATA	3342
7415	AAUGGAAA A CUAAUGU	1641	ACATTTAG GGCTAGCTACAACGA TTTCCATT	3343
7420	AAACUAA A UGUUAGUU	1642	AACATAA GGCTAGCTACAACGA TTAGTTT	3344
7422	AACUAAU G UUAGUUUA	1643	TAAACTAA GGCTAGCTACAACGA ATTTAGTT	3345
7426	AAAUUUUA G UUUAGCUG	1644	CAGCTAAA GGCTAGCTACAACGA TAACATTT	3346
7431	UUAGUUUA G CUGAUUGU	1645	ACAATCAG GGCTAGCTACAACGA TAACTAA	3347
7435	UUUAGCUG A UUGUAUGG	1646	CCATACAA GGCTAGCTACAACGA CAGTAAA	3348
7438	AGCUGAUU G UAUGGGU	1647	ACCCATA GGCTAGCTACAACGA AATCAGCT	3349
7440	CUGAUUGU A UGGGUUU	1648	AAACCCA GGCTAGCTACAACGA ACAATCAG	3350
7445	UGUAUGG G UUUUCGAA	1649	TTGAAAA GGCTAGCTACAACGA CCCATACA	3351
7453	GUUUUCGA A CCUUUCAC	1650	GTGAAAGG GGCTAGCTACAACGA TCGAAAC	3352
7460	AACCUUUC A CUUUUGU	1651	ACAAAAAG GGCTAGCTACAACGA GAAAGGTT	3353
7467	CACUUUUU G UUUUUUU	1652	AAAACAAA GGCTAGCTACAACGA AAAAGTG	3354
7471	UUUUUUU G UUUUACCU	1653	AGGTAAA GGCTAGCTACAACGA AAACAAA	3355
7476	UUUUUUU A CCUAUUUC	1654	GAAATAGG GGCTAGCTACAACGA AAAACAAA	3356
7480	UUUUACCU A UUUCACAA	1655	TTGTGAAA GGCTAGCTACAACGA AGGTAAA	3357
7485	CCUAUUUC A CAACUGUG	1656	CACAGTTG GGCTAGCTACAACGA GAAATAGG	3358
7488	AUUUCACA A CUGUGUAA	1657	TTACACAG GGCTAGCTACAACGA TGTGAAAT	3359
7491	UCACAACU G UGUAAAUU	1658	AATTTACA GGCTAGCTACAACGA AGTTGTGA	3360
7493	ACAACUGU G UAAAUUGC	1659	GCAATTTA GGCTAGCTACAACGA ACAGTTGT	3361
7497	CUGUGUAA A UUGCCAAU	1660	ATTGGCAA GGCTAGCTACAACGA TTACACAG	3362

10

20

30

40

【0351】

【表36】

7500	UGUAAAUU G CCAUAAU	1661	ATTATTGG GGCTAGCTACAACGA AATTTACA	3363
7504	AAUUGCCA A UAAUCCU	1662	AGGAATTA GGCTAGCTACAACGA TGGCAATT	3364
7507	UGCCAAUA A UCCUGUC	1663	GACAGGAA GGCTAGCTACAACGA TATTGGCA	3365
7513	UAAUCCU G UCCAUGAA	1664	TTTCATGGA GGCTAGCTACAACGA AGGAATTA	3366
7517	UCCUGUCC A UGAAAAUG	1665	CATTTTCA GGCTAGCTACAACGA GGACAGGA	3367
7523	CCAUGAAA A UGCAAAU	1666	AATTTGCA GGCTAGCTACAACGA TTTCATGG	3368
7525	AUGAAAAU G CAAAUUAU	1667	ATAATTTG GGCTAGCTACAACGA ATTTTCAT	3369
7529	AAAUGCAA A UUAUCCAG	1668	CTGGATAA GGCTAGCTACAACGA TTGCATTT	3370
7532	UGCAAAU A UCCAGUGU	1669	ACACTGGA GGCTAGCTACAACGA AATTTGCA	3371
7537	AUUAUCCA G UGUAGAU	1670	TATCTACA GGCTAGCTACAACGA TGGATAAT	3372
7539	UAUCCAGU G UAGAUUA	1671	TATATCTA GGCTAGCTACAACGA ACTGGATA	3373
7543	CAGUGUAG A UAUUUUG	1672	CAAATATA GGCTAGCTACAACGA CTACACTG	3374
7545	GUGUAGAU A UAUUUGAC	1673	GTCAAATA GGCTAGCTACAACGA ATCTACAC	3375
7547	GUAGAUUA A UUUGACCA	1674	TGGTCAA GGCTAGCTACAACGA ATATCTAC	3376
7552	UAUUAUUG A CCAUCACC	1675	GGTGATGG GGCTAGCTACAACGA CAAATATA	3377
7555	AUUUGACC A UCACCCUA	1676	TAGGGTGA GGCTAGCTACAACGA GGTCAANT	3378
7558	UGACCAUC A CCCUAUGG	1677	CCATAGGG GGCTAGCTACAACGA GATGGTCA	3379
7563	AUCACCCU A UGGAUUAU	1678	AATATCCA GGCTAGCTACAACGA AGGGTGAT	3380
7567	CCCUAUGG A UAUUGGU	1679	AGCCAATA GGCTAGCTACAACGA CCATAGGG	3381
7569	CUAUGGAU A UUGGCUAG	1680	CTAGCCAA GGCTAGCTACAACGA ATCCATAG	3382
7573	GGAUUAUG G CUAGUUU	1681	AAAAC TAG GGCTAGCTACAACGA CAATATCC	3383
7577	AUUGGCUA G UUUUGCCU	1682	AGGCCAAA GGCTAGCTACAACGA TAGCCAA	3384
7582	CUAGUUU G CCUUUAU	1683	AATAAAGG GGCTAGCTACAACGA AAAAC TAG	3385
7588	UUGCCUUU G UUAAGCAA	1684	TTGCTTAA GGCTAGCTACAACGA AAAGGCAA	3386
7593	UUUAUUAA G CAAAUUCA	1685	TGAATTTG GGCTAGCTACAACGA TTAATAAA	3387
7597	UUAAGCAA A UUCAUUC	1686	GAAATGAA GGCTAGCTACAACGA TTGCTTAA	3388
7601	GCAAUUUC A UUCAGCC	1687	GGCTGAAA GGCTAGCTACAACGA GAATTTGC	3389
7607	UCAUUUCA G CCUGAUG	1688	CATTCAGG GGCTAGCTACAACGA TGAAATGA	3390
7613	CAGCCUGA A UGUCUGCC	1689	GGCAGACA GGCTAGCTACAACGA TCAGGCTG	3391
7615	GCCUGAAU G UCUGCCUA	1690	TAGGCAGA GGCTAGCTACAACGA ATTCAGGC	3392
7619	GAAUGUCU G CCUAUUA	1691	TATATAGG GGCTAGCTACAACGA AGACATTC	3393
7623	GUCUGCCU A UAUUUUCU	1692	AGAATATA GGCTAGCTACAACGA AGGCAGAC	3394
7625	CUGCCUAU A UAUUCUCU	1693	AGAGAATA GGCTAGCTACAACGA ATAGGCAG	3395
7627	GCCUAUAU A UUCUCUGC	1694	GCAGAGAA GGCTAGCTACAACGA ATATAGGC	3396
7634	UAUUCUCU G CUCUUUGU	1695	ACAAAGAG GGCTAGCTACAACGA AGAGAATA	3397
7641	UGCUCUUU G UAUUCUCC	1696	GGAGAATA GGCTAGCTACAACGA AAAGAGCA	3398
7643	CUCUUUGU A UUCUCCU	1697	AAGGAGAA GGCTAGCTACAACGA ACAAAGAG	3399
7655	UCCUUUGA A CCCGUUA	1698	TTAACGGG GGCTAGCTACAACGA TCAAAGGA	3400
7659	UUGAACCC G UUAAAACA	1699	TGTTTTAA GGCTAGCTACAACGA GGGTTCAA	3401
7665	CCGUUAAA A CAUCCUGU	1700	ACAGGATG GGCTAGCTACAACGA TTTAACGG	3402
7667	GUUAAAAC A UCCUGUGG	1701	CCACAGGA GGCTAGCTACAACGA GTTTTAA	3403
7672	AACAUCU G UGGCACUC	1702	GAGTGCCA GGCTAGCTACAACGA AGGATGTT	3404

入力配列 = HSFLT. 切断部位 = R/Y

アーム長さ = 8. コア配列 = GGCTAGCTACAACGA

HSFLT (レセプター関連チロシンキナーゼのヒト flt mRNA ; Acc# X51602; 7680 bp)

【 0 3 5 2 】

【 表 3 7 】

10

20

30

40

表VI: ヒトKDR DNAザイムおよび基質配列

位置	基質	配列番号	DNAザイム	配列番号
14	GUCCCCGGG A CCCCCGGGA	3405	TCCCCGGGG GGCTAGCTACAACGA CCCCCGGAC	4691
25	CCGGGAGA G CGGUCAGU	3406	ACTGACCG GGCTAGCTACAACGA TCTCCCGG	4692
28	GGAGAGCG G UCAGUGUG	3407	CACACTGA GGCTAGCTACAACGA CGCTCTCC	4693
32	AGCGGUCA G UGUGUGGU	3408	ACCACACA GGCTAGCTACAACGA TGACCGCT	4694
34	CGGUCAGU G UGUGUGUG	3409	CGACCACA GGCTAGCTACAACGA ACTGACCG	4695
36	GUCAGUGU G UGGUCGCU	3410	AGCGACCA GGCTAGCTACAACGA ACACTGAC	4696
39	AGUGUGUG G UCGCUGCG	3411	CGCAGCGA GGCTAGCTACAACGA CACACACT	4697
42	GUGUGGUC G CUGCGUUU	3412	AAACGCAG GGCTAGCTACAACGA GACCACAC	4698
45	UGGUCGCU G CGUUUCCU	3413	AGGAAACG GGCTAGCTACAACGA AGCGACCA	4699
47	GUCGCGUC G UUUCCUCU	3414	AGAGGAAA GGCTAGCTACAACGA GCAGCGAC	4700
56	UUUCCUCU G CCUGCGCC	3415	GGCGCAGG GGCTAGCTACAACGA AGAGGAAA	4701
60	CUCUGCCU G CGCCGGGC	3416	GCCCCGGC GGCTAGCTACAACGA AGGCAGAG	4702
62	CUGCCUGC G CCGGGCAU	3417	ATGCCCGG GGCTAGCTACAACGA GCAGGCAG	4703
67	UGCGCCGG G CAUCACUU	3418	AAGTGATG GGCTAGCTACAACGA CCGGCGCA	4704
69	CGCCGGGC A UCACUUGC	3419	GCAAGTGA GGCTAGCTACAACGA GCCCGGCG	4705
72	CGGCAUC A CUUGCGCG	3420	CGCGCAAG GGCTAGCTACAACGA GATGCCCG	4706
76	UAUCAUU G CGCGCCGC	3421	GCGGCGCG GGCTAGCTACAACGA AAGTGATG	4707
78	UCACUUGC G CGCCGCAG	3422	CTGCGGCG GGCTAGCTACAACGA GCAAGTGA	4708
80	ACUUGCGC G CCGCAGAA	3423	TTCTGCGG GGCTAGCTACAACGA GCGCAAGT	4709
83	UGCGCGCC G CAGAAAGU	3424	ACTTCTTG GGCTAGCTACAACGA GGCGCGCA	4710
90	CGCAGAAA G UCCGUCUG	3425	CAGACGGA GGCTAGCTACAACGA TTTCTGCG	4711
94	GAAAGUCC G UCUGGCAG	3426	CTGCCAGA GGCTAGCTACAACGA GGACTTTC	4712
99	UCCGUCUG G CAGCCUGG	3427	CCAGGCTG GGCTAGCTACAACGA CAGACGGA	4713
102	GUCUGGCA G CCUGGAUA	3428	TATCCAGG GGCTAGCTACAACGA TGCCAGAC	4714
108	CAGCCUGG A UAUCUCUU	3429	AGAGGATA GGCTAGCTACAACGA CCAGGCTG	4715
110	GCUCGGAU A UCCUCUCC	3430	GGAGAGGA GGCTAGCTACAACGA ATCCAGGC	4716
120	CCUCUCCU A CCGGCACC	3431	GGTGCCGG GGCTAGCTACAACGA AGGAGAGG	4717
124	UCCUACCG G CACCCGCA	3432	TGCGGGTG GGCTAGCTACAACGA CGGTAGGA	4718
126	CUACCGGC A CCGGCAGA	3433	TCTGCGGG GGCTAGCTACAACGA GCCGGTAG	4719
130	CGGCACCC G CAGACGCC	3434	GGCGTCTG GGCTAGCTACAACGA GGGTGCCG	4720
134	ACCCGCAG A CGCCCCUG	3435	CAGGGGCG GGCTAGCTACAACGA CTGCGGGT	4721
136	CCGCAGAC G CCCUGCA	3436	TGCAGGGG GGCTAGCTACAACGA GTCTGCGG	4722
142	ACGCCCCU G CAGCCGCC	3437	GGCGGCTG GGCTAGCTACAACGA AGGGGCGT	4723
145	CCCCUGCA G CCGCCGGU	3438	ACCGGCGG GGCTAGCTACAACGA TGCAGGGG	4724
148	CUGCAGCC G CCGGUCGG	3439	CCGACCGG GGCTAGCTACAACGA GGCTGCAG	4725
152	AGCCGCCG G UCGGCGCC	3440	GGCGCCGA GGCTAGCTACAACGA CGGCGGCT	4726
156	GCCGUGUC G CGCCCGGG	3441	CCCCGGCG GGCTAGCTACAACGA CGACCGGC	4727
158	CGGUCGGC G CCCGGGCU	3442	AGCCCGGG GGCTAGCTACAACGA GCCGACCG	4728
164	GCGCCCGG G CUCCCUAG	3443	CTAGGGAG GGCTAGCTACAACGA CCGGGCGC	4729
172	GCUCCCUA G CCCUGUGC	3444	GCACAGGG GGCTAGCTACAACGA TAGGGAGC	4730
177	CUAGCCCU G UGCGCUCA	3445	TGAGCGCA GGCTAGCTACAACGA AGGGCTAG	4731
179	AGCCUGUG G CGCUCAAC	3446	GTTGAGCG GGCTAGCTACAACGA ACAGGGCT	4732
181	CCUGUGC G CUCAACUG	3447	CAGTTGAG GGCTAGCTACAACGA GCACAGGG	4733
186	UGCGCUCA A CUGUCCUG	3448	CAGGACAG GGCTAGCTACAACGA TGAGCGCA	4734
189	GCUCAACU G UCCUGCGG	3449	GCGCAGGA GGCTAGCTACAACGA AGTTGAGC	4735
194	ACUGUCCU G CGCUGCGG	3450	CCGCAGCG GGCTAGCTACAACGA AGGACAGT	4736
196	UGUCCUGC G CUGCGGGG	3451	CCCCGAGG GGCTAGCTACAACGA GCAGGACA	4737
199	CCUGCGCU G CGGGGUGC	3452	GCACCCCG GGCTAGCTACAACGA AGCGCAGG	4738
204	GCUGCGGG G UGCCGCGA	3453	TCGCGGCA GGCTAGCTACAACGA CCGCAGC	4739

10

20

30

40

【0353】

【表38】

206	UGC GGGGU G CCGCGAGU	3454	ACTCGCGG GGCTAGCTACAACGA ACCCCGCA	4740
209	GGGGUGCC G CGAGUUC	3455	GGAACTCG GGCTAGCTACAACGA GGCACCCC	4741
213	UGCCGCGA G UUCACCU	3456	AGGTGGAA GGCTAGCTACAACGA TCGCGGCA	4742
218	CGAGUUC A CCUCCGCG	3457	CGCGGAGG GGCTAGCTACAACGA GGAACCTG	4743
224	CCACCUCC G CGCCUCCU	3458	AGGAGGCG GGCTAGCTACAACGA GGAGGTGG	4744
226	ACCUCGCG G CCUCCUUC	3459	GAAGGAGG GGCTAGCTACAACGA GCGGAGGT	4745
240	UUCUCUAG A CAGGCGCU	3460	AGCGCCTG GGCTAGCTACAACGA CTAGAGAA	4746
244	CUAGACAG G CGCUGGGA	3461	TCCCAGCG GGCTAGCTACAACGA CTGTCTAG	4747
246	AGACAGGC G CUGGGAGA	3462	TCTCCAG GGCTAGCTACAACGA GCCTGTCT	4748
259	GAGAAAGA A CCGGCUCC	3463	GGAGCCGG GGCTAGCTACAACGA TCTTTCTC	4749
263	AAGAACCG G CUCCGAG	3464	CTCGGGAG GGCTAGCTACAACGA CGGTTCTT	4750
271	GCUCCCGA G UUCUGGGC	3465	GCCCAGAA GGCTAGCTACAACGA TCGGGAGC	4751
278	AGUUCUGG G CAUUCGCG	3466	GCGAAATG GGCTAGCTACAACGA CCAGAACT	4752
280	UUCUGGGC A UUUCGCC	3467	GGGCGAAA GGCTAGCTACAACGA GCCCAGAA	4753
285	GGCAUUC G CCCGCGUC	3468	GAGCCGGG GGCTAGCTACAACGA GAAATGCC	4754
290	UUCGCCCG G CUCGAGGU	3469	ACCTCGAG GGCTAGCTACAACGA CGGGCGAA	4755
297	GGCUCGAG G UGCAGGAU	3470	ATCCTGCA GGCTAGCTACAACGA CTCGAGCC	4756
299	CUCGAGGU G CAGGAUGC	3471	GCATCCTG GGCTAGCTACAACGA ACCTCGAG	4757
304	GGUGCAGG A UGCAGAGC	3472	GCTCTGCA GGCTAGCTACAACGA CCTGCACC	4758
306	UGCAGGAU G CAGAGCAA	3473	TTGCTCTG GGCTAGCTACAACGA ATCCTGCA	4759
311	GAUGCAGA G CAAGGUGC	3474	GCACCTTG GGCTAGCTACAACGA TCTGCATC	4760
316	AGAGCAAG G UGUGCUG	3475	CAGCAGCA GGCTAGCTACAACGA CTTGCTCT	4761
318	AGCAAGGU G CUGCUGGC	3476	GCCAGCAG GGCTAGCTACAACGA ACCTTGCT	4762
321	AAGGUGCU G CUGGCCGU	3477	ACGGCCAG GGCTAGCTACAACGA AGCACCTT	4763
325	UGCUGCUG G CCGUCGCC	3478	GGCGACGG GGCTAGCTACAACGA CAGCAGCA	4764
328	UGCUGGCC G UCGCCUG	3479	CAGGGCGA GGCTAGCTACAACGA GGCCAGCA	4765
331	UGGCCGUC G CCCUGUGG	3480	CCACAGGG GGCTAGCTACAACGA GACGGCCA	4766
336	GUCGCCCU G UGGCUCUG	3481	CAGAGCCA GGCTAGCTACAACGA AGGGCGAC	4767
339	GCCCUGUG G CUCUGCGU	3482	ACGCAGAG GGCTAGCTACAACGA CACAGGGC	4768
344	GUGGCUCU G CGUGGAGA	3483	TCTCCACG GGCTAGCTACAACGA AGAGCCAC	4769
346	GGCUCUGC G UGAGAGCC	3484	GGTCTCCA GGCTAGCTACAACGA GCAGAGCC	4770
352	GCGUGGAG A CCCGGGCC	3485	GGCCCCGG GGCTAGCTACAACGA CTCCACGC	4771
358	AGACCCGG G CCGCCUCU	3486	AGAGGCGG GGCTAGCTACAACGA CCGGTCT	4772
361	CCCGGGCC G CCUCUGUG	3487	CACAGAGG GGCTAGCTACAACGA GGCCGGG	4773
367	CCGCCUCU G UGGGUUG	3488	CAAACCCA GGCTAGCTACAACGA AGAGGCGG	4774
371	CUCUGUGG G UUUGCCUA	3489	TAGGCAAA GGCTAGCTACAACGA CCACAGAG	4775
375	GUGGGUUU G CCUAGUGU	3490	ACACTAGG GGCTAGCTACAACGA AAACCCAC	4776
380	UUUGCCUA G UGUUUCUC	3491	GAGAAACA GGCTAGCTACAACGA TAGGCAAA	4777
382	UGCCUAGU G UUUCUCU	3492	AAGAGAAA GGCTAGCTACAACGA ACTAGGCA	4778
392	UUCUCUUG A UCUGCCCA	3493	TGGGCAGA GGCTAGCTACAACGA CAAGAGAA	4779
396	CUUGAUCU G CCCAGGCU	3494	AGCCTGGG GGCTAGCTACAACGA AGATCAAG	4780
402	CUGCCGAG G CUCAGCAU	3495	ATGCTGAG GGCTAGCTACAACGA CTGGGCAG	4781
407	CAGGCUCA G CAUACAAA	3496	TTTGATG GGCTAGCTACAACGA TGAGCCTG	4782
409	GGCUCAGC A UACAAAAA	3497	TTTTTGTA GGCTAGCTACAACGA GCTGAGCC	4783
411	CUCAGCAU A CAAAAAGA	3498	TCTTTTTG GGCTAGCTACAACGA ATGCTGAG	4784
419	ACAAAAAG A CAUACUUA	3499	TAAGTATG GGCTAGCTACAACGA CTFTTTGT	4785
421	AAAAAGAC A UACUUA	3500	TGTAAGTA GGCTAGCTACAACGA GTCTTTT	4786
423	AAAGACAU A CUUACAAU	3501	ATTGTAGG GGCTAGCTACAACGA ATGTCTTT	4787
427	ACAUACUU A CAAUUAAG	3502	CTTAATTG GGCTAGCTACAACGA AAGTATGT	4788
430	UACUUA A UUAAGGCU	3503	AGCCTTAA GGCTAGCTACAACGA TGTAAGTA	4789
436	CAAUUAAG G CUAUACA	3504	TGTATTAG GGCTAGCTACAACGA CTTAATTG	4790
440	UAAGGCUA A UACAACUC	3505	GAGTTGTA GGCTAGCTACAACGA TAGCCTTA	4791
442	AGGCUAAU A CAACUCUU	3506	AAGAGTTG GGCTAGCTACAACGA ATTAGCCT	4792

10

20

30

40

【 0 3 5 4 】

【 表 3 9 】

445	CUAAUACA A CUCUUCAA	3507	TTGAAGAG GGCTAGCTACAACGA TGTATTAG	4793
454	CUCUUCAA A UUACUUGC	3508	GCAAGTAA GGCTAGCTACAACGA TTGAAGAG	4794
457	UUCAAU A CUUGCAGG	3509	CCTGCAAG GGCTAGCTACAACGA AATTTGAA	4795
461	AAUUACU G CAGGGGAC	3510	GTCCCTTG GGCTAGCTACAACGA AAGTAATT	4796
468	UGCAGGGG A CAGAGGGA	3511	TCCCTCTG GGCTAGCTACAACGA CCCCTGCA	4797
476	ACAGAGGG A CUUGGACU	3512	AGTCCAAAG GGCTAGCTACAACGA CCCTCTGT	4798
482	GGACUUGG A CUGGCUUU	3513	AAAGCCAG GGCTAGCTACAACGA CCAAGTCC	4799
486	UUGGACUG G CUUUGGCC	3514	GGCCAAAG GGCTAGCTACAACGA CAGTCCAA	4800
492	UGGCUUUG G CCCAAUAA	3515	TTATTGGG GGCTAGCTACAACGA CAAAGCCA	4801
497	UUGGCCCA A UAAUCAGA	3516	TCTGATTA GGCTAGCTACAACGA TGGGCCAA	4802
500	GCCCAUA A UCAGAGUG	3517	CACTCTGA GGCTAGCTACAACGA TATTGGGC	4803
506	UAAUCAGA G UGGCAGUG	3518	CACTGCCA GGCTAGCTACAACGA TCTGATTA	4804
509	UCAGAGUG G CAGUGAGC	3519	GCTCACTG GGCTAGCTACAACGA CACTCTGA	4805
512	GAGUGGCA G UGAGCAA	3520	TTTGTCTA GGCTAGCTACAACGA TGCCACTC	4806
516	GGCAGUGA G CAAAGGGU	3521	ACCCTTTG GGCTAGCTACAACGA TCACTGCC	4807
523	AGCAAAGG G UGGAGGUG	3522	CACCTCCA GGCTAGCTACAACGA CCTTTGCT	4808
529	GGGUGGAG G UGACUGAG	3523	CTCAGTCA GGCTAGCTACAACGA CTCCACCC	4809
532	UGGAGGUG A CUGAGUGC	3524	GCACTCAG GGCTAGCTACAACGA CACCTCCA	4810
537	GUGACUGA G UGCAGCGA	3525	TCGCTGCA GGCTAGCTACAACGA TCAGTCAC	4811
539	GACUGAGU G CAGCGAUG	3526	CATCGCTG GGCTAGCTACAACGA ACTCAGTC	4812
542	UGAGUGCA G CGAUGGCC	3527	GGCCATCG GGCTAGCTACAACGA TGCCTCA	4813
545	GUGCAGCG A UGGCCUCU	3528	AGAGGCCA GGCTAGCTACAACGA CGCTGCAC	4814
548	CAGCGAUG G CCUCUUCU	3529	AGAAGAGG GGCTAGCTACAACGA CATCGCTG	4815
557	CCUCUUCU G UAAGACAC	3530	GTGTCTTA GGCTAGCTACAACGA AGAAGAGG	4816
562	UCUGUAAG A CACUCACA	3531	TGTGAGTG GGCTAGCTACAACGA CTTACAGA	4817
564	UGUAAGAC A CUCACAAU	3532	ATTGTGAG GGCTAGCTACAACGA GTCTTACA	4818
568	AGACACUC A CAAUUCUA	3533	TGGAATTG GGCTAGCTACAACGA GAGTGTCT	4819
571	CACUCACA A UUCCAAAA	3534	TTTTGGAA GGCTAGCTACAACGA TGTGAGTG	4820
580	UUCCAAAA G UGAUCGGA	3535	TCCGATCA GGCTAGCTACAACGA TTTTGGAA	4821
583	CAAAAGUG A UCGGAAAU	3536	ATTTCCGA GGCTAGCTACAACGA CACTTTTG	4822
590	GAUCGGAA A UGACACUG	3537	CAGTGTCA GGCTAGCTACAACGA TTCCGATC	4823
593	CGGAAUUG A CACUGGAG	3538	CTCCAGTG GGCTAGCTACAACGA CATTTCCT	4824
595	GAAUUGAC A CUGGAGCC	3539	GGCTCCAG GGCTAGCTACAACGA GTCATTTT	4825
601	ACACUGGA G CCUACAAG	3540	CTGTAGAG GGCTAGCTACAACGA TCCAGTGT	4826
605	UGGAGCCU A CAAGUGCU	3541	AGCACTTG GGCTAGCTACAACGA AGGCTCCA	4827
609	GCCUACAA G UGCUUCUA	3542	TAGAAGCA GGCTAGCTACAACGA TTGTAGGC	4828
611	CUACAAGU G CUUCUACC	3543	GGTAGAAG GGCTAGCTACAACGA ACTTGTAG	4829
617	GUGCUUCU A CCGGAAA	3544	TTTCCCGG GGCTAGCTACAACGA AGAAGCAC	4830
625	ACCGGAA A CUGACUUG	3545	CAAGTCAG GGCTAGCTACAACGA TTCCCGGT	4831
629	GGAAACUG A CUUGGCCU	3546	AGGCCAAG GGCTAGCTACAACGA CAGTTTCC	4832
634	CUGACUUG G CCUCGGUC	3547	GACCGAGG GGCTAGCTACAACGA CAAGTCAG	4833
640	UGGCCUCG G UCAUUUAU	3548	ATAAATGA GGCTAGCTACAACGA CGAGGCCA	4834
643	CCUCGGUC A UUAUGUC	3549	GACATAAA GGCTAGCTACAACGA GACCGAGG	4835
647	GGUCAUUU A UGUCUAUG	3550	CATAGACA GGCTAGCTACAACGA AAATGACC	4836
649	UCAUUUAU G UCUAUGUU	3551	AACATAGA GGCTAGCTACAACGA ATAAATGA	4837
653	UUAUGUCU A UGUUCAAG	3552	CTTGAACA GGCTAGCTACAACGA AGACATAA	4838
655	AUGUCUAU G UUCAAGAU	3553	ATCTTGAA GGCTAGCTACAACGA ATAGACAT	4839
662	UGUUAAG A UUACAGAU	3554	ATCTGTAA GGCTAGCTACAACGA CTTGAACA	4840
665	UCAAGAUU A CAGAUCUC	3555	GAGATCTG GGCTAGCTACAACGA AATCTTGA	4841
669	GAUUACAG A UCUCUAU	3556	AATGGAGA GGCTAGCTACAACGA CTGTAATC	4842
675	AGAUCUCC A UUAUUGC	3557	GCAATAAA GGCTAGCTACAACGA GGAGATCT	4843
679	CUCCAUUU A UUGCUUCU	3558	AGAAGCAA GGCTAGCTACAACGA AAATGGAG	4844
682	CAUUUAU G CUUCUGUU	3559	AACAGAAG GGCTAGCTACAACGA AATAAATG	4845

10

20

30

40

【 0 3 5 5 】

【 表 4 0 】

688	UUGCUCUCU G UUAGUGAC	3560	GTCCTAA GGCTAGCTACAACGA AGAAGCAA	4846
692	UUCUGUUA G UGACCAAC	3561	GTTGGTCA GGCTAGCTACAACGA TAACAGAA	4847
695	UGUUAGUG A CCAACAUG	3562	CATGTTGG GGCTAGCTACAACGA CACTAACA	4848
699	AGUGACCA A CAUGGAGU	3563	ACTCCATG GGCTAGCTACAACGA TGGTCACT	4849
701	UGACCAAC A UGGAGUCG	3564	CGACTCCA GGCTAGCTACAACGA GTTGGTCA	4850
706	AAACUGGA G UCGUGUAC	3565	GTACACGA GGCTAGCTACAACGA TCCATGTT	4851
709	AUGGAGUC G UGUACAUU	3566	AATGTACA GGCTAGCTACAACGA GACTCCAT	4852
711	GGAGUCGU G UACAUUAC	3567	GTAATGTA GGCTAGCTACAACGA ACGACTCC	4853
713	AGUCGUGU A CAUUCUG	3568	CAGTAATG GGCTAGCTACAACGA ACACGACT	4854
715	UCGUGUAC A UUACUGAG	3569	CTCAGTAA GGCTAGCTACAACGA GTACACGA	4855
718	UGUACAUU A CUGAGAAC	3570	GTTCTCAG GGCTAGCTACAACGA AATGTACA	4856
725	UACUGAGA A CAAAAACA	3571	TGTTTTTG GGCTAGCTACAACGA TCTCAGTA	4857
731	GAACAAA A CAAAACUG	3572	CAGTTTTG GGCTAGCTACAACGA TTTTGTTC	4858
736	AAAACAAA A CUGUGGUG	3573	CACCACAG GGCTAGCTACAACGA TTTGTTTT	4859
739	ACAAAACU G UGGUGAUU	3574	AATCACCA GGCTAGCTACAACGA AGTTTTGT	4860
742	AAACUGUG G UGAUUGCA	3575	TGGAATCA GGCTAGCTACAACGA CACAGTTT	4861
745	CUGUGGUG A UUCAUGU	3576	ACATGGAA GGCTAGCTACAACGA CACCACAG	4862
750	GUGAUUCC A UGUCUCGG	3577	CCGAGACA GGCTAGCTACAACGA GGAATCAC	4863
752	GAUUCUUA G UCUCGGU	3578	ACCCGAGA GGCTAGCTACAACGA ATGGAATC	4864
759	UGUCUCGG G UCAUUCU	3579	GAAATGGA GGCTAGCTACAACGA CCGAGACA	4865
763	UCGGGUCC A UUUCAAU	3580	ATTTGAAA GGCTAGCTACAACGA GGACCCGA	4866
770	CAUUCUAA A UCUCACG	3581	CGTTGAGA GGCTAGCTACAACGA TTGAAATG	4867
776	AAAUUCUA A CGUGUCAC	3582	GTGACACG GGCTAGCTACAACGA TGAGATTT	4868
778	AUCUCAAC G UGUCACUU	3583	AAGTGACA GGCTAGCTACAACGA GTTGAGAT	4869
780	CUCAACGU G UCACUUUG	3584	CAAAGTGA GGCTAGCTACAACGA ACGTTGAG	4870
783	AACGUGUC A CUUGUGC	3585	GCACAAAG GGCTAGCTACAACGA GACACGTT	4871
788	GUCACUUU G UGCAAGAU	3586	ATCTTGCA GGCTAGCTACAACGA AAAGTGAC	4872
790	CACUUUGU G CAAGAUAC	3587	GTATCTTG GGCTAGCTACAACGA ACAAGTG	4873
795	UGUGCAAG A UACCCAGA	3588	TCTGGGTA GGCTAGCTACAACGA CTTGACACA	4874
797	UGCAAGAU A CCCAGAAA	3589	TTTCTGGG GGCTAGCTACAACGA ATCTTGCA	4875
810	GAAAAGAG A UUUGUCC	3590	GGAACAAA GGCTAGCTACAACGA CTCTTTTC	4876
814	AGAGAUUU G UCCUGAU	3591	ATCAGGAA GGCTAGCTACAACGA AAATCTCT	4877
821	UGUCCUG A UGUUAACA	3592	TGTTACCA GGCTAGCTACAACGA CAGGAACA	4878
824	UCCUGAUG G UAACAGAA	3593	TTCTGTTA GGCTAGCTACAACGA CATCAGGA	4879
827	UGAUGGUA A CAGAAUUU	3594	AAATTCTG GGCTAGCTACAACGA TACCATCA	4880
832	GUAACAGA A UUCCUGG	3595	CCAGGAAA GGCTAGCTACAACGA TCTGTTAC	4881
842	UUCCUGGG A CAGCAAGA	3596	TCTTGCTG GGCTAGCTACAACGA CCCAGGAA	4882
845	CUGGGACA G CAAGAAGG	3597	CCTTCTTG GGCTAGCTACAACGA TGTCACAG	4883
854	CAAGAAGG G CUUUACUA	3598	TAGTAAAG GGCTAGCTACAACGA CCTTCTTG	4884
859	AGGGCUUU A CUUUCCC	3599	GGGAATAG GGCTAGCTACAACGA AAAGCCCT	4885
862	GCUUUAU A UUCCAGC	3600	GCTGGGAA GGCTAGCTACAACGA AGTAAAGC	4886
869	UAUUCUUA G CUACAUGA	3601	TCATGTAG GGCTAGCTACAACGA TGGGAATA	4887
872	UCCAGCU A CAUGAUA	3602	TGATCATG GGCTAGCTACAACGA AGCTGGGA	4888
874	CCAGCUAC A UGAUCAGC	3603	GCTGATCA GGCTAGCTACAACGA GTAGCTGG	4889
877	GCUACAUG A UCAGCUAU	3604	ATAGCTGA GGCTAGCTACAACGA CATGTAGC	4890
881	CAUGAUA G CUAUGCUG	3605	CAGCATAG GGCTAGCTACAACGA TGATCATG	4891
884	GAUCAGCU A UGCUGGCA	3606	TGCCAGCA GGCTAGCTACAACGA AGCTGATC	4892
886	UCAGCUAU G CUGGCAUG	3607	CATGCCAG GGCTAGCTACAACGA ATAGCTGA	4893
890	CUAUGCUG G CAUGGUCU	3608	AGACCATG GGCTAGCTACAACGA CAGCATAG	4894
892	AUGCUGGC A UGSUCUUC	3609	GAAGACCA GGCTAGCTACAACGA GCCAGCAT	4895
895	CUGGCAUG G UCUUCUGU	3610	ACAGAAGA GGCTAGCTACAACGA CATGCCAG	4896
902	GGUCUUCU G UGAAGCAA	3611	TTGCTTCA GGCTAGCTACAACGA AGAAGACC	4897
907	UCUGUGAA G CAAAAAUU	3612	AATTTTTG GGCTAGCTACAACGA TTCACAGA	4898

10

20

30

40

【 0 3 5 6 】

【 表 4 1 】

913	AAGCAAAA A UUAUGAU	3613	ATCATTAA GGCTAGCTACAACGA TTTTGCTT	4899
917	AAAAAUUA A UGAUGAAA	3614	TTTCATCA GGCTAGCTACAACGA TAATTTT	4900
920	AAUUAUG A UGAAAGUU	3615	AACTTTCA GGCTAGCTACAACGA CATTAAAT	4901
926	UGAUGAAA G UUACCAGU	3616	ACTGGTAA GGCTAGCTACAACGA TTTCATCA	4902
929	UGAAAGUU A CCAGUCUA	3617	TAGACTGG GGCTAGCTACAACGA AACTTTCA	4903
933	AGUUACCA G UCUAUUU	3618	ATAATAGA GGCTAGCTACAACGA TGCTAACT	4904
937	ACCAGUCU A UUAUGUAC	3619	GTACATAA GGCTAGCTACAACGA AGACTGGT	4905
940	AGUCUAUU A UGUACAU	3620	TATGTACA GGCTAGCTACAACGA AATAGACT	4906
942	UCUAUUU G UACAUAGU	3621	ACTATGTA GGCTAGCTACAACGA ATAATAGA	4907
944	UAUUAUGU A CAUAGUUG	3622	CAACTATG GGCTAGCTACAACGA ACATAATA	4908
946	UUAUGUAC A UAGUUGUC	3623	GACAAC TA GGCTAGCTACAACGA GTACATAA	4909
949	UGUACAU G UUGUCGUU	3624	AACGACAA GGCTAGCTACAACGA TATGTACA	4910
952	ACAUAGUU G UCGUUGUA	3625	TACAACGA GGCTAGCTACAACGA AACTATGT	4911
955	UAGUUGUC G UUGUAGGG	3626	CCCTACAA GGCTAGCTACAACGA GACAAC TA	4912
958	UUGUCGUU G UAGGGUUA	3627	ATACCCTA GGCTAGCTACAACGA AACGACAA	4913
963	GUUGUAGG G UAUAGGAU	3628	ATCCTATA GGCTAGCTACAACGA CCTACAAC	4914
965	UGUAGGGU A UAGGAUUU	3629	AAATCCTA GGCTAGCTACAACGA ACCCTACA	4915
970	GGUAUAGG A UUAUGAU	3630	ATCATAAA GGCTAGCTACAACGA CCTATACC	4916
974	UAGGAUUU A UGAUGUGG	3631	CCACATCA GGCTAGCTACAACGA AAATCCTA	4917
977	GAUUUAUG A UGUGGUUC	3632	GAACCACA GGCTAGCTACAACGA CATAAATC	4918
979	UUUAUGAU G UGUUUCUG	3633	CAGAACCA GGCTAGCTACAACGA ATCATAAA	4919
982	AUGAUGUG G UUCUGAGU	3634	ACTCAGAA GGCTAGCTACAACGA CACATCAT	4920
989	GGUUCUGA G UCCGUCUC	3635	GAGACGGA GGCTAGCTACAACGA TCAGAACC	4921
993	CUGAGUCC G UCUCUAGG	3636	CCATGAGA GGCTAGCTACAACGA GGACTCAG	4922
998	UCCGUCUC A UGGAAUUG	3637	CAATTCCA GGCTAGCTACAACGA GAGACGGA	4923
1003	CUCAUGGA A UUGAACUA	3638	TAGTTCAA GGCTAGCTACAACGA TCCATGAG	4924
1008	GGAAUUGA A CUAUCUGU	3639	ACAGATAG GGCTAGCTACAACGA TCAATTCC	4925
1011	AUUGAACU A UCUGUUGG	3640	CCAACAGA GGCTAGCTACAACGA AGTTCAAT	4926
1015	AACUAUCU G UUGGAGAA	3641	TTCTCCAA GGCTAGCTACAACGA AGATAGTT	4927
1026	GGAGAAA G CUUGUCUU	3642	AAGACAAG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTCC	4928
1030	AAAAGCUU G UCUAUAAU	3643	ATTTAAGA GGCTAGCTACAACGA AAGCTTTT	4929
1037	UGUCUUA A UGUACAG	3644	CTGTACAA GGCTAGCTACAACGA TTAAGACA	4930
1040	CUUAAAUU G UACAGCAA	3645	TTGCTGTA GGCTAGCTACAACGA AATTTAAG	4931
1042	UAAAUUGU A CAGCAAGA	3646	TCTTGCTG GGCTAGCTACAACGA ACAATTTA	4932
1045	AUUGUACA G CAAGAACU	3647	AGTTCTTG GGCTAGCTACAACGA TGTACAAT	4933
1051	CAGCAAGA A CUGAACUA	3648	TAGTTCTG GGCTAGCTACAACGA TCTTGCTG	4934
1056	AGAACUGA A CUAAUUGU	3649	ACATTTAG GGCTAGCTACAACGA TCAGTTCT	4935
1061	UGAACUAA A UGUGGGGA	3650	TCCCCACA GGCTAGCTACAACGA TTAGTTCA	4936
1063	AACUAAAU G UGGGGAUU	3651	AATCCCCA GGCTAGCTACAACGA ATTTAGTT	4937
1069	AUGUGGGG A UUGACUUC	3652	GAAGTCAA GGCTAGCTACAACGA CCCCACAT	4938
1073	GGGGAUUG A CUUCAACU	3653	AGTTGAAG GGCTAGCTACAACGA CAATCCCC	4939
1079	UGACUUA A CUGGGAAU	3654	ATTCCCAG GGCTAGCTACAACGA TGAAGTCA	4940
1086	AACUGGGA A UACCCUUC	3655	GAAGGTA GGCTAGCTACAACGA TCCCAGTT	4941
1088	CUGGGAAU A CCCUUCUU	3656	AAGAAGGG GGCTAGCTACAACGA ATTCCCAG	4942
1101	UCUUCGAA G CAUCAGCA	3657	TGCTGATG GGCTAGCTACAACGA TTCGAAGA	4943
1103	UUCGAAGC A UCAGCAUA	3658	TATGCTGA GGCTAGCTACAACGA GCTTCGAA	4944
1107	AAGCAUCA G CAUAAGAA	3659	TTCTTATG GGCTAGCTACAACGA TGATGCTT	4945
1109	GCAUCAGC A UAAGAAAC	3660	GTTTCTTA GGCTAGCTACAACGA GCTGATGC	4946
1116	CAUAAGAA A CUUGUAAA	3661	TTTACAAG GGCTAGCTACAACGA TTCTTATG	4947
1120	AGAAACUU G UAAACCGA	3662	TCGGTTTA GGCTAGCTACAACGA AAGTTTCT	4948
1124	ACUUGUAA A CCGAGACC	3663	GGTCTCGG GGCTAGCTACAACGA TTACAAGT	4949
1130	AAACCGAG A CCUAAAAA	3664	TTTTTAGG GGCTAGCTACAACGA CTCGGTTT	4950
1138	ACCUAAAA A CCCAGUCU	3665	AGACTGGG GGCTAGCTACAACGA TTTTAGGT	4951

10

20

30

40

【 0 3 5 7 】

【 表 4 2 】

1143	AAAACCCA G UCUGGGAG	3666	CTCCCAGA GGCTAGCTACAACGA TGGGTTTT	4952
1151	GUCUGGGA G UGAGAUGA	3667	TCATCTCA GGCTAGCTACAACGA TCCCAGAC	4953
1156	GGAGUGAG A UGAAGAAA	3668	TTTCTTCA GGCTAGCTACAACGA CTCCTCC	4954
1164	AUGAAGAA A UUUUUGAG	3669	CTCAAAAA GGCTAGCTACAACGA TTCTTCAT	4955
1172	AUUUUUGA G CACCUUAA	3670	TTAAGGTG GGCTAGCTACAACGA TCAAAAAT	4956
1174	UUUUGAGC A CCUUAACU	3671	AGTTAAGG GGCTAGCTACAACGA GCTCAAAA	4957
1180	GCACCUUA A CUAUAGAU	3672	ATCTATAG GGCTAGCTACAACGA TAAGGTGC	4958
1183	CCUUAACU A UAGAUGGU	3673	ACCATCTA GGCTAGCTACAACGA AGTTAAGG	4959
1187	AACUAUAG A UGGUGUAA	3674	TTACACCA GGCTAGCTACAACGA CTATAGTT	4960
1190	UAUAGAUG G UGUAACCC	3675	GGGTTACA GGCTAGCTACAACGA CATCTATA	4961
1192	UAGAUGGU G UAACCCGG	3676	CCGGGTTA GGCTAGCTACAACGA ACCATCTA	4962
1195	AUGGUGUA A CCCGGAGU	3677	ACTCCGGG GGCTAGCTACAACGA TACACCAT	4963
1202	AACCCGGA G UGACCAAG	3678	CTTGGTCA GGCTAGCTACAACGA TCCGGGTT	4964
1205	CCGGAGUG A CCAAGGAU	3679	ATCCTTGG GGCTAGCTACAACGA CACTCCGG	4965
1212	GACCAAGG A UUGUACAC	3680	GTGTACAA GGCTAGCTACAACGA CCTTGGTC	4966
1215	CAAGGAUU G UACACCUG	3681	CAGGTGTA GGCTAGCTACAACGA AATCCTTG	4967
1217	AGGAUUGU A CACCUGUG	3682	CACAGGTG GGCTAGCTACAACGA ACAATCCT	4968
1219	GAUUGUAC A CCUGUGCA	3683	TGCACAGG GGCTAGCTACAACGA GTACAATC	4969
1223	GUACACCU G UGCAGCAU	3684	ATGCTGCA GGCTAGCTACAACGA AGGTGTAC	4970
1225	ACACCUGU G CAGCAUCC	3685	GGATGCTG GGCTAGCTACAACGA ACAGGTGT	4971
1228	CCUGUGCA G CAUCCAGU	3686	ACTGGATG GGCTAGCTACAACGA TGCACAGG	4972
1230	UGUGCAGC A UCCAGUGG	3687	CCACTGGA GGCTAGCTACAACGA GCTGCACA	4973
1235	AGCAUCCA G UGGGUGA	3688	TCAGCCCA GGCTAGCTACAACGA TGGATGCT	4974
1239	UCCAGUGG G CUGAUGAC	3689	GTCTCAG GGCTAGCTACAACGA CCACTGGA	4975
1243	GUGGGCUG A UGACCAAG	3690	CTTGGTCA GGCTAGCTACAACGA CAGCCCAC	4976
1246	GGCUGAUG A CCAAGAAG	3691	CTTCTTGG GGCTAGCTACAACGA CATCAGCC	4977
1256	CAAGAAGA A CAGCACAU	3692	ATGTGCTG GGCTAGCTACAACGA TCTTCTTG	4978
1259	GAAGAACA G CACAUUUG	3693	CAAATGTG GGCTAGCTACAACGA TGTTCCTC	4979
1261	AGAACAGC A CAUUUGUC	3694	GACAAATG GGCTAGCTACAACGA GCTGTTCT	4980
1263	AACAGCAC A UUUGUCAG	3695	CTGACAAA GGCTAGCTACAACGA GTGCTGTT	4981
1267	GCACAUUU G UCAGGGUC	3696	GACCTTGA GGCTAGCTACAACGA AAATGTGC	4982
1273	UUGUCAGG G UCCAUGAA	3697	TTCATGGA GGCTAGCTACAACGA CCTGACAA	4983
1277	CAGGGUCC A UGAAAAAC	3698	GTTTTTCA GGCTAGCTACAACGA GGACCTTG	4984
1284	CAUGAAAA A CCUUUGU	3699	ACAAAAGG GGCTAGCTACAACGA TTTTCATG	4985
1291	AACCUUUU G UUGCUUUU	3700	AAAAGCAA GGCTAGCTACAACGA AAAAGGTT	4986
1294	CUUUUGUU G CUUUUGGA	3701	TCCAAAAG GGCTAGCTACAACGA AACAAAAG	4987
1304	UUUUGGAA G UGGCAUGG	3702	CCATGCCA GGCTAGCTACAACGA TTCCAAAA	4988
1307	UGGAAGUG G CAUGGAAU	3703	ATTCCATG GGCTAGCTACAACGA CACTTCCA	4989
1309	GAAGUGGC A UGGAAUCU	3704	AGATTCCA GGCTAGCTACAACGA GCCACTTC	4990
1314	GGCAUGGA A UCUCUGGU	3705	ACCAGAGA GGCTAGCTACAACGA TCCATGCC	4991
1321	AAUCUCUG G UGGAAGCC	3706	GGCTTCCA GGCTAGCTACAACGA CAGAGATT	4992
1327	UGGUGGAA G CCACGGUG	3707	CACCGTGG GGCTAGCTACAACGA TTCCACCA	4993
1330	UGGAAGCC A CGUGGGG	3708	CCCCACCG GGCTAGCTACAACGA GGCTTCCA	4994
1333	AAGCCACG G UGGGGGAG	3709	CTCCCCCA GGCTAGCTACAACGA CGTGGCTT	4995
1341	GUGGGGGA G CGUGUCAG	3710	CTGACACG GGCTAGCTACAACGA TCCCCCAC	4996
1343	GGGGGAGC G UGUCAGAA	3711	TTCTGACA GGCTAGCTACAACGA GCTCCCCC	4997
1345	GGGAGCGU G UCAGAAUC	3712	GATTCTGA GGCTAGCTACAACGA ACGTCCC	4998
1351	GUGUCAGA A UCCCUGCG	3713	CGCAGGGA GGCTAGCTACAACGA TCTGACAC	4999
1357	GAAUCCCU G CGAAGUAC	3714	GTACTTCG GGCTAGCTACAACGA AGGGATTTC	5000
1362	CCUGCGAA G UACCUUGG	3715	CCAAGGTA GGCTAGCTACAACGA TTCGACGG	5001
1364	UGCGAAGU A CCUUGGUU	3716	AACCAAGG GGCTAGCTACAACGA ACTTCGCA	5002
1370	GUACCUUG G UUACCCAC	3717	GTGGGTAA GGCTAGCTACAACGA CAAGGTAC	5003
1373	CCUUGGUU A CCCACCCC	3718	GGGGTGGG GGCTAGCTACAACGA AACCAAGG	5004

10

20

30

40

【 0 3 5 8 】

【 表 4 3 】

1377	GGUUACCC A CCCCAGA	3719	TCTGGGGG GGCTAGCTACAACGA GGGTAACC	5005
1387	CCCCAGAA A UAAAAUGG	3720	CCATTTTA GGCTAGCTACAACGA TTCTGGGG	5006
1392	GAAAUAAA A UGUUAUA	3721	TTATACCA GGCTAGCTACAACGA TTATTTTC	5007
1395	AUAAAAUG G UAAAAAA	3722	TTTTTATA GGCTAGCTACAACGA CATTTTAT	5008
1397	AAAAUGGU A UAAAAUG	3723	CATTTTTA GGCTAGCTACAACGA ACCATTTT	5009
1403	GUUAUAAA A UGGAUAC	3724	GTATTCCA GGCTAGCTACAACGA TTTTATAC	5010
1408	AAAAUGGA A UACCCCUU	3725	AAGGGGTA GGCTAGCTACAACGA TCCATTTT	5011
1410	AAUGGAAU A CCCCUUGA	3726	TCAAGGGG GGCTAGCTACAACGA ATTCCATT	5012
1419	CCCUUGA G UCCAAUCA	3727	TGATTGGA GGCTAGCTACAACGA TCAAGGGG	5013
1424	UGAGUCCA A UCACACAA	3728	TTGTGTGA GGCTAGCTACAACGA TGGACTCA	5014
1427	GUCCAAUC A CACAAUA	3729	TAATTGTG GGCTAGCTACAACGA GATTGGAC	5015
1429	CCAAUCAC A CAUUAUA	3730	TTTAATTG GGCTAGCTACAACGA GTGATTGG	5016
1432	AUCACACA A UUAAGCG	3731	CGCTTTAA GGCTAGCTACAACGA TGTGTGAT	5017
1438	CAAUUAAA G CGGGGCAU	3732	ATGCCCCG GGCTAGCTACAACGA TTTAATTG	5018
1443	AAAGCGGG G CAUGUACU	3733	AGTACATG GGCTAGCTACAACGA CCCGCTTT	5019
1445	AGCGGGGC A UGUACUGA	3734	TCAGTACA GGCTAGCTACAACGA GCCCCGCT	5020
1447	CGGGGCAU G UACUGACG	3735	CGTCAGTA GGCTAGCTACAACGA ATGCCCCG	5021
1449	GGGCAUGU A CUGACGAU	3736	ATCGTCAG GGCTAGCTACAACGA ACATGCCC	5022
1453	AUGUACUG A CGAUUAUG	3737	CATAATCG GGCTAGCTACAACGA CAGTACAT	5023
1456	UACUGACG A UUAUGGAA	3738	TTCCATAA GGCTAGCTACAACGA CGTCAGTA	5024
1459	UGACGAUU A UGGAAGUG	3739	CACTTCCA GGCTAGCTACAACGA AATCGTCA	5025
1465	UUAUGGAA G UGAGUGAA	3740	TTCACCTA GGCTAGCTACAACGA TTCCATAA	5026
1469	GGAAGUGA G UGAAAGAG	3741	CTCTTTCA GGCTAGCTACAACGA TCACTTCC	5027
1478	UGAAAGAG A CACAGGAA	3742	TTCTGTGT GGCTAGCTACAACGA CTCTTTCA	5028
1480	AAAGAGAC A CAGGAAAU	3743	ATTTCTGT GGCTAGCTACAACGA GTCTCTTT	5029
1487	CACAGGAA A UUACACUG	3744	CAGTGTA A GGCTAGCTACAACGA TTCCTGTG	5030
1490	AGGAAAUU A CACUGUCA	3745	TGACAGTG GGCTAGCTACAACGA AATTTCTT	5031
1492	GAAAUUAC A CUGUCAUC	3746	GATGACAG GGCTAGCTACAACGA GTAATTTT	5032
1495	AUUACACU G UCAUCCUU	3747	AAGGATGA GGCTAGCTACAACGA AGTGTAAT	5033
1498	ACACUGUC A UCCUUAAC	3748	GGTAAGGA GGCTAGCTACAACGA GACAGTGT	5034
1504	UCAUCCUU A CCAUCCCC	3749	GGGATTGG GGCTAGCTACAACGA AAGGATGA	5035
1508	CCUUAACA A UCCCAUUU	3750	AAATGGGA GGCTAGCTACAACGA TGGTAAGG	5036
1513	CCA AUCCC A UUCAAAG	3751	CTTTGAAA GGCTAGCTACAACGA GGGATTGG	5037
1527	AAGGAGAA G CAGAGCCA	3752	TGGCTCTG GGCTAGCTACAACGA TTCTCCTT	5038
1532	GAAGCAGA G CCAUGUGG	3753	CCACATGG GGCTAGCTACAACGA TCTGCTTC	5039
1535	GCAGAGCC A UGUGUCU	3754	AGACCACA GGCTAGCTACAACGA GGCTCTGC	5040
1537	AGAGCCAU G UGGUCUCU	3755	AGAGACCA GGCTAGCTACAACGA ATGGCTCT	5041
1540	GCCAUGUG G UCUCUCUG	3756	CAGAGAGA GGCTAGCTACAACGA CACATGGC	5042
1549	UCUCUCUG G UUGUGUAU	3757	ATACACAA GGCTAGCTACAACGA CAGAGAGA	5043
1552	CUCUGGUU G UGUAGUC	3758	GACATACA GGCTAGCTACAACGA AACCAGAG	5044
1554	CUGGUUGU G UAUGUCCC	3759	GGGACATA GGCTAGCTACAACGA ACAACCAG	5045
1556	GGUUGUGU A UGUCCCAC	3760	GTGGGACA GGCTAGCTACAACGA ACACAACC	5046
1558	UUGUGUAU G UCCACCCC	3761	GGGTGGGA GGCTAGCTACAACGA ATACACAA	5047
1563	UAUGUCCC A CCCAGAU	3762	ATCTGGGG GGCTAGCTACAACGA GGGACATA	5048
1570	CACCCCAG A UUGGUGAG	3763	CTCACCAA GGCTAGCTACAACGA CTGGGGTG	5049
1574	CCAGAUUG G UGAGAAAU	3764	ATTTCTCA GGCTAGCTACAACGA CAATCTGG	5050
1581	GGUGAGAA A UCUCUAU	3765	ATTAGAGA GGCTAGCTACAACGA TTCTCACC	5051
1588	AAUCUCUA A UCUCUCCU	3766	AGGAGAGA GGCTAGCTACAACGA TAGAGATT	5052
1597	UCUCUCCU G UGGAUUC	3767	GGAATCCA GGCTAGCTACAACGA AGGAGAGA	5053
1601	UCCUGUGG A UCCUUAAC	3768	GGTAGGAA GGCTAGCTACAACGA CCACAGGA	5054
1607	GGAUUCCU A CCAGUACG	3769	CGTACTGG GGCTAGCTACAACGA AGGAATCC	5055
1611	UCCUACCA G UACGGCAC	3770	GTGCCGTA GGCTAGCTACAACGA TGGTAGGA	5056
1613	CUACCAGU A CGGCACCA	3771	TGGTGCCG GGCTAGCTACAACGA ACTGGTAG	5057

10

20

30

40

【 0 3 5 9 】

【 表 4 4 】

1616	CCAGUACG G CACCACUC	3772	GAGTGGTG GGCTAGCTACAACGA CGTACTGG	5058
1618	AGUACGGC A CCACUCAA	3773	TTGAGTGG GGCTAGCTACAACGA GCCGTACT	5059
1621	ACGGCACC A CUCAAACG	3774	CGTTTGAG GGCTAGCTACAACGA GGTGCCGT	5060
1627	CCACUCAA A CGCUGACA	3775	TGTCAGCG GGCTAGCTACAACGA TTGAGTGG	5061
1629	ACUCAAAC G CUGACAUG	3776	CATGTCAG GGCTAGCTACAACGA GTTTGAGT	5062
1633	AAACGCUG A CAUGUACG	3777	CGTACATG GGCTAGCTACAACGA CAGCGTTT	5063
1635	ACGCUGAC A UGUACGGU	3778	ACCGTACA GGCTAGCTACAACGA GTCAGCGT	5064
1637	GCUGACAU G UACGGUCU	3779	AGACCGTA GGCTAGCTACAACGA ATGTCAGC	5065
1639	UGACAUGU A CGGUCUAU	3780	ATAGACCG GGCTAGCTACAACGA ACATGTCA	5066
1642	CAUGUACG G UCUAUGCC	3781	GGCATAGA GGCTAGCTACAACGA CGTACATG	5067
1646	UACGGUCU A UGCCAUUC	3782	GAATGGCA GGCTAGCTACAACGA AGACCGTA	5068
1648	CGGUCUAU G CCAUUCUU	3783	AGGAATGG GGCTAGCTACAACGA ATAGACCG	5069
1651	UCUAUGCC A UUCUCCCC	3784	GGGAGGAA GGCTAGCTACAACGA GGCATAGA	5070
1662	CCUCCCCC G CAUCACAU	3785	ATGTGATG GGCTAGCTACAACGA GGGGAGG	5071
1664	UCCCCCGC A UCACAUCC	3786	GGATGTGA GGCTAGCTACAACGA GCGGGGGA	5072
1667	CCCGCAUC A CAUCCACU	3787	AGTGGATG GGCTAGCTACAACGA GATGCGGG	5073
1669	CGCAUCAC A UCCACUGG	3788	CCAGTGGG GGCTAGCTACAACGA GTGATGCG	5074
1673	UCACAUCC A CUGGUUAU	3789	AATACCAG GGCTAGCTACAACGA GGATGTGA	5075
1677	AUCCACUG G UAUUGGCA	3790	TGCCAATA GGCTAGCTACAACGA CAGTGGAT	5076
1679	CCACUGGU A UUGGCAGU	3791	ACTGCCAA GGCTAGCTACAACGA ACCAGTGG	5077
1683	UGGUUAUG G CAGUUGGA	3792	TCCAACTG GGCTAGCTACAACGA CAATACCA	5078
1686	UAUUGGCA G UUGGAGGA	3793	TCCTCCAA GGCTAGCTACAACGA TGCCAATA	5079
1698	GAGGAAGA G UGCGCCAA	3794	TTGGCGCA GGCTAGCTACAACGA TCTTCCTC	5080
1700	GGAAGAGU G CGCCAACG	3795	CGTTGGCG GGCTAGCTACAACGA ACTCTTCC	5081
1702	AAGAGUGC G CCAACGAG	3796	CTCGTTGG GGCTAGCTACAACGA GCACTCTT	5082
1706	GUGCGCCA A CGAGCCCA	3797	TGGGCTCG GGCTAGCTACAACGA TGGCGCAC	5083
1710	GCCAACGA G CCCAGCCA	3798	TGGCTGGG GGCTAGCTACAACGA TCGTTGGC	5084
1715	CGAGCCCA G CCAAGCUG	3799	CAGCTTGG GGCTAGCTACAACGA TGGGCTCG	5085
1720	CCAGCCAA G CUGUCUCA	3800	TGAGACAG GGCTAGCTACAACGA TTGGCTGG	5086
1723	GCCAAGCU G UCUCAGUG	3801	CACTGAGA GGCTAGCTACAACGA AGCTTGGC	5087
1729	CUGUCUCA G UGACAAAC	3802	GTTTGTC A GGCTAGCTACAACGA TGAGACAG	5088
1732	UCUCAGUG A CAAACCCA	3803	TGGGTTTG GGCTAGCTACAACGA CACTGAGA	5089
1736	AGUGACAA A CCAUACC	3804	GGTATGGG GGCTAGCTACAACGA TTGTCACT	5090
1740	ACAAACCC A UACCUUG	3805	CAAGGGTA GGCTAGCTACAACGA GGGTTTGT	5091
1742	AAACCCAU A CCUUGUG	3806	CACAAGGG GGCTAGCTACAACGA ATGGGTTT	5092
1748	AUACCCUU G UGAAGAAU	3807	ATTCTTCA GGCTAGCTACAACGA AAGGGTAT	5093
1755	UGUGAAGA A UGGAAGA	3808	CTTCTCCA GGCTAGCTACAACGA TCTTCACA	5094
1763	AUGGAGAA G UGUGGAGG	3809	CCTCCACA GGCTAGCTACAACGA TTCTCCAT	5095
1765	GGAGAAGU G UGAGGAC	3810	GTCTCCCA GGCTAGCTACAACGA ACTTCTCC	5096
1772	UGUGGAGG A CUUCCAGG	3811	CCTGGAAG GGCTAGCTACAACGA CCTCCACA	5097
1787	GGGAGGAA A UAAAUUG	3812	CAATTTTA GGCTAGCTACAACGA TTCCTCCC	5098
1792	GAAAUAAA A UUGAAGUU	3813	AACTTCAA GGCTAGCTACAACGA TTTATTTT	5099
1798	AAAUUGAA G UUAUAAA	3814	TTTATTAA GGCTAGCTACAACGA TTCAATTT	5100
1802	UGAAGUUA A UAAAAUC	3815	GATTTTTA GGCTAGCTACAACGA TAACTTCA	5101
1808	UAAUAAAA A UCAAUUUG	3816	CAAATTGA GGCTAGCTACAACGA TTTTATTA	5102
1812	AAAAAUCA A UUUGCUCU	3817	AGAGCAAA GGCTAGCTACAACGA TGATTTT	5103
1816	AUCAAUUU G CUCUAAUU	3818	AATTAGAG GGCTAGCTACAACGA AAATTGAT	5104
1822	UUGCUCUA A UUGAAGGA	3819	TCCTTCAA GGCTAGCTACAACGA TAGAGCAA	5105
1835	AGGAAAAA A CAAAACUG	3820	CAGTTTGG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTCT	5106
1840	AAAACAAA A CUGUAAGU	3821	ACTTACAG GGCTAGCTACAACGA TTTGTTTT	5107
1843	ACAAAACU G UAAGUACC	3822	GGTACTTA GGCTAGCTACAACGA AGTTTGT	5108
1847	AACUGUAA G UACCCUUG	3823	CAAGGGTA GGCTAGCTACAACGA TTACAGTT	5109
1849	CUGUAAGU A CCUUGUU	3824	AACAAGGG GGCTAGCTACAACGA ACTTACAG	5110

10

20

30

40

【 0 3 6 0 】

【 表 4 5 】

1855	GUACCCUU G UUAUCCAA	3825	TTGGATAA GGCTAGCTACAACGA AAGGGTAC	5111
1858	CCCUGUUU A UCCAAGCG	3826	CGCTTGGA GGCTAGCTACAACGA AACAAGGG	5112
1864	UUAUCCAA G CGGCAAAU	3827	ATTGCGCG GGCTAGCTACAACGA TTGGATAA	5113
1867	UCCAAGCG G CAAAUGUG	3828	CACATTTG GGCTAGCTACAACGA CGCTTGGA	5114
1871	AGCGGCAA A UGUGUCAG	3829	CTGACACA GGCTAGCTACAACGA TTGCCGCT	5115
1873	CGGCAAAU G UGUCAGCU	3830	AGCTGACA GGCTAGCTACAACGA ATTTGCCG	5116
1875	GCAAAUGU G UCAGCUUU	3831	AAAGCTGA GGCTAGCTACAACGA ACATTTGC	5117
1879	AUGUGUCA G CUUUGUAC	3832	GTACAAAG GGCTAGCTACAACGA TGACACAT	5118
1884	UCAGCUUU G UACAAUG	3833	CATTTGTA GGCTAGCTACAACGA AAAGCTGA	5119
1886	AGCUUUGU A CAAAUGUG	3834	CACATTTG GGCTAGCTACAACGA ACAAAGCT	5120
1890	UUGUACAA A UGUGAAGC	3835	GCTTCACA GGCTAGCTACAACGA TTGTACAA	5121
1892	GUACAAAU G UGAAGCGG	3836	CGCTTCA GGCTAGCTACAACGA ATTTGTAC	5122
1897	AAUGUGAA G CGGUC AAC	3837	GTTGACCG GGCTAGCTACAACGA TTCACATT	5123
1900	GUGAAGCG G UCAACAAA	3838	TTGTGTTGA GGCTAGCTACAACGA CGCTTCAC	5124
1904	AGCGGUCA A CAAAGUCG	3839	CGACTTTG GGCTAGCTACAACGA TGACCGCT	5125
1909	UCAACAAA G UCGGAGAG	3840	TCTCCCGA GGCTAGCTACAACGA TTTGTTGA	5126
1927	GAGAGAGG G UGAUCUCC	3841	GGAGATCA GGCTAGCTACAACGA CCTCTCTC	5127
1930	AGAGGGUG A UCUCUUC	3842	GAAGGAGA GGCTAGCTACAACGA CACCCTCT	5128
1940	CUCCUUC A CGUGACCA	3843	TGGTCACG GGCTAGCTACAACGA GGAAGGAG	5129
1942	CCUUCAC G UGACCAGG	3844	CCTGGTCA GGCTAGCTACAACGA GTGGAAGG	5130
1945	UCCAGCUG A CCAGGGGU	3845	ACCCCTGG GGCTAGCTACAACGA CACGTGGA	5131
1952	GACCAGGG G UCCUGAAA	3846	TTTCAGGA GGCTAGCTACAACGA CCCTGGTC	5132
1960	GUCCUGAA A UUACUUUG	3847	CAAAGTAA GGCTAGCTACAACGA TTCAGGAC	5133
1963	CUGAAAUU A CUUUGCAA	3848	TTGCAAGG GGCTAGCTACAACGA AATTTGAG	5134
1968	AUUACUUU G CAACCUGA	3849	TCAGGTTG GGCTAGCTACAACGA AAAGTAAT	5135
1971	AGUUUGCA A CCUGACAU	3850	ATGTCAGG GGCTAGCTACAACGA TGCAAAGT	5136
1976	GCAACCUG A CAUGCAGC	3851	GCTGCATG GGCTAGCTACAACGA CAGGTTGC	5137
1978	AACCUGAC A UGCAGCCC	3852	GGGCTGCA GGCTAGCTACAACGA GTCAGGTT	5138
1980	CCUGACAU G CAGCCAC	3853	GTGGGCTG GGCTAGCTACAACGA ATGTCAGG	5139
1983	GACAUGCA G CCCACUGA	3854	TCAGTGGG GGCTAGCTACAACGA TGCATGTC	5140
1987	UGCAGCCC A CUGAGCAG	3855	CTGCTCAG GGCTAGCTACAACGA GGGCTGCA	5141
1992	CCCACUGA G CAGGAGAG	3856	CTCTCCTG GGCTAGCTACAACGA TCAGTGGG	5142
2000	GCAGGAGA G CGUGUCUU	3857	AAGACACG GGCTAGCTACAACGA TCTCCTGC	5143
2002	AGGAGAGC G UGUCUUUG	3858	CAAAGACA GGCTAGCTACAACGA GCTCTCCT	5144
2004	GAGAGCGU G UCUUUGUG	3859	CACAAAGA GGCTAGCTACAACGA ACGTCTCT	5145
2010	GUGUCUUU G UGGUGCAC	3860	GTGCACCA GGCTAGCTACAACGA AAAGACAC	5146
2013	UCUUUGUG G UGCACUGC	3861	GCAGTGCA GGCTAGCTACAACGA CACAAAGA	5147
2015	UUUGUGGU G CACUGCAG	3862	CTGCAGTG GGCTAGCTACAACGA ACCACAAA	5148
2017	UGUGGUGC A CUGCAGAC	3863	GTCTGCAG GGCTAGCTACAACGA GCACCACA	5149
2020	GGUGCACU G CAGACAGA	3864	TCTGTCTG GGCTAGCTACAACGA AGTGCACC	5150
2024	CACUGCAG A CAGAUCUA	3865	TAGATCTG GGCTAGCTACAACGA CTGCAGTG	5151
2028	GCAGACAG A UCUACGUU	3866	AACGTAGA GGCTAGCTACAACGA CTGTCTGC	5152
2032	ACAGAUCA A CGUUUGAG	3867	CTCAAACG GGCTAGCTACAACGA AGATCTGT	5153
2034	AGAUCUAC G UUUGAGAA	3868	TTCTCAA GGCTAGCTACAACGA GTAGATCT	5154
2042	GUUUGAGA A CCUCACAU	3869	ATGTGAGG GGCTAGCTACAACGA TCTCAAAC	5155
2047	AGAACCUC A CAUGGUAC	3870	GTACCATG GGCTAGCTACAACGA GAGGTTCT	5156
2049	AACCUCAC A UGGUACAA	3871	TTGTACCA GGCTAGCTACAACGA GTGAGGTT	5157
2052	CUCACAU G UACAAGCU	3872	AGCTTGTA GGCTAGCTACAACGA CATGTGAG	5158
2054	CACAUGGU A CAAGCUUG	3873	CAAGCTTG GGCTAGCTACAACGA ACCATGTG	5159
2058	UGGUACAA G CUUGGCCC	3874	GGGCCAAG GGCTAGCTACAACGA TTGTACCA	5160
2063	CAAGCUUG G CCCACAGC	3875	GCTGTGGG GGCTAGCTACAACGA CAAGCTTG	5161
2067	CUUGGCCC A CAGCCUCU	3876	AGAGGCTG GGCTAGCTACAACGA GGGCCAAG	5162
2070	GGCCACAA G CCUCUGCC	3877	GGCAGAGG GGCTAGCTACAACGA TGTGGGCC	5163

10

20

30

40

【 0 3 6 1 】

【 表 4 6 】

2076	CAGCCUCU G CCAAUCCA	3878	TGGATTGG GGCTAGCTACAACGA AGAGGCTG	5164
2080	CUCUGCCA A UCCAUGUG	3879	CACATGGA GGCTAGCTACAACGA TGGCAGAG	5165
2084	GCCAAUCC A UGUGGGAG	3880	CTCCCAACA GGCTAGCTACAACGA GGATTGGC	5166
2086	CAAUCCAU G UGGGAGAG	3881	CTCTCCCA GGCTAGCTACAACGA ATGGATTG	5167
2094	GUGGGAGA G UUGCCAC	3882	GTGGGCAA GGCTAGCTACAACGA TCTCCAC	5168
2097	GGAGAGUU G CCCACACC	3883	GGTGTGGG GGCTAGCTACAACGA AACTCTCC	5169
2101	AGUUGCCC A CACCUGUU	3884	AACAGGTG GGCTAGCTACAACGA GGGCAACT	5170
2103	UUGCCAC A CCUGUUUG	3885	CAAACAGG GGCTAGCTACAACGA GTGGGCAA	5171
2107	CCACACCU G UUUGCAAG	3886	CTTGCAAA GGCTAGCTACAACGA AGGTGTGG	5172
2111	ACCUGUUU G CAAGAACU	3887	AGTTCTTG GGCTAGCTACAACGA AAACAGGT	5173
2117	UUGCAAGA A CUUGGAUA	3888	TATCCAAG GGCTAGCTACAACGA TCTTGCAA	5174
2123	GAACUUGG A UACUCUUU	3889	AAAGAGTA GGCTAGCTACAACGA CCAAGTTC	5175
2125	ACUUGGAU A CUCUUUGG	3890	CCAAAGAG GGCTAGCTACAACGA ATCCAAGT	5176
2136	CUUUGGAA A UUGAAUGC	3891	GCATTCAA GGCTAGCTACAACGA TTCCAAAG	5177
2141	GAAAUUGA A UGCCACCA	3892	TGGTGSCA GGCTAGCTACAACGA TCAATTTT	5178
2143	AAUUGAAU G CCACCAUG	3893	CATGGTGG GGCTAGCTACAACGA ATCAATT	5179
2146	UGAAUGCC A CCAUGUUC	3894	GAACATGG GGCTAGCTACAACGA GGCATTCA	5180
2149	AUGCCACC A UGUUCUCU	3895	AGAGAACA GGCTAGCTACAACGA GGTGGCAT	5181
2151	GCCACCAU G UUCUCUAA	3896	TTAGAGAA GGCTAGCTACAACGA ATGGTGGC	5182
2159	GUUCUUA A UAGCACA	3897	TTGTGCTA GGCTAGCTACAACGA TAGAGAAC	5183
2162	CUCUAAUA G CACAAUAG	3898	CATTTGTG GGCTAGCTACAACGA TATTAGAG	5184
2164	CUAAUAGC A CAAUAGAC	3899	GTCATTTG GGCTAGCTACAACGA GCTATTAG	5185
2168	UAGCACAA A UGACAUUU	3900	AAATGTCA GGCTAGCTACAACGA TTGTGCTA	5186
2171	CACAAUUG A CAUUUUGA	3901	TCAAATG GGCTAGCTACAACGA CATTTGTG	5187
2173	CAAUUGAC A UUUUGAUC	3902	GATCAAAA GGCTAGCTACAACGA GTCATTTG	5188
2179	ACAUUUUG A UCAUGGAG	3903	CTCCATGA GGCTAGCTACAACGA CAAATGT	5189
2182	UUUUGAUC A UGGAGCUU	3904	AAGCTCCA GGCTAGCTACAACGA GATCAAAA	5190
2187	AUCAUGGA G CUUAAGAA	3905	TTCTTAAG GGCTAGCTACAACGA TCCATGAT	5191
2195	GCUUAAGA A UGCAUCCU	3906	AGGATGCA GGCTAGCTACAACGA TCTTAAGC	5192
2197	UUAAGAAU G CAUCCUUG	3907	CAAGGATG GGCTAGCTACAACGA ATTCTTAA	5193
2199	AAGAAUGC A UCCUUGCA	3908	TGCAAGGA GGCTAGCTACAACGA GCATTCTT	5194
2205	GCAUCCUU G CAGGACCA	3909	TGGTCTTG GGCTAGCTACAACGA AAGGATGC	5195
2210	CUUGCAGG A CCAAGGAG	3910	CTCCTTGG GGCTAGCTACAACGA CCTGCAAG	5196
2219	CCAAGGAG A CUAUGUCU	3911	AGACATAG GGCTAGCTACAACGA CTCCTTGG	5197
2222	AGGAGACU A UGUCUGCC	3912	GGCAGACA GGCTAGCTACAACGA AGTCTCCT	5198
2224	GAGACUUA G UCUGCCUU	3913	AAGGCAGA GGCTAGCTACAACGA ATAGTCTC	5199
2228	CUAUGUCU G CCUUGCUC	3914	GAGCAAGG GGCTAGCTACAACGA AGACATAG	5200
2233	UCUGCCUU G CUCUAGAC	3915	GTCTTGAG GGCTAGCTACAACGA AAGGCAGA	5201
2240	UGCUCUAG A CAGGAAGA	3916	TCTTCCTG GGCTAGCTACAACGA CTTGAGCA	5202
2248	ACAGGAAG A CCAAGAAA	3917	TTTCTTGG GGCTAGCTACAACGA CTTCCTGT	5203
2259	AAGAAAAG A CAUUGCGU	3918	ACGCAATG GGCTAGCTACAACGA CTTTCTTT	5204
2261	GAAAGAGC A UUGCGUGG	3919	CCACGCAA GGCTAGCTACAACGA GTCTTTTC	5205
2264	AAGACAUU G CGUGGUCA	3920	TGACCACG GGCTAGCTACAACGA AATGTCTT	5206
2266	GACAUUGC G UGGUCAGG	3921	CCTGACCA GGCTAGCTACAACGA GCAATGTC	5207
2269	AUUGCGUG G UCAGGCAG	3922	CTGCCTGA GGCTAGCTACAACGA CACGCAAT	5208
2274	GUGGUCAG G CAGCUCAC	3923	GTGAGCTG GGCTAGCTACAACGA CTGACCAC	5209
2277	GUCAGGCA G CUCACAGU	3924	ACTGTGAG GGCTAGCTACAACGA TGCCTGAC	5210
2281	GGCAGCUC A CAGUCCUA	3925	TAGGACTG GGCTAGCTACAACGA GAGCTGCC	5211
2284	AGCUCACA G UCCUAGAG	3926	CTCTAGGA GGCTAGCTACAACGA TGTGAGCT	5212
2292	GUCCUAGA G CGUGUGGC	3927	GCCACACG GGCTAGCTACAACGA TCTAGGAC	5213
2294	CCUAGAGC G UGUGGCAC	3928	GTGCCACA GGCTAGCTACAACGA GCTCTAGG	5214
2296	UAGAGCGU G UGGCACCC	3929	GGGTGCCA GGCTAGCTACAACGA ACGCTCTA	5215
2299	AGCGUGUG G CACCCACG	3930	CGTGGGTG GGCTAGCTACAACGA CACACGCT	5216

10

20

30

40

【 0 3 6 2 】

【 表 4 7 】

2301	CGUGUGGC A CCCACGAU	3931	ATCGTGGG GGCTAGCTACAACGA GCCACACG	5217
2305	UGGCACCC A CGAUCACA	3932	TGTGATCG GGCTAGCTACAACGA GGGTGCCA	5218
2308	CACCCACG A UCACAGGA	3933	TCCTGTGA GGCTAGCTACAACGA CGTGGGTG	5219
2311	CCACGAUC A CAGGAAC	3934	GTTTCCTG GGCTAGCTACAACGA GATCGTGG	5220
2318	CACAGGAA A CCUGGAGA	3935	TCTCCAGG GGCTAGCTACAACGA TTCTGTG	5221
2327	CCUGGAGA A UCAGACGA	3936	TCGTCTGA GGCTAGCTACAACGA TCTCCAGG	5222
2332	AGAAUCAG A CGACAAGU	3937	ACTTGTCT GGCTAGCTACAACGA CTGATTCT	5223
2335	AUCAGACG A CAAGUAU	3938	AATACTTG GGCTAGCTACAACGA CGTCTGAT	5224
2339	GACGACAA G UAUUGGGG	3939	CCCCAATA GGCTAGCTACAACGA TTGTCTGC	5225
2341	CGACAAGU A UUGGGGAA	3940	TTCCCCAA GGCTAGCTACAACGA ACTTGTCT	5226
2351	UGGGGAAA G CAUCGAAG	3941	CTTCGATG GGCTAGCTACAACGA TTTCCCCA	5227
2353	GGGAAAGC A UCGAAGUC	3942	GACTTCCA GGCTAGCTACAACGA GCTTTCCC	5228
2359	GCAUCGAA G UCUCAUUC	3943	GCATGAGA GGCTAGCTACAACGA TTCGATGC	5229
2364	GAAGUCUC A UGCACGGC	3944	GCCGTGCA GGCTAGCTACAACGA GAGACTTC	5230
2366	AGUCUCAU G CACGGCAU	3945	ATGCCGTG GGCTAGCTACAACGA ATGAGACT	5231
2368	UCUCAUGC A CGGCAUCU	3946	AGATGCCG GGCTAGCTACAACGA GCATGAGA	5232
2371	CAUGCACG G CAUCUGGG	3947	CCCAGATG GGCTAGCTACAACGA CGTGCATG	5233
2373	UGCACGGC A UCUGGGAA	3948	TTCCCAAG GGCTAGCTACAACGA GCCGTGCA	5234
2381	AUCUGGGA A UCCCCUC	3949	GAGGGGGA GGCTAGCTACAACGA TCCCAGAT	5235
2391	CCCCUCC A CAGAUCAU	3950	ATGATCTG GGCTAGCTACAACGA GGAGGGGG	5236
2395	CUCCACAG A UCAUGUGG	3951	CCACATGA GGCTAGCTACAACGA CTGTGGAG	5237
2398	CACAGAUC A UGUGGUUU	3952	AAACCACA GGCTAGCTACAACGA GATCTGTG	5238
2400	CAGAUCAU G UGGUUUAA	3953	TTAAACCA GGCTAGCTACAACGA ATGATCTG	5239
2403	AUCAUGUG G UUUAAGA	3954	TCTTTAAA GGCTAGCTACAACGA CACATGAT	5240
2411	GUUUAAAG A UAAUGAGA	3955	TCTCATTG GGCTAGCTACAACGA CTTTAAAC	5241
2414	UAAAGAU A UGAGACCC	3956	GGGTCTCA GGCTAGCTACAACGA TATCTTTA	5242
2419	AUAAUGAG A CCCUUGUA	3957	TACAAGGG GGCTAGCTACAACGA CTCATTAT	5243
2425	AGACCCUU G UAGAAGAC	3958	GTCTTCTA GGCTAGCTACAACGA AAGGGTCT	5244
2432	UGUAGAAG A CUCAGGCA	3959	TGCCTGAG GGCTAGCTACAACGA CTTCTACA	5245
2438	AGACUCAG G CAUUGUAU	3960	ATACAATG GGCTAGCTACAACGA CTGAGTCT	5246
2440	ACUCAGGC A UUGUAUUG	3961	CAATACAA GGCTAGCTACAACGA GCCTGAGT	5247
2443	CAGGCAU G UAUUGAAG	3962	CTTCAATA GGCTAGCTACAACGA AATGCCTG	5248
2445	GGCAUUGU A UUGAAGGA	3963	TCCTTCAA GGCTAGCTACAACGA ACAATGCC	5249
2453	AUUGAAGG A UGGGAACC	3964	GGTTCCCA GGCTAGCTACAACGA CCTTCAAT	5250
2459	GGAUGGGA A CCGGAACC	3965	GGTTCCGG GGCTAGCTACAACGA TCCCATCC	5251
2465	GAACCGGA A CCUCACUA	3966	TAGTGAGG GGCTAGCTACAACGA TCCGGTTC	5252
2470	GGAACCUC A CUAUCCGC	3967	GCGGATAG GGCTAGCTACAACGA GAGGTTCC	5253
2473	ACCUCACU A UCCGCAGA	3968	TCTGCGGA GGCTAGCTACAACGA AGTGAGGT	5254
2477	CACUAUCC G CAGAGUGA	3969	TCACTCTG GGCTAGCTACAACGA GGATAGTG	5255
2482	UCCGCAGA G UGAGGAAG	3970	CTTCTCTA GGCTAGCTACAACGA TCTGCGGA	5256
2495	GAAGGAGG A CGAAGGCC	3971	GGCCTTCG GGCTAGCTACAACGA CCTCCTTC	5257
2501	GGACGAAG G CCUCUACA	3972	TGTAGAGG GGCTAGCTACAACGA CTTCGTCC	5258
2507	AGGCCUCU A CACUGGCC	3973	GCGAGGTG GGCTAGCTACAACGA AGAGGCCT	5259
2509	GCCUCUAC A CCUGCCAG	3974	CTGGCAGG GGCTAGCTACAACGA GTAGAGGC	5260
2513	CUACACCU G CCAGGCAU	3975	ATGCCTGG GGCTAGCTACAACGA AGGTGTAG	5261
2518	CCUGCCAG G CAUGCAGU	3976	ACTGCATG GGCTAGCTACAACGA CTGGCAGG	5262
2520	UGCCAGGC A UGCAGUGU	3977	ACACTGCA GGCTAGCTACAACGA GCCTGGCA	5263
2522	CCAGGCAU G CAGUGUUC	3978	GAACACTG GGCTAGCTACAACGA ATGCCTGG	5264
2525	GGCAUGCA G UGUUCUUG	3979	CAAGAACA GGCTAGCTACAACGA TGCATGCC	5265
2527	CAUGCAGU G UUCUUGGC	3980	GCCAAGAA GGCTAGCTACAACGA ACTGCATG	5266
2534	UGUUCUUG G CUGUGCAA	3981	TTGCACAG GGCTAGCTACAACGA CAAGAACA	5267
2537	UCUUGGCU G UGCAAAAG	3982	CTTTTGCA GGCTAGCTACAACGA AGCCAAGA	5268
2539	UUGGCUGU G CAAAAGUG	3983	CACTTTTC GGCTAGCTACAACGA ACAGCCAA	5269

10

20

30

40

【 0 3 6 3 】

【 表 4 8 】

2545	GUGCAAAA G UGGAGGCA	3984	TGCTTCCA GGCTAGCTACAACGA TTTTGCAC	5270
2551	AAGUGGAG G CAUUUUUC	3985	GAAAAATG GGCTAGCTACAACGA CTCCACTT	5271
2553	GUGGAGGC A UUUUUCAU	3986	ATGAAAAA GGCTAGCTACAACGA GCCTCCAC	5272
2560	CAUUUUUC A UAAUAGAA	3987	TTCTATTA GGCTAGCTACAACGA GAAAAATG	5273
2563	UUUUCAUA A UAGAAGGU	3988	ACCTTCTA GGCTAGCTACAACGA TATGAAAA	5274
2570	AAUAGAAG G UGCCCAGG	3989	CCTGGGCA GGCTAGCTACAACGA CTCTATT	5275
2572	UAGAAGGU G CCCAGGAA	3990	TTCTGGG GGCTAGCTACAACGA ACCTTCTA	5276
2584	AGGAAAAG A CGAACUUG	3991	CAAGTTCG GGCTAGCTACAACGA CTTTTCCT	5277
2588	AAAGACGA A CUUGGAAA	3992	TTTCCAAG GGCTAGCTACAACGA TCGTCTTT	5278
2596	ACUUGGAA A UCAUUUUU	3993	AATAATGA GGCTAGCTACAACGA TTCCAAGT	5279
2599	UGGAAAUC A UUAUUCUA	3994	TAGAATAA GGCTAGCTACAACGA GATTTCCA	5280
2602	AAAUCAUU A UUCUAGUA	3995	TACTAGAA GGCTAGCTACAACGA AATGATTT	5281
2608	UUUUUCUA G UAGGCACG	3996	CGTGCCTA GGCTAGCTACAACGA TAGAATAA	5282
2612	UCUAGUAG G CACGGCGG	3997	CCGCCGTG GGCTAGCTACAACGA CTACTAGA	5283
2614	UAGUAGGC A CGGCGGUG	3998	CACCGCGG GGCTAGCTACAACGA GCCTACTA	5284
2617	UAGGCACG G CGGUGAUU	3999	AATCACC GGGTAGCTACAACGA CGTGCCTA	5285
2620	GCACGGCG G UGAUUGCC	4000	GGCAATCA GGCTAGCTACAACGA CGCCGTGC	5286
2623	CGGCGGUG A UUGCCAUG	4001	CATGGCAA GGCTAGCTACAACGA CACCGCCG	5287
2626	CGGUGAUU G CCAUGUUC	4002	GAACATGG GGCTAGCTACAACGA AATCACC	5288
2629	UGAUUGCC A UGUUCUUC	4003	GAAGAACA GGCTAGCTACAACGA GGCAATCA	5289
2631	AUUGCCAU G UUCUUCUG	4004	CAGAAGAA GGCTAGCTACAACGA ATGGCAAT	5290
2640	UUCUUCUG G CUACUUCU	4005	AGAAGTAG GGCTAGCTACAACGA CAGAAGAA	5291
2643	UUCUGGCU A CUUCUUGU	4006	ACAAGAAG GGCTAGCTACAACGA AGCCAGAA	5292
2650	UACUUCUU G UCAUCAUC	4007	GATGATGA GGCTAGCTACAACGA AAGAAGTA	5293
2653	UUCUUGUC A UCAUCCUA	4008	TAGGATGA GGCTAGCTACAACGA GACAAGAA	5294
2656	UUGUCAUC A UCCUACGG	4009	CCGTAGGA GGCTAGCTACAACGA GATGACAA	5295
2661	AUCAUCCU A CGGACCGU	4010	ACGGTCCG GGCTAGCTACAACGA AGGATGAT	5296
2665	UCCUACGG A CCGUUAAG	4011	CTTAACGG GGCTAGCTACAACGA CCGTAGGA	5297
2668	UACGGACC G UUAAGCGG	4012	CCGCTTAA GGCTAGCTACAACGA GGTCCGTA	5298
2673	ACCGUUA A CGGGCCAA	4013	TTGGCCCG GGCTAGCTACAACGA TTAACGGT	5299
2677	UUAAGCGG G CCAUUGGA	4014	TCCATTGG GGCTAGCTACAACGA CCGCTTAA	5300
2681	GCGGGCCA A UGGAGGGG	4015	CCCCTCCA GGCTAGCTACAACGA TGGCCCGC	5301
2691	GGAGGGGA A CUGAAGAC	4016	GTCCTCAG GGCTAGCTACAACGA TCCCTCC	5302
2698	AAUGAAG A CAGGCUAC	4017	GTAGCTG GGCTAGCTACAACGA CTTCAGTT	5303
2702	GAAGACAG G CUACUUGU	4018	ACAAGTAG GGCTAGCTACAACGA CTGTCTTC	5304
2705	GACAGGCU A CUUGUCCA	4019	TGGACAAG GGCTAGCTACAACGA AGCCTGTC	5305
2709	GGCUACUU G UCCAUCGU	4020	ACGATGGA GGCTAGCTACAACGA AAGTAGCC	5306
2713	ACUUGUCC A UCGUCAUG	4021	CATGACGA GGCTAGCTACAACGA GGACAAGT	5307
2716	UGUCCAUC G UCAUGGAU	4022	ATCCATGA GGCTAGCTACAACGA GATGGACA	5308
2719	CCAUCGUC A UGGAUCCA	4023	TGGATCCA GGCTAGCTACAACGA GACGATGG	5309
2723	CGUCAUGG A UCCAGAU	4024	CATCTGGA GGCTAGCTACAACGA CCATGACG	5310
2729	GGAUCCAG A UGAACUCC	4025	GGAGTTCA GGCTAGCTACAACGA CTGGATCC	5311
2733	CCAGAUGA A CUCCAUU	4026	AATGGGAG GGCTAGCTACAACGA TCATCTGG	5312
2739	GAACUCCC A UUGGAUGA	4027	TCATCCAA GGCTAGCTACAACGA GGGAGTTC	5313
2744	CCCAUUGG A UGAACAUU	4028	AATGTTCA GGCTAGCTACAACGA CCAATGGG	5314
2748	UUGGAUGA A CAUUGUGA	4029	TCACAATG GGCTAGCTACAACGA TCATCCAA	5315
2750	GGAUGAAC A UUGUGAAC	4030	GTTCAACA GGCTAGCTACAACGA GTTCATCC	5316
2753	UGAACAUU G UGAACGAC	4031	GTCGTTCA GGCTAGCTACAACGA AATGTTCA	5317
2757	CAUUGUGA A CGACUGCC	4032	GGCAGTCG GGCTAGCTACAACGA TCACAATG	5318
2760	UGUGAACG A CUGCCUUA	4033	TAAGGCAG GGCTAGCTACAACGA CGTTCACA	5319
2763	GAACGACU G CCUUAUGA	4034	TCATAAGG GGCTAGCTACAACGA AGTCGTTT	5320
2768	ACUGCCUU A UGAUGCCA	4035	TGGCATCA GGCTAGCTACAACGA AAGGCAGT	5321
2771	GCCUUAUG A UGCCAGCA	4036	TGCTGGCA GGCTAGCTACAACGA CATAAGGC	5322

10

20

30

40

【 0 3 6 4 】

【 表 4 9 】

2773	CUUAUGAU G CCAGCAA	4037	TTTGCTGG GGCTAGCTACAACGA ATCATAAG	5323
2777	UGAUGCCA G CAAAUUGG	4038	CCCATTTG GGCTAGCTACAACGA TGGCATCA	5324
2781	GCCAGCAA A UGGGAU	4039	AATTCCCA GGCTAGCTACAACGA TTGCTGGC	5325
2787	AAAUUGGA A UCCCCAG	4040	CTGGGGAA GGCTAGCTACAACGA TCCCATTT	5326
2798	CCCCAGAG A CCGGCU	4041	TCAGCCGG GGCTAGCTACAACGA CTCTGGGG	5327
2802	AGAGACCG G CUGAAGCU	4042	AGCTTCAG GGCTAGCTACAACGA CGGTCTCT	5328
2808	CGGCUGAA G CUAGGUAA	4043	TTACCTAG GGCTAGCTACAACGA TTCAGCCG	5329
2813	GAAGCUAG G UAAGCCUC	4044	GAGGCTTA GGCTAGCTACAACGA CTAGCTTC	5330
2817	CUAGGUAA G CCUCUUG	4045	CCAAGAGG GGCTAGCTACAACGA TTACCTAG	5331
2825	GCCUCUUG G CCGUGGUG	4046	CACCACGG GGCTAGCTACAACGA CAAGAGGC	5332
2828	UCUUGGCC G UGGUGCU	4047	AGGCACCA GGCTAGCTACAACGA GGCCAAGA	5333
2831	UGGCCGUG G UGCCUUG	4048	CAAAGGCA GGCTAGCTACAACGA CACGGCCA	5334
2833	GCCGUGGU G CCUUUGG	4049	GCCAAAGG GGCTAGCTACAACGA ACCACGGC	5335
2840	UGCCUUUG G CCAAGUGA	4050	TCACTTGG GGCTAGCTACAACGA CAAAGGCA	5336
2845	UUGGCCAA G UGAUUGAA	4051	TTCAATCA GGCTAGCTACAACGA TTGGCCAA	5337
2848	GCCAAGUG A UGAAGCA	4052	TGCTTCAA GGCTAGCTACAACGA CACTTGGC	5338
2854	UGAUUGAA G CAGAUGCC	4053	GGCATCTG GGCTAGCTACAACGA TTCAATCA	5339
2858	UGAAGCAG A UGCCUUUG	4054	CAAAGGCA GGCTAGCTACAACGA CTGCTTCA	5340
2860	AAGCAGAU G CCUUUGGA	4055	TCCAAAGG GGCTAGCTACAACGA ATCTGCTT	5341
2869	CCUUUGGA A UUGACAA	4056	CTTGTCAG GGCTAGCTACAACGA TCCAAAGG	5342
2873	UGGAUUG A CAAGACAG	4057	CTGTCTTG GGCTAGCTACAACGA CAATTCCA	5343
2878	UUGACAAG A CAGCAACU	4058	AGTTGCTG GGCTAGCTACAACGA CTTGTCAA	5344
2881	ACAAGACA G CAACUUGC	4059	GCAAGTTG GGCTAGCTACAACGA TGTCTTGT	5345
2884	AGACAGCA A CUUGCAGG	4060	CCTGCAAG GGCTAGCTACAACGA TGCTGTCT	5346
2888	AGCAACUU G CAGGACAG	4061	CTGTCTTG GGCTAGCTACAACGA AAGTTGCT	5347
2893	CUUGCAGG A CAGUAGCA	4062	TGCTACTG GGCTAGCTACAACGA CCTGCAAG	5348
2896	GCAGGACA G UAGCAGUC	4063	GACTGCTA GGCTAGCTACAACGA TGCTCTGC	5349
2899	GGACAGUA G CAGUCAAA	4064	TTTGACTG GGCTAGCTACAACGA TACTGTCC	5350
2902	CAGUAGCA G UCAAAAUG	4065	CATTTTGA GGCTAGCTACAACGA TGCTACTG	5351
2908	CAGUCAAA A UGUUGAAA	4066	TTTCAACA GGCTAGCTACAACGA TTTGACTG	5352
2910	GUCAAAAU G UUGAAAGA	4067	TCTTCAA GGCTAGCTACAACGA ATTTTGAC	5353
2923	AAGAAGGA G CAACACAC	4068	GTGTGTTG GGCTAGCTACAACGA TCCTTCTT	5354
2926	AAGGAGCA A CACACAGU	4069	ACTGTGTG GGCTAGCTACAACGA TGCTCCTT	5355
2928	GGAGCAAC A CACAGUGA	4070	TCACTGTG GGCTAGCTACAACGA GTTGCTCC	5356
2930	AGCAACAC A CAGUGAGC	4071	GCTCACTG GGCTAGCTACAACGA GTGTGCT	5357
2933	AACACACA G UGAGCAUC	4072	GATGCTCA GGCTAGCTACAACGA TGTGTGTT	5358
2937	CACAGUGA G CAUCGAGC	4073	GCTCGATG GGCTAGCTACAACGA TCACTGTG	5359
2939	CAGUGAGC A UCAGCUC	4074	GAGCTCGA GGCTAGCTACAACGA GCTCACTG	5360
2944	AGCAUCGA G CUCUCAUG	4075	CATGAGAG GGCTAGCTACAACGA TCGATGCT	5361
2950	GAGCUCUC A UGUCUGAA	4076	TTGAGACA GGCTAGCTACAACGA GAGAGCTC	5362
2952	GCUCUCAU G UCUGAACU	4077	AGTTGAGA GGCTAGCTACAACGA ATGAGAGC	5363
2958	AUGUCUGA A CUCAAGAU	4078	ATCTTGAG GGCTAGCTACAACGA TCAGACAT	5364
2965	AACUCAAG A UCCUCAU	4079	AATGAGGA GGCTAGCTACAACGA CTTGAGTT	5365
2971	AGAUCUC A UUCAUAU	4080	AATATGAA GGCTAGCTACAACGA GAGGATCT	5366
2975	CCUCAUUC A UAUUGGUC	4081	GACCAATA GGCTAGCTACAACGA GAATGAGG	5367
2977	UCAUUCAU A UUGGUCAC	4082	GTGACCAA GGCTAGCTACAACGA ATGAATGA	5368
2981	UCAUAUUG G UCACCAUC	4083	GATGGTGA GGCTAGCTACAACGA CAATATGA	5369
2984	UAUUGGUC A CCAUCUCA	4084	TGAGATGG GGCTAGCTACAACGA GACCAATA	5370
2987	UGGUCACC A UCUCAAUG	4085	CATTGAGA GGCTAGCTACAACGA GGTGACCA	5371
2993	CCAUCUCA A UGUGGUCA	4086	TGACCACA GGCTAGCTACAACGA TGAGATGG	5372
2995	AUCUCAAU G UGGUCAAC	4087	GTTGACCA GGCTAGCTACAACGA ATTGAGAT	5373
2998	UCAAUUG G UCAACCUU	4088	AAGGTTGA GGCTAGCTACAACGA CACATTGA	5374
3002	UGUGGUCA A CCUUCUAG	4089	CTAGAAGG GGCTAGCTACAACGA TGACCACA	5375

10

20

30

40

【 0 3 6 5 】

【 表 5 0 】

3011	CCUUCUAG G UGCCUGUA	4090	TACAGGCA GGCTAGCTACAACGA CTAGAAGG	5376
3013	UUCUAGGU G CCUGUACC	4091	GGTACAGG GGCTAGCTACAACGA ACCTAGAA	5377
3017	AGGUGCCU G UACCAAGC	4092	GCTTGGTA GGCTAGCTACAACGA AGGCACCT	5378
3019	GUGCCUGU A CCAAGCCA	4093	TGGCTTGG GGCTAGCTACAACGA ACAGGCAC	5379
3024	UGUACCAA G CCAGGAGG	4094	CCTCCTGG GGCTAGCTACAACGA TTGGTACA	5380
3033	CCAGGAGG G CCACUCAU	4095	ATGAGTGG GGCTAGCTACAACGA CCTCCTGG	5381
3036	GGAGGGCC A CUCAUGGU	4096	ACCATGAG GGCTAGCTACAACGA GGCCCTCC	5382
3040	GGCCACUC A UGGUGAUU	4097	AATCACCA GGCTAGCTACAACGA GAGTGGCC	5383
3043	CACUCAUG G UGAUUGUG	4098	CACAATCA GGCTAGCTACAACGA CATGAGTG	5384
3046	UCAUGGUG A UUGUGGAA	4099	TTCCACAA GGCTAGCTACAACGA CACCATGA	5385
3049	UGGUGAUU G UGAAUUC	4100	GAATTCCA GGCTAGCTACAACGA AATCACCA	5386
3054	AUUGUGGA A UUCUGCAA	4101	TTGCAGAA GGCTAGCTACAACGA TCCACAAT	5387
3059	GGAAUUCU G CAAAUUUG	4102	CAAATTTG GGCTAGCTACAACGA AGAATTCC	5388
3063	UUCUGCAA A UUUGGAAA	4103	TTTCCAAA GGCTAGCTACAACGA TTGCAGAA	5389
3071	AUUUGGAA A CCUGUCCA	4104	TGGACAGG GGCTAGCTACAACGA TTCCAAAT	5390
3075	GGAAACCU G UCCACUUA	4105	TAAGTGGA GGCTAGCTACAACGA AGGTTTCC	5391
3079	ACCUGUCC A CUUACCUG	4106	CAGGTAAG GGCTAGCTACAACGA GGACAGGT	5392
3083	GUCCACUU A CCUGAGGA	4107	TCCTCAGG GGCTAGCTACAACGA AAGTGGAC	5393
3092	CCUGAGGA G CAAGAGAA	4108	TTCTCTTG GGCTAGCTACAACGA TCCTCAGG	5394
3101	CAAGAGAA A UGAAUUUG	4109	CAAATTCA GGCTAGCTACAACGA TTCTCTTG	5395
3105	AGAAAUUA A UUUGUCCC	4110	GGGACAAA GGCTAGCTACAACGA TCATTTCT	5396
3109	AUGAAUUU G UCCCCUAC	4111	GTAGGGGA GGCTAGCTACAACGA AAATTCAT	5397
3116	UGUCCCCU A CAAGACCA	4112	TGGTCTTG GGCTAGCTACAACGA AGGGGACA	5398
3121	CCUACAAG A CCAAAGGG	4113	CCCTTTGG GGCTAGCTACAACGA CTTGTAGG	5399
3130	CCAAAGGG G CACGAUUC	4114	GAATCGTG GGCTAGCTACAACGA CCCTTTGG	5400
3132	AAAGGGGC A CGAUUCCG	4115	CGGAATCG GGCTAGCTACAACGA GCCCCTTT	5401
3135	GGGGCAGC A UUCCGUCA	4116	TGACGGAA GGCTAGCTACAACGA CGTGCCCC	5402
3140	ACGAUUC G UCAAGGGA	4117	TCCCTTGA GGCTAGCTACAACGA GGAATCGT	5403
3152	AGGGAAAG A CUACGUUG	4118	CAACGTAG GGCTAGCTACAACGA CTTTCCCT	5404
3155	GAAAGACU A CGUUGGAG	4119	CTCCAACG GGCTAGCTACAACGA AGTCTTTC	5405
3157	AAGACUAC G UUGGAGCA	4120	TGCTCCAA GGCTAGCTACAACGA GTAGTCTT	5406
3163	ACGUUGGA G CAAUCCCU	4121	AGGGATTG GGCTAGCTACAACGA TCCAACGT	5407
3166	UUGGAGCA A UCCCUGUG	4122	CACAGGGA GGCTAGCTACAACGA TGCTCCAA	5408
3172	CAAUCCCU G UGGAUCUG	4123	CAGATCCA GGCTAGCTACAACGA AGGGATTG	5409
3176	CCCUGUGG A UCUGAAAC	4124	GTTTCAGA GGCTAGCTACAACGA CCACAGGG	5410
3183	GAUCUGAA A CGGCGCUU	4125	AAGCGCCG GGCTAGCTACAACGA TTCAGATC	5411
3186	CUGAAACG G CGCUUGGA	4126	TCCAAGCG GGCTAGCTACAACGA CGTTTCAG	5412
3188	GAAACGGC G CUUGGACA	4127	TGTCCAAG GGCTAGCTACAACGA GCCGTTTC	5413
3194	GCGCUUGG A CAGCAUCA	4128	TGATGCTG GGCTAGCTACAACGA CCAAGCGC	5414
3197	CUUGGACA G CAUCACCA	4129	TGGTGATG GGCTAGCTACAACGA TGTCCAAG	5415
3199	UGGACAGC A UCACCAGU	4130	ACTGGTGA GGCTAGCTACAACGA GCTGTCCA	5416
3202	ACAGCAUC A CCAGUAGC	4131	GCTACTGG GGCTAGCTACAACGA GATGCTGT	5417
3206	CAUCACCA G UAGCCAGA	4132	TCTGGCTA GGCTAGCTACAACGA TGGTGATG	5418
3209	CACCAGUA G CCAGAGCU	4133	AGCTCTGG GGCTAGCTACAACGA TACTGGTG	5419
3215	UAGCCAGA G CUCAGCCA	4134	TGGCTGAG GGCTAGCTACAACGA TCTGGCTA	5420
3220	AGAGCUCA G CCAGCUCU	4135	AGAGCTGG GGCTAGCTACAACGA TGAGCTCT	5421
3224	CUCAGCCA G CUCUGGAU	4136	ATCCAGAG GGCTAGCTACAACGA TGGCTGAG	5422
3231	AGCUCUGG A UUUGUGGA	4137	TCCACAAA GGCTAGCTACAACGA CCAGAGCT	5423
3235	CUGGAUUU G UGGAGGAG	4138	CTCCTCCA GGCTAGCTACAACGA AAATCCAG	5424
3246	GAGGAGAA G UCCCUCAG	4139	CTGAGGGA GGCTAGCTACAACGA TTCTCCTC	5425
3254	GUCCCUCA G UGAUGUAG	4140	CTACATCA GGCTAGCTACAACGA TGAGGGAC	5426
3257	CCUCAGUG A UGUAGAAG	4141	CTTCTACA GGCTAGCTACAACGA CACTGAGG	5427
3259	UCAGUGAU G UAGAAGAA	4142	TTCTTCTA GGCTAGCTACAACGA ATCACTGA	5428

