

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-542099
(P2024-542099A)

(43)公表日 令和6年11月13日(2024.11.13)

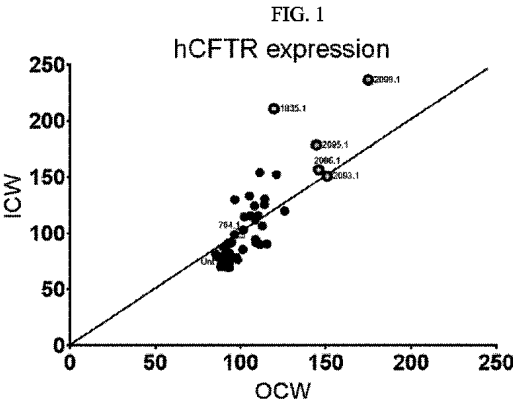
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/88 (2006.01)	C 1 2 N	15/88	Z Z N A	4 C 0 7 6
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12		4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/7105(2006.01)	A 6 1 K	31/7105		4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全387頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-526594(P2024-526594)		(71)出願人	513269893	
(86)(22)出願日	令和4年11月3日(2022.11.3)			アークトゥラス・セラピューティクス・	
(85)翻訳文提出日	令和6年7月1日(2024.7.1)			インコーポレイテッド	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/079244			Arcturus Therapeut	
(87)国際公開番号	WO2023/081776			ics, Inc.	
(87)国際公開日	令和5年5月11日(2023.5.11)			アメリカ合衆国9 2 1 2 1カリフォルニ	
(31)優先権主張番号	63/275,402			ア州サンディエゴ、サイエンス・センタ	
(32)優先日	令和3年11月3日(2021.11.3)			ー・ドライブ1 0 6 2 8、スウィート2	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			5 0	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		(74)代理人	100145403	
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(			弁理士 山尾 憲人	
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		(74)代理人	100156144	
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR			弁理士 落合 康	
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		(72)発明者	ベレスーガルシア, カルロス ジー	
	最終頁に続く			アメリカ合衆国9 2 1 2 1カリフォルニ	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 核酸を含む脂質調合物、及び囊胞性線維症の治療方法

(57)【要約】

本発明では、メッセンジャーRNA (mRNA) が封入されている脂質調合物を提供する。そのmRNAを用いて、CFTRタンパク質を*in vitro*または*in vivo*で発現させることができる。その脂質調合物は典型的には、カチオン性脂質、例えばDSPC及びDOTAPと、コレステロールと、PEG化脂質との混合物を含む脂質ナノ粒子である。さらに、その脂質調合物は、吸入によって投与して、囊胞性線維症を治療することができる。

【選択図】 図1



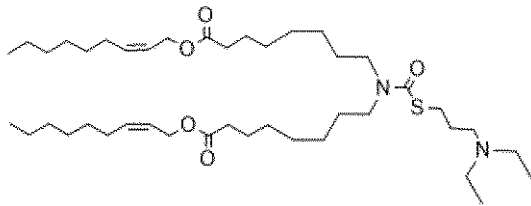
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a .

i . 下記の A T X - 0 1 2 の構造を有するイオン化可能なカチオン性脂質を約 2 0 m o l % ~ 約 3 0 m o l % と、

【化 1】



A T X - 0 1 2

10

x . 1 , 2 - ジオレオイル - 3 - トリメチルアンモニウム - プロパン (D O T A P) を約 2 0 m o l % ~ 約 3 0 m o l % と、

x i . ヘルパー脂質を約 7 m o l % ~ 約 1 3 m o l % と、

x i i . コレステロールを約 3 3 m o l % ~ 約 4 4 m o l % と、

x i i i . P E G - 脂質コンジュゲートを約 0 . 5 m o l % ~ 約 3 . 0 m o l % 、含む脂質調合物と、

20

b . 囊胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (C F T R) 活性を有するペプチドをコードするメッセンジャー R N A (m R N A) と、

を含む組成物であって、

前記脂質調合物に、前記 m R N A が封入されている前記組成物。

【請求項 2】

前記脂質調合物が、リポプレックス、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマーベースの担体、エクソソーム、ラメラ体、ミセル及びエマルジョンからなる群から選択されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記脂質調合物が、カチオン性リポソーム、ナノリポソーム、プロテオリポソーム、単層膜リポソーム、多重膜リポソーム、セラミド含有ナノリポソーム及び多胞状リポソームからなる群から選択したリポソームである、請求項 1 に記載の組成物。

30

【請求項 4】

前記脂質調合物が、脂質ナノ粒子である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記脂質ナノ粒子のサイズが、約 2 0 0 n m 未満である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記脂質ナノ粒子のサイズが、約 1 5 0 n m 未満である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記脂質ナノ粒子のサイズが、約 1 0 0 n m 未満である、請求項 4 に記載の組成物。

40

【請求項 8】

前記脂質ナノ粒子のサイズが、約 5 5 n m ~ 約 9 0 n m である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ヘルパー脂質が、リン脂質である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記ヘルパー脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (D O P E) 、ジミリスチルホスファチジルコリン (D M P C) 、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C) 、ジミリスチルホスファチジルグリセロール (D M P G) 、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C) 及びホスファチジルコリン (P C) からなる群から

50

選択されている、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記ヘルパー脂質が、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）である、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記 PEG-脂質コンジュゲートが、PEG-DMG である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記 PEG-DMG が、PEG 2000-DMG である、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記組成物の総脂質：mRNA の重量比が、約 5 : 1 ~ 約 25 : 1 である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記組成物の総脂質：mRNA の重量比が、約 10 : 1 ~ 約 20 : 1 である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記組成物の総脂質：mRNA の重量比が、約 12 : 1 ~ 約 18 : 1 である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記組成物の総脂質：mRNA の重量比が、約 14 : 1 ~ 約 17 : 1 である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記脂質調合物が、前記イオン化可能なカチオン性脂質を約 22 mol % ~ 約 28 mol % 含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記脂質調合物が、前記イオン化可能なカチオン性脂質を約 23 mol % ~ 約 27 mol % を含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記脂質調合物が、前記イオン化可能なカチオン性脂質を約 24 mol % ~ 約 26 mol % 含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記脂質調合物が、DOTAP を約 22 mol % ~ 約 28 mol % 含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記脂質調合物が、DOTAP を約 23 mol % ~ 約 27 mol % 含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記脂質調合物が、DOTAP を約 24 mol % ~ 約 26 mol % 含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記脂質調合物が、前記ヘルパー脂質を約 8 mol % ~ 約 12 mol % 含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記脂質調合物が、前記ヘルパー脂質を約 9 mol % ~ 約 11 mol % 含む、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記脂質調合物が、コレステロールを約 35 mol % ~ 約 41 mol % 含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記脂質調合物が、コレステロールを約 36 mol % ~ 約 40 mol % 含む、請求項 2

10

20

30

40

50

6 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記脂質調合物が、前記 PEG-脂質コンジュゲートを約 0.75 mol% ~ 約 2.5 mol% 含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記脂質調合物が、前記 PEG-脂質コンジュゲートを約 1.0 mol% ~ 約 2.0 mol% 含む、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記脂質調合物が、前記 PEG-脂質コンジュゲートを約 1.25 mol% ~ 約 1.75 mol% 含む、請求項 28 に記載の組成物。

10

【請求項 31】

前記 CFTR 活性を有するペプチドが、配列番号 99 の配列と少なくとも約 85 % 同一な配列を有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記 CFTR 活性を有するペプチドが、配列番号 99 の配列と少なくとも約 90 % 同一な配列を有する、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記 CFTR 活性を有するペプチドが、配列番号 99 の配列と少なくとも約 95 % 同一な配列を有する、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記 CFTR 活性を有するペプチドが、配列番号 99 の配列と少なくとも約 98 % 同一な配列を有する、請求項 31 に記載の組成物。

20

【請求項 35】

前記 CFTR 活性を有するペプチドが、配列番号 99 の配列と少なくとも約 99 % 同一な配列を有する、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記 CFTR 活性を有するペプチドが、配列番号 99 の配列を有する、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記 mRNA が、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 からなる群から選択した配列を有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 38】

前記 mRNA が、配列番号 49 を含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記 mRNA が、配列番号 53 を含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記 mRNA が、配列番号 66 を含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記 mRNA が、配列番号 68 を含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記 mRNA が、配列番号 69 を含む、請求項 37 に記載の組成物。

40

【請求項 43】

前記 mRNA が、配列番号 72 を含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 44】

前記 mRNA が、約 50 ~ 約 120 個のアデノシンモノマーからなる 3' ポリ A テールを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 45】

前記 mRNA が、5' キャップを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 46】

前記 5' キャップが、下記の式（キャップ V）の構造を有する m⁷GpppAmpG で

50

The chemical structure shows a complex molecule with multiple nucleoside units. At the top left, a 2-aminopyrimidin-4(1H)-one base is attached to a ribose sugar. The ribose sugar has substituents R¹ and R². This ribose is linked via a methylene group to a poly(L) chain, represented as [L]_n. The poly(L) chain is connected to another nucleoside unit, which consists of a deoxyribose sugar with a methoxy group (OCH₃) and a 2-aminopyrimidin-4(1H)-one base. This deoxyribose is further linked via a methylene group to a third nucleoside unit, which consists of a ribose sugar with a substituent R⁴ and a 2-aminopyrimidin-4(1H)-one base. This ribose is linked via a methylene group to an mRNA strand, labeled mRNA.

10

20

30

40

前記緩衝液が、約 35 mM～約 70 mM の濃度の HEPES である、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 53】

前記緩衝液が、約 40 mM～約 60 mM の濃度の HEPES である、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 54】

前記緩衝液が、約 45 mM～約 55 mM の濃度の HEPES である、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 55】

前記緩衝液が、約 20 mM～約 50 mM の濃度の TRIS である、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 56】

前記緩衝液が、約 25 mM～約 40 mM の濃度の TRIS である、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 57】

前記緩衝液が、約 25 mM～約 35 mM の濃度の TRIS である、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 58】

さらに、NaCl を約 10 mM～約 100 mM 含む、請求項 49～57 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 59】

さらに、NaCl を約 20 mM～約 90 mM 含む、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 60】

さらに、NaCl を約 30 mM～約 80 mM 含む、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 61】

さらに、NaCl を約 35 mM～約 70 mM 含む、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 62】

さらに、NaCl を約 40 mM～約 60 mM 含む、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 63】

さらに、NaCl を約 45 mM～約 55 mM 含む、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 64】

さらに、凍結保護剤を 1 つ以上含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 65】

前記 1 つ以上の凍結保護剤が、スクロース、グリセロール、及びスクロースとグリセロールとの組み合わせからなる群から選択されている、請求項 64 に記載の組成物。

【請求項 66】

約 5 % (w/v)～約 18 % (w/v) の濃度のスクロースと、約 1 % (w/v)～約 9 % (w/v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 67】

約 6 % (w/v)～約 16 % (w/v) の濃度のスクロースと、約 1.5 % (w/v)～約 7 % (w/v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 68】

約 7 % (w/v)～約 14 % (w/v) の濃度のスクロースと、約 1.75 % (w/v)～約 6 % (w/v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 69】

約 7 % (w/v)～約 12 % (w/v) の濃度のスクロースと、約 1 % (w/v)～約 6 % (w/v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 70】

約 8 % (w / v) ~ 約 11 % (w / v) の濃度のスクロースと、約 3 % (w / v) ~ 約 6 % (w / v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 71】

前記ヘルパー脂質が、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC) であり、
前記 PEG-脂質コンジュゲートが、PEG2000-DMG であり、
前記 mRNA が、配列番号 53 を含む、
請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 72】

前記脂質調合物が、脂質ナノ粒子である、請求項 71 に記載の組成物。

10

【請求項 73】

前記脂質ナノ粒子のサイズが、約 100 nm 未満である、請求項 72 に記載の組成物。

【請求項 74】

必要とする対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (CFTR) の活性の低下と関連する疾患または障害を改善するか、予防するか、発症を遅らせるか、または治療するための医薬を作製するために、先行請求項のいずれかに記載の組成物を使用すること。

【請求項 75】

前記疾患が、クラス 1A、クラス 1B、クラス 3、クラス 4、クラス 5 及びクラス 6 かなる群から選択した嚢胞性線維症変異を有する嚢胞性線維症である、請求項 74 に記載の使用。

20

【請求項 76】

前記嚢胞性線維症変異が、クラス 1A である、請求項 75 に記載の使用。

【請求項 77】

前記嚢胞性線維症変異が、クラス 1B である、請求項 75 に記載の使用。

【請求項 78】

前記嚢胞性線維症変異が、クラス 3 である、請求項 75 に記載の使用。

【請求項 79】

前記嚢胞性線維症変異が、クラス 4 である、請求項 75 に記載の使用。

【請求項 80】

前記嚢胞性線維症変異が、クラス 5 である、請求項 75 に記載の使用。

30

【請求項 81】

前記嚢胞性線維症変異が、クラス 6 である、請求項 75 に記載の使用。

【請求項 82】

必要とする対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (CFTR) の活性の低下と関連する疾患または障害を改善するか、予防するか、発症を遅らせるか、または治療する方法であって、前記対象に、請求項 1 ~ 73 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与することを含む前記方法。

【請求項 83】

前記疾患が、嚢胞性線維症である、請求項 82 に記載の方法。

40

【請求項 84】

前記投与が、静脈内投与、皮下投与、経肺投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮膚投与、経口投与、経鼻投与または吸入投与である、請求項 82 または 83 に記載の方法。

【請求項 85】

前記投与が、経鼻投与または吸入投与である、請求項 82 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 86】

前記投与が、吸入投与である、請求項 82 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 87】

前記投与が、1 日に 1 回、1 週間に 1 回、2 週間に 1 回または 1 カ月に 1 回である、請

50

求項 8 2 ～ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記投与が、前記組成物中に前記 mRNA を約 0.01 ～ 約 10 mg / kg という有効用量で含む、請求項 8 2 ～ 8 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記投与により、肺上皮での CFTR の発現が増加する、請求項 8 2 ～ 8 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9 0】

CFTR タンパク質を細胞内で発現させる方法であって、前記細胞と、請求項 1 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の組成物とを接触させることを含む前記方法。

10

【請求項 9 1】

ヒト CFTR を *in vivo* で発現させるキットであって、請求項 1 ～ 7 3 のいずれかに記載の組成物と、その用量を投与するための器具とを含む前記キット。

【請求項 9 2】

前記器具が、注射針、静注針または吸入器具である、請求項 9 1 に記載のキット。

【請求項 9 3】

前記器具が、吸入器具である、請求項 9 2 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

関連出願の相互参照

本願は、2021 年 11 月 3 日に提出した米国特許仮出願第 63 / 275,402 号に対する優先権を主張するものであり、この仮出願は、参照により、その全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、嚢胞性線維症を治療するための mRNA 送達用脂質調合物、mRNA 配列、組成物及び方法に関するものである。より具体的には、本明細書に開示されているのは、対象の肺で、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (CFTR) タンパク質またはその断片を発現させるために、mRNA 配列を送達する脂質調合物である。

【0003】

30

配列表の参照

本願は配列表を含み、その表は、ASCII 形式で電子的に提出したとともに、参照により、その全体が本明細書に組み込まれる。2022 年 11 月 3 日に作成した前記 ASCII コピーは、「049386-547001WO-ST.26-SL」という名称であり、サイズが 657,256 バイトである。

【背景技術】

【0004】

嚢胞性線維症 (CF) は、CFTR 遺伝子の変異に起因する常染色体性遺伝性障害であり、この CFTR 遺伝子は、上皮細胞内で、塩化物イオンチャネル以外のいくつかのイオンチャネル及び輸送系の調節に関与すると考えられている塩化物イオンチャネルをコードする。CFTR タンパク質は、身体における多くの表面上、例えば、肺の表面上で、塩と水のバランスを維持するのを助ける。そのタンパク質が、適正に発現しなかったり、正しく機能しなかったりすると、塩化物が細胞内に閉じ込められる。塩化物が適正に移動しないと、水は、細胞表面を水和することができない。そして、細胞を覆っている粘液が、濃厚で粘り気のあるものとなり、嚢胞性線維症と関連する多くの症状を引き起こす。CFTR 遺伝子に有害な変異があると、CFTR 遺伝子の対応する機能喪失により、慢性肺疾患、異常な粘液の産生、及び平均余命の劇的な短縮が生じる。

40

【0005】

現時点では、CF は治癒されることはないが、CF の有害作用の緩和を目的とする治療法がいくつか存在し、CF の管理は、年月とともに大幅に改善している。70 年前には、

50

生まれつきCFであった乳児は、1歳を超えられる可能性が低かったが、今日では、成人まで十分に生きることができる。CF患者に対する現行の標準ケアとしては、器官の機能を最大限高めるとともに、患者のクオリティオブライフを改善するために、気道の感染及び炎症に対して先回りして処置することが挙げられる。しかしながら、現在利用可能な治療で考え得る最善の転帰は、器官機能の低下を遅らせることである。

【0006】

いくつかの遺伝子治療法が、CFを治療する手段として提案されてきているが、その手段のそれぞれには、望ましくない作用または重要な課題が伴う。例えば、1989年に、CFTR遺伝子のクローニングに成功したにもかかわらず、肺でCFTRの発現を誘導する試みでは、数多くの困難に直面してきた。これらの過去の試みのうちの一部としては、

10

【0007】

可能性のある治療法の1つは、CFTRタンパク質をコードするmRNAをCF患者の肺上皮に送達することを伴うものである。しかしながら、mRNAベースの治療法は、mRNAの十分なin vivo半減期を実現すること、mRNAの十分な翻訳効率を実現して、有効量の酵素が産生されるようにすること、mRNAへの有害反応（例えば免疫原性）を最小限に抑えること、及びmRNAを標的細胞種に効果的に送達することを含め、いくつかの障壁に直面している。対象患者の肺でCFTRの発現を誘導する際の別の困難は、肺の環境に関するものである。ある特定のリボプレックス調合物を用いてmRNAを送達する際には、肺特有の困難が報告されている。例えば、mRNAまたはDNAを有するリボプレックスのin vitro性能とin vivo性能を比較したところ、mRNA組成物の方が、培養細胞内での発現量が多かったものの、マウスの肺に鼻腔内投与したところ、測定可能な発現は、DNA組成物のみで検出されたことが明らかになった（Andries et al., Mol. Pharmaceut. 9, 2136-45, 2012）。

20

【0008】

さらに、CFTRは、mRNAベースの治療法の概念実証試験で一般的に用いられているモデル遺伝子またはレポーター遺伝子、例えばホタルルシフェラーゼ（FFL）と比べると、大きい遺伝子である。コード配列の長さの影響に関する試験であって、野生型CFTRとFFLを比較した試験では、長さの違いによって、安定性に影響が及び得るとともに、いずれかの所定量のmRNAによって、タンパク質が発現するか、かつどの程度のタンパク質が発現するかに影響が及び得ることが確認された。さらに、治療用に大きいmRNAを生成するのは難しいことがある。概して、mRNAのin vitro合成が、細胞合成には好ましい。望ましくない夾雑物を構成する、正常細胞のmRNA及びその他の細胞成分が存在しないからである。しかしながら、長いコード配列を持つmRNA、例えばCFTR mRNAのin vitro合成は、比較的短いコード配列を持つmRNAのin vitro合成よりも実質的に実現が難しい。長めの配列では、転写エラーと、望ましくない副生成物の形成の可能性が高くなるからである。

30

【0009】

mRNAベースの治療法に伴う別の課題は、mRNAを標的細胞に有効、特異的かつ無毒に送達することに関連するものである。核酸を標的細胞に送達する方法のうち、成功裏に採用されている方法の1つは、核酸を脂質調合物、例えばリポソームまたは脂質ナノ粒子に封入するものである。脂質調合物の利用は、ある程度の成功を収めているものの、これらの調合物で用いられている脂質のいくつかでは、in vivo分解性の低さ、効力の低さ、及び有害反応を引き起こす可能性が見られることが分かっている。

40

【0010】

上で明らかにした課題に鑑みると、CFの治療において、CFTRの発現を誘導するためのCFTR mRNAの薬品、製剤、作製方法及び送達方法の改善に対するニーズが依然として存在する。

50

【0011】

2021年4月30日に出願した米国特許出願第17／246,558号（その内容全体は、参照により、その全体が本明細書に組み込まれる）には、嚢胞性線維症を治療するためのmRNAの配列、組成物及び方法が開示されている。

【発明の概要】

【0012】

本主題の技術のさらなる特徴及び利点は、以下の説明に記載されており、一部は、説明から明らかになるか、または本主題の技術を実施することで認識し得る。上記の一般的な説明及び以下の詳細な説明はいずれも、例示かつ説明のためのものであり、本主題の技術をさらに説明することを意図していると理解すべきである。

10

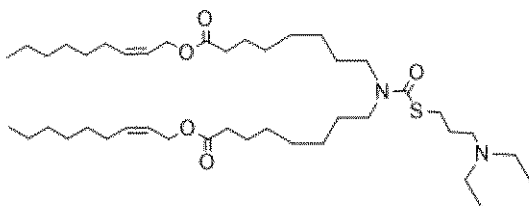
【0013】

一般的な態様では、本発明で開示するのは、

a.

i. 下記のATX-012（脂質3）の構造を有するイオン化可能なカチオン性脂質を約20mol%～約30mol%と、

【化1】



ATX-012
(脂質3)

20

ii. 1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン（DOTAP）を約20mol%～約30mol%と、

iii. ヘルパー脂質を約7mol%～約13mol%と、

iv. コレステロールを約33mol%～約44mol%と、

v. PEG-脂質コンジュゲートを約0.5mol%～約3.0mol%、含む脂質調合物と、

b. 嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）活性を有するペプチドをコードするメッセンジャーRNA（mRNA）と、

30

を含む組成物であって、その脂質調合物に、そのmRNAが封入されている組成物である。

【0014】

さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、リポプレックス、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマーベースの担体、エクソソーム、ラメラ体、ミセル及びエマルジョンからなる群から選択されていることができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、カチオン性リポソーム、ナノリポソーム、プロテオリポソーム、単層膜リポソーム、多重膜リポソーム、セラミド含有ナノリポソーム及び多胞状リポソームからなる群から選択したリポソームであることができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、脂質ナノ粒子であることができる。より詳細な態様では、その脂質ナノ粒子は、サイズ（直径）が約200nm未満であることができる。さらなる態様では、その脂質ナノ粒子は、サイズ（直径）が約150nm未満であることができる。さらなる態様では、その脂質ナノ粒子は、サイズ（直径）が約100nm未満であることができる。さらなる態様では、その脂質ナノ粒子は、サイズ（直径）が約55nm～約90nmであることができる。

40

【0015】

さらなる態様では、その組成物のヘルパー脂質は、リン脂質であることができる。さらなる態様では、その組成物のヘルパー脂質は、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（DOPE）、ジミリスティルホスファチジルコリン（DMPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジミリスティルホスファチジルグリセロール（DM

50

P G)、ジパルミトイルホスファチジルコリン(D P P C)及びホスファチジルコリン(P C)からなる群から選択されていることができる。より詳細な態様では、その組成物のヘルパー脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリン(D S P C)であることができる。

【0016】

さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、そのヘルパー脂質を約8mol%～約12mol%含むことができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、そのヘルパー脂質を約9mol%～約11mol%含むことができる。

【0017】

さらなる態様では、その組成物のPEG-脂質コンジュゲートは、PEG-DMGであることができる。さらなる態様では、そのPEG-DMGは、PEG2000-DMGであることができる。

【0018】

さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約0.75mol%～約2.5mol%含むことができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約1.0mol%～約2.0mol%含むことができる。より詳細な態様では、その組成物の脂質調合物は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約1.25mol%～約1.75mol%含むことができる。

【0019】

さらなる態様では、その組成物は、総脂質:mRNAの重量比が約5:1～約25:1であることができる。さらなる態様では、その組成物は、総脂質:mRNAの重量比が約10:1～約20:1であることができる。さらなる態様では、その組成物は、総脂質:mRNAの重量比が約12:1～約18:1であることができる。より詳細な態様では、その組成物は、総脂質:mRNAの重量比が約14:1～約17:1であることができる。

【0020】

さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、そのイオン化可能なカチオン性脂質を約22mol%～約28mol%含むことができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、そのイオン化可能なカチオン性脂質を約23mol%～約27mol%含むことができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、そのイオン化可能なカチオン性脂質を約24mol%～約26mol%含むことができる。

【0021】

さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、DOTAPを約22mol%～約28mol%含むことができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、DOTAPを約23mol%～約27mol%含むことができる。より詳細な態様では、その脂質調合物は、DOTAPを約24mol%～約26mol%含むことができる。

【0022】

さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、コレステロールを約35mol%～約41mol%含むことができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、コレステロールを約36mol%～約40mol%含むことができる。

【0023】

さらなる態様では、CFTR活性を有する、その組成物のペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約85%同一な配列を有することができる。さらなる態様では、CFTR活性を有するそのペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約90%同一な配列を有することができる。さらなる態様では、CFTR活性を有するそのペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約95%同一な配列を有することができる。さらなる態様では、CFTR活性を有するそのペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約98%同一な配列を有することができる。より詳細な態様では、CFTR活性を有するそのペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約99%同一な配列を有することができる。さらに、より詳細な態様では、CFTR活性を有するそのペプチドは、配列番号99の配列を有

10

20

30

40

50

することができる。

【0024】

さらなる態様では、その組成物のmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72からなる群から選択した配列を有することができる。さらなる態様の1つでは、そのmRNAは、配列番号49を含むことができる。別のさらなる態様では、そのmRNAは、配列番号53を含むことができる。別のさらなる態様では、そのmRNAは、配列番号66を含むことができる。別のさらなる態様では、そのmRNAは、配列番号68を含むことができる。さらに別のさらなる態様では、そのmRNAは、配列番号69を含むことができる。さらに別のさらなる態様では、そのmRNAは、配列番号72を含むことができる。

10

【0025】

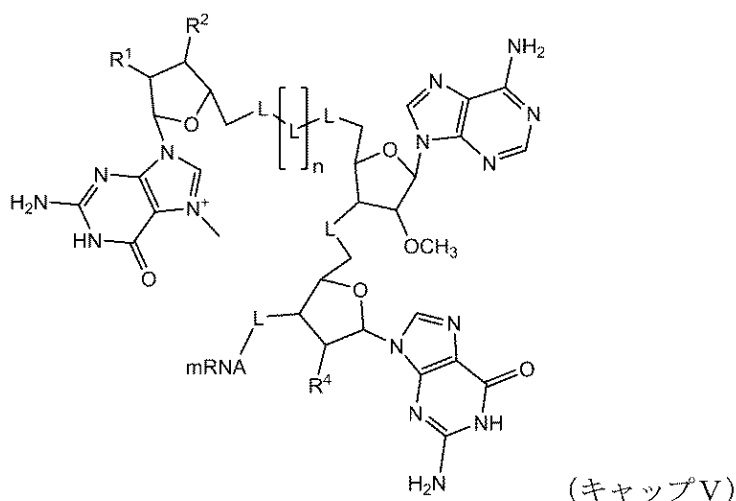
さらなる態様では、その組成物のmRNAは、約50～約120個のアデノシンモノマーからなる3'ポリAテールを含むことができる。

【0026】

さらなる態様では、その組成物のmRNAは、5'キャップを含むことができる。さらなる態様では、その5'キャップは、下記の式(キャップV)の構造を有するm⁷GpppAmpGであることができ、

【化2】

20



30

式中、R¹、R²及びR⁴はそれぞれOHであり、nは1であり、それぞれのLは、ジエステル結合によって連結されたリン酸であり、mRNAは、その組成物のmRNAである。

【0027】

さらなる態様では、その組成物のmRNAは、それぞれ独立して5-ヒドロキシシチジン、5-メチルシチジン、5-ヒドロキシメチルシチジン、5-カルボキシシチジン、5-ホルミルシチジン、5-メトキシシチジン、5-プロピニルシチジン、2-チオシチジン、5-ヒドロキシウリジン、5-メチルウリジン、5,6-ジヒドロ-5-メチルウリジン、2'-O-メチルウリジン、2'-O-メチル-5-メチルウリジン、2'-フルオロ-2'-デオキシウリジン、2'-アミノ-2'-デオキシウリジン、2'-アジド-2'-デオキシウリジン、4-チオウリジン、5-ヒドロキシメチルウリジン、5-カルボキシウリジン、5-カルボキシメチルエステルウリジン、5-ホルミルウリジン、5-メトキシウリジン、5-プロピニルウリジン、5-プロモウリジン、5-ヨードウリジン、5-フルオロウリジン、シュードウリジン、2'-O-メチル-シュードウリジン、N¹-ヒドロキシシュードウリジン、N¹-メチルシュードウリジン、2'-O-メチル-N¹-メチルシュードウリジン、N¹-エチルシュードウリジン、N¹-ヒドロキシメチルシュ-

40

50

ドウリジン、アラウリジン、N⁶-メチルアデノシン、2-アミノアデノシン、3-メチルアデノシン、7-デアザアデノシン、8-オキソアデノシン、イノシン、チエノグアノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソグアノシン及び6-O-メチルグアノシンからなる群から選択した化学修飾ヌクレオチドを1つ以上含むことができる。さらなる態様では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、N¹-メチルシュードウリジンであることができる。

【0028】

さらなる態様では、その組成物は、pH約7.0～約8.5のHEPES緩衝液またはTRIS緩衝液を含むことができる。さらなる態様では、そのHEPES緩衝液またはTRIS緩衝液のpHは、約7.4～約8.2である。別の態様では、そのHEPES緩衝液またはTRIS緩衝液は、濃度が約20mM～約80mMであることができる。特定の態様の1つでは、その緩衝液は、濃度が約35mM～約70mMのHEPESであることができる。より詳細な態様では、その緩衝液は、濃度が約40mM～約60mMのHEPESであることができる。さらに、より詳細な態様では、その緩衝液は、濃度が約45mM～約55mMのHEPESであることができる。別の特定の態様では、その緩衝液は、濃度が約20mM～約50mMのTRISであることができる。より詳細な態様では、その緩衝液は、濃度が約25mM～約40mMのTRISであることができる。さらに、より詳細な態様では、その緩衝液は、濃度が約25mM～約35mMのTRISであることができる。

10

【0029】

さらなる態様では、その組成物はさらに、NaClを約10mM～約100mM含むことができる。さらなる態様では、その組成物は、NaClを約20mM～約90mM含むことができる。さらなる態様では、その組成物は、NaClを約30mM～約80mM含むことができる。さらなる態様では、その組成物は、NaClを約35mM～約70mM含むことができる。より詳細な態様では、その組成物は、NaClを約40mM～約60mM含むことができる。さらに、より詳細な態様では、その組成物は、NaClを約45mM～約55mM含むことができる。

20

【0030】

さらなる態様では、その組成物はさらに、凍結保護剤を1つ以上含むことができる。さらなる態様では、その組成物の凍結保護剤の1つ以上は、スクロース、グリセロール、及びスクロースとグリセロールとの組み合わせからなる群から選択されていることができる。一態様では、その凍結保護剤は、スクロースであることができる。別の態様では、その凍結保護剤は、グリセロールであることができる。さらに別の態様では、その凍結保護剤は、スクロースとグリセロールとの組み合わせであることができる。さらなる態様では、その組成物は、濃度が約5% (w/v)～約18% (w/v)のスクロースと、濃度が約1% (w/v)～約9% (w/v)のグリセロールとの組み合わせを含むことができる。さらなる態様では、その組成物は、濃度が約6% (w/v)～約16% (w/v)のスクロースと、濃度が約1.5% (w/v)～約7% (w/v)のグリセロールとの組み合わせを含むことができる。さらなる態様では、その組成物は、濃度が約7% (w/v)～約14% (w/v)のスクロースと、濃度が約1.75% (w/v)～約6% (w/v)のグリセロールとの組み合わせを含むことができる。より詳細な態様では、その組成物は、濃度が約7% (w/v)～約12% (w/v)のスクロースと、濃度が約1% (w/v)～約6% (w/v)のグリセロールとの組み合わせを含むことができる。さらに、より詳細な態様では、その組成物は、濃度が約8% (w/v)～約11% (w/v)のスクロースと、濃度が約3% (w/v)～約6% (w/v)のグリセロールとの組み合わせを含むことができる。

30

40

【0031】

さらなる態様では、その組成物のヘルパー脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)であることができ、その組成物のPEG-脂質コンジュゲートは、PEG2000-DMGであることができ、その組成物のmRNAは、配列番号53を含むこと

50

ができる。さらなる態様では、C T F R活性を有する、その組成物のペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約90%同一な配列を有することができる。さらなる態様では、その組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約15：1であることができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、脂質ナノ粒子であることができる。さらなる態様では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約100nm未満であることができる。さらなる態様では、その組成物の脂質調合物は、A T X-012を約25mol%、D O T A Pを約25mol%、D S P Cを約10mol%、コレステロールを約38.5mol%、及びP E G 2000-D M Gを約1.5mol%含む。

【0032】

別の一般的態様では、本発明で開示するのは、必要とする対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（C F T R）の活性の低下と関連する疾患または障害を改善するか、予防するか、発症を遅らせるか、または治療するための医薬を作製するために、本開示の組成物を使用することである。さらなる態様では、その疾患は、クラス1A、クラス1B、クラス3、クラス4、クラス5及びクラス6からなる群から選択した嚢胞性線維症変異がある嚢胞性線維症であることができる。一態様では、その嚢胞性線維症変異は、クラス1Aであることができる。別の態様では、その嚢胞性線維症変異は、クラス1Bであることができる。別の態様では、その嚢胞性線維症変異は、クラス3であることができる。別の態様では、その嚢胞性線維症変異は、クラス4であることができる。別の態様では、その嚢胞性線維症変異は、クラス5であることができる。さらに別の態様では、その嚢胞性線維症変異は、クラス6である。

【0033】

別の一般的態様では、本発明で開示するのは、必要とする対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（C F T R）の活性の低下と関連する疾患または障害を改善するか、予防するか、発症を遅らせるか、または治療する方法であって、その対象に、本開示の組成物を投与することを含む方法である。さらなる態様では、その疾患は、嚢胞性線維症であることができる。さらなる態様では、その投与は、静脈内投与、皮下投与、経肺投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮膚投与、経口投与、経鼻投与または吸入投与であることができる。別のさらなる態様では、その投与は、経鼻投与または吸入投与であることができる。より詳細な態様では、その投与は、吸入であることができる。別の態様では、その投与は、1日に1回、1週間に1回、2週間に1回または1カ月に1回であることができる。さらなる態様では、その投与は、その組成物中のmRNAを約0.01~約10mg/kgという有効用量で投与することを含むことができる。別の態様では、その投与により、肺上皮でのC F T Rの発現を増加できる。

【0034】

別の一般的態様では、本発明で開示するのは、C F T Rタンパク質を細胞内で発現させる方法であって、その細胞と本開示の組成物とを接触させることを含む方法である。

【0035】

別の一般的態様では、本発明で開示するのは、ヒトC F T Rをin vivoで発現させるキットであって、本開示の組成物と、その用量を投与するための器具を含むキットである。さらなる態様では、その器具は、注射針、静注針または吸入器具であることができる。より詳細な態様では、その器具は、吸入器具であることができる。

【0036】

以下には、図面を参照しながら、本開示の例示的な実施形態の様々な特徴が説明されている。示されている実施形態は、本開示を例示するように意図されており、本開示を限定するようには意図されていない。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】実施例3に記載されているように、様々なh C F T Rコンストラクトのh C F T Rタンパク質発現レベルの相関関係であって、コドン最適化配列について、ヒトC F T R抗体を用いたIn-Cell Western (ICW) 及びOn-Cell West

ern (OCW) によって求めた相関関係を示している。

【図2】実施例4に記載されているように、トランスフェクションから24時間後及び48時間後に、hCFT R 特異的抗体を用いたICWによって測定したUT R最適化型hCFT R mRNA配列の発現レベルを示している。

【図3】実施例5に示されているように、様々なコドン最適化型hCFT R mRNAによって、in vitroで発現させた（完全に成熟しているとともに、すべてに糖鎖が付加された）CFT Rタンパク質CFT Rタンパク質のCバンドレベルであって、ウエスタンブロット (WB) を用いて解析したレベルを示している。

【図4】実施例5に記載されているように、ウエスタンブロットを用いて、Cバンドを定量することによって測定した発現レベルを示している。

【図5】実施例6に記載されているように、hCFT R mRNAをトランスフェクションした細胞から回収した細胞質 (Cyto) 画分及び膜 (Mb) 画分であって、hCFT Rと細胞膜 (ナトリウムカリウムATPase) に特異的な一次抗体を用いたウエスタンブロット (WB) によって解析したCyto画分及びMb画分におけるhCFT R特異的バンドの発現レベルを示している。

【図6】実施例7に示されているように、コドン最適化型hCFT R mRNA (配列番号53) をトランスフェクションして、免疫蛍光法のために、hCFT Rタンパク質に特異的な抗体を用いて処理したCFBE細胞の共焦点免疫蛍光画像を示している。

【図7】実施例8に記載されているように、トランスフェクションしたFRT細胞での様々なhCFT R mRNAのタンパク質発現についての用量応答を示している。

【図8】実施例9に示されているように、mCherry mRNAをトランスフェクションしたFRT細胞でのトランスフェクション効率を示している。上のパネルは、トランスフェクションした (mCherry) 細胞を示しており、下のパネルは、トランスフェクションしなかった細胞を示している。

【図9】実施例10に示されているように、様々なmRNA及びネガティブコントロールをトランスフェクションしたFRT細胞でのイオンチャネル伝導率の測定値 (Gt値) を示している。

【図10】実施例10に示されているように、様々なmRNA及びネガティブコントロールをトランスフェクションしたFRT細胞でのイオンチャネル伝導率の測定値 (Gt値) を示している。

【図11】実施例10に示されているように、様々なmRNA及びネガティブコントロールをトランスフェクションしたFRT細胞でのイオンチャネル伝導率の測定値 (Gt値) を示している。

【図12】実施例10に示されているように、様々なmRNA及びネガティブコントロールをトランスフェクションしたFRT細胞でのイオンチャネル伝導率の測定値 (Gt値) を示している。

【図13】A～Bは、実施例11に記載されているように、所定の脂質に調合したmRNAのIFN- α に対する免疫刺激レベルを、(A) ドナー1及び(B) ドナー2について示している。

【図14】A～Bは、実施例11に記載されているように、所定の脂質に調合したmRNAのIL-6に対する免疫刺激レベルを、(A) ドナー1及び(B) ドナー2について示している。

【図15】A～Bは、実施例11に記載されているように、所定の脂質に調合したmRNAのTNF- α に対する免疫刺激レベルを、(A) ドナー1及び(B) ドナー2について示している。

【図16】実施例12に記載されているように、所定のhCFT R mRNA-脂質調合物について、24時間インキュベートしたCFの痰でのmRNAレベルの定量PCR (qPCR) 測定結果を示している。

【図17】実施例13に示されているように、脂質に調合したルシフェラーゼmRNAであって、野生型ラットに気管内投与したmRNA (上パネル) 及び鼻のみでの霧状化を介

10

20

30

40

50

して投与したmRNA（下パネル）の発光画像を示している。

【図18】実施例14に記載されているように、脂質に調合したeGFP mRNAで処置した動物との比較として、PBSコントロールのeGFP免疫組織化学画像を示している。

【図19】実施例14に記載されているように、脂質に調合したeGFP mRNAで処置した動物のeGFP免疫組織化学画像を示している。

【図20】実施例15に記載されているように、CRE mRNA－脂質調合物の投与後に、トランスジェニックフロックスTdTomatoマウスから摘出した肺試料のTdTomato（TdT）蛍光画像を示している。

【図21】実施例16に記載されているように、CRE mRNA－脂質調合物を投与後のフロックスTdTomatoマウスから摘出して、FoxJ1及びDAPIの染色液でさらに処理した肺試料の蛍光画像を示している。下パネルには、TdT及びFoxJ1の共局在の高解像度画像が示されている。

【図22】A～Dは、実施例17に記載されているように、CRE mRNA－脂質調合物を投与後のフロックス－TdTomatoマウスから摘出して、FoxJ1及びDAPIの染色液でさらに処理した試料の蛍光イメージングによって、鼻上皮の細胞をプロファイリングした結果を示している。（A）鼻の中隔のパノラマ像である。（B）Aで点線の長方形によって示した区域の高解像度画像である。（C）Aで点線の長方形によって示した区域の高解像度画像である。（D）TdTomatoを発現している細胞（TdT+）のすべて、ならびにTdTomato及びFoxJ1の両方を発現している細胞（FoxJ1+／TdT+）の細胞数の定量的プロットである。

【図23】実施例18に記載されているように、所定のCRE mRNA－脂質調合物を投与後にフロックス－TdTomatoマウスから摘出して、FoxJ1及びDAPIの染色液でさらに処理した肺試料の蛍光イメージング結果を示している。

【図24】実施例19に記載されているように、様々な用量レベルの脂質調合型hCFTR mRNAで気管内処置したCFTRノックアウト（KO）マウスにおいて、Quantigene（登録商標）Assayによって定量した経時的なmRNAレベルを示している。

【図25】実施例20に記載されているように、様々な用量レベルの脂質調合型hCFTR mRNAで気管内処置したCFTRノックアウト（KO）マウスにおいて、hCFTRに特異的な抗体を用いたWBによって解析した膜（Mb）画分及び細胞質（Cyt）画分でのhCFTRタンパク質レベルを示している。

【図26】実施例21に記載されているように、異なる暴露時間長で、暴露から6時間後または24時間後にラットから摘出した試料で、Quantigene（登録商標）Assayによって定量したhCFTR mRNAレベルを示している。

【図27】実施例22に記載されているように、脂質調合型hCFTR mRNAで処理したCFTR KOマウスの鼻上皮試料で、最後の投与から6時間後、40時間後及び60時間後に、Quantigene（登録商標）Assayによって定量したhCFTR mRNAレベルを示している。

【図28】実施例22に記載されているように、脂質調合型hCFTR mRNAで処置したCFTR KOマウスで、最後の投与から40時間後及び60時間後に鼻内電位差（NPD）によって測定した塩化物チャネル電流を示している。

【図29】実施例23に記載されているように、様々なhCFTR mRNA－脂質調合物で処置したCFTR KOマウスで、最後の投与から40時間後及び60時間後に鼻内電位差によって測定した塩化物チャネル電流を示している。

【図30】実施例24に記載されているように、エアゾール化した脂質粒子の液滴サイズ測定値の平均を示している。

【図31】実施例25に記載されているように、様々なロットのmRNA脂質調合物において、霧状化前及び霧状化後の両方で、RiboGreenアッセイによって測定したmRNA封入率を示している。

10

20

30

40

50

【図 3 2】実施例 2 5 に記載されているように、霧状化前及び霧状化後の両方で、脂質調合型 mRNA において、R i b o G r e e n アッセイによって測定した mRNA 回収率を示している。

【図 3 3】実施例 2 6 に記載されているように、C F B E 細胞にトランスフェクションするのに用いた脂質調合型 e G F P mRNA の霧状化前及び霧状化後の e G F P 蛍光レベルを示している。

【図 3 4】実施例 2 7 に記載されているように、C F B E 細胞に異なる用量でトランスフェクションするのに用いた脂質調合型 e G F P mRNA であって、振動メッシュ式ネブライザーを用いて霧状化する前及び霧状化した後の脂質調合型 e G F P mRNA の e G F P 蛍光レベルを示している。

10

【図 3 5】実施例 2 8 に記載されているように、3 つの異なる用量レベルの e G F P mRNA - 脂質調合物 (L F - 1) であって、C F ではない対象から得た肺組織に投与して、インキュベートから 2 4 時間後に WB 用に処理し、e G F P の発現について解析した調合物の e G F P タンパク質定量結果を示している。

【図 3 6】実施例 2 8 に記載されているように、3 つの異なる用量レベルの e G F P mRNA - 脂質調合物 (L F - 2) であって、C F ではない対象から得た肺組織に投与して、インキュベートから 2 4 時間後に WB 用に処理し、e G F P の発現について解析した調合物の e G F P タンパク質定量結果を示している。

【図 3 7】実施例 2 8 に記載されているように、3 つの異なる用量レベルの e G F P mRNA - 脂質調合物 (L F - 3) であって、C F ではない対象から得た肺組織に投与して、インキュベートから 2 4 時間後に WB 用に処理し、e G F P の発現について解析した調合物の e G F P タンパク質定量結果を示している。

20

【図 3 8】実施例 2 9 に記載されているように、3 つの異なる用量レベルの e G F P mRNA - 脂質調合物 (L F - 1) であって、C F である対象から得た肺組織に投与して、インキュベートから 2 4 時間後に WB 用に処理し、e G F P の発現について解析した調合物の e G F P タンパク質定量結果を示している。

【図 3 9】実施例 2 9 に記載されているように、3 つの異なる用量レベルの e G F P mRNA - 脂質調合物 (L F - 2) であって、C F である対象から得た肺組織に投与して、インキュベートから 2 4 時間後に WB 用に処理し、e G F P の発現について解析した調合物の e G F P タンパク質定量結果を示している。

30

【図 4 0】実施例 2 9 に記載されているように、3 つの異なる用量レベルの e G F P mRNA - 脂質調合物 (L F - 3) であって、C F である対象から得た肺組織に投与して、インキュベートから 2 4 時間後に WB 用に処理し、e G F P の発現について解析した調合物の e G F P タンパク質定量結果を示している。

【図 4 1】実施例 3 0 に記載されているように、C F B E 細胞に、漸増用量レベルでトランスフェクションした所定の mRNA、参照 mRNA 及び比較用 mRNA の h C F T R 発現レベルを示している。

【図 4 2】A ~ D は、実施例 3 1 に記載されているように、脂質調合型 mRNA が、フェレットの肺上皮細胞に送達されたことを示している。(A) e G F P の発現は、C R E mRNA - 脂質調合物で処置したフェレットで、C R E mRNA が上皮細胞に明らかに送達されたことを示している (気道周囲で明染された)。(B) e G F P の発現は、C R E mRNA - 脂質調合物で処置したフェレットで、C R E mRNA が上皮細胞に明らかに送達されたことを示している (気道周囲で明染された)。(C) e G F P の発現は、C R E mRNA - 脂質調合物で処置したフェレットで、C R E mRNA が上皮細胞に明らかに送達されたことを示している (気道周囲で明染された)。(D) 未処置のコントロールでは、C R E による組み換えが行われなため、T d T o m a t o の発現のみが見られた。

40

【図 4 3】A ~ D は、実施例 3 2 に記載されているように、脂質調合型 mRNA が非ヒト霊長類 (N H P) の肺上皮細胞に送達されたことを示している。(A) 脂質調合型 T d T o m a t o mRNA で処置した N H P では、その気道の内側を覆う細胞が濃染されたこ

50

とによって見られるように、mRNAが、上皮気道内の、繊毛のあるような細胞に明らかに送達されたのが見られた。(B)脂質調合型Tdtomato mRNAで処置したNHPでは、その気道の内側を覆う細胞が濃染されたことによって見られるように、mRNAが、上皮気道内の、繊毛のあるような細胞に明らかに送達されたのが見られた。(C)脂質調合型Tdtomato mRNAで処置したNHPでは、その気道の内側を覆う細胞が濃染されたことによって見られるように、mRNAが、上皮気道内の、繊毛のあるような細胞に明らかに送達されたのが見られた。(D)コントロールであるPBSで処置したNHPでは、Tdtomatoの発現は見られなかった。

【図44】実施例33に記載されているように、脂質調合型mRNAが、フェレットの肺の、繊毛のある上皮細胞に送達されたことを示している。

10

【図45】実施例34に記載されているように、クラスIのCFTRノックアウト(KO)マウスモデルで、LNP-hCFTR mRNAを鼻腔内投与した結果を示している。

【図46】実施例35に記載されているように、LNP-hCFTR mRNAを1回投与する作用を複数回投与した場合と比べたもの示している。

【図47】実施例36に記載されているように、LNP-hCFTRが、CFTR G551D変異のあるフェレット気管支上皮(FBE)細胞に送達されたことを示している。

【図48A】実施例37に記載されているように、LNP-mRNAがヒト気管支上皮(HBE)細胞に送達されたことを示している。免疫細胞学的調査結果である。

【図48B】実施例37に記載されているように、LNP-mRNAがヒト気管支上皮(HBE)細胞に送達されたことを示している。免疫細胞学的調査の定量結果である。

20

【図49A】実施例39に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。CFBE細胞での細胞生存率である。

【図49B】実施例39に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。CFBE細胞でのTdtomatoの発現である。

【図49C】実施例39に記載されているように、LNP-mRNAをin vivoで送達した結果を示している。マウス肺でのTdtomatoの免疫組織化学画像である。

【図50A】実施例41に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞での細胞生存率である。

【図50B】実施例41に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞でのTdtomatoの発現である。

30

【図50C】実施例41に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞での細胞生存率である。

【図50D】実施例41に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞でのTdtomatoの発現である。

【図50E】実施例41に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞での細胞生存率である。

40

【図50F】実施例41に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞でのTdtomatoの発現である。

【図50G】実施例41に記載されているように、LNP-mRNAをin vivoで送達した結果を示している。マウス肺のtdTomato免疫組織化学画像である。

【図51A】実施例42に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞での細胞生存率である。

【図51B】実施例42に記載されているように、LNP-mRNAをin vitro

50

で送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞でのTdtomatoの発現である。

【図51C】実施例42に記載されているように、LNP-mRNAをin vivoで送達した結果を示している。マウス肺のtdTomato免疫組織化学画像である。

【図51D】実施例42に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞での細胞生存率である。

【図51E】実施例42に記載されているように、LNP-mRNAをin vitroで送達した結果を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞でのTdtomatoの発現である。

【図51F】実施例42に記載されているように、LNP-mRNAをin vivoで送達した結果を示している。マウス肺のtdTomato免疫組織化学画像である。

【図52A】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞での細胞生存率である。

【図52B】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞でのTdtomatoの発現量である。

【図52C】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞での細胞生存率である。

【図52D】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。トランスフェクション後のCFBE細胞でのTdtomatoの発現量である。

【図52E】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。-70℃または-20℃の長期保存下で保存した後の様々な濃度の粒径評価結果である。

【図52F】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。-70℃または-20℃の長期保存下で保存した後の様々な濃度の粒径評価結果である。

【図52G】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。表32に示されている様々な保存用緩衝液を含む調合物の粒径評価結果である。

【図52H】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。表32に示されている様々な保存用緩衝液を含む調合物の粒径評価結果である。

【図52I】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。表32に示されている様々な保存用緩衝液を含む調合物の粒径評価結果である。

【図52J】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。表32に示されている調合物のうち、RT保存時の調合物のmRNA純度の評価結果である。

【図52K】実施例44に記載されているように、様々な緩衝液構成成分とともに調製した脂質ナノ粒子調合物の特徴を示している。表32に示されている調合物のうち、RT保存時の調合物のpH評価結果である。

【図53A】実施例45に示されているように、様々な条件下で保存後の脂質ナノ粒子製剤のパラメータを示している。室温で保存後のpHである。

【図53B】実施例45に示されているように、様々な条件下で保存後の脂質ナノ粒子製剤のパラメータを示している。-20℃で保存後の粒径である。

【図53C】実施例45に示されているように、様々な条件下で保存後の脂質ナノ粒子製

10

20

30

40

50

剤のパラメーターを示している。室温で保存後のmRNA純度である。

【発明を実施するための形態】

【0038】

本開示内容から、本主題の技術の様々な構成が、当業者に容易に明らかとなるものと理解され、本主題の技術の様々な構成は、実例として図示及び説明されている。理解されるように、本主題の技術は、他の構成及び異なる構成が可能であり、そのいくつかの詳細は、いずれも本主題の技術の範囲から逸脱することなく、種々の他の点において修正が可能である。したがって、要約、図面及び詳細な説明は、本質的に実例とみなすべきであり、限定するものとしてみなすべきではない。

【0039】

以下に示されている詳細な説明は、本主題の技術の様々な構成の説明として意図されており、本主題の技術を実施し得る構成のみを示すように意図したものではない。添付の図面は、本明細書に組み込まれており、詳細な説明の一部をなすものである。詳細な説明には、本主題の技術の完全な理解をもたらすために、具体的な詳細が含まれている。しかしながら、これらの具体的な詳細がなくても、本主題の技術を実施し得ることは、当業者には明らかであろう。場合によっては、本主題の技術の概念が曖昧にならないように、周知の構造及び構成成分がブロック図の形で示されている。理解しやすいように、同様の構成成分には、同一のエレメント番号が付されている。

【0040】

いくつかの実施形態では、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）タンパク質をコードするmRNAを提供し、そのmRNAは、配列番号100～105の1つとの配列同一性が約80%であるオープンリーディングフレーム（ORF）を含む。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号100～105の1つとの配列同一性が約85%である。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号100～105の1つとの配列同一性が約90%である。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号100～105の1つとの配列同一性が約95%である。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号100～105の1つとの配列同一性が約96%である。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号100～105の1つとの配列同一性が約97%である。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号100～105の1つとの配列同一性が約98%である。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号100～105の1つとの配列同一性が約99%である。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号100～105からなる群から選択した配列を有する。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号100の配列を有する。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号101の配列を有する。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号102の配列を有する。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号103の配列を有する。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号104の配列を有する。いくつかの実施形態では、そのORFは、配列番号105の配列を有する。

【0041】

いくつかの実施形態では、そのmRNAは、5'非翻訳領域（5'UTR）をさらに含む。いくつかの実施形態では、その5'UTRは、配列番号106～125から選択した配列を含む。いくつかの実施形態では、その5'UTRは、配列番号106を含む。

【0042】

いくつかの実施形態では、そのmRNAは、3'非翻訳領域（3'UTR）をさらに含む。いくつかの実施形態では、その3'UTRは、配列番号126～145からなる群から選択した配列を含む。いくつかの実施形態では、その3'UTRは、配列番号126を含む。

【0043】

いくつかの実施形態では、そのmRNAは、3'ポリアデノシン（ポリA）テールをさらに含む。いくつかの実施形態では、その3'ポリAテールは、約50～約120個のアデノシンモノマーからなる。

10

20

30

40

50

【0044】

いくつかの実施形態では、そのmRNAは、5'キャップをさらに含む。いくつかの実施形態では、その5'キャップは、本明細書に開示されている式キャップIVの構造を有する $m^7GpppGm$ であり、式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれOHであり、 R^3 は CH_3 であり、それぞれのLは、ジエステル結合によって連結されたリン酸であり、mRNAは、その5'末端で連結された、本開示のmRNAであり、nは1である。いくつかの実施形態では、その5'キャップは、本明細書に開示されている式キャップVの構造を有する $m^7GpppAmpG$ であり、式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 はそれぞれOHであり、nは1であり、それぞれのLは、ジエステル結合によって連結されたリン酸であり、mRNAは、その5'末端で連結された、本開示のmRNAである。

10

【0045】

いくつかの実施形態では、そのmRNAは、化学修飾ヌクレオチドを1つ以上含む。いくつかの実施形態では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、それぞれ独立して5-ヒドロキシシチジン、5-メチルシチジン、5-ヒドロキシメチルシチジン、5-カルボキシシチジン、5-ホルミルシチジン、5-メトキシシチジン、5-プロピニルシチジン、2-チオシチジン、5-ヒドロキシウリジン、5-メチルウリジン、5,6-ジヒドロ-5-メチルウリジン、2'-O-メチルウリジン、2'-O-メチル-5-メチルウリジン、2'-フルオロ-2'-デオキシウリジン、2'-アミノ-2'-デオキシウリジン、2'-アジド-2'-デオキシウリジン、4-チオウリジン、5-ヒドロキシメチルウリジン、5-カルボキシウリジン、5-カルボキシメチルエステルウリジン、5-ホルミルウリジン、5-メトキシウリジン、5-プロピニルウリジン、5-ブromoウリジン、5-ヨードウリジン、5-フルオロウリジン、シュードウリジン、2'-O-メチルシュードウリジン、 N^1 -ヒドロキシシュードウリジン、 N^1 -メチルシュードウリジン、2'-O-メチル- N^1 -メチルシュードウリジン、 N^1 -エチルシュードウリジン、 N^1 -ヒドロキシメチルシュードウリジン、アラウリジン、 N^6 -メチルアデノシン、2-アミノアデノシン、3-メチルアデノシン、7-デアザアデノシン、8-オキソアデノシン、イノシン、チエノグアノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソグアノシン及び6-O-メチルグアノシンから選択されている。いくつかの実施形態では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、 N^1 -メチルシュードウリジンである。いくつかの実施形態では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、5-メトキシウリジンである。いくつかの実施形態では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、5-メチルシチジンと N^1 -メチルシュードウリジンとの組み合わせである。いくつかの実施形態では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、5-メトキシウリジンと N^1 -メチルシュードウリジンとの組み合わせである。いくつかの実施形態では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、5-メトキシウリジンと5-メチルシチジンと N^1 -メチルシュードウリジンとの組み合わせである。いくつかの実施形態では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、そのヌクレオチドを1~99%含む。いくつかの実施形態では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、そのヌクレオチドを50~99%含む。

20

30

【0046】

いくつかの実施形態では、そのORFは、哺乳動物細胞で翻訳可能であり、CFTF活性を有するヒトCFTFタンパク質を発現するいくつかの実施形態では、そのORFは、対象において*in vivo*で翻訳可能であり、CFTF活性を有するヒトCFTFタンパク質を発現する。

40

【0047】

いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号53を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号66を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号68を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号69を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号72を含む。

50

【0048】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNAと、式Iの脂質またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供し、式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、直鎖または分岐鎖の $C_{1}-C_{31}$ アルキル、 $C_{2}-C_{31}$ アルケニルまたは $C_{2}-C_{31}$ アルキニル及びコレステリルからなる群から選択されており、 L^5 及び L^6 はそれぞれ独立して、直鎖の $C_{1}-C_{20}$ アルキル及び $C_{2}-C_{20}$ アルケニルからなる群から選択されており、 X^5 は、 $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ であり、 X^6 は、 $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ であり、 X^7 は、SまたはOであり、 L^7 は、存在しないか、または低級アルキルであり、 R^4 は、直鎖または分岐鎖の $C_{1}-C_{6}$ アルキルであり、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、水素及び直鎖または分岐鎖の $C_{1}-C_{6}$ アルキルからなる群から選択されている。

10

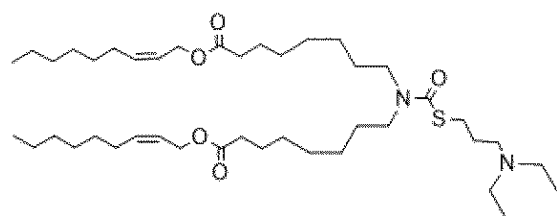
【0049】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNAと、本明細書に具体的に開示されているイオン化可能なカチオン性脂質から選択した脂質またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0050】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNAと、下記のATX-012の構造を有するイオン化可能なカチオン性脂質、

【化3】



(ATX-012)

20

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

【0051】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。いくつかの実施形態では、その担体は、トランスフェクション試薬、ナノ粒子またはリポソームを含む。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、脂質調合物を含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、リポプレックス、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマーベースの担体、エクソソーム、ラメラ体、ミセル及びエマルジョンからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、その脂質調合物はリポソームである。いくつかの実施形態では、そのリポソームは、カチオン性リポソーム、ナノリポソーム、プロテオリポソーム、単層膜リポソーム、多重膜リポソーム、セラミド含有ナノリポソーム及び多胞状リポソームからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、その脂質調合物には、mRNAが封入されている。いくつかの実施形態では、その脂質調合物には、mRNAが少なくとも約50%封入されている。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、脂質ナノ粒子を含む。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子には、mRNAが封入されている。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子には、mRNAが少なくとも約50%封入されている。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質、ヘルパー脂質、コレステロール及びPEG-脂質コンジュゲートを含む。

【0054】

50

いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約200nm未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約150nm未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約100nm未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約90nm未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが少なくとも約50nm未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約50～約90nmの範囲内である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約55～約90nmの範囲内である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、平均粒径が約50～約85nmである。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約55～約85nmの範囲内である。

10

【0055】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、脂質調合物を含み、その脂質調合物は、カチオン性脂質、ヘルパー脂質、コレステロール及びポリエチレングリコール（PEG）-脂質コンジュゲートを含む。

【0056】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、イオン化可能なカチオン性脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質調合物は、そのイオン化可能なカチオン性脂質を約20mol%～約30mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、そのイオン化可能なカチオン性脂質を約22mol%～約28mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、そのイオン化可能なカチオン性脂質を約23mol%～約27mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、そのイオン化可能なカチオン性脂質を約24mol%～約26mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、そのイオン化可能なカチオン性脂質を約25mol%含む。いくつかの実施形態では、そのイオン化可能なカチオン性脂質は、ATX-012である。

20

【0057】

いくつかの実施形態では、そのヘルパー脂質は、リン脂質である。いくつかの実施形態では、そのヘルパー脂質は、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（DOPE）、ジミリスティルホスファチジルコリン（DMPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジミリスティルホスファチジルグリセロール（DMPG）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウムプロパン（DOTAP）、（N-[1-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムメチルサルフェート）（DOTMA）及びホスファチジルコリン（PC）、または上記のうちのいずれかの組み合わせからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、そのヘルパー脂質は、DOPE、DMPC、DSPC、DMPG、DPPC及びPCからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、そのヘルパー脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）である。いくつかの実施形態では、そのヘルパー脂質は、DOTAPとDSPCとの組み合わせである。

30

【0058】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、脂質調合物を含み、その脂質調合物は、DOTAPを約20mol%～約30mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、DOTAPを約22mol%～約28mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、DOTAPを約23mol%～約27mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、DOTAPを約24mol%～約26mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、DOTAPを約25mol%含む。

40

【0059】

いくつかのさらなる実施形態では、DOTAPを含むその脂質調合物はさらに、第2のヘルパー脂質を約7mol%～約13mol%含む。いくつかの実施形態では、DOTAPを含むその脂質調合物はさらに、第2のヘルパー脂質を約8mol%～約12mol%含む。いくつかの実施形態では、DOTAPを含むその脂質調合物はさらに、第2のヘル

50

パー脂質を約9mol%～約11mol%含む。いくつかの実施形態では、DOTAPを含むその脂質調合物はさらに、第2のヘルパー脂質を約10mol%含む。いくつかの実施形態では、その第2のヘルパー脂質はDSPCである。すなわち、いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、DOTAPを約20mol%～約30mol%と、DSPCを約7mol%～13mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物には、mRNAが封入されている。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、脂質ナノ粒子調合物である。

【0060】

いくつかの実施形態では、そのPEG-脂質コンジュゲートは、PEG-ジミリスティルグリセロール(PEG-DMG)である。いくつかの実施形態では、そのPEG-DMGは、PEG2000-DMGである。

10

【0061】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、脂質調合物を含み、その脂質調合物は、PEG-脂質コンジュゲートを含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、PEG-脂質コンジュゲートを約0.5mol%～約3.0mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約0.75mol%～約2.5mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約1.0mol%～約2.0mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約1.25mol%～約1.75mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約1.5mol%含む。いくつかの実施形態では、そのPEG-脂質コンジュゲートはPEG-DMGである。いくつかの実施形態では、そのPEG-DMGは、PEG2000-DMGである。いくつかの実施形態では、その脂質調合物には、mRNAが封入されている。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、脂質ナノ粒子調合物である。

20

【0062】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、脂質調合物を含み、その脂質調合物は、コレステロールを含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、コレステロールを約33mol%～約44mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、コレステロールを約35mol%～約41mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、コレステロールを約36mol%～約40mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、コレステロールを約36mol%、約37mol%、約38mol%、約39mol%または約40mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、コレステロールを約37mol%、約37.5mol%、約38mol%、約38.5mol%または約39mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、コレステロールを約38.5mol%含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物には、mRNAが封入されている。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、脂質ナノ粒子調合物である。

30

【0063】

いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質を約20mol%～40mol%と、ヘルパー脂質を約25mol%～35mol%と、コレステロールを約25mol%～42mol%と、PEG2000-DMGを約0.5mol%～3mol%含む。

40

【0064】

いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質を約20mol%～30mol%と、ヘルパー脂質を約30mol%～40mol%と、コレステロールを約34mol%～42mol%と、PEG2000-DMGを約1mol%～2mol%含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質を約22mol%～28mol%と、ヘルパー脂質を約31mol%～39mol%と、コレステロールを約3

50

5 mol %～40 mol %と、PEG 2000-DMGを約1.25 mol %～1.75 mol %含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、イオン化可能なカチオン性脂質を約20 mol %～約30 mol %と、DOTAPを約20 mol %～約30 mol %と、第2のヘルパー脂質を約7 mol %～約13 mol %と、コレステロールを約33 mol %～約44 mol %と、PEG-脂質コンジュゲートを約0.5 mol %～約3.0 mol %含む。いくつかのさらなる実施形態では、そのイオン化可能なカチオン性脂質は、ATX-012またはその薬学的に許容される塩である。さらに、いくつかのさらなる実施形態では、その第2のヘルパー脂質はDSPCである。さらに、いくつかのさらなる実施形態では、そのPEG-脂質コンジュゲートはPEG-DMGである。さらに、いくつかのさらなる実施形態では、そのPEG-DMGは、PEG 2000-DMGである。すなわち、いくつかのさらなる実施形態では、その脂質調合物は、脂質ナノ粒子を含むことができ、ATX-012を約20 mol %～約30 mol %と、DOTAPを約20 mol %～約30 mol %と、DSPCを約7 mol %～約13 mol %と、コレステロールを約33 mol %～約44 mol %と、PEG-DMGを約0.5 mol %～約3.0 mol %含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物には、mRNAが封入されていることができる。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、脂質ナノ粒子調合物である。

10

【0067】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、脂質調合物とmRNAを含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、CFTFR活性を有するペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、その脂質調合物には、CFTFR活性を有するペプチドをコードするmRNAが封入されている。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、脂質ナノ粒子調合物である。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号99と少なくとも85 %同一か、少なくとも90 %同一か、少なくとも95 %同一か、少なくとも96 %同一か、少なくとも97 %同一か、少なくとも98 %同一か、少なくとも99 %同一か、または100 %同一なアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72からなる群から選択した配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号53を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号66を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号68を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号69を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号72を含む。

20

30

【0068】

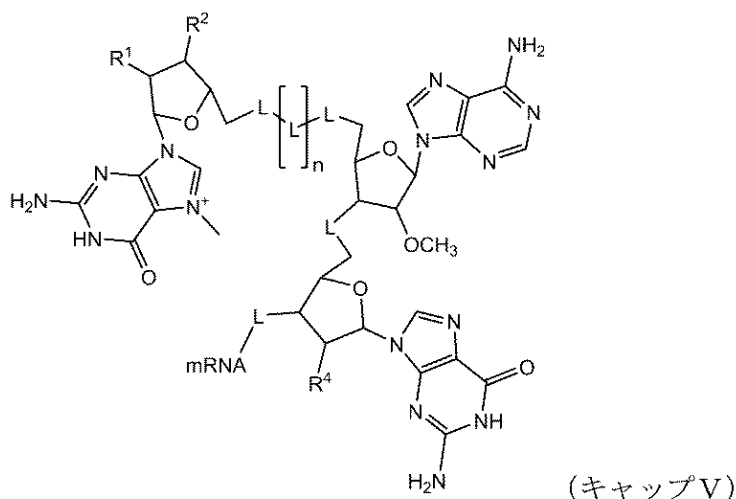
いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、脂質調合物とmRNAを含み、そのmRNAは、3'ポリAテールを含む。いくつかの実施形態では、その3'ポリAテールは、約50～約120個のアデノシンモノマーからなる。

【0069】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、脂質調合物とmRNAを含み、そのmRNAは、5'キャップを含む。いくつかの実施形態では、その5'キャップは、7mGpppAmpGである。いくつかの実施形態では、そのm⁷GpppAmpGは、下記の式(キャップV)の構造を有し、

40

【化 4】



10

20

30

40

50

式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 はそれぞれOHであり、 n は1であり、それぞれのLは、ジエステル結合によって連結されたリン酸であり、mRNAは、その組成物のmRNAである。

【0070】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物のmRNAは、それぞれ独立して、5-ヒドロキシシチジン、5-メチルシチジン、5-ヒドロキシメチルシチジン、5-カルボキシシチジン、5-ホルミルシチジン、5-メトキシシチジン、5-プロピニルシチジン、2-チオシチジン、5-ヒドロキシウリジン、5-メチルウリジン、5,6-ジヒドロ-5-メチルウリジン、2'-O-メチルウリジン、2'-O-メチル-5-メチルウリジン、2'-フルオロ-2'-デオキシウリジン、2'-アミノ-2'-デオキシウリジン、2'-アジド-2'-デオキシウリジン、4-チオウリジン、5-ヒドロキシメチルウリジン、5-カルボキシウリジン、5-カルボキシメチルエステルウリジン、5-ホルミルウリジン、5-メトキシウリジン、5-プロピニルウリジン、5-プロモウリジン、5-ヨードウリジン、5-フルオロウリジン、シュードウリジン、2'-O-メチル-シュードウリジン、 N^1 -ヒドロキシシュードウリジン、 N^1 -メチルシュードウリジン、2'-O-メチル- N^1 -メチルシュードウリジン、 N^1 -エチルシュードウリジン、 N^1 -ヒドロキシメチルシュードウリジン、アラウリジン、 N^6 -メチルアデノシン、2-アミノアデノシン、3-メチルアデノシン、7-デアザアデノシン、8-オキソアデノシン、イノシン、チエノグアノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソグアノシン及び6-O-メチルグアノシンからなる群から選択した化学修飾ヌクレオチドを1つ以上含む。いくつかの実施形態では、その1つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、 N^1 -メチルシュードウリジンである。

【0071】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約5：1～約40：1である。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約8：1～40：1である。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約10：1～30：1である。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約15：1～30：1である。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約10：1～25：1である。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約5：1～約25：1である。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約10：1～約20：1である。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約12：1～約18：1である。いくつかの実施形態では、その

医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約14：1～約17：1である。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質：mRNAの重量比が約15：1～約16：1である。

【0072】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、そのカチオン性脂質を約20w/w%～60w/w%含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、そのカチオン性脂質を約20w/w%～50w/w%含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、そのカチオン性脂質を約20w/w%～40w/w%含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、そのカチオン性脂質を約20w/w%～30w/w%含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、そのカチオン性脂質を約25w/w%含む。

10

【0073】

いくつかの実施形態では、脂質調合物とmRNAを含む医薬組成物はさらに、緩衝液を含むことができる。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、pHが約7.0～約8.5である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、HEPES緩衝液またはTRIS緩衝液である。いくつかの実施形態では、そのHEPES緩衝液またはTRIS緩衝液のpHは、約7.0～約8.5である。いくつかの実施形態では、そのHEPES緩衝液またはTRIS緩衝液のpHは、約7.4～約8.2である。いくつかの実施形態では、そのHEPES緩衝液またはTRIS緩衝液は、約20mM～約80mMの濃度である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、HEPES緩衝液である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約35mM～約70mMの濃度のHEPES緩衝液である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約40mM～約60mMの濃度のHEPES緩衝液である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約45mM～約55mMの濃度のHEPES緩衝液である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、TRIS緩衝液である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約20mM～約50mMの濃度のTRIS緩衝液である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約25mM～約40mMの濃度のTRIS緩衝液である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約25mM～約35mMの濃度のTRIS緩衝液である。

20

【0074】

いくつかの実施形態では、脂質調合物とmRNAを含む医薬組成物はさらに、塩化ナトリウム（NaCl）を含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、NaClを約10mM～約100mM含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、NaClを約20mM～約90mM含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、NaClを約30mM～約80mM含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、NaClを約35mM～約70mM含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、NaClを約40mM～約60mM含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、NaClを約45mM～約55mM含む。

30

【0075】

いくつかの実施形態では、脂質調合物とmRNAを含む医薬組成物はさらに、凍結保護剤を1つ以上含む。いくつかの実施形態では、その1つ以上の凍結保護剤は、スクロース、グリセロール、及びスクロースとグリセロールとの組み合わせからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、その凍結保護剤はスクロースである。いくつかの実施形態では、その凍結保護剤はグリセロールである。いくつかの実施形態では、その凍結保護剤は、スクロースとグリセロールとの組み合わせである。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、約5%（w/v）～約18%（w/v）の濃度のスクロースと、約1%（w/v）～約9%（w/v）の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、約6%（w/v）～約16%（w/v）の濃度のスクロースと、約1.5%（w/v）～約7%（w/v）の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、約7%（w/v）～約14%（w/v）の濃度のスクロースと、約1.75%（w/v）～約6%（w/v）の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。いくつかの実施形態の態様では、その医薬組成物は、

40

50

約 7 % (w / v) ~ 約 12 % (w / v) の濃度のスクロースと、約 1 % (w / v) ~ 約 6 % (w / v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、その組成物は、約 8 % (w / v) ~ 約 11 % (w / v) の濃度のスクロースと、約 3 % (w / v) ~ 約 6 % (w / v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。

【0076】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、内科療法で用いるために提供する。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、ヒトまたは動物の身体の治療で用いるために提供する。

【0077】

いくつかの実施形態では、必要とする対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (CFTR) の活性の低下と関連する疾患または障害を改善するか、予防するか、発症を遅らせるか、または治療するための医薬を作製するために、その医薬組成物を使用することを提供する。いくつかの実施形態では、その疾患は、クラス 1 A、クラス 1 B、クラス 3、クラス 4、クラス 5 及びクラス 6 から選択した嚢胞性線維症変異を有する嚢胞性線維症である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス 1 A である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス 1 B である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス 3 である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス 4 である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス 5 である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス 6 である。

【0078】

いくつかの実施形態では、必要とする対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (CFTR) の活性の低下と関連する疾患または障害を改善するか、予防するか、発症を遅らせるか、または治療する方法であって、その対象に、本明細書に記載されている mRNA 配列または医薬組成物を 1 つ以上投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、その疾患は、嚢胞性線維症である。いくつかの実施形態では、その投与は、静脈内投与、皮下投与、経肺投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮膚投与、経口投与、経鼻投与または吸入投与である。いくつかの実施形態では、その投与は、経鼻または吸入である。いくつかの実施形態では、その投与は、吸入である。いくつかの実施形態では、その投与は、1 日に 1 回、1 週間に 1 回、2 週間に 1 回または 1 カ月に 1 回である。いくつかの実施形態では、その投与は、0.01 ~ 10 mg / kg という有効用量を含む。いくつかの実施形態では、その投与により、肺上皮での CFTR の発現が増加する。

【0079】

いくつかの実施形態では、CFTR タンパク質を細胞内で発現させる方法であって、その細胞と、本明細書に記載されている mRNA 配列または医薬組成物 1 つ以上とを接触させることを含む方法を提供する。

【0080】

いくつかの実施形態では、ヒト CFTR を *in vivo* で発現させるキットであって、本明細書に記載されている mRNA または医薬組成物を 0.1 ~ 500 mg の用量と、その用量を投与するための器具とを含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、その器具は、注射針、静注針または吸入器具である。いくつかの実施形態では、その器具は、吸入器具である。

【0081】

ヒト CFTR

いくつかの実施形態では、ヒト CFTR タンパク質をコードする mRNA コード配列を含む mRNA 配列を提供する。天然のヒト CFTR タンパク質の配列は、配列番号 93 で示されている。

【0082】

いくつかの実施形態では、その mRNA は、ヒト CFTR タンパク質と実質的に同一なタンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 93 と少

10

20

30

40

50

なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも80%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも85%以上である同一アミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも90%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも91%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも92%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも93%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも94%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも95%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも96%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも97%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも98%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。実施形態では、そのmRNAは、配列番号93と少なくとも99%以上同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、hCFTR活性を有するタンパク質であって、配列番号93の配列を有するタンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、本開示に適するmRNAは、ヒトCFTRタンパク質の断片または一部分をコードする。

10

20

【0083】

いくつかの実施形態では、本開示は、ヒトCFTRのホモログまたはバリエーションをコードするmRNA配列を提供する。本明細書で使用する場合、ヒトCFTRタンパク質のホモログまたはバリエーションは、野生型または天然のヒトCFTRタンパク質と比べて、アミノ酸の置換、欠失及び／または挿入を1つ以上含むと同時に、CFTRタンパク質活性を実質的に維持している修飾ヒトCFTRタンパク質であってもよい。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号95、96、97及び99から選択したタンパク質またはその断片をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号95、96、97及び99と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号95と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号96と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号97と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号99と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号99と少なくとも80%同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号99と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号99と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号99と少なくとも95%同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号99と少なくとも98%同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号99と少なくとも99%同一であるアミノ酸配列をコードする。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、hCFTR活性を有するタンパク質であって、配列番号99の配列を有するタンパク質を

30

40

50

コードする。

【0084】

いくつかの実施形態では、本開示に適するmRNAは、ヒトCFTRタンパク質の断片または一部分をコードし、その際、そのタンパク質の断片または一部分は依然として、その野生型タンパク質のCFTR活性と同等であるか、または野生型よりも向上したCFTR活性を維持している。

【0085】

いくつかの実施形態では、本開示に適するmRNAは、配列番号49、53、66、68、69または72と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、本発明で提供するmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列を含む。いくつかの実施形態では、本発明で提供するmRNAは、配列番号49を含む。いくつかの実施形態では、本発明で提供するmRNAは、配列番号53を含む。いくつかの実施形態では、本発明で提供するmRNAは、配列番号66を含む。いくつかの実施形態では、本発明で提供するmRNAは、配列番号68を含む。いくつかの実施形態では、本発明で提供するmRNAは、配列番号69を含む。いくつかの実施形態では、本発明で提供するmRNAは、配列番号72を含む。

10

【0086】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、配列番号100、101、102、103、104または105と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一であるコード配列を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、配列番号100、101、102、103、104または105と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一であるコード配列を含み、さらに、5'キャップ、5'UTR、翻訳開始配列、3'UTR及びテール領域から選択した構成成分を1つ以上含む。いくつかの実施形態では、本発明で提供するmRNAは、配列番号100、101、102、103、104及び105から選択したコード配列を含む。いくつかの実施形態では、本発明で提供するmRNAは、配列番号100、101、102、103、104及び105から選択したコード配列を含み、さらに、5'キャップ、5'UTR、翻訳開始配列、3'UTR及びテール領域から選択した構成成分を1つ以上含む。

20

30

【0087】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、別の配列に融合された完全長、断片または一部分のCFTRタンパク質を含む融合タンパク質（例えば、N末端融合体またはC末端融合体）を提供する。いくつかの実施形態では、そのN末端配列またはC末端配列は、シグナル配列または細胞ターゲティング配列である。

【0088】

翻訳可能なmRNA配列及びコンストラクト

本開示の組成物及び方法は、活性かつ機能的なCFTRタンパク質をコードするmRNAを含む。そのmRNAは、そのin vivo半減期及び翻訳効率を高めるいくつかの特徴を含むことができる。加えて、本開示は、転写を介して、活性かつ機能的なCFTRタンパク質をコードするmRNAを作製するためのDNAスキフォールドを提供する。そのDNAスキフォールドは、プラスミドDNAを含め、いずれかの適切な形態のDNAであることができる。本開示で想定されているポリヌクレオチドはさらに、以下に詳細に説明されている。

40

【0089】

機能的なCFTR部分をコードするコード配列を含む、本開示のmRNAは、必要とする患者（例えばCF患者）に送達できるとともに、その患者の活性CFTRレベルを高めることができる。そのmRNA配列は、その患者において、嚢胞性線維症の症状のいずれかを予防するか、治療するか、改善させるか、または逆転させるのに用いることができる

50

。本開示の知識を備えた当業者には明らかとなろうが、本開示のmRNA配列及びコンストラクトを用いて、対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）の活性の低下（例えば、濃度、存在及び／または機能の低下に起因する）と関連するいずれかの疾患または障害、及び／またはCFTRの存在もしくは機能の低下と関連する疾患を改善するか、予防するか、または治療するかしてよい。

【0090】

本開示のmRNA配列及びコンストラクトは、特に細胞質内で、長い半減期を持つことができる。その配列及びコンストラクトは、対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）の活性の低下（例えば、濃度、存在及び／または機能の低下に起因する）と関連する疾患または障害を改善、予防または治療するのに用いることができる。

10

【0091】

本開示のmRNA配列及びコンストラクトの特性は、その分子構造に従って現れ、概して、その全体における分子の構造により、それらの特性に基づいて大きな利益を得ることができる。本開示の実施形態は、有益にもタンパク質濃度を上昇させるか、またはタンパク質活性を向上させる特性を1つ以上有するmRNA配列及びコンストラクトを提供することができる。その配列及びコンストラクトはさらに、対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）の活性の低下（例えば、濃度、存在及び／または機能の低下に起因する）と関連するいずれかの疾患または障害を改善、予防または治療するための本開示の医薬組成物で使用する。

20

【0092】

本明細書における本開示には、驚くべき翻訳可能性を示して、*in vitro*、*ex vivo*及び*in vivo*で活性なポリペプチドまたはタンパク質をもたらす一連のmRNA配列が示されている。

【0093】

そのmRNA配列、コンストラクト及び組成物は、翻訳活性が向上したり、または細胞質内での半減期が長くなっていたりできる。これらの実施形態では、そのmRNA配列、コンストラクト及び組成物は、天然型mRNA（すなわち、*in vivo*でその細胞自体のゲノムから転写されたmRNA）と比べて、哺乳動物細胞の細胞質内での機能半減期を延ばすことができる。

30

【0094】

さらなる実施形態では、mRNA配列は、モノマーからなる3'非翻訳領域に、UNAモノマーを1つ以上含むことができる。

【0095】

さらなる実施形態では、mRNA配列は、モノマーからなるテール領域に、UNAモノマーを1つ以上含むことができる。

【0096】

さらなる実施形態では、mRNA配列は、ポリAテールにUNAモノマーを1つ以上含むことができる。

【0097】

いくつかの実施形態では、mRNA配列は、モノマーからなる3'非翻訳領域またはモノマーからなるテール領域、例えばポリAテールに、LNAモノマーを1つ以上含むことができる。

40

【0098】

別の態様では、本開示のmRNA配列は、同じ翻訳産物をコードする天然型mRNAと比べて、*in vivo*での翻訳効率が少なくとも2倍、3倍、5倍または10倍上昇できる。

【0099】

さらなる態様では、mRNA配列は、同じポリペプチドまたはタンパク質をコードする天然型mRNAと比べて、*in vivo*でのポリペプチドまたはタンパク質のレベルを

50

少なくとも2倍、3倍、5倍または10倍上昇させることができる。

【0100】

ある特定の実施形態では、mRNA配列は、同じポリペプチドまたはタンパク質をコードする天然型mRNAと比べて、*in vivo*でのポリペプチドまたはタンパク質のレベルを上昇させることができる。例えば、ポリペプチドまたはタンパク質のレベルは、10%、20%、30%、40%または50%以上、上昇し得る。

【0101】

さらなる実施形態では、本開示は、本開示のmRNA配列を含む組成物を対象に投与することによって、その対象において、疾患または病態を治療する方法を提供する。

【0102】

本開示のmRNA配列は、対象において、疾患または障害、例えば、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）の活性の低下（例えば、濃度、存在及び／または機能の低下に起因する）と関連する疾患または障害を改善、予防または治療するのに用いてよい。これらの実施形態では、本開示のmRNA配列を含む組成物を投与して、対象において、CFTRの濃度または有効性を調節するか、または上昇させることができる。一態様では、そのタンパク質は、量が異常である患者（例えば、CFTR活性を部分的または完全に消失させる変異型のCFTRを持つ患者）の非修飾の天然タンパク質であることができる。一態様では、そのタンパク質は、変異型のCFTRを持つ患者を治療するのに利用できる非修飾の天然CFTRタンパク質であることができる。実施形態では、本開示のmRNA配列は、嚢胞性線維症を改善、予防または治療するのに用いてよい。

【0103】

いくつかの実施形態では、mRNA配列を細胞または対象に送達して、翻訳させて、その細胞または対象において、CFTRレベルを上昇させてよい。

【0104】

実施形態では、本開示の対象は、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）の活性の低下（例えば、濃度、存在及び／または機能の低下に起因する）が見られる対象である。さらなる実施形態では、その対象は、ヒトである。

【0105】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNA配列を含む組成物を投与することで、治療対象において、CFTRタンパク質レベルを上昇させることができる。いくつかの実施形態では、本開示のmRNA配列を含む組成物を投与することで、治療前の対象におけるベースラインのCFTRタンパク質レベルと比べて、CFTRタンパク質レベルが約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%または約95%上昇する。実施形態では、本開示のmRNA配列を含む組成物を投与することで、治療前の対象におけるベースラインのCFTRレベルと比べて、CFTRレベルが上昇する。いくつかの実施形態では、そのCFTRレベルの上昇は、少なくとも約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約100%または約200%以上であることができる。

【0106】

実施形態では、そのCFTRタンパク質は、治療対象の肺で発現させる。

【0107】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNA配列を含む組成物を投与することで、治療対象の肺上皮細胞において、変異していない天然のヒトCFTR（すなわち、異常なCFTRまたは変異CFTRとは対照的である正常なCFTRまたは野生型CFTR）が、総タンパク質の約10ng/mg以上、約20ng/mg以上、約50ng/mg以上、約100ng/mg以上、約150ng/mg以上、約200ng/mg以上、約250ng/mg以上、約300ng/mg以上、約350ng/mg以上、約400ng/mg以上、約450ng/mg以上、約500ng/mg以上、約600ng/mg以上、約700ng/mg以上、約800ng/mg以上、約900ng/mg以上、約1000ng/mg以上、約1200ng/mg以上または約1500ng/mg以上というタン

パク質レベルで発現する。

【0108】

いくつかの実施形態では、その変異していない天然のヒトCFTRタンパク質の発現は、本開示のmRNA配列を含む組成物の投与から6時間後、12時間後、18時間後、24時間後、30時間後、36時間後、48時間後、60時間後及び／または72時間後に検出可能である。いくつかの実施形態では、その変異していない天然のヒトCFTRタンパク質の発現は、本開示のmRNA配列を含む組成物の投与から1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、6日後及び／または7日後に検出可能である。いくつかの実施形態では、その変異していない天然のヒトCFTRタンパク質の発現は、その投与から1週間後、2週間後、3週間後及び／または4週間に検出可能である。いくつかの実施形態では、その変異していない天然のヒトCFTRタンパク質の発現は、本開示のmRNA配列を含む組成物の投与後に検出可能である。

10

【0109】

mRNA配列の設計及び合成

本開示のmRNA剤は、いずれかの適切な手段によって得てよい。mRNAを作製する方法は、当該技術分野において知られているとともに、当業者には容易に明らかとなるであろう。本開示のmRNAは、いずれかの利用可能な手法に従って調製してよく、その手法としては、化学合成、in vitro転写（IVT）、または長めの前駆体の酵素的切断もしくは化学的切断などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0110】

いくつかの実施形態では、mRNAは、一次相補的DNA（cDNA）コンストラクトから生成させる。そのcDNAコンストラクトは、RNA鋳型で、逆転写酵素（例えばRNA依存性DNAポリメラーゼ）の作用によって生成できる。本明細書に記載されている一次cDNAコンストラクトの設計及び合成のプロセスは概して、遺伝子の構築工程、mRNAの生成工程（修飾を伴う工程または修飾を伴わない工程のいずれか）、及び精製工程を含む。IVT法では、まず、ベクターに組み込むために、CFTRタンパク質をコードする標的ポリヌクレオチド配列を選択し、そのベクターを増幅させてcDNA鋳型を作製する。任意に、その標的ポリヌクレオチド配列及び／またはいずれかのランキング配列をコドン最適化してもよい。次に、in vitro転写（IVT）によって、そのcDNA鋳型を用いてmRNAを生成させる。生成後、そのmRNAに対して精製及びクリーンアップのプロセスを行ってもよく、その工程は、以下にさらに詳細に示されている。

30

【0111】

遺伝子構築の工程としては、遺伝子の合成、ベクターの増幅、プラスミドの精製、プラスミドの直鎖化及びクリーンアップ、ならびにcDNA鋳型の合成及びクリーンアップを挙げてもよいが、これらに限定されない。作製するためのヒトCFTRタンパク質（例えば配列番号93または99）を選択したら、一次コンストラクトを設計する。その一次コンストラクト内では、所定の核酸（DNAまたはRNA）転写産物のオープンリーディングフレーム（ORF）を用いて、対象とするそのポリペプチドをコードするヌクレオチドが連結されたものからなる第1の領域を構築してよい。そのORFは、野生型ORF、そのアイソフォーム、バリエーションまたは断片を含んでもよい。本明細書で使用する場合、「オープンリーディングフレーム」または「ORF」は、対象とするポリペプチドをコードできる核酸配列（DNAまたはRNA）を指すように意図されている。ORFは、開始コドンであるATGから始まり、ナンセンスコドンもしくはナンセンスシグナル、または終止コドンもしくは終止シグナルで終わることが多い。

40

【0112】

in vitro転写（IVT）システムを用いて、そのcDNA鋳型を転写させて、本明細書に記載されているmRNA配列を生成してよい。そのシステムは典型的には、転写緩衝液、ヌクレオチド三リン酸（NTP）、RNase阻害剤及びポリメラーゼを含む

50

。そのNTPは、天然NTP及び非天然（修飾された）NTPを含め、本明細書に記載されているものから選択されていてよいが、これらに限定されない。そのポリメラーゼは、T7 RNAポリメラーゼ、T3 RNAポリメラーゼ及び変異ポリメラーゼ（修飾核酸を組み込むことができるポリメラーゼなどであるが、これに限定されない）から選択されていてよいが、これらに限定されない。

【0113】

その一次cDNA鋳型または転写されたmRNA配列に対しては、キャッピング反応及び／またはテーリング反応を行ってもよい。当該技術分野において知られている方法によってキャッピング反応を行って、5'キャップをその一次コンストラクトの5'末端に付加してよい。キャッピング方法としては、Vaccinia Capping酵素（New England Biolabs, Ipswich, Mass.）を用いること、または例えば、キャッピング剤をIVT反応液の一部として含めることによって、*in vitro*転写の開始時にキャッピングすることが挙げられるが、これらに限定されない。（Nuc. Acids Symp.（2009）53：129）。当該技術分野において知られている方法（2' O-メチルトランスフェラーゼなどが挙げられるが、これらに限定されない）及び本明細書に記載されているような方法によって、ポリAテーリング反応を行ってよい。cDNAから生成したその一次コンストラクトがポリTを含まない場合には、その一次コンストラクトを洗浄する前に、ポリAテーリング反応を行うのが有益である場合がある。

【0114】

コドン最適化したcDNAコンストラクトであって、囊胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）タンパク質をコードするコンストラクトが、本明細書に記載されているmRNA配列を生成するのに特に適している。例えば、このようなcDNAコンストラクトは、囊胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）タンパク質をコードするポリリボヌクレオチドを*in vitro*で転写する土台として用いてよい。

【0115】

DNA ORF配列の例は、配列番号1～46に示されており、それらには、本開示のmRNAに転写させるための物質の作製に使用できる配列が示されている。配列番号1には、当該技術分野で参照配列として一般的に用いられている参照hCFTRタンパク質（コンストラクト764）のDNA ORFが示されており、その配列は、野生型から若干改変されており、内部のクリプティックプロモーターを除去するように、そのコード領域に点変異を有する。好ましいDNA ORF配列としては、配列番号3、5、7、20、22、23または26のDNA配列が挙げられる。いくつかの実施形態では、そのDNA ORFは、配列番号7の配列を含み、その配列は、配列番号93のCFTRタンパク質をコードする最適化コード配列を有する。DNAに存在するTは、RNAではUに置換され、RNAに存在するUは、DNAではTに置換されることは明らかであろう。

【0116】

本開示は、CFTRタンパク質をコードするヌクレオチド配列であって、好ましくは、少なくとも1つの調節配列に機能可能に連結されているヌクレオチド配列を含む発現ベクターも提供する。調節配列は、当該技術分野において認識されており、そのコードされるポリペプチドの発現を誘導するように選択されている。

【0117】

したがって、調節配列という用語には、プロモーター、エンハンサー及び他の発現制御エレメントが含まれる。その発現ベクターの設計は、トランスフォーメーションする宿主細胞の選択、及び／または発現が望まれるタンパク質の種類などの要因によって決定し得る。

【0118】

本開示は、ヒトCFTRタンパク質をコードするポリヌクレオチド（例えば、DNA、RNA、cDNA、mRNAなど）であって、発現コンストラクト、例えばベクターまたはプラスミドにおいて、1つ以上の調節ヌクレオチド配列に機能可能に連結されていても

よいポリヌクレオチドも提供する。ある特定の実施形態では、このようなコンストラクトは、DNAコンストラクトである。調節ヌクレオチド配列は概して、発現させるために使用する宿主細胞に適するものとなる。様々な宿主細胞用として、数多くの種類の適切な発現ベクター及び適切な調節配列が、当該技術分野において知られている。

【0119】

典型的には、前記1つ以上の調節ヌクレオチド配列としては、プロモーター配列、リーダー配列またはシグナル配列、リボソーム結合部位、転写開始配列及び転写終結配列、翻訳開始配列及び翻訳終結配列、ならびにエンハンサー配列またはアクチベーター配列を挙げてもよいが、これらに限定されない。当該技術分野において知られているような構成的プロモーターまたは誘導性プロモーターが、本開示の実施形態で想定されている。そのプロモーターは、天然のプロモーター、または2つ以上のプロモーターの要素を兼ね備えるハイブリッドプロモーターのいずれかであってよい。

10

【0120】

発現コンストラクトは、細胞内で、エピソーム、例えばプラスミドに存在してもよいし、または発現コンストラクトは、染色体に挿入されていてもよい。いくつかの実施形態では、その発現ベクターは、トランスフォーメーションされた宿主細胞を選択可能なように、選択可能なマーカー遺伝子を含む。選択可能なマーカー遺伝子は、当該技術分野において周知であり、使用する宿主細胞によって変動することになる。

【0121】

本開示は、本明細書に記載されているmRNAまたはDNAであって、本明細書に記載されているCFTRポリペプチドをコードするmRNAまたはDNAをトランスフェクションした宿主細胞も提供する。いくつかの実施形態では、そのヒトCFTRポリペプチドは、配列番号99の配列を有する。その宿主細胞は、いずれかの原核細胞または真核細胞であってよい。例えば、CFTRポリペプチドは、細菌細胞、例えば*E. coli*、昆虫細胞（例えば、バキュロウイルス発現システムを使用する）、酵母または哺乳動物細胞で発現させてよい。他の適切な宿主細胞は、当業者に知られている。

20

【0122】

本開示は、配列番号2～46のポリヌクレオチドを含むベクターを含む宿主細胞も提供する。

【0123】

本開示は、配列番号93のヒト野生型CFTRタンパク質を作製する方法も提供する。例えば、CFTRタンパク質をコードする発現ベクターをトランスフェクションした宿主細胞は、そのポリペプチドを発現させるのに適した条件下で培養できる。そのポリペプチドは、そのポリペプチドを含む細胞と培地との混合物から分泌させて、単離してよい。あるいは、そのポリペプチドを細胞質または膜面に保持させ、その細胞を回収して溶解させ、そのタンパク質を単離してもよい。細胞培養液には、宿主細胞、培地及び他の副産物が含まれる。細胞培養に適する培地は、当該技術分野において周知である。

30

【0124】

本明細書に記載されている、発現したCFTRタンパク質は、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、限外濾過、電気泳動、及びそのCFTRポリペプチドの特定のエピトープに特異的な抗体を用いるイムノアフィニティー精製を含め、タンパク質を精製するためのものとして当該技術分野において知られている手法を用いて、細胞培養培地、宿主細胞またはこれらの両方から単離できる。

40

【0125】

コドン最適化

タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列を、その配列の野生型と比べて変化させて、そのタンパク質のアミノ酸をコードするコドンの最良の組み合わせを選択することができる。mRNAに関しては、そのmRNAの全部または一部、例えば、コード領域またはオープンリーディングフレーム（ORF）を、その領域内のコドンについて最適化できる。コドン最適化配列は、コードタンパク質のタンパク質発現レベルを上昇させることが

50

できる (Gustafsson et al., Codon bias and heterologous protein expression. 2004, Trends Biotechnol 22:346-53) と同時に、他の利点ももたらす。配列中のコドンの最適化は、mRNA コンストラクトのいくつかの特徴 (コドン適応指標 (CAI) の高さ、Low-U 法、mRNA 二次構造、シス調節配列、GC 含有率及び多くの他の同様の変数を含む) によって決まる。これらの変数は、タンパク質発現レベルと関連することが示されてきた (Villalobos et al., Gene Designing: a synthetic biology tool for constructing artificial DNA segments. 2006, BMC Bioinformatics 7:285)。高 CAI (コドン適応指標) 法では、タンパク質コード配列全体において、最も使用頻度の高い同義コドンを選択する。各アミノ酸で最も使用頻度の高いコドンは、ヒトゲノムのタンパク質コード遺伝子 74,218 個から推定されている。Low-U 法では、U を含むコドンのみを標的とし、そのコドンを、そのコドンよりも U 部分の少ない同義コドンに置き換えることができる。その置換のための選択肢が少ない場合には、使用頻度が高めのコドンを選択することになる。Low-U 法では、その配列中の残りのコドンは変化させない。この方法を本開示の mRNA と併せて使用して、例えば、5-メトキシウリジンまたは N¹-メチルシュードウリジンを用いて、合成すべきコード配列を設計し得る。修飾ヌクレオチドモノマーの使用と併せてコドンを最適化する方法は、U.S. 2018/0327471 に記載されており、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

【0126】

加えて、その mRNA 鑄型または DNA 鑄型の領域のうちのいずれかのヌクレオチド配列をコドン最適化してよい。コドン最適化の方法は、当該技術分野において知られており、いくつかの目標の 1 つ以上を実現するための試みにおいて有用なことがある。これらの目標としては、標的及び宿主生物内でコドン頻度を適合させて、フォールディングが適切になるようにすること、GC ヌクレオチド対含有量を偏らせて、mRNA の安定性を高めるか、もしくは二次構造を減少させること、遺伝子の構築もしくは発現を損なわせることのあるタンデムリピートコドンまたは塩基の一続きを最小限に抑えること、転写及び翻訳の制御領域をカスタマイズすること、タンパク質輸送配列を挿入もしくは除去すること、コードされたタンパク質で翻訳後修飾部位 (例えば糖鎖結合部位) を除去／付加すること、タンパク質ドメインを付加、除去もしくはシャッフルすること、制限部位を挿入するかもしくは欠失させること、リボソーム結合部位及び mRNA 分解部位を修飾すること、翻訳速度を調整して、タンパク質の様々なドメインが適切にフォールディングようにすること、または mRNA 内で問題がある二次構造を減少させるか、もしくは排除することが挙げられる。コドン最適化の適切なツール、アルゴリズム及びサービスは、当該技術分野において知られている。

30

【0127】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている mRNA 鑄型または DNA 鑄型の領域のうちのいずれかのヌクレオチド配列は、コドン最適化されていてよい。好ましくは、一次 cDNA 鑄型は、その鑄型鎖内の、ある特定のヌクレオチドの存在率または出現頻度を低下させることを含んでよい。例えば、鑄型内の、とあるヌクレオチドの存在率は、その鑄型内の前記ヌクレオチドが 25% 未満であるレベルまで低下させてよい。さらなる例では、鑄型内の、とあるヌクレオチドの存在率は、その鑄型内の前記ヌクレオチドが 20% 未満であるレベルまで低下させてよい。いくつかの例では、鑄型内の、とあるヌクレオチドの存在率は、その鑄型内の前記ヌクレオチドが 16% 未満であるレベルまで低下させてよい。好ましくは、鑄型内の、とあるヌクレオチドの存在率は、15% 未満のレベルまで低下させてよく、好ましくは、その鑄型内の前記ヌクレオチドが 12% 未満であるレベルまで低下させてよい。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、その低下させるヌクレオチドは、ウリジンである。例えば、

50

本開示は、ウラシル含有率が改変された核酸を提供し、ウラシル改変配列を生成するように、野生型配列中の少なくとも1つのコドンが、代わりのコドンで置き換えられている。ウラシル改変配列は、

(i) 全ウラシル含有率（すなわち、核酸の一部、例えば、オープンリーディングフレームの核酸中のヌクレオチド総含有量に対するウラシルの割合）の増減、

(ii) 局所的なウラシル含有率の増減（すなわち、ウラシル含有率の変化は、特定の部分配列に限定されている）、

(iii) 全ウラシル含有率の変化を伴わない、ウラシル分布の変化、

(iv) ウラシルクラスター（例えば、クラスターの数、クラスターの位置もしくはクラスター間の距離）の変化、または

(v) これらの組み合わせ、

の特性のうちの少なくとも1つを有することができる。

【0129】

いくつかの実施形態では、その核酸配列中のウラシル核酸塩基の割合は、野生型核酸配列中のウラシル核酸塩基の割合に対して低下している。例えば、野生型配列では、核酸塩基の30%がウラシルであることがあるが、ウラシルである核酸塩基は、本開示の核酸配列中の核酸塩基の好ましくは15%未満、好ましくは12%未満、好ましくは10%未満である。ウラシル含有率は、配列中のウラシルの数をヌクレオチドの総数で除し、100を乗ずることによって求めることができる。

【0130】

いくつかの実施形態では、その核酸配列の部分配列中のウラシル核酸塩基の割合は、野生型配列の対応する部分配列中のウラシル核酸塩基の割合に対して低下させる。例えば、野生型配列は、局所的なウラシル含有率が30%である5'末端領域（例えば30コドン）を有してよく、本開示の核酸配列では、同じ領域のウラシル含有率を好ましくは15%以下、好ましくは12%以下、好ましくは10%以下まで低下させることができるであろう。これらの部分配列は、本開示の異種の5'UTR配列及び3'UTR配列の野生型配列の一部であることができる。

【0131】

いくつかの実施形態では、本開示の核酸配列中のコドンは、例えば、タンパク質の翻訳に有害な影響を及ぼすことがあるウラシルクラスターの数、サイズ、位置または分布を低減または改変する。ある特定の態様では、ウラシル含有率が小さいほど好ましいが、野生型配列の部分配列のうちのいくつかのウラシル含有率、特に局所的なウラシル含有率は、野生型配列よりも大きいとともに、依然として、有益な特徴（例えば、発現の増加）を維持することができる。

【0132】

いくつかの実施形態では、ウラシル修飾配列は、野生型配列よりも、Toll様受容体（TLR）応答の誘導性が低い。いくつかのTLRは、核酸を認識して、それに応答する。よくあるウイルス成分である二本鎖（ds）RNAは、TLR3を活性化することが示されている。一本鎖（ss）RNAは、TLR7を活性化する。RNAオリゴヌクレオチド、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を有するRNAは、ヒトTLR8のリガンドである。細菌及びウイルスのDNAに特有の非メチル化CpGモチーフを含むDNAは、TLR9を活性化する。

【0133】

本明細書で使用する場合、「TLR応答」という用語は、TLR7受容体によって一本鎖RNAが認識されることとして定義され、好ましくは、その受容体によって一本鎖RNAが認識されることに起因して、そのRNAが分解されること及び／または生理的な応答がなされることが含まれる。TLR7へのRNAの結合を判断及び定量する方法は、当該技術分野において知られている。同様に、RNAが、TLR7の媒介による生理的な応答（例えばサイトカイン分泌）を誘発したかを判断する方法も、当該技術分野において周知である。いくつかの実施形態では、TLR応答は、TLR7の代わりに、TLR3、TL

10

20

30

40

50

R 8 または T L R 9 によって媒介されることがある。T L R 7 の媒介による応答の抑制は、ヌクレオシドの修飾によって行うことができる。RNA は、天然においては、100 個を超える様々なヌクレオシド修飾を受ける。例えば、ヒト r RNA は、細菌 r RNA よりも 10 倍多くのシュドウラシル（' P）と、25 倍多くの 2'-O-メチル化ヌクレオシドを有する。細菌 mRNA は、ヌクレオシド修飾を含まないが、哺乳動物 RNA は、N⁷-メチルグアノシン（m⁷G）に加えて、5-メチルシチジン（m⁵C）、N⁶-メチルアデノシン（m⁶A）、イノシン及び多くの 2'-O-メチル化ヌクレオシドなどの修飾ヌクレオシドを有する。

【0134】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されているポリヌクレオチド、好ましくは、配列番号 99 の C F T R タンパク質をコードするポリヌクレオチドのウラシル含有率は、そのポリヌクレオチド配列中の核酸塩基全体の約 50 % 未満、49 % 未満、48 % 未満、47 % 未満、46 % 未満、45 % 未満、44 % 未満、43 % 未満、42 % 未満、41 % 未満、40 % 未満、39 % 未満、38 % 未満、37 % 未満、36 % 未満、35 % 未満、34 % 未満、33 % 未満、32 % 未満、31 % 未満、30 % 未満、29 % 未満、28 % 未満、27 % 未満、26 % 未満、25 % 未満、24 % 未満、23 % 未満、22 % 未満、21 % 未満、20 % 未満、19 % 未満、18 % 未満、17 % 未満、16 % 未満、15 % 未満、14 % 未満、13 % 未満、12 % 未満、11 % 未満、10 % 未満、9 % 未満、8 % 未満、7 % 未満、6 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満または 1 % 未満である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているポリヌクレオチド、好ましくは、配列番号 99 の C F T R タンパク質をコードするポリヌクレオチドのウラシル含有率は、約 5 % ~ 約 25 % である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているポリヌクレオチド、好ましくは、配列番号 99 の C F T R タンパク質をコードするポリヌクレオチドのウラシル含有率は、約 15 % ~ 約 25 % である。

【0135】

天然のヌクレオチド、修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチド

好ましくは、本明細書に記載されている mRNA は、化学修飾ヌクレオチドを 1 つ以上含む。核酸モノマーの例としては、非天然のヌクレオチド、修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドが挙げられ、当該技術分野において知られているようないずれかの非天然のヌクレオチド、修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドを含む。ヌクレオチドは、塩基部分または糖部分のいずれかにおいて人工的に修飾されることができる。天然においては、大半のポリヌクレオチドは、「非修飾」または「天然」のヌクレオチドであるヌクレオチドを含み、そのヌクレオチドは、プリン塩基であるアデニン（A）及びグアニン（G）、ならびにピリミジン塩基であるチミン（T）、シトシン（C）及びウラシル（U）を含む。これらの塩基は典型的には、その 1' 位で、リボースまたはデオキシリボースに固定されている。化学修飾ヌクレオチドを含む mRNA ポリヌクレオチドの使用により、mRNA の発現、発現率、半減期及び／または発現タンパク質の濃度が改善することが示されている。また、化学修飾ヌクレオチドを含む mRNA ポリヌクレオチドは、タンパク質の局在化を最適化することによって、免疫応答及び／または分解経路などの有害な生体反応を回避するのに有用であり続けている。

【0136】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-ヒドロキシシチジン、5-アルキルシチジン、5-ヒドロキシアリルシチジン、5-カルボキシシチジン、5-ホルミルシチジン、5-アルコキシシチジン、5-アルキニルシチジン、5-ハロキシチジン、2-チオシチジン、N⁴-アルキルシチジン、N⁴-アミノシチジン、N⁴-アセチルシチジン及び N⁴, N⁴-ジアルキルシチジンが挙げられる。

【0137】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-ヒドロキシシチジン、5-メチルシチジン、5-ヒドロキシメチルシチジン、5-カルボキシシチジン、5-ホルミルシチジン、5-メトキシシチジン、5-プロピニルシチジン、5-ブロモシチジ

ン、5-ヨードシチジン、2-チオシチジン、 N^4 -メチルシチジン、 N^4 -アミノシチジン、 N^4 -アセチルシチジン及び N^4 、 N^4 -ジメチルシチジンが挙げられる。

【0138】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-ヒドロキシウリジン、5-アルキルウリジン、5-ヒドロキシアルキルウリジン、5-カルボキシウリジン、5-カルボキシアルキルエステルウリジン、5-ホルミルウリジン、5-アルコキシウリジン、5-アルキニルウリジン、5-ハロウリジン、2-チオウリジン及び6-アルキルウリジンが挙げられる。

【0139】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-ヒドロキシウリジン、5-メチルウリジン、5-ヒドロキシメチルウリジン、5-カルボキシウリジン、5-カルボキシメチルエステルウリジン、5-ホルミルウリジン、5-メトキシウリジン（本明細書では「5 Me O U」ともいう）、5-プロピニルウリジン、5-ブロモウリジン、5-フルオロウリジン、5-ヨードウリジン、2-チオウリジン及び6-メチルウリジンが挙げられる。

10

【0140】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-メトキシカルボニルメチル-2-チオウリジン、5-メチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルバモイルメチルウリジン、5-カルバモイルメチル-2'-O-メチルウリジン、1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュードウリジン、5-メチルアミノメチル-2-セレノウリジン、5-カルボキシメチルウリジン、5-メチルジヒドロウリジン、5-タウリノメチルウリジン、5-タウリノメチル-2-チオウリジン、5-(イソペンテニルアミノメチル)ウリジン、2'-O-メチルシュードウリジン、2-チオ-2'-O-メチルウリジン及び3, 2'-O-ジメチルウリジンが挙げられる。

20

【0141】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、 N^6 -メチルアデノシン、2-アミノアデノシン、3-メチルアデノシン、8-アザアデノシン、7-デアザアデノシン、8-オキソアデノシン、8-ブロモアデノシン、2-メチルチオ- N^6 -メチルアデノシン、 N^6 -イソペンテニルアデノシン、2-メチルチオ- N^6 -イソペンテニルアデノシン、 N^6 -(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン、2-メチルチオ- N^6 -(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン、 N^6 -グリシニルカルバモイルアデノシン、 N^6 -トレオニルカルバモイル-アデノシン、 N^6 -メチル- N^6 -トレオニルカルバモイル-アデノシン、2-メチルチオ- N^6 -トレオニルカルバモイル-アデノシン、 N^6 、 N^6 -ジメチルアデノシン、 N^6 -ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン、2-メチルチオ- N^6 -ヒドロキシノルバリルカルバモイル-アデノシン、 N^6 -アセチル-アデノシン、7-メチル-アデニン、2-メチルチオ-アデニン、2-メトキシ-アデニン、アルファ-チオ-アデノシン、2'-O-メチル-アデノシン、 N^6 、2'-O-ジメチル-アデノシン、 N^6 、 N^6 、2'-O-トリメチル-アデノシン、1, 2'-O-ジメチル-アデノシン、2'-O-リボシルアデノシン、2-アミノ- N^6 -メチル-プリン、1-チオ-アデノシン、2'-F-アラ-アデノシン、2'-F-アデノシン、2'-OH-アラ-アデノシン及び N^6 -(19-アミノ-ペンタオキサノナデシル)-アデノシンが挙げられる。

30

40

【0142】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、 N^1 -アルキルグアノシン、 N^2 -アルキルグアノシン、チエノグアノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソグアノシン、8-ブロモグアノシン、O6-アルキルグアノシン、キサントシン、イノシン及び N^1 -アルキルイノシンが挙げられる。

【0143】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、 N^1 -メチルグアノシン、 N^2 -メチルグアノシン、チエノグアノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソグア

50

ノシン、8-ブロモグアノシン、O6-メチルグアノシン、キサントシン、イノシン及びN¹-メチルイノシンが挙げられる。

【0144】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、シュードウリジンが挙げられる。シュードウリジンの例としては、N¹-アルキルシュードウリジン、N¹-シクロアルキルシュードウリジン、N¹-ヒドロキシシュードウリジン、N¹-ヒドロキシアルキルシュードウリジン、N¹-フェニルシュードウリジン、N¹-フェニルアルキルシュードウリジン、N¹-アミノアルキルシュードウリジン、N³-アルキルシュードウリジン、N⁶-アルキルシュードウリジン、N⁶-アルコキシシュードウリジン、N⁶-ヒドロキシシュードウリジン、N⁶-ヒドロキシアルキルシュードウリジン、N⁶-モルホリノシュードウリジン、N⁶-フェニルシュードウリジン及びN⁶-ハロシュードウリジンが挙げられる。シュードウリジンの例としては、N¹-アルキル-N⁶-アルキルシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-アルコキシシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-ヒドロキシシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-ヒドロキシアルキルシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-モルホリノシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-フェニルシュードウリジン及びN¹-アルキル-N⁶-ハロシュードウリジンが挙げられる。これらの例では、そのアルキル置換基、シクロアルキル置換基及びフェニル置換基は、非置換であってもよいし、またはアルキル置換基、ハロ置換基、ハロアルキル置換基、アミノ置換基もしくはニトロ置換基でさらに置換されていてもよい。

10

20

【0145】

シュードウリジンの例としては、N¹-メチルシュードウリジン（本明細書では「N1MPU」ともいう）、N¹-エチルシュードウリジン、N¹-プロピルシュードウリジン、N¹-シクロプロピルシュードウリジン、N¹-フェニルシュードウリジン、N¹-アミノメチルシュードウリジン、N³-メチルシュードウリジン、N¹-ヒドロキシシュードウリジン及びN¹-ヒドロキシメチルシュードウリジンが挙げられる。

【0146】

核酸モノマーの例としては、修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドが挙げられ、当該技術分野において知られているいずれかの修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドが含まれる。

【0147】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、当該技術分野において知られているいずれかの修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドなど、例えば、2'-O-メチルリボヌクレオチド、2'-O-メチルプリンヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロリボヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロピリミジンヌクレオチド、2'-デオキシリボヌクレオチド、2'-デオキシプリンヌクレオチド、ユニバーサル塩基ヌクレオチド、5-C-メチルヌクレオチド及び逆位デオキシ塩基モノマー残基が挙げられる。

30

【0148】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、3'-末端安定化ヌクレオチド、3'-グリセリルヌクレオチド、3'-逆位無塩基ヌクレオチド及び3'-逆位チミジンが挙げられる。

40

【0149】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、ロックド核酸ヌクレオチド（LNA）、2'-O、4'-C-メチレン（D-リボフラノシル）ヌクレオチド、2'-メトキシエトキシ（MOE）ヌクレオチド、2'-メチルチオエチル、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオチド及び2'-O-メチルヌクレオチドが挙げられる。実施形態では、その修飾モノマーは、ロックド核酸ヌクレオチド（LNA）である。

【0150】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、2'、4'-拘束2'-O-メトキシエチル（cMOE）及び2'-O-エチル（cEt）で修飾されたDN

50

Aが挙げられる。

【0151】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、2'-アミノヌクレオチド、2'-O-アミノヌクレオチド、2'-C-アリルヌクレオチド及び2'-O-アリルヌクレオチドが挙げられる。

【0152】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、N⁶-メチルアデノシンヌクレオチドが挙げられる。

【0153】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、修飾塩基5-(3-アミノ)プロピルウリジン、5-(2-メルカプト)エチルウリジン、5-ブロモウリジン、8-ブロモグアノシンまたは7-デアザアデノシンを有するヌクレオチドモノマーが挙げられる。 10

【0154】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、2'-O-アミノプロピルで置換されたヌクレオチドが挙げられる。

【0155】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、ヌクレオチドの2'-OH基を2'-R、2'-OR、2'-ハロゲン、2'-SRまたは2'-アミノで置き換えたものが挙げられ、式中、Rは、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであることができる。 20

【0156】

上記の塩基修飾の例は、糖修飾及び結合修飾を含め、ヌクレオシド構造またはヌクレオチド構造の追加の修飾と組み合わせることができる。ある特定の修飾ヌクレオチドモノマーまたは化学修飾ヌクレオチドモノマーは、天然において見られることがある。

【0157】

好ましいヌクレオチド修飾基としては、N¹-メチルシュードウリジン及び5-メトキシウリジンが挙げられる。

【0158】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-ヒドロキシシチジン、5-アルキルシチジン、5-ヒドロキシアルキルシチジン、5-カルボキシシチジン、5-ホルミルシチジン、5-アルコキシシチジン、5-アルキニルシチジン、5-ハロシチジン、2-チオシチジン、N⁴-アルキルシチジン、N⁴-アミノシチジン、N⁴-アセチルシチジン及びN⁴、N⁴-ジアルキルシチジンが挙げられる。 30

【0159】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-ヒドロキシシチジン、5-メチルシチジン、5-ヒドロキシメチルシチジン、5-カルボキシシチジン、5-ホルミルシチジン、5-メトキシシチジン、5-プロピニルシチジン、5-ブロモシチジン、5-ヨードシチジン、2-チオシチジン、N⁴-メチルシチジン、N⁴-アミノシチジン、N⁴-アセチルシチジン及びN⁴、N⁴-ジメチルシチジンが挙げられる。 40

【0160】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-ヒドロキシウリジン、5-アルキルウリジン、5-ヒドロキシアルキルウリジン、5-カルボキシウリジン、5-カルボキシアルキルエステルウリジン、5-ホルミルウリジン、5-アルコキシウリジン、5-アルキニルウリジン、5-ハロウリジン、2-チオウリジン及び6-アルキルウリジンが挙げられる。

【0161】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-ヒドロキシウリジン、5-メチルウリジン、5-ヒドロキシメチルウリジン、5-カルボキシウリジン、5-カルボキシメチルエステルウリジン、5-ホルミルウリジン、5-メトキシウリジン（本明 50

細書では「5 Me O U」ともいう)、5-プロピニルウリジン、5-ブロモウリジン、5-フルオロウリジン、5-ヨードウリジン、2-チオウリジン及び6-メチルウリジンが挙げられる。

【0162】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、5-メトキシカルボニルメチル-2-チオウリジン、5-メチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルバモイルメチルウリジン、5-カルバモイルメチル-2'-O-メチルウリジン、1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュードウリジン、5-メチルアミノメチル-2-セレノウリジン、5-カルボキシメチルウリジン、5-メチルジヒドロウリジン、5-タウリノメチルウリジン、5-タウリノメチル-2-チオウリジン、5-(イソペンテニルアミノメチル)ウリジン、2'-O-メチルシュードウリジン、2-チオ-2'-O-メチルウリジン、3'-O-ジメチルウリジン及び2'-O-ジメチルウリジンが挙げられる。

10

【0163】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、N⁶-メチルアデノシン、2-アミノアデノシン、3-メチルアデノシン、8-アザアデノシン、7-デアザアデノシン、8-オキソアデノシン、8-ブロモアデノシン、2-メチルチオ-N⁶-メチルアデノシン、N⁶-イソペンテニルアデノシン、2-メチルチオ-N⁶-イソペンテニルアデノシン、N⁶-(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン、2-メチルチオ-N⁶-(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン、N⁶-グリシニルカルバモイルアデノシン、N⁶-トレオニルカルバモイル-アデノシン、N⁶-メチル-N⁶-トレオニルカルバモイル-アデノシン、2-メチルチオ-N⁶-トレオニルカルバモイル-アデノシン、N⁶, N⁶-ジメチルアデノシン、N⁶-ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン、2-メチルチオ-N⁶-ヒドロキシノルバリルカルバモイル-アデノシン、N⁶-アセチル-アデノシン、7-メチル-アデニン、2-メチルチオ-アデノシン、2-メトキシ-アデノシン、アルファ-チオ-アデノシン、2'-O-メチル-アデノシン、N⁶, 2'-O-ジメチル-アデノシン、N⁶, N⁶, 2'-O-トリメチル-アデノシン、2'-O-ジメチル-アデノシン、2'-O-リボシルアデノシン、2-アミノ-N⁶-メチル-プリン、1-チオ-アデノシン、2'-フルオロ-アラ-アデノシン、2'-フルオロ-アデノシン、2'-OH-アラ-アデノシン及びN⁶-(19-アミノ-ペンタオキサナデシル)-アデノシンが挙げられる。

20

30

【0164】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、N¹-アルキルグアノシン、N²-アルキルグアノシン、チエノグアノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソグアノシン、8-ブロモグアノシン、O⁶-アルキルグアノシン、キサントシン、イノシン及びN¹-アルキルイノシンが挙げられる。

【0165】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、N¹-メチルグアノシン、N²-メチルグアノシン、チエノグアノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソグアノシン、8-ブロモグアノシン、O⁶-メチルグアノシン、キサントシン、イノシン及びN¹-メチルイノシンが挙げられる。

40

【0166】

修飾ヌクレオチドまたは化学修飾ヌクレオチドの例としては、シュードウリジンが挙げられる。シュードウリジンの例としては、N¹-アルキルシュードウリジン、N¹-シクロアルキルシュードウリジン、N¹-ヒドロキシシュードウリジン、N¹-ヒドロキシアルキルシュードウリジン、N¹-フェニルシュードウリジン、N¹-フェニルアルキルシュードウリジン、N¹-アミノアルキルシュードウリジン、N³-アルキルシュードウリジン、N⁶-アルキルシュードウリジン、N⁶-アルコキシシュードウリジン、N⁶-ヒドロキシシュードウリジン、N⁶-ヒドロキシアルキルシュードウリジン、N⁶-モルホリノシュードウリジン、N⁶-フェニルシュードウリジン及びN⁶-ハロシュードウリジ

50

ンが挙げられる。シュードウリジンの他の例としては、 N^1 -アルキル- N^6 -アルキルシュードウリジン、 N^1 -アルキル- N^6 -アルコキシシュードウリジン、 N^1 -アルキル- N^6 -ヒドロキシシュードウリジン、 N^1 -アルキル- N^6 -ヒドロキシアアルキルシュードウリジン、 N^1 -アルキル- N^6 -モルホリノシュードウリジン、 N^1 -アルキル- N^6 -フェニルシュードウリジン及び N^1 -アルキル- N^6 -ハロシュードウリジンが挙げられる。これらの例では、そのアルキル置換基、シクロアルキル置換基及びフェニル置換基は、非置換であってもよいし、またはアルキル置換基、ハロ置換基、ハロアルキル置換基、アミノ置換基もしくはニトロ置換基でさらに置換されていてもよい。

【0167】

シュードウリジンの例としては、 N^1 -メチルシュードウリジン（本明細書では「 N^1 MPU」ともいう）、 N^1 -エチルシュードウリジン、 N^1 -プロピルシュードウリジン、 N^1 -シクロプロピルシュードウリジン、 N^1 -フェニルシュードウリジン、 N^1 -アミノメチルシュードウリジン、 N^3 -メチルシュードウリジン、 N^1 -ヒドロキシシュードウリジン及び N^1 -ヒドロキシメチルシュードウリジンが挙げられる。

10

【0168】

核酸モノマーの例としては、修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドが挙げられ、当該技術分野において知られているいずれかの修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドが含まれる。

【0169】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、当該技術分野において知られているいずれかの修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチド、例えば、2'-O-メチルリボヌクレオチド、2'-O-メチルプリンヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロリボヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロピリミジンヌクレオチド、2'-デオキシリボヌクレオチド、2'-デオキシプリンヌクレオチド、ユニバーサル塩基ヌクレオチド、5-C-メチル-ヌクレオチド及び逆位デオキシ塩基モノマー残基が挙げられる。

20

【0170】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、3'-末端安定化ヌクレオチド、3'-グリセリルヌクレオチド、3'-逆位無塩基ヌクレオチド及び3'-逆位チミジンが挙げられる。

30

【0171】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、ロックド核酸ヌクレオチド（LNA）、2'-O、4'-C-メチレン-（D-リボフラノシル）ヌクレオチド、2'-メトキシエトキシ（MOE）ヌクレオチド、2'-メチル-チオ-エチル、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオチド及び2'-O-メチルヌクレオチドが挙げられる。実施形態では、その修飾モノマーは、ロックド核酸ヌクレオチド（LNA）である。

【0172】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、2'、4'-拘束2'-O-メトキシエチル（cMOE）及び2'-O-エチル（cEt）で修飾されたDNAが挙げられる。

40

【0173】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、2'-アミノヌクレオチド、2'-O-アミノヌクレオチド、2'-C-アリルヌクレオチド及び2'-O-アリルヌクレオチドが挙げられる。

【0174】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、 N^6 -メチルアデニンヌクレオチドが挙げられる。

