

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-543214

(P2024-543214A)

(43)公表日 令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/113(2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A	4 B 0 6 3
C 1 2 N	5/0793(2010.01)	C 1 2 N	5/0793		4 B 0 6 5
A 6 1 K	31/7115(2006.01)	A 6 1 K	31/7115		4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/7125(2006.01)	A 6 1 K	31/7125		4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/712(2006.01)	A 6 1 K	31/712		4 C 0 8 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全274頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-532831(P2024-532831)	(71)出願人	521528171		
(86)(22)出願日	令和4年12月2日(2022.12.2)		クラリス コーポレーション		
(85)翻訳文提出日	令和6年7月30日(2024.7.30)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/051713		2 1 4 0 ケンブリッジ, ケンブリッジ		
(87)国際公開番号	WO2023/102225		パーク ドライブ 1 0 0, 스위트 5		
(87)国際公開日	令和5年6月8日(2023.6.8)		0 0		
(31)優先権主張番号	63/285,786	(74)代理人	100092783		
(32)優先日	令和3年12月3日(2021.12.3)		弁理士 小林 浩		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
(31)優先権主張番号	63/350,206		弁理士 大森 規雄		
(32)優先日	令和4年6月8日(2022.6.8)	(74)代理人	100196966		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 植田 渉		
(31)優先権主張番号	63/398,987	(72)発明者	ヒンクリー, サンドラ		
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0		
			2 1 4 0 ケンブリッジ, ケンブリッジ		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 U N C 1 3 A 遺伝子転写物のモジュレーターを使用する神経疾患の処置

(57)【要約】

本明細書において、1つまたは複数のスペーサーを有するまたはスペーサーを有しないU N C 1 3 Aオリゴヌクレオチドを開示する。様々な実施形態では、スペーサー（複数可）を有するU N C 1 3 Aオリゴヌクレオチドは、ミスプライミングされたU N C 1 3 A転写物を低減させ、全長のU N C 1 3 A転写物を増加させ、それによって筋萎縮性側索硬化症（A L S）、前頭側頭型認知症（F T D）、またはアルツハイマー病（A D）などの神経疾患に対して治療有効性を付与する。



FIGURE 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 5 0 5 7 ～ 5 0 6 5 または配列番号 5 2 0 6 ～ 5 2 0 8 のいずれか 1 つ、その 9 0 % 同一性を有する配列の等しい長さの部分、またはその 1 5 ～ 5 0 連続核酸塩基部分に対して少なくとも 8 5 % 相補的である配列を含む修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つまたは複数）のヌクレオシド連結が、非天然の連結である、化合物。

【請求項 2】

前記修飾オリゴヌクレオチドがスペーサーを含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

配列番号 5 0 5 7 ～ 5 0 6 5 または配列番号 5 2 0 6 ～ 5 2 0 8 のいずれか 1 つ、その 9 0 % 同一性を有する配列の等しい長さの部分、またはその 1 5 ～ 5 0 連続核酸塩基部分に対して少なくとも 8 5 % 相補的である配列を含む修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つまたは複数）のヌクレオシド連結が非天然の連結であり、およびさらに前記オリゴヌクレオチドがスペーサーを含む、化合物。

【請求項 4】

配列番号 5 0 5 7 ～ 5 0 6 5 または配列番号 5 2 0 6 ～ 5 2 0 8 のいずれか 1 つ、その 9 0 % 同一性を有する配列の等しい長さの部分、またはその 1 5 ～ 5 0 連続核酸塩基部分に対して少なくとも 8 5 % 相補的である配列を含むオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つまたは複数）のヌクレオシド連結が、非天然の連結である、オリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

スペーサーをさらに含む、請求項 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】

配列番号 5 0 5 7 ～ 5 0 6 5 または配列番号 5 2 0 6 ～ 5 2 0 8 のいずれか 1 つ、その 9 0 % 同一性を有する配列の等しい長さの部分、またはその 1 5 ～ 5 0 連続核酸塩基部分に対して少なくとも 8 5 ～ 9 8 % 相補的である配列を含むオリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つまたは複数）のヌクレオシド連結が非天然の連結であり、さらに前記オリゴヌクレオチドがスペーサーを含む、オリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

前記オリゴヌクレオチドが、最大で 1 1 連結ヌクレオシドを有するセグメントを含む、請求項 1 ～ 3 に記載の化合物または請求項 5 ～ 6 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

前記オリゴヌクレオチドが、最大で 1 0、9、または 8 連結ヌクレオシドを有するセグメントを含む、請求項 1 ～ 3、もしくは 7 に記載の化合物または請求項 5 ～ 7 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9】

前記オリゴヌクレオチドが、最大で 7 連結ヌクレオシドを有するセグメントを含む、請求項 1 ～ 3 もしくは 7 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 4 ～ 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 0】

前記オリゴヌクレオチドが、最大で 6、5、4、3、または 2 連結ヌクレオシドを有するセグメントを含む、請求項 1 ～ 3 もしくは 7 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 1】

前記オリゴヌクレオチドのあらゆるセグメントが、最大で 7 連結ヌクレオシドを含む、請求項 1 ～ 3 もしくは 7 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1～1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9～3 7 9 2、配列番号 5 0 6 6～5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8～5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9～5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5～5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 8 5 % 同一性を共有する配列を含む、請求項 7～1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 3】

前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1～1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9～3 7 9 2、配列番号 5 0 6 6～5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8～5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9～5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5～5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 9 0 % 同一性を共有する配列を含む、請求項 7～1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 1 4】

前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1～1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9～3 7 9 2、配列番号 5 0 6 6～5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8～5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9～5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5～5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 9 5 % 同一性を共有する配列を含む、請求項 7～1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 5】

前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1～1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9～3 7 9 2、配列番号 5 0 6 6～5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8～5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9～5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5～5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と 1 0 0 % 同一性を共有する配列を含む、請求項 7～1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

20

【請求項 1 6】

前記オリゴヌクレオチドが、最大で 1 1 連結ヌクレオシドまたは最大で 7 連結ヌクレオシドを有するセグメントを含み、および前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1～1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9～3 7 9 2、配列番号 5 0 6 6～5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8～5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9～5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5～5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 8 5 % 同一性を共有する配列を含む、請求項 7～1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

30

【請求項 1 7】

前記オリゴヌクレオチドが、最大で 6、5、4、3、または 2 連結ヌクレオシドを有するセグメントを含み、および前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1～1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9～3 7 9 2、配列番号 5 0 6 6～5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8～5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9～5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5～5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 8 5 % 同一性を共有する配列を含む、請求項 1 6 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 8】

前記オリゴヌクレオチドが、最大で 6、5、4、3、または 2 連結ヌクレオシドを有するセグメントを含み、および前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1～1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9～3 7 9 2、配列番号 5 1 6 8～5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9～5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5～5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 9 0 % 同一性を共有する配列を含む、請求項 1 6 または 1 7 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 1 9】

前記オリゴヌクレオチドが、長さが少なくとも 1 8、少なくとも 1 9、少なくとも 2 0、少なくとも 2 1、少なくとも 2 2、少なくとも 2 3、少なくとも 2 4、または少なくとも 2 5 オリゴヌクレオチド単位である、請求項 1～1 8 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

50

【請求項 20】

長さが少なくとも 19 オリゴヌクレオチド単位である、請求項 19 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 21】

前記スペーサーが、ヌクレオチド塩基に連結することが不可能である非糖置換基を含むヌクレオシド置き換え基である、請求項 1～3 および 5～20 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 22】

前記スペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 10 位と 15 位の間に位置する、請求項 21 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 23】

前記スペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 7 位と 11 位の間に位置する、請求項 21 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 24】

前記オリゴヌクレオチドが第 2 のスペーサーをさらに含み、前記第 2 のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 14 位と 22 位の間に位置する、請求項 21 または 23 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 25】

前記スペーサーおよび第 2 のスペーサーが、オリゴヌクレオチドにおいて少なくとも 5 核酸塩基、少なくとも 6 核酸塩基、または少なくとも 7 核酸塩基離れている、請求項 24 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

20

【請求項 26】

前記スペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 7 位と 9 位の間に位置し、前記第 2 のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 15 位と 18 位の間に位置する、請求項 24 または 25 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 27】

前記スペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 8 位に位置し、前記第 2 のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 16 位に位置する、請求項 24～26 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 28】

前記オリゴヌクレオチドが、第 3 のスペーサーをさらに含み、前記第 3 のスペーサーが前記オリゴヌクレオチドの 21 位と 24 位の間に位置する、請求項 24～27 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

30

【請求項 29】

前記スペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 2 位と 5 位の間に位置する、請求項 21 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 30】

前記オリゴヌクレオチドが、第 2 のスペーサーをさらに含み、前記第 2 のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 8 位と 12 位の間に位置する、請求項 29 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 31】

前記オリゴヌクレオチドが、第 3 のスペーサーをさらに含み、前記第 3 のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 18 位と 22 位の間に位置する、請求項 30 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 32】

前記オリゴヌクレオチドが、第 2 のスペーサーおよび第 3 のスペーサーをさらに含み、前記 3 つのスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの各セグメントが最大で 7 連結ヌクレオシドを有するように、前記オリゴヌクレオチドにおける位置に位置する、請求項 21 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 33】

50

前記 3 つのスペーサーの少なくとも 2 つがグアニン核酸塩基に隣接する、請求項 3 2 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 4】

前記 3 つのスペーサーの少なくとも 2 つの各々が、グアニン核酸塩基の直前にある、請求項 3 3 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 5】

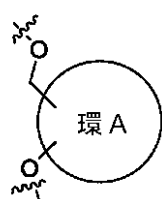
前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、非糖置換基を含むヌクレオシド置き換え基であり、前記非糖置換基が、ケトン、アルデヒド、ケタール、ヘミケタール、アセタール、ヘミアセタール、アミナールまたはヘミアミナール部分を含有せず、ヌクレオチド塩基と共有結合を形成することが不可能である、請求項 2 1～3 4 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 3 6】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (X)：

【化 1】



式 (X)

20

によって独立して表され、式中

環 A は、必要に応じて置換された 4～8 員の単環式シクロアルキル基、または 4～8 員の単環式ヘテロシクリル基であり、前記ヘテロシクリル基は、O、S および N から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有し、但し A は、核酸塩基と共有結合することが不可能であり；および

【化 2】



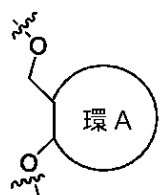
30

記号は、ヌクレオシド間連結との接続点を表す、請求項 2 1～3 4 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 7】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (X a)：

【化 3】



式 (Xa)

40

によって独立して表される、請求項 3 6 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 8】

環 A が、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルから選択される必要に応じて置換された 4～8 員の単環式シクロアルキル基；またはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1，4-ジオキサニル、パイロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびアゼパニルか

50

ら選択される 4～8 員の単環式ヘテロシクリル基である、請求項 36 または 37 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 39】

環 A がテトラヒドロフランルである、請求項 38 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 40】

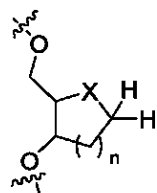
環 A がテトラヒドロピラニルである、請求項 38 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 41】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 I：

10

【化 4】



式 (I)

によって独立して表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択され；ならびに

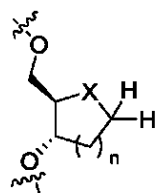
20

n は、0、1、2、または 3 である、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 42】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 I'：

【化 5】



式 (I')

30

によって独立して表され、式中

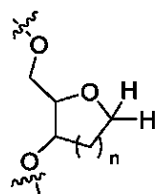
X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択され；ならびに

n は、0、1、2、または 3 である、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 43】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (Ia)：

【化 6】



式 (Ia)

40

によって独立して表され、式中

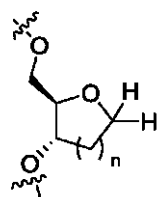
n は、0、1、2、または 3 である、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 44】

50

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (I a') :

【化 7】



式 (Ia')

10

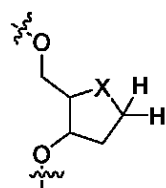
によって独立して表され、式中

n は、0、1、2、または 3 である、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 45】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 II :

【化 8】



式 (II)

20

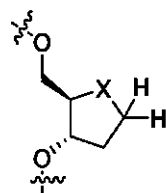
によって独立して表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 46】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 II' :

【化 9】



式 (II')

30

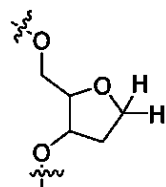
によって独立して表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 47】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (Iia) :

【化 10】



式 (Iia)

40

によって独立して表される、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリ

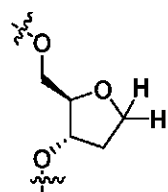
50

ゴヌクレオチド。

【請求項 48】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (I i a') :

【化 11】



式 (Iia')

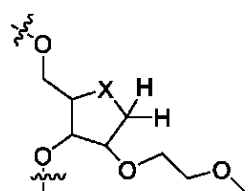
10

によって独立して表される、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 49】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (II i) :

【化 12】



式 (IIi)

20

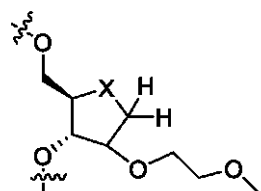
によって独立して表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 50】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (II i') :

【化 13】



式 (IIi')

30

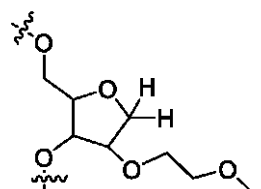
によって独立して表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 51】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (II i b) :

【化 14】



式 (IIib)

40

によって独立して表される、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリ

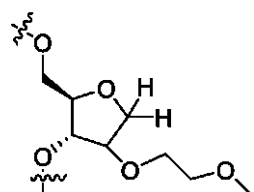
50

ゴヌクレオチド。

【請求項 5 2】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (II i b') :

【化 1 5】



式 (IIib')

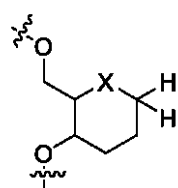
10

によって独立して表される、請求項 2 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 5 3】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 III :

【化 1 6】



式 (III)

20

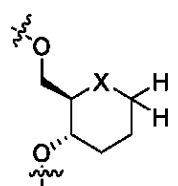
によって独立して表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 2 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 5 4】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 III' :

【化 1 7】



式 (III')

30

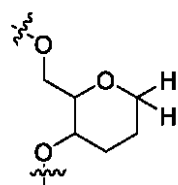
によって独立して表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 2 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 5 5】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、独立して式 (III a) :

【化 1 8】



式 (IIIa)

40

によって表される、請求項 2 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレ

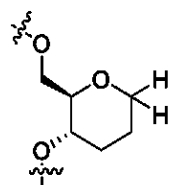
50

オチド。

【請求項 56】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (IIIa') :

【化 19】



式 (IIIa')

10

によって独立して表される、請求項 21～34 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 57】

前記オリゴヌクレオチドが、ロックド核酸 (LNA) をさらに含む、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 58】

前記ロックド核酸 (LNA) が、前記オリゴヌクレオチドの 4、7、9、12、15、または 20 位の 1 つに位置する、請求項 57 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 59】

前記スペーサーを含む前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 10% の GC 含有量を有する、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 60】

前記スペーサーを含む前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 20% の GC 含有量を有する、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 61】

前記スペーサーを含む前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 25% の GC 含有量を有する、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 62】

前記スペーサーを含む前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 30% の GC 含有量を有する、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 63】

前記スペーサーを含む前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 40% の GC 含有量を有する、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 64】

前記スペーサーを含む前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも 50% の GC 含有量を有する、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 65】

前記オリゴヌクレオチドが、長さが 12～40 オリゴヌクレオチド単位の間である、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 66】

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つ (すなわち、1 つまたは複数) のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から

20

30

40

50

独立して選択される、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 67】

前記オリゴヌクレオチドの3位または4位の塩基を連結する1つまたは複数のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結である、請求項1～66のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 68】

前記オリゴヌクレオチドの3位または4位の塩基を連結する1つのヌクレオシド連結のみが、ホスホジエステル連結である、請求項67に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 69】

前記オリゴヌクレオチドの3位および4位の両方の位置の塩基を連結するヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結である、請求項1～66のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 70】

前記オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直前の1つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項1～66のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 71】

前記オリゴヌクレオチドにおける前記スペーサーの直前の前記塩基のみが、ホスホジエステル結合を通して前記スペーサーに連結されている、請求項70に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

20

【請求項 72】

前記オリゴヌクレオチドにおける前記スペーサーの直前の前記塩基が、ホスホジエステル結合を通してさらに前の塩基にさらに連結されている、請求項71に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 73】

前記オリゴヌクレオチドが第2のスペーサーを含み、前記第2のスペーサーの直前の塩基が、ホスホジエステル結合を通してさらに前の塩基に連結されている、請求項71に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

30

【請求項 74】

前記オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直後の1つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項1～66のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 75】

前記オリゴヌクレオチドにおける前記スペーサーの直後の前記塩基のみが、ホスホジエステル結合を通して前記スペーサーに連結されている、請求項74に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 76】

前記オリゴヌクレオチドにおける前記スペーサーの直前の2個の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項70に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 77】

前記オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直前の1つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結され、および前記オリゴヌクレオチドにおける前記スペーサーの直後の1つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項1～66のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 78】

前記スペーサーの直前の1個の塩基および前記スペーサーの直後の1個の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項77に記載の化合物またはオリゴヌク

50

レオチド。

【請求項 79】

前記オリゴヌクレオチドが第2のスペーサーを含み、および前記オリゴヌクレオチドにおける前記第2のスペーサーの直前の1つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結され、および前記オリゴヌクレオチドにおける前記第2のスペーサーの直後の1つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項77または78に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 80】

前記第2のスペーサーの直前の1個の塩基および前記第2のスペーサーの直後の1個の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項79に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 81】

前記オリゴヌクレオチドが、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を含み、前記塩基の範囲が少なくとも2個の塩基を含む、請求項1～66のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 82】

前記オリゴヌクレオチドが、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を含み、前記塩基の範囲が少なくとも5個の塩基を含む、請求項1～66のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 83】

前記オリゴヌクレオチドが、2つまたはそれより多くのスペーサーを含み、および前記塩基の範囲が、前記少なくとも2つのスペーサーの間に配置されている、請求項81または82に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

20

【請求項 84】

配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも90%同一性を共有する核酸塩基配列を含むオリゴヌクレオチドを含む化合物。

【請求項 85】

配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、または配列番号5168～5202のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも90%同一性を共有する核酸塩基配列を含むオリゴヌクレオチド。

30

【請求項 86】

前記核酸塩基配列が、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも95%同一性を共有する、請求項84に記載の化合物または請求項84もしくは85に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 87】

前記核酸塩基配列が、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも100%同一性を共有する、請求項84に記載の化合物、または請求項84もしくは85に記載のオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 88】

前記オリゴヌクレオチドが、19mer、21mer、23mer、または25merのいずれか1つである、請求項67～87のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 89】

前記オリゴヌクレオチドの1つまたは複数のヌクレオシド間連結が、修飾ヌクレオシド

50

間連結である、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 90】

前記オリゴヌクレオチドの前記修飾ヌクレオシド間連結が、ホスホロチオエート連結である、請求項 89 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 91】

前記オリゴヌクレオチドの全てのヌクレオシド間連結が、ホスホロチオエート連結である、請求項 89 または 90 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 92】

前記ホスホロチオエート連結が、R_p 立体配置または S_p 立体配置の一方である、請求項 90 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 93】

前記オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの修飾糖部分を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 94】

前記修飾糖部分が、2'-OMe 修飾糖部分、二環式糖部分、2'-O-(2-メトキシエチル) (2'-MOE)、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸 (LNA)、拘束されたエチル 2'-4' 架橋核酸 (cEt)、S-cEt、tcDNA、ヘキシトール核酸 (HNA)、および三環式アナログ (例えば、tcDNA) の 1 つである、請求項 93 に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 95】

前記オリゴヌクレオチドが、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 30%、40%、50%、60%、70%、80%、または 90% 増加を示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 96】

前記オリゴヌクレオチドが、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 100% 増加を示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 97】

前記オリゴヌクレオチドが、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 200% 増加を示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 98】

前記オリゴヌクレオチドが、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 300% 増加を示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 99】

前記オリゴヌクレオチドが、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 400% 増加を示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 100】

前記全長の UNC13A タンパク質の増加が、TDP-43 アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して達成される全長の UNC13A タンパク質レベルの低減と比較して測定される、請求項 95～99 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 101】

前記オリゴヌクレオチドが、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または 100% レスキューを示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 102】

前記オリゴヌクレオチドが、ミスプライミングされた UNC13A 転写物の少なくとも 50%、60%、70%、80%、または 90% 低減を示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 103】

それを必要とする患者における神経疾患および／または神経障害を処置する方法であっ

10

20

30

40

50

て、請求項 1～102 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチドを前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 104】

前記神経疾患が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭型認知症（FTD）、FTD を伴う ALS、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病、進行性核上麻痺（PSP）、脳外傷、脊髄損傷、大脳皮質基底核変性症（CBD）、神経損傷（例えば、腕神経叢損傷）神経障害（例えば、化学療法誘発性神経障害）、TDP 43 タンパク質症（例えば、慢性外傷性脳症、ペリー症候群、アルツハイマー病に関連するレビー小体型認知症、認知症を伴うまたは伴わないパーキンソン病、辺縁系優位型加齢性 TDP-43 脳症（LATE））、てんかん、硬化を伴う脳加齢関連 TDP-43（Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis）（CARTS）、顔面発症感覚運動ニューロノパチー、グアムパーキンソン認知症複合、多系統タンパク質症、CTE、および自閉症などのシナプス疾患からなる群から選択される、請求項 103 に記載の方法。

10

【請求項 105】

前記神経疾患が ALS である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 106】

前記神経疾患が FTD である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 107】

前記神経疾患が FTD を伴う ALS である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 108】

前記神経疾患が AD である、請求項 104 に記載の方法。

20

【請求項 109】

前記神経疾患が PD である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 110】

前記神経障害が、化学療法誘発性神経障害である、請求項 103 に記載の方法。

【請求項 111】

ニューロンの軸索伸長および／または再生を回復させる方法であって、前記ニューロンを請求項 1～102 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチドに曝露することを含む方法。

【請求項 112】

ニューロンにおける UNC13A の発現および／または機能を増加させる、促進する、安定化させる、または維持する方法であって、細胞を請求項 1～102 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチドに曝露することを含む方法。

30

【請求項 113】

前記ニューロンが運動ニューロンである、請求項 111 または 112 に記載の方法。

【請求項 114】

前記ニューロンが脊髄ニューロンである、請求項 111 または 112 に記載の方法。

【請求項 115】

前記ニューロンが、神経疾患および／または神経障害の処置を必要とする患者のニューロンである、請求項 111～114 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 116】

前記神経障害が、化学療法誘発性神経障害である、請求項 115 に記載の方法。

【請求項 117】

前記曝露することが、*in vivo* または *ex vivo* で実施される、請求項 111～116 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 118】

前記曝露することが、それを必要とする患者に前記オリゴヌクレオチドを投与することを含む、請求項 111～116 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 119】

前記オリゴヌクレオチドが、局所、非経口、髄腔内、視床内、大槽内、経口、直腸、頬

50

側、舌下、膣、肺、気管内、鼻腔内、経皮、十二指腸内、または脳室内に投与される、請求項 1 1 1 ～ 1 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

前記オリゴヌクレオチドが経口投与される、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記オリゴヌクレオチドの治療有効量が、髄腔内、視床内、または大槽内に投与される、請求項 1 1 1 ～ 1 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記患者がヒトである、請求項 1 1 1 ～ 1 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

請求項 1 ～ 1 0 2 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 4】

局所、髄腔内、視床内、大槽内、脳室内、非経口、経口、肺、気管内、鼻腔内、経皮、直腸、頬側、舌下、膣、または十二指腸内投与にとって好適である、請求項 1 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 5】

それを必要とする患者における神経疾患または神経障害を処置する方法であって、請求項 1 2 3 または 1 2 4 に記載の医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項 1 2 6】

前記神経疾患が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭型認知症（FTD）、FTD を伴う ALS、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、認知症を伴うパーキンソン病、レビー小体型認知症、シヌクレイン症、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上麻痺（PSP）、脳外傷、脊髄損傷、結節性硬化症、ピック病、タウオパチー、原発性年齢関連タウオパチー、ダウン症候群、てんかん／発作障害、うつ、外傷性脳損傷（TBI）、慢性外傷性脳症（CTE）、HIV 関連神経認知障害（HAND）、多系統萎縮症、健忘型軽度認知障害、大脳皮質基底核変性症（CBD）および／または化学療法誘発性神経障害などの神経障害、脊髄小脳失調症（SCA）、SCA 2 型、脊髄性筋萎縮症（SMA）、パーキンソニズム、ニーマンピック病 C 型（NPC）、シャルコーマリートゥース病（CMT）、ムコ多糖症 II 型（MPSIIA）、ムコリピドーシス IV 型、GM1 ガングリオシドーシス、封入体筋炎（sIBM）、ヘノッホシェーライン紫斑病（HSP）、辺縁系優位型加齢性 TDP-43 脳症（LATE）、硬化を伴う脳加齢関連 TDP-43（Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis）（CARTS）、ゴーシェ病、および顔面発症感覚運動ニューロパチー、グアムパーキンソン認知症複合、多系統タンパク質症、ペリー病、および自閉症などのシナプス疾患からなる群から選択される、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記神経疾患が ALS である、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記神経疾患が FTD である、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記神経疾患が FTD を伴う ALS である、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記神経疾患が AD である、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記神経疾患が PD である、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記神経障害が、化学療法誘発性神経障害である、請求項 1 2 5 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3 3】

前記医薬組成物が、局所、非経口、経口、肺、直腸、頬側、舌下、膣、気管内、鼻腔内、大槽内、髄腔内、視床内、経皮、十二指腸内、または脳室内に投与される、請求項 1 2 5～1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記医薬組成物が、髄腔内、視床内、または大槽内に投与される、請求項 1 2 5～1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記オリゴヌクレオチドの治療有効量が、髄腔内、視床内、または大槽内に投与される、請求項 1 2 5～1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 3 6】

前記患者がヒトである、請求項 1 2 5～1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

それを必要とする患者における神経疾患を処置する方法であって、最大で 7 連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号 1～1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9～3 7 9 2、配列番号 5 0 6 6～5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8～5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9～5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5～5 2 9 2 のいずれか 1 つと少なくとも 8 5 % 同一性を共有し；

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート結連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または

20

少なくとも 1 つ（すなわち、1 つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、必要に応じて前記オリゴヌクレオチドがスペーサーをさらに含む、方法。

30

【請求項 1 3 8】

それを必要とする患者における筋萎縮性側索硬化症（ALS）を処置する方法であって、最大で 7 連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号 1～1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9～3 7 9 2、配列番号 5 0 6 6～5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8～5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9～5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5～5 2 9 2 のいずれか 1 つと少なくとも 8 5 % 同一性を共有し；

40

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結

50

、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステルの連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または

少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、

必要に応じて、前記オリゴヌクレオチドがスパーサーをさらに含む、方法。

10

【請求項139】

それを必要とする患者における前頭側頭型認知症（FTD）を伴うアルツハイマー病（AD）を処置する方法であって、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステルの連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステルの連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステルの連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または

20

少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、

30

必要に応じて、前記オリゴヌクレオチドがスパーサーをさらに含む、方法。

【請求項140】

それを必要とする対象における前頭側頭型認知症（FTD）を処置する方法であって、前記方法が、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、および前記オリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；

40

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステルの連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステルの連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステルの連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から

50

独立して選択され、ならびに／または

少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、

必要に応じて、前記オリゴヌクレオチドがスペーサーをさらに含む、方法。

【請求項141】

それを必要とする患者における前頭側頭型認知症（FTD）を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS）を処置する方法であって、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または

少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、

必要に応じて、前記オリゴヌクレオチドが、スペーサーをさらに含む、方法。

【請求項142】

前記オリゴヌクレオチドの3位または4位の塩基を連結するヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結である、請求項137～141のいずれか一項に記載の方法。

【請求項143】

前記オリゴヌクレオチドの3位または4位の塩基を連結する1つのヌクレオシド連結のみが、ホスホジエステル連結である、請求項142に記載の方法。

【請求項144】

前記オリゴヌクレオチドの3位および4位の両方の塩基を連結するヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結である、請求項137～141のいずれか一項に記載の方法。

【請求項145】

前記オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直前の1つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項137～141のいずれか一項に記載の方法。

【請求項146】

前記オリゴヌクレオチドにおける前記スペーサーの直前の塩基のみが、ホスホジエステル結合を通して前記スペーサーに連結されている、請求項145に記載の方法。

【請求項147】

前記オリゴヌクレオチドにおける前記スペーサーの直前の塩基が、ホスホジエステル結

合を通してさらに前の塩基にさらに連結されている、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

前記オリゴヌクレオチドが第 2 のスパーサーを含み、前記第 2 のスパーサーの直前の塩基が、ホスホジエステル結合を通してさらに前の塩基に連結されている、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直後の 1 つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項 1 3 7 ~ 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

前記オリゴヌクレオチドにおける前記スパーサーの直後の塩基のみが、ホスホジエステル結合を通して前記スパーサーに連結されている、請求項 1 4 9 に記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記オリゴヌクレオチドにおける前記スパーサーの直前の 2 個の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、1 3 7 ~ 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直前の 1 つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結され、および前記オリゴヌクレオチドにおける前記スパーサーの直後の 1 つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項 1 3 7 ~ 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

前記スパーサーの直前の 1 個の塩基および前記スパーサーの直後の 1 個の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項 1 5 2 に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

前記オリゴヌクレオチドが第 2 のスパーサーを含み、および前記オリゴヌクレオチドにおける前記第 2 のスパーサーの直前の 1 つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結され、および前記オリゴヌクレオチドにおける前記第 2 のスパーサーの直後の 1 つまたは複数の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項 1 5 2 または 1 5 3 に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記第 2 のスパーサーの直前の 1 つ個の塩基および前記第 2 のスパーサーの直後の 1 個の塩基が、ホスホジエステル結合を通して連結されている、請求項 1 5 4 に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記オリゴヌクレオチドが、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を含み、前記塩基の範囲が少なくとも 2 個の塩基を含む、請求項 1 3 7 ~ 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記オリゴヌクレオチドが、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を含み、前記塩基の範囲が少なくとも 5 個の塩基を含む、請求項 1 3 7 ~ 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記オリゴヌクレオチドが、2 つまたはそれより多くのスパーサーを含み、および前記塩基の範囲が、少なくとも 2 つのスパーサーの間に配置されている、請求項 1 5 6 または 1 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記オリゴヌクレオチドが、1 9 m e r、2 1 m e r、2 3 m e r、または 2 5 m e r のいずれか 1 つである、請求項 1 4 2 ~ 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つまたは複数）のヌクレオシド間連結が、ホスホロチオエート連結である、請求項 1 3 7 ~ 1 4 1 のいずれか一項に記

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 161】

前記オリゴヌクレオチドの全てのヌクレオシド間連結が、ホスホロチオエート連結である、請求項 137～141 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 162】

オリゴヌクレオチドおよび薬学的に許容される賦形剤であって、前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 5057～5065 または配列番号 5206～5208 のいずれか 1 つ、その 90 % 同一性を有する配列の等しい長さの部分、またはその 15～50 連続核酸塩基部分に対して少なくとも 85 % 相補的である配列を含み、必要に応じて前記オリゴヌクレオチドがスパーサーを含み、および前記オリゴヌクレオチドが、免疫媒介性脱髄疾患の細胞またはヒト患者において機能的 UNC13A を翻訳することが可能な UNC13A mRNA の発現、ならびに／または UNC13A タンパク質の活性および／もしくは機能を増加、回復、または安定化させることが可能であり、ならびに発現および／または活性および／または機能の増加、回復、または安定化のレベルが、免疫媒介性脱髄疾患の処置のための医薬としての前記オリゴヌクレオチドの使用にとって十分である、オリゴヌクレオチドおよび薬学的に許容される賦形剤。

10

【請求項 163】

前記オリゴヌクレオチドが、1 つまたは複数のキラル中心および／または二重結合を含む、請求項 103～122 もしくは 125～161 のいずれか一項に記載の方法、請求項 123 もしくは 124 に記載の医薬組成物、または請求項 1～102 もしくは 162 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

20

【請求項 164】

前記オリゴヌクレオチドが、幾何異性体、エナンチオマー、およびジアステレオマーから選択される立体異性体として存在する、請求項 103～122、125～161、もしくは 163 のいずれか一項に記載の方法、請求項 123、124、もしくは 163 に記載の医薬組成物、または請求項 1～102 もしくは 162～163 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 165】

それを必要とする患者における神経疾患および／または神経障害を処置する方法であって、請求項 123 または 124 に記載の医薬組成物の治療有効量を、第 2 の治療剤と組み合わせ、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

30

【請求項 166】

前記第 2 の治療剤が、前記神経疾患を処置するために、リルゾール (Rilutek)、Prime C、エダラボン (Radicala)、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミン、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗精神病薬、コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、AMX0035 (ELYBRIO)、ZILUCOPLAN (RA101495)、プリドピジン、デュアル AON 髄腔内投与 (例えば、BII B067、BII B078、および BII B105)、BII B100、レボドパ／カルビドパ、ドーパミン作動剤 (例えば、ロピニロール、プラミペキソール、ロチゴチン)、メドロキシプロゲステロン、KCNQ2/KCNQ3 開口剤 (例えば、レチガビン、XEN1101、または QRL-101)、生物活性足場、抗痙攣剤、および精神刺激剤、療法 (例えば、呼吸ケア、理学療法、作業療法、言語聴覚療法、栄養補給から選択される)、深部脳刺激、レボドパおよびカルビドパ (duopa、rytary、Sinemet、inbrija)、イストラデフィリン (nourianz)、サフィナミド (xadago)、プラミペキソール (Mirapex)、ロチゴチン (neupro)、ロピニロール (requip)、アマンタジン (gocovri、Symmetrel、osmolex)、ベンストロピン (Cogentin)、トリヘキシフェニジル (artane)、セレギリン (eldepryl、zelapar)、ラサギリン、エンタカボン (comtan)、オピカボン (ongentys)、トルカボン (tasmar)、アポモルフィン (apokyn、kynmobi)、エキセナチド、霊芝、BI

40

50

IB054、BIIIB094、カフェイン、サリゾタン、胎児ドーパミン細胞移植、アデュカヌマブ (Aduhlem)、メマンチン (Namenda)、ドネペジル (Aricapt)、リバスチグミン (Exelon)、ガランタミン (razadyne)、Namzaric、スボレキサント (belsomra)、レカネマブ、オランザピン (Zyprexa)、クエチアピン (Seroquel)、SSRI (シタロプラム (Cipramil)、ダボキセチン (Priligy)、エスシタロプラム (Ciprallex)、フルオキセチン (ProzacまたはOxactin)、フルボキサミン (Faverin)、パロキセチン (Seroxat)、セルトラリン (Lustral)、ボルチオキセチン (Brintellix))、ジバルプロエクスナトリウム (Depakote)、カルバマゼピン (Tegretol)、メドロキシプロゲステロン (medroxyprogesterone)、ブリバラセタム (briviate)、カンナビジオール (epidiolex)、カルバマゼピン (carbatrol、Tegretol)、セノバメート (xcopri)、ジアゼパム (valium)、ロラゼパム (Ativan)、クロナゼパム (klonopin)、エスリカルバゼピン (aptiom)、エトスクシミド (zarontin)、フェルバメート (felbatol)、フェンフルラミン (fintepla)、ラコサミド (VIMPAT)、ラモトリジン (Lamictal)、レベチラセタム (Keppra)、オクスカルバゼピン (oxtellar xr、Trileptal)、ペランパネル (fycompa)、フェノバルビタール、フェニトイン (dilantin)、プレガバリン (Lyrica)、チアガビン (gabitril)、トピラメート (topamax)、バルプロエート (depakene、depakote)、および／またはゾニサミド (zonegran) から選択される、請求項165に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項167】

それを必要とする患者における神経疾患および／または神経障害を処置する方法であって、請求項123または124に記載の医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含み、前記オリゴヌクレオチドの少なくとも1つのヌクレオシド連結が、非天然の連結であり、必要に応じて前記オリゴヌクレオチドがスペーサーを含み、および前記オリゴヌクレオチドが、コレステロール、リポ酸、パントテン酸、ポリエチレングリコール、および血液脳関門を通過する抗体から選択される標的化またはコンジュゲート部分をさらに含む、方法。

【請求項168】

前記スペーサーが、ヌクレオチド塩基に連結することが不可能である非糖置換基を含むヌクレオシド置き換え基である、請求項103～122、125～161、または163～167のいずれか一項に記載の方法。

【請求項169】

前記スペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの10位と15位の間に位置する、請求項168に記載の方法。

【請求項170】

前記スペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの7と11位の間に位置する、請求項168に記載の方法。

【請求項171】

前記オリゴヌクレオチドが第2のスペーサーをさらに含み、前記第2のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの14位と22位の間に位置する、請求項168または170に記載の方法。

【請求項172】

前記スペーサーおよび前記第2のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドにおいて少なくとも5核酸塩基、少なくとも6核酸塩基、または少なくとも7核酸塩基離れている、請求項171に記載の方法。

【請求項173】

前記スペーサーが前記オリゴヌクレオチドの7位と9位の間に位置し、前記第2のスペー

ーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 15 位と 18 位の間に位置する、請求項 171 または 172 に記載の方法。

【請求項 174】

前記スペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 8 位に位置し、前記第 2 のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 16 位に位置する、請求項 171～173 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 175】

前記オリゴヌクレオチドが、第 3 のスペーサーをさらに含み、前記第 3 のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 21 位と 24 位の間に位置する、請求項 171～174 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 176】

前記スペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 2 位と 5 位の間に位置する、請求項 168 に記載の方法。

【請求項 177】

前記オリゴヌクレオチドが、第 2 のスペーサーをさらに含み、前記第 2 のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 8 位と 12 位の間に位置する、請求項 176 に記載の方法。

【請求項 178】

前記オリゴヌクレオチドが、第 3 のスペーサーをさらに含み、前記第 3 のスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの 18 位と 22 位の間に位置する、請求項 177 に記載の方法。

20

【請求項 179】

前記オリゴヌクレオチドが、第 2 のスペーサーおよび第 3 のスペーサーをさらに含み、前記 3 つのスペーサーが、前記オリゴヌクレオチドの各セグメントが最大で 7 連結ヌクレオシドを有するように、前記オリゴヌクレオチドの位置に位置する、請求項 168 に記載の方法。

【請求項 180】

前記 3 つのスペーサーの少なくとも 2 つがグアニン核酸塩基に隣接している、請求項 179 に記載の方法。

【請求項 181】

前記 3 つのスペーサーの少なくとも 2 つの各々がグアニン核酸塩基の直前にある、請求項 180 に記載の方法。

30

【請求項 182】

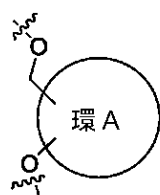
前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、非糖置換基を含むヌクレオシド置き換え基であり、前記非糖置換基が、ケトン、アルデヒド、ケタール、ヘミケタール、アセタール、ヘミアセタール、アミナール、またはヘミアミナール部分を含有せず、ヌクレオチド塩基と共有結合を形成することが不可能である、請求項 168～181 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 183】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (X)：

【化 20】

40



式 (X)

によって独立して表され、式中

環 A は、必要に応じて置換された 4～8 員の単環式シクロアルキル基または 4～8 員の単環式ヘテロシクリル基であり、前記ヘテロシクリル基は、O、S および N から選択される

50

1つまたは2つのヘテロ原子を含有し、但しAは、核酸塩基と共有結合することが可能ではなく；および

【化21】

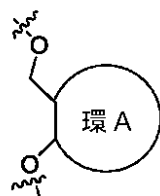


記号は、ヌクレオシド間連結との接続点を表す、請求項168～181のいずれか一項に記載の方法。

【請求項184】

前記第1、第2、または第3のスペーサーの各々が、式(Xa)：

【化22】



式(Xa)

10

20

によって独立して表される、請求項183に記載の方法。

【請求項185】

環Aが、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルから選択される必要に応じて置換された4～8員の単環式シクロアルキル基；またはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびアゼパニルから選択される4～8員の単環式ヘテロシクリル基である、請求項183または184に記載の方法。

【請求項186】

環Aがテトラヒドロフラニルである、請求項185に記載の方法。

30

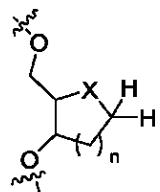
【請求項187】

環Aがテトラヒドロピラニルである、請求項185に記載の方法。

【請求項188】

前記第1、第2、または第3のスペーサーの各々が、式(I)：

【化23】



式(I)

40

によって独立して表され、式中

Xは、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択され；ならびに

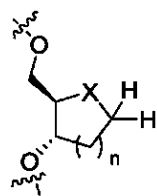
nは、0、1、2、または3である、請求項168～181のいずれか一項に記載の方法。

【請求項189】

前記第1、第2、または第3のスペーサーの各々が、式(I')：

50

【化 2 4】



式 (I')

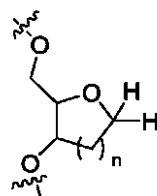
によって独立して表される、請求項 1 6 8 ～ 1 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 9 0】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (I a) :

【化 2 5】



式 (Ia)

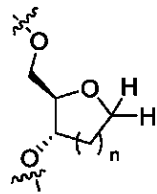
20

によって独立して表される、請求項 1 6 8 ～ 1 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 1】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (I a') :

【化 2 6】



式 (Ia')

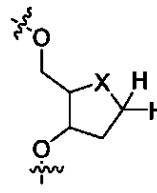
30

によって独立して表される、請求項 1 6 8 ～ 1 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 2】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 II :

【化 2 7】



式 (II)

40

によって独立して表され、式中

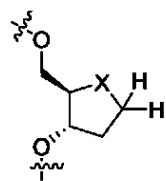
X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 1 6 8 ～ 1 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 3】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 II' :

50

【化 2 8】



式 (II')

によって独立して表され、式中

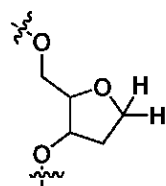
X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 194】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (Iia) :

【化 2 9】



式 (Iia)

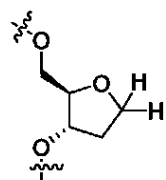
20

によって独立して表される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 195】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (Iia') :

【化 3 0】



式 (Iia')

30

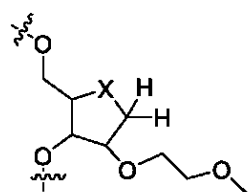
によって独立して表される、

請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 196】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (IIi) :

【化 3 1】



式 (IIi)

40

によって独立して表され、式中

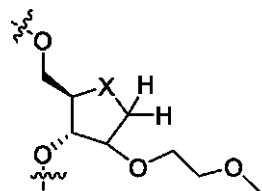
X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 197】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (IIi') :

50

【化 3 2】



式 (III')

によって独立して表され、式中

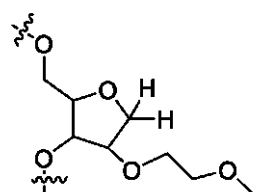
X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 198】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (IIib) :

【化 3 3】



式 (IIib)

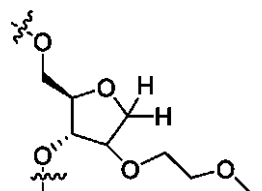
20

によって独立して表される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 199】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (IIib') :

【化 3 4】

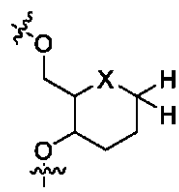


式 (IIib')

30

によって独立して表される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 III :

【化 3 5】



式 (III)

40

によって独立して表され、式中

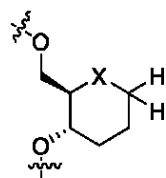
X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 200】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 III' :

50

【化 3 6】



式 (III')

によって独立して表され、式中

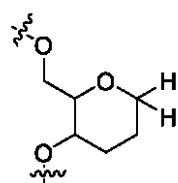
X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 201】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (IIIa) :

【化 3 7】



式 (IIIa)

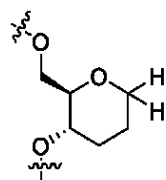
20

によって独立して表される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 202】

前記第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々が、式 (IIIa') :

【化 3 8】



式 (IIIa')

30

によって独立して表される、請求項 168 ～ 181 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 203】

前記スペーサーを含むオリゴヌクレオチドが、少なくとも 10% の GC 含有量を有する、請求項 168 ～ 202 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 204】

前記スペーサーを含むオリゴヌクレオチドが、少なくとも 20% の GC 含有量を有する、請求項 168 ～ 203 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 205】

前記スペーサーを含むオリゴヌクレオチドが、少なくとも 25% の GC 含有量を有する、請求項 168 ～ 204 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 206】

前記スペーサーを含むオリゴヌクレオチドが、少なくとも 30% の GC 含有量を有する、請求項 168 ～ 205 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 207】

前記スペーサーを含むオリゴヌクレオチドが、少なくとも 40% の GC 含有量を有する、請求項 168 ～ 206 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 208】

前記スペーサーを含むオリゴヌクレオチドが、少なくとも 50% の GC 含有量を有す

50

る、請求項 168～207 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 209】

前記オリゴヌクレオチドが、隠れエクソンを有する U N C 1 3 A 転写物の少なくとも 30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、または 90 % 低減を示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 210】

前記オリゴヌクレオチドが、隠れエクソンを有する U N C 1 3 A 転写物の少なくとも 100 % 低減を示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 211】

隠れエクソンを有する U N C 1 3 A 転写物の低減が、T D P 4 3 アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して検出される隠れエクソンを有する U N C 1 3 A 転写物のレベルと比較して測定される、請求項 200～201 のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【請求項 212】

前記オリゴヌクレオチドが、隠れエクソンを有する U N C 1 3 A 転写物の少なくとも 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または 100 % 低減を示す、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物またはオリゴヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、その各々が、全ての目的に関してその全体が参照により本明細書に組み込まれる、2021年12月3日に提出された米国仮特許出願第63/285,786号明細書、2022年6月8日に提出された米国仮特許出願第63/350,206号明細書、および2022年8月18日に提出された米国仮特許出願第63/398,987号明細書の利益を主張する。

【0002】

本出願は、全般的に、U N C 1 3 A スプライススイッチングアンチセンスオリゴヌクレオチド、特に U N C 1 3 A 転写物を標的とする1つまたは複数のスパーサーを有する U N C 1 3 A アンチセンスオリゴヌクレオチドによって神経疾患を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

運動ニューロン疾患は、脳による筋肉の随意運動を協調するニューロンである運動ニューロン機能の変性および死をもたらす神経疾患のクラスである。運動ニューロン疾患は、散発性または家族性であり得、上位運動ニューロンおよび／または下位運動ニューロンに影響を及ぼし得る。運動ニューロン疾患は、筋萎縮性側索硬化症、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、およびポストポリオ症候群を含む。

【0004】

筋萎縮性側索硬化症 (A L S) は、アメリカ合衆国において約 15,000 人に罹患する運動ニューロン疾患群である。A L S は、上位および下位運動ニューロンの変性および死によって特徴付けられ、随意筋制御の喪失をもたらす。運動ニューロンの死は、筋肉の線維束性収縮および萎縮を伴う。A L S の初期症状は、こむら返り、筋痙攣、筋弱化 (例えば、腕、脚、首、または横隔膜に影響を及ぼす)、不明瞭言語および鼻声、および咀嚼または嚥下困難を含む。発話、摂食、および呼吸にとって必要な運動を含む運動に対する強度および制御の喪失が最終的に起こる。疾患の進行は、体重減少、栄養不良、不安、うつ、肺炎のリスクの増加、こむら返り、神経障害、およびおそらく認知症を伴い得る。A L S と診断されたほとんどの個体は、最初の症状出現から 5 年以内に呼吸器不全のために死亡する。現在、A L S の有効な処置はない。

【0005】

A L Sは、全ての年齢の個体に起こるが、年齢55歳～75歳の間の個体において最も一般的であり、男性ではわずかに発生率が高い。A L Sは、散发性または家族性として特徴付けられ得る。散发性A L Sは、ランダムに起こるように思われ、A L Sの全ての発生率の90%より多くを占める。家族性A L Sは、A L Sの全ての発生率の5～10%を占める。

【0006】

F T Dは、脳の前頭葉および側頭葉のニューロンの喪失によって引き起こされる進行性の神経変性疾患スペクトラムを指す。F T Dは、認知症の一般的な形態の第3位（アルツハイマー病およびレビー小体認知症に次ぐ）であり、年齢65歳未満の個体における認知症の最も一般的な形態の第2位である。F T Dは、アメリカ合衆国において50,000～60,000人に罹患していると推定される。F T Dは、行動および人格の変化、ならびに言語機能障害によって特徴付けられる。F T Dの形態は、行動障害型F T D（b v F T D）、意味型原発性進行性失語（s v P P A）、および非流暢性進行性失語（n f v P P A）を含む。F T Dを伴うA L Sは、筋弱化、萎縮、線維束性収縮、痙性、言語障害（構音障害）、および嚥下不能（嚥下障害）などのA L Sの症状と共にF T Dに関連する症状によって特徴付けられる。個体は通常、F T Dのために5～10年以内に死亡するが、F T Dを伴うA L Sはしばしば、最初の症状出現から2～3年以内の死亡をもたらす。

【0007】

A L Sと同様に、F T D、またはF T Dを伴うA L Sの治療は知られておらず、いずれかの疾患の進行を防止または遅らせることが知られている治療もない。

【0008】

このように、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、前頭側頭型認知症（F T D）、F T Dを伴うA L S、アルツハイマー病（A D）、パーキンソン病（P D）、ハンチントン病、進行性核上麻痺（P S P）、脳外傷、脊髄損傷、大脳皮質基底核変性症（C B D）、神経損傷（例えば、腕神経叢損傷）、神経障害（例えば、化学療法誘発性神経障害）、T D P 4 3タンパク質症（例えば、慢性外傷性脳症、ペリー症候群、アルツハイマー病に関連するレビー小体型認知症、認知症を伴うまたは伴わないパーキンソン病、および辺縁系優位型加齢性T D P - 4 3脳症（L A T E））、てんかん、硬化を伴う脳加齢関連T D P - 4 3（C A R T S）、顔面発症感覚運動ニューロノパチー、グアムパーキンソン認知症複合、多系統タンパク質症、C T E、および自閉症などのシナプス疾患などの神経疾患を防止、改善、および処置することが可能な化合物および／または組成物を同定することが、差し迫って必要とされている。

【発明の概要】

【0009】

本明細書において、1つまたは複数のスペーサーを含み、U N C 1 3 A転写物の等しい長さの部分に対して少なくとも85%相補的である配列を含むオリゴヌクレオチドを記載する。一態様では、本開示は、U N C 1 3 A転写物（例えば、ミスプライミングされたU N C 1 3 A転写物）を標的とするU N C 1 3 Aオリゴヌクレオチドを提供する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、運動ニューロン疾患および／または神経障害を含む神経疾患を処置するための転写物を標的とする。例えば、U N C 1 3 Aオリゴヌクレオチドを使用して、P D、A L S、F T D、F T Dを伴うA L S、およびA Dを処置することができる。

【0010】

一態様では、本開示は、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つ、その90%同一性を有する配列の等しい長さの部分、またはその15～50連続核酸塩基部分に対して少なくとも85%相補的である配列を含む修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、非天然の連結である化合物を提供する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、スペーサーを含む。

【0011】

一態様では、本開示は、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つ、その90%同一性を有する配列の等しい長さの部分、またはその15～50連続核酸塩基部分に対して少なくとも85%相補的である配列を含む修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物であって、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が非天然の連結であり、さらにオリゴヌクレオチドがスペーサーを含む化合物を提供する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、最大で11連結ヌクレオシドを有するセグメントを含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、最大で10、9、または8連結ヌクレオシドを有するセグメントを含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含む。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、最大で6、5、4、3、または2連結ヌクレオシドを有するセグメントを含む。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドのあらゆるセグメントは、最大で7連結ヌクレオシドを含む。

10

【0012】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも85%同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも90%同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの等しい長さの部分と95%同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの等しい長さの部分と100%同一性を共有する配列を含む。

20

【0013】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、最大で11連結ヌクレオシドまたは最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含み、オリゴヌクレオチドは、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも85%同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、最大で6、5、4、3、または2連結ヌクレオシドを有するセグメントを含み、オリゴヌクレオチドは、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも85%同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、最大で6、5、4、3、または2連結ヌクレオシドを有するセグメントを含み、オリゴヌクレオチドは、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも90%

30

40

【0014】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、または少なくとも25オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも19オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、スペーサーは、ヌクレオチド塩基に連結することが不可能である非糖置換基を含むヌクレオシド置き換え基（replacement group）である。

【0015】

様々な実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの10位と15位の間に位置

50

する。様々な実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの 7 位と 11 位の間に位置する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの 14 位と 22 位の間に位置する第 2 のスペーサーをさらに含む。様々な実施形態では、スペーサーおよび第 2 のスペーサーは、オリゴヌクレオチドにおいて少なくとも 5 核酸塩基、少なくとも 6 核酸塩基、または少なくとも 7 核酸塩基離れている。様々な実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの 7 位と 9 位の間に位置し、第 2 のスペーサーは、オリゴヌクレオチドの 15 位と 18 位の間に位置する。様々な実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの 8 位に位置し、第 2 のスペーサーは、オリゴヌクレオチドの 16 位に位置する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第 3 のスペーサーをさらに含み、第 3 のスペーサーは、オリゴヌクレオチドの 21 位と 24 位の間に位置する。

10

【0016】

様々な実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの 2 位と 5 位の間に位置する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドはさらに、オリゴヌクレオチドの 8 位と 12 位の間に位置する第 2 のスペーサーをさらに含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの 18 位と 22 位の間に位置する第 3 のスペーサーをさらに含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第 2 のスペーサーおよび第 3 のスペーサーをさらに含み、3 つのスペーサーは、オリゴヌクレオチドの各セグメントが最大で 7 連結ヌクレオシドを有するようにオリゴヌクレオチドの位置に位置する。様々な実施形態では、3 つのスペーサーの少なくとも 2 つは、グアニン核酸塩基に隣接している。様々な実施形態では、3 つのスペーサーの少なくとも 2 つの各々は、グアニン核酸塩基の直前

20

【0017】

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、非糖置換基を含むヌクレオシド置き換え基であり、非糖置換基は、ケトン、アルデヒド、ケタール、ヘミケタール、アセタール、ヘミアセタール、アミナール、またはヘミアミナール部分を含有せず、ヌクレオチド塩基と共有結合を形成することが不可能である。

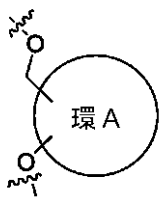
【0018】

ある特定の実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、式 (X) :

【0019】

【化 1】

30



式 (X)

によって独立して表され、式中

環 A は、必要に応じて置換された 4 ~ 8 員の単環式シクロアルキル基または 4 ~ 8 員の単環式ヘテロシクリル基であり、ヘテロシクリル基は、O、S、および N から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有し、但し A は、核酸塩基と共有結合を形成することが可能ではなく；および

40

【0020】

【化 2】



記号は、ヌクレオシド間連結との接続点を表す。

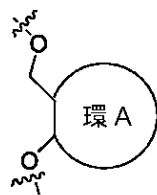
50

【0021】

様々な実施形態では、第1、第2、または第3のスペーサーの各々は、独立して式(Xa)：

【0022】

【化3】



式(Xa)

10

によって表される。

【0023】

一部の実施形態では、環Aは、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、およびシクロオクチルから選択される必要に応じて置換された4～8員の単環式シクロアルキル基；またはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびアゼパニルから選択される4～8員の単環式ヘテロシクリル基である。

【0024】

さらなる実施形態では、環Aはテトラヒドロフラニルである。

【0025】

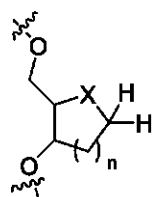
他の実施形態では、環Aはテトラヒドロピラニルである。

【0026】

様々な実施形態では、第1、第2、または第3のスペーサーの各々は、独立して式I：

【0027】

【化4】



式(I)

30

によって表され、式中

Xは、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択され；ならびに

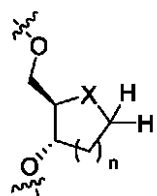
nは、0、1、2、または3である。

【0028】

様々な実施形態では、第1、第2、または第3のスペーサーの各々は、独立して式I'：

【0029】

【化5】



式(I')

50

によって表され、式中

X は、 $-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-$ から選択され；ならびに

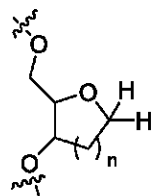
n は、0、1、2、または 3 である。

【0030】

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (I a)：

【0031】

【化 6】



式 (Ia)

10

によって表され、式中

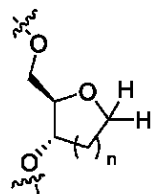
n は、0、1、2、または 3 である。

【0032】

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (I a')：

【0033】

【化 7】



式 (Ia')

20

30

によって表され、式中

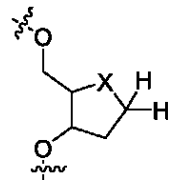
n は、0、1、2、または 3 である。

【0034】

ある特定の実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、式 II：

【0035】

【化 8】



式 (II)

40

によって独立して表され、式中

X は、 $-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-$ から選択される。

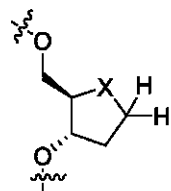
【0036】

さらなる実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 I'：

【0037】

50

【化 9】



式 (II')

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

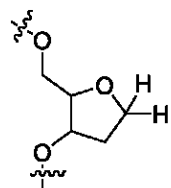
10

【0038】

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (Iia) :

【0039】

【化 10】



式 (Iia)

20

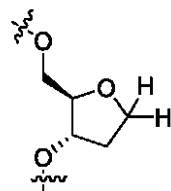
によって表される。

【0040】

さらなる実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (Iia') :

【0041】

【化 11】



式 (Iia')

30

によって表される。

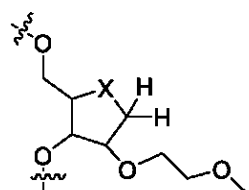
【0042】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (III) :

【0043】

【化 12】

40



式 (III)

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

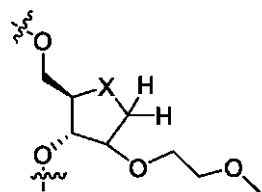
【0044】

50

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (II i') :

【0045】

【化13】



式 (IIi')

10

によって表され、式中

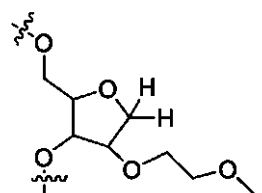
Xは、-CH₂-および-O-から選択される。

【0046】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (II i b) :

【0047】

【化14】



式 (IIib)

20

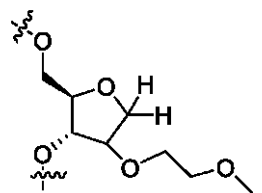
によって表される。

【0048】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (II i i b') :

【0049】

【化15】



式 (IIib')

30

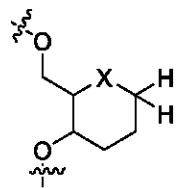
によって表される。

【0050】

様々な実施形態では、第1、第2、または第3のスペーサーの各々は、独立して式 II I :

【0051】

【化16】



式 (III)

40

によって表され、式中

Xは、-CH₂-および-O-から選択される。

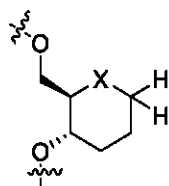
50

【 0 0 5 2 】

さらなる実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 I I ' :

【 0 0 5 3 】

【 化 1 7 】



式 (III')

10

によって表され、式中

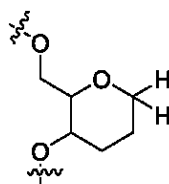
X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

【 0 0 5 4 】

一部の実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (I I a) :

【 0 0 5 5 】

【 化 1 8 】



式 (IIIa)

20

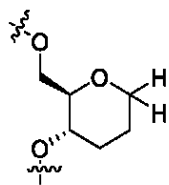
によって表される。

【 0 0 5 6 】

さらなる実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (I I I a ') :

【 0 0 5 7 】

【 化 1 9 】



式 (IIIa')

30

によって表される。

【 0 0 5 8 】

様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 10 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 20 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 25 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 30 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 40 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 50 % の G C 含有量を有する。

【 0 0 5 9 】

40

50

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが12～40オリゴヌクレオチド単位の間である。

【0060】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結は、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート（例えば、ホスホロジアミダートモルホリノ（PMO）、3'アミノリボース、または5'アミノリボースを含む）連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択される。

10

20

【0061】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの3位または4位の塩基を連結する1つまたは複数のヌクレオシド連結は、ホスホジエステル連結である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの3位または4位の塩基を連結する1つのヌクレオシド連結のみが、ホスホジエステル連結である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの3位および4位の両方の塩基を連結するヌクレオシド連結は、ホスホジエステル連結である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直前の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直前の塩基のみが、ホスホジエステル結合を通してスパーサーに連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直前の塩基は、ホスホジエステル結合を通してさらに前の塩基にさらに連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第2のスパーサーを含み、第2のスパーサーの直前の塩基は、ホスホジエステル結合を通してさらに前の塩基に連結されている。

30

40

【0062】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直後の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直後の塩基のみが、ホスホジエステル結合を通してスパーサーに連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直前の2個の塩基がホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直前の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結され、オリゴヌクレオチドにおけるスパーサーの直後の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、スパーサーの直前の1個の塩基およびスパーサーの直後の1個の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第2のスパーサーを含み、オリゴヌクレオチドにおける第2のスパーサーの直前の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結され、オリゴヌクレオチドにおける第2のスパーサーの直後の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、第2のスパーサーの直前の1個の塩基および第2のスパーサーの直後の1個の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を含み、塩基の範囲は少なくとも2個の塩基を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を含み、塩基の範囲は少なくとも5個の塩基を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、2つまたはそれより多くのスパーサーを含み、塩基の範囲は、少なくとも2つのスパーサーの間に配置されている。

【0063】

50

加えて、本明細書において、配列番号 1～1264、配列番号 2529～3792、配列番号 5066～5166、配列番号 5168～5202、配列番号 5209～5221、または配列番号 5235～5292 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 90% 同一性を共有する核酸塩基配列を含むオリゴヌクレオチドを含む化合物を開示する。加えて、本明細書において、配列番号 1～1264、配列番号 2529～3792、配列番号 5066～5166、配列番号 5168～5202、配列番号 5209～5221、または配列番号 5235～5292 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 90% 同一性を共有する核酸塩基配列を含むオリゴヌクレオチドを開示する。様々な実施形態では、核酸塩基配列は、配列番号 1～1264、配列番号 2529～3792、配列番号 5066～5166、配列番号 5168～5202、配列番号 5209～5221、または配列番号 5235～5292 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 95% 同一性を共有する。様々な実施形態では、核酸塩基配列は、配列番号 1～1264、配列番号 2529～3792、配列番号 5066～5166、配列番号 5168～5202、配列番号 5209～5221、または配列番号 5235～5292 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 100% 同一性を共有する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、19mer、21mer、23mer、または 25mer のいずれか 1 つである。

10

【0064】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結は、修飾ヌクレオシド間連結である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの修飾ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの全てのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。様々な実施形態では、ホスホロチオエート連結は、R p 立体配置または S p 立体配置の一方である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つの修飾糖部分を含む。様々な実施形態では、修飾糖部分は、2'-OMe 修飾糖部分、二環式糖部分、2'-O-(2-メトキシエチル) (MOE)、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸 (LNA)、三環式核酸 (tcDNA) (例えば、架橋としてエチル (2'-O-CH₂-CH₂-4'-C) を有する三環式核酸、またはメチル置換メチル (2'-O-CH(CH₂)-4'-C) 架橋を有する三環式核酸)、拘束されたエチル 2'-4'-架橋核酸 (cEt)、S-cEt、tcDNA、ヘキシトール核酸 (HNA)、三環アナログ (例えば、tcDNA)、およびアンロックド核酸の 1 つである。

20

30

【0065】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 30%、40%、50%、60%、70%、80%、または 90% 増加を示す。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 100% 増加を示す。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 200% 増加を示す。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 300% 増加を示す。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 400% 増加を示す。様々な実施形態では、全長の UNC13A タンパク質の増加は、TDP43 アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して達成される全長の UNC13A タンパク質レベルの低減と比較して測定される。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、全長の UNC13A タンパク質の少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または 100% レスキューを示す。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ミスプライミングされた UNC13A 転写物の少なくとも 50%、60%、70%、80%、または 90% 低減を示す。

40

【0066】

加えて、それを必要とする患者における神経疾患および／または神経障害を処置する方法であって、上記のオリゴヌクレオチドのいずれかのオリゴヌクレオチドを患者に投与することを含む方法を開示する。様々な実施形態では、神経疾患は、筋萎縮性側索硬化症 (

50

A L S)、前頭側頭型認知症(F T D)、F T Dを伴うA L S、アルツハイマー病(A D)、パーキンソン病(P D)、ハンチントン病、進行性核上麻痺(P S P)、脳外傷、脊髄損傷、大脳皮質基底核変性症(C B D)、神経損傷(例えば、腕神経叢損傷)、神経障害(例えば、化学療法誘発性神経障害)、T D P 4 3 タンパク質症(例えば、慢性外傷性脳症、ペリー症候群、アルツハイマー病に関連するレビー小体型認知症、認知症を伴うまたは伴わないパーキンソン病、および辺縁系優位型加齢性T D P - 4 3 脳症(L A T E))、てんかん、硬化を伴う脳加齢関連T D P - 4 3 (C A R T S)、顔面発症感覚運動ニューロパチー、グアムパーキンソン認知症複合、多系統タンパク質症、C T E、および自閉症などのシナプス疾患からなる群から選択される。様々な実施形態では、神経疾患はA L Sである。様々な実施形態では、神経疾患はF T Dである。様々な実施形態では、神経疾患はF T Dを伴うA L Sである。様々な実施形態では、神経疾患はA Dである。様々な実施形態では、神経疾患はP Dである。様々な実施形態では、神経障害は、化学療法誘発性神経障害である。

10

【0067】

加えて、本明細書において、ニューロンの軸索伸長および／または再生を回復させる方法であって、運動ニューロンを上記で開示されるオリゴヌクレオチドのいずれかのオリゴヌクレオチドに曝露することを含む方法を開示する。加えて、ニューロンにおけるU N C 1 3 A の発現および／または機能を増加させる、促進する、安定化させる、または維持する方法であって、細胞を上記で開示されるオリゴヌクレオチドのいずれかのオリゴヌクレオチドに曝露することを含む方法を開示する。

20

【0068】

様々な実施形態では、ニューロンは、神経疾患および／または神経障害の処置を必要とする患者のニューロンである。様々な実施形態では、神経障害は、化学療法誘発性神経障害である。様々な実施形態では、曝露することは、i n v i v o またはe x v i v o で実施される。様々な実施形態では、曝露することは、オリゴヌクレオチドを、それを必要とする患者に投与することを含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、局所、非経口、髄腔内、視床内、大槽内、経口、直腸、頬側、舌下、膣、肺、気管内、鼻腔内、経皮、または十二指腸内に投与される。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、経口投与される。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの治療有効量は、髄腔内、視床内、または大槽内に投与される。様々な実施形態では、患者はヒトである。

30

【0069】

加えて、本明細書において、上記で開示されるオリゴヌクレオチドのいずれか1つのオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を開示する。様々な実施形態では、医薬組成物は、局所、髄腔内、視床内、大槽内、脳室内、非経口、経口、肺、気管内、鼻腔内、経皮、直腸、頬側、舌下、膣、または十二指腸内投与にとって好適である。

【0070】

加えて、本明細書において、それを必要とする患者における神経疾患または神経障害を処置する方法であって、上記で開示される医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を開示する。様々な実施形態では、神経疾患は、筋萎縮性側索硬化症(A L S)、前頭側頭型認知症(F T D)、F T Dを伴うA L S、アルツハイマー病(A D)、パーキンソン病(P D)、認知症を伴うパーキンソン病、レビー小体型認知症、シヌクレイン症、ハンチントン病、腕神経叢損傷、末梢神経損傷、進行性核上麻痺(P S P)、脳外傷、脊髄損傷、結節性硬化症、ピック病、タウオパチー、原発性年齢関連タウオパチー、ダウン症候群、てんかん／発作障害、うつ、外傷性脳損傷(T B I)、慢性外傷性脳症(C T E)、H I V 関連神経認知障害(H A N D)、多系統萎縮症、健忘型軽度認知障害、大脳皮質基底核変性症(C B D)および／または化学療法誘発性神経障害などの神経障害、脊髄小脳失調症(S C A)、S C A 2 型、脊髄性筋萎縮症(S M A)、パーキンソニズム、ニーマンピック病C型(N P C)、シャルコーマリートゥース病(C M T)、ムコ多糖症I I 型(M P S I I A)、ムコリピドーシスI V 型、G M 1 ガン

40

50

グリオシドーシス、封入体筋炎（sIBM）、ヘノッホシェーンライン紫斑病（HSP）、辺縁系優位型加齢性TDP-43脳症（LATE）、硬化を伴う脳加齢関連TDP-43（Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis）（CARTS）、ゴーシェ病、および顔面発症感覚運動ニューロノパチー、グアムパーキンソン認知症複合、多系統タンパク質症、ペリー病、および自閉症などのシナプス疾患からなる群から選択される。様々な実施形態では、神経疾患はALSである。様々な実施形態では、神経疾患はFTDである。様々な実施形態では、神経疾患は、FTDを伴うALSである。様々な実施形態では、神経障害は、化学療法誘発性神経障害である。様々な実施形態では、医薬組成物は、局所、非経口、経口、肺、直腸、頬側、舌下、膈、気管内、鼻腔内、大槽内、髄腔内、視床内、静脈内、筋肉内、経皮、または十二指腸内に投与される。様々な実施形態では、医薬組成物は、髄腔内、視床内、脳室内、または大槽内に投与される。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの治療有効量は、髄腔内、視床内、または大槽内に投与される。様々な実施形態では、患者はヒトである。

10

【0071】

加えて、本明細書において、それを必要とする対象における神経疾患を処置する方法であって、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート（例えば、ホスホロジアミダートモルホリノ（PMO）、3'アミノリボース、または5'アミノリボースを含む）連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、必要に応じてオリゴヌクレオチドがスペーサーをさらに含む方法を開示する。

20

30

【0072】

加えて、本明細書において、それを必要とする対象におけるALSを処置する方法であって、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート（例えば、ホスホロジアミダー

40

50

トモルホリノ（PMO）、3'アミノリボース、または5'アミノリボースを含む）連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、必要に応じてオリゴヌクレオチドがスペーサーをさらに含む方法を開示する。

10

【0073】

加えて、本明細書において、それを必要とする対象におけるFTDを処置する方法であって、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート（例えば、ホスホロジアミダートモルホリノ（PMO）、3'アミノリボース、または5'アミノリボースを含む）連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、必要に応じてオリゴヌクレオチドがスペーサーをさらに含む方法を開示する。

20

30

【0074】

加えて、本明細書において、それを必要とする対象におけるFTDを伴うALSを処置する方法であって、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート（例えば、ホスホロジアミダートモルホリノ（PMO）、3'アミノリボース、または5'アミノリボースを含む）連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チ

40

50

オノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、必要に応じてオリゴヌクレオチドがスペーサーをさらに含む方法を開示する。

【0075】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの3位と4位の塩基を連結する1つまたは複数のヌクレオシド連結は、ホスホジエステル連結である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの3位または4位の塩基を連結する1つのヌクレオシド間連結のみがホスホジエステル連結である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの3位および4位の両方の塩基を連結するヌクレオシド連結は、ホスホジエステル連結である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直前の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直前の塩基のみが、ホスホジエステル結合を通してスペーサーに連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直前の塩基は、ホスホジエステル結合を通してさらに前の塩基にさらに連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第2のスペーサーを含み、第2のスペーサーの直前の塩基は、ホスホジエステル結合を通してさらに前の塩基に連結されている。

【0076】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直後の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直後の塩基のみが、ホスホジエステル結合を通してスペーサーに連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直前の2個の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直前の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結され、オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーの直後の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、スペーサーの直前の1個の塩基およびスペーサーの直後の1個の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第2のスペーサーを含み、オリゴヌクレオチドにおける第2のスペーサーの直前の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結され、オリゴヌクレオチドにおける第2のスペーサーの直後の1つまたは複数の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、第2のスペーサーの直前の1個の塩基および第2のスペーサーの直後の1個の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を含み、塩基の範囲は少なくとも2個の塩基を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を含み、塩基の範囲は少なくとも5個の塩基を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、2つまたはそれより多くのスペーサーを含み、塩基の範囲は少なくとも2つのスペーサーの間に配置されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、19mer、21mer、23mer、または25merのいずれか1つである。

【0077】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドの全てのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。

【0078】

加えて、本明細書において、オリゴヌクレオチドおよび薬学的に許容される賦形剤であって、オリゴヌクレオチドが、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つ、その90%同一性を有する配列の等しい長さの部分、またはその15～50連続核酸塩基部分に対して少なくとも85%相補的である配列を含み、オリゴヌクレオチドがスパーサーを含み、オリゴヌクレオチドが、免疫媒介性脱髄疾患の細胞またはヒト患者において機能的UNC13Aを翻訳することが可能であるUNC13A mRNAの発現、ならびに／またはUNC13Aタンパク質の活性および／もしくは機能を増加、回復、または安定化させることが可能であり、発現、および／または活性、および／または機能の増加、回復、または安定化のレベルが、免疫媒介性脱髄疾患の処置のための医薬としてのオリゴヌクレオチドの使用にとって十分である、オリゴヌクレオチドおよび薬学的に許容される賦形剤を開示する。

10

【0079】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つまたは複数のキラル中心および／または二重結合を含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、幾何異性体、エナンチオマー、およびジアステレオマーから選択される立体異性体として存在する。

【0080】

加えて、本明細書において、それを必要とする患者における神経疾患および／または神経障害を処置する方法であって、上記で開示される医薬組成物の治療有効量を、第2の治療剤と共にそれを必要とする患者に投与することを含む方法を開示する。様々な実施形態では、第2の治療剤は、前記神経疾患を処置するために、リルゾール(Rilutek)、PrimeC(セレコキシブとシプロフロキサシンの併用剤)、エダラボン(Radicava)、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミン、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗精神病薬、コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、AMX0035(ELYBRIO)、ZILUCOPLAN(RA101495)、ブリドピジン、デュアルAON髄腔内投与(例えば、BII B067、BII B078、およびBII B105)、BII B100、レボドパ／カルビドパ、ドーパミン作動剤(例えば、ロピニロール、プラミベキソール、ロチゴチン)、メドロキシプロゲステロン(medroxyprogesterone)、KCNQ2／KCNQ3開口剤(例えば、レチガビン、XEN1101、またはQRL-101)、抗痙攣剤、および精神刺激剤、および／または療法(例えば、呼吸ケア、理学療法、作業療法、言語聴覚療法、栄養補給から選択される)から選択される。

20

30

【0081】

加えて、本明細書において、それを必要とする患者における神経疾患および／または神経障害を処置する方法であって、上記で開示される医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含み、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ(すなわち、1つまたは複数)のヌクレオシド連結が非天然の連結であり、オリゴヌクレオチドがスパーサーを含み、オリゴヌクレオチドが、コレステロール、リポ酸、パントテン酸、ポリエチレングリコール、および血液脳関門を通過する抗体から選択される標的化またはコンジュゲート部分をさらに含む方法を開示する。

【0082】

様々な実施形態では、スパーサーは、ヌクレオチド塩基に連結することが不可能である非糖置換基を含むヌクレオシド置き換え基である。様々な実施形態では、スパーサーは、オリゴヌクレオチドの10位と15位の間に位置する。様々な実施形態では、スパーサーは、オリゴヌクレオチドの7位と11位の間に位置する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第2のスパーサーをさらに含み、第2のスパーサーは、オリゴヌクレオチドの14位と22位の間に位置する。様々な実施形態では、スパーサーおよび第2のスパーサーは、オリゴヌクレオチドにおいて少なくとも5核酸塩基、少なくとも6核酸塩基、または少なくとも7核酸塩基離れている。様々な実施形態では、スパーサーは、オリゴヌクレオチドの7位と9位の間に位置し、第2のスパーサーは、オリゴヌクレオチドの15位と18位の間に位置する。様々な実施形態では、スパーサーは、オリゴヌクレオチドの

40

50

8 位に位置し、第 2 のスペーサーは、オリゴヌクレオチドの 16 位に位置する。

【0083】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第 3 のスペーサーをさらに含み、第 3 のスペーサーは、オリゴヌクレオチドの 21 位と 24 位の間に位置する。様々な実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの 2 位と 5 位の間に位置する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第 2 のスペーサーをさらに含み、第 2 のスペーサーは、オリゴヌクレオチドの 8 位と 12 位の間に位置する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第 3 のスペーサーをさらに含み、第 3 のスペーサーは、オリゴヌクレオチドの 18 位と 22 位の間に位置する。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第 2 のスペーサーおよび第 3 のスペーサーをさらに含み、3 つのスペーサーは、オリゴヌクレオチドの各々のセグメントが最大で 7 連結ヌクレオシドを有するように、オリゴヌクレオチドの位置に位置する。

10

【0084】

様々な実施形態では、3 つのスペーサーの少なくとも 2 つは、グアニン核酸塩基に隣接している。様々な実施形態では、3 つのスペーサーの少なくとも 2 つの各々は、グアニン核酸塩基の直前にある。

【0085】

本明細書に記載される方法の様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、非糖置換基を含むヌクレオシド置き換え基であり、非糖置換基は、ケトン、アルデヒド、ケタール、ヘミケタール、アセタール、ヘミアセタール、アミナールまたはヘミアミナール部分を含有せず、ヌクレオチド塩基と共有結合を形成することが不可能である。

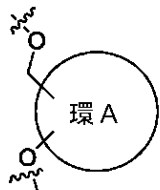
20

【0086】

ある特定の実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (X) :

【0087】

【化 20】



式 (X)

30

によって表され、式中

環 A は、必要に応じて置換された 4 ~ 8 員の単環式シクロアルキル基または 4 ~ 8 員の単環式ヘテロシクリル基であり、ヘテロシクリル基は、O、S、および N から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有し、但し A は、核酸塩基と共有結合を形成することが可能ではなく；および

【0088】

【化 21】



記号はヌクレオシド間連結との接続点を表す。

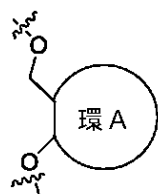
【0089】

一部の実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (Xa) :

【0090】

50

【化 2 2】



式 (Xa)

によって表される。

【0091】

一部の実施形態では、環 A は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルから選択される必要に応じて置換された 4～8 員の単環式シクロアルキル基；またはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびアゼパニルから選択される 4～8 員の単環式ヘテロシクリル基である。

10

【0092】

さらなる実施形態では、環 A はテトラヒドロフラニルである。

【0093】

他の実施形態では、環 A はテトラヒドロピラニルである。

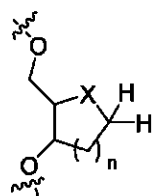
【0094】

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (I)：

20

【0095】

【化 2 3】



式 (I)

30

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択され；ならびに

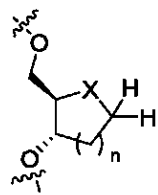
n は、0、1、2、または 3 である。

【0096】

様々な実施形態では、スペーサーまたは第 2 のスペーサーは、式 (I')：

【0097】

【化 2 4】



式 (I')

40

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択され、ならびに

n は、0、1、2、または 3 である。

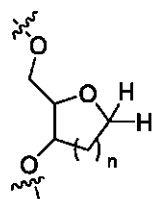
【0098】

50

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、式 (I a) :

【0099】

【化25】



式 (Ia)

10

によって独立して表され、式中

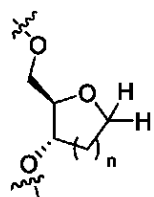
n は、0、1、2、または 3 である。

【0100】

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、式 (I a') :

【0101】

【化26】



式 (Ia')

20

によって独立して表され、式中

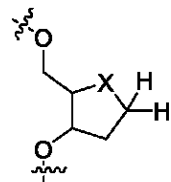
n は、0、1、2、または 3 である。

【0102】

ある特定の実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 I I :

【0103】

【化27】



式 (II)

30

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

【0104】

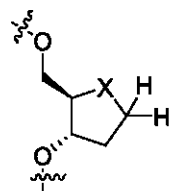
さらなる実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 I I' :

【0105】

40

50

【化 2 8】



式 (II')

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

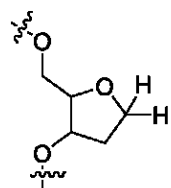
10

【0106】

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、式 (Iia) :

【0107】

【化 2 9】



式 (Iia)

20

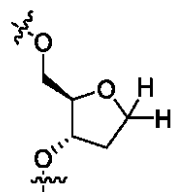
によって独立して表される。

【0108】

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、式 (Iia') :

【0109】

【化 3 0】



式 (Iia')

30

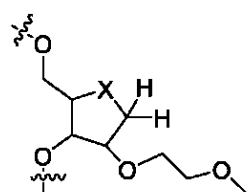
によって独立して表される。

【0110】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (IIi) :

【0111】

【化 3 1】



式 (IIi)

40

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

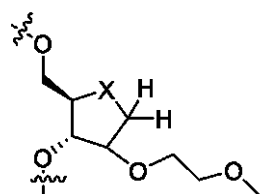
【0112】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (IIi') :

50

【 0 1 1 3 】

【 化 3 2 】



式 (III')

によって表され、式中

10

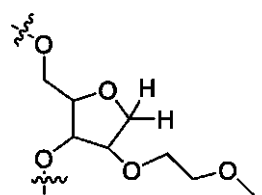
X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

【 0 1 1 4 】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (IIib) :

【 0 1 1 5 】

【 化 3 3 】



式 (IIib)

20

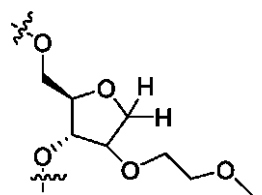
によって表される。

【 0 1 1 6 】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (I i i b') :

【 0 1 1 7 】

【 化 3 4 】



式 (I i i b')

30

によって表される。

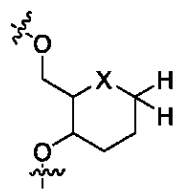
【 0 1 1 8 】

様々な実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 I I I :

【 0 1 1 9 】

【 化 3 5 】

40



式 (III)

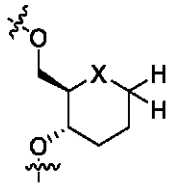
によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

【 0 1 2 0 】

50

さらなる実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 I I I ' :
 【 0 1 2 1 】
 【 化 3 6 】

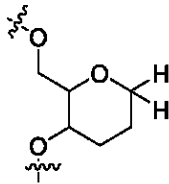


式 (III')

10

によって表され、式中
 X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

【 0 1 2 2 】
 一部の実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (I I I a) :
 【 0 1 2 3 】
 【 化 3 7 】



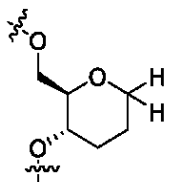
式 (IIIa)

20

によって表される。

【 0 1 2 4 】
 さらなる実施形態では、第 1、第 2、または第 3 のスペーサーの各々は、独立して式 (I I I a ') :
 【 0 1 2 5 】
 【 化 3 8 】

30



式 (IIIa')

によって表される。

【 0 1 2 6 】
 様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 10 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 20 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 25 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 30 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 40 % の G C 含有量を有する。様々な実施形態では、スペーサーを含むオリゴヌクレオチドは、少なくとも 50 % の G C 含有量を有する。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 1 2 7 】

50

【図 1】図 1 は、アンチセンスオリゴヌクレオチド（AON）の一例を示しており、その一部は mRNA 転写物またはプレ mRNA 転写物に対して相補的である。破線は AON の配置を示し、その配置はスパーサーで占められていても占められていなくてもよい。

【発明を実施するための形態】

【0128】

詳細な説明

本開示の特徴および他の詳細は、ここでより詳細に説明される。本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲において用いられるある特定の用語がここにまとめられている。これらの定義は、本開示の残りの部分に鑑みて読まれるべきであり、当業者に理解されるように理解されるべきである。別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、当業者に通常理解されるのと同じ意味を有する。

10

【0129】

遺伝子から転写された転写物のある領域を標的とすることができるオリゴヌクレオチドが本明細書に開示される。様々な実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、UNC13A 転写物を標的とする。さらに、アンチセンスオリゴヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチド、ならびにこれらを使用して、神経疾患、例えば筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症、および／または化学療法誘発性神経障害などの神経障害を処置する方法が本明細書に開示される。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、UNC13A 転写物の配列を標的とし、ミスプライミングされた UNC13A 転写物レベルの低下をもたらす。神経疾患および／または神経障害を処置するための、UNC13A 転写物のある領域を標的とする UNC13A オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物；ならびに神経疾患および／または神経障害を処置する際に使用される UNC13A 転写物のある領域を標的とする開示される UNC13A オリゴヌクレオチドを含有する医薬の製造も開示されている。

20

【0130】

定義

「処置する」、「処置」、「処置すること」などの用語は、一般に、所望の薬理学的および／または生理学的効果を得ることを意味するために本明細書で使用される。その効果は、疾患および／または疾患に起因する有害効果を部分的にまたは完全に治癒するという点で治療的であり得る。「処置」という用語は、本明細書で使用される場合、哺乳動物、特にヒトにおける疾患のあらゆる処置を網羅し、（a）疾患を阻害すること、すなわち、疾患の重症度もしくは範囲が増大するのを防止すること；（b）疾患を緩和すること、すなわち、疾患の部分的もしくは完全な改善をもたらすこと；または（c）疾患の再発を防止すること、すなわち、疾患の症状の処置もしくは疾患の処置が以前に成功した後に疾患が活性状態に戻るのを防止することを含む。

30

【0131】

「防止すること」は、状況、障害、疾患、または状態に罹患している可能性があるか、またはその素因があるが、状況、障害、疾患、または状態の臨床症状または不顕性症状をまだ経験または呈していない対象において、状況、障害、疾患、または状態が発症する臨床症状、合併症、または生化学的徴候の発症を遅延させることを含む。「防止すること」は、対象において、または対象において発症している状況、障害、疾患、または状態を予防的に処置することを含み、対象において、または対象において発症している状況、障害、疾患、または状態の臨床症状、合併症、または生化学的徴候を予防的に処置することを含む。

40

【0132】

本明細書で互換的に使用される「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、薬学的投与に適合するありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、等張剤および吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質に対するそのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野で周知である。組成物はまた、補足的、付加的、または強化された治療機能を提供する他の活性化合物を含有してもよい。

50

【0133】

「医薬組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの生物学的に活性な化合物、例えば、本明細書に開示されるUNC13Aアンチセンスオリゴヌクレオチド(AON)を、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と一緒に製剤化してなる組成物を指す。

【0134】

「個体」、「患者」、または「対象」は、互換的に使用され、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または非ヒト霊長類を含む任意の動物を含み、最も好ましくはヒトである。本発明の化合物は、ヒトなどの哺乳動物に投与することができるが、獣医学的処置を必要とする動物、例えば、家畜（例えば、イヌ、ネコなど）、農場動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、非ヒト霊長類など）などの他の哺乳動物であってもよい。一部の実施形態では、本発明の方法で処置される哺乳動物は、UNC13A発現および／または活性のモジュレーションが所望される哺乳動物であることが望ましい。

10

【0135】

本明細書で使用される場合、「UNC13A」(Unc-13ホモログA、Munc13-1、KIAA1032、unc-13ホモログA(線虫(*C. elegans*))、またはタンパク質Unc-13ホモログAとしても知られる)は、Entrez Gene ID番号23025によって同定される遺伝子または遺伝子産物(例えば、その遺伝子にコードされるタンパク質またはmRNA転写物(プレmRNAを含む))、およびその対立遺伝子バリエーション、ならびに非ヒト種(例えば、非ヒト霊長類またはマウス)で見られるオルソログを指す。

20

【0136】

「UNC13A転写物」という用語は、UNC13AプレmRNA配列またはUNC13A成熟RNA配列であり得るUNC13A転写物を指す。UNC13A転写物の配列はチミン(T)を含有することが示されているが、当業者であれば、RNA配列においてチミン(T)は一般にウラシル(U)で置き換えられることを理解するであろう。

【0137】

「UNC13Aオリゴヌクレオチド」、「UNC13Aアンチセンスオリゴヌクレオチド」、または「UNC13A AON」という用語は、全長のUNC13A活性、例えば、全長のUNC13A発現、例えば、全長のUNC13A mRNAおよび／または全長のUNC13Aタンパク質発現を増加、回復、または安定化させることができるオリゴヌクレオチドを指す。一般に、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、UNC13A転写物(例えば、標的配列を有するUNC13AプレmRNAまたはミスプライミングされたUNC13A)を標的とすることによって、ミスプライミングされたUNC13A転写物のレベルを低下させる。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、配列番号5057~5065もしくは配列番号5206~5208に対して少なくとも90%同一の配列、または配列番号5057~5065もしくは配列番号5206~5208の連続する15~50核酸塩基部分を含む転写物の等しい長さの部分に対して少なくとも85%相補的である配列を含む。UNC13A標的配列はチミン(T)を含有することが示されているが、当業者であれば、RNA配列においてチミン(T)は一般にウラシル(U)で置き換えられ得ることを認識するであろう。

30

40

【0138】

様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、1つまたは複数のスパーサーを有することによって特徴付けられ、ここで各スパーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドを連結ヌクレオシドのセグメントに分割する。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは2つのスパーサーを有する。一部の実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、1つのスパーサーによって分離された連結ヌクレオシドの2つのセグメントを有する。一部の実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、2つの

50

スペーサーによって分離された連結ヌクレオシドの3つのセグメントを有する。そのような実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、最大で7連結ヌクレオシドを有する1つのセグメントを有する。例えば、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、5'から3'末端に、5つの連結ヌクレオシドと、それに続くスペーサー、10個の連結ヌクレオシドと、それに続く第2のスペーサーと、8つの連結ヌクレオシドを有し得る。よって、5つの連結ヌクレオシドの第1のセグメントは、最大で7連結ヌクレオシドを有する1つのセグメントを満たす。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、UNC13Aオリゴヌクレオチドを4つのセグメントに分割する3つのスペーサーを有する。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドの4つのセグメントはそれぞれ、最大で7連結ヌクレオシドを有する。

10

【0139】

本明細書で使用される場合、「UNC13Aオリゴヌクレオチド」という用語は、「UNC13A親オリゴヌクレオチド」、「1つまたは複数のスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチド」（例えば、2つのスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドまたは3つのスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチド）、「1つまたは複数のスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーション」を包含する。UNC13Aオリゴヌクレオチドの例は、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの配列を含むオリゴヌクレオチドを含む。