10

20

30

40

【 0 3 6 6 】

【 表 5 1 】

3274	AAGAGGAA G CUCCUGAA	4143	TTCAGGAG GGCTAGCTACAACGA TTCCTCTT	5429
3284	UCCUGAAG A UCUGUAUA	4144	TATACAGA GGCTAGCTACAACGA CTCAGGA	5430
3288	GAAGAUCU G UAUAAGGA	4145	TCCTTATA GGCTAGCTACAACGA AGATCTTC	5431
3290	AGAUCUGU A UAAGGACU	4146	AGTCCTTA GGCTAGCTACAACGA ACAGATCT	5432
3296	GUUAUAGG A CUUCCUGA	4147	TCAGGAAG GGCTAGCTACAACGA CCTTATAC	5433
3304	ACUUCCUG A CCUUGGAG	4148	CTCCAAGG GGCTAGCTACAACGA CAGGAAGT	5434
3312	ACCUUGGA G CAUCUCAU	4149	ATGAGATG GGCTAGCTACAACGA TCCAAGGT	5435
3314	CUUGGAGC A UCUCAUCU	4150	AGATGAGA GGCTAGCTACAACGA GCTCCAAG	5436
3319	AGCAUCUC A UCUGUUAU	4151	GTAACAGA GGCTAGCTACAACGA GAGATGCT	5437
3323	UCUCAUCU G UUACAGCU	4152	AGCTGTAA GGCTAGCTACAACGA AGATGAGA	5438
3326	CAUCUGUU A CAGCUUCC	4153	GGAAGCTG GGCTAGCTACAACGA AACAGATG	5439
3329	CUGUUACA G CUUCCAAG	4154	CTTGGAAG GGCTAGCTACAACGA TGTAAACG	5440
3337	GCUCCAA G UGGCUAAG	4155	CTTAGCCA GGCTAGCTACAACGA TTGGAAGC	5441
3340	UCCAAGUG G CUAAGGGC	4156	GCCCTTAG GGCTAGCTACAACGA CACTTGGA	5442
3347	GGCUAAGG G CAUGGAGU	4157	ACTCCATG GGCTAGCTACAACGA CCTTAGCC	5443
3349	CUAAGGGC A UGGAGUUC	4158	GAACCTCA GGCTAGCTACAACGA GCCCTTAG	5444
3354	GGCAUGGA G UUCUUGGC	4159	GCCAAGAA GGCTAGCTACAACGA TCCATGCC	5445
3361	AGUUCUUG G CAUCGCGA	4160	TCGCGATG GGCTAGCTACAACGA CAAGAAGT	5446
3363	UUCUUGGC A UCGCGAAA	4161	TTTCGCGA GGCTAGCTACAACGA GCCAAGAA	5447
3366	UUGGCAUC G CGAAAGUG	4162	CACTTTCG GGCTAGCTACAACGA GATGCCAA	5448
3372	UCGCGAAA G UGUUCCA	4163	TGGATACA GGCTAGCTACAACGA TTTCGCGA	5449
3374	GCGAAAGU G UAUCCACA	4164	TGTGGATA GGCTAGCTACAACGA ACTTTCGC	5450
3376	GAAAGUGU A UCCACAGG	4165	CCTGTGGA GGCTAGCTACAACGA ACACTTTC	5451
3380	GUGUAUCC A CAGGGACC	4166	GGTCCCTG GGCTAGCTACAACGA GGATACAC	5452
3386	CCACAGGG A CCUGGCGG	4167	CCGCCAGG GGCTAGCTACAACGA CCCTGTGG	5453
3391	GGGACCUG G CGGCACGA	4168	TCGTGCCG GGCTAGCTACAACGA CAGGTCCC	5454
3394	ACCUGGCG G CACGAAAU	4169	ATTTCGTG GGCTAGCTACAACGA CGCCAGGT	5455
3396	CUGGCGGC A CGAAUAU	4170	ATATTTCG GGCTAGCTACAACGA GCCGCCAG	5456
3401	GGCACGAA A UAUCUCU	4171	AGAGGATA GGCTAGCTACAACGA TTCGTGCC	5457
3403	CACGAAAU A UCCUCUUA	4172	TAAGAGGA GGCTAGCTACAACGA ATTTTCGTG	5458
3411	AUCCUCUU A UCGGAGAA	4173	TTCTCCGA GGCTAGCTACAACGA AAGAGGAT	5459
3422	GGAGAAGA A CGUGGUUA	4174	TAACCACG GGCTAGCTACAACGA TCTTCTCC	5460
3424	AGAAGAAC G UGGUUAUU	4175	TTTAACCA GGCTAGCTACAACGA GTTCTTCT	5461
3427	AGAACGUG G UUAUUUUC	4176	GATTTTAA GGCTAGCTACAACGA CACGTTCT	5462
3433	UGGUUAAA A UCUGUGAC	4177	GTCACAGA GGCTAGCTACAACGA TTTAACCA	5463
3437	UAAAAUCU G UGACUUUG	4178	CAAAGTCA GGCTAGCTACAACGA AGATTTTA	5464
3440	AAUCUGUG A CUUUGGCU	4179	AGCCAAAG GGCTAGCTACAACGA CACAGATT	5465
3446	UGACUUUG G CUUGGCCC	4180	GGGCCAAG GGCTAGCTACAACGA CAAAGTCA	5466
3451	UUGGCUUG G CCCGGGAU	4181	ATCCCGGG GGCTAGCTACAACGA CAAGCCAA	5467
3458	GGCCCGGG A UAUUUAUA	4182	TATAAATA GGCTAGCTACAACGA CCCGGGCC	5468
3460	CCCGGGAU A UUUUAUAA	4183	TTTATAAA GGCTAGCTACAACGA ATCCCGGG	5469
3464	GGAUUUUU A UAAAGAUC	4184	GATCTTTA GGCTAGCTACAACGA AAATATCC	5470
3470	UUUAUAAAG A UCCAGAUU	4185	AATCTGGA GGCTAGCTACAACGA CTTTATAA	5471
3476	AGAUCAG A UUAUGUCA	4186	TGACATAA GGCTAGCTACAACGA CTGGATCT	5472
3479	UCCAGAUU A UGUCAGAA	4187	TTCTGACA GGCTAGCTACAACGA AATCTGGA	5473
3481	CAGAUUUAU G UCAGAAAA	4188	TTTTCTGA GGCTAGCTACAACGA ATAATCTG	5474
3494	AAAAGGAG A UGUCGCC	4189	GGCGAGCA GGCTAGCTACAACGA CTCCTTTT	5475
3496	AAGGAGAU G CUCGCCUC	4190	GAGGCGAG GGCTAGCTACAACGA ATCTCCTT	5476
3500	AGAUGCUC G CCUCCCUU	4191	AAGGGAGG GGCTAGCTACAACGA GAGCATCT	5477
3513	CCUUUGAA A UGGAUGGC	4192	GCCATCCA GGCTAGCTACAACGA TTCAAAGG	5478
3517	UGAAAUGG A UGGCCCCA	4193	TGGGGCCA GGCTAGCTACAACGA CCATTTC	5479
3520	AAUGGAUG G CCCAGAA	4194	TTCTGGGG GGCTAGCTACAACGA CATCCATT	5480
3529	CCCAGAA A CAAUUUUU	4195	AAAAATTG GGCTAGCTACAACGA TTCTGGGG	5481

10

20

30

40

【 0 3 6 7 】

【 表 5 2 】

3532	CAGAAACA A UUUUUGAC	4196	GTCAAAAA GGCTAGCTACAACGA TGTTTCTG	5482
3539	AAUUUUUG A CAGAGUGU	4197	ACACTCTG GGCTAGCTACAACGA CAAAAATT	5483
3544	UUGACAGA G UGUACACA	4198	TGTGTACA GGCTAGCTACAACGA TCTGTCAA	5484
3546	GACAGAGU G UACACAAU	4199	ATTGTGTA GGCTAGCTACAACGA ACTCTGTC	5485
3548	CAGAGUGU A CACAUAUC	4200	GGATTGTG GGCTAGCTACAACGA ACACTCTG	5486
3550	GAGUGUAC A CAAUCCAG	4201	CTGGATTG GGCTAGCTACAACGA GTACACTC	5487
3553	UGUACACA A UCCAGAGU	4202	ACTCTGGA GGCTAGCTACAACGA TGTGTACA	5488
3560	AAUCCAGA G UGACGUCU	4203	AGACGTCA GGCTAGCTACAACGA TCTGGATT	5489
3563	CCAGAGUG A CGUCUGGU	4204	ACCAGACG GGCTAGCTACAACGA CACTCTGG	5490
3565	AGAGUGAC G UCUGGUCU	4205	AGACCAGA GGCTAGCTACAACGA GTCACCTC	5491
3570	GACGUCUG G UCUUUUGG	4206	CCAAAAGA GGCTAGCTACAACGA CAGACGTC	5492
3578	GUCUUUUG G UGUUUUGC	4207	GCAAAACA GGCTAGCTACAACGA CAAAAGAC	5493
3580	CUUUUGGU G UUUUGCUG	4208	CAGCAAAA GGCTAGCTACAACGA ACCAAAAG	5494
3585	GGUGUUUU G CUGUGGGA	4209	TCCCACAG GGCTAGCTACAACGA AAAACACC	5495
3588	GUUUUGCU G UGGGAAAU	4210	ATTTCCCA GGCTAGCTACAACGA AGCAAAAC	5496
3595	UGUGGGAA A UAUUUUCC	4211	GGAAAATA GGCTAGCTACAACGA TTCCACA	5497
3597	UGGGAAAU A UUUUCCUU	4212	AAGGAAAA GGCTAGCTACAACGA ATTTCCCA	5498
3608	UUCCUUAG G UGCUUCUC	4213	GAGAAGCA GGCTAGCTACAACGA CTAAGGAA	5499
3610	CCUUAGGU G CUUCUCCA	4214	TGGAGAAG GGCTAGCTACAACGA ACCTAAGG	5500
3618	GCUUCUCC A UAUCUUGG	4215	CCAGGATA GGCTAGCTACAACGA GGAGAAGC	5501
3620	UUCUCCAU A UCCUGGGG	4216	CCCCAGGA GGCTAGCTACAACGA ATGGAGAA	5502
3628	AUCCUGGG G UAAAGAUU	4217	AATCTTTA GGCTAGCTACAACGA CCCAGGAT	5503
3634	GGGUAAA G UUGAUGAA	4218	TTCATCAA GGCTAGCTACAACGA CTTTACCC	5504
3638	AAAGAUUG A UGAAGAAU	4219	ATTCCTCA GGCTAGCTACAACGA CAATCTTT	5505
3645	GAUGAAGA A UUUUGUAG	4220	CTACAAAA GGCTAGCTACAACGA TCTTCATC	5506
3650	AGAAUUUU G UAGGCGAU	4221	ATCGCCTA GGCTAGCTACAACGA AAAATTCT	5507
3654	UUUUGUAG G CGAUUGAA	4222	TTCAATCG GGCTAGCTACAACGA CTACAAAA	5508
3657	UGUAGGCG A UUGAAAGA	4223	TCTTTCAA GGCTAGCTACAACGA CGCCTACA	5509
3670	AAGAAGGA A CUAGAAUG	4224	CATTCTAG GGCTAGCTACAACGA TCCTTCTT	5510
3676	GAACUAGA A UGAGGGCC	4225	GGCCCTCA GGCTAGCTACAACGA TCTAGTTC	5511
3682	GAAUGAGG G CCCUGAU	4226	ATCAGGGG GGCTAGCTACAACGA CCTCATTC	5512
3689	GGCCCCUG A UUAUACUA	4227	TAGTATAA GGCTAGCTACAACGA CAGGGGCC	5513
3692	CCCUGAUU A UACUACAC	4228	GTGTAGTA GGCTAGCTACAACGA AATCAGGG	5514
3694	CUGAUUAU A CUACACCA	4229	TGGTGTAG GGCTAGCTACAACGA ATAATCAG	5515
3697	AUAUACU A CACCAGAA	4230	TTCTGGTG GGCTAGCTACAACGA AGTATAAT	5516
3699	UAUACUAC A CCAGAAAU	4231	ATTTCTGG GGCTAGCTACAACGA GTAGTATA	5517
3706	CACCAGAA A UGUACCAG	4232	CTGGTACA GGCTAGCTACAACGA TTCTGGTG	5518
3708	CCAGAAAU G UACCAGAC	4233	GTCTGGTA GGCTAGCTACAACGA ATTTCTGG	5519
3710	AGAAAUUG A CCAGACCA	4234	TGGTCTGG GGCTAGCTACAACGA ACATTTCT	5520
3715	UGUACCAG A CCAUGCUG	4235	CAGCATGG GGCTAGCTACAACGA CTGGTACA	5521
3718	ACCAGACC A UGCUGGAC	4236	GTCCAGCA GGCTAGCTACAACGA GGTCTGGT	5522
3720	CAGACCAU G CUGGACUG	4237	CAGTCCAG GGCTAGCTACAACGA ATGGTCTG	5523
3725	CAUGCUGG A CUGCUGGC	4238	GCCAGCAG GGCTAGCTACAACGA CCAGCATG	5524
3728	GCUGGACU G CUGGCACG	4239	CGTGCCAG GGCTAGCTACAACGA AGTCCAGC	5525
3732	GACUGCUG G CACGGGGA	4240	TCCCCGTG GGCTAGCTACAACGA CAGCAGTC	5526
3734	CUGCUGGC A CGGGGAGC	4241	GCTCCCCG GGCTAGCTACAACGA GCCAGCAG	5527
3741	CACGGGGA G CCCAGUCA	4242	TGACTGGG GGCTAGCTACAACGA TCCCCGTG	5528
3746	GGAGCCCA G UCAGAGAC	4243	GTCTCTGA GGCTAGCTACAACGA TGGGCTCC	5529
3753	AGUCAGAG A CCCACGUU	4244	AACGTGGG GGCTAGCTACAACGA CTCTGACT	5530
3757	AGAGACCC A CGUUUUCA	4245	TGAAAACG GGCTAGCTACAACGA GGGTCTCT	5531
3759	AGACCCAC G UUUUCAGA	4246	TCTGAAA GGCTAGCTACAACGA GTGGGTCT	5532
3768	UUUUCAGA G UUGGUGGA	4247	TCCACCAA GGCTAGCTACAACGA TCTGAAA	5533
3772	CAGAGUUG G UGGAACAU	4248	ATGTTCCA GGCTAGCTACAACGA CAACTCTG	5534

10

20

30

40

【 0 3 6 8 】

【 表 5 3 】

3777	UUGGUGGA A CAUUUGGG	4249	CCCAAATG GGCTAGCTACAACGA TCCACCAA	5535
3779	GGUGGAAC A UUUGGGAA	4250	TTCCCAAA GGCTAGCTACAACGA GTTCCACC	5536
3788	UUUGGGAA A UCUCUUGC	4251	GCAAGAGA GGCTAGCTACAACGA TTCCCAAA	5537
3795	AAUCUCUU G CAAGCUAA	4252	TTAGCTTG GGCTAGCTACAACGA AAGAGATT	5538
3799	UCUUGCAA G CUAUUGCU	4253	AGCATTAG GGCTAGCTACAACGA TTGCAAGA	5539
3803	GCAAGCUA A UGCUCAGC	4254	GCTGAGCA GGCTAGCTACAACGA TAGCTTGC	5540
3805	AAGCUAAU G CUCAGCAG	4255	CTGCTGAG GGCTAGCTACAACGA ATTAGCTT	5541
3810	AAUGCUCU G CAGGAUGG	4256	CCATCCTG GGCTAGCTACAACGA TGAGCATT	5542
3815	UCAGCAGG A UGGCAAAG	4257	CTTTGCCA GGCTAGCTACAACGA CCTGCTGA	5543
3818	GCAGGAUG G CAAAGACU	4258	AGTCTTTG GGCTAGCTACAACGA CATCCTGC	5544
3824	UGGCAAAG A CUACAUUG	4259	CAATGTAG GGCTAGCTACAACGA CTTTGCCA	5545
3827	CAAAGACU A CAUUGUUC	4260	GAACAATG GGCTAGCTACAACGA AGTCTTTG	5546
3829	AAGACUAC A UUGUUCUU	4261	AAGAACAA GGCTAGCTACAACGA GTAGTCTT	5547
3832	ACUACAUU G UUCUCCG	4262	CGGAAGAA GGCTAGCTACAACGA AATGTAGT	5548
3841	UUCUCCG A UAUCAGAG	4263	CTCTGATA GGCTAGCTACAACGA CGGAAGAA	5549
3843	CUUCCGAU A UCAGAGAC	4264	GTCTCTGA GGCTAGCTACAACGA ATCGGAAG	5550
3850	UAUCAGAG A CUUUGAGC	4265	GCTCAAAG GGCTAGCTACAACGA CTCTGATA	5551
3857	GACUUUGA G CAUGGAAG	4266	CTTCCATG GGCTAGCTACAACGA TCAAAGTC	5552
3859	CUUUGAGC A UGGAAGAG	4267	CTCTTCCA GGCTAGCTACAACGA GCTCAAAG	5553
3869	GGAAGAGG A UUCUGGAG	4268	GTCCAGAA GGCTAGCTACAACGA CCTCTTCC	5554
3876	GAUUCUGG A CUCUCUCU	4269	AGAGAGAG GGCTAGCTACAACGA CCAGAATC	5555
3885	CUCUCUCU G CCUACCUC	4270	GAGGTAGG GGCTAGCTACAACGA AGAGAGAG	5556
3889	CUCUGCCU A CCUCACCU	4271	AGGTGAGG GGCTAGCTACAACGA AGGCAGAG	5557
3894	CCUACCUC A CCUGUUUC	4272	GAAACAGG GGCTAGCTACAACGA GAGGTAGG	5558
3898	CCUACCUC G UUUCUGU	4273	ACAGGAAA GGCTAGCTACAACGA AGGTGAGG	5559
3905	UGUUCCU G UAUGGAGG	4274	CCTCCATA GGCTAGCTACAACGA AGGAAACA	5560
3907	UUUCUGU A UGGAGGAG	4275	CTCCTCCA GGCTAGCTACAACGA ACAGGAAA	5561
3922	AGGAGGAA G UAUGUGAC	4276	GTCACATA GGCTAGCTACAACGA TTCCTCCT	5562
3924	GAGGAAGU A UGUGACCC	4277	GGGTACA GGCTAGCTACAACGA ACTTCCTC	5563
3926	GGAAGUAA G UGACCCCA	4278	TGGGGTCA GGCTAGCTACAACGA ATACTTCC	5564
3929	AGUAUGUG A CCCCAAU	4279	ATTTGGGG GGCTAGCTACAACGA CACATACT	5565
3936	GACCCCAA A UUCCAUUA	4280	TAATGGAA GGCTAGCTACAACGA TTGGGGTC	5566
3941	CAAAUUC A UUAUGACA	4281	TGTCATAA GGCTAGCTACAACGA GGAATTTG	5567
3944	AUUCCAUA A UGACAACA	4282	TGTTGTCA GGCTAGCTACAACGA AATGGAAT	5568
3947	CCAUAUUG A CAACACAG	4283	CTGTGTG GGCTAGCTACAACGA CATAATGG	5569
3950	UUAUGACA A CACAGCAG	4284	CTGCTGTG GGCTAGCTACAACGA TGTCATAA	5570
3952	AUGACAAC A CAGCAGGA	4285	TCCTGCTG GGCTAGCTACAACGA GTTGTCTT	5571
3955	ACAACACA G CAGGAUUC	4286	GATTCTCT GGCTAGCTACAACGA TGTGTTGT	5572
3961	CAGCAGGA A UCAGUCAG	4287	CTGACTGA GGCTAGCTACAACGA TCCTGCTG	5573
3965	AGGAUUA G UCAGUAUC	4288	GATACTGA GGCTAGCTACAACGA TGATTCTT	5574
3969	AUCAGUCA G UAUCUGCA	4289	TGCAGATA GGCTAGCTACAACGA TGAATGAT	5575
3971	CAGUCAGU A UCUGCAGA	4290	TCTGCAGA GGCTAGCTACAACGA ACTGACTG	5576
3975	CAGUAUCU G CAGAACAG	4291	CTGTTCTG GGCTAGCTACAACGA AGATACTG	5577
3980	UCUGCAGA A CAGUAAGC	4292	GCTTACTG GGCTAGCTACAACGA TCTGCAGA	5578
3983	GCAGAACA G UAAGCGAA	4293	TTGCTTCA GGCTAGCTACAACGA TGTCTGTC	5579
3987	AACAGUAA G CGAAAGAG	4294	CTCTTTCC GGCTAGCTACAACGA TTAATGTT	5580
3995	GCGAAAGA G CCGGCCUG	4295	CAGGCCGG GGCTAGCTACAACGA TCTTTCGC	5581
3999	AAGAGCCG G CCUGUGAG	4296	CTCACAGG GGCTAGCTACAACGA CGGCTCTT	5582
4003	GCCGGCCU G UGAGUGUA	4297	TACACTCA GGCTAGCTACAACGA AGGCCGGC	5583
4007	GCCUGUGA G UGUAAAAA	4298	TTTTTACA GGCTAGCTACAACGA TCACAGGC	5584
4009	CUGUGAGU G UAAAAACA	4299	TGTTTTTA GGCTAGCTACAACGA ACTCACAG	5585
4015	GUGUAAAA A CAUUUGAA	4300	TTCAAATG GGCTAGCTACAACGA TTTTACAC	5586
4017	GUAAAAAC A UUUGAAGA	4301	TCTTCAAA GGCTAGCTACAACGA GTTTTTAC	5587

10

20

30

40

【 0 3 6 9 】

【 表 5 4 】

4025	AUUUGAAG A UAUCCCGU	4302	ACGGGATA GGCTAGCTACAACGA CTTCAAAT	5588
4027	UUGAAGAU A UCCCGUUA	4303	TAACGGGA GGCTAGCTACAACGA ATCTTCAA	5589
4032	GAUAUCCC G UUAGAAGA	4304	TCTTCTAA GGCTAGCTACAACGA GGGATATC	5590
4041	UUAGAAGA A CCAGAAGU	4305	ACTTCTGG GGCTAGCTACAACGA TCTTCTAA	5591
4048	AACCAGAA G UAAAAGUA	4306	TACTTTTA GGCTAGCTACAACGA TTCTGGTT	5592
4054	AAGUAAAA G UAAUCCCA	4307	TGGGATTA GGCTAGCTACAACGA TTTTACTT	5593
4057	UAAAAGUA A UCCCAGAU	4308	ATCTGGGA GGCTAGCTACAACGA TACTTTTA	5594
4064	AAUCCCAAG A UGACAACC	4309	GGTTGTCA GGCTAGCTACAACGA CTGGGATT	5595
4067	CCCAGAUG A CAACCAGA	4310	TCTGGTTG GGCTAGCTACAACGA CATCTGGG	5596
4070	AGAUGACA A CCAGACGG	4311	COGTCTGG GGCTAGCTACAACGA TGTCTCT	5597
4075	ACAACCAG A CGGACAGU	4312	ACTGTCCG GGCTAGCTACAACGA CTGGTTGT	5598
4079	CCAGACGG A CAGUGGUA	4313	TACCACTG GGCTAGCTACAACGA CCGTCTGG	5599
4082	GACGGACA G UGUUAUGG	4314	CCATACCA GGCTAGCTACAACGA TGTCCGTC	5600
4085	GGACAGUG G UAUUGUUC	4315	GAACCATA GGCTAGCTACAACGA CACTGTCC	5601
4087	ACAGUGGU A UGUUUCUU	4316	AAGAACCA GGCTAGCTACAACGA ACCACTGT	5602
4090	GUGGUUUG G UUCUUGCC	4317	GGCAAGAA GGCTAGCTACAACGA CATACCAC	5603
4096	UGGUUCUU G CCUCAGAA	4318	TTCTGAGG GGCTAGCTACAACGA AAGAACCA	5604
4107	UCAGAAGA G CUGAAAAC	4319	GTTTTCAG GGCTAGCTACAACGA TCTTCTGA	5605
4114	AGCUGAAA A CUUUGGAA	4320	TTCCAAAG GGCTAGCTACAACGA TTTCAGCT	5606
4124	UUUGGAAG A CAGAACCA	4321	TGGTCTG GGCTAGCTACAACGA CTTCCAAA	5607
4129	AAGACAGA A CCAAUUA	4322	TAATTTGG GGCTAGCTACAACGA TCTGTCTT	5608
4134	AGAACCAG A UUAUCUCC	4323	GGAGATAA GGCTAGCTACAACGA TTGGTTCT	5609
4137	ACCAAUU A UCUCUCC	4324	GATGGAGA GGCTAGCTACAACGA AATTTGGT	5610
4143	UUAUCUCC A UCUCUUGG	4325	CCAAAAGA GGCTAGCTACAACGA GGAGATAA	5611
4151	AUCUUUUG G UGGAAUGG	4326	CCATTCCA GGCTAGCTACAACGA CAAAAGAT	5612
4156	UUGGUGGA A UGGUGCCC	4327	GGGCACCA GGCTAGCTACAACGA TCCACCAA	5613
4159	GUGGAAUG G UGCCAGC	4328	GCTGGGCA GGCTAGCTACAACGA CATTCCAC	5614
4161	GGAAUUGU G CCCAGCAA	4329	TTGCTGGG GGCTAGCTACAACGA ACCATTCC	5615
4166	GGUGCCCA G CAAAAGCA	4330	TGCTTTTG GGCTAGCTACAACGA TGGGCACC	5616
4172	CAGCAAAA G CAGGGAGU	4331	ACTCCCTG GGCTAGCTACAACGA TTTTGCTG	5617
4179	AGCAGGGA G UCUGUGGC	4332	GCCACAGA GGCTAGCTACAACGA TCCCTGCT	5618
4183	GGGAGUCU G UGGCAUCU	4333	AGATGCCA GGCTAGCTACAACGA AGACTCCC	5619
4186	AGUCUGUG G CAUCUGAA	4334	TTGAGATG GGCTAGCTACAACGA CACAGACT	5620
4188	UCUGUGGC A UCUGAAGG	4335	CCTTCAGA GGCTAGCTACAACGA GCCACAGA	5621
4196	AUCUGAAG G CUCAAACC	4336	GGTTTGAG GGCTAGCTACAACGA CTTCAGAT	5622
4202	AGGCUCAA A CCAGACAA	4337	TTGTCTGG GGCTAGCTACAACGA TTGAGCCT	5623
4207	CAAACCAG A CAAGCGGC	4338	GCCGCTTG GGCTAGCTACAACGA CTGGTTTG	5624
4211	CCAGACAA G CGGCUACC	4339	GGTAGCCG GGCTAGCTACAACGA TTGTCTGG	5625
4214	GACAAGCG G CUACCAGU	4340	ACTGGTAG GGCTAGCTACAACGA CGCTTGTC	5626
4217	AAGCGGCU A CCAGUCCG	4341	CGGACTGG GGCTAGCTACAACGA AGCCGCTT	5627
4221	GGCUACCA G UCCGGAUA	4342	TATCCGGA GGCTAGCTACAACGA TGGTAGCC	5628
4227	CAGUCCGG A UAUACUC	4343	GAGTGATA GGCTAGCTACAACGA CCGGACTG	5629
4229	GUCCGGAU A UCACUCCG	4344	CGGAGTGA GGCTAGCTACAACGA ATCCGGAC	5630
4232	CGGAUAUC A CUCGAUG	4345	CATCGGAG GGCTAGCTACAACGA GATATCCG	5631
4238	UCACUCCG A UGACACAG	4346	CTGTGTCA GGCTAGCTACAACGA CGGAGTGA	5632
4241	CUCCGAUG A CACAGACA	4347	TGTCTGTG GGCTAGCTACAACGA CATCGGAG	5633
4243	CCGAUGAC A CAGACACC	4348	GGTGTCTG GGCTAGCTACAACGA GTCATCGG	5634
4247	UGACACAG A CACCACCG	4349	CGGTGGTG GGCTAGCTACAACGA CTGTGTCA	5635
4249	ACACAGAC A CCACCGUG	4350	CACGGTGG GGCTAGCTACAACGA GTCTGTGT	5636
4252	CAGACACC A CCGUGUAC	4351	GTACACGG GGCTAGCTACAACGA GGTGTCTG	5637
4255	ACACCACC G UGUACUCC	4352	GGAGTACA GGCTAGCTACAACGA GGTGGTGT	5638
4257	ACCACCGU G UACUCCAG	4353	CTGGAGTA GGCTAGCTACAACGA ACGGTGGT	5639
4259	CACCGUGU A CUCCAGUG	4354	CACTGGAG GGCTAGCTACAACGA ACACGGTG	5640

10

20

30

40

【 0 3 7 0 】

【 表 5 5 】

4265	GUACUCCA G UGAGGAAG	4355	CTTCTCTCA GGCTAGCTACAACGA TGGAGTAC	5641
4273	GUGAGGAA G CAGAACUU	4356	AAGTTCTG GGCTAGCTACAACGA TTCTCACC	5642
4278	GAAGCAGA A CUUUUAAA	4357	TTTAAAAG GGCTAGCTACAACGA TCTGCTTC	5643
4287	CUUUUAAA G CUGAUAGA	4358	TCTATCAG GGCTAGCTACAACGA TTTAAAAG	5644
4291	UAAAGCUG A UAGAGAUU	4359	AATCTCTA GGCTAGCTACAACGA CAGCTTTA	5645
4297	UGAUAGAG A UUGGAGUG	4360	CACTCCAA GGCTAGCTACAACGA CTCTATCA	5646
4303	AGAUUGGA G UGCAAACC	4361	GGTTTGCA GGCTAGCTACAACGA TCCAATCT	5647
4305	AUUGGAGU G CAAACCGG	4362	CCGGTTTG GGCTAGCTACAACGA ACTCCAAT	5648
4309	GAGUGCAA A CCGGUAGC	4363	GCTACCGG GGCTAGCTACAACGA TTGCACTC	5649
4313	GCAAACCG G UAGCACAG	4364	CTGTGCTA GGCTAGCTACAACGA CGGTTTGC	5650
4316	AACCGGUA G CACAGCCC	4365	GGGCTGTG GGCTAGCTACAACGA TACCGGTT	5651
4318	CCGGUAGC A CAGCCCAG	4366	CTGGGCTG GGCTAGCTACAACGA GCTACCGG	5652
4321	GUAGCACA G CCCAGAUU	4367	AATCTGGG GGCTAGCTACAACGA TGTGCTAC	5653
4327	CAGCCCAG A UUCUCCAG	4368	CTGGAGAA GGCTAGCTACAACGA CTGGGCTG	5654
4335	AUUCUCCA G CCUGACUC	4369	GAGTCAGG GGCTAGCTACAACGA TGGAGAAT	5655
4340	CCAGCCUG A CUCGGGGA	4370	TCCCCGAG GGCTAGCTACAACGA CAGGCTGG	5656
4348	ACUCGGGG A CCACACUG	4371	CAGTGTGG GGCTAGCTACAACGA CCCCAGT	5657
4351	CGGGGACC A CACUGAGC	4372	GCTCAGTG GGCTAGCTACAACGA GGTCCTCC	5658
4353	GGGACCAC A CUGAGCUC	4373	GAGCTCAG GGCTAGCTACAACGA GTGGTCCC	5659
4358	CACACUGA G CUCUCCUC	4374	GAGGAGAG GGCTAGCTACAACGA TCAGTGTG	5660
4369	CUCCUCCU G UUUAAAAG	4375	CTTTTAAA GGCTAGCTACAACGA AGGAGGAG	5661
4381	AAAAGGAA G CAUCCACA	4376	TGTGGATG GGCTAGCTACAACGA TTCCTTTT	5662
4383	AAGGAAGC A UCCACACC	4377	GGTGTGGA GGCTAGCTACAACGA GCTTCCTT	5663
4387	AAGCAUCC A CACCCCAA	4378	TTGGGGTG GGCTAGCTACAACGA GGATGCTT	5664
4389	GCAUCCAC A CCCCAACU	4379	AGTTGGGG GGCTAGCTACAACGA GTGGATGC	5665
4395	ACACCCCA A CUCCCGGA	4380	TCCGGGAG GGCTAGCTACAACGA TGGGGTGT	5666
4403	ACUCCCGG A CAUCACAU	4381	ATGTGATG GGCTAGCTACAACGA CCGGGAGT	5667
4405	UCCCGGAC A UCACAUGA	4382	TCATGTGA GGCTAGCTACAACGA GTCCGGGA	5668
4408	CGGACAUC A CAUGAGAG	4383	CTCTCATG GGCTAGCTACAACGA GATGTCCG	5669
4410	GACAUCAC A UGAGAGGU	4384	ACCTCTCA GGCTAGCTACAACGA GTGATGTC	5670
4417	CAUGAGAG G UCUGCUCA	4385	TGAGCAGA GGCTAGCTACAACGA CTCTCATG	5671
4421	AGAGGUCU G CUCAGAUU	4386	AATCTGAG GGCTAGCTACAACGA AGACCTCT	5672
4427	CUGCUCAG A UUUUGAAG	4387	CTTCAAAA GGCTAGCTACAACGA CTGAGCAG	5673
4435	AUUUUGAA G UGUUGUUC	4388	GAACAACA GGCTAGCTACAACGA TTCAAAAT	5674
4437	UUUGAAGU G UUGUUCUU	4389	AAGAACAA GGCTAGCTACAACGA ACTTCAA	5675
4440	GAAGUGUU G UUCUUUCC	4390	GGAAAGAA GGCTAGCTACAACGA AACACTTC	5676
4449	UUCUUUCC A CCAGCAGG	4391	CCTGCTGG GGCTAGCTACAACGA GGAAAGAA	5677
4453	UUCCACCA G CAGGAAGU	4392	ACTTCCTG GGCTAGCTACAACGA TGGTGGAA	5678
4460	AGCAGGAA G UAGCCGCA	4393	TGCGGCTA GGCTAGCTACAACGA TTCTGTCT	5679
4463	AGGAAGUA G CCGCAUUU	4394	AAATGCGG GGCTAGCTACAACGA TACTTCCT	5680
4466	AAGUAGCC G CAUUUGAU	4395	ATCAAATG GGCTAGCTACAACGA GGCTACTT	5681
4468	GUAGCCGC A UUUGAUUU	4396	AAATCAAA GGCTAGCTACAACGA GCGGCTAC	5682
4473	CGCAUUUG A UUUUCAUU	4397	AATGAAAA GGCTAGCTACAACGA CAAATGCG	5683
4479	UGAUUUUC A UUUCGACA	4398	TGTCGAAA GGCTAGCTACAACGA GAAAATCA	5684
4485	UCAUUUCG A CAACAGAA	4399	TTCTGTGT GGCTAGCTACAACGA CGAAATGA	5685
4488	UUUCGACA A CAGAAAAA	4400	TTTTTCTG GGCTAGCTACAACGA TGTCGAAA	5686
4499	GAAAAAGG A CCUCGGAC	4401	GTCCGAGG GGCTAGCTACAACGA CCTTTTTC	5687
4506	GACCUCGG A CUGCAGGG	4402	CCCTGCAG GGCTAGCTACAACGA CCGAGGTC	5688
4509	CUCGGACU G CAGGGAGC	4403	GCTCCCTG GGCTAGCTACAACGA AGTCCGAG	5689
4516	UGCAGGGA G CCAGUCUU	4404	AAGACTGG GGCTAGCTACAACGA TCCTGCA	5690
4520	GGGAGCCA G UCUUCUAG	4405	CTAGAAGA GGCTAGCTACAACGA TGGCTCCC	5691
4529	UCUUCUAG G CAUAUCCU	4406	AGGATATG GGCTAGCTACAACGA CTAGAAGA	5692
4531	UUCUAGGC A UAUCUGG	4407	CCAGGATA GGCTAGCTACAACGA GCCTAGAA	5693

10

20

30

40

【 0 3 7 1 】

【 表 5 6 】

4533	CUAGGCAU A UCCUGGAA	4408	TTCCAGGA GGCTAGCTACAACGA ATGCCTAG	5694
4545	UGGAAGAG G CUUGUGAC	4409	GTCACAAG GGCTAGCTACAACGA CTCTTCCA	5695
4549	AGAGGCUU G UGACCCAA	4410	TTGGGTCA GGCTAGCTACAACGA AAGCCTCT	5696
4552	GGCUUGUG A CCCAAGAA	4411	TTCTTGGG GGCTAGCTACAACGA CACAAGCC	5697
4560	ACCCAAGA A UGUGUCUG	4412	CAGACACA GGCTAGCTACAACGA TCTTGGGT	5698
4562	CCAAGAAU G UGUCUGUG	4413	CACAGACA GGCTAGCTACAACGA ATTCTTGG	5699
4564	AAGAAUGU G UCUGUGUC	4414	GACACAGA GGCTAGCTACAACGA ACATTCTT	5700
4568	AUGUGUCU G UGUCUUCU	4415	AGAAGACA GGCTAGCTACAACGA AGACACAT	5701
4570	GUGUCUGU G UCUUCUCC	4416	GGAGAAGA GGCTAGCTACAACGA ACAGACAC	5702
4581	UUCUCCCA G UGUUGACC	4417	GGTCAACA GGCTAGCTACAACGA TGGGAGAA	5703
4583	CUCCCAU G UUGACCUG	4418	CAGGTCAA GGCTAGCTACAACGA ACTGGGAG	5704
4587	CAGUGUUG A CCUGAUCC	4419	GGATCAGG GGCTAGCTACAACGA CAACACTG	5705
4592	UUGACCUG A UCCUCUUU	4420	AAAGAGGA GGCTAGCTACAACGA CAGGTCAA	5706
4605	CUUUUUUC A UUCAUUUA	4421	TAAATGAA GGCTAGCTACAACGA GAAAAAAG	5707
4609	UUUCAUUC A UUAAAAA	4422	TTTTTAA GGCTAGCTACAACGA GAATGAAA	5708
4618	UUAAAAA G CAUUAUCA	4423	TGATAATG GGCTAGCTACAACGA TTTTTAA	5709
4620	UAAAAAGC A UUAUCAUG	4424	CATGATAA GGCTAGCTACAACGA GCTTTTTA	5710
4623	AAAGCAUU A UCAUGCCC	4425	GGGCATGA GGCTAGCTACAACGA AATGCTTT	5711
4626	GCAUUAUC A UGCCCCUG	4426	CAGGGGCA GGCTAGCTACAACGA GATAATGC	5712
4628	AUUAUCAU G CCCUGCU	4427	AGCAGGGG GGCTAGCTACAACGA ATGATAAT	5713
4634	AUGCCCUU G CUGCGGGU	4428	ACCCGCGG GGCTAGCTACAACGA AGGGGCAT	5714
4637	CCCCUGCU G CGGGUCUC	4429	GAGACCCG GGCTAGCTACAACGA AGCAGGGG	5715
4641	UGCUGCGG G UCUCACCA	4430	TGGTGAGA GGCTAGCTACAACGA CCGCAGCA	5716
4646	CGGGUCUC A CCAUGGGU	4431	ACCCATGG GGCTAGCTACAACGA GAGACCCG	5717
4649	GUCUCACC A UGGGUUUA	4432	TAAACCCA GGCTAGCTACAACGA GGTGAGAC	5718
4653	CACCAUGG G UUUAGAAC	4433	GTTCTAAA GGCTAGCTACAACGA CCATGGTG	5719
4660	GGUUUAGA A CAAAGAGC	4434	GCTCTTTG GGCTAGCTACAACGA TCTAAACC	5720
4667	AACAAAGA G CUUCAAGC	4435	GCTTGAAG GGCTAGCTACAACGA TCTTTGTT	5721
4674	AGCUUCA A CAUUGGCC	4436	GGCCATTG GGCTAGCTACAACGA TTGAAGCT	5722
4677	UUCAAGCA A UGGCCCCA	4437	TGGGGCCA GGCTAGCTACAACGA TGCTTGAA	5723
4680	AAGCAAUG G CCCCAUCC	4438	GGATGGGG GGCTAGCTACAACGA CATTGCTT	5724
4685	AUGGCCCC A UCCUAAA	4439	TTTGAGGA GGCTAGCTACAACGA GGGGCCAT	5725
4697	UCAAGAA G UAGCAGUA	4440	TACTGCTA GGCTAGCTACAACGA TTCTTTGA	5726
4700	AAGAAGUA G CAGUACCU	4441	AGGTACTG GGCTAGCTACAACGA TACTTCTT	5727
4703	AAGUAGCA G UACCUGGG	4442	CCCAGGTA GGCTAGCTACAACGA TGCTACTT	5728
4705	GUAGCAGU A CCUGGGGA	4443	TCCCCAGG GGCTAGCTACAACGA ACTGCTAC	5729
4714	CCUGGGGA G CUGACACU	4444	AGTGTCAG GGCTAGCTACAACGA TCCCCAGG	5730
4718	GGGAGCUG A CACUUCUG	4445	CAGAAGTG GGCTAGCTACAACGA CAGCTCCC	5731
4720	GAGCUGAC A CUUCUGUA	4446	TACAGAAG GGCTAGCTACAACGA GTCAGCTC	5732
4726	ACACUUCU G UAAAACUA	4447	TAGTTTTA GGCTAGCTACAACGA AGAAGTGT	5733
4731	UCUGUAAA A CUAGAAGA	4448	TCTTCTAG GGCTAGCTACAACGA TTTACAGA	5734
4739	ACUAGAAG A UAAACCAG	4449	CTGGTTTA GGCTAGCTACAACGA CTTCTAGT	5735
4743	GAAGAUAA A CCAGGCAA	4450	TTGCCTGG GGCTAGCTACAACGA TTATCTTC	5736
4748	UAAACCAG G CAACGUAA	4451	TTACGTTG GGCTAGCTACAACGA CTGGTTTA	5737
4751	ACCAGGCA A CGUAAGUG	4452	CACTTACG GGCTAGCTACAACGA TGCCTGGT	5738
4753	CAGGCAAC G UAAGUGUU	4453	AACACTTA GGCTAGCTACAACGA GTTGCTTG	5739
4757	CAACGUAA G UGUUCGAG	4454	CTCGAACA GGCTAGCTACAACGA TTACGTTG	5740
4759	ACGUAAGU G UUCGAGGU	4455	ACCTCGAA GGCTAGCTACAACGA ACTTACGT	5741
4766	UGUUCGAG G UGUUGAAG	4456	CTTCAACA GGCTAGCTACAACGA CTCGAACA	5742
4768	UUCGAGGU G UUGAAGAU	4457	ATCTTCAA GGCTAGCTACAACGA ACCTCGAA	5743
4775	UGUUGAAG A UGGGAAGG	4458	CCTTCCCA GGCTAGCTACAACGA CTTCAACA	5744
4784	UGGGAAGG A UUUCGAGG	4459	CCTGCAAA GGCTAGCTACAACGA CCTTCCCA	5745
4788	AAGGAUUU G CAGGGCUG	4460	CAGCCCTG GGCTAGCTACAACGA AAATCCTT	5746

10

20

30

40

【 0 3 7 2 】

【 表 5 7 】

4793	UUUGCAGG G CUGAGUCU	4461	AGACTCAG GGCTAGCTACAACGA CCTGCAAA	5747
4798	AGGGCUGA G UCUAUCCA	4462	TGGATAGA GGCTAGCTACAACGA TCAGCCCT	5748
4802	CUGAGUCU A UCCAAGAG	4463	CTCTTGGA GGCTAGCTACAACGA AGACTCAG	5749
4811	UCCAAGAG G CUUUGUUU	4464	AAACAAAG GGCTAGCTACAACGA CTCTTGGA	5750
4816	GAGGCUUU G UUUAGGAC	4465	GTCCTAAA GGCTAGCTACAACGA AAAGCCTC	5751
4823	UGUUUAGG A CGUGGGUC	4466	GACCCACG GGCTAGCTACAACGA CCTAAACA	5752
4825	UUUAGGAC G UGGGUCCC	4467	GGGACCCA GGCTAGCTACAACGA GTCCTAAA	5753
4829	GGACGUGG G UCCCAAGC	4468	GCTTGGGA GGCTAGCTACAACGA CCACGTCC	5754
4836	GGUCCCAA G CCAAGCCU	4469	AGGCTTGG GGCTAGCTACAACGA TTGGGACC	5755
4841	CAAGCCAA G CCUUAAGU	4470	ACTTAAGG GGCTAGCTACAACGA TTGGCTTG	5756
4848	AGCCUUA A G UGUGGAAU	4471	ATTCCACA GGCTAGCTACAACGA TTAAGGCT	5757
4850	CCUUAAGU G UGGAUUC	4472	GAATTCCA GGCTAGCTACAACGA ACTTAAGG	5758
4855	AGUGUGGA A UUCGGAUU	4473	AATCCGAA GGCTAGCTACAACGA TCCACACT	5759
4861	GAAUUCG A UUGAUAGA	4474	TCTATCAA GGCTAGCTACAACGA CCGAATTC	5760
4865	UCGGAUUG A UAGAAAGG	4475	CCTTTCTA GGCTAGCTACAACGA CAATCCGA	5761
4877	AAAGGAAG A CUAACGUU	4476	AACGTTAG GGCTAGCTACAACGA CTTCCTTT	5762
4881	GAAGACUA A CGUUACCU	4477	AGGTAACG GGCTAGCTACAACGA TAGTCTTC	5763
4883	AGACUAAC G UUACCUUG	4478	CAAGGTAA GGCTAGCTACAACGA GTTAGTCT	5764
4886	CUAACGUU A CCUUGCUU	4479	AAGCAAGG GGCTAGCTACAACGA AACGTTAG	5765
4891	GUUACCUU G CUUUGGAG	4480	CTCCAAAG GGCTAGCTACAACGA AAGGTAAC	5766
4901	UUUGGAGA G UACUGGAG	4481	CTCCAGTA GGCTAGCTACAACGA TCTCCAAA	5767
4903	UGGAGAGU A CUGGAGCC	4482	GGCTCCAG GGCTAGCTACAACGA ACTCTCCA	5768
4909	GUACUGGA G CCUGCAAA	4483	TTTGCAAG GGCTAGCTACAACGA TCCAGTAC	5769
4913	UGGAGCCU G CAAUUGCA	4484	TGCATTTG GGCTAGCTACAACGA AGGCTCCA	5770
4917	GCCUGCAA A UGCAUUGU	4485	ACAATGCA GGCTAGCTACAACGA TTGCAGGC	5771
4919	CUGCAAAU G CAUUGUGU	4486	ACACAATG GGCTAGCTACAACGA ATTTGCAG	5772
4921	GCAAAUGC A UUGUGUUU	4487	AAACACAA GGCTAGCTACAACGA GCATTTGC	5773
4924	AAUGCAUU G UGUUUGCU	4488	AGCAAACA GGCTAGCTACAACGA AATGCATT	5774
4926	UGCAUUGU G UUUGUCU	4489	AGAGCAAA GGCTAGCTACAACGA ACAATGCA	5775
4930	UUGUGUUU G CUCUGGUG	4490	CACCAGAG GGCTAGCTACAACGA AAACACAA	5776
4936	UUGCUCUG G UGGAGGUG	4491	CACCTCCA GGCTAGCTACAACGA CAGAGCAA	5777
4942	UGGUGGAG G UGGGCAUG	4492	CATGCCCA GGCTAGCTACAACGA CTCCACCA	5778
4946	GGAGGUGG G CAUGGGGU	4493	ACCCCATG GGCTAGCTACAACGA CCACCTCC	5779
4948	AGGUGGGC A UGGGUCU	4494	AGACCCCA GGCTAGCTACAACGA GCCCACCT	5780
4953	GGCAUGGG G UCUGUCU	4495	AGAACAGA GGCTAGCTACAACGA CCCATGCC	5781
4957	UGGGGUCU G UUCUGAAA	4496	TTTCAGAA GGCTAGCTACAACGA AGACCCCA	5782
4965	GUUCUGAA A UGUAAAGG	4497	CCTTTACA GGCTAGCTACAACGA TTCAGAAC	5783
4967	UCUGAAAU G UAAAGGGU	4498	ACCCCTTA GGCTAGCTACAACGA ATTTCAGA	5784
4974	UGUAAAGG G UUCAGACG	4499	CGTCTGAA GGCTAGCTACAACGA CCTTTACA	5785
4980	GGGUUCAG A CGGGGUUU	4500	AAACCCCG GGCTAGCTACAACGA CTGAACCC	5786
4985	CAGACGGG G UUUCUGGU	4501	ACCAGAAA GGCTAGCTACAACGA CCCGTCTG	5787
4992	GGUUUCUG G UUUUAGAA	4502	TTCTAAAA GGCTAGCTACAACGA CAGAAACC	5788
5002	UUUAGAAG G UUGCGUGU	4503	ACACGCAA GGCTAGCTACAACGA CTCTTAAA	5789
5005	AGAAGGUU G CGUGUUCU	4504	AGAACACG GGCTAGCTACAACGA AACCTTCT	5790
5007	AAGGUUGC G UGUUCUUC	4505	GAAGAACA GGCTAGCTACAACGA GCAACCTT	5791
5009	GGUUGCGU G UUCUUCGA	4506	TCGAAGAA GGCTAGCTACAACGA ACGCAACC	5792
5018	UUCUUCGA G UUGGGCUA	4507	TAGCCCAA GGCTAGCTACAACGA TCGAAGAA	5793
5023	CGAGUUGG G CUAAGGUA	4508	TACTTTAG GGCTAGCTACAACGA CCAACTCG	5794
5029	GGGCUAAA G UAGAGUUC	4509	GAACTCTA GGCTAGCTACAACGA TTAGCCC	5795
5034	AAAGUAGA G UUCGUUGU	4510	ACAACGAA GGCTAGCTACAACGA TCTACTTT	5796
5038	UAGAGUUC G UUGUGCUG	4511	CAGCACAA GGCTAGCTACAACGA GAACTCTA	5797
5041	AGUUCGUU G UGUGUUUU	4512	AAACAGCA GGCTAGCTACAACGA AACGAACT	5798
5043	UUCGUUGU G CUGUUUCU	4513	AGAAACAG GGCTAGCTACAACGA ACAACGAA	5799

10

20

30

40

【 0 3 7 3 】

【 表 5 8 】

5046	GUUGUGCU G UUUCUGAC	4514	GTGAGAAA GGCTAGCTACAACGA AGCACAAC	5800
5053	UGUUCUG A CUCCUAAU	4515	ATTAGGAG GGCTAGCTACAACGA CAGAAACA	5801
5060	GACUCCUA A UGAGAGUU	4516	AACTCTCA GGCTAGCTACAACGA TAGGAGTC	5802
5066	UAAUGAGA G UUCCUCC	4517	GGAAGGAA GGCTAGCTACAACGA TCTCATT	5803
5077	CCUCCAG A CCGUAGC	4518	GCTAACGG GGCTAGCTACAACGA CTGGAAGG	5804
5080	UCCAGACC G UUAGCUGU	4519	ACAGCTAA GGCTAGCTACAACGA GGTCTGGA	5805
5084	GACCGUUA G CUGUCUCC	4520	GGAGACAG GGCTAGCTACAACGA TAACGGTC	5806
5087	CGUAGCU G UCUCUUG	4521	CAAGGAGA GGCTAGCTACAACGA AGCTAACG	5807
5095	GUCUCCU G CCAAGCCC	4522	GGGCTTGG GGCTAGCTACAACGA AAGGAGAC	5808
5100	CUUGCCAA G CCCAGGA	4523	TCCTGGGG GGCTAGCTACAACGA TTGGCAAG	5809
5114	GGAAGAAA A UGAUCCAG	4524	CTGCATCA GGCTAGCTACAACGA TTTCTTCC	5810
5117	AGAAAUG A UGCAGCUC	4525	GAGCTGCA GGCTAGCTACAACGA CATTTTCT	5811
5119	AAAAUGAU G CAGCUCUG	4526	CAGAGCTG GGCTAGCTACAACGA ATCATTIT	5812
5122	AUGAUGCA G CUCUGGCU	4527	AGCCAGAG GGCTAGCTACAACGA TGCATCAT	5813
5128	CAGCUCUG G CUCCUUGU	4528	ACAAGGAG GGCTAGCTACAACGA CAGAGCTG	5814
5135	GGUCCU G UCUCUCCAG	4529	CTGGGAGA GGCTAGCTACAACGA AAGGAGCC	5815
5144	UCUCCAG G CUGAUCCU	4530	AGGATCAG GGCTAGCTACAACGA CTGGGAGA	5816
5148	CCAGGCUG A UCCUUUAU	4531	ATAAAGGA GGCTAGCTACAACGA CAGCCTGG	5817
5155	GAUCCUU A UUCAGAAU	4532	ATTCTGAA GGCTAGCTACAACGA AAAGGATC	5818
5162	UAUUCAGA A UACCACAA	4533	TTGTGGTA GGCTAGCTACAACGA TCTGAATA	5819
5164	UUCAGAA A CCACAAAG	4534	CTTTGTGG GGCTAGCTACAACGA ATTCTGAA	5820
5167	AGAAUACC A CAAAGAAA	4535	TTTCTTTG GGCTAGCTACAACGA GGTATTCT	5821
5178	AAGAAAGG A CAUUCAGC	4536	GCTGAATG GGCTAGCTACAACGA CCTTTCTT	5822
5180	GAAAGGAC A UUCAGCUC	4537	GAGCTGAA GGCTAGCTACAACGA GTCCTTTC	5823
5185	GACAUUCA G CUCAAGGC	4538	GCCTTGAG GGCTAGCTACAACGA TGAATGTC	5824
5192	AGCUCAAG G CUCCUGC	4539	GCAGGGAG GGCTAGCTACAACGA CTTGAGCT	5825
5199	GGUCCCU G CCGUGUG	4540	CAACACGG GGCTAGCTACAACGA AGGGAGCC	5826
5202	UCCUGCC G UGUUGAAG	4541	CTTCAACA GGCTAGCTACAACGA GGCAGGGA	5827
5204	CCUGCCGU G UUGAAGAG	4542	CTCTTCAA GGCTAGCTACAACGA ACGGCAGG	5828
5212	GUUGAAGA G UUCUGACU	4543	AGTCAGAA GGCTAGCTACAACGA TCTTCAAC	5829
5218	GAGUUCUG A CUGCACAA	4544	TTGTGCAG GGCTAGCTACAACGA CAGAACTC	5830
5221	UUCUGACU G CACAAACC	4545	GGTTTGTG GGCTAGCTACAACGA AGTCAGAA	5831
5223	CUGACUGC A CAAACCAG	4546	CTGGTTTG GGCTAGCTACAACGA GCAGTCAG	5832
5227	CUGCACAA A CCAGCUUC	4547	GAAGCTGG GGCTAGCTACAACGA TTGTGCAG	5833
5231	ACAAACCA G CUUCUGGU	4548	ACCAGAAG GGCTAGCTACAACGA TGGTTTGT	5834
5238	AGCUUCUG G UUUCUUCU	4549	AGAAGAAA GGCTAGCTACAACGA CAGAAGCT	5835
5250	CUUCUGGA A UGAUACC	4550	GGTATTCA GGCTAGCTACAACGA TCCAGAAG	5836
5254	UGGAAUGA A UACCCUCA	4551	TGAGGGTA GGCTAGCTACAACGA TCATTCCA	5837
5256	GAAUGAAU A CCCUCAUA	4552	TATGAGGG GGCTAGCTACAACGA ATTATTTC	5838
5262	AUACCCUC A UAUCUGUC	4553	GACAGATA GGCTAGCTACAACGA GAGGGTAT	5839
5264	ACCCUCAU A UCUGUCCU	4554	AGGACAGA GGCTAGCTACAACGA ATGAGGGT	5840
5268	UCAUAUCU G UCCUGAUG	4555	CATCAGGA GGCTAGCTACAACGA AGATATGA	5841
5274	CUGUCCUG A UGUGAUAU	4556	ATATCACA GGCTAGCTACAACGA CAGGACAG	5842
5276	GUCCUGAU G UGAUAUGU	4557	ACATATCA GGCTAGCTACAACGA ATCAGGAC	5843
5279	CUGAUGUG A UAUGUCUG	4558	CAGACATA GGCTAGCTACAACGA CACATCAG	5844
5281	GAUGUGAU A UGUCUGAG	4559	CTCAGACA GGCTAGCTACAACGA ATCACATC	5845
5283	UGUGAUAU G UCUGAGAC	4560	GTCTCAGA GGCTAGCTACAACGA ATATCACA	5846
5290	UGUCUGAG A CUGAAUGC	4561	GCATTCAG GGCTAGCTACAACGA CTCAGACA	5847
5295	GAGACUGA A UGCGGGAG	4562	CTCCCGCA GGCTAGCTACAACGA TCAGTCTC	5848
5297	GACUGAAU G CGGGAGGU	4563	ACCTCCCG GGCTAGCTACAACGA ATTCAGTC	5849
5304	UGCGGGAG G UUCAUUGU	4564	ACATTGAA GGCTAGCTACAACGA CTCCCGCA	5850
5309	GAGGUUCA A UGUGAAGC	4565	GCTTCACA GGCTAGCTACAACGA TGAACCTC	5851
5311	GGUUCAAU G UGAAGCUG	4566	CAGCTTCA GGCTAGCTACAACGA ATTGAACC	5852

10

20

30

40

【 0 3 7 4 】

【 表 5 9 】

5316	AAUGUGAA G CUGUGUGU	4567	ACACACAG GGCTAGCTACAACGA TTCACATT	5853
5319	GUGAAGCU G UGUGUGGU	4568	ACCACACA GGCTAGCTACAACGA AGCTTCAC	5854
5321	GAAGCUGU G UGUGUGU	4569	ACACCACA GGCTAGCTACAACGA ACAGCTTC	5855
5323	AGCUGUGU G UGUGUGUA	4570	TGACACCA GGCTAGCTACAACGA ACACAGCT	5856
5326	UGUGUGUG G UGUCAAAG	4571	CTTTGACA GGCTAGCTACAACGA CACACACA	5857
5328	UGUGUGGU G UCAAAGUU	4572	AACCTTGA GGCTAGCTACAACGA ACCACACA	5858
5334	GUGUCAA G UUCAGGA	4573	TCCTGAAA GGCTAGCTACAACGA TTTGACAC	5859
5346	CAGGAAGG A UUUUACCC	4574	GGGTAAAA GGCTAGCTACAACGA CCTTCCTG	5860
5351	AGGAUUUU A CCCUUUUG	4575	CAAAAGGG GGCTAGCTACAACGA AAAATCCT	5861
5359	ACCCUUUU G UUCUCCC	4576	GGGAAGAA GGCTAGCTACAACGA AAAAGGGT	5862
5371	UUCCCCU G UCCCCAAC	4577	GTTGGGGA GGCTAGCTACAACGA AGGGGGAA	5863
5378	UGUCCCCA A CCCACUCU	4578	AGAGTGGG GGCTAGCTACAACGA TGGGGACA	5864
5382	CCCAACCC A CUCUCACC	4579	GGTGAGAG GGCTAGCTACAACGA GGGTTGGG	5865
5388	CCACUCUC A CCCCGCAA	4580	TTGCGGGG GGCTAGCTACAACGA GAGAGTGG	5866
5393	CUCACCCC G CAACCCAU	4581	ATGGGTTG GGCTAGCTACAACGA GGGGTGAG	5867
5396	ACCCCGCA A CCCAUCAG	4582	CTGATGGG GGCTAGCTACAACGA TGCGGGGT	5868
5400	CGCAACCC A UCAGUAUU	4583	AATACTGA GGCTAGCTACAACGA GGGTTGCG	5869
5404	ACCCAUCA G UUUUUUAG	4584	CTAAATAA GGCTAGCTACAACGA TGATGGGT	5870
5406	CCAUCAGU A UUUUAGUU	4585	AACTAAAA GGCTAGCTACAACGA ACTGATGG	5871
5412	GUUUUUUA G UUAUUUGG	4586	CCAAATAA GGCTAGCTACAACGA TAAATATC	5872
5415	UUUUAGUU A UUUGGCCU	4587	AGGCCAAA GGCTAGCTACAACGA AACTAAAA	5873
5420	GUUUUUUG G CCUCUACU	4588	AGTAGAGG GGCTAGCTACAACGA CAAATAAC	5874
5426	UGGCCUCU A CUCCAGUA	4589	TACTGGAG GGCTAGCTACAACGA AGAGGCCA	5875
5432	CUACUCCA G UAAACCUG	4590	CAGGTTTA GGCTAGCTACAACGA TGGAGTAG	5876
5436	UCCAGUAA A CCUGAUUG	4591	CAATCAGG GGCTAGCTACAACGA TTACTGGA	5877
5441	UAAACCUG A UUGGGUUU	4592	AAACCCAA GGCTAGCTACAACGA CAGGTTTA	5878
5446	CUGAUUGG G UUGUUUCA	4593	TGAACAAA GGCTAGCTACAACGA CCAATCAG	5879
5450	UUGGGUUU G UUCACUCU	4594	AGAGTGAA GGCTAGCTACAACGA AAACCCAA	5880
5454	GUUUUUUC A CUCUCUGA	4595	TCAGAGAG GGCTAGCTACAACGA GAACAAAC	5881
5463	CUCUCUGA A UGAUUUU	4596	AATAATCA GGCTAGCTACAACGA TCAGAGAG	5882
5466	UCUGAAUG A UUAUUAGC	4597	GCTAATAA GGCTAGCTACAACGA CATTCAGA	5883
5469	GAAUGAUU A UUAGCCAG	4598	CTGGCTAA GGCTAGCTACAACGA AATCATTC	5884
5473	GAUUUAUA G CCAGACUU	4599	AAGTCTGG GGCTAGCTACAACGA TAATAATC	5885
5478	UUAGCCAG A CUUCAAAA	4600	TTTGAAG GGCTAGCTACAACGA CTGGCTAA	5886
5486	ACUUCAAA A UUAUUUA	4601	TAAATATA GGCTAGCTACAACGA TTTGAAGT	5887
5489	UCAAAAUU A UUUUAUAG	4602	CTATAAAA GGCTAGCTACAACGA AATTTTGA	5888
5494	AUUUUUUU A UAGCCCAA	4603	TTGGGCTA GGCTAGCTACAACGA AAAATAAT	5889
5497	AUUUUUAU G CCCAAAUU	4604	AATTTGGG GGCTAGCTACAACGA TATAAAAT	5890
5503	UAGCCCAA A UUAUAACA	4605	TGTTATAA GGCTAGCTACAACGA TTGGGCTA	5891
5506	CCCAAAUU A UAACAUCU	4606	AGATGTTA GGCTAGCTACAACGA AATTTGGG	5892
5509	AAAUUAUA A CAUCUAUU	4607	AATAGATG GGCTAGCTACAACGA TATAATTT	5893
5511	AUUUAUAC A UCUAUUGU	4608	ACAATAGA GGCTAGCTACAACGA GTTATAAT	5894
5515	UAACAUCU A UUGUAUUA	4609	TAATACAA GGCTAGCTACAACGA AGATGTTA	5895
5518	CAUCUAUU G UAUUAUUU	4610	AAATAATA GGCTAGCTACAACGA AATAGATG	5896
5520	UCUAUUGU A UUAUUUAG	4611	CTAAATAA GGCTAGCTACAACGA ACAATAGA	5897
5523	AUUGUAUU A UUUAGACU	4612	AGTCTAAA GGCTAGCTACAACGA AATACAAT	5898
5529	UUUUUUAG A CUUUUAC	4613	GTTAAAAG GGCTAGCTACAACGA CTAAATAA	5899
5536	GACUUUUA A CAUAUAGA	4614	TCTATATG GGCTAGCTACAACGA TAAAAGTC	5900
5538	CUUUUAA A UAUAGAGC	4615	GCTCTATA GGCTAGCTACAACGA GTTAAAAG	5901
5540	UUUAACAU A UAGAGCUA	4616	TAGCTCTA GGCTAGCTACAACGA ATGTTAAA	5902
5545	CAUAUAGA G CUUUUUCU	4617	AGAAATAG GGCTAGCTACAACGA TCTATATG	5903
5548	AUAGAGCU A UUUCUACU	4618	AGTAGAAA GGCTAGCTACAACGA AGCTCTAT	5904
5554	CUAUUUCU A CUGAUUUU	4619	AAAATCAG GGCTAGCTACAACGA AGAAATAG	5905

10

20

30

40

【 0 3 7 5 】

【 表 6 0 】

5558	UUCUACUG A UUUUUGCC	4620	GGCAAAA GGCTAGCTACAACGA CAGTAGAA	5906
5564	UGAUUUUU G CCCUUGUU	4621	AACAAGGG GGCTAGCTACAACGA AAAAATCA	5907
5570	UUGCCCUU G UUCUGUCC	4622	GGACAGAA GGCTAGCTACAACGA AAGGGCAA	5908
5575	CUUGUUCU G UCCUUUUU	4623	AAAAAGGA GGCTAGCTACAACGA AGAACAAAG	5909
5597	AAAAGAAA A UGUGUUUU	4624	AAAACACA GGCTAGCTACAACGA TTTCTTTT	5910
5599	AAGAAAAU G UGUUUUUU	4625	AAAAACA GGCTAGCTACAACGA ATTTCTTT	5911
5601	GAAAAUGU G UUUUUUGU	4626	ACAAAAA GGCTAGCTACAACGA ACATTTTC	5912
5608	UGUUUUUU G UUUGGUAC	4627	GTACCAA GGCTAGCTACAACGA AAAAAACA	5913
5613	UUUGUUUG G UACCAUAG	4628	CTATGGTA GGCTAGCTACAACGA CAAACAAA	5914
5615	UGUUUGGU A CCAUAGUG	4629	CACTATGG GGCTAGCTACAACGA ACCAAACA	5915
5618	UUGGUACC A UAGUGUGA	4630	TCACACTA GGCTAGCTACAACGA GGTACCAA	5916
5621	GUACCAUA G UGUGAAAU	4631	ATTTTACA GGCTAGCTACAACGA TATGTATC	5917
5623	ACCAUAGU G UGAAAUGC	4632	GCATTTCA GGCTAGCTACAACGA ACTATGGT	5918
5628	AGUGUGAA A UGCUGGGA	4633	TCCCAGCA GGCTAGCTACAACGA TTCACACT	5919
5630	UGUGAAAU G CUGGGAAC	4634	GTTCCCAG GGCTAGCTACAACGA ATTTTACA	5920
5637	UGCUGGGA A CAAUGACU	4635	AGTCATTG GGCTAGCTACAACGA TCCCAGCA	5921
5640	UGGGAACA A UGACUAUA	4636	TATAGTCA GGCTAGCTACAACGA TGTCCCA	5922
5643	GAACAAUG A CUUAAGA	4637	TCTTATAG GGCTAGCTACAACGA CATTTGTC	5923
5646	CAAUGACU A UAAGACAU	4638	ATGTCTTA GGCTAGCTACAACGA AGTCATTG	5924
5651	ACUAUAAG A CAUGCUAU	4639	ATAGCATG GGCTAGCTACAACGA CTTATAGT	5925
5653	UAUAAGAC A UGCUAUGG	4640	CCATAGCA GGCTAGCTACAACGA GTCTTATA	5926
5655	UAAGACAU G CUUAUGCA	4641	TGCCATAG GGCTAGCTACAACGA ATGTCTTA	5927
5658	GACAUGCU A UGCACAU	4642	ATGTGCCA GGCTAGCTACAACGA AGCATGTC	5928
5661	AUGCUAUG G CACUAUA	4643	TATATGTG GGCTAGCTACAACGA CATAGCAT	5929
5663	GCUAUGGC A CAUAUAU	4644	AATATATG GGCTAGCTACAACGA GCCATAGC	5930
5665	UAUGGCAC A UAUAUUUA	4645	TAAATATA GGCTAGCTACAACGA GTGCCATA	5931
5667	UGGCACAU A UAUAUAU	4646	TATAAATA GGCTAGCTACAACGA ATGTGCCA	5932
5669	GCACUAU A UUAUAUGU	4647	ACTATAAA GGCTAGCTACAACGA ATATGTGC	5933
5673	AUAUAUUU A UAGUCUGU	4648	ACAGACTA GGCTAGCTACAACGA AAATATAT	5934
5676	UAUAUAUA G UCUGUUUA	4649	TAAACAGA GGCTAGCTACAACGA TATAAATA	5935
5680	UAUAGUCU G UUAUGUA	4650	TACATAAA GGCTAGCTACAACGA AGACTATA	5936
5684	GUCUGUUU A UGUAGAAA	4651	TTTCTACA GGCTAGCTACAACGA AAACAGAC	5937
5686	CUGUUUAU G UAGAAACA	4652	TGTTTCTA GGCTAGCTACAACGA ATAAACAG	5938
5692	AUGUAGAA A CAAUGUA	4653	TACATTTG GGCTAGCTACAACGA TTCTACAT	5939
5696	AGAAACAA A UGUAAUAU	4654	ATATTACA GGCTAGCTACAACGA TTGTTTCT	5940
5698	AAACAAAU G UAAUAUAU	4655	ATATATTA GGCTAGCTACAACGA ATTTGTTT	5941
5701	CAAUGUA A UAUAUUA	4656	TTAATATA GGCTAGCTACAACGA TACATTTG	5942
5703	AAUGUAAU A UAUAAGG	4657	CTTTAATA GGCTAGCTACAACGA ATTACATT	5943
5705	UGUAUAU A UUAAGCC	4658	GGCTTTAA GGCTAGCTACAACGA ATATTACA	5944
5711	AUAUAAA G CCUAUAU	4659	ATATAAGG GGCTAGCTACAACGA TTTAATAT	5945
5716	AAAGCCUU A UAUAUAU	4660	ATTATATA GGCTAGCTACAACGA AAGGCTTT	5946
5718	AGCCUUAU A UAUAUGA	4661	TCATTATA GGCTAGCTACAACGA ATAAGGCT	5947
5720	CCUAUAU A UAAUGAAC	4662	GTTTATTA GGCTAGCTACAACGA ATATAAGG	5948
5723	UAUAUAUA A UGAACUUU	4663	AAAGTTCA GGCTAGCTACAACGA TATATATA	5949
5727	UAUAUGA A CUUUGUAC	4664	GTACAAAG GGCTAGCTACAACGA TCATTATA	5950
5732	UGAACUUU G UACUAUUC	4665	GAATAGTA GGCTAGCTACAACGA AAAGTTCA	5951
5734	AACUUUGU A CUUAUCAC	4666	GTGAATAG GGCTAGCTACAACGA ACAAAGTT	5952
5737	UUUGUACU A UUCACAU	4667	AATGTGAA GGCTAGCTACAACGA AGTACAAA	5953
5741	UACUAUUC A CAUUUUGU	4668	ACAAAATG GGCTAGCTACAACGA GAATAGTA	5954
5743	CUAUUCAC A UUUUGUAU	4669	ATACAAA GGCTAGCTACAACGA GTGAATAG	5955
5748	CACAUUUU G UAUCAGUA	4670	TACTGATA GGCTAGCTACAACGA AAAATGTG	5956
5750	CAUUUUGU A UCAGUAU	4671	AATACTGA GGCTAGCTACAACGA ACAAATG	5957
5754	UUGUAUCA G UAUAUGU	4672	ACATAATA GGCTAGCTACAACGA TGATACAA	5958

10

20

30

40

【 0 3 7 6 】

【 表 6 1 】

5756	GUAUCAGU A UUAUGUAG	4673	CTACATAA GGCTAGCTACAACGA ACTGATAC	5959
5759	UCAGUAAU A UGUAGCAU	4674	ATGCTACA GGCTAGCTACAACGA AATACTGA	5960
5761	AGUAAUUAU G UAGCAUAA	4675	TTATGCTA GGCTAGCTACAACGA ATAATACT	5961
5764	AUUAUGUA G CAUAACAA	4676	TTGTTATG GGCTAGCTACAACGA TACATAAT	5962
5766	UAUGUAGC A UAACAAAG	4677	CTTGTGTTA GGCTAGCTACAACGA GCTACATA	5963
5769	GUAGCAUA A CAAAGGUC	4678	GACCTTTG GGCTAGCTACAACGA TATGCTAC	5964
5775	UAACAAAG G UCAUAAUG	4679	CATTATGA GGCTAGCTACAACGA CTTTGTGTTA	5965
5778	CAAAGGUC A UAAUGCUU	4680	AAGCATTG GGCTAGCTACAACGA GACCTTTG	5966
5781	AGGUCAUA A UGCUUUCA	4681	TGAAAGCA GGCTAGCTACAACGA TATGACCT	5967
5783	GUCAUAAU G CUUUCAGC	4682	GCTGAAAG GGCTAGCTACAACGA ATTATGAC	5968
5790	UGCUIUCA G CAAUUGAU	4683	ATCAATTG GGCTAGCTACAACGA TGAAAGCA	5969
5793	UUUCAGCA A UUGAUGUC	4684	GACATCAA GGCTAGCTACAACGA TGCTGAAA	5970
5797	AGCAAUUG A UGUCAUUU	4685	AAATGACA GGCTAGCTACAACGA CAATTGCT	5971
5799	CAAUUGAU G UCAUUUUA	4686	TAAAATGA GGCTAGCTACAACGA ATCAATTG	5972
5802	UUGAUGUC A UUUUAUUA	4687	TAATAAAA GGCTAGCTACAACGA GACATCAA	5973
5807	GUCAUUUU A UUAAGGAA	4688	TTCTTTAA GGCTAGCTACAACGA AAAATGAC	5974
5815	AUUAAGA A CAUUGAAA	4689	TTTCAATG GGCTAGCTACAACGA TCTTTAAT	5975
5817	UAAAGAAC A UUGAAAAA	4690	TTTTTCAA GGCTAGCTACAACGA GTTCTTTA	5976

入力配列 = AF035121.切断部位=R/Y

アーム長さは 8. コア配列 = GGCTAGCTACAACGA

AF035121 (Homo sapiens KDR/flk-1 蛋白質 mRNA, 完全 cds.; Acc# AF035121; 5830 bp)

10

20

【図面の簡単な説明】

【0377】

【図1】図1は、そのRNA標的に結合したANGIOZYME（商標）リボザイムの二次構造モデルを示す。

【図2】図2は、LLCマウスモデルにおける、ANGIOZYME（商標）の全身投与後の原発性腫瘍成長の阻害の経時変化を示す。

【図3】図3は、LLCマウスモデルにおける、ある投与計画にしたがったANGIOZYME（商標）の全身投与後の原発性腫瘍成長の阻害を示す。

30

【図4】図4は、マウス結腸直腸モデルにおける、ANGIOZYME（商標）の全身投与後の腫瘍転移の用量依存的阻害を示す。

【図5】図5は、10、30、100または300mg/m²の用量の1回皮下投与（SC）後のANGIOZYME（商標）の血漿濃度プロファイルを示すグラフである。

【図6】図6は、化学的に安定化されたリボザイムモチーフの例を示す。

【図7】図7は、化学的に安定化されたチンザイムAリボザイムモチーフの例を示す。

【図8】図8は、DNAザイムモチーフの例を示す。

【図9】図9は、ANGIOZYME（配列番号5977）を用いた臨床試験における可溶性VEGFR1の阻害を示すデータを示す。

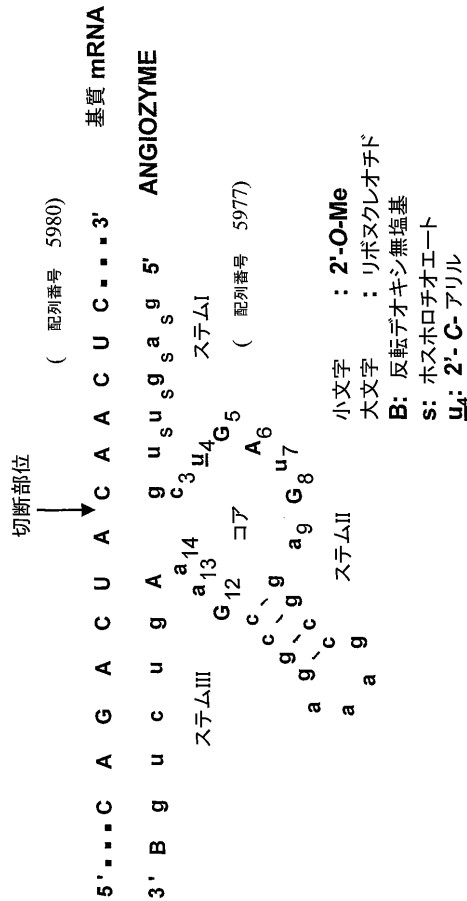
【図10】図10は、増殖性網膜症のマウスモデルについての一般化されたアウトラインを示す。

40

【図11】図11は、増殖性網膜症のマウスモデルにおける、VEGF-レセプターを標的とする酵素的核酸分子の有効性を示すグラフを示す。

【 図 1 】

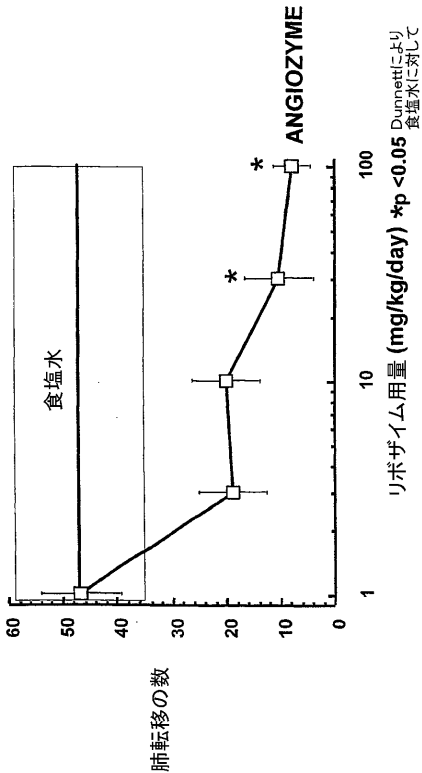
図1：抗Fit-1リボザイム：ANGIOZYME



【 図 3 】

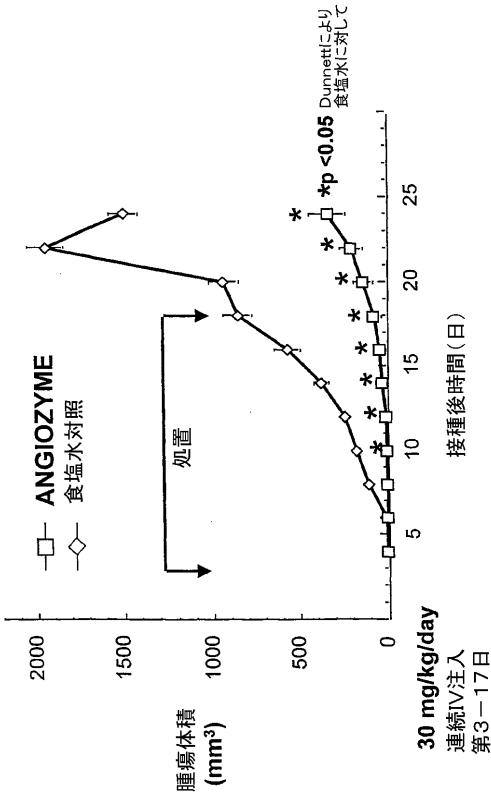
図3：ANGIOZYMEによる肺転移の阻害

(LLC-HMモデル)



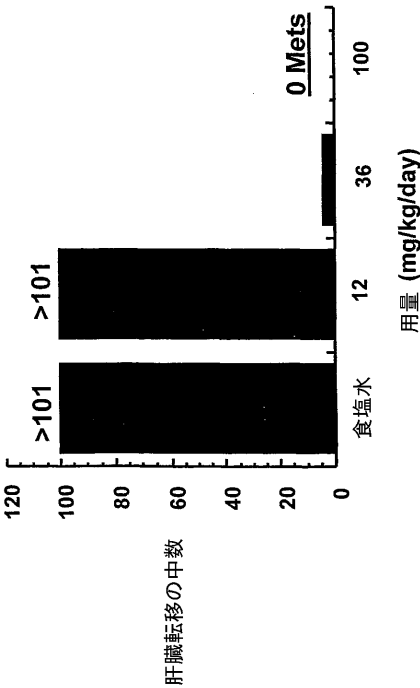
【 図 2 】

図2：ANGIOZYME全身投与後のLLC-HM原発性腫瘍成長の阻害

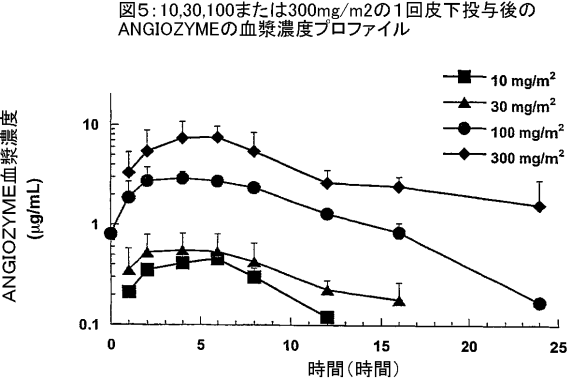


【 図 4 】

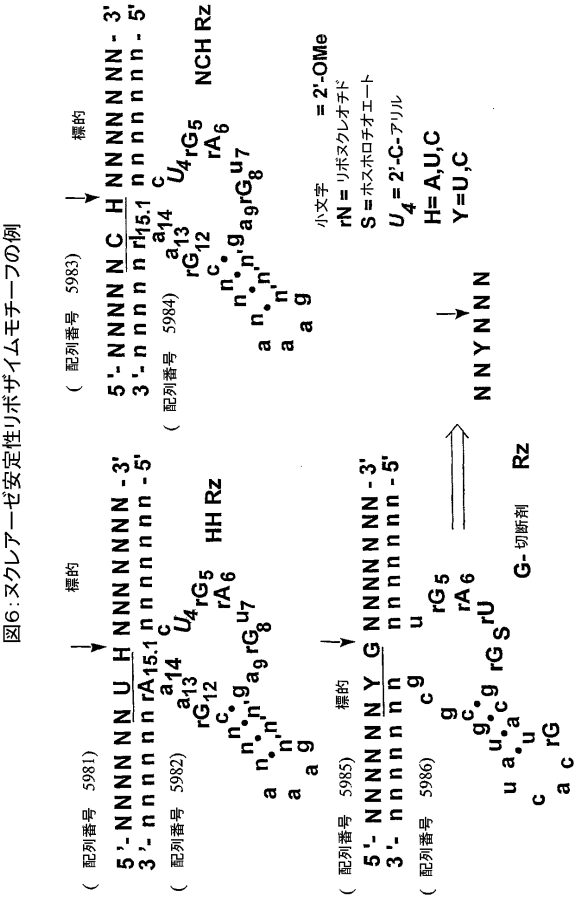
図4：結腸直腸癌モデルにおける肝臓転移に及ぼすANGIOZYMEの影響



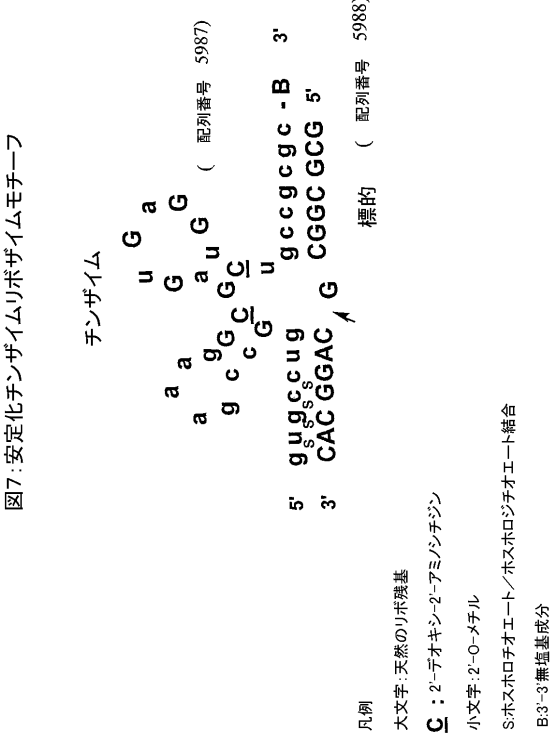
【 図 5 】



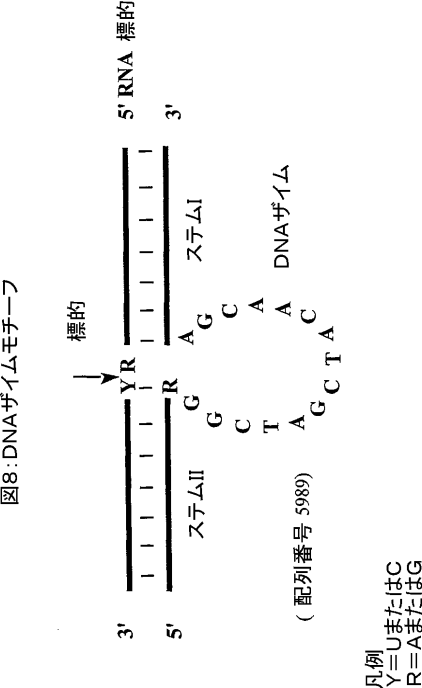
【 図 6 】



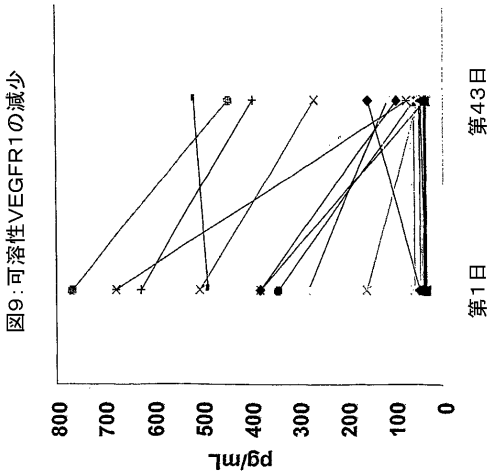
【 図 7 】



【 図 8 】

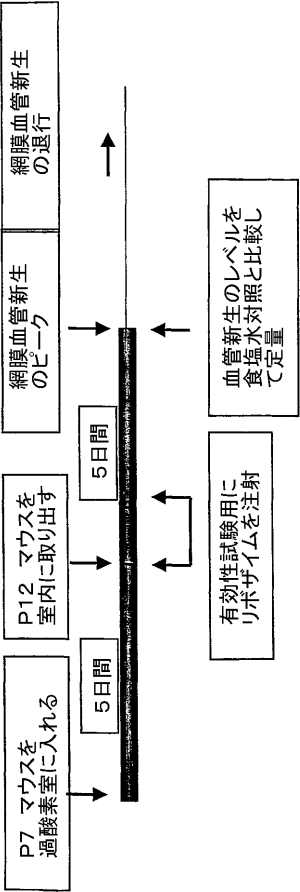


【 図 9 】



【 図 10 】

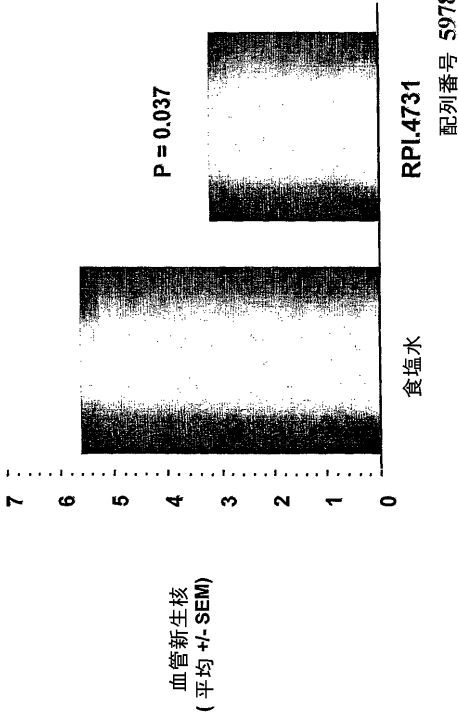
図10: 増殖性網膜症のマウスモデル



注: ピークVEGFLレベルは室内空気に暴露した12時間後に測定した

【 図 11 】

図11: RPI4731は新生児マウスにおいて低酸素誘導性網膜血管新生を減少させる



結果: RPI4731を2回眼内注射した後、網膜血管新生は約40%低下した

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096927 A2(51) International Patent Classification: C07H 21/04,
C12Q 1/68, C12N 5/00

(21) International Application Number: PCT/US02/17674

(22) International Filing Date: 29 May 2002 (29.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/870,161 29 May 2001 (29.05.2001) US
60/334,461 30 November 2001 (30.11.2001) US
10/138,674 3 May 2002 (03.05.2002) US(71) Applicants (for all designated States except US):
RIBOZYME PHARMACEUTICALS, INCORPORATED [US/US]; 2950 Wilderness Place, Boulder, CO 80301 (US), CHIRON CORPORATION [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916 (US).(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ESCOBEDO, Jaime [US/US]; 1470 Livorno Road, Alamo, CA 94507

(US), MCSWIGGEN, James [US/US]; 4866 Franklin Drive, Boulder, CO 80301 (US), PAVCO, Pamela [US/US]; 705 Barbary Circle, Lafayette, CO 80026 (US), STINCHCOMB, Dan [US/US]; 8409 South Country Road 3, Ft. Collins, CO 80528 (US), SANDBERG, Jennifer [US/US]; 620 Bluegrass Drive, Longmont, CO 80503 (US), GORDON, Gilad [US/US]; 3605 Silver Plume Lane, Boulder, CO 80303 (US).

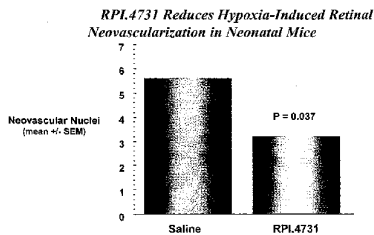
(74) Agent: TERPSTRA, Anita, J.; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff, Suite 3200, 300 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).

(81) Designated States (national): AU, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: NUCLEIC ACID BASED MODULATION OF FEMALE REPRODUCTIVE DISEASES AND CONDITIONS



Results: ~40% decrease in retinal neovascularization following two intraocular injections of RPL4731

SEQ ID NO: 5975

(57) Abstract: The present invention relates to nucleic acid molecules, including dsRNA, siRNA, antisense, 2.5-A chimeras, aptamers, and enzymatic nucleic acid molecules, such as hammerhead ribozymes, DNazymes, and allozymes, which modulate the expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGF) and/or vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) genes for the treatment and/or diagnosis of diseases and conditions associated with angiogenesis, such as cancer, tumor angiogenesis, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, proliferative diabetic retinopathy, hypoxia-induced angiogenesis, rheumatoid arthritis, psoriasis, wound healing, and female reproductive disorders and conditions, including but not limited to endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), and menopausal dysfunction.

WO 02/096927 A2

WO 02/096927 A2



European patent (AI, BL, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

without international search report and to be republished upon receipt of that report

WO 02/096927

PCT/US02/17674

1

NUCLEIC ACID BASED MODULATION OF FEMALE REPRODUCTIVE DISEASES
AND CONDITIONS

This patent application claims priority from Sandberg *et al.*, USSN 60/334,461, filed
5 November 30, 2001, entitled "Method and Reagent for the Modulation of Female
Reproductive Diseases and Conditions" and Pavco *et al.*, USSN 10/138,674, filed May 3,
2002, which is a continuation in part of Pavco *et al.*, USSN 09/870,161, which is a
continuation-in-part of Pavco *et al.*, USSN 09/708,690, filed November 7, 2000, which is
a continuation-in-part of Pavco *et al.*, USSN 09/371,722, filed August 10, 1999, which is a
10 continuation-in-part of Pavco *et al.*, USSN 08/584,040, filed January 11, 1996, which
claims the benefit of Pavco *et al.*, USSN 60/005,974, filed on October 26, 1995; these
earlier applications are entitled "Method and Reagent for Treatment of Diseases or
Conditions Related to Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor". Each of
these applications is hereby incorporated by reference herein in its entirety including the
15 drawings and tables.

Technical Field Of The Invention

This invention relates to methods and reagents for the treatment of diseases or
conditions relating to the levels of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)
and vascular endothelial growth factor receptor(s). Specifically, the instant invention features
20 nucleic-acid based molecules and methods that modulate the expression of vascular
endothelial growth factor and/or vascular endothelial growth factor receptors, such as
VEGFR1 and/or VEGFR2, that are useful in preventing, treating, controlling and/or
diagnosing disorders and conditions related to angiogenesis, including but not limited to
cancer, tumor angiogenesis, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related
25 macular degeneration, proliferative diabetic retinopathy, hypoxia-induced angiogenesis,
rheumatoid arthritis, psoriasis, wound healing, endometriosis, endometrial carcinoma,
gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome
(PMS), and menopausal dysfunction.

Background Of The Invention

30 The following is a discussion of relevant art, none of which is admitted to be prior art to
the present invention.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

2

VEGF, also referred to as vascular permeability factor (VPF) and vasculotropin, is a potent and highly specific mitogen of vascular endothelial cells (for a review see Ferrara, 1993 *Trends Cardiovas. Med.* 3, 244; Neufeld *et al.*, 1994, *Prog. Growth Factor Res.* 5, 89). VEGF-induced neovascularization is implicated in various pathological conditions such as tumor angiogenesis, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, proliferative diabetic retinopathy, hypoxia-induced angiogenesis, rheumatoid arthritis, psoriasis, wound healing and others.

VEGF, an endothelial cell-specific mitogen, is a 34-45 kDa glycoprotein with a wide range of activities that include promotion of angiogenesis, enhancement of vascular-permeability and others. VEGF belongs to the platelet-derived growth factor (PDGF) family of growth factors with approximately 18% homology with the A and B chain of PDGF at the amino acid level. Additionally, VEGF contains the eight conserved cysteine residues common to all growth factors belonging to the PDGF family (Neufeld *et al.*, *supra*). VEGF protein is believed to exist predominantly as disulfide-linked homodimers; monomers of VEGF have been shown to be inactive (Flouet *et al.*, 1989 *EMBO J.* 8, 3801).

VEGF exerts its influence on vascular endothelial cells by binding to specific high-affinity cell surface receptors. Covalent cross-linking experiments with ¹²⁵I-labeled VEGF protein have led to the identification of three high molecular weight complexes of 225, 195 and 175 kDa presumed to be VEGF and VEGF receptor complexes (Vaisman *et al.*, 1990 *J. Biol. Chem.* 265, 19461). Based on these studies VEGF-specific receptors of 180, 150 and 130 kDa molecular mass were predicted. In endothelial cells, receptors of 150 and 130 kDa have been identified. The VEGF receptors belong to the superfamily of receptor tyrosine kinases (RTKs) characterized by a conserved cytoplasmic catalytic kinase domain and a hydrophilic kinase sequence. The extracellular domains of the VEGF receptors consist of seven immunoglobulin-like domains that are thought to be involved in VEGF binding functions.

The two most abundant and high-affinity receptors of VEGF are flt-1 (VEGFR1) (*fms*-like tyrosine kinase) cloned by Shibuya *et al.*, 1990 *Oncogene* 5, 519 and KDR (VEGFR2) (kinase-insert-domain-containing receptor) cloned by Terman *et al.*, 1991 *Oncogene* 6, 1677. The murine homolog of KDR, cloned by Mathews *et al.*, 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 88, 9026, shares 85% amino acid homology with KDR and is termed as flk-1 (fetal liver kinase-1). The high-affinity binding of VEGF to its receptors is modulated by cell surface-associated heparin and heparin-like molecules (Gitay-Goren *et al.*, 1992 *J. Biol. Chem.* 267, 6093).

WO 02/096927

PCT/US02/17674

3

VEGF expression has been associated with several pathological states such as tumor angiogenesis, several forms of blindness, rheumatoid arthritis, psoriasis and others. In addition, a number of studies have demonstrated that VEGF is both necessary and sufficient for neovascularization. Takashita *et al.*, 1995 *J. Clin. Invest.* 93, 662, demonstrated that a single injection of VEGF augmented collateral vessel development in a rabbit model of ischemia. VEGF also can induce neovascularization when injected into the cornea. Expression of the VEGF gene in CHO cells is sufficient to confer tumorigenic potential to the cells. Kim *et al.*, *supra* and Millauer *et al.*, *supra* used monoclonal antibodies against VEGF or a dominant negative form of VEGFR2 receptor to inhibit tumor-induced neovascularization.

During development, VEGF and its receptors are associated with regions of new vascular growth (Millauer *et al.*, 1993 *Cell* 72, 835; Shalaby *et al.*, 1993 *J. Clin. Invest.* 91, 2235). Furthermore, transgenic mice lacking either of the VEGF receptors are defective in blood vessel formation and these mice do not survive; VEGFR2 appears to be required for differentiation of endothelial cells, while VEGFR1 appears to be required at later stages of vessel formation (Shalaby *et al.*, 1995 *Nature* 376, 62; Fung *et al.*, 1995 *Nature* 376, 66). Thus, these receptors apparently need to be present to properly signal endothelial cells or their precursors to respond to vascularization-promoting stimuli.

Increasing evidence suggests that the VEGF family may also be involved with both the etiology and maintenance of peritoneal endometriosis. Peritoneal endometriosis is a significant debilitating gynecological problem of widespread prevalence. It is now generally accepted that the pathogenesis of peritoneal endometriosis involves the implantation of exfoliated endometrium. Maintenance of exfoliated endometrial tissue is dependent upon the generation and maintenance of an extensive blood supply both within and surrounding the ectopic tissue.

Endometriosis is a disease affecting an estimated 77 million women and teenagers worldwide. Endometriosis is a leading cause of infertility, chronic pelvic pain and hysterectomy. Endometriosis can be characterized when endometrial tissue (the tissue inside the uterus which builds up and is shed each month during menses) is found outside the uterus, in other areas of the body. The endometrial tissue can respond to hormonal commands each month and break down and bleed. However, unlike the endometrium, these tissue deposits have no way of leaving the body. The result is internal bleeding, degeneration of blood and tissue shed from the growths, inflammation of the surrounding areas, expression of irritating enzymes and formation of scar tissue. In addition, depending on the location of the growths,

WO 02/096927

PCT/US02/17674

4

interference with the bowel, bladder, intestines and other areas of the pelvic cavity can occur. Endometrial tissue has even been found lodged in the skin and at other extrapelvic locations like the arm, leg and even brain.

Currently, the presence of Endometriosis can only be confirmed through surgery such as laparoscopy, but can be suspected based on symptoms, physical findings and diagnostic tests. Endometriosis can be treated in many different ways, both surgically and medically. Most commonly, surgery will be performed during which the disease will be excised, ablated, fulgured, cauterized or otherwise removed, and adhesions will also be freed. Surgeries include but are not limited to laparoscopy; laparotomy; presacral and uterosacral and various levels of hysterectomies, where some or all of the reproductive organs are removed. Often, this method will only relieve the symptoms associated with growths on the reproductive organs, not the bowels or kidneys and related areas where Endometriosis can be present.

There are several drugs used to treat Endometriosis that are utilized either alone or in combination with surgery. These include contraceptives, GnRH agonists, and/or synthetic hormones. GnRH agonists are commonly used on women in all stages of the disease and may sometimes have serious side affects. GnRH (gonadotropin releasing hormone) analogues are classified into 2 groups: agonists and antagonists. Agonists are commonly used in the treatment of Endometriosis by suppressing the manufacture of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), common hormones required in ovulation. When they are not secreted, the body will go into "pseudo-menopause," stalling the growth of more implants. However, these are again only stop-gap measures that can be utilized only for short term intervals. Once the body returns to it's normal state, the Endometriosis will again begin to implant itself.

Angiogenesis is likely to be involved in the pathogenesis of endometriosis. According to the transplantation theory, when the exfoliated endometrium is attached to the peritoneal layer, the establishment of a new blood supply is essential for the survival of the endometrial implant and development of endometriosis (Donnez *et al.*, 1998, *Hum. Reprod.*, 13, 1686-1690). Endometrial growth and repair after menstruation are associated with profound angiogenesis. Abnormalities in these processes result in excessive or unpredictable bleeding patterns and are common in many women. It is therefore important to understand which factors regulate normal endometrial angiogenesis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an endothelial cell-specific mitogen that plays an important role in normal and pathological angiogenesis (Fasciani *et al.*, 2000, *Mol. Hum. Reprod.*, 6, 50-54; Sharkey *et al.*, 2000, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85, 402-409). Sources of this factor include the eutopic

WO 02/096927

PCT/US02/17674

5

endometrium, ectopic endometriotic tissue and peritoneal fluid macrophages. Important to its etiology is the correct peritoneal environment in which the exfoliated endometrium is seeded and implants. Established ectopic tissue is then dependent on the peritoneal environment for its survival, an environment that supports angiogenesis. The increasing knowledge of the involvement of the VEGF family in endometriotic angiogenesis raises the possibility of novel approaches to its medical management, with particular focus on the anti-angiogenic control of the action of VEGF (McLaren, 2001, *Hum. Reprod. Update*, 6, 45-55).

Pavco *et al.*, International PCT Publication No. WO 97/15662, describes methods and reagents for treating diseases or conditions related to levels of vascular endothelial growth factor receptor.

Robinson, International PCT Publication No. WO 95/04142, describes the use of certain antisense oligonucleotides targeted against VEGF RNA to inhibit VEGF expression.

Jellinek *et al.*, 1994 *Biochemistry* 33, 10450 describe the use of specific VEGF-specific high-affinity RNA aptamers to inhibit the binding of VEGF to its receptors.

Rockwell and Goldstein, International PCT Publication No. WO 95/21868, describe the use of certain anti-VEGF receptor monoclonal antibodies to neutralize the effect of VEGF on endothelial cells.

Pappa, International PCT Publication No. WO 01/32920, describes inhibitors, including certain ribozyme and antisense nucleic acid molecules, of specific genes, including cathepsin D, AEBP-1, stromelysin-3, cystatin B, protease inhibitor 1, sFRP4, gelsolin, IGFBP-3, dual specificity phosphatase 1, PAEP, Ig gamma chain, ferritin, complement component 3, pro-alpha-1 type III collagen, proline 4-hydroxylase, alpha-2 type I collagen, claudin-4, melanoma adhesion protein, procollagen C-endopeptidase enhancer, nascent-polypeptide-associated complex alpha polypeptide, elongation factor 1 alpha (EF-1-alpha), vitamin D3 25 hydroxylase, CSRP-1, steroidogenic acute regulatory protein, apolipoprotein E, transcobalamin II, prosaposin, early growth response 1 (EGR1), ribosomal protein S6, adenosine deaminase RNA-specific protein, RAD21, guanine nucleotide binding protein beta polypeptide 2-like 1 (RACK1) and podocalyxin genes which are all differentially expressed in tissues within individual patient's with endometriosis.

Labarbera *et al.*, International PCT Publication No. WO 00/73416, describes specific antisense nucleic acid molecules targeting follicle-stimulating hormone receptor.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

6

Storella *et al.*, International PCT Publication No. WO 99/63116, describes modulators of Prothymosin gene products for treating endometriosis, including certain ribozymes and antisense nucleic acid molecules.

Summary Of The Invention

5

This invention features nucleic acid-based molecules, for example, enzymatic nucleic acid molecules, allozymes, antisense nucleic acids, 2-5A antisense chimeras, triplex forming oligonucleotides, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamers, and antisense nucleic acids containing nucleic acid cleaving chemical groups, and methods to modulate vascular endothelial growth factor (VEGF) and/or vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) gene expression. Non-limiting examples of genes that encode vascular endothelial growth factor receptors of the invention include VEGFR1, VEGFR2 or combinations thereof. In particular, the instant invention features nucleic acid-based molecules and methods that modulate the expression of vascular endothelial growth factor and/or vascular endothelial growth factor receptors, such as VEGFR1 and/or VEGFR2, that are useful in preventing, treating, controlling, and/or diagnosing angiogenesis related diseases and conditions, including but not limited to tumor angiogenesis, cancers such as breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cancer, pancreatic cancer, or melanoma, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, and female reproductive disorders and conditions, including but not limited to endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), and menopausal dysfunction.

In one embodiment, the invention features one or more nucleic acid-based molecules and methods that independently or in combination modulate the expression of gene(s) encoding vascular endothelial growth factor receptors. Specifically, the present invention features nucleic acid molecules that modulate the expression of VEGF (for example Genbank Accession No. NM_003376), VEGFR1 receptor (for example Genbank Accession No. NM_002019), and VEGFR2 receptor (for example Genbank Accession No. NM_002253) that are useful in preventing, treating, controlling, and/or diagnosing tumor angiogenesis, cancers such as breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cancer, pancreatic cancer, or melanoma, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, and female reproductive disorders and conditions, including but not limited to

WO 02/096927

PCT/US02/17674

7

endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), and menopausal dysfunction.

In one embodiment, the present invention features a compound having Formula I: (SEQ ID NO: 5977)

5 5' g₆a₈g₈u₃ugcUGAuGagg ccgaaa ggccGaaAgu₆cugB 3'

10 wherein each a is 2'-O-methyl adenosine nucleotide, each g is a 2'-O-methyl guanosine nucleotide, each c is a 2'-O-methyl cytidine nucleotide, each u is a 2'-O-methyl uridine nucleotide, each A is adenosine, each G is guanosine, each s individually represents a phosphorothioate internucleotide linkage, U is 2'-deoxy-2'-C-allyl uridine, and B is an inverted deoxybasic moiety. This compound is also referred to as ANGIOZYME™ ribozyme.

In another embodiment, the present invention features a compound having Formula II: (SEQ ID NO: 5978).

15 5'-u₆a₆c₆ a₆au ucU GAu Gag ggc aaa gcc Gaa Aag aca aB-3'

20 wherein each a is 2'-O-methyl adenosine nucleotide, each g is a 2'-O-methyl guanosine nucleotide, each c is a 2'-O-methyl cytidine nucleotide, each u is a 2'-O-methyl uridine nucleotide, each A is adenosine, each G is guanosine, each s individually represents a phosphorothioate internucleotide linkage, U is 2'-deoxy-2'-C-allyl uridine, and B is an inverted deoxybasic moiety.