【0175】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、修飾塩基5-（3-アミノ）プロピルウリジン、5-（2-メルカプト）エチルウリジン、5-ブロモウ

50

リジン、8-ブロモグアノシンまたは7-デアザアデノシンを有するヌクレオチドモノマーが挙げられる。

【0176】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、2'-O-アミノプロピルで置換されたヌクレオチドが挙げられる。

【0177】

修飾ヌクレオチド及び化学修飾ヌクレオチドのモノマーの例としては、ヌクレオチドの2'-OH基を2'-R、2'-OR、2'-ハロゲン、2'-SRまたは2'-アミノで置き換えたものが挙げられ、式中、Rは、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであることができる。

【0178】

修飾ヌクレオチドのさらなる例のいくつかは、Saenger, Principles of Nucleic Acid Structure, Springer-Verlag, 1984に示されている。

【0179】

上記の塩基修飾の例のいずれも、糖修飾及び結合修飾を含め、ヌクレオシド構造またはヌクレオチド構造の追加の修飾と組み合わせることができる。ある特定の修飾ヌクレオチドモノマーまたは化学修飾ヌクレオチドモノマーは、天然において見られることがある。

【0180】

好ましいヌクレオチド修飾基としては、N¹-メチルシュードウリジン及び5-メトキシウリジンが挙げられる。

【0181】

5'キャッピング構造

mRNAの5'末端のキャップ構造は、あらゆる真核生物（及びいくつかのウイルス）に存在するが、mRNAをin vivoで安定化させるのに重要である。天然のキャップ構造は、グアニン塩基のN⁷位でメチル化されているリボグアノシン残基を含む。この7-メチルグアノシン(m⁷G)は、mRNA分子の5'末端で5'-5'三リン酸鎖を介して連結されている。5'末端でのm⁷Gppp断片の存在は、mRNA成熟に不可欠である。その断片は、そのmRNAがエキソヌクレアーゼによって分解されないように保護し、mRNAが核から細胞質に輸送されるように促し、翻訳開始複合体の形成において重要な役割を果たすからである(CELL 9:645-653, (1976)、NATURE 266:235 (1977)、Federation of Experimental Biologists Society Letter 96:1-11 (1978)、CELL 40:223-24 (1985)、Prog. Nuc. Acid Res. 35:173-207 (1988)、Ann. Rev. Biochem. 68:913-963 (1999)及びJ Biol. Chem. 274:30337-3040 (1999))。

【0182】

キャップ構造を有するこれらのmRNAのみが、キャップ依存的翻訳において活性を持ち、mRNAの「脱キャッピング」により、タンパク質合成のためのmRNAの鋳型活性がほぼ完全に失われる(NATURE, 255:33-37 (1975)、J. Biol. Chem., vol. 253:5228-5231 (1978)及びProc. Natl. Acad. Sci. USA, 72:1189-1193 (1975))。

【0183】

真核生物のmRNAの別の要素は、転写位置1(キャップ1)に、場合によっては転写位置1及び2(キャップ2)に、2'-O-メチルヌクレオシド残基が存在することである。mRNAの2'-O-メチル化により、in vivoでのmRNA翻訳効力が高まり(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:3952-3956 (1980))、5'キャッピングが行われたmRNAのヌクレアーゼ安定性がさらに改善する。キャップ1(及びキャップ2)を有するmRNAは、細胞が、真のmRNA 5'末端

10

20

30

40

50

を認識するとともに、場合によっては、感染性の遺伝要素に由来する転写産物を判別することができるようにする特有のマークである（Nucleic Acid Research 43:482-492 (2015)）。

【0184】

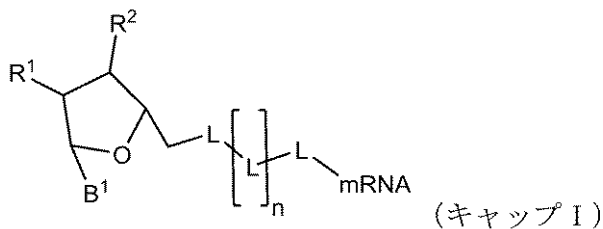
5' キャップ構造と、その構造を含むmRNAを調製する方法のいくつかの例は、WO 2015/051169 A2、WO/2015/061491、US 2018/0273576、ならびに米国特許第8,093,367号、同第8,304,529号及び同第10,487,105号に示されている。いくつかの実施形態では、その5' キャップは、 $m^7GpppAmpG$ であり、これは、当該技術分野において知られている。いくつかの実施形態では、その5' キャップは、 m^7GpppG または $m^7GpppGm$ であり、これらは、当該技術分野において知られている。5' キャップ構造の実施形態の構造式は、以下に示されている。

10

【0185】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているmRNAは、式（キャップI）の構造を有する5' キャップを含む。

【化5】



20

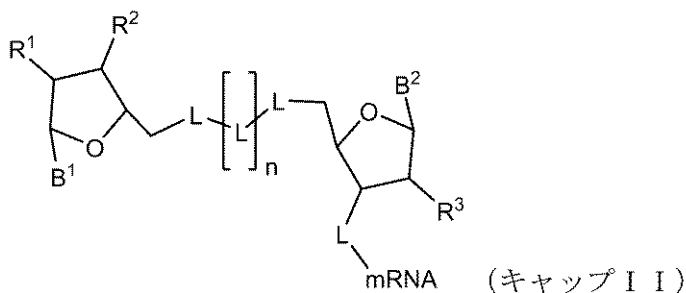
式中、 B^1 は、天然核酸塩基または修飾核酸塩基であり、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、OH及び OCH_3 から選択されており、それぞれのLは独立して、リン酸、ホスホロチオエート及びボラノホスフェートからなる群から選択されており、それぞれのLは、ジエステル結合によって連結されており、nは、0または1であり、mRNAは、その5'末端で連結された本開示のmRNAを表す。いくつかの実施形態では、 B^1 は、G、 m^7G またはAである。いくつかの実施形態では、nは0である。いくつかの実施形態では、nは1である。いくつかの実施形態では、 B^1 は、Aまたは m^6A であり、 R^1 は OCH_3 であり、式中、Gはグアニンであり、 m^7G は7-メチルグアニンであり、Aはアデニンであり、 m^6A は N^6 -メチルアデニンである。

30

【0186】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているmRNAは、式（キャップII）の構造を有する5' キャップを含む。

【化6】



40

式中、 B^1 及び B^2 はそれぞれ独立して、天然核酸塩基または修飾核酸塩基であり、R

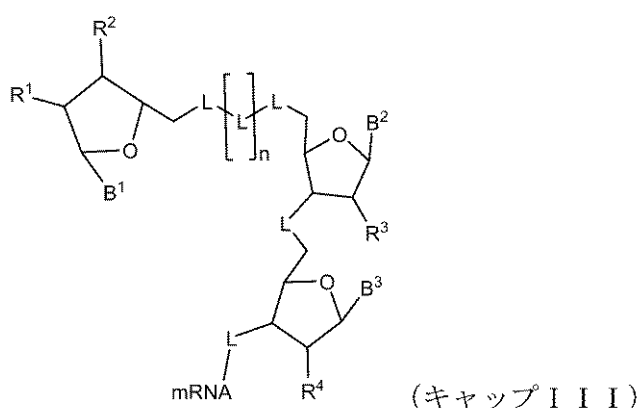
50

1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 OH 及び OCH_3 から選択されており、それぞれの L は独立して、リン酸、ホスホロチオエート及びボラノホスフェートからなる群から選択されており、それぞれの L は、ジエステル結合によって連結されており、 $mRNA$ は、その $5'$ 末端で連結された本開示の $mRNA$ を表し、 n は、 0 または 1 である。いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 の少なくとも 1 つは、 OH である。いくつかの実施形態では、 B^1 は、 G 、 m^7G または A である。いくつかの実施形態では、 n は 0 である。いくつかの実施形態では、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、 B^1 は、 A または m^6A であり、 R^1 は OCH_3 であり、 G はグアニンであり、 m^7G は 7 -メチルグアニンであり、 A はアデニンであり、 m^6A は N^6 -メチルアデニンである。

【0187】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている $mRNA$ は、式 (キャップ III) の構造を有する $5'$ キャップを含む。

【化7】



式中、 B^1 、 B^2 及び B^3 はそれぞれ独立して、天然核酸塩基または修飾核酸塩基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 OH 及び OCH_3 から選択されており、それぞれの L は独立して、リン酸、ホスホロチオエート及びボラノホスフェートからなる群から選択されており、それぞれの L は、ジエステル結合によって連結されており、 $mRNA$ は、その $5'$ 末端で連結された本開示の $mRNA$ を表し、 n は、 0 または 1 である。いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つは、 OH である。いくつかの実施形態では、 B^1 は、 G 、 m^7G または A である。いくつかの実施形態では、 B^1 は、 A または m^6A であり、 R^1 は OCH_3 であり、式中、 G はグアニンであり、 m^7G は 7 -メチルグアニンであり、 A はアデニンであり、 m^6A は N^6 -メチルアデニンである。いくつかの実施形態では、 n は 1 である。

【0188】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている $mRNA$ は、式 (キャップ IV) の構造を有する m^7GpppG という $5'$ キャップアナログを含む。

10

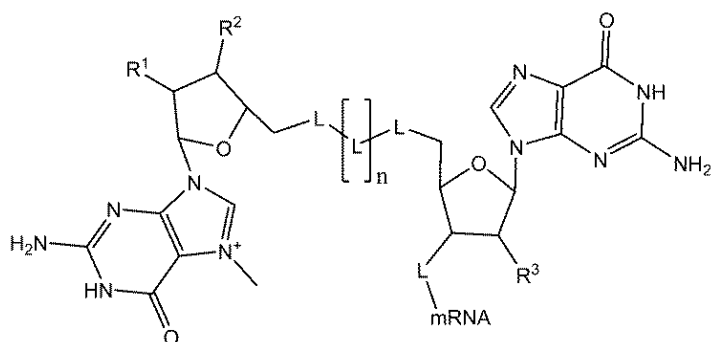
20

30

40

50

【化 8】



(キャップ I V)

10

20

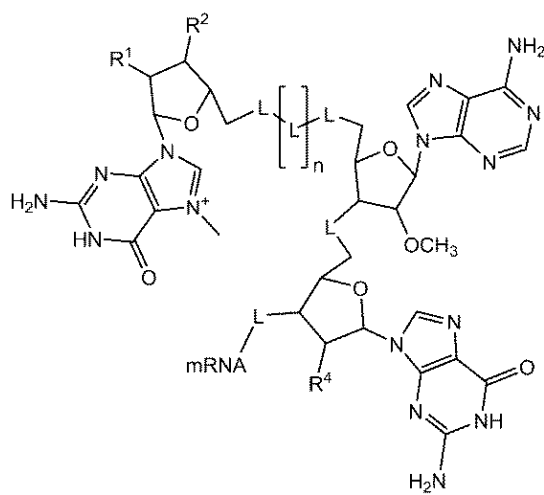
式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、OH 及び OCH_3 から選択されており、それぞれの L は独立して、リン酸、ホスホロチオエート及びボラノホスフェートからなる群から選択されており、それぞれの L は、ジエステル結合によって連結されており、mRNA は、その 5' 末端で連結された本開示の mRNA を表し、 n は、0 または 1 である。いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^3 の少なくとも 1 つは、OH である。いくつかの実施形態では、その 5' キャップは m^7GpppG であり、式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ OH であり、 n は 1 であり、それぞれの L はリン酸である。いくつかの実施形態では、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、その 5' キャップは $m^7GpppGm$ であり、式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ OH であり、 R^3 は OCH_3 であり、それぞれの L はリン酸であり、mRNA は、その 5' 末端で連結された本開示の CFT R mRNA であり、 n は 1 である。

【0189】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている mRNA は、式 (キャップ V) の構造を有する $m^7GpppAmpG$ という 5' キャップアナログを含む。

【化 9】

30



(キャップ V)

40

式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 はそれぞれ独立して、ハロゲン、OH 及び OCH_3 から選択されており、それぞれの L は独立して、リン酸、ホスホロチオエート及びボラノホスフェートからなる群から選択されており、それぞれの L は、ジエステル結合によって連結されており、mRNA は、その 5' 末端で連結された本開示の mRNA を表し、 n は、0 または 1 である。いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 及び R^4 の少なくとも 1 つは、OH である。いくつかの実施形態では、式キャップ V の化合物は、 $m^7GpppAmpG$ であり

50

、式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 はそれぞれ、OH であり、 n は 1 であり、それぞれの L はリン酸である。いくつかの実施形態では、 n は 1 である。

【0190】

3' テール

ポリアデニル化は、ポリ A テール、通常約 100 ~ 120 個のモノマー分の長さであるアデニンヌクレオチド鎖を mRNA に付加することである。真核生物では、ポリアデニル化は、翻訳のための成熟 mRNA を生成するプロセスの一部であり、遺伝子の転写が終結すると開始される。まず、新たに作られた pre-mRNA の最も 3' 末端のセグメントが一連のタンパク質によって切断されてから、これらのタンパク質が、ポリ A テールを 3' 末端で合成する。ポリ A テールは、mRNA の核外輸送、翻訳及び安定性のために重要である。このテールは、時間経過とともに短くなり、十分に短くなると、その mRNA は、酵素により分解される。しかしながら、いくつかの細胞型では、短いポリ A テールを有する mRNA は、細胞質ゾル内で、再ポリアデニル化によって後で活性化されるのに備えて保存される。

10

【0191】

ポリ A テールは、当該技術分野において知られている様々な方法を用いて、例えば、合成 RNA または *in vitro* で転写した RNA にテールを付加するポリ A ポリメラーゼを用いて付加することができる。他の方法としては、ポリ A テールをコードする転写ベクターの使用、またはリガーゼの使用（例えば、T4 RNA リガーゼ及び／または T4 DNA リガーゼを用いたスプリントライゲーションを介する）が挙げられ、この際に、ポリ A を RNA の 3' 末端にライゲーションし得る。いくつかの実施形態では、上記方法のうちのいずれかの組み合わせを使用する。

20

【0192】

いくつかの実施形態では、CFTR をコードする mRNA 配列は、テール領域を含み、その領域は、mRNA をエキソヌクレアーゼによる分解から保護するように機能できる。いくつかの実施形態では、そのテール領域は、ポリ A テールであることができる。そのテール領域は、3' ポリ A 及び／または 3' ポリ C の領域である。好ましくは、そのテール領域は、3' ポリ A テールである。本明細書で使用する場合、「3' ポリ A テール」は、例えば、10 ~ 250 個の連続したアデニンヌクレオチド、60 ~ 125 個の連続したアデニンヌクレオチド、90 ~ 125 個の連続したアデニンヌクレオチド、95 ~ 125 個の連続したアデニンヌクレオチド、95 ~ 121 個の連続したアデニンヌクレオチド、100 ~ 121 個の連続したアデニンヌクレオチド、110 ~ 121 個の連続したアデニンヌクレオチド、112 ~ 121 個の連続したアデニンヌクレオチド、114 ~ 121 個の連続したアデニンヌクレオチドまたは 115 ~ 121 個の連続したアデニンヌクレオチドの範囲のサイズであることができる連続したアデニンヌクレオチドからなるポリマーである。好ましくは、本明細書に記載されているような 3' ポリ A テールは、90 個、91 個、92 個、93 個、94 個、95 個、96 個、97 個、98 個、99 個、100 個、101 個、102 個、103 個、104 個、105 個、106 個、107 個、108 個、109 個、110 個、111 個、112 個、113 個、114 個、115 個、116 個、117 個、118 個、119 個、120 個、121 個、122 個、123 個、124 個または 125 個の連続したアデニンヌクレオチドを含む。

30

40

【0193】

いくつかの実施形態では、mRNA 配列は、3' ポリ A テール構造を含む。いくつかの実施形態では、ポリ A テールの長さは、少なくとも約 5 個、10 個、15 個、20 個、25 個、30 個、35 個、40 個、45 個、50 個、100 個、200 個または 300 個のヌクレオチド分であることができる。いくつかの実施形態では、3' ポリ A テールは、約 5 ~ 300 個のアデノシンヌクレオチド（例えば、約 30 ~ 250 個のアデノシンヌクレオチド、約 60 ~ 220 個のアデノシンヌクレオチド、約 80 ~ 200 個のアデノシンヌクレオチド、約 90 ~ 約 150 個のアデノシンヌクレオチドまたは約 100 ~ 約 120 個のアデノシンヌクレオチド）を含む。実施形態では、その 3' ポリ A テールは、約 100

50

ヌクレオチド長である。別の実施形態では、その3'ポリAテールは、約115ヌクレオチド長である。別の実施形態では、その3'ポリAテールは、約250ヌクレオチド長である。

【0194】

いくつかの実施形態では、その3'ポリAテールは、1つ以上のUNAモノマーを含む。いくつかの実施形態では、その3'ポリAテールは、2個、3個、4個、5個、10個、15個または20個以上のUNAモノマーを含む。実施形態では、その3'ポリAテールは、2個のUNAモノマーを含む。さらなる実施形態では、その3'ポリAテールは、連続して見られる2個のUNAモノマー、すなわち、その3'ポリAテールにおいて、互いに連続している2個のUNAモノマーを含む。UNAを含むポリAテールの合成方法及びコンストラクトの例は、WO2016/070166に記載されており、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0195】

実施形態では、その3'ポリAテールは、Poly-A100またはPoly-A120の配列を含み、この配列は、100個または120個のアデノシンヌクレオチドからなる。

【0196】

いくつかの実施形態では、そのmRNA配列は、3'ポリCテール構造を含む。いくつかの実施形態では、そのポリCテールの長さは、少なくとも約5個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、100個、200個または300個のヌクレオチド分であることができる。いくつかの実施形態では、3'ポリCテールは、約5~300個のシトシンヌクレオチド（例えば、約30~250個のシトシンヌクレオチド、約60~220個のシトシンヌクレオチド、約80~約200個のシトシンヌクレオチド、約90~150個のシトシンヌクレオチドまたは約100~約120個のシトシンヌクレオチド）を含む。実施形態では、その3'ポリCテールは、約100ヌクレオチド長である。別の実施形態では、その3'ポリCテールは、約115ヌクレオチド長である。そのポリCテールは、ポリAテールに付加してもよいし、またはポリAテールの代わりであってもよい。そのポリCテールは、ポリAテールの5'末端またはポリAテールの3'末端に付加してよい。

20

【0197】

いくつかの実施形態では、ポリAテール及び／またはポリCテールの長さを調整して、本開示の修飾mRNAの安定性、すなわち、タンパク質の転写を制御する。例えば、ポリAテールの長さによって、mRNA配列の半減期に影響を及ぼすことができるので、ポリAテールの長さを調整して、ヌクレアーゼに対するmRNAの耐性レベルを改変することによって、標的細胞において、ポリヌクレオチドの発現及び／またはポリペプチドの産生の時間経過を制御できる。

30

【0198】

5'及び3'の非翻訳領域(UTR)

分子遺伝学では、非翻訳領域(UTR)は、mRNAの鎖のコード配列の各末端に1つずつある2つの部分のいずれをも指す。UTRが5'側にある場合には、5'UTR（またはリーダー配列）といい、UTRが3'側にある場合には、3'UTR（またはトレーラー配列）という。mRNAが、*in vivo*でタンパク質に翻訳されるときには、mRNAの領域のいくつかは、5'UTR及び3'UTRを含め、通常翻訳されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているmRNAは、5'非翻訳領域(UTR)配列をさらに含む。その5'UTRは、コード配列から上流にある。5'UTR内にあるのは、リボソームによって認識される配列であり、その配列は、リボソームを結合させて、翻訳を開始させる。対照的に、3'UTRは典型的には、コード領域の翻訳終止コドンの直後に見られる。3'UTRは、翻訳の終止及び翻訳後修飾において重要な役割を果たすことができる。したがって、当該技術分野において理解されるように、5'UTR及び／または3'UTRは、mRNAの安定性または翻訳効率に影響を及ぼすことができる。5'UTR

40

50

は、当該技術分野において比較的安定していることで知られているmRNA分子（例えば、ヒストン、チューブリン、グロビン、グリセルアルデヒド1-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）、アクチンまたはクエン酸サイクル酵素）から抽出して、翻訳可能なオリゴマーの安定性を向上させてよい。別の実施形態では、5'UTR配列は、サイトメガロウイルス（CMV）前初期1（IE1）遺伝子の部分配列を含んでもよい。

【0199】

いくつかの実施形態では、そのmRNA配列は、少なくとも約25個、50個、75個、100個、125個、150個、175個、200個、300個、400個または500個のヌクレオチド分である5'UTRを含んでもよい。いくつかの実施形態では、5'UTRは、約50～300個のヌクレオチド（例えば、約75～250個のヌクレオチド、約100～200個のヌクレオチド、約120～150個のヌクレオチドまたは約135個のヌクレオチド）を含む。実施形態では、その5'UTRは、約127ヌクレオチド長である。

10

【0200】

好ましくは、その5'UTRは、ヒトIL-6、アラニンアミノトランスフェラーゼ1、ヒトアポリポタンパク質E、ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖、ヒトトランスサイレチン、ヒトハプトグロビン、ヒトアルファ-1-アンチキモトリプシン、ヒトアンチトロンビン、ヒトアルファ-1-アンチトリプシン、ヒトアルブミン、ヒトベータグロビン、ヒト補体C3、ヒト補体C5、SynK（シアノバクテリアSynecchocystis sp. に由来するチラコイドカリウムチャネルタンパク質）、マウスベータグロビン、マウスアルブミン及びタバコエッチウイルスの5'UTR、または上記のうちのいずれかの断片から選択した配列を含む。好ましくは、その5'UTRは、タバコエッチウイルス（TEV）に由来する。好ましくは、本明細書に記載されているmRNAは、Arabidopsis thalianaによって発現される遺伝子に由来する5'UTR配列を含む。好ましくは、Arabidopsis thalianaによって発現される遺伝子の5'UTR配列は、AT1G58420である。5'UTR及び3'UTRの例は、WO 2018/222890に記載されており、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。好ましい5'UTR配列は、配列番号106～125から選択した配列を含む。

20

【0201】

いくつかの実施形態では、その5'UTR配列は、配列番号106（TEV）を含む。いくつかの実施形態では、その5'UTR配列は、配列番号107（AT1G58420）を含む。

30

【0202】

いくつかの実施形態では、その3'UTRは、アラニンアミノトランスフェラーゼ1、ヒトアポリポタンパク質E、ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖、ヒトハプトグロビン、ヒトアンチトロンビン、ヒトアルファグロビン、ヒトベータグロビン、ヒト補体C3、ヒト成長因子、ヒトヘプシジン、MALAT-1、マウスベータグロビン、マウスアルブミン及びアフリカツメガエルベータグロビンの3'UTR、または上記のうちのいずれかの断片から選択した配列を含む。いくつかの実施形態では、その3'UTRは、アフリカツメガエルベータグロビンに由来する。3'UTR配列の例としては、配列番号126～145が挙げられる。いくつかの実施形態では、その3'UTR配列は、配列番号126（XBG）を含む。

40

【0203】

ある特定の実施形態では、CFTRをコードするmRNA配列は、配列番号106～125の5'UTR配列と、配列番号126～145から選択した3'UTR配列を含む。いくつかの実施形態では、その5'UTR配列は、配列番号106を含み、その3'UTR配列は、配列番号126を含む。

【0204】

トリプル終止コドン

いくつかの実施形態では、CFTRをコードする翻訳可能なオリゴマーまたはポリマー

50

は、コード領域（すなわちORF）のすぐ下流に、トリプル終止コドン形成する配列を含んでよい。トリプル終止コドンは、終止コドンが3つ連続した配列である。トリプル終止コドンは、発現カセットが完全に隔離されるようにできるとともに、翻訳効率を高める目的で組み込んでよい。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、本明細書に記載されているORFのすぐ下流に、UAG、UGAまたはUAAという配列を含んでよい。この3重の組み合わせは、同じコドンが3個、異なるコドンが3個、またはそれらの3つの終止コドンを別段に並べ替えたいずれかであることができる。

【0205】

翻訳エンハンサー及びコザック配列

翻訳開始のためには、リボソームとmRNAとの適正な相互作用を確立して、翻訳開始領域の正確な位置を定めなければならない。しかしながら、リボソームが翻訳開始領域から解離して、mRNA翻訳の間に、下流の配列の方にスライドしなければならない。mRNAの開始配列から上流の翻訳エンハンサーは、タンパク質の生合成収率を高める。いくつかの研究により、翻訳エンハンサーの効果が調査されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているmRNAは、翻訳エンハンサー配列を含む。これらの翻訳エンハンサー配列は、本明細書に記載されているmRNAの翻訳効率を高めることによって、そのmRNAによってコードされるタンパク質の産生量を増加させる。その翻訳エンハンサー領域は、mRNA配列の5' UTRまたは3' UTRにあってよい。翻訳エンハンサー領域の例としては、TEV 5' UTR及びアフリカツメガエルベータグロビン3' UTRに由来する天然のエンハンサー領域が挙げられる。5' UTRエンハンサー配列の例としては、HSP70-P2、HSP70-M1、HSP72-M2、HSP17.9及びHSP70-P1を含むヒト熱ショックタンパク質（HSP）をコードするmRNAに由来する配列が挙げられるが、これらに限定されない。

【0206】

いくつかの実施形態では、CFTRをコードするmRNA配列は、Kozak配列を含んでよい。当該技術分野において理解されるように、Kozak配列は、真核生物mRNAの翻訳開始部位の中心をなす短いコンセンサス配列であって、そのmRNAの翻訳を効率的に開始させる配列である。例えば、Kozak, Marilyn (1988) Mol. and Cell Biol, 8: 2737-2744、Kozak, Marilyn (1991) J. Biol. Chem, 266: 19867-19870、Kozak, Marilyn (1990) Proc Natl. Acad. Sci. USA, 87: 8301-8305及びKozak, Marilyn (1989) J. Cell Biol, 108: 229-241、ならびにこれらの文献で引用されている参考文献を参照されたい。その配列は、その遺伝子メッセージからタンパク質が正しく翻訳されるようにし、リボソームの形成及び翻訳開始を媒介する。リボソームの翻訳機構は、Kozak配列に関連する開始コドンAUGを認識する。

【0207】

いくつかの実施形態では、その翻訳開始部位（例えばKozak配列）は、CFTRコード配列の上流に挿入されている。いくつかの実施形態では、その翻訳開始部位は、5' UTRの下流に挿入されている。ある特定の実施形態では、その翻訳開始部位は、CFTRコード配列の上流、かつ5' UTRの下流に挿入されている

【0208】

当該技術分野において理解されるように、そのKozak配列の長さは変動し得る。概して、リーダー配列の長さが長くなると、翻訳が増強される。いくつかの実施形態では、そのKozak配列は、5' UTRのすぐ下流、かつCFTRコード配列のすぐ上流にある。この態様では、表1に、本明細書で例示されているmRNAコンストラクトが列挙されている。

10

20

30

40

【表 1 - 1】

表 1 : (mRNAコンストラクト)

mRNA コンストラ クト番号	キャップ	5'UTR	Kozak	コードされ る CFTR タ ンパク質	3'UTR	3'ポリ A テール	mRNA コンストラクト の配列番号
139	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	47
140	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	48
141	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	49
142	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	50
143	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	51
144	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	52
145	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	53
146	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	54
147	キャップ 1	TEV	なし	配列番号 93	XBG	あり	55
148	キャップ 1	TEV	なし	配列番号 93	XBG	あり	56
149	キャップ 1	TEV	なし	配列番号 93	XBG	あり	57
150	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	58
151	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	59
152	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	60
153	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	61
154	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	62
155	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	63
156	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	64
157	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	65
158	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	66
159	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	67
160	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	68
161	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	69
162	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	70
163	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	71
164	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	72
165	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	73
166	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	74
167	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	75
168	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	76
169	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	77
170	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	78
171	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	79
172	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	80
173	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	81
174	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	82

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

mRNA コンストラクト 番号	キャップ	5'UTR	Kozak	コードされ る CFTR タ ンパク質	3'UTR	3'ポリ A テール	mRNA コンストラ クト の配列番号
175	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	83
176	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	84
177	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	85
178	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	86
179	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	87
180	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	88
181	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	有	89
182	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	90
183	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	91
184	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 93	XBG	あり	92
766	キャップ 1	TEV	あり	修飾を含む 配列番号 93	XBG	あり	48
1831	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 99	XBG	あり	49
1833	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 99	XBG	あり	51
1835	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 99	XBG	あり	53
2093	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 99	XBG	あり	66
2095	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 99	XBG	あり	68
2096	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 99	XBG	あり	69
2099	キャップ 1	TEV	あり	配列番号 99	XBG	あり	72

【0209】

脂質ベースの調合物

核酸を標的細胞の細胞内に送達することに基づく治療法は、細胞内バリア及び細胞外バリアの両方に突き当たる。実際、ネイキッドな核酸物質は、その毒性、血清中での安定性の低さ、腎クリアランスの速さ、標的細胞による取り込み量の低下、食細胞による取り込み、及び免疫応答を活性化する際の能力（いずれの特徴もその臨床開発を妨げる）が原因で、容易には全身投することができない。外来性核酸物質（例えば mRNA）がヒトの生体に入ると、その物質は、細網内皮系（RES）によって外来の病原体と認識され、血管系内外の標的細胞と遭遇する機会を持つ前に、血液循環から除去される。血流中でのネイキッド核酸の半減期は、数分前後であることが報告されている（Kawabata K, Takakura Y, Hashida M Pharm Res. 1995 Jun; 12(6):825-30）。化学修飾及び適切な送達方法により、RES による取り込みを低減するとともに、核酸がユビキタスなヌクレアーゼによって分解されないように保護することができ、これらにより、核酸ベースの治療法の安定性及び有効性が向上する。加えて、RNA または DNA は、RNA または DNA と同様に表面がアニオン性である細胞に取り込ませるには好ましくないアニオン性親水性ポリマーである。したがって、核酸ベースの治療法の成功は主に、毒性を最小限に抑えながら、遺伝物質を標的細胞に効率的かつ効果的に送達するとともに、十分なレベルの発現を *in vivo* で得ることができるビヒクルまたはベクターの開発によって決まる。

【0210】

さらに、核酸送達ベクターは、標的細胞内にインターナリゼーションすると、エンドソームへの取り込み、リソソームによる分解、ベクターからの核酸の放出、核膜を介した移行（DNA の場合）及び細胞質での放出（RNA の場合）を含め、細胞内バリアによる課

題に直面する。したがって、核酸ベースの治療法の成功は、そのベクターが、所望の活性、例えば遺伝子発現量を十分なレベルで実現するために、核酸を細胞内部の標的部位に送達する能力によって決まる。

【0211】

いくつかの遺伝子治療法は、ウイルス送達ベクター（例えばAAV）をうまく利用可能であったが、脂質ベースの調合物は、その生体適合性と大量生産のしやすさから、RNA及びその他の核酸化合物の最も有望な送達システムの1つとしての認識が大きくなってきている。脂質ベースの核酸治療法において最も有意性の高い進歩の1つは、Patisiran (ALN-TTR02) が、初めて米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州委員会 (EC) に認可された siRNA 医薬となった2018年8月に見られた。ALN-TTR02は、いわゆる安定核酸脂質粒子 (SNALP) トランスフェクション技術に基づく siRNA 製剤である。Patisiranの成功にもかかわらず、脂質調合物を介して、mRNAを含む核酸医薬を送達することは、依然として開発が続けられている。

10

【0212】

当該技術分野において認識されているいくつかの脂質調合型送達ビヒクルのうち、核酸医薬用の送達ビヒクルとしては、様々な実施形態によれば、ポリマーベースの担体、例えばポリエチレンイミン (PEI)、脂質ナノ粒子、リポソーム、ナノリポソーム、セラミド含有ナノリポソーム、多胞状リポソーム、プロテオリポソーム、天然由来及び合成由来のいずれでもあるエクソソーム、天然、合成及び半合成のラメラ体、ナノ粒子、ミセル、ならびにエマルジョンが挙げられる。これらの脂質調合物は、その構造及び組成が様々であることがあり、進化の速い分野では予想できるように、当該技術分野では、1種類の送達ビヒクルを説明するのに、異なる用語がいくつか使用されている。同時に、脂質調合物の用語は、科学文献全体にわたって、その意図された意味が異なり、この一貫性のない使用により、脂質調合物の用語のうちのいくつかの正確な意味について混乱が生じている。本開示の目的のために、本明細書では、いくつかの潜在的な脂質調合物のうち、リポソーム、カチオン性リポソーム及び脂質ナノ粒子について具体的に詳述するとともに定義する。

20

【0213】

リポソーム

従来のリポソームは、少なくとも1つの二重層と内部の水性区画とからなる小胞である。リポソームの二重層膜は典型的には、両親媒性分子、例えば、空間的に離れた親水性ドメインと疎水性ドメインとを含む合成または天然由来の脂質によって形成される (Lasic, Trends Biotechnol., 16:307-321, 1998)。そのリポソームの二重層膜は、両親媒性ポリマーと界面活性剤によって形成されていることもある (例えば、ポリマーソーム、ニオソームなど)。これらは概して、球状の小胞として存在し、サイズは、20nm～数ミクロンの範囲であることができる。リポソーム調合物は、コロイド分散液として調製することもできるし、または凍結乾燥して、安定性のリスクを低下させるとともに、リポソームベースの薬物の貯蔵寿命を改善することもできる。リポソーム組成物を調製する方法は、当該技術分野において知られており、当業者の技術の範囲内である。

30

40

【0214】

二重層が1つしかないリポソームは、単層膜といい、2つ以上の二重層を有するリポソームは、多重膜という。特に一般的なタイプのリポソームは、小単層膜小胞 (SUV)、大単層膜小胞 (LUV) 及び多重膜小胞 (MLV) である。リポソームとは対照的に、リソソーム、ミセル及び逆ミセルは、単層の脂質で構成される。概して、リポソームは、内部区画を1つ有すると考えられるが、いくつかの調合物は、多胞状リポソーム (MVL) であることができ、このリポソームは、いくつかの非同心性の脂質二重層で隔てられた多数の不連続な水性の内部区画からなる。

【0215】

リポソームは、基本的に生体膜のアナログであり、天然リン脂質及び合成リン脂質の両

50

方から調製できることを考えると、その優れた生体適合性から、薬物送達ビヒクルとして長い間認識されてきた (Int. J. Nanomedicine. 2014; 9: 1833-1843)。リポソームは、疎水性膜に囲まれた水溶液コアを有するため、薬物送達ビヒクルとしての使用の際、そのコアに溶解した親水性溶質は、容易にはその二重層を通過できず、疎水性化合物は、その二重層と会合することになる。したがって、リポソームに、疎水性分子及び／または親水性分子を担持させることができる。リポソームを用いて、核酸、例えばRNAを運搬するときには、その核酸は、水相のリポソーム区画内に含める。

【0216】

カチオン性リポソーム

リポソームは、カチオン性、アニオン性及び／または中性の脂質で構成させることができる。リポソームの重要なサブクラスとして、カチオン性リポソームは、すべてもしくは部分的に正電荷脂質、またはより具体的には、カチオン性基及び親油性部分の両方を含む脂質から作られているリポソームである。リポソームの一般的な特性のうち、上に概略を記載した特性に加えて、カチオン性リポソームで用いられているカチオン性脂質の正電荷部分は、いくつかの利点及びいくつかの独自の構造的特徴をもたらす。例えば、カチオン性脂質の親油性部分は、疎水性であるので、その部分自体をそのリポソームの水性内部から離れるように移動させ、非極性かつ疎水性の他の種と会合することになる。逆に、そのカチオン性部分は、水性培地、ならびにさらに重要なことには、極性の分子及び種と会合することになり、それとともに、そのカチオン性リポソームの水性内部で複合体を形成することができる。これらの理由により、カチオン性リポソームは、静電相互作用により、負に帯電した核酸に好都合であるので、遺伝子治療法で用いるための研究がますます進んでおり、*in vivo*での臨床用途に欠かせない生体適合性、低毒性及び大量生産の可能性を実現する複合体が得られる。カチオン性リポソームで用いるのに適するカチオン性脂質は、本明細書では、下に列挙されている。

【0217】

脂質ナノ粒子

リポソーム及びカチオン性リポソームとは対照的に、脂質ナノ粒子 (LNP) は、脂質からなる単層または二重層であって、固相に化合物を封入する単層または二重層を1つ含む構造を有する。したがって、リポソームとは異なり、脂質ナノ粒子は、内部に水相または他の液相を有さず、それどころか、二重層または単層のシェルの脂質が、内部の化合物と直接複合体を形成することによって、その化合物を固体コアに封入する。脂質ナノ粒子は典型的には、形状及びサイズの分布が比較的均一である球状の小胞である。脂質粒子がナノ粒子であるとみなされるサイズに応じて、供給源が変わるが、脂質ナノ粒子の直径が10 nm～1000 nmの範囲であることができるという点では、部分的に一致する。しかしながら、より一般的には、脂質ナノ粒子は、120 nm未満またはさらには100 nm未満であるとみなす。

【0218】

脂質ナノ粒子による核酸送達システムでは、脂質シェルは、核酸コアの、負に帯電した骨格と複合体形成及び会合をすることができるイオン化可能なカチオン性脂質を含むように調合できる。見かけのpKa値が約7未満であるイオン化可能なカチオン性脂質には、そのイオン化可能な脂質のpKa未満のpH値 (そのカチオン性脂質が正に帯電する) で、負に帯電した核酸骨格と複合体を形成するとともに、その脂質ナノ粒子に担持させるカチオン性脂質をもたらすという利点がある。続いて、生理的pH値では、その脂質ナノ粒子は、比較的中性の外面を帯びることができ、その外面により、*i.v.*投与後に、その粒子の循環中半減期が有意に延長可能になる。脂質ナノ粒子は、核酸送達との関連では、核酸封入効率の高さ、トランスフェクション性の強力さ、医薬を送達する組織への浸透度の改善、低レベルの細胞毒性及び免疫原性を含め、他の脂質ベースの核酸送達システムを上回る多くの利点をもたらす。

【0219】

核酸の脂質ナノ粒子送達システムの開発の前に、カチオン性脂質は、核酸医薬の送達用の合成物質として広く研究されていた。これらの初期の取り組みでは、核酸は、生理的 pH で混合した後、カチオン性脂質によって凝縮させ、脂質と核酸との複合体（リポプレックスとして知られる）を形成させた。しかしながら、リポプレックスは、不安定であるとともに、サイズ分布の広さ（サブミクロンスケールから数ミクロンの範囲である）を特徴とすることが分かった。Lipofectamine（登録商標）試薬などのリポプレックスは、*in vitro* トランスフェクションでかなり有用であることが分かっている。しかしながら、これらの第一世代リポプレックスは、*in vivo* では有用でないことが分かっている。大きな粒径及び正帯電（カチオン性脂質によって付与される）により、血漿中クリアランスが短くなり、溶血性及びその他の毒性が見られ、免疫システムが活性化される。

10

【0220】

脂質-mRNA 調合物

本明細書に開示されているような mRNA、またはその薬学的に許容される塩は、脂質調合物（すなわち、脂質ベースの送達ビヒクル）に組み込むことができる。

【0221】

本開示との関連では、脂質ベースの送達ビヒクルは典型的には、所望の mRNA を標的細胞または標的組織に輸送する役割を果たす。その脂質ベースの送達ビヒクルは、当該技術分野において知られている、脂質ベースのいずれかの適切な送達ビヒクルであることができる。いくつかの実施形態では、その脂質ベースの送達ビヒクルは、本開示の mRNA を含むリポソーム、カチオン性リポソームまたは脂質ナノ粒子である。いくつかの実施形態では、その脂質ベースの送達ビヒクルは、脂質分子からなるナノ粒子または二重層と、本開示の mRNA を含む。いくつかの実施形態では、その脂質二重層は好ましくは、中性の脂質またはポリマーをさらに含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は好ましくは、液体媒体を含む。いくつかの実施形態では、その調合物は好ましくは、核酸がさらに封入されている。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は好ましくは、核酸と、中性の脂質またはポリマーをさらに含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は好ましくは、その核酸が封入されている。

20

【0222】

本明細書には、その脂質調合物内に封入された治療用 mRNA 分子を 1 つ以上含む脂質調合物が示されている。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、リポソームを含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、カチオン性リポソームを含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、脂質ナノ粒子を含む。

30

【0223】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物中の mRNA が、水溶液中でヌクレアーゼによる分解に耐性を有するように、その mRNA は、その脂質調合物の脂質部分に完全に封入されている。別の実施形態では、本明細書に記載されている脂質調合物は、ヒトなどの哺乳動物に対して実質的に毒性がない。

【0224】

本開示の脂質調合物は典型的には、総脂質：RNA の比（質量／質量の比）が、約 1：1～約 100：1、約 1：1～約 50：1、約 2：1～約 45：1、約 3：1～約 40：1、約 5：1～約 38：1、約 6：1～約 40：1、約 7：1～約 35：1、約 8：1～約 30：1、約 10：1～約 25：1、約 8：1～約 12：1、約 13：1～約 17：1、約 18：1～約 24：1 または約 20：1～約 30：1 でもある。いくつかの好ましい実施形態では、その総脂質：RNA の比（質量／質量の比）は、約 10：1～約 25：1 である。その比は、端点値を含め、列挙した範囲内のいずれかの値または部分値であってよい。

40

【0225】

本開示の脂質調合物は典型的には、平均直径が約 30 nm～約 150 nm、約 40 nm～約 150 nm、約 50 nm～約 150 nm、約 60 nm～約 130 nm、約 70 nm～

50

約 110 nm、約 70 nm～約 100 nm、約 80 nm～約 100 nm、約 90 nm～約 100 nm、約 70～約 90 nm、約 80 nm～約 90 nm、約 70 nm～約 80 nm、または約 30 nm、約 35 nm、約 40 nm、約 45 nm、約 50 nm、約 55 nm、約 60 nm、約 65 nm、約 70 nm、約 75 nm、約 80 nm、約 85 nm、約 90 nm、約 95 nm、約 100 nm、約 105 nm、約 110 nm、約 115 nm、約 120 nm、約 125 nm、約 130 nm、約 135 nm、約 140 nm、約 145 nm もしくは約 150 nm であり、実質的に無毒である。その直径は、端点値を含め、列挙した範囲内のいずれかの値または部分値であってよい。加えて、核酸は、本開示の脂質ナノ粒子に存在する場合、水溶液中でヌクレアーゼによる分解に耐性を有する。

【0226】

好ましい実施形態では、その脂質調合物は、mRNA、カチオン性脂質（例えば、本明細書に記載されている1つ以上のカチオン性脂質またはその塩）、リン脂質、及びその粒子の凝集を阻害するコンジュゲート脂質（例えば、1つ以上のPEG-脂質コンジュゲート）を含む。その脂質調合物は、コレステロールも含むことができる。

【0227】

その核酸-脂質調合物では、そのmRNAは、その調合物の脂質部分内に完全に封入されていることによって、その核酸がヌクレアーゼによる分解から保護されていてよい。好ましい実施形態では、mRNAを含む脂質調合物は、その脂質調合物の脂質部分内に完全に封入されていることによって、その核酸がヌクレアーゼによる分解から保護されていてよい。ある特定の場合では、その脂質調合物中のmRNAは、その粒子が、37℃で少なくとも20分、30分、45分または60分、ヌクレアーゼに暴露された後でも実質的に分解されない。ある特定の他の場合には、その脂質調合物中のmRNAは、その調合物を血清中で、37℃で少なくとも30分、45分もしくは60分、または少なくとも2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、12時間、14時間、16時間、18時間、20時間、22時間、24時間、26時間、28時間、30時間、32時間、34時間もしくは36時間インキュベートした後でも、実質的に分解されない。別の実施形態では、そのmRNAは、その調合物の脂質部分と複合体を形成している。

【0228】

核酸に関しては、完全な封入は、膜不透過性蛍光色素排除アッセイを行うことによって判定してよく、このアッセイは、核酸と会合すると蛍光を増強させる色素を使用する。封入は、その色素を脂質調合物に加え、得られた蛍光を測定し、その蛍光と、非イオン性界面活性剤を少量加えた場合に観察された蛍光を比較することによって判定する。界面活性剤の媒介により、その脂質層が破壊されると、封入されていた核酸が放出され、その核酸が膜不透過性色素と相互作用できるようになる。核酸の封入は、 $E = (I_0 - I) / I_0$ で計算してよく、式中、 I は、界面活性剤を加える前の蛍光強度、 I_0 は、界面活性剤を加えた後の蛍光強度を指す。

【0229】

別の実施形態では、本開示は、複数の核酸-リボソーム、核酸-カチオン性リボソームまたは核酸-脂質ナノ粒子を含む核酸-脂質組成物を提供する。いくつかの実施形態では、その核酸-脂質組成物は、複数のmRNA-リボソームを含む。いくつかの実施形態では、その核酸-脂質組成物は、複数のmRNA-カチオン性リボソームを含む。いくつかの実施形態では、その核酸-脂質組成物は、複数のmRNA-脂質ナノ粒子を含む。

【0230】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、その調合物の脂質部分内に完全に封入されているmRNAを含み、その粒子の約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約90%～約100%、約30%～約95%、約40%～約95%、約50%～約95%、約60%～約95%、約70%～約95%、約80%～約95%、約85%～約95%、約90%～約95%、約30%～約90%、約40%～約90%、約50%～約

10

20

30

40

50

90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約80%～約90%、または少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%もしくは約99%（あるいはこれらの端数値またはこれらの範囲内のいずれか）に、mRNAが封入されているようになっている。その量は、端点値を含め、列挙した範囲内のいずれかの値または部分値であってよい。

【0231】

その脂質調合物の意図した用途に応じて、その構成成分の割合を変動することができ、特定の調合物の送達効率は、当該技術分野において知られているアッセイを用いて測定できる。

10

【0232】

いくつかの実施形態によると、本明細書に記載されている発現可能なポリヌクレオチド及びmRNAコンストラクトは、脂質に調合されている。その脂質調合物は、リポソーム、カチオン性リポソーム及び脂質ナノ粒子から選択されているのが好ましいが、これらに限定されない。好ましい一実施形態では、脂質調合物は、

- (a) 本開示のmRNAと、
- (b) カチオン性脂質と、
- (c) 凝集低減剤（ポリエチレングリコール（PEG）脂質またはPEG修飾脂質など）と、
- (d) 任意に、非カチオン性脂質（中性脂質など）と、
- (e) 任意に、ステロールと、を含むカチオン性リポソームまたは脂質ナノ粒子（LNP）

20

である。

【0233】

いくつかの一実施形態では、そのカチオン性脂質は、イオン化可能なカチオン性脂質である。一実施形態では、その脂質ナノ粒子調合物は、約20%～約40%のイオン化可能なカチオン性脂質、約25%～約45%のヘルパー脂質、約25%～約45%のステロール、約0.5～5%のPEG脂質というモル比で、(i) 少なくとも1つのカチオン性脂質、(ii) ヘルパー脂質、(iii) ステロール（例えばコレステロール）及び(iv) PEG脂質からなる。カチオン性脂質（イオン化可能なカチオン性脂質を含む）、ヘルパー脂質（例えば中性脂質）、ステロール、及びリガンドを含む脂質（例えばPEG脂質）の例は、本明細書では下に示されている。

30

【0234】

カチオン性脂質

その脂質調合物は好ましくは、カチオン性リポソームまたは脂質ナノ粒子を形成するのに適するカチオン性脂質を含む。カチオン性脂質は、負に帯電した膜に結合して、取り込みを誘導できるので、核酸送達用として広く研究されている。概して、カチオン性脂質は、正に帯電した親水性頭部基、2つ（もしくは2つ以上）の親油性テールまたはステロイド部分と、これらの2つのドメイン間の連結部とを含む両親媒性物質である。好ましくは、そのカチオン性脂質は、生理的pH前後で正味の正電荷を持つ。カチオン性リポソームは従来、プラスミドDNA、アンチセンスオリゴ及びsiRNA／低分子ヘアピンRNA-sRNAを含むオリゴヌクレオチド用として、最も一般的に用いられた非ウイルス送達システムであった。カチオン性脂質、例えば、DOTAP（1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウムプロパン）及びDOTMA（N-[1-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムメチルサルフェート）は、静電相互作用によって、負に帯電した核酸と複合体またはリポプレックスを形成して、高いin vitroトランスフェクション効率を実現できる。

40

【0235】

本発明で開示する脂質調合物では、そのカチオン性脂質は、例えば、N,N-ジオレイ

50

ルーN, N-ジメチルアンモニウムクロリド (DODAC)、N, N-ジステアリル-N
 , N-ジメチルアンモニウムブロミド (DDAB)、1, 2-ジオレオイルトリメチルア
 ンモニウムプロパンクロリド (DOTAP) (N-(2, 3-ジオレオイルオキシ)プロ
 ピル)-N, N, N-トリメチルアンモニウムクロリド及び1, 2-ジオレイルオキシ-
 3-トリメチルアミノプロパンクロリド塩としても知られる)、N-(1-(2, 3-ジ
 オレイルオキシ)プロピル)-N, N, N-トリメチルアンモニウムクロリド (DOTM
 A)、N, N-ジメチル-2, 3-ジオレイルオキシ)プロピルアミン (DODMA)、
 1, 2-ジリノレイルオキシ-N, N-ジメチルアミノプロパン (DLindMA)、1,
 2-ジリノレニルオキシ-N, N-ジメチルアミノプロパン (DLenDMA)、1,
 2-ジ-y-リノレニルオキシ-N, N-ジメチルアミノプロパン (γ-DLenDMA
)、1, 2-ジリノレイルカルバモイルオキシ-3-ジメチルアミノプロパン (DLin
 -C-DAP)、1, 2-ジリノレイルオキシ-3-(ジメチルアミノ)アセトキシプロ
 パン (DLin-DAC)、1, 2-ジリノレイルオキシ-3-モルホリノプロパン (D
 Lin-MA)、1, 2-ジリノレイル-3-ジメチルアミノプロパン (DLindA
 P)、1, 2-ジリノレイルチオ-3-ジメチルアミノプロパン (DLin-S-DMA
)、1-リノレイル-2-リノレイルオキシ-3-ジメチルアミノプロパン (DLin
 -2-DMAP)、1, 2-ジリノレイルオキシ-3-トリメチルアミノプロパンクロリ
 ド塩 (DLin-TMA.Cl)、1, 2-ジリノレイル-3-トリメチルアミノプロ
 パンクロリド塩 (DLin-TAP.Cl)、1, 2-ジリノレイルオキシ-3-(N-
 メチルピペラジノ)プロパン (DLin-MPZ)、3-(N, N-ジリノレイルアミノ
)-1, 2-プロパンジオール (DLinAP)、3-(N, N-ジオレイルアミノ)-
 1, 2-プロパンジオール (DOAP)、1, 2-ジリノレイルオキシ-3-(2-N,
 N-ジメチルアミノ)エトキシプロパン (DLin-EG-DMA)、2, 2-ジリノレ
 イル-4-ジメチルアミノメチル-[1, 3]-ジオキソラン (DLin-K-DMA)
 もしくはそのアナログ、(3aR, 5s, 6aS)-N, N-ジメチル-2, 2-ジ((
 9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエニル)テトラヒドロ-3aH-シクロペン
 タ[d][1, 3]ジオキソール-5-アミン、(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプ
 タトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル4-(ジメチルアミノ)
 ブタノエート (MC3)、1, 1'-(2-(4-(2-(2-(ビス(2-ヒドロキシ
 シドデシル)アミノ)エチル)(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン
 -1-イル)エチルアザンジイル)ジドデカン-2-オール (C12-200)、2, 2-
 ジリノレイル-4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1, 3]-ジオキソラン (DL
 in-K-C2-DMA)、2, 2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノメチル-[1,
 3]-ジオキソラン (DLin-K-DMA)、(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプ
 タトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル4-(ジメチルアミノ)
 ブタノエート (DLin-M-C3-DMA)、3-((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)
 -ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イルオキシ)-N, N
 -ジメチルプロパン-1-アミン (MC3エーテル)、4-((6Z, 9Z, 28Z, 3
 1Z)-ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イルオキシ)-
 N, N-ジメチルブタン-1-アミン (MC4エーテル)、またはこれらの組み合わせの
 いずれかであってよい。他のカチオン性脂質としては、N, N-ジステアリル-N, N-
 ジメチルアンモニウムブロミド (DDAB)、3P-(N-(N', N'-ジメチルアミノ
 エタン)-カルバモイル)コレステロール (DC-Choi)、N-(1-(2, 3-ジ
 オレイルオキシ)プロピル)-N-2-(スベルミンカルボキサミド)エチル)-N, N-
 ジメチルアンモニウムトリフルオロアセテート (DOSPA)、ジオクタデシルアミド
 グリシルカルボキシルスベルミン (DOGS)、1, 2-ジオレオイル-sn-3-ホスホ
 エタノールアミン (DOPE)、1, 2-ジオレオイル-3-ジメチルアンモニウムプロ
 パン (DODAP)、N-(1, 2-ジミリスチルオキシプロプ-3-イル)-N, N-
 ジメチル-N-ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド (DMRIE)、及び2, 2-ジ
 リノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1, 3]-ジオキソラン (XTC)が挙げら

10

20

30

40

50

れるが、これらに限定されない。さらに、例えば、L I P O F E C T I N (D O T M A 及び D O P E を含む。G I B C O / B R L から入手可能)、ならびに L i p o f e c t a m i n e (D O S P A 及び D O P E を含む。G I B C O / B R L から入手可能) などの市販調製物のカチオン性脂質を使用することができる。

【0236】

他の適切なカチオン性脂質は、国際公開第 W O 0 9 / 0 8 6 5 5 8 号、同第 W O 0 9 / 1 2 7 0 6 0 号、同第 W O 1 0 / 0 4 8 5 3 6 号、同第 W O 1 0 / 0 5 4 4 0 6 号、同第 W O 1 0 / 0 8 8 5 3 7 号、同第 W O 1 0 / 1 2 9 7 0 9 号及び同第 W O 2 0 1 1 / 1 5 3 4 9 3 号、米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 5 6 1 7 5 号、同第 2 0 1 2 / 0 1 2 8 7 6 0 号及び同第 2 0 1 2 / 0 0 2 7 8 0 3 号、米国特許第 8, 1 5 8, 6 0 1 号、なら

10

びに L o v e e t a l . , P N A S , 1 0 7 (5) , 1 8 6 4 - 6 9 , 2 0 1 0 に開示されており、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0237】

他の適切なカチオン性脂質としては、代替りの脂肪酸基及び他のジアルキルアミノ基（アルキル置換基が異なるジアルキルアミノ基（例えば、N-エチル-N-メチルアミノ基及びN-プロピル-N-エチルアミノ基）を含む）を有するカチオン性脂質が挙げられる。これらの脂質は、アミノ脂質と呼ばれるカチオン性脂質のサブカテゴリーの一部である。本明細書に記載されている脂質調合物のいくつかの実施形態では、そのカチオン性脂質は、アミノ脂質である。一般に、飽和アシル鎖が短めであるアミノ脂質は、特に濾過滅菌の目的で、その複合体のサイズを約 0.3 ミクロン未満に設定しなければならない場合には、サイズ設定がさらに容易である。炭素鎖長が C₁₄ ~ C₂₂ の範囲である不飽和脂肪酸を含むアミノ脂質を用いてもよい。他のスキャフォールドを用いて、アミノ脂質のアミノ基と脂肪酸部分または脂肪酸アルキル部分を分離することもできる。

20

【0238】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、特許出願 P C T / E P 2 0 1 7 / 0 6 4 0 6 6 による式 I のカチオン性脂質を含む。これに関連して、P C T / E P 2 0 1 7 / 0 6 4 0 6 6 の開示内容も、参照により本明細書に組み込まれる。

【0239】

いくつかの実施形態では、本開示のアミノまたはカチオン性脂質は、イオン化可能であり、プロトン化可能または脱プロトン化可能な基を少なくとも 1 つ有し、その脂質が、生理的 p H (例えば p H 7.4) 以下の p H では正に帯電し、第 2 の p H、好ましくは生理的 p H 以上では中性となるようになっている。当然ながら、p H と相関関係があるプロトンの付加または除去は平衡プロセスであり、荷電脂質または中性脂質に言及している場合には、主な種の性質を述べているのであり、脂質のすべてが荷電形態または中性形態で存在する必要はないことが分かるであろう。プロトン化可能または脱プロトン化可能な基を 2 つ以上有する脂質、または両性イオン性である脂質を本開示での使用から除外しない。ある特定の実施形態では、そのプロトン化可能な脂質は、プロトン化可能な基の p K a が約 4 ~ 約 11 の範囲である。いくつかの実施形態では、そのイオン化可能なカチオン性脂質は、p K a が約 5 ~ 約 7 である。いくつかの実施形態では、イオン化可能なカチオン性脂質の p K a は、約 6 ~ 約 7 である。

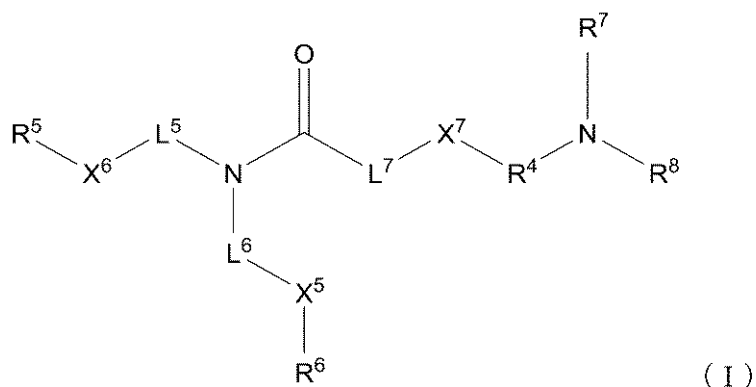
30

40

【0240】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、式 I のイオン化可能なカチオン性脂質、

【化 10】



10

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 - C_{31}$ アルキル、 $C_2 - C_{31}$ アルケニルまたは $C_2 - C_{31}$ アルキニル及びコレステリルからなる群から選択されており、 L^5 及び L^6 はそれぞれ独立して、直鎖の $C_1 - C_{20}$ アルキル及び $C_2 - C_{20}$ アルケニルからなる群から選択されており、 X^5 は、 $-C(O)O-$ （それによって、 $-C(O)O-R^6$ が形成される）または $-OC(O)-$ （それによって、 $-OC(O)-R^6$ が形成される）であり、 X^6 は、 $-C(O)O-$ （それによって、 $-C(O)O-R^5$ が形成される）または $-OC(O)-$ （それによって、 $-OC(O)-R^5$ が形成される）であり、 X^7 は、S または O であり、 L^7 は、存在しないか、または低級アルキルであり、 R^4 は、直鎖または分岐鎖の $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、水素及び直鎖または分岐鎖の $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されている。

20

【0241】

いくつかの実施形態では、 X^7 は S である。

【0242】

いくつかの実施形態では、 X^5 は $-C(O)O-$ であり、それによって、 $-C(O)O-R^6$ が形成されており、 X^6 は $-C(O)O-$ であり、それによって、 $-C(O)O-R^5$ が形成されている。

30

【0243】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、メチル、エチル、及びイソプロピルからなる群から選択される。

【0244】

いくつかの実施形態では、 L^5 及び L^6 はそれぞれ独立して、 $C_1 - C_{10}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^5 は、 $C_1 - C_3$ アルキルであり、 L^6 は、 $C_1 - C_5$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^6 は、 $C_1 - C_2$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^5 及び L^6 はそれぞれ、直鎖の C_7 アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^5 及び L^6 はそれぞれ、直鎖の C_9 アルキルである。

40

【0245】

いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $C_2 - C_9$ アルケニルである。いくつかの実施形態では、アルケニルは、二重結合を 1 つ含む。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ、アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、分岐鎖のアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、 C_9 アルキル、 C_9 アルケニル及び C_9 アルキニルからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、 C_{11} アルキル、 C_{11} アルケニル及び C_{11} アルキニルからなる群から選択されている。いくつ

50

かの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、 C_7 アルキル、 C_7 アルケニル及び C_7 アルキニルからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH((CH_2)_pCH_3)_2$ または $-CH((CH_2)_pCH_3)((CH_2)_{p-1}CH_3)$ であり、式中、 p は 4～8 である。いくつかの実施形態では、 p は 5 であり、 L^5 は C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 p は 6 であり、 L^5 は C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 p は 7 である。いくつかの実施形態では、 p は 8 であり、 L^5 は C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH((CH_2)_pCH_3)((CH_2)_{p-1}CH_3)$ からなり、式中、 p は 7 または 8 である。

【0246】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、エチレンまたはプロピレンである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 n -プロピレンまたはイソブチレンである。

【0247】

いくつかの実施形態では、 L^7 は存在せず、 R^4 はエチレンであり、 X^7 は S であり、 R^7 及び R^8 はそれぞれメチルである。いくつかの実施形態では、 L^7 は存在せず、 R^4 は n -プロピレンであり、 X^7 は S であり、 R^7 及び R^8 はそれぞれメチルである。いくつかの実施形態では、 L^7 は存在せず、 R^4 はエチレンであり、 X^7 は S であり、 R^7 及び R^8 はそれぞれエチルである。

【0248】

いくつかの実施形態では、 X^7 は S であり、 X^5 は $-C(O)O-$ であり、これにより $-C(O)O-R^6$ が形成され、 X^6 は $-C(O)O-$ であり、これにより $-C(O)O-R^5$ が形成され、 L^5 及び L^6 はそれぞれ独立して、直鎖の C_3-C_7 アルキルであり、 L^7 は存在せず、 R^5 は $-CH((CH_2)_pCH_3)_2$ であり、 R^6 は C_7-C_{12} アルケニルである。いくつかのさらなる実施形態では、 p は 6 であり、 R^6 は C_9 アルケニルである。

【0249】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、

10

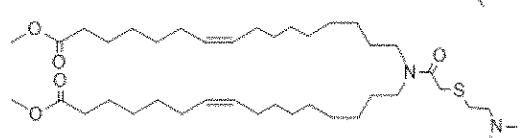
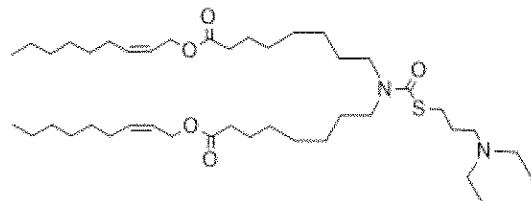
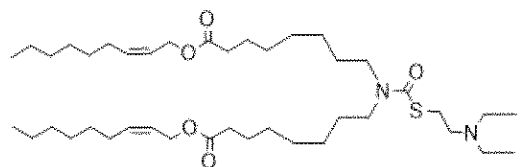
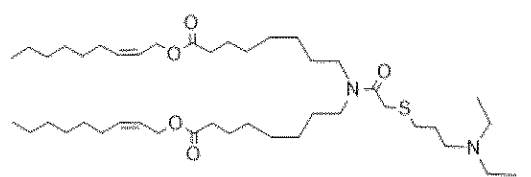
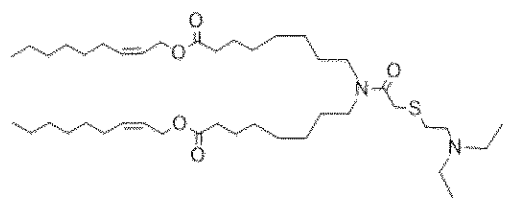
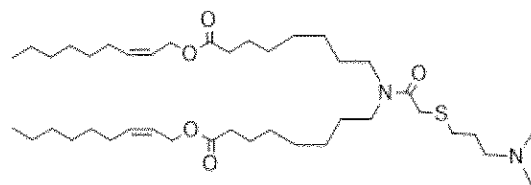
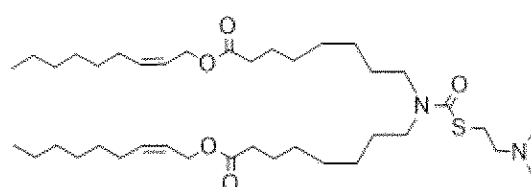
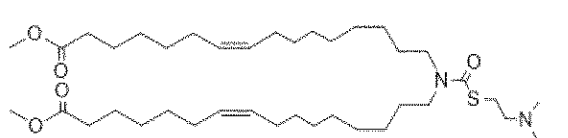
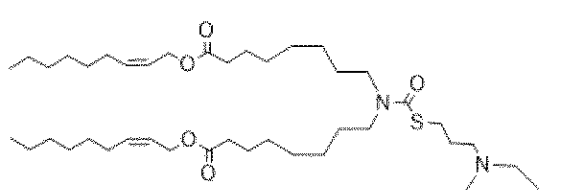
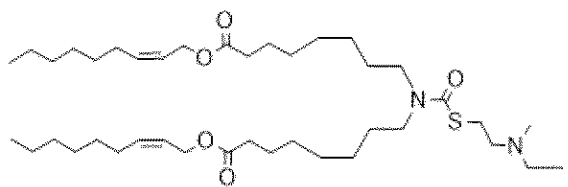
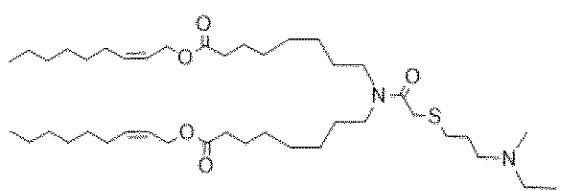
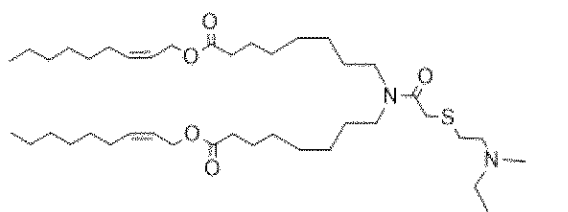
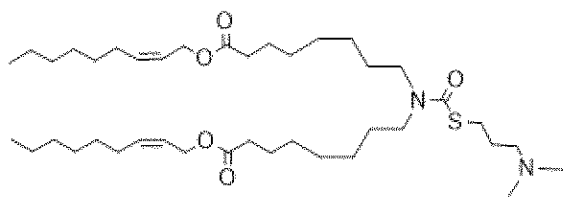
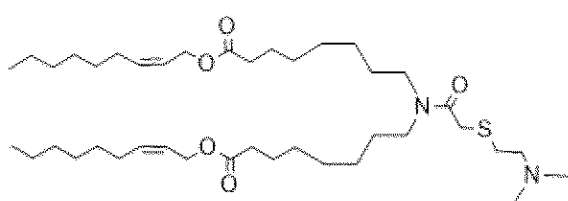
20

30

40

50

【化 1 1 - 1】



10

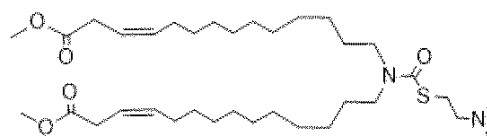
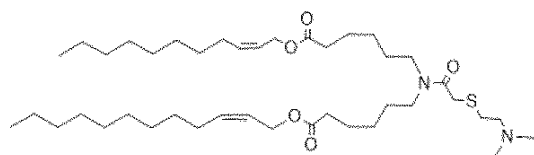
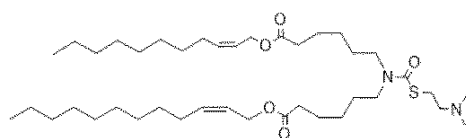
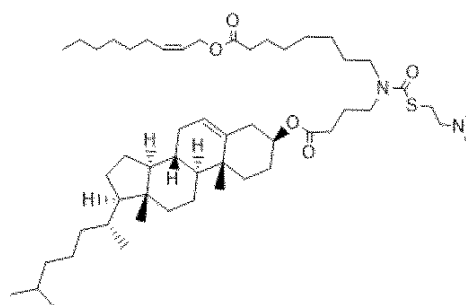
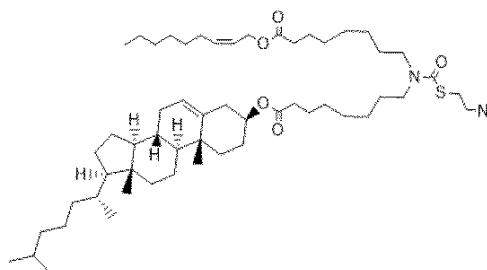
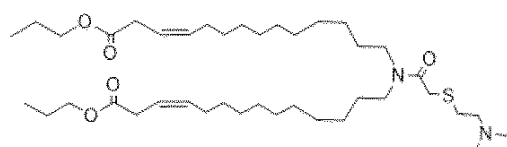
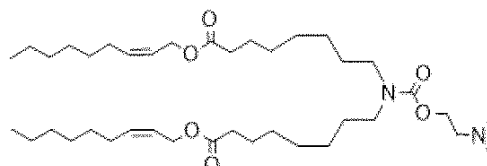
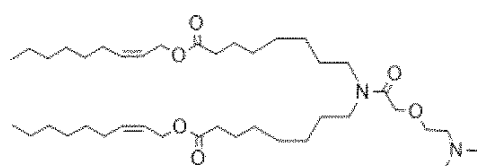
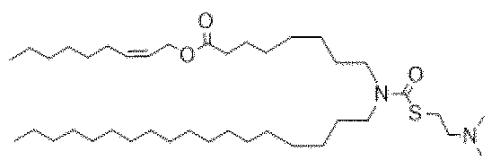
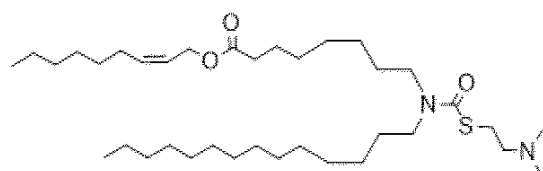
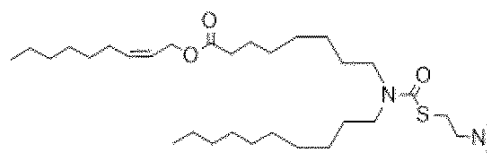
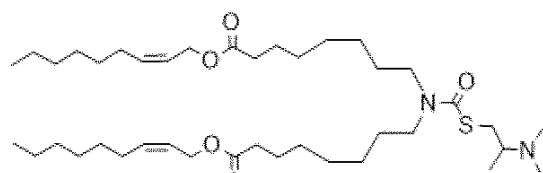
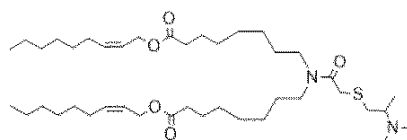
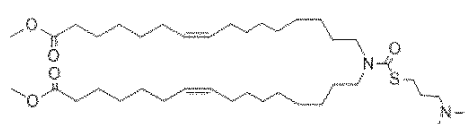
20

30

40

50

【化 1 1 - 2】



10

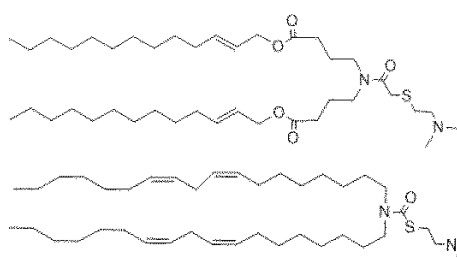
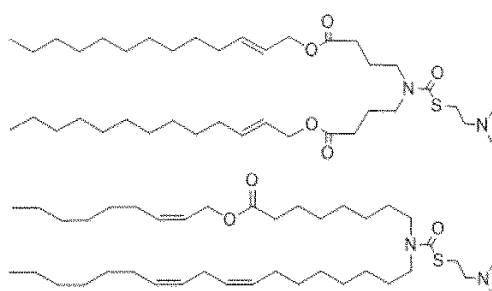
20

30

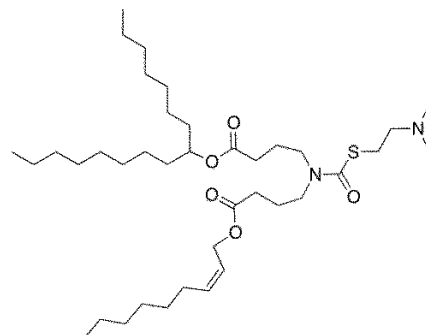
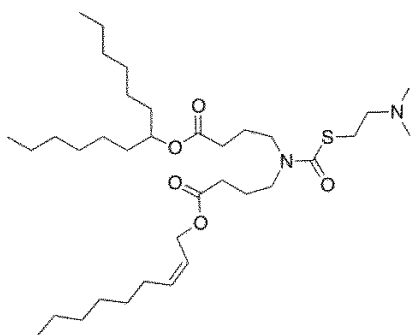
40

50

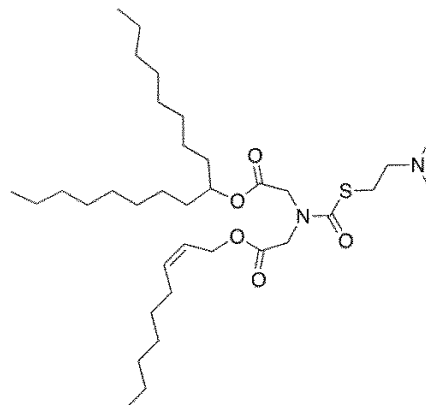
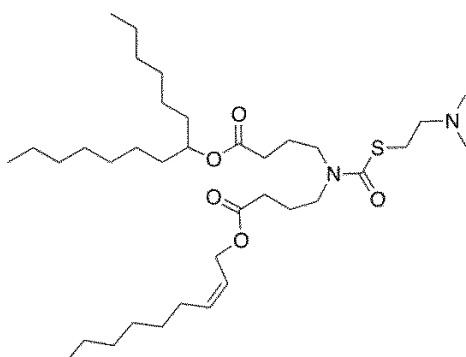
【化 1 1 - 3】



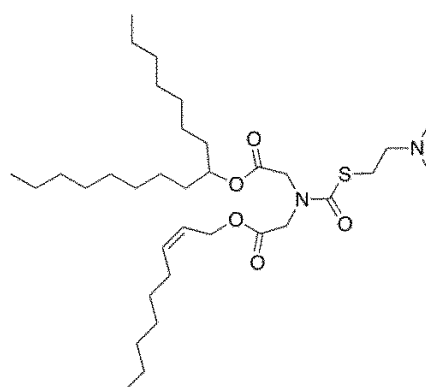
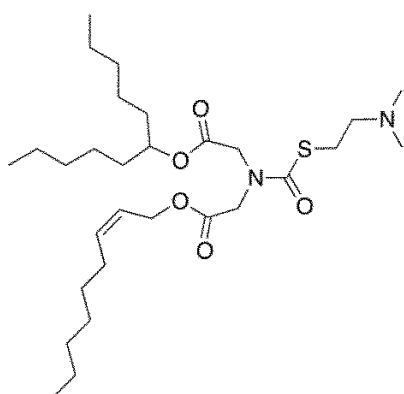
10



20



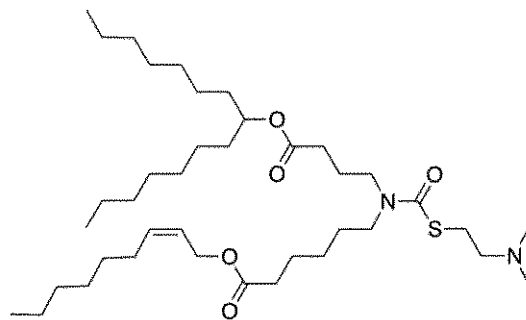
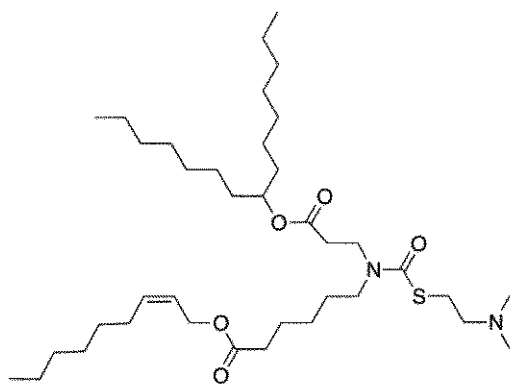
30



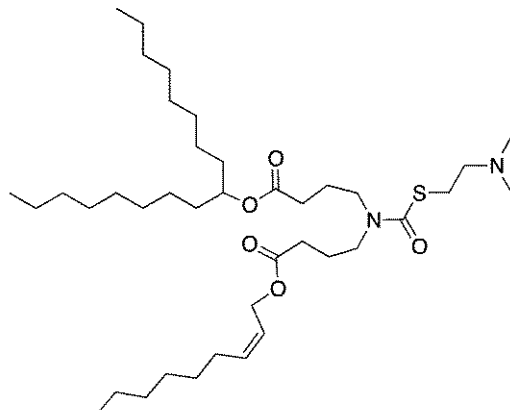
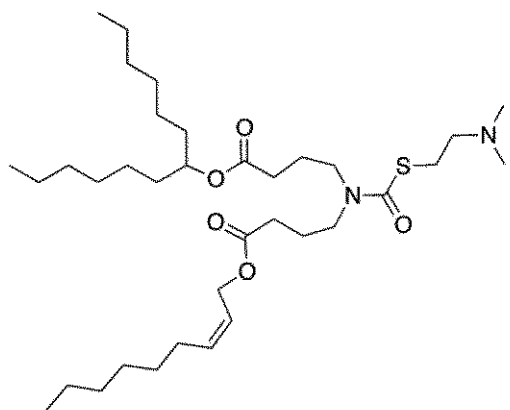
40

50

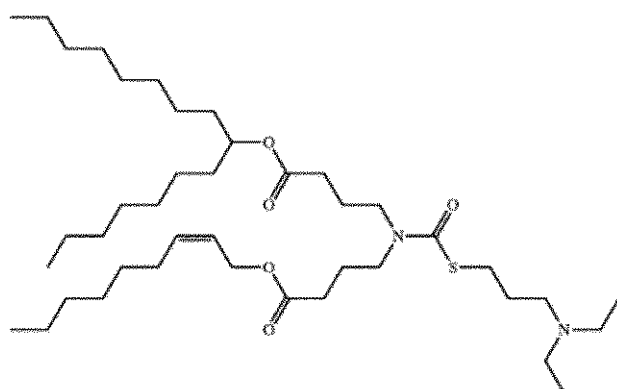
【化 1 1 - 4】



10



20

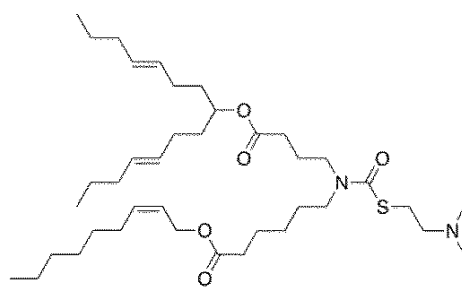
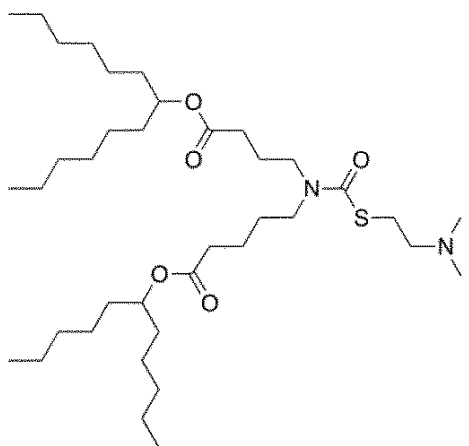


30

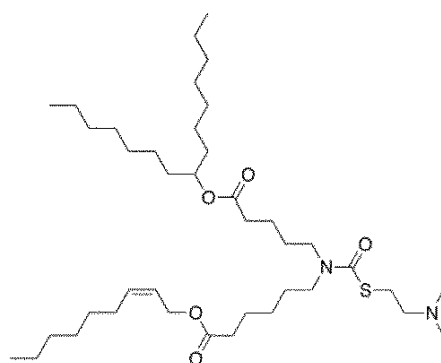
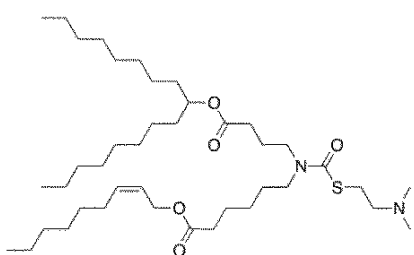
40

50

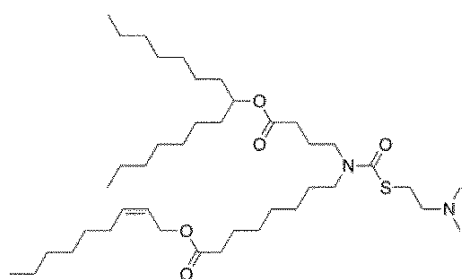
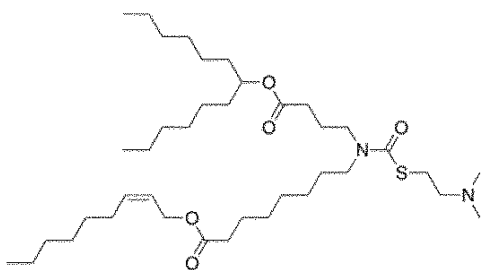
【化 1 1 - 5】



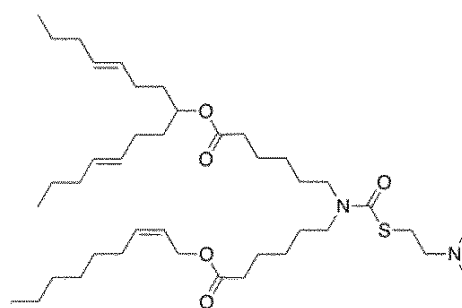
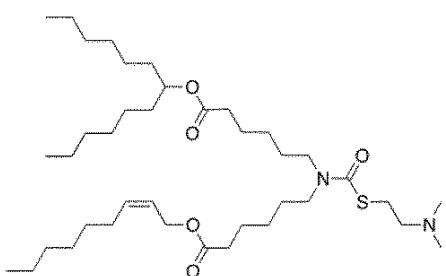
10



20



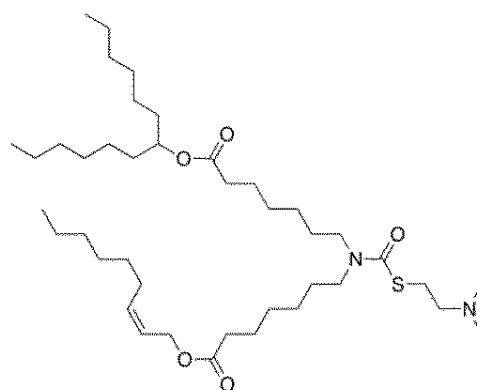
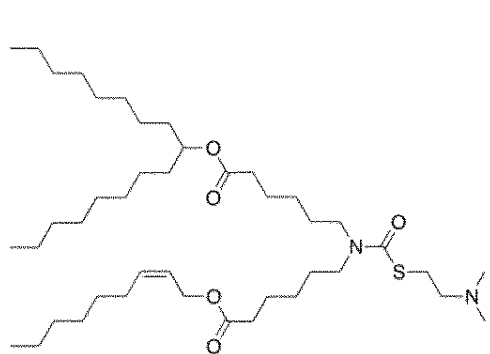
30



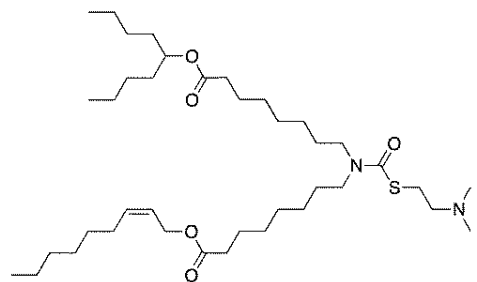
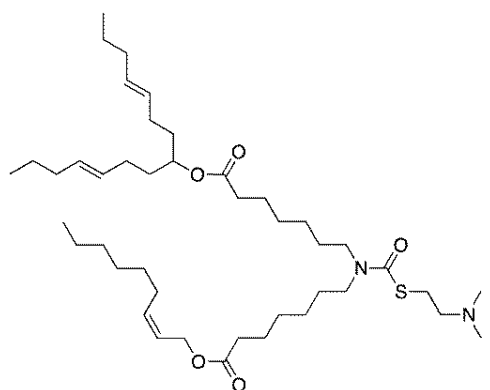
40

50

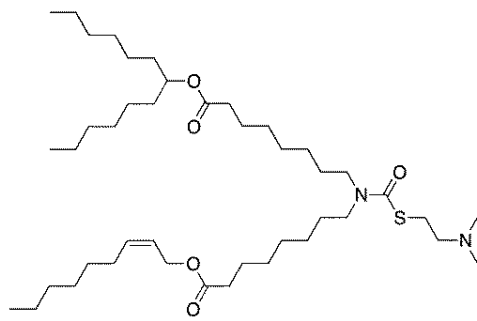
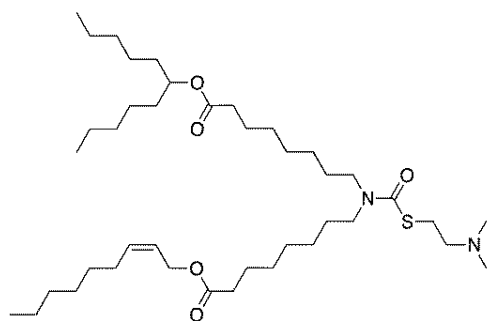
【化 1 1 - 6】



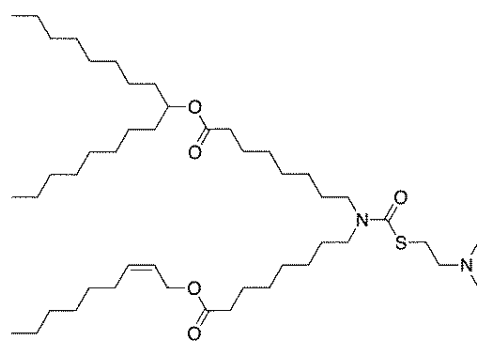
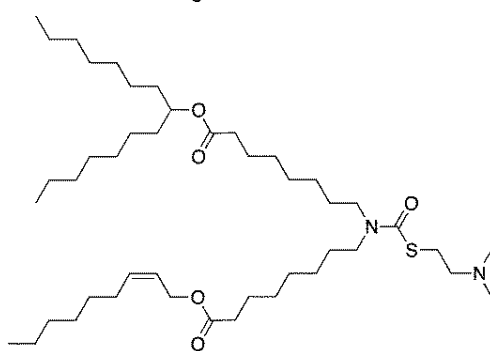
10



20



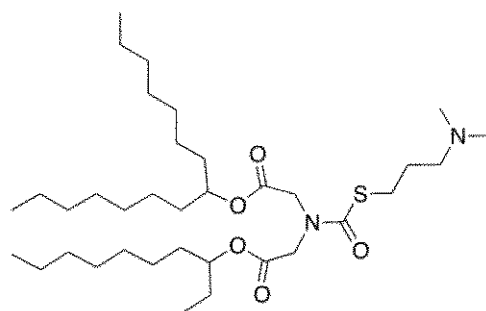
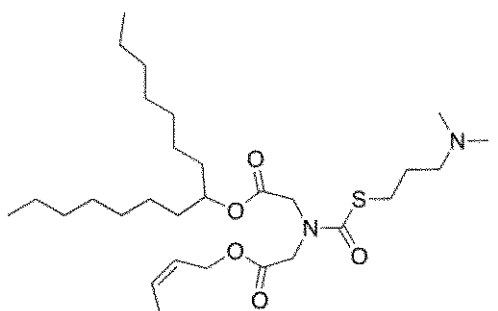
30



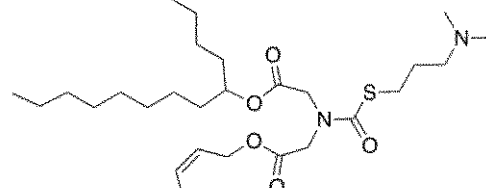
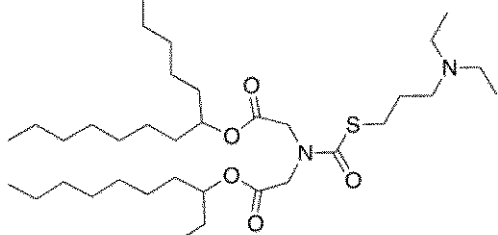
40

50

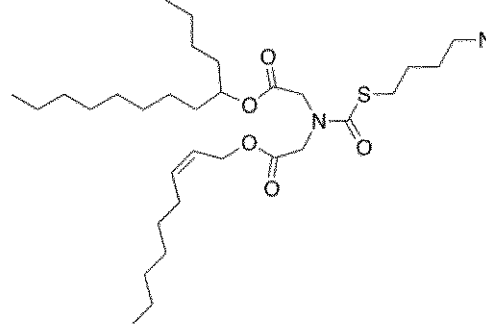
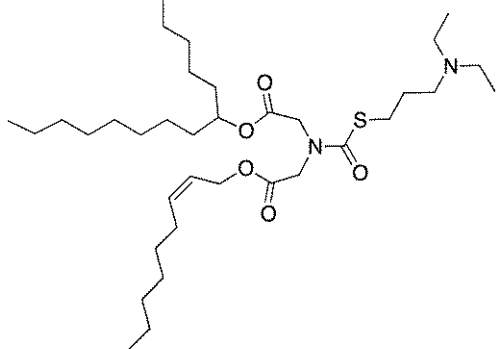
【化 1 1 - 7】



10



20

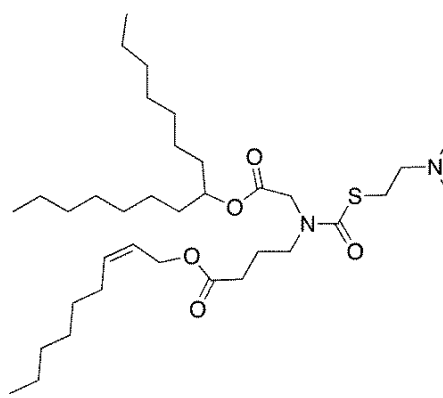
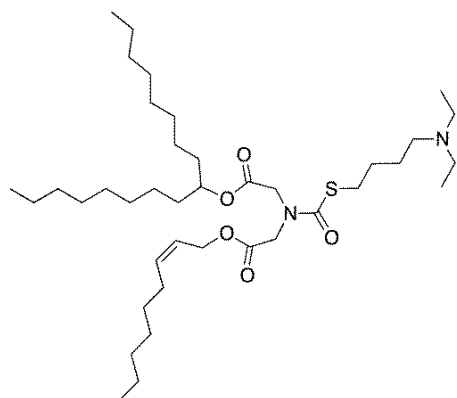


30

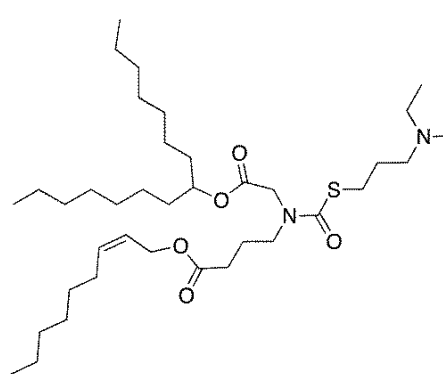
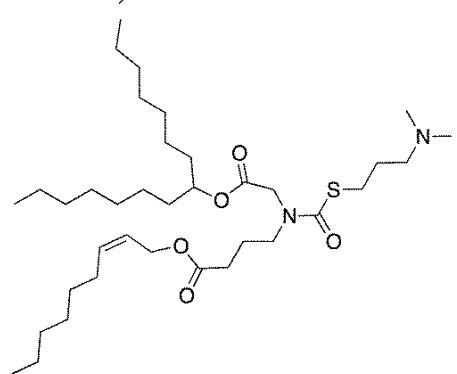
40

50

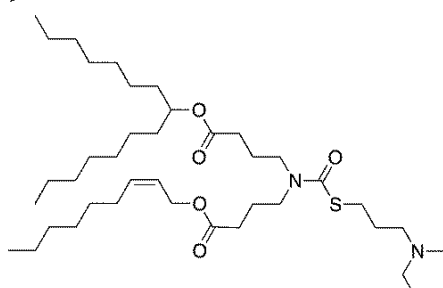
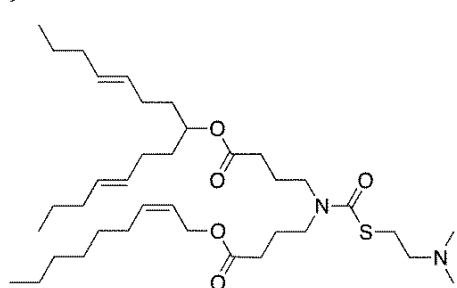
【化 1 1 - 8】



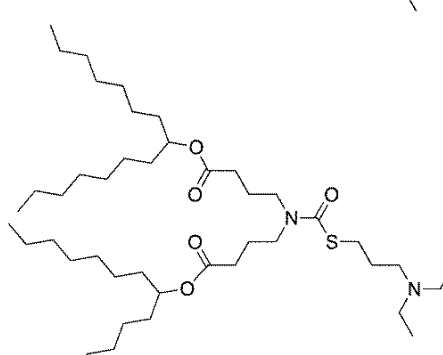
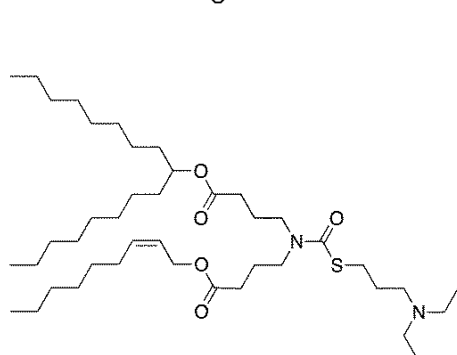
10



20



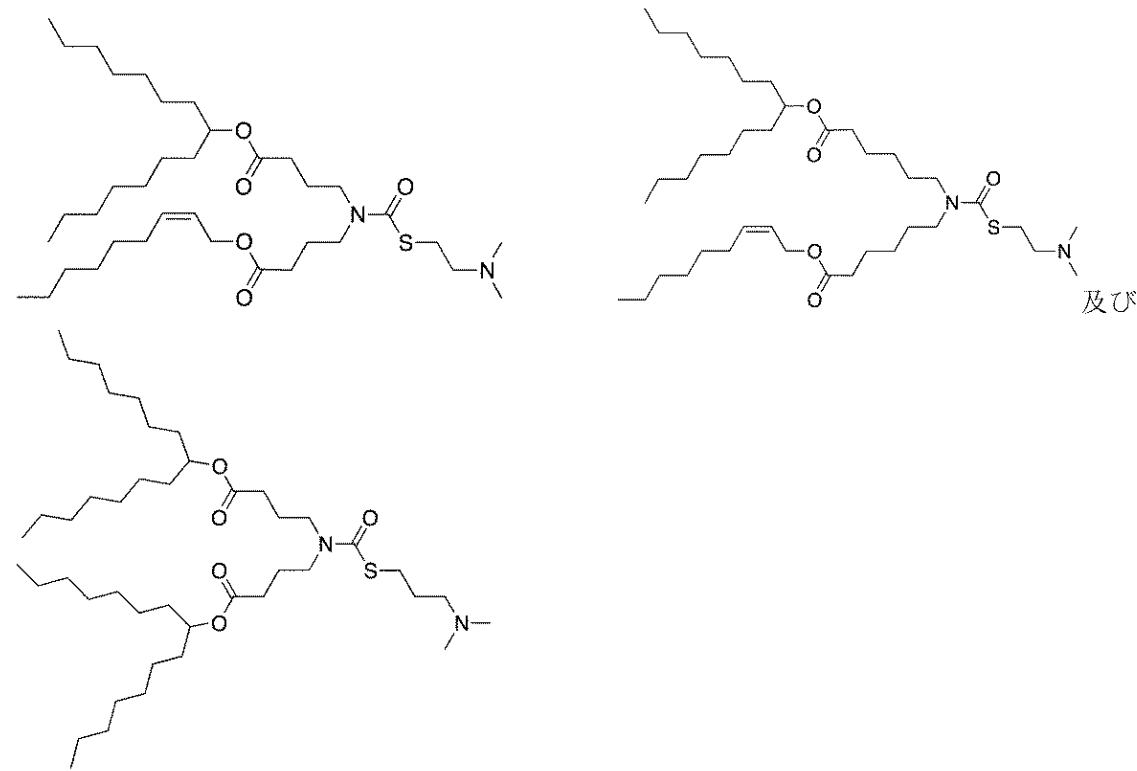
30



40

50

【化 1 1 - 9】



10

20

からなる群から選択したイオン化可能なカチオン性脂質を含む。

【 0 2 5 0 】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物は、表 2 に示されているような脂質番号 1 ～ 脂質番号 5 からなる群から選択したイオン化可能なカチオン性脂質含むことができる。

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

脂質番号	構造
1	
2	
3	

10

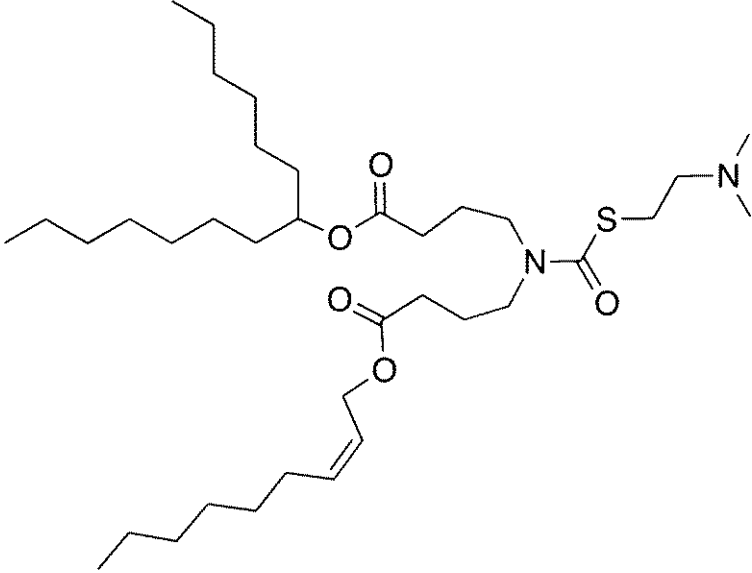
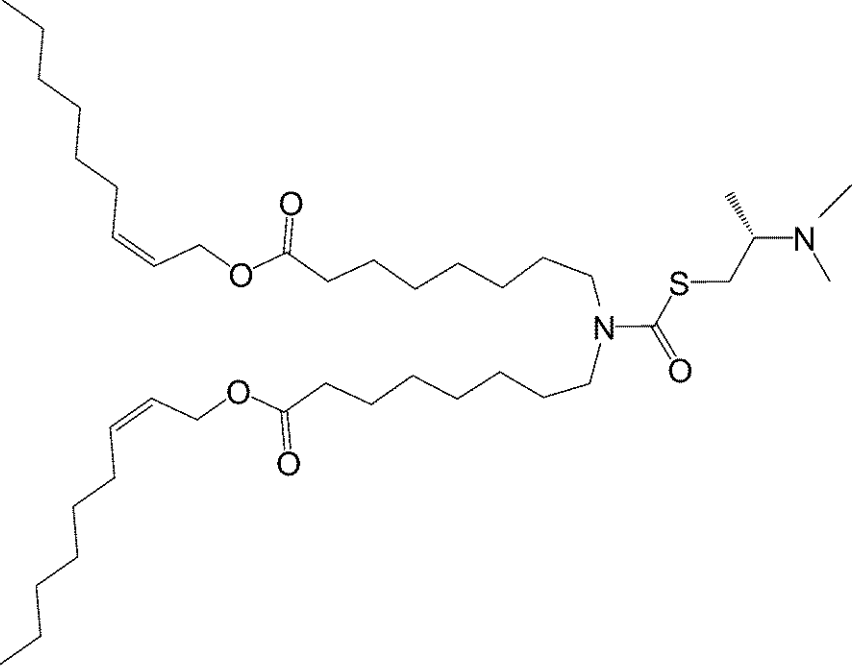
20

30

40

50

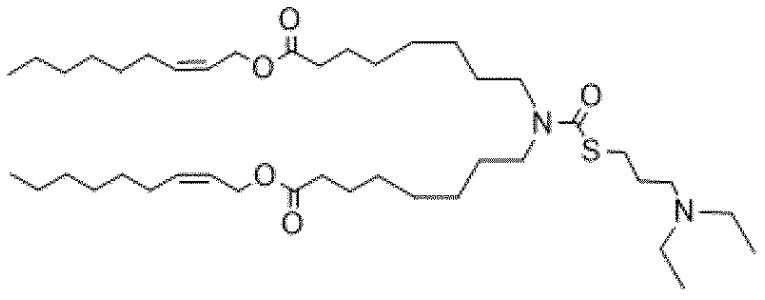
【表 2 - 2】

脂質番号	構造
4	
5	

【0251】

いくつかの好ましい実施形態では、その脂質調合物は、下記の構造を有するイオン化可能なカチオン性脂質、

【化 1 2】



10

またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0252】

いくつかの実施形態では、本明細書に列挙されているいずれか1つ以上の脂質を明示的に除外してもよい。

【0253】

ヘルパー脂質及びステロール

本開示のmRNA-脂質調合物は、ヘルパー脂質を含むことができ、その脂質は、中性脂質、中性ヘルパー脂質、非カチオン性脂質、非カチオン性ヘルパー脂質、アニオン性脂質、アニオン性ヘルパー脂質または両性イオン性脂質と呼ぶことができる。脂質調合物、特にカチオン性リポソーム及び脂質ナノ粒子は、ヘルパー脂質がその調合物に存在すると、細胞内への取り込み量が増加することが分かっている。(Curr. Drug Metab. 2014; 15(9): 882-92)。例えば、いくつかの研究では、中性脂質及び両性イオン性脂質、例えば、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン(DOPC)、ジオレオイル-ホスファチジル-エタノールアミン(DOPE)及び1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)は、カチオン性脂質よりも融合性に優れ(すなわち、融合を促す)、脂質-核酸複合体の多形性の特徴に影響を及ぼして、ラメラから六方相への移行を促すことで、細胞膜の融合及び破壊を誘導できることが示されている。(Nanomedicine(Lond). 2014 Jan; 9(1): 105-20)。加えて、ヘルパー脂質の使用により、多くの一般的なカチオン性脂質を使用したことによるいずれかの有害作用、例えば毒性及び免疫原性の可能性を軽減するのを助けることができる。

20

30

【0254】

本開示の脂質調合物に適する非カチオン性脂質の非限定的な例としては、レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジリンシトール、スフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン(ESM)、セファリン、カルジオリピン、ホスファチジン酸、セレブロシド、ジセチルリン酸、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、ジオレオイルホスファチジルコリン(DOPC)、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジオレオイルホスファチジルグリセロール(DOPG)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール(DPPG)、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)、パルミトイルオレオイル-ホスファチジルコリン(POPC)、パルミトイルオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン(POPE)、パルミトイルオレオイル-ホスファチジルグリセロール(POPG)、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシレート(DOPE-mal)、ジパルミトイル-ホスファチジルエタノールアミン(DPPE)、ジミリストイル-ホスファチジルエタノールアミン(DMPE)、ジステアロイル-ホスファチジルエタノールアミン(DSPE)、モノメチル-ホスファチジルエタノールアミン、ジメチル-ホスファチジルエタノールアミン、ジェライドイル-ホスファチジルエタノールアミン(DEPE)、ステアロイルオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン(SOPE)、リゾ

40

50

ホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリン及びこれらの混合物などのリン脂質が挙げられる。他のジアシルホスファチジルコリン及びジアシルホスファチジルエタノールアミンのリン脂質も使用できる。これらの脂質のアシル基は好ましくは、 $C_{10}-C_{24}$ の炭素鎖を有する脂肪酸に由来するアシル基、例えば、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイルまたはオレオイルである。

【0255】

非カチオン性脂質のさらなる例としては、コレステロールなどのステロール、及びその誘導体が挙げられる。ある研究では、コレステロールは、ヘルパー脂質として、核酸と相互作用する脂質層の荷電間隔を広げ、その荷電分布が、核酸の荷電分布とさらに厳密に一致するようにすると結論づけられている。(J. R. Soc. Interface, 2012 Mar 7; 9(68): 548-561)。コレステロール誘導体の非限定的な例としては、極性アナログ、例えば、 5α -コレスタノール、 5α -コプロスタノール、コレステリル-(2'-ヒドロキシ)-エチルエーテル、コレステリル-(4'-ヒドロキシ)-ブチルエーテル及び6-ケトコレスタノール、非極性アナログ、例えば、 5α -コレスタン、コレステノン、 5α -コレスタノン、 5α -コレスタノン及びコレステリルデカノエート、ならびにこれらの混合物が挙げられる。好ましい実施形態では、そのコレステロール誘導体は、極性アナログ、例えばコレステリル-(4'-ヒドロキシ)-ブチルエーテルである。

10

【0256】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物に存在するヘルパー脂質は、1つ以上のリン脂質とコレステロールまたはその誘導体との混合物を含むか、その混合物からなる。別の実施形態では、その脂質調合物に存在するヘルパー脂質は、1つ以上のリン脂質、例えば、コレステロールを含まない脂質調合物を含むか、またはそのリン脂質からなる。さらに別の実施形態では、その脂質調合物に存在するヘルパー脂質は、コレステロールもしくはその誘導体、例えば、リン脂質を含まない脂質調合物からなる。

20

【0257】

ヘルパー脂質の他の例としては、リンを含まない脂質、例えば、ステアリルアミン、ドデシルアミン、ヘキサデシルアミン、アセチルパルミテート、リシノール酸グリセロール、ステアリン酸ヘキサデシル、ミリスチン酸イソプロピル、両性アクリルポリマー、ラウリル硫酸トリエタノールアミン、アルキルアリアルサルフェートポリエトキシ化脂肪酸アミド、ジオクタデシルジメチルアンモニウムブロミド、セラミド及びスフィンゴミエリンが挙げられる。

30

【0258】

いくつかの実施形態では、そのヘルパー脂質は、その脂質調合物に存在する全脂質の約20mol%~約50mol%、約22mol%~約48mol%、約24mol%~約46mol%、約25mol%~約44mol%、約26mol%~約42mol%、約27mol%~約41mol%、約28mol%~約40mol%、または約29mol%、約30mol%、約31mol%、約32mol%、約33mol%、約34mol%、約35mol%、約36mol%、約37mol%、約38mol%もしくは約39mol%（あるいはこれらの端数値またはこれらの範囲内のいずれか）を占める。

40

【0259】

いくつかの実施形態では、その調合物中のヘルパー脂質全体は、2つ以上のヘルパー脂質を含み、ヘルパー脂質の全体量は、その脂質調合物に存在する全脂質の約20mol%~約50mol%、約22mol%~約48mol%、約24mol%~約46mol%、約25mol%~約44mol%、約26mol%~約42mol%、約27mol%~約41mol%、約28mol%~約40mol%、または約29mol%、約30mol%、約31mol%、約32mol%、約33mol%、約34mol%、約35mol%、約36mol%、約37mol%、約38mol%もしくは約39mol%（あるいはこれらの端数値またはこれらの範囲内のいずれか）を占める。いくつかの実施形態では、そのヘルパー脂質は、DSPCとDOTAPの組み合わせである。いくつかの実施

50

形態では、そのヘルパー脂質は、DSPCとDOTMAの組み合わせである。

【0260】

その脂質調合物中のコレステロールまたはコレステロール誘導体は、最大で、その脂質調合物に存在する全脂質の約40mol%、約45mol%、約50mol%、約55mol%または約60mol%を占めてもよい。いくつかの実施形態では、そのコレステロールまたはコレステロール誘導体は、その脂質調合物に存在する全脂質の約15mol%～約45mol%、約20mol%～約40mol%、約30mol%～約40mol%、または約35mol%、約36mol%、約37mol%、約38mol%、約39mol%もしくは約40mol%を占める。

【0261】

その脂質調合物に存在するヘルパー脂質の割合は、目標量であり、その調合物に存在するヘルパー脂質の実際の量は、例えば±5mol%変動してよい。

【0262】

カチオン性脂質化合物またはイオン化可能なカチオン性脂質化合物を含む脂質調合物は、モル基準で、カチオン性脂質化合物が約20～40%、コレステロールが約25～40%、ヘルパー脂質が約25～50%、ポリエチレングリコール(PEG)脂質が約0.5～5%であってよく、このパーセントは、その調合物に存在する全脂質に対するものである。いくつかの実施形態では、その組成物は、カチオン性脂質化合物が約22～30%、コレステロールが約30～40%、ヘルパー脂質が約30～40%、PEG脂質が約0.5～3%であり、このパーセントは、その調合物に存在する全脂質に対するものである。

【0263】

脂質コンジュゲート

本明細書に記載されている脂質調合物は、脂質コンジュゲートをさらに含んでよい。そのコンジュゲート脂質は、粒子の凝集を防ぐのに有用である。適切なコンジュゲート脂質としては、PEG脂質コンジュゲート、カチオン性ポリマー脂質コンジュゲート及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、脂質送達ビヒクルは、リガンド(例えば、抗体、ペプチド及び糖鎖)をその表面にまたは結合しているPEG鎖の末端に結合させることによって、特定の標的に導くのに使用できる(Front. Pharmacol. 2015 Dec 1; 6: 286)。

【0264】

好ましい実施形態では、その脂質コンジュゲートは、PEG脂質である。ポリエチレングリコール(PEG)を脂質調合物にコーティングまたは表面リガンドとして含めると(PEG化という手法)は、ナノ粒子を免疫システムから保護するとともに、RESへの取り込みから回避されるように保護するのを助ける(Nanomedicine (Lond). 2011 Jun; 6(4): 715-28)。PEG化は、物理的、化学的及び生物学的な機序によって脂質調合物及びそのペイロードを安定化させるのに広く用いられている。界面活性剤のようなPEG脂質(例えばPEG-DSPC)は、その脂質調合物に入って、その表面に水和層及び立体バリアを形成することができる。PEG化の程度に基づき、その表面層は概して、ブラシ状の層及びキノコ状の層という2つのタイプに分けることができる。PEG-DSPCで安定化した調合物では、PEGは、PEG化の程度が低い(通常、5mol%未満)と、キノコ状の構造を取り、PEG-DSPCの含有量が増加して、ある特定のレベルを超えると、ブラシ状の構造に移行することになる(J. Nanomaterials. 2011; 2011: 12)。PEG化の増大により、脂質調合物の循環中半減期が大幅に長くなることが示されている(Annu. Rev. Biomed. Eng. 2011 Aug 15; 13(): 507-30、J. Control Release. 2010 Aug 3; 145(3): 178-81)。

【0265】

PEG脂質の適切な例としては、ジアルキルオキシプロピルに結合したPEG(PEG-DAA)、ジアシルグリセロール(PEG-DAG)に結合したPEG、リン脂質、例えばホスファチジルエタノールアミンに結合したPEG(PEG-PE)、セラミドにコ

10

20

30

40

50

ンジュゲートした PEG、コレステロールにコンジュゲートした PEG、またはその誘導体、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0266】

PEG は、2つの末端ヒドロキシル基を有するエチレン PEG 繰り返し単位からなる直鎖状の水溶性ポリマーである。PEG は、その分子量で分類され、PEG としては、モノメトキシポリエチレングリコール (MePEG-OH)、モノメトキシポリエチレングリコールスクシネート (MePEG-S)、モノメトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルスクシネート (MePEG-S-NHS)、モノメトキシポリエチレングリコールアミン (MePEG-NH₂)、モノメトキシポリエチレングリコールトレシレート (MePEG-TRES)、モノメトキシポリエチレングリコールイミダゾリルカルボニル (MePEG-IM)、及び末端メトキシ基の代わりに末端ヒドロキシル基を含む化合物など (例えば、HO-PEG-S、HO-PEG-S-NHS、HO-PEG-NH₂) が挙げられる。

10

【0267】

本明細書に記載されている PEG 脂質コンジュゲートの PEG 部分は、平均分子量が、約 550 ダルトン～約 10,000 ダルトンの範囲であってよい。ある特定の場合では、その PEG 部分は、平均分子量が約 750 ダルトン～約 5,000 ダルトン (例えば、約 1,000 ダルトン～約 5,000 ダルトン、約 1,500 ダルトン～約 3,000 ダルトン、約 750 ダルトン～約 3,000 ダルトン、約 750 ダルトン～約 2,000 ダルトン) である。好ましい実施形態では、その PEG 部分は、平均分子量が約 2,000 ダルトンまたは約 750 ダルトンである。その平均分子量は、端点値を含め、列挙した範囲内のいずれかの値または部分値であってよい。

20

【0268】

ある特定の場合では、その PEG モノマーは任意に、アルキル基、アルコキシ基、アシル基またはアリール基によって置換されていることができる。その PEG は、その脂質に直接コンジュゲートされていることもできるし、またはリンカー部分を介して、その脂質に連結されていることもよい。その PEG を脂質に連結するのに適するいずれかのリンカー部分を用いることができ、例えば、エステルを含まないリンカー部分、及びエステルを含むリンカー部分が挙げられる。好ましい実施形態では、そのリンカー部分は、エステルを含まないリンカー部分である。エステルを含まない適切なリンカー部分としては、アミド (-C(O)NH-)、アミノ (-NR-)、カルボニル (-C(O)-)、カルバメート (-NH-C(O)O-)、尿素 (-NH-C(O)NH-)、ジスルフィド (-S-S-)、エーテル (-O-)、スクシニル (- (O)CCH₂CH₂C(O)-)、スクシンアミジル (-NH-C(O)CH₂CH₂C(O)NH-)、エーテル、ならびにこれらの組み合わせ (カルバメートリンカー部分及びアミドリリンカー部分の両方を含むリンカーなど) が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、カルバメートリンカー部分を用いて、その PEG をその脂質に連結する。

30

【0269】

別の実施形態では、エステルを含むリンカー部分を用いて、その PEG をその脂質に連結する。エステルを含む適切なリンカー部分としては、例えば、カーボネート (-O-C(O)-O-)、スクシノイル、リン酸エステル (-O-(O)POH-O-)、スルホン酸エステル及びこれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0270】

鎖長及び飽和度が異なる様々なアシル鎖基を有するホスファチジルエタノールアミンを PEG にコンジュゲートして、脂質コンジュゲートを形成できる。このようなホスファチジルエタノールアミンは、市販されているか、または当業者に知られている従来の手法を用いて、単離もしくは合成できる。炭素鎖長が C₁₀～C₂₀ の範囲である飽和脂肪酸または不飽和脂肪酸を含むホスファチジルエタノールアミンが好ましい。モノ不飽和脂肪酸またはジ不飽和脂肪酸、及び飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸との混合物を有するホスファチジルエタノールアミンも使用することができる。適切なホスファチジルエタノールアミンと

50

しては、ジミリスチル-ホスファチジルエタノールアミン（D M P E）、ジパルミトイル-ホスファチジルエタノールアミン（D P P E）、ジオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン（D O P E）及びジステアロイル-ホスファチジルエタノールアミン（D S P E）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0271】

いくつかの実施形態では、そのPEG-DAAコンジュゲートは、PEG-ジデシロキシプロピル（C₁₀）コンジュゲート、PEG-ジラウリロキシプロピル（C₁₂）コンジュゲート、PEG-ジミリスチロキシプロピル（C₁₄）コンジュゲート、PEG-ジパルミチロキシプロピル（C₁₆）コンジュゲートまたはPEG-ジステアリロキシプロピル（C₁₈）コンジュゲートである。これらの実施形態では、そのPEGは好ましくは、平均分子量が約750～約2,000ダルトンである。特定の実施形態では、そのPEGの末端ヒドロキシル基は、メチル基で置換されている。

【0272】

上記に加えて、PEGの代わりに、他の親水性ポリマーを使用できる。PEGの代わりに使用できる適切なポリマーの例としては、ポリビニルピロリドン、ポリメチルオキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、及び誘導体化セルロース、例えばヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない

【0273】

いくつかの実施形態では、その脂質コンジュゲート（例えばPEG脂質）は、その脂質調合物に存在する全脂質の約0.1mol%～約2mol%、約0.5mol%～約2mol%、約1mol%～約2mol%、約0.6mol%～約1.9mol%、約0.7mol%～約1.8mol%、約0.8mol%～約1.7mol%、約0.9mol%～約1.6mol%、約0.9mol%～約1.8mol%、約1mol%～約1.8mol%、約1mol%～約1.7mol%、約1.2mol%～約1.8mol%、約1.2mol%～約1.7mol%、約1.3mol%～約1.6mol%もしくは約1.4mol%～約1.6mol%（またはこれらの端数値もしくはこれらの範囲内のいずれか）を占める。別の実施形態では、その脂質コンジュゲート（例えばPEG脂質）は、その脂質調合物に存在する全脂質の約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、約2.0%、約2.5%、約3.0%、約3.5%、約4.0%、約4.5%もしくは約5%（またはこれらの端数値もしくはこれらの範囲内のいずれか）を占める。その量は、端点値を含め、列挙した範囲内のいずれかの値または部分値であってよい。

【0274】

いくつかの好ましい実施形態では、そのPEG脂質は、PEG550-PEである。いくつかの好ましい実施形態では、そのPEG脂質は、PEG750-PEである。いくつかの好ましい実施形態では、そのPEG脂質は、PEG2000-DMGである。

【0275】

本開示の脂質調合物に存在する脂質コンジュゲート（例えばPEG脂質）の割合は、目標量であり、その調合物に存在する脂質コンジュゲートの実際の量は、例えば±0.5mol%変動してよい。用いる脂質コンジュゲート、及びその脂質調合物が融合性になる速度に応じて、その脂質コンジュゲートの濃度が変動し得ることは、当業者には明らかであろう。

【0276】

脂質調合物が細胞に取り込まれる作用機序

核酸の細胞内送達用の脂質調合物、特に、リポソーム、カチオン性リポソーム及び脂質ナノ粒子は、標的細胞のエンドサイトーシス機構の利用を通じて標的細胞に透過することによって、細胞に取り込まれるように設計されており、この場合、その脂質送達ビヒク

10

20

30

40

50

ルの内容物が、その標的細胞の細胞質ゾルに送達される。(Nucleic Acid Therapeutics, 28(3):146-157, 2018)。具体的には、本明細書に記載されているCFTR mRNA-脂質調合物の場合には、そのmRNA-脂質調合物は、受容体の媒介によるエンドサイトーシスによって肺上皮細胞に入る。エンドサイトーシスの前に、その脂質送達ビヒクルの表面の機能化リガンド、例えばPEG脂質がその表面から脱落し、これにより、標的細胞へのインターナリゼーションが誘導される。エンドサイトーシスの間には、その細胞の細胞膜部分のいくつかは、そのベクターを取り囲み、そのベクターを小胞内に取り込んでから、その小胞がその細胞膜から分離し、細胞質ゾル内に入り、最終的にはエンドリソソーム経路をたどる。イオン化可能なカチオン性脂質を含む送達ビヒクルでは、エンドソームが熟成するにつれて酸性が強くなることで、表面上の正電荷が大きいビヒクルが得られる。次に、送達ビヒクルとエンドソーム膜との相互作用により膜融合が起こることで、そのペイロードが細胞質に送達される。mRNAペイロードに関しては、続いて、その細胞自体の内部翻訳プロセスが、そのmRNAを翻訳して、コードされたタンパク質にする。そのコードされたタンパク質はさらに、標的の細胞小器官またはその細胞内の場所への輸送を含め、翻訳後プロセッシングを受けることができる。CFTRタンパク質の場合には、そのCFTRタンパク質は、細胞膜に移行する。

10

【0277】

その脂質コンジュゲートの組成及び濃度を制御することによって、その脂質コンジュゲートが、その脂質調合物から脱離して交換される速度、その次に、その脂質調合物が融合性になる速度を制御できる。加えて、例えば、pH、温度またはイオン強度を含む他の変動要素を用いて、その脂質調合物が融合性になる速度を変化させたり、及び／または制御したりできる。その脂質調合物が融合性になる速度を制御するのに使用できる他の方法は、本開示を読めば、当業者には明らかになるであろう。また、その脂質コンジュゲートの組成及び濃度を制御することによって、リポソームまたは脂質の粒径を制御できる。

20

【0278】

脂質調合物の製造

核酸を含む脂質調合物を調整する方法は、様々なものが数多く存在する。(Curr. Drug Metabol. 2014, 15, 882-892、Chem. Phys. Lipids 2014, 177, 8-18、Int. J. Pharm. Stud. Res. 2012, 3, 14-20)。本明細書には、薄膜水和法、ダブルエマルジョン法、逆相蒸発法、マイクロ流体調製法、非対称二重遠心分離法、エタノール注入法、界面活性剤透析法、エタノール希釈液による自発的小胞形成法及び事前に形成済みのリポソームに封入する手法が簡単に説明されている。

30

【0279】

薄膜水和法

薄膜水和(TFH)法またはBangham法では、脂質を有機溶媒に溶解させてから、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させて、脂質の薄膜を形成させる。封入する化合物を含む緩衝液水溶液によって、その層を水和後、多重膜小胞(MLV)を形成させ、出発物質であるMLVを膜に通して押し出すことによって、またはそのMLVの超音波処理によって、その小胞のサイズを低下させて、小単層小胞または大単層小胞(LUV及びSUV)を生成できる。

40

【0280】

ダブルエマルジョン

脂質調合物は、ダブルエマルジョン法で調製することもでき、この手法は、脂質を水／有機溶媒の混合物に溶解させることを含む。水滴を含む有機溶液を過剰な水性媒体と混合して、水中油中水型の(W/O/W)ダブルエマルジョンを形成させる。機械で激しく振とう後、その水滴の一部が崩壊し、大単層小胞(LUV)が形成される。

【0281】

逆相蒸発法

50

逆相蒸発（REV）法でも、核酸が封入されたLUVを得ることができる。この手法では、リン脂質を有機溶媒及び水性緩衝液に溶解させることによって、2相系が形成される。次に、その混合物が透明な1相の分散液になるまで、得られた懸濁液を短時間、超音波処理する。その有機溶媒を減圧下で蒸発させたら、脂質調合物が得られる。この手法は、核酸を含め、様々な大型親水性分子及び小型親水性分子を封入するのに用いられてきている。

【0282】

マイクロ流体調製法

マイクロ流体法では、他のバルクな手法とは異なり、脂質水和プロセスを制御する可能性が得られる。その方法は、流れを操作する方法に応じて、連続流のマイクロ流体法及び液滴ベースのマイクロ流体法に分類できる。連続流の形態で動作するマイクロ流体マイクロダイナミックフォーカシング（MHF）法では、脂質をイソプロピルアルコールに溶解させ、これを流体力学的に、2本の水性緩衝液流間のマイクロチャネルな十字型連結部に集中させる。流量を調節して、その結果、脂質溶液／緩衝液の希釈プロセスを制御することによって、小胞サイズを制御できる。この方法は、3つの注入ポートと1つの排出ポートからなるマイクロ流体デバイスを用いることによって、オリゴヌクレオチド（ON）脂質調合物を生成するのに使用できる。

【0283】

非対称二重遠心分離法

非対称二重遠心分離（DAC）法は、それ自体の垂直軸を中心にさらに回転させることを利用するので、この方法よりも一般的な遠心分離法とは異なる。通常の遠心分離機のように、試料を外側に押し出してから、さらなる回転により、試料をバイアルの中心の方に押し出すという2つの重なり合う動きを作り出すことにより、効率的に均質化する。脂質とNaCl溶液を混合することによって、粘性の小胞状リン脂質ゲル（VPC）を得てから、これを希釈して、脂質調合物分散液を得る。その脂質調合物のサイズは、DAC速度、脂質濃度及び均質化時間を最適化することによって調節できる。

【0284】

エタノール注入法

核酸の封入に、エタノール注入（EI）法を使用できる。この方法では、エタノール溶液を迅速に注入させて、針を用いて封入する核酸を含む水性媒体に脂質を溶解させる。リン脂質が媒体全体に分散されると、小胞が自発的に形成される。