20

【0140】

「UNC13A親オリゴヌクレオチド」という用語は、UNC13A転写物を標的とし、全長のUNC13A活性、例えば全長のUNC13A発現、例えば全長のUNC13AmRNAおよび／または全長のUNC13Aタンパク質の発現を増加、回復、または安定化させることができるオリゴヌクレオチドを指す。UNC13A親オリゴヌクレオチドはスペーサーを含まない。UNC13A親オリゴヌクレオチドの例は、配列番号1～1264のいずれか1つの配列を含むオリゴヌクレオチドを含む。以下に記載されているように、スペーサーを有するUNC13AオリゴヌクレオチドおよびUNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーションは、対応するUNC13A親オリゴヌクレオチドに関連して記載されている。

30

【0141】

「UNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーション」という用語は、対応するUNC13A親オリゴヌクレオチドの修飾バージョンを表すUNC13Aオリゴヌクレオチドを指す。例えば、UNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドの短縮バージョンを表す。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーションは、15mer、16mer、17mer、18mer、19mer、20mer、21mer、22mer、23mer、24mer、25mer、26mer、または27merのいずれか1つである。UNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーションの例は、配列番号2529～3792のいずれか1つの配列を含むオリゴヌクレオチドを含む。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーションは、1つまたは複数のスペーサーを含む。そのようなUNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーションは、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの配列を含む。

40

【0142】

「1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチド」または「スペーサーを含むオリゴヌクレオチド」という用語は、少なくとも1つのスペーサーを有するオリゴヌクレオチドを指す。1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、様々な実施形態では、1つのスペーサー、2つのスペーサー、3つのスペーサー、4つのスペーサー、5つのスペーサー、6つのスペーサー、7つのスペーサー、8つのスペーサー、9つのスペーサー、または10個のスペーサーを含み得る。様々な実施形態では、1つまたは

50

複数のスパーサーを含むオリゴヌクレオチドは、最大で7連結ヌクレオシドを有する少なくとも1つのセグメントを含む。例えば、5'から3'の方向に記載すると、スパーサーを含むオリゴヌクレオチドは、7つの連結ヌクレオシドを有するセグメント、それに続くスパーサー、9つの連結ヌクレオシドを有する第2のセグメント、それに続く第2のスパーサー、および7つの連結ヌクレオシドを有する第3のセグメントを含み得る。ここで、7つの連結ヌクレオシドの第1のセグメントおよび7つの連結ヌクレオシドの第3のセグメントはそれぞれ、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを表す。別の例として、スパーサーを含むオリゴヌクレオチドは、10個の連結ヌクレオシドを有するセグメント、それに続くスパーサー、10個の連結ヌクレオシドを有する第2のセグメント、それに続く第2のスパーサー、および3つの連結ヌクレオシドを有する第3のセグメントを含み得る。ここで、3つの連結ヌクレオシドの第3セグメントは、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを表す。様々な実施形態では、1つまたは複数のスパーサーを有するオリゴヌクレオチドは、最大で7連結ヌクレオシドを有する複数のセグメントを含む。様々な実施形態では、1つまたは複数のスパーサーを有するオリゴヌクレオチドの各セグメントは、最大で7連結ヌクレオシドを有する。例えば、オリゴヌクレオチドは23merであり、23merを分割してそれぞれ7つの連結ヌクレオシドの別々の3つのセグメントにする2つのスパーサーを含んでもよい。したがって、オリゴヌクレオチドの各セグメントは、最大で7連結ヌクレオシドを有する。

10

【0143】

一般に、1つまたは複数のスパーサーを含むUNC13Aオリゴヌクレオチドは、対応するUNC13A親オリゴヌクレオチドまたは対応するUNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーションを参照して記載されている。1つまたは複数のスパーサーを含むUNC13Aオリゴヌクレオチドの例は、配列番号5066~5166、配列番号5168~5202、配列番号5209~5221、または配列番号5235~5292のいずれかを含む。

20

【0144】

様々な実施形態では、1つまたは複数のスパーサーは、オリゴヌクレオチドの1つまたは複数の位置に位置し得る。スパーサーは、オリゴヌクレオチドの1位と2位との間に位置し得る。本明細書で使用される場合、1位と2位との間に位置するスパーサーは、スパーサーが1位に位置すること、2位に位置すること、または1位と2位とによって挟まれたオリゴヌクレオチドの任意の配置に位置することを包含する。

30

【0145】

本明細書において、「治療有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発するオリゴヌクレオチドの量を意味する。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号5057~5065もしくは配列番号5206~5208に対して少なくとも90%同一の配列、または配列番号5057~5065もしくは配列番号5206~5208の連続する15~50核酸塩基部分を含む転写物の等しい長さの部分に対して少なくとも85%相補的である配列を含む。オリゴヌクレオチドは、疾患、状態、障害、または状況、例えば神経疾患および／または神経障害を処置および／または防止するために、治療有効量で投与される。あるいは、オリゴヌクレオチドの治療有効量は、所望の治療および／または予防効果を達成するのに必要な量、例えば、運動ニューロンにおけるUNC13A活性の低下に関連する疾患の防止またはそれに関連する症状の減少をもたらす量である。

40

【0146】

「UNC13A転写物を標的とするUNC13Aオリゴヌクレオチド」という語句は、UNC13A転写物に結合するUNC13Aオリゴヌクレオチドを指す。

【0147】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で使用される場合、本発明の組成物において使用されるUNC13Aオリゴヌクレオチドに存在し得る酸性基または塩基性基の塩を指す。本来塩基性である本発明の組成物に含まれるUNC13Aオリゴヌクレオチドは、種々の無機酸および有機酸と多種多様な塩を形成することができる。そのような塩

50

基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、非毒性の酸付加塩を形成するもの、すなわち薬学的に許容される陰イオンを含有する塩であり、これには、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)）塩が含まれるがこれらに限定されない。アミノ部分を含む本発明の組成物に含まれるUNC13Aオリゴヌクレオチドは、上述の酸に加えて、種々のアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成し得る。本来酸性である本発明の組成物に含まれる化合物は、種々の薬学的に許容される陽イオンと塩基塩を形成することができる。そのような塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、およびリチウム塩が挙げられる。本開示の薬学的に許容される塩としては、例えば、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれかの配列を含むUNC13Aオリゴヌクレオチドの薬学的に許容される塩が挙げられる。

10

【0148】

本開示のUNC13Aオリゴヌクレオチドは、1つまたは複数のキラル中心、基、連結、および／または二重結合を含み得、したがって、幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在する。「立体異性体」という用語は、本明細書で使用される場合、全ての幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、ステレオジェニックな原子、例えば、ステレオジェニックな炭素、リン、または硫黄原子の周りの置換基の立体配置に応じて、記号「R」または「S」（または「Rp」もしくは「Sp」）で指定され得る。一部の実施形態では、化合物の1つまたは複数の連結は、Rp立体配置またはSp立体配置を有し得る（例えば、1つまたは複数のホスホロチオエート連結は、Rp立体配置またはSp立体配置のいずれかを有する）。各ホスホロチオエート連結の立体配置は、別のホスホロチオエート連結から独立していてもよい（例えば、1つのホスホロチオエート連結はRp立体配置を有し、第2のホスホロチオエート連結はSp立体配置を有する）。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート連結の混合立体配置を有し得る。例えば、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、Rp立体配置において5つのホスホロチオエート連結を有し、続いてSp立体配置において15個のホスホロチオエート連結を有し、続いてRp立体配置において5つのホスホロチオエート連結を有し得る。本発明は、これらの化合物の種々の立体異性体およびこれらの混合物を包含する。立体異性体には、エナンチオマーおよびジアステレオマーが含まれる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は、命名法において「(±)」と指定され得るが、当業者は、構造が暗黙的にキラル中心を示し得ることを認識するであろう。

20

30

40

【0149】

本発明のUNC13Aオリゴヌクレオチドの個々の立体異性体は、不斉中心または立体異性中心を含有する市販の出発材料から合成的に調製することができ、またはラセミ混合物の調製に続いて、当業者に周知の分割方法により調製することができる。これらの分割方法は、(1)エナンチオマーの混合物をキラル補助剤に付着させ、得られたジアステレオマーの混合物を再結晶またはクロマトグラフィーによって分離し、光学的に純粋な生成物を補助剤から遊離させること、(2)光学的に活性な分割剤を用いて塩を形成すること、または(3)光学エナンチオマーの混合物をキラルクロマトグラフィーカラムで直接分離することによって例示される。立体異性体混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相超臨界流体クロマトグラフィー、キラル相模擬移動床クロマトグラフィー、キ

50

ラル相高速液体クロマトグラフィー、化合物をキラル塩錯体として結晶化させる方法、化合物をキラル溶媒中で結晶化させる方法などの周知の方法でそれらの構成要素の立体異性体にも分割され得る。立体異性体はまた、周知の不斉合成法によって、立体異性的に純粋な中間体、試薬、触媒から得ることもできる。

【0150】

本明細書に開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドは、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いた溶媒和形態および非溶媒和形態で存在することができ、本発明が溶媒和形態と非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。

【0151】

本開示はまた、本発明の蛍光標識化合物を包含する。本開示はまた、本発明の同位体標識化合物（すなわち、同位体標識UNC13Aオリゴヌクレオチド）であって、1つまたは複数の原子が、自然界に豊富に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられることを除いて、本明細書に記載されるものと同一である化合物を包含する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられ、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl が挙げられる。

10

【0152】

ある特定の開示される同位体標識化合物（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、または ^{35}S で標識されたもの）は、化合物および／または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム同位体（すなわち、 ^3H ）、炭素14同位体（すなわち、 ^{14}C ）は、調製および検出が容易であるため特に好ましい。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）などの重い同位体での置換は、より高い代謝安定性（例えば、*in vivo*半減期の増加または投与必要量の低下）から生じるある種の治療上の利点をもたらす、したがって、状況によっては好まれ得る。

20

【0153】

本明細書で使用される場合、「2'-O-(2-メトキシエチル)」(2'-MOEおよび2'-O(CH₂)₂OCH₃およびMOEも)は、フラノース環の2'位のO-メトキシエチル修飾を指す。本開示において、2'-O-(2-メトキシエチル)は、「2'-O-メトキシエチル」として互換的に使用される。2'-MOEで修飾されたヌクレオシド中の糖部分は、修飾糖である。

30

【0154】

本明細書で使用される場合、「2'-MOEヌクレオシド」(2'-O-(2-メトキシエチル)ヌクレオシドも同様)は、2'-MOE修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0155】

本明細書で使用される場合、「2'-置換ヌクレオシド」は、HまたはOH以外のフラノース環の2'-位に置換基を含むヌクレオシドを意味する。ある特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシドは、二環式糖修飾を有するヌクレオシドを含む。

【0156】

本明細書で使用される場合、「5-メチルシトシン」(5-MeC)は、5位に結合したメチル基で修飾されたシトシンを意味する。5-メチルシトシン(5-MeC)は修飾核酸塩基である。

40

【0157】

本明細書で使用される場合、「二環式糖」は、2つの原子の架橋によって修飾されたフラノース環を意味する。二環式糖は修飾糖である。

【0158】

本明細書で使用される場合、「二環式ヌクレオシド」(BNAともいう)は、糖環の2つの炭素原子を接続する架橋を含み、それによって二環式環系を形成する糖部分を有するヌクレオシドを意味する。ある特定の実施形態では、架橋は、糖環の4'-炭素と2'-炭

50

素とを接続する。

【0159】

本明細書で使用される場合、「キャップ構造」または「末端キャップ部分」は、アンチセンス化合物のいずれかの末端に組み込まれた化学修飾を意味する。

【0160】

本明細書で使用される場合、「c E t」または「拘束エチル」は、4' -炭素と2' -炭素とを接続する架橋を含む糖部分を有する二環式ヌクレオシドを意味し、ここで架橋は式 $4' - CH(CH_3) - O - 2'$ を有する。

【0161】

本明細書で使用される場合、「拘束エチルヌクレオシド」(c E tヌクレオシドともいう)は、4' - $CH(CH_3) - O - 2'$ 架橋を含む二環式糖部分を含むヌクレオシドを意味する。一部の実施形態では、c E tは修飾され得る。一部の実施形態では、c E tは、S - c E tであり得る(S - 拘束エチル2' - 4' - 架橋核酸において)。一部の他の実施形態では、c E tはR - c E tであり得る。

【0162】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド間連結」は、オリゴヌクレオチド中の隣接ヌクレオシド間の共有結合による連結を指す。一部の実施形態では、本明細書で使用される場合、「非天然の連結」は、「修飾ヌクレオシド間連結」を指す。

【0163】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドの文脈における「連続する」は、互いにすぐ隣接するヌクレオシド、核酸塩基、糖部分、またはヌクレオシド間結合を指す。例えば、「連続する核酸塩基」は、配列において互いにすぐ隣接する核酸塩基を意味する。逆の例として、スパーサーで分離された2つのヌクレオシドは連続していない。

【0164】

本明細書で使用される場合、「ロックド核酸」または「LNA」または「LNAヌクレオシド」は、ヌクレオシド糖単位の4'位と2'位との間の2つの炭素原子を接続する橋(例えば、メチレン、エチレン、アミノオキシ、またはオキシイミノ架橋)を有し、それによって二環式糖を形成する核酸モノマーを意味する。そのような二環式糖の例としては、(A) α - L - メチレンオキシ(4' - $CH_2 - O - 2'$) LNA、(B) β - D - メチレンオキシ(4' - $CH_2 - O - 2'$) LNA、(C) エチレンオキシ(4' - $(CH_2)_2 - O - 2'$) LNA、(D) アミノオキシ(4' - $CH_2 - O - N(R) - 2'$) LNA、および(E) オキシアミノ(4' - $CH_2 - N(R) - O - 2'$) LNAが挙げられるが、これらに限定されず；ここで、Rは、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、または保護基(2008年9月23日に発行された米国特許第7,427,672号明細書を参照されたい)である。

【0165】

本明細書で使用される場合、LNA化合物は、糖の4'位と2'位との間に少なくとも1つの架橋を有する化合物を含むがこれらに限定されず、架橋はそれぞれ、独立して、 $- [C(R_1)(R_2)]_n -$ 、 $- C(R_1) = C(R_2) -$ 、 $- C(R_1) = N -$ 、 $- C(=NR_1) -$ 、 $- C(=O) -$ 、 $- C(=S) -$ 、 $- O -$ 、 $- Si(R_1)_2 -$ 、 $- S(=O)_x -$ および $- N(R_1) -$ から独立して選択される1つまたは2~4つの連結基を含み；ここでxは、0、1または2であり；nは1、2、3または4であり；各 R_1 および R_2 は、独立して、H、保護基、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $C_5 \sim C_7$ 脂環式ラジカル、置換 $C_5 \sim C_7$ 脂環式ラジカル、ハロゲン、 OJ_1 、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 $COOJ_1$ 、アシル($C(=O) - H$)、置換アシル、 CN 、スルホニル($S(=O)_2 - J_1$)、またはスルホニル($S(=O) - J_1$)であり；ならびに各 J_1 および J_2 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 C_2

10

20

30

40

50

～C₁₂アルケニル、置換C₂～C₁₂アルケニル、C₂～C₁₂アルキニル、置換C₂～C₁₂アルキニル、C₅～C₂₀アリール、置換C₅～C₂₀アリール、アシル(C(=O)－H)、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、C₁～C₁₂アミノアルキル、置換C₁～C₁₂アミノアルキル、または保護基である。

【0166】

LNAの定義内に包含される4'－2'架橋基の例としては、式： $-\left[\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\right]_n-$ 、 $-\left[\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\right]_n-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)-\text{N}(\text{R}_1)-\text{O}-$ または $-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)-\text{O}-\text{N}(\text{R}_1)-$ のうちの1つが挙げられるがこれらに限定されない。さらに、LNAの定義に包含される他の架橋基は、4'－CH₂－2'、4'－(CH₂)₂－2'、4'－(CH)₃－2'、4'－CH－O－2'、4'－(CH)₂－O－2'、4'－CH－O－N(R₁)－2'および4'－CH－N(R₁)－O－2'－架橋であり、各R₁およびR₂は、独立して、H、保護基またはC₁～C₁₂アルキルである。

10

【0167】

リボシル糖環の2'ヒドロキシ基が糖環の4'炭素原子に接続され、それによって、架橋を形成し、二環式糖部分を形成するLNAも本発明によるLNAの定義内に含まれる。架橋は、2'酸素原子と4'炭素原子とを接続するメチレン(－CH₂－)基であり得、これに対して、メチレンオキシ(4'－CH₂－O－2')LNAという用語が使用される。さらに、この位置にエチレン架橋基を有する二環式糖部分の場合には、エチレンオキシ(4'－CH₂CH₂－O－2')LNAという用語が使用される。

20

【0168】

本明細書で使用される場合、「スパーサー」は、ヌクレオシド置き換え基(nucleoside-replacement group)(例えば、UNC13A親オリゴヌクレオチドに存在するヌクレオシドを置き換える非ヌクレオシド基)を指す。スパーサーは、ヌクレオチド塩基がないこと、およびヌクレオシド糖部分が非糖置換基で置き換えられていることで特徴付けられる。スパーサーの非糖置換基は、アルデヒド基、ケトン基、アセタール基、ケタール基、ヘミアセタール基またはヘミケタール基を欠く。よって、スパーサーの非糖置換基は、本明細書に記載されているヌクレオシド間リンカーを介して、スパーサーに隣接するヌクレオシドの3'位および5'位に接続することができるが、ヌクレオチド塩基と共有結合を形成することはできない(すなわち、核酸塩基を、ヌクレオシド間連結、コンジュゲート基、またはオリゴヌクレオチドの末端基などの別の基に連結することはできない)。一般に、スパーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに関連して記載され、ここで、スパーサーは、UNC13A親オリゴヌクレオチドのヌクレオシドを置き換える本開示の全ての実施形態では、スパーサーは、AONオリゴヌクレオチドの長さの数的順序内で、UNC13A転写物の対応する位置の核酸塩基を含むヌクレオシドにハイブリダイズすることができない(すなわち、スパーサーがAONのヌクレオシド4の後(すなわち、5'末端から5位)に配置されている場合、スパーサーは標的UNC13A転写物の同じ対応する位置にあるヌクレオシド(A、C、G、またはU)と相補的ではない)。

30

【0169】

本明細書で使用される場合、「ミスマッチ」または「非相補性基」は、第1の核酸の基(例えば、核酸塩基)が、第2の核酸または標的核酸の対応する基(例えば、核酸塩基)と対合することができない場合を指す。

40

【0170】

本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオシド間連結」は、天然に存在するヌクレオシド間連結(例えば、ホスホジエステルヌクレオシド間結合)からの置換または任意の変化を指す。

【0171】

本明細書で使用される場合、「修飾核酸塩基」は、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、またはウラシル以外の任意の核酸塩基を意味する。修飾核酸塩基の例としては、5-メチルシトシン、プソイドウリジン、または5-メトキシウリジンが挙げられる。「非

50

修飾核酸塩基」は、プリン塩基のアデニン（A）およびグアニン（G）、ならびにピリミジン塩基のチミン（T）、シトシン（C）およびウラシル（U）を意味する。

【0172】

本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオシド」は、独立して、修飾された糖部分および／または修飾された核酸塩基を有するヌクレオシドを意味する。ユニバーサル塩基は、5つの非修飾核酸塩基のうちの任意の1つと対合することができる修飾核酸塩基である。修飾ヌクレオシドには、核酸塩基を欠く脱塩基ヌクレオシドが含まれる。しかし、修飾ヌクレオシドには、核酸塩基を連結できないスペーサーまたは他の基は含まれない。

【0173】

本明細書で使用される場合、「連結ヌクレオシド」は、連続した配列において接続されたヌクレオシドである（すなわち、連結ヌクレオシド間に付加的なヌクレオシドは存在しない）。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、スペーサーを介して接続された連結ヌクレオシドの異なるセグメントを有し得る。ここで、スペーサー（すなわち、ヌクレオシドの置き換え）はヌクレオシドとはみなされず、したがって、オリゴヌクレオチドを連結したヌクレオシドの2つのセグメントに分割する。オリゴヌクレオチドは、Y連結ヌクレオシドの第1のセグメント（例えば、連続配列において接続したYヌクレオシド）とそれに続く、スペーサー、およびその後のZ連結ヌクレオシドの第2のセグメントを有し得る。ここで、YおよびZ連結ヌクレオシドは、5'から3'方向または3'から5'方向のいずれかで記載される。様々な実施形態では、第1のセグメントは7つ以下の連結ヌクレオシド（例えば、Y=7つ以下）からなり、一方、第2のセグメントは8つ以上の連結ヌクレオシド（例えば、Z=8つ以上）を含む。

【0174】

本明細書で使用される場合、「修飾オリゴヌクレオチド」は、少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）の修飾ヌクレオシド間連結、修飾糖、および／または修飾核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを意味する。

【0175】

本明細書で使用される場合、「修飾糖」または「修飾糖部分」は、修飾フラノシル糖部分、またはオリゴヌクレオチド中のヌクレオシド間連結、コンジュゲート基、または末端基などの別の基に核酸塩基を連結することができるフラノシル部分以外の部分を有する修飾糖部分を意味する。

【0176】

本明細書で使用される場合、「モノマー」は、オリゴマーの単一単位を意味する。モノマーには、天然に存在するか修飾されているかを問わず、ヌクレオシドおよびヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されない。

【0177】

本明細書で使用される場合、「モチーフ」は、アンチセンス化合物中の非修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオシドのパターンを意味する。

【0178】

本明細書で使用される場合、「天然の糖部分」は、DNA（2'-H）またはRNA（2'-OH）に見られる糖部分を意味する。

【0179】

本明細書で使用される場合、「天然に存在するヌクレオシド間結合」は、3'から5'へのホスホジエステル連結を意味する。

【0180】

本明細書で使用される場合、「非相補的核酸塩基」は、互いに水素結合を形成しないか、さもなければハイブリダイゼーションを支持しない一対の核酸塩基を指す。

【0181】

本明細書で使用される場合、「核酸」は、モノマーのヌクレオチドから構成される分子を指す。核酸には、リボ核酸（RNA）、デオキシリボ核酸（DNA）、一本鎖核酸、二本鎖核酸、非コードRNA、低分子干渉リボ核酸（siRNA）、ショートヘアピンRNA

10

20

30

40

50

A (shRNA)、およびマイクロRNA (miRNA) が含まれるが、これらに限定されない。

【0182】

本明細書で使用される場合、「核酸塩基」は、別の核酸の塩基と塩基対合可能な複素環部分を意味する。

【0183】

本明細書で使用される場合、「核酸塩基の相補性」とは、別の核酸塩基と塩基対合することができる核酸塩基を指す。例えば、DNAでは、アデニン (A) はチミン (T) に対して相補的である。例えば、RNAでは、アデニン (A) はウラシル (U) に対して相補的である。ある特定の実施形態では、相補的核酸塩基は、標的核酸の対応する核酸塩基と塩基対合することができるアンチセンス化合物の核酸塩基を指す。例えば、アンチセンス化合物のある特定の位置の核酸塩基が、標的核酸のある特定の位置の核酸塩基と水素結合できる場合、オリゴヌクレオチドと標的核酸との間の水素結合の位置は、その核酸塩基対において相補的であると考えられる。

10

【0184】

本明細書で使用される場合、「核酸塩基配列」は、糖、連結、および／または核酸塩基の修飾のいずれにも依存しない核酸塩基の順序を意味する。

【0185】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド」は、糖に連結した核酸塩基を指す。「ヌクレオシド」という用語は、独立して、修飾された糖部分および／または修飾された核酸塩基を有する「修飾ヌクレオシド」も含む。

20

【0186】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド模倣体」は、例えばモルホリノ、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ビシクロ、またはトリシクロ糖模倣体、例えば非フラノース糖単位を有するヌクレオシド模倣体などのオリゴマー化合物の1つまたは複数の位置で、糖、または糖および塩基、および必ずしもそうではないが連結を置き換えるために使用される構造を含む。ヌクレオチド模倣体は、例えばペプチド核酸またはモルホリノ (ホスホロジアミデートまたは他の非ホスホジエステル連結によって連結されたモルホリノ) などのオリゴマー化合物の1つまたは複数の位置でヌクレオシドおよび連結を置き換えるために使用される構造を含む。糖サロゲートは、やや広義の用語であるヌクレオシド模倣体と重複するが、糖単位 (フラノース環) のみの置き換えを示すことを意図している。本明細書で提供されるテトラヒドロピラニル環は、フラノース糖基がテトラヒドロピラニル環系で置き換えられた糖サロゲートの一例の例示である。「模倣体」は、糖、核酸塩基、および／またはヌクレオシド間連結に置換された基を指す。一般に、糖または糖-ヌクレオシド間連結の組合せの代わりに模倣体が使用され、核酸塩基は選択された標的へのハイブリダイゼーションのために維持される。

30

【0187】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオチド」は、ヌクレオシドの糖部分に共有結合により連結したリン酸基を有するヌクレオシドを意味する。

【0188】

本明細書で使用される場合、「オリゴマー化合物」または「オリゴマー」は、核酸分子の少なくとも一領域にハイブリダイズすることができる、連結したモノマーのサブユニットのポリマーを意味する。

40

【0189】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」は、連結したヌクレオシドの1つまたは複数のセグメントのポリマーを意味し、そのそれぞれのヌクレオシドは修飾されていても修飾されていなくてもよく、互いに独立している。

【0190】

本明細書で使用される場合、「ホットスポット領域」は、標的核酸のスプライシングのオリゴマー化合物に媒介されるモジュレーションを受けることができる標的核酸上の核酸

50

塩基の範囲である。

【0191】

本明細書で使用される場合、「ハイブリダイゼーション」は、相補的オリゴヌクレオチドおよび／または核酸の対合またはアニーリングを意味する。特定の機構に限定されるものではないが、ハイブリダイゼーションの最も一般的な機構は、水素結合を伴い、これは、相補的な核酸塩基間のワトソン・クリック、フーグスティーンまたは逆フーグスティーン水素結合であってもよい。

【0192】

本明細書で使用される場合、「活性量の増加」は、より多くの転写発現、より正確なスプライシングによって得られる全長の成熟mRNAおよび／もしくはタンパク質発現、ならびに／または未処理試料もしくは対照試料における転写発現もしくは活性と比較してより高い活性を指す。

【0193】

アンチセンス治療薬

アンチセンス治療薬は、mRNAなどの転写をモジュレートするために使用することができる核酸ベースの化合物のクラスである。様々な実施形態では、アンチセンス治療薬は、1つまたは複数のスパーサーを含み、遺伝子から転写された転写物、例えば、クリプティックエクソンを含むUNC13AプレmRNAをモジュレートするために使用され得る。

【0194】

アンチセンス治療薬は、一本鎖または二本鎖のデオキシリボ核酸（DNA）ベース、リボ核酸（RNA）ベース、またはDNA／RNA化学アナログ化合物であり得る。一般に、アンチセンス治療薬は、アンチセンス治療薬とプレmRNAまたはmRNAとの間の結合を促進するために、所与の遺伝子から転写されたmRNAまたはプレmRNA配列に対して相補的またはほぼ相補的である配列を含むように設計される。ある特定の実施形態では、アンチセンス治療薬は、mRNAまたはプレmRNAに結合し、それによって、タンパク質の翻訳を阻害し、プレmRNAの成熟mRNAへのスプライシングを変化させ（例えば、スプライシングアクチベータータンパク質などの適切なタンパク質が結合するのを阻害することによって）、および／またはmRNAの破壊を引き起こすことによって作用する。ある特定の実施形態では、アンチセンス治療配列は、標的化遺伝子またはmRNAのセンス配列の一部に対して相補的である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のアンチセンス治療薬は、プレmRNAのセンス、またはその一部に対して相補的なオリゴヌクレオチド配列、および1つまたは複数のスパーサーを含むオリゴヌクレオチドベースの化合物である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のアンチセンス治療薬は、ヌクレオチド化学アナログベースの化合物であってもよい。

【0195】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示されているオリゴヌクレオチドは、5～100オリゴヌクレオチド単位の長さ、例えば、10～60オリゴヌクレオチド単位の長さ、例えば、12～50オリゴヌクレオチド単位の長さ、14～40オリゴヌクレオチド単位の長さ、10～30オリゴヌクレオチド単位の長さ、例えば、14～30オリゴヌクレオチド単位の長さ、例えば、14～25もしくは15～22オリゴヌクレオチド単位の長さ、または18、19、20、21、22、23、24、25、26もしくは27オリゴヌクレオチド単位の長さのオリゴヌクレオチド配列であり得る。本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド単位」は、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド（例えば、糖および／または核酸塩基を含むヌクレオシド）またはヌクレオシド置き換え基（例えば、スパーサー）のいずれかを指す。

【0196】

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが25オリゴヌクレオチド単位である。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが23オリゴヌクレオチド単位である。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが21オリゴヌクレオチド単位

10

20

30

40

50

である。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが19オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、または少なくとも27オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも18オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも19オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも20オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも21オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも22オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも23オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも24オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも25オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも26オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも27オリゴヌクレオチド単位である。

10

20

30

40

50

【0197】

ある特定の実施形態では、AONは、化学的に修飾されたヌクレオシド（例えば、2'-O-メチル化ヌクレオシドまたは2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド）および修飾ヌクレオシド間連結（例えば、ホスホロチオエート連結）を含み得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のAONは、UNC13A mRNA配列などのRNA配列に対して相補的であるオリゴヌクレオチド配列を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のAONは、化学的に修飾されたヌクレオシドおよび修飾ヌクレオシド間連結（例えば、ホスホロチオエート連結）を含み得る。特定の実施形態では、本明細書に記載のAONは、1つまたは複数のスペーサーを含む。

【0198】

様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは1つまたは複数のスペーサーを含む。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは1つのスペーサーを含む。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは2つのスペーサーを含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、21個の核酸塩基および2つのヌクレオシド置き換え基（例えば、2つのスペーサー）を有する23個のオリゴヌクレオチド単位を含む。1つのスペーサーを有するオリゴヌクレオチドおよび2つのスペーサーを有するオリゴヌクレオチドのさらなる実施形態が本明細書に記載されている。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドは3つのスペーサーを含む。

【0199】

一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、これらに限定されないが、遺伝子転写物の阻害剤（例えば、shRNA、siRNA、PNA、LNA、2'-O-メチル（2'-OMe）アンチセンスオリゴヌクレオチド（AON）、2'-O-（2-メトキシエチル）（MOE）AON、またはモルホリノオリゴマー（例えば、ホスホロジアミダートモルホリノ（PMO）））、またはそのような化合物を含む組成物であり得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、2'-OMeを含むアンチセンスオリゴヌクレオチド（AON）（例えば、1つまたは複数の2'-OMe修飾糖を含むAON）、MOE（例えば、1つまたは複数のMOE修飾糖を含むAON）、ペプチド核酸（例えば、糖-ホスフェート骨格の代わりに反復単位としてアミド結合またはカルボニルメチレン連結によって連結された1つまたは複数のN-（2-アミノエチル）-グリシン単位を含むAON）、ロックド核酸（例えば、1つまたは複数のロックドリボースを含むAON、および2'-デオキシヌクレオチドまたは2'-OMeヌクレオチドの混合物であり得る）、cET（例えば、1つまたは複数のcET糖を含むAON）、拘束されたメトキシエチル（cMOE）（例えば、1つまたは複数のcMOE糖を含むAON）、モルホリノオリゴマー（例えば、1つまたは複数のPMOを含む骨格を含むAON）、デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド（例えば、1つまたは複数の2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオ

シドを含む AON)、トリシクロ-DNA (tcDNA) (例えば、1つまたは複数の tcDNA 修飾糖を含む AON)、2'-O, 4'-C-エチレン-架橋核酸 (ENA) (例えば、1つまたは複数の ENA 修飾等を含む AON)、またはヘキシトール核酸 (HNA) (例えば、1つまたは複数の HNA 修飾糖を含む AON) である。一部の実施形態では、AON は、ホスホロチオエート連結、ホスホジエステル連結、ホスホトリエステル連結、メチルホスホネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダートモルホリノ (PMO) (モルホリノ) 連結、PNA 連結、またはホスホロチオエート連結、ホスホジエステル連結、ホスホトリエステル連結、メチルホスホネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダートモルホリノ (PMO) (モルホリノ) 連結、および PNA 連結の任意の組合せから独立して選択される 1 つまたは複数のヌクレオシド間連結を含む。一部の実施形態では、UNC13A AON は、1つまたは複数のホスホロチオエート連結、ホスホジエステル連結、またはホスホロチオエートおよびホスホジエステル連結の組合せを含む。

10

20

30

40

50

【0200】

ペプチド核酸 (PNA) は、DNA または RNA を模倣する構造を有する、短い、人工的に合成されたポリマーである。PNA は、ペプチド結合によって連結された N-(2-アミノエチル)-グリシン単位の繰り返しから構成される骨格を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の PNA は、高い特異性で RNA 配列に結合し、レベル (例えば、全長の UNC13A mRNA またはタンパク質のレベル) および/または活性 (例えば、生物活性、例えば、UNC13A 活性) を増加、回復、および/または安定化させるアンチセンス治療薬として使用され得る。

【0201】

ロックド核酸 (LNA) は、リボース部分が 2' 酸素と 4' 炭素を接続する余分な架橋で修飾された、1つまたは複数の修飾 RNA ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列である。LNA は、類似のオリゴヌクレオチド配列よりも高い Tm を有すると考えられている。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の LNA は、高い特異性で RNA 配列に結合するアンチセンス治療薬として使用することができる。例えば、LNA は、UNC13A プレ mRNA に結合し、UNC13A プレ mRNA のミスプライミングを防止し、UNC13A レベル (例えば、UNC13A mRNA またはタンパク質のレベル) および/もしくは活性 (例えば、生物活性、例えば、UNC13A 活性) を増加、回復および/もしくは安定化させることができる。

【0202】

モルホリノオリゴマーは、ホスホロジアミデート基を介して連結されたメチレンモルホリン環の骨格に結合した DNA 塩基を含むオリゴヌクレオチド化合物である。ある特定の実施形態では、本発明のモルホリノオリゴマーは、目的の特定のプレ mRNA 配列に結合するように設計することができる。例えば、モルホリノオリゴマーは、UNC13A プレ mRNA に結合し、それによってプレ mRNA のミスプライミングを防止し、UNC13A レベル (例えば、UNC13A mRNA またはタンパク質レベル) および/または活性 (例えば、生物活性、例えば、UNC13A 活性) を増加、回復、および/または安定化させる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の UNC13A モルホリノオリゴマーは、高い特異性で UNC13A プレ mRNA 配列に結合し、UNC13A プレ mRNA のミスプライミングを防止し、ならびに UNC13A レベル (例えば、UNC13A mRNA またはタンパク質レベル) および/または活性 (例えば、生物活性、例えば、UNC13A 活性) を増加、回復、および/または安定化させるアンチセンス治療薬として使用することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の UNC13A モルホリノオリゴマーは、UNC13A プレ mRNA 配列に結合し、UNC13A プレ mRNA のスプライシングおよび UNC13A 遺伝子の発現を変更させ、ならびに UNC13A レベル (例えば、UNC13A mRNA またはタンパク質レベル) および/または活性 (例えば、生物活性、例えば、UNC13A 活性) を増加、回復、および/または安定化さ

せるために使用することもできる。

【0203】

UNC13A 転写物に対して相補的なUNC13A オリゴヌクレオチド

一部の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A 転写物（例えば、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208）の領域に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列に対して少なくとも%相補的である配列を含む。一部の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A 転写物（例えば、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208）のある領域に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列に対して90～95%相補的である配列を含む。特定の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A 転写物（例えば、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208）のある領域に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列に対して少なくとも85%相補的である配列を含む。特定の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A 転写物（例えば、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208）のある領域に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列に対して84%～88%相補的である配列を含む。特定の実施形態では、UNC13A AONは、ミスプライシングされたUNC13A 転写物（例えば、配列番号5057～5065）のある領域に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列に対して89%～92%相補的である配列を含む。特定の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A 転写物（例えば、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208）の領域に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列に対して94%～96%相補的である配列を含む。

10

20

30

【0204】

様々な実施形態では、UNC13A AONは、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも85%同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、UNC13A AONは、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの等しい長さの部分と少なくとも90%同一性を共有する配列を含む。

【0205】

一部の実施形態では、UNC13A AONはスパーサーを含み、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを有する。一部の実施形態では、UNC13A AONはスパーサーを含み、最大で6、5、4、3または2連結ヌクレオシドを有するセグメントを有する。

40

【0206】

UNC13A AON結合特異性は、解離定数、融解温度などのパラメーターの測定、またはタンパク質もしくはRNA発現レベルの変化などの他の基準、またはUNC13A活性もしくは発現を測定する他のアッセイによって評価することができる。

【0207】

一部の実施形態では、UNC13A AONは、非二重オリゴヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、UNC13A AONは、2つのオリゴヌクレオチドの二重鎖を

50

含み得、ここで、第1のオリゴヌクレオチドは、UNC13AプレmRNA配列に対して完全にまたはほぼ完全に相補的である核酸塩基配列を含み、第2のオリゴヌクレオチドは、第1のオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列に対して相補的である核酸塩基配列を含む。

【0208】

一部の実施形態では、UNC13A AONは、1つまたは複数の種のUNC13A遺伝子から生成されたUNC13AプレmRNAを標的とし得る。例えば、UNC13A AONは、哺乳動物のUNC13A遺伝子、例えば、ヒト（すなわち、ホモサピエンス（Homo sapiens））のUNC13A遺伝子のUNC13AプレmRNAを標的とし得る。特定の実施形態では、UNC13A AONは、ヒトUNC13AプレmRNAを標的とする。一部の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A遺伝子またはUNC13AプレmRNAまたはその一部の核酸塩基配列に対して相補的である核酸塩基配列を含む。

10

【0209】

本明細書に記載されるUNC13A AONは、以下の表1に列挙されるオリゴヌクレオチド配列を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。

【0210】

【表1-1】

表 1. UNC13A AON 配列の例

配列番号	AON 配列* (5' → 3')	配列番号	標的配列 (5' → 3')
1	GGAGGGGCGGAGCAATGACCCTCAC	1265	GTGAGGGTCATTGCTCGGCCCCCTCC
2	GGGAGGGGCGGAGCAATGACCCTCA	1266	TGAGGGTCATTGCTCGGCCCCCTCCC
3	TGGGAGGGGCGGAGCAATGACCCTC	1267	GAGGGTCATTGCTCGGCCCCCTCCCA
4	ATGGGAGGGGCGGAGCAATGACCCT	1268	AGGGTCATTGCTCGGCCCCCTCCCAT
5	CATGGGAGGGGCGGAGCAATGACCC	1269	GGGTCATTGCTCGGCCCCCTCCCATG
6	GCATGGGAGGGGCGGAGCAATGACC	1270	GGTCATTGCTCGGCCCCCTCCCATGC
7	GGCATGGGAGGGGCGGAGCAATGAC	1271	GTCATTGCTCGGCCCCCTCCCATGCC
8	TGGCATGGGAGGGGCGGAGCAATGA	1272	TCATTGCTCGGCCCCCTCCCATGCCA
9	GTGGCATGGGAGGGGCGGAGCAATG	1273	CATTGCTCGGCCCCCTCCCATGCCAC
10	AGTGGCATGGGAGGGGCGGAGCAAT	1274	ATTGCTCGGCCCCCTCCCATGCCACT
11	AAGTGGCATGGGAGGGGCGGAGCAA	1275	TTGCTCGGCCCCCTCCCATGCCACTT
12	GAAGTGGCATGGGAGGGGCGGAGCA	1276	TGCTCGGCCCCCTCCCATGCCACTTC
13	GGAAGTGGCATGGGAGGGGCGGAGC	1277	GCTCGGCCCCCTCCCATGCCACTTCC
14	TGGAAGTGGCATGGGAGGGGCGGAG	1278	CTCGGCCCCCTCCCATGCCACTTCCA
15	GTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCGGA	1279	TCGGCCCCCTCCCATGCCACTTCCAC

20

30

【0211】

40

50

【表 1 - 2】

16	AGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCG	1280	CGGCCCCCTCCCATGCCACTTCCACT
17	GAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCC	1281	GGCCCCCTCCCATGCCACTTCCACTC
18	TGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGC	1282	GCCCCCTCCCATGCCACTTCCACTCA
19	GTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGG	1283	CCCCTCCCATGCCACTTCCACTCAC
20	GGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGG	1284	CCCTCCCATGCCACTTCCACTCACC
21	TGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGG	1285	CCTCCCATGCCACTTCCACTCACCA
22	ATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAG	1286	CTCCCATGCCACTTCCACTCACCAT
23	AATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGA	1287	TCCCATGCCACTTCCACTCACCATT
24	GAATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGG	1288	CCCATGCCACTTCCACTCACCATTTC
25	GGAATGGTGAGTGGAAGTGGCATGG	1289	CCATGCCACTTCCACTCACCATTCC
26	AGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCATG	1290	CATGCCACTTCCACTCACCATTCTCT
27	CAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCAT	1291	ATGCCACTTCCACTCACCATTCTCTG
28	GCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCA	1292	TGCCACTTCCACTCACCATTCTCTGC
29	GGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGC	1293	GCCACTTCCACTCACCATTCTCTGCC
30	AGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGG	1294	CCACTTCCACTCACCATTCTCTGCCT
31	CAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTG	1295	CACTTCCACTCACCATTCTCTGCCTG
32	GCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGT	1296	ACTTCCACTCACCATTCTCTGCCTGC
33	GGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAG	1297	CTTCCACTCACCATTCTCTGCCTGCC
34	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	1298	TTCCACTCACCATTCTCTGCCTGCCC
35	TGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	1299	TCCACTCACCATTCTCTGCCTGCCCCA
36	CTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTG	1300	CCACTCACCATTCTCTGCCTGCCCCAG
37	GCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTG	1301	CACTCACCATTCTCTGCCTGCCCCAGC
38	AGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGT	1302	ACTCACCATTCTCTGCCTGCCCCAGCT
39	GAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAG	1303	CTCACCATTCTCTGCCTGCCCCAGCTC
40	AGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTG	1304	TCACCATTCTCTGCCTGCCCCAGCTCT
41	AAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTG	1305	CACCATTCTCTGCCTGCCCCAGCTCTT
42	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	1306	ACCATTCTCTGCCTGCCCCAGCTCTTC
43	GGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGG	1307	CCATTCTCTGCCTGCCCCAGCTCTTCC
44	AGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATG	1308	CATTCTCTGCCTGCCCCAGCTCTTCT
45	GAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAAT	1309	ATTCTCTGCCTGCCCCAGCTCTTCTCT
46	AGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAA	1310	TTCTCTGCCTGCCCCAGCTCTTCTCT
47	AAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGA	1311	TCCTGCCTGCCCCAGCTCTTCTCTTT
48	AAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGG	1312	CCTGCCTGCCCCAGCTCTTCTCTTTT
49	GAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAG	1313	CTGCCTGCCCCAGCTCTTCTCTTTTC
50	AGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCA	1314	TGCCTGCCCCAGCTCTTCTCTTTTCT
51	CAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGC	1315	GCCTGCCCCAGCTCTTCTCTTTTCTG
52	CCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGG	1316	CCTGCCCCAGCTCTTCTCTTTTCTGG
53	GCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAG	1317	CTGCCCCAGCTCTTCTCTTTTCTGGC
54	GGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCA	1318	TGCCCCAGCTCTTCTCTTTTCTGGCC
55	TGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGC	1319	GCCCCAGCTCTTCTCTTTTCTGGCCA
56	GTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGG	1320	CCCAGCTCTTCTCTTTTCTGGCCAC
57	TGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGG	1321	CCAGCTCTTCTCTTTTCTGGCCACA
58	GTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTG	1322	CAGCTCTTCTCTTTTCTGGCCACAC

10

20

30

40

【 0 2 1 2 】

50

【表 1 - 3】

59	GGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCT	1323	AGCTCTTCCTCTTTCTGGCCACACC
60	TGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGC	1324	GCTCTTCCTCTTTCTGGCCACACCA
61	ATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAG	1325	CTCTTCCTCTTTCTGGCCACACCAT
62	GATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGA	1326	TCTTCCTCTTTCTGGCCACACCATC
63	GGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAG	1327	CTTCCTCTTTCTGGCCACACCATCC
64	TGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAA	1328	TTCTCTTTCTGGCCACACCATCCA
65	GTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGA	1329	TCCTCTTTCTGGCCACACCATCCAC
66	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	1330	CCTCTTTCTGGCCACACCATCCACA
67	GTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAG	1331	CTCTTTCTGGCCACACCATCCACAC
68	AGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGA	1332	TCTTTCTGGCCACACCATCCACACT
69	GAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAAG	1333	CTTTCTGGCCACACCATCCACACTC
70	AGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAA	1334	TTTCTGGCCACACCATCCACACTCT
71	GAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAA	1335	TTCTGGCCACACCATCCACACTCTC
72	GGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGA	1336	TCTGGCCACACCATCCACACTCTCC
73	AGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAG	1337	CTGGCCACACCATCCACACTCTCCT
74	CAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCA	1338	TGGCCACACCATCCACACTCTCCTG
75	CCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCC	1339	GGCCACACCATCCACACTCTCCTGG
76	GCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGC	1340	GCCACACCATCCACACTCTCCTGGC
77	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	1341	CCACACCATCCACACTCTCCTGGCC
78	GGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTG	1342	CACACCATCCACACTCTCCTGGCCC
79	AGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGT	1343	ACACCATCCACACTCTCCTGGCCCT
80	GAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTG	1344	CACCATCCACACTCTCCTGGCCCTC
81	AGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGT	1345	ACCATCCACACTCTCCTGGCCCTCT
82	CAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGG	1346	CCATCCACACTCTCCTGGCCCTCTG
83	TCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATG	1347	CATCCACACTCTCCTGGCCCTCTGA
84	CTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGAT	1348	ATCCACACTCTCCTGGCCCTCTGAG
85	TCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGA	1349	TCCACACTCTCCTGGCCCTCTGAGA
86	GTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGG	1350	CCACACTCTCCTGGCCCTCTGAGAC
87	AGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTG	1351	CACACTCTCCTGGCCCTCTGAGACT
88	CAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGT	1352	ACACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTG
89	GCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTG	1353	CACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGC
90	GGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGT	1354	ACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCC
91	GGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAG	1355	CTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCC
92	CGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGA	1356	TCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCG
93	GCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAG	1357	CTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGC
94	GGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGA	1358	TCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCC
95	TGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGG	1359	CCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCA
96	ATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAG	1360	CTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCAT
97	CATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCA	1361	TGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCATG
98	GCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCC	1362	GGCCCTCTGAGACTGCCCGCCATGC
99	GGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGC	1363	GCCCTCTGAGACTGCCCGCCATGCC
100	TGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGG	1364	CCCTCTGAGACTGCCCGCCATGCCA
101	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	1365	CCTCTGAGACTGCCCGCCATGCCAT

10

20

30

40

【 0 2 1 3 】

50

【表 1 - 4】

102	AATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAG	1366	CTCTGAGACTGCCCCGCATGCCATT
103	GAATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGA	1367	TCTGAGACTGCCCCGCATGCCATT
104	GGAATGGCATGGCGGGCAGTCTCAG	1368	CTGAGACTGCCCCGCATGCCATTCC
105	GGGAATGGCATGGCGGGCAGTCTCA	1369	TGAGACTGCCCCGCATGCCATTCCC
106	AGGGAATGGCATGGCGGGCAGTCTC	1370	GAGACTGCCCCGCATGCCATTCCCT
107	AAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTCT	1371	AGACTGCCCCGCATGCCATTCCCTT
108	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	1372	GACTGCCCCGCATGCCATTCCCTTT
109	TAAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGT	1373	ACTGCCCCGCATGCCATTCCCTTTA
110	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGCAG	1374	CTGCCCCGCATGCCATTCCCTTTAC
111	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGCA	1375	TGCCCCGCATGCCATTCCCTTTACC
112	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	1376	GCCCCGCATGCCATTCCCTTTACCT
113	CAGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	1377	CCCGGCATGCCATTCCCTTTACCTG
114	CCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	1378	CCGGCATGCCATTCCCTTTACCTGG
115	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	1379	CGCCATGCCATTCCCTTTACCTGGA
116	TTCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGC	1380	GCCATGCCATTCCCTTTACCTGGAA
117	TTTCCAGGTAAAGGGAATGGCATGG	1381	CCATGCCATTCCCTTTACCTGGAAA
118	TTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCATG	1382	CATGCCATTCCCTTTACCTGGAAAA
119	GTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCAT	1383	ATGCCATTCCCTTTACCTGGAAAAAC
120	AGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCA	1384	TGCCATTCCCTTTACCTGGAAAACT
121	GAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGC	1385	GCCATTCCCTTTACCTGGAAAACTC
122	GGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGG	1386	CCATTCCCTTTACCTGGAAAACTCC
123	AGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATG	1387	CATTCCCTTTACCTGGAAAACTCCT
124	GAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAAT	1388	ATTCCCTTTACCTGGAAAACTCCTC
125	GGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAA	1389	TTCCCTTTACCTGGAAAACTCCTCC
126	GGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGA	1390	TCCCTTTACCTGGAAAACTCCTCCC
127	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	1391	CCCTTTACCTGGAAAACTCCTCCCT
128	TAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGG	1392	CCTTTACCTGGAAAACTCCTCCCTA
129	ATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAG	1393	CTTTACCTGGAAAACTCCTCCCTAT
130	GATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAA	1394	TTTACCTGGAAAACTCCTCCCTATC
131	GGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAA	1395	TTACCTGGAAAACTCCTCCCTATCC
132	TGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTA	1396	TACCTGGAAAACTCCTCCCTATCCA
133	ATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGT	1397	ACCTGGAAAACTCCTCCCTATCCAT
134	GATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGG	1398	CCTGGAAAACTCCTCCCTATCCATC
135	TGATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAG	1399	CTGGAAAACTCCTCCCTATCCATCA
136	TTGATGGATAGGGAGGAGTTTTCCA	1400	TGGAAAACTCCTCCCTATCCATCAA
137	TTTGATGGATAGGGAGGAGTTTTCC	1401	GGAAAACTCCTCCCTATCCATCAAA
138	CTTTGATGGATAGGGAGGAGTTTTC	1402	GAAAACTCCTCCCTATCCATCAAAG
139	ACTTTGATGGATAGGGAGGAGTTTT	1403	AAAACTCCTCCCTATCCATCAAAGT
140	GACTTTGATGGATAGGGAGGAGTTT	1404	AAACTCCTCCCTATCCATCAAAGTC
141	GGACTTTGATGGATAGGGAGGAGTT	1405	AACTCCTCCCTATCCATCAAAGTCC
142	TGGACTTTGATGGATAGGGAGGAGT	1406	ACTCCTCCCTATCCATCAAAGTCCA
143	CTGGACTTTGATGGATAGGGAGGAG	1407	CTCCTCCCTATCCATCAAAGTCCAG
144	TCTGGACTTTGATGGATAGGGAGGA	1408	TCCTCCCTATCCATCAAAGTCCAGA

10

20

30

40

【 0 2 1 4 】

50

【表 1 - 5】

145	ATCTGGACTTTGATGGATAGGGAGG	1409	CCTCCCTATCCATCAAAGTCCAGAT
146	AATCTGGACTTTGATGGATAGGGAG	1410	CTCCCTATCCATCAAAGTCCAGATT
147	GAATCTGGACTTTGATGGATAGGGA	1411	TCCCTATCCATCAAAGTCCAGATTC
148	TGAATCTGGACTTTGATGGATAGGG	1412	CCCTATCCATCAAAGTCCAGATTCA
149	CTGAATCTGGACTTTGATGGATAGG	1413	CCTATCCATCAAAGTCCAGATTCCAG
150	CCTGAATCTGGACTTTGATGGATAG	1414	CTATCCATCAAAGTCCAGATTCCAGG
151	CCCTGAATCTGGACTTTGATGGATA	1415	TATCCATCAAAGTCCAGATTCCAGGG
152	ACCCTGAATCTGGACTTTGATGGAT	1416	ATCCATCAAAGTCCAGATTCCAGGGT
153	GACCCTGAATCTGGACTTTGATGGA	1417	TCCATCAAAGTCCAGATTCCAGGGTC
154	TGACCCTGAATCTGGACTTTGATGG	1418	CCATCAAAGTCCAGATTCCAGGGTCA
155	GTGACCCTGAATCTGGACTTTGATG	1419	CATCAAAGTCCAGATTCCAGGGTCAC
156	GGTGACCCTGAATCTGGACTTTGAT	1420	ATCAAAGTCCAGATTCCAGGGTCACC
157	AGGTGACCCTGAATCTGGACTTTGA	1421	TCAAAGTCCAGATTCCAGGGTCACCT
158	GAGGTGACCCTGAATCTGGACTTTG	1422	CAAAGTCCAGATTCCAGGGTCACCTC
159	GGAGGTGACCCTGAATCTGGACTTT	1423	AAAGTCCAGATTCCAGGGTCACCTCC
160	AGGAGGTGACCCTGAATCTGGACTT	1424	AAGTCCAGATTCCAGGGTCACCTCCT
161	GAGGAGGTGACCCTGAATCTGGACT	1425	AGTCCAGATTCCAGGGTCACCTCCTC
162	AGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGAC	1426	GTCCAGATTCCAGGGTCACCTCCTCT
163	CAGAGGAGGTGACCCTGAATCTGGA	1427	TCCAGATTCCAGGGTCACCTCCTCTG
164	CCAGAGGAGGTGACCCTGAATCTGG	1428	CCAGATTCCAGGGTCACCTCCTCTGG
165	CCCAGAGGAGGTGACCCTGAATCTG	1429	CAGATTCCAGGGTCACCTCCTCTGGG
166	TCCCAGAGGAGGTGACCCTGAATCT	1430	AGATTCCAGGGTCACCTCCTCTGGGA
167	TCCCAGAGGAGGTGACCCTGAATC	1431	GATTCCAGGGTCACCTCCTCTGGGA
168	CTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAAT	1432	ATTCCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAG
169	GCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGAA	1433	TTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGC
170	GGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTGA	1434	TCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCC
171	GGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCTG	1435	CAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCC
172	TGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCCT	1436	AGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCA
173	GTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCC	1437	GGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCAC
174	GGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACC	1438	GGTCACCTCCTCTGGGAAGCCACC
175	AGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGAC	1439	GTCACCTCCTCTGGGAAGCCACCT
176	AAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGA	1440	TCACCTCCTCTGGGAAGCCACCTT
177	CAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTG	1441	CACCTCCTCTGGGAAGCCACCTTG
178	CCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGT	1442	ACCTCCTCTGGGAAGCCACCTTGG
179	GCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGG	1443	CCTCCTCTGGGAAGCCACCTTGGC
180	GGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAG	1444	CTCCTCTGGGAAGCCACCTTGGCC
181	AGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGA	1445	TCCTCTGGGAAGCCACCTTGGCCT
182	GAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGG	1446	CCTCTGGGAAGCCACCTTGGCCTC
183	GGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAG	1447	CTCTGGGAAGCCACCTTGGCCTCC
184	TGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGA	1448	TCTGGGAAGCCACCTTGGCCTCCA
185	CTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAG	1449	CTGGGAAGCCACCTTGGCCTCCAG
186	CCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCA	1450	TGGGAAGCCACCTTGGCCTCCAGG
187	ACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCC	1451	GGGAAGCCACCTTGGCCTCCAGGT

10

20

30

40

【 0 2 1 5 】

50

【表 1 - 6】

188	AACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCC	1452	GGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTT
189	CAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTC	1453	GAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTG
190	TCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTT	1454	AAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGA
191	GTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCT	1455	AGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGAC
192	AGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGC	1456	GCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGACT
193	GAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGG	1457	CCCACCTTGGCCTCCAGGTTGACTC
194	AGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGG	1458	CCACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCT
195	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	1459	CACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTC
196	TGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGT	1460	ACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCA
197	GTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGG	1461	CCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCAC
198	AGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAG	1462	CTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCACT
199	TAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAA	1463	TTGGCCTCCAGGTTGACTCTCACTA
200	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	1464	TGGCCTCCAGGTTGACTCTCACTAC
201	AGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCC	1465	GGCCTCCAGGTTGACTCTCACTACT
202	GAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGC	1466	GCCTCCAGGTTGACTCTCACTACTC
203	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	1467	CCTCCAGGTTGACTCTCACTACTCA
204	ATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAG	1468	CTCCAGGTTGACTCTCACTACTCAT
205	GATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGA	1469	TCCAGGTTGACTCTCACTACTCATC
206	TGATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGG	1470	CCAGGTTGACTCTCACTACTCATCA
207	ATGATGAGTAGTGAGAGTCAACCTG	1471	CAGGTTGACTCTCACTACTCATCAT
208	GATGATGAGTAGTGAGAGTCAACCT	1472	AGGTTGACTCTCACTACTCATCATC
209	TGATGATGAGTAGTGAGAGTCAACC	1473	GGTTGACTCTCACTACTCATCATCA
210	CTGATGATGAGTAGTGAGAGTCAAC	1474	GTTGACTCTCACTACTCATCATCAG
211	CCTGATGATGAGTAGTGAGAGTCAA	1475	TTGACTCTCACTACTCATCATCAGG
212	ACCTGATGATGAGTAGTGAGAGTCA	1476	TGACTCTCACTACTCATCATCAGGT
213	AACCTGATGATGAGTAGTGAGAGTC	1477	GACTCTCACTACTCATCATCAGGTT
214	GAACCTGATGATGAGTAGTGAGAGT	1478	ACTCTCACTACTCATCATCAGGTTC
215	AGAACCTGATGATGAGTAGTGAGAG	1479	CTCTCACTACTCATCATCAGGTTCT
216	AAGAACCTGATGATGAGTAGTGAGA	1480	TCTCACTACTCATCATCAGGTTCTT
217	GAAGAACCTGATGATGAGTAGTGAG	1481	CTCACTACTCATCATCAGGTTCTTC
218	GGAAGAACCTGATGATGAGTAGTGA	1482	TCACTACTCATCATCAGGTTCTTCC
219	AGGAAGAACCTGATGATGAGTAGTG	1483	CACTACTCATCATCAGGTTCTTCCT
220	AAGGAAGAACCTGATGATGAGTAGT	1484	ACTACTCATCATCAGGTTCTTCCTT
221	GAAGGAAGAACCTGATGATGAGTAG	1485	CTACTCATCATCAGGTTCTTCCTTC
222	AGAAGGAAGAACCTGATGATGAGTA	1486	TACTCATCATCAGGTTCTTCCTTCT
223	TAGAAGGAAGAACCTGATGATGAGT	1487	ACTCATCATCAGGTTCTTCCTTCTA
224	ATAGAAGGAAGAACCTGATGATGAG	1488	CTCATCATCAGGTTCTTCCTTCTAT
225	AATAGAAGGAAGAACCTGATGATGA	1489	TCATCATCAGGTTCTTCCTTCTATT
226	GAATAGAAGGAAGAACCTGATGATG	1490	CATCATCAGGTTCTTCCTTCTATTCC
227	GGAATAGAAGGAAGAACCTGATGAT	1491	ATCATCAGGTTCTTCCTTCTATTCC
228	TGGAATAGAAGGAAGAACCTGATGA	1492	TCATCAGGTTCTTCCTTCTATTCCA
229	CTGGAATAGAAGGAAGAACCTGATG	1493	CATCAGGTTCTTCCTTCTATTCCAG
230	GCTGGAATAGAAGGAAGAACCTGAT	1494	ATCAGGTTCTTCCTTCTATTCCAGC

10

20

30

40

【 0 2 1 6 】

50

【表 1 - 7】

231	GGCTGGAATAGAAGGAAGAACCTGA	1495	TCAGGTTCCTTCTATTCCAGCC
232	GGGCTGGAATAGAAGGAAGAACCTG	1496	CAGGTTCCTTCTATTCCAGCCC
233	AGGGCTGGAATAGAAGGAAGAACCT	1497	AGGTTCTTCCTTCTATTCCAGCCCT
234	TAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAACC	1498	GGTTCTTCCTTCTATTCCAGCCCTA
235	TTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAAC	1499	GTTCTTCCTTCTATTCCAGCCCTAA
236	GTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAA	1500	TTCTTCCTTCTATTCCAGCCCTAAC
237	GGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGA	1501	TCTTCCTTCTATTCCAGCCCTAAC
238	TGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAG	1502	CTTCCTTCTATTCCAGCCCTAACCA
239	GTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAA	1503	TTCTTCTATTCCAGCCCTAACCA
240	AGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGA	1504	TCCTTCTATTCCAGCCCTAACCACT
241	GAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGG	1505	CCTTCTATTCCAGCCCTAACCACTC
242	TGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAG	1506	CTTCTATTCCAGCCCTAACCACTCA
243	CTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAA	1507	TTCTATTCCAGCCCTAACCACTCAG
244	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	1508	TCTATTCCAGCCCTAACCACTCAGG
245	TCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAG	1509	CTATTCCAGCCCTAACCACTCAGGA
246	ATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATA	1510	TATTCCAGCCCTAACCACTCAGGAT
247	AATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAAT	1511	ATTCCAGCCCTAACCACTCAGGATT
248	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	1512	TTCCAGCCCTAACCACTCAGGATTG
249	CCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGA	1513	TCCAGCCCTAACCACTCAGGATTGG
250	CCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGG	1514	CCAGCCCTAACCACTCAGGATTGGG
251	GCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTG	1515	CAGCCCTAACCACTCAGGATTGGGC
252	GGCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCT	1516	AGCCCTAACCACTCAGGATTGGGCC
253	CGGCCAATCCTGAGTGGTTAGGGC	1517	GCCCTAACCACTCAGGATTGGGCCG
254	ACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	1518	CCCTAACCACTCAGGATTGGGCCGT
255	AACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGG	1519	CCTAACCACTCAGGATTGGGCCGTT
256	AAACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAG	1520	CTAACCACTCAGGATTGGGCCGTTT
257	CAAACGGCCCAATCCTGAGTGGTTA	1521	TAACCACTCAGGATTGGGCCGTTTG
258	ACAAACGGCCCAATCCTGAGTGGTT	1522	AACCACTCAGGATTGGGCCGTTTGT
259	CACAAACGGCCCAATCCTGAGTGGT	1523	ACCACTCAGGATTGGGCCGTTTGTG
260	ACACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	1524	CCACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGT
261	GACACAAACGGCCCAATCCTGAGTG	1525	CACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTC
262	AGACACAAACGGCCCAATCCTGAGT	1526	ACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCT
263	CAGACACAAACGGCCCAATCCTGAG	1527	CTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTG
264	CCAGACACAAACGGCCCAATCCTGA	1528	TCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGG
265	CCCAGACACAAACGGCCCAATCCTG	1529	CAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGG
266	ACCCAGACACAAACGGCCCAATCCT	1530	AGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGT
267	TACCCAGACACAAACGGCCCAATCC	1531	GGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTA
268	ATACCCAGACACAAACGGCCCAATC	1532	GATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTAT
269	CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT	1533	ATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATG
270	ACATACCCAGACACAAACGGCCCAA	1534	TTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGT
271	GACATACCCAGACACAAACGGCCCA	1535	TGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTC
272	AGACATACCCAGACACAAACGGCCC	1536	GGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCT
273	GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	1537	GGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTC

10

20

30

40

【 0 2 1 7 】

50

【表 1 - 8】

274	AGAGACATACCCAGACACAAACGGC	1538	GCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCT
275	AAGAGACATACCCAGACACAAACGG	1539	CCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTT
276	GAAGAGACATACCCAGACACAAACG	1540	CGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTC
277	GGAAGAGACATACCCAGACACAAAC	1541	GTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCC
278	TGGAAGAGACATACCCAGACACAAA	1542	TTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCA
279	CTGGAAGAGACATACCCAGACACAA	1543	TTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAG
280	GCTGGAAGAGACATACCCAGACACA	1544	TGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGC
281	AGCTGGAAGAGACATACCCAGACAC	1545	GTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCT
282	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGACA	1546	TGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTG
283	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	1547	GTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGC
284	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	1548	TCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCC
285	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	1549	CTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCT
286	CAGGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	1550	TGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTG
287	CCAGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	1551	GGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGG
288	CCCAGGCAGCTGGAAGAGACATACC	1552	GGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGG
289	ACCCAGGCAGCTGGAAGAGACATAC	1553	GTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGT
290	AACCCAGGCAGCTGGAAGAGACATA	1554	TATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTT
291	AAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACAT	1555	ATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTT
292	GAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACA	1556	TGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTC
293	GGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGAC	1557	GTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCC
294	AGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGA	1558	TCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCT
295	CAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAG	1559	CTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTG
296	CCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGA	1560	TCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGG
297	TCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAG	1561	CTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGA
298	TTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAA	1562	TTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAA
299	TTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGA	1563	TCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAA
300	CTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGG	1564	CCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAG
301	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	1565	CAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
302	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCT	1566	AGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAA
303	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	1567	GCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAAC
304	AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	1568	CTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACT
305	GAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	1569	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTC
306	AGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGC	1570	GCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCT
307	AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGG	1571	CCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTT
308	TAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAG	1572	CTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTA
309	ATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCA	1573	TGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTAT
310	GATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCC	1574	GGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTATC
311	GGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACC	1575	GGTTTCCTGGAAAGAACTCTTATCC
312	GGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAAC	1576	GTTTCCTGGAAAGAACTCTTATCCC
313	GGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAA	1577	TTTCCTGGAAAGAACTCTTATCCCC
314	TGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAA	1578	TTTCCTGGAAAGAACTCTTATCCCCA
315	CTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGA	1579	TCCTGGAAAGAACTCTTATCCCCAG
316	CCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGG	1580	CCTGGAAAGAACTCTTATCCCCAGG

10

20

30

40

【 0 2 1 8 】

50

【表 1 - 9】

317	TCCTGGGGATAAGAGTTCTTCCAG	1581	CTGGAAAGAACTCTTATCCCCAGGA
318	TTCCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCA	1582	TGGAAAGAACTCTTATCCCCAGGAA
319	GTTCTGGGGATAAGAGTTCTTTCC	1583	GGAAAGAACTCTTATCCCCAGGAAC
320	AGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTTTC	1584	GAAAGAACTCTTATCCCCAGGAACT
321	TAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTTT	1585	AAAGAACTCTTATCCCCAGGAACTA
322	CTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCTT	1586	AAGAACTCTTATCCCCAGGAACTAG
323	ACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTCT	1587	AGAACTCTTATCCCCAGGAACTAGT
324	AACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTTC	1588	GAACCTCTTATCCCCAGGAACTAGTT
325	AAACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTT	1589	AACTCTTATCCCCAGGAACTAGTTT
326	CAAACAGTTCCTGGGGATAAGAGT	1590	ACTCTTATCCCCAGGAACTAGTTTG
327	ACAAACTAGTTCCTGGGGATAAGAG	1591	CTCTTATCCCCAGGAACTAGTTTGT
328	AACAAACTAGTTCCTGGGGATAAGA	1592	TCTTATCCCCAGGAACTAGTTTGT
329	CAACAAACTAGTTCCTGGGGATAAG	1593	CTTATCCCCAGGAACTAGTTTGTG
330	TCAACAAACTAGTTCCTGGGGATAA	1594	TTATCCCCAGGAACTAGTTTGTGTA
331	TTCAACAAACTAGTTCCTGGGGATA	1595	TATCCCCAGGAACTAGTTTGTGTA
332	ATTCAACAAACTAGTTCCTGGGGAT	1596	ATCCCCAGGAACTAGTTTGTGTAAT
333	TATTCAACAAACTAGTTCCTGGGGA	1597	TCCCCAGGAACTAGTTTGTGTAATA
334	TTATTCAACAAACTAGTTCCTGGGG	1598	CCCCAGGAACTAGTTTGTGTAATAA
335	TTTATTCAACAAACTAGTTCCTGGG	1599	CCCAGGAACTAGTTTGTGTAATAAA
336	ATTTATTCAACAAACTAGTTCCTGG	1600	CCAGGAACTAGTTTGTGTAATAAAT
337	CATTTATTCAACAAACTAGTTCCTG	1601	CAGGAACTAGTTTGTGTAATAAATG
338	GCATTTATTCAACAAACTAGTTCCT	1602	AGGAACTAGTTTGTGTAATAAATGC
339	AGCATTTATTCAACAAACTAGTTCC	1603	GGAACAGTTTGTGTAATAAATGCT
340	CAGCATTTATTCAACAAACTAGTTC	1604	GAACTAGTTTGTGTAATAAATGCTG
341	CCAGCATTTATTCAACAAACTAGTT	1605	AACTAGTTTGTGTAATAAATGCTGG
342	ACCAGCATTTATTCAACAAACTAGT	1606	ACTAGTTTGTGTAATAAATGCTGGT
343	CACCAGCATTTATTCAACAAACTAG	1607	CTAGTTTGTGTAATAAATGCTGGTG
344	TCACCAGCATTTATTCAACAAACTA	1608	TAGTTTGTGTAATAAATGCTGGTGA
345	TTCACCAGCATTTATTCAACAAACT	1609	AGTTTGTGTAATAAATGCTGGTGAA
346	ATTCACCAGCATTTATTCAACAAAC	1610	GTTTGTGTAATAAATGCTGGTGAAT
347	CATTACCAGCATTTATTCAACAAA	1611	TTTGTGTAATAAATGCTGGTGAATG
348	TCATTACCAGCATTTATTCAACAA	1612	TTGTTGAATAAATGCTGGTGAATGA
349	TTCATTACCAGCATTTATTCAACA	1613	TGTTGAATAAATGCTGGTGAATGAA
350	ATTCATTACCAGCATTTATTCAAC	1614	GTTGAATAAATGCTGGTGAATGAAT
351	CATTCAATACCAGCATTTATTCAA	1615	TTGAATAAATGCTGGTGAATGAATG
352	TCATTCAATACCAGCATTTATTCA	1616	TGAATAAATGCTGGTGAATGAATGA
353	TTCATTCAATACCAGCATTTATTTC	1617	GAATAAATGCTGGTGAATGAATGAA
354	ATTCATTCAATACCAGCATTTATT	1618	AATAAATGCTGGTGAATGAATGAAT
355	CATTCAATCAATACCAGCATTTAT	1619	ATAAATGCTGGTGAATGAATGAATG
356	TCATTCAATCAATACCAGCATTTA	1620	TAAATGCTGGTGAATGAATGAATGA
357	ATCATTCAATCAATACCAGCATTT	1621	AAATGCTGGTGAATGAATGAATGAT
358	AATCATTCAATCAATACCAGCATT	1622	AATGCTGGTGAATGAATGAATGATT
359	CAATCATTCAATCAATACCAGCAT	1623	ATGCTGGTGAATGAATGAATGATTG

10

20

30

40

【 0 2 1 9 】

50

【表 1 - 10】

360	TCAATCATTCATTCAATCACCAGCA	1624	TGCTGGTGAATGAATGAATGATTGA
361	TTCAATCATTCATTCAATCACCAGC	1625	GCTGGTGAATGAATGAATGATTGAA
362	GTTCAATCATTCATTCAATCACCAG	1626	CTGGTGAATGAATGAATGATTGAAC
363	TGTTCAATCATTCATTCAATCACCA	1627	TGGTGAATGAATGAATGATTGAACA
364	CTGTTCAATCATTCATTCAATCACC	1628	GGTGAATGAATGAATGATTGAACAG
365	TCTGTTCATTCATTCAATCATTAC	1629	GTGAATGAATGAATGATTGAACAGA
366	ATCTGTTCATTCATTCAATCATTCA	1630	TGAATGAATGAATGATTGAACAGAT
367	CATCTGTTCATTCATTCAATCATT	1631	GAATGAATGAATGATTGAACAGATG
368	TCATCTGTTCATTCATTCAATCATT	1632	AATGAATGAATGATTGAACAGATGA
369	TTCATCTGTTCATTCATTCAATCAT	1633	ATGAATGAATGATTGAACAGATGAA
370	ATTCATCTGTTCATTCATTCAATCA	1634	TGAATGAATGATTGAACAGATGAAT
371	CATTCATCTGTTCATTCATTCAATC	1635	GAATGAATGATTGAACAGATGAATG
372	TCATTCATCTGTTCATTCATTCAAT	1636	AATGAATGATTGAACAGATGAATGA
373	CTCATTCATCTGTTCATTCATTCAAT	1637	ATGAATGATTGAACAGATGAATGAG
374	ACTCATTCATCTGTTCATTCATTCA	1638	TGAATGATTGAACAGATGAATGAGT
375	CACTCATTCATCTGTTCATTCATTCA	1639	GAATGATTGAACAGATGAATGAGTG
376	TCACTCATTCATCTGTTCATTCATT	1640	AATGATTGAACAGATGAATGAGTGA
377	ATCACTCATTCATCTGTTCATTCATT	1641	ATGATTGAACAGATGAATGAGTGAT
378	CATCACTCATTCATCTGTTCATTCAT	1642	TGATTGAACAGATGAATGAGTGATG
379	TCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1643	GATTGAACAGATGAATGAGTGATGA
380	CTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1644	ATTGAACAGATGAATGAGTGATGAG
381	ACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1645	TTGAACAGATGAATGAGTGATGAGT
382	TACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1646	TGAACAGATGAATGAGTGATGAGTA
383	CTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1647	GAACAGATGAATGAGTGATGAGTAG
384	TCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1648	AACAGATGAATGAGTGATGAGTAGA
385	ATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1649	ACAGATGAATGAGTGATGAGTAGAT
386	TATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1650	CAGATGAATGAGTGATGAGTAGATA
387	TTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1651	AGATGAATGAGTGATGAGTAGATAA
388	TTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1652	GATGAATGAGTGATGAGTAGATAAAA
389	TTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1653	ATGAATGAGTGATGAGTAGATAAAAA
390	CTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1654	TGAATGAGTGATGAGTAGATAAAAAAG
391	CCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1655	GAATGAGTGATGAGTAGATAAAAAAGG
392	TCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1656	AATGAGTGATGAGTAGATAAAAAAGGA
393	ATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1657	ATGAGTGATGAGTAGATAAAAAAGGAT
394	CATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1658	TGAGTGATGAGTAGATAAAAAAGGATG
395	CCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1659	GAGTGATGAGTAGATAAAAAAGGATGG
396	TCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1660	AGTGATGAGTAGATAAAAAAGGATGGA
397	ATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1661	GTGATGAGTAGATAAAAAAGGATGGAT
398	CATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1662	TGATGAGTAGATAAAAAAGGATGGATG
399	CCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1663	GATGAGTAGATAAAAAAGGATGGATGG
400	TCCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1664	ATGAGTAGATAAAAAAGGATGGATGGA
401	CTCCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1665	TGAGTAGATAAAAAAGGATGGATGGAG
402	TCTCCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTCATCTGTTCATTC	1666	GAGTAGATAAAAAAGGATGGATGGAGA

10

20

30

40

【0220】

50

【表 1 - 1 1】

403	CTCTCCATCCATCCTTTTATCTACT	1667	AGTAGATAAAAAGGATGGATGGAGAG
404	TCTCTCCATCCATCCTTTTATCTAC	1668	GTAGATAAAAAGGATGGATGGAGAGA
405	ATCTCTCCATCCATCCTTTTATCTA	1669	TAGATAAAAAGGATGGATGGAGAGAT
406	CATCTCTCCATCCATCCTTTTATCT	1670	AGATAAAAAGGATGGATGGAGAGATG
407	CCATCTCTCCATCCATCCTTTTATC	1671	GATAAAAAGGATGGATGGAGAGATGG
408	CCCATCTCTCCATCCATCCTTTTAT	1672	ATAAAAAGGATGGATGGAGAGATGGG
409	ACCCATCTCTCCATCCATCCTTTTA	1673	TAAAAGGATGGATGGAGAGATGGGT
410	CACCCATCTCTCCATCCATCCTTTT	1674	AAAAGGATGGATGGAGAGATGGGTG
411	TCACCCATCTCTCCATCCATCCTTT	1675	AAAGGATGGATGGAGAGATGGGTGA
412	CTCACCCATCTCTCCATCCATCCTT	1676	AAGGATGGATGGAGAGATGGGTGAG
413	ACTCACCCATCTCTCCATCCATCCT	1677	AGGATGGATGGAGAGATGGGTGAGT
414	TACTCACCCATCTCTCCATCCATCC	1678	GGATGGATGGAGAGATGGGTGAGTA
415	GTACTIONCACCCATCTCTCCATCCATC	1679	GATGGATGGAGAGATGGGTGAGTAC
416	TGTACTIONCACCCATCTCTCCATCCAT	1680	ATGGATGGAGAGATGGGTGAGTACA
417	ATGTACTIONCACCCATCTCTCCATCCA	1681	TGGATGGAGAGATGGGTGAGTACAT
418	CATGTACTIONCACCCATCTCTCCATCC	1682	GGATGGAGAGATGGGTGAGTACATG
419	CCATGTACTIONCACCCATCTCTCCATC	1683	GATGGAGAGATGGGTGAGTACATGG
420	TCCATGTACTIONCACCCATCTCTCCAT	1684	ATGGAGAGATGGGTGAGTACATGGA
421	ATCCATGTACTIONCACCCATCTCTCCA	1685	TGGAGAGATGGGTGAGTACATGGAT
422	CATCCATGTACTIONCACCCATCTCTCC	1686	GGAGAGATGGGTGAGTACATGGATG
423	CCATCCATGTACTIONCACCCATCTCTC	1687	GAGAGATGGGTGAGTACATGGATGG
424	TCCATCCATGTACTIONCACCCATCTCT	1688	AGAGATGGGTGAGTACATGGATGGA
425	ATCCATCCATGTACTIONCACCCATCTC	1689	GAGATGGGTGAGTACATGGATGGAT
426	TATCCATCCATGTACTIONCACCCATCT	1690	AGATGGGTGAGTACATGGATGGATA
427	CTATCCATCCATGTACTIONCACCCATC	1691	GATGGGTGAGTACATGGATGGATAG
428	TCTATCCATCCATGTACTIONCACCCAT	1692	ATGGGTGAGTACATGGATGGATAGA
429	ATCTATCCATCCATGTACTIONCACCCA	1693	TGGGTGAGTACATGGATGGATAGAT
430	CATCTATCCATCCATGTACTIONCACCC	1694	GGGTGAGTACATGGATGGATAGATG
431	CCATCTATCCATCCATGTACTIONCACC	1695	GGTGAGTACATGGATGGATAGATGG
432	TCCATCTATCCATCCATGTACTIONCAC	1696	GTGAGTACATGGATGGATAGATGGA
433	ATCCATCTATCCATCCATGTACTIONCA	1697	TGAGTACATGGATGGATAGATGGAT
434	CATCCATCTATCCATCCATGTACTIONC	1698	GAGTACATGGATGGATAGATGGATG
435	TCATCCATCTATCCATCCATGTACTION	1699	AGTACATGGATGGATAGATGGATGA
436	CTCATCCATCTATCCATCCATGTACT	1700	GTACATGGATGGATAGATGGATGAG
437	ACTCATCCATCTATCCATCCATGTACT	1701	TACATGGATGGATAGATGGATGAGT
438	AACTCATCCATCTATCCATCCATGTACT	1702	ACATGGATGGATAGATGGATGAGTT
439	CAACTCATCCATCTATCCATCCATGT	1703	CATGGATGGATAGATGGATGAGTTG
440	CCAACTCATCCATCTATCCATCCATGT	1704	ATGGATGGATAGATGGATGAGTTGG
441	ACCAACTCATCCATCTATCCATCCATGT	1705	TGGATGGATAGATGGATGAGTTGGT
442	CACCAACTCATCCATCTATCCATCCATGT	1706	GGATGGATAGATGGATGAGTTGGTG
443	CCACCAACTCATCCATCTATCCATCCATGT	1707	GATGGATAGATGGATGAGTTGGTGG
444	CCCACCAACTCATCCATCTATCCATCCATGT	1708	ATGGATAGATGGATGAGTTGGTGGG
445	ACCCACCAACTCATCCATCTATCCATCCATGT	1709	TGGATAGATGGATGAGTTGGTGGGT

10

20

30

40

【 0 2 2 1 】

50

【表 1 - 1 2】

446	TACCCACCAACTCATCCATCTATCC	1710	GGATAGATGGATGAGTTGGTGGGTA
447	CTACCCACCAACTCATCCATCTATC	1711	GATAGATGGATGAGTTGGTGGGTAG
448	TCTACCCACCAACTCATCCATCTAT	1712	ATAGATGGATGAGTTGGTGGGTAGA
449	ATCTACCCACCAACTCATCCATCTA	1713	TAGATGGATGAGTTGGTGGGTAGAT
450	AATCTACCCACCAACTCATCCATCT	1714	AGATGGATGAGTTGGTGGGTAGATT
451	GAATCTACCCACCAACTCATCCATC	1715	GATGGATGAGTTGGTGGGTAGATTC
452	CGAATCTACCCACCAACTCATCCAT	1716	ATGGATGAGTTGGTGGGTAGATTCTG
453	ACGAATCTACCCACCAACTCATCCA	1717	TGGATGAGTTGGTGGGTAGATTCTG
454	CACGAATCTACCCACCAACTCATCC	1718	GGATGAGTTGGTGGGTAGATTCTGTG
455	CCACGAATCTACCCACCAACTCATC	1719	GATGAGTTGGTGGGTAGATTCTGTG
456	GCCACGAATCTACCCACCAACTCAT	1720	ATGAGTTGGTGGGTAGATTCTGTGGC
457	AGCCACGAATCTACCCACCAACTCA	1721	TGAGTTGGTGGGTAGATTCTGTGGCT
458	TAGCCACGAATCTACCCACCAACTC	1722	GAGTTGGTGGGTAGATTCTGTGGCTA
459	CTAGCCACGAATCTACCCACCAACT	1723	AGTTGGTGGGTAGATTCTGTGGCTAG
460	TCTAGCCACGAATCTACCCACCAAC	1724	GTTGGTGGGTAGATTCTGTGGCTAGA
461	ATCTAGCCACGAATCTACCCACCAA	1725	TTGGTGGGTAGATTCTGTGGCTAGAT
462	CATCTAGCCACGAATCTACCCACCA	1726	TGGTGGGTAGATTCTGTGGCTAGATG
463	CCATCTAGCCACGAATCTACCCACC	1727	GGTGGGTAGATTCTGTGGCTAGATGG
464	TCCATCTAGCCACGAATCTACCCAC	1728	GTGGGTAGATTCTGTGGCTAGATGGA
465	ATCCATCTAGCCACGAATCTACCCA	1729	TGGGTAGATTCTGTGGCTAGATGGAT
466	CATCCATCTAGCCACGAATCTACCC	1730	GGGTAGATTCTGTGGCTAGATGGATG
467	TCATCCATCTAGCCACGAATCTACC	1731	GGTAGATTCTGTGGCTAGATGGATGA
468	ATCATCCATCTAGCCACGAATCTAC	1732	GTAGATTCTGTGGCTAGATGGATGAT
469	CATCATCCATCTAGCCACGAATCTA	1733	TAGATTCTGTGGCTAGATGGATGATG
470	CCATCATCCATCTAGCCACGAATCT	1734	AGATTCTGTGGCTAGATGGATGATGG
471	TCCATCATCCATCTAGCCACGAATC	1735	GATTCTGTGGCTAGATGGATGATGGA
472	ATCCATCATCCATCTAGCCACGAAT	1736	ATTCTGTGGCTAGATGGATGATGGAT
473	CATCCATCATCCATCTAGCCACGAA	1737	TTCGTGGCTAGATGGATGATGGATG
474	CCATCCATCATCCATCTAGCCACGA	1738	TCGTGGCTAGATGGATGATGGATGG
475	TCCATCCATCATCCATCTAGCCACG	1739	CGTGGCTAGATGGATGATGGATGGA
476	ATCCATCCATCATCCATCTAGCCAC	1740	GTGGCTAGATGGATGATGGATGGAT
477	CATCCATCCATCATCCATCTAGCCA	1741	TGGCTAGATGGATGATGGATGGATG
478	CCATCCATCCATCATCCATCTAGCC	1742	GGCTAGATGGATGATGGATGGATGG
479	TCCATCCATCCATCATCCATCTAGC	1743	GCTAGATGGATGATGGATGGATGGA
480	GTCCATCCATCCATCATCCATCTAG	1744	CTAGATGGATGATGGATGGATGGAC
481	TGTCCATCCATCCATCATCCATCTA	1745	TAGATGGATGATGGATGGATGGACA
482	CTGTCCATCCATCCATCATCCATCT	1746	AGATGGATGATGGATGGATGGACAG
483	TCTGTCCATCCATCCATCATCCATC	1747	GATGGATGATGGATGGATGGACAGA
484	ATCTGTCCATCCATCCATCATCCAT	1748	ATGGATGATGGATGGATGGACAGAT
485	CATCTGTCCATCCATCCATCATCCA	1749	TGGATGATGGATGGATGGACAGATG
486	CCATCTGTCCATCCATCCATCATCC	1750	GGATGATGGATGGATGGACAGATGG
487	TCCATCTGTCCATCCATCCATCATC	1751	GATGATGGATGGATGGACAGATGGA
488	ATCCATCTGTCCATCCATCCATCAT	1752	ATGATGGATGGATGGACAGATGGAT

10

20

30

40

【 0 2 2 2 】

50

【表 1 - 1 3】

489	CATCCATCTGTCCATCCATCCATCA	1753	TGATGGATGGATGGACAGATGGATG
490	CCATCCATCTGTCCATCCATCCATC	1754	GATGGATGGATGGACAGATGGATGG
491	TCCATCCATCTGTCCATCCATCCAT	1755	ATGGATGGATGGACAGATGGATGGA
492	ATCCATCCATCTGTCCATCCATCCA	1756	TGGATGGATGGACAGATGGATGGAT
493	TATCCATCCATCTGTCCATCCATCC	1757	GGATGGATGGACAGATGGATGGATA
494	ATATCCATCCATCTGTCCATCCATC	1758	GATGGATGGACAGATGGATGGATAT
495	TATATCCATCCATCTGTCCATCCAT	1759	ATGGATGGACAGATGGATGGATATA
496	ATATATCCATCCATCTGTCCATCCA	1760	TGGATGGACAGATGGATGGATATAT
497	CATATATCCATCCATCTGTCCATCC	1761	GGATGGACAGATGGATGGATATATG
498	TCATATATCCATCCATCTGTCCATC	1762	GATGGACAGATGGATGGATATATGA
499	ATCATATATCCATCCATCTGTCCAT	1763	ATGGACAGATGGATGGATATATGAT
500	AATCATATATCCATCCATCTGTCCA	1764	TGGACAGATGGATGGATATATGATT
501	CAATCATATATCCATCCATCTGTCC	1765	GGACAGATGGATGGATATATGATTG
502	TCAATCATATATCCATCCATCTGTCT	1766	GACAGATGGATGGATATATGATTGA
503	TTCAATCATATATCCATCCATCTGT	1767	ACAGATGGATGGATATATGATTGAA
504	GTTCAATCATATATCCATCCATCTG	1768	CAGATGGATGGATATATGATTGAAC
505	AGTTCAATCATATATCCATCCATCT	1769	AGATGGATGGATATATGATTGAACT
506	TAGTTCAATCATATATCCATCCATC	1770	GATGGATGGATATATGATTGAACTA
507	ATAGTTCAATCATATATCCATCCAT	1771	ATGGATGGATATATGATTGAACTAT
508	AATAGTTCAATCATATATCCATCCA	1772	TGGATGGATATATGATTGAACTATT
509	CAATAGTTCAATCATATATCCATCC	1773	GGATGGATATATGATTGAACTATTG
510	TCAATAGTTCAATCATATATCCATC	1774	GATGGATATATGATTGAACTATTGA
511	TTCAATAGTTCAATCATATATCCAT	1775	ATGGATATATGATTGAACTATTGAA
512	TTTCAATAGTTCAATCATATATCCA	1776	TGGATATATGATTGAACTATTGAAA
513	CTTTCAATAGTTCAATCATATATCC	1777	GGATATATGATTGAACTATTGAAAG
514	ACTTTCAATAGTTCAATCATATATC	1778	GATATATGATTGAACTATTGAAAGT
515	TACTTTCAATAGTTCAATCATATAT	1779	ATATATGATTGAACTATTGAAAGTA
516	ATACTTTCAATAGTTCAATCATATA	1780	TATATGATTGAACTATTGAAAGTAT
517	TATACTTTCAATAGTTCAATCATAT	1781	ATATGATTGAACTATTGAAAGTATA
518	CTATACTTTCAATAGTTCAATCATA	1782	TATGATTGAACTATTGAAAGTATAG
519	TCTATACTTTCAATAGTTCAATCAT	1783	ATGATTGAACTATTGAAAGTATAGA
520	ATCTATACTTTCAATAGTTCAATCA	1784	TGATTGAACTATTGAAAGTATAGAT
521	CATCTATACTTTCAATAGTTCAATC	1785	GATTGAACTATTGAAAGTATAGATG
522	ACATCTATACTTTCAATAGTTCAAT	1786	ATTGAACTATTGAAAGTATAGATGT
523	TACATCTATACTTTCAATAGTTCAA	1787	TTGAACTATTGAAAGTATAGATGTA
524	ATACATCTATACTTTCAATAGTTCA	1788	TGAACTATTGAAAGTATAGATGTAT
525	CATACATCTATACTTTCAATAGTTC	1789	GAACTATTGAAAGTATAGATGTATG
526	CCATACATCTATACTTTCAATAGTT	1790	AACTATTGAAAGTATAGATGTATGG
527	TCCATACATCTATACTTTCAATAGT	1791	ACTATTGAAAGTATAGATGTATGGA
528	ATCCATACATCTATACTTTCAATAG	1792	CTATTGAAAGTATAGATGTATGGAT
529	CATCCATACATCTATACTTTCAATA	1793	TATTGAAAGTATAGATGTATGGATG
530	CCATCCATACATCTATACTTTCAAT	1794	ATTGAAAGTATAGATGTATGGATGG
531	CCCATCCATACATCTATACTTTCAA	1795	TTGAAAGTATAGATGTATGGATGGG