In one embodiment, the invention features a composition comprising a nucleic acid molecule of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier. In another embodiment, the invention features a composition comprising a compound of Formula I and/or Formula II in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

25 In one embodiment, the invention features a method of administering to a cell, for example a mammalian cell, including a human cell, a nucleic acid molecule of the invention comprising contacting the cell with the nucleic acid molecule under conditions suitable for administration, for example in the presence of a delivery reagent such as a lipid, cationic lipid, phospholipid, or liposome. In another embodiment, the invention features a method of administering to a cell, for example a mammalian cell, including a human cell, a compound of Formula I and/or Formula II comprising contacting the cell with the compound under

30

WO 02/096927

PCT/US02/17674

8

conditions suitable for administration, for example in the presence of a delivery reagent such as a lipid, cationic lipid, phospholipid, or liposome.

5 In one embodiment, the present invention features a mammalian cell comprising a nucleic acid molecule of the invention, wherein the mammalian cell is, for example, a human cell. In another embodiment, the present invention also features a mammalian cell comprising the compound of Formula I and/or Formula II, wherein the mammalian cell is, for example, a human cell.

10 In one embodiment, the invention features a method of inhibiting angiogenesis, for example tumor angiogenesis, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, or endometrial neovascularization, in a subject comprising contacting the subject with a nucleic acid molecule of the invention, under conditions suitable for the inhibition. In another embodiment, the invention features a method of inhibiting angiogenesis, for example tumor angiogenesis, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, or endometrial neovascularization, in a
15 subject, comprising contacting the subject with a compound of Formula I and/or Formula II, under conditions suitable for the inhibition.

In another embodiment, the invention features a method of treatment of a subject having an ocular condition associated with the increased level of a VEGF receptor, for example diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, comprising contacting cells of the
20 subject with a nucleic acid molecule, such as an enzymatic nucleic acid molecule targeted against a VEGF receptor RNA, e.g., molecule according to Formula I and/or II, under conditions suitable for the treatment.

In another embodiment, the invention features a method of treatment of a subject having a condition associated with an increased level of VEGF and/or a VEGF receptor, for example
25 tumor angiogenesis, cancers such as breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cancer, pancreatic cancer, or melanoma, ocular diseases or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, rheumatoid arthritis, psoriasis, endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), or menopausal dysfunction, comprising
30 contacting cells of the subject with a nucleic acid molecule of the invention, such as a compound of Formula I and/or Formula II, under conditions suitable for the treatment.

In yet another embodiment, the inventive method of treatment further comprises the use of one or more drug therapies under conditions suitable for the treatment. Non-limiting

WO 02/096927

PCT/US02/17674

9

examples of other drug therapies that can be used in combination with nucleic acid molecules of the invention include to 5-fluoro uridine, Leucovorin, Irinotecan (CAMPTOSAR® or CPT-11 or Camptothecin-11 or Campto), Paclitaxel, or Carboplatin, GnRH (gonadotropin releasing hormone) agonists, Lupron Depot (Leuprolide Acetate), Synarel (nafarelin acetate), 5 Zolodex (goserelin acetate), Suprefact (buserelin acetate), Danazol, or oral contraceptives including but not limited to Depo-Provera or Provera (medroxyprogesterone acetate), or any other estrogen/progesterone contraceptive.

In one embodiment, the invention features a method of administering to a mammal, for example a human, a nucleic acid molecule of the invention comprising contacting the mammal with the nucleic acid molecule under conditions suitable for the administration, for 10 example, in the presence of a delivery reagent such as a lipid, cationic lipid, phospholipid, or liposome. In another embodiment, the invention features a method of administering to a mammal, for example a human, a compound of Formula I and/or Formula II comprising contacting the mammal with the compound under conditions suitable for the administration, 15 for example, in the presence of a delivery reagent such as a lipid, cationic lipid, phospholipid, or liposome.

In one embodiment, the invention features a nucleic acid molecule which down regulates expression of a vascular endothelial growth factor (VEGF) and/or vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) gene, for example, wherein the VEGFR gene 20 comprises VEGFR1 or VEGFR2 and any combination thereof.

In one embodiment, a nucleic acid molecule of the invention, such as an enzymatic nucleic acid molecule, antisense nucleic acid molecule, 2-5A antisense chimera, triplex forming oligonucleotide, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamer, or antisense nucleic acid containing nucleic acid cleaving chemical groups, is adapted to treat, control and/or diagnose 25 tumor angiogenesis, cancers such as breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cancer, pancreatic cancer, or melanoma, ocular diseases or ocular indications, such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, rheumatoid arthritis, psoriasis endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), or menopausal dysfunction.

30 Such nucleic acid molecules are also useful for the prevention of the diseases and conditions including diabetic retinopathy, macular degeneration, neovascular glaucoma, myopic degeneration, verruca vulgaris, angiofibroma of tuberous sclerosis, port-wine stains, Sturge Weber syndrome, Kippel-Trenaunay-Weber syndrome, Osler-Weber-Rendu syndrome

WO 02/096927

PCT/US02/17674

10

and other diseases or conditions that are related to the levels of VEGFR1 or VEGFR2 in a cell or tissue.

In another embodiment, the invention features a composition in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, comprising the nucleic acid molecule of the instant invention.

5 In another embodiment, an enzymatic nucleic acid molecule, antisense nucleic acid molecule, 2-5A antisense chimera, triplex forming oligonucleotide, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamer, or antisense nucleic acid containing nucleic acid cleaving chemical groups of the invention is adapted for birth control.

10 In one embodiment, an enzymatic nucleic acid molecule of the invention is in a hammerhead, hoozyme, Zinzyme, DNazyme, Amberzyme, or G-cleaver configuration.

In one embodiment, an enzymatic nucleic acid molecule of the invention comprises between 8 and 100 bases complementary to RNA of VEGFR1 and/or VEGFR2 gene. In another embodiment, an enzymatic nucleic acid molecule of the invention comprises between 14 and 24 bases complementary to RNA of VEGFR1 and/or VEGFR2 gene.

15 In one embodiment, a siRNA molecule of the invention comprises a double stranded RNA wherein one strand of the RNA is complementary to RNA of a VEGFR1 and/or VEGFR2 gene. In another embodiment, a siRNA molecule of the invention comprises a double stranded RNA wherein one strand of the RNA comprises a portion of a sequence of RNA having a VEGFR1 and/or VEGFR2 sequence. In yet another embodiment, a siRNA molecule of the invention comprises a double stranded RNA wherein both strands of RNA are connected by a non-nucleotide linker. Alternately, a siRNA molecule of the invention comprises a double stranded RNA wherein both strands of RNA are connected by a nucleotide linker, such as a loop or stem loop structure.

20 In one embodiment, a single strand component of a siRNA molecule of the invention is from about 14 to about 50 nucleotides in length. In another embodiment, a single strand component of a siRNA molecule of the invention is about 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, or 28 nucleotides in length. In yet another embodiment, a single strand component of a siRNA molecule of the invention is about 23 nucleotides in length. In one embodiment, a siRNA molecule of the invention is from about 28 to about 56 nucleotides in length. In another embodiment, a siRNA molecule of the invention is about 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, or 52 nucleotides in length. In yet another embodiment, a siRNA molecule of the invention is about 46 nucleotides in length.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

11

In one embodiment, an enzymatic nucleic acid molecule, antisense nucleic acid molecule, 2-5A antisense chimera, triplex forming oligonucleotide, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamer, or antisense nucleic acid containing nucleic acid cleaving chemical groups of the invention is chemically synthesized.

5 In another embodiment, an enzymatic nucleic acid molecule, antisense nucleic acid molecule, 2-5A antisense chimera, triplex forming oligonucleotide, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamer, or antisense nucleic acid containing nucleic acid cleaving chemical groups of the invention comprises at least one 2'-sugar modification.

10 In another embodiment, an enzymatic nucleic acid molecule, antisense nucleic acid molecule, 2-5A antisense chimera, triplex forming oligonucleotide, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamer, or antisense nucleic acids containing nucleic acid cleaving chemical groups of the invention comprises at least one nucleic acid base modification.

15 In another embodiment, an enzymatic nucleic acid molecule, antisense nucleic acid molecule, 2-5A antisense chimera, triplex forming oligonucleotide, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamer, or antisense nucleic acid containing nucleic acid cleaving chemical groups of the invention comprises at least one phosphate backbone modification.

In one embodiment, the invention features a mammalian cell, for example a human cell, comprising a nucleic acid molecule of the invention.

20 In another embodiment, the invention features a method of reducing VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 expression or activity in a cell comprising contacting the cell with a nucleic acid molecule of the invention that modulates the expression and/or activity of VEGF and/or VEGFr, under conditions suitable for the reduction.

25 In another embodiment, a method of treatment of a subject having a condition associated with the level of VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 is featured, wherein the method further comprises the use of one or more drug therapies under conditions suitable for the treatment.

30 In one embodiment, the invention features a method for treatment of a subject having tumor angiogenesis, tumor angiogenesis, cancers including but not limited to tumor and cancer types shown under Diagnosis in Table III, ocular diseases or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, rheumatoid arthritis, psoriasis and/or endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular

WO 02/096927

PCT/US02/17674

12

menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), or menopausal dysfunction, comprising administering to the subject a nucleic acid molecule of the invention that modulates the expression and/or activity of VEGF and/or VEGFr under conditions suitable for the treatment.

5 In another embodiment, the invention features a method for birth control in a subject comprising administering to the subject a nucleic acid molecule of the invention that modulates the expression and/or activity of VEGF and/or VEGFr under conditions suitable for the treatment.

10 In another embodiment, the invention features a method of cleaving RNA encoded by a VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 gene comprising contacting an enzymatic nucleic acid molecule of the invention having endonuclease activity with RNA encoded by a VEGFR1 and/or VEGFR2 gene under conditions suitable for the cleavage, for example, wherein the cleavage is carried out in the presence of a divalent cation, such as Mg^{2+} .

15 In one embodiment, a nucleic acid molecule of the invention comprises a cap structure, for example a 3',3'-linked or 5',5'-linked deoxyabasic ribose derivative, wherein the cap structure is at the 5'-end, or 3'-end, or both the 5'-end and the 3'-end of the enzymatic nucleic acid molecule.

20 In another embodiment, a nucleic acid molecule of the invention comprises a cap structure, for example a 3',3'-linked or 5',5'-linked deoxyabasic ribose derivative, wherein the cap structure is at the 5'-end, or 3'-end, or both the 5'-end and the 3'-end of the antisense nucleic acid molecule.

In one embodiment, the invention features an expression vector comprising a nucleic acid sequence encoding at least one nucleic acid molecule of the invention such that the vector allows expression of the nucleic acid molecule.

25 In another embodiment, the invention features a mammalian cell, for example, a human cell comprising an expression vector of the invention.

In yet another embodiment, an expression vector of the invention further comprises a sequence for a nucleic acid molecule complementary to RNA encoded by a VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 gene.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

13

In one embodiment, an expression vector of the invention comprises a nucleic acid sequence encoding two or more nucleic acid molecules of the invention, which can be the same or different.

In another embodiment, the invention features a method for treatment or control of tumor angiogenesis, cancers such as breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cancer, pancreatic cancer, or melanoma, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, and/or endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), or menopausal dysfunction, comprising administering to a subject a nucleic acid molecule of the invention that modulates the expression and/or activity of VEGF and/or VEGFR, such as an enzymatic nucleic acid molecule, antisense nucleic acid molecule, 2-5A antisense chimera, triplex forming oligonucleotide, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamer, or antisense nucleic acid containing nucleic acid cleaving chemical groups of the invention, under conditions suitable for the treatment, including administering to the subject one or more other therapies, for example, 5-fluoro uridine, Leucovorin, Irinotecan (CAMPOTOSAR® or CPT-11 or Camptothecin-11 or Campto), Paclitaxel, or Carboplatin.GnRH (gonadotropin releasing hormone) agonists, Lupron Depot (Leuprolide Acetate), Synarel (nafarelin acetate), Zolodex (goserelin acetate), Suprefact (buserelin acetate), Danazol, or oral contraceptives including but not limited to Depo-Provera or Provera (medroxyprogesterone acetate), or any other estrogen/progesterone contraceptive.

In one embodiment, the method of treatment features a nucleic acid molecule of the invention, such as an enzymatic nucleic acid or antisense nucleic acid molecule, that comprises at least five ribose residues, at least ten 2'-O-methyl modifications, and a 3'- end modification, such as a 3'-3' inverted abasic moiety. In another embodiment, a nucleic acid molecule of the invention further comprises phosphorothioate linkages on at least three of the 5' terminal nucleotides.

In another embodiment, the invention features a method of administering to a mammal, for example a human, an enzymatic nucleic acid molecule, antisense nucleic acid molecule, 2-5A antisense chimera, triplex forming oligonucleotide, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamer, or antisense nucleic acid containing nucleic acid cleaving chemical groups of the invention, comprising contacting the mammal with the nucleic acid molecule under conditions suitable for the administration, for example, in the presence of a delivery reagent such as a lipid, cationic lipid, phospholipid, or liposome.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

14

In yet another embodiment, the invention features a method of administering to a mammal an enzymatic nucleic acid molecule, antisense nucleic acid molecule, 2-5A antisense chimera, triplex forming oligonucleotide, decoy RNA, dsRNA, siRNA, aptamer, or antisense nucleic acid containing nucleic acid cleaving chemical groups of the invention in conjunction with other therapies, comprising contacting the mammal, for example a human, with the nucleic acid molecule and the other therapy under conditions suitable for the administration.

In another embodiment, other therapies contemplated by the instant invention that can be used in conjunction with the nucleic acid molecules of the instant invention include, but are not limited to, 5-fluoro uridine, Leucovorin, Irinotecan (CAMPTOSAR® or CPT-11 or Camptothecin-11 or Campto), Paclitaxel, or Carboplatin, GnRH (gonadotropin releasing hormone) agonists, Lupron Depot (Leuprolide Acetate), Synarel (nafarelin acetate), Zolodex (goserelin acetate), Suprefact (buserelin acetate), Danazol, or oral contraceptives including but not limited to Depo-Provera or Provera (medroxyprogesterone acetate), or other estrogen/progesterone contraceptive.

In one embodiment, the invention features the use of an enzymatic nucleic acid molecule, to down-regulate the expression of VEGFR1 and/or VEGFR2 genes in the treatment or control of tumor angiogenesis, cancers such as breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cancer, pancreatic cancer, or melanoma, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, and/or endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), or menopausal dysfunction. Such enzymatic nucleic acid molecule can be in the hammerhead, NCH, G-cleaver, Amberzyme, Zinzyme, and/or DNAzyme motif.

In another embodiment, the invention features the use of an enzymatic nucleic acid molecule to down-regulate the expression of VEGF and/or VEGFR, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 genes, as a method of birth control. Such enzymatic nucleic acid molecule can be in the hammerhead, NCH, G-cleaver, Amberzyme, Zinzyme, and/or DNAzyme motif. In one embodiment, the nucleic acid molecules of the invention have complementarity to the substrate sequences in **Tables V and VI**. Examples of enzymatic nucleic acid molecules of the invention are shown in **Tables V and VI**. Examples of such enzymatic nucleic acid molecules consist essentially of sequences defined in these Tables.

By "inhibit", "down-regulate", or "reduce", it is meant that the expression of the gene, or level of nucleic acids or equivalent nucleic acids encoding one or more proteins or protein subunits, or activity of one or more proteins or protein subunits, such as VEGFR1, VEGFR2

WO 02/096927

PCT/US02/17674

15

and/or flk-1, is reduced below that observed in the absence of the nucleic acid molecules of the invention. In one embodiment, inhibition, down-regulation or reduction with enzymatic nucleic acid molecule preferably is below that level observed in the presence of an enzymatically inactive or attenuated molecule that is able to bind to the same site on the target nucleic acid, but is unable to cleave that nucleic acid. In another embodiment, inhibition, down-regulation, or reduction with antisense oligonucleotides is preferably below that level observed in the presence of, for example, an oligonucleotide with scrambled sequence or with mismatches. In another embodiment, inhibition, down-regulation, or reduction of VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 with the nucleic acid molecule of the instant invention is greater in the presence of the nucleic acid molecule than in its absence.

By "up-regulate" is meant that the expression of a gene, or level of nucleic acids or equivalent nucleic acids encoding one or more proteins or protein subunits, or activity of one or more proteins or protein subunits, such as VEGFR1 and/or VEGFR2, is greater than that observed in the absence of the nucleic acid molecules of the invention. For example, the expression of a gene, such as VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 gene, can be increased in order to treat, prevent, ameliorate, or modulate a pathological condition caused or exacerbated by an absence or low level of gene expression.

By "modulate" is meant that the expression of a gene, or level of nucleic acids or equivalent nucleic acids encoding one or more proteins or protein subunits, or activity of one or more proteins protein subunit(s) is up-regulated or down-regulated, such that the expression, level, or activity is greater than or less than that observed in the absence of the nucleic acid molecules of the invention.

By "enzymatic nucleic acid molecule" it is meant a nucleic acid molecule which has complementarity in a substrate binding region to a specified gene target, and also has an enzymatic activity which is active to specifically cleave a target nucleic acid. That is, the enzymatic nucleic acid molecule is able to intermolecularly cleave a nucleic acid and thereby inactivate a target nucleic acid molecule. These complementary regions allow sufficient hybridization of the enzymatic nucleic acid molecule to the target nucleic acid and thus permit cleavage. One hundred percent complementarity is preferred, but complementarity as low as 50-75% can also be useful in this invention (see for example Werner and Uhlenbeck, 1995, *Nucleic Acids Research*, 23, 2092-2096; Hammann *et al.*, 1999, *Antisense and Nucleic Acid Drug Dev.*, 9, 25-31). The nucleic acids can be modified at the base, sugar, and/or phosphate groups. The term enzymatic nucleic acid is used interchangeably with phrases such

WO 02/096927

PCT/US02/17674

16

as ribozymes, catalytic RNA, enzymatic RNA, catalytic DNA, aptazyme or aptamer-binding ribozyme, regulatable ribozyme, catalytic oligonucleotides, nucleozyme, DNzyme, RNA enzyme, endoribonuclease, endonuclease, minizyme, leadzyme, oligozyme or DNA enzyme. All of these terminologies describe nucleic acid molecules with enzymatic activity. The specific enzymatic nucleic acid molecules described in the instant application are not limiting in the invention and those skilled in the art will recognize that all that is important in an enzymatic nucleic acid molecule of this invention is that it has a specific substrate binding site which is complementary to one or more of the target nucleic acid regions, and that it have nucleotide sequences within or surrounding that substrate binding site which impart a nucleic acid cleaving and/or ligation activity to the molecule (Cech *et al.*, U.S. Patent No. 4,987,071; Cech *et al.*, 1988, 260 *JAMA* 3030).

Several varieties of naturally-occurring enzymatic nucleic acids are known presently. Each can catalyze the hydrolysis of nucleic acid phosphodiester bonds in *trans* (and thus can cleave other nucleic acid molecules) under physiological conditions. Table I summarizes some of the characteristics of these ribozymes. In general, enzymatic nucleic acids act by first binding to a target nucleic acid. Such binding occurs through the target binding portion of a enzymatic nucleic acid which is held in close proximity to an enzymatic portion of the molecule that acts to cleave the target nucleic acid. Thus, the enzymatic nucleic acid first recognizes and then binds a target nucleic acid through complementary base-pairing, and once bound to the correct site, acts enzymatically to cut the target nucleic acid. Strategic cleavage of such a target nucleic acid will destroy its ability to direct synthesis of an encoded protein. After an enzymatic nucleic acid has bound and cleaved its nucleic acid target, it is released from that nucleic acid to search for another target and can repeatedly bind and cleave new targets. Thus, a single ribozyme molecule is able to cleave many molecules of target nucleic acid. In addition, the ribozyme is a highly specific inhibitor of gene expression, with the specificity of inhibition depending not only on the base-pairing mechanism of binding to the target nucleic acid, but also on the mechanism of target nucleic acid cleavage. Single mismatches, or base-substitutions, near the site of cleavage can completely eliminate catalytic activity of a ribozyme.

In one embodiment of the inventions described herein, an enzymatic nucleic acid molecule of the invention is formed in a hammerhead or hairpin motif, but can also be formed in the motif of a hepatitis delta virus, group I intron, group II intron or RNase P RNA (in association with an RNA guide sequence), *Neurospora* VS RNA, DNazymes, NCH cleaving motifs, or G-cleavers. Examples of such hammerhead motifs are described by Dreyfus, *supra*, Rossi *et al.*, 1992, *AIDS Research and Human Retroviruses* 8, 183; of hairpin motifs

WO 02/096927

PCT/US02/17674

17

by Hampel *et al.*, EP0360257, Hampel and Tritz, 1989 *Biochemistry* 28, 4929, Feldstein *et al.*, 1989, *Gene* 82, 53, Haseloff and Gerlach, 1989, *Gene*, 82, 43, and Hampel *et al.*, 1990 *Nucleic Acids Res.* 18, 299; Chowrira & McSwiggen, U.S. Patent No. 5,631,359; an examples of a hepatitis delta virus motif is described by Perrotta and Been, 1992 *Biochemistry* 31, 16;

5 examples of RNase P motifs are described by Guerrier-Takada *et al.*, 1983 *Cell* 35, 849; Forster and Altman, 1990, *Science* 249, 783; Li and Altman, 1996, *Nucleic Acids Res.* 24, 835; examples of *Neurospora* VS RNA ribozyme motifs are described by Collins (Saville and Collins, 1990 *Cell* 61, 685-696; Saville and Collins, 1991 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 8826-8830; Collins and Olive, 1993 *Biochemistry* 32, 2795-2799; Guo and Collins, 1995, *EMBO. J.* 14, 363); examples of Group II introns are described by Griffin *et al.*, 1995, *Chem. Biol.* 2, 761; Michels and Pyle, 1995, *Biochemistry* 34, 2965; Pyle *et al.*, International PCT Publication No. WO 96/22689; an example of a Group I intron is described by Cech *et al.*, U.S. Patent 4,987,071; and examples of DNAzymes are described by Usman *et al.*, International PCT Publication No. WO 95/11304; Chartrand *et al.*, 1995, *NAR* 23, 4092;

15 Breaker *et al.*, 1995, *Chem. Bio.* 2, 655; Santoro *et al.*, 1997, *PNAS* 94, 4262, and Beigelman *et al.*, International PCT publication No. WO 99/55857. NCH cleaving motifs are described in Ludwig & Sproat, International PCT Publication No. WO 98/58058; and G-cleavers are described in Kore *et al.*, 1998, *Nucleic Acids Research* 26, 4116-4120 and Eckstein *et al.*, International PCT Publication No. WO 99/16871. Additional motifs such as the Aptazyme (Breaker *et al.*, WO 98/43993), Amberzyme (Beigelman *et al.*, U.S. Serial No. 09/301,511) and Zinzyme (Figure 7) (Beigelman *et al.*, U.S. Serial No. 09/918,728), all included by reference herein including drawings, can also be used in the present invention. These specific motifs or configurations are not limiting in the invention and those skilled in the art will recognize that all that is important in an enzymatic nucleic acid molecule of this invention is

20 that it have a specific substrate binding site which is complementary to one or more of the target gene RNA regions, and that it have nucleotide sequences within or surrounding that substrate binding site which impart a RNA cleaving activity to the molecule (Cech *et al.*, U.S. Patent No. 4,987,071).

By "nucleic acid molecule" as used herein is meant a molecule having nucleotides. The

30 nucleic acid can be single, double, or multiple stranded and can comprise modified or unmodified nucleotides or non-nucleotides or various mixtures and combinations thereof.

By "enzymatic portion" or "catalytic domain" is meant that portion/region of a enzymatic nucleic acid molecule essential for cleavage of a nucleic acid substrate (for example see Figure 6).

WO 02/096927

PCT/US02/17674

18

By "substrate binding arm" or "substrate binding domain" is meant that portion/region of an enzymatic nucleic acid which is able to interact, for example via complementarity (*i.e.*, able to base-pair with), with a portion of its substrate. Preferably, such complementarity is 100%, but can be less if desired. For example, as few as 10 bases out of 14 can be base-paired (see for example Werner and Uhlenbeck, 1995, *Nucleic Acids Research*, 23, 2092-2096; Hammann *et al.*, 1999, *Antisense and Nucleic Acid Drug Dev.*, 9, 25-31). Examples of such arms are shown generally in **Figures 6-8**. That is, these arms contain sequences within an enzymatic nucleic acid which are intended to bring enzymatic nucleic acid and target nucleic acid together through complementary base-pairing interactions. An enzymatic nucleic acid of the invention can have binding arms that are contiguous or non-contiguous and can be of varying lengths. The length of the binding arm(s) are preferably greater than or equal to four nucleotides and of sufficient length to stably interact with the target nucleic acid; preferably 12-100 nucleotides; more preferably 14-24 nucleotides long (see for example Werner and Uhlenbeck, *supra*; Hamman *et al.*, *supra*; Hampel *et al.*, EP0360257; Berzal-Herranz *et al.*, 1993, *EMBO J.*, 12, 2567-73) or between 8 and 14 nucleotides long. If two binding arms are chosen, the design is such that the length of the binding arms are symmetrical (*i.e.*, each of the binding arms is of the same length; *e.g.*, four and four, five and five nucleotides, or six and six nucleotides, or seven and seven nucleotides long) or asymmetrical (*i.e.*, the binding arms are of different length; *e.g.*, three and five, six and three nucleotides; three and six nucleotides long; four and five nucleotides long; four and six nucleotides long; four and seven nucleotides long; and the like).

By "Inozyme" or "NCH" motif or configuration is meant, an enzymatic nucleic acid molecule comprising a motif as is generally described as NCH Rz in **Figure 6** and in Ludwig *et al.*, International PCT Publication No. WO 98/58058 and US Patent Application Serial No. 08/878,640. Inozymes possess endonuclease activity to cleave nucleic acid substrates having a cleavage triplet NCH/, where N is a nucleotide, C is cytidine and H is adenosine, uridine or cytidine, and "/" represents the cleavage site. H is used interchangeably with X. Inozymes can also possess endonuclease activity to cleave nucleic acid substrates having a cleavage triplet NCN/, where N is a nucleotide, C is cytidine, and "/" represents the cleavage site. "I" in **Figure 6** represents an Inosine nucleotide, preferably a ribo-Inosine or xylo-Inosine nucleoside.

By "G-cleaver" motif or configuration is meant, an enzymatic nucleic acid molecule comprising a motif as is generally described as G-cleaver Rz in **Figure 6** and in Eckstein *et al.*, US 6,127,173. G-cleavers possess endonuclease activity to cleave nucleic acid substrates having a cleavage triplet NYN/, where N is a nucleotide, Y is uridine or cytidine and "/"

WO 02/096927

PCT/US02/17674

19

represents the cleavage site. G-cleavers can be chemically modified as is generally shown in **Figure 6**.

By "amberzyme" motif or configuration is meant, an enzymatic nucleic acid molecule comprising a motif as is generally described in Beigelman *et al.*, International PCT publication No. WO 99/55857 and US Patent Application Serial No. 09/476,387. Amberzymes possess endonuclease activity to cleave nucleic acid substrates having a cleavage triplet NG/N, where N is a nucleotide, G is guanosine, and "/" represents the cleavage site. Amberzymes can be chemically modified to increase nuclease stability through substitutions using modified nucleotides. In addition, differing nucleoside and/or non-nucleoside linkers can be used to substitute the 5'-gaaa-3' loops shown in the figure. Amberzymes represent a non-limiting example of an enzymatic nucleic acid molecule that does not require a ribonucleotide (2'-OH) group within its own nucleic acid sequence for activity.

By "zinzyme" motif or configuration is meant, an enzymatic nucleic acid molecule comprising a motif as is generally described in **Figure 7** and in Beigelman *et al.*, International PCT publication No. WO 99/55857 and US Patent Application Serial No. 09/918,728. Zinzymes possess endonuclease activity to cleave nucleic acid substrates having a cleavage triplet including but not limited to YG/Y, where Y is uridine or cytidine, and G is guanosine and "/" represents the cleavage site. Zinzymes can be chemically modified to increase nuclease stability through substitutions as are generally shown in **Figure 7**, including substituting 2'-O-methyl guanosine nucleotides for guanosine nucleotides. In addition, differing nucleotide and/or non-nucleotide linkers can be used to substitute the 5'-gaaa-2' loop shown in the figure. Zinzymes represent a non-limiting example of an enzymatic nucleic acid molecule that does not require a ribonucleotide (2'-OH) group within its own nucleic acid sequence for activity.

By 'DNAzyme' is meant, an enzymatic nucleic acid molecule that does not require the presence of a 2'-OH group within its own nucleic acid sequence for activity. In particular embodiments the enzymatic nucleic acid molecule can have an attached linker or linkers or other attached or associated groups, moieties, or chains containing one or more nucleotides with 2'-OH groups. DNAzymes can be synthesized chemically or expressed endogenously *in vivo*, by means of a single stranded DNA vector or equivalent thereof. An example of a DNAzyme is shown in **Figure 8** and is generally reviewed in Usman *et al.*, US patent No., 6,159,714; Chartrand *et al.*, 1995, *NAR* 23, 4092; Breaker *et al.*, 1995, *Chem. Bio.* 2, 655; Santoro *et al.*, 1997, *PNAS* 94, 4262; Breaker, 1999, *Nature Biotechnology*, 17, 422-423; and

WO 02/096927

PCT/US02/17674

20

Santoro *et al.*, 2000, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2433-39. The "10-23" DNzyme motif is one particular type of DNzyme that was evolved using *in vitro* selection, see Santoro *et al.*, *supra* and as generally described in Joyce *et al.*, US 5,807,718. Additional DNzyme motifs can be selected for using techniques similar to those described in these references, and hence, are within the scope of the present invention.

By "sufficient length" is meant a nucleic acid molecule of the invention is long enough to provide the intended function under the expected condition. For example, a nucleic acid molecule of the invention needs to be of "sufficient length" to provide stable interaction with a target nucleic acid molecule under the expected binding conditions and environment. In another non-limiting example, for the binding arms of an enzymatic nucleic acid, "sufficient length" means that the binding arm sequence is long enough to provide stable binding to a target site under the expected reaction conditions and environment. The binding arms are not so long as to prevent useful turnover of the nucleic acid molecule.

By "stably interact" is meant interaction of an oligonucleotides with target nucleic acid (e.g., by forming hydrogen bonds with complementary nucleotides in the target under physiological conditions) that is sufficient to the intended purpose (e.g., cleavage of target nucleic acid by an enzyme).

By "equivalent" RNA to VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 is meant to include nucleic acid molecules having homology (partial or complete) to a nucleic acid encoding VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 proteins or encoding proteins with similar function as VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 proteins in various organisms, including human, rodent, primate, rabbit, pig, protozoans, fungi, plants, and other microorganisms and parasites. The equivalent nucleic acid sequence also includes, in addition to the coding region, regions such as 5'-untranslated region, 3'-untranslated region, introns, intron-exon junction and the like.

By "homology" is meant the nucleotide sequence of two or more nucleic acid molecules is partially or completely identical.

By "antisense nucleic acid", it is meant a non-enzymatic nucleic acid molecule that binds to target nucleic acid by means of RNA-RNA or RNA-DNA or RNA-PNA (protein nucleic acid; Egholm *et al.*, 1993 *Nature* 365, 566) interactions and alters the activity of the target nucleic acid (for a review, see Stein and Cheng, 1993 *Science* 261, 1004 and Woolf *et al.*, US patent No. 5,849,902). Typically, antisense molecules are complementary to a target sequence along a single contiguous sequence of the antisense molecule. However, in certain embodiments, an antisense molecule can bind to substrate such that the substrate molecule

WO 02/096927

PCT/US02/17674

21

forms a loop, and/or an antisense molecule can bind such that the antisense molecule forms a loop. Thus, an antisense molecule can be complementary to two (or even more) non-contiguous substrate sequences or two (or even more) non-contiguous sequence portions of an antisense molecule can be complementary to a target sequence or both. For a review of current antisense strategies, see Schmajuk *et al.*, 1999, *J. Biol. Chem.*, 274, 21783-21789, 5
 Delihias *et al.*, 1997, *Nature*, 15, 751-753, Stein *et al.*, 1997, *Antisense N. A. Drug Dev.*, 7, 151, Crooke, 2000, *Methods Enzymol.*, 313, 3-45; Crooke, 1998, *Biotech. Genet. Eng. Rev.*, 15, 121-157, Crooke, 1997, *Ad. Pharmacol.*, 40, 1-49. In addition, antisense DNA can be used to target nucleic acid by means of DNA-RNA interactions, thereby activating RNase H, 10
 which digests the target nucleic acid in the duplex. The antisense oligonucleotides can comprise one or more RNase H activating region, which is capable of activating RNase H cleavage of a target nucleic acid. Antisense DNA can be synthesized chemically or expressed via the use of a single stranded DNA expression vector or equivalent thereof.

By "RNase H activating region" is meant a region (generally greater than or equal to 4- 15
 25 nucleotides in length, preferably from 5-11 nucleotides in length) of a nucleic acid molecule capable of binding to a target nucleic acid to form a non-covalent complex that is recognized by cellular RNase H enzyme (see for example Arrow *et al.*, US 5,849,902; Arrow *et al.*, US 5,989,912). The RNase H enzyme binds to a nucleic acid molecule-target nucleic acid complex and cleaves the target nucleic acid sequence. The RNase H activating region 20
 comprises, for example, phosphodiester, phosphorothioate (preferably at least four of the nucleotides are phosphorothioate substitutions; more specifically, 4-11 of the nucleotides are phosphorothioate substitutions); phosphorodithioate, 5'-thiophosphate, or methylphosphonate backbone chemistry or a combination thereof. In addition to one or more backbone chemistries described above, the RNase H activating region can also comprise a variety of 25
 sugar chemistries. For example, the RNase H activating region can comprise deoxyribose, arabino, fluoroarabino or a combination thereof, nucleotide sugar chemistry. Those skilled in the art will recognize that the foregoing are non-limiting examples and that any combination of phosphate, sugar and base chemistry of a nucleic acid that supports the activity of RNase H enzyme is within the scope of the definition of the RNase H activating region and the instant 30
 invention.

By "2-5A antisense chimera" is meant an antisense oligonucleotide containing a 5'-phosphorylated 2'-5'-linked adenylyate residue. These chimeras bind to target nucleic acid in a sequence-specific manner and activate a cellular 2-5A-dependent ribonuclease which, in turn, cleaves the target nucleic acid (Torrence *et al.*, 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1300;

WO 02/096927

PCT/US02/17674

22

Silverman *et al.*, 2000, *Methods Enzymol.*, 313, 522-533; Player and Torrence, 1998, *Pharmacol. Ther.*, 78, 55-113).

By "triplex forming oligonucleotides" is meant an oligonucleotide that can bind to a double-stranded polynucleotide, such as DNA, in a sequence-specific manner to form a triple-strand helix. Formation of such triple helix structure has been shown to inhibit transcription of the targeted gene (Duval-Valentin *et al.*, 1992 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 504; Fox, 2000, *Curr. Med. Chem.*, 7, 17-37; Praseuth *et al.*, 2000, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489, 181-206).

By "gene" it is meant a nucleic acid that encodes an RNA, for example, nucleic acid sequences including but not limited to structural genes encoding a polypeptide.

The term "complementarity" as used herein refers to the ability of a nucleic acid to form hydrogen bond(s) with another nucleic acid sequence by either traditional Watson-Crick or other non-traditional types. In reference to nucleic molecules of the present invention, the binding free energy for a nucleic acid molecule with its target or complementary sequence is sufficient to allow the relevant function of the nucleic acid to proceed, e.g., enzymatic nucleic acid cleavage, antisense or triple helix inhibition. Determination of binding free energies for nucleic acid molecules is well known in the art (see, e.g., Turner *et al.*, 1987, *CSH Symp. Quant. Biol.* LII pp.123-133; Frier *et al.*, 1986, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 83:9373-9377; Turner *et al.*, 1987, *J. Am. Chem. Soc.* 109:3783-3785). A percent complementarity indicates the percentage of contiguous residues in a nucleic acid molecule which can form hydrogen bonds (e.g., Watson-Crick base pairing) with a second nucleic acid sequence (e.g., 5, 6, 7, 8, 9, 10 out of 10 being 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, and 100% complementary). "Perfectly complementary" means that all the contiguous residues of a nucleic acid sequence will hydrogen bond with the same number of contiguous residues in a second nucleic acid sequence.

By "RNA" is meant a molecule comprising at least one ribonucleotide residue. By "ribonucleotide" or "2'-OH" is meant a nucleotide with a hydroxyl group at the 2' position of a β -D-ribo-furanose moiety.

By "nucleic acid decoy molecule", or "decoy" as used herein is meant a nucleic acid molecule that mimics the natural binding domain for a ligand. The decoy therefore competes with the natural binding target for the binding of a specific ligand. For example, it has been shown that over-expression of HIV trans-activation response (TAR) RNA can act as a

WO 02/096927

PCT/US02/17674

23

"decoy" and efficiently binds HIV tat protein, thereby preventing it from binding to TAR sequences encoded in the HIV RNA (Sullenger et al., 1990, *Cell*, 63, 601-608).

By "aptamer" or "nucleic acid aptamer" as used herein is meant a nucleic acid molecule that binds specifically to a target molecule wherein the nucleic acid molecule has sequence that is distinct from sequence recognized by the target molecule in its natural setting. Alternately, an aptamer can be a nucleic acid molecule that binds to a target molecule where the target molecule does not naturally bind to a nucleic acid. The target molecule can be any molecule of interest. For example, the aptamer can be used to bind to a ligand binding domain of a protein, thereby preventing interaction of the naturally occurring ligand with the protein. Similarly, the nucleic acid molecules of the instant invention can bind to VEGFR1 or VEGFR2 receptors to block activity of the receptor. This is a non-limiting example and those in the art will recognize that other embodiments can be readily generated using techniques generally known in the art, see for example Gold et al., US 5,475,096 and 5,270,163; Gold et al., 1995, *Annu. Rev. Biochem.*, 64, 763; Brody and Gold, 2000, *J. Biotechnol.*, 74, 5; Sun, 2000, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2, 100; Kusser, 2000, *J. Biotechnol.*, 74, 27; Herrmann and Patel, 2000, *Science*, 287, 820; and Jayasena, 1999, *Clinical Chemistry*, 45, 1628.

The term "double stranded RNA" or "dsRNA" as used herein refers to a double stranded RNA molecule capable of RNA interference "RNAi", including short interfering RNA "siRNA" see for example Bass, 2001, *Nature*, 411, 428-429; Elbashir et al., 2001, *Nature*, 411, 494-498; and Kreutzer et al., International PCT Publication No. WO 00/44895; Zernicka-Goetz et al., International PCT Publication No. WO 01/36646; Fire, International PCT Publication No. WO 99/32619; Platinck et al., International PCT Publication No. WO 00/01846; Mello and Fire, International PCT Publication No. WO 01/29058; Deschamps-Depaillette, International PCT Publication No. WO 99/07409; and Li et al., International PCT Publication No. WO 00/44914.

By "nucleic acid sensor molecule" or "allozyme" as used herein is meant a nucleic acid molecule comprising an enzymatic domain and a sensor domain, where the enzymatic nucleic acid domain's ability to catalyze a chemical reaction is dependent on the interaction with a target signaling molecule, such as a nucleic acid, polynucleotide, oligonucleotide, peptide, polypeptide, or protein, for example VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2. The introduction of chemical modifications, additional functional groups, and/or linkers, to the nucleic acid sensor molecule can provide enhanced catalytic activity of the nucleic acid sensor molecule, increased binding affinity of the sensor domain to a target nucleic acid, and/or improved nuclease/chemical stability of the nucleic acid sensor molecule, and are

WO 02/096927

PCT/US02/17674

24

hence within the scope of the present invention (see for example Usman *et al.*, US Patent Application No. 09/877,526, George *et al.*, US Patent Nos. 5,834,186 and 5,741,679, Shih *et al.*, US Patent No. 5,589,332, Nathan *et al.*, US Patent No 5,871,914, Nathan and Ellington, International PCT publication No. WO 00/24931, Breaker *et al.*, International PCT Publication Nos. WO 00/26226 and 98/27104, and Sullenger *et al.*, US Patent Application Serial No. 09/205,520).

By "sensor component" or "sensor domain" of the nucleic acid sensor molecule as used herein is meant, a nucleic acid sequence (e.g., RNA or DNA or analogs thereof) which interacts with a target signaling molecule, for example a nucleic acid sequence in one or more regions of a target nucleic acid molecule or more than one target nucleic acid molecule, and which interaction causes the enzymatic nucleic acid component of the nucleic acid sensor molecule to either catalyze a reaction or stop catalyzing a reaction. In the presence of target signaling molecule of the invention, such as VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2, the ability of the sensor component, for example, to modulate the catalytic activity of the nucleic acid sensor molecule, is inhibited or diminished. The sensor component can comprise recognition properties relating to chemical or physical signals capable of modulating the nucleic acid sensor molecule via chemical or physical changes to the structure of the nucleic acid sensor molecule. The sensor component can be derived from a naturally occurring nucleic acid binding sequence, for example, RNAs that bind to other nucleic acid sequences in vivo. Alternately, the sensor component can be derived from a nucleic acid molecule (aptamer) which is evolved to bind to a nucleic acid sequence within a target nucleic acid molecule (see for example Gold *et al.*, US 5,475,096 and 5,270,163). The sensor component can be covalently linked to the nucleic acid sensor molecule, or can be non-covalently associated. A person skilled in the art will recognize that all that is required is that the sensor component is able to selectively inhibit the activity of the nucleic acid sensor molecule to catalyze a reaction.

By "target molecule" or "target signaling molecule" is meant a molecule capable of interacting with a nucleic acid sensor molecule, specifically a sensor domain of a nucleic acid sensor molecule, in a manner that causes the nucleic acid sensor molecule to be active or inactive. The interaction of the signaling agent with a nucleic acid sensor molecule can result in modification of the enzymatic nucleic acid component of the nucleic acid sensor molecule via chemical, physical, topological, or conformational changes to the structure of the molecule, such that the activity of the enzymatic nucleic acid component of the nucleic acid sensor molecule is modulated, for example is activated or deactivated. Signaling agents can comprise target signaling molecules such as macromolecules, ligands, small molecules,

WO 02/096927

PCT/US02/17674

25

metals and ions, nucleic acid molecules including but not limited to RNA and DNA or analogs thereof, proteins, peptides, antibodies, polysaccharides, lipids, sugars, microbial or cellular metabolites, pharmaceuticals, and organic and inorganic molecules in a purified or unpurified form, for example VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2.

5 The term "triplex forming oligonucleotides" as used herein refers to an oligonucleotide that can bind to a double-stranded DNA in a sequence-specific manner to form a triple-strand helix. Formation of such a triple helix structure has been shown to inhibit transcription of a targeted gene (Duval-Valentin *et al.*, 1992 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 504; Fox, 2000, *Curr. Med. Chem.*, 7, 17-37; Praseuth *et al.*, 2000, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489, 181-206).

10 The nucleic acid molecules that modulate the expression of VEGF and/or VEGFR, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 specific nucleic acids, represent a novel therapeutic approach to treat or control a variety of angiogenesis related disorders and conditions, including but not limited to tumor angiogenesis, cancers such as breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cancer, pancreatic cancer, or melanoma, or ocular indications such as diabetic
15 retinopathy, or age related macular degeneration, and/or endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), and/or menopausal dysfunction. The nucleic acid molecules that modulate the expression of VEGF and/or VEGFR, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 specific nucleic acids also represent a novel approach to control ovulation or embryonic
20 implantation and therefore provide a novel means of birth control.

In one embodiment of the present invention, a nucleic acid molecule of the instant invention can be between 12 and 100 nucleotides in length. An exemplary enzymatic nucleic acid molecule of the invention is shown as Formula I and/or Formula II. For example, enzymatic nucleic acid molecules of the invention are preferably between 15 and 50
25 nucleotides in length, more preferably between 25 and 40 nucleotides in length, *e.g.*, 34, 36, or 38 nucleotides in length (for example see Jarvis *et al.*, 1996, *J. Biol. Chem.*, 271, 29107-29112). Exemplary DNAzymes of the invention are preferably between 15 and 40 nucleotides in length, more preferably between 25 and 35 nucleotides in length, *e.g.*, 29, 30, 31, or 32 nucleotides in length (see for example Santoro *et al.*, 1998, *Biochemistry*, 37, 13330-13342; Chartrand *et al.*, 1995, *Nucleic Acids Research*, 23, 4092-4096). Exemplary antisense
30 molecules of the invention are preferably between 15 and 75 nucleotides in length, more preferably between 20 and 35 nucleotides in length, *e.g.*, 25, 26, 27, or 28 nucleotides in length (see for example Woolf *et al.*, 1992, *PNAS*, 89, 7305-7309; Milner *et al.*, 1997, *Nature Biotechnology*, 15, 537-541). Exemplary triplex forming oligonucleotide molecules
35 of the invention are preferably between 10 and 40 nucleotides in length, more preferably

WO 02/096927

PCT/US02/17674

26

between 12 and 25 nucleotides in length, *e.g.*, 18, 19, 20, or 21 nucleotides in length (see for example Maher *et al.*, 1990, *Biochemistry*, 29, 8820-8826; Strobel and Dervan, 1990, *Science*, 249, 73-75). Those skilled in the art will recognize that all that is required is that the nucleic acid molecule be of length and conformation sufficient and suitable for the nucleic acid molecule to catalyze a reaction contemplated herein. The length of the nucleic acid molecules of the instant invention are not limiting within the general limits stated.

In a preferred embodiment, a nucleic acid molecule that modulates, for example, down-regulates, VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 replication or expression comprises between 8 and 100 bases complementary to a nucleic acid molecule of VEGFR1 and/or VEGFR2. More preferably, a nucleic acid molecule that modulates VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 replication or expression comprises between 14 and 24 bases complementary to a nucleic acid molecule of VEGFR1 and/or VEGFR2.

The invention provides a method for producing a class of nucleic acid-based gene modulating agents which exhibit a high degree of specificity for the nucleic acid of a desired target. For example, a nucleic acid molecule of the invention is preferably targeted to a highly conserved sequence region of target nucleic acids encoding VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 (specifically VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 genes) such that specific treatment of a disease or condition can be provided with either one or several nucleic acid molecules of the invention. Such nucleic acid molecules can be delivered exogenously to specific tissue or cellular targets as required. Alternatively, the nucleic acid molecules can be expressed from DNA and/or RNA vectors that are delivered to specific cells.

As used in herein "cell" is used in its usual biological sense, and does not refer to an entire multicellular organism. The cell can, for example, be *in vitro*, *e.g.*, in cell culture, or present in a multicellular organism, including, *e.g.*, birds, plants and mammals such as humans, cows, sheep, apes, monkeys, swine, dogs, and cats. The cell may be prokaryotic (*e.g.*, bacterial cell) or eukaryotic (*e.g.*, mammalian or plant cell).

By "VEGFR1 and/or VEGFR2 proteins" is meant, protein receptor or a mutant protein derivative thereof, having vascular endothelial growth factor receptor activity, for example, having the ability to bind vascular endothelial growth factor and/or having tyrosine kinase activity.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

27

By "highly conserved sequence region" is meant, a nucleotide sequence of one or more regions in a target gene does not vary significantly from one generation to the other or from one biological system to the other.

"Angiogenesis" refers to formation of new blood vessels which is an essential process in reproduction, development and wound repair. "Tumor angiogenesis" refers to the induction of the growth of blood vessels from surrounding tissue into a solid tumor. Tumor growth and tumor metastasis are dependent on angiogenesis (for a review see Folkman, 1985 *supra*; Folkman 1990 *J. Natl. Cancer Inst.*, 82, 4; Folkman and Shing, 1992 *J. Biol. Chem.* 267, 10931).

Angiogenesis plays an important role in other diseases such as arthritis wherein new blood vessels have been shown to invade the joints and degrade cartilage (Folkman and Shing, *supra*).

"Retinopathy" refers to inflammation of the retina and/or degenerative condition of the retina which may lead to occlusion of the retina and eventual blindness. In "diabetic retinopathy" angiogenesis causes the capillaries in the retina to invade the vitreous resulting in bleeding and blindness which is also seen in neonatal retinopathy (for a review see Folkman, 1985 *supra*; Folkman 1990 *supra*; Folkman and Shing, 1992 *supra*).

Nucleic acid-based inhibitors of VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2, expression are useful for the prevention, treatment, and/or control of angiogenesis related disorders and conditions, including but not limited to, tumor angiogenesis, cancers such as breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cancer, pancreatic cancer, or melanoma, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, and/or endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), menopausal dysfunction, and other diseases or conditions that are related to or will respond to the levels of VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 in a cell or tissue, alone or in combination with other therapies. The reduction of VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 expression (specifically VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 gene RNA levels) and thus reduction in the level of the respective protein relieves, to some degree, the symptoms of the disease or condition. Nucleic acid-based inhibitors of VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 expression are also useful as birth control agents, for example by inhibition of ovulation or embryonic uterine implantation.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

28

The nucleic acid molecules of the invention can be added directly, or can be complexed with cationic lipids, packaged within liposomes, or otherwise delivered to target cells or tissues. The nucleic acid complexes can be locally administered to relevant tissues ex vivo, or in vivo through injection or infusion pump, with or without their incorporation in biopolymers. In preferred embodiments, the nucleic acid inhibitors comprise sequences, which are complementary to polynucleotides, for example DNA and RNA, having VEGF and/or VEGFR, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 sequence.

Triplex molecules of the invention can be provided targeted to DNA target regions, and containing the DNA equivalent of a target sequence or a sequence complementary to the specified target (substrate) sequence. Antisense molecules typically are complementary to a target sequence along a single contiguous sequence of the antisense molecule. However, in certain embodiments, an antisense molecule can bind to substrate such that the substrate molecule forms a loop, and/or an antisense molecule can bind such that the antisense molecule forms a loop. Thus, the antisense molecule can be complementary to two (or even more) non-contiguous substrate sequences or two (or even more) non-contiguous sequence portions of an antisense molecule can be complementary to a target sequence or both.

By "consists essentially of" is meant that the active nucleic acid molecule of the invention, for example, an enzymatic nucleic acid molecule, contains an enzymatic center or core equivalent to those in the examples, and binding arms able to bind nucleic acid such that cleavage at the target site occurs. Other sequences can be present which do not interfere with such cleavage. Thus, a core region can, for example, include one or more loop, stem-loop structure, or linker which does not prevent enzymatic activity. Thus, a particular region of a nucleic acid molecule of the invention can be such a loop, stem-loop, nucleotide linker, and/or non-nucleotide linker and can be represented generally as sequence "X". Thus, a core region may, for example, include one or more loop or stem-loop structures which do not prevent enzymatic activity. For example, a core sequence for a hammerhead enzymatic nucleic acid can comprise a conserved sequence, such as 5'-CUGAUGAG-3' and 5'-CGAA-3' connected by "X", where X is 5'-GCCGUAGGC-3' (SEQ ID NO 5979), or any other Stem II region known in the art, or a nucleotide and/or non-nucleotide linker. Similarly, for other nucleic acid molecules of the instant invention, such as Inozyme, G-cleaver, amberzyme, zinzyme, DNAzyme, antisense, 2-5A antisense, triplex forming nucleic acid, aptamers, decoy nucleic acids, dsRNA or siRNA, other sequences or non-nucleotide linkers can be present that do not interfere with the function of the nucleic acid molecule.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

29

Sequence X can be a linker of ≥ 2 nucleotides in length, preferably 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 26, 30, where the nucleotides can preferably be internally base-paired to form a stem of preferably ≥ 2 base pairs. Alternatively or in addition, sequence X can be a non-nucleotide linker. In yet another embodiment, the nucleotide linker X can be a nucleic acid aptamer, such as an ATP aptamer, HIV Rev aptamer (RRE), HIV Tat aptamer (TAR) and others (for a review see Gold *et al.*, 1995, *Annu. Rev. Biochem.*, 64, 763; and Szostak & Ellington, 1993, in *The RNA World*, ed. Gesteland and Atkins, pp. 511, CSH Laboratory Press). A nucleic acid aptamer includes a nucleic acid sequence capable of interacting with a ligand. The ligand can be any natural or a synthetic molecule, including but not limited to a resin, metabolites, nucleosides, nucleotides, drugs, toxins, transition state analogs, peptides, lipids, proteins, amino acids, nucleic acid molecules, hormones, carbohydrates, receptors, cells, viruses, bacteria and others.

In yet another embodiment, the non-nucleotide linker X is as defined herein. The term "non-nucleotide" as used herein include either abasic nucleotide, polyether, polyamine, polyamide, peptide, carbohydrate, lipid, or polyhydrocarbon compounds. Specific examples include those described by Seela and Kaiser, *Nucleic Acids Res.* 1990, 18:6353 and *Nucleic Acids Res.* 1987, 15:3113; Cload and Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113:6324; Richardson and Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113:5109; Ma *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 1993, 21:2585 and *Biochemistry* 1993, 32:1751; Durand *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 1990, 18:6353; McCurdy *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides* 1991, 10:287; Jschke *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34:301; Ono *et al.*, *Biochemistry* 1991, 30:9914; Arnold *et al.*, International Publication No. WO 89/02439; Usman *et al.*, International Publication No. WO 95/06731; Dudycz *et al.*, International Publication No. WO 95/11910 and Ferentz and Verdine, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113:4000, all hereby incorporated by reference herein.

A "non-nucleotide" further means any group or compound which can be incorporated into a nucleic acid chain in the place of one or more nucleotide units, including either sugar and/or phosphate substitutions, and allows the remaining bases to exhibit their enzymatic activity. The group or compound can be abasic in that it does not contain a commonly recognized nucleotide base, such as adenosine, guanine, cytosine, uracil or thymine. Thus, in one embodiment, the invention features an enzymatic nucleic acid molecule having one or more non-nucleotide moieties, and having enzymatic activity to cleave an RNA or DNA molecule.

In another aspect of the invention, nucleic acid molecules that interact with target nucleic acid molecules and down-regulate VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or

WO 02/096927

PCT/US02/17674

30

VEGFR2 (specifically VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 gene) activity are expressed from transcription units inserted into DNA or RNA vectors. The recombinant vectors are preferably DNA plasmids or viral vectors. Enzymatic nucleic acid molecule or antisense expressing viral vectors can be constructed based on, but not limited to, adeno-associated virus, retrovirus, adenovirus, or alphavirus. The recombinant vectors capable of expressing the enzymatic nucleic acid molecules or antisense are delivered as described above, and persist in target cells. Alternatively, viral vectors can be used that provide for transient expression of enzymatic nucleic acid molecules or antisense. Such vectors can be repeatedly administered as necessary. Once expressed, the enzymatic nucleic acid molecules or antisense bind to the target nucleic acid and down-regulate its function or expression. Delivery of enzymatic nucleic acid molecule or antisense expressing vectors can be systemic, such as by intravenous or intramuscular administration, by administration to target cells explanted from the patient followed by reintroduction into the patient, or by any other means that would allow for introduction into the desired target cell. Antisense DNA can be expressed via the use of a single stranded DNA intracellular expression vector.

By "vectors" is meant any nucleic acid- and/or viral-based technique used to deliver a desired nucleic acid.

By "subject" or "patient" is meant an organism, which is a donor or recipient of explanted cells, or the cells themselves. "Subject" or "Patient" also refers to an organism to which the nucleic acid molecules of the invention can be administered. Preferably, a subject or patient is a mammal or mammalian cells. More preferably, a subject or patient is a human or human cells.

By "enhanced enzymatic activity" is meant to include activity measured in cells and/or in vivo where the activity is a reflection of both the catalytic activity and the stability of the nucleic acid molecules of the invention. In this invention, the product of these properties can be increased *in vivo* compared to an all RNA enzymatic nucleic acid or all DNA enzyme. In some cases, the activity or stability of the nucleic acid molecule can be decreased (i.e., less than ten-fold), but the overall activity of the nucleic acid molecule is enhanced, *in vivo*.

The nucleic acid molecules of the instant invention, individually, or in combination or in conjunction with other drugs, can be used to treat diseases or conditions discussed above. For example, to treat a disease or condition associated with the levels of VEGFR1 and/or VEGFR2, the patient can be treated, or other appropriate cells can be treated, as is evident to those skilled in the art, individually or in combination with one or more drugs under conditions suitable for the treatment.

Other features and advantages of the invention will be apparent from the following description of the preferred embodiments thereof, and from the claims.

Figure 1 shows a secondary structure model of ANGIOZYME™ ribozyme bound to its RNA target.

20 **Figure 3** shows inhibition of primary tumor growth following systemic administration of ANGIOZYME™ according to a certain dosing regimen in the LLC mouse model.

Figure 5 is a graph showing the plasma concentration profile of ANGIOZYME™ after 25 a single subcutaneous (SC) dose of 10, 30, 100 or 300 mg/m².

Figure 6 shows examples of chemically stabilized ribozyme motifs. **HII Rz**, represents hammerhead ribozyme motif (Usman *et al.*, 1996, *Curr. Op. Struct. Bio.*, 1, 527); **NCH Rz** represents the NCH ribozyme motif (Ludwig *et al.*, International PCT Publication No. WO/98/58058 and US Patent Application Serial No. 08/878,640); **G-Cleaver**, represents G-cleaver ribozyme motif (Kore *et al.*, 1998, *Nucleic Acids Research* 26, 4116-4120, Eokstein *et al.*, 1998, *Nucleic Acids Research* 26, 4121-4129).

WO 02/096927

PCT/US02/17674

32

al., US 6,127,173). N or n, represent independently a nucleotide which can be same or different and have complementarity to each other; rI, represents ribo-Inosine nucleotide; arrow indicates the site of cleavage within the target. Position 4 of the HH Rz and the NCH Rz is shown as having 2'-C-allyl modification, but those skilled in the art will recognize that this position can be modified with other modifications well known in the art, so long as such modifications do not significantly inhibit the activity of the ribozyme.

Figure 7 shows an example of a Zinzyme A ribozyme motif that is chemically stabilized (see for example Beigelman *et al.*, International PCT publication No. WO 99/55857 and US Patent Application Serial No. 09/918,728).

Figure 8 shows an example of a DNAzyme motif described by Santoro *et al.*, 1997, *PNAS*, 94, 4262 and Joyce *et al.*, US 5,807,718 .

Figure 9 shows data demonstrating the inhibition of soluble VEGFR1 in a clinical study using ANGIOZYME (SEQ ID NO: 5977) .

Figure 10 shows an generalized outline for the mouse model of proliferative retinopathy showing the points of ribozyme administration.

Figure 11 shows a graph demonstrating the efficacy of a VEGF-receptor-targeted enzymatic nucleic acid molecule in a mouse model of proliferative retinopathy.

Detailed Description of the Invention

Nucleic Acid Molecules and Mechanism of Action

Enzymatic Nucleic Acid: Several varieties of naturally-occurring enzymatic nucleic acids are presently known. In addition, several *in vitro* selection (evolution) strategies (Orgel, 1979, *Proc. R. Soc. London*, B 205, 435) have been used to evolve new nucleic acid catalysts capable of catalyzing cleavage and ligation of phosphodiester linkages (Joyce, 1989, *Gene*, 82, 83-87; Beaudry *et al.*, 1992, *Science* 257, 635-641; Joyce, 1992, *Scientific American* 267, 90-97; Breaker *et al.*, 1994, *TIBTECH* 12, 268; Bartel *et al.*, 1993, *Science* 261:1411-1418; Szostak, 1993, *TIBS* 17, 89-93; Kumar *et al.*, 1995, *FASEB J.*, 9, 1183; Breaker, 1996, *Curr. Op. Biotech.*, 7, 442; Santoro *et al.*, 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94, 4262; Tang *et al.*, 1997, *RNA* 3, 914; Nakamaye & Eckstein, 1994, *supra*; Long & Uhlenbeck, 1994, *supra*; Ishizaka *et al.*, 1995, *supra*; Vaish *et al.*, 1997, *Biochemistry* 36, 6495; all of these are incorporated by reference herein). Each can catalyze a series of reactions including the hydrolysis of

WO 02/096927

PCT/US02/17674

33

phosphodiester bonds in *trans* (and thus can cleave other nucleic acid molecules) under physiological conditions.

The enzymatic nature of an enzymatic nucleic acid molecule has significant advantages, one advantage being that the concentration of enzymatic nucleic acid molecule necessary to affect a therapeutic treatment is lower. This advantage reflects the ability of the enzymatic nucleic acid molecule to act enzymatically. Thus, a single enzymatic nucleic acid molecule is able to cleave many molecules of target nucleic acid. In addition, the enzymatic nucleic acid molecule is a highly specific inhibitor, with the specificity of inhibition depending not only on the base-pairing mechanism of binding to the target nucleic acid, but also on the mechanism of target nucleic acid cleavage. Single mismatches, or base-substitutions, near the site of cleavage can be chosen to completely eliminate catalytic activity of a enzymatic nucleic acid molecule.

Nucleic acid molecules having an endonuclease enzymatic activity are able to repeatedly cleave other separate nucleic acid molecules in a nucleotide base sequence-specific manner. With the proper design, such enzymatic nucleic acid molecules can be targeted to RNA transcripts, and achieve efficient cleavage *in vitro* (Zaug *et al.*, 324, *Nature* 429 1986; Uhlenbeck, 1987 *Nature* 328, 596; Kim *et al.*, 84 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8788, 1987; Dreyfus, 1988, *Einstein Quart. J. Bio. Med.*, 6, 92; Haseloff and Gerlach, 334 *Nature* 585, 1988; Cech, 260 *JAMA* 3030, 1988; and Jefferies *et al.*, 17 *Nucleic Acids Research* 1371, 1989; Santoro *et al.*, 1997 *supra*).

Because of their sequence specificity, *trans*-cleaving enzymatic nucleic acid molecules can be used as therapeutic agents for human disease (Usman & McSwiggen, 1995 *Ann. Rep. Med. Chem.* 30, 285-294; Christoffersen and Marr, 1995 *J. Med. Chem.* 38, 2023-2037). Enzymatic nucleic acid molecules can be designed to cleave specific nucleic acid targets within the background of cellular nucleic acid. Such a cleavage event renders the nucleic acid non-functional and abrogates protein expression from that nucleic acid. In this manner, synthesis of a protein associated with a disease state can be selectively inhibited (Warashina *et al.*, 1999, *Chemistry and Biology*, 6, 237-250).

Enzymatic nucleic acid molecules of the invention that are allosterically regulated ("allozymes") can be used to down-regulate VEGF and/or VEGFR, such as VEGFR1 and/or VEGFR2, expression. These allosteric enzymatic nucleic acids or allozymes (see for example Usman *et al.*, US Patent Application No. 09/877,526, George *et al.*, US Patent Nos. 5,834,186 and 5,741,679, Shih *et al.*, US Patent No. 5,589,332, Nathan *et al.*, US Patent No 5,871,914, Nathan and Ellington, International PCT publication No. WO 00/24931, Breaker

WO 02/096927

PCT/US02/17674

34

et al., International PCT Publication Nos. WO 00/26226 and 98/27104, and Sullenger *et al.*, US Patent Application Serial No. 09/205,520) are designed to respond to a signaling agent, for example, mutant VEGFR1 and/or VEGFR2 protein, wild-type VEGFR1 and/or VEGFR2 protein, mutant VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA, wild-type VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA, other proteins and/or RNAs involved in VEGF signal transduction, compounds, metals, polymers, molecules and/or drugs that are targeted to VEGFR1 and/or VEGFR2 expression, which in turn modulates the activity of the enzymatic nucleic acid molecule. In response to interaction with a predetermined signaling agent, the activity of the allosteric enzymatic nucleic acid is activated or inhibited such that the expression of a particular target is selectively down-regulated. The target can comprise wild-type VEGFR1 and/or VEGFR2, mutant VEGFR1 and/or VEGFR2, and/or a predetermined component of the VEGF signal transduction pathway. In a specific example, allosteric enzymatic nucleic acid molecules that are activated by interaction with a RNA encoding VEGF protein are used as therapeutic agents *in vivo*. The presence of RNA encoding the VEGF protein activates the allosteric enzymatic nucleic acid molecule that subsequently cleaves the RNA encoding a VEGFR1 and/or VEGFR2 protein resulting in the inhibition of VEGFR1 and/or VEGFR2 protein expression.

In another non-limiting example, an allozyme can be activated by a VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 protein, peptide, or mutant polypeptide that causes the allozyme to inhibit the expression of VEGF and/or VEGFr, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 genes, by, for example, cleaving RNA encoded by VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 gene. In this non-limiting example, the allozyme acts as a decoy to inhibit the function of VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 and also inhibit the expression of VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 once activated by the VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 protein.

Antisense: Antisense molecules can be modified or unmodified RNA, DNA, or mixed polymer oligonucleotides and primarily function by specifically binding to matching sequences resulting in inhibition of peptide synthesis (Wu-Pong, Nov 1994, *BioPharm*, 20-33). The antisense oligonucleotide binds to target RNA by Watson Crick base-pairing and blocks gene expression by preventing ribosomal translation of the bound sequences either by steric blocking or by activating RNase H enzyme. Antisense molecules can also alter protein synthesis by interfering with RNA processing or transport from the nucleus into the cytoplasm (Mukhopadhyay & Roth, 1996, *Crit. Rev. in Oncogenesis* 7, 151-190).

In addition, binding of single stranded DNA to RNA can result in nuclease degradation of the heteroduplex (Wu-Pong, *supra*; Crooke, *supra*). To date, the only backbone modified

WO 02/096927

PCT/US02/17674

35

DNA chemistry which act as substrates for RNase H are phosphorothioates, phosphorodithioates, and borontrifluoridates. Recently it has been reported that 2'-arabino and 2'-fluoro arabino- containing oligos can also activate RNase H activity.

5 A number of antisense molecules have been described that utilize novel configurations of chemically modified nucleotides, secondary structure, and/or RNase H substrate domains (Woolf *et al.*, International PCT Publication No. WO 98/13526; Thompson *et al.*, International PCT Publication No. WO 99/54459; Hartmann *et al.*, USSN 60/101,174 which was filed on September 21, 1998) all of these are incorporated by reference herein in their entirety.

10 In addition, antisense deoxyoligoribonucleotides can be used to target RNA by means of DNA-RNA interactions, thereby activating RNase H, which digests the target RNA in the duplex. Antisense DNA can be expressed via the use of a single stranded DNA intracellular expression vector or equivalents and variations thereof.

15 Triplex Forming Oligonucleotides (TFO): Single stranded DNA can be designed to bind to genomic DNA in a sequence specific manner. TFOs are comprised of pyrimidine-rich oligonucleotides which bind DNA helices through Hoogsteen Base-pairing (Wu-Pong, *supra*). The resulting triple helix composed of the DNA sense, DNA antisense, and TFO disrupts RNA synthesis by RNA polymerase. The TFO mechanism can result in gene expression or cell death since binding can be irreversible (Mukhopadhyay & Roth, *supra*).

20 2-5A Antisense Chimera: The 2-5A system is an interferon mediated mechanism for RNA degradation found in higher vertebrates (Mitra *et al.*, 1996, *Proc Nat Acad Sci USA* 93, 6780-6785). Two types of enzymes, 2-5A synthetase and RNase L, are required for RNA cleavage. The 2-5A synthetases require double stranded RNA to form 2'-5' oligoadenylates (2-5A). 2-5A then acts as an allosteric effector for utilizing RNase L which has the ability to
25 cleave single stranded RNA. The ability to form 2-5A structures with double stranded RNA makes this system particularly useful for inhibition of viral replication.

(2'-5') oligoadenylate structures can be covalently linked to antisense molecules to form chimeric oligonucleotides capable of RNA cleavage (Torrence, *supra*). These molecules putatively bind and activate a 2-5A dependent RNase, the oligonucleotide/enzyme
30 complex then binds to a target RNA molecule which can then be cleaved by the RNase enzyme.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

36

RNAi: Double-stranded RNAs can suppress expression of homologous genes through an evolutionarily conserved process named RNA interference (RNAi) or post-transcriptional gene silencing (PTGS). One mechanism underlying silencing is the degradation of target mRNAs by an RNP complex, which contains short interfering RNAs (siRNAs) as guides to substrate selection. Short interfering RNAs are typically 21 to 23 nucleotides in length. A bidentate nuclease called Dicer has been implicated as the protein responsible for siRNA production. For example, a double-stranded RNA (dsRNA) matching a gene sequence is synthesized *in vitro* and introduced into a cell. The dsRNA feeds into a biological pathway and is broken into short pieces of short interfering (si) RNAs. With the help of cellular enzymes such as Dicer, the siRNA triggers the degradation of the messenger RNA that matches its sequence (see for example Tuschl *et al.*, International PCT Publication No. WO 01/75164; Bass, 2001, *Nature*, 411, 428-429; Elbashir *et al.*, 2001, *Nature*, 411, 494-498; and Kreutzter *et al.*, International PCT Publication No. WO 00/44895).

Target sites

Targets for useful nucleic acid molecules of the invention, such as enzymatic nucleic acid molecules, dsRNA, and antisense nucleic acids can be determined as disclosed in Draper *et al.*, WO 93/23569; Sullivan *et al.*, WO 93/23057; Thompson *et al.*, WO 94/02595; Draper *et al.*, WO 95/04818; McSwiggen *et al.*, US Patent No. 5,525,468, and hereby incorporated by reference herein in totality. Other examples include the following PCT applications, which concern inactivation of expression of disease-related genes: WO 95/23225, WO 95/13380, WO 94/02595, incorporated by reference herein. Rather than repeat the guidance provided in those documents here, below are provided specific examples of such methods, not limiting to those in the art. Enzymatic nucleic acid molecules and antisense to such targets are designed as described in those applications and synthesized to be tested *in vitro* and *in vivo*, as also described. The sequences of human VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 RNAs are screened for optimal nucleic acid target sites using a computer-folding algorithm. Potential nucleic acid binding/cleavage sites are identified. While human sequences can be screened and nucleic acid molecules thereafter designed, as discussed in Stinchcomb *et al.*, WO 95/23225, mouse targeted enzymatic nucleic acid molecules can be useful to test efficacy of action of the nucleic acid molecule prior to testing in humans.

Nucleic acid molecule binding/cleavage sites are identified, for example enzymatic nucleic acid, antisense, and dsRNA mediated binding sites are chosen. For enzymatic nucleic acid molecules of the invention, the nucleic acid molecules are individually analyzed by computer folding (Jaeger *et al.*, 1989 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 7706) to assess whether

WO 02/096927

PCT/US02/17674

37

the sequences fold into the appropriate secondary structure. Those nucleic acid molecules with unfavorable intramolecular interactions such as between the binding arms and the catalytic core can be eliminated from consideration. Varying binding arm lengths can be chosen to optimize activity.

- 5 Nucleic acids, such as antisense, RNAi, and/or enzymatic nucleic acid molecule binding/cleavage sites are identified and are designed to anneal to various sites in the nucleic acid target. The binding arms of enzymatic nucleic acid molecules of the invention are complementary to the target site sequences described above. Antisense and RNAi sequences are designed to have partial or complete complementarity to the nucleic acid target. The
- 10 nucleic acid molecules can be chemically synthesized. The method of synthesis used follows the procedure for normal DNA/RNA synthesis as described below and in Usman *et al.*, 1987 *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7845; Scaringe *et al.*, 1990 *Nucleic Acids Res.*, 18, 5433; and Wincott *et al.*, 1995 *Nucleic Acids Res.* 23, 2677-2684; Caruthers *et al.*, 1992, *Methods in Enzymology* 211,3-19.
- 15 Synthesis of Nucleic acid Molecules
- Synthesis of nucleic acids greater than 100 nucleotides in length is difficult using automated methods, and the therapeutic cost of such molecules is prohibitive. In this invention, small nucleic acid motifs ("small refers to nucleic acid motifs less than about 100 nucleotides in length, preferably less than about 80 nucleotides in length, and more preferably
- 20 less than about 50 nucleotides in length; *e.g.*, antisense oligonucleotides, enzymatic nucleic acids, aptamers, allozymes, decoys, siRNA *etc.*) are preferably used for exogenous delivery. The simple structure of these molecules increases the ability of the nucleic acid to invade targeted regions of RNA structure. Exemplary molecules of the instant invention are chemically synthesized, and others can similarly be synthesized.
- 25 DNA Oligonucleotides are synthesized using protocols known in the art as described in Caruthers *et al.*, 1992, *Methods in Enzymology* 211, 3-19, Thompson *et al.*, International PCT Publication No. WO 99/54459, Wincott *et al.*, 1995, *Nucleic Acids Res.* 23, 2677-2684, Wincott *et al.*, 1997, *Methods Mol. Bio.*, 74, 59, Brennan *et al.*, 1998, *Biotechnol Bioeng.*, 61, 33-45, and Brennan, US patent No. 6,001,311. All of these references are incorporated herein
- 30 by reference. The synthesis of oligonucleotides makes use of common nucleic acid protecting and coupling groups, such as dimethoxytrityl at the 5'-end, and phosphoramidites at the 3'-end. In a non-limiting example, small scale syntheses are conducted on a 394 Applied Biosystems, Inc. synthesizer using a 0.2 μ mol scale protocol with a 2.5 min coupling step for 2'-O-methylated nucleotides and a 45 sec coupling step for 2'-deoxy nucleotides. **Table II**

WO 02/096927

PCT/US02/17674

38

outlines the amounts and the contact times of the reagents used in the synthesis cycle. Alternatively, syntheses at the 0.2 μmol scale can be performed on a 96-well plate synthesizer, such as the instrument produced by Protogene (Palo Alto, CA) with minimal modification to the cycle. A 33-fold excess (60 μL of 0.11 M = 6.6 μmol) of 2'-O-methyl phosphoramidite and a 105-fold excess of S-ethyl tetrazole (60 μL of 0.25 M = 15 μmol) can be used in each coupling cycle of 2'-O-methyl residues relative to polymer-bound 5'-hydroxyl. A 22-fold excess (40 μL of 0.11 M = 4.4 μmol) of deoxy phosphoramidite and a 70-fold excess of S-ethyl tetrazole (40 μL of 0.25 M = 10 μmol) can be used in each coupling cycle of deoxy residues relative to polymer-bound 5'-hydroxyl. Average coupling yields on the 394 Applied Biosystems, Inc. synthesizer, determined by colorimetric quantitation of the trityl fractions, are typically 97.5-99%. Other oligonucleotide synthesis reagents for the 394 Applied Biosystems, Inc. synthesizer include; detritylation solution is 3% TCA in methylene chloride (ABI); capping is performed with 16% *N*-methyl imidazole in THF (ABI) and 10% acetic anhydride/10% 2,6-lutidine in THF (ABI); and oxidation solution is 16.9 mM I_2 , 49 mM pyridine, 9% water in THF (PERSEPTIVETM). Burdick & Jackson Synthesis Grade acetonitrile is used directly from the reagent bottle. S-Ethyltetrazole solution (0.25 M in acetonitrile) is made up from the solid obtained from American International Chemical, Inc. Alternately, for the introduction of phosphorothioate linkages, Beaucage reagent (3H-1,2-Benzodithiol-3-one 1,1-dioxide, 0.05 M in acetonitrile) is used.

Deprotection of the DNA polynucleotides is performed as follows: the polymer-bound trityl-on oligoribonucleotide is transferred to a 4 mL glass screw top vial and suspended in a solution of 40% aq. methylamine (1 mL) at 65 °C for 10 min. After cooling to -20 °C, the supernatant is removed from the polymer support. The support is washed three times with 1.0 mL of EtOH:MeCN:H₂O/3:1:1, vortexed and the supernatant is then added to the first supernatant. The combined supernatants, containing the oligoribonucleotide, are dried to a white powder.

The method of synthesis used for RNA oligonucleotides including certain nucleic acid molecules of the invention follows the procedure as described in Usman *et al.*, 1987, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7845; Scaringe *et al.*, 1990, *Nucleic Acids Res.*, 18, 5433; and Wincott *et al.*, 1995, *Nucleic Acids Res.* 23, 2677-2684 Wincott *et al.*, 1997, *Methods Mol. Bio.*, 74, 59, and makes use of common nucleic acid protecting and coupling groups, such as dimethoxytrityl at the 5'-end, and phosphoramidites at the 3'-end. In a non-limiting example, small scale syntheses are conducted on a 394 Applied Biosystems, Inc. synthesizer using a 0.2 μmol scale protocol with a 7.5 min coupling step for alkylsilyl protected nucleotides and a 2.5 min coupling step for 2'-O-methylated nucleotides. **Table II** outlines the amounts and the

WO 02/096927

PCT/US02/17674

39

- contact times of the reagents used in the synthesis cycle. Alternatively, syntheses at the 0.2 μmol scale can be done on a 96-well plate synthesizer, such as the instrument produced by Protogene (Palo Alto, CA) with minimal modification to the cycle. A 33-fold excess (60 μL of 0.11 M = 6.6 μmol) of 2'-O-methyl phosphoramidite and a 75-fold excess of S-ethyl tetrazole (60 μL of 0.25 M = 15 μmol) can be used in each coupling cycle of 2'-O-methyl residues relative to polymer-bound 5'-hydroxyl. A 66-fold excess (120 μL of 0.11 M = 13.2 μmol) of alkylsilyl (ribo) protected phosphoramidite and a 150-fold excess of S-ethyl tetrazole (120 μL of 0.25 M = 30 μmol) can be used in each coupling cycle of ribo residues relative to polymer-bound 5'-hydroxyl. Average coupling yields on the 394 Applied Biosystems, Inc. synthesizer, determined by colorimetric quantitation of the trityl fractions, are typically 97.5-99%. Other oligonucleotide synthesis reagents for the 394 Applied Biosystems, Inc. synthesizer include; detritylation solution is 3% TCA in methylene chloride (ABI); capping is performed with 16% *N*-methyl imidazole in THF (ABI) and 10% acetic anhydride/10% 2,6-lutidine in THF (ABI); oxidation solution is 16.9 mM I_2 , 49 mM pyridine, 9% water in THF (PERSEPTIVE™). Burdick & Jackson Synthesis Grade acetonitrile is used directly from the reagent bottle. S-Ethyltetrazole solution (0.25 M in acetonitrile) is made up from the solid obtained from American International Chemical, Inc. Alternately, for the introduction of phosphorothioate linkages, Beaucage reagent (3H-1,2-Benzodithiol-3-one 1,1-dioxide 0.05 M in acetonitrile) is used.
- 20 Deprotection of the RNA is performed using either a two-pot or one-pot protocol. For the two-pot protocol, the polymer-bound trityl-on oligoribonucleotide is transferred to a 4 mL glass screw top vial and suspended in a solution of 40% aq. methylamine (1 mL) at 65 °C for 10 min. After cooling to -20 °C, the supernatant is removed from the polymer support. The support is washed three times with 1.0 mL of EtOH:MeCN:H₂O/3:1:1, vortexed and the supernatant is then added to the first supernatant. The combined supernatants, containing the oligoribonucleotide, are dried to a white powder. The base deprotected oligoribonucleotide is resuspended in anhydrous TEA/HF/NMP solution (300 μL of a solution of 1.5 mL *N*-methylpyrrolidinone, 750 μL TEA and 1 mL TEA·3HF to provide a 1.4 M HF concentration) and heated to 65 °C. After 1.5 h, the oligomer is quenched with 1.5 M NH_4HCO_3 .
- 25
- 30 Alternatively, for the one-pot protocol, the polymer-bound trityl-on oligoribonucleotide is transferred to a 4 mL glass screw top vial and suspended in a solution of 33% ethanolic methylamine/DMSO: 1/1 (0.8 mL) at 65 °C for 15 min. The vial is brought to r.t. TEA·3HF (0.1 mL) is added and the vial is heated at 65 °C for 15 min. The sample is cooled at -20 °C and then quenched with 1.5 M NH_4HCO_3 .

WO 02/096927

PCT/US02/17674

40

For purification of the trityl-on oligomers, the quenched NH_4HCO_3 solution is loaded onto a C-18 containing cartridge that had been prewashed with acetonitrile followed by 50 mM TEAA. After washing the loaded cartridge with water, the RNA is detritylated with 0.5% TFA for 13 min. The cartridge is then washed again with water, salt exchanged with 1 M NaCl and washed with water again. The oligonucleotide is then eluted with 30% acetonitrile.

Inactive hammerhead ribozymes or binding attenuated control (BAC) oligonucleotides are synthesized by substituting a U for G5 and a U for A14 (numbering from Hertel, K. J., *et al.*, 1992, *Nucleic Acids Res.*, 20, 3252). Similarly, one or more nucleotide substitutions can be introduced in other enzymatic nucleic acid molecules to inactivate the molecule and such molecules can serve as a negative control.

The average stepwise coupling yields are typically >98% (Wincott *et al.*, 1995 *Nucleic Acids Res.* 23, 2677-2684). Those of ordinary skill in the art will recognize that the scale of synthesis can be adapted to be larger or smaller than the example described above including but not limited to 96 well format, all that is important is the ratio of chemicals used in the reaction.

Alternatively, the nucleic acid molecules of the present invention can be synthesized separately and joined together post-synthetically, for example by ligation (Moore *et al.*, 1992, *Science* 256, 9923; Draper *et al.*, International PCT publication No. WO 93/23569; Shabarova *et al.*, 1991, *Nucleic Acids Research* 19, 4247; Bellon *et al.*, 1997, *Nucleosides & Nucleotides*, 16, 951; Bellon *et al.*, 1997, *Bioconjugate Chem.* 8, 204).

Preferably, the nucleic acid molecules of the present invention are modified extensively to enhance stability by modification with nuclease resistant groups, for example, 2'-amino, 2'-C-allyl, 2'-fluoro, 2'-O-methyl, 2'-H (for a review see Usman and Cedergren, 1992, *TIBS* 17, 34; Usman *et al.*, 1994, *Nucleic Acids Symp. Ser.* 31, 163). Ribozymes are purified by gel electrophoresis using general methods or are purified by high pressure liquid chromatography (HPLC; See Wincott *et al.*, *Supra*, the totality of which is hereby incorporated herein by reference) and are re-suspended in water.

Optimizing Activity of the nucleic acid molecule of the invention.

Chemically synthesizing nucleic acid molecules with modifications (base, sugar and/or phosphate) that prevent their degradation by serum ribonucleases can increase their potency (see *e.g.*, Eckstein *et al.*, International Publication No. WO 92/07065; Perrault *et al.*, 1990 *Nature* 344, 565; Pieken *et al.*, 1991, *Science* 253, 314; Usman and Cedergren, 1992, *Trends*

WO 02/096927

PCT/US02/17674

41

in *Biochem. Sci.* 17, 334; Usman *et al.*, International Publication No. WO 93/15187; and Rossi *et al.*, International Publication No. WO 91/03162; Sproat, US Patent No. 5,334,711; Gold *et al.*, US 6,300,074; and Burgin *et al.*, *supra*; all of which are incorporated by reference herein). Modifications which enhance their efficacy in cells, and removal of bases from
5 nucleic acid molecules to shorten oligonucleotide synthesis times and reduce chemical requirements are desired. (All these publications are hereby incorporated by reference herein).

There are several examples in the art describing sugar, base and phosphate modifications that can be introduced into nucleic acid molecules with significant
10 enhancement in their nuclease stability and efficacy. For example, oligonucleotides are modified to enhance stability and/or enhance biological activity by modification with nuclease resistant groups, for example, 2'-amino, 2'-C-allyl, 2'-fluoro, 2'-O-methyl, 2'-H, nucleotide base modifications (for a review see Usman and Cedergren, 1992, *TIBS* 17, 34; Usman *et al.*, 1994, *Nucleic Acids Symp. Ser.* 31, 163; Burgin *et al.*, 1996, *Biochemistry*, 35, 14090). Sugar modification of nucleic acid molecules have been extensively described in the art (see Eckstein *et al.*, International Publication PCT No. WO 92/07065; Perrault *et al.*
15 *Nature*, 1990, 344, 565-568; Pieken *et al.* *Science*, 1991, 253, 314-317; Usman and Cedergren, *Trends in Biochem. Sci.*, 1992, 17, 334-339; Usman *et al.* International Publication PCT No. WO 93/15187; Sproat, US Patent No. 5,334,711 and Beigelman *et al.*,
20 1995, *J. Biol. Chem.*, 270, 25702; Beigelman *et al.*, International PCT publication No. WO 97/26270; Beigelman *et al.*, US Patent No. 5,716,824; Usman *et al.*, US patent No. 5,627,053; Woolf *et al.*, International PCT Publication No. WO 98/13526; Thompson *et al.*, USSN 60/082,404 which was filed on April 20, 1998; Karpeisky *et al.*, 1998, *Tetrahedron Lett.*, 39, 1131; Earnshaw and Gait, 1998, *Biopolymers (Nucleic acid Sciences)*, 48, 39-55;
25 Verma and Eckstein, 1998, *Annu. Rev. Biochem.*, 67, 99-134; and Burlina *et al.*, 1997, *Bioorg. Med. Chem.*, 5, 1999-2010; all of the references are hereby incorporated in their totality by reference herein). Such publications describe general methods and strategies to determine the location of incorporation of sugar, base and/or phosphate modifications and the like into ribozymes without inhibiting catalysis, and are incorporated by reference herein. In
30 view of such teachings, similar modifications can be used as described herein to modify the nucleic acid molecules of the instant invention.

While chemical modification of oligonucleotide internucleotide linkages with phosphorothioate, phosphorothioate, and/or 5'-methylphosphonate linkages improves stability, too many of these modifications can cause some toxicity. Therefore when designing
35 nucleic acid molecules the amount of these internucleotide linkages should be minimized.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

42

The reduction in the concentration of these linkages should lower toxicity resulting in increased efficacy and higher specificity of these molecules.

Nucleic acid molecules having chemical modifications that maintain or enhance activity are provided. Such nucleic acid is also generally more resistant to nucleases than unmodified nucleic acid. Thus, in a cell and/or *in vivo* the activity may not be significantly lowered. Therapeutic nucleic acid molecules delivered exogenously are optimally stable within cells until translation of the target RNA has been inhibited long enough to reduce the levels of the undesirable protein. This period of time varies between hours to days depending upon the disease state. Clearly, nucleic acid molecules must be resistant to nucleases in order to function as effective intracellular therapeutic agents. Improvements in the chemical synthesis of RNA and DNA (Wincott *et al.*, 1995 *Nucleic Acids Res.* 23, 2677; Caruthers *et al.*, 1992, *Methods in Enzymology* 211,3-19 (incorporated by reference herein) have expended the ability to modify nucleic acid molecules by introducing nucleotide modifications to enhance their nuclease stability as described above.

In one embodiment, nucleic acid molecules of the invention include one or more G-clamp nucleotides. A G-clamp nucleotide is a modified cytosine analog wherein the modifications confer the ability to hydrogen bond both Watson-Crick and Hoogsteen faces of a complementary guanine within a duplex, see for example Lin and Matteucci, 1998, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 8531-8532. A single G-clamp analog substitution within an oligonucleotide can result in substantially enhanced helical thermal stability and mismatch discrimination when hybridized to complementary oligonucleotides. The inclusion of such nucleotides in nucleic acid molecules of the invention results in both enhanced affinity and specificity to nucleic acid targets. In another embodiment, nucleic acid molecules of the invention include one or more LNA "locked nucleic acid" nucleotides such as a 2', 4'-C myethylene bicyclo nucleotide (see for example Wengel *et al.*, International PCT Publication No. WO 00/66604 and WO 99/14226).

In another embodiment, the invention features conjugates and/or complexes of nucleic acid molecules targeting VEGF receptors such as VEGFR1 and/or VEGFR2. Such conjugates and/or complexes can be used to facilitate delivery of molecules into a biological system, such as cells. The conjugates and complexes provided by the instant invention can impart therapeutic activity by transferring therapeutic compounds across cellular membranes, altering the pharmacokinetics, and/or modulating the localization of nucleic acid molecules of the invention. The present invention encompasses the design and synthesis of novel conjugates and complexes for the delivery of molecules, including but not limited to small

WO 02/096927

PCT/US02/17674

43

molecules, lipids, phospholipids, nucleosides, nucleotides, nucleic acids, antibodies, toxins, negatively charged polymers and other polymers, for example proteins, peptides, hormones, carbohydrates, polyethylene glycols, or polyamines, across cellular membranes. In general, the transporters described are designed to be used either individually or as part of a multi-
5 component system, with or without degradable linkers. These compounds are expected to improve delivery and/or localization of nucleic acid molecules of the invention into a number of cell types originating from different tissues, in the presence or absence of serum (see Sullenger and Cech, US 5,854,038). Conjugates of the molecules described herein can be attached to biologically active molecules via linkers that are biodegradable, such as
10 biodegradable nucleic acid linker molecules.

The term "biodegradable nucleic acid linker molecule" as used herein, refers to a nucleic acid molecule that is designed as a biodegradable linker to connect one molecule to another molecule, for example, a biologically active molecule. The stability of the biodegradable nucleic acid linker molecule can be modulated by using various combinations
15 of ribonucleotides, deoxyribonucleotides, and chemically modified nucleotides, for example, 2'-O-methyl, 2'-fluoro, 2'-amino, 2'-O-amino, 2'-C-allyl, 2'-O-allyl, and other 2'-modified or base modified nucleotides. The biodegradable nucleic acid linker molecule can be a dimer, trimer, tetramer or longer nucleic acid molecule, for example, an oligonucleotide of about 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20 nucleotides in length, or can
20 comprise a single nucleotide with a phosphorus based linkage, for example, a phosphoramidate or phosphodiester linkage. The biodegradable nucleic acid linker molecule can also comprise nucleic acid backbone, nucleic acid sugar, or nucleic acid base modifications.

The term "biodegradable" as used herein, refers to degradation in a biological system,
25 for example enzymatic degradation or chemical degradation.

The term "biologically active molecule" as used herein, refers to compounds or molecules that are capable of eliciting or modifying a biological response in a system. Non-limiting examples of biologically active molecules contemplated by the instant invention include therapeutically active molecules such as antibodies, hormones, antivirals, peptides,
30 proteins, chemotherapeutics, small molecules, vitamins, co-factors, nucleosides, nucleotides, oligonucleotides, enzymatic nucleic acids, antisense nucleic acids, triplex forming oligonucleotides, 2,5-A chimeras, siRNA, dsRNA, allozymes, aptamers, decoys and analogs thereof. Biologically active molecules of the invention also include molecules capable of modulating the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of other biologically active

WO 02/096927

PCT/US02/17674

44

molecules, for example, lipids and polymers such as polyamines, polyamides, polyethylene glycol and other polyethers.

The term "phospholipid" as used herein, refers to a hydrophobic molecule comprising at least one phosphorus group. For example, a phospholipid can comprise a phosphorus
5 containing group and saturated or unsaturated alkyl group, optionally substituted with OH, COOH, oxo, amine, or substituted or unsubstituted aryl groups.

Therapeutic nucleic acid molecules (*e.g.*, enzymatic nucleic acid molecules and antisense nucleic acid molecules) delivered exogenously are optimally stable within cells until translation of the target RNA has been inhibited long enough to reduce the levels of the
10 undesirable protein. This period of time varies between hours to days depending upon the disease state. These nucleic acid molecules should be resistant to nucleases in order to function as effective intracellular therapeutic agents. Improvements in the chemical synthesis of nucleic acid molecules described in the instant invention and in the art have expanded the ability to modify nucleic acid molecules by introducing nucleotide modifications to enhance
15 their nuclease stability as described above.

In another embodiment, nucleic acid catalysts having chemical modifications that maintain or enhance enzymatic activity are provided. Such nucleic acids are also generally more resistant to nucleases than unmodified nucleic acid. Thus, in a cell and/or *in vivo* the
20 activity of the nucleic acid may not be significantly lowered. As exemplified herein such enzymatic nucleic acids are useful in a cell and/or *in vivo* even if activity over all is reduced 10 fold (Burgin *et al.*, 1996, *Biochemistry*, 35, 14090). Such enzymatic nucleic acids herein are said to "maintain" the enzymatic activity of an all RNA ribozyme or all DNA DNzyme.

In another aspect the nucleic acid molecules comprise a 5' and/or a 3'- cap structure.

By "cap structure" is meant chemical modifications, which have been incorporated at
25 either terminus of the oligonucleotide (see for example Wincott *et al.*, WO 97/26270, incorporated by reference herein). These terminal modifications protect the nucleic acid molecule from exonuclease degradation, and can help in delivery and/or localization within a cell. The cap can be present at the 5'-terminus (5'-cap) or at the 3'-terminus (3'-cap) or can be present on both terminus. In non-limiting examples, the 5'-cap includes inverted abasic
30 residue (moiety), 4',5'-methylene nucleotide; 1-(beta-D-erythrofuransyl) nucleotide, 4'-thio nucleotide, carbocyclic nucleotide; 1,5-anhydrohexitol nucleotide; L-nucleotides; alpha-nucleotides; modified base nucleotide; phosphorodithioate linkage; *threo*-pentofuransyl nucleotide; acyclic 3',4'-seco nucleotide; acyclic 3,4-dihydroxybutyl nucleotide; acyclic 3,5-

WO 02/096927

PCT/US02/17674

45

dihydroxypentyl nucleotide, 3'-3'-inverted nucleotide moiety; 3'-3'-inverted abasic moiety; 3'-2'-inverted nucleotide moiety; 3'-2'-inverted abasic moiety; 1,4-butanediol phosphate; 3'-phosphoramidate; hexylphosphate; aminohexyl phosphate; 3'-phosphate; 3'-phosphorothioate; phosphorodithioate; or bridging or non-bridging methylphosphonate moiety (for more details see Wincott *et al.*, International PCT publication No. WO 97/26270, incorporated by reference herein).

In another embodiment the 3'-cap includes, for example 4',5'-methylene nucleotide; 1-(beta-D-erythrofuranosyl) nucleotide; 4'-thio nucleotide, carbocyclic nucleotide; 5'-amino-alkyl phosphate; 1,3-diamino-2-propyl phosphate, 3-aminopropyl phosphate; 6-aminohexyl phosphate; 1,2-aminododecyl phosphate; hydroxypropyl phosphate; 1,5-anhydrohexitol nucleotide; L-nucleotide; alpha-nucleotide; modified base nucleotide; phosphorodithioate; *threo*-pentofuranosyl nucleotide; acyclic 3',4'-seco nucleotide; 3,4-dihydroxybutyl nucleotide; 3,5-dihydroxypentyl nucleotide, 5'-5'-inverted nucleotide moiety; 5'-5'-inverted abasic moiety; 5'-phosphoramidate; 5'-phosphorothioate; 1,4-butanediol phosphate; 5'-amino; bridging and/or non-bridging 5'-phosphoramidate, phosphorothioate and/or phosphorodithioate, bridging or non bridging methylphosphonate and 5'-mercapto moieties (for more details see Beaucage and Iyer, 1993, *Tetrahedron* 49, 1925; incorporated by reference herein).

By the term "non-nucleotide" is meant any group or compound which can be incorporated into a nucleic acid chain in the place of one or more nucleotide units, including either sugar and/or phosphate substitutions, and allows the remaining bases to exhibit their enzymatic activity. The group or compound is abasic in that it does not contain a commonly recognized nucleotide base, such as adenosine, guanine, cytosine, uracil or thymine.

An "alkyl" group refers to a saturated aliphatic hydrocarbon, including straight-chain, branched-chain, and cyclic alkyl groups. Preferably, the alkyl group has 1 to 12 carbons. More preferably it is a lower alkyl of from 1 to 7 carbons, more preferably 1 to 4 carbons. The alkyl group can be substituted or unsubstituted. When substituted the substituted group(s) is preferably, hydroxyl, cyano, alkoxy, =O, =S, NO₂ or N(CH₃)₂, amino, or SH. The term also includes alkenyl groups which are unsaturated hydrocarbon groups containing at least one carbon-carbon double bond, including straight-chain, branched-chain, and cyclic groups. Preferably, the alkenyl group has 1 to 12 carbons. More preferably it is a lower alkenyl of from 1 to 7 carbons, more preferably 1 to 4 carbons. The alkenyl group can be substituted or unsubstituted. When substituted the substituted group(s) is preferably, hydroxyl, cyano, alkoxy, =O, =S, NO₂, halogen, N(CH₃)₂, amino, or SH. The term "alkyl" also includes alkynyl groups which have an unsaturated hydrocarbon group containing at least

WO 02/096927

PCT/US02/17674

46

one carbon-carbon triple bond, including straight-chain, branched-chain, and cyclic groups. Preferably, the alkynyl group has 1 to 12 carbons. More preferably it is a lower alkynyl of from 1 to 7 carbons, more preferably 1 to 4 carbons. The alkynyl group can be substituted or unsubstituted. When substituted the substituted group(s) is preferably, hydroxyl, cyano, alkoxy, =O, =S, NO₂ or N(CH₃)₂, amino or SH.

Such alkyl groups can also include aryl, alkylaryl, carbocyclic aryl, heterocyclic aryl, amide and ester groups. An "aryl" group refers to an aromatic group which has at least one ring having a conjugated p electron system and includes carbocyclic aryl, heterocyclic aryl and biaryl groups, all of which can be optionally substituted. The preferred substituent(s) of aryl groups are halogen, trihalomethyl, hydroxyl, SH, OH, cyano, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, and amino groups. An "alkylaryl" group refers to an alkyl group (as described above) covalently joined to an aryl group (as described above). Carbocyclic aryl groups are groups wherein the ring atoms on the aromatic ring are all carbon atoms. The carbon atoms are optionally substituted. Heterocyclic aryl groups are groups having from 1 to 3 heteroatoms as ring atoms in the aromatic ring and the remainder of the ring atoms are carbon atoms. Suitable heteroatoms include oxygen, sulfur, and nitrogen, and include furanyl, thienyl, pyridyl, pyrrolyl, N-lower alkyl pyrrolo, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl and the like, all optionally substituted. An "amide" refers to an -C(O)-NH-R, where R is either alkyl, aryl, alkylaryl or hydrogen. An "ester" refers to an -C(O)-OR', where R is either alkyl, aryl, alkylaryl or hydrogen.

By "nucleotide" is meant a heterocyclic nitrogenous base in N-glycosidic linkage with a phosphorylated sugar. Nucleotides are recognized in the art to include natural bases (standard), and modified bases well known in the art. Such bases are generally located at the 1' position of a nucleotide sugar moiety. Nucleotides generally comprise a base, sugar and a phosphate group. The nucleotides can be unmodified or modified at the sugar, phosphate and/or base moiety, (also referred to interchangeably as nucleotide analogs, modified nucleotides, non-natural nucleotides, non-standard nucleotides and other; see for example, Usman and McSwiggen, *supra*; Eckstein *et al.*, International PCT Publication No. WO 92/07065; Usman *et al.*, International PCT Publication No. WO 93/15187; Uhlman & Peyman, *supra* all are hereby incorporated by reference herein). There are several examples of modified nucleic acid bases known in the art as summarized by Limbach *et al.*, 1994, Nucleic Acids Res. 22, 2183. Some of the non-limiting examples of chemically modified and other natural nucleic acid bases that can be introduced into nucleic acids include, for example, inosine, purine, pyridin-4-one, pyridin-2-one, phenyl, pseudouracil, 2, 4, 6-trimethoxy benzene, 3-methyl uracil, dihydrouridine, naphthyl, aminophenyl, 5-alkylcytidines (e.g.,

WO 02/096927

PCT/US02/17674

47

5-methylcytidine), 5-alkyluridines (e.g., ribothymidine), 5-halouridine (e.g., 5-bromouridine) or 6-azapyrimidines or 6-alkylpyrimidines (e.g. 6-methyluridine), propyne, querosine, 2-thiouridine, 4-thiouridine, wybutosine, wybutoxosine, 4-acetylcytidine, 5-(carboxyhydroxymethyl)uridine, 5'-carboxymethylaminomethyl-2-thiouridine, 5-carboxymethylaminomethyluridine, beta-D-galactosylquerosine, 1-methyladenosine, 1-methylinosine, 2,2-dimethylguanosine, 3-methylcytidine, 2-methyladenosine, 2-methylguanosine, N6-methyladenosine, 7-methylguanosine, 5-methoxyaminomethyl-2-thiouridine, 5-methylaminomethyluridine, 5-methylcarbonylmethyluridine, 5-methoxyuridine, 5-methyl-2-thiouridine, 2-methylthio-N6-isopentenyladenosine, beta-D-mannosylquerosine, uridine-5-oxyacetic acid, 2-thiocytidine, threonine derivatives and others (Burgin *et al.*, 1996, Biochemistry, 35, 14090; Uhlman & Peyman, *supra*). By "modified bases" in this aspect is meant nucleotide bases other than adenine, guanine, cytosine and uracil at 1' position or their equivalents; such bases can be used at any position, for example, within the catalytic core of an enzymatic nucleic acid molecule and/or in the substrate-binding regions of the nucleic acid molecule.

By "nucleoside" is meant a heterocyclic nitrogenous base in N-glycosidic linkage with a sugar. Nucleosides are recognized in the art to include natural bases (standard), and modified bases well known in the art. Such bases are generally located at the 1' position of a nucleoside sugar moiety. Nucleosides generally comprise a base and sugar group. The nucleosides can be unmodified or modified at the sugar, and/or base moiety, (also referred to interchangeably as nucleoside analogs, modified nucleosides, non-natural nucleosides, non-standard nucleosides and other; see for example, Usman and McSwiggen, *supra*; Eckstein *et al.*, International PCT Publication No. WO 92/07065; Usman *et al.*, International PCT Publication No. WO 93/15187; Uhlman & Peyman, *supra* all are hereby incorporated by reference herein). There are several examples of modified nucleic acid bases known in the art as summarized by Limbach *et al.*, 1994, Nucleic Acids Res. 22, 2183. Some of the non-limiting examples of chemically modified and other natural nucleic acid bases that can be introduced into nucleic acids include, inosine, purine, pyridin-4-one, pyridin-2-one, phenyl, pseudouracil, 2, 4, 6-trimethoxy benzene, 3-methyl uracil, dihydrouridine, naphthyl, aminophenyl, 5-alkylcytidines (e.g., 5-methylcytidine), 5-alkyluridines (e.g., ribothymidine), 5-halouridine (e.g., 5-bromouridine) or 6-azapyrimidines or 6-alkylpyrimidines (e.g. 6-methyluridine), propyne, querosine, 2-thiouridine, 4-thiouridine, wybutosine, wybutoxosine, 4-acetylcytidine, 5-(carboxyhydroxymethyl)uridine, 5'-carboxymethylaminomethyl-2-thiouridine, 5-carboxymethylaminomethyluridine, beta-D-galactosylquerosine, 1-methyladenosine, 1-methylinosine, 2,2-dimethylguanosine, 3-methylcytidine, 2-methyladenosine, 2-methylguanosine, N6-methyladenosine, 7-methylguanosine, 5-

WO 02/096927

PCT/US02/17674

48

methoxyaminomethyl-2-thiouridine, 5-methylaminomethyluridine, 5-methylcarbonylmethyluridine, 5-methoxyuridine, 5-methyl-2-thiouridine, 2-methylthio-N6-isopentenyladenosine, beta-D-mannosylqueosine, uridine-5-oxyacetic acid, 2-thiocytidine, threonine derivatives and others (Burgin *et al.*, 1996, *Biochemistry*, 35, 14090; Uhlman & Peyman, *supra*). By "modified bases" in this aspect is meant nucleoside bases other than adenine, guanine, cytosine and uracil at 1' position or their equivalents; such bases can be used at any position, for example, within the catalytic core of an enzymatic nucleic acid molecule and/or in the substrate-binding regions of the nucleic acid molecule.

In one embodiment, the invention features modified enzymatic nucleic acid molecules with phosphate backbone modifications comprising one or more phosphorothioate, phosphorodithioate, methylphosphonate, morpholino, amidate carbamate, carboxymethyl, acetamidate, polyamide, sulfonate, sulfonamide, sulfamate, formacetal, thioformacetal, and/or alkylsilyl, substitutions. For a review of oligonucleotide backbone modifications see Hunziker and Leumann, 1995, *Nucleic Acid Analogues: Synthesis and Properties*, in *Modern Synthetic Methods*, VCH, 331-417, and Mesmaeker *et al.*, 1994, *Novel Backbone Replacements for Oligonucleotides*, in *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*, ACS, 24-39. These references are hereby incorporated by reference herein.

By "abasic" is meant sugar moieties lacking a base or having other chemical groups in place of a base at the 1' position, for example a 3',3'-linked or 5',5'-linked deoxyabasic ribose derivative (for more details see Wincott *et al.*, International PCT publication No. WO 97/26270).

By "unmodified nucleoside" is meant one of the bases adenine, cytosine, guanine, thymine, uracil joined to the 1' carbon of β -D-ribo-furanose.

By "modified nucleoside" is meant any nucleotide base which contains a modification in the chemical structure of an unmodified nucleotide base, sugar and/or phosphate.

In connection with 2'-modified nucleotides as described for the present invention, by "amino" is meant 2'-NH₂ or 2'-O- NH₂, which can be modified or unmodified. Such modified groups are described, for example, in Eckstein *et al.*, U.S. Patent 5,672,695 and Matulic-Adamic *et al.*, WO 98/28317, respectively, which are both incorporated by reference in their entireties.

Various modifications to nucleic acid (*e.g.*, antisense and ribozyme) structure can be made to enhance the utility of these molecules. For example, such modifications can enhance

WO 02/096927

PCT/US02/17674

49

shelf-life, half-life *in vitro*, stability, and ease of introduction of such oligonucleotides to the target site, including, *e.g.*, enhancing penetration of cellular membranes and conferring the ability to recognize and bind to targeted cells.

Use of the nucleic acid-based molecules of the invention can lead to better treatment of the disease progression by affording the possibility of combination therapies (e.g., multiple enzymatic nucleic acid molecules targeted to different genes, enzymatic nucleic acid molecules coupled with known small molecule inhibitors, or intermittent treatment with combinations of enzymatic nucleic acid molecules (including different enzymatic nucleic acid molecule motifs) and/or other chemical or biological molecules). The treatment of patients with nucleic acid molecules can also include combinations of different types of nucleic acid molecules. Therapies can be devised which include a mixture of enzymatic nucleic acid molecules (including different enzymatic nucleic acid molecule motifs), allozymes, antisense, dsRNA, aptamers, and/or 2-5A chimera molecules to one or more targets to alleviate symptoms of a disease.