【0285】

界面活性剤透析法

界面活性剤透析法を用いて、核酸を封入できる。簡潔に述べると、脂質及びプラスミドを適切なイオン強度の界面活性剤溶液に可溶化し、界面活性剤を透析によって除去した後、安定化した脂質調合物が形成される。次に、封入されていない核酸をイオン交換クロマトグラフィーによって除去し、空の小胞をスクロース密度勾配遠心分離によって除去する。この手法は、カチオン性脂質の含有量と、透析緩衝液の塩濃度に非常に影響を受けやすく、この方法は、スケールアップも困難である。

【0286】

エタノール希釈液による自発的小胞形成法

安定した脂質調合物は、エタノール希釈液による自発的小胞形成法によって生成することもでき、この方法では、核酸を含む水性緩衝液を速やかに混合したものに、エタノールに溶解させた脂質を制御しながら加えることによって、エタノールで段階的にまたは滴下によって希釈することで、核酸が封入された小胞が瞬時に形成される。

【0287】

事前に形成済みのリボソームに封入する方法

核酸の取り込みは、事前に形成済みのリボソームから始めて、（1）カチオン性リボソームを核酸と単純に混合して、「リボプレックス」という静電複合体を得る方法（この複合体を成功裏に用いて、細胞培養物にトランスフェクションできるが、この複合体は、封

10

20

30

40

50

入効率の低さと *in vivo* 性能の悪さを特徴とする)、(2) 無水エタノールをカチオン性小胞の懸濁液に 40% (v/v) の濃度までゆっくり加えて、リポソームを不安定化させてから、核酸を滴下して、封入済みの小胞を得る方法(しかしながら、その封入プロセスを特徴付ける 2 つの主要工程は、非常に繊細であり、その粒子サイズを小さくしなければならない)という 2 つの異なる方法によって得ることができる。

【0288】

CFT R mRNA 脂質調合物

本開示は、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子(CFT R)活性を有する酵素をコードする mRNA (CFT R mRNA) を含む脂質調合物を提供する。1 つ以上の標的細胞に、本開示の CFT R mRNA 脂質調合物をトランスフェクション後、この mRNA によってコードされる CFT R 酵素の発現が刺激されることになり、この標的細胞がその CFT R 酵素を発現する能力が増強される。その CFT R mRNA は、*in vivo* で CFT R 酵素を発現させるのに適するいずれかの mRNA であることができる。

10

【0289】

第 1 の CFT R mRNA-脂質調合物では、CFT R mRNA-脂質調合物は、式(I)の化合物と、CFT R 活性を有する酵素をコードする mRNA とを含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 93 との同一性が 95% である配列からなる CFT R 酵素をコードする。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 93 からなる CFT R 酵素をコードする。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 99 との同一性が 95% である配列からなる CFT R 酵素をコードする。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 99 からなる CFT R 酵素をコードする。式 I の化合物は、その親油性、効力、所定の標的細胞に対する選択性、*in vivo* での生分解性、毒性及び免疫原性プロファイル、ならびに式 I の化合物上のイオン化可能/プロトン化可能な基の pKa を含む望ましい特性に基づいて選択できる。

20

【0290】

第 1 の CFT R mRNA-脂質調合物のいくつかの実施形態では、 X^7 は S である。いくつかの実施形態では、 X^5 は $-C(O)O-$ であり、それによって、 $-C(O)O-R^6$ が形成されており、 X^6 は $-C(O)O-$ であり、それによって、 $-C(O)O-R^5$ が形成されている。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、メチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、 L^5 及び L^6 はそれぞれ独立して、 C_1-C_{10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^5 は、 C_1-C_3 アルキルであり、 L^6 は、 C_1-C_5 アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^6 は、 C_1-C_2 アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^5 及び L^6 はそれぞれ、直鎖の C_7 アルキルである。いくつかの実施形態では、 L^5 及び L^6 はそれぞれ、直鎖の C_9 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 C_2-C_9 アルケニルである。いくつかの実施形態では、アルケニルは、二重結合を 1 つ含む。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ、アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、分枝アルカンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、 C_9 アルキル、 C_9 アルケニル及び C_9 アルキニルからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、 C_{11} アルキル、 C_{11} アルケニル及び C_{11} アルキニルからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、 C_7 アルキル、 C_7 アルケニル及び C_7 アルキニルからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH((CH_2)_pCH_3)_2$ または $-CH((CH_2)_pCH_3)((CH_2)_{p-1}CH_3)$ であり、式中、 p は 4~8 である。いくつかの実施形態では、 p は 5 であり、 L^5 は C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 p は 6 であり、 L^5 は C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 p は 7 である。いくつかの実施形態では、 p は 8 であり、 L^5 は C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH((CH_2)_pCH_3)((CH_2)_{p-1}CH_3)$ から

30

40

50

なり、 p は、7 または 8 である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、エチレンまたはプロピレンである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 n -プロピレンまたはイソブチレンである。いくつかの実施形態では、 L^7 は存在せず、 R^4 はエチレンであり、 X^7 は S であり、 R^7 及び R^8 はそれぞれメチルである。いくつかの実施形態では、 L^7 は存在せず、 R^4 は n -プロピレンであり、 X^7 は S であり、 R^7 及び R^8 はそれぞれメチルである。いくつかの実施形態では、 L^7 は存在せず、 R^4 はエチレンであり、 X^7 は S であり、 R^7 及び R^8 はそれぞれエチルである。

【0291】

第1の CFT R mRNA-脂質調合物のいくつかの実施形態では、 X^7 は S であり、 X^5 は $-C(O)O-$ であり、それによって、 $-C(O)O-R^6$ が形成されており、 X^6 は $-C(O)O-$ であり、それによって、 $-C(O)O-R^5$ が形成されており、 L^5 及び L^6 はそれぞれ独立して、直鎖の C_3-C_7 アルキルであり、 L^7 は存在せず、 R^5 は $-CH((CH_2)_pCH_3)_2$ であり、 R^6 は C_7-C_{12} アルケニルである。いくつかのさらなる実施形態では、 p は 6 であり、 R^6 は C_9 アルケニルである。

【0292】

CFT R 活性を有する酵素をコードするいずれの mRNA も、本開示の第1の CFT R mRNA-脂質調合物に含めるのに適する。いくつかの実施形態では、適切な mRNA は、配列番号 93 の配列の野生型ヒト CFT R mRNA である。好ましくは、その CFT R mRNA は、免疫原性が低く、*in vivo* での安定性が高く、翻訳効率が高い。いくつかの実施形態では、その CFT R mRNA は、ヒト肺上皮細胞内で発現可能である。いくつかの実施形態では、その CFT R mRNA は、コドン最適化されているコード領域を有する。いくつかの実施形態では、その CFT R mRNA は、修飾ウリジンヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、その修飾ウリジンヌクレオチドは、 N^1 -メチルシュドウリジンまたは 5-メトキシウリジンである。いくつかの実施形態では、その修飾ウリジンヌクレオチドは、5-メトキシウリジンである。いくつかの実施形態では、その CFT R mRNA は、本明細書に記載されている CFT R mRNA コンストラクトのいずれかであることができる。

【0293】

その第1の CFT R mRNA-脂質調合物のいくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 100~105 を含む配列から選択したオープンリーディングフレーム (ORF またはコード領域) を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 100 の配列を有する ORF を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 101 の配列を有する ORF を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 102 の配列を有する ORF を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 103 の配列を有する ORF を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 104 の配列を有する ORF を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 105 の配列を有する ORF を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 から選択した配列との同一性が約 85 % である配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 から選択した配列との同一性が約 90 % である配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 から選択した配列との同一性が約 95 % である配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 から選択した配列との同一性が約 96 % である配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 から選択した配列との同一性が約 97 % である配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 から選択した配列との同一性が約 98 % である配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 から選択した配列との同一性が約 99 % である配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 から選択した配列との同一性が

約 99.5% である配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49、53、66、68、69 及び 72 から選択した配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 49 を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 53 を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 66 を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 68 を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 69 を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 72 を有する配列を含む。

【0294】

その第 1 の CFTR mRNA-脂質調合物の実施形態のいずれかでは、その CFTR mRNA-脂質調合物は、脂質ナノ粒子を含む。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、その CFTR mRNA を完全に封入する。

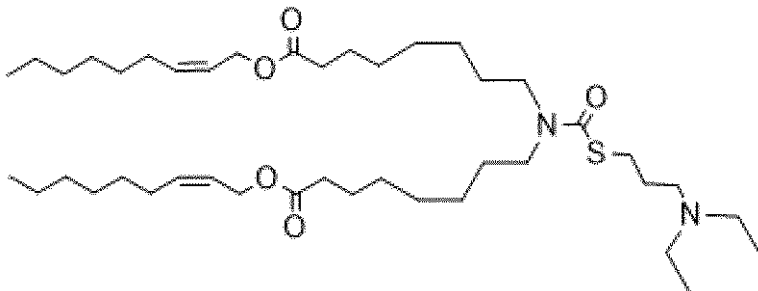
【0295】

いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、平均粒径が約 100 nm 未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、平均粒径が約 55 ~ 約 85 nm である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、その mRNA の少なくとも約 50% を封入する。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、その mRNA の少なくとも約 85% を封入する。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、封入効率が約 90% 超である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、封入効率が約 95% 超である。

【0296】

第 2 の CFTR mRNA-脂質調合物では、CFTR mRNA-脂質調合物は、下記のイオン化可能なカチオン性脂質

【化 13】



またはその薬学的に許容される塩と、CFTR 活性を有する酵素をコードする mRNA を含む。

【0297】

CFTR 活性を有する酵素をコードするいずれの mRNA も、本開示の第 2 の CFTR mRNA-脂質調合物に含めるのに適する。いくつかの実施形態では、適切な mRNA は、配列番号 93 のタンパク質をコードする野生型ヒト CFTR mRNA である。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 93 との同一性が 95% である配列からなる CFTR 酵素をコードする。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 93 からなる CFTR 酵素をコードする。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 99 との同一性が 95% である配列からなる CFTR 酵素をコードする。いくつかの実施形態では、その mRNA は、配列番号 99 からなる CFTR 酵素をコードする。好ましくは、その CFTR mRNA は、免疫原性が低く、in vivo での安定性が高く、翻訳効率が高い。いくつかの実施形態では、その CFTR mRNA は、ヒト肺上皮細胞内で発現可能である。いくつかの実施形態では、その CFTR mRNA は、コドン最適化されているコード領域を有する。いくつかの実施形態では、その CFTR mRNA は、修飾ウリジンヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、その修飾ウリジンヌクレオチドは、N¹-メチルシュードウリジンまたは 5-メトキシウリジンである。いくつか

の実施形態では、その修飾ウリジンヌクレオチドは、5-メトキシウリジンである。いくつかの実施形態では、その修飾ウリジンヌクレオチドは、N¹-メチルシュードウリジンである。いくつかの実施形態では、そのCFTR mRNAは、本明細書に記載されているCFTR mRNAコンストラクトのいずれかであることができる。

【0298】

その第2のCFTR mRNA-脂質調合物のいくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号100~105を含む配列から選択したオープンリーディングフレーム（ORFまたはコード領域）を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号100の配列を有するORFを含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号101の配列を有するORFを含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号102の配列を有するORFを含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号103の配列を有するORFを含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号104の配列を有するORFを含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号105の配列を有するORFを含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列との同一性が約85%である配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列との同一性が約90%である配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列との同一性が約95%である配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列との同一性が約96%である配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列との同一性が約97%である配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列との同一性が約98%である配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列との同一性が約99%である配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列との同一性が約99.5%である配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72から選択した配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号53を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号66を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号68を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号69を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、そのmRNAは、配列番号72を有する配列を含む。

【0299】

その第2のCFTR mRNA-脂質調合物の実施形態のいずれかでは、そのCFTR mRNA-脂質調合物は、脂質ナノ粒子を含む。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、そのCFTR mRNAを完全に封入する。

【0300】

いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、平均粒径が約100nm未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、平均粒径が約55nm~約85nmである。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、そのmRNAの少なくとも約50%を封入する。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、そのmRNAの少なくとも約85%を封入する。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、封入効率が約90%超である。

【0301】

いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のいずれかは、ヘルパー脂質をさらに含む。いくつかの実施形態では、そのヘルパー脂質は、中性脂質及びアニオン性脂質からなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、

そのヘルパー脂質は、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、ホスファチジルコリン（PC）、ジオレオイルホスファチジエタノールアミン（DOPE）、ジミリストイルホスファチジルコリン（DMP C）、ジステアロイルホスファチジルコリン及びジミリストイルホスファチジルグリセロール（DMP G）からなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、その非カチオン性脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）である。

【0302】

いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のいずれかは、コレステロールをさらに含む。

【0303】

いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のいずれかは、ポリエチレングリコール（PEG）-脂質コンジュゲートをさらに含む。いくつかの実施形態では、そのPEG-脂質コンジュゲートはPEG-DMGである。いくつかの実施形態では、そのPEG-DMGは、PEG2000-DMGである。

【0304】

いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のうちのいずれかの脂質部分（その調合物中の脂質の総量を意味する）は、そのカチオン性脂質を約48mol%～約66mol%、DSPCを約2mol%～約12mol%、コレステロールを約25mol%～約42mol%、PEG2000-DMGを約0.5mol%～約3mol%含む。

【0305】

いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のうちのいずれかの脂質部分は、そのカチオン性脂質を約55mol%～約61mol%、DSPCを約5mol%～約9mol%、コレステロールを約29mol%～約38mol%、PEG2000-DMGを約1mol%～約2mol%含む。

【0306】

いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のうちのいずれかの脂質部分は、そのカチオン性脂質を約56mol%～約60mol%、DSPCを約6mol%～約8mol%、コレステロールを約31mol%～約34mol%、PEG2000-DMGを約1.25mol%～約1.75mol%含む。

【0307】

いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のいずれかは、総脂質：mRNAの重量比が約50：1～約10：1である。いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のいずれかは、総脂質：mRNAの重量比が約40：1～約20：1である。いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のいずれかは、総脂質：mRNAの重量比が約35：1～約25：1である。いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のいずれかは、総脂質：mRNAの重量比が約28：1～約32：1である。いくつかの実施形態では、その第1または第2のCFTR mRNA-脂質調合物のいずれかは、総脂質：mRNAの重量比が約29：1～約31：1である。

【0308】

CFTR mRNAと、カチオン性脂質ATX-012を含む脂質調合物とを含む医薬組成物

本開示は、（a）イオン化可能なカチオン性脂質を含む脂質調合物であって、そのイオン化可能なカチオン性脂質がATX-012である脂質調合物と、（b）嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子（CFTR）活性を有するペプチドをコードするメッセンジャーRNA（mRNA）とを含む医薬組成物であって、その脂質調合物がそのmRNAを封入する医薬組成物を提供する。

【0309】

いくつかのさらなる実施形態では、その医薬組成物の脂質調合物は、DOTAPである第1のヘルパー脂質と、PEG-脂質コンジュゲート及びコレステロールである第2のヘルパー脂質を含む。いくつかの実施形態では、その第2のヘルパー脂質はDSPCである。いくつかの実施形態では、そのPEG-脂質コンジュゲートはPEG-DMGである。

【0310】

いくつかのさらなる実施形態では、その医薬組成物のmRNAは、配列番号49、53、66、68、69及び72からなる群から選択した配列を有する。

【0311】

いくつかのさらなる実施形態では、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子(CFTR)活性を有するペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約90%同一な配列を有する。いくつかのさらなる実施形態では、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子(CFTR)活性を有するそのペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約95%同一な配列を有する。いくつかの実施形態では、CFTR活性を有するそのペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約98%同一な配列を有する。いくつかの実施形態では、CFTR活性を有するそのペプチドは、配列番号99の配列と少なくとも約99%同一な配列を有する。いくつかの実施形態では、CFTR活性を有するそのペプチドは、配列番号99の配列を有する。

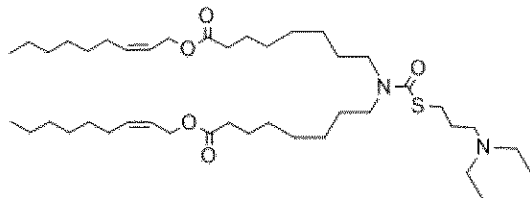
【0312】

いくつかの特定の実施形態では、

(a)

i. 下記のATX-012の構造を有するイオン化可能なカチオン性脂質を約20mol%～約30mol%、

【化14】



(ATX-012)

v i. 1,2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウム-プロパン(DOTAP)を約20mol%～約30mol%、

v i i. ヘルパー脂質を約7mol%～約13mol%、

v i i i. コレステロールを約33mol%～約44mol%、及び

i x. PEG-脂質コンジュゲートを約0.5mol%～約3.0mol%、含む脂質調合物と、

(b) 嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子(CFTR)活性を有するペプチドをコードするメッセンジャーRNA(mRNA)と、

を含む医薬組成物であって、その脂質調合物がそのmRNAを封入する医薬組成物を提供する。

【0313】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物(a)は、リポプレックス、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマーベースの担体、エクソソーム、ラメラ体、ミセル及びエマルジョンからなる群から選択されている。

【0314】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物(a)はリポソームである。いくつかの実施形態では、そのリポソームは、カチオン性リポソーム、ナノリポソーム、プロテオリポソーム、単層膜リポソーム、多重膜リポソーム、セラミド含有ナノリポソーム及び多胞状リ

ボソームからなる群から選択されている。

【0315】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は脂質ナノ粒子である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約 200 nm 未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約 150 nm 未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約 100 nm 未満である。いくつかの実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約 55 nm ~ 約 90 nm である。本明細書に列挙されている値及び範囲には、その値及び範囲内のいずれかの部分値または部分範囲が含まれる。

【0316】

いくつかの実施形態では、脂質調合物 (a) のヘルパー脂質は、リン脂質である。いくつかの実施形態では、脂質調合物 (a) のヘルパー脂質は、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (DOPE)、ジミリストイルホスファチジルコリン (DMPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (DMPG)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) 及びホスファチジルコリン (PC) からなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、そのヘルパー脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC) である。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのヘルパー脂質を約 8 mol % ~ 約 12 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのヘルパー脂質を約 9 mol % ~ 約 11 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのヘルパー脂質を約 10 mol % 含む。

10

20

【0317】

いくつかの実施形態では、脂質調合物 (a) のPEG-脂質コンジュゲートはPEG-DMGである。いくつかの実施形態では、そのPEG-DMGは、PEG2000-DMGである。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約 0.75 mol % ~ 約 2.5 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約 1.0 mol % ~ 約 2.0 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約 1.25 mol % ~ 約 1.75 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのPEG-脂質コンジュゲートを約 1.5 mol % 含む。

【0318】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのイオン化可能なカチオン性脂質ATX-012を約 22 mol % ~ 約 28 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのイオン化可能なカチオン性脂質ATX-012を約 23 mol % ~ 約 27 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのイオン化可能なカチオン性脂質ATX-012を約 24 mol % ~ 約 26 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、そのイオン化可能なカチオン性脂質ATX-012を約 25 mol % 含む。

30

【0319】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、DOTAPを約 22 mol % ~ 約 28 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、DOTAPを約 23 mol % ~ 約 27 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、DOTAPを約 24 mol % ~ 約 26 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、DOTAPを約 25 mol % 含む。

40

【0320】

いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、コレステロールを約 35 mol % ~ 約 41 mol % 含む。いくつかの実施形態では、その脂質調合物 (a) は、コレステロールを約 36 mol % ~ 約 40 mol % 含む。

【0321】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、総脂質:mRNAの重量比が約 5:1 ~ 約 25:1 である。いくつかの実施形態では、その組成物は、総脂質:mRNAの重量比

50

【 0 3 2 2 】

10

【 0 3 2 3 】

20

【 0 3 2 4 】

【 0 3 2 5 】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物の mRNA は、5' キャップを含む。いくつかの実施形態では、その 5' キャップは、下記の式（キャップ V）の構造を有する m⁷G p p p A m p G であり、

【化 1 5】



(キャップ^oV)

式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 はそれぞれ OH であり、 n は 1 であり、それぞれの L は、ジエステル結合によって連結されたリン酸であり、 $mRNA$ は、その組成物の $mRNA$ である。

【0326】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物の $mRNA$ は、それぞれ独立して、5-ヒドロキシシチジン、5-メチルシチジン、5-ヒドロキシメチルシチジン、5-カルボキシシチジン、5-ホルミルシチジン、5-メトキシシチジン、5-プロピニルシチジン、2-チオシチジン、5-ヒドロキシウリジン、5-メチルウリジン、5,6-ジヒドロ-5-メチルウリジン、2'-O-メチルウリジン、2'-O-メチル-5-メチルウリジン、2'-フルオロ-2'-デオキシウリジン、2'-アミノ-2'-デオキシウリジン、2'-ジド-2'-デオキシウリジン、4-チオウリジン、5-ヒドロキシメチルウリジン、5-カルボキシウリジン、5-カルボキシメチルエステルウリジン、5-ホルミルウリジン、5-メトキシウリジン、5-プロピニルウリジン、5-ブromoウリジン、5-ヨードウリジン、5-フルオロウリジン、シュードウリジン、2'-O-メチル-シュードウリジン、 N^1 -ヒドロキシシュードウリジン、 N^1 -メチルシュードウリジン、2'-O-メチル- N^1 -メチルシュードウリジン、 N^1 -エチルシュードウリジン、 N^1 -ヒドロキシメチルシュードウリジン、アラウリジン、 N^6 -メチルアデノシン、2-アミノアデノシン、3-メチルアデノシン、7-デアザアデノシン、8-オキソアデノシン、イノシン、チエノグアノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソグアノシン及び 6-O-メチルグアノシンからなる群から選択した化学修飾ヌクレオチドを 1 つ以上含む。いくつかの実施形態では、その 1 つ以上の化学修飾ヌクレオチドは、 N^1 -メチルシュードウリジンである。

【0327】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、HEPES 緩衝液または TRIS 緩衝液である。いくつかの実施形態では、その HEPES 緩衝液または TRIS 緩衝液の pH は、約 7.0 ~ 約 8.5 である。いくつかの実施形態では、その HEPES 緩衝液または TRIS 緩衝液の pH は、約 7.4 ~ 約 8.2 である。いくつかの実施形態では、その HEPES 緩衝液または TRIS 緩衝液の濃度は、約 20 mM ~ 約 80 mM である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約 35 mM ~ 約 70 mM の濃度の HEPES である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約 40 mM ~ 約 60 mM の濃度の HEPES である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約 45 mM ~ 約 55 mM の濃度の HEPES である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約 20 mM ~ 約 50 mM の濃度の TRIS である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約 25 mM ~ 約 40 mM の濃度の TRIS である。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、約 25 mM ~ 約 35 mM の濃度の TRIS である。

【0328】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、塩化ナトリウム (NaCl) を含む。いくつかの実施形態では、その NaCl の濃度は、約 10 mM ~ 約 100 mM の NaCl である。いくつかの実施形態では、その NaCl の濃度は、約 20 mM ~ 約 90 mM の NaCl である。いくつかの実施形態では、その NaCl の濃度は、約 30 mM ~ 約 80 mM の NaCl である。いくつかの実施形態では、その NaCl の濃度は、約 35 mM ~ 約 70 mM の NaCl である。いくつかの実施形態では、その NaCl の濃度は、約 40 mM ~ 約 60 mM の NaCl である。いくつかの実施形態では、その NaCl の濃度は、約 45 mM ~ 約 55 mM の NaCl である。

【0329】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、1 つ以上の凍結保護剤を含む。いくつかの実施形態では、その 1 つ以上の凍結保護剤は、スクロース、グリセロール、及びスクロースとグリセロールとの組み合わせからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、その凍結保護剤はスクロースである。いくつかの実施形態では、その凍結保護剤はグリセロールである。いくつかの実施形態では、その凍結保護剤は、スクロースとグリセ

ロールとの組み合わせである。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、約 5 % (w/v) ~ 約 18 % (w/v) の濃度のスクロースと、約 1 % (w/v) ~ 約 9 % (w/v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、約 6 % (w/v) ~ 約 16 % (w/v) の濃度のスクロースと、約 1.5 % (w/v) ~ 約 7 % (w/v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、約 7 % (w/v) ~ 約 14 % (w/v) の濃度のスクロースと、約 1.75 % (w/v) ~ 約 6 % (w/v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、約 7 % (w/v) ~ 約 12 % (w/v) の濃度のスクロースと、約 1 % (w/v) ~ 約 6 % (w/v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、約 8 % (w/v) ~ 約 11 % (w/v) の濃度のスクロースと、約 3 % (w/v) ~ 約 6 % (w/v) の濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。

10

【0330】

いくつかのより詳細な実施形態では、その医薬組成物は、

そのヘルパー脂質がジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC) であり、その PEG-脂質コンジュゲートが PEG2000-DMG である脂質調合物 (a) と、

配列番号 53 を含む mRNA (b) と、

を含む。

【0331】

いくつかのさらなる実施形態では、上記脂質調合物は、サイズが約 100 nm 未満である脂質ナノ粒子である。

20

【0332】

いくつかのさらなる実施形態では、その総脂質:mRNA の重量比は、約 10:1 ~ 約 20:1 の範囲内であり、CFT R 活性を有するそのペプチドは、配列番号 99 の配列と少なくとも約 95 % 同一な配列を有する。いくつかの実施形態では、CFT R 活性を有するそのペプチドは、配列番号 99 の配列を有する。

【0333】

いくつかのさらなる実施形態では、その医薬組成物は、HEPES 緩衝液または TRIS 緩衝液をさらに含み、その緩衝液の pH は、約 7.0 ~ 約 8.5 の範囲内である。

【0334】

いくつかのさらなる実施形態では、その医薬組成物は、NaCl を含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物の NaCl 濃度は、約 10 mM ~ 約 100 mM である。

30

【0335】

さらに、いくつかのさらなる実施形態では、その医薬組成物は、1 つ以上の凍結保護剤を含む。いくつかの実施形態では、その 1 つ以上の凍結保護剤は、スクロース、グリセロール、及びスクロースとグリセロールとの組み合わせからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、その凍結保護剤は、スクロースとグリセロールとの組み合わせである。

【0336】

いくつかのより詳細な実施形態では、その脂質調合物 (a) は、

イオン化可能なカチオン性脂質 ATX-012 を約 23 mol % ~ 約 27 mol % と、

DOTAP を約 22 mol % ~ 約 28 mol % と、

コレステロールを約 35 mol % ~ 約 41 mol % と、

PEG-DMG を約 0.75 mol % ~ 約 2.5 mol % と、

を含む。

40

【0337】

いくつかのさらなる実施形態では、その脂質ナノ粒子は、サイズが約 50 nm ~ 約 90 nm の範囲内である。

【0338】

本開示は、必要とする対象において、囊胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (C

50

F T R) の活性の低下と関連する疾患または障害を改善するか、予防するか、発症を遅らせるか、または治療するための医薬を作製するために、上記実施形態のうちのいずれか1つの医薬組成物を使用することも提供する。いくつかの実施形態では、その疾患は、嚢胞性線維症変異を有する嚢胞性線維症である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス1 A、クラス1 B、クラス3、クラス4、クラス5及びクラス6からなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス1 Aである。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス1 Bである。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス3である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス4である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス5である。いくつかの実施形態では、その嚢胞性線維症変異は、クラス6である。

10

【0339】

本開示は、必要とする対象において、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (C F T R) の活性の低下と関連する疾患または障害を改善するか、予防するか、発症を遅らせるか、または治療する方法であって、その対象に、上記実施形態のうちのいずれか1つの医薬組成物を投与することを含む方法も提供する。いくつかの実施形態では、その疾患または障害は、嚢胞性線維症である。いくつかの実施形態では、その投与は、静脈内投与、皮下投与、経肺投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮膚投与、経口投与、経鼻投与または吸入投与である。いくつかの実施形態では、その投与は、経鼻投与または吸入である。いくつかの実施形態では、その投与は、吸入である。いくつかの実施形態では、その投与は、1日に1回、1週間に1回、2週間に1回または1カ月に1回である。いくつかの実施形態では、その投与は、その医薬組成物中のmRNAを約0.01~約10mg/kgという有効用量で投与することを含む。いくつかの実施形態では、その投与により、肺上皮でのC F T Rの発現が増加する。

20

【0340】

本開示は、C F T Rタンパク質を細胞内で発現させる方法であって、その細胞と、上記実施形態のうちのいずれか1つの医薬組成物を接触させることを含む方法も提供する。

【0341】

本開示は、ヒトC F T Rをin vivoで発現させるキットであって、上記実施形態のうちのいずれか1つの医薬組成物と、とある用量を投与するための器具とを含むキットも提供する。いくつかの実施形態では、その用量は、その医薬組成物中のmRNAを約0.01~約10mg/kgという有効用量である。いくつかの実施形態では、その器具は、注射針、静注針または吸入器具を含む。いくつかの実施形態では、その器具は、吸入器具である。

30

【0342】

医薬組成物及び送達方法

mRNAのin vivoでの発現を促すために、本明細書に記載されている核酸-脂質調合物送達ビヒクルは、1つ以上の追加の核酸、担体、標的化リガンドもしくは安定化試薬と組み合わせるか、またはその薬理組成物が適切な賦形剤と混合されている薬理組成物中に存在することができる。薬物を調合及び投与する手法は、最新版の“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, Pa.で見ることができる。好ましくは、その核酸-脂質調合物は、本明細書に記載されているようなC F T R mRNA-脂質ナノ粒子調合物である。好ましくは、そのmRNAは、配列番号93または99のヒトC F T Rタンパク質をコードし、好ましくは、脂質送達システムまたは脂質担体で調合されており、かつ好ましくは、薬学的に許容される賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。本明細書に開示されている医薬組成物は好ましくは、C F T R mRNAの発現をin vivoで促す。

40

【0343】

本開示の脂質調合物及び医薬組成物は、最新の医学的慣行に従って、対象の臨床状態、

50

投与の部位及び方法、投与のスケジュールリング、対象の年齢、性別、体重、ならびに当該技術分野における通常の知識がある臨床医にとって有意義な他の要因を考慮に入れて投与及び服用してよい。本発明での目的における「有効量」は、実験臨床研究、薬理学、臨床及び医学の分野で当業者に知られているような関連する考察事項によって定めてよい。いくつかの実施形態では、投与量は、症状、及び疾患の進行、好転または改善の適切な尺度として当業者から選択されるようなその他の指標を少なくとも多少、安定化、改善または排除させるのに有効である。例えば、適切な量及び投与レジメンは、少なくとも一過性にタンパク質（例えば酵素）を産生させるものである。

【0344】

本明細書に記載されている医薬組成物は、対象の肺上皮細胞内で、C F T R タンパク質の発現させることができる。適切な投与経路としては例えば、気管内経路、吸入経路または鼻腔内経路が挙げられる。いくつかの実施形態では、その投与により、そのm R N A が肺上皮細胞に送達される。いくつかの実施形態では、その投与では、他のタイプの肺細胞及び気道細胞よりも、肺上皮細胞の方に選択性が見られる。

【0345】

本明細書に開示されている医薬組成物は、1つ以上の賦形剤を用いて調合して、（1）安定性を向上させ、（2）細胞へのトランスフェクションを増加させ、（3）（例えば、そのポリヌクレオチド、一次コンストラクトもしくはm R N A のデポー製剤から）徐放または遅延放出を可能にし、（4）その生体内分布を改変し（例えば、そのポリヌクレオチド、一次コンストラクトもしくはm R N A を所定の種類の組織もしくは細胞に導き）、（5）コードタンパク質の翻訳を *in vivo* で増加させ、及び／または（6）コードされたタンパク質の放出プロファイルを *in vivo* で改変できる。

【0346】

好ましくは、m R N A 及びその脂質製剤は、全身投与の形式にではなく、局所投与してよい。局所送達は、標的とする組織に応じて、様々な方法で行うことができる。例えば、本開示の組成物を含むエアゾール剤を、（経鼻送達、気管送達または気管支送達のために）吸入できる。

【0347】

医薬組成物は、いずれかの所望の組織に投与してよい。いくつかの実施形態では、本開示の脂質調合物または組成物によって送達されたC F T R m R N A は、その脂質調合物及び／または組成物を投与した組織内で発現する。いくつかの実施形態では、送達されたm R N A は、その脂質調合物及び／または組成物を投与した組織とは異なる組織内で発現する。送達するm R N A を送達及び／または発現し得る組織の例としては、肺、気管及び／または鼻道が挙げられるが、これらに限定されない。

【0348】

本明細書に記載されている医薬組成物は、薬理学の分野で知られているか、またはこれから開発されるいずれかの方法によって調製してよい。一般に、このような調製方法は、活性な成分（すなわち核酸）と賦形剤及び／または1つ以上の他の補助成分とを合わせる工程を含む。本開示による医薬組成物は、大量に、1つの単回用量として、及び／または複数の単回用量として調製、包装及び／または販売してよい。

【0349】

医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤をさらに含んでもよく、本明細書で使用する場合、その賦形剤としては、特定の所望の剤形に適するようなあらゆる溶媒、分散媒、希釈剤またはその他の液体ビヒクル、分散補助剤、懸濁補助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤、乳化剤、保存剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0350】

従来の賦形剤、例えば、あらゆる溶媒、分散媒、希釈剤またはその他の液体ビヒクル、分散補助剤、懸濁補助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤、乳化剤、保存剤に加えて、本開示の賦形剤としては、リボソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、リポプレックス、コアシェルナノ粒子、ペプチド、タンパク質、（例えば、対象に移植するために）一次D N A

10

20

30

40

50

コンストラクトまたはmRNAをトランスフェクションした細胞、ヒアルロニダーゼ、ナノ粒子模倣体、及びこれらの組み合わせを挙げることができるが、これらに限定されない。

【0351】

したがって、本明細書に記載されている調合物は、合わさって、脂質調合物中の核酸の安定性を向上させ、細胞への核酸（例えばmRNA）のトランスフェクションを増加させ、コードタンパク質の発現を増加させ、及び／またはコードされたタンパク質の放出プロファイルを変更する量でそれぞれ、1つ以上の賦形剤を含むことができる。さらに、本開示のmRNAは、自己集合化核酸ナノ粒子を用いて調合してよい。

【0352】

医薬組成物に調合する様々な賦形剤、及びその組成物を調製する手法は、当該技術分野において知られている（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2006を参照されたい。この文献は、参照により、その全体が本明細書に組み込まれる）。従来の賦形剤媒体の使用は、本開示の実施形態の範囲内であると想定することができ、ただし、いずれかの従来の賦形剤媒体が、いずれかの望ましくない生体作用をもたらすか、または有害な形で、その医薬組成物の他の構成成分（複数可）のいずれかと別段に相互作用するなどして、とある物質またはその誘導体との適合性を持たない可能性がある場合を除く。

【0353】

本開示の組成物の剤形は、固体であることができ、その固体は、投与前に液体で再構成できる。その固体は、散剤として投与できる。いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、凍結乾燥されている核酸-脂質調合物を含む。

【0354】

好ましい実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物の剤形は、本明細書に記載されているCFTR mRNA-脂質ナノ粒子の液体懸濁液であることができる。いくつかの実施形態では、その液体懸濁液は、緩衝化溶液中の懸濁液である。いくつかの実施形態では、その緩衝化溶液は、HEPES、MOPS、TES及びTRISからなる群から選択した緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、その緩衝液は、pHが約7.4である。いくつかの好ましい実施形態では、その緩衝液は、HEPESである。いくつかのさらなる実施形態では、その緩衝化溶液は、凍結保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、その凍結保護剤は、糖及びグリセロール、または糖とグリセロールとの組み合わせから選択されている。いくつかの実施形態では、その糖は二糖である。いくつかの実施形態では、その糖はスクロースである。いくつかの好ましい実施形態では、その緩衝液は、HEPES、スクロース及びグリセロールをpH 7.4で含む。いくつかの実施形態では、その懸濁液は、保存中に凍結されており、投与前に解凍する。いくつかの実施形態では、その懸濁液は、約-70℃未満の温度で凍結されている。いくつかの実施形態では、その懸濁液は、吸入投与前に滅菌水で希釈する。いくつかの実施形態では、吸入投与は、その懸濁液を約1倍量～約4倍量の滅菌水で希釈することを含むいくつかの実施形態では、凍結乾燥したCFTR-mRNA-脂質ナノ粒子調合物は、本明細書に記載されているような緩衝液に再懸濁できる。

【0355】

本開示の組成物及び方法は対象に、鼻腔内経路及び／または肺内経路を含む様々な粘膜投与経路によって投与してよい。本開示のいくつかの態様では、その粘膜組織層は上皮細胞層を含む。その上皮細胞は、肺細胞、気管細胞、気管支細胞、肺胞細胞、鼻細胞及び／または口腔細胞であることができる。本開示の組成物は、従来のアクチュエーター、例えば、機械的噴霧装置、及び加圧アクチュエーター、電気により作動するアクチュエーターまたはその他のタイプのアクチュエーターを用いて投与できる。

【0356】

本開示のmRNA組成物は、水溶液で経鼻スプレーまたは経肺スプレーとして投与してよく、当業者に知られている様々な方法によって、スプレー形態で分注してよい。本開示の組成物の経肺送達は、その組成物を滴剤、粒子またはスプレーの形態で投与することによって行い、この形態では、例えば、エアゾール化、微粒子化または霧状化することができる。その組成物、スプレーまたはエアゾール剤の粒子は、液体形態または固体形態のいずれか、例えば凍結乾燥した脂質調合物であることができる。液体を経鼻スプレーとして分注する好ましいシステムは、米国特許第4,511,069号に開示されている。このような調合物は従来、本開示による組成物を水に溶解させて水溶液を作り、前記溶液を滅菌することによって調製し得る。その製剤は、多用量容器、例えば、米国特許第4,511,069号に開示されている密閉分注システムに入れてよい。他の適切な経鼻スプレー送達システムは、TRANSDERMAL SYSTEMIC MEDICATION, Y. W. Chien ed., Elsevier Publishers, New York, 1985及び米国特許第4,778,810号に記載されている。さらなるエアゾール剤送達形態としては、例えば、圧縮空気ネブライザー、ジェットネブライザー、超音波ネブライザー及びピエゾ式ネブライザーを挙げてもよく、これらは、医薬用溶媒、例えば、水、エタノールまたはこれらの混合物に懸濁したCFTR mRNA-脂質調合物を送達する。

10

【0357】

本開示の経鼻スプレー溶液及び経肺スプレー溶液は典型的には、送達する薬物を含み、任意に、その薬物は、界面活性剤、例えば非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80）及び1つ以上の緩衝液と調合されており、ただし、その界面活性剤を含めても、その脂質調合物の構造が破壊されないことを条件とする。本開示のいくつかの実施形態では、経鼻スプレー溶液は、噴射剤をさらに含む。その経鼻スプレー溶液のpHは、pH6.8～7.2であってよい。使用する医薬用溶媒は、pH4～6の弱酸性である水性緩衝液であることもできる。保存剤、界面活性剤、分散剤または気体を含む他の構成成分を加えて、化学安定性を増強または維持してもよい。

20

【0358】

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の組成物を含む溶液と、経肺用、粘膜用または鼻腔内用のスプレーまたはエアゾール剤のためのアクチュエーターとを含む医薬品を提供する。

30

【0359】

本開示の組成物の剤形は、液滴もしくはエマルジョンの形態またはエアゾールの形態の液体であることができる。

【0360】

本開示の組成物の剤形は、固体であることができ、その固体は、投与前に液体で再構成できる。その固体は、散剤として投与できる。その固体は、カプセル剤、錠剤またはゲル剤の形態であることができる。

【0361】

経肺送達用の組成物を本開示の範囲内で調合するために、そのCFTR mRNA-脂質調合物は、様々な薬学的に許容される添加剤と、そのCFTR mRNA-脂質調合物（複数可）を分散させるための基剤または担体と組み合わせることができる。添加剤の例としては、pH制御剤、例えば、アルギニン、水酸化ナトリウム、グリシン、塩酸、クエン酸及びこれらの混合物が挙げられる。他の添加剤としては、局所麻酔剤（例えばベンジルアルコール）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール）、吸着阻害剤（例えばTween 80）、溶解促進剤（例えば、シクロデキストリン及びその誘導体）、安定剤（例えば血清アルブミン）、ならびに還元剤（例えばグルタチオン）が挙げられる。粘膜送達用の組成物が液体であるときには、その製剤の浸透圧は、0.9%（w/v）生理食塩水の浸透圧を1として測定した場合に、典型的には、投与の部位の粘膜で実質的に不可逆性の組織損傷が誘発されない値まで調整する。概して、その溶液の浸透圧は、1/3～3、より典型的には1/2～2、最も頻繁には3/4～1.7の値ま

40

50

で調整する。

【0362】

そのCFTR mRNA-脂質調合物は、基剤またはビヒクルに分散させてよく、その基剤またはビヒクルは、そのCFTR mRNA-脂質調合物及びいずれかの所望の添加剤を分散させる能力がある親水性化合物を含んでよい。その基材は、広範な適切な担体から選択されていてよく、その基材としては、ポリカルボン酸またはその塩、無水カルボン酸（例えば無水マレイン酸）と他のモノマー（例えば、（メタ）アクリル酸メチル、アクリル酸など）とのコポリマー、親水性ビニルポリマー、例えば、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなど、天然ポリマー、例えば、キトサン、コラーゲン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒアルロン酸、及びこれらの非毒性金属塩が挙げられるが、これらに限定されない。生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリ（乳酸-グリコール酸）コポリマー、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ（ヒドロキシ酪酸-グリコール酸）コポリマー及びこれらの混合物が、基剤または担体として選択されている場合が多い。この代わりにまたはこれに加えて、合成脂肪酸エステル、例えば、ポリグリセリン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステルなどを担体として使用できる。親水性ポリマー及び他の担体を単独でまたは組み合わせで使用でき、部分的な結晶化、イオン結合、架橋などによって、構造的な一体性の強化をその担体に加えることができる。その担体は、鼻粘膜に直接塗布するために、流体または粘性の溶液、ゲル、ペースト、粉末、マイクロスフェア及びフィルムを含め、様々な形態で供給することができる。この関連では、選択した担体を使用することで、そのCFTR mRNA-脂質調合物の吸収を促進してよい。

10

20

【0363】

あるいは、本開示の組成物は、適切な生理的条件のために必要となるような薬学的に許容される担体物質、例えば、pH調整剤、pH緩衝剤、浸透圧調整剤及び湿潤剤、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン及びこれらの混合物を含んでよい。固体組成物では、従来の非毒性の薬学的に許容される担体を使用でき、この担体としては、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。

30

【0364】

本開示のある特定の実施形態では、そのCFTR mRNA-脂質調合物は、徐放性製剤で、例えば、持続放出ポリマーを含む組成物で投与してよい。そのCFTR mRNA-脂質調合物は、速放を防止する担体、例えば、放出制御型のビヒクル、例えば、ポリマー、マイクロカプセル化した送達システムまたは生物接着性ゲルと調製できる。そのCFTR mRNA-脂質調合物を本開示の様々な組成物で持続送達するのは、その組成物に、吸収を遅らせる作用剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムヒドロゲル及びゼラチンを含めることによって実現できる。

【0365】

核酸は、その核酸組成物の液体懸濁液の気管内投与、及び液体ネブライザーによって作られたエアゾールミストの吸入または米国特許第5,780,014号（参照により、本明細書に組み込まれる）に記載されているような乾燥粉末用装置の使用によって、肺に送達できることが示されている。

40

【0366】

ある特定の実施形態では、本開示の組成物は、対象に投与前または投与時に、エアゾール化するか、または粒子状の液体もしくは固体として別段に送達することができるように調合してよい。このような組成物は、その対象が容易に呼吸または吸入可能である粒子を作り出すために、このような粒子状の固体または液体の組成物（例えば、エアゾール化した水溶液または懸濁液など）を投与するのに適する1つ以上の器具の助けを借りて投与してよい。いくつかの実施形態では、このような器具（例えば、定量噴霧式吸入器、ジェツ

50

トネブライザー、超音波ネブライザー、乾燥粉末吸入器、噴射剤ベースの吸入器または注入器）は、所定の質量、体積または用量の組成物（例えば、1回当たり約0.5 mg/kgのmRNA）を対象に投与するように促す。例えば、ある特定の実施形態では、本開示の組成物は、その組成物と、適切な噴射剤とを含む懸濁液または溶液の入った定量噴霧式吸入器を用いて、対象に投与する。ある特定の実施形態では、本開示の組成物は、吸入用の粒子状粉末（例えば、呼吸に適した乾燥粒子）として調合してよい。ある特定の実施形態では、呼吸に適した粒子として調合された本開示の組成物は、対象の呼吸に適するか、適切な器具を用いて送達することができるように、適切なサイズに設定されている（例えば、D50粒径またはD90粒径の平均が、約500 μm未満、約400 μm未満、約300 μm未満、約250 μm未満、約200 μm未満、約150 μm未満、約100 μm未満、約75 μm未満、約50 μm未満、約25 μm未満、約20 μm未満、約15 μm未満、約12.5 μm未満、約10 μm未満、約5 μm未満または約2.5 μm未満である）。さらに別の実施形態では、本開示の組成物は、1つ以上の肺界面活性剤（例えばラメラ体）を含むように調合されている。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、1回で、体重1 kg当たり少なくとも0.05 mg、体重1 kg当たり少なくとも0.1 mg、体重1 kg当たり少なくとも0.5 mg、体重1 kg当たり少なくとも1.0 mg、体重1 kg当たり少なくとも2.0 mg、体重1 kg当たり少なくとも3.0 mg、体重1 kg当たり少なくとも4.0 mg、体重1 kg当たり少なくとも5.0 mg、体重1 kg当たり少なくとも6.0 mg、体重1 kg当たり少なくとも7.0 mg、体重1 kg当たり少なくとも8.0 mg、体重1 kg当たり少なくとも9.0 mg、体重1 kg当たり少なくとも10 mg、体重1 kg当たり少なくとも15 mg、体重1 kg当たり少なくとも20 mg、体重1 kg当たり少なくとも25 mg、体重1 kg当たり少なくとも30 mg、体重1 kg当たり少なくとも35 mg、体重1 kg当たり少なくとも40 mg、体重1 kg当たり少なくとも45 mg、体重1 kg当たり少なくとも50 mg、体重1 kg当たり少なくとも55 mg、体重1 kg当たり少なくとも60 mg、体重1 kg当たり少なくとも65 mg、体重1 kg当たり少なくとも70 mg、体重1 kg当たり少なくとも75 mg、体重1 kg当たり少なくとも80 mg、体重1 kg当たり少なくとも85 mg、体重1 kg当たり少なくとも90 mg、体重1 kg当たり少なくとも95 mgまたは体重1 kg当たり少なくとも100 mgの濃度が投与されるように、対象に投与する。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、1回以上で、少なくとも0.1 mg、少なくとも0.5 mg、少なくとも1.0 mg、少なくとも2.0 mg、少なくとも3.0 mg、少なくとも4.0 mg、少なくとも5.0 mg、少なくとも6.0 mg、少なくとも7.0 mg、少なくとも8.0 mg、少なくとも9.0 mg、少なくとも10 mg、少なくとも15 mg、少なくとも20 mg、少なくとも25 mg、少なくとも30 mg、少なくとも35 mg、少なくとも40 mg、少なくとも45 mg、少なくとも50 mg、少なくとも55 mg、少なくとも60 mg、少なくとも65 mg、少なくとも70 mg、少なくとも75 mg、少なくとも80 mg、少なくとも85 mg、少なくとも90 mg、少なくとも95 mgまたは少なくとも100 mgの総量のmRNAが投与されるように、対象に投与する。本明細書に列挙されている値及び範囲には、その値及び範囲内のいずれかの部分値または部分範囲が含まれる。

10

20

30

40

【0367】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、対象に月に1回投与する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、対象に月に2回投与する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、対象に月に3回投与する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、対象に月に4回投与する。

【0368】

本開示によれば、提供する組成物の治療有効量は、定期的に投与するときには、対象において、CFTRTタンパク質発現レベルまたはCFTRTタンパク質活性レベルが、ベースラインである、治療前のCFTRTタンパク質発現レベルまたはCFTRTタンパク質活性レベルと比べて上昇する。典型的には、そのCFTRTタンパク質発現レベルまたはCFTRT

50

タンパク質活性レベルは、対象から得た生体試料、例えば、血液、血漿、血清、尿または固体組織摘出物で測定する。そのベースラインレベルは、治療の直前に測定できる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物を投与することで、生体試料（例えば、血漿／血清または肺上皮スワブ）中のCFTRタンパク質発現レベルまたはCFTRタンパク質活性レベルが、治療前のベースラインレベルと比べて少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%または約95%上昇する。いくつかの実施形態では、提供する組成物を投与することで、生体試料（例えば、血漿／血清または肺上皮スワブ）中のCFTRタンパク質発現レベルまたはCFTRタンパク質活性レベルが、少なくとも約24時間、少なくとも約48時間、少なくとも約72時間、少なくとも約4日間、少なくとも約5日間、少なくとも約6日間、少なくとも約7日間、少なくとも約8日間、少なくとも約9日間、少なくとも約10日間、少なくとも約11日間、少なくとも約12日間、少なくとも約13日間、少なくとも約14日間または少なくとも約15日間、治療前のベースラインレベルと比べて少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%または約95%上昇する。

10

【0369】

嚢胞性線維症の治療

本開示の組成物は、嚢胞性線維症の治療に用いることができる。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象に、CFTRタンパク質をコードするmRNAのうち、本明細書に記載されているようなmRNA、またはそのmRNAを含む医薬組成物を投与することによって、嚢胞性線維症を治療する方法を提供する。そのmRNA、またはそのmRNAを含む医薬組成物は、その対象の肺に直接投与してよい。肺に送達するための様々な投与経路を用いてよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているmRNAまたはmRNAを含む組成物は、吸入、霧状化またはエアゾール化によって投与する。様々な実施形態では、そのmRNAの投与により、CFTRが、対象の肺（例えば、肺の上皮細胞）で発現する。

20

【0370】

特定の実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の肺に、配列番号93をコードするコード配列を含むmRNAを投与することによって、嚢胞性線維症を治療する方法を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の肺に、配列番号93と少なくとも約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%または約100%同一なアミノ酸配列をコードするコード配列を含むmRNAを投与することによって、嚢胞性線維症を治療する方法を提供する。別の特定の実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の肺に、配列番号100～105のコード配列を含むmRNAを投与することによって、嚢胞性線維症を治療する方法を提供する。別の実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の肺に、配列番号100～105と少なくとも65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一なコード配列を含むmRNAを投与することによって、嚢胞性線維症を治療する方法を提供する。

30

【0371】

CFTR変異のクラス

本明細書に記載されている医薬組成物及び方法を用いて、いずれかのクラスのCFに罹患している患者を治療できる。これらのクラスは、下に説明されている。

40

【0372】

クラス1A（mRNA非産生）：第1のクラスの変異は、そのmRNAが合成すらされないようにする。細胞でタンパク質を産生しようとする、RNAポリメラーゼという酵素が、DNA内のプロモーターという領域に結合する。そのプロモーターは通常、所定のタンパク質をコードするDNAセクションの直前にある。CFTRのプロモーターに変異があると、RNAポリメラーゼがそのDNAに結合できなくなるので、その遺伝子をmRNAに転写できない。最終的に、CFTRタンパク質がまったく産生されないこととなる

50

。C F T R m R N A が合成されない変異の例としては、D e l e 2 , 3 (2 1 k b) 及び 1 7 1 7 - 1 G → A が挙げられる。このタイプの変異を修正する治療法には、現在利用可能なものはない。しかしながら、C F T R タンパク質を必要とせずに、その細胞表面で、ナトリウムチャネルを阻害するか、またはその他の塩化物タンパク質チャネルを刺激して、イオンレベルのバランスをとる治療の研究がいくつか存在する。

【 0 3 7 3 】

クラス 1 B (タンパク質非産生) : このクラスの変異では、C F T R m R N A は産生されるが、損傷しており、タンパク質を産生できない。その D N A には、R N A に引き継がれる所定の配列が存在し、リボソームに、メッセージの読み取りを終止させるようにシグナルを伝達して、タンパク質産生の終了を指示する。変異により、これらの終止配列の 1 つが、その m R N A に尚早に現れることもある。このため、短縮型の C F T R タンパク質が産生され、その後、細胞によって分解される。G l y 5 4 2 X 及び T r p 1 2 8 2 X が、クラス 1 B のタイプの変異である。リードスルー化合物は、その早期終止配列のリボソームスキップを助けて、その m R N A の残りの情報を読み取らせ、C F T R タンパク質を産生させることができる。アタルレンは、このタイプの変異に対する治療薬の可能性として研究されていたこのような化合物の 1 つであったが、第 3 相臨床試験の結果が良くなかったため、その開発は終了した。

【 0 3 7 4 】

クラス 2 (輸送なし) : このクラスの変異では、C F T R タンパク質は作られるが、細胞膜に到達できない。C F T R タンパク質は、1 , 4 8 0 個のアミノ酸を有し、場合によっては、1 つのエラーでも、タンパク質をミスフォールディングさせることがある。細胞は、ミスフォールディングしたタンパク質が細胞表面に輸送されないようにして、そのタンパク質を破壊することが多い。クラス 2 変異の例としては、P h e 5 0 8 d e l , A s n 1 3 0 3 L y s 及び A l a 5 6 1 G l u が挙げられる。ミスフォールディングしたタンパク質を修正して、そのタンパク質が細胞膜に到達するように助けるために、C F T R コレクターという治療を使用できる。C F T R コレクターのいくつかの例としては、ルマカフトール / イバカフトール (オルカンビとして販売されている) 及びテザカフトール / イバカフトール (シムデコとして販売されている) が挙げられ、いずれも、V e r t e x P h a r m a c e u t i c a l s が製造している。

【 0 3 7 5 】

クラス 3 (ゲーティング欠陥) : 別のタイプの変異では、細胞膜に到達するが、正しく開けない C F T R タンパク質が産生されることがある。これは、「ゲーティング欠陥」と言われることが多い。G l y 5 5 1 A s p , S e r 5 4 9 A r g 及び G l y 1 3 4 9 A s p は、ゲーティング欠陥を引き起こす変異の例である。C F T R ポテンシエーターという治療、例えばカリデコを用いて、チャネルを開いたり、及び / またはチャネルをさらに長時間開いたままにしたりできる。

【 0 3 7 6 】

クラス 4 (コンダクタンス低下) : 第 4 のクラスの変異では、細胞膜に到達し、反応して、細胞に、開くようにシグナル伝達する C F T R タンパク質が産生されるが、そのタンパク質が誤った形に作られ、少量の塩化物イオンしか通せなくなる。塩化物イオン移動のこの低下は、コンダクタンス低下という。このような変異の例としては、A r g 1 1 7 H i s , A r g 3 3 4 T r p 及び A l a 4 5 5 G l u が挙げられる。これらの変異でも、C F T R ポテンシエーターは、そのチャネルをさらに長時間開いたままにして、さらに多くの塩化物イオンを通流させる一助となることができる。

【 0 3 7 7 】

クラス 5 (タンパク質減少) : 場合によっては、変異により、C F T R タンパク質は産生されるが、十分な量では産生されないことがある。これは、選択的スプライシングというプロセスを原因とすることが多く、このプロセスでは、正しいタンパク質型が作られることもあるが、誤った型が産生されることの方が多い。その誤った型は、細胞表面には到達することはなく、これにより、その細胞膜では、C F T R タンパク質チャネルの数が減

10

20

30

40

50

少する。クラス5変異としては、3272-26A→G、3849+10kg C→Tが挙げられる。このタイプの変異に対する考え得る治療としては、誤った形に作られたCFTRタンパク質を修正するCFTRコレクター、作用するCFTRタンパク質をさらに長時間開かせるようにして、開いた状態に保つCFTRポテンシエーター、mRNAの量を増やす（すなわち、産生されるCFTRタンパク質を増やす）CFTRアンプリファイヤー、またはアンチセンスオリゴヌクレオチド（異なる用途が数多く存在し得る）が挙げられる。

【0378】

クラス6（安定タンパク質の減少）：最後のタイプの変異では、作用するCFTRタンパク質が得られるが、そのタンパク質の形状が安定しておらず、細胞表面に到達すると、速く分解され過ぎてしまう。クラス6変異としては、c.120del123及びrPhe580delが挙げられる。スタビライザーは、このタイプの変異に対する治療の一種である。このスタビライザーは、CFTRを分解する酵素を阻害するように作用する。この用途では、カボソNSTATTという治療が研究されたが、第2相臨床試験で主要目標を満たすことはできなかった。

【0379】

いくつかの実施形態では、CFTR mRNA-脂質調合物、またはそれを含む医薬組成物を用いて、クラス1A変異を有する患者を治療する。いくつかの実施形態では、CFTR mRNA-脂質調合物、またはそれを含む医薬組成物を用いて、クラス1B変異を有する患者を治療する。いくつかの実施形態では、CFTR mRNA-脂質調合物、またはそれを含む医薬組成物を用いて、クラス2変異を有する患者を治療する。いくつかの実施形態では、CFTR mRNA-脂質調合物、またはそれを含む医薬組成物を用いて、クラス3変異を有する患者を治療する。いくつかの実施形態では、CFTR mRNA-脂質調合物、またはそれを含む医薬組成物を用いて、クラス4変異を有する患者を治療する。いくつかの実施形態では、CFTR mRNA-脂質調合物、またはそれを含む医薬組成物を用いて、クラス5変異を有する患者を治療する。いくつかの実施形態では、CFTR mRNA-脂質調合物、またはそれを含む医薬組成物を用いて、クラス6変異を有する患者を治療する。

【0380】

組み合わせ

本明細書に記載されているCFTR mRNA、その製剤またはコードされたCFTRタンパク質は、1つ以上の他の治療剤、予防剤、診断剤または造影剤と組み合わせて使用してよい。「～と組み合わせて」とは、その薬剤を同時に投与したり、及び／または一緒に送達するために調合したりしなければならないことを暗に示すようには意図されていないが、これらの送達方法は、本開示の範囲内である。組成物は、1つ以上の他の所望の医薬または医療手順と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、それぞれの薬剤は、その薬剤に対して定められた用量及び／またはタイムスケジュールで投与することになる。好ましくは、本開示の治療方法には、医薬組成物、予防用組成物、診断用組成物または造影用組成物と、そのバイオアベイラビリティを改善したり、その代謝を低減及び／または改変したり、その排泄を阻害したり、及び／またはその体内分布を改変したりし得る薬剤とを組み合わせて送達することが含まれる。非限定的な例としては、本明細書に開示されているmRNA、及び好ましくは、配列番号99のCFTRタンパク質をコードする配列番号49、53、66、68、69、72または100～105を含むmRNA配列は、CFTR不全治療用の医薬剤と組み合わせて使用してよい。その医薬剤としては、Trikafta（登録商標）（エレキサカフトール、イバカフトール、テザカフトール（Vertex Pharmaceuticalsから販売されている））、Symdeko（登録商標）（テザカフトール及びイバカフトール（Vertex））、Orkambi（登録商標）（ルマカフトール及びイバカフトール（Vertex））、Kalydeco（登録商標）（イバカフトール（Vertex））、気道クリアランス用の組成物及び薬剤、抗生物質、抗炎症剤、気管支拡張剤、粘液希釈剤など、複数の

ビタミン、カルシウムサプリメントまたは低タンパク質／高カロリーの食事療法と組み合わせたもののうちの1つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。一般に、本開示の C F T R m R N A 及びその製剤と組み合わせて用いられる薬剤は、その薬剤を個別に用いるときのレベルを超えないレベルで使用するものと予想される。いくつかの実施形態では、組み合わせで用いるレベルは、個別に使用するレベルよりも低くなる。一実施形態では、これらの組み合わせは、単独でも併せても、当該技術分野において知られているような分割投与レジメンに従って投与してよい。

【0381】

定義

本明細書の様々な箇所において、本開示の化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。本開示には、このような群及び範囲の構成要素の個別の部分的組み合わせのそれぞれが含まれるように具体的に意図されている。例えば、「C₁₋₆アルキル」という用語は具体的に、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル及びC₆アルキルを個別に開示することを意図している。

【0382】

「組み合わせで投与する」または「併用投与」という語句は、2つ以上の薬剤を同時に、または患者に対する各薬剤の作用が重複できるような間隔で対象に投与することを意味する。いくつかの実施形態では、薬剤は、互いから約60分以内、30分以内、15分以内、10分以内、5分以内または1分以内に投与する。いくつかの実施形態では、薬剤の投与は、組み合わせさせた作用（例えば相乗作用）が得られるように、互いに十分に短い間隔にする。

【0383】

本明細書で使用する場合、「動物」という用語は、動物界の一員のいずれかを意味する。いくつかの実施形態では、「動物」とは、いずれかの成長段階のヒトを指す。いくつかの実施形態では、「動物」とは、いずれかの成長段階の非ヒト動物を指す。特定の実施形態では、その非ヒト動物は、哺乳類（例えば、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類またはブタ）である。いくつかの実施形態では、動物としては、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類及び蠕虫類が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、その動物は、トランスジェニック動物、概して、遺伝子操作動物またはクローンである。

【0384】

「およそ」または「約」という用語は、対象となる値の1つ以上に適用する場合には、示されている参照値と類似の値を指す。ある特定の実施形態では、「およそ」または「約」という用語は、別途記載のない限り、または文脈から明らかにそうでない場合を除き、示されている参照値からいずれか（その参照値超または参照値未満）の方向で、その参照値の25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%以下に入る値の範囲を指す（ただし、その数値が、考え得る値の100%を超える場合を除く）。

【0385】

「～と会合した」、「コンジュゲートした」、「連結した」、「結合した」及び「係留した」という用語は、2つ以上の部分に関して使用するときには、それらの部分が直接、または連結剤として機能する1つ以上の追加の部分を通じてのいずれかで、互いに物理的に会合または連結して、十分に安定した構造を形成して、その構造を使用する条件下、例えば生理的条件下で、それらの部分が物理的に会合し続けるようになることを意味する。

「会合」は厳密に、直接的な共有化学結合を介したものである必要はない。イオン結合もしくは水素結合、またはハイブリダイゼーションベースの連結が十分に安定していて、その「会合した」実体が物理的に会合したままになるようなことも示してよい。

【0386】

請求項では、特に反対の記載がない限り、または文脈から明らかにそうでない場合を除

10

20

30

40

50

き、「a」、「an」及び「the」のような冠詞は、1つまたは2つ以上を意味してよい。群の構成要素の1つ以上の間に「または」を含む請求項または説明は、特に反対の記載がない限り、または文脈から明らかにそうでない場合を除き、その群の構成要素の1つ、2つ以上またはすべてが、所定の生成物もしくはプロセスに存在するか、その生成物もしくはプロセスで用いられているか、またはその生成物もしくはプロセスに別段に関連する場合に、条件が満たされるとみなす。本開示には、その群の構成要素の1つのみが、所定の生成物またはプロセスに存在するか、その生成物もしくはプロセスで用いられているか、またはその生成物もしくはプロセスに別段に関連する実施形態が含まれる。本開示には、その群の構成要素の2つ以上またはすべてが、所定の生成物またはプロセスに存在するか、その生成物もしくはプロセスで用いられているか、またはその生成物もしくはプロセスに別段に関連する実施形態が含まれる。

10

【0387】

「アシル」という用語は、本明細書で使用する場合、水素、または本明細書で定義されているようなアルキル基（例えばハロアルキル基）のうち、本明細書で定義されているようなカルボニル基を介して親分子基に結合している基を表し、ホルミル（すなわちカルボキシアリルデヒド基）、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブタノイルなどによって例示される。非置換のアシル基の例は、1～7個、1～11個または1～21個の炭素を含む。いくつかの実施形態では、そのアルキル基は、本明細書に記載されているような1個、2個、3個または4個の置換基でさらに置換されている。

20

【0388】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、別段の定めのない限り、1つ以上の炭素-炭素二重結合を含む2～20個の炭素（例えば、2～6個または2～10個の炭素）からなる一価の直鎖基または分岐鎖基を表し、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどによって例示される。アルケニルは、シス異性体及びトランス異性体の両方を含む。アルケニル基は、本明細書で定義されているように、独立してアミノ、アリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクリル（例えばヘテロアリール）から選択されている1個、2個、3個または4個の置換基、または本明細書に記載されているアルキル置換基の例のいずれかで任意に置換されている。

30

【0389】

「アルコキシ」という用語は、-ORという式の化学置換基を表し、式中、Rは、別段の定めのない限り、 C_{1-20} アルキル基（例えば、 C_{1-6} または C_{1-10} アルキル）である。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシ及びイソプロポキシ）、 t -ブトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、そのアルキル基は、本明細書で定義されているような1個、2個、3個または4個の置換基（例えば、ヒドロキシまたはアルコキシ）でさらに置換されていることができる。

40

【0390】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されているアルキル基を表す。非置換のアルコキシアルキル基の例は、2～40個の炭素を含む（例えば、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{1-10} アルキルまたは C_{1-20} アルコキシ- C_{1-20} アルキルのように、2～12個または2～20個の炭素を含む）。いくつかの実施形態では、そのアルキル及びアルコキシはそれぞれ、それぞれの基において、本明細書で定義されているような1個、2個、3個または4個の置換基でさらに置換されていることができる。

50

【0391】

「アルコキシカルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されているようなアルコキシのうち、カルボニル原子を介して親分子基に結合したアルコキシを表す（例えば、 $-C(O)-OR$ であり、式中、Rは、Hまたは任意に置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-10} アルキル基もしくは C_{1-20} アルキル基である）。非置換のアルコキシカルボニルの例は、1～21個の炭素（例えば、1～11個または1～7個

50

の炭素)を含む。いくつかの実施形態では、そのアルコキシ基は、本明細書に記載されているような1個、2個、3個または4個の置換基でさらに置換されている。

【0392】

「アルコキシカルボニルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されているようなアルキル基のうち、本明細書で定義されているようなアルコキシカルボニル基で置換されているアルキル基を表す（例えば、 $-\text{アルキル}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}$ であり、式中、Rは、任意に置換された C_{1-20} アルキル基、 C_{1-10} アルキル基または C_{1-6} アルキル基である）。非置換のアルコキシカルボニルアルキルの例は、3~41個の炭素を含む（例えば、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル- C_{1-10} アルキルまたは C_{1-20} アルコキシカルボニル- C_{1-20} アルキルのように、3~10個、3~13個、3~17個、3~21個または3~31個の炭素を含む）。いくつかの実施形態では、それぞれのアルキル基及びアルコキシ基は、本明細書に記載されているような1個、2個、3個または4個の置換基（例えばヒドロキシ基）でさらに独立して置換されている。

【0393】

「アルコキシカルボニルアルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されているようなアルケニル基のうち、本明細書で定義されているようなアルコキシカルボニル基で置換されているアルケニル基を表す（例えば、 $-\text{アルケニル}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}$ であり、式中、Rは、任意に置換された C_{1-20} アルキル基、 C_{1-10} アルキル基または C_{1-6} アルキル基である）。非置換のアルコキシカルボニルアルケニルの例は、4~41個の炭素を含む（例えば、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{2-6} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル- C_{2-10} アルケニルまたは C_{1-20} アルコキシカルボニル- C_{2-20} アルケニルのように、4~10個、4~13個、4~17個、4~21個または4~31個の炭素を含む）。いくつかの実施形態では、それぞれのアルキル基、アルケニル基及びアルコキシ基は、本明細書に記載されているような1個、2個、3個または4個の置換基（例えばヒドロキシ基）でさらに独立して置換されている。

【0394】

本明細書で使用する場合、「アルキル」とは、完全飽和の（すなわち、二重結合または三重結合を含まない）直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖を指す。そのアルキル基は、1~20個の炭素原子を有してよい（アルキル基が本明細書で出現した場合には必ず、「1~20個」などの数値範囲は、所定の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「1~20個の炭素原子」とは、そのアルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など（20個の炭素原子以下）からなっていてよいことを意味するが、本発明の定義では、数値範囲が定められていない「アルキル」という用語の存在も網羅されている）。そのアルキル基は、1~9個の炭素原子を有する中程度のサイズのアルキルであってもよい。そのアルキル基は、1~6個の炭素原子を有する低級アルキルであることもできる。そのアルキル基は、「 C_{1-4} アルキル」または同様の名称として定められていてもよい。単なる一例として、「 C_{1-4} アルキル」とは、そのアルキル鎖に1~4個の炭素原子が存在すること、すなわち、そのアルキル鎖が、メチル、エチルプロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル及び*tert*-ブチルからなる群から選択されていることを示す。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0395】

「低級アルキル」という用語は、鎖に1~6個の炭素を有する基を意味し、その鎖は、直鎖であっても分岐鎖であってもよい。適切なアルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル及びヘキシルが挙げられる。

【0396】

「アルキルスルフィニル」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-\text{S}(\text{O})-$ 基を

介して親分子基に結合したアルキル基を表す。非置換のアルキルスルフィニル基の例は、炭素が1～6個、1～10個または1～20個である。いくつかの実施形態では、そのアルキル基は、本明細書で定義されているような1個、2個、3個または4個の置換基でさらに置換されていることができる。

【0397】

「アルキルスルフィニルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されているようなアルキル基のうち、アルキルスルフィニル基によって置換されたアルキル基を表す。非置換のアルキルスルフィニルアルキル基の例は、炭素が2～12個、2～20個または2～40個である。いくつかの実施形態では、それぞれのアルキル基は、本明細書で定義されているような1個、2個、3個または4個の置換基でさらに置換されていることができる。

10

【0398】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用する場合、2～20個の炭素原子（例えば、2～4個、2～6個または2～10個の炭素）からなる一価の直鎖基または分岐鎖基のうち、炭素-炭素三重結合を含む基を表し、エチニル、1-プロピニルなどによって例示される。アルキニル基は、独立して、本明細書で定義されているようなアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクリル（例えばヘテロアリール）、または本明細書に記載されているアルキル置換基の例のいずれかから選択した1個、2個、3個または4個の置換基で任意に置換されてよい。

【0399】

「アミジン」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-C(=NH)NH_2$ 基を表す。

20

【0400】

「アミノ」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-N(R^{N1})_2$ を表し、式中、それぞれの R^{N1} は独立して、 H 、 OH 、 NO_2 、 $N(R^{N2})_2$ 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、 N -保護基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、カルボキシアルキル（例えば、 O -保護基で任意に置換されており、例えば、任意に置換されたアリールアルコキシカルボニル基もしくは本明細書に記載されているいずれかである）、スルホアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチルもしくは本明細書に記載されている他の基）、アルコキシカルボニルアルキル（例えば、 O -保護基で任意に置換されており、例えば、任意に置換されたアリールアルコキシカルボニル基もしくは本明細書に記載されているいずれかである）、ヘテロシクリル（例えばヘテロアリール）、またはアルキルヘテロシクリル（例えばアルキルヘテロアリール）であり、これらの列挙されている R^{N1} 基のそれぞれは、それぞれの基について本明細書で定義されているように任意に置換されていることもできるし、または2つの R^{N1} が合わさって、ヘテロシクリルまたは N -保護基を形成し、それぞれの R^{N2} は独立して、 H 、アルキルまたはアリールである。本開示のアミノ基は、非置換のアミノ（すなわち $-NH_2$ ）または置換アミノ（すなわち $-N(R')_2$ ）であることができる。好ましい実施形態では、アミノは、 $-NH_2$ または $-NHR^{N1}$ であり、式中、 R^{N1} は独立して、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 NR^{N2}_2 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、アルキル、カルボキシアルキル、スルホアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチルもしくは本明細書に記載されている他の基）、アルコキシカルボニルアルキル（例えば t -ブトキシカルボニルアルキル）、またはアリールであり、それぞれの R^{N2} は、 H 、 C_{1-20} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル）または C_{1-10} アリールであることができる。

30

40

【0401】

「アミノ酸」という用語は、本明細書に記載されている場合、側鎖であるアミノ基及び酸基（例えば、 $-CO_2H$ というカルボキシ基または $-SO_3H$ というスルホ基）を有する分子を指し、そのアミノ酸は、側鎖であるアミノ基または酸基（例えば側鎖）によって親分子基に結合している。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、カルボニル基により親

50

50

-6 アルキル- C_{6-10} アリール、(f2) アミノ- C_{1-20} アルキル、(g2) -
 $(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ というポリエチレングリコール
 (式中、 $s1$ は、 $1 \sim 10$ (例えば、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$) の整数であり、 $s2$ 及び $s3$
 のそれぞれは独立して、 $0 \sim 10$ (例えば、 $0 \sim 4$ 、 $0 \sim 6$ 、 $1 \sim 4$ 、 $1 \sim 6$ または $1 \sim$
 10) の整数であり、 R' は、 H または C_{1-20} アルキルである)、及び (h2) - NR^{N1}
 $(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ というアミノ-ポリエ
 チレングリコール (式中、 $s1$ は、 $1 \sim 10$ (例えば、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$) の整数であ
 り、 $s2$ 及び $s3$ のそれぞれは独立して、 $0 \sim 10$ (例えば、 $0 \sim 4$ 、 $0 \sim 6$ 、 $1 \sim 4$ 、
 $1 \sim 6$ または $1 \sim 10$) の整数であり、それぞれの R^{N1} は独立して、水素または任意に
 置換された C_{1-6} アルキルである) からなる群から選択されている)、(20) - NR
 $J'C(O)ORK'$ (式中、 R^J は、(a1) 水素及び (b1) C_{1-6} アルキルからなる
 群から選択されており、 R^K は、(a2) C_{1-20} アルキル (例えば C_{1-6} アルキ
 ル)、(b2) C_{2-20} アルケニル (例えば C_{2-6} アルケニル)、(c2) C_{6-10}
 アリール、(d2) 水素、(e2) C_{1-6} アルキル- C_{6-10} アリール、(f2) ア
 ミノ- C_{1-20} アルキル、(g2) - $(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$
 というポリエチレングリコール (式中、 $s1$ は、 $1 \sim 10$ (例えば、 $1 \sim 6$ ま
 たは $1 \sim 4$) の整数であり、 $s2$ 及び $s3$ のそれぞれは独立して、 $0 \sim 10$ (例えば、 0
 ~ 4 、 $0 \sim 6$ 、 $1 \sim 4$ 、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 10$) の整数であり、 R' は、 H または C_{1-20}
 0 アルキルである)、及び (h2) - $NR^{N1}(CH)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH$
 $2)_{s3}NR^{N1}$ というアミノ-ポリエチレングリコール (式中、 $s1$ は、 $1 \sim 10$ (例
 えば、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$) の整数であり、 $s2$ 及び $s3$ のそれぞれは独立して、 $0 \sim 1$
 0 (例えば、 $0 \sim 4$ 、 $0 \sim 6$ 、 $1 \sim 4$ 、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 10$) の整数であり、それぞ
 れの R^{N1} は独立して、水素または任意に置換された C_{1-6} アルキルである) からなる群
 から選択されている)、ならびに (21) アミジンからなる群から選択した置換基の 1 個
 、2 個もしくは 3 個、または 2 個以上の炭素のアミノ酸基の場合には、その置換基の 4 個
 で任意に置換されていてよい。いくつかの実施形態では、これらの基のそれぞれは、本明
 細書に記載されているように、さらに置換されていることができる。

10

20

【0402】

「アミノアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されてい
 るようなアルキル基のうち、本明細書で定義されているようなアミノ基によって置換され
 たアルキル基を表す。そのアルキル及びアミノはそれぞれ、その対応する基について本明
 細書に記載されているような 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基 (例えば、 CO_2R^A
 (式中、 R^A は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、(c) 水素、及
 び (d) C_{1-6} アルキル- C_{6-10} アリール、例えば、カルボキシ及び／または N -
 保護基からなる群から選択されている)) でさらに置換されていることができる。

30

【0403】

「アミノアルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されて
 いるようなアルケニル基のうち、本明細書で定義されているようなアミノ基によって置換
 されたアルケニル基を表す。そのアルケニル及びアミノはそれぞれ、その対応する基につ
 いて本明細書に記載されているような 1 個、2 個、3 個または 4 個の置換基 (例えば、 CO_2R^A
 (式中、 R^A は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、(c)
 水素、及び (d) C_{1-6} アルキル- C_{6-10} アリール、例えば、カルボキシ及び／ま
 たは N -保護基からなる群から選択されている)) でさらに置換されていることができる
 。

40

【0404】

「アニオン性脂質」という用語は、生理的 pH で負に帯電する脂質を意味する。これら
 の脂質としては、ホスファチジルグリセロール、カルジオリピン、ジアシルホスファチジ
 ルセリン、ジアシルホスファチジン酸、 N -ドデカノイルホスファチジルエタノールアミ
 ン、 N -スクシニルホスファチジルエタノールアミン、 N -グルタリルホスファチジルエ
 タノールアミン、リシルホスファチジルグリセロール、パルミトイルオレオイルホスファ

50

チジルグリセロール（POPG）、及び中性脂質と結合したその他のアニオン性修飾基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0405】

一連の項目の後に続く「～の少なくとも1つ」という語句は、それらの項目のいずれかを分離するための「及び」または「または」という用語を伴う場合、リストの各構成要素（すなわち各項目）ではなく、リスト全体を修飾する句である。「～の少なくとも1つ」という語句では、列挙されているそれぞれの項目の少なくとも1つを選択する必要はなく、この語句によって、それらの項目のいずれか1つを少なくとも1つ、及び／またはそれらの項目のいずれかの組み合わせを少なくとも1つ、及び／またはそれらの項目のそれぞれを少なくとも1つ含む意味が可能になる。例として、「A、B及びCの少なくとも1つ」または「A、BもしくはCの少なくとも1つ」という語句はそれぞれ、Aのみ、BのみもしくはCのみ、A、B及びCの組み合わせのいずれか、及び／またはA、B及びCのそれぞれの少なくとも1つを指す。

10

【0406】

「含む（include）」、「有する」などの用語が本明細書及び請求項で用いられ、このような用語は、「含む（comprise）」という用語が請求項で移行句の語として用いられているときに解釈するような「含む（comprise）」と同様の形で包括的である語であるように意図されている。

【0407】

単数形の要素に言及している場合には、具体的に記載されていない限り、「唯一1つだけ」を意味するようには意図されておらず、「1つ以上」を意味するようには意図されている。男性の代名詞（例えば彼）には、女性及び中性（例えば、彼女及びそれ）が含まれ、女性及び中性の代名詞には、男性及び中性が含まれる。「いくつか」という用語は、1つ以上を指す。下線付き及び／またはイタリック体の見出し及び副題は、便宜上用いられているに過ぎず、本主題の技術を限定せず、本主題の技術の記載の解釈に関連して示されていない。本開示全体を通じて記載されている様々な構成物の要素と構造的及び機能的な均等物のうち、当該技術分野における通常の知識がある当業者に知られているか、または後に知られることになる均等物のいずれも、参照により、本明細書に明示的に組み込まれ、本主題の技術に含まれるように意図されている。さらに、本明細書に開示されているいずれも、その開示内容が上記説明で明示的に示されているか否かにかかわらず、公にされるようには意図されていない。

20

30

【0408】

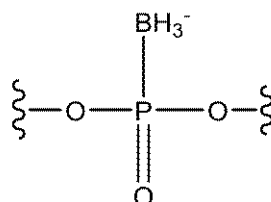
「ボラニル」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-B(R^{B1})_3$ を表し、式中、 R^{B1} は独立して、H及び任意に置換されたアルキルからなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、そのボラニル基は、アルキルについて本明細書で定義されているような1個、2個、3個または4個の置換基で置換されていることができる。

【0409】

「ボラノホスフェート」という用語は、当該技術分野で理解されているような通常の意味を持ち、そのプロトン化形態、脱プロトン化形態及互変異性体を含むことができる。例えば、ボラノホスフェートは、化合物に関しては、

40

【化16】



50

という構造を有することができる。

【0410】

「生体適合性」という用語は、生きた細胞、組織、器官またはシステムと適合性があり、免疫システムによる損傷、毒性または拒絶のリスクをほぼ及ぼさないことを意味する。

【0411】

「生分解性」という用語は、生物の作用によって、無毒な生成物に分解できることを意味する。

【0412】

「生物活性のある」という語句は、生体系及び／または生物において活性を有するいずれかの物質の特徴を指す。例えば、生物に投与したときに、その生物に対する生体作用がある物質は、生物活性があるとみなす。特定の実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、そのポリヌクレオチドの一部に生物活性があるか、またはその一部が、生物に関連するとみなされる活性を模する場合でも、生物活性があるとみなしてよい。

【0413】

「炭素環式」及び「カルボシクリル」という用語は、本明細書で使用する場合、任意に置換された C_{3-12} の単環式構造、二環式構造または三環式構造であって、その環（芳香族であっても、非芳香族であってもよい）が炭素原子によって形成されている構造を指す。炭素環式構造としては、シクロアルキル基、シクロアルケニル基及びアリール基が挙げられる。

【0414】

「カルバモイル」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-C(O)-N(R^{N1})_2$ を表し、式中、それぞれの R^{N1} の意味は、本明細書に示されている「アミノ」の定義に見られる。

【0415】

「カルバモイルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されているようなアルキル基のうち、本明細書で定義されているようなカルバモイル基によって置換されたアルキル基を表す。そのアルキル基は、本明細書に記載されているような1個、2個、3個または4個の置換基でさらに置換されていることができる。

【0416】

「カルバミル」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-NR^{N1}C(=O)OR$ または $-OC(=O)N(R^{N1})_2$ という構造を有するカルバメート基を指し、式中、それぞれの R^{N1} の意味は、本明細書に示されている「アミノ」定義に見られ、 R は、本明細書で定義されているようなアルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル（例えばヘテロアリール）またはアルキルヘテロシクリル（例えばアルキルヘテロアリール）である。

【0417】

「カルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、 $C(O)$ 基を表し、 $C=O$ としても表すことができる。

【0418】

「カルボキシアルデヒド」という用語は、 $-C(O)H$ という構造を有するアシル基を表す。

【0419】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-CO_2H$ を意味する。

【0420】

「カチオン性脂質」という用語は、正に帯電した親水性頭部基と、1個、2個または3個以上の疎水性脂肪酸または脂肪酸アルキル鎖と、これらの2つのドメイン間の連結部とを有する両親媒性脂質及びその塩を意味する。イオン化可能またはプロトン化可能なカチオン性脂質は典型的には、その pK_a 未満の pH ではプロトン化（すなわち、正に帯電）し、その pK_a を上回る pH では実質的に中性となる。好ましいイオン化可能なカチオン性脂質は、 pK_a が生理的 pH （典型的には約7.4）未満であるものである。本開示の

10

20

30

40

50

カチオン性脂質は、滴定可能なカチオン性脂質とも称してよい。そのカチオン性脂質は、プロトン化可能な第3級アミン（例えば、pHを滴定可能）の頭部基を有する「アミノ脂質」であることができる。いくつかの例示的なアミノ脂質は、C₁₈アルキル鎖であって、各アルキル鎖が独立して、その頭部基とアルキル鎖の間に0～3個（例えば、0個、1個、2個または3個）の二重結合と、エーテル結合、エステル結合またはケータル結合を有するアルキル鎖を含むことができる。そのようなカチオン性脂質としては、DSDMA、DODMA、DLinDMA、DLenDMA、γ-DLenDMA、DLin-K-DMA、DLin-K-C₂-DMA（DLin-C₂K-DMA、XTC₂及びC₂Kとしても知られている）、DLin-K-C₃-DMA、DLin-K-C₄-DMA、DLen-C₂K-DMA、γ-DLen-C₂K-DMA、DLin-M-C₂-DMA（MC₂としても知られている）、DLin-M-C₃-DMA（MC₃としても知られている）、ならびに（DLin-MP-DMA）（1-BL1としても知られている）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0421】

「含む (comprising)」という用語は、オープンであることが意図されており、追加の要素または工程を含めることができるが、それは必須ではない。すなわち、「含む (comprising)」という用語を本明細書で使用するときには、「～からなる」という用語も含まれているとともに、開示されている。

【0422】

「組成物」という用語は、所定の成分を所定の量で含む生成物、及び所定の量の所定の成分の組み合わせから直接または間接的に得られるいずれかの生成物を意味する。

20

【0423】

「～と組み合わせて」という用語は、本開示の治療方法で、本開示の脂質調合型mRNAと他の医薬とを投与することを意味し、本開示の脂質調合型mRNA及び他の医薬を順次もしくは同時に別々の剤形で投与するか、または同時に同じ剤形で投与することを意味する。

【0424】

本明細書に示されている実施例で用いられている「市販の化学物質」及び「化学物質」という用語は、一般的な供給業者から入手することができ、このような供給業者としては例えば、Acros Organics (Pittsburgh, Pa.)、Sigma-Aldrich Chemical (Milwaukee, Wis.)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Boron Molecular (Research Triangle Park, N.C.)、Combi-Blocks (San Diego, Calif.)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, N.Y.)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, Pa.)、Frontier Scientific (Logan, Utah)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, Calif.)、Lancaster Synthesis (Windham, N.H.)、Maybridge Chemical Co. (Cornwall, U.K.)、Pierce Chemical Co. (Rockford, Ill.)、Riedel de Haen (Hannover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, N.J.)、TCI America (Portland, Oreg.) 及び Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, Va.) が挙げられる。

30

40

【0425】

「化学文献に記載されている化合物」という語句は、当業者に知られているように、化学化合物及び化学反応に関する参照書籍及びデータベースを通じて特定することができる。本明細書に開示されている化合物の調製に有用な反応物質の合成について詳述されているか、または本明細書に開示されている化合物の調製について説明している論文への参照

50

が示されている適切な参照書籍及び論文としては例えば、“Synthetic Organic Chemistry,” John Wiley and Sons, Inc. New York、S. R. Sandler et al, “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983、H. O. House, “Modern Synthetic Reactions,” 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif., 1972、T. L. Glichrist, “Heterocyclic Chemistry,” 2nd Ed. John Wiley and Sons, New York, 1992、J. March, “Advanced Organic Chemistry: reactions, Mechanisms and Structure,” 5th Ed., Wiley Interscience, New York, 2001が挙げられ、所定の反応物質及び類似の反応物質は、Chemical Abstract Service of the American Chemical Societyが作成した、既知の化学物質のインデックスを通じて特定することもでき、このインデックスは、大半の公共図書館及び大学図書館、ならびにオンラインデータベースで入手可能である（さらなる詳細については、American Chemical Society (Washington, D. C.) に連絡できる）。既知ではあるが、カタログ販売されていない化学物質は、カスタムメイド対応の化学合成企業が調製でき、標準的な化学物質供給企業（上に列挙した企業など）の多くが、カスタム合成サービスを提供している。

10

20

【0426】

「相補的なヌクレオチド塩基」という用語は、互いと水素結合を形成するヌクレオチド塩基対を意味する。アデニン（A）は、チミン（T）と、またはRNAではウラシル（U）と対合し、グアニン（G）は、シトシン（C）と対合する。相補的な核酸セグメントまたは核酸鎖は、互いとハイブリダイズする（すなわち、水素結合によって結合する）。「相補的な」とは、核酸が、従来のワトソン-クリック様式または従来のものではない別の結合様式のいずれかによって、水素結合（複数可）を別の核酸配列と形成できることを意味する。

【0427】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、別段の定めのない限り、3～8個の炭素の一価の飽和または不飽和の非芳香族環状炭化水素基を表し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、二環式ヘプチルなどによって例示される。シクロアルキル基が炭素-炭素二重結合を1つ含むときには、そのシクロアルキル基は、「シクロアルケニル」基と称することができる。例示的なシクロアルケニル基としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。本開示のシクロアルキル基は、（1）C₁₋₇アシル（例えばカルボキシアルデヒド）、（2）C₁₋₂₀アルキル（例えば、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルフィニル-C₁₋₆アルキル、アミノ-C₁₋₆アルキル、アジド-C₁₋₆アルキル、（カルボキシアルデヒド）-C₁₋₆アルキル、ハロ-C₁₋₆アルキル（例えばペルフルオロアルキル）、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、ニトロ-C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆チオアルコキシ-C₁₋₆アルキル）、（3）C₁₂アルコキシ（例えばC₁₋₆アルコキシ、例えばペルフルオロアルコキシ）、（4）C₁₋₆アルキルスルフィニル、（5）C₆₋₁₀アリール、（6）アミノ、（7）C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール、（8）アジド、（9）C₃₋₈シクロアルキル、（10）C₁₋₆アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、（11）ハロ、（12）C₁₋₁₂ヘテロシクリル（例えばC₁₋₁₂ヘテロアリール）、（13）（C₁₋₁₂ヘテロシクリル）オキシ、（14）ヒドロキシ、（15）ニトロ、（16）C₁₋₂₀チオアルコキシ（例えばC₁₋₆チオアルコキシ）、（17）-（CH₂）_qCO₂R^A（式中、qは、0～4の整数であり、R^Aは、（a）C₁₋₆アルキル、（b）C₆₋₁₀アリール、（c）水素及び（d）C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリールからなる群から選択されている）、（18）-

30

40

50

(CH_2)_qCONR^B'R^C'(式中、qは、0～4の整数であり、R^B'及びR^C'は独立して、(a)水素、(b)C₆₋₁₀アルキル、(c)C₆₋₁₀アリール及び(d)C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリールからなる群から選択されている)、(19)-(CH₂)_qSO₂R^D'(式中、qは、0～4の整数であり、R^D'は、(a)C₆₋₁₀アルキル、(b)C₆₋₁₀アリール及び(c)C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリールからなる群から選択されている)、(20)-(CH₂)_qSO₂NR^E'R^F'(式中、qは、0～4の整数であり、R^E'及びR^F'のそれぞれは独立して、(a)水素、(b)C₆₋₁₀アルキル、(c)C₆₋₁₀アリール及び(d)C₁₋₆アルキル-C₁₋₁₀アリールからなる群から選択されている)、(21)チオール、(22)C₆₋₁₀アリールオキシ、(23)C₃₋₈シクロアルコキシ、(24)C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルコキシ、(25)C₁₋₆アルキル-C₁₋₁₂ヘテロシクリル(例えば、C₁₋₆アルキル-C₁₋₁₂ヘテロアリール)、(26)オキソ、(27)C₂₋₂₀アルケニル、ならびに(28)C₂₋₂₀アルキニルで任意に置換されていることができる。いくつかの実施形態では、これらの基のそれぞれは、本明細書に記載されているように、さらに置換されていることができる。例えば、C₁-アルカリルまたはC₁-アルキルヘテロシクリルのアルキル基を、オキソ基でさらに置換して、対応するアリーロイル置換基及び(ヘテロシクリル)オイル置換基を得ることができる。

10

【0428】

「ジアステレオマー」という用語は、本明細書で使用する場合、もう一方の鏡像ではないとともに、もう一方と重ね合わせることができない立体異性体を意味する。

20

【0429】

「ジアシルグリセロール」または「DAG」という用語には、脂肪酸アシル鎖を2本有する化合物であって、そのR¹及びR²の両方が独立して、グリセロールの1位及び2位にエステル結合によって結合した炭素を2～30個有する化合物が含まれる。そのアシル基は、飽和されていることもできるし、または様々な不飽和度であることもできる。適切なアシル基としては、ラウロイル(C₁₂)、ミリストイル(C₁₄)、パルミトイル(C₁₆)、ステアロイル(C₁₈)及びイコソイル(C₂₀)が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、R¹及びR²は同じであり、すなわち、R¹及びR²は両方ともミリストイルであり(すなわちジミリストイル)、R¹及びR²は両方ともステアロイルである(すなわちジステアロイル)。

30

【0430】

「ジアルキルオキシプロピル」または「DAA」という用語には、アルキル鎖を2本有する化合物であって、その両方のR及びRが独立して、2～30個の炭素を有する化合物が含まれる。そのアルキル基は、飽和されていることもできるし、様々な不飽和度であることもできる。

【0431】

薬剤の「有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、有益な結果または所望の結果、例えば臨床結果をもたらすのに十分な量であり、したがって、「有効量」は、その用語を適用する状況によって決まる。例えば、がんを治療する薬剤の投与に関しては、薬剤の有効量は例えば、その薬剤の投与を行わなかった場合に得られる応答と比べて、本明細書で定義されているようながん治療を実現するのに十分な量である。

40

【0432】

「エナンチオマー」という用語は、本明細書で使用する場合、本開示の化合物の光学活性体であって、光学純度またはエナンチオマー過剰率(当該技術分野において標準的な方法によって定めた場合)が少なくとも80%(すなわち、一方のエナンチオマーが少なくとも90%、もう一方のエナンチオマーが最大でも10%)、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも98%である光学活性体の個々のそれぞれを意味する。

【0433】

「囊胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子活性を有する酵素」、「CFTR活性を有する酵素」、「CFTR活性を有するタンパク質」、「囊胞性線維症膜貫通コンダクタ

50

ンス調節因子活性を有するタンパク質」、「CFTR酵素」または「CFTRタンパク質」は、塩化物イオンを上皮細胞膜に伝導させて、身体の上皮表面で塩と水とのバランスの維持を助けるタンパク質または酵素を意味する。CFTRタンパク質は、イオンチャネルと呼ばれる特定タイプのタンパク質であり、そのチャネルは、管状の形をしており、電荷を持つ原子または分子を細胞内から細胞外にまたは細胞外から細胞内に移動させる。肺では、CFTRイオンチャネルは、塩化物イオンを細胞内から細胞外に移動させる。塩化物イオンは、細胞から出るために、CFTRタンパク質によって形成された管の中央をから移動する。塩化物イオンが細胞外に出ると、そのイオンは、水の層を引き寄せる。この水層は重要である。肺細胞表面の繊毛を前後に動かすからである。前後に動かすこの動作により、粘液が気道の上方及び外に移動する。

10

【0434】

「完全に封入されている」という用語は、その核酸-脂質粒子内の核酸（例えばmRNA）が、遊離RNAであれば著しく分解させる血清に暴露後またはヌクレアーゼアッセイ後でも、あまり分解されないことを意味する。完全に封入されているときには、通常であれば遊離核酸の100%が分解する治療において、分解されるのは、好ましくは、その粒子内の核酸の25%未満、より好ましくは10%未満であり、最も好ましくは、分解されるのは、その粒子内の核酸の5%未満である。「完全に封入されている」とは、その核酸-脂質粒子が、*in vivo*投与しても、速やかには、その構成成分部分に分解されないことも意味する。

20

【0435】

「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用する場合、臭素、塩素、ヨウ素またはフッ素から選択したハロゲンを表す。

【0436】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されているようなアルキル基のうち、ハロゲン基（すなわち、F、Cl、BrまたはI）によって置換されたアルキル基を表す。ハロアルキルは、1個、2個、3個のハロゲン、または2個以上の炭素からなるアルキル基の場合には、4個のハロゲンで置換されていてもよい。ハロアルキル基としては、ペルフルオロアルキル（例えば-CF₃）、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CH₂CH₂Br、-CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃及び-CHI₂CH₃が挙げられる。いくつかの実施形態では、そのハロアルキル基は、アルキル基について本明細書に記載されているような1個、2個、3個または4個の置換基でさらに置換されていることができる。

30

【0437】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されているようなアルキル基のうち、その構成炭素原子の1つまたは2つがそれぞれ、窒素、酸素または硫黄によって置き換えられているアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、アルキル基について本明細書に記載されているような1個、2個、3個または4個の置換基でさらに置換されていることができる。

【0438】

「炭化水素」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素原子及び水素原子のみからなる基を表す。

40

【0439】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシ」という用語は、-OH基を表す。いくつかの実施形態では、ヒドロキシ基は、アルキルについて本明細書で定義されているような1個、2個、3個または4個の置換基（例えばO-保護基）で置換されていることができる。

【0440】

「ヒドロキシアルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されているようなアルケニル基のうち、1~3個のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基を表し、ただし、そのアルキル基の炭素原子の1つに結合してよいヒドロキシ基が1個以下であることを条件とし、ヒドロキシアルケニルは、ジヒドロキシプロペニル

50

、ヒドロキシイソペンテニルなどによって例示される。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルケニル基は、アルキルについて本明細書で定義されているような1個、2個、3個または4個の置換基（例えばO-保護基）で置換されていることができる。

【0441】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義されているようなアルキル基のうち、1～3個のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基を表し、ただし、そのアルキル基の炭素原子の1つに結合しているよいヒドロキシ基が1個以下であることを条件とし、ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシメチル、ジヒドロキシプロピルなどによって例示される。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキル基は、アルキルについて本明細書で定義されているような1個、2個、3個または4個の置換基（例えばO-保護基）で置換されていることができる。

10

【0442】

「水和物」という用語は、その溶媒分子がH₂Oである溶媒和物を意味する。

【0443】

「異性体」という用語は、本明細書で使用する場合、本開示のいずれかの化合物のいずれかの互変異性体、立体異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーを意味する。本開示の化合物は、キラル中心及び／または二重結合を1つ以上有することができるので、立体異性体、例えば、二重結合異性体（すなわちE/Z幾何異性体）またはジアステレオマー（例えば、エナンチオマー（すなわち、（+）もしくは（-）、またはシス/トランスの異性体）として存在できることが認識される。本開示によれば、本明細書に示されている化学構造、すなわち本開示の化合物には、立体異性体的に純粋（例えば、幾何的に純粋、エナンチオマー的に純粋またはジアステレオマー的に純粋）な形態と、エナンチオマー及び立体異性体の混合物、例えばラセミ体の両方である対応する立体異性体のいずれも含まれる。本開示の化合物のエナンチオマー及び立体異性体の混合物は典型的には、周知の方法、例えば、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、その化合物をキラル塩複合体として結晶化させる方法、またはその化合物をキラル溶媒中で結晶化させる方法によって、その構成成分であるエナンチオマーまたは立体異性体に分割できる。エナンチオマー及び立体異性体は、立体異性体的またはエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬及び触媒から、周知の不斉合成方法によって得ることもできる。

20

【0444】

「ニトロ」という用語は、本明細書で使用する場合、-NO₂基を表す。

30

【0445】

「N/P比」という用語は、本明細書で使用する場合、カチオン性脂質（複数可）に封入されているか、またはそのカチオン性脂質（複数可）による封入の標的となるCFTR mRNAの負電荷リン酸基（P）の数に対する、そのカチオン性脂質の正電荷アミン基（N）の数の比率を指す。

【0446】

「核酸」という用語は、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、及び一本鎖形態または二本鎖形態のそのポリマーを意味する。この用語には、既知のヌクレオチドアナログまたは修飾骨格残基もしくは修飾結合を含む核酸であって、合成、天然及び非天然の核酸であり、基準の核酸と同様の結合特性を有し、基準のヌクレオチドと同様の方式で代謝される核酸が含まれる。このようなアナログの例としては、ホスホロチオエート、ホスホロアミデート、メチルホスホネート、キラル-メチルホスホネート、2'-O-メチルリボヌクレオチド、ペプチド-核酸（PNA）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0447】

本明細書で使用する場合、「オキソ」という用語は、=Oを表す。

【0448】

「立体異性体」という用語は、本明細書で使用する場合、化合物が取り得るいずれの考え得る様々な異性体形態及び立体配座形態（例えば、本明細書に記載されているいずれか

50

の式の化合物)、特に、基本的な分子構造のあらゆる考え得る立体化学的及び立体配座的な異性体形態、あらゆるジアステレオマー、エナンチオマー及び／または配座異性体を指す。本開示のいくつかの化合物は、様々な互変異性体形態で存在してよく、そのいずれも、本開示の範囲内に含まれる。

【0449】

「スルホニル」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-S(O)_2-$ 基を表す。

【0450】

「化合物」という用語は、示されている構造のあらゆる立体異性体、幾何異性体、互変異性体及び同位体を含むように意図されている。

【0451】

「保存された」という用語は、ポリヌクレオチド配列のヌクレオチドまたはポリペプチド配列のアミノ酸残基のうち、比較されている2つ以上の配列の同じ位置で変化なく見られるヌクレオチドまたはアミノ酸を指す。比較的保存されているヌクレオチドまたはアミノ酸は、その配列の他の位置で見られるヌクレオチドまたはアミノ酸よりも関連性の高い配列間で保存されているヌクレオチドまたはアミノ酸である。

【0452】

「環状」という用語は、途切れのない輪が存在することを指す。環状分子は、必ずしも円状である必要はなく、連結して、サブユニットからなる連続した鎖を形成するだけである。環状分子、例えば本開示のmRNAは、1つのユニットもしくは多量体であってもよいし、複合体もしくは高次構造の構成成分の1つ以上を構成してもよい。

【0453】

「細胞傷害性」という用語は、細胞(例えば、哺乳動物細胞(例えばヒト細胞))、細菌、ウイルス、真菌、原虫、寄生虫、プリオンもしくはこれらの組み合わせを殺傷するか、またはこれらに有害作用、毒性作用もしくは致死作用を及ぼすことを指す。

【0454】

「送達」という用語は、化合物、物質、実体、部分、カーゴまたはペイロードを送達する行為または方式を指す。

【0455】

「送達剤」という用語は、ポリヌクレオチドを標的細胞に*in vivo*送達するように少なくとも部分的に促すいずれかの物質を指す。

【0456】

「消化」という用語は、より小さい断片または構成成分に分解することを意味する。ポリペプチドまたはタンパク質について述べると、消化により、ペプチドが生成される。

【0457】

「遠位」という用語は、中心から、または対象とする地点もしくは領域から離れた所にあることを意味する。

【0458】

「コードタンパク質切断シグナル」という語句は、タンパク質切断シグナルをコードするヌクレオチド配列を指す。

【0459】

「操作された」という用語は、構造的か化学的かを問わず、開始時点、野生型または天然型の分子から変化した特徴または特性を有するように設計された分子を指す。

【0460】

核酸配列の「発現」という用語は、(1)(例えば転写によって)DNA配列からRNA鋳型を産生するイベント、(2)(例えば、スプライシング、編集、5'キャップ形成及び／または3'末端プロセッシングによって)RNA転写産物をプロセッシングするイベント、(3)RNAを翻訳して、ポリペプチドまたはタンパク質にするイベント、ならびに(4)ポリペプチドまたはタンパク質の翻訳後修飾というイベントの1つ以上を指す。

【0461】

「特徴」という用語は、特色、特性または固有の要素を指す。

【0462】

「断片」という用語は、本明細書で使用する場合、一部分を指す。例えば、タンパク質の断片は、培養細胞から単離した完全長タンパク質を消化させることによって得られるポリペプチドを含んでよい。

【0463】

「機能的な」生体分子という用語は、その分子を特徴付ける特性及び／または活性を示す形態の生体分子である。

【0464】

「相同性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、核酸分子（例えば、DNA分子及び／またはRNA分子）間、及び／またはポリペプチド分子間の全体的関連性を指す。いくつかの実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%同一であるかまたは類似している場合には、互いに「相同的」とであるとみなす。「相同的」という用語は必ず、少なくとも2つの配列（ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列）の比較を指す。本開示によれば、2つのポリヌクレオチド配列は、それらの配列がコードするポリペプチドが、少なくとも約20個のアミノ酸からなる少なくとも1つの領域において、少なくとも約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%またはさらには約99%同一である場合には、相同的であるとみなす。いくつかの実施形態では、相同的なポリヌクレオチド配列は、少なくとも4～5個の一義的に特定されるアミノ酸からなる領域をコードする能力を特徴とする。60ヌクレオチド長未満のポリヌクレオチド配列では、相同性は、少なくとも4～5個の一義的に特定されるアミノ酸からなる領域をコードする能力によって決定する。本開示によれば、2つのタンパク質配列は、少なくとも約20個のアミノ酸からなる少なくとも1つの領域において、少なくとも約50%、約60%、約70%、約80%または約90%同一である場合には、相同的であるとみなす。

【0465】

「疎水性脂質」という用語は、長鎖の飽和及び不飽和の脂肪族炭化水素基（ただし、これらに限定されない）を含む無極性基を有する化合物を意味し、このような基は、1つ以上の芳香族、脂環式または複素環式の基（複数可）によって任意に置換されている。適切な例としては、ジアシルグリセロール、ジアルキルグリセロール、N-N-ジアルキルアミノ、1,2-ジアシルオキシ-3-アミノプロパン及び1,2-ジアルキル-3-アミノプロパンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0466】

「同一性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、オリゴヌクレオチド分子（例えば、DNA分子及び／またはRNA分子）間、及び／またはポリペプチド分子間の全体的関連性を指す。2つのポリヌクレオチド配列の同一性パーセントの計算は例えば、最適な比較目的で、その2つの配列をアラインメントすることによって行うことができる（例えば、最適なアラインメントのために、第1及び第2の核酸配列の1つまたは両方にギャップを導入でき、比較目的で、同一でない配列を無視することができる）。ある特定の実施形態では、比較目的でアラインメントする配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%または100%である。そして、対応するヌクレオチド位のヌクレオチドを比較する。第1の配列における位置が、第2の配列における対応する位置と同じヌクレオチドで占められているときには、その分子は、その位置において同一である。2つの配列間の同一性パーセントは、ギャップの数及び各ギャップの長さを考慮したうえで（ギャップは、それらの2つの配列を最適にアラインメントするために導入する必要がある）、それらの配列が共有する同一の位置の数の相関的要素である。配列の比較及び2つの配列間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを用いて行うことができる。例えば、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、Computational Molecular Biology, Lesk, A.

M., ed., Oxford University Press, New York, 1988、Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993、Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987、Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994及びSequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991に記載されているような方法を用いて決定でき、これらの文献のそれぞれは、参照により本明細書に組み込まれる。例えば、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、Meyers及びMillerのアルゴリズム (CABIOS, 1989, 4: 11-17)を用いて決定でき、このアルゴリズムは、PAM120加重残基表、ギャップ長ペナルティ12及びギャップペナルティ4を用いるALIGNプログラム (バージョン2.0)に組み込まれている。あるいは、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、NW Sgapdna. CMPマトリックスを用いて、GCGソフトウェアパッケージ内のギャッププログラムを用いて決定できる。配列間の同一性パーセントを決定するのに一般的に用いられている方法としては、Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48: 1073 (1988) (参照により本明細書に組み込まれる)に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。同一性を決定する手法は、公的に入手可能なコンピュータプログラムで体系化されている。2つの配列間の相同性を決定するための例示的なコンピュータソフトウェアとしては、GCGプログラムパッケージ (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12 (1), 387 (1984))、BLAST P、BLASTN及びFASTA (Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol., 215, 403 (1990))が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

【0467】

「単離した」という用語は、(天然においてか、実験設定においてかにかかわらず、)以前に会合していた構成成分の少なくとも一部から分離されている物質または実体を指す。単離物質は、純度レベルが、会合していた物質に対して様々であってよい。単離物質及び／または単離実体は、当初会合していた他の構成成分の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%または約90%以上から分離してよい。いくつかの実施形態では、単離薬剤は、約80%超、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%または約99%超純粋である。本明細書で使用する場合、物質は、実質的に他の構成成分を含まない場合に「純粋」である。実質的に単離された:「実質的に単離された」とは、その化合物が、形成または検出された環境から実質的に分離していることを意味する。部分的な分離としては、例えば、本開示の化合物が濃縮された組成物を挙げることもできる。実質的な分離としては、本開示の化合物またはその塩を少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%または少なくとも約99重量%含む組成物を挙げることもできる。化合物及びその塩を単離する方法は、当該技術分野において常法である。

【0468】

「脂質」という用語は、脂肪酸のエステルを含む有機化合物を意味し、水には溶けないが、多くの有機溶媒には溶けることを特徴とする。脂質は通常、(1)脂肪、油及びろうを含む「単純脂質」、(2)リン脂質及び糖脂質を含む「複合脂質」、ならびに(3)ステロイドなどの「誘導脂質」という少なくとも3つの種類に分類される。

50

【0469】

「脂質送達ビヒクル」という用語は、治療用核酸（例えばmRNA）を、対象とする標的部位（例えば、細胞、組織、器官など）に送達するのに使用できる脂質調合物を意味する。脂質送達ビヒクルは、核酸-脂質粒子であることができ、この粒子は、カチオン性脂質、非カチオン性脂質（例えばリン脂質）、その粒子の凝集を防ぐコンジュゲート脂質（例えばPEG脂質）、及び任意にコレステロールから形成できる。典型的には、治療用核酸（例えばmRNA）をその粒子の脂質部分に封入することによって、その核酸が酵素分解されないように保護し得る。

【0470】

「脂質封入型」という用語は、完全封入、部分封入またはこれらの両方が行われたmRNAのような治療用核酸をもたらし脂質粒子を意味する。好ましい実施形態では、その核酸（例えばmRNA）は、脂質粒子に完全に封入されている。

【0471】

「脂質コンジュゲート」という用語は、脂質粒子の凝集を阻害するコンジュゲート脂質を意味する。このような脂質コンジュゲートとしては、PEG脂質コンジュゲート、例えば、ジアルキルオキシプロピルに結合したPEG（例えばPEG-DAAコンジュゲート）、ジアシルグリセロールに結合したPEG（例えばPEG-DAGコンジュゲート）、コレステロールに結合したPEG、ホスファチジルエタノールアミンに結合したPEG、及びセラミドにコンジュゲートしたPEG、カチオン性PEG脂質、ポリオキサゾリン（POZ）-脂質コンジュゲート、ポリアミドオリゴマー、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。PEGまたはPOZは、脂質に直接コンジュゲートすることもできるし、または脂質にリンカー部分を介して連結してもよい。例えば、エステルを含まないリンカー部分及びエステルを含むリンカー部分を含め、PEGまたはPOZを脂質に連結するのに適するいずれのリンカー部分も用いることができる。ある特定の好ましい実施形態では、エステルを含まないリンカー部分、例えば、アミドまたはカルバメートを使用する。

【0472】

「両親媒性（amphipathic）脂質」または「両親媒性（amphiphilic）脂質」という用語は、その脂質物質の疎水性部分が疎水性相の方に向き、その親水性部分が水相の方に向く物質を意味する。親水性の特徴は、極性基または荷電基、例えば、糖鎖、リン酸基、カルボン酸基、硫酸基、アミノ基、スルフヒドリル基、ニトロ基、ヒドロキシル基及び他の類似の基の存在に由来する。疎水性は、無極性基を含めることによって実現でき、その無極性基としては、長鎖の飽和及び不飽和の脂肪族炭化水素基が挙げられるが、これらに限定されないとともに、このような基は、1つ以上の芳香族、脂環式または複素環式の基（複数可）によって置換されている。両親媒性化合物の例としては、リン脂質、アミノ脂質及びスフィンゴ脂質が挙げられるが、これらに限定されない。

【0473】

「リンカー」という用語は、原子、例えば10~1,000個の原子の群を指し、炭素、アミノ、アルキルアミノ、酸素、硫黄、スルホキシド、スルホニル、カルボニル及びイミンなど（ただし、これらに限定されない）の原子または基で構成されていることができる。リンカーは、リンカーの第1の末端で、修飾ヌクレオシドもしくは修飾ヌクレオチドに、核酸塩基または糖部分で結合しているとともに、リンカーの第2の末端で、ペイロード、例えば検出可能な作用剤または治療剤に結合していることができる。リンカーは、核酸配列に組み込む妨げにならない十分な長さであってよい。リンカーは、いずれかの有用な目的、例えば、（例えば、2つ以上のポリヌクレオチドの連結を通じて）多量体を形成するか、またはコンジュゲートを形成する目的、及び本明細書に記載されているようなペイロードを投与する目的に使用できる。リンカーに組み込むことができる化学基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、エーテル、チオエーテル、エステル、アルキル、ヘテロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルが挙げられるが、これらに限定されず、これらのそれぞれは、本明細書に記載されているように、任意に置

10

20

30

40

50

換されていることができる。リンカーの例としては、不飽和アルカン、ポリエチレングリコール（例えば、エチレングリコールまたはプロピレングリコールのモノマー単位、例えば、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、トリエチレングリコール、トリプロピレングリコール、テトラエチレングリコールまたはテトラエチレングリコール）及びデキストランポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。他の例としては、リンカー内の切断可能な部分、例えば、ジスルフィド結合（ $-S-S-$ ）またはアゾ結合（ $-N=N-$ ）などが挙げられるが、これらに限定されず、この部分は、還元剤または光分解を用いて切断できる。選択的に切断可能な結合の非限定的な例としては、アミド結合（例えば、トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン（TCEP）もしくはその他の還元剤、及び／または光分解の使用によって結合できる）、ならびにエステル結合（例えば、酸加水分解または塩基加水分解によって切断できる）が挙げられる。

10

【0474】

「哺乳動物」という用語は、ヒトもしくは他の哺乳動物を意味するか、またはヒトを意味する。

【0475】

「メッセンジャーRNA」（mRNA）という用語は、対象とするタンパク質またはポリペプチドをコードするいずれかのポリヌクレオチドを指し、そのRNAは、*in vitro*、*in vivo*、*in situ*または*ex vivo*で翻訳されて、対象とするコードタンパク質またはコードポリペプチドを産生できる。

【0476】

「修飾」という用語は、本開示の分子の変化した状態または構造を指す。分子は、化学的、構造的及び機能的な方法を含む数多くの方法で修飾されていてよい。一実施形態では、本開示のmRNA分子は、例えば、天然のリボヌクレオチドA、U、G及びCに関する場合には、非天然のヌクレオチド及び／またはヌクレオチドの導入によって修飾されている。非カノニカルなヌクレオチド、例えばキャップ構造は、リボヌクレオチドのA、C、G、Uの化学構造とは異なっている場合があるが、「修飾されている」とはみなさない。

20

【0477】

「鼻内電位差」という語句は、鼻上皮を通る電圧を測定するのに使用し、この電圧は、イオンの経上皮輸送に起因し、CFTR機能を部分的に反映する。嚢胞性線維症における電気生理的な異常は、30年前に初めて説明され、CF表現型の特徴と相関する。

30

【0478】

「天然の」という用語は、人の助けなしに天然に存在することを意味する。

【0479】

「非ヒト脊椎動物」という用語には、野生種及び飼育されている種を含め、*Homo sapiens*以外のあらゆる脊椎動物が含まれる。非ヒト脊椎動物の例としては、哺乳動物、例えば、アルパカ、バンテン、バイソン、ラクダ、ネコ、ウシ、シカ、イヌ、ロバ、ガヤル、ヤギ、モルモット、ウマ、ラマ、ラバ、ブタ、ウサギ、トナカイ、ヒツジ、スイギュウ及びヤクが挙げられるが、これらに限定されない。

【0480】

「ヌクレオチド」という用語は、天然の塩基（標準）及び当該技術分野において周知な修飾塩基を意味する。このような塩基は概して、ヌクレオチドの糖部分の1'位に位置する。ヌクレオチドは概して、塩基、糖及びリン酸の基を含む。ヌクレオチドは、修飾されていなくても、糖、リン酸及び／または塩基の部分で修飾されていることもできる（ヌクレオチドアナログ、修飾ヌクレオチド、非天然のヌクレオチド、非標準のヌクレオチドなどと同義的に称することもある。例えば、Usman and McSwiggenによる上記文献、Ecksteinらの国際公開第WO92/07065号、Usmanらの国際公開第WO93/15187号、Uhlman及びPeymanによる上記文献（いずれも、参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。Limbach, et al, *Nucleic Acids Res.* 22:2183, 1994にまとめられているように、当該技術分野において知られている修飾核酸塩基には、いくつかの例がある

40

50

。核酸分子に導入できる塩基修飾の非限定的な例のいくつかとしては、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）、6-アザピリミジン、6-アルキルピリミジン（例えば6-メチルウリジン）、プロピン及びその他のもの（Burgin, et al., Biochemistry 35:14090, 1996, Uhlman及びPeymanによる上記文献）が挙げられる。この態様での「修飾塩基」は、1'位における、アデニン、グアニン、シトシン、チミン及びウラシル以外のヌクレオチド塩基、またはこれらの均等物を意味する。

10

【0481】

「オフターゲット」という用語は、いずれか1つ以上の標的、遺伝子または細胞転写産物に対する作用のうち、意図されていないいずれかの作用を指す。

【0482】

「コドン最適化」という用語は、コードタンパク質のアミノ酸配列を変化させない異なるコドンを選択して、タンパク質発現レベルを向上させることによって再設計されている天然のコドン配列（または天然のコドン配列のバリエーションであって、意図的に設計したバリエーション）を意味する（Gustafsson et al., Codon bias and heterologous protein expression, 2004, Trends Biotechnol 22:346-53）。高コドン適応指標（CAI）法、LowU法、mRNA二次構造、シス調節配列、GC含有率などの変数、及び多くの他の同様の変数は、タンパク質発現レベルとある程度相関することが示されている（Villalobos et al., Gene Designer: a synthetic biology tool for constructing artificial DNA segments, 2006, BMC Bioinformatics 7:285）。高CAI（コドン適応指標）法では、タンパク質コード配列全体に対して、最も使用頻度の高い同義コドンを選択する。それぞれのアミノ酸に対する最も使用頻度の高いコドンは、ヒトゲノムの74218個のタンパク質コード遺伝子から推定されている。LowU法では、Liを含むコドンであって、U部分が少ない同義コドンに置き換えることができるコドンのみを標的とする。置換のための選択肢が少ない場合には、最も使用頻度の高いコドンを選択することになる。LowU法によっては、配列内の残りのコドンは変化させない。この方法は、開示されているmRNAと併用して、5-メトキシウリジンを用いて合成し得るコード配列を設計し得る。

20

30

【0483】

「オープンリーディングフレーム」または「ORF」という用語は、対象とするポリペプチドをコードできる核酸配列（DNAまたはRNA）を指す。ORFは、開始コドンであるATGから始まり、ナンセンスコドンもしくはナンセンスシグナル、または終止コドンもしくは終止シグナルで終わることが多い。

【0484】

「機能可能に連結された」という語句は、2つ以上の分子、コンストラクト、転写産物、実体、部分などの間の機能的な連結を指す。

40

【0485】

「患者」という用語は、治療を求めているか、もしくは治療を必要とする可能性があるか、治療を要するか、治療を受けているか、治療を受けることになっている対象、または特定の疾患もしくは状態に対して、熟練の専門家によるケアを受けている対象を指す。

【0486】

「任意に置換されたX」（例えば、任意に置換されたアルキル）という語句は、「Xであって、任意に置換されているX」（例えば、「アルキルであって、任意に置換されている前記アルキル」）と同等であるように意図されている。「X」（例えばアルキル）という特徴は、それ自体が任意であることを意味するように意図されている。

50

【0487】

「ペプチド」という用語は、50アミノ酸長以下、例えば、約5アミノ酸長、約10アミノ酸長、約15アミノ酸長、約20アミノ酸長、約25アミノ酸長、約30アミノ酸長、約35アミノ酸長、約40アミノ酸長、約45アミノ酸長または約50アミノ酸長である。

【0488】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合っている化合物、物質、組成物及び／または剤形を指す目的で使用する。

10

【0489】

「薬学的に許容される賦形剤」という語句は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載されている化合物以外の成分（例えば、その活性な化合物を懸濁または溶解させることができるビヒクル）であって、患者において実質的に非毒性かつ非炎症性である特性を有する成分のいずれかを指す。賦形剤としては例えば、付着防止剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング、圧縮補助剤、崩壊剤、色素（着色剤）、軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、フィルム形成剤またはコーティング、香味剤、香料、流動化剤（流動促進剤）、潤沢剤、保存剤、印刷用インク、吸着剤、懸濁化剤または分散化剤、甘味剤、及び水和の水を挙げよう。例示的な賦形剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、（第二）リン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、セラック、二酸化ケイ素、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC及びキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0490】

「薬学的に許容される塩」という語句は、開示されている化合物の誘導体であって、存在している酸部分または塩基部分をその塩形態に変換することによって（例えば、遊離塩基を適切な有機酸と反応させることによって）、その親化合物を改変した誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩もしくは有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩もしくは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびに非毒性のアンモニウム、4級アンモニウム及びアミンカチオン（アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルア

30

40

50

ミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどが挙げられるが、これらに限らない)が挙げられる。本開示の薬学的に許容される塩には、親化合物の従来の非毒性の塩であって、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された塩が含まれる。本開示の薬学的に許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から、従来の化学的方法によって合成できる。概して、このような塩は、遊離な酸形態または塩形態のこれらの化合物と、化学量論的量の適切な塩基または酸を水もしくは有機溶媒またはこれら2の混合物中で反応させることによって調製でき、概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒質が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008及びBerge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977)に見られ、これらのそれぞれは、参照により、その全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0491】

「薬物動態」という用語は、生きた生物に投与した物質の作用の決定に関する場合、分子または化合物の特性のいずれか1つ以上を指す。薬物動態は、吸収、分布、代謝及び排泄の程度及び速度を含め、いくつかの領域に分類される。これは一般にADMEと言われ、(A)吸収は、物質が血液循環に入るプロセスであり、(D)分布は、物質が身体の流体及び組織の全体に分散または拡散することであり、(M)代謝(または生体内変換)は、親化合物が娘代謝物に不可逆性に変換されることであり、(E)排泄(または排除)は、物質が身体から排除されることを指す。稀なケースでは、いくつかの薬物は、身体組織に不可逆的に蓄積する。

20

【0492】

「薬学的に許容される溶媒和物」という用語は、本明細書で使用する場合、本開示の化合物であって、その結晶格子に、適切な溶媒の分子が組み込まれている化合物を意味する。適切な溶媒は、投与量において、生理的に耐えられる。例えば、溶媒和物は、結晶化、再結晶化または沈殿によって、有機溶媒、水またはこれらの混合物を含む溶液から調製してよい。適切な溶媒の例は、エタノール、水(例えば、一水和物、二水和物及び三水和物)、N-メチルピロリジノン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N, N'-ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N'-ジメチルアセトアミド(DMAC)、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMEU)、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン(DMPU)、アセトニトリル(ACN)、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、2-ピロリドン、安息香酸ベンジルなどである。水が溶媒であるときには、その溶媒和物は、「水和物」という。

30

【0493】

「物理化学的」という用語は、物理的及び／または化学的な特性を意味するか、またはその特性に関するものである。

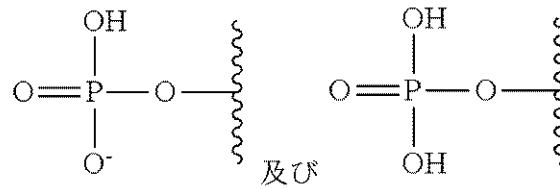
40

【0494】

「リン酸」という用語は、当業者によって理解されているような通常の意味で用いられており、そのプロトン化形態、例えば

50

【化 1 7】



を含む。

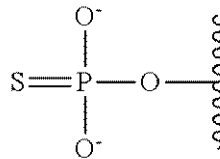
10

本明細書で使用する場合、「一リン酸塩」、「二リン酸塩」及び「三リン酸塩」という用語は、当業者によって理解されているような通常の意味で用いられており、プロトン化形態を含む。

【0 4 9 5】

「ホスホロチオエート」という用語は、下記の一般式の化合物、

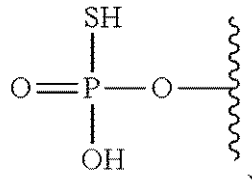
【化 1 8】



20

そのプロトン化形態、例えば、

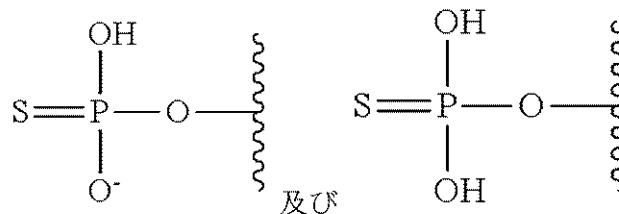
【化 1 9】



30

ならびにその互変異性体、例えば、

【化 2 0】



40

を指す。

【0 4 9 6】

「予防すること」という用語は、感染、疾患、障害及び／または病態の発症を部分的にまたは完全に遅らせること、特定の感染、疾患、障害及び／または病態の症状、特徴または臨床徴候の1つ以上の発現を部分的にまたは完全に遅らせること、特定の感染、疾患、

50

障害及び／または病態の症状、特徴または徴候の1つ以上の発現を部分的にまたは完全に遅らせること、感染、特定の疾患、障害及び／または病態からの進行を部分的にまたは完全に遅らせること、及び／または感染、疾患、障害及び／または病態と関連する病変を発現するリスクを低下させることを指す。