10

20

30

40

【 0 2 2 3 】

50

【表 1 - 1 4】

532	ACCCATCCATACATCTATACTTTCA	1796	TGAAAGTATAGATGTATGGATGGGT
533	CACCCATCCATACATCTATACTTTC	1797	GAAAGTATAGATGTATGGATGGGTG
534	TCACCCATCCATACATCTATACTTT	1798	AAAGTATAGATGTATGGATGGGTGA
535	TTCACCCATCCATACATCTATACTT	1799	AAGTATAGATGTATGGATGGGTGAA
536	ATTACCCATCCATACATCTATACT	1800	AGTATAGATGTATGGATGGGTGAAT
537	AATTACCCATCCATACATCTATAC	1801	GTATAGATGTATGGATGGGTGAATT
538	AAATTACCCATCCATACATCTATA	1802	TATAGATGTATGGATGGGTGAATTT
539	CAAAATTCACCCATCCATACATCTAT	1803	ATAGATGTATGGATGGGTGAATTTG
540	CCAAATTCACCCATCCATACATCTA	1804	TAGATGTATGGATGGGTGAATTTGG
541	CCCAAATTCACCCATCCATACATCT	1805	AGATGTATGGATGGGTGAATTTGGG
542	CCCCAAATTCACCCATCCATACATC	1806	GATGTATGGATGGGTGAATTTGGGG
543	CCCCAAATTCACCCATCCATACAT	1807	ATGTATGGATGGGTGAATTTGGGGG
544	ACCCCCAAATTCACCCATCCATACA	1808	TGTATGGATGGGTGAATTTGGGGGT
545	TACCCCCAAATTCACCCATCCATAC	1809	GTATGGATGGGTGAATTTGGGGGTA
546	TTACCCCCAAATTCACCCATCCATA	1810	TATGGATGGGTGAATTTGGGGGTAA
547	ATTACCCCCAAATTCACCCATCCAT	1811	ATGGATGGGTGAATTTGGGGGTAAAT
548	AATTACCCCCAAATTCACCCATCCA	1812	TGGATGGGTGAATTTGGGGGTAAAT
549	CAATTACCCCCAAATTCACCCATCC	1813	GGATGGGTGAATTTGGGGGTAAATG
550	ACAATTACCCCCAAATTCACCCATC	1814	GATGGGTGAATTTGGGGGTAAATGT
551	AACAATTACCCCCAAATTCACCCAT	1815	ATGGGTGAATTTGGGGGTAAATGTT
552	TAACAATTACCCCCAAATTCACCCA	1816	TGGGTGAATTTGGGGGTAAATGTTA
553	CTAACAATTACCCCCAAATTCACCC	1817	GGGTGAATTTGGGGGTAAATGTTAG
554	TCTAACAATTACCCCCAAATTCACC	1818	GGTGAATTTGGGGGTAAATGTTAGA
555	ATCTAACAATTACCCCCAAATTCAC	1819	GTGAATTTGGGGGTAAATGTTAGAT
556	CATCTAACAATTACCCCCAAATTC	1820	TGAATTTGGGGGTAAATGTTAGATG
557	TCATCTAACAATTACCCCCAAATTC	1821	GAATTTGGGGGTAAATGTTAGATGA
558	ATCATCTAACAATTACCCCCAAATT	1822	AATTTGGGGGTAAATGTTAGATGAT
559	CATCATCTAACAATTACCCCCAAAT	1823	ATTTGGGGGTAAATGTTAGATGATG
560	CCATCATCTAACAATTACCCCCAAA	1824	TTTGGGGGTAAATGTTAGATGATGG
561	TCCATCATCTAACAATTACCCCCAA	1825	TTGGGGGTAAATGTTAGATGATGGA
562	ATCCATCATCTAACAATTACCCCCA	1826	TGGGGGTAAATGTTAGATGATGGAT
563	CATCCATCATCTAACAATTACCCCC	1827	GGGGGTAAATGTTAGATGATGGATG
564	TCATCCATCATCTAACAATTACCCC	1828	GGGGTAATGTTAGATGATGGATGA
565	CTCATCCATCATCTAACAATTACCC	1829	GGGTAATGTTAGATGATGGATGAG
566	ACTCATCCATCATCTAACAATTACC	1830	GGTAATGTTAGATGATGGATGAGT
567	TACTCATCCATCATCTAACAATTAC	1831	GTAATGTTAGATGATGGATGAGTA
568	ATACTCATCCATCATCTAACAATTA	1832	TAATTGTTAGATGATGGATGAGTAT
569	TATACTCATCCATCATCTAACAATT	1833	AATTGTTAGATGATGGATGAGTATA
570	CTATACTCATCCATCATCTAACAAT	1834	ATTGTTAGATGATGGATGAGTATAG
571	TCTATACTCATCCATCATCTAACAA	1835	TTGTTAGATGATGGATGAGTATAGA
572	ATCTATACTCATCCATCATCTAACA	1836	TGTTAGATGATGGATGAGTATAGAT
573	CATCTATACTCATCCATCATCTAAC	1837	GTTAGATGATGGATGAGTATAGATG
574	TCATCTATACTCATCCATCATCTAA	1838	TTAGATGATGGATGAGTATAGATGA

10

20

30

40

【 0 2 2 4 】

50

【表 1 - 1 5】

575	TTCATCTATACTCATCCATCATCTA	1839	TAGATGATGGATGAGTATAGATGAA
576	ATTCATCTATACTCATCCATCATCT	1840	AGATGATGGATGAGTATAGATGAAT
577	CATTCATCTATACTCATCCATCATC	1841	GATGATGGATGAGTATAGATGAATG
578	TCATTCATCTATACTCATCCATCAT	1842	ATGATGGATGAGTATAGATGAATGA
579	ATCATTCATCTATACTCATCCATCA	1843	TGATGGATGAGTATAGATGAATGAT
580	CATCATTCATCTATACTCATCCATC	1844	GATGGATGAGTATAGATGAATGATG
581	CCATCATTCATCTATACTCATCCAT	1845	ATGGATGAGTATAGATGAATGATGG
582	TCCATCATTCATCTATACTCATCCA	1846	TGGATGAGTATAGATGAATGATGGA
583	ATCCATCATTCATCTATACTCATCC	1847	GGATGAGTATAGATGAATGATGGAT
584	CATCCATCATTCATCTATACTCATC	1848	GATGAGTATAGATGAATGATGGATG
585	CCATCCATCATTCATCTATACTCAT	1849	ATGAGTATAGATGAATGATGGATGG
586	TCCATCCATCATTCATCTATACTCA	1850	TGAGTATAGATGAATGATGGATGGA
587	ATCCATCCATCATTCATCTATACTC	1851	GAGTATAGATGAATGATGGATGGAT
588	TATCCATCCATCATTCATCTATACT	1852	AGTATAGATGAATGATGGATGGATA
589	TTATCCATCCATCATTCATCTATAC	1853	GTATAGATGAATGATGGATGGATAA
590	GTTATCCATCCATCATTCATCTATA	1854	TATAGATGAATGATGGATGGATAAC
591	AGTTATCCATCCATCATTCATCTAT	1855	ATAGATGAATGATGGATGGATAACT
592	AAGTTATCCATCCATCATTCATCTA	1856	TAGATGAATGATGGATGGATAACTT
593	CAAGTTATCCATCCATCATTCATCT	1857	AGATGAATGATGGATGGATAACTTG
594	TCAAGTTATCCATCCATCATTCATC	1858	GATGAATGATGGATGGATAACTTGA
595	ATCAAGTTATCCATCCATCATTCAT	1859	ATGAATGATGGATGGATAACTTGAT
596	CATCAAGTTATCCATCCATCATTCAT	1860	TGAATGATGGATGGATAACTTGATG
597	TCATCAAGTTATCCATCCATCATTC	1861	GAATGATGGATGGATAACTTGATGA
598	CTCATCAAGTTATCCATCCATCATTC	1862	AATGATGGATGGATAACTTGATGAG
599	ACTCATCAAGTTATCCATCCATCAT	1863	ATGATGGATGGATAACTTGATGAGT
600	CACTCATCAAGTTATCCATCCATCA	1864	TGATGGATGGATAACTTGATGAGTG
601	CCACTCATCAAGTTATCCATCCATC	1865	GATGGATGGATAACTTGATGAGTGG
602	TCCACTCATCAAGTTATCCATCCAT	1866	ATGGATGGATAACTTGATGAGTGGGA
603	ATCCACTCATCAAGTTATCCATCCA	1867	TGGATGGATAACTTGATGAGTGGAT
604	TATCCACTCATCAAGTTATCCATCC	1868	GGATGGATAACTTGATGAGTGGATA
605	CTATCCACTCATCAAGTTATCCATC	1869	GATGGATAACTTGATGAGTGGATAG
606	TCTATCCACTCATCAAGTTATCCAT	1870	ATGGATAACTTGATGAGTGGATAGA
607	ATCTATCCACTCATCAAGTTATCCA	1871	TGGATAACTTGATGAGTGGATAGAT
608	TATCTATCCACTCATCAAGTTATCC	1872	GGATAACTTGATGAGTGGATAGATA
609	CTATCTATCCACTCATCAAGTTATC	1873	GATAACTTGATGAGTGGATAGATAG
610	TCTATCTATCCACTCATCAAGTTAT	1874	ATAACTTGATGAGTGGATAGATAGA
611	ATCTATCTATCCACTCATCAAGTTA	1875	TAACCTTGATGAGTGGATAGATAGAT
612	AATCTATCTATCCACTCATCAAGTT	1876	AACTTGATGAGTGGATAGATAGATT
613	CAATCTATCTATCCACTCATCAAGT	1877	ACTTGATGAGTGGATAGATAGATTG
614	GCAATCTATCTATCCACTCATCAAG	1878	CTTGATGAGTGGATAGATAGATTGC
615	AGCAATCTATCTATCCACTCATCAA	1879	TTGATGAGTGGATAGATAGATTGCT
616	CAGCAATCTATCTATCCACTCATCA	1880	TGATGAGTGGATAGATAGATTGCTG
617	CCAGCAATCTATCTATCCACTCATC	1881	GATGAGTGGATAGATAGATTGCTGG

10

20

30

40

【 0 2 2 5】

50

【表 1 - 1 6】

618	TCCAGCAATCTATCTATCCACTCAT	1882	ATGAGTGGATAGATAGATTGCTGGA
619	ATCCAGCAATCTATCTATCCACTCA	1883	TGAGTGGATAGATAGATTGCTGGAT
620	TATCCAGCAATCTATCTATCCACTC	1884	GAGTGGATAGATAGATTGCTGGATA
621	CTATCCAGCAATCTATCTATCCACT	1885	AGTGGATAGATAGATTGCTGGATAG
622	TCTATCCAGCAATCTATCTATCCAC	1886	GTGGATAGATAGATTGCTGGATAGA
623	ATCTATCCAGCAATCTATCTATCCA	1887	TGGATAGATAGATTGCTGGATAGAT
624	CATCTATCCAGCAATCTATCTATCC	1888	GGATAGATAGATTGCTGGATAGATG
625	TCATCTATCCAGCAATCTATCTATC	1889	GATAGATAGATTGCTGGATAGATGA
626	ATCATCTATCCAGCAATCTATCTAT	1890	ATAGATAGATTGCTGGATAGATGAT
627	AATCATCTATCCAGCAATCTATCTA	1891	TAGATAGATTGCTGGATAGATGATT
628	CAATCATCTATCCAGCAATCTATCT	1892	AGATAGATTGCTGGATAGATGATTG
629	TCAATCATCTATCCAGCAATCTATC	1893	GATAGATTGCTGGATAGATGATTGA
630	GTCAATCATCTATCCAGCAATCTAT	1894	ATAGATTGCTGGATAGATGATTGAC
631	AGTCAATCATCTATCCAGCAATCTA	1895	TAGATTGCTGGATAGATGATTGACT
632	CAGTCAATCATCTATCCAGCAATCT	1896	AGATTGCTGGATAGATGATTGACTG
633	CCAGTCAATCATCTATCCAGCAATC	1897	GATTGCTGGATAGATGATTGACTGG
634	CCCAGTCAATCATCTATCCAGCAAT	1898	ATTGCTGGATAGATGATTGACTGGG
635	ACCCAGTCAATCATCTATCCAGCAA	1899	TTGCTGGATAGATGATTGACTGGGT
636	CACCCAGTCAATCATCTATCCAGCA	1900	TGCTGGATAGATGATTGACTGGGTG
637	CCACCCAGTCAATCATCTATCCAGC	1901	GCTGGATAGATGATTGACTGGGTGG
638	TCCACCCAGTCAATCATCTATCCAG	1902	CTGGATAGATGATTGACTGGGTGGA
639	ATCCACCCAGTCAATCATCTATCCA	1903	TGGATAGATGATTGACTGGGTGGAT
640	TATCCACCCAGTCAATCATCTATCC	1904	GGATAGATGATTGACTGGGTGGATA
641	CTATCCACCCAGTCAATCATCTATC	1905	GATAGATGATTGACTGGGTGGATAG
642	TCTATCCACCCAGTCAATCATCTAT	1906	ATAGATGATTGACTGGGTGGATAGA
643	ATCTATCCACCCAGTCAATCATCTA	1907	TAGATGATTGACTGGGTGGATAGAT
644	CATCTATCCACCCAGTCAATCATCT	1908	AGATGATTGACTGGGTGGATAGATG
645	TCATCTATCCACCCAGTCAATCATC	1909	GATGATTGACTGGGTGGATAGATGA
646	TTCATCTATCCACCCAGTCAATCAT	1910	ATGATTGACTGGGTGGATAGATGAA
647	TTTCATCTATCCACCCAGTCAATCA	1911	TGATTGACTGGGTGGATAGATGAAA
648	ATTTTCATCTATCCACCCAGTCAATC	1912	GATTGACTGGGTGGATAGATGAAAT
649	CATTTTCATCTATCCACCCAGTCAAT	1913	ATTGACTGGGTGGATAGATGAAATG
650	ACATTTTCATCTATCCACCCAGTCAA	1914	TTGACTGGGTGGATAGATGAAATGT
651	AACATTTTCATCTATCCACCCAGTCA	1915	TGACTGGGTGGATAGATGAAATGTT
652	CAACATTTTCATCTATCCACCCAGTC	1916	GACTGGGTGGATAGATGAAATGTTG
653	CCAACATTTTCATCTATCCACCCAGT	1917	ACTGGGTGGATAGATGAAATGTTGG
654	TCCAACATTTTCATCTATCCACCCAG	1918	CTGGGTGGATAGATGAAATGTTGGA
655	ATCCAACATTTTCATCTATCCACCCA	1919	TGGGTGGATAGATGAAATGTTGGAT
656	CATCCAACATTTTCATCTATCCACCC	1920	GGGTGGATAGATGAAATGTTGGATG
657	TCATCCAACATTTTCATCTATCCACC	1921	GGTGGATAGATGAAATGTTGGATGA
658	CTCATCCAACATTTTCATCTATCCAC	1922	GTGGATAGATGAAATGTTGGATGAG
659	GCTCATCCAACATTTTCATCTATCCA	1923	TGGATAGATGAAATGTTGGATGAGC
660	TGCTCATCCAACATTTTCATCTATCC	1924	GGATAGATGAAATGTTGGATGAGCA

10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

50

【表 1 - 1 7】

661	CTGCTCATCCAACATTTCATCTATC	1925	GATAGATGAAATGTTGGATGAGCAG
662	TCTGCTCATCCAACATTTCATCTAT	1926	ATAGATGAAATGTTGGATGAGCAGA
663	ATCTGCTCATCCAACATTTCATCTA	1927	TAGATGAAATGTTGGATGAGCAGAT
664	AATCTGCTCATCCAACATTTCATCT	1928	AGATGAAATGTTGGATGAGCAGATT
665	TAATCTGCTCATCCAACATTTCATC	1929	GATGAAATGTTGGATGAGCAGATTA
666	TTAATCTGCTCATCCAACATTTCAT	1930	ATGAAATGTTGGATGAGCAGATTAA
667	CTTAATCTGCTCATCCAACATTTC	1931	TGAAATGTTGGATGAGCAGATTAAAG
668	ACTTAATCTGCTCATCCAACATTTC	1932	GAAATGTTGGATGAGCAGATTAAAGT
669	AACTTAATCTGCTCATCCAACATTTC	1933	AAATGTTGGATGAGCAGATTAAAGTT
670	CAACTTAATCTGCTCATCCAACATT	1934	AATGTTGGATGAGCAGATTAAAGTTG
671	ACAACTTAATCTGCTCATCCAACAT	1935	ATGTTGGATGAGCAGATTAAAGTTGT
672	TACAACTTAATCTGCTCATCCAACA	1936	TGTTGGATGAGCAGATTAAAGTTGTA
673	ATACAACTTAATCTGCTCATCCAAC	1937	GTTGGATGAGCAGATTAAAGTTGTAT
674	AATACAACTTAATCTGCTCATCCA	1938	TTGGATGAGCAGATTAAAGTTGTATT
675	CAATACAACTTAATCTGCTCATCCA	1939	TGGATGAGCAGATTAAAGTTGTATTG
676	CCAATACAACTTAATCTGCTCATCC	1940	GGATGAGCAGATTAAAGTTGTATTGG
677	TCCAATACAACTTAATCTGCTCATC	1941	GATGAGCAGATTAAAGTTGTATTGGA
678	ATCCAATACAACTTAATCTGCTCAT	1942	ATGAGCAGATTAAAGTTGTATTGGAT
679	CATCCAATACAACTTAATCTGCTCA	1943	TGAGCAGATTAAAGTTGTATTGGATG
680	CCATCCAATACAACTTAATCTGCTC	1944	GAGCAGATTAAAGTTGTATTGGATGG
681	CCCATCCAATACAACTTAATCTGCT	1945	AGCAGATTAAAGTTGTATTGGATGGG
682	TCCCATCCAATACAACTTAATCTGC	1946	GCAGATTAAAGTTGTATTGGATGGGA
683	ATCCCATCCAATACAACTTAATCTG	1947	CAGATTAAAGTTGTATTGGATGGGAT
684	CATCCCATCCAATACAACTTAATCT	1948	AGATTAAAGTTGTATTGGATGGGATG
685	CCATCCCATCCAATACAACTTAATC	1949	GATTAAAGTTGTATTGGATGGGATGG
686	TCCATCCCATCCAATACAACTTAAT	1950	ATTAAGTTGTATTGGATGGGATGGA
687	ATCCATCCCATCCAATACAACTTAA	1951	TTAAGTTGTATTGGATGGGATGGAT
688	CATCCATCCCATCCAATACAACTTA	1952	TAAGTTGTATTGGATGGGATGGATG
689	CCATCCATCCCATCCAATACAACTT	1953	AAGTTGTATTGGATGGGATGGATGG
690	TCCATCCATCCCATCCAATACAACT	1954	AGTTGTATTGGATGGGATGGATGGA
691	TTCCATCCATCCCATCCAATACAAC	1955	GTTGTATTGGATGGGATGGATGGAA
692	CTTCCATCCATCCCATCCAATACAA	1956	TTGTATTGGATGGGATGGATGGAAG
693	ACTTCCATCCATCCCATCCAATACA	1957	TGTATTGGATGGGATGGATGGAAGT
694	CACTTCCATCCATCCCATCCAATAC	1958	GTATTGGATGGGATGGATGGAAGTG
695	ACACTTCCATCCATCCCATCCAATA	1959	TATTGGATGGGATGGATGGAAGTGT
696	CACACTTCCATCCATCCCATCCAAT	1960	ATTGGATGGGATGGATGGAAGTGTG
697	CCACACTTCCATCCATCCCATCCAA	1961	TTGGATGGGATGGATGGAAGTGTGG
698	ACCACACTTCCATCCATCCCATCCA	1962	TGGATGGGATGGATGGAAGTGTGGT
699	AACCACACTTCCATCCATCCCATCC	1963	GGATGGGATGGATGGAAGTGTGGTT
700	CAACCACACTTCCATCCATCCCATC	1964	GATGGGATGGATGGAAGTGTGGTTG
701	TCAACCACACTTCCATCCATCCCAT	1965	ATGGGATGGATGGAAGTGTGGTTGA
702	CTCAACCACACTTCCATCCATCCCA	1966	TGGGATGGATGGAAGTGTGGTTGAG
703	ACTCAACCACACTTCCATCCATCCC	1967	GGGATGGATGGAAGTGTGGTTGAGT

10

20

30

40

【 0 2 2 7 】

50

【表 1 - 18】

704	AACTCAACCACACTTCCATCCATCC	1968	GGATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTT
705	TAAGTCAACCACACTTCCATCCATC	1969	GATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTA
706	ATAACTCAACCACACTTCCATCCAT	1970	ATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTAT
707	AATAACTCAACCACACTTCCATCCA	1971	TGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTATT
708	TAATAACTCAACCACACTTCCATCC	1972	GGATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTA
709	CTAATAACTCAACCACACTTCCATC	1973	GATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAG
710	TCTAATAACTCAACCACACTTCCAT	1974	ATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGA
711	TTCTAATAACTCAACCACACTTCCA	1975	TGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAA
712	CTTCTAATAACTCAACCACACTTCC	1976	GGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAG
713	CCTTCTAATAACTCAACCACACTTC	1977	GAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGG
714	TCCTTCTAATAACTCAACCACACTT	1978	AAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGA
715	TTCCTTCTAATAACTCAACCACACT	1979	AGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAA
716	CTTCTTCTAATAACTCAACCACAC	1980	GTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAG
717	TCTTCTTCTAATAACTCAACCACA	1981	TGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGA
718	ATCTTCTTCTAATAACTCAACCAC	1982	GTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGAT
719	AATCTTCTTCTAATAACTCAACCA	1983	TGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGATT
720	CAATCTTCTTCTAATAACTCAACC	1984	GGTTGAGTTATTAGAAGGAAGATTG
721	TCAATCTTCTTCTAATAACTCAAC	1985	GTTGAGTTATTAGAAGGAAGATTGA
722	CTCAATCTTCTTCTAATAACTCAA	1986	TTGAGTTATTAGAAGGAAGATTGAG
723	ACTCAATCTTCTTCTAATAACTCA	1987	TGAGTTATTAGAAGGAAGATTGAGT
724	TACTCAATCTTCTTCTAATAACTC	1988	GAGTTATTAGAAGGAAGATTGAGTA
725	CTACTCAATCTTCTTCTAATAACT	1989	AGTTATTAGAAGGAAGATTGAGTAG
726	TCTACTCAATCTTCTTCTAATAAC	1990	GTTATTAGAAGGAAGATTGAGTAGA
727	ATCTACTCAATCTTCTTCTAATAA	1991	TTATTAGAAGGAAGATTGAGTAGAT
728	TATCTACTCAATCTTCTTCTAATA	1992	TATTAGAAGGAAGATTGAGTAGATA
729	CTATCTACTCAATCTTCTTCTAAT	1993	ATTAGAAGGAAGATTGAGTAGATAG
730	CCTATCTACTCAATCTTCTTCTAA	1994	TTAGAAGGAAGATTGAGTAGATAGG
731	ACCTATCTACTCAATCTTCTTCTA	1995	TAGAAGGAAGATTGAGTAGATAGGT
732	CACCTATCTACTCAATCTTCTTCT	1996	AGAAGGAAGATTGAGTAGATAGGTG
733	TCACCTATCTACTCAATCTTCTTCT	1997	GAAGGAAGATTGAGTAGATAGGTGA
734	TTACCTATCTACTCAATCTTCTTCT	1998	AAGGAAGATTGAGTAGATAGGTGAA
735	ATTACCTATCTACTCAATCTTCTTCT	1999	AGGAAGATTGAGTAGATAGGTGAAT
736	AATTCACCTATCTACTCAATCTTCT	2000	GGAAGATTGAGTAGATAGGTGAATT
737	AAATTCACCTATCTACTCAATCTTCT	2001	GAAGATTGAGTAGATAGGTGAATTT
738	CAATTCACCTATCTACTCAATCTTCT	2002	AAGATTGAGTAGATAGGTGAATTTG
739	ACAAATTCACCTATCTACTCAATCT	2003	AGATTGAGTAGATAGGTGAATTTGT
740	AACAAATTCACCTATCTACTCAATC	2004	GATTGAGTAGATAGGTGAATTTGTT
741	CAACAAATTCACCTATCTACTCAAT	2005	ATTGAGTAGATAGGTGAATTTGTTG
742	TCAACAAATTCACCTATCTACTCAA	2006	TTGAGTAGATAGGTGAATTTGTTGA
743	ATCAACAAATTCACCTATCTACTCA	2007	TGAGTAGATAGGTGAATTTGTTGAT
744	TATCAACAAATTCACCTATCTACTC	2008	GAGTAGATAGGTGAATTTGTTGATA
745	CTATCAACAAATTCACCTATCTACT	2009	AGTAGATAGGTGAATTTGTTGATAG
746	ACTATCAACAAATTCACCTATCTAC	2010	GTAGATAGGTGAATTTGTTGATAGT

10

20

30

40

【0228】

50

【表 1 - 1 9】

747	GACTATCAACAAATTCACCTATCTA	2011	TAGATAGGTGAATTTGTTGATAGTC
748	TGACTATCAACAAATTCACCTATCT	2012	AGATAGGTGAATTTGTTGATAGTCA
749	CTGACTATCAACAAATTCACCTATC	2013	GATAGGTGAATTTGTTGATAGTCAG
750	TCTGACTATCAACAAATTCACCTAT	2014	ATAGGTGAATTTGTTGATAGTCAGA
751	ATCTGACTATCAACAAATTCACCTA	2015	TAGGTGAATTTGTTGATAGTCAGAT
752	CATCTGACTATCAACAAATTCACCT	2016	AGGTGAATTTGTTGATAGTCAGATG
753	CCATCTGACTATCAACAAATTCACC	2017	GGTGAATTTGTTGATAGTCAGATGG
754	CCCATCTGACTATCAACAAATTCAC	2018	GTGAATTTGTTGATAGTCAGATGGG
755	ACCCATCTGACTATCAACAAATTC	2019	TGAATTTGTTGATAGTCAGATGGGT
756	TACCCATCTGACTATCAACAAATTC	2020	GAATTTGTTGATAGTCAGATGGGTA
757	CTACCCATCTGACTATCAACAAATT	2021	AATTTGTTGATAGTCAGATGGGTAG
758	TCTACCCATCTGACTATCAACAAAT	2022	ATTTGTTGATAGTCAGATGGGTAGA
759	ATCTACCCATCTGACTATCAACAAA	2023	TTTGTGATAGTCAGATGGGTAGAT
760	TATCTACCCATCTGACTATCAACAA	2024	TTGTGATAGTCAGATGGGTAGATA
761	CTATCTACCCATCTGACTATCAACA	2025	TGTTGATAGTCAGATGGGTAGATAG
762	CCTATCTACCCATCTGACTATCAAC	2026	GTTGATAGTCAGATGGGTAGATAGG
763	ACCTATCTACCCATCTGACTATCAA	2027	TTGATAGTCAGATGGGTAGATAGGT
764	TACCTATCTACCCATCTGACTATCA	2028	TGATAGTCAGATGGGTAGATAGGTA
765	CTACCTATCTACCCATCTGACTATC	2029	GATAGTCAGATGGGTAGATAGGTAG
766	TCTACCTATCTACCCATCTGACTAT	2030	ATAGTCAGATGGGTAGATAGGTAGA
767	ATCTACCTATCTACCCATCTGACTA	2031	TAGTCAGATGGGTAGATAGGTAGAT
768	CATCTACCTATCTACCCATCTGACT	2032	AGTCAGATGGGTAGATAGGTAGATG
769	CCATCTACCTATCTACCCATCTGAC	2033	GTCAGATGGGTAGATAGGTAGATGG
770	TCCATCTACCTATCTACCCATCTGA	2034	TCAGATGGGTAGATAGGTAGATGGA
771	ATCCATCTACCTATCTACCCATCTG	2035	CAGATGGGTAGATAGGTAGATGGAT
772	CATCCATCTACCTATCTACCCATCT	2036	AGATGGGTAGATAGGTAGATGGATG
773	CCATCCATCTACCTATCTACCCATC	2037	GATGGGTAGATAGGTAGATGGATGG
774	TCCATCCATCTACCTATCTACCCAT	2038	ATGGGTAGATAGGTAGATGGATGGA
775	ATCCATCCATCTACCTATCTACCCA	2039	TGGGTAGATAGGTAGATGGATGGAT
776	CATCCATCCATCTACCTATCTACCC	2040	GGGTAGATAGGTAGATGGATGGATG
777	CCATCCATCCATCTACCTATCTACC	2041	GGTAGATAGGTAGATGGATGGATGG
778	TCCATCCATCCATCTACCTATCTAC	2042	GTAGATAGGTAGATGGATGGATGGA
779	ATCCATCCATCCATCTACCTATCTA	2043	TAGATAGGTAGATGGATGGATGGAT
780	CATCCATCCATCCATCTACCTATCT	2044	AGATAGGTAGATGGATGGATGGATG
781	CCATCCATCCATCCATCTACCTATC	2045	GATAGGTAGATGGATGGATGGATGG
782	TCCATCCATCCATCCATCTACCTAT	2046	ATAGGTAGATGGATGGATGGATGGA
783	ATCCATCCATCCATCCATCTACCTA	2047	TAGGTAGATGGATGGATGGATGGAT
784	CATCCATCCATCCATCCATCTACCT	2048	AGGTAGATGGATGGATGGATGGATG
785	CCATCCATCCATCCATCCATCTACC	2049	GGTAGATGGATGGATGGATGGATGG
786	TCCATCCATCCATCCATCCATCTAC	2050	GTAGATGGATGGATGGATGGATGGA
787	ATCCATCCATCCATCCATCCATCTA	2051	TAGATGGATGGATGGATGGATGGAT
788	CATCCATCCATCCATCCATCCATCT	2052	AGATGGATGGATGGATGGATGGATG
789	ACATCCATCCATCCATCCATCCATC	2053	GATGGATGGATGGATGGATGGATGT

10

20

30

40

【 0 2 2 9 】

50

【表 1 - 2 0】

790	TACATCCATCCATCCATCCATCCAT	2054	ATGGATGGATGGATGGATGGATGTA
791	ATACATCCATCCATCCATCCATCCA	2055	TGGATGGATGGATGGATGGATGTAT
792	TATACATCCATCCATCCATCCATCC	2056	GGATGGATGGATGGATGGATGTATA
793	CTATACATCCATCCATCCATCCATC	2057	GATGGATGGATGGATGGATGTATAG
794	CCTATACATCCATCCATCCATCCAT	2058	ATGGATGGATGGATGGATGTATAGG
795	GCCTATACATCCATCCATCCATCCA	2059	TGGATGGATGGATGGATGTATAGGC
796	TGCCTATACATCCATCCATCCATCC	2060	GGATGGATGGATGGATGTATAGGCA
797	CTGCCTATACATCCATCCATCCATC	2061	GATGGATGGATGGATGTATAGGCAG
798	TCTGCCTATACATCCATCCATCCAT	2062	ATGGATGGATGGATGTATAGGCAGA
799	ATCTGCCTATACATCCATCCATCCA	2063	TGGATGGATGGATGTATAGGCAGAT
800	CATCTGCCTATACATCCATCCATCC	2064	GGATGGATGGATGTATAGGCAGATG
801	CCATCTGCCTATACATCCATCCATC	2065	GATGGATGGATGTATAGGCAGATGG
802	TCCATCTGCCTATACATCCATCCAT	2066	ATGGATGGATGTATAGGCAGATGGA
803	GTCCATCTGCCTATACATCCATCCA	2067	TGGATGGATGTATAGGCAGATGGAC
804	TGTCCATCTGCCTATACATCCATCC	2068	GGATGGATGTATAGGCAGATGGACA
805	TTGTCCATCTGCCTATACATCCATC	2069	GATGGATGTATAGGCAGATGGACAA
806	TTTGTCCATCTGCCTATACATCCAT	2070	ATGGATGTATAGGCAGATGGACAAA
807	ATTTGTCCATCTGCCTATACATCCA	2071	TGGATGTATAGGCAGATGGACAAAT
808	CATTTGTCCATCTGCCTATACATCC	2072	GGATGTATAGGCAGATGGACAAATG
809	CCATTTGTCCATCTGCCTATACATC	2073	GATGTATAGGCAGATGGACAAATGG
810	TCCATTTGTCCATCTGCCTATACAT	2074	ATGTATAGGCAGATGGACAAATGGA
811	ATCCATTTGTCCATCTGCCTATACA	2075	TGTATAGGCAGATGGACAAATGGAT
812	CATCCATTTGTCCATCTGCCTATAC	2076	GTATAGGCAGATGGACAAATGGATG
813	TCATCCATTTGTCCATCTGCCTATA	2077	TATAGGCAGATGGACAAATGGATGA
814	TTCATCCATTTGTCCATCTGCCTAT	2078	ATAGGCAGATGGACAAATGGATGAA
815	ATTCATCCATTTGTCCATCTGCCTA	2079	TAGGCAGATGGACAAATGGATGAAT
816	CATTCATCCATTTGTCCATCTGCCT	2080	AGGCAGATGGACAAATGGATGAATG
817	CCATTCATCCATTTGTCCATCTGCC	2081	GGCAGATGGACAAATGGATGAATGG
818	CCCATTCATCCATTTGTCCATCTGC	2082	GCAGATGGACAAATGGATGAATGGG
819	ACCCATTCATCCATTTGTCCATCTG	2083	CAGATGGACAAATGGATGAATGGGT
820	CACCCATTCATCCATTTGTCCATCT	2084	AGATGGACAAATGGATGAATGGGTG
821	CCACCCATTCATCCATTTGTCCATC	2085	GATGGACAAATGGATGAATGGGTGG
822	CCCACCCATTCATCCATTTGTCCAT	2086	ATGGACAAATGGATGAATGGGTGGG
823	ACCCACCCATTCATCCATTTGTCCA	2087	TGGACAAATGGATGAATGGGTGGGT
824	CACCCACCCATTCATCCATTTGTCC	2088	GGACAAATGGATGAATGGGTGGGTG
825	CCACCCACCCATTCATCCATTTGTC	2089	GACAAATGGATGAATGGGTGGGTGG
826	TCCACCCACCCATTCATCCATTTGT	2090	ACAAATGGATGAATGGGTGGGTGGA
827	ATCCACCCACCCATTCATCCATTTG	2091	CAAATGGATGAATGGGTGGGTGGAT
828	CATCCACCCACCCATTCATCCATTT	2092	AAATGGATGAATGGGTGGGTGGATG
829	TCATCCACCCACCCATTCATCCATT	2093	AATGGATGAATGGGTGGGTGGATGA
830	TTCATCCACCCACCCATTCATCCAT	2094	ATGGATGAATGGGTGGGTGGATGAA
831	ATTCATCCACCCACCCATTCATCCA	2095	TGGATGAATGGGTGGGTGGATGAAT
832	CATTCATCCACCCACCCATTCATCC	2096	GGATGAATGGGTGGGTGGATGAATG

10

20

30

40

【 0 2 3 0】

50

【表 1 - 2 1】

833	CCATTTCATCCACCCACCCATTCATC	2097	GATGAATGGGTGGGTGGATGAATGG
834	TCCATTTCATCCACCCACCCATTCAT	2098	ATGAATGGGTGGGTGGATGAATGGA
835	TTCCATTTCATCCACCCACCCATTC	2099	TGAATGGGTGGGTGGATGAATGGAA
836	CTTCCATTTCATCCACCCACCCATTC	2100	GAATGGGTGGGTGGATGAATGGAAG
837	CCTTCCATTTCATCCACCCACCCATT	2101	AATGGGTGGGTGGATGAATGGAAGG
838	TCCTTCCATTTCATCCACCCACCCAT	2102	ATGGGTGGGTGGATGAATGGAAGGA
839	ATCCTTCCATTTCATCCACCCACCCA	2103	TGGGTGGGTGGATGAATGGAAGGAT
840	CATCCTTCCATTTCATCCACCCACCC	2104	GGGTGGGTGGATGAATGGAAGGATG
841	ACATCCTTCCATTTCATCCACCCACC	2105	GGTGGGTGGATGAATGGAAGGATGT
842	CACATCCTTCCATTTCATCCACCCAC	2106	GTGGGTGGATGAATGGAAGGATGTG
843	ACACATCCTTCCATTTCATCCACCCA	2107	TGGGTGGATGAATGGAAGGATGTGT
844	CACACATCCTTCCATTTCATCCACCC	2108	GGGTGGATGAATGGAAGGATGTGTG
845	CCACACATCCTTCCATTTCATCCACC	2109	GGTGGATGAATGGAAGGATGTGTGG
846	ACCACACATCCTTCCATTTCATCCAC	2110	GTGGATGAATGGAAGGATGTGTGGT
847	AACCACACATCCTTCCATTTCATCCA	2111	TGGATGAATGGAAGGATGTGTGGTT
848	CAACCACACATCCTTCCATTTCATCC	2112	GGATGAATGGAAGGATGTGTGGTTG
849	TCAACCACACATCCTTCCATTTCATC	2113	GATGAATGGAAGGATGTGTGGTTGA
850	TTCAACCACACATCCTTCCATTTCAT	2114	ATGAATGGAAGGATGTGTGGTTGAA
851	GTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	2115	TGAATGGAAGGATGTGTGGTTGAAC
852	AGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	2116	GAATGGAAGGATGTGTGGTTGAACT
853	TAGTTCAACCACACATCCTTCCATT	2117	AATGGAAGGATGTGTGGTTGAACTA
854	ATAGTTCAACCACACATCCTTCCAT	2118	ATGGAAGGATGTGTGGTTGAACTAT
855	AATAGTTCAACCACACATCCTTCCA	2119	TGGAAGGATGTGTGGTTGAACTATT
856	CAATAGTTCAACCACACATCCTTCC	2120	GGAAGGATGTGTGGTTGAACTATTG
857	GCAATAGTTCAACCACACATCCTTTC	2121	GAAGGATGTGTGGTTGAACTATTGC
858	TGCAATAGTTCAACCACACATCCTT	2122	AAGGATGTGTGGTTGAACTATTGCA
859	TTGCAATAGTTCAACCACACATCCT	2123	AGGATGTGTGGTTGAACTATTGCAA
860	CTTGCAATAGTTCAACCACACATCC	2124	GGATGTGTGGTTGAACTATTGCAAG
861	ACTTGCAATAGTTCAACCACACATC	2125	GATGTGTGGTTGAACTATTGCAAGT
862	TACTTGCAATAGTTCAACCACACAT	2126	ATGTGTGGTTGAACTATTGCAAGTA
863	ATACTTGCAATAGTTCAACCACACA	2127	TGTGTGGTTGAACTATTGCAAGTAT
864	AATACTTGCAATAGTTCAACCACAC	2128	GTGTGGTTGAACTATTGCAAGTATT
865	CAATACTTGCAATAGTTCAACCACA	2129	TGTGGTTGAACTATTGCAAGTATTG
866	TCAATACTTGCAATAGTTCAACCAC	2130	GTGGTTGAACTATTGCAAGTATTGA
867	ATCAATACTTGCAATAGTTCAACCA	2131	TGGTTGAACTATTGCAAGTATTGAT
868	TATCAATACTTGCAATAGTTCAACC	2132	GGTTGAACTATTGCAAGTATTGATA
869	TTATCAATACTTGCAATAGTTCAAC	2133	GTTGAACTATTGCAAGTATTGATAA
870	ATTATCAATACTTGCAATAGTTCAA	2134	TTGAACTATTGCAAGTATTGATAAT
871	AATTATCAATACTTGCAATAGTTCA	2135	TGAACTATTGCAAGTATTGATAATT
872	CAATTATCAATACTTGCAATAGTTTC	2136	GAACTATTGCAAGTATTGATAATTG
873	CCAATTATCAATACTTGCAATAGTT	2137	AACTATTGCAAGTATTGATAATTGG
874	CCCAATTATCAATACTTGCAATAGT	2138	ACTATTGCAAGTATTGATAATTGGG
875	ACCAATTATCAATACTTGCAATAG	2139	CTATTGCAAGTATTGATAATTGGGT

10

20

30

40

【 0 2 3 1 】

50

【表 1 - 2 2】

876	AACCCAATTATCAATACTTGCAATA	2140	TATTGCAAGTATTGATAATTGGGTT
877	GAACCCAATTATCAATACTTGCAAT	2141	ATTGCAAGTATTGATAATTGGGTTTC
878	TGAACCCAATTATCAATACTTGCAA	2142	TTGCAAGTATTGATAATTGGGTTCA
879	ATGAACCCAATTATCAATACTTGCA	2143	TGCAAGTATTGATAATTGGGTTTCAT
880	TATGAACCCAATTATCAATACTTGTC	2144	GCAAGTATTGATAATTGGGTTTCATA
881	TTATGAACCCAATTATCAATACTTG	2145	CAAGTATTGATAATTGGGTTTCATAA
882	ATTATGAACCCAATTATCAATACTT	2146	AAGTATTGATAATTGGGTTTCATAAT
883	AATTATGAACCCAATTATCAATACT	2147	AGTATTGATAATTGGGTTTCATAATT
884	AAATTATGAACCCAATTATCAATAC	2148	GTATTGATAATTGGGTTTCATAATTT
885	GAAATTATGAACCCAATTATCAATA	2149	TATTGATAATTGGGTTTCATAATTTCT
886	AGAAATTATGAACCCAATTATCAAT	2150	ATTGATAATTGGGTTTCATAATTTCT
887	CAGAAATTATGAACCCAATTATCAA	2151	TTGATAATTGGGTTTCATAATTTCTG
888	TCAGAAATTATGAACCCAATTATCA	2152	TGATAATTGGGTTTCATAATTTCTGA
889	TTCAGAAATTATGAACCCAATTATC	2153	GATAATTGGGTTTCATAATTTCTGAA
890	ATTCAGAAATTATGAACCCAATTAT	2154	ATAATTGGGTTTCATAATTTCTGAAT
891	TATTCAGAAATTATGAACCCAATTA	2155	TAATTGGGTTTCATAATTTCTGAATA
892	ATATTCAGAAATTATGAACCCAATT	2156	AATTGGGTTTCATAATTTCTGAATAT
893	AATATTCAGAAATTATGAACCCAAT	2157	ATTGGGTTTCATAATTTCTGAATATT
894	AAATATTCAGAAATTATGAACCCAA	2158	TTGGGTTTCATAATTTCTGAATATTT
895	TAAATATTCAGAAATTATGAACCCA	2159	TGGGTTTCATAATTTCTGAATATTTA
896	CTAAATATTCAGAAATTATGAACCC	2160	GGGTTTCATAATTTCTGAATATTTAG
897	TCTAAATATTCAGAAATTATGAACC	2161	GGTTTCATAATTTCTGAATATTTAGA
898	ATCTAAATATTCAGAAATTATGAAC	2162	GTTTCATAATTTCTGAATATTTAGAT
899	CATCTAAATATTCAGAAATTATGAA	2163	TTCATAATTTCTGAATATTTAGATG
900	CCATCTAAATATTCAGAAATTATGA	2164	TCATAATTTCTGAATATTTAGATGG
901	TCCATCTAAATATTCAGAAATTATG	2165	CATAATTTCTGAATATTTAGATGGA
902	ATCCATCTAAATATTCAGAAATTAT	2166	ATAATTTCTGAATATTTAGATGGAT
903	CATCCATCTAAATATTCAGAAATTA	2167	TAATTTCTGAATATTTAGATGGATG
904	CCATCCATCTAAATATTCAGAAATT	2168	AATTTCTGAATATTTAGATGGATGG
905	ACCATCCATCTAAATATTCAGAAAT	2169	ATTTCTGAATATTTAGATGGATGGT
906	AACCATCCATCTAAATATTCAGAAA	2170	TTTCTGAATATTTAGATGGATGGTT
907	CAACCATCCATCTAAATATTCAGAA	2171	TTCTGAATATTTAGATGGATGGTTG
908	ACAACCATCCATCTAAATATTCAGA	2172	TCTGAATATTTAGATGGATGGTTGT
909	CACAACCATCCATCTAAATATTCAG	2173	CTGAATATTTAGATGGATGGTTGTG
910	TCACAACCATCCATCTAAATATTCA	2174	TGAATATTTAGATGGATGGTTGTGA
911	CTCACAACCATCCATCTAAATATT	2175	GAATATTTAGATGGATGGTTGTGAG
912	ACTCACAACCATCCATCTAAATATT	2176	AATATTTAGATGGATGGTTGTGAGT
913	CACTCACAACCATCCATCTAAATAT	2177	ATATTTAGATGGATGGTTGTGAGTG
914	CCACTCACAACCATCCATCTAAATA	2178	TATTTAGATGGATGGTTGTGAGTGG
915	GCCACTCACAACCATCCATCTAAAT	2179	ATTTAGATGGATGGTTGTGAGTGGC
916	AGCCACTCACAACCATCCATCTAAA	2180	TTTAGATGGATGGTTGTGAGTGGCT
917	CAGCCACTCACAACCATCCATCTAA	2181	TTAGATGGATGGTTGTGAGTGGCTG
918	CCAGCCACTCACAACCATCCATCTA	2182	TAGATGGATGGTTGTGAGTGGCTGG

10

20

30

40

【 0 2 3 2 】

50

【表 1 - 2 3】

919	ACCAGCCACTCACAACCATCCATCT	2183	AGATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGT
920	CACCAGCCACTCACAACCATCCATC	2184	GATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTG
921	CCACCAGCCACTCACAACCATCCAT	2185	ATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGG
922	TCCACCAGCCACTCACAACCATCCA	2186	TGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGA
923	GTCCACCAGCCACTCACAACCATCC	2187	GGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGAC
924	TGTCCACCAGCCACTCACAACCATC	2188	GATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACA
925	CTGTCCACCAGCCACTCACAACCAT	2189	ATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAG
926	TCTGTCCACCAGCCACTCACAACCA	2190	TGGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGA
927	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAACC	2191	GGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGAC
928	CGTCTGTCCACCAGCCACTCACAAC	2192	GTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGACG
929	TCGTCTGTCCACCAGCCACTCACAA	2193	TTGTGAGTGGCTGGTGGACAGACGA
930	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	2194	TGTGAGTGGCTGGTGGACAGACGAA
931	TTTCGTCTGTCCACCAGCCACTCAC	2195	GTGAGTGGCTGGTGGACAGACGAAA
932	TTTTCGTCTGTCCACCAGCCACTCA	2196	TGAGTGGCTGGTGGACAGACGAAAA
933	TTTTTCGTCTGTCCACCAGCCACTC	2197	GAGTGGCTGGTGGACAGACGAAAAA
934	ATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCACT	2198	AGTGGCTGGTGGACAGACGAAAAAT
935	CATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCAC	2199	GTGGCTGGTGGACAGACGAAAAATG
936	CCATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCA	2200	TGGCTGGTGGACAGACGAAAAATGG
937	TCCATTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	2201	GGCTGGTGGACAGACGAAAAATGGA
938	ATCCATTTTTCGTCTGTCCACCAGC	2202	GCTGGTGGACAGACGAAAAATGGAT
939	CATCCATTTTTCGTCTGTCCACCAG	2203	CTGGTGGACAGACGAAAAATGGATG
940	CCATCCATTTTTCGTCTGTCCACCA	2204	TGGTGGACAGACGAAAAATGGATGG
941	ACCATCCATTTTTCGTCTGTCCACC	2205	GGTGGACAGACGAAAAATGGATGGT
942	AACCATCCATTTTTCGTCTGTCCAC	2206	GTGGACAGACGAAAAATGGATGGTT
943	CAACCATCCATTTTTCGTCTGTCCA	2207	TGGACAGACGAAAAATGGATGGTTG
944	CCAACCATCCATTTTTCGTCTGTCC	2208	GGACAGACGAAAAATGGATGGTTGG
945	TCCAACCATCCATTTTTCGTCTGTC	2209	GACAGACGAAAAATGGATGGTTGGA
946	ATCCAACCATCCATTTTTCGTCTGT	2210	ACAGACGAAAAATGGATGGTTGGAT
947	TATCCAACCATCCATTTTTCGTCTG	2211	CAGACGAAAAATGGATGGTTGGATA
948	TTATCCAACCATCCATTTTTCGTCT	2212	AGACGAAAAATGGATGGTTGGATAA
949	TTTATCCAACCATCCATTTTTCGTC	2213	GACGAAAAATGGATGGTTGGATAAA
950	ATTTATCCAACCATCCATTTTTCGT	2214	ACGAAAAATGGATGGTTGGATAAAT
951	AATTTATCCAACCATCCATTTTTCG	2215	CGAAAAATGGATGGTTGGATAAATT
952	CAATTTATCCAACCATCCATTTTTC	2216	GAAAAATGGATGGTTGGATAAATTG
953	TCAATTTATCCAACCATCCATTTT	2217	AAAAATGGATGGTTGGATAAATTGA
954	ATCAATTTATCCAACCATCCATTTT	2218	AAAATGGATGGTTGGATAAATTGAT
955	CATCAATTTATCCAACCATCCATTT	2219	AAATGGATGGTTGGATAAATTGATG
956	CCATCAATTTATCCAACCATCCATT	2220	AATGGATGGTTGGATAAATTGATGG
957	CCCATCAATTTATCCAACCATCCAT	2221	ATGGATGGTTGGATAAATTGATGGG
958	ACCCATCAATTTATCCAACCATCCA	2222	TGGATGGTTGGATAAATTGATGGGT
959	CACCCATCAATTTATCCAACCATCC	2223	GGATGGTTGGATAAATTGATGGGTG
960	CCACCCATCAATTTATCCAACCATC	2224	GATGGTTGGATAAATTGATGGGTGG
961	TCCACCCATCAATTTATCCAACCAT	2225	ATGGTTGGATAAATTGATGGGTGGA

10

20

30

40

【 0 2 3 3 】

50

【表 1 - 2 4】

962	ATCCACCCATCAATTTATCCAACCA	2226	TGGTTGGATAAAATTGATGGGTGGAT
963	CATCCACCCATCAATTTATCCAACC	2227	GGTTGGATAAAATTGATGGGTGGATG
964	CCATCCACCCATCAATTTATCCAAC	2228	GTTGGATAAAATTGATGGGTGGATGG
965	TCCATCCACCCATCAATTTATCCAA	2229	TTGGATAAAATTGATGGGTGGATGGA
966	ATCCATCCACCCATCAATTTATCCA	2230	TGGATAAAATTGATGGGTGGATGGAT
967	CATCCATCCACCCATCAATTTATCC	2231	GGATAAAATTGATGGGTGGATGGATG
968	CCATCCATCCACCCATCAATTTATC	2232	GATAAAATTGATGGGTGGATGGATGG
969	ACCATCCATCCACCCATCAATTTAT	2233	ATAAAATTGATGGGTGGATGGATGGT
970	AACCATCCATCCACCCATCAATTTA	2234	TAAATTGATGGGTGGATGGATGGTT
971	CAACCATCCATCCACCCATCAATTT	2235	AAATTGATGGGTGGATGGATGGTTG
972	CCAACCATCCATCCACCCATCAATT	2236	AATTGATGGGTGGATGGATGGTTGG
973	ACCAACCATCCATCCACCCATCAAT	2237	ATTGATGGGTGGATGGATGGTTGGT
974	AACCAACCATCCATCCACCCATCAA	2238	TTGATGGGTGGATGGATGGTTGGTT
975	CAACCAACCATCCATCCACCCATCA	2239	TGATGGGTGGATGGATGGTTGGTTG
976	ACAACCAACCATCCATCCACCCATC	2240	GATGGGTGGATGGATGGTTGGTTGT
977	TACAACCAACCATCCATCCACCCAT	2241	ATGGGTGGATGGATGGTTGGTTGTA
978	ATACAACCAACCATCCATCCACCCA	2242	TGGGTGGATGGATGGTTGGTTGTAT
979	CATACAACCAACCATCCATCCACCC	2243	GGGTGGATGGATGGTTGGTTGTATG
980	TCATACAACCAACCATCCATCCACC	2244	GGTGGATGGATGGTTGGTTGTATGA
981	TTCATACAACCAACCATCCATCCAC	2245	GTGGATGGATGGTTGGTTGTATGAA
982	TTTCATACAACCAACCATCCATCCA	2246	TGGATGGATGGTTGGTTGTATGAAA
983	CTTTCATACAACCAACCATCCATCC	2247	GGATGGATGGTTGGTTGTATGAAAG
984	TCTTTCATACAACCAACCATCCATC	2248	GATGGATGGTTGGTTGTATGAAAGA
985	TTCTTTCATACAACCAACCATCCAT	2249	ATGGATGGTTGGTTGTATGAAAGAA
986	ATTCTTTCATACAACCAACCATCCA	2250	TGGATGGTTGGTTGTATGAAAGAAT
987	CATTCTTTCATACAACCAACCATCC	2251	GGATGGTTGGTTGTATGAAAGAATG
988	TCATTCTTTCATACAACCAACCATC	2252	GATGGTTGGTTGTATGAAAGAATGA
989	TTCATTCTTTCATACAACCAACCAT	2253	ATGGTTGGTTGTATGAAAGAATGAA
990	ATTCATTCTTTCATACAACCAACCA	2254	TGGTTGGTTGTATGAAAGAATGAAT
991	CATTCACTTTCATACAACCAACC	2255	GGTTGGTTGTATGAAAGAATGAATG
992	TCATTCACTTTCATACAACCAAC	2256	GTTGGTTGTATGAAAGAATGAATGA
993	ATCATTCATTCTTTCATACAACCAA	2257	TTGGTTGTATGAAAGAATGAATGAT
994	AATCATTCATTCTTTCATACAACCA	2258	TGGTTGTATGAAAGAATGAATGATT
995	CAATCATTCATTCTTTCATACAACC	2259	GGTTGTATGAAAGAATGAATGATTG
996	CCAATCATTCATTCTTTCATACAAC	2260	GTTGTATGAAAGAATGAATGATTGG
997	CCCAATCATTCATTCTTTCATACAA	2261	TTGTATGAAAGAATGAATGATTGGG
998	ACCAATCATTCATTCTTTCATACA	2262	TGTATGAAAGAATGAATGATTGGGT
999	TACCAATCATTCATTCTTTCATAC	2263	GTATGAAAGAATGAATGATTGGGTA
1000	CTACCAATCATTCATTCTTTCATA	2264	TATGAAAGAATGAATGATTGGGTAG
1001	CCTACCAATCATTCATTCTTTCAT	2265	ATGAAAGAATGAATGATTGGGTAGG
1002	ACCTACCAATCATTCATTCTTTCAT	2266	TGAAAGAATGAATGATTGGGTAGGT
1003	CACCTACCAATCATTCATTCTTTC	2267	GAAAGAATGAATGATTGGGTAGGTG
1004	CCACTACCAATCATTCATTCTTT	2268	AAAGAATGAATGATTGGGTAGGTGG

10

20

30

40

【 0 2 3 4 】

50

【表 1 - 2 5】

1005	TCCACCTACCCAATCATTCATTCT	2269	AAGAATGAATGATTGGGTAGGTGGA
1006	ATCCACCTACCCAATCATTCATTCT	2270	AGAATGAATGATTGGGTAGGTGGAT
1007	AATCCACCTACCCAATCATTCATTCT	2271	GAATGAATGATTGGGTAGGTGGATT
1008	TAATCCACCTACCCAATCATTCATT	2272	AATGAATGATTGGGTAGGTGGATTA
1009	TTAATCCACCTACCCAATCATTCAT	2273	ATGAATGATTGGGTAGGTGGATTAA
1010	CTTAATCCACCTACCCAATCATTCAT	2274	TGAATGATTGGGTAGGTGGATTAAAG
1011	ACTTAATCCACCTACCCAATCATTC	2275	GAATGATTGGGTAGGTGGATTAAAGT
1012	AACCTTAATCCACCTACCCAATCAT	2276	AATGATTGGGTAGGTGGATTAAAGTT
1013	CAACTTAATCCACCTACCCAATCAT	2277	ATGATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTG
1014	GCAACTTAATCCACCTACCCAATCA	2278	TGATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGC
1015	CGCAACTTAATCCACCTACCCAATC	2279	GATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCG
1016	CCGCAACTTAATCCACCTACCCAAT	2280	ATTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGG
1017	TCCGCAACTTAATCCACCTACCCAA	2281	TTGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGA
1018	ATCCGCAACTTAATCCACCTACCCA	2282	TGGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGAT
1019	GATCCGCAACTTAATCCACCTACCC	2283	GGGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGATC
1020	TGATCCGCAACTTAATCCACCTACC	2284	GGTAGGTGGATTAAAGTTGCGGATCA
1021	TTGATCCGCAACTTAATCCACCTAC	2285	GTAGGTGGATTAAAGTTGCGGATCAA
1022	ATTGATCCGCAACTTAATCCACCTA	2286	TAGGTGGATTAAAGTTGCGGATCAAT
1023	CATTGATCCGCAACTTAATCCACCT	2287	AGGTGGATTAAAGTTGCGGATCAATG
1024	ACATTGATCCGCAACTTAATCCACC	2288	GGTGGATTAAAGTTGCGGATCAATGT
1025	TACATTGATCCGCAACTTAATCCAC	2289	GTGGATTAAAGTTGCGGATCAATGTA
1026	ATACATTGATCCGCAACTTAATCCA	2290	TGGATTAAAGTTGCGGATCAATGTAT
1027	CATACATTGATCCGCAACTTAATCC	2291	GGATTAAAGTTGCGGATCAATGTATG
1028	CCATACATTGATCCGCAACTTAATC	2292	GATTAAAGTTGCGGATCAATGTATGG
1029	CCCATACATTGATCCGCAACTTAAT	2293	ATTAAGTTGCGGATCAATGTATGGG
1030	TCCCATACATTGATCCGCAACTTAA	2294	TTAAGTTGCGGATCAATGTATGGGA
1031	ATCCCATACATTGATCCGCAACTTA	2295	TAAGTTGCGGATCAATGTATGGGAT
1032	CATCCCATACATTGATCCGCAACTT	2296	AAGTTGCGGATCAATGTATGGGATG
1033	CCATCCCATACATTGATCCGCAACT	2297	AGTTGCGGATCAATGTATGGGATGG
1034	TCCATCCCATACATTGATCCGCAAC	2298	GTTGCGGATCAATGTATGGGATGGA
1035	ATCCATCCCATACATTGATCCGCAA	2299	TTGCGGATCAATGTATGGGATGGAT
1036	CATCCATCCCATACATTGATCCGCA	2300	TGCGGATCAATGTATGGGATGGATG
1037	TCATCCATCCCATACATTGATCCGC	2301	GCGGATCAATGTATGGGATGGATGA
1038	TTCATCCATCCCATACATTGATCCG	2302	CGGATCAATGTATGGGATGGATGAA
1039	ATTCATCCATCCCATACATTGATCC	2303	GGATCAATGTATGGGATGGATGAAT
1040	CATTCATCCATCCCATACATTGATC	2304	GATCAATGTATGGGATGGATGAATG
1041	CCATTCATCCATCCCATACATTGAT	2305	ATCAATGTATGGGATGGATGAATGG
1042	TCCATTCATCCATCCCATACATTGA	2306	TCAATGTATGGGATGGATGAATGGA
1043	ATCCATTCATCCATCCCATACATTG	2307	CAATGTATGGGATGGATGAATGGAT
1044	CATCCATTCATCCATCCCATACATT	2308	AATGTATGGGATGGATGAATGGATG
1045	CCATCCATTCATCCATCCCATACAT	2309	ATGTATGGGATGGATGAATGGATGG
1046	TCCATCCATTCATCCATCCCATACA	2310	TGTATGGGATGGATGAATGGATGGA
1047	ATCCATCCATTCATCCATCCCATAC	2311	GTATGGGATGGATGAATGGATGGAT

10

20

30

40

【 0 2 3 5 】

50

【表 1 - 2 6】

1048	CATCCATCCATTATCCATCCCATA	2312	TATGGGATGGATGAATGGATGGATG
1049	CCATCCATCCATTATCCATCCCAT	2313	ATGGGATGGATGAATGGATGGATGG
1050	TCCATCCATCCATTATCCATCCCA	2314	TGGGATGGATGAATGGATGGATGGA
1051	ATCCATCCATCCATTATCCATCCC	2315	GGGATGGATGAATGGATGGATGGAT
1052	CATCCATCCATCCATTATCCATCC	2316	GGATGGATGAATGGATGGATGGATG
1053	CCATCCATCCATCCATTATCCATC	2317	GATGGATGAATGGATGGATGGATGG
1054	TCCATCCATCCATCCATTATCCAT	2318	ATGGATGAATGGATGGATGGATGGA
1055	ATCCATCCATCCATCCATTATCCA	2319	TGGATGAATGGATGGATGGATGGAT
1056	CATCCATCCATCCATCCATTATCC	2320	GGATGAATGGATGGATGGATGGATG
1057	ACATCCATCCATCCATCCATTATC	2321	GATGAATGGATGGATGGATGGATGT
1058	CACATCCATCCATCCATCCATTCA	2322	ATGAATGGATGGATGGATGGATGTG
1059	ACACATCCATCCATCCATCCATTCA	2323	TGAATGGATGGATGGATGGATGTGT
1060	CACACATCCATCCATCCATCCATTC	2324	GAATGGATGGATGGATGGATGTGTG
1061	CCACACATCCATCCATCCATCCATT	2325	AATGGATGGATGGATGGATGTGTGG
1062	ACCACACATCCATCCATCCATCCAT	2326	ATGGATGGATGGATGGATGTGTGGT
1063	AACCACACATCCATCCATCCATCCA	2327	TGGATGGATGGATGGATGTGTGGTT
1064	CAACCACACATCCATCCATCCATCC	2328	GGATGGATGGATGGATGTGTGGTTG
1065	TCAACCACACATCCATCCATCCATC	2329	GATGGATGGATGGATGTGTGGTTGA
1066	TTCAACCACACATCCATCCATCCAT	2330	ATGGATGGATGGATGTGTGGTTGAA
1067	ATTCAACCACACATCCATCCATCCA	2331	TGGATGGATGGATGTGTGGTTGAAT
1068	AATTCAACCACACATCCATCCATCC	2332	GGATGGATGGATGTGTGGTTGAATT
1069	TAATTCAACCACACATCCATCCATC	2333	GATGGATGGATGTGTGGTTGAATTA
1070	GTAATTCAACCACACATCCATCCAT	2334	ATGGATGGATGTGTGGTTGAATTAC
1071	AGTAATTCAACCACACATCCATCCA	2335	TGGATGGATGTGTGGTTGAATTACT
1072	CAGTAATTCAACCACACATCCATCC	2336	GGATGGATGTGTGGTTGAATTACTG
1073	TCAGTAATTCAACCACACATCCATC	2337	GATGGATGTGTGGTTGAATTACTGA
1074	TTCAGTAATTCAACCACACATCCAT	2338	ATGGATGTGTGGTTGAATTACTGAA
1075	TTTCAGTAATTCAACCACACATCCA	2339	TGGATGTGTGGTTGAATTACTGAAA
1076	CTTTCAGTAATTCAACCACACATCC	2340	GGATGTGTGGTTGAATTACTGAAAG
1077	CCTTTCAGTAATTCAACCACACATC	2341	GATGTGTGGTTGAATTACTGAAAGG
1078	ACCTTTCAGTAATTCAACCACACAT	2342	ATGTGTGGTTGAATTACTGAAAGGT
1079	AACCTTTCAGTAATTCAACCACACA	2343	TGTGTGGTTGAATTACTGAAAGGTT
1080	CAACCTTTCAGTAATTCAACCACAC	2344	GTGTGGTTGAATTACTGAAAGGTTG
1081	CCAACCTTTCAGTAATTCAACCACA	2345	TGTGGTTGAATTACTGAAAGGTTGG
1082	TCCAACCTTTCAGTAATTCAACCAC	2346	GTGGTTGAATTACTGAAAGGTTGGA
1083	TTCCAACCTTTCAGTAATTCAACCA	2347	TGGTTGAATTACTGAAAGGTTGGAA
1084	CTTCCAACCTTTCAGTAATTCAACC	2348	GTTTGAATTACTGAAAGGTTGGAAG
1085	TCTTCCAACCTTTCAGTAATTCAAC	2349	GTTGAATTACTGAAAGGTTGGAAGA
1086	CTCTTCCAACCTTTCAGTAATTCAA	2350	TTGAATTACTGAAAGGTTGGAAGAG
1087	ACTCTTCCAACCTTTCAGTAATTCA	2351	TGAATTACTGAAAGGTTGGAAGAGT
1088	CACTCTTCCAACCTTTCAGTAATTTC	2352	GAATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTG
1089	CCACTCTTCCAACCTTTCAGTAATT	2353	AATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGG
1090	TCCACTCTTCCAACCTTTCAGTAAT	2354	ATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGA

10

20

30

40

【 0 2 3 6 】

50

【表 1 - 2 7】

1091	ATCCACTCTTCCAACCTTTTCAGTAA	2355	TTACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGAT
1092	CATCCACTCTTCCAACCTTTTCAGTA	2356	TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATG
1093	CCATCCACTCTTCCAACCTTTTCAGT	2357	ACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGG
1094	CCCATCCACTCTTCCAACCTTTTCAG	2358	CTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGG
1095	ACCCATCCACTCTTCCAACCTTTTCA	2359	TGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGT
1096	CACCCATCCACTCTTCCAACCTTTTC	2360	GAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTG
1097	TCACCCATCCACTCTTCCAACCTTT	2361	AAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGA
1098	TTCACCCATCCACTCTTCCAACCTT	2362	AAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAA
1099	TTTCACCCATCCACTCTTCCAACCT	2363	AGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAA
1100	ATTTACCCATCCACTCTTCCAACC	2364	GGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAAT
1101	AATTTACCCATCCACTCTTCCAAC	2365	GTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAATT
1102	AAATTTACCCATCCACTCTTCCAA	2366	TTGGAAGAGTGGATGGGTGAAATTT
1103	CAAATTTACCCATCCACTCTTCCA	2367	TGGAAGAGTGGATGGGTGAAATTTG
1104	CCAAATTTACCCATCCACTCTTCC	2368	GGAAGAGTGGATGGGTGAAATTTGG
1105	CCCAAATTTACCCATCCACTCTTC	2369	GAAGAGTGGATGGGTGAAATTTGGG
1106	CCCCAAATTTACCCATCCACTCTT	2370	AAGAGTGGATGGGTGAAATTTGGGG
1107	ACCCCAAATTTACCCATCCACTCT	2371	AGAGTGGATGGGTGAAATTTGGGGT
1108	TACCCCAAATTTACCCATCCACTC	2372	GAGTGGATGGGTGAAATTTGGGGTA
1109	CTACCCCAAATTTACCCATCCACT	2373	AGTGGATGGGTGAAATTTGGGGTAG
1110	ACTACCCCAAATTTACCCATCCAC	2374	GTGGATGGGTGAAATTTGGGGTAGT
1111	AACTACCCCAAATTTACCCATCCA	2375	TGGATGGGTGAAATTTGGGGTAGTT
1112	TAATAACCCCAAATTTACCCATCC	2376	GGATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTA
1113	CTAATAACCCCAAATTTACCCATC	2377	GATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAG
1114	TCTAATAACCCCAAATTTACCCAT	2378	ATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGA
1115	ATCTAATAACCCCAAATTTACCCA	2379	TGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGAT
1116	CATCTAATAACCCCAAATTTACCC	2380	GGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGATG
1117	CCATCTAATAACCCCAAATTTACCC	2381	GGTGAATTTGGGGTAGTTAGATGG
1118	CCCATCTAATAACCCCAAATTTAC	2382	GTGAATTTGGGGTAGTTAGATGGG
1119	ACCCATCTAATAACCCCAAATTTCA	2383	TGAATTTGGGGTAGTTAGATGGGT
1120	CACCCATCTAATAACCCCAAATTT	2384	GAAATTTGGGGTAGTTAGATGGGTG
1121	CCACCCATCTAATAACCCCAAATTT	2385	AAATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGG
1122	CCCACCCATCTAATAACCCCAAATT	2386	AATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGG
1123	ACCCACCCATCTAATAACCCCAAAT	2387	ATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGT
1124	CACCCACCCATCTAATAACCCCAAA	2388	TTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTG
1125	ACACCCACCCATCTAATAACCCCAA	2389	TTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGT
1126	CACACCCACCCATCTAATAACCCCA	2390	TGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTG
1127	ACACACCCACCCATCTAATAACCCC	2391	GGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGT
1128	CACACACCCACCCATCTAATAACCC	2392	GGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTG
1129	CCACACACCCACCCATCTAATAACC	2393	GGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGG
1130	TCCACACACCCACCCATCTAATAAC	2394	GTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGA
1131	ATCCACACACCCACCCATCTAATA	2395	TAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGAT
1132	CATCCACACACCCACCCATCTAATA	2396	AGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGATG
1133	CCATCCACACACCCACCCATCTAAC	2397	GTTAGATGGGTGGGTGTGTGGATGG

10

20

30

40

【 0 2 3 7 】

50

【表 1 - 2 8】

1134	TCCATCCACACACCCACCCATCTAA	2398	TTAGATGGGTGGGTGTGTGGATGGA
1135	ATCCATCCACACACCCACCCATCTA	2399	TAGATGGGTGGGTGTGTGGATGGAT
1136	TATCCATCCACACACCCACCCATCT	2400	AGATGGGTGGGTGTGTGGATGGATA
1137	TTATCCATCCACACACCCACCCATC	2401	GATGGGTGGGTGTGTGGATGGATAA
1138	TTTATCCATCCACACACCCACCCAT	2402	ATGGGTGGGTGTGTGGATGGATAAA
1139	TTTTATCCATCCACACACCCACCCA	2403	TGGGTGGGTGTGTGGATGGATAAAA
1140	CTTTTATCCATCCACACACCCACCC	2404	GGGTGGGTGTGTGGATGGATAAAAAG
1141	TCTTTTATCCATCCACACACCCACCC	2405	GGTGGGTGTGTGGATGGATAAAAAGA
1142	CTCTTTTATCCATCCACACACCCAC	2406	GTGGGTGTGTGGATGGATAAAAAGAG
1143	ACTCTTTTATCCATCCACACACCCA	2407	TGGGTGTGTGGATGGATAAAAAGAGT
1144	TACTCTTTTATCCATCCACACACCC	2408	GGGTGTGTGGATGGATAAAAAGAGTA
1145	CTACTCTTTTATCCATCCACACACC	2409	GGTGTGTGGATGGATAAAAAGAGTAG
1146	TCTACTCTTTTATCCATCCACACAC	2410	GTGTGTGGATGGATAAAAAGAGTAGA
1147	ATCTACTCTTTTATCCATCCACACA	2411	TGTGTGGATGGATAAAAAGAGTAGAT
1148	CATCTACTCTTTTATCCATCCACAC	2412	GTGTGGATGGATAAAAAGAGTAGATG
1149	TCATCTACTCTTTTATCCATCCACA	2413	TGTGGATGGATAAAAAGAGTAGATGA
1150	TTCATCTACTCTTTTATCCATCCAC	2414	GTGGATGGATAAAAAGAGTAGATGAA
1151	ATTCATCTACTCTTTTATCCATCCA	2415	TGGATGGATAAAAAGAGTAGATGAAT
1152	CATTCATCTACTCTTTTATCCATCC	2416	GGATGGATAAAAAGAGTAGATGAATG
1153	TCATTCATCTACTCTTTTATCCATC	2417	GATGGATAAAAAGAGTAGATGAATGA
1154	TTCATTCATCTACTCTTTTATCCAT	2418	ATGGATAAAAAGAGTAGATGAATGAA
1155	ATTCATTCATCTACTCTTTTATCCA	2419	TGGATAAAAAGAGTAGATGAATGAAT
1156	AATTCATTCATCTACTCTTTTATCC	2420	GGATAAAAAGAGTAGATGAATGAATT
1157	TAATTCATTCATCTACTCTTTTATC	2421	GATAAAAAGAGTAGATGAATGAATTA
1158	TTAATTCATTCATCTACTCTTTTAT	2422	ATAAAAAGAGTAGATGAATGAATTAA
1159	ATTAATTCATTCATCTACTCTTTTA	2423	TAAAAGAGTAGATGAATGAATTAAT
1160	CATTAATTCATTCATCTACTCTTTT	2424	AAAAGAGTAGATGAATGAATTAATG
1161	TCATTAATTCATTCATCTACTCTTT	2425	AAAGAGTAGATGAATGAATTAATGA
1162	TTCATTAATTCATTCATCTACTCTT	2426	AAGAGTAGATGAATGAATTAATGAA
1163	ATTCATTAATTCATTCATCTACTCT	2427	AGAGTAGATGAATGAATTAATGAAT
1164	TATTCATTAATTCATTCATCTACTC	2428	GAGTAGATGAATGAATTAATGAATA
1165	TTATTCATTAATTCATTCATCTACT	2429	AGTAGATGAATGAATTAATGAATAA
1166	TTTATTCATTAATTCATTCATCTAC	2430	GTAGATGAATGAATTAATGAATAAAA
1167	GTTTATTCATTAATTCATTCATCTA	2431	TAGATGAATGAATTAATGAATAAAC
1168	TGTTTATTCATTAATTCATTCATCT	2432	AGATGAATGAATTAATGAATAAACA
1169	CTGTTTATTCATTAATTCATTCATC	2433	GATGAATGAATTAATGAATAAACAG
1170	CCTGTTTATTCATTAATTCATTCAT	2434	ATGAATGAATTAATGAATAAACAGG
1171	GCCTGTTTATTCATTAATTCATTC	2435	TGAATGAATTAATGAATAAACAGGC
1172	TGCCTGTTTATTCATTAATTCATTC	2436	GAATGAATTAATGAATAAACAGGCA
1173	CTGCCTGTTTATTCATTAATTCATT	2437	AATGAATTAATGAATAAACAGGCAG
1174	TCTGCCTGTTTATTCATTAATTCAT	2438	ATGAATTAATGAATAAACAGGCAGA
1175	ATCTGCCTGTTTATTCATTAATTC	2439	TGAATTAATGAATAAACAGGCAGAT
1176	CATCTGCCTGTTTATTCATTAATTC	2440	GAATTAATGAATAAACAGGCAGATG

【 0 2 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

1177	CCATCTGCCTGTTTATTCAATTAATT	2441	AATTAATGAATAAACAGGCAGATGG
1178	TCCATCTGCCTGTTTATTCAATTAAT	2442	ATTAATGAATAAACAGGCAGATGGA
1179	ATCCATCTGCCTGTTTATTCAATTA	2443	TTAATGAATAAACAGGCAGATGGAT
1180	CATCCATCTGCCTGTTTATTCAATTA	2444	TAATGAATAAACAGGCAGATGGATG
1181	TCATCCATCTGCCTGTTTATTCAATT	2445	AATGAATAAACAGGCAGATGGATGA
1182	ATCATCCATCTGCCTGTTTATTCAAT	2446	ATGAATAAACAGGCAGATGGATGAT
1183	CATCATCCATCTGCCTGTTTATTCA	2447	TGAATAAACAGGCAGATGGATGATG
1184	ACATCATCCATCTGCCTGTTTATTCT	2448	GAATAAACAGGCAGATGGATGATGT
1185	TACATCATCCATCTGCCTGTTTATT	2449	AATAAACAGGCAGATGGATGATGTA
1186	TTACATCATCCATCTGCCTGTTTAT	2450	ATAAACAGGCAGATGGATGATGTAA
1187	CTTACATCATCCATCTGCCTGTTTA	2451	TAAACAGGCAGATGGATGATGTAAG
1188	GCTTACATCATCCATCTGCCTGTTT	2452	AAACAGGCAGATGGATGATGTAAGC
1189	AGCTTACATCATCCATCTGCCTGTT	2453	AACAGGCAGATGGATGATGTAAGCT
1190	CAGCTTACATCATCCATCTGCCTGT	2454	ACAGGCAGATGGATGATGTAAGCTG
1191	GCAGCTTACATCATCCATCTGCCTG	2455	CAGGCAGATGGATGATGTAAGCTGC
1192	GGCAGCTTACATCATCCATCTGCCT	2456	AGGCAGATGGATGATGTAAGCTGCC
1193	GGGCAGCTTACATCATCCATCTGCC	2457	GGCAGATGGATGATGTAAGCTGCCC
1194	GGGGCAGCTTACATCATCCATCTGC	2458	GCAGATGGATGATGTAAGCTGCCCC
1195	TGGGGCAGCTTACATCATCCATCTG	2459	CAGATGGATGATGTAAGCTGCCCCA
1196	CTGGGGCAGCTTACATCATCCATCT	2460	AGATGGATGATGTAAGCTGCCCCAG
1197	TCTGGGGCAGCTTACATCATCCATC	2461	GATGGATGATGTAAGCTGCCCCAGA
1198	GTCTGGGGCAGCTTACATCATCCAT	2462	ATGGATGATGTAAGCTGCCCCAGAC
1199	GGTCTGGGGCAGCTTACATCATCCA	2463	TGGATGATGTAAGCTGCCCCAGACC
1200	GGGTCTGGGGCAGCTTACATCATCC	2464	GGATGATGTAAGCTGCCCCAGACCC
1201	AGGGTCTGGGGCAGCTTACATCATC	2465	GATGATGTAAGCTGCCCCAGACCCT
1202	CAGGGTCTGGGGCAGCTTACATCAT	2466	ATGATGTAAGCTGCCCCAGACCCTG
1203	CCAGGGTCTGGGGCAGCTTACATCA	2467	TGATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGG
1204	CCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACATC	2468	GATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGG
1205	TCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACAT	2469	ATGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGA
1206	GTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACA	2470	TGTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGAC
1207	GGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTAC	2471	GTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGACC
1208	AGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTA	2472	TAAGCTGCCCCAGACCCTGGGACCT
1209	GAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTT	2473	AAGCTGCCCCAGACCCTGGGACCTC
1210	AGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCT	2474	AGCTGCCCCAGACCCTGGGACCTCT
1211	CAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGC	2475	GCTGCCCCAGACCCTGGGACCTCTG
1212	TCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAG	2476	CTGCCCCAGACCCTGGGACCTCTGA
1213	GTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCA	2477	TGCCCCAGACCCTGGGACCTCTGAC
1214	GGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGC	2478	GCCCCAGACCCTGGGACCTCTGACC
1215	GGGTCTAGAGGTCCCAGGGTCTGGGG	2479	CCCCAGACCCTGGGACCTCTGACCC
1216	GGGGTCTAGAGGTCCCAGGGTCTGGG	2480	CCCAGACCCTGGGACCTCTGACCCC
1217	GGGGGTCTAGAGGTCCCAGGGTCTGG	2481	CCAGACCCTGGGACCTCTGACCCCC
1218	CGGGGTCTAGAGGTCCCAGGGTCTG	2482	CAGACCCTGGGACCTCTGACCCCCG
1219	CCGGGGTCTAGAGGTCCCAGGGTCT	2483	AGACCCTGGGACCTCTGACCCCCG

【 0 2 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

1220	GCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTC	2484	GACCCTGGGACCTCTGACCCCCGGC
1221	CGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGGT	2485	ACCCTGGGACCTCTGACCCCCGGCG
1222	TCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGGG	2486	CCCTGGGACCTCTGACCCCCGGCGA
1223	GTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAGG	2487	CCTGGGACCTCTGACCCCCGGCGAC
1224	GGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCCAG	2488	CTGGGACCTCTGACCCCCGGCGACC
1225	GGGTGCGCGGGGTCAGAGGTCCCA	2489	TGGGACCTCTGACCCCCGGCGACCC
1226	GGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTCCC	2490	GGGACCTCTGACCCCCGGCGACCCC
1227	AGGGGTGCGCGGGGTCAGAGGTCC	2491	GGACCTCTGACCCCCGGCGACCCCT
1228	AAGGGGTGCGCGGGGTCAGAGGTC	2492	GACCTCTGACCCCCGGCGACCCCTT
1229	CAAGGGGTGCGCGGGGTCAGAGGT	2493	ACCTCTGACCCCCGGCGACCCCTTG
1230	GCAAGGGGTGCGCGGGGTCAGAGG	2494	CCTCTGACCCCCGGCGACCCCTTGC
1231	TGCAAGGGGTGCGCGGGGTCAGAG	2495	CTCTGACCCCCGGCGACCCCTTGCA
1232	GTGCAAGGGGTGCGCGGGGTCAGA	2496	TCTGACCCCCGGCGACCCCTTGAC
1233	AGTGCAAGGGGTGCGCGGGGTCAG	2497	CTGACCCCCGGCGACCCCTTGACT
1234	GAGTGCAAGGGGTGCGCGGGGTC	2498	TGACCCCCGGCGACCCCTTGACTC
1235	AGAGTGCAAGGGGTGCGCGGGGTC	2499	GACCCCCGGCGACCCCTTGACTCT
1236	GAGAGTGCAAGGGGTGCGCGGGGT	2500	ACCCCCGGCGACCCCTTGACTCTC
1237	GGAGAGTGCAAGGGGTGCGCGGGG	2501	CCCCGGCGACCCCTTGACTCTCC
1238	TGGAGAGTGCAAGGGGTGCGCGGG	2502	CCCCGGCGACCCCTTGACTCTCCA
1239	ATGGAGAGTGCAAGGGGTGCGCGG	2503	CCCGGGCGACCCCTTGACTCTCCAT
1240	CATGGAGAGTGCAAGGGGTGCGCG	2504	CCGGCGACCCCTTGACTCTCCATG
1241	TCATGGAGAGTGCAAGGGGTGCGCG	2505	CGGCGACCCCTTGACTCTCCATGA
1242	GTCATGGAGAGTGCAAGGGGTGCGC	2506	GGCGACCCCTTGACTCTCCATGAC
1243	TGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTGCG	2507	GCGACCCCTTGACTCTCCATGACA
1244	GTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTGCG	2508	CGACCCCTTGACTCTCCATGACAC
1245	AGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTC	2509	GACCCCTTGACTCTCCATGACACT
1246	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGT	2510	ACCCCTTGACTCTCCATGACACTT
1247	AAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGG	2511	CCCCTTGACTCTCCATGACACTTT
1248	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	2512	CCCTTGACTCTCCATGACACTTTC
1249	AGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGG	2513	CCTTGACTCTCCATGACACTTTCT
1250	GAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAG	2514	CTTGACTCTCCATGACACTTTCTC
1251	AGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAA	2515	TTGACTCTCCATGACACTTTCTCT
1252	GAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCA	2516	TGACTCTCCATGACACTTTCTCTC
1253	GGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGC	2517	GCACTCTCCATGACACTTTCTCTCC
1254	GGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTG	2518	CACTCTCCATGACACTTTCTCTCCC
1255	TGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGT	2519	ACTCTCCATGACACTTTCTCTCCCA
1256	ATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAG	2520	CTCTCCATGACACTTTCTCTCCCAT
1257	CATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGA	2521	TCTCCATGACACTTTCTCTCCCATG
1258	CCATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAG	2522	CTCCATGACACTTTCTCTCCCATGG
1259	ACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGGA	2523	TCCATGACACTTTCTCTCCCATGGT
1260	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	2524	CCATGACACTTTCTCTCCCATGGTG
1261	CCACCATGGGAGAGAAAGTGTCATG	2525	CATGACACTTTCTCTCCCATGGTGG
1262	GCCACCATGGGAGAGAAAGTGTCAT	2526	ATGACACTTTCTCTCCCATGGTGGC

10

20

30

40

【 0 2 4 0 】

50

【表 1 - 3 1】

1263	TGCCACCATGGGAGAGAAAAGTGTC	2527	TGACACTTTCTCTCCCATGGTGGCA
1264	CTGCCACCATGGGAGAGAAAAGTGTC	2528	GACACTTTCTCTCCCATGGTGGCAG

* オリゴヌクレオチド配列の少なくとも 1 つの(1 つまたは複数の)ヌクレオチド連結は、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホストリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミデート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミデート連結、ホスホロジアミデート(例えば、ホスホロジアミデートモルホリノ(PMO)、3'アミノリボース、または 5'アミノリボースを含む)連結、アミノアルキルホスホロアミデート連結、チオホスホロアミデート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結から独立して選択される。

10

【0 2 4 1】

UNC 1 3 A 転写物

様々な実施形態では、UNC 1 3 A mRNA 転写物は、配列番号 5 0 5 7 として与えられる配列を含む。

20

【0 2 4 2】

【化 3 9 - 1】

GCCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCC
 GGGAGATGCCCCAGCCAGCGGCCGTGAGCCCCAGCCGACAGAGCCGGCCCCGGCCCTCCGGCCACC
 TGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGA
 AATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCA
 GCCCAGCTGGGAGCAGGATTTTCATGTTGAGATTAAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGG
 AATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCA
 ATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGG
 CACCAAGGACCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCCTTAGACATTCCTGAA
 GAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACAGGATGAATATTCGT
 TCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTG
 GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCGACAGTGCACTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCATGAAACG
 AGCAACAGCATCCCCGCCCTATTATACTACGTCAACACCAACGCTCAGTCCACCAATATCTGTTC
 GCCCACACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCC
 ACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAG
 CTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGG
 ACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTCACTACCAAAAGACTCGCCTCGCTGGGACAGGATGAGGA
 AGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAG
 GAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCAGCGTGAAAGACGTAGCTGTGGCTGAGC
 CCAAAGACTTCAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACC
 CACCGAGGCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCAAGCCAGCCACGCCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAG
 CAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGG
 AGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAAGTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCT
 GCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGGCCAGGGGGCGGTCTC
 ATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGGCCATGT
 CCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCT
 GAAAAACACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAAC
 TTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGA
 GGCAGGGCATGCGCTGCACCGAGTGGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGA
 CTGCCTGCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGCGGGCGGAGGACCGGACACAGAATCATCATG
 GTGCTCAAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCT
 TCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTC

30

40

【0 2 4 3】

50

【化 3 9 - 2】

CAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCAGGGCTTGCAGGCAAAGGACAAGACAGGA
TCCAGTGACCCCTATGTCCACCGTCCAGGTGCGGAAGACCAAGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACC
TCAACCCGGTGTGGAGGAGAAATTTCCACTTTGAATGTCACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGT
CTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTG
GGGCAGACGATATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGCGGAGATGGACCTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAA
CTGACAAATCTGCCGTGTCCGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGCGGAGGAGAAGGT
GGCCCCGTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCTACTGCTGACCGACGTGCAGAAC
AATGGGGTCTGTAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCC
AGGAGATGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGCGCTCAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGTC
CTGCCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCCTGCCGTCATGAGCACCCTGCTCGCCAACATCAAT
GCCCTACTACGACACACCCCGCTCCACCAACGTGTCTGCCCTCCGACCGCTTCCGCCCTCCAACCTTG
GGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCG
GAATAACTTTCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGC
ATCACCTTCTTTGCGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACT
CTGTGAAAGCCTGCCCTTAATTTACTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAAGTGTACAGCCGGGA
GTACCAAGACACCCCGCCCAAGAGGGGGAAGTTCTCCAGAGGAAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTC
GACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAAATTCCTACACTCCCT
GCCCTCAACCAAGTTTCCCGAGGAGCTGAATGTGGGTAAATCAGCGCTGAAAGTGTGGAATCTGTTTGC
CCAAGACATGAAGTACGCCATGGAGGACGACAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAAC
CTCCACTTCAAGGTGAATGGCTCTACAAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCTTCAAGGACCGCGTGC
CTGAGTACCCTGCATGTTTGAACCTTCTGTCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGA
TTTCTCTGCACGCTGCCCTGGAGCGAGACAAGAGGATGGGTTCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTTC
TCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTCTCCCACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAACTCGAGTGT
CCGACCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTGGCAGAGCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTA
TGACAGATCATCTCCAAGGACTTTGCCCTCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAGTGCCTGCATTCTC
ATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTTTCAGCTGGAGAAGATGTTTCGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGG
ATGCTGAAGCCAGTGACATCTGAAGGAGCTTCAGGTGAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCG
GGTGTGTTGCTACAGCTTCCAGCCGACATGAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAG
GTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCTGGCCAGGACGCGGACAATGTGTTGC
AGCCCATCATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCTCTTGGCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAA
GCGAGTGTGAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATGCTCCTGCCGCCCTC
ACTGACAGAGATGATGTTGCGCTATGCGCTGTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGCGAGGTGAAAT
TGCCAAGCCACTCAGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAACT
CAAGGATACATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAGCAGTGCAGCGTTGTTGAGTTGGCC
CTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCTGGGCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCC
CGGACCTGCAATCCTTCCGCTATGCGCTGTGCTCTACACGACGGCCACCGCTGCTAATCAAGACCTT
TGACAGACGCAATCGGCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAG
CTGTTCACTCATCCAGGAACCTGGGGAACACAAGGTACAGTGAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGT
GGCAGACTTCTGGCATCTTCCGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTTGGGCCAGCTCAGCGACAAGAA
ACGCAAGTTTTCGACCAAAATCCAAGAACAAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTACG
CTGAGCGCCGACGCGGCTCCGAGTGTATGAGCTGCAGGTGTGCTCAAGGACTACTGCTTCCGCGCGG
AGGACCGCACGCTGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCAGCGCGGGAGCGCGCGCTGCTG
GCTGCCGCTCGGCCCGCGCATCCACATGGACGACACGGGCTCACGGTGTGCGAATCCTCTCGCAGCGC
AGCAACGACGAGGTGGCAAGGAGTTCTGAAAGCTCAAGTCGACACGCGCTCCGCGAGGAGGGCGGTG
CCGCGCTGCGCTTAGCGCGGGCGGTGGGCCGAGCGGCACTGCGCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGG
AGGGACGGGGCTTGCCTTGTGGGACCTCCCGAGGGCGGGCTCGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGG
GCTGCGCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCG
GGAGGCCACGCCCAAGGGCGGACGAAGGAAGGACCAATCCCAACTTGAGGCCAGGCCCCAGCACC
TAGGGGGCATTTTGAAGTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGCTCTGG
TACCGGGAGGCCACCCTCATGTCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCAGACCCCTGGGACCCAGAA
CCAATTGCCAAGTATGGAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGTAGGGCTCTCTGGA
GCGCCCTCTAGGTGGCTGGGACTGGAGGGACAGGATGCTGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGT
CCCTTTAGATATTTGTCAAAAAATAAATGGGGGAGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCACATGCGCC
CTTGGGCGCCCCAACCTGGGGGCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGG
GAGTTTGCCTCTCCCTCTCCCCAACAAACCCAGTCCCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACA
GATGGCAAACTGAGGCTTAAAGAGTGTCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCTCTGTGC
CCCTCCCTTAGGCTGTGTGCCCATGGAAGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTAT
TGCTGTAAATTTCCCTCGGCCCTCCCAAGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCCTTTC
CTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATG
AGGGCTCCCAACACAAAAGAGAAATTTGGGATCCCTGGTCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCTTTTC
CAGAATTTTCCAATAGGAAAGACAGAAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGACAAAGAGAATGAGAGAA

10

20

30

40

【0 2 4 4】

50

【化 3 9 - 3】

AGAGAATGAGAGAGAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCAT
TGATTCAAACACCCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATG
AGCAAAGTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTGAGCGTGG
CTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGG
ACAAGATTTTGTCTGTCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGA
ACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAGAAAGAGCTCCA
GGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGC
TGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCA
GGCAGGGCCTCGTACGCAGTCTTGAGGAGTTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCT
GTTTTAAGTTGGGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACAGTGAGGA
GAGGTGGAGGTGCTTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACA
CCTATAGCTGTGGGGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGT
CAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACTGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAATTAGCTGG
GTGCAGTGGTGCATGCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAAATGTTTGAACCCCTGGA
GGCAGAGGTTGTAGTGAGTCTGTATCACACAACCTGCCTCCAGCCTGGGCAACAGAACTACTCCATTCT
CCTCCCTCTACCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACA
GTTGTCCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAATCCTAGATATTG
AGTGTGTATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCA
CTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAAGTGGAGGTTCTGA
ACCAAAGGTTAAATGCAAATTCATACAGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTG
TTATATGGACTGAGGAGCAGATGTGAATTTGCAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTGCGGTGGATGG
ATGATTCAGGGTTGTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGG
AAGATTTTGGATGGCTGGAAGAAATGGGGAAGTCCAGCTGCCTGAGAGAGCCAACTTATTTCCCAAAA
GATTCCCTAGGAGTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTTAGGGTCCCCAGCAATG
GCCCAGGCATGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTGTTGAATGAGTTTCTGACTCCCAGGC
TAGAAGTGTTTTGAATTTCCACCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTCGTCCTTCAAACCC
ATCACGGAAACCCCTCTTGGAGAAAACCCCTCCTTCCCTCCCCCTCAGGACTTTCCAGCCACCGTCTCTCC
TCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCT
GAGAGCTCTCAGGACCCCAACTTTACCTAGCAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCC
TAGTGGAATTTATGATTGGGGCAGGGTCAGTGAGAGATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTG
TCCGTACCAACCTTCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACA
GAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAA
TCAGGAAGTTCTGTATTGGCAGAACAAAGCCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCCAGCAA
GTGGACACAGAGCCCGGCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGA
GCTGGCCCCACATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAA
AGGGGTGACATTGAGGGATGCCCTCAGAGTCAAAGTCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGA
GACAGAGGTGAGATCACGCCCGATGAGGACGGAGAGACAGAGATGGAGAGACATAGAGGTGGAA
ATATACAGAGAAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGCGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAA
GAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCTCGAATGATTTCATATAAATGAGGAGGTGCCTGTC
CACACCCCAATTCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAA
ACTAAACACCCAACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCTACC
CCTACCCCATGTGCTGTGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGGAAGTCTGCCACCTGGG
GAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGGATCACAACCCGCTGCTGCTCCCCAGAATCCTTTCTTAAGAATCG
TTGAGGACCAAAGTTGTCTTTGCTGACAGTGTGCTTTTCTCTTTGCTTTTATGTTTTCAGAGAAAAA
TCAAGTTGACTGTGTCAAGTAACACCCACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACAC
AGGTACAGGCGGAGGGTCCCCTGATCATCCCAACCACAGCCAGGGGACTTGACCCCTGTCCACCC
CTGTCTCGTCTCCCTCAGACCCCCACAAACCGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCTCCACACAAC
CTTAGCATGTGATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTTCTACCCGT
CGGTCCAGTGTCTGCACAGACGCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAAACAA
ACGAGAAGTGGTCAATGAATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTGGTCTCTGTAAAA
ATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAGAAAAACCACACACA

(配列番号 5057(供給源:NCBI 参照配列:NM_001080421.3))。

【0 2 4 5】

様々な実施形態では、UNC13A mRNA 転写物は、配列番号 5058 として与えられる配列を含む。

【0 2 4 6】

10

20

30

40

50

【化 4 0 - 1】

CCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCC
GGGAGATGCCCCAGCCAGCGGCCGCTGAGCCCCGACCCGACAGAGCCGGCCGGCCGCTCCGGCCACC
TGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGA
AATTCAACACGTACGTGACCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCA
GCCAGCTGGGAGCAGGATTTTCATGTTTCGAGATTAAACCGTCTGGATTGGGACTGACGGTGAGGTTGG

【 0 2 4 7】

【化 4 0 - 2】

AATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCA
ATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCAGGTATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGG
CACCAGGACCCACCTTCCACCGCATCTCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCCTAGACATTCTTGAA
GAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACAGGATGAATATTCTGT
TCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGTGCAACTGGAATTATTTGGCTG
GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACG
AGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCAACAACCAACGCTCAGTCCACCAATATTCTGTTC
GCCCACACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCTTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCC
ACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAG
CTGAGGAGGCTTCGACCCCTGACGAGCAGCCTGCCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGG
ACTCTTACCCTCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAAAGACTCGCTCGCTGGGACCAGGATGAGGA
AGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAG
GAGGAGGAGGAGGAGTGCCTGACGATTTGGGCGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGC
CCAAAGACTTCAACGATGACCCCTCCCGCCAGCTGCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCAAGTGGCACC
CACCAGGCCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAG
CAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGG
AGGGGACAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAAGTGGCTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCT
CGAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGTTTCAAGGCGGCCCGGGGGCGGTCTC
ATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGTCCCTGG
TCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCCTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACAGGAGAGCTGAAAA
CCAGCTTTCAAGAAGACCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTTCGAA
GTGTGGAGCGCCACGCCCCACTACTGCTACGAGTGCAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGACAGG
GCATGCGCTGCACCGAGTGCCTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCGGACTGCCT
GCAGCGGGCTGCGGAGAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTC
AAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGG
TGACCAAGACGCGCACGCGCAGCATGAAGCGGTCAAGCGAGAGCTGCTGGACGGCAGCTCCAAGTG
GTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCAGGGCTTGCAAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGT
GACCCCTATGTACCGTCCAGTGCGGGAAGACCAAGAAACGGACAAAACCATCTATGGGAACCTCAACC
CGGTGTGGGAGGAGAATTTCACTTTGAATGTCAAAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGA
CGAGGATGACGACATCAATCCCGGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAG
ACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAAGTGA
AATCTGCGGTGTGGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCC
GTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCTGTGACCGACGTCAGAACAAATGGG
GTCTGGAAGATGCCAGATGCCAAGGTTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCAGGAGA
TTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCCAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCT
CTCCTCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTATGAGCACCTGCTCGCCAACATCAATGCCTAC
TACGCACACACACCGCTCCACCAACGTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCGCGCTCCAACTTTGGGAAAG
AGCGTTCTGTGAAACTCTGGACAGCTGCATAACTCCCTGCGGATGACCTCTCATGTACCGGAATAA
CTTCCAGCCAGCAGCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCAC
TTCTTTCCGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGA
AAGCCTGCCCTTAATTTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAAGTGTACAGCCGGGAGTACCA
GACAGACCCGGCCAAGAAGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTC
TGGTCCAGAGCTGATTACCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCA
ACCAAGTTTCCCAAGGAGCTGAATGTGGGTAAATCAGCGCTGAAGTGTGGAATCTGTTTGCCCAAGA
CATGAAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCAC
TTCAAGGTGAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGT
ACCTGCTGATGGTTGAACCCCTCGTGCATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGATTTCT
GCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTCTCCTGC
TCCGTGCTGGATGTTTTCTCCAACTCAACAGAGCTTTGAAATCATCAAGAACTCGAGTGTCCCGACC
CTCAGATCGTGGGCACTACATGAGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCTCCAGTATGCAGA
CATCATCTCAAGGACTTTGCCCTCTACTGCTCCAGGAGAAGGAGAAGTGCCTGCAATTCATGAAT
AACACTCAACAGCTACGAGTTGAGCTGGAGAAGATGTTCAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTG
AAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAAGTGAAGTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGT
TGCTACAGCTTCCAGCGCACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAG
GGCAGGCAATGTGACGCGCTGCTGCAGCAGCTGGCCAGGACGCGGACAATGTGTTGACGCCA
TCATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGT
GCTGAAGGAGCTGTGGAGCTGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCTGCCCGCCCTCACTGAC
CAGACGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAATTTGCCAAGCCACT
CAGAGCAACCCAGCATCTTCAATGAGCCCAAGGAGCTGGGTGAGTGTGTCAAAACCAAGGATCAAT
GGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAGCAGTGCAGCGTTGTGAGTTGGCCCTGGACACCATC
AAGCAATATTTCCAGCGGGTGGCGTGGCCCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCGGACCTGCAAT

10

20

30

40

【 0 2 4 8】

50

【化 4 0 - 3】

CCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCA
ATCGGCCCGAGGCTTGGGTGTAGAAGACCTGTGGGTGAACTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCAT
CCAGGAACTGGGGAACACAAGGTGCAGTGAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTG
GCATCTTCCGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGC
GACCAAAATCCAAGAACATAGCTGGGTCCCAAGTACAAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGAC
GCGGGTCCCAGTGTCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGG
TGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAAGTGGCCAGCGCGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCTCGG
CCGCGCGCATCCACATGGACGACACGGGCTCAGGCTGCTGCGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAG
GTGGCCAAAGGAGTTCTGTAAGCTCAAGTGGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCTGCGC
CTTAGCGCGGGCGGTGCGCCGAGCGGCTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCT
TGCGCCTTGGTGGGACCTCCCGAGGGGCGGGCTCGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGTGCGCCTACG
CCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCC
CAAGGGCGCGACGAAGGAAGGACCATCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACCTAGGGGGCATT
TGAGCTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGAGGAGGGCCACATCCCGGGGCTCTGTTACCGGGAGGCA
CCACCTCATGTCCCTGGAAGGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAG
TATGGAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCTGGGCAAGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAG
GTGGCTTGGGACTGGAGGGACAGGATGCTGTTGGAGGGCCCCGAATACGGAGTCCCTTTAGATAT
TTGTGCAAAAAATAATGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCCA
AACCCTTGGGGCGGAGGGGACGGCTCTGTTTCCCACGCTGCCCTTCTCCCTTTGGGAGTTTGGCT
CCCTCTCCCCCAACAAACAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTGACAGATGGCAAACT
GAGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCTCCCTTAGG
CCTGTGTGCCCATGGAAGGTTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTC
CCCTCGGGCTCCTCAAGGGTGGGAATCCAGGCCAAGACCCCTACTTCCCTTTCTCCGCTG
CCAAGCACAGGACTTTGCCCTCAGCCCTTCTCTGGGATCTCCATGGGGATGCCATGAGGGCTCCAC
CACAAAAGAAATTTGGGATCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTCTCTTTCCAGAATTTCCA
AATAGGAAAGAACAGAGGAGACAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAG
AGAGAGAAACACAAACAGTGACACAGTGAAGCTTAGTCTCCAAGAGCTATTCAATTGATTCAAACAC
CCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTCCAGCTGGAAGCTCTTCTCCAATGAGCAAAGTTACA
GTGACCTGGCTGGAGTTACCTGTTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTGAGCGTGGACTACACTTGCTC
TGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCAGCCCTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTGC
TGTGCTAGGAGAAATGAAACGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGG
GAGGCTTTCCGAGGTGAAGAACTGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAGAGCTCCAGGCTGGGGAAC
AGCAGCTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAACAACGAGAAGGGTGGCAGGCTGGAGCTGAGCC
AGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCTCG
TACGAGTCTGAGGAGTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGG
GGAGAGCTGGATTCCAGCCTCAGGAGCTGCAAAAGCTTTTGTGAAGACTAAACCAAGTGAGGAGAGTTGGAGTG
CTTTGGGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTG
GGGACATGACTATAATCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTGAGGATTTGAG
ACCAGCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATAGCTGGGTGCAGTGGTGC
ATGCGCTTAGTCCAGTCTCAGGAGCTGAGGCGGAGAAATGTTTGAACCTGGAGGCAGAGGTTGT
AGTGAGTCTGTGATCACACAACCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAACTACTCCATTCCCTCCCCTCTAC
CCCACCAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCAGTT
GCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAATCCTAGATATTGAGTGTGTATGT
TTGTGAGCTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTG
CTTGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAACCTGGAGGTTCTGAACCAAGGTTAA
AATGCAATTTCTCATACAGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTG
AGGAGCAGATGTGAATTTCAACCATGACATGGCTGAGGCTAGGGTGGGTGGATGGATGATTGAGGTT
TGTAACCCATAGAGCCCAAGGGAGTGTCTGTGACCTGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTGGGA
TGGCTGGAAAGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCGAGAGAGCCAAAGTTATTTCCCAAAGATTCCTTAGGA
GTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTAGGGTTCCCGAGCAATGGCCAGGCATGT
GAAGGAAACAAGCTTCTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCAGGCTAGAACTGTTTT
TGCAATTTCCACCCTCTTTCTTCCCCAGAGAATCCTATTGTCCTTCAAAACCATCACGGAAACC
CCTCTTGGAGAAAACCTCTCTCTTCCCCCAGGACTTTCCAGCCACCGTCTCTCTCCAGTCCAGCC
TGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAG
GACCCCCAATTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCCTAGTGGAAATTAT
GTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGATGCAATGTCTGTCATGTCTGTCCTGACCAACC
TTCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACAT
GGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCC
TGTATTGGCAGAAACAAAGCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAG
CCCGGCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTGGACCTCGCTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACA
TTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAGAAGGTTGCCCTGTGGCAGGGCAAGGTTAAAGGGGTGACATT

10

20

30

40

【 0 2 4 9】

50

【化 4 0 - 4】

GAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAAACACAGAGACAGAGGGTGA
GATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAA
AGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTCCGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAAGAAAGAAGGATC
TGTTCACTCTTACCAGTCTGTCCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAAT
TCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCATCAGAGATGCAAAAACTAAACACCCA
ACTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCCTACCCCTACCCCATGT
GCTGTCGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGAACTCTGCCACCCTGGGGAGTTGGGGGA
GGGCCTTAGTCCCGGATCACAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAA
GTTGTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTG
TGTCAGTAACACCCCCACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCG
GAGGGTCCCCTGATCATCCCCAACCACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTGCT
CCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCTCCACACAACCTCTAGCATGTGA
TTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTCGGTCCAGTGTC
TGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAACACAAACGAGAAGTGGT
CATGAATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTAA
CAGCAGACATTAAAAAAGAAAAACCACACACA

(配列番号 5058(供給源:NCBI 参照配列:NM_001387021.1))。

10

【0 2 5 0】

様々な実施形態では、UNC13A mRNA 転写物は、配列番号 5059 として与えられる配列を含む。

【0 2 5 1】

20

30

40

50

【化 4 1 - 1】

CCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCC
GGGAGATGCCCCAGCCAGCGGGCCGCTGAGCCCCAGCCGACAGAGCCGGCCCCGGCCGCTCCGGCCCCACC
TGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGA
AATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAGTGCAAGATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCA
GCCAGCTGGGAGCAGGATTTTCATGTTTCGAGATTAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGG
AATAAGGGTCTCATCTGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCA
ATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGG
CACCAAGGACCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCCTTAGACATTCCTGAA
GAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCTGT
TCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTG
GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCACTGGATGATCGTGACAGTGACTACCCGAGTGAAACG
AGCAACAGCATCCCGCCGCCCCTATTATACTACGTCAACAACCAACGCCCTCAGTCCACCAATATTCTGTTC
GCCCACCACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCTTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCC
ACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAG
CTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGG
ACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGA
AGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAG
GAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGC
CCAAAGACTTCAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACC
CACCGAGGCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCAAGCCAGCCACGCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAG
CAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGG
AGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCT
GCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGGCCAGGGGGCGGTCTC
ATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGTCCCTGG
TCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAA
CCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTTCGAA
GTGTGGACGGCCACCACGCCACCTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGG
GCATGCGCTGCACCGAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCCT
GCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTC
AAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGG
TGACCAAGACGGCGCACACGAGCAGATGAAGCGGTCAGCAGAGCGTGCTGGACGGCAGCTCCAAGTG
GTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGACGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGT
GACCCCTATGTACCCGTCCAGGTGCGGAAGACCAAGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAACC
CGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGA
CGAGGATGACGACATCAAATCCCGCTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAG
ACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCAGATGGACGTGTGGTACAACTGGACAAGCGAACTGACA
AATCTGCCGTGTGGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCC
GTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAAATGGG
GTCTGTAAGATCCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCAGGAGA
TTGTGGACGATTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCT

10

20

30

【 0 2 5 2 】

40

50

【化 4 1 - 2】

CTCCTCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTCATGAGCACCCCTGCTCGCCAACATCAATGCCTAC
TACGCACACACCACCGCTCCACCAACGTGTCTGCCCTCCGACCGCTTCGCCCGCTCCAACTTTGGGAAAG
AGCGCTTCGTGAAACTCTGGACAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAA
CTTCCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACC
TTCTTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCCGAGCCAGGCTGGTAAAGGACTGTGTGA
AAGCCTGCCTTAATTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACTGTACAGCCGGGAGTACCA
GACAGACCCGCCAAGAAGGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTC
TGGTCCAAGCTGATTACCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCTACACTCCCTGCCTCA
ACCACTTTCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGGCCCAAGA
CATGAAGTACGCCATGGAGGAGCAGCAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCAC
TTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCTTCAAGGACCGCTGCCTGAGT
ACCCTGCATGTTTGAACCTTCGTCTATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCT
GCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTCTCCTGC
TCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAAACTCGAGTGTCCCGACC
CTCAGATCGTGGGGCAGTACATAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGA
CATCATCTCCAAGGACTTTGCCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAACCTGCATCTCATGAATAAC
ACTCAACAGCTACGAGTTCACTGGAGAAGATGTTGGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAG
CCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGCTTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGC
TACCAGCTTCAGCCGCACATCTGAAGAGTGTGCAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGC
ACAGGCAATGTGCCAGCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCAGGACCGGACAAATGTGTGCGCCCATCA
TGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCTCTTTGCCAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGCT
GAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGGAGAAAACCATCGTCTGCCCGCCCTCACTGACCAG
ACGGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGCTGAAATTGCCAAGCCACTCAG
ACGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAAACTCAAGGATCACATGCT
ACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCATCAAG
CAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCTCAAGAAGACCTTCTTGGAAGAGCCCGGACCTGCAATCTT
TGCGCTATGCCCTGTGCTCTACACGAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATC
GGCCCGGGGCTTGGGTGTAGAAGACCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCATCCA
GGAAGTGGGGAACACAAGCTCACAGTGAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCA
TCTTCCGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGGCAG
CAAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCACGCTGAGCGCCGACGCG
GGTCCCGAGTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGTGG
GGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCTGAGCTGGCCAGCGCGGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCTCGGCCG
CCGCATCCACATGGACGACACGGGCTCACGGTGTGCGAATCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGGTG
GCCAAGGAGTTTCGTGAAGCTCAAGTCCGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCTGCCGCTT
AGCGCGGGCGGTGGCCGAGCGGCTGCGCCTGCGCGGAGGCGCTGGGCGGGGAGGACCGGGGCTTGC
GCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGGCGGGCTCGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCCCTACGCCC
TTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCCCCAA
GGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGA
GCTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCGGGGCTCTGGTACCGGAGGCCACCA
CCTCATGTCCCCTGGAAGGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAGTAT
GGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAGGTG
GCCTGGGACTGGAGGGACAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTTG
TGCAAAAAATAAATGGGGGAGGGGGGAGGATGGGATTTCAAAGACATGCGCCCTTGGGCGCCCAAAC
CCTGGGGGCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCCACTTCCCTTTGGGAGTTTGCTCTCCC
TCTCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGATTCACACACCCATTTGACAGATGGCAAAACTGAG
GCTTAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCTCTGTGCCCCCTCCCTTAGGCCCT
GTGTGCCCCATGGAAGGTTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCCCC
CTCGGCTCTCCAAGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCTTCTCTCCGGCTGCCA
AGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGATGCCATGAGGGCTCCACCAC
AAAAGAGAATTTGGGATCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCCCTTTCCAGAATTTTCCAAAT
AGGAAAGAACAGAAGGAGACCAAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGA
GAGAAACACAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTATTGATTCAAACACCCA
AGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTCTCCAATGAGCAAAGTTACAGTG
ACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTGAGCGTGGACTACACTTGCTCTGG
GATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCCTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTGCTGT
GCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAG
GCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCTGGGGAACAGC
ACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGC
AAGGGGATCGTGAGGAGCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGACGGCCCTCGTAC
GCAGTCTGAGGAGTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTAACTTGGGA

10

20

30

40

【0 2 5 3】

50

【化 4 1 - 3】

GAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACCAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGCTT
TGGGGACACTGAAATGGATTCTTGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGGGG
ACATGACTATAATCCCAGCATTGTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTGAGGAGTTTGAGACC
AGCCTGGCCAAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAAATACAAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTGCATG
CCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCCTGGAGGCAGAGGTTGTAGT
GAGTCGTGATCACACAACCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAATACTCCATTCCCTCCCCTCTACCCC
ACCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCAGTTGCA
CAGTGCCCAAGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCAGTGCAAATCCTAGATATTGAGTGTTGTATGTTTG
TGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTT
GGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTTCAGACAGGTGCAGGTAACCTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAAAAT
GCAAATTTCTCATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGG
AGCAGATGTGAATTTGAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTGCGGTGGATGGATGATTGAGGTTGTG
AACCCATAGAGCCCAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTTGGATGG
CTGGAAGAAATGGGGAAGTCCAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTTCCTTAGGAGTC
TTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCAGGCATGTGAA
GGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCCAGGCTAGAACTGTTTTTGC
AATTTCCACCTCTTTTCTTTCCCCAGAGAACTCCTATTGTCCTTCAAAACCCATCACGGAAACCCCT
CTTGGAGAAAACCTCCTTCCTTCCCCTCAGGACTTTCCAGCCACCGTCTCTCCTCCAGTCCAGCCTGA
TGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGAC
CCCCAAGTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAATTATGTA
TTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTC
CCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGC
TGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGTTCCTGT
ATTGGCAGAACAAAGCCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCC
GGCCTTGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTTGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTT
CCATGAATCGGGGAAACAGCACAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGTTAAAGGGGTGACATTGAG
GGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGGTGAGAT
CACGCCCCGATGAGGACCGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAAAGA
TAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGCGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCCTGAAGAAAGAAGGATCTGT
TCACTCTTACCAGTCTGTCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCC
TCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCCCACT
AGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCTACCCCTACCCCATGTGCT
GTCGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCTCCCGGAACCTCTGCCACCTTGGGGAAGTTGGGGGAGGG
CCTTAGTCCCGGATCACAACCCCGTCTGCTCCCAGAATCCTTTCTAAGAAATCGTTGAGGACCAAAGTT
GTCTTTGCTGACACGTGTGCTTTTCTCTTTGCTTTTATTGTTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGT
CAAGTAACACCCCAACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTACAGGCGGAG
GGTCCCCTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTCTCCC
TCAGACCCCAACAAACCGGCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACCTCTTAGCATGTGATTG
CAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTGTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTCCGTCCAGTGTCTGC
ACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAAACACAAACGAGAAGTGGTCAT
GAATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTAACAG
CAGACATTAAAAAAGAAAAACCACACACA

(配列番号 5059(供給源:NCBI 参照配列:NM_001387022.1))。

【0 2 5 4】

様々な実施形態では、UNC13A mRNA 転写物は、配列番号 5060 として与えられる配列を含む。

【0 2 5 5】

10

20

30

40

50

【化 4 2 - 1】

GCCCCCGGTGCTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCC
GGGAGATGCCCCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCCGGCCGCCTCCGGCCCCACC
TGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGA
AATTCAACACGTACGTGACCCTGAAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCA
GCCAGCTGGGAGCAGGATTTTCATGTTTCGAGATTAACCGTCTGGATTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGG
AATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCCTGAGGACCATCCGCCAGTCCA
ATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGG
CACCAAGGACCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCCCTTAGACATTCCTGAA
GAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCGT
TCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTG
GGGTGAGCAGCACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACG
AGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCACAACCCAACGCCCTCAGTCCACCAATATTCGTTC
GCCACCAACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCC
ACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAG

10

20

30

40

50

【 0 2 5 6 】

【化 4 2 - 2】

CTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGG
ACTCCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTGACGTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGA
AGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGACTTCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAG
GAGGAGGAGGAGGAGGTGCCTGACGATTTGGGAGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGC
CCAAAGACTTCAAACGATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGCCACC
CACCGAGGCCCCCGACATGGCCAAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCGACAAAGGTGCCTGCAGCTGAG
CAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCCAAAGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGG
AGGGGACGAGACTCCATGTCCAGGGCCAAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCT
GCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCCGCCAGGGGGCGGTCTC
ATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGTCCCTGG
TCCAGTCCGAGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCCTTGGCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAA
CCACGTTTACAAGAAGACCCTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTTCGAA
GTGTGGACGGCCACCAGGCCACCTACTGCTAGGAGTGCGAGGGGTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGG
GCATGCGCTGCCCGAGTGCGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCT
GCAGCGGGCTGGGAGAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAATCATCATGGTGCTC
AAGGACCGCATGAGATTCGGGAGCGCAACAAGCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGG
TGACCAAGACGGCGCACACGACGAGATGAAGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTG
GTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCAGGGCTTGACGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGT
GACCCCTATGTCCAGCTCCAGTCCAGTCCGGAAGACCAAGAACGGACAAAACCATCTATGGGAACCTCAAC
CGGTGTGGGAGGAGAAATTTCCACTTTGAATGTCAAAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGCTTGGGA
CGAGGATGACGACATCAAAATCCCGCTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAG
ACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAAGCGAACTGACA
AATCTGCGGTGTGCGGTGCCATCCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCC
GTACCTGTCCAGTACACTGTCTGCATGAGAACCTGTTCACCTCGTGACCGACGTGCAGAACAAATGGG
GTCGTGAAGATCCAGATGCCAAGGTTGACGATGCCTGGAAGTTTACTACGATGAGACAGCCAGGAGA
TTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTGCAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCT
CTCCTCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTGATGAGCACCTGCTCGCCAACATCAATGCCTAC
TAGGCACACACCGCCCTCCACCAAGCTGTCTGCCTCCGACCGCTTCGCCCGCTCCAACCTTTGGGAAG
AGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAA
CTTCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACC
TTCTTTCCGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGA
AAGCCTGGCTTAATTTACTTCCAGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAATGTACAGCCGGGAGTACCA
GACAGACCCGGCCAAGAAGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTC
TGGTCCAAGCTGATTACCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCA
ACCAGTTTCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGA
CATGCAAGTACGCCATGGAGGAGCACACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCAC
TTCAAGGTGAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGT
ACCCTGCATGGTTTGAACCTTCGTCTACAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCT
GCACGGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTCCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTTCTCTGC
TCCGTGGTGATGTTTCTTCCAACTCAACAGAGCTTTGAAATCATCAAGAACTCGAGTGTCCCGACC
CTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGA
CATCATCTCCAAGGACTTTGCCCTCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAGTGCCCTGCATTCTCATGAAT
AACACTCAACAGCTACGAGTTGAGCTGGAGAAGATGTTTGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTG
AAGCCAGTACCATCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTT
TGCTACCAGCTTCCAGCCGACATTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAG
GGCACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCCTGGCCAGGACGCGGACAATGTGTTGCAGCCCA
TCATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCCTTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGT
GCTGAAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCCCTGCCGCCCTCACTGAC
CAGACGGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAACTCAAGGATCACA
TGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCAT
CAAGCAATATTTCCAGCGGGTGGCGTGGGCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGACCTGCAA
TCTTTGCGCTATGCCCTGTGCTCTACACGAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGC
AATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTCACTCA
TCCAGGAACTGGGGAACACAAGGTACAGTGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCT
GGCATCTTCCGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTG
CGACCAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTACGCTGAGCGCCGA
CGCGGGTCCCGAGTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGGAGGACCGCACG
GTGGGGCTGGCGGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCAGCGCGGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCTCG
GCCGCCGATCCACATGGACGACACGGGCCTCACGGTGCTGCGAATCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGA
GGTGGCCAAGGAGTTCTGTAAGCTCAAGTCGGACACGCGCTCCGCCAGGAGGGCGGTGCCGCGCTGCG
CCTTAGCGCGGGCGGTCCGCCGAGCGCACTGCGCTGCGCGAGGGCGCTGGCGGGGAGGACGGGGC

10

20

30

40

【0 2 5 7】

50

【化 4 2 - 3】

TTGCGCCTTGGTGGGACCTCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTAC
GCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGC
CCAAGGCGCGAGCAAGGAAGGAGCCACATCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACTAGGGGGCATT
TTGAGCTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGCTCTGGTACCGGGAGGC
ACCACCTCATGTCCCCTGGAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAA
GTATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTA
GGTGGCCTGGGACTGGAGGGACAGGATGCTGTTGGAGGGCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATA
TTTGTGCAAAAAATAATGGGGGAGGGGGAGGATGGGATTCAAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCC
AAACCCCTGGGGGCGAGGGGACGGCTCTGGTCCCCAGCTGCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTGCGCTC
TCCCTCTCCCCAACAAACCCAGTCCCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTGACAGATGGCAAAAC
TGAGGCTTAAAGAGTCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCCTCTGTGCCCTCCCTTAG
GCCTGTGTGCCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTTGCTGCTAAT
CCCCCTCGGCCCTCTCCAAGGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTCCGCTTTCTTCTCGGGT
GCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCA
CCACAAAAGAGAATTTGGGATCCCTGCTGTCAGGTTTCTCCATCCCTCTTCTTCCAGAATTTTCC
AAATAGGAAAGAACAGAGAGGACCAAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGA
GAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCATTGATTCAAACA
CCCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTTTTCTCCAATGAGCAAAAGTTAC
AGTGACCTGGCTGGAGTTTACCTGGTGACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTGAGCGTGGACTACACTGGCT
CTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCCTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTG
CTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGG
GGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCCTGGGGAA
CAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAACTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCAGCGCTGGAGCTGAGC
CAGCAAGGGGATCTGTCAGGAGCCTTGGGGTGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTC
GTACGCAGTCTGAGGAGTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTAAAGTTG
GGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTGTGAAGACTAAAACAGTGAGGAGAGGTGGAGGT
GCTTTGGGACACTGAAATGGATTCTTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGT
GGGGACATGACTATAATCCCAGGCTTGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAGGAGTTTGA
GACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTG
CATGCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAAATGTTTGAACCTTGAGGGCAGAGGTTG
TAGTGAGTGTGATCACACAACCTGCACCTCCAGCCTGGGCAACAGAACAACTCCATTCCTCCCTCTA
CCCCCAAAATAAAAAAAGGCTTGGCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCAGT
TGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAACTCTAGATATTGAGTGTGTATG
TTTGTGACGTTGGTTTCCCAGCATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAAGTGGCGCCACTTTCTAATTT
GCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAACCTGGAGGTTCTGAACCAAAGGTTA
AAATGCAAAATTCATACAGGCTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACT
GAGGAGCAGATGTGAATTTGAAACCATGACATGGCTGAGGCTAGGGGTGGGCTGGATGGATGATTGAGG
TTGTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGGGGTGATCTGGAAGATTTTGG
ATGGCTGGAAAGAAATGGGGAAGTGCAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCAAAAGATTCCTTAGG
AGCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
TGAAGGAAACAAGCTTCTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTCTGACTCCAGGCTAGAAGTGTCTT
TTGCAATTTCCACCCTCTTTCTTTCCCCAGAGAACTCCTATTCTGCTCTCAAACCCATCAGCGAAAC
CCCTCTTGGAGAAAACCTCTTCTTCCCCCTCAGGACTTTCCAGCCACCGCTCTCTCTCCAGTCCAGC
CTGATGCCATGGGACTGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCA
GGACCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCCTAGTGAATTA
TGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAAC
CTTCCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACA
TGGCTGAGACACGGACAGAGAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTGAAATCAGGAAGTTC
CTGTATTGGCAGAACAAAGCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCAGCAAGTGGACACAGA
GCCCCGGCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCAC
ATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACAT
TGAGGGATGCCCTCAGAGTCAAAGTCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGACAGAGGGTG
AGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGA
AAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGCGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGGAAGAAAGAGGAT
CTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCTCTGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAA
TTCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCATCAGAGATGCAAAAAACTAAACACCC
AACTAGAAATCCTTGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCTACCCCTACCCCATG
TGCTGTGATTTGACAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGGAACCTGCAACCTGGGGAAAGTTGGGGG
AGGGCCTTAGTCCCGATCACACCCCGTCTGCTCCCCAGAACTCTTCTTAAGAATCGTTGAGGACCAA
AGTTGTCTTTGCTGACAGCTGTGCTTTCTCTTTGCTTTTATTTGTTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACT
GTGTCAAGTAACACCCACCCCTTACCCCGCTCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTACAGGC

10

20

30

40

【0 2 5 8】

【化 4 2 - 4】

GGAGGGTCCCCTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTGC
TCCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCCACCACAACTCTTAGCATGTG
ATTGCAGATGTGAAATCAAAACGTTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTT
CTGCAAGACGCGCTTCAATTTCTCTGTAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAAACACAAACGAGAAGTGG
TCATGAATGCATGGTGTGATGATGTTTGCATATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTA
ACAGCAGACATTAATAAAAAAGAAAAACCACACACA

(配列番号 5060(供給源:NCBI 参照配列:NM_001387023.1))。

50

【 0 2 5 9 】

様々な実施形態では、U N C 1 3 A mRNA 転写物は、配列番号 5 0 6 1 として与えられる配列を含む。

【 0 2 6 0 】

【 化 4 3 - 1 】

CTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGGGGCTGCAGCCGGGAGATGCC
CCAGCCCAGCGGCCGCTGAGCCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCCGGCCCTCCGGCCCCACCTGCCAGCTCG
GAGACATGTCCTGCTTTGCGTTGGAGAGAAATTC AACACGTACGTGACCCCTGAAAGTGCAGAATGTCAA
GAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCAGCTGGGAGCAGGATTTCATGTTGAGATTAACCGT
CTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGT
GGATCCCCTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGGCCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCCA
GGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAGGACCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACG
CGCTTTGAGCTACCCCTTAGACATTCTGTAAGAGGAGGCTCGCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCA
ATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCTGTTCCAAGATGAGCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAA
CCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTTGGCTGGGGTGAGCAGCACACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGAT
GATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACGAGCAACAGCATCCCGCCGCCCTATTATACTACGTACACAAC
CCAACGCCCTCAGTCCACCAATATTCTGTTCGCCACCAACCCCTGGGCTCCCGGGAGTCTACAGTGACTC
CATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTCAGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCT
TCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGG
GCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCTACCACTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACACAA
AGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAGGAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAGGAGGAG
GAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATG
CCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTTCAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCC
AGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCACCCAGGCCCCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCA
GCCACGCCGACAAGGTGCTGTCAGCTGAGCAGATCCCTGAGGCTGAGCCACCAAGGACGAGGAGAGTT
TCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGGAGGGGCAGGACTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAATGGCT
GCGTGCCCTTCAAACAAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCCCGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTA
TGGTTCAAAGGCGGCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAAC
CTATCCCCTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTCCAGTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCCTT
GGCCTCCAGCAGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCACGTTTACAAGAAGACCCCTGCAAGCCTTAATC
TACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCACCTACTGCTACG
AGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCATGCGCTGCACCGAGTGCGGTGTCAAGTGCCA
CGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGG
GCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGTCAAGGACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGC
CCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGACCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGC
GGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTCCGCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCC
CAGGGCTTGCAAGGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTACCCGTCCAGGTGCGGAAGACCA
AGAAACGGACAAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGTGTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCA
CAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGCTGAAACAG
AGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAGACGATCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGA
TGGACGTGTGTTACAACCTGGACAAGCGAATGACAAATCTGCCGTGTGGGTGCCATCCGGCTCCACAT
CAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTACCATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAAC
CTGTTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCTGTAAGATCCCAGATGCCAAGGTTGACGATG
CCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCAGGAGATTGTGGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCTGA
GTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCCTGCCTCTCCTCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCC
GTCATGAGCACCCCTGCTCGCCAACATCAATGCCTACTACGCACACACCACCGCTCCACCAACGTGTCTG
CCTCCGACCGCTTCGCCGCTCCAACCTTGGGAAAGAGCGCTTCGTGAACTCCTGGACCAGCTGCATAA
CTCCCTGCGGATGACCTCTCCATGTACCGGAATAACTTCCCAGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGAC
CTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCC
CGCCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGCCTGCCTTAATTTCTACCTACGAGTACATCTT
CAATAACTGCCATGAATGTACAGCCGGGAGTACCAGACAGACCCGGCCAAGAAGGGGGGAAGTTCTCCCA
GAGGAACAGGGGGCCAGCATCAAGAACCCTGACTTCTGGTCCAAGCTGATTACCCCTCATAGTGTCCATCA
TTGAGGAAGACAAGAATTCTACACTCCCTGCCTCAACCAAGTTTCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAAT
CAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGACATGAAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCAT
CGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGA

10

20

30

40

【 0 2 6 1 】

【化 4 3 - 2】

CGGAAC TCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGTACCCTGCATGGTTTGAACCCCTTCGT CATCCAGTG
GCTGGATGAGAA TGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCCTGCACGGTGCCCTGGAGCCGAGACAAGAAGGATGGG
TTCCAGCAGACCTCAGAGACATGCCCTATTCTCCTGCTCCGTGGTGGATGTTTTCTCCCAACTCAACCAGA
GCTTTGAAATCATCAAGAACTCGAGTGTCCCGACCCTCAGATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGTC
CAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATCATCTCCAAGGACTTTGCCCTCCTACTGCTCC
AAGGAGAGGAGAAAGTGCCCTGCATTCTCATGAATAACACTCAACAGCTACGAGTT CAGCTGGAGAAGA
TGTTCGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAA
ACTCAATAACGCTCTTGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGTACAGCTTCCAGCCGCACATTGAAGAGTGT
GTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCTGCAGCA
GCGTGGCCAGGACCGGACAATGTGTGCAGCCCATCATGGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCCCTCTT
TGCCAAATCTGTGAGAGACTGTGCTGAAGCGAGTGTGAAGGAGCTGTGGAGCTGGTTATGAACACC
ATGGAGAAAACCATCGTCTGCCGCCCTCACTGACCAGACGATGATCGGGAACCTCTTGAGAAAACATG
GCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAATTTGCCAAGCCACTCAGACGGAACCCAGATGATCTTCAATGC
AGCCAAAGGAGCTGGGT CAGCTGTCCAAACTCAAGGATCAGATGGTACGAGAAGAAGCCAAGAGCTTGACC
CCAAAGCAGTGC CGCGTTGTTGAGTTGCCCTGGACACCATCAAGCAATATTTCCACGCGGTGGCGTGG
GCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATCCTTGCGCTATGCCCTGTCGCTCTACAC
GCAGGCCACCGACTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAATCGGCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGAC
CCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTTGAGCTGTTACTCATCCAGGAACCTGGGGAACACAAGGTCAAG
TGAAAGTGGTGGCTGCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGGCATCTTCGCGCCGTTTATCGAGGTCAA
CATCATTTGGGCCCCAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGCAGCCAAATCCAGAACAATAGCTGGGT
CCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTCAGCTGAGCGCCGACGCGGGTCCCGAGTGCTATGAGCTGCAGG
TGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGTGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCCTGA
GCTGGCCAGCGCGGGAGCGCTGCTGGCTGCCGCTCGGCCCGCCCATCCACATGGACGACACGGGC
CTCACGCTGCTGCGGATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGGTGGCCAAAGGAGTTCTGGAAGCTCAAGT
CGGACACGCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCTGCGCTTAGCGCGGGCGGTGGCCGAGCGGCA
CTGCGCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGGGCTTGCCTTGGTGGGACCTCCCGAGGGC
GGGGCTCGGGGGCTCCACGCCAAGGTTGGGCTGCGCTACGCCCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGA
ATTAGGAATGGAGGATGCCCGCCCTCTCGGAGGCCACGCCCAAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACA
TCCCCAACTTGAGGCCACGCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTTGAGCTGGGATGGGGGAACCTCGTCCC
TATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACACCTCATGTCCCCTGGAAAGGCCATA
AGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAGTATGGAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGG
GGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAGGTGGCTGGGGACTGGAGGGACAGGAT
GCTGTTGGAGGGCCCCGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTTGTGCAAAAAATAAATGGGGGAGGGG
GGAGGATGGGATTTCAAAGACATGCGCCCTTGGGGCGCCAAACCTGGGGGCCGAGGGGACGGCTCTG
GTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCTCTCCCTCTCCCCAACAAACCCAGTCTTCA
TATCAGAGTTCAACACACCATTTGACAGATGGCAAAAGTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGAC
CCAAGGTTCCAGGTGCCATACCTCTGTGCCCTCCCTTAGGCCTGTGTGCCCATGGAAGGGTGGGCTG
AGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATCCCCCTCGGCCCTCTCCAAGGGGTGGGAA
TTCCAGGCCAAGACCTACTTCGCCTTTCTTCTCCGGCTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTT
TCTCCTGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCTCCCAACCAAAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGT
CCCAGGTTTCTCATCCCTTCTTCTTTTCCAGAATTTTCAAATAGGAAAGAACAGAAGGAGACCAGAA
ACTCTAGGGGGGAGAAAGAGATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGAGAGAAACACAAACACAGTGACACAG
TGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCTATTGATTCAAACACCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCC
TCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTCTCCAATGAGCAAAAGTTACAGTGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGAC
ATAGGACCTTAGGGGAAAGTT CAGCGTGGACTACACTTGCTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTAT
GGCACGCTTTTTCTGCTGGATGGGAAGGACAAGATTTGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTG
AGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGG
GAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACAGCACGTGCGAAGGCCAGGAGAGAAGAA
CTGTTGAAACAACGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCAGCAAGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGG
GTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCGAGGGCTCGTACGCACTCTGAGGAGTTTACTTTTA
TTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAG
CTGTTTTGTGAAGACTAAAACCACTGAGGAGAGGTGGAGGTGCTTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGG
AAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGGGGACATGACTATAATCCCAGCATTTGG
GGAGACCAGGGCTGGCAGATCACTTAAGGT CAGGAGTTTGAGACCAGCTGGCCAACATGGCGAAACCCC
ATCTCTGCTAAAAATACAAAATTAGCTGGGTGCAGTGGTGCATGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGA
CTGAGGCGGGAGAATTTGTTGAACCTGGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGTGCATGATCACACAACCTGCACCT
CAGCCTGGGCAACAGAACATACTCCATTCCCTCCCCCTACCCACCAAAAAAAAAAAAAATCCTGCC
CTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCAGTTGCACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTGCT
AAGAAGGCCACGTGCAAAATCTAGATATTTGAGTGTGATGTTTGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAA
TGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTGGAGATGTGCATGTCCTTAAATTT
CAGACAGGTGCAGGTAAC TGAGGTTCTGAACCAAAGGTTAAATGCAATTTCTATACAGGGTTGGGAA

10

20

30

40

【0 2 6 2】

50

【化 4 3 - 3】

GTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGAGCAGATGTGAATTTTGAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTGCGGTGGATGGATGATTCAGGGTTGTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTGGATGGCTGGAAAGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAGTTATTTCCCAAAAGATTCTTAGGAGTCTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCCAGGCATGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCCAGGCTAGAACTGTTTTTGCAATTTCCACCCTCTTTTCTTTCCCCCAGAGAACTCCTATTTCGTCTTCAAACCCATCACGGAACCCCTCTTGGAGAAAACCCCTCCTTCCCTTCCCTCAGGACTTTCCAGCCACCGTCTCTCTCCAGTCCAGCCTGATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGCACAAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAAATTATGTATTGGGGCAGGGTCAAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAAGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAATCAGGAAGTTCTGTATTGGCAGAACAAAGCCAGAGAGAGAGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGCCCGGCCTTGGATGACACCTCCAGGGTCTGAACCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAAAGAGTTGGCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATTGAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGGTGAGATCACGCCCCGATGAGGACGGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAATATACAGAGAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGCGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAAGAAAGAAGGATCTGTTCACTCTTACCAGTCTGTCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATTCCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCATCAGAGATGCAAAAACTAAACACCCAACCTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCTACCCCTACCCCATGTGCTGTGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCTCCCGGAACCTCTGCCACCCCTGGGGAAGTTGGGGGAGGGCCTTAGTCCCGGATCACAAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAAGTTGTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTCAAGTAACACCCCCACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTACAGGCGGAGGGTCCCTGATCATCCCCAACCACACAGCCAGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTGCTCCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCTCCACACAACCTTAGCATGTGATTGCAGATGTGAAATCAAACGTTGTTTGTGTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCGTGGTCCAGTGTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAAACAAATGTTTAAACACAAACGAGAAGTGGTCATGAATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACATTTCTGACTTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTAACAGCAGACATTAAAAAAGAAAAACCACACACAGCCTTGGA

10

20

(配列番号 5061(供給源:NCBI 参照配列:XM_011527810.2))。

【0 2 6 3】

様々な実施形態では、UNC13A mRNA 転写物は、配列番号 5062 として与えられる配列を含む。

30

【0 2 6 4】

40

50

【化 4 4 - 1】

CTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGCGGGCTGCAGCCGGGAGATGCC
CCAGCCCAGCGGCCGTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCGGCCCTCCGGCCACCTGCGAGCTCG
GAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGAAATTCACAC
GTACGTGACCCTGAAAGTGCAGAAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCAGCTGG
GAGCAGGATTTTCATGTTTCGAGATTAAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTC
TCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGG
CCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCAGGTTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAGGAC
CCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGCGCTTTGAGCTACCTTAGACATTCTGAAGAGGAGGCTC
GCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAGGATGAATATTCTGTTCCAAGATGA
GCAAGACAAGCCTCTGCCTGTCCCCAGCAACCAGTGCTGCAACTGGAATTATTTGGCTGGGGTGAGCAG
CACAACGATGACCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACGAGCAACAGCA
TCCCGCCGCCCTATTATACTACGTCAACCCCAACGCCTCAGTCCACCAATATTCTGTTTCGCCCACCACC
CCTGGGCTCCCGGGAGTCCCTACAGTGACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTC
AGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGG
ACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCA
CTCCTGCCACAGCTCGGTGAGCTACCACAAAGACTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAG
GAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGG
AGGAGGTGCCTGACGATTTGGGCAGCTATGCCAGCGTGAAGACGTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTT
CAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCCAGGGAAGGAGGACAAGGCCCCAGTGGCACCCACCGAGGCC
CCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCCACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGATCCCTG
AGGCTGAGCCACCCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGGAGGGGCAGGA
CTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCC
CGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCG
ACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTCCA

10

20

【 0 2 6 5】

30

40

50

【化 4 4 - 2】

GTCCAGGAAAGCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGAAAAACCAC
GTTTACAAGAAGACCCGTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTCGAAGTGT
GGACGGCCACCACGCCACCTACTGCTACGAGTGCAGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCGAGGGCAT
GGCGTGCACCGAGTGGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAG
CGGGCTCGCGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGTCAAGG
ACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGAC
CAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTCC
GCCAAGATCAGCATCACCGTGGTCTGCGCCCCAGGGCTTGCAAGCAAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACC
CCTATGTACCCGTCCAGGTCGGGAAGACCAAGAAACGGACAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGT
GTGGGAGGAGAATTTCCACTTTGAATGTCAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAG
GATGACGACATCAAATCCCGCGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTGGGGCAGACGA
TCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGCGGAGATGGACGTGTGTPACAACCTGGACAAGCGAACTGACAAATC
TGCCGTGTGGGTGCCATCCGGTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGCGGAGGAGAAGGTGGCCCCGTAC
CATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTCCACTTCGTGACCGACGTGCAGAACAAATGGGGTCG
TGAAGATCCAGATCCCAAGGCTGACGATGCTTGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCAGGAGATTGT
GGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCTCTCC
TCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTCTGAGCACCTGCTCGCCAACATCAATGCCTACTACG
CACACACACCCGCTCCACCAACGTGTCTGCCGCCGACCGCTTCGCCGCCCTCCAACTTTGGGAAAGAGCG
CTTCGTGAAACTCCTGGACCGCTGCTAATACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAACTTC
CCAGCCAGCAGCCCGGAGAGATCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTCT
TTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCCGCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGC
CTGCCTTAATTTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAACGTGACAGCCGGGAGTACCAGACA
GACCCGGCCAAAGAGGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGT
CCAAGTGTATTACCTCATGTCTCATCTTGAAGGAGACAAGAATCTTACACTCCCTGCCCTCAACCA
GTTTCCCGAGGAGCTGAATGTGGGTAAATCAGCGCTGAAGTGTGTGAATCTGTTTGCCTCAAGACATG
AAGTACGCCATGGAGGAGCAGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGGCGACTACATGAACCTCCACTTCA
AGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCTTCAAGGACCGCGTGCCTGAGTACCC
TGCATGGTTTGAACCTTCTGCTCATCCAGTGGTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGATTTCTTGAC
GGTGCCTTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTCCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTCTCCTGCTCCG
TGGTGGATGTTTTCTCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAACTCGAGTGTCCCGACCCCTCA
GATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATC
ATCTCCAAAGACTTTGGCTCTTCAATGCTCAAGGAGAGGAGAAACCTGCAATTTCTCATGAATAACACTC
AACAGCTACGAGTTGAGCTGGAGAAGATGTTCAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGCCAG
TGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTCTTGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCTACC
AGCTTCAGCCGCACATGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCACAG
GGACCGGACCCAGTGTCTGATGCTGAGCAGCGTGGCCAGGACCGGACAATGTGTTGACGCCATCATGGA
CCTGCTGGACAGCAACCTGACCTCTTTGCCAAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGTGAAG
GAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCTGCCGCCCTCACTGACCAGACGA
TGATCGGGAACCTCTTGAGAAAACATGGCAAGGGATTAGAAAAGGGCAGGGTGAAATTGCCAAGCCACTC
AGACGGAAACCCAGATGATCTCAATGCTCAGCAGGAGCTGGGTGACGTGTCCAACTCAAGATCAGATG
GTACGAGAAGAAGCCAGAGCTTGACCCAAAGCAGTGGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACCATCA
AGCAATATTTCCAGCGGGTGGCGTGGGCCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGGACCTGCAATC
CTTGGCTATGCCCTGTGCTCTACACGCAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGACGCAA
TCGGCCCGGGCTTGGGTGTAGAAGACCTGTGGGTGAAGTCTCTGTCCATGTGAGCTGTTCACTCATC
CAGGAACCTGGGAACACAAGGTACAGTGAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTTCTGG
CATCTTCCGGCCGTTTCTCAGAGTCAACATCATTTGGGCCCGAGCTCAGCGACAAGAAACGCAAGTTTGGC
ACCAATCCAAGAACAATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTACGCTGAGCGCCGACG
CGGGTCCCGAGTGTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCACGGT
GGGGCTGGCCGTGCTGAGCTGCGTGAAGTGGCCAGCGCGGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCTCGGC
CGCCGCATCCACATGGACGACAGGGCCTCACGGTGTGCGAATCTCTCGCAGCGCAGCAACGACGAGG
TGGCCAAGGAGTTCTGTAAGCTCAAGTCCGACACCGCTCCGCCGAGGAGGGCGGTGCCGCGCTGCCGC
TTAGCGCGGGCGGTCCGCCGAGCGGCACTGCCCTGCCGCGAGGGCGCTGGCGGGGAGGGACGGGGCTT
GCGCCTTGGTGGGACCTCCCAAGGGCGGGGCTCGGGGGCTCCACGCCAAGGGTGGGCTGCGCCTACGC
CCTTGACTCAGCTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCCGCCCTCTCGGGAGGCCACGCC
AAGGGCGCGACGAAGGAAGGAGCCACATCCCCAATTGAGGCCACGCCCCCAGCACCTAGGGGGCATTTT
GAGCTGGATGGGGGAAACCTCTGCTTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGTGTACCGGAGGCAC
CACCTCATGTCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAGT
ATGGAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAGG
TGGCTGGGGACTGGAGGGACAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTT
TGTGCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCACATGCGCCCTTGGCGGCCCAA
ACCTTGGGGGCCGAGGGACGGCTCTGGTTCCCCACGCTGCCCTACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTC

10

20

30

40

【0 2 6 6】

50

【化 4 4 - 3】

CCTCTCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTGACAGATGGCAAACTG
AGGCTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCTCTGTGCCCTCCCTTAGGC
CTGTGTGCCCCATGGAAGGTTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATTCC
CCCTCGGCCCTCCTCCAAGGGTGGGAATTCCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCCTTTCTTCTCGGGCTGC
CAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGATGCCATGAGGGCCTCCCACC
ACAAAAGAGAATTTGGGATCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTTCTTTTCCAGAATTTTCCAA
ATAGGAAAGAACAGAGAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGA
GAGAGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCTATTGATTCAAACACC
CAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTACAG
TGACCTGGCTGGAGTTACCTGGTGCACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTGAGCGTGGACTACACTTGCTCT
GGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCCCTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTCT
GTGCTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAACATCAGATGGGG
AGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAACA
GCACGTGCCAAGGCCAGGAGAGAGAAGAACTGTTGAAACACAGAGAAGGGTGGCACGGCTGGAGCTGAGCCA
GCAAGGGGGATCGTGAGGAGCTTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGT
ACGACGCTCGTGAAGGATTTTACTTTTATCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGG
GAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTTGTGAAGACTAAAACAGTGAGGAGAGGTGGAGGTGC
TTTGGGGGACACTGAAATGGATTCTTGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGG
GGACATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTCAGGAGTTTGAGA
CCAGCTCGCCCAAGCATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATAGCTGGGTGCAGTGGTGCA
TGCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCTGGAGGCAGAGGTTGTA
GTGAGTCGTGATCACACAACGCACTCCAGCCTGGGGCAACAGAACAACTACTCCATTCCTCCCTCTACC
CCACCAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCAGTTG
CAGAGTCCCAAGGGTTTGGCATTGCTAAGAAGGCCACGTGCAATCTAGATATTGAGTGTGTATGTT
TGTGACGTTGGTTTCCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTGCT
TTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAAGTGGAGGTTCTGAACCAAGGTTAAA
ATGCAAAATCTCATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGA
GGAGCAGATGTGAATTTGCAACCATGACATGGCTGAGGTTAGGGTTCGGGTGGATGGATGATTGAGGGTT
GTAACCCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTTGGAT
GGCTGGAAGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAAGTTATTTCCCAAAGATTCTTAGGAG
TCCTTCTGTTCAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
AAGGAAACAAGCTTCTTCAGGAATATTTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCAGGCTAGAACTGTTTTT
GCAATTTCCACCTCTTTTCTTCCCCAGAGAACTCCTATTCTGCTCTCAAACCCATCAGGGAACCC
CTCTTGGAGAAAACCTCCTTCCCTTCCCTCAGGACTTTCCAGGCCACCGTCTCTCTCTCCAGTCCAGCCT
GATGCCATGGGACTGGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGG
ACCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCTAGTGAATTTATG
TATTTGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCT
TCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATG
GCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAATCAGGAAGTTCT
GTATTGGCAGAACAAAGCCAGAGAGAGCAGGGCTTTCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACAGAGC
CCGGCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACAT
TTCCATGAATCGGGGAACAGCACAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATTG
AGGGATGCCCTCAGAGTCAAAGTCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGGT
ATCACGCCCCGATGAGGACGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAAA
GATAAATGACAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGCGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAGAAAGAAAGGATCT
GTTCACTCTTACAGTCTGTCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCCAATT
CCTCTCTCAGGCCCCAGGCTGAGACCTCACCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAACTAAACACCCAA
CTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCTACCCCTACCCCATGTG
CTGTGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCTCCCGGAACCTGTGCCACCTGGGGAAGTTGGGGGAG
GGCTTAGTCCCGGATCACACCCCGTCTGTCCCCAGAACTCTTTCTAAGAAATCGTTGAGGACCAAG
TTGTCTTTGCTGACAGCTGTGCTTTTCTCTTTGCTTTTATTGTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGT
GTCAAGTAACACCCCACTTACCCCTCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTACAGGCGG
AGGGTCCCTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGTGCTC
CCTCAGACCCCAACACCGGCCAAGCAGTCCGGGAGGCTTCCCTCCACACAACCTCTTAGCATGTGAT
TGACAGATGTGAATCAAACTGTGTTGTTTTTTGTTTTGTTTTGATTCTACCCCTCGGTCCAGTGTCT
GCACAGACGCTTCAATTTCTGTAAATATGTGACTTGAACAAATGTTTAAACAAACGAGAAGTGTCT
ATGAATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTATTAAAC
AGCAGACATTAATAAAGAAAAACACACAGCCTTGA

(配列番号 5062(供給源(NCBI 参照配列 XM_017026502.1))。

【0267】

様々な実施形態では、UNC13A mRNA 転写物は、配列番号 5063 として与えられる配列を含む。

【0268】

10

20

30

40

50

【化 4 5 - 1】

CTGAACCAAGATGGCCGGTGGCGGCCGGGCCCCGGCGTGAGCCAAGCGGGGCTGCAGCCGGGAGATGCC
CCAGCCCAGCGGCCGTGAGCCCCGACCCGACAGAGCCGGCCCCGGCCCGCTCCGGCCCCACCTGCGAGCTCG
GAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGTCAAAAAGCCAAGTTTGATGGTGCCCAAGAGAAATTCAACAC
GTACGTGACCCCTGAAAGTGCAGAATGTCAAGAGCACGACCATCGCGGTGCGGGGCAGCCAGCCAGCTGG
GAGCAGGATTTTCATGTTGAGATTAACCGTCTGGATTTGGGACTGACGGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTC
TCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGTGTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGAGGG
CCCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACTCCAGGTCATCATGGCAGACAGTGAGATCTGTGGCACCAAGGAC
CCCACCTTCCACCGCATCCTCCTGGACACGGCTTTGAGCTACCCCTTAGACATTCCTGAAGAGGAGGCTC
GCTACTGGGCCAAGAAGCTGGAGCAGCTCAATGCTATGCGGGACCAAGGATGAATATTCGTTCCAAGATGA
GCAAGACAAGCCTCTGCTGTCCCCAGCAACCAGTGTGCAACTGGAATTATTTTGGCTGGGGTGAGCAG
CACAACGATGACCCCCGACAGTGCAGTGGATGATCGTGACAGTGACTACCGCAGTGAAACGAGCAACAGCA
TCCCCCGCCCTATTATACTACGTCAACAACCAACGCGCTCAGTCCACCAATATTTCTGTTCGCCACCACC
CCTGGGCTCCCGGGAGTCCCTACAGTACTCCATGCACAGTTACGAGGAGTTCTCTGAGCCACAAGCCCTC
AGCCCCACGGGTAGCAGCCGCTATGCCTCTTCCGGGGAGCTGAGCCAGGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGG
ACTTCGACCCTGACGAGCACAGCCTGCAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACCGGGACTCCTACCA
CTCCTGCCACAGCTCGGTGAGTACCACAAGAGCTCGCCTCGCTGGGACCAGGATGAGGAAGAGCTGGAG
GAGGACCTGGAGGACTTCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGG
AGGAGGTGCTGACGATTTGGGAGCTATGCCAGCGTGAAGAGCTAGCTGTGGCTGAGGCCAAAGACTT
CAAACGCATCAGCCTCCCGCCAGCTGCCCGAGGGAAGGAGGACAAGGCCCACTGGCACCCACCGAGGCC
CCCGACATGGCCAAGGTGGCCCCCAAGCCAGCCACGCCCCGACAAGGTGCCTGCAGCTGAGCAGATCCCTG
AGGTGAGGCCACCAAGGACGAGGAGAGTTTCAGGCCGAGAGAGGATGAGGAAGGCCAGGAGGGGCAGGA
CTCCATGTCCAGGGCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGCAGCTGCAGGAGGCC
CGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGCCAGGGGGCGGTCTCATCATCATCG
ACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAACCTATCCCACTCGTGAGCGACTTGGCCATGTCCCTGGTCCA
GTCCAGGAAGCGGGCATCACCTCGGCCCTTGGCCCTCCAGCAGCTTGAACAACGAGGAGCTGAAAACAC
GTTTACAAGAAGACCTTGCAAGCCTTAATCTACCCCATCTCGTGACGACGCCACACAACCTTCGAAGTGT
GGACGGCCACCACGCCCACTACTGCTACGAGTGCGAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGGCAT
GCCCTGCACCGAGTGGGTGTCAAGTGCCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAG
CGGGCTGCGGAGAAGAGCTCCAAGCACGGGGCGGAGGACCGGACACAGAACATCATCATGGTGCTCAAGG
ACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAAGCCCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGAC
CAAGACGGCGCACCGCAGCAGATGAAGCGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTCC
GCCAAGATCAGCATCACCTGGTCTGCGCCCAGGGCTTGCAGGCAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACC
CCTATGTCCCGTCCAGGTGCGGAAGACCAAGAAACGGACAAAACCATCTATGGGAACCTCAACCCGGT
GTGGGAGGAGAATTTCACTTTGAATGTCACAATTCCTCCGACCGCATCAAGGTGCGCGTCTGGGACGAG
GATGACGACATCAAAATCCCGCTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGACGATTTCTCTGGGGCAGACGA
TCATTGAGGTGCGGACGCTCAGCGCGGAGATGGACGTGTGGTACAACCTGGACAAGCGAACTGACAATC
TGCGGTGTCGGGTGCCATCCGGGTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGGCGAGGAGAAGGTGGCCCCGTAC
CATGTCCAGTACACCTGTCTGCATGAGAACCTGTTCACCTTCGTGACCGACGTGCAGAACAATGGGGTCG
TGAAGATCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCTGGAAGGTTTACTACGATGAGACAGCCAGGAGATTGT
GGACGAGTTTGCCATGCGCTACGGCGTCCGAGTCCATCTACCAAGCCATGACCCACTTTGCCTGCCTCTCC
TCCAAGTATATGTGCCAGGGGTGCCTGCCGTGATGAGCACCTGCTCGCCAACATCAATGCCTACTACG
CACACCCACCGCCCTCCACCAACGTGTCTGCCCTCGACCGCTTCGCCGCTCCAACTTTGGGAAAGAGCG
CTTCGTGAAACTCCTGGACAGCTGCATAACTCCCTGCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGAATAACTTC
CCAGCCAGCAGCCCGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCT
TTCGGATGAAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCGAGCCAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGTGAAAGC
CTGCCTTAATTTCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAATGTACAGCCGGGAGTACCAGACA
GACCCGGCCAAGAAGGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGT
CCAAGCTGATTACCCTCATAGTGTCCATCATTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCA
GTTTCCCCAGGAGCTGAATGTGGGTAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGGAATCTGTTTGCCCAAGACATG
AAGTACGCCATGGAGGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAACCTCCACTTCA
AGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGCTGAGTACCC
TGCATGGTTTGAACCTTCGTATCCAGTGGCTGGATGAGAATGAGGAGGTGTCCCGGGATTTCCTGCAC
GGTGCCCTGGAGCGAGACAAGAAGGATGGGTTCAGCAGACCTCAGAGCATGCCCTATTCTCCTGCTCCG
TGGTGGATGTTTCTCCCAACTCAACCAGAGCTTTGAAATCATCAAGAACTCGAGTGTCCGACCCCTCA
GATCGTGGGGCACTACATGAGGCGCTTTGCCAAGACCATCAGTAATGTGCTCCTCCAGTATGCAGACATC
ATCTCCAAGGACTTTGCTCCTACTGCTCCAAGGAGAAGGAGAAAGTGCCCTGCATTCTCATGAATAACA
CTCAACAGCTACGAGTTCAGCTGGAGAAGATGTTGGAAGCCATGGGAGGAAAGGAGCTGGATGCTGAAGC
CAGTGACATCCTGAAGGAGCTTCAGGTGAAACTCAATAACGTCTTGGATGAGCTCAGCCGGGTGTTTGCT

10

20

30

40

【0 2 6 9】

50

【化 4 5 - 2】

ACCAGCTTCAGCCGCACATTTGAAGAGTGTGTCAAACAGATGGGTGACATCCTTAGCCAGGTTAAGGGCA
CAGGCAATGTGCCAGCCAGTGCCTGCAGCAGCGTGGCCAGGACGCGGACAAATGTGTTGCAGCCCATCAT
GGACCTGCTGGACAGCAACCTGACCTTTTGGCCAAATCTGTGAGAAGACTGTGCTGAAGCGAGTGTCTG
AAGGAGCTGTGGAAGCTGGTTATGAACACCATGGAGAAAACCATCGTCTGCCGCCCCCTCACTGACCAGA
CGATGATCGGAACCCAGATGATCTTCAATGCAGCCAAGGAGCTGGGTGAGCTGTCCAAACTCAAGGATCA
CATGGTACGAGAAGAAGCCAGAGCTTGACCCCAAAGCAGTGCAGCGGTTGTTGAGTTGGCCCTGGACACC
ATCAAGCAATATTTCCACGCGGGTGGCGTGGGCTCAAGAAGACCTTCTGGAGAAGAGCCCGACCTGC
AATCCTTGGCGCTATGCCCTGTGCTCTACACGAGGCCACCGACCTGCTAATCAAGACCTTTGTACAGAC
GCAATCGGCCCAGGGCTTGGGTGTAGAAGACCTGTGGGTGAAGTCTGTGCTCATGTTGAGCTGTTCACT
CATCCAGGAACCTGGGGAACACAAGGTACAGTGAAAGTGGTGGCTGCCAATGACCTCAAGTGGCAGACTT
CTGGCATCTTCGGGCCGTTTCATCGAGGTCAACATCATTTGGGCCCAAGCTCAGGACACAAGAAACGCAAGTT
TGCGACCAAAATCCAAGAACATAGCTGGGCTCCCAAGTACAATGAGAGCTTCCAGTTTACGCTGAGCGCC
GACGCGGGTCCCAGTGCTATGAGCTGCAGGTGTGCGTCAAGGACTACTGCTTCGCGCGCGAGGACCGCA
CGGTGGGGCTGGCCGTGCTGCAGCTGCGTGAGCTGGCCAGCGCGGAGCGCCGCTGCTGGCTGCCGCT
CGGCGCGCGCATCCACATGAGACACAGGGCTCACGGTGTCTCGGAATCCTCTCGCAGCGCAGCAACGAC
GAGGTGGCCAAAGGAGTTGCTGAAGTCAAGTCCGACACGCGCTCCGCGGAGGAGGGGCTGCCGCGCTG
CGCTTAGCGCGGGCGGTGCGCGGAGCGGCACTGCGCTTGCAGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGGACGGG
GCTTGGCCCTTGGTGGGACCTCCCCAGGGCGGGGCTCGGGGGGCTCCAGCCCAAGGGTGGGCTGCGCT
ACGCCCTTGACTCAGCTTCTCCTTTTGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCGCCCTCTCGGAGGGCAC
GCCCAAGGGCGCGCAGGAAGGAAGGACCATCCCCAATTGAGGCCAGCCCCAGCACCTAGGGGGCA
TTTTGAGCTGGGATGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAG
GCACCACCTCATGTCCCTGGAAGGACATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCC
AAGTATGGAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGCGCTGGCAAGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTC
TAGGTGGCTGGGGAGTTGGAGGACCCAGGATGCTGGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGA
TATTTGTCAAAAAATAAATGGGGGAGGGGGAGGATGGGATTTCAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGC
CCAAACCTTGGGGGCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCGACGCTGCCCTTACTTCCCTTTGGGAGTTTGGC
TCTCCCTCTCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAA
ACTGAGGCTTAAAGAGCTCTTGAGACTTGGCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCTCTGTGCCCTCCCT
AGGCTGTGTGCCCCATGGAAGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAA
TTCCCCCTCGGGCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCAGGCCAAGACCCCTACTTCGCTTTCCTTCTCCGG
CTGCCAAGCAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCTCC
CACCACAAAAGAGAATTTGCCCTCAGGAGAGGAGTTCCTCCATCCCTTCTTCCCTTTCCAGAATTTT
CCAAATAGGAAGAACAAGAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGA
GAGAGAGAGAAACACAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCTATTCAATTGATTCAA
CACCAAGCCACAGGATACCTCAGATGGCCCTCTTGCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTT
ACAGTGACCTTGAAGGCTTACTGCTGACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTAGCGTGGACTACACTTG
CTCTGGGATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCACGCTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTT
TGCTGTGCTAGGGAGAAATGAAACCGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTCTGGAGGATAGAACATCAGAT
GGGGAGGCTTTCCGAGGTGAAGAATGAGAGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGG
AACACAGCTTGAAGGACCTGAAATGGATTCTTGAAAGATTTCTGAAGGCTGTGTTGAAAGACACCTATAGCT
GCCAGCAAGGGGATCTGAGGAGCTTTGGGTTGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCC
TCGTACGAGTCTGAGGAGTTTACTTTTATCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTAAAGT
TGGGGAGAGACTGGATTCCAGCCTGCAAAAGCTGTTTGTGAAGACTAAAACAGTGAGGAGAGGTGGAG
GTGCTTTGGGGACACTGAAATGGATTCTTGAAAGATTTCTGAAGGCTGTGTTGAAAGACACCTATAGCT
GTGGGGACATGACTATAATCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTGAGGAGTTT
GAGACCAGCCTGGCCAAACATGGCGAAACCCCATCTCTGCTAAAAATACAAAAATAGCTGGGTGCAGTGG
TGCATGCCTGTAGTCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTTGTTGAACCTTGAGGCAGAGGT
TGTAGTGAGTCTGATCACACAACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAACAACTACTCCATTCCCTCCCTC
TACCCCAACCAAAAAAAAAAAAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGTCCCA
GTTGACAGTGCCCAAGGGTTTGGCATTTGCTAAGAAGGCCACGTGCAAACTCTAGATATTGAGTGTGTA
TGTTTGTGACGTTGGTTTCCCAGCATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAAT
TTGCTTGGAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAGGTAACCTGGAGGTTCTGAACCAAGGT
TAAATGCAAAATCTCATACAGGGTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGA
CTGAGGAGCAGATGTGAATTTGCAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGTGGGTGGATGGATGATTGAG
GGTTGTAAACCATAGAGCCCAAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGAGGGTGATCTGGAAGATTTT
GGATGGCTGGAAGAAATGGGGAAGTCGAGCTGCCTGAGAGAGCCAAAGTTATTCCCAAAAGATTCTTA
GGAGTCTTTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTTAGGGTTCCCAGCAATGGCCAGGCA
TGTGAAGGAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTGTTGAATGAGTTTTCTGACTCCAGGCTAGAAGTGT
TTTTGCAATTTCCACCTCTTTTCTTTCCCCAGAGAACTCCTATTGCTCCTTCAAACCCATCACGGAA
ACCCCTCTTGGAGAAAACCTCCTTCCCTCCCTCAGGACTTTCCAGCCACCGTCTCTCCTCCAGTCCA
GCCTGATGCCATGGGACTGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCT

10

20

30

40

【0 2 7 0】

50

【化 4 5 - 3】

CAGGACCCCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCACAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCTAGTGGAAT
TATGTATTGGGGCAGGGTCAGTGTGAGAATACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCA
ACCTTCCCCCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGA
CATGGCTGAGACACGGACAGAGAAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAAATCAGGAAGT
TCCTGTATTGGCAGAACAAAGCCCCAGAGAGGAGCAGGGCTTTCCTCAACGCCACCCAGCAAGTGGACACA
GAGCCCGGCCCTTGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCC
ACATTTCCATGAATCGGGGAAACAGCACAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGAC
ATTGAGGGATGCCTCAGAGTCAAAGTCCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAAACACAGAGACAGAGGG
TGAGATCACGCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGA
GAAAGATAAATGCAGAGACCAAGGCAGGGAGTGTGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAAGAAAGAAGG
ATCTGTTCACCTTACCAGTCTGTCTCGAATGATTTGCATAAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCC
AATTCTCTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCCATCAGAGATGCAAAAACTAAACAC
CCAAGTAGAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTCTGTCCCTACCCCTACCCCA
TGTGCTGTCTGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGGAACCTGCCACCCCTGGGGAAGTTGGG
GGAGGGCCTTAGTCCCGGATCACAACCCCGTCTGCTCCCCAGAATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACC
AAAGTTGTCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTTGCCTTTTATTGTTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGA
CTGTGTCAAGTAACACCCACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAG
GCGGAGGGTCCCCTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTCGT
GCTCCCTCAGACCCCCACAAACCGGCCAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCCTCCACACAACCTCTTAGCATG
TGATTGCAGATGTGAAATCAAACGTTGTTTGTGTTTGTGTTTGTGTTTCTACCCCGTCCGTCCAGT
GTCTGCACAGACGCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAACAAATGTTTAACACAAACGAGAAGT
GGTCATGAATGCATGGTGTGAGATGTTTGCACATTTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTAT
TAACAGCAGACATTAAAAAAAGAAAAACACACAGCCTTGGG

10

(配列番号 5063(供給源:NCBI 参照配列:XM_001152781.2))。

20

【0 2 7 1】

様々な実施形態では、UNC13A 転写物は、UNC13A プレ mRNA 転写物である。
様々な実施形態では、UNC13A プレ mRNA 転写物は、配列番号 5064 として与えられる配列を含む。

【0 2 7 2】

30

40

50

【化 4 6 - 1】

CAGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGTGGATCACTTGAGGTCAGGAGTT
GGAGACCAGCTTGGCCAACATGGTGAAACCCCTGTCTCTACAAAAAATACAAAAATTAGCCGGGCATGATA
GAGAGTGACCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGACAATCCCTTGAATCTGCGAGACAGG
TTACAGTGAGCTGAGATCTCAACACTGCCTCCAGCCTGGGCGACAGAGCAAGACTCCATCTCAAAATGT
ACCCTGTAACAATATATAAGATGTCAACATTAGTAGAAGCACTCAAGCCTAGATGATAGAGAGAGATTCA
GTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGAAAGAAATGGATAAAAGACTTGAACAGGCATTTCCACCAT
AAAAAGAAACCAGTAATCACATAAAAAGTTCAACGTCAAGAGCAATCAGAAAGCAAACCAAACCCAAAT
GAGGCACCTCCTTCCCTCCCTCCACATAGGCCAGTGAAAAAAGTTGGACAATTCAAAGTGTTGGCAAGAA
CTTAGAGCCAGGCACGGTACCTCATGCCCTGGAATTCCAGCACTTTGGCAGGCCGAGGCAGGAGGATCACT
GGAGCTCAGGAGTTTGAGAACAGCTTGGGCAACATAGGGAGACCCCATCTAAAAAAAATAAAATGAGCCA
GGCATGGTAGCACAGGCTTGTAGTCCCAGCTCCTTGGGAAGCTGAGACAGGAGGATCGCTTGAGCCCAGG
AGGTGGAGACTGCAGTGAGCTGTGATTGCACCATTCAGCTCCAGCCTGGGCCCTCAGAGTGAGACTATCTC
AAGAAAAAACAAAAACCAATAACAAAAACAAAAACAAAAACATAGAGGAACCGATGATTATACTGTGTTGGT
ATGATGAAAAATCGCCAGACTCCCAATAAAAAACATGACATTATCAGGTGAAGCTGAGCATATATGTATTT
TCTTTTCTTTCTTTCCCTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGACAGAGTCTTGCTCTGTTTCCAGGCTAGA
GTGCAGTGGCGTGATATCGGCTCACTGCAACTTCCGCCTCCTGGATTCAAGCAATTCTCCTGCCTCAGCC
TCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGGGTGTGCCATAATGCCTGGCTATTTTTGTGTGTGTTTTTAGTAGAGA
CAGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGATGGTCTCGATCTCTTGACCTCATGATCTGCCCATCTCAGCCTCCC
AAAATGCTGGGATTACAGGCATGAACCACCATGTCTGGCCACATATATGTATTTTCTGACCCAGCCATCC
TTACTCATGTGTGCCAGCACACAAGTCTGAAGTCTGAGGATGGTCATAAAAACTTTTTTTTGTAAATAAAC
CTGAGCTTGAACAACCCAAAAGTCCATGACCTGGAGAACAGATGAATAGCCAATAGAAGATTATACAA
AGGAATACTATGCAGCAGTAAAAAATGCAAGCCTTACAGCCACATGCAGCGATATGGATGAATATCAGCA
GAATCACATTGAGCAAAACAAAACAGATTAGCAGTCCAGGTGCTGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACT
TTGGGAGGCTGAGGTGGGTGGATCACCTGAGGTGAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAC
CCTGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTATCACTGCAACCTCCATGGCCAGGCATAGTGGCTCATGCCTGT
AATCCCAGCATTTTGGGAGGCCGAGATGGGCAGATCACCTGAGGTGAGGAGTTGAGACCAGCCTGACCA
ACATGGAGAAACCCGTCTCTACTAAAAATTACAAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGCACATGCCTGTAA
TCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAACCTGGGAGGCGGAGGTTGCGGTGAGCTGA
GATCGTGCCATTGCACTCCAGCTTGGGCAACAAGAGCAAAACTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAGCCAGGCAAGGTGATGGGCGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGTAGGAG
AATCGCTTGAACCTGGGAGGCAGAGATTGCAGTGAGCGGAGATTGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGA

10

20

【0 2 7 3】

30

40

50

【化 4 6 - 2】

CAGAGTGCAGCTCTGTTTCAAAAAACAAACAAACAGATTAGTAAAGAATGTGAACAAAGTCAAATG
AGGTGGCTCATGCCGTGTAATTTTCAGCACTTTGGGAGTCCAAGGCAGGCAGATTGTTTGAACCCAGAGTT
CAAGACAAGCCTGGGCAACATAGCTGAGACCCCTCATCTCTAATTAGCCAGGCATGGAGGTGCATGCCGTGTT
GTTCCAGGTACTTGGGAGGCTGAGACAGGAGGATTGTCTGAGCTCAGGAGCTCACACCACTGTACTACAG
CCTGGGTGACACAATGAGACCTTGTCTCAAAAAAATAGAAACATGCAAGAGGTAACCATGTATGTTTGC
TAAGGAGCATGTGGTAAACTATAAGGAAAAGGAGAAATGAAAAACAAATTTGTGATAGTTCTTCCAT
CTGCAGGGAAGGATTATGAGATTGGGGAGAGGCACATGGGGGTCTTTTATTGTGATGGTATTTTTTTTTT
TTTTTGAGACGGAGTCTCTCTCTGTCACCCAGGCTGGAGTACAGTGGCCCGATCTCGGCTCACTGCAAGC
TCGGCCTCCCGATTACAGCCTTTCTCTGCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGAATACAGGCGCCCGCCA
CCAGCCCGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGTTTACCCTGTTAGCCAGGATGGTCTCGAT
CTCCTGACCTTTGTGATACCCCGCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGTATTTATAGGCGTGAGCCACCGAGCC
CGGTGATGGTAAATTTTTTTTATCCAAGCCTGCTCCTCATAGTTTATCTACTCATTGATGTTTAAATAAAA
CATCAATGTTTTATTGATTATCAATGTTTAAATAAACATCTACTCATTGATGTTTAAATAAAATTTAAGA
CCAGGCATGGTGGCTCATGAGCCTGTAATCCCAACATTTTGGGAGGCTGAGACGGGAGGATCACTTGAGC
CCAGGATTTTGACACAGCCTGTGCGACATGGTGAACCTCTGTCTCTACAAAAAATACAAAAATTAGCTGT
GCTGATTTTTTTAAAAAATTTAAAGCAGTGACAGATACAAACATGGTTACTATTAGGCATTAAGATTACAA
CTGGGGCCAGGCGCGGTGGCTCATTCTGTGTAATCCCAGCATTTTTGGGAGGCCACGGTGGGTGGATCACTT
GAGGTGAGGAGTTTGAAGCAGCCTGGCCACATGGTGAACCCCATCTCTACAAAAAATACAAAAAAT
TAGCTGAGTGGTGGGAGGCGCTGTAATCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAAGATCACTTGA
GGTTGAGGTTGAGATGAACTGAGATGGTGGCCTGCACTCCAGCCTGGGCCACAGATTGAGACTACACCT
CCAAAAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
AGGACTTGTATCATATTCATTCTACAGGTGCGGAACTGAGGCACGAGGAGGTACACAGACCTGCCCAA
GGCCATGCTTGTGATGAGAGACAGTTTGGTTTGAACAATGGCCTCACTCAACTCCATGCACATTCTG
CATTATGAAGCTCTTTGAGAGGAGGCTGGGGCAGGAGACCTGTGGGGCTCAGCCTTTCATGCTAGTTT
AGGTGCCAGTGATACAGCGAGCAGGTTGCAAGGCAAGGGGCCACATGGAGCTGCCAGTTTGTATATGTG
GGGAGGGGGCCAGGCGCAGTGGCTCAGGTCTGAATCCAGCATTCTGGGAGGCCGAGATGGGCGGATCCC
CTGAGGTCAAGTGTTCAGACAGGCTGGCCACATGGTGAACCTCGTCTCTACTAAAAATAAAAAA
TAAAAATAAAAAAAGCCTGGCGATGGTGGCATGCGCTGTAGTCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGC
AGGAGAACTCTTGTATCCAGGAGGCAGAGTTGCAGTGAGCCAAGATTGCGTCACTGCATTCCAGCCTG
GGCTGCAAGAGGAGACTCCATCTAAAAAAGAAAAAGTGGGGAGGAGTGGCAGAGTTTCGTTCCGGTCA
GGCCCAATCAGAGGAAGGATAGGGGCTGGGGAGTCCAGAGAGGAGAAACAAAGGCTCAGCTTGGGGCA
GTCAGGGAAGCCTCTTGGAGGAGAGGATATTGAGACAAGACATTGATGGATGAAAAGGAGTTGAGATG
TGGGCAAGGACCATGGGCTGGATGGCTTAGAGACATAGAGAGACCTAGACAGGATGCAGTAGAGCTG
CAAAAAGACTTTACAGAGAGAGGCTAAGAGACACATGACTGAGAGAGCAGTGGACAGAGTCAGAGGAACA
GAGACCCAGGGAGAGAAAGACAGGCGAGTAGATTAGAGAGACAGAGACGTAGAGACAGGAAGAGA
GATACTCAGAGAACAGGACCATCTGCCCGGTGCTGGTCCGGGCTACACACAGAGCTTGCAATTTGCCCT
GTACTTGCTTGAGTATTGCAAGGAGGCGTTTGGCCAGGTTACCAGGGCAGGAATGTCCATGCATGGGTGG
CGGGGGCACGTGCACCATTTTCACTGCAAGGTGAGGGTCTGCACAGGAGGAAACCTGCTTGGGGGGCCGCT
CGCCCCCTTGTCCCCCTGCAACGAGGAGGTGTGGGGCAGGGCGCCCTTCCCGAGCCAGGCCCTTTAACG
CCCCCCAGCCCGCAGCGCCCGCCCATCAGGCGTCCCTGGGCTCCGCTGCCCGCCCCGATCAGCG
CCACGTCAGGCGCTGTCCGCGCCCCGCTGCTGAACCAAGATGGCCGTTGGCGCCCGGGCCCCGGCTGA
GCCAAGCGCGGGCTGCAGCGGGGAGATGCCAGCCAGCCAGCGCGCTGAGCCCGACCCGACAGAGCCGGC
CCGGCCGCTCCGGCCACCTGCGAGCTCGGAGACATGTCTCTGCTTTGCGTTGGAGGTAGGAGGCGAGG
CTGGGGGTGCGGGGACCGCTGTGGACGCGGGCTGGGGTCCGGGTCCGCTGGATGCGGCTCCAGGGGT
TCCTGGGGGTGACCCGAGTCCAGGTGGCTGGACTTTTGAAGGGGTAGCCCTTGTGCGACGAGCTGGGC
CCCGAGGGGTGATCCGTGTAGACGCGGCGAGGCTCTCGGGGTCCCTGGTGGCGCTGCTGGAGGGTCT
GTGTGACGCGGCTGAACGCGGAGGCCCTGTGGACGTGGACGGGTATCCGGGTTCTACCCGGAACGA
TCTAGACTGGGCGTCTGTGTAGACCAAGGTTTTAGAGGCTCAGTGAGGAAGAGTCTGGGCTCGGTAGTT
TGATTGAAGCCTGCAGGGGTGCTTGAAGGGGTCTGGTGTGTGGGCTGGGTACGGGTCTCATGGACG
CGGACCCGGCTGGAATTCGAAGGAGAGTGCGGTGGGAGGGTCTCCAAGCCGTGGGGATGTAAGATATA
GGTAGAGGGGCTTGGCCATCAGGGCATCCACGAGTTCTAGGACTCTCCAGCCCTAGGTGTAAGAGGAC
TGGAGTGGGGGAGTGTGGAGACAGGAGACCCCTCCAGCCTCCAGAGAGGCTGTGACTGGAGGTCTGG
GGGCGCTTTTCCAGTTAACTCTTTGGCCTCCGAGTGAGGGGTTGGAGGAATGTCCAGAAGGTCTTCCC
GCTCCCTGCCCCCTCCGTTCTCCAAACACGTTTCAGGGCCTCTCGGCAGGGAGCCTACTTCTTGGAA
GAGCAATGTCTCTGGTCCCCCTCCTGGCCATCCTCACCTCACCACTTTGCACTGGAGAGAGGGAGGG
AGGGAGACGTGAGGTGGGGGGGAGCTATTTTGGGGCCAGAAGCCATCTGCACAGAGGCCACGCCAG
GCCCACGCTCTGCGTTGGGTTGGAGAGGGAGGAGACGTGGGAGGGCATGACCCCCACCCACACC
TTTATGGCTCTGGGTCGTGGGGAAGCCAGCCCAACGAACCCAGGCGTTCTGGGCACTCCCGTTTGAGA
AATCAAACCTCTGGGAGACCTTGGGCGGAGGGGTGGATGTGGACCGCGTTCACGCTACAGAGCTCTG
AACCCCTGGTTCTTAAGGACTGGGGTCCCCCGTCACTCCACCCATTTCAGAAGGCTGGGGTGGGGGA
AGGGGTGTGTCTGCAAGCCTGAGACTGCAGGCTCGGGAGACCTCGGGCAGAGGAAGCGTGGTGTGC

10

20

30

40

【0 2 7 4】

50

【化 4 6 - 3】

TGAACCTCTGCTGCCTGGACACAGGGTGGGCAGGCCGGGGAGCCGGGAACCGCCCCGCCGCCCTCCTC
CTCCCTCCCCCTCCCCCTCGGCCGATTCAATTCACAAACCTGCCCGCCCCGCCGCTCCCCGCCCGGGCAG
CTTCCGAGTGCAAAATCGGCGGGCTGGCCCGGCTGGACGCGGGTGTCTTAAAGGGACAGGGGCCTAC
TTTCTCTAAGCTCGTTTCTGCTGGACGGGGCTGGGGGTGGTGAAGAAGGGTCCCTAGAGTCAAAGGTCA
ACTCCTCCATCCCTAGCCTCCAGGCCTATGGAGTTAGGGGAGTAGGGAAAGTGAAGGAGACCCCTAGGCG
ACCCCCACCGCCTAGGCCTGAGGACGGAATGGGAGGAGAATTGAATGTCCAGACCCCTACTGACCTCT
CCCCCTGCTCTAAGTAGCGGGCTCTTAAAGGTGGCACTGGAGGAGGTTCGACGTGGGTGTTCTTGGCT
GACTCCTCTATCCTCTCTCTTCTCCCCCAGCATCCCCCCCCACCCCGCTCACATCCTCCAAGTTGGGC
TTCTCTGGAAGTTTGCCTAGTGGAGTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGATCTACCCCTTAAGTCTGA
CGCAACAGGAGGCTCGGCTGCGGGGGTGGCATTAAGGGGGGGCAGCAGGAGGCAAGAGGGATGAGGCTT
CCAGAAACAGACAGTTGGGGGAGGACTGTGCTGGATTCTGTGGATTACAGGGAGGGGCCCGGCTGAG
TGGAGAGGAATCGCTGGAGGGGCAAGGCTGGGAAGAGGTGACAGGGGTGGGAGGTAAGGCCTCAGG
TGTAAAGGGAGTGTGAGGTTGGAGTGAAGGAGTAGGAGGAGGGAGGGGTGGGAGAGGGAGAAGTG
CTGGGTGAGGCCAGTCTCCAGGGAGAGGTGGGATGTTGCCAGAGAGGGGAGGGGTGGGATGGCTGAG
CAGGAGAGTGTGTTAGGGTGGCAGGAGTGAAGCTAGGCTGAGATGGGTGCGCTGTTGCTGTGCTGAGC
TCAGCTGAGGAAATACCTGTCCCCCTCCCCCTCCACCGGGGACCCACAGGCGTTTGCCAATCCCTACACA
CATTTCATACCCAGACTTGTCTGTGTGGACACAAATGCTTAGGATGTATGAAGGCTCTACGCAGACCAT
GTGCCTGGGAAGGCACATTCCCTAGGCACACGCTGTGTACTCAAATGCCCTGTGTGAACACAAGCATACAG
TGATATAGGACACAGTCTCGGCTGGCAGGATGAGTCCAGCAACACACGCTGTGAGTGTGTGTCTGCC
AGCAGCATATAGATGTATCCAGCTGTCTGATGAATGCTCACATATACATGTACATAAAGATCCACCC
ATGTCCAGCCGAGCGCGGTGGCTCAGGCCTGTAATCTCATCACTTTGACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGCA
GATCACTTGAAGTCAAGGAGTTCAAGACAGCCTGGCCAAATGTTGAACTTTGTCACTGTCTAAAAATA
AAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCGGCACCTGTAGTCTCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGAAGGAGAAT
CACTTGAATAGGGGAGGTGGAGGTGCAATGAGCTGAGATCCTGCCACTGTACTCCAGCCTGGGCAACAC
AGTGAGACTCTGTCTCAAAAAAAGATTCACTCATGTCTTAACACTCAGACATGTACCCATACATATCT
GTTAAGTCCCAACCCCATGAAGCACAATATATTCATATAAGCAGTGTCAAAGCCATGTGTGTATGC
ACATGACAACACTTGCCTGGACATTCAAAGCAGCCCCCTTTCAACAAGTGGATGATGATGCATACAAGTAA
ATACACATTTGAGTATTTTATTGACACAAAGTGCATACATGTATGAGATAAACAATAACAGCTGCCACA
GAACTGCATCCATGTACACATGCAACATCAATATGTGTGTTTTCCACCTAACATATCAACCCACAAGCTC
ACACACACCAAGTGTGTCTCTGATGTAGTACACCCCACTCTCTAGACACACATGTGCAGACTCCACCTGC
ACTTAAATGGTGACATACTCTGCACACATGCACACTCATATCCATGTAGAGGCAGGCACCTGCCTGCC
TGGTAAGATGAGCCAACTTCTGCTGCAATACCCAAGCAAGTACAGGCAAAATGCAAGCTCTTGTGTATAC
ACCCAGCACCAACACATAGCAGACCACCTGTATGGTGTATGGGCCTTATCTCTGCCGCTTCATTTATT
TATTCATGTGGTGCCCCGCTGCTTCCCAACATCGTAATCCACTGACTAGGTCTTGGCAGGATCCTGAGGC
TGTGAATGGTAAATGCCACCTGGTTCCTTCATGAAGTCACTTATTTTATTTATGCAACAAGCATTAATTG
AGCACCTACTGTATACAGGCACTTCTCTGGCTCTGGGACCCAGCCTATTCTAGCCATCACTCCTGC
ACGTCCCATGGGTTAGAATGAAAGAGATGAGGAGGGCTAAGGGAGCTGAGGAGTGGGGTATCCAGGGC
TCTCTTCTCTGGGAAGCCTACCTGATTCACACCACCACTTACTTGAAGTCTCAGAGATGTGATGAG
GGGGAGATGAGCAGGAGGAGATGGTGTCTGGGTGGAGGGAACAGCATGAGCAAAAGCATGGTGGTGTG
AAGGTTTACTTCCAGCTTCCCTATGCTGACCATGCTTCCAGCATTTTGCACAGGCCACTTGATGTTTTGTTTTGT
TTTGAGACAGAGTCTCACTCAAAGCCTGTTACTCAGGCTGCAGTGCAGTGGCATGATCTCAGCTTGCTGC
AGCCTTGACCTCCAGGGCTCAAGTGATCCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGAGTATAGGCATGC
ACCACCACACCCGGCTGACTTTTTTCTTTTAAATTTTTTGAGAAGCAGGGTTTTGCCCTGCTGCCAGG
CTGGCTTGAACCTCCTGGGCTCAAGTGATTCACCCCTCCTCAGCCTCCCAAGTGCTAGGATTACAGGTGT
GAGCCACCACGCCCACTGATGTTTTAAAGGCTCTATAAACATGTTATGAATAAATGACATGAACAAATC
AGTGAATTTAGTGAGGGTGGGTTTGCTTCAAACTTACAATAATATCAACAACAAACCCATTTATCCA
GCTTTTTTGTGTTGTTGTTGTTTTTGGACACGGTCTCACTCTGTACCCGACTGCAGTGTAGTGGT
GTGATCTCGGTTCACTGAAACCTCCACCTTCCAAGTTCAAGCGATTTTCTGCTCAGCCTCCCGAGTAG
CTGGGATTACAGGCACGTGCTACACACCTAGCTAGTTTGTATTTTGTAGTAGAGATGGGGTTTCTCAT
CTCTACTAAAAATACAAATACATCTCTAGTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGACTTCAAGTGATCCTC
TTGCCTCGGCCCTCCCAATGTACTGAGATTACAGGCTCGAGCCACCGTGCCAGCCAGCATTTCATAGGC
ATGATGTTAAGGATTTTTATGCCATGCCCTTTAACTCTTACAGTAGCCCCATTGTACAGATGAGGAA
AACTGAGGCTCAGGGAGCTTTAACTGCTGCTGGTGGAAACAGAGCCAGAGGTGGAGTGAAGTCACTCTA
GAGCCTACTGGGGTTGGCAGAAAGTTTGAAGCTTCTCTCAGACCCAGGACCTCGGAGACAGCCAAAGTCCC
TTCTGTGGAGTGATGTTCTGCCCTGGGATTGCCTTCTTCTTTCTATTTATTTATTTATTTGGAGACAGAGT
CTGGCTCTGTTGCCCAAGCTGGAGTGAGTGGCACAATTTAGTTCACTGTAACCTCCTCCTCCCGGGTT
CAAGCAATCTCCTGCCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGAGATTACAGATGCACACCATCATGCCAGCTAAT
TTTTTGTATTTTAGTGGAGATGGGGTTTCAACATGCTAGCCAGGCTGGCCTCGAAGTCTGACCAACAA
GTGATCTACCTGCTTTGGCCTCCCAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACTGTGCCAGCCAGGATT
GCTTTCTTCTCTCATGCATCTAGTAAACAGACATGTCACAATCTCTCCATTCTCGGGCTATTCCCTTG
CTCCTTGCCTAAGAAGCCTTCACACATCCCTCCGTTCTGCTACTCAGTCCCTGATACCTCCAGCTAG