15 Administration of Nucleic Acid Molecules

Methods for the delivery of nucleic acid molecules are described in Akhtar *et al.*, 1992, *Trends Cell Bio.*, 2, 139; and *Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics*, ed. Akhtar, 1995 which are both incorporated herein by reference. Sullivan *et al.*, PCT WO 94/02595, further describes the general methods for delivery of enzymatic RNA molecules. These protocols can be utilized for the delivery of virtually any nucleic acid molecule. Nucleic acid molecules can be administered to cells by a variety of methods known to those familiar to the art, including, but not restricted to, encapsulation in liposomes, by iontophoresis, or by incorporation into other vehicles, such as hydrogels, cyclodextrins, biodegradable nanocapsules, and bioadhesive microspheres. Alternatively, the nucleic acid/vehicle combination is locally delivered by direct injection or by use of an infusion pump. Other routes of delivery include, but are not limited to oral (tablet or pill form) and/or intrathecal delivery (Gold, 1997, *Neuroscience*, 76, 1153-1158). Other approaches include the use of various transport and carrier systems, for example though the use of conjugates and biodegradable polymers. For a comprehensive review on drug delivery strategies including CNS delivery, see Ho *et al.*, 1999, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 1, 336-343 and Jain, *Drug Delivery Systems: Technologies and Commercial Opportunities*, Decision Resources, 1998 and Groothuis *et al.*, 1997, *J. NeuroVirol.*, 3, 387-400. More detailed descriptions of nucleic acid delivery and administration are provided in Sullivan *et al.*, *supra*, Draper *et al.*, PCT

WO 02/096927

PCT/US02/17674

50

WO93/23569, Beigelman *et al.*, PCT WO99/05094, and Klimuk *et al.*, PCT WO99/04819 all of which have been incorporated by reference herein.

5 The molecules of the instant invention can be used as pharmaceutical agents. Pharmaceutical agents prevent, inhibit the occurrence, or treat (alleviate a symptom to some extent, preferably all of the symptoms) of a disease state in a patient.

10 The polynucleotides of the invention can be administered (e.g., RNA, DNA or protein) and introduced into a patient by any standard means, with or without stabilizers, buffers, and the like, to form a pharmaceutical composition. When it is desired to use a liposome delivery mechanism, standard protocols for formation of liposomes can be followed. The compositions of the present invention can also be formulated and used as tablets, capsules or elixirs for oral administration; suppositories for rectal administration; sterile solutions; suspensions for injectable administration; and the other compositions known in the art.

15 The present invention also includes pharmaceutically acceptable formulations of the compounds described. These formulations include salts of the above compounds, e.g., acid addition salts, for example, salts of hydrochloric, hydrobromic, acetic acid, and benzene sulfonic acid.

20 A pharmacological composition or formulation refers to a composition or formulation in a form suitable for administration, e.g., systemic administration, into a cell or patient, preferably a human. Suitable forms, in part, depend upon the use or the route of entry, for example oral, transdermal, or by injection. Such forms should not prevent the composition or formulation from reaching a target cell (*i.e.*, a cell to which the negatively charged polymer is desired to be delivered to). For example, pharmacological compositions injected into the blood stream should be soluble. Other factors are known in the art, and include considerations such as toxicity and forms which prevent the composition or formulation from exerting its effect.

25 By "systemic administration" is meant *in vivo* systemic absorption or accumulation of drugs in the blood stream followed by distribution throughout the entire body. Administration routes which lead to systemic absorption include, without limitations: intravenous, subcutaneous, intraperitoneal, inhalation, oral, intrapulmonary and intramuscular. Each of these administration routes expose the desired negatively charged polymers, e.g., nucleic acids, to an accessible diseased tissue. The rate of entry of a drug into the circulation has been shown to be a function of molecular weight or size. The use of a liposome or other drug carrier comprising the compounds of the instant invention can

WO 02/096927

PCT/US02/17674

51

potentially localize the drug, for example, in certain tissue types, such as the tissues of the reticular endothelial system (RES). A liposome formulation which can facilitate the association of drug with the surface of cells, such as, lymphocytes and macrophages is also useful. This approach can provide enhanced delivery of the drug to target cells by taking
5 advantage of the specificity of macrophage and lymphocyte immune recognition of abnormal cells, such as cells implicated in endometriosis, birth control, endometrial tumors, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), menopausal dysfunction, and endometrial carcinoma.

By pharmaceutically acceptable formulation is meant, a composition or formulation that allows for the effective distribution of the nucleic acid molecules of the instant invention in
10 the physical location most suitable for their desired activity. Non-limiting examples of agents suitable for formulation with the nucleic acid molecules of the instant invention include: PEG conjugated nucleic acids, phospholipid conjugated nucleic acids, nucleic acids containing lipophilic moieties, phosphorothioates, P-glycoprotein inhibitors (such as Pluronic P85) which can enhance entry of drugs into various tissues, for example the CNS (Joliet-
15 Riant and Tillement, 1999, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 13, 16-26); biodegradable polymers, such as poly (DL-lactide-co-glycolide) microspheres for sustained release delivery after implantation (Emerich, DF *et al.*, 1999, *Cell Transplant*, 8, 47-58) Alkermes, Inc. Cambridge, MA; and loaded nanoparticles, such as those made of polybutylcyanoacrylate, which can
20 deliver drugs across the blood brain barrier and can alter neuronal uptake mechanisms (*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23, 941-949, 1999). Other non-limiting examples of delivery strategies, including CNS delivery of the nucleic acid molecules of the instant invention include material described in Boado *et al.*, 1998, *J. Pharm. Sci.*, 87, 1308-1315; Tyler *et al.*, 1999, *FEBS Lett.*, 421, 280-284; Pardridge *et al.*, 1995, *PNAS USA*, 92, 5592-
25 5596; Boado, 1995, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 15, 73-107; Aldrian-Herrada *et al.*, 1998, *Nucleic Acids Res.*, 26, 4910-4916; and Tyler *et al.*, 1999, *PNAS USA*, 96, 7053-7058. All these references are hereby incorporated herein by reference.

The invention also features the use of the composition comprising surface-modified liposomes containing poly (ethylene glycol) lipids (PEG-modified, or long-circulating
30 liposomes or stealth liposomes). Nucleic acid molecules of the invention can also comprise covalently attached PEG molecules of various molecular weights. These formulations offer a method for increasing the accumulation of drugs in target tissues. This class of drug carriers resists opsonization and elimination by the mononuclear phagocytic system (MPS or RES), thereby enabling longer blood circulation times and enhanced tissue exposure for the
35 encapsulated drug (Lasic *et al. Chem. Rev.* 1995, 95, 2601-2627; Ishiwata *et al., Chem.*

WO 02/096927

PCT/US02/17674

52

Pharm. Bull. 1995, 43, 1005-1011). Such liposomes have been shown to accumulate selectively in tumors, presumably by extravasation and capture in the neovascularized target tissues (Lasic *et al.*, *Science* 1995, 267, 1275-1276; Oku *et al.*, 1995, *Biochim. Biophys. Acta*, 1238, 86-90). The long-circulating liposomes enhance the pharmacokinetics and pharmacodynamics of DNA and RNA, particularly compared to conventional cationic liposomes which are known to accumulate in tissues of the MPS (Liu *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1995, 42, 24864-24870; Choi *et al.*, International PCT Publication No. WO 96/10391; Ansell *et al.*, International PCT Publication No. WO 96/10390; Holland *et al.*, International PCT Publication No. WO 96/10392; all of which are incorporated by reference herein). Long-circulating liposomes are also likely to protect drugs from nuclease degradation to a greater extent compared to cationic liposomes, based on their ability to avoid accumulation in metabolically aggressive MPS tissues such as the liver and spleen. All of these references are incorporated by reference herein.

The present invention also includes compositions prepared for storage or administration which include a pharmaceutically effective amount of the desired compounds in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Acceptable carriers or diluents for therapeutic use are well known in the pharmaceutical art, and are described, for example, in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985) hereby incorporated by reference herein. For example, preservatives, stabilizers, dyes and flavoring agents can be provided. These include sodium benzoate, sorbic acid and esters of *p*-hydroxybenzoic acid. In addition, antioxidants and suspending agents can be used.

A pharmaceutically effective dose is that dose required to prevent, inhibit the occurrence, or treat (alleviate a symptom to some extent, preferably all of the symptoms) of a disease state. The pharmaceutically effective dose depends on the type of disease, the composition used, the route of administration, the type of mammal being treated, the physical characteristics of the specific mammal under consideration, concurrent medication, and other factors which those skilled in the medical arts will recognize. Generally, an amount between 0.1 mg/kg and 100 mg/kg body weight/day of active ingredients is administered dependent upon potency of the negatively charged polymer.

The nucleic acid molecules of the invention and formulations thereof can be administered orally, topically, parenterally, by inhalation or spray or rectally in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. The term parenteral as used herein includes percutaneous, subcutaneous, intravascular (e.g., intravenous), intramuscular, or intrathecal injection or

WO 02/096927

PCT/US02/17674

53

infusion techniques and the like. In addition, there is provided a pharmaceutical formulation comprising a nucleic acid molecule of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier. One or more nucleic acid molecules of the invention can be present in association with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers and/or diluents and/or
5 adjuvants, and if desired other active ingredients. The pharmaceutical compositions containing nucleic acid molecules of the invention can be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs.

Compositions intended for oral use can be prepared according to any method known to
10 the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more such sweetening agents, flavoring agents, coloring agents or preservative agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients that are suitable for the manufacture of tablets. These excipients can be for
15 example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets can be uncoated or they can be coated by known techniques. In some cases such coatings can be prepared by
20 known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed.

Formulations for oral use can also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium
25 phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Aqueous suspensions contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydropropyl-methylcellulose,
30 sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents can be a naturally-occurring phosphatide, for example, lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters

WO 02/096927

PCT/US02/17674

54

derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions can also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n-propyl p-
5 hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose or saccharin.

Oily suspensions can be formulated by suspending the active ingredients in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions can contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents and flavoring agents can be added to
10 provide palatable oral preparations. These compositions can be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents or suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional
15 excipients, for example sweetening, flavoring and coloring agents, can also be present.

Pharmaceutical compositions of the invention can also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase can be a vegetable oil or a mineral oil or mixtures of these.
20 Suitable emulsifying agents can be naturally-occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol, anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions can also contain sweetening and flavoring agents.
25

Syrups and elixirs can be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol, glucose or sucrose. Such formulations can also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents. The pharmaceutical compositions can be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension.
30 This suspension can be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents that have been mentioned above. The sterile injectable preparation can also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parentally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that can be employed are water, Ringer's solution and

WO 02/096927

PCT/US02/17674

55

isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil can be employed including synthetic mono-or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

5 The nucleic acid molecules of the invention can also be administered in the form of suppositories, e.g., for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient that is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter and polyethylene glycols.

10 Nucleic acid molecules of the invention can be administered parenterally in a sterile medium. The drug, depending on the vehicle and concentration used, can either be suspended or dissolved in the vehicle. Advantageously, adjuvants such as local anesthetics, preservatives and buffering agents can be dissolved in the vehicle.

15 Dosage levels of the order of from about 0.1 mg to about 140 mg per kilogram of body weight per day are useful in the treatment of the above-indicated conditions (about 0.5 mg to about 7 g per patient per day). The amount of active ingredient that can be combined with the carrier materials to produce a single dosage form varies depending upon the host treated and the particular mode of administration. Dosage unit forms generally contain between from about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient.

20 It is understood that the specific dose level for any particular patient depends upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, and rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

25 For administration to non-human animals, the composition can also be added to the animal feed or drinking water. It can be convenient to formulate the animal feed and drinking water compositions so that the animal takes in a therapeutically appropriate quantity of the composition along with its diet. It can also be convenient to present the composition as a premix for addition to the feed or drinking water.

30 The nucleic acid molecules of the present invention can also be administered to a patient in combination with other therapeutic compounds to increase the overall therapeutic effect. The use of multiple compounds to treat an indication can increase the beneficial effects while reducing the presence of side effects.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

56

Alternatively, certain of the nucleic acid molecules of the instant invention can be expressed within cells from eukaryotic promoters (e.g., Izant and Weintraub, 1985, *Science*, 229, 345; McGarry and Lindquist, 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 399; Scanlon *et al.*, 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 10591-5; Kashani-Sabet *et al.*, 1992, *Antisense Res. Dev.*, 2, 3-15; Dropulic *et al.*, 1992, *J. Virol.*, 66, 1432-41; Weerasinghe *et al.*, 1991, *J. Virol.*, 65, 5531-4; Ojwang *et al.*, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 10802-6; Chen *et al.*, 1992, *Nucleic Acids Res.*, 20, 4581-9; Sarver *et al.*, 1990 *Science*, 247, 1222-1225; Thompson *et al.*, 1995, *Nucleic Acids Res.*, 23, 2259; Good *et al.*, 1997, *Gene Therapy*, 4, 45; all of these references are hereby incorporated in their totalities by reference herein). Those skilled in the art realize that any nucleic acid can be expressed in eukaryotic cells from the appropriate DNA/RNA vector. The activity of such nucleic acids can be augmented by their release from the primary transcript by a enzymatic nucleic acid (Draper *et al.*, PCT WO 93/23569, and Sullivan *et al.*, PCT WO 94/02595; Ohkawa *et al.*, 1992, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 27, 15-6; Taira *et al.*, 1991, *Nucleic Acids Res.*, 19, 5125-30; Ventura *et al.*, 1993, *Nucleic Acids Res.*, 21, 3249-55; Chowrira *et al.*, 1994, *J. Biol. Chem.*, 269, 25856; all of these references are hereby incorporated in their totalities by reference herein). Gene therapy approaches specific to the CNS are described by Blesch *et al.*, 2000, *Drug News Perspect.*, 13, 269-280; Peterson *et al.*, 2000, *Cent. Nerv. Syst. Dis.*, 485-508; Peel and Klein, 2000, *J. Neurosci. Methods*, 98, 95-104; Hagihara *et al.*, 2000, *Gene Ther.*, 7, 759-763; and Herrlinger *et al.*, 2000, *Methods Mol. Med.*, 35, 287-312. AAV-mediated delivery of nucleic acid to cells of the nervous system is further described by Kaplitt *et al.*, US 6,180,613.

In another aspect of the invention, RNA molecules of the present invention are preferably expressed from transcription units (see for example Couture *et al.*, 1996, *TIG.*, 12, 510) inserted into DNA or RNA vectors. The recombinant vectors are preferably DNA plasmids or viral vectors. Ribozyme expressing viral vectors can be constructed based on, but not limited to, adeno-associated virus, retrovirus, adenovirus, or alphavirus. Preferably, the recombinant vectors capable of expressing the nucleic acid molecules are delivered as described above, and persist in target cells. Alternatively, viral vectors can be used that provide for transient expression of nucleic acid molecules. Such vectors can be repeatedly administered as necessary. Once expressed, the nucleic acid molecule binds to the target mRNA. Delivery of nucleic acid molecule expressing vectors can be systemic, such as by intravenous or intra-muscular administration, by administration to target cells ex-planted from the patient followed by reintroduction into the patient, or by any other means that would allow for introduction into the desired target cell (for a review see Couture *et al.*, 1996, *TIG.*, 12, 510).

WO 02/096927

PCT/US02/17674

57

In one aspect the invention features an expression vector comprising a nucleic acid sequence encoding at least one of the nucleic acid molecules of the instant invention. The nucleic acid sequence encoding the nucleic acid molecule of the instant invention is operably linked in a manner which allows expression of that nucleic acid molecule.

5 In another aspect the invention features an expression vector comprising: a) a transcription initiation region (e.g., eukaryotic pol I, II or III initiation region); b) a transcription termination region (e.g., eukaryotic pol I, II or III termination region); c) a nucleic acid sequence encoding at least one of the nucleic acid catalyst of the instant invention; and wherein said sequence is operably linked to said initiation region and said
10 termination region, in a manner which allows expression and/or delivery of said nucleic acid molecule. The vector can optionally include an open reading frame (ORF) for a protein operably linked on the 5' side or the 3'-side of the sequence encoding the nucleic acid catalyst of the invention; and/or an intron (intervening sequences).

Transcription of the nucleic acid molecule sequences are driven from a promoter for
15 eukaryotic RNA polymerase I (pol I), RNA polymerase II (pol II), or RNA polymerase III (pol III). Transcripts from pol II or pol III promoters are expressed at high levels in all cells; the levels of a given pol II promoter in a given cell type depends on the nature of the gene regulatory sequences (enhancers, silencers, etc.) present nearby. Prokaryotic RNA polymerase promoters are also used, providing that the prokaryotic RNA polymerase enzyme
20 is expressed in the appropriate cells (Elroy-Stein and Moss, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 87, 6743-7; Gao and Huang 1993, *Nucleic Acids Res.*, 21, 2867-72; Lieber *et al.*, 1993, *Methods Enzymol.*, 217, 47-66; Zhou *et al.*, 1990, *Mol. Cell. Biol.*, 10, 4529-37). All of these references are incorporated by reference herein. Several investigators have demonstrated that nucleic acid molecules, such as ribozymes expressed from such promoters
25 can function in mammalian cells (e.g. Kashani-Sabet *et al.*, 1992, *Antisense Res. Dev.*, 2, 3-15; Ojwang *et al.*, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 89, 10802-6; Chen *et al.*, 1992, *Nucleic Acids Res.*, 20, 4581-9; Yu *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 90, 6340-4; L'Huilier *et al.*, 1992, *EMBO J.*, 11, 4411-8; Lisiewicz *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 90, 8000-4; Thompson *et al.*, 1995, *Nucleic Acids Res.*, 23, 2259; Sullenger & Cech,
30 1993, *Science*, 262, 1566). More specifically, transcription units such as the ones derived from genes encoding U6 small nuclear (snRNA), transfer RNA (tRNA) and adenovirus VA RNA are useful in generating high concentrations of desired RNA molecules such as ribozymes in cells (Thompson *et al.*, *supra*; Couture and Stinchcomb, 1996, *supra*; Noonberg *et al.*, 1994, *Nucleic Acid Res.*, 22, 2830; Noonberg *et al.*, US Patent No. 5,624,803; Good *et al.*, 1997, *Gene Ther.*, 4, 45; Beigelman *et al.*, International PCT Publication No. WO
35

WO 02/096927

PCT/US02/17674

58

96/18736; all of these publications are incorporated by reference herein. The above ribozyme transcription units can be incorporated into a variety of vectors for introduction into mammalian cells, including but not restricted to, plasmid DNA vectors, viral DNA vectors (such as adenovirus or adeno-associated virus vectors), or viral RNA vectors (such as retroviral or alphavirus vectors) (for a review see Couture and Stinchcomb, 1996, *supra*).

In another aspect the invention features an expression vector comprising nucleic acid sequence encoding at least one of the nucleic acid molecules of the invention, in a manner which allows expression of that nucleic acid molecule. The expression vector comprises in one embodiment; a) a transcription initiation region; b) a transcription termination region; c) a nucleic acid sequence encoding at least one said nucleic acid molecule; and wherein said sequence is operably linked to said initiation region and said termination region, in a manner which allows expression and/or delivery of said nucleic acid molecule.

In another embodiment the expression vector comprises: a) a transcription initiation region; b) a transcription termination region; c) an open reading frame; d) a nucleic acid sequence encoding at least one said nucleic acid molecule, wherein said sequence is operably linked to the 3'-end of said open reading frame; and wherein said sequence is operably linked to said initiation region, said open reading frame and said termination region, in a manner which allows expression and/or delivery of said nucleic acid molecule. In yet another embodiment the expression vector comprises: a) a transcription initiation region; b) a transcription termination region; c) an intron; d) a nucleic acid sequence encoding at least one said nucleic acid molecule; and wherein said sequence is operably linked to said initiation region, said intron and said termination region, in a manner which allows expression and/or delivery of said nucleic acid molecule.

In another embodiment, the expression vector comprises: a) a transcription initiation region; b) a transcription termination region; c) an intron; d) an open reading frame; e) a nucleic acid sequence encoding at least one said nucleic acid molecule, wherein said sequence is operably linked to the 3'-end of said open reading frame; and wherein said sequence is operably linked to said initiation region, said intron, said open reading frame and said termination region, in a manner which allows expression and/or delivery of said nucleic acid molecule.

Flt-1 (VEGFR1), KDR (VEGFR2) and/or flk-1 are attractive nucleic acid-based therapeutic targets by several criteria. The interaction between VEGF and VEGF-R is well-established. Efficacy can be tested in well-defined and predictive animal models. Finally, the disease conditions are serious and current therapies are inadequate. Whereas protein-based

WO 02/096927

PCT/US02/17674

59

therapies are designed to affect VEGF activity, nucleic acid-based therapy based on the molecules and methods described herein provides a direct and elegant approach to directly modulate flt-1, KDR and/or flk-1 expression.

Because VEGFR1 and VEGFR2 mRNAs are highly homologous in certain regions, some nucleic acid target sites are also homologous. In this case, a single nucleic acid molecule of the invention can target both VEGFR1 and VEGFR2 mRNAs. At partially homologous sites, a single nucleic acid molecule can sometimes be designed to accommodate a site on both mRNAs by including G/U base pairing. For example, if there is a G present in a enzymatic nucleic acid target site in VEGFR1 mRNA at the same position there is an A in the VEGFR2 enzymatic nucleic acid target site, the enzymatic nucleic acid can be synthesized with a U at the complementary position and it will bind both to sites. The advantage of one enzymatic nucleic acid that targets both VEGFR1 and VEGFR2 mRNAs is clear, especially in cases where both VEGF receptors may contribute to the progression of angiogenesis in the disease state.

15 Examples

The following are non-limiting examples showing the selection, isolation, synthesis and activity of exemplary nucleic acids of the instant invention.

The following examples demonstrate the selection and design of antisense, aptamer, dsRNA, allozyme, hammerhead, DNAzyme, NCH, Amberzyme, Zinzyme, or G-Cleaver ribozyme molecules and binding/cleavage sites within VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA.

Example 1: Enzymatic nucleic acid-mediated inhibition of angiogenesis *in vivo*

The study described below was performed to assess the anti-angiogenic activity of hammerhead ribozymes targeted against flt-1 4229 site (SED ID NO: 5977) in the rat cornea model of VEGF induced angiogenesis (see above). These ribozymes have either active or inactive catalytic core and either bind and cleave or just bind to VEGF-R mRNA of the flt-1 subtype. The active ribozymes, that are able to bind and cleave the target RNA, have been shown to inhibit (¹²⁵I-labeled) VEGF binding in cultured endothelial cells and produce a dose-dependent decrease in VEGF induced endothelial cell proliferation in these cells. The catalytically inactive forms of these ribozymes, which can only bind to the RNA but cannot catalyze RNA cleavage, failed to inhibit VEGF binding and failed to decrease VEGF induced endothelial cell proliferation. The ribozymes and VEGF were co-delivered using the filter

WO 02/096927

PCT/US02/17674

60

disk method: Nitrocellulose filter disks (Millipore®) of 0.057 diameter were immersed in appropriate solutions and were surgically implanted in rat cornea as described by Pandey *et al., supra*. This delivery method has been shown to deliver rhodamine-labeled free ribozyme to scleral cells and, in all likelihood cells of the pericorneal vascular plexus. Since the active
 5 ribozymes show cell culture efficacy and can be delivered to the target site using the disk method, it is essential that these ribozymes be assessed for *in vivo* anti-angiogenic activity.

The stimulus for angiogenesis in this study was the treatment of the filter disk with 30 μ M VEGF which is implanted within the cornea's stroma. This dose yields reproducible neovascularization stemming from the pericorneal vascular plexus growing toward the disk in a dose-response study 5 days following implant. Filter disks treated only with the vehicle for
 10 VEGF show no angiogenic response. The ribozymes were co-administered with VEGF on a disk in two different ribozyme concentrations. One concern with the simultaneous administration is that the ribozymes will not be able to inhibit angiogenesis since VEGF receptors can be stimulated. However, we have observed that in low VEGF doses, the neovascular response reverts to normal suggesting that the VEGF stimulus is essential for
 15 maintaining the angiogenic response. Blocking the production of VEGF receptors using simultaneous administration of anti-VEGF-R mRNA ribozymes could attenuate the normal neovascularization induced by the filter disk treated with VEGF.

Materials and Methods:

20 1. Stock hammerhead ribozyme solutions:

a. flt-1 4229 (786 μ M)– Active

b. flt-1 4229 (736 μ M)– Inactive

2. Experimental solutions/groups:

Group 1 Solution 1 Control VEGF solution: 30 μ M in 82mM Tris base

25 Group 2 Solution 2 flt-1 4229 (1 μ g/ μ L) in 30 μ M VEGF/82 mM Tris base

Group 3 Solution 3 flt-1 4229 (10 μ g/ μ L) in 30 μ M VEGF/82 mM Tris base

Group 4 Solution 4 No VEGF, flt-1 4229 (10 μ g/ μ L) in 82 mM Tris base

Group 5 Solution 5 No VEGF, No ribozyme in 82 mM Tris base

WO 02/096927

PCT/US02/17674

61

10 eyes per group, 5 animals (Since they have similar molecular weights, the molar concentrations should be essentially similar).

Each solution (VEGF and RIBOZYMES) were prepared as a 2X solution for 1:1 mixing for final concentrations above, with the exception of solution 1 in which VEGF was 2X and
5 diluted with ribozyme diluent (sterile water).

3. VEGF Solutions

The 2X VEGF solution (60 μ M) was prepared from a stock of 0.82 μ g/ μ L in 50 mM Tris base. 200 μ L of VEGF stock was concentrated by speed vac to a final volume of 60.8 μ L, for a final concentration of 2.7 μ g/ μ L or 60 μ M. Six 10 μ L aliquots was prepared for daily
10 mixing. 2X solutions for VEGF and Ribozyme was stored at 4°C until the day of the surgery. Solutions were mixed for each day of surgery. Original 2X solutions was prepared on the day before the first day of the surgery.

4. Surgical Solutions:

Anesthesia:

15 stock ketamine hydrochloride 100 mg/mL

stock xylazine hydrochloride 20 mg/mL

stock acepromazine 10 mg/mL

Final anesthesia solution: 50 mg/mL ketamine, 10 mg/mL xylazine, and 0.5 mg/mL
acepromazine

20 5% povidone iodine for ophthalmic surgical wash

2% lidocaine (sterile) for ophthalmic administration (2 drops per eye)

sterile 0.9% NaCl for ophthalmic irrigation

5. Surgical Methods:

Standard surgical procedure as described in Pandey *et al.*, *supra*. Filter disks were
25 incubated in 1 μ L of each solution for approximately 30 minutes prior to implantation.

6. Experimental Protocol:

WO 02/096927

PCT/US02/17674

62

The animal cornea were treated with the treatment groups as described above. Animals were allowed to recover for 5 days after treatment with daily observation (scoring 0 - 3). On the fifth day animals were euthanized and digital images of each eye was obtained for quantitation using Image Pro Plus. Quantitated neovascular surface area were analyzed by ANOVA followed by two post-hoc tests including Dunnett's and Tukey-Kramer tests for significance at the 95% confidence level. Dunnett's provide information on the significance between the differences within the means of treatments vs. controls while Tukey-Kramer provide information on the significance of differences within the means of each group.

The *flt-1* 4229 (SEQ ID NO: 5977) active hammerhead ribozyme at both concentrations was effective at inhibiting angiogenesis while the inactive ribozyme did not show any significant reduction in angiogenesis. A statistically significant reduction in neovascular surface area was observed only with active ribozymes. This result clearly shows that the ribozymes are capable of significantly inhibiting angiogenesis *in vivo*. Specifically, given ribozyme mechanism of action, the observed inhibition is by the binding and cleavage of target RNA by ribozymes.

Example 2: Bioactivity of anti-angiogenesis ribozymes targeting *flt-1* and *kdr* RNA

MATERIALS AND METHODS

Ribozymes : Hammerhead ribozymes and controls designed to have attenuated activity (attenuated controls) were synthesized and purified as previously described above. The attenuated ribozyme controls maintain the binding arm sequence of the parent ribozyme and thus are still capable of binding to the mRNA target. However, they have two nucleotide changes in the core sequence that substantially reduce their ability to carry out the cleavage reaction. Ribozymes were designed to target *Flt-1* or *KDR* mRNA sites conserved in human, mouse, and rat. In general, ribozymes with binding arms of seven nucleotides were designed and tested. If, however, only six nucleotides surrounding the cleavage site were conserved in all three species, six nucleotide binding arms were used. Data are presented herein for 2'-NH₂ uridine modified ribozymes in cell proliferation studies and for 2'-C-allyl uridine modified ribozymes in RNase protection, *in vitro* cleavage and corneal studies.

***In vitro* ribozyme cleavage assays:** *In vitro* RNA cleavage rates on a 15 nucleotide synthetic RNA substrate were measured as previously described above.

Cell culture: Human dermal microvascular endothelial cells (HMVEC-d, Clonetics Corp.) were maintained at 37°C in flasks or plates coated with 1.5% porcine skin gelatin (300

WO 02/096927

PCT/US02/17674

63

bloom, Sigma) in Growth medium (Clonetics Corp.) supplemented with 10-20% fetal bovine serum (FBS, Hyclone). Cells were grown to confluency and used up to the seventh passage. Stimulation medium consisted of 50% Sigma 99 media and 50% RPMI 1640 with L-glutamine and additional supplementation with 10 µg/mL Insulin-Transferrin-Selenium (Gibco BRL) and 10% FBS. Cell growth was stimulated by incubation in Stimulation medium supplemented with 20 ng/mL of either VEGF₁₆₅ or bFGF. VEGF₁₆₅ (165 amino acids) was selected for cell culture and animal studies because it is the predominant form of the four native forms of VEGF generated by alternative mRNA splicing. Cell culture assays were carried out in triplicate.

10 **Ribozyme and ribozyme/LIPOECTAMINE™ formulations:**

Cell culture: Ribozymes or attenuated controls (50-200 nM) were formulated for cell culture studies and used immediately. Formulations were carried out with LIPOECTAMINE™ (Gibco BRL) at a 3:1 lipid to phosphate charge ratio in serum-free medium (OPTI-MEM™, Gibco BRL) by mixing for 20 minutes at room temperature. For example, a 3:1 lipid to phosphate charge ratio was established by complexing 200 nM ribozyme with 10.8 µg/µL LIPOECTAMINE™ (13.5 µM DOSPA).

In vivo: For corneal studies, lyophilized ribozyme or attenuated controls were resuspended in sterile water at a final stock concentration of 170 µg/µL (highest dose). Lower doses (1.7-50 µg/µL) were prepared by serial dilution in sterile water.

20 **Proliferation assay:** HMVEC-d were seeded (5×10^3 cells/well) in 48-well plates (Costar) and incubated 24-30 hours in Growth medium at 37°C. After removal of the Growth medium, cells were treated with 50-200 nM LIPOECTAMINE™ complexes of ribozyme or attenuated controls for 2 hours in OPTI-MEM™. The ribozyme/control-containing medium was removed and the cells were washed extensively in 1X PBS. The medium was then
25 replaced with Stimulation medium or Stimulation medium supplemented with 20 ng/mL VEGF₁₆₅ or bFGF. After 48 hours, the cell number was determined using a Coulter™ cell counter. Data are presented as cell number per well following 48 hours of VEGF stimulation.

RNAse protection assay: HMVEC-d were seeded (2×10^5 cells/well) in 6-well plates (Costar) and allowed to grow 32-36 hours in Growth medium at 37°C. Cells were treated with
30 LIPOECTAMINE™ complexes containing 200 nM ribozyme or attenuated control for 2 h as described under "Proliferation Assay" and then incubated in Growth medium containing 20 ng/mL VEGF₁₆₅ for 24 hours. Cells were harvested and an RNAse protection assay was carried out using the Ambion Direct Protect kit and protocol with the exception that 50 nM

WO 02/096927

PCT/US02/17674

64

EDTA was added to the lysis buffer to eliminate the possibility of ribozyme cleavage during sample preparation. Antisense RNA probes targeting portions of *Fli-1* and *KDR* were prepared by transcription in the presence of [³²P]-UTP. Samples were analyzed on polyacrylamide gels and the level of protected RNA fragments was quantified using a Molecular Dynamics PhosphorImager. The levels of *Fli-1* and *KDR* were normalized to the level of cyclophilin (human cyclophilin probe template, Ambion) in each sample. The coefficient of variation for cyclophilin levels was 11% [265940 cpm $\pm$ 29386 (SD)] for all conditions tested here (*i.e.* in the presence of either active ribozymes or attenuated controls). Thus, cyclophilin is useful as an internal standard in these studies.

10 Rat corneal pocket assay of VEGF-induced angiogenesis:

Animal guidelines and anesthesia. Animal housing and experimentation adhered to standards outlined in the 1996 Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Research Council). Male Sprague Dawley rats (250-300 g) were anesthetized with ketamine (50 mg/kg), xylazine (10 mg/kg), and acepromazine (0.5 mg/kg) administered intramuscularly (im). The level of anesthesia was monitored every 2-3 min by applying hind limb paw pressure and examining for limb withdrawal. Atropine (0.4 mg/kg, im) was also administered to prevent potential corneal reflex-induced bradycardia.

Preparation of VEGF soaked disk. For corneal implantation, 0.57 mm diameter nitrocellulose disks, prepared from 0.45 μ m pore diameter nitrocellulose filter membranes (Millipore Corporation), were soaked for 30 min in 1 μ L of 30 μ M VEGF₁₆₅ in 82 mM TrisHCl (pH 6.9) in covered petri dishes on ice.

Corneal surgery. The rat corneal model used in this study was a modified from Koch *et al. Supra* and Pandey *et al., supra*. Briefly, corneas were irrigated with 0.5% povidone iodine solution followed by normal saline and two drops of 2% lidocaine. Under a dissecting microscope (Leica MZ-6), a stromal pocket was created and a presoaked filter disk (see above) was inserted into the pocket such that its edge was 1 mm from the corneal limbus.

Intraconjunctival injection of test solutions. Immediately after disk insertion, the tip of a 40-50 μ m OD injector (constructed in our laboratory) was inserted within the conjunctival tissue 1 mm away from the edge of the corneal limbus that was directly adjacent to the VEGF-soaked filter disk. Six hundred nanoliters of test solution (ribozyme, attenuated control or sterile water vehicle) were dispensed at a rate of 1.2 μ L/min using a syringe pump (Kd Scientific). The injector was then removed, serially rinsed in 70% ethanol and sterile water and immersed in sterile water between each injection. Once the test solution was injected,

WO 02/096927

PCT/US02/17674

65

closure of the eyelid was maintained using microanclurism clips until the animal began to recover gross motor activity. Following treatment, animals were warmed on a heating pad at 37°C.

Animal treatment groups/experimental protocol. Ribozymes targeting *Flt-1* site 4229 (SEQ ID NO: 5977) and *KDR* mRNA site 726 (SEQ ID NO: 5978) were tested in the corneal model along with their attenuated controls. Five treatment groups were assigned to examine the effects of five doses of each test substance over a dose range of 1-100 µg on VEGF-stimulated angiogenesis. Negative (30 µM VEGF soaked filter disk and intraconjunctival injection of 600 nL sterile water) and no stimulus (Tris-soaked filter disk and intraconjunctival injection of sterile water) control groups were also included. Each group consisted of five animals (10 eyes) receiving the same treatment.

Quantitation of angiogenic response. Five days after disk implantation, animals were euthanized following im administration of 0.4 mg/kg atropine and corneas were digitally imaged. The neovascular surface area (NSA, expressed in pixels) was measured *postmortem* from blood-filled corneal vessels using computerized morphometry (Image Pro Plus, Media Cybernetics, v2.0). The individual mean NSA was determined in triplicate from three regions of identical size in the area of maximal neovascularization between the filter disk and the limbus. The number of pixels corresponding to the blood-filled corneal vessels in these regions was summated to produce an index of NSA. A group mean NSA was then calculated. Data from each treatment group were normalized to VEGF/ribozyme vehicle-treated control NSA and finally expressed as percent inhibition of VEGF-induced angiogenesis.

Statistics. After determining the normality of treatment group means, group mean percent inhibition of VEGF-induced angiogenesis was subjected to a one-way analysis of variance. This was followed by two post-hoc tests for significance including Dunnett's (comparison to VEGF control) and Tukey-Kramer (all other group mean comparisons) at alpha = 0.05. Statistical analyses were performed using JMP v.3.1.6 (SAS Institute).

RESULTS

Ribozyme-mediated reduction of VEGF-induced cell proliferation: Ribozyme cleavage of *Flt-1* or *KDR* mRNA should result in a decrease in the density of cell surface VEGF receptors. This decrease should limit VEGF binding and consequently interfere with the mitogenic signaling induced by VEGF. To determine if cell proliferation was impacted by anti-*Flt-1* and/or anti-*KDR* ribozyme treatment, proliferation assays using cultured human microvascular cells were carried out. Ribozymes included in the proliferation assays were

WO 02/096927

PCT/US02/17674

66

initially chosen by their ability to decrease the level of VEGF binding to treated cells. In these initial studies, ribozymes targeting 20 sites in the coding region of each mRNA were screened. The most effective ribozymes against two sites in each target, *Flt-1* sites 1358 and 4229 and *KDR* sites 726 and 3950, were included in the proliferation assays reported here. In addition, attenuated analogs of each ribozyme were used as controls. These attenuated controls are still capable of binding to the mRNA target since the binding arm sequence is maintained. However, these controls have two nucleotide changes in the core sequence that substantially reduce their ability to carry out the cleavage reaction.

The active ribozymes tested decreased the relative proliferation of HMVEC-d after VEGF stimulation, an effect that increased with ribozyme concentration. This concentration dependency was not observed following treatment with the attenuated controls designed for these sites. In fact, little or no change in cell growth was noted following treatment with the attenuated controls, even though these controls can still bind to the specific target sequences. At 200 nM, there was a distinct "window" between the anti-proliferative effects of each ribozyme and its attenuated control; a trend also observed at lower doses. This window of inhibition of proliferation (56-77% based on total cells/well) reflects the contribution of ribozyme-mediated activity. In comparison, no effect of anti-*Flt-1* or anti-*KDR* ribozymes was noted on bFGF-stimulated cell proliferation. Moreover, an irrelevant, but active, ribozyme whose binding sequence is not found in either *Flt-1* or *KDR* mRNA had no effect in this assay. These data are consistent with the basic ribozyme mechanism in which binding and cleavage are necessary components. Although the relative surface distribution of *Flt-1* and *KDR* receptors in this cell type is not known, the antiproliferative effects of these ribozymes indicate that, at least in cell culture, both receptors are functionally coupled to proliferation.

Specific reduction of *Flt-1* or *KDR* mRNA by ribozyme treatment: To confirm that anti-*Flt-1* and anti-*KDR* ribozymes reduce their respective mRNA targets, cellular levels of *Flt-1* or *KDR* were quantified using an RNase protection assay with specific *Flt-1* or *KDR* probes. For each target, one ribozyme/attenuated control pair was chosen for continued study. Exposure of HMVEC-d to active ribozyme targeting *Flt-1* site 4229 decreased *Flt-1* mRNA, but not *KDR* mRNA. Likewise, treatment with the active ribozyme targeting *KDR* site 726 decreased *KDR*, but not *Flt-1* mRNA. Both ribozymes decreased the level of their respective target RNA by greater than 50%. The degree of reduction associated with the corresponding attenuated controls was not greater than 13%.

***In vitro* activity of anti-*Flt* and anti-*KDR* ribozymes.**

WO 02/096927

PCT/US02/17674

67

To confirm further the necessity of an active ribozyme core, *in vitro* cleavage activities were determined for the *Flt-1* site 4229 ribozyme and the KDR site 726 ribozyme as well as their paired attenuated controls. The first order rate constants calculated from the time-course of short substrate cleavage for the anti-*Flt-1* ribozyme and its attenuated control were $0.081 \pm 0.0007 \text{ min}^{-1}$ and $0.001 \pm 6 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$, respectively. For the anti-KDR ribozyme and its paired control, the first order rate constants were $0.434 \pm 0.024 \text{ min}^{-1}$ and $0.002 \pm 1 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, respectively. Although the attenuated controls retain a very slight level of cleavage activity under these optimized conditions, the decrease in *in vitro* cleavage activity between each active ribozyme and its paired attenuated control is about two orders of magnitude. Thus, an active core is essential for cleavage activity *in vitro* and is also necessary for ribozyme activity in cell culture.

Ribozyme-mediated reduction of VEGF-induced angiogenesis *in vivo*. To assess whether ribozymes targeting VEGF receptor mRNA could impact the complex process of angiogenesis, prototypic anti-*Flt-1* and *KDR* ribozymes that were identified in cell culture studies were screened in a rat corneal pocket assay of VEGF-induced angiogenesis. In this assay, corneas implanted with VEGF-containing filter disks exhibited a robust neovascular response in the corneal region between the disk and the corneal limbus (from which the new vessels emerge). Disks containing a vehicle solution elicited no angiogenic response. In separate studies, intraconjunctival injections of sterile water vehicle did not affect the magnitude of the VEGF-induced angiogenic response. In addition, ribozyme injections alone did not induce angiogenesis.

The dose-related effects of anti-*Flt-1* or *KDR* ribozymes on the VEGF-induced angiogenic response were then examined. The antiangiogenic effect of the anti-*Flt-1* (site 4229) and *KDR* (site 726) ribozymes and their attenuated controls over a dose range from 1 to 100 μg , respectively was determined. For both ribozymes, the maximal antiangiogenic response (48 and 36% for anti-*Flt-1* and *KDR* ribozymes, respectively) was observed at a dose of 10 μg .

The anti-*Flt-1* ribozyme produced a significantly greater antiangiogenic response than its attenuated control at 3 and 10 μg ($p < 0.05$). Its attenuated control exhibited a small but significant antiangiogenic response at doses above 10 μg compared to vehicle treated VEGF controls ($p < 0.05$). At its maximum, this response was not significantly greater than that observed with the lowest dose of active anti-*Flt-1* ribozyme. The anti-KDR ribozyme significantly inhibited angiogenesis from 3 to 30 μg ($p < 0.05$). The anti-KDR attenuated control had no significant effect at any dose tested.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

68

Example 3. *In vivo* inhibition of tumor growth and metastases by VEGF-R ribozymes.

A. Lewis Lung Carcinoma Mouse Model: Ribozymes were chemically synthesized as described above. The sequence of ANGIOZYME™ bound to its target RNA is shown in Figure 1.

5 The tumors in this study were derived from a cell line (LLC-HM) which gives rise to reproducible numbers of spontaneous lung metastases when propagated *in vivo*. The LLC-HM line was obtained from Dr. Michael O'Reilly, Harvard University. Tumor neovascularization in Lewis lung carcinoma has been shown to be VEGF-dependent. Tumors from mice bearing LLC-HM (selected for the highly metastatic phenotype by serial propagation) were harvested 20 days post-inoculation. A tumor brei suspension was prepared from these tumors according to standard protocols. On day 0 of the study, 0.5×10^6 viable LLC-HM tumor cells were injected subcutaneously (sc) into the dorsum or flank of previously untreated mice (100 μ L injectate). Tumors were allowed to grow for a period of 3 days prior to initiating continuous intravenous administration of saline or 30 mg/kg/d

10 ANGIOZYME™ via Alzet mini-pumps. One set of animals was dosed from days 3 to 17, inclusive. Tumor length and width measurements and volumes were calculated according to the formula: $\text{Volume} = 0.5(\text{length})(\text{width})^2$. At post-inoculation day 25, animals were euthanized and lungs harvested. The number of lung macrometastatic nodules was counted. It should be noted that metastatic foci were quantified 8 days after the cessation of dosing.

20 Ribozyme solutions were prepared to deliver to another set of animals 100, 10, 3, or 1 mg/kg/day of ANGIOZYME™ via Alzet mini-pumps. A total of 10 animals per dose or saline control group were surgically implanted on the left flank with osmotic mini-pumps pre-filled with the respective test solution three days following tumor inoculation. Pumps were attached to indwelling jugular vein catheters.

25 **Figure 2** shows the antitumor effects of ANGIOZYME™. There is a statistically significant inhibition ($p < 0.05$) of primary LLC-HM tumor growth in tumors grown in the flank regions compared to saline control. ANGIOZYME™ significantly reduced ($p < 0.05$) the number of lung metastatic foci in animals inoculated either in the flank regions. **Figure 3** illustrates the dose-dependent anti-metastatic effect of ANGIOZYME™ compared to saline control.

30

B. Mouse Colorectal Cancer Model. KM12L4a-16 is a human colorectal cancer cell line. On day 0 of the study, 0.5×10^6 KM12L4a-16 cells were implanted into the spleen of nude mice. Three days after tumor inoculation, Alzet minipumps were implanted and continuous subcutaneous delivery of either saline or 12, 36 or 100 mg/kg/ day of

WO 02/096927

PCT/US02/17674

69

ANGIOZYME™ was initiated. On day 5, the spleens containing the primary tumors were removed. On day 18, the Alzet minipumps were replaced with fresh pumps so that delivery of saline or ANGIOZYME™ was continuous over a 28 day period from day 3 to day 32. Animals were euthanized on day 41 and the liver tumor burden was evaluated.

- 5 Following treatment with 100 mg/kg/day of ANGIOZYME™, there was a significant reduction in the incidence and median number of liver metastasis (Figure 4). In saline-treated animals, the median number of metastases was 101. However, at the high dose of ANGIOZYME™ (100 mg/kg/day), the median number of metastases was zero.

- 10 Example 4: Effect of ANGIOZYME™ alone or in combination with chemotherapeutic agents in the mouse Lewis Lung Carcinoma Model.

Methods

Tumor inoculations. Male C57/BL6 mice, age 6 to 8 weeks, were inoculated subcutaneously in the flank with 5×10^5 LLC-HM cells from brei preparations made from tumors grown in mice.

- 15 **Ribozymes and controls.** RPL4610, also known as ANGIOZYME™ (SEQ ID NO: 5977), is an anti-*Fli-1* ribozyme that targets site 4229 in the human *Fli-1* receptor mRNA (EMBL accession no. X51602). The controls tested include RPL13141, an attenuated version of RPL4610 in which four nucleotides in the catalytic core are changed so that the cleavage activity is dramatically decreased. RPL13141, however, maintains the base composition and
20 binding arms of RPL4610 and so is still capable of binding to the target site. The second control (RPL13030) also has changes to the catalytic core (three) to inhibit cleavage activity, but in addition the sequence of the binding arms has been scrambled so that it can no longer bind to the target sequence. One nucleotide in the arm of RPL13030 is also changed to maintain the same base composition as RPL4610.

- 25 **Ribozyme administrations.** Ribozymes and controls were resuspended in normal saline. Administration was initiated seven days following tumor inoculation. Animals either received a daily subcutaneous injection (30 mg/kg test substance) from day 7 to day 20 or were instrumented with an Alzet osmotic minipump (12 μ L/day flow rate) containing a solution of ribozyme or control. Subcutaneous infusion pumps delivered the test substances
30 (30 mg/kg/day) from day 7 to 20 (14-day pumps, 420 mg/kg total test substance) or days 7-34 (28-day pumps, 840 mg/kg total test substance). Where indicated, chemotherapeutic agents were given in combination with ribozyme treatment. Cyclophosphamide was given by intraperitoneal administration on days 7, 9 and 11 (125 mg/kg). Gemcitabine was given by

WO 02/096927

PCT/US02/17674

70

intraperitoneal administration on days 8, 11 and 14 (125 mg/kg). Untreated, uninstrumented animals were used as comparison. Five animals were included in each group.

Results

5 The antiangiogenic ribozyme, ANGIOZYME™, was tested in a model of Lewis lung carcinoma alone and in combination with two chemotherapeutic agents. Previously (see above), 30 mg/kg/day ANGIOZYME™ alone was determined to inhibit both primary tumor growth and lung metastases in a highly metastatic variant of Lewis lung (continuous 14-day iv delivery via Alzet minipump, manuscript in preparation).

10 In this study, 30 mg/kg/day ANGIOZYME™ delivered either as a daily subcutaneous bolus injection or as a continuous infusion from an Alzet minipump resulted in a delay in tumor growth. On average, tumor growth to 500 mm³ was delayed by ~7 days in animals being treated with ANGIOZYME™ compared to an untreated group. Growth of tumors in animals being treated with either of two attenuated controls was delayed by only ~2 days.

15 ANGIOZYME™ delivered by subcutaneous bolus was also tested in combination with either Gemcytabine or cyclophosphamide. Tumor growth delay increased by about 3 days in the presence of combination therapy with ANGIOZYME™ and Gemcytabine over the effects of either treatment alone. The combination of ANGIOZYME™ and cyclophosphamide did not increase tumor growth delay over that of cyclophosphamide alone, however, suboptimal doses of cyclophosphamide were not included in this study. Neither of the attenuated controls increased the effect of the chemotherapeutic agents.

25 The effect of ANGIOZYME™ on metastases to the lung was also determined in the presence and absence of additional chemotherapeutic treatment. Macrometastases to the lungs were counted in two animals in each treatment group on day 20. In the presence of ANGIOZYME™, with or without a chemotherapeutic agent, the lung metastases were reduced to zero. Treatment with either Gemcytabine or cyclophosphamide alone (mean number of metastases 4.5 and 4, respectively) were not as effective as ANGIOZYME™ alone or when used in combination with ANGIOZYME™. Neither of the attenuated controls increased the effect of the chemotherapeutic agents.

35 The effect on metastases to the lung was also determined following continuous treatment with ANGIOZYME™. At day 20, an average of ~8 macrometastases were noted in the treatment groups which had been instrumented with Alzet minipumps (either 14- or 28-day pumps). This is a decrease in metastases of ~50% from the untreated group. Since

WO 02/096927

PCT/US02/17674

71

ANGIOZYME™ delivered by a daily subcutaneous bolus resulted in zero metastases (Fig.4) in the two animals counted, it is possible that the additional burden of being instrumented with the minipump contributes to a slightly decreased response to ANGIOZYME™.

Example 5: Identification of Potential Target Sites in Human VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA

- 5 The sequence of human VEGFR1 and/or VEGFR2 genes are screened for accessible sites using a computer-folding algorithm. Regions of the RNA that do not form secondary folding structures and contain potential enzymatic nucleic acid molecule and/or antisense binding/cleavage sites are identified. An exemplary sequence of an enzymatic nucleic acid molecule of the invention is shown in Formula I and/or Formula II (SEQ ID Nos: 5977 and 10 5978, respectively). Other nucleic acid molecules and targets contemplated by the invention are described in Pavco *et al.*, US Patent Application No. 09/870,161, incorporated by reference herein in its entirety. Similarly, other nucleic acid molecules of the invention, including antisense, aptamers, dsRNA, siRNA, and/or 2,5-A chimeras, can be designed to modulate the expression of the nucleic acid targets described in Pavco *et al.*, US Patent 15 Application No. 09/870,161.

Example 6: Selection of Enzymatic Nucleic Acid Cleavage Sites in Human VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA

- Enzymatic nucleic acid molecule target sites are chosen by analyzing sequences of human VEGFR1 receptor (for example Genbank Accession No. NM_002019), and VEGFR2 20 receptor (for example Genbank Accession No. NM_002253) genes and prioritizing the sites on the basis of folding. Enzymatic nucleic acid molecules are designed that can bind each target and are individually analyzed by computer folding (Christoffersen *et al.*, 1994 *J. Mol. Struc. Theochem*, 311, 273; Jaeger *et al.*, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 7706) to 25 assess whether the enzymatic nucleic acid molecule sequences fold into the appropriate secondary structure. Those enzymatic nucleic acid molecules with unfavorable intramolecular interactions between the binding arms and the catalytic core can be eliminated from consideration. As discussed herein, varying binding arm lengths can be chosen to optimize activity. Generally, at least 4 bases on each arm are able to bind to, or otherwise interact with, the target RNA.

- 30 Example 7: Chemical Synthesis and Purification of Ribozymes and Antisense for Efficient Cleavage and/or blocking of VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA

WO 02/096927

PCT/US02/17674

72

Enzymatic nucleic acid molecules and antisense constructs are designed to anneal to various sites in the RNA message. The binding arms of the enzymatic nucleic acid molecules are complementary to the target site sequences described above, while the antisense constructs are fully complementary to the target site sequences described above. RNAi molecules (dsRNA) likewise have one strand of RNA or a portion of RNA complementarity to the target site sequence or a portion of the target site sequence. For example, complementarity within the double-strand RNAi structure is formed from two separate individual RNA strands or from self-complementary areas of a topologically closed, individual RNA strand which can be optionally circular. The nucleic acid molecules were chemically synthesized. The method of synthesis used followed the procedure for normal RNA synthesis as described above and in Usman *et al.*, (1987 J. Am. Chem. Soc., 109, 7845), Scaringe *et al.*, (1990 Nucleic Acids Res., 18, 5433) and Wincott *et al.*, *supra*, and made use of common nucleic acid protecting and coupling groups, such as dimethoxytrityl at the 5'-end, and phosphoramidites at the 3'-end. The average stepwise coupling yields were typically >98%.

Nucleic acid molecules are also synthesized from DNA templates using bacteriophage T7 RNA polymerase (Milligan and Uhlenbeck, 1989, Methods Enzymol. 180, 51). Nucleic acid molecules of the invention are purified by gel electrophoresis using general methods or are purified by high pressure liquid chromatography (HPLC; See Wincott *et al.*, *supra*; the totality of which is hereby incorporated herein by reference) and are resuspended in water. Examples of sequences of chemically synthesized enzymatic nucleic acid molecules are shown in Formula I (SEQ ID NO: 5977), Formula II (SEQ ID NO: 5978) and in Pavco *et al.*, US Patent Application No. 09/870,161.

Example 8: Enzymatic Nucleic Acid Molecule Cleavage of VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA Target *in vitro*

Enzymatic nucleic acid molecules targeted to the human VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA are designed and synthesized as described above. These enzymatic nucleic acid molecules can be tested for cleavage activity *in vitro*, for example, using the following procedure. The target sequences and the nucleotide location within the VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA are described in Pavco *et al.*, US Patent Application No. 09/870,161.

Cleavage Reactions: Full-length or partially full-length, internally-labeled target RNA for enzymatic nucleic acid molecule cleavage assay is prepared by *in vitro* transcription in the presence of [α - ^{32} P] CTP, passed over a G 50 Sephadex column by spin chromatography and used as substrate RNA without further purification. Alternately, substrates are 5'- ^{32} P-end

WO 02/096927

PCT/US02/17674

73

labeled using T4 polynucleotide kinase enzyme. Assays are performed by pre-warming a 2X concentration of purified enzymatic nucleic acid molecule in enzymatic nucleic acid molecule cleavage buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.5 at 37°C, 10 mM MgCl₂) and the cleavage reaction was initiated by adding the 2X enzymatic nucleic acid molecule mix to an equal volume of substrate RNA (maximum of 1-5 nM) that was also pre-warmed in cleavage buffer. As an initial screen, assays are carried out for 1 hour at 37°C using a final concentration of either 40 nM or 1 mM enzymatic nucleic acid molecule, *i.e.*, enzymatic nucleic acid molecule excess. The reaction is quenched by the addition of an equal volume of 95% formamide, 20 mM EDTA, 0.05% bromophenol blue and 0.05% xylene cyanol after which the sample is heated to 95°C for 2 minutes, quick chilled and loaded onto a denaturing polyacrylamide gel. Substrate RNA and the specific RNA cleavage products generated by enzymatic nucleic acid molecule cleavage are visualized on an autoradiograph of the gel. The percentage of cleavage is determined by Phosphor Imager[®] quantitation of bands representing the intact substrate and the cleavage products.

15 Example 9: Phase I/II Study of Repetitive Dosing of ANGIOZYME[™] Targeting the VEGFR1 (FLT-1) Receptor of VEGF

A ribozyme therapeutic agent ANGIOZYME[™] (SEQ ID NO: 5977), was assessed by daily subcutaneous administration in a phase I/II trial for 31 patients with refractory solid tumors. Demographic information relating to patients enrolled in the study are shown in Table III.

20 The primary study endpoint was to determine the safety and maximum tolerated dose of ANGIOZYME[™]. Secondary endpoints assessed ANGIOZYME[™] pharmacokinetics and clinical response. Patients were treated at the following doses: 3 patients received doses of 10 mg/m²/day, 4 patients received 30 mg/m²/day, 20 patients received 100 mg/m²/day, and 4 patients received 300 mg/m²/day. All but one patient were dosed for a minimum of 29 consecutive days with 24-hour pharmacokinetic analyses on Day 1 and 29. Clinical response was assessed monthly. Results The data from 20 patients indicated that ANGIOZYME[™] was well tolerated, with no systemic adverse events. Figure 5 shows the plasma concentration profile of ANGIOZYME[™] after a single subcutaneous dose of 10, 30, 100, or 300 mg/m². The pharmacokinetic parameters of ANGIOZYME[™] after subcutaneous bolus administration are outlined in Table IV. An MTD (maximum tolerated dose) could not be established. One patient in the 300 mg/m²/d group experienced a grade 3 injection site reaction. Patients in the other groups experienced intermittent grade 1 and grade 2 injection site reactions with erythema and induration. No systemic or laboratory toxicities were observed. Pharmacokinetic analyses demonstrated dose-dependent plasma concentrations with good bioavailability (70-90%), t_{1/2} = 209-384 min, and no accumulation after repeated

35

WO 02/096927

PCT/US02/17674

74

doses. To date, 17/28 (61%) of evaluable patients have had stable disease for periods of one to six months and two patients (nasopharyngeal squamous cell carcinoma and melanoma) had minor clinical responses. The patient with nasopharyngeal carcinoma demonstrated central tumor necrosis as indicated by MRI. The longest period of treatment thus far has been 8 months for two patients at 100 mg/m²/d (breast, peritoneal mesothelioma).

Example 10: Down-regulation of VEGFR1 gene expression to treat gynecologic neovascularization dependent conditions

One patient in the Phase I/II trial described in Example 19 was menstruating prior to enrollment in the ANGIOZYME™ monotherapy trial. After 1-2 months on trial, the patient's menstrual cycles ceased. The patient remained on trial for approximately 11 months and did not menstruate. The patient then went off the trial for about 4 months and the menstrual cycles resumed. Re-enrollment in the ANGIOZYME™ trial resulted in the patient's menstrual cycle stopping again. This clinical observation suggests that ANGIOZYME™ is interfering with the patient's menstrual cycle, perhaps by inhibiting neovascularization of uterine tissue. This data also suggests that ANGIOZYME™ has a direct effect on the endometrial tissue or an effect on LH/FSH stimulation. These results suggest the treatment or control, using ANGIOZYME™ (SEQ ID NO: 5977) and/or other nucleic acid molecules of the instant invention, of various clinical targets and/or processes associated with female reproduction and gynecologic neovascularization, such as endometriosis, birth control, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), menopausal dysfunction, endometrial carcinoma or other condition associated with the expression of VEGFR1 and/or VEGFR2 VEGF receptors.

Example 11: Down-regulation of VEGFR1 in clinical setting

Twenty-seven of the patients enrolled in the Phase I/II trial described in Example 19 had day 1 (baseline) and day 43 (six-week) serum samples assayed for VEGFR1 biomarker. VEGFR1 levels were statistically different after six weeks of ANGIOZYME treatment (Figure 9). Although statistical testing involving all 27 patients showed statistical support for effects, not all patients presented with elevated levels of VEGF-R1. Since the effects of ANGIOZYME on VEGF-R1 may only be demonstrated when sufficient levels are present at baseline, a cutoff of 100 pg/mL was chosen and changes in this VEGF-R1 were re-analyzed. Ten of the 27 patients presented with baseline VEGF-R1 levels in excess of 100 pg/mL. For this subgroup VEGF-R1 levels were lower by 3-fold, p<.001. After six weeks of treatment the average (geometric mean) of VEGF-R1 decreased for this subgroup from 419 pg/ml to

WO 02/096927

PCT/US02/17674

75

132pg/ml, $p < 0.01$. These results show that treatment with ANGIOZYME results in a statistically significant reduction in VEGFR1 expression.

Example 22: *In vivo* inhibition of neovascularization in an ocular animal model by VEGF-R ribozymes.

5 **Summary of the Mouse Model:** A mouse model of proliferative retinopathy (Aiello et al., 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 10457-10461; Robinson et al., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 4851-4856; Pierce et al., 1996, *Archives of Ophthalmology* 114: 1219-1228) in which neovascularization of the mouse retina is induced by exposure of 7-day old mice to 75% oxygen followed by a return to normal room air. The initial period in high oxygen causes an obliteration of developing blood vessels in the retina. Exposure to room air five days later is perceived as hypoxia by the now underperfused retina. The result is an immediate upregulation of VEGF mRNA and VEGF protein (between 6-12 hours) followed by an extensive retinal neovascularization that peaks in ~5 days. Although this model is more representative of retinopathy of prematurity than diabetic retinopathy, it is an accepted small animal model in which to study neovascular pathophysiology of the retina. In fact, intravitreal injection of certain antisense DNA constructs targeting VEGF mRNA have been found to be antiangiogenic in this model, as were soluble VEGF receptor chimeric proteins designed to bind VEGF in the vitreous humor (Aiello et al., 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 10457-10461; Robinson et al., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 4851-4856; Pierce et al., 1996, *Archives of Ophthalmology* 114: 1219-1228).

15 **Summary of experiment:** The effect of an anti-*KDR/Flk-1* ribozyme on the peak level of neovascularization was tested in the mouse model described above. As shown in **Figure 10**, P7 mice were removed from the hyperoxic chamber and the mice received two intraocular injections (P12 and P13) in the right eye of 10 μ g RPL4731, the anti-*KDR/Flk-1* ribozyme. The left eye of each mouse was treated as a control and received intraocular injections of saline. Five days after being exposed to room air, neovascular nuclei in the retina of both eyes were counted. Data are presented in **Figure 11**. There was a significant decrease in retinal neovascularization (~40%) compared to the control, saline-injected eyes.

30 RPL4731 sequence and chemical composition:
5'-U₅A₆C₉ A₆AU UCU GAU Gag gcg aaa gcc Gaa Aag aca **aB**-3' (SEQ ID NO: 5978)

where:

35 uppercase G, A = ribonucleotides
lowercase = 2'-OMe
U = 2'-C-allyl uridine

WO 02/096927

PCT/US02/17674

76

B = inverted abasic nucleotide
S = phosphorothioate internucleotide linkage

Indications

- 5 1) Tumor angiogenesis: Angiogenesis has been shown to be necessary for tumors to grow into pathological size (Folkman, 1971, *PNAS* 76, 5217-5221; Wellstein & Czubyko, 1996, *Breast Cancer Res and Treatment* 38, 109-119). In addition, it allows tumor cells to travel through the circulatory system during metastasis. Increased levels of gene expression of a number of angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) have been reported in vascularized and edema-associated brain tumors (Berkman *et al.*, 1993 *J. Clin. Invest.* 91, 153). A more direct demonstration of the role of VEGF in tumor angiogenesis was demonstrated by Jim Kim *et al.*, 1993 *Nature* 362,841 wherein, monoclonal antibodies against VEGF were successfully used to inhibit the growth of rhabdomyosarcoma, glioblastoma multiforme cells in nude mice. Similarly, expression of a dominant negative mutated form of the flt-1 VEGF receptor inhibits vascularization induced by human glioblastoma cells in nude mice (Millauer *et al.*, 1994, *Nature* 367, 576). Specific tumor/cancer types that can be targeted using the nucleic acid molecules of the invention include but are not limited to the tumor/cancer types described under Diagnosis in Table III.
- 20 2) Ocular diseases: Neovascularization has been shown to cause or exacerbate ocular diseases including but not limited to, macular degeneration, neovascular glaucoma, diabetic retinopathy, myopic degeneration, and trachoma (Norrby, 1997, *APMIS* 105, 417-437). Aiello *et al.*, 1994 *New Engl. J. Med.* 331, 1480, showed that the ocular fluid, of a majority of patients suffering from diabetic retinopathy and other retinal disorders, contains a high concentration of VEGF. Miller *et al.*, 1994 *Am. J. Pathol.* 145, 574, reported elevated levels of VEGF mRNA in patients suffering from retinal ischemia. These observations support a direct role for VEGF in ocular diseases. Other factors including those that stimulate VEGF synthesis may also contribute to these indications.
- 30 3) Dermatological Disorders: Many indications have been identified which may by angiogenesis dependent including but not limited to psoriasis, verruca vulgaris, angiofibroma of tuberous sclerosis, port-wine stains, Sturge Weber syndrome, Kippel-Trenaunay-Weber syndrome, and Osler-Weber-Rendu syndrome (Norrby, *supra*). Intradermal injection of the angiogenic factor b-FGF demonstrated angiogenesis in nude mice (Weckbecker *et al.*, 1992, *Angiogenesis: Key principles-Science-Technology-Medicine*, ed R. Steiner) Detmar *et al.*, 1994 *J. Exp. Med.* 180, 1141 reported that VEGF and its receptors were over-expressed in

WO 02/096927

PCT/US02/17674

77

psoriatic skin and psoriatic dermal microvessels, suggesting that VEGF plays a significant role in psoriasis.

4) Rheumatoid arthritis: Immunohistochemistry and *in situ* hybridization studies on tissues from the joints of patients suffering from rheumatoid arthritis show an increased level of VEGF and its receptors (Fava *et al.*, 1994 *J. Exp. Med.* 180, 341). Additionally, Koch *et al.*, 1994 *J. Immunol.* 152, 4149, found that VEGF-specific antibodies were able to significantly reduce the mitogenic activity of synovial tissues from patients suffering from rheumatoid arthritis. These observations support a direct role for VEGF in rheumatoid arthritis. Other angiogenic factors including those of the present invention may also be involved in arthritis.

5) Endometriosis: Various studies indicate that VEGF is directly implicated in endometriosis. In one study, VEGF concentrations measured by ELISA in peritoneal fluid were found to be significantly higher in women with endometriosis than in women without endometriosis (24.1 ± 15 ng/ml vs 13.3 ± 7.2 ng/ml in normals). In patients with endometriosis, higher concentrations of VEGF were detected in the proliferative phase of the menstrual cycle (33 ± 13 ng/ml) compared to the secretory phase (10.7 ± 5 ng/ml). The cyclic variation was not noted in fluid from normal patients (McLaren *et al.*, 1996, *Human Reprod.* 11, 220-223). In another study, women with moderate to severe endometriosis had significantly higher concentrations of peritoneal fluid VEGF than women without endometriosis. There was a positive correlation between the severity of endometriosis and the concentration of VEGF in peritoneal fluid. In human endometrial biopsies, VEGF expression increased relative to the early proliferative phase approximately 1.6-, 2-, and 3.6-fold in midproliferative, late proliferative, and secretory endometrium (Shifren *et al.*, 1996, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 3112-3118).

In a third study, VEGF-positive staining of human ectopic endometrium was shown to be localized to macrophages (double immunofluorescent staining with CD14 marker). Peritoneal fluid macrophages demonstrated VEGF staining in women with and without endometriosis. However, increased activation of macrophages (acid phosphatase activity) was demonstrated in fluid from women with endometriosis compared with controls. Peritoneal fluid macrophage conditioned media from patients with endometriosis resulted in significantly increased cell proliferation ($[^3\text{H}]$ thymidine incorporation) in HUVEC cells compared to controls. The percentage of peritoneal fluid macrophages with VEGFR2 mRNA was higher during the secretory phase, and significantly higher in fluid from women with endometriosis ($80 \pm 15\%$) compared with controls ($32 \pm 20\%$). Flt-mRNA was detected in

WO 02/096927

PCT/US02/17674

78

peritoneal fluid macrophages from women with and without endometriosis, but there was no difference between the groups or any evidence of cyclic dependence (McLaren *et al.*, 1996, *J. Clin. Invest.* 98, 482-489).

In the early proliferative phase of the menstrual cycle, VEGF has been found to be expressed in secretory columnar epithelium (estrogen-responsive) lining both the oviducts and the uterus in female mice. During the secretory phase, VEGF expression was shown to have shifted to the underlying stroma composing the functional endometrium. In addition to examining the endometrium, neovascularization of ovarian follicles and the corpus luteum, as well as angiogenesis in embryonic implantation sites have been analyzed. For these processes, VEGF was expressed in spatial and temporal proximity to forming vasculature (Shweiki *et al.*, 1993, *J. Clin. Invest.* 91, 2235-2243).

The present body of knowledge in VEGFR1 and/or VEGFR2 research indicates the need for methods to assay VEGFR1 and/or VEGFR2 activity and for compounds that can regulate VEGFR1 and/or VEGFR2 expression for research, diagnostic, and therapeutic use. As described herein, the nucleic acid molecules of the present invention can be used in assays to diagnose disease state related to VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2 levels. In addition, the nucleic acid molecules can be used to treat disease state related to VEGF and/or VEGFR, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 levels.

Particular processes, diseases, or conditions that can be associated with VEGFR1 and/or VEGFR2 levels include, but are not limited to, gynecologic neovascularization, such as endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), menopausal dysfunction, other diseases and conditions discussed herein, and other diseases or conditions that are related to or respond to the levels of VEGF and/or VEGFR, such as VEGFR1 and/or VEGFR2, in a cell or tissue, alone or in combination with other therapies

The use of GnRH (gonadotropin releasing hormone) agonists, Lupron Depot (Leuprolide Acetate), Synarel (nafarelin acetate), Zolodex (goserelin acetate), Suprefact (buserelin acetate), Danazol, or oral contraceptives including, but not limited to, Depo-Provera or Provera (medroxyprogesterone acetate), or any other estrogen/progesterone contraceptive, are all non-limiting examples of compounds and methods that can be combined with or used in conjunction with the nucleic acid molecules of the instant invention. Various chemotherapies can be readily combined with nucleic acid molecules of the invention for the treatment of endometrial carcinoma. Common chemotherapies that can be combined with nucleic acid molecules of the instant invention include various combinations of cytotoxic drugs to kill the

WO 02/096927

PCT/US02/17674

79

cancer cells. These drugs include but are not limited to paclitaxel (Taxol), docetaxel, cisplatin, methotrexate, cyclophosphamide, doxorubin, fluorouracil carboplatin, edatrexate, gemcitabine, vinorelbine *etc.* Those skilled in the art will recognize that other drug compounds and therapies can be readily combined with the nucleic acid molecules of the instant invention and are hence within the scope of the instant invention.

Animal Models

There are several animal models in which the anti-angiogenesis effect of nucleic acids of the present invention, such as ribozymes, directed against VEGF-R mRNAs can be tested. Typically, a corneal model has been used to study angiogenesis in rat and rabbit since recruitment of vessels can easily be followed in this normally avascular tissue (Pandey *et al.*, 1995 *Science* 268: 567-569). In these models, a small Teflon or Hydrion disk pretreated with an angiogenesis factor (e.g. bFGF or VEGF) is inserted into a pocket surgically created in the cornea. Angiogenesis is monitored 3 to 5 days later. Ribozymes directed against VEGF-R mRNAs would be delivered in the disk as well, or dropwise to the eye over the time course of the experiment. In another eye model, hypoxia has been shown to cause both increased expression of VEGF and neovascularization in the retina (Pierce *et al.*, 1995 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 92: 905-909; Shweiki *et al.*, 1992 *J. Clin. Invest.* 91: 2235-2243).

In human glioblastomas, it has been shown that VEGF is at least partially responsible for tumor angiogenesis (Plato *et al.*, 1992 *Nature* 359, 845). Animal models have been developed in which glioblastoma cells are implanted subcutaneously into nude mice and the progress of tumor growth and angiogenesis is studied (Kim *et al.*, 1993 *supra*; Millauer *et al.*, 1994 *supra*).

Another animal model that addresses neovascularization involves Matrigel, an extract of basement membrane that becomes a solid gel when injected subcutaneously (Passaniti *et al.*, 1992 *Lab. Invest.* 67: 519-528). When the Matrigel is supplemented with angiogenesis factors such as VEGF, vessels grow into the Matrigel over a period of 3 to 5 days and angiogenesis can be assessed. Ribozymes directed against VEGF-R mRNAs can be delivered in the Matrigel to assess anti-angiogenesis effect.

Several animal models exist for screening of anti-angiogenic agents. These include corneal vessel formation following corneal injury (Burger *et al.*, 1985 *Cornea* 4: 35-41; Lepri, *et al.*, 1994 *J. Ocular Pharmacol.* 10: 273-280; Ormerod *et al.*, 1990 *Am. J. Pathol.* 137: 1243-1252) or intracorneal growth factor implant (Grant *et al.*, 1993 *Diabetologia* 36: 282-291; Pandey *et al.* 1995 *supra*; Zieche *et al.*, 1992 *Lab. Invest.* 67: 711-715), vessel

WO 02/096927

PCT/US02/17674

80

growth into Matrigel matrix containing growth factors (Passaniti *et al.*, 1992 *supra*), female reproductive organ neovascularization following hormonal manipulation (Shweiki *et al.*, 1993 *Clin. Invest.* 91: 2235-2243), several models involving inhibition of tumor growth in highly vascularized solid tumors (O'Reilly *et al.*, 1994 *Cell* 79: 315-328; Senger *et al.*, 1993 *Cancer and Metas. Rev.* 12: 303-324; Takahasi *et al.*, 1994 *Cancer Res.* 54: 4233-4237; Kim *et al.*, 1993 *supra*), and transient hypoxia-induced neovascularization in the mouse retina (Pierce *et al.*, 1995 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92: 905-909).

The cornea model, described in Pandey *et al. supra*, is the most common and well characterized anti-angiogenic agent efficacy screening model. This model involves an avascular tissue into which vessels are recruited by a stimulating agent (growth factor, thermal or alkali burn, endotoxin). The corneal model utilizes the intrastromal corneal implantation of a Teflon pellet soaked in a VEGF-Hydrion solution to recruit blood vessels toward the pellet which can be quantitated using standard microscopic and image analysis techniques. To evaluate their anti-angiogenic efficacy, ribozymes are applied topically to the eye or bound within Hydrion on the Teflon pellet itself. This avascular cornea as well as the Matrigel (see below) provide for low background assays. While the corneal model has been performed extensively in the rabbit, studies in the rat have also been conducted.

The mouse model (Passaniti *et al. supra*) is a non-tissue model which utilizes Matrigel, an extract of basement membrane (Kleinman *et al.*, 1986) or Millipore® filter disk, which can be impregnated with growth factors and anti-angiogenic agents in a liquid form prior to injection. Upon subcutaneous administration at body temperature, the Matrigel or Millipore® filter disk forms a solid implant. VEGF embedded in the Matrigel or Millipore® filter disk would be used to recruit vessels within the matrix of the Matrigel or Millipore® filter disk which can be processed histologically for endothelial cell specific vWF (factor VIII antigen) immunohistochemistry, Trichrome-Masson stain, or hemoglobin content. Like the cornea, the Matrigel or Millipore® filter disk are avascular; however, it is not tissue. In the Matrigel or Millipore® filter disk model, ribozymes are administered within the matrix of the Matrigel or Millipore® filter disk to test their anti-angiogenic efficacy. Thus, delivery issues in this model, as with delivery of ribozymes by Hydrion-coated Teflon pellets in the rat cornea model, are minimized due to the homogeneous presence of the ribozyme within the respective matrix.

These models offer a distinct advantage over several other angiogenic models listed previously. The ability to use VEGF as a pro-angiogenic stimulus in both models is highly desirable since ribozymes target only VEGF mRNA. In other words, the involvement of

WO 02/096927

PCT/US02/17674

81

other non-specific types of stimuli in the cornea and Matrigel models is not advantageous from the standpoint of understanding the pharmacologic mechanism by which the anti-VEGFr mRNA ribozymes produce their effects. In addition, the models allow for testing the specificity of the anti-VEGFr mRNA ribozymes by using either aFGF or bFGF as a pro-angiogenic factor. Vessel recruitment using FGF should not be affected in either model by anti-VEGFr mRNA ribozymes. Other models of angiogenesis, including vessel formation in the female reproductive system using hormonal manipulation (Shweiki *et al.*, 1993 *supra*); a variety of vascular solid tumor models which involve indirect correlations with angiogenesis (O'Reilly *et al.*, 1994 *supra*; Senger *et al.*, 1993 *supra*; Takahasi *et al.*, 1994 *supra*; Kim *et al.*, 1993 *supra*); and retinal neovascularization following transient hypoxia (Pierce *et al.*, 1995 *supra*), were not selected for efficacy screening due to their non-specific nature, although they can be useful models due to a demonstrated correlation between VEGF and angiogenesis.

Other model systems to study tumor angiogenesis is reviewed by Folkman, 1985 *Adv. Cancer. Res.* 43, 175.

Use of murine models

For a typical systemic study involving 10 mice (20 g each) per dose group, 5 doses (1, 3, 10, 30 and 100 mg/kg daily over 14 days continuous administration), approximately 400 mg of ribozyme, formulated in saline would be used. A similar study in young adult rats (200 g) would require over 4 g. Parallel pharmacokinetic studies involve the use of similar quantities of ribozymes further justifying the use of murine models.

Ribozymes and Lewis lung carcinoma and B-16 melanoma murine models

Identifying a common animal model for systemic efficacy testing of ribozymes is an efficient way of screening ribozymes for systemic efficacy.

The Lewis lung carcinoma and B-16 murine melanoma models are well accepted models of primary and metastatic cancer and are used for initial screening of anti-cancer agents. These murine models are not dependent upon the use of immunodeficient mice, are relatively inexpensive, and minimize housing concerns. Both the Lewis lung and B-16 melanoma models involve subcutaneous implantation of approximately 10^6 tumor cells from metastatically aggressive tumor cell lines (Lewis lung lines 3LL or D122, LLC-LN7; B-16-BL6 melanoma) in C57BL/6J mice. Alternatively, the Lewis lung model can be produced by the surgical implantation of tumor spheres (approximately 0.8 mm in diameter). Metastasis

WO 02/096927

PCT/US02/17674

82

also can be modeled by injecting the tumor oclis directly intravenously. In the Lewis lung model, microscopic metastases can be observed approximately 14 days following implantation with quantifiable macroscopic metastatic tumors developing within 21-25 days. The B-16 melanoma exhibits a similar time course with tumor neovascularization beginning 4
5 days following implantation. Since both primary and metastatic tumors exist in these models after 21-25 days in the same animal, multiple measurements can be taken as indices of efficacy. Primary tumor volume and growth latency as well as the number of micro- and macroscopic metastatic lung foci or number of animals exhibiting metastases can be quantitated. The percent increase in lifespan can also be measured. Thus, these models
10 provide suitable primary efficacy assays for screening systemically administered ribozymes/ribozyme formulations.

In the Lewis lung and B-16 melanoma models, systemic pharmacotherapy with a wide variety of agents usually begins 1-7 days following tumor implantation/inoculation with either continuous or multiple administration regimens. Concurrent pharmacokinetic studies can be
15 performed to determine whether sufficient tissue levels of ribozymes can be achieved for pharmacodynamic effect to be expected. Furthermore, primary tumors and secondary lung metastases can be removed and subjected to a variety of *in vitro* studies (*i.e.* target RNA reduction).

Flt-1, KDR and/or flk-1 protein levels can be measured clinically or experimentally by
20 FACS analysis. Flt-1, KDR and/or flk-1 encoded mRNA levels can be assessed by Northern analysis, RNase-protection, primer extension analysis and/or quantitative RT-PCR. Ribozymes that block flt-1, KDR and/or flk-1 protein encoding mRNAs and therefore result in decreased levels of flt-1, KDR and/or flk-1 activity by more than 20% *in vitro* can be identified.

25 Ribozymes and/or genes encoding them are delivered by either free delivery, liposome delivery, cationic lipid delivery, adeno-associated virus vector delivery, adenovirus vector delivery, retrovirus vector delivery or plasmid vector delivery in these animal model experiments (see above).

Subjects can be treated by locally administering nucleic acids targeted against VEGF-R
30 by direct injection. Routes of administration include, but are not limited to, intravascular, intramuscular, subcutaneous, intraarticular, aerosol inhalation, oral (tablet, capsule or pill form), topical, systemic, ocular, intraperitoneal and/or intrathecal delivery.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

83

Surgically induced models of endometriosis have been developed in rats, mice, and rabbits. Non-human primates demonstrate spontaneous endometriosis, but surgical induction can also be used. In addition to the surgical technique, cycle monitoring can be performed by daily vaginal cytology in primates. For all of the surgically induced models of endometriosis, the following general procedure is used. An initial laparotomy is performed to implant tissue from a donor animal. A portion of one uterine horn (or one complete horn in the case of mice) is removed. The endometrium of this piece of uterus is separated from the myometrium and cut into small segments (4-10 mm²). Segments (approximately 3) are sutured to various locations within the abdominal cavity (peritoneum, intestinal mesentery vessels, uterus, broad ligament). Cummings and Metcalf (1996) attached whole segments of mouse uterus without separating the endometrium from the myometrium. Implants are allowed to grow for 3-6 weeks. A second laparotomy is sometimes performed to verify development of endometriosis-like foci (vascularization and cysts filled with clear fluid). This second laparotomy was done in the studies by Quereda *et al.*, (1996) and Stoeckmann *et al.*, (1995). After 3-6 weeks post-surgery and/or following visualization of endometriosis, drug treatment is initiated and continued for a prescribed period of time. At the termination of these studies, animals are euthanized. Endpoints include, but are not limited to, changes in the surface area of the implants and tissue mass of the ectopic endometrial implants (see for example Brogniez *et al.*, 1995, *Human Reprod.* 10, 927-931; Cummings *et al.*, 1996, *Tox. Appl. Pharm.* 138, 131-139; Cummings and Metcalf, 1996, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 212, 332-337; D'Hooghe *et al.*, 1996, *Fertility and Sterility*. 66, 809-813; Quereda *et al.*, 1996, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Rep. Biol.* 67, 35-40; and Stoeckmann *et al.*, 1995, *Human Reprod.* 10, 3264-3271).

Combination therapies

Gemcytabine and cyclophosphamide are non-limiting examples of chemotherapeutic agents that can be combined with or used in conjunction with the nucleic acid molecules (*e.g.* ribozymes and antisense molecules) of the instant invention. Those skilled in the art will recognize that other anti-angiogenic and/or anti-cancer compounds and therapies can be similarly be readily combined with the nucleic acid molecules of the instant invention (*e.g.* ribozymes and antisense molecules) and are hence within the scope of the instant invention. Such compounds and therapies are well known in the art (see for example Cancer: Principles

WO 02/096927

PCT/US02/17674

84

and Practice of Oncology, Volumes 1 and 2, eds Devita, V.T., Hellman, S., and Rosenberg, S.A., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, USA; incorporated herein by reference) and include, without limitations, folates, antifolates, pyrimidine analogs, fluoropyrimidines, purine analogs, adenosine analogs, topoisomerase I inhibitors, anthracyclins, retinoids, antibiotics, anthacyclins, platinum analogs, alkylating agents, nitrosoureas, plant derived compounds such as vinca alkaloids, epipodophyllotoxins, tyrosine kinase inhibitors, taxols, radiation therapy, surgery, nutritional supplements, gene therapy, radiotherapy, for example 3D-CRT, immunotoxin therapy, for example ricin, and monoclonal antibodies. Specific examples of chemotherapeutic compounds that can be combined with or used in conjunction with the nucleic acid molecules of the invention include but are not limited to Paclitaxel; Docetaxel; Methotrexate; Doxorubicin; Edoxetate; Vinorelbine; Tomaxifen; Leucovorin; 5-fluoro uridine (5-FU); Irinotecan (CAMPOTOSAR® or CPT-11 or Camptothecin-11 or Campto); Cisplatin; Carboplatin; Amsacrine; Cytarabine; Bleomycin; Mitomycin C; Dactinomycin; Mithramycin; Hexamethylmelamine; Dacarbazine; L-asparaginase; Nitrogen mustard; Melphalan, Chlorambucil; Busulfan; Ifosfamide; 4-hydroperoxycyclophosphamide, Thiotepa; Tamoxifen, Herceptin; IMC C225; ABX-EGF; and combinations thereof.

Diagnostic uses

The nucleic acid molecules of this invention (e.g., enzymatic nucleic acid molecules) can be used as diagnostic tools to examine genetic drift and mutations within diseased cells or to detect the presence of VEGF and/or VEGFR, such as VEGFR1 and/or VEGFR2 RNA in a cell. The close relationship between enzymatic nucleic acid molecule activity and the structure of the target RNA allows the detection of mutations in any region of the molecule which alters the base-pairing and three-dimensional structure of the target RNA. By using multiple enzymatic nucleic acid molecules described in this invention, one can map nucleotide changes which are important to RNA structure and function *in vitro*, as well as in cells and tissues. Cleavage of target RNAs with enzymatic nucleic acid molecules can be used to inhibit gene expression and define the role (essentially) of specified gene products in the progression of disease. In this manner, other genetic targets can be defined as important mediators of the disease. These experiments can lead to better treatment of the disease progression by affording the possibility of combinational therapies (e.g., multiple enzymatic nucleic acid molecules targeted to different genes, enzymatic nucleic acid molecules coupled with known small molecule inhibitors, or intermittent treatment with combinations of enzymatic nucleic acid molecules and/or other chemical or biological molecules). Other *in*

WO 02/096927

PCT/US02/17674

85

in vitro uses of enzymatic nucleic acid molecules of this invention are well known in the art, and include detection of the presence of mRNAs associated with VEGF, VEGFR1 and/or VEGFR2-related condition. Such RNA is detected by determining the presence of a cleavage product after treatment with an enzymatic nucleic acid molecule using standard methodology.

5 In a specific example, enzymatic nucleic acid molecules which cleave only wild-type or mutant forms of the target RNA are used for the assay. The first enzymatic nucleic acid molecule is used to identify wild-type RNA present in the sample and the second enzymatic nucleic acid molecule is used to identify mutant RNA in the sample. As reaction controls, synthetic substrates of both wild-type and mutant RNA are cleaved by both enzymatic nucleic acid molecules to demonstrate the relative enzymatic nucleic acid molecule efficiencies in the reactions and the absence of cleavage of the "non-targeted" RNA species. The cleavage products from the synthetic substrates also serve to generate size markers for the analysis of wild-type and mutant RNAs in the sample population. Thus each analysis requires two enzymatic nucleic acid molecules, two substrates and one unknown sample which is combined into six reactions. The presence of cleavage products is determined using an RNAse protection assay so that full-length and cleavage fragments of each RNA can be analyzed in one lane of a polyacrylamide gel. It is not absolutely required to quantify the results to gain insight into the expression of mutant RNAs and putative risk of the desired phenotypic changes in target cells. The expression of mRNA whose protein product is implicated in the development of the phenotype (*i.e.*, VEGFR1 and/or VEGFR2) is adequate to establish risk. If probes of comparable specific activity are used for both transcripts, then a qualitative comparison of RNA levels will be adequate and will decrease the cost of the initial diagnosis. Higher mutant form to wild-type ratios are correlated with higher risk whether RNA levels are compared qualitatively or quantitatively. The use of enzymatic nucleic acid molecules in diagnostic applications contemplated by the instant invention is described, for example, in Usman *et al.*, US Patent Application No. 09/877,526, George *et al.*, US Patent Nos. 5,834,186 and 5,741,679, Shih *et al.*, US Patent No. 5,589,332, Nathan *et al.*, US Patent No. 5,871,914, Nathan and Ellington, International PCT publication No. WO 00/24931, Breaker *et al.*, International PCT Publication Nos. WO 00/26226 and 98/27104, and Sullenger *et al.*, US Patent Application Serial No. 09/205,520.

Additional Uses

Uses of sequence-specific enzymatic nucleic acid molecules of the instant invention can have many of the same applications for the study of RNA that DNA restriction endonucleases have for the study of DNA (Nathans *et al.*, 1975 *Ann. Rev. Biochem.* 44:273). For example,

WO 02/096927

PCT/US02/17674

88

the pattern of restriction fragments can be used to establish sequence relationships between two related RNAs, and large RNAs can be specifically cleaved to fragments of a size more useful for study. The ability to engineer sequence specificity of the enzymatic nucleic acid molecule is ideal for cleavage of RNAs of unknown sequence. Applicant has described the use of nucleic acid molecules to down-regulate gene expression of target genes in bacterial, microbial, fungal, viral, and eukaryotic systems including plant, or mammalian cells.

All patents and publications mentioned in the specification are indicative of the levels of skill of those skilled in the art to which the invention pertains. All references cited in this disclosure are incorporated by reference to the same extent as if each reference had been incorporated by reference in its entirety individually.

One skilled in the art would readily appreciate that the present invention is well adapted to carry out the objects and obtain the ends and advantages mentioned, as well as those inherent therein. The methods and compositions described herein as presently representative of preferred embodiments are exemplary and are not intended as limitations on the scope of the invention. Changes therein and other uses will occur to those skilled in the art, which are encompassed within the spirit of the invention, are defined by the scope of the claims.

It will be readily apparent to one skilled in the art that varying substitutions and modifications may be made to the invention disclosed herein without departing from the scope and spirit of the invention. Thus, such additional embodiments are within the scope of the present invention and the following claims.

The invention illustratively described herein suitably may be practiced in the absence of any element or elements, limitation or limitations which is not specifically disclosed herein. Thus, for example, in each instance herein any of the terms "comprising", "consisting essentially of" and "consisting of" may be replaced with either of the other two terms. The terms and expressions which have been employed are used as terms of description and not of limitation, and there is no intention that in the use of such terms and expressions of excluding any equivalents of the features shown and described or portions thereof, but it is recognized that various modifications are possible within the scope of the invention claimed. Thus, it should be understood that although the present invention has been specifically disclosed by preferred embodiments, optional features, modification and variation of the concepts herein disclosed may be resorted to by those skilled in the art, and that such modifications and variations are considered to be within the scope of this invention as defined by the description and the appended claims.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

87

In addition, where features or aspects of the invention are described in terms of Markush groups or other grouping of alternatives, those skilled in the art will recognize that the invention is also thereby described in terms of any individual member or subgroup of members of the Markush group or other group.

5 Other embodiments are within the following claims.

TABLE ICharacteristics of Ribozymes**Group I Introns**

Size: ~200 to >1000 nucleotides.

Requires a U in the target sequence immediately 5' of the cleavage site.

Binds 4-6 nucleotides at 5' side of cleavage site.

Over 75 known members of this class. Found in *Tetrahymena thermophila* rRNA, fungal mitochondria, chloroplasts, phage T4, blue-green algae, and others.

RNAseP RNA (M1 RNA)

Size: ~290 to 400 nucleotides.

RNA portion of a ribonucleoprotein enzyme. Cleaves tRNA precursors to form mature tRNA.

Roughly 10 known members of this group all are bacterial in origin.

Hammerhead Ribozyme

Size: ~13 to 40 nucleotides.

Requires the target sequence UH immediately 5' of the cleavage site.

Binds a variable number of nucleotides on both sides of the cleavage site.

14 known members of this class. Found in a number of plant pathogens (virusoids) that use RNA as the infectious agent (Figure 1 and 2)

Hairpin Ribozyme

Size: ~50 nucleotides.

Requires the target sequence GUC immediately 3' of the cleavage site.

Binds 4-6 nucleotides at 5' side of the cleavage site and a variable number to the 3' side of the cleavage site.

Only 3 known member of this class. Found in three plant pathogen (satellite RNAs of the tobacco ringspot virus, arabis mosaic virus and chicory yellow mottle virus) which uses RNA as the infectious agent (Figure 3).

Hepatitis Delta Virus (HDV) Ribozyme

Size: 50 - 60 nucleotides (at present).

Sequence requirements not fully determined.

Binding sites and structural requirements not fully determined, although no sequences 5' of cleavage site are required.

Only 1 known member of this class. Found in human HDV (Figure 4).

Neurospora VS RNA Ribozyme

WO 02/096927

PCT/US02/17674

89

Size: ~144 nucleotides (at present)

Cleavage of target RNAs recently demonstrated.

Sequence requirements not fully determined.

Binding sites and structural requirements not fully determined. Only

1 known member of this class. Found in *Neurospora* VS RNA

(Figure 5).

WO 02/096927

PCT/US02/17674

90

Table II:

A. 2.5 μ mol Synthesis Cycle ABI 394 Instrument

Reagent	Equivalents	Amount	Wait Time* DNA	Wait Time* 2'-O-methyl	Wait Time* RNA
Phosphoramidites	6.5	163 μ L	45 sec	2.5 min	7.5 min
S-Ethyl Tetrazole	23.8	236 μ L	45 sec	2.5 min	7.5 min
Acetic Anhydride	100	233 μ L	5 sec	5 sec	5 sec
N-Methyl Imidazole	186	233 μ L	5 sec	5 sec	5 sec
TCA	176	2.3 mL	21 sec	21 sec	21 sec
Iodine	11.2	1.7 mL	45 sec	45 sec	45 sec
Beaucage	12.9	645 μ L	100 sec	300 sec	300 sec
Acetonitrile	NA	6.67 mL	NA	NA	NA

B. 0.2 μ mol Synthesis Cycle ABI 394 Instrument

Reagent	Equivalents	Amount	Wait Time* DNA	Wait Time* 2'-O-methyl	Wait Time* RNA
Phosphoramidites	15	31 μ L	45 sec	233 sec	465 sec
S-Ethyl Tetrazole	38.7	31 μ L	45 sec	233 min	465 sec
Acetic Anhydride	655	124 μ L	5 sec	5 sec	5 sec
N-Methyl Imidazole	1245	124 μ L	5 sec	5 sec	5 sec
TCA	700	732 μ L	10 sec	10 sec	10 sec
Iodine	20.6	244 μ L	15 sec	15 sec	15 sec

WO 02/096927

PCT/US02/17674

Beaucage	7.7	232 μ L	100 sec	300 sec	300 sec
Acetonitrile	NA	2.64 mL	NA	NA	NA

C. 0.2 μ mol Synthesis Cycle 96 well Instrument					
Reagent	Equivalents	Amount	Wait Time*	Wait Time* 2'-O-	Wait Time* Ribo
	DNA/2'-O-methyl/Ribo	DNA/2'-O-methyl/Ribo	DNA	methyl	
Phosphoramidites	22/33/66	40/60/120 μ L	60 sec	180 sec	360 sec
S-Ethyl Tetrazole	70/105/210	40/60/120 μ L	60 sec	180 min	360 sec
Acetic Anhydride	265/265/265	50/50/50 μ L	10 sec	10 sec	10 sec
N-Methyl Imidazole	502/502/502	50/50/50 μ L	10 sec	10 sec	10 sec
TCA	238/475/475	250/500/500 μ L	15 sec	15 sec	15 sec
Iodine	6.8/6.8/6.8	80/80/80 μ L	30 sec	30 sec	30 sec
Beaucage	34/51/51	80/120/120	100 sec	200 sec	200 sec
Acetonitrile	NA	1150/1150/1150 μ L	NA	NA	NA

* Wait time does not include contact time during delivery.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

92

Table III: Patient Demographics

Dose cohort (mg/m ²)	Pt#	Age	Sex	Diagnosis	Doses
10	1001	49	F	NSC Lung	29
10	1002	65	F	liposarcoma	120
10	1003	49	M	nasopharyngeal CA	109
30	1004	35	M	non-small cell lung	1
30	1005	45	F	melanoma (ocular)	113
30	1006	57	M	colon	199
30	1007	39	F	epithelioid hemangioendothelioma	198
100	1008	52	M	adrenal CA	57
100	1009	44	F	breast	35
100	1010	62	F	renal	134
300	1011	24	F	melanoma	31
300	1012	57	M	renal cell	178
300	1013	53	M	nasopharyngeal SCCA	29
300	1014	64	F	peritoneal mesothelioma	324
100	1015	65	M	melanoma	140
100	1016	77	F	breast	265
100	1017		F	melanoma	35
100	1018	26	F	melanoma	7
100	1019	69	F	endometrial sarcoma	500
100	1020	65	M	carcinoid	124
100	1021	59	M	gallbladder adeno carcinoma	34
100	1022	43	M	colorectal	8
100	1023	78	F	breast	50
100	1024	40	F	parotid adenocarcinoma	285
100	1025	52	F	breast	71
100	1026	39	F	breast	34
100	1027	55	F	breast	36
100	1028	52	M	melanoma	29
100	1029	38	M	pancreatic	36
100	1030	83	M	melanoma	41
100	1031	50	M	medullary thyroid	108

One patient taken off study due to progressive disease. Allowed to resume ANGIOZYME on a compassionate basis.

As of September 1, 2001, all patients were off study. (Although one patient resumed treatment per above note)

Table IV Pharmacokinetic parameters of ANGIOZYME after bolus subcutaneous administration.