【0497】

「タンパク質切断部位」という用語は、化学的、酵素的または光化学的な手段によって、アミノ酸鎖の切断を制御された形で行うことができる部位を指す。

【0498】

「タンパク質切断シグナル」という用語は、切断用のポリペプチドにフラッグまたはマークを付ける少なくとも1つのアミノ酸を指す。

【0499】

「対象とするタンパク質」または「所望のタンパク質」という用語には、本明細書に示されているタンパク質、ならびにその断片、変異体、バリエーション及び改変体が含まれる。

【0500】

「精製する」、「精製された」、「精製」という用語は、実質的に純粋なものにするか、または望ましくない構成成分、汚染物質、添加混合物もしくは不完全物から清澄化することを意味する。

【0501】

「RNA」という用語は、リボヌクレオチド残基を少なくとも1つ含む分子を意味する。「リボヌクレオチド」とは、 β -D-リボフラノース部分の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。この用語には、二本鎖RNA、一本鎖RNA、単離RNA、例えば、部分的に精製したRNA、本質的に純粋なRNA、合成RNA、組み換え作製したRNA、ならびに1つ以上のヌクレオチドの付加、欠失、置換及び／または改変によって、天然のRNAとは異なる改変RNAが含まれる。このような改変としては、例えば、干渉RNAの末端（複数可）に、または内部に、例えば、そのRNAのヌクレオチドの1つ以上に、ヌクレオチドではない物質を付加することを挙げることができる。本開示のRNA分子内のヌクレオチドは、標準的ではないヌクレオチド、例えば、非天然のヌクレオチド、または化学合成したヌクレオチドもしくはデオキシヌクレオチドを含むこともできる。これらの改変RNAは、天然のRNAのアナログと称することができる。本明細書で使用する場合、「リボ核酸」及び「RNA」という用語は、リボヌクレオチド残基を少なくとも1つ含む分子を指し、siRNA、アンチセンスRNA、一本鎖RNA、マイクロRNA、mRNA、非コードRNA及び多価RNAが挙げられる。

【0502】

「試料」または「生体試料」という用語は、その組織、細胞または構成成分の部分のサブセット（例えば、体液（血液、粘液、リンパ液、滑液、脳脊髄液、唾液、羊水、臍帯血、尿、膿液及び精液が挙げられるが、これらに限定されない）を指す。試料には、生物全体、もしくはその組織、細胞もしくは構成成分の部分のサブセットから調製したホモジネート、溶解液もしくは抽出液、またはその画分もしくは一部をさらに含めてもよく、例えば、血漿、血清、髄液、リンパ液、皮膚、気道、腸管及び尿生殖器管の外側部分、涙、唾液、ミルク、血液細胞、腫瘍、器官が挙げられるが、これらに限定されない。試料はさらに、媒質、例えばニュートリエントブロスまたはゲルを指し、これらは、細胞成分、例えばタンパク質または核酸分子を含んでよい。

【0503】

「シグナル配列」という語句は、タンパク質の輸送または局在化を誘導できる配列を指す。

【0504】

「有意な」または「有意に」という用語は、「実質的に」という用語と同義的に用いられている。

【0505】

「単回用量」という語句は、1回用量／1度／1つの経路／1つの接触点で、すなわち

10

20

30

40

50

1 回の投与イベントで投与されるいずれかの医薬の用量である。

【0506】

「類似性」という用語は、ポリマー分子間、例えばポリヌクレオチド分子（例えば DNA 分子及び／または RNA 分子）間、及び／またはポリペプチド分子間の関連性全体を指す。ポリマー分子の互いの類似性パーセントの計算は、当該技術分野で理解されているように、類似性パーセントの計算では保存的置換を考慮することを除き、同一性パーセントの計算と同じ方式で行うことができる。

【0507】

「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物が 1 つ以上の溶媒分子と物理的に会合しているものを意味する。この物理的会合では、イオン結合及び共有結合（水素結合を含む）の程度は様々である。ある特定の場合では、溶媒和物は、例えば、1 つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれているときには単離できる。「溶媒和物」には、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方が含まれる。適切な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。

【0508】

「分割用量」という用語は、単回用量または 1 日当たりの総用量を 2 回以上の用量に分けたものである。

【0509】

「安定な」という用語は、反応混合物から有用な純度まで単離するのに耐えるほど十分に頑強であり、好ましくは、有効な治療剤に調合できる化合物を指す。

【0510】

「安定させる」、「安定化した」、「安定化した領域」という用語は、安定させるか、または安定になることを意味する。

【0511】

「置換された」という用語は、水素以外の所定の基、またはそれぞれ、同じであるかもしくは異なることができる、例えば、独立して選択されていることができる 1 つ以上の基、部分もしくはラジカルへの置換を意味する。

【0512】

「実質的に」という用語は、対象となる特徴または特性の完全またはほぼ完全な程度または度合いを示す定性的な状態を指す。生物学的及び化学的な現象が、完結したり及び／または完結に向かったり、あるいは絶対的な結果をもたらしたり、または絶対的な結果を回避したりするのは、あったとしても稀であることを生物学分野の当業者は理解するであろう。したがって、「実質的に」という用語は、本明細書では、多くの生物学的及び化学的な現象に特有の、完全性が欠如している可能性を述べる目的で使用する。

【0513】

「実質的に等しい」という語句は、投与間の時間差に関するものであり、この用語は、± 2 % を意味する。

【0514】

「実質的に同時に」という語句は、複数回の投与に関するものであり、この用語は、2 秒以内を意味する。

【0515】

「～に罹患している」という語句は、疾患、障害及び／または病態「に罹患している」個体が、疾患、障害及び／または病態と診断されているか、あるいは疾患、障害及び／または病態の 1 つ以上の症状を示していることに関するものである。

【0516】

「～に罹患しやすい」という語句は、疾患、障害及び／または病態「に罹患しやすい」個体が、その疾患、障害及び／または病態と診断されていないか、及び／またはその疾患、障害及び／または病態の症状を示していない可能性があるが、疾患またはその症状を発現する傾向があることに関するものである。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／または病態（例えば、がん）に罹患しやすい個体は、（1）その疾患、障害及び／または

10

20

30

40

50

病態の発現と関連する遺伝子変異、(2) その疾患、障害及び／または病態の発現と関連する遺伝子多型、(3) その疾患、障害及び／または病態と関連するタンパク質及び／または核酸の発現及び／または活性の増大及び／または低下、(4) その疾患、障害及び／または病態の発現と関連する習慣及び／またはライフスタイル、(5) その疾患、障害及び／または病態の家族歴、ならびに(6) その疾患、障害及び／または病態の発現と関連する微生物への暴露及び／または感染の1つ以上を特徴とし得る。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／または病態に罹患しやすい個体は、その疾患、障害及び／または病態を発現することになる。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／または病態に罹患しやすい個体は、その疾患、障害及び／または病態を発現しないことになる。

【0517】

「合成」という用語は、人の手によって作製、調製及び／または製造することを意味する。本開示のポリヌクレオチドもしくはポリペプチド、またはその他の分子の合成は、化学または酵素によるものであってよい。

【0518】

「標的細胞」という用語は、対象とするいずれか1つ以上の細胞を指す。その細胞は、*in vitro*、*in vivo*、*in situ*、または生物の組織もしくは器官で見られてよい。その生物は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト、最も好ましくは患者であってよい。

【0519】

「治療剤」という用語は、対象に投与したときに、治療作用、診断作用及び／または予防作用があるか、及び／または所望の生体作用及び／または薬理作用を誘発するいずれかの薬剤を指す。

【0520】

「治療有効量」という用語は、薬剤（例えば、核酸、薬物、治療剤、診断剤、予防剤などを）の送達量であって、感染症、疾患、障害及び／または病態に罹患しているか、またはそれらに罹患しやすい対象に投与したときに、その感染症、疾患、障害及び／または病態を治療したり、その症状を改善したり、診断したり、予防したり及び／またはその発症を遅らせたりするのに十分である量を意味する。

【0521】

「治療上有効な転帰」という用語は、感染症、疾患、障害及び／または病態に罹患しているか、またはそれらに罹患しやすい対象において、その感染症、疾患、障害及び／または病態を治療したり、その症状を改善したり、診断したり、予防したり及び／またはその発症を遅らせたりするのに十分である転帰を意味する。

【0522】

「1日当たりの総投与量」という用語は、24時間の期間に投与または処方する量である。この総投与量は、単回用量として投与してもよい。

【0523】

「転写因子」という用語は、例えば、転写の活性化または抑制によって、DNAがRNAに転写されるのを調節するDNA結合タンパク質を指す。転写因子には、転写の調節を単独で行うものもあれば、他のタンパク質と連携して作用するものもある。いくつかの転写因子は、ある特定の条件下で、転写の活性化と抑制の両方を行うことができる。一般に、転写因子は、所定の標的配列、または標的遺伝子の調節領域内の所定のコンセンサス配列と類似性の高い配列に結合する。転写因子は、単独で、または他の分子との複合体で、標的遺伝子の転写を調節し得る。

【0524】

「治療すること」という用語は、特定の感染症、疾患、障害及び／または病態の1つ以上の症状または特徴を部分的にまたは完全に緩和、低減、改善、軽減したり、その発症を遅らせたり、進行を抑えたり、重症度を低下させたり、及び／または発症率を低下させたりすることを指す。例えば、がんを「治療すること」は、腫瘍の生存、成長及び／または拡散を抑えることを指してよい治療は、疾患、障害及び／または病態の徴候を示していな

10

20

30

40

50

い対象、及び／または疾患、障害及び／または病態の初期徴候しか示していない対象に、その疾患、障害及び／または病態と関連する病変を発現するリスクを低下させる目的で行ってもよい。

【0525】

「非修飾」という用語は、いずれかの方法で変化させる前のいずれかの物質、化合物または分子を指す。非修飾とは、必ずしも当てはまるわけではないが、野生型または天然型の形態の生体分子を指してもよい。分子に一連の修飾を行ってよく、それによって、それぞれの修飾分子は、それ以降の修飾の際に、「非修飾の」出発分子として機能してよい。

【0526】

本明細書に記載されている化合物は、不斉化合物（例えば、立体中心を1つ以上有する化合物）であることができる。別段に示されていない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどのすべての立体異性体が意図されている。不斉置換された炭素原子を含む本開示の化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離できる。光学活性な出発物質から光学活性体を調製する方法は、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によるなど、当該技術分野において知られている。多くの幾何異性体のオレフィン、C=N二重結合なども、本明細書に記載されている化合物に存在することができ、このような安定な異性体のいずれも、本開示で想定されている。本開示の化合物のシス幾何異性体及びトランス幾何異性体が記載されており、異性体の混合物として単離してもよいし、または別々の異性体形態として単離してもよい。

【0527】

本開示の化合物には、互変異性体形態も含まれる。互変異性体形態は、単結合と、隣接する二重結合との変換、及びプロトンの同時移動に起因する。互変異性体形態には、異性化プロトン化状態であるプロトン互変異性体であって、同じ組成式及び総電荷であるプロトン互変異性体が含まれる。プロトン互変異性体の例としては、ケトン-エノールのペア、アミド-イミド酸のペア、ラクタム-ラクチムのペア、アミド-イミド酸のペア、エナミン-イミンのペア、及び環状形態が挙げられ、環状形態では、1H-イミダゾール及び3H-イミダゾール、1H-トリアゾール、2H-トリアゾール及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-イソインドール及び2H-イソインドール、ならびに1H-ピラゾール及び2H-ピラゾールなど、プロトンが、複素環式系の2つ以上の位置を占めることができる。互変異性体形態は、平衡状態にあるか、または適切な置換によって、1つの形態に立体的に固定されていることができる。

【0528】

本開示の化合物には、中間体または最終化合物に存在する原子からなるあらゆる同位体も含まれる。「同位体」とは、原子番号は同じであるが、核内の中性子の数が異なることに起因して、質量数が異なる原子を指す。例えば、水素の同位体としては、三重水素及び重水素が挙げられる。

【0529】

本開示の化合物及び塩は、常法によって、溶媒または水分子と組み合わせて調製して、溶媒和物及び水和物を形成できる。

【0530】

「半減期」という用語は、量、例えば、核酸またはタンパク質の濃度または活性が、とある期間の開始時に測定した場合の値の半分になるのに要する時間である。

【0531】

「*in vitro*」という用語は、生物（例えば、動物、植物または微生物）内ではなく、人工的な環境、例えば、試験管または反応容器、細胞培養液、ペトリ皿などで行うイベントを指す。

【0532】

「*in vivo*」という用語は、生物（例えば、動物、植物もしくは微生物、またはその細胞もしくは組織）内で行うイベントを指す。

【0533】

10

20

30

40

50

「モノマー」という用語は、1単位、例えば1つの核酸を指し、同じ種類または異なる種類の別の分子と連結して、オリゴマーを形成し得る。いくつかの実施形態では、モノマーは、アンロック核酸、すなわちUNAモノマーであってよい。

【0534】

「中性脂質」という用語は、所定のpHで、非荷電または中性のいずれかの両性イオン性形態で存在する脂質種を意味する。生理的pHでは、このような脂質としては、例えば、ジアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジリエタノールアミン、セラミド、スフィンゴミエリン、セファリン、コレステロール、セレブロシド及びジアシルグリセロールが挙げられる。

【0535】

「非カチオン性脂質」という用語は、両親媒性脂質、中性脂質またはアニオン性脂質を意味し、本明細書に記載されている。

【0536】

「オリゴマー」という用語は、「ポリヌクレオチド」と同義的に用いられていることがあり、モノマーを少なくとも2つ含む分子を指し、DNA及びRNAなどのオリゴヌクレオチドを含む。RNAモノマー及び／またはアンロック核酸（UNA）モノマーを含むオリゴマーの場合には、本開示のオリゴマーは、コード配列（CDS）に加えて、配列を含んでよい。これらの追加配列は、非翻訳配列、すなわち、宿主細胞によってタンパク質に変換されない配列であってよい。これらの非翻訳配列は、5'キャップ、5'非翻訳領域（5'UTR）、3'非翻訳領域（3'UTR）及びテール領域、例えばポリAテール領域を含むことができる。本明細書にさらに詳しく記載されているように、これらの非翻訳配列のいずれも、1つ以上のUNAモノマーを含んでよく、これらのUNAモノマーは、宿主細胞の機構によっては翻訳できない。本開示の関連では、「mRNA配列」、「mRNA配列」、「翻訳可能なポリヌクレオチド」または「翻訳可能な化合物」は、タンパク質またはその断片、例えば、ヒトCFTRタンパク質またはその断片に変換できるRNA領域、例えば、RNAのコード領域（例えば、ヒトCFTRのコード配列、またはそのコドン最適化型）を含む配列を指す。

【0537】

「対象」または「患者」という用語は、例えば、実験、診断、予防及び／または治療の目的で、本開示による組成物を投与し得るいずれかの生物を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類及びヒトなどの哺乳動物）及び／または植物が挙げられる。

【0538】

「翻訳可能な」という用語は、「発現可能な」という用語と同義的に用いられていることがあり、ポリヌクレオチドまたはその一部が、宿主細胞によってポリペプチドに変換されることができることを指す。当該技術分野において理解されるように、翻訳は、細胞の細胞質中のリボソームがポリペプチドを作るプロセスである。翻訳では、メッセンジャーRNA（mRNA）が、リボソーム複合体中でtRNAによってデコーディングされて、所定のアミノ酸鎖またはポリペプチドが産生される。さらに、「翻訳可能な」という用語は、本明細書でオリゴマーに関して使用するときには、そのオリゴマーの少なくとも一部、例えば、オリゴマー配列のコード領域（コード配列またはCDSとしても知られている）が、タンパク質またはその断片に変換できることを意味する。

【0539】

「翻訳効率」という用語は、*in vitro*または*in vivo*において、mRNA配列の翻訳によってタンパク質またはポリペプチドが産生される尺度を指す。本開示は、1つ以上のUNAモノマーと相当数の核酸モノマーを含むことができる一連のmRNA配列分子を提供し、そのmRNA配列は、ポリペプチドまたはタンパク質をもたらすように発現可能であることができる。

【0540】

治療上有効な転帰：本明細書で使用する場合、「治療上有効な転帰」という用語は、感

10

20

30

40

50

染症、疾患、障害及び／または病態に罹患しているか、またはそれらに罹患しやすい対象において、その感染症、疾患、障害及び／または病態を治療したり、その症状を改善したり、診断したり、予防したり及び／またはその発症を遅らせたりするのに十分である転帰を意味する。

【0541】

「単位用量」という用語は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の個別量を指す。その活性成分の量は概して、その活性成分の用量であって、対象に投与することになる用量、及び／またはそのような用量の利便的な一部分（そのような用量の2分の1もしくは3分の1が挙げられるが、これらに限定されない）と等しくてよい。

【実施例】

【0542】

本開示は、下記の実施例でさらに説明されているが、それらの実施例は、請求項に記載されている本開示の範囲を限定しない。

【0543】

実施例1：hCFTFR mRNA-脂質調合物の調製

この実施例には、mRNAコンストラクト、mRNA-脂質調合物の調製のための一般的な方法、及びこれらの特徴づける方法が示されている。

【0544】

in vitro転写のプロトコール

hCFTFR mRNAのコンストラクトは、T7RNAポリメラーゼの媒介によるDNA依存性のRNA転写を用いて、in vitroで合成した。その転写反応では、所望のポリヌクレオチド構成に応じて、修飾ウリジン三リン酸(UTP)及び非修飾UTPを使用した。使用した修飾UTPには、5-メトキシ-UTP(5MeOU)、N¹-メチルシュードUTP(N1MPU)、N¹-メトキシメチルシュードUTP(N1-MOM)、5-ヒドロキシメチルUTP、5-カルボキシUTP、及び修飾体の混合物が含まれ、UTRのそれぞれの組み合わせにおいて、直鎖状にした鑄型を用いた。カラムクロマトグラフィーを用いて、そのmRNAを精製し、その精製により、酵素反応を用いて、合成されたすべてのmRNAのDNA鑄型及び二本鎖RNAのコンタミネーションを除去した。続いて、そのmRNAを濃縮し、緩衝液を交換した。

【0545】

そのmRNAコンストラクトには、5' m⁷GpppGmというキャップと、約80～約125個のアデニン分のヌクレオチド長のポリAテールも含めた。

【0546】

脂質封入型mRNAの調製

エタノール中の脂質(イオン化可能なカチオン性脂質：DSPC：コレステロール：PEG-DMG)と、本明細書に記載されている様々なCFTFR mRNA(具体的な配合は、下記の実施例に記載されている)であって、クエン酸緩衝液に溶解させたCFTFR mRNAとを混合することによって、脂質封入型mRNA粒子を調製した。その製剤で使用するイオン化可能なカチオン性脂質は、上記の式Iの所定の脂質であった。その混合した物質をリン酸緩衝液で速やかに希釈した。再生セルロース膜(100kD MWCO)を用いて、リン酸緩衝液に対して透析することによって、または修飾ポリエーテルスルホン(mPES)製の中空繊維膜(100kD MWCO)を用いたタンジェンシャルフロー濾過(TFF)によって、エタノールを除去した。エタノールが完全に除去されたら、40～60mMのNaClと7～12%のスクロースを含むHEPES(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸)緩衝液(pH7.3)に、その緩衝液を交換した。その製剤を濃縮してから、PESフィルターを用いて、0.2µmで濾過した。次に、その製剤中のmRNA濃度をRibogreenの蛍光定量アッセイによって測定してから、40～60mMのNaCl、7～12%のスクロースを含むとともに、グリセロールをさらに含むHEPES緩衝液(pH7.3)で希釈することによって、その濃度を所望の終濃度に調整した。続いて、最終的な製剤を0.2µmフィルターで濾

10

20

30

40

50

過し、ガラスバイアルに充填し、ストッパーをかけ、栓をして、 $-70 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存した。凍結したその製剤において、RiboGreenアッセイによってmRNA含有量及び封入率(%)を、断片分析計によってmRNAの完全性を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって脂質含有量を、Malvern Zetasizer Nano ZSで動的光散乱によって粒径を、pH及び浸透圧を特徴付けた。

【0547】

In-Cell Western (ICW)

In-Cell Western (ICW) アッセイは、そのmRNA-脂質調合物が細胞にトランスフェクションされて、対象とするタンパク質を発現する効力及び能力を評価する目的で開発された。このアッセイでは、96ウェルのコラーゲンプレートを用いて、ウシ胎児血清(FBS)を含むダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中に、細胞を適切な密度で播種した。最適なコンフルエンスで、トランスフェクション試薬ミックス(MessengerMax(商標)及びOpti-MEM(登録商標))で希釈した標的mRNAを細胞にトランスフェクションした。その細胞をCO₂インキュベーターに入れて成長させた。所望の時点に培地を除去し、その細胞を新鮮な4%パラホルムアルデヒド(PFA)で20分固定した。その後、固定液を除去し、TWEEN(TBST)を含むトリス緩衝生理食塩水で、その細胞を数回、毎回5分浸透化処理した。浸透化処理・洗浄が完了したら、その細胞をブロッキング緩衝液(ODYSSEY(登録商標)Blocking Buffer(PBS)(Li-Cor, Lincoln, NE))と45分インキュベートした。次に、一次抗体を加え、1時間、室温でインキュベートした。続いて、その細胞をTBSTで数回洗浄し、ブロッキング緩衝液で希釈したとともに、染色薬CellTag700を含む二次抗体と1時間インキュベートした。最後に、その細胞をTBSTで数回洗浄した後、トリス緩衝生理食塩水TBSTで最後の洗浄を行った。検出システムLi-COR(登録商標)を用いて、そのプレートをイメージングし、そのデータを、CellTag700によって標識された細胞の総数に対して正規化した。ICWアッセイの具体的な結果については、下に論じられている。

【0548】

実施例2: ex vivoでの肺外植片のプロトコール

実施例1に記載されているように調製したCFTR mRNA-脂質調合物が、ヒト肺で発現する能力を評価するために、試験を行った。この実施例には、ヒト肺外植片試験のプロトコールの材料及び方法の一般的な説明が示されている。

【0549】

CFではない個体と、CFである個体の両方から得たヒト肺外植片をNational Development and Research Institutes, Inc. (NDR) から得た。スライス培養片を得るまでの扱い及び処理のいずれも、BSL-2条件下で行った。簡潔に述べると、肺を空にし、1.5%の低融点アガロースを吹き入れた。次に、コアリングツールを用いて、円錐状の断片を切り出し、ブロックを作製し、スライスミクロトームを用いて、250 μm のスライスを切断した。そのスライスを、培養培地であるダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中で培養した。数回洗浄して、過剰なアガロースを除去した後、試験する肺の種類(すなわち、CFである肺またはCFではない肺)に、適切な抗生物質を含むDMEM培養培地を加え、そのスライスを、実施例1で調製したような様々なCFTR mRNA-脂質調合物とともに培養した。トランスダクションから24時間後、そのスライスをホモジナイズし、ウエスタンブロット(WB)解析用に調製した。乳酸脱水素酵素(LDH)キット(ThermoFisher Scientific)を用いて、細胞の生存能の測定を行って、培養下のスライスの生存能を確かめた。CFではない肺では、抗生物質には、ペニシリン及びストレプトマイシンを含めた。CFである肺では、抗生物質には、アンホテリシン、セフトラジウム、トブラマイシン、バンコマイシン、シプロフロキサシン、コリマイシン、スルファメトキサゾール、フルコナゾール、ナイスチン、抗生物質-抗真菌剤、塩酸テトラサイクリン、リファンピシン及びアジスロマイシンを含めた。

【0550】

実施例3：CFTR配列のスクリーニング

天然のヒトCFTR配列(hCFTR)に基づき、コドン最適化配列を設計し、試験を行って、様々な配列の翻訳効率を比較した。これらの試験では、未調合のhCFTR mRNAをCF気管支上皮(CFBE)細胞にトランスフェクションした。CFBEは、F508の欠失についてホモ接合型であるCF患者の気管支上皮から作られた不死化細胞株である。CFBE細胞は、CFとのその臨床的関連性と、極性化してタイトジャンクションを形成する能力により、CFTRの機能と、小分子に対する応答を調べるのに用いられている。

【0551】

トランスフェクションから24時間後に、ヒトCFTR抗体を用いたIn-Cell Western及びOn-Cell Westernのアッセイ(ICW、OCW)によって、様々なhCFTR mRNAの発現レベルを求めた。両方のアッセイの相関関係をプロットし、その結果は、図1に示されている。この図では、「Unt」は、トランスフェクションしていないネガティブコントロールを表し、このコントロールは、この試験のベースラインを形成していた。様々なhCFTR mRNAコンストラクトを、それぞれの発現プロファイルに基づき順位付けした。図1に示されているように、特に多く発現したもの(灰色のドット)、発現が低度から中度であったもの(黒色のドット)、天然型の配列(灰色の四角)及びベースライン(Unt)がプロットされている。コンストラクト2099.1(配列番号72)、1835.1(配列番号53)、2095.1(配列番号68)、2096.1(配列番号69)及び2093.1(配列番号66)ではいずれも、発現レベルが優れていたことを見て取ることができる。これらのコンストラクトの「.1」は、ウリジンの100%がN1MPUである状態で、mRNAが合成されたことを示している。実施例1に記載されているように、これらのコンストラクトには、5'キャップ及びポリAテールをさらに含めた。

【0552】

実施例4：トランスフェクションしたCFBE細胞で特定されたUTR/ORFの組み合わせ

追加のhCFTRコンストラクトを調製して、様々なUTRがhCFTR mRNAの発現レベルに及ぼす作用を評価した。それぞれのhCFTRコンストラクトのコード領域には、配列番号47のコード領域から取った参照配列を含めたが、この配列は、点変異を導入することによって若干変化させて、クリプティックプロモーター領域を除去してある野生型hCFTRにおいて、一般的に用いられているmRNA配列である。(Chow et al., (1997) PNAS 94:14695-14700)。参照配列コード領域用に、UTRライブラリーを設計し、所定のUTRを参照配列コード領域と組み合わせた。続いて、未調合のUTR最適化型hCFTR mRNA配列を、CFBE細胞にトランスフェクションすることによってin vitroで試験した。トランスフェクションから24時間後及び48時間後に、hCFTR特異的抗体と、実施例1に記載されているICWアッセイとを用いることによって、発現レベルを測定した。その結果は図2に示されており、この図は、トランスフェクションから24時間後と48時間後の様々なコンストラクトの発現レベルの相関関係のプロットである。参照配列のネガティブコントロール(コンストラクト764.1、配列番号47とも称されている)と比べて、コンストラクト1835.1(配列番号53)及び1831.1(配列番号49)で、特に優れた発現レベルが見られたことを見て取ることができる。これらのコンストラクトには、配列番号106の5'UTR(TEV)が含まれていたが、このことにより、このUTRがhCFTRの発現を予想外にも増強することが示されている。

【0553】

実施例5：in vitroでのCバンドのCFTRタンパク質のレベル

さらなる試験を行って、様々なhCFTR mRNAコンストラクトの発現を参照配列mRNAに対して比較した。試験したコンストラクトは、1831.1(配列番号49)

、1833.1（配列番号51）、1835.1（配列番号53）、766.1（配列番号48）及び参照配列コンストラクトの764.1（野生型hCFTR mRNA、配列番号47）であった。CFBE細胞に、未調合のコドン最適化型hCFTR mRNA及び参照配列mRNAをトランスフェクションし、hCFTRに特異的な一次抗体を使用したウエスタンブロット（WB）アッセイを用いて、タンパク質レベルについてさらに解析した。結果は図3に示されている。Cバンド（分子量約170kDaに見られる）を定量することによって、発現の程度を測定したが、このバンドは、すべてに糖鎖が付加された成熟CFTRタンパク質を表し、その結果は、図4にグラフ化されている。図3及び4では、解析したコドン最適化型hCFTR mRNAのすべて（配列番号49、51、53、48）で、参照配列（配列番号47）よりも高いタンパク質発現レベル（強いシグナル）が見られたことを見て取ることができる。「Unt」と記されたレーンは、ネガティブコントロールの細胞を表しており、この細胞にはトランスフェクションしておらず、この試料では、予想どおりに、Cバンドは検出されなかった。

10

【0554】

実施例6：トランスフェクションしたhCFTR mRNAは、すべてに糖鎖が付加されている

さらなる実験を行って、hCFTR mRNAによって発現されたタンパク質が、完全にプロセシングされて、完全に成熟したCFTRタンパク質になったことを確認した。膜結合タンパク質として、CFTRのバイोजェネシスにより、CFTRは小胞体（ER）及びゴルジ体に取り込まれる。ER内では、そのCFTRポリペプチドは、2つの部位でコア糖鎖付加が行われ、続いてゴルジ体内で、細胞膜のレベルで維持される複合糖鎖付加を受ける。ウエスタンブロットで評価するときには、コア糖鎖付加が行われた未成熟形態のCFTRはさらに移動し、「Bバンド」と称される。複合糖鎖付加形態のCFTRは、ゴルジ体を通じたことを表しているが、必ずしも細胞膜で発現したことを表しているのではなく、その分子量が大きめなことから、ゲル電気泳動の際ゆっくり移動し、「Cバンド」と称されている。CFTRタンパク質の複合糖鎖付加は、膜安定性を延長させるのに関与すると見られているので、重要である。このことは、ウエスタンブロットアッセイで観察すると、F508del CFTRタンパク質で、「Cバンド」のレベルの著しい低下が見られるという観察結果によって裏付けられている（J. Cell Sci., 2008. 121（Pt 17）：p. 2814-23）。典型的には、Aバンドは、分子量約130～140kDaで観察され、糖鎖付加が不完全な未成熟形態のCFTRに対応する。Bバンドも、糖鎖付加が不完全な（「コア糖鎖が付加されされた」）CFTRに典型的なものであり、分子量約150kDaで観察される。対照的に、完全に成熟した糖鎖付加CFTRタンパク質は、Cバンドで特定され、このバンドは、分子量約170kDaに相当する。

20

30

【0555】

この試験では、CFBE細胞に、未調合のコドン最適化型hCFTR mRNA（配列番号53）をトランスフェクションした。試料を細胞質画分（Cyto）と膜（Mb）画分に分けた。1試料セットの画分に対して、糖鎖除去プロセスを行い（糖鎖除去型）、別の試料セットの画分には、この処理を行わなかった（糖鎖付加型）。続いて、この2つの試料セットにおいて、hCFTRと細胞膜画分（ナトリウムカリウムATPase）に特異的な一次抗体を用いたウエスタンブロット（WB）によってタンパク質発現レベルを解析した。そのWBアッセイの結果は、図5に示されている。この図で見られるように、糖鎖付加型の試料セット及び糖鎖除去型の試料セットのいずれでも、hCFTRに特異的なバンドは細胞質画分（Cyto）では見られなかった。いずれの試料セットでも、膜画分（Mb）では、hCFTRに特異的なバンドが見られた。しかしながら、糖鎖付加型の試料では、Bバンドで見られたタンパク質は少量で、大半は、すべてに糖鎖が付加されたCバンドのタンパク質であり、Aバンドのタンパク質は見られず、糖鎖除去型の試料では、糖鎖付加されていないAバンドのタンパク質の量は有意であり、BバンドまたはCバンドのタンパク質は見られなかった。これらの結果から、コドン最適化型hCFTR mRNA

40

50

Aは主に、すべてに糖鎖が付加された成熟hCFTRタンパク質を発現するとともに、hCFTRが細胞膜に完全に移行することが示されている。

【0556】

実施例7：in vitroでのhCFTRの共焦点免疫蛍光

共焦点免疫蛍光顕微鏡を用いて、本明細書に記載されているmRNAによって発現されたhCFTRタンパク質が、トランスフェクション細胞の細胞膜にあるかを判断した。この実験では、CFBE細胞に、コドン最適化型hCFTR mRNA（配列番号53、コンストラクト1835.1ともいう）をトランスフェクションし、免疫蛍光法用に、hCFTRに特異的な免疫蛍光抗体プローブと、対比染色液としてのDAPIを用いて処理した。ネガティブコントロールとして、非トランスフェクション細胞（Unt）も、hCFTRに特異的な免疫蛍光抗体プローブと、対比染色液としてのDAPIで処理した。DAPIによる対比染色は、細胞核を示している。蛍光画像は図6に示されている。これらの画像では、DAPIによる対比染色によって見られるように、トランスフェクションしなかった試料（左パネル）と、コドン最適化型hCFTR mRNAをトランスフェクションした試料の両方で、細胞核に対応する大きい円状構造体がいくつか見られた。対照的に、hCFTRに特異的な免疫蛍光抗体プローブと関連する免疫蛍光は、hCFTR mRNAをトランスフェクションした細胞の画像のみで、対比染色された核から間隔をあけて均一に分布していた。これにより、hCFTRタンパク質が、トランスフェクション細胞の細胞膜にあることが示され、実施例6に記載されている結果と一致する。

10

20

【0557】

実施例8：トランスフェクションしたFRT細胞でのhCFTR mRNAの用量応答

所定のコドン最適化型mRNAコンストラクトでのhCFTRの発現をアリコートレベルの相関関係として調べた。この試験では、FRT（フィッシャーラット甲状腺）細胞に、所定のコドン最適化型hCFTR mRNA及び参照配列（配列番号47、コンストラクト764.1）のそれぞれの未調合のアリコート0 μ g、0.3 μ g及び0.5 μ gをトランスフェクションした。この試験で用いたhCFTRコンストラクトは、1835.1（配列番号53）、2093.1（配列番号66）、2095.1（配列番号68）、2096.1（配列番号69）及び2099.1（配列番号72）であった。トランスフェクション後、タンパク質溶解液を、上記の実施例に記載されているようなWBによって解析した。Cバンドレベルを解析し、これらのコンストラクトのそれぞれについて、アリコートレベルごとにプロットした。結果は図7に示されている。0.3 μ g及び0.5 μ gの両方のレベルで、いずれのコドン最適化型コンストラクトでも、参照配列よりも発現が多かった。0.3 μ gのレベルのコドン最適化型コンストラクトでは、発現レベルが比較的似通っていたことも見て取ることができる。しかしながら、図7に示されているように、0.5 μ gのレベルでは、各種のコドン最適化型コンストラクト間で明らかに異なることを見て取ることができ、それらのコンストラクトで、Cバンドタンパク質の発現レベルに基づき、違いを順位付けしたところ、Cバンドが最も高度に発現されたコンストラクトは、配列番号53であった。

30

40

【0558】

実施例9：mCherry mRNAをトランスフェクションしたFRT細胞でのトランスフェクション効率

FRT細胞に、用量依存的にmRNAが効果的にトランスフェクションされることをさらに確認するために、FRT細胞に、単量体の赤色蛍光タンパク質mCherryを発現するmRNAを0.5 μ g、1 μ g及び2 μ gでトランスフェクションした。トランスフェクションから6時間後、共焦点免疫蛍光顕微鏡を用いて、トランスフェクションした細胞をイメージングした。その結果は図8に示されており、上パネルは、トランスフェクションした細胞の蛍光画像を用量レベルごとに示しており、下パネルは、トランスフェクションしなかった細胞の画像を示している。そのトランスフェクション効率は80%であったことがわかり、mCherry発現は用量依存的に増加し、5 μ gで処理した細胞では、0.5 μ g及び1 μ gで処理した細胞よりも蛍光強度が有意に高かった。したがって、この

50

実験では、F R T細胞に、用量依存的にm R N Aが効果的にトランスフェクションされることが確認されている。

【0559】

実施例10：所定のh C F T R m R N AをトランスフェクションしたF R T細胞での有効性

さらなる試験を行って、所定のm R N Aコンストラクトによって発現されたh C F T Rタンパク質の活性と、これらのタンパク質が、適正に開閉して、イオンを適正に輸送させることができるかを評価した。これらの試験では、F R T細胞の気液界面（A L I）細胞培養モデルを用いて、未調合のサブセットのコドン最適化型h C F T R m R N Aを、0.5 μ g ~ 2 μ gのm R N A（2 μ gの用量は示されていない）という範囲の様々な用量で、そのF R T細胞にトランスフェクションした。A L Iは、その細胞の基底表面が培地と接した状態で極性細胞を作り出す細胞培養法であり、細胞層の最上部は、空気に暴露されている。このモデルは、i n v i v o気道の細胞構造を模する助けとなる。

【0560】

トランスフェクションから24時間後、その細胞の経時的な経上皮コンダクタンス（G t）をC F T R活性の指標として測定した。まず、トランスフェクションした細胞または摂動しなかったコントロール細胞でG tを測定した。次に、C F T Rの活性化（チャンネルの開閉）、増強（ゲーティングの促進）及びC F T Rチャンネルの開閉という逐次的なプロセスを行った。この試験で用いたh C F T Rコンストラクトは、1835.1（配列番号53）、2093.1（配列番号66）、2095.1（配列番号68）、2096.1（配列番号69）及び2099.1（配列番号72）であった。加えて、コンストラクト764.1（配列番号47）の参照配列及びトランスフェクションしなかった細胞を用いて、対照を行った。このプロセスでは、それらの細胞をまず、c A M P依存性のC F T Rチャンネルアクチベーターであるホルスコリンで刺激した。そのホルスコリンで平衡に達したら、ポテンシエーターV X 770を導入して、ゲーティングをさらに促した。最後に、V X 770で新たな平衡に達したら、C F T Rチャンネルの既知の阻害剤であるI n h - 172を加えた。これらの測定で利用したプロトコールについてのさらなる情報は、文献（S c h u l t z e t a l . （1999）P h y s i o l . R e v . , 79 : S 109 - 44、L i e t a l . （2004）J . C y s t . F i b r o s . S u p p l e . 2 : 123 - 6 . ）に見ることができる。

【0561】

これらの試験の結果は、図9~12に示されている。図9は、2つの未処理細胞の結果を示しており、そのプロセスのいずれの段階でも、G t値は、存在しないか、または0に近い。図10は、コドン最適化型h C F T R m R N Aコンストラクト2093、2095及び2096の結果を示しており、活性化すると、多少のG t値が見られる（低G t応答コンストラクト）が、図11に示されている参照配列の値（G t値は、1 μ gの用量で約2である）と比べて、活性は比較的低いままである。最後に、図12は、コンストラクト2099.1（配列番号72）及び1835.1（配列番号53）で、参照配列よりもG tが3倍向上した（G tが約6）ことを示している（良好なG t応答コンストラクト）。加えて、図12では、最初、約25~30分の時点でG tが向上し、この向上が、ホルスコリンの導入に伴うことであったことが観察できる。G tの2回目の向上は、約40分に観察され、この向上は、V X 770の導入に伴うことであった。最後に、G tの低下が約77分に観察され、この低下は、I n h - 172の導入に伴うものであった。これらの変動点により、C F T Rタンパク質の活性が高いとともに、C F T Rタンパク質が、従来のC F T Rアクチベーター及びC F T R阻害剤に応答することがさらに示されている。

【0562】

実施例11：脂質封入型m R N Aの最小免疫刺激活性

脂質調合型h C F T R m R N Aに免疫原性作用がある場合に、その作用を求めるために、いくつかの異なる脂質調合物を本開示のm R N Aコンストラクトとともに調製した。その脂質調合物には、コレステロール及びD S P Cヘルパー脂質を含め、その調合物で使

用したイオン化可能なカチオン性脂質、ヘルパー脂質及びPEG脂質について変動させた。この試験では、LF-3（脂質#3、PEG550-PE及びDOTMAを使用した）、LF-5（脂質#3、PEG750-PE及びDOTMAを使用した）、LF-7（脂質#4を使用した）、LF-8（脂質#5を使用した）、ならびにLF-9（脂質#3、DOTMA及びPEG2000-DMGを使用した）とした所定の調合物を使用した。定められていない場合には、PEG脂質はPEG2000-DMGであった。

【0563】

免疫原性作用について調べるために、新鮮な末梢血単核球（PBMC）を2人のドナーから単離してから、それらの細胞をそれぞれの脂質調合物0.5μgで処理し、37℃でインキュベートした。加えて、免疫刺激アッセイポジティブ（（+）ISA）コントロール、免疫刺激アッセイネガティブ（（-）ISA）コントロール及び比較用調合物のレシキモド（R-848）（免疫応答アクチベーターとして作用する薬物）も試験した。処理の24時間後、それらの細胞を溶解させ、上清を回収し、サイトカイン発現レベルについて解析した。IFN-αの測定値が図13A及び13Bに示されており、図14A及び14BにはIL-6が、図15A及び15BにはTNF-αが示されている。本開示の脂質調合型hCFTR mRNAで処理した後のヒトPBMCでは、IFN-α、IL-6またはTNF-αが検出不能なレベルであったことが観察されたことを見ることができる。しかしながら、（+）ISA及びR-848のコントロールでは、かなりのレベルのIFN-α、IL-6またはTNF-αが見られた。これらの結果から、本明細書に記載されているhCFTR mRNA-脂質調合物は、免疫原性が低いことが示されている。

【0564】

実施例12：脂質調合物は、CFの痰においてmRNAを遮蔽及び保護する

本開示のhCFTR mRNA-脂質調合物が、mRNAを封入して、mRNAが分解されないように保護する有効性を調べるために、いくつかの異なる脂質調合物を本開示のmRNAコンストラクトとともに調製した。その脂質調合物は、その調合物で使

【0565】

用したイオン化可能なカチオン性脂質については変動させた。この試験では、LF-1（脂質#1を使用した）、LF-2（脂質#2を使用した）、LF-3（脂質#3、低濃度のPEG550-PE及びDOTMAを使用した）、LF-4（脂質#3、高濃度のPEG550-PE及びDOTMAを使用した）、LF-5（脂質#3、PEG750-PE及びDOTMAを使用した）、LF-6（脂質#3を使用した）、LF-7（脂質#4を使用した）、LF-8（脂質#5を使用した）、ならびにLF-9（脂質#3、DOTMA及びPEG2000-DMGを使用した）とした所定の調合物を使用した。

【0566】

実施例13：脂質調合物は、気道の上方及び下方に分布する

さらなる試験を行って、mRNA-脂質調合物の発現について様々な投与経路の有効性を評価した。1：1の体積比で注射用水（WFI）と組み合わせることによって、実施例1に記載されているように調製したルシフェラーゼmRNA-脂質調合物の霧状化可能な組成物を発光させた。野生型ラットにおいて、シリンジによって送達するボーラス剤を介して、1kg当たり0.1mgの用量のルシフェラーゼmRNAを気管内投与し、鼻のみでの霧状化を介して、1kg当たり0.2mgの用量のルシフェラーゼmRNAを投与した。6時間後、それらのラットにルシフェリンを注射して、ルシフェラーゼ触媒反応によ

って発光を誘導し、*in vivo*イメージングシステム（IVIS（登録商標）、Perkin Elmer）を用いて発光画像を取得した。いずれの投与経路でも、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）をネガティブコントロールとして使用した。取得した画像は、図17に示されている。上パネルに示されている気管内処理群では、肺で発光が見られる一方で、下パネルに示されている、鼻のみで霧状化した群では、鼻と肺システムの両方で発光が見られたことを見て取ることができる。PBSコントロールでは、いずれの発光も見られなかった。これらの結果から、本開示のmRNA-脂質調合物を鼻及び肺組織システムの両方（気道の上方及び下方を表す）に効果的にトランスフェクションできることが示されている。

【0567】

実施例14：野生型マウスの肺上皮気道に脂質調合物で送達したレポーターmRNA
気道に送達した脂質調合物型mRNAが、*in vivo*で肺上皮細胞に効果的にトランスフェクションされるかを判断するために、実施例1に記載されている方法に従って、増強緑色蛍光タンパク質（eGFP）によるレポーターmRNAを脂質調合物に調合した。野生型マウスに、シリンジによって送達するボラス剤を介して、0.4mg/kgの最適化eGFP mRNA-脂質調合物及びネガティブコントロールのPBSを気管内投与した。続いて、それらのマウスを24時間後に安楽死させ、その肺を摘出し、組織診断のために処理した。その肺試料をeGFP特異的抗体で処理し、共焦点蛍光顕微鏡画像を撮影した。図18は、ネガティブコントロールであるPBSの画像を示している。その組織の全体を通じて、蛍光が検出されなかったことを見て取ることができる。対照的に、図19に示されている、eGFP mRNA処置マウスの画像には、中枢気道及び末梢気道の両方で免疫染色されたことが示されている。すなわち、そのmRNA-脂質調合物は、肺上皮細胞に効果的にトランスフェクションされた。

【0568】

実施例15：脂質調合物は、トランスジェニックマウスモデルの上皮気道で、カーゴmRNAを効率的に送達する

そのmRNA-脂質調合物がmRNAを肺上皮細胞に効率的に送達できるかをさらに調べるために、TdTomato蛍光実験を設計及び実施した。この実験では、トランスジェニックなフロックスTdTomatoマウスを使用した。蛍光レポータータンパク質TdTomatoをコードする遺伝子であって、CREベースの終止カセット（すなわちフロックスカセット）も含む遺伝子を有するように、これらのマウスを操作し、このカセットは、CREリコンビナーゼ（CRE）の非存在下では、TdTomato遺伝子の完全な転写を抑制する。そのフロックスTdTomatoマウスは、CRE遺伝子が欠損している。

【0569】

そのフロックスTdTomatoマウスに、実施例1に記載されている方法に従って調製した最適化型CRE mRNA-脂質調合物を1mg/kgで気管内投与した。そのマウスを72時間後に安楽死させて、CREタンパク質によってフロックスカセットを完全に組み換えさせた。続いて、その肺を摘出し、免疫組織化学法用に処理した。その肺試料をTdTomato特異的抗体で処理し、共焦点免疫蛍光顕微鏡を用いて、それらの試料の画像を収集した。図20は、CRE mRNA-脂質調合物で処置したマウスの画像を示しており、そのマウスは、フロックスカセットを切り出して、TdTomatoタンパク質を発現させたCREタンパク質を産生できた。TdTomatoによる免疫染色像は、中枢気道及び末梢気道の全体の上皮細胞に存在していたことから、そのCRE mRNA-脂質調合物が、そのmRNAカーゴを中枢気道及び末梢気道の両方の肺上皮細胞に効率的に送達したことが示された。

【0570】

実施例16：脂質調合物は、繊毛のある上皮細胞を標的とする

さらなる実験を設計及び実施して、そのmRNA-脂質調合物が肺上皮細胞のみを特異的に標的としたか調べた。この実験では、実施例15に記載されているフロックス-Td

10

20

30

40

50

T o m a t o トランスジェニックマウスのアプローチを使用し、T d T o m a t o タンパク質を発現する主な細胞集団をプロファイルした。簡潔に述べると、1 m g / k g の m R N A - 脂質調合物を C r e / L o x P マウスの気道に気管内送達した。C r e により組み換えられると、細胞は T d T o m a t o タンパク質を発現し、このタンパク質は、抗 T d T o m a t o 抗体を用いて免疫組織化学法によって可視化できる。試料を抗 F o x J 1 抗体で染色することによって、T d T o m a t o と、繊毛のある上皮細胞のマーカーである F o x J 1 との共局在を解析した。D A P I を細胞核に対する一般対比染色液として用いて、繊毛がないとともに、C R E タンパク質を発現しなかった細胞を含む全細胞を示した。

【0571】

試料を特異的 F o x J 1 抗体で処理し、蛍光イメージングを行った。そのキャプチャー画像は、図 21 に示されている。T d T とされている第 1 の画像は、F o x J 1 または D A P I で処理しなかった試料であるが、C R E m R N A - 脂質調合物で処置したフロックス T d T o m a t o マウスの肺試料を表している。この画像では、上皮層のみで蛍光が見られることを見て取ることができる。F o x J 1 とされている第 2 の画像は、F o x J 1 染色液のみで処理して、免疫蛍光法用に処理した試料を表している。この画像では、繊毛のある上皮細胞が特にハイライトされている。T d T / F o x J 1 とされている第 3 の画像は、C R E m R N A - 脂質調合物で処置したフロックス T d T o m a t o マウスから採取して、抗 F o x J 1 抗体で染色した肺試料を表している。T d T o m a t o 及び F o x J 1 による蛍光が肺上皮に共局在しているので、T d T o m a t o が実際に肺上皮細胞と会合していることが確認されるのを見て取ることができる。最後に、T d T / F o x J 1 / D A P I とされている第 4 の画像は、C R E m R N A - 脂質調合物で処置したフロックス T d T o m a t o マウスから採取してから、抗 F o x J 1 抗体及び D A P I で染色した肺試料を表している。この画像は、T d T o m a t o 及び F o x J 1 の共局在を示しているが、F o x J 1 / T d T o m a t o 陽性細胞周辺の細胞のみが D A P I で染色された。これにより、C R E m R N A - 脂質調合物が、肺上皮細胞を特異的に標的とし、細胞のさらに深い層にはトランスフェクションされなかったことが示されている。T d T / F o x J 1 共局在の高解像度なさらなる画像は、図 21 の下パネルに示されている。

【0572】

これらの結果から、齧歯類において、脂質調合型 m R N A が、繊毛のある上皮細胞に効率的に送達されることが示されている。

【0573】

実施例 17：鼻上皮の細胞プロファイリングにより、脂質調合物が、繊毛のある上皮細胞に取り込まれることが示されている

鼻上皮細胞での取り込みを調べるために、実施例 16 に記載されているフロックス T d T o m a t o マウスプロトコルを再度用いて、T d T o m a t o 及び F o x J 1 の共局在実験を、様々な C R E m R N A - 脂質調合物で処置したマウスで行った。それらの調合物は、液滴の堆積によって鼻腔内送達した。72 時間後、そのマウスを安楽死させ、頭部の鼻の部分に脱灰プロセスを行って骨を除去したが、鼻上皮の構造はそのままにした。完了したら、その鼻上皮組織試料を、実施例 16 に記載されている手順に従って、免疫蛍光法用に処理した。これらの実験では、T d T o m a t o の蛍光は、C R E m R N A - 脂質調合物の標的となる細胞を示しており、F o x J 1 は、鼻上皮において、繊毛のある細胞を示している。D A P I を細胞核の対比染色液として用いて、繊毛がないとともに、C R E m R N A がトランスフェクションされなかった細胞を示した。得られた共焦点蛍光顕微鏡画像は、図 22 に示されている。パネル A に示されている画像には、鼻の中間のパノラマ像が示されている。パネル B 及び C には、パネル A で点線の長方形によって示した区域の高解像度画像が示されている。実施例 16 の肺での試験と一致して、F o x J 1 及び T d T o m a t o の共局在が観察され、鼻上皮で、繊毛のある上皮細胞へのトランスフェクションに成功したとともに、他の細胞では、D A P I のみが観察されたことが示された。パネル D には、T d T o m a t o を発現している細胞 (T d T +) のすべて、な

10

20

30

40

50

らびにT d T o m a t o及びF o x J 1の両方を発現している細胞（F o x J 1 + / T d T +）の細胞数の定量的プロットが示されている。結果から、脂質調合型C R E m R N Aを取り込んだ細胞の60%が、繊毛のある細胞であったことが示されている。したがって、C R E m R N A－脂質調合物では、鼻上皮の、繊毛のある上皮細胞に対する選択性が高かった。

【0574】

実施例18：異なる脂質調合物が、マウス上皮気道を効率的に標的とすることができる異なるC R E－m R N A－脂質調合物（実施例12に記載されているようなL F－1及びL F－2）で処置したマウスで、実施例16に記載されているフロックス－T d T o m a t oマウス実験を繰り返して、T d T o m a t o及びF o x J 1の共局在を試験した。さらなるネガティブコントロールであるP B Sも使用した。その結果は図23に示されており、L F－1及びL F－2の両方の調合物が、C R Eタンパク質を発現させることで、T d T o m a t oを発現させることができ、このT d T o m a t oは、F o x J 1マーカールと共局在したことが示されている。P B S処置試料では、いずれの蛍光も見られなかった。すなわち、この異なる調合物のいずれでも、肺上皮細胞で高度に特異的な発現が見られた。

【0575】

実施例19：h C F T R m R N A－脂質調合物で気管内処置したマウスでのm R N Aの動態

h C F T R m R N A－脂質調合物のm R N Aの発現率を調べるために、i n v i v oで実験をモニタリングするために、1835.1コンストラクト（配列番号53）を用いて、実施例1に記載されているように調合物を調製した。これらの実験では、C F T Rノックアウト（K O）マウス（すなわち、C F T R遺伝子が欠損したマウス）に、シリンジによって送達するボラス剤を介して、0.03mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg及び1mg/kgの用量レベルで、h C F T R m R N A－脂質調合物を気管内投与した。追加のマウスをネガティブコントロールであるP B Sで処置した。続いて、これらのマウスを6時間または24時間の時点で安楽死させ、それらの肺を摘出し、Q u a n t i g e n e（登録商標）A s s a yを用いて、m R N Aレベルを定量した。このアッセイの結果は図24に示されている。6時間の時点には、用量の増加とともに、m R N Aレベルの上昇が見られたが、24時間までに、m R N Aのベースラインレベルに達した。したがって、そのm R N Aのほぼ全部が、投与から24時間以内に消費された。

【0576】

実施例20：h C F T Rタンパク質レベルは、タンパク質濃縮プロトコールを用いたマウスで検出される。

h C F T R m R N A－脂質調合物のタンパク質発現度をさらに調べるために、まず、標準的なプロトコールを用いて、実施例19の実験から得た試料を分画して、膜画分及び細胞質画分を生成した。膜画分及び細胞質画分でh C F T Rタンパク質を特徴付けるために、実施例1に記載されているプロトコールに従って、h C F T Rに特異的な抗体を用いたW Bによって、それらの画分を解析した。このW Bアッセイの結果は、図25で見ることができる。6時間の時点で安楽死させたマウスでは、170kDaでCバンドが、150kDaでBバンドが両方とも観察されたことを見て取ることができる。しかしながら、24時間には、170kDaの予想サイズでCバンドのみが観察された。加えて、h C F T Rバンドは、濃縮膜画分（M bとして示されている）のみで観察され、細胞質画分（C y tとして示されている）またはネガティブコントロールのP B Sでは観察されなかった。これらの結果は、実施例18の結果と一致しており、6時間の時点には、m R N A発現が細胞内で進行中であり、24時間までには、糖鎖付加された完全成熟h C F T Rに対応するCバンドのみが存在するが、Bバンドが存在しないことによって見られるように、発現が完了したことが示されている。加えて、これらの結果から、h C F T Rが発現し、適正に細胞膜に局在化したことが示されている。

【0577】

実施例 2 1 : エアゾール化した h C F T R m R N A - 脂質調合物での m R N A の動態
暴露時間が h C F T R m R N A の発現に及ぼす作用も調べた。1835.1 コンストラクト（配列番号 53）を用いた実験を *in vivo* でモニタリングするために、実施例 1 に記載されているように調合物を調製し、鼻のみでの霧状化システムを用いて、野生型ラットを処置した。そのラットをその調合物に 30 分、60 分または 90 分暴露した。続いて、そのラットを暴露から 6 時間後または 24 時間後のいずれかに安楽死させた。ラット肺を摘出し、h C F T R m R N A レベルを *Quantigene*（登録商標）*Assay* によって定量した。その結果は図 26 に示されている。6 時間の時点には、暴露時間の増加が、h C F T R m R N A レベルと相関しているが、暴露から 24 時間までには、その m R N A レベルが、ネガティブコントロールである P B S と同程度のベースラインレベルに達することを見て取ることができる。すなわち、暴露時間にかかわらず、その m R N A は、24 時間までには完全に消費された一方で、暴露継続時間の増加により、m R N A 取り込み量が増加した。

10

【0578】

実施例 2 2 : h C F T R m R N A - 脂質調合物で処置した C F T R K O マウスの鼻上皮試料の解析

長期間ベースの試験を行って、h C F T R m R N A の *in vivo* 送達の動態をさらに評価した。C F T R K O マウスに、シリンジによって送達するボーラス剤を介して、1835.1 コンストラクト（配列番号 53、調合物 L F - 1）を用いて、実施例 1 に記載されているように調製した h C F T R m R N A - 脂質調合物を鼻腔内処置した。これらのマウスは、2 日連続で、その脂質調合物またはネガティブコントロールである P B S のいずれかで処置し、マウスは、1 回の投与では全用量を取り込むことができなかった。午前中に 1 日用量の 50 % を投与し、午後に 1 日用量の 50 % を投与した。そのマウスを最後の投与から 6 時間後、40 時間後または 60 時間後のいずれかに安楽死させ、鼻上皮を摘出し、h C F T R m R N A 含有量について、*Quantigene*（登録商標）アッセイを用いて解析した。その結果は図 27 に示されている。6 時間に m R N A レベルがピークに達してから、40 ~ 60 時間に m R N A レベルはベースラインレベルに達した。これらの結果から、m R N A の動態が、複数回投与及び長期処置レジメンの後でも、最後の投与から 40 時間後までに m R N A が消費されることと一致していることが示されている。

20

30

【0579】

加えて、生きたマウスで、最後の投与から 40 時間後及び 60 時間後の h C F T R 活性を評価した。具体的には、塩化物チャネル電流を、標準的なプロトコールに従って鼻内電位差（NPD）によって測定した（*Hodges et al., Genesis* 46, 546-552, 2008）。

【0580】

これらの実験では、P B S 及び非ターゲティングコントロール（N T C）である脂質調合物をネガティブコントロールとして使用した。NPD アッセイの結果は図 28 に示されている。40 時間に、マウスの 3 / 5 で電流測定値の向上が見られ、60 時間に、1 / 4 で機能的な活性が見られた。これらの結果は、NPD アッセイの変動と一致していた。対照的に、ネガティブコントロールでは、いずれの適切な活性も見られなかった。これらのデータから、試験したコドン最適化型 h C F T R m R N A が、機能的に活性な h C F T R タンパク質を *in vivo* で発現したことが示されている。

40

【0581】

実施例 2 3 : 様々な h C F T R m R N A - 脂質調合物で処置した C F T R K O マウスでの鼻内電位差測定

実施例 2 2 の実験を拡大して、様々な h C F T R m R N A - 脂質調合物を調べた。この実験では、実施例 2 2 に記載されているように、C F T R K O マウスを h C F T R m R N A - 脂質調合物で、2 日連続で鼻腔内処置した。使用した具体的な h C F T R m R N A - 脂質調合物は、コンストラクト番号 1835.1（配列番号 53）、2099.

50

1（配列番号72）及び参照配列コンストラクト番号764.1（配列番号47）を用いて、実施例1に記載されているように調製した。さらに、PBSをネガティブコントロールとして使用した。最後の投与から40時間後に、塩化物チャネル電流を、標準的なプロトコルに従ってNPDによって測定した（Hodges et al., Genesis 46, 546-552, 2008）。

【0582】

そのNPDアッセイの結果は図29に示されている。40時間には、配列番号53のコンストラクトを含む脂質調合物で、そのマウスの2/5において電流の上昇が見られた。配列番号72のコンストラクトを含む脂質調合物では、電流は観察されず、配列番号47のコンストラクトを含む脂質調合物では、マウスの1/6で電流の上昇が観察された。これらの結果は、NPDアッセイの変動と一致していた。これらのデータから、配列番号53の配列を有するhCFTF mRNAが、機能的に活性なhCFTFタンパク質をin vivo発現し、ネガティブコントロール及び参照配列と比べて優れた活性が見られたことが確認された。

【0583】

実施例24：エアゾール化した脂質粒子は、呼吸に適した液滴サイズをもたらす

mRNA-脂質調合物をさらに調べて、それらの調合物が、吸入による投与の際に、許容される特性を有するようにさらに開発できるか判断した。典型的には、直径5ミクロン未満である液滴粒子は、呼吸に高度に適するとみなす（Part. Fibre Toxicol. 2013; 10:12）。mRNA-脂質調合物を、WFIで1:1の体積比で希釈することによって霧状化用に調製し、そのエアゾール化した組成物をカスケードインパクターによって解析した。その結果は図30に示されている。解析したすべての試料で、液滴サイズが一貫して、2.3~2.5ミクロンの範囲内であったことを見て取ることができる。この液滴サイズ範囲により、その脂質粒子が、肺送達用に、呼吸に高度に適していることが示されている。

【0584】

実施例25：mRNAの封入状態は、霧状化の前後に維持される

さらなる解析を行って、脂質調合物型mRNAが、霧状化前及び霧状化後の両方において封入状態を保つことを確認した。実施例1に記載されているように調製したhCFTF mRNA-脂質調合物の調合物ロット6個を、WFIで1:1の体積比で希釈することによって霧状化用にさらに調製した。続いて、霧状化前に、霧状化可能な組成物をRiboGreen蛍光アッセイ（ThermoFisher Scientific）によって解析して、mRNAの初期封入率及び収率を求めた。次に、霧状化後に、その試料のmRNAの封入率及び収率をRiboGreenアッセイによって解析した。RiboGreenは、mRNAを含む核酸の検出及び定量に用いられている蛍光色素である。RiboGreen自体は、その遊離形態ではあまり蛍光を示さず、吸光のわずかな兆候しか有さない。その色素は、核酸に結合すると、その未結合形態よりも数桁大きい強度で蛍光を発する。その蛍光はセンサーによって検出でき、その核酸を定量できる。

【0585】

封入率の解析結果は図31に示されている。脂質粒子の完全性は、調べたすべての調合物ロットで、霧状化前及び霧状化後のいずれでも、少なくとも約90%超維持されたことを見て取ることができる。すなわち、本明細書に記載されている脂質調合物では、良好な完全性が見られる。加えて、mRNA収率の平均の結果は、図32に示されており、脂質調合物型mRNAでは、霧状化後に、高い効率で回収されたことが示されている。したがって、その脂質調合物は、そのmRNAを十分に封入及び保護する。

【0586】

実施例26：霧状化前及び霧状化後のmRNAの完全性は維持される

脂質調合物型mRNAが、霧状化の前後に細胞にトランスフェクションされる能力も調べた。実施例14に記載されているように、eGFP mRNA調合物を調製し、WFIで1:1の体積比で希釈することによって、霧状化用に調製した。振動メッシュ式ネブライ

ザーを用いて、霧状化可能な組成物をエアゾール化し、このネブライザーは、多数のレーザードリル加工孔を高速で短距離で振動させて、その孔から薬剤を通すとともに、極めて小さい粒子ミストを形成させるポンプにすることによって作動する。霧状化前及び霧状化後の画分を集め、両方の画分で、そのmRNAを脂質調合物から抽出した。続いて、それぞれの画分から得た、封入されていないeGFP mRNAを用いて、CFBE細胞にトランスフェクションし、その細胞をeGFP特異的抗体で処理し、トランスフェクションから6時間後に共焦点蛍光顕微鏡画像を撮影した。使用したトランスフェクション試薬は、Lipofectamine 3000 (Invitrogen)であった。蛍光レベルも定量した。図33の右パネルに示されている画像には、霧状化前及び霧状化後のいずれでも、細胞で蛍光が高かったことが示されており、これにより、いずれの画分でも、CFBE細胞へのトランスフェクションに成功したことが示されている。同様に、図33の左パネルでグラフ化されている定量測定値（バックグラウンド補正及び細胞数に対する正規化を行った値）では、両方の画分で同程度の蛍光が見られる一方で、ネガティブコントロールであるトランスフェクション試薬では、感知できる蛍光が見られなかった。したがって、これらの結果から、霧状化プロセスの全体を通じて、mRNAの完全性が維持されたことが示されている

10

【0587】

実施例27：霧状化前及び霧状化後に、mRNAの用量依存性の完全性が維持される

実施例26に記載されている実験を用量依存的に繰り返して、用量が多いほど、mRNAの完全性が維持されるのか調べた。霧状化前及び霧状化後の画分を集め、これらの画分から得た脂質調合型eGFP mRNA製剤を用いて、CFBE細胞に2つの異なる用量（100 µg及び200 µg）でトランスダクションした。続いて、eGFP蛍光レベルを両方の画分及び両方のトランスフェクション用量について定量したとともに、mRNAなしのネガティブコントロール（空の脂質粒子）、トランスフェクション試薬（Lipofectamine 3000）のみ及びトランスフェクションしなかった細胞についても実験した。その結果のグラフが図34に示されており、この図は、脂質調合型eGFP mRNAでは、蛍光（合計細胞に対して正規化した）が用量依存性に増大するが、ネガティブコントロールでは、感知可能な蛍光が見られなかったことを示している。蛍光のこの用量依存的な増大により、霧状化プロセスを通じて、高めの用量でも、動態及びmRNAの完全性が維持されたことが示されている。

20

30

【0588】

実施例28：肺へのex vivo移植—CFではないヒトの肺

そのmRNA—脂質調合物が、タンパク質をヒト肺で効果的に発現する能力をさらに調べた。実施例2に記載されているプロトコールに従って、CFではない対象から摘出した一連のヒト肺を入手し、低融点アガロースを吹き入れた。円錐状の断片を切り出し、スライスマイクロトームを用いて、250ミクロンのスライスを作製した。そのスライスをインキュベートし、細胞培養培地を数回変更して、過剰なアガロースを除去した。続いて、そのスライスを3つの異なる用量レベル（低レベル、中レベル及び、高レベル）の様々なeGFP mRNA—脂質調合物とインキュベートした。使用した脂質調合物は、LF-1（mRNAに対する脂質の重量比が低い）、LF-2（mRNAに対する脂質の重量比が中程度）、LF-3（mRNAに対する脂質の重量比が高い）であり、他の例で使用した調合物とは、組成が異なっていた。これらの調合物の脂質部分は同一であったとともに、脂質#3、DOTAP、DSPC、コレステロール及びPEG2000-DMGを同じ比率で含んでいた。加えて、トランスフェクションしなかった肺摘出物の試料をネガティブコントロールとして調べた。インキュベートプロセス全体を通じて、細胞の生存能をモニタリングしたところ、解析したいずれの調合物及び用量でも生存能が維持された。インキュベートから24時間後に、試料をWB用に処理し、eGFP発現を解析した。そのeGFPバンドを定量し（総タンパク質に対して正規化した）、図35（LF-1）、36（LF-2）及び37（LF-3）に示されているようにプロットした。解析したいずれの調合物でも、発現レベルの用量依存的な増加が見られ、ヒト肺マトリックスで、その脂質

40

50

調合物が mRNA の発現を効果的に導いたことが示された。

【0589】

実施例 29：肺への *ex vivo* 移植－CF であるヒトの肺

実施例 28 の実験と並行して、CF である対象において、その mRNA－脂質調合物がタンパク質をヒト肺で効果的に発現する能力をさらに調べた。実施例 2 に記載されているプロトコールに従って、CF である対象から摘出した一連のヒト肺を入手し、低融点アガロースを吹き入れた。円錐状の断片を切り出し、スライスミクロトームを用いて、250 ミクロンのスライスを作製した。そのスライスをインキュベートし、細胞培養培地を数回変更して、過剰なアガロースを除去した。続いて、そのスライスを 3 つの異なる用量レベル（低レベル、中レベル及び、高レベル）の様々な eGFP mRNA－脂質調合物とインキュベートした。使用した脂質調合物は、実施例 28 に記載されているような LF－1、LF－2、LF－3 であった。加えて、トランスフェクションしなかった肺摘出物の試料をネガティブコントロールとして調べた。インキュベートプロセス全体を通じて、細胞の生存能をモニタリングしたところ、解析したいずれの調合物及び用量でも生存能が維持された。インキュベートから 24 時間後に、試料を WB 用に処理し、eGFP 発現を解析した。その eGFP バンドを定量し（総タンパク質に対して正規化した）、図 38（LF－1）、39（LF－2）及び 40（LF－3）に示されているようにプロットした。解析したいずれの調合物でも、eGFP 発現レベルの用量依存的な増加が見られ、その脂質調合物が、CF である対象のヒト肺マトリックスで効果的にトランスダクションされた結果、そのトランスダクションされた mRNA からタンパク質が発現したことが示された。

【0590】

実施例 30：所定の hCFTFR mRNA では、比較配列よりも高い発現が見られた

本開示の hCFTFR mRNA を、当該技術分野で説明されている hCFTFR mRNA 配列と比較して調べた。CFBE 細胞に、未調合のコドン最適化型 hCFTFR mRNA（配列番号 53 の配列を有するコンストラクト 1835.1、配列番号 72 の配列を有するコンストラクト 2099.1）、野生型である参照配列（配列番号 47 の配列を有するコンストラクト 764.1）、ならびに米国特許第 9,181,321 号及び同第 9,713,626 号に記載されている hCFTFR 配列（本明細書では、配列番号 3 として列挙されている）であって、本明細書ではコンストラクト 2793.1 と称されているとともに、本明細書では便宜上、配列番号 146 として再現されている配列をトランスフェクションした。漸増用量のトランスフェクション実験を設計及び実施して、それらの mRNA のそれぞれの発現レベルを求めた。hCFTFR 特異的な一次抗体を用いて、hCFTFR タンパク質の発現を WB によって、実施例 1 に記載されているプロトコールに従って測定し、その結果は図 41 に記載されている。見て取ることができるように、そのデータから、化合物 2793.1 と野生型である参照配列の発現レベルが、少なくとも低用量で同程度であったことが示されている。しかしながら、コンストラクト 1835.1（配列番号 53）及びコンストラクト 2099.1（配列番号 72）の両方とも、いずれの所定の用量でも、タンパク質を有意に高いレベルで発現させた。したがって、本開示の hCFTFR コンストラクトは、翻訳効率が優れている。

【0591】

実施例 31：フェレットの上皮細胞への mRNA－脂質調合物の送達

フェレットの気道の生理作用及び気管支樹は、マウスの生理作用及び気管支樹よりもヒトの気道に似ている。フェレットは、齧歯類とは異なり、ヒトで観察される嚢胞性線維症（CF）肺疾患に似ている CF 肺疾患を発現する。したがって、フェレットのように、ヒトの気道との類似性が高い気道モデルで送達の実証を行うのは重要であった。フェレットモデル ROSA26TG は、TdTomato を気道で構成的に発現する。CRE により組み換えられると、TdTomato の発現がオフとなり、増強緑色蛍光タンパク質（eGFP）の発現が活性化する。マイクロスプレイヤーを用いて、0.6 mg/mL の用量の CRE mRNA－脂質調合物をフェレット ROSA26TG の気道に送達した。投与から 7 日後、組み換えが完了したら、そのフェレットを殺処分し、肺を取り出して、

免疫組織化学法によって、T d T o m a t o 及び e G F P の両方の発現を解析した。D A P I を対比染色液として使用した。

【0592】

C R E m R N A - 脂質調合物で処置したフェレットでは、e G F P 発現の発現によって示されているように、C R E m R N A が上皮細胞に明らかに送達された（図42A～Cでは、気道の周囲が明染された）。すなわち、脂質調合物型 C R E m R N A で、そのフェレットを処置したところ、その上皮の細胞に明らかにトランスダクションされた。対照的に、未処置のコントロールでは、C R E による組み換えが行われないため、T d T o m a t o の発現のみが見られた（図42D）。

【0593】

これらの結果から、m R N A - 脂質調合物がフェレットの肺上皮細胞に効率的に送達されることが示されている。

【0594】

実施例32：非ヒト霊長類の上皮細胞へのm R N A - 脂質調合物の送達

非ヒト霊長類（N H P）の気道（例えば気管支樹）は、いずれの他の種の気道よりもヒトの気道に似ている。N H P は、ヒトのように、鼻呼吸及び口呼吸であり、薬理学的に、エアゾール化した薬物を送達することによってN H P で観察される知見は、いずれの他の種から得られる知見よりも、ヒトの病変との関連性が高い可能性が高い。したがって、フェイスマスク式の霧状化システムを用いて、脂質調合物型m R N A 化合物をエアゾール化するのに、N H P モデルを用いた。

【0595】

エアゾール化した脂質調合物型 T d T o m a t o m R N A を 1 m g / m l の用量で、フェイスマスク式の暴露システムを用いて、非ヒト霊長類（N H P）の気道に送達した。そのN H P をそのm R N A 調合物に120分暴露させた。投与から48時間後、その霊長類を殺処分し、その肺を取り出し、免疫組織化学法によって、T d T o m a t o タンパク質の発現を解析した。クレシルバイオレットを対比染色液として使用した。

【0596】

その気道の内側を覆う細胞が濃染されたことによって見られるように（図43A～C）、脂質調合物型 T d T o m a t o m R N A で処置したN H P において、m R N A が、上皮気道内の、繊毛のあるような細胞に明らかに送達されたのが見られた。対照的に、コントロールであるP B S で処置したN H P では、T d T o m a t o の発現は見られなかった（図43D）。

【0597】

これらの結果から、m R N A - 脂質調合物がN H P の肺上皮細胞に効率的に送達されることが示されている。

【0598】

実施例33：フェレットの気道の、繊毛のある上皮細胞へのm R N A - 脂質調合物の送達

脂質調合物型 C R E m R N A を 0.6 m g / m l の用量で2回、48時間の間隔で、フェレット R O S A 2 6 T G の気道に、マイクロスプレーヤーを用いて送達して、免疫蛍光の解析用にしっかり送達されるようにした。C R E により組み換えられると、T d T o m a t o の発現がオフとなり、e G F P の発現が活性化する。送達から7日後、組み換えが完了したら、フェレットを殺処分し、肺を取り出し、T d T o m a t o 、e G F P 、及び繊毛のある細胞のマーカーであるアセチル化アルファチューブリン（A - a T u b 、図44）の共局在を免疫蛍光によって解析した。D A P I を対比染色液として使用した（図44、全パネル）。図44：左から1番目のパネルはT d T o m a t o 、左から2番目のパネルはe G F P 、左から3番目のパネルはA - a T u b 、左から4番目のパネルは、e G F P 、A - a T u b 及びD A P I を重ねたものであり、左から5番目のパネルは、T d T o m a t o 、e G F P 、A - a T u b 及びD A P I を重ねたものである。

【0599】

その組織切片の全体にわたり、気道の内側を覆う細胞内を含め、T d T o m a t o の染色が見られた（図 4 4、左から 1 番目及び 5 番目のパネル）。気道の内側を覆う細胞内では、e G F P 及び A - a T u b の染色が見られた（図 4 4、左から 2 番目及び 3 番目のパネルでそれぞれ明染された）。e G F P 及びアセチル化アルファチューブリンの共局在により、纖毛のある上皮細胞への効率的な送達を示された（図 4 4、左から 4 番目及び 5 番目のパネル）。

【0600】

これらの結果から、mRNA-脂質調合物が、フェレットの肺上皮の、纖毛のある細胞に効率的に送達されたことが示されている。

【0601】

実施例 34：脂質調合型 h C F T R の鼻腔内投与

この実施例には、クラス I の C F T R ノックアウト（K O）マウスモデルで、脂質調合型 h C F T R mRNA を鼻腔内投与した結果が示されている。

【0602】

脂質ナノ粒子（L N P）として調合したコドン最適化型 h C F T R mRNA を C F T R K O マウスに、1 m g / k g / 日の用量で 2 日、鼻腔内投与した。L N P 緩衝液をネガティブコントロールとして使用した。投与から 7 2 時間後に、鼻内電位差（N P D）を測定して、その鼻上皮を通る電圧を求めた。h C F T R mRNA を投与したすべてのマウスで、塩化物チャネル活性が見られなかったコントロールと比べて、塩化物チャネル活性の統計的に有意な上昇が見られた（図 4 5）。

【0603】

これらの結果から、塩化物チャネルの活性によって見られるように、脂質調合型 h C F T R mRNA の鼻腔内送達により、機能的な h C F T R が鼻上皮内で発現したことが示されている。

【0604】

実施例 35：L N P - h C F T R mRNA の 1 回投与と複数回投与の比較

この実施例には、L N P - h C F T R mRNA の 1 回投与と複数回投与の作用が示されている。

【0605】

クラス I の C F T R ノックアウト（K O）マウスモデル（H o d g e s e t a l . , G e n e s i s 4 6 , 5 4 6 - 5 5 2 , 2 0 0 8）を用いて、高めの用量または十分な用量の L N P - h C F T R mRNA を 1 回投与した場合と、低めの用量を複数回投与して、その高めの用量または十分な用量と同じ総量の L N P - h C F T R が投与されるようにした場合の作用を比較した。L N P - h C F T R mRNA を 2 m g / k g という 1 回用量、または 0 . 4 m g / k g の複数回用量で、それぞれ 5 日連続で鼻腔内投与した。投与から 7 2 時間後、鼻内電位差（N P D）を測定した。

【0606】

1 回用量または複数回の少なめの用量の L N P - h C F T R mRNA を投与されたマウスでは、塩化物チャネル活性のレベルが、L N P 緩衝液を投与されたコントロールと比べて有意であった（図 4 6）。十分な用量の L N P - h C F T R mRNA を 1 回投与したいずれのマウスでも、塩化物チャネル活性が見られた一方で、低めの用量の L N P - h C F T R mRNA を複数回投与したマウスの 5 0 % で、塩化物チャネル活性が見られた（図 4 6）。したがって、理論によって制限されないが、十分な用量の L N P - h C F T R mRNA を 1 回投与したところ、送達の有効性及び塩化物チャネル活性が、低めの用量の L N P - h C F T R mRNA を複数回投与した場合と比べて高くなった。コントロールとして、L N P 緩衝液を投与したマウスでは、塩化物チャネル活性は見られなかった。

【0607】

これらのデータから、C F T R K O モデルでは、十分な用量の L N P - h C F T R mRNA を 1 回投与すると、鼻上皮において、機能的な h C F T R の発現の有効性が、少

10

20

30

40

50

なめの用量を複数回投与する場合と比べて高くなることが示されている。

【0608】

実施例36：CFTR欠損フェレット細胞での機能的なhCFTRの発現

この実施例には、LNPの媒介によってhCFTR mRNAがCFTR欠損フェレット細胞に送達されたことが示されている。

【0609】

LNP-hCFTR mRNAを用いて、G551DというCFTR変異のあるフェレット気管支上皮（FBE）細胞にトランスダクションを行った。FBE細胞を気液界面（ALI）で培養した。LNP-mRNA調合物を $5\mu\text{g}/\text{ml}\sim 100\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲の用量で頂端部に投与した。比較のために、VX770を $3\mu\text{M}$ の用量で使用した。未処理細胞及びLNP-TdTomato mRNAで処理した細胞をコントロールとして使用した。投与から48時間後、経上皮塩化物電流（TECC）を測定した（図47）。アミロリドを用いて、上皮ナトリウムチャネル（ENaC）を阻害した。ホルスコリンを用いて、CFTR依存性チャネルを活性化してから、GlyH101を用いて、そのチャネルを阻害した。

【0610】

TECCデータでは、投与した漸増量のLNP-hCFTR mRNAに対する用量応答が示されており、試験した最大用量で、CFTR活性が、 $3\mu\text{M}$ の用量のVX770で見られたCFTR活性に相当するかまたはそれよりも高かった。

【0611】

これらの結果から、肺の生理作用及び気道細胞の生物学的作用と関連モデルであるとともに、マウスよりもヒトに似ているCFTR欠損フェレット上皮細胞において、LNPの媒介によりhCFTR mRNAを送達すると、機能的なCFTRタンパク質が発現することが示されている。

【0612】

実施例37：ヒト気管支上皮細胞（HBE）へのLNP-mRNAの送達

この実施例には、LNPの媒介によるmRNAがヒト気管支上皮（HBE）細胞に送達されたことが示されている。

【0613】

LNP-TdTomato mRNAを用いて、CFではない3人のヒトドナーから得たヒト気管支上皮（HBE）細胞にトランスダクションを行った。HBE細胞を気液界面（ALI）で培養した。LNP-mRNAを1回、各ウェルで頂端部に投与し、それぞれの投与はtriplicateで行った。投与から24時間後、TdTomato、及び示されている所定の上皮細胞マーカーに対する抗体を用いた免疫細胞学的調査用に、細胞を処理した（図48A）。具体的には、抗アセチル化アルファチューブリン（Ac-tub）抗体を用いて、繊毛のある細胞を染色し、抗MUC5AC抗体を用いて杯細胞を染色し、抗サイトケラチン5/KRT5抗体を用いて基底細胞を染色し、抗Foxi1抗体を用いてイオノサイトを染色した。

【0614】

試験したそれぞれの細胞マーカーで、TdTomatoとの共局在が見られ（図48A）、LNPがmRNAを複数のタイプの上皮細胞に送達する能力と一致していた。培養下で試験したそれぞれの上皮細胞集団において、トランスダクションされたTdTomato陽性細胞の割合が図48Bに示されており、様々なヒト上皮細胞に効率的に送達されたことがさらに示されている。

【0615】

これらの結果から、LNPの媒介によるmRNAが複数のタイプのヒト上皮細胞に効率的に送達されたことが示されている。

【0616】

実施例38：mRNA-脂質ナノ粒子調合物の調製

この実施例には、mRNAを封入した脂質ナノ粒子を含む製剤であって、実施例39～

10

20

30

40

50

45で評価した製剤を調製する一般的な方法が示されている。

【0617】

完全に溶解するまで、脂質賦形剤（DOTAP、ATX12、DSPC、コレステロール及びPEG2000-DMG）を200プルーフエタノールに溶解させた。0.2μmのポリエーテルスルホン（PES）製膜フィルターで濾過後、T字型混合モジュールを用いて、その脂質溶液を、クエン酸緩衝液（pH3.5または4.0）中に調製したhCFTR mRNA水溶液と、流量比1:3（v/v）で速やかに混合した。高圧ピストンポンプ（Knauer）を用いて、それぞれの溶液の添加速度を制御し、その脂質を流速75mL/分で、mRNA溶液を流速225mL/分で加えた。その2本の流動は、ステンレス鋼製の混合モジュール内で、合計流速300mL/分で合流させた。形成された脂質ナノ粒子を得たものを、45mMのリン酸緩衝液（pH6.0）で、希釈比1:1.5~1:2.5で希釈してから、HEPES（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸）またはTRIS（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）緩衝液で、希釈比1:2~1:3でさらに希釈することによって安定化した。その製剤を濃縮するために、PES中空繊維膜（100KDa MWCO）を用いて、その希釈製剤をタンジェンシャルフロー濾過（TFF）で処理して、エタノールが除去されるようにし、緩衝液を、下記の緩衝液の状態のHEPESまたはTRISに交換した。希釈及び透析濾過で用いたHEPES緩衝液は、0~200mMのHEPES、0mM~200mMのNaCl及び0%~9%（w/v）のスクロースをpH7.8~8.2で含んでいた。希釈及び透析濾過で用いたTRIS緩衝液は、20mM~50mMのTRIS、50mMのNaCl及び9%（w/v）のスクロースをpH8.0で含んでいた。Alco-Screen Alcohol Test Stripによる解析によって、エタノールが除去されたのを確認後、その濃縮溶液を0.2μmのPESフィルターで濾過して、考え得る大型粒子及び微生物夾雑物を除去したが、この物質は、「バルク製剤」とも称した。プロセス中のRNA濃度の解析をRibogreenアッセイ（後述）によって行い、HEPES（0~200mM）またはTRIS（20~50mM）（pH7.8~8.2）、0mM~200mMのNaCl及び0~9%のスクロース（w/v）、ならびに凍結保護剤としての0%~5%のグリセロールを含む保存用緩衝液で、その製剤濃度を目標終濃度まで調整した。滅菌濾過後、その製剤をガラスバイアルに無菌充填し、-70℃で凍結保存した。

【0618】

動的光散乱

脂質ナノ粒子調合物の平均粒径（PS）及び多分散性指数（PDI）を動的光散乱によって、Malvern Zetasizer Nano ZS（英国）で測定した。Z平均（average）（またはZ平均（mean））は、動的光散乱（DLS）によって測定した粒子の集団の流体力学的サイズの強度加重平均である。

Ribogreenアッセイ

【0619】

Ribogreenという蛍光定量アッセイを用いて、脂質ナノ粒子調合物の封入効率を特徴付けた。Ribogreenは、RNA及びDNAの両方を含む核酸の検出及び定量に用いられている独自の蛍光色素（Molecular Probes/Life TechnologiesのInvitrogen部門、現在では、Thermo Fisher Scientific of Eugeneの一部、Oregon, United States）Ribogreenは、遊離形態では蛍光をほとんど示さず、吸光の兆候がわずかである。その色素は、核酸に結合すると、その未結合形態よりも数桁大きい強度で蛍光を発する。そして、その蛍光は、センサー（蛍光光度計）によって検出でき、その核酸を定量できる。

【0620】

断片分析計によるmRNA純度

断片分析装置及びFragment Analyzer Kit（Advanced

Analytical Technologies, Inc.) を用いて、その脂質ナノ粒子調合物に封入された mRNA の純度を特徴付けた。その断片分析装置は、RNA 断片をそのサイズに基づいて分離できる並列のキャピラリーゲル電気泳動システムを使用し、短い断片の方が、長い断片よりも速く移動する。RNA の定量は、Fragment Analyzer Kit に含まれるインターカレーティング色素によって促進した。RNA ラダー及び参照標準物質の助けを借りて、完全長 RNA 断片の保持時間を求めた。汎用の基準をカスタマイズしたものに基づき、その試料の純度をソフトウェアによって計算した。

【0621】

実施例 39：N/P 比の調製による、調合物の最適化

10

この実施例には、負に帯電した CFT R mRNA であって、封入の対象とする CFT R mRNA 中のリン酸基 (P) に対する、調合物脂質中のイオン化可能なアミン基 (N) の比率 (「N/P 比」) の最適化が示されている。

【0622】

N/P 比の目標が 3~5 である脂質調合物の物理的特徴

以下の例外を除き、脂質封入型 mRNA 製剤を含む試料を、本質的に実施例 38 に記載されているように調製した。その脂質は、クエン酸緩衝液 (pH 3.5) に調製した hCFT R mRNA 水溶液と、流量比 1:3 (v/v) で、T 字型混合モジュールを用いて速やかに混合した。形成された脂質ナノ粒子を、45 mM のリン酸緩衝液 (pH 6.0) で希釈した後に、50 mM の HEPES、50 mM の NaCl 及び 9% (w/v) のスクロースを pH 8.0 で含む緩衝液で希釈することによって安定化した。その脂質調合物は、DOTAP:ATX-012:DSPC:コレステロール:PEG2000-DMG を 25:25:10:38.5:1.5 のモル比で含んでいた。hCFT R mRNA (キャップ付き) の目標濃度は、1.2 mg/mL であり、形成された脂質ナノ粒子に、-70°C での保存前に加えた保存用緩衝液は、50 mM の HEPES (pH 8.0)、50 mM の NaCl、9% (w/v) のスクロース及び 5% (w/v) のグリセロールであった。

20

【0623】

実施例 38 に記載されているように、その試料の mRNA 内用量及び封入率を Ribogreen アッセイによって特徴付け、脂質含量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって特徴付け、粒径 (PS) 及び多分散性指数 (PDI) を動的光散乱によって Malvern Zetasizer Nano ZS で特徴付けた。希釈後、修飾ポリエーテルスルホン (mPES) 中空繊維膜 (100 kD MWCO) を用いたタンジェンシャルフロー濾過 (TFF) によって濃縮後、0.2 µm の膜で濾過後、及び 1 凍結解凍サイクル (1 F/T) 後に、パラメーターを評価した。実際の N/P を実際の mRNA 濃度、DOTAP 濃度及び ATX-012 濃度に基づいて求めた。

30

【0624】

結果は表 3 に示されている。目標 N/P 比が 3 である調合物では、TFF プロセス中に粒径が約 15 nm 増大した。対照的に、目標 N/P 比を 4 または 5 に増大させたところ、その粒径はそれぞれ、わずか約 3 nm または 2 nm の増大となった。N/P が 3 の調合物の封入効率も、N/P が 4 の調合物及び N/P が 5 の調合物で観察された値よりもより若干低くなった。

40

【0625】

50

【表 3】

表 3. 様々なN/P比で、キャップを有するhCFTR mRNAとともに調製した調合物

	希釈後			TFF 後		0.2μm の膜で濾過後					1F/T 後			
N/P	直径 (nm)	PDI	封入率 (%)	直径 (nm)	PDI	直径 (nm)	PDI	封入率 (%)	実際の N/P	mRNA 純度 (%)	直径 (nm)	PDI	封入 率 (%)	mRNA 純度 (%)
3	87.70	0.10	95.90	102.30	0.15	98.99	0.15	96.70	4.16	80	99.67	0.13	97.6	79
4	85.33	0.15	98.3	88.61	0.16	87.05	0.08	98.60	5.33	81	87.68	0.12	99.3	75
5	85.20	0.13	99.0	86.77	0.16	82.94	0.10	99.00	7.11	81	85.90	0.14	99.7	80

10

【0626】

目標N/P比が3～6であり、tdTomato mRNAを含む脂質調合物の霧状化前及び霧状化後のin vitroでの有効性

20

様々なN/P比で調製した調合物のトランスフェクション効率をin vitroで比較するために、赤色蛍光タンパク質（tdTomato）を発現できるレポーターmRNAとともに、脂質ナノ粒子調合物を調製した。

【0627】

hCFTR mRNAをtdTomato mRNA（キャップ付き）に置き換え、目標N/P比が3～6の範囲であった点以外は本質的に上記のように、脂質封入型tdTomatoを含む試料を調製した。その調合物は、DOTAP：ATX-012：DSPC：コレステロール：PEG2000-DMGを25：25：10：38.5：1.5のモル比で、目標tdTomato mRNA濃度1.2mg/mLで含んでいた（表4を参照されたい）。さらなる希釈を下記のように行った。

30

【0628】

40

50

【表 4】

表4. 様々なN／P比であるとともに、キャップを有する t d T o m a t o mRNA とともに調製した調合物

N/P	1F/T 後 霧状化前 (1.2mg/mL)				霧状化後 (0.25mg/mL)				霧状化後 (0.6mg/mL)			
	粒径 (nm)	PDI	封入 率 (%)	mRNA 純度 (%)	粒径 (nm)	PDI	封入 率 (%)	mRNA 純度 (%)	粒径 (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純 度 (%)
3	92.54	0.06	96.2	79	860	0.963	94.80	81	423.6	0.562	95.3	77
4	75.47	0.122	99.7	88	423.6	0.806	97.4	85	374.8	0.656	97.8	85
5	72.45	0.055	99.8	86	714	0.658	97.5	76	336.5	0.565	98.3	77
6	73.86	0.09	99.92	NA	415.9	0.658	97.4	N/A	320.7	0.529	98.6	79

10

20

【0629】

まず、50mMのHEPES、50mMのNaCl、9%（w／v）のスクロースで構成されるpH8.0の緩衝液で、上記調合物を0.5mg／mLまで希釈してから、振動メッシュ式ネブライザーによるエアゾール化のために、WFIで1：1の体積比で、終濃度0.25mg／mLまでさらに希釈した。続いて、得られたエアゾール剤を氷冷チューブで凝縮して液体を生成させたが、本明細書では、その液体は、霧状化後の調合物という。表4に示されているように、そのmRNA封入効率は、いずれの調合物でも霧状化前及び霧状化後に維持された。

30

【0630】

実施例14に記載されているように、トランスフェクション効率実験をCFBE細胞で、3つの異なる用量（200ng、100ng及び50ng）で、霧状化前の試料及び霧状化後の試料の両方で行った。その細胞生存率のデータは図49Aに示されており、トランスフェクション効率データは図49Bに示されている。N／Pが3である霧状化後の試料では、霧状化前の調合物と比べて、トランスフェクション効率の低下が見られた。しかしながら、N／Pが4～6である試料では、霧状化前の対応する試料と比べて、トランスフェクション効率が同等であるか、または若干高かった。安定性及びトランスフェクション効率が同等なときには、DOTAPの永久帯電という特徴に鑑みると、N／P比が低いほど、耐性が高くなり得る。

40

【0631】

目標N／P比が3～6である脂質調合物のin vivoでの有効性

野生型マウスの肺上皮気道でのin vivo評価を、本質的に実施例14に記載されているように行った。

【0632】

目標N／P比が3～6の範囲であるt d T o m a t o調合物（表4）を、1：1でのWFIによる希釈後に、0.6mg／mLで霧状化し、8～12週齢の野生型（Balb／c）マウスに、ボーラス投与によって、1mg／kgで気管内投与したとともに、霧状化前の調合物も投与した。それらのマウスを24時間後に安楽死させ、t d T o m a t o特異的な抗体による免疫組織化学法のために、肺及び気管を摘出した。図49Cには、それ

50

その調合物及びPBS群の代表的な画像が示されている。それらのマウスに、N/Pが3である霧状化前及び霧状化後の試料を投与したところ、その組織全体を通じて、明らかな蛍光は検出されなかった。対照的に、N/Pが4である霧状化前または霧状化後の調合物で処置したマウスでは、明るい蛍光シグナルが気道で見られたことから、N/Pが4である調合物が、霧状化後でも、そのカーゴを標的細胞に効果的に送達できることが示されている。N/Pが5または6では、霧状化前の調合物を投与されたマウスでは、良好な蛍光シグナルが見られたが、霧状化後に観察された蛍光シグナルは弱かった。

【0633】

実施例40：下記実験デザインのアプローチを用いた、ATX-012：DOTAP脂質調合物の最適化

10

この実施例には、下記実験デザインのアプローチ、具体的には、表5に示されている直交表を用いた、脂質組成物の最適化が示されている。

【0634】

試料の調製

以下の例外を除き、脂質封入型mRNA製剤を含む試料を、本質的に実施例38に記載されているように調製した。その脂質調合物は、様々な量のDOTAP、ATX-012、DSPC、コレステロール及びPEG2000-DMGを含んでおり、そのそれぞれの目標N/P比は4であり、キャップを有さないhCFTR mRNAの終濃度は0.5 mg/mLであった。

【0635】

20

最終的な緩衝液の組成は、50 mMのHEPES (pH 8.0)、50 mMのNaCl、9% (w/v) のスクロース及び5% (w/v) のグリセロールであった。続いて、得られた試料を-80°Cで約1日保存してから解凍して、1回の凍結解凍サイクル (1 F/T) を行った試料をもたらした。いくつかの試料には、複数回の凍結解凍サイクル (例えば、3回の凍結解凍サイクル (3 F/T)) を行った。両方の試料において、実施例38に記載されているように、粒径 (PS)、多分散性指数 (PDI)、封入効率及びmRNAの完全性のような応答を評価した。

【0636】

凍結解凍した試料を1:1で、WFIで希釈してから、実施例26に記載されているように、目標濃度0.25 mg/mLで振動メッシュを用いて霧状化した。

30

【0637】

実験デザイン (DoE)

その調合物中のそれぞれの構成成分の最適な範囲を評価するために、4つの因子 (A~D、すなわちDOTAP、ATX12、DSPC及びPEG2000-DMGのモル比)、ならびにそれぞれの因子について3つの水準を示すL9直交表 (表5) を用いて、DOTAP、ATX12、DSPC及びPEG2000-DMGの脂質比が様々な調合物を調製した。このデザインの利点は、9回のみの実験を用いることによって、すべての因子において、それぞれの水準の試験を3回にすることができる点である。コレステロールのmol%から、残部の脂質含有量を得た (100 mol%から、他の脂質構成成分のmol%の合計を減ずる)。この実験デザインでは、コレステロールの割合が一定には維持されていないが、我々の過去の経験から、この変動の影響は、4つの因子の解析には、それほど大きな影響がないことが示唆された。

40

【0638】

この4つの因子のそれぞれで、それぞれの水準 (K1、K2、K3) について、それぞれの変数の平均値 (例えば、それぞれA1、A2、A3、B1など) を求め、平均の最大値と最低値との差の観察結果を求め、範囲 (R) として定義した。R値が大きいほど、因子の重要性が高くなる (すなわち、測定される応答性に対する影響が大きくなる) ことが示され、順位付けの根拠が得られる。

【0639】

1 F/Tの後には、好ましい結果は、小さめの粒径、小さめのPDI、高めの封入効率

50

及び高めの mRNA 純度であった。

【 0 6 4 0 】

【 表 5 】

表 5. 調合物 ATX-012 : DOTAP の最適化に関する D o E 直交表.

実験 番号	因子 A: DOTAP (MOL%)	因子 B: ATX-012 (MOL%)	因子 C: DSPC (MOL%)	因子 D: PEG-DMG (MOL%)	コレステロール MOL%
1	A1 (20)	B1 (20)	C1 (7)	D1 (1.5)	51.5
2	A1 (20)	B2 (25)	C2 (10)	D2 (3)	42
3	A1 (20)	B3 (30)	C3 (13)	D3 (5)	32
4	A2 (25)	B1 (20)	C2 (10)	D3 (5)	40
5	A2 (25)	B2 (25)	C3 (13)	D1 (1.5)	35.5
6	A2 (25)	B3 (30)	C1 (7)	D2 (3)	35
7	A3 (30)	B1 (20)	C3 (13)	D2 (3)	34
8	A3 (30)	B2 (25)	C1 (7)	D3 (5)	33
9	A3 (30)	B3 (30)	C2 (10)	D1 (1.5)	28.5
K1	A1 (20)	B1 (20)	C1 (7)	D1 (1.5)	
K2	A2 (25)	B2 (25)	C2 (10)	D1 (3)	
K3	A3 (30)	B3 (30)	C3 (13)	D1 (5)	

10

20

30

40

【 0 6 4 1 】

結果

1 F / T 後及び霧状化後の粒径、PDI、mRNA 封入効率及び mRNA 純度の結果は、表 6 に示されている。表 6 によると、いずれの調合物でも、90%を超える封入効率が見られ、霧状化後の対応する調合物では、有意な低下は観察されなかった

【 0 6 4 2 】

50

【表 6】

表 6. 1F/T時及び霧状化時の調合物の粒径、PDI、mRNA封入効率及びmRNA純度

実験番号	1F/T 後				霧状化後				3F/T 後 バルクと比べた、粒径の増大
	粒径 (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	粒径 (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	
1	80.30	0.104	98.5	77	1013.2	0.97	94.63	67	3.45
2	84.44	0.151	96.8	74	340	0.58	93.86	68	10.16
3	80.79	0.127	94.7	64	218.45	0.76	93.26	54	6.72
4	70.18	0.149	98.9	74	211	0.82	96.86	65	3.49
5	87.66	0.078	98.8	78	508.45	0.76	96.79	68	2.55
6	81.17	0.143	95.8	72	419.55	0.61	95.69	57	13.27
7	70.16	0.15	99.5	76	308.3	0.55	98.15	73	2.68
8	71.68	0.163	97.9	72	248.6	0.59	97.31	67	5.46
9	85.93	0.125	99.2	76	690.25	0.75	97.37	70	3.75

10

20

【0643】

直交表 D o E データの結果は、表 7 ～ 10 にまとめられている。

【0644】

表 7 に示されているように、粒径に最も影響する因子は、PEG-DMG の mol % であった。1F/T 後の試料及び霧状化後の試料のいずれでも、粒径が小さいほど、PEG-DMG の mol % が大きかったことが観察された。しかしながら、調合物に 3 回の F/T サイクルを行ったときには、PEG-DMG の mol % が最小であった場合に、粒径の成長が小さいことが観察された。3F/T 後には、DSPC の mol % が大きいほど、粒径が小さく、かつ粒径の成長が小さいことが観察された。1F/T の試料では、DOTAP の mol % を増やすと、粒径が低下したが、ATX-012 の mol % を増やすと、粒径が増大した。

30

【0645】

表 8 に示されているように、1F/T 試料では、各因子の様々な水準において、PDI の差は観察されなかった。いずれの霧状化後の試料でも、1F/T 試料と比べて PDI が大きいことが観察された。

【0646】

表 9 に示されているように、1F/T の調合物及び霧状化後の調合物のいずれでも、DOTAP の mol % が高いほど、または ATX-012 の mol % が低いほど、封入効率が高くなった。

40

【0647】

表 10 に示されているように、1F/T 試料及び霧状化後の試料のいずれでも、PEG-DMG の mol % が低いほど、ATX-012 の mol % が低いほど、及び DOTAP の mol % が高いほど、mRNA 純度が優れていた。

【0648】

50

【表 7】

表 7. 直交表によるデザインの実験による粒径解析

粒径 (nm)		DOTAP (mol%)	ATX-012 (mol%)	DSPC (mol%)	PEG-DMG (mol%)
1F/T	K1	81.84	73.55	77.72	84.63
	K2	79.67	81.26	80.18	78.59
	K3	75.92	82.63	79.54	74.22
	範囲	5.92	9.08	2.47	10.41
	ランキング	3	2	4	1
	小さいほど良い	A3	B1	C1~C3	D3
	選好度	30%	20%	7~13%	5%
霧状化後	K1	523.9	510.8	560.5	737.3
	K2	379.7	365.7	413.8	356.0
	K3	415.7	442.8	345.1	226.0
	範囲	144.22	145.15	215.38	511.28
	ランキング	3	3	2	1
	小さいほど良い	A2	B2	C3	D3
	選好度	25%	25%	13%	5%
3F/T 後の粒径の成長をバルクと比較したもの	K1	6.777	3.207	7.393	3.250
	K2	6.437	6.057	5.800	8.703
	K3	3.963	7.913	3.983	5.223
	範囲	2.81	4.71	3.41	5.45
	ランキング	4	2	3	1
	小さいほど良い	A3	B1	C1	D3
	選好度	30%	20%	13%	1.5%

【 0 6 4 9 】

【表 8】

表 8. 直交表によるデザインの実験による PDI 解析

PDI		DOTAP (mol%)	ATX-012 (mol%)	DSPC (mol%)	PEG- DMG (mol%)
1F/T	K1	0.13	0.13	0.14	0.10
	K2	0.12	0.13	0.14	0.15
	K3	0.15	0.13	0.12	0.15
	範囲	0.02	0.00	0.02	0.05
	ランキング	2	3	2	1
	小さいほど 良い	A3	B1	C1	D3
	選好度	選好度なし			
霧状化後	K1	0.770	0.782	0.722	0.827
	K2	0.730	0.645	0.716	0.581
	K3	0.629	0.703	0.691	0.722
	範囲	0.14	0.14	0.03	0.25
	ランキング	2	2	3	1
	小さいほど 良い	A3	B2	C3	D2
	選好度	30%	25%	7~13%	3%

【 0 6 5 0 】

【表 9】

表 9. 直交表によるデザインの実験による封入効率解析

封入効率 (%)		DOTAP (mol%)	ATX-012 (mol%)	DSPC (mol%)	PEG-DMG (mol%)
1F/T	K1	96.67	98.97	97.40	98.83
	K2	97.83	97.83	98.30	97.37
	K3	98.87	96.57	97.67	97.17
	範囲	2.20	2.40	0.90	1.67
	ランキング	2	1	4	3
	高いほど良い	A3	B1	C1	D3
	選好度	30%	20%	7～13%	1.5%
霧状化後	K1	93.92	96.55	95.88	96.26
	K2	96.44	95.98	96.03	95.90
	K3	97.61	95.44	96.06	95.81
	範囲	3.69	1.11	0.19	0.46
	ランキング	1	2	4	3
	高いほど良い	A3	B1	C1～C3	D1～D3
	選好度	30%	20%	7～13%	1.5～5%

【 0 6 5 1 】

【表 10】

表 10. 直交表によるデザインの実験による mRNA 純度解析

mRNA 純度 (%)		DOTAP (mol%)	ATX-012 (mol%)	DSPC (mol%)	PEG- DMG (mol%)
1F/T	K1	71.67	75.67	73.67	77.00
	K2	74.67	74.67	74.67	74.00
	K3	74.67	70.67	72.67	70.00
	範囲	3.00	5.00	2.00	7.00
	ランキング	3	2	4	1
	高いほど良い	A2 または A3	B1 または B2	C1~C3	D1
	選好度	25~30%	20~25%	7~13%	1.5%
霧状化後	K1	63.00	68.33	63.67	68.33
	K2	63.33	67.67	67.67	66.00
	K3	70.00	60.33	65.00	62.00
	範囲	7.00	8.00	4.00	6.33
	ランキング	2	1	4	3
	高いほど良い	A3	B1 または B2	C2	D1
	選好度	30%	20~25%	10%	1.5%

【0652】

実施例 41: DOTAP: ATX-012 の比率を変化させることによる、脂質組成のさらなる最適化

実施例 40 での DOE 解析に基づき、DOTAP: ATX-012 のモル比を調製するとともに、DSPC を 13 mol% に、かつ PEG 2000-DMG を 3 mol% または 1.5 mol% に維持することによって、その脂質組成のさらなる最適化を行った。目標 N/P 比は 4 であった。

【0653】

脂質封入型 mRNA 調合物を含む試料を、本質的に実施例 38 に記載されているように調製した。キャップを有さない CTFR mRNA の目標濃度 0.5 mg/mL でそれぞれ、様々な量の DOTAP、ATX-012、DSPC、コレステロール及び PEG 2000-DMG を含む脂質調合物を調製した。最終的な緩衝液の組成は、50 mM の HEPES (pH 8.0)、50 mM の NaCl、9% (w/v) のスクロース及び 5% (w/v) のグリセロールであった。続いて、粒径 (PS)、PDI、mRNA 封入効率、mRNA 純度のような物理化学的特性を、本質的に実施例 38 に記載されているように評価した。実施例 26 に記載されているように、1F/T 試料を 1:1 (v/v) で WFI で希釈して (終濃度 0.25 mg/mL)、振動メッシュによって霧状化した後の物理化学的特性も評価した。

【0654】

表 11 及び 12 に示されているように、その調合物では、霧状化後の試料を含め、良好な封入効率及び mRNA 純度が見られた。20 mol% の DOTAP を含む調合物では、

ATX-012のmol%比が同じで、DOTAPのmol%が高い（25mol%または30mol%）ものよりも、霧状化後の封入率が若干低かった。DOTAPのmol%を一定に保ったときには、1F/T試料及び霧状化後の試料のいずれでも、ATX-012のmol%が高い調合物ほど、PSが高くなり、純度が若干低下した。

【0655】

一定のモル比のDOTAP、ATX-012及びDSPCでは、1F/T試料及び霧状化後の試料でも、PEG-DMGが3mol%の調合物で、PEG-DMGが1.5mol%の調合物よりも粒径が大幅に小さくなった。これらの観察結果は、実施例40の直交表解析の結果と一致していた。

【0656】

【表11】

10

表11. 様々なDOTAP:ATX-012モル比で、3mol%のPEGで、キャップを有さないCFTR mRNAとともに調製した調合物の特徴

組成物の mol (%)						1F/T 後				霧状化後			
実験	DOTAP	ATX-012	DSPC	コレステロール	PEG-DMG	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
1	20	15	13	49	3	68.83	0.161	98.6	77	288.3	0.78	96.1	71
2	20	20	13	44	3	73.47	0.119	99.4	79	242.6	0.75	96.5	69
3	20	25	13	39	3	78.56	0.12	98.9	76	272.6	0.63	96.0	67
4	25	15	13	44	3	67.20	0.13	98.5	73	295.4	0.71	97.4	73
5	25	20	13	39	3	71.24	0.169	99.5	79	290.4	0.78	97.9	73
6	25	25	13	34	3	75.18	0.143	99.3	79	302.5	0.66	97.0	71
7	30	20	13	34	3	72.68	0.161	99.4	78	301.5	0.963	98.4	74
8	30	25	13	29	3	78.18	0.165	99.4	79	324.7	0.732	97.6	71
9	25	25	10	37	3	72.87	0.153	99.5	82	401	0.583	97.0	76

20

30

【0657】

40

50

【表 1 2】

表 1 2. 様々なDOTAP : ATX-012モル比で、1.5mol %のPEG-DMGで、キャップを有さないCFTR mRNAとともに調製した調合物の特徴

組成物の mol (%)					1F/T 後				霧状化後			
DOTAP	ATX-012	DSPC	コレステロール	PEG-DMG	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
20	20	13	45.5	1.5	89.4	0.117	97.8	81	552.5	0.73	94.9	77
20	25	13	40.5	1.5	99.54	0.1	96	83	689.4	0.79	93.5	76
25	15	13	45.5	1.5	72.9	0.203	99.1	84	604.4	0.73	96.7	80
25	20	13	40.5	1.5	78.11	0.13	99.1	83	608.9	0.66	97.2	79
25	25	13	35.5	1.5	85.41	0.106	98.7	82	672.7	0.74	96.9	77

10

20

【0658】

それぞれの調合物のトランスフェクション効率を比較するために、様々なモル比のDOTAP : ATX-012を含む調合物の脂質ナノ粒子に、赤色蛍光タンパク質 (tdTomato、tdT) を発現できるレポーターmRNAを封入し、それぞれ、tdTomato目標濃度は1.2mg/mLとした。試験用試料を調製するために、まず、その調合物を0.5mg/mLまで、pH8.0の50mMのHEPES、50mMのNaCl、9% (w/v) のスクロース及び5% (w/v) のグリセロール (w/v) で希釈してから、0.25mg/mLまでWFIでさらに希釈した。希釈したその調合物を振動メッシュでさらにエアゾール化して、霧状化後の試料を得た。続いて、粒径 (PS)、PDI、mRNA封入効率、mRNA純度のような物理化学的特性を、本質的に実施例38に記載されているように評価した。トランスフェクション効率は、実施例1に記載されているように、CFBE細胞で、In-Cell Westernアッセイを用いて、3つの異なる用量 (200ng、100ng及び50ng) で行った。

30

【0659】

物理化学的試験の結果は、表13及び14に示されている。そのtdTomato調合物のいずれでも、霧状化前及び霧状化後に、良好な封入効率 (>95%) 及びmRNA純度 (>84%) が見られた。

40

【0660】

50

【表 1 3】

表 1 3. 様々なDOTAP : ATX-012モル比で、3mol%のPEGで、tdTomato mRNAとともに調製した調合物の特徴

組成物の mol (%)					1F/T 後				霧状化後			
DOTAP	ATX12	DSPC	コレステロール	PEG-DMG	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
20	20	13	44	3	64.84	0.14	99.3	88	267.3	0.89	96.2	85
20	25	13	39	3	71.38	0.12	98.4	90	267.6	0.66	95.7	87
25	15	13	44	3	54.28	0.18	99.7	87	377.5	0.63	97.4	87
25	20	13	39	3	56.35	0.12	99.5	91	373.9	0.80	97.2	84
25	25	13	34	3	62.49	0.13	98.6	90	374.6	0.65	97.2	85

10

20

【0661】

【表 1 4】

表 1 4. 様々なDOTAP : ATX-012モル比で、1.5mol%のPEGで、tdTomato mRNAとともに調製した調合物の特徴

組成物の mol (%)					1F/T 後				霧状化後			
DOTAP	ATX12	DSPC	コレステロール	PEG-DMG	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
25	25	10	38.5	1.5	75.47	0.122	99.7	88	423.6	0.806	97.4	85
20	20	13	45.5	1.5	77.25	0.11	99.2	85	334.5	0.95	96.6	89
20	25	13	40.5	1.5	87.57	0.10	98.5	85	424.7	0.66	95.2	88
25	15	13	45.5	1.5	67.71	0.18	99.4	85	637.6	0.69	97.2	90
25	20	13	40.5	1.5	70.81	0.13	99.6	86	783.0	0.75	97.2	87
25	25	13	35.5	1.5	74.87	0.11	99.5	87	611.4	0.68	97.4	89

30

40

【0662】

トランスフェクション効率試験の結果は、(図50A~D)に示されている。同じ用量

50

レベルでは、様々なDOTAP：ATX-012モル比の調合物間で、生存率の違いは観察されなかった。霧状化後の試料では、すべての試験調合物で、最高用量（200ng）において、若干生存率が低下したが（図50A及びC）、いずれのケースでも、生存率は依然として75%よりも高く、試験調合物が細胞毒性的ではないことが示された。トランスフェクション効率の実験結果（図50B及びD）から、霧状化前または霧状化後の調合物によって試験したCFBE細胞では、用量依存的にtdTomatoが良好に発現したことが示された。25：25のモル比のDOTAP：ATX-012では、PEG-DMG濃度（3mol%または1.5mol%のPEG-DMG）にかかわらず、タンパク質発現が、他のモル比のDOTAP：ATX-012と比べて比較的高かった。

【0663】

追加のトランスフェクション効率実験を行って、DOTAP：ATX-012のモル比が25：25である一方で、DSPCのmol%が異なる（10mol%または13mol%）か、またはPEG-DMGのmol%が異なる（1.5mol%または3mol%）状態で調製したtdTomato調合物を比較した。図50Fに示されているように、3mol%のPEG-DMGを含む霧状化前の調合物で処理したCFBE細胞では、tdTomatoの発現が、1.5mol%のPEG-DMGを含む調合物よりも若干低かったが、霧状化後の調合物で処理した細胞では、タンパク質の発現がほぼ同程度であった。これにより、DOTAP：ATX-012のモル比が25：25であるときには、13mol%のDSPCの調合物で、in vitroにおいて、トランスフェクション効率が、10mol%のDSPCの調合物と比べて良好かつ同程度になったことが確認された。

【0664】

in vivo送達を評価するために、実施例14に記載されているように、脂質比が様々である所定のtdTomato調合物を、1：1でWFIで希釈後に0.6mg/mLで霧状化し、野生型マウスに、ボラス投与によって1mg/kgで気管内投与し、霧状化前の調合物も投与した。図50Gに示されているように、DOTAP：ATX-012のモル比が25：25で、霧状化前または霧状化後の脂質ナノ粒子で処置したマウスでは、肺上皮気道でtdTomatoタンパク質の発現が見られた。中でも、10mol%のDSPCを含む調合物は、霧状化前または霧状化後の形態のいずれでも、13mol%のDSPCを含む調合物よりも蛍光シグナルが強かった。これにより、試験したすべての調合物のうち、DOTAP：ATX-012：DSPC：CHOL：PEG2000-DMGが25：25：10：38.5：1.5である脂質組成物が、in vitro及びin vivoにおいて最も性能が良いことが示されている。

【0665】

実施例42：脂質組成のPEG-DMG含有量の最適化

この実施例には、PEG2000-DMGの含有量を調整することによって、脂質組成を最適化することが示されている。

【0666】

脂質封入型mRNA調合物を含む試料を、本質的に実施例38に記載されているように調製した。DOTAP：ATX-012：DSPCを25：25：10のモル比で含むとともに、PEG2000-DMG（DOTAP：ATX-012：DSPCに対して1.5mol%～5mol%の比率）及びコレステロール（合計して100mol%となる割合）を含む脂質溶液をtdTomato mRNAとともに調合した。その目標N/P比は4であった。tdTomato mRNAの調合目標終濃度は、50mMのHEPES、50mMのNaCl、9%（w/v）のスクロース及び5%の（w/v）グリセロールという最終的な緩衝液組成で、1.2mg/mLであった。実施例26に記載されているように、振動メッシュを用いて、1：1で、WFIで希釈した1F/T調合物を目標濃度0.6mg/mLで霧状化することによって、霧状化後の調合物を調製した。さらに、まず、調合物を0.5mg/mLまで、50mMのHEPES、50mMのNaCl、9%（w/v）のスクロースで構成されたpH8.0の緩衝液で希釈してから、振動メッシュ式ネブライザーによるエアゾール化のために、WFIで1：1の体積比で、0.25mg

／mLに達するようにさらに希釈した。

【0667】

上記調合物の物理化学的特性を評価した。表15及び16に示されているように、霧状化前及び霧状化後の試料のいずれでも、PEG-DMGのmol%を増大させるほど、小さい粒径が観察された。希釈またはTFFの後に、さらに大きいPDIが観察された。また、3mol%及び5mol%のPEG-DMGを含む調合物では、TFFプロセスの最中に、粒径が10nm成長したのに対して、1.5mol%のPEG-DMGを含む調合物では、TFF後に、粒径が5nmしか成長しなかった。1F／T試料または霧状化後の試料でも、PEG-DMGのmol%が高い調合物ほど、封入効率は若干低かったが、全体的には、いずれの試料でも、封入効率は95%超であった。1.5mol%のPEG-DMGを含む調合物では、1F／T後または霧状化後に、mRNA純度は、それよりも高いmol%のPEG-DMGを含む調合物と比べて比較的高かった。

10

【0668】

【表15】

表15. 1.5mol%、3mol%または5mol%のPEG-DMG、ならびにtdTomato mRNAとともに調製した調合物の特徴

脂質組成 (mol%)					希釈後			TFF 後		0.2µm の膜で濾過後			
DOTAP	ATX12	DSPC	コレステロール	PEG-DMG	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
25	25	10	38.5	1.5	70.26	0.127	98.90	75.75	0.12	72.02	0.108	99.7	89
25	25	10	37	3	56.42	0.239	95.50	66.27	0.22	62.43	0.106	97.4	90
25	25	10	35	5	49.31	0.223	93.90	61.12	0.27	55.63	0.153	96.1	90

20

30

【0669】

調合物のトランスフェクション効率を比較するために、実施例1に記載されているように、In-Cell Westernアッセイを用いて、CFBE細胞を3つの異なる用量（200ng、100ng及び50ng）で処理した。霧状化前及び霧状化後の試料のいずれでも、CFBE細胞で、PEG-DMGのmol%の増大がタンパク質発現の低下と対応したことから（図51B）、1.5mol%のPEG-DMGを含む調合物では、3mol%または5mol%のPEG-DMGを含む調合物よりも、CFBE細胞へのトランスフェクションが増大したことが示された。

40

【0670】

調合物のin vivo送達を評価するために、実施例14に記載されているように、霧状化前及び霧状化後の試料を野生型マウスに、ボーラス投与によって1mg/kgで気管内投与した。図51Cに示されているように、1.5mol%のPEG-DMGまたは3mol%のPEG-DMGを含む霧状化前の調合物を投与したマウスでは、肺気道上皮細胞で明るい蛍光シグナルが見られた。しかしながら、霧状化したところ、蛍光データにより、このマウスモデルでは、1.5mol%のPEG-DMGを含む調合物のみが、肺気道にin vivo送達できたことが示された。5mol%のPEG-DMGを含む調合物は、霧状化前または霧状化後の形態のいずれでも有効ではなかった。

50

【0671】

【表16】

表16. 1. 5mol%、3mol%または5mol%のPEG-DMG、及びtdTomato mRNAとともに調製した、霧状化前及び霧状化後の調合物の特徴

脂質組成 (mol%)					1F/T (霧状化前)				霧状化後 (0.25mg/mL)				霧状化後 (0.6mg/mL)			
DOTAP	ATX-012	DS-PC	コレステロール	PEG-DMG	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
25	25	10	38.5	1.5	75.47	0.122	99.7	88	509.4	0.708	97.4	86	374.8	0.656	97.8	85
25	25	10	35	3	66.27	0.133	98.6	80	491.5	0.723	97.5	88	240.7	0.87	97.7	77
25	25	10	35	5	59.97	0.181	97.5	80	385.7	0.703	96.6	80	211.3	0.709	96.8	72

10

20

【0672】

DOTAP:ATX-012:DS-PC調合物中のPEG-DMGのmol%を最適化するために、1.5mol%、2mol%及び2.5mol%のPEG-DMGを含む追加の調合物を調製し（表17及び18を参照されたい）、*in vitro*及び*in vivo*で比較した。2mol%または2.5mol%のPEG-DMGを含む調合物では、TFFの際に、粒径の成長が9nmであり、3mol%または5mol%のPEG-DMGを含む調合物で観察された傾向と同程度であった。霧状化後、PEG-DMGを高いmol%で含む試料ほど、粒径の縮小が観察された。この傾向は、前のDoE試験（実施例40）、及び3mol%または5mol%のPEG-DMGを含む調合物の比較結果から得た観察結果と一致していた。

30

【0673】

40

50

【表 17】

表 17. 2 mol % または 2.5 mol % の PEG-DMG、及び t d T o m a t o mRNA とともに調製した調合物の特徴

脂質組成 (mol%)					希釈後			TFF 後		0.2μm の膜で濾過後			
DOTAP	ATX12	DSPC	コレステロール	PEG-DMG	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
25	25	10	38	2	64.92	0.113	98.2	73.52	0.158	69.88	0.079	98.8	NA
25	25	10	37.5	2.5	61.24	0.148	96.2	70.54	0.201	67.02	0.098	97.8	88

10

【0674】

20

【表 18】

表 18. 1.5 mol %、2 mol % または 2.5 % の PEG-DMG、及び t d T o m a t o mRNA とともに調製した、霧状化前及び霧状化後の調合物の特徴

脂質組成 (mol%)					1F/T				霧状化後 (0.6mg/mL)			
DOTAP	ATX12	DSPC	コレステロール	PEG-DMG	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
25	25	10	38.5	1.5	74.15	0.055	99.7	NA	543.8	0.57	98	87
25	25	10	38	2	70.42	0.089	99.4	90	436.7	0.584	97.8	85
25	25	10	37.5	2.5	71.38	0.086	98.8	90	289.9	0.523	97.8	87

30

【0675】

40

トランスフェクション効率を *in vitro* で試験したところ (図 51E)、1.5 mol % ~ 2.5 mol % の PEG-DMG を含む調合物で処理した細胞間では、霧状化前の形態または霧状化後の形態でも、違いは観察されなかった。2 mol % または 2.5 mol % の PEG-DMG を含む、霧状化前の調合物では、気管内投与後のマウスの肺気道上皮細胞でタンパク質発現は見られたが (図 51F)、その強度は、1.5 mol % の PEG-DMG を含む、霧状化前の調合物で観察された強度よりも低いようであった。2 mol % または 2.5 mol % のいずれの PEG-DMG を含む、霧状化後の調合物を投与したマウスの肺でも、タンパク質発現はあまり観察されなかった。これにより、*in vitro* 及び *in vivo* モデルでは、効率的な mRNA 送達には、試験した調合物の中でも、DOTAP : ATX12 : DSPC : CHOL : PEG2000-DMG が 2

50

5 : 2 5 : 1 0 : 3 8 . 5 : 1 . 5 のモル比であるのが、最適な脂質組成であることが確認される。

【0676】

実施例43：霧状化及び -70°C での保存条件下での製剤の安定性についての初期緩衝液スクリーニング

実施例38で述べたように、脂質ナノ粒子製剤は、mRNA及び脂質構成成分に加えて、様々な賦形剤を含む「保存用緩衝液」も含むことができる。しかしながら、緩衝液のpH及び／または構成成分の変化は、製造及び／または保存の際に、その製剤の安定性に影響を及ぼすことがある。さらに、ネブライザーを用いた吸入によって、mRNA薬を肺に送達するという意図に鑑みて、緩衝液の構成成分の変化は、製剤の物理化学的特性、例えば、表面張力及び粘度に影響を及ぼす可能性がある場合もあり、したがって、エアゾール剤の液滴サイズ及び霧状化後の製剤の質に影響することがある。

10

【0677】

この実施例では、キャップを有さないhCFT R mRNAとともに、目標N/P3及びmRNA終濃度 0.5mg/mL で、DOTAP:ATX-012:DSPC:コレステロール:PEG2000-DMGを25:25:10:38.5:1.5のモル比で含む脂質組成物を調合した。様々な濃度のグリセロール、スクロース、NaCl及びHEPESを含むこれらの製剤の粒径(P S)、多分散性指数(PDI)及び封入効率を、保存後、霧状化後または複数回の凍結解凍(3F/T)サイクル後に調べた。霧状化後の製剤は、実施例24に記載されているように、振動メッシュを用いて1:1で、WFIで希釈した1F/T製剤(目標mRNA濃度 0.25mg/mL)を霧状化することによって調製した。

20

【0678】

まず、保存用緩衝液中のスクロースの割合(%)を変化させた一方で、残りの構成成分は、pH8、50mMのHEPES、50mMのNaCl及びグリセロール5%(w/v)で固定した。その製剤は、1)2回目の希釈及び透析濾過用の緩衝液を50mMのHEPES、50mMのNaCl及び0%のスクロースで調製したこと、2) -70°C での保存の前に、5%(w/v)のグリセロール及び0%~15%(w/v)のスクロースを凍結保護剤としてバルク製剤に加えたことを除き、実施例38におけるように調製した。

【0679】

その結果は表19に示されている。スクロースを含まない(0%)製剤では、 -70°C で保存後、実質的に粒径が増大した。3F/T後には、15%の(w/v)スクロースを含む製剤で、粒径の成長が最も小さく、スクロースの割合が高いほど、凍結保護が増強されることが示された。15%(w/v)のスクロースの場合ほど良好ではないが、5%または9%(w/v)のスクロースを含む製剤でも、3F/T後に比較的粒径の成長が小さかった。スクロースの割合が異なる製剤の間では、霧状化前または霧状化後に、封入効率の違いは観察されなかった。