10

20

30

40

【0 2 7 5】

50

GAGAGAGCTGCATCTAGGCTTTAGCTCCTACCGTTCTCATGGGATGCCCTCCAGAGTTGCATCTTCAGGCG
 TGCAGCGCTAACCCCTTTCCCTAACCTGGCCCTCACTTTTCTCCACATCAATGACCTCTTCTGCAAGGTG
 CCAATAAGGGCATTCTGGGTCCAGCAGGCTAGTGTGAATTGCTAAGTCCACACTTCTCTGGCAAGTCT
 CACATCTCTTGCATPCTCTGGTGTGGCTCATCTGTGGAATTGGGCACAGAGTACCATCCACCTCTACGTT
 TGCCAGAACTCTCTAATGAGGCTTGACAGAGCCCTGGCATGACTCCTGGCTACGGGAAGGCCCAATAAT
 CGTGAGCAAAAAGACATGAAAAATCATGATGGCCCGGCCCGGTGGCTCAGCGCTGTAATCCGAGCAGTCT
 TGGGAGGCTTAGCGGGGACAGATCTCCTGAGCTCAGGAGTTTCAAGACCCCTGGGCAACATGGTGAACC
 CTGTCTTTTACTAAAAATAAAAAAATAGCTGGGTATGTGGCGCGCCCTGTAGTCCAGCTACTCAGG
 GGGCTGAGGCACGAGAATCGCTTAAGCCCCGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGGTGCGGCCACTGCA
 CTCCAGCTTGGGCTACAGAGTGAGACTCCGTCAAAAAATAAAAAAAAAAAAAAATCAATGATGATGTTTT
 ATTAATGGAGACTAAAGCTTTCTGGAAGGGCGTTCTGAGTGAGGACATTTCTGAGAGTCCACTGCAT
 CTGGGCCCCGAGGAGCGCTCCAAGAGGGTCCCCCGGCCACTCCAGGAGGGAGCTAGTTCTGTTGAGG
 GTACACGGGTGGGACCGAGCATTGACACCGGTGGACAGCGCTGCCGCGCCCTCTGGGGACAGCTCTTA
 GCTCAGCCTCCAGAGATTAAATGGGAGAGGTGACGTCATTCTTCCGTGAATTTATTTAATGAGCAGCT
 ACTATAGGCTAGGCCCTACTTCTAAGTGGTTCTAGGTAAACACACACACAAATCCCTTATTTCCGAG
 CTCTCTGGAATCCAGGTTCTTGTGTTTTTACACTGAAGGCTCAGTTCTGGCTGTGTCTATTTTGTGTC
 AACGGAGGATAAAGGTCCTCATTTAGTGTCTCCAGATGCGAAACCAGCACAGCTGAGGTCTTTATCCT
 AAAGCCCATCCATCTCCCGCTGAATGCCCTCCACCAACATCACACAAAAAGCATCAATCTCCTATAA
 TCTATTTCTGGATTCTCTATGCTTCTCTCTCTTCCCCAAGCTAACTCTGGGGCGGTGGGCTTTCAGAG
 CCTTAGCGCTGGATTCTCCACTTCTCTCTCCCCACCCCATCCACAGTGGCAGGTCAGGAGGCCAGTGC
 CCAAGACTGCAGTCCCCCTAATFAGAATCCAGGGTCAGTCAGCCATGTGGTTACGCTCTGTAATTTCCA
 ACATTTTGGGAGGCCGAGGGGATGGCTTGAGCCTTGAAGCCAGCCATAGCAACATAGCAAGACCCCATCT
 CTAGAAAAAATAAAAAAAAAAAGGAATAGCCAAAGCATGGTGATGCGCACCCTGCAGTCTCAGTACTC
 GACAGGCTGAGTGGGAGAGATCGTTGAACCTGGGAGATCGAGCTGAGCTGCATGATCATCACCATT
 GCCCTCCAGCCTGGAGCTTGGGCAACAGAGAGAGACCTGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAA
 GAAAAGAAAAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG
 TAGAATAAGTACAGGACACCTTTAGAACACACAAATATAAAGACAGTAAGAGATCAGTAATAAT
 AATAATAGTATAAATGACACTATAATCATCTGCAAGAGGGGTGAGGAGGAGGAGGAGAGAGAGAG
 AGGAGAAAGGAGAGGGAAGGAGATCAGCCACTCCGCTCTCCCATTTTCCAGATGCAGAAACGAGGCGC
 GAAGCCAGGCTGACAGGGGTGTCGCGCGAGCCTGAACTCTGCTCAGCTCTCCCGGTCAGGCCACTACAT
 TCATCAGTCAGCGCTTGTGGGGCCCCAAAGACCTTTGAGGCCGATGACGCGGTGTCTTACCCCGCTG
 TCGCTGGGACAGCATTTGGGCGACCCCTCTCATCCCCCGCTGTCGCGCGCGCGCTCCACGCCCT
 CCGCGCGCCACGCTATAAATAGCCTCATGCGTGTGACCCGAAGCCGCTGGGGAAGGTTGGCGCTTCCG
 CCCCGTGACCCTGTATACAGCAACCGGCGCAGCGGGGAGGTGGCGGGATGTGACGACGAAGACGGTGA
 CTCAGGGACCATTTACTGACCGGGGAGAGACAGGAGAGAGAGTGGGTCTCTCTGAGCCCTCTCTC
 CTCGAAGCTCTCCCGGATACCACTCTCCCTCTGCGCCATCCCTTCCGAATCCCTCCTCCACC
 CGAACACCCCTTCCCTCTGAGAACCCCTCGCCACTCTCGGCCCTTTCTGTCCCTTTTCTCTCTG
 AGACCCCTCTCCACTGGGAGCCCCAGTGATGAAAAATCATGGATGTCTCAACTGGACCTCGGCAGGG
 AGCTAAGTGCAGGAGCTGGCTTCAGTCTCAGAGGTCACAGGCTCCAGCCGCTCCCCATGCTCTGCTGAG
 GACCCCAACGAGACCATTTCCCTTAGCCAAGAGAGGCTGCAGGAAGAGAGCTGAGGCTTAGGGAAGAG
 AGCCGCACTGACCAAGGAGGGGCAAGAAGGGCAGAGACAGTGAGAGAGAGAGGAGAGAACAGAGAC
 CAAAAGAGACGACCAAGAGTGAGAGAGAATAGAACGGGGAGGAGGGAGATGAGAGACAGGTTGGGAA
 GAGAGAGAGAGACAGATCAAGGAGCTACTGGGCTCCCGCTGAGCCTAAATCCATGGTTTATAAAGAG
 GGCACAGTTGGAGGAGTCTCAAGTGAGCCAGCCAGCTTAGACCCAGTGAAGCCCTTGTATCACCCCC
 CAGAGCCTGTCACTTTCCACCCCATATGCATCCCTACTTTTCTCCCCCACTGCCTCTCTCTCCCCA
 GTGTCTCCTCCACCTGCTGCTGCTCTAGTGGAAATCTTCCCGCTCTCTCTTTATATTATTATTAT
 TATTATATATTTTGTAGACAGAGTCTGCTCTGCTGCGCCAGGCTGGAGTGCATAGGGGTGATCTGGCT
 CACTGCAACTCTCGGCTCTGGTTCAGGAGATTCTGCTGCTCCAGCTCCGAGTGGTGGGACTACAG
 CGTGCACCATCATGCCCCGCTAATTTTGTATTTTAAATAGAGTGGGTTTTACCATGTGCGCCAGGC
 TGGTCTCGAACTCCTGACCTCATGTGATCCACCTGCCTCGGCCCAAAGTGCCTGGGATTACAGATGTGG
 CTACACAGCCAGCCTCTCTCCTTTTAAATATTATTTTATAGACATGGGATCTACTACATTGCCAGG
 CTGCTTTGAAGTCTCTGGCTCAAGGATCCTCTGCTTACCTTCTAGTAGTGGTATGGGATACAGCAT
 GTGCTCTATGCTGGTACTCTGCTGTCTCTTGTGTCTCTCTATTCTCTCATCTGCTTACAGTCTC
 CTCTCTTGTCTTCAAGCCATCATTTCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
 GCTGTGGGTGCTTTCTCAGCCTCTGTGACAGCTCCCTCAGCCCTCCAGCTCCGCTCACATTTACCTCTG
 CCCCCCTCCCCGCCCCCTTACAGAGAGTCCCCAGCCTGACGCTGGACCTCCCTCAGGAGCCAG
 GCCAAAGCTCTGCTGGGACATTTCTGAGTGTCTCTGAGCTCTTTTCTAGTCCGAGGGTGGGTCGTG
 GGTGGGTGCGCTCCTGGGGGCTGGGTGGGGCTGAGGATGTGAGCGAACAAACAGACCTAGAAAAA
 AAGACAGAGATGGAAGCAGAGATGAAGGCCAGAGAGAGGGGTTACCTTGCCAGGCTCACACAGTTCG
 GAATCTGAACCTGGCTCAACACAGCATTTCACTCTCAAGGCCACCAAGGGCTGCAGTGCAGTGCAG
 CAATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCTTCCAGGTAAAGGGATTCTCTGCTCAGCTCCCGAGTAG

【化 4 6 - 5】

TGGGATTAGAGGTGCGTGCCACCACACCCGGCTAATTTTGTATTTTAGGAGAGACGAGGTTTCCCCAT
GTTGTTGAGGCTGGTCTCGAATCCTGACGTCAAGTGATCCACCTGCCCTCGGCCCTCCCAAAGTGCTGGGA
TTACAGGCATGAGCCACCGCCCTGGCCAGAACAGTCTTTACTGACATGTGTTTAGGGCCATCGCACTT
CCCCCGCTCTTACGGGAATTTCTCTTCACTGGCTCCACTCAGGTGCCTTTTGTGAGACAGAAATCAA
GGGATGAGGACAGAGATACAAACCCGGGATGGGAGGCTGTGACATCTGCCCATAGAAACACAATTTCTGTT
TCTAGGAATTTATCCTTCAACTCGCTAGTACACGCTCTTCAAGACATACTGAAAAACATGAAGGATTAG
AACAGTGGGTGTGGAATGCTACCATTTGTCTTGGAAATCAAGCAAAACGAACGTGGGTATGGTTGCCGAC
GCATGGACCATCTCCAGTGAACAAGGAACCTGCCAACGTTGATTGCAATTTGGGAGGGAGATGAAGGGCTG
GGATGGAAAGAGCTTTATTTCTCAGTGCCCTCATCTTTGGTTGTTTTGGATTTTACAACATGTGCATGCAT
TGCCTACACAAACAAAGACACTAATTTGAAAAAGAAAAGGGGAGAAGAAAAGAGGGAGGAAAAGAAAAGGG
GCCGGTTGGGCAGCTCACACCTGTCTCCAGCACCTTGGGAGGCCAAGGCGGATGGATCACCTGAGATC
AGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCGACATATACTGAAACCCCTGTCTCTACTAAAAAATACAAAAATTAGCT
GGGCATGGTGGCGCAGCCTGTAGTCCCAGCTACTTGGGAAGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTGAATCTGG
GAGGTAGAAGTTGCGGTGAGCTGAGATGGCACCACTGCACCTCCAGCCTGGGCAATAGAGCAAGACTCCGT
CCCTAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAGGAGGGAAGAGCTCAGTGTGGGAG
AAGATTGGGGTGGGATGAGAAATTAATGGAGGAAAAAGATGTGGGGGACAAAAGCAAGGTGTGAGAGG
TGTTGGCAATGGAACGAATACCTGTTGAGAAGAGCCAGGAGGGGGGACATGGCTTGAATCTCTTGG
GGCTGTGAGATTATGTAAATGTGAGAAGACTGGACCTCAGTGGGGTGCCTGACATATATTACAGTTACA
CCTCTGAGCCAGCTGGGCTGGACAATCTCTGTCAACCTCCAGCCAGGACCAAGTGTCTCCCTGTA
CATTAATTTTGGTTGTTGTTGAGACAAGAAATCTCACTCTGCTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATC
TTGGCTCACTGCAATCTCTGCCCTCCTGGGTTCAAGTGATTCTCTACCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGAGA
CTATAGCGCCTGCCACCACACCTGGCAAAATTTTGTATTTTGTAGTAGACAAGGATTCACCATGTTGG
CCAGGCTGGTCTTGAATCCTGACCTCAGGTGATCCACCTGCTTCAGCCACCTAAAGTGCTGGGTTATA
GGTGTGAGCCAGCCTGCTGCCCTCCACATGCATTTTGGAGAGCCAGCTCTCTGGGTTGCTTTGCCAA
CTCACCCAGCCTTCTTTGAGGCTTCCCAACCCCTGGGAGCATTTGACATTGCAGACTGAGCTGGACAAT
CAAGGGAGAGGTCTTGTGACCTGTGCGGGCTGGTGGAGTCACTAGAGATTGCTTTATCCTCGCCTCTCT
TCTTCTCCACCTCCTCAACTTCCCTCTCTCTTGGGCAATCCTGGAGGGCTTCTTGTAGGAGGCTCT
CCCACCATCTGCCCAGCTCTTTCTTTCTAATCTTGTCAATTGTGGGTAAAGGCACAGCTAGTTGGGAGC
TTGGGGAGTTTGTATGGGGACAGGGGATGCAGGGAGAGGGAGGGGAGGGAATGCTCTCAGGGTCCAAAT
TGCTTCCATTCTAGGGTTGCCCTGTGCTCATCTGTCTGATGGCTTCTCTCTCCTCTCATCCTGCCCTC
CTCTTCTACCTCTCCTCCTCCCTTGTCTCTGTCTCTGACATTGCTTCTATCTTTCTTTTAAACATC
TGTCTCTTTTGGCTTTTCTCTTGTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
GTCTCTGAATCTCTCCGTATCTCTGCCCTCCTCCTCCCCACATCTCTCCCCACCTCCTTCCCTATCTCTG
TCTCTCTCCACAGTCAAAAAGCCAAGTTTGTAGGTGCCCAAGGTAAGTGGCTTCTCTTGTCTCTCTCTC
CCGTGTTGTCTGTCTGTCTGTCTCTTGGAGAGACTGGGAGGGGGTCCCAGCCCAGACTTAGAGTTG
GGCTTTATGCTCTTCTGAGCATCAGGAGAGGGGTCAGAAGATTAAATAGGGGGAGGGGAGCATTGGCCT
GGGGTCCCTGCAGTTTGTATGGGGTCCCCGGGTCTCCCCAGCCATCCTTGGAGAGTCTGTAAGGGGTGG
GGCTTGCCCTGAGCCAGTGGCTCTTCCAGGGTCTAAGAGGTAGAAATGGGGACTCTTAGATGGGGCTAC
AGGTGGGAAAAATGAGGCTCAGAGAGGCGAAAGGAGTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCT
TTTTGAGACAGAGTCTCTTCTTGTGGCCAGGCTGGAGTGAGTGGCGTGATCTCGGCTCACTGCAACCT
CTGCCCTCTGGGTTCAAGCAATTTCTCCTGCCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGCGCCCTCTACC
ACGCCCCGGCTAATTTTTTTTATTTTATTTAGTAGAGATGGGGTTTCCGCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCAAAC
TCTGACCTTAAATGATCCGCCCGCCTCGGCCCTCCCAAGTGCTAGGATTGAGGCGTGAGCTACCGTGCC
TGCCCTTTTATTTATTTATTTATTTTATTTTAAATTTTTTATTTTTTGGAGCTGGAGTGCCGTGGTGCAATC
ATGTTTTTACTACAGCCTCAACCTCCAGGCTCAAGCAATCTCCACCTCAGCCTTCCAAGTAGCTGGGA
CCACAGGCGTGACCACTGCACCCAGCTAATTTATTTTTTGTATTTTTTAGTAGAGATAGGGTTTTGCCA
AGTTGCCAGGCTGGTCTTGAATGCTGGGCTCAAGCAATCTCCCCCTTGACCTCCCAAGTGCTGGC
ATTATAGGCGGAGCCACTGCACCCAGCTGCAAGGGGGTTCTTACAGTCAATTTTGTTCCTTTTCT
TGGGACCTCAGTCTTTTAGCTGAAACCAATGGCATGGTCAATTCGAAGCAGCTGGATGAAGTATCCCA
AAATTCACGCTTCCCCACACTGAGGCCCTCCTTGTGCCCTGAGGGTGGGGTTGTGGGTAGGGGGTG
AGTGGCCCAAGAAATCTGAGGGGATCACAGCAGATGGTCTAGAGCTTGGGAAGGGGATTGGAGAGTCC
CTGAGCCCCAGCGCTGACCCCTACTCTCACTGCCACAGAGAAATCAACACGTACGTGACCTGAAAGTG
CAGAATGTCAAGAGCAGCACCATCGCGGTGCGGGGACAGCCAGCTGGGAGCAGGATTTTATGTTGT
GAGTCTGCAGCGTCTGGCATGACCTCACTCCCTGGCATAGCCAGCACCTCGCTGGCCCTCAGGGCAGA
GCTGGACACTGGGGAATCCCGGGTGACTCCCCCTGTCTCTCCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
ACCTCCAAAACACATCCCAATCCAATCACTTCCCTTGGTCTCGCAGCCACAGCCAGTCCCTGCTGC
CCGCCAGCCTCCGCCCTGGCCCTCTGTGCCATCCACCTCCTACAATCTGTTCTCTCTCCAGGCAGCCAGGG
GGATATTTTTTAAACCTGCAAAATCACATCCTGTGCTCCCATGTTTCAAACCTTGTCCGTGGCTCATCGACC
TCACAATAAAACCCACAGCCTTCCCCGTGATTTCCACCCAGGTTCTCGCTCTATCTCCTTCACTTGCCTCA
GCCACACCCACCTCTGCCCTTTCTCCAACACTTCCAGCTTGTCTTGGCCAGGGCCCTTGCACTTGC
TCTCTGTCCCCAGCTGGCTCTTCTCTTCTCAGGTCTCAGCTTGTGTACCTCCTCAGTGAAGCCCTCCT

10

20

30

40

【0 2 7 7】

50

【化 4 6 - 6】

GACCAC TACCTCCAAGCTACAATTT CAGGGCATCATGCCTTCCCAGGCCTTGCCACCAATTTTGT TTTGTT
TGTTTGT TTTGTTT GAGGCAGAGCCTCACTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTACAGTGGCATAATCTCGGCTC
ACTTCAACCTCCACCTCCAGTTCAAGTGATCTCCTGCCTCAGCCTCCCAACTAGCTGGGATTACAAG
CGTGTGCCACCCACCCGGCTAATTTTGTGTTTAAAGTAGAGATGGTGTTCCTATGGTGGCCAGGCT
AGTCTCAAACTCCTGGACTCAGGTGATCCGCCACCTCAGCCTCCCAAGGTGCTGGGATTATAGATGTGA
GCCACCATGCCTGGCCAATGGAATTTTTCCTTTTGT TTTGTTT GAGACAGAGCCTCACTCT
GTGGCCAGGCTGGAGTGTAGTGGTGCAATCTCGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGCTAT
TCTCCTGCCCTTAGCCTCCCAGTAGCTGGGACTACATGTGCGTGCCACCATGCCGGCTAATTTTGTGT
ATTTAGTAAAGACCGGTTTACCATGTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTTTAACCTCAGGTGATCCACC
CGCCTCGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTATAGGCATGAGCCAGGAGCCACCAATCCCAGCCAAACAGATAT
ATTTAGATCAGATATATATACTTTTTTTTTTTTTTTGAGACTGAGTTTGTCTTTGTTGCCAGGCTGG
AGTGCAATGGCGTGATCTCGGCTCACC GCAACCTCCGCTCCTGGGTTCAAGCAATTCCTGCCTCAGC
CTCCCGAGTAGCTGGAATTACAGACATGCACCACCACGCCCGGCTAATTTTGTATTTTGTAGTGAGATGG
GGTTTCTCCATGTTGGTCAGGCTGGTCTTAAATTTCCCAACCTCAGGTGATCCGCCATCTCGGCCTCCCA
AAGTGTGGGATTACAGGCTGAGCCACCGTGTTGGCCATATTTAAAAATATATTTCTTAAGATAAAT
CTTTGGTAAACTGTAAATTCAGTGAATCTCACATTTACCAAGTTTCTGTCTCCCGAATTCACATATG
TCTAGGGCGAGGCTGCAGGGAAGTGTCTTGGGTGGGATCGTGTCTCACATCATTAGATGGGGATGA
CACTGGGAAGGACAGAGGTGACCCGAATGTCTTATCTGTAGGTAAAGGGAGCTATGGAGGGTATTTGA
GCCTCTTCTCTCACTTACCCAGTGTGTCAGTGTGGAGGGCCCAAGGAAGGGCTCAGAAAGATGAAGTG
CAGGCGATGTGTAAACATCTGTCCACGCCATCTTCCCGGCTTGAATCCTGGTCTTTTGTGATACCC
CGAGCTCTTAACCTCCCCACTGGCCTCAGTTTCCCTCTATAAAATGAGAACCACCATGTTACCTTACC
ACCTAGGACACTCCAGGCCATAGTTTGAATTCAGTATGCTGTGTCTCAGGCGAATCAACTAAACT
CCCTGGGCCCCGTTTCTCCTCCTGCTCCTCGACGCCCTCTCCTTTTCTGCAGCGAGATTAAACC
GTCTGATTGGGACTGACCGTGGAGGTGTGGAATAAGGGTCTCATCTGGGACACAATGGTGGGCACTGT
GTGGATCCCACTGAGGACCATCCGCCAGTCCAATGAGGTGAGTGGCGGGTGGCCTGAGGGTGAAGAAGGA
GGAGTGCTTGCAGAAAGCCAGAGACAGTGGACTAAACAAGATGGGCATTTATCTCTATCCCTGACA
ACATCAATGTAGACACTTGGGATTGCCACGAACCTTCCAAAGTCACTAGAGCCTATACACCTTCCATCTT
GCTCTGCCCTCTCTCCATGTGGCTTTCCACCTTGTGGCCCCAAATGGCTGCTTTAGGCTCACCATTGCAT
CTTCATTCCAACCACCGAAAGTGCTGGTGGTGGGGAGGGGGTGGTTCATGCACATCTCATTGGCCAG
AACTTAGACATGTGGCCAACACCTTGTGCAAGGGATTTCTGGGAAATGTAGTCTTAGGCTGGAAATGTA
GTCCTGGGCTGTGCTTCCCTAGGCACAGCTAAAAATGTATTACCTTGGAAAGGAGAAAAGGGATAATATAG
GCAATTAGCAATTTGTGTCCAGATGGGCAGCAGCAGGAAGCTTACACCAACTCATAAGAAGGTGCTAGG
TAACAACCTTGGCCCCCTCAGCCTGTGCATCATTGTGTCAGCAGGTAGTAGTGATGTCTATTTTTTATTTAAT
TATTTATTTTTGAGACAGGGTCTCACTCTGTTGCCAGGCTGGAGTGATGGCATGATCATGGCCACT
GCAGCCTCGACTTCCAGGCTCAAGTGATCTTCCACCTCAGCCTCTGAGTAGCTGGGACTGCAGGTGC
ATGCCACCAGGCCCCCTTATTTTTGTATTTTAAATAGACAGGGTTTTGCCATGTTGCCAGGCT
GGTTTCGAACTCCTGGGCTCAAGCAATCCACCACCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGTATTACAGGTGCCA
GCCACCATGCCAGGCCGTGGTGTATCTATTCTGTCTCCACAGCCCAATCCTGGCCTCCTAACCTC
AAGTCTCAACCTCTCCATGCTGACCCAGGAAGGCCCTTATTAGCTGGAGCTCTGATCTGTCTCCCTGT
CCATCTGCCTTGGGAGGCCCTTCAATGGCACCTGCCACTAGCCTCATCTCCCCACACTCAACCTC
TACCCCTCCAGATTCCACCCTCTGAACCTTTGCATAGTGTGTTCCCTGAGCTTCAAGTGCTCCTCCTTC
CATCACCTTCTAAATCCCATGTGCCACCTCCAGGAAGCCCTCTCTGACTTCTCTTAGATCCTTTAGC
CCTCCTTCTCCTCTGGGCTATGACCTCATGGGGCTGGGGGTGCCTGTGTCCAGCCCTGTTTCCAAGGG
CTATGGGCTCTCAGGAGCCAGGGTGATGATGGCTGGGCTCTTGGGGACCTGGCATCACC AATATGAA
CCAGGCATAGAGGAGGGACTGGGGACTGTTTTTGT TTTGTTTGTCTTTTGT CATTTTATTTTATTTTATTT
TATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTACTGTGAGATGGAGTCTCACTCTGTCACCCAGGC
TGGAGTGCAATGGCACAATCTTGGCTCACTGCAACCTCTGCCCTCCCTGGCTTAAGTGATTCTCCTGCCCTC
AACCTCCTGAGTAGCTGGGATTACAGGGGCTGCCACCACACCCAATAATTTTGCATTTTGTAGTAGAG
ATGGGGTTTGCCTATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGACCTCAAGTGATCCGCCACCTTGGCCT
CGCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGTCACCGCACCTGGCCAGTGAGTGT TTTGTTTGAATGAATGA
ATGCAGAGGGACGAAATGGTTGCAACAATCTAGGTAAGCGAGTCTAAAGGAAGCCCTGGCTGGGCATGG
TGGCTCACACCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCAAGTGGATTGCCTGAGCTCAGCAGACCAG
CCTGGGCAACATGGTGAACCCCGTCTCTACTCAAAAATACAAAAATTAGCCAGGAGTGCTGGCACGTA
CCTGTAATCCAGCAGCTCAGGAGGCTGAGTTAGGAGAATCACTTGAGCCTGGGAAGCGGAGGTGCGAGT
GAGCTGAGATCACGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGATAGAGAGACTCTGTCTCAAAAAATTAATTTAG
GCCGGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCAGCACCTTGGGAGGCCGAGATGGGTGGATCACGAGGTCA
GGAGATTGAGACCATCTGGCTAACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAATATACAAAAATCAGCCAGG
CGTGGTGGCGGGTGCTGTAGTCCAGCTACTCGGGAAGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCAGGAG
GCAGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATCGGCCACTGCACCTCCAGCCTGGGCGACAGAGCGAGACTCTGTCTC
AAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAGAAAAAGAAAAAGAGAGAGAAAGGAAGGAAGGAAAGAAAGGAATAAG
GAAGGAAGGGAGGAAGGAAAGAAAGAAAGGAAGGAAGGAGGGAGGGAGGGAAGGAAGGAAAGGGAA

10

20

30

40

【0 2 7 8】

50

GGAAGGAAGGACGGAAGGAAAGATAGAGAGGGGACATGACTTTGGTTTGGGGTAGGGGTAGGGGGAT
 TCTCATGCGAGATAGGGGCCCTGGGGATAGTGACACGACGATTCCTGACCCACACACCTCTCCCCCA
 ACCCCAGGAGGECCTGGAGAGTGGCTGACGCTGGACCTCCAGGTATCATCGACAGACAGTGAGATCTG
 TGGCACCAAGGACCCCATCTCCACGCATCCTCTGGACACGCGCTTTAGACTACCTTAGGTAGTATC
 AGGGGCCCGGACCTTACCACAGCCCCAGCCCCAGTTGTGGACTCACTCAGCTATTCCAGGAGAGTGAAC
 AGGCTCTGGGTAGGTTAGCTGACCTTCTAGGCTCAGGATGAGGTCCTTCGCCCCGGAGGAGAGAGAGT
 TCTTGGGTTGCAGAGAACCAGGATGTGAACCTGCTGGGTGCGGGCCATGACCTGGGCCCGTAGCTCCC
 AGTGAAGTCGAAGTGCTTACACCCAGAGGGCGTTCAAGGTTGAGTATCTCTGGCTGTCTTGGTGATGC
 CTGAGACTGCAACAGTGAAGTGGGGATAGGAGGAGACAGACAGAGACAGAGACAAAGAGAGACAGA
 GAGAGACATGTAGACAGAGGCTGAGAACAGATAGTCCCCCTCTTCCTTTCTGGAAGCACCTTGAGTCTCT
 CCACCTCATTTCTCTAAGAACCCATGGCTGGCCAGGCTATGCTTCTCATGTCTGTAATCCACGACTTT
 GGAGGCCAAGGGGGGAGGATCATTTGAGGCCAGAGATTGAGACAGCAGCTGGGCCATCTAGTGAGATCCC
 ATCTCTATGAAAAAGTTAAAAATTACACAGGCATGGTGCTGGGTTTCTGTAGTCCCAACTATTTGGGAGG
 CTGAGGCAAGAGGATGGCTCAAGCCCGAGAGTTTGAGGCTTCAGTGAGTTGTGATTGTGCCACTGCATCTC
 GAGCTCTGGGTGCAGAGCGAGACCTGTCTCTAAAAAATAAAAAATAAACAAATGGGCTGGGCGTGGTG
 GCTCATGCCATATAATCCAGCATTGTGAGAGCCAGGAGATGAGTCACTGATGTGAGGAGTTTGAGA
 GCAGCCTGGCCAACATGGAGAAACCCTGTCTCTACTCAAAATACAAAAAATAACTGGGCATGGTGGTG
 CACACTGTGAATCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCGAGAGATCGCTTGAACCCAGAGGTTGGAGGTTG
 CAGTGAAGTGAAGTTGTACCACTTCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAAAACAAT
 TAAAAAATAAAAAATAAATAAAAAAATGGCTTCCCCACCTCTGTAAGGCTAGGAACCATCTCTGT
 CATCTCCAATATTTCTCCATTGAGCTCTGGGAAGAGGGGCGTCAGAGGCACCACGGTACCTCCCCTTCA
 TCTCATCCACCTCTGAGACGCGAGACCAACCCACCCCTACTTCTGAGGCTTTCGCAAGACCCGAGA
 AGCCAGGGCCCCGGTGGAGCTCAGTAGGCTGAGGAGATGGAGGCTGAGCGGACGGGAGGGTCTTCAGGC
 TCACAGACAGGGCTGTGCTTGCAGACATCTCTGAAGAGAGGCTCTGACTGGCGCAAGAAGCTGGAGCA
 GCTCAATGCTATCGGGGACCAGGATGAAGTGAGTGTTGGGGTGGGAGGGGACTGTTTCTCTCTGTTTCT
 GTCTCTGTCTCCCCATGATTTTCACTTACAGATGCTGTCTCTCTAAGCTTGTCTTTCCTGCATCTCT
 GTTTCTAACTCTTTGACCTGACGTCATGCATCCATGACCCATGATGCTCCAGCTCTCTAGACAATGAGGGGT
 AAGAAACACACAGAGGCCAGGCGCAGTGCTCAGCCGTGTAATCCGACAGTCTTGAAGAGCGAGGTTGGG
 CAGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGTCAACACAGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAATAGCCAGGCTTAGTGEGCTACACCTGTAATCCAGCAATTTGGGAGGCTGT
 GGGCGGCAGATATTTGAGGCCAGGAGTTCGAGCCAGCGCTGGCCCAACACGGTGAACCCCCGTCTCTACT
 AAAAACTCAAAAAATTAGCTAGGCATGGTGGCGGGCGCTGTCACTCAGCTCTGGGAGGCTGAGTGGG
 GGAGAATCACTTGAATCTGGGAGGCAAGTTGCAGTGAGCGAGATCACGCTGCTGCATCCAGCCTGG
 GCAACAGCAAGGCTCTGTCTCAAAATAATAAATATTGATAAATAATAATAAAAAAATTTTACTTTT
 CATTTGGCGGATACATGTGACAGTTTGTACACGAATAATTTGCATGATGTCGAAGTCTGGAATTCCTACT
 GCATTACTCAATTTGAAACACAGTACCTAACGGGTAGTTTTTTCACCTTGTCTCTGCTCCCTCTCTCT
 CCCTTCTGGAGTCCCAATGTCTACTGTTCCCATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCGC
 TGTGTCAACAGGCTGGAGTGCAGTGGCAGCATCTGGCTCAGTGCACCTCCACCTCCCGGGTTCAAGTG
 ATTTCTCTCTCGGCTCGGCTCCCCGGTAACTGGGACTACAGGCTATGCGCCACCATCTCCGTGAATTTTGT
 ATTTTGTAGTAGAGCGGGTTTCACTTGTAGCTAGGATGCTGATCTCTGACCTGCTGATCTGCTGCT
 GCTTCGGCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGTCACTGCACCTGGGCCCTAGTCTTTTTCTAT
 CTCTGTTTTTACTTTTTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
 CTCGTGTGTGTGTGTCTTTCTCTCTTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
 AATTTGGGAGTAGAGGGAATCGGGATGGGACGAACAGGACATCTGTGTCCCTGGCCTTTGGCC
 CCTCTGAGAAGAGCCCTTTCTCTTCTCTCCACCCCTTCAGATTTGCTTCCAAGATGAGCAAGACAAGCT
 CTGCCCTGTCGCCAGCAACAGTGCTGTAGTAGCTCTTGATTCTTCTTGGGTATCAGCTGAAATCGTCA
 TCTCTCCCTTACCCATGATGCTGCTGTCTAAAGGCTCCCTCCAGTCCGAGATACAAGTCCCTGAGAGTGC
 AGGCTGCCCTTACAGTGATTAGAATCAGCGTTCTGAGGCTGGGCATGGTGCTCACCCCTGTGTAATCC
 AGCACTTTGGGAAGCGCAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCCAACAGGGCAAAACCCCATCTCTACT
 ATAAATACAAAAAATAAGAACAGGCATGGTGGTGGGTGCTGTGTAATCCAGCTACTCAGAAGCTGAGGC
 AGAGAATTCCTGAACCCAGGAGGCAGATCTGCAGTGGGCCAAGATCGCACTGTACTCTCAGCGCTG
 GGTGACAGAGCAAGCTCTGACTCAAAAAGAGAGGAGAAAGAGAGAAAGAGAGAAAGAGAGAGAGAG
 AGAGAGAAAGAGAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG
 GAAAGAGAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG
 GGGCTTGATGAAAGACAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG
 CAGCTTGCATTTGCTGATGGCAGGCCAGTGTCCCTCTGATATTAGGGGCCCTCTCTTGAATGAC
 CGCATCTGACAGCCCCCTCATCTGAGGCGTGTGGAAGGATCTGGGACCTCTAGAGACTGAAAAACAC
 TTCGTAGATGCTTCACTTCCATTTCATCAGATCTGGATGAGGCGGATAACTCATTCACAAACTATTCA
 TGGGGCGACACAACAAAGGAGAGGCCACGTCAGATGTCGACAGACACAGGCAAGAGATCTTGCCA
 GCACATGTACAAATGGGCGCAGCTACACAGACAGCAAGGCTGTTTCACTAACCCATTTCTAGATGGAGA
 ACTGAGGCCCAAGAGGAGATGTGATTTACCAAGGCCACACCCGCAACTGGCAGAGCCAGGATTGTC

【化 4 6 - 8】

ACCCAGGTCTGAGGGACTCCAACCTTGTCTCCCTTCCACTGCACCTTGTCTGTTAATGATGATGATGAT
CACGTTCCCTCTTCTTATTTCCATCAAGGCTGCAGTTGTCAAGATTTTTATCTTCCCTGGGCCTTGTGGAC
ACTCAGATGCATCCAGACAGGCTCTTTTCATGGATGGAGGAGCTGTCTCCCTCCTTAAATGACTTCCCA
TTGCTCTGTGGTGGAGGGGAAGTAGCAAAATCATATAGCCTCAGGGCAGAGCTCCACCTGCTGACACCAA
AACCCCACTGCACCTCTTTAGCCTCCTTCTCCTTTCCCATTTAGTTTCTTTCTCTTCTTTTCTTTT
TCTTGGAGATAGAGTCTCCCTCTGTACCCAGACTGGACTGCAATAGTACTATCTTGGCTCACTGCAGCC
TCTGCCCTCCCGATTTTGTGATTTCTTGTGCCCTCAGCCTCTTGAGCAGTGGGGATTACAGGCACATGCCA
CCAGCCCAAGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTTGCCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCAA
TTTTTACCTCATGTGATCTGCCACCTCAGCTTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGTGTGAGCCACCATG
CCTGGCACCTTTTCCATTGTCTTTCCATCTTCTCTTCTCCTCTCACAGCTCTCCTGTATCTGTGT
CTCCCTCACCATGTGTCCAGGAGGGTGGTAATGGAACCGGGTTGAGGAGGGCTTGGGATACTCCAGCTG
GGGTACCTGTCTCCACACTAAGTGGGGAGTGATATTGAGAAAGTCTCTTGGCTTCCCTGGCCAGGGAG
GGGTCACTGCTGGAAGGAATTACAAACCCCGCTTGGTGAATGGGGTCAATTGAGAGGTTGCAATGG
GGGCGGGGCGAGGCAGAGTGGAGGCAGGAAGGCAATGGCAGAGAGCCCTGGGCAGATGGACTAGAGCTA
GGGCGAGGTTCAATTTGGGAAGTGGAGACCACCTCAGTATTTACCCACAAGTCTCCTTGGAGTATT
TTGTGACCTTATTTCTCAGAGAAAGCAGCCAAATGGTCAGAGGAGCCAGGATTCTGGTCCAGGACATTTT
CTGAAGTGCCAGGTACTGCACGTGATAGGCAAGGTGGTTCTCGCCCTGGCCCTGATGCGCAGAGGCTCT
GTGACTTTGGGCTGCTCACTCCATCCCTCTGAGCCCCATAGTTTCAACCATAAAATGAGTAGAATGATAA
AATCCACCAACAGGGGTGTTCAAACCTTAGGGTTTTCCAATTTAGTGTCTTCTCTTATCCAAGAGCT
GGGAGAGGAAAGGGTGGAGACTGGGAGACTGCTAACCTTAGACATCATAGTCAGAAAACCTTGGGCCCA
AATACCCACTTTGTACTTCTGACTGAGCCTTCTCTCATGAAAAGTGAAGCCAGGCACAGTGGCTCA
TGCTGTAAATCCAGCTACTCGGCCCTCACTTGTAGACCACGTGTTGAGACCAGCCTGACCAACATAGCA
AGATCCATCTCCACAAAAAAGAAAAAGAAAAACCAAGAACCAAAACATTAGCTGAACATGGTGGT
GTGTGCTCTGTAATCTCAGTTTACTCAGGAGGCTGAGGTGGGAGGATCACTTGAAGTGGAAATGGAGGCT
GCAGTAAGCCGTGATTGCACCACTCTACTCCAGGCTGGATGACAGAGTGAAGCCGTGTTCAAAAAAAA
ATTAAAGAAAAGAAAAAATAAACAAACAGGGATATCCACCTTCTCTCCCAAGGTGGAGAGCAGAGACAC
AGCAAGTGTGAGCAATGAAGGTGATACTCAGGGAAGGTACTCAGGACAAGAGGGACTTTTGGGGTGGGG
GAGCAGTTGGGGAGAGTGAGGACAGAGGGGAGCCCTTCTACACCCACCCCTCTGTCTGCTCCCTTT
TATTATTCTGCCCCCTTCTCTTGTAGGCAACTGGAATTATTTGGCTGGGGTGAAGCAGCACAGTAAGTA
CTCAGCCTGATTGATGTTCTGGGAGTTACATGGGAAGTGGGCACCTTGGTGATCCCAAGGCCCTTCCC
ACTACCACAGGGAAGCAAGGAGCCTGTGACGAGCAGTGGGGGCCAGAGGCTCAGCAAGACCCCTTT
CAAGCTTCTCTGTATCTCTGTTTCTTATGAGCCTGTCTTGGGAGGCTGCCATCTGCTGGGGAGTGGGCACC
GTCATTGGGGTGGGGTGGGGGGGTTAGCCTGGAGGAGTGGACATTTAGACCAACAACCTGCTGTCTCC
AGCTGGGCACCTGTGACCCCCGACCCCACTCCGCCGTATAACCTCACCTCCTCTCTGTAGCCCTGCTCT
TTTGGTCTTCTCTATCTTCTTCTCCACTTGGAAATGTGTCCAGTGTCACTCAGAGGGTAGTGGGTGGGCG
GGGTCTCTAACAGAACGCGACGGGACCTCAGGGAGATGCACACAGGACCTCAGCACCCTCCAGGT
CCACCCACACTCACACCTCACCTTCCACCTTCATTGCTCTCCAGGGAATAAGGCAAGCCACCCCTCC
CTAAATTAATGTCATTTTCTTTCTTTCTTTTCTTTTCTTTTGTAGAGCGGAGTCTCACTCTATCACCC
AGGCTGGAGGGCAGTGGCAGATCTCAGCTCACCGCAAGCTCTGCCTCCAGGGTTACAGCCATTTCTCTG
CCTCAGCTCCCAGAGTAGCTGGGACTAAAGGCGTCCGCCAACAGCCCGGCTAATTTTGTATTTTGTAG
TAGAGACGGGGTTTACCCTGTAGCCAGGAGGCTCTGATCTCCTGACCTCGTGATCCACCTGCCTTGG
CCTCCCAAGTGTCTGGGATTACAGGCATGAGCCATGGCACCTGGCCCTAATTAATGTCCGTTTTCTTAC
CTAACAGCGGTTCCCAACCTTTTTGACACAAGGACAGTTCATGGAAGACAATTTTTTATGAGACTGG
GGTGGGGGATGGTTTTCTGGATGATTCAAGTTCACTGCATTTGTGTGCACTTATTTTATTATTATTA
TTATTACATTATAGTATGTAATGAAATAATGATACAACCTCATCATCATGTAGAAGCAGTGGGAGCCCTGA
ACTTGTCTTCTGCAATTAGACAGTCCCATCTTAGGGTGATGGGGGACAGTGACAGATCATCAGGCATTA
GATTCTCATAAGGAGCACACAACCTAGATCCCGCACATGCACAGTTCACAGTAGGGTTCACGCTCCCGTG
AGAATCTTTTTTTTTTTTTTGAACAGAGTCTTGTCTGTGTTGCCAGGCTGGATGGAGTACAGTGGCGCAA
TCTCGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCGAGTTCAAGTGATTCTCGTACCTGAGCCTCCCAAGTAGCTGGG
ATTACAGGCGCTGCCACCATGCCAGCTAATTTTTTGTATTTTGTAGAGATGGGGTTTCAACATGTT
GGCCAGGCTGGTGTGAACTCCTGACTTCAGGTGATCCACCTGCCTTGGCTCCCAAGGGCTGGGATTA
CAAGTTTGAGCCACTGCGCCCGGCTTCTATGAGAATCTAATGCTGCCGCTGATCTGACAGGAGGTGGAA
CTCAGGCGGTAATGTGAGTGATGGGGAGCACTGTAAATACAGATGAACTTCACTCGCTCACCAACCG
CTGCCACCTCTGTCTGTGCGCCCAAGCTCTTAACAGGCCACAGACCAGATCCATGCCCTAAAGAGTTGC
TCCCTTCTCTCCATACCCCGCTCTCTAGAGAAATCCAGTCTCTATTTCTTTCTTTCTTTCTTTT
TTCTTTTTTTTGTAGATGGAGTCTTGTCTGTCAACCCAGACTGGAGTATAGTGGTGGATCACTGCTCACT
GCAACCTCCACCTCCCGGGTTCAAGCAGTCTCTTGTCTCAGCCTCCCGAGTAGTTGGGATTACAGGTGC
ACGCCACTATGCTGGTAAATTTTTGTATTTTGTAGTAGAGATGGGGTTTCAACATGTTGGCCAGGCTGGT
CTTGAACCTCTGACCTCAAGCAATCTTCCCGCTTGGCTCCCAAGTGTGGGATTATAGGTGTGAGCT
ACCATGCTGGCCAGTCTCTATTTTGTAGGATAAATCTGCCTCTTCTCTCTCTTCAACTGGGGAGTCC
TTCACCTCTCTCATATCTTGGTGGACAAACCTAATCCAGGACAGTGAACTGTGACAAACACTTT

10

20

30

40

【0 2 8 0】

50

[illegible]

TGGATGCATTTCCCATATTTTTCACAGGTGGAGGACAGGAGACCTGCTGCGGGGCTGTGGTGATGGCGCT
 GACCTTGAGTTCCAGCAGCAGTCAATTCGCTGTTCCCAACAGACCCGCAATGCCACAAAGATGGGAATTT
 TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCAGACCGAATTCGCTCTTGTGCCAGGCTGGAGTGCATGGCATGA
 TCCAGCTACTGCAACCTCCACTCCGGGTTCAAGTGATGTTCTTACTCAGCTCCCGAGTAGCTGG
 GATTACAGGCATACGCCACCATGCGCAGCTAATTTTGTATTTTGGTAGAGACAGGTTTACCATTGT
 GGCCAGGCTGGTCTTGAATCTCTGACCTCAGGTGATCTGCCACCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTA
 CAGGCGTGAGCCACGCCACTGCCCAAAGCGGGGATTTTGTCTTTTCTGATCATGGCTGTGTTTCCA
 GCGCTAGAGCAGGAGCTGGCAGTCTGAGTGGCTCAGTCGGTGATGATGATCAATGCTGTGTGACTGGGG
 CTCAGGTGGGCACTGACTCGGTACCCAGTCCCTGAACCTGTTCCATCCCCACAGCCCCAGGGTAGCA
 GCGGCTATGCTCTCTCCGGGGAGCTGAGCGCAGGAAGCTCTCAGCTGAGCGAGGACTCTCGACCTGACGA
 GCACAGCTCGAGGGCTCCGACATGGAGGATGAGCGGGACGGGACTCTACCCTCTGCCACAGCTC
 TGCAGCTACCAAAAAGATTCGCTTCGCTGGGACAGGATGAGGAAGACTGGAGGAGGACCTGGAGAGT
 TCCTGGAGGAGGAGGAGCTGCCTGAAGATGAGGAGGAGCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGCTGCCTGACGA
 TTTGGGCAGCTATGCCACAGCTGAAGAGCTAGCTGTGGCTGAGCCCAAAGACTCTCAAACGCATCAGCCTC
 CCGCCAGCTGCCCAGGGAAGGAGCAAGGCCCAAGGCTGGCACCACCCAGGCCGCCGACATGCCCAAGG
 TGGCCCAAAGCAGCAGCCGACGCCGACAAGGTCCTGACGCTGAGCAGATCCCTGAGGCTGAGCCCAA
 GGACGAGGAGAGGTAAACAGGACGGGGCCAAAGGGGCCAGAGGGGCTGCCACAAGGTACAGGGTTCAGCAGG
 GCTATGATGGGCTAGCCTGGACCTGGGAAGTTGCTGGGGCTGAAGTTTCAGAGGCTCTTGGGTTTCTT
 AAAGGGATCAGAGGTGACAGGGCAGAGTAGGGAGCTCAAGAGGGTTCAGGGGGCTGAAGGAGACTTA
 GAGTTTGTGATCTTAGTGTGTTGCTGGGCTCGGAGAGTCAAGATCCTGGGCAATGGGGGGCAGAGGGG
 CTGGGCTGGTGAAAAGGAAGCCGAGGAACAGTGAAGTGTACAGAAGCATTGGGTGTGTGGGAAGGGGTG
 AGGGGCAGTGAAGTGGGCGCAGGGGACTCAGCTGGTCTTAATGTCTCTGAGGGGTGAGAGATACCATGGG
 GAGCTATGCATCACTTGCACAGCTGGAGGCTCAAGGGAGTTCAGGGGTGACGAGGCCAGCCCGAGCT
 CTATAGCGTTCCCTGCTCAGTTTCAGGCCGAGGAGAGTGAAGAGGCGAGGAGGGCAGAGCTCAT
 GTCCAGGGCCCAAGGCCAACTGGCTGCGTGCCTTCAACAAGGTGCGGATGACAGTGCAGGAGGTGAGTGAC
 ACGCCAGCCATGCCCTGCCACACTTACGAGGCCACGCCCAATGGCAGGCCACACATGTTTGGCCA
 CACCCACACCTATATTTGGCCAGGCCAACCCCAAGCTACCCAGGCTAGCCTGGGCATGCCAGTGG
 AGTGCCACACTGTGCCATGCCCGACCACTGAGCCCTCCCTGGCCCCACCTCATTCAGCTGGCC
 TCACCCAATGTCACCGATGCCCCACCACTCTGACCTTCTAGCCACATACACACAGCCAGGGTA
 TCCCATGGCCCGTCCACACAGCCAGCTGGCTATGCTAATTCCAAACATGACCAAGTCTGGCCCCACAC
 ATCCCGACGCCAGCCTCCTTCCCAATGTGACGCTGGGGTTTCTAGATCTAGAGGGAGGAGAAAACTAG
 GGCTGAACATGGGCTGAAGTCACTGTGATAGGATCAAGTTCAGGGTGTAGTTACCGATCAAGATCAGAG
 TCAGGGTTAGAATTGGTGTTAGGCCAAAGGGGTGAGTGCTTAGGGCCAAATGGAGGTCACTTGTGAGGTT
 AGGGAAGGTTCTGGGGCCGGCTCAGTAGGGGAGTAGGAATCAAGGGAAGCAATCAGCATCAGGGGCAAGC
 TGACTGTTTATAGTGGGCAGCAGGGTTGAGGCCATTCGTTTATTCCTTACTTACGCTACCCCTGGGCTGGG
 GACAGCTGTGTTGCTCTTACAGATTACCTCCAAAGTCAGTGAGTGGCATGGCAGGAGGAGATTCAACAG
 ACTCCCAAAGGGTTAGACATCAATATCAGAGCCCAAATAATGACAAACGAAATTTCTAACAGTTTA
 AAATAGAAATCTATTTTGTACTCAGCAGTACATACATATGGTTCAAATGAGACAGGTGGAAGAGGACA
 CAGTGAAGAGGGCTGTTGGATAACTTCCACTAGGTCAAGAAATTAATTTGAAAAAATAGCAGCTACTATTG
 GACTATGTATATCAAGAAAAACAACATATGAACCTAGTAATGACAGAAAAACACATGGAAGG
 CTCTCTGGGTTTATAGAAAAAAGCATAAACTAATCAAGGCATCAGGAAACTCCTGGAGGAGATGA
 CACTTAAGGAGAAGTGATGGCCGGGCTGGTGTCTCAGCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAG
 TGGGTGGATCAGGAGGTGAGGAGATCGAGACCATCTGGCTAGCATGTGTAACCCCTCTCTAGTGAAA
 GTACAAAAAATAGCCGGCTGTGGTTGTCAGGCGCTGTAGTCCGACTCTCGGAGGCTGAGGACGGA
 GAATGGCGTGAACCGGGAAGCGGAGCTGGCATGTAGCCGAGATCGCGCCATCTGCACACAGCTGGGTG
 ACAGACCGAGACTCCATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGACTGATATCCAAATATTTTATTT
 CAACAATATTTAGGAGCTCATGCTGTAATCCAGCAATTTGGGAGTCTGAGGCGGGAGGCTCACTTGC
 ACTCAGGAGTTTGAGCCAGCCTGGGCAACAGTGTGAGACCTCATCTCAAAGAAAAATAAAAAATA
 TTTACAGCCGAGTGCAGTGGCTCAGCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGACAGGTGGGTGGATCAC
 CTGAGGTGAGGAGTTCGAGACCAAGCCTGGCCACATAGTGAACCCCACTCTACTAAAAATAAAAAA
 TTAATGGGTGTGGTGGTGGGCACTCTAATCCAGCTACTAGGAAGCTGAGGCGAGGAGATCGTTTGA
 ACCCAGGAGTGGAGGTTGCACTGAGTGTGCGCTACTGCACTCAGGCTGGGCAACAAAGGGGA
 ACTCGCTCTCAACAAACAAACAAACAAATATATATATATATTTATTTTCCAGGAGTGAAGTGGTGG
 CTTGTGTGTGTGGTCCAGCTACTCAGGAGGCTGAAGCAGGAAGATACATAGGGCCAGGAGTTCAAGAC
 CAGTCTGGGCAATATAGCAAGACCTGTCTTTAAAAAAGAACCAACACCCCTCAATATTTTCAAGACAG
 AAGAGTGTCTGCTGTGTTCTTCACTAGGGCCACCCCTCCCCCACTGTTAAACCTTTAGTTACAAGATGGAG
 GGAAGTGGGGCTGTGGACCCACAGTCTATGCTGAGACCCGATGATTAATAGAGCTGGTGGCTGCA
 GAAGGTGGGAAGAGGTACAAGCTGAAGTCACACTCTGGAAGAGAGCCGAGGCAAGAGAGCAGATGAAC
 AAGTGAGACTTATAGGGGTTTAGGGAATTAATCAATGAAGAGACTGAGGTTCATTGAGTGGTTGAAGAG
 AAGAGCTCTCTTTCTCCCCAGCCCATCTACAGATGGACAACCTAAGGCCAGAGATAGCCAGGAGCTT
 CCTAAAACTACTCAGCAGGACTAGGACCCAGGCCACTGACTCCAGGCCGAGGGGAGCTCAGAGTGG

【化 4 6 - 1 1】

GTGTGGAGCCTGCTCTGGGGAGGGGAGGGACAGCCACACTGACCATATCTGTCTGTCTGTCCTGCAGGCC
CGGGGAGAAGGAGAGATGTCTAAATCCCTATGGTTCAAAGGCGGGTAAGTAATGAACTGTGAGCGGTGG
GAGGAAGATTTTGAACCCCAAGTCCAAGGCTGGTTTGGCCCTGAGCCTCAGCCAGAGAGGAGGAGGG
GTTCCATTTAGACAGGGGACAGATTGAGCTTGGGCAAAATACGTCACTTTATAAGGCACACAGCCATAC
GCAGACACAAAAGACAGTAATCTTTGAAGACAGGGCGGGGTGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCTAGCAC
TTTGGGAGGCCGAGGCGGGAGGATCATTTGAGGTGAGGATTCGAAACCAGCCTGGCCAAACATGGTGAAA
CCCTGTCTCTACTAAAAACACAAAATTAGCTGGGCATGCTGGCAGGGCGCTGTAATCCCAGCTACTTGG
GATGCTGAGGCAAGATAATTACTTGAACCCGAGAGGCAGAGGTTGTAGTGAGCTGAGATTGCACCCTGC
ACTCCAGCCTGGGAGACAGAGCGGGACACTGTCTCAAAAATAAACAAATAAATAAATAAATAAATG
TAAGATAAAGCAGACATATGAGGAACTAGACACTATTGGGAAATGTACACTATATATTTGTAATCCTGG
AGCAAAATTTTTCGCTTGATTTCTATTTTAAATCTCTTTGATTATTGCTACAGTTGTGGGCTCTTTAATT
AAAGATAGTTGTAGTCTTCACTGGAGAATGTGGTCATGTCTAACCTCTTATGTTATGGATTTTCAGGT
TAGAGGATGCACAAGATATTTTAAAAATATGCTCAGGTTTAAATAGCAGCAGGATAGTGACCTTCCTT
GTACGTCCTTGGCAAAAGGCGAGGAGACAGCAGCTGGGACTCCTAAATAAATGAGCAGGTACCCTAGCT
AGAGAGCCTTGGATCGGGTCTGAAATCGGATTCTGTGCACGTGATTATGAAGGATGTGCTCTCGG
GAGAAACCTGTGACAGACAGGGGAGGCTGCCGAGAAAAGATGTGGTTTAGGAGTCTCTAAGCCTCAGTTGG
CTCTGCAGAAAGCTTTGTAGGTTGAATAGCCCTGCAGGGCTGTCTGGAGTCATTGGCTGCAGGCACCT
ATCTCACTGGCCAGTGAACCTTTTCGGGGCGAGGCTTGGTGGCTCAGCCCTGTAATCCCAACACTTTG
GGAGGCTGAAGCAGGTGGATGCCTGACGTGAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGCCAACATGGCAAAATCCC
GTCTCTACTAAATATACAAAAATAGCCAGGTGTGGTGGTGCATGCTTGTAAATCCAGCTATTTGGGA
GGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAAGCTAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGGCAACATAGCGAGACCCCAT
CTCTACAAAAGATTTTCTTTTAAATAGCTATGTGTGGGCGGGTGCACTGGCTCATGCCTGTAATCCCA
GCCTTTGGGAGGCTAGGCGGTTGATCACCTGAGGTGAGGAGTCTGAGACCAGCCTGGTCAACATGGTG
AAACCCCATATCTACGAAAAATACAGAAAAATAGCCAGGTGTGCTGGTGCGCACCTGTAATCCAGCTAC
TTGGGAGGCTGAGATAGGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATCATACCA
TTGCATTCAGCCTGGGCGACAGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTTGCTGGG
TGTGGCGGTGTACACCTATGTTCCAGCTACTCAGGAGGCTAAGGTGGGAGGATTGCTGTAGCCAGGAG
GTGGAGGCTACAGTGGCCCTGATTGTGCTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAATCTTGTTC
GAAAGATGGCTGGGCATGCTGGCTCACGCTGTAATCTCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGCGGATCG
CCTGAGGTGAGGAGTTGAGACAGCCTGGCCAAACATGGTGAAGCTTGTCTTACTAAAAATACAAAAA
TTAGCCAGGCGTTGTGGTGGCACCTGTAATCCAGCTACTTGGGAGCTGAGGCAGGAGAATTGCTTAA
ACCTGGGAGGCGAGAGGTTGCAATGAGCCAAGAAAGGTTTCATCTATATTTTATTTTATTTTATGATACAGA
GTCTCGCTCTGTCAACAGGCTGGATTGCACTGGCGTGATCTCGACTCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGT
TCAAGCAATTATCTGCTTCAACCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGCATGCACTACCATGCCTGGCTAA
TTTTTGTATTTTGTAGTAGACGGGTTTACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTCGAATCCTAACCTCAGG
TGATCGGCGGCTCGGCCCTCCCAAAGTGTGGGATTATTACAGGCGTAAGCCACCACTCTGGCCTCAT
TTATATTTTAGTATATTTAGATTTGCCTTAATTCACGTTTTTATTCAAGGTGGGCAATTACATCATC
TCCCCATTTTTCAGATGAGGAGGGTGAGGCGGGGTGTCTCCATTTCTTAGGACTGCTGTCAAAAGTACC
ACAGACGGGTAGCTTAAACCACAGCAATGTATCTCTCACAGTTCTGGAGGCCAGAAGTCTGAAATCAA
GGCATTTGTAGAGCAGTCTCCTCTGAAATCTGTAGAAGAGAATTCCTCCCTGCTCTTCTAGCTTCT
AGTTTGCTTGAATCTTGGCCCCGAGTATTGTTTGTAGATACGTCGCTTTCTGCCTCTGCTGTCA
GAGCCACCTTCTCCCATGTATCTCTTCTTAAGGACACAGTCATATTAGATTAAGTGTCTACCTTAC
TCCAGTATGACCTTATCTTAACATAATTACATCTGTGACAACCCGTTTCCAAGTAAGGTCACCTTCTGAG
GTAGTGGGGGTTAGGGCATCAGCGTATCTTTTTTTTGGAGGACCCAATTCAACCCCTTAACACCTGGGG
AGGTTGAATGTTCTCCCAAGGCTCTATGTGAGGAATAGGGACATCTGGGCCCTCAGTGTCCCTCTGTGT
CTTTAGCCCAAGGGGGGCTCTCATCATCATCGACAGCATGCCAGACATCCGCAAGAGGAAACCTATCCC
ACTCGTGAGCGACTTGGTAAGCACCTCGCCCTTTACTCCCTGAGCAGAGCAGCCCTGCTATAAGCAGTG
CACAACCTGTGGAACCTGCCATGGTCAACCTGGGCTTGGGGGCGAGCTAGGCATTCTCTGAGACTAATGT
AGTCTGATTTCTACCCCATGTGCTGCGTGGACACTTCAGGCCATGGTGAAGTATGGCGACATGGGCCCTC
TTGGGATCTTCTCCCAAACTCCCACTGGGATCTTCTAACAGGCCCCCAATTCTATGGATTATGGGGGA
ACCTTGCCATGTCCACTGTGTGGATGCTGTGAGTCAGGGGTGGGGGCTGCTCACTTTCCAGGGTCCC
TTCTAACTCAAAGCCTCTGTCACTCCTAATTCTTGTGGGTCTGGCCCGGATGCTGTGGGTGACCTGT
TTCCAACCTGCGGTTGTGGCTCCAAAATGTGGCTGCTGGCCCATCCGTGGCTGTGAATCTCCTGGTGG
TGATCTCATGGATGTCAACCCCGGACTCCCTCTCTGTGACCTCCCACTGCTGGTCCAGTCCAGGA
AAGCGGGCATCACCTCGGCCTTGGCTCCAGCACGTTGAACAACGAGGAGCTGGTGGTGGGGCACCTCT
TTTTCCCGGGTCAGGATGGACTGGGCTAGGAGCTTCTGGAATTGCTCAAGCCTCTGTGGGTCCCGGG
AAGAGGAAGGGTGTGTGTGTGACACAGACTGGCAGAAGGCAGCGTGGATTCCGACAGCGTGGAGGCAGGG
GAGGGCCTGGGACTTTACCGCGCTCAGTGATGGGGCGGAATGGGGCAGGACAGGGACAGCGCCAGGTTAG
GCGCCCCCAAACCGACCCCATCCCTCCCTGCAGAAAAACACGTTTACAAGAAGACCTGCAAGCCTTA
ATCTACCCCATCTCGTGCACGACGCCACACAACCTCGAAGTGTGGACGGCCACCACGCCACCTACTGCT
ACGAGTGGCAGGGGCTGCTGTGGGGCATCGCGAGGCAGGCTATGCGTGCACCGAGTGGGTGTCAAGTG

10

20

30

40

【0 2 8 3】

50

【化 4 6 - 1 2】

CCACGAGAAGTGCCAGGACCTGCTCAACGCCGACTGCCTGCAGCGTGAGCGCAGGGCCTGAGCGCAGGGC
CACGGGTTGGCGTGGGGAGCCCCGGGGCTTGCATGGCGGGGAAAGGCTGAAGGGCAAGGCGATGGGTGGG
GCACCATGGGGGCGGGGCAAGGGGCGGGGCTCGTGAGGCAGGGGAGGGACTCGCTGAAAGGGAGGGGTGG
GGTTAAAGGCGCAGGACTCCCTGGTGAAGGGCTAGGGGGTCGAGGGGTGGGGAAAGAAGCTGTGAGGGT
GTCAGAGAGGGGTGGGGCAGGGCTCAGGGACTAGCTAGGTGTGCAAGGACAGGCTTAGTGAGAAGAGG
CAGCTCCCCGGATAAAATGGGTAGCTAGGGGTAGCTCTGAGAGGAAGAGGGGCTCAGAGAGGGGAAGGG
GTCCTTAGAGGGGTGGGGCTCCAAAAACCAAGTGGGGACTCCAAGGGGTGCGGGGCAGAGAAGGGCAGGAC
GAGAAAGGGAGGGGTCTCAGAGATGGAAGGGGCTCAGGAATGTGGAGGGGACTCGCAGGGGTGGAGATCA
GAGACGAGGAGGGGATTAGAGAGTGGGGCTCAGAGAGGCAGCGGGACTCAGAGGGGTGGGACTCAGAG
AGGGGGCGGAGATTAGAGGGGTGGGACGCAGAGGGGGCGGGGACTCAGAGGGGTGGGGCTTAGGGAAGA
GGCCTTAGAGGGGTGGGGCTCCAAAAACCAAGTGGGGACTCCAAGGGGTGCGGGGCAGAGAAGGGCAGGAC
GCAGGGACATGGCGACTCAGAGGAGCATGGCTCCGAGAGGAGGTGGAAGGGTGAAGGGTCTGGGTGGGGG
GTACAGAAAGCAGGTAGGAAACCGGCTTCAGGGGCTGACACCTGAGTCCCCCGGTGATGAGTAGGGGC
GGGGCTCTCGCCTTGGTGAGGGGCCATATGCAGGGCGCGCTGGGGTCAAGCGCGGCTCGGGCGTCTC
AGGGGCTGCGGAGAGCTCCAAAGCAGGGGCGGAGGACCGGACACAGAATCATATGGTGCTCAAG
GACCGCATGAAGATCCGGGAGCGCAACAGCCGAGATCTTCGAGCTCATCCAGGAGATCTTCGCGGTGA
CCAAGACGGCGCACACGCAGCAGATGAAGGGGTCAAGCAGAGCGTGCTGGACGGCACGTCCAAGTGGTC
CGCCAAAGATCAGCATACCGGTGAGGGGGCTGGGGCGCCATAGGGGCCCTCTCTCCACCTCTGAGA
CCTGTCTCATGCCCTGTCCATGGCTGCTCTCTCTCTTGCAGCGGCACTCATCGGTGGGTGGGTGAT
TCCATCTCATCTCCGTGCTGACGCATATGGGGGACATGCTGCTGCCCTCCAAACGCGCTTTCATGGCCT
GTATCTGGGTGGGTCTTGGATGGTGCCCTCCAGAATGAGACTCCAAGAAGAGGAATTGAGGGTGCATGGT
TTATCTGAAAGTGACCCAGAAAGTCTTGGTGAGGGGCAAGGACTTGAGACAGGGATGGAAGGAGTCTT
GAAGGAGATGCCCTTGAGCAGACAATGCTGTGGGCAAGGGGTCAGCCATCTTGGGGCACTGGGGACA
ATGTCGAGCATGAGCTCAGTGCTGGGGCTTGGGGCTTGGGGCGAGGATACTGGCTTTTCTCCACACCGGCT
CATGTGGGTTTCCCATAAACAGACCTGAGGATGAGGATTCAGGTTATGTGGGTATCCAGGAAGTGAC
CCCAGGACGGAGCTGGGGTGGTAAGTCAAGGAGGGAAGGAACCTGCAGGGGGCACCAACGAGCAGGAGA
TCTCGGGGGCAATGGGTCTTGTAAAGTGTCTGACCTCAGGGAGTTCACACCTGAGAGAGGTCTTACCCA
TGCGCAAGGCACTGGGGCACTTCCATCCTTCATGGTTTGGGGACTCCTTCCAGCACTTGGGGAGG
TGAGGCTGAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTGAGGAATCGAGACCGACCTGGCCAACATGGTGAACCCC
ATCTCTACTAAAAATGCAAAACGATTGGCCGGATGGGGTGGCACGTGCGGGTAAATCCAGCTACTTGGGA
GGCTGAGGCAGGAGAAATGCTTGAACCGGGAGGCGGAGGTTGCACTCCAGCCTGGGTGACGAGCAAAAC
TCTGTCTCAAAAACAAACAAACAAACAAACAAACAAACAAACAAACCTCTTGGCAAGCCAGCGTGCCCT
GCCATTGCTCTCCAGCCATGCTGCAGGTGTCCCAATTATCAGCCTGCAGCGTGTGGCAGTGACTGTCCCC
AGCATGCTCGCTTCTTGAGTGACACCTGTGTATGCCCTCTGTGTCTTCCAGTGGTCTGCGCCAGGGC
TTGCAGGCAAGGACAAGACAGGATCCAGTGACCCCTATGTACCCGTCCAGGTGCGGGAAGACCAAGAAAC
GGACAAAACCATCTTGGGAACCTTCCATCCTTCATGGTTTGGGGACTCCTTCCAGCACTTGGGGAGG
GGTCCCTGGCCCCATGTGGGGCATCCTGCTGGGGCAGCCAAAAGAGGGCTCCAAGGACAGGACTCACACT
GGCTGCTGACCCCTGCTCTGCTCTCTCTCCCGCCACAGTGAATGTCACAATCTCCCGACCGCATCA
AGGTGCGCGTCTGGGACGAGGATGACGACATCAAATCCCGGTGAAACAGAGGTTCAAGAGGGAATCTGA
CGATTTCTGGGGCAGGAGGTTGGGGACAGAACTCATGAGGTGCGGACGCTCAGCGGCGAGATGGACGTGTGGTACAACCTG
GGTGAGAGAAGCTGGGTTCTGAAGCGGGTGGGACGGGTCCAGGGATCCAGCCAGAGCATGGAGCCAC
GAAGAGCAGAGAGATGTCTCAGGAGGAGTTGGTCGAGGAGCATAATCTGATGGGGAGGCGAGGCTC
TAGGAGCCCACTTTGATGGGAGCAGGAAGCACCCAGGCCAGGAGGTTGAGCAGAGCCAGGAACCTCTTA
GTTTCACTTAGGAGGAGGGTGGGGACAGAACTCCATGTTCTAGTCTAATGGGGGAGGCAAGAAGCAAG
AACTGGGAATCTAGTCTGAGGGGAGAGACAGAGACCTAGGAATAAATCTAAGAAAGAAGATTGAGCTT
TAAGAATCCAGGCTGGGGCCAGGTATGGTGGCTCACGCTGTAATCCAGCACTTTGGGAAGCTGAGGCA
GGCAGATCACATGAGGTGAGGAGTTCGAGACCGGCTGGCTAACATGGTGAACCCCTCTCCACTAAAA
ATACAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGTGGGTGCTGTAGTCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGA
ATCGCTTGAACCCAGGAAGCGGAGGTTGCACTGAGCTGAGACTGCGCCACTGCACTCCAGCCTAGGCAAC
GAGAGCAAACTCCCACTCAAAAAAAGAAATCCAGGCTGGGGGCGCGGGCAGTGGCTCACA
TCTGTAATTAATCTATCACTATGGGAGGCTGAGGCAGGCCAATCACTTGAGTCCAGGAGTTCAGACCA
GCCTGGGCAACATAGTGAACCCCTCTCTATAAAGATACAAAATTAGCTAGGCAAGGTGACACTCAC
CTGTGGTCCCACCTACTCTGGAGGCTAAGGTGGGAGGATCCCTGAGCCTGAGAGGTAAAGGCTGCACTG
AGCTGTGATCACACTGCTGCACTCCAGCCAGGGAACAGAGTGAACCTTTCTCAAAAAACAAATATGG
CCGGGTGCACTGTCTCACGCCCTATAATCCCAACAGTTTGGGACGGCTGAGGCAGGCGAGATCACTTGAAGT
CAGGAGTTTGAACAGGATTTGCCAATGCGGAGATCAAGCCCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAAGG
AAGACTCCGTCTCAAAAAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAG
ATGGGTGGCTCCCACCTGTATCCCAACATATTGGTTGGGTGGCTGAGCTGGGAGGGTCACTTGAGCCAG
GAGTTTGAAGACCGCTGGGCAACATAACAAGGCTTTGTCTCCATTAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGT
TGGTGATGCGTGGCTGTAGTCCAGCCACTTGGGAGGCTGAGGTGGAAGCATATTGTACCTGGGAGGT
TGAAGCTGCACTGAGCTATGATCATGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCGATAGAGCAAGACTCTGTGTCCC

10

20

30

40

【0 2 8 4】

50

【化 4 6 - 1 3】

CCCGACCCCCACCACAAGAAAAGAAATCCAGTCTAAAGAGGGAGGTATGTGTTGGGAATCCTAATCTGAG
ATGGCTGCTACAGATCAAAGAACCCCTGTGTAAGGAAGTTGAGTAGAATCTGGGGAGTCCAATCTAATGGA
GGAAGCAGGGGTATGAGCGCTAATCTGAGGGGTAGAAAGGACCCAGCCTGAGAGAGGTGAGCAGAGCCC
GGAAACCTCTTAGATTGGAGGACATCTAGATATCCCATTCTGATGGGGGAGGTGGGAGACAAGACCAGGG
GGTCTAGTCTGAGGAGAGAGGCACAGACCCAGGAACAGTGTCTAAGATGTGTAGTCTCCGGGAGCATG
ATCTGATGGGGGAGGCGAGGGCCTGGGAGCTCAGACTGGGAAAGAGTGGGGCCTAGGGCTGCTAGTCTAA
GGAGGGAGGCACATAGCCAGGAACCTAATCTGAGTGAAGAAGCAAGGTCTGGGATCCTGTGTTGAAGGAA
GAGACAGGGCTTAAGGAATTCTAGCCTAAACAGGGAGACTCAAGCCTAGGGAGCCAATCAGAAGAGAGAC
ACCAAAGCCTTAGTTTTCCGGAAGTCTGGGAGGACTACAGAATCGTGTATCTATTAATAAATTGCCTTGGGA
GGCCGAGGGCGGGCGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCTCGTC
TCTACTAAAAATTAAGAAATTAGTGGGTGTGATGGCACATGCCGTGAATCCAGCTACTCGGGAGGCTGA
GGCAAGACAATTGCTTGAACCTCAGGAGGTGGAGATTGCAGTGAGCCAAAGATTGCGCCACCGCACTCTAAC
CTGGACCACAGATCTCAAAAAAATAAATAAAAAAATTTGCCCATGGCTGGCCGGCGCGGTGACT
CACGCCGTGAATTCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGTAGGTGGATCACCTGAGGTAAGGAGTTCGAGACCA
GCCTGCGCTAACCTAGGTGAAACCCCGCTCTACTAAAGTATAAATAATAGCTGGGCACGGTGGCAGGCAC
CTGTAATTCAGCTAGTTGGGAGGCTGAGACAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTGTCAGTG
AGCTGAGATCGTGCCACTGCCTCCAGCCTGGGTGACAAGAGCAAGACTCCCTCTTAATAAAAAAAAAAAT
TGCCCACTGCTATAGTGGGAAGTTCTGACACTGTCTTCTTTTCTGCCCCTGCAGACAAGCGAATGACAA
ATCTGCCGTGTCGGGTGCCATCGGCTCCACATCAGTGTGGAGATCAAAGCGAGGAGAAGGTGGCCCGG
TACCATTGCCATACACTGTCTGCGATGAGGTGAGGGTCATTGCTCGGCCCTCCCATGCCACTTCCACT
CACCATTCCCTGCCCTGCCAGCTCTTCTCTTTCTGGCCACACCATCCACACTCTCCTGGCCCTCTGAGAC
TGCCCGCCATGCCATTCCCTTTACCTGGAAGAACTCCTCCCTATCCATCAAAGTCCAGATTACAGGGTCACC
TCCTCTGGGAAGCCACCTTGGCCCTCCAGGTTGACTCTCACTACTCATCATCAGGTTCTTCTCTTCTATT
CAGCCCTAACCACTCAGGATTCAGGATTTGGTGTCTGGGTATGTCCTCTCCAGCTGCCCTGGGTTCCTGG
AAAGAACTCTTATCCCAGGAAGTGTGTTGAATAAATGCTGGTGAATGAATGAATGATTGAACAGAT
GAATGAGTGATGAGTAGATAAAGGATGGATGGAGAGATGGGTGAGTACATGGATGGATAGATGGATGAG
TTGGTGGGTAGATTCTGGCTAGATGGATGATGGATGGATGGACAGATGGATGGATATATGATTGAACATA
TTGAAAGTATAGATGTATGGATGGGTGAATTTGGGGTAATTTGTTAGATGATGGATGAGTATAGATGAAT
GATGGATGGATAACTTATGAGTGGATAGATAGATTGCTGGATAGATGATTGACTGGGTGGATAGATGAA
ATGTTGGATGAGCAGATTAAGTGTATTTGGATGGGATGGATGGAGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG
ATTGAGTAGATAGGTGAATTTGTTGATAGTCAGATGGGTAGATAGGTAGATGGATGGATGGATGGATGGAT
TGATAGGCAGATGGACAAATGGATGAATGGGTGGGTGGATGAATGGAGGATGTGTGGTGAACATTTG
CAAGTATTGATAATTGGGTTTCAATTTCTGAATATTTAGATGGATGGTGTGTGAGTGGCTGGTGGACAGA
CGAAAAATGGATGGTGGATAAATTGATGGGTGGATGGATGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG
GTAGGTGGATTAAGTTGCGGATCAATGTATGGGATGGATGAATGGATGGATGGATGGATGGATGGATGGAT
TTACTGAAAGTTGGAAGAGCTGGGACAGTGGGTGAATTTGGGTTAGTTAGATGGGTGGGTGGTGGTGGT
AAAGAGTAGATGAATGAATTAATGAATAAACAGGCAGATGGATGATGTAAGCTCCCCAGACCTGGGAC
CTCTGACCCCCGGCGACCCCTTGCACCTCTCCATGACACTTCTCTCCCATGGTGGCAGAACCTGTTCCAC
TTCGTGACCCGACGTGCAGAACAAATGGGTGCTGAAGATCCAGATGCCAAGGGTGACGATGCCGTGGAAGG
TTTATAGCATGAGAGCTGAGAGCTGGGACAGTGGGTGAATTTGGGTTAGTTAGATGGGTGGGTGGTGGTGGT
CCAAGCCATGACCTGAGACTGCAGGCTGGGTGCAGGAAACAAGAGGGAGGTCAACCAAGTGGGCACTGGC
AGGTCTGGGTGGGAGGATTTCTCAGGGGGAAGACCCAGAGAGGAAGTGGGCGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
GTAATTTCCCTGGAGATCAGGAGAGCGCTGTGATTGACACCTGGAGTGACATGGAAGAGAGGGAAGACTT
AGAAGCAGAGATGAGAGCTGGGACAGTGGCTCAAGCCTGTAATCCAGCATTTTAGGAGGCTGAGGTGG
GCGGATCACTCCAGGTCCAGGAGTACAAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAA
ATACAAAAGTTATCCAGGTGTGGTGGCTTGGGCTGTAATCCAGCTACTCGGGAAGTTAGGGTGGGAGA
ATTGCTTGAACCTGGGGGGCAGGGGTTGCAGTGAGCCGAGATTGCCCACTAAACTCCAGCCTGGGTGAC
AGAGTGAGACTCCATCTCAAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGCAGAAATTAGAGCAACT
CAAATGGATATAAAGATGGAGGGGAGAGGAGATGCGGAGACCCAAAGGACAGAAATCAGGCAGGGGATGGT
TTAGGAGGTGACAGAGACCCACTCACAGATGCTATCTTGGAGGCATTAGGGGGGATCTTGGTCCATCC
TGGCTGGACCCCTGGCTAGTGCTCTCTGCTCCCTCTCTCCAGCCACTTTGCTGCTCTCTCTCCAAGTA
TATGTGCCAGGGGTGCTGCTGCTCATGAGCACCCCTGCTGCCAACATCAATGCCACTACGCACACACC
ACCGCCTCCACCAACGTGTCTGCTCCGACCGCTTCGCGCCTCCAACTTTGGGGTCAGTCTTGGGGACT
GGGATTGGAGAATTAGGGAGAGCCCACTTTATGCCGCTCAGATCTGATGTGACTTCTGGGTCCCCAGTCT
TAGACCTGATTGCTGTGTGACTTTCCACCACTCACTTCCCGTCTCTGAGCCTCCATTTATTTCTCTGTAG
AATGCTATAGAATGGAGGTGCGGCGCAGTGGCTCATGCCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCT
GGAGAATCACTTGGGCGAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACACGGTGAAACCCGTCTCTCTAAAA
ATCCAAAAGAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGCTGTGCTGTAGTCCCAGCCACTTGGGAGGCTGAGGCAG
GAGAATTGCTTGGCCTAGGAGTGGAGGTTGCACTGAGCTGAGACTGCGCCACTACACTCCAGCCTGGG
CAACAGAGCAAGACTCTGTCTCAAAACAAAAAATAATGCCATAGAATGGAATGGACATTTAGAGGT
GGTGGATGAGGTATACTTACTGTACAGTAGGCCTCAGCCACTATGGCGCCATGTCTGCCTCCATCCA

10

20

30

40

【0 2 8 5】

50

【化 4 6 - 1 4】

TCCTCCCTCCTCCCTTTCCTCCTCAGAAAGAGCGCTTCGTGAAACTCCTGGACCAGCTGCATAACTCCCT
GCGGATTGACCTCTCCATGTACCGGTTAGGAAGTGTGTGCATGAGAATTTGCTCACCCACGCACATGTG
TGTGCTGGAGGGGAAAGCTACAGCAGGTGTGTGCATGGGAGGACCATCTTCGCATGTACGATGTGTT
CCTCCAGCATGTGTGCACCTGCATGGGCACCTGCGGTAAATGTGCTTGGTGCATCCAAGCAGATCCCC
AGTTGCTTCGAGGTGCTCTAATCAACCCCGAGCCTGAAACCGGGGAGCCTTTGTATCCCCCTGAAAAGCA
GTCTCCCATCTCCCCACGCTTCTTCCATAACCCACATCTCTTCCGTCTCCACAGAATAACTTCCC
AGCCAGCAGCCCGGAGAGACTCCAGGACCTCAAATCCACTGTGGACCTTCTCACCAGCATCACCTTCTTT
CGGATGAAGGTAGGAAAGGATCCAGTTGCCTTTGCTCTCCAAGGAGGTTCTCTAGGATCCCCAGCTCCC
AGGACAAAGTGACATTCTCCTGGAGAGTGGCAGCCTTTCTCAGTAACCTTTTCTTTTATACCACTTCTCAT
TTCCTTAAACCCAAAATGACTCGCAGTCACTTCTGGGGACCTCCTGTCCAGCTGTGGCCGCTATGCC
TCTCTCCCTCCCTTCAGGTACAAGAACTCCAGAGCCCGCCCGAGCCAGGTGGTAAAGGACTGTGT
GAAAGCCTGCCTTAATCTACCTACGAGTACATCTTCAATAACTGCCATGAAGTGTACAGCCGGGAGTAC
CAGACAGACCCGGTGAGACTCCAGATGGGTGAGAAGGAACAGTGATGCCAAGTAGACACAGGCTTCAGT
CCCAGCCCTGCCCTTCCCAGGGGATTAACCTCTCTGAACCTCAGTATCTTCTCTATAAAATGGGGTCT
ATTAACCCACATCTCAGGATTAAGGAGAAGTTCATGAGCTGTAAGTTAGATAAAATATAGTCGGCAC
TCAGTACATTTGTTGCGTAGTTGAGTTTGGCATAAAAAAAATTTTTTTTTTTTGGATAAAAGTTTTCAC
TCTTGCTTCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCAGGTTTAAA
TGATTCTCCTGCCTCAGACTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGTGCCACCCACACCTAGTTAATTTTT
TGTATTTTGTAGTAAAGCGGTTTCCAGTGTGGCAGGCTGGTCTCGAAGTCTTGCCTGACCTCAGTGA
TCCACCTGCTCCGCTCCCAAAGTACTGAGATTATAGGCGTGAGCCACCCTCCAGCCTGGCATAAAA
ATTTATGTCTGGCATACAGTCACTGTTTCAAGTAAATGTTGAGTTGAATTTAATTTATTTATTTTGGAG
ATGGGGTCTTGTCTGTGTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGATGCAATCATGGCTCACTGCAGCCTCGACCTC
CCAGGCTCAAGTGATCTCCACCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGACTATAGGCACGCCACCACATGACA
GGCTAGTTTGTGATTTTGTGAGTGGAGTGGCATCTCACTATGTTGCCAGGCTGATCTCCTGGGCTCAAGC
GATCCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGCATGAGCCACCCTGTAAGGAGCTTATA
GCCTATTATGAGGGAAAGATGTACAACTGGAATTTACAAACAGGGATGGTTAGTATTGAGATAGTGGG
ATCTCAGGAGGCTGTGGGAGCTGGAGGCAGCCCTACCCAGGTTCTGATAGGATATAACACATAAGCTGT
GTTCAAGTTCAATTTGAATTTCAATCTGTTCCCTTACATTCAGTTGACTAGAGTTGGAATCAGTCTCACT
CATTTGAATTGAGTTGAGGTGAAGTGAATTTAGGCTATAAGGAGCTTATAGCCTATTATGAGGGAA
AGATGTACAACTGGAATTTACAAACAGGGATGGTTAGTATTGAGATAGTGGGATCTCAGGAGGCTGTG
GGAGCTGGAGGCAGCCCTACCCAGGTTCTGATAGGATATAACACATAAGCTGTGTTCAAGTTCAATTTGA
TTTCATTCCTGTTTGTATTTACATTCAGTTGAGTGGATGCAATCAGTCTCACTCTCATTTGAATTTGAGTTG
AGGTGAAGTGGATTAAATTAGATTGTTTAGTTCAACCATAATCAGTTTAGTTATATTTATTTCTATTTGG
TTGACTTAAGTTAAATTTGTTCTTGACGGCCAGGCACAGTGGCTCACGCCTGTAATCCAGCACTTTGAG
AGGCCGAGGTGGGTGGATCATGAGGTGAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACACAGTGAAACCCGCTCT
CTACTAAAAATACAAAAAATTAGCCGGCCGTGGTGGCGGGCACCTGTAGTCCAGTACTTGGGAGGCT
GAGGCAGGAGAAATGGTGTGAACCTGGGAGGCAGAGCTTGCAGTGAGCTGAGATCGCATCACTGCACTCCG
GCCTGGGTGACAGAGCGAGACTCCGTCTCAAAAAAATAAATTTGTTCTTGACAAATTAGTGAGCCA
GGCTGGGCTCAGTGGCTCACACCTGTAATGTCAGCACCTTAGGAGGCTGAGGCAGGAGGATCCCTTGAGG
CCAGGACCTCGAGACAGTTTGGGCAACATAGCGAGACCTATCTTTGCAAAATATACAAAAATAGCCA
GGTGTGGTGGCGCACCTGTAGTCTGGCTACTTTGGAGGCTGAGGTGGAAGGATCACTTGAGCCAGGAG
TTGAGTCTATGGTGAGCCATGATTGCACCACTGCGCTCCAGCCTGGGTGACAGAATGAGACTCTGTCTC
TTGAAAGAAAAAATAAATAGAGAGAAGAACAAGTTGTTGATTGCATTGAGTTTATTTAGGTACAA
ATTCATTCATTTCCATTTAGTTTCAATTTACATTCAGTCAAGTTGTTCTCAACTGGGTAAATTTGTTGA
GTTAGGATGAAGTGGTTGTTGGATTAGATGCAATTTGATTTCAGTTGAATTTGGGTGAATTTGGGCTAAT
TCAGCTGATTATATTCATTTCCATTGATTACAAAGGTGGGTTGAATTTGCCCTCGCTATGTTTCAAGTTGGG
TTTAGATAGGTAGAATCGGATTGGGTTGACTTGGGTAGAGTTGAGTTGAGTCCGATTATTTCCATTAT
TTGATTTTGGGTTGATGTTGATCTTGACAAAGTTGATTAGGTTCAATCCAACGGAATTCATTTGAGTTTAA
TTCAATCCAGTTAGGTTGAATTTGCACTCCATTCAGTGTGATTGGCCCAAGTTGAGTTCCATTGATTAAAC
TCAGAGGAAGAACTTACTTCCGTTAAGCTAAGTGGGCTTAATTTGCATTCAATTTCAATTTCCATTTGGTTT
AGTGGAGCTGGGTTTGTCAACTAAATTTGGTTTCATTTATTTCCATTCACTTTTAGAGTGGAGTCTAAA
AATCTTAAGCTTTATCAAGCTGCATTGACATGAGCTCTGTTTGGGCCAGTTTATGAGTTCAATTCCTCTC
TATATAGATTCTTACCTGAACCATACACATGATGATGGGATGCATTCCTCTAAAACCTCTTGTCTTCA
GTAATAAAGTACCGAGGCACCAACCTCTGGACCCCTATAACCGAGGTCTCCACTGTCCATTTTCAGGCC
AAGAAGGGGGAAGTTCTCCAGAGGAACAGGGGCCAGCATCAAGAACCTCGACTTCTGGTCCAAGCTGA
TTACCCCTCATAGTGTCCATCATTTGAGGAAGACAAGAATTCCTACACTCCCTGCCTCAACCAAGTGAAGTGT
GTATCTGTGTAGTTAATTTCTGGGTGTCTGTTGATGTATACAACTTTGTGCTTGTGTGTCAAGA
TGATTTTGTCTAATTACACAAATGTGCACCTGGGGGTAATTTGGGCTGATTATACCTGTGCAAAATTC
AAATATGGGTACAATTTGCAACATAAACATAAAATTTGTGTGTATGTTTCAATTCAGTGGTATAATCAGA
CATGTATTTTGTATGTATTCATTTGCATGCATAACTGTGTGTATATGTGTATAATTTTTTATGTGTAT
GTAGGTTAATTAATAATAGTGTGCTCAAGTATTACTATGTGCTACCTAATACATATCATACATTTAAA