	10 mg/m ²		30 mg/m ²		100 mg/m ²		300 mg/m ²	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Day 1	Cmax (ug/mL)	0.43	0.07	0.62	0.28	3.17	0.69	8.91
	AUCt (ug [*] hr/mL)	2.60	1.43	6.04	2.70	34.14	2.28	89.87
	AUCinf (ug [*] hr/mL)	4.40	0.06	7.99	1.66	37.51	1.91	101.57
	t(1/2) (hr)	3.62	0.79	7.32	6.94	4.58	0.02	9.26
	CL/F (L/hr/m ²)	2.24	0.08	3.73	0.92	2.96	0.61	2.99
Day 29	Cmax (ug/mL)	0.35	0.19	1.17	0.53	3.23	0.35	8.93
	AUCt (ug [*] hr/mL)	2.11	1.31	7.29	1.16	31.87	1.91	119.42
	AUCinf (ug [*] hr/mL)	3.38	1.31	8.54	2.46	33.61	2.16	132.73
	t(1/2) (hr)	4.49	1.60	3.26	1.01	4.66	0.35	7.24
	CL/F (L/hr/m ²)	2.49	1.48	3.69	0.94	3.21	0.56	2.72

WO 02/096927

PCT/US02/17674

94

Table V: Human FLT DNzyme and Substrate Sequence

Pos	Substrate	Seq ID No	DNzyme	Seq ID No
17	UCCUCUG G CUCCUCC	1	GGAGGAG GCTAGCTACAACGA CGAGAGGA	1703
28	CTUCCUCC G CAGCGCG	2	CGCCGCTG GCTAGCTACAACGA CGCGGAGG	1704
31	CCCGGCA G CGCGCG	3	CGCGCGCG GCTAGCTACAACGA TGCCGCGG	1705
34	CGCGAGCG G CGCGCGU	4	AGCGCGCG GCTAGCTACAACGA CGCTGCGG	1706
37	CAGCGCG G CGCGCGG	5	CGAGCGCG GCTAGCTACAACGA CGCGCGTG	1707
40	CGCGCGCG G CUCGGAGC	6	GCTCCGAG GCTAGCTACAACGA CGCCGCGG	1708
47	GGCUCGGA G CGCGCUC	7	GGAGCGCG GCTAGCTACAACGA TCCGAGCC	1709
51	CGAGCGG G CUCGGGG	8	CCCGCGAG GCTAGCTACAACGA CGGCTCCG	1710
59	GTUCCGG G CUCGGGUG	9	CACCGGAG GCTAGCTACAACGA CCGGAGGC	1711
65	GGGCUCCG G UGCAGCG	10	CCGCTGCA GCTAGCTACAACGA CGAGGCC	1712
67	GTUCCGGU G CAGCGGCC	11	GGCGGCTG GCTAGCTACAACGA ACCGAGGC	1713
70	CGGUGCA G CGCGCAGC	12	GCTGGCGG GCTAGCTACAACGA TGCGCGCG	1714
73	GUCCAGCG G CCGCGCG	13	CCCGCTGG GCTAGCTACAACGA CGCTGCGC	1715
77	AGCGCGCA G CGCGCGU	14	CAGCGCGG GCTAGCTACAACGA TGCGCGCT	1716
81	GCCAGCG G CUCGGCG	15	CGCGCGAG GCTAGCTACAACGA CGCGCGGC	1717
86	CGGCGCG G CGCGCGG	16	CGCGCGCG GCTAGCTACAACGA CAGCGCGG	1718
89	GCCUGCG G CGAGGAGU	17	AATCTCG GCTAGCTACAACGA CGCGAGGC	1719
95	CAGCGAG A UACCGCG	18	CGCGGTAA GCTAGCTACAACGA CCGCGCGG	1720
98	CGAGGAGU A CCGCGGA	19	TCCCGCGG GCTAGCTACAACGA AATCTCG	1721
108	CGCGGGA A UGGUGUG	20	GACAAACA GCTAGCTACAACGA TTCCCGCG	1722
111	GGGAGUG G UGGUCUC	21	GGAGACA GCTAGCTACAACGA CACTTCCC	1723
114	AAGUGUGU G UCCUCUG	22	CCAGGAGA GCTAGCTACAACGA AACCACTT	1724
122	GUUCUG G CUGGAGCC	23	GGCTCCAG GCTAGCTACAACGA CAGGAGAC	1725
129	UGGUCGGA G CCGGAGA	24	TCTCGCGG GCTAGCTACAACGA TCCAGCCA	1726
131	CUGGAGCC G CGAGACG	25	CGTCTCG GCTAGCTACAACGA GGTCCAG	1727
136	CCCGCGAG A CGCGCGU	26	AGCGCGCG GCTAGCTACAACGA CTGCGGCG	1728
140	CGAGACCG G CGCUCAG	27	CCTGAGCG GCTAGCTACAACGA CGCTCTCG	1729
142	AGACGGG C CUCAGGC	28	GCCCTGAG GCTAGCTACAACGA GCCGCTCT	1730
149	CGCUCAG G CAGCGGC	29	GCCCGCGG GCTAGCTACAACGA CCGTACCG	1731
151	CUCAGGC G CGCGCGG	30	CGCGCGCG GCTAGCTACAACGA GCCCTGAG	1732
156	GGCGCGG G CGCGCGG	31	GCGCGCGG GCTAGCTACAACGA CCGCGCGG	1733
160	CGCGCGCG G CGCGCGG	32	CGCGCGCG GCTAGCTACAACGA CGCGCGCG	1734
163	GGCGCGG G CGCGGAC	33	GTTCGCGG GCTAGCTACAACGA CGCGCGCG	1735
166	CGCGCGCG G CGAGAGG	34	CTCGTTCG GCTAGCTACAACGA CGCGCGCG	1736
170	GGCGCGGA A CGAGAGGA	35	TCTCTCTG GCTAGCTACAACGA TGCGCGCG	1737
178	ACGAGAGG A CGAGACU	36	AGAGTCCG GCTAGCTACAACGA CGCTCTCT	1738
182	GAGGACGG A CUCUGCG	37	CGCGAGAG GCTAGCTACAACGA CGCTCTCT	1739
188	GGACUCUG G CGCGCGG	38	CCCGCGCG GCTAGCTACAACGA CAGAGTCC	1740
191	CUCUGCG G CGCGGUG	39	CGACCGCG GCTAGCTACAACGA CGCGAGAG	1741
196	CGCGCGCG G UCGUGUG	40	GCCAAACA GCTAGCTACAACGA CGCGCGCG	1742
199	GCGCGGUC G UGGCGCG	41	CCCGCGCA GCTAGCTACAACGA GACCGGCG	1743
203	GUUCUGUG G CGCGGGA	42	TCCCGCGG GCTAGCTACAACGA CAACGACC	1744
212	CCCGGGA G CGCGGCA	43	TGCGCGCG GCTAGCTACAACGA TCCCGCGG	1745
214	CGCGGAGC G CGCGCAC	44	GCTGCGCG GCTAGCTACAACGA CGTCCCGG	1746
218	GAGCGCG G CGCGGCG	45	GCCCGGCG GCTAGCTACAACGA CCGCGGCG	1747
220	CGCGGCG A CGCGGGA	46	TGCGCGCG GCTAGCTACAACGA GCGCGGCG	1748
225	GGCACCG G CGAGAGG	47	CGTCTCTG GCTAGCTACAACGA CGGTCGCG	1749
229	CGCGCGGA G CAGGCGCG	48	GCGCGCTG GCTAGCTACAACGA TGCGCGCG	1750

WO 02/096927

PCT/US02/17674

95

233	GGAGGAG G CGGCGTCG	49	CGACGGGG GGCTAGCTACAACGA CTGCTGGC	1751
236	AGCAGGGC G CGGCGGGC	50	GGCGGAGG GGCTAGCTACAACGA GGCCTGCT	1752
238	CAGGCGGC G CGGCGGTC	51	GAGCGGGA GGCTAGCTACAACGA GCGGCTCG	1753
241	GCGGCGGC G CGGCGACC	52	GGTGAGCG GGCTAGCTACAACGA GACGCGGC	1754
243	CGGCGGC G CUCACCAU	53	ATGCTGAG GGCTAGCTACAACGA GCGACGCG	1755
247	UCGCGGUC A CCAUGGUC	54	GACCATGG GGCTAGCTACAACGA GAGCGGGA	1756
250	CGGCGACC A UGGUCAGC	55	GCTGACCA GGCTAGCTACAACGA GGTGAGCG	1757
253	UCACCAUG G UCGACUAC	56	GTAGCTGA GGCTAGCTACAACGA CATGCTGA	1758
257	CAUGGACA G CUAUGGGG	57	CCCACTAG GGCTAGCTACAACGA TGACCATG	1759
260	GGUCAGCU A CUGGAGCA	58	TGTCCAGG GGCTAGCTACAACGA AGCTGACC	1760
266	CUACUGGG A CACCGGGG	59	CCCCGGTG GGCTAGCTACAACGA CCACTAG	1761
268	ACUGGAGC A CCGGGGUC	60	GACCCGGG GGCTAGCTACAACGA GTCCCGAT	1762
274	ACACCGGG G UCCUGGUG	61	CAGCAGGA GGCTAGCTACAACGA CCGGCTGT	1763
279	GGGUGCCU G CUGUGGCG	62	GGCAGAG GGCTAGCTACAACGA AGGACCCG	1764
282	GUCUGGCU G UGCGCGCU	63	AGCGCGCA GGCTAGCTACAACGA AGCAGGAC	1765
284	CCUGGUGU G CGCGCGGC	64	GCAGCGCG GGCTAGCTACAACGA ACAGCAGG	1766
286	UGGUGGCG G CGGUGGUC	65	GAGCAGCG GGCTAGCTACAACGA GCACAGCA	1767
288	CUGUGGCG G CUGGUCAG	66	CTGAGGAG GGCTAGCTACAACGA GCGCAGAG	1768
291	UGGCGGCU G CUCAGGUG	67	CAGCTGAG GGCTAGCTACAACGA AGCGCGCA	1769
296	GCTGUGCA G CUGGCTGC	68	GCGAGCAG GGCTAGCTACAACGA TGAGCAGC	1770
299	GCTGAGCU G UCUUGGUC	69	GAAGCAGA GGCTAGCTACAACGA AGCTGAGC	1771
303	AGCGGUGU G CUUCUAC	70	GTGAGGAG GGCTAGCTACAACGA AGACAGCT	1772
310	UGGUGGUC A CAGGAGUC	71	AGGCTGCG GGCTAGCTACAACGA GAGGAGCA	1773
315	CUCACAGG A UCUAGGUC	72	GAACTAGA GGCTAGCTACAACGA CCGTGTAG	1774
320	AGGAGUCA G UUCAGGUC	73	AACTGAAA GGCTAGCTACAACGA TAGAGCTT	1775
326	UAGGUCAG G UUCAGGUC	74	ATTTTGAA GGCTAGCTACAACGA CTGAACTA	1776
333	GGUUCAAA A UUAAGAGA	75	TCTTTTAA GGCTAGCTACAACGA TTTGAACC	1777
341	AUUAAGAG A UCCUGAAC	76	GTTCAGGA GGCTAGCTACAACGA CTTTAAAT	1778
348	GAUCCUGA A CUGAGGUC	77	AACTCAGG GGCTAGCTACAACGA TCAGGATC	1779
353	UGAAGUGA G UUAAGAGA	78	CTTTTAAA GGCTAGCTACAACGA TCAGTTCA	1780
362	UUAAGAGG G CACCGAGC	79	GCTGGGCG GGCTAGCTACAACGA CTTTAAAA	1781
364	UUAAGAGC A CCGAGCAC	80	GTGCTGGG GGCTAGCTACAACGA GCTTTTAA	1782
369	GGCAGCCA G CACAGGUC	81	ATGATGCG GGCTAGCTACAACGA TGGGTGCG	1783
371	CACCGAGC A CAUCAGGC	82	GCTGATGG GGCTAGCTACAACGA GCTGGGCG	1784
373	CCGAGCAC A UCAAGCAA	83	TTGCTATG GGCTAGCTACAACGA GTGCTGGG	1785
376	AGCAGCAUC A UGCAAGCA	84	TGCTTGCA GGCTAGCTACAACGA GATGTGCT	1786
378	CACAGCAUC G CAAGCAGG	85	CCTGCTTG GGCTAGCTACAACGA ATGATGTG	1787
382	UCAAGCAA G CAGGCGAG	86	CTGGGCTG GGCTAGCTACAACGA TTGATGTA	1788
386	GCAAGCAG G CCAAGCAC	87	GTGCTGGG GGCTAGCTACAACGA CTGCTGCG	1789
391	CAGGCGAG A CACGAGCA	88	ATGAGTGG GGCTAGCTACAACGA CTGGGCTG	1790
393	GGCAGCAC A CUGGAGUC	89	AGATGAGG GGCTAGCTACAACGA GTCTGGCC	1791
396	CAGAGCACT G CAUCUGCA	90	TGAGGATG GGCTAGCTACAACGA AGTGTGCG	1792
398	GACAGGUC A UCUCCAAU	91	ATTGGAGA GGCTAGCTACAACGA GCAGTGTC	1793
405	CAUCUGCA A UGAGGGGG	92	CCCCCTGA GGCTAGCTACAACGA TGGAGATG	1794
407	UCUCCAAU G CAGGGGGG	93	CCCCCTGG GGCTAGCTACAACGA ATTGGAGA	1795
418	GGGGGGAA G CAGGCGAU	94	ATGGGCTG GGCTAGCTACAACGA TTCCCCCG	1796
421	GGGAGGCA G CCCAUAUA	95	TTTATGGG GGCTAGCTACAACGA TGCTTCCC	1797
425	AGCAGCCC A UAAAGGUG	96	ACCATTTA GGCTAGCTACAACGA GGGCTGCT	1798
429	GCCCAUAA A UGGUGGUC	97	AAAGACCA GGCTAGCTACAACGA TTATGGGC	1799
432	CAUAAAGG G UCUUGGCC	98	GGCAAGAA GGCTAGCTACAACGA CATTTATG	1800
438	UGGUGGUC G CCGGAAAU	99	ATTTGAGG GGCTAGCTACAACGA AAAGACCA	1801
445	UGGUGGAA A UGGUGAGU	100	ACTCACCA GGCTAGCTACAACGA TTGAGGCA	1802

WO 02/096927

PCT/US02/17674

96

448	CUGAAUUG	G	UGAGUAAU	101	CTTACTCA	GGCTAGCTACAACGA	CATTTCAG	1803
452	AUUGUGA	G	UAAGGAAA	102	TTTCCTTA	GGCTAGCTACAACGA	TCACCAAT	1804
461	UAAGGAAA	G	CGAAAGGC	103	GCCTTTGG	GGCTAGCTACAACGA	TTTCCTTA	1805
468	AGCGAAG	G	CUGAGCAU	104	ATGCTCAG	GGCTAGCTACAACGA	CTTTGGCT	1806
473	AAGGUGA	G	CAUAAUUA	105	TAGTTATG	GGCTAGCTACAACGA	TCAGCCCT	1807
475	GGCUGAGC	A	UAACUAAA	106	TTTAGTTA	GGCTAGCTACAACGA	GCTCAGCC	1808
478	UGAGCAUA	A	CUAAAUUC	107	AGATTTAG	GGCTAGCTACAACGA	TATGCTCA	1809
483	AUAACUAA	A	UCUGCCUG	108	CAGGCAGA	GGCTAGCTACAACGA	TTAGTTAT	1810
487	CUAAAUUC	G	CCUGUGGA	109	TCACACAG	GGCTAGCTACAACGA	AGATTTAG	1811
491	AUCUGCCU	G	UGGAGGAA	110	TTCTTGCA	GGCTAGCTACAACGA	AGGCAGAT	1812
500	UGGAGGAA	A	UGGCATAA	111	GTTCGCCA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTTGCA	1813
503	AGGAAUUG	G	CAAAACAU	112	ATTGTTTG	GGCTAGCTACAACGA	CATTTCCT	1814
507	AUUGGCAA	A	CAAUUCUG	113	CAGGATTG	GGCTAGCTACAACGA	TTGCAATT	1815
510	GGCAACAA	A	UUCUGCAG	114	CTGCAGAA	GGCTAGCTACAACGA	TGTTTGCC	1816
515	ACAAUUCU	G	CAGUACUU	115	AAGTACTG	GGCTAGCTACAACGA	AGAATTGT	1817
518	AUUCUGCA	G	UACUUUAA	116	TTAAAGTA	GGCTAGCTACAACGA	TGCAGAAU	1818
520	UCUGCAGU	A	CUUUAACC	117	GTTTAAAG	GGCTAGCTACAACGA	ACTGCAGA	1819
526	GUACUUUA	A	CCUUGAAC	118	GTTCAAGG	GGCTAGCTACAACGA	TAAAGTAC	1820
533	AACCUUGA	A	CACAGCUC	119	GAGCTGTG	GGCTAGCTACAACGA	TCAGGTTT	1821
535	CCUUGAAC	A	CAGCUCAA	120	TTGAGCTG	GGCTAGCTACAACGA	GTTCAGAG	1822
538	UGAACACA	G	CUCAACCA	121	TGCTTGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGTTTGCA	1823
544	CAGCUCAA	G	CAAAACAC	122	GTGGTTTG	GGCTAGCTACAACGA	TTGAGCTG	1824
548	UCAAGCAA	A	CCACACUG	123	CAGTGTGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGCTTGA	1825
551	AGCAACCC	A	CACUGGCU	124	AGCCAGTG	GGCTAGCTACAACGA	GGTTTGCT	1826
553	CAACCCAC	A	CUGGCUUC	125	GAGCCAG	GGCTAGCTACAACGA	GTGTTTGG	1827
557	CCACACUG	G	CUUCUACA	126	TGTAGAGG	GGCTAGCTACAACGA	CAGTGTGG	1828
563	UGGCUUCU	A	CAGCUGCA	127	TGCAGCTG	GGCTAGCTACAACGA	AGAAGCCA	1829
566	CUUCUACA	G	CUGCAAAU	128	ATTTGCAG	GGCTAGCTACAACGA	TGTAGAGG	1830
569	CUACAGCU	G	CAAAUAUC	129	GATTAITG	GGCTAGCTACAACGA	AGCTGTAG	1831
573	AGCUGCAA	A	UAUCUAGC	130	GCTAGATA	GGCTAGCTACAACGA	TTGCAGCT	1832
575	CUCARAAU	A	UCUAGCUG	131	CAGCTAGA	GGCTAGCTACAACGA	ATTTGCAG	1833
580	AAUAUCUA	G	CUGUACCU	132	AGGTACAG	GGCTAGCTACAACGA	TAGATATT	1834
583	AUCUGCCU	G	UACCUACU	133	AGTAGGTA	GGCTAGCTACAACGA	AGCTAGAT	1835
585	CUAGCUGU	A	CCUACUUC	134	GAAGTAGG	GGCTAGCTACAACGA	ACAGCTAG	1836
589	CUGUCCCU	A	CUUCAAAG	135	CTTTGAAG	GGCTAGCTACAACGA	AGGTACAG	1837
607	AGAAGGAA	A	CAGAAUCU	136	AGATTCTG	GGCTAGCTACAACGA	TTCCCTCT	1838
612	GAAACAGA	A	UCUGCAAU	137	ATTGCAGA	GGCTAGCTACAACGA	TCTGTTTC	1839
616	CAGAAUCU	G	CAAUUCUAU	138	ATAGATTG	GGCTAGCTACAACGA	AGATTCTG	1840
619	AAUCUGCA	A	UCUAUAUA	139	TATATAGA	GGCTAGCTACAACGA	TGCAGATT	1841
623	UGCAUUCU	A	UAUAUUUA	140	TAAATATA	GGCTAGCTACAACGA	AGATTGCA	1842
625	CAAUUCUAU	A	UAUAUUUAU	141	AATAAATA	GGCTAGCTACAACGA	ATAGATTG	1843
627	AUCUAUAU	A	UUUAUUUAU	142	CTAATAAA	GGCTAGCTACAACGA	ATATAGAT	1844
631	AUAUAUUU	A	UUAGUGAU	143	ATCACTAA	GGCTAGCTACAACGA	AAATATAU	1845
635	AUUUAUUA	G	UGAUACAG	144	CTGTATCA	GGCTAGCTACAACGA	TAAATAAT	1846
638	UAUUGUGU	A	UACAGGUA	145	TACCTGTA	GGCTAGCTACAACGA	CACATAAT	1847
640	UUAUGUAU	A	CAGGUAGA	146	TCTACCTG	GGCTAGCTACAACGA	ATCACTAA	1848
644	UGAUACAG	G	UAGACCUU	147	AAAGTCTA	GGCTAGCTACAACGA	CTGTATCA	1849
648	ACAGGUAG	A	CCUUCUGU	148	ACGAAAGG	GGCTAGCTACAACGA	CTACCTGT	1850
655	GACCUUUC	G	UAGAGAUU	149	CATCTCTA	GGCTAGCTACAACGA	GAAAGGTC	1851
661	UCUGUAG	A	UGUACAGU	150	ACTGTACA	GGCTAGCTACAACGA	CTCTACGA	1852
663	GUAGAGAU	G	UACAGUGA	151	TCACITGA	GGCTAGCTACAACGA	ATCTCTAC	1853
665	AGAGAUUU	A	CAGUGAAA	152	TTTCACTG	GGCTAGCTACAACGA	ACATCTCT	1854

WO 02/096927

PCT/US02/17674

97

668	GAUGUACA G UGAAUCC	153	GGATTTC	GGCTAGCTACAACGA	TGTACATC	1855
673	ACAGUGAA A UCCCGAA	154	TTCCGGGA	GGCTAGCTACAACGA	TTCCACTG	1856
682	UCCCGGAA A UUAUACAC	155	GTGTATTA	GGCTAGCTACAACGA	TTCCGGGA	1857
685	CCGAAAUU A UACACAUG	156	CATGTGTA	GGCTAGCTACAACGA	AATTTCCG	1858
687	GAAAUUAA A CACADGAC	157	GTCAATGT	GGCTAGCTACAACGA	ATAATTTC	1859
689	AAUUAUAC A CAUGACUG	158	CAGTCATG	GGCTAGCTACAACGA	GTATTAAT	1860
691	UUAUACAC A UGACUGAA	159	TTCAATCA	GGCTAGCTACAACGA	GTGTATAA	1861
694	UACACAUG A CUGAAGGA	160	TCCATTAG	GGCTAGCTACAACGA	CATGTGTA	1862
708	GGAGGGGA G CUCGUUUA	161	ATGACGAG	GGCTAGCTACAACGA	TCCCTTCC	1863
712	GGAGGCTC G UCAUUCU	162	GGGAATGA	GGCTAGCTACAACGA	GAGCTCCC	1864
715	AGCUCGUC A UUCCUGC	163	GCAGGGA	GGCTAGCTACAACGA	GACGAGCT	1865
722	CAUUCUUC G CCGGUA	164	TAACCCCG	GGCTAGCTACAACGA	AGGGAAIG	1866
727	CCUGCCGG G UACGUA	165	TGACGTAA	GGCTAGCTACAACGA	CCCGCAGG	1867
730	GCCGGGUU A CGUACCU	166	AGTGAACG	GGCTAGCTACAACGA	AAACCGGC	1868
732	CAGGUUAC G UCACUAA	167	TTAGGTGA	GGCTAGCTACAACGA	GTAAACCG	1869
735	GUUAGUUC A CUUACAU	168	ATGTTAGG	GGCTAGCTACAACGA	GAGTTAAC	1870
740	GUCACCUA A CAUCACUG	169	CAGTGATG	GGCTAGCTACAACGA	TAGGTGAC	1871
742	CACCUAAC A UACUGUUU	170	AACAGTGA	GGCTAGCTACAACGA	GTTAGGTG	1872
745	CUAACAU C CUGUUACU	171	AGTAACAG	GGCTAGCTACAACGA	GATGTAG	1873
748	ACAUCACU G UUAUUUA	172	TAAAGTAA	GGCTAGCTACAACGA	AGTGATGT	1874
751	UCACUGUU A CUUAAAA	173	TTTTAAAG	GGCTAGCTACAACGA	AACAGTGA	1875
762	UUAAAAA G UUUACAU	174	AGTGGA	GGCTAGCTACAACGA	TTTTTTAA	1876
768	AGUUUUC A CUUGACAC	175	GTGTCAAG	GGCTAGCTACAACGA	GGAACATT	1877
773	UCCACUUG A CACUUUGA	176	TCAAGATG	GGCTAGCTACAACGA	CAAGTGGA	1878
775	CACUUGAC A CUUUGAUC	177	GATCAAG	GGCTAGCTACAACGA	GTCAAGTG	1879
781	ACACUUG A UCCUGAU	178	ATCAGGGA	GGCTAGCTACAACGA	CAAGATGT	1880
788	GAUCCUG A UGGAAGAC	179	GTTTTCCA	GGCTAGCTACAACGA	CAGGGATC	1881
795	GAUGGAAA A CGCAUAAU	180	ATTATGCG	GGCTAGCTACAACGA	TTTCCATC	1882
797	UGGAAGAC G CAUAUCU	181	AGATTATG	GGCTAGCTACAACGA	GTTTTCCA	1883
799	GAAAGGAC G UAUUCUG	182	CCAGATTG	GGCTAGCTACAACGA	GCGTTTTT	1884
802	AACGCAUA A UCUGGAC	183	GTCCGAGA	GGCTAGCTACAACGA	TATGCGTT	1885
809	AUUCUGGG A CAGUAGAA	184	TTCTACTG	GGCTAGCTACAACGA	CCCAGATT	1886
812	CUGGACAC G UAGAAAG	185	CCTTTCTA	GGCTAGCTACAACGA	TGTCCCG	1887
821	UAGAAAGG G CUUCAUCA	186	TGATGAAG	GGCTAGCTACAACGA	CCTTTCTA	1888
826	AGGGGUUC A UCAUADCA	187	TGATATGA	GGCTAGCTACAACGA	GAGGCCCT	1889
829	GCUUCAUC A UAUCAAU	188	ATTTGATA	GGCTAGCTACAACGA	GATGAAGC	1890
831	UUCAUCAU A UCAAAUGC	189	GCATTTGA	GGCTAGCTACAACGA	ATGATGAA	1891
836	CAUAUCA A UGCAACGU	190	ACGTTGCA	GGCTAGCTACAACGA	TGTGATAG	1892
838	UAUAUAU G CACGUAC	191	GTACGTTG	GGCTAGCTACAACGA	ATTGTATA	1893
841	CBAAGGCA A CGUACAAA	192	TTTGTACG	GGCTAGCTACAACGA	TGCAATTT	1894
843	AATGCAAC G UACAAAGA	193	TCTTTGTA	GGCTAGCTACAACGA	GTGCAATT	1895
845	UGCAACGU A CAAAGAAA	194	TTTCTTTG	GGCTAGCTACAACGA	ACGTTTGA	1896
853	ACAAAGAA A UAGGCGU	195	AAGCCCTA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTTTGT	1897
858	GAAAGAGG G CUUCUGAC	196	GTCAAGAG	GGCTAGCTACAACGA	CCTATTTC	1898
865	GGCUUCUG A CCUGUGAA	197	TTCAACAG	GGCTAGCTACAACGA	CAGAAAGC	1899
869	UCUGACCU G UGAAGCAA	198	TTGCTTCA	GGCTAGCTACAACGA	AGGTCAGA	1900
874	CCUGUGAA G CACAGUC	199	GACTGTGT	GGCTAGCTACAACGA	TTCAAGG	1901
877	GUGAAGCA A CAGUCAU	200	ATTGACTG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTTTC	1902
880	AAGCAACA G UCAAUUGG	201	CCCATTTG	GGCTAGCTACAACGA	TGTTGCTT	1903
884	AACACUCA A UGGGCAU	202	ANTGCCCA	GGCTAGCTACAACGA	TGATGCTT	1904
888	GUCAAUGG G CAUUGUA	203	TACAAATG	GGCTAGCTACAACGA	CCATTGAC	1905
890	CAAUUGGC A UUUUAUA	204	TATACAAA	GGCTAGCTACAACGA	GCCCATTT	1906

WO 02/096927

PCT/US02/17674

98

894	GGGCAUUU G UAUAGAC	205	GTCTTATA GGCTAGCTACAACGA AANTGCC	1907
896	GCAUUGU A UAAGACAA	206	TTGTCTTA GGCTAGCTACAACGA ACAATATGC	1908
901	UGUADAAG A CAAACUUU	207	ATAGTTTG GGCTAGCTACAACGA CTATATACA	1909
905	UAAGACAA A CUAUCUCA	208	TGAGATAG GGCTAGCTACAACGA TTGTCTTA	1910
908	GACAAACU A UCUCACAC	209	GTGTGAGA GGCTAGCTACAACGA AGTTTGT	1911
913	ACUAIUC A CACAUUGA	210	TCGATGTG GGCTAGCTACAACGA GAGATAGT	1912
915	UAUCUCAC A CAUCGACA	211	TGTCGATG GGCTAGCTACAACGA GTGAGATA	1913
917	UCUCACAC A UCGACAAA	212	TTTGTGCA GGCTAGCTACAACGA GTGTGAGA	1914
921	ACACACUG A CAAACCAA	213	TTGGTTTG GGCTAGCTACAACGA CGATGTGT	1915
925	AUCGACAA A CCAAUACA	214	TGTATTGG GGCTAGCTACAACGA TTGTGCAI	1916
929	ACAAACCA A UACAUACA	215	TGATTGTA GGCTAGCTACAACGA TGGTTTGT	1917
931	AAACCAAU A CAUACAUA	216	TATGATTG GGCTAGCTACAACGA ATTGTTT	1918
934	CAAUACA A UCAUAGAU	217	ATCTATGA GGCTAGCTACAACGA TGTATTGG	1919
937	AUACAADC A UAGAGUC	218	GACATCTA GGCTAGCTACAACGA GATTGTAT	1920
941	AUUCAUAG A UGUCCAAA	219	TTTGACCA GGCTAGCTACAACGA CTATGATT	1921
943	UCAUAGAU G UCCAAUA	220	TATTTGGA GGCTAGCTACAACGA ATCTATGA	1922
949	AUGUCCAA A UAAGCACA	221	TGTGCTTA GGCTAGCTACAACGA TTGGACAT	1923
953	CAAAUAUA G CACACCA	222	GTGTGTG GGCTAGCTACAACGA TTATTTGG	1924
955	AAUAAGC A CACACGC	223	GCCTGGTG GGCTAGCTACAACGA GCATTATT	1925
957	AUAAGCAC A CACGCCC	224	GGGCTTGG GGCTAGCTACAACGA GTGCTTAT	1926
960	AGCACACC A CCCCCAGU	225	ACTGGGCG GGCTAGCTACAACGA GGTGTGCT	1927
962	CACACCAC G CCGAGUCA	226	TGACTGGG GGCTAGCTACAACGA GTGGTGTG	1928
967	CACGCCCA G UCAAAUUA	227	TAAATTGA GGCTAGCTACAACGA TGGCGTGG	1929
972	CCAGUCAA A UUAUCUAG	228	CTAAGTAA GGCTAGCTACAACGA TTGACTGG	1930
975	CUCAAAUU A CUUAGAGG	229	CCTCTAAG GGCTAGCTACAACGA AATTTGAC	1931
983	ACUUAAG G CCAUACUC	230	GAGTATGG GGCTAGCTACAACGA CTCTAAGT	1932
986	UAGAGGCC A UACUCUUG	231	CAAGAGTA GGCTAGCTACAACGA GGCCTCTA	1933
988	GAGGCCAU A CUCUUGUC	232	GACACGAG GGCTAGCTACAACGA ATGGCCTC	1934
994	AUACCCUU G UCCUCAU	233	ATTGAGGA GGCTAGCTACAACGA AAGAGTAT	1935
1001	UGUCCUCA A UUGUACUG	234	CAGTACAA GGCTAGCTACAACGA TGAAGACA	1936
1004	CCUCAAUU G UACUGCUA	235	TACAGTGA GGCTAGCTACAACGA AATTGAGG	1937
1006	UCAAUUUU A CUCUACCT	236	GCTACGAG GGCTAGCTACAACGA ACRATTGA	1938
1009	AUUGUACU G CUACCAU	237	AGTGGTAG GGCTAGCTACAACGA AGTACCAT	1939
1012	GUACUGCU A CCACUCCC	238	GGGAGTGG GGCTAGCTACAACGA AGCAGTAC	1940
1015	CUGCUACC A CUCCUUG	239	CAAGGGAG GGCTAGCTACAACGA GGTAGCAG	1941
1025	UCCCUUGA A CACGAGAG	240	CTCTCGTG GGCTAGCTACAACGA TCAAGGGA	1942
1027	CCUUGAAC A CGAGAGUU	241	AACTCTCG GGCTAGCTACAACGA GTTCAAGG	1943
1033	ACACGAGA G UUCAAAUG	242	CATTTGAA GGCTAGCTACAACGA TCTCTGT	1944
1039	GAGUUCAA A UGACUUG	243	COAGGTCA GGCTAGCTACAACGA TTGAATCT	1945
1042	UUCAAUUG A CCUGGAGU	244	ACTCCAGG GGCTAGCTACAACGA CATTTGAA	1946
1049	GACCUUGA G UUAUCCUG	245	CAGGTAA GGCTAGCTACAACGA TCCAGGTC	1947
1052	CUGGAGUU A CCGUGAUG	246	CATCGGG GGCTAGCTACAACGA AACTCCAG	1948
1058	UUAUCCUG A UGAAAAA	247	TTTTTTCA GGCTAGCTACAACGA CAGGGTAA	1949
1067	UGAAAAA A UAAGAGAG	248	CTCTCTTA GGCTAGCTACAACGA TTTTTTCA	1950
1075	AUAGAGA G CUUCCGUA	249	TACGGAAG GGCTAGCTACAACGA TCTCTTAT	1951
1081	GAGCUUCC G UAAGCGA	250	TCGCCTTA GGCTAGCTACAACGA GGAAGCTC	1952
1086	UCCGUUAG G CGACGAU	251	ATTCTCTG GGCTAGCTACAACGA CTTACGGA	1953
1089	GUUAGGCG A CGAAUUGA	252	TCAATTGG GGCTAGCTACAACGA CGCCTTAC	1954
1093	GGGACGGA A UUGACCAA	253	TTGGTTCA GGCTAGCTACAACGA TCGTGGCC	1955
1097	ACGAUUG A CCAAGACA	254	TGCTTTGG GGCTAGCTACAACGA CAATTGGT	1956
1103	UGACCAAA G CAAUUCCC	255	GGGAATTG GGCTAGCTACAACGA TTGTGTCA	1957
1106	CCAAGCA A UUCCCAUG	256	CATGGGAA GGCTAGCTACAACGA TGCTTTGG	1958

WO 02/09627

PCT/US02/17674

99

1112	CAAUUCCC	A	UGCCAACA	257	TGTTGGCA	GGCTAGCTACAACGA	GGGAATTG	1959
1114	AUUCUCCAU	G	CCAACAUA	258	TATGTTGG	GGCTAGCTACAACGA	ATGGGAAT	1960
1118	CCAUUGCCA	A	CAUAUUCU	259	AGAATATG	GGCTAGCTACAACGA	TGGCATGG	1961
1120	AUGCCACAC	A	UAUUCUAC	260	GTAGARTA	GGCTAGCTACAACGA	GTTGGCAT	1962
1122	GCCAAACAU	A	UUCUACAG	261	CTGTAGAA	GGCTAGCTACAACGA	ATGTTGGC	1963
1127	CAUAUUCU	A	CAGUGUUC	262	GAACACTG	GGCTAGCTACAACGA	AGAAATATG	1964
1130	AUUCUACA	G	UGUUCUUA	263	TAGAGACA	GGCTAGCTACAACGA	TGTAGAAAT	1965
1132	UCUACAGU	G	UUCUUAU	264	AGTAGAAA	GGCTAGCTACAACGA	ACTGTAGA	1966
1138	GUUUCUUU	A	CUUUAUAC	265	GTCAATAG	GGCTAGCTACAACGA	AGAACACG	1967
1141	UUCUUAU	A	UUGACAAA	266	TTTGTCAA	GGCTAGCTACAACGA	ACTAGAAA	1968
1145	UACUAUUG	A	CAAAUUGC	267	GCATTTTY	GGCTAGCTACAACGA	CAATAGTA	1969
1150	UUGACAAA	A	UGCAGAAC	268	GTCTTGCA	GGCTAGCTACAACGA	TTTGTCAA	1970
1152	GACAAAATU	G	CAGAACAA	269	TTGTTCTG	GGCTAGCTACAACGA	ATTTTGTG	1971
1157	AAUCCAGA	A	CAAAAGACA	270	TGCTTTTG	GGCTAGCTACAACGA	TCTGTATT	1972
1163	GAACAAGG	A	CAAAGGAC	271	GTCTTTTG	GGCTAGCTACAACGA	CTTTGTTC	1973
1170	GACAAAGG	A	CUUUAUAC	272	GTATAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CCTTTGTC	1974
1175	AGGACUUU	A	UACUUGUC	273	GACAGATA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGTCCT	1975
1177	GACUUUAU	A	CUUGUUGU	274	ACGACAA	GGCTAGCTACAACGA	ATAAAGTC	1976
1181	UUUAUUAU	G	UCUGUUA	275	TTACACGA	GGCTAGCTACAACGA	AGATATTA	1977
1184	UACUUGUC	G	UUUAAGGA	276	TCCTTACA	GGCTAGCTACAACGA	GACAGATA	1978
1186	CUUUGUCU	G	UAAGGAGU	277	ACTCCTTA	GGCTAGCTACAACGA	ACGACAA	1979
1193	UUUAAGGA	A	UGGACCAU	278	ATGGTCCA	GGCTAGCTACAACGA	TCCTTACA	1980
1197	AGGAGUGG	A	CCAUAUUC	279	AATGATGG	GGCTAGCTACAACGA	CCACTCCT	1981
1200	AGUGGACC	A	UCAUUCAA	280	TTGAATGA	GGCTAGCTACAACGA	GGTCCACT	1982
1203	GACCCAU	A	UUCAAAUC	281	GATTTGAA	GGCTAGCTACAACGA	GATGGTCC	1983
1209	UCAUUAUA	A	UCUGUUA	282	TTAACAGA	GGCTAGCTACAACGA	TTGAATGA	1984
1213	UCAUAUUC	G	UUAACACC	283	GGTGTTAA	GGCTAGCTACAACGA	AGATTTGA	1985
1217	AUCUGUUA	A	CACCUCAG	284	CTGAGGTG	GGCTAGCTACAACGA	TACAGAA	1986
1219	CUUUAUAC	A	CCUCAGUG	285	CACTGAGG	GGCTAGCTACAACGA	GTTAACAG	1987
1225	ACACUCCA	G	UGCAUAUA	286	TATATGCA	GGCTAGCTACAACGA	TGAGGTGT	1988
1227	UACUACAG	G	CAUAUAUA	287	TATATATG	GGCTAGCTACAACGA	ACTGAGGT	1989
1229	CUCAGUGC	A	UADAUAUG	288	CATATATA	GGCTAGCTACAACGA	GCATGAG	1990
1231	CAGUGCAU	A	UAUAUGAU	289	ATCATATA	GGCTAGCTACAACGA	ATGCACTG	1991
1233	GUGCAUAU	A	UAUGAUAA	290	TTATCATTA	GGCTAGCTACAACGA	ATATGCAC	1992
1235	GCAUAUAU	A	UGAUAAAG	291	CTTTATCA	GGCTAGCTACAACGA	ATATATGC	1993
1238	UAUAUAUG	A	UAAAGCAU	292	ATGCTTTA	GGCTAGCTACAACGA	CATATATA	1994
1243	AUGAUAAA	G	CAUUAUUC	293	GATGAATG	GGCTAGCTACAACGA	TTTATCAT	1995
1245	GAUAAAGC	A	UUCAUAC	294	GTGATGAA	GGCTAGCTACAACGA	GCTTTATC	1996
1249	AGGCAUUC	A	UCACUGUG	295	CACAGTGA	GGCTAGCTACAACGA	GAATGCTT	1997
1252	CAUUAUUC	A	CUUGUAAA	296	TTTCACAG	GGCTAGCTACAACGA	GATGAATG	1998
1255	UACUACAU	G	UGAAACAU	297	ATGTTTCA	GGCTAGCTACAACGA	AGTGATGA	1999
1260	ACUGUGAA	A	CAUCGAAA	298	TTTGATAG	GGCTAGCTACAACGA	TTACAGGT	2000
1262	UGUGAAAC	A	UCGAAAAC	299	GTTTTCGA	GGCTAGCTACAACGA	GTTTCACA	2001
1269	CAUCGAAA	A	CAGCAGGU	300	ACCTGCTG	GGCTAGCTACAACGA	TTTCGATG	2002
1272	CGAAACAA	G	CAGGUGCU	301	AGCACCTG	GGCTAGCTACAACGA	TGTTTTCG	2003
1276	AACAGCAG	G	UGCUUGAA	302	TTCAAGCA	GGCTAGCTACAACGA	CTGCTGTT	2004
1278	CAGCAGGU	G	CUUGAAAC	303	GTTCAGAG	GGCTAGCTACAACGA	ACCTGCTG	2005
1285	UGCUUGAA	A	CCGUAAGU	304	AGCTACGG	GGCTAGCTACAACGA	TTCAAGCA	2006
1288	UUGAAACC	G	UAGCUGGC	305	GCCAGCTA	GGCTAGCTACAACGA	GGTTTCAA	2007
1291	AAACCGUA	G	CUAGCAAG	306	CTTGCCAG	GGCTAGCTACAACGA	TACGGTTT	2008
1295	CUAGCUGG	G	CAAGCAGU	307	ACCGCTTG	GGCTAGCTACAACGA	CAGCTACG	2009
1299	GUGGCAA	A	CGGUCUUA	308	TAGACCGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGCGCAG	2010

WO 02/096927

PCT/US02/17674

100

1302	GGCAAGCG	G	UCUUAACCG	309	CGGTAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CGCTTGCC	2011
1307	GGGAGUUT	A	CGGGUCUC	310	AGAGCCGG	GGCTAGCTACAACGA	AAGACCCG	2012
1311	UCUUAACCG	G	CUCUCUUA	311	ATAGAGAG	GGCTAGCTACAACGA	CGGTAAAG	2013
1318	GGCUCUCU	A	UGAAAAGUG	312	CACCTTCA	GGCTAGCTACAACGA	AGAGAGCC	2014
1324	CUAUGAAA	G	UGAAGGCA	313	TGCTTTCA	GGCTAGCTACAACGA	TTTCATAG	2015
1330	AAAGUGAG	G	CAUUCUCC	314	GGGAAATG	GGCTAGCTACAACGA	CTTCACIT	2016
1332	GUAGAGGC	A	UUUCCUUC	315	GAGGGAAA	GGCTAGCTACAACGA	GCCTTCAC	2017
1341	UUUCCUUC	G	CGAGAAAG	316	ACTTCCGG	GGCTAGCTACAACGA	GAGGGAAA	2018
1348	GGCGGAA	G	UUGUAUUG	317	CCATACAA	GGCTAGCTACAACGA	TTCCGGCG	2019
1351	CGAAGUUT	A	UAUGGUUA	318	TAACCAAT	GGCTAGCTACAACGA	AACCTCCG	2020
1353	GAGUUGU	A	UGGUUAAA	319	TTTAACCA	GGCTAGCTACAACGA	ACAACTTC	2021
1356	GUUGUAUG	G	UUAUAAAG	320	TCTTTTAA	GGCTAGCTACAACGA	CATACAC	2022
1364	GUUAAAG	A	UGGUUUA	321	GTAAACCA	GGCTAGCTACAACGA	CTTTTAA	2023
1368	AAAGAUUG	G	UUAACUUC	322	GCAGGTAA	GGCTAGCTACAACGA	CCATCTTT	2024
1371	GAUGGGU	A	CCUGCGAC	323	GTCGAGG	GGCTAGCTACAACGA	AACCCATC	2025
1375	GGUUAACU	G	CGACUGAG	324	CTCAGTCG	GGCTAGCTACAACGA	AGGTAAAC	2026
1378	UACUCGCG	A	CGAGAAA	325	TTTCTCAG	GGCTAGCTACAACGA	CGCAGGTA	2027
1386	ACUGAGAA	A	UCUGCUCG	326	CGAGCAGA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTCAGT	2028
1390	AGAAUUCU	G	CUCGUUAU	327	ATAGCGAG	GGCTAGCTACAACGA	AGATTCTT	2029
1394	AUCUGCUC	G	CUAUUUGA	328	TCAAAATG	GGCTAGCTACAACGA	GAGCAGAT	2030
1397	UGUCGUCU	A	UUUGACUC	329	GAGTCAAA	GGCTAGCTACAACGA	AGCGAGCA	2031
1402	GUUAUUG	A	CUCUGGCG	330	GCCACGAG	GGCTAGCTACAACGA	CAAAATGC	2032
1406	UUUGACUC	G	UGGCUACU	331	AGTAGCCA	GGCTAGCTACAACGA	GAGTCAAA	2033
1409	GACUCGUG	G	CUACUCGU	332	ACGAGTAG	GGCTAGCTACAACGA	CACGAGTC	2034
1412	UCUUGGCU	A	CUCGUUAA	333	TTAACGAG	GGCTAGCTACAACGA	AGCCACGA	2035
1416	GGCUCACU	G	UUAUUUAU	334	ATAATTAA	GGCTAGCTACAACGA	GAGTAGCC	2036
1420	ACUCGUUA	A	UUUUAUAG	335	CTTGATTA	GGCTAGCTACAACGA	TAACGAGT	2037
1423	CGUUAUUT	A	UCAAGGAC	336	GTCCTTGA	GGCTAGCTACAACGA	AATTAAAG	2038
1430	UAUCAAGG	A	CGUUAACG	337	CAGTTACG	GGCTAGCTACAACGA	CCTTGATA	2039
1432	UCAAGGAC	G	UUAUCGAA	338	TTCAAGTA	GGCTAGCTACAACGA	GTCCTTGA	2040
1435	AGGACGUA	A	CUAAGAGG	339	CTCTTCAG	GGCTAGCTACAACGA	TACCTCTT	2041
1445	UAGAGAGG	A	UGCAGGGA	340	TCCTTGCA	GGCTAGCTACAACGA	CCTCTTCA	2042
1447	AAGAGGAA	G	CAGGGAU	341	ATTCCTCG	GGCTAGCTACAACGA	ATCCTCTT	2043
1454	UGCAGGGA	A	UUUAACAA	342	TTGTATAA	GGCTAGCTACAACGA	TCCCTGCA	2044
1457	AGGGAUUA	A	UACAAUCC	343	AGATTGTA	GGCTAGCTACAACGA	AATTCTCT	2045
1459	GGAAUUAU	A	CAAUUUUG	344	CAAGATTG	GGCTAGCTACAACGA	ATAATTCC	2046
1462	AUUAUACA	A	UCUUGCUG	345	CAGCAAGA	GGCTAGCTACAACGA	TGTATAAT	2047
1467	ACUAUCUU	G	CUAGACAU	346	ATGCTCAG	GGCTAGCTACAACGA	AAGATTGT	2048
1472	CUUGCUGA	G	CAUAAAAC	347	GTTTTATG	GGCTAGCTACAACGA	TACGAAAG	2049
1474	UGUGAGGC	A	UAAAAACG	348	CTGTTTTA	GGCTAGCTACAACGA	GTCACAGA	2050
1479	AGCAUAAA	A	CAGUCAAA	349	TTTGACTG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTAGCT	2051
1482	AUAAAACA	G	UCAAAUUG	350	ACATTTGA	GGCTAGCTACAACGA	TGTTTTAT	2052
1487	ACAGUCAA	A	UGUGUUUA	351	TAAACACA	GGCTAGCTACAACGA	TGACTGCT	2053
1489	AGUCAAUU	G	UGUUUAAA	352	TTTAAACA	GGCTAGCTACAACGA	ATTGACTT	2054
1491	UCAAAUGU	G	UUUAAAAA	353	TTTTTAAA	GGCTAGCTACAACGA	ACATTTGA	2055
1499	GUUUAAAA	A	CCUACACG	354	CAGTGAGG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTAAAC	2056
1504	AAAACCUU	A	CUGCCACU	355	AGTGGCAG	GGCTAGCTACAACGA	GAGGTITT	2057
1507	ACUCACUC	G	CCACUCUA	356	TAGAGTGG	GGCTAGCTACAACGA	AGTGAGGT	2058
1510	UCACUGCC	A	CUCUAUUA	357	AATTAGAG	GGCTAGCTACAACGA	GGCAGTGA	2059
1516	CCACUCUA	A	UGUCUAAU	358	ATTGACAA	GGCTAGCTACAACGA	TAGAGTGG	2060
1519	CUCUAAUU	G	UCAAUUGG	359	CACATTGA	GGCTAGCTACAACGA	AATTAGAG	2061
1523	AAUUGUCA	A	UGUAAAC	360	GTTCACAA	GGCTAGCTACAACGA	TGACAAAT	2062

WO 02/096927

PCT/US02/17674

101

1525	UUGUCAAU G UGAACACC	361	GGGTTTCA GGCTAGCTACAACGA ATTGACAA	2063
1530	AAUGUGAA A CCCCAGAU	362	ATCTGGGG GGCTAGCTACAACGA TTCACATT	2064
1537	AACCCGAG A UUUACGAA	363	TTCCGTAA GGCTAGCTACAACGA CTGGGGTT	2065
1541	CCAGAUUU A CGAAAAGG	364	CTTTTTCG GGCTAGCTACAACGA AAATCTGC	2066
1549	ACGAAAAG G CCGUGUCA	365	TGACACGG GGCTAGCTACAACGA CTTTTCGT	2067
1552	AAAAGGCC G UGUCAUUG	366	CGATGACA GGCTAGCTACAACGA GGCCTTTT	2068
1554	AAGGCCGU G UCAUCGUU	367	AACGATGA GGCTAGCTACAACGA ACGGCCCT	2069
1557	GCGUGUUC A UCGUUUCC	368	GGAAACGA GGCTAGCTACAACGA GACACGGC	2070
1560	GUGUCUUC G UUUCCAGA	369	TTTGGAAA GGCTAGCTACAACGA GATGACAC	2071
1568	GUUUCAG A CCGCGUCC	370	GAGCCGGG GGCTAGCTACAACGA CTGGAAAC	2072
1573	CAGACCCG G CTCTCTAC	371	GTAGAGAG GGCTAGCTACAACGA CGGGCTG	2073
1580	GGUCUCUC A CCCACUGG	372	CCAGTGGG GGCTAGCTACAACGA AGAGAGCC	2074
1584	CUCUACCC A CUGGGCAG	373	CTGCCGAG GGCTAGCTACAACGA GGGTAGAG	2075
1589	CCACUUG G CAGCAGAC	374	GTCGTCTG GGCTAGCTACAACGA CCAGTGGG	2076
1592	ACUGGGCA G CAGACAAA	375	TTTGCTCG GGCTAGCTACAACGA TGCCAGAT	2077
1596	GGCAGCAG A CAAUCCU	376	AGGATTTG GGCTAGCTACAACGA CTGCTGCC	2078
1600	GCAGACAA A UCCUGACU	377	AGTACGGA GGCTAGCTACAACGA TTTCTCTC	2079
1606	AAUUCUG A CUUGUACC	378	GGTACAAG GGCTAGCTACAACGA CAGGATTT	2080
1610	CCUGACUU G UACCGCAU	379	ATGCGGTA GGCTAGCTACAACGA AAGTCAGG	2081
1612	UGUCUGUU A CCGCAUUA	380	ATATGCGG GGCTAGCTACAACGA ACAATGCA	2082
1615	CUGUACCC G CAUAUGGU	381	ACCAATAT GGCTAGCTACAACGA GGTACAG	2083
1617	UGUACCCG A UAUUGUAU	382	ATACCATA GGCTAGCTACAACGA GCGGTACA	2084
1619	UACCGCAU A UGGUAUCC	383	GGATACCA GGCTAGCTACAACGA ATGCGGTA	2085
1622	CGCAUUG G UAUCCUCC	384	GAGGGATA GGCTAGCTACAACGA CATATGCG	2086
1624	CAUAUGGU A UCCUCUAA	385	TTGAGGGA GGCTAGCTACAACGA ACCATAFG	2087
1632	AUCCUCCA A CCUACAAU	386	ATTGTAGG GGCTAGCTACAACGA TGAGGGAT	2088
1636	CUCUACCU A CAUUCAGG	387	CTTGATTT GGCTAGCTACAACGA AGGTTGAG	2089
1639	AACCUACA A UCAAGUGG	388	CCACTTGA GGCTAGCTACAACGA TGTAGGTT	2090
1644	ACAUCUAA G UGGUUCUG	389	CAGAACCA GGCTAGCTACAACGA TTGATTTT	2091
1647	AUCAAGUG G UUCUGGCA	390	TGCCAGAA GGCTAGCTACAACGA CACTTGAT	2092
1653	UGGUUCUG G CACCCUUG	391	CAGGGGTG GGCTAGCTACAACGA CAGAACCA	2093
1655	GUUCUGUC A CCCCUGUA	392	TACAGGGG GGCTAGCTACAACGA GCCAGAAC	2094
1661	GCACCCCU G UAAACAUU	393	TATGGTTA GGCTAGCTACAACGA AGGGGTGC	2095
1664	CCCCUGUA A CCAUUAUC	394	GATTATGG GGCTAGCTACAACGA TACAGGGG	2096
1667	CUGUAACC A UAAUCAUU	395	AATGATTA GGCTAGCTACAACGA GGTACAG	2097
1670	UAACCAUA A UCAUUCGG	396	CGGAATGA GGCTAGCTACAACGA TATGGTTA	2098
1673	CCAUAUUC A UUCCGAGG	397	CTTCGGAA GGCTAGCTACAACGA GATTATGG	2099
1681	AUUCGGA A CAGGUGUG	398	ACACCTTG GGCTAGCTACAACGA TTCGGAAU	2100
1686	GAAGCAAG G UGUACUUU	399	AAGTCACA GGCTAGCTACAACGA CTGTCTTC	2101
1688	AGCAAGGU G UGACUUUU	400	AAAAGTCA GGCTAGCTACAACGA ACCTTGCT	2102
1691	AAGGUGUG A CUUUUGUU	401	AACAAAGG GGCTAGCTACAACGA CACACCTT	2103
1697	UGACUUUU G UGCCAAUA	402	TATTGGAA GGCTAGCTACAACGA AAAAGTCA	2104
1703	UUUUUCCA A UAAUGAGG	403	CTTCATTA GGCTAGCTACAACGA TGGAAACA	2105
1706	UUCCAUA A UGAAGAGU	404	ACCTTTCA GGCTAGCTACAACGA TATTGGAA	2106
1713	AAUGAAGA G UCCUUUAU	405	ATAAAGGA GGCTAGCTACAACGA TCTTCATT	2107
1720	AGUCCUUU A UCCUGGAU	406	ATCCAGGA GGCTAGCTACAACGA AAAGAACT	2108
1727	UAUCCUGG A UGCUGACA	407	TGTCAGCA GGCTAGCTACAACGA CCAGGATA	2109
1729	UCCUGGAU G CUGACAGC	408	GCTGTGAG GGCTAGCTACAACGA ATCCAGGA	2110
1733	GGUUGCUG A CAGCAACA	409	TGTTGCTG GGCTAGCTACAACGA CAGCATCC	2111
1736	UGUGACAA G CAACAUGG	410	CCATGTTG GGCTAGCTACAACGA TGTACAGCA	2112
1739	UGACAGCA A CAUGGGA	411	TTCCCTNG GGCTAGCTACAACGA TGCTGTCA	2113
1741	ACAGCAAC A UGGGAAC	412	GTTCUCCA GGCTAGCTACAACGA GTTGCTGT	2114

WO 02/096927

PCT/US02/17674

102

1748	CAUGGGAA A CAGAAUUG	413	CAATTCCTG GGCTAGCTACAACGA TTCCCATG	2115
1753	GAAACAGA A UUGAGAGC	414	GCTCTCAA GGCTAGCTACAACGA TCTGTTTC	2116
1760	AAUUGAGA G CAUCACUC	415	GAGTGATG GGCTAGCTACAACGA TCTCAATT	2117
1762	UUGAGAGC A UCACUCAG	416	CTAGATGA GGCTAGCTACAACGA GCTCTCAA	2118
1765	AGAGCAUC A CUCAGCGC	417	GCCTGAG GGCTAGCTACAACGA GATGCTCT	2119
1770	AUCACUCA G CGCAUGGC	418	GCCATGCG GGCTAGCTACAACGA TGAGTGAT	2120
1772	CACUCAGC G CAUGGCAA	419	TTGCCATG GGCTAGCTACAACGA GCTGAGTG	2121
1774	CUCAGCGC A UGSCAAUA	420	TATTTGCCA GGCTAGCTACAACGA GCGCTGAG	2122
1777	AGGCAUUG G CAAUAUA	421	TATTTATG GGCTAGCTACAACGA CATGCCCT	2123
1780	GCAUGGCA A UAAUAGAA	422	TTCTATTGA GGCTAGCTACAACGA TGCCATGC	2124
1783	UGSCAAUA A UAGAAGGA	423	TCCTTCTA GGCTAGCTACAACGA TATTTGCCA	2125
1795	AGGAAAGA A UAGAUGG	424	CCATCTTA GGCTAGCTACAACGA TCTTTCTT	2126
1801	AGAUAUAG A UGCUAGC	425	GCTAGCCA GGCTAGCTACAACGA CTTATTTCT	2127
1804	AUAAGAUG G CUAGCAC	426	GGTGCTAG GGCTAGCTACAACGA CATCTTAT	2128
1808	GAUGGCUA G CACCUUGG	427	CCAAGGTG GGCTAGCTACAACGA TAGCCATC	2129
1810	UGGCUAGC A CCUUGGUU	428	AACTAAAG GGCTAGCTACAACGA GCTAGCCA	2130
1816	GCACCUUG G UUGUGGCU	429	AGCCAACA GGCTAGCTACAACGA CAAGGTGC	2131
1819	CCUUGGUU G UGCGUGAC	430	GTCCAGCA GGCTAGCTACAACGA AACCAAGG	2132
1822	UGGUGUG G CUGACUCU	431	AGAGTCAG GGCTAGCTACAACGA CACACCCA	2133
1826	UGGUGCUG A CUCUAGAA	432	TTCTAGAG GGCTAGCTACAACGA CACCCACA	2134
1834	ACUCUAGA A UUCUCUGA	433	TCCAGAA GGCTAGCTACAACGA TCTAGACT	2135
1843	UUCUCUGA A UCUACAUU	434	AATGTAGA GGCTAGCTACAACGA TCCAGAAA	2136
1847	UGGAUAUC A CAUUGCA	435	TGCAAAATG GGCTAGCTACAACGA AGATTCCA	2137
1849	GAUCUAC A UUGCAUA	436	TATGCCAA GGCTAGCTACAACGA GTAGATTCT	2138
1853	CUACAUUU G CAUAGCUU	437	AAGCTATG GGCTAGCTACAACGA AATGTATG	2139
1855	ACAUUGC A UAGCUUC	438	GGAGCTTA GGCTAGCTACAACGA GCAATGT	2140
1858	UUUGCAUA G CUUCCAAU	439	ATTGGAA GGCTAGCTACAACGA TATGCCAA	2141
1865	AGCUUCCA A UAAAGUUG	440	CAACTTTA GGCTAGCTACAACGA TGGAGCT	2142
1870	CCAAUAAA G UUGGGACU	441	AGTCCCAA GGCTAGCTACAACGA TTTATTGG	2143
1876	AAGUUGGG A CUGUGGGA	442	TCCACAG GGCTAGCTACAACGA CCCAACTT	2144
1879	UUGGGACU G UGGAAGA	443	TCTTCCCA GGCTAGCTACAACGA AGTCCCA	2145
1889	GGGAAGAA A CAUAGCU	444	AGCTTATG GGCTAGCTACAACGA TTCTTCCC	2146
1891	GAAGAAAC A UAGCUUU	445	AAAGCTTA GGCTAGCTACAACGA GTTCTTTC	2147
1895	AAACAUA A CUUUUAUA	446	TATAAAG GGCTAGCTACAACGA TTAGTTT	2148
1901	AACCUUU A UACACAG	447	CTGTGATA GGCTAGCTACAACGA AAAAGCTT	2149
1903	GUUUUAU A UCACAGAU	448	ATCTGTGA GGCTAGCTACAACGA ATAAAAGC	2150
1906	UUUAUUC A CAGAUGUG	449	CACATCTG GGCTAGCTACAACGA GATATAAA	2151
1910	UAUCACAG A UGUGCCAA	450	TTGGCACA GGCTAGCTACAACGA CTGTGATA	2152
1912	UCACAGAU G UGCCAAU	451	ATTTGGCA GGCTAGCTACAACGA ATCTGTGA	2153
1914	ACAGAUUG G CCAAAUGG	452	CCATTGG GGCTAGCTACAACGA ACATCTGT	2154
1919	UGUGCCAA A UGCGUUC	453	GAACCCA GGCTAGCTACAACGA TTGGCACA	2155
1923	CCAAUUGG G UUCUAUGU	454	ACATGAAA GGCTAGCTACAACGA CCATTTGG	2156
1928	UGGCUUUC A UGUUAACU	455	AGTTAACA GGCTAGCTACAACGA GAAACCCA	2157
1930	GGUUCUAU G UUAACUUG	456	CAAGTTAA GGCTAGCTACAACGA ATGAAACC	2158
1934	UCADGUUA A CUDGGAAA	457	TTTCCAG GGCTAGCTACAACGA TAACATGA	2159
1945	UGGAAUUA A UGCCGAG	458	CGTCGGCA GGCTAGCTACAACGA TTTTCCCA	2160
1947	GAUAAAUU G CCGACGGA	459	TCCGTCTGG GGCTAGCTACAACGA ATTTTTC	2161
1951	AAUUGCCG A CGGAAGGA	460	TCCTTCCG GGCTAGCTACAACGA CGGCATTI	2162
1964	AGGAGAGG A CCUGAAAC	461	GTTCRAGG GGCTAGCTACAACGA CCTCTCCT	2163
1971	GACCUGAA A CUGUCUUG	462	CAAGACAG GGCTAGCTACAACGA TTCTAGTC	2164
1974	CUGAAACU G UCUUGCAC	463	GTGCAAGG GGCTAGCTACAACGA AGTTTCAG	2165
1979	ACUGUCUU G CACAGUUA	464	TAACTGTG GGCTAGCTACAACGA AAGACAGT	2166

WO 02/096927

PCT/US02/17674

103

1981	UGUCUUGC	A	CAGUUAAC	465	GTTAACTG	GGCTAGCTACAACGA	GCAAGACA	2167
1984	CUUGCCCA	G	UUAACAAG	466	CTTGTTAA	GGCTAGCTACAACGA	TGTGCAAG	2168
1988	CACAGUUA	A	CAAGUUCU	467	AGAACTTG	GGCTAGCTACAACGA	TAACGTGG	2169
1992	GUUAACAA	G	UUCUUAUA	468	TATAAGAA	GGCTAGCTACAACGA	TTGTTAAC	2170
1998	AAGUUCUU	A	UACAGAGA	469	TCTCTGTA	GGCTAGCTACAACGA	AAGAACCT	2171
2000	GUUCUUAU	A	CAGAGACG	470	CGTCTCTG	GGCTAGCTACAACGA	ATAGGAAC	2172
2006	AUACAGAG	A	CGUACUUA	471	AAGTAACG	GGCTAGCTACAACGA	CTCTGDTAT	2173
2008	ACAGAGAC	G	UUAUCUUG	472	CCAAGTAA	GGCTAGCTACAACGA	GTCTCTGT	2174
2011	GAGAGUUU	A	CUUGAUUU	473	AATCCAAAG	GGCTAGCTACAACGA	AAAGTCTC	2175
2017	UUAUCUUG	A	UUUUACUG	474	CAGTAAAA	GGCTAGCTACAACGA	CCAGTTAA	2176
2022	UGGAUUUU	A	CUGCCGAC	475	GTCCGCAG	GGCTAGCTACAACGA	AAAATCCA	2177
2025	AUUUUACU	G	CSGACAGU	476	ACTGTCCG	GGCTAGCTACAACGA	AGTAAAT	2178
2029	UACUCGCG	A	CAGUUAUU	477	ATTAACTG	GGCTAGCTACAACGA	CCGCACTA	2179
2032	UGCGGACA	G	UUAUUAAC	478	GTTATTAA	GGCTAGCTACAACGA	TGTCGCGA	2180
2036	GACAGUUA	A	UAAACAGAA	479	TCTCTGTA	GGCTAGCTACAACGA	TAACGTCT	2181
2039	AGUUAUUA	A	CAGAACAA	480	TTGTTCTG	GGCTAGCTACAACGA	TATTAAC	2182
2044	AUACAGAA	A	CAUUGCAC	481	GTGCATTG	GGCTAGCTACAACGA	TCTGTAT	2183
2047	ACAGAACAA	A	UGCACTAC	482	GTAGTGCA	GGCTAGCTACAACGA	TGTTCTGT	2184
2049	AGACAAUU	G	CACUACAG	483	CTGTAGTG	GGCTAGCTACAACGA	ATTGTICT	2185
2051	AACAAUGC	A	CUACAGUA	484	TACTGTAG	GGCTAGCTACAACGA	GCTTGT	2186
2054	AUUGACAU	A	CAGUAUUA	485	TAATAGTG	GGCTAGCTACAACGA	AGTGCATT	2187
2057	GCACUACA	G	UUAUAGCA	486	TGCTAATA	GGCTAGCTACAACGA	TGTAGTGC	2188
2059	ACUACAGU	A	UAGCAAG	487	CTTGCTAA	GGCTAGCTACAACGA	ACTGTAGT	2189
2063	CAGUAUUA	G	CAAGCAAA	488	TTTGCTTG	GGCTAGCTACAACGA	TAATAGTG	2190
2067	AUAGCAAA	G	CAAAAAAU	489	ATTTTCTG	GGCTAGCTACAACGA	TTGCTAAT	2191
2074	AGCAAAAA	A	UGCCCAUC	490	GATGGCCA	GGCTAGCTACAACGA	TTTTGCT	2192
2077	AAAAAAUG	G	CCAUCACU	491	AGTGATGG	GGCTAGCTACAACGA	CATTTTTT	2193
2080	AAAUUGCC	A	UCACUAG	492	CTTAGTGA	GGCTAGCTACAACGA	GSCCATTT	2194
2083	UGCCCAUC	G	CUAAGGAG	493	CTCCTTAG	GGCTAGCTACAACGA	GATGGCCA	2195
2091	ACUAGGGA	G	CACUCCAU	494	ATGAGTGG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTTAGT	2196
2093	UAGGAGGC	A	CUCCAUCA	495	TGATGGAG	GGCTAGCTACAACGA	GCTCTTGA	2197
2098	AGCACUCC	A	UCACUCUU	496	AAGAGTGA	GGCTAGCTACAACGA	GGAGTGCT	2198
2101	ACUCCAU	A	CUUUUAUU	497	ATTAGAGG	GGCTAGCTACAACGA	GATGGAGT	2199
2108	CACUCUUA	A	UCUUAACA	498	TGTAAGAA	GGCTAGCTACAACGA	TAAGAGTG	2200
2113	UUAUUCUU	A	CCAUCAUG	499	CATGATGG	GGCTAGCTACAACGA	AAGATTAA	2201
2116	AUCUUAAC	A	UCAUGAAU	500	ATTCAATGA	GGCTAGCTACAACGA	GATAGAT	2202
2119	UUAUCCAU	A	UGAAUUAU	501	AACATTCA	GGCTAGCTACAACGA	GATGTTAA	2203
2123	CAUCAUGA	A	UGUUUCCC	502	GGGAAACA	GGCTAGCTACAACGA	TCAATGATG	2204
2125	UUAUGAAU	G	UUUCCUUG	503	CAGGAAAA	GGCTAGCTACAACGA	ATTCAATGA	2205
2133	GUUUCUUU	G	CAAGAUUC	504	GAATCTTG	GGCTAGCTACAACGA	AGGGAATC	2206
2138	CCUUGCAG	A	UUCAAGCA	505	TGCTTGAA	GGCTAGCTACAACGA	CTTGCAAG	2207
2144	AGAUUCAG	G	CACCUADG	506	CATAGGAG	GGCTAGCTACAACGA	CTGAATCT	2208
2146	AUUUAGGC	A	CCUAGGCC	507	GGCATAGG	GGCTAGCTACAACGA	GCCTGAAT	2209
2150	AGGCACCU	A	UGCCUGCA	508	TGCAGGCA	GGCTAGCTACAACGA	AGGTGCT	2210
2152	GCACCUAU	G	CCUCCAGA	509	TCTGCAGG	GGCTAGCTACAACGA	ATAGGTGC	2211
2156	CUAUGCCU	G	CAGAGCCA	510	TGGCTCTG	GGCTAGCTACAACGA	AGGCATAG	2212
2161	CCUGCAGA	G	CCAGGAUU	511	ATTCTCTG	GGCTAGCTACAACGA	TCTGCAGG	2213
2168	AGCCAGGA	A	UGUAUACA	512	TGTATACA	GGCTAGCTACAACGA	TCTGTGCT	2214
2170	CCAGGAUU	G	UUAUACA	513	TGTGTATA	GGCTAGCTACAACGA	ATTCTCTG	2215
2172	AGGAUUAU	A	UACACAGG	514	CCTGTGTA	GGCTAGCTACAACGA	ACATTCCT	2216
2174	GAAUUAUU	A	CACAGGGG	515	CCCTGTGT	GGCTAGCTACAACGA	ATACATTC	2217
2176	AUGUUAUC	A	CAGGGCAA	516	TTCCCTGT	GGCTAGCTACAACGA	GTATACAT	2218

WO 02/096927

PCT/US02/17674

104

2188	GGGAAGAA A UCCUCCAG	517	CTGGAGGA GCCTAGCTACAACGA TTCTTCCC	2219
2206	AGAAAGAA A UACCAATC	518	GATTGTAA GCCTAGCTACAACGA TTCTTCTT	2220
2209	AGGAAAUU A CAATCAGA	519	TCTGATTG GCCTAGCTACAACGA AATTTCTT	2221
2212	AAAUUACA A UCAGAGAU	520	ATCTCTGA GCCTAGCTACAACGA TGTAAATT	2222
2219	AAUCAGAG A UCAGGAAG	521	CTTCTTGA GCCTAGCTACAACGA CTCTGATT	2223
2227	AUCAGAGA G CACCAUAC	522	GTATGGTG GCCTAGCTACAACGA TTCTTGAT	2224
2229	CAGGAAGC A CCAUACCU	523	AGGTATGG GCCTAGCTACAACGA GCTTCTTG	2225
2232	GAAGCACC A UACCUCCU	524	AGGAAGTA GCCTAGCTACAACGA GGTGCTTC	2226
2234	AGCACCAU A CCUCCUGC	525	GCAGGAGG GCCTAGCTACAACGA ATGGTGCT	2227
2241	UACUCCU G CGAAACCU	526	AGGTTTCG GCCTAGCTACAACGA AGGAGGTA	2228
2246	CCUCCGAA A CCUCAGUG	527	CACGAGG GCCTAGCTACAACGA TTGGGAGG	2229
2252	AAACCUCA G UGAUCACA	528	TGTGATCA GCCTAGCTACAACGA TGAGGTTT	2230
2255	CCUCAGUG A UCACACAG	529	CTGTGTGA GCCTAGCTACAACGA CACTGAGG	2231
2258	CAGUGAUC A CACAGUGG	530	CCACTGTG GCCTAGCTACAACGA GATCACTG	2232
2260	GUGAUCAC A CAGUGGCC	531	GGCCACTG GCCTAGCTACAACGA GTGATCAC	2233
2263	AUCACACA G UGGCCAUC	532	GATGGCCA GCCTAGCTACAACGA TGTGTGAT	2234
2266	ACACAGUG G CCAUCAGC	533	GCTGATGG GCCTAGCTACAACGA CACTGTGT	2235
2269	CAGUGGCC A UCAGCAGU	534	ACTGTCTG GCCTAGCTACAACGA GGCCACTG	2236
2273	GGCAUCA G CAGUCCA	535	TGGAACCTG GCCTAGCTACAACGA TGTATGGC	2237
2276	CAUCAGCA G UUCRCCA	536	TGCTGGAA GCCTAGCTACAACGA TGCTGATG	2238
2281	CGAGUCC A CCACUUA	537	TAAAGTGG GCCTAGCTACAACGA CGAACTGC	2239
2284	GUUCCACC A CUUAGAC	538	GTCTAAAG GCCTAGCTACAACGA GGTGGAAC	2240
2291	CACUUUAG A CUGUCAUG	539	CATGACAG GCCTAGCTACAACGA CTAAAGTG	2241
2294	UUUAGACU G UCAUGCUA	540	TAGCATGA GCCTAGCTACAACGA AGTCTAAA	2242
2297	AGACUGUC A UGCUAUG	541	CATTAGCA GCCTAGCTACAACGA GACATCTC	2243
2299	ACUGUCAU G CUAAUUGU	542	ACCATTAG GCCTAGCTACAACGA ATGACAGT	2244
2303	UCAUGCUA A UGGUGUCC	543	GGACACCA GCCTAGCTACAACGA TAGCATGA	2245
2306	UGCUAUG G UGUCCCGG	544	CGGGGACA GCCTAGCTACAACGA CATTAGCA	2246
2308	CUAAUGGU G UCCCGGAG	545	CTGGGGGA GCCTAGCTACAACGA ACCATTAG	2247
2316	GUCCCGGA G CCUCAGAU	546	ATCTGAGG GCCTAGCTACAACGA TCGGGGAC	2248
2323	AGCTUCAG A UCACUUGG	547	CCAGTGCA GCCTAGCTACAACGA CTGAGGCT	2249
2326	CUCAAGUC A CUUGGUUU	548	AAACCAAG GCCTAGCTACAACGA GATCTGAG	2250
2331	AUCACUUG G UUUAAAA	549	TTTTTAAA GCCTAGCTACAACGA CAAGTGAT	2251
2339	GUUAAAA A CAACCACA	550	TGTGGTTG GCCTAGCTACAACGA TTTTAAAC	2252
2342	UUAAAAA A CCAACAAA	551	TTTTGTGG GCCTAGCTACAACGA TGTTTTAA	2253
2345	AAACAACC A CAAAUAAC	552	GTATTTTG GCCTAGCTACAACGA GGTTTTIT	2254
2350	ACCACAAA A UACAACAA	553	TTGTTGTA GCCTAGCTACAACGA TTTTGSGT	2255
2352	CACAAAUA A CAACAGAA	554	TCTTTTGG GCCTAGCTACAACGA ATTTTGTG	2256
2355	AAAAUACA A CAAGAGCC	555	GGCTCTTG GCCTAGCTACAACGA TGTATTTT	2257
2361	CAACAAGA G CCUGGAUU	556	ATTCCAGG GCCTAGCTACAACGA TCTTTTGG	2258
2368	AGCCUGGA A UUAUUUUA	557	TAAATATA GCCTAGCTACAACGA TCCAGGCT	2259
2371	CUGGAUUU A UUUUAGGA	558	TCTTAAAA GCCTAGCTACAACGA AATTCCAG	2260
2379	AUUUUAGG A CCAGGAAG	559	CTTCCGTG GCCTAGCTACAACGA CCTAAAAA	2261
2387	ACCAGGAA G CAGCAGCC	560	GGCTGCTG GCCTAGCTACAACGA TTCTTGCT	2262
2390	AGGAAGCA G CAGGCUGU	561	ACAGCGTG GCCTAGCTACAACGA TGCTTCCG	2263
2392	GAAGCAGC A CGCUGUUU	562	AAACAGCG GCCTAGCTACAACGA GCTGCTTC	2264
2394	AGCAGCAC G CUGUUUUU	563	ATAAACAG GCCTAGCTACAACGA GTGCTGCT	2265
2397	AGCAGCGU G UUUUUUGA	564	TCAATAAA GCCTAGCTACAACGA AGCGTGCT	2266
2401	CGCUGUUU A UUGAAAGA	565	TCTTTTAA GCCTAGCTACAACGA AAACAGCG	2267
2410	UUGAAAGA G UCACAGAA	566	TCTTGTGA GCCTAGCTACAACGA TCTTTTCA	2268
2413	AAAGAGUC A CAGAAGAG	567	CTCTTCTG GCCTAGCTACAACGA CACTCTTT	2269
2423	AGAAAGAG A UGAAGGUG	568	CACCTTCA GCCTAGCTACAACGA CCTCTTCT	2270

WO 02/096927

PCT/US02/17674

105

2429	CGAUGAG G UGUUAUC	569	GATAGACA GGCTAGCTACAACGA CTTCMTCC	2271
2431	AUGAAGGU G UCUAUCAC	570	GTGATAGA GGCTAGCTACAACGA ACCTTCAT	2272
2435	AGGUGGCU A UCACUGCA	571	TGCAGTGA GGCTAGCTACAACGA AGACACCT	2273
2438	UGUCUAUC A CUGCAAG	572	CTTTCGAG GGCTAGCTACAACGA GATAGACA	2274
2441	CUAUCACU G CAAGCCA	573	TGGCTTTG GGCTAGCTACAACGA AGTGATAG	2275
2446	ACUCACAA G CCAACAC	574	GTTGCTGG GGCTAGCTACAACGA TTTGCAGT	2276
2449	GCAAGGCC A CCAACAG	575	CTGGTTGG GGCTAGCTACAACGA GGCCTTGC	2277
2453	AGCCACCA A CCAAGAG	576	CCTTCTGG GGCTAGCTACAACGA TGGTGGCT	2278
2462	CCAGAGGG G CUCUGUG	577	CCACAGAG GGCTAGCTACAACGA CCTTCTGG	2279
2467	AGGCGUCU G UGGAAGU	578	ACTTTCCA GGCTAGCTACAACGA AGAGCCCT	2280
2474	UGUGGAAA G UUCAGCAU	579	ATGCTGAA GGCTAGCTACAACGA TTTCCACA	2281
2479	AAAGUACA G CAUACCC	580	GAGGTATG GGCTAGCTACAACGA TGAACCTT	2282
2481	AGUCAGC A UACCUAC	581	GTGAGGTA GGCTAGCTACAACGA GCTCAACT	2283
2483	UUCAGCAU A CCUACUG	582	CAGTGAGG GGCTAGCTACAACGA ATGCTGAA	2284
2488	CAUACCU A CUGUCAA	583	TTGAACAG GGCTAGCTACAACGA GAGGTATG	2285
2491	ACCUACCU G UUCAAGGA	584	TCCTTGAA GGCTAGCTACAACGA AGTGAGGT	2286
2500	UUCACGGA A CCUCGAC	585	GTCGAGGG GGCTAGCTACAACGA TCTTTGAA	2287
2507	AACUCGG A CAAGUCA	586	TAGACTTG GGCTAGCTACAACGA CCGAGGTT	2288
2511	UCGACAA G UCUAAUCU	587	AGATTAGA GGCTAGCTACAACGA TTTGCCGA	2289
2516	CAAGUCUA A UCUAGAGC	588	GCTCCAGA GGCTAGCTACAACGA TAGACTTG	2290
2523	AAUCUGGA G CUGAUCAC	589	GTGATCAG GGCTAGCTACAACGA TCCAGATT	2291
2527	UGGAGCUG A UCAUCUA	590	TAGAGTGA GGCTAGCTACAACGA CAGCTCCA	2292
2530	AGCUGAUC A CCUAACA	591	TGTTAGAG GGCTAGCTACAACGA GATCAGCT	2293
2536	UCACUCUA A CAUGCACC	592	GGTGCTGG GGCTAGCTACAACGA TAGAGTGA	2294
2538	AACUCUAC A UGCACUG	593	CAGGTGCA GGCTAGCTACAACGA GTTAGAGT	2295
2540	UCUACAU G CACCUUG	594	CACAGGTG GGCTAGCTACAACGA ATGTTAGA	2296
2542	UAACAUGC A CCUGUGUG	595	CACACAGG GGCTAGCTACAACGA GCAATTTA	2297
2546	AUGCACCU G UGUGGUG	596	CAGCCACA GGCTAGCTACAACGA AGGTGCAT	2298
2548	GCACCUUG G UGGCUGCG	597	CGCAGCCA GGCTAGCTACAACGA ACAGGTGC	2299
2551	CCUGUGUG G CUGCGACU	598	AGTCGCGG GGCTAGCTACAACGA CACACAGG	2300
2554	GUGUGGCU G CGACUCUC	599	GAGAGTCG GGCTAGCTACAACGA AGCCACAC	2301
2557	UGGCGGCG A CUCUCUUC	600	GAAGAGAG GGCTAGCTACAACGA CGCAGCCA	2302
2568	CUCUCUUG G CUCCUAUU	601	AATAGGAG GGCTAGCTACAACGA CAGAAGAG	2303
2574	UGGCUCCU A UUAACCCU	602	AGGCTTAA GGCTAGCTACAACGA AGGAGCCA	2304
2578	UCCUAUUA A CCUCUCCU	603	AAGGAGGG GGCTAGCTACAACGA TAATAGGA	2305
2587	CCUCCUU A UCCGAAAA	604	TTTTCGGA GGCTAGCTACAACGA AAGGAGGG	2306
2596	UCGAAAA A UGAAAAGG	605	CCTTTTCA GGCTAGCTACAACGA TTTTCGGA	2307
2604	AUGAAAAG G UCUUCUUC	606	GAAGAAGA GGCTAGCTACAACGA CTTTTCAT	2308
2617	CUUCUGAA A UAAAGACU	607	AGTCTTTA GGCTAGCTACAACGA TTCAGAAG	2309
2623	AAAUAAAG A CUGACUAC	608	GTAGTCAG GGCTAGCTACAACGA CTTTATTT	2310
2627	AAAGACUG A CUACCUAU	609	ATAGGTAG GGCTAGCTACAACGA CAGTCTTT	2311
2630	GACUGACU A CCUAUAA	610	TTGATAGG GGCTAGCTACAACGA AGTCAGTC	2312
2634	GACUACCU A UCAAUUU	611	ATATTTGA GGCTAGCTACAACGA AGGTAGTC	2313
2638	ACCUAUCA A UUAUAUG	612	CATTATAA GGCTAGCTACAACGA TGAATAGT	2314
2641	UAUCAUUU A UAAUGGAC	613	GTCCATTG GGCTAGCTACAACGA AATTGATA	2315
2644	CAAUUAUA A UGACCCCA	614	TGGGTCCA GGCTAGCTACAACGA TATTAATTG	2316
2648	UAUAUUG A CCCGAUG	615	CATCTGGG GGCTAGCTACAACGA CCAATPATA	2317
2654	GGACCCAG A UGAAGUUC	616	GAACTTCA GGCTAGCTACAACGA CTGGGTCC	2318
2659	CAGAUGAA G UUCUUUUG	617	CAAGGAAA GGCTAGCTACAACGA TTCACTCG	2319
2669	UCCUUUGG A UGAAGAGU	618	ACTGCTCA GGCTAGCTACAACGA CCAAGGAA	2320
2673	UUGGAUGA G CAGUGUGA	619	TCAACTGG GGCTAGCTACAACGA TCATCCAA	2321
2676	GAUGAGCA G UGUGAGCG	620	CGTTCACA GGCTAGCTACAACGA TGCCTCATC	2322

WO 02/096927

PCT/US02/17674

106

2678	UGAGCAGU G UGAGCGGC	621	GCCGCTCA GGCTAGCTACAACGA ACTGCTCA	2323
2682	CAGUGUGA G CGAGCUCG	622	GGGAGCUG GGCTAGCTACAACGA TCACACTG	2324
2685	UGUGAGCG G CUCCCUUA	623	TAGGGAG GGCTAGCTACAACGA CGCTCACA	2325
2693	GCUCUUU A UGAGGCCA	624	TGGCATCA GGCTAGCTACAACGA AAGGGAGC	2326
2696	CCUUUUG A UGCGACCA	625	TGCTGGCA GGCTAGCTACAACGA CATAGGG	2327
2698	CUUUGAU G CCGACAAG	626	CTTGCTGG GGCTAGCTACAACGA ATCATAAG	2328
2702	UGAUGCCA G CAAGUGGG	627	CCCACTGG GGCTAGCTACAACGA TGGGATCA	2329
2706	GCCAGCAA G UGGGAGUU	628	AACGCCA GGCTAGCTACAACGA TTGCTGGC	2330
2712	AAGUGGGA G UUUUGCGG	629	CGGGCAA GGCTAGCTACAACGA TCCCACTT	2331
2716	GCGAGUUU G CCGGGAG	630	CTCCCGGG GGCTAGCTACAACGA AAACCTCC	2332
2727	CGGAGAG A CUUAAACU	631	AGTTTAA GGCTAGCTACAACGA CTCTCCCG	2333
2733	AGACUUA A CUGGCUAA	632	TGCGCAG GGCTAGCTACAACGA TTAAGTCT	2334
2738	UAAACUGG G CAAAUAC	633	GTGATTG GGCTAGCTACAACGA CGAGTTTA	2335
2742	CUGGACAA A UCACUUG	634	CCAGTGA GGCTAGCTACAACGA TTGCCAG	2336
2745	GGCAAU C CUUGGAAG	635	CTTCCAG GGCTAGCTACAACGA GATTTCG	2337
2758	GAGAGGG G CUUUGGA	636	TCCAAAAG GGCTAGCTACAACGA CCTCTTC	2338
2770	UUGAAAA G UGGUCAA	637	TGGAACA GGCTAGCTACAACGA TTTTCAA	2339
2773	GAAAGUG G UUCAAGA	638	TGCTGAA GGCTAGCTACAACGA CACTTTTC	2340
2779	UGUUCAA G CAUCAGCA	639	TGCTGAT GGCTAGCTACAACGA TTGAACCA	2341
2781	GUUCAGC A UCAGCAU	640	AATGCTGA GGCTAGCTACAACGA GTTGAAC	2342
2785	AAGCAUCA G CAUUUGGC	641	GCCAAATG GGCTAGCTACAACGA TGTGCTT	2343
2787	GCACUAGC A UUUUGCAU	642	ATGCCAAA GGCTAGCTACAACGA GCTGATG	2344
2792	AGCAUUUG G CAUUAAGA	643	TCTTAATG GGCTAGCTACAACGA CAAATGCT	2345
2794	CAUUUGGC A UUAAGAAA	644	TTTCTTAA GGCTAGCTACAACGA GCCAAATG	2346
2802	AUTAGAA A UCACCUAC	645	GTAGGTGA GGCTAGCTACAACGA TTTCTAAT	2347
2805	AAGAAUC A CCUACGUG	646	CACGTAGG GGCTAGCTACAACGA GATTTCIT	2348
2809	AAUACCU A CUUGCGG	647	CCGGCAGG GGCTAGCTACAACGA AGGTGATT	2349
2811	UACCUAC G UGCGGAC	648	GTCCGGCA GGCTAGCTACAACGA GTAGGTGA	2350
2813	ACCUACGU G CCGGACUG	649	CAGTCGGG GGCTAGCTACAACGA ACCGTAGT	2351
2818	CGUGCCGG A CUGUGGCU	650	AGCCACAG GGCTAGCTACAACGA CCGGACG	2352
2821	GCGGACU G UGGGUGUG	651	CACAGCCA GGCTAGCTACAACGA AGTCCGGC	2353
2824	CGACUGUG G CUUGAAA	652	TTTCACAG GGCTAGCTACAACGA CACAGTCC	2354
2827	CUUGGGCU G UGAAAAUG	653	CATTTTCA GGCTAGCTACAACGA AGCCACAG	2355
2833	CUUGAAAA A UGCGUAAA	654	TTTCAGCA GGCTAGCTACAACGA TTTTCACG	2356
2835	GUGAAAAU G CUGAAGAA	655	TCTTTCAG GGCTAGCTACAACGA ATTTCAC	2357
2848	AAGAGGGG G CCAAGGCC	656	GGCCCTGG GGCTAGCTACAACGA CCCCCTTT	2358
2851	AGGGGGCC A CGGCCAGC	657	GCTGGCCG GGCTAGCTACAACGA GSCCCCTT	2359
2854	GGGCCAGG G CCGCCGAG	658	CTCGCTGG GGCTAGCTACAACGA GGTGGGCC	2360
2858	CACGCCCA G CGAGUACA	659	TGTACTGG GGCTAGCTACAACGA TGGCCGTG	2361
2862	GCCAGCGA G UACAAAGC	660	GCTTTGTA GGCTAGCTACAACGA TCGCTGGC	2362
2864	CACCGAGU A CAAAGCUC	661	GAHCTTTG GGCTAGCTACAACGA ACTCGCTG	2363
2869	AGUACAAA G CTCUGAUG	662	CATCAGAG GGCTAGCTACAACGA TTTTGAAT	2364
2875	AAGCUCUG A UGACUGAG	663	CTCAGTCA GGCTAGCTACAACGA CAGAGCTT	2365
2878	CUUGAUG A CUGAGCUA	664	TAGCTCAG GGCTAGCTACAACGA CATCAGAG	2366
2883	AUGACUGA G CUAAAUAU	665	ATTTTTAG GGCTAGCTACAACGA TCAGTCAT	2367
2890	AGCUAAAA A CUUUGACC	666	GGTCAMGA GGCTAGCTACAACGA TTTTAGCT	2368
2896	AAAUUUUG A CCGACAUU	667	AATGIGGG GGCTAGCTACAACGA CAAGATTT	2369
2900	CUUGACCC A CAUUGGCC	668	GGCCAAATG GGCTAGCTACAACGA GGTCAAG	2370
2902	UGACCCAC A UUGGCCAC	669	GTGGCCAA GGCTAGCTACAACGA GTGGGTCA	2371
2906	CCACAUUG G CCAACUUC	670	GATGGTGG GGCTAGCTACAACGA CAATGTGG	2372
2909	CAUUGGCC A CCAUCUGA	671	TCAGATGG GGCTAGCTACAACGA GGCCAATG	2373
2912	UGGCCACT A UCUGAACG	672	GTTCAGA GGCTAGCTACAACGA GGTGCCCA	2374

WO 02/096927

PCT/US02/17674

107

2916	CCAUCUGA A CCUGGUUA	673	TAACCAAG GGTAGCTACAACGA TCAGATGG	2375
2920	AUCUGAAC G UGUUUAAC	674	GTAAACCA GGCTAGCTACAACGA GTTCAGAT	2376
2923	UGAACGUG G UGAACUUG	675	CAGGTTAA GGCTAGCTACAACGA CACGTTCA	2377
2927	CGUGGUUA A CCUGGUGG	676	CCAGCAGG GGCTAGCTACAACGA TAACCAAG	2378
2931	GUUAACCU G CUGGAGC	677	GCTCCAG GGCTAGCTACAACGA AGGTTAAC	2379
2938	UGUGGGA G CCUGCACC	678	GGTSCAGG GGCTAGCTACAACGA TCCAGCA	2380
2942	GGGAGCCU G CACCAAGC	679	GCTTGGTG GGCTAGCTACAACGA AGGCTCCC	2381
2944	GAGCCUGC A CCAAGCAA	680	TTGCTTGG GGCTAGCTACAACGA GCAGGCTC	2382
2949	UGCAACAA G CAAGGAG	681	CTCCCTTG GGCTAGCTACAACGA TTGGTGCA	2383
2958	CAAGAGG G CCUCUGAU	682	ATCAGAGG GGCTAGCTACAACGA CCTCTCTG	2384
2965	GGCCCTUG A UGUGGAU	683	AATCACA GGCTAGCTACAACGA CAGAGGCC	2385
2968	CUUGAUG G UGAUUGU	684	AACAATCA GGCTAGCTACAACGA CATCAGAG	2386
2971	UGAUGGUG A UUGUUGAA	685	TTCAACAA GGCTAGCTACAACGA CACCATCA	2387
2974	UGUGGAU G UUGAAUAC	686	GTATTCAA GGCTAGCTACAACGA AATCACA	2388
2979	AUUGUGA A UACUGCAA	687	TTGCAGTA GGCTAGCTACAACGA TCAACAAT	2389
2981	UGUGGAU A CUGCAAAU	688	ATTTCAG GGCTAGCTACAACGA ATTCAACA	2390
2984	UGAUAU G CAAUAUAG	689	CATATTTG GGCTAGCTACAACGA AGTATTCA	2391
2988	UACUGCAA A UAGGAAA	690	TTTCCMTA GGCTAGCTACAACGA TTGCAATA	2392
2990	CUGCAAAU A UGGAUAUC	691	GATTTCGA GGCTAGCTACAACGA ATTTGCAG	2393
2996	AUAUGAA A UCUCUCCA	692	TGGAGAGA GGCTAGCTACAACGA TTCTATAT	2394
3005	UCUCUCCA A CUACCUCA	693	TGAGGTAG GGCTAGCTACAACGA TGGAGAGA	2395
3008	CUCCAAU A CCUCAAGA	694	TCTTGAGG GGCTAGCTACAACGA AGTTGGAG	2396
3017	CCUCAAGA G CAAACGUG	695	CACGTTTG GGCTAGCTACAACGA TCTTGAGG	2397
3021	AAGAGCAA A CGUGACUU	696	AAGTCACG GGCTAGCTACAACGA TTGCTCTT	2398
3023	GACAAAC G UGACUUAU	697	ATAAATCA GGCTAGCTACAACGA GTTTGCTC	2399
3026	CAACGUG A CUUAUUU	698	AAATAAAG GGCTAGCTACAACGA CACGTTTG	2400
3030	CGUGACU A UUUUUUU	699	AGAAAAAA GGCTAGCTACAACGA AAGTCACG	2401
3041	UUUUCUA A CAAGGAG	700	CATCCTTG GGCTAGCTACAACGA TGAAGAAA	2402
3047	CAACAAGG A UGAGGAC	701	GTGCTGCA GGCTAGCTACAACGA CCTTGTTG	2403
3049	ACAAGGAG G CAGGACUA	702	TAGTGCTG GGCTAGCTACAACGA ATCTTTGT	2404
3052	AGGAGGCA G CACURAC	703	GTGTAGTG GGCTAGCTACAACGA TGCTATCT	2405
3054	GAGGAGC A CUACACU	704	ATGTCTAG GGCTAGCTACAACGA GCTGCAAT	2406
3057	GCAGGACU A CACAUUGA	705	TCCATGAG GGCTAGCTACAACGA AGTGCTGC	2407
3059	AGCACUAC A CAUGGAGC	706	GCTCCATG GGCTAGCTACAACGA GTAGTGCT	2408
3061	CACUACAC A UGAGGCU	707	AGGCTCCA GGCTAGCTACAACGA GTGTAGTG	2409
3066	CACAUUGA G CUAAGAA	708	TTCTTAGG GGCTAGCTACAACGA TCCATGTG	2410
3082	AAGAAAAA A UGAGGCA	709	TGGCTCCA GGCTAGCTACAACGA TTTTTCCT	2411
3087	AAAAUGGA G CAGGCCU	710	AGGCTGAG GGCTAGCTACAACGA TCCATTTT	2412
3092	GGAGCCAG G CCUGAAC	711	GTTCGAGG GGCTAGCTACAACGA CTGGCTCC	2413
3099	GGCCUGGA A CAGGCA	712	TTGCTTGG GGCTAGCTACAACGA TCCAGGCC	2414
3104	GGAACAG G CAGGAAC	713	GTTCCTTG GGCTAGCTACAACGA CTTCCTCC	2415
3111	GGCAAGAA A CCAAGACU	714	AGTCTTGG GGCTAGCTACAACGA TTCTTGCC	2416
3117	AAACCAAG A CUAGAUAG	715	CTATCTAG GGCTAGCTACAACGA CTGGTTTC	2417
3122	AAGACUAG A UAGGUGCA	716	TGACGCTA GGCTAGCTACAACGA CTAGCTTT	2418
3125	ACUAGAU A CGUACCA	717	TGGTGACG GGCTAGCTACAACGA TATCTAGT	2419
3127	UAGAUAGC G UACCCAGC	718	GCTGGTGA GGCTAGCTACAACGA GCTATCTA	2420
3130	AUAGGUC A CCAGCAGC	719	GCTGCTGG GGCTAGCTACAACGA GACGCTAT	2421
3134	CGUACCA G CAGGAAA	720	TTTGCTTG GGCTAGCTACAACGA TGGTGACG	2422
3137	CACCAACA G CCAAGGCU	721	AGCTTTCC GGCTAGCTACAACGA TGGTGACG	2423
3143	CAGGAAA G CUUUGGA	722	TGCAAAAG GGCTAGCTACAACGA TTTTCGCTG	2424
3148	AAAGGUU G CGAGCUC	723	GGAGCTCG GGCTAGCTACAACGA AAGCTTTT	2425
3152	CUUUGCA G CUCGCGU	724	AGCCGAGG GGCTAGCTACAACGA TCCCAAG	2426

WO 02/096927

PCT/US02/17674

108

3150	GAGCUCCG	G	CUUUCAGG	725	CCGAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CGGAGCTC	2427
3170	UCAGGAAG	A	UAAAGGUC	726	GACTTTTA	GGCTAGCTACAACGA	CTTCTGGA	2428
3176	AGAUAAAA	G	UCUGAGUG	727	CACTCAGA	GGCTAGCTACAACGA	TTTTATCT	2429
3182	AAGUCUGA	G	UGAUGUUG	728	CAACATCA	GGCTAGCTACAACGA	TCAGACTT	2430
3185	UCUGAGUG	A	UGUUGAGG	729	CCTCAACA	GGCTAGCTACAACGA	CACTCAGA	2431
3187	UGAGUGAU	G	UUGAGGAA	730	TTCTCTAA	GGCTAGCTACAACGA	ATCACTCA	2432
3203	AGAGGAGG	A	UUCUGAGC	731	CGTCAGAA	GGCTAGCTACAACGA	CCTCCTCT	2433
3209	GGAUUCUG	A	CGGUGUUC	732	AGAAACCG	GGCTAGCTACAACGA	CAGAATCC	2434
3212	UUCUGAGC	G	UUUUCACA	733	TGTAGAAA	GGCTAGCTACAACGA	CGTCAGAA	2435
3218	CGUUUUCU	A	CAAGGAGC	734	GCTCCTTG	GGCTAGCTACAACGA	AGAAACCG	2436
3225	UACAAGGA	G	CCCAUCAC	735	GTGATGGG	GGCTAGCTACAACGA	TCCTTGTA	2437
3229	AGGAGCCC	A	UCAUCUAG	736	CATAGTGA	GGCTAGCTACAACGA	GGGCTCTT	2438
3232	AGCCCAUC	A	CUAUGGAA	737	TTCCATAG	GGCTAGCTACAACGA	GATGGGCT	2439
3235	CCAUACAU	A	UGGAAGAU	738	ATCTTCCA	GGCTAGCTACAACGA	AGTGATGG	2440
3242	UAUGGAAG	A	UCUGAUUU	739	AAATCAGA	GGCTAGCTACAACGA	CTTCCATA	2441
3247	AAGAUUCG	A	UUUCUUAC	740	GTAAGAAA	GGCTAGCTACAACGA	CAGATCTT	2442
3254	GATUUCUU	A	CAGUUUUC	741	GAAATCTG	GGCTAGCTACAACGA	AAGAAATC	2443
3257	UUCUUACA	G	UUUUCAGG	742	CTTGAAAA	GGCTAGCTACAACGA	TGTAGAAA	2444
3265	GUUUUCAA	G	UGGCCAGA	743	TCTGGCCA	GGCTAGCTACAACGA	TGTAATAC	2445
3268	UUCUAGUG	G	CCAGAGGC	744	GCCTCTGG	GGCTAGCTACAACGA	CACCTTGA	2446
3275	GGCCAGAG	G	CAUGAGAU	745	ACTCCATG	GGCTAGCTACAACGA	CTCTGGCC	2447
3277	CCAGAGGC	A	UGGAGUUC	746	GAACTCCA	GGCTAGCTACAACGA	GCCTCTGG	2448
3282	GGCAUGGA	G	UUCUGUUC	747	GACAGGAA	GGCTAGCTACAACGA	TCCATGCC	2449
3288	GAGUUCUU	G	UCUUCAGG	748	CTGGAGAA	GGCTAGCTACAACGA	AGGAACTC	2450
3300	UCCAGAAA	G	UGCAUUCA	749	TGAATGCA	GGCTAGCTACAACGA	TTTCTGGA	2451
3302	CAGAAAGU	G	CAUUAUUC	750	GATGAATG	GGCTAGCTACAACGA	ACTTCTTG	2452
3304	CAAGUGGC	A	UUCAUCGG	751	CCGATGAA	GGCTAGCTACAACGA	GCACTTTC	2453
3308	GUGCAUUC	A	UCGGGACC	752	GGTCCCGA	GGCTAGCTACAACGA	GAACTGCAC	2454
3314	UCAUCGGG	A	CCUGGCAG	753	CTGCCGAG	GGCTAGCTACAACGA	CCCGATGA	2455
3319	GGGACCTG	G	CAGCGAGA	754	TCTGCTTG	GGCTAGCTACAACGA	CAGGTCCC	2456
3322	ACCUGGCA	G	CGAGAAAC	755	GTTCCTCG	GGCTAGCTACAACGA	TGCCAGGT	2457
3329	AGCGAGAA	A	CAUUCUUU	756	AAAGAATG	GGCTAGCTACAACGA	TTCTCGCT	2458
3331	CGAGAAAC	A	UUUCUUUA	757	TAAAGAAA	GGCTAGCTACAACGA	GTTCCTCG	2459
3339	AUUCUUUU	A	UCUGAGAA	758	TTCTCAGA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGAAAT	2460
3347	AUCUGAGA	A	CAACGUGG	759	CCACGTTG	GGCTAGCTACAACGA	TCTCAGAT	2461
3350	UGAGAACCA	A	CGUGGUGA	760	TCACCAAG	GGCTAGCTACAACGA	TGTTCTCA	2462
3352	AGAACCAAC	G	UGGUGAAG	761	CTTCACCA	GGCTAGCTACAACGA	GTGTGTTT	2463
3355	ACAACGUG	G	UGAAGAUU	762	AATCTTCA	GGCTAGCTACAACGA	CACGTTGT	2464
3361	UGGUGAAG	A	UUUGUGAU	763	ATCAACAA	GGCTAGCTACAACGA	CTTCACCA	2465
3365	GAGAUUUU	G	UGAUUUUG	764	CAAAATCA	GGCTAGCTACAACGA	AAATCTTC	2466
3368	GATUUUGG	A	UUUUGGCC	765	GGCCAAAA	GGCTAGCTACAACGA	CACAAATC	2467
3374	UGAUUUUG	G	CCUUGCCC	766	GGCCAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CAAAATCA	2468
3379	UUUGGCCUU	G	CCCCGGAU	767	ATCCCGGG	GGCTAGCTACAACGA	AAGGCCAA	2469
3386	UGCCCGGG	A	UAUUUAUA	768	TATAAATA	GGCTAGCTACAACGA	CCCGGGCA	2470
3388	CCCCGGAU	A	UUUAUAAG	769	CTTATAAA	GGCTAGCTACAACGA	ATCCCGGG	2471
3392	GGAUUUUU	A	UAAGAACCC	770	GGTCTTFA	GGCTAGCTACAACGA	AAATATCC	2472
3398	UUUAUAGA	A	CCCGGAUU	771	AATCGGGG	GGCTAGCTACAACGA	TCTTATAA	2473
3404	GAAACCCC	A	UUUAUGUA	772	TCACATAA	GGCTAGCTACAACGA	CGGGGTTT	2474
3407	CCCCGAUU	A	UGUGAGAA	773	TTCTCACA	GGCTAGCTACAACGA	AATCGGGG	2475
3409	CCGATUUU	G	UGAGAAAA	774	TTTCTCTA	GGCTAGCTACAACGA	ATAATGGG	2476
3422	AAAGAGAG	A	UACUCGAC	775	GTCCAGTA	GGCTAGCTACAACGA	CTCTTTTT	2477
3424	AAGGAGAU	A	CCCGACTU	776	AAGTCGAG	GGCTAGCTACAACGA	ATCTCTTT	2478

WO 02/096927

PCT/US02/17674

109

3429	GAUACUG	A	CUUCCUCU	777	AGAGGAAG	GGCTAGCTACAACGA	CGAGTATC	2479
3441	CCUCUGAA	A	UGGAUGGC	778	GCOATCCA	GGCTAGCTACAACGA	TTCAAGAG	2480
3445	UGAAAUUG	A	UGGCUCCC	779	GGGAGCCA	GGCTAGCTACAACGA	CGATTICA	2481
3446	AAUGGAUG	G	CUCCCGAA	780	TTCGGGAG	GGCTAGCTACAACGA	CATCCATT	2482
3456	GCUCCCGA	A	UCUUAUCU	781	AAGATAGA	GGCTAGCTACAACGA	TCGGGAGC	2483
3460	CCGAAUCU	A	UCUUGAAC	782	GTCAAGA	GGCTAGCTACAACGA	AGATCCGG	2484
3467	UACUUCUG	A	CAAAAUUC	783	AGATTTTG	GGCTAGCTACAACGA	CAAGATA	2485
3472	UUGACAAA	A	UCUACAGC	784	GCTGTAGA	GGCTAGCTACAACGA	TTTGTCAA	2486
3476	CAAAAUUC	A	CAGCAACA	785	TGGTGCTG	GGCTAGCTACAACGA	AGATTCTG	2487
3479	AAUUAACA	G	CACCAAGA	786	TCTTGCTG	GGCTAGCTACAACGA	TGTAGATT	2488
3491	UCUACAGC	A	CCAAGAGC	787	GCTCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	GCTGTAGA	2489
3498	CAOCAAGA	G	CGACGUGU	788	ACACGTCG	GGCTAGCTACAACGA	TCTTGCTG	2490
3491	CAAGAGCG	A	CGUGUGGU	789	ACCAACAG	GGCTAGCTACAACGA	CGCTCTTG	2491
3493	AGAGCGAC	G	UGUGGUCU	790	AGACCACA	GGCTAGCTACAACGA	GTCGCTCT	2492
3495	AGCGACGU	G	UGGUUUA	791	TAGACCA	GGCTAGCTACAACGA	ACGTGCTC	2493
3498	GACGUGUG	G	UCUUAACG	792	CCGTAGA	GGCTAGCTACAACGA	CACAGTCG	2494
3503	GUGGUCUU	A	CGGAUGAU	793	ATACTCCG	GGCTAGCTACAACGA	AAGACCAC	2495
3508	CUGACCGA	G	UAUUGGUG	794	CAGCAATA	GGCTAGCTACAACGA	TCGCTAAG	2496
3510	UAGCGAGU	A	UUGGUGUG	795	CACAGCAA	GGCTAGCTACAACGA	ACTCCGTA	2497
3513	GGAGUUAU	G	CUGUGGGA	796	TCCACACG	GGCTAGCTACAACGA	AATACTCC	2498
3516	GUUUGUCU	G	UGGGAUAU	797	ATTTCCCA	GGCTAGCTACAACGA	AGCATAC	2499
3523	UGUGGGA	A	UCUUCUCC	798	GGGAAGA	GGCTAGCTACAACGA	TTCCCAAC	2500
3536	CUCUUAUG	G	UGGUGUCC	799	GAGACCCA	GGCTAGCTACAACGA	CTAAGGAG	2501
3540	UAGUGUGG	G	UCUCCAUA	800	TATGGAGA	GGCTAGCTACAACGA	CCACCTAA	2502
3546	GGUCUCC	A	UACCCAGG	801	CCTGGGTA	GGCTAGCTACAACGA	GGAGACCC	2503
3548	GUCUCCAU	A	CCCAGGAG	802	CTCCTGGG	GGCTAGCTACAACGA	ATGGAGAC	2504
3556	ACCCAGGA	G	UACAAAUU	803	CATTGTGA	GGCTAGCTACAACGA	TCTCGGTT	2505
3558	CCAGGAGU	A	CAAAUGGA	804	TCCATTGT	GGCTAGCTACAACGA	ACTCCTGG	2506
3562	GAGUACAA	A	UGGAUGAG	805	CTCATCCA	GGCTAGCTACAACGA	TTGTATCT	2507
3566	ACAAAUUG	A	UGAGGACU	806	AGTCTCTA	GGCTAGCTACAACGA	CCATTGTT	2508
3572	GGAGGAGG	A	CUUUUGCA	807	TGCMAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CCTCATCC	2509
3578	GGACUUAU	G	CAGUCGCC	808	GGGCACTG	GGCTAGCTACAACGA	AAAAGTCC	2510
3581	CUUUUGCA	G	UCGCCUGA	809	TCAAGGGA	GGCTAGCTACAACGA	TGCMAAAG	2511
3584	UUGCAGUC	G	CCUGAGGG	810	CCCTCAGG	GGCTAGCTACAACGA	GACTGCAG	2512
3596	GAGGGAAG	G	CAUGAGGA	811	TCTCATGT	GGCTAGCTACAACGA	CTTCCCTC	2513
3598	GGGAGGCG	A	UGAGGAUG	812	CATCCTCA	GGCTAGCTACAACGA	GCCTTCCC	2514
3604	GCAUGAGG	A	UGAGGACU	813	AGCTCTCA	GGCTAGCTACAACGA	CCTCATGC	2515
3610	GGAGGAGA	G	CUCCUGAG	814	CTCAGGAG	GGCTAGCTACAACGA	TCTCATCC	2516
3618	GCUCUGGA	G	UACUUAAC	815	GTAGAGTA	GGCTAGCTACAACGA	TCAGGAGC	2517
3620	UCUUGAGU	A	CUCUACUC	816	GAGTAGAG	GGCTAGCTACAACGA	ACTCAGGA	2518
3625	AGUACUCU	A	CUCCUGAA	817	TTCAGGAG	GGCTAGCTACAACGA	AGAGTACT	2519
3634	CUCUGGAA	A	UCUUAUAG	818	CTGATAGA	GGCTAGCTACAACGA	TTCAAGGAG	2520
3638	UGAAAUUC	A	UCAGAUCA	819	TGATCTGA	GGCTAGCTACAACGA	AGATTICA	2521
3643	UCUUAUCAG	A	UCAUGCUG	820	CAGCATGA	GGCTAGCTACAACGA	CTGATAGA	2522
3646	AUCAGAUU	A	UGCUGGAC	821	GTCCAGCA	GGCTAGCTACAACGA	GATCTGAT	2523
3648	CAGAUAU	G	CUGGACUG	822	CAGTCCAG	GGCTAGCTACAACGA	ATGATCTG	2524
3653	CAUGCUGG	A	CUGCUGGC	823	GCCAGCAG	GGCTAGCTACAACGA	CCAGCATG	2525
3656	GCUGGACU	G	CUGGCACA	824	TGTGCCAG	GGCTAGCTACAACGA	AGTCCAGC	2526
3660	GACUCUGG	G	CACAGAGA	825	TCTCTGTG	GGCTAGCTACAACGA	CAGCATGC	2527
3662	CUCUGGCG	A	CAGAGACC	826	GCTCTCTG	GGCTAGCTACAACGA	GCCAGCAG	2528
3668	GCAAGAGG	A	CCCAAAAG	827	CTTTTGGG	GGCTAGCTACAACGA	CTCTGTGC	2529
3681	AAAGAAAG	G	CCAAGAUU	828	AATCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	CTTTCTTT	2530

WO 02/096927

PCT/US02/17674

110

3687	AGGCCAAG A UUGCAGA	829	TCGCGAAA GGCTAGCTACAACGA CTTGGCCT	2531
3691	CAAGAUUU G CAGAACUU	830	AACTTCG GGCTAGCTACAACGA AATCTTG	2532
3696	UUGGCAGA A CUUGUGGA	831	TCCACAA GGCTAGCTACAACGA TCTGCAA	2533
3700	CAGAACUU G UGGAAAA	832	TTTTTCCA GGCTAGCTACAACGA AAGTTCG	2534
3708	UGGAAAAA A CUGAGUGA	833	TCACCTAG GGCTAGCTACAACGA TTTCCAC	2535
3713	AAAACUAG G UGAUUUGC	834	GCAAAATCA GGCTAGCTACAACGA CTAGTTTT	2536
3716	ACUAGGUG A UUGSUUC	835	GAAGCAAA GGCTAGCTACAACGA CACCTAGT	2537
3720	GGUUAUUU G CUUCAGC	836	GCTTGAA GGCTAGCTACAACGA AAATCAC	2538
3727	UGCUUCAA G CAAUUGA	837	TACATTG GGCTAGCTACAACGA TTGAGCA	2539
3731	UCAGACAA A UGUACAC	838	GTTGTACA GGCTAGCTACAACGA TTGCTGA	2540
3733	AAGCAAAU G UACACAG	839	CTGTGTGA GGCTAGCTACAACGA ATTTGCTT	2541
3735	GCAAAUGU A CAACAGGA	840	TCCGTGTG GGCTAGCTACAACGA ACATTTGC	2542
3738	AAUGUACA A CAGGAUGG	841	CCATCCTG GGCTAGCTACAACGA TGTACATT	2543
3743	ACACAGG A UGGUAAAG	842	CTTTACCA GGCTAGCTACAACGA CCGTGTGT	2544
3746	ACAGAGUG G UAAAGACU	843	AGTCTTTA GGCTAGCTACAACGA CATCTGTT	2545
3752	UGGUAAAG A CUACAUCC	844	GGATGTAG GGCTAGCTACAACGA CTTTACCA	2546
3755	UAAAGACU A CAUCCCAA	845	TTGGGATG GGCTAGCTACAACGA AGTCTTTA	2547
3757	AAGACUAC A UCCCAUUC	846	GATTTGGG GGCTAGCTACAACGA GTAGTCTT	2548
3763	ACAUCCCA A UCAUAGCC	847	GGCAATTGA GGCTAGCTACAACGA TGGAGTGT	2549
3767	CCCAUACA A UGCCAUAC	848	GTATGGCA GGCTAGCTACAACGA TGAATGGG	2550
3769	CAUAUAU G CCAUACUG	849	CAGTATGG GGCTAGCTACAACGA ATTGATTG	2551
3772	UCAUAGCC A UACUGACA	850	TGTCAGTA GGCTAGCTACAACGA GGCATTGA	2552
3774	AAUGCCAU A CUGACAGG	851	CTGTGACG GGCTAGCTACAACGA ATGGCATT	2553
3778	CCAUACUG A CAGGAUAU	852	ATTTCCCTG GGCTAGCTACAACGA CAGTATGG	2554
3785	GACAGGAA A UAGUGGGU	853	ACCCACTA GGCTAGCTACAACGA TTTCTGTC	2555
3788	AGGAAATA G UGGGUUUA	854	TAAACCCA GGCTAGCTACAACGA TATTTCCCT	2556
3792	AAUAGUGG G UUUACAUA	855	TATGTAAA GGCTAGCTACAACGA CCACATAT	2557
3796	GUGGGUUU A CAUACUCA	856	TGAGTATG GGCTAGCTACAACGA AAACCCAC	2558
3798	GGGUUUAU A UACUCAAC	857	GTTGAGTA GGCTAGCTACAACGA TGAACCCC	2559
3800	GUUUUAU A CUCAACUC	858	GAGTTGAG GGCTAGCTACAACGA ATGTAATC	2560
3805	CAUACUCA A CUCCUGCC	859	GGCAGGAG GGCTAGCTACAACGA TGAATATG	2561
3811	CAACUCCU G CCUUCUCU	860	AGAGAAAG GGCTAGCTACAACGA AGCATTG	2562
3824	CUUCAGAG A CUUCUACA	861	TGAAGAG GGCTAGCTACAACGA CCTCAGAG	2563
3839	CAAGGAAA G UAUUUCAG	862	CTGAAATA GGCTAGCTACAACGA TTTCTCTG	2564
3841	AGGAAAGU A UUUACGCU	863	AGCTGAAA GGCTAGCTACAACGA ACTTTCCCT	2565
3847	GUUUUACA G CUCCGAAG	864	CTTCGGAG GGCTAGCTACAACGA TGAATATC	2566
3855	GUCCGAAA G UUUAAUUC	865	GAATTAAA GGCTAGCTACAACGA TTTCCGAGC	2567
3860	GAAGUUUA A UUCAGGAA	866	TTCTTGAA GGCTAGCTACAACGA TAACTTTC	2568
3869	UUCAGGAA G CUCUGAUG	867	CATCAGAG GGCTAGCTACAACGA TTCTTGAA	2569
3875	AAGCUCUG A UGAUGUCA	868	TGACATCA GGCTAGCTACAACGA CAGAGCTT	2570
3878	CUCUGAUG A UGUCAGAU	869	ATCTGACA GGCTAGCTACAACGA CATCAGAG	2571
3880	CUGAUGAU G UCAGAUUG	870	ATATCTGA GGCTAGCTACAACGA ATCATCAG	2572
3885	GAUKUCAG A UAUUAAA	871	TTTACATA GGCTAGCTACAACGA CTGACATC	2573
3887	UGUCAGAU A UGUAAAUG	872	CATTTACA GGCTAGCTACAACGA ATCTGACA	2574
3889	UCAGAUUU G UAAAUUCU	873	AGCATTTA GGCTAGCTACAACGA ATATCTGA	2575
3893	AUAUGUAA A UGCUUUCA	874	TGAAGACA GGCTAGCTACAACGA TTACATAT	2576
3895	AUGUAAAU G CUUCACAG	875	CTTGAAAG GGCTAGCTACAACGA ATTTACAT	2577
3903	GUUUUCAA G UUCUAGAG	876	CTCATGAA GGCTAGCTACAACGA TTGAAGAC	2578
3907	UCAAGUUC A UGAGCCUG	877	CAGGCTCA GGCTAGCTACAACGA GAACCTGA	2579
3911	GUUCAUGA G CCUGAAAA	878	TTTCCAGG GGCTAGCTACAACGA TCAATGAC	2580
3922	UGGAAAGA A UCAAAACC	879	GCTTTTGA GGCTAGCTACAACGA TCTTTCCA	2581
3928	GAUACAAA A CCUUUGAA	880	TTCAAAGG GGCTAGCTACAACGA TTTGATTC	2582