30

【0680】

40

50

【表 1 9】

表 1 9. 保存用緩衝液中のスクロースの割合が異なる製剤の特徴

	バルク			1F/T 後			2F/T 後			3F/T 後			霧状化後		
スクロース (%、w/v)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)
0	91.37	0.09	96.15	103	0.13	97.89	116	0.176	97.92	120.5	0.205	97.76	420.0	0.54	94.9
5				95.72	0.099	97.72	94.55	0.112	97.83	96.42	0.086	97.76	369.2	0.53	94.1
9				95.78	0.116	97.76	95.99	0.094	97.92	94.87	0.083	97.82	411.9	0.57	94.5
15				98.29	0.15	97.82	93.74	0.14	97.94	93.54	0.11	97.84	484.9	0.61	94.7

【0 6 8 1】

次に、他の構成成分を pH 8、50 mM の HEPES、50 mM の NaCl 及び 9 % (w/v) のスクロースで固定したままで、保存用緩衝液中で様々な割合 (%) のグリセロールを調べた。その製剤は、1) 2 回目の希釈及び透析濾過用の緩衝液を 50 mM の HEPES、50 mM の NaCl 及び 0 % のスクロースとして調製したこと、2) -70 °C で保存の前に、9 % (w/v) のスクロース及び 0 % ~ 5 % (w/v) のグリセロールを凍結保護剤としてバルク製剤に加えたことを除き、実施例 38 におけるように調製した。

【0 6 8 2】

その結果は表 20 に示されている。グリセロールを含まない (0 %) 調合物では、-70 °C で保存後、実質的に粒径が増大した。3 F/T 後には、5 % (w/v) のグリセロールを含む調合物で、粒径の成長が最も小さく、グリセロールの割合が高いほど、凍結保護が增強されることが示された。5 % の場合ほど良好ではないが、2.5 % のグリセロールを含む製剤でも、比較的安定性が良好であった。グリセロールの割合が異なる製剤の間では、霧状化前または霧状化後に、封入効率の違いは観察されなかった。

【0 6 8 3】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 2 0. 保存用緩衝液中のグリセロールの割合が異なる製剤の特徴

	バルク			1F/T 後			2F/T 後			3F/T 後			霧状化後		
グリセロール (%, w/v)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)
0				97.62	0.107	97.94	101.3	0.136	98.01	104.2	0.144	97.80	463.4	0.64	94.6
2.5	91.37	0.09	96.15	94.17	0.103	97.92	94.12	0.117	97.91	94.25	0.097	98.00	517.0	0.66	94.6
5				95.23	0.107	98.0	92.53	0.096	97.88	91.99	0.129	97.87	491.9	0.61	93.8

10

20

【0684】

他の構成成分を pH 8.0、50 mM の NaCl、9% (w/v) のスクロース及び 5% (w/v) のグリセロールで固定したままで変化させた第 3 のパラメーターは、HEPES 濃度であった。その製剤は、TFF プロセスの際に、0 mM ~ 100 mM の HEPES、50 mM の NaCl 及び 0% (w/v) のスクロースで構成させた緩衝液で透析濾過を行ったとともに、-70℃での保存の前に、5% (w/v) グリセロールを凍結保護剤としてバルク製剤に加えたことを除き、実施例 38 におけるように調製した。

【0685】

その結果は表 21 に示されている。HEPES 濃度は、3F/T サイクルの際には、粒径または mRNA 封入効率に影響を及ぼさなかった。50 mM 及び 100 mM の HEPES の製剤では、霧状化後、粒径が若干小さくなった。

30

【0686】

40

50

【表 2 1】

表 2 1. 保存用緩衝液中の HEPES の濃度が異なる製剤の特徴

	バルク			1F/T 後			2F/T 後			3F/T 後			霧状化後		
HEPES (mM)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)
0	87.01	0.111	96.58	89.69	0.095	97.97	89.7	0.098	97.50	86.17	0.121	97.53	511.8	0.65	94.6
25	88.51	0.077	96.51	90.29	0.05	97.86	89.44	0.091	97.40	89.69	0.107	97.61	506.9	0.64	94.3
50	88.43	0.097	96.70	88.85	0.12	97.82	90.16	0.085	97.80	92.33	0.122	97.52	404.9	0.56	94.4
100	87.33	0.098	96.02	90.02	0.095	97.89	89.82	0.103	97.70	91.27	0.096	97.59	441.0	0.58	94.8

【0687】

最後に、他の構成成分を pH 8.0、50 mM の HEPES、9% の (w/v) スクロース及び 5% (w/v) のグリセロールに維持したままで、保存用緩衝液中で濃度が異なる NaCl を調べた。その製剤は、1) 2 回目の希釈及び透析濾過用の緩衝液を 50 mM の HEPES、0 mM の NaCl 及び 9% (w/v) のスクロースで調製したこと、2) -70℃での保存の前に、5% (w/v) のグリセロール及び 0 mM ~ 100 mM の NaCl をバルク製剤に加えたことを除き、実施例 38 におけるように調製した。

【0688】

その結果は表 2 2 に示されている。3F/T 後に、100 mM の NaCl を含む製剤で、粒径の顕著な成長が観察された。NaCl 濃度が様々である製剤では、霧状化前または霧状化後に、封入効率の違いは観察されなかった。100 mM の NaCl の製剤では、霧状化後の粒径の縮小が観察された。

【0689】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 2 2. 保存用緩衝液中の NaCl の濃度が異なる製剤の特徴

	バルク			1F/T 後			2F/T 後			3F/T 後			霧状化後		
NaCl (mM)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)
0	84.39	0.092	95.74	84.54	0.113	96.51	85.68	0.089	96.40	87.71	0.095	96.81	509.0	0.65	92.6
25				87.19	0.087	96.79	89.63	0.106	97.00	88.96	0.111	97.00	466.8	0.61	93.3
50				86.76	0.102	97.02	89.99	0.113	97.00	90.5	0.109	97.44	634.0	0.75	93.2
100				94.06	0.128	97.17	99.46	0.114	97.40	100.2	0.121	95.97	364.0	0.49	93.5

【0690】

それぞれの緩衝液構成成分の範囲をさらに最適化するために、表 2 3 に示されているような緩衝液構成成分で、4 つの因子 (A ~ D、それぞれ、HEPES、NaCl、スクロース及びグリセロールの濃度)、ならびにそれぞれの因子について 3 つの水準を持つ実験アプローチである L 9 直交表のデザインを用いて、製剤を調製した。解析方法は、実施例 4 0 に記載されている方法と同様であった。1) 第 2 の希釈緩衝液を pH 8. 0、5 0 m M の H E P E S、5 0 m M の N a C l、9 % (w / v) のスクロースで固定したこと、2) グリセロール以外は、透析濾過用緩衝液を H E P E S、N a C l 及びスクロースで、表 2 3 に示されている濃度で構成させたこと、3) - 7 0 °C での保存の前に、1 % ~ 3 % (w / v) のグリセロールを凍結保護剤としてバルク製剤に加えたことを除き、キャップを有さない h C F T R m R N A の目標濃度を 0 . 5 m g / m L にして、実施例 3 8 に記載されている方法で製剤を調製した。

【0691】

1 F / T 後及び霧状化後の粒径、P D I、m R N A 封入効率及び m R N A 純度の結果は、表 2 3 に示されている。いずれの製剤でも、封入効率は 9 0 % 超であり、霧状化後の対応する製剤で、顕著な低下は観察されなかった。

【0692】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2 3. D o E 直交表による緩衝液の最適化及び製剤の特徴

実験番号	緩衝液構成成分				1F/T 後				霧状化後				3F/T 後 バルクと 比べた、 粒径の増 大(nm)
	因子 A: HEPES (mM)	因子 B: NaCl (mM)	因子 C: スクロース (%)	因子 D: グリセロール (%)	PS (nm)	PDI	封入 率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	封入 率 (%)	mRNA 純度 (%)	
1	50	10	2	1	95.03	0.083	95.70	80.5	552.40	0.69	93.63	73.95	11.71
2	50	30	5	2	91.17	0.118	97.24	84.62	615.70	0.75	94.70	80.52	9.14
3	50	50	9	3	94.99	0.117	95.50	81.01	452.10	0.68	94.00	70.15	4.44
4	75	10	5	3	90.72	0.116	95.10	80.38	846.10	0.95	92.54	71.39	2.48
5	75	30	9	1	91.44	0.086	96.47	80.96	463.00	0.69	95.18	71.74	2.31
6	75	50	2	2	102.2	0.144	96.80	81.17	493.50	0.63	95.06	73.86	26.93
7	100	10	9	2	89.9	0.097	96.59	81.18	668.90	0.84	94.67	73.83	-0.76
8	100	30	2	3	95.25	0.097	97.17	83.78	487.60	0.63	95.09	79.2	14.30
9	100	50	5	1	98.3	0.114	97.17	82.13	410.70	0.65	94.57	80.98	20.39

【0 6 9 3】

直交表による D o E データの結果が表 2 4 ～ 2 7 にまとめられている。

【0 6 9 4】

表 2 4 に示されているように、1 F / T 試料では、スクロースの濃度が高いほど、または NaCl の濃度が低いほど、粒径の縮小が観察された。しかしながら、高い濃度の NaCl を含む試料ほど、霧状化後の粒径の縮小は若干であることが観察された。その製剤に対して 3 回の F / T サイクルを行ったところ、NaCl の濃度が低く、スクロースの濃度が高く、グリセロールの濃度が高い製剤ほど、粒径の成長が小さいことが観察された。

【0 6 9 5】

表 2 5 に示されているように、1 F / T 試料では、様々なレベルの各因子において、PDI の差は観察されなかった。いずれの霧状化後の試料でも、1 F / T 試料と比べて PDI が大きいことが観察された。

【0 6 9 6】

表 2 7 に示されているように、1 F / T 試料では、各因子の様々な水準において、mRNA 純度の差は観察されなかった。50 mM または 100 mM の HEPES、30 mM の NaCl 及び 2 % ～ 5 % (w / v) のスクロースで構成させた製剤では、mRNA 純度が若干高かった。

【0 6 9 7】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2 4. 直交表によるデザインの実験による粒径解析

粒径 (nm)		HEPES (mM)	NaCl (mM)	スクロース (%、w/v)	グリセロール (%、w/v)
1F/T	K1	93.73	91.88	97.49	94.92
	K2	94.79	92.62	93.40	94.42
	K3	94.48	98.50	92.11	93.65
	範囲	1.06	6.61	5.38	1.27
	ランキング	4	1	2	3
	選好度	50～100	10～30	5～9	1～3
霧状化後	K1	540.07	689.13	511.17	475.37
	K2	600.87	522.10	624.17	592.70
	K3	522.40	452.10	528.00	595.27
	範囲	78.47	237.03	113.00	117.33
	ランキング	4	1	3	2
	選好度	50 または 100	50	1	1
3F/T 後の 粒径の成 長をバル クと比較 したもの	K1	8.43	4.48	17.65	11.47
	K2	10.57	8.58	10.67	11.77
	K3	11.31	17.25	2.00	7.07
	範囲	2.88	12.78	15.65	4.70
	ランキング	4	2	1	3
	選好度	50	10	9	3

【 0 6 9 8 】

【表 2 5】

表 2 5. 直交表によるデザインの実験による P D I 解析

PDI		HEPES (mM)	NaCl (mM)	スクロース (%, w/v)	グリセロール (%, w/v)
1F/T	K1	0.11	0.10	0.11	0.09
	K2	0.12	0.10	0.12	0.12
	K3	0.10	0.13	0.10	0.11
	範囲	0.01	0.02	0.02	0.03
	ランキング	3	2	2	1
	選好度	選好度なし			
霧状化後	K1	0.71	0.83	0.65	0.68
	K2	0.76	0.69	0.78	0.74
	K3	0.71	0.65	0.73	0.75
	範囲	0.05	0.17	0.13	0.07
	ランキング	4	1	2	3
	選好度	50～100	30～50	2	1

10

20

【 0 6 9 9 】

【表 2 6】

表 2 6. 直交表によるデザインの実験による封入効率解析

封入効率 (%)		HEPES (mM)	NaCl (mM)	スクロース (%, w/v)	グリセロール (%, w/v)
1F/T	K1	96.15	95.80	96.56	96.45
	K2	96.12	96.96	96.50	96.88
	K3	96.98	96.49	96.19	95.92
	範囲	0.85	0.47	0.37	0.95
	ランキング	いずれの範囲でも、封入は良好であり、好ましいランキングは存在しない			
	選好度	選好度なし			
霧状化後	K1	94.11	93.61	94.59	94.46
	K2	94.26	94.99	93.94	94.81
	K3	94.78	94.54	94.62	93.88
	範囲	0.67	1.38	0.68	0.93
	ランキング	いずれの範囲でも、封入は良好であり、好ましいランキングは存在しない			
	選好度	選好度なし			

30

40

【 0 7 0 0 】

50

【表 2 7】

表 2 7. 直交表によるデザインの実験による mRNA 純度解析

mRNA 純度 (%)		HEPES (mM)	NaCl (mM)	スクロース (%, w/v)	グリセロール (%, w/v)
1F/T	K1	82.04	80.69	81.82	81.20
	K2	80.84	83.12	82.38	82.32
	K3	82.36	81.44	81.05	81.72
	範囲	1.53	2.43	1.33	1.13
	ランキング	2	1	3	3
	選好度	選好度なし			
霧状化後	K1	74.87	73.06	75.67	75.56
	K2	72.33	77.15	77.63	76.07
	K3	78.00	75.00	71.91	73.58
	範囲	5.67	4.10	5.72	2.49
	ランキング	2	3	1	4
	選好度	50 または 100	30	2~5	1~2

10

20

【0701】

実施例 44：N/P が 4 の調合物での HEPES 緩衝液の最適化

DOTAP：ATX-012：DSPC：コレステロール：PEG2000-DMG を 25：25：10：38.5：1.5 のモル比で含む脂質組成物を、tdTomato mRNA とともに、目標 N/P 比が 4、ならびに mRNA 終濃度 0.6 mg/mL、1.2 mg/mL 及び 2.0 mg/mL で、1) 2 回目の希釈緩衝液を pH 8.0、50 mM の HEPES、50 mM の NaCl、9% (w/v) のスクロースとして固定したこと、2) 透析濾過用緩衝液を 50 mM の HEPES、30 mM または 50 mM の NaCl 及び 5% または 9% (w/v) のスクロースで構成させたこと、3) -70℃での保存の前に、2% もしくは 5% のグリセロール (w/v)、または 0.05% (w/v) の Tween 20 を凍結保護剤としてバルク調合物にさらに加えたことを除き、実施例 38 に記載されているように調合した。

30

【0702】

様々な条件下での保存、霧状化または複数回の凍結解凍サイクル (3F/T) の後に、粒径 (PS)、多分散性指数 (PDI)、pH、浸透圧 (氷点降下法浸透圧計によって測定した)、封入効率及び mRNA 純度のようなパラメーターを特徴付けた。霧状化後の調合物は、実施例 26 に記載されているように、振動メッシュ式ネブライザー Aerogen Solo を用いて、1:1 で、WFI で希釈した 1F/T 調合物を霧状化することによって、またはそのまま (希釈なし) で調製した。この実験では、試験用調合物の噴霧量と、0.9% 生理食塩水を含む水溶液の噴霧量を比較し、これを調合物/緩衝液の噴霧量比と称した。このアプローチにより、ネブライザーメッシュ自体に起因するいずれの変動も最小限にしながら、調合物間でネブライザー噴霧量を比較可能となる。

40

【0703】

表 28 に示されている、試験したすべての緩衝液条件では、3F/T 後、及び -70℃での 4 週間の保存後に、封入効率は十分に維持された。また、-70℃での 1 カ月の保存後には、mRNA 純度の変化は観察されなかった。3F/T 後に、50 mM の HEPES

50

、30mMのNaCl、9% (w/v) のスクロース及び0.05% (w/v) のTween 20を含む保存用緩衝液中の試料で、粒径の成長が最も大きく、保存前の状態と比べて約3nm成長した。別段に、試験した条件のすべてにおいて、3F/T後、粒径は安定していた。最終的な緩衝液中のスクロースまたはグリセロールの割合が低いほど、その調合物の浸透圧が低下した。生理的な浸透圧は、275~295mOsmol/kgであるので、浸透圧値がこの範囲に最も近い、霧状化後の調合物が好ましい。

【0704】

【表28】

表28. 様々な保存用緩衝液構成成分で調製した調合物の特徴

調合物			1F/T 後					3F/T 後			-70℃で 4 週間保存(1F/T)			
	保存用緩衝液 *	mRNA (mg/mL)	封入 率 (%)	浸透圧 (mOsmol/ kg)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	mRN A 純度 (%)
	50/50/9/5G	0.6	99.7	1248	N/A	74.08	0.08	99.5	75.31	0.096	99.5	72.81	0.088	88
		1.2	99.7	1394	N/A	74.15	0.055	99.5	75.55	0.072	99.4	72.31	0.072	88
		2.0	99.6	1298	87	74.55	0.054	99.5	75.06	0.08	99.5	73.94	0.07	88
	50/50/9/2G	0.6	99.6	878	90	75.11	0.079	99.5	74.97	0.095	99.5	73.58	0.073	87
		1.2	99.7	869	N/A	75.9	0.092	99.6	75.84	0.07	99.6	74.98	0.04	90
		2.0	99.6	891	88	74.69	0.087	99.5	75.46	0.054	99.5	73.94	0.081	87
	50/30/5/5G	0.6	99.6	1148	91	74.18	0.106	99.5	74.02	0.085	99.4	73.4	0.08	90
		1.2	99.8	1196	N/A	73.97	0.085	99.4	75.95	0.066	99.4	72.72	0.076	89
		2.0	99.8	1186	90	73.5	0.083	99.4	74.81	0.073	99.3	74.71	0.074	89
	50/30/5/2G	0.6	99.8	723	91	74	0.079	99.5	73.91	0.068	99.4	72.68	0.073	86
		1.2	99.4	751	N/A	75.29	0.075	99.5	74.58	0.072	99.5	75.02	0.088	90
		2.0	99.8	731	89	74.97	0.08	99.5	74.51	0.089	99.5	72.34	0.093	89
	50/30/9/5G	0.6	100.1	1340	87	75.52	0.106	99.4	76.06	0.087	99.6	74.8	0.073	89
		1.2	100.1	1330	N/A	75.23	0.095	99.4	75.67	0.079	99.4	75.41	0.065	88
		2.0	100.1	1344	89	76.41	0.041	99.4	75.07	0.082	99.5	74.11	0.054	90
	50/30/9/2G	0.6	100.2	864	87	75.89	0.069	99.4	76.42	0.09	99.4	74.38	0.087	90
		1.2	100.1	860	N/A	75.94	0.072	99.4	76.56	0.028	99.4	74.64	0.061	90
		2.0	100.2	864	90	76.96	0.077	99.4	76.77	0.077	99.4	73.33	0.074	90
	50/30/9/1G	0.6	100.2	695	90	75.52	0.102	99.4	77.25	0.07	99.4	74.26	0.066	90
		1.2	100.2	721	N/A	75.25	0.08	99.4	73.78	0.059	99.5	75.4	0.049	89
		2.0	100.2	733	89	75.62	0.1	99.4	76.01	0.085	99.4	74.59	0.076	89
	50/30/9/0.05T 20	0.6	99.8	548	90	75.81	0.125	99.5	78.03	0.065	99.5	72.33	0.102	NA
		1.2	99.8	583	N/A	75.68	0.067	99.5	78.11	0.043	99.5	75.6	0.05	89
		2.0	100.2	548	90	77.5	0.079	99.5	77.14	0.091	99.5	74.15	0.096	89

* 50/50/9/nGとは、50mMのHEPES、50mMのNaCl、9% (w/v) のスクロース及びn% (w/v) のグリセロールを指し、0.05T20とは、0.05% (w/v) のTween 20を指す。

【0705】

表29に示されているように、霧状化したところ、すべての試料において、封入効率及びmRNA純度は十分に維持された。霧状化時に同じ調合物濃度では、非希釈試料（希釈なしで0.6mg/mL）において、1:1で、WFIで希釈した試料（1:1でWFIで希釈後に0.6mg/mL）よりも小さい粒径が見られた。同じ緩衝液条件で、高濃度で霧状化した調合物ほど、粒径が小さくなった。全体的には、非希釈試料の方において、

調合物／生理食塩水のネブライザー噴霧比がかなり低い。それらの中でも、濃度が2.0 mg/mLである試料では、濃度がそれよりも低い試料よりも噴霧量が比較的低かった。

【0706】

調合物のトランスフェクション効率を比較するために、pH 8.0、50 mMのHEPES及び5% (w/v) のグリセロールを、様々な濃度のNaCl (30 mMまたは50 mM)、スクロース (5%または9% (w/v)) あるいは凍結保護剤 (1%、2%もしくは5% (w/v) のグリセロール、または0.05%のTWEEN 20 (登録商標)) とともに含む最終保存用緩衝液とともに調合した試料であって、3つの異なる用量 (200 ng、100 ng及び50 ng) の試料でCFBE細胞を処理した。実施例1に記載されているように、In-Cell Westernアッセイを行った。図52B及びDに示されているように、CFBE細胞でのタンパク質発現は、試験用試料中の緩衝液組成にかかわらず、霧状化前及び霧状化後の試料のいずれでも同程度であった。

【0707】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

表 2 9. 霧状化後の調合物の特徴

保存用緩衝液	霧状化後 (1:1 で WFI)						霧状化後 (希釈なし)					
	mRNA (mg/mL)	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	ネブライザー噴霧比% (調合物/生理食塩水)	mRNA (mg/mL)	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	PS (nm)	PDI	ネブライザー噴霧比% (調合物/生理食塩水)
50/50/9/5G	0.3	97.7	86	793.2	0.70	63.0	0.6	97.8	82	334.2	0.73	37.8
	0.6	98	87	543.8	0.57	54.7	1.2	97.8	82	261.6	0.72	31.5
	1.0	98.3	88	311.7	0.78	62.2	2.0	98.3	87	235.3	0.46	34.7
50/50/9/2G	0.3	97.4	85	799.9	0.81	71.6	0.6	98	86	271.4	0.67	49.3
	0.6	98	87	307.5	0.94	71.6	1.2	97.7	85	250.6	0.66	52.6
	1.0	98.2	87	330.8	0.81	49.5	2.0	97.7	85	252.1	0.48	39.5
50/30/5/5G	0.3	97.2	86	544.3	0.77	74.0	0.6	97.6	86	348.9	0.94	56.1
	0.6	97.6	87	405.3	0.91	69.3	1.2	98.1	87	263.8	0.73	54.5
	1.0	97.9	88	355.3	0.62	62.2	2.0	97.9	82	240.6	0.76	20.9
50/30/5/2G	0.3	97.3	88	765.0	0.61	78.1	0.6	97.8	88	292.6	1.00	62.2
	0.6	97.8	86	365.6	0.99	69.5	1.2	98.1	87	266.8	0.73	46.0
	1.0	97.8	87	317.0	0.97	66.7	2.0	98.3	86	212.5	0.45	5.57
50/30/9/5G	0.3	97.5	82	627.9	0.72	88.9	0.6	98.2	86	381.7	0.60	43.3
	0.6	97.5	81	371.2	0.65	68.3	1.2	97.9	84	258.8	0.76	35.2
	1.0	98.3	86	259.0	0.94	71.2	2.0	98	83	282.9	0.56	34.7
50/30/9/2G	0.3	97.4	88	751.5	0.67	63.5	0.6	97.4	89	437.8	0.59	45.4
	0.6	97.8	82	546.0	0.61	63.8	1.2	97.8	85	284.2	0.73	38.3
	1.0	97.6	84	366.2	1.00	46.2	2.0	97.8	86	259.6	0.49	33.9
50/30/9/1G	0.3	97.4	87	483.8	0.65	86.7	0.6	97.7	87	290.2	0.75	75.0
	0.6	97.8	92	355.5	0.76	76.6	1.2	98.1	87	242.2	0.69	56.4
	1.0	98.2	89	231.3	0.92	72.9	2.0	97.8	87	250.2	0.49	38.8
50/30/9/0.05T	0.3	97.4	87	311.3	0.82	81.1	0.6	97.2	82	291.9	0.58	45.2
	0.6	97.7	86	337.5	0.54	87.6	1.2	97.8	85	354.5	0.69	38.2
	1.0	98.2	88	254.2	0.56	62.0	2.0	97.8	86	255.0	0.46	30.8

* 50/50/9/nGとは、50mMのHEPES、50mMのNaCl、9% (w/v) のスクロース及びn% (w/v) のグリセロールを指し、0.05T20とは、0.05% (w/v) のTWEEN20を指す。

【0708】

実施例24に記載されているように、mRNA-脂質調合物をさらに調べて、それらの調合物が、吸入による投与用に、許容される特性を有するようにさらに開発できるか判断した。液滴サイズをMarple Cascade Impactorによって、採取流速2L/分で特徴付けた。表30に示されているように、液滴サイズは、空気動力学的質量中位径(MMAD)及びその幾何学的なサイズ分布(GSD)として報告されているように、試験したいずれの試料でも、2.40~3.35µmの範囲内であったことから、吸入可能な液滴サイズ用に許容される範囲内であることが示された。さらに、1:1でWFIで希釈した試料では、霧状化後、非希釈試料よりも液滴サイズが小さかった。また、30mMのNaCl及び5% (w/v) のスクロースで構成させた調合物では、50mM

のNaCl及び9% (w/v) のスクロースで構成させ、他の緩衝液構成成分は同じであった調合物よりも、若干小さい液滴サイズが見られた。

【0709】

【表30】

表30. 調合物の液滴サイズをMarple Cascade Impactorによって測定した結果

緩衝液	希釈?	霧状化時の mRNA 濃度 (mg/mL)	液滴サイズ (μm)	
			MMAD	GSD
50/30/5/5G	1:1 での WFI	0.6	2.47	1.73
		1.0	2.78	1.94
	なし	0.6	2.99	1.75
		1.2	2.80	1.63
		2.0	2.83	1.67
50/30/5/2G	1:1 での WFI	0.6	2.57	1.86
		1.2	2.40	1.90
	なし	0.6	2.96	1.74
		1.2	2.85	1.79
		2.0	2.74	1.65
50/50/9/5G	1:1 での WFI	1.0	2.71	1.90
	なし	1.2	3.35	1.77
50/50/9/2G	1:1 での WFI	0.6	2.68	1.63
		1.0	2.80	1.72
	なし	0.6	3.15	1.78
		1.2	3.24	1.93
		2.0	2.66	1.66

* 50/50/9/nGとは、50mMのHEPES、50mMのNaCl、9% (w/v) のスクロース及びn% (w/v) のグリセロールを指す。

【0710】

50mMのHEPES、30mMのNaCl、5% (w/v) のスクロースで調製した調合物と、50mMのHEPES、50mMのNaCl、9% (w/v) のスクロースで調製した調合物との間で、トランスフェクション効率または液滴サイズの実質的な差はなかったとともに、その以前の結果から、スクロースの割合が高いほど、優れた安定性が得られること（実施例43）が示されたため、1) 2回目の希釈及び透析濾過用の緩衝液を50mMのHEPES、50mMのNaCl及び9% (w/v) のスクロースで調製したこと、2) -70℃での保存の前に、2%または5% (w/v) のグリセロールを凍結保護剤としてバルク調合物に加えたこと、3) 1mg/mL、2mg/mLまたは3mg/mLの目標mRNA濃度、4) -70℃または-20℃で保存し、長期安定性について最長3カ月モニタリングしたこと以外は、実施例38に記載されているように調製した調合物を用いて、さらなる実験を設計した。

【0711】

表31に示されているように、試験したいずれの調合物でも、-70℃の保存及び-20℃の保存のいずれから3カ月後でも、良好な封入及びmRNA純度が見られた。-70℃で保存した試料では、粒径の変化は観察されず（図52E）、グリセロールの割合また

は mRNA 濃度にかかわらず、粒径は同程度であった。しかしながら、 -20°C での保存では、5% (w/v) のグリセロールを含む調合物では、2% (w/v) のグリセロールを含む調合物よりも、粒径の成長が小さかった。また、 -20°C で保存した際の粒径増大は、濃度依存的であったとともに、mRNA 濃度が高いほど、粒径の成長が大きかった。

【0712】

【表31】

表31. -70°C での保存及び -20°C での保存から3カ月後の調合物の特徴

保存時間	保存温度	グリセロール (%, w/v)	mRNA 濃度 (mg/mL)	pH	浸透圧 (mOsm/kg)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
1 日	-70°C	2	1	8	812	88.67	0.11	99.8	87
			2	8.01	847	86.94	0.10	99.8	88
			3	7.99	848	88.71	0.10	99.7	88
		5	1	8.01	1228	89.11	0.11	99.8	89
			2	8.03	1228	87.54	0.10	99.8	88
			3	8.02	1220	88.25	0.07	99.8	88
	-20°C	2	1	7.98	807	92.99	0.120	99.4	89
			2	7.98	837	92.46	0.130	99.4	90
			3	7.9	835	93.85	0.112	99.1	88
		5	1	7.99	1260	88.84	0.113	99.2	89
			2	8.02	1254	89.02	0.134	99.3	88
			3	8	1232	90.65	0.120	99.2	89
3 カ月	-70°C	2	1	7.95	818	87.57	0.122	99.2	91
			2	7.96	843	88.1	0.117	99.3	91
			3	7.92	852	88.12	0.113	99.3	86
		5	1	7.94	1240	87.54	0.117	99.2	87
			2	7.93	1234	86.9	0.12	99.3	88
			3	7.93	1224	88.14	0.092	99.3	90
	-20°C	2	1	7.95	830	97.54	0.222	99.2	87
			2	7.96	846	102.4	0.209	99.2	86
			3	7.95	861	102.7	0.186	99.2	87
		5	1	7.94	128.2	92.19	0.167	99.3	91
			2	7.92	1274	93.23	0.147	99.3	90
			3	7.94	1258	95.29	0.152	99.2	89

【0713】

その調合物に2% (w/v) のグリセロールが存在するのでは、 -20°C での保存の際に安定な粒径をもたらすのに不十分であり、グリセロール濃度のさらなる上昇が、調合物の浸透圧を向上させると予想されたので、代替りの透析濾過用緩衝液、例えば、異なる H E

P E S 濃度もしくは T r i s 濃度、または異なる p H (7 . 8 ~ 8 . 2) を評価した。1) 2 回目の希釈緩衝液を p H 8 . 0、5 0 m M の H E P E S、5 0 m M の N a C l、9 % (w / v) のスクロースで固定したこと、2) 透析濾過用緩衝液を H E P E S、N a C l 及び 9 % (w / v) のスクロース、表 3 2 に示されている p H 及び濃度で構成させたこと、3) - 7 0 ° C または - 2 0 ° C での保存前に、2 % (w / v) のグリセロールを凍結保護剤としてバルク調合物に加えたことを除き、実施例 3 8 に記載されているように、調合物を調製した。また、いくつかの試料は、室温 (R T) での保存で維持して、分解加速条件を、粒径、p H 及び m R N A 純度などのパラメーターについて評価した。

【 0 7 1 4 】

表 3 2 に示されているように、透析濾過用緩衝液が 2 0 0 m M の N a C l を含んでいたときには、T F F の際に粒径成長の拡大が見られ、- 7 0 ° C または - 2 0 ° C での 1 日の保存後、粒径増大が観察された。p H 8 . 2 の透析濾過用緩衝液とともに調製した調合物では、保存の 1 日目にコントロールと比べたところ、- 2 0 ° C での保存後の粒径が小さかった (表 3 3)。図 5 2 G ~ I における、1 カ月の安定性のデータから、コントロールと比べて、- 7 0 ° C または - 2 0 ° C で長期保存後の粒径が同程度であったことが示されたが、室温で保存した試料では、粒径成長の低下が観察された。- 7 0 ° C または - 2 0 ° C で 1 カ月保存後、封入効率、m R N A 純度及び p H は維持された。しかしながら、p H 8 . 2 の緩衝液とともに調製した試料では、コントロールと比べて、純度の低下が小さかった (図 5 2 J)。H E P E S の濃度が高い調合物ほど、室温で長期保存時に、p H 低下が小さかった (図 5 2 K)。

【 0 7 1 5 】

【 表 3 2 】

表 3 2 . 緩衝液組成が様々である調合物の、処理時の特徴

		2 回目の希釈後 調合物の詳細			TFF 後		バルク 調合物				
	透析濾過用緩衝液 (HEPES (mM)/ NaCl (mM)/ スクロース (%、w/v))	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	PS (nm)	PDI	pH	浸透圧	PS (nm)	PDI	封入率 (%)
	HEPES pH8.0 50/50/9 (コン トロール)	80.28	0.142	98.90	82.90	0.114	8.03	522.00	81.73	0.089	99.5
	HEPES pH8.0 100/50/9				80.56	0.116	8.04	634.00	82.63	0.13	99.50
	HEPES pH8.0 200/50/9				83.46	0.151	80.7	888.00	82.94	0.10	99.50
	HEPES pH8.0 50/100/9				83.83	0.133	8.11	617.00	82.21	0.10	99.6
	HEPES pH8.0 50/100/9				86.50	0.159	8.04	816.00	84.29	0.12	99.6
	HEPES pH7.8 50/50/9				83.275	0.125	7.94	513.00	83.41	0.13	99.6
	HEPES pH7.8 50/50/9				83.00	0.107	8.23	547.00	84.38	0.11	99.5

【 0 7 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表 3 3. 緩衝組成が様々である調合物の、 -70°C または -20°C で保存後の特徴

調合物の詳細	-70°C で保存 (1 日目)						-20°C で保存 (1 日目)					
	pH	浸透圧	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)	pH	浸透圧	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
透析濾過用緩衝液 (HEPES (mM)/ NaCl (mM)/スクロース (%、w/v))												
HEPES pH8.0 50/50/9 (コントロール)	8.03	522	81.73	0.089	99.5	90	8.08	876	94.01	0.15	99.1	88
HEPES pH8.0 100/50/9	8.04	634	82.63	0.13	99.50	NA	80.7	1021	93.97	0.19	99.3	88
HEPES pH8.0 200/50/9	8.07	888	82.94	0.10	99.50	90	8.09	1278	92.39	0.17	99.2	86
HEPES pH8.0 50/100/9	8.11	617	82.21	0.10	99.6	91	8.08	952	96.10	0.14	99.3	84
HEPES pH8.0 50/200/9	8.04	816	84.29	0.12	99.6	92	8.06	1157	101.30	0.21	99	89
HEPES pH7.8 50/50/9	7.94	513	83.41	0.13	99.6	90	7.92	858	94.66	0.17	99.2	88
HEPES pH8.2 50/50/9	8.23	547	84.38	0.11	99.5	90	8.26	894	92.94	0.14	99.2	88

【0717】

実施例 45：Tris 緩衝液の最適化

この実施例では、様々な濃度の Tris を含む保存用緩衝液を評価した。1) mRNA を有する脂質と混合するときに、100 mM の NaCl を含む、pH 4.0 の 5 mM のクエン酸緩衝液を使用したこと、2) 2 回目の希釈用緩衝液を pH 8.0、50 mM の Tris 緩衝液、50 mM の NaCl 及び 9 % (w/v) のスクロースで構成させたこと、3) 表 3 4 に記載されているように、透析濾過用緩衝液を pH 8.0、20 mM ~ 50 mM の Tris、50 mM の NaCl 及び 9 % (w/v) のスクロースで構成させたこと、4) -70°C 、 -20°C または RT で保存の前に、2 % または 5 % (w/v) のグリセロールを凍結保護剤としてバルク製剤に加えたことを除き、本質的に実施例 3 8 に記載されているように、キャップを有する hCFTR mRNA とともに、目標 N/P 比 4 及び mRNA 終濃度 3.0 mg/mL で、DOTAP:ATX-012:DSPC:コレステロール:PEG 2000-DMG を 25:25:10:38.5:1.5 のモル比で含む脂質組成物を調合した。

【0718】

表 3 4 に示されているように、様々な濃度の Tris 緩衝液とともに調製した製剤では、生成プロセス全体を通じて、同程度の粒径、良好な封入効率 (99 % 超) 及び mRNA 純度 (85 % 超) が見られた。 -70°C または -20°C で 1 カ月保存後、いずれの調合物でも、封入効率及び mRNA 純度が維持されたことが示された。試験したいずれの試料でも、 -70°C で保存後、粒径も安定していた。しかしながら、 -20°C で保存後には、いずれの試料でも若干の粒径成長が観察されたが、5 % (w/v) のグリセロールを含む試料では、程度が低めであった (図 5 3 B)。全体的には、 -70°C または -20°C で 1 カ月保存後、粒径は、いずれの試料でも、95 nm 以内に制御された。また、試料を室温 (RT) で保存して、分解加速条件下での安定性を評価した。図 5 3 A に示されているように、20 mM の Tris とともに調製した製剤では、1 日の保存後に、pH の低下が非常に大きかったことが観察された。また、同じ Tris 濃度では、5 % (w/v) のグリセロールを含む試料では、2 % (w/v) のグリセロールの場合の試料よりも pH が低かつ

た。mRNA純度を比較したところ、Tris及びグリセロールの濃度が低いほど、mRNA純度に優れていた（図53C）。

【0719】
【表34】

表34. Tris緩衝液の濃度が様々である製剤の特徴

	2回目の希釈後 製剤の詳細				TFF後		バルク製剤				
Tris 濃度 (mM)	PS (nm)	PDI	封入 率 (%)	pH	PS (nm)	PDI	pH	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
20	75.16	0.13	99	7.47	78.63	0.14	7.90	79.51	0.134	99.6	92
30					79.47	0.155	7.98	79.58	0.14	99.6	92
50					78.74	0.15	7.93	79.29	0.14	99.6	92

【0720】

【表 3 5 - 1】

表 3 5. T r i s 緩衝液濃度が様々である製剤の、様々な条件下での保存後の特徴

保存時間	保存温度	グリセロール (%)	Tris 濃度 (mM)	pH	浸透圧 (mOsmo/kg)	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
1 日	-70℃	5	20	7.73	1170	82.22	0.189	99.9	81
			30	7.88	1164	83.21	0.149	99.9	78
			50	7.86	1204	83.73	0.168	99.9	84
		2	20	7.83	776	83.87	0.148	99.9	81
			30	7.95	758	83.34	0.148	99.9	84
			50	7.88	832	84.16	0.144	99.9	83
	-20℃	5	20	7.78	1238	82.37	0.153	99.5	83
			30	7.89	1166	82.74	0.143	99.4	83
			50	7.89	1134	83.52	0.136	99.4	86
		2	20	7.84	775	84.24	0.136	99.4	82
			30	7.94	790	85.51	0.167	99.4	85
			50	7.9	833	85.28	0.174	99.4	86
	室温	5	20	7.74	1134	83.44	0.153	99.4	84
			30	7.87	1174	83.43	0.154	99.4	83
			50	7.86	1250	84.29	0.185	99.5	84
		2	20	7.8	780	83.54	0.117	99.4	87
			30	7.91	800	84.38	0.142	99.5	78
			50	7.9	851	83.97	0.161	99.5	86

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

1 カ月	-70°C	5	20	7.83	1120	83.41	0.125	99.9	86
			30	7.97	1152	83.56	0.132	99.8	83
			50	7.94	1196	80.71	0.135	99.9	86
		2	20	7.89	768	85.38	0.146	99.9	84
			30	7.97	798	85.28	0.161	99.8	86
			50	7.98	811	83.65	0.152	99.9	86
	-20°C	5	20	7.82	1126	84.98	0.161	99.4	90
			30	7.93	1150	88.62	0.18	99.4	88
			50	7.9	1194	87.25	0.172	99.5	89
		2	20	7.87	773	88.38	0.191	99.4	90
			30	7.99	787	89.81	0.197	99.2	89
			50	7.96	838	89.52	0.199	99.4	87
	室温	5	20	7.3	1150	121.6	0.246	99.3	62
			30	7.56	1154	124.5	0.272	99.0	59
			50	7.63	1212	126.9	0.249	99.0	55
		2	20	7.37	772	122.3	0.25	99.3	67
			30	75.9	797	124.8	0.27	99.1	60
			50	76.9	834	126.4	0.261	98.9	56

10

20

30

40

50

【0 7 2 1】

これらの製剤をさらに調べて、吸入による投与用に許容される特性を有するようにさらに最適化できるか判断した。表 3 6 に示されているように、製剤を W F I で 1 : 1 または 1 : 2 (v / v) のいずれかによって希釈し、ネブライザー P A R I e f l o w によって霧状化した。事後の特徴付けパラメーター、例えば、粒径、封入効率、m R N A 純度、噴霧量及び液滴サイズを評価した。液滴サイズは、M a r p l e C a s c a d e I m p a c t o r によって、採取流速 2 L / 分で特徴付けた。表 3 6 に記載されているように、試験したいずれの試料でも、噴霧量は同程度であり、0 . 8 ~ 1 . 0 m L / 分の範囲内であった。試験したいずれの試料でも、液滴サイズは 3 . 2 ~ 3 . 7 μ m の範囲内であったことから、許容される吸入可能な液滴サイズ範囲 (5 μ m 未満) に入ることが示された。試験した試料の中では、m R N A 封入効率または m R N A 純度では、有意差は観察されなかった。

【0 7 2 2】

【表 3 6】

表 3 6．霧状化後及び液滴のサイズの特徴

グリセロール (%)	WFI での希釈	霧状化時の mRNA 濃度 (MG/ML)	TRIS 濃度 (MM)	噴霧量 (ML/分)	PS (NM)	PDI	封入率 (%)	FA (%)	液滴サイズ (MMAD±GSD、 μm)
2%	1:1	1.5	20	0.958	196.8	0.71	98.1	75	3.27 ± 1.75
			30	0.914	209.3	0.76	97.8	70	3.34 ± 1.72
			50	0.880	221.7	0.70	98.1	79	3.72 ± 1.60
5%	1:2	1.0	20	0.819	276.8	0.47	97.9	79	3.70 ± 1.81
			30	1.035	289.0	0.56	98	77	3.18 ± 1.81
			50	0.949	247.5	0.61	97.9	81	3.18 ± 1.69

10

【0 7 2 3】

20 mM の Tris 緩衝液を含む製剤では、RT 保存の際に、実質的な pH 低下が見られたので、最終保存用緩衝液として、30 mM の Tris を含む製剤と、50 mM の Tris を含む製剤を比較した。その製剤生成工程は、下記の事項を除き、上述の工程と同様であった。50 mM の Tris 緩衝液を透析濾過／保存用緩衝液として使用したときには、75 mM の Tris、50 mM の NaCl 及び 9 % (w/v) のスクロースを 2 回目の希釈用緩衝液として使用した。mRNA 終濃度は 3.0 mg/mL であった。

20

【0 7 2 4】

表 3 7 及び 3 8 に記載されているように、様々な濃度の Tris 緩衝液とともに調製した製剤では、生成プロセスの際に、同程度の粒径、良好な封入効率（99 % 超）及び mRNA 純度（85 % 超）が見られた。しかしながら、 -70°C または 20°C で保存したときには、50 mM の Tris を含む試料では、粒径の拡大が観察された。1 日以内の室温の場合の試料では、封入効率及び mRNA 純度のようなパラメーターは同程度であったとともに、有意な pH 低下は観察されなかった。

30

【0 7 2 5】

【表 3 7】

表 3 7．様々な濃度の Tris 緩衝液とともに調製した製剤の特徴

緩衝液の詳細		2 回目の希釈後				TFF 後		バルク				
2 回目の希釈用緩衝液での Tris 濃度	透析濾過/保存用緩衝液での Tris 濃度	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	pH	PS (nm)	PDI	PS (nm)	PDI	pH	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
50mM	30mM	79.5	0.114	99.0	7.54	84.52	0.145	83.83	0.091	8.01	99.9	85
75mM	50mM	79.91	0.105	98.8	7.74	85.04	0.172	84.07	0.134	8.04	99.9	87

40

【0 7 2 6】

50

【表 3 8】

表 3 8. T r i s 緩衝液の濃度が様々である製剤の、様々な条件下での保存後の特徴

保存時間	保存温度	保存用緩衝液での Tris 濃度	pH	PS (nm)	PDI	封入率 (%)	mRNA 純度 (%)
1 日	-70℃	30mM	7.93	89.05	0.18	99.4	82
		50mM	7.99	88.31	0.163	99.5	85
	-20℃	30mM	79.1	87.16	0.165	99.5	82
		50mM	8	90.36	0.176	99.3	85
	室温	30mM	7.87	89.49	0.17	99.4	85
		50mM	7.94	90.2	0.18	99.5	74
2 週間	-70℃	30mM	7.85	89.24	0.151	99.4	84
		50mM	7.92	90.56	0.196	99.4	83
	-20℃	30mM	7.84	91.17	0.178	99.4	79
		50mM	7.93	96.57	0.211	99.3	87
	室温	30mM	7.62	129.7	0.379	99.3	66
		50mM	7.7	123.4	0.326	99.2	64
1 カ月	-70℃	30mM	7.97	85.72	0.154	99.3	85
		50mM	8	89.25	0.171	99.4	86
	-20℃	30mM	7.94	91.98	0.163	99.4	84
		50mM	7.98	96.24	0.199	99.4	84

【0 7 2 7】

さらなる考察

本主題の技術を実施するための他の方法は、数多く存在し得る。本主題の技術の範囲から逸脱しなければ、本明細書に記載されている様々な機能及び要素は、示されている機能及び要素から、異なる形で分割してよい。これらの構成に対する様々な修正形態は、当業者には容易に明らかとなるであろうし、本明細書に定義されている一般的な原理は、他の構成にも適用することができる。したがって、当該技術分野における通常の知識を持つ者は、本主題の技術の範囲から逸脱することなく、本主題の技術に多くの変更及び修正を加えることができる。

【0 7 2 8】

開示されているプロセスにおける工程の具体的な順序または階層は、例示的なアプローチを例示するものであることが理解される。プロセスにおける工程の具体的な順序または階層は、デザインの優先度に基づき再構成できることが理解される。工程のいくつかは、

同時に行うことができる。方法に関する添付の請求項では、様々な工程の要素が例示的な順序で示されており、示されている具体的な順序または階層に限定するようには意図されていない。

【0729】

詳細な説明には、多くの具体例が含まれているものの、これらの例は、本主題の技術の範囲を限定するものとして解釈してはならず、本主題の技術の様々な実施例及び態様を例示するものに過ぎない。本主題の技術の範囲には、上で詳しくは論じられていない他の実施形態が含まれると理解すべきである。本開示の範囲から逸脱することなく、本明細書に開示されている本主題の技術の方法及び装置の配置、操作及び詳細において、様々な他の修正、変更及び改変を行うことができる。別段に示されていない限り、要素が単数形で言及されている場合には、明記されていない場合には、「唯一1つのみ」を意味するようには意図されておらず、「1つ以上」を意味するように意図されている。加えて、装置または方法が、本開示の範囲内に含まれるようにするためには、本開示の様々な実施形態によって解決可能なすべての課題を扱う必要はない（または実現可能なすべての利点を有する必要はない）。「できる」及びその派生語を本明細書で使用する場合には、断定的な能力とは異なり、「場合により」または「任意に」の意味で理解するものとする。

【0730】

配列

コード領域

配列番号1 (pARM764)

```
ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAAAAGGCCAGCGTTGTCTCCAAACTTTTTTTTCAGCTG
GACCAGACCAATTTTGAGGAAAGGATACAGACAGCGCCTGGAATTGTCAGACATAT
ACCAAATCCCTTCTGTTGATTCTGCTGACAATCTATCTGAAAAATTGGAAAGAGAA
TGGGATAGAGAGCTGGCTTCAAAGAAAAATCCTAACTCATTAAATGCCCTTCGGCG
ATGTTTTTTCTGGAGATTTATGTTCTATGGAATCTTTTTATATTTAGGGGAAGTCAC
CAAAGCAGTACAGCCTCTCTTACTGGGAAGAATCATAGCTTCCTATGACCCGGATA
ACAAGGAGGAACGCTCTATCGCGATTTATCTAGGCATAGGCTTATGCCTTCTCTTT
ATTGTGAGGACACTGCTCCTACACCCAGCCATTTTTGGCCTTCATCACATTGGAAT
GCAGATGAGAATAGCTATGTTTAGTTTGATTTATAAGAAGACTTTAAAGCTGTCAA
GCCGTGTTCTAGATAAAATAAGTATTGGACAACCTTGTTAGTCTCCTTTCCAACAAC
CTGAACAAATTTGATGAAGGACTTGCATTGGCACATTTTCGTGTGGATCGCTCCTTT
GCAAGTGGCACTCCTCATGGGGCTAATCTGGGAGTTGTTACAGGCGTCTGCCTTCT
GTGGACTTGGTTTCCTGATAGTCCTTGCCCTTTTTTCAGGCTGGGCTAGGGAGAATG
ATGATGAAGTACAGAGATCAGAGAGCTGGGAAGATCAGTGAAAGACTCGTAATTAC
CTCAGAAATGATTGAGAACATCCAATCTGTTAAGGCATACTGCTGGGAAGAAGCAA
TGGAAAAAATGATTGAAAACCTTAAGACAAACAGAACTGAAACTGACTCGGAAGGCA
GCCTATGTGAGATACTTCAATAGCTCAGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTTGTGGTG
TTTTTATCTGTGCTTCCCTATGCACTAATCAAAGGAATCATCCTCCGGAAAATATTC
ACCACCATCTCATTCTGCATTGTTCTGCGCATGGCGGTCACTCGGCAATTTCCCTGG
GCTGTACAAACATGGTATGACTCTCTTGGAGCAATAAACAAAATACAGGATTTCTT
ACAAAAGCAAGAATATAAGACATTGGAATATAACTTAACGACTACAGAAGTAGTGA
TGGAGAATGTAACAGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTGGGGAATTATTTGAGAAAGCA
AAACAAAACAATAACAATAGAAAACTTCTAATGGTGATGACAGCCTCTTCTTCAG
TAATTTCTCACTTCTTGGTACTCCTGTCCTGAAAGATATTAATTTCAAGATAGAAA
GAGGACAGTTGTTGGCGGTTGCTGGATCCACTGGAGCAGGCAAGACTTCACTTCTA
ATGGTGATTATGGGAGAACTGGAGCCTTCAGAGGGTAAAATTAAGCACAGTGGAAG
AATTTCACTTCTGTTCTCAGTTTTCTGGATTATGCCTGGCACCATTAAAGAAAATAT
CATCTTTGGTGTTTCTATGATGAATATAGATACAGAAAGCGTCATCAAAGCATGCC
AACTAGAAGAGGACATCTCCAAGTTTGAGAGAAAGACAATATAGTTCTTGGAGAA
GGTGAATCACACTGAGTGGAGGTCAACGAGCAAGAATTTCTTTAGCAAGAGCAGT
```

ATACAAAGATGCTGATTTGTATTTATTAGACTCTCCTTTTGGATACCTAGATGTTTT
AACAGAAAAAGAAATATTTGAAAGCTGTGTCTGTAAACTGATGGCTAACAAAATA
GGATTTTGGTCACTTCTAAAATGGAACATTTAAAGAAAGCTGACAAAATATTAATT
TTGCATGAAGGTAGCAGCTATTTTTATGGGACATTTTCAGAACTCCAAAATCTACA
GCCAGACTTTAGCTCAAAACTCATGGGATGTGATTCTTTTCGACCAATTTAGTGAG
AAAGAAGAAATTCAATCCTAACTGAGACATTACACCGTTTCTCATTAGAAGGAGAT
GCTCCTGTCTCCTGGACAGAAACAAAAAACAATCTTTTAAACAGACTGGAGAGTT
TGGGGAAAAAAGGAAGAATTCTATTCTCAATCCAATCAACTCTATACGAAAATTTT
CCATTGTGCAAAAGACTCCCTTACAAATGAATGGCATCGAAGAGGATTCTGATGAG
CCTTTAGAGAGAAGGCTGTCCTTAGTACCAGATTCTGAGCAGGGAGAGGGCGATACT
GCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACTGGCCCCACGCTTCAGGCACGAAGGAGGCAGT
CTGTCCTGAACCTGATGACACACTCAGTTAACCAAGGTCAGAACATTCACCGAAAG
ACAACAGCATCCACACGAAAAGTGTCCTGGCCCCCTCAGGCAAACCTTGACTGAACT
GGATATATATTCAAGAAGGTTATCTCAAGAACTGGCTTGGAATAAGTGAAGAAA
TTAACGAAGAAGACTTAAAGGAGTGCTTTTTTTGATGATATGGAGAGCATACCAGCA
GTGACTACATGGAACACATACCTTCGATATATTACTGTCCACAAGAGCTTAATTTT
TGTGCTAATTTGGTGCTTAGTAATTTTTCTGGCAGAGGTGGCTGCTTCTTTGGTTGT
GCTGTGGCTCCTTGGAACACTCCTCTTCAAGACAAAGGGAATAGTACTCATAGTA
GAAATAACAGCTATGCAGTGATTATCACCAGCACCAAGTTCGTATTATGTGTTTTAC
ATTTACGTGGGAGTAGCCGACACTTTGCTTGCTATGGGATTCTTCAGAGGTCTACC
ACTGGTGCATACTCTAATCACAGTGTCGAAAATTTTACACCACAAAATGTTACATT
CTGTTCTTCAAGCACCTATGTCAACCCTCAACACGTTGAAAGCAGGTGGGATTCTT
AATAGATTCTCCAAAGATATAGCAATTTTGGATGACCTTCTGCCTCTTACCATATTT
GACTTCATCCAGTTGTTATTAATTGTGATTGGAGCTATAGCAGTTGTCGCAGTTTT
ACAACCCTACATCTTTGTTGCAACAGTGCCAGTGATAGTGGCTTTTATTATGTTGA
GAGCATATTTCTCCAAACCTCACAGCAACTCAAACAACCTGGAATCTGAAGGCAGG
AGTCCAATTTTCACTCATCTTGTTACAAGCTTAAAAGGACTATGGACACTTCGTGC
CTTCGGACGGCAGCCTTACTTTGAAACTCTGTTCCACAAAGCTCTGAATTTACATA
CTGCCAACTGGTTCTTGTTACCTGTCAACACTGCGCTGGTTCCAAATGAGAATAGAA
ATGATTTTTGTGTCATCTTCTTCATTGCTGTTACCTTCATTTCCATTTTAAACAACAGGA
GAAGGAGAAGGAAGAGTTGGTATTATCCTGACTTTAGCCATGAATATCATGAGTAC
ATTGCAGTGGGCTGTAAACTCCAGCATAGATGTGGATAGCTTGATGCGATCTGTGA
GCCGAGTCTTTAAGTTCATTGACATGCCAACAGAAGGTAAACCTACCAAGTCAACC
AAACCATACAAGAATGGCCAACTCTCGAAAGTTATGATTATTGAGAATTACACAGT
GAAGAAAGATGACATCTGGCCCTCAGGGGGCCAAATGACTGTCAAAGATCTCACAG
CAAAATACACAGAAGGTGGAAATGCCATATTAGAGAACATTTCTTCTCAATAAGT
CCTGGCCAGAGGGTGGGCCTCTTGGGAAGAACTGGATCAGGGAAGAGTACTTTGTT
ATCAGCTTTTTTGGAGACTACTGAACACTGAAGGAGAAATCCAGATCGATGGTGTGT
CTTGGGATTCAATAACTTTGCAACAGTGGAGGAAAGCCTTTGGAGTGATACCACAG
AAAGTATTTATTTTTCTGGAACATTTAGAAAAAACTTGGATCCCTATGAACAGTG
GAGTGATCAAGAAATATGGAAAGTTGCAGATGAGGTTGGGCTCAGATCTGTGATAG
AACAGTTTCTGGGAAGCTTGACTTTGTCTTGTGGATGGGGGCTGTGTCTTAAGC
CATGGCCACAAGCAGTTGATGTGCTTGGCTAGATCTGTTCTCAGTAAGGCGAAGAT
CTTGCTGCTTGATGAACCCAGTGCTCATTTGGATCCAGTAACATAACCAATAATTA
GAAGAACTCTAAAACAAGCATTTGCTGATTGCACAGTAATTCTCTGTGAACACAGG
ATAGAAGCAATGCTGGAATGCCAACAATTTTTGGTCATAGAAGAGAACAAAGTGCG
GCAGTACGATTCCATCCAGAAACTGCTGAACGAGAGGAGCCTCTTCCGGCAAGCCA
TCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTCTTTCCCCACCGGAACTCAAGCAAGTGCAAG
TCTAAGCCCCAGATTGCTGCTCTGAAAGAGGAGACAGAAGAAGAGGTGCAAGATAC
AAGGCTTTAG

10

20

30

40

50

配列番号2 (pARM766)

ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAGAAGGCCAGCGTTGTCTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATTTTGGAGGAAAGGATACAGACAGCGCCTGGAATTGTCAGACATAT
ACCAAATCCCTTCTGTTGATTCTGCTGACAATCTATCTGAGAAGTTGGAAAGAGAA
TGGGATAGAGAGCTGGCTTCCAAGAAGAACCCTAAGCTCATTAAATGCCCTTCGGCG
ATGCTTTTTCTGGAGGTTTCTGTTCTATGGAATCTTCCTGTACTTAGGGGAGGTAC
CAAGGCAGTACAGCCTCTCTTGCTGGGCAGAATCATAGCTTCCTATGACCCTGATA
ACAAGGAGGAACGCAGCATCGCGATCTACCTGGGCATCGGCTTGTGCCTGCTCTTT
ATCGTGAGGACACTGCTCCTACACCCTGCCATCTTTGGCCTTCATCACATTGGAAT
GCAGATGAGAATCGCTATGTTTCAAGTTTGAATTTACAAGAAGACTTTAAAGCTGTCCA
GCAGGGTGCTAGATAAGATCAGCATTGGACAGCTTGTAGCCTGCTTTCCAACAAC
CTGAACAAGTTCGATGAAGGACTGGCATTGGCACATTTCTGTGTGGATCGCTCCTCT
GCAAGTGGCACTCCTGATGGGGTTGATCTGGGAGTTGCTGCAGGCGAGCGCCTTCT
GTGGACTTGGCTTCCTGATAGTCCTTGCCCTGTTCCAGGCTGGGCTAGGGAGAATG
ATGATGAAGTACAGAGATCAGAGGGCTGGGAAGATCAGCGAGAGACTCGTGATCAC
CTCTGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAAGAGGCAA
TGGAGAAGATGATTGAGAAGTTAAGACAGACAGAGCTGAAGCTGACTCGGAAGGCA
GCCTATGTGAGATACTTCAACAGCTCAGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTTGTGGTC
TTCCTGTCTGTGCTTCCCTATGCACTAATCAAGGGAATCATTCTGCGGAAGATCTTC
ACAACCATCTCCTTCTGCATTGTGCTGCGCATGGCGGTCACTCGGCAGTTTCCCTG
GGCTGTACAGACATGGTATGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATACAGGATTTCC
TGCAGAAGCAAGAGTATAAGACATTGGAGTACAACCTTAACGACTACAGAAGTAGTG
ATGGAGAACGTAACCGCCTTCTGGGAGGAGGGGATTTGGGGAGTTGTTTCGAGAAAGC
AAAGCAGAACACAATAATCGGAAGACCTCCAATGGTGATGACAGCCTCTTCTTCA
GTAACCTCAGCCTTCTTGGTACTCCTGTCTGAAGGACATCAACTTCAAGATAGAG
AGGGGACAGTTGTTGGCGGTTGCTGGATCACTGGAGCAGGCAAGACTTCACTTCT
AATGGTGATCATGGGAGAACTGGAGCCTAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGAA
GGATCTCATTCTGTTCTCAGTTTTCTGGAATTATGCCTGGCACCATTAAGGAGAAC
ATCATCTTTGGTGTTTCTATGATGAGTACCGCTACAGAAGCGTCATCAAGGCATG
CCAAC TAGAAGAGGACATCTCCAAGTTTGCAGAGAAGGACAATATAGTTCTTGGAG
AAGGTGGAATCACACTGAGTGGAGGTCAACGAGCAAGAATCTCTTTAGCAAGAGCA
GTATACAAGGACGCTGATTTGTACTTGTAGACTCTCCCTTTGGATACCTAGATGT
GCTGACCGAGAAGGAGATATTGAAAGCTGTGTCTGTAAGCTGATGGCTAACAAGA
CTAGGATCTTGGTCACTTCTAAGATGGAACACCTGAAGAAAGCTGACAAGATCTTG
ATCCTGCATGAAGGTTCTAGCTACTTCTACGGGACATTTTTCAGAACTCCAGAATCT
ACAGCCAGACTTTAGCTCAAAGCTCATGGGATGTGATTCTTTTCGACCAGTTTAGTG
CAGAGAGACGGAACCTCAATCCTAACTGAGACATTACACCGTTTCTCATTAGAAGGA
GATGCTCCTGTCTCCTGGACAGAGACGAAGAAACAGTCTTTTAAACAGACTGGAGA
GTTTGGGGAGAAACGCAAGAACAGCATTCTCAATCCAATCAACTCTATACGAAAGT
TCTCCATTGTGCAGAAGACTCCCTTACAGATGAATGGCATCGAAGAGGATTCTGAT
GAGCCTTTAGAGAGAAGGCTGTCCTTAGTACCAGATTCTGAGCAGGGAGAGGGCGAT
ACTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACTGGCCCCACGCTTCAGGCACGAAGGCGCC
AGTCTGTCTGAACCTGATGACACACTCAGTTAACCAAGGTCAGAACATTCACCGA
AAGACAACCGCATCCACAAGGAAGGTGTCACTGGCCCCCTCAGGCAAACTTGACTGA
ACTGGACATCTACTCCAGAAGGTTATCTCAGGAGACTGGCTTGGAGATCAGTGAAG
AGATTAACGAAGAGGACTTAAAGGAGTGCTTCTTTGATGATATGGAGAGCATACCA
GCAGTGACTIONACATGGAACACATACCTTAGGTACATCACTGTCCACAAGAGCCTGAT
CTTCGTGCTAATTTGGTGCTTGGTGATCTTCTGCGCAGAGGTGGCTGCTTCTTTGGT
TGTGCTGTGGCTCCTTGGAAACACTCCTCTTCAAGACAAAGGGAATAGTACTCATT
CCAGCAACAATTCCTATGCAGTGATTATCACCAGCACCAAGTTTCGTATTATGTGTTT

10

20

30

40

50

TACATTTACGTGGGAGTAGCCGACACTTTGCTTGCTATGGGATTCTTCAGAGGTCT
ACCACTGGTGCATACTCTAATCACAGTGTCGAAGATCCTGCATCACAAAGATGTTAC
ATTCTGTTCTTCAAGCACCTATGTCAACCCTCAACACGTTGAAGGCAGGTGGGATT
CTGAACAGGTTCTCCAAGGATATAGCCATCCTGGATGACCTTCTGCCTCTTACCAT
CTTTGACTTCATCCAGTTGTTACTGATCGTGATTGGAGCTATAGCAGTTGTGCGCAG
TGTTACAACCTACATCTTCGTTGCAACAGTGCCAGTGATAGTGGCTTTTATTATGT
TGAGAGCATATTTCTCCAAACCTCACAGCAACTCAAGCAGCTGGAATCTGAAGGC
AGGAGTCCAATTTTCACTCATCTTGTTACAAGCCTGAAGGGACTCTGGACATTGCG
TGCCTTCGGACGGCAGCCTTACTTTGAAACTCTGTTCCACAAAGCTCTGAATTTAC
ATACTGCCAACTGGTTCTTGTTACCTGTCAACACTGCGCTGGTTCCAAATGAGAATA
GAAATGATTTTTGTTCATCTTCTTCATTGCTGTTACCTTCATTTCCATTTTAACAACA
GGAGAAGGAGAAGGAAGAGTTGGTATTATCCTGACTTTAGCCATGAACATCATGAG
TACATTGCAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATAGATGTGGATAGCTTGATGCGATCTG
TGAGCCGAGTCTTCAAGTTCATTGACATGCCACCGAGGGTAAGCCTACCAAGTCC
ACCAAGCCCTACAAGAATGGCCAACTCTCGAAGGTTATGATCATTGAGAATTCACA
CGTGAAGAAAGATGACATCTGGCCCTCAGGGGGCCAAATGACTGTCAAAGATCTCA
CAGCCAAGTACACAGAAGGTGGAAATGCCATCCTGGAGAACATTTCTTCAGCATC
AGTCCTGGCCAGAGGGTGGGCCCTCTTGGGAAGAACTGGATCAGGGAAGAGTACTTT
GTTATCAGCCTTCTTGAGACTACTGAACACTGAAGGCGAGATCCAGATCGATGGTG
TGTCTTGGGACAGCATCACTTTGCAACAGTGAGGGAAGGCCTTCGGCGTGATACCA
CAGAAGGTGTTTCATCTTCTCCGGAACCTTCAGGAAGAACTTGGATCCCTATGAACA
GTGGAGTGATCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGATGAGGTTGGGCTCAGATCTGTGA
TAGAACAGTTTCTTGGGAAGCTTGACTTTGTCTTGTGGATGGGGGCTGTGTCTTA
AGCCACGGCCACAAGCAGTTGATGTGCTTGGCTAGATCTGTTCTCAGTAAGGCGAA
GATCTTGCTGCTTGATGAACCCAGTGCTCATTGATCCAGTAACATAACCAGATCA
TTCGGAGAACTCTGAAGCAGGCATTTGCTGATTGCACAGTAATTCTCTGTGAACAC
AGGATAGAAGCAATGCTGGAATGCCAACAGTTCTTGGTCATCGAAGAGAACAAGGT
GCGGCAGTACGATTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTCTTCCGGCAAG
CCATCAGCCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTCTTTCCCCACCGGAACTCAAGCAAGTGC
AAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCTCTGAAGGAAGAGACTGAGGAAGAGGTGCAGGA
TACCAGGCTGTGA

10

20

30

配列番号3 (pARM1831)

ATGCAGCGCAGCCCCCTCGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCCGCCCCATCCTGCGCAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGCGCGAG
TGGGACCGCGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGCCG
CTGCTTCTTCTGGCGCTTCATGTTCTACGGCATCTTCTGTACCTGGGCGAGGTGAC
CAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGCCGCATCATCGCCAGCTACGACCCCGACA
ACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTTT
ATCGTGCGCACCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGCAT
GCAGATGCGCATCGCCATGTTTCAAGCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGCA
GCCGCGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAAC
CTGAACAAGTTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCCT
GCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTCT
GCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCCGCATG
ATGATGAAGTACCGCGACCAGCGCGCCGGCAAGATCAGCGAGCGCCTGGTGATCAC
CAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCCA
TGGAGAAGATGATCGAGAACCTGCGCCAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGCAAGGCC
GCCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGTG
TTCCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGCAAGATCTT

40

50

CACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGCCAGTTCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAAACAACACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GCGCGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGC
TGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGC
CGCATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGC
GAGGGCGGCATCACCTGAGCGGGCGGCCAGCGCGCCCCGCATCAGCCTGGCCCCGCGC
CGTGTAACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCCGCATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGCGCCGCAACAGCATCCTGACCAGACCTTGACCGCTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCCCGTGAGCTGGACCAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGGC
AGTTTCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCCGCAAG
TTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGA
CGAGCCCCCTGGAGCGCCGCCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCTGCAGGGCCCCGCGCCGC
CAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAAACAGGGCCAGAACATCCACCG
CAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAAGTGAGCCTGGCCCCCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCCGCGCCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
CGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCACCGTGACAAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTG
GTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA
CAGCCGCAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGT
TCTACATCTACGTGGGCGTGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCGCGGC
CTGCCCCCTGGTGACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCT
GCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAAACACCTGAAGGCCGGCGGCA
TCCTGAACCGCTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGACC
ATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGCC
CGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCCGTGATCGTGCCCTTCATCAT
GCTGCGCGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGG
GCCGCGAGCCCCATCTTACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTG
CGCGCCTTCGGCCGCCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCT
GCACACCGCCAACTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGCGCA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGCGAGGGCCGCGTGCGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCTGCAAGTGGGCGGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGCGCAG
CGTGAGCCGCGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGA
GCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCAGCGGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCA
TCAGCCCCGGCCAGCGCGTGCGCCTGCTGGGCGCGCACCGGCAGCGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCCTGCGCCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG

10

20

30

40

50

CGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGGCGCAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCCGCAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGCGCAGCGT
GATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCGTGCC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCCCGACGCGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAGAT
CATCCGCCGACCCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACCGCATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACAAG
GTGCGCCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGCGCAGCCTGTTCCGCCA
GGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAAGCTTTTCCCCCACCAGCAACAGCAGCAAGT
GCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCCGCCTGTAG

10

配列番号4 (pARM1832)

ATGCAGAGGTGCGCTCTGGAGAAGGCCAGCGTTGTCTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATTTTGAGGAAAGGATACAGACAGCGCCTGGAATTGTCAGACATAT
ACCAAATCCCTTCTGTTGATTCTGCTGACAATCTATCTGAGAAGTTGGAAAGAGAA
TGGGATAGAGAGCTGGCTTCCAAGAAGAACCCTAAGCTCATTAAATGCCCTTCGGCG
ATGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTCTATGGAATCTTCTGTACTTAGGGGAGGTCA
CAAGGCAGTACAGCCTCTCTTGCTGGGCAGAATCATAGCTTCTATGACCCGGATA
ACAAGGAGGAACGCTCTATCGCGATTTATCTAGGCATAGGCTTATGCCTTCTCTTT
ATTGTGAGGACACTGCTCCTACACCCAGCCATTTTTGGCCTTCATCACATTGGAAT
GCAGATGAGAATAGCTATGTTTAGTTTGATTTATAAGAAGACTTTAAAGCTGTCAA
GCCGTGTTCTAGATAAAATAAGTATTGGACAACCTTGTTAGTCTCCTTTCCAACAAC
CTGAACAAATTTGATGAAGGACTTGCATTGGCACATTTTCGTGTGGATCGCTCCTCT
GCAAGTGGCACTCCTGATGGGGTTGATCTGGGAGTTGCTGCAGGCGAGCGCCTTCT
GTGGACTTGGCTTCCTGATAGTCCTTGCCCTGTTCCAGGCTGGGCTAGGGAGAATG
ATGATGAAGTACAGAGATCAGAGGGCTGGGAAGATCAGCGAGAGACTCGTGATCAC
CTCTGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAAGAGGCAA
TGGAGAAGATGATTGAGAAGCTTAAGACAGACAGAGCTGAAGCTGACTCGGAAGGCA
GCCTATGTGAGATACTTCAACAGCTCAGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTTGTGGTC
TTCCTGTCTGTGCTTCCCTATGCACTAATCAAGGGAATCATTCTGCGGAAGATCTTC
ACAACCATCTCCTTCTGCATTGTGCTGCGCATGGCGGTCACTCGGCAGTTTCCCTG
GGCTGTACAGACATGGTATGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATACAGGATTTCC
TGCAGAAGCAAGAGTATAAGACATTGGAGTACAACCTTAACGACTACAGAAGTAGTG
ATGGAGAACGTAACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTGGGGAGTTGTTTCGAGAAAGC
AAAGCAGAACACAATAATCGGAAGACCTCCAATGGTGATGACAGCCTCTTCTTCA
GTAACCTCAGCCTTCTTGGTACTCCTGTCCTGAAGGACATCAACTTCAAGATAGAG
AGGGGACAGTTGTTGGCGGTTGCTGGATCCACTGGAGCAGGCAAGACTTCACTTCT
AATGGTGATCATGGGAGAACTGGAGCCTAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
GGATCTCATTCTGTTCTCAGTTTTCTGGATTATGCCTGGCACCATTAAGGAGAAC
ATCATCTTTGGTGTTTCTATGATGAGTACCGCTACAGAAGCGTCATCAAGGCATG
CCAAC TAGAAGAGGACATCTCCAAGTTTGCAGAGAAGGACAATATAGTTCTTGGAG
AAGGTGGAATCACACTGAGTGGAGGTCAACGAGCAAGAATCTCTTTAGCAAGAGCA
GTATACAAGGACGCTGATTTGTACTTGTAGACTCTCCCTTTGGATACCTAGATGT
GCTGACCGAGAAGGAGATATTGAAAGCTGTGTCTGTAAGCTGATGGCTAACAAGA
CTAGGATCTTGGTCACTTCTAAGATGGAACACCTGAAGAAAGCTGACAAGATCTTG
ATCCTGCATGAAGGTTCTAGCTACTTCTACGGGACATTTTCAGAACTCCAGAATCT
ACAGCCAGACTTTAGCTCAAAGCTCATGGGATGTGATTCTTTTCGACCAGTTTAGTG
CAGAGAGACGGAACCTCAATCCTAACTGAGACATTACACCGTTTCTCATTAGAAGGA
GATGCTCCTGTCTCCTGGACAGAGACGAAGAAACAGTCTTTTAAACAGACTGGAGA

20

30

40

50

GTTTGGGGAGAAACGCAAGAACAGCATTCTCAATCCAATCAACTCTATACGAAAGT
TCTCCATTGTGCAGAAGACTCCCTTACAGATGAATGGCATCGAAGAGGATTCTGAT
GAGCCTTTAGAGAGAAGGCTGTCCTTAGTACCAGATTCTGAGCAGGGAGAGGCGAT
ACTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACTGGCCCCACGCTTCAGGCACGAAGGCGCC
AGTCTGTCCTGAACCTGATGACACACTCAGTTAACCAAGGTCAGAACATTCACCGA
AAGACAACCGCATCCACAAGGAAGGTGTCAGTGGCCCCCTCAGGCAAACCTTGACTGA
ACTGGACATCTACTCCAGAAGGTTATCTCAGGAGACTGGCTTGGAGATCAGTGAAG
AGATTAACGAAGAGGACTTAAAGGAGTGCTTCTTTGATGATATGGAGAGCATACCA
GCAGTGACTIONACATGGAACACATACCTTAGGTACATCACTGTCCACAAGAGCCTGAT
CTTCGTGCTAATTTGGTGCTTGGTGATCTTCCTGGCAGAGGTGGCTGCTTCTTTGGT
TGTGCTGTGGCTCCTTGGAAACACTCCTCTTCAAGACAAAGGGAATAGTACTCATT
CCAGCAACAATTCCTATGCAGTGATTATCACCAGCACCAAGTTTCGTATTATGTGTTT
TACATTTACGTGGGAGTAGCCGACACTTTGCTTGCTATGGGATTCTTCAGAGGTCT
ACCACTGGTGCATACTCTAATCACAGTGTCGAAGATCCTGCATCACAAAGATGTTAC
ATTCTGTTCTTCAAGCACCTATGTCAACCCTCAACACGTTGAAGGCAGGTGGGATT
CTGAACAGGTTCTCCAAGGATATAGCCATCCTGGATGACCTTCTGCCTCTTACCAT
CTTTGACTTCATCCAGTTGTTACTGATCGTGATTGGAGCTATAGCAGTTGTGCGCAG
TGTTACAACCTTACATCTTCGTTGCAACAGTGCCAGTGATAGTGGCTTTTATTATGT
TGAGAGCATATTTCTCCAAACCTCACAGCAACTCAAGCAGCTGGAATCTGAAGGC
AGGAGTCCAATTTTCACTCATCTTGTTACAAGCCTGAAGGGACTCTGGACATTGCG
TGCCTTCGGACGGCAGCCTTACTTTGAAACTCTGTTCCACAAAGCTCTGAATTTAC
ATACTGCCAACTGGTTCTTGTTACCTGTCAACACTGCGCTGGTTCCAAATGAGAATA
GAAATGATTTTTGTTCATCTTCTTCAATTGCTGTTACCTTCAATTTCCATTTTAAACA
GGAGAAGGAGAAGGAAGAGTTGGTATTATCCTGACTTTAGCCATGAACATCATGAG
TACATTGCAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATAGATGTGGATAGCTTGATGCGATCTG
TGAGCCGAGTCTTCAAGTTCATTGACATGCCACCGAGGGTAAGCCTACCAAGTCC
ACCAAGCCCTACAAGAATGGCCAACTCTCGAAGGTTATGATCATTGAGAATTCACA
CGTGAAGAAAGATGACATCTGGCCCTCAGGGGGCCAAATGACTGTCAAAGATCTCA
CAGCCAAGTACACAGAAGGTGGAAATGCCATCCTGGAGAACATTTCTTCAGCATC
AGTCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTCTTGGGAAGAACTGGATCAGGGAAGAGTACTTT
GTTATCAGCCTTCTTGAGACTACTGAACACTGAAGGCGAGATCCAGATCGATGGTG
TGTCTTGGGACAGCATCACTTTGCAACAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATACCA
CAGAAGGTGTTTCATCTTCTCCGGAACCTTCAGGAAGAACTTGGATCCCTATGAACA
GTGGAGTGATCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGATGAGGTTGGGCTCAGATCTGTGA
TAGAACAGTTTCTTGGGAAGCTTGACTTTGTCTTGTGGATGGGGGCTGTGTCTTA
AGCCACGGCCACAAGCAGTTGATGTGCTTGGCTAGATCTGTTCTCAGTAAGGCGAA
GATCTTGCTGCTTGATGAACCCAGTGCTCATTGATCCAGTAACATACCAGATCA
TTCGGAGAACTCTGAAGCAGGCATTTGCTGATTGCACAGTAATTCTCTGTGAACAC
AGGATAGAAGCAATGCTGGAATGCCAACAGTTCTTGGTCATCGAAGAGAACAAAGT
GCGGCAGTACGATTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTCTTCCGGCAAG
CCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTCTTTCCCCACCGGAACTCAAGCAAGTGC
AAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCTCTGAAGGAAGAGACTGAGGAAGAGGTGCAGGA
TACCAGGCTGTAG

配列番号5 (pARM1833)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGGCCCATCCTGAGGAAGGGCTACAGGCAGAGGCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGGGAG
TGGGACAGGGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGGTTTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGGCGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCAGGATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC

AACAAGGAGGAGAGGAGGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGCA
TGCAGATGAGGATCGCCATGTTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGGAT
GATGATGAAGTACAGGGACCAGAGGGCCGGCAAGATCAGCGAGAGGCTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGGCAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGGTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGT
GTTCTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGAGGATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCC
TGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTT
CCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGG
TGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAG
GCCAAGCAGAACAACAACAACAGGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTT
CAGCAACTTCAGCCTGCTGGGACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCG
AGAGGGGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTG
CTGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGG
CAGGATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGA
ACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGGTACAGGAGCGTGATCAAGGCC
TGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGG
CGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGGGCCAGGATCAGCCTGGCCAGGG
CCGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGAC
GTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAA
GACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCC
TGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
CTGCAGCCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTTCA
CGCCGAGAGGAGGAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAAGCTGGAGG
GCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGC
GAGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGGAA
GTTTCAAGCATCGTGCAAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCG
ACGAGCCCCCTGGAGAGGAGGCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCC
ATCCTGCCCAGGATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAG
GCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACA
GGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCCAGGCCAACCTGACC
GAGCTGGACATCTACAGCAGGAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGA
GGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCC
CCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTG
ATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTTCGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCT
GGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
ACAGCAGGAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACAGCACCAAGCAGCTACTACGTG
TTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGGGG
CCTGCCCTGGTGACACACCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGC
TGACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGC
ATCCTGAACAGGTTTCAAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGAC
CATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGG
CCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCCGTGATCGTGCCCTTCATC
ATGCTGAGGGCCTACTTCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGA

10

20

30

40

50

GGGCAGGAGCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCC
TGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAAC
CTGCACACCGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCACCTGAGGTGGTTCCAGATGAG
GATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGAC
CACCGGCGAGGGGCGAGGGCAGGGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCA
TGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGG
AGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCACCGAGGGGCAAGCCCACCAA
GAGCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACA
GCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCCGGCCAGATGACCGTGAAGGAC
CTGACCGCCAAGTACACCGAGGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAG
CATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGCAGGACCGGCAGCGGCAAGAGCA
CCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGGCTGCTGAACACCGAGGGGCGAGATCCAGATCGAC
GGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGTCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGAT
CCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGGAAGAACCTGGACCCCTACG
AGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGGGAGC
GTGATCGAGCAGTTCCTCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCGT
GCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGGAGCGTGCTGAGCAAGG
CCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAG
ATCATCAGGAGGACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGA
GCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACA
AGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGG
CAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACCAGAACAGCAGCAA
GTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGC
AGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

50

配列番号6 (pARM1834)

ATGCAGAGGTCGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGGCCCATCCTGAGGAAGGGCTACAGGCAGAGGCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCCTCTGTGGACAGCGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGGGAG
TGGGACAGGGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGGTTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGAAGGATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGAGGAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGGATCGCCATGTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCCC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGGAT
GATGATGAAGTACAGGGACCAGAGGGGCTGGCAAGATCAGCGAGAGGCTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGGCAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGGTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGAGGATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCC
TGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTT
CCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGG
TGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAG
GCCAAGCAGAACAAACAACAGGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTT
CAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCG
AGAGGGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTG

CTGATGGTGCATCATGGGAGAGCTGGAGCCCTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGG
AAGGATCTCATTCTGCTCTCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGA
ACATCATCTTCGGTGTGTCCTACGACGAGTACAGGTACAGGAGCGTGATCAAGGCC
TGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGG
AGAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGGATCAGCCTGGCAAGGG
CAGTGTACAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGATACCTGGAC
GTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAA
GACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCC
TGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
CTGCAGCCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTTCA
CGCCGAGAGGAGGAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAAGCTGGAGG
GCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGA
GAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGGAA
GTTTCAAGCATCGTGCAAGAACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCG
ACGAGCCCCCTGGAGAGGAGGCTGTCCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCC
ATCCTGCCCAGGATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAG
GCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACA
GGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAGGTGAGCCTGGCCCCCAGGCCAACCTGACC
GAGCTGGACATCTACAGCAGGAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCCTGGAGATCAGCGA
GGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCC
CCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTG
ATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCT
GGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
ACAGCAGGAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACAGCACCAAGCAGCTACTACGTG
TTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGGGG
TCTGCCCTGGTGACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGC
TGACACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGGG
ATCCTGAACAGGTTTCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGAC
CATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGG
CCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCCTGCTGCCGTGATCGTGCCCTTCATC
ATGCTGAGGGCCTACTTCTGTCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGA
GGGCAGGAGTCCCATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCC
TGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAAC
CTGCACACCGCCAACTGGTTCTGTACCTGAGCACCCCTGAGGTGGTTCCAGATGAG
GATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGAC
CACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGGGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCA
TGAGCACCCCTGCAGTGGGCTGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGG
AGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCACCGAGGGCAAGCCACCAA
GAGCACCAAGCCCTACAAGAAGCGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACA
GCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGAC
CTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCTC
AATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGGACCGGCTCAGGCAAGAGCA
CCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGGCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGAC
GGCGTGAGCTGGGACTCAATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGAT
CCCCAGAAGGTGTTTCTCTGGAACCTTCAGGAAGAACCTGGACCCCTACG
AGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGGAGC
GTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGT
GCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCTGGCCAGGAGCGTGCTGAGCAAGG
CCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGTGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAG
ATCATCAGGAGGACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGA

10

20

30

40

50

GCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACA
AGGTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGG
CAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCACCGGAACAGCAGCAA
GTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGC
AGGACACCAGGCTGTAG

配列番号7 (pARM1835)

ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGCTGTTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGACTCTGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCTGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAACAGAAAGACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGTGTGTCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAGC
AGTGTACAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTCGGATACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACTCTTTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCTGTGTCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGTCTATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAAG
TTCTCCATCGTGCAAGAACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACTCTGA
CGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCTCCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGTCTCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG

10

20

30

40

50

GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTGG
TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCTCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCAC
AGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAAGCAGCTACTACGTGTT
CTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGTC
TGCCACTGGTGACACACCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTG
CACTCTGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGGGAT
CCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCTCTGACCA
TCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGGCC
GTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGG
GCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCTG
AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACCT
GCACACCGCCAACCTGGTTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGAGAA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCTGCAAGTGGGCTGTGAACCTCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGTC
TGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCGACATGCCAACCAGGGCAAGCCTACCAAGA
GCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCAGCGGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCTCAA
TCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GGCTCAGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGTCTTGGGACTCAATCACCTGCAAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CACAGAAGGTGTTTCATCTTCTCTGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGATCTGT
GATCGAGCAGTTCCCTGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGTGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGAT
CATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTGGTGATCGAGGAGAACAAAG
GTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGCA
GGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCACCGGAACAGCAGCAAGT
GCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

50

配列番号 8 (pARM1836)

ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTTTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGATTCTGCTGACAATCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGATAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAATCCTAAGCTGATCAATGCCCTGCGGAG
GTGCTTTTTCTGGAGATTTATGTTCTACGGAATCTTTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAT
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
TATCGTGAGGACACTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTTGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGATAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTTGATGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTTCAGGCCGGGCTGGGGAGAAT

GATGATGAAGTACAGAGATCAGAGAGCTGGGAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAATATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACAGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAATAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTTGTGGT
GTTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTTCCCT
GGGCCGTGCAGACATGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGATTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACACTGGAGTACAACCTGACCACCACAGAGGTGGT
GATGGAGAATGTGACAGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTGGGGAGCTGTTTGAGAAGG
CCAAGCAGAACAATAACAATAGAAAGACCTCTAATGGCGATGACAGCCTGTTCTTC
AGTAATTTTACGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGATATCAATTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTTTCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
TATCATCTTTGGTGTGTCTACGATGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTTGCAGAGAAGGACAATATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACACTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAGC
AGTGTACAAGGATGCTGATCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTGGATACCTGGATG
TGCTGACAGAGAAGGAGATCTTTGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTTTACGGGACATTTAGCGAGCTGCAGAATC
TGCAGCCAGACTTTAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGATTCTTTTCGACCAGTTTAGC
GCCGAGAGAAGAAATAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGG
CGATGCCCCCTGTGTCTTGACAGAGACAAAGAAGCAGTCTTTTAAGCAGACCGGAG
AGTTTGGGGAGAAGAGGAAGAATTCTATCCTGAATCCAATCAACTCTATCAGGAAG
TTTTCCATCGTGCAGAAGACCCCCCTGCAGATGAATGGCATCGAGGAGGATTCTGA
TGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGATTCTGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCTGTGCTGAACCTGATGACACACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACAACAGCCTCCACAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGATATCTACAGCAGAAGGCTGTCTCAGGAGACCGGCCCTGGAGATCAGTGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTTTTTTGATGATATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACATGGAACACATACCTGAGGTACATCACCGTGCACAAGAGCCTGA
TCTTTGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTGG
TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCTCTGCAGGACAAGGGGAATAGTACCCAC
AGCAGAAATAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAAGTAGCTACTACGTGTT
TTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGTC
TGCCACTGGTGCACACCCTGATCACAGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTG
CACTCTGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGGGAT
CCTGAATAGATTCTCCAAGGATATCGCCATCCTGGATGACCTGCTGCCTCTGACCA
TCTTTGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGGCC
GTGCTGCAGCCCTACATCTTTGTGGCCACAGTGCCAGTGATCGTGGCCTTTATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGG
GCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACAAGCCTGAAGGGACTGTGGACACTG
AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTTGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAATCT
GCACACCGCCAACTGGTTTCTGTACCTGAGCACACTGCGCTGGTTCCAGATGAGAA
TCGAGATGATCTTTGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACAA
CAGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAATATCATG
AGCACACTGCAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATCGATGTGGATAGCCTGATGAGGTC
TGTGAGCAGGGTGTTTAAGTTCATCGACATGCCAACAGAGGGCAAGCCTACCAAGA

10

20

30

40

50

GCACCAAGCCATACAAGAATGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAATAGC
CACGTGAAGAAGGATGACATCTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGACCGTGAAGGATCT
GACAGCCAAGTACACAGAGGGCGGCAATGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCTCAA
TCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GGCTCAGGGAAGAGTACC
CTGCTGAGCGCCTTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGATGG
CGTGTCTTGGGATTCAATCACCTGCGAGCAGTGGAGGAAGGCCTTTGGCGTGATCC
CACAGAAGGTGTTTATCTTTTCTGGAACATTTAGAAAGAACCTGGATCCCTACGAG
CAGTGGAGCGATCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGATGAGGTGGGGCTGAGATCTGT
GATCGAGCAGTTTCTGGGAAGCTGGACTTTGTGCTGGTGGATGGGGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGTAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGATGAGCCCAGTGCCACCTGGATCCAGTGACATAACAGAT
CATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTTGCCGATTGCACAGTGATCCTGTGCGAGC
ACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTTCTGGTGATCGAGGAGAACAAAG
GTGCGGCAGTACGATTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGCA
GGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTGTTTCCCCACCGGAACAGCAGCAAGT
GCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACAGAGGAGGAGGTGCAG
GATACAAGGCTGTAG

配列番号9 (pARM1880)

ATGGGGCCAGCGCAGCCCCCTCGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAG
CTGGACCCGCCCATCCTGCGCAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACA
TCTACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGCGC
GAGTGGGACCGCGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACC CAAGCTGATCAACGCCCTGCG
CCGCTGCTTCTTCTGGCGCTTCATGTTCTACGGCATCTTCTGTACCTGGGCGAGGT
GACCAAGGCCGTGCGAGCCCCTGCTGCTGGGCCGCATCATCGCCAGCTACGACCCCG
ACAACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTG
TTCATCGTGCGCACCCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGC
ATGCAGATGCGCATCGCCATGTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAG
CAGCCGCGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACA
ACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCC ACTTCGTGTGGATCGCCCCC
CTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTT
CTGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCCGCA
TGATGATGAAGTACCGCGACCAGCGCGCCGGCAAGATCAGCGAGCGCCTGGTGATC
ACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGC
CATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGCGCCAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGCAAGG
CCGCCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGG
TGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGCAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGCCAGTTCCCC
TGGGCCGTGCGAGACCTGGTACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTT
CCTGCGAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGG
TGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAG
GCCAAGCAGAACAAACAACACCGCAAGACCAGCAACGGGCGACGACAGCCTGTTCTT
CAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCG
AGCGCGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTG
CTGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGG
CCGCATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGA
ACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCC
TGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGG
CGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGCGGCCAGCGCGCCCGCATCAGCCTGGCCCGCG
CCGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGCTACCTGGAC
GTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTCGAAGCTGATGGCCAACAA

10

20

30

40

50

GACCCGCATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCC
TGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
CTGCAGCCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTTCAG
CGCCGAGCGCCGCAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGG
GCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGC
GAGTTCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCCGCAA
GTTTCAGCATCGTGCGAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCG
ACGAGCCCCCTGGAGCGCCGCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCC
ATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCCGCCGCG
CCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAAACCAGGGCCAGAACATCCACC
GCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAAGTGAGCCTGGCCCCCAGGCCAACCTGACC
GAGCTGGACATCTACAGCCGCGCCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGA
GGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCC
CCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCACCGTGACAAGAGCCTG
ATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCT
GGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
ACAGCCGCAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACAGCACCAAGCAGCTACTACGTG
TTCTACATCTACGTGGGCGTGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCGCGG
CCTGCCCCCTGGTGACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGC
TGACACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGC
ATCCTGAACCGCTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGAC
CATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGG
CCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCCTGCCCCGTGATCGTGCCCTTCATC
ATGCTGCGCGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGA
GGGCCGCGAGCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCC
TGCGCGCCTTCGGCCGCCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAAC
CTGCACACCGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCAGATGCG
CATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGAC
CACCGGCGAGGGGCGAGGGCCGCGTGCGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCA
TGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGCGC
AGCGTGAGCCGCGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCACCGAGGGCAAGCCACCAA
GAGCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACA
GCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGAC
CTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAG
CATCAGCCCCGGCCAGCGCGTGCGCCTGCTGGGCGCACCGGCAGCGGCAAGAGCA
CCCTGCTGAGCGCCTTCCTGCGCCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGAC
GGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGGCGCAAGGCCTTCGGCGTGAT
CCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCGCAAGAACCTGGACCCCTACG
AGCAGTGGAGCGACCAAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGCGCAGC
GTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCGT
GCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCCGCAGCGTGCTGAGCAAGG
CCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAG
ATCATCCGCCGCACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGA
GCACCGCATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACA
AGGTGCGCCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGCGCAGCCTGTTCCGC
CAGGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAAGCTTTTCCCCACCGCAACAGCAGCAA
GTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGC
AGGACACCCGCCTGTAG

10

20

30

40

配列番号10 (pARM1947)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG

50

GACCAGGCCCATCCTGAGGAAGGGCTACAGGCAGAGGCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGGGAG
TGGGACAGGGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGGTTTCATGTTCTACGGCATCTTCTGTACCTGGGCGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGCAGGATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGAGGAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGCA
TGCAGATGAGGATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGGAT
GATGATGAAGTACAGGGACCAGAGGGCCGGCAAGATCAGCGAGAGGCTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGGCAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGGTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGT
GTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGAGGATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCC
TGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTT
CCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGG
TGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAG
GCCAAGCAGAACAAACAACAGGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTT
CAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCG
AGAGGGGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTG
CTGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGG
CAGGATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGA
ACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGGTACAGGAGCGTGATCAAGGCC
TGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGG
CGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGGGCCAGGATCAGCCTGGCCAGGG
CCGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCTTCGGCTACCTGGAC
GTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAA
GACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCC
TGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
CTGCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTTACG
CGCCGAGAGGAGGAACAGCATCCTGACCGAGACACTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGG
GCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACAAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGC
GAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGGAA
GTTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCG
ACGAGCCCCTGGAGAGGAGGCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCC
ATCCTGCCCAGGATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAG
GCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACA
GGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCCAGGCCAACCTGACC
GAGCTGGACATCTACAGCAGGAGGCTGAGCCAGGAGACAGGCCTGGAGATCAGCGA
GGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCC
CCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACAAGAGCCTG
ATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCT
GGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
ACAGCAGGAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACAGCACCAAGCAGCTACTACGTG
TTCTACATCTACGTGGGCGTGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGGGG
CCTGCCCCCTGGTGACACACCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGC

10

20

30

40

50

TGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGC
ATCCTGAACAGGTTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGAC
CATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGG
CCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATC
ATGCTGAGGGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGA
GGGCAGGAGCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCC
TGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGAAC
CTGCACACCGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCACCCCTGAGGTGGTTCCAGATGAG
GATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGAC
CACCGGCGAGGGGCGAGGGCAGGGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCA
TGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGG
AGCGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCGACATGCCACCGAGGGGCAAGCCACCAA
GAGCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACA
GCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCAGCGGCCGGCCAGATGACCGTGAAGGAC
CTGACCGCCAAGTACACCGAGGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAG
CATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGCAGGACCGGCAGCGGCAAGAGCA
CCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGGCTGCTGAACACCGAGGGGCGAGATCCAGATCGAC
GGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCGAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGAT
CCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGGAAGAACCTGGACCCCTACG
AGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGGAGC
GTGATCGAGCAGTTCGCCGGAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCGT
GCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGGAGCGTGCTGAGCAAGG
CCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAG
ATCATCAGGAGGACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGA
GCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACA
AGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGG
CAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACCAGAACAGCAGCAA
GTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACAGAGGAGGAGGTGC
AGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

配列番号 11 (pARM1948)

ATGCAGAGGTCCCCCTTGGA AAAAGCCTCCGTGGTGTCTAAATTGTTCTTCTCCTG
GACAAGGCCCATATTGAGGAAAGGATACAGGCAGAGGTTGGAATTGTCCGACATAT
ACCAGATACCCTCCGTGGACTCCGCCGACAACCTTGTCGAAAAAATTGGAAGGGAA
TGGGATAGGGAATTGGCCTCCAAAAAAAACCCCAAATTGATAAACGCCTTGAGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGGTTTCATGTTCTACGGAATATTCTTGTA CTGAGGAGTGA
CAAAAGCCGTGCAGCCCTTGTTGTTGGGAAGGATAATAGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAAGAAGAAAGGTCCATAGCCATATACTTGGGAATAGGATTGTGCTTGTTGTT
CATAGTGAGGACATTGTTGTTGCACCCCGCCATATTGGGATTGCACCACATAGGAA
TGCAGATGAGGATAGCCATGTTCTCCTTGATATACAAAAAACATTGAAATTGTCC
TCCAGGGTGTTGGACAAAATATCCATAGGACAGTTGGTGTCCTTGTTGTCCAACAA
CTTGAACAAATTGACGAAGGATTGGCCTTGGCCCACTTCGTGTGGATAGCCCCCT
TGCAGGTGGCCTTGTTGATGGGATTGATATGGGAATTGTTGCAGGCCTCCGCCTTC
TGCGGATTGGGATTCTTGATAGTGTGTCCTTGTTCCAGGCCGGATTGGGAAGGAT
GATGATGAAATATAGGGACCAGAGGGCCGGAAAAATATCCGAAAGGTTGGTGATAA
CATCCGAAATGATAGAAAACATACAGTCCGTGAAAGCCTACTGCTGGGAAGAAGCC
ATGGAAAAAATGATAGAAAACCTTGAGGCAGACAGAATTGAAATTGACAAGGAAAGC
CGCCTACGTGAGGTACTTCAACTCCTCCGCCTTCTTCTTCTCCGGATTCTTCGTGGT
GTTCTTGTCCGTGTTGCCCTACGCCTTGATAAAAGGAATAATATTGAGGAAAATAT
TCACAACAATATCCTTCTGCATAGTGTTGAGGATGGCCGTGACAAGGCAGTTCCTC
TGGGCCGTGCAGACATGGTATGACTCCTTGGGAGCCATAAACAAAATACAGGACTT

40

50

CTTGCAGAAACAGGAATACAAAACATTGGAATACAACCTTGACAACAACAGAAGTGG
TGATGGAAAACGTGACAGCCTTCTGGGAAGAAGGATTCGGAGAATTGTTTCGAAAAA
GCCAAACAGAACAAACAACAGGAAAACATCCAACGGAGACGACTCCTTGTTCTT
CTCCAACTTCTCCTTGTTGGGAACACCCGTGTTGAAAGACATAAACTTCAAAATAG
AAAGGGGACAGTTGTTGGCCGTGGCCGGATCCACAGGAGCCGGAAAAACATCCTTG
TTGATGGTGATAATGGGAGAATTGGAACCCTCCGAAGGAAAAAATAAAACACTCCGG
AAGGATATCCTTCTGCTCCAGTTCTCCTGGATAATGCCCGGAACAATAAAAGAAA
ACATAATATTCGGAGTGTCTACGACGAATACAGGTACAGGTCCGTGATAAAAGCC
TGCCAGTTGGAAGAAGACATATCCAAATTCGCCGAAAAAGACAACATAGTGTTGGG
AGAAGGAGGAATAACATTGTCCGGAGGACAGAGGGCCAGGATATCCTTGGCCAGGG
CCGTGTACAAAGACGCCGACTTGTACTTGTGTTGGACTCCCCCTTCGGATACTTGGAC
GTGTTGACAGAAAAAGAAATATTCGAATCCTGCGTGTGCAAATTGATGGCCAACAA
AACAAGGATATTGGTGACATCCAAAATGGAACACTTGAAAAAAGCCGACAAAATAT
TGATATTGCACGAAGGATCCTCCTACTTCTACGGAACATTCTCCGAATTGCAGAAC
TTGCAGCCCCGACTTCTCCTCCAAATTGATGGGATGCGACTCCTTTGACCAGTTCTCC
GCCGAAAGGAGGAACTCCATATTGACAGAAACATTGCACAGGTTCTCCTTGGAAGG
AGACGCCCCCGTGTCTTGACAGAAACAAAAAACAGTCCTTCAAACAGACAGGAG
AATTCGGAGAAAAAAGGAAAAACTCCATATTGAACCCCATAACTCCATAAGGAAA
TTCTCCATAGTGACAGAAAACACCCTTGACAGATGAACGGAATAGAAGAAGACTCCGA
CGAACCTTGGAAGGAGGTTGTCTTGGTGCCGACTCCGAACAGGGAGAAGCCA
TATTGCCCAGGATATCCGTGATATCCACAGGACCCACATTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCCGTGTTGAACTTGATGACACACTCCGTGAACCAGGGACAGAACATACACAG
GAAAACAACAGCCTCCACAAGGAAAGTGTCTTGGCCCCCAGGCCAACTTGACAG
AATTGGACATATACTCCAGGAGGTTGTCCAGGAAACAGGATTGGAAATATCCGAA
GAAATAAACGAAGAAGACTTGAAAGAATGCTTCTTCGATGACATGGAATCCATACC
CGCCGTGACAACATGGAACACATACTTGAGGTACATAACAGTGCATAAATCCTTGA
TATTCGTGTTGATATGGTGCTTGGTGATATTCTTGGCTGAAGTGGCCGCCTCCTTGG
TGGTGTTGTGGTTGTTGGGAACACACCCTTGACAGGACAAAGGAAACTCCACACAC
TCCTCCAACAACCTCCTACGCCGTGATAATAACATCCACATCCTCCTACTACGTGTTG
TACATATACGTGGGAGTGGCCGACACATTGTTGGCCATGGGATTCTTCAGGGGATT
GCCCTTGGTGACACACATTGATAACAGTGTCCAAAATATTGCACCACAAAATGTTTGC
ACTCCGTGTTGCAGGCCCCCATGTCCACATTGAACACATTGAAAGCCGGAGGAATA
TTGAACAGGTTCTCCAAAGACATAGCCATATTGGACGACTTGTTGCCCTTGACAAT
ATTCGACTTCATACAGTTGTTGTTGATAGTGATAGGAGCCATAGCCGTGGTGGCCG
TGTTGCAGCCCTACATATTCGTGGCCACAGTGCCCGTGATAGTGGCCTTCATAATG
TTGAGGGCCTACTTCTTGCAGACATCCCAGCAGTTGAAACAGTTGGAATCCGAAGG
AAGGTCCCCCATATTCACACACTTGGTGACATCCTTGAAAGGATTGTGGACATTGA
GGGCCTTCGGAAGGCAGCCCTACTTCGAAACATTGTTCCACAAAGCCTTGAACCTG
CACACAGCCAACTGGTTCTTGTACTTGTCCACATTGAGGTGGTTCCAGATGAGGAT
AGAAATGATATTCGTGATATTCTTCATAGCCGTGACATTCATATCCATATTGACAA
CAGGAGAAGGAGAAGGAAGGGTGGGAATAATATTGACATTGGCCATGAACATAATG
TCCACATTGCAGTGGGCCGTGAACTCCTCCATAGACGTGGACTCCTTGATGAGGTC
CGTGTCCAGGGTGTTCAAATTCATAGACATGCCACAGAAAGGAAAACCCACAAAAT
CCACAAAACCTACAAAAACGGACAGTTGTCCAAAGTGATGATAATAGAAAACCTCC
CACGTGAAAAAAGACGACATATGGCCCTCCGGAGGACAGATGACAGTGAAAGACTT
GACAGCCAAATACACAGAAGGAGGAAACGCCATATTGGAAAACATATCCTTCTCCA
TATCCCCCGGACAGAGGGTGGGATTGTTGGGAAGGACAGGATCCGGAAAAATCCACA
TTGTTGTCCGCCTTCTTGAGGTTGTTGAACACAGAAGGAGAAATACAGATAGACGG
AGTGTCTTGGGACTCCATAACATTGCAGCAGTGGAGGAAAGCCTTCGGAGTGATAC
CCCAGAAAGTGTTTCATATTCTCCGGAACATTGAGGAAAAACTTGGACCCCTACGAA

10

20

30

40

50

CAGTGGTCCGACCAGGAAATATGGAAAGTGGCCGACGAAGTGGGATTGAGGTCCGT
GATAGAACAGTTCCCCGGAAAATTGGACTTCGTGTTGGTGGACGGAGGATGCGTGT
TGTCCCACGGACACAAACAGTTGATGTGCTTGGCCAGGTCCGTGTTGTCCAAAGCC
AAAATATTGTTGTTGGACGAACCTCCGCCCCACTTGGACCCCGTGACATACCAGAT
AATAAGGAGGACATTGAAACAGGCCTTCGCCGACTGCACAGTGATATTGTGCGAAC
ACAGGATAGAAGCCATGTTGGAATGCCAGCAGTTCTTGGTGATAGAAGAAAACAAA
GTGAGGCAGTACGACTCCATACAGAAATTGTTGAACGAAAGGTCCTTGTTCAAGGCA
GGCCATATCCCCCTCCGACAGGGTGAAATTGTTCCCCACAGGAACTCCTCCAAAT
GCAAATCCAAACCCAGATAGCCGCCTTGAAAGAAGAAACAGAAGAAGAAGTGACG
GACACAAGGTTGTAG

10

配列番号 12 (pARM2047)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCCTCGTGG
TGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTTCACTGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC

20

30

40

50

GACGAGCCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTGAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGACAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCAGGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GGCCAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGACAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTG
TCCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACC GGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

配列番号 13 (pARM2048)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTCAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAAGGATACAGACAGCGCCTGGAAGTGAAGCAGCATAT
ACCAATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTAAGCGAGAAGCTGGAAAGAGAA
TGGGATAGGGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTCATCAACGCCCTGCGGCG
ATGCTTCTTCTGGAGGTTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTCA
CCAAGGCAGTACAGCCCCTCCTGCTGGGCAGAAATCATAGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAACGCAGCATCGCGATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACACTGCTCCTACACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA

50

TGCAGATGAGAATCGCCATGTTT CAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTAGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTTCGACGAAGGACTGGCACTGGCACACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAAGTGGCACTCCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGGCGAGCGCCTTC
TGCGGACTGGGCTTCTCTGATAGTCCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGGCTAGGGAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGGGGCCGGGAAGATCAGCGAGAGACTCGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAAGAGGGCA
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACAGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
AGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCCTCGTGG
TCTTCTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCACTAATCAAGGGAATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACAACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCGGTACCCCGGCAGTTCCC
CTGGGGCCGTACAGACATGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATACAGGACT
TCCTGCAGAAGCAAGAGTACAAGACACTGGAGTACAACCTGACGACCACAGAAGTA
GTGATGGAGAACGTAACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGGGAGCTGTTTCGAGAA
AGCAAAGCAGAACAAACAACACCGGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTCTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCAACCCCGTCTGAAGGACATCAACTTCAAGATA
GAGAGGGGACAGCTGCTGGCGGTGGCCGGAAGCACCGGAGCAGGCAAGACCAGCCT
GCTAATGGTGATCATGGGAGAACTGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGGATCAGCTTCTGCAGCCAGTTT CAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACCGCTACAGAAGCGTCATCAAGGC
ATGCCAACTAGAAGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATAGTGCTGG
GAGAAGGCGGAATCACACTGAGCGGAGGCCAACGAGCAAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTATACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGATACCTAGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATATTCGAAAGCTGCGTCTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTCAACAGCAAGATGGAACACCTGAAGAAAGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAAGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACATTTCAGCGAACTCCAGAA
CCTACAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTCATGGGATGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCAGAGAGACGGAACAGCATCCTAACCGAGACACTGCACAGGTTT CAGCCTGGAA
GGAGACGCCCCCGTCAGCTGGACAGAGACGAAGAAACAGAGCTTCAAACAGACCGG
AGAGTTCGGGGAGAAACGCAAGAACAGCATCCTCAACCCAATCAACAGCATAACGAA
AGTTCAGCATCGTGCAAGAACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAAGAGGACAGC
GACGAGCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTACCAGACAGCGAGCAGGGAGAGGC
GATACTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACGCTGCAGGCACGAAGGC
GCCAGAGCGTCCTGAACCTGATGACACACAGCGTGAACCAAGGCCAGAACATCCAC
CGAAAGACAACCGCAAGCACAAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCAAACCTGAC
CGAACTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AAGAGATCAACGAAGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATA
CCAGCAGTGACCACATGGAACACATACCTGAGGTACATACCGTCCACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTAATCTGGTGCCTGGTGATCTTCTGTCAGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTCCTGGGAAACACCCCACTGCAAGACAAAGGGAACAGCACC
CACAGCAGGAACAACAGCTACGCAGTGATCATCACCAGCACCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTAGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGATTCTTCAGAG
GCCTACCACTGGTGCACACCCTAATCACAGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAAGCACCCATGAGCACCTCAACACGCTGAAGGCAGGCGG
GATCCTGAACAGGTTT CAGCAAGGACATAGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATAGCAGTGGTC
GCAGTGCTGCAACCCTACATCTTCGTGGCAACAGTGCCAGTGATAGTGGCCTTCAT
CATGCTGAGAGCATACTTCTCCTCCAAACAGCCAGCAACTCAAGCAGCTGGAAAGCG
AAGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACAAGCCTGAAGGGACTCTGGACA
CTGAGGGCCTTCGGACGGCAGCCCTACTTCGAAACCTGTTCCACAAGCCCTGAA

10

20

30

40

50

CCTGCACACCGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCACACTGCGCTGGTTCCAAATGA
GAATAGAAATGATCTTCGTCATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CAACAGGAGAAGGAGAAGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACACTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATAGACGTGGACAGCCTGATGCG
AAGCGTGAGCCGAGTCTTCAAGTTCATCGACATGCCACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAACTCAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAAGACGACATCTGGCCCAGCGGGGGCCAAATGACCGTCAAAGA
CCTCACAGCCAAGTACACAGAAGGCGGAAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTCCTGGGAAGAACCAGGAAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTACTGAACACCGAAGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAACAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TACCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGGAAGAACCTGGACCCCTAC
GAACAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCAGACGAGGTGGGGCTCAGAAG
CGTGATAGAACAGTTCCCCGGGAAGCTGGACTTCGTCTTGGTGACGGGGGCTGCG
TCCTAAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTCAGCAAG
GCGAAGATCCTGCTGCTGGACGAACCCAGCGCCACCTGGACCCAGTAACATACCA
GATCATCCGGAGAACCCTGAAGCAGGCATTTCGCCGACTGCACAGTAATCCTCTGCG
AACACAGGATAGAAGCAATGCTGGAATGCCAACAGTTCTTGGTCATCGAAGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTCTTCCG
GCAAGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACCAGGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAAGAGACCGAGGAAGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTGA

10

20

配列番号 14 (pARM2049)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCCTCGTGG
TGTTCTTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG

30

40

50

AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAAACCAGGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGCACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGGTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCAGGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCAGGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG

10

20

30

40

50

GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGGTGAAGCTGTTCCCCACCGGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

配列番号15 (pARM2088)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCTGAAGCTGAGC
AGCCGCGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGCGCGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAACAACAAGAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTTACGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTCGAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT

10

20

30

40

50

GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGGTATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGGTGGTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGCACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCCTGCCAGTGATCGTGGCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCTGTCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGTCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGCGCGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGTCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTG
TCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTTTTCCCCACCGGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

50

配列番号 16 (pARM2089)

ATGCAGCGCAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCCGCCCCATCCTGCGCAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGCGCGAG
TGGGACCGCGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGCCG
CTGCTTCTTCTGGCGCTTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGAC
CAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGCCGCATCATCGCCAGCTACGACCCCGACA
ACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTTT
ATCGTGCGCACCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGCAT
GCAGATGCGCATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCAA
GCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAAC
CTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCCT
GCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTCT
GCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCCGCATG
ATGATGAAGTACAGAGACCAGCGCGCCGGCAAGATCAGCGAGCGCCTGGTGATCAC
CAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCCA

TGGAGAAGATGATCGAGAACCTGCGCCAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGCAAGGCC
GCCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGCTTCTTCGTGGTG
TTCCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGCAAGATCTT
CACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GCGCGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGGCGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCTAGCGAGGGGCAAGATCAAGCACAGCGGC
CGCATCTCATTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGTGTGAGCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACCTGAGCGGGCGGCCAGAGGGCCCGCATCAGCCTGGCCCCGCGC
CGTGTTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGATACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCCGCATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGCGCCGCAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGCG
AGTTCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCCGCAAG
TTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGGACAGCGA
CGAGCCCCTGGAGCGCCGCCTGAGCCTGGTGCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCCCGCCGCCG
CAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAAGTGAGCCTGGCCCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCCGCAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
CGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTG
GTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCTCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA
CAGCCGCAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGT
TCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCCGCGGC
CTGCCCTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCT
GCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGGA
TCCTGAACCGCTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGACC
ATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGCC
CGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCCGTGATCGTGCCCTTCATCAT
GCTGCGCGCCTACTTCTGAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGG
GCCGCGAGCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTG
CGCGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCT
GCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGCGCA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGCGAGGGACGCGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCTGCAAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGAG
CGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCACCGAGGGCAAGCCTACCAAGA
GCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT

10

20

30

40

50

GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCTCAA
TCAGCCCCGGCCAGCGCGTGGGCCTGCTGGGCCGACCGGCTCAGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCTGCGCCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGACAGTGGCGCAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CCCAGAAGGTGTTTCATCTTCTCTGGCACCTTCCGCAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGCGCAGCGT
GATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCCGCAGCGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAGAT
CATCCGCCGACCCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACCGCATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTGGTGATCGAGGAGAACAAG
GTGCGCCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGCGCAGCCTGTTCCGCCA
GGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAAGCTTTCCCCCACCAGCAACAGCAGCAAGT
GCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCCGCTGTAG

10

配列番号 17 (pARM2090)

ATGCAGAGGTGCGCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCCATCCTGAGGAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCTGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACCGCGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGCG
CTGCTTCTTCTGGCGCTTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGGCGAGGTGAC
CAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCCGATCATCGCCAGCTACGACCCCGACA
ACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTTT
ATCGTGCGCACCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGCAT
GCAGATGCGCATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGCA
GCCGCGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGCCAGCTGGTGGAGCCTGCTGTCCAACAAC
CTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCCTCT
GCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTCT
GCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAATG
ATGATGAAGTACCGCGACCAGCGCGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCAC
CAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCCA
TGGAGAAGATGATCGAGAACCTGCGCCAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGCC
GCCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGCTTCTTCGTGGTG
TTCCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCTT
CACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGCCAGTTCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GCGCGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGC
TGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGA
CGCATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGCGGCATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGGGCCCGCATCAGCCTGGCAAGAGC
AGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGCTACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCCGCATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC

20

30

40

50

TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCCCGTGTCTGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGCG
AGTTTCGGCGAGAAGCGCAAGAACTCTATCCTGAACCCCATCAACAGCATCCGCAAG
TTCAGCATCGTGCAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGA
CGAGCCCCCTGGAGCGCCGCCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGGCCAGGAGGAGG
CAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAAGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCCGCGCCTGTCTCAGGAGACCGGCCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
CGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCACCGTGCACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTG
GTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA
CAGCCGCAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGT
TCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGC
CTGCCCCCTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCT
GCACAGCGTGCTGCAGGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGCA
TCCTGAACCGCTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGACC
ATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGGC
CGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCATCA
TGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAG
GGCAGGAGCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCT
GAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACC
TGCACACCGCCAACTGGTTCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCCAGATGCGC
ATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACC
ACCGGCGAGGGGAGAGGGCAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCAT
GAGCACCCCTGCAGTGGGCTGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGCGCA
GCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGGCAAGCCCACCAAG
AGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAG
CCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACC
TGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCTCA
ATCAGCCCCGGCCAGCGCGTGGGCTGCTGGGACGCACCGGCAGCGGCAAGAGCAC
CCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGGCGAGATCCAGATCGACG
GCGTGAGCTGGGACTCAATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATC
CCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCCGCAAGAACCTGGACCCCTACGA
GCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAGCG
TGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTG
CTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCCGCTCTGTGCTGAGCAAGGC
CAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGTGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGA
TCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAG
CACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTTGGTGATCGAGGAGAACAA
GGTGCGCCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGCC
AGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTTTTCCCCCACCAGAACAGCAGCAAG
TGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCA
GGACACCAGGCTGTAG

配列番号18 (pARM2091)

ATGCAGCGCAGCCCCCTGGAGAAGGGCAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCCGCCCCATCCTGAGGAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCTAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGCGCGAG

10

20

30

40

50

TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCCGCATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGCGCACCCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGCA
TGCAGATGCGCATCGCCATGTTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCCGCGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCGAGAAT
GATGATGAAGTACCGCGACCAGCGCGCCGGCAAGATCAGCGAGCGCCTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCAGCTGAAGCTGACCCGCAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGT
GTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGCAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GCGCGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
CGCATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGCGTGTCCTACGACGAGTACCGCTACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGCGCGCCAGAATCAGCCTGGCCAGAGC
CGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGCTACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTCGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGCGCCGCAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGGAAG
TTCTCCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGA
CGAGCCCCTGGAGCGCCGCCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCCGCAGGAGG
CAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCTCCACCCGCAAGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCCGCCGCCTGAGCCAGGAGACCGGCCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTG
GTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA
CAGCCGCAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCGAGCTACTACGTGT
TCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCCGCGGC
CTGCCCCTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCT
GCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGGCA
TCCTGAACCGCTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGACC

10

20

30

40

50

ATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGC
CGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGG
GCCGCAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTG
CGCGCCTTCGGCCGCCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACCT
GCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGCGCA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGAGAGGGCAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCTGCGAGTGGGCCGTGAACTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGTC
TGTGAGCCGCGTGTTCAGTTTCATCGACATGCCAACCAGAGGGCAAGCCCACCAAGA
GCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCTCAA
TCAGCCCCGGCCAGCGCGTGGGCCTGCTGGGACGCACCGGCAGCGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGTCTTGGGACTCAATCACCTGCGAGCAGTGGCGCAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGCGCAGCGT
GATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAGAT
CATCCGCAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACCGCATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTGGTGATCGAGGAGAACAAAG
GTGCGCCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGCGCAGCCTGTTCCGCCA
GGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAAGCTTTTCCCCACCGCAACAGCAGCAAGT
GCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCAGGCTGTAG

10

20

配列番号19 (pARM2092)

ATGCAGCGCAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCCGCCCAATCCTGCGCAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACCGCGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGCG
CTGCTTCTTCTGGCGCTTCATGTTCTACGGCATCTTCTGTACCTGGGCGAGGTGAC
CAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGCCGCGATCATCGCCTCCTACGACCCCGACA
ACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTTT
ATCGTGCGCACCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGCAT
GCAGATGCGCATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGCA
GCCGCGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGTCCAACAAC
CTGAACAAGTTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCACT
GCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTCT
GCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAATG
ATGATGAAGTACAGAGACCAGCGCGCCGGCAAGATCAGCGAGCGCCTGGTGATCAC
CTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCCA
TGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGCGCCAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGCAAGGCC
GCCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGCTTCTTCGTGGTG
TTCCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGCAAGATCTT
CACCAACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGCCAGTTCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG

30

40

50

CCAAGCAGAACAACAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GCGCGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGC
TGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCTAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGC
AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTCAGCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGCGTGTCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGCGGCATCACCTGAGCGGCGGCCAGCGCGCCCGCATCAGCCTGGCCCGCGC
CGTGTAACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTCGGCTACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCCGCATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGCGCCGCAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGCG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCCGCAAG
TTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGA
CGAGCCTCTGGAGCGCCGCCTGTCCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGGCCCGCCGCCGC
CAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGGCCAGAACATCCACCG
CAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGACGCCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGCTGCTGCTTCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTG
GTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA
CAGCCGCAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGT
TCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCCGCGGC
CTGCCCTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCT
GCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGGA
TCCTGAACCGCTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGACC
ATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGC
CGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCATCA
TGCTGCGCGCCTACTTCTGTCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAG
GGCCGCAGCCCCATCTTACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCT
GCGCGCCTTCGGCCGCCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACC
TGCACACCGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCAGATGCGC
ATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACC
ACCGGCGAGGGCGAGGGCCGCGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCAT
GAGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGCGCA
GCGTGAGCCGCGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAG
AGCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAG
CCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACC
TGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCAGC
ATCAGCCCCGGCCAGCGCGTGGGCCCTGCTGGGCCGACCGGCAGCGGCAAGAGCAC
CCTGCTGAGCGCCTTCTGCGCCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACG
GCGTGCTTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGCGCAAGGCCTTCGGCGTGATC
CCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCCGCAAGAACCTGGACCCCTACGA
GCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCCTGCGCAGCG
TGATCGAGCAGTTCGCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCGTG

10

20

30

40

50

CTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCCGCAGCGTGCTGAGCAAGGC
CAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAGA
TCATCCGCCCGCACCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAG
CACCGCATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTTGGTGATCGAGGAGAACAA
GGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGCC
AGGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAAGCTTTTCCCCACCGCAACAGCAGCAAG
TGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCA
GGACACCAGGCTGTAG

配列番号 20 (pARM2093)

ATGCAGAGGTCGCCCCTGGAGAAGGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTAGCGTGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCTGTTCTACGGAATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCCTCGTGG
TGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCTCCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGTGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCTCCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCTGCAGGCCAGGAGGA

10

20

30

40

50

GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAAACCAGGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGCACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGG
GATCCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTG
AGGGCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACTCAATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACC GGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

配列番号 21 (pARM2094)

40

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACTCTGCCGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA

50

CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCTCC
TGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTT
CCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGG
TGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTCTGGCGAGCTGTTTCGAGAAG
GCCAAGCAGAACAACAACAAGAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTT
CAGCAACTTCAGCCTGCTGGGACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCG
AGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCTG
CTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGG
AAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGA
ACATCATCTTCGGTGTGTCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCC
TGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGG
AGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGAG
CAGTGTAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGATACCTGGAC
GTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAA
GACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCC
TGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
CTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTTCA
CGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAAGCCTGGAGG
GCGACGCCCCCGTGTCTTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGA
GAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAA
GTTTCAAGCATCGTGCAAGAACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCG
ACGAGCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCC
ATCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAG
GCAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACA
GGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGACC
GAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGA
GGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCC
CAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGCACAAGAGCCTG
ATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCT
GGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
ACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACAGCACAGCAGCTACTACGTG
TTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGG
CCTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGC
TGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGGG
ATCCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCTCTGAC
CATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGG
CCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCATC
ATGCTGAGAGCCTACTTCTGACAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGA
GGGCAGGAGCCCAATCTTACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCC
TGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAAC
CTGCACACCGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCAGATGAG
AATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGAC

10

20

30

40

50

CACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCA
TGAGCACCCCTGCAGTGGGCGGTGAACTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGG
AGCGTGAGCAGGGTGTTC AAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCTACCAA
GAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACA
GCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCCTGAAGGAC
CTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAG
CATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGCA
CCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGAC
GGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGAT
CCCACAGAAGGTGTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCCTGGACCCCTACG
AGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAGC
GTGATCGAGCAGTTCCTGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGT
GCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGG
CCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAAG
ATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGA
GCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACA
AGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGG
CAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACC GGAACAGCAGCAA
GTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGC
AGGACACCAGGCTGTAG

10

20

配列番号 22 (pARM2095)

ATGCAGAGGTGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTT CAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAGAAAGACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTG
GAAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTCTCCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG

30

40

50

GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCTTGACACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGCAAGAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCCTCAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAAGCGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GGCTCAGGCCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTG
TCCACAGAAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAA
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACC GGAAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG

10

20

30

40

50

CAGGACACCAGGCTGTAG

配列番号 23 (pARM2096)

ATGCAGAGGTCGCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCTAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCC
TGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTT
CCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGG
TGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAG
GCCAAGCAGAACAACAACAACAGAAAGACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCTT
CAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCG
AGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCTG
CTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGG
AAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGA
ACATCATCTTCGGTGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCC
TGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGG
AGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAG
CAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGATACCTGGAC
GTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGCTGCAAGCTGATGGCCAACAA
GACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCC
TGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
CTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTTCAG
CGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGG
GCGACGCCCCCGTGTCCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGA
GAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAA
GTTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCG
ACGAGCCCCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCC
ATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAG
GCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACA
GGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGACC
GAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGA
GGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCC
CAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTG
ATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTG
GTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA

10

20

30

40

50

CAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAGCAGCTACTACGTGT
TCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGC
CTGCCACTGGTGCACACCCTGATCACCCTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCT
GCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCTATGAGCACCCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGGA
TCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGACC
ATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGGC
CGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCCTGCCAGTGATCGTGCCCTTCATCA
TGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAG
GGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCT
GAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACC
TGCACACCGCCAACTGGTTCTGTACCTGAGCACCCTGCGCTGGTTCCAGATGAGA
ATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACC
ACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCAT
GAGCACCCTGCAGTGGGCTGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGA
GCGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCGACATGCCAACCGAGGGGCAAGCCTACCAAG
AGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAG
CCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACC
TGACCGCCAAGTACACCGAGGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCTCA
ATCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGCAC
CCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGGCGAGATCCAGATCGACG
GCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATC
CCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGA
GCAGTGGAGCGACCAAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAGCG
TGATCGAGCAGTTCCCTGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTG
CTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAGGC
CAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGA
TCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAG
CACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTTGGTGATCGAGGAGAACAA
GGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGC
AGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACC GGAACAGCAGCAAG
TGCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCA
GGACACCAGGCTGTAG

配列番号 24 (pARM2097)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGCGCAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGCAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGCGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGCGCACCCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGCGCATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCCGCGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGCGCGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCCTCGTGGT

G TTCCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGCAAGATCT
T CACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGCCAGTTCCCCT
G GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
C TGCGAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
G ATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
C CAAGCAGAACAACAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
A GCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
G CGCGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCTGC
T GATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGATCAAGCACAGCGGA
C GCATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAA
C ATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATAACCGCAGCGTGATCAAGGCCT
G CCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGC
G AGGGCGGCATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCACGCGC
A GTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACG
T GCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
A CCGCATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGGCCGACAAGATCCT
G ATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
T GCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
G CCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGGG
C GACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGCG
A GTTCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGGAAG
T TCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGA
C GAGCCCCCTGGAGCGCAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCA
T CCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCTGCAGGGCCAGGCGCCGC
C AGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
G AAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGACCG
A GCTGGACATCTACAGCAGACGCCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG
G AGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
A GCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
T CTTTCGTGCTGATCTGGTGCTGCTGGTGATCTTCTTCGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTG
G TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA
C AGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGT
T CTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGC
C TGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCT
G CACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGGCCGGCGGGA
T CCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGACC
A TCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGC
C GTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCATCA
T GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAG
G GCGCGCAGCCCCATCTTACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCT
G AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGGCCCTGAACC
T GCACACCGCCAACTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGAGA
A TCAGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACC
A CCGGCGAGGGCGAGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCAT
G AGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGA
G CGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCAAG
A GCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAG
C CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACC
T GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGC
A TCAGCCCCGGCCAGCGCGTGGGCCTGCTGGGACGCACCGGCAGCGGCAAGAGCAC

10

20

30

40

50

CCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACG
GCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATC
CCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGA
GCAGTGGAGCGACCAAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAGCG
TGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTG
CTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAGGC
CAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAGA
TCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAG
CACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTTGGTGATCGAGGAGAACAA
GGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGC
AGGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAAGCTTTTCCCCCACCAGCAACAGCAGCAAG
TGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCA
GGACACCAGGCTGTAG

10

配列番号 25 (pARM2098)

ATGCAGCGCAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGCTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCCGCCCCATCCTGCGCAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGCGCGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGCAG
GTGCTTCTTCTGGCGCTTCATGTTCTACGGAATCTTCTGTACCTGGGCGAGGTGAC
CAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGCGCATCATCGCCAGCTACGACCCCGACA
ACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTTT
ATCGTGCGCACCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAAT
GCAGATGCGCATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGCA
GCCGCGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAAC
CTGAACAAGTTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCACT
GCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTCT
GCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCGCATG
ATGATGAAGTACCGCGACCAGCGCGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCAC
CAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAAGGCCTACTGCTGGGAGGAGGCCA
TGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGCC
GCCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGTG
TTCCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGCAAGATCTT
CACCAACATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGCCAGTTCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GCGCGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCTGC
TGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGC
CGCATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGC
GAGGGCGGCATCACCTGAGCGGCGGCCAGCGCGCCCGCATCAGCCTGGCCCGCGC
CGTGTAACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGCTACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCCGCATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
TGCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGGG

20

30

40

50

CGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGCG
AGTTTCGGCGAGAAGCGCAAGAAGCAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCCGCAAG
TTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGA
CGAGCCCCCTGGAGCGCCGCCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCCCGCGATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGGCCCGCCGCCGC
CAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACCG
CAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAAGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGACGCCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTGCGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTG
GTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA
CAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGT
TCTACATCTACGTGGGCGTGCGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCCGCGGC
CTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCT
GCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGGA
TCCTGAACCGCTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCTGACC
ATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGCC
CGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCCGTGATCGTGCCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCTGCGAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGG
GCCGCGAGCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTG
AGGGCCTTCGGCCGCCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCT
GCACACCGCCAACTGGTTCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCCAGATGCGCA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGCGAGGGACGCGTGCGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGAG
CGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGA
GCACCAAGCCCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCA
TCAGCCCCGGCCAGCGCGTGCGCCTGCTGGGCGCGACCGGCCAGCGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCTGCGCCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGGCGCAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCCGCAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAGCGT
GATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGACGGCGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCCGCAGCGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAGAT
CATCAGACGCACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACAAG
GTGCGCCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGCGCAGCCTGTTCCGCCA
GGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAAGCTTTCCCCCACCGCAACAGCAGCAAGT
GCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCCGCCTGTAG

10

20

30

40

50

配列番号 26 (pARM2099)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGAATCTTCTGTAACCTGGGGGAGGTGA

CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC 10
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAACAACAAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCAACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT 20
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA 30
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGCAAGAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC 40
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCGAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCAT 50

CATGCTGAGAGCCTACTTCTGTCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGTCAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GTCTGTGAGCAGGGTGTTCAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCTACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCT
CAATCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GGCGAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGTCTTGGGACTCAATCACCTGTCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCACAGAAGGTGTTTCTCTTCTGGAACCTTCAGAAAGAACCCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGATC
TGTGATCGAGCAGTTCCTGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGTGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACC GGAACAGCAGCA
AGTGCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

50

配列番号 27 (pARM2101)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTACGCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCCTCGTGG
TGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC

GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCTCCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGTGTGTCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGTCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACTCTATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGA
AGTTCTCCATCGTGCAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACTCT
GACGAGCCCCCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCTGAAGGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA

10

20

30

40

50

GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAAGCTGTTCCCCCACCAGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

配列番号28 (pARM2102)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGGACTGGCCCTGGCCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAAGAGACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGTG
GAAGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTTCAGCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGTGTGTCCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCTGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACTCTATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCTCCATCGTGCAAGAACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAGGCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC

10

20

30

40

50

CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGCGCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGCACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCCTGCCAGTGATCGTGCCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATAACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAAGCTGTTCCCCCACC GGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

配列番号29 (pARM2103)

ATGCAGAGGAGCCCTCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGACTCTGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC

40

50

TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCC
TGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTT
CCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGG
TGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTCTGGCGAGCTGTTTCGAGAAG
GCCAAGCAGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTT
CAGCAACTTCAGCCTGCTGGGACACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCG
AGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCTG
CTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGG
AAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGA
ACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCC
TGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGG
AGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGAG
CAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCTTCGGATACCTGGAC
GTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTCGAAGCTGATGGCCAACAA
GACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCC
TGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
CTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTTCA
CGCCGAGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCTTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGG
GCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGA
GAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGAA
GTTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCG
ACGAGCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCC
ATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAG
GCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACA
GGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGACC
GAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGA
GGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCC
CAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTG
ATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCCT
GGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
ACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACAGCAGCTACTACGTG
TTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGG
CCTGCCACTGGTGACACACCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGC
TGCACAGCGTGCTGCAGGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGG
ATCCTGAACAGATTCAAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGAC
CATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGG
CCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCATC
ATGCTGAGAGCCTACTTCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGA
GGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCC
TGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAAC
CTGCACACCGCCAACTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGAG
AATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGAC
CACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCA
TGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGG

10

20

30

40

50

AGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCAA
GAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACA
GCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGGCCAGATGACCGTGAAGGAC
CTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAG
CATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCGGCAGCGGCAAGAGCA
CCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGAC
GGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCGAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGAT
CCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACG
AGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAGC
GTGATCGAGCAGTTCCTCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGT
GCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAGG
CCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAG
ATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGA
GCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACA
AGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGG
CAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACCAGGAACAGCAGCAA
GTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGC
AGGACACCAGGCTGTAG

10

配列番号30 (pARM2104)

ATGCAGAGGTGCGCCTCTGGAGAAGGGCTAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCTCTGTGGACAGCGCTGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAAGAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGATCAAGCACAGCGGA
AGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGAGC
AGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGATACCTGGACG

20

30

40

50

TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGAAG
TTCAGCATCGTGCAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCGA
CGAGCCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGGCCAGGAGGAGG
CAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTGCGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTG
GTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCA
CAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACAGCACCCAGCAGCTACTACGTGT
TCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGC
CTGCCACTGGTGACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCT
GCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGGA
TCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGACC
ATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGGC
CGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCATCA
TGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAG
GGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCT
GAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACC
TGCACACCGCCAACTGGTTCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCCAGATGAGA
ATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACC
ACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCAT
GAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGA
GCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCAAG
AGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAG
CCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACC
TGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGC
ATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCAGGAGCGGCAAGAGCAC
CCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACG
GCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATC
CCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGA
GCAGTGGAGCGACCAAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAGCG
TGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTG
CTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAGGC
CAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGA
TCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAG
CACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACAA
GGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGC
AGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACCAGAACAGCAGCAAG
TGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCA
GGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

50

ATGCAGCGCAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCCGCCCATCCTGCGCAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGCGCGAG
TGGGACCGCGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGCCG
CTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTATACCTAGGGGAAGTCA
CCAAAGCAGTACAGCCACTCCTACTGGGAAGAATCATAGCAAGCTACGACCCGGAC
AACAAGGAGGAACGCGAGTATCGCGATATACCTAGGCATAGGCCTATGCCTACTCTT
CATAGTGAGGACACTGCTCCTACACCCAGCCATATTCGGCCTACATCACATAGGAA
TGCAGATGAGAATAGCAATGTTTCAGTCTAATATACAAGAAGACACTAAAGCTGTCA
AGCCGAGTACTAGACAAAATAAGTATAGGACAACCTAGTAAGTCTCCTAAGCAACAA
CCTGAACAAATTTCGACGAAGGACTAGCACTAGCACATTTTCGTGTGGATCGCACCAC
TACAAGTGGCACTCCTCATGGGGCTAATCTGGGAGCTACTACAGGCGAGTGCCTTC
TGCGGACTAGGTTTTCCTGATAGTCCTAGCCCTATTCCAGGCAGGGCTAGGGAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCAGGGAAGATCAGTGAAAGACTAGTGATAA
CCTCAGAAATGATAGAAAACATCCAAAGTGTAAGGCATACTGCTGGGAAGAAGCA
ATGGAGAAAATGATAGAAAACCTAAGACAAACAGAACTGAAACTGACACGGAAGGC
AGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCTCAGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGCAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATAGTACTGCGCATGGCGGTCACACGGCAATTCCCC
TGGGCAGTACAAACATGGTACGACAGTCTAGGAGCAATAAACAATAACAGGACTT
CCTACAAAAGCAAGAATACAAGACACTAGAATACAACCTAACGACCACCGAGGTGG
TGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAG
GCCAAGCAGAACAAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTT
CAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCG
AGCGCGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTG
CTGATGGTGATCATGGGCGAGCTGGAGCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGG
CCGCATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAGA
ACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCC
TGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGG
CGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGCGGCCAGCGCGCCCGCATCAGCCTGGCCCGCG
CCGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGAC
GTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAA
GACCCGCATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCC
TGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
CTGCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTTCA
CGCCGAGCGCCGCAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGG
GCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGC
GAGTTCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCCGCAA
GTTTCAGCATCGTGAGAAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGCG
ACGAGCCCCTGGAGCGCCGCCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCC
ATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCCCGCGCCG
CCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAAGGGCCAGAACATCCACC
GCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGACC
GAGCTGGACATCTACAGCCGCGCCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGA
GGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCC
CCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCACCGTGACACAAGAGCCTA
ATATTCGTGCTAATATGGTGCTAGTAATATTCCTGGCAGAGGTGGCAGCAAGTCT
AGTAGTGCTGTGGCTCCTAGGAAACACACCACTACAAGACAAAGGGAACAGTACAC
ATAGTAGAAACAACAGCTACGCAGTGATAATCACCAGCACCAAGTTCGTACTACGTG
TTCTACATATACGTGGGAGTAGCCGACACACTACTAGCAATGGGATTCTTCAGAGG

10

20

30

40

50

TCTACCACTGGTGCATACACTAATCACAGTGTCGAAAATACTACACCACAAAATGCT
TACATAGTGTAATAACAAGCACCAATGTCAACCCTCAACACGCTAAAAGCAGGTGGG
ATACTAAACAGATTTCAGCAAAGACATAGCAATACTAGACGACCTACTGCCACTAAC
CATATTTCGACTTCATCCAGCTACTACTAATAGTGATAGGAGCAATAGCAGTAGTCG
CAGTACTACAACCCTACATCTTCGTAGCAACAGTGCCAGTGATAGTGGCATTTCATA
ATGCTAAGAGCATACTTCCTCCAAACCTCACAGCAACTCAAACAACCTGGAAAGTGA
AGGCAGGAGTCCAATATTACACATCTAGTAACAAGCCTAAAAGGACTATGGACAC
TACGAGCCTTCGGACGGCAGCCATACTTCGAAACACTGTTCCACAAAGCACTGAAC
CTACATACAGCCAACTGGTTCTATACCTGTCAACACTGCGCTGGTTCCAAATGAG
AATAGAAATGATATTTCGTTCATCTTCTTCATAGCAGTAACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGCGAGGGCCGCGTGGGCATAATCCTGACACTAGCCATGAACATC
ATGAGTACACTACAGTGGGCAGTAAACAGCAGCATAGACGTGGACAGCCTAATGCG
AAGTGTGAGCCGAGTCTTCAAGTTCATAGACATGCCAACAGAAGGTAAACCAACCA
AGTCAACCAAACCATACAAGAACGGCCAACCTCTCGAAAGTAATGATAATAGAGAAC
TCACACGTGAAGAAAGACGACATCTGGCCCTCAGGGGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGCGCGTGGGCCTGCTGGGCGCACCGGGCAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCCTGCGCCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGCGCAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCGCAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGCGCAG
CGTGATCGAGCAGTTCCTCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCCGCAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCCGTGACCTACCA
GATCATCCGCCGCACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACCGCATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGCCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGCGCAGCCTGTTCCG
CCAGGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAAGCTGTTCCCCACCGCAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCCGCCTGTAG

10

20

30

配列番号32 (pARM2106)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCCTCGTGG
TGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC

40

50

CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGCAAGAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCCTGGTGATCTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGCGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCCTGCCAGTGATCGTGCCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATAACAAGAAGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCAGGCGAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA

10

20

30

40

50

TCCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAAGCTGTTCCCCCACCAGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

配列番号33 (pARM2107)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCAACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA

20

30

40

50

AGTTCAGCATCGTGCAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCCTGGTGATCTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGCGCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCAGGCAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCACAGAAGGTGTTCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAAGCTGTTCCCCCACCAGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

50

配列番号 34 (pARM2108)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGCTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCTGTTCTACGGAATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT

CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAAGAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAGGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCTGAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC

10

20

30

40

50

CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACTGGTTCTGTACCTGAGCACCCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTC AAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GGCGAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACC GGAAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

50

配列番号35 (pARM2109)

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGAGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAAGAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG

GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTTCTGCTGGATCATGCCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTTGAGCGGAGGCCAGAGGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTTCAAGCATCGTGAGAGAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAAACCAGGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACAAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAAGAGCCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGCCGACACCCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCTGAGACCAAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTACCCACCTGGTGACCAAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTTCATCGACATGCCAACCAGGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCAGGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTG
TCCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTTGGTGATCGAGGAGAAC

10

20

30

40

50

AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCACCGGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

配列番号36 (pARM2110)

ATGCCCAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGCTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCTTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAAGAGAACGAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCAACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC

10

20

30

40

50

CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGCACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCCTGCCAGTGATCGTGGCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTC AAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTG
TCCCACAGAAGGTGTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTC CCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAAGCTGTTCCCCCACC GG AACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

50

配列番号37 (pARM2111)

ATGCCCAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTT CAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAA
T
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA

CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCTTCGTGG
TGTTCCCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT
TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAAACAACAAGAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCACC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGCGCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTCCCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GAGCGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCAGGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC

10

20

30

40

50

AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCA
GCATCAGCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCAGGCGAGCGGCAAGAGC
ACCTTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGTCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCACAGAGAGTGTTTCATCTTCAGCGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC
GAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGAAG
CGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCG
TGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTGAGCAAG
GCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCAGCGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCA
GATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCG
AGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAAC
AAGGTGCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCG
GCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCACCGGAACAGCAGCA
AGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTG
CAGGACACCAGGCTGTAG

10

配列番号38 (pARM2268)

ATGCAGAGGTGCGCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGACTCTGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCTC
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAAGAACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGTGTGTCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAGC
AGTGTAACAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTCGGATACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT

20

30

40

50

GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACTCTTTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCTGTGTCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGTCTATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAAG
TTCTCCATCGTGCAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACTCTGA
CGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCTCCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGTCTCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTGG
TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCTCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCAC
AGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGTT
CTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGTC
TGCCACTGGTGACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTG
CACTCTGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCCCTGAACACCCCTGAAGGCCGGTGGGAT
CCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCTCTGACCA
TCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGCC
GTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGG
GCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCTG
AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACCT
GCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCCAGATGAGAA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACCT
ACCCCTACGACGTGCCCCGACTACGCCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATC
ATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCCCTGCAGTGGGCTGTGAACTCCAG
CATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGTCTGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCGACA
TGCCAACCGAGGGCAAGCCTACCAAGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTG
AGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAG
CGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACG
CCATCCTGGAGAACATCTCCTTCTCAATCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTG
GGAAGAACCGGCTCAGGCAAGAGCACCCCTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAA
CACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGGCGTGCTTGGGACTCAATCACCCCTGCAGC
AGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATCCCACAGAAGGTGTTTCATCTTCTCTGGAACC
TTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGT
GGCCGACGAGGTGGGCCTGAGATCTGTGATCGAGCAGTTCCCTGGCAAGCTGGACT
TCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGC
CTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGTGC
CCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCG
CCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAG
CAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACAAGGTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCT
GCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGCAGGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGC
TGTTCCCCCACCAGAACAGCAGCAAGTGCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTG
AAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAGGACACCAGGCTGTAG

10

20

30

40

配列番号 39 (pARM2269)

ATGCAGAGGTGCGCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGTTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT

50

ACCAGATCCCTTCTGTGGACTCTGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAACAGAAAGACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGTGTTCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAGC
AGTGTACAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTCGGATACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAAC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACTCTTTCGACCAGTTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCTGTGTCCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGTCTATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAAG
TTCTCCATCGTGCAAGAACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACTCTGA
CGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCTCCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGTCTCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTGG
TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCTCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCAC
AGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGTT
CTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGTC
TGCCACTGGTGACACCCCTGATCACCCTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTG
CACTCTGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGAT

10

20

30

40

50

CCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCTCTGACCA
TCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGGCC
GTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGG
GCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCTG
AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACCT
GCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGAGAA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCTGCAAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGTC
TGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCGACATGCCAACCAGGGGCAAGCCTACCAAGA
GCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCTCAA
TCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GGCTCAGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGTCTTGGGACTCAATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CACAGAAGGTGTTTCATCTTCTCTGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGATCTGT
GATCGAGCAGTTCCTGGAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGTGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGAT
CATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACAAAG
GTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGCA
GGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACC GGAACAGCAGCAAGT
GCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCAGGCTGTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTAG

10

20

30

40

50

配列番号 40 (pARM2381)

ATGCAGAGGTGCGCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGACTCTGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTACGCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT

GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAAACAACAACAACAGAAAGACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGTGTGTCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACCCCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAGC
AGTGTACAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTCGGATACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGGACGAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACTCTTTTCGACCAGTTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCTGTGTCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACTCTATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAAG
TTCTCCATCGTGCGAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACTCTGA
CGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCTCCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGTCTCAGGAGACCGGCCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTGG
TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCTCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCAC
AGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGTT
CTACATCTACGTGGGAGTGCGCCGACACCCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGTC
TGCCACTGGTGACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTG
CACTCTGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCCCTGAACACCCCTGAAGGCCGGTGGGAT
CCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCTCTGACCA
TCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGCC
GTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGG
GCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCTG
AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACCT
GCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCCAGATGAGAA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCCCTGCAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGTC
TGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCAGGGGCAAGCCTACCAAGA
GCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCAGCGGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCTCAA
TCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCGGCTCAGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGTCTTGGGACTCAATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CACAGAAGGTGTTTCATCTTCTCTGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGATCTGT

10

20

30

40

50

GATCGAGCAGTTCCCTGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGTGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTTGGTGATCGAGGAGAACAAGGTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGCAGGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAAGCTGTTCCCCCACCAGAACAGCAGCAAGTGCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAGGACACCAGGCTGGACTACAAGGACGATGACGATAAGTAG

配列番号 41 (pARM2382)

ATGCAGAGGTGCGCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGCTGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGACTCTGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCTGTTCTACGGAATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
ACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAAGAACAGAAAGACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGTGTGTCCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAGC
AGTGTACAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTCGGATACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACTCTTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCTGTGTCCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGTCTATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAAG
TTCTCCATCGTGCAAGAACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACTCTGA
CGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGCGAGGCCA

10

20

30

40

50

TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCTCCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGTCTCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTGG
TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCTCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCAC
AGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGTT
CTACATCTACGTGGGAGTGCCGACACCCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGTC
TGCCACTGGTGACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTG
CACTCTGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCCCTGAACACCCCTGAAGGCCGGTGCGAT
CCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCTCTGACCA
TCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGCC
GTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGG
GCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCTG
AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACCT
GCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCCAGATGAGAA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCCCTGCAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGTC
TGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCAGGGGCAAGCCTACCAAGA
GCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCTCAA
TCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GGCTCAGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGTCTTGGGACTCAATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CACAGAAGGTGTTTCTCTCTGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGATCTGT
GATCGAGCAGTTCCTGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGTGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGAT
CATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACAAG
GTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGCA
GGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCACCGGAACAGCAGCAAGT
GCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCAGGCTGGGCGGCGGCAGCGGCGAGCAGAACTGATCAGCGAAGAGGATCT
GAACGGCGGGCGGCAGCGGCGAGCAGAACTGATCAGCGAAGAGGATCTGAACGGCG
GCGGCAGCGGCGAGCAGAACTGATCAGCGAAGAGGATCTGAACTAG

10

20

30

40

50

配列番号 42 (pARM2383)

ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGTTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGACTCTGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCTGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT

CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAACAGAAAGACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGTGTGTCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAGC
AGTGTACAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTCGGATACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACTCTTTTCGACCAGTTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCTGTGTCTCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACTCTATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAAG
TTCTCCATCGTGCAAGAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACTCTGA
CGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCTCCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGTCTCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTGG
TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCTCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCAC
AGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAAGAGCTACTACGTGTT
CTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGTC
TGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCCTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTG
CACTCTGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGGGAT
CCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCTCTGACCA
TCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGGCC
GTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCTGAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGG
GCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCTG

10

20

30

40

50

AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACCT
GCACACCGCCAACCTGGTTCCTGTACCTGAGCACCTTGCGCTGGTTCAGATGAGAA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCTGCAAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGTC
TGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCGACATGCCAACCAGAGGGCAAGCCTACCAAGA
GCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCTCAA
TCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACC GGCTCAGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGTCTTGGGACTCAATCACCTGCAAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CACAGAAGGTGTTTCATCTTCTCTGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGATCTGT
GATCGAGCAGTTCCCTGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGTGGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGAT
CATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCTTGGTGATCGAGGAGAACAAG
GTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGCA
GGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCACCGGAACAGCAGCAAGT
GCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCAGGCTGGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCTAG

10

20

30

40

50

配列番号 43 (pARM2384)

ATGCAGAGGTGCGCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGACTCTGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCCT
GGGCCGTGCAAGCCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAAGAACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA

AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGTGTGTCTCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAGC
AGTGTACAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTCGGATACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACTCTTTTCGACCAGTTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCTGTGTCTCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGTCTATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAAG
TTCTCCATCGTGCGAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACTCTGA
CGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCTCCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGTCTCAGGAGACCGGCCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTGG
TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCTCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCAC
AGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCCAGCAGCTACTACGTGTT
CTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGTC
TGCCACTGGTGACACCCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTG
CACTCTGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCCCTGAACACCCCTGAAGGCCGGTGGGAT
CCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCTCTGACCA
TCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGCC
GTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGG
GCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCTG
AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACCT
GCACACCGCCAACCTGGTTCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCCAGATGAGAA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG
AGCACCCCTGCAGTGGGCTGTGAACCTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGTC
TGTGAGCAGGGTGTTCAAGTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCTACCAAGA
GCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCTCAA
TCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCGGCTCAGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGTCTTGGGACTCAATCACCTGACGACGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CACAGAAGGTGTTTCATCTTCTCTGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGATCTGT
GATCGAGCAGTTCCCTGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGTGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGAT
CATCAGAAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACAAG

10

20

30

40

50

GTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGCA
GGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCACCGGAACAGCAGCAAGT
GCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCAGGCTGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCAGCAGCGTGAGCAAGGGCGAGGA
GCTGTTTACCGGCGTGTTGCCCATCCTGGTGGAGCTGGACGGCGACGTGAACGGCC
ACAAGTTCAGCGTGAGCGGCGAGGGCGAGGGCGACGCCACCTACGGCAAGCTGACC
CTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCCACCTGGTGAC
CACCTTGACCTACGGCGTGCAAGTGCTTCAGCAGGTACCCCGACCACATGAAGCAGC
ACGACTTCTTCAAGAGCGCCATGCCCGAGGGCTACGTGCAGGAGAGGACCATCTTC
TTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCAGGGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGGCGACAC
CCTGGTGAACAGGATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCC
TGGGCCACAAGCTGGAGTACAACACTACAACAGCCACAACGTGTACATCATGGCCGAC
AAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAAGTTCAAGATCAGGCACAACATCGAGGACGG
CAGCGTGCAAGCTGGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCG
TGCTGCTGCCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGAGCGCCCTGAGCAAGGACCCC
AACGAGAAGAGGGACCACATGGTGCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCGGCATCAC
CCTGGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAG

10

配列番号 44 (pARM2491)

ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAAAAGGCCAGCGTTGTCTCCAACTTTTTTTCAGCTG
GACCAGACCAATTTTGAGGAAAGGATACAGACAGCGCCTGGAATTGTCAGACATAT
ACCAAATCCCTTCTGTTGATTCTGCTGACAATCTATCTGAAAAATTGGAAAGAGAA
TGGGATAGAGAGCTGGCTTCAAAGAAAAATCCTAACTCATTAAATGCCCTTCGGCG
ATGTTTTTCTGGAGATTTATGTTCTATGGAATCTTTTTATATTTAGGGGAAGTCAC
CAAAGCAGTACAGCCTCTCTTACTGGGAAGAATCATAGCTTCCTATGACCCGGATA
ACAAGGAGGAACGCTCTATCGCGATTTATCTAGGCATAGGCTTATGCCTTCTCTTT
ATTGTGAGGACACTGCTCCTACACCCAGCCATTTTTGGCCTTCATCACATTGGAAT
GCAGATGAGAATAGCTATGTTTAGTTTGATTTATAAGAAGACTTTAAAGCTGTCAA
GCCGTGTTCTAGATAAAATAAGTATTGGACAACCTTGTTAGTCTCCTTTCCAACAAC
CTGAACAAATTTGATGAAGGACTTGCATTGGCACAATTTTCGTGTGGATCGCTCCTTT
GCAAGTGGCACTCCTCATGGGGCTAATCTGGGAGTTGTTACAGGCGTCTGCCTTCT
GTGGACTTGGTTTCTGATAGTCCTTGCCCTTTTTTCAGGCTGGGCTAGGGAGAATG
ATGATGAAGTACAGAGATCAGAGAGCTGGGAAGATCAGTGAAAGACTCGTAATTAC
CTCAGAAATGATTGAGAACATCCAATCTGTTAAGGCATACTGCTGGGAAGAAGCAA
TGGAaaaaatgattgaaaacttaagacaaaacagaactgaaactgactcggaaggca
gcctatgtgagatacttcaatagctcagccttcttcttctcaggggttctttgtgggtg
TTTTTATCTGTGCTTCCCTATGCACTAATCAAAGGAATCATCCTCCGGAaaatattc
accaccatctcattctgcattgttctgcgcatggcgggtcactcggcaatttccctgg
gctgtacaaacatgggtatgactctcttggagcaataaaacaaaatacaggatttctt
acaaaagcaagaatatagacattggaatataaacttaacgactacagaagtagtga
tggagaatgtaacagccttctgggaggagggtttggggaattatttgagaaagca
aaacaaaacaataacaatagaaaaacttctaattgggtgatgacagcctcttcttcag
taatttctcacttcttgggtactcctgtcctgaaagatatataatttcaagatagaaa
gaggacagttgttggcgggttgctggatccactggagcaggcaagacttcaacttcta
atgggtgattatgggagaactggagccttcagaggggtaaaattaagcacagtggaaag
aatttcatctgttctcagttttcctggattatgcctggcaccattaaagaaaatat
catctttgggtgtttcctatgatgaatatagatacagaagcgtcataaagcatgcc
aactagaaaggagcatctccaagtttgcagagaaagacaatatagttcttggagaa
gggtggaatcacactgagtgagggtcaacgagcaagaatttcttttagcaagagcagt
atacaaaagatgctgattttgtattttattagactctccttttggatacctagatgtttt
aacagaaaaagaaatatTTGAAAGCTGTGTCTGTAAACTGATGGCTAACAAAACATA

20

30

40

50

GGATTTTGGTCACTTCTAAAATGGAACATTTAAAGAAAGCTGACAAAATATTAATT
TTGCATGAAGGTAGCAGCTATTTTTATGGGACATTTTCAGAACTCCAAAATCTACA
GCCAGACTTTAGCTCAAACTCATGGGATGTGATTCTTTCGACCAATTTAGTGCAG
AAAGAAGAAATTCAATCCTAACTGAGACATTACACCGTTTCTCATTAGAAGGAGAT
GCTCCTGTCTCCTGGACAGAAACAAAAAACAATCTTTTAAACAGACTGGAGAGTT
TGGGGAAAAAAGGAAGAATTCTATTCTCAATCCAATCAACTCTATACGAAAATTTT
CCATTGTGCAAAAGACTCCCTTACAAATGAATGGCATCGAAGAGGATTCTGATGAG
CCTTTAGAGAGAAGGCTGTCCTTAGTACCAGATTCTGAGCAGGGAGAGGGCGATACT
GCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACTGGCCCCACGCTTCAGGCACGAAGGAGGCAGT
CTGTCCTGAACCTGATGACACACTCAGTTAACCAAGGTCAGAACATTCACCGAAAG
ACAACAGCATCCACACGAAAAGTGTCACTGGCCCCCTCAGGCAAACCTTGACTGAACT
GGATATATATTCAAGAAGGTTATCTCAAGAACTGGCTTGGAATAAGTGAAGAAA
TTAACGAAGAAGACTTAAAGGAGTGCTTTTTTTGATGATATGGAGAGCATAACAGCA
GTGACTACATGGAACACATACCTTCGATATATTACTGTCCACAAGAGCTTAATTTT
TGTGCTAATTTGGTGCTTAGTAATTTTTCTGGCAGAGGTGGCTGCTTCTTTGGTTGT
GCTGTGGCTCCTTGGAACACTCCTCTTCAAGACAAAGGGAATAGTACTCATAGTA
GAAATAACAGCTATGCAGTGATTATCACCAGCACCAGTTTCGTATTATGTGTTTTAC
ATTTACGTGGGAGTAGCCGACACTTTGCTTGCTATGGGATTCTTCAGAGGTCTACC
ACTGGTGCATACTCTAATCACAGTGTCGAAAATTTTACACCACAAAATGTTACATT
CTGTTCTTCAAGCACCTATGTCAACCCTCAACACGTTGAAAGCAGGTGGGATTCTT
AATAGATTCTCCAAAGATATAGCAATTTTGGATGACCTTCTGCCTCTTACCATATTT
GACTTCATCCAGTTGTTATTAATTGTGATTGGAGCTATAGCAGTTGTGCGAGTTTT
ACAACCCTACATCTTTGTTGCAACAGTGCCAGTGATAGTGGCTTTTATTATGTTGA
GAGCATATTTCTCCAAACCTCACAGCAACTCAAACAACCTGGAATCTGAAGGCAGG
AGTCCAATTTTCACTCATCTTGTTACAAGCTTAAAAGGACTATGGACACTTCGTGC
CTTCGGACGGCAGCCTTACTTTGAACTCTGTTCCACAAGCTCTGAATTTACATA
CTGCCAACTGGTTCTTGACCTGTCAACACTGCGCTGGTTCCAAATGAGAATAGAA
ATGATTTTTGTGATCTTCTTCATTGCTGTTACCTTCATTTCCATTTTAAACAACAGGA
GAAGGAGAAGGAAGAGTTGGTATTATCCTGACTTTAGCCATGAATATCATGAGTAC
ATTGCAGTGGGCTGTAACTCCAGCATAGATGTGGATAGCTTGATGCGATCTGTGA
GCCGAGTCTTTAAGTTCATTGACATGCCAACAGAAGGTAAACCTACCAAGTCAACC
AAACCATAACAAGAATGGCCAACTCTCGAAAGTTATGATTATTGAGAATTCACACGT
GAAGAAAGATGACATCTGGCCCTCAGGGGGCCAAATGACTGTCAAAGATCTCACAG
CAAAATACACAGAAGGTGGAATGCCATATTAGAGAACATTTCTTCTCAATAAGT
CCTGGCCAGAGGGTGGGCCTCTTGGAAGAAGTGGATCAGGGAAGAGTACTTTGTT
ATCAGCTTTTTTTGAGACTACTGAACACTGAAGGAGAAATCCAGATCGATGGTGTGT
CTTGGGATTCAATAACTTTGCAACAGTGGAGGAAAGCCTTTGGAGTGATACCACAG
AAAGTATTTATTTTTCTGGAACATTTAGAAAAAAGTGGATCCCTATGAACAGTG
GAGTGATCAAGAAATATGGAAGTTGCAGATGAGGTTGGGCTCAGATCTGTGATAG
AACAGTTTCTGGGAAGCTTGACTTTGTCTTGTGGATGGGGGCTGTGTCCTAAGC
CATGGCCACAAGCAGTTGATGTGCTTGGCTAGATCTGTTCTCAGTAAGGCGAAGAT
CTTGCTGCTTGATGAACCCAGTGCTCATTTGGATCCAGTAACATAACCAAATAATTA
GAAGAACTCTAAAACAAGCATTTGCTGATTGCACAGTAATTCTCTGTGAACACAGG
ATAGAAGCAATGCTGGAATGCCAACAATTTTTGGTGCATAGAAGAGAACAAGTGCG
GCAGTACGATTCCATCCAGAACTGCTGAACGAGAGGAGCCTCTTCCGGCAAGCCA
TCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTCTTTCCCCACCGGAACTCAAGCAAGTGCAAG
TCTAAGCCCCAGATTGCTGCTCTGAAAGAGGAGACAGAAGAAGAGGTGCAAGATAC
AAGGCTTTAG

10

20

30

40

配列番号 45 (pARM2492)

ATGCAGAGGTCGCCTCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGTCCAAGCTGTTCTTCAGCTG

50

GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGTCAGACATCT
ACCAGATCCCTTCTGTGGACTCTGCTGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTCTGTTCTACGGAATCTTCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCTCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCTCCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCTCTATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTACGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGTCA
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGTATCGGACAGCTGGTGAGTCTGCTGTCCAACAA
CCTGAACAAGTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCTCCTC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCTCTGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCTGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCTCAGAGATGATCGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCTCAGGGTTCTTCGTGGT
GTTCTCTGTCTGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATCT
TCACCACCATCTCATTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCCCT
GGGCCGTGCAGACCTGGTACGACTCTCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACTTC
CTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGT
GATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAAGG
CCAAGCAGAACAACAACAACAGAAAGACCTCTAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTC
AGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCCTGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGA
GAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGATCCACCGGAGCCGGCAAGACCTCACTGC
TGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCTTCAGAGGGCAAGATCAAGCACAGTGGA
AGAATCTCATTCTGCTCTCAGTTCTCCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAA
CATCATCTTCGGTGTGTCCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCT
GCCAGCTGGAGGAGGACATCTCCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGA
GAGGGTGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCTCTCTGGCAAGAGC
AGTGTAACAAGGACGCTGACCTGTACCTGCTGGACTCTCCTTTTCGGATACCTGGACG
TGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAG
ACCAGGATCCTGGTGACCTCTAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCTGACAAGATCCT
GATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAACC
TGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACTCTTTTCGACCAGTTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGG
CGACGCCCTGTGTCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGTCTTTCAAGCAGACCGGAG
AGTTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACTCTATCCTGAACCCAATCAACTCTATCAGGAAG
TTCTCCATCGTGCAAGAACCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACTCTGA
CGAGCCTCTGGAGAGAAGGCTGTCCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGCGAGGCCA
TCCTGCCTCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGAGG
CAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAACATCCACAG
GAAGACCACCGCCTCCACCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCCTCAGGCCAACCTGACCG
AGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGTCTCAGGAGACCGGCCTGGAGATCAGCGAG
GAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATCCC
AGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCTGA
TCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCTCTCTGG
TGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCTCTGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCAC
AGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCGAGCTACTACGTGTT
CTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGTC
TGCCACTGGTGACACACCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTG

10

20

30

40

50

CACTCTGTGCTGCAGGCCCTATGAGCACCCCTGAACACCCTGAAGGCCGGTGGGAT
CCTGAACAGATTCTCCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCTCTGACCA
TCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTGGCC
GTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGGCCTTCATCAT
GCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGTCTGAGG
GCAGGAGTCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACCCTG
AGGGCCTTCGGCCGGCAGCCTTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCTCTGAACCT
GCACACCGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCACCCCTGCGCTGGTTCAGATGAGAA
TCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGACCA
CCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATG 10
AGCACCCCTGCAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGTC
TGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCATCGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCTACCAAGA
GCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGC
CACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCT
GACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCTCAA
TCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACCGGCTCAGGCAAGAGCACC
CTGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGG
CGTGTCTTGGGACTCAATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGATCC
CACAGAAGGTGTTTCATCTTCTCTGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTACGAG
CAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAGATCTGT 20
GATCGAGCAGTTCCCTGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGGGGCTGCGTGC
TGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCC
AAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGTGCCACCTGGACCCAGTGACCTACCAGAT
CATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACAAAG
GTGCGGCAGTACGACTCCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGAGGAGCCTGTTCCGGCA
GGCCATCAGCCCCTCCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCACCAGAACAGCAGCAAGT
GCAAGTCTAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGTGCAG
GACACCAGGCTGTAG
配列番号46 (pARM2493) 30
ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCTAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCTG
GACCAGACCAATCCTGAGGAAGGGCTACAGACAGCGCCTGGAGCTGAGCGACATCT
ACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGAGAGAG
TGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCCTGCGGAG
GTGCTTCTTCTGGAGATTTCATGTTCTACGGAATCTTCCTGTACCTGGGGGAGGTGA
CCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGAAGAATCATCGCCAGCTACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGTGCCTGCTGTT
CATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCAGCCATCTTCGGCCTGCACCACATCGGAA
TGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTGAAGCTGAGC
AGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGACAGCTGGTGAGCCTGCTGAGCAACAA 40
CCTGAACAAGTTTCGACGAGGGACTGGCCCTGGCCCACTTCGTGTGGATCGCCCCAC
TGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGGCTGATCTGGGAGCTGCTGCAGGCCAGCGCCTTC
TGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCGGCCTGGGCAGAAAT
GATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCAGCGAGAGACTGGTGATCA
CCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGGCATACTGCTGGGAGGAGGCC
ATGGAGAAGATGATCGAGAACCCTGAGACAGACCGAGCTGAAGCTGACCCGGAAGGC
CGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTCAGCGGGTTCCTCGTGG
TGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCAAGGGCATCATCCTGCGGAAGATC
TTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCGCATGGCCGTGACCCGGCAGTTCCC
CTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTGGGAGCCATCAACAAGATCCAGGACT 50

TCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTG
GTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGGGAGGAGGGATTTCGGCGAGCTGTTTCGAGAA
GGCCAAGCAGAACAACAACAAGAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCT
TCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGACCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATC
GAGAGAGGACAGCTGCTGGCCGTGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCT
GCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCG
GAAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGTTTCACTGCTGATCATGCCCCGGCACCATCAAGGAG
AACATCATCTTCGGCGTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGC
CTGCCAGCTGGAGGAGGACATCAGCAAGTTCGCAGAGAAGGACAACATCGTGCTGG
GAGAGGGCGGCATCACCTGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAATCAGCCTGGCAAGA
GCAGTGTACAAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGATACCTGGA
CGTGCTGACCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACA
AGACCAGGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATC
CTGATCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGGACCTTCAGCGAGCTGCAGAA
CCTGCAGCCAGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCA
GCGCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGG
AGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCAATCAACAGCATCAGGA
AGTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCACTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGACAGC
GACGAGCCCCTGGAGAGAAGGCTGAGCCTGGTGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGC
CATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCCAGGAGGA
GGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGAATCCAC
AGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCACAGGCCAACCTGAC
CGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACCGGCCCTGGAGATCAGCG
AGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACGACATGGAGAGCATC
CCAGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTACATCACCGTGACACAAGAGCCT
GATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGGCCGCCAGCC
TGGTGCTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCACTGCAGGACAAGGGCAACAGCAC
CACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAGCACCAAGCAGCTACTACGT
GTTCTACATCTACGTGGGAGTGGCCGACACCCTGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAG
GCCTGCCACTGGTGACACACCCTGATCACCGTGAGCAAGATCCTGCACCACAAGATG
CTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGG
GATCCTGAACAGATTCAGCAAGGACATCGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGA
CCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCGTGATCGGAGCCATCGCCGTGGTG
GCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCACCGTGCCAGTGATCGTGCCCTTCAT
CATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAATCTTCACCCACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGACTGTGGACC
CTGAGGGCCTTCGGCCGGCAGCCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAA
CCTGCACACCGCCAACCTGGTTTCTGTACCTGAGCACCTGCGCTGGTTCCAGATGA
GAATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCTCCATCCTGA
CCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATC
ATGAGCACCTGCAGTGGGCTGTGAACTCCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAG
GTCTGTGAGCAGGGTGTTCAGTTTCACTGACATGCCAACCGAGGGCAAGCCTACCA
AGAGCACCAAGCCATACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAAC
AGCCACGTGAAGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGA
CCTGACCGCCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCTCCTTCT
CAATCAGCCCTGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGAAGAACGGGCAGCGGCAAGAGC
ACCCTGCTGAGCGCCTTCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGA
CGGCGTGCTTGGGACTCAATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCACAGAAGGTGTTTCTTCTTCTGGAACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTAC

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

40

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAUUAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUUGUCUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUUUUGAGGAAAGGAUACA
GACAGCGCCUGGAAUUGUCAGACAUAUACCAAUCCCUUCUGUUGAUUCUGCUGA
CAAUCUAUCUGAGAAGUUGGAAAGAGAAUGGGGAUAGAGAGCUGGCCUCCAAGAAG
AACCCUAAGCUCAUUAAUGCCCUUCGGCGAUGC UUUUUCUGGAGGUUCAUGUUCU
AUGGAAUCUUCUGUACUUAAGGGGAGGUCACCAAGGCAGUACAGCCUCUCUUGCU
GGGCAGAAUCAUAGCUUCCUAUGACCCUGAUAAACAAGGAGGAACGCAGCAUCGCG
AUCUACCUGGGCAUCGGCUUGUGCCUGCUCUUAUCGUGAGGACACUGCUCCUAC
ACCCUGCCAUCUUGGGCCUUAUCACAUUGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCUAUGUU
CAGUUUGAUUUACAAGAAGACUUAAGCUGUCCAGCAGGGUGCUAGAUAAAGAU
AGCAUUGGACAGCUUGUUAAGCCUGCUUCCAACAACCUGAACAAAGUUCGAUGAAG
GACUGGCAUUGGCACAUAUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAAGUGGCACUCCUGAU
GGGGUUGAUCUGGGAGUUGCUGCAGGCGAGCGCCUUCUGUGGACUUGGCUUCCUG
AUAGUCCUUGCCCUGUUCAGGCUGGGCUAGGGAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
AUCAGAGGGCUGGGAAGAUACAGCGAGAGACUCGUGAUCACCUCUGAGAUGAUCGA
GAACAUC CAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAAGAGGCAAUGGAGAAAGAUAAU
GAGAACUUAAGACAGACAGAGCUGAAGCUGACUCGGAAGGCAGCCUAUGUGAGAU
ACUUCAACAGCUCAGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUGUGGUCUUCUGUCUGU
GCUUCCCUAUGCACUAUAUCAAGGGAAUCAUUCUGCGGAAGAUUCUACAAACCAUC
UCCUUCUGCAUUGUGCUGCGCAUGGCGGUCACUCGGCAGUUUCCUGGGCUGUAC
AGACAUGGUAUGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUACAGGAUUUCCUGCAGAA
GCAAGAGUAUAAGACAUAUGGAGUACAACUUAACGACUACAGAAGUAGUGAUGGAG
AACGUAACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUUGGGGAGUUGUUCGAGAAAGCAAAGC
AGAACAACAUAUAUCGGAAGACCUCCAAUGGUGAUGACAGCCUCUUCUUCAGUAA
CUUCAGCCUUCUUGGUACUCCUGUCCUGAAGGACAUAACUUAAGAUAGAGAGG
GGACAGUUGUUGGCGGUUGCUGGAUCCACUGGAGCAGGCAAGACUUCACUUCUAA
UGGUGAUAUGGGAGAAACUGGAGCCUAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGAAG
GAUCUCAUUCUGUUCUCAGUUUCCUGGAUUUAUGCCUGGCACCAUUAAGGAGAAC
AUCAUCUUGGUGUUCUUAUGAUGAGUACCGCUACAGAAGCGUCAUCAAGGCAU
GCCAACUAGAAGAGGACAUCUCCAAGUUUGCAGAGAAGGACAAUAUAGUUCUUGG
AGAAGGUGGAAUCACACUGAGUGGAGGUCAACGAGCAAGAAUCUCUUUAGCAAGA
GCAGUAUACAAGGACGCUGAUUUGUACUUGUUAAGACUCUCCCUUUGGAUACCUAG
AUGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUAUUCGAAAGCUGUGUCUGUAAGCUGAUGGCUAA
CAAGACUAGGAUCUUGGUCACUUCUAAGAUGGAACACCUGAAGAAAGCUGACAAG
AUCUUGAUCCUGCAUGAAGGUUCUAGCUACUUCUACGGGACAUUUUCAGAACUCC
AGAAUCUACAGCCAGACUUAAGCUCAAAGCUC AUGGGAUUGAUUCUUCGACCA
GUUUAGUGCAGAGAGACGGAACUCAAUCCUAACUGAGACAUAACACCGUUUCUA
UUAGAAGGAGAUUGCUCUGUCUCCUGGACAGAGACGAAGAAACAGUCUUUUAAC
AGACUGGAGAGUUUGGGGAGAAACGCAAGAACAGCAUUCUCAUCCAUAACUC
UAUACGAAAGUUCUCCAUUGUGCAGAAGACUCCCUUACAGAUGAAGGCAUCGAA
GAGGAUUCUGAUGAGCCUUUAGAGAGAAGGCUGUCCUAGUACCAGAUUCUGAGC
AGGGAGAGGCGAUACUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACUGGCCCCACGCUUCA
GGCACGAAGGCGCCAGUCUGUCCUGAACCUGAUGACACACUCAGUUAACCAAGGU
CAGAACAUUCACCGAAAGACAACCGCAUCCACAAGGAAGGUGACUGGCCCCUC
AGGCAAACUUGACUGAACUGGACAUCUACUCCAGAAGGUUAUCUCAGGAGACUGG
CUUGGAGAUACUGAAGAGAUUAACGAAGAGGACUUAAGGAGUGCUUCUUGAU
GAUAUGGAGAGCAUACCAGCAGUGACUACAUGGAACACAUAACCUUAGGUACAUC
CUGUCCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUAAUUUGGUGCUUGGUGAUCUUCUGGC

10

20

30

40

50

AGAGGUGGCUGCUUCUUGGUUGUGCUGUGGCUCCUUGGAAACACUCCUCUCAA
GACAAAGGGAUAGUACUCAUCCAGCAACAAUCCUAUGCAGUGAUUAUCACCA
GCACCAGUUCGUUAUAUGUGUUCUACAUAUACGUGGGAGUAGCCGACACUUGCU
UGCUAUGGGAUUCUUCAGAGGUCUACCACUGGUGCAUACUCUAAUCACAGUGUCG
AAGAUCCUGCAUCACAAGAUGUUAACAUAUCUGUUCUUAAGCACCUAUGUCAACCC
UCAACACGUUGAAGGCAGGUGGGAUUCUGAACAGGUUCUCCAAGGAUAUAGCCAU
CCUGGAUGACCUUCUGCCUCUUAACCAUCUUGACUUAUCCAGUUGUUAUGAUC
GUGAUUGGAGCUAUAGCAGUUGUCGAGUGUUAACAACCCUACAUCUUCGUUGCAA
CAGUGCCAGUGAUAGUGGCUUUAUAUGUUGAGAGCAUAUUUCCUCCAACCCUC
ACAGCAACUCAAGCAGCUGGAAUCUGAAGGCAGGAGUCCAUAUUUACUCAUCUU
GUUACAAGCCUGAAGGGACUCUGGACAUUGCGUGCCUUCGGACGGCAGCCUUAUCU
UUGAAACUCUGUUCACAAAGCUCUGAAUUAACAUAUCUGCCAACUGGUUCUUGUA
CCUGUCAACACUGCGCUGGUUCCAAAUGAGAAUAGAAAUGAUUUUUGUCAUCUUC
UUCAUUGCUGUUAACCUUCAUUUCCAUAUUUAACAACAGGAGAAGGAGAAGGAAGAG
UUGGUUAUAUCCUGACUUUAGCCAUGAACAUCAUGAGUACAUAUGCAGUGGGCUG
UGAACUCCAGCAUAGAUGUGGAUAGCUUGAUGCGAUCUGUGAGCCGAGUCUUA
GUUCAUUGACAUGCCCACCGAGGGUAAGCCUACCAAGUCCACCAAGCCCUACAAG
AAUGGCCAACUCUCGAAGGUUAUGAUCAUUGAGAAUUCACACGUGAAGAAAGAUG
ACAUCUGGGCCUCAGGGGGCCAAUAGACUGUCAAAAGAUUCACAGCCAAGUACAC
AGAAGGUGGAAAUGCCAUCCUGGAGAACAUAUCCUUCAGCAUCAGUCCUGGCCAG
AGGGUGGGCCUCUUGGGAAGAACUGGAUCAGGGAAGAGUACUUGUUAUCAGCCU
UCUUGAGACUACUGAACACUGAAGGCGAGAUCCAGAUCCAUGGUGUGUCUUGGGA
CAGCAUCACUUUGCAACAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUACCACAGAAGGUG
UUCAUCUUCUCCGGAACCUUCAGGAAGAACUUGGAUCCCUAUGAACAGUGGAGUG
AUCAGGAGAUUCUGGAAGGUUGCAGAUAGGGUUGGGCUCAGAUUCUGUGAUAGAACA
GUUUCUUGGGAAGCUUGACUUGUCCUUGUGGAUGGGGGCUGUGUCCUAAGCCAC
GGCCACAAGCAGUUGAUGUGCUUGGCUAGAUCUGUUCUCAGUAAGGCGAAGAUCU
UGCUGCUUGAUGAACCCAGUGCUCAUUUGGAUCCAGUAACAUAACCAGAUCAUUCG
GAGAACUCUGAAGCAGGCAUUAUGCUGAUUGCACAGUAAUUCUCUGUGAACACAGG
AUAGAAGCAAUGCUGGAUUGCCAACAGUUCUUGGUCAUCGAAGAGAACAAGGUGC
GGCAGUACGAUCCAUAUCCAGAAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUCUUCGGCAAGC
CAUCAGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUCUUCUCCCCACCGGAACUCAAGCAAGUGC
AAGUCUAAGCCCCAGAUCCGCCUCUGAAGGAAGAGACUGAGGAAGAGGUGCAGG
AUACCAGGCUGUGAUAAUAGCUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAC
UAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUU
ACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUAUCGUAUCUGCUCCUAAUAA
AAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

40

50

配列番号 49 (mARM1831)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAUUAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGCGCAGCCCCUCGAGAAGGCCAGC
GUGGUGAGCAAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCCGCCCAUCCUGCGCAAGGGCUACC
GCCAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGCGCGAGUGGGACCGCGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCCGCGCCGCGUGCUUCUUCUGGCGCUUCAUGUUCU
ACGGCAUCUUCUGUACCUGGGCGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGCCGCAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCA
UCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCGUGCGCACCCUGCUGCUGCA
CCCCGCCAUUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGCAUGCAGAUGCGCAUCGCCAUGUUC
AGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCCGCGUGCUGGACAAGAUA

GCAUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGG
CCUGGGCCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCCUGCAGGUGGGCCCUGCUGAUG
GGCCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGA
UCGUGCUGGGCCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGGCCGCAUGAUGAUGAAGUACCGCGA
CCAGCGCGCCGGCAAGAUCAGCGAGCGCCUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAG
AACAUCCAGAGCGUGAAGGCCUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCG
AGAACCUGCGCCAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCCUACGUGCGCUA
CUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGCCUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUG
CUGCCCUACGCCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGCAAGAUCUUCACCACCAUCA
GCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGCCAGUUCCCCUGGGCCGUGCA
GACCUGGUACGACAGCCUGGGCGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAAG
CAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCACCGAGGUGGUGAUGGAGA
ACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGCUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCA
GAACAACAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAAC
UUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGCGCG
GCCAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGCAGCACCGGCCGCCGGAAGACCAGCCUGCUGAU
GGUGAUCAUGGGCGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGCAAGAUAAGCACAGCGGCCGC
AUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCCACCAUCAAGGAGAACA
UCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACCGCUACCGCAGCGUGAUCAAGGCCUG
CCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGC
GAGGGCGGCAUACCCUGAGCGGGCGGCCAGCGCGCCCGCAUCAGCCUGGGCCCGCGC
CGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGCUACCUGGAC
GUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACA
AGACCCGCAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAU
CCUGAUCUGCAGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGCAG
AACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGU
UCAGCGCCGAGCGCCGCAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACCGCUUCAGCCUG
GAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGA
CCGGCGAGUUCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCAUCCUGAACCCCAUCAACAGCAU
CCGCAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCUGGAGCGCCGCCUGAGCCUGGUGCCCGACAGCGAGCAGGG
CGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCUGCAGGGCC
GCCGCCGCCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAA
CAUCCACCGCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAGUGAGCCUGGGCCCCCAGGCCA
ACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCCGCCGCCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGA
GAUCAGCGAGGAGAUAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUG
GAGAGCAUCCCCGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGCGCUACAUCACCGUGC
ACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGCCGAGGU
GGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCCCUGCAGGACAAG
GGCAACAGCACCCACAGCCGCAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGCACCA
CAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGCGUGGGCCGACACCCUGCUGGCCAUG
GGCUUCUUCGCGGCCUGCCCCUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAUC
UGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACAC
CCUGAAGGCCGGCGGCAUCCUGAACCVCUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGAC
GACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCG
GCGCCAUCGCCGUGGUGGGCCGUGCUGCAGCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCC
CGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGCGCGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAG
CUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCCGCGAGCCCAUCUUCACCCACCUGGUGACCA
GCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGCGCGCCUUCGGCCGCCAGCCCUACUUCGAGAC
CCUGUUCACAAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGC

10

20

30

40

50

ACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGCGCAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUCAUCG
CCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGCGAGGGCCGCGUGGGCAU
CAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAGC
AGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGCGCAGCGUGAGCCGCGUGUUCAAGUUCAUCG
ACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCUACAAGAACGGCCAG
CUGAGCAAGGUGAUGAUCUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGC
CCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGC
AACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGCGCGUGGGCC
UGCUGGGCCGCAACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGCGCCU
GCUGAACACCGAGGGCGAGAUCGAGCAGCGGCGUGAGCUGGGACAGCAUACC
CUGCAGCAGUGGGCGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUCAUCUUA
GCGGCACCUUCCGCAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAU
CUGGAAGGUGGGCCGACGAGGUGGGCCUGCGCAGCGUGAUCGAGCAGUUCCCCGGC
AAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGCGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGC
AGCUGAUGUGCCUGGCCCCGAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUGCUGGA
CGAGCCCAGCGCCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUCAUCCGCCGCAACCCUGA
AGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCAU
GCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGCCAGUACGAC
AGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGCGCAGCCUGUUCGCCAGGCCAUACAGCCCCA
GCGACCGCGUGAAGCUUUUCCCCACCGCAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGCC
CCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCCGCCUG
UAGAU AAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAG
CCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUAACUUAAC
AAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAG
UUUCUUCACAUUCUAG

10

20

配列番号50 (mARM1832)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUUGUCUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUUUUGAGGAAAGGAUACA
GACAGCGCCUGGAAUUGUCAGACAUUAUACCAAUCCCUUCUGUUGAUUCUGCUGA
CAAUCUAUCUGAGAAGUUGGAAAGAGAAUGGGAUAGAGAGCUGGCUUCCAAGAAG
AACCCUAAGCUCAUUAUUGCCCUUCGGCGAUGCUUUUUCUGGAGGUUCAUGUUCU
AUGGAAUCUUCUGUACUUAAGGGGAGGUCACCAAGGCAGUACAGCCUCUCUUGCU
GGGCAGAAUCAUAGCUUCCUAUGACCCGGAUAACAAGGAGGAACGCUCUAUCGCG
AUUUUAUCUAGGCAUAGGCUUAUGCCUUCUCUUUAUUGUGAGGACACUGCUCCUA
CACCCAGCCAUUUUUGGCCUUCAUACAUAUGGAAUGCAGAUAGAGAAUAGCUAUGU
UUAGUUUGAUUUUAUAGAAGACUUUAAAGCUGUCAAGCCGUGUUCUAGAUAAA
UAAGUAUUGGACAACUUGUUAAGUCUCCUUUCCAACAACCUGAACAAAUUGAUGA
AGGACUUGCAUUGGCACAUUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAAGUGGCACUCCUG
AUGGGGUUGAUCUGGGAGUUGCUGCAGGCGAGCGCCUUCUGUGGACUUGGCUUCC
UGAUAGUCCUUGCCCUGUUC CAGGCUGGGCUAGGGAGAAUGAUGAUGAAGUACAG
AGAUCAGAGGGCUGGGAAGAUCAGCGAGAGACUCGUGAUCACCUCUGAGAUGAUC
GAGAACAUCAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAAGAGGCAAUGGAGAAGAUGA
UUGAGAACUUAAGACAGACAGAGCUGAAGCUGACUCGGAAGGCAGCCUAUGUGAG
AUACUUCAACAGCUCAGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUUGUGGUCUUCUGUCU
GUGCUUCCCUAUGCACUAAUCAAGGGAAUCAUUCUGCGGAAGAUUCUACACAACCA
UCUCCUUCUGCAUUGUGCUGCGCAUGGCGGUCACUCGGCAGUUUCCUGGGCUGU
ACAGACAUGGUAUGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUACAGGAUUUCCUGCAG
AAGCAAGAGUAUAAGACAUUGGAGUACAACUUAACGACUACAGAAGUAGUGAUGG

30

40

50

AGAACGUAACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUUGGGGAGUUGUUCGAGAAAGCAAA
GCAGAACAAUAAUUCGGAAGACCUCCAUGGUGAUGACAGCCUCUUCUUCAGU
AACUUCAGCCUUCUUGGUACUCCUGUCCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUAGAGA
GGGGACAGUUGUUGGCGGUUGCUGGAUCCACUGGAGCAGGCAAGACUUCACUUCU
AAUGGUGAUCAUGGGAGAACUGGAGCCUAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGA
AGGAUCUCAUUCUGUUCUCAGUUUUCUGGAUUAUGCCUGGCACCAUUAAGGAGA
ACAUCAUCUUGGUGUUUCCUAUGAUGAGUACCGCUACAGAAGCGUCAUCAAGGC
AUGCCAACUAGAAGAGGACAUCUCCAAGUUUGCAGAGAAGGACAAUUAUAGUUCUU
GGAGAAGGUGGAAUCACACUGAGUGGAGGUCAACGAGCAAGAAUCUCUUUAGCAA
GAGCAGUAUACAAGGACGCUGAUUUGUACUUGUUAAGACUCUCCCUUUGGAUACCU
AGAUGUGCUGACCGAGAAGGAGAUAUUCGAAAGCUGUGUCUGUAAGCUGAUGGCU
AACAAGACUAGGAUCUUGGUCACUUCUAAGAUGGAACACCUGAAGAAAGCUGACA
AGAUUCUUGAUCCUGCAUGAAGGUUCUAGCUACUUCUACGGGACAUUUUCAGAACU
CCAGAAUCUACAGCCAGACUUUAGCUCAAAGCUCUUGGGAUGUGAUUCUUUCGAC
CAGUUUAGUGCAGAGAGACGGAACUCAAUCCUAACUGAGACAUAUACACCGUUUCU
CAUUAGAAGGAGAUGCUCCUGUCUCCUGGACAGAGACGAAGAAACAGUCUUUUAA
ACAGACUGGAGAGUUUGGGGAGAAACGCAAGAACAGCAUUCUCAAUCCAUAUAC
UCUAUACGAAAGUUCUCCAUUGUGCAGAAGACUCCCUUACAGAUGAAUGGCAUCG
AAGAGGAUUCUGAUGAGCCUUUAGAGAGAAGGCUGUCCUUAGUACCAGAUUCUGA
GCAGGGAGAGGGCGAUACUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACUGGCCCCACGCUU
CAGGCACGAAGGCGCCAGUCUGUCCUGAACCUGAUGACACACUCAGUUAACCAAG
GUCAGAACAUUCACCGAAAGACAACCGCAUCCACAAGGAAGGUGUCACUGGCCCC
UCAGGCAAACUUGACUGAACUGGACAUCUACUCCAGAAGGUUAUCUCAGGAGACU
GGCUUGGAGAUACAGUGAAGAGAUUAACGAAGAGGACUUAAGGAGUGCUUCUUUG
AUGAUUUGGAGAGCAUACCAGCAGUGACUACAUGGAACACAUAACCUUAGGUACA
CACUGUCCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUAAUUUGGUGCUUGGUGAUCUUCUG
GCAGAGGUGGCUUCUUUGGUUGUGCUGUGGCUCUUGGAAACACUCCUCUUC
AAGACAAAGGGAUAGUACUAUUCAGCAACAUAUCCUAUGCAGUGAUUAUCAC
CAGCACCAAGUUCGUAAUUAUGUGUUCUACAUAUACGUGGGAGUAGCCGACACUUUG
CUUGCUAUGGGAUUCUUCAGAGGUCUACCACUGGUGCAUACUCUAAUCACAGUGU
CGAAGAUCCUGCAUCACAAGAUGUUAUAUUCUGUUCUUAAGCACCUAUGUCAAC
CCUCAACACGUUGAAGGCAGGUGGGAUUCUGAACAGGUUCUCCAAGGAUAUAGCC
AUCCUGGAUGACCUUCUGCCUCUUAACCAUCUUGACUUAUCCAGUUGUUAUGA
UCGUGAUUGGAGCUAUAGCAGUUGUCGAGUGUUAACAACCCUACAUCUUCGUUGC
AACAGUGCCAGUGAUAGUGGCUUUAUUAUGUUGAGAGCAUAUUUCCUCCAACCC
UCACAGCAACUCAAGCAGCUGGAUUCUGAAGGCAGGAGUCCAUAUUUUCACUCAUC
UUGUUACAAGCCUGAAGGGACUCUGGACAUAUGCGUGCCUUCGGACGGCAGCCUUA
CUUUGAAACUCUGUUCACAAAGCUCUGAAUUUACAUAUCUGCCAACUGGUUCUUG
UACCUGUCAACACUGCGCUGGUUCCAAUUGAGAAUAGAAAUGAUUUUUGUCAUCU
UCUUCAUUGCUGUUAACCUUCAUUUCCAUAUUUAACAACAGGAGAAGGAGAAGGAAG
AGUUGGUAAUUAUCCUGACUUUAGCCAUGAACAUCAUGAGUACAUAUGCAGUGGGCU
GUGAACUCCAGCAUAGAUGUGGAUAGCUUGAUGCGAUUCUGUGAGCCGAGUCUUA
AGUUCAUUGACAUGCCCACCGAGGGUAAGCCUACCAAGUCCACCAAGCCCUACAA
GAAUGGCCAACUCUCGAAGGUUAUGAUCAUUGAGAAUUCACACGUGAAGAAAGAU
GACAUCUGGCCUCAGGGGGCCAAAUGACUGUCAAGAUCUCACAGCCAAGUACA
CAGAAGGUGGAAAUGCCAUCCUGGAGAACAUAUCCUUCAGCAUCAGUCCUGGCCA
GAGGGUGGGCCUCUUGGGAAGAACUGGAUCAGGGAAGAGUACUUUGUUAUCAGCC
UUCUUGAGACUACUGAACACUGAAGGCGAGAUCCAGAUCCGAUGGUGUGUCUUGGG
ACAGCAUCACUUUGCAACAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUACCACAGAAGGU
GUUCAUCUUCUCCGGAACCUUCAGGAAGAACUUGGAUCCCUAUGAACAGUGGAGU

10

20

30

40

50

GAUCAGGAGAUUCUGGAAGGUUGCAGAUGAGGUUGGGCUCAGAUCUGUGAUAGAAC
AGUUUCCUGGGAAGCUUGACUUGUCCUUGUGGAUGGGGGCUGUGUCCUAAGCCA
CGGCCACAAGCAGUUGAUGUGCUUGGCCUAGAUCUGUUCUCAGUAAGGCGAAGAUC
UUGCUGCUUGAUGAACCCAGUGCUCAUUUGGAUCCAGUAACAUACCAGAUCAUUC
GGAGAACUCUGAAGCAGGCCAUUUGCUGAUUUGCACAGUAAUUCUCUGUGAACACAG
GAUAGAAGCAAUGCUGGAAUGCCAACAGUUCUUGGUCAUCGAAGAGAACAAAGGUG
CGGCAGUACGAUUCCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUCUCCGGCAAG
CCAUCAGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUCUUCUCCCCACCGGAACUCAAGCAAGUG
CAAGUCUAAGCCCCAGAUCCGCGCUCUGAAGGAAGAGACUGAGGAAGAGGGUGCAG
GAUACCAGGCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUA
CCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCA
ACUUAACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUA
AUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

配列番号 51 (mARM1833)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAUUAAGCAAUUAAGCAAUUAU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGAGCAAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGGCCCAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GGCAGAGGCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGGGAGUGGGACAGGGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCCGUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGGUUCAUGUUCU
ACGGCAUCUUCUGUACCUGGGCGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGCAGGAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGAGGAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCUUCUGUAGGAGCCUGCUGCUGC
ACCCCGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGCAUGCAGAUGAGGAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGCAUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GCCUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCCCUGCAGGUGGGCCUGCUGAU
GGGCCUGAUUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGGAUGAUGAUGAAGUACAGGG
ACCAGAGGGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGGCGUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGA
GAACAUCAGAGCGUGAAGGCCUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGGCAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGGU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGCUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCCUCAGCCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUCUUCACCACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGAGGAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCUCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGCGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAGGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGCUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGAGG
GGCCAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUUGGGCGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGAUAAGCACAGCGGCAG
GAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGGUACAGGAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
CGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGCGGCCAGAGGGCCAGGAUCAGCCUGGGCCAGG
GCCGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGCUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCCUGAAGAAGGCCGACAAG

20

30

40

50

AUCCUGAUCCUGCACGAGGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGGAGGAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGCGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCCAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGGAGGCUGAGCCUGGUGCCCGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCAGGAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCCCAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGGAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCCCGCCGUGACCACCUUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGCCG
AGGUGGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCCCUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGGAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGCGUGGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGGGGCCUGCCCCUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGCAUCCUGAACAGGUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGCGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCCGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGGGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCCAUCUUCACCCACCUUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUCCACAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGAGGUGGUUCCAGAUGAGGAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGCGAGGGCAGGGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUC
AUCGACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCUACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUAGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGU
GGGCCUGCUGGGCAGGACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUG
AGGCUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUCCAGAUCCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCUCCCAAGAGGUGUUAU
CUUCAGCGGCACCUUCAGGAAGAACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAG
GAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGGAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGCGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGGAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUUGGACCCCGUGACCUACCAGAUCAUCAGGAGGAC
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUUGCGAGCACAGGAUCGAG
GCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAGU
ACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCAAG
CCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCUCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAGC
AAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCA
GGCUGUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAA
ACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUACA
CUUACAAAAGUUGUCCCCCAAAGUAGCCAUCUGAUCUGCUCCUAAUAAAAA

10

20

30

40

50

UUAACACACAAACAUAUAUACAAACAAACGAAUCUACAAGCAAGCAAGUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCCCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGGCCCAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GGCAGAGGCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUCUUUUUGUGGACAGCGCUGA
CAACCUUGUCUGAGAAGCUGGAGAGGGAGUGGGACAGGGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGGUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUCCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGGAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGAGGAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCCGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUAUCGGAUUGCAGAUAGGAUUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCUUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCCCUGCAGGUGGCCCUUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCCUUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGGAUGAUGAUGAAGUACAGGG
ACCAGAGGGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGGCUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGGCAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGGU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUACGCCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCCACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGAGGAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCUCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCCACCAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGAGG
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCCUAGAGGGGCAAGAUAAGCACAGUGGAAG
GAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGGUACAGGAGCGUGAUCAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGGCCAGGAUCAGCCUGGCAAGG
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGGAGGAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCCAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGGAGGCUGUCCUGGUGCCCGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCAGGAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCCCAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGGAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA

50

CAUGGAGAGCAUCCCCGCCGUGACCACCUUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGGUGCCUGGUGAUCUUCCUGGCCG
AGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCCCUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGGAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGGGGUGCUGCCCCUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGUGGGAUCCUGAACAGGUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCCUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGGGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAUUCUACCCACCUUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUCCACAAGGCUCUGAACCCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGAGGUGGUUCCAGAUGAGGAUUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUCUGACCACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGGGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUC
AUCGACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCUACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCUCAAUCAGCCCCGGCCAGAGGGU
GGGCCUGCUGGGAAGGACCGGCUAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUG
AGGCUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUCCAGAUCCGACGGCGUGAGCUGGGACUCAA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUAU
CUUCUCUGGAACCUUCAGGAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAG
GAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGGAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGUGCGUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGGAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCCAGUGCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUCAUCAGGAGGA
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCGA
GGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAG
UACGACUCCAUCAGAAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCA
GCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAG
CAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACC
AGGCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUA
AACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUA
ACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAUGUAGCCAUCUGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AGAAAGUUUCUACAUUCUAG

10

20

30

40

配列番号53 (mARM1835)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUCCCUUCUGUGGACUCUGCUGA
CAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCUAAGCUGAUAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAUUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC

50

ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGGCCCUGGGCCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAGGUGGGCCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGGCCUCUGCCUUCUGCGGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGGCCCUGUUCCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUCCAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUCACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUCUUCACCACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGA
UGGUGAUAUGGGAGAGCUGGAGCCUUCAGAGGGCAAGAUAAGCACAGUGGAAG
AAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACUCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCUGUGUCCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUCUACAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAUCUUAUCCUGAACCACAUAACUC
UAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACUCUGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGUCCCUGGUGCCAGACUCUGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCA
GGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGC
CAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCUCCACCAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCUCA
GGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCAC
CGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGC
GAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGGCUGCUGGGCAACACCCCUCUGCAGG
ACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACACCAGC
ACCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGGCCGACACCUCUGCUGG
CCAUGGGCUUCUUCAGAGGUCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAA
GAUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACUCUGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUG
AACACCCUGAAGGCCGGUGGGGAUCCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCC
UGGACGACCUGCUGCCUCUGACCAUCUUCGACUUCUACUCCAGCUGCUGCUGAUCGU
GAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGGCCACC
GUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUAGCUGAGAGCCUACUUCUCCUGCAGACCAGCC
AGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAUCUUCACCACCCUGGU

10

20

30

40

50

GACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUACUUC
GAGACCCUGUUCCACAAGGCUCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACC
UGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCU
CAUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGUG
GGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGGCUGUGA
ACUCCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUAAGUU
CAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCAUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACA
CUGGCCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAG
GGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCUCCUUCUCAAUCAGCCCUGGCCAGAGGG
UGGGCCUGCUGGGAAGAACC GGCCUCAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCU
GAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAUCGACGGCGUGUCUUGGGACUCA
AUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUA
UCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCA
GGAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAUCUGUGAUCGAGCAGUUC
CCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCC
ACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCU
GCUGGACGAGCCCAGUGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAAGA
ACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCG
AGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCA
GUACGACUCCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUC
AGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUC CCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGU
CUAAGCCCCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACAC
CAGGCUGUAGAU AAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACU
AAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUA
CACUUA CA AAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AAGAAAGUUUCUUCACAUCUAG

10

20

配列番号54 (mARM1836)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUUUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGA UCCC UUCUGUGGAUUCUGCUGA
CAAUCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGAUAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AAUCCUAAGCUGAUCAAUGCCCUGCGGAGGUGCUUUUUCUGGAGAUUU AUGUUC
UACGGAAUCUUCUGUAACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGC
UGGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGAUACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGC
CAUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUUAUCGUGAGGACACUGCUGCUG
CACCCAGCCAUCUUGGCCUGCACCAUCAUCGGA AUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGU
UUAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGAUAAGAU
CAGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAAGUUUGAUGAG
GGACUGGGCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAGGUGGCCUGCUGA
UGGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUCCU
GAUCGUGCUGGCCUGUUUCAGGCCGGGCGUGGGGAGAAUGAUGAUGAAGUACAGA
GAUCAGAGAGCUGGGAAGAUACGCGAGAGACUGGUGAUACCU CAGAGAUGAUCG
AGAAUAUCCAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAU
CGAGAACCUGAGACAGACAGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGA
UACUUCAAUAGCAGCGCCUUCUUCUUCUCAGGGUUCUUGUGGUGUUUCUGUCU
GUGCUGCCCUACGCCUGAUC AAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAU CUUACCAACA
UCUCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUUCCUGGGCCGU

30

40

50

GCAGACAUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGAUUUCCUGCAG
AAGCAGGAGUACAAGACACUGGAGUACAACCUGACCACCACAGAGGUGGUGAUGG
AGAAUGUGACAGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUUGGGGAGCUGUUUGAGAAGGCCAA
GCAGAACAAUAACAUAAGAAAGACCUCUAAUGGGCGAUGACAGCCUGUUCUUCAGU
AAUUUCAGCCUGCUGGGGCACCCUGUGCUGAAGGAUAUCAAUUUCAGGAUCGAGA
GAGGACAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCU
GAUGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCUUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGA
AGAAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUUCCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGA
AUAUCAUCUUUGGUGUGUCCUACGAUGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGC
CUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUUGCAGAGAAGGACAUAUUCGUGCUG
GGAGAGGGUGGCAUCACACUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAA
GAGCAGUGUACAAGGAUGCUGAUCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUUUGGAUACCU
GGAUGUGCUGACAGAGAAGGAGAUUUUGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCC
AACAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACA
AGAUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUUACGGGACAUUUAGCGAGCU
GCAGAAUCUGCAGCCAGACUUUAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGAUUCUUUCGAC
CAGUUUAGCGCCGAGAGAAGAAUAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCA
GCCUGGAGGGCGAUGCCCCUGUGUCCUGGACAGAGACAAAGAAGCAGUCUUUUA
GCAGACCGGAGAGUUUGGGGAGAAGAGGAAGAAUUCUAUCCUGAAUCCAAUCAA
UCUAUCAGGAAGUUUCCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAAUGGCAUCG
AGGAGGAUUCUGAUGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGAUUCUGA
GCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGC
AGGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACACACAGCGUGAACCAGGG
CCAGAACAUCCACAGGAAGACAACAGCCUCCACAAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCU
CAGGCCAACCCUGACCGAGCUGGAUAUCUACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCG
GCCUGGAGAUCAUGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUUUUGA
UGAUUUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACAUGGAACACAUAACCUGAGGUACAUC
ACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUUGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUUCUGG
CCGAGGUGGCCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCUCUGCA
GGACAAGGGGAUAUAGUACCCACAGCAGAAUAACAGCUACGCCGUGAUAUACCC
AGCACCAAGUAGCUACUACGUGUUUUAUAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGC
UGGCCAUGGGCUUCUUCAGAGGUCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACAGUGAG
CAAGAUCCUGCACCACAAGAUGCUGCACUCUGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACC
CUGAACACCCUGAAGGCCGGUGGGAUCCUGAAUAGAUUCUCCAAGGAUAUCGCCA
UCCUGGAUGACCUGCUGCCUCUGACCAUCUUUGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAU
CGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUUGUGGCC
ACAGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUCCUGCAGACCA
GCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAAUCUUCACCCACCU
GGUGACAAGCCUGAAGGGACUGUGGACACUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUAC
UUUGAGACCCUGUCCACAAGGCUCUGAAUCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGU
ACCUGAGCACACUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUUGUGAUCUU
CUUCAUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUCCUGACAACAGGCCGAGGGAGAGGGGAAG
GUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAAUAUCAUGAGCACACUGCAGUGGGCUG
UGAACUCCAGCAUCGAUGUGGAUAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUUA
GUUCAUCGACAUGCCAACAGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAG
AAUGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUAUCGAGAAUAGCCACGUGAAGAAGGAUG
ACAUCUGGCCCCAGCGGGGGCCAGAUAGCCGUGAAGGAUCUGACAGCCAAGUACAC
AGAGGGCGGCCAAUGCCAUCCUGGAGAACAUCUCCUUCUCAUACAGCCUGGCCAG
AGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGCUCAGGGAAGAGUACCCUGCUGAGCGCCU
UUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUUGGCGUGUCUUGGGA

10

20

30

40

50

UUCAAUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUUGGCGUGAUCCACAGAAGGUG
UUUAUCUUUCUGGAACAUUUAGAAAGAACCUGGAUCCCUACGAGCAGUGGAGCG
AUCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGAUGAGGUGGGGCUGAGAUUCUGUGAUCGAGCA
GUUUCUGGGGAAGCUGGACUUUGUGCUGGUGGAUUGGGGGCUGCGUGCUGAGCCAC
GGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAUCUGUGCUGAGUAAGGCCAAGAUC
UGCUGCUGGAUGAGCCCAGUGCCCACCUGGAUCCAGUGACAUAACCAGAUCAUCAG
AAGAACCCUGAAGCAGGCCUUUGCCGAUUGCACAGUGAUCCUGUGCGAGCACAGG
AUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUUCUGGUGAUUCGAGGAGAACAAGGUGC
GGCAGUACGAUCCAUAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGC
CAUCAGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUUCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGC
AAGUCUAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACAGAGGAGGAGGUGCAGG
AUACAAGGCUGUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUAC
CACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAA
CUUACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAA
UAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUCUAG

10

配列番号55 (mARM1880)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAGCAAUUAAGCAAUUAUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGCCAGCGCAGCCCCUCGAGAAGGCCAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCCGCCCAUCCUGCGCAAGGGCUACC
GCCAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGCGCGAGUGGGACCGCGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCCGUGCGCCGUGCUUCUUCUGGCGCUUCAUGUUCU
ACGGCAUCUUCUGUACCUGGGCGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGCCGCAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCA
UCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCGUGCGCACCCUGCUGCUGCA
CCCCGCCAUUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGCAUGCAGAUUGCAGCAUCGCCAUGUUC
AGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCCGCGUGCUGGACAAGAUCA
GCAUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGG
CCUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCCCUGCAGGUGGGCCUGCUGAUG
GGCCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGA
UCGUGCUGGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCCGCAUGAUGAUGAAGUACCGCGA
CCAGCGCGCCGGCAAGAUCAGCGAGCGCCUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAG
AACAUCAGAGCGUGAAGGCCUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCG
AGAACCUGCGCCAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCCUACGUGCGCUA
CUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGCUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUG
CUGCCCUACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGCAAGAUCUUCACCACCAUCA
GCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGCCAGUUCCCCUGGGCCGUGCA
GACCUGGUACGACAGCCUGGGCGCCAUCAACAAGAUCAGGACUUCUGCAGAAG
CAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAGGUGGUGAUGGAGA
ACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGCUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCA
GAACAACAACAACCGCAAGACCAAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAAC
UUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGCGCG
GCCAGCUGCUGGCCGUGGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAU
GGUGAUAUUGGGCGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGCAAGAUAAGCACAGCGGCCGC
AUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACA
UCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACCGCUACCGCAGCGUGAUAAGGCCUG
CCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGC
GAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGCGGCCAGCGCGCCCGCAUCAGCCUGGGCCGCGC
CGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGCUACCUGGAC

20

30

40

50

GUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACA
AGACCCGCAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAU
CCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUCAGCGAGCUGCAG
AACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGU
UCAGCGCCGAGCGCCGCAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACCUGCUCAGCCUG
GAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGA
CCGGCGAGUUCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCAUCCUGAACCCTCAUCAACAGCAU
CCGCAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCUGGAGCGCCGCCUGAGCCUGGUGCCCGACAGCGAGCAGGG
CGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCCC
GCCGCCGCCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAA
CAUCCACCGCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAAGUGAGCCUGGGCCCCCAGGCCA
ACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCCGCCGCCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGA
GAUCAGCGAGGAGAUAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUG
GAGAGCAUCCCCGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGCGCUACAUCACCGUGC
ACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGGU
GGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCCCUGCAGGACAAG
GGCAACAGCACCCACAGCCGCAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACACAGCACCA
CAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGCGUGGGCCGACACCCUGCUGGCCAUG
GGCUUCUUCGCGGCCUGCCCCUGGUGCACACCCUGAUAACCGUGAGCAAGAUCC
UGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACAC
CCUGAAGGCCGGCGGCAUCCUGAACCVCUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGAC
GACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCG
GCGCCAUCGCCGUGGUGGCCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCC
CGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGCGCGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAG
CUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCCGACGCCCAUCUUCACCCACCCUGGUGACCA
GCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGCGCGCCUUCGGCCGCCAGCCCUACUUCGAGAC
CCUGUUCACAAAGGCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGC
ACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGCAGCAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUAUCG
CCGUGACCUUAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGCGAGGGCCGCGUGGGCAU
CAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAGC
AGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGCGCAGCGUGAGCCGCGUGUUAAGUUAUCG
ACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCUACAAGAACGGCCAG
CUGAGCAAGGUGAUGAUAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGC
CCAGCGGCGGCCAGAUACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGC
AACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGCGCGUGGGCC
UGCUGGGCCGCACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGCGCCU
GCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUCCAGAUCCGAGCGUGAGCUGGGACAGCAUACC
CUGCAGCAGUGGGCGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCAGAAGGUGUUAUCUUA
GCGGCACCUUCCGCAAGAACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAU
CUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGCGCAGCGUGAUCGAGCAGUCCCCGGC
AAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGCGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGC
AGCUGAUGUGCCUGGCCCGCAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCCUGCUGCUGGA
CGAGCCCAGCGCCCACCCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUAUCCGCCGCACCCUGA
AGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCCUGAUCUUGUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCAU
GCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGCCAGUACGAC
AGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGCGCAGCCUGUUCGCCAGGCCAUACGCCCCA
GCGACCGCGUGAAGCUUUUCCCCACCGCAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGCC
CCAGAUCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCCGCCUG
UAGCUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAA

10

20

30

40

50

CACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUACACUUAACAAAUGUUG
UCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCUUCAC
AUUCUAG

配列番号56 (mARM1947)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGCGUG
GUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGGCCCAUCCUGAGGAAGGGCUACAGGC
AGAGGCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGACAA
CCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGGGAGUGGGACAGGGAGCUGGCCAGCAAGAAGAAC
CCCAAGCUGAUCAACGCCCGUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGGUUCAUGUUCUACG
GCAUCUUCUGUACCUUGGGCGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCUGGG
CAGGAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGAGGAGCAUCGCCAUC
UACCUUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGCACC
CCGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGCAUGCAGAUGAGGAUCGCCAUGUUCAG
CCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUCAGC
AUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGGCC
UGGCCCUUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCCUGCAGGUGGCCCUGCUGAUGGG
CCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCUGAUC
GUGCUGGCCCUUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACC
AGAGGGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGGCUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAGAA
CAUCCAGAGCGUGAAGGCCUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCGAG
AACCUGAGGCAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGGUACU
UCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGCUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUGCU
GCCCUCAGCCCUGAUCAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUCUUCACCACCAUCAGC
UUCUGCAUCGUGCUGAGGAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCUCCUGGGCCGUGCAGA
CCUGGUACGACAGCCUGGGCGCCAUCAACAAGAUCAGGACUUCUGCAGAAGCA
GGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCACCGAGGUGGUGAUGGAGAAC
GUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGCUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGA
ACAACAACAACAGGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUU
CAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUCAACUUCAGAUUCGAGAGGGGC
CAGCUGCUGGCCGUGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAUGG
UGAUCAUGGGCGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGCAAGAUCAGCACAGCGGCAGGAU
CAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACAU
AUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGGUACAGGAGCGUGAUCAGGCCUGCC
AGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGCGA
GGGCGGCAUCACCCUGAGCGGCGGCCAGAGGGCCAGGAUCAGCCUGGCCAGGGCC
GUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUUGCUGGACAGCCCCUUCGGCUACCUGGACG
UGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAA
GACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAUC
CUGAUCUUCGACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGCAGA
ACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGUU
CAGCGCCGAGAGGAGGAACAGCAUCCUGACCGAGACACUGCACAGGUUCAGCCUG
GAGGGCGACGCCCCGUGAGCUGGACCGAGACAAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGA
CCGGCGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCTCAUCAACAGCAU
CAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGGAGGCUGAGCCUGGUGCCCGACAGCGAGCAGG
GCGAGGCCAUCCUGCCCAGGAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCUGCAGGCC
AGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGA
ACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCCCAGGCC

10

20

30

40

50

AACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGGAGGCUGAGCCAGGAGACAGGCCUGG
AGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAU
GGAGAGCAUCCCCGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACCGUG
CACAAGAGCCUGAUUCUUCGUGCUGAUCUGGUGGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGG
UGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCCUGCUGGGCAACACCCCCUGCAGGACAA
GGGCAACAGCACCCACAGCAGGAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACACAGCACCA
GCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGCGUGGCCGACACCCUGCUGGCCAU
GGGCUUCUUCAGGGGCCUGCCCCUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAUC
CUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACA
CCCUGAAGGCCGGCGGCAUCCUGAACAGGUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGA
CGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUC
GGCGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGC
CCGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGGGGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCA
GCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCCAUUCUACCCACCGUGGUGACC
AGCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGAGGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCGAGA
CACUGUCCACAAGGCCCGUGAACCGUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAG
CACCCUGAGGUGGUUCCAGAUGAGGAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUAUC
GCCGUGACCUUAUCAGCAUCCUGACCACCGGCCGAGGGCGAGGGCAGGGUGGGCA
UCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAG
CAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUAUC
GACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCCUACAAGAACGGCCA
GCUGAGCAAGGUGAUGAUCAUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGG
CCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGG
CAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGUGGGC
CUGCUGGGCAGGACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGGC
UGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCAUAC
CCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUAUCUUC
AGCGGCACCUUCAGGAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGA
UCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGGAGCGUGAUCGAGCAGUUCGCCGG
CAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGCGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAG
CAGCUGAUGUGCCUGGCCAGGAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUGCUGG
ACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUCAUCAGGAGGACCCUG
AAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCA
UGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAGUACGA
CAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUACAGCCCC
AGCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGC
CCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACAGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCU
GUAGAUAAUGUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCA
GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUAACUUA
CAAAUUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAA
GUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

40

配列番号 57 (mARM1948)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGAGGUCCCCUUGGAAAAAGCCUCCGUG
GUGUCUAAAUUGUUCUUCUCCUGGACAAGGCCCAUAUUGAGGAAAGGAUACAGGC
AGAGGUUGGAAUUGUCCGACAUUAUACCAGAUACCCUCCGUGGACUCCGCCGACAA
CUUGUCCGAAAAAUUGGAAAGGGAAUUGGGAAUAGGGAAUUGGCCUCCAAAAAAAC
CCCAAAUUGAUAAACGCCUUGAGGAGGUGCUUCUUCUGGAGGUUCAUGUUCUACG
GAAUAUUCUUGUACUUGGGAGAAGUGACAAAAGCCGUGCAGCCCUUGUUGUUGG

50

AAGGAUAAUAGCCUCCUACGACCCCGACAACAAAGAAGAAAGGUCCAUAAGCCAUA
UACUUGGGAAUAGGAUUGUGCUUGUUGUUCUAUAGUGAGGACAUAUGUUGUUGCAC
CCCGCCAUAUUCGGAUUGCACCACAUAAGGAAUGCAGAUGAGGAUAGCCAUGUUCU
CCUUGAUUAUACAAAAAAACAUAUGAAAUUGUCCUCCAGGGUGUUGGACAAAAUAUC
CAUAGGACAGUUGGUGUCCUUGUUGUCCAACAACUUGAACAAAUUCGACGAAGGA
UUGGCCUUGGCCACUUCGUGUGGAUAGCCCCUUGCAGGUGGCCUUGUUGAUGG
GAUUGAUUAGGGAAUUGUUGCAGGCCUCCGCCUUCUGCGGAUUGGGAUUUCUUGA
UAGUGUUGGCCUUGUUCAGGCCGGAUUGGGAAGGAUGAUGAUGAAAUAUAGGGA
CCAGAGGGCCGGAAAAUAUCCGAAAGGUUGGUGAUACAUAUCCGAAAUGAUAGAA
AACAUACAGUCCGUGAAAGCCUACUGCUGGGAAGAAGCCAUGGAAAAAAUGAUAG
AAAACUUGAGGCAGACAGAAUUGAAAUUGACAAGGAAAGCCGCCUACGUGAGGUA
CUUCAACUCCUCCGCCUUCUUCUUCUCCGGAUUCUUCGUGGUGUUCUUGUCCGUG
UUGCCCUACGCCUUGAUAAAAGGAAUAAUUAUUGAGGAAAAUAUUCACAACAAUAU
CCUUCUGCAUAGUGUUGAGGAUGGCCGUGACAAGGCAGUUCUCCUGGGCCGUGCA
GACAUUGGUAUGACUCCUUGGGAGCCAUAACAACAAAUACAGGACUUCUUGCAGAAA
CAGGAAUACAAAACAUAUGGAAUACAACUUGACAACAACAGAAGUGGUGAUGGAAA
ACGUGACAGCCUUCUGGGAAGAAGGAUUCGGAGAAUUGUUCGAAAAAGCCAAACA
GAACAACAACAACAGGAAAACAUCCAACGGAGACGACUCCUUGUUCUUCUCCAAC
UUCUCCUUGUUGGGAACACCCGUGUUGAAAGACAUAACUUCAAAAUAGAAAGGG
GACAGUUGUUGGCCGUGGCCGGAUCCACAGGAGCCGAAAAACAUCCUUGUUGAU
GGUGAUAAUUGGGAGAAUUGGAACCCUCCGAAGGAAAAUAACACUCCGGAAGG
AUUCCUUCUGCUCCAGUUCUCCUGGAUAAUGCCCGGAACAUAUAAAGAAAACA
UAAUAUUCGGAGUGUCCUACGACGAAUACAGGUACAGGUCCGUGAUAAAAGCCUG
CCAGUUGGAAGAAGACAUAUCCAAAUUCGCCGAAAAAGACAACAUAUGUGUUGGGA
GAAGGAGGAAUAACAUAUGUCCGGAGGACAGAGGGCCAGGAUAUCCUUGGCCAGGG
CCGUGUACAAAGACGCCGACUUGUACUUGUUGGACUCCCCUUCGGAUACUUGGA
CGUGUUGACAGAAAAAGAAUAUUCGAAUCCUGCGUGUGCAAAUUGAUGGCCAAC
AAAACAAGGAUAUUGGUGACAUCCAAAAUGGAACACUUGAAAAAAGCCGACAAAA
UAUUGAUAAUUGCACGAAGGAUCCUCCUACUUCUACGGAACAUAUCUCCGAAUUGCA
GAACUUGCAGCCCGACUUCUCCUCCAAAUUGAUGGGAUGCGACUCCUUGACCAG
UUCUCCGCCGAAAGGAGGAACUCCAUAUUGACAGAAACAUAUGCACAGGUUCUCCU
UGGAAGGAGACGCCCCGUGUCCUGGACAGAAACAAAAAAACAGUCCUUCAAACA
GACAGGAGAAUUCGGAGAAAAAAGGAAAAACUCCAUAUUGAACCCCAUAAACUCC
AUAAGGAAAUUCUCCAUAUGUGCAGAAAACACCCUUGCAGAUGAACGGAAUAGAAG
AAGACUCCGACGAACCCUUGGAAAGGAGGUUGUCCUUGGUGCCCGACUCCGAACA
GGGAGAAGCCAUAUUGCCCAGGAUAUCCGUGAUAUCCACAGGACCCACAUAUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGUCCGUGUUGAACUUGAUGACACACUCCGUGAACCAGGGAC
AGAACAUAACAGGAAAAACAACAGCCUCCACAAGGAAAGUGUCCUUGGCCCCCA
GGCCAACUUGACAGAAUUGGACAUAUACUCCAGGAGGUUGUCCAGGAAACAGGA
UUGGAAAUAUCCGAAGAAUAACGAAGAAGACUUGAAAGAAUGCUUCUUCGAUG
ACAUGGAAUCCAUAACCCGCCGUGACAACAUGGAACACAUAUACUUGAGGUACAUAAC
AGUGCAUAAAUCCUUGAUAAUUCGUGUUGAUUAGGUGCUUGGUGAUAAUUCUUGGC
UGAAGUGGCCGCCUCCUUGGUGGUGUUGUGGUUGUUGGGAAACACACCCUUGCAG
GACAAAGGAAACUCCACACACUCCUCCAACAACUCCUACGCCGUGAUAAUAACA
CCACAUCCUCCUACUACGUGUUCUACAUAUACGUGGGAGUGGCCGACACAUAUGU
GGCCAUGGGAUUCUUCAGGGGAUUGCCCUUGGUGCACACAUAUGAUAAACAGUGUCC
AAAAUAUUGCACCAAAAAUGUUGCACUCCGUGUUGCAGGCCCCCAUGUCCACA
UGAACACAUAUGAAAGCCGGAGGAAUAUUGAACAGGUUCUCCAAGACAUAAGCCA
AUUGGACGACUUGUUGCCCUUGACAUAUUCGACUUCAUACAGUUGUUGUUGAU
AGUGAUAGGAGCCAUAAGCCGUGGUGGCCGUGUUGCAGCCUACAUAUUCGUGGCC

10

20

30

40

50

ACAGUGCCCGUGAUAGUGGCCUUCAUAAUGUUGAGGGCCUACUUCUUGCAGACAU
CCCAGCAGUUGAAACAGUUGGAAUCCGAAGGAAGGUCCCCCAUAUUCACACACUU
GGUGACAUCCUUGAAAGGAUUGUGGACAUUGAGGGCCUUCGGAAGGCAGCCCUAC
UUCGAAACAUUGUUCCACAAAGCCUUGAACUUGCACACAGCCAACUGGUUCUUGU
ACUUGUCCACAUUGAGGGUGGUUCCAGAUGAGGGAUAGAAAUGAUUUCGUGAUAU
UCUUCAUAGCCGUGACAUAUUAUCCAUAUUGACAACAGGAGAAGGAGAAGGAAG
GGUGGGAAUAUAUUGACAUUGGCCAUGAACAUAAUGUCCACAUUGCAGUGGGCC
GUGAACUCCUCCAUAAGACGUGGACUCCUUGAUGAGGUCCGUGUCCAGGGUGUUA
AAUUCAUAGACAUGCCACAGAAGGAAAACCCACAAAUAUCCACAAAACCCUACAA
AAACGGACAGUUGUCCAAAGUGAUGAUAAUAGAAAACUCCACAGUGAAAAAAGAC
GACAUAUGGCCCUCCGGAGGACAGAUGACAGUGAAAGACUUGACAGCCAAAUACA
CAGAAGGAGGAAACGCCAUUAUUGGAAAACAUAUCCUUCUCCAUAUCCCCCGGACA
GAGGGUGGGAUUGUUGGGAAGGACAGGAUCCGGAAAAUCCACAUUGUUGUCCGCC
UUCUUGAGGUUGUUGAACACAGAAGGAGAAAUAACAGAUAGACGGAGUGUCCUGGG
ACUCCAUAACAUAUGCAGCAGUGGAGGAAAGCCUUCGGAGUGAUACCCACAGAAAGU
GUUCAUAUUCUCCGGAACAUAUCAGGAAAAACUUGGACCCCUACGAACAGUGGUCC
GACCAGGAAAUUUGGAAAGUGGCCGACGAAGUGGGAUUGAGGUCCGUGAUAGAAC
AGUUCCCCGGAAAAUUGGACUUCGUGUUGGUGGACGGAGGAUGCGUGUUGUCCCA
CGGACACAAACAGUUGAUGUGCUUGGCCAGGUCCGUGUUGUCCAAGCCAAAUA
UUGUUGUUGGACGAACCCUCCGCCACUUGGACCCCGUGACAUAACAGAUAAUAA
GGAGGACAUAUGAAACAGGCCUUCGCCGACUGCACAGUGAUUAUUGUGCGAACACAG
GAUAGAAGCCAUGUUGGAAUGCCAGCAGUUCUUGGUGAUAGAAGAAAACAAGUG
AGGCAGUACGACUCCAUAACAGAAAUUGUUGAACGAAAGGUCCUUGUUCAGGCAGG
CCAUAUCCCCCUCCGACAGGGUGAAAUUGUUCCCCCACAGGAACUCCUCCAAUG
CAAUCCAACCCCAAGAUAGCCGCCUUGAAAGAAGAAACAGAAGAAGAAGUGCAG
GACACAAGGUUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUA
CCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCA
ACUUAACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUAUCGUAUCUGCUCCUA
AUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUAUCUAG

10

20

30

40

50

配列番号 58 (mARM2047)

UCAACACAACAUAUAACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCAACAAGAACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCUUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGCCCUUGCUGAU
GGGGCUGAUUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCCUUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCCGGCAAGAUACGCGAGAGACUGGUGAUACACAGCGAGAUGAUCGA
GAACAUCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGU

GCUGCCCUACGCCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUCUUCACCAUCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUCAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGAUAAGCACAGCGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCUACACAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCUUCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAUUCUUCACCCACCGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUUCACAAGGCCCGUAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUAGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGU

10

20

30

40

50

GGGCCUGCUGGGAAGAACC GGCGAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGGCGAGAUCCAGAUCCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUCAU
CUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAG
GAGAUUCUGGAAGGUGGCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCGUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAA
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGA
GGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCCGAGGAGAACAAGGUGCGGCAG
UACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUA
GCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUC CCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAG
CAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACC
AGGCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUA
AACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUAC
ACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAA
AGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

配列番号 59 (mARM2048)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUCAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAAGGAUACA
GACAGCGCCUGGAACUGAGCGACAUAUACCAAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUAAGCGAGAAGCUGGAAAGAGAAUGGGAUAGGGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUCAUAACGCCCGUGCGGCGAUGCUCUUCUGGAGGUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUCACCAAGGCAGUACAGCCCCUCCUGCU
GGGCAGAAUCAUAGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAACGCAGCAUCGCG
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACACUGCUCCUAC
ACCCCGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUCAUCGGAUUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUAGACAAGAUC
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAAG
GACUGGCACUGGCACACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAAGUGGCACUCCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGGCGAGCGCCUUCUGCGGACUGGGCUUCUG
AUAGUCCUGGCCUGUUCAGGCCGGGCUAGGGAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGGGCGGGGAAGAUACGCGAGAGACUCGUGAUACACAGCGAGAUGAUCGA
GAACAUCCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAAGAGGCAUUGGAGAAGAUCAUC
GAGAACCUGAGACAGACAGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCAGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUCUUCUGAGCGU
GCUGCCCUCACGCACUAAUCAAGGGAAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACAACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCGGUCACCCGGCAGUUC CCGGGCCGUAC
AGACAUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUACAGGACUUCUGCAGAA
GCAAGAGUACAAGACACUGGAGUACAACCUGACGACCACAGAAGUAGUGAUGGAG
AACGUAACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGGGAGCUGUUCGAGAAAGCAAAGC
AGAACAACAACAACCGGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUCUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUCCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUAGAGAGG
GGACAGCUGCUGGCGGUGGCCGGAAGCACCGGAGCAGGCAAGACCAGCCUGCUAA
UGGUGAUCAUGGGGAGAACUGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAG
GAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACCGCUACAGAAGCGUCAUCAAGGCAU
GCCAACUAGAAGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUAUGUGCUGGG

10

20

30

40

50

AGAAGGCGGAAUCACACUGAGCGGAGGCCAACGAGCAAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUAUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUAG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUAUUCGAAAGCUGCGUCUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUCACCAGCAAGAUGGAACACCUGAAGAAAGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAAGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACAUCAGCGAACUCC
AGAACCUACAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUCAUGGGAUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCAGAGAGACGGAACAGCAUCCUAACCGAGACACUGCACAGGUUCAGC
CUGGAAGGAGACGCCCCCGUCAGCUGGACAGAGACGAAGAAACAGAGCUUCAAC
AGACCGGAGAGUUCGGGGAGAAACGCAAGAACAGCAUCCUCAACCCAAUCAACAG
CAUACGAAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAA
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUACCAGACAGCGAGC
AGGGAGAGGGCGAUACUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACGCUGCA
GGCACGAAGGCGCCAGAGCGUCCUGAACCUGAUGACACACAGCGUGAACCAAGGC
CAGAACAUCCACCGAAGACAACCGCAAGCACAAAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACA
GGCAAACCUGACCGAACUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUACAGCGAAGAGAUCAACGAAGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUACCAGCAGUGACCACAUGGAACACAUAACCUGAGGUACAUCAC
CGUCCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGC UAAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCA
GAGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCCUCCUGGGAAACACCCACUGCAAG
ACAAAGGGAACAGCACCCACAGCAGGAACAACAGCUACGCAGUGAUAUCACCAG
CACCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUAGCCGACACCCUGCUG
GCCAUGGGGAUUCUUCAGAGGCCUACCACUGGUGCACACCCUAAUCACAGUGAGCA
AGAUCCUGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAAGCACCCAUAGAGCACCCU
CAACACGCUGAAGGCAGGCGGGAUCCUGAACAGGUUCAGCAAGGACAUAAGCCAUC
CUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCG
UGAUCGGAGCCAUAAGCAGUGGUCGAGUGCUGCAACCCUACAUCUUCGUGGCAAC
AGUGCCAGUGAUAGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCAUACUCCUCCAAACCAGC
CAGCAACUCAAGCAGCUGGAAAGCGAAGGCAGGAGCCCAAUCUUCACCCACCUGG
UGACAAGCCUGAAGGGACUCUGGACACUGAGGGCCUUCGGACGGCAGCCCUACUU
CGAAACCCUGUCCACAAAGCCCUGAACCCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUAC
CUGAGCACACUGCGCUGGUUCCAAAUGAGAAUAGAAAUGAUCUUCGUAUCUUCU
UCAUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACAACAGGAGAAGGAGAAGGAAGAGU
GGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACACUGCAGUGGGCCGUG
AACAGCAGCAUAGACGUGGACAGCCUGAUGCGAAGCGUGAGCCGAGUCUUAAGU
UCAUCGACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCUACAAGAAC
GGCCAACUCAGCAAGGUGAUGAUAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAAGACGACA
UCUGGCCCAGCGGGGGCCAAUGACCGUCAAGACCUCACAGCCAAGUACACAGA
AGGCGGAAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGG
GUGGGCCUCCUGGGAAGAACC GGAAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCC
UGAGACUACUGAACACCGAAGGCGAGAUCCAGAU CGACGGCGUGAGCUGGGACAG
CAUCACCCUGCAACAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUACCACAGAAGGUGUUC
AUCUUCAGCGGAACCUUCAGGAAGAACCUGGACCCCUACGAACAGUGGAGCGACC
AGGAGAUUCUGGAAGGUGGCAGACGAGGUGGGGCU CAGAAGCGUGAUAGAACAGU
CCCCGGGAAGCUGGACUUCGUCCUGGUGGACGGGGGCGUGCUCCUAAGCCACGGC
CACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUCAGCAAGGCGAAGAUCUGC
UGCUGGACGAACCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUAACAUAACCAGAUCAUCCGGAG
AACCUGAAGCAGGCAUUCGCCGACUGCACAGUAAUCCUCUGCGAACACAGGAUA
GAAGCAAUGCUGGAAUGCCAACAGUUC CUGGUCAUCGAAGAGAACAAAGGUGCGGC
AGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUCUUC CGGCAAGCCAU
CAGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUC CCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAG

10

20

30

40

50

AGCAAGCCCCAGAU CGCCGCCUGAAGGAAGAGACCGAGGAAGAGGUGCAGGACA
CCAGGCUGUGAAUAAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAC
UAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUU
ACACUUACAAA AUGUUGUCCCCCAA AUGUAGCCA UUCGUAUCUGCUCCUAAUAA
AAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

配列番号 60 (mARM2049)

AUUAUUAUAUCAAACAAAAGCCGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGG
CUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGG
CUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGC
GCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCA
AGAAGAACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAU
GUUCUACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUG
CUGCUGGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCA
UCGCCAUUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCUGUGAGGACCCUGCU
GCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUAUCGGAUUGCAGAUGAGAAUCGCC
AUGUUCAGCCUGAUCAACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACA
AGAUCAGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGA
CGAGGGACUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGGCCUG
CUGAUGGGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCU
UCCUGAUCGUGCUGGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUA
CAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAU CAGCGAGAGACUGGUGAU CACCAGCGAGAUG
AUCGAGAACAUC CAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGA
UGAUCGAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCCGCCUACGU
GAGAUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUG
AGCGUGCUGCCCUACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCA
CCAUCAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCUUCCUGGGC
CGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUG
CAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAGGAGGUGUGA
UGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGC
CAAGCAGAACAACAACAAGAACAGAAAGACAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUC
AGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCG
AGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCU
GCUGAUGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGC
GGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGG
AGAACAUAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAA
GGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUG
CUGGGAGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGG
CAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUA
CCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUG
GCCAACAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCG
ACAAGAUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGA
GCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUC
GACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGU
UCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUU
CAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAUCCUGAACCCTAACUC
AACAGCAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCA
UCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAG
CGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCC
UGCAGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCA
GGGCCAGAACAUCACAGGAAGACCAACCGCCAGCACCAAGGUGAGCCUGGGCC

10

20

30

40

50

CACAGGCCAACCUAGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGAC
CGGCCUGGAGAUCAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUC
GACGACAUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACA
UCACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCU
GGCCGAGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUAC
CAGCACCAAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUG
CUGGCCAUUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGA
GCAAGAUCCUGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCAC
CCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCC
AUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGA
UCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGC
CACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACC
AGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAAUCUUCACCCACC
UGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUA
CUUCGAGACCCUGUUCACAAAGGCCUGAACCGCAGCACCCGCCAACUGGUUCCUG
UACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUAGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCU
UCUUCAUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAG
AGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCC
GUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUA
AGUUCAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACA
GAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUAGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGAC
GACAUCUGGCCCAGCGGCCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACA
CCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUACAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCA
GAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCC
UUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGACGCGGUGAGCUGGG
ACAGCAUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGU
GUUCAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGC
GACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGC
AGUUCGCCCGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGUGCUGCUGAGCCA
CGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAU
CUGCUGCUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCA
GAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGGUGCGAGCACAG
GAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUG
CGGCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGG
CCAUCAGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUG
CAAGAGCAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAG
GACACCAGGCUGUAGAUAAUGUAACUCGAGGCUGGAGCCUCGGUAGCCGUUCCUC
CUGCCCGCUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCUCCUUGCACCGGCCCUUCCUG
GUCUUGAUAUAAGUCUGAGUGGGCAUCUAG

10

20

30

40

配列番号 61 (mARM2088)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC

50

AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCCGCGUGCUGGACAAGAUC
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGGCCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGGCCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGGCCAGCGCCUUCUGCGGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGGCCUGUUCAGGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGCGCGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGA
GAACAUCCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCCUACGCCUGAUC AAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCCACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCCACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGCGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGGCGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCAGGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACCGCUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCCAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCCACAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCCAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA

10

20

30

40

50

GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGGCAGGAGCCCAAUCUUCACCCACCUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUUCCACAAGGCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGAGAGGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGGCCGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCUACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCAUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUAGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGCGCGU
GGGCCUGCUGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCGAGUCCAGAUCCGAGCGUGAGCUGGGACAGCA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUCAU
CUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAG
GAGAUCUGGAAGGUGGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCGUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAAC
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCGAG
GCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCAGU
ACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCAG
CCCCAGCGACAGGGUGAAGCUUUUCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAGC
AAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCA
GGCUGUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAA
ACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUACA
CUUACAAA AUGUUGUCCCCCAA AUGUAGCCAUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAA
GAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

40

50

配列番号62 (mARM2089)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGCGCAGCCCCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCCGCCCAUCCUGCGCAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCUUCUGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGCGCGAGUGGGACCGCGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCUAAGCUGAUCAACGCCUGCGCCGCGUGCUUCUUCUGGCGCUUCAUGUUCU
ACGGCAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGCCGCAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCA
UCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGCGCACCCUGCUGCUGCA
CCCCGCCAUUCUGGCCUGCACCAUUCGGCAUGCAGAUGCAGCAUCGCCAUGUUC
AGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUCA
GCAUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACUGAACAAGUUCGACGAGGG
CCUGGGCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCCCUGCAGGUGGGCCUGCUGAUG
GGCCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGA
UCGUGCUGGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCCGCAUGAUGAUGAAGUACAGAGA
CCAGCGCGCCGGCAAGAUACGCGAGCGCCUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAG
AACAUCCAGAGCGUGAAGGCCUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCG
AGAACCUGCGCCAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCCUACGUGCGCUA
CUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGCUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUG
CUGCCCUACGCCUGAUCAAAGGGCAUCAUCCUGCGCAAGAUCUUCACCACCAUCA

GCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGCA
GACCUUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUCCUGCAGAAG
CAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAGA
ACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGCUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCA
GAACAACAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAAC
UUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUCAACUUCAAGAUCCAGCGCG
GCCAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCUCACUGCUGAU
GGUGAUCAUGGGCGAGCUGGAGCCUAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGCCGC
AUCUCAUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACA
UCAUCUUCGGUGUGAGCUACGACGAGUACCGCUACCGCAGCGUGAUCAAGGCCUG
CCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGA
GAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGGCGGCCAGAGGGCCCGCAUCAGCCUGGCCCGCGC
CGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGGAC
GUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACA
AGACCCGCAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAU
CCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGCAG
AACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGU
UCAGCGCCGAGCGCCGCAACAGCAUCCUGACCAGACCCUGCACCUGCUCAGCCUG
GAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCAGACCAAGAAGCAGUCUUCUACAAGCAGA
CCGGCGAGUUCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCAUCCUGAACCCTCAUCAACAGCAU
CCGCAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCUGGAGCGCCGCCUGAGCCUGGUGCCCGACAGCGAGCAGGG
CGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGGCC
GCCGCCGCCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAA
CAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGUGAGCCUGGCCCCUCAGGCCA
ACCUGACCAGCUGGACAUCUACAGCCGCGAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGA
GAUCAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUG
GAGAGCAUCCCCGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGCGCUACAUCACCGUGC
ACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCCGAGGU
GGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCUCUGCAGGACAAG
GGCAACAGCACCCACAGCCGCAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACACAGCACCA
CAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGCCAUG
GGCUUCUUCGCGGCCUGCCCCUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAUC
UGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGGCCCCAUGAGCACCCUGAACAC
CCUGAAGGCCGGUGGCAUCCUGAACCUCUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGAC
GACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCG
GCGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCC
CGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGCGCGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAG
CUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCCGCGAGCCCCAUCUUCACCCACCGUGACCA
GCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGCGCGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCGAGAC
CCUGUUCACAAAGGCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGC
ACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGCAGCAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUCUUCG
CCGUGACCUCUUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGCGAGGGACGCGUGGGCAU
CAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAGC
AGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUAUCG
ACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCCUACAAGAACGGCCAG
CUGAGCAAGGUGAUGAUCUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGC
CCAGCGGGCGGCCAGAUACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGC
AACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCUCAAUCAGCCCCGGCCAGCGCGUGGGCC
UGCUGGGCCGCACCGGCUCAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGCGCCU

10

20

30

40

50

GCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAU CGACGGCGUGAGCUGGGACAGCAUCACC
CUGCAGCAGUGGGCGCAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCAGAAGGUGUUAUCUUCU
CUGGCACCUUCCGCAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAU
CUGGAAGGUGGGCCGACGAGGUGGGCCUGCGCAGCGUGAU CGAGCAGU UCCCCGGC
AAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGC
AGCUGAUGUGCCUGGCCCCGAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGA UCCUGCUGCUGGA
CGAGCCCAGCGCCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUCAUCCGCCGCACCCUGA
AGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCAU
GCUGGAGUGCCAGCAGU UCCUGGUGAU CGAGGAGAA CAAGGUGCGCCAGUACGAC
UCCA UCCAGAAGCUGCUGAACGAGCGCAGCCUGU UCCGCCAGGCCAU CAGCCCCA
GCGACCGCGUGAAGCUUU UCCCCACCGCAACAGCAGCAAGUGCAAGUCUAAGCC
CCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCCGCCUG
UAGAU AAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUU ACCACUAAACCAG
CCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUAACUAC
AAAAUGUUGUCCCCCAA AUGUAGCCA UUCGUAUCUGCUCCUAUAUAAAAGAAAG
UUUCUUCACA UUCUAG

10

配列番号 63 (mARM2090)

UCAACACAACAUUAUACAAAACA AACGAAUCUAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCCA UCCUGAGGAAGGGCUACC
GCCAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCUGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACCGCGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCUAAGCUGAUCAACGCCCGUGCGGCGCUGCUUCUUCUGGCGCUUCAUGUUCU
ACGGCAUCUUCUGUACCUGGGCGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGCCGCAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCGUGCGCACCCUGCUGCUGC
ACCCCGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUCAUCGGCAUGCAGAUGCGCAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCCGCGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GCCUGGCCCGUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCUCUGCAGGUGGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCCGUGUCCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACCGCG
ACCAGCGCGCCGGCAAGAU CAGCGAGAGACUGGUGAU CACCAGCGAGAUGAU CGA
GAACA UCCAGUCUGUGAAGGCCUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGCGCCAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGCGCU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGCCUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCCUACGCCCGUAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAU CUUACCAUCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGCCAGU UCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGCGCCAUCAACAAGAUCCAGGACU UCCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGCUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGCGC
GGCCAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGCGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGACG
CAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACCGCUACCGCAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGCGGCCAGAGGGCCCGCAUCAGCCUGGCAAGA

20

30

40

50

GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGCUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCCGCAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACCGCUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGUCCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGCGAGUUCGGCGAGAAGCGCAAGAACUCUAUCCUGAACCCCAUCAACAG
CAUCCGCAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGCGCCGCCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAAGUGAGCCUGGCCCCACAG
GCCAACCUAGACCGAGCUGGACAUCUACAGCCGCCGCCUGUCUCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCCCGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGCGCUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCG
AGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCCGCAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACACAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGCGUGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCCCUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGGCCGGCGGCAUCCUGAACCGCUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUAGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGCCCCAUCUUCACCCACCUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUCG
AGACCCUGUUCACAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGCAGCAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGAGAGGGCAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGCAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUAGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUAGCCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUACGCUUCUCAAUCAGCCCCGGCCAGCGCGU
GGGCCUGCUGGGACGCACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUCCAGAUCCAGCGGCGUGAGCUGGGACUCAA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUAU
CUUCAGCGGCACCUUCCGCAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAG
GAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCCGCUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCAGUGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUAUCAGAAGAA
CCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCGA
GGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGCCAG
UACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGCCAGGCCAUCA
GCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUUUUCCCCACCGCAAACAGCAGCAAGUGCAAGAG
CAAGCCCCAGAUCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACC

10

20

30

40

50

AGGCUGUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUA
AACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUAC
ACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAA
AGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

配列番号64 (mARM2091)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGCGCAGCCCCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCCGCCCAUCCUGAGGAAGGGCUACC
GCCAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCUAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGCGCGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCCGUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGCCGCAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCA
UCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGCGCACCCUGCUGCUGCA
CCCCGCCAUUCUUGGCCUGCACCACAUCGGCAUGCAGAUGCGCAUCGCCAUGUUC
AGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCCGCGUGCUGGACAAGAUA
GCAUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGG
ACUGGGCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCUCUGCAGGUGGGCCUGCUGAUG
GGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGA
UCGUGCUGGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACCGCGA
CCAGCGCGCCGGCAAGAUCAGCGAGCGCCUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAG
AACAUCCAGAGCGUGAAGGCCUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCG
AGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCCUACGUGAGAU
CUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGCUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGUG
CUGCCCUACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGCAAGAUCUUCACCACCAUCU
CAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGCA
GACCUGGUACGACAGCCUGGGCGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAAG
CAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAGGUGGUGAUGGAGA
ACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCA
GAACAACAACAACCGCAAGACCGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAAC
UUCAGCCUGCUGGGCACCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGCGCG
GCCAGCUGCUGGGCCUGGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAU
GGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCUAGCGAGGGCAAGAUAAGCACAGUGGACGC
AUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCUGGGACCAUCAAGGAGAACA
UCAUCUUCGGCGUGUCCUACGACGAGUACCGCUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCUG
CCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGA
GAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGCGCGCCAGAAUCAGCCUGGCCAGAG
CCGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCUUCGGCUACCUGGA
CGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAAC
AAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGA
UCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGCA
GAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAG
UUCAGCGCCGAGCGCCGCAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACCGCUUCAGCC
UGGAGGGCGACGCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCA
GACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCCAUCAACAGC
AUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGG
AGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGCGCCGCCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGCA
GGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGG
CCGCGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCA

10

20

30

40

50

GAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCUCCACCCGCAAAGUGAGCCUGGCCCCACAGG
CCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCCGCCGCGUGAGCCAGGAGACCGGCCUG
GAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACA
UGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGCGCUACAUCACCGU
GCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAG
GUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGACA
AGGGCAACAGCACCCACAGCCGCAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACACAGCACC
AGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGCGUGGCCGACACCCUGCUGGCCA
UGGGCUUCUUCGCGGCCUGCCCCUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAU
CCUGCACCAACAAGAUUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAAC
ACCCUGAAGGCCGGUGGCAUCCUGAACCUCUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGG
ACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAU
CGGCGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUG
CCCGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGC
AGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCCGAGUCCAAUCUUCACCCACCUGGUGAC
CAGCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGCGCGCCUUCGGCCGCCAGCCCUACUUCGAG
ACCCUGUCCACAAGGCUCUGAACCUGCACACCCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGA
GCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGCAGCAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUCAU
CGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGCAGAGUGGGC
AUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACU
CCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCCGCGUGUUCAAGUUCAU
CGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCUACAAGAACGGCC
AGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUG
GCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCG
GCAACGCCAUCCUGGAGAACAUACGCUUCUCAAUCAGCCCCGGCCAGCGCGUGGG
CCUGCUGGGACGCACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGA
CUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUCCAGACGGCGUGUCUUGGGACUCAAUCA
CCCUGCAGCAGUGGGCGCAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUCAUCUU
CAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGGAG
AUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGCGCAGCGUGAUCGAGCAGUUCCCCG
GCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGCGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAA
GCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUGCUG
GACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUCAUCCGCAGAACCCU
GAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUUGCGAGCACCGCAUCGAGGCC
AUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGCCAGUACG
ACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGCGCAGCCUGUUCGCGCAGGCCAUACAGCCC
CAGCGACCGCGUGAAGCUUUUCCCCACCGCAACAGCAGCAAGUGCAAGUCUAAG
CCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGC
UGUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACC
AGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUAACUU
ACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAA
AGUUUCUUCACAUCUAG

10

20

30

40

配列番号65 (mARM2092)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAUUAAGCAAUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGCGCAGCCCCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGAGCAAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCCGCCCAAUCCUGCGCAAGGGCUACC
GCCAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACCGCGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCUAAGCUGAUAACGCCCGUGCGGGCGUGCUUCUUCUGGGCGUUCAUGUUCU

50

ACGGCAUCUUCCUGUACCUGGGCGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGCCGCAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCA
UCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGCGCACCCUGCUGCUGCA
CCCCGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGCAUGCAGAUGCGCAUCGCCAUGUUC
AGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCCGCGUGCUGGACAAGAUA
GCAUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGG
CCUGGGCCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGGCCCUGCUGAUG
GGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGA
UCGUGCUGGGCCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAGA
CCAGCGCGCCGGCAAGAUCAGCGAGCGCCUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGAG
AACAUCCAGUCUGUGAAGGCCUACUGCUGGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCG
AGAACCUGCGCCAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCCUACGUGCGCUA
CUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGCCUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUG
CUGCCCUACGCCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGCAAGAUCUUCACCACCAUCA
GCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGCCAGUUCCCCUGGGCCGUGCA
GACCUGGUACGACUCUCUGGGCGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAAG
CAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAGA
ACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGCUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCA
GAACAACAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAAC
UUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUCAACUUCAAGAUCCAGCGCG
GCCAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGCAGCACCGGCCGCCGGAAGACCAGCCUGCUGAU
GGUGAUCAUGGGCGAGCUGGAGCCUAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGCAGA
AUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCUGGGCACCACCAUCAAGGAGAACA
UCAUCUUCGGCGUGUCCUACGACGAGUACCGCUACCGCAGCGUGAUCAAGGCCUG
CCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGA
GAGGGCGGCAUACCCUGAGCGGGCGGCCAGCGCGCCCCGCAUCAGCCUGGGCCGCGC
CGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUCGGCUACCUGGAC
GUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACA
AGACCCGCAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAU
CCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGCAG
AACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGU
UCAGCGCCGAGCGCCGCAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACCGCUUCAGCCUG
GAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUCUUAAGCAGA
CCGGCGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCACCAUAACAGCAU
CCGCAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCUCUGGAGCGCCGCCUGUCCUGGUGCCCGACAGCGAGCAGG
GCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCC
CGCCGCCGCCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGA
ACAUCCACCGCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAAGUGAGCCUGGGCCCCACAGGCC
AACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGACGCCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGG
AGAUCAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAU
GGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUUGGAACACCUACCUGCGCUACAUCACCGUG
CACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGCCGAGG
UGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGACAA
GGGCAACAGCACCCACAGCCGCAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGCACCA
GCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGCGUGGGCCGACACCCUGCUGGCCAU
GGGCUUCUUCGCGGCCUGCCCCUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAUC
CUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACA
CCUGAAGGCCGGUGGGCAUCCUGAACCVCUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGA
CGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUC

10

20

30

40

50

GGCGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGC
CAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGCGCGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCA
GCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCCGCGAGCCCCAUCUUCACCCACCUGGUGACC
AGCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGCGCGCCUUCGGCCGCCAGCCUUAUCUUCGAGA
CCCUGUUCCACAAGGCUCUGAACCUGGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAG
CACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGCAGCAGCAGAUCAUCUUCGUGAUCUUCUUAUC
GCCGUGACCUUAUCAGCAUCCUGACCAACCGGCGAGGGCGAGGGCCGCGUGGGCA
UCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAG
CAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGCGCAGCGUGAGCCGCGUGUUAAGUUAUC
GACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCCUACAAGAACGGCCA
GCUGAGCAAGGUGAUGAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGG
CCCAGCGGCGGCCAGAUAGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGG
CAACGCCAUCCUGGAGAACAUUCUCCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGCGCGUGGGC
CUGCUGGGCCGACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGCGCC
UGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAUCCGAGCGUGUCUUGGGACAGCAUAC
CCUGCAGCAGUGGCGCAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUAUCUUC
AGCGGCACCUUCCGCAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGA
UCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGCGCAGCGUGAUCGAGCAGUCCCCGG
CAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGCGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAG
CAGCUGAUGUGCCUGGCCCGCAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUGCUGG
ACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUAUCCGCCGCACCCUG
AAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCA
UGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAGUACGA
CAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGCCAGGCCAUACAGCCCC
AGCGACCGCGUGAAGCUUUUCCCCACCGCAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGC
CCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCU
GUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCA
GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUAACUUA
CAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUCUGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAA
GUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

配列番号66 (mARM2093)

UCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCCCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUAUCCUAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUCAUCGGAAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCUUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCUCUGCAGGUGGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCUUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGA
GAACAUCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAGAAGAUCAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU

40

50

ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCCUACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUAUGGGAGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACUCUGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACCCAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUAACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGUGGGGAUCCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAAUCUUCACCCACCUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUUCACAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUAGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG

10

20

30

40

50

GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGU
GGGCCUGCUGGGAAGAACC GGCGAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAU CGACGGCGUGAGCUGGGACUCAA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUCAU
CUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAG
GAGAU CUGGAAGGUGGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAU CGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCGUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAU CUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUC CUGCUG
CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAA
CCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGA
GGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUC CUGGUGAU CGAGGAGAACAAGGUGCGGCAG
UACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCA
GCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUC CCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAG
CAAGCCCCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACC
AGGCUGUAGAU AAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUA
AACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUAC
ACUUA CAAAAUGUUGUCCCCCAA AUGUAGCCAUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAA
AGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

配列番号67 (mARM2094)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUGAGCAAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACUCUGCCGA
CAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCCGUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUC CUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGA AUGCAGAU GAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAU CUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCC CUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGCC CUGCUGAU
GGGGCUGAU CUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUC CUG
AUCGUGCUGGCC CUGUUC CAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAU CAGCGAGAGACUGGUGAU CACCAGCGAGAUGAU CGA
GAACAUC CAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUA CAAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUC CUGUCUGU
GCUGCCC UACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUC CUGCGGAAGAU CUUACCACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUC CCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUC CUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCC CUGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAU CAUGGGAGAGCUGGAGCCAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCU

20

30

40

50

GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCGAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGUCCUGGACCAGACCAAGAAGCAGUCUUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAAUCAACUC
UAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCA
GGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGC
CAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACA
GGCCAACCUGACCAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCAC
CGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCC
GAGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGG
ACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGC
ACCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGG
CCAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAA
GAUCCUGCACCCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUG
AACACCCUGAAGGCCGGUGGGAUCCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCC
UGGACGACCUGCUGCCUCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGU
GAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCUACAUCUUCGUGGCCACC
GUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCC
AGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAAUCUUCACCCACCUGGU
GACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUC
GAGACCCUGUUCACAAGGCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACC
UGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCU
CAUCGCCGUGACCUUAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGUG
GGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGA
ACUCCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUU
CAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUAGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
CUGGCCAGCGGGCGGCCAGAUAGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAG
GGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGG
UGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCU
GAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGC
AUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCACACAGAAGGUGUUA
UCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCA
GGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCC
ACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAUUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCU
GCUGGACGAGCCAGCGCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGA
ACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCG
AGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCA
GUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUC

10

20

30

40

50

AGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGA
GCAAGCCCCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACAC
CAGGCUGUAGAU AAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACU
AAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUA
CACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAA AUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

配列番号68 (mARM2095)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCCCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAUUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAUUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCACUGCAGGUGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCAACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUC CAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCC UACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCAACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGAAG
AAUCUCAUUCUGCAGCCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACC CAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC

10

20

30

40

50

AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAGGAGCCUGGCCCCUCAG
GCCAACCGUACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCAUUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGUCCAAUCUUCACCCACCCUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUCG
AGACCCUGUUCACAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGU
GGGCCUGCUGGGAAGAACC GGCU CAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCACACAGAAGGUGUUAU
CUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAG
GAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGUGCGUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAA
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCGA
GGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAG
UACGACUCCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCA
GCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAG
CAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACC
AGGCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUA
AACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUA
ACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

40

50

配列番号69 (mARM2096)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCCCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCUAGCGUGGACAGCGCCGA

CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUAACGCCCGUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGGCCAGCGCCUUCUGCGGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUCCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCAACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCCUAGAGGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGUCCUGGACCAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAAUCAACUC
UAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCCACAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGCCG
AGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCUACCAAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUGA

10

20

30

40

50

ACACCCUGAAGGCCGGCGGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAAUCUUCACCCACCUUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUUCCACAAGGCUCUGAACCCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGAGAGGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUACAAGAACG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
CUGGCCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAG
GGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCUCAAUCAGCCCUGGCCAGAGGG
UGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCU
GAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUCCAGAUCCAGCGGUGAGCUGGGACAGC
AUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAAGGUGUUA
UCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCA
GGAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCC
ACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCU
GCUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGA
ACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCG
AGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCA
GUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUC
AGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCUCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGU
CUAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACAC
CAGGCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAUC
AAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUA
CACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

配列番号70 (mARM2097)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGCGCAAGGGCUACC
GCCAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGCAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAUUCUUCUGUACCUGGGCGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGCGCACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUGCAGCAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCCGCGUGCUGGACAAGAUC
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGGCCUGCUGAU
GGGCCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGCGCGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGA

40

50

GAACAUCCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGCGCU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUCCUGAGCGU
GCUGCCCUCACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGCAAGAUCUUCACCAUCAUC
AGCUUCUGCAUUCGUGCUGCGCAUUGGCCGUGACCCGCCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGCGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUCAACUUCAAGAUCGAGCGC
GGACAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUAUGGGCGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGCAAGAUAAGCACAGCGGACG
CAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACCGCAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
CGAGGGCGGCAUACCCUGAGCGGGCGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCACGC
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGCUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCCGCAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACCGCUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGCGAGUUCGGCGAGAAAGCGCAAGAACAGCAUCCUGAACCCCAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGCGCAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGCGCCGCCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCCACAG
GCCAACCUAGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGACGCCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGCGCUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACCAAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUAACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGCGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCCGAGCCCAUCUUCACCCACCUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUUCACAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGCGAGGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCCUACAAGAACGG

10

20

30

40

50

CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUGAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCAGCGGCGGCCAGAUACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGCGCGU
GGGCCUGCUGGGACGCACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGCGGAGAUCCAGAUCCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUAU
CUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAG
GAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUCC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCGUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAAC
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGAG
GCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAGU
ACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUACG
CCCCAGCGACCGCGUGAAGCUUUUCCCCACCGCAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCA
AGCCCCAGAUCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAG
GCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAA
CCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUACAC
UUACAAAAGUGUUGUCCCCCAAAGUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAG
AAAGUUUCUUCACAUCUAG

10

20

配列番号71 (mARM2098)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGCGCAGCCCCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCCGCCCAUCCUGCGCAAGGGCUACC
GCCAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGCGCGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGCAGGUGCUUCUUCUGGCGCUUCAUGUUCU
ACGGAUUCUUCUGUACCUGGGCGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGCCGCAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCA
UCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCUGUGCGCACCCUGCUGCUGCA
CCCCGCCAUUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAUUGCAGAUUGCAGCAUCGCAUGUUC
AGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCCGCGUGCUGGACAAGAUCA
GCAUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGG
ACUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGGCCUGCUGAUG
GGCCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGA
UCGUGCUGGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCCGCAUGAUGAUGAAGUACCGCGA
CCAGCGCGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAG
AACAUCCAGAGCGUGAAGGCCUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCG
AGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGCGCUA
CUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGCUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUG
CUGCCCUACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGCAAGAUCUUCACCACCAUCA
GCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGCCAGUUCCCCUGGGCCGUGCA
GACCUGGUACGACAGCCUGGGCGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAAG
CAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCGAGGUGGUGAUGGAGA
ACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCA
GAACAACAACAACCGCAAGACCAAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAAC
UUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUCAACUUCAGAUCGAGCGCG
GCCAGCUGCUGGGCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAU
GGUGAUCAUGGGCGAGCUGGAGCCAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGCCGC

30

40

50

AUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCCGGCACCAUCAAGGAGAACA
UCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACCGCUACCGCAGCGUGAUCAAGGCCUG
CCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGC
GAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGGCGGCCAGCGCGCCCCGCAUCAGCCUGGCCCGCGC
CGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGCUACCUGGAC
GUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACA
AGACCCGCAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAU
CCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGCAG
AACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGU
UCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACCCGCUUCAGCCU
GGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAG
ACCGGCGAGUUCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCAUCCUGAACCCTCAUCAACAGCA
UCCGCAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGA
GGACAGCGACGAGCCCCUGGAGCGCCGCCUGAGCCUGGUGCCCCGACAGCGAGCAGG
GCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCC
CGCCGCCGCCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGA
ACAUCCACCGCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAAGUGAGCCUGGCCCCACAGGCC
AACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGACGCCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGG
AGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAU
GGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGCGCUACAUCACCGUG
CACAAGAGCCUGAUUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGG
UGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGACAA
GGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUCAACCAGCACCA
GCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGCGUGGCCGACACCCUGCUGGCCAU
GGGCUUCUUCGCGGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAUC
CUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACA
CCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACCVCUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGA
CGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUC
GGCGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGC
CCGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCA
GCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCCGAGCCCCAUUCUACCCACCUGGUGACC
AGCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGCCAGCCUACUUCGAGA
CCUGUUCACAAAGGCCCGUAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAG
CACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGCAGAUUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUAUC
GCCGUGACCUUAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGCGAGGGACGCGUGGGCA
UCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAG
CAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUAUC
GACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCUACAAGAACGGCCA
GCUGAGCAAGGUGAUGAUCAUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGG
CCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGG
CAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGCGCGUGGGC
CUGCUGGGCCGACCCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGCGCC
UGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCAUAC
CCUGCAGCAGUGGCGCAAGGCCUUCGGCGUGAUCUCCCAAGAAGGUGUUAUCUUC
AGCGGCACCUUCCGCAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGA
UCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUCUCCGG
CAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGCGGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAG
CAGCUGAUGUGCCUGGCCCGCAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUGCUGG
ACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUAUCAGACGCACCCUG
AAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCA

10

20

30

40

50

UGCUGGAGUGCCAGCAGUUCCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGCCAGUACGA
CAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGCGCAGCCUGUUCCGCCAGGCCAUCAGCCCC
AGCGACCGCGUGAAGCUUUUCCCCACCGCAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGC
CCCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCCGCCU
GUAGAU AAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCA
GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUACACUUA
CAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAA
GUUUCUUCACAUCUAG

配列番号72 (mARM2099)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUGAGCAAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAUUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCUUCUGGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAU
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCUUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGCCCUUGCUGAU
GGGGCUGAUUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCAACCAGCGAGAUGAUCA
GAACAUCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCUGGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCCACGCCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCAACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGCAAGAUAAGCACAGCGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGACAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCGUGAGCUGGACCAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCACCAUCAACAG

10

20

30

40

50

CAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCCACAG
GCCAACCUAGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAUUCUUCACCCACCGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUUCACAAAGGCCUGAACCCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUCCUGACCACCGGCCGAGGGGAGAGGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCUAGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGAA
CUCCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUAGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
CUGGGCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAG
GGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCUCCUUCUCAAUCAGCCCUGGCCAGAGGG
UGGGCCUGCUGGGAAGAACCAGGCGAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCU
GAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAUCCAGCGGCGUGUCUUGGGACUCA
AUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUA
UCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCA
GGAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAUCUGUGAUCGAGCAGUUC
CCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCC
ACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAUUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCU
GCUGGACGAGCCAGUGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGA
ACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCG
AGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCCA
GUACGACUCCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGGCAGGCCAUC
AGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGU
CUAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACAC
CAGGCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAUC
AAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUA
CACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AAGAAAGUUUCUUCACAUCUAG

10

20

30

40

配列番号73 (mARM2101)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGC

50

GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCAACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGCCCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGA
GAACAUCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCCUCAGCCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACACCACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUCAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGA
UGGUGAUCAUUGGGAGAGCUGGAGCCUUCAGAGGGCAAGAUAAGCACAGUGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCUAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCGUGUCCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACUCUAUCCUGAACCACAUAACUC
UAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACUCUGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCCACAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCUACACCAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGC

10

20

30

40

50

CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAUUCUACCCACCGUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUCCACAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCAUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGU
GGGCCUGCUGGGAAGAACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUCAU
CUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAG
GAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCGUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAA
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGA
GGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAG
UACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCA
GCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAG
CAAGCCCCAGAUUCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACC
AGGCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUA
AACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUAC
ACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AGAAAGUUUCUUCACAUCUAG

10

20

30

40

50

配列番号74 (mARM2102)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAUUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUCAUCGGAUUCGAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCUG

AUCGUGCUGGCCUGUCCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGA
GAACAUCCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCCUCACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUCUUCACCACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCACAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCUAGCGAGGGCAAGAUAAGCACAGUGGAAG
AAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCUGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUCUUCAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACUCUAUCCUGAACCCAUAACAG
CAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCAAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCUACACAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCUUCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAUUCUUCACCCACCGUGG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUCCACAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCAACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAA

10

20

30

40

50

CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGU
GGGCCUGCUGGGAAGAACCAGGAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUAUCAGACGCGUGAGCUGGGACAGCA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUCAU
CUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAG
GAGAUCUGGAAGGUGGCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAA
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGA
GGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCAG
UACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCA
GCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCGCCACCAGAACAGCAGCAAGUGCAAGAG
CAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACC
AGGCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUA
AACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUC
ACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

配列番号 75 (mARM2103)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCUCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUCCCUUCUGUGGACUCUGCUGA
CAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCCGUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAUUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCUUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUCAUCGGAUUGCAGAUAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAGGUGGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCUG
AUCGUGCUGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGA
GAACAUCCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUCAGCCCUGAUCAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCAACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCGCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUAGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUCAACUUCAGAUCGAGAGA

30

40

50

GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUC AUGGGAGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCCAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCUUCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAUUCUUCACCCACCGUGG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUUCACAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUAGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGU
GGGCCUGCUGGGAAGAACCAGGCGAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUCCAGCGGCGUGAGCUGGGACAGCA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCACACAGAAGGUGUUCAU
CUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAG
GAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG

10

20

30

40

50

CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCaucAGAAGAA
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGA
GGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUCCUGGUGAUcGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAG
UACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUuccGGCAGGCCAUCA
GCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUuccCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAG
CAAGCCCCAGAUcGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACC
AGGCUGUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUA
AACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUuAC
ACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAuUCGUAUcUGCUCCUAAUAAAA
AGAAAGUuUCUUCACAUUCUAG

10

配列番号 76 (mARM2104)

UCAACACAACAUAUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCUAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCcccUCUGUGGACAGCGCUGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUuCCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUCAUCGGAUcGAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUcUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGCCCCUGCUGAU
GGGGCUGAUcUGGGAGCUGCUGCAGGCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUuCCUG
AUCGUGCUGGCCCCUGUuCCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUcACCUCAGAGAUGAUcGA
GAACAuCCAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUcGGAGAAGAUGAUc
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGGUUCUUCGUGGUGUuCCUGUCUGU
GCUGCCCuACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUcUuACCACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUuCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUcCAGGACUuCCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAcCAGGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUcAUGGGAGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGAUcAAGCACAGCGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUcAAGAAGCGUGAUcAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGcAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUcACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUcUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC

20

30

40

50

CUGGAGGGCGACGCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCAAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCGG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAUUCUACCCACCGUGG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUUCACAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGAGAGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAA
CAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGG
CCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
UGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGG
GCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGU
GGGCCUGCUGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUG
AGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGACGGCGUGAGCUGGGACAGCA
UCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCACACAGAAGGUGUUAU
CUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAG
GAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC
CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCGUGCUGAGCCACGGCCA
CAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUG
CUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAA
CCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCGA
GGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAG
UACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCA
GCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAG
CAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACC
AGGCUGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUA
AACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUAC
ACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAA
AGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

40

配列番号77 (mARM2105)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU

50

AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGCGCAGCCCCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCCGCCCAUCCUGCGCAAGGGCUACC
GCCAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGCGCGAGUGGGACCGCGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCCCGUGCGCCGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUUAUACCUAGGGGAAGUCACCAAAGCAGUACAGCCACUCCUACU
GGGAAGAAUCAUAGCAAGCUACGACCCGGACAACAAGGAGGAACGCAGUAUCGCG
AUAUACCUAGGCAUAGGCCUAUGCCUACUCUUCUUAUAGUGAGGACACUGCUCCUAC
ACCCAGCCAUAUUCGGCCUACAUCACAUAAGGAUUGCAGAUGAGAAUAGCAAUGUU
CAGUCUAAUUAACAAGAAGACACUAAAGCUGUCAAGCCGAGUACUAGACAAAAUA
AGUAUAGGACAACUAGUAAGUCUCCUAAGCAACAACCUGAACAAAUUCGACGAAG
GACUAGCACUAGCACAUUUCGUGUGGAUCGCACCACUACAAGUGGCACUCCUCAU
GGGGCUAAUCUGGGAGCUACUACAGGCGAGUGCCUUCUGCGGACUAGGUUUCUG
AUAGUCCUAGCCCUAUUCCAGGCAGGGCUAGGGAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCAGGGAAGAUCAGUGAAAGACUAGUGAUAAACCUCAGAAAUGAUAGA
AAACAUCCAAAGUGUAAAGGCAUACUGCUGGGAAGAAGCAAUGGAGAAAAUGAUA
GAAAACCUAAGACAAACAGAACUGAAACUGACACGGAAGGCAGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCUCAGCCUUCUUCUUCUUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCCUACGCCCGUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGCAAGAUUCUACCCACCAUC
UCAUUCUGCAUAGUACUGCGCAUGGCGGUCACACGGCAAUUCCCCUGGGCAGUAC
AAACAUGGUACGACAGUCUAGGAGCAAUAAACAAAUAACAGGACUCCUACAAAA
GCAAGAAUACAAGACACUAGAAUACAACCUAACGACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGCUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAAACAACACCGCAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGCGC
GGCCAGCUGCUGGCCGUGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGCGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGCCG
CAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACCGCUACCGCAGCGUGAUCAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
CGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGCGGCCAGCGCGCCCGCAUCAGCCUGGCCCGCG
CCGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGCUACCUGGA
CGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAAC
AAGACCCGCAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGA
UCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGCA
GAACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAG
UUCAGCGCCGAGCGCCGCAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACCGCUUCAGCC
UGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCA
GACCGGCGAGUUCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCAUCCUGAACCCCAUCAACAGC
AUCCGCAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGG
AGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGCGCCGCCUGAGCCUGGUGCCCGACAGCGAGCAG
GGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUACAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGC
CCGCCGCCGCGAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGGCCAGA
ACAUCCACCGCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAGGUGAGCCUGGCCCCACAGGCC
AACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCCGCCGCCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGG
AGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAU
GGAGAGCAUCCCCGCCGUGACCACCUUGGAACACCUACCUGCGCUACAUCACCGUG
CACAAGAGCCUAAUUAUUCGUGCUAAUUAUGGUGCCUAGUAAUUAUUCUGGCAGAGG
UGGCAGCAAGUCUAGUAGUGCUGUGGCCUCCUAGGAAACACACCACUACAAGACAA

10

20

30

40

50

AGGGAACAGUACACAUAAGUAGAAACAACAGCUACGCAGUGAUAAUACACCAGCACC
AGUUCGUACUACGUGUUCUACAUAUACGUGGGAGUAGCCGACACACUACUAGCAA
UGGGAUUCUUCAGAGGUCUACCACUGGUGCAUACACUAAUACAGUGUCGAAAAU
ACUACACCACAAAAUGCUACAUAAGUGUACUACAAGCACCAAUGUCAACCCUCAAC
ACGCUAAAAGCAGGUGGGAUACUAAACAGAUUCAGCAAAGACAUAAGCAAUACUAG
ACGACCUACUGCCACUAACCAUAUUCGACUUAUCCAGCUACUACUAAUAGUGAU
AGGAGCAAUAGCAGUAGUCGCAGUACUACAACCCUACAUCUUCGUAGCAACAGUG
CCAGUGAUAGUGGCAUUCAUAAUGCUAAGAGCAUACUUCCUCCAAACCUCACAGC
AACUCAAAACAACUGGAAAGUGAAGGCAGGAGUCCAAUAUUCACACAUCUAGUAAC
AAGCCUAAAAGGACUAUGGACACUACGAGCCUUCGGACGGCAGCCAUACUUCGAA
ACACUGUUCACAAAGCACUGAACCUAUAUACAGCCAACUGGUUCCUAUACCUGU
CAACACUGCGCUGGUUCCAAUAGAGAAUAGAAAUGAUAAUUCGUCAUCUUCUUCAU
AGCAGUAACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGCGAGGGCCGCGUGGGC
AUAAUCCUGACACUAGCCAUGAACAUAUAGAGUACACUACAGUGGGCAGUAAACA
GCAGCAUAGACGUGGACAGCCUAAUGCGAAGUGUGAGCCGAGUCUUAAGUUCAU
AGACAUGCCAACAGAAGGUAAACCAACCAAGUCAACCAAAACCAUACAAGAACGGC
CAACUCUCGAAAGUAAUGAUAAUAGAGAACUCACACGUGAAGAAAGACGACAUCU
GGCCCUCAGGGGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGG
CGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUACAGCUUCAGCAUACAGCCCCGGCCAGCGCGUG
GGCCUGCUGGGCCGCACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGC
GCCUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAUACGAGCGGCGUGAGCUGGGACAGCAU
CACCCUGCAGCAGUGGCGCAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUCAUC
UUCAGCGGCACCUUCCGCAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGG
AGAUCUGGAAGGUGGGCCGACGAGGUGGGCCUGCGCAGCGUGAUACGAGCAGUUC
CGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGCGGCGUGCUGAGCCACGGCCAC
AAGCAGCUGAUUGUGCCUGGGCCCGCAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCCUGCUGC
UGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCCGUGACCUACCAGAUCAUCCGCCGCACC
CUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACCGCAUCGAGG
CCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUACGAGGAGAACAAAGGUGCGCCAGUA
CGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGCGCAGCCUGUUCGCCAGGCCAUACAGC
CCCAGCGACCGCGUGAAGCUGUUCGCCACCGCAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAA
GCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCCGCC
UGUAGAUAAUGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACC
AGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUACACUU
ACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUUCUGCUCCUAAUAAAAAGAA
AGUUUCUUCACAUCUAG

10

20

30

配列番号 78 (mARM2106)

ACGCGAAAAAAUGCGUACAACAACUUGCGUAAACCAAAAAAUGCCACCAUGCA
GAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACC
AGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACC
AGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUG
GGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCUGAUCAACGCCUUGCGGAGG
UGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCUACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGA
CCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCUGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGA
CAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCAUUAUCCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUG
UUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUAUCG
GAAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUUCAGCCUGAUCAACAAGAAGACCCUGAAGCU
GAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUACAGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGC
AACAACCUGAACAAAGUUCGACGAGGGACUGGCCUUGGCCACUUCGUGUGGAUCG
CCCCACUGCAGGUGGCCUUGCUGAUUGGGGCGUAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAG

40

50

CGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGAUCGUGCUGGCCCUUGUUCCAGGCCGGCCUG
GGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAUACAGCGAGAGAC
UGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAGAACAUCCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUG
GGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCGAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUG
ACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCG
GGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUGCUGCCCUACGCCCUGAUCAAGGGCAUCAU
CCUGCGGAAGAUCUUCACCACCAUCAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUG
ACCCGGCAGUUCUCCUGGGCCGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCA
ACAAGAUC CAGGACUUCUGCAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCU
GACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUC
GGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACAGAAAGACCAGCAACG
GCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCGUGCUGAA
GGACAUCAACUUCAAGAUUCGAGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACC
GGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAUGGUGAUC AUGGGAGAGCUGGAGCCCAGCG
AGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAU
CAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACAUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUAC
AGAUACAGAAGCGUGAUC AAGGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCG
CAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGAGAGGGCGGCAUACCCUGAGCGGAGGGCA
GAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUG
CUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGA
GCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAU
GGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUAC
UUCUACGGGACCUCUACGCGAGCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGC
UGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCU
GACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACC
GAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGA
ACAGCAUCCUGAACC CAUCAACAGCAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGAC
CCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGG
CUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCG
UGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCU
GAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGGCCAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCA
CCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACAGGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAG
CAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGAGAU CAGCGAGGAGAUCAACGAGGAG
GACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACCU
GGAACACCUACCUGAGGUACAUCACCUGGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAU
CUGGUGCCUGGUGAUCUUCUUGGCCGAGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGG
CUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAA
CAGCUACGCCGUGAUCAUCAACCAGCACCAAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUAC
GUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGCCAUUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGG
UGCACACCCUGAUCACCUGAGCAAGAUCUGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGU
GCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAAC
AGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCG
ACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCU
GCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUG
AGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCA
GGAGCCCAAUCUUCACCCACCUGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCUCUGAG
GGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCGAGACCCUGUUC CACAAGGCCUGAACCUG
CACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAA
UCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUAUCGCCGUGACCUCUUAUCAGCAUCCUGAC
CACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUC

10

20

30

40

50

AUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGA
GGAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUCAUCGACAUGCCAACCGAGGGGCAAGCCCAC
CAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCAUCGAG
AACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGGCCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGA
AGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAG
CUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACC GG CAGCGGC
AAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUC
AGAUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCAUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUU
CGGCGUGAUCCACAGAAAGGUGUUCAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUG
GACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGG
GCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC CCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGA
CGGGGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGC
GUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCCUGCUGCUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACC
CAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCAC
CGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCAUUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUG
GUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACG
AGAGGAGCCUGUUC CGGCAGGCCAU CAGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUC C
CCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGCCCCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGG
AGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCUGUAGAU AAGUGAACUCGAGCUAGU
GACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGU
CUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUAACAUACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUA
GCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

配列番号 79 (mARM2107)

AGCGCAGGGCGGUAACUCUGGGCGGGGCUGGGCUCCAGGGCUGGACAGCACAGUC
CCUCUGAACUGCACAGAGACCUCG CAGGCCCGAGAACUGUCGCCCUUCCACGCC
ACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUA
GCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGA
CAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAG
AGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAGAACC CCAAGCUGAUCAACGCC
UGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCUACGGAUUCUUCUGUACCUGGG
GGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCUGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUAC
GACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCAU CUACCUGGGCAUCGGCCUGU
GCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCUGCUGCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCA
CCACAUCGGAAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUUGUUCAGCCUGAU CUACAAGAAGACC
CUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAU CAGCAUCGGACAGCUGGUGAGCC
UGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGGACUGGCCCUGGCCACUUCGU
GUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGCCUGCUGAUGGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUG
CAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCUGAU CGUGCUGGCCCUGUUCCAGG
CCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAU CAG
CGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAGAACAUC CAGAGCGUGAAGGCA
UACUGCUGGGAGGAGGCCAU GGAGAAGAU CAGAGAACCUGAGACAGACCGAGC
UGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAUACUUC AACAGCAGCGCCUUCUU
CUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUGCUGCCCUACGCCCUGAUCAAG
GGCAUCAUCCUGCGGAAGAU CUUACCAUCAUCAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCA
UGGCCGUGACCCGGCAGUUC CCGGGCCGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGG
AGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAG
UACAACCUGACCAACCAGGUGGUGAUGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGG
AGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACACAACAACAGAAAGAC
CAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCC
GUGCUGAAGGACAUCAACUUCAAGAU CAGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCG

30

40

50

GAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAUGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGA
GCCCAGCGAGGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUC
AGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACAUCAUCUUCGGCGUGAGCUACG
ACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAG
CAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGAGAGGGCGGGCAUACCCUGAGC
GGAGGGCCAGAGGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACC
UGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAU
CUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAAAGACCAGGAUCCUGGUGACC
AGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAUAUCCUGAUCCUGCACGAGGGCA
GCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGCAGAACCUUGCAGCCAGACUUCAG
CAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAAC
AGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGCCUGGAGGGGCGACGCCCCCGUGA
GCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAA
GAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCACAAUCAACAGCAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUG
CAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGG
AGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCG
CAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGUG
CUGAACCUUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAACAUCCACAGGAAGACCA
CCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACAGGCCAACCUGACCGAGCUGGAC
AUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGAGAUACGCGAGGAGAUCA
ACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGU
GACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUC
GUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGGUGGGCCGCCAGCCUGGUGG
UGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAG
CAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACACAGCACCCAGCAGCUACUACGUGUUC
UACAUCUACGUGGGAGUGGGCCGACACCCUGCUGGCCAUUGGGCUUCUUCAGAGGCC
UGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAUAUCCUGCACCAAGAUGCU
GCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACACCCUGAAGGGCCGGCGGGA
UCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGAC
CAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUG
GCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUA
UCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAG
CGAGGGCAGGAGCCCAAUCUUCACCCACCUGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGG
ACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCGAGACCCUGUCCACAAGGGCC
UGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCA
GAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUAUCGCCGUGACCUUCAUCAGC
AUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCA
UGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAG
CCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCAACCGAGGGC
AAGCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGA
UCAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGCCCAGCGGGCGGCCAGAU
GACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAG
AACAUACAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCG
GCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGG
CGAGAUCCAGAUUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCAUACCCUGCAGCAGUGGAGG
AAGGCCUUCGGCGUGAUCACAGAAAGGUGUUAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAA
AGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGA
CGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUCGCCGGAAGCUGGACUUCGUG
CUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGG
CCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUAUCCUGCUGCUGGACGAGCCAGCGCCCA

10

20

30

40

50

CCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCC
GACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGC
AGUUCCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCU
GCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCAGCCCCAGCGACAGGGUGAAG
CUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGCCCCAGAUCGCCGCCCU
GAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCUGUAGAUAAAGUGAACUC
GAGAUGAAGAUAUCCAGCCGGCCUUGGGAGCCUGGAGGAGCAAAGACUGGGGUCUUU
UGCGAAAGGGAUUGCAGGUUCAGAAGGCAUCUUAACCAUGGCUGGGGAAUUGUCUG
GUGGUGGGGGGCAGGGGACAGAGGCCAUGAAGGAGCAAGUUUUGUAUUUGUGACC
UCAGCUUUGGGAAUAAAGGAUCUUUUGAAGGCCAAUCUAG

10

配列番号 80 (mARM2108)

GCAUGGGGAGGGGGCGGCCCUCAAACGGGUCAUUGCCAUAUAUAGAGACCUCAAAC
ACCGCCUGCUAAAAAUACCCGACUGGAGGAGCAUAAAAGCGCAGCCGAGCCCAGC
GCCCCGCACUUUUCUGAGCAGACGUCCAGAGCAGAGUCAGCCAGCCACCAUGCAG
AGGAGCCCCCUGGAGAAGGCUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCA
GACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCA
GAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGG
GACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAGAACCCTAAGCUGAUCAACGCCCUUGCGGAGGU
GCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCUACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGAC
CAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCUGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGAC
AACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCAUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGU
UCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGCACCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGG
AAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUUCAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUG
AGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUCAGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCA
ACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGGACUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGC
CCCACUGCAGGUGGCCUGCUGAUGGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGC
GCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGAUCGUGCUGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGG
GCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAUACGAGAGAGACU
GGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAGAACAUCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGG
GAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCGAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGA
CCCGGAAGGCCCGCCUACGUGAGAUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGG
GUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUGCUGCCCACGCCUGAUCAGGGCAUCAUC
CUGCGGAAGAUUCUACCAACCAUCAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGA
CCCGGCAGUUCUCCUGGGCCGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAA
CAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUG
ACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCG
GCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAAACAACAGAAAGACCAGCAACGG
CGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAG
GACAUAACUUAAGAUCGAGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCG
GAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAUGGUGAUCUUGGGAGAGCUGGAGCCCAGCGA
GGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUC
AUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACAUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACA
GAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGC
AGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGAGAGGGCGGCAUACCCUGAGCGGAGGCCAG
AGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGC
UGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAG
CUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUG
GAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAUCUGAUCUCCUGCAGAGGGCAGCAGCUACU
UCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCU
GAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUG

20

30

40

50

ACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCG
AGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAA
CAGCAUCCUGAACCCTAAUCAAACAGCAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACC
CCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGC
UGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGU
GAUCAGCACCGGGCCCCACCCUGCAGGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUG
AUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCAC
CAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACAGGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGC
AGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGAGAUACGAGGAGAUCAACGAGGAGG
ACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUG
GAACACCUUACCUGAGGUACAUCACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUC
UGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGGUGGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGC
UGCUGGGCAACACCCCACUGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAAC
AGCUACGCCGUGAUCAUCAACCAGCACCCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACG
UGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGCCAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGU
GCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAUCUGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUG
CUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACA
GAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGA
CUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGGUGGCCGUGCUG
CAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCCAGUGAUCGUGGGCCUUCAUCAUGCUGA
GAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGGAG
GAGCCCAAUCUUCACCCACCCUGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGG
GCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCGAGACCCUGUUCACAAAGGCCCUGAACCUGC
ACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAU
CGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUCUUCGCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACC
ACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCA
UGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAG
GAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUCAUCGACAUGCCAACCGAGGGGCAAGCCCACC
AAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUUCGAGA
ACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGGCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAA
GGACCUGACCGCCAAGUACACCCGAGGGCGGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGC
UUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGCAGCGGCA
AGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCA
GAUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCAUACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUC
GGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUCAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGG
ACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGG
CCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUCGCCGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGAC
GGGGGCGUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCG
UGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUGCUGGACGAGCCAGCGCCACCUGGACCC
AGUGACCUUACCAGAUCAUCAGAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACC
GUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGG
UGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGA
GAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCAGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCGCC
CACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGA
GACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAAGGCUGUAGAUAAAGUGAACUCGAGAGCCUU
AGCCCGGAUGCCACCCUGCUGCCGCCACUGGCUGUGCCUCCCCCGCCACCUGUG
UGUUCUUUUGAUACAUAUAUCUUCUGUUUUUCUCAAUAAGUUCAAAGCAACC
ACCGUCAUCUAG

配列番号 81 (mARM2109)

AGCAAAAGCAGGUAGAUUAUGAAAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGG

10

20

30

40

50

CUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGG
CUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGC
GCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCA
AGAAGAACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGGAGAUUCAU
GUUCUACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUG
CUGCUGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCA
UCGCCAUUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCGUGAGGACCCUGCU
GCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUAUCGGAUUGCAGAUAGAGAAUCGCC
AUGUUCAGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACA
AGAUCAGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGA
CGAGGGACUGGCCCUUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGCCUG
CUGAUGGGGCGUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCU
UCCUGAUCGUGCUGGCCCUUGUCCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUA
CAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAUACGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUG
AUCGAGAACAUCACAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGA
UGAUCGAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGU
GAGAUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUG
AGCGUGCUGCCCUACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCA
CCAUCAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCUUCCUGGGC
CGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUAACAAGAUCCAGGACUUCUG
CAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCACCGAGGUGGUGA
UGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGC
CAAGCAGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUC
AGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCG
AGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCU
GCUGAUGGUGAUAUUGGGAGAGCUGGAGCCAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGC
GGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGG
AGAACAUAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAA
GGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUG
CUGGGAGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGG
CAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGUA
CCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUG
GCCAACAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCG
ACAAGAUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGA
GCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUC
GACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGU
UCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUU
CAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCAAUC
AACAGCAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCA
UCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAG
CGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCC
UGCAGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCA
GGGCCAGAACAUCCACAGGAAGACCAACCGCCAGCACCAAGGUGAGCCUGGGCC
CACAGGCCAACCUAGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGAC
CGGCCUGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUC
GACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACA
UCACCGUGCACAAGAGCCUGAUUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCU
GGCCGAGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUCAC
CAGCACAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUG

10

20

30

40

50

CUGGCCAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGA
GCAAGAUCCUGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCAC
CCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCC
AUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGA
UCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGC
CACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACC
AGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAAUCUUCACCCACC
UGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUA
CUUCGAGACCCUGUCCACAAGGCCUGAACCUGCACACCCGCCAACUGGUUCCUG
UACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCU
UCUUCAUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAG
AGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCC
GUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUA
AGUUCAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACA
GAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCAUUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGAC
GACAUCUGGCCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACA
CCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCA
GAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACC GG CAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCC
UUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUUCGACGGCGUGAGCUGGG
ACAGCAUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGU
GUUCAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGC
GACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGC
AGUUCGCCCGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCA
CGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAU
CUGCUGCUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCA
GAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAG
GAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUG
CGGCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGG
CCAUCAGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUG
CAAGAGCAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAG
GACACCAGGCUGUAGAUAAUGUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUA
CCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCA
ACUUAACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUA
AUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

配列番号 82 (mARM2110)

AUUAUUAUCAAAACAAAAAGCCGCCACCAUGCCCAGGAGCCCCUGGAGAAGG
CUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGG
CUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGC
GCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCA
AGAAGAACCCCAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAU
GUUCUACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUG
CUGCUGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCA
UCGCCAUUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCU
GCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUCAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCC
AUGUUCAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACA
AGAUCAGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGA
CGAGGGACUGGGCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGGCCUG
CUGAUGGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCU
UCCUGAUCGUGCUGGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUA
CAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUG

40

50

AUCGAGAACAUCCAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGA
UGAUCGAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGU
GAGAUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUG
AGCGUGCUGCCCUACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCA
CCAUCAGCUUCUGCAUUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCUUCCUGGGC
CGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUG
CAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCACCGAGGUGGUGA
UGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGC
CAAGCAGAACAACAACAAGAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUC
AGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCGUGCUGAAGGACAUCAACUUAAGAUCG
AGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCU
GCUGAUGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGC
GGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGG
AGAACAUAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAA
GGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUG
CUGGGAGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGG
CAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGUA
CCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUG
GCCAACAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCG
ACAAGAUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGA
GCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUC
GACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGU
UCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCAGACCAAGAAGCAGAGCUU
CAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCAAUC
AACAGCAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCA
UCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAG
CGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCC
UGCAGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCA
GGGCCAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGGCC
CACAGGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGAC
CGGCCUGGAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUC
GACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACA
UCACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCU
GGCCGAGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUCAC
CAGCACCCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUG
CUGGCCAUUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGA
GCAAGAUCCUGCACCAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCAC
CCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCC
AUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGA
UCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGC
CACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACC
AGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAAUCUUCACCCACC
UGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUA
CUUCGAGACCCUGUUCACAAAGGCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCUG
UACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCU
UCUUAUCGCCGUGACCUUAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAG
AGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCC
GUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUA
AGUUAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACA

10

20

30

40

50

GAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCaucGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGAC
GACAUCUGGCCAGCGGGCCAGAUgACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACA
CCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUcAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCA
GAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCggCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCC
UUCcUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAUcGACGGCGUGAGCUGGG
ACAGCAUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGU
GUUCAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGC
GACCAGGAGAUcUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUcGAGC
AGUUCcCCCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCA
CGGCCACAAGCAGCUGAUgUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUC
CUGCUGCUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCA
GAAGAACCcUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAG
GAUCGAGGCCAUgCUGGAGUGCCAGCAGUUCcUGGUGAUcGAGGAGAACAAAGGUG
CGGCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCcGGCAGG
CCAUCAGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCcCCACCgGAACAGCAGCAAGUG
CAAGAGCAAGCCCCAGAUcGCCGCCcUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAG
GACACCAGGCUGUAGAUAAUGUAACUCGAGGCUGGAGCCUCGGUAGCCGUUCcUC
CUGCCCgCUGGGGCCUCCCAACGGGGCCcUCCUCCcCUCCUUGCACCGGCCCUUCcUG
GUCUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGGCAUCUAG

10

配列番号 83 (mARM2111)

20

AUUAUUACAUCAAAACAAAAGCCGCCACCAUGCCcAGGAGCCCCCUGGAGAAGG
CUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGG
CUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUCCcCAGCGUGGACAGC
GCCGACAACCUGAGCGAGAAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCA
AGAAGAACCcCAAGCUGAUCAACGCCcUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAU
GUUCUACGGAAUCUUCcUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUG
CUGCUGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCA
UCGCCAUcUACCUGGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCU
GCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAcAUcGGAAUGCAGAUgAGAAUCGCC
AUGUUCAGCCUGAUcUACAAGAAGACCcUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACA
AGAUcAGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGA
CGAGGGACUGGCCcUGGCCcACUUCGUGUGGAUCGCCcCACUGCAGGUGGCCcUG
CUGAUggGGCUGAUcUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCU
UCCUGAUcGUGCUGGCCcUGUUCcAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUgAUGAAGUA
CAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAUcAGCGAGAGACUGGUGAUcACCAGCGAGAUg
AUCGAGAACAUCcAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUgGAGAAGA
UGAUcGAGAACCUGAGACAGACCgAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGU
GAGAUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCcUG
AGCGUGCUGCCcUACGCCcUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUcUUCACCA
CCAUCAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCcCCUGGGC
CGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUcCAGGACUUCcUG
CAGAAGCAGGAGUACAAGACCcUGGAGUACAACCUGACcACCACCGAGGUGGUGA
UGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGC
CAAGCAGAACAACAACAAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUC
AGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCcCGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCG
AGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCU
GCUGAUggGUGAUCAUggGAGAGCUGGAGCCcAGCGAGGGCAAGAUCAAGCACAGC
GGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGG
AGAACAUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAA
GGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGcAGAGAAGGACAACAUCGUG

30

40

50

CUGGGAGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGG
CAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUA
CCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUG
GCCAACAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCG
ACAAGAUCCUGAUCCUGCAGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGA
GCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUC
GACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGU
UCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUU
CAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAAC
AACAGCAUCAGGAAGUUCAGCAUCCUGCAGAAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCA
UCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAG
CGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCAGGCCACCC
UGCAGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCA
GGGCCAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCAGGAAGGUGAGCCUGGCC
CACAGGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGAC
CGGCCUGGAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUC
GACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACA
UCACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCU
GGCCGAGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUAC
CAGCACCAAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUG
CUGGCCAUUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGA
GCAAGAUCCUGCACCACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCAC
CCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCC
AUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGA
UCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGC
CACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUCCUGCAGACC
AGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAUUCUACCCACC
UGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCUCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUA
CUUCGAGACCCUGUCCACAAGGCCUGAACCGUGCACACCGCCAACUGGUUCCUG
UACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUAGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCU
UCUUCAUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGAAG
AGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCC
GUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUA
AGUUCAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACA
GAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGAC
GACAUCUGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACA
CCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCA
GAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCAGGCGAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCC
UUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGACGAGGCGUGAGCUGGGG
ACAGCAUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCACACAGAGAGU
GUUCAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGC
GACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGC
AGUUCGCCCGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCA
CGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUC
CUGCUGCUGGACGAGCCAGCGCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCA
GAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCUGAUCUGGUGCGAGCACAG
GAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUG
CGGCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGG
CCAUCAGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCUGUUCGCCACCGGAACAGCAGCAAGUG

10

20

30

40

50

CAAGAGCAAGCCCCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAG
GACACCAGGCUGUAGAU AAGUGAACUCGAGGCUGGAGCCUCGGUAGCCGUUCCUC
CUGCCCGCUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCUCCCCUCCUUGCACCGGCCCUUCCUG
GUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGGCAUCUAG

配列番号 84 (mARM2268)

UCAACACAACAUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGA UCCCUCUGUGGACUCUGCUGA
CAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCUAAGCUGAUCAACGCCCGUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAGGUGGCCCUUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCCUUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUC CAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCAACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAACGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGA
UGGUGAUAUGGGAGAGCUGGAGCCUUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGAAG
AAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACUCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCUGUGUCCUGGACCAGACCAAGAAGCAGUCUUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACUCUAUCCUGAACC CAUAACUC
UAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACUCUGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACUCUGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCA
GGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGC

10

20

30

40

50

CAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCUCCACCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCCUCA
GGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUCAAGCAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCAC
CGUGCACAAGAGCCUGAUUCUUCGUGCUGAUCUGGUGGCCUGGUGAUCUUCUGGCC
GAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGCCUGCUGGGCAACACCCUCUGCAGG
ACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGC
ACCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGG
CCAUGGGCUUCUUCAGAGGUCUGCCACUGGUGGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAA
GAUCCUGCACCCACAAGAUGCUGCACUCUGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUG
AACACCCUGAAGGCCGGUGGGGAUCCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCC
UGGACGACCUGCUGCCUCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGU
GAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACC
GUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUAGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCC
AGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAAUCUUCACCCACCUGGU
GACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUC
GAGACCCUGUCCACAAGGCUCUGAACCCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACC
UGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCU
CAUCGCCGUGACCUUAUCUCCAUCCUGACCUACCCCUACGACGUGCCCGACUAC
GCCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACA
UCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGAACUCCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAU
GAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCU
ACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUAUCG
AGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGU
GAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUC
UCCUUCUCAAUACAGCCCUGGCCAGAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGCUCAG
GCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAU
CCAGAUCGACGGCGUGUCUUGGGACUCAAUACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCC
UUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUAUCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAGAACC
UGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGU
GGGCCUGAGAUUCUGUGAUCGAGCAGUUCCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUG
GACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAU
CUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCCUGCUGCUGGACGAGCCAGUGCCCACCUGGA
CCCAGUGACCUACCAGAUAUCAGAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGC
ACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUC
UGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAGUACGACUCCAUCCAGAAGCUGCUGAA
CGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUACGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUC
CCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGUCUAAGCCCCAGAUCCCGCCCGAAGGA
GGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCUGUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUA
GUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGA
GUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUAACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUG
UAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

40

50

配列番号 85 (mARM2269)

UCAACACAACAUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAUUAUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUCUUUCUGUGGACUCUGCUGA
CAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCUAAGCUGAUAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU

ACGGAAUCUUCCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGGUGCUGGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGGCCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAGGUGGGCCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGGCCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUCCAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUCACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCCACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCUCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCUUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGAAG
AAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACUCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGGCGACGCCCCUGUGUCCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACUCUAUCCUGAACCCTAAUCAACUC
UAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACUCUGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACUCUGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCA
GGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGC
CAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCUCCACCAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCUCA
GGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCAC
CGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGC
GAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGGCUGCUGGGCAACACCCUCUGCAGG
ACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACACAGC
ACCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGG
CCAUGGGCUUCUUCAGAGGUCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUAACCGUGAGCAA
GAUCCUGCACCAAGAUGCUGCACUCUGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUG
AACACCCUGAAGGCCGGUGGGGAUCCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCC
UGGACGACCUGCUGCCUCUGACCAUCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGU

10

20

30

40

50

GAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACC
GUGCCAGUGAUCGUGGCCUUCAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCC
AGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAAUCUUCACCCACCUGGU
GACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUC
GAGACCCUGUUCCACAAGGCUCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACC
UGAGCACCCUGGCGUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCU
CAUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUCUGACACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGUG
GGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGA
ACUCCAGCAUCGACGUGGGACAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUAAGUU
CAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
CUGGCCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAG
GGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUUCUUCUCAAUCAGCCUGGCCAGAGGG
UGGGCCUGCUGGGAAGAACCAGGCUAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCU
GAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUCCAGACGGCGUGUCUUGGGACUCA
AUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAAGGUGUUA
UCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCA
GGAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAUCUGUGAUCGAGCAGUUC
CCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCC
ACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCU
GCUGGACGAGCCAGUGCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGA
ACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCG
AGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAAACAAGGUGCGGCA
GUACGACUCCAUCAGAAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUC
AGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGU
CUAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACAC
CAGGCUGUACCCCUACGACGUGCCCGACUACGCCUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUA
GUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGA
GUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUAACAUACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUG
UAGCCAUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

配列番号 86 (mARM2381)

UCAACACAACAUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAUUAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUCCCUUCUGUGGACUCUGCUGA
CAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCUAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCAUCAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAGGUGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCUG
AUCGUGCUGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUCAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU

ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCAUCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCAACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGA
UGGUGAUAUGGGAGAGCUGGAGCCUUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGAAG
AAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACUCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCUGUGUCCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUCUACAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACUCUAUCCUGAACCCAAUCAAUC
UAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACUCUGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACUCUGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCA
GGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGC
CAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCUCCACCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCUCA
GGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCAC
CGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCC
GAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCUCUGCAGG
ACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACACAGC
ACCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGG
CCAUGGGCUUCUUCAGAGGUCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUAACCGUGAGCAA
GAUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACUCUGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUG
AACACCCUGAAGGCCGGUGGGAUCCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCC
UGGACGACCUGCUGCCUCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGU
GAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCUACAUCUUCGUGGCCACC
GUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUAGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCC
AGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAUCUUCACCCACCUGGU
GACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUC
GAGACCCUGUUCACAAGGCUCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACC
UGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCU
CAUCGCCGUGACCUUAUCUCCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGUG
GGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGA
ACUCCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUAAGUU
CAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAAG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAU
CUGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAG

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

GCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUCGCGAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACUCUUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGGCGACGCCCCUGUGUCCUGGACCAGACCAAGAAGCAGUCUUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACUCUAUCCUGAACCCTAAUCAACUC
UAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACUCUGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACUCUGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCUGCA
GGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGC
CAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCUCCACCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCUCA
GGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCAC
CGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGC
GAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCCUUCGCAGG
ACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACACAGC
ACCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGG
CCAUGGGCUUCUUCAGAGGUCUGCCACUGGUGGCACACCCUGAUAACCGUGAGCAA
GAUCCUGCACCCACAAGAUGCUGCACUCUGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUG
AACACCCUGAAGGCCGGUGGGAUCCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCC
UGGACGACCUGCUGCCUCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGU
GAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCUACAUCUUCGUGGCCACC
GUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCC
AGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAAUUCUUCACCCACCUGGU
GACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUC
GAGACCCUGUUCACAAAGGCUCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACC
UGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCU
CAUCGCCGUGACCUUAUCUCCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGUG
GGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGA
ACUCCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUAAGUU
CAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
CUGGCCAGCGGGCGGCCAGAUAGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAG
GGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCUCCUUCUCAAUCAGCCCUGGCCAGAGGG
UGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGCUCAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCU
GAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAUACGAGCGGUGUCUUGGGACUCA
AUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAAGGUGUUA
UCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCA
GGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAUUCUGUGAUCGAGCAGUUC
CCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCC
ACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAUUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCU
GCUGGACGAGCCAGUGCCACCCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGA
ACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUUGUGCGAGCACAGGAUCG
AGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAAACAAGGUGCGGCA
GUACGACUCCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCGAGGCCAUC

10

20

30

40

50

AGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGU
CUAAGCCCCAGAUCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACAC
CAGGCUGGGCGGCGGCAGCGGCGAGCAGAAACUGAUCAGCGAAGAGGAUCUGAAC
GGCGGCGGCAGCGGCGAGCAGAAACUGAUCAGCGAAGAGGAUCUGAACGGCGGCG
GCAGCGGCGAGCAGAAACUGAUCAGCGAAGAGGAUCUGAACUAGAUAAAGUGAACU
CGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCC
GAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUAACACUUAACAAAUGUUGUCCCC
CAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCU
AG

配列番号 88 (mARM2383)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUCUUUCUGUGGACUCUGCUGA
CAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCUAAGCUGAUAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAGGUGGCCCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUCACAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUCAGCCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCAACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCAACCAACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGA
UGGUGAUAUGGGAGAGCUGGAGCCUUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGAAG
AAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACUCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCUGUGUCCUGGACCAGACCAAGAAGCAGUCUUUCAAGC

10

20

30

40

50

AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACUCUAUCCUGAACCCTAAUCAAUC
UAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACUCUGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACUCUGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCA
GGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGC
CAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCUCCACCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCUCA
GGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUCAAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCAC
CGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGC
GAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCUCUGCAGG
ACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGC
ACCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGG
CCAUGGGCUUCUUCAGAGGUCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAA
GAUCCUGCACCCACAAGAUGCUGCACUCUGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUG
AACACCCUGAAGGCCGGUGGGGAUCCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCC
UGGACGACCUGCUGCCUCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGU
GAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGGCCACC
GUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCC
AGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAAUCUUCACCCACCUGGU
GACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUC
GAGACCCUGUUCACAAAGGCUCUGAACCCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACC
UGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCU
CAUCGCCGUGACCUUAUCUCCAUCCUGACCCAGGCCGAGGGAGAGGGGAAGAGUG
GGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGA
ACUCCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUAAGUU
CAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCUAGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
CUGGCCCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCCGCCAAGUACACCGAG
GGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCUCCUUCUCAAUCAGCCCUGGCCAGAGGG
UGGGCCUGCUGGGAAGAACCAGGCUCAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCU
GAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGACGCGUGUCUUGGGACUCA
AUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCACACAGAAGGUGUUA
UCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCA
GGAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAUCUGUGAUCGAGCAGUUC
CCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCC
ACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAUUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCCUGCU
GCUGGACGAGCCAGUGCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGA
ACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCCUGAUCUUGCGAGCACAGGAUCG
AGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCA
GUACGACUCCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUC
AGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGU
CUAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACAC
CAGGCUGGUGAGCGGCUGGCGGCUGUUAAGAAGAUUAGCUAGAUUAGUGAACUC
GAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCG
AAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUACACUUAACAAAUGUUGUCCCCC
AAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUCUUA
G

10

20

30

40

配列番号 89 (mARM2384)

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU

50

AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUCUUUCUGUGGACUCUGCUGA
CAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCUAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGGUGCUGGACAAGAUC
AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAGGUGGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCUCUGUCCAGGCCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUCCAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCCACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCCACCAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGA
UGGUGAUCAUUGGGAGAGCUGGAGCCUUCAGAGGGGCAAGAUAAGCACAGUGGAAG
AAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUC AAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUCACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACUCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCUGUGUCCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACUCUAUCCUGAACC CAUCAACUC
UAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACUCUGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACUCUGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCA
GGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGC
CAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCUCCACCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCUA
GGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCAC
CGUGCACAAGAGCCUGAUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGC
GAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCUCUGCAGG

10

20

30

40

50

ACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCaucaccagc
accagcagcuacuacguguucuacaucuaacgugggaguggccgacaccucugcugg
ccauggggcuucucucagaggucugccacuggugcacaccucugaucaccgugagcaa
gauccugcacccacaagaugcugcacucugugcugcaggccccuaugagcaccucg
aacaccucugaaggccgguggggauccugaacagaauucuccaaggacaucgccaucc
uggacgaccugcugccucugaccaucucgacuucuaucagcugcugcugaucgu
gaucggagccaucgccgugguggccgugcugcagcccuacaucucuguggccacc
gugccagugaucguggccuucuaucuaucgugagagccuacuuccugcagaccagcc
agcagcugaagcagcugggagucugagggcagggaguccaaucucacccaccuggu
gaccagccugaagggacugugggaccucugagggccuucggccggcagccuacuuc
gagaccucuguuccacaaggcucugaaccugcacaccgccaacuggguuccuguacc
ugagcaccucugcgcugguuccagaugagaaucgagaugaucucugugaucucuc
caucgccgugaccuucuaucuccauccugaccaccggcgagggagaggggaagagug
ggcaucauccugaccucggccaugaacaucuaugagcaccucgagugggcuuguga
acuccagcaucgacguggacagccugaugaggucugugagcaggguguucaaguu
caucgacaugccaaccgagggcaagccuaccaagagcaccgaagccaucacaagaacg
gccagcugagcaaggugaugaucuaucgagaacagccacgugaagaaggacgacauc
cuggcccagcggcggccagaugaccgugaaggaccugaccgccaaguuacaccgag
ggcggcaacgccauccuggagaacaucuccuucuaucagcccuggccagaggg
ugggcccugcugggaagaaccggcucagggcaagagcaccucgugagcgccuuccu
gagacugcugaacaccgagggcgagaucagacggcgugucuuugggacuca
aucaccucgagcaguggaggaaggccuucggcgugaucccacagaagguguuca
ucuuucucuggaaccuucagaaagaaccuggaccuccuacgagcaguggagcgacca
ggagaucuggaagguggccgacgagggugggcccugagaucugugaucgagcaguuc
ccuggcaagcuggacuucgugcugggagcgggggugcugcugcugagccacggcc
acaagcagcugaugugccugggcagaucugugcugagcaaggccaagaucucugcu
gcuggacgagcccagugcccaccuggaccagugaccuaccagaucuaucagaaga
accucugaagcagggccuucgcccagucacccgugauccugugcgagcacaggaucg
aggccaugcuggagugccagcaguuccuggugaucgaggagaacaaggugcggca
guacgacuuccauccagaagcugcugaacgagaggagccuguuccggcagggccauc
agccccuccgacagggugaaagcuguuccccaccggaacagcagcaagugcaagu
cuagccccagauccgcccggcugaaaggaggagaccgagggaggaggugcaggacac
cagggcuggggcgggcgggcagcggcgggcagcagcgugagcaagggcgaggagcug
uucaccggcguggugcccuaucucugggagcugggacggcgacgugaacggccaca
aguucagcgugagcgggcgagggcgagggcgacgccaccuacggcaagcugaccuc
gaaguucaucugcaccaccggcaagcugcccugcccuggcccaccucggugacc
accucugaccuacggcgugcagugcuucagcagguaccccgaccacaugaagcagc
acgacuucuucaagagcgccaugcccaggggcuacgugcagggagaggaccaucuu
cuucaaggacgacggcaacuacaagaccagggccgaggugaaguucgagggcgac
accucggugaacaggaucgagcugaaggggcaucgacuucaggaaggagcggcaaca
uccuggggccacaagcuggaguuacaacuacaacagccacaacguguacaucauggc
cgacaagcagaagaacggcaucaaggugaacuucagaaggaagcacaacaucgag
gacggcagcgugcagcugggccgaccacuaccagcagaacacccccaucggcgacgg
ccccgugcugcugcccgacaaccacuaccugagcaccagagcgcccugagcaagg
accccaacgagaagagggaccacauggugcugcugggaguucgugaccggccggg
caucaccucgggcauggacgagcuguacaaguagauaagugaacucgagcuagug
acugacuaggaucugguuaccacuaaaccagccucaagaacacccgaauggaguc
ucuaagcuacaauaauaccaacuuaacuuacaaauguuucccccaaaauguaag
ccauucguaucugcuccuaauaaaaaagaauguuucuaucacauucuaag

10

20

30

40

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAAGCAAUUAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAAAAGGCCAGC
GUUGUCUCCAAACUUUUUUUCAGCUGGACCAGACCAAUUUUGAGGAAAGGAUACA
GACAGCGCCUGGAAUUGUCAGACAUAUACCAAUCCCUUCUGUUGAUUCUGCUGA
CAAUCUAUCUGAAAAAUUGGAAAGAGAAUGGGAUAGAGAGCUGGCUUCAAGAAA
AAUCCUAAACUCAUUAUUGCCCUUCGGCGAUGUUUUUUCUGGAGAUUUAUGUUC
UAUGGAAUCUUUUUAUUAUUUAGGGGAAGUCACCAAAGCAGUACAGCCUCUCUAC
UGGGAAGAAUCAUAGCUUCCUAUGACCCGGAUAAACAAGGAGGAACGCUCUAUCGC
GAUUUAUCUAGGCAUAGGCUUAUGCCUUCUCUUUAUUGUGAGGACACUGCUCCU
ACACCCAGCCAUUUUUGGCCUUAUCACAUUGGAAUGCAGAUGAGAAUAGCUAUG
UUUAGUUUGAUUUUAUAGAAGACUUUAAAGCUGUCAAGCCGUGUUCUAGAUAAA
AUAAGUAUUGGACAACUUGUUAGUCUCCUUCCAACAACCUGAACAAAUUUGAUG
AAGGACUUGCAUUGGCACAUUUCGUGUGGAUCGCUCUCCUUUGCAAGUGGCACUCCU
CAUGGGGCUAAUCUGGGAGUUGUUACAGGCGUCUGCCUUCUGUGGACUUGGUUUC
CUGAUAGUCCUUGCCCUUUUUCAGGCUGGGCUAGGGAGAAUGAUGAUGAAGUACA
GAGAUACAGAGAGCUGGGAAGAUACAGUGAAAGACUCGUAUUUACCUCAGAAAUGAU
UGAGAACAUCCAAUCUGUUAAAGGCAUACUGCUGGGGAAGAAGCAAUGGAAAAAUG
AUUGAAAACUUAAGACAAACAGAACUGAAACUGACUCGGAAGGCAGCCUAUGUGA
GAUACUUCAAUAGCUCAGCCUUCUUCUUCUCAGGGUUCUUUGUGGGUGUUUUUAU
CUGUGCUUCCCUAUGCACUAAUCAAAGGAUCAUCCUCCGGAAAAUAUUCACCAC
CAUCUCAUUCUGCAUUGUUCUGCGCAUGGCGGUCACUCGGCAAUUUCCCUGGGCU
GUACAAACAUGGUAUGACUCUCUUGGAGCAAUAAACAAAUAACAGGAUUUCUUAAC
AAAAGCAAGAAUAUAAGACAUAUGGAAUAUAACUUAACGACUACAGAAGUAGUGAU
GGAGAAUGUAAACAGCCUUCUGGGAGGAGGGAUUUGGGGAUUUAUUUGAGAAAGCA
AAACAAAACAUAACAUAAGAAAAACUUCUAAUUGGUGAUGACAGCCUCUUCUUA
GUAAUUUCUCACUUCUUGGUACUCCUGUCCUGAAAGAUUAUAAUUUCAAGAUAG
AAAGAGGACAGUUGUUGGCGGUUGCUGGAUCCACUGGAGCAGGCAAGACUUCACU
UCUAAUUGGUGAUUAUGGGAGAACUGGAGCCUUCAGAGGGUAAAAUUAAGCACAGU
GGAAGAAUUUCAUUCUGUUCUCAGUUUCCUGGAUUUUGCCUGGCACCAUUAAA
GAAAAUAUCAUCUUGGUGUUUCCUAUGAUGAAUAUAGAUACAGAAGCGUCAUC
AAAGCAUGCCAACUAGAAGAGGACAUCUCCAAGUUUGCAGAGAAAGACAAUAUAG
UUCUUGGAGAAGGUGGAAUCACACUGAGUGGAGGUCAACGAGCAAGAAUUUCUUU
AGCAAGAGCAGUAUACAAAGAUGCUGAUUUUGUAUUUAUUAAGACUCUCCUUUUGG
AUACCUAGAUGUUUUAACAGAAAAAGAAUAUUUGAAAGCUGUGUCUGUAAACU
GAUGGCUAACAAAACUAGGAUUUUGGUCACUUCUAAAAUGGAACAUUUAAAGAAA
GCUGACAAAAUAUUAAUUUUGCAUGAAGGUAGCAGCUAUUUUUAUGGGACAUUU
UCAGAACUCCAAAAUCUACAGCCAGACUUUAGCUCAAAACUCAUGGGAUGUGAUU
CUUUCGACCAAUUUAGUGCAGAAAGAAGAAAUUCAAUCCUAACUGAGACAUUACA
CCGUUUCUCAUUAGAAGGAGAUGCUCUCCUGUCUCCUGGACAGAAACAAAAAACA
UCUUUUAACAGACUGGAGAGUUUGGGGAAAAAAGGAAGAAUUCUAUUCUCAUC
CAAUCAACUCUAUACGAAAAUUUCCAUUGUGCAAAAGACUCCCUUACAAAUGAA
UGGCAUCGAAGAGGAUUCUGAUGAGCCUUUAGAGAGAAGGCUGUCCUAGUACCA
GAUUCUGAGCAGGGAGAGGCGAUACUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACUGGCC
CCACGCUUCAGGCACGAAGGAGGCAGUCUGUCCUGAACCUGAUGACACACUCAGU
UAACCAAGGUCAGAACAUAUCACCGAAAGACAACAGCAUCCACACGAAAAGUGUCA
CUGGCCCCUCAGGCAAACUUGACUGAACUGGAUAUAUAUUAAGAAGGUUAUCUC
AAGAAACUGGCUUGGAAAUAAUGUGAAGAAAUUAACGAAGAAGACUUAAGGAGUG
CUUUUUUGAUGAUUUGGAGAGCAUACCAGCAGUGACUACAUGGAACACAUACCUU
CGAUUAUUAUCUGUCCACAAGAGCUUAAUUUUUGUGCUAAUUUGGUGCUUAGUA

10

20

30

40

50

AUUUUUCUGGCAGAGGUGGCUGCUUCUUGGUUGUGCUGUGGCUCCUUGGAAAC
ACUCCUCUUCAAGACAAAGGGAUAGUACUCAUAGUAGAAUAACAGCUAUGCAG
UGAUUAUCACCAGCACCAGUUCGUUUAUGUGUUUACAUUUACGUGGGAGUAG
CCGACACUUUGCUUGCUAUGGGAUUCUUCAGAGGUCUACCACUGGUGCAUACUCU
AAUCACAGUGUCGAAAAUUUUACACCACAAAAUGUUACAUUCUGUUCUUAAGCA
CCUAUGUCAACCCUCAACACGUUGAAAGCAGGUGGGAUUCUUAUAGAUUCUCCA
AAGAUUAAGCAAUUUUGGAUGACCUUCUGCCUCUUAACCAUAUUUGACUUAUCCA
GUUGUUAUUAAUUGUGAUUGGAGCUAUAGCAGUUGUCGCAGUUUUACAACCCUA
CAUCUUUGUUGCAACAGUGCCAGUGAUAGUGGCUUUUAUUUGUUGAGAGCAUA
UUUCCUCCAAACCUCACAGCAACUCAAACAACUGGAAUCUGAAGGCAGGAGUCCA
AUUUUCACUCAUCUUGUUACAAGCUUAAAAGGACUAUGGACACUUCGUGCCUUCG
GACGGCAGCCUUAUCUUUGAAACUCUGUUCACAAAGCUCUGAAUUUACAUACUGC
CAACUGGUUCUUGUACCUGUCAACACUGCGCUGGUUCCAAAUGAGAAUAGAAAUG
AUUUUUGUCAUCUUCUUAUUGCUGUUACCUUCAUUUCCAUUUUAAACAACAGGA
GAAGGAGAAGGAAGAGUUGGUUAUUAUCCUGACUUUAGCCAUGAAUAUCAUGAGUA
CAUUGCAGUGGGCUGUAAACUCCAGCAUAGAUGUGGAUAGCUUGAUGCGAUCUGU
GAGCCGAGUCUUUAAGUUCAUUGACAUGCCAACAGAAGGUAAACCUACCAAGUCA
ACCAAACCAUACAAGAAUGGCCAACUCUCGAAAGUUAUGAUUAUUGAGAAUUCAC
ACGUGAAGAAAGAUGACAUCUGGCCCUACAGGGGGCCAAAUGACUGUCAAGAUUCU
CACAGCAAAAUACACAGAAGGUGGAAAUGCCAUAUUAGAGAACAUUUCCUUCUCA
AUAAGUCCUGGCCAGAGGGUGGGCCUCUUGGGAAGAACUGGAUCAGGGAAGAGUA
CUUUGUUAUCAGCUUUUUUGAGACUACUGAACACUGAAGGAGAAAUCCAGAUCCA
UGGUGUGUCUUGGGAUUCAAUAACUUGCAACAGUGGAGGAAAGCCUUGGAGU
GAUACCACAGAAAGUAUUUAUUUUUUCUGGAACAUUUAGAAAAAACUUGGAUCCC
UAUGAACAGUGGAGUGAUCAAGAAAUUUGGAAAGUUGCAGAUAGGUUGGGCUCA
GAUCUGUGAUAGAACAGUUUCCUGGGAAGCUUGACUUGUCCUUGUGGAUGGGG
GCUGUGUCCUAAAGCCAUGGCCACAAGCAGUUGAUGUGCUUGGCUAGAUCUGUUCU
CAGUAAGGCGAAGAUUCUUGCUGCUUGAUGAACCCAGUGCUCAUUUGGAUCCAGUA
ACAUACCAAUAUUUAGAAGAACUCUAAAACAAGCAUUUUGCUGAUUGCACAGUAA
UUCUCUGUGAACACAGGAUAGAAGCAAUGCUGGAAUGCCAACAUAUUUUUGGUCAU
AGAAGAGAACAAGUGCGGCAGUACGAUCCAUCAGAAACUGCUGAACGAGAGG
AGCCUCUUCGCGCAAGCCAUCAGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUCUUCGCCACC
GGAACUCAAGCAAGUGCAAGUCUAAGCCCCAGAUUGCUGCUCUGAAAGAGGAGAC
AGAAGAAGAGGUGCAAGAUACAAGGCUUAGCUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAU
CUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAU
AAUACCAACUUAACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAUAUGUAGCCAUUCGUUUCU
GCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

30

40

50

配列番号91 (mARM2492)

UCAACACAACAUUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGC
GUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAUCUACCAGAUCCCUUCUGUGGACUCUGCUGA
CAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCUCUAAAGCUGAUCAACGCCUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGAUUCUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCUUCUGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGAAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUUCACAAGAAGACCCUGAAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC

AGUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGCUGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGCCCCUGGCCACUUCGUGUGGAUCGCUCCUCUGCAGGUGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUG
AUCGUGCUGGCCUGUUCAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGA
GAACAUCCAGUCUGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGU
GCUGCCCUACGCCUGAUAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAUCUUCACCACCAUC
UCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCCUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAG
AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCUCUAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCUGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAUCCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCUUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGAAG
AAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCUCCUGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGUGUGUCCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGUGGCAUACCCUGAGCGGAGGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGUACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCUAAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACUCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGGCGACGCCCCUGUGUCCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUCUUCAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAAGAGGAAGAACUCUAUCCUGAACCACCAUCAACUC
UAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAGAAGACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACUCUGACGAGCCUCUGGAGAGAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACUCUGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCUGCA
GGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGC
CAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCUCCACCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCUCA
GGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCGGC
CUGGAGAUACAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACG
ACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCAC
CGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGGC
GAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGCUGUGGGCUGCUGGGCAACACCCUCUGCAGG
ACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACACAGC
ACCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGG
CCAUGGGCUUCUUCAGAGGUCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUAACCGUGAGCAA
GAUCCUGCACCAAGAUGCUGCACUCUGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUG
AACACCCUGAAGGCCGGUGGGGAUCCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCC
UGGACGACCUGCUGCCUCUGACCAUCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGU
GAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGCAGCCUACAUCUUCGUGGCCACC
GUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCC
AGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUGAGGGCAGGAGUCCAUCUUCACCCACCUGGU
GACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUC
GAGACCCUGUUCACAAGGCUCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACC

10

20

30

40

50

UGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUU
CAUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUCCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGUG
GGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGA
ACUCCAGCAUCGACGUGGGACAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUCAAGUU
CAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
CUGGGCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAG
GGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCCUUCUCAAUCAGCCCUGGGCCAGAGGG
UGGGCCUGCUGGGAAGAACC GGCCUCAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCU
GAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCAGAUCCAGAUCCGAGCGGCGUGUCUUGGGACUCA
AUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAAGGUGUUCA
UCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCA
GGAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAUCUGUGAUCGAGCAGUUC
CCUGGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCC
ACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCU
GCUGGACGAGCCCAGUGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUAUCAGAAGA
ACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCG
AGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAAACAAGGUGCGGCA
GUACGACUCCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUC
AGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUC CCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGU
CUAAGCCCCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACAC
CAGGCUGUAGAU AAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACU
AAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAUAACCAACUUA
CACUUA CA AAAUGUUGUCCCCCAA AUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

20

配列番号92 (mARM2493)

UCAACACAACAUAUA CA AAAACA AACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCU
AUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAUUAAGCAAUUUCUGAAAAUUU
UCACCAUUUACGAACGAUAGCCACCAUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGC
GUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCUGGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACA
GACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUCUACCAGAUC C C CAGCGUGGACAGCGCCGA
CAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGAGAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAG
AACCCCAAGCUGAUCAACGCC CUGCGGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCU
ACGGA AU CUUCUGUACCUGGGGGAGGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCU
GGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCC
AUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCUGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGC
ACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCACAUCGGA AUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUU
CAGCCUGAUCAACAAGAAGACCCUGAAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUC
AGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGCUGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGG
GACUGGGCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCACUGCAGGUGGGCCUGCUGAU
GGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGGCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCUG
AUCGUGCUGGGCCUGUUC CAGGCCGGCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAG
ACCAGAGAGCCGGCAAGAUCAGCGAGAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGA
GAACAUC CAGAGCGUGAAGGCAUACUGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUC
GAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGAAGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAU
ACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUCAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGU
GCUGCCC UACGCCUGAUCAAGGGCAUCAUCCUGCGGAAGAU CUUACCAACCAUC
AGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUC C C CUGGGCCGUGC
AGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGCCAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAA
GCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUACAACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAG

30

40

50

AACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGGGGAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGC
AGAACAACAACAACAGAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAA
CUUCAGCCUGCUGGGCACCCCCGUGCUGAAGGACAUAACUUCAAGAUCGAGAGA
GGACAGCUGCUGGGCCGUGGGCCGGAAGCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGA
UGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCCCAGCGAGGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAG
AAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCUGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAAC
AUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGAGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCU
GCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAGUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGG
AGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGAGGGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGA
GCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGUACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGG
ACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUUCUUCGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAA
CAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGCAAGAUGGAGCACCCUGAAGAAGGCCGACAAG
AUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCAGCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGC
AGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAGCAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCA
GUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGCAUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGC
CUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGC
AGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAGGAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAAUCAACAG
CAUCAGGAAGUUCAGCAUUCGUGCAGAAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAG
GAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGAGAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGC
AGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCC
AGAACAUCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACAG
GCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCC
UGGAGAUCAAGCGAGGAGAUCAACGAGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGA
CAUGGAGAGCAUCCCAGCCGUGACCACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACC
GUGCACAAGAGCCUGAUUCUUCGUGCUGAUCUGGUGCCUGGUGAUUCUUCUGGCCG
AGGUGGCCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACCAGCA
CCAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACGUGGGGAGUGGCCCGACACCCUGCUGGC
CAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGCCACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAG
AUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCACAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGA
ACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCCUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCU
GGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGACUUCUACUCCAGCUGCUGCUGAUCGUG
AUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCCCGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCG
UGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCAUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCA
GCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCAUUCUACCCACCCUGGUG
ACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACCCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCG
AGACCCUGUUCACAAAGGCCCUGAACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCU
GAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUC
AUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUCCUGACCACCGGCGAGGGGAGAGGGGAAGAGUGG
GCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGAA
CUCCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUAAGUUC
AUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAGCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACG
GCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUAUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUC
CUGGCCAGCGGGCGGCCAGAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAG
GGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUUCUUCUCAAUCAGCCCUGGCCAGAGGG
UGGGCCUGCUGGGGAAGAACCGGCAGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUCCU
GAGACUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGAUUCGACGGCGUGUCUUGGGACUCA
AUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUA
UCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAGAACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCA

10

20

30

40

50

GGAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGGCCUGAGAUCUGUGAUCGAGCAGUUC
CCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGGGGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCC
ACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCAGAUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCU
GCUGGACGAGCCCAGUGCCCACCUGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGA
ACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCGUGAUCUGUGCGAGCACAGGAUCG
AGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCA
GUACGACUCCAUAUCAGAAAGCUGCUGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUC
AGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUGUUCSCCACCAGAACAGCAGCAAGUGCAAGU
CUAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGAAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACAC
CAGGCUGUAGAUAAAGUGAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACU
AAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUA
CACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
AAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAG

10

ペプチド配列

配列番号93 (天然のhCFTR)

MQRSPLEKAS VVSKLFFSWT RPILRKGYRQ RLELSDIYQI PSVDSADNLS E
KLEREWDR E
LASKKNPKLI NALRRCFWR FMFYGIFLYL GEVTKAVQPL LLGRIIASYD P
DNKEERSIA
IYLGIGLCLL FIVRTLHLHP AIFGLHHIGM QMRIAMFSLI YKKTLLKSSR V
LDKISIGQL
VSLLSNNLNK FDEGLALAHF VWIAPLQVAL LMGLIWELLQ ASAFCLGLFL
IVLALFQAGL
GRMMMKYRDQ RAGKISERLV ITSEMIENIQ SVKAYCWEEA MEKMIENLRQ
TELKLTRKAA
YVRYFNSSAF FFSGFFVFL SVLPYALIKG IILRKIFTTI SFCIVLRMAV TR
QFPWAVQT
WYDSLGAINK IQDFLQKQY KTL EYNLT T EVVMENV TAF WEEGFGELFE
KAKQNNNNRK
TSNGDDSLFF SNFSLLGTPV LKDINFKIER GQLLAVAGST GAGKTSLLMV I
MGELEPSEG
KIKHSGRISF CSQFSWIMPG TIKENIIFGV SYDEYRYSV IKACQLEEDI SK
FAEKDNIV
LGEGGITLSG GQRARISLAR AVYKDDADLYL LDSPFGYLDV LTEKEIFESC V
CKLMANKTR
ILVTSKMEHL KKADKILILH EGSSYFYGTF SELQNLQPDF SSKLMGCDSF
DQFSAERRNS
ILTETLHRFS LEGDAPVSWT ETKKQSFQKT GEFGEKRKNS ILNPINSIRK F
SIVQKTPLQ
MNGIEEDSDE PLERRLSLVP DSEQGEAILP RISVISTGPT LQARRRQSVL N
LMTHSVNQG
QNIHRKTTAS TRKVSLAPQA NLTELDIYSR RLSQETGLEI SEEINEEDLK E
CFFDDMESI
PAVTTWNTYL RYITVHKSLI FVLIWCLVIF LAEVAASLVV LWLLGNTPLQ
DKGNSTHSRN
NSYAVIITST SSYYVFYIYV GVADTLLAMG FFRGLPLVHT LITVSKILHH K
MLHSVLQAP
MSTLNTLKAG GILNRFKDI AILDDLPLT IFDFIQLLLI VIGAI VVAV LQ
PYIFVATV
PVIVAFIMLR AYFLQTSQQL KQLESEGRSP IFTHLVTSK GLWTLRAFGR Q

20

30

40

50

PYFETLFHK

ALNLHTANWF LYLSTLRWFQ MRIEMIFVIF FIAVTFISIL TTGEGEGRVG I
LTLAMNIMSTLQWAVNSS IDVDSLMSRV SRVFKFIDMP TEGKPTKSTK PYKNGQLSKV
MIIENSHVKKDDIWPSGGQM TVKDLTAKYT EGGNAILENI SFSISPGQRV GLLGRTGSGK S
TLLSAFLRLLNTEGEIQID GVSWDSITLQ QWRKAFGVIP QKVFI FSGTF RKNLDPYEQW S
DQEIWKVADEVGLRSVIEQ FPGKLDFVLV DGGCVLSHGH KQLMCLARSV LSKAKILLLD E
PSAHLDPVTYQIIRRTLKQ AFADCTVILC EHRIEAMLEC QQFLVIEENK VRQYDSIQKL L
NERSLFRQA

ISPSDRVCLF PHRNSSKCKS KPQIAALKEE TEEVQDTRL

配列番号94 (pARM764)

MQRSPLEKASVVSKLFFSWTRPILRKGYRQRLELSDIYQIPSVDSADNLSEKLEREW
DRELASKKNPKLINALRRCFFWRFMFYGIFLYLGEVTKAVQPLLLGRIIASYDPDNKE
ERSIAIYLGIGLCLLFIVRTL LHPAIFGLHHIGMQMRIAMFSLIYKKTLLKSSRVLDK
ISIGQLVSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWIAPLQVALLMGLIWELLQASAFGLGLFV
LALFQAGLGRMMM KYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAYCWEEAMEKMIENL
RQTELKLTRKAAYVRYFNSSAFFFSGFFVFLSVLPYALIKGIILRKIFTTISFCIVLRM
AVTRQFPWAVQ TWYDSLGAINKIQDFLQKQEYKTLEYNLT TTEVVMENVTAFWEE
GFGELFEKAKQNNNNRKT SNGDDSLFFSNFSLLGTPVLKDINFKIERGQLLAVAGSTG
AGKTSLLMVIMGELEPSE GKIKHSGRISFCSQFSWIMP GTIKENIIFGVSYDEYRYSV
IKACQLEEDISKFAEKDNIVL GEGGITLSGGQRARISLARAVYKDADLYLLDSPFGYLD
VLTEKEIFESCVC KLMANKTRILVTSKMEHLKKADKILILHEGSSYFYGT FSELQNLQ
PDFSSKLMGCDSFDQFSAERRNSILTETLHRFSLEGDAPVSWTETKKQSFKQTGEFG
EKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNGIEEDSDEPLERRLSLVPDSEQGEAILPRIS
VISTGPTLQARRRQSVLNLMTHSVNQGQNIHRKTTASTRKVSLAPQANLTEDIYSR
RLSQETGLEISEEINEEDLKECFFDDMESIPAVTTWNTYLR YITVHKS LIFVLIWCLVI
FLAEVAASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNN SYAVIITSTSSYYVFYIYVG VADTLL
AMGFFRGLPLVHTLITVSKILHHKMLHSVLQAPMSTLNTL KAGGILNRFSKDIAILD
DLLPLTIFDFIQLLLVIGAI AVVAVLQPYIFVATVPVIVAFIMLRAYFLQTSQQKQL
ESEGRSPIFTHLVTS LKGLWTLRAFGRPYFETLFHKALNLHTANWFLYLSTLRWFQ
MRIEMIFVIF FIAVTFISILTTGEGEGRVG IILTAMNIMSTLQWAVNSSIDVDSLMS
VSRVFKFIDMPTEGKPTKSTKPYKNGQLSKVMIIENSHVKKDDIWPSGGQMTVKDL
TAKYTEGGNAILENISFSISPGQRVGLLGRTGSGKSTLLSAFLRLLNTEGEIQIDGVS
WDSITLQQWRKAFGVIPQKVFI FSGTFRKNLDPYEQWSDQEIWKVADDEVGLRSVIEQF
PGKLDFVLVDGGCVLSHGHKQLMCLARSVLSKAKILLLDEPSAHLDPVTYQIIRRTL
KQAFADCTVILCEHRIEAMLECQQFLVIEENKVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPDR
VKLFPHRNSSKCKSKPQIAALKEETEEVQDTRL *

配列番号95 (pARM1880)

MQRSPLEKASVVSKLFFSWTRPILRKGYRQRLELSDIYQIPSVDSADNLSEKLERE
WDRELASKKNPKLINALRRCFFWRFMFYGIFLYLGEVTKAVQPLLLGRIIASYDPDN
KEERSIAIYLGIGLCLLFIVRTL LHPAIFGLHHIGMQMRIAMFSLIYKKTLLKSSRVL
DKISIGQLVSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWIAPLQVALLMGLIWELLQASAFGLGF
LIVLALFQAGLGRMMM KYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAYCWEEAMEKMI
ENLRQTELKLTRKAAYVRYFNSSAFFFSGFFVFLSVLPYALIKGIILRKIFTTISFCIVL
RMAVTRQFPWAVQ TWYDSLGAINKIQDFLQKQEYKTLEYNLT TTEVVMENVTAFW
EEGFGELFEKAKQNNNNRKT SNGDDSLFFSNFSLLGTPVLKDINFKIERGQLLAVAGS

10

20

30

40

50

TGAGKTSLLMVIMGELEPSEGKIKHSGRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDEYRYR
SVIKACQLEEDISKFAEKDNIVLGEGGITLSGGQRRARISLARAVYKDADLYLLDSPFGY
LDVLTEKEIFESCVCKLMANKTRILVTSKMEHLKKADKILILHEGSSYFYGTFSELQN
LQPDFSSKLMGCDSFDQFSAERRNSILTETLHRFSLEGDAPVSWTETKKQSFQKTGE
FGEKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNGIEEDSDEPLERRLSLVPDSEQGEAILPR
ISVISTGPTLQARRRQSVLNLMTHSVNNQGGQNIHRKTTASTRKVSLAPQANLTEDIY
SRRLSQETGLEISEEINEEDLKECFDDMESIPAVTTWNTYLRITVHKSILFVLIWCL
VIFLAEVAASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNNNSYAVIITSTSSYYVFYIYVGVADT
LLAMGFFRGLPLVHTLITVSKILHHKMLHSLVLAQPMSTLNTLKAGGILNRFSKDIAIL
DDLPLTIFDFIQLLLIVIGAIAVVAVLQPYIFVATVPVIVAFIMLRAYFLQTSQQKQ
LESEGRSPIFTHLVTSKGLWTLRAFGRPYFETLFHKALNLHTANWFLYLSTLRWF
QMRIEMIFVIFFIQAVTFISILTTGEGEGRVGIILTAMNIMSTLQWAVNSSIDVDSLNR
SVSRVFKFIDMPTEGKPTKSTKPYKNGQLSKVMIIENSHVKKDDIWPSGGQMTVKDL
TAKYTEGGNAILENISFSISPGQRVGLLGRTGSGKSTLLSAFLRLLNTEGEIQIDGVSW
DSITLQQWRKAFGVIPQKVFIQSGTFRKNLDPYEQWSDQEIWKVADEVGLRSVIEQF
PGKLDVFLVDGGCVLSHGKQLMCLARSVLSKAKILLDEPSAHLDPVTYQIIRRTL
KQAFADCTVILCEHRIEAMLECQQFLVIEENKVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPSDR
VKLFPHRNSSKCKSKPQIAALKEETEEVQDTRL*

10

配列番号96 (pARM2110)

MPRSPLEKASVVSKLFFSWTRPILRKGQRLELSDIYQIPSVDSADNLSEKLEREWD
RELASKKNPKLINALRRCFWRFMFYGIFLYLGEVTKAVQPLLLGRIIASYDPDNKEE
RSIAIYLGIGLCCLFIVRTLHHPAIFGLHHIGMQMRIAMFSLIYKKTLLKSSRVLDKI
SIGQLVSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWIAPLQVALLMGLIWELLQASAFGLGLIV
LALFQAGLGRMMMKYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAYCWEEAMEKMIENL
RQTELKLRKAAYVRYFNSSAFFFSGFFVFLSVLPYALIKGIILRKIFTTISFCIVLRM
AVTRQFPWAVQTWYDSLGAINKIQDFLQKQEKYKTLEYNLTTTEVVMENVTAFWEE
GFGELFEKAKQNNNNRKTSGDDSLFFSNFSLGTPVLKDINFKIERGQLLAVAGSTG
AGKTSLLMVIMGELEPSEGKIKHSGRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDEYRYRSV
IKACQLEEDISKFAEKDNIVLGEGGITLSGGQRRARISLARAVYKDADLYLLDSPFGYLD
VLTEKEIFESCVCKLMANKTRILVTSKMEHLKKADKILILHEGSSYFYGTFSELQNLQ
PDFSSKLMGCDSFDQFSAERRNSILTETLHRFSLEGDAPVSWTETKKQSFQKTGEFG
EKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNGIEEDSDEPLERRLSLVPDSEQGEAILPRIS
VISTGPTLQARRRQSVLNLMTHSVNNQGGQNIHRKTTASTRKVSLAPQANLTEDIYSR
RLSQETGLEISEEINEEDLKECFDDMESIPAVTTWNTYLRITVHKSILFVLIWCLVI
FLAEVAASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNNNSYAVIITSTSSYYVFYIYVGVADTLL
AMGFFRGLPLVHTLITVSKILHHKMLHSLVLAQPMSTLNTLKAGGILNRFSKDIAILD
DLLPLTIFDFIQLLLIVIGAIAVVAVLQPYIFVATVPVIVAFIMLRAYFLQTSQQKQ
ESEGRSPIFTHLVTSKGLWTLRAFGRPYFETLFHKALNLHTANWFLYLSTLRWFQ
MRIEMIFVIFFIQAVTFISILTTGEGEGRVGIILTAMNIMSTLQWAVNSSIDVDSLNR
VSRVFKFIDMPTEGKPTKSTKPYKNGQLSKVMIIENSHVKKDDIWPSGGQMTVKDL
TAKYTEGGNAILENISFSISPGQRVGLLGRTGSGKSTLLSAFLRLLNTEGEIQIDGVSW
DSITLQQWRKAFGVIPQKVFIQSGTFRKNLDPYEQWSDQEIWKVADEVGLRSVIEQF
PGKLDVFLVDGGCVLSHGKQLMCLARSVLSKAKILLDEPSAHLDPVTYQIIRRTL
KQAFADCTVILCEHRIEAMLECQQFLVIEENKVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPSDR
VKLFPHRNSSKCKSKPQIAALKEETEEVQDTRL*

20

30

40

配列番号97 (pARM2111)

MPRSPLEKASVVSKLFFSWTRPILRKGQRLELSDIYQIPSVDSADNLSEKLEREWD
RELASKKNPKLINALRRCFWRFMFYGIFLYLGEVTKAVQPLLLGRIIASYDPDNKEE
RSIAIYLGIGLCCLFIVRTLHHPAIFGLHHIGMQMRIAMFSLIYKKTLLKSSRVLDKI
SIGQLVSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWIAPLQVALLMGLIWELLQASAFGLGLIV

50

LALFQAGLGRMMMKYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAYCWEEAMEKMIENL
RQTELKLTRKAAYVRYFNSSAFFFSGFFVFLSVLPYALIKGIILRKIFTTISFCIVLRM
AVTRQFPWAVQWTWYDSLGAINKIQDFLQKQEYKTLEYNLTTEVVMENVTAFWEE
GFGELFEKAKQNNNNRKTSGDDSLFFSNFSLGTPVLKDINFKIERGQLLAVAGSTG
AGKTSLLMVIMGELEPSEGKIKHSGRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDEYRYRSV
IKACQLEEDISKFAEKDNIVLGEGGITLSGGQARARISLARAVYKDADLYLLDSPFGYLD
VLTEKEIFESCVCCKLMANKTRILVTSKMEHLKKADKILILHEGSSYFYGTFSSELQNLQ
PDFSSKLMGCDSFDQFSAERRNSILTETLHRFSLEGDAPVSWTETKKQSFQKTGEFG
EKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNGIEEDSDEPLERRLSLVPDSEQGEAILPRIS
VISTGPTLQARRRQSVLNLMTHSVNOGQNIHRKTTASTRKVSLAPQANLTEDIYSR
RLSQETGLEISEEINEEDLKECFFDDMESIPAVTTWNTYLRITVHKSILFVLIWCLVI
FLAEVAASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNNNSYAVIITSTSSYYVFYIYVGVADTLL
AMGFFRGLPLVHTLITVSKILHHKMLHSVLQAPMSTLNTLKAGGILNRFSKDIAILD
DLLPLTIFDFIQLLLVIGAIAVVAVLQPYIFVATVPVIVAFIMLRAYFLQTSQQKQL
ESEGRSPIFTHLVTSKGLWTLRAFGRPYFETLFHKALNLHTANWFLYLSTLRWFQ
MRIEMIFVIFFIQAVTFISILTTGEGEGRVGIILTAMNIMSTLQWAVNSSIDVDSLMS
VSRVFKFIDMPTEGKPTKSTKPYKNGQLSKVMIIENSHVKKDDIWPSGGQMTVKDL
TAKYTEGGNAILENISFSISPGQRVGLLGRTGSGKSTLLSAFLRLLNTEGEIQIDGVSW
DSITLQQWRKAFGVIPQRFVIFSGTFRKNLDPYEQWSDQEIWKVADEVGLRSVIEQF
PGKLDFVLVDGGCVLSHGKQLMCLARSVLSKAKILLDEPSAHLDPVTYQIIRRTL
KQAFADCTVILCEHRIEAMLECCQFLVIEENKVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPSDR
VKLFPHRNSSKCKSKPQIAALKEETEEEVQDTRL *

10

20

配列番号 98 (pARM1835)

MQRSPLEKASVSVSKLFFSWTRPILRKGQRQRELSDIYQIPSVDSADNLSEKLEREW
DRELASKKNPKLINALRRCFFWRFMFYGIFLYLGEVTKAVQPLLLGRIIASYDPDNKE
ERSIAIYLGIGLCLLFIVRTLHHPAIFGLHHIGMQMRIAMFSLIYKKTCLKLSSRVLDK
ISIGQLVSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWIAPLQVALLMGLIWELLQASAFGLGLFLIV
LALFQAGLGRMMMKYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAYCWEEAMEKMIENL
RQTELKLTRKAAYVRYFNSSAFFFSGFFVFLSVLPYALIKGIILRKIFTTISFCIVLRM
AVTRQFPWAVQWTWYDSLGAINKIQDFLQKQEYKTLEYNLTTEVVMENVTAFWEE
GFGELFEKAKQNNNNRKTSGDDSLFFSNFSLGTPVLKDINFKIERGQLLAVAGSTG
AGKTSLLMVIMGELEPSEGKIKHSGRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDEYRYRSV
IKACQLEEDISKFAEKDNIVLGEGGITLSGGQARARISLARAVYKDADLYLLDSPFGYLD
VLTEKEIFESCVCCKLMANKTRILVTSKMEHLKKADKILILHEGSSYFYGTFSSELQNLQ
PDFSSKLMGCDSFDQFSAERRNSILTETLHRFSLEGDAPVSWTETKKQSFQKTGEFG
EKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNGIEEDSDEPLERRLSLVPDSEQGEAILPRIS
VISTGPTLQARRRQSVLNLMTHSVNOGQNIHRKTTASTRKVSLAPQANLTEDIYSR
RLSQETGLEISEEINEEDLKECFFDDMESIPAVTTWNTYLRITVHKSILFVLIWCLVI
FLAEVAASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNNNSYAVIITSTSSYYVFYIYVGVADTLL
AMGFFRGLPLVHTLITVSKILHHKMLHSVLQAPMSTLNTLKAGGILNRFSKDIAILD
DLLPLTIFDFIQLLLVIGAIAVVAVLQPYIFVATVPVIVAFIMLRAYFLQTSQQKQL
ESEGRSPIFTHLVTSKGLWTLRAFGRPYFETLFHKALNLHTANWFLYLSTLRWFQ
MRIEMIFVIFFIQAVTFISILTTGEGEGRVGIILTAMNIMSTLQWAVNSSIDVDSLMS
VSRVFKFIDMPTEGKPTKSTKPYKNGQLSKVMIIENSHVKKDDIWPSGGQMTVKDL
TAKYTEGGNAILENISFSISPGQRVGLLGRTGSGKSTLLSAFLRLLNTEGEIQIDGVSW
DSITLQQWRKAFGVIPQKVIFSGTFRKNLDPYEQWSDQEIWKVADEVGLRSVIEQF
PGKLDFVLVDGGCVLSHGKQLMCLARSVLSKAKILLDEPSAHLDPVTYQIIRRTL
KQAFADCTVILCEHRIEAMLECCQFLVIEENKVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPSDR
VKLFPHRNSSKCKSKPQIAALKEETEEEVQDTRL *

30

40

配列番号 99 (pARM2492)

50

MQRSPLEKASVVSKLFFSWTRPILRKGYRQRLELSDIYQIPSVDSADNLSEKLEREW
DRELASKKNPKLINALRRCFFWRFMFYGIFLYLGEVTKAVQPLLLGRIIASYDPDNKE
ERSIAIYLGIGLCLLFIVRTL LHPAIFGLHHIGMQMRIAMFSLIYKKT LKLSRVLDK
ISIGQLVSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWIAPLQVALLMGLIWELLQASAF CGLGFLIV
LALFQAGLGRMMM KYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAYCWEEAMEKMIENL
RQTELKLTRKAAYVRYFNSSAFFFSGFFVFLSVLPYALIKGIILRKIFTTISFCIVLRM
AVTRQFPWAVQTWYDSL GAINKIQDFLQKQEYKTLEYNLT TTEVVMENVTAFWEE
GFGELFEKAKQNNNNRKT SNGDDSLFFSNFSL LGTPVLKDINFKIERGQL LAVAGSTG
AGKTSLLMVIMGELEPSE GKIKHSGRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDEYRYSV
IKACQLEEDISKFAEKDNIVL GEGGITLSGGQ RARISLARAVYKDADLYLLDSPFGYLD
VLTEKEIFESCVC KLMANKTRILVTSKMEHLKKADKILILHEGSSYFYGT FSELQNLQ
PDFSSKLMGCDSFDQ FSAERRNSILTETLHRFSLEGDAPVSWTETKKQSF KQTGEFG
EKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNGIEEDSDEPLERRLSLVPDSEQGEAILPRIS
VISTGPTLQARRRQSVLNL MTHSVNQGQNIHRKTTASTRKVSLAPQANLT ELDIYSR
RLSQETGLEISEEINEEDLKECFFDDMESIPAVTTWNTYLR YITVHKSLIFVLIWCLVI
FLAEVAASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNN SYAVIITSTSSYYVFYIYVGVADTLL
AMGFFRGLPLVHTLITVSKILHHKMLH SVLQAPMSTLNTLKAGGILNRFSKDIAILD
DLLPLTIFDFIQLLLIVIGAI AVVAVLQPYIFVATVPVIVAFIMLRAYFLQTSQQLKQL
ESEGRSPIFTHLVTS LKGLWTLRAFG RQPYFETLFHKALNLHTANWFLYLSTLRWFQ
MRIEMIFVIFFI AVTFISILT TGEGEGRVGIILTAMNIMSTLQWAVNSSIDVDSL MRS
VSRVFKFIDMPTEGKPTKSTKPYKNGQLSKVMIIENSHVKKDDIWPSGGQMTVKDL
TAKYTEGGNAIL ENISFSISPGQRVGLLGRTGSGKSTLLSAFLRLLNTEGEIQIDGVSW
DSITLQQWRKA FGVIPQKVFI FSGTFRKNLDPYEQWSDQEIWKV ADEVGLRSVIEQF
PGKLD FVLVDGGCVLSHG HKQLMCLARSVLSKAKILLLDEPSAHLDPVTYQIIRRTL
KQAFADCTVILCEHRIEAMLECQQFLVIEENKVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPDR
VKLFPHRNSSKCKSKPQIAALKEETEEEVQDTRL*

10

20

40

50

mRNAのORF (リードの選択)

配列番号100 (1831)

AUGCAGCGCAGCCCCUCGAGAAGGCCAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCU
GGACCCGCCCAUCCUGCGCAAGGGCUACCGCCAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAUC
UACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGCGCG
AGUGGGACCGCGAGCUGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCUGAUCAACGCCCU GCG
CCGCUGCUUCUUCUGGCGCUUCAUGUUCUACGGCAUCUUCUGUACCUGGGCGAG
GUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCUGGGCCGCAUCAUCGCCAGCUACGACC
CCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCAUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCCU
GCUGUUCAUCGUGCGCACCCUGCUGCUGCACCCCGCCAUCUUCGGCCUGCACCA
AUCGGCAUGCAGAU GCGCAUCGCCAUGUUCAGCCUGAUCAACAAGAAGACCUGA
AGCUGAGCAGCCGCGUGCUGGACAAGAU CAGCAUCGGCCAGCUGGUGAGCCUGCU
GAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGGGCCUGGCCUGGGCCACUUCGUGUGG
AUCGCCCCCUGCAGGUGGGCCUGCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAGG
CCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGAUCGUGCUGGCCUGUUC CAGGCCGG
CCUGGGCCGCAUGAUGAUGAAGUACCGCGACCAGCGCGCCGGCAAGAU CAGCGAG
CGCCUGGUGAUCAC CAGCGAGAUGAUCGAGAACAUCCAGAGCGUGAAGGCCUACU
GCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAU GAUCGAGAACCU GCGCCAGACCGAGCUGAA
GCUGACCCGCAAGGCCGCCUACGUGCGCUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUUC
AGCGGCUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUGCUGCCCUACGCCUGAUC AAGGGCA
UCAUCCUGCGCAAGAU CUUACCAUCAAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGGC
CGUGACCCGCCAGU UCCCCUGGGCCGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGGCGCC
AUCAACAAGAUCCAGGACUUC CUGCAGAAGCAGGAGUACAAGACCUGGAGUACA
ACCUGACCACCA CCGAGGUGGUGAUGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGG

30

50

CUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACCGCAAGACCAGC
AACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCGUGC
UGAAGGACAUCAACUUCAAGAUUCGAGCGCGGCCAGCUGCUGGCCGUGGCCGGCAG
CACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAUGGUGAUAUGGGGCGAGCUGGAGCCC
AGCGAGGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGCCGCAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGCU
GGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACAUAUCUUCGGCGUGAGCUACGACGA
GUACCGCUACCGCAGCGUGAUAAGGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAAG
UUCGCCGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGCGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGCG
GCCAGCGCGCCCGCAUCAGCCUGGCCCGCGCCGUGUACAAGGACGCCGACCUGUAC
CUGCUGGACAGCCCCUUCGGCUACCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUUCG
AGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAAGACCCGCAUCCUGGUGACCAGCAA
GAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAUAUCCUGAUAUCCUGCACGAGGGCAGCAGC
UACUUCUACGGCACCUUCAGCGAGCUGCAGAACCUGCAGCCCGACUUCAGCAGCA
AGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGUUCAGCGCCGAGCGCCGCAACAGCAU
CCUGACCGAGACCCUGCACCGCUUCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCUGG
ACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGCGAGUUCGGCGAGAAGCGCA
AGAACAGCAUCCUGAACCCCAUCAACAGCAUCCGCAAGUUCAGCAUCGUGCAGAA
GACCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGCGCC
GCCUGAGCCUGGUGCCCGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAUCAGC
GUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCCCGCCGCCGAGAGCGUGCUGAACC
GAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAACAUAUCCACCGCAAGACCACCGCCAGCA
CCCGCAAAGUGAGCCUGGCCCCCCAGGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUCUACAGC
CGCCGCCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACGAGGAGG
ACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUGGAGAGCAUCCCCGCCGUGACCACCUG
GAACACCUACCUGCGCUACAUAACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUGCUGAUC
UGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGCUGUGGC
UGCUGGGCAACACCCCCUGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCCGCAACAAC
AGCUACGCCGUGAUAUAUCCAGCACCAAGCAGCUACUACGUGUUCUACAUCUACG
UGGGCGUGGCCGACACCCUGCUGGCCAUGGGCUUCUUCGCGGCCUGCCCCUGGU
GCACACCCUGAUAUCCUGAGCAAGAUCCUGCACCAAGAUGCUGCACAGCGUG
CUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGCAUCCUGAACCG
CUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCAUCUUCGAC
UUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCGGCGCCAUCGCCGUGGUGGCCGUGCUGC
AGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCCCGUGAUCGUGGCCUUAUCAUUGCUGC
CGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGAGGGCCGC
AGCCCAUCUUCACCCACCCUGGUGACCAGCCUGAAGGGCCUGUGGACCCUGCGCG
CCUUCGGCCGCCAGCCUACUUCGAGACCCUGUCCACAAGGCCUGAACCUGCA
CACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAUGCACAUC
GAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUAUCGCCGUGACCUUAUCAGCAUCCUGACCA
CCGGCGAGGGCGAGGGCCGCGUGGGCAUAUCCUGACCCUGGCCAUGAACAUCAU
GAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCCUGAUGC
AGCGUGAGCCGCGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCCACCGAGGGCAAGCCCACCA
AGAGCACCAAGCCCUACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUAUCGAGAA
CAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGCCAGCGGCGGCCAGAUGACCGUGAAG
GACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAACAUCAGCU
UCAGCAUCAGCCCCGGCCAGCGCGUGGGCCUGCUGGGCCGCACCGGCAGCGGCAAG
AGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGCGCCUGCUGAACACCGAGGGCGAGAUCCAGA
UCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCAUAACCCUGCAGCAGUGGGCGAAGGCCUUCGG
CGUGAUCCCCCAGAAGGUGUUAUCUUCAGCGGCACCUUCCGCAAGAACCUGGAC
CCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACGAGGUGGCC

10

20

30

40

50

UGC GCAGCGUGAUCGAGCAGU UCCCCGGCAAGCUGGACUUCGUGCUGGUGGACGG
CGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCCGCAGCGUG
CUGAGCAAGGCCAAGA UCCUGCUGCUGGACGAGCCCAGCGCCCACCUGGACCCCG
UGACCUACCAGAUCAUCCGCCGCACCCUGAAGCAGGCCUUCGCCGACUGCACCUG
GAUCCUGUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCAUUCUGGAGUGCCAGCAGU UCCUGGUG
AUCGAGGAGAAACAAGGUGCGCCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGCUGAACGAGC
GCAGCCUGU UCCGCCAGGCCAUACAGCCCCAGCGACCGCGUGAAGCUUUUCCCCCA
CCGCAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGCCCCAGAU CGCCGCCUGAAGGAGGAGA
CCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCCGCCUGUAG

配列番号101 (1835)

AUGCAGAGGUCGCCUCUGGAGAAGGCCAGCGUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCU
GGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACAGACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACA
CUACCAGAUCCCUUCUGUGGACUCUGCUGACAACCUGUCUGAGAAGCUGGAGAGA
GAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAGAACC UAAGCUGAUCAACGCCCUGC
GGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCUACGGAAUCU UCCUGUACCUGGGGGA
GGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCUGGGGAAGAAUCAUCGCCUCCUACGAC
CCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCCAUUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCC
UGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCA
CAUCGGAAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUUGUUCAGCCUGAUUCUACAAGAAGACCCUG
AAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAUCAUAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGC
UGUCCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGGACUGGCCCUUGGCCCACUUCGUGUG
GAUCGCUCCUCUGCAGGUGGCCCUUGCUGAUGGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAG
GCCUCUGCCUUCUGCGGCCUGGGCUCCUGAUCGUGCUGGCCCUUGU UCCAGGCCG
GCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAGACCAGAGAGCUGGCAAGAUACGCGA
GAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGAGAACAUCCAGUCUGUGAAGGCAUAC
UGCUGGGAGGAGGCCAUUGGAGAAGAUCAUCGAGAACCUAGACAGACCGAGCUGA
AGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAUACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCU
CUCAGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGUGCUGCCCUACGCCCUGAUCAAGGGC
AUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACACCAUCUCAUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGG
CCGUGACCCGGCAGU UCCCCUGGGCCGUGCAGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGC
CAUCAACAAGAUCCAGGACU UCCUGCAGAAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUAC
AACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGG
GAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAAACAACAAGAAAGACCUC
UAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCUUG
CUGAAGGACAUAACUUCAAGAU CGAGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAU
CCACCGGAGCCGGCAAGACCUCACUGCUGAUGGUGAUAUGGGAGAGCUGGAGCC
UUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGAAGAAUCUCAUUCUGCUCUCAGUUCUCC
UGGAUCAUGCCUGGCACCAUCAAGGAGAACAUCAUCUUCGGUGUGUCCUACGACG
AGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAA
GUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGAGAGGGUGGCAUACCCUGAGCGGA
GGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGAGCAGUGUACAAGGACGCUGACCUGU
ACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCU
CGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCU
AAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCUGACAAGAUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCA
GCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAG
CAAGCUGAUGGGCUGCGACUCUUCGACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGC
AUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCUGUGUCCU
GGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUCUACAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAG
GAAGAACUCUAUCCUGAACCCAAUCAACUCUAUCAGGAAGUUCUCAUCGUGCAG
AAGACCCCCCUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAGGACUCUGACGAGCCUCUGGAGA

10

20

30

40

50

GAAGGCUGUCCCUGGUGCCAGACUCUGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCUCGCAU
CAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCCAGGAGGAGGCAGUCUGUGCUG
AACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGC
CUCCACCAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCUCAGGCCAACCCUGACCGAGCUGGACAUC
UACAGCAGAAGGCUGUCUCAGGAGACCGGCCUGGAGAUACAGCGAGGAGAUAACG
AGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGAC
CACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUG
CUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGC
UGUGGCUGCUGGGCAACACCCCUCUGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAG
AAACAACAGCUACGCCGUGAUAUCACCAGCACCCAGCAGCUACUACGUGUUCUAC
AUCUACGUGGGAGUGGGCCGACACCCUGCUGGCCAUGGGGCUUCUUCAGAGGUCUGC
CACUGGUGCACACCCUGAUAUCACCGUGAGCAAGAUCUGCACCAACAAGAUGCUGCA
CUCUGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUGAACACCCUGAAGGCCGGUGGGGAUC
CUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCCUGGACGACCUGCUGCCUCUGACCA
UCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGC
CGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGGCCACCGUGCCAGUGAUCGUGGGCCUUAUC
AUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUG
AGGGCAGGAGUCCAUCUUCACCCACCCUGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGAC
CCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUCGAGACCCUGUCCACAAGGCUCUG
AACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGA
UGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUAUCGCCGUGACCUUAUCUCCA
CCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUG
AACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGAACUCCAGCAUCGACGUGGACAGCC
UGAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAA
GCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUC
AUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGCCCAGCGGGCCGAGGAUGA
CCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAA
CAUCUCCUUCUCAAUCAGCCCUGGCCAGAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACC
UCAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCG
AGAUCCAGAUUCGACGGCGUGUCUUGGGACUCAAUACCCUGCAGCAGUGGAGGAA
GGCCUUCGGCGUGAUCACACAGAAGGUGUUAUCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAG
AACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACG
AGGUGGGCCUGAGAUCUGUGAUCGAGCAGUUCUCCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCU
GGUGGACGGGGGCGUGCUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCC
AGAUUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCCUGCUGCUGGACGAGCCCAGUGCCCACC
UGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGA
CUGCACCGUGAUCUUCUGGCGAGCACAGGAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAG
UUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAGUACGACUCCAUCAGAAAGCUGC
UGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCAGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCU
GUUCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGUCUAAAGCCCCAGAUCCGGCCCGUG
AAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCUGUAG

10

20

30

40

50

配列番号102 (2093)

AUGCAGAGGUCGCCCCUGGAGAAGGCUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCU
GGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACAGACAGCGCCUGGAGCUGUCAGACAU
CUACCAGAUCCCUAGCGUGGACAGCGCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGA
GAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCUGAUAACGCCUCUGC
GGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCUACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGA
GGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCUGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGAC
CCCGACAACAAGGAGGAGCGCUCUAUCGCCAUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCC
UGCUGUUAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCA

CAUCGGAAUGCAGAUGAGAAUCGCCAUGUUCAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUG
AAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUCAUAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGC
UGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGGACUGGCCUUGGCCACUUCGUGUG
GAUCGCCCCUCUGCAGGUGGCCUGCUGAUGGGGUGAUCUGGGAGCUGCUGCAG
GCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGAUCGUGCUGGCCUUGUUCAGGCCG
GCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAGACCAGAGAGCUGGCAAGAUCAAGCGA
GAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAGAACAUAUCCAGAGCGUGAAGGCAUAC
UGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCGAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGA
AGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUU
CAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUGCUGCCUACGCCUUGAUCAGGGC
AUAUCCUGCGGAAGAUUCUACCAUACAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGG
CCGUGACCCGGCAGUUCUCCUGGGCCGUGCAGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGC
CAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUAC
AACCUGACCAACCGAGGUGGUGAUGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGG
GAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACAAGAGACCAAG
CAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCGUG
CUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGGCCGGA
GCACCGGAGCCGGCAAGACCAAGCCUGCUGAUGGUGAUCUUGGGAGAGCUGGAGCC
CAGCGAGGGCAAGAUAAGCACAGCGGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCUCC
UGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACAUAUCUUCGGUGUGAGCUACGACG
AGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCUCCAA
GUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGAGAGGGUGGCAUACCCUGAGCGGA
GGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGU
ACCUGCUGGACUCUCCUUCGGAUACCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUU
CGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAAGACCAGGAUCCUGGUGACCUCU
AAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAUAUCCUGAUAUCCUGCACGAGGGCAGCA
GCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAG
CAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGC
AUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCU
GGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAG
GAAGAACAGCAUCCUGAACCACAUAACAGCAUCAGGAAGUUCUCCAUCGUGCAG
AAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGA
GAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACUCUGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAU
CAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCCAGGAGGAGGCGAGAGCGUGCUG
AACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAAUAUCCACAGGAAGACCACCGC
CAGCACCAAGGAAGGUGAGCCUGGGCCCCACAGGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUC
UACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACG
AGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGAC
CACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUAACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUG
CUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGC
UGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAG
AAACAACAGCUACGCCGUGAUAUACCAAGCACCAGCAGCUACUACGUGUUCUAC
AUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGCCAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGC
CACUGGUGCACACCCUGAUAACCGUGAGCAAGAUAUCCUGCACCAAGAUGCUGCA
CAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACAACCCUGAAGGCCGGUGGGAU
CUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCCAUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCA
UCUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGC
CGUGCUGCAGCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUC
AUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGUCUG
AGGGCAGGAGUCCAUCUUCACCAACCGUGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGAC

10

20

30

40

50

CCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCGAGACCCUGUUCCACAAGGCCCCUG
AACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGA
UGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUCAUCGCCGUGACCUUCAUCAGCAU
CCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUG
ACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCC
UGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUCAUCGACAUGCCAACCGAGGGGCAA
GCCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUC
AUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGCCCAGCGGCGGCCAGAUGA
CCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGCCAACGCCAUCCUGGAGAA
CAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGC
AGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCG
AGAUC CAGAU CGACGGCGUGAGCUGGGACUCAAUACCCUGCAGCAGUGGAGGAA
GGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUCAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAG
AACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACG
AGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUC CCGCAAGCUGGACUUCGUGCU
GGUGGACGGGGGUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCC
AGAUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCCUGCUGCUGGACGAGCCCAGCGCCCACC
UGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGA
CUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAG
UUC CUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGC
UGAACGAGAGGAGCCUGUUC CCGCAGGCCAU CAGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCU
GUUCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGCCCCAGAU CGCCGCCUGA
AGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCUGUAG

10

20

30

40

50

配列番号103 (2095)

AUGCAGAGGUCGCCCCUGGAGAAGGCUAGCGUGGUGUCCAAGCUGUUCUUCAGCU
GGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACA
CUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGA
GAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCUGAUCAACGCCCUGC
GGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCUACGGAAUCUUC CUGUACCUGGGGGA
GGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCUGGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGAC
CCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCAUUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCC
UGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCA
CAUCGGAAUGCAGAU GAGAAUCGCCAUGUUCAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUG
AAGCUGUCAAGCAGGGUGCUGGACAAGAU CAGCAUCGGACAGCUGGUGAGUCUGC
UGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGGACUGGCC CUGGCCACUUCGUGUG
GAUCGCUCCACUGCAGGUGGCC CUGCUGAUGGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAG
GCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUC CUGAUCGUGCUGGCC CUGUUC CAGGCCG
GCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAGACCAGAGAGCUGGCAAGAU CAGCGA
GAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGAGAACAUCCAGUCUGUGAAGGCAUAC
UGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAU GAUCGAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGA
AGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAUACUUCAACAGCAGCGCCUUCUUCU
CAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUC CUGAGCGUGCUGCCC UACGCC CUGAUCAAGGGC
AUCAUCCUGCGGAAGAU CUUACCAUCAAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGG
CCGUGACCCGGCAGUUC CCGGGCCGUGCAGACCUGGUACGACUCUCUGGGAGC
CAUCAACAAGAUCCAGGACUUC CUGCAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUAC
AACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGG
GAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAAACAACAAGAAAGACCUC
UAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCGUG
CUGAAGGACAUAACUUCAAGAU CGAGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGGCCGGAU
CCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAUGGUGAUCAUGGGAGAGCUGGAGCC

CUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGUGGAAGAAUCUCAUUCUGCAGCCAGUUCUCC
UGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACAUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACG
AGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAAGGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAA
GUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGAGAGGGCGGCAUCACCCUGAGCGGA
GGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGU
ACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUU
CGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGC
AAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAUAUCCUGAUCCUGCACGAGGGCAGCA
GCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAG
CAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGC
AUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCU
GGACCGAGACCAAGAAGCAGUCUUUCAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAG
GAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAACACAGCAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAG
AAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAGGACAGCGACGAGCCUCUGGAGA
GAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAU
CAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUG
AACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGC
CAGCACCGAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCUCAGGCCAACCCUGACCGAGCUGGACAUC
UACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACG
AGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGAC
CACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUAACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUG
CUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGC
UGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAG
AAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUACACAGCACCCAGCAGCUACUACGUGUUCUAC
AUCUACGUGGGAGUGGGCCGACACCCUGCUGGCCAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGC
CACUGGUGCACACCCUGAUAACCGUGAGCAAGAUAUCCUGCACCAACAAGAUGCUGCA
CAGCGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGGAU
CUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCA
UCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGC
CGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUC
AUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCG
AGGGCAGGAGUCCAAUCUUCACCCACCCUGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGAC
CCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUUAUCUUCGAGACCCUGUUCACAAAGGCCUG
AACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGA
UGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUAUCGCCGUGACCUUAUCUCCAU
CCUGACCAACCGGCGAGGGAGAGGGAAAGAGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUG
AACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCCGUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCC
UGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAA
GCCCACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUC
AUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGCCCAGCGGGCGGCCAGAUGA
CCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAA
CAUCAGCUUCAGCAUCAGCCCCGGCCAGAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGC
UCAGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCG
AGAUAUCCAGAUUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCAUACCCUGCAGCAGUGGAGGAA
GGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAG
AACCUGGACCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACG
AGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUCGCCGCAAGCUGGACUUCGUGCU
GGUGGACGGGGGUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCC
AGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUAUCCUGCUGCUGGACGAGCCAGCGCCCACC
UGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGA

10

20

30

40

50

CUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAG
UUCCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCAGUACGACUCCAUCCAGAAGCUGC
UGAACGAGAGGAGCCUGUCCGGCAGGCCAUCAGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCU
GUUCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGAGCAAGCCCCAGAUCGCCGCCUGA
AGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCUGUAG

配列番号104 (2096)

AUGCAGAGGUCGCCCCUGGAGAAGGCUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCU
GGACCAGACCAAUCCUGAGGAAGGGCUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACAU
CUACCAGAUCCCUAGCGUGGACAGCGCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGA
GAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCUGAUCAACGCCCUGC
GGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCUACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGA
GGUGACCAAGGCCGUGCAGCCUCUGCUGCGUGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGAC
CCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCAUUCUACCUGGGGCAUCGGCCUGUGCC
UGCUGUUCAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGCACCCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCA
CAUCGGAAUGCAGAUAGAGAAUCGCCAUGUUCAGCCUGAUCUACAAGAAGACCCUG
AAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUCAUAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGC
UGAGCAACAACCUGAACAAGUUCGACGAGGGACUGGCCCUUGGCCACUUCGUGUG
GAUCGCCCCACUGCAGGUGGCCUGCUGAUGGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAG
GCCAGCGCCUUCUGC GGCCUGGGCUUCUGAUCGUGCUGGCCCUUGUUCAGGCCG
GCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAUCAAGCGA
GAGACUGGUGAUCACCUCAGAGAUGAUCGAGAAUAUCCAGAGCGUGAAGGCAUAC
UGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUCAUCGAGAAUCCUGAGACAGACCGAGCUGA
AGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUU
CAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGUCUGUGCUGCCCUACGCCCUGAUCAAGGGC
AUCAUCCUGCGGAAGAUUCUACCAUCCAUUCUUCGCAUCGUGCUGCGCAUGG
CCGUGACCCGGCAGUUCUCCUGGGCCGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGC
CAUCAACAAGAUCCAGGACUUCUGCAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUAC
AACCUGACCAACCACCGAGGUGGUGAUGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGG
GAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAAACAACAAGAAAGACCUC
UAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUUCAGCCUGCUGGGGACCCCUUGUG
CUGAAGGACAUCAACUUAAGAUCGAGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAA
GCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAUGGUGAUAUGGGAGAGCUGGAGCC
CUCAGAGGGCAAGAUCAAGCACAGCGGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGC
UGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACAUCAUCUUCGGUGUGAGCUACGACG
AGUACAGAUACAGAAGCGUGAUAAGGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAA
GUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGAGAGGGCGGCAUACCCUGAGCGGA
GGCCAGAGGGCCAGAAUCUCUCUGGCAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGU
ACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUU
CGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGC
AAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAUCCUGAUCUGCAGAGGGGAGCA
GCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAG
CAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGC
AUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCCGUGUCCU
GGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAG
GAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAAUCAACUCUAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAG
AAGACCCACUGCAGAUGAACGGCAUCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGA
GAAGGCUGUCCUGGUGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAU
CAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCCAGGAGGAGGAGGAGCGUGCUG
AACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAAUCAUCCACAGGAAGACCACCGC
CAGCACCGGAAGGUGAGCCUGGGCCCCACAGGCCAACCUGACCGAGCUGGACAUC

10

20

30

40

50

UACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGAGAUCAAGCAGGAGAUCAACG
AGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGAC
CACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUG
CUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUGGCCGAGGUGGCCGCCUCUCUGGUGGUGC
UGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUGCAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAG
AAACAACAGCUACGCCGUGAUCAUCAACAGCACCAGCAGCUACUACGUGUUCUAC
AUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGCCAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGC
CACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAUCUGCACCACAAGAUGCUGCA
CAGCGUGCUGCAGGCCCCUAUGAGCACCCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUC
CUGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGACGACCUGCUGCCCCUGACCA
UCUUCGACUUCAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGC
CGUGCUGCAGCCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUC
AUGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCG
AGGGCAGGAGCCCAAUCUUCACCCACCGUGGAGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGAC
CCUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCCUACUUCGAGACCCUGUCCACAAGGCUCUG
AACCUGCACACCGCCAACUGGUUCCUGUACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGA
UGAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUCUUCGCGUGACCUUCAUCUCCA
CCUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGAAGAGUGGGCAUCAUCCUGACCUGGCCAUG
AACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGAACAGCAGCAUCGACGUGGACAGCC
UGAUGAGGAGCGUGAGCAGGGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAA
GCCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUC
AUCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGCCCAGCGGGCGGCCAGAUGA
CCGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAA
CAUCAGCUUCUCAUUCAGCCCUGGCCAGAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACC
AGCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCG
AGAUCAGAUUCGACGGCGUGAGCUGGGACAGCAUACCCUGCAGCAGUGGAGGAA
GGCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAAGGUGUUAUCUUCAGCGGAACCUUCAGAAAG
AACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAUUCUGGAAGGUGGCCGACG
AGGUGGGCCUGAGAAGCGUGAUCGAGCAGUUCUCCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCU
GGUGGACGGGGGUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCC
AGAAGCGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUUCUGCUGGACGAGCCAGCGCCACC
UGGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGA
CUGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAG
UUCUGGUGAUCGAGGAGAACAAGGUGCGGCAGUACGACAGCAUCCAGAAGCUGC
UGAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCAGCCCCAGCGACAGGGUGAAGCU
GUUCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGUCUAAAGCCCCAGAUCCCGCCUG
AAGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCUGUAG

配列番号105 (2099)

AUGCAGAGGAGCCCCUGGAGAAGGCUAGCGUGGUGAGCAAGCUGUUCUUCAGCU
GGACCAGACCAUCCUGAGGAAGGGCUACAGACAGCGCCUGGAGCUGAGCGACA
CUACCAGAUCCCCAGCGUGGACAGCGCCGACAACCUGAGCGAGAAGCUGGAGAGA
GAGUGGGACAGAGAGCUGGCCAGCAAGAAGAACC
CAAGCUGAUCACGCCUGC
GGAGGUGCUUCUUCUGGAGAUUCAUGUUCUACGGAAUCUUCUGUACCUGGGGGA
GGUGACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGCUGCUGGGAAGAAUCAUCGCCAGCUACGAC
CCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCAUCGCCAUCUACCUGGGCAUCGGCCUGUGCC
UGCUGUUAUCGUGAGGACCCUGCUGCUGCACCAGCCAUCUUCGGCCUGCACCA
CAUCGGAAUGCAGAUAGAAUCGCCAUGUUCAGCCUGAUCUACAAGAAGACCUG
AAGCUGAGCAGCAGGGUGCUGGACAAGAUCAAGCAUCGGACAGCUGGUGAGCCUGC
UGAGCAACAACCUGAACAAAGUUCGACGAGGGACUGGCCUGGCCACUUCGUGUG
GAUCGCCCCACUGCAGGUGGCCUGCUGAUGGGGCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAG

GCCAGCGCCUUCUGCGGCCUGGGCUUCCUGAUCGUGCUGGCCCUUGUUCCAGGCCG
GCCUGGGCAGAAUGAUGAUGAAGUACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGAUCAGCGA
GAGACUGGUGAUCACCAGCGAGAUGAUCGAGAACAUCAGAGCGUGAAGGCAUAC
UGCUGGGAGGAGGCCAUGGAGAAGAUGAUCGAGAACCUGAGACAGACCGAGCUGA
AGCUGACCCGGAAGGCCGCCUACGUGAGAUACUUAACAGCAGCGCCUUCUUCUU
CAGCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUGAGCGUGCUGCCCUACGCCCUUGAUCAGGGC
AUAUCCUGCGGAAGAUCUUCACCAUCAAGCUUCUGCAUCGUGCUGCGCAUGG
CCGUGACCCGGCAGUUCUUCCUGGGCCGUGCAGACCUGGUACGACAGCCUGGGAGC
CAUCAACAAGAUCAGGACUUCUGCAGAAGCAGGAGUACAAGACCCUGGAGUAC
AACCUGACCACCACCGAGGUGGUGAUGGAGAACGUGACCGCCUUCUGGGAGGAGG
GAUUCGGCGAGCUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACAAGAAAGACCAG
CAACGGCGACGACAGCCUGUUCUUCAGCAACUUCAGCCUGCUGGGCACCCCGUG
CUGAAGGACAUAACUUAAGAUCGAGAGAGGACAGCUGCUGGCCGUGGCCGGAA
GCACCGGAGCCGGCAAGACCAGCCUGCUGAUGGUGAUCUAGGGAGAGCUGGAGCC
CAGCGAGGGCAAGAUAAGCACAGCGGAAGAAUCAGCUUCUGCAGCCAGUUCAGC
UGGAUCAUGCCCGGCACCAUCAAGGAGAACAUCAUCUUCGGCGUGAGCUACGACG
AGUACAGAUACAGAAGCGUGAUCAGGCCUGCCAGCUGGAGGAGGACAUCAGCAA
GUUCGCAGAGAAGGACAACAUCGUGCUGGGAGAGGGCGGCAUACCCUGAGCGGA
GGCCAGAGGGCCAGAAUCAGCCUGGCAAGAGCAGUGUACAAGGACGCCGACCUGU
ACCUGCUGGACAGCCCCUUCGGAUACCUGGACGUGCUGACCGAGAAGGAGAUCUU
CGAGAGCUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCCAACAAAGACCAGGAUCCUGGUGACCAGC
AAGAUGGAGCACCUGAAGAAGGCCGACAAGAUCUGAUCUCCUGCAGAGGGCAGCA
GCUACUUCUACGGGACCUUCAGCGAGCUGCAGAACCUGCAGCCAGACUUCAGCAG
CAAGCUGAUGGGCUGCGACAGCUUCGACCCAGUUCAGCGCCGAGAGAAGAAACAGC
AUCCUGACCGAGACCCUGCACAGGUUCAGCCUGGAGGGCGACGCCCCCGUGAGCU
GGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGAGAGUUCGGCGAGAAGAG
GAAGAACAGCAUCCUGAACCCTAAUCAACAGCAUCAGGAAGUUCAGCAUCGUGCAG
AAGACCCACUUCAGAUGAACGGCAUCGAGGAGGACAGCGACGAGCCCCUGGAGA
GAAGGCUGAGCCUGGUGCCAGACAGCGAGCAGGGCGAGGCCAUCCUGCCCCGCAU
CAGCGUGAUCAGCACCGGCCCCACCCUGCAGGCCAGGAGGAGGCAGAGCGUGCUG
AACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAGAACAUCCACAGGAAGACCACCGC
CAGCACAGGAAGGUGAGCCUGGCCCCACAGGCCAACCCUGACCGAGCUGGACAUC
UACAGCAGAAGGCUGAGCCAGGAGACCGGCCUGGAGAUACGCGAGGAGAUCAACG
AGGAGGACCUGAAGGAGUGCUUCUUCGACGACAUGGAGAGCAUCCAGCCGUGAC
CACCUGGAACACCUACCUGAGGUACAUCACCGUGCACAAGAGCCUGAUCUUCGUG
CUGAUCUGGUGCCUGGUGAUCUUCUUGGCCGAGGUGGCCGCCAGCCUGGUGGUGC
UGUGGCUGCUGGGCAACACCCACUUCAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAG
AAACAACAGCUACGCCGUGAUCUACACAGCACCCAGCAGCUACUACGUGUUCUAC
AUCUACGUGGGAGUGGCCGACACCCUGCUGGCCAUGGGCUUCUUCAGAGGCCUGC
CACUGGUGCACACCCUGAUCACCGUGAGCAAGAUCUGCACCACAAGAUGCUGCA
CAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGAGCACCCUGAACACCCUGAAGGCCGGCGGGAUCC
UGAACAGAUUCAGCAAGGACAUCGCCAUCCUGGACGACCUGCUGCCCUUGACCAU
CUUCGACUUAUCCAGCUGCUGCUGAUCGUGAUCGGAGCCAUCGCCGUGGUGGCC
GUGCUGCAGCCUACAUCUUCGUGGCCACCGUGCCAGUGAUCGUGGCCUUAUCA
UGCUGAGAGCCUACUUCUGCAGACCAGCCAGCAGCUGAAGCAGCUGGAGAGCGA
GGGCAGGAGCCCAUCUUCACCCACCUGGUGACCAGCCUGAAGGGACUGUGGACC
CUGAGGGCCUUCGGCCGGCAGCCUACUUCGAGACCCUGUUCACAAAGGCCUGA
ACCUGCACACCGCCAACUGGUUCUGUACCUGAGCACCCUGCGCUGGUUCCAGAU
GAGAAUCGAGAUGAUCUUCGUGAUCUUCUUAUCGCCGUGACCUUCAUCUCCAUC
CUGACCACCGGCGAGGGAGAGGGGAAGAGUGGGCAUCAUCCUGACCCUGGCCAUGA

10

20

30

40

50

ACAUCAUGAGCACCCUGCAGUGGGCUGUGAACUCCAGCAUCGACGUGGACAGCCU
GAUGAGGUCUGUGAGCAGGGUGUUCAAGUUCAUCGACAUGCCAACCGAGGGCAAG
CCUACCAAGAGCACCAAGCCAUAACAAGAACGGCCAGCUGAGCAAGGUGAUGAUC
UCGAGAACAGCCACGUGAAGAAGGACGACAUCUGGCCCAGCGGGCGGCCAGAUGAC
CGUGAAGGACCUGACCGCCAAGUACACCGAGGGCGGCAACGCCAUCCUGGAGAAC
AUCUCCUUCUCAAUCAGCCCUGGGCCAGAGGGUGGGCCUGCUGGGAAGAACCGGCA
GCGGCAAGAGCACCCUGCUGAGCGCCUUCUGAGACUGCUGAACACCGAGGGCGA
GAUCCAGAUCGACGGCGUGUCUUGGGACUCAAUCACCCUGCAGCAGUGGAGGAAG
GCCUUCGGCGUGAUCCACAGAAGGUGUUCAUCUUCUCUGGAACCUUCAGAAAGA
ACCUGGACCCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAGGAGAUCUGGAAGGUGGCCGACGA
GGUGGGCCUGAGAUCUGUGAUCGAGCAGUUCCUGGCAAGCUGGACUUCGUGCUG
GUGGACGGGGGCUGCGUGCUGAGCCACGGCCACAAGCAGCUGAUGUGCCUGGCCA
GAUCUGUGCUGAGCAAGGCCAAGAUCUGCUGCUGGACGAGCCCAGUGCCCACCU
GGACCCAGUGACCUACCAGAUCAUCAGAAGAACCUGAAGCAGGCCUUCGCCGAC
UGCACCGUGAUCCUGUGCGAGCACAGGAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGU
UCCUGGUGAUCGAGGAGAACAAAGGUGCGGCAGUACGACUCCAUCCAGAAGCUGCU
GAACGAGAGGAGCCUGUUCGGCAGGCCAUCAGCCCCUCCGACAGGGUGAAGCUG
UUCCCCCACCGGAACAGCAGCAAGUGCAAGUCUAAGCCCCAGAUCCGCCGCCUGA
AGGAGGAGACCGAGGAGGAGGUGCAGGACACCAGGCUGUAG

10

20

30

40

50

【表 39 - 1】

UTR mRNA

表 39:(5'UTR 配列)

名称	配列	配列番号
TEV	UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAA UCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCUA UUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUA AGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUUCA CCAUUUACGAACGAUAG	配列番号 106
AT1G58420	AUUUUUACAUCAAAACAAAAGCCGCCA	配列番号 107
ヒト IL-6	AAUAAUAGAGUCUAACCCCCAAUAAU AUAGGACUGGAGAUGUCUGAGGCUCAU CUGCCCUCGAGCCCACCGGGAACGAAAG AGAAGCUCUAUCUCCCCUCCAGGAGCCC AGCU	配列番号 108
マウスアルブミン	UGCACACAGAUCACCUUCCUAUCAACC CCACUAGCCUCUGGCAA	配列番号 109
マウスベータ-グロビン	ACAUUUGCUUCUGACACAACUGUGUUC CUAGCAACCUCAAACAGACACC	配列番号 110
ヒト CFTR	AAUUGGAAGCAAAUGACAUCACAGCAGG UCAGAGAAAAAGGGUUGAGCGGCAGGCA CCCAGAGUAGUAGGUCUUUGGCAUUAGG AGCUUGAGCCCAGACGGCCCUAGCAGGG ACCCAGCGCCCGAGAGACC	配列番号 111
呼吸器合胞体ウイルス (RSV)	ACGCGAAAAAUGCGUACAACAAACUUG CGUAAACCAAAAAAU	配列番号 112
ヒトサーファクタント-A1	GACUUGGAGGCAGAGACCCAAGCAGCUG GAGGCUCUGUGUGUGGCCUGGAGACCCC ACAACCUCAGCCGGAGGCCUGAAGC	配列番号 113
ヒトサーファクタントプ ロテイン A2	AACUUGGAGGCAGAGACCCAAGCAGCUG GAGGCUCUGUGUGUGGGUCGUGAUUUC UUGGAGCCUGAAAAGAAGGAGCAGCGAC UGGACCCAGAGCC	配列番号 114
ヒトアスパラギン酸ペプ チダーゼ NAPSIN A(NAPSA)	GGGAAAGAAAAUGAGGCCCCAGGACACC UGGGUUCACACCCAGGUCCCCAGCG	配列番号 115
ヒトカルボキシルエステ ラーゼ 1(CES1)	AGCGCAGGGCGGUAACUCUGGGCGGGGC UGGGCUCCAGGGCUGGACAGCACAGUCC CUCUGAACUGCACAGAGACCUCGCAGGC CCCGAGAACUGUCGCCCUUCCACG	配列番号 116

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 2】

名称	配列	配列番号
ヒト CEACAM6	GACCCUGGGAAAUGCUUCUAUCCCUGAG AGGAGGCUCAGCACAGAAGGAGGAAGGA CAGCAGGGCCAACAGUCACAGCAGCCCU GACCAGAGCAUUCCUGGAGCUCAAGCUC CUCUACAAAGAGGUGGACAGAGAAGACA GCAGAGACC	配列番号 117
ヒト成長ホルモン	AGGAUCCCAAGGCCCAACUCCCCGAACC ACUCAGGGUCCUGUGGACAGCUCACCUA GCUGCA	配列番号 118
インフルエンザ A/HA	AGCAAAAGCAGGGGAUAAUUCUAUUAAC C	配列番号 119
インフルエンザ A/NS1	AGCAAAAGCAGGGUGACAAAGACAUAA	配列番号 120
インフルエンザ A/M1	AGCAAAAGCAGGUAGAUUUGAAAG	配列番号 121
インフルエンザ A/NP	AGCAAAAGCAGGGUAAUAAUCACUCAC CGAGUGACAUCAAAAUC	配列番号 122
HHV	CAGAUCCGCGGAGACGCCAUCCACGCU GUUUUGACCUCCAUAAGAAGACACCGGGA CCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGG UGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCCGUCAGA UCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUUUU UGACCUCCAUAAGAAGACACCGGGACCGA UCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCA UUGGAACGCGGAUUCCTCCGUGCCAAGAG UGACUCACCGUCCUUGACACG	配列番号 123
ヒト HSP27 (HSPB1)	GCAUGGGGAGGGGCGGCCCUCAAACGGG UCAUUGCCAUAUAAUAGAGACCUCAAACA CCGCCUGCUAAAAAUACCCGACUGGAGG AGCAUAAAAGCGCAGCCGAGCCCAGCGC CCCGCACUUUUCUGAGCAGACGUCCAGA GCAGAGUCAGCCAGC	配列番号 124
ヒト HSP70	CCUUCUGGAAGGUUCUAAGAUAGGGUAA AAGAGGCAGGGUGGCGGGCGGAAACCGG UCUCAUUGAACUCGCCUGCAGCUCUUGG GUUUUUUGUGGCUUCCUUCGUUAUUGGA GCCAGGCCUACACCCCAGCAACC	配列番号 125

10

20

30

40

50

【表 40 - 1】

表 40:(3'UTR 配列)

名称	配列	配列番号
XBG	CUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAG CCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA AUACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAA UGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGU UUCUUCACAU	配列番号 126
マウスアルブミン	ACACAUCACAACCACAACCUUCUCAGGCUACCCUGAG AAAAAAAGACAUGAAGACUCAGGACUCAUCUUUUCUG UUGGUGUAAAAUCAACACCCUAAGGAACACAAAUUUC UUUAAACAUUUGACUUCUUGUCUCUGUGCUGCAAUUA AUAAAAAAUGGAAAGAAUCUAC	配列番号 127
アラニンアミノト ランスフェラーゼ 1	GCACCCAGCUGGGGCCAGGCUGGGUCGCCCUGGACU GUGUGCUCAGGAGCCCUGGGAGGCUCUGGAGCCCACU GUACUUGCUCUUGAUGCCUGGCGGGUGGGGUGGGGG GGGUGCUGGGCCCCUGCCUCUCUGCAGGUCCCUAAUA AAGCUGUGUGGCAGUCUGACUCC	配列番号 128
ヒト成長因子	UGGCAUCCUGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGC CCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUC CUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAUUUUGUCUG	配列番号 129
ヒトアポリポタン パク質 E	ACGCCGAAGCCUGCAGCCAUGCGACCCACGCCACCCC GUGCCUCCUGCCUCCGCGCAGCCUGCAGCGGGAGACCC UGUCCCCGCCCCAGCCGUCCUCCUGGGGUGGACCCUAG UUUAAUAAAGAUUCACCAAGUUUCACGCA	配列番号 130
MALAT	GAUUCGUCAGUAGGGUUGUAAAGGUUUUUCUUUCCU GAGAAAACAACCUUUUGUUUUCUCAGGUUUUGCUUUU UGGCCUUUCCCUAGCUUUAAAAAAAAAAAAAGCAAAAG ACGCUGGUGGCUGGCACUCCUGGUUUCAGGACGGGG UUCAAGUCCUG	配列番号 131

10

20

30

40

50

【表 40 - 2】

名称	配列	配列番号
ヒト CFTR	AGAGCAGCAUAAAUGUUGACAUGGGACAUUUGCUCAU GGAAUUGGAGCUCGUGGGACAGUCACCUCAUGGAAUU GGAGCUCGUGGAACAGUUACCUCUGCCUCAGAAAACA AGGAUGAAUUAAGUUUUUUUUUUAAAAAAGAAACAUU UGGUAAGGGGAAUUGAGGACACUGAUUAGGGUCUUG AUAUUUGGCUUCCUGGCAAUAGUCAAAUUGUGUGAAA GGUACUUCAAAUCCUUGAAGAUAUUACCACUUGUGUUU UGCAAGCCAGAUUUUCCUGAAAACCCUUGCCAUGUGC UAGUAAUUGGAAAGGCAGCUCUAAAUGUCAAUACAGCC UAGUUGAUCAGCUUAUUGUCUAGUGAAACUCGUUAAU UUGUAGUGUUGGAGAAGAACUGAAAUCAUACUUCUUA GGGUUAUGAUUAAGUAAUGAUAAACUGGAAACUUCAGC GGUUUAUAUAAGCUUGUAUCCUUUUUCUCUCCUCUC CCCAUGAUGUUUAGAAACACAACUAUAUUGUUUGCUA AGCAUCCAACUAUCUCAUUCCAAGCAAGUAUUAGA AUACCACAGGAACCACAAGACUGCACAUCAAAUAUG CCCCAUUCAACUAGUGAGCAGUCAGGAAAGAGAA CUCCAGAUCCUGGAAAUACAGGGUUAGUAUUGUCCAG GUCUACCAAAAAUCUCAAUUUUCAGAUAAUCACAAU ACAUCCCUUACCUGGAAAGGGCUGUUUAAAUUUUC ACAGGGGACAGGAUGGUUCCCUUGAUGAAGAAGUUGA UAUGCCUUUCCCAACUCCAGAAAGUGACAAGCUCAC AGACCUUUGAACUAGAGUUUAGCUGGAAAAGUAUGUU AGUGCAAAUUGUCACAGGACAGCCUUCUUUCCACAG AAGCUCCAGGUAGAGGGUGUGUAAGUAGAUAGGCCAU GGGCACUGUGGGUAGACACACAUGAAGUCCAAGCAUU UAGAUGUAUAGGUUGAUGGUGGUUAGUUUUCAGGCU AGAUGUAUGUACUUCUAGCUGUCUACACUAAGAGAGA AUGAGAGACACACUGAAGAAGCACCAAUCAUGAAUUA GUUUUAUAUGCUUCUGUUUUUAAAUUUUGUGAAGCA AAAUUUUUUCUCUAGGAAAUUUUAAUUUAAUAAUG UUUCAAAACUAUAUAACAAUGCUGUAUUUUAAAAGAA UGAUUAUGAAUUAUAUUUGUAUAAAUAUUUUUAU AUUUUGAAAUUUGACUUUUUAUGGCACUAGUAUUUCU AUGAAAUUAUUGUUAAAACUGGGACAGGGGAGAACC UAGGGUGAUUAUAACCAGGGGCAUGAAUACCUUUU GGUCUGGAGGGAAGCCUUGGGGCUGAUGCAGUUGUUG CCCACAGCUGUAUGAUUCCAGCCAGCACAGCCUCUU AGAUGCAGUUCUGAAGAAGAUGGUACCACCAGUCUGA CUGUUUCCAUCAAGGGUACACUGCCUUCUCAACUCCA AACUGACUCUUAAGAAGACUGCAUUAUAUUUAUUACU GUAAGAAAAUAUCACUUGUCAAUAAAUCCAUAUAU UGUGUGAA	配列番号 132

10

20

30

40

50

【表 4 0 - 3】

名称	配列	配列番号
呼吸器合胞体ウイルス(RSV)	UGAAUAAAAAUCUUUAUUAUAAAAAUUCCCAUAGCUAC ACACUAAACACUGUAUUCAAUUAUAGUUAUUUAAAAAU AAAAAUUAUUAUUUUUUUAAUAACUUUUAGUGAAC UAAUCCUAAAAUUAUCAUUUUGAUCUAGGAGGAAUAA AUUUAAAUCCAAAUCUAAUUGGUUUUAUAUGUAUAUU AACUAAACUACGAGAUUUUAGUUUUUGACACUUUUUU UCUCGU	配列番号 133
ヒトサーファクタント-A1	GAGGCAUUUAGGCCAUGGGACAGGGAGGACGCUCUCU GGCCUUCGGCCUCCAUCCUGAGGCUCCACUUGGUCUG UGAGAUGCUAGAACUCCCUUUAACAGAAUUCACUUG UGGCUAUUGGGACUGGAGGCACCCUAGCCACUUCAU UCCUCUGAUGGGCCCUGACUCUCCCCAUAAUCACUG ACCAGCCUUGACACUCCCCUUGCAAACUCUCCAGCAC UGCACCCAGGCAGCCACUCUUAGCCUUGGCCUUCGA CAUGAGAUGGAGCCCUCCUUAUCCCCAUCUGGUCCA GUUCCUUCACUUAACAGAUGGCAGCAGUGAGGUUUUG GGUAGAAGGACCCUCCAAAGUCACACAAAGUGCCUGC CUCCUGGUCCCCUCAGCUCUCUCUCUGCAACCCAGUGC CAUCAGGAUGAGCAAUCCUGGCCAAGCAUAAUGACAG AGAGAGGCAGACUUCGGGGAAGCCUGACUGUGCAGA GCUAAGGACACAGUGGAGAUUCUCUGGCACUCUGAGG UCUCUGUGGCAGGCCUGGUCAGGCUCUCCAUGAGGUU AGAAGGCCAGGUAGUGUCCAGCAGGGUGGUGGCCAA GCCAACCCCAUGAUUGAUGUGUACGAUUCACUCCUUU GAGUCUUUGAAUGGCAACUCAGCCCCCUGACCUGAAG ACAGCCAGCCUAGGCCUCUAGGGUGACCUAGAGCCGC CUUCAGAUGUGACCCGAGUAACUUUCAAUGAUGAAC AAAUCUGCACCCUACUUCAGAUUUCAGUGGGCAUUC CACCACCCCCACACCACUGGCUCUGCUUUCUCCUUUC AUUAAUCCAUCACCCAGAUUUUCAUUAUUAAUUAUC ACGUGCCAGGUCUUAGGAUAUGUCGUGGGGUGGGCAA GGUAAUCAGUGACAGUUGAAGAUUUUUUUUCCCAGA GCUUAUGUCUUAUCUGUGAAAUGGGAAUAAGAUACU UGUUGCUGUCACAGUUAUUACCAUCCCCCAGCUACC AAAAUUACUACCAGAACUGUUACUUAACACAGAGGCU AUUGACUGAGCACCUAUCAUUUGCCAAGAACCUUGAC AAGCACUUCUAAUACAGCAUUAUUGUACUUAUCAAU CUUUACACAAUGUCACGGGACCAGUAUUGUUUCCUCA UUUUUUUAUAAAGGACACUGAAGCUUGGAGGAGUAAA UGUUUUUGAGUAUUUAUCCAGAGAGCAAGUGGCAGAGG CUGGAUCCAAACCCAUUCUCCUGGACCUGAAGCUUAU GCUUCCAGCCACCCACUCCUGAGCUGAAUAAAGAUG AUUUAAAGCUUAAUAAAUCGUGAAUGUGUUCACA	配列番号 134

10

20

30

40

50

【表 40 - 4】

名称	配列	配列番号
ヒトサーファクタン トプロテイン A2	GAGGCAUUUAGGCCAUUGGGACAGGGAGGAUCCUGUCU GGCCUUCAGUUUCCAUCCCCAGGAUCCACUUGGUCUG UGAGAUGCUGAAGACUCCCUUUAACAGAAUUCACUUG UGGCUAUUAGAGCUGGAGGCACCCUUAAGCCACUUCAU UCCCCUGAUGGGGCCUGACUCUCCCCCAUAAUACUG ACCAGCCUUGACACUCCCCUUGCAAACCAUCCCAGCAC UGCACCCAGGCAGCCACUCCUAGCCUUGGCCUUUGG CAUGAGAUGGAGGCCUCCUUAUCCCCAUUCUGGUCCA GUUCCUUCACUUAACAGAUGGCAGCAGUGAGGCCUUGG GGUAGAAGGAUCCUCCAAAGUCACACAGAGUGCCUGC CUCCUGGUCCCCUCAGCUCUGCCUUGCAGGCCACUGC CUGCCAGUGCCAUCAGGAUGAGCAGUACCGGCCAAG CAUAAUGACAGAGAGAGGCAGAUUUCAGGGAAGCCCU GACUGUGUGGAGCUAAGGACACAGUGGAGAUUCUCUG GCACUCUGAGGUCUCUGUGGCAGGCCUGGUCAGGCUC UCCAGGUGGUCAGAGGGCCAGUGGUGCCCCAGCACG GUGGUGCCCAAGCCAACCCUGUGACUGACAUGUACGA UUCACUCCUUUGAGUCUUUGGAUGCCAACUCAGCCCC CUGACCUGGAGGCAGCCGGCCAAGGCCUCUAGGGAAG AGCCCCCACUGCAGACAUGACCCGAGUAACUUUCUG CUGAUGAACAAAUCUGCACCCACUUCAGACCUCGGU GGGCAUUCACACCACCCCAUGCCACCGGCCUCCACUU UCCCCUUUUUAUUAUACAUCACCCAGAUAAUCAUUA AAAUUAACAUGUGCCAGGUCUUAGGAUGUGUCUUGGG GUGGGCACAGUACCCGGUGACUCUUGGGGAUUAUUUAU UUUAUUUCCCUGAGCCUAUAUCUUAUCUGUGAAAUG GGGAUAAAAUACUUGUUGCUGUCACAAUUAUUAACCA UCUCUCCAGCUAGCAAAAUACUACCAGAGCCGUUAC UACACACAAAAGGCUAUUGACCGAGCACAUACCAUGUG CCACACACCUUGACAAAAUCUUUUAAUACAGUUUAUU AUGUACUAUUCAAUCUUUACACAAUGUCACGGGACCA GUAUUGUUUACCCAAUUUUUUAUAAGGACACUGAAGC UUAGAGGAGUGAAAUGUUUUGAGUGUUAUUUCAGAG AGCAAAUGGCAAAGACUGGAUCCAAACCAUCUCCU GGACCUGAAGUUCUAGCUCUCCAGCCACCCACCCUGA GCUGAAUAAAGAUGAUUUAAAGCAUAAUAAUUCGUUA GUGUGUUCACAUGAGUUUCCAUA	配列番号 135
ヒトアスパラギン 酸ペプチダーゼ NAPSIN A(NAPSA)	CGCCCAAGUGAAGCGCAUGCGCAGCGGGUGGUCGCGG AGGUCCUGCUACCCAGUAAAAAUCCACUAUUCCAUAU GA	配列番号 136
ヒトカルボキシル エステラーゼ 1(CES1)	AUGAAGAUCCAGCCGGCCUUGGGAGCCUGGAGGAGCA AAGACUGGGGUCUUUUGCGAAAGGGAUUGCAGGUUCA GAAGGCAUCUUAACCAUGGCUGGGGAUUUGUCUGGUGG UGGGGGGCGAGGGACAGAGGCCAUGAAGGAGCAAGUU UUUGAUUUUGUGACCUCAGCUUUGGGAAUAAAGGAUCU UUUGAAGGCCAA	配列番号 137

10

20

30

40

50

【表 40 - 5】

名称	配列	配列番号
ヒト CEACAM6	CAGCCCUGGUGUAUUUUCGAUAUUUCAGGAAGACUGG CAGAUUGGACCAGACCCUGAAUUCUUCUAGCUCCUCC AAUCCCAUUUUUAUCCCAUGGAACCACUAAAAACAAGG UCUGCUCUGCUCCUGAAGCCCUAUUAUGCUGGAGAUGG ACAACUCAAUGAAAAUUUAAAAGGGAAAACCCUCAGGC CUGAGGUGUGUGCCACUCAGAGACUUCACCUAACUAG AGACAGGCAAACUGCAAACCAUGGUGAGAAAUUGACG ACUUCACACUAUGGACAGCUUUUCCCAAGAUGUCAAA ACAAGACUCCUCAUCAUGAUAAGGCUCUUAACCCCUU UUAUUUGUCCUUGCUUAUGCCUGCCUCUUCGCUUG GCAGGAUGAUGCUGUCAUUAUGUAUUUCACAAGAAGUA GCUUCAGAGGGUAACUUAACAGAGUAUCAGAUUCUAUC UUGUCAAUCCCAACGUUUUACAUAUUUAAGAGAUGC UUUAGUGCACCCAGUGACUGACAUAAGCAGCAUCUUU AACACAGCCGUGUGUUAUUUAAGUACAGUGGUCCUUUU CAGAGUUGGACUUCUAGACUCACCUUGUCACUCCC UGUUUUAAUUAACCCAGCCAUGCAAUGCCAAUAAU AGAAUUGCUCCCUACCAGCUGAACAGGGAGGAGUCUG UGCAGUUUCUGACACUUGUUGUUGAACAUGGCUAAAU ACAAUGGGUAUCGCUAGACUAAGUUGUAGAAAUUAA CAAUUGUGCUGCUUGGUUAAAAUGGCUACACUCAUCU GACUCAUUCUUUAUUCUAUUUUAGUUGGUUUUGUAUCU UGCCUAAAGGUGCGUAGUCCAACUCUUGGUUUUACCCU CCUAAUAGUCAUACUAGUAGUCAUACUCCUGGUGUA GUGUAUUCUCUAAAAAGCUUUAAUUGUCUGCAUGCAGC CAGCCAUCAAUAGUGAAUGGUCUCUCUUGGCUGGA AUUACAAAACUCAGAGAAAUGUGUCAUCAGGAGAACA UCAUAACCCAUGAAGGAUAAAAGCCCCAAAUGGUGGU AACUGAUAAUAGCACUAAUGCUUUAGAUAUUGGUCAC ACUCUCACCUAGGUGAGCGCAUUGAGCCAGUGGUGCU AAAUGCUACAUAUCCAACUGAAAUGUUAAGGAAGAA GAUAGAUCCAAUUAAAAAAAAAUAAAACCAAUUUAAA AAAAAAAAAGAACACAGGAGAUUCCAGUCUACUUGAGU UAGCAUAAUACAGAAAGUCCCUUACUUAACUUUUUA CAAAAAAGUAACCUGAACUAAUCUGAUGUUAACCAU GUUUUUUUUCUGUGGUUCUGUUUCCUUGUUCCAAUU UGACAAAACCCACUGUUCUUGUAUUGUAUUGCCCAGG GGGAGCUAUCACUGUACUUGUAGAGUGGUGCUGCUUU AAUUCAUAAAUCACAAUAAAAGCCAAUAGCUCUAU AACU	配列番号 138
ヒト成長ホルモン	CUGCCCCGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCC UCUCCUGGCCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACC AGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCA	配列番号 139
インフルエンザ A/HA	GUGCAUUAUUAAAAACACCCUUGUUUCUACU	配列番号 140

10

20

30

40

50

【表 40-6】

名称	配列	配列番号
インフルエンザ A/NS1	AGAGAUAAAGAUGGCUGAUUGAAGAAGUGAGACACAG ACUAAAAACAACUGAAAAUAGCUUUGAACAAAUAACA UUCAUGCAAGCAUUACAACUGCUGUUUGAAGUGGAAC AGGAGAUAAAGAACUUUCUCAUUUCAGCUUAUUUAAUG AUAAAAAACACCCUUGUUUCUACU	配列番号 141
インフルエンザ A/M1	CCCGCUUGUUGUUGCCGCGAGUAUCAUUGGGAUCUUG CACUUGAUUUGUGGAUUCUUGAUCGUCUUUUUUUCA AAUGCGUCUAUCGACUCUCAAACACGGCCUAAAAAG AGGCCUUCUACGGAAGGAGUACCUGAGUCUAUGAGG GAAGAAUAUCGAAAGGAACAGCAGAAUGCUGUGGAUG CUGACGACAGUCAUUUUGUCAGCAUAGAGUUGGAGUA AAAAACUACCUUGUUUCUACU	配列番号 142
インフルエンザ A/NP	GGAAAAAAUACCCUUGUUUCUACU	配列番号 143
ヒト HSP27 (HSPB1)	AGCCUUAGCCCGGAUGCCCACCCUGCUGCCGCCACUG GCUGUGCCUCCCCCGCCACCUGUGUGUUCUUUUGAUA CAUUUAUCUUCUGUUUUUCUCAAUAAAGUCAAAGC AACCACCUGUCA	配列番号 144
ヒト HSP70	GCCAACCAAGUGUAGAUGUAGCAUUGUCCACACAUAU UAAAACAUUUGAAGGACCUAUUUUCGUAGCAAAUUCU GUGGCAGUUUUAAAAAGUUAAGCUGCUAUAGUAAGU UACUGGGCAUUCUCAAUACUUGAAUAUGGAACAUAUG CACAGGGGAAGGAAAUAACAUUGCACUUUAUAAACAC UGUAUUGUAAGUGGAAAAUGCAAUGUCUUAUUAAAA ACUAUUUAAAAUUGGCACCAUA	配列番号 145

10

20

30

40

50

配列番号 146 (米国特許第 9,181,321 号から得た比較配列)

AUGCAGCGGUCCCCGCUCGAAAAGGCCAGUGUCGUGUCCAAACUCUUCUUCUCAU
 GGACUCGGCCUAUCCUAGAAAGGGGUAUCGGCAGAGGCUUGAGUUGUCUGACAU
 CUACCAGAUCCCCUCGGUAGAUUCGGCGGAUAACCUCUCGGAGAAGCUCGAACGG
 GAAUGGGACCGCGAACUCGCGUCUAAGAAAAACCCGAAGCUCAUCAACGCACUGA
 GAAGGUGCUUCUUCUGGCGGUUCAUGUUCUACGGUAUCUUCUUGUAUCUCGGGG
 AGGUCACAAAAGCAGUCCAACCCUGUUGUUGGGUCGCAUUAUCGCCUCGUACGA
 CCCC GAUAACAAAGAAGAACGGAGCAUCGCGAUCUACCUCGGGAUCGGACUGUGU
 UUGCUUUUCAUCGUCAGAACACUUUUGUUGCAUCCAGCAAUCUUCGGCCUCCAUC
 ACAUCGGUAUGCAGAUUGCAGAAUCGCUAUGUUUAGCUUGAUCUACAAAAAGACAU
 GAAACUCUCGUCGCGGGUGUUGGAUAAGAUUCCAUCGGUCAGUUGGUGUCCUG
 CUUAGUAAUAACCUCAACAAAUUCGAUGAGGGACUGGGCGUGGCACAUAUUCGUGU
 GGAUUGCCCCGUUGCAAGUCGCCCUUUUGAUGGGCCUUAUUUGGGAGCUGUUGCA
 GGCAUCUGCCUUUUGUGGCCUGGGAUUUCUGAUUGUGUUGGCAUUGUUUCAGGC
 UGGGCUUGGGCGGAUGAUGAUGAAGUAUCGCGACCAGAGAGCGGGUAAAAUCUCG
 GAAAGACUCGUCAUCACUUCGGAAUUGAUCGAAAACAUCAGUCGGUCAAGCCU
 AUUGCUGGGAAGAAGCUAUGGAGAAGAUGAUUGAAAACCUCCGCCAAACUGAGCU
 GAAACUGACCCGCAAGGCGGCGUAUGUCCGGUAUUUCAAUUCGUCAGCGUUCUUC
 UUUUCCGGGUUCUUCGUUGUCUUCUCUCGCUUUUGCCUUAUGCCUUGAUUAAG
 GGGAUUAUCCUCCGCAAGAUUUUACCCACGAUUUCGUUCUGCAUUGUAUUGCGCA
 UGGCAGUGACACGGCAAUUUCCGUGGGCCGUGCAGACAUGGUAUGACUCGCUUGG

AGCGAUC AACAAAAUCCAAGACUUCUUGCAAAAGCAAGAGUACAAGACCCUGGAG
UACAAUCU UACUACUACGGAGGUAGUAAUGGAGAAUGUGACGGCUUUUUGGGAAG
AGGGUUUUGGAGAACUGUUUGAGAAAGCAAAGCAGAAUAACAACCGCAAGAC
CUCAAAUGGGGACGAUUCCCUGUUUUUCUGAACUUCUCCCUGCUCGGAACACCC
GUGUUGAAGGACAUCAAUUUCAAGAUUGAGAGGGGACAGCUUCUCGCGGUAGCGG
GAAGCACUGGUGCGGGAAAAACUAGCCUCUUGAUGGUGAUUAUGGGGGAGCUUGA
GCCCAGCGAGGGGGAAGAUUAAACACUCCGGGCGUAUCUCAUUCUGUAGCCAGUUU
UCAUGGAUCAUGCCCGGAACCAUUAAGAGAAUCAUUAUUCGGAGUAUCCUAUG
AUGAGUACCGAUACAGAUCCGUCAUUAAGGCGUGCCAGUUGGAAGAGGACAUUUC
UAAGUUCGCCGAGAAAGGAUAACAUCGUCUUGGGAGAAAGGGGGUAUUAUUAUUGUCG
GGAGGGCAGCGAGCGCGGAUCAGCCUCGCGAGAGCGGUUAUACAAAGAUGCAGAUU
UGUAUCUGCUUGAUUACCGUUUGGAUACCUCGACGUAUUGACAGAAAAAGAAAU
CUUCGAGUCGUGCGUGUGUAAACUUAUGGCUAUAAGACGAGAAUCCUGGUGACA
UCAAAAAUGGAACACCUUAAGAAGGCGGACAAGAUCCUGAUCCUCCACGAAGGAU
CGUCCUACUUUACGGCACUUUCUCAGAGUUGCAAAACUUGCAGCCGGACUUCUC
AAGCAAACUCAUGGGGUGUGACUCAUUCGACCAGUUCAGCGCGGAACGGCGGAAC
UCGAUCUUGACGGAAACGCGUCACCGAUUCUCGCUUGAGGGUGAUGCCCCGGUAU
CGUGGACCGAGACAAAGAAGCAGUCGUUUAAGCAGACAGGAGAAUUUGGUGAGAA
AAGAAAGAACAGUAUCUUGAAUCCUAUUAACUCAAUUCGCAAGUUCUCAAUCGUC
CAGAAAACUCCACUGCAGAUGAUUGGAAUUGAAGAGGAUUCGGACGAACCCCUGG
AGCGCAGGCUUAGCCUCGUGCCGGAUUCAGAGCAAGGGGAGGCCAUUCUCCCCG
GAUUUCGGUGAUUUAACCGGACCUACACUUCAGGCGAGGCGAAGGCAAUCCGUG
CUCAACCUCAUGACGCAUUCGGUAAACCAGGGGCAAACAUUCACCGCAAACGA
CGGCCUCAACGAGAAAAGUGUCACUUGCACCCAGGCGAAUUUGACUGAACUCGA
CAUCUACAGCCGUAGGCUUUCGCAAGAAACCGGACUUGAGAUACGCGAAGAAUUC
AAUGAAGAAGAUUUGAAAGAGUGUUUCUUGAUGACAUGGAUCAAUCCCAGCGG
UGACAACGUGGAACACAUAUCUUGCGUUAUCAUCACGGUGCACAAGUCCUUGAUUUU
CGUCCUCAUCUGGUGUCUCGUGAUUUUCUCGUGAGGUCGCAGCGUCACUUGUG
GUCCUCUGGCUGCUUGGUAAUACGCCCUGCAAGACAAAGGCAAUUCUACACACU
CAAGAAACAAUCCUAUGCCGUGAUUAUCACUUCUACAAGCUCGUUUUACGUGUU
UUACAUCUACGUAGGAGUGGCGACACUCUGCUCGCGAUGGGGUUUUCUCCGAGGA
CUCCCACUCGUUCACACGCUUAUCACUGUCUCCAAGAUUCUCCACCAUAAGAUGC
UUCAUAGCGUACUGCAGGCUCCCAUGUCCACCUUGAAUACGCUCAAGGCGGGAGG
UAUUUUGAAUCGCUUCUCAAAAGAUUAUUGCAAUUUUGGAUGACCUUCUGCCCCU
GACGAUCUUCGACUUAUCCAGUUGUUGCUGAUCGUGAUUGGGGGCUAUUGCAGUA
GUCGCUUGUCCUCCAGCCUUAUUAUUUGUCGCGACCGUUCGGUGAUCGUGGCGU
UUAUCAUGCUGCGGGCCUAUUUCUUGCAGACGUCACAGCAGCUUAAGCAACUGGA
GUCUGAAGGGAGGUCGCCUAUCUUUACGCAUCUUGUGACCAGUUUGAAGGGAUUG
UGGACGUUGCGCGCCUUUGGCAGGCAGCCUACUUUGAAACACUGUUCACAAAG
CGCUGAAUCUCCAUAACGGCAAUUGGUUUUUGUAUUUGAGUACCCUCCGAUGGUU
UCAGAUGCGCAUUGAGAUGAUUUUUGUGAUCUUCUUAUUCGCGGUGACUUUUUAU
CUCCAUCUUGACCACGGGAGAGGGCGAGGGGACGGGUCGGUAUUUUAUCCUGACACUC
GCCAUGAACAUUAUGAGCACUUCGAGUGGGGAGUGAACAGCUCGAUUGAUGUGG
AUAGCCUGAUGAGGUCCGUUUCGAGGGUCUUUAAGUUCAUCGACAUGCCGACGGA
GGGAAAGCCACAAAAAGUACGAAACCCUAUAAGAAUGGGCAAUUGAGUAAGGUA
AUGAUCAUCGAGAACAGUCACGUGAAGAAGGAUGACAUCUGGCCUAGCGGGGGUC
AGAUGACCGUGAAGGACCGUACGGCAAUUAACCGAGGGAGGGAAACGCAAUCCU
UGAAAACAUCUCGUUCAGCAUUAAGCCCCGUCAGCGUGUGGGGUUGCUCGGGAGG
ACCGGGUCAGGAAAAUCGACGUUGCUGUCGGCCUUCUUGAGACUUCUGAAUACAG
AGGGUGAGAUCCAGAUACGACGGCGUUUCGUGGGAUAGCAUACCUUGCAGCAGUG

10

20

30

40

50

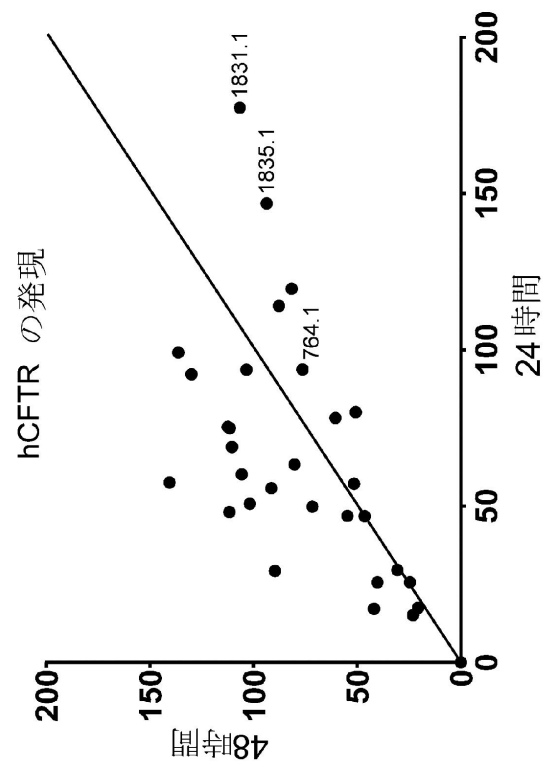
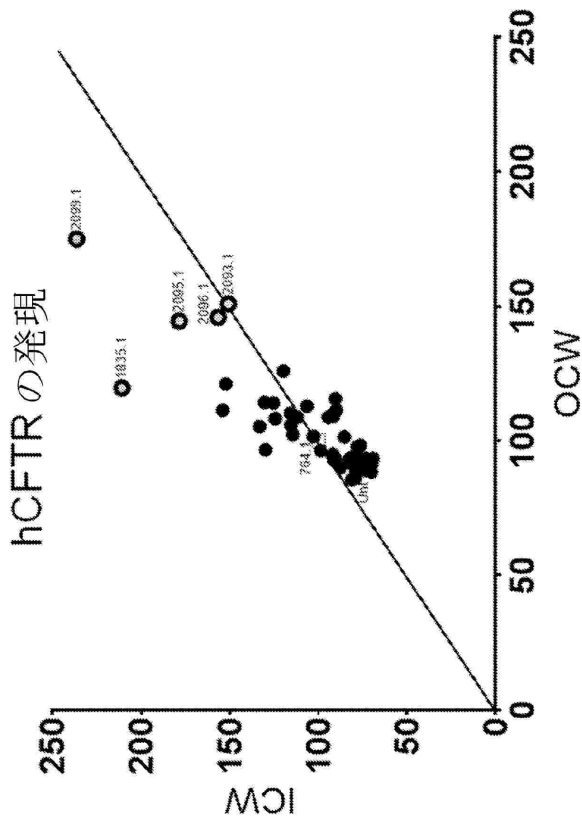
GCGGAAAGCGUUUGGAGUAAUCCCCAAAAGGUCUUUAUCUUUAGCGGAACCUUC
CGAAAGAAUCUCGAUCCUUAUGAACAGUGGUCAGAUCAAGAGAUUUGGAAAGUCG
CGGACGAGGUUGGCCUUCGGAGUGUAAUCGAGCAGUUUCCGGGAAAACUCGACUU
UGUCCUUGUAGAUGGGGGAUGCGUCCUGUCGCAUGGGCACAAGCAGCUCAUGUGC
CUGGCGCGAUCCGUCCUCUCUAAAAGCGAAAAUUCUUCUCUUGGAUGAACCUUCGG
CCCAUCUGGACCCGGUAACGUAUCAGAUCAUCAGAAGGACACUUAAGCAGGCGUU
UGCCGACUGCACGGUGAUUCUCUGUGAGCAUCGUAUCGAGGGCCAUGCUCGAAUGC
CAGCAAUUUCUUGUCAUCGAAGAGAAUAAGGUCCGCCAGUACGACUCCAUCCAGA
AGCUGCUUAAUGAGAGAUCAUUGUUCGCGCAGGCGAUUUCACCAUCCGAUAGGGU
GAAACUUUUUCCACACAGAAAUUCGUCGAAGUGCAAGUCCAAACCGCAGAU CGCG
GCCUUGAAAGAAGAGACUGAAGAAGAAGUUCAAGACACGCGUCUUUAA

10

【図面】

【図 1】

【図 2】



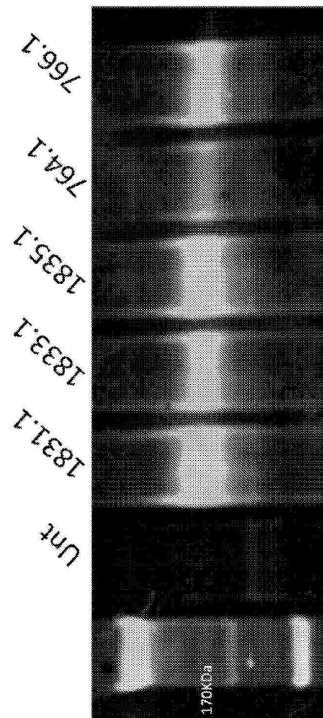
20

30

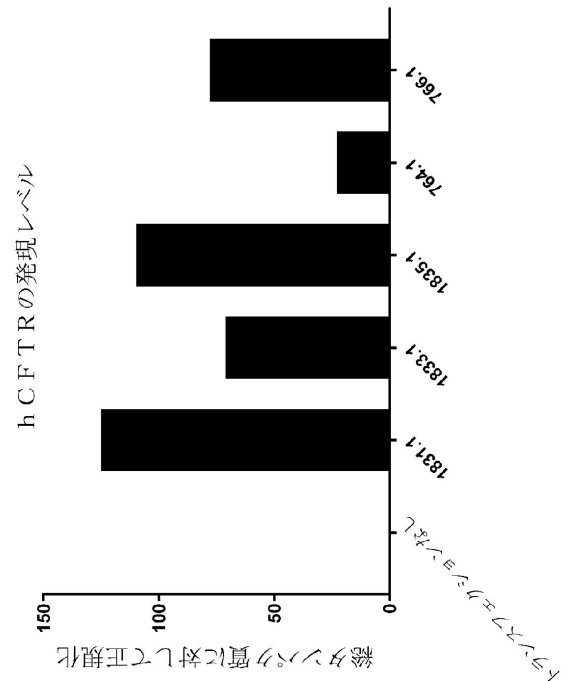
40

50

【図 3】



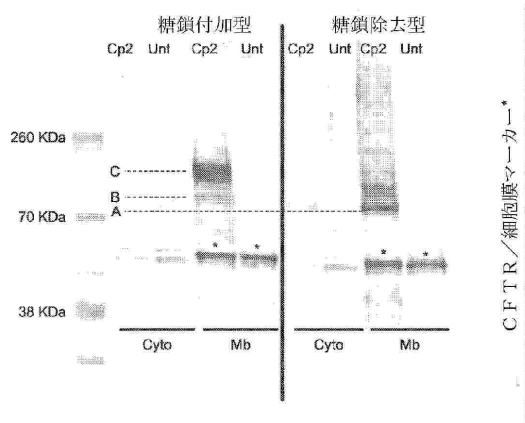
【図 4】



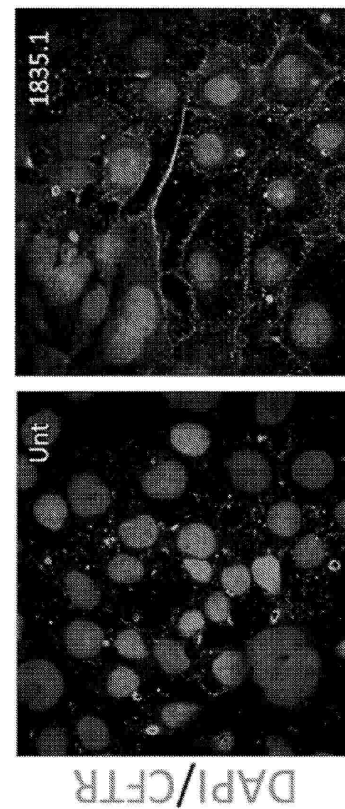
10

20

【図 5】



【図 6】

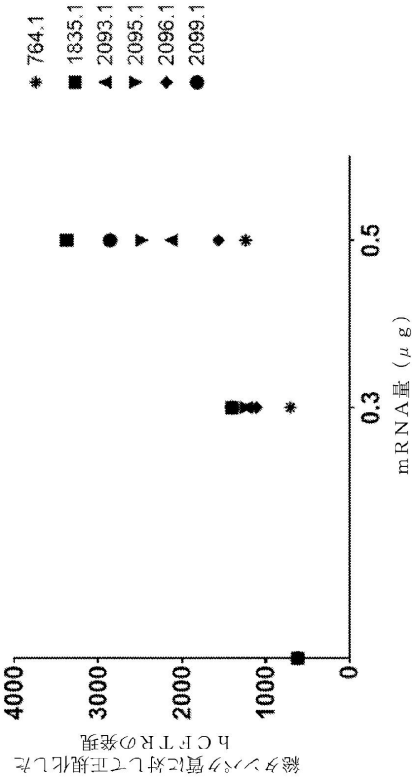


30

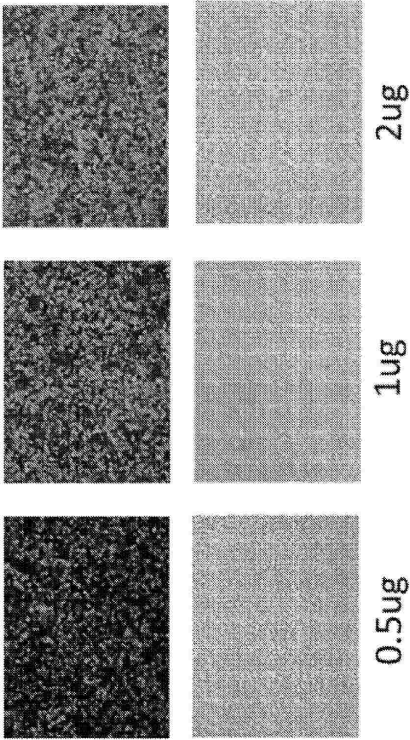
40

50

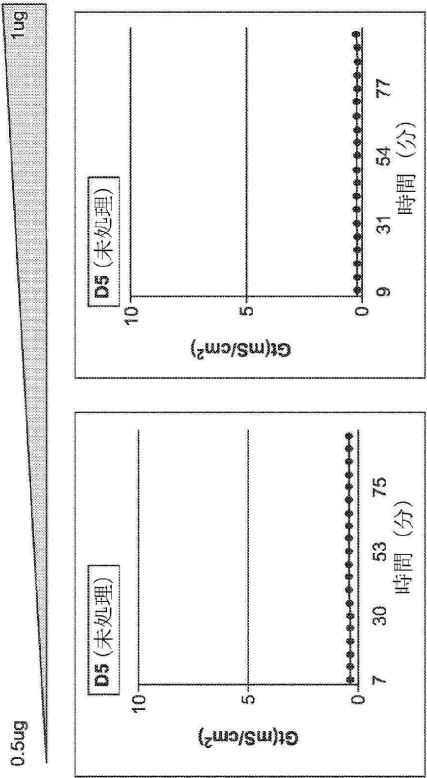
【図 7】



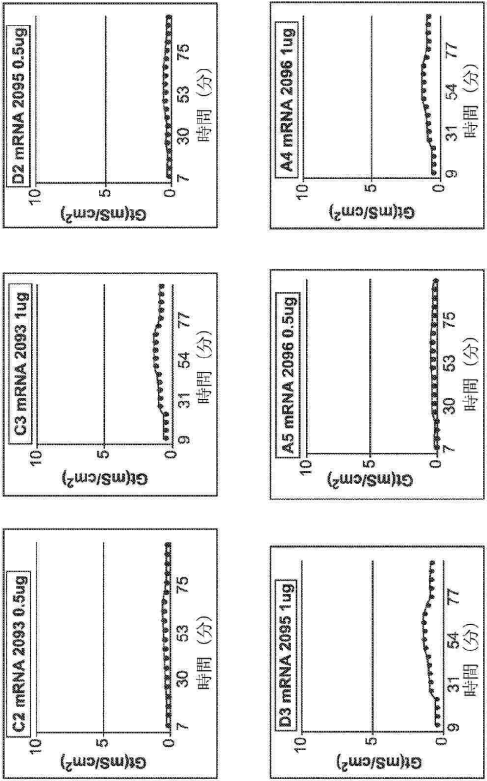
【図 8】



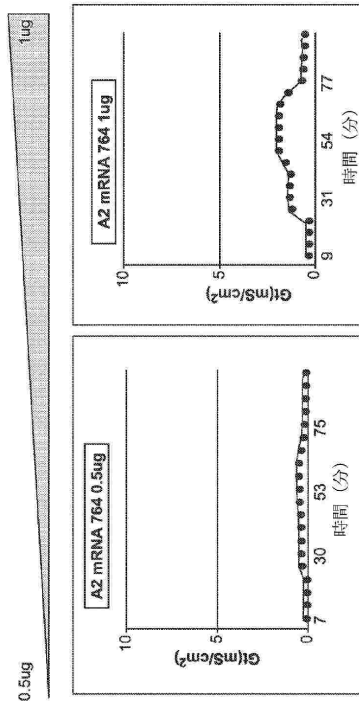
【図 9】



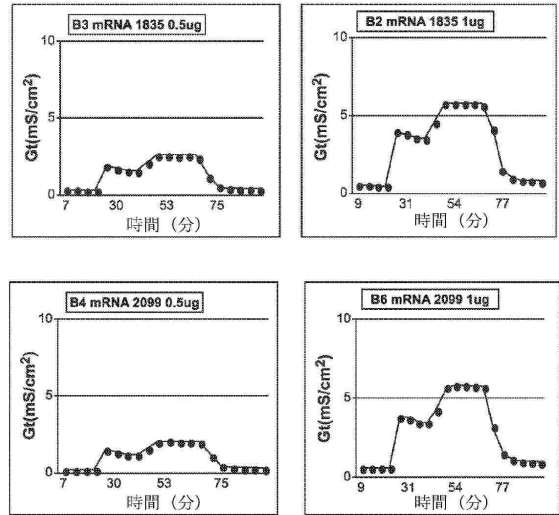
【図 10】



【図 1 1】



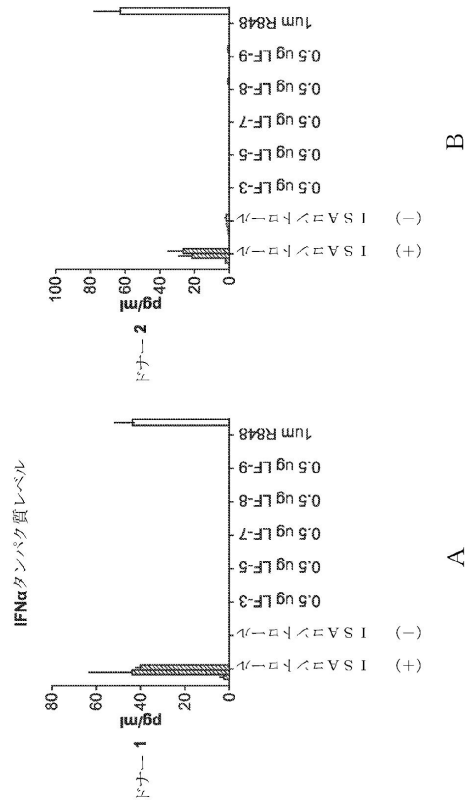
【図 1 2】



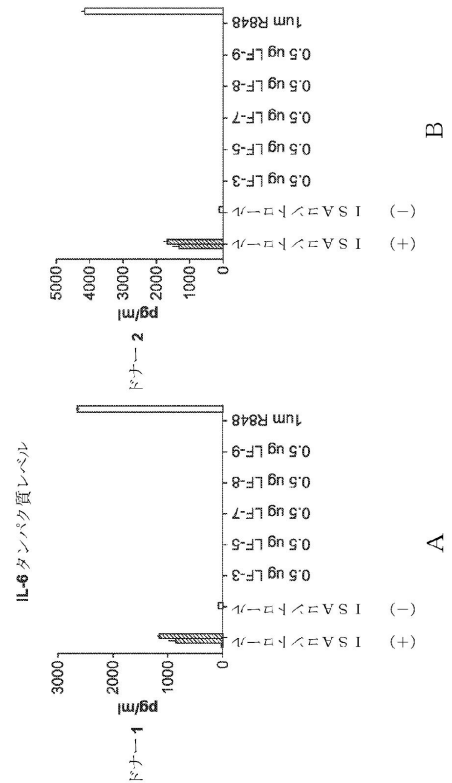
10

20

【図 1 3】



【図 1 4】

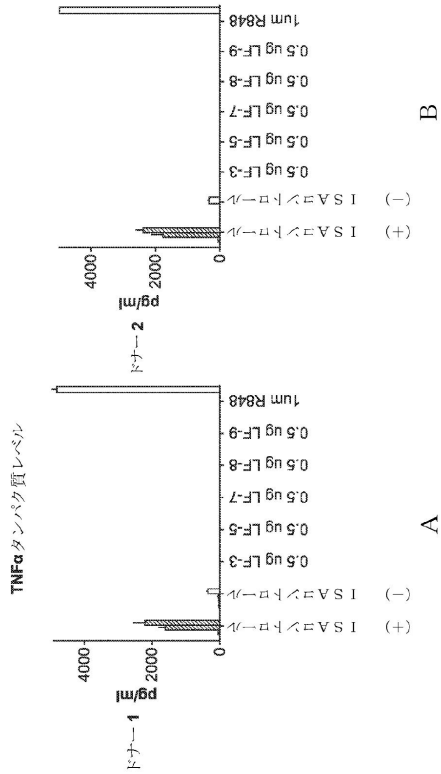


30

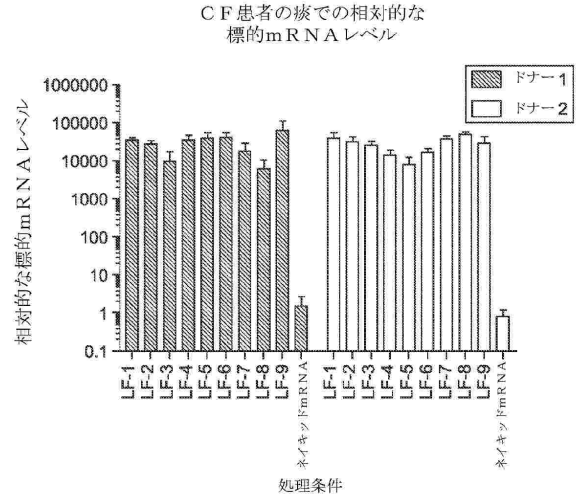
40

50

【図 15】



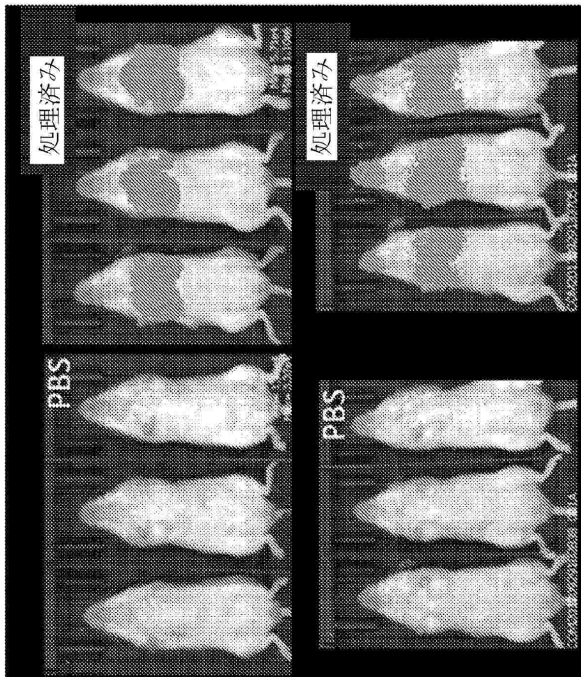
【図 16】



10

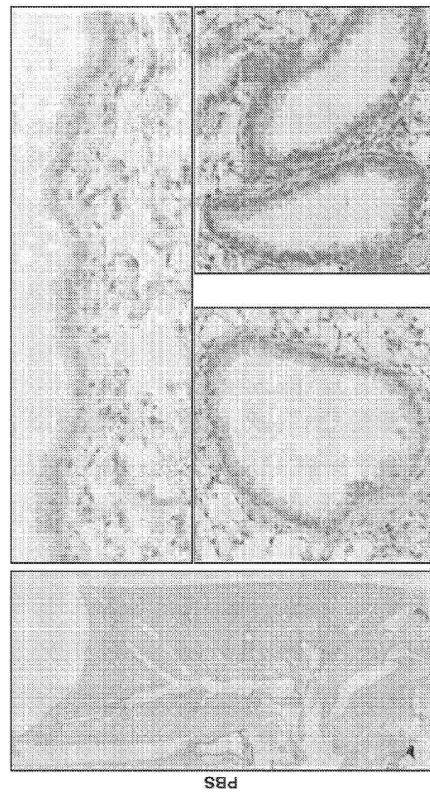
20

【図 17】



霧状化 (鼻のみ) 気管内

【図 18】

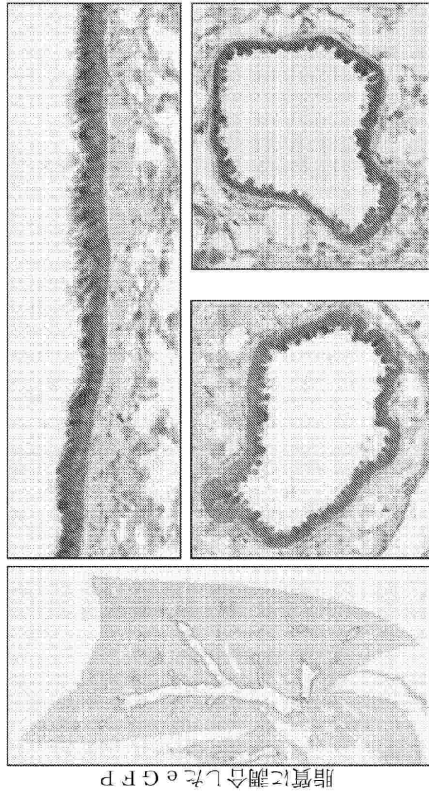


30

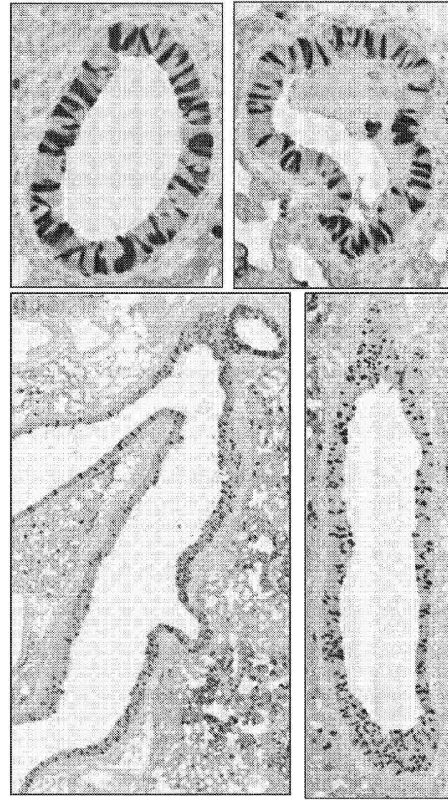
40

50

【図 1 9】



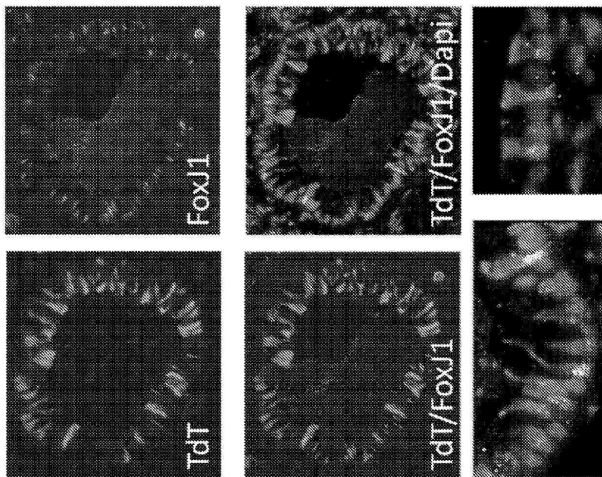
【図 2 0】



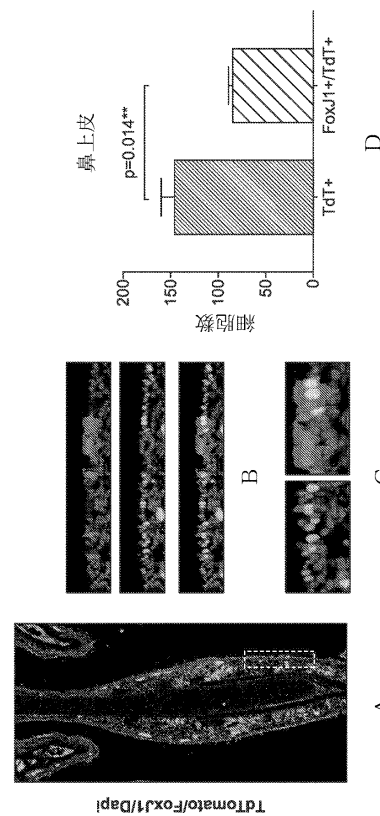
10

20

【図 2 1】



【図 2 2】

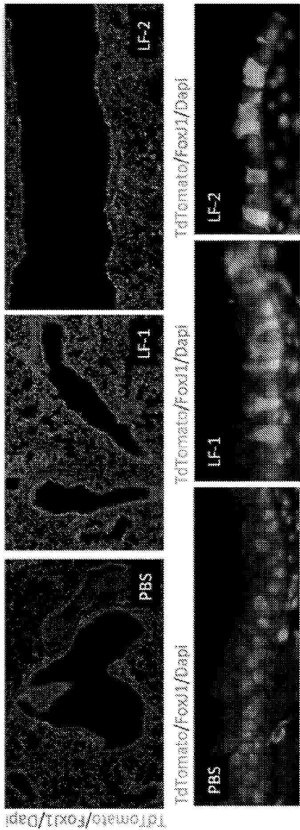


30

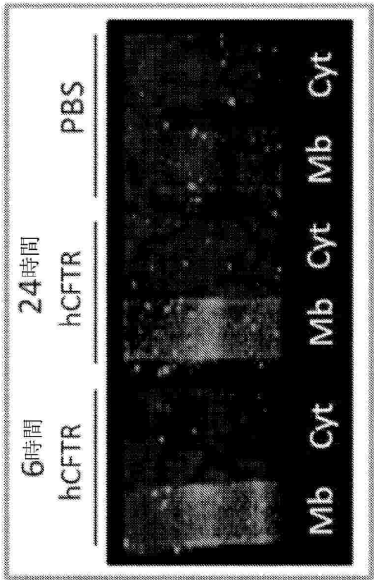
40

50

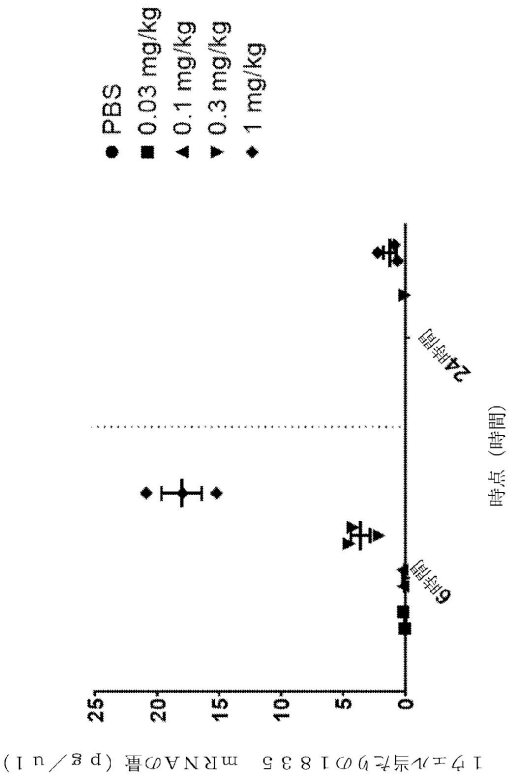
【 図 2 3 】



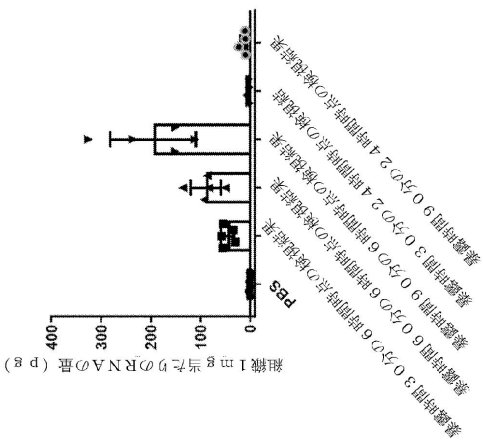
【 図 2 5 】



【 図 2 4 】



【 図 2 6 】



10

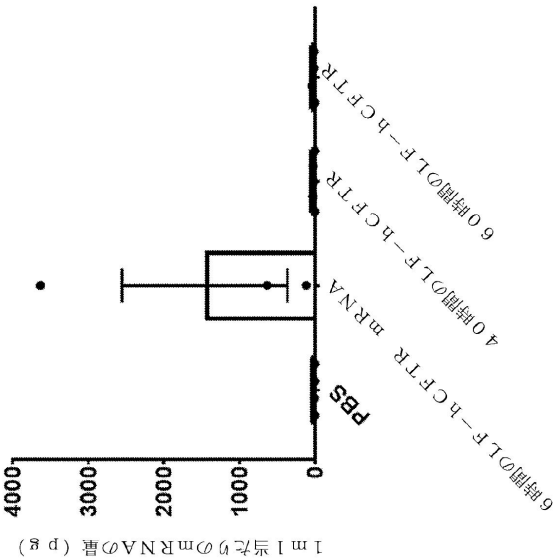
20

30

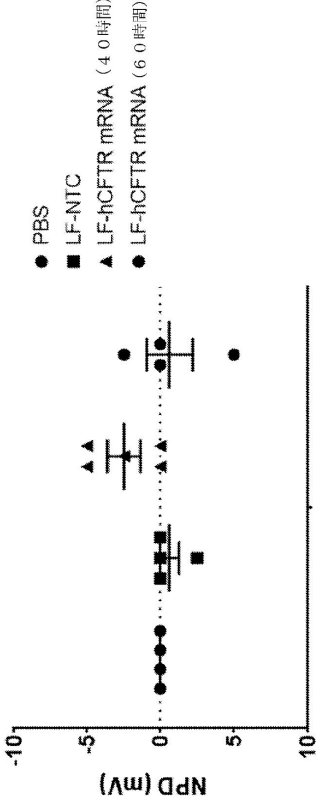
40

50

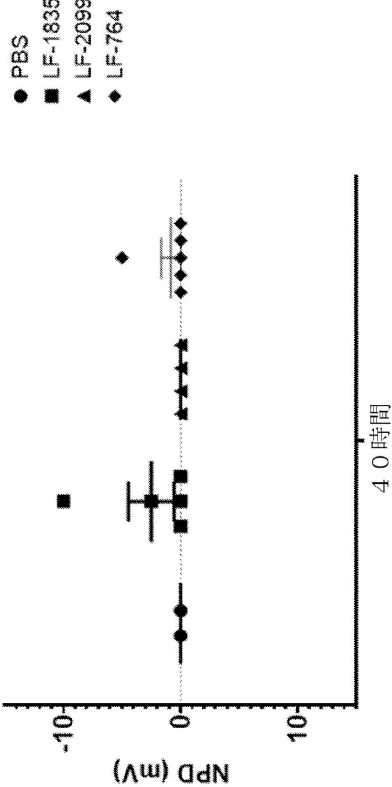
【図 2 7】



【図 2 8】

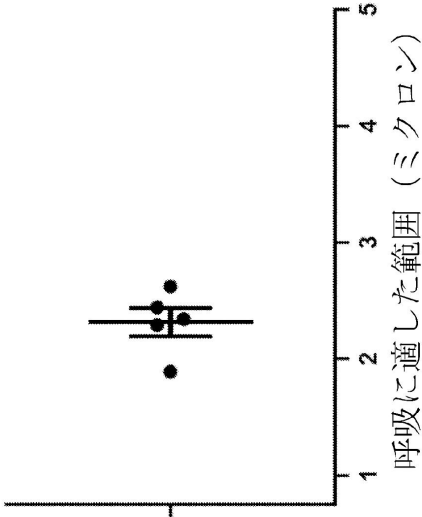


【図 2 9】



【図 3 0】

エアゾール化した粒子の液滴サイズ



10

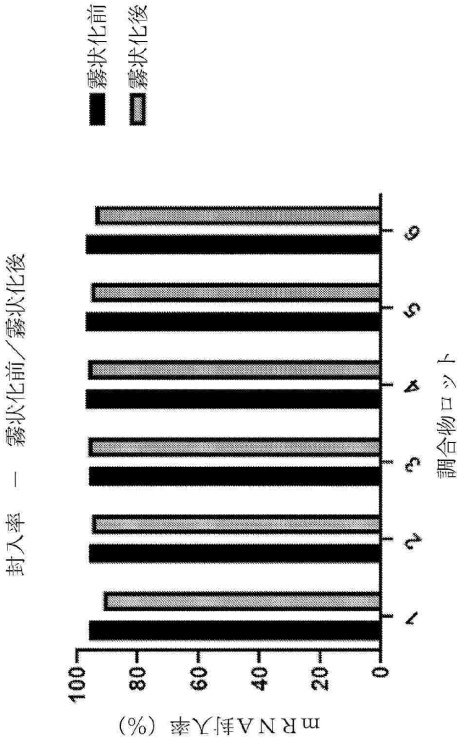
20

30

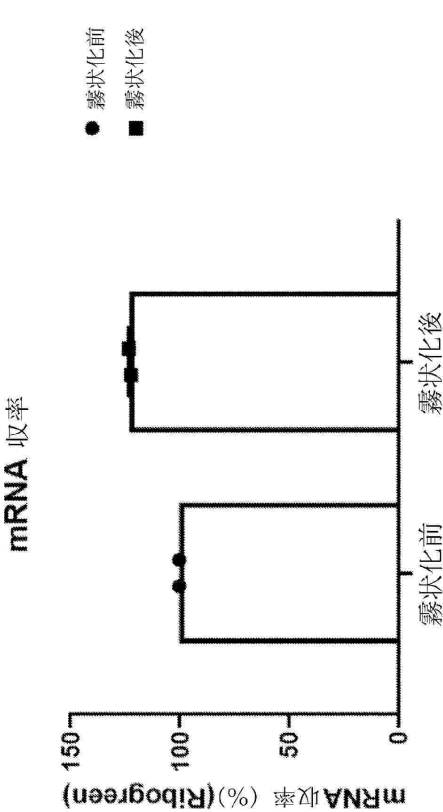
40

50

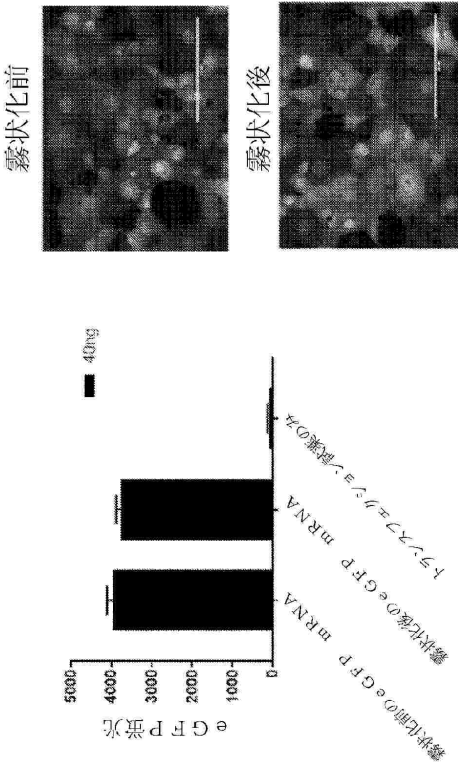
【図 3 1】



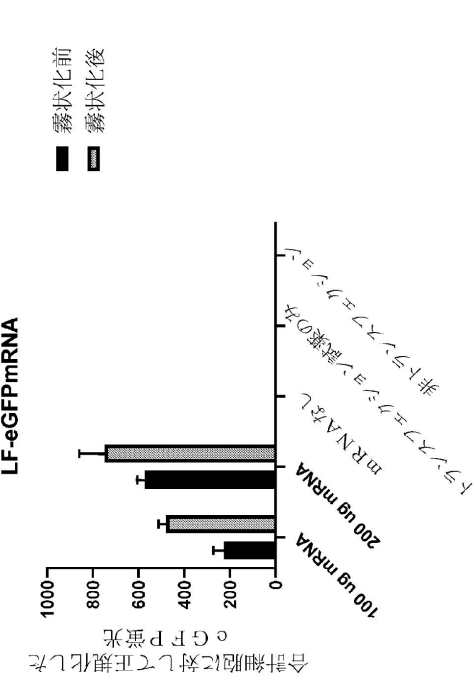
【図 3 2】



【図 3 3】



【図 3 4】



10

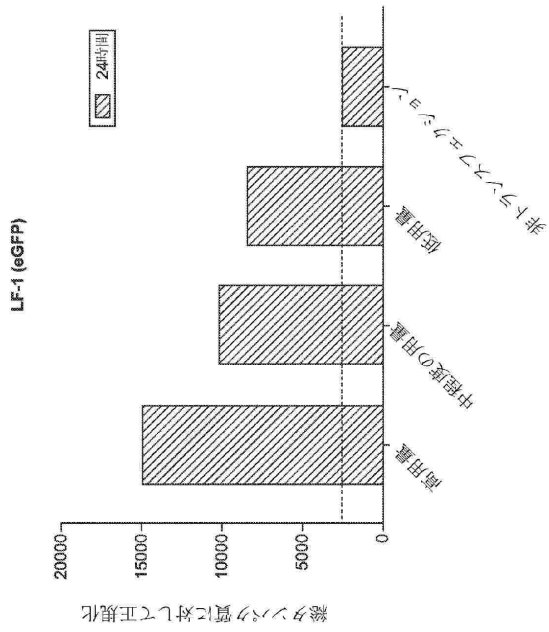
20

30

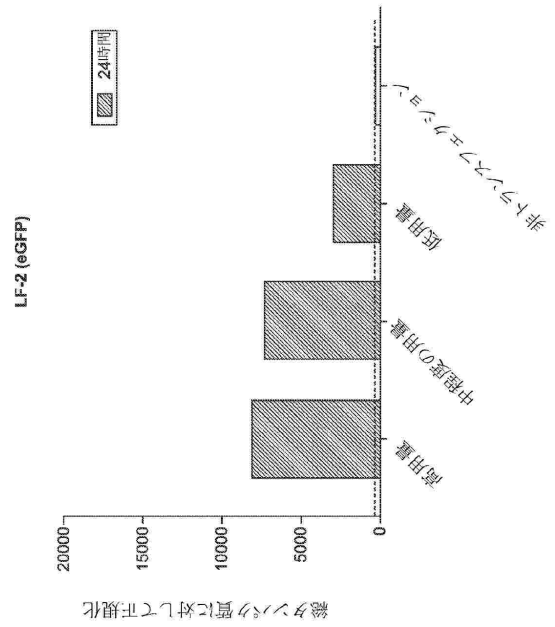
40

50

【図 3 5】



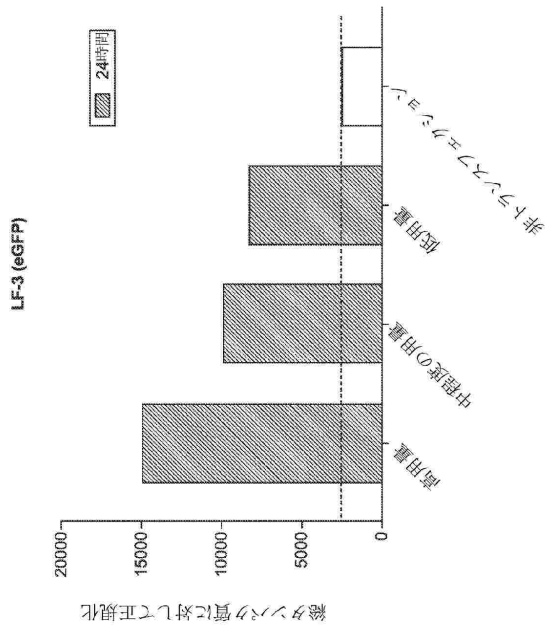
【図 3 6】



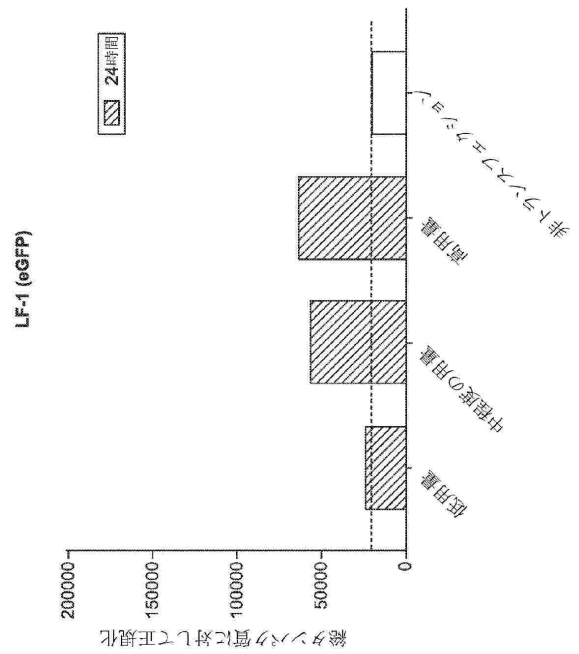
10

20

【図 3 7】



【図 3 8】

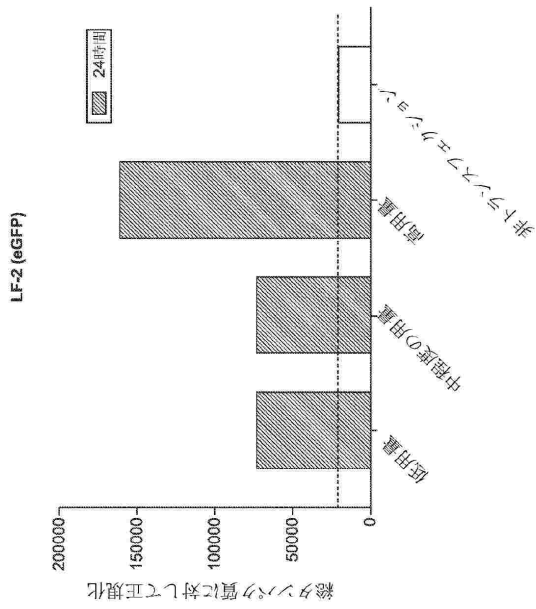


30

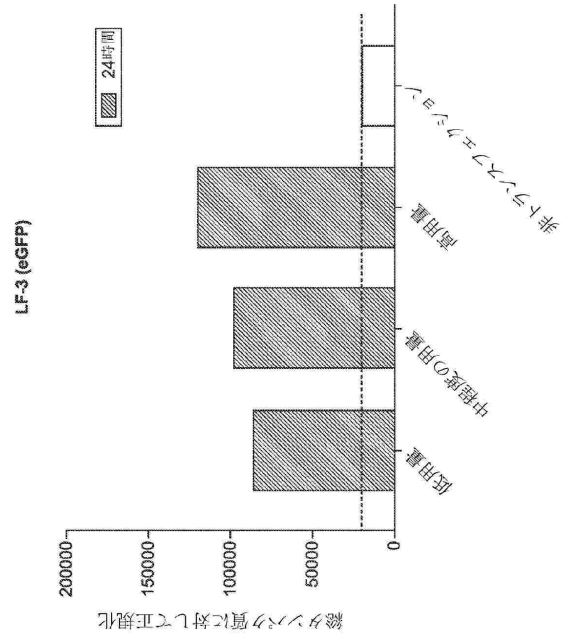
40

50

【図 3 9】



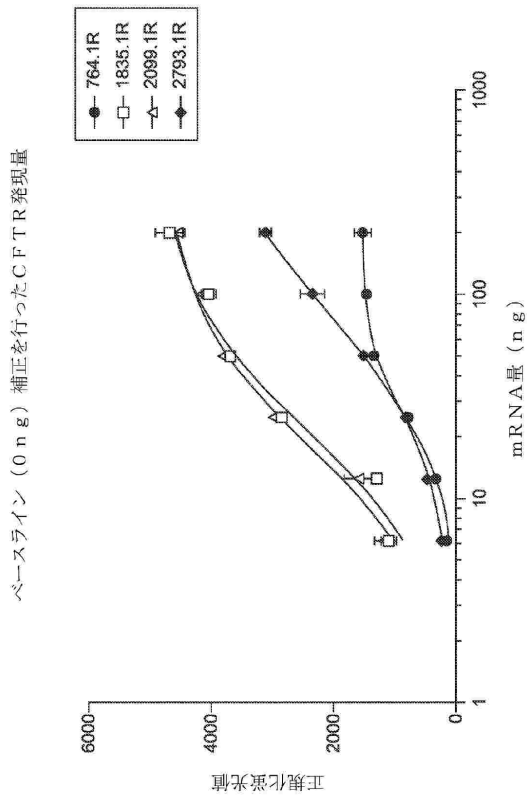
【図 4 0】



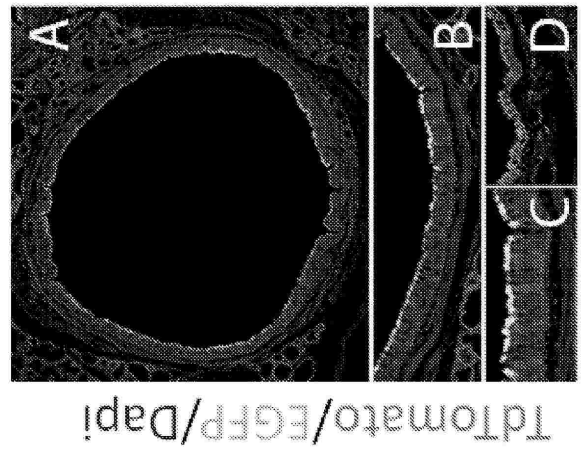
10

20

【図 4 1】



【図 4 2】

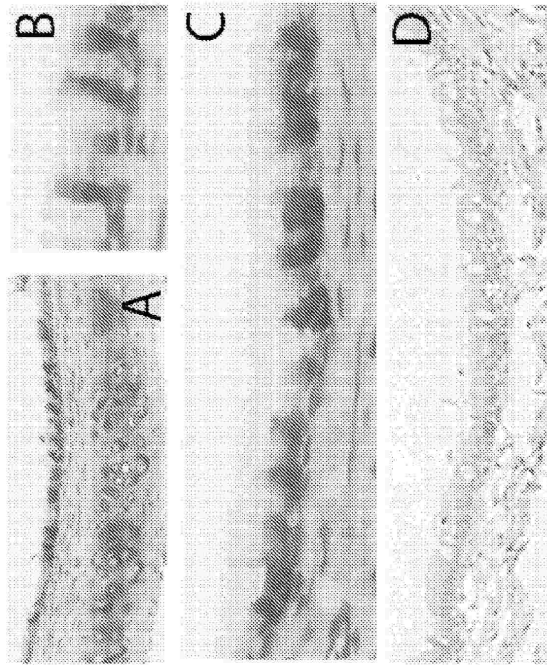


30

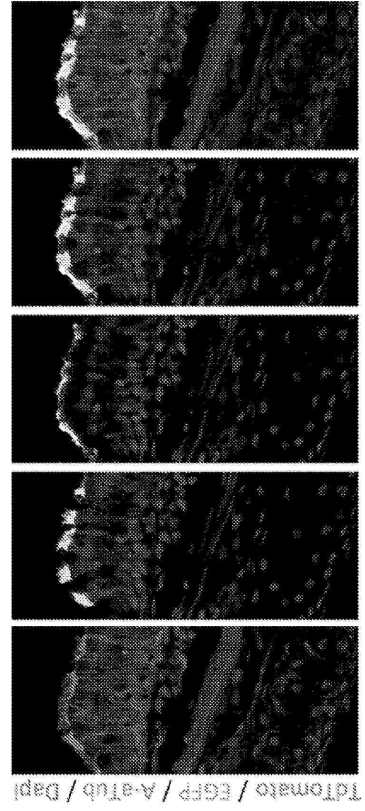
40

50

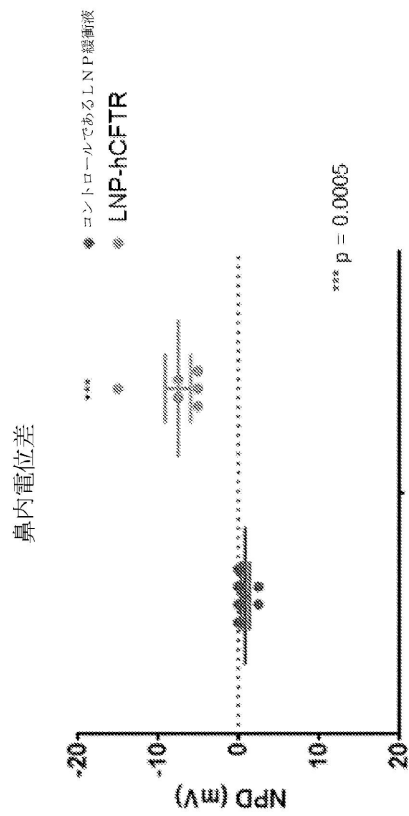
【図 4 3】



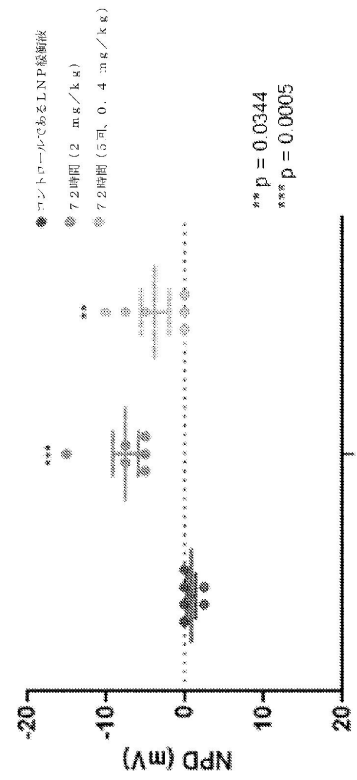
【図 4 4】



【図 4 5】



【図 4 6】



10

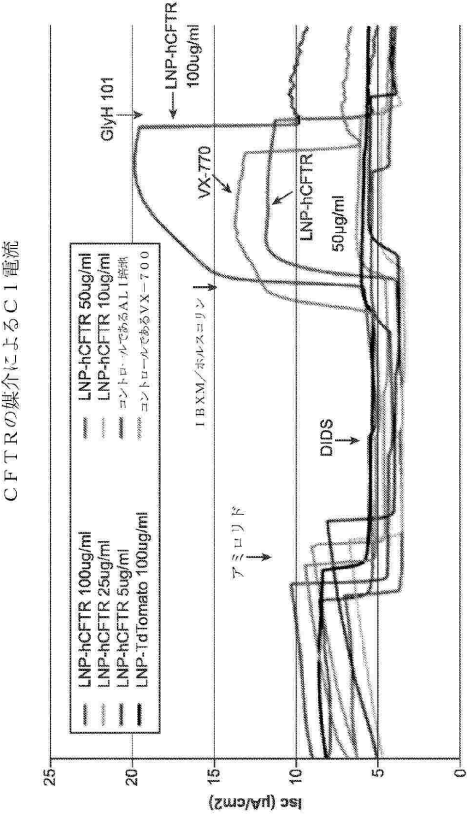
20

30

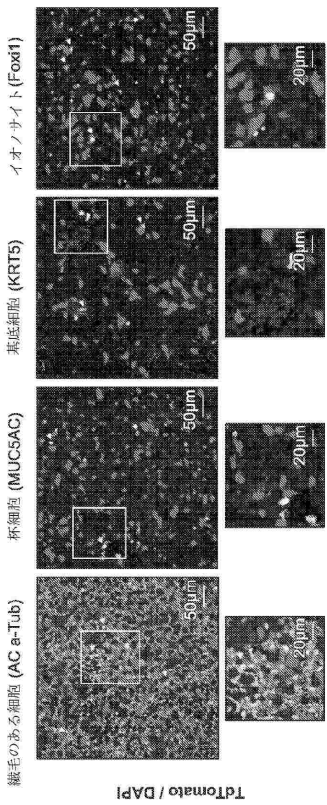
40

50

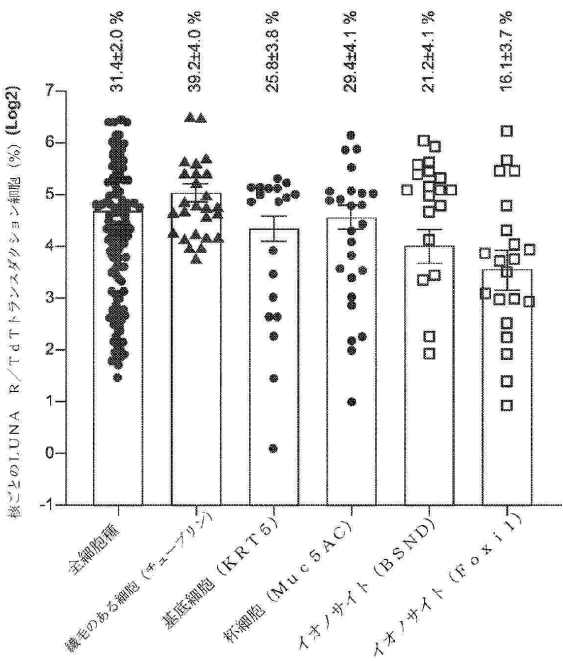
【図 4 7】



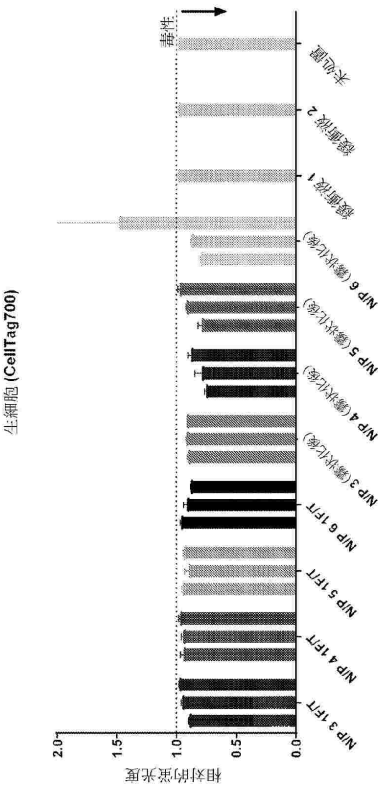
【図 4 8 A】



【図 4 8 B】



【図 4 9 A】



10

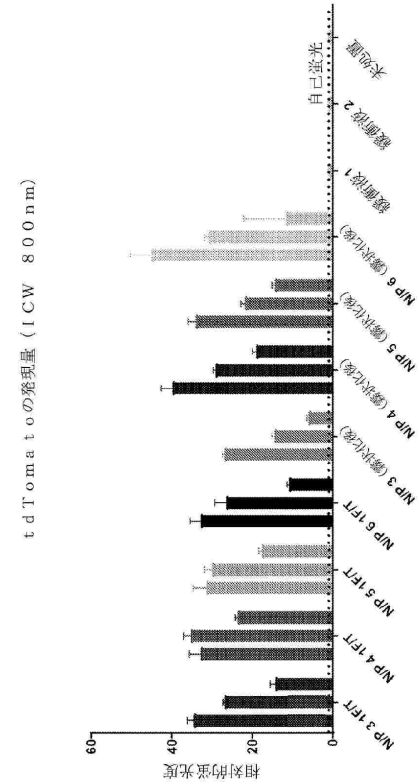
20

30

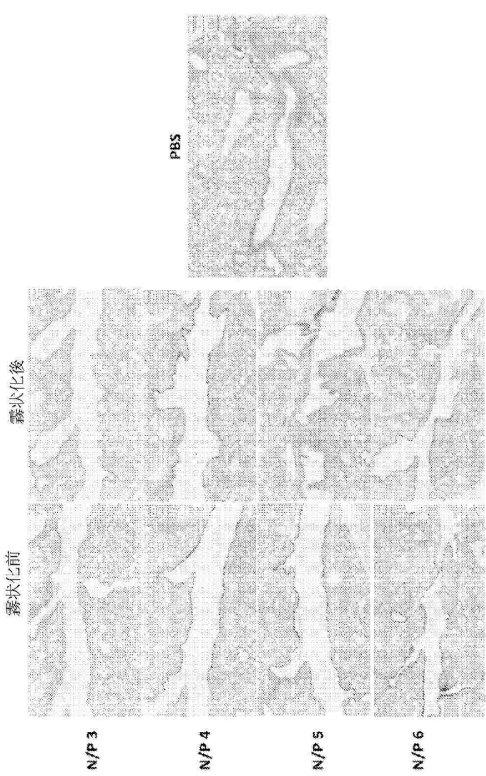
40

50

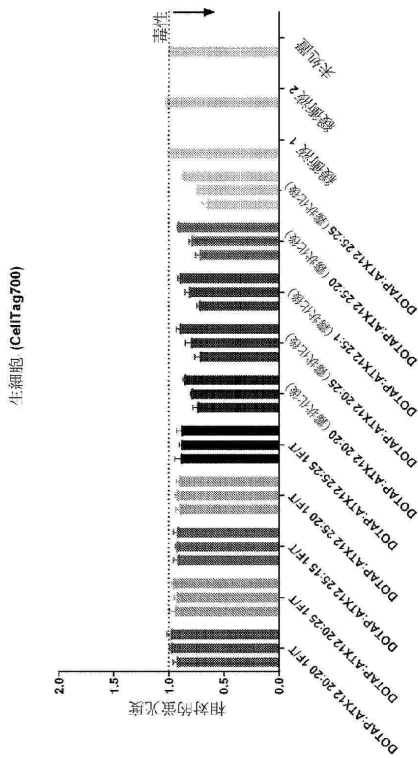
【図 4 9 B】



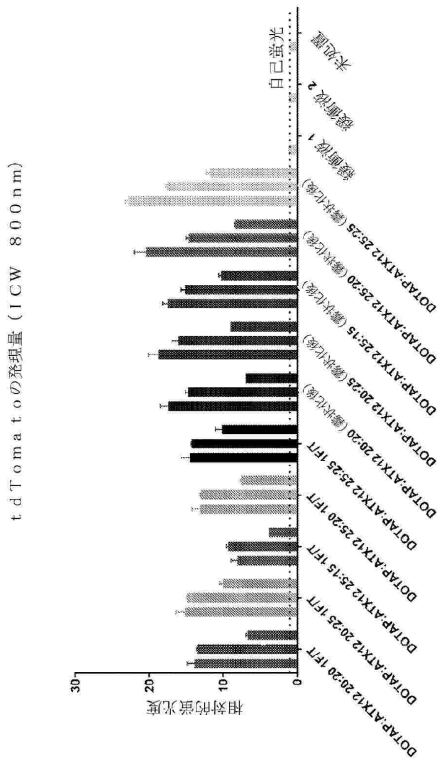
【図 4 9 C】



【図 5 0 A】



【図 5 0 B】



10

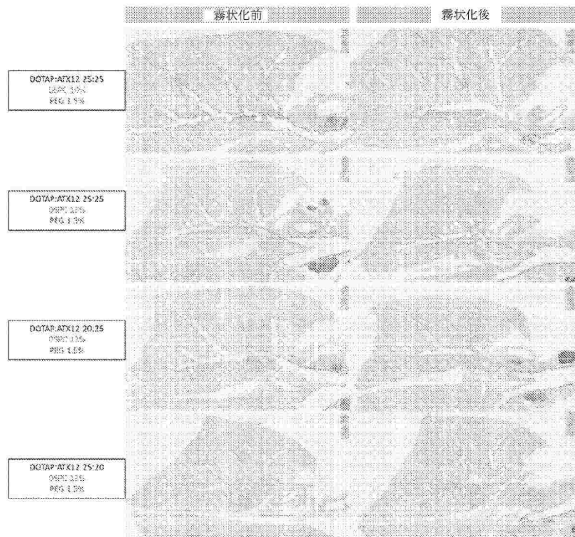
20

30

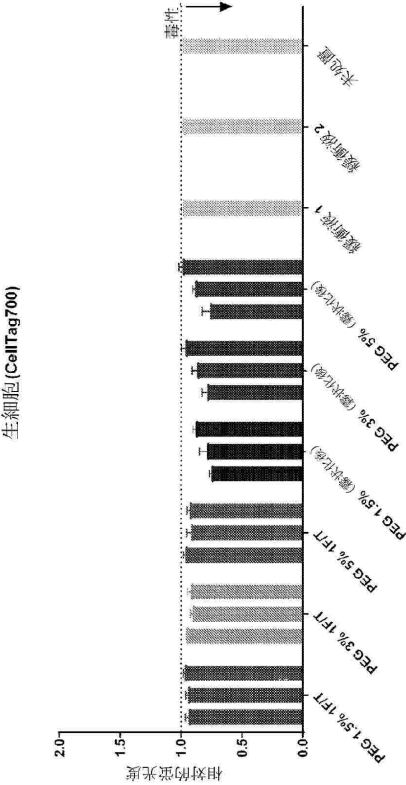
40

50

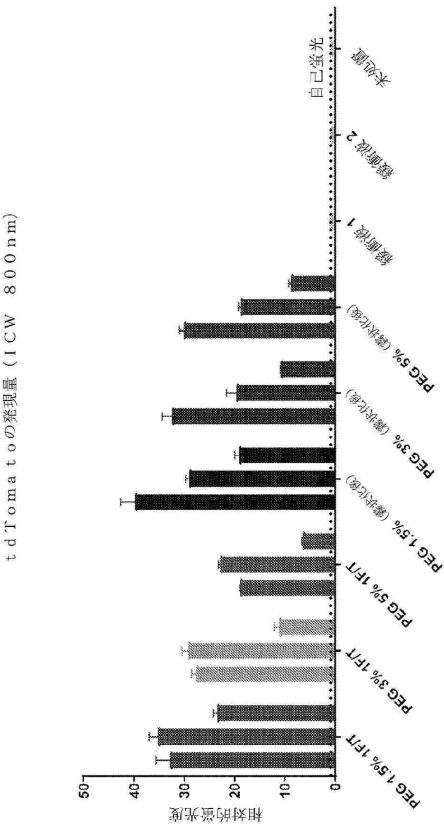
【図 5 0 G】



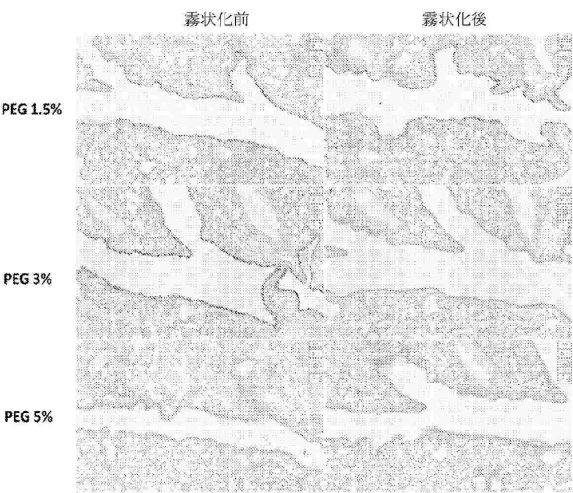
【図 5 1 A】



【図 5 1 B】



【図 5 1 C】



10

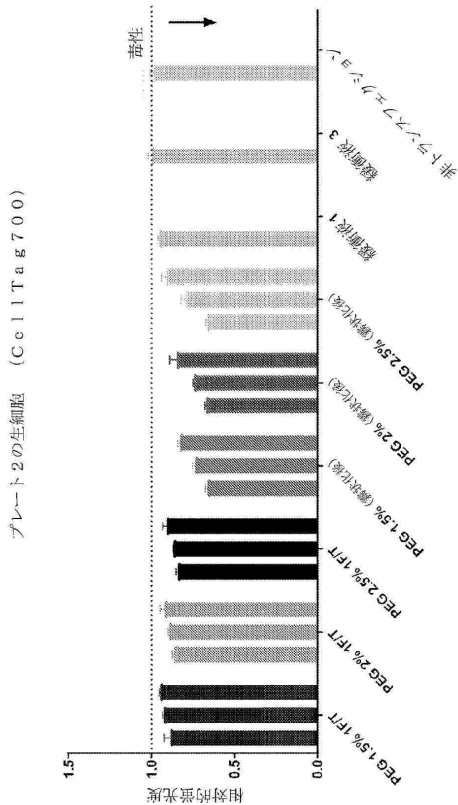
20

30

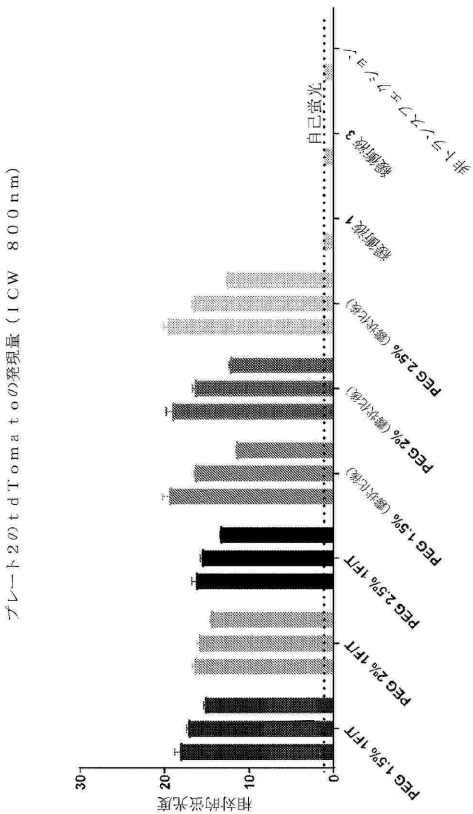
40

50

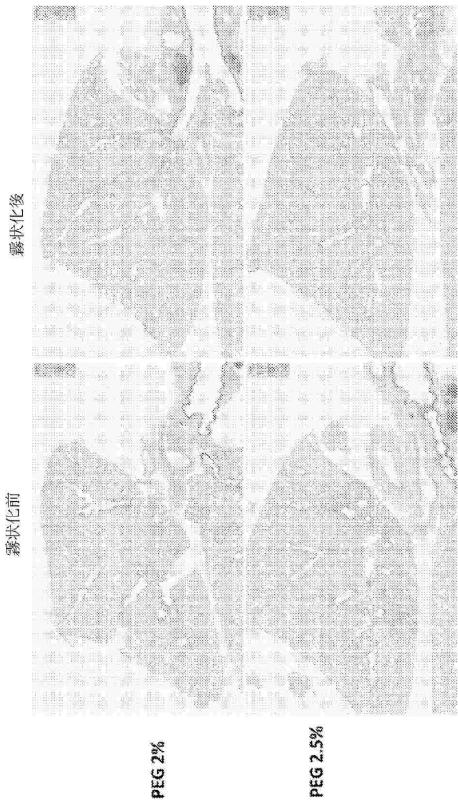
【図 5 1 D】



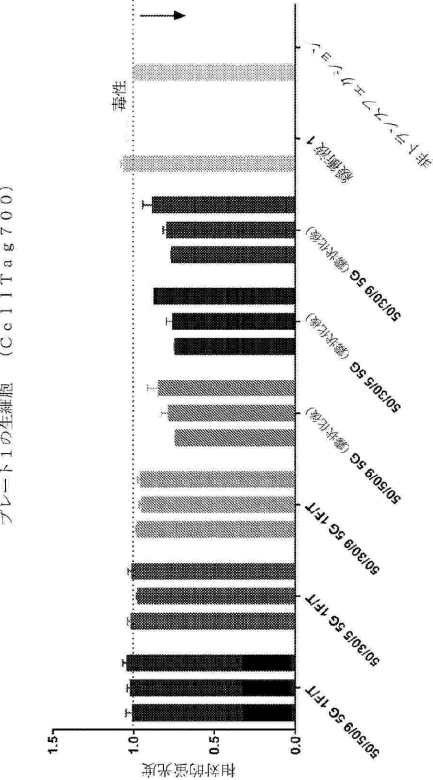
【図 5 1 E】



【図 5 1 F】



【図 5 2 A】



10

20

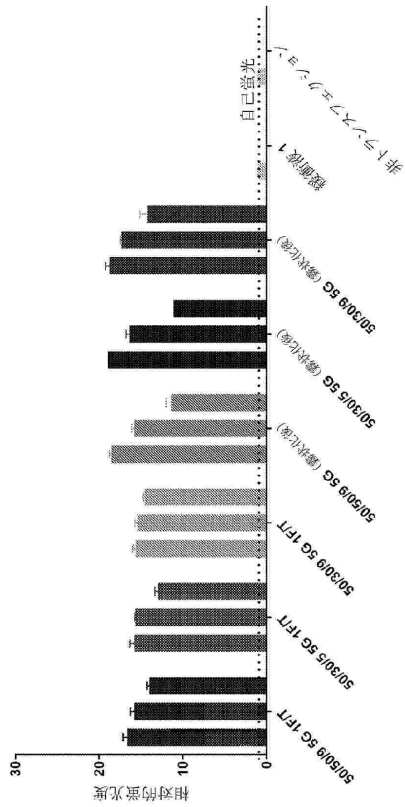
30

40

50

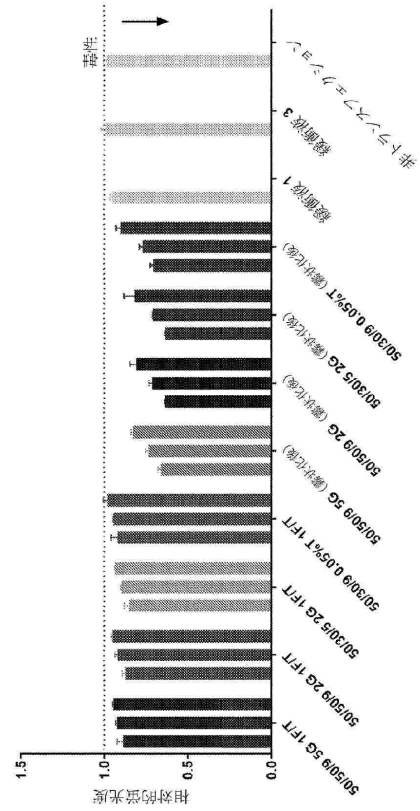
【図 5 2 B】

プレート 1 の ttdTomato の発現量 (ICW 800nm)



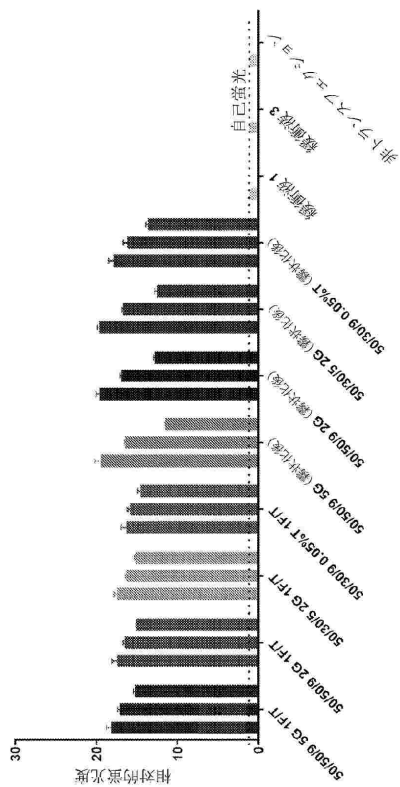
【図 5 2 C】

プレート 2 の生細胞 (Cell Tag 700)



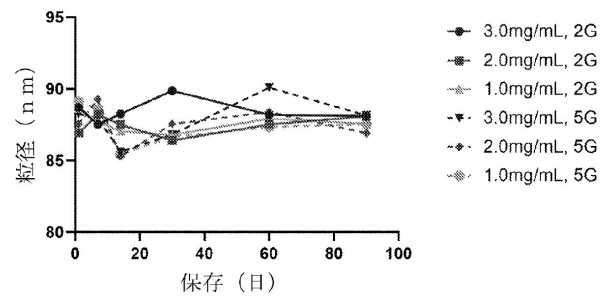
【図 5 2 D】

プレート 2 の ttdTomato の発現量 (ICW 800nm)



【図 5 2 E】

粒径 (−70℃での保存)



10

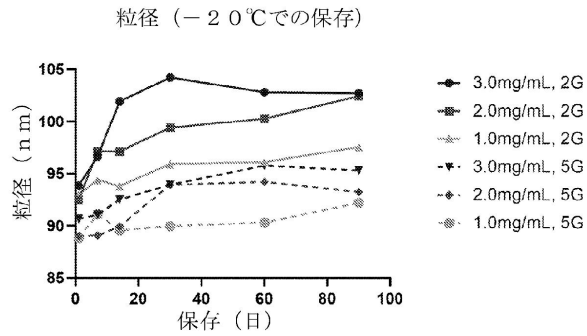
20

30

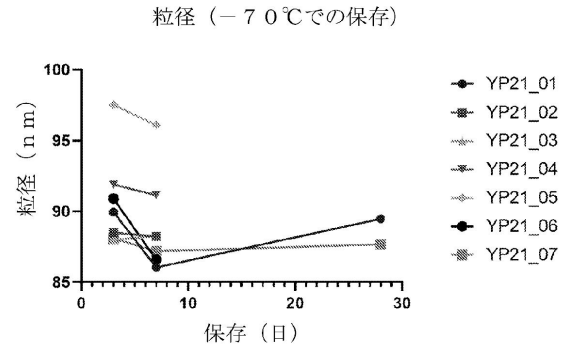
40

50

【図 5 2 F】

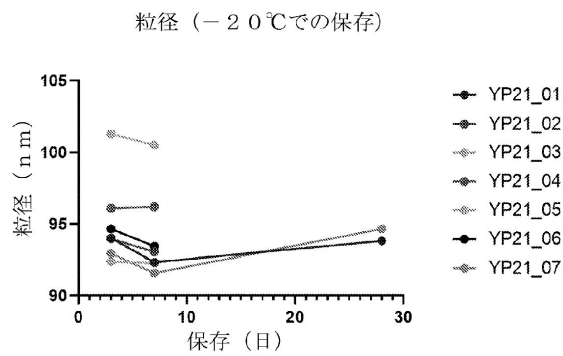


【図 5 2 G】

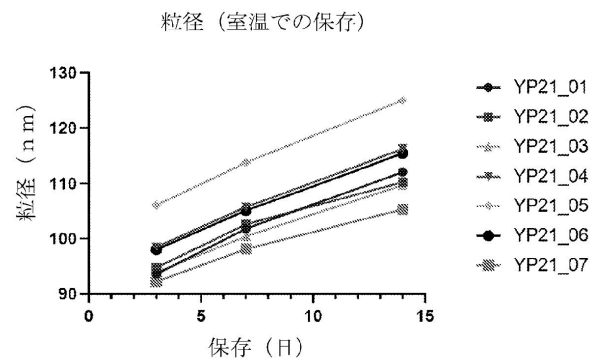


10

【図 5 2 H】

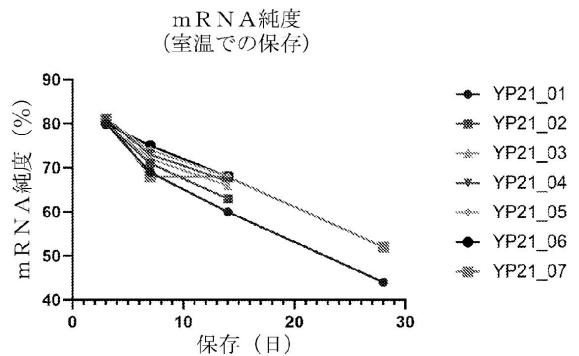


【図 5 2 I】

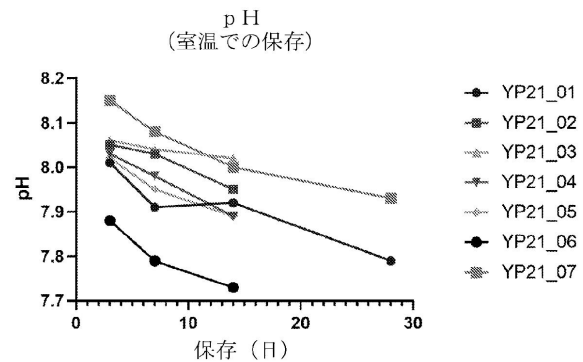


20

【図 5 2 J】



【図 5 2 K】

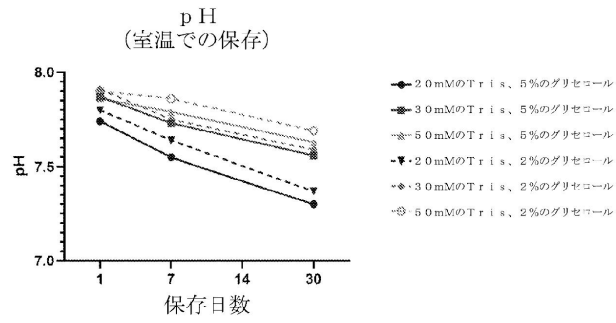


30

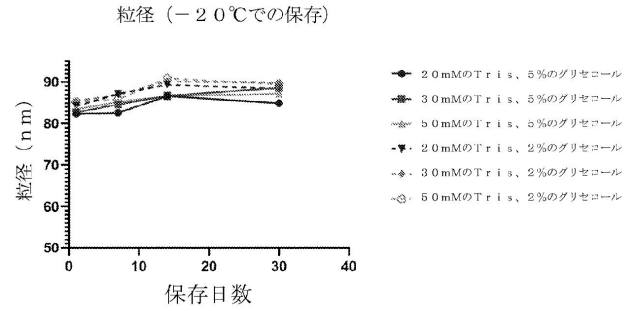
40

50

【図 5 3 A】

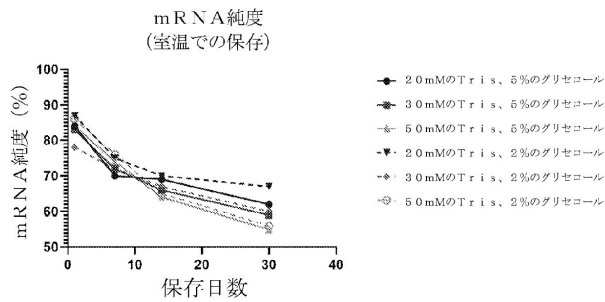


【図 5 3 B】



10

【図 5 3 C】



20

【配列表】

2024542099000001.xml

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/79244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 9/12; A61K 31/40; A61K 47/69 (2023.01)
ADD. A61K 39/39 (2023.01)
CPC - INV. A61K 9/1272; A61K 31/40; A61K 31/7105; A61K 47/6929
ADD. A61K 39/39

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)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y — A	US 2020/0085745 A1 (Translate Bio, Inc.) 19 March 2020; abstract; paragraphs [0005], [0019], [0020], [0023], [0025], [0036], [0038], [0075], [0090], [0106], [0132], [0147], [0188], [0213].	1-11 — 71-73
Y — A	WO 2019/191780 A1 (Arcturus Therapeutics, Inc.) 03 October 2019; abstract; paragraphs [0007], [0008]; claim 12	1-11 — 71-73
A	US 2018/0333457 A1 (Translate Bio, Inc.) 22 November 2018; abstract; paragraphs [0005], [0009], [0079], [0089]; SEQ ID NO: 53	71-73

☐ 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

"D" document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2023 (29.01.2023)

Date of mailing of the international search report

MAR 03 2023

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/79244

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

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/79244

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 12-70, 74-93
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	38/00 (2006.01)	A 6 1 K	38/00
A 6 1 K	31/7115(2006.01)	A 6 1 K	31/7115
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00

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

ア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0 6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥ
ラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

立川 清

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

松田 大輝

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

チブクラ、パドマナブ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

カルマリ、プリヤ プラカシュ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

バオ、ヤンジエ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ベガ、ジェレル ボイド リー

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ムクタバーラム、ラジェシュ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

サギ、アミット

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ペイ、イーホア

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0
6 2 8、スウィート 2 5 0、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

F ターム (参考)

4C076 AA17 AA19 AA31 BB01 BB13 BB15 BB16 BB21 BB25 BB27
BB31 CC26 DD23 DD38 DD49 DD50Z DD55 DD60Z DD63 DD67 DD70
EE23 FF61
4C084 AA02 AA13 BA44 DC50 MA16 MA52 MA55 MA59 MA63 MA65

F ターム (参考)

MA66
4C086 AA01 AA02 EA16 MA03 MA05 MA13 MA16 MA52 MA55 MA56
MA59 MA63 MA66 NA14 ZB21 ZC41