10

20

30

40

【0 2 8 6】

50

【化 4 6 - 1 5】

TTGCATTATATCTTATATGTATGGATGTAAGTAATTTTGTATATTGTTGTGGTCAGTGGGTTTTGGGTTT
AATTTGTATATGTGTAAATCATTGAATGCAATTCAACGTACAATATTGTACAATATACAATATTGTGTA
TTGTGTATGAATATGGGCACAGTTTTCATTTGGGATTATATGTCTGTAGAATTTTCATCTGTGTAGC
TGAATGAGCTACTGTGTTCTATTTCTCTGCCAGATGAGTGCTAGAGAGGACTCTAGCTTTGGGGCGTTAA
CATATCCTGGTTAGGGAATTAAGATCAGGGATTGGATGGATTGAAGGTTGGTGGATGAATGGATGGAT
TAATAAACAGATGGGGTCAGGCACAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGGG
TGGATCATTTGAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGCTGGCCAACATGGTGAACCCCTATCTTTACTAAAAAT
ACAAAAATTGGCCACGCGCGGTGGCTCACCCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCGGAT
CATGAGGTCAGATGGAGACCATCCTGGCTAACATGGTGAAACCTTCTCTACTAAAAATACAAAAATTA
GCCGGGAGTGGTGGTGGGCGCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACC
CAGGAGGTGGAGCTTGGGAGGCGAGGCGGACTGCACCTCCAGCCTGGGCAACAGAGTGAGACTCC
GTCTCAAAAAAACAAGAAAAAACAACAAAAATTAACCGGGCGTGGTGGTACACGTCTGTAATCCCAGC
TAGTGGGAGACTGAGGCAGGAAATTTGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGTCGAGATTGGCC
CACTGCACCTCCAGCCTGGGGTGACAGAGCGAGACTCCGTCTCTAAATAAATAAGTAAATAACAGATGGAC
AGATAGATTGGTAGAAGGATGACTGTGGATAAAGGAACGGATGGGCGAGGTGTGGCAGCTCACGCTTG
TAATCCCAGCACTTTGGGAGGCGAGGCGGAGGATCACCTGAGGTCAAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCC
AACATGGCAAAACCCCATCTCTACTAAAAATATAAAAAATTAGCCGGGCATAGTGGCTCGCGCTCTGTAAT
CCCAGCTACTTTGGGAGGCTGAGGCACGAGAATCATTTGAGCCCGGCTGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAA
ATCGCACCACTGCACCTCCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGACTCCGTCTCTAAATAAAGGAAGTGA
TGGATGGGTGGACAGATGGATGGGTAAATGGATGGGTGGATAGCTGCATAAGTGAGTAAATAAATGGATA
GAGGGATGGATGGATAGGTGGATGGATGAATAGATAGATGGGTCAATTAATGGGTGGGTGGATAGTTGTA
TGAGTGGGCGAATGAATGGATGGAAGGACAGATAAATAGGTGGATGATGGAAGGATGGACGGATGGATGG
ATGAACAGATAGACGGGTAGGTGGCTGGATGGACAGTTGGATGAATGGGTGGAGGGATAGATGGATGAAC
AGGTAGATGAGTGGTGAATGAGTGGATGGATGAATGAGTGGATGAATGAGCAAAATGAATGGATGGAGGGATGG
ATGGATAGATGAATAGATAGATGGATAGGTGAACGGATGGGTGGATAGTTGCATAATAGGTGAATGAAT
GGAAAGAGGGATGGATGGATGGATGGGTGGATAGATGAATAGATAGATGGGTAGGTGGATGGATGGATAG
TTGGATGAATGGGTAGAGGGATAGATGGATGAACAGATAGATGGGTGGTGGTGGATGGATGAATAGTT
GGATGAATGAGTGAATGAGTGGATGGGTGGAGGGATGGATGGATAAATAGATAGATGGATAGGTGAATGAATGG
GTGGATAGTTGCATAAGTAGGTGAATGAATGGATAGAGGGATGGATGGATGGGTGGATGGATGAATAGAT
AGATGGGTAGGTGGAGGGATAGATAGTTGCATGAGTGGGTGAATGAATGATGAAGGGATGGTGGATGG
GTGGATAATGGGTGGATGGATGAATAGATAGATGGGTACATGGATGGGTGGACAGTTGCATGAGTGGGTG
AATGAATGGATGGAAGGATGGATGGATGAATGGATGGAGGAATAGATAAATGAGTTGTTGAATGTATGGGTGGA
TAGTTGCATGAGTGGATGAATGAATGAATGGAGGGACAAATGGATGAGTGGGTGGAGGCTCAAAGGGAAA
CAAAGCCTTAGTGCAGAGTCAGTCAGCAGTGGCTATGAGGGAACCTGAACCCAAATCCCTCTACCCTACC
CTACACTCCTCTGTGGGGCAGGGAAGGACAAAGCAGCCCATCCCATCTGCCTTCTGCCTGCCAAAGTTTTT
ATACTCCATGACTTTTCCAGGCTTTCAGGAGCTGAATGGGTAAATCAGCGCTGAAGTGATGTGG
AATCTGTTTCCCAAGACATGAAGTACGCCATGGAGGTTGAGTTTCCACCCAGTGTTCACCCAGCCTGG
CCACACCAGGTGGCTGTACCTCTGTGTCCCTCCAAGGCTGTGAGCACCTTATAATACCCTCATGCCTGA
GTTGGAAATCAGTGTGGCCAGAGTAGGCAGCCTCTCTGCCGAGACAGAGGGTGGCAGACCTTCCAGCT
GTGCCATCCTCTTTGTCCCTGGCCAGAGCACGACAAGCATCGTCTATGCAAGAGTGCCGACTACATGAAC
CTCCACTTCAAGGTGAAATGGCTCTACAATGAGTATGTGACGGAACCTCCCGCCTTCAAGGACCGCGTGC
CTGAGTACCCTCGGTAAGTCCCTGCCCCAGGCCAACCCAGCCAGAACTGTAGCACTGACAGCTAGAA
GGAAAGCCAGAGAGGAGACTGACCTACTTAGGGTTACCTGGGCATCAGGGGCATGGGTGGGGCTTGAAT
CCAGTGTTCTCCACTCTCAGCCATTGAGCAGTTGACTCCTACAGCCAGAAAAATTCAGTCAACAGCAACA
GGAACCATGTGACTTTCTCATTTTATCCTTTTGACAAATCTATGAGTTAAGGTGGGATCATTTTAAATCC
TATTTTGGCGAGGAGAAATGGAGAGTTAAAGATGCCAAATGGCCAGGCATGGTGGCACATGCCTGTAGC
CCCGGCAATCTGGGAGACTGAGGCAGGACTTGCTTGAGCCCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGAAAAGATA
GTCAGATCCCCTCTCTAAATTAATGAATGGGTCAGGCACAGTGGCTTGTGCTGTAATCCAGGACTTT
GGGAGGCCGAAGTGGGCAGATCACCTGAGGTGAGGAGTTGAGACCAGCATAGCCAATAGGGCGAAACCC
CAGCTCTACAAAAATACAAAAATTGGCCGGGCGCAGTGGCTCATGCCGTGAATCTCAGCACTTTGGGAGG
CCAAGGTGGGTGGATCACAGAGGTGAGGAGTTTGAGACCGGCTGGCCAACATGGTGAGACCTGTCTC
TACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCAGATGCTGTAATCCAGCTACTTGGGAGGCTGAG
GCATGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATTGCACCACTGGATTCCAGCT
GGGGCAACAAAGTGAGACTCCGTCTCAAAAACAAAGAAAAAATATCCGGGTGTGATGGCACACACCTG
TAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCCGAAGCAGGAGGATCGCTTGAATCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTAAGC
GGAAATCGTGTCACTGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGTGAGACTCCATTTCAAAAAATAAATAAATATA
AAAAATAAATGAATGAGTGAATAAATGCCACATTCTTGGCCACGGTGACTCCAGTACATGACAGACCC
GAGATTTGAACTCGGGACATCTGATTCCTGGGCTGTGTGTGGAGGATAGTACGGTGCCGCGGTTCTCTG
AGAATTGTGGTGTCTCTCTCTCTCCAGCAGCACAGGAGGATGGCTAGTCTTCTGTGTGTAAGAAACG
AAAGCTCTGGCTGGATGCGGTGGCTCATTCCTGTAATCCCAACATTTTGGGAGGCCAAGGTGGGAGGATC
ACTTGAGGCCAGGAGTTCAAGGCTGCCTGGGCAACACAGGGAATCCTGTCTCTACAAAGAAGACAAAA

10

20

30

40

【0 2 8 7】

50

[illegible]

40

50

[illegible]

[illegible]

40

50

CGAGTCAACATCATTTGGCCCCAGCTCAGCGACAGAAACGCAAGTTTGGCACC AAAACCAAGACAAAT
AGCTGGGCTCCCAAGTACATAGAGACTTCCAGTTGTGAGTTTGGGATGCTTTGAAGAGCATGGGGGCAA
GGGAGGGGGCATCCGCCAGGTTGAACCCAAAGCCAGTCAGCAGGAGGTATCTGGAATCTGGCCCGGGG
ATGGAGGGGGCCACATTTAGTTGGGGGTGCTGGAAGGGAGACCCCTTAGTAGTGCAGGAATGACATCA
GGGAGGGGACACGAGGATGGAGGTCACTTTGGGGGCTGCCAGATCCAAGGGGAGGCAATGAGTAGAGTG
GGTTAATCTTCATGATGAAGACTTGCAGAGGGGAGGGAAGTCTGGGCAGGAAGTGCATGGTGGGCAGGGC
CATTGCTGGGGCTGGAGACTCTGTCTGGTGAAGGAATGAGGGTGGCAGTGCATGACGCTTATGAGCGGGGG
GCTGAGGGACCTGGGACAGGACTGAGGTTGCATGGGGTGGGACTCTGGAGTCTACATTTAGGCTCTTG
TCAGGACCGTTGGGGCAGCCCATCTGGAGGAGTCCGCTCTGGGACAGGAGTGGAGTGTAGATGGATCCC
AGGCTTTGGGGGTGGGTGTCACTGGGGTGGAGGTGGGGTCACATTTGATGGAGGCTCTTGGAGTTGGGAG
TGGGCTTAGGCTCGGGGTATCAGGATAGGTTAGAGGACTCTGATGATGTGGACAGCATAAAAAAGTCT
GCTCTGGCCGAGTGTGGTGGCTCACACCTGTCTATCCAGCACTCTGGAGCGCCGAGGCAGACAGATACC
TGAGGTGAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAAA
AAAAAAAATATAGCCGGGTGTGGTGGCCGACGCCCTGTGATCCAGACTCTCGGGATGCTGAGGCAGAG
AATCGTTGAGTCCGGGAGGCGGAGGTCGAGTCAGCCAGATCGAGCCATTTGCACTCCAGCCTGGGCAA
CAAAGCGAAACTCACCTCAAAAATAAAAAAAGTCTGCTCTGGCCGAGCATGGTGGCTCAGCCTGT
AAGCTCAACACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGCAGATAACTTGAGGCCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCA
ACATGGTGAATCCCATCTCTATTAAAAATATAAAATATGGCTGGGTGTGGTGGCTCAGACCTGTAAATCC
CAGCAGTTTTGGGAGCCAAAGGCGGGCAGATCAGGAGTCAGGAGTCGAGACCATCTGGCTTAACACGGT
GAAACCCCGTCTCTATAAAAAATACAAAACCTAGCCAGGCGTGGTGGCGGGCGCTGTAGTCCCGACTAC
TCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCGGGAGGCAGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATCGCACCA
CTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGCAAGACTCCGCTCTAAAAGAAATATATATTTATATAATTTATATATA
AATATGTATTTATATATATATATATAATAATATGATTTATATTTATATTTATATATATATATATAATA
TATATCATATAAATATATTTTATATATATATAATAATATATATATATATATATATATATATAATATA
ATATTTATATATATATAATAATATATATAGTATATATTTATATAGTATAAATAAAATATATATAGTATA
TATTTATATATATAAAGCTATATATATTTATATATTTCTATATATATATATTTATATATATATAGTATA
TACAAAAAATATAGCTGTGTGTGGTGGCGCGCTGTAATCCCACTACGCGGAGGCTGAGACAGGA
GAATCGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGCTGCAATGACCAAGATGGCGCTAGCTGCAGTCCAGCTGGGCT
ACAGAGTGAGACTCAAAAAATAAAAAATACAGAAATAGCCGGGTGTGGTGGCAGGCGCTGTAAATCCC
AGCTACTCCAGAGGGTGGAGGGTACAGAAATCGTTGAACCCAGGAGGCACAGGTTGCAGTGAGCCATGA
TTGTACCACGGCATCCAGCCTGGCGACAGAGCAAGACTCTGCTCTAAAAAATAAAAAAATAAAAAAT
CTGTTTCAGGGGGTAGATGGATGGTGGTGGTGGTAGCAAGGGTAGAGTTGGGGTCACTCCGGGGTAGATCCT
GGGTGAGTGTGAGCCTCAGAGGCACTGGGGCAGGGCAATGTTGTTGGATGTTCTTAGGAGACAGAAGT
GCAGAGAAGAGTAGTCCAGCTACCTGGGAGGCTGGGGCAGGAAGATGCTTGAGCTCAGGAGTTTAAAG
CTGCAATGAGCTATGATTTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGAGCCAGCATAGCGAGACCTGTCTTTAA
AAAAAATAAACTATGGGCCAGCGCGCTGGCTGAGCTGTGAATTCACACATTTGGGAGGCGCAAGC
AGTGGATCACTCAGGTTAGGAGTTCGAGACACAGCGTGGCCAAACATGGTGAGACCCCCCCCCGCCAC
CCCATCTGTACTAAAAACAAAAAATACGCCCGGTGTGGTGGTGCATGCCTGAATCCAGCTACTTAG
GAGGCTGAGGCAGAGAAGATCGTTTGAACCCGGGAGCAGAGGTTGCAGTGAGCCCGGATGTGCCACTGC
ACTCCAGCTTGGGTGAGCAGAGGAGATGCCACTCAAAAAATAAAATAAATAAAAAATAAAATGCA
ACAGGGGTAAAGGTAAATCAGAGTGTGTTAGCTGGTATTATCTAGGGGGCCTGGGAGCTCTTATGGGACA
AGATTGAAGCAGGTTTCATGTCTGTGCAGCAGAGGCTCTTGTTGCAGAGGTTTGGGGCGATTGGCCCC
TTAGGGGCTACTCAGGAGGAGGAAGCATGGTCTAGTGGAGGTCAGATGTCAAGCAGGGTGGGCCGGAGT
ACTTCAGGATAGAGGTACAACTGGGAGGTGGACAGAGGGAGAAGTCTGGGGCTGACCTGTAGGAGGG
GCTCTTATCCAGCTGGCGTCAGGGCAGCTCACTGGGACTGTCTTAGGGCAGGAGACACAGGTGAGGGGCAT
GCGGGAGGCGGTCTCACCATGGTGAGGCACAGGGCAGGCTCATCTCGAGGGCATCTTGAAGTAAAG
AGGGGTGGGCTGGGGGTCTGGGGGCTGGGGAAGGGCCAGCTCGTGGGTCTAGAGGAGAGCTGGTTAA
AGAGCTTCTGGGTGGGACATTAGGGGACAGGCGCTGCGGCGAGGCTGAGCCGGCAGAGGCACAGCG
CGGTTATCTCAGGGTGGGAGCATGGCCTTGCAAGGCGGTGTCTGAGGGCGGGAGCTGGATGTAAACATA
TGCAGTCAATTTTTCGGTGGGTGGAAAAATGGGAAGAACAGCGCTGGGCGTGGCCAGCTCGGGGTCACT
GCTGTGGGCGCGGCCAAGCAGCAGGCTGTAGGTTCAAGTAAACGGGAGGGCGGGGCTAGCGTAGCGCTGG
GAGTGCAGAGTGTGGGACCCCGTGTGGCGTGGCCCAATCGGTTGGGACGGGCGGCTGGGCG
GGCATCAGAGTAGGTTGTGGCCTGTCTCAGGTTCCGCCCTCCCCACGAGCAGCTGAGCGCCGACGCGG
GTCCGAGTGTATGAGCTCAGGTTGTGGTCAAGGACTACTGCTTCCGCGCGGAGGACCGCAGCTGGTGG
GCTGGCGCTGTCTGAGCTCGGTGAGCTGGCCAGCGCGGAGCGCGCGCTGCTGGCTGCCGCTCGGCCG
CGCATCCACATGCAGACAGCGGCTCAGGCTGCTGCGAATCTCTGCAGCAGCAGCAACGAGAGGTGG
CCAAGGAGTTCTGTAGCTCAAGTCGAGCAGCGCTCCGCCAGGAGGGCGGTGCGCGGCTGCCGCTTA
GCGCGGGCGGTGCGCCGAGCGGCACTGCGCCTGCGCGGAGGGCGCTGGGCGGGGAGGACGGGCTTGGC
CCTTGGTGGGACTTCCCCAGGGGCGGGGCTCGGGGGGCTCCAGGCCAAGGTTGGGCTGCGCTTACGCCCT
TGACTCAGCTTTTCCCTTTTGGGGAATTAGGAATGGAGGATGCCCGCCCTCTCGGAGGGCCACGCCAAG
GGCGCAGCAGGAAGGAGGACCATCCCAACTTGAGGCCAGCGCCCGACGACTAGGGGGCATTTTGA

【化 4 6 - 2 2】

CTGGGATGGGGGAAACCTCGTCCCTATGGAGGAGGCCACATCCCGGGGCTCTGGTACCGGGAGGCACCAC
CTCATGTCCCTGGAAAAGCCATAAGATGGGACCCAGACCCCTGGGACCCAGACCAATTGCCAAGTATG
GAAATCTCAGCTCCCTCGAGGGGGGGCCCTGGGCAAGGGGTAGGGCTCTCTGGAGCGCCCTCTAGGTGG
CCTGGGGACTGGAGGGACCAGGATGCTGTTGGAGGGCCCCGGAATACCGGAGTCCCTTTAGATATTTGT
GCAAAAAATAAATGGGGGGAGGGGGAGGATGGGATTTCAAAAGCACATGCGCCCTTGGGCGCCCAAAAC
CTGGGGGGCGAGGGGACGGCTCTGGTTCCCAACGCTGCCCCFACTTCCCTTTGGGAGTTTGCCTCTCCCT
CTCCCCCAACAAACCCAGTCTCATATCATAGAGTTCAACACACCCATTTGACAGATGGCAAACTGAGG
CTTAAAGAGCTGCTTGAGACTTGCCCAAGGTTCCAGGTGCCATACCCCTCTGTCCCCCTCCCTTAGGCCTG
TGTGCCCATGGAAGGGTGGGCTGAGATCGGGATGACCTGACACAGCTCCCTATTGCTGCTAATCCCCC
TCGGCCTCCTCCAAGGGGTGGGAATTCAGGGCCAAGACCCCTACTTCGCTTTCCCTCTCCGGCTGCCAA
GAGGACCTTTGCCCTCAGCCCTTCTCCTGGGATCTCCATGGGGGATGCCATGAGGGCCTCCACCACA
AAAGAGAATTTGGGATCCCCTGGTCCCAGGTTTCTCCATCCCTTCTCCTTTTCCAGAATTTTCCAAATA
GGAAAGAACAGAGGAGACCAGAACTCTAGGGGGGAGAAAGAGAATGAGAGAAAGAGAATGAGAGAGAG
AGAAACACAAACACAGTGACACAGTGAGAGCTTAGTCTCCAAGAGCCTATTCAATTGATTCAAACACCCAA
GCCACAGGATACCTCAGATGCCCTCTTGGCAGCTGGAAGCTCTTTCTCCAATGAGCAAAGTTACAGTGA
CCTGGCTGGAGTTTACCTGGTGACATAGGACCTTAGGGGAAAGTTGAGCGTGGACTACACTTGCTCTGGG
ATCTGCTTTTCCACATGTGTGTATGGCAGCCTTTTTCTGCTGGATTGGGAAGGACAAGATTTTGTCTGTG
CTAGGGAGAAATGAAAACGGGGTGAGCTGAGTAGCTGGGTTTCTGGAGGATAGAATCAGATGGGGAGG
CTTTCGAGGTGAAGATGAGAGGGGAACCACTTACTAGAGAGAAAAGAGCTCCAGGCCTGGGGAAACAGCA
CGTCGGAAGGCCAGGAGAGAGAAGAACTGTGAACAACAGAGAAGGGTGGCAGGCTGGAGCTGAGCCAGCA
AGGGGGATCGTGAGGAGCCTTGGGGTTGGGGAGATCTGCAGAAGCATCAGACCAGGCAGGGCCTCGTACG
CAGTCTTGAGGAGTTTACTTTTATTCTAAGACAGTTGGGGAGCTCCAGGAGCTGTTTTAAGTTGGGGAG
AGACTGGATTCAGCCTGCAAAAGCTGTTTGTGAAGACTAAACAGTGGAGAGAGTGGAGGTGCTTT
GGGGACACTGAAATGGATTCTGGAAAGATTCTGAAGGCTGTGTTGAAAAGACACCTATAGCTGTGGGA
CATGACTATAATCCCAGCATTTGGGGAGACCGAGGCTGGCAGATCACTTAAGGTGAGGAGTTTGAGACCA
GCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCATCTCTGTAAAAATACAAAAATAGCTGGGTGCAGTGGTGATGCT
CTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGCGGGAGAATTGTTTGAACCTGGAGGCAGAGGTTGTAGTG
AGTCTGATCACACAAGTGCAGCTCGCCTGAGGCAACAGAACATACTCCATTCCCTCCCTCTACCCCA
CCAAAAAATAAATCCTGCCCTTAGATGAGCTCTAGGGCTGCTGAGTACAGTTGCTCCAGTTGCAC
AGTGCCCAAGGGTTTGGCATTTGCTAAGAGGCCACGTGCAATCCTAGATATTGAGTGTGTATGTTTGT
GACGTTGGTTTTCCGACATGTGAATGGCCCAAGTGTCTGGAAGAAGTGGCGCCACTTTCTAATTTGCTTG
GAGATGTTGCATGTCCCTTAAATTCAGACAGGTGCAAGTAACTGGAGGTTCTGAACCAAGAGTTAAATG
CAAATCTCATAAGGTTTGGGAAGTTGTAGCCAGGGATAAGCTTATGTGACTGTTATATGGACTGAGGA
GCAGATGTGAATTTGCAACCATGACATGGCTGAGGGTAGGGGTGGGTGGATGATGATTCAGGGTTGTA
ACCCATAGAGCCCAAGGGGAAGTGATCTGTGACCTGGGGTGGGGTGATCTGGAAGATTTTGGATGGC
TGGAAAGAAATGGGGAAGTGCAGCTCGCCTGAGAGAGCCAAAGTTATTTCCAAAGATTCTTAGGAGTCT
TTCTGTTCAAGACCTCCGTGTGTGTGTGTGTGTTTAGGGTTCCCCAGCAATGGCCAGGCATGTGAAG
GAAACAAGCTTCTTCAGGGAATATTTGTTGAATGAGTTTCTGACTCCAGGCTAGAACTGTTTTTGCA
ATTTCCACCCTCTTTCTTCCCCAGAGAATCCTATTCTGCTCTTCAAAACCCATCACGGAAACCCCTC
TTGGAGAAACCCCTCTTCCCTCCCTCAGCACTTCCAGCCACCGTCTCTCTCCAGTCCAGCCTGAT
GCCATGGGACTGGGGTTTCTCTGTCCAGCTCTGTTTCTCCAGACTGGGGTCTGAGGACTCTCAGGACC
CCCAACTTTACCTAGCACAGGCTGGGCAAGTGGGTGACAGGGAGTCTACGCCCTAGTGAATATATGTAT
TGGGGCAGGGTCAAGTGTGAGAAACACATCCGCATGCATGTCTGTCCATGTCTGTCCGTACCAACCTTCC
CCTTCCACACGGACCTGGGCACATAGGAGGTGTCTGAGCCTGACACATGGGACAGAGAGTGGACATGGCT
GAGACACGGACAGAGAAAGACAAGGAGTCCAGGGGGCTGAAAGCCTTTTGAATCAGGAAGTTCTGTGA
TTGGCAGAACAAAGCCAGAGAGGAGCAGGGCTTCTCAACGCCACCCAGCAAGTGACACAGAGCCCG
GCCTTGGATGACACCTCCAGGGTTCTGAACCTTGGACCTCGCTTTATGCAAGGAGCTGGCCCCACATTT
CATGAATCGGGGAAACAGCACAGAAGGTTGGCCTGTGGCAGGGCAAGGGTTAAAGGGGTGACATTGAGG
GATGCCCTCAGAGTCAAAGTCCCTGACCAAGAGGAATAGAGTAGAAAACACAGAGACAGAGGGTGAGATC
ACGCCCCGATGAGGACGGAGAGAGACAGAGATGGAGAGAGACATAGAGGTGGAAATATACAGAGAAAGAT
AAATGACAGACCAAGGCAGGGAGTGTGGGGGAAGTAAAGAGGGTGTCTGAAGAAAGAAGGATCTGTT
CACTCTTACAGTCTGTCTCGAATGATTTGCATAAATGAGGAGGTGCCTGTCCACACCCCAATTCCT
CTCTCAGGCCCCAGAGCCTGAGACCTCACCATGCCCCATCAGAGATGCAAAAACTAAACACCCAACTA
GAAATCCTTGGGACCTCTCTCGGCTGGGATCTCAGAGCCTTTCTGTCCCTACCCCTACCCCATGTGTCTG
TCGATTTTGCAGATGGGGACAACCTGGGGCCTCCCGAACTCTGCCACCCTGGGGGAAGTTGGGGGAGGGC
CTTAGTCCCGGATCACAAACCCGCTCTGCTCCCAAGATCCTTTCCTAAGAATCGTTGAGGACCAAGTTG
TCTTTGCTGACACGTGTTGCTTTTCTCTTGTGCTTTTATTGTTTTCAGAGAAAAATCAAGTTGACTGTGTC
AAGTAACACCCCCACCCCTTACCCCGTCCAGCCATAGTGGCTCTCTGGAGACACAGGTCACAGGCGGAGG
GTCCCTTGATCATCCCCAACACACAGCCAGGGGGACTTGACCCCTGTCCACCCCTGTCTGTGCTCCCT
CAGACCCCCACAAACCGCCAAAGCAGTCCGGGGAGGCTTCCCTCCACACAACCTCTTAGCATGTGATTGC
AGATGTGAATCAAACGTTGTTTGTGTTTTGTTTTGATTCTACCCGCTCGGTCCAGTGTCTGCA

10

20

30

40

【0 2 9 4】

50

【化 4 6 - 2 3】

CAGACGCCCTTCATTTCTCTGTAAATATGTGACTTGGAAACAAATGTTTAACACAAACGAGAAGTGGTCATG
AATGCATGGTGTGAGATGTTTTGCACTATTCTGACTTTTTGGTCTCTGTAAAAATATTTTATTAACAGC
AGACATTAATAAAGAAAAACACACACAGCCTTGGACACGTGGTTGCCTCCTTGCATTCTTTATC
AGCAAAAAACAAAAACAAAAACCTCACGTACGATTAGCACCTACTAGGTAGGCGCAGACTCAGTAGAAC
ACACTGCTTGCCCATGAACGCGGCTCATCCGCAACTGGAGTCATCCCCATTTTACAGAGAAGGAACTGA
AGTACAGAGAGACAAGATCTTGCTCAGATCACATAGCCAGGAAGAGATGGAGCTGGGACTTGAACCTCAGA
ACATTTGCAACCATTGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTGAGATGAAGTCTCTGTTGCCAGGCTGGAATGCAGT
GGTGCAATCTCAGCTCACTGCAATCTCCACCTCCAGATTCAAGCGATTCTCCTGCCTTAGCCTCCTGAG
TAGCTGGGATTACAGGCGCCCGCCACCTTGCTGGCTAATTTTTGTATTTTAGTAGAGATAGGATTTC
CCATGTTGGCCAGGCTGGTCGCGAACCCCTGACCTCAGGTGATCCACTCCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTG
GGATTACAGGCGTGAGCCACCGCACCCGGCCATCTGTTGCCCTTAAGGAAGTTAAGATACAAACACTAGG
AATACATGCCCTTAATTCACCCACACCCCATGCTTGTGTTGGTTTTGTTGGGTTTTTGGGATCTTCTT
GTTTGTGTTTTTTGAGACAGGGTCTTGCTCTGTCAACCCAGGATGGAGTTCACTGTCACAATCTCAACTC
ACTGCATCCTCAACCTCCAGGCTCAGGTGATCCTCCACCTCAGCCTCCTGAGTAGTGTGCACCACCAC
ACCTGGCTAATTTGTGTATTTTTTGTAGTGATAGGATGTCGCCATGTTGCCCAGACTGCTCTCGAATCC
TCACTTTGGGCAATCCTCTCTCCTCAGCCCTCCAAAGTGTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGTGCCTG
GCCATGTCCTGTTTTAAATGTAGCAGCTGGGGCCAGGCGCAGTGGCTCACGCTGTAAATCCAGCACTTTA
GGAGGCCGAGGCGGTTGGATCACGAGGTGAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACACGGTGAAACCCCGT
CTCTACTAAAAGTACCAAAAATTAGCCGGGCACGGTGGCAGGCACCTGTAGTTCCAGCTACTCGGGAGGC
TGAGGCAGGAGAATGGTGTGAACTGGGGAGGCGGAGCTTGCACTGAGCCAAGATCACGCCACTGCATTCC
AGCCTGGGTGACGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAGAAAAAAGTAGCAGCTGGGAATCTC
ATTTTCATAAACTCAGATGTGTGAGGAATGAACTCCATTTTCCAACAGCTGAATTTAATTTCTGTTTTGA
GTCTCCATCCCAGGGAAGCAGAAATGGAATCTCATTACAGCCAGTTTCCTCGGTAAATCCGAAATTC
CCCTCCTTATGTCTGGGGTTATTTCTACATTTGAGCGGACAGGACGGGAGCTGCGGGATCCACCACCAGG
AGTGGGTTCACTGAGTGCTTTTTGTTGCAAGTAACAGACAGCAGGACTAAAAGTGGGGCCAGAAAGTGGC
TTACACCAGGAGTTATCCAGCACGCAGCAATCCGCTCCTGGGGGACTTTTCTCCTTTGAGAAACTTGCA
CGTGGGGGTGTGGTATCTTCTCAAAGAATAGCATATAGCTGGGAAAAGGGGACAAACCGCAGCTGTCTGC
ATGATGCTGTCAGAGGCAGCCTGCAGGTCTTGAGTGCCCTGCTCATTAGCTGTTTCTGTACCCAAGTG
CATAGGCTACGCACTGTGACTGATGTGGATCTATTTGCCCCCTCGCTACAAAAGGGTCTCAAGTCTTGTC
TTCAGTGTTGGGACCCATCGTGTTACCAATGGGGCTTGGGGACTGAGGCTCAAGACTGCTTGCTGGGAA
ATGTAACCCCTTTGTTCTGGACAGGTAGAAGGAGAGGAATGGTCATCCAGGCCTAATGTAAAGTTTCT
GCAACCC

(配列番号 5064(供給源:NCBI 参照配列:NG_052872.1))。

【0 2 9 5】

様々な実施形態では、UNC13A 転写物は、UNC13A プレ mRNA 転写物である。
様々な実施形態では、UNC13A プレ mRNA 転写物は、配列番号 5065 として与えられる配列を含む。NCBI 参照配列 NC_000019.10 参照 GRCh38.p13 プライマリーアセンブリーは配列番号 5065 である。

【0 2 9 6】

クリプティックエクソンを有する UNC13A 転写物

一部の実施形態では、UNC13A AON は、クリプティックエクソン配列を含む UNC13A 転写物のある領域を標的とし、この UNC13A mRNA 転写物は配列番号 5206 として与えられる配列を含む。

【0 2 9 7】

10

20

30

40

50

【化 4 7】

TTCTGCCACCATGGGAGAGAAAGTGT CATGGAGAGTGCAAGGGGTGCGCG
 GGGGT CAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACATCATCCATCTGCCTG
 TTTATTCATTAATTCATTCATCTACTCTTTTATCCATCCACACCCACC
 CATCTAACTACCCCAAATTTACCCATCCACTCTTCCAACCTTTCAGTAA
 TTCAACCACACATCCATCCATCCATCCATTCATCCATCCCATACATTGAT
 CCGCAACTTAATCCACCTACCCAATCATTCAATCTTTTCATACAACCAACC
 ATCCATCCACCCATCAATTTATCCAACCATCCATTTTTCTGTCTGTCCACC
 AGCCACTCACAACCATCCATCTAAATATTCAGAAATTATGAACCCAATTA
 TCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTCATCCACCCACC
 CATTTCATCCATTTGTCCATCTGCCTATCATCCATCCATCCATCCATCCA
 TCTACCTATCTACCCATCTGACTATCAACAAATTACCTATCTACTCAAT
 CTTCTTTCTAATAACTCAACCACACTTCCATCCATCCCATCCAATACAAC
 TTAATCTGCTCATCCAACATTTTCATCTATCCACCCAGTCAATCATCTATC
 CAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATTTCATCTAT
 ACTCATCCATCATCTAACAATTACCCCAAATTCACCCATCCATACATCT
 ATACTTTCAATAGTTCAATCATATATCCATCCATCTGTCCATCCATCCAT
 CATCCATCTAGCCACGAATCTACCCACCAACTCATCCATCTATCCATCCA
 TGTACTCACCATCTCTCCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTC
 ATCTGTTCAATCATTTCATTTCATTACCAGCATTTATTCAACAACTAGTT
 CCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACAT
 ACCCAGACACAAACGGCCCAATCCTGAGTGTTAGGGCTGGAATAGAAGG
 AAGAACCTGATGATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCT
 TCCCAGAGGAGGTGACCCCTGAATCTGGACTTTTGATGGATAGGGAGGAGTT
 TTCCAGGTAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAG
 TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTG
 AGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAATGACCCTCAC

10

20

(配列番号 5206) ここで、下線=TDP43 結合部位。

【0 2 9 8】

一部の実施形態では、UNC13A mRNA 転写物内のクリプティックエクソン配列は、配列番号 5207 として与えられる。

【0 2 9 9】

【化 4 8】

CCATCTCTCCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCA
 ATCATTCATTTCATTACCAGCATTTATTCAACAACTAGTTCTGGGGAT
 AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGACATACCCAGACA
 CAAACGGCCCAATCCTGAGTGTTAGGG

30

(配列番号 5207)

【0 3 0 0】

一部の実施形態では、UNC13A mRNA 転写物内のクリプティックエクソン配列は、配列番号 5208 として与えられる。

【0 3 0 1】

【化 4 9】

CCATCTCTCCATCCATCCTTTTATCTACTCATCACTCATTTCATCTGTTCA
 ATCATTCATTTCATTACCAGCATTTATTCAACAACTAGTTCTGGGGAT
 AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG

40

(配列番号 5208)

【0 3 0 2】

UNC13A 転写物の領域を標的とする UNC13A オリゴヌクレオチド

様々な実施形態では、本明細書に開示される UNC13A AON は、配列番号 5057 ~ 5065 または配列番号 5206 ~ 5208 のいずれか 1 つに対して少なくとも 90 % (例えば、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 %) 同一性を共有する配列を含む UNC13A 転写物 (例えば

50

、1つのUNC13A転写物)の特定の領域に対して相補的である。一部の実施形態では、UNC13A AONは、配列番号5057~5065または配列番号5206~5208のいずれか1つに対して少なくとも90% (例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%) 同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物の特定の領域に対して相補的である配列を含む。一部の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A転写物の特定の領域に対して少なくとも85%相補的である配列を含む。一部の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A転写物の特定の領域に対して少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または少なくとも100%相補的である配列を含む。一部の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A転写物の特定の領域に対して90~99%相補的である配列を含む。一部の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A転写物の特定の領域に対して90~95%相補的である配列を含む。一部の実施形態では、UNC13A AONは、UNC13A転写物の特定の領域に対して95~99%相補的である配列を含む。

10

【0303】

一部の実施形態では、UNC13A AON (例えば、UNC13A AON) は、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを有する。一部の実施形態では、UNC13A AONは、最大で6、5、4、3または2連結ヌクレオシドを有するセグメントを有する。UNC13A AONのセグメントは、スパーサーを介してUNC13A AONの他のセグメントから分離され得る。UNC13A AONのセグメントは、配列番号5057~5063のいずれか1つに対して少なくとも90% (例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%) 同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物 (例えば、1つのUNC13A転写物)、または配列番号5064もしくは5065または配列番号5206~5208から転写されたUNC13AプレmRNA転写物の特定の領域に対して相補的である。

20

【0304】

UNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーション

様々な実施形態では、UNC13A AONは異なるバリエーションを含み、以下でUNC13A AONバリエーションと称される。UNC13A AONバリエーションは、5~100核酸塩基の長さ、例えば、10~40核酸塩基の長さ、例えば、14~40核酸塩基の長さ、10~30核酸塩基の長さ、例えば、14~30核酸塩基の長さ、例えば、16~28核酸塩基の長さ、例えば、19~23核酸塩基の長さ、例えば、21~23核酸塩基の長さ、例えば、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30核酸塩基の長さのオリゴヌクレオチド配列であり得る。UNC13A AONバリエーションは、UNC13AプレmRNA配列またはUNC13A遺伝子配列の一部に対して相補的なオリゴヌクレオチド配列であってもよい。

30

【0305】

様々な実施形態では、UNC13A AONバリエーションは、配列番号1~1264のいずれか1つから選択される核酸塩基配列を含む、対応するUNC13A親オリゴヌクレオチドの修飾バージョンを表す。一部の実施形態では、UNC13A AONバリエーションは、配列番号1~1264のいずれか1つから選択されるUNC13A AONの核酸塩基配列の短縮バージョンを表す核酸塩基配列を含む。一例として、UNC13A親オリゴヌクレオチドが25mer (例えば、25オリゴヌクレオチド単位の長さ) を含む場合、バリエーション (例えば、UNC13Aバリエーション) は、25merのUNC13A親オリゴヌクレオチドのより短いバージョン (例えば、15mer、16mer、17mer、18mer、19mer、20mer、21mer、または23mer) を含む得る。一実施形態では、UNC13A AONバリエーションの核酸塩基配列は、UNC13A親オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列の3'末端および5'末端の一方または両方から1、2、3、4

40

50

30

40

50

から1つのオリゴヌクレオチド単位が除去された18merを含み得る。一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端または5'末端のいずれかから7つのオリゴヌクレオチド単位が除去された18merを含み得る。

【0307】

一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端から2つのオリゴヌクレオチド単位が除去され、かつUNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの5'末端から6つのオリゴヌクレオチド単位が除去された17merを含み得る。一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端から6つのオリゴヌクレオチド単位が除去され、かつUNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの5'末端から2つのオリゴヌクレオチド単位が除去された17merを含み得る。一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端または5'末端のいずれかから8つのオリゴヌクレオチド単位が除去された17merを含み得る。

10

【0308】

一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端から2つのオリゴヌクレオチド単位が除去され、かつUNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの5'末端から7つのオリゴヌクレオチド単位が除去された16merを含み得る。一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端から7つのオリゴヌクレオチド単位が除去され、かつUNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの5'末端から2つのオリゴヌクレオチド単位が除去された16merを含み得る。一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端または5'末端のいずれかから9つのオリゴヌクレオチド単位が除去された16merを含み得る。

20

【0309】

一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端から2つのオリゴヌクレオチド単位が除去され、かつUNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの5'末端から8つのオリゴヌクレオチド単位が除去された15merを含み得る。一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端から8つのオリゴヌクレオチド単位が除去され、かつUNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの5'末端から2つのオリゴヌクレオチド単位が除去された15merを含み得る。一実施形態では、対応するUNC13A AONバリエーションは、UNC13A親オリゴヌクレオチドに含まれる25merの3'末端または5'末端のいずれかから10個のオリゴヌクレオチド単位が除去された15merを含み得る。UNC13A AONバリエーションの配列の例は、以下の表2Aおよび表2Bに示されている。

30

40

【0310】

【表 2 - 1】

表 2A. UNC13A オリゴヌクレオチドバリエーション配列の例

配列 番号	AON 配列* (5' → 3')	配列 番号	標的配列 (5' → 3')
2529	GGAGGGGCCGAGCAATGACCCTC	3793	GAGGGTCATTGCTCGGCCCCCTCC
2530	GGGAGGGGCCGAGCAATGACCCT	3794	AGGGTCATTGCTCGGCCCCCTCCC
2531	TGGGAGGGGCCGAGCAATGACCC	3795	GGGTCATTGCTCGGCCCCCTCCCA
2532	ATGGGAGGGGCCGAGCAATGACC	3796	GGTCATTGCTCGGCCCCCTCCCAT
2533	CATGGGAGGGGCCGAGCAATGAC	3797	GTCATTGCTCGGCCCCCTCCCATG
2534	GCATGGGAGGGGCCGAGCAATGA	3798	TCATTGCTCGGCCCCCTCCCATGC
2535	GGCATGGGAGGGGCCGAGCAATG	3799	CATTGCTCGGCCCCCTCCCATGCC
2536	TGGCATGGGAGGGGCCGAGCAAT	3800	ATTGCTCGGCCCCCTCCCATGCCA
2537	GTGGCATGGGAGGGGCCGAGCAA	3801	TTGCTCGGCCCCCTCCCATGCCAC
2538	AGTGGCATGGGAGGGGCCGAGCA	3802	TGCTCGGCCCCCTCCCATGCCACT
2539	AAGTGGCATGGGAGGGGCCGAGC	3803	GCTCGGCCCCCTCCCATGCCACTT
2540	GAAGTGGCATGGGAGGGGCCGAG	3804	CTCGGCCCCCTCCCATGCCACTTC
2541	GGAAGTGGCATGGGAGGGGCCGA	3805	TCGGCCCCCTCCCATGCCACTTCC
2542	TGGAAGTGGCATGGGAGGGGCCG	3806	CGGCCCCCTCCCATGCCACTTCCA
2543	GTGGAAGTGGCATGGGAGGGGCC	3807	GGCCCCCTCCCATGCCACTTCCAC
2544	AGTGGAAGTGGCATGGGAGGGGC	3808	GCCCCCTCCCATGCCACTTCCACT
2545	GAGTGGAAGTGGCATGGGAGGGG	3809	CCCCCTCCCATGCCACTTCCACTC
2546	TGAGTGGAAGTGGCATGGGAGGG	3810	CCCTCCCATGCCACTTCCACTCA
2547	GTGAGTGGAAGTGGCATGGGAGG	3811	CCTCCCATGCCACTTCCACTCAC
2548	GGTGAGTGGAAGTGGCATGGGAG	3812	CTCCCATGCCACTTCCACTCACC
2549	TGGTGAGTGGAAGTGGCATGGGA	3813	TCCCATGCCACTTCCACTCACCA

【 0 3 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

2550	ATGGTGAGTGGAAGTGGCATGGG	3814	CCCATGCCACTTCCACTCACCAT
2551	AATGGTGAGTGGAAGTGGCATGG	3815	CCATGCCACTTCCACTCACCATT
2552	GAATGGTGAGTGGAAGTGGCATG	3816	CATGCCACTTCCACTCACCATT
2553	GGAATGGTGAGTGGAAGTGGCAT	3817	ATGCCACTTCCACTCACCATTCC
2554	AGGAATGGTGAGTGGAAGTGGCA	3818	TGCCACTTCCACTCACCATTCT
2555	CAGGAATGGTGAGTGGAAGTGGC	3819	GCCACTTCCACTCACCATTCTG
2556	GCAGGAATGGTGAGTGGAAGTGG	3820	CCACTTCCACTCACCATTCTGC
2557	GGCAGGAATGGTGAGTGGAAGTG	3821	CACTTCCACTCACCATTCTGCC
2558	AGGCAGGAATGGTGAGTGGAAGT	3822	ACTTCCACTCACCATTCTGCCT
2559	CAGGCAGGAATGGTGAGTGGAAG	3823	CTTCCACTCACCATTCTGCCTG
2560	GCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	3824	TTCCACTCACCATTCTGCCTGC
2561	GGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	3825	TCCACTCACCATTCTGCCTGCC
2562	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGG	3826	CCACTCACCATTCTGCCTGCCC
2563	TGGGCAGGCAGGAATGGTGAGTG	3827	CACTCACCATTCTGCCTGCCCA
2564	CTGGGCAGGCAGGAATGGTGAGT	3828	ACTCACCATTCTGCCTGCCCAG
2565	GCTGGGCAGGCAGGAATGGTGAG	3829	CTCACCATTCTGCCTGCCCAGC
2566	AGCTGGGCAGGCAGGAATGGTGA	3830	TCACCATTCTGCCTGCCCAGCT
2567	GAGCTGGGCAGGCAGGAATGGTG	3831	CACCATTCTGCCTGCCCAGCTC
2568	AGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	3832	ACCATTCTGCCTGCCCAGCTCT
2569	AAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGG	3833	CCATTCTGCCTGCCCAGCTCTT
2570	GAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATG	3834	CATTCTGCCTGCCCAGCTCTTC
2571	GGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAAT	3835	ATTCTGCCTGCCCAGCTCTTCC
2572	AGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGAA	3836	TTCTGCCTGCCCAGCTCTTCT
2573	GAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGGA	3837	TCCTGCCTGCCCAGCTCTTCTC
2574	AGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAGG	3838	CCTGCCTGCCCAGCTCTTCTCT
2575	AAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCAG	3839	CTGCCTGCCCAGCTCTTCTCTT
2576	AAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGCA	3840	TGCCTGCCCAGCTCTTCTCTTT
2577	GAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGGC	3841	GCCTGCCCAGCTCTTCTCTTTC
2578	AGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAGG	3842	CCTGCCCAGCTCTTCTCTTTCT
2579	CAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCAG	3843	CTGCCCAGCTCTTCTCTTTCTG
2580	CCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGCA	3844	TGCCCAGCTCTTCTCTTTCTGG
2581	GCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGGC	3845	GCCCAGCTCTTCTCTTTCTGGC
2582	GGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGGG	3846	CCCAGCTCTTCTCTTTCTGGCC
2583	TGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTGG	3847	CCAGCTCTTCTCTTTCTGGCCA
2584	GTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCTG	3848	CAGCTCTTCTCTTTCTGGCCAC
2585	TGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGCT	3849	AGCTCTTCTCTTTCTGGCCACA
2586	GTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAGC	3850	GCTCTTCTCTTTCTGGCCACAC
2587	GGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGAG	3851	CTCTTCTCTTTCTGGCCACACC
2588	TGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAGA	3852	TCTTCTCTTTCTGGCCACACCA
2589	ATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAAG	3853	CTTCTCTTTCTGGCCACACCAT
2590	GATGGTGTGGCCAGAAAGAGGAA	3854	TTCTCTTTCTGGCCACACCATC
2591	GGATGGTGTGGCCAGAAAGAGGA	3855	TCCTCTTTCTGGCCACACCATCC
2592	TGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	3856	CCTCTTTCTGGCCACACCATCCA

10

20

30

40

【 0 3 1 2 】

50

【表 2 - 3】

2593	GTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAG	3857	CTCTTTCTGGCCACACCATCCAC
2594	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGA	3858	TCTTTCTGGCCACACCATCCACA
2595	GTGTGGATGGTGTGGCCAGAAAG	3859	CTTTCTGGCCACACCATCCACAC
2596	AGTGTGGATGGTGTGGCCAGAAA	3860	TTTCTGGCCACACCATCCACACT
2597	GAGTGTGGATGGTGTGGCCAGAA	3861	TTCTGGCCACACCATCCACACTC
2598	AGAGTGTGGATGGTGTGGCCAGA	3862	TCTGGCCACACCATCCACACTCT
2599	GAGAGTGTGGATGGTGTGGCCAG	3863	CTGGCCACACCATCCACACTCTC
2600	GGAGAGTGTGGATGGTGTGGCCA	3864	TGGCCACACCATCCACACTCTCC
2601	AGGAGAGTGTGGATGGTGTGGCC	3865	GGCCACACCATCCACACTCTCCT
2602	CAGGAGAGTGTGGATGGTGTGGC	3866	GCCACACCATCCACACTCTCCTG
2603	CCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	3867	CCACACCATCCACACTCTCCTGG
2604	GCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTG	3868	CACACCATCCACACTCTCCTGGC
2605	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGT	3869	ACACCATCCACACTCTCCTGGCC
2606	GGGCCAGGAGAGTGTGGATGGTG	3870	CACCATCCACACTCTCCTGGCCC
2607	AGGGCCAGGAGAGTGTGGATGGT	3871	ACCATCCACACTCTCCTGGCCCT
2608	GAGGGCCAGGAGAGTGTGGATGG	3872	CCATCCACACTCTCCTGGCCCTC
2609	AGAGGGCCAGGAGAGTGTGGATG	3873	CATCCACACTCTCCTGGCCCTCT
2610	CAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGAT	3874	ATCCACACTCTCCTGGCCCTCTG
2611	TCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGGA	3875	TCCACACTCTCCTGGCCCTCTGA
2612	CTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTGG	3876	CCACACTCTCCTGGCCCTCTGAG
2613	TCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGTG	3877	CACACTCTCCTGGCCCTCTGAGA
2614	GTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTGT	3878	ACACTCTCCTGGCCCTCTGAGAC
2615	AGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGTG	3879	CACTCTCCTGGCCCTCTGAGACT
2616	CAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAGT	3880	ACTCTCCTGGCCCTCTGAGACTG
2617	GCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGAG	3881	CTCTCCTGGCCCTCTGAGACTGC
2618	GGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAGA	3882	TCTCCTGGCCCTCTGAGACTGCC
2619	GGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGAG	3883	CTCCTGGCCCTCTGAGACTGCCC
2620	CGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGGA	3884	TCCTGGCCCTCTGAGACTGCCCG
2621	GCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAGG	3885	CCTGGCCCTCTGAGACTGCCCGC
2622	GGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCAG	3886	CTGGCCCTCTGAGACTGCCCGCC
2623	TGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCCA	3887	TGGCCCTCTGAGACTGCCCGCCA
2624	ATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGCC	3888	GGCCCTCTGAGACTGCCCGCCAT
2625	CATGGCGGGCAGTCTCAGAGGGC	3889	GCCCTCTGAGACTGCCCGCCATG
2626	GCATGGCGGGCAGTCTCAGAGGG	3890	CCCTCTGAGACTGCCCGCCATGC
2627	GGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	3891	CCTCTGAGACTGCCCGCCATGCC
2628	TGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAG	3892	CTCTGAGACTGCCCGCCATGCCA
2629	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGA	3893	TCTGAGACTGCCCGCCATGCCAT
2630	AATGGCATGGCGGGCAGTCTCAG	3894	CTGAGACTGCCCGCCATGCCATT
2631	GAATGGCATGGCGGGCAGTCTCA	3895	TGAGACTGCCCGCCATGCCATTCC
2632	GGAATGGCATGGCGGGCAGTCTC	3896	GAGACTGCCCGCCATGCCATTCCC
2633	GGGAATGGCATGGCGGGCAGTCT	3897	AGACTGCCCGCCATGCCATTCCC
2634	AGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	3898	GACTGCCCGCCATGCCATTCCCT
2635	AAGGGAATGGCATGGCGGGCAGT	3899	ACTGCCCGCCATGCCATTCCCTT

10

20

30

40

【 0 3 1 3 】

50

【表 2 - 4】

2636	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAG	3900	CTGCCC GCCATGCCATTCCCTTT
2637	TAAAGGGAATGGCATGGCGGGCA	3901	TGCCC GCCATGCCATTCCCTTTA
2638	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	3902	GCCC GCCATGCCATTCCCTTTAC
2639	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	3903	CCCC GCCATGCCATTCCCTTTACC
2640	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGG	3904	CCGCCATGCCATTCCCTTTACCT
2641	CAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	3905	CGCCATGCCATTCCCTTTACCTG
2642	CCAGGTAAAGGGAATGGCATGGC	3906	GCCATGCCATTCCCTTTACCTGG
2643	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGG	3907	CCATGCCATTCCCTTTACCTGGA
2644	TTCCAGGTAAAGGGAATGGCATG	3908	CATGCCATTCCCTTTACCTGGAA
2645	TTTCCAGGTAAAGGGAATGGCAT	3909	ATGCCATTCCCTTTACCTGGAAA
2646	TTTTCCAGGTAAAGGGAATGGCA	3910	TGCCATTCCCTTTACCTGGAAAA
2647	GTTTTCCAGGTAAAGGGAATGGC	3911	GCCATTCCCTTTACCTGGAAAAC
2648	AGTTTTCCAGGTAAAGGGAATGG	3912	CCATTCCCTTTACCTGGAAAAC
2649	GAGTTTTCCAGGTAAAGGGAATG	3913	CATTCCCTTTACCTGGAAAAC
2650	GGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAAT	3914	ATTCCCTTTACCTGGAAAAC
2651	AGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGAA	3915	TTCCCTTTACCTGGAAAAC
2652	GAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGGA	3916	TCCCTTTACCTGGAAAAC
2653	GGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	3917	CCCTTTACCTGGAAAAC
2654	GGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGG	3918	CCTTTACCTGGAAAAC
2655	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAG	3919	CTTTACCTGGAAAAC
2656	TAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAA	3920	TTTACCTGGAAAAC
2657	ATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAA	3921	TTACCTGGAAAAC
2658	GATAGGGAGGAGTTTTCCAGGTAA	3922	TACCTGGAAAAC
2659	GGATAGGGAGGAGTTTTCCAGGT	3923	ACCTGGAAAAC
2660	TGGATAGGGAGGAGTTTTCCAGG	3924	CCTGGAAAAC
2661	ATGGATAGGGAGGAGTTTTCCAG	3925	CTGGAAAAC
2662	GATGGATAGGGAGGAGTTTTCCA	3926	TGGAAAAC
2663	TGATGGATAGGGAGGAGTTTTCC	3927	GGAAAAC
2664	TTGATGGATAGGGAGGAGTTTTTC	3928	GAAAAC
2665	TTTGATGGATAGGGAGGAGTTTT	3929	AAAAC
2666	CTTTGATGGATAGGGAGGAGTTT	3930	AAAC
2667	ACTTTGATGGATAGGGAGGAGTT	3931	AACT
2668	GACTTTGATGGATAGGGAGGAGT	3932	ACT
2669	GGACTTTGATGGATAGGGAGGAG	3933	CTCCT
2670	TGGACTTTGATGGATAGGGAGGA	3934	TCCTCCT
2671	CTGGACTTTGATGGATAGGGAGG	3935	CCTCCT
2672	TCTGGACTTTGATGGATAGGGAG	3936	CTCCT
2673	ATCTGGACTTTGATGGATAGGGA	3937	TCCCT
2674	AATCTGGACTTTGATGGATAGGG	3938	CCCT
2675	GAATCTGGACTTTGATGGATAGG	3939	CCT
2676	TGAATCTGGACTTTGATGGATAG	3940	CTAT
2677	CTGAATCTGGACTTTGATGGATA	3941	TAT
2678	CCTGAATCTGGACTTTGATGGAT	3942	AT

10

20

30

40

【 0 3 1 4 】

50

【表 2 - 5】

2679	CCCTGAATCTGGACTTTGATGGA	3943	TCCATCAAAGTCCAGATTCAGGG
2680	ACCTGAATCTGGACTTTGATGG	3944	CCATCAAAGTCCAGATTCAGGGT
2681	GACCTGAATCTGGACTTTGATG	3945	CATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCTC
2682	TGACCTGAATCTGGACTTTGAT	3946	ATCAAAGTCCAGATTCAGGGTCA
2683	GTGACCTGAATCTGGACTTTGA	3947	TCAAAGTCCAGATTCAGGGTCAC
2684	GGTGACCTGAATCTGGACTTTG	3948	CAAAGTCCAGATTCAGGGTCACC
2685	AGGTGACCTGAATCTGGACTTT	3949	AAAGTCCAGATTCAGGGTCACCT
2686	GAGGTGACCTGAATCTGGACTT	3950	AAGTCCAGATTCAGGGTCACCTC
2687	GGAGGTGACCTGAATCTGGACT	3951	AGTCCAGATTCAGGGTCACCTCC
2688	AGGAGGTGACCTGAATCTGGAC	3952	GTCCAGATTCAGGGTCACCTCCT
2689	GAGGAGGTGACCTGAATCTGGA	3953	TCCAGATTCAGGGTCACCTCCTC
2690	AGAGGAGGTGACCTGAATCTGG	3954	CCAGATTCAGGGTCACCTCCTCT
2691	CAGAGGAGGTGACCTGAATCTG	3955	CAGATTCAGGGTCACCTCCTCTG
2692	CCAGAGGAGGTGACCTGAATCT	3956	AGATTCAGGGTCACCTCCTCTGG
2693	CCCAGAGGAGGTGACCTGAATC	3957	GATTCAGGGTCACCTCCTCTGGG
2694	TCCCAGAGGAGGTGACCTGAAT	3958	ATTCAGGGTCACCTCCTCTGGGA
2695	TTCCCAGAGGAGGTGACCTGAA	3959	TTCAGGGTCACCTCCTCTGGGAA
2696	CTTCCCAGAGGAGGTGACCTGA	3960	TCAGGGTCACCTCCTCTGGGAAG
2697	GCTTCCCAGAGGAGGTGACCTG	3961	CAGGGTCACCTCCTCTGGGAAGC
2698	GGCTTCCCAGAGGAGGTGACCT	3962	AGGGTCACCTCCTCTGGGAAGCC
2699	GGGCTTCCCAGAGGAGGTGACCC	3963	GGGTCACCTCCTCTGGGAAGCCC
2700	TGGGCTTCCCAGAGGAGGTGACC	3964	GGTCACCTCCTCTGGGAAGCCCA
2701	GTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGAC	3965	GTCACCTCCTCTGGGAAGCCAC
2702	GGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTGA	3966	TCACCTCCTCTGGGAAGCCCACC
2703	AGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGTG	3967	CACCTCCTCTGGGAAGCCCACCT
2704	AAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGGT	3968	ACCTCCTCTGGGAAGCCCACCTT
2705	CAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAGG	3969	CCTCCTCTGGGAAGCCCACCTTG
2706	CCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGAG	3970	CTCCTCTGGGAAGCCCACCTTGG
2707	GCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGGA	3971	TCCTCTGGGAAGCCCACCTTGGC
2708	GGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAGG	3972	CCTCTGGGAAGCCCACCTTGGCC
2709	AGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGAG	3973	CTCTGGGAAGCCCACCTTGGCCT
2710	GAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAGA	3974	TCTGGGAAGCCCACCTTGGCCTC
2711	GGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCAG	3975	CTGGGAAGCCCACCTTGGCCTCC
2712	TGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCCA	3976	TGGGAAGCCCACCTTGGCCTCCA
2713	CTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCCC	3977	GGGAAGCCCACCTTGGCCTCCAG
2714	CCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTCC	3978	GGAAGCCCACCTTGGCCTCCAGG
2715	ACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTTC	3979	GAAGCCCACCTTGGCCTCCAGGT
2716	AACCTGGAGGCCAAGGTGGGCTT	3980	AAGCCCACCTTGGCCTCCAGGTT
2717	CAACCTGGAGGCCAAGGTGGGCT	3981	AGCCCACCTTGGCCTCCAGGTTG
2718	TCAACCTGGAGGCCAAGGTGGGC	3982	GCCCACCTTGGCCTCCAGGTTGA
2719	GTCAACCTGGAGGCCAAGGTGGG	3983	CCCACCTTGGCCTCCAGGTTGAC
2720	AGTCAACCTGGAGGCCAAGGTGG	3984	CCACCTTGGCCTCCAGGTTGACT
2721	GAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	3985	CACCTTGGCCTCCAGGTTGACTC

10

20

30

40

【 0 3 1 5 】

50

【表 2 - 6】

2722	AGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGT	3986	ACCTTGGCCTCCAGGTTGACTCT
2723	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGG	3987	CCTTGGCCTCCAGGTTGACTCTC
2724	TGAGAGTCAACCTGGAGGCCAAG	3988	CTTGGCCTCCAGGTTGACTCTCA
2725	GTGAGAGTCAACCTGGAGGCCAA	3989	TTGGCCTCCAGGTTGACTCTCAC
2726	AGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	3990	TGGCCTCCAGGTTGACTCTCACT
2727	TAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCC	3991	GGCCTCCAGGTTGACTCTCACTA
2728	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGC	3992	GCCTCCAGGTTGACTCTCACTAC
2729	AGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	3993	CCTCCAGGTTGACTCTCACTACT
2730	GAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAG	3994	CTCCAGGTTGACTCTCACTACTC
2731	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGA	3995	TCCAGGTTGACTCTCACTACTCA
2732	ATGAGTAGTGAGAGTCAACCTGG	3996	CCAGGTTGACTCTCACTACTCAT
2733	GATGAGTAGTGAGAGTCAACCTG	3997	CAGGTTGACTCTCACTACTCATC
2734	TGATGAGTAGTGAGAGTCAACCT	3998	AGGTTGACTCTCACTACTCATCA
2735	ATGATGAGTAGTGAGAGTCAACC	3999	GGTTGACTCTCACTACTCATCAT
2736	GATGATGAGTAGTGAGAGTCAAC	4000	GTTGACTCTCACTACTCATCATC
2737	TGATGATGAGTAGTGAGAGTCAA	4001	TTGACTCTCACTACTCATCATCA
2738	CTGATGATGAGTAGTGAGAGTCA	4002	TGACTCTCACTACTCATCATCAG
2739	CCTGATGATGAGTAGTGAGAGTC	4003	GACTCTCACTACTCATCATCAGG
2740	ACCTGATGATGAGTAGTGAGAGT	4004	ACTCTCACTACTCATCATCAGGT
2741	AACCTGATGATGAGTAGTGAGAG	4005	CTCTCACTACTCATCATCAGGTT
2742	GAACCTGATGATGAGTAGTGAGA	4006	TCTCACTACTCATCATCAGGTTT
2743	AGAACCTGATGATGAGTAGTGAG	4007	CTCACTACTCATCATCAGGTTCT
2744	AAGAACCTGATGATGAGTAGTGA	4008	TCACTACTCATCATCAGGTTCTT
2745	GAAGAACCTGATGATGAGTAGTG	4009	CACTACTCATCATCAGGTTCTTC
2746	GGAAGAACCTGATGATGAGTAGT	4010	ACTACTCATCATCAGGTTCTTCC
2747	AGGAAGAACCTGATGATGAGTAG	4011	CTACTCATCATCAGGTTCTTCCT
2748	AAGGAAGAACCTGATGATGAGTA	4012	TACTCATCATCAGGTTCTTCCTT
2749	GAAGGAAGAACCTGATGATGAGT	4013	ACTCATCATCAGGTTCTTCCTTC
2750	AGAAGGAAGAACCTGATGATGAG	4014	CTCATCATCAGGTTCTTCCTTCT
2751	TAGAAGGAAGAACCTGATGATGA	4015	TCATCATCAGGTTCTTCCTTCTA
2752	ATAGAAGGAAGAACCTGATGATG	4016	CATCATCAGGTTCTTCCTTCTAT
2753	AATAGAAGGAAGAACCTGATGAT	4017	ATCATCAGGTTCTTCCTTCTATT
2754	GAATAGAAGGAAGAACCTGATGA	4018	TCATCAGGTTCTTCCTTCTATT
2755	GGAATAGAAGGAAGAACCTGATG	4019	CATCAGGTTCTTCCTTCTATTCC
2756	TGGAATAGAAGGAAGAACCTGAT	4020	ATCAGGTTCTTCCTTCTATTCCA
2757	CTGGAATAGAAGGAAGAACCTGA	4021	TCAGGTTCTTCCTTCTATTCCAG
2758	GCTGGAATAGAAGGAAGAACCTG	4022	CAGGTTCTTCCTTCTATTCCAGC
2759	GGCTGGAATAGAAGGAAGAACCT	4023	AGGTTCTTCCTTCTATTCCAGCC
2760	GGGCTGGAATAGAAGGAAGAACC	4024	GGTTCTTCCTTCTATTCCAGCCC
2761	AGGGCTGGAATAGAAGGAAGAAC	4025	GTTCTTCCTTCTATTCCAGCCCT
2762	TAGGGCTGGAATAGAAGGAAGAA	4026	TTCTTCCTTCTATTCCAGCCCTA
2763	TTAGGGCTGGAATAGAAGGAAGA	4027	TCTTCCTTCTATTCCAGCCCTAA
2764	GTTAGGGCTGGAATAGAAGGAAG	4028	CTTCCTTCTATTCCAGCCCTAAC

10

20

30

40

【 0 3 1 6 】

50

【表 2 - 7】

2765	GGTTAGGGCTGGAATAGAAGGAA	4029	TTCCTTCTATTCCAGCCCTAACC
2766	TGGTTAGGGCTGGAATAGAAGGA	4030	TCCTTCTATTCCAGCCCTAACCA
2767	GTGGTTAGGGCTGGAATAGAAGG	4031	CCTTCTATTCCAGCCCTAACCAC
2768	AGTGGTTAGGGCTGGAATAGAAG	4032	CTTCTATTCCAGCCCTAACCCT
2769	GAGTGGTTAGGGCTGGAATAGAA	4033	TTCTATTCCAGCCCTAACCCTC
2770	TGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	4034	TCTATTCCAGCCCTAACCCTCA
2771	CTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAG	4035	CTATTCCAGCCCTAACCCTCAG
2772	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATA	4036	TATTCCAGCCCTAACCCTCAGG
2773	TCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAAT	4037	ATTCCAGCCCTAACCCTCAGGA
2774	ATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGA	4038	TTCCAGCCCTAACCCTCAGGAT
2775	AATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGA	4039	TCCAGCCCTAACCCTCAGGATT
2776	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGG	4040	CCAGCCCTAACCCTCAGGATTG
2777	CCAATCCTGAGTGGTTAGGGCTG	4041	CAGCCCTAACCCTCAGGATTGG
2778	CCCAATCCTGAGTGGTTAGGGCT	4042	AGCCCTAACCCTCAGGATTGGG
2779	GCCCAATCCTGAGTGGTTAGGGC	4043	GCCCTAACCCTCAGGATTGGGC
2780	GGCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	4044	CCCTAACCCTCAGGATTGGGCC
2781	CGGCCAATCCTGAGTGGTTAGG	4045	CCTAACCCTCAGGATTGGGCCG
2782	ACGGCCAATCCTGAGTGGTTAG	4046	CTAACCCTCAGGATTGGGCCGT
2783	AACGGCCAATCCTGAGTGGTTA	4047	TAACCCTCAGGATTGGGCCGTT
2784	AAACGGCCAATCCTGAGTGGTT	4048	AACCCTCAGGATTGGGCCGTTT
2785	CAAACGGCCAATCCTGAGTGGT	4049	ACCCTCAGGATTGGGCCGTTTG
2786	ACAAACGGCCAATCCTGAGTGG	4050	CCACTCAGGATTGGGCCGTTTGT
2787	CACAAACGGCCAATCCTGAGTG	4051	CACTCAGGATTGGGCCGTTTGTG
2788	ACACAAACGGCCAATCCTGAGT	4052	ACTCAGGATTGGGCCGTTTGTGT
2789	GACACAAACGGCCAATCCTGAG	4053	CTCAGGATTGGGCCGTTTGTGTC
2790	AGACACAAACGGCCAATCCTGA	4054	TCAGGATTGGGCCGTTTGTGTCT
2791	CAGACACAAACGGCCAATCCTG	4055	CAGGATTGGGCCGTTTGTGTCTG
2792	CCAGACACAAACGGCCAATCCT	4056	AGGATTGGGCCGTTTGTGTCTGG
2793	CCCAGACACAAACGGCCAATCC	4057	GGATTGGGCCGTTTGTGTCTGGG
2794	ACCCAGACACAAACGGCCAATC	4058	GATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGT
2795	TACCCAGACACAAACGGCCAAT	4059	ATTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTA
2796	ATACCCAGACACAAACGGCCCAA	4060	TTGGGCCGTTTGTGTCTGGGTAT
2797	CATACCCAGACACAAACGGCCCA	4061	TGGGCCGTTTGTGTCTGGGTATG
2798	ACATACCCAGACACAAACGGCCC	4062	GGGCCGTTTGTGTCTGGGTATGT
2799	GACATACCCAGACACAAACGGCC	4063	GGCCGTTTGTGTCTGGGTATGTC
2800	AGACATACCCAGACACAAACGGC	4064	GCCGTTTGTGTCTGGGTATGTCT
2801	GAGACATACCCAGACACAAACGG	4065	CCGTTTGTGTCTGGGTATGTCTC
2802	AGAGACATACCCAGACACAAACG	4066	CGTTTGTGTCTGGGTATGTCTCT
2803	AAGAGACATACCCAGACACAAAC	4067	GTTTGTGTCTGGGTATGTCTCTT
2804	GAAGAGACATACCCAGACACAAA	4068	TTTGTGTCTGGGTATGTCTCTTC
2805	GGAAGAGACATACCCAGACACAA	4069	TTGTGTCTGGGTATGTCTCTTCC
2806	TGGAAGAGACATACCCAGACACA	4070	TGTGTCTGGGTATGTCTCTTCCA
2807	CTGGAAGAGACATACCCAGACAC	4071	GTGTCTGGGTATGTCTCTTCCAG

10

20

30

40

【 0 3 1 7 】

50

【表 2 - 8】

2808	GCTGGAAGAGACATACCCAGACA	4072	TGTCTGGGTATGTCTCTTCCAGC
2809	AGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	4073	GTCTGGGTATGTCTCTTCCAGCT
2810	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	4074	TCTGGGTATGTCTCTTCCAGCTG
2811	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	4075	CTGGGTATGTCTCTTCCAGCTGC
2812	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	4076	TGGGTATGTCTCTTCCAGCTGCC
2813	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	4077	GGGTATGTCTCTTCCAGCTGCCT
2814	CAGGCAGCTGGAAGAGACATACC	4078	GGTATGTCTCTTCCAGCTGCCTG
2815	CCAGGCAGCTGGAAGAGACATAC	4079	GTATGTCTCTTCCAGCTGCCTGG
2816	CCCAGGCAGCTGGAAGAGACATA	4080	TATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGG
2817	ACCCAGGCAGCTGGAAGAGACAT	4081	ATGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGT
2818	AACCCAGGCAGCTGGAAGAGACA	4082	TGTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTT
2819	AAACCCAGGCAGCTGGAAGAGAC	4083	GTCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTT
2820	GAAACCCAGGCAGCTGGAAGAGA	4084	TCTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTC
2821	GGAAACCCAGGCAGCTGGAAGAG	4085	CTCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCC
2822	AGGAAACCCAGGCAGCTGGAAGA	4086	TCTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCT
2823	CAGGAAACCCAGGCAGCTGGAAG	4087	CTTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTG
2824	CCAGGAAACCCAGGCAGCTGGAA	4088	TTCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGG
2825	TCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGA	4089	TCCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGA
2826	TTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGG	4090	CCAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAA
2827	TTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	4091	CAGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAA
2828	CTTTCAGGAAACCCAGGCAGCT	4092	AGCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAG
2829	TCITTCCAGGAAACCCAGGCAGC	4093	GCTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
2830	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	4094	CTGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAA
2831	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	4095	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAGAAC
2832	AGTTCTTTCCAGGAAACCCAGGC	4096	GCCTGGGTTTCCTGGAAAGAACT
2833	GAGTTCTTTCCAGGAAACCCAGG	4097	CCTGGGTTTCCTGGAAAGAACTC
2834	AGAGTTCTTTCCAGGAAACCCAG	4098	CTGGGTTTCCTGGAAAGAACTCT
2835	AAGAGTTCTTTCCAGGAAACCCA	4099	TGGGTTTCCTGGAAAGAACTCTT
2836	TAAGAGTTCTTTCCAGGAAACCC	4100	GGGTTTCCTGGAAAGAACTCTTA
2837	ATAAGAGTTCTTTCCAGGAAACC	4101	GGTTTCCTGGAAAGAACTCTTAT
2838	GATAAGAGTTCTTTCCAGGAAAC	4102	GTTTCCTGGAAAGAACTCTTATC
2839	GGATAAGAGTTCTTTCCAGGAAA	4103	TTTCCTGGAAAGAACTCTTATCC
2840	GGGATAAGAGTTCTTTCCAGGAA	4104	TTCTGGAAAGAACTCTTATCCC
2841	GGGGATAAGAGTTCTTTCCAGGA	4105	TCCTGGAAAGAACTCTTATCCCC
2842	TGGGGATAAGAGTTCTTTCCAGG	4106	CCTGGAAAGAACTCTTATCCCCA
2843	CTGGGGATAAGAGTTCTTTCCAG	4107	CTGGAAAGAACTCTTATCCCCAG
2844	CCTGGGGATAAGAGTTCTTTCCA	4108	TGGAAAGAACTCTTATCCCCAGG
2845	TCCTGGGGATAAGAGTTCTTTCC	4109	GGAAAGAACTCTTATCCCCAGGA
2846	TTCTGGGGATAAGAGTTCTTTTC	4110	GAAAGAACTCTTATCCCCAGGAA
2847	GTTCTGGGGATAAGAGTTCTTT	4111	AAAGAACTCTTATCCCCAGGAAC
2848	AGTTCTGGGGATAAGAGTTCTT	4112	AAGAACTCTTATCCCCAGGAAC
2849	TAGTTCTGGGGATAAGAGTTCT	4113	AGAACTCTTATCCCCAGGAAC
2850	CTAGTTCTGGGGATAAGAGTTC	4114	GAACTCTTATCCCCAGGAAC

10

20

30

40

【 0 3 1 8 】

50

【表 2 - 9】

2851	ACTAGTTCCTGGGGATAAGAGTT	4115	AACTCTTATCCCCAGGAACTAGT
2852	AACTAGTTCCTGGGGATAAGAGT	4116	ACTCTTATCCCCAGGAACTAGTT
2853	AAACTAGTTCCTGGGGATAAGAG	4117	CTCTTATCCCCAGGAACTAGTTT
2854	CAAACACTAGTTCCTGGGGATAAGA	4118	TCTTATCCCCAGGAACTAGTTTG
2855	ACAAACTAGTTCCTGGGGATAAG	4119	CTTATCCCCAGGAACTAGTTTGT
2856	AACAAACTAGTTCCTGGGGATAA	4120	TTATCCCCAGGAACTAGTTTGT
2857	CAACAAACTAGTTCCTGGGGATA	4121	TATCCCCAGGAACTAGTTTGTG
2858	TCAACAAACTAGTTCCTGGGGAT	4122	ATCCCCAGGAACTAGTTTGTGA
2859	TTCAACAAACTAGTTCCTGGGGA	4123	TCCCCAGGAACTAGTTTGTGAA
2860	ATTCAACAAACTAGTTCCTGGGG	4124	CCCCAGGAACTAGTTTGTGAAT
2861	TATTCAACAAACTAGTTCCTGGG	4125	CCCAGGAACTAGTTTGTGAATA
2862	TTATTCAACAAACTAGTTCCTGG	4126	CCAGGAACTAGTTTGTGAATAA
2863	TTTATTCAACAAACTAGTTCCTG	4127	CAGGAACTAGTTTGTGAATAAA
2864	ATTTATTCAACAAACTAGTTCCT	4128	AGGAACTAGTTTGTGAATAAAT
2865	CATTATTCAACAAACTAGTTCC	4129	GGAAC TAGTTTGTGAATAAATG
2866	GCATTATTCAACAAACTAGTTC	4130	GAAC TAGTTTGTGAATAAATGC
2867	AGCATTATTCAACAAACTAGTT	4131	AACTAGTTTGTGAATAAATGCT
2868	CAGCATTATTCAACAAACTAGT	4132	ACTAGTTTGTGAATAAATGCTG
2869	CCAGCATTATTCAACAAACTAG	4133	CTAGTTTGTGAATAAATGCTGG
2870	ACCAGCATTATTCAACAAACTA	4134	TAGTTTGTGAATAAATGCTGGT
2871	CACCAGCATTATTCAACAAACT	4135	AGTTTGTGAATAAATGCTGGTG
2872	TCACCAGCATTATTCAACAAAC	4136	GTTTGTGAATAAATGCTGGTGA
2873	TTCACCAGCATTATTCAACAAA	4137	TTTGTGAATAAATGCTGGTGAA
2874	ATTCACCAGCATTATTCAACAA	4138	TTGTGAATAAATGCTGGTGAAT
2875	CATTACCAGCATTATTCAACA	4139	TGTTGAATAAATGCTGGTGAATG
2876	TCATTACCAGCATTATTCAAC	4140	GTTGAATAAATGCTGGTGAATGA
2877	TTCATTACCAGCATTATTCAA	4141	TTGAATAAATGCTGGTGAATGAA
2878	ATTCATTACCAGCATTATTCA	4142	TGAATAAATGCTGGTGAATGAAT
2879	CATTCAATCACCAGCATTATT	4143	GAATAAATGCTGGTGAATGAATG
2880	TCATTCAATCACCAGCATTATT	4144	AATAAATGCTGGTGAATGAATGA
2881	TTCATTCAATCACCAGCATTAT	4145	ATAAATGCTGGTGAATGAATGAA
2882	ATTCATTCAATCACCAGCATTTA	4146	TAAATGCTGGTGAATGAATGAAT
2883	CATTCAATCATTACCAGCATTT	4147	AAATGCTGGTGAATGAATGAATG
2884	TCATTCAATCATTACCAGCATT	4148	AATGCTGGTGAATGAATGAATGA
2885	ATCATTCAATCATTACCAGCAT	4149	ATGCTGGTGAATGAATGAATGAT
2886	AATCATTCAATCATTACCAGCA	4150	TGCTGGTGAATGAATGAATGATT
2887	CAATCATTCAATCATTACCAGC	4151	GCTGGTGAATGAATGAATGATTG
2888	TCAATCATTCAATCATTACCAG	4152	CTGGTGAATGAATGAATGATTGA
2889	TTCAATCATTCAATCATTACCA	4153	TGGTGAATGAATGAATGATTGAA
2890	GTTCAATCATTCAATCATTACC	4154	GGTGAATGAATGAATGATTGAAC
2891	TGTTCAATCATTCAATCATTAC	4155	GTGAATGAATGAATGATTGAACA
2892	CTGTTCAATCATTCAATCATTCA	4156	TGAATGAATGAATGATTGAACAG
2893	TCTGTTCAATCATTCAATCATC	4157	GAATGAATGAATGATTGAACAGA

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

50

【表 2 - 1 0】

2894	ATCTGTTCAATCATTCAATTCATT	4158	AATGAATGAATGATTGAACAGAT
2895	CATCTGTTCAATCATTCAATTCAT	4159	ATGAATGAATGATTGAACAGATG
2896	TCATCTGTTCAATCATTCAATTC	4160	TGAATGAATGATTGAACAGATGA
2897	TTCATCTGTTCAATCATTCAATTC	4161	GAATGAATGATTGAACAGATGAA
2898	ATTCATCTGTTCAATCATTCAAT	4162	AATGAATGATTGAACAGATGAAT
2899	CATTCATCTGTTCAATCATTCAAT	4163	ATGAATGATTGAACAGATGAATG
2900	TCATTCATCTGTTCAATCATTCA	4164	TGAATGATTGAACAGATGAATGA
2901	CTCATTCATCTGTTCAATCATTTC	4165	GAATGATTGAACAGATGAATGAG
2902	ACTCATTCATCTGTTCAATCATT	4166	AATGATTGAACAGATGAATGAGT
2903	CACTCATTCATCTGTTCAATCAT	4167	ATGATTGAACAGATGAATGAGTG
2904	TCATTCATTCATCTGTTCAATCA	4168	TGATTGAACAGATGAATGAGTGA
2905	ATCACTCATTCATCTGTTCAATC	4169	GATTGAACAGATGAATGAGTGAT
2906	CATCACTCATTCATCTGTTCAAT	4170	ATTGAACAGATGAATGAGTGATG
2907	TCATCACTCATTCATCTGTTCAA	4171	TTGAACAGATGAATGAGTGATGA
2908	CTCATCACTCATTCATCTGTTCA	4172	TGAACAGATGAATGAGTGATGAG
2909	ACTCATCACTCATTCATCTGTTTC	4173	GAACAGATGAATGAGTGATGAGT
2910	TACTCATCACTCATTCATCTGTT	4174	AACAGATGAATGAGTGATGAGTA
2911	CTACTCATCACTCATTCATCTGT	4175	ACAGATGAATGAGTGATGAGTAG
2912	TCTACTCATCACTCATTCATCTG	4176	CAGATGAATGAGTGATGAGTAGA
2913	ATCTACTCATCACTCATTCATCT	4177	AGATGAATGAGTGATGAGTAGAT
2914	TATCTACTCATCACTCATTCATC	4178	GATGAATGAGTGATGAGTAGATA
2915	TTATCTACTCATCACTCATTCAT	4179	ATGAATGAGTGATGAGTAGATAA
2916	TTTATCTACTCATCACTCATTCA	4180	TGAATGAGTGATGAGTAGATAAA
2917	TTTTATCTACTCATCACTCATTC	4181	GAATGAGTGATGAGTAGATAAAA
2918	CTTTTATCTACTCATCACTCATT	4182	AATGAGTGATGAGTAGATAAAAG
2919	CCTTTTATCTACTCATCACTCAT	4183	ATGAGTGATGAGTAGATAAAAGG
2920	TCCTTTTATCTACTCATCACTCA	4184	TGAGTGATGAGTAGATAAAAGGA
2921	ATCCTTTTATCTACTCATCACTC	4185	GAGTGATGAGTAGATAAAAGGAT
2922	CATCCTTTTATCTACTCATCACT	4186	AGTGATGAGTAGATAAAAGGATG
2923	CCATCCTTTTATCTACTCATCAC	4187	GTGATGAGTAGATAAAAGGATGG
2924	TCCATCCTTTTATCTACTCATCA	4188	TGATGAGTAGATAAAAGGATGGA
2925	ATCCATCCTTTTATCTACTCATC	4189	GATGAGTAGATAAAAGGATGGAT
2926	CATCCATCCTTTTATCTACTCAT	4190	ATGAGTAGATAAAAGGATGGATG
2927	CCATCCATCCTTTTATCTACTCA	4191	TGAGTAGATAAAAGGATGGATGG
2928	TCCATCCATCCTTTTATCTACTC	4192	GAGTAGATAAAAGGATGGATGGA
2929	CTCCATCCATCCTTTTATCTACT	4193	AGTAGATAAAAGGATGGATGGAG
2930	TCTCCATCCATCCTTTTATCTAC	4194	GTAGATAAAAGGATGGATGGAGA
2931	CTCTCCATCCATCCTTTTATCTA	4195	TAGATAAAAGGATGGATGGAGAG
2932	TCTCTCCATCCATCCTTTTATCT	4196	AGATAAAAGGATGGATGGAGAGA
2933	ATCTCTCCATCCATCCTTTTATC	4197	GATAAAAGGATGGATGGAGAGAT
2934	CATCTCTCCATCCATCCTTTTAT	4198	ATAAAAGGATGGATGGAGAGATG
2935	CCATCTCTCCATCCATCCTTTTA	4199	TAAAGGATGGATGGAGAGATGG
2936	CCCATCTCTCCATCCATCCTTTT	4200	AAAAGGATGGATGGAGAGATGGG

10

20

30

40

【 0 3 2 0 】

50

【表 2 - 1 1】

2937	ACCCATCTCTCCATCCATCCTTT	4201	AAAGGATGGATGGAGAGATGGGT
2938	CACCCATCTCTCCATCCATCCTT	4202	AAGGATGGATGGAGAGATGGGTG
2939	TCACCCATCTCTCCATCCATCCT	4203	AGGATGGATGGAGAGATGGGTGA
2940	CTCACCCATCTCTCCATCCATCC	4204	GGATGGATGGAGAGATGGGTGAG
2941	ACTCACCCATCTCTCCATCCATC	4205	GATGGATGGAGAGATGGGTGAGT
2942	TACTCACCCATCTCTCCATCCAT	4206	ATGGATGGAGAGATGGGTGAGTA
2943	GTACTCACCCATCTCTCCATCCA	4207	TGGATGGAGAGATGGGTGAGTAC
2944	TGTACTCACCCATCTCTCCATCC	4208	GGATGGAGAGATGGGTGAGTACA
2945	ATGTACTCACCCATCTCTCCATC	4209	GATGGAGAGATGGGTGAGTACAT
2946	CATGTACTCACCCATCTCTCCAT	4210	ATGGAGAGATGGGTGAGTACATG
2947	CCATGTACTCACCCATCTCTCCA	4211	TGGAGAGATGGGTGAGTACATGG
2948	TCCATGTACTCACCCATCTCTCC	4212	GGAGAGATGGGTGAGTACATGGA
2949	ATCCATGTACTCACCCATCTCTC	4213	GAGAGATGGGTGAGTACATGGAT
2950	CATCCATGTACTCACCCATCTCT	4214	AGAGATGGGTGAGTACATGGATG
2951	CCATCCATGTACTCACCCATCTC	4215	GAGATGGGTGAGTACATGGATGG
2952	TCCATCCATGTACTCACCCATCT	4216	AGATGGGTGAGTACATGGATGGA
2953	ATCCATCCATGTACTCACCCATC	4217	GATGGGTGAGTACATGGATGGAT
2954	TATCCATCCATGTACTCACCCAT	4218	ATGGGTGAGTACATGGATGGATA
2955	CTATCCATCCATGTACTCACCCA	4219	TGGGTGAGTACATGGATGGATAG
2956	TCTATCCATCCATGTACTCACCC	4220	GGGTGAGTACATGGATGGATAGA
2957	ATCTATCCATCCATGTACTCACC	4221	GGTGAGTACATGGATGGATAGAT
2958	CATCTATCCATCCATGTACTCAC	4222	GTGAGTACATGGATGGATAGATG
2959	CCATCTATCCATCCATGTACTCA	4223	TGAGTACATGGATGGATAGATGG
2960	TCCATCTATCCATCCATGTACTC	4224	GAGTACATGGATGGATAGATGGA
2961	ATCCATCTATCCATCCATGTACT	4225	AGTACATGGATGGATAGATGGAT
2962	CATCCATCTATCCATCCATGTAC	4226	GTACATGGATGGATAGATGGATG
2963	TCATCCATCTATCCATCCATGTA	4227	TACATGGATGGATAGATGGATGA
2964	CTCATCCATCTATCCATCCATGT	4228	ACATGGATGGATAGATGGATGAG
2965	ACTCATCCATCTATCCATCCATG	4229	CATGGATGGATAGATGGATGAGT
2966	AACTCATCCATCTATCCATCCAT	4230	ATGGATGGATAGATGGATGAGTT
2967	CAACTCATCCATCTATCCATCCA	4231	TGGATGGATAGATGGATGAGTTG
2968	CCAACCTCATCCATCTATCCATCC	4232	GGATGGATAGATGGATGAGTTGG
2969	ACCAACTCATCCATCTATCCATC	4233	GATGGATAGATGGATGAGTTGGT
2970	CACCAACTCATCCATCTATCCAT	4234	ATGGATAGATGGATGAGTTGGTG
2971	CCACCAACTCATCCATCTATCCA	4235	TGGATAGATGGATGAGTTGGTGG
2972	CCCACCAACTCATCCATCTATCC	4236	GGATAGATGGATGAGTTGGTGGG
2973	ACCCACCAACTCATCCATCTATC	4237	GATAGATGGATGAGTTGGTGGGT
2974	TACCCACCAACTCATCCATCTAT	4238	ATAGATGGATGAGTTGGTGGGTGA
2975	CTACCCACCAACTCATCCATCTA	4239	TAGATGGATGAGTTGGTGGGTAG
2976	TCTACCCACCAACTCATCCATCT	4240	AGATGGATGAGTTGGTGGGTAGA
2977	ATCTACCCACCAACTCATCCATC	4241	GATGGATGAGTTGGTGGGTAGAT
2978	AATCTACCCACCAACTCATCCAT	4242	ATGGATGAGTTGGTGGGTAGATT
2979	GAATCTACCCACCAACTCATCCA	4243	TGGATGAGTTGGTGGGTAGATTC

10

20

30

40

【 0 3 2 1 】

50

【表 2 - 1 2】

2980	CGAATCTACCCACCAACTCATCC	4244	GGATGAGTTGGTGGGTAGATTTCG
2981	ACGAATCTACCCACCAACTCATC	4245	GATGAGTTGGTGGGTAGATTTCGT
2982	CACGAATCTACCCACCAACTCAT	4246	ATGAGTTGGTGGGTAGATTTCGTG
2983	CCACGAATCTACCCACCAACTCA	4247	TGAGTTGGTGGGTAGATTTCGTGG
2984	GCCACGAATCTACCCACCAACTC	4248	GAGTTGGTGGGTAGATTTCGTGGC
2985	AGCCACGAATCTACCCACCAACT	4249	AGTTGGTGGGTAGATTTCGTGGCT
2986	TAGCCACGAATCTACCCACCAAC	4250	GTTGGTGGGTAGATTTCGTGGCTA
2987	CTAGCCACGAATCTACCCACCAA	4251	TTGGTGGGTAGATTTCGTGGCTAG
2988	TCTAGCCACGAATCTACCCACCA	4252	TGGTGGGTAGATTTCGTGGCTAGA
2989	ATCTAGCCACGAATCTACCCACC	4253	GGTGGGTAGATTTCGTGGCTAGAT
2990	CATCTAGCCACGAATCTACCCAC	4254	GTGGGTAGATTTCGTGGCTAGATG
2991	CCATCTAGCCACGAATCTACCCA	4255	TGGGTAGATTTCGTGGCTAGATGG
2992	TCCATCTAGCCACGAATCTACCC	4256	GGGTAGATTTCGTGGCTAGATGGA
2993	ATCCATCTAGCCACGAATCTACC	4257	GGTAGATTTCGTGGCTAGATGGAT
2994	CATCCATCTAGCCACGAATCTAC	4258	GTAGATTTCGTGGCTAGATGGATG
2995	TCATCCATCTAGCCACGAATCTA	4259	TAGATTTCGTGGCTAGATGGATGA
2996	ATCATCCATCTAGCCACGAATCT	4260	AGATTTCGTGGCTAGATGGATGAT
2997	CATCATCCATCTAGCCACGAATC	4261	GATTCGTGGCTAGATGGATGATG
2998	CCATCATCCATCTAGCCACGAAT	4262	ATTCGTGGCTAGATGGATGATGG
2999	TCCATCATCCATCTAGCCACGAA	4263	TTCGTGGCTAGATGGATGATGGA
3000	ATCCATCATCCATCTAGCCACGA	4264	TCGTGGCTAGATGGATGATGGAT
3001	CATCCATCATCCATCTAGCCACG	4265	CGTGGCTAGATGGATGATGGATG
3002	CCATCCATCATCCATCTAGCCAC	4266	GTGGCTAGATGGATGATGGATGG
3003	TCCATCCATCATCCATCTAGCCA	4267	TGGCTAGATGGATGATGGATGGA
3004	ATCCATCCATCATCCATCTAGCC	4268	GGCTAGATGGATGATGGATGGAT
3005	CATCCATCCATCATCCATCTAGC	4269	GCTAGATGGATGATGGATGGATG
3006	CCATCCATCCATCATCCATCTAG	4270	CTAGATGGATGATGGATGGATGG
3007	TCCATCCATCCATCATCCATCTA	4271	TAGATGGATGATGGATGGATGGA
3008	GTCCATCCATCCATCATCCATCT	4272	AGATGGATGATGGATGGATGGAC
3009	TGTCCATCCATCCATCATCCATC	4273	GATGGATGATGGATGGATGGACA
3010	CTGTCCATCCATCCATCATCCAT	4274	ATGGATGATGGATGGATGGACAG
3011	TCTGTCCATCCATCCATCATCCA	4275	TGGATGATGGATGGATGGACAGA
3012	ATCTGTCCATCCATCCATCATCC	4276	GGATGATGGATGGATGGACAGAT
3013	CATCTGTCCATCCATCCATCATC	4277	GATGATGGATGGATGGACAGATG
3014	CCATCTGTCCATCCATCCATCAT	4278	ATGATGGATGGATGGACAGATGG
3015	TCCATCTGTCCATCCATCCATCA	4279	TGATGGATGGATGGACAGATGGA
3016	ATCCATCTGTCCATCCATCCATC	4280	GATGGATGGATGGACAGATGGAT
3017	CATCCATCTGTCCATCCATCCAT	4281	ATGGATGGATGGACAGATGGATG
3018	CCATCCATCTGTCCATCCATCCA	4282	TGGATGGATGGACAGATGGATGG
3019	TCCATCCATCTGTCCATCCATCC	4283	GGATGGATGGACAGATGGATGGA
3020	ATCCATCCATCTGTCCATCCATC	4284	GATGGATGGACAGATGGATGGAT
3021	TATCCATCCATCTGTCCATCCAT	4285	ATGGATGGACAGATGGATGGATA
3022	ATATCCATCCATCTGTCCATCCA	4286	TGGATGGACAGATGGATGGATAT