WO 02/096927

PCT/US02/17674

111

3939	UUUGAAGA A CUUUUACC	881	GGTAAAG GGCTAGCTACAACGA TCTTCAA	2583
3945	GAACUUU A CCGAADGC	882	GCATTCTGG GGCTAGCTACAACGA AAAAGTTC	2584
3950	UUUACGGA A UGCCACCU	883	AGGTGGCA GGCTAGCTACAACGA TCGGTAA	2585
3952	UACCGAAU G CCACCUCC	884	GGAGGTGG GGCTAGCTACAACGA ATTCTGGTA	2586
3955	CGAAUGCC A CCUCCAU	885	CATGGAGG GGCTAGCTACAACGA GGCATTGG	2587
3961	CCACCUCC A UGUUUAAU	886	ATCAAACA GGCTAGCTACAACGA GGAAGTGG	2588
3963	ACCUCCAU G UUGAAUGA	887	TCATCAA GGCTAGCTACAACGA ATGGAGGT	2589
3968	CAUGUUUG A UGACUACC	888	GGTAGTCA GGCTAGCTACAACGA CAACATG	2590
3971	GUUUGMUG A CUACCGAG	889	CCTGGTAG GGCTAGCTACAACGA CATCAAAC	2591
3974	UGAUGACU A CCGAGGCG	890	CGCCCTGG GGCTAGCTACAACGA AGTCATCA	2592
3980	CUACCAAG G CGACAGCA	891	TGCTGTCT GGCTAGCTACAACGA CCTGCTAG	2593
3983	CCAGGGCG A CAGCAGCA	892	TGCTGTCT GGCTAGCTACAACGA CGCCCTGG	2594
3986	GGGACACA G CAGCAGCU	893	GAGTGTCT GGCTAGCTACAACGA TGTCGCC	2595
3989	CGACAGCA G CACUCUGU	894	ACAGAGTG GGCTAGCTACAACGA TGCTGTCT	2596
3991	ACAGCAGC A CUCUGUUG	895	CAACAGAG GGCTAGCTACAACGA GCTGCTCT	2597
3996	AGCACUCU G UUGGCCUC	896	GAGGCCAA GGCTAGCTACAACGA AGAGTCT	2598
4000	CUCUUGUG G CCUCUCCC	897	GGGAGAGG GGCTAGCTACAACGA CAACAGAG	2599
4009	CCUCUCCC A UGCUGAAG	898	CTTCAGCA GGCTAGCTACAACGA GGGAGAGG	2600
4011	UUCUCCAU G CUGAAGCG	899	CGCTTCAG GGCTAGCTACAACGA ATGGAGGA	2601
4017	AUGUGGAA G CGCUUAC	900	GTGAAGCG GGCTAGCTACAACGA TTCAGCAT	2602
4019	GCUGAGCG G CUUCACCU	901	AGGTGAAG GGCTAGCTACAACGA GCTTCAGC	2603
4024	AGCGCUUC A CCUGGACU	902	AGTCCAGG GGCTAGCTACAACGA GAAGCGCT	2604
4030	UCACCUUG A CUGACAGC	903	GCTGTCTG GGCTAGCTACAACGA CCAGGTGA	2605
4034	CUGGACUG A CAGCAAAC	904	GTTGTCTG GGCTAGCTACAACGA CAGTCCAG	2606
4037	GACUGACA G CAAACCCA	905	TGGGTTTG GGCTAGCTACAACGA TGTGAGTC	2607
4041	GACAGCAA A CCAAGAGC	906	GCTTTGGG GGCTAGCTACAACGA TTGCTGTC	2608
4048	AACCCAAG G CCUCGCUC	907	GAGCGAGG GGCTAGCTACAACGA CTTGGGTT	2609
4053	AAGGCCUC G CUCAAGAU	908	ATCTTGAG GGCTAGCTACAACGA GAGGCTTT	2610
4060	CGCUCAGG A UUGACUUG	909	CAAGTCAA GGCTAGCTACAACGA CTTGAGCG	2611
4064	CAAGAUUG A CUUGAGAG	910	CTCTCAAG GGCTAGCTACAACGA CAATCTTG	2612
4072	ACTUGAGA G UAACCAAG	911	ACTGGTTA GGCTAGCTACAACGA TCTCAACT	2613
4075	UGAGAGUA A CCAAGAAA	912	TTTACTGG GGCTAGCTACAACGA TACTCTCA	2614
4079	AGUAAACA G UAAAGGUA	913	TACTTTTA GGCTAGCTACAACGA TGGTTACT	2615
4085	CAGUAAAA G UAAGGAGU	914	ACTCCTTA GGCTAGCTACAACGA TTTTACTG	2616
4092	AGUAAAGA G UCGGGGCU	915	AGCCCCGA GGCTAGCTACAACGA TCCTTACT	2617
4098	GAGUCGGG G CUGUCUGA	916	TCAGACAG GGCTAGCTACAACGA CCGGATCU	2618
4101	UOGGGGCU G UCUGAUGU	917	ACATCAGA GGCTAGCTACAACGA AGCCCCGA	2619
4106	GCUGUCUG A UGUCAGCA	918	TGCTGACA GGCTAGCTACAACGA CAGACAGC	2620
4108	UGUCUGAU G UCAGAGG	919	CCTGCTGA GGCTAGCTACAACGA ATCAGACA	2621
4112	UGAUGUCA G CAGGCCCA	920	TGGGCTTG GGCTAGCTACAACGA TGACATCA	2622
4116	GUCAGCAG G CCGAGUUU	921	AAACTGGG GGCTAGCTACAACGA CTGCTGAC	2623
4121	CAGGCCCA G UUCUGGCC	922	GGCAGAAA GGCTAGCTACAACGA TGGGCTTG	2624
4127	CAGUUUCU G CCAUUGCA	923	TGGAATGG GGCTAGCTACAACGA AGAAACTG	2625
4130	UUUUGGCC A UUCCAGCU	924	AGCTGGAA GGCTAGCTACAACGA GGCAGAAA	2626
4136	CCAUUCCA G CUGGGGCC	925	GCCACAG GGCTAGCTACAACGA TGGAAATG	2627
4139	UUCCAGCU G UGGGCAAG	926	CGTGCCCA GGCTAGCTACAACGA AGCTGGAA	2628
4143	AGCUGUGG G CACGUCAG	927	CTGACGTG GGCTAGCTACAACGA CCACAGCT	2629
4145	CUGUGGGC A CGUCAGCG	928	CGCTGACG GGCTAGCTACAACGA GCCCAGAG	2630
4147	GUGGGCAC G UCAGGAA	929	TTGGCTHA GGCTAGCTACAACGA GTGCCAAC	2631
4151	GCAAGGCA G CGAAGGCA	930	TGCCCTCG GGCTAGCTACAACGA TGACGTGC	2632
4157	CAGCGAAG G CAAGCGCA	931	TGCGCTTG GGCTAGCTACAACGA CTTCGCTG	2633
4161	GAAGGCCA G CGCAGGUU	932	AACCTGCG GGCTAGCTACAACGA TTGCTTTC	2634

WO 02/096927

PCT/US02/17674

112

4163	AGGCAAGC G CAGGUUCA	933	TGAACCTG GCTAGCTACAACGA	GCTTGCTT	2635
4167	AMGCGCAG G UUCACCUA	934	TAGGTGAA GCTAGCTACAACGA	CTGCGCTT	2636
4171	GCAGGUUC A CCUACGAC	935	GTGCTAGG GCTAGCTACAACGA	GAACCTGC	2637
4175	GUUCACCU A CGACCACG	936	CGTGGTCG GCTAGCTACAACGA	AGGTGAAC	2638
4178	CACCUACG A CCACGCGC	937	CAGCCTGG GCTAGCTACAACGA	CGTAGGTG	2639
4181	CUACGACC A CGCUGAGC	938	GCTCAGCG GCTAGCTACAACGA	GGTCGTAG	2640
4183	ACGACCA C CUGAGCUG	939	CAGCTCAG GCTAGCTACAACGA	GTGGTCGT	2641
4188	CACGCUGA G CUGGAAGG	940	CTTCCAG GCTAGCTACAACGA	TCAGCGTG	2642
4201	AAAGGAAA A UCGCGUGC	941	GCACGCGA GCTAGCTACAACGA	TTTCTCTT	2643
4204	GGAAAAUC G CGUCUGC	942	GCAGCAGG GCTAGCTACAACGA	GATTCTCC	2644
4206	AAAAUCGC G UGCGGCUC	943	GAGCAGCA GCTAGCTACAACGA	CGGTTTCT	2645
4208	AAUCGCGU G CUGCUCGC	944	GGGAGCAG GCTAGCTACAACGA	ACGCGATT	2646
4211	CGCGUGCU G CUCGCCGC	945	GCGGGGAG GCTAGCTACAACGA	AGCAGCGG	2647
4218	UGUCUCCC G CCCCAGAG	946	TCGCGGGG GCTAGCTACAACGA	GGGGAGCA	2648
4226	GCCCCCAG A CUACAAU	947	AGTTGTAG GCTAGCTACAACGA	CTGGGGGC	2649
4229	CCAGAGCU A CAACUCGG	948	CCGAGTTG GCTAGCTACAACGA	AGTCTGGG	2650
4232	AGACUACA A CUCGUGGG	949	CCACCGAG GCTAGCTACAACGA	TGTAGTCT	2651
4237	ACACUUGG G UGGUCCUG	950	CAGACCA GCTAGCTACAACGA	CAGATTGT	2652
4240	ACUCGUGG G UCCUGUAC	951	GTAACGGA GCTAGCTACAACGA	CACCGAGT	2653
4245	GUUGUUCU G UACUCUAC	952	GTGAGTA GCTAGCTACAACGA	AGGACCA	2654
4247	GGUCUUU A CUCCACCC	953	GGTGGAG GCTAGCTACAACGA	ACAGGACC	2655
4252	UGUACUCC A CCCCACCC	954	GGCTGGG GCTAGCTACAACGA	GGAGTACA	2656
4257	UCCAGCCC A CCAUCUA	955	TAGATGGG GCTAGCTACAACGA	GGGTGGA	2657
4261	CCCCACCC A UCUAGAGU	956	ACTCTAGA GCTAGCTACAACGA	GGGTGGG	2658
4268	CAUCUAGA G UUGACAC	957	GTGTCAA GCTAGCTACAACGA	TCTAGATG	2659
4273	AGAGUUUG A CACGAAGC	958	GCTTCGTG GCTAGCTACAACGA	CAAACTCT	2660
4275	AGUUUGAC A CGAAGCCU	959	AGGCTTCG GCTAGCTACAACGA	GTCAAACT	2661
4280	GACACGAA G CCUUUUU	960	AAATAAGG GCTAGCTACAACGA	TTCGTGTC	2662
4285	GAGCCUUU A UUUUAGA	961	TCTAGAAA GCTAGCTACAACGA	AAGGCTTC	2663
4295	UUUGAGAA G CACAUUGG	962	CACATGTC GCTAGCTACAACGA	TTCAGAA	2664
4297	CUAGAACG A CAUGUUA	963	TACACATG GCTAGCTACAACGA	GCTTCTAG	2665
4299	AGAGACAC A UGUUUUU	964	AATACACA GCTAGCTACAACGA	GTGCTTCT	2666
4301	AAACACAU G UGUUUUA	965	TAAATACA GCTAGCTACAACGA	ATGTCCTT	2667
4303	GCACAGUG G UAUUUUA	966	TATAAATA GCTAGCTACAACGA	ACATGTGC	2668
4305	ACAUGUGU A UUUUAACC	967	GGTATARA GCTAGCTACAACGA	ACACATGT	2669
4309	GUUUUUU A UACCCCA	968	TGGGGTA GCTAGCTACAACGA	AAATACAC	2670
4311	GUUUUUU A CCCCCAG	969	CCTGGGGG GCTAGCTACAACGA	ATAAATAC	2671
4322	CCAGGAA A CUAGUUU	970	AAGCTAG GCTAGCTACAACGA	TTCCTGGG	2672
4326	GGAAACUA G CUUUUGC	971	GGCAAAAG GCTAGCTACAACGA	TAGTTTCC	2673
4332	UAGUUUUU G CCAUUUU	972	AATACTGG GCTAGCTACAACGA	AAAGGCTA	2674
4336	UUUUGCCA G UUUUAGC	973	GCATAATA GCTAGCTACAACGA	TGGCAAAA	2675
4338	UUGCCAGU A UUAAGCAU	974	ATGCATAA GCTAGCTACAACGA	ACTGGCAA	2676
4341	CCAGUUUU A UGCAUUA	975	TATATGCA GCTAGCTACAACGA	AAATCTGG	2677
4343	AGUUUUU G CAUAUUA	976	TATATATG GCTAGCTACAACGA	ATAATACT	2678
4345	UAUUUUGC A UAUUAAG	977	CTTATATA GCTAGCTACAACGA	GCTAATA	2679
4347	UUUUGCAU A UUAUAGUU	978	AATTTATA GCTAGCTACAACGA	ATGCATAA	2680
4349	AUGCAUUA A UAAUUUA	979	TAACTTAA GCTAGCTACAACGA	ATATGCAT	2681
4353	AUAUAUAA G UUUACACC	980	GGTGTAAG GCTAGCTACAACGA	TTATATAT	2682
4357	AUAUUUU A CACCUUUA	981	TAAAGGTG GCTAGCTACAACGA	AAACTTAT	2683
4359	AAUUUUAC A CCUUUAUC	982	GATTAAGG GCTAGCTACAACGA	GTAACCTT	2684
4365	ACACUUUU A UCUUUCCA	983	TGGAAGA GCTAGCTACAACGA	AAAGGTGT	2685
4373	AUCUUUCC A UGGAGGCC	984	GGCTCCCA GCTAGCTACAACGA	GGAAAGAT	2686

WO 02/096927

PCT/US02/17674

113

4379	CCAUGGGA G CCGCUGC	985	GCAGCTGG GCCTAGCTACAACGA TCCCATGG	2687
4383	GGZAGCCA G CUGCUUUU	986	AAAAGCAG GCCTAGCTACAACGA TGGCTGCC	2688
4386	AGCCAGCU G CUUUUUUG	987	ACAAAAG GCCTAGCTACAACGA AGCTGGCT	2689
4393	UGCUUUUU G UGAUUUUU	988	AAAAATCA GCCTAGCTACAACGA AAAAAGCA	2690
4396	UUUUUGUG A UUUUUUUA	989	TAAAAAAA GCCTAGCTACAACGA CAAAAAAA	2691
4405	UUUUUUUA A UAGUGCUU	990	AAGCACTA GCCTAGCTACAACGA TAAAAAAA	2692
4408	UUUUAUUA G UGCUUUUU	991	AAAAAGCA GCCTAGCTACAACGA TATTAAAA	2693
4410	UUAUAAGU G CUUUUUUU	992	AAAAAAG GCCTAGCTACAACGA ACTATTAA	2694
4424	UUUUUUUG A CUACCAAG	993	CTTGTAG GCCTAGCTACAACGA CAAAAAAA	2695
4428	UUUGACUA A CAGAAUUG	994	CATTCTTG GCCTAGCTACAACGA TAGTCAAA	2696
4434	UAAACAAG A UGUAAUCU	995	GAGTTACA GCCTAGCTACAACGA TCTTCTTA	2697
4436	ACAAAGAU G UAACUCCA	996	TGGAGTTA GCCTAGCTACAACGA ATTCTTGT	2698
4439	AGAAGUUA A CUCCAGAU	997	ATCTGGAG GCCTAGCTACAACGA TACATTCT	2699
4446	AACUCGAG A UAGAGAAA	998	TTTCTCTA GCCTAGCTACAACGA CTGGAGTT	2700
4454	AUAGAGAA A UAGUGACA	999	TGTCACCTA GCCTAGCTACAACGA TTTCTCTAT	2701
4457	GAGAAUUA G UGACAGU	1000	ACTTGTCA GCCTAGCTACAACGA TATTTCCT	2702
4460	AAAUAGUG A CAGUGAA	1001	TTCACTTG GCCTAGCTACAACGA CACTATTT	2703
4464	AGUGACAA G UGAGAGAC	1002	GTTCCTCA GCCTAGCTACAACGA TTTCTCACT	2704
4471	AGUGAGAA A CACUACUG	1003	CAGTAGTG GCCTAGCTACAACGA TCTTCACT	2705
4473	UAGAGAAC A CUACUGCU	1004	AGCAGTAG GCCTAGCTACAACGA GTTCTTCA	2706
4476	AGAACACU A CUGCUAAA	1005	TTTAGCAG GCCTAGCTACAACGA ACTGTCTT	2707
4479	ACACUACU G CUAAUCC	1006	GGATTTAG GCCTAGCTACAACGA AGTAGTGT	2708
4484	ACUGCUAA A UCCUCAUG	1007	CATGAGGA GCCTAGCTACAACGA TTAGCAGT	2709
4490	AAAUCCUC A UGUUACUC	1008	GAGTAACA GCCTAGCTACAACGA GAGGATTT	2710
4492	AUCUCUAG U UACUCAG	1009	CTGAGTAA GCCTAGCTACAACGA ATGAGGAT	2711
4495	CUCAUGUU A CUACUGU	1010	ACACTGAG GCCTAGCTACAACGA AACATGAG	2712
4500	GUUACUCA G UGUUAGAG	1011	CTCTAACA GCCTAGCTACAACGA TGAATPAC	2713
4502	UACUCAGU G UUGAGGAA	1012	TTCTCTAA GCCTAGCTACAACGA ACTGAGTA	2714
4511	UUAGAGAA A UCCUUCCU	1013	AGGAAGGA GCCTAGCTACAACGA TTTCTTAA	2715
4522	CUUCCUAA A CCCAUUGA	1014	TCAATTGG GCCTAGCTACAACGA TTAGGAAG	2716
4527	UAAACCCA A UGACUUCU	1015	GGAACTCA GCCTAGCTACAACGA TGGGTTTA	2717
4530	ACCCAUUG A CUUCCUC	1016	CAGGGAAG GCCTAGCTACAACGA CATTGGGT	2718
4538	ACUUCUCU G CUCCAGC	1017	GGTTGGAG GCCTAGCTACAACGA AGGGAAGT	2719
4544	CUGCUCCA A CCCCCGCC	1018	GGCGGGGG GCCTAGCTACAACGA TGGAGCAG	2720
4550	CAACCCCC G CCAACUCA	1019	TGAGGTGG GCCTAGCTACAACGA GGGGGTTG	2721
4553	CCCCGCCC A CCUCAGGG	1020	CCCTGAGG GCCTAGCTACAACGA GGCGGGGG	2722
4561	ACCUCAGG G CACGACGG	1021	CCTGCGTG GCCTAGCTACAACGA CCTGAGGT	2723
4563	CUCAGGGC A CGCAGGAC	1022	GTCTCTGG GCCTAGCTACAACGA GCGCTGAG	2724
4565	CAGGCGAC G CAGGACCA	1023	TGCTCTGG GCCTAGCTACAACGA GTGCCCTG	2725
4570	CACGCAAG A CCAAGUUG	1024	CAAACTGG GCCTAGCTACAACGA CCTGCGTG	2726
4574	CAGGACCA G UUUUAUUG	1025	CAACTCAA GCCTAGCTACAACGA TGGTCTTG	2727
4579	CCAGUUUG A UUGAGGAG	1026	CTCCTCAA GCCTAGCTACAACGA CAAACTGG	2728
4587	AUUGAGGA G CUGCACUG	1027	CAGTGCAG GCCTAGCTACAACGA TCTCAAT	2729
4590	GAGGAGCU G CACUGAUC	1028	GATCAGTG GCCTAGCTACAACGA AGCTCTCT	2730
4592	GGAGGUGC A CUGAUCAC	1029	GTGATCAG GCCTAGCTACAACGA GCAGCTCC	2731
4596	CUGCACUG A UCAACCAA	1030	TTGGGTGA GCCTAGCTACAACGA CAGTGCAG	2732
4599	CACUGAUC A CCAAUUGC	1031	GCATTGGG GCCTAGCTACAACGA GATCAGTG	2733
4604	AUCACCCA A UGCAUAC	1032	GTGATGCA GCCTAGCTACAACGA TGGGTGAT	2734
4606	CACCAAUU G CAUCACGU	1033	ACGTGATG GCCTAGCTACAACGA ATTGGGTG	2735
4608	CCCAUUGC A UCAUGUAC	1034	GTAAGTGA GCCTAGCTACAACGA GCATTGGG	2736
4611	AAUGCAUC A CGUACCCC	1035	GGGGTACG GCCTAGCTACAACGA GATGCAAT	2737
4613	UGCAUCAC G UACCCAC	1036	GTGGGTGA GCCTAGCTACAACGA GTGATGCA	2738

WO 02/096927

PCT/US02/17674

114

4615	CAUCACGU A	CCCCACU	1037	CAGTGGGG	GGCTAGCTACAACGA	ACGTGATG	2739
4620	CGUACCCC A	CUGGGCCA	1038	TGGCCCGG	GGCTAGCTACAACGA	GGGGTAGG	2740
4625	CCACUGG G	CCAGCCCU	1039	AGGGCTGG	GGCTAGCTACAACGA	CCAGTGGG	2741
4629	CUGGCCA G	CCUUGCAG	1040	CTGCAGGG	GGCTAGCTACAACGA	TGGCCGAG	2742
4634	CCAGCCCU G	CAGCCCAA	1041	TTGGGCTG	GGCTAGCTACAACGA	AGGGCTGG	2743
4637	GCCUGCA G	CCCAAAAC	1042	GTTTTGGG	GGCTAGCTACAACGA	TGCAAGGC	2744
4644	AGCCCAAA A	CCAGAGGC	1043	GCCCTGGG	GGCTAGCTACAACGA	TTTGGGCT	2745
4651	AACCCAGG G	CAACAGCG	1044	GCTTGTGG	GGCTAGCTACAACGA	CCTGGGTT	2746
4654	CCAGGGCA A	CAAGCCCG	1045	CGGGCTTG	GGCTAGCTACAACGA	TGCCCTGG	2747
4658	GGCAACAA G	CCCGUUAQ	1046	CTAACGGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGCTGCC	2748
4662	ACAAGCCC G	UUAGCCCC	1047	GGGCTTAA	GGCTAGCTACAACGA	GGGCTTGT	2749
4666	GGCCUUA G	CCCAAGGG	1048	CCCTGGGG	GGCTAGCTACAACGA	TAAAGGCC	2750
4676	CCCAAGGG A	UCACUGGC	1049	GCCAGTGA	GGCTAGCTACAACGA	CCCTTGGG	2751
4679	AGGGGAGC A	CUGGCTGG	1050	CCAGCCAG	GGCTAGCTACAACGA	GATCCCTC	2752
4683	GAUCACUG G	CUGGCCUG	1051	CAGGCCAG	GGCTAGCTACAACGA	CAGTATTC	2753
4687	ACUGGCG G	CCUGAGCA	1052	TGCTCAGG	GGCTAGCTACAACGA	CAGCCAGT	2754
4693	UGGCGUGA G	CAACATCU	1053	AGATGTTG	GGCTAGCTACAACGA	TGAGGCCA	2755
4696	CCUGAGCA A	CAUCUCGG	1054	CCGAGATG	GGCTAGCTACAACGA	GCTCTCAG	2756
4698	UGAGCAAC A	UCUCGGGA	1055	TCGCGAGA	GGCTAGCTACAACGA	GTTCGCTA	2757
4707	UCUCGGGA G	UCCUCUAG	1056	CTAGAGGA	GGCTAGCTACAACGA	TGCGGAGA	2758
4715	GUCCTCUA G	CAGGCTUA	1057	TAGGCTTG	GGCTAGCTACAACGA	TAGAGGAC	2759
4719	UCUAGCAG G	CCUAGAAC	1058	GTCCTAGG	GGCTAGCTACAACGA	CTGCTAGA	2760
4726	GGCCUUA G	CAUGGAG	1059	CTCACATG	GGCTAGCTACAACGA	CTTAGGCC	2761
4728	CCUAGAGC A	UGUGAGGA	1060	TCTCTACA	GGCTAGCTACAACGA	GTCCTAGG	2762
4730	UAGACAU G	UGAGGAG	1061	CCTCCTCA	GGCTAGCTACAACGA	ATCTTTTA	2763
4752	GAAGAAAA G	CAAAAGGC	1062	GCTTTTTG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTTTTC	2764
4759	AGCAAAAA A	CAAGGGAG	1063	CTCCCTTG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTTTGT	2765
4777	AAAGAGAA A	CCGGGAGA	1064	TCTCCCGG	GGCTAGCTACAACGA	TTCTCTTT	2766
4768	GGGAGAGG G	CAUGAGAA	1065	TTCTCATG	GGCTAGCTACAACGA	CTCTCCCC	2767
4790	GAGAGGGC A	UKHAGAA	1066	CTTCTCTA	GGCTAGCTACAACGA	GGCTCTCT	2768
4800	GAGAGAGA A	UUUGAGAC	1067	GTCTCAAA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTTCTC	2769
4807	AUUUUGAG A	CGCACCAU	1068	ATGGTGGG	GGCTAGCTACAACGA	CTCAAAIT	2770
4809	UUUGAGAC G	CACCAUGU	1069	ACATGGTG	GGCTAGCTACAACGA	GTCTCAAA	2771
4811	UGAGACGC A	CCAUUGGG	1070	CCACATGG	GGCTAGCTACAACGA	GCGTCTCA	2772
4814	GACGACCC A	UGUGGGCA	1071	TGCCCACA	GGCTAGCTACAACGA	GGTGGCTC	2773
4816	CGCACCAU G	UGGGCACG	1072	CGTGCACA	GGCTAGCTACAACGA	ATGGTGGG	2774
4820	CCAUUGGG G	CACGGAGG	1073	CCTCCGTG	GGCTAGCTACAACGA	CCACATGG	2775
4822	AUGUGGGC A	CGAGGGGG	1074	CCCTCCCG	GGCTAGCTACAACGA	GCCACATC	2776
4832	GGAGGGGG A	CGGGGCTC	1075	GAGCCCGG	GGCTAGCTACAACGA	CCCCCTCC	2777
4837	GGGACGGG G	CUACAGCA	1076	TTGCTGAG	GGCTAGCTACAACGA	CCGCTCCC	2778
4842	GGGACCUA G	CAUUGCCA	1077	TGGCATTG	GGCTAGCTACAACGA	TGAGCCCC	2779
4845	GCTCAGCA A	UGCCAUUU	1078	AAATGGCA	GGCTAGCTACAACGA	TGCTAGAC	2780
4847	UCAGCAAU G	CCAUUUA	1079	TGAAATGG	GGCTAGCTACAACGA	ATTGCTGA	2781
4850	GCAUUGCC A	UUUCAGUG	1080	CACATGAA	GGCTAGCTACAACGA	GCAATGCT	2782
4856	CCAUUUCA G	UGGCUUCC	1081	GGAGGCCA	GGCTAGCTACAACGA	TGAAATGG	2783
4859	UUUCAGUG G	CUUCCGAG	1082	CTGGGAAG	GGCTAGCTACAACGA	CACATGAA	2784
4867	GCUUCCCA G	CUUCAGAC	1083	GGTCAGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGGGAAGC	2785
4873	CAGCUCUG A	CCCUCTUA	1084	TAGAAAGG	GGCTAGCTACAACGA	CAGAGCTG	2786
4881	ACCCUUCU A	CAUUUGAG	1085	CTCAAAATG	GGCTAGCTACAACGA	AGAAGGGT	2787
4883	CCUUCUAC A	UUUGAGGG	1086	CCCTCAAA	GGCTAGCTACAACGA	GTAGAGGG	2788
4891	AUUUGAGG G	CCAGGCCA	1087	TGGCTGGG	GGCTAGCTACAACGA	CTCAAAAT	2789
4896	AGGGCCCA G	CCAGGAGC	1088	GCTCCTGG	GGCTAGCTACAACGA	TGGGCCCT	2790

WO 02/096927

PCT/US02/17674

115

4903	AGCCAGGA	G	CAGAGGGA	1089	TCCATCTG	GGCTAGCTACAACGA	TCCTGGCT	2791
4907	AGGAGCAG	A	UGGACAGC	1090	GCTGTCCA	GGCTAGCTACAACGA	CTGCTCCT	2792
4911	GCAGADGG	A	CAGCGAUG	1091	CATCGCTG	GGCTAGCTACAACGA	CCATCTGC	2793
4914	GAUGGACA	G	CGAUGAGG	1092	CCTCATCG	GGCTAGCTACAACGA	TGTCATCT	2794
4917	GGACAGCG	A	UGAGGGGA	1093	TCCCTCCA	GGCTAGCTACAACGA	CGCTGTCC	2795
4925	AUGAGGGG	A	CAUUAUCU	1094	AGAAATAG	GGCTAGCTACAACGA	CCCTTCAT	2796
4927	GAGGGGAC	A	UUUUCUGG	1095	CCAGAAAA	GGCTAGCTACAACGA	GTCCCTCT	2797
4935	UUUUCUGG	A	UUCUGGGA	1096	TCCAGAAA	GGCTAGCTACAACGA	CCAGAAAA	2798
4945	UCUGGGAG	G	CAAGAAAA	1097	TTTTCTTG	GGCTAGCTACAACGA	CTCCAGAA	2799
4957	AGAAAGAG	A	CAAAUAUC	1098	GATATTTG	GGCTAGCTACAACGA	CCCTTTCT	2800
4961	AAGGACAA	A	UAUUAUUU	1099	AAAAGATA	GGCTAGCTACAACGA	TTGTCTCT	2801
4963	GGACAAAU	A	UCUUUUUU	1100	AAAAAAGA	GGCTAGCTACAACGA	ATTTGTCC	2802
4975	UUUUUGGA	A	CUAAAGCA	1101	TGCTTTAG	GGCTAGCTACAACGA	TCCAAAAA	2803
4981	GAACUAAA	G	CAAAUUUU	1102	AAAAATTG	GGCTAGCTACAACGA	TTTAGTTC	2804
4985	UAAAGCAA	A	UUUUAAGC	1103	GTCTAAAA	GGCTAGCTACAACGA	TGTCTTTA	2805
4992	AAUUAUAG	A	CCUUUACC	1104	GGTAAAGG	GGCTAGCTACAACGA	CTAAATTT	2806
4998	AGACUUUU	A	CCUUAUGA	1105	TCCATTAG	GGCTAGCTACAACGA	AAAGTCTT	2807
5002	CUUUAACU	A	UGGAAGUG	1106	CACCTCCA	GGCTAGCTACAACGA	AGGTAAGG	2808
5008	CUAUGGAA	G	UGGUUUAU	1107	TAGAACCA	GGCTAGCTACAACGA	TTCCTATG	2809
5011	UGGAAGGG	G	UUUUAUUG	1108	ACATAGAA	GGCTAGCTACAACGA	CACATCCA	2810
5016	GUGGUUUC	A	UGUCCAUU	1109	AATGAGCA	GGCTAGCTACAACGA	AGAACCAC	2811
5018	GGUUCUAG	G	UCCAUUUC	1110	AGAAAGGA	GGCTAGCTACAACGA	ATAGAACG	2812
5022	CUAGGUCC	A	UUCUCAUU	1111	AATGAGAA	GGCTAGCTACAACGA	GGACATAG	2813
5028	CCAUUCUC	A	UUCUGGCG	1112	GCCACGAA	GGCTAGCTACAACGA	GAGAAATG	2814
5032	UCUUAUUC	G	UGGCAUUG	1113	ACATGCCA	GGCTAGCTACAACGA	GAATGAAG	2815
5035	CAUUCUGG	G	CAUGUUUU	1114	AAAACATG	GGCTAGCTACAACGA	CACGAATG	2816
5037	UUCUGGCG	A	UGUUUUUG	1115	TCAAAACA	GGCTAGCTACAACGA	GCCACGAA	2817
5039	CGUGGCAU	G	UUUUGAUA	1116	AATCAAAA	GGCTAGCTACAACGA	ATGCCACG	2818
5045	AUGUUUUG	A	UUUUAAGC	1117	GCTACAAA	GGCTAGCTACAACGA	CAAAACAT	2819
5049	UUUGAUUU	G	UAGCACUG	1118	CAGTGCCT	GGCTAGCTACAACGA	AAATCAAA	2820
5052	GAUUUGUA	G	CACUGAAG	1119	CCTCAGTG	GGCTAGCTACAACGA	TACAAATC	2821
5054	UUUGUAGC	A	CUAGGGGU	1120	ACCTCAGG	GGCTAGCTACAACGA	GCTACAAA	2822
5061	CACUAGGG	G	UGGACACU	1121	GAGTGCCA	GGCTAGCTACAACGA	CCTCAGTG	2823
5064	UGAGGGUG	G	CACUCAAC	1122	GTGAGTGG	GGCTAGCTACAACGA	CACCTCCA	2824
5066	AGGGGGGC	A	CUCAACUC	1123	GAGTTGAG	GGCTAGCTACAACGA	GCCACCTC	2825
5071	GGCACUCA	A	CUUGAGGC	1124	GCTCAGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGAGTGCC	2826
5078	AACUCUGA	G	CCCUAUAC	1125	AGTATGGG	GGCTAGCTACAACGA	TCAGAGTT	2827
5082	CUGAGGCC	A	UACUUUUG	1126	CAAAAGTA	GGCTAGCTACAACGA	GGGCTCAG	2828
5084	GAGCCCAU	A	CUUUUGGC	1127	GCCAAAAG	GGCTAGCTACAACGA	ATGGGCTC	2829
5091	UACUUUUG	G	CUCCUCUA	1128	TAGAGGAG	GGCTAGCTACAACGA	CAAAAGTA	2830
5100	CUCCUCUA	G	UAAUAUAG	1129	GCATCTTA	GGCTAGCTACAACGA	TAGAGGAG	2831
5105	CUAGUAGG	A	UGCACUGA	1130	TCAGTGCA	GGCTAGCTACAACGA	CTTACTAG	2832
5107	AGUAGAUU	G	CACUGAAA	1131	TTTCAGTG	GGCTAGCTACAACGA	ATCTTACT	2833
5109	UAGAAGUC	A	CUAAAAAC	1132	GTTTTCAG	GGCTAGCTACAACGA	GCATCTTA	2834
5116	CACUGAAA	A	CUUAGCCA	1133	TGGCTAAG	GGCTAGCTACAACGA	TTTCAGTG	2835
5121	AAAACUUA	G	CCAGAGUU	1134	AACTCTGG	GGCTAGCTACAACGA	TAGTTTCT	2836
5127	UAGCCAGA	G	UUAGGUUG	1135	CAACCTAA	GGCTAGCTACAACGA	TCTGGCTA	2837
5132	AGAGUAGG	G	UUGUCUCC	1136	GGAGACAA	GGCTAGCTACAACGA	CTAATCTT	2838
5135	GUUAGGUU	G	UCUCCAGG	1137	CCTGGAGA	GGCTAGCTACAACGA	AACCTAAC	2839
5143	GUUCCAGG	G	CCAUAUUG	1138	CATCATGG	GGCTAGCTACAACGA	CTGGAGAC	2840
5146	UCAGGGCC	A	UGAUGGCC	1139	GGCCATCA	GGCTAGCTACAACGA	GGCCTGGA	2841
5149	AGGCCAUG	A	UGGCCUUA	1140	TAAGGCCA	GGCTAGCTACAACGA	CATGGCTT	2842

WO 02/096927

PCT/US02/17674

116

5152	CCAUGAUG G CCUACAC	1141	GTCTAAGG GGCTAGCTACAACGA CATCATGG	2843
5157	AUGGCCUU A CACUGAAA	1142	TTTCAATG GGCTAGCTACAACGA AAGGCCAT	2844
5159	GGCCUUAC A CUGAAAAU	1143	ATTTTCAG GGCTAGCTACAACGA GTAAGGCC	2845
5166	CACUGAAA A UGUCACAU	1144	ATGTGACA GGCTAGCTACAACGA TTTCAATG	2846
5168	CUGAAAAU G UCACAUUC	1145	GAATGTGA GGCTAGCTACAACGA ATTTTCAG	2847
5171	AAAAGUC A CAUUCUUA	1146	ATAGAAAG GGCTAGCTACAACGA GACATTTT	2848
5173	AAUGUCAC A UUCUUAUU	1147	AAATAGAA GGCTAGCTACAACGA GTGACATT	2849
5178	CACADUCU A UUUUGGGU	1148	ACCOAAAA GGCTAGCTACAACGA AGAATGTG	2850
5185	UAUUUUGG G UAUAUAUA	1149	TATTAATA GGCTAGCTACAACGA CCAAAATA	2851
5187	UUUUGGGU A UUAUAUA	1150	TATTAATA GGCTAGCTACAACGA ACCAAAAA	2852
5191	GGUAUAUA A UAUAUAU	1151	ACTATATA GGCTAGCTACAACGA TAATATCC	2853
5193	GUUAUAUA A UAUAUAU	1152	GGACTATA GGCTAGCTACAACGA ATTAATAC	2854
5195	AUAUAUAU A UAGUCCAG	1153	CTGGACTA GGCTAGCTACAACGA ATATTAAT	2855
5198	AAUAUAUA G UCCAGACA	1154	TGTCNGGA GGCTAGCTACAACGA TATATATT	2856
5204	UAGUCCAG A CACUUAAC	1155	GTTAAGTG GGCTAGCTACAACGA CTGGACTA	2857
5206	GUCCAGAC A CUUAACUC	1156	GAGTTAAG GGCTAGCTACAACGA GTCTGAC	2858
5211	GACACUUA A CCAUAUUU	1157	AAATTGAG GGCTAGCTACAACGA TAAGTCTC	2859
5216	UUAACUCA A UUUUUGG	1158	CCAAGAAA GGCTAGCTACAACGA TGAGTTAA	2860
5224	AUUUUUGG G UAUAUAUC	1159	GAATAATA GGCTAGCTACAACGA CAAGAAAT	2861
5226	UUUUUGGU A UUAUUUG	1160	CAGATAAA GGCTAGCTACAACGA ACCAAGAA	2862
5229	UUUUUAUU A UUCUGUUU	1161	AAACAGAA GGCTAGCTACAACGA AATACCAA	2863
5234	AUUUAUCU G UUUUGCAC	1162	GTGCAAAA GGCTAGCTACAACGA AGAATAAT	2864
5239	UUUUUUUU G CACAGUUA	1163	TAACCTGG GGCTAGCTACAACGA AAAACAGA	2865
5241	UGUUUUGC A CAGUUAGU	1164	ACTAATCT GGCTAGCTACAACGA GCACAAAC	2866
5244	UUUGCACA G UUAUUUGU	1165	ACCACTAA GGCTAGCTACAACGA TGTGCAAA	2867
5248	CACAGUUA G UUGUGAAA	1166	TTTCACAA GGCTAGCTACAACGA TAACTGTG	2868
5251	AGUUAUUU G UGAAGAAA	1167	TTCTTTCA GGCTAGCTACAACGA AACTAACT	2869
5261	GAAGAGAA G CUGAGAG	1168	CTTCTCAG GGCTAGCTACAACGA TTTCTTTC	2870
5271	UGAGAGAA A UGAAAAUG	1169	CATTTTCA GGCTAGCTACAACGA TCTCTCTCA	2871
5277	GAAGAGAA A UGCAGUCC	1170	GGACTGCA GGCTAGCTACAACGA TTTCTATT	2872
5279	AUGAAAAU G CAGUCCUG	1171	CAGGACTG GGCTAGCTACAACGA ATTTTCAAT	2873
5282	AAAAUGCA G UCCUGAGG	1172	CCTCAGGA GGCTAGCTACAACGA TGCATTTT	2874
5294	UGAGAGAA G UUUUCUCC	1173	GGAGAAAA GGCTAGCTACAACGA TCTCTCTCA	2875
5303	UUUUUCCU A UAUCAAAA	1174	TTTTGATA GGCTAGCTACAACGA GGAGAAAA	2876
5305	UUUUCCAU A UCAAAAA	1175	CGTTTTGA GGCTAGCTACAACGA ATGGAGAA	2877
5311	AUAUCAAA A CGAGGCU	1176	AGCCCTCG GGCTAGCTACAACGA TTTGATAT	2878
5317	AAACGAGG G CUGAUGGA	1177	TCCATCAG GGCTAGCTACAACGA CCTCTTTT	2879
5321	GAGGCGUG A UGAGAGAA	1178	TTCTCTCA GGCTAGCTACAACGA CAGCCCTC	2880
5334	GGAAAAAG G UCAAUUAG	1179	CTTATTGA GGCTAGCTACAACGA CTTTCTCC	2881
5338	AAAGGUCA A UAAGGUCA	1180	TGACCTTA GGCTAGCTACAACGA TGACCTTT	2882
5343	UCAUAUAG G UCAAGGGA	1181	TCCCTTGA GGCTAGCTACAACGA CTTATTGA	2883
5354	AAGGGAAG A CCGGUCU	1182	AGACGGGG GGCTAGCTACAACGA CTTCCTTT	2884
5359	AAGACCCU G UCUCUAUA	1183	TATAGAGA GGCTAGCTACAACGA GGGGCTTT	2885
5365	CCGUCUCU A UACCAACC	1184	GGTGTGTA GGCTAGCTACAACGA AGAGACGG	2886
5367	GUUCUUAU A CCAACCAA	1185	TTGGTTGG GGCTAGCTACAACGA ATAGAGAC	2887
5371	CUUAUCCA A CCAAUCCA	1186	TGGTTTGG GGCTAGCTACAACGA TGGTATAG	2888
5376	CCAACCAA A CCAAUCCA	1187	TGAATTGG GGCTAGCTACAACGA TTGGTTGG	2889
5380	CCAACCAA A UUCAACCA	1188	TGGTGAAG GGCTAGCTACAACGA TGGTTTGG	2890
5384	ACCAAUUC A CCAACACA	1189	TGRTTTGG GGCTAGCTACAACGA GAATTTGGT	2891
5388	AUUAUCCA A CACAGUUG	1190	CAACTGTG GGCTAGCTACAACGA TGTGTAAAT	2892
5390	UCACCAAC A CAGUUGUG	1191	CCCACTGG GGCTAGCTACAACGA GTTGTGTA	2893
5393	CCAACACA G UUGGAGCC	1192	GGTCCCAA GGCTAGCTACAACGA TGTGTGGG	2894

WO 02/096927

PCT/US02/17674

117

5399	CAGUUGG A CCAAAAC	1193	GTTTGGG GCTAGCTACAACGA CCAACTG	2895
5405	GACCAAA A CACAGGA	1194	TTCTGTT GCTAGCTACAACGA TTTGGGT	2896
5408	CCCAAAAC A CAGGAAGU	1195	ACTTCTG GCTAGCTACAACGA GTTTTGG	2897
5415	CACAGGA G UCAGUCAC	1196	GTGACTGA GCTAGCTACAACGA TTCTTGG	2898
5419	GGAGUCA G UCACGUUU	1197	AAACGTGA GCTAGCTACAACGA TGACTTC	2899
5422	AGUCAGUC A CGUUCUU	1198	AGGAAAG GCTAGCTACAACGA GACTGACT	2900
5424	UCAGUCAC G UUUUCUU	1199	AAAGGAA GCTAGCTACAACGA CTGACTGA	2901
5435	UCCUUUC A UUUAAUG	1200	CCATTAA GCTAGCTACAACGA GAAAGGA	2902
5440	UUCAUUU A UGGGAUU	1201	AATCCCA GCTAGCTACAACGA TAAATGA	2903
5445	UUAUGGG A UUCACUA	1202	TAGATGA GCTAGCTACAACGA CCCCATA	2904
5451	GGGATUCC A CUACUCA	1203	TGAGTAG GCTAGCTACAACGA GGAATCC	2905
5454	AUUCUCC A UCUCACAC	1204	GTGTAGA GCTAGCTACAACGA AGTGGAA	2906
5459	ACUACUC A CACUAUC	1205	GATTAGT GCTAGCTACAACGA GAGTAGT	2907
5461	UAUCUCAC A CUAUCUG	1206	CAGATTAG GCTAGCTACAACGA CTGAGATA	2908
5465	UCACACUA A UCUGAAG	1207	CTTTCAGA GCTAGCTACAACGA TAGTGTGA	2909
5475	CUGAAAG A UUGGAAG	1208	CTTCCACA GCTAGCTACAACGA CCTTTCAG	2910
5477	GAAAGAU G UGGAAGAG	1209	CTCTTCCA GCTAGCTACAACGA ATCTTTC	2911
5485	GUAGAAG A CAUAGCU	1210	AGCTTAAG GCTAGCTACAACGA TCTCTCAC	2912
5487	GGAGAGC A UUAUGUG	1211	CCAGCTAA GCTAGCTACAACGA GCTCTTC	2913
5491	GACAUUA G CUGGCGCA	1212	TGCGCCAG GCTAGCTACAACGA TAATGTC	2914
5495	AUAGUCU G CGCAUUA	1213	AATATCG GCTAGCTACAACGA CAGTAAT	2915
5497	UAGUCUG G CAUUAUA	1214	TTAATATG GCTAGCTACAACGA GCCAGTA	2916
5499	CGUGGCG A UAUUAGC	1215	GCTTAATA GCTAGCTACAACGA CGCGGAC	2917
5501	UGGCGCAU A UUAAGCAC	1216	GTGCTTAA GCTAGCTACAACGA ATGCGCA	2918
5506	CAUUAUA G CACUUA	1217	TTAAAGTG GCTAGCTACAACGA TTAATATG	2919
5508	UAUUAAG A CUUUAAG	1218	GCTTAAG GCTAGCTACAACGA GCTTAATA	2920
5515	CACUUA G CUUUAAG	1219	TCAAGGAG GCTAGCTACAACGA TTAAGTG	2921
5524	CUUUAAG A UAAAGAG	1220	CCTTTTAA GCTAGCTACAACGA TCAAGGAG	2922
5532	GUAAAG A UGUUAUG	1221	ACATACCA GCTAGCTACAACGA CTTTTAC	2923
5535	AAAGGUG G UAUUAU	1222	ATTACATA GCTAGCTACAACGA CACTTTT	2924
5537	AAGGUGU A UGUUAUU	1223	AAATTACA GCTAGCTACAACGA ACCACTT	2925
5539	GUUGUUAU G UAAUUAU	1224	ATAAATA GCTAGCTACAACGA ATACACC	2926
5542	GUAGGUA A UUAUGCA	1225	TGCATAAA GCTAGCTACAACGA TACATACC	2927
5546	UGUAUUU A UGCAAGU	1226	ACCTTGCA GCTAGCTACAACGA AAATTACA	2928
5548	UAUUUAU G CAGGUUA	1227	ATACCTTG GCTAGCTACAACGA ATAAATTA	2929
5553	UAUGCAAG G UAUUUCU	1228	GAGAAATA GCTAGCTACAACGA CTTCATA	2930
5555	UGCAAGU A UUCUCCA	1229	TGGAGAAA GCTAGCTACAACGA ACCTTCGA	2931
5564	UUCUCCA G UUGGACU	1230	AGTCCCAA GCTAGCTACAACGA TGGAGAAA	2932
5570	CAGUUGG A CUCAAGU	1231	ATCCTGAG GCTAGCTACAACGA CCAACTG	2933
5577	GACUCAG A UAUUAGU	1232	AACATAA GCTAGCTACAACGA CCTGATC	2934
5579	CUCAGAU A UUAUUA	1233	TTAATAA GCTAGCTACAACGA ATCTGAG	2935
5583	GGUUAUA G UUAAGAG	1234	CTCATTA GCTAGCTACAACGA TAAATCC	2936
5587	AUUAUUA A UGAGCCAU	1235	ATGGCTCA GCTAGCTACAACGA TAACATAT	2937
5592	GUUAUGA G CCAUCACU	1236	AGTGATG GCTAGCTACAACGA TCAATAC	2938
5594	AAUGAGCC A UCAUAGA	1237	TCTAGTGA GCTAGCTACAACGA GGCTCAT	2939
5597	GAGCAUC A CUAGAAG	1238	TCTTCTAG GCTAGCTACAACGA GATGGCTC	2940
5609	GAGAAAA A CCAUUUU	1239	AAATGGG GCTAGCTACAACGA TTTTCTTC	2941
5613	AAAGCCC A UUUUAA	1240	GTGAAAA GCTAGCTACAACGA GGGCTTT	2942
5620	CAUUUCA A CUGCUUG	1241	CNAAGCAG GCTAGCTACAACGA TGAAMTG	2943
5623	UUUACAU G CUUUAUA	1242	TTTCAAAG GCTAGCTACAACGA AGTTGAAA	2944
5631	GUUUUAA A CUUGCCUG	1243	CAGGCAAG GCTAGCTACAACGA TTCAAAGC	2945
5635	UGAAACUU G CUUGGUG	1244	ACCCGAG GCTAGCTACAACGA AAGTTTCA	2946

WO 02/096927

PCT/US02/17674

118

5642	UGCCUUGG G UCUGAGCA	1245	TGCTCAGA GGCTAGCTACAACGA	CCACGGCA	2947
5648	GGGUCUGA G CAUGAUGG	1246	CCATCATG GGCTAGCTACAACGA	TCAGACCC	2948
5650	GUCCGAGC A UGAUGGGA	1247	TCCCATCA GGCTAGCTACAACGA	GCTCAGAC	2949
5653	UGAGCAUG A UGGGAUA	1248	TATTCCCA GGCTAGCTACAACGA	CATGCTCA	2950
5659	UGAUGGGA A UAGGGAGA	1249	TCTCCCTA GGCTAGCTACAACGA	TCCCATCA	2951
5667	AUAAGGAG A CAGGGUAG	1250	CTACCCCTG GGCTAGCTACAACGA	TCCCTAT	2952
5672	GAGACAGG G UAGGAAG	1251	CTTTCCTA GGCTAGCTACAACGA	CCTGTCTC	2953
5682	AGGAAGAG G CGCCUACU	1252	AGTAGGCG GGCTAGCTACAACGA	CCTTTCCT	2954
5684	GAAGGGG G CUCUUCU	1253	AGAGTAGG GGCTAGCTACAACGA	GCCCTTTC	2955
5689	GGCGCCU A CUCUUCAG	1254	CTGAAGAG GGCTAGCTACAACGA	AGGCGCCC	2956
5698	UCUUCAGG G UCUAAGA	1255	TCTTTAGA GGCTAGCTACAACGA	CCTGAAGA	2957
5706	GUUAAAG A UCAAGUGG	1256	CCACTTGA GGCTAGCTACAACGA	CTTTAGAC	2958
5711	AGAUCAA G UGGGCCUU	1257	AAGGCCCA GGCTAGCTACAACGA	TTGATCTT	2959
5715	UCAAGUGG G CCUUGGAU	1258	ATCCAAGG GGCTAGCTACAACGA	CCACTTGA	2960
5722	GGCCUUGG A UCGCUAAG	1259	CTTAGGGA GGCTAGCTACAACGA	CCAAAGCC	2961
5725	CUUGGAGC G CUAAGCUG	1260	CAGCTTAG GGCTAGCTACAACGA	GATCCAG	2962
5730	AUGGCUAA G CUGGCUCU	1261	AGAGCCAG GGCTAGCTACAACGA	TTAGCGAT	2963
5734	CUAGCUG G CUCUGUUU	1262	AAACAGAG GGCTAGCTACAACGA	CAGCTTAG	2964
5739	CUGGCUCU G UUUUGG	1263	GCATCAAA GGCTAGCTACAACGA	AGAGCCAG	2965
5744	UCUGUUG A UGCUAUU	1264	AAATAGCA GGCTAGCTACAACGA	CAACAGA	2966
5746	UGUUGAU G CUUUAU	1265	ATAATAG GGCTAGCTACAACGA	ATCAACA	2967
5749	UGAUGCU A UUUUGCA	1266	TCCATAA GGCTAGCTACAACGA	AGCATCA	2968
5753	UGCUAUU A UGCAAGUU	1267	AACTTGA GGCTAGCTACAACGA	AAATAGCA	2969
5755	CUAUGAU G CAGGUUAG	1268	CTAAGCTG GGCTAGCTACAACGA	ATAATAG	2970
5759	UUAGCAA G UAGGGUUC	1269	GACCCATA GGCTAGCTACAACGA	TTGCATA	2971
5765	AAGUAGG G UCUAUGUA	1270	TACATAGA GGCTAGCTACAACGA	CCTAACCT	2972
5769	UAGGUCU A UGUUUUA	1271	TAAATACA GGCTAGCTACAACGA	AGACCTTA	2973
5771	GGGCUAU G UAUUAGG	1272	CCTAAATA GGCTAGCTACAACGA	ATAGACCC	2974
5773	GUCUAGU A UUUAGSAU	1273	ATCCTAAA GGCTAGCTACAACGA	ACATAGAC	2975
5780	UAUUUAGG A UGCGCUUA	1274	TAGGCGCA GGCTAGCTACAACGA	CCTAAATA	2976
5782	UUUAGSAU G CGCCUACU	1275	AGTAGGCG GGCTAGCTACAACGA	ATCCTAAA	2977
5784	UAGGAUGC G CCUACUCU	1276	AGAGTAGG GGCTAGCTACAACGA	GCATCCTA	2978
5788	AUGGCCU A CUCUUCAG	1277	CTGAAGAG GGCTAGCTACAACGA	AGGCGCAT	2979
5798	UCUUCAGG G UCUAAGA	1278	TCTTTAGA GGCTAGCTACAACGA	CCTGAAGA	2980
5806	GUCUAAG A UCAAGUGG	1279	CCACTTGA GGCTAGCTACAACGA	CTTTAGAC	2981
5811	AAGAUCAA G UGGGCCUU	1280	AAGGCCCA GGCTAGCTACAACGA	TTGATCTT	2982
5815	UCAGUGG G CCUUGGAU	1281	ATCCAAGG GGCTAGCTACAACGA	CCACTTGA	2983
5822	GGCCUUGG A UCGCUAAG	1282	CTTAGGGA GGCTAGCTACAACGA	CUAAGGCC	2984
5825	CUUGAUC G CUAAGCUG	1283	CAGCTTAG GGCTAGCTACAACGA	GATCCAG	2985
5830	AUGGCUAA G CUGGCUCU	1284	AGAGCCAG GGCTAGCTACAACGA	TTAGCGAT	2986
5834	CUAGCUG G CUCUGUUU	1285	AAACAGAG GGCTAGCTACAACGA	CAGCTTAG	2987
5839	CUGGCUCU G UUGAUGC	1286	GCATCAAA GGCTAGCTACAACGA	AGAGCCAG	2988
5844	UCUGUUUG A UGCUAUU	1287	AAATAGCA GGCTAGCTACAACGA	CAACAGA	2989
5846	UGUUUGAU G CUUUAU	1288	ATAATAG GGCTAGCTACAACGA	ATCAACA	2990
5849	UUGAUGCU A UUUUOCA	1289	TGCATAAA GGCTAGCTACAACGA	AGCATCAA	2991
5853	UGCUAUU A UGCAAGUU	1290	AACTTGA GGCTAGCTACAACGA	AAATAGCA	2992
5855	CUAUUUU G CAGUUUAG	1291	CTAAGCTG GGCTAGCTACAACGA	ATAATAG	2993
5859	UUUUGCAA G UUAAGGUC	1292	GACCCATA GGCTAGCTACAACGA	TTGCATA	2994
5865	AAGUAGG G UCUAUGUA	1293	TACATAGA GGCTAGCTACAACGA	CCTAACCT	2995
5869	UAGGUCU A UGUUUUA	1294	TAAATACA GGCTAGCTACAACGA	AGACCTTA	2996
5871	GGGUCUUG G UAUUAGG	1295	CCTAAATA GGCTAGCTACAACGA	ATAGAGCC	2997
5873	GUCUAGU A UUCAGGAU	1296	ATCCTAAA GGCTAGCTACAACGA	ACATAGAC	2998

WO 02/096927

PCT/US02/17674

119

5880	UATUUAGG A UCUCUGCA	1297	TGCAGACA GGCTAGCTACAACGA CCTAAATR	2999
5882	UUUAGGAG G UCUGCACC	1298	GGTGCAGA GGCTAGCTACAACGA ATCTTAAA	3000
5886	GGAGUGUC G CACCUUCU	1299	AGAAGGTG GGCTAGCTACAACGA AGCATATC	3001
5888	AUGUCUGC A CCUCUCGC	1300	GCAGAGGG GGCTAGCTACAACGA GCAGATAT	3002
5895	CACCUUCU G CAGCCAGU	1301	ACTGGCTG GGCTAGCTACAACGA AGAAGGTG	3003
5898	CUUCUGCA G CCAGUCAG	1302	CTGACTGG GGCTAGCTACAACGA TGCAGAGG	3004
5902	UGCAGCCA G UCAGAGGC	1303	GCTACTGA GGCTAGCTACAACGA TGGCTGCA	3005
5909	AGUCAGAA G CUGGAGAG	1304	CTCTCCAG GGCTAGCTACAACGA TTCTGACT	3006
5918	CUGGAGAG G CAACAGUG	1305	CATGTGTG GGCTAGCTACAACGA CTCTCCAG	3007
5921	GAGAGGCA A CAGUGAGU	1306	ATCCACTG GGCTAGCTACAACGA TGCCTCTC	3008
5924	AGGCAACA G UGGAUUGC	1307	GCAATCCA GGCTAGCTACAACGA TGTTCCTC	3009
5928	AACAGUGG A UUGUCUGU	1308	AGCAGCAL GGCTAGCTACAACGA CCACTGTT	3010
5931	AGUGGAGU G CUGCUUCU	1309	AGAGCCAG GGCTAGCTACAACGA AATCCACT	3011
5934	GAAGUGUC G CUCUCUGG	1310	CCAGAGAG GGCTAGCTACAACGA AGCAATCC	3012
5951	GGAGAGAA G UAGCUUCU	1311	GAAGCATA GGCTAGCTACAACGA TCTTCTCC	3013
5953	AGAAGAGU A UGCUUCCU	1312	AGGAAGCA GGCTAGCTACAACGA ACTCTTCT	3014
5955	AAGAGUAG G CUUCCUUU	1313	AAAGGAAG GGCTAGCTACAACGA ATACTCTT	3015
5965	UUCUUUUU A UCCAUGUA	1314	TACATGGA GGCTAGCTACAACGA AAGAGGAA	3016
5969	UUUUUACC A UGUUAUUU	1315	AAATTAACA GGCTAGCTACAACGA GGAATAAA	3017
5971	UUUUCUAG G UAAUUUAA	1316	TAAATTTA GGCTAGCTACAACGA ATGGAATA	3018
5974	UCCAUUGA A UUUUACUG	1317	CAATTAAG GGCTAGCTACAACGA TACATGGA	3019
5979	GUAAUUUA A CUGUAGAA	1318	TTCTACAG GGCTAGCTACAACGA TAAATTTAC	3020
5982	AUUUUAACU G UAGAACCU	1319	AGGTCTTA GGCTAGCTACAACGA AGTTAAAT	3021
5987	ACUGUAGA A CCUGAGCU	1320	AGCTCAGG GGCTAGCTACAACGA TCTACAGT	3022
5993	GAACCGAG G CUCUAAAG	1321	ACTTAGAG GGCTAGCTACAACGA TCAGATTCT	3023
6000	AGUCUAAA G UAAACGAA	1322	TTCGGTTA GGCTAGCTACAACGA TTAGAGCT	3024
6003	UCUAAAGU A CCGAAGAA	1323	TTCTTTCG GGCTAGCTACAACGA TACTTAGA	3025
6011	ACCGAAGA A UGUAGGCC	1324	GGCATACA GGCTAGCTACAACGA TCTTCGGT	3026
6013	CGAAGAAU G UAGCCUUC	1325	GAGGCATA GGCTAGCTACAACGA ATTCTTCG	3027
6015	AAGAAGUG A UGCUCUGG	1326	CAGAGGCA GGCTAGCTACAACGA ACATTTCT	3028
6017	GAAGUAGU G CCUCUGUU	1327	AACAGAGG GGCTAGCTACAACGA ATACATTC	3029
6023	AUGCCUCU G UUCUUAUG	1328	CATTAAGAA GGCTAGCTACAACGA AGAGGCAT	3030
6029	CUGUUUUU A UGUGCCAC	1329	GTGUCACA GGCTAGCTACAACGA AAGAACAG	3031
6031	GUUCUUUA G UGCCACAU	1330	ATGTGGCA GGCTAGCTACAACGA ATAGAAAC	3032
6033	UCUUUAUG G CCACAUCC	1331	GGATGTGG GGCTAGCTACAACGA ACATTAAG	3033
6036	UAGUGGCC A CAUCCUUG	1332	CAAGGATG GGCTAGCTACAACGA GGCACATA	3034
6038	UGUGCCAC A UCCUUUUU	1333	AACAAGGA GGCTAGCTACAACGA GTGCCACA	3035
6044	ACAUCUUU G UUUAAAGG	1334	CCTTTAAA GGCTAGCTACAACGA AAGGATGT	3036
6052	GUUUAAGG G CUCUCUGU	1335	ACAGAGAG GGCTAGCTACAACGA CTTTAAAC	3037
6059	GGCUCUCU G UAUAGAGA	1336	TCTTCATA GGCTAGCTACAACGA AGAGAGCC	3038
6061	CUCUCUUU A UGAAGAGA	1337	TCTCTTCA GGCTAGCTACAACGA ACAGAGAG	3039
6069	AUGAAGAG A UGGGACCG	1338	CGGTCCCA GGCTAGCTACAACGA CTCCTCAT	3040
6074	GAGAUUGG A CCGUCAUC	1339	GATGACCG GGCTAGCTACAACGA CCCATCTC	3041
6077	AUGGGACC G UCAUCAGC	1340	GCTGATGA GGCTAGCTACAACGA GGTCCCAT	3042
6080	GGACCGUC A UCAGCACA	1341	TGTGCTGA GGCTAGCTACAACGA GACGGTCC	3043
6084	CGUCUACA G CACAUUCC	1342	GGATGTGG GGCTAGCTACAACGA TGAATACG	3044
6086	UCUACAGC A CAUCCUUG	1343	AGGGAAAT GGCTAGCTACAACGA GCTGATGA	3045
6088	AUCAGCAC A UUCUCCUG	1344	CTAGGGAA GGCTAGCTACAACGA GTGCTGAT	3046
6096	AUUCUUUA G UGAGCCUA	1345	TAGGCTCA GGCTAGCTACAACGA TAGGGAAAT	3047
6100	CCUAGUGA G CCUACUGG	1346	CCAGTAGG GGCTAGCTACAACGA TCAGTAGG	3048
6104	GUGAGCCU A CUGGCUCU	1347	GGAGCCAG GGCTAGCTACAACGA AGGCTCAC	3049
6108	GCCUACUG G CUCUUGGC	1348	GCCAGGAG GGCTAGCTACAACGA CAGTAGGC	3050

WO 02/096927

PCT/US02/17674

120

6115	GGCUCGCG	G	CAGCGGCU	1349	AGCGGCTG	GGCTAGCTACAACGA	CAGGAGCC	3051
6118	UCCUGGCA	G	CGGCUUUU	1350	AAAAGCGG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTAGGA	3052
6121	UGGAGGCG	G	CUUUUGUG	1351	CACAAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CGGTGCCA	3053
6127	CGGCUUUU	G	UGGAAGAC	1352	GTCCTTCC	GGCTAGCTACAACGA	AAAAGCCG	3054
6134	UGUGGAG	A	CUACUAG	1353	CTAGTGAG	GGCTAGCTACAACGA	CTTCCACA	3055
6138	GAAGACUC	A	CUAGCCAG	1354	CTGGTAG	GGCTAGCTACAACGA	GAGTCTTC	3056
6142	ACUCACUA	G	CCAGAGAG	1355	TCTTCTGG	GGCTAGCTACAACGA	TAGTGAAT	3057
6156	AGAGAGGA	G	UGGACAG	1356	CTGTCCCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTCTCTC	3058
6161	GGAGUGGG	A	CAGUCCUC	1357	GAGGACTG	GGCTAGCTACAACGA	CCCACTCC	3059
6164	GUGGACAA	G	UCCUCCUC	1358	GGAGAGGA	GGCTAGCTACAACGA	TGTCCAC	3060
6172	UCCUCUCC	A	CCAGAUUC	1359	GATCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	GGAGAGGA	3061
6179	CTACCAAG	A	UCUAAAUC	1360	GATTTAGA	GGCTAGCTACAACGA	CTTGGTGG	3062
6185	AGAUCUAA	A	UCCAAACA	1361	TGTTTGA	GGCTAGCTACAACGA	TTAGATCT	3063
6191	AAAUCCAA	A	CAAAAGCA	1362	TGCTTTTG	GGCTAGCTACAACGA	TTGGATT	3064
6197	AAACAAA	G	CAGGCUAG	1363	CTAGCCTG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTGTTT	3065
6201	AAAAGCAG	G	CUAGAGCC	1364	GGCTCTAG	GGCTAGCTACAACGA	CTGCTTTT	3066
6207	AGGCUAGA	G	CCAGAGAG	1365	TCTTCTGG	GGCTAGCTACAACGA	TCTAGCCT	3067
6220	AAGAGAGG	A	CAAAUUCU	1366	AAGATTGG	GGCTAGCTACAACGA	CCTCTCTT	3068
6224	GAGGACAA	A	UCUUUUUU	1367	AACAAAGA	GGCTAGCTACAACGA	TTGTCTTC	3069
6230	AAAUUUUU	G	UGUGUCCU	1368	AGGAACAA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGATT	3070
6233	UCTUUUUU	G	UCCUUCUU	1369	AAGAGGAA	GGCTAGCTACAACGA	AACAAAGA	3071
6246	UCCUUCUU	A	CACAUAG	1370	CGTATGTG	GGCTAGCTACAACGA	AAAGAGA	3072
6248	UUCUUUAC	A	CAUACGCA	1371	TGCGTATG	GGCTAGCTACAACGA	GTAAAGAA	3073
6250	CUUACAC	A	UAGCAAAA	1372	TTTGCCTA	GGCTAGCTACAACGA	GTGTAAAG	3074
6252	UUACACAU	A	CGCAAGCC	1373	GGTTTGGG	GGCTAGCTACAACGA	ATGTGTAA	3075
6254	ACACAUAC	G	CAAAACCAC	1374	GTGTTTGG	GGCTAGCTACAACGA	GTATGTGT	3076
6258	AUACGCAA	A	CCACCUGU	1375	ACAGGTGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGCTTAT	3077
6261	CGCAACC	A	CCUGUAG	1376	GTCAACAG	GGCTAGCTACAACGA	GGTTTGGG	3078
6265	AACCACCU	G	UGACAGCU	1377	AGCTGTCA	GGCTAGCTACAACGA	AGGTGGTT	3079
6268	CACCUUGU	A	CAGCAGGC	1378	GCCAGCTG	GGCTAGCTACAACGA	CACAGGTG	3080
6271	CUGUGACA	G	CUGCCAAU	1379	ATTGCCAG	GGCTAGCTACAACGA	TGTACAG	3081
6275	GACGCGUG	G	CAAUUUUA	1380	TAAATTTG	GGCTAGCTACAACGA	CACTGTCT	3082
6278	AGCGGSCA	A	UUUUUUAA	1381	TTATAAAA	GGCTAGCTACAACGA	TGCCAGCT	3083
6283	GCAAUUUU	A	UAAUUCAG	1382	CTGATTTA	GGCTAGCTACAACGA	AAATTTGC	3084
6287	UUUUUUAA	A	UCAGGURA	1383	TTACCTGA	GGCTAGCTACAACGA	TTATAAAA	3085
6292	UAAUUCAG	G	UAAUCUGA	1384	TCCAGTTA	GGCTAGCTACAACGA	CTGATTTA	3086
6295	AUCAGGUA	A	CUGGAAGG	1385	CTTCCAG	GGCTAGCTACAACGA	TACCTGAT	3087
6306	GGAGGAG	G	UUAAACUC	1386	GAGTTTAA	GGCTAGCTACAACGA	CTCCTTCC	3088
6311	GAGGUUAA	A	CUCAAGAA	1387	TTTCTGAG	GGCTAGCTACAACGA	TTAACCTC	3089
6327	AAAAGAA	A	CCUCAGUC	1388	GACTGAGG	GGCTAGCTACAACGA	CTTCTTTT	3090
6333	AGACCUCA	G	UCAUUUCU	1389	AGAATTGA	GGCTAGCTACAACGA	TGAGGTCT	3091
6337	CUCAAGUA	A	UCCUUCAC	1390	GTAGAGAA	GGCTAGCTACAACGA	TGACTGAG	3092
6344	AAUUCUCU	A	CUUUUUUU	1391	AAAAAAG	GGCTAGCTACAACGA	AGAGAAAT	3093
6366	UUUUCCAA	A	UCAGAUAA	1392	TTATCTGA	GGCTAGCTACAACGA	TTGAGAAA	3094
6371	CAAUUCAG	A	UAAUAGCC	1393	GGCTATTA	GGCTAGCTACAACGA	CTGATTGG	3095
6374	AUCAGUA	A	UAGCCGAG	1394	CTGGGCTA	GGCTAGCTACAACGA	TATCTGAT	3096
6377	AGAUAAUA	G	CCAGAGAA	1395	TTGCTGGG	GGCTAGCTACAACGA	TATATCTC	3097
6382	AUAGCCCA	G	CAAAUAGU	1396	ACTATTGG	GGCTAGCTACAACGA	TGGGCTAT	3098
6386	CCAGCAAA	A	UAGUGAUA	1397	TATCACTA	GGCTAGCTACAACGA	TTGCTGGG	3099
6389	AGCAAAUA	G	UGAUAACA	1398	TGTTATCA	GGCTAGCTACAACGA	TATTTGCT	3100
6392	AAAUAGUG	A	UACCAAAU	1399	ATTGTGTA	GGCTAGCTACAACGA	CACATAAT	3101
6395	UAGUGAUA	A	CAAAUAAA	1400	TTTATTTG	GGCTAGCTACAACGA	TATCACTA	3102

WO 02/096927

PCT/US02/17674

121

6399	GAUACAA A UAAAACCU	1401	AGGTTTGA GGCTAGCTACAACGA TTGTATC	3103
6404	CAAAUAAA A CCUUAAGU	1402	AGCTAAGG GGCTAGCTACAACGA TTTATTG	3104
6410	AAACCUUA G CUGUUCAU	1403	ATGATCAG GGCTAGCTACAACGA TAAGGTTT	3105
6413	CCUUAAGU G UUCAUUC	1404	GACATGAA GGCTAGCTACAACGA AGCTAAGG	3106
6417	AGCUGUUC A UGUUUGA	1405	TCAGAGCA GGCTAGCTACAACGA GACACGCT	3107
6419	CUGUUCAU G UCUUGAU	1406	AATCAAGA GGCTAGCTACAACGA ATGAACAG	3108
6425	AUGUCUUG A UUUCAAUA	1407	TATTGAAA GGCTAGCTACAACGA CAAGACAT	3109
6431	UGAUUCCA A UAAUUAU	1408	ATTATTTA GGCTAGCTACAACGA TGAAATCA	3110
6434	UUUCAAUA A UUAUUAU	1409	AGAATTAA GGCTAGCTACAACGA TATTGAAA	3111
6438	AAUUAUUA A UUCUUAU	1410	ATTAGAAA GGCTAGCTACAACGA TAATTATT	3112
6445	AAUUCUUA A UCAUUAAG	1411	CTTAATGA GGCTAGCTACAACGA TAAGAATT	3113
6448	UCUUAUUC A UUAAGAGA	1412	TCTCTTAA GGCTAGCTACAACGA GATTAGAA	3114
6456	AUUAAGAG A CCAUUAUA	1413	TATTTATG GGCTAGCTACAACGA CTCTTAAT	3115
6459	AAGAGACC A UAAUUAU	1414	ATTATTTA GGCTAGCTACAACGA GGTCTCTT	3116
6462	AGACCAUA A UAAUUAU	1415	AGTATTTA GGCTAGCTACAACGA TAGGCTCT	3117
6466	CAUAAUAA A UACUCCU	1416	AAGAGATA GGCTAGCTACAACGA TATTATTG	3118
6468	UAAUAAAU A CUUUUUU	1417	AAAAGGAG GGCTAGCTACAACGA ATTTATTA	3119
6487	AGAGAAAA A CAAAACCA	1418	TGGTTTTG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTCT	3120
6492	AAAGCAAA A CCAUUAUA	1419	TCTAATGG GGCTAGCTACAACGA TTTGCTTT	3121
6495	GCAAAACC A UUAUAUUA	1420	AACTCTAA GGCTAGCTACAACGA GTTTTTCG	3122
6501	CCAUUAUA A UUGUUAU	1421	AGTAACAA GGCTAGCTACAACGA TCTAATGG	3123
6504	UUAUAUUA A UUAUUAU	1422	CTGAGTAA GGCTAGCTACAACGA AATTTCTA	3124
6507	GAUUGUUA A CUCAGUC	1423	GAGCTGAG GGCTAGCTACAACGA AACAATTC	3125
6512	GUUAUUA A CUUUUUA	1424	TGAAGGAG GGCTAGCTACAACGA TGAATTAAC	3126
6522	UUUUUCAA A CUCAGGU	1425	AACCTGAG GGCTAGCTACAACGA TTGAAGGA	3127
6528	AAACUAGG A UUGUAGC	1426	GCTACAAA GGCTAGCTACAACGA CTGAGTTT	3128
6532	UCAGGUUA G UAGCAUAC	1427	GTATGCTA GGCTAGCTACAACGA AAACCTGA	3129
6535	GGUUUGUA G CAUACAUG	1428	CATGATAG GGCTAGCTACAACGA TACAACCC	3130
6537	UUUUAAGC A UACAUGAG	1429	CTCATGTA GGCTAGCTACAACGA GCTACAAA	3131
6539	UGUAGCAU A CAUAGUC	1430	GACTCATG GGCTAGCTACAACGA ATGCTACA	3132
6541	UAGCAUAC A UGAGUCCA	1431	TGGACTCA GGCTAGCTACAACGA GTATGCTA	3133
6545	AUACAUGA G UCCAUCCA	1432	TGGATGGA GGCTAGCTACAACGA TCAATGAT	3134
6549	AUAGAUCC A UCCAUCAU	1433	CTGATGGA GGCTAGCTACAACGA GGAATCAT	3135
6553	GUCUAUCC A UCAUUAUA	1434	TGACATGA GGCTAGCTACAACGA GGAATGAC	3136
6557	AUCCAUCA G UCAAAAG	1435	TTCTTTGA GGCTAGCTACAACGA TGATGGAT	3137
6565	GUCAAAGA A UGUUCCA	1436	TGGAACCA GGCTAGCTACAACGA TCTTTGAC	3138
6568	AAAGAAUG G UCCAUUC	1437	AGATGGAA GGCTAGCTACAACGA CATTTCTT	3139
6572	AUGGUUCC A UCUUGAGU	1438	ACTCCAGA GGCTAGCTACAACGA GGAACCAT	3140
6580	CAUCUUGA G UCUUAUUG	1439	CATTAAAG GGCTAGCTACAACGA TCCAGATG	3141
6586	GAGUCUUA A UGUAGAAA	1440	TTTCTTCA GGCTAGCTACAACGA TAAGACTC	3142
6588	GUCUUAU G UAGAAAGA	1441	TTTCTTCA GGCTAGCTACAACGA ATTAAGAC	3143
6600	AAAGAAAA A UGAGAGAU	1442	AGTCTCCA GGCTAGCTACAACGA TTTTCTTT	3144
6606	AAUAGGAG A CUUUAUUA	1443	ATTACAAAG GGCTAGCTACAACGA CTCCATTT	3145
6610	GGAGACUU G UAAUUAU	1444	CATTATTA GGCTAGCTACAACGA AAGCTTCC	3146
6613	GACUUUA A UAAUAGC	1445	GCTCATTA GGCTAGCTACAACGA TACAAGTC	3147
6616	UUUUAAUA A UGAGUAG	1446	CTAGCTCA GGCTAGCTACAACGA TATTACAA	3148
6620	AADAUAUA G CUAGUAC	1447	GTAACTAG GGCTAGCTACAACGA TCATTATT	3149
6624	AUGAGUUA G UUAACAAG	1448	CTTTGTAA GGCTAGCTACAACGA TAGCTCAT	3150
6627	AGCUAGUU A CAUAGUG	1449	GCACCTTG GGCTAGCTACAACGA AACTAGCT	3151
6632	GUUACAAA G UGUUUAU	1450	AACAAGCA GGCTAGCTACAACGA TTTGTAAC	3152
6634	UACAAAGU G CUUUAUA	1451	TGAACAAG GGCTAGCTACAACGA ACTTTGTA	3153
6638	AAGUGCUU G UUCAUUA	1452	TTAATGAA GGCTAGCTACAACGA AAGCACTT	3154

WO 02/096927

PCT/US02/17674

122

6642	OCUUUUUC A UUAUUUA	1453	TATTTTNA GGCTAGCTACAACGA GANCAAGC	3155
6648	UCUUUUAA A UAGCAUCG	1454	CAGTGGCTA GGCTAGCTACAACGA TTAAATGA	3156
6651	UUUUUUUA G CACUGAAA	1455	TTTCAGTG GGCTAGCTACAACGA TATTTTAA	3157
6653	AAAAUAGC A CUGAAAAU	1456	ATTTTCAG GGCTAGCTACAACGA GCTATTTT	3158
6660	CACUGAAA A UUGAAAAA	1457	TGTTTCAR GGCTAGCTACAACGA TTTCAGTG	3159
6666	AAAUUGAA A CAUGAAUU	1458	AATTCATG GGCTAGCTACAACGA TTCAATTT	3160
6668	AUUGAAAC A UGAUUUAA	1459	TTAATTCA GGCTAGCTACAACGA GTTCAAT	3161
6672	AAACAUGA A UUAACUGA	1460	TCAGTTAA GGCTAGCTACAACGA TCATGTTT	3162
6676	AUGAAUUA A CUGAUAAU	1461	ATATATCA GGCTAGCTACAACGA TAATTCAA	3163
6680	AUUAAUCG A UAAUUUUC	1462	GANTATTA GGCTAGCTACAACGA CAGTTAAT	3164
6683	AACUGAUA A UAUUCCAA	1463	TTGGAATA GGCTAGCTACAACGA TATCAATT	3165
6685	CUGAUAAU A UUCCAAUU	1464	GATTGGA GGCTAGCTACAACGA ATTATCAG	3166
6691	AUAUUCCA A UCAUUUUC	1465	GCAATAGA GGCTAGCTACAACGA TGGAAAT	3167
6694	UUCCAAUC A UUUGCCAU	1466	ATGGCAAA GGCTAGCTACAACGA GATTGGAA	3168
6698	AUUCUUUU G CCAUUUUA	1467	ATAAATGG GGCTAGCTACAACGA AAATGATT	3169
6701	CAUUUGCC A UUUUAGAC	1468	GTCAATAA GGCTAGCTACAACGA GGCNAATG	3170
6705	UUCUUUUU A UGCAAAAA	1469	TTTTCATCA GGCTAGCTACAACGA AAATGGCA	3171
6708	CAUUUAUG A CAAAAAUG	1470	CATTTTTC GGCTAGCTACAACGA CATTAATG	3172
6714	UGCAAAAA A UGGUUGGC	1471	GCCAACCA GGCTAGCTACAACGA TTTTGTCA	3173
6717	CAAAAAUG G UUGGUCACU	1472	AGTGCCAA GGCTAGCTACAACGA CATTTTTG	3174
6721	AAGUGUUU G CACUAAAC	1473	TGTTATGG GGCTAGCTACAACGA CAACCAT	3175
6723	UGGUGGCG A CUACAAA	1474	TTTGTTAG GGCTAGCTACAACGA GCCAACCA	3176
6727	UGGACUAU A CAAGAAGC	1475	GTTCCTTG GGCTAGCTACAACGA TAGTGCCA	3177
6734	AACAAAGA A CGAGCACU	1476	AGTGCTCG GGCTAGCTACAACGA TCTTTGTT	3178
6738	AAGAAAGA G CACUUCU	1477	AGGAGTGG GGCTAGCTACAACGA TCGTCTTT	3179
6740	GAACAGGC A CUUCCUUU	1478	AAAGGAAG GGCTAGCTACAACGA GCTGTTTC	3180
6753	CUUUCAGA G UUUUCUGAG	1479	CTCAGAAA GGCTAGCTACAACGA TCTGAAAG	3181
6762	UUUCUGAG A UAAUGUAC	1480	GTACATTA GGCTAGCTACAACGA CTCGAAAA	3182
6765	CUGAGUAU A UGUACGUG	1481	CACGTACA GGCTAGCTACAACGA TATCTCAG	3183
6767	GAGAUAAU G UACGUGGA	1482	TCCAGGTA GGCTAGCTACAACGA ATTATCTC	3184
6769	GAUAAUGU A CGUGGAGC	1483	GTTCACCG GGCTAGCTACAACGA ACNTTATC	3185
6771	UAAUUGUAC G UGGAACAG	1484	CTGTTCGA GGCTAGCTACAACGA GTACATTA	3186
6776	UACGUGGA A CAGUCUGG	1485	CCAGACTG GGCTAGCTACAACGA TCCACGTA	3187
6779	GUGGAACA G UCUGGUGG	1486	CACCCAGA GGCTAGCTACAACGA TGTTCCAC	3188
6785	CAGUCUGG G UGGAAUGG	1487	CCATTCCA GGCTAGCTACAACGA CCAGACTG	3189
6790	UGGUGGGA A UGGGGCUG	1488	CAGCCCCA GGCTAGCTACAACGA TCCACCCA	3190
6795	GGAATGGG G CUGAAACC	1489	GGTTTCAG GGCTAGCTACAACGA CCAATTC	3191
6801	GGGUGGAA A CCAUGGCG	1490	GCAATGGG GGCTAGCTACAACGA TTGAGGCC	3192
6804	CUGAAACC A UGUUGCAAG	1491	CTTGCACA GGCTAGCTACAACGA GGTTTCAG	3193
6806	GAACCCAU G UGCAAGUC	1492	GACTTGCA GGCTAGCTACAACGA ATGGTTTC	3194
6808	AACCAUGU G CAAGUCUG	1493	CAGACTTG GGCTAGCTACAACGA ACATGGTT	3195
6812	AUGUGCAA G UCUGUGUC	1494	GACACAGA GGCTAGCTACAACGA TTGCACAT	3196
6816	GCAAGUCU G UGUUCUGU	1495	ACAAGACA GGCTAGCTACAACGA AGACTTGC	3197
6818	AAGUCUGU G UCUUGUCA	1496	TGACAGGA GGCTAGCTACAACGA ACAGACTT	3198
6823	UGUGUCUU G UCAGUCCA	1497	TGACTGGA GGCTAGCTACAACGA AAGACACA	3199
6827	UCUUGUCA G UCCAGAAA	1498	TTCTTGGA GGCTAGCTACAACGA TGACAGGA	3200
6836	UCCAAAGAA G UGACACCG	1499	CGGTGTCA GGCTAGCTACAACGA TTCTTGGA	3201
6839	AAGAAUGU A CACCGAGA	1500	TCTCGGTG GGCTAGCTACAACGA CACTTCTT	3202
6841	GAAGUGAC A CCGAGAUU	1501	CATCTCGG GGCTAGCTACAACGA GTCACTTC	3203
6847	ACACCGAG A UGUUAAUU	1502	AATTAACA GGCTAGCTACAACGA CTCGTTGT	3204
6849	ACCGAGAU G UUAUUUUU	1503	AAAATTAA GGCTAGCTACAACGA ATCTCGGT	3205
6853	AGAUUUUA A UUUUAGGG	1504	CCCTAAAA GGCTAGCTACAACGA TAACATCT	3206

WO 02/096927

PCT/US02/17674

123

6862	UUUUAAGGG A CCCGUGCC	1505	GGCACGGG GGCTAGCTACAACGA CCTAATAA	3207
6866	AGGGACCC G UGCUUUGU	1506	ACAAGGCA GGCTAGCTACAACGA GGGTCCTT	3208
6868	GGACCCCU G CUUUGUUU	1507	AAACAAGG GGCTAGCTACAACGA AC3GGTCC	3209
6873	CGUGCCUU G UUUCUAG	1508	CTAGGAAA GGCTAGCTACAACGA AAGGACAG	3210
6881	GUUUCCUA G CCCACAAG	1509	CTTGTGGG GGCTAGCTACAACGA TAGGAAAC	3211
6885	CCUAGCCC A CAAGAAUG	1510	CATTCTTG GGCTAGCTACAACGA GGGCTAGG	3212
6891	CCACAAGA A UGCAAAAC	1511	TGTTTTCG GGCTAGCTACAACGA TCTTGTGG	3213
6893	ACAAGAAU G CAACAAC	1512	GATGTTTG GGCTAGCTACAACGA ATTCTGTG	3214
6897	GAUGGAA A CAUCAAAC	1513	GTTTGATG GGCTAGCTACAACGA TTGCAATC	3215
6899	AUGCAAA C UCAAAACG	1514	CTGTTTGA GGCTAGCTACAACGA GTTTGCTT	3216
6904	AACAUCAA A CAGUACU	1515	AGTATCTG GGCTAGCTACAACGA TTGATGTT	3217
6908	UCAAACAG A UACUGGCU	1516	AGCGAGTA GGCTAGCTACAACGA CTCTTTTA	3218
6910	AAACAGAU A CUCCUAG	1517	CTAGCGAG GGCTAGCTACAACGA ATCTGTTT	3219
6914	GAUACUC G CUAGCCUC	1518	GAGGCTAG GGCTAGCTACAACGA GAGTATCT	3220
6918	ACUGCCUA G CCUCAUUU	1519	AAATGAGG GGCTAGCTACAACGA TAGCGAGT	3221
6923	CUAGCCUC A UUUAUUU	1520	AAATTAAG GGCTAGCTACAACGA GAGCGTAG	3222
6929	UCUUUUA A UUGAUUA	1521	TTAATCAA GGCTAGCTACAACGA TTAATGTA	3223
6933	UUAAAUUG A UUAAGGA	1522	TCTTTTAA GGCTAGCTACAACGA CATTTTAA	3224
6945	AAGGAGGA G UGCAUUCU	1523	AAGATGCA GGCTAGCTACAACGA TCTCTCTT	3225
6947	GGAGGAGU G CAUCUUUG	1524	CAAGATGC GGCTAGCTACAACGA ACTCTCTC	3226
6949	AGAGUGGC A UCUUUGGC	1525	GCCAAAGA GGCTAGCTACAACGA GCACCTCT	3227
6956	CAUCUUUG G CGACAGU	1526	ACTGTCCG GGCTAGCTACAACGA CAAGATG	3228
6960	UUUGGCCG A CAGUGUG	1527	CACCACTG GGCTAGCTACAACGA CGGCCAAA	3229
6963	GGCCGACA G UGUGUGAA	1528	TTACACCA GGCTAGCTACAACGA TGTCGGCC	3230
6966	CGACAGUG G UGUUACUG	1529	CAGTTACA GGCTAGCTACAACGA CACTCTCG	3231
6968	ACAGUGGU G UAACUGUG	1530	CACATTTA GGCTAGCTACAACGA ACCACTGT	3232
6971	GUGUGUA A CUGUGUGU	1531	ACAACAGG GGCTAGCTACAACGA TACACCAC	3233
6974	GUGUAACU G UGUGUGUG	1532	CACACACA GGCTAGCTACAACGA AGTTTAC	3234
6976	GUUACUGU G UGUGUGUG	1533	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACAGTTAC	3235
6978	AACUGUGU G UGUGUGUG	1534	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACAGTT	3236
6980	CUUGUGUG G UGUGUGUG	1535	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAG	3237
6982	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1536	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3238
6984	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1537	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3239
6986	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1538	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3240
6988	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1539	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3241
6990	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1540	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3242
6992	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1541	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3243
6994	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1542	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3244
6996	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1543	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3245
6998	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1544	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3246
7000	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1545	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3247
7002	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1546	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3248
7004	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1547	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3249
7006	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1548	CACACACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3250
7008	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1549	CCACACCA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3251
7010	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1550	CACCCACA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3252
7012	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1551	CACACCCA GGCTAGCTACAACGA ACACACAC	3253
7016	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1552	CACCCACA GGCTAGCTACAACGA CCACACAC	3254
7018	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1553	TACACCCA GGCTAGCTACAACGA ACCACAC	3255
7022	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1554	CACATACA GGCTAGCTACAACGA CCACACCC	3256
7024	GUGUGUGU G UGUGUGUG	1555	CACACATA GGCTAGCTACAACGA ACCACAC	3257
7026	GUGUGUGU A UGUGUGUU	1556	AACACACA GGCTAGCTACAACGA AACCCAC	3258

WO 02/096927

PCT/US02/17674

124

7028	GGGUGUAAU	G	UGUGUUUU	1557	AAACACAA	GGCTAGCTACAACGA	ATACACCC	3259
7030	GUGUUGUGU	G	UGUUUUUGU	1558	ACAAACAA	GGCTAGCTACAACGA	ACATACAC	3260
7032	GUUUGUGU	G	UUUUUGUC	1559	GCACAAA	GGCTAGCTACAACGA	ACACATAC	3261
7037	UGUGUUUU	G	UGCAUAA	1560	GTATATGCA	GGCTAGCTACAACGA	AAACACCA	3262
7039	UGUUUUUGU	G	CAUAAACUA	1561	TAGTTATG	GGCTAGCTACAACGA	ACAAACAA	3263
7041	UUUUUGUG	A	UAACUUAU	1562	AATAGTTA	GGCTAGCTACAACGA	GCACAAA	3264
7044	UGUGCAUA	A	CUAUUUA	1563	TATATATG	GGCTAGCTACAACGA	TATGCACA	3265
7047	GCAUAAAU	A	UUUAAAGGA	1564	TCCTTAA	GGCTAGCTACAACGA	AGTTATGC	3266
7057	UUUAGGAA	A	CUGGAUU	1565	AATTCAG	GGCTAGCTACAACGA	TTCTTAA	3267
7063	AAACUUGA	A	UUUAAAG	1566	CTTTAA	GGCTAGCTACAACGA	TCCAGTT	3268
7071	AUUUUAAA	G	UUUUUUU	1567	AAAGTAA	GGCTAGCTACAACGA	TTTAAAT	3269
7074	UUAAAGU	A	UUUUUAU	1568	TATAAAG	GGCTAGCTACAACGA	AACTTAA	3270
7080	UUUUUUU	A	UACAAACC	1569	GGTTTGT	GGCTAGCTACAACGA	AAAGTAA	3271
7082	ACUUUUU	A	CAAAACAA	1570	TIGTTTG	GGCTAGCTACAACGA	ATAAAGT	3272
7086	UUUAUCAA	A	CCAAGAAU	1571	ATCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGTATA	3273
7093	AACCAAGA	A	UAUAUGCU	1572	AGCATATA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTGGT	3274
7095	CCAAGAAU	A	UAUGCUAC	1573	GTAGCAT	GGCTAGCTACAACGA	ATCTTGG	3275
7097	AAGAUAU	A	UGCUACAG	1574	CTGTAGCA	GGCTAGCTACAACGA	ATATCTT	3276
7099	GAUAUAU	G	CUACAGAU	1575	ATCTGTAG	GGCTAGCTACAACGA	ATATATTC	3277
7102	UAUAUGCU	A	CAGAUAU	1576	TATATCTG	GGCTAGCTACAACGA	AGCATATA	3278
7106	UGCUACAG	A	UAUAGAC	1577	GTCTTATA	GGCTAGCTACAACGA	CTGTAGCA	3279
7108	CUACAGAU	A	UAAGACAG	1578	CTGTCTTA	GGCTAGCTACAACGA	ATCTGTAG	3280
7113	GAUAUAAG	A	CAGACAUG	1579	CATGTCTG	GGCTAGCTACAACGA	CTTATATC	3281
7117	UAAGACAG	A	CADGGUUU	1580	AAACCATG	GGCTAGCTACAACGA	CTGTCTTA	3282
7119	AGAACAAC	A	UGGUUUUG	1581	CAAAACCA	GGCTAGCTACAACGA	GTCTGTCT	3283
7122	CAGACAU	G	UUUGUCC	1582	GAACCAA	GGCTAGCTACAACGA	CATGTCTG	3284
7127	AUGGUUUG	G	UCCUAUAU	1583	ATATAGGA	GGCTAGCTACAACGA	CAAAACAT	3285
7132	UGUGUCCU	A	UAUUUCUA	1584	TAGAAATA	GGCTAGCTACAACGA	AGGACCAA	3286
7134	GGUCCUAU	A	UUUCUAGU	1585	ACTAGAAA	GGCTAGCTACAACGA	ATAGGACC	3287
7141	UAUUUCUA	G	UCAUGAUG	1586	CATCATGA	GGCTAGCTACAACGA	TAGAAATA	3288
7144	UUCUAUCU	A	UCAUGAAU	1587	ATTCATCA	GGCTAGCTACAACGA	GACTAGAA	3289
7147	UAGUCAUG	A	UGAAUGUA	1588	TACATTCA	GGCTAGCTACAACGA	CATGACTA	3290
7151	CAUGAUGA	A	UGUAUUUU	1589	AAATATCA	GGCTAGCTACAACGA	TCATCATG	3291
7153	UGAUGAAU	G	UAUUUUUG	1590	ACAAATA	GGCTAGCTACAACGA	ATTCATCA	3292
7155	AUGAAUGU	A	UUUUUGAU	1591	ATACAAA	GGCTAGCTACAACGA	ACATTTCAT	3293
7160	UGUAUUUU	G	UAUACCAU	1592	ATGTATATA	GGCTAGCTACAACGA	AAATATCA	3294
7162	UAUUUUGU	A	UACCAUUC	1593	AGATGGTA	GGCTAGCTACAACGA	ACAAATA	3295
7164	UUUUUGAU	A	CCAUCUUC	1594	GAAGATGG	GGCTAGCTACAACGA	ATACAAA	3296
7167	UGUAUACC	A	UCUUCUAU	1595	TATGAAGA	GGCTAGCTACAACGA	GGTATACA	3297
7173	CCAUCUUC	A	UAUAUAU	1596	ATATTTATA	GGCTAGCTACAACGA	GAAGATGG	3298
7175	AUCUUCAU	A	UAUAUAUC	1597	GTATTTATA	GGCTAGCTACAACGA	ATCAAGAT	3299
7178	UUCUAUA	A	UAUAUCUA	1598	TAAGTATA	GGCTAGCTACAACGA	TATATGAA	3300
7180	CAUAUAU	A	UACUAAA	1599	TTTAACTA	GGCTAGCTACAACGA	ATTATATG	3301
7182	UAUAUAU	A	CUUAAAA	1600	TTTTTAA	GGCTAGCTACAACGA	ATATTTATA	3302
7190	ACUAAAA	A	UAUUUCUU	1601	AAGAAATA	GGCTAGCTACAACGA	TTTTTAAT	3303
7192	UUAAAAU	A	UUUCUAAA	1602	TTAAGAAA	GGCTAGCTACAACGA	ATTTTTAA	3304
7200	AUUUCUUA	A	UUUGGAUU	1603	AATCCCAA	GGCTAGCTACAACGA	TAAGAAAT	3305
7206	UAUUUGGG	A	UUUGUAUU	1604	ATTACAAA	GGCTAGCTACAACGA	CCCAATTA	3306
7210	UGGGAUUU	G	UAUUGUA	1605	TACGATTA	GGCTAGCTACAACGA	AAATCCCA	3307
7213	GAUUUGUA	A	UCGUACCA	1606	TGGTACGA	GGCTAGCTACAACGA	TACAAATC	3308
7216	UUGUAUUC	G	UACCAACU	1607	AGTTGGTA	GGCTAGCTACAACGA	GATTACAA	3309
7218	GUAAUCGU	A	CCAACUUA	1608	TAAGTTGG	GGCTAGCTACAACGA	ACCAATTAC	3310

WO 02/096927

PCT/US02/17674

125

7222	UGGUACCA A CUUAAUUG	1609	CAATTAAAG GGCTAGCTACAACGA TGSTACGA	3311
7227	CCAAACUUA A UUGAUAAA	1610	TTTATCAA GGCTAGCTACAACGA TAAGTTGG	3312
7231	CUUAAUUG A UAAACUUG	1611	CAAGTTTA GGCTAGCTACAACGA CAATTAAAG	3313
7235	AUUGAUAA A CUUGSCAA	1612	TTGCCAAG GGCTAGCTACAACGA TTATCAAT	3314
7240	UAAACUUG G CAACUGCU	1613	AGCAGTTG GGCTAGCTACAACGA CAGTTTAA	3315
7243	ACUUGSCA A CUGCUUUU	1614	AAAAGCAG GGCTAGCTACAACGA TGCCAAAT	3316
7246	UGGCAACU G CUUUUAUG	1615	CATAAAG GGCTAGCTACAACGA AGTTGCCA	3317
7252	CUGCUUUU A UGUUCUGU	1616	ACAGAACA GGCTAGCTACAACGA AAGAGCAG	3318
7254	GUUUUUUU G UUCUGUCU	1617	AGACAGAA GGCTAGCTACAACGA ATAAAGCC	3319
7259	UAUGUUUU G UCCUUGUC	1618	GAAGGAGA GGCTAGCTACAACGA AGAACATA	3320
7269	CUCCUUCU A UAAAUUUU	1619	AAATTTTA GGCTAGCTACAACGA GGAAGGAG	3321
7273	UUCCAUAA A UUUUUCAA	1620	TTGAAAAA GGCTAGCTACAACGA TTAGGAAA	3322
7283	UUUUCAAA A UACUAAAU	1621	AATTAGTA GGCTAGCTACAACGA TTGAAAAA	3323
7285	UUCAAAAU A CUAUUUCA	1622	TGAATTAG GGCTAGCTACAACGA ATTTTGAA	3324
7289	AAAUACUA A UUCACAAA	1623	TTGTTGAA GGCTAGCTACAACGA TAGTATTT	3325
7294	CUAUUCA A CAAAGAAA	1624	TTTCTTTG GGCTAGCTACAACGA TGAATTAG	3326
7305	AAGAAAAA G CUCUUUUU	1625	AAAAGAG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTCT	3327
7323	UUCUAAAA A UAAACUCA	1626	TGAGTTTA GGCTAGCTACAACGA TTTAGGAA	3328
7327	UAAAUAAA A CUCAAAUU	1627	AATTTGAG GGCTAGCTACAACGA TTATTTTA	3329
7333	AAACUCAA A UUAUCCU	1628	AGGATAAA GGCTAGCTACAACGA TTTGATTT	3330
7337	UCAAUUUU A UCCUUGUU	1629	AACAAAGA GGCTAGCTACAACGA AAATTTGA	3331
7343	UAUUCUUU G UUUAGAGC	1630	GCTCTAAA GGCTAGCTACAACGA AAGGATAA	3332
7350	UGUUUAGA G CAGAGAAA	1631	TTTCTCTG GGCTAGCTACAACGA TCTAAACA	3333
7360	AGAGAAAA A UUAAGAAA	1632	TTTCTTAA GGCTAGCTACAACGA TTTTCTCT	3334
7370	UAAGAAAA A CUUUGAAA	1633	TTTCAAGG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTTA	3335
7378	ACUUUGAA A UGUUCUCA	1634	TGAGACCA GGCTAGCTACAACGA TTCAAAGT	3336
7381	UUGAAAUU G UCUCAAAA	1635	TTTTGAGA GGCTAGCTACAACGA CATTTCAA	3337
7391	CUCAAAAA A UUGCUAAA	1636	TTTAGCAA GGCTAGCTACAACGA TTTTGTAG	3338
7394	AAAAAAUU G CUAAAUUU	1637	ATAATTTAG GGCTAGCTACAACGA AATTTTGT	3339
7399	AUUGCUAA A UAUUUUCA	1638	TGAATAA GGCTAGCTACAACGA TTAGCAAT	3340
7401	UGCUAAAU A UUUUCAAU	1639	ATTGAAAA GGCTAGCTACAACGA ATTAGCAA	3341
7408	UAUUUUCA A UGGAAUAC	1640	GTTTCCCA GGCTAGCTACAACGA TGAATATA	3342
7415	ANUGGAAA A CUAAUUGU	1641	ACATTTAG GGCTAGCTACAACGA TTTCCTMT	3343
7420	AAACUAAA A UGUUAGUU	1642	AACTAACA GGCTAGCTACAACGA TTAGTTTT	3344
7422	AACUAAAU G UUGUUUUA	1643	TAAACTAA GGCTAGCTACAACGA ATTTAGTT	3345
7426	AAUUGUUA G UUUAGCUG	1644	CAGCTAAA GGCTAGCTACAACGA TAACATTT	3346
7431	UUAUUUUA G CUGAUUGU	1645	ACACTCAG GGCTAGCTACAACGA TAACATTA	3347
7435	UUUAGCUG A UUGUAGUG	1646	CCATACAA GGCTAGCTACAACGA CAGCTAAA	3348
7438	AGCUAAUU G UAUUGGGU	1647	ACCCCTAA GGCTAGCTACAACGA AATCAGCT	3349
7440	CUAAUUGU A UGGGGUUU	1648	AAACCCCA GGCTAGCTACAACGA ACAATCAG	3350
7445	UGUUAUGG G UUUUUGAA	1649	TTGAAAAA GGCTAGCTACAACGA CCAATACA	3351
7453	GUUUUCGA A CUUUUCAC	1650	GTGAAAGG GGCTAGCTACAACGA TCGAAAC	3352
7460	AACCUUUC A CUUUUUGU	1651	ACAAAAGG GGCTAGCTACAACGA GAAAGGTT	3353
7467	CACUUUUU G UUUUUUUU	1652	AAAAAAAG GGCTAGCTACAACGA AAAAGGTT	3354
7471	UUUUUUUU G UUUUACCU	1653	AGTTAAAA GGCTAGCTACAACGA AAACAAAA	3355
7476	UUUUUUUU A CCUAUUUC	1654	GAATAGG GGCTAGCTACAACGA AAACAAAA	3356
7480	UUUUACCU A UUUACAAA	1655	TTTGTAAA GGCTAGCTACAACGA AGTTAANA	3357
7485	CCUAUUUC A CAACUGUG	1656	CACAGTTG GGCTAGCTACAACGA GAATAGG	3358
7488	AUUUACCA A CUGUGUAA	1657	TTACACAG GGCTAGCTACAACGA TGTGAAT	3359
7491	UCACACCU G UGUAAAUU	1658	AATTTACA GGCTAGCTACAACGA AGTTGTGA	3360
7493	ACACUUGU G UAAAUUGC	1659	GCAATTTA GGCTAGCTACAACGA ACAGTTGT	3361
7497	CUUUGUAA A UUGCCAAU	1660	ATTGECAG GGCTAGCTACAACGA TTACACAG	3362