10

20

30

40

【 0 3 2 2 】

50

【表 2 - 1 3】

3023	TATATCCATCCATCTGTCCATCC	4287	GGATGGACAGATGGATGGATATA
3024	ATATATCCATCCATCTGTCCATC	4288	GATGGACAGATGGATGGATATAT
3025	CATATATCCATCCATCTGTCCAT	4289	ATGGACAGATGGATGGATATATG
3026	TCATATATCCATCCATCTGTCCA	4290	TGGACAGATGGATGGATATATGA
3027	ATCATATATCCATCCATCTGTCC	4291	GGACAGATGGATGGATATATGAT
3028	AATCATATATCCATCCATCTGTC	4292	GACAGATGGATGGATATATGATT
3029	CAATCATATATCCATCCATCTGT	4293	ACAGATGGATGGATATATGATTG
3030	TCAATCATATATCCATCCATCTG	4294	CAGATGGATGGATATATGATTGA
3031	TTCAATCATATATCCATCCATCT	4295	AGATGGATGGATATATGATTGAA
3032	GTTCAATCATATATCCATCCATC	4296	GATGGATGGATATATGATTGAAC
3033	AGTTCAATCATATATCCATCCAT	4297	ATGGATGGATATATGATTGAACT
3034	TAGTTCAATCATATATCCATCCA	4298	TGGATGGATATATGATTGAACTA
3035	ATAGTTCAATCATATATCCATCC	4299	GGATGGATATATGATTGAACTAT
3036	AATAGTTCAATCATATATCCATC	4300	GATGGATATATGATTGAACTATT
3037	CAATAGTTCAATCATATATCCAT	4301	ATGGATATATGATTGAACTATTG
3038	TCAATAGTTCAATCATATATCCA	4302	TGGATATATGATTGAACTATTGA
3039	TTCAATAGTTCAATCATATATCC	4303	GGATATATGATTGAACTATTGAA
3040	TTTCAATAGTTCAATCATATATC	4304	GATATATGATTGAACTATTGAAA
3041	CTTTCAATAGTTCAATCATATAT	4305	ATATATGATTGAACTATTGAAAG
3042	ACTTTCAATAGTTCAATCATATA	4306	TATATGATTGAACTATTGAAAGT
3043	TACTTTCAATAGTTCAATCATAT	4307	ATATGATTGAACTATTGAAAGTA
3044	ATACTTTCAATAGTTCAATCATA	4308	TATGATTGAACTATTGAAAGTAT
3045	TATACTTTCAATAGTTCAATCAT	4309	ATGATTGAACTATTGAAAGTATA
3046	CTATACTTTCAATAGTTCAATCA	4310	TGATTGAACTATTGAAAGTATAG
3047	TCTATACTTTCAATAGTTCAATC	4311	GATTGAACTATTGAAAGTATAGA
3048	ATCTATACTTTCAATAGTTCAAT	4312	ATTGAACTATTGAAAGTATAGAT
3049	CATCTATACTTTCAATAGTTCAA	4313	TTGAACTATTGAAAGTATAGATG
3050	ACATCTATACTTTCAATAGTTCA	4314	TGAACTATTGAAAGTATAGATGT
3051	TACATCTATACTTTCAATAGTTC	4315	GAACTATTGAAAGTATAGATGTA
3052	ATACATCTATACTTTCAATAGTT	4316	AACTATTGAAAGTATAGATGTAT
3053	CATACATCTATACTTTCAATAGT	4317	ACTATTGAAAGTATAGATGTATG
3054	CCATACATCTATACTTTCAATAG	4318	CTATTGAAAGTATAGATGTATGG
3055	TCCATACATCTATACTTTCAATA	4319	TATTGAAAGTATAGATGTATGGA
3056	ATCCATACATCTATACTTTCAAT	4320	ATTGAAAGTATAGATGTATGGAT
3057	CATCCATACATCTATACTTTCAA	4321	TTGAAAGTATAGATGTATGGATG
3058	CCATCCATACATCTATACTTTCA	4322	TGAAAGTATAGATGTATGGATGG
3059	CCCATCCATACATCTATACTTTC	4323	GAAAGTATAGATGTATGGATGGG
3060	ACCCATCCATACATCTATACTTT	4324	AAAGTATAGATGTATGGATGGGT
3061	CACCCATCCATACATCTATACTT	4325	AAGTATAGATGTATGGATGGGTG
3062	TCACCCATCCATACATCTATACT	4326	AGTATAGATGTATGGATGGGTGA
3063	TTCACCCATCCATACATCTATAC	4327	GTATAGATGTATGGATGGGTGAA
3064	ATTACCCATCCATACATCTATA	4328	TATAGATGTATGGATGGGTGAAT
3065	AATTCACCCATCCATACATCTAT	4329	ATAGATGTATGGATGGGTGAATT

10

20

30

40

【 0 3 2 3 】

50

【表 2 - 1 4】

3066	AAATTCACCCATCCATACATCTA	4330	TAGATGTATGGATGGGTGAATTT
3067	CAAATTCACCCATCCATACATCT	4331	AGATGTATGGATGGGTGAATTTG
3068	CCAAATTCACCCATCCATACATC	4332	GATGTATGGATGGGTGAATTTGG
3069	CCCAAATTCACCCATCCATACAT	4333	ATGTATGGATGGGTGAATTTGGG
3070	CCCCAAATTCACCCATCCATACA	4334	TGTATGGATGGGTGAATTTGGGG
3071	CCCCAAATTCACCCATCCATAC	4335	GTATGGATGGGTGAATTTGGGGG
3072	ACCCCCAAATTCACCCATCCATA	4336	TATGGATGGGTGAATTTGGGGGT
3073	TACCCCCAAATTCACCCATCCAT	4337	ATGGATGGGTGAATTTGGGGGTA
3074	TTACCCCCAAATTCACCCATCCA	4338	TGGATGGGTGAATTTGGGGGTAA
3075	ATTACCCCCAAATTCACCCATCC	4339	GGATGGGTGAATTTGGGGGTAAAT
3076	AATTACCCCCAAATTCACCCATC	4340	GATGGGTGAATTTGGGGGTAAATT
3077	CAATTACCCCCAAATTCACCCAT	4341	ATGGGTGAATTTGGGGGTAAATTG
3078	ACAATTACCCCCAAATTCACCCA	4342	TGGGTGAATTTGGGGGTAAATTGT
3079	AACAATTACCCCCAAATTCACCC	4343	GGGTGAATTTGGGGGTAAATTGTT
3080	TAACAATTACCCCCAAATTCACC	4344	GGTGAATTTGGGGGTAAATTGTTA
3081	CTACAATTACCCCCAAATTCAC	4345	GTGAATTTGGGGGTAAATTGTTAG
3082	TCTACAATTACCCCCAAATTCAC	4346	TGAATTTGGGGGTAAATTGTTAGA
3083	ATCTACAATTACCCCCAAATTC	4347	GAATTTGGGGGTAAATTGTTAGAT
3084	CATCTACAATTACCCCCAAATT	4348	AATTTGGGGGTAAATTGTTAGATG
3085	TCATCTACAATTACCCCCAAAT	4349	ATTTGGGGGTAAATTGTTAGATGA
3086	ATCATCTACAATTACCCCCAAA	4350	TTTGGGGGTAAATTGTTAGATGAT
3087	CATCATCTACAATTACCCCCAA	4351	TTGGGGGTAAATTGTTAGATGATG
3088	CCATCATCTACAATTACCCCCA	4352	TGGGGGTAAATTGTTAGATGATGG
3089	TCCATCATCTACAATTACCCCC	4353	GGGGGTAAATTGTTAGATGATGGA
3090	ATCCATCATCTACAATTACCCC	4354	GGGGTAATTGTTAGATGATGGAT
3091	CATCCATCATCTACAATTACCC	4355	GGGTAATTGTTAGATGATGGATG
3092	TCATCCATCATCTACAATTACC	4356	GGTAATTGTTAGATGATGGATGA
3093	CTCATCCATCATCTACAATTAC	4357	GTAATTGTTAGATGATGGATGAG
3094	ACTCATCCATCATCTACAATTA	4358	TAATTGTTAGATGATGGATGAGT
3095	TACTCATCCATCATCTACAATT	4359	AATTGTTAGATGATGGATGAGTA
3096	ATACTCATCCATCATCTACAAT	4360	ATTGTTAGATGATGGATGAGTAT
3097	TATACTCATCCATCATCTAACAA	4361	TTGTTAGATGATGGATGAGTATA
3098	CTATACTCATCCATCATCTAACA	4362	TGTTAGATGATGGATGAGTATAG
3099	TCTATACTCATCCATCATCTAAC	4363	GTTAGATGATGGATGAGTATAGA
3100	ATCTATACTCATCCATCATCTAA	4364	TTAGATGATGGATGAGTATAGAT
3101	CATCTATACTCATCCATCATCTA	4365	TAGATGATGGATGAGTATAGATG
3102	TCATCTATACTCATCCATCATCT	4366	AGATGATGGATGAGTATAGATGA
3103	TTCATCTATACTCATCCATCATC	4367	GATGATGGATGAGTATAGATGAA
3104	ATTCATCTATACTCATCCATCAT	4368	ATGATGGATGAGTATAGATGAAT
3105	CATTCATCTATACTCATCCATCA	4369	TGATGGATGAGTATAGATGAATG
3106	TCATTCATCTATACTCATCCATC	4370	GATGGATGAGTATAGATGAATGA
3107	ATCATTCTATACTCATCCATCAT	4371	ATGGATGAGTATAGATGAATGAT
3108	CATCATTCTATACTCATCCA	4372	TGGATGAGTATAGATGAATGATG

10

20

30

40

【 0 3 2 4】

50

【表 2 - 1 5】

3109	CCATCATTCTATCTATACTCATCC	4373	GGATGAGTATAGATGAATGATGG
3110	TCCATCATTCTATCTATACTCATC	4374	GATGAGTATAGATGAATGATGGA
3111	ATCCATCATTCTATCTATACTCAT	4375	ATGAGTATAGATGAATGATGGAT
3112	CATCCATCATTCTATCTATACTCA	4376	TGAGTATAGATGAATGATGGATG
3113	CCATCCATCATTCTATCTATACTC	4377	GAGTATAGATGAATGATGGATGG
3114	TCCATCCATCATTCTATCTATACT	4378	AGTATAGATGAATGATGGATGGA
3115	ATCCATCCATCATTCTATCTATAC	4379	GTATAGATGAATGATGGATGGAT
3116	TATCCATCCATCATTCTATCTATA	4380	TATAGATGAATGATGGATGGATA
3117	TTATCCATCCATCATTCTATCTAT	4381	ATAGATGAATGATGGATGGATAA
3118	GTTATCCATCCATCATTCTATCTA	4382	TAGATGAATGATGGATGGATAAC
3119	AGTTATCCATCCATCATTCTATCT	4383	AGATGAATGATGGATGGATAACT
3120	AAGTTATCCATCCATCATTCTATC	4384	GATGAATGATGGATGGATAACTT
3121	CAAGTTATCCATCCATCATTCTAT	4385	ATGAATGATGGATGGATAACTTG
3122	TCAAGTTATCCATCCATCATTCTA	4386	TGAATGATGGATGGATAACTTGA
3123	ATCAAGTTATCCATCCATCATTCT	4387	GAATGATGGATGGATAACTTGAT
3124	CATCAAGTTATCCATCCATCATTCT	4388	AATGATGGATGGATAACTTGATG
3125	TCATCAAGTTATCCATCCATCATTCT	4389	ATGATGGATGGATAACTTGATGA
3126	CTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4390	TGATGGATGGATAACTTGATGAG
3127	ACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4391	GATGGATGGATAACTTGATGAGT
3128	CACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4392	ATGGATGGATAACTTGATGAGTG
3129	CCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4393	TGGATGGATAACTTGATGAGTGG
3130	TCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4394	GGATGGATAACTTGATGAGTGGGA
3131	ATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4395	GATGGATAACTTGATGAGTGGAT
3132	TATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4396	ATGGATAACTTGATGAGTGGATA
3133	CTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4397	TGGATAACTTGATGAGTGGATAG
3134	TCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4398	GGATAACTTGATGAGTGGATAGA
3135	ATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4399	GATAACTTGATGAGTGGATAGAT
3136	TATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4400	ATAACTTGATGAGTGGATAGATA
3137	CTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4401	TAACCTTGATGAGTGGATAGATAG
3138	TCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4402	AACTTGATGAGTGGATAGATAGA
3139	ATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4403	ACTTGATGAGTGGATAGATAGAT
3140	AATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4404	CTTGATGAGTGGATAGATAGATT
3141	CAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4405	TTGATGAGTGGATAGATAGATTG
3142	GCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4406	TGATGAGTGGATAGATAGATTGC
3143	AGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4407	GATGAGTGGATAGATAGATTGCT
3144	CAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4408	ATGAGTGGATAGATAGATTGCTG
3145	CCAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4409	TGAGTGGATAGATAGATTGCTGG
3146	TCCAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4410	GAGTGGATAGATAGATTGCTGGA
3147	ATCCAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4411	AGTGGATAGATAGATTGCTGGAT
3148	TATCCAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4412	GTGGATAGATAGATTGCTGGATA
3149	CTATCCAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4413	TGGATAGATAGATTGCTGGATAG
3150	TCTATCCAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4414	GGATAGATAGATTGCTGGATAGA
3151	ATCTATCCAGCAATCTATCTATCCACTCATCAAGTTATCCATCCATCATT	4415	GATAGATAGATTGCTGGATAGAT

10

20

30

40

【 0 3 2 5 】

50

【表 2 - 1 6】

3152	CATCTATCCAGCAATCTATCTAT	4416	ATAGATAGATTGCTGGATAGATG
3153	TCATCTATCCAGCAATCTATCTA	4417	TAGATAGATTGCTGGATAGATGA
3154	ATCATCTATCCAGCAATCTATCT	4418	AGATAGATTGCTGGATAGATGAT
3155	AATCATCTATCCAGCAATCTATC	4419	GATAGATTGCTGGATAGATGATT
3156	CAATCATCTATCCAGCAATCTAT	4420	ATAGATTGCTGGATAGATGATTG
3157	TCAATCATCTATCCAGCAATCTA	4421	TAGATTGCTGGATAGATGATTGA
3158	GTCAATCATCTATCCAGCAATCT	4422	AGATTGCTGGATAGATGATTGAC
3159	AGTCAATCATCTATCCAGCAATC	4423	GATTGCTGGATAGATGATTGACT
3160	CAGTCAATCATCTATCCAGCAAT	4424	ATTGCTGGATAGATGATTGACTG
3161	CCAGTCAATCATCTATCCAGCAA	4425	TTGCTGGATAGATGATTGACTGG
3162	CCCAGTCAATCATCTATCCAGCA	4426	TGCTGGATAGATGATTGACTGGG
3163	ACCCAGTCAATCATCTATCCAGC	4427	GCTGGATAGATGATTGACTGGGT
3164	CACCCAGTCAATCATCTATCCAG	4428	CTGGATAGATGATTGACTGGGTG
3165	CCACCCAGTCAATCATCTATCCA	4429	TGGATAGATGATTGACTGGGTGG
3166	TCCACCCAGTCAATCATCTATCC	4430	GGATAGATGATTGACTGGGTGGA
3167	ATCCACCCAGTCAATCATCTATC	4431	GATAGATGATTGACTGGGTGGAT
3168	TATCCACCCAGTCAATCATCTAT	4432	ATAGATGATTGACTGGGTGGATA
3169	CTATCCACCCAGTCAATCATCTA	4433	TAGATGATTGACTGGGTGGATAG
3170	TCTATCCACCCAGTCAATCATCT	4434	AGATGATTGACTGGGTGGATAGA
3171	ATCTATCCACCCAGTCAATCATC	4435	GATGATTGACTGGGTGGATAGAT
3172	CATCTATCCACCCAGTCAATCAT	4436	ATGATTGACTGGGTGGATAGATG
3173	TCATCTATCCACCCAGTCAATCA	4437	TGATTGACTGGGTGGATAGATGA
3174	TTCATCTATCCACCCAGTCAATC	4438	GATTGACTGGGTGGATAGATGAA
3175	TTTCATCTATCCACCCAGTCAAT	4439	ATTGACTGGGTGGATAGATGAAA
3176	ATTTTCATCTATCCACCCAGTCAA	4440	TTGACTGGGTGGATAGATGAAAT
3177	CATTTTCATCTATCCACCCAGTCA	4441	TGACTGGGTGGATAGATGAAATG
3178	ACATTTTCATCTATCCACCCAGTC	4442	GACTGGGTGGATAGATGAAATGT
3179	AACATTTTCATCTATCCACCCAGT	4443	ACTGGGTGGATAGATGAAATGTT
3180	CAACATTTTCATCTATCCACCCAG	4444	CTGGGTGGATAGATGAAATGTTG
3181	CCAACATTTTCATCTATCCACCCA	4445	TGGGTGGATAGATGAAATGTTGG
3182	TCCAACATTTTCATCTATCCACCC	4446	GGGTGGATAGATGAAATGTTGGA
3183	ATCCAACATTTTCATCTATCCACC	4447	GGTGGATAGATGAAATGTTGGAT
3184	CATCCAACATTTTCATCTATCCAC	4448	GTGGATAGATGAAATGTTGGATG
3185	TCATCCAACATTTTCATCTATCCA	4449	TGGATAGATGAAATGTTGGATGA
3186	CTCATCCAACATTTTCATCTATCC	4450	GGATAGATGAAATGTTGGATGAG
3187	GCTCATCCAACATTTTCATCTATC	4451	GATAGATGAAATGTTGGATGAGC
3188	TGCTCATCCAACATTTTCATCTAT	4452	ATAGATGAAATGTTGGATGAGCA
3189	CTGCTCATCCAACATTTTCATCTA	4453	TAGATGAAATGTTGGATGAGCAG
3190	TCTGCTCATCCAACATTTTCATCT	4454	AGATGAAATGTTGGATGAGCAGA
3191	ATCTGCTCATCCAACATTTTCATC	4455	GATGAAATGTTGGATGAGCAGAT
3192	AATCTGCTCATCCAACATTTTCAT	4456	ATGAAATGTTGGATGAGCAGATT
3193	TAATCTGCTCATCCAACATTTTCA	4457	TGAAATGTTGGATGAGCAGATTA
3194	TTAATCTGCTCATCCAACATTTTC	4458	GAAATGTTGGATGAGCAGATTAA

10

20

30

40

【 0 3 2 6 】

50

【表 2 - 1 7】

3195	CTTAATCTGCTCATCCAACATTT	4459	AAATGTTGGATGAGCAGATTAAG
3196	ACTTAATCTGCTCATCCAACATT	4460	AATGTTGGATGAGCAGATTAAGT
3197	AACTTAATCTGCTCATCCAACAT	4461	ATGTTGGATGAGCAGATTAAGTT
3198	CAACTTAATCTGCTCATCCAACA	4462	TGTTGGATGAGCAGATTAAGTTG
3199	ACAACCTTAATCTGCTCATCCAAC	4463	GTTGGATGAGCAGATTAAGTTGT
3200	TACAACCTTAATCTGCTCATCCAA	4464	TTGGATGAGCAGATTAAGTTGTA
3201	ATACAACCTTAATCTGCTCATCCA	4465	TGGATGAGCAGATTAAGTTGTAT
3202	AATACAACCTTAATCTGCTCATCC	4466	GGATGAGCAGATTAAGTTGTATT
3203	CAATACAACCTTAATCTGCTCATC	4467	GATGAGCAGATTAAGTTGTATTG
3204	CCAATACAACCTTAATCTGCTCAT	4468	ATGAGCAGATTAAGTTGTATTGG
3205	TCCAATACAACCTTAATCTGCTCA	4469	TGAGCAGATTAAGTTGTATTGGA
3206	ATCCAATACAACCTTAATCTGCTC	4470	GAGCAGATTAAGTTGTATTGGAT
3207	CATCCAATACAACCTTAATCTGCT	4471	AGCAGATTAAGTTGTATTGGATG
3208	CCATCCAATACAACCTTAATCTGC	4472	GCAGATTAAGTTGTATTGGATGG
3209	CCCATCCAATACAACCTTAATCTG	4473	CAGATTAAGTTGTATTGGATGGG
3210	TCCCATCCAATACAACCTTAATCT	4474	AGATTAAGTTGTATTGGATGGGA
3211	ATCCCATCCAATACAACCTTAATC	4475	GATTAAGTTGTATTGGATGGGAT
3212	CATCCCATCCAATACAACCTTAAT	4476	ATTAAGTTGTATTGGATGGGATG
3213	CCATCCCATCCAATACAACCTTAA	4477	TTAAGTTGTATTGGATGGGATGG
3214	TCCATCCCATCCAATACAACCTTA	4478	TAAGTTGTATTGGATGGGATGGA
3215	ATCCATCCCATCCAATACAACCTT	4479	AAGTTGTATTGGATGGGATGGAT
3216	CATCCATCCCATCCAATACAACCT	4480	AGTTGTATTGGATGGGATGGATG
3217	CCATCCATCCCATCCAATACAAC	4481	GTTGTATTGGATGGGATGGATGG
3218	TCCATCCATCCCATCCAATACAA	4482	TTGTATTGGATGGGATGGATGGA
3219	TTCCATCCATCCCATCCAATACA	4483	TGTATTGGATGGGATGGATGGAA
3220	CTTCCATCCATCCCATCCAATAC	4484	GTATTGGATGGGATGGATGGAAG
3221	ACTTCCATCCATCCCATCCAATA	4485	TATTGGATGGGATGGATGGAAGT
3222	CACCTCCATCCATCCCATCCAAT	4486	ATTGGATGGGATGGATGGAAGTG
3223	ACACTTCCATCCATCCCATCCAA	4487	TTGGATGGGATGGATGGAAGTGT
3224	CACACTTCCATCCATCCCATCCA	4488	TGGATGGGATGGATGGAAGTGTG
3225	CCACACTTCCATCCATCCCATCC	4489	GGATGGGATGGATGGAAGTGTGG
3226	ACCACACTTCCATCCATCCCATC	4490	GATGGGATGGATGGAAGTGTGGT
3227	AACCACACTTCCATCCATCCCAT	4491	ATGGGATGGATGGAAGTGTGGTT
3228	CAACCACACTTCCATCCATCCCA	4492	TGGGATGGATGGAAGTGTGGTTG
3229	TCAACCACACTTCCATCCATCCC	4493	GGGATGGATGGAAGTGTGGTTGA
3230	CTCAACCACACTTCCATCCATCC	4494	GGATGGATGGAAGTGTGGTTGAG
3231	ACTCAACCACACTTCCATCCATC	4495	GATGGATGGAAGTGTGGTTGAGT
3232	AACTCAACCACACTTCCATCCAT	4496	ATGGATGGAAGTGTGGTTGAGTT
3233	TAACCTCAACCACACTTCCATCCA	4497	TGGATGGAAGTGTGGTTGAGTTA
3234	ATAACTCAACCACACTTCCATCC	4498	GGATGGAAGTGTGGTTGAGTTAT
3235	AATAACTCAACCACACTTCCATC	4499	GATGGAAGTGTGGTTGAGTTATT
3236	TAATAACTCAACCACACTTCCAT	4500	ATGGAAGTGTGGTTGAGTTATTA
3237	CTAATAACTCAACCACACTTCCA	4501	TGGAAGTGTGGTTGAGTTATTAG

10

20

30

40

【 0 3 2 7 】

50

【表 2 - 1 8】

3238	TCTAATAACTCAACCACACTTCC	4502	GGAAGTGTGGTTGAGTTATTAGA
3239	TTCTAATAACTCAACCACACTTC	4503	GAAGTGTGGTTGAGTTATTAGAA
3240	CTTCTAATAACTCAACCACACTT	4504	AAGTGTGGTTGAGTTATTAGAAG
3241	CCTTCTAATAACTCAACCACACT	4505	AGTGTGGTTGAGTTATTAGAAGG
3242	TCCTTCTAATAACTCAACCACAC	4506	GTGTGGTTGAGTTATTAGAAGGA
3243	TTCTTCTAATAACTCAACCACA	4507	TGTGGTTGAGTTATTAGAAGGAA
3244	CTTCCTTCTAATAACTCAACCAC	4508	GTGGTTGAGTTATTAGAAGGAAG
3245	TCTTCCTTCTAATAACTCAACCA	4509	TGGTTGAGTTATTAGAAGGAAGA
3246	ATCTTCCTTCTAATAACTCAACC	4510	GGTTGAGTTATTAGAAGGAAGAT
3247	AATCTTCCTTCTAATAACTCAAC	4511	GTTGAGTTATTAGAAGGAAGATT
3248	CAATCTTCCTTCTAATAACTCAA	4512	TTGAGTTATTAGAAGGAAGATTG
3249	TCAATCTTCCTTCTAATAACTCA	4513	TGAGTTATTAGAAGGAAGATTGA
3250	CTCAATCTTCCTTCTAATAACTC	4514	GAGTTATTAGAAGGAAGATTGAG
3251	ACTCAATCTTCCTTCTAATAACT	4515	AGTTATTAGAAGGAAGATTGAGT
3252	TACTCAATCTTCCTTCTAATAAC	4516	GTTATTAGAAGGAAGATTGAGTA
3253	CTACTCAATCTTCCTTCTAATAA	4517	TTATTAGAAGGAAGATTGAGTAG
3254	TCTACTCAATCTTCCTTCTAATA	4518	TATTAGAAGGAAGATTGAGTAGA
3255	ATCTACTCAATCTTCCTTCTAAT	4519	ATTAGAAGGAAGATTGAGTAGAT
3256	TATCTACTCAATCTTCCTTCTAA	4520	TTAGAAGGAAGATTGAGTAGATA
3257	CTATCTACTCAATCTTCCTTCTA	4521	TAGAAGGAAGATTGAGTAGATAG
3258	CCTATCTACTCAATCTTCCTTCT	4522	AGAAGGAAGATTGAGTAGATAGG
3259	ACCTATCTACTCAATCTTCCTTC	4523	GAAGGAAGATTGAGTAGATAGGT
3260	CACCTATCTACTCAATCTTCCTT	4524	AAGGAAGATTGAGTAGATAGGTG
3261	TCACCTATCTACTCAATCTTCCT	4525	AGGAAGATTGAGTAGATAGGTGA
3262	TTCACCTATCTACTCAATCTTCC	4526	GGAAGATTGAGTAGATAGGTGAA
3263	ATTCACCTATCTACTCAATCTTC	4527	GAAGATTGAGTAGATAGGTGAAT
3264	AATTCACCTATCTACTCAATCTT	4528	AAGATTGAGTAGATAGGTGAATT
3265	AAATTCACCTATCTACTCAATCT	4529	AGATTGAGTAGATAGGTGAATTT
3266	CAAATTCACCTATCTACTCAATC	4530	GATTGAGTAGATAGGTGAATTTG
3267	ACAAATTCACCTATCTACTCAAT	4531	ATTGAGTAGATAGGTGAATTTGT
3268	AACAAATTCACCTATCTACTCAA	4532	TTGAGTAGATAGGTGAATTTGTT
3269	CAACAAATTCACCTATCTACTCA	4533	TGAGTAGATAGGTGAATTTGTTG
3270	TCAACAAATTCACCTATCTACTC	4534	GAGTAGATAGGTGAATTTGTTGA
3271	ATCAACAAATTCACCTATCTACT	4535	AGTAGATAGGTGAATTTGTTGAT
3272	TATCAACAAATTCACCTATCTAC	4536	GTAGATAGGTGAATTTGTTGATA
3273	CTATCAACAAATTCACCTATCTA	4537	TAGATAGGTGAATTTGTTGATAG
3274	ACTATCAACAAATTCACCTATCT	4538	AGATAGGTGAATTTGTTGATAGT
3275	GACTATCAACAAATTCACCTATC	4539	GATAGGTGAATTTGTTGATAGTC
3276	TGACTATCAACAAATTCACCTAT	4540	ATAGGTGAATTTGTTGATAGTCA
3277	CTGACTATCAACAAATTCACCTA	4541	TAGGTGAATTTGTTGATAGTCAG
3278	TCTGACTATCAACAAATTCACCT	4542	AGGTGAATTTGTTGATAGTCAGA
3279	ATCTGACTATCAACAAATTCACC	4543	GGTGAATTTGTTGATAGTCAGAT
3280	CATCTGACTATCAACAAATTCAC	4544	GTGAATTTGTTGATAGTCAGATG

10

20

30

40

【 0 3 2 8 】

50

【表 2 - 1 9】

3281	CCATCTGACTATCAACAAATTCA	4545	TGAATTTGTTGATAGTCAGATGG
3282	CCCATCTGACTATCAACAAATTC	4546	GAATTTGTTGATAGTCAGATGGG
3283	ACCCATCTGACTATCAACAAATT	4547	AATTTGTTGATAGTCAGATGGGT
3284	TACCCATCTGACTATCAACAAAT	4548	ATTTGTTGATAGTCAGATGGGTA
3285	CTACCCATCTGACTATCAACAAA	4549	TTTGTTGATAGTCAGATGGGTAG
3286	TCTACCCATCTGACTATCAACAA	4550	TTGTTGATAGTCAGATGGGTAGA
3287	ATCTACCCATCTGACTATCAACA	4551	TGTTGATAGTCAGATGGGTAGAT
3288	TATCTACCCATCTGACTATCAAC	4552	GTTGATAGTCAGATGGGTAGATA
3289	CTATCTACCCATCTGACTATCAA	4553	TTGATAGTCAGATGGGTAGATAG
3290	CCTATCTACCCATCTGACTATCA	4554	TGATAGTCAGATGGGTAGATAGG
3291	ACCTATCTACCCATCTGACTATC	4555	GATAGTCAGATGGGTAGATAGGT
3292	TACCTATCTACCCATCTGACTAT	4556	ATAGTCAGATGGGTAGATAGGTA
3293	CTACCTATCTACCCATCTGACTA	4557	TAGTCAGATGGGTAGATAGGTAG
3294	TCTACCTATCTACCCATCTGACT	4558	AGTCAGATGGGTAGATAGGTAGA
3295	ATCTACCTATCTACCCATCTGAC	4559	GTCAGATGGGTAGATAGGTAGAT
3296	CATCTACCTATCTACCCATCTGA	4560	TCAGATGGGTAGATAGGTAGATG
3297	CCATCTACCTATCTACCCATCTG	4561	CAGATGGGTAGATAGGTAGATGG
3298	TCCATCTACCTATCTACCCATCT	4562	AGATGGGTAGATAGGTAGATGGA
3299	ATCCATCTACCTATCTACCCATC	4563	GATGGGTAGATAGGTAGATGGAT
3300	CATCCATCTACCTATCTACCCAT	4564	ATGGGTAGATAGGTAGATGGATG
3301	CCATCCATCTACCTATCTACCCA	4565	TGGGTAGATAGGTAGATGGATGG
3302	TCCATCCATCTACCTATCTACCC	4566	GGGTAGATAGGTAGATGGATGGA
3303	ATCCATCCATCTACCTATCTACC	4567	GGTAGATAGGTAGATGGATGGAT
3304	CATCCATCCATCTACCTATCTAC	4568	GTAGATAGGTAGATGGATGGATG
3305	CCATCCATCCATCTACCTATCTA	4569	TAGATAGGTAGATGGATGGATGG
3306	TCCATCCATCCATCTACCTATCT	4570	AGATAGGTAGATGGATGGATGGA
3307	ATCCATCCATCCATCTACCTATC	4571	GATAGGTAGATGGATGGATGGAT
3308	CATCCATCCATCCATCTACCTAT	4572	ATAGGTAGATGGATGGATGGATG
3309	CCATCCATCCATCCATCTACCTA	4573	TAGGTAGATGGATGGATGGATGG
3310	TCCATCCATCCATCCATCTACCT	4574	AGGTAGATGGATGGATGGATGGA
3311	ATCCATCCATCCATCCATCTACC	4575	GGTAGATGGATGGATGGATGGAT
3312	CATCCATCCATCCATCCATCTAC	4576	GTAGATGGATGGATGGATGGATG
3313	CCATCCATCCATCCATCCATCTA	4577	TAGATGGATGGATGGATGGATGG
3314	TCCATCCATCCATCCATCCATCT	4578	AGATGGATGGATGGATGGATGGA
3315	ATCCATCCATCCATCCATCCATC	4579	GATGGATGGATGGATGGATGGAT
3316	CATCCATCCATCCATCCATCCAT	4580	ATGGATGGATGGATGGATGGATG
3317	ACATCCATCCATCCATCCATCCA	4581	TGGATGGATGGATGGATGGATGT
3318	TACATCCATCCATCCATCCATCC	4582	GGATGGATGGATGGATGGATGTA
3319	ATACATCCATCCATCCATCCATC	4583	GATGGATGGATGGATGGATGTAT
3320	TATACATCCATCCATCCATCCAT	4584	ATGGATGGATGGATGGATGTATA
3321	CTATACATCCATCCATCCATCCA	4585	TGGATGGATGGATGGATGTATAG
3322	CCTATACATCCATCCATCCATCC	4586	GGATGGATGGATGGATGTATAGG
3323	GCCTATACATCCATCCATCCATC	4587	GATGGATGGATGGATGTATAGGC

10

20

30

40

【 0 3 2 9 】

50

【表 2 - 2 0】

3324	TGCCTATACATCCATCCATCCAT	4588	ATGGATGGATGGATGTATAGGCA
3325	CTGCCTATACATCCATCCATCCA	4589	TGGATGGATGGATGTATAGGCAG
3326	TCTGCCTATACATCCATCCATCC	4590	GGATGGATGGATGTATAGGCAGA
3327	ATCTGCCTATACATCCATCCATC	4591	GATGGATGGATGTATAGGCAGAT
3328	CATCTGCCTATACATCCATCCAT	4592	ATGGATGGATGTATAGGCAGATG
3329	CCATCTGCCTATACATCCATCCA	4593	TGGATGGATGTATAGGCAGATGG
3330	TCCATCTGCCTATACATCCATCC	4594	GGATGGATGTATAGGCAGATGGA
3331	GTCCATCTGCCTATACATCCATC	4595	GATGGATGTATAGGCAGATGGAC
3332	TGTCCATCTGCCTATACATCCAT	4596	ATGGATGTATAGGCAGATGGACA
3333	TTGTCCATCTGCCTATACATCCA	4597	TGGATGTATAGGCAGATGGACAA
3334	TTTGTCCATCTGCCTATACATCC	4598	GGATGTATAGGCAGATGGACAAA
3335	ATTTGTCCATCTGCCTATACATC	4599	GATGTATAGGCAGATGGACAAAT
3336	CATTTGTCCATCTGCCTATACAT	4600	ATGTATAGGCAGATGGACAAATG
3337	CCATTTGTCCATCTGCCTATACA	4601	TGTATAGGCAGATGGACAAATGG
3338	TCCATTTGTCCATCTGCCTATAC	4602	GTATAGGCAGATGGACAAATGGA
3339	ATCCATTTGTCCATCTGCCTATA	4603	TATAGGCAGATGGACAAATGGAT
3340	CATCCATTTGTCCATCTGCCTAT	4604	ATAGGCAGATGGACAAATGGATG
3341	TCATCCATTTGTCCATCTGCCTA	4605	TAGGCAGATGGACAAATGGATGA
3342	TTCATCCATTTGTCCATCTGCCT	4606	AGGCAGATGGACAAATGGATGAA
3343	ATTCATCCATTTGTCCATCTGCC	4607	GGCAGATGGACAAATGGATGAAT
3344	CATTCATCCATTTGTCCATCTGC	4608	GCAGATGGACAAATGGATGAATG
3345	CCATTCATCCATTTGTCCATCTG	4609	CAGATGGACAAATGGATGAATGG
3346	CCCATTCATCCATTTGTCCATCT	4610	AGATGGACAAATGGATGAATGGG
3347	ACCCATTCATCCATTTGTCCATC	4611	GATGGACAAATGGATGAATGGGT
3348	CACCCATTCATCCATTTGTCCAT	4612	ATGGACAAATGGATGAATGGGTG
3349	CCACCCATTCATCCATTTGTCCA	4613	TGGACAAATGGATGAATGGGTGG
3350	CCCACCCATTCATCCATTTGTCC	4614	GGACAAATGGATGAATGGGTGGG
3351	ACCCACCCATTCATCCATTTGTC	4615	GACAAATGGATGAATGGGTGGGT
3352	CACCCACCCATTCATCCATTTGT	4616	ACAAATGGATGAATGGGTGGGTG
3353	CCACCCACCCATTCATCCATTTG	4617	CAAATGGATGAATGGGTGGGTGG
3354	TCCACCCACCCATTCATCCATTT	4618	AAATGGATGAATGGGTGGGTGGA
3355	ATCCACCCACCCATTCATCCATT	4619	AATGGATGAATGGGTGGGTGGAT
3356	CATCCACCCACCCATTCATCCAT	4620	ATGGATGAATGGGTGGGTGGATG
3357	TCATCCACCCACCCATTCATCCA	4621	TGGATGAATGGGTGGGTGGATGA
3358	TTCATCCACCCACCCATTCATCC	4622	GGATGAATGGGTGGGTGGATGAA
3359	ATTCATCCACCCACCCATTCATC	4623	GATGAATGGGTGGGTGGATGAAT
3360	CATTCATCCACCCACCCATTCAT	4624	ATGAATGGGTGGGTGGATGAATG
3361	CCATTCATCCACCCACCCATTCA	4625	TGAATGGGTGGGTGGATGAATGG
3362	TCCATTCATCCACCCACCCATTC	4626	GAATGGGTGGGTGGATGAATGGA
3363	TTCCATTCATCCACCCACCCATT	4627	AATGGGTGGGTGGATGAATGGAA
3364	CTTCCATTCATCCACCCACCCAT	4628	ATGGGTGGGTGGATGAATGGAAG
3365	CCTTCCATTCATCCACCCACCCA	4629	TGGGTGGGTGGATGAATGGAAGG
3366	TCCTTCCATTCATCCACCCACCC	4630	GGGTGGGTGGATGAATGGAAGGA

10

20

30

40

【 0 3 3 0 】

50

【表 2 - 2 1】

3367	ATCCTTCCATTTCATCCACCCACC	4631	GGTGGGTGGATGAATGGAAGGAT
3368	CATCCTTCCATTTCATCCACCCAC	4632	GTGGGTGGATGAATGGAAGGATG
3369	ACATCCTTCCATTTCATCCACCCA	4633	TGGGTGGATGAATGGAAGGATGT
3370	CACATCCTTCCATTTCATCCACC	4634	GGGTGGATGAATGGAAGGATGTG
3371	ACACATCCTTCCATTTCATCCACC	4635	GGTGGATGAATGGAAGGATGTGT
3372	CACACATCCTTCCATTTCATCCAC	4636	GTGGATGAATGGAAGGATGTGTG
3373	CCACACATCCTTCCATTTCATCCA	4637	TGGATGAATGGAAGGATGTGTGG
3374	ACCACACATCCTTCCATTTCATCC	4638	GGATGAATGGAAGGATGTGTGGT
3375	AACCACACATCCTTCCATTTCATC	4639	GATGAATGGAAGGATGTGTGGTT
3376	CAACCACACATCCTTCCATTTCAT	4640	ATGAATGGAAGGATGTGTGGTTG
3377	TCAACCACACATCCTTCCATTTCAT	4641	TGAATGGAAGGATGTGTGGTTGA
3378	TTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4642	GAATGGAAGGATGTGTGGTTGAA
3379	GTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4643	AATGGAAGGATGTGTGGTTGAAC
3380	AGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4644	ATGGAAGGATGTGTGGTTGAACT
3381	TAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4645	TGGAAGGATGTGTGGTTGAACTA
3382	ATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4646	GGAAGGATGTGTGGTTGAACTAT
3383	AATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4647	GAAGGATGTGTGGTTGAACTATT
3384	CAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4648	AAGGATGTGTGGTTGAACTATTG
3385	GCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4649	AGGATGTGTGGTTGAACTATTGC
3386	TGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4650	GGATGTGTGGTTGAACTATTGCA
3387	TTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4651	GATGTGTGGTTGAACTATTGCAA
3388	CTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4652	ATGTGTGGTTGAACTATTGCAAG
3389	ACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4653	TGTGTGGTTGAACTATTGCAAGT
3390	TACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4654	GTGTGGTTGAACTATTGCAAGTA
3391	ATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4655	TGTGGTTGAACTATTGCAAGTAT
3392	AATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4656	GTGGTTGAACTATTGCAAGTATT
3393	CAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4657	TGGTTGAACTATTGCAAGTATTG
3394	TCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4658	GGTTGAACTATTGCAAGTATTGA
3395	ATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4659	GTTGAACTATTGCAAGTATTGAT
3396	TATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4660	TTGAACTATTGCAAGTATTGATA
3397	TTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4661	TGAACTATTGCAAGTATTGATAA
3398	ATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4662	GAACTATTGCAAGTATTGATAAT
3399	AATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4663	AACTATTGCAAGTATTGATAATT
3400	CAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4664	ACTATTGCAAGTATTGATAATTG
3401	CCAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4665	CTATTGCAAGTATTGATAAATTGG
3402	CCCAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4666	TATTGCAAGTATTGATAAATTGGG
3403	ACCCAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4667	ATTGCAAGTATTGATAAATTGGGT
3404	AACCCAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4668	TTGCAAGTATTGATAAATTGGGTT
3405	GAACCCAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4669	TGCAAGTATTGATAAATTGGGTTTC
3406	TGAACCCAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4670	GCAAGTATTGATAAATTGGGTTTCA
3407	ATGAACCCAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4671	CAAGTATTGATAAATTGGGTTTCAT
3408	TATGAACCCAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4672	AAGTATTGATAAATTGGGTTTCATA
3409	TTATGAACCCAATTATCAATACTTGCAATAGTTCAACCACACATCCTTCCATTTC	4673	AGTATTGATAAATTGGGTTTCATAA

10

20

30

40

【 0 3 3 1 】

50

【表 2 - 2 2】

3410	ATTATGAACCCAATTATCAATAC	4674	GTATTGATAATTGGGTTTCATAAT
3411	AATTATGAACCCAATTATCAATA	4675	TATTGATAATTGGGTTTCATAAATT
3412	AAATTATGAACCCAATTATCAAT	4676	ATTGATAATTGGGTTTCATAATTT
3413	GAAATTATGAACCCAATTATCAA	4677	TTGATAATTGGGTTTCATAATTTCT
3414	AGAAATTATGAACCCAATTATCA	4678	TGATAATTGGGTTTCATAATTTCT
3415	CAGAAATTATGAACCCAATTATC	4679	GATAATTGGGTTTCATAATTTCTG
3416	TCAGAAATTATGAACCCAATTAT	4680	ATAATTGGGTTTCATAATTTCTGA
3417	TTCAGAAATTATGAACCCAATTA	4681	TAATTGGGTTTCATAATTTCTGAA
3418	ATTCAGAAATTATGAACCCAATT	4682	AATTGGGTTTCATAATTTCTGAAT
3419	TATTCAGAAATTATGAACCCAAT	4683	ATTGGGTTTCATAATTTCTGAATA
3420	ATATTCAGAAATTATGAACCCAA	4684	TTGGGTTTCATAATTTCTGAATAT
3421	AATATTCAGAAATTATGAACCCA	4685	TGGGTTTCATAATTTCTGAATATT
3422	AAATATTCAGAAATTATGAACCC	4686	GGGTTTCATAATTTCTGAATATTT
3423	TAAATATTCAGAAATTATGAACC	4687	GGTTTCATAATTTCTGAATATTTA
3424	CTAAATATTCAGAAATTATGAAC	4688	GTTTCATAATTTCTGAATATTTAG
3425	TCTAAATATTCAGAAATTATGAA	4689	TTCATAATTTCTGAATATTTAGA
3426	ATCTAAATATTCAGAAATTATGA	4690	TCATAATTTCTGAATATTTAGAT
3427	CATCTAAATATTCAGAAATTATG	4691	CATAATTTCTGAATATTTAGATG
3428	CCATCTAAATATTCAGAAATTAT	4692	ATAATTTCTGAATATTTAGATGG
3429	TCCATCTAAATATTCAGAAATTA	4693	TAATTTCTGAATATTTAGATGGA
3430	ATCCATCTAAATATTCAGAAATT	4694	AATTTCTGAATATTTAGATGGAT
3431	CATCCATCTAAATATTCAGAAAT	4695	ATTTCTGAATATTTAGATGGATG
3432	CCATCCATCTAAATATTCAGAAA	4696	TTTCTGAATATTTAGATGGATGG
3433	ACCATCCATCTAAATATTCAGAA	4697	TTCTGAATATTTAGATGGATGGT
3434	AACCATCCATCTAAATATTCAGA	4698	TCTGAATATTTAGATGGATGGTT
3435	CAACCATCCATCTAAATATTCAG	4699	CTGAATATTTAGATGGATGGTTG
3436	ACAACCATCCATCTAAATATTC	4700	TGAATATTTAGATGGATGGTTGT
3437	CACAACCATCCATCTAAATATTC	4701	GAATATTTAGATGGATGGTTGTG
3438	TCACAACCATCCATCTAAATATT	4702	AATATTTAGATGGATGGTTGTGA
3439	CTCACAACCATCCATCTAAATAT	4703	ATATTTAGATGGATGGTTGTGAG
3440	ACTCACAACCATCCATCTAAATA	4704	TATTTAGATGGATGGTTGTGAGT
3441	CACTCACAACCATCCATCTAAAT	4705	ATTTAGATGGATGGTTGTGAGTG
3442	CCACTCACAACCATCCATCTAAA	4706	TTTAGATGGATGGTTGTGAGTGG
3443	GCCACTCACAACCATCCATCTAA	4707	TTAGATGGATGGTTGTGAGTGGC
3444	AGCCACTCACAACCATCCATCTA	4708	TAGATGGATGGTTGTGAGTGGCT
3445	CAGCCACTCACAACCATCCATCT	4709	AGATGGATGGTTGTGAGTGGCTG
3446	CCAGCCACTCACAACCATCCATC	4710	GATGGATGGTTGTGAGTGGCTGG
3447	ACCAGCCACTCACAACCATCCAT	4711	ATGGATGGTTGTGAGTGGCTGGT
3448	CACCAGCCACTCACAACCATCCA	4712	TGGATGGTTGTGAGTGGCTGGTG
3449	CCACCAGCCACTCACAACCATCC	4713	GGATGGTTGTGAGTGGCTGGTGG
3450	TCCACCAGCCACTCACAACCATC	4714	GATGGTTGTGAGTGGCTGGTGGA
3451	GTCCACCAGCCACTCACAACCAT	4715	ATGGTTGTGAGTGGCTGGTGAC
3452	TGTCCACCAGCCACTCACAACCA	4716	TGGTTGTGAGTGGCTGGTGACA

10

20

30

40

【 0 3 3 2 】

50

【表 2 - 2 3】

3453	CTGTCCACCAGCCACTCACAACC	4717	GGTTGTGAGTGGCTGGTGGACAG
3454	TCTGTCCACCAGCCACTCACAAC	4718	GTTGTGAGTGGCTGGTGGACAGA
3455	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAA	4719	TTGTGAGTGGCTGGTGGACAGAC
3456	CGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	4720	TGTGAGTGGCTGGTGGACAGACG
3457	TCGTCTGTCCACCAGCCACTCAC	4721	GTGAGTGGCTGGTGGACAGACGA
3458	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCA	4722	TGAGTGGCTGGTGGACAGACGAA
3459	TTTCGTCTGTCCACCAGCCACTC	4723	GAGTGGCTGGTGGACAGACGAAA
3460	TTTTCGTCTGTCCACCAGCCACT	4724	AGTGGCTGGTGGACAGACGAAAA
3461	TTTTTCGTCTGTCCACCAGCCAC	4725	GTGGCTGGTGGACAGACGAAAAA
3462	ATTTTTCGTCTGTCCACCAGCCA	4726	TGGCTGGTGGACAGACGAAAAAAT
3463	CATTTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	4727	GGCTGGTGGACAGACGAAAAAATG
3464	CCATTTTTTCGTCTGTCCACCAGC	4728	GCTGGTGGACAGACGAAAAAATGG
3465	TCCATTTTTTCGTCTGTCCACCAG	4729	CTGGTGGACAGACGAAAAAATGGA
3466	ATCCATTTTTTCGTCTGTCCACCA	4730	TGGTGGACAGACGAAAAAATGGAT
3467	CATCCATTTTTTCGTCTGTCCACC	4731	GGTGGACAGACGAAAAAATGGATG
3468	CCATCCATTTTTTCGTCTGTCCAC	4732	GTGGACAGACGAAAAAATGGATGG
3469	ACCATCCATTTTTTCGTCTGTCCA	4733	TGGACAGACGAAAAAATGGATGGT
3470	AACCATCCATTTTTTCGTCTGTCC	4734	GGACAGACGAAAAAATGGATGGTT
3471	CAACCATCCATTTTTTCGTCTGTC	4735	GACAGACGAAAAAATGGATGGTTG
3472	CCAACCATCCATTTTTTCGTCTGT	4736	ACAGACGAAAAAATGGATGGTTGG
3473	TCCAACCATCCATTTTTTCGTCTG	4737	CAGACGAAAAAATGGATGGTTGGA
3474	ATCCAACCATCCATTTTTTCGTCT	4738	AGACGAAAAAATGGATGGTTGGAT
3475	TATCCAACCATCCATTTTTTCGTC	4739	GACGAAAAAATGGATGGTTGGATA
3476	TTATCCAACCATCCATTTTTTCGT	4740	ACGAAAAAATGGATGGTTGGATAA
3477	TTTATCCAACCATCCATTTTTTCG	4741	CGAAAAAATGGATGGTTGGATAAA
3478	ATTTATCCAACCATCCATTTTTTC	4742	GAAAAAATGGATGGTTGGATAAAT
3479	AATTTATCCAACCATCCATTTTTT	4743	AAAAAATGGATGGTTGGATAAATT
3480	CAATTTATCCAACCATCCATTTTT	4744	AAAATGGATGGTTGGATAAATTG
3481	TCAATTTATCCAACCATCCATTTT	4745	AAATGGATGGTTGGATAAATTGA
3482	ATCAATTTATCCAACCATCCATT	4746	AATGGATGGTTGGATAAATTGAT
3483	CATCAATTTATCCAACCATCCAT	4747	ATGGATGGTTGGATAAATTGATG
3484	CCATCAATTTATCCAACCATCCA	4748	TGGATGGTTGGATAAATTGATGG
3485	CCCATCAATTTATCCAACCATCC	4749	GGATGGTTGGATAAATTGATGGG
3486	ACCCATCAATTTATCCAACCATC	4750	GATGGTTGGATAAATTGATGGGT
3487	CACCATCAATTTATCCAACCAT	4751	ATGGTTGGATAAATTGATGGGTG
3488	CCACCATCAATTTATCCAACCA	4752	TGGTTGGATAAATTGATGGGTGG
3489	TCCACCATCAATTTATCCAACC	4753	GGTTGGATAAATTGATGGGTGGA
3490	ATCCACCATCAATTTATCCAAC	4754	GTTGGATAAATTGATGGGTGGAT
3491	CATCCACCATCAATTTATCCAA	4755	TTGGATAAATTGATGGGTGGATG
3492	CCATCCACCATCAATTTATCCA	4756	TGGATAAATTGATGGGTGGATGG
3493	TCCATCCACCATCAATTTATCC	4757	GGATAAATTGATGGGTGGATGGA
3494	ATCCATCCACCATCAATTTATC	4758	GATAAATTGATGGGTGGATGGAT
3495	CATCCATCCACCATCAATTTAT	4759	ATAAATTGATGGGTGGATGGATG

10

20

30

40

【 0 3 3 3 】

50

【表 2 - 2 4】

3496	CCATCCATCCACCCATCAATTTA	4760	TAAATTGATGGGTGGATGGATGG
3497	ACCATCCATCCACCCATCAATTT	4761	AAATTGATGGGTGGATGGATGGT
3498	AACCATCCATCCACCCATCAATT	4762	AATTGATGGGTGGATGGATGGTT
3499	CAACCATCCATCCACCCATCAAT	4763	ATTGATGGGTGGATGGATGGTTG
3500	CCAACCATCCATCCACCCATCAA	4764	TTGATGGGTGGATGGATGGTTGG
3501	ACCAACCATCCATCCACCCATCA	4765	TGATGGGTGGATGGATGGTTGGT
3502	AACCAACCATCCATCCACCCATC	4766	GATGGGTGGATGGATGGTTGGTT
3503	CAACCAACCATCCATCCACCCAT	4767	ATGGGTGGATGGATGGTTGGTTG
3504	ACAACCAACCATCCATCCACCCA	4768	TGGGTGGATGGATGGTTGGTTGT
3505	TACAACCAACCATCCATCCACCC	4769	GGGTGGATGGATGGTTGGTTGTA
3506	ATACAACCAACCATCCATCCACC	4770	GGTGGATGGATGGTTGGTTGTAT
3507	CATACAACCAACCATCCATCCAC	4771	GTGGATGGATGGTTGGTTGTATG
3508	TCATACAACCAACCATCCATCCA	4772	TGGATGGATGGTTGGTTGTATGA
3509	TTCATACAACCAACCATCCATCC	4773	GGATGGATGGTTGGTTGTATGAA
3510	TTTCATACAACCAACCATCCATC	4774	GATGGATGGTTGGTTGTATGAAA
3511	CTTTCATACAACCAACCATCCAT	4775	ATGGATGGTTGGTTGTATGAAAG
3512	TCTTTCATACAACCAACCATCCA	4776	TGGATGGTTGGTTGTATGAAAGA
3513	TTCTTTCATACAACCAACCATCC	4777	GGATGGTTGGTTGTATGAAAGAA
3514	ATTCTTTCATACAACCAACCATC	4778	GATGGTTGGTTGTATGAAAGAAT
3515	CATTCTTTCATACAACCAACCAT	4779	ATGGTTGGTTGTATGAAAGAATG
3516	TCATTCTTTCATACAACCAACCA	4780	TGGTTGGTTGTATGAAAGAATGA
3517	TTCATTCTTTCATACAACCAACC	4781	GGTTGGTTGTATGAAAGAATGAA
3518	ATTCACTTTCATACAACCAAC	4782	GTTGGTTGTATGAAAGAATGAAT
3519	CATTCACTTTCATACAACCAA	4783	TTGGTTGTATGAAAGAATGAATG
3520	TCATTCACTTTCATACAACCA	4784	TGGTTGTATGAAAGAATGAATGA
3521	ATCACTCACTTTCATACAACC	4785	GGTTGTATGAAAGAATGAATGAT
3522	AATCACTCACTTTCATACAAC	4786	GTTGTATGAAAGAATGAATGATT
3523	CAATCACTCACTTTCATACAA	4787	TTGTATGAAAGAATGAATGATTG
3524	CCAATCACTCACTTTCATACA	4788	TGTATGAAAGAATGAATGATTGG
3525	CCCAATCACTCACTTTCATAC	4789	GTATGAAAGAATGAATGATTGGG
3526	ACCCAATCACTCACTTTCATA	4790	TATGAAAGAATGAATGATTGGGT
3527	TACCCAATCACTCACTTTCAT	4791	ATGAAAGAATGAATGATTGGGTA
3528	CTACCCAATCACTCACTTTC	4792	TGAAAGAATGAATGATTGGGTAG
3529	CCTACCCAATCACTCACTTTC	4793	GAAAGAATGAATGATTGGGTAGG
3530	ACCTACCCAATCACTCACTTT	4794	AAAGAATGAATGATTGGGTAGGT
3531	CACCTACCCAATCACTCACTT	4795	AAGAATGAATGATTGGGTAGGTG
3532	CCACCTACCCAATCACTCACT	4796	AGAATGAATGATTGGGTAGGTGG
3533	TCCACCTACCCAATCACTCATT	4797	GAATGAATGATTGGGTAGGTGGA
3534	ATCCACCTACCCAATCACTCATT	4798	AATGAATGATTGGGTAGGTGGAT
3535	AATCCACCTACCCAATCACTCAT	4799	ATGAATGATTGGGTAGGTGGATT
3536	TAATCCACCTACCCAATCACTCA	4800	TGAATGATTGGGTAGGTGGATTA
3537	TTAATCCACCTACCCAATCACTC	4801	GAATGATTGGGTAGGTGGATTAA
3538	CTTAATCCACCTACCCAATCATT	4802	AATGATTGGGTAGGTGGATTAAAG

10

20

30

40

【 0 3 3 4】

50

【表 2 - 2 5】

3539	ACTTAATCCACCTACCCAATCAT	4803	ATGATTGGGTAGGTGGATTAAGT
3540	AACTTAATCCACCTACCCAATCA	4804	TGATTGGGTAGGTGGATTAAGTT
3541	CAACTTAATCCACCTACCCAATC	4805	GATTGGGTAGGTGGATTAAGTTG
3542	GCAACTTAATCCACCTACCCAAT	4806	ATTGGGTAGGTGGATTAAGTTGC
3543	CGCAACTTAATCCACCTACCCAA	4807	TGGGTAGGTGGATTAAGTTGCG
3544	CCGCAACTTAATCCACCTACCCA	4808	TGGGTAGGTGGATTAAGTTGCGG
3545	TCCGCAACTTAATCCACCTACCC	4809	GGGTAGGTGGATTAAGTTGCGGA
3546	ATCCGCAACTTAATCCACCTACC	4810	GGTAGGTGGATTAAGTTGCGGAT
3547	GATCCGCAACTTAATCCACCTAC	4811	GTAGGTGGATTAAGTTGCGGATC
3548	TGATCCGCAACTTAATCCACCTA	4812	TAGGTGGATTAAGTTGCGGATCA
3549	TTGATCCGCAACTTAATCCACCT	4813	AGGTGGATTAAGTTGCGGATCAA
3550	ATTGATCCGCAACTTAATCCACC	4814	GGTGGATTAAGTTGCGGATCAAT
3551	CATTGATCCGCAACTTAATCCAC	4815	GTGGATTAAGTTGCGGATCAATG
3552	ACATTGATCCGCAACTTAATCCA	4816	TGGATTAAGTTGCGGATCAATGT
3553	TACATTGATCCGCAACTTAATCC	4817	GGATTAAGTTGCGGATCAATGTA
3554	ATACATTGATCCGCAACTTAATC	4818	GATTAAGTTGCGGATCAATGTAT
3555	CATACATTGATCCGCAACTTAAT	4819	ATTAAGTTGCGGATCAATGTATG
3556	CCATACATTGATCCGCAACTTAA	4820	TTAAGTTGCGGATCAATGTATGG
3557	CCCATACATTGATCCGCAACTTA	4821	TAAGTTGCGGATCAATGTATGGG
3558	TCCCATACATTGATCCGCAACTT	4822	AAGTTGCGGATCAATGTATGGGA
3559	ATCCCATACATTGATCCGCAACT	4823	AGTTGCGGATCAATGTATGGGAT
3560	CATCCCATACATTGATCCGCAAC	4824	GTTGCGGATCAATGTATGGGATG
3561	CCATCCCATACATTGATCCGCAA	4825	TTGCGGATCAATGTATGGGATGG
3562	TCCATCCCATACATTGATCCGCA	4826	TGCGGATCAATGTATGGGATGGA
3563	ATCCATCCCATACATTGATCCGC	4827	GCGGATCAATGTATGGGATGGAT
3564	CATCCATCCCATACATTGATCCG	4828	CGGATCAATGTATGGGATGGATG
3565	TCATCCATCCCATACATTGATCC	4829	GGATCAATGTATGGGATGGATGA
3566	TTCATCCATCCCATACATTGATC	4830	GATCAATGTATGGGATGGATGAA
3567	ATTCATCCATCCCATACATTGAT	4831	ATCAATGTATGGGATGGATGAAT
3568	CATTCATCCATCCCATACATTGA	4832	TCAATGTATGGGATGGATGAATG
3569	CCATTCATCCATCCCATACATTG	4833	CAATGTATGGGATGGATGAATGG
3570	TCCATTTCATCCATCCCATACATT	4834	AATGTATGGGATGGATGAATGGA
3571	ATCCATTTCATCCATCCCATACAT	4835	ATGTATGGGATGGATGAATGGAT
3572	CATCCATTTCATCCATCCCATACA	4836	TGTATGGGATGGATGAATGGATG
3573	CCATCCATTTCATCCATCCCATAC	4837	GTATGGGATGGATGAATGGATGG
3574	TCCATCCATTTCATCCATCCCATA	4838	TATGGGATGGATGAATGGATGGA
3575	ATCCATCCATTTCATCCATCCCAT	4839	ATGGGATGGATGAATGGATGGAT
3576	CATCCATCCATTTCATCCATCCCA	4840	TGGGATGGATGAATGGATGGATG
3577	CCATCCATCCATTTCATCCATCCC	4841	GGGATGGATGAATGGATGGATGG
3578	TCCATCCATCCATTTCATCCATCC	4842	GGATGGATGAATGGATGGATGGA
3579	ATCCATCCATCCATTTCATCCATC	4843	GATGGATGAATGGATGGATGGAT
3580	CATCCATCCATCCATTTCATCCAT	4844	ATGGATGAATGGATGGATGGATG
3581	CCATCCATCCATCCATTTCATCCA	4845	TGGATGAATGGATGGATGGATGG

10

20

30

40

【 0 3 3 5 】

50

【表 2 - 2 6】

3582	TCCATCCATCCATCCATTTCATCC	4846	GGATGAATGGATGGATGGATGGA
3583	ATCCATCCATCCATCCATTTCATC	4847	GATGAATGGATGGATGGATGGAT
3584	CATCCATCCATCCATCCATTTCAT	4848	ATGAATGGATGGATGGATGGATG
3585	ACATCCATCCATCCATCCATTTC	4849	TGAATGGATGGATGGATGGATGT
3586	CACATCCATCCATCCATCCATTTC	4850	GAATGGATGGATGGATGGATGTG
3587	ACACATCCATCCATCCATCCATTTC	4851	AATGGATGGATGGATGGATGTGT
3588	CACACATCCATCCATCCATCCAT	4852	ATGGATGGATGGATGGATGTGTG
3589	CCACACATCCATCCATCCATCCA	4853	TGGATGGATGGATGGATGTGTGG
3590	ACCACACATCCATCCATCCATCC	4854	GGATGGATGGATGGATGTGTGGT
3591	AACCACACATCCATCCATCCATC	4855	GATGGATGGATGGATGTGTGGTT
3592	CAACCACACATCCATCCATCCAT	4856	ATGGATGGATGGATGTGTGGTTG
3593	TCAACCACACATCCATCCATCCA	4857	TGGATGGATGGATGTGTGGTTGA
3594	TTCAACCACACATCCATCCATCC	4858	GGATGGATGGATGTGTGGTTGAA
3595	ATTCAACCACACATCCATCCATC	4859	GATGGATGGATGTGTGGTTGAAT
3596	AATTCAACCACACATCCATCCAT	4860	ATGGATGGATGTGTGGTTGAATT
3597	TAATTCAACCACACATCCATCCA	4861	TGGATGGATGTGTGGTTGAATTA
3598	GTAATTCAACCACACATCCATCC	4862	GGATGGATGTGTGGTTGAATTAC
3599	AGTAATTCAACCACACATCCATC	4863	GATGGATGTGTGGTTGAATTACT
3600	CAGTAATTCAACCACACATCCAT	4864	ATGGATGTGTGGTTGAATTACTG
3601	TCAGTAATTCAACCACACATCCA	4865	TGGATGTGTGGTTGAATTACTGA
3602	TTCAGTAATTCAACCACACATCC	4866	GGATGTGTGGTTGAATTACTGAA
3603	TTTCAGTAATTCAACCACACATC	4867	GATGTGTGGTTGAATTACTGAAA
3604	CTTTCAGTAATTCAACCACACAT	4868	ATGTGTGGTTGAATTACTGAAAG
3605	CCTTTCAGTAATTCAACCACACA	4869	TGTGTGGTTGAATTACTGAAAGG
3606	ACCTTTCAGTAATTCAACCACAC	4870	GTGTGGTTGAATTACTGAAAGGT
3607	AACCTTTCAGTAATTCAACCACA	4871	TGTGGTTGAATTACTGAAAGGTT
3608	CAACCTTTCAGTAATTCAACCAC	4872	GTGGTTGAATTACTGAAAGGTTG
3609	CCAACCTTTCAGTAATTCAACCA	4873	TGGTTGAATTACTGAAAGGTTGG
3610	TCCAACCTTTCAGTAATTCAACC	4874	GGTTGAATTACTGAAAGGTTGGA
3611	TTCCAACCTTTCAGTAATTCAAC	4875	GTTGAATTACTGAAAGGTTGGAA
3612	CTTCCAACCTTTCAGTAATTCAA	4876	TTGAATTACTGAAAGGTTGGAAG
3613	TCCTTCCAACCTTTCAGTAATTCA	4877	TGAATTACTGAAAGGTTGGAAGA
3614	CTCTTCCAACCTTTCAGTAATTTC	4878	GAATTACTGAAAGGTTGGAAGAG
3615	ACTCTTCCAACCTTTCAGTAATT	4879	AATTACTGAAAGGTTGGAAGAGT
3616	CACCTTCCAACCTTTCAGTAATT	4880	ATTACTGAAAGGTTGGAAGAGTG
3617	CCACTCTTCCAACCTTTCAGTAA	4881	TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGG
3618	TCCACTCTTCCAACCTTTCAGTA	4882	TACTGAAAGGTTGGAAGAGTGG
3619	ATCCACTCTTCCAACCTTTCAGT	4883	ACTGAAAGGTTGGAAGAGTGGAT
3620	CATCCACTCTTCCAACCTTTCAG	4884	CTGAAAGGTTGGAAGAGTGGATG
3621	CCATCCACTCTTCCAACCTTTC	4885	TGAAAGGTTGGAAGAGTGGATGG
3622	CCCATCCACTCTTCCAACCTTTC	4886	GAAAGGTTGGAAGAGTGGATGGG
3623	ACCCATCCACTCTTCCAACCTTT	4887	AAAGGTTGGAAGAGTGGATGGGT
3624	CACCCATCCACTCTTCCAACCTT	4888	AAGGTTGGAAGAGTGGATGGGTG

10

20

30

40

【 0 3 3 6 】

50

【表 2 - 2 7】

3625	TCACCCATCCACTCTTCCAACCT	4889	AGGTTGGAAGAGTGGATGGGTGA
3626	TTCACCCATCCACTCTTCCAACC	4890	GGTTGGAAGAGTGGATGGGTGAA
3627	TTTCACCCATCCACTCTTCCAAC	4891	GTTGGAAGAGTGGATGGGTGAAA
3628	ATTCACCCATCCACTCTTCCAA	4892	TTGGAAGAGTGGATGGGTGAAAT
3629	AATTCACCCATCCACTCTTCCA	4893	TGGAAGAGTGGATGGGTGAAATT
3630	AAATTCACCCATCCACTCTTCC	4894	GGAAGAGTGGATGGGTGAAATTT
3631	CAAATTCACCCATCCACTCTTC	4895	GAAGAGTGGATGGGTGAAATTTG
3632	CCAAATTCACCCATCCACTCTT	4896	AAGAGTGGATGGGTGAAATTTGG
3633	CCCAAATTCACCCATCCACTCT	4897	AGAGTGGATGGGTGAAATTTGGG
3634	CCCCAAATTCACCCATCCACTC	4898	GAGTGGATGGGTGAAATTTGGGG
3635	ACCCCAAATTCACCCATCCACT	4899	AGTGGATGGGTGAAATTTGGGGT
3636	TACCCCAAATTCACCCATCCAC	4900	GTGGATGGGTGAAATTTGGGGTA
3637	CTACCCCAAATTCACCCATCCA	4901	TGGATGGGTGAAATTTGGGGTAG
3638	ACTACCCCAAATTCACCCATCC	4902	GGATGGGTGAAATTTGGGGTAGT
3639	AACTACCCCAAATTCACCCATC	4903	GATGGGTGAAATTTGGGGTAGTT
3640	TAACACCCCAAATTCACCCAT	4904	ATGGGTGAAATTTGGGGTAGTTA
3641	CTAACTACCCCAAATTCACCCA	4905	TGGGTGAAATTTGGGGTAGTTAG
3642	TCTAACTACCCCAAATTCACCC	4906	GGGTGAAATTTGGGGTAGTTAGA
3643	ATCTAACTACCCCAAATTCACC	4907	GGTGAAATTTGGGGTAGTTAGAT
3644	CATCTAACTACCCCAAATTCAC	4908	GTGAAATTTGGGGTAGTTAGATG
3645	CCATCTAACTACCCCAAATTTCA	4909	TGAAATTTGGGGTAGTTAGATGG
3646	CCCATCTAACTACCCCAAATTTT	4910	GAAATTTGGGGTAGTTAGATGGG
3647	ACCCATCTAACTACCCCAAATTT	4911	AAATTTGGGGTAGTTAGATGGGT
3648	CACCCATCTAACTACCCCAAATT	4912	AATTTGGGGTAGTTAGATGGGTG
3649	CCACCCATCTAACTACCCCAAAT	4913	ATTTGGGGTAGTTAGATGGGTGG
3650	CCCACCCATCTAACTACCCCAA	4914	TTTGGGGTAGTTAGATGGGTGGG
3651	ACCCACCCATCTAACTACCCCAA	4915	TTGGGGTAGTTAGATGGGTGGGT
3652	CACCCACCCATCTAACTACCCCA	4916	TGGGGTAGTTAGATGGGTGGGTG
3653	ACACCCACCCATCTAACTACCCC	4917	GGGGTAGTTAGATGGGTGGGTGT
3654	CACACCCACCCATCTAACTACCC	4918	GGGTAGTTAGATGGGTGGGTGTG
3655	ACACACCCACCCATCTAACTACC	4919	GGTAGTTAGATGGGTGGGTGTGT
3656	CACACACCCACCCATCTAACTAC	4920	GTAGTTAGATGGGTGGGTGTGTG
3657	CCACACACCCACCCATCTAACTA	4921	TAGTTAGATGGGTGGGTGTGTGG
3658	TCCACACACCCACCCATCTAACT	4922	AGTTAGATGGGTGGGTGTGTGGA
3659	ATCCACACACCCACCCATCTAAC	4923	GTTAGATGGGTGGGTGTGTGGAT
3660	CATCCACACACCCACCCATCTAA	4924	TTAGATGGGTGGGTGTGTGGATG
3661	CCATCCACACACCCACCCATCTA	4925	TAGATGGGTGGGTGTGTGGATGG
3662	TCCATCCACACACCCACCCATCT	4926	AGATGGGTGGGTGTGTGGATGGA
3663	ATCCATCCACACACCCACCCATC	4927	GATGGGTGGGTGTGTGGATGGAT
3664	TATCCATCCACACACCCACCCAT	4928	ATGGGTGGGTGTGTGGATGGATA
3665	TTATCCATCCACACACCCACCCA	4929	TGGGTGGGTGTGTGGATGGATAA
3666	TTTATCCATCCACACACCCACCC	4930	GGGTGGGTGTGTGGATGGATAAA
3667	TTTTATCCATCCACACACCCACC	4931	GGTGGGTGTGTGGATGGATAAAA

10

20

30

40

【 0 3 3 7 】

50

【表 2 - 2 8】

3668	CTTTTATCCATCCACACACCCAC	4932	GTGGGTGTGTGGATGGATAAAAG
3669	TCTTTTATCCATCCACACACCCA	4933	TGGGTGTGTGGATGGATAAAAGA
3670	CTCTTTTATCCATCCACACCCC	4934	GGGTGTGTGGATGGATAAAAGAG
3671	ACTCTTTTATCCATCCACACACC	4935	GGTGTGTGGATGGATAAAAGAGT
3672	TACTCTTTTATCCATCCACACAC	4936	GTGTGTGGATGGATAAAAGAGTA
3673	CTACTCTTTTATCCATCCACACA	4937	TGTGTGGATGGATAAAAGAGTAG
3674	TCTACTCTTTTATCCATCCACAC	4938	GTGTGGATGGATAAAAGAGTAGA
3675	ATCTACTCTTTTATCCATCCACA	4939	TGTGGATGGATAAAAGAGTAGAT
3676	CATCTACTCTTTTATCCATCCAC	4940	GTGGATGGATAAAAGAGTAGATG
3677	TCATCTACTCTTTTATCCATCCA	4941	TGGATGGATAAAAGAGTAGATGA
3678	TTCATCTACTCTTTTATCCATCC	4942	GGATGGATAAAAGAGTAGATGAA
3679	ATTCATCTACTCTTTTATCCATC	4943	GATGGATAAAAGAGTAGATGAAT
3680	CATTCATCTACTCTTTTATCCAT	4944	ATGGATAAAAGAGTAGATGAATG
3681	TCATTCATCTACTCTTTTATCCA	4945	TGGATAAAAGAGTAGATGAATGA
3682	TTCATTCATCTACTCTTTTATCC	4946	GGATAAAAGAGTAGATGAATGAA
3683	ATTCATTCATCTACTCTTTTATC	4947	GATAAAAGAGTAGATGAATGAAT
3684	AATTCATTCATCTACTCTTTTAT	4948	ATAAAAGAGTAGATGAATGAATT
3685	TAATTCATTCATCTACTCTTTTA	4949	TAAAAGAGTAGATGAATGAATTA
3686	TTAATTCATTCATCTACTCTTTT	4950	AAAAGAGTAGATGAATGAATTA
3687	ATTAATTCATTCATCTACTCTTT	4951	AAAGAGTAGATGAATGAATTAAT
3688	CATTAATTCATTCATCTACTCTT	4952	AAGAGTAGATGAATGAATTAATG
3689	TCATTAATTCATTCATCTACTCT	4953	AGAGTAGATGAATGAATTAATGA
3690	TTCATTAATTCATTCATCTACTC	4954	GAGTAGATGAATGAATTAATGAA
3691	ATTCATTAATTCATTCATCTACT	4955	AGTAGATGAATGAATTAATGAAT
3692	TATTCATTAATTCATTCATCTAC	4956	GTAGATGAATGAATTAATGAATA
3693	TTATTCATTAATTCATTCATCTA	4957	TAGATGAATGAATTAATGAATAA
3694	TTTATTCATTAATTCATTCATCT	4958	AGATGAATGAATTAATGAATAAA
3695	GTTTATTCATTAATTCATTCATC	4959	GATGAATGAATTAATGAATAAAC
3696	TGTTTATTCATTAATTCATTCAT	4960	ATGAATGAATTAATGAATAAACAC
3697	CTGTTTATTCATTAATTCATTCAT	4961	TGAATGAATTAATGAATAAACAG
3698	CCTGTTTATTCATTAATTCATTC	4962	GAATGAATTAATGAATAAACAGG
3699	GCCTGTTTATTCATTAATTCATT	4963	AATGAATTAATGAATAAACAGGC
3700	TGCCTGTTTATTCATTAATTCAT	4964	ATGAATTAATGAATAAACAGGCA
3701	CTGCCTGTTTATTCATTAATTCAT	4965	TGAATTAATGAATAAACAGGCAG
3702	TCTGCCTGTTTATTCATTAATTC	4966	GAATTAATGAATAAACAGGCAGA
3703	ATCTGCCTGTTTATTCATTAATT	4967	AATTAATGAATAAACAGGCAGAT
3704	CATCTGCCTGTTTATTCATTAAT	4968	ATTAATGAATAAACAGGCAGATG
3705	CCATCTGCCTGTTTATTCATTAA	4969	TTAATGAATAAACAGGCAGATGG
3706	TCCATCTGCCTGTTTATTCATTA	4970	TAATGAATAAACAGGCAGATGGA
3707	ATCCATCTGCCTGTTTATTCATT	4971	AATGAATAAACAGGCAGATGGAT
3708	CATCCATCTGCCTGTTTATTCAT	4972	ATGAATAAACAGGCAGATGGATG
3709	TCATCCATCTGCCTGTTTATTCAT	4973	TGAATAAACAGGCAGATGGATGA
3710	ATCATCCATCTGCCTGTTTATTC	4974	GAATAAACAGGCAGATGGATGAT

10

20

30

40

【 0 3 3 8 】

50

【表 2 - 2 9】

3711	CATCATCCATCTGCCTGTTTATT	4975	AATAAACAGGCAGATGGATGATG
3712	ACATCATCCATCTGCCTGTTTAT	4976	ATAAACAGGCAGATGGATGATGT
3713	TACATCATCCATCTGCCTGTTTA	4977	TAAACAGGCAGATGGATGATGTA
3714	TTACATCATCCATCTGCCTGTTT	4978	AAACAGGCAGATGGATGATGTAA
3715	CTTACATCATCCATCTGCCTGTT	4979	AACAGGCAGATGGATGATGTAAAG
3716	GCTTACATCATCCATCTGCCTGTT	4980	ACAGGCAGATGGATGATGTAAAGC
3717	AGCTTACATCATCCATCTGCCTG	4981	CAGGCAGATGGATGATGTAAAGCT
3718	CAGCTTACATCATCCATCTGCCT	4982	AGGCAGATGGATGATGTAAAGCTG
3719	GCAGCTTACATCATCCATCTGCC	4983	GGCAGATGGATGATGTAAAGCTGC
3720	GGCAGCTTACATCATCCATCTGC	4984	GCAGATGGATGATGTAAAGCTGCC
3721	GGGCAGCTTACATCATCCATCTG	4985	CAGATGGATGATGTAAAGCTGCCC
3722	GGGGCAGCTTACATCATCCATCT	4986	AGATGGATGATGTAAAGCTGCCCC
3723	TGGGGCAGCTTACATCATCCATC	4987	GATGGATGATGTAAAGCTGCCCCA
3724	CTGGGGCAGCTTACATCATCCAT	4988	ATGGATGATGTAAAGCTGCCCCAG
3725	TCTGGGGCAGCTTACATCATCCA	4989	TGGATGATGTAAAGCTGCCCCAGA
3726	GTCTGGGGCAGCTTACATCATCC	4990	GGATGATGTAAAGCTGCCCCAGAC
3727	GGTCTGGGGCAGCTTACATCATC	4991	GATGATGTAAAGCTGCCCCAGACC
3728	GGGTCTGGGGCAGCTTACATCAT	4992	ATGATGTAAAGCTGCCCCAGACCC
3729	AGGGTCTGGGGCAGCTTACATCA	4993	TGATGTAAAGCTGCCCCAGACCCT
3730	CAGGGTCTGGGGCAGCTTACATC	4994	GATGTAAAGCTGCCCCAGACCCTG
3731	CCAGGGTCTGGGGCAGCTTACAT	4995	ATGTAAAGCTGCCCCAGACCCTGG
3732	CCCAGGGTCTGGGGCAGCTTACA	4996	TGTAAAGCTGCCCCAGACCCTGGG
3733	TCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTAC	4997	GTAAGCTGCCCCAGACCCTGGGA
3734	GTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTTA	4998	TAAGCTGCCCCAGACCCTGGGAC
3735	GGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCTT	4999	AAGCTGCCCCAGACCCTGGGACC
3736	AGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGCT	5000	AGCTGCCCCAGACCCTGGGACCT
3737	GAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAGC	5001	GCTGCCCCAGACCCTGGGACCTC
3738	AGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCAG	5002	CTGCCCCAGACCCTGGGACCTCT
3739	CAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGCA	5003	TGCCCCAGACCCTGGGACCTCTG
3740	TCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGGC	5004	GCCCCAGACCCTGGGACCTCTGA
3741	GTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGGG	5005	CCCCAGACCCTGGGACCTCTGAC
3742	GGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGGG	5006	CCCAGACCCTGGGACCTCTGACC
3743	GGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTGG	5007	CCAGACCCTGGGACCTCTGACCC
3744	GGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCTG	5008	CAGACCCTGGGACCTCTGACCCC
3745	GGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCT	5009	AGACCCTGGGACCTCTGACCCCC
3746	CGGGGTCAGAGGTCCCAGGGTCT	5010	GACCCTGGGACCTCTGACCCCCG
3747	CCGGGGTCAGAGGTCCCAGGGT	5011	ACCCTGGGACCTCTGACCCCCGG
3748	GCCGGGGTCAGAGGTCCCAGGG	5012	CCCTGGGACCTCTGACCCCCGGC
3749	CGCCGGGGTCAGAGGTCCCAGG	5013	CCTGGGACCTCTGACCCCCGGCG
3750	TCGCCGGGGTCAGAGGTCCCAG	5014	CTGGGACCTCTGACCCCCGGCGA
3751	GTCGCCGGGGTCAGAGGTCCCA	5015	TGGGACCTCTGACCCCCGGCGAC
3752	GGTCGCCGGGGTCAGAGGTCCC	5016	GGGACCTCTGACCCCCGGCGACC
3753	GGGTCGCCGGGGTCAGAGGTCC	5017	GGACCTCTGACCCCCGGCGACCC

10

20

30

40

【 0 3 3 9 】

50

【表 2 - 3 0】

3754	GGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGTC	5018	GACCTCTGACCCCCGGCGACCCC
3755	AGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGGT	5019	ACCTCTGACCCCCGGCGACCCCT
3756	AAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAGG	5020	CCTCTGACCCCCGGCGACCCCTT
3757	CAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGAG	5021	CTCTGACCCCCGGCGACCCCTTG
3758	GCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAGA	5022	TCTGACCCCCGGCGACCCCTTGC
3759	TGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCAG	5023	CTGACCCCCGGCGACCCCTTGCA
3760	GTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTCA	5024	TGACCCCCGGCGACCCCTTGAC
3761	AGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGTC	5025	GACCCCCGGCGACCCCTTGCACT
3762	GAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGGT	5026	ACCCCCGGCGACCCCTTGCACTC
3763	AGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGGG	5027	CCCCGGCGACCCCTTGCACTCT
3764	GAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGGG	5028	CCCCGGCGACCCCTTGCACTCTC
3765	GGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGGG	5029	CCCGGCGACCCCTTGCACTCTCC
3766	TGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCGG	5030	CCGGCGACCCCTTGCACTCTCCA
3767	ATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCCG	5031	CGGCGACCCCTTGCACTCTCCAT
3768	CATGGAGAGTGCAAGGGGTCGCC	5032	GGCGACCCCTTGCACTCTCCATG
3769	TCATGGAGAGTGCAAGGGGTCGC	5033	GCGACCCCTTGCACTCTCCATGA
3770	GTCATGGAGAGTGCAAGGGGTGCG	5034	CGACCCCTTGCACTCTCCATGAC
3771	TGTCATGGAGAGTGCAAGGGGTC	5035	GACCCCTTGCACTCTCCATGACA
3772	GTGTCATGGAGAGTGCAAGGGGT	5036	ACCCCTTGCACTCTCCATGACAC
3773	AGTGTCATGGAGAGTGCAAGGGG	5037	CCCCTTGCACTCTCCATGACACT
3774	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	5038	CCCTTGCACTCTCCATGACACTT
3775	AAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGG	5039	CCTTGCACTCTCCATGACACTTT
3776	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAG	5040	CTTGCACTCTCCATGACACTTTC
3777	AGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAA	5041	TTGCACTCTCCATGACACTTTCT
3778	GAGAAAGTGTCATGGAGAGTGCA	5042	TGCACTCTCCATGACACTTTCTC
3779	AGAGAAAGTGTCATGGAGAGTGC	5043	GCACTCTCCATGACACTTTCTCT
3780	GAGAGAAAGTGTCATGGAGAGTG	5044	CACTCTCCATGACACTTTCTCTC
3781	GGAGAGAAAGTGTCATGGAGAGT	5045	ACTCTCCATGACACTTTCTCTCC
3782	GGGAGAGAAAGTGTCATGGAGAG	5046	CTCTCCATGACACTTTCTCTCCC
3783	TGGGAGAGAAAGTGTCATGGAGA	5047	TCTCCATGACACTTTCTCTCCCA
3784	ATGGGAGAGAAAGTGTCATGGAG	5048	CTCCATGACACTTTCTCTCCCAT
3785	CATGGGAGAGAAAGTGTCATGGA	5049	TCCATGACACTTTCTCTCCCATG
3786	CCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	5050	CCATGACACTTTCTCTCCCATGG
3787	ACCATGGGAGAGAAAGTGTCATG	5051	CATGACACTTTCTCTCCCATGGT
3788	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCAT	5052	ATGACACTTTCTCTCCCATGGTG
3789	CCACCATGGGAGAGAAAGTGTC	5053	TGACACTTTCTCTCCCATGGTGG
3790	GCCACCATGGGAGAGAAAGTGTC	5054	GACACTTTCTCTCCCATGGTGGC
3791	TGCCACCATGGGAGAGAAAGTGT	5055	ACACTTTCTCTCCCATGGTGGCA
3792	CTGCCACCATGGGAGAGAAAGTG	5056	CACTTTCTCTCCCATGGTGGCAG

10

20

30

40

【 0 3 4 0 】

50

【表 2 - 3 1】

* 核酸塩基配列の少なくとも 1 つのヌクレオシド連結は、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミデート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミデート連結、ホスホロジアミデート(例えば、ホスホロジアミデートモルホリノ(PMO)、3'アミノリボース、または 5'アミノリボースを含む)連結、アミノアルキルホスホロアミデート連結、チオホスホロアミデート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結から独立して選択される。

10

【0 3 4 1】

【表 3】

表 2B. UNC13A オリゴヌクレオチドバリエーション配列の例

配列番号	AON 配列* (5' → 3')	配列番号	標的配列 (5' → 3')
5209	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	5222	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
5210	CTTTCCAGGAAACCCAGGCA	5223	TGCCTGGGTTTCCTGGAAAG
5211	TCTTTCCAGGAAACCCAGGC	5224	GCCTGGGTTTCCTGGAAAGA
5212	TTCCAGGAAACCCAGGCA	5225	TGCCTGGGTTTCCTGGAAA
5213	TCTTTCCAGGAAACCCAGG	5226	CCTGGGTTTCCTGGAAAGA
5214	TTCCAGGAAACCCAGGCA	5227	TGCCTGGGTTTCCTGGAA
5215	TCTTTCCAGGAAACCCAG	5228	CTGGGTTTCCTGGAAAGA
5216	TCCAGGAAACCCAGGCA	5229	TGCCTGGGTTTCCTGGA
5217	TCTTTCCAGGAAACCCA	5230	TGGGTTTCCTGGAAAGA
5218	CCAGGAAACCCAGGCA	5231	TGCCTGGGTTTCCTGG
5219	TCTTTCCAGGAAACCC	5232	GGGTTTCCTGGAAAGA
5220	CAGGAAACCCAGGCA	5233	TGCCTGGGTTTCCTG
5221	TCTTTCCAGGAAACC	5234	GGTTTCCTGGAAAGA

20

30

* 核酸塩基配列の少なくとも 1 つのヌクレオシド連結は、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミデート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミデート連結、ホスホロジアミデート(例えば、ホスホロジアミデートモルホリノ(PMO)、3'アミノリボース、または 5'アミノリボースを含む)連結、アミノアルキルホスホロアミデート連結、チオホスホロアミデート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結から選択される。

40

【0 3 4 2】

50

様々な実施形態では、表 2 B に示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)糖部分を有する修飾ヌクレオシドであり、各「C」は5-メチルシトシン(5-MeC)で置き換えられる。さらに、ヌクレオシド間の各ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である。

【0343】

1つまたは複数のロックド核酸(LNA)を有するアンチセンスオリゴヌクレオチド

様々な実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチド(例えば、UNC13A親オリゴヌクレオチドおよび/またはUNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーション)は、1つまたは複数のロックド核酸(LNA)を含む。特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは1つのLNAを含む。特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、2つのLNAを含む。特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、3つのLNAを含む。一般的に、LNAは、ヌクレオシド糖単位の4'位と2'位の間の2つの炭素原子を接続し、それによって二環式糖を形成する架橋(例えば、メチレン、エチレン、アミノオキシアミノオキシ、またはオキシイミノ架橋)を有する核酸モノマーを指す。

【0344】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの4位でLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの7位でLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの9位でLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの12位でLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの15位でLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの17位でLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの20位でLNAを含む。

【0345】

様々な実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチド(例えば、UNC13A親オリゴヌクレオチドおよび/またはUNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーション)は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの2つの異なる位置に位置する2つのLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの4位で第1のLNAを含み、アンチセンスオリゴヌクレオチドの20位で第2のLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの7位で第1のLNAを含み、アンチセンスオリゴヌクレオチドの15位で第2のLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの7位で第1のLNAを含み、アンチセンスオリゴヌクレオチドの17位で第2のLNAを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの9位で第1のLNAを含み、アンチセンスオリゴヌクレオチドの17位で第2のLNAを含む。

【0346】

様々な実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチド(例えば、UNC13A親オリゴヌクレオチドおよび/またはUNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーション)は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの3つの異なる位置に位置する3つのL

N Aを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、5'から3'に数えた場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの4位に第1のL N A、アンチセンスオリゴヌクレオチドの12位に第2のL N A、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドの20位に第3のL N Aを含む。

【0347】

1つまたは複数のスペーサーを有するアンチセンスオリゴヌクレオチド

様々な実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1つまたは複数のスペーサーを含む。特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1つのスペーサーを含む。特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、2つのスペーサーを含む。特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、3つのスペーサーを含む。一般的に、スペーサーは、ヌクレオチド塩基を欠如するヌクレオシド置き換え基を指し、ヌクレオシド糖部分は、非糖置換基によって置き換えられる。非糖置換基は、核酸塩基を連結することが可能ではないが、ヌクレオシド間連結基を通してスペーサーに隣接するヌクレオシドの3'位と5'位を連結することが可能である。

10

【0348】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドなどの、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが5~100オリゴヌクレオチド単位、例えば、長さが10~60オリゴヌクレオチド単位、例えば、長さが12~50オリゴヌクレオチド単位、長さが14~40オリゴヌクレオチド単位、長さが10~30オリゴヌクレオチド単位、例えば長さが14~30オリゴヌクレオチド単位、例えば、長さが14~25または15~22オリゴヌクレオチド単位、または長さが18、19、20、21、22、23、24、もしくは25オリゴヌクレオチド単位を有するオリゴヌクレオチドであり得る。本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド単位」は、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド（例えば、糖および／または核酸塩基を含むヌクレオシド）またはヌクレオシド置き換え基（例えば、スペーサー）のいずれかを指す。

20

【0349】

特定の実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが25オリゴヌクレオチド単位である。特定の実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが23オリゴヌクレオチド単位である。特定の実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが21オリゴヌクレオチド単位である。特定の実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが19オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、または少なくとも25オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも18オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも19オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも20オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも21オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも22オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも23オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも24オリゴヌクレオチド単位である。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、長さが少なくとも25オリゴヌクレオチド単位である。

30

40

【0350】

様々な実施形態では、UNC13A AONは、配列番号5066~5166、配列番

50

号 5 1 6 8 ～ 5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9 ～ 5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5 ～ 5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 8 0 % 同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、UNC 1 3 A A O N は、配列番号 5 0 6 6 ～ 5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8 ～ 5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9 ～ 5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5 ～ 5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 8 5 % 同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、UNC 1 3 A A O N は、配列番号 5 0 6 6 ～ 5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8 ～ 5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9 ～ 5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5 ～ 5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 9 0 % 同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、UNC 1 3 A A O N は、配列番号 5 0 6 6 ～ 5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8 ～ 5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9 ～ 5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5 ～ 5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と少なくとも 9 5 % 同一性を共有する配列を含む。様々な実施形態では、UNC 1 3 A A O N は、配列番号 5 0 6 6 ～ 5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8 ～ 5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9 ～ 5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5 ～ 5 2 9 2 のいずれか 1 つの等しい長さの部分と 1 0 0 % 同一性を共有する配列を含む。