WO 02/096927

PCT/US02/17674

126

7500	UGUAAAU G CCAUAAU	1661	ATTATTGG GGCTAGCTACAACGA AATTTCAC	3363
7504	AUUGCCA A UAUUCCU	1662	AGGAATTG GGCTAGCTACAACGA TGGCRATT	3364
7507	UGCCAAUA A UUCUUGU	1663	GACAGGAA GGCTAGCTACAACGA TATTGGCA	3365
7513	UAUUCCU G UCCAGAA	1664	TTCAATGA GGCTAGCTACAACGA AGGAATTA	3366
7517	UCCUGUCC A UGAAAAG	1665	CATTTTCA GGCTAGCTACAACGA GGAACAGG	3367
7523	CCAUGAAA A UGCAAAU	1666	AATTTGCA GGCTAGCTACAACGA TTTCATGG	3368
7525	AUGAAAAU G CAAAUUU	1667	ATAATTTG GGCTAGCTACAACGA ATTTTCAT	3369
7529	AAUUGCAA A UUAUCCAG	1668	CTGGATTA GGCTAGCTACAACGA TTGCATTT	3370
7532	UGCAAAU A UCCAGUGU	1669	ACACTGGA GGCTAGCTACAACGA AATTTGCA	3371
7537	AUAUCCCA G UGUAGAA	1670	TATCTAGA GGCTAGCTACAACGA TGGATTAAT	3372
7539	UAUCCAGU G UAGAUAA	1671	TATATCTA GGCTAGCTACAACGA ACTGGATA	3373
7543	CAGUCUAG A UAUUUUG	1672	CAAAATA GGCTAGCTACAACGA CTACRCCTG	3374
7545	GUGUAGAU A UAUUUGAC	1673	GTCAATA GGCTAGCTACAACGA ATCTACAC	3375
7547	GUAGAUAD A UUUGACCA	1674	TGTCAAA GGCTAGCTACAACGA ATATCTAC	3376
7552	UAUAUUUG A CCAUCCAC	1675	GGTGATGG GGCTAGCTACAACGA CAAATATA	3377
7555	AUUUGACC A UCACCCUA	1676	TAGGGTGA GGCTAGCTACAACGA GTTCAAT	3378
7558	UGACCAUC A CCAUUGG	1677	CCATAGGG GGCTAGCTACAACGA GATGCTCA	3379
7563	AUCACCCU A UGGAUAAU	1678	AATATCCA GGCTAGCTACAACGA AGGGTAT	3380
7567	CCUAGUGG A UAUUGGUU	1679	AGCCATA GGCTAGCTACAACGA CCTATGGG	3381
7569	CUAUGGAU A UUGGCUAG	1680	CTAGCCAA GGCTAGCTACAACGA ATCTTAG	3382
7573	GGAUUUGG G CUAGUUUU	1681	AAACTAGG GGCTAGCTACAACGA CAAATATC	3383
7577	AUUUGCUA G UUUUGCCU	1682	AGGCAAA GGCTAGCTACAACGA TAGCCAAAT	3384
7582	CUAGUUUU G CCAUUUUU	1683	AAATAAGG GGCTAGCTACAACGA AAAACTAG	3385
7588	UUGCCUUU A UUAAGCAA	1684	TTGCTTAA GGCTAGCTACAACGA AAGGCATA	3386
7593	UUUAUUAA G CAAAUUCA	1685	TGAATTTG GGCTAGCTACAACGA TTAATAAA	3387
7597	UUAAGCAA A UUCAUUU	1686	GAAATGAA GGCTAGCTACAACGA TTGCTTAA	3388
7601	GCAAAUUC A UUCAGCC	1687	GGCTGAAA GGCTAGCTACAACGA GAAATTTG	3389
7607	UCAUUUCA G CCUGAUG	1688	CATTCAGG GGCTAGCTACAACGA TGAATGTA	3390
7613	CAGCCUGA A UGUUGGCC	1689	GGCAGACA GGCTAGCTACAACGA TCAGGCTG	3391
7615	CCUUGAAU G UCUGCCUA	1690	TAGGCAGA GGCTAGCTACAACGA ATTCAGCC	3392
7619	GAUUGUUC G CCUAUAA	1691	TATATTAG GGCTAGCTACAACGA AGACATTC	3393
7623	GUGUGCCU A UAUUUUU	1692	AGAAATA GGCTAGCTACAACGA AGCCAGAC	3394
7625	CUGGCUAU A UAUUCUCU	1693	AGAGAATA GGCTAGCTACAACGA ATAGGCAG	3395
7627	GCCUUAUU A UUCUCUGC	1694	GCAGAGAA GGCTAGCTACAACGA ATATAGGC	3396
7634	UAUUUCUU G CUCUUUUU	1695	ACAAAGAG GGCTAGCTACAACGA AGAGAATA	3397
7641	UGCUCUUU G UAUUCUCC	1696	GGAGAATA GGCTAGCTACAACGA AAGAGCA	3398
7643	CUCUUUGU A UUCUCCUU	1697	AAGAGAAA GGCTAGCTACAACGA ACAAGAG	3399
7655	UCCUUUGA A CCGUUUA	1698	TTACGCGG GGCTAGCTACAACGA TCAAAGGA	3400
7659	UUGAACC C UUAACA	1699	TGTTTAA GGCTAGCTACAACGA GGGTTCAA	3401
7665	CCGUUAAA A CAUCCUGU	1700	ACAGGATG GGCTAGCTACAACGA TTTTACGG	3402
7667	GUUAAAAC A UCCUGUGG	1701	CCAAGGA GGCTAGCTACAACGA GTTTTAAAC	3403
7672	AAAUCCU G UGGCACUC	1702	GAGTGCCA GGCTAGCTACAACGA AGGATGTT	3404

Input Sequence = HSFLT. Cut Site = R/Y

Arm Length = 8. Core Sequence = GGCTAGCTACAACGA

HSFLT (Human flt mRNA for receptor-related tyrosine kinase.; Acc# X51602; 7680 bp)

WO 02/096927

PCT/US02/17674

127

Table VI: Human KDR DNAzyme and Substrate sequence

Pos	Substrate	Seq ID No	DNAzyme	Seq ID No
14	GUCCCGGG A CCCCGGGG	3405	TCCCGGGG GGGCTAGCTACAACGA CCGGGGAC	4691
25	CCGGGAGA G CCGGUCAGU	3406	ACTGACCG GGGCTAGCTACAACGA TCTCCCGG	4692
28	GGAGAGCG G UCAAGUGUG	3407	CACACTGA GGGCTAGCTACAACGA CGCTCTCC	4693
32	AGCGGUCA G UGUGUGGU	3408	ACCAACACA GGGCTAGCTACAACGA TGACCGCT	4694
34	CGGUCAGU G UGUGGUCG	3409	CGACCACA GGGCTAGCTACAACGA ACTGACCG	4695
36	GUCAAGUG G UGGUGGCU	3410	AGCGACCA GGGCTAGCTACAACGA ACCTGAC	4696
39	AGUGUGUG G UCGGUGCG	3411	CGCAGGCA GGGCTAGCTACAACGA CACACACT	4697
42	GUUGUGUC G CUGGUGUU	3412	AAAGCGAG GGGCTAGCTACAACGA GACCACAC	4698
45	UGGUGGCU G CGUUGCCU	3413	AGGAAACG GGGCTAGCTACAACGA AGCGACCA	4699
47	GUCGUGGC G UUUCCUCU	3414	AGAGGAAA GGGCTAGCTACAACGA CGAGCGAC	4700
56	UUUCCUCU G CUGGCGCC	3415	GGCGCAGG GGGCTAGCTACAACGA AGAGGAAA	4701
60	CUCUGCCU G CGCCGGCC	3416	GCCCGGGC GGGCTAGCTACAACGA AGGCAAG	4702
62	UGGUGGCU G CCGGGCAU	3417	ATGCCCGG GGGCTAGCTACAACGA GCAGGAG	4703
67	UGCGCGCG G CAUCCACU	3418	AACTGATG GGGCTAGCTACAACGA CCGGCGCA	4704
69	CGCGGGGC A UACACUCC	3419	GCAGGTGA GGGCTAGCTACAACGA GCGCGGCG	4705
72	CGGCGGUC G UUGGCGCG	3420	CGCGCAGG GGGCTAGCTACAACGA GATGCCCG	4706
74	UAUCCACU G CGCGGGCC	3421	GCGGCGCG GGGCTAGCTACAACGA AAGTATG	4707
78	UACUUGUC G CGCGCGAG	3422	CTGCGGCG GGGCTAGCTACAACGA GCAAGTGA	4708
80	ACUUGGCG G CCGCAGAA	3423	TTCTGCGG GGGCTAGCTACAACGA GCGCAAGT	4709
83	UGCGCGCC G CAGAAAGU	3424	ACTTTCTG GGGCTAGCTACAACGA GCGCGGCA	4710
90	CGCAGAAA G UCCGUCUG	3425	CAGACGGA GGGCTAGCTACAACGA TTTCTGCG	4711
94	GAAGGUCC G UUGGCGAG	3426	CTGCCAGA GGGCTAGCTACAACGA GGACTTTC	4712
99	UCCGUCUG G CAGCCUGG	3427	CCAGGCTG GGGCTAGCTACAACGA CAGACGGA	4713
102	GUUUGCA G CCUGGAUA	3428	TATCCAGG GGGCTAGCTACAACGA TGCCAGAC	4714
108	CAGCCUGG A UAUCCUCU	3429	AGAGGATA GGGCTAGCTACAACGA CCAAGCTG	4715
110	GCCUGGAU A UCCUCUCC	3430	GGAGAGGA GGGCTAGCTACAACGA ATCCAGGC	4716
120	CCUCCUCU A CCGGCACC	3431	GGTGCCTG GGGCTAGCTACAACGA AGGAGAGG	4717
124	UCCUACCG G CACCCGCA	3432	TGCGGGTG GGGCTAGCTACAACGA GGTAGCA	4718
126	CUAGCGGC A CCGGCAGA	3433	TCTGCGGG GGGCTAGCTACAACGA GCGGGTAG	4719
130	CGGACCCC G CAGACGCC	3434	GGGCTCTG GGGCTAGCTACAACGA GGGTGGCG	4720
134	ACCCGCGG A CGGCCCGG	3435	CAGGGGCG GGGCTAGCTACAACGA CTGCGGGT	4721
136	CGCAGAC G CCCCUGCA	3436	TGCAAGGG GGGCTAGCTACAACGA GTCTGCGG	4722
142	AGGCCCCU G CAGCCGCC	3437	GGGGGCTG GGGCTAGCTACAACGA AGGGGGCT	4723
145	CCCGUGCA G CCGCCGGU	3438	ACCGCGCG GGGCTAGCTACAACGA TGCAAGGG	4724
148	CUGCAGCC G CCGGUCGG	3439	CCGACCGG GGGCTAGCTACAACGA GGGTGCAG	4725
152	AGCGCCCG G UCGGCGCC	3440	GGGCGCGA GGGCTAGCTACAACGA GCGCGGCT	4726
156	GGCGGUCG G CGGCCGGG	3441	CCCGGGCG GGGCTAGCTACAACGA CGACCGGC	4727
158	CGGUGGCG G CCGGGGCU	3442	AGCCCGGG GGGCTAGCTACAACGA GCGACCGG	4728
164	GGGCCCGG G CUCCCUAG	3443	CTAGGGAG GGGCTAGCTACAACGA CCGGGGCC	4729
172	GUUCCCUA G CCGUGGUC	3444	GCACAGGG GGGCTAGCTACAACGA TAGGAGGC	4730
177	CUAGCCCU G UCGCGUCA	3445	TGAGCGCA GGGCTAGCTACAACGA AGGGCTAG	4731
179	AGCCUCUG G CGCUCAAC	3446	GTTGAGCG GGGCTAGCTACAACGA ACAGGGCT	4732
181	CCUGUGGC G CUCAACUG	3447	CAGTTGAG GGGCTAGCTACAACGA GCACAGGG	4733
186	UGCGCUCA A CUGGCGUG	3448	CAGGACAG GGGCTAGCTACAACGA TAGCGGCA	4734
189	GUCAACCU G UCCUGGCG	3449	CGCGAGGA GGGCTAGCTACAACGA AGTTGAGC	4735
194	ACUGGUCU G CGCUGCGG	3450	CCGACGGG GGGCTAGCTACAACGA AGGACAGT	4736
196	UGUCCUGC G UGCGGGGG	3451	CCCGGCGG GGGCTAGCTACAACGA GCGAGGCA	4737
199	CCGCGGCU G CAGGGGUC	3452	GCACCCCG GGGCTAGCTACAACGA AGCGCAGG	4738
204	GUUGCGGG G UGCGCGGA	3453	TGCGCGCA GGGCTAGCTACAACGA CCGCGAGC	4739

WO 02/096927

PCT/US02/17674

128

206	UGCGGGGU G CGCGAGU	3454	ACTCGGGG GCGTAGCTACAACGA ACCCGCGA	4740
209	GGGGUGCC G CGAGUUC	3455	GGAACTCG GCGTAGCTACAACGA GCGACCCC	4741
213	UGCGCGGA G UUCACCU	3456	AGGTGGAA GCGTAGCTACAACGA TCGCGGCA	4742
218	CGAGUUC A CCUCGCG	3457	CGCGGAGG GCGTAGCTACAACGA GAACTTCG	4743
224	CCACCUCC G CGCUCU	3458	AGGAGGCG GCGTAGCTACAACGA GAGGTGCG	4744
226	ACCUCCGC G CCUCGUC	3459	GAAGGAGG GCGTAGCTACAACGA GCGAGGT	4745
240	UUCUCUAG A CAGGCGU	3460	AGCGCTTG GCGTAGCTACAACGA CTAGAGAA	4746
244	CUAGACAG G CGCUGGA	3461	TCCGAGCG GCGTAGCTACAACGA CTGTCTAG	4747
246	AGACAGGC G CUGGAGGA	3462	TCTCCAGG GCGTAGCTACAACGA GCTGTCT	4748
259	GAGAAAGA A CCGGCU	3463	GGAGCGGG GCGTAGCTACAACGA TCTTCTC	4749
263	AAGAACCG G CUCCGAG	3464	CTCGGAGG GCGTAGCTACAACGA CGTTCCT	4750
271	GCUCGCGA G UUCUGGC	3465	GCCAGAA GCGTAGCTACAACGA TCGGAGC	4751
278	AGUCUGG G CAUUCGC	3466	GGCAATG GCGTAGCTACAACGA CGAGACT	4752
280	UUUGGCG A UUUCGCC	3467	GGCGGAAA GCGTAGCTACAACGA GCCAGAA	4753
285	GGCAUUC G CCGCGUC	3468	GAGCGGG GCGTAGCTACAACGA GAAATGCC	4754
290	UUCGCCG G CUCGAGU	3469	ACCTCGAG GCGTAGCTACAACGA CGGGGAA	4755
297	GGCUGAG G UGCAGAU	3470	ATCCTGCA GCGTAGCTACAACGA CTCGAGCC	4756
299	CUUGAGG G CAGGAGC	3471	GCATCCTG GCGTAGCTACAACGA ACTCGAG	4757
304	GGUGCAGG A UGCAGAG	3472	GCTCTGCA GCGTAGCTACAACGA CTTGACC	4758
306	UGAGGAGU G CAGAGCA	3473	TTCCTCTG GCGTAGCTACAACGA ATCTGCA	4759
311	GAGGAGA G CAGGAGC	3474	GCACCTTG GCGTAGCTACAACGA TCTGATC	4760
316	AGAGCAG G UGCUGCG	3475	CAGCAGCA GCGTAGCTACAACGA CTTGCTCT	4761
318	AGCAGGU G CUGCGGC	3476	GCCAGCAG GCGTAGCTACAACGA ACTTGTCT	4762
321	AAGGUCU G CUGGCGU	3477	ACGGCCAG GCGTAGCTACAACGA AGCACCTT	4763
325	UUCGCGU G CCGUGGC	3478	GGCGACGG GCGTAGCTACAACGA CAGCGCA	4764
328	UGCUGGC G UCGCGUG	3479	CAGGCGGA GCGTAGCTACAACGA GCGCAGCA	4765
331	UGCGCGU G CCGUGGC	3480	CCACAGGG GCGTAGCTACAACGA GACGCGCA	4766
336	GUCGCCU G UGGCUGG	3481	CAGAGCCA GCGTAGCTACAACGA AGGCGGAC	4767
339	GCCUGUG G CUCUGCU	3482	ACCGACAG GCGTAGCTACAACGA CACAGGGC	4768
344	GUGGUCU G CGUGGAG	3483	TCTCCAGG GCGTAGCTACAACGA AGAGCCAC	4769
346	GCGUCUG G UGGAGAC	3484	GCTCTCCA GCGTAGCTACAACGA GCGAGGCC	4770
352	GGUGGAG A CCGGGGC	3485	GGCCCGGG GCGTAGCTACAACGA CTCACGC	4771
358	AGACCGG G CCGGCU	3486	AGAGCGGG GCGTAGCTACAACGA CCGGTCT	4772
361	CCCGGGC G CCUCGUG	3487	CACAGAGG GCGTAGCTACAACGA GCGCCGG	4773
367	CGGCCUCU G UGGGUGG	3488	CAAGCCCA GCGTAGCTACAACGA AGAGCGG	4774
371	CUCUGUG G UUGCCUA	3489	TAGGCAAA GCGTAGCTACAACGA CCACAGAG	4775
375	UGGGUUU G CCUAGUG	3490	ACACTAGG GCGTAGCTACAACGA AAGCCAC	4776
380	UUUGCUA G UGUUUCU	3491	GAGAAACA GCGTAGCTACAACGA TAGGCAAA	4777
382	UGCCUAGU G UUUUCUU	3492	AAGAGAAA GCGTAGCTACAACGA ACTAGGCA	4778
392	UUCUCUG A UUGGCCA	3493	TGGGAGAA GCGTAGCTACAACGA CAGAGAAA	4779
396	CUUGAUCU G CCCAGGU	3494	AGCCTGAG GCGTAGCTACAACGA AGATCAAG	4780
402	CUGCCAG G CUCAGAU	3495	ATGCTGAG GCGTAGCTACAACGA CTGGCAG	4781
407	CAGGCUCA G CAUACAA	3496	TTTGTATG GCGTAGCTACAACGA TTAGGCTG	4782
409	GGCUCAG A UACAAAA	3497	TTTTTGTG GCGTAGCTACAACGA GCTGAGCC	4783
411	CUCAGCAU A CAAAAA	3498	TCTTTTGT GCGTAGCTACAACGA ATGCTGAG	4784
419	ACAAAG A CAUACUA	3499	TAGGTATG GCGTAGCTACAACGA CTTTTGT	4785
421	AAAAAGAC A UACUACA	3500	TGTAAATA GCGTAGCTACAACGA GTCTTTT	4786
423	AAAGACAU A CUUACAU	3501	ATTGTAAG GCGTAGCTACAACGA ATGTCTT	4787
427	CAUACAU A CAUUAAG	3502	CTTAATTG GCGTAGCTACAACGA AAGTATGT	4788
430	UACUACA A UUAAGGU	3503	AGCCTTAA GCGTAGCTACAACGA TGTAGTA	4789
436	CAUUAAG G CUUAACA	3504	TGTATTAG GCGTAGCTACAACGA CTTAATTG	4790
440	UAAGGCUA A UACACUC	3505	GAGTTGTA GCGTAGCTACAACGA TAGCCTTA	4791
442	AGGCUAAU A CAACUCU	3506	AAGAGTTG GCGTAGCTACAACGA ATTAGCCT	4792

WO 02/096927

PCT/US02/17674

129

445	CUAUACA	A	CUCUCAA	3507	TTGAAGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGTATTAG	4793
454	CUCUCAA	A	UUAUUGC	3508	GCAAGTAA	GGCTAGCTACAACGA	TTGAAGAG	4794
457	UUCAAAUU	A	CUUGCAGG	3509	CTGCAAG	GGCTAGCTACAACGA	AATTTGAA	4795
461	AUUAUUU	G	CAGGGGAC	3510	GTCCTCTG	GGCTAGCTACAACGA	AAGTAATT	4796
468	UGCAGGGG	A	CAGAGGGG	3511	TCCCTCTG	GGCTAGCTACAACGA	CCCTTGCA	4797
475	ACAGAGGG	A	CUUGGACU	3512	AGTCCAAG	GGCTAGCTACAACGA	CCCTCTGT	4798
482	GGACUUGG	A	CUUGCUUU	3513	AAAGCCAG	GGCTAGCTACAACGA	CCAAGTCC	4799
486	UUGGACUG	G	CUUGGGCC	3514	GGCCAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CAGTCCAA	4800
492	UGGCUUUG	G	CCCAAUAA	3515	TTATTGGG	GGCTAGCTACAACGA	CAAAGCCA	4801
497	UUGGCCCA	A	UAUACAGA	3516	TCTGATTA	GGCTAGCTACAACGA	TGGGCCAA	4802
500	GCCCAUUA	A	UCAGAGUG	3517	CACTCTGA	GGCTAGCTACAACGA	TATTGGGC	4803
506	UAAUCAGA	G	UGGCAUGG	3518	CACGBCCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTGATTA	4804
509	UCAGAGUG	G	CAGUGAGC	3519	GCTCACTG	GGCTAGCTACAACGA	CACCTCTGA	4805
512	UGUGGCCA	G	UGAGCAAA	3520	TTTGCTCA	GGCTAGCTACAACGA	TGCCACTC	4806
516	GGCAGUGA	G	CAAAGGGU	3521	ACCTTTTG	GGCTAGCTACAACGA	TCACTGCC	4807
523	AGCAAGGG	G	UGGAGGUG	3522	CACCTCCA	GGCTAGCTACAACGA	CCCTTGCT	4808
529	GGGUGGAG	G	UGACUGAG	3523	CTCAGTCA	GGCTAGCTACAACGA	CTCCACCC	4809
532	UGGAGGUG	A	CUAGUGGC	3524	GCACTCAG	GGCTAGCTACAACGA	CACCTCCA	4810
537	UGGACUGA	G	UGGAGCGA	3525	TGCGTCCA	GGCTAGCTACAACGA	TCACTCAC	4811
539	GACUGAGU	G	CAGCGAUG	3526	CATCGCTG	GGCTAGCTACAACGA	ACTCAGTC	4812
542	UGAGUGCA	G	CGAUGGCC	3527	GGCCACTG	GGCTAGCTACAACGA	TGCACTCA	4813
545	UGGAGCGG	A	UGGCCUUC	3528	AGAAGCCA	GGCTAGCTACAACGA	CGCTGCAC	4814
548	CGCAGGUG	G	CCUCCUUC	3529	AGAAGAGG	GGCTAGCTACAACGA	CATCGCTG	4815
557	CCUCCUUC	G	UAGACAC	3530	GCTGCTTA	GGCTAGCTACAACGA	AGAAGAGG	4816
562	UGGUAAG	A	CACUCACA	3531	TGTGAGTG	GGCTAGCTACAACGA	CTTACAGA	4817
564	UGUAGAC	A	CUCACAAU	3532	ATTGTCAG	GGCTAGCTACAACGA	GTCTTACA	4818
568	AGACACUC	A	CAAUCCA	3533	TGGAAATG	GGCTAGCTACAACGA	GAGTGTCT	4819
571	CACUCACA	A	UCCCAAAA	3534	TTTTGGAA	GGCTAGCTACAACGA	TGTGAGTG	4820
580	UCCCAAAA	G	UGAUCGGA	3535	TCCGATCA	GGCTAGCTACAACGA	TTTTGGAA	4821
583	CAAAAGUG	A	UCGGAUAA	3536	ATTTCCGA	GGCTAGCTACAACGA	CACTTTTG	4822
590	GAUCGGAA	A	UGACACUG	3537	CAGTGTCA	GGCTAGCTACAACGA	TTCCGATC	4823
593	CGGAAUUG	A	CACUGGAG	3538	CTCCAGTG	GGCTAGCTACAACGA	CATTTCCG	4824
595	GAAUGAC	A	CUGGAGCC	3539	GGCTCCAG	GGCTAGCTACAACGA	GTCAATTC	4825
601	ACACUGGA	G	CUUACAAG	3540	CTTGTAGG	GGCTAGCTACAACGA	TCCATGTG	4826
605	UGGAGCCU	A	CAAUGUCU	3541	AGCACTTG	GGCTAGCTACAACGA	AGGCTCCA	4827
609	GCUACGA	G	UGUCUUA	3542	TAGAGACA	GGCTAGCTACAACGA	TTGTAGGC	4828
611	CUACAGU	G	CUUCUACC	3543	GGTAGAAG	GGCTAGCTACAACGA	ACTTGTAG	4829
617	GUGUUCU	A	CCGGGAAA	3544	TTTCCCGG	GGCTAGCTACAACGA	AGAAGCAC	4830
625	ACCGGGA	A	CUGACUUG	3545	CAAGTCAG	GGCTAGCTACAACGA	TTCCCGGT	4831
629	GGAACUG	A	CUUGGCCU	3546	AGGCCAAG	GGCTAGCTACAACGA	CAGTTTCC	4832
634	CUAUCUUG	G	CCUCGGUC	3547	GACCGAGG	GGCTAGCTACAACGA	CAAGTCAG	4833
640	UGGCCUUG	G	UCAUUUAU	3548	ATAAATGA	GGCTAGCTACAACGA	CGAGGCCA	4834
643	CCUCGGUC	A	UUUAUGUC	3549	GACATAAA	GGCTAGCTACAACGA	GACCGAGG	4835
647	GGCAUUU	A	UGUUAUG	3550	CATAGACA	GGCTAGCTACAACGA	AAATGACC	4836
649	UCAUUUAU	G	UCUAUGUU	3551	AACATAGA	GGCTAGCTACAACGA	ATAAATGA	4837
653	UUUUGUCU	A	UGUUCAG	3552	CTTGAACA	GGCTAGCTACAACGA	AGACATAA	4838
655	AUGUCUUA	G	UUAAGAU	3553	ATCTTGAA	GGCTAGCTACAACGA	ATAGACAT	4839
662	UGUUCAG	A	UUAACAGU	3554	ATCTGTAA	GGCTAGCTACAACGA	CTTGAACA	4840
665	UCAAGAUU	A	CAGAUUC	3555	GAGATCTG	GGCTAGCTACAACGA	AATCTTGA	4841
669	GAUUCAG	A	UCUCCAUU	3556	AATGGAGA	GGCTAGCTACAACGA	CTGTATTC	4842
675	AGAUUCC	A	UUUAUUG	3557	GCAATAAA	GGCTAGCTACAACGA	GAGATCTT	4843
679	CUCCAUUU	A	UUSCUUCU	3558	AGAAGCAA	GGCTAGCTACAACGA	AAATGGAG	4844
682	CAUUUAUU	G	CUUCUGUU	3559	AACAGAG	GGCTAGCTACAACGA	AATRAATG	4845

WO 02/096927

PCT/US02/17674

130

688	UUGCUUCU G UUAAGUAC	3560	GTCACTAA GGCTAGCTACAACGA AGAAGCAA	4846
692	UUCUGUUA G UGACCAAC	3561	GTTCGTCA GGCTAGCTACAACGA TAACAGAA	4847
695	UGUAGUG A CCAACAUG	3562	CATGTTGG GGCTAGCTACAACGA CACTAACA	4848
699	AGUGACCA A CAUGAGAU	3563	ACTCCATG GGCTAGCTACAACGA TGGTCACT	4849
701	UGACCAAC A UGAGGUG	3564	CGACTCCA GGCTAGCTACAACGA GTTGGTCA	4850
706	AACAUGGA G UCGUGUAC	3565	GTACACGA GGCTAGCTACAACGA TCCATGTT	4851
709	AUGAGUCC G UGUACAUC	3566	AATGTACA GGCTAGCTACAACGA GACTCCAT	4852
711	GGAGUGGU G UACAUCUAC	3567	GTAAATGA GGCTAGCTACAACGA ACGACTCC	4853
713	AGUGUGU A CAUAUCUG	3568	CAGTAATG GGCTAGCTACAACGA ACAAGACT	4854
715	UGUGUAC A UUAUGAG	3569	CTCAGTAA GGCTAGCTACAACGA GTACACGA	4855
718	UGUACAUC A CUGAAGAC	3570	GTTCCTAG GGCTAGCTACAACGA AATGTACA	4856
725	UAUUGAGA A CAAAAACA	3571	TGTTTTTG GGCTAGCTACAACGA TCTCAGTA	4857
731	GAACAAA A CAAACUG	3572	CAGTTTTG GGCTAGCTACAACGA TTTTGTTC	4858
736	AAACAAA A CUGUGUG	3573	CACCACAG GGCTAGCTACAACGA TTTGTTTT	4859
739	ACAAACU G UGUGAUU	3574	AATCACCA GGCTAGCTACAACGA AGTTTTGT	4860
742	AAACUGG G UGAUCCA	3575	TGGAATCA GGCTAGCTACAACGA CACAGTTT	4861
745	CUGUGUG A UUCAUGU	3576	ACATGGAA GGCTAGCTACAACGA CACCACAG	4862
750	UGUUAUCC A UGUUCUGG	3577	CCGAGACA GGCTAGCTACAACGA GGAATCAC	4863
752	GAUUCUAT G UCUUCUGU	3578	ACCCGAGA GGCTAGCTACAACGA ATGGAATC	4864
759	UGUCUGG G UCCAUUUC	3579	GAAATGGA GGCTAGCTACAACGA CCGAGACA	4865
763	UGGUGUCC A UUAUAAU	3580	ATTTGAAA GGCTAGCTACAACGA GGAACCGA	4866
770	CAUUAUAA A UCUCAAGG	3581	CGTTGAGA GGCTAGCTACAACGA TTGAAATG	4867
776	AAUUCUA A CUGUUCAC	3582	GTGACACG GGCTAGCTACAACGA TGAGATTT	4868
778	AUCUACAC G UGUACAUC	3583	AAGTGACA GGCTAGCTACAACGA GTTAGAT	4869
780	CUCACGUG G UCAUCUUG	3584	CAAAGTGA GGCTAGCTACAACGA ACGTTGAG	4870
783	AAACUGUC A CUUUGUGC	3585	GCACAAAG GGCTAGCTACAACGA GACAGGTT	4871
788	GUCACUUC G UGCAAGAU	3586	ATCTTGCA GGCTAGCTACAACGA AAAGTGAC	4872
790	CACUUGU G CAAAGUAC	3587	GTATCTTG GGCTAGCTACAACGA ACAAGGTG	4873
795	UGUGCAG A UACCCAGA	3588	TCTGGGTA GGCTAGCTACAACGA CTTCACCA	4874
797	UGCAAGAU A CCCAGAAA	3589	TTTCTGGG GGCTAGCTACAACGA ATCTTGCA	4875
810	GAAAGAG A UUUUUCU	3590	GGAACAAA GGCTAGCTACAACGA CTCTTTTC	4876
814	AGAGAUU G UUCUGAU	3591	ATCAGGAA GGCTAGCTACAACGA AAATCTCT	4877
821	UGUUCUG A UGUUACCA	3592	TGTTACCA GGCTAGCTACAACGA CAGGAACA	4878
824	UCCUGALG G UAACAGAA	3593	TTCTGTTA GGCTAGCTACAACGA CATCAGGA	4879
827	UGAUGGUA A CAGAAUU	3594	AAATCTTG GGCTAGCTACAACGA TACCATCA	4880
832	GUAACAGA A UUUCCUGG	3595	CCAGGAAA GGCTAGCTACAACGA TCTGTTAC	4881
842	UUCUUGGG A CAGCAGAA	3596	TCTTGCTG GGCTAGCTACAACGA CCCAGGAA	4882
845	CUGGACA G CAAAGAGG	3597	CCTTCTTG GGCTAGCTACAACGA TGTCACAG	4883
854	CAAGAGGG G CUUUAUUA	3598	TAGTAAAG GGCTAGCTACAACGA CCTTCTTG	4884
859	AGGCUUUU A CUUUUCC	3599	GGGAATAG GGCTAGCTACAACGA AAAGCCCT	4885
862	GUUUUAUC A UUCACAGC	3600	GCTGGGAA GGCTAGCTACAACGA AGTAAGGC	4886
869	UAUUCCCA G CUACAUGA	3601	TGATGTAG GGCTAGCTACAACGA TGGGAATA	4887
872	UCCAGCU A CAUAUCA	3602	TGATCATG GGCTAGCTACAACGA AGCTGGGA	4888
874	CCAGCUAC A UGAUCAGC	3603	GCTGATCA GGCTAGCTACAACGA GTAGCTGG	4889
877	GUACAUG A UCAAGUUA	3604	ATAGCTGA GGCTAGCTACAACGA CATGTAGC	4890
881	CAUGAUCA G CUUUGUG	3605	CAGCATAG GGCTAGCTACAACGA TGAATCATG	4891
884	GAUCAGCU A UGUGGACA	3606	TGCCAGCA GGCTAGCTACAACGA AGCTGATC	4892
886	UCAGCUAU G CUGGCAUG	3607	CATGCCAG GGCTAGCTACAACGA ATAGCTGA	4893
890	CUAUGCUG G CAUGGUCU	3608	AGACCATG GGCTAGCTACAACGA CAGCATAG	4894
892	AUGCUGGC A UGUGUCUC	3609	GAAGACCA GGCTAGCTACAACGA GCCAGCAT	4895
895	UGGCAUG G UCUUCUGU	3610	ACAGAGAA GGCTAGCTACAACGA CATGCCAG	4896
902	GGUCUUCU G UGAAGCAA	3611	TTGCTTCA GGCTAGCTACAACGA AGAAGACC	4897
907	UCUGUGAA G CAAAAAUU	3612	AATTTTTG GGCTAGCTACAACGA TTCAACGA	4898

WO 02/096927

PCT/US02/17674

131

913	AAGCAAAA	A	UUAAGAU	3613	ATCATTAA	GGCTAGCTACAACGA	TITTGCTT	4899
917	AAAAAUUA	A	UGAUGAAA	3614	TTTCATCA	GGCTAGCTACAACGA	TATTTTTF	4900
920	AAUUAUUG	A	UGAAGAU	3615	AACTTTCA	GGCTAGCTACAACGA	CATTAAAT	4901
926	UGAUGAAA	G	UUAACAGU	3616	ACTGTTAA	GGCTAGCTACAACGA	TITCATCA	4902
929	UGAAAGUU	A	CGAGUCUA	3617	TAGCTGG	GGCTAGCTACAACGA	AACTTTCA	4903
933	AGUUAACA	G	UCUUAUUA	3618	ATAATAGA	GGCTAGCTACAACGA	TGTTAACT	4904
937	ACCAGUCU	A	UUAGUAC	3619	GTACATAA	GGCTAGCTACAACGA	AGACTGGT	4905
940	AGUCUAUU	A	UGUACAU	3620	TATGTACA	GGCTAGCTACAACGA	AATAGACT	4906
942	UCUUAUUA	G	UACUAGU	3621	ACTATGTA	GGCTAGCTACAACGA	ATATATGA	4907
944	UAUUAUUG	A	CAUAGUUG	3622	CACCTATG	GGCTAGCTACAACGA	ACATATAA	4908
946	UUAGUAC	A	UAGUUGUC	3623	GACACTAA	GGCTAGCTACAACGA	GTACATAA	4909
949	UGUACAU	G	UUGUUGUU	3624	AACGACAA	GGCTAGCTACAACGA	TATGTACA	4910
952	ACAUAGUU	G	UCCUGUA	3625	TACAACGA	GGCTAGCTACAACGA	AACTATGT	4911
955	UAGUUGUC	G	UUGUAGGG	3626	CCCTACAA	GGCTAGCTACAACGA	GACACTAA	4912
958	UUGUCUUU	G	UAGGCUUU	3627	ATACCCCTA	GGCTAGCTACAACGA	AACGACAA	4913
963	GUUGUAGG	G	UADAGGAU	3628	ATCCCTATA	GGCTAGCTACAACGA	CCCTAAC	4914
965	UGUAGGGU	A	UAGGAUUU	3629	AAATCCCTA	GGCTAGCTACAACGA	ACCCCTACA	4915
970	GUUAUAGG	A	UUUAUGAU	3630	ATCATAAA	GGCTAGCTACAACGA	CCCTATCC	4916
974	UAGGAUUU	A	UGAUGUGG	3631	CCACATCA	GGCTAGCTACAACGA	AAATCCCTA	4917
977	GAUUUAUUG	A	UGUGGUUC	3632	GAACACAA	GGCTAGCTACAACGA	CATAAATC	4918
979	UUUAUGAU	G	UGGUUCUG	3633	CAGAACCA	GGCTAGCTACAACGA	ATCATAAA	4919
982	AUGUUGUG	G	UUCUAGU	3634	ACTCAGAA	GGCTAGCTACAACGA	CACATCAT	4920
989	GGUUCUGA	G	UCCGUCUC	3635	GAGACGGA	GGCTAGCTACAACGA	TCAGAAC	4921
993	CUGAGUCC	G	UUCUAUGG	3636	CCATGAGA	GGCTAGCTACAACGA	GACATCAG	4922
998	UCCGUCUC	A	UGGAAUUG	3637	CATTCCCA	GGCTAGCTACAACGA	GAGACGGA	4923
1003	CUCAUGGA	A	UGAAACUA	3638	TAGTTCAA	GGCTAGCTACAACGA	TCCATGAG	4924
1008	GGAAUUGA	A	CUAUCUUG	3639	ACAGATAG	GGCTAGCTACAACGA	TCAATTCC	4925
1011	AUUGAACU	A	UCUGUUGG	3640	CCAACAGA	GGCTAGCTACAACGA	AGTTCAAT	4926
1015	AACUAUCU	G	UUGAGAAA	3641	TTCTCCAA	GGCTAGCTACAACGA	AGATAGTT	4927
1026	GGAGAAAA	G	CUUGUCUU	3642	AAGACAG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTCTCC	4928
1030	AAAAGUUU	G	UCUUAUU	3643	ATTTAAGA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGTTT	4929
1037	UGUCUUA	A	UUGUACAG	3644	CTGTACAA	GGCTAGCTACAACGA	TTAAGACA	4930
1040	CUUAAAUU	G	UACAGCAA	3645	TTGCTGTA	GGCTAGCTACAACGA	AAATTAA	4931
1042	UAAAUUGU	A	CAGACAGA	3646	TCCTGCTG	GGCTAGCTACAACGA	ACATTTTA	4932
1045	AUUGUACA	G	CAGACAU	3647	AGTCTTTC	GGCTAGCTACAACGA	TGTACAA	4933
1051	CAGCAGA	A	CUAAACUA	3648	TAGTTCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTGCTG	4934
1056	AGAACUGA	A	CUAAAUUG	3649	ACATTTAG	GGCTAGCTACAACGA	TCAATTCT	4935
1061	UGAACUAA	A	UGUGGGGA	3650	TCCCCACA	GGCTAGCTACAACGA	TGATTTCA	4936
1063	AACUAAAU	G	UGGGGAUU	3651	AATCCCCA	GGCTAGCTACAACGA	ATTTAGTT	4937
1069	AUGUGGGG	A	UUGACUUC	3652	GAAGTCAA	GGCTAGCTACAACGA	CCCCACAT	4938
1073	GGGGUUUG	A	CUUCACU	3653	AGTTGAG	GGCTAGCTACAACGA	CAATCCCC	4939
1079	UGACUUA	A	CUGGGAUU	3654	ATTCCCA	GGCTAGCTACAACGA	TGAAGTCA	4940
1086	AACUGGGA	A	UACCCUUC	3655	GAGGGTA	GGCTAGCTACAACGA	TCCAGTT	4941
1088	CGGGGAUU	A	CCCUUCUU	3656	AAGAAGGG	GGCTAGCTACAACGA	ATTCCCA	4942
1101	UCUUGGAA	G	CAUCAGCA	3657	TGCTGATG	GGCTAGCTACAACGA	TTGGAAGA	4943
1103	UUCGAAGC	A	UCAGCAUA	3658	TATGCTGA	GGCTAGCTACAACGA	GCTTCGAA	4944
1107	AAGCAUCA	G	CAUAGAA	3659	TTCTTATG	GGCTAGCTACAACGA	GATGCTT	4945
1109	GCAUCAGC	A	UAAAGAAC	3660	GTTTCTTA	GGCTAGCTACAACGA	GCTGATGC	4946
1116	CAUAGAA	A	CUUGAUA	3661	TTTACAG	GGCTAGCTACAACGA	TCTTATG	4947
1120	AGAAACUU	G	UAAACCGA	3662	TGGTTTA	GGCTAGCTACAACGA	AAATTTCT	4948
1124	ACUUGUUA	A	CCGAGACC	3663	GGTCTCGG	GGCTAGCTACAACGA	TACAGAT	4949
1130	AAACCGAG	A	CCUAAAA	3664	TTTTTAGG	GGCTAGCTACAACGA	CTCGGTTT	4950
1138	ACCUAAAA	A	CCCAUCU	3665	AGACTGGG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTAGST	4951

WO 02/096927

PCT/US02/17674

132

1143	AAACCCA	G	UCUGGGAG	3666	CTCCAGA	GGCTAGCTACAACGA	TGGGTTTT	4952
1151	GUUGGGA	G	UGAGAUGA	3667	TCATCTCA	GGCTAGCTACAACGA	TCCACGAC	4953
1156	GGAGUGAG	A	UGAGAAGA	3668	TTCTCTCA	GGCTAGCTACAACGA	CTCCTCC	4954
1164	AUGAAGAA	A	UUUUUGAG	3669	CTCAAAAA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTTCAT	4955
1172	UUUUUGA	G	CACCUUAA	3670	TTAAGGTG	GGCTAGCTACAACGA	TCAAAAAT	4956
1174	UUUGAGC	A	CCUUAACU	3671	AGTTAAGG	GGCTAGCTACAACGA	GCTCAAAA	4957
1180	GCACCUUA	A	CUUAUGAU	3672	ATCTATAG	GGCTAGCTACAACGA	TACGGTGC	4958
1183	CCUUAACU	A	UAGAUGGU	3673	ACCATCTA	GGCTAGCTACAACGA	AGTTAAGG	4959
1187	AACUAGG	A	UGGUGUAA	3674	TTACACCA	GGCTAGCTACAACGA	CTATAGTT	4960
1190	UAUAGAU	G	UGUAACCC	3675	GGGTACA	GGCTAGCTACAACGA	CATCTATA	4961
1192	UAGAUGU	G	UACCCGG	3676	CCGGGTTA	GGCTAGCTACAACGA	ACCATCTA	4962
1195	AUGUGUA	A	CCCGAGU	3677	ACTCCGGG	GGCTAGCTACAACGA	TACACCAT	4963
1202	AACCCGA	G	UGACCAAG	3678	CTGGGTCA	GGCTAGCTACAACGA	TCCGGGTT	4964
1205	CGGAGUG	A	CCAGAGAU	3679	ATCCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	CACCTCCG	4965
1212	GAACCAAG	A	UUQUACAC	3680	GTGTACAA	GGCTAGCTACAACGA	CCTTGGTC	4966
1215	CAAGGUAU	G	UACACCU	3681	CAGGTGTA	GGCTAGCTACAACGA	AATCCTTG	4967
1217	AGGAUUGU	A	CACCUUG	3682	CACAGGTG	GGCTAGCTACAACGA	ACATCTCT	4968
1219	GAUUGUAC	A	CCUGUGCA	3683	TGCACAGG	GGCTAGCTACAACGA	GTACAAATC	4969
1223	GUACACCU	G	UGCAGCAU	3684	ATGCTGCA	GGCTAGCTACAACGA	AGGTGTAC	4970
1225	ACACCUUG	G	CAGCAUCC	3685	GGATGCTG	GGCTAGCTACAACGA	ACAGTGTG	4971
1228	CCUGUGCA	G	CAUCCAGU	3686	ACTGGATG	GGCTAGCTACAACGA	TGCACAGG	4972
1230	UGUGCAGC	A	UCCAGUGG	3687	CCACTGGA	GGCTAGCTACAACGA	GCTGCACA	4973
1235	CAUCAUCA	G	UGGGCUGA	3688	TCAGCCCA	GGCTAGCTACAACGA	TGGATGCT	4974
1239	UCCAGUGG	G	CUAUGAC	3689	GTCAATCAG	GGCTAGCTACAACGA	CCACTGGA	4975
1243	GUUGGUGU	A	UGACCAAG	3690	CTTGGTCA	GGCTAGCTACAACGA	CAGCCCA	4976
1246	GGCTAGUG	A	CCAAGAA	3691	CTTCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	CATCAGCC	4977
1256	CAAGAAAG	A	CAGCAACU	3692	ATGTGCTG	GGCTAGCTACAACGA	TCTTCTTG	4978
1259	GAAGAAACA	G	CACAUUUG	3693	CAAAATGTG	GGCTAGCTACAACGA	TGTTCTTC	4979
1261	AGAACAGC	A	CAUUGUUC	3694	GACAAATG	GGCTAGCTACAACGA	GCTGTCTT	4980
1263	AACAGCAC	A	UUUGUCAG	3695	CTGACAAA	GGCTAGCTACAACGA	GTGCTGTT	4981
1267	GCACAUUU	G	UCAGGUG	3696	GACCCCTGA	GGCTAGCTACAACGA	AAATGTGC	4982
1273	UUUGCAGG	G	UCCAUCAA	3697	TTCAATGA	GGCTAGCTACAACGA	CCTGACAA	4983
1277	CAGGUGCC	A	UGAAAAAC	3698	GTTTTTCA	GGCTAGCTACAACGA	GGACCCCTG	4984
1284	CAUGAAAA	A	CCUUUUUU	3699	ACAAAAGG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTCAATG	4985
1291	AACUUUUU	G	UUGUUUUU	3700	AAAGCAAA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGGTTT	4986
1294	CUUUUGUU	G	CUUUUGCA	3701	TCCAAAA	GGCTAGCTACAACGA	AACAAAAG	4987
1304	UUUUGGAA	G	UGGCAUGG	3702	CCATGCCA	GGCTAGCTACAACGA	TCCAAAA	4988
1307	UGGAAGUG	G	CAUGGAUU	3703	ATTCCATG	GGCTAGCTACAACGA	CACCTCCA	4989
1309	GAAGUGGC	A	UGGAUUCU	3704	AGATTCCA	GGCTAGCTACAACGA	GCCACTTC	4990
1314	GGCAUGGA	A	UCUCUGGU	3705	ACCAGAGA	GGCTAGCTACAACGA	TCCATGCC	4991
1321	AAUCUCUG	G	UGGAAGCC	3706	GGCTTCCA	GGCTAGCTACAACGA	CAGAAATT	4992
1327	UGGUGGAA	G	CCACGGUG	3707	CACCGTGG	GGCTAGCTACAACGA	TTCCACCA	4993
1330	UGGAAGCC	A	CGUGGGGG	3708	CCCCCGG	GGCTAGCTACAACGA	GGCTTCCA	4994
1333	AAGCCACG	G	UGGGGGAG	3709	CTCCCCCA	GGCTAGCTACAACGA	CGTGGCTT	4995
1341	UGGGGGGA	G	CGUGUCAG	3710	CTGACACG	GGCTAGCTACAACGA	TCCCCCAC	4996
1343	GGGGAGC	G	UGUCAGAA	3711	TTCTGACA	GGCTAGCTACAACGA	GCTCCCCC	4997
1345	GGGAGCGU	G	UCAGAAUC	3712	GATTCTGA	GGCTAGCTACAACGA	ACGCTCCC	4998
1351	GUGUCAGA	A	UCCUCUGG	3713	CGCAGGGA	GGCTAGCTACAACGA	TCTGACAC	4999
1357	GAUCCCU	G	CGAAGUAC	3714	GTACTTCG	GGCTAGCTACAACGA	AGGGATTC	5000
1362	CCUGCGAA	G	UACCUUGG	3715	CCAAGGTA	GGCTAGCTACAACGA	TTCCGAGG	5001
1364	UGCGAAGU	A	CCUUGGUU	3716	AACCAAGG	GGCTAGCTACAACGA	ACTTCGCA	5002
1370	GUACCUUG	G	UUAACCCAC	3717	GTGGGTAA	GGCTAGCTACAACGA	CAAGGTAC	5003
1373	CCUUGGUU	A	CCCACCCC	3718	GGGGTGGG	GGCTAGCTACAACGA	AAACCAAG	5004

WO 02/096927

PCT/US02/17674

133

1377	GGUUAACC A CCCCCAGA	3719	TCTGGGGG GGCCTAGCTACAACGA GGGTAACC	5005
1387	CCCCAGAA A UAAAAUGG	3720	CCATTTTA GGCCTAGCTACAACGA TTCTGGGG	5006
1392	GAUAUAAA A UGUUAUAA	3721	TTATACCA GGCCTAGCTACAACGA TTTATTTC	5007
1395	AUAAAAUG G UUAUAAAA	3722	TTTTTATA GGCCTAGCTACAACGA CATTTTAT	5008
1397	AAAAUUGU A UAAAAUG	3723	CAITTTTA GGCCTAGCTACAACGA ACCATTTT	5009
1403	GUUAAAAA A UGGAUAC	3724	GTATTTCA GGCCTAGCTACAACGA TTTTATAC	5010
1408	AAAAUGGA A UAGCCCUU	3725	AAGGGGTA GGCCTAGCTACAACGA TCCATTTT	5011
1410	AADUGAAU A CCCCUGA	3726	TCAAAGGG GGCCTAGCTACAACGA ATTCCATT	5012
1419	CCCUUGA G UCCAUA	3727	TGATTGGA GGCCTAGCTACAACGA TCAAGGGG	5013
1424	UGAGUCCA A UCACACA	3728	TTGTGTGA GGCCTAGCTACAACGA TGGACTCA	5014
1427	GUCCAUAC A CACAUAUA	3729	TAATTGTG GGCCTAGCTACAACGA GATTGGAC	5015
1429	CCAUAUAC A CAAUUAUA	3730	TTTAATTG GGCCTAGCTACAACGA GTGATTGG	5016
1432	AUCACACA A UUAAGCG	3731	CGCTTTAA GGCCTAGCTACAACGA TGTGTGAT	5017
1436	CAAUUAAA G CGGGGCAU	3732	ATGCCCGG GGCCTAGCTACAACGA TTTAATTG	5018
1443	AAAGCGGG G CAUUAUCU	3733	AGTACATG GGCCTAGCTACAACGA CCCGCTTT	5019
1445	AGCGGGGC A UGUUAUCG	3734	TCAGTACA GGCCTAGCTACAACGA GCCCGGCT	5020
1447	CGGGGCAU G UACUGACG	3735	CGTCAGTA GGCCTAGCTACAACGA ATGCCCGG	5021
1449	GGGCAUGU A CUGACGUA	3736	ATCGTCAG GGCCTAGCTACAACGA ACATGCCG	5022
1453	AUUAUACG A CGAUUAUG	3737	CATAATCG GGCCTAGCTACAACGA CAGTACAT	5023
1456	UACUGACG A UUAUGGAA	3738	TTCCATAA GGCCTAGCTACAACGA CBTAGTA	5024
1459	UGAGUAUU A UGGAAGUG	3739	CACTTTCA GGCCTAGCTACAACGA AATCGTCA	5025
1465	UUAUGGAA G UGAGUGAA	3740	TTCACTCA GGCCTAGCTACAACGA TTCCATAA	5026
1469	GGAGUGUA G UGAAAGAG	3741	CTCTTTCA GGCCTAGCTACAACGA TCACCTCC	5027
1478	UGAAGAGG A CACAGGAA	3742	TTCCGTGT GGCCTAGCTACAACGA CTCTTTCA	5028
1480	AAAGAGAC A CAGAAAUU	3743	ATTTCTGT GGCCTAGCTACAACGA GTCTCTTT	5029
1487	CACAGGAA A UUAUACUG	3744	CAGTGTAA GGCCTAGCTACAACGA TTCTGTGT	5030
1490	AGGAUUUU A CAGUGUCA	3745	TGACAGTG GGCCTAGCTACAACGA AATTTCTT	5031
1492	GAUUUUAC A CUGUACUC	3746	GATGACAG GGCCTAGCTACAACGA GTAAATTC	5032
1495	AUUAACUC G UCAUCCUU	3747	AAGGATGA GGCCTAGCTACAACGA AGTGTAA	5033
1498	ACACUGUC A UCCUUACC	3748	GGTAAGGA GGCCTAGCTACAACGA GACATGAT	5034
1504	UCAUCCUU A CCAUCCC	3749	GGGATTGG GGCCTAGCTACAACGA AAGGATGA	5035
1508	CCUUAACA A UCCCAUUU	3750	AAATGGGA GGCCTAGCTACAACGA TGGTAAGG	5036
1513	CCAUUCCC A UUUCAAAG	3751	CTTTGAAA GGCCTAGCTACAACGA GGGATTGG	5037
1527	AGGAGGAA G CAGAGGCA	3752	TGGCTCTG GGCCTAGCTACAACGA TTCTCTTT	5038
1532	GAAGGAGA G CCAUUGGG	3753	CCACATGG GGCCTAGCTACAACGA TCTGCTTC	5039
1535	CAAGAGCC A UGUUGUCU	3754	AGACCACA GGCCTAGCTACAACGA GGGCTGCG	5040
1537	AGAGCCAU G UGUUUCUC	3755	AGAGACCA GGCCTAGCTACAACGA ATGGCTCT	5041
1540	GCCAUGGG G UCUUCUCG	3756	CAGAGAGA GGCCTAGCTACAACGA CACATGGC	5042
1543	UCUCUCUG G UUGUGUAU	3757	ATACACAA GGCCTAGCTACAACGA CAGAGAGA	5043
1552	CUCUGGUU G UGUUUGUC	3758	GACATACA GGCCTAGCTACAACGA AACCAAGG	5044
1554	CUGGUUGU G UAUUGUCC	3759	GGGACATA GGCCTAGCTACAACGA ACACCCAG	5045
1556	GGUUGUGU A UGUUCCAC	3760	GTGGGACA GGCCTAGCTACAACGA ACACACCC	5046
1558	UUGUGUAU G UCCCAACC	3761	GGGTGGGA GGCCTAGCTACAACGA ATACACAA	5047
1563	UUGUCCCC A CCCCAGAU	3762	ATCTGGGG GGCCTAGCTACAACGA GGGACATA	5048
1570	CACCCGAG A UUGGUGAG	3763	CTCACCAA GGCCTAGCTACAACGA CTGGGGTG	5049
1574	CCAGAUUG G UGAGAAAU	3764	ATTTCTCA GGCCTAGCTACAACGA CAATCTGG	5050
1581	GGUGAGAA A UCUUUAU	3765	ATTAGAGA GGCCTAGCTACAACGA TTCTCACC	5051
1588	AAUCUCUA A UCUUCUCU	3766	AGGAGAGA GGCCTAGCTACAACGA TAGAGATT	5052
1597	UCUCUCCU G UGGAUUCU	3767	GGAAATCA GGCCTAGCTACAACGA AGGAGAGA	5053
1601	UCCUUGGG A UCCCUAAC	3768	GGTAGGAA GGCCTAGCTACAACGA CCACAGGA	5054
1607	GGAUUCCU A CCAUUAAG	3769	CGTATGGG GGCCTAGCTACAACGA AGGAATCC	5055
1611	UCCUACCA G UACGGCAC	3770	GTGCCGTA GGCCTAGCTACAACGA TGGTAGGA	5056
1613	CUACAGAU A CGGCACCA	3771	TGGTGCCG GGCCTAGCTACAACGA ACTGGTAG	5057

WO 02/096927

PCT/US02/17674

134

1616	CCAGUACG	G	CACCACUC	3772	GAGTGGTG	GGCTAGCTACAACGA	CCTACTGG	5058
1618	AGUACGGC	A	CCACUCAA	3773	TTGAGTGG	GGCTAGCTACAACGA	GGCGTACT	5059
1621	ACGGCACC	A	CUCAACCG	3774	CGTTTGAG	GGCTAGCTACAACGA	GGTGCCGT	5060
1627	CCACUCAA	A	CGCUGACA	3775	TGTACGCG	GGCTAGCTACAACGA	TTGAGTGG	5061
1629	ACUCNAAC	G	CUGACATG	3776	CATGTCCG	GGCTAGCTACAACGA	GTTTGAGT	5062
1633	AAACGCGG	A	CAUGUACG	3777	CGTACATG	GGCTAGCTACAACGA	CAGCGTTT	5063
1635	ACCGUGAC	A	UGUACGGU	3778	ACCGTACA	GGCTAGCTACAACGA	GTCAGCGT	5064
1637	GCUGACAU	G	UACGUGUC	3779	AGACCGTA	GGCTAGCTACAACGA	ATGTCAGC	5065
1639	UGACAGUG	A	CGGUCUUA	3780	ATAGACCG	GGCTAGCTACAACGA	ACATGTCA	5066
1642	CAUGUACG	G	UCUAGGCC	3781	GGCATAGA	GGCTAGCTACAACGA	CGTACATG	5067
1646	UACGUGUC	A	UGCCAUUC	3782	GAATGGCA	GGCTAGCTACAACGA	AGACCGTA	5068
1649	CGGUUUAU	G	CCAUUCCU	3783	AGGAATGG	GGCTAGCTACAACGA	ATAGACCG	5069
1651	UCUAGGCC	A	UUCCTCCC	3784	GGGAGGAA	GGCTAGCTACAACGA	GGCATAGA	5070
1662	CCUCCCCC	G	CAUCACAU	3785	ATGCGATG	GGCTAGCTACAACGA	GGGCGAGG	5071
1664	UCCCCCGC	A	UCACAUCU	3786	GGATGTGA	GGCTAGCTACAACGA	CGGCGGCA	5072
1667	CCCGCUCU	A	CAUCCACU	3787	AGTGGATG	GGCTAGCTACAACGA	GATGCGGG	5073
1669	CGCAUACU	A	UCCACUGG	3788	CCAGTGGG	GGCTAGCTACAACGA	GTGATGCG	5074
1673	UCACAUCC	A	CUGGUUAU	3789	AATACGAG	GGCTAGCTACAACGA	GGATGTGA	5075
1677	AUCCACUG	G	UAUUGGCA	3790	TGCCAATA	GGCTAGCTACAACGA	CAGTGGAT	5076
1679	CCACUGGU	A	UUGGCGAU	3791	ACTGCCAA	GGCTAGCTACAACGA	ACCAATGG	5077
1683	UGGUUAUG	G	CAGUUGGA	3792	TCCAACCTG	GGCTAGCTACAACGA	CAATACCA	5078
1686	UAUUGGCA	G	UUGGAGGA	3793	TCCCTCAA	GGCTAGCTACAACGA	TGCCAATA	5079
1698	GGAGGAAG	G	UGGCGCAA	3794	TTGGCGCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTCCTC	5080
1700	GGAGGAGU	G	CGCGAACG	3795	CCTTGGCG	GGCTAGCTACAACGA	ACCTTTCG	5081
1702	AAAGGUGG	G	CCAACGAG	3796	CTCGTTGG	GGCTAGCTACAACGA	GCCTCTCT	5082
1706	GGGCGCCA	A	CGAGCGCA	3797	TGGGCTCG	GGCTAGCTACAACGA	TGGCGCAC	5083
1710	GCCACCGA	G	CCCAGCCA	3798	TGGCTGGG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTTGGC	5084
1715	CGAGGCCA	G	CCAAGCUG	3799	CAGCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	TGGGCTCG	5085
1720	CCAGCCAA	G	CUGUCUCA	3800	TGAGACAG	GGCTAGCTACAACGA	TGGGCTCG	5086
1723	GCCAGCGU	G	UCUCAGUG	3801	CAGTGAAG	GGCTAGCTACAACGA	AGCTTGGC	5087
1729	CUGUCUCA	G	UGACAAAC	3802	GTTTGTCA	GGCTAGCTACAACGA	TGAGACAG	5088
1732	UCUCAGUG	A	CAAAACCA	3803	TGGGTTTG	GGCTAGCTACAACGA	CAGTGAAG	5089
1736	AGUGACAA	A	CCCAUACC	3804	GGTATGGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGTCACT	5090
1740	ACAAACCC	A	UACCCUUG	3805	CAAGGGTA	GGCTAGCTACAACGA	GGGTTTGT	5091
1742	AAACCCAU	A	CCUUGUGG	3806	CACAGGGG	GGCTAGCTACAACGA	ATGGGTAT	5092
1749	AUACCCUU	G	UGAAGAAU	3807	ATCTTTCA	GGCTAGCTACAACGA	AAGGGTAT	5093
1752	UGUGAMGA	A	UGGAGAAAG	3808	CTTCTCCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTCACA	5094
1763	AUGGAGAA	G	UGUGGAGG	3809	CTCTCCCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTCCAT	5095
1765	GGAGAGUG	G	UGGAGGAC	3810	GTCTTCCA	GGCTAGCTACAACGA	ACTTCTCC	5096
1772	UGUGGAGG	A	CUUCAGCG	3811	CCTGGGAG	GGCTAGCTACAACGA	CCTCCACA	5097
1787	GGGAGGAA	A	UAAAAUUG	3812	CAATTTTA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTCTCC	5098
1792	GAUAUAAA	A	UGGAGGUU	3813	AACTTCAA	GGCTAGCTACAACGA	TTTATTTT	5099
1798	AAAUUGAA	G	UUAUAUAA	3814	TTTATTTA	GGCTAGCTACAACGA	TTCAATTT	5100
1802	UGAAGUUA	A	UAAAUUUC	3815	GATTTTTA	GGCTAGCTACAACGA	TAACTTCA	5101
1808	UAUAUAAA	A	UCAAUUUG	3816	CAAAATTGA	GGCTAGCTACAACGA	TTTTATTA	5102
1812	AAAUUACA	A	UUUGUCUC	3817	AGAGCAAA	GGCTAGCTACAACGA	TGAATTTT	5103
1816	AUCAAUUU	G	CUCUAADU	3818	AAATTAGAG	GGCTAGCTACAACGA	AAATTGAT	5104
1822	UUGUCULU	A	UUGAAGGA	3819	TCCTTCAA	GGCTAGCTACAACGA	TAGAGCAA	5105
1835	AGGAAAAA	A	CAAAACUG	3820	CAGTTTTG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTTCTT	5106
1840	AAACAAAA	A	CUGUAAGU	3821	ACTTACAG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTTTTT	5107
1843	ACAAACAU	G	UAGUAACC	3822	GGTACTIA	GGCTAGCTACAACGA	AGTTTGTG	5108
1847	AACUGUAA	G	UACCTUUG	3823	CAAGGGTA	GGCTAGCTACAACGA	TTACAGTT	5109
1849	CUGUAAGU	A	CCCUUGUU	3824	AACNAGGG	GGCTAGCTACAACGA	ACTTACAG	5110

WO 02/096927

PCT/US02/17674

135

1855	GUACCUU	G	UUAUCCAA	3825	TTGGATAA	GGCTAGCTACAACGA	AAGGGTAC	5111
1856	CCUUGUU	A	UCCAAAGC	3826	CGCTTGGA	GGCTAGCTACAACGA	AACAAGGG	5112
1864	UUAUCCAA	G	CAGCAAAU	3827	ATTGGCCG	GGCTAGCTACAACGA	TTGGATAA	5113
1867	UCCAAAGC	G	CAAAUUG	3828	CACATTTG	GGCTAGCTACAACGA	CGCTTGGA	5114
1871	AGCGGCAA	A	UGUGUCAG	3829	CTGACACA	GGCTAGCTACAACGA	TGGCCGCT	5115
1873	CGGCAAAU	G	UGUCAGCU	3830	AGCTGACA	GGCTAGCTACAACGA	ATTGGCCG	5116
1875	GCAAAUGU	G	UCAGCUUU	3831	AAAGCTGA	GGCTAGCTACAACGA	ACATTTGC	5117
1879	AUGUGUCA	G	CUUGUAC	3832	GTACAAA	GGCTAGCTACAACGA	TGACACAT	5118
1884	UCAGCUUU	G	UACAAUUG	3833	CATTTGTA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGCTGA	5119
1886	AGCUUUGU	A	CAAAUUG	3834	CACATTTG	GGCTAGCTACAACGA	ACAAAGCT	5120
1890	UGUACAA	A	UGUGAAGC	3835	GCTTACCA	GGCTAGCTACAACGA	TTGTACAA	5121
1892	GUACAAAU	G	UGAAGCG	3836	CGGCTTCA	GGCTAGCTACAACGA	ATTGTGAC	5122
1897	AUUGUAA	G	CGGACAC	3837	GTTCACCG	GGCTAGCTACAACGA	TTTACATT	5123
1900	GUAGAGCG	G	UCACAAA	3838	TTTGTGGA	GGCTAGCTACAACGA	CGCTTCAC	5124
1904	AGCGGUCA	A	CAAAUUG	3839	CGACTTTG	GGCTAGCTACAACGA	TGACCGCT	5125
1909	UACACAAA	G	UCGGGAGA	3840	TCTCCCGA	GGCTAGCTACAACGA	TTTGTGGA	5126
1927	GAGAGAGG	G	UGAUCCU	3841	GGAGATCA	GGCTAGCTACAACGA	CCTCTCTC	5127
1930	AGAGGGUG	A	UCUCCUUC	3842	GAGGAGGA	GGCTAGCTACAACGA	CACCTCTC	5128
1940	CUCCUCC	A	CGUGACCA	3843	TGCTCAG	GGCTAGCTACAACGA	GGAGGAG	5129
1942	CUUCCAC	G	UGACAGG	3844	CCTGCTCA	GGCTAGCTACAACGA	GTGGAGG	5130
1945	UCCACGUG	A	CCAGGGU	3845	ACCCCTGG	GGCTAGCTACAACGA	CACGTGGA	5131
1952	GACCAAGG	G	UCCUAAA	3846	TTTCAGGA	GGCTAGCTACAACGA	CCCTGGTC	5132
1960	GUCCUGAA	A	UUAUUUG	3847	CAAAATGA	GGCTAGCTACAACGA	TTTACGAC	5133
1963	CUGAAAUU	A	CUUUGCAA	3848	TTGCAAGG	GGCTAGCTACAACGA	AAATTTCA	5134
1968	AUUAUUUU	G	CAACCUGA	3849	TCAGGTGG	GGCTAGCTACAACGA	AAAGTAA	5135
1971	ACUUUGCA	A	CCUGACAU	3850	ATGTCAGG	GGCTAGCTACAACGA	TGCAAGT	5136
1976	GCAACCUG	A	CAUGCAGC	3851	GCTGCAATG	GGCTAGCTACAACGA	CAGGTGCG	5137
1978	AACCUAG	A	UGCAGGCC	3852	GGGCTGCA	GGCTAGCTACAACGA	GTCAAGGT	5138
1980	CUUGACAU	G	CAGCCAC	3853	GTGGGCTG	GGCTAGCTACAACGA	ATGTCAGG	5139
1983	GACAUGCA	G	CCCACUGA	3854	TCAGTGGG	GGCTAGCTACAACGA	TGCATGTC	5140
1987	UGCAGCCC	A	CUAGCAG	3855	CTGCTCAG	GGCTAGCTACAACGA	GGGCTGCA	5141
1992	CCCAUGA	G	CAGGAGAG	3856	CTCTCTCG	GGCTAGCTACAACGA	TCACTGGG	5142
2000	GCAAGAGA	G	CGUGUUUU	3857	AAGACAGG	GGCTAGCTACAACGA	TCTCTCTG	5143
2002	AGGAGAGC	G	UGUCUUUG	3858	CAAGACCA	GGCTAGCTACAACGA	GCTCTCCT	5144
2004	GAGAGCGU	G	UCUUUGUG	3859	CACAAAGA	GGCTAGCTACAACGA	AGGCTCTC	5145
2010	GGGCUUUU	G	UGUGGAC	3860	GTGCAACA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGACAC	5146
2013	CUUUUGUG	G	UGCAGUGC	3861	GCAATGCA	GGCTAGCTACAACGA	CACAAAGA	5147
2015	UUUGUGUG	G	CACUGCAG	3862	CTGCAATG	GGCTAGCTACAACGA	ACCAACAA	5148
2017	UGUGGUGC	A	CUGCAGAC	3863	GTCTGACG	GGCTAGCTACAACGA	GCAACACA	5149
2020	GGUGGACU	G	CAGACAGA	3864	TCTGTCTG	GGCTAGCTACAACGA	AGTGACCC	5150
2024	CACUGCAG	A	CAGAUCAA	3865	TAGATCTG	GGCTAGCTACAACGA	CTGCAATG	5151
2028	GCAAGCAG	A	UCUACGUU	3866	AACTTAGA	GGCTAGCTACAACGA	CTGTCTGC	5152
2032	ACAGAUUU	A	CGUUCAG	3867	CTCAUACG	GGCTAGCTACAACGA	AGATCTGT	5153
2034	AGAUUUAU	G	UUUGAGAA	3868	TTCTCAAA	GGCTAGCTACAACGA	GTAGATCT	5154
2042	GUUGAGAA	A	CCUACAUU	3869	ATGTCAGG	GGCTAGCTACAACGA	TCTCAAAC	5155
2047	AGAACCUU	A	CAUGGUAC	3870	GTACCATG	GGCTAGCTACAACGA	GAGGTTCT	5156
2049	AACCUCAU	A	UGGUACAA	3871	TTGTACCA	GGCTAGCTACAACGA	GTGAGGTT	5157
2052	CUACAUUG	G	UACAAGCU	3872	AGCTTGTG	GGCTAGCTACAACGA	CATGTGAG	5158
2054	CACAUUGU	A	CAGGCUUG	3873	CAGGCTTG	GGCTAGCTACAACGA	ACCATGTG	5159
2058	UGGUACAA	G	CUUGGCC	3874	GGGCCAAG	GGCTAGCTACAACGA	TTGTACCA	5160
2063	CAAGCUUG	G	CCCACAGC	3875	GCTGTGGG	GGCTAGCTACAACGA	CAAGCTTG	5161
2067	CUUGGCC	A	CAGCCUUG	3876	AGAGGCTG	GGCTAGCTACAACGA	GGGCCAAG	5162
2070	GGCCACAA	G	CCUUGGCC	3877	GGCAGAGG	GGCTAGCTACAACGA	TGTGGGCC	5163

WO 02/096927

PCT/US02/17674

136

2076	CAGCCUUC	G	CCAAUCCA	3878	TGGATTGG	GGCTAGCTACAACGA	AGAGGCTG	5164
2080	CCUUGCCA	A	UCCAUUG	3879	CACATGGA	GGCTAGCTACAACGA	TGGCAGAG	5165
2084	GCCAAUCC	A	UUGGGGAG	3880	CTCCACA	GGCTAGCTACAACGA	GGATTGGC	5166
2086	CAAUCCAU	G	UGGAGAG	3881	CTCTCCA	GGCTAGCTACAACGA	ATGGATTG	5167
2094	GUUGGAGA	G	UUGCCAC	3882	GTGGGCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTCCAC	5168
2097	GGAGAGUU	G	CCCACACC	3883	GGTGTGG	GGCTAGCTACAACGA	AACCTCTC	5169
2101	AGUUGCCC	A	CACCUGUU	3884	AACAGGTG	GGCTAGCTACAACGA	GGCCAAC	5170
2103	UUGCCACC	A	CCUGUUUG	3885	CAACAGG	GGCTAGCTACAACGA	GTGGGCA	5171
2107	CCACACCU	G	UUUGCAAG	3886	CTTGCAAA	GGCTAGCTACAACGA	AGGTGTGG	5172
2111	ACUUGUUU	G	CAAGAACU	3887	AGTTCTTG	GGCTAGCTACAACGA	AAACAGGT	5173
2117	UUGCAAGA	A	CUUGGAUA	3888	TATCCAG	GGCTAGCTACAACGA	TCTTGCAA	5174
2123	GAACUUGG	A	UACUUUUU	3889	AAAGAGTA	GGCTAGCTACAACGA	CCAGTTTC	5175
2125	ACUUGGAA	A	CUCUUUG	3890	CCAAAGAG	GGCTAGCTACAACGA	ATCCAAAT	5176
2136	CUUUGGAA	A	UUGAAUGC	3891	GCATTCAA	GGCTAGCTACAACGA	TCCCAAG	5177
2141	GAUUGGA	A	UCCACCA	3892	TGGTGGCA	GGCTAGCTACAACGA	TCAATTTC	5178
2143	AAUUGAAU	G	CCACCAG	3893	CATGTTGG	GGCTAGCTACAACGA	ATTCAATT	5179
2146	UGAAUGCC	A	CCAGGUUC	3894	GAACATGG	GGCTAGCTACAACGA	GGCATTCA	5180
2149	AUGCCACC	A	UGUUCUUC	3895	AGAGACA	GGCTAGCTACAACGA	GGTGGCAT	5181
2151	GCCACCAU	G	UUCUCUAA	3896	TTAGAGAA	GGCTAGCTACAACGA	ATGGTGGC	5182
2159	GUUCUCUA	A	UAGCACA	3897	TTGTGCTA	GGCTAGCTACAACGA	TAGAGAAC	5183
2162	CUUUAUA	G	CACAAAG	3898	CATTGTGG	GGCTAGCTACAACGA	TATPAGAG	5184
2164	CUAAUAGC	A	CAAAUAGC	3899	GTCAATTG	GGCTAGCTACAACGA	GCTATTAG	5185
2168	UAGCACA	A	UGCAUUU	3900	AAATGTCA	GGCTAGCTACAACGA	TGTGTGCTA	5186
2171	CACAAUUG	A	CAUUUGGA	3901	TCAAAATG	GGCTAGCTACAACGA	CATTGTGG	5187
2173	CAAAUGAC	A	UUUUUADC	3902	GATCAAAA	GGCTAGCTACAACGA	GTCAATTG	5188
2179	ACAUUUG	A	UGAUGGAG	3903	CTCCATGA	GGCTAGCTACAACGA	CAAAATGT	5189
2182	UUUUGAUC	A	UGGAGCUU	3904	AAGCTCCA	GGCTAGCTACAACGA	GATCAAAA	5190
2187	AUCAUGGA	G	CUUAGAA	3905	TCTTTAAG	GGCTAGCTACAACGA	TCATGAT	5191
2195	GCUUAGA	A	UGCAUCCU	3906	AGGATGCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTAGGC	5192
2197	UUUAGAAU	G	CAUCCUUG	3907	CAAGGATG	GGCTAGCTACAACGA	ATTCTTAA	5193
2199	AAAGAUCC	A	UCCUUGCA	3908	TGCAAGGA	GGCTAGCTACAACGA	GCATTCTT	5194
2205	GCAUCCUU	G	CAAGACCA	3909	TGTTCTTG	GGCTAGCTACAACGA	AAGGATGC	5195
2210	CUUGCAGG	A	CCAGGAG	3910	CTCCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	CCTGCAAG	5196
2219	CCAAAGAG	A	CUAUGUCU	3911	AGACATAG	GGCTAGCTACAACGA	CTCCTTGG	5197
2222	AGAGACTU	A	UGUCUGCC	3912	GGCAGACA	GGCTAGCTACAACGA	AGTCTCCT	5198
2224	GAGACTAU	G	UCUGCCUU	3913	AAGGCAAG	GGCTAGCTACAACGA	ATAGTCTC	5199
2228	CUAUGUCU	G	CCUUGCUC	3914	GAGCAAGG	GGCTAGCTACAACGA	AGACATAG	5200
2233	UCUGCCUU	G	CUCAAGAC	3915	GTCTTGAG	GGCTAGCTACAACGA	AAGGCAGA	5201
2240	UCUCUAA	A	CAGGAGAA	3916	TCTTCTTG	GGCTAGCTACAACGA	CTTGAGCA	5202
2248	ACAGGAG	A	CCAGGAAA	3917	TTTCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	CTTCTCTT	5203
2259	AAAGAAAG	A	CAUUGCUU	3918	ACGCAATG	GGCTAGCTACAACGA	CTTTCTTT	5204
2261	GAAGAGAC	A	UUGCGUGG	3919	CCAGCCAA	GGCTAGCTACAACGA	GTCTTTTC	5205
2264	AAAGAAUU	G	CGUGGUCA	3920	TGACCAAG	GGCTAGCTACAACGA	AATGTCTT	5206
2266	GAUUAUGC	G	UGUUCAGG	3921	CCTGACCA	GGCTAGCTACAACGA	GCATGTCT	5207
2269	AUUGCGUG	G	UCAGGCAG	3922	CTGCTTGA	GGCTAGCTACAACGA	CACGCAAT	5208
2274	GUUGGCA	G	CAGUUCAC	3923	GTGAGCTG	GGCTAGCTACAACGA	CTGACCAG	5209
2277	GUCAGGCA	G	CUCAAGUU	3924	ACTGTGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTTGAC	5210
2281	GGCAGCUC	A	CAGUCCUA	3925	TAGGACTG	GGCTAGCTACAACGA	GAGCTGCC	5211
2284	AGCUCACA	G	UCCUAGAG	3926	CTCTAGGA	GGCTAGCTACAACGA	TGTAGGCT	5212
2292	GUCCUAGA	G	CGUGUGGC	3927	GCCACACG	GGCTAGCTACAACGA	TCTAGGAC	5213
2294	CUUAGAGC	G	UGUGGCAC	3928	GTGCCACA	GGCTAGCTACAACGA	GCTTAGGG	5214
2296	UAGAGCGU	G	UGGCACCC	3929	GGGTGCCA	GGCTAGCTACAACGA	ACGCTCTA	5215
2299	AGCGUGUG	G	CACCCACG	3930	CGTGGGTG	GGCTAGCTACAACGA	CACACGCT	5216

WO 02/096927

PCT/US02/17674

137

2301	CGUGGGC A CCCACGAU	3931	ATCGTGGG GCCTAGCTACAAAGA GCCACAG	5217
2305	UGGACCC A CGAUACA	3932	TGTGATCG GCCTAGCTACAAAGA GGTGCCA	5218
2308	CACCAAG A UCACAGGA	3933	TCTGTGA GCCTAGCTACAAAGA CGTGGTG	5219
2311	CCACGATC A CAGGAAC	3934	GTTTCTTG GCCTAGCTACAAAGA GATCGTG	5220
2318	CACAGGA A CUGGAGA	3935	TCTCCAGG GCCTAGCTACAAAGA TCTGTGT	5221
2327	CUGGAGA A UCAGACGA	3936	TCTGTGA GCCTAGCTACAAAGA TCTCCAG	5222
2332	AGAUACG A CGACAGU	3937	ACTTGTCT GCCTAGCTACAAAGA CTGATCT	5223
2335	AUCAGACG A CAGUAU	3938	AATGCTTG GCCTAGCTACAAAGA CGTGTGT	5224
2339	GCAGACA A UAUUGGG	3939	CCCCATA GCCTAGCTACAAAGA TTGCTGT	5225
2341	CGACAAGU A UUGGGGA	3940	TCTCCAA GCCTAGCTACAAAGA ACTGTGT	5226
2351	UGGGAAA A CAUGAAG	3941	CTTCTGAT GCCTAGCTACAAAGA TTTCCCA	5227
2353	GGAAAGC A UCGAAGU	3942	GACTTGA GCCTAGCTACAAAGA GGTTCCT	5228
2359	GAUCGAA A UCUCAUG	3943	GCATGAGA GCCTAGCTACAAAGA TTCGATC	5229
2364	GAGUCUC A UGCACGC	3944	GCCTGCA GCCTAGCTACAAAGA GAGATCT	5230
2368	AGUCUAU G CACGCAU	3945	ATGCGTGT GCCTAGCTACAAAGA ATGAGAT	5231
2368	UUCACGC A CGCAUUC	3946	AGATGCG GCCTAGCTACAAAGA GCATGAG	5232
2371	CAUGACG G CAUCUGG	3947	CCGAGATG GCCTAGCTACAAAGA CGTGATG	5233
2373	UGACGCG A UCGGGAA	3948	TCTCCAGA GCCTAGCTACAAAGA GCGTGCA	5234
2381	AUCUGGA A UCCCCUC	3949	GAGGGGA GCCTAGCTACAAAGA TCCAGAT	5235
2391	CCCCUCC A CAGAUCAU	3950	ATGATCTG GCCTAGCTACAAAGA GAGGGGG	5236
2395	CUCCACG A UCAUGGG	3951	CCACATGA GCCTAGCTACAAAGA CTGTGAG	5237
2398	CACGAUC A UGUGUUT	3952	AAACCACA GCCTAGCTACAAAGA GATCTGT	5238
2400	CAGAUCAU G UGUUUA	3953	TAAACCA GCCTAGCTACAAAGA ATGATCTG	5239
2403	AUCAUGU G UUAUAAGA	3954	TCTTAA GCCTAGCTACAAAGA CACATGAT	5240
2411	GUUUAAG A UUAUAAGA	3955	TCTATTA GCCTAGCTACAAAGA CTTTAAAC	5241
2414	UAAAGUA A UGAGCCC	3956	GGTCTCA GCCTAGCTACAAAGA TATCTTA	5242
2419	AUAUAG A CCCUGUA	3957	TACAGGG GCCTAGCTACAAAGA CTCATTA	5243
2425	AGACCUU G UAGAAGAC	3958	GTCTTCTA GCCTAGCTACAAAGA AAGGTTCT	5244
2432	UGUAGAAG A CUCAGGCA	3959	TGCTGAG GCCTAGCTACAAAGA CTCTACA	5245
2438	AGACUGA G CAUUGUAU	3960	ATACATG GCCTAGCTACAAAGA CTGATCT	5246
2440	ACUCAGG C UUGUAUUG	3961	CAATACA GCCTAGCTACAAAGA GCTGAT	5247
2443	CAGGCAU G UAUAGAAG	3962	CTTCAATA GCCTAGCTACAAAGA AATGCTG	5248
2445	GGCAUUGU A UGAAAGGA	3963	TCTTCAA GCCTAGCTACAAAGA ACAATGC	5249
2453	AUUGAAGG A UGGGAACC	3964	GGTCCCA GCCTAGCTACAAAGA CCTCAAT	5250
2459	GGUUGGA A CCGGAACC	3965	GGTCCGG GCCTAGCTACAAAGA TCCATCC	5251
2465	GACCCGA A CUCACUA	3966	TAGTGAG GCCTAGCTACAAAGA TCCGTTCT	5252
2470	GAACUUC A CUAUCCG	3967	GGGATAG GCCTAGCTACAAAGA GAGTTCC	5253
2473	ACCUCACU A UCCGCGA	3968	TCTGGGA GCCTAGCTACAAAGA AGTGAGT	5254
2477	CACUAUCC G CAGAGUGA	3969	TCACTCTG GCCTAGCTACAAAGA GATAGTG	5255
2482	UCCGAGA G UGAGGAG	3970	CTTCTCA GCCTAGCTACAAAGA TCTGGGA	5256
2495	GAGGAGG A CGAAGGCC	3971	GGCTTCTG GCCTAGCTACAAAGA CCTGCTTC	5257
2501	GGACGAAG G CCUCACA	3972	TGTAGAG GCCTAGCTACAAAGA CTTCTCT	5258
2507	AGGCCUCU A CACUGGCC	3973	GGCAGTG GCCTAGCTACAAAGA AGAGGCT	5259
2509	GCCUCUAC A CUGGCCAG	3974	CTGCGAG GCCTAGCTACAAAGA GTAGAGG	5260
2513	CUACACTT G CCGGCAU	3975	ATGCTG GCCTAGCTACAAAGA AGGTGTAG	5261
2518	CCUGCCAG G CAUGCAGU	3976	ACTGCTG GCCTAGCTACAAAGA CTGCGAG	5262
2520	UGCCAGG C AUCAGUGU	3977	ACACTGCA GCCTAGCTACAAAGA GCTGCGA	5263
2522	CCAGGCAU G CAGUGUUC	3978	GAACACTG GCCTAGCTACAAAGA ATGCTGG	5264
2525	GGCAUGCA G UGUUCUG	3979	CAGAACCA GCCTAGCTACAAAGA TGCAATG	5265
2527	CAUGCAGU G UUCUGGCC	3980	GCCAAGAA GCCTAGCTACAAAGA ACTGCAIT	5266
2534	UGUUCUG G CUGUGCA	3981	TGCGACAG GCCTAGCTACAAAGA CAAGAAC	5267
2537	UCUUGCU G UGCAAAAG	3982	CTTTTGCA GCCTAGCTACAAAGA AGCCAGA	5268
2539	UUGGUGU G CAAAGUG	3983	CACTTTG GCCTAGCTACAAAGA ACAGCAA	5269

WO 02/096927

PCT/US02/17674

138

2545	GUGCAAAA	G	UGGAGGCA	3984	TGCTTCCA	GGCTAGCTACAACGA	TTTTCAC	5270
2551	AAGUGGAG	G	CAUUUUUC	3985	GAAAAATG	GGCTAGCTACAACGA	CTCCACTT	5271
2553	GUGGAGGC	A	UUUUUCAA	3986	ATGAJAAA	GGCTAGCTACAACGA	GGCTCCAC	5272
2560	CAUUUUUC	A	UAAUAGAA	3987	TTCTATTG	GGCTAGCTACAACGA	GAAAAATG	5273
2563	UUUUCAUA	A	UGGAGGCU	3988	ACCTTCTA	GGCTAGCTACAACGA	TATGAAAA	5274
2570	AAUAGGAG	G	UGCCCGGG	3989	CCTGGGCA	GGCTAGCTACAACGA	CTTCATTT	5275
2572	UAGAGGCU	G	CCGAGGAA	3990	TTCTTGGG	GGCTAGCTACAACGA	ACCTTCTA	5276
2584	AGGAAAAA	A	CGAACUUG	3991	CAAGTTTG	GGCTAGCTACAACGA	CTTTTCTT	5277
2588	AAAGACGA	A	CUUGGAAA	3992	TTTCCGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTCTTT	5278
2596	ACUUGGAA	A	UCAUUUUU	3993	AATTAATG	GGCTAGCTACAACGA	TTCCAGTT	5279
2599	UGGAAUUC	A	UUUUUCAA	3994	TAGAAATA	GGCTAGCTACAACGA	GATTTCCA	5280
2602	AAAUCAUU	A	UUUAGUUA	3995	TACTAGAA	GGCTAGCTACAACGA	AATGATTT	5281
2608	UUUUUUUA	G	UAGGACCG	3996	CGTGCCCTA	GGCTAGCTACAACGA	TAGAAATA	5282
2612	UUUAGUAG	G	CACGCGCG	3997	CCGCCGTTG	GGCTAGCTACAACGA	CTACTAGA	5283
2614	UAGUAGGC	A	CGCGCGUG	3998	CACCGCCG	GGCTAGCTACAACGA	GGCTACTA	5284
2617	UAGGCAAC	G	CGGUGUUU	3999	AATCACCG	GGCTAGCTACAACGA	CGTGCTTA	5285
2620	UGACGCGC	G	UGAUUGCC	4000	GGCAATCA	GGCTAGCTACAACGA	CGCGTGCC	5286
2623	CGCGGUGU	A	UUUGCAUG	4001	CATGGCAA	GGCTAGCTACAACGA	CACCGCGG	5287
2626	CGGUGAUU	G	CCAUGUUC	4002	GAAACATGG	GGCTAGCTACAACGA	AATCACCG	5288
2629	UGAUUGCC	A	UUUUUUUC	4003	GAAAGACA	GGCTAGCTACAACGA	GGCAATCA	5289
2631	AUUGCCAT	G	UUUUUUUG	4004	CAGAAAGAA	GGCTAGCTACAACGA	ATGGCAAT	5290
2640	UUUUUUUG	G	CUACUUUU	4005	AGAAATAG	GGCTAGCTACAACGA	CAGAAAGAA	5291
2643	UUUUUGCU	A	CUUUUUUU	4006	ACRAAGAG	GGCTAGCTACAACGA	AGCCAGAA	5292
2650	UUUUUUUU	G	UCAUUAUC	4007	GATGATGA	GGCTAGCTACAACGA	AAGAATGA	5293
2653	UUUUUUUC	A	UCUUUUUA	4008	TAGATATG	GGCTAGCTACAACGA	GACAAAGAA	5294
2656	UUUUUUUC	A	UCCUACGG	4009	CCGTAGGA	GGCTAGCTACAACGA	GATGACAA	5295
2661	AUCAUUUU	A	CGGACCGU	4010	ACGGTCCG	GGCTAGCTACAACGA	AGGATGAT	5296
2665	UCCUACGG	A	CCUUUAAG	4011	CTTAACGG	GGCTAGCTACAACGA	CCGTAGGA	5297
2668	UACGGAAC	G	UUUAGCGG	4012	CCGCTTAA	GGCTAGCTACAACGA	GGTCCGTA	5298
2673	ACCGUUUA	G	CGGGCCAA	4013	TTGGCCCG	GGCTAGCTACAACGA	TTAACGGT	5299
2677	UUUAGCGG	G	CCAUGGGA	4014	TCCATTGG	GGCTAGCTACAACGA	CCGCTTAA	5300
2681	GCGGCGCA	A	UGGAGGGG	4015	CCCTTCCA	GGCTAGCTACAACGA	TGGCCCGC	5301
2691	GGAGGGGA	A	CUAGAGAC	4016	CTCTTCAG	GGCTAGCTACAACGA	TCCCTTCC	5302
2698	AACUGAAG	A	CAGGCUAC	4017	GTAGCCCTG	GGCTAGCTACAACGA	CTTCAGTT	5303
2702	GAAGACAG	G	CUACUUUG	4018	ACAAATAG	GGCTAGCTACAACGA	CTGTCTTC	5304
2705	GAAGAGCU	A	CUUUGUCA	4019	TGSAACAG	GGCTAGCTACAACGA	AGCCTGTC	5305
2709	GGUUAUUU	G	UCCAUUGU	4020	ACGATGGA	GGCTAGCTACAACGA	AGGTAGCC	5306
2713	ACUUGUCC	A	UCGUCAUG	4021	CATGACGA	GGCTAGCTACAACGA	GGACAGGT	5307
2716	UGUCCAUU	G	UCAUGGAU	4022	ATCCATGA	GGCTAGCTACAACGA	GATGGACA	5308
2719	CCAUGUUC	A	UGGAGUCA	4023	TGGATCCA	GGCTAGCTACAACGA	GACGATGG	5309
2723	CGUUAUUG	A	UCCAGAUU	4024	CATCTGGA	GGCTAGCTACAACGA	CCATGACG	5310
2729	GGAUUCCG	A	UGAACUCC	4025	GGAATTTA	GGCTAGCTACAACGA	CTGGATCC	5311
2733	CCAGAUUA	A	CUCCCAUU	4026	AATGCGAG	GGCTAGCTACAACGA	TCAATCTGG	5312
2739	GAACUCCC	A	UUUGAUGA	4027	TCAATCAA	GGCTAGCTACAACGA	GGGATGTC	5313
2744	CCCAUUGG	A	UGAACAUU	4028	AATGTTCA	GGCTAGCTACAACGA	CCATGCGG	5314
2748	UUUGAUUA	A	CAUUGUGA	4029	TCACAATG	GGCTAGCTACAACGA	TCAATCAA	5315
2750	GGAGGAAC	A	UUUGGAAC	4030	GTTCACAA	GGCTAGCTACAACGA	GTTCAATC	5316
2753	UGAACAUU	G	UGAACGAC	4031	GTCTTTCA	GGCTAGCTACAACGA	AATGTTCA	5317
2757	CAUUGUGA	A	CGACUGCC	4032	GGCAGTCG	GGCTAGCTACAACGA	TCACAATG	5318
2760	UGUGAACC	A	CUGCCUUA	4033	TANGGCAG	GGCTAGCTACAACGA	CGTTCACA	5319
2763	GAACGACU	G	CCUUAUGA	4034	TCAATAGG	GGCTAGCTACAACGA	AGTCTGTC	5320
2768	ACUGCCUU	A	UGAUGCCA	4035	TGGCATCA	GGCTAGCTACAACGA	AAGGCAGT	5321
2771	GCCUUAUG	A	UGCCAGCA	4036	TGCTGGCA	GGCTAGCTACAACGA	CATAAGGC	5322

WO 02/096927

PCT/US02/17674

139

2773	CUUAUGAU	G	CCAGCAAA	4037	TTTGCTGG	GGCTAGCTACAACGA	ATCATAG	5323
2777	UGAUGCA	G	CAAUGGG	4038	CCCATTTG	GGCTAGCTACAACGA	TGGCATCA	5324
2781	GCCAGCAA	A	UGGGAUU	4039	AATTCCCA	GGCTAGCTACAACGA	TTGCTGGC	5325
2787	AAUUGGA	A	UUCCCAG	4040	CTGGGAA	GGCTAGCTACAACGA	TCCATTT	5326
2798	CCCAGAG	A	CCGCGUA	4041	TCAGCCGG	GGCTAGCTACAACGA	CTCTGGG	5327
2802	AGAGCCG	G	CUGAAGCU	4042	AGCTTCAG	GGCTAGCTACAACGA	CGGTCTCT	5328
2808	CGGUGAA	G	CUAGGUA	4043	TTACCTAG	GGCTAGCTACAACGA	TTCAGCCG	5329
2813	GAAGCUAG	G	UAGCCUC	4044	GAGGCTTA	GGCTAGCTACAACGA	CTAGCTTC	5330
2817	CUAGGUA	G	CCUCUUG	4045	CCAGAGG	GGCTAGCTACAACGA	TTACCTAG	5331
2825	GCUCUUG	G	CCGUGUG	4046	CACCAAG	GGCTAGCTACAACGA	CAGAGGCG	5332
2828	UCUUGCC	G	UGGUGCCU	4047	AGGACCA	GGCTAGCTACAACGA	GGCCAAGA	5333
2831	UGGCGUG	G	UGCCUUG	4048	CAAAGCA	GGCTAGCTACAACGA	CACGGCCA	5334
2833	GCCUGGU	G	CCUUGGC	4049	GCCAAGG	GGCTAGCTACAACGA	ACCAGGCG	5335
2840	UGCCUUG	G	CCAAGUA	4050	TCACCTGG	GGCTAGCTACAACGA	CAGAGCA	5336
2845	UGGCCAA	G	UGAUGAA	4051	TTCAATCA	GGCTAGCTACAACGA	TTGGCCAA	5337
2848	GCCAAGU	A	UUGAAGCA	4052	TGCTTCAA	GGCTAGCTACAACGA	CACCTGGC	5338
2854	UGAUGAA	G	CAGAUGCC	4053	GGCATCTG	GGCTAGCTACAACGA	TTCAATCA	5339
2858	UGAAGCAG	A	UGCCUUG	4054	CAAAGCA	GGCTAGCTACAACGA	CTGCTCA	5340
2860	AAGCAGU	G	CCUUGGA	4055	TCCAAAG	GGCTAGCTACAACGA	ATCTGCTT	5341
2869	CCUUGGA	A	UUGAAGG	4056	CTTGTCAA	GGCTAGCTACAACGA	TCCAAAGG	5342
2873	UGGAUUG	A	CAAGACAG	4057	CTGTCTTG	GGCTAGCTACAACGA	CAATTCGA	5343
2878	UUGACAG	A	CAGACACU	4058	AGTTGCTG	GGCTAGCTACAACGA	CTTGTCAA	5344
2881	ACAAGACA	G	CACCUUGC	4059	CGAAGTG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTGTGT	5345
2884	AGACAGCA	A	CUUGCAGG	4060	CTTGCAAG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTGTGT	5346
2888	AGCAACUU	G	CAGACAG	4061	CTGTCTTG	GGCTAGCTACAACGA	AGTTGTCT	5347
2893	CUUGCAGG	A	CAGUAGCA	4062	TGCTACTG	GGCTAGCTACAACGA	CTTGCAAG	5348
2896	GCAGAGCA	G	UAGCAGUC	4063	GACTGCTA	GGCTAGCTACAACGA	TGCTCTGC	5349
2899	GGACAGUA	G	CAGUCAA	4064	TTTGACTG	GGCTAGCTACAACGA	TACTGTCC	5350
2902	CAGUAGCA	G	UCAAAGU	4065	CATTTTGA	GGCTAGCTACAACGA	TGCTACTG	5351
2908	CAGUCAA	A	UGUUGAAA	4066	TTTCAACA	GGCTAGCTACAACGA	TTTGACTG	5352
2910	GUCAAAAU	G	UUGAAAGA	4067	TCTTTCAA	GGCTAGCTACAACGA	ATTTTGAC	5353
2923	AAGAAGGA	G	CAACACAC	4068	GTGTGTGT	GGCTAGCTACAACGA	TCTTTCTT	5354
2926	AAGAGCA	A	CACACAGU	4069	ACTGTGTG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTCTCT	5355
2928	GGAGCAAC	A	CACAGUGA	4070	TCACTGTG	GGCTAGCTACAACGA	GTGTCTCC	5356
2930	AGCAACAC	A	CAGUGAGC	4071	GCTCACTG	GGCTAGCTACAACGA	GTGTGTCT	5357
2933	AGCAACCA	G	UGAGCAUC	4072	GATGCTCA	GGCTAGCTACAACGA	TGTGTGTT	5358
2937	CACAGUGA	G	CAUCGAGC	4073	GCCTGATG	GGCTAGCTACAACGA	TCACTGTG	5359
2939	CAGUAGC	A	UCGAGCUC	4074	GAGCTCGA	GGCTAGCTACAACGA	GCTCACTG	5360
2944	AGCAUCGA	G	CCUCUAG	4075	CATGAGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGATGTCT	5361
2950	GAGCUCUC	A	UGUCUGAA	4076	TTCAAGCA	GGCTAGCTACAACGA	GAGAGCTC	5362
2952	GCUCUCAU	G	UCUGAACU	4077	AGTTCAAG	GGCTAGCTACAACGA	ATGAGAGC	5363
2958	AUGUCUGA	A	CUCAAGAU	4078	ATCTTGAG	GGCTAGCTACAACGA	TCAAGCAT	5364
2965	AACUCAAG	A	UCCUCAU	4079	AATGAGGA	GGCTAGCTACAACGA	CTTGAGTT	5365
2971	AGUCCUC	A	UCCAUUU	4080	AATATGAA	GGCTAGCTACAACGA	GAGGATCT	5366
2975	CCUCAUUC	A	UAUUGGUC	4081	GACCAATA	GGCTAGCTACAACGA	GAATGAGG	5367
2977	UCAUUCAU	A	UUGGUCAC	4082	GTGACCAA	GGCTAGCTACAACGA	ATGAATGA	5368
2981	UCAUUAUG	G	UCACCAUC	4083	GATGCTGA	GGCTAGCTACAACGA	CAATATGA	5369
2984	UAUUGGUC	A	CCAUUCUA	4084	TGAGATGG	GGCTAGCTACAACGA	GACCAATA	5370
2987	UGGUCACC	A	UCUCAUUG	4085	CATTGAGA	GGCTAGCTACAACGA	GGTGACCA	5371
2993	CCAUCUCA	A	UGUGGUGA	4086	TGACCACA	GGCTAGCTACAACGA	TGAGATGG	5372
2995	AUCUCAAU	G	UGGUCAAC	4087	GTTGACCA	GGCTAGCTACAACGA	ATTGAGAT	5373
2998	UCAUUGUG	G	UCAACCU	4088	AAGGTTGA	GGCTAGCTACAACGA	CACATTGA	5374
3002	UGUGUCA	A	CCUCUAG	4089	CTAGAAGG	GGCTAGCTACAACGA	TGACCACA	5375

WO 02/096927

PCT/US02/17674

140

3011	CCUUCUAG	G	UGCCUGUA	4090	TACAGGCA	GGCTAGCTACAACGA	CTAGAAGG	5376
3013	UUUUGAGU	G	CCUGUACC	4091	GGTACAGG	GGCTAGCTACAACGA	ACCTAGAA	5377
3017	AGGUGCCU	G	UACCAAGC	4092	GCTTGGTA	GGCTAGCTACAACGA	AGGCAOCT	5378
3019	GUUCCUUG	A	CCAAGCCA	4093	TGCTCTGG	GGCTAGCTACAACGA	ACAGGCAC	5379
3024	UGUACCAA	G	CCAGGAGG	4094	CTCTCTGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGGTACA	5380
3033	CCAGGAGG	G	CCACUCAU	4095	ATGATGAG	GGCTAGCTACAACGA	CTCTCTGG	5381
3036	GGAGGACC	A	CUCAUUGU	4096	ACCATGAG	GGCTAGCTACAACGA	GGCCCTCC	5382
3040	GGCCACUC	A	UGGUGAUU	4097	AATCACCA	GGCTAGCTACAACGA	GAGTGGCC	5383
3043	CACUCUAG	G	UGAUUGUG	4098	CACATCA	GGCTAGCTACAACGA	CATGAGTG	5384
3046	UGAUUGUG	A	UUGUGGAA	4099	TTCCACAA	GGCTAGCTACAACGA	CACCATGA	5385
3049	UGGUGAUU	G	UGGAUUC	4100	GAATTCGA	GGCTAGCTACAACGA	AATCACCA	5386
3054	AUUGUGGA	A	UUCUGCAA	4101	TTCCAGAA	GGCTAGCTACAACGA	TCCACAAT	5387
3059	GGAAUUCU	G	CAAAUUGG	4102	CAAAATTG	GGCTAGCTACAACGA	AGAAATTCC	5388
3063	UUCUGCAA	A	UUUGGAAA	4103	TTTCCAAA	GGCTAGCTACAACGA	TTGCAGAA	5389
3071	AUUUGGAA	A	CCUGUCCA	4104	TGACAGG	GGCTAGCTACAACGA	TTCCAAAT	5390
3075	GGAAACCU	G	UCCACUUA	4105	TAAGTGA	GGCTAGCTACAACGA	AGGTTTCC	5391
3079	ACCUGUCC	A	CUUACCUG	4106	CAGGTAG	GGCTAGCTACAACGA	GGACAGGT	5392
3083	GUCCACUU	A	CCUGAGGA	4107	TCCTCAGG	GGCTAGCTACAACGA	AAGTGGAC	5393
3092	CCUGAGGA	G	CAAGAGAA	4108	TTCTCTTG	GGCTAGCTACAACGA	TCCTCAGG	5394
3101	CAAGAGAA	A	UGAAUUGG	4109	CAAAATCA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTCTTG	5395
3105	AGAAAUUA	A	UUUUGUCC	4110	GGACAAA	GGCTAGCTACAACGA	TCATTCTT	5396
3109	AUGAUUUU	G	UCCCUUAC	4111	GTAGGGA	GGCTAGCTACAACGA	AAATTCAT	5397
3116	UUGUCCCU	A	CAAGACCA	4112	TGGTCTTG	GGCTAGCTACAACGA	AGGGGACA	5398
3121	CUUACUAG	A	CCAAAGGG	4113	CCCTTTGG	GGCTAGCTACAACGA	CTTUTAGG	5399
3130	CCAAAGGG	G	CACGAUUC	4114	GAATCTTG	GGCTAGCTACAACGA	CCCTTTGG	5400
3132	AAAGGGGC	A	CGAUUCCG	4115	CGAATCG	GGCTAGCTACAACGA	GGCCCTTT	5401
3135	GGGACAG	A	UUCGUGCA	4116	TGACGGA	GGCTAGCTACAACGA	CGTGCCGC	5402
3140	AGAUUCC	G	UCAAGGGA	4117	TCCTTGA	GGCTAGCTACAACGA	GGAACTGT	5403
3152	AGGGAAG	A	CUACGUUG	4118	CAACGTAG	GGCTAGCTACAACGA	CTTTCCCT	5404
3155	GAUAGACU	A	CGUUGGAG	4119	CTCCAACG	GGCTAGCTACAACGA	AGTCTTTC	5405
3157	AAAGCUAC	G	UUGGAGCA	4120	TGCTCCA	GGCTAGCTACAACGA	GTAATCTT	5406
3163	ACGUUGGA	G	CAAUCCCU	4121	AGGATTH	GGCTAGCTACAACGA	TCCAAGGT	5407
3166	UUGGAGCA	A	UCCUGUG	4122	CACGGGA	GGCTAGCTACAACGA	TGCTCCAA	5408
3172	CAUUCUU	G	UGGAUUG	4123	CAGATCCA	GGCTAGCTACAACGA	AGGGATTG	5409
3176	CCUUGUGG	A	UCUGAAAC	4124	GTTCAGA	GGCTAGCTACAACGA	CCACAGGG	5410
3183	GAUCUGAA	A	CGGCGCUU	4125	AAGGGCG	GGCTAGCTACAACGA	TTCCAGTC	5411
3186	CUGAAGCG	G	CGCUUGGA	4126	TCCAGCG	GGCTAGCTACAACGA	CGTTTCAG	5412
3188	GAAGAGGC	G	CUUGGACA	4127	TGTCGAAG	GGCTAGCTACAACGA	GGCTTTTC	5413
3194	GGGCUUGG	A	CAGCAUCA	4128	TGATGCTG	GGCTAGCTACAACGA	CCAAGCGC	5414
3197	CUUGGACA	G	CAUACCCA	4129	TGTTGATG	GGCTAGCTACAACGA	TGTCGAAG	5415
3199	UGGACAGC	A	UCACCAGU	4130	ACTGGTGA	GGCTAGCTACAACGA	GCTTCCA	5416
3202	ACAGCAUC	A	CCAGUAGC	4131	GCTACTGG	GGCTAGCTACAACGA	GATGCTGT	5417
3206	CAUACCCA	G	UAGCCAGA	4132	TCTGGCTA	GGCTAGCTACAACGA	TGTTGATG	5418
3209	CACGAGUA	G	CCAGAGCU	4133	AGCTCTGG	GGCTAGCTACAACGA	TACTGGTG	5419
3215	UAGCCAGA	G	CUCAGCCA	4134	TGGCTGAG	GGCTAGCTACAACGA	TCTGGCTA	5420
3220	AGAGCTCA	G	CCAGCUCU	4135	AGAGCTGG	GGCTAGCTACAACGA	TGAGCTCT	5421
3224	CUCAGCCA	G	CUCUGGAG	4136	ATCCAGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGUTGAG	5422
3231	AGCUUGG	A	UUUGUGGA	4137	TCCACAAA	GGCTAGCTACAACGA	CCAGAGCT	5423
3235	CUGGUAUU	G	UGGAGGAG	4138	CTCTCCA	GGCTAGCTACAACGA	AAATCCAG	5424
3246	GAGGAGAA	A	UCCUCUAG	4139	CTGAGGGA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTCCCT	5425
3254	GUCCUCA	G	UGAUUGAG	4140	CTACATCA	GGCTAGCTACAACGA	TGAGGAC	5426
3257	CCUUGUGG	A	UGUAGAAAG	4141	CTTCTACA	GGCTAGCTACAACGA	CATGAGG	5427
3259	UCAGUGAU	G	UAGAAGAA	4142	TTCTTCTA	GGCTAGCTACAACGA	ATCATCTA	5428

WO 02/096927

PCT/US02/17674

141

3274	AAGAGGAA	G	CUCCUGAA	4143	TTGAGGAG	GGCTAGCTACAACGA	TTCTCTTT	5429
3284	UCCUGAAG	A	UCUGUAUA	4144	TATACAGA	GGCTAGCTACAACGA	CTTCAGGA	5430
3288	GAAGAUCU	G	UAUAAGGA	4145	TCCTTATA	GGCTAGCTACAACGA	AGATCTTC	5431
3290	AGAUCUGU	A	UAAGGACU	4146	AGTCCTTA	GGCTAGCTACAACGA	ACAGATCT	5432
3296	GUUAUAGG	A	CUUCCUGA	4147	TCAGGAAG	GGCTAGCTACAACGA	CCTTATAC	5433
3304	ACUUCUGG	A	CCUUGGAG	4148	CTCCAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CAGGAAGT	5434
3312	ACCUGGGA	G	CAUCUCAU	4149	ATGAGATG	GGCTAGCTACAACGA	TCCAGAGT	5435
3314	CUUGGAGC	A	UCUCAUCU	4150	AGATGAGA	GGCTAGCTACAACGA	GCTCCAGG	5436
3319	AGCAUCUC	A	UCUGUAC	4151	GTACACGA	GGCTAGCTACAACGA	GAGATGCT	5437
3323	UCUCAUCU	G	UUAACAGU	4152	AGCTGTAA	GGCTAGCTACAACGA	AGATGAGA	5438
3326	CAUCUGUU	A	CAGCUUCC	4153	GGAGCTG	GGCTAGCTACAACGA	ACAGATG	5439
3329	CGGUUACA	G	CUUCCAG	4154	CTTGGAA	GGCTAGCTACAACGA	TGTAAAG	5440
3337	GUUCCAA	G	UGGCUAAG	4155	CTTAGCCA	GGCTAGCTACAACGA	TTGGAAGC	5441
3340	UCCAAGUG	G	CUAAGGCG	4156	GCCTTAG	GGCTAGCTACAACGA	CACCTTGA	5442
3347	GGCUAAGG	G	CAUGGAGU	4157	ACTCCATG	GGCTAGCTACAACGA	CCTTAGCC	5443
3349	CUAAGGGC	A	UGGAGUUC	4158	GAATCCA	GGCTAGCTACAACGA	GCCTTAG	5444
3354	GGCAUGGA	G	UUCUUGCG	4159	GCCAAAGA	GGCTAGCTACAACGA	TCCATGCC	5445
3361	AGUUCUGG	G	CAUCGCGA	4160	TCGCGATG	GGCTAGCTACAACGA	CAAGAACT	5446
3363	UUCUUGGC	A	UCGCGAAA	4161	TTTCGCGA	GGCTAGCTACAACGA	GCCAGAA	5447
3366	UUGGCAUC	G	CGAAGUG	4162	CACCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	GATGCCAA	5448
3372	UCGCGAAA	G	UGUAUCCA	4163	TGGATACA	GGCTAGCTACAACGA	TTTCGCGA	5449
3374	GCAGAAAG	G	UAUCCACA	4164	TGTGGATA	GGCTAGCTACAACGA	ACTTTCGC	5450
3376	GAAGUGUG	A	UCCACAGG	4165	CCTGTGGA	GGCTAGCTACAACGA	ACACTTTC	5451
3380	GGUUAUCC	A	CAGGGACC	4166	GCTCCTTG	GGCTAGCTACAACGA	GGATACAC	5452
3386	CCACAAGG	A	CCUAGCGG	4167	CCGCCAGG	GGCTAGCTACAACGA	CCTTGTGG	5453
3391	GGACCCUG	G	CGGCACGA	4168	TGCTGCCG	GGCTAGCTACAACGA	CAGGTCCC	5454
3394	ACCUGGCG	G	CACGAAGU	4169	ATTTCGTG	GGCTAGCTACAACGA	CGCCAGGT	5455
3396	CUGGCGCG	A	CGAAAUUU	4170	ATATTTGG	GGCTAGCTACAACGA	GCCGCCAG	5456
3401	GGCAGGAA	A	UAUCCUCU	4171	AGAGGATA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTTGCC	5457
3403	CACGAARU	A	UCCUCUUA	4172	TAAGAGGA	GGCTAGCTACAACGA	ATTTCGTG	5458
3411	AUCCUCUU	A	UCGGAGAA	4173	TTCTCCGA	GGCTAGCTACAACGA	AAGAGGAT	5459
3422	GGAGAAGA	A	OGUGGUUA	4174	TAACCAAG	GGCTAGCTACAACGA	TCTTCTCC	5460
3424	AGAAGAAC	G	UGGUUAAA	4175	TTTACCCA	GGCTAGCTACAACGA	GTTCCTCT	5461
3427	AGAAGGUG	G	UUAAAAUC	4176	GATTTTAA	GGCTAGCTACAACGA	CACGTTCT	5462
3433	UGGUUAAA	A	UCUUGAGC	4177	GTACACGA	GGCTAGCTACAACGA	TTTAAACA	5463
3437	UAAANICT	C	UGACUUCG	4178	CAAAGTCA	GGCTAGCTACAACGA	AGATTTTA	5464
3440	AAUCUGUG	A	CUUUGGCU	4179	AGCCAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CACAGATT	5465
3446	UGACUUGG	G	CUUUGGCC	4180	GGGCCAAG	GGCTAGCTACAACGA	CAAGGTCA	5466
3451	UUGGCUUG	G	CCCGGGAU	4181	ATCCCGGG	GGCTAGCTACAACGA	CAAGCCAA	5467
3458	GGCCCGGG	A	UAUUUAUA	4182	TATAAATA	GGCTAGCTACAACGA	CCCGGGCC	5468
3460	CCCGGGAU	A	UUUUUAAA	4183	TTTATRAA	GGCTAGCTACAACGA	ATCCCGGG	5469
3464	GGAUUUUU	A	UAAAGAUU	4184	GATCTTTA	GGCTAGCTACAACGA	AAATATCC	5470
3470	UUUAUAAAG	A	UCCAGAUU	4185	AATCTGGA	GGCTAGCTACAACGA	CTTTATAA	5471
3476	AGAUCCAG	A	UUAUGUCA	4186	TGACATAA	GGCTAGCTACAACGA	CTGGATCT	5472
3479	UCCAGAUU	A	UGUACGAA	4187	TTCTGACA	GGCTAGCTACAACGA	AATCTGGA	5473
3481	CAGAUUUA	G	UCAGAAAA	4188	TTTCTTGA	GGCTAGCTACAACGA	ATAATCTG	5474
3494	AAAAGGAG	A	UGCUCGCC	4189	GGCGAGCA	GGCTAGCTACAACGA	CCTCTTTT	5475
3496	AAGGAGAU	G	CUUGGCUU	4190	GAGGCGAG	GGCTAGCTACAACGA	ATCTCCTT	5476
3500	AGAUUCUC	G	CCUCCCUU	4191	AAGGGAGG	GGCTAGCTACAACGA	GAGCATCT	5477
3513	CUUUGGAA	A	UGGAUGGC	4192	GCCATCCA	GGCTAGCTACAACGA	TTCAAAGG	5478
3517	UGAAUUGG	A	UGGCCCCA	4193	TGGGGCCA	GGCTAGCTACAACGA	CCATTTCA	5479
3520	AAUGGAGU	G	CCCCAGAA	4194	TTCTGGGG	GGCTAGCTACAACGA	CATCCATT	5480
3529	CCCCAGAA	A	CAAUUUUU	4195	AAAAATTG	GGCTAGCTACAACGA	TTCTGGGG	5481

WO 02/096927

PCT/US02/17674

142

3533	CAGAAACA	A	UUUUUGAC	4196	GTCAAAA	GGCTAGCTACAACGA	TGTTCTCG	5482
3539	AUUUUUUG	A	CAGAGUGU	4197	ACACTCTG	GGCTAGCTACAACGA	CAAAAATT	5483
3544	UUGACAGA	G	UGUACACA	4198	TGTGTACA	GGCTAGCTACAACGA	TCTGTCAA	5484
3546	GACAGAGU	G	UACACAAU	4199	ATTGTGTA	GGCTAGCTACAACGA	ACTCTGTC	5485
3548	CAGAGUGU	A	CACAACCC	4200	GGATTGTT	GGCTAGCTACAACGA	ACACTCTG	5486
3550	GAGGUUAC	A	CAUCCAG	4201	CTGGATTG	GGCTAGCTACAACGA	GTACACTC	5487
3553	UGUACACA	A	UCCAGAGU	4202	ACTCTGGA	GGCTAGCTACAACGA	TGTGTACA	5488
3560	AAUCCAGA	G	UGACGUCU	4203	AGACGTCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTGGATT	5489
3563	CCAGAGUG	A	CGUCUGGU	4204	ACCAGACG	GGCTAGCTACAACGA	CACTCTGG	5490
3565	AGAGUGAC	G	UCUGGUCU	4205	AGACCAGA	GGCTAGCTACAACGA	GTCACTCT	5491
3570	GACGUCUG	G	UCUUUUGG	4206	CCAAAAGA	GGCTAGCTACAACGA	CAGACGTC	5492
3578	GUUUUUUG	G	UGUUUUUG	4207	GCAAAACA	GGCTAGCTACAACGA	CAAAAGAC	5493
3580	CUUUUGGU	G	UUUUUGUG	4208	CAGCAAAA	GGCTAGCTACAACGA	ACCAAAAG	5494
3585	GGUUGUUG	G	CUUGUGGA	4209	TCCCACAG	GGCTAGCTACAACGA	AAACACCC	5495
3588	GUUUUGGU	G	UGGAAAUU	4210	ATTTCCCA	GGCTAGCTACAACGA	AGCAAAAC	5496
3595	UGUGGGAA	A	UAUUUUCC	4211	GGAAAATA	GGCTAGCTACAACGA	TTCOCACA	5497
3597	UGGAAAUU	A	UUUUUUUU	4212	AAGGAAAA	GGCTAGCTACAACGA	ATTTCCCA	5498
3608	UCCCUUAG	G	UGCUUUCU	4213	GAGAAGCA	GGCTAGCTACAACGA	CTAAGGAA	5499
3610	CCUUGUGU	G	CUUCUCCA	4214	TGGAGAAG	GGCTAGCTACAACGA	ACCTAAGG	5500
3618	GUUCUCC	A	UAUCCUGG	4215	CCAGGATA	GGCTAGCTACAACGA	GGAGAAGC	5501
3620	UUUCCAUU	A	UCCUGGGG	4216	CCCCAGGA	GGCTAGCTACAACGA	ATGGAGAA	5502
3628	AUCCUGGG	G	UAAAGAUU	4217	AATCTTTA	GGCTAGCTACAACGA	CCCAGGAT	5503
3634	GGUUAAG	A	UUGAUGAA	4218	TTCATCAA	GGCTAGCTACAACGA	CITTAACC	5504
3638	AAAGAUUG	A	UGAAGAAU	4219	ATTCTTCA	GGCTAGCTACAACGA	CANTCTTT	5505
3645	GAUGAAGA	A	UUUGUGAG	4220	CTACAAA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTCATC	5506
3650	AGAAUUUU	G	UAGGCGAU	4221	ATCGCCTA	GGCTAGCTACAACGA	AAAAATTCT	5507
3654	UUUUGUAG	G	CGAUUGAA	4222	TTCAAATG	GGCTAGCTACAACGA	CTACAAA	5508
3657	UGUAGGCG	A	UUGAAAGA	4223	TCTTTCAA	GGCTAGCTACAACGA	CGCCTACA	5509
3670	AAAGAGGA	A	CUAGAAUG	4224	CATTCTAG	GGCTAGCTACAACGA	TCTTCTTT	5510
3676	GAACUAGA	A	UGAGGGCC	4225	GGCCCTCA	GGCTAGCTACAACGA	TCTAGTTC	5511
3682	GAUUGAGG	G	CCCCUGAU	4226	ATCAGGGG	GGCTAGCTACAACGA	CCTCATTC	5512
3689	GGCCCCUG	A	UUAAUCUA	4227	TAGTATAA	GGCTAGCTACAACGA	CAGGGGCC	5513
3692	CCUGGAUU	A	UACUACAC	4228	GTGTAGTA	GGCTAGCTACAACGA	AATCAGGG	5514
3694	CUGAUUUU	A	CUACACCA	4229	TGGTGTAG	GGCTAGCTACAACGA	ATATATCG	5515
3697	AUUUAJCU	A	CACCAGAA	4230	TTCTGGTG	GGCTAGCTACAACGA	AGTATAAT	5516
3699	UAUACUAC	A	CCAGAAAU	4231	ATTTCTGG	GGCTAGCTACAACGA	GTAGTATA	5517
3706	CACCAAGAA	A	UGUACCAG	4232	CTGGTACA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTGGTG	5518
3708	CCAGAAAU	G	UACCAGAC	4233	GTCTGGTA	GGCTAGCTACAACGA	ATTCTCTG	5519
3710	AGAAAUHU	A	CCAGACCA	4234	TGGTCTGG	GGCTAGCTACAACGA	ACATTTCT	5520
3715	UGUACAGG	A	CCAUGCUG	4235	CAGCATGG	GGCTAGCTACAACGA	CTGGTACA	5521
3718	ACCAGACC	A	UGCUGGAC	4236	GTCCAGCA	GGCTAGCTACAACGA	GGTCTGGT	5522
3720	CAGACCAU	G	CUGACUCG	4237	CAGTCCAG	GGCTAGCTACAACGA	ATGCTCTG	5523
3725	CAUGCUGG	A	CUUCUGGC	4238	GCACGACG	GGCTAGCTACAACGA	CCAGCATG	5524
3728	CCUGGACU	G	CUGCACAG	4239	CGTGCCAG	GGCTAGCTACAACGA	AGTCCAGC	5525
3732	GACUCUGG	G	CACGGGGA	4240	TCCCCCTG	GGCTAGCTACAACGA	CAGCAGTC	5526
3734	CUUCUGGC	A	CGGGGAGC	4241	GCTCCCGG	GGCTAGCTACAACGA	GCACGACG	5527
3741	CACGGGGA	G	CCCAGUCA	4242	TGACTGGG	GGCTAGCTACAACGA	TCCCCCTG	5528
3746	GGAGCCCA	G	UCAGAGAC	4243	GTCTCTGA	GGCTAGCTACAACGA	TGGGCTCC	5529
3753	AGUCAGAG	A	CCCACGUU	4244	AACTGTGG	GGCTAGCTACAACGA	CTCTGACT	5530
3757	AGAGACCC	A	CGUUUUCA	4245	TGAAAACG	GGCTAGCTACAACGA	GGGTCTCT	5531
3759	AGACCCAC	G	UUUUCAGA	4246	TCTGAAAA	GGCTAGCTACAACGA	GTGGTCTT	5532
3768	UUUUCAGA	G	UUGGUGGA	4247	TCCACCAA	GGCTAGCTACAACGA	TCTGAAAA	5533
3772	CAGAGUUG	G	UGGAACAU	4248	ATGTTCCA	GGCTAGCTACAACGA	CAACTCTG	5534

WO 02/096927

PCT/US02/17674

143

3777	UUGUGGA A CAUUGGG	4249	CCCAAATG GGCTAGCTACAACGA TCCACCA	5535
3779	GGUGGAAC A UUUGGGAA	4250	TTCCCAA GGCTAGCTACAACGA GTTCCACC	5536
3788	UUUGGGAA A UCUCUGG	4251	GCAGAGA GGCTAGCTACAACGA TTCCCAA	5537
3795	AAUUCUU G CAAGCUAA	4252	TTAGCTTG GGCTAGCTACAACGA AAGAGATT	5538
3799	UCUUGCAA G CUUAGUC	4253	AGCATTAG GGCTAGCTACAACGA TTGCAQA	5539
3803	GCAGCUA A UGCUCAGC	4254	GCTGAGCA GGCTAGCTACAACGA TAGCTTGC	5540
3805	AAGCUAAU G CUCAGCAG	4255	CTGCTGAG GGCTAGCTACAACGA ATTAGCTT	5541
3810	AAUCUUA G CAGGAUGG	4256	CCATCCTG GGCTAGCTACAACGA TGAGCATT	5542
3815	UCAGCAGG A UGGCAAG	4257	CTTGCCA GGCTAGCTACAACGA CCTGCTGA	5543
3818	GCAGGAUG G CAAGACU	4258	AGTCTTTG GGCTAGCTACAACGA CATCTGTC	5544
3824	UGGCAAG A CUACAUG	4259	CATCTAG GGCTAGCTACAACGA CTTTGCCA	5545
3827	CAAGACU A CAUUGUUC	4260	GAACAATG GGCTAGCTACAACGA AGTCTTTT	5546
3829	AAGACUAC A UUGUUCUU	4261	NAGACAA GGCTAGCTACAACGA GTAGCTTT	5547
3832	ACUACAUU G UUCUUCG	4262	CGAAGAA GGCTAGCTACAACGA AATGTAGT	5548
3841	UUCUUCG A UAUCAGAG	4263	CTCTGATA GGCTAGCTACAACGA CGAAGAA	5549
3843	CUUCCAU A UCAGAGAC	4264	GTCTCTGA GGCTAGCTACAACGA ATCCGAAG	5550
3850	UAUCAGAG A CUUUGAGC	4265	GCTCAAG GGCTAGCTACAACGA CTCGATA	5551
3857	GACUUGA G CAUGGAAG	4266	CTTCCATG GGCTAGCTACAACGA TCAGAGTC	5552
3859	CUUUGAGC A UGGAAGAG	4267	CTCTTCCA GGCTAGCTACAACGA GCTCAAG	5553
3869	GGAAGAGG A UUCUGGAC	4268	GTCCAGAA GGCTAGCTACAACGA CCTCTTCC	5554
3876	GAUUCUGG A CUCUCUCU	4269	AGAGAGAG GGCTAGCTACAACGA CCAGATTC	5555
3885	CUUCUCU G CCUACCCU	4270	GAGGTAGG GGCTAGCTACAACGA AGAGAGAG	5556
3889	CUUGCCU A CCUCACCU	4271	AGGTGAGG GGCTAGCTACAACGA AGCAGAG	5557
3894	CUUACCU A CCUCUUCU	4272	GAACAGG GGCTAGCTACAACGA GAGGTAGG	5558
3898	CCUACCTU G UUCUCUGU	4273	ACAGGAAA GGCTAGCTACAACGA AGGTAGG	5559
3905	UOUUUCU G UAUGGAGG	4274	CTTCCTTA GGCTAGCTACAACGA AGGAACA	5560
3907	UUUCUUGU A UGGAGGAG	4275	CTCCTCCA GGCTAGCTACAACGA ACAGGAAA	5561
3922	AGAGGAA A UAUGGAC	4276	GTACATA GGCTAGCTACAACGA TTCTCCT	5562
3924	GAGGAAGU A UGUGACCC	4277	GGGTACA GGCTAGCTACAACGA ACTTCTTC	5563
3926	GHAAGUUA G UGACCCCA	4278	TGGGTCA GGCTAGCTACAACGA ATACTTCC	5564
3929	AGUAGUG A CCCCAAU	4279	ATTGGGG GGCTAGCTACAACGA CACATCT	5565
3936	GACCCGAA A UUCCAUA	4280	TATGGAA GGCTAGCTACAACGA TTGGGGTC	5566
3941	CAAAUCC A UUAAGACA	4281	TCTCATA GGCTAGCTACAACGA GGAATTTG	5567
3944	AUUCCAU A UGACAACA	4282	TGTTGTCA GGCTAGCTACAACGA AATGGAA	5568
3947	CCAUUUG A CAACACAG	4283	CTGTCTTG GGCTAGCTACAACGA CATATGG	5569
3950	UAUAGACA A CACAGCAG	4284	CTGCTGTG GGCTAGCTACAACGA TGTCTATA	5570
3952	AUACACAC A CAGCAGGA	4285	TCTCTGCT GGCTAGCTACAACGA GTTGTCAT	5571
3955	ACACACA G CAGGAUUC	4286	GATTCCTG GGCTAGCTACAACGA TGTGTGT	5572
3961	CAGCAGGA A UCAGUCAG	4287	CTGACTGA GGCTAGCTACAACGA TCCTGCTG	5573
3965	AGGAUCA G UCAGUUC	4288	GATACTGA GGCTAGCTACAACGA TGATTCT	5574
3969	AUCAGUCA G UAUCUGCA	4289	TGCAGATA GGCTAGCTACAACGA TGACTGAT	5575
3971	CAGUCAGU A UCUCAGAG	4290	TCTGCAGA GGCTAGCTACAACGA ACTGACTG	5576
3975	CAGUACU G CAGAACAG	4291	CTGTCTTG GGCTAGCTACAACGA AGATACTG	5577
3980	UCUGCAGA A CAGUAGC	4292	SGTACTTG GGCTAGCTACAACGA TCTGCAGA	5578
3983	GCAGACAA G UAAGCGAA	4293	TTCTGCTA GGCTAGCTACAACGA TGTTCTGC	5579
3987	AACAGUAA G CGAAGAG	4294	CTCTTTTG GGCTAGCTACAACGA TTAATGTT	5580
3995	CGAAGAG A CCGGCCUG	4295	CAGGCCGG GGCTAGCTACAACGA TCTTTGCG	5581
3999	AAGAGCGG G CCUGUGAG	4296	CTCACAGG GGCTAGCTACAACGA CGGCTCTT	5582
4003	CGCGCCU G UGAGUGUA	4297	TACACTCA GGCTAGCTACAACGA AGCGCGGC	5583
4007	GCCUGUGA G UGAAAAA	4298	TTTTTACA GGCTAGCTACAACGA TCACAGGC	5584
4009	CUGUGUGU G UAAAAA	4299	TGTTTTTA GGCTAGCTACAACGA ACTCACAG	5585
4015	GUGUAAAA A CAUUGGAA	4300	TTCAAATG GGCTAGCTACAACGA TTTTACAC	5586
4017	GUAAAAAC A UUUGAAGA	4301	TCTTCAAA GGCTAGCTACAACGA GTTTTAC	5587

WO 02/096927

PCT/US02/17674

144

4025	AUUUGAAG A UAUCCCGU	4302	ACGGGATA GGCTAGCTACAACGA CTTCAAA	5588
4027	UUGAAGAU A UCCCGUUA	4303	TAACGGGA GGCTAGCTACAACGA ATCTTCAA	5589
4032	GAUUAUCC G UAGAAGA	4304	TCTTCTAA GGCTAGCTACAACGA GGGATATC	5590
4041	UUGAAGA A CAGAAAGU	4305	ACTTCTGG GGCTAGCTACAACGA TCTTCTAA	5591
4048	AACAGAGA G UAAAAGUA	4306	TACTTTTA GGCTAGCTACAACGA TTCTGGTT	5592
4054	AAGUAAA G UAUCCCA	4307	TGGGATTA GGCTAGCTACAACGA TTTTACTT	5593
4057	UAAAAGUA A UCCAGAU	4308	ATCTGGGA GGCTAGCTACAACGA TACTTTTA	5594
4064	AUAUCCAG A UGACAACC	4309	GGTTGTCA GGCTAGCTACAACGA CTGGGATT	5595
4067	CCAGAU G CAACAGA	4310	TCTGGTTG GGCTAGCTACAACGA CATCTGGG	5596
4070	AGAAGACA A CAGACGG	4311	CGTCTGG GGCTAGCTACAACGA TGTGATCT	5597
4075	ACACCCAG A CGGACAGU	4312	ACTGTCCG GGCTAGCTACAACGA CTGGTTGT	5598
4079	CCAGACGG A CAGUGUA	4313	TACCACTG GGCTAGCTACAACGA CGTCTGGG	5599
4082	CAGGACA G UGUUAUGG	4314	CCATACCA GGCTAGCTACAACGA GTGCGTCC	5600
4085	GGACGUG G UAGGUUUC	4315	GAACCCAA GGCTAGCTACAACGA CACTGTCC	5601
4087	ACAGUGGU A UGGUUCUU	4316	AAGAACCA GGCTAGCTACAACGA ACCACTGT	5602
4090	GUUGUAUG G UUCUUGCC	4317	GGCAAGAA GGCTAGCTACAACGA GATCCAC	5603
4095	UGAUUCUU G CCUCAGAA	4318	TTCTGAGG GGCTAGCTACAACGA AAGAACCA	5604
4107	UCAGAGA G CUGAAAC	4319	GTITTCAG GGCTAGCTACAACGA TCTTCTGA	5605
4114	AGCUGAAA A CUUUGAA	4320	TTCCAAAG GGCTAGCTACAACGA TTTCAGCT	5606
4124	UUUGAAG A CAGAACCA	4321	TGGTTCTG GGCTAGCTACAACGA CTTCCAAA	5607
4129	AAGACAGA A CCAAAUUA	4322	TAATTTGG GGCTAGCTACAACGA TCTGTCTT	5608
4134	AGAACCAA A UUAUCUCC	4323	GGAGATAA GGCTAGCTACAACGA TTGGTTCT	5609
4137	ACCAAAU A UCUCUAC	4324	GATGGAGA GGCTAGCTACAACGA AATTGTGT	5610
4143	UUAUCC A UCUBUUGG	4325	CCAAAGAA GGCTAGCTACAACGA GGAGATAA	5611
4151	AUCUUUUG G UGGAAUUG	4326	CCATTCCA GGCTAGCTACAACGA CAAAAGAT	5612
4156	UUGUGGA A UGGUGGCC	4327	GGGACCA GGCTAGCTACAACGA TCCACCAA	5613
4159	GUGGAUUG G UGCCAGC	4328	GCTGGGCA GGCTAGCTACAACGA GATCCAC	5614
4161	GGAAUGU G CCGAGCA	4329	TTGCTGGG GGCTAGCTACAACGA ACCAATCC	5615
4166	GGUCCCA G CAAAGCA	4330	TGCTTTTG GGCTAGCTACAACGA TGGGCACC	5616
4172	CAGCAAAA G CAGGAGU	4331	ACTCCCTG GGCTAGCTACAACGA TTTTCTGG	5617
4179	AGCAGGGA G UCUGUGGC	4332	GCCACAGA GGCTAGCTACAACGA TCCCTGCT	5618
4183	GGAGUUCU G UGGCAUCU	4333	AGATGCCA GGCTAGCTACAACGA AGACTCCC	5619
4186	AGUCUGUG G CAUCUGAA	4334	TTCCAGAT GGCTAGCTACAACGA CACAGACT	5620
4188	UCUGUGGC A UCUGAAG	4335	CCTTCAGA GGCTAGCTACAACGA GGCACAGA	5621
4196	AUCUGAAG G CUCAACC	4336	GTTTGGAG GGCTAGCTACAACGA CTTGAGAT	5622
4202	AGGCUCAA A CCAACAA	4337	TTCTCTGG GGCTAGCTACAACGA TTGAGGCT	5623
4207	CAAAACAG A CAGGCGC	4338	GCCGCTTG GGCTAGCTACAACGA CTGGTTTG	5624
4211	CCAGACAA G CCGCUACC	4339	GGTAGGUG GGCTAGCTACAACGA TTGTCTGG	5625
4214	GCAGAGCG G CUACCAGU	4340	ACTGGTAG GGCTAGCTACAACGA CGCTTGTC	5626
4217	AAGCAGGU A CAGUCCG	4341	CGGAGTGG GGCTAGCTACAACGA AGCCGCTT	5627
4221	GGCUACCA G UCCGGAUA	4342	TATCCGGA GGCTAGCTACAACGA TGGTAGCC	5628
4227	CAGUCCGG A UAUACUC	4343	GAGTGATA GGCTAGCTACAACGA CCGGACTG	5629
4229	GUCCGGAU A UACUCCG	4344	CGGAGTGA GGCTAGCTACAACGA ATCCGGAC	5630
4232	CGGUAUUC A CUCCGUG	4345	CATCGSAG GGCTAGCTACAACGA GATATCCG	5631
4238	UCACUCCG A UGACACAG	4346	CTGTGTCA GGCTAGCTACAACGA CGGAGTGA	5632
4241	CUCCGAGC A CACAGACA	4347	TGTCTGTG GGCTAGCTACAACGA CATCGAGC	5633
4243	CCGUAAGC A CAGACAC	4348	GGTGTCTG GGCTAGCTACAACGA GTCATCCG	5634
4247	UGACACAG A CACACCG	4349	CGGTGTGU GGCTAGCTACAACGA CTGTGTCA	5635
4249	ACACAGAC A CCACCGUG	4350	CACGGTGG GGCTAGCTACAACGA GTCTGTGT	5636
4252	CAGACACC A CCGUGUAC	4351	GTACACGG GGCTAGCTACAACGA GGTGTCTG	5637
4255	ACACCAAC G UGUACUC	4352	GGAGTACA GGCTAGCTACAACGA GGTGTGTG	5638
4257	ACCAACCG G UACUCCAG	4353	CTGGAGTA GGCTAGCTACAACGA ACCGTGTG	5639
4259	CACCGUGU A CUCAGUG	4354	CACTGGAG GGCTAGCTACAACGA ACACGGTG	5640

WO 02/096927

PCT/US02/17674

145

4265	GUACUCCA	G	UGAGGAAG	4355	CTTCTCA	GGCTAGCTACAACGA	TGGAGTAC	5641
4273	GUGAGGAA	G	CAGAACUU	4356	AAGTTCTG	GGCTAGCTACAACGA	TTCTCTAC	5642
4278	GAAAGAGA	A	CUUUUAAA	4357	TTTAAAAG	GGCTAGCTACAACGA	TCTGCTTC	5643
4287	CUUUUAAA	G	CUGAUAGA	4358	TCTATCAG	GGCTAGCTACAACGA	TTTAAAAG	5644
4291	UAAAGCUG	A	UAGAGAUU	4359	AACTCTTA	GGCTAGCTACAACGA	CAAGCTTA	5645
4297	UGAUAGAG	A	UGGAGGUG	4360	CAGTCCAA	GGCTAGCTACAACGA	CTCTATCA	5646
4303	AGAUUGGA	G	UGCAAAAC	4361	GGTTTGCA	GGCTAGCTACAACGA	TCCATCTT	5647
4305	AUUUGAGU	G	CAAAACCG	4362	CGGTTTGG	GGCTAGCTACAACGA	ACTCCAAT	5648
4309	GAGUGCAA	A	CGGUAAGC	4363	GCTACCGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGCACTC	5649
4313	GCAACCGG	G	UAGCACAG	4364	CTGTGCTA	GGCTAGCTACAACGA	CGGTTTGC	5650
4316	AACCGGUA	G	CACAGCCC	4365	GGGCTGTG	GGCTAGCTACAACGA	TACCGGTT	5651
4318	CCGGUAGC	A	CAGCCCAAG	4366	CTGGGCTG	GGCTAGCTACAACGA	GCTACCGG	5652
4321	GUAGCACA	G	CCCAGAUU	4367	AATCTGGG	GGCTAGCTACAACGA	TGTGCTAC	5653
4327	CAGCCCAAG	A	UUCUCCAG	4368	CTGGAGAA	GGCTAGCTACAACGA	CTGGCTGG	5654
4335	AUUCUCCA	G	CTUGACUC	4369	GAGTCAGG	GGCTAGCTACAACGA	TGGAGAAT	5655
4340	CCAGCCUG	A	CUCGGGGA	4370	TCCCGGAG	GGCTAGCTACAACGA	CAAGCTGG	5656
4348	AUCUGGGG	A	CCACACUG	4371	CAGTGTGG	GGCTAGCTACAACGA	CCCGGAGT	5657
4351	CGGGAGCC	A	CACUGAGC	4372	GCTCAGTG	GGCTAGCTACAACGA	GGTCCCGG	5658
4353	GGGACCCAC	A	CUGAGCUC	4373	GAGCTCAG	GGCTAGCTACAACGA	GTGGTCCC	5659
4358	CACACUGA	G	CUCUCCUC	4374	GAGGAGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGAGTGTG	5660
4369	CUCCUCCU	G	UUUAAAAG	4375	CTTTTAAA	GGCTAGCTACAACGA	AGGAGGAG	5661
4381	AAAGAGAA	G	CAUCCACA	4376	TGTGGATG	GGCTAGCTACAACGA	TTCTTTT	5662
4383	AAGGAGGC	A	UCCACACC	4377	GGTGTGGA	GGCTAGCTACAACGA	GCTTCTTT	5663
4387	AAGCAUCC	A	CACCCCAA	4378	TTGGGGTG	GGCTAGCTACAACGA	GGATGCTT	5664
4389	GCAUCCAC	A	CCCCAACU	4379	AGTTGGGG	GGCTAGCTACAACGA	GTGGATGC	5665
4395	ACACCCCA	A	CUCCCGGA	4380	TCCGGGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGGGGTGT	5666
4403	ACUCGCCG	A	CAUCACAU	4381	ATGTGATG	GGCTAGCTACAACGA	CCGGGAGT	5667
4405	TCCCGGAC	A	UCACACGA	4382	TGATGTGA	GGCTAGCTACAACGA	GTCCGGGA	5668
4408	CGGACAUC	A	CAUGAGAG	4383	CTCTCATG	GGCTAGCTACAACGA	GATGTCCG	5669
4410	GACAUACAC	A	UGAGAGGU	4384	ACCTCTCA	GGCTAGCTACAACGA	GTGATGTC	5670
4417	CAUGAGAG	G	UCUGCUCA	4385	TGAGCAGA	GGCTAGCTACAACGA	CTCTCATG	5671
4421	AGAGGUCU	G	CUCAGAUU	4386	AATCTGAG	GGCTAGCTACAACGA	AGACCTCT	5672
4427	CUGCUCCAG	A	UUUUGAAG	4387	CTTCNAAA	GGCTAGCTACAACGA	CTGAGCAG	5673
4435	AUUUUGAA	G	UGUUUUUC	4388	GGACAAAC	GGCTAGCTACAACGA	TTCAAAAT	5674
4437	UUUGAGUG	G	UUUUUUUU	4389	AGGAAACAA	GGCTAGCTACAACGA	ACTTCAAA	5675
4440	GAGGUGUU	G	UUCUUUUC	4390	GGAAAGAA	GGCTAGCTACAACGA	AACACTTC	5676
4449	UUCUUUCC	A	CCAGCAGG	4391	CTTGCTGG	GGCTAGCTACAACGA	GGAAAGAA	5677
4453	UUCACCCA	G	CAGGAAGU	4392	ACTTCCTG	GGCTAGCTACAACGA	TGGTGGAA	5678
4460	AGCAGGAA	G	UAGCCGCA	4393	TGGGGCTA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTTGCT	5679
4463	AGGAGGUA	G	CGGCAUUU	4394	AAATGGGG	GGCTAGCTACAACGA	TACTTCTT	5680
4466	AAGUAGCC	G	CAUUUGAU	4395	ATCAAAATG	GGCTAGCTACAACGA	GGCTACTT	5681
4468	GUAGCCGC	A	UUUGAUUU	4396	AAATCAAA	GGCTAGCTACAACGA	CGGCTTAC	5682
4473	CGCAUUUG	A	UUUUCAUU	4397	AATGNAAA	GGCTAGCTACAACGA	CAAAATGG	5683
4475	UGAUUUUC	A	UUUGCACA	4398	TGTGGAAA	GGCTAGCTACAACGA	GAAATCA	5684
4485	UCAUUUCC	A	CAACAGAA	4399	TTCTGTTG	GGCTAGCTACAACGA	CGAAATGA	5685
4488	UUUCGACA	A	CAGNAAA	4400	TTTTTCTG	GGCTAGCTACAACGA	TGTCGAAA	5686
4499	GAUAAAGG	A	CCUGGGAC	4401	GTCCGAGG	GGCTAGCTACAACGA	CTTTTTTC	5687
4506	GACCUCCG	A	CUGCAGGG	4402	CCCTGCAG	GGCTAGCTACAACGA	CCGAGTTC	5688
4509	CUCGGAUC	G	CAGGAGGC	4403	GCTCCCTG	GGCTAGCTACAACGA	AGTCCGAG	5689
4516	UGCAGGGA	G	CCAGUCUU	4404	AAGACTGG	GGCTAGCTACAACGA	TCCCTGCA	5690
4520	GGGAGCCA	G	UCUUUCUAG	4405	CTAGAGAA	GGCTAGCTACAACGA	TGGCTCCC	5691
4529	UCUUUCUAG	G	CAUAUCCU	4406	AGGATATG	GGCTAGCTACAACGA	CTAGAGAA	5692
4531	UUCUAGGC	A	UAUCCUGG	4407	CCAGGATA	GGCTAGCTACAACGA	GCCTAGAA	5693

WO 02/096927

PCT/US02/17674

146

4533	CUAGGCAU	A	UCCUGGAA	4408	TTCCAGGA	GGCTAGCTACAACGA	ATGCCTAG	5694
4545	UGGAAAGAG	G	CUUGUGAC	4409	GTCAACAAG	GGCTAGCTACAACGA	CTCTTCCA	5695
4549	AGAGGCUU	G	UGACCCAA	4410	TTGGGTCA	GGCTAGCTACAACGA	AAGCTCTC	5696
4552	GGCUUGUG	A	CCCAAGAA	4411	TTCTTGGG	GGCTAGCTACAACGA	CACAGGCC	5697
4560	ACCCAAGA	A	UGUGUCUG	4412	CMGACACA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTGGGT	5698
4562	CCAGAGAU	G	UGUCUGUG	4413	CACAGACA	GGCTAGCTACAACGA	ATTCTTGG	5699
4564	AAGAAUGU	G	UCUGUGUC	4414	GACACAGA	GGCTAGCTACAACGA	ACATCTTT	5700
4568	UGUGUCU	G	UGUCUCUC	4415	AGAAGACA	GGCTAGCTACAACGA	AGACACAT	5701
4570	UGUCUCUG	G	UCUCUCUC	4416	GGAGAGAA	GGCTAGCTACAACGA	ACAGACAC	5702
4581	UUCUCCCA	G	UGUUGACC	4417	GGTCAACA	GGCTAGCTACAACGA	TGGGAGAA	5703
4583	CUCCCAAG	G	UUGACCUG	4418	CAGGTCAA	GGCTAGCTACAACGA	ACTGGGAG	5704
4587	CAGUGUUG	A	CCUGAUCC	4419	GGATCAGG	GGCTAGCTACAACGA	CAACACTG	5705
4592	UUGAACUG	A	UCCUCUUU	4420	AAAGAGGA	GGCTAGCTACAACGA	CAGGTCAA	5706
4595	CUUUUUUC	A	UUCAUUUA	4421	TAAATGAA	GGCTAGCTACAACGA	GA AAAAAG	5707
4599	UUUCCUUC	A	UUUAAAAA	4422	TTTTTAAA	GGCTAGCTACAACGA	GAATGAAA	5708
4618	UUUAAAAA	G	CAUUAUCA	4423	TGATAATG	GGCTAGCTACAACGA	TTTTTAAA	5709
4620	UAAAAAGC	A	UAUAUAG	4424	CATGATAA	GGCTAGCTACAACGA	GCTTTTAA	5710
4623	AAAGCAUU	A	UCAUGCCC	4425	GGGCATGA	GGCTAGCTACAACGA	AATGCTTT	5711
4626	GCUAUUAU	A	UGCCCCUG	4426	CAGGGGCA	GGCTAGCTACAACGA	GATAATGC	5712
4628	AUUAUUAU	G	CCCCUGCU	4427	AGCAGGGG	GGCTAGCTACAACGA	ATGATAAT	5713
4634	AUGCCCCU	G	CUGCGGGU	4428	ACCCGCGG	GGCTAGCTACAACGA	AGGGGCAT	5714
4637	CCCCUGCU	G	CGGGUCUC	4429	GAGACCCG	GGCTAGCTACAACGA	AGCAGGGG	5715
4641	UGCUGCGG	G	UCUCACCA	4430	TGGTGAGA	GGCTAGCTACAACGA	CGGCAGCA	5716
4646	CGGGUCUC	A	CCAUGGGU	4431	ACCCATGG	GGCTAGCTACAACGA	AGGACCCG	5717
4649	GUUUCACC	A	UGGUGUUA	4432	TAAACCCA	GGCTAGCTACAACGA	GGTGAGAC	5718
4653	CACCAUUG	G	UUUAGAAC	4433	GTTCCTAA	GGCTAGCTACAACGA	CCATGGTG	5719
4660	GGUUAAGA	A	CAAAGAGC	4434	GCTCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	TCTAAACC	5720
4667	AACAAGAA	G	CUUCAAGC	4435	GCTTGAGG	GGCTAGCTACAACGA	TCTTTTGT	5721
4674	AGCUUCAA	G	CAAUGGCC	4436	GGCCATTG	GGCTAGCTACAACGA	TTGAAAGCT	5722
4677	UUCAGAGCA	A	UGGCCCCA	4437	TGGGGCCA	GGCTAGCTACAACGA	TGCTTGAA	5723
4680	AAGCAUUG	G	CCCCAUCC	4438	GGATGGGG	GGCTAGCTACAACGA	CATTGCTT	5724
4685	AUGGCCCC	A	UCCUCAAA	4439	TTTGAGGA	GGCTAGCTACAACGA	GGGGCCAT	5725
4697	UCAAAGAA	G	UAGCAGUA	4440	TACTTGCTA	GGCTAGCTACAACGA	TTCTTTGA	5726
4700	AAGAAGUA	G	CAGUACCU	4441	AGGTACTG	GGCTAGCTACAACGA	TACTTTCT	5727
4703	AAAUAGCA	G	UACCUGGG	4442	CCCAAGTA	GGCTAGCTACAACGA	TGCTACTT	5728
4705	GUAGCAGU	A	CCUGGGGA	4443	TCCCCAGG	GGCTAGCTACAACGA	ACTGCTAC	5729
4714	CCUGGGGA	G	CUAGACAU	4444	AGTGTCAG	GGCTAGCTACAACGA	TCCCCAGG	5730
4718	GGAGCGUG	A	CACUUCUG	4445	CAGAGGTG	GGCTAGCTACAACGA	CAGCTCCC	5731
4720	GAGCUGAC	A	CUUCUGUA	4446	TACAGAGG	GGCTAGCTACAACGA	GTCAAGTC	5732
4726	ACACUUCU	G	UAAACUAU	4447	TAGTTTTA	GGCTAGCTACAACGA	AGAAGGTG	5733
4731	UCUGUAAA	A	CUAGAAGA	4448	TCTTCTAG	GGCTAGCTACAACGA	TTTACAGA	5734
4739	ACUAGAGG	A	UAAACCAAG	4449	CTGGTTTA	GGCTAGCTACAACGA	CTTCTAGT	5735
4743	GAAGAUAA	A	CCAGGCAA	4450	TTGCCTGG	GGCTAGCTACAACGA	TTATCTTC	5736
4748	UAAACCAAG	G	CAACGUAA	4451	TTACGTTG	GGCTAGCTACAACGA	CTGTTTAA	5737
4751	ACCAAGCA	A	CGUAGUGU	4452	CACCTACG	GGCTAGCTACAACGA	TGCTGGGT	5738
4753	CAGGCAAC	G	UAGUGUUG	4453	AACACTGA	GGCTAGCTACAACGA	GTTGCTCG	5739
4757	CAACGUAA	G	UGUUGGAG	4454	CTCGAACG	GGCTAGCTACAACGA	TTACGTTG	5740
4759	ACGUUAGU	G	UUUGAGGU	4455	ACCTCGAA	GGCTAGCTACAACGA	ACTTACGT	5741
4766	GGUUGGAG	G	UGUUGAAG	4456	CTTCAACA	GGCTAGCTACAACGA	CTCGAACG	5742
4768	UUCAGAGU	G	UUUGAAGU	4457	ATCTTCAA	GGCTAGCTACAACGA	ACCTCGAA	5743
4775	UGUUGAAG	A	UGGGAAGG	4458	CTTTCGCA	GGCTAGCTACAACGA	CTTTCACA	5744
4784	UGGGAAGG	A	UUUGCAGG	4459	CCTGCAAA	GGCTAGCTACAACGA	CCTTCCCA	5745
4786	AAAGCAUU	G	CAGGGCUG	4460	CAGCCCTG	GGCTAGCTACAACGA	AAATCCCT	5746

WO 02/096927

PCT/US02/17674

147

4793	UUUGCGGG	G	CUGAGUCU	4461	AGACTCAG	GGCTAGCTACAACGA	CCTGCAAA	5747
4798	AGGGGUGA	G	UCUAGCCA	4462	TGGATAGA	GGCTAGCTACAACGA	TCAGCCCT	5748
4802	CUGAGUCU	A	UCCAAGAG	4463	CTCTTGGG	GGCTAGCTACAACGA	AGACTCAG	5749
4811	UCCAGAGG	G	CUUUGUUU	4464	AAACAAAG	GGCTAGCTACAACGA	CTCTTGGG	5750
4816	QAGGCUUU	G	UUUAGGAC	4465	GTCTTAAA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGGCTC	5751
4823	UGUUAAGG	A	CGUGGGUC	4466	GACCCAGG	GGCTAGCTACAACGA	CCTAAACA	5752
4825	UUUAGGAC	G	UGGGUCCC	4467	GGGACCCA	GGCTAGCTACAACGA	GTCTTAAA	5753
4829	GGAGGUGG	G	UCCCAAGC	4468	GCTTGGGA	GGCTAGCTACAACGA	CCAGCTCC	5754
4836	GGUCCCAA	G	CCCAAGCU	4469	AGGCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGGGACC	5755
4841	CAAGCCAA	G	CCUUAAGU	4470	ACTTAAAG	GGCTAGCTACAACGA	TTGGCTTG	5756
4848	AGGCUUAA	G	UGUGGAUU	4471	ATTCCACA	GGCTAGCTACAACGA	TTAAGGCT	5757
4850	CCUUAAGU	G	UGGAUUUC	4472	GAATTCCA	GGCTAGCTACAACGA	ACTTAAGG	5758
4855	AGUGUGGA	A	UUCGGAUU	4473	AATCCGAA	GGCTAGCTACAACGA	TCCACACT	5759
4861	GAUUUCGG	A	UUGAUAGA	4474	TCTATCAA	GGCTAGCTACAACGA	CCGAAATC	5760
4865	UCGGAUUG	A	UAGAAAGG	4475	CCTTTTCA	GGCTAGCTACAACGA	CAATCCGA	5761
4877	AAAGGAAG	A	CUAACGUU	4476	AAGCTTAG	GGCTAGCTACAACGA	CTTCCTTT	5762
4881	GAAGACUA	A	CGUUAACU	4477	AGGTAAAG	GGCTAGCTACAACGA	TAGTCTTC	5763
4885	AGACUAA	G	UUAACUUG	4478	CAAGGTAA	GGCTAGCTACAACGA	GTTAGTCT	5764
4886	CUAACGUU	A	CCUUGCUU	4479	AAGCAGAG	GGCTAGCTACAACGA	AACGTTAG	5765
4891	GUUACCUU	G	CUUUGGAG	4480	CTCCAAAG	GGCTAGCTACAACGA	AAGGTAAC	5766
4901	UUUGGAGA	G	UACUGGAG	4481	CTCCAGTA	GGCTAGCTACAACGA	TCTCCAAA	5767
4903	UGGAGAGU	A	CUGGAGCC	4482	GGCTCCAG	GGCTAGCTACAACGA	ACTCTCCA	5768
4909	GUACUGGA	G	CCUGCAAA	4483	TTTTCAGG	GGCTAGCTACAACGA	TCCAGTAC	5769
4913	UGGAGCCU	G	CAAAUGCA	4484	TGCAATTT	GGCTAGCTACAACGA	AGGCTCCA	5770
4917	CCUUGCAA	A	UGCAUUGU	4485	ACAATGCA	GGCTAGCTACAACGA	TTGCAGGC	5771
4919	UCGCAAAU	G	CNUUGUGU	4486	ACACAAAT	GGCTAGCTACAACGA	ATTTCAGG	5772
4921	CCAAAUCC	A	UUGUGUUU	4487	AAACACAA	GGCTAGCTACAACGA	GCATTTGC	5773
4924	AAUGCAUU	G	UGUUGGCU	4488	AGCAAAAC	GGCTAGCTACAACGA	AATGCATT	5774
4926	UGCAUUGU	G	UUUGGCUU	4489	AGAGCAAA	GGCTAGCTACAACGA	ACAATGCA	5775
4930	UUUGUUUU	G	CUUGGUGU	4490	CACCAAGG	GGCTAGCTACAACGA	AAACACAA	5776
4936	UUGUCUUG	G	UGGAGGUG	4491	CACCTCCA	GGCTAGCTACAACGA	CAGAGCAA	5777
4942	UGUGGAGG	G	UGGGCAUG	4492	CAUGCCCA	GGCTAGCTACAACGA	CTCCACCA	5778
4946	GGAGGUGG	G	CAUGGGGU	4493	ACCCCATG	GGCTAGCTACAACGA	CCACCTCC	5779
4948	AGUUGGGC	A	UGGGGGUU	4494	AGACCCCA	GGCTAGCTACAACGA	GCCCACTC	5780
4953	GGCAUGGG	G	UUGUGUUU	4495	AGAACGAA	GGCTAGCTACAACGA	CCCATGCC	5781
4957	UGGGGUCU	G	UUCUGAAA	4496	TTTCAAAA	GGCTAGCTACAACGA	AGACCCCA	5782
4965	GUUCUGAA	A	UGUAAAGG	4497	CCTTTACA	GGCTAGCTACAACGA	TTCAGAAC	5783
4967	UCUGAAAU	G	UAAAGGGU	4498	ACCTTTTA	GGCTAGCTACAACGA	ATTTCAAG	5784
4974	UGUAAAGG	G	UUCAGACG	4499	CGTCTGAA	GGCTAGCTACAACGA	CTTTTACA	5785
4980	GGGUUCAG	A	CGGGUUUU	4500	AAACCCCG	GGCTAGCTACAACGA	CTGAACCC	5786
4985	CAGACGGG	G	UUUCUGGU	4501	ACCAGAAA	GGCTAGCTACAACGA	CCGCTCTG	5787
4992	GGUUUCUG	G	UUUAGAAA	4502	TTCTAAAA	GGCTAGCTACAACGA	CAGAAACC	5788
5002	UUUAGAAAG	G	UUGGUGUU	4503	ACACGCAA	GGCTAGCTACAACGA	CTTCTAAA	5789
5005	AGAAAGUU	G	CGUGUUUU	4504	AGAACAGG	GGCTAGCTACAACGA	AACCTTCT	5790
5007	AAAGUUUC	G	UGUUUUUU	4505	GAAGAACG	GGCTAGCTACAACGA	GCAACCTT	5791
5009	GGUUGGCU	G	UUCUUCGA	4506	TCGAGAAA	GGCTAGCTACAACGA	ACGCAACC	5792
5018	UUCUUCGA	G	UUGGGCUA	4507	TAGCCCAA	GGCTAGCTACAACGA	TCGAAGAA	5793
5023	CGAGUUGG	G	CUAAAGUA	4508	TACTTTAG	GGCTAGCTACAACGA	CCAACTCG	5794
5029	GGGCUAAA	G	UAGAGUUC	4509	GAACCTTA	GGCTAGCTACAACGA	TTTAGCCC	5795
5034	AAAGUAGA	G	UUCGUUGU	4510	ACACGAAA	GGCTAGCTACAACGA	TCTACTTT	5796
5038	UAGAGUUC	G	UUGUGGUG	4511	CAGCAGAA	GGCTAGCTACAACGA	GAACCTTA	5797
5041	AGUUGGUG	G	UGGUGUUU	4512	AAACAGCA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGAACT	5798
5043	UUCGUUGU	G	CUGUUUUU	4513	AGAAACAG	GGCTAGCTACAACGA	ACACAGAA	5799

WO 02/09627

PCT/US02/17674

148

5046	GUUGUGCU	G	UUUCUGAC	4514	GTGAGAA	GGCTAGCTACAACGA	AGCACAAC	5800
5053	UGUUCUG	A	CUCUAAU	4515	ATTAGGAG	GGCTAGCTACAACGA	CAGAAACA	5801
5060	GACUCCUA	A	UGAGAGUU	4516	AACTCTCA	GGCTAGCTACAACGA	TAGGAATC	5802
5066	UAAUGAGA	G	UUCUUCU	4517	GGAGGAA	GGCTAGCTACAACGA	TCTCATTA	5803
5077	CCUUCGAG	A	CCGUUAGC	4518	GCTAACGG	GGCTAGCTACAACGA	CTGGAAGG	5804
5080	CCAGAGCC	G	UUAGCUGU	4519	ACAGCTAA	GGCTAGCTACAACGA	GGTCYGGA	5805
5084	GACCGUUA	G	CUGUCUCU	4520	GGAGACAG	GGCTAGCTACAACGA	TAACGGTC	5806
5087	CGUAGGCU	G	UCUCCUUG	4521	CAAGGAGA	GGCTAGCTACAACGA	AGCTAAGC	5807
5095	GUUCUCUU	G	CCAAGCCC	4522	GGGCTTGG	GGCTAGCTACAACGA	AAGGAGAC	5808
5100	UUUSCCAA	G	CCCCAGGA	4523	TCTGGGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGGCAAG	5809
5114	GGAGGAAA	A	UGAUGCAG	4524	CTGCATCA	GGCTAGCTACAACGA	TTTCTTCC	5810
5117	AGAAAGAU	A	UGCAGCUC	4525	GAAGTGCA	GGCTAGCTACAACGA	CATTTTCT	5811
5119	AAAAAGAU	G	CAGCUCUG	4526	CAGAGCTG	GGCTAGCTACAACGA	ATCATTTT	5812
5122	AUGAUGCA	G	CUCUGGCU	4527	AGCCAGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGCATCAT	5813
5128	CACUCUGG	G	CUCUUGUU	4528	ACAAAGAG	GGCTAGCTACAACGA	CAGAGCTG	5814
5135	GGCUCUUU	G	UCUCCGAG	4529	CTGGGAGA	GGCTAGCTACAACGA	AAGGAGCC	5815
5144	UCCUCCAG	G	CUGAUCCU	4530	AGGATCAG	GGCTAGCTACAACGA	CTGGGAGA	5816
5148	CCAGGCGU	A	UCCUUUAU	4531	ATAAGGGA	GGCTAGCTACAACGA	CAGGCTGG	5817
5155	GAUCCUUU	A	UUCAGAAU	4532	ATTCTGAA	GGCTAGCTACAACGA	AAAGGATC	5818
5162	UAUUCAGA	A	UACCACAA	4533	TTTGTTGA	GGCTAGCTACAACGA	TCTGAATA	5819
5164	UUCAGAAU	A	CCACAAGG	4534	CTTTGTGG	GGCTAGCTACAACGA	ATTCTGAA	5820
5167	AGAAUACC	A	CAAGAGAA	4535	TTTCTTTG	GGCTAGCTACAACGA	GGTATTCT	5821
5178	AGAAAGAG	A	CAUUCAGC	4536	GCTGAATG	GGCTAGCTACAACGA	CCTTTCTT	5822
5180	GAAGGAGC	A	UUCAGCUC	4537	GAAGTGAA	GGCTAGCTACAACGA	GTCTTTTC	5823
5185	AGCAUUCU	G	CUCAGGCG	4538	GCCTTGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGAATGTC	5824
5192	AGCUCAGG	G	CUCUCCUG	4539	GCAGGAGG	GGCTAGCTACAACGA	CTTGAGCT	5825
5199	GGCUCUUU	G	CCGUGUUG	4540	CACACCGG	GGCTAGCTACAACGA	AGGAGGCC	5826
5202	UCCUCCGC	G	UGUUGAAG	4541	CTTCAACA	GGCTAGCTACAACGA	GGCAGGGA	5827
5204	CCUGCCGU	G	UGAGAGAG	4542	CTCTTCAA	GGCTAGCTACAACGA	ACGGCAGG	5828
5212	GUUGAAGA	G	UUCUGACU	4543	AGTCAGAA	GGCTAGCTACAACGA	TCTTCAAC	5829
5216	GAGUUCUG	A	CUGACAAA	4544	TTGTGCGA	GGCTAGCTACAACGA	CAGAACTC	5830
5221	UUCUGACU	G	CACAAACC	4545	GGTTTGTG	GGCTAGCTACAACGA	AGTCAGAA	5831
5223	CUGAGGUC	A	CAAAACAG	4546	CTGGTTTG	GGCTAGCTACAACGA	GCAGTCAG	5832
5227	CUGACAAA	A	CCAGCUUC	4547	GAAGCTGG	GGCTAGCTACAACGA	TTGTGCGA	5833
5231	ACAAACCA	G	CUUCUGGU	4548	ACCAAGAG	GGCTAGCTACAACGA	TGGTTTGT	5834
5238	AGCUUCUG	G	UUUCUUCU	4549	AGAGGAAA	GGCTAGCTACAACGA	CAGAGGCT	5835
5250	CUUCUGGA	A	UGAAUACC	4550	GGTAATCA	GGCTAGCTACAACGA	TCCAGAAG	5836
5254	UGGAAUGA	A	UACCCUCA	4551	TGAGGGTA	GGCTAGCTACAACGA	TCAATTCA	5837
5256	GAUUGAAU	A	CCCUCAUA	4552	TATGAGGG	GGCTAGCTACAACGA	ATTCAATC	5838
5262	AUACCCUC	A	UAUCUGUC	4553	GACAGATA	GGCTAGCTACAACGA	GAGGGTAT	5839
5264	ACCCUCAA	A	UCUGUCCU	4554	AGACAGAA	GGCTAGCTACAACGA	ATGAGGGT	5840
5268	UCAUAUCU	G	UCCUGAUG	4555	CATCAGGA	GGCTAGCTACAACGA	AGATATGA	5841
5274	CUGUCCUG	A	UGUGAUUU	4556	ATATCACA	GGCTAGCTACAACGA	CAGGACAG	5842
5276	GUCCUGAU	G	UGAUUUGU	4557	ACATATCA	GGCTAGCTACAACGA	ATCAGGAC	5843
5279	CUGAUGUG	A	UAUUGUCU	4558	CAGACATA	GGCTAGCTACAACGA	CACATCAG	5844
5281	GAUGUGAU	A	UUCUGAGG	4559	CTCAGACA	GGCTAGCTACAACGA	ATCACATC	5845
5283	UGGUGAUU	G	UCUGAGAC	4560	GTCACAGA	GGCTAGCTACAACGA	ATATCACA	5846
5290	UGUCUGAG	A	CUGAAUUC	4561	GCATTGAG	GGCTAGCTACAACGA	CTCAGACA	5847
5295	AGAGCUGA	A	UGCGGGAG	4562	CTCCCGCA	GGCTAGCTACAACGA	TCAGTCTC	5848
5297	GAUGAAAU	G	CAGGAGGU	4563	ACCTCCCG	GGCTAGCTACAACGA	ATTCAATC	5849
5304	UGCGGGAG	G	UUCUAUGU	4564	ACATTGAA	GGCTAGCTACAACGA	CTCCCGCA	5850
5309	GAGGUUCA	A	UGUGAAGC	4565	GCTTCACA	GGCTAGCTACAACGA	TGAACCTC	5851
5311	GGUUCAAU	G	UGAAGCUG	4566	CAGCTTCA	GGCTAGCTACAACGA	ATTGAACC	5852

WO 02/096927

PCT/US02/17674

149

5316	AAUGUGAA	G	CUGUGUGU	4567	ACACACAG	GGCTAGCTACACGA	TTCACTTT	5853
5319	GUGAAGCU	G	UGUGUGGU	4568	ACCAACAC	GGCTAGCTACACGA	AGCTTCAC	5854
5321	GAAGCUGU	G	UGUGUGGU	4569	ACACACAC	GGCTAGCTACACGA	ACAAGCTTC	5855
5323	AGCUGUGU	G	UGUGUGUA	4570	TGACACCA	GGCTAGCTACACGA	ACACAGCT	5856
5326	UGUGUGUG	G	UGUCAAAG	4571	CTTTGACA	GGCTAGCTACACGA	CACACACA	5857
5328	UGUGUGUG	G	UCAAAGUU	4572	AACTTTGA	GGCTAGCTACACGA	ACCCACCA	5858
5334	GUGUCAAA	G	UUUCAGGA	4573	TCCTGAAA	GGCTAGCTACACGA	TTTGACAC	5859
5346	CAGGAAGG	A	UUUUACCC	4574	GGGTAAAA	GGCTAGCTACACGA	CCTTCCTG	5860
5351	AGGAAUUU	A	CCCUUUUG	4575	CAAAAGGG	GGCTAGCTACACGA	AAAATCCT	5861
5359	ACCCUUUU	G	UUUUUCCC	4576	GGGAAGAA	GGCTAGCTACACGA	AAAAGGGT	5862
5371	UUCUUUUU	G	UCCCCAAC	4577	GTTGGGGA	GGCTAGCTACACGA	AGGGGGAA	5863
5378	UGUCCCCA	A	CCCAUCUC	4578	AGAGTGGG	GGCTAGCTACACGA	TGGGGACA	5864
5382	CCCAACCC	A	CUUCACCC	4579	GGTGAGAG	GGCTAGCTACACGA	GGGTTGGG	5865
5388	CCACUCUC	A	CCCCGCAA	4580	TTGCGGGG	GGCTAGCTACACGA	GAGAATGG	5866
5393	CUACCCCC	G	CAACCCAU	4581	ATGAGTTC	GGCTAGCTACACGA	GGGCTGAG	5867
5396	ACCCCGCA	A	CCCAUCAG	4582	CTGATGGG	GGCTAGCTACACGA	TGCGGGGT	5868
5400	CGCAACCC	A	UCAGUAUU	4583	AACTACTG	GGCTAGCTACACGA	GGGTTGGG	5869
5404	ACCCAUCA	G	UAUUUUAG	4584	CTAAAAAT	GGCTAGCTACACGA	TGATGGGT	5870
5406	CCACUAGU	A	UUUUAGUU	4585	AACTAAAA	GGCTAGCTACACGA	ACTGATGG	5871
5412	GUUUUUUA	G	UUUUUUGG	4586	CCAAATTA	GGCTAGCTACACGA	TAAATATC	5872
5415	UUUUAGUU	A	UUUGGCCU	4587	AGGCCAAA	GGCTAGCTACACGA	AACTAAAA	5873
5420	GUUUUUUG	G	CCUCUACU	4588	AGTAGAGG	GGCTAGCTACACGA	CAAAATAC	5874
5426	UGGCCCUU	A	CUUCAGUA	4589	TACTGGAG	GGCTAGCTACACGA	AGAGGCCA	5875
5432	CUACUCCA	G	UAAACCUU	4590	CAGGTTTA	GGCTAGCTACACGA	TGGAGTAG	5876
5436	UCCAUUAA	A	CCUGAUUG	4591	CAATCAGG	GGCTAGCTACACGA	TTACTGGA	5877
5441	UAAACCUU	G	UUGGUGUU	4592	AAACCCAA	GGCTAGCTACACGA	CAGGTTTA	5878
5446	CUAGUUGG	G	UUUGUCCA	4593	TGAAACAA	GGCTAGCTACACGA	CCAATCAG	5879
5450	UUGGUGUU	G	UUCACUCU	4594	AGAGTGAA	GGCTAGCTACACGA	AAACCCAA	5880
5454	GUUGGUUC	A	CUUCUCGA	4595	TCAGAGAG	GGCTAGCTACACGA	GAACRAAC	5881
5463	CUUCUCGA	A	UGAUUAUU	4596	AATAATCA	GGCTAGCTACACGA	TCAGAGAG	5882
5466	UCUGAAGU	A	UUUUUAGC	4597	GCTAATTA	GGCTAGCTACACGA	CATTTCAGA	5883
5468	GAUUGAUU	A	UUAGCCAG	4598	CTGGCTAA	GGCTAGCTACACGA	AATCATTC	5884
5473	GAUUUUUA	G	CCAGACUU	4599	AGGCTGCG	GGCTAGCTACACGA	TAAATATC	5885
5478	UUAGCCAG	A	CUUCAAAA	4600	TTTTGAAG	GGCTAGCTACACGA	CTGGCTAA	5886
5486	ACUUUAAA	A	UUUUUUUA	4601	TAAATATA	GGCTAGCTACACGA	TTTGAGGT	5887
5489	CCAAAUUU	A	UUUUUAGC	4602	CTATAAAA	GGCTAGCTACACGA	AAITTTGA	5888
5494	AUUUUUUU	A	UAGCCCAA	4603	TTGGGCTA	GGCTAGCTACACGA	AAAATAAT	5889
5497	AUUUUUUA	G	CCCAAAUU	4604	AATTTGGG	GGCTAGCTACACGA	TATAAAAAT	5890
5503	UAGCCCAA	A	UUUAACAA	4605	TGTTATAA	GGCTAGCTACACGA	TTGGGCTA	5891
5506	CCCAAUUU	A	UACAUCUU	4606	AGATGTTA	GGCTAGCTACACGA	AATTTGGG	5892
5509	AAAUUAUA	A	CAUCUAUU	4607	AATAGATG	GGCTAGCTACACGA	TATTAATT	5893
5511	AUUUAUAC	A	UCUAUUGU	4608	ACAATAGA	GGCTAGCTACACGA	GTTTATAAT	5894
5515	UACAUCUU	A	UUGUAUUA	4609	TAAATCAA	GGCTAGCTACACGA	AGATGTTA	5895
5518	CAUCUAUU	G	UAUUUUUU	4610	AAATATAA	GGCTAGCTACACGA	AATAGATG	5896
5520	CUUAUUGU	A	UUUUUAGC	4611	CTAAATAA	GGCTAGCTACACGA	ACAATAGA	5897
5523	AUUGUUAU	A	UUUAGACU	4612	AGCTTAAA	GGCTAGCTACACGA	AAATACAT	5898
5529	UUUUUUAG	A	CUUUUAAC	4613	GTTAAAAA	GGCTAGCTACACGA	CTAAATAA	5899
5536	GACUUUUA	A	CAUAUAGA	4614	TCTATATG	GGCTAGCTACACGA	TAAAAAGTC	5900
5538	CUUUUAAC	A	UAUAGAGC	4615	GCTCTATA	GGCTAGCTACACGA	GTTAAAAA	5901
5540	UUUAACAU	A	UAGAGCUA	4616	TAGCTCTA	GGCTAGCTACACGA	ATGTTAAA	5902
5545	CAUAUAGA	G	CUAUUUUU	4617	AGAAATAG	GGCTAGCTACACGA	TCTATATG	5903
5548	AUAGAGCU	A	UUUCUACU	4618	AGTAGAAA	GGCTAGCTACACGA	AGCTCTAT	5904
5554	CUAUUUUU	A	CUAGUUUU	4619	AAAATCAG	GGCTAGCTACACGA	AGAAATAG	5905

WO 02/096927

PCT/US02/17674

150

5558	UUUUAUG A UUUUUGCC	4620	GGCAAAA GCGTAGCTACAACGA CAGTAGAA	5906
5564	UGAUUUU G CCUUUGU	4621	AACAAGG GCGTAGCTACAACGA AAAAATCA	5907
5570	UUUUUUU G UUUUGUCC	4622	GGACAGAA GCGTAGCTACAACGA AAGGSCAA	5908
5575	UUUUUUU G UUUUUUU	4623	AAAAGGA GCGTAGCTACAACGA AGAACAA	5909
5597	AAAAGAA A UGUUUUU	4624	AAAACAA GCGTAGCTACAACGA TTTCTTTT	5910
5599	AAAAGAA G UGUUUUU	4625	AAAAGAA GCGTAGCTACAACGA ATTTCTTT	5911
5601	AAAAAUG G UUUUUUG	4626	ACAAAAA GCGTAGCTACAACGA ACATTTTC	5912
5608	UUUUUUU G UUUUGUAC	4627	GTACCAA GCGTAGCTACAACGA AAAAACA	5913
5613	UUUUUUU G UACCAUAG	4628	CTATGGTA GCGTAGCTACAACGA CAAACAA	5914
5615	UUUUUGU A CCAUAGG	4629	CACATGG GCGTAGCTACAACGA ACCAAACA	5915
5618	UUUGUAC A UAGUGUA	4630	TCACACTA GCGTAGCTACAACGA GGTACCAA	5916
5621	GUACCAU A UGUUAAU	4631	ATTTTACA GCGTAGCTACAACGA TATGTATC	5917
5623	ACCAUAG G UGAUAGC	4632	GCATTTCA GCGTAGCTACAACGA ACTATGCT	5918
5628	AGUGUGA A UGUUGGA	4633	TCCCAGCA GCGTAGCTACAACGA TTCACTCT	5919
5630	UGUGAAU G UUGGAAAC	4634	GTTCCTAG GCGTAGCTACAACGA ATTTTACA	5920
5637	UGUGGGA A CAUAGAC	4635	AGTCAATT GCGTAGCTACAACGA TCCCAGCA	5921
5640	UGGGAACA A UGACUAA	4636	TATAGTCA GCGTAGCTACAACGA TGTTCCCA	5922
5643	GAACAUG A CUUAAGA	4637	TCTATATG GCGTAGCTACAACGA CATTTGTT	5923
5646	CAUAGAC A UAGAUAU	4638	ATGTTTCA GCGTAGCTACAACGA AGTCAATT	5924
5651	ACUUAAG A CAUGUAU	4639	ATAGCATG GCGTAGCTACAACGA CTATATAT	5925
5653	UAUAGAC A UGUUAUG	4640	CCATAGCA GCGTAGCTACAACGA GTCTTATA	5926
5655	UAAGCAU G CUUUGCA	4641	TGCCATAG GCGTAGCTACAACGA ATGCTTAT	5927
5658	GACUAGU A UGGCAUA	4642	ATGTGCGA GCGTAGCTACAACGA AGCATGTC	5928
5661	AGCUAUG G CACAUAU	4643	TATATGTC GCGTAGCTACAACGA CATAGCAT	5929
5663	GUUUGGC A CAUAUAU	4644	AATATATG GCGTAGCTACAACGA GCCATATC	5930
5665	UAUGGCAC A UAUUAUA	4645	TAAATATA GCGTAGCTACAACGA GTGCCATA	5931
5667	UGGCAUA A UAUUAUA	4646	TATAAATA GCGTAGCTACAACGA ATGTGCCA	5932
5669	GCACUAU A UUUUAGU	4647	ACTATATA GCGTAGCTACAACGA ATATGTGC	5933
5673	AAUAUUU A UAGUCUG	4648	ACAGACTA GCGTAGCTACAACGA AAATATAT	5934
5676	UAUUUAU A UCUUUUA	4649	TAAACAGA GCGTAGCTACAACGA TATAAATA	5935
5680	UAUUGUC G UUUUAUA	4650	TACATAAA GCGTAGCTACAACGA AGACTATA	5936
5684	GUCUUUU A UGUAGAA	4651	TTTCTTCA GCGTAGCTACAACGA AAACAGAC	5937
5686	CUUUUUU G UAGAACA	4652	TGTTTCTA GCGTAGCTACAACGA ATAAACAG	5938
5692	AUGUAGAA A CAAAGUA	4653	TACATTTG GCGTAGCTACAACGA TTTTACAT	5939
5696	AGAACAA A UGUUAUA	4654	ATATTACA GCGTAGCTACAACGA TTTCTTCT	5940
5698	AAACAAU G UAUUAUA	4655	ATATATTA GCGTAGCTACAACGA ATTTGPTT	5941
5701	CAAUUGA A UAUUAUA	4656	TAAATATA GCGTAGCTACAACGA TACATTTG	5942
5703	AAUGAAU A UAUUAAG	4657	CTTTAATA GCGTAGCTACAACGA ATTACATT	5943
5705	UGUAUAU A UUAAGGC	4658	GGCTTTAA GCGTAGCTACAACGA ATATTACA	5944
5711	AAUAUAA G CCUAUAU	4659	ATATAAGG GCGTAGCTACAACGA TTTATATAT	5945
5716	AAAGCCU A UAUUAUA	4660	ATTATATA GCGTAGCTACAACGA AAGGCTTT	5946
5718	AGCCUUA A UAUUAUA	4661	TCAATATA GCGTAGCTACAACGA ATAAAGCT	5947
5720	CCUAUAU A UAAAGAC	4662	GTTCATTA GCGTAGCTACAACGA ATATATAG	5948
5723	UAUAUAU A UGAACUU	4663	AAAGTTCA GCGTAGCTACAACGA TATATATA	5949
5727	UAUAUGA A CUUUGUAC	4664	GTACAAAG GCGTAGCTACAACGA TCAATATA	5950
5732	UGAACUU G UACUAUUC	4665	GAATAGTA GCGTAGCTACAACGA AAGTTTCA	5951
5734	AAUUUGU A CUUAUAC	4666	GTGAATAG GCGTAGCTACAACGA ACAAGATT	5952
5737	UUUGUAC A UUCACAU	4667	AATGTGAA GCGTAGCTACAACGA AGTACAAA	5953
5741	UACUAUC A CAUUUGU	4668	ACAAATAG GCGTAGCTACAACGA GAATAGTA	5954
5743	CUAUUAC A UUUUGUA	4669	ATACAAA GCGTAGCTACAACGA GTGAATAG	5955
5748	CACAUUU G UACAGUA	4670	TACTGATA GCGTAGCTACAACGA AAAATGTC	5956
5750	CAUUUGU A UCAUAUA	4671	AATACTGA GCGTAGCTACAACGA ACAAAATG	5957
5754	UGUAUCA G UAUUAUG	4672	ACATAATA GCGTAGCTACAACGA TGATACAA	5958

WO 02/096927

PCT/US02/17674

151

5756	GUAUCAGU A UUAUGUAG	4673	CTACATAA GGCTAGCTACAACGA ACTGATAC	5959
5759	UCAGUAUU A UGUAGCAU	4674	ATGCTACA GGCTAGCTACAACGA AATACTGA	5960
5761	AGUAUUU G UAGCAUAA	4675	TTATGCTA GGCTAGCTACAACGA ATAATACT	5961
5764	AUUAUGUA G CAUAACAA	4676	TTGTTATG GGCTAGCTACAACGA TACATAAT	5962
5766	UAUUGUAG A UACAAAG	4677	CTTTGTTA GGCTAGCTACAACGA GCTACATA	5963
5769	GUAGCAUA A CAAAGGUC	4678	GACCTTTG GGCTAGCTACAACGA TATGCTAC	5964
5775	UACAAAG G UCAUAUUG	4679	CATTATGA GGCTAGCTACAACGA CTTTGTTA	5965
5778	CAAAAGUC A UAAUGCUU	4680	AGGCTTGA GGCTAGCTACAACGA GACCTTTG	5966
5781	AGUUCUAU A UGUUUUCA	4681	TGAAAGCA GGCTAGCTACAACGA TATGACCT	5967
5783	GUCAUAAU G CUUUCAGC	4682	GCTGAAAG GGCTAGCTACAACGA ATTATGAC	5968
5790	UGCUUUCA G CAUUGAUU	4683	ATCAATTO GGCTAGCTACAACGA TGAAGGCA	5969
5793	UUUCAGCA A UUGAUGUC	4684	GACATCAA GGCTAGCTACAACGA TGCTGAAA	5970
5797	AGCAAUUG A UGUCAUUU	4685	AAATGACA GGCTAGCTACAACGA CAATTGCT	5971
5799	CAUUGAUU G UCAUUUUA	4686	TAAATGAA GGCTAGCTACAACGA ATCAATTG	5972
5802	UUGAUGUC A UUUUAUUA	4687	TAATAAAA GGCTAGCTACAACGA GACATCAA	5973
5807	GUCAUUUU A UAAAAGAA	4688	TTCTTTAA GGCTAGCTACAACGA AAAATGAC	5974
5815	AUUAAAGA A CAUUGAAA	4689	TTTCAATG GGCTAGCTACAACGA TCTTTAAT	5975
5817	UAAAGAAC A UUGAAAAA	4690	TTTTTCAA GGCTAGCTACAACGA GTTCTTTA	5976

Input Sequence = AF035121. Cut Site = R/Y

Arm Length = 8. Core Sequence = GGCTAGCTACAACGA

AF035121 (Homo sapiens KDR/flk-1 protein mRNA, complete cds.; Acc# AF035121; 5830 bp)

WO 02/096927

PCT/US02/17674

152

CLAIMS

1. A compound having Formula II: (SEQ ID NO: 5978)

5'-u,a,c, a,au ucU GAu Gag gcg aaa gcc Gaa Aag aca aB-3'

5 wherein each a is 2'-O-methyl adenosine nucleotide, each g is a 2'-O-methyl guanosine nucleotide, each c is a 2'-O-methyl cytidine nucleotide, each u is a 2'-O-methyl uridine nucleotide, each A is adenosine, each G is guanosine, each s individually represents a phosphorothioate internucleotide linkage, U is 2'-deoxy-2'-C-allyl uridine, and B is an inverted deoxybasic moiety.

10
2. A composition comprising the compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
3. A method of administering to a cell the compound of claim 1 comprising contacting said cell with the compound under conditions suitable for said administration.

15
4. The method of claim 3, wherein said cell is a mammalian cell.
5. The method of claim 3, wherein said cell is a human cell.
6. The method of claim 3, wherein said administration is in the presence of a delivery reagent.
- 20 7. The method of claim 6, wherein said delivery reagent is a lipid.
8. The method of claim 7, wherein said lipid is a cationic lipid.
9. The method of claim 7, wherein said lipid is a phospholipid.
10. The method of claim 6, wherein said delivery reagent is a liposome.
11. A method of administering to a cell the compound of claim 1 in conjunction with one or more other drug comprising contacting said cell

25

WO 02/096927

PCT/US02/17674

153

- with the compound and the other drug(s) under conditions suitable for said administration.
12. A method of inhibiting ocular angiogenesis in a subject comprising the step of contacting said subject with the compound of claim 1 under conditions suitable for said inhibition.
- 5 13. The method of claim 12, wherein said angiogenesis is associated with diabetic retinopathy.
14. The method of claim 12, wherein said angiogenesis is associated with age related diabetic retinopathy.
- 10 15. A method of cleaving RNA comprising a sequence of KDR RNA comprising contacting the compound of claim 1 with said RNA under conditions suitable for the cleavage of said RNA.
16. The method of claim 15, wherein said cleavage is carried out in the presence of a divalent cation.
- 15 17. The method of claim 16, wherein said divalent cation is Mg^{2+} .
18. A method of administering to a mammal the compound of claim 1 comprising contacting said mammal with the compound under conditions suitable for said administration.
19. The method of claim 18, wherein said mammal is a human.
- 20 20. The method of claim 18 wherein said administration is in the presence of a delivery reagent.
21. The method of claim 18, wherein said delivery reagent is a lipid.
22. The method of claim 21, wherein said lipid is a cationic lipid.
23. The method of claim 21, wherein said lipid is a phospholipid.
- 25 24. The method of claim 20, wherein said delivery reagent is a liposome.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

154

25. A method for treating a subject having endometriosis, comprising contacting said subject with a nucleic acid molecule that modulates the expression of VEGF, VEGFR1, and/or VEGFR2, under conditions suitable for said treatment.
- 5 26. The method of claim 25, wherein said nucleic acid molecule is an enzymatic nucleic acid molecule.
27. The method of claim 25, wherein said nucleic acid molecule is an antisense nucleic acid molecule.
28. The method of claim 25, wherein said nucleic acid molecule is a dsRNA
10 nucleic acid molecule.
29. The method of claim 25, wherein said nucleic acid molecule is a nucleic acid aptamer.
30. The method of claim 25, wherein said nucleic acid molecule comprises a sequence having SEQ ID NO: 5977.
- 15 31. The method of claim 26, wherein said enzymatic nucleic acid molecule has an endonuclease activity to cleave RNA encoded by an VEGFR1 and/or VEGFR2 gene.
32. The method of claim 26, wherein said enzymatic nucleic acid molecule is in a hammerhead configuration.
- 20 33. The method of claim 26, wherein said enzymatic nucleic acid molecule is in an Inozyme configuration.
34. The method of claim 26, wherein said enzymatic nucleic acid molecule is in a Zinzyme configuration.
35. The method of claim 26, wherein said enzymatic nucleic acid molecule is
25 in a DNAzyme configuration.
36. The method of claim 26, wherein said enzymatic nucleic acid molecule is in a G-cleaver configuration.
37. The method of claim 26, wherein said enzymatic nucleic acid molecule is in an Amberzyme configuration.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

155

38. The method of claim 26, wherein said enzymatic nucleic acid molecule is an allozyme.
39. The method of claim 25, wherein said nucleic acid molecule is chemically synthesized.
- 5 40. The method of claim 25, wherein said nucleic acid molecule comprises at least one 2'-sugar modification.
41. The method of claim 25, wherein said nucleic acid molecule comprises at least one nucleic acid base modification.
- 10 42. The method of claim 25, wherein said nucleic acid molecule comprises at least one phosphate backbone modification.
43. The method of claim 25, wherein said subject is a human.
44. A method for treating a subject having endometriosis, comprising administering to the subject a nucleic acid molecule that modulates the expression of VEGF, VEGFR1, and/or VEGFR2, under conditions suitable for said treatment.
- 15 45. The method of claim 44 wherein said administration is in the presence of a delivery reagent.
46. The method of claim 45, wherein said delivery reagent is a lipid.
47. The method of claim 46, wherein said lipid is a cationic lipid.
- 20 48. The method of claim 46, wherein said lipid is a phospholipid.
49. The method of claim 45, wherein said delivery reagent is a liposome.
50. The method of claim 44, further comprising administering one or more other drug(s).
- 25 51. The method of claim 50, wherein said other drug(s) are chosen from GnRH (gonadotropin releasing hormone) agonists, Lupron Depot (Leuprolide Acetate), Synarel (nafarelin acetate), Zolodex (goserelin acetate), Suprefact (buserelin acetate), Danazol, and oral contraceptives.
52. A compound having Formula I: (SEQ ID NO: 5977)

5' $\text{g}_s\text{a}_s\text{g}_s\text{u}_s\text{g}_c\text{UGAuGagg ccgaaa ggccGaaAgucugB}$ 3'

wherein each **a** is 2'-O-methyl adenosine nucleotide, each **g** is a 2'-O-methyl guanosine nucleotide, each **c** is a 2'-O-methyl cytidine nucleotide, each **u** is a 2'-O-methyl uridine nucleotide, each **A** is adenosine, each **G** is guanosine, each **s** individually represents a phosphorothioate internucleotide linkage, **U** is 2'-deoxy-2'-C-allyl uridine, and **B** is an inverted deoxybasic moiety.

53. A composition comprising a compound of claim 52 in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
- 10 54. A method of administering to a cell the compound of claim 52 comprising contacting said cell with the compound under conditions suitable for said administration.
55. The method of claim 54, wherein said cell is a mammalian cell.
56. The method of claim 54, wherein said cell is a human cell.
- 15 57. The method of claim 54, wherein said administration is in the presence of a delivery reagent.
58. The method of claim 57, wherein said delivery reagent is a lipid.
59. The method of claim 58, wherein said lipid is a cationic lipid.
60. The method of claim 58, wherein said lipid is a phospholipid.
- 20 61. The method of claim 57, wherein said delivery reagent is a liposome.
62. A method of administering to a cell the compound of claim 52 in conjunction with a chemotherapeutic agent comprising contacting said cell with the compound and the chemotherapeutic agent under conditions suitable for said administration.
- 25 63. The method of claim 62, wherein said chemotherapeutic agent is 5-fluoro uridine.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

157

64. The method of claim 62, wherein said chemotherapeutic agent is Leucovorin.
65. The method of claim 62, wherein said chemotherapeutic agent is chosen from Irinotecan, CAMPTOSAR®, CPT-11, Camptothecin-11, or Campto.
- 5 66. The method of claim 62, wherein said chemotherapeutic agent is Paclitaxel.
67. The method of claim 62, wherein said chemotherapeutic agent is Carboplatin.
68. A mammalian cell comprising the compound of claim 52..
69. The mammalian cell of claim 68, wherein said mammalian cell is a human
10 cell.
70. A method of inhibiting angiogenesis in a subject, comprising the step of contacting said subject with the compound of claim 52, under conditions suitable for said inhibition.
71. The method of claim 70, wherein said angiogenesis is tumor angiogenesis.
- 15 72. A method of treatment of a subject having a condition associated with an increased level of VEGF receptor comprising contacting cells of said subject with the compound of claim 52, under conditions suitable for said treatment.
73. The method of claim 72 further comprising the use of one or more drug
20 therapies under conditions suitable for said treatment.
74. A method of cleaving RNA comprising a sequence of VEGFR1 (flt-1), comprising contacting the compound of claim 52 with said RNA under conditions suitable for the cleavage of said RNA.
75. The method of claim 74, wherein said cleavage is carried out in the
25 presence of a divalent cation.
76. The method of claim 75, wherein said divalent cation is Mg²⁺.

WO 02/096927

PCT/US02/17674

158

- 77. The method of claim 72, wherein said condition is cancer.
- 78. The method of claim 77, wherein said cancer is breast cancer.
- 79. The method of claim 77, wherein said cancer is lung cancer.
- 80. The method of claim 77, wherein said cancer is colorectal cancer.
- 5 81. The method of claim 77, wherein said cancer is renal cancer.
- 82. The method of claim 77, wherein said cancer is melanoma.
- 83. The method of claim 77, wherein said cancer is pancreatic cancer.
- 84. The method of claim 79, wherein said lung cancer is non-small cell lung carcinoma.
- 10 85. The method of claim 81, wherein said renal cancer is renal cell carcinoma.
- 86. The method of claim 73, wherein said other therapy is 5-fluoro uridine.
- 87. The method of claim 73, wherein said other therapy is Leucovorin.
- 88. The method of claim 73, wherein said other therapy is Irinotecan, CAMPTOSAR®, CPT-11, Camptothecin-11, or Campto.
- 15 89. The method of claim 73, wherein said other therapy is Paclitaxel.
- 90. The method of claim 73, wherein said other therapy is Carboplatin.
- 91. A method of administering to a mammal the compound of claim 52 comprising contacting said mammal with the compound under conditions suitable for said administration.
- 20 92. The method of claim 91, wherein said mammal is a human.
- 93. The method of claim 91, wherein said administration is in the presence of a delivery reagent.
- 94. The method of claim 93, wherein said delivery reagent is a lipid.

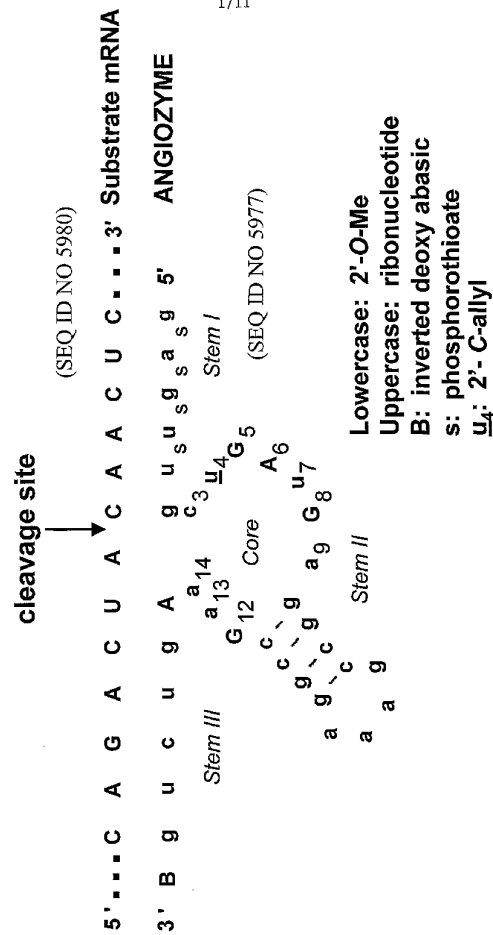
WO 02/096927

PCT/US02/17674

159

95. The method of claim 94, wherein said lipid is a cationic lipid.
96. The method of claim 94, wherein said lipid is a phospholipid.
97. The method of claim 93, wherein said delivery reagent is a liposome.
98. A method of administering to a mammal the compound of claim 52 in
5 conjunction with a chemotherapeutic agent comprising contacting said
mammal with the compound and the chemotherapeutic agent under
conditions suitable for said administration.
99. The method of claim 98, wherein said chemotherapeutic agent is 5-fluoro
uridine.
- 10 100. The method of claim 98, wherein said chemotherapeutic agent is
Leucovorin.
101. The method of claim 98, wherein said chemotherapeutic agent is Irinotecan,
CAMPTOSAR®, CPT-11, Camptothecin-11, or Campto.
102. The method of claim 98, wherein said chemotherapeutic agent is Paclitaxel.
- 15 103. The method of claim 98, wherein said chemotherapeutic agent is
Carboplatin.

Figure 1: Anti-Flt-1 Ribozyme: *ANGIOZYME*



*Inhibition of LLC-HM Primary Tumor Growth Following
Systemic ANGIOZYME*

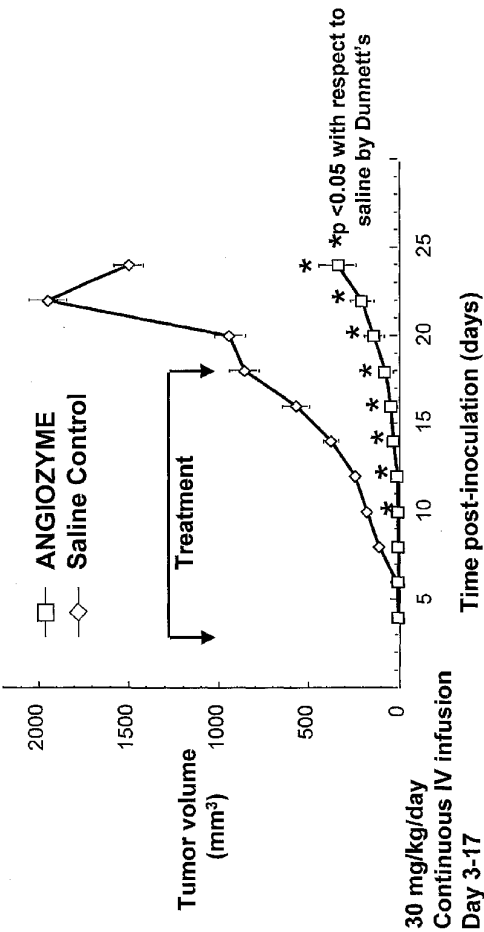


Figure 2

WO 02/096927

PCT/US02/17674

3/11

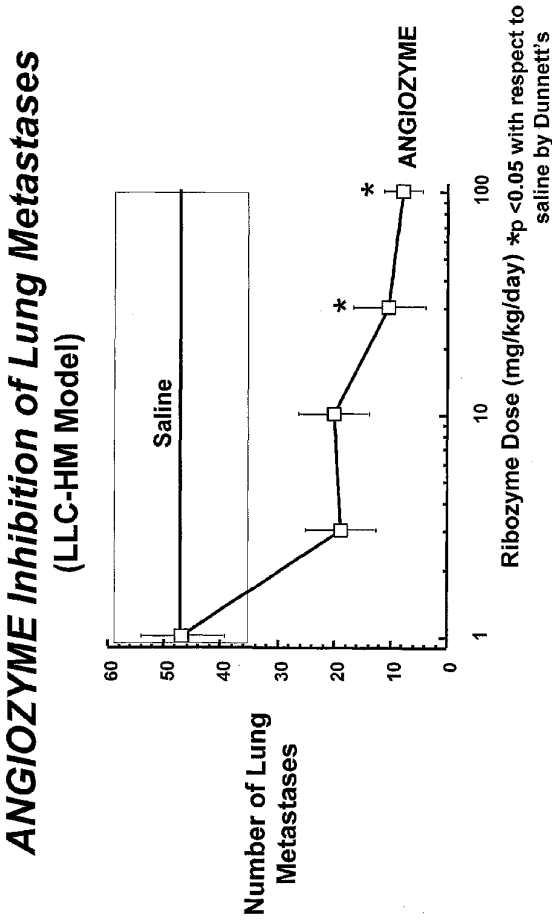


Figure 3

WO 02/096927

PCT/US02/17674

4/11

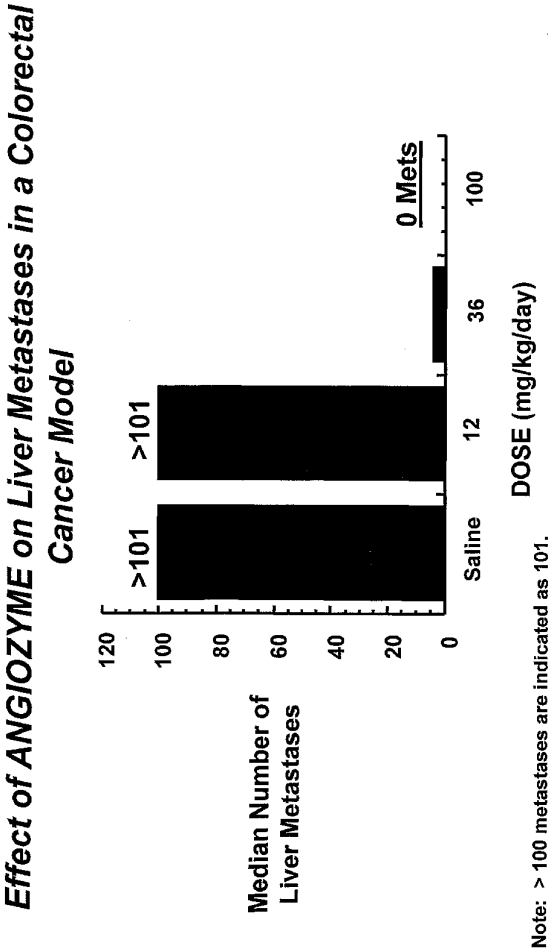


Figure 4

WO 02/096927

PCT/US02/17674

5/11

Figure 5: Plasma concentration profile of ANGIOZYME after a single subcutaneous dose of 10, 30, 100 or 300 mg/m²

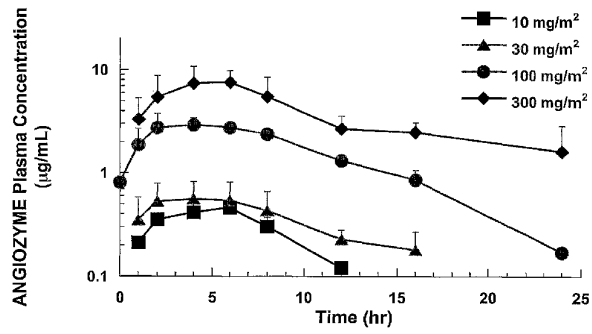
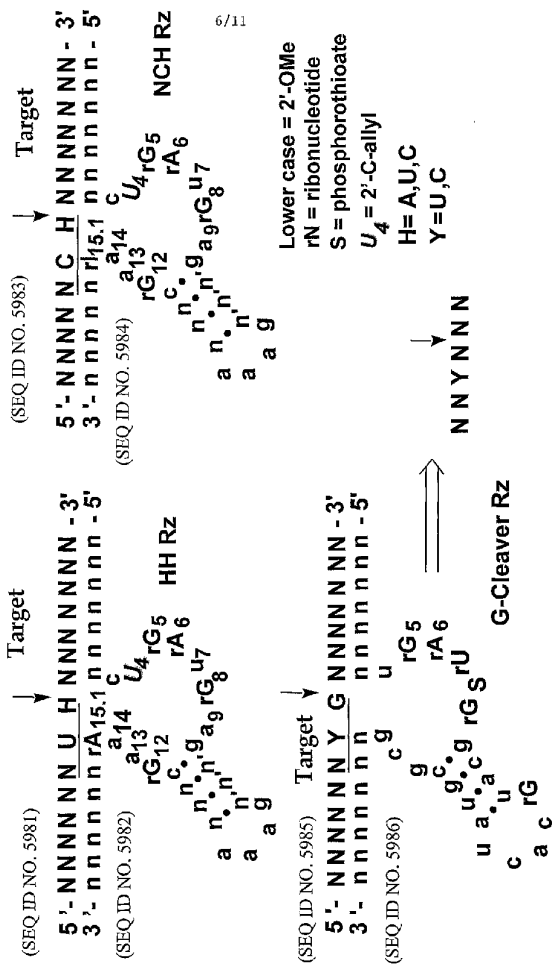
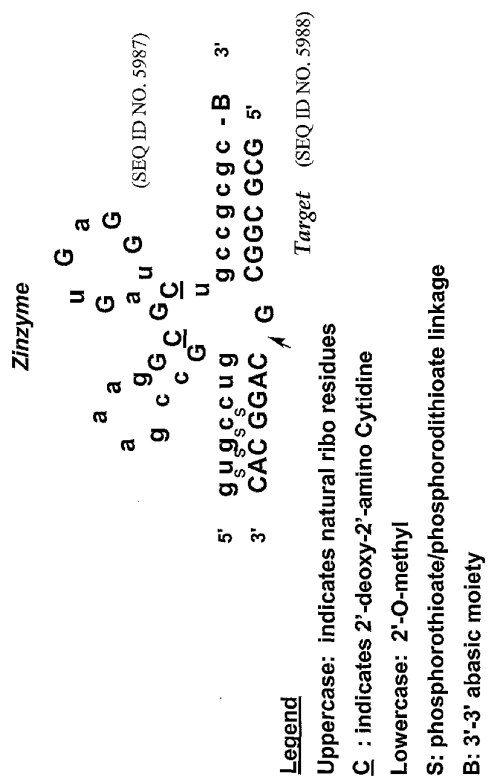


Figure 6: Examples of Nuclease Stable Ribozyme Motifs



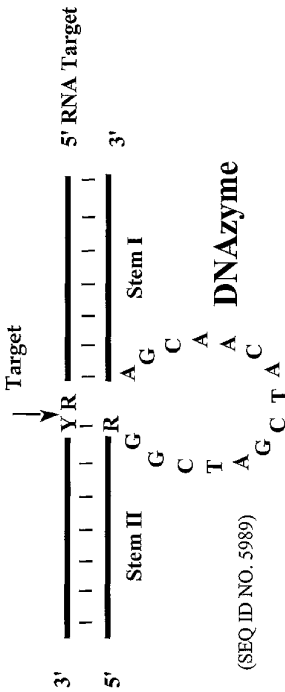


WO 02/096927

PCT/US02/17674

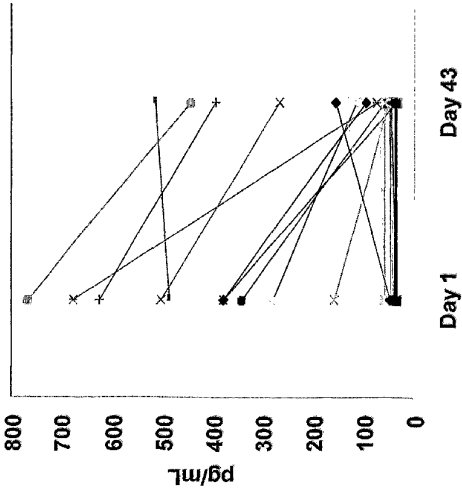
8/11

Figure 8: DNAAzyme Motif



Legend
Y = U or C
R = A or G

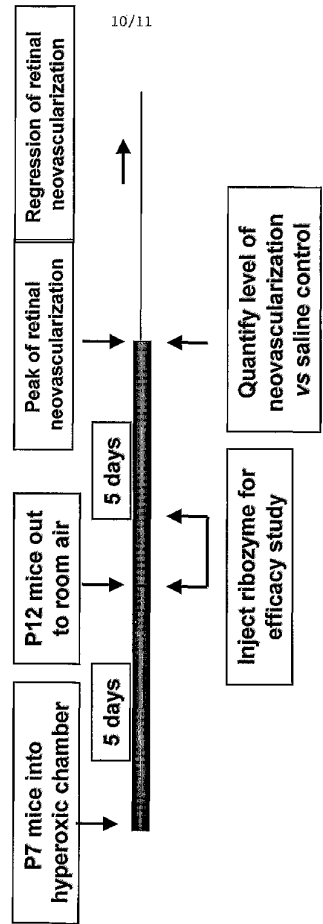
Figure 9: Soluble VEGFR1 Reduction



WO 02/096927

PCT/US02/17674

Figure 10: Mouse Model of Proliferative Retinopathy



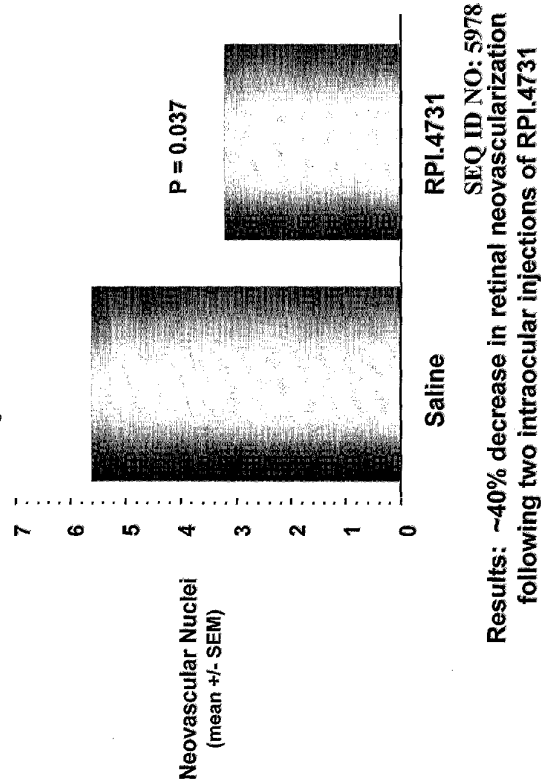
Note: Peak VEGF levels noted 12 hr after exposure to room air

WO 02/096927

PCT/US02/17674

11/11

Figure 11: RPI.4731 Reduces Hypoxia-Induced Retinal Neovascularization in Neonatal Mice



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096927 A3

- (51) International Patent Classification: C07H 21/04, 80503 (US), GORDON, Gilad [US/US]; 3605 Silver Plume Lane, Boulder, CO 80303 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/17674 (74) Agent: TERPSTRA, Anita, J.; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff, Suite 3200, 300 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).
- (22) International Filing Date: 29 May 2002 (29.05.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/870,161 29 May 2001 (29.05.2001) US
60/334,461 30 November 2001 (30.11.2001) US
10/138,674 3 May 2002 (03.05.2002) US
- (71) Applicants (for all designated States except US):
RIBOZYME PHARMACEUTICALS, INCORPORATED [US/US]; 2950 Wilderness Place, Boulder, CO 80301 (US), CHIRON CORPORATION [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916 (US).
- (72) Inventors: and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ESCOBEDO, Jaime [US/US]; 1470 Livorna Road, Alamo, CA 94507 (US), MCSWIGGEN, James [US/US]; 4866 Franklin Drive, Boulder, CO 80301 (US), PAVCO, Pamela [US/US]; 705 Barbary Circle, Lafayette, CO 80026 (US), STINCHCOMB, Dan [US/US]; 8409 South Country Road 3, Ft. Collins, CO 80528 (US), SANDBERG, Jennifer [US/US]; 620 Bluegrass Drive, Longmont, CO
- (81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 20 February 2003
- for two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/096927 A3

(54) Title: RIBOZYME BASED TREATMENT OF FEMALE REPRODUCTIVE DISEASES

(57) Abstract: The present invention relates to nucleic acid molecules, including dsRNA, siRNA, antisense, 2,5-A chimeras, aptamers, and enzymatic nucleic acid molecules, such as hammerhead ribozymes, DNazymes, and allzymes, which modulate the expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and/or vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) genes for the treatment and/or diagnosis of diseases and conditions associated with angiogenesis, such as cancer, tumor angiogenesis, or ocular indications such as diabetic retinopathy, or age related macular degeneration, proliferative diabetic retinopathy, hypoxia-induced angiogenesis, rheumatoid arthritis, psoriasis, wound healing, and female reproductive disorders and conditions, including but not limited to endometriosis, endometrial carcinoma, gynecologic bleeding disorders, irregular menstrual cycles, ovulation, premenstrual syndrome (PMS), and menopausal dysfunction.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/17674
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07H 21/04; C12Q 1/68; C12N 5/00 US CL : 514/44; 536/24.5, 435/6, 91.31, 375 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) U.S. : 514/44; 536/24.5, 435/6, 91.31, 375 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) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PARRY, T.J. et al. Bioactivity of anti-angiogenic ribozymes targeting F1t-1 and KDR mRNA, Nucleic Acids Research, 1999, Vol. 27, No.13, pages 2569-2577, see entire document.	1-2 ----- 3-103
A		
A	WO 99/04819 A1 (INEX PHARMACEUTICALS, CORP.) 04 February 1999 (04.02.1999), see entire document.	1-51, 54-103 ----- 52-53
Y		
☐ 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 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 document 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 principles 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 number of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 October 2002 (04.10.2002)		Date of mailing of the international search report 12 NOV 2002
Name and mailing address of the ISA/US Comptroller of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Valerie Bell-Harris for UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/17674

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CAplus, Medline, Biosis, USPAT, EPO, JPO, Derwent
search terms: angiotensin, ribozyme, endometriosis, SEQ ID NO: 5977-5978.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/7072	A 6 1 K 31/7072	
A 6 1 K 31/7125	A 6 1 K 31/7125	
A 6 1 K 38/22	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 48/00	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 5/02	
A 6 1 P 5/02	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 15/12	A 6 1 P 15/18	
A 6 1 P 15/18	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
C 1 2 N 5/06	A 6 1 K 37/24	
	C 1 2 N 5/00 E	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100106840

弁理士 森田 耕司

(74)代理人 100105991

弁理士 田中 玲子

(74)代理人 100114465

弁理士 北野 健

(72)発明者 エスコベド, ジェイミー

アメリカ合衆国 9 4 5 0 7 カリフォルニア州 アラモ, リボーナ ロード 1 4 7 0

(72)発明者 マクスウィゲン, ジェームズ

アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド州 ボウルダー, フランクリン ドライブ 4 8 6 6

(72)発明者 パブコ, パメラ

アメリカ合衆国 8 0 0 2 6 コロラド州 ラファイエット, バーベリー サークル 7 0 5

(72)発明者 スティンチョコム, ダン

アメリカ合衆国 8 0 5 2 8 コロラド州 エフティー コリンズ, サウス カントリー ロード

(72)発明者 サンドバーク, ジェニファー

アメリカ合衆国 8 0 5 0 3 コロラド州 ロングモント, ブルーグラス ドライブ 6 2 0

(72)発明者 ゴードン, ジラッド

アメリカ合衆国 8 0 3 0 5 コロラド州 ボウルダー, ロックモント サークル 1 5 6 5

Fターム(参考) 4B024 AA01 CA04 CA05 CA06 CA11 DA03 GA18 HA17

4B065 AA93X AC20 BB04 BB11 BB13 CA44

4C076 AA19 AA95 CC10 CC11 CC17 CC18 CC19 CC20 CC21 CC26

CC27 CC29 CC30 DD63 EE52 FF43

4C084 AA02 AA03 AA13 AA19 BA44 DB10 DB57 DB63 DB70 DB71

MA02 MA05 MA24 NA13 NA14 ZA33 ZA36 ZA81 ZA86 ZA89

ZA94 ZA96 ZB15 ZB26 ZC03 ZC10 ZC11 ZC35 ZC41 ZC42

ZC52 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 CB09 CB22 EA16 EA17 MA01 MA02

MA03 MA04 MA05 MA07 MA24 NA13 NA14 ZA33 ZA36 ZA81

ZA86 ZA89 ZA94 ZA96 ZB15 ZB26 ZC03 ZC10 ZC11 ZC35

ZC41 ZC42 ZC52 ZC75

4C206 AA01 AA02 AA03 JB16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA11

MA24 MA28 MA44 NA13 NA14 ZA33 ZA36 ZA81 ZA86 ZA89

ZA94 ZA96 ZB15 ZB26 ZC03 ZC10 ZC11 ZC35 ZC41 ZC42

ZC52 ZC75