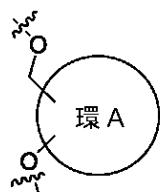
10

【 0 3 5 1 】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (X) :

【 0 3 5 2 】

【 化 5 0 】



式 (X)

20

のスペーサーであり、式中

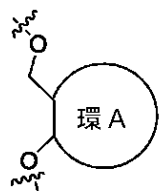
環 A は、本明細書に定義される通りである。

【 0 3 5 3 】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (X a) :

【 0 3 5 4 】

【 化 5 1 】



式 (X a)

30

のスペーサーであり、式中

環 A は、本明細書に定義される通りであり、 $-CH_2-O-$ 基は、 $-O-$ 基に隣接する環 A 原子上にある。

40

【 0 3 5 5 】

本明細書において一般的に定義されるように、式 (X) および (X a) の環 A は、必要に応じて置換された 4 ～ 8 員の単環式シクロアルキル基 (例えば、環 A は、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、シクロオクチルである) または 4 ～ 8 員の単環式ヘテロシクリル基であり、ヘテロシクリル基は、O、S および N から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有する (例えば、環 A は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニルである)。一部の実施形態では、環 A はテトラヒドロフラニルである。一部の実施形態では、環 A はテトラヒドロピラニルであ

50

る。一部の実施形態では、環 A はピロリジニルである。一部の実施形態では、環 A はシクロペンチルである。一部の実施形態では、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルは、さらに置換されない。一部の実施形態では、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、ハロ（例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ ）、 $-OMe$ 、 $-OEt-O(CH_2)OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OMe$ および CN から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基によってさらに置換される。

【0356】

一部の実施形態では、テトラヒドロフラニルは、ハロ（例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ ）、 $-OMe$ 、 $-OEt-O(CH_2)OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OMe$ および CN から選択される 1 つまたは 2 つの置換基によって置換される。一部の実施形態では、テトラヒドロフラニルは、ハロ（例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ ）、 $-OMe$ 、 $-OEt-O(CH_2)OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OMe$ および CN から選択される 2 つの置換基によって置換される。一部の実施形態では、テトラヒドロフラニルは、ハロ（例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ ）、 $-OMe$ 、 $-OEt-O(CH_2)OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OMe$ および CN から選択される 1 つの置換基によって置換される。一部の実施形態では、テトラヒドロフラニルは、 $-O(CH_2)_2OMe$ によって置換される。

10

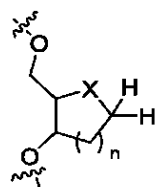
【0357】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (I) :

【0358】

【化52】

20



式 (I)

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択され；ならびに

n は、0、1、2、または 3 である。

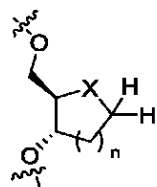
30

【0359】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (I') :

【0360】

【化53】



式 (I')

40

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択され；ならびに

n は、0、1、2、または 3 である。

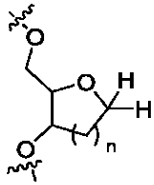
【0361】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (Ia) :

【0362】

50

【化 5 4】



式 (Ia)

によって表され、式中

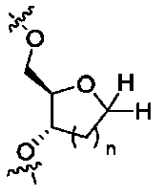
n は、0、1、2、または3である。

【0363】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (I a') :

【0364】

【化 5 5】



式 (Ia')

によって表され、

n は、0、1、2、または3である。

【0365】

一般的に本明細書において定義されるように、 X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。一部の実施形態では、 X は $-CH_2-$ である。他の実施形態では、 X は $-O-$ である。

【0366】

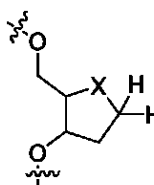
一般的に本明細書において定義されるように、 n は、0、1、2、または3である。一部の実施形態では、 n は0である。一部の実施形態では、 n は1または2である。一部の実施形態では、 n は1である。他の実施形態では、 n は2である。ある特定の実施形態では、 n は3である。

【0367】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (II) :

【0368】

【化 5 6】



式 (II)

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

【0369】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (II') :

【0370】

10

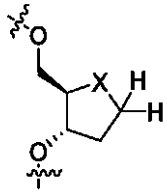
20

30

40

50

【化 5 7】



式 (II')

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

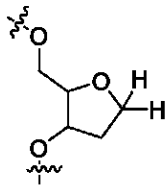
10

【0 3 7 1】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (I i a) :

【0 3 7 2】

【化 5 8】



式 (Iia)

20

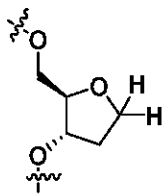
によって表される。

【0 3 7 3】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (I i a') :

【0 3 7 4】

【化 5 9】



式 (Iia')

30

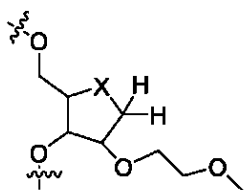
によって表される。

【0 3 7 5】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (I I i) :

【0 3 7 6】

【化 6 0】



式 (IIIi)

40

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

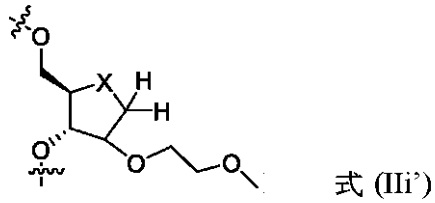
【0 3 7 7】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (I I i') :

【0 3 7 8】

50

【化 6 1】



によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

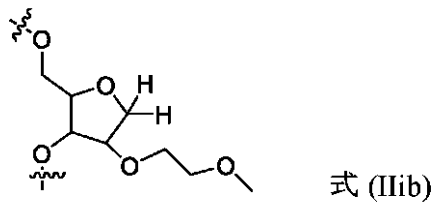
10

【0379】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (II i b) :

【0380】

【化 6 2】



20

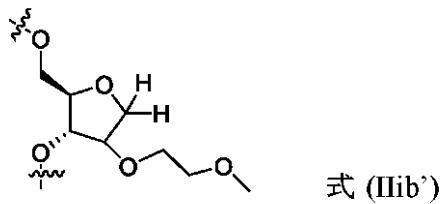
によって表される。

【0381】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (II i b') :

【0382】

【化 6 3】



30

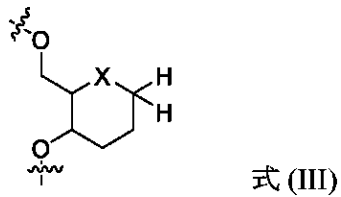
によって表される。

【0383】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (II I) :

【0384】

【化 6 4】



40

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

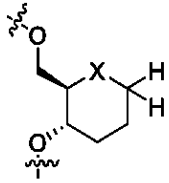
【0385】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (II I') :

【0386】

50

【化 6 5】



式 (III')

によって表され、式中

X は、 $-CH_2-$ および $-O-$ から選択される。

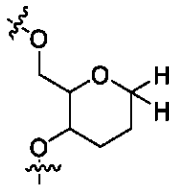
10

【0 3 8 7】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (III a) :

【0 3 8 8】

【化 6 6】



式 (IIIa)

20

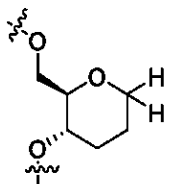
によって表される。

【0 3 8 9】

一部の実施形態では、スペーサーは、式 (III a') :

【0 3 9 0】

【化 6 7】



式 (IIIa')

30

によって表される。

【0 3 9 1】

一部の実施形態では、式 (I)、(I')、(Ia)、(Ia')、(II)、(II')、(IIa)、(IIa')、(III)、(III')、(IIIa) および (IIIa') のオープン位置（すなわち、X の $-CH_2-$ 基を含む、水素原子のみを有すると具体的に示されていない位置）は、ハロ（例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ ）、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-O(CH_2)OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OMe$ および CN から独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基によってさらに置換される。一部の実施形態では、式 (I)、(I')、(Ia)、(Ia')、(II)、(II')、(IIa)、(IIa')、(III)、(III')、(IIIa) および (IIIa') は、さらに置換されない。

40

【0 3 9 2】

以下に詳しく記載するように、1 つまたは複数のスペーサーを有する UNC 13 A オリゴヌクレオチドを、対応する UNC 13 A 親オリゴヌクレオチドまたは対応する UNC 13 A バリエーションオリゴヌクレオチドを参照して記載する。様々な実施形態では、スペーサーを有する UNC 13 A オリゴヌクレオチドは、スペーサーが UNC 13 A 親オリゴヌクレオチドまたは UNC 13 A バリエーションオリゴヌクレオチドにおけるヌクレオチドを置き換えるという点で、UNC 13 A 親オリゴヌクレオチドまたは UNC 13 A バリエーションオリ

50

リゴヌクレオチドとは異なる。以下で使用されるように、UNC13Aオリゴヌクレオチドの「位置」は、UNC13Aオリゴヌクレオチドの5'末端から数えた場合の特定の位置を指す。様々な実施形態では、スペーサーは、UNC13A親オリゴヌクレオチドまたはUNC13Aバリエーションオリゴヌクレオチドの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25位のいずれか1つでヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、スペーサーは、UNC13A親オリゴヌクレオチドまたはUNC13Aバリエーションオリゴヌクレオチドの7、8、11、14、16、19、または22位の1つでヌクレオシドを置き換える。

【0393】

様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、UNC13Aオリゴヌクレオチドにおいてヌクレオシドを置き換える1つのスペーサーを含む（例えば、1つのスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの1つのヌクレオシドを置き換える）。特定の実施形態では、スペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの9位と15位の間のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、スペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの9位と12位の間のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、スペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの10位のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、スペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの11位のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、スペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの12位のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、スペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの12位と16位の間のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、スペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの15位のヌクレオシドを置き換える。

【0394】

様々な実施形態では、1つのスペーサーを含むUNC13Aオリゴヌクレオチドは、2つのセグメントを含み、2つのセグメントの少なくとも1つは、最大で11連結ヌクレオシドを有する。例えば、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、長さが23オリゴヌクレオチド単位であり得、スペーサーは12位に位置し得る。したがって、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、スペーサーによって隔てられた2つのセグメントを有し、2つのセグメントの両方が、長さが11核酸塩基である。様々な実施形態では、1つのスペーサーを含むUNC13Aオリゴヌクレオチドは、2つのセグメントを有し、2つのセグメントの少なくとも1つは、最大で10連結ヌクレオシドを有する。例えば、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、長さが21オリゴヌクレオチド単位であり得、スペーサーは11位に位置し得る。したがって、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、スペーサーによって隔てられた2つのセグメントを有し、2つのセグメントの両方が、長さが10核酸塩基である。別の例として、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、長さが25オリゴヌクレオチド単位であり得、スペーサーは、15位に位置し得る。したがって、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、スペーサーによって隔てられた2つのセグメントを有し、2つのセグメントの1つは、長さが14核酸塩基であり、2つのセグメントの第2は、長さが10核酸塩基である。

【0395】

様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、各々がUNC13Aオリゴヌクレオチドにおいてヌクレオシドを置き換える2つのスペーサーを含む（例えば、2つのスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの2つの別々のヌクレオシドを置き換える）。様々な実施形態では、第1のスペーサーおよび第2のスペーサーは、オリゴヌクレオチドにおいて少なくとも5核酸塩基、少なくとも6核酸塩基、少なくとも7核酸塩基、少なくとも8核酸塩基、少なくとも9核酸塩基、または少なくとも10核酸塩基離れている。特定の実施形態では、第1のスペーサーおよび第2のスペーサーは、少なくとも5核酸塩基、少なくとも6核酸塩基、または少なくとも7核酸塩基離れている。特定の実施形態では、第1のスペーサーおよび第2のスペーサーは、オリゴヌクレオチドにおいて互

10

20

30

40

50

いに隣接していない。

【0396】

特定の実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの7位と11位の間のヌクレオシドを置き換える。様々な実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの8位と11位、9位と11位、10位と11位、7位と10位、7位と9位、7位と8位、8位と10位、8位と9位、または9位と10位の間のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、第2のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの14位と22位の間のヌクレオシドを置き換える。様々な実施形態では、第2のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの15位と22位、16位と22位、17位と22位、18位と22位、19位と22位、20位と22位、21位と22位、15位と21位、16位と21位、17位と21位、18位と21位、19位と21位、20位と21位、15位と20位、16位と20位、17位と20位、18位と20位、19位と20位、15位と19位、16位と19位、17位と19位、18位と19位、15位と18位、16位と18位、17位と18位、15位と17位、16位と17、または15位と16位の間のヌクレオシドを置き換える。

10

【0397】

好ましい実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの7位のヌクレオシドを置き換え、第2のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの14位のヌクレオシドを置き換える。好ましい実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの7位のヌクレオシドを置き換え、第2のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの19位のヌクレオシドを置き換える。好ましい実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13A親オリゴヌクレオチドの8位のヌクレオシドを置き換え、第2のスペーサーは、UNC13A親オリゴヌクレオチドの16位のヌクレオシドを置き換える。好ましい実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの8位のヌクレオシドを置き換え、第2のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの15位のヌクレオシドを置き換える。好ましい実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの11位のヌクレオシドを置き換え、第2のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの22位のヌクレオシドを置き換える。好ましい実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの9位のヌクレオシドを置き換え、第2のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの19位のヌクレオシドを置き換える。

20

30

【0398】

様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、各々がUNC13Aオリゴヌクレオチドにおいてヌクレオシドを置き換える3つのスペーサーを含む（例えば、3つのスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの3つの別々のヌクレオシドを置き換える）。特定の実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの7位と11位の間のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、第2のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの14位と22位の間のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、第3のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの21位と24位の間のヌクレオシドを置き換える。一部の実施形態では、第1のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの2位と5位の間のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、第2のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの8位と12位の間のヌクレオシドを置き換える。特定の実施形態では、第3のスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの18位と22位の間のヌクレオシドを置き換える。

40

【0399】

様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドにおける3つのスペーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドの4つのセグメントの各々が、長さが最大で7連結ヌクレオシドであるように配置される。例えば、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、第1のスペーサーに接続された7連結ヌクレオシドを有する第1のセグメント、次に1つの末端が第1のスペーサーに接続され、もう一方の末端が第2のスペーサーに接続された7連結

50

ヌクレオシドを有する第2のセグメント、次に1つの末端が第2のスペーサーに接続され、もう一方の末端が第3のスペーサーに接続された6連結ヌクレオシドを有する第3のセグメント、次に第3のスペーサーに接続された6連結ヌクレオシドを有する第4のセグメントを有し得る。

【0400】

様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーは、1つまたは複数のアデノシンまたはチミンヌクレオシドを置き換えるようにオリゴヌクレオチドにおいて配置される（グアニンまたはシトシンヌクレオシドとは対照的に）。例えば、1つまたは複数のスペーサーは、オリゴヌクレオチドにおける1、2、3、4、5、6、7、8、または9個のアデノシンまたはチミンヌクレオシドを置き換え得る。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーは、1つまたは複数のグアニンまたはシトシンヌクレオシドを置き換えるようにオリゴヌクレオチドにおいて配置される（アデノシンまたはチミンヌクレオシドとは対照的に）。例えば、1つまたは複数のスペーサーは、オリゴヌクレオチドにおける1、2、3、4、5、6、7、8、または9個のグアニンまたはシトシンヌクレオシドを置き換えることができる。様々な実施形態では、スペーサーは、等しい数のアデノシン／チミンヌクレオシドおよびグアニン／シトシンヌクレオシドを置き換えるように、オリゴヌクレオチドにおいて配置される。例えば、オリゴヌクレオチドにおける第1のスペーサーは、アデノシン／チミンヌクレオシドを置き換えてもよく、オリゴヌクレオチドにおける第2のスペーサーは、グアニン／シトシンヌクレオシドを置き換えてもよい。

【0401】

様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーは、オリゴヌクレオチドにおける配列含有量を制御するように、オリゴヌクレオチドにおいて配置される。例えば、1つまたは複数のスペーサーは、スペーサーの少なくとも1つがグアニン基に隣接して位置するように配置される。様々な実施形態では、スペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、グアニン基に隣接する1つのスペーサー、グアニン基に隣接する2つのスペーサー、グアニン基に隣接する3つのスペーサー、グアニン基に隣接する4つのスペーサー、またはグアニン基に隣接する5つのスペーサーを含み得る。一実施形態では、オリゴヌクレオチドの5'末端から数えた場合、スペーサーは、配列においてグアニン基の直前にある。このように、様々な実施形態では、スペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、グアニン基の直前にある1つのスペーサー、各々がグアニン基の直前にある2つのスペーサー、各々がグアニン基の直前にある3つのスペーサー、各々がグアニン基の直前にある4つのスペーサー、または各々がグアニン基の直前にある5つのスペーサーを含み得る。一実施形態では、オリゴヌクレオチドの5'末端から数えた場合、グアニン基は、スペーサーの直後にある。このように、様々な実施形態では、スペーサーを有するオリゴヌクレオチドは、グアニン基の直後にある1つのスペーサー、各々がグアニン基の直後にある2つのスペーサー、各々がグアニン基の直後にある3つのスペーサー、各々がグアニン基の直後にある4つのスペーサー、または各々がグアニン基の直後にある5つのスペーサーを含み得る。様々な実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるスペーサーは、グアニン基に隣接するスペーサーの数を最大にするように配置され得る。

【0402】

様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーは、オリゴヌクレオチドにおいて1つまたは複数のスペーサーがグアニン基に隣接して位置するように、1つまたは複数のアデノシンまたはチミンヌクレオシドを置き換えるように配置される。例えば、2つのスペーサーは、2つのスペーサーの各々がグアニン基に隣接して位置するように、オリゴヌクレオチドにおいてアデノシンまたはチミンヌクレオシドを置き換えることができる。

【0403】

様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドは、特定のGC含有量を有する。本明細書で使用される場合、GC含有量（またはグアニン-シトシン含有量）は、グアニン（G）またはシトシン（C）のいずれかであるオリゴヌクレオチド中の窒素性塩基のパーセンテージである。様々な実施形態では、1つ

または複数のスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドは、少なくとも10%のGC含有量、少なくとも20%のGC含有量、少なくとも25%のGC含有量、少なくとも30%のGC含有量、少なくとも35%のGC含有量、少なくとも40%のGC含有量、少なくとも45%のGC含有量、少なくとも50%のGC含有量、少なくとも55%のGC含有量、少なくとも60%のGC含有量、少なくとも65%のGC含有量、少なくとも75%のGC含有量、少なくとも80%のGC含有量、少なくとも85%のGC含有量、少なくとも90%のGC含有量、または少なくとも95%のGC含有量を有する。特定の実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドは、少なくとも30%のGC含有量を有する。特定の実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドは、少なくとも40%のGC含有量を有する。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーは、GC含有量を最大にするようにUNC13Aオリゴヌクレオチドにおいて配置される。例えば、UNC13Aオリゴヌクレオチドにおけるスペーサーによる置き換えのためにグアニンまたはシトシンを選択する代わりに、チミンまたはアデニンを、スペーサーによる置き換えのために選択することができる。

10

【0404】

様々な実施形態では、スペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドは、1) UNC13Aオリゴヌクレオチドの各セグメントが最大で7連結ヌクレオチドを有するように、および2) 少なくとも2つ、3つ、または4つのスペーサーがグアニン基に隣接して配置されるように設計される。一部の実施形態では、スペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドは、1) UNC13Aオリゴヌクレオチドの各セグメントが最大で7連結ヌクレオチドを有するように、および2) 2つのスペーサーの各々がグアニン基の前にあるように設計される。

20

【0405】

様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドに1つまたは複数のスペーサーの包含は、対応するUNC13A親オリゴヌクレオチドの効果と比較して、全長のUNC13Aタンパク質または全長のUNC13A mRNAの回復におけるスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドの有効性を減少させない。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドに1つまたは複数のスペーサーの包含は、対応するUNC13A親オリゴヌクレオチドの効果と比較して、全長のUNC13Aタンパク質または全長のUNC13A mRNAの回復におけるスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドの有効性を増加させる。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドに1つまたは複数のスペーサーの包含は、対応するUNC13A親オリゴヌクレオチドの効果と比較して、UNC13A転写物の量の低減におけるスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドの有効性を減少させない。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドに1つまたは複数のスペーサーの包含は、対応するUNC13A親オリゴヌクレオチドの効果と比較して、UNC13A転写物の量の低減におけるスペーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチドの有効性を増加させる。

30

【0406】

表3A、3B、4、および5は、1つまたは複数のスペーサーを有する例としてのUNC13Aオリゴヌクレオチドおよびその対応するUNC13A親オリゴヌクレオチドとの関連を報告する。各UNC13Aオリゴヌクレオチドに、配列名を割付する。以降使用されるように、配列名の命名は、「X__spA」（1つのスペーサーを有するUNC13A AONの場合）、「X__spA__spB」（2つのスペーサーを有するUNC13A AONの場合）、または「X__spA__spB__spC」（3つのスペーサーを有するUNC13A AONの場合）として表記される。本明細書において、「X」は、UNC13A AONの長さを指し、「A」は、第1のスペーサーが位置するUNC13A AONの位置を指し、「B」は、第2のスペーサーが位置するUNC13A AONの位置を指し、存在する場合、「C」は、第3のスペーサーが位置するUNC13A AONの位置を指す。

40

50

【0407】

様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、1つのスペーサーを含む。様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドバリエーション、例えば23mer、21mer、または19merのいずれか1つである。様々な実施形態では、スペーサーの包含は、UNC13Aオリゴヌクレオチドを2つの別々のセグメントに分割し、セグメントの少なくとも1つは、長さが最大で11連結ヌクレオチドである。様々な実施形態では、スペーサーの包含は、UNC13Aオリゴヌクレオチドを2つの別々のセグメントに分割し、セグメントの少なくとも1つは、長さが最大で10連結ヌクレオチドである。

【0408】

様々な実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの10位と15位の間に位置する。様々な実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの10位と12位の間に位置する。特定の実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの10位に位置する。特定の実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの11位に位置する。特定の実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの12位に位置する。特定の実施形態では、スペーサーは、オリゴヌクレオチドの15位に位置する。1つのスペーサーを有するUNC13A AONの例は、以下の表3Aにおいて書面化されている。

【0409】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 3A: 1 つのスペーサーを有する UNC13A AON の同定。ここで、各々の UNC13A AON は、2 つのセグメントを有し、セグメントの少なくとも 1 つは、最大で 11 連結ヌクレオシドを有する。

配列の名称	UNC13A オリゴヌクレオチド バリエーションとの 関係	配列番号 (配列番号)	配列* (ここでXは、UNC13A 親オリゴヌクレオチドの ヌクレオシドを示し、S _y は、 y が位置を指すスペーサーの 存在を示す) (5' → 3')
UNC13A 親 オリゴヌクレオチド	N/A	5066	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (25mer)
15 位にスペーサーを 有する UNC13A オリゴヌクレオチド (25mer) (UNC13A AON 25_sp15)	25mer の 15 位の ヌクレオシドが スペーサーに よって 置換されている	5067	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXS ₁₅ XXXXXXXXXXXXX
UNC13A オリゴヌクレオチドバリエーション (23mer)	N/A	5068	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (23mer)
12 位にスペーサーを 有する UNC13A オリゴヌクレオチド (23mer) (UNC13A AON 23_sp12)	23mer の 12 位の ヌクレオシドが スペーサーに よって 置換されている	5069	XXXXXXXXXXXXX _{S12} XXXXXXXXXXXXX
UNC13A オリゴヌクレオチドバリエーション (21mer)	N/A	5070	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (21mer)
11 位にスペーサーを 有する UNC13A オリゴヌクレオチド (21mer) (UNC13A AON 21_sp11)	21mer の 11 位の ヌクレオシドが スペーサーに よって 置換されている	5071	XXXXXXXXXXXXX _{S11} XXXXXXXXXXXXX
UNC13A オリゴヌクレオチド バリエーション (19mer)	N/A	5072	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (19mer)
10 位にスペーサーを 有する UNC13A オリゴヌクレオチド (19mer) (UNC13A AON 19_sp10)	19mer の 10 位の ヌクレオシドが スペーサーに よって 置換されている	5073	XXXXXXXXXXXXX _{S10} XXXXXXXXXXXXX

【 0 4 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

* 核酸塩基配列の少なくとも 1 つのヌクレオシド連結は、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステルの連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステルの連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、ホスホロジアミダート (例えば、ホスホロジアミダートモルホリノ (PMO)、3'アミノリボース、または 5' アミノリボースを含む)連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステルの連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結から選択される。

10

【0 4 1 1】

様々な実施形態では、UNC 13 A オリゴヌクレオチドは、2つのスペーサーを含む。様々な実施形態では、スペーサーの包含は、UNC 13 A オリゴヌクレオチドを 3つの別々のセグメントに分割し、セグメントの少なくとも 1つは長さが最大で 7 連結ヌクレオシドである。2つのスペーサーを有する例としての UNC 13 A AON を、以下の表 3 B に報告する。

20

【0 4 1 2】

30

40

50

【表 5 - 1】

表 3B: 2 つのスペーサーを有する UNC13A AON の同定。ここで、各々の UNC13A AON は、3 つのセグメントを有し、セグメントの少なくとも 1 つは、最大で 7 連結ヌクレオシドを有する。

配列の名称	UNC13A 親 オリゴヌクレオチドとの 関係	配列番号 (配列番号)	配列* (ここでXは、UNC13A 親オリゴヌクレオチドの ヌクレオシドを示し、S _y は、y が 位置を指すスペーサーの 存在を示す) (5' → 3')
UNC13A 親 オリゴヌクレオチド	N/A	5074	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
11 位および 22 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp11sp22)	11 位および 22 位のヌクレオチドが 各々、スペーサーに よって 置換されている	5075	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXXXS ₂₂ XXX
7 位および 14 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp7sp14)	7 位および 14 位のヌクレオチドが 各々、スペーサーに よって 置換されている	5076	XXXXXXS ₇ XXXXXXS ₁₄ XXXXXXXXXX
8 位および 19 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp19)	8 位および 19 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5077	XXXXXXXS ₈ XXXXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
8 位および 14 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp14)	8 位および 14 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5078	XXXXXXXS ₈ XXXXXXS ₁₄ XXXXXXXXXX
9 位および 14 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp9sp14)	9 位および 14 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5079	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXS ₁₄ XXXXXXXXXX
10 位および 14 位に スペーサーを有する	10 位および 14 位のヌクレオチド	5080	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXS ₁₄ XXXXXXXXXX

【 0 4 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp10sp14)	が、スパーサーに よって 置換されている		
11 位および 14 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp11sp14)	11 位および 14 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5081	XXXXXXXXXXXXS ₁₁ XXS ₁₄ XXXXXXXXXXXX
8 位および 15 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp15)	8 位および 15 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5082	XXXXXXXS ₈ XXXXXXS ₁₅ XXXXXXXXXXXX
9 位および 15 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp9sp15)	9 位および 15 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5083	XXXXXXXS ₉ XXXXXXS ₁₅ XXXXXXXXXXXX
10 位および 15 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp10sp15)	10 位および 15 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5084	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXS ₁₅ XXXXXXXXXXXX
11 位および 15 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp11sp15)	11 位および 15 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5085	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXS ₁₅ XXXXXXXXXXXX
8 位および 16 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp16)	8 位および 16 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5086	XXXXXXXS ₈ XXXXXXXS ₁₆ XXXXXXXXXXXX
9 位および 16 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp9sp16)	9 位および 16 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5087	XXXXXXXS ₉ XXXXXXXS ₁₆ XXXXXXXXXXXX
10 位および 16 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド	10 位および 16 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって	5088	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXS ₁₆ XXXXXXXXXXXX

【 0 4 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

(UNC13A AON 25_sp10sp16)	置換されている		
11 位および 16 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp11sp16)	11 位および 16 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5089	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXS ₁₆ XXXXXXXXXX
8 位および 17 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp17)	8 位および 17 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5090	XXXXXXXS ₈ XXXXXXXXXS ₁₇ XXXXXXXXXX
9 位および 17 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp9sp17)	9 位および 17 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって置換されて いる	5091	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXXS ₁₇ XXXXXXXXXX
10 位および 17 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp10sp17)	10 位および 17 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5092	XXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXS ₁₇ XXXXXXXXXX
11 位および 17 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp11sp17)	11 位および 17 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5093	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXS ₁₇ XXXXXXXXXX
8 位および 18 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp18)	8 位および 18 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5094	XXXXXXXS ₈ XXXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX
9 位および 18 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp9sp18)	9 位および 18 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5095	XXXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX
10 位および 18 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp10sp18)	10 位および 18 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5096	XXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX

【 0 4 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

11 位および 18 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp11sp18)	11 位および 18 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5097	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXS ₁₈ XXXXXX
9 位および 19 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp9sp19)	9 位および 19 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5098	XXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
10 位および 19 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp10sp19)	10 位および 19 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5099	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
11 位および 19 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp11sp19)	11 位および 19 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5100	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
9 位および 20 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp9sp20)	9 位および 20 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5101	XXXXXXXXS ₉ XXXXXXXXXXS ₂₀ XXXXXX
10 位および 20 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp10sp20)	10 位および 20 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5102	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXXXS ₂₀ XXXXXX
11 位および 20 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp11sp20)	11 位および 20 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5103	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXS ₂₀ XXXXXX
10 位および 21 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp10sp21)	10 位および 21 位のヌクレオチド が、スペーサーに よって 置換されている	5104	XXXXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXXXS ₂₁ XXXXXX
11 位および 21 位に スペーサーを有する	11 位および 21 位のヌクレオチド	5105	XXXXXXXXXXS ₁₁ XXXXXXXXS ₂₁ XXXXXX

【 0 4 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp11sp21)	が、スパーサーに よって 置換されている		
4 位および 15 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp4sp15)	4 位および 15 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5106	XXXX ₄ XXXXXXXXXXXX ₁₅ XXXXXXXXXX
7 位および 19 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp7sp19)	7 位および 19 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5107	XXXXXX ₇ XXXXXXXXXXXX ₁₉ XXXXXX
7 位および 18 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp7sp18)	7 位および 18 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5108	XXXXXX ₇ XXXXXXXXXXXX ₁₈ XXXXXX
9 位および 21 位に スパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp9sp21)	9 位および 21 位のヌクレオチド が、スパーサーに よって 置換されている	5109	XXXXXXXX ₉ XXXXXXXXXXXX ₂₁ XXXX

10

20

* 核酸塩基配列の少なくとも 1 つのヌクレオチド連結は、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、ホスホロジアミダート (例えば、ホスホロジアミダートモルホリノ (PMO)、3'アミノリボース、または 5' アミノリボースを含む)連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結から選択される。

30

40

【0417】

様々な実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、3つのスパーサーを含む。3つのスパーサーの包含は、UNC13Aオリゴヌクレオチドを4つの別々のセグメントに分割する。様々な実施形態では、3つのスパーサーは、UNC13Aオリゴヌクレオチドのセグメントの各々が、長さが最大で7連結ヌクレオチドであるように、UNC13Aオリゴヌクレオチドの異なる位置に位置する。3つのスパーサーを有する例としてのUNC13A AONを、以下の表4に報告する。

【0418】

50

【表 6 - 1】

表 4: 3 つのスペーサーを有する UNC13A AON または AON バリエーションの同定。ここで、各々の UNC13A AON は、4 つのセグメントを有し、各々のセグメントは、最大で 7 連結ヌクレオシドを有する。

配列の名称	UNC13A 親オリゴヌクレオチド との関係	配列番号 (配列番号)	配列* (ここでXは、UNC13A 親オリゴヌクレオチドの ヌクレオシドを示し、S _y は、y が 位置を指すスペーサーの 存在を示す) (5' → 3')
8 位および 16 位 および 24 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp16sp24)	8 位および 16 位および 24 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5110	XXXXXXXXS ₈ XXXXXXXXS ₁₆ XXXXXXXXS ₂₄ X
8 位および 16 位 および 23 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp16sp23)	8 位および 16 位および 23 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5111	XXXXXXXXS ₈ XXXXXXXXS ₁₆ XXXXXXXXS ₂₃ XX
2 位および 10 位 および 18 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp16sp23)	2 位および 10 位および 18 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5112	XS ₂ XXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX
3 位および 10 位 および 18 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp16sp23)	3 位および 10 位および 18 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5113	XXS ₃ XXXXXXXXS ₁₀ XXXXXXXXS ₁₈ XXXXXXX
4 位および 12 位 および 19 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp4sp12sp19)	4 位および 12 位および 19 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5114	XXXS ₄ XXXXXXXXS ₁₂ XXXXXXS ₁₉ XXXXXX
8 位および 13 位 および 18 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド	8 位および 13 位および 18 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに	5115	XXXXXXXXS ₈ XXXXS ₁₃ XXXXS ₁₈ XXXXXXX

【 0 4 1 9 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

(UNC13A AON 25_sp8sp13sp18)	よって 置換されている		
5 位および 13 位 および 21 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp5sp13sp21)	5 位および 13 位および 21 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって置換され ている	5116	XXXXS ₅ XXXXXXXXS ₁₃ XXXXXXXXS ₂₁ XXXX
7 位および 13 位 および 19 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp7sp13sp19)	7 位および 13 位および 19 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5117	XXXXXXS ₇ XXXXXS ₁₃ XXXXXS ₁₉ XXXXXX
6 位および 13 位 および 20 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp6sp13sp20)	6 位および 13 位および 20 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5118	XXXXXS ₆ XXXXXS ₁₃ XXXXXS ₂₀ XXXXX
8 位および 11 位 および 19 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 25_sp8sp11sp19)	8 位および 11 位および 19 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5119	XXXXXXXXS ₈ XXS ₁₁ XXXXXXXXS ₁₉ XXXXXX
8 位および 11 位 および 16 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 23_sp8sp11sp16)	8 位および 11 位および 16 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5120	XXXXXXXXS ₈ XXS ₁₁ XXXXS ₁₆ XXXXXXXX
7 位および 14 位 および 22 位に スペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド (UNC13A AON 23_sp7sp14sp22)	7 位および 14 位および 22 位の ヌクレオチドが、 スペーサーに よって 置換されている	5121	XXXXXXS ₇ XXXXXS ₁₄ XXXXXXS ₂₂ XXX

【 0 4 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

* 核酸塩基配列の少なくとも 1 つのヌクレオシド連結は、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、ホスホロジアミダート (例えば、ホスホロジアミダートモルホリノ (PMO)、3'アミノリボース、または 5' アミノリボースを含む)連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結から選択される。

10

【0 4 2 1】

様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有する UNC 1 3 A AON は、表 3 B および 4 で上記の UNC 1 3 A AON と比較して長さが低減されている。例えば、そのような UNC 1 3 A AON は、1つまたは複数のスペーサーを有する UNC 1 3 A オリゴヌクレオチドであり得る。様々な実施形態では、1つまたは複数のスペーサーを有する UNC 1 3 A オリゴヌクレオチドバリエントは、2 3 mer、2 1 mer、または 1 9 mer である。様々な実施形態では、UNC 1 3 A オリゴヌクレオチドバリエントは、UNC 1 3 A オリゴヌクレオチドバリエントが、2つのスペーサーによって隔てられた 3つのセグメントを含むように、2つのスペーサーを含む。様々な実施形態では、3つのセグメントの少なくとも1つは、最大で7連結ヌクレオシドを有する。様々な実施形態では、3つのセグメントの各々は、最大で7連結ヌクレオシドを有する。1つまたは複数のスペーサーを有する例としての UNC 1 3 A オリゴヌクレオチドバリエントを、以下の表 5 に示す。

20

【0 4 2 2】

30

40

50

【表 7 - 1】

表 5: 2 つのスペーサーを有する例としての UNC13A AON バリエント。ここで、各々の UNC13A AON バリエントは、3 つのセグメントを有し、少なくとも 1 つのセグメントは、最大で 7 連結ヌクレオシドを有する。

配列の名称	UNC13A オリゴヌクレオチド バリエントとの関係	配列番号 (配列番号)	配列* (ここでXは、UNC13A オリゴヌクレオチドバリエントの ヌクレオシドを示し、 S_y は、y が 位置を指すスペーサーの 存在を示す) (5' → 3')
UNC13A オリゴヌクレオチド バリエント (23mer)	N/A	5122	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (23mer)
8 位および 16 位にスペーサーを 有する UNC13A バリエントオリゴヌクレオチド (23mer) (UNC13A AON バリエント 23_sp8sp16)	8 位および 16 位のヌクレオチドが スペーサーによって 置換されている	5123	XXXXXXXX S_8 XXXXXXXX S_{16} XXXXXXX
UNC13A オリゴヌクレオチド バリエント (21mer)	N/A	5124	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (21mer)
5 位および 12 位にスペーサーを 有する UNC13A バリエントオリゴヌクレオチド (21mer) (UNC13A AON バリエント 21_sp5sp12)	5 位および 12 位のヌクレオチドが スペーサーによって 置換されている	5125	XXXX S_5 XXXXXXXX S_{12} XXXXXXXXX
8 位および 16 位にスペーサーを 有する UNC13A バリエントオリゴヌクレオチド (21mer) (UNC13A AON バリエント 21_sp8sp16)	8 位および 16 位のヌクレオチドが スペーサーによって 置換されている	5126	XXXXXXXX S_8 XXXXXXXX S_{16} XXXXX

【 0 4 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

6 位および 14 位にスペーサーを 有する UNC13A バリエントオリゴヌクレオ チド (21mer) (UNC13A AON バリエント 21_sp6sp14)	6 位および 14 位のヌクレオチドが スペーサーによって 置換されている	5127	XXXXXS ₆ XXXXXXXXXS ₁₄ XXXXXX
8 位および 14 位にスペーサーを 有する UNC13A バリエントオリゴヌクレオ チド (21mer) (UNC13A AON バリエント 21_sp8sp14)	8 位および 14 位のヌクレオチドが スペーサーによって 置換されている	5128	XXXXXXXXS ₈ XXXXXS ₁₄ XXXXXX
8 位および 14 位にスペーサーを 有する UNC13A バリエントオリゴヌクレオ チド (21mer) (UNC13A AON バリエント 21_sp8sp14)	6 位および 20 位のヌクレオチドが スペーサーによって 置換されている	5129	XXXXXS ₆ XXXXXXXXXXXXXS ₂₀ X
UNC13A オリゴヌクレオチド バリエント (19mer)	N/A	5130	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX (19mer)
5 位および 12 位にスペーサーを 有する UNC13A バリエントオリゴヌクレオ チド (19mer) (UNC13A AON バリエント 19_sp5sp12)	5 位および 12 位のヌクレオチドが スペーサーによって 置換されている	5131	XXXXXS ₅ XXXXXS ₁₂ XXXXXX
8 位および 15 位にスペーサーを 有する UNC13A バリエントオリゴヌクレオ チド (19mer) (UNC13A AON バリエント 19_sp8sp15)	8 位および 15 位のヌクレオチドが スペーサーによって 置換されている	5132	XXXXXXXXS ₈ XXXXXS ₁₅ XXXX

10

20

30

40

【 0 4 2 4 】

50

【表 7 - 3】

* 核酸塩基配列の少なくとも 1 つのヌクレオシド連結は、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、ホスホロジアミダート (例えば、ホスホロジアミダートモルホリノ (PMO)、3'アミノリボース、または 5' アミノリボースを含む)連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結から選択される。

10

【0 4 2 5】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチド (例えば、UNC 13 A 親オリゴヌクレオチドおよび／または UNC 13 A オリゴヌクレオチドバリエーション) は、1 つまたは複数のスペーサーならびに 1 つまたは複数のロックド核酸 (LNA) を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチド (例えば、UNC 13 A 親オリゴヌクレオチドおよび／または UNC 13 A オリゴヌクレオチドバリエーション) は、2 つのスペーサーおよび 2 つの LNA を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンスオリゴヌクレオチド (例えば、UNC 13 A 親オリゴヌクレオチドおよび／または UNC 13 A オリゴヌクレオチドバリエーション) は、2 つのスペーサーおよび 3 つの LNA を含む。

20

【0 4 2 6】

様々な実施形態では、スペーサーおよび LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドにおいて互いに隣接して位置する。例えば、5' から 3' に数えた場合、LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 7 位に位置し得、スペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 8 位に位置し得る。別の例として、5' から 3' に数えた場合、LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 9 位に位置し得、スペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 8 位に位置し得る。別の例として、5' から 3' に数えた場合、LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 15 位に位置し得、スペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 16 位に位置し得る。別の例として、5' から 3' に数えた場合、LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 17 位に位置し得、スペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 16 位に位置し得る。

30

【0 4 2 7】

特定の実施形態では、第 1 のスペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドにおいて第 1 の LNA に隣接して位置し、第 2 のスペーサーは、第 2 の LNA に隣接して位置する。例えば、5' から 3' に数えた場合、第 1 の LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 7 位に位置し得、第 1 のスペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 8 位に位置し得、第 2 の LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 15 位に位置し得、および第 2 のスペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 16 位に位置し得る。別の例として、5' から 3' に数えた場合、第 1 の LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 7 位に位置し得、第 1 のスペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 8 位に位置し得、第 2 の LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 17 位に位置し得、および第 2 のスペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 16 位に位置し得る。別の例として、5' から 3' に数えた場合、第 1 の LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 9 位に位置し得、第 1 のスペーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 8 位に位置し得、第 2 の LNA は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの 17 位に位置し得、および第 2 のスペー

40

50

ーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの16位に位置し得る。

【0428】

様々な実施形態では、1つまたは複数のスパーサーおよび1つまたは複数のLNAは、アンチセンスオリゴヌクレオチドにおいて互いに隣接して位置しない。例えば、5'から3'に数えた場合、LNAは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの4位に位置し得、スパーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの8位に位置し得る。例として、5'から3'に数えた場合、LNAは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの20位に位置し得、スパーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの16位に位置し得る。特定の実施形態では、5'から3'に数えた場合、第1のLNAは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの4位に位置し得、第1のスパーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの8位に位置し得、第2のLNAは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの20位に位置し得、および第2のスパーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの16位に位置し得る。特定の実施形態では、5'から3'に数えた場合、第1のLNAは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの4位に位置し得、第1のスパーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの8位に位置し得、第2のLNAは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの12位に位置し得、第2のスパーサーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの16位に位置し得、および第3のLNAは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの20位に位置し得る。

【0429】

UNC13Aオリゴヌクレオチドの性能

一般に、UNC13Aオリゴヌクレオチドおよび／またはUNC13A親オリゴヌクレオチド（例えば、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれかの配列を有するUNC13Aオリゴヌクレオチド）は、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物（例えば、UNC13Aブレ mRNA）を標的として、機能的UNC13Aタンパク質（例えば、全長のUNC13A）を産生する翻訳が可能なUNC13A mRNAの発現レベルを増加させるか、回復させるか、レスキューするか、または安定化させる。様々な実施形態では、UNC13A AONは、全長のUNC13A mRNAの少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%の増加を示すことができる。様々な実施形態では、UNC13A AONは、全長のUNC13A mRNAの少なくとも100%、200%、300%、または400%の増加を示すことができる。様々な実施形態では、UNC13A AONは、ミスプライミングされたUNC13A mRNAの少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%低減を示し得る。様々な実施形態では、UNC13A AONは、全長のUNC13Aタンパク質の少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%増加を示し得る。様々な実施形態では、UNC13A AONは、全長のUNC13Aタンパク質の少なくとも100%、200%、300%、または400%増加を示し得る。一部の実施形態では、全長のUNC13Aタンパク質の増加パーセントは、TDP43アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して達成された全長のUNC13Aタンパク質のレベル低下と比較した増加である。例えば、TDP43アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して全長のUNC13Aタンパク質を枯渇させ、続いてUNC13A AONを使用して全長のUNC13Aタンパク質を増加させることができる。

【0430】

一部の実施形態では、UNC13A AONは、全長のUNC13Aタンパク質の少なくとも10%、20%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%のレスキューを示すことができる。一部の実施形態では、全長のUNC13Aのレスキューパーセントは、陰性対照（例えば、枯渇または処理を受けなかった細胞、またはビヒクル溶液で処置した細胞）と比較して、TDP43アンチセンスオリゴ

ヌクレオチドを使用した枯渇および UNC 13 A AON を使用した処置後の全長の UNC 13 A の % を指す。

【0431】

様々な実施形態では、UNC 13 A AON は、隠れエクソンを有する UNC 13 A 転写物の少なくとも 30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、または 90 % 低減を示し得る。様々な実施形態では、UNC 13 A AON は、隠れエクソンを有する UNC 13 A 転写物の少なくとも 100 % 低減を示し得る。様々な実施形態では、隠れエクソンを有する UNC 13 A 転写物の低減は、TDP 43 アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して検出される隠れエクソンを有する UNC 13 A 転写物のレベルと比較して測定される。様々な実施形態では、UNC 13 A AON は、隠れエクソンを有する UNC 13 A 転写物の少なくとも 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または 100 % 低減を示し得る。

10

【0432】

修飾

ヌクレオシドは、塩基-糖の組合せである。ヌクレオシドの核酸塩基（塩基としても知られる）部分は通常、複素環式塩基部分である。ヌクレオチドは、ヌクレオシドの糖部分に共有結合により連結したリン酸基をさらに含むヌクレオシドである。ペントフラノシル糖を含むこれらのヌクレオシドでは、リン酸基は糖の 2'、3' または 5' ヒドロキシル部分に連結され得る。オリゴヌクレオチドは、隣接するヌクレオシドが互いに共有結合により連結することにより形成され、直鎖状高分子オリゴヌクレオチドを形成する。オリゴヌクレオチド構造において、リン酸基は一般的にオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結を形成していると称される。

20

【0433】

アンチセンス化合物に対する修飾は、ヌクレオシド間連結、糖部分、または核酸塩基に対する置換または変化を包含する。修飾アンチセンス化合物は、例えば、細胞内への取り込みの促進、核酸標的に対する親和性の向上、ヌクレアーゼ存在下での安定性の向上、活性の向上などの望ましい特性のために、天然の形態よりも好まれることが多い。

【0434】

化学修飾ヌクレオシドもまた、短縮または切断されたアンチセンスオリゴヌクレオチドの標的核酸に対する結合親和性を増大させるために用いられ得る。その結果、そのような化学修飾ヌクレオシドを有する短いアンチセンス化合物でも同等の結果が得られることが多い。

30

【0435】

修飾ヌクレオシド間連結

RNA と DNA の天然に存在するヌクレオシド間連結は、3' から 5' へのホスホジエステル連結である。1 つまたは複数の修飾された、すなわち天然に存在しないヌクレオシド間連結を有するアンチセンス化合物は、例えば、細胞への取り込みの促進、標的核酸に対する親和性の向上、ヌクレアーゼ存在下での安定性の向上などの望ましい特性のために、天然に存在するヌクレオシド間連結を有するアンチセンス化合物よりも選択される場合が多い。

40

【0436】

修飾ヌクレオシド間連結を有するオリゴヌクレオチドには、リン原子を保持するヌクレオシド間連結およびリン原子を有しないヌクレオシド間連結が含まれる。代表的なリン含有ヌクレオシド間連結としては、ホスホジエステル、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホロアミデート、およびホスホロチオエートが挙げられるが、これらに限定されない。リン含有および非リン含有連結の調製方法は周知である。

【0437】

ある特定の実施形態では、UNC 13 A 核酸を標的とするアンチセンス化合物は、1 つまたは複数の修飾ヌクレオシド間連結を含む。ある特定の実施形態では、修飾ヌクレオシド間連結は、アンチセンス化合物全体に散在する。ある特定の実施形態では、修飾ヌクレ

50

オシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。ある特定の実施形態では、アンチセンス化合物の各ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結である。ある特定の実施形態では、UNC13A核酸を標的とするアンチセンス化合物は、少なくとも1つのホスホジエステル連結および少なくとも1つのホスホロチオエート連結を含む。

【0438】

修飾糖部分

アンチセンス化合物は、糖基が修飾された1つまたは複数のヌクレオシドを必要に応じて含有し得る。そのような糖修飾ヌクレオシドは、ヌクレアーゼ安定性の向上、結合親和性の増大、または幾分か他の有益な生物学的特性をアンチセンス化合物に付与し得る。ある特定の実施形態では、ヌクレオシドは、化学的に修飾されたリボフラノース環部分を含む。化学的に修飾されたリボフラノース環の例としては、限定されないが、置換基（5'および2'置換基を含む）の付加、二環式核酸（BNA）を形成するための非ジェミナル環原子の架橋、リボシル環酸素原子のS、N(R)またはC(R₁)(R₂)(R、R₁およびR₂は、それぞれ独立して、H、C₁~C₁₂アルキルまたは保護基である)による置き換え、およびそれらの組合せが挙げられる。化学的に修飾された糖の例としては、2'-F-5'-メチル置換ヌクレオシド（他の開示される5'、2'-ビス置換ヌクレオシドについては、2008年8月21日に公開されたPCT国際出願第2008/101157号パンフレットを参照されたい）、またはリボシル環酸素原子をSで置換し、2'位をさらに置換したもの（2005年6月16日に公開された米国特許出願公開第2005/0130923号明細書を参照されたい）、あるいはBNAの5'置換（2007年11月22日に公開されたPCT国際出願第2007/134181号パンフレット（LNAが、例えば5'-メチル基または5'-ビニル基で置換されている）を参照されたい）。

【0439】

修飾された糖部分を有するヌクレオシドの例には、限定されないが、5'-ビニル、5'-メチル(Rまたは5)、4'-S、2'-F、2'-OCH₂CH₂CH₃、2'-OCH₂CH₂Fおよび2'-O(CH₂)₂OCH₃置換基を含むヌクレオシドが含まれる。2'位の置換基はまた、アリル、アミノ、アジド、チオ、O-アリル、O-C₁~C₁₀アルキル、OCF₃、OCH₂F、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)、およびO-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n)-から選択されてもよく、ここで、各R₁、R_mおよびR_nは、独立して、Hまたは置換もしくは非置換のC₁~C₁₀アルキルである。

【0440】

修飾糖部分のさらなる例としては、2'-OMe修飾糖部分、二環式糖部分、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸(LNA)、拘束エチル2'-4'-架橋核酸(cEt)、S-cEt、tcDNA、ヘキシトール核酸(HNA)、および三環式アナログ（例えば、tcDNA）が挙げられる。

【0441】

本明細書で使用される場合、「二環式ヌクレオシド」は、二環式糖部分を含む修飾ヌクレオシドを指す。二環式ヌクレオシドの例としては、限定されないが、4'リボシル環原子と2'リボシル環原子との間に架橋を含むヌクレオシドが挙げられる。ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるアンチセンス化合物は、4'から2'への架橋を含む1つまたは複数の二環式ヌクレオシドを含む。そのような4'から2'へと架橋した二環式ヌクレオシドの例としては、以下の式のうちの1つが挙げられるがこれらに限定されない：4'-(CH₂)-O-2'(LNA)；4'-(CH)-S-2'；4'-(CH)₂-O-2'(ENA)；4'-CH(CH)-O-2'および4'-CH(CH₂OHCH₃)-O-2'（およびそれらのアナログは、2008年7月15日に発行された米国特許第7,399,845号明細書を参照されたい）；4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'（およびそのアナログは、2009年1月8日に公開された公開国際出願第2009/00

6478号パンフレットを参照されたい) ; $4' - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{OCH}_3) - 2'$ (およびそのアナログは、2008年12月11日に公開された公開国際出願第2008/150729号パンフレットを参照されたい) ; $4' - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{N}(\text{CH}_3) - 2'$ (2004年9月2日に公開された公開米国特許出願第2004-0171570号明細書を参照されたい) ; $4' - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}) - \text{O} - 2'$ 、ここで、Rは、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル、または保護基である(2008年9月23日に発行された米国特許第7,427,672号を参照されたい) ; $4' - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{H})(\text{CH}_3) - 2'$ (Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照されたい) ; ならびに $4' - \text{CH}_2 - \text{C} (= \text{CH}_2) - 2'$ (およびそのアナログは、2008年12月8日に公開された公開国際出願第2008/154401号パンフレットを参照されたい)。

10

【0442】

二環ヌクレオシドに関連するさらなる報告も、公開された文献に見出すことができる(例えば、以下を参照されたい: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26) 8362-8379; Elayadi et al., Curr. Opinion Invest. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; および Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; 米国特許第6,268,490号明細書; 同第6,525,191号明細書; 同第6,670,461号明細書; 同第6,770,748号明細書; 同第6,794,499号明細書; 同第7,034,133号明細書; 同第7,053,207号明細書; 同第7,399,845号明細書; 同第7,547,684号明細書; および同第7,696,345号明細書; 米国特許公開第2008/0039618号明細書; 同第2009/0012281号明細書; 米国特許出願公開第60/989,574号明細書; 同第61/026,995号明細書; 同第61/026,998号明細書; 同第61/056,564号明細書; 同第61/086,231号明細書; 同第61/097,787号明細書; および同第61/099,844号明細書; 公開PCT国際出願第1994/014226号パンフレット; 同第2004/106356号パンフレット; 同第2005/021570号パンフレット; 同第2007/134181号パンフレット; 同第2008/150729号パンフレット; 同第2008/154401号パンフレット; および同第2009/006478号パンフレット)。前述の二環式ヌクレオシドはそれぞれ、例えば α -L-リボフラノースおよび β -D-リボフラノースを含む1つまたは複数の立体化学的糖配置を有するように調製され得る(1999年3月25日に国際公開第99/14226号パンフレットとして公開されたPCT国際出願第PCT/DK98/00393号パンフレットを参照されたい)。

20

30

【0443】

ある特定の実施形態では、BNAヌクレオシドの二環式糖部分には、ペントフラノシル糖部分の4'位と2'位との間に少なくとも1つの架橋を有する化合物であって、そのようなブリッジが、独立して、 $-\text{[C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)\text{]}_n-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{C}(\text{R}_b)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_a)-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{Si}(\text{R}_a)_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x-$ 、および $-\text{N}(\text{R}_a)-$ から独立して選択される1つまたは2~4つの連結基を含み; ここで、

40

xが、0、1、または2であり;

nが、1、2、3、または4であり;

各 R_a および R_b が、独立して、H、保護基、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル、置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ アルケニル、置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ アルキニル、置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ アルキニル、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{20}$ アリール、置換 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{20}$ アリール、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_7$ 脂環式ラジカル、置換 $\text{C}_5 \sim \text{C}_7$ 脂環式ラジカル、ハロゲン、 OJ_1 、 NJ

50

J_1 、 SJ_1 、 N_3 、 $COOJ_1$ 、アシル ($C(=O)-H$)、置換アシル、 CN 、スルホニル ($S(=O)_2-J_1$)、またはスルホキシル ($S(=O)-J_1$) であり；各 J_1 および J_2 が、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、アシル ($C(=O)-H$)、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、または保護基である、化合物が含まれるがこれらに限定されない。

【0444】

ある特定の実施形態では、二環式糖部分の架橋は、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$ 、 $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$ 、 $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ または $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$ である。ある特定の実施形態では、架橋は、 $4'-CH_2-$ 、 $4'-(CH_2)_2-$ 、 $4'-(CH_2)_3-$ 、 $4'-CH_2-O-$ 、 $4'-(CH_2)_2-O-$ 、 $4'-CH_2-O-N(R)-$ および $4'-CH_2-N(R)-O-$ であり、ここで、各 R は、独立して、 H 、保護基または $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立して、 H 、保護基、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $C_5 \sim C_7$ 脂環式ラジカル、置換 $C_5 \sim C_7$ 脂環式ラジカル、ハロゲン、 OJ_1 、 NJ_1J_2 、 SJ_1 、 N_3 、 $COOJ_1$ 、アシル ($C(=O)-H$)、置換アシル、 CN 、スルホニル ($S(=O)_2-J_1$)、またはスルホキシル ($S(=O)-J_1$) であり； J_1 および J_2 はそれぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、置換 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、アシル ($C(=O)-H$)、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アミノアルキルまたは保護基であり； R は、 H 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、または保護基である（2008年9月23日に発行された米国特許第7,427,672号明細書を参照されたい）。

【0445】

ある特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドは、異性体配置によってさらに定義される。例えば、 $4'-2'$ メチレンーオキシ架橋を含むヌクレオシドは、 $\alpha-L$ 配置であっても $\beta-D$ 配置であってもよい。以前には、 $\alpha-L$ -メチレンオキシ ($4'-CH_2-O-$) BNA がアンチセンスオリゴヌクレオチドに組み込まれ、アンチセンス活性を示した (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372)。

【0446】

ある特定の実施形態では、二環式ヌクレオシドは、 $\alpha-L$ -メチレンオキシ ($4'-CH_2-O-$) BNA、 $\beta-D$ -メチレンオキシ ($4'-CH_2-O-$) BNA、エチレンオキシ ($4'-(CH_2)_2-O-$) BNA、アミノオキシ ($4'-CH_2-O-N(R)-$) BNA、オキシアミノ ($4'-CH_2-N(R)-O-$) BNA、メチル (メチレンオキシ) ($4'-CH(CH_3)-O-$) BNA、メチレンーチオ ($4'-CH_2-S-$) BNA、メチレンーアミノ ($4'-CH_2-N(R)-$) BNA、メチル炭素環式 ($4'-CH_2-CH(CH_3)-$) BNA、およびプロピレン炭素環式 ($4'-(CH_2)_3-$) BNA を含むがこれらに限定されず；ここで、 R は、 H 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、または保護基である（2008年9月23日に発行された米国特許第7,427,672号明細書を参照されたい）。

【0447】

本開示は、一部の実施形態では、神経疾患および／または神経障害を処置、改善、または防止する方法であって、薬学的に許容される組成物、例えば、1つまたは複数の UNC13A オリゴヌクレオチドを含む薬学的に許容される製剤を患者に投与することをさらに

含む方法を提供する。UNC13Aオリゴヌクレオチドは、UNC13A活性、例えば、UNC13A活性、および／またはUNC13A発現のレベル、例えば、UNC13A mRNAおよび／またはタンパク質の発現を増加、回復、または安定化させることができる。

【0448】

本開示はまた、UNC13Aオリゴヌクレオチドを、1つまたは複数の薬学的または化粧品的に許容される賦形剤と共に製剤化した医薬組成物も提供する。これらの製剤には、経口、舌下、気管内、経鼻、経皮、肺、髄腔内、視床内、大槽内、脳室内、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、十二指腸内、または静脈内）投与、経粘膜（例えば、頬、膣、および直腸）用に、または例えば、皮膚および／または粘膜に局所的に適用するのに適した組成物の一部として、例えば、ゲル剤、ペースト剤、ワックス剤、クリーム剤、スプレー剤、液体剤、泡剤、ローション剤、軟膏剤、局所溶液剤、経皮パッチ、散剤、蒸気、またはチンキ剤の形態の組成物の一部として局所使用に適した製剤が含まれる。但し、どのような場合にも最も適した投与形態は、処置される状態の程度および重症度、ならびに使用される特定のUNC13Aオリゴヌクレオチドの性質に依存することになる。

10

【0449】

本開示は、UNC13Aオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩（例えば、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれかの配列を含むUNC13A AON）を含む医薬組成物も提供する。

20

【0450】

本開示は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化されたUNC13A AONを含む医薬組成物の使用を含む方法も提供する。本明細書において提供される例示的な組成物は、UNC13A AONおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。製剤には、経口、舌下、気管内、経鼻、経皮、肺、大槽内、視床内、胸腔内、脳室内、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、十二指腸内、または静脈内）投与、経粘膜（例えば、頬、膣、および直腸）、または局所使用に適した製剤が含まれる。どのような場合にも最も適した投与形態は、対象において防止しようとしている状況、障害、疾患、もしくは状態の臨床症状、合併症、もしくは生化学的指標；対象において防止しようとしている状況、障害、疾患、もしくは状態；ならびに／または使用される特定の化合物および／もしくは組成物の性質に依存することになる。

30

【0451】

追加の化学的に修飾されたUNC13Aオリゴヌクレオチド

本明細書に記載のUNC13A AONは、修飾リボヌクレオシドおよび修飾デオキシリボヌクレオシドを含む、化学的に修飾されたヌクレオシドを含み得る。化学的に修飾されたヌクレオシドとしては、ウラシン、ウリジン、2'-O-（2-メトキシエチル）修飾、例えば、2'-O-（2-メトキシエチル）グアノシン、2'-O-（2-メトキシエチル）アデノシン、2'-O-（2-メトキシエチル）シトシン、および2'-O-（2-メトキシエチル）チミジンが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、混合モダリティ、例えばUNC13Aペプチド核酸（PNA）とUNC13Aロックス核酸（LNA）との組合せ。化学的に修飾されたヌクレオシドにはまた、ロックス核酸（LNA）、2'-O-メチル、2'-フルオロ、および2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオチド（FANA）、およびフルオロシクロヘキセニル核酸（F-CeNA）修飾が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載のUNC13A AONに含まれ得る化学的に修飾されたヌクレオシドは、Johannes and Lucchino, (2018) "Current Challenges in Delivery and Cytosolic Translocation of Therapeutic RNAs" Nucleic Acid Ther. 28(3): 178-93; Rettig and Behlke, (2012) "Progress toward in vivo use of siRNAs-II" Mol Ther 20:483-512; および Khvorova and Watts, (2017) "The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility" Nat Biotechnol., 35(3):238-48に記載され

40

50

ており、それらのそれぞれの内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0452】

本明細書に記載のUNC13A AONは、オリゴヌクレオチドの末端5'-ホスフェートの安定化を促進する化学修飾、および5'-ホスフェートのホスファターゼ耐性アナログを含み得る。オリゴヌクレオチドの末端5'-ホスフェートの安定化を促進する化学修飾、または5'-ホスフェートのホスファターゼ耐性アナログとしては、5'-メチルホスホネート、5'-メチレンホスホネート、5'-メチレンホスホネートアナログ、5'-E-ビニルホスホネート(5'-E-VP)、5'-ホスホロチオエート、および5'-C-メチルアナログが挙げられるがこれらに限定されない。AON末端5'-ホスフェートの安定化を促進する化学修飾および5'-ホスフェートのホスファターゼ耐性アナログは、Khvorova and Watts, (2017) "The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility" Nat Biotechnol., 35(3):238-48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

【0453】

本明細書に記載の一部の実施形態では、本明細書に記載のUNC13A AONは、化学的に修飾されたヌクレオシド、例えば、2'-O-メチルリボヌクレオシド、例えば、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルウリジン、および/または2'-O-メチルアデノシンを含み得る。本明細書に記載のUNC13A AONは、5'-メチルピリミジン、例えば、5'-メチルシトシン、および/または5'-メチルプリン、例えば、5'-メチルグアニンを含む、1つまたは複数の化学的に修飾された塩基を含むことができる。化学的に修飾されたヌクレオシドには、プソイドウリジンまたは5'-メトキシウリジンがさらに含まれてもよい。本明細書に記載のUNC13A AONは、以下の化学的に修飾されたヌクレオシドのいずれかを含み得る: 5'-メチル-2'-O-メチルシチジン、5'-メチル-2'-O-メチルチミジン、5'-メチルシチジン、5'-メチルウリジン、および/または5'-メチル2'-デオキシシチジン。

20

【0454】

本明細書に記載のUNC13A AONは、オリゴヌクレオシド連結の1つまたは複数、ホスフェート連結であるホスフェート骨格を含み得る。本明細書に記載のUNC13A AONは、修飾オリゴヌクレオチド骨格を含み得、ここで、配列のヌクレオシド連結の1つまたは複数は、ホスホロチオエート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3'-メトキシプロピルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミデート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミデート連結、ホスホロジアミデート(例えば、ホスホロジアミデートモルホリノ(PMO)、3'-アミノリボース、または5'-アミノリボースを含む)連結、アミノアルキルホスホロアミデート連結、チオホスホロアミデート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から選択される。本明細書に記載のUNC13A AONの一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの(すなわち、1つまたは複数の)ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。例えば、本明細書に記載のUNC13A AONの一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの1つ、2つ、3つ、またはそれより多いヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。本明細書に記載のUNC13A AONの好ましい実施形態では、オリゴヌクレオチドの全てのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエート連結である。このように、一部の実施形態では、配列番号1~1264、配列番号2529~3792、配列番号5066~5166、配列番号5168~5202、配列番号5209~5221、または配列番号5235~5292のいずれかのUNC13A AONのヌクレオチド連結は全て、ホスホロチオエート連結である。一部の実施形態では、配列番号1~1264、配列番号2529~3792、配列番号5066~5166、配列番号5168~5202、配列番号5209~5221、または配列番号5235~5292のいずれかのUNC13A AON

30

40

50

Nのヌクレオチド連結の1つまたは複数は、ホスホロチオエート連結である。

【0455】

様々な実施形態では、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれかなどの本明細書に記載されるUNC13A AONのヌクレオチド連結は、ホスホジエステル連結およびホスホロチオエート連結の混合物を含む。

【0456】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるUNC13A AONの3位の塩基を連結するヌクレオシド連結は、ホスホジエステル結合である。例えば、3位の塩基を、ホスホジエステル結合を通して各々の隣接する塩基（例えば、前の塩基および後の塩基）に連結してもよい。3位の塩基を連結するホスホジエステル結合を有する例としての25mer UNC13A AONは：

XXoDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

として示すことができ、式中「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は3位の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0457】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるUNC13A AONの3位の塩基を連結するヌクレオシド連結の1つは、ホスホジエステル結合である。例えば、3位の塩基を、ホスホジエステル結合を通して前の塩基または後の塩基のいずれかに連結してもよい。3位の塩基を前の塩基に連結するホスホジエステル結合を有する例としての25mer UNC13A AONは：

XXoDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

として示すことができ、式中「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は3位の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0458】

3位の塩基を後の塩基に連結するホスホジエステル結合を有する例としての25mer UNC13A AONは：

XXDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

として示すことができ、式中「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は3位の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0459】

様々な実施形態では、本明細書に記載されるUNC13A AONの3位の塩基を連結するヌクレオシド連結の1つがホスホジエステル結合であることに加えて、UNC13A AONは、2つのスペーサーをさらに含む。2つのスペーサーは、UNC13A AONが、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むように、UNC13A AONにおいて配置され得る。2つのスペーサーおよび3位の塩基を前の塩基に連結するホスホジエステル結合を有する例としての25mer UNC13A AONは：

XxoDS₁XXXXXXXXXXS₂XXXXXXXXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は3位の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0460】

2つのスペーサーおよび3位の塩基を後の塩基に連結するホスホジエステル結合を有する例としての25mer UNC13A AONは：

XXDXXXXXXXXXS₁XXXXXXXXXS₂XXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は3位の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0461】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、本明細書に記載されるUNC13A AONの4位の塩基を連結するヌクレオシド連結は、ホスホジエステル結合である。例えば、4位の塩基を、ホスホジエステル結合を通して各々の隣接する塩基（例えば、前の塩基および後の塩基）に連結してもよい。4位の塩基を連結するホスホジエステル結合を有する例としての25mer UNC13A AONは：

XXXoDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

として示すことができ、式中「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は4位の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0462】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるUNC13A AONの4位の塩基を連結するヌクレオシド連結の1つは、ホスホジエステル結合である。例えば、4位の塩基を、ホスホジエステル結合を通して前の塩基または後の塩基のいずれかに連結してもよい。4位の塩基を前の塩基に連結させるホスホジエステル結合を有する例としての25mer UNC13A AONは：

XXXoDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

として示すことができ、式中「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は4位の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0463】

4位の塩基を後の塩基に連結するホスホジエステル結合を有する例としての25mer UNC13A AONは：

XXXDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

として示すことができ、式中「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は4位の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0464】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるUNC13A AONの3位および4位の両方の塩基を連結するヌクレオシド連結は、ホスホジエステル結合である。例えば、3位の塩基を、ホスホジエステル結合を通して各々の隣接する塩基（例えば、前の塩基および後の塩基）に連結してもよく、4位の塩基を、ホスホジエステル結合を通して各々の隣接する塩基（例えば、前の塩基および後の塩基）に連結してもよい。3位および4位の塩基を連結するホスホジエステル結合を有する例としての25mer UNC13A AONは：

XXoDoEXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

として示すことができ、式中「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は3位の塩基を表し、「E」は4位の塩基を表す。様々な実施形態では、UNC13A AONの他の全ての塩基が、ホスホロチオエート結合を通して連結されている。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0465】

様々な実施形態では、本明細書に記載されるUNC13A AONは、1つまたは複数のスペーサーを含み、ホスホジエステル結合は、1つまたは複数のスペーサーに対して位置する。一部の実施形態では、スペーサーの直前のY個の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、Yは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の塩基である。特定の実施形態では、Yは2個の塩基である。例えば、スペーサーが15位に位置する場合、UNC13A AONの13位および14位の塩基は各々、ホスホジエステル結合を通してそのそれぞれの隣接する塩基に連結されている。本明細書に記載されるように、スペーサーは、UNC13A AONの様々な位置に位置することができ、したがってスペーサーの直前の2個の塩基は、スペーサーが存在する場所に依じてUNC13A AON内で変化し得る。

【0466】

様々な実施形態では、UNC13A AONは、1つより多くのスペーサーを含み得る。一部の実施形態では、スペーサーの1つのみが、ホスホジエステル結合を通して連結さ

10

20

30

40

50

れているスペーサーの直前の Y 個の塩基を有する。そのような実施形態では、他のスペーサーは、ホスホロチオエート結合を通してそれぞれの前の塩基に連結されている。様々な実施形態では、スペーサーの 2 つは、ホスホジエステル結合を通して連結されているスペーサーの直前の Y 個の塩基を有する。様々な実施形態では、UNC13A AON におけるスペーサーの各々は、ホスホジエステル結合を通して連結されているスペーサーの直前の Y 個の塩基を有する。様々な実施形態では、UNC13A AON の他の全ての塩基は、ホスホロチオエート結合を通して連結されている。

【0467】

一部の実施形態では、スペーサーの直前の Y 個の塩基、およびスペーサーの直後の Z 個の塩基は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、Y は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 個の塩基である。様々な実施形態では、Z は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 個の塩基である。Y および Z は、互いに独立であり得る。特定の実施形態では、Y は 1 個の塩基であり、および Z は 1 個の塩基である。例えば、スペーサーが 15 位に位置する場合、UNC13A AON の 14 位および 16 位の塩基は各々、ホスホジエステル結合を通してそのそれぞれの隣接する塩基に連結されている。例を挙げると、そのような UNC13A AON (例えば、25mer) は：

XXXXXXXXXXXXXXXXXoDoSoExXXXXXXXXXXXX

として示すことができ、式中「S」は、スペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」はスペーサーの直前の塩基を表し、「E」はスペーサーの直後の塩基を表す。AON における任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0468】

本明細書で記載されるように、スペーサーは、UNC13A AON における様々な位置に位置することができ、したがってスペーサーの直前または直後の塩基は、スペーサーが存在する場所に応じて UNC13A AON 内で変化し得る。

【0469】

様々な実施形態では、UNC13A AON は、1 つより多くのスペーサーを含み得る。一部の実施形態では、スペーサーの 1 つのみが、ホスホジエステル結合を通して連結されているスペーサーの直前の Y 個の塩基、およびスペーサーの直後の Z 個の塩基を有する。そのような実施形態では、UNC13A AON の他のスペーサーは、ホスホロチオエート結合を通してそれぞれの前のおよび後の塩基に連結されている。例を挙げると、そのような UNC13A AON (例えば、25mer) は：

XXXXXoDoS₁oExXXXXXXXXXXXXXS₂XXXXXXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第 1 のスペーサーを表し、「S₂」は第 2 のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」はスペーサーの直前の塩基を表し、「E」はスペーサーの直後の塩基を表す。AON における任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0470】

別の例として、そのような UNC13A AON (例えば、25mer) は：

XXXXXXXXS₁XXXXXXXXXXXXXoDoS₂oDoXXXXXXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第 1 のスペーサーを表し、「S₂」は第 2 のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」はスペーサーの直前の塩基を表し、「E」はスペーサーの直後の塩基を表す。AON における任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0471】

一部の実施形態では、スペーサーの 1 つは、ホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されている。例えば、UNC13A AON は、ホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されている第 1 のスペーサーを含み、これは：

XXXXXXXXXoS₁XXXXXXXXXXXXXS₂XXXXXXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第 1 のスペーサーを表し、「S₂」は第 2 のスペ

ーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0472】

別の例として、UNC13A AONは、ホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されている第2のスペーサーを含み、これは：

XXXXXXXXS₁XXXXXXXXXoS₂XXXXXXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0473】

様々な実施形態では、UNC13A AONは、スペーサーの1つがホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されているAONバリエーション（例えば、23mer、21mer、または19mer）であり得る。例えば、UNC13A AONは、ホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されている第1のスペーサーを有する21merであり得、これは：

XXXXXXXXXoS₁XXXXXXXXS₂XXXXXXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0474】

別の例として、UNC13A AONは、ホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されている第2のスペーサーを有する21merであり得、これは：

XXXXXXXXS₁XXXXXXXXoS₂XXXXXXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0475】

一部の実施形態では、UNC13A AONは、スペーサーの1つがホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されているAONバリエーション（例えば、23mer、21mer、または19mer）であり得、直前の塩基は、ホスホジエステル結合を通して前の塩基にさらに連結されている。例としての21mer UNC13A AONは：

XXXEoDoS₁XXXXXXXXS₂XXXXXXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」はS₁の直前の塩基を表し、「E」は「D」の直前の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0476】

別の例として、21mer UNC13A AONは：

XXXXXXXXS₁XXXXEoDoS₂XXXXXXXX

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」はS₂の直前の塩基を表し、「E」は「D」の直前の塩基を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0477】

一部の実施形態では、UNC13A AONは、第1のスペーサーの直前にある塩基が、ホスホジエステル結合を通して別の塩基に連結されているAONバリエーション（例えば、23mer、21mer、または19mer）であり得る。第1のスペーサーの直前にある塩基を、非ホスホジエステル結合、例えばホスホロチオエート結合を通して第1のスペーサーに連結してもよい。加えて、第2のスペーサーは、ホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されている。21mer UNC13A AONの例は：

X X X E o D S₁ X X X X X o S₂ X X X X X X X

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」はS₁の直前の塩基を表し、「E」は「D」の直前の塩基を表す。本明細書において、塩基「D」は非ホスホジエステル結合（例えば、ホスホロチオエート結合）を通して第1のスペーサーS₁に連結されている。加えて、塩基「D」はホスホジエステル結合を通して塩基「E」に連結されている。第2のスペーサーS₂は、ホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されている。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0478】

そのような21mer UNC13A AONの別の例は：

X X X X X o S₁ X X X X E o D S₂ X X X X X X X

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」はS₂の直前の塩基を表し、「E」は「D」の直前の塩基を表す。本明細書において、塩基「D」は非ホスホジエステル結合（例えば、ホスホロチオエート結合）を通して第2のスペーサーS₂に連結されている。加えて、塩基「D」はホスホジエステル結合を通して塩基「E」に連結されている。第1のスペーサーS₁は、ホスホジエステル結合を通して直前の塩基に連結されている。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0479】

一部の実施形態では、スペーサーの1つは、ホスホジエステル結合を通して直後の塩基に連結されている。例えば、UNC13A AONは、ホスホジエステル結合を通して直後の塩基に連結されている第1のスペーサーを含み、これは：

X X X X X X S₁ o X X X X X X X X X X S₂ X X X X X X

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0480】

別の例として、UNC13A AONは、ホスホジエステル結合を通して直後の塩基に連結されている第2のスペーサーを含み、これは：

X X X X X X S₁ X X X X X X X X X X S₂ o X X X X X X

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0481】

様々な実施形態では、UNC13A AONは、スペーサーの1つがホスホジエステル結合を通して直後の塩基に連結されているAONバリエーション（例えば、23mer、21mer、または19mer）であり得る。例えば、UNC13A AONは、ホスホジエステル結合を通して直後の塩基に連結されている第1のスペーサーを有する21merであり得、これは：

X X X X X X S₁ o X X X X X S₂ X X X X X X X

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0482】

別の例として、UNC13A AONは、ホスホジエステル結合を通して直後の塩基に連結されている第2のスペーサーを有する21merであり得、これは：

X X X X X X S₁ X X X X X S₂ o X X X X X X X

として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

10

20

30

40

50

【0483】

様々な実施形態では、スペーサーの2つは、ホスホジエステル結合を通して連結されているスペーサーの直前のY個の塩基、およびスペーサーの直後のZ個の塩基を有する。様々な実施形態では、UNC13A AONにおけるスペーサーの各々は、ホスホジエステル結合を通して連結されているスペーサーの直前のY個の塩基およびスペーサーの直後のZ個の塩基を有する。そのようなUNC13A AON（例えば、25mer）の例は：
X X X X o D o S₁ o E o X X X X X X X X X X o F o S₂ o H o X X X X X
として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表し、「D」は第1のスペーサーの直前の塩基を表し、「E」は第1のスペーサーの直後の塩基を表し、「F」は第2のスペーサーの直前の塩基を表し、「H」は、第2のスペーサーの直後の塩基を表す。様々な実施形態では、UNC13A AONの他の全ての塩基は、ホスホロチオエート結合を通して連結されている。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

10

【0484】

様々なでは、UNC13A AONは、2つまたはそれより多くのスペーサーを含み、2つのスペーサーの間に位置する塩基の範囲は、ホスホジエステル結合を通して連結されている。様々な実施形態では、塩基の範囲は、ホスホジエステル結合を通して連結されている2、3、4、5、6、または7個の塩基を含む。特定の実施形態では、塩基の範囲は、ホスホジエステル結合を通して連結されている2個の塩基を含む。特定の実施形態では、塩基の範囲は、ホスホジエステル結合を通して連結されている4個の塩基を含む。様々な実施形態では、UNC13A AONの他の全ての塩基は、ホスホロチオエート結合を通して連結されている。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

20

【0485】

様々な実施形態では、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲は、第1のスペーサーの後のY個の塩基、および第2のスペーサーの前のZ個の塩基に配置されている。様々な実施形態では、Yは、1、2、3、4、5、6、または7個の塩基である。様々な実施形態では、Zは、1、2、3、4、5、6、または7個の塩基である。YおよびZは、互いに独立であり得る。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

30

【0486】

特定の実施形態では、Yは5個の塩基であり、およびZは4個の塩基である。例を挙げると、そのようなUNC13A AON（例えば、25mer）は：
X X X X X X X X S₁ X X X X o D o E o F o H o X X X S₂ X X X X
として示すことができ、式中、「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。塩基「D」、「E」、「F」、および「H」は、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を表す。この例では、塩基の範囲は、第1のスペーサーの後の5個の塩基に位置し（例えば、Dは、第1のスペーサーの後の5個の塩基に配置されている）、および塩基の範囲は、第2のスペーサーの前の4個の塩基に位置する（例えば、Hは、第2のスペーサーの前の4個の塩基に配置されている）。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

40

【0487】

特定の実施形態では、Yは4個の塩基であり、Zは3個の塩基である。例を挙げると、そのようなUNC13A AON（例えば、23mer）は：
X X X X X X X S₁ X X X o D o E o X X S₂ X X X X X X X
として示すことができ、式中「S₁」は第1のスペーサーを表し、「S₂」は第2のスペーサーを表し、「o」はホスホジエステル結合を表す。塩基「D」および「E」はホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲を表す。この例では、塩基の範囲は、第1のスペーサーの後の4個の塩基に位置し（例えば、Dは、第1のスペーサーの後の4個の塩基に配置されている）、および塩基の範囲は、第2のスペーサーの前の3個の塩基

50

に位置する（例えば、Eは、第2のスペーサーの前の3個の塩基に配置されている）。様々な実施形態では、2つのスペーサーの位置は、上記で示すものとは異なり、したがって、ホスホジエステル結合を通して連結されている塩基の範囲は、異なるように配置されている。様々な実施形態では、UNC13A AONの他の全ての塩基は、ホスホロチオエート結合を通して連結されている。AONにおける任意の核酸塩基は、核酸塩基アナログであり得る。

【0488】

一部の実施形態では、開示されるUNC13A AONは、例えば、5'または3'末端の1つのみ、または5'および3'末端の両方のいずれか、またはオリゴヌクレオチド配列に沿って位置する少なくとも1つの修飾核酸塩基、例えば5-メチルシトシン、および／または少なくとも1つのメチルホスホネートヌクレオチドを有し得る。

10

【0489】

UNC13A AONは、少なくとも1つの修飾糖を含み得る。例えば、オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも1つのヌクレオチドの糖部分は、2'-OH基が、OR、R、R'OR、SH、SR、NH₂、NR₂、N₃、CN、F、Cl、Br、およびI（式中、Rは、アルキルまたはアリールであり、およびR'は、アルキレンである）からなる群から選択されるいずれか1つによって置き換えられ得るリボースである。修飾糖部分の例としては、2'-Ome修飾糖部分、二環式糖部分、2'-O-（2-メトキシエチル）（2'-MOEまたはMOE）、2'-O-（N-メチルアセトアミド）、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、拘束されたエチル2'-4'架橋核酸（cEt）、S-cEt、tcDNA、ヘキシトール核酸（HNA）、および三環式アナログ（例えば、tcDNA）が挙げられる。

20

【0490】

一部の実施形態では、UNC13A AONは、2'-Ome（例えば、1つまたは複数の2'-Ome修飾糖を含むUNC13A AON）、2'-MOEまたはMOE（例えば、1つまたは複数の2'-MOE修飾糖を含むUNC13A AON）、PNA（例えば、糖-ホスフェート骨格の代わりに反復単位としてアミド結合またはカルボニルメチレン連結によって連結されている1つまたは複数のN-（2-アミノエチル）-グリシン単位を含むUNC13A AON）、LNA（例えば、1つまたは複数のロックドリボースを含むUNC13A AON、および2'-デオキシヌクレオチドまたは2'-Omeヌクレオチドの混合物であり得る）、c-ET（例えば、1つまたは複数のcET糖を含むUNC13A AON）、cMOE（例えば、1つまたは複数のcMOE糖を含むUNC13A AON）、モルホリノオリゴマー（例えば、1つまたは複数のPMOを含む骨格を含むUNC13A AON）、デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド（例えば、1つまたは複数の2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシドを含むUNC13A AON）、tcDNA（例えば、1つまたは複数のtcDNA修飾糖を含むUNC13A AON）、ENA（例えば、1つまたは複数のENA修飾糖を含むUNC13A AON）、またはHNA（例えば、1つまたは複数のHNA修飾糖を含むUNC13A AON）を含む。一部の実施形態では、UNC13A AONは、1つまたは複数のホスホロチオエート連結、ホスホジエステル連結、ホスホトリエステル連結、メチルホスホネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、モルホリノ連結、PNA連結、またはホスホロチオエート連結、ホスホジエステル連結、ホスホトリエステル連結、メチルホスホネート連結、ホスホロアミダート連結、モルホリノ連結、およびPNA連結の任意の組合せを含む。一部の実施形態では、UNC13A AONは、1つまたは複数のホスホロチオエート連結、ホスホジエステル連結、またはホスホロチオエートおよびホスホジエステル連結の組合せを含む。

30

40

【0491】

一部の実施形態では、配列番号1~1264、配列番号2529~3792、配列番号5066~5166、配列番号5168~5202、配列番号5209~5221、また

50

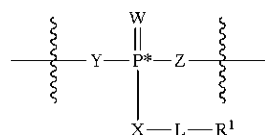
は配列番号 5 2 3 5 ～ 5 2 9 2 のいずれか 1 つの配列を有する U N C 1 3 A A O N は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド、例えばその各々のその全体が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 9, 9 8 2, 2 5 7 号明細書、米国特許第 1 0, 5 9 0, 4 1 3 号明細書、米国特許第 1 0, 7 2 4, 0 3 5 号明細書、米国特許第 1 0, 4 5 0, 5 6 8 号明細書、および P C T 国際公開第 2 0 1 9 2 0 0 1 8 5 号パンフレットのいずれかに記載されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドである。

【 0 4 9 2 】

例えば、配列番号 1 ～ 1 2 6 4、配列番号 2 5 2 9 ～ 3 7 9 2、配列番号 5 0 6 6 ～ 5 1 6 6、配列番号 5 1 6 8 ～ 5 2 0 2、配列番号 5 2 0 9 ～ 5 2 2 1、または配列番号 5 2 3 5 ～ 5 2 9 2 のいずれか 1 つの配列を有する U N C 1 3 A A O N は、少なくとも 1 つのタイプの複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドであって、各々のタイプは：1) 塩基配列；2) 骨格連結パターン；3) 骨格キラル中心パターン；および 4) 骨格 X-部分 ($-X-L-R^1$) のパターンによって定義され；少なくとも 1 つのタイプのオリゴヌクレオチドは、1 つまたは複数のホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間連結および 1 つまたは複数のホスフェートジエステル連結を含み；少なくとも 1 つのタイプのオリゴヌクレオチドは、少なくとも 2 つの連続する修飾ヌクレオチド間連結を含み；および少なくとも 1 つのオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、：

【 0 4 9 3 】

【 化 6 8 】



の構造を独立して有し、式中、

P* は不斉リン原子であり、R p または S p のいずれかであり；

W は O、S または S e であり；X、Y および Z の各々は独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(-L-R^1)-$ 、または L であり；L は共有結合であるか、または必要に応じて置換された直鎖または分岐鎖 $C_1 \sim C_{50}$ アルキレンであり、L の 1 つまたは複数のメチレン単位は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ によって必要に応じておよび独立して置き換えられ； R^1 はハロゲン、R、または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族であり、1 つまたは複数のメチレン単位は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ によって必要に応じておよび独立して置き換えられ；各々の R' は独立して $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、もしくは $-SO_2R$ であるか、または同じ窒素上の 2 つの R' が、その介在する原子と共に、必要に応じて置換された複素環もしくはヘテロアリール環を形成し、または同じ炭素上の 2 つの R' がその介在する原子と共に、必要に応じて置換されたアリール、炭素環、複素環、もしくはヘテロアリール環を形成し； $-Cy-$ は、フェニレン、カルボシクリ

レン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンから選択される必要に応じて置換された二価の環であり；各々のRは、独立して水素、またはC₁～C₆脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから選択される必要に応じて置換された基であり；および各々の

【0494】

【化69】



10

は、独立してヌクレオシドとの接続を表す。一部の実施形態では、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つの配列を有するUNC13A AONは、米国特許第10,450,568号明細書に記載されるように、ある特定の化学修飾（例えば、2'F（2'リボース位置でフッ素分子を含有する（RNAモノマーにおける2'-ヒドロキシル基の代わりに）2'フルオロ）、2'-OMe、ホスホロチオエート連結、脂質コンジュゲーション等）を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドである。

【0495】

20

運動ニューロン疾患

運動ニューロン疾患は、脳による筋肉の随意運動を協調する運動ニューロン機能の喪失によって特徴付けられる疾患群である。運動ニューロン疾患は、上位および／または下位運動ニューロンに影響を及ぼし得て、散発性または家族性であり得る。運動ニューロン疾患は、筋萎縮性側索硬化症（ALSまたはルーゲーリック病）、進行性球麻痺、仮性球麻痺、進行性筋萎縮症、原発性側索硬化症。脊髄性筋萎縮症、ポストポリオ症候群、および前頭側頭型認知症を伴うALSを含む。

【0496】

運動ニューロン疾患の症状は、筋力低下または弱化、筋肉痛、痙攣、不明瞭言語、嚥下困難、筋制御の喪失、関節痛、手足のこわばり、呼吸困難、よだれを垂らす、ならびに呼吸、嚥下、摂食、発話、および手足の運動などの基本的機能を含む筋制御の完全な喪失を含む。これらの症状はまた、時にうつ、記憶喪失、計画困難、言語障害、行動の変化、ならびに空間関係の評価困難および／または人格の変化を伴う。

【0497】

30

運動ニューロン疾患は、熟練した医師、例えば神経学者によって、様々なツールおよび試験を使用して評価および診断することができる。例えば、運動ニューロン疾患の存在または発症するリスクを、血液検査および尿検査（例えば、クレアチニンキナーゼの存在に関してアッセイする試験）、磁気共鳴イメージング（MRI）、筋電図（EMG）、神経伝導試験（NCs）、脊髄穿刺、腰椎穿刺、および／または筋生検を使用して評価または診断することができる。運動ニューロン疾患は、身体検査、ならびに／または運動および知覚スキル、神経機能、聴覚および発話、視力、協調および平衡、精神状態、および気分または行動の変化を評価するための神経学的検査の助けを借りて診断され得る。

【0498】

40

筋萎縮性側索硬化症

ALSは、全ての随意筋に対するシグナルを崩壊させる進行性の運動ニューロン疾患である。ALSは、上位および下位運動ニューロンの両方の萎縮をもたらす。ALSの症状は、球筋の弱化および消耗、筋力の全身性および両側性の喪失、痙攣、筋痙攣、こむら返り、線維束性収縮、不明瞭言語、および呼吸困難または呼吸能の喪失を含む。ALSを有する一部の人は、認知機能低下も有する。分子レベルでは、ALSは、RNA連結タンパク質TDP43の凝集を含む、運動ニューロンの細胞質におけるタンパク質およびRNA

50

凝集によって特徴付けられる。

【0499】

A L S は、女性および小児にも起こり得るが、年齢 40 歳を超える男性において最も一般的である。A L S のリスクはまた、喫煙する人、鉛などの化学物質に曝露された人、または従軍していた人でも高い。A L S のほとんどの症例は散发性であり、家族性であるのは症例のわずか 10 % である。A L S の原因は、散发性または遺伝性の遺伝子突然変異、高レベルのグルタメート、タンパク質誤使用を含む。A L S に関連する遺伝子突然変異は、遺伝子 S O D 1、C 9 o r f 7 2、T A R D B P、F U S、A N G、A T X N 2、C H C H D 1 0、C H M P 2 B、D C T N 1、E r b B 4、F I G 4、H N R P A 1、M A T R 3、N E F H、O P T N、P F N 1、P R P H、S E T X、S I G M A R 1、S M N 1、S P G 1 1、S Q S T M 1、T B K 1、T R P M 7、T U B A 4 A、U B Q L N 2、V A P B、および V C P における突然変異を含む。

10

【0500】

前頭側頭型認知症

前頭側頭型認知症 (F T D) は、脳の前頭葉および側頭葉に影響を及ぼす認知症の形態である。F T D は、前頭側頭葉変性症 (F T L D) を含む。これは、アルツハイマー病より早い発病時平均年齢、年齢 40 歳を有する。F T D の症状は、行動および人格の極端な変化、発話および言語障害、ならびに運動関連症状、例えば、振せん、強直、筋痙攣、虚弱、および嚥下困難を含む。F T D のサブタイプは、人格および行動の変化によって特徴付けられる行動障害型前頭側頭型認知症 (b v F T D)、ならびに言語スキル、発話、書くこと、および理解に影響を及ぼす原発性進行性失語 (P P A) を含む。F T D は、タウタンパク質蓄積 (ピック体) および T D P 4 3 機能の変更に関連する。F T D の症例の約 30 % は、家族性であり、疾患の家族の既往以外の他の危険因子は知られていない。F T D に関連する遺伝子突然変異は、遺伝子 C 9 o r f 7 2、プログラニュリン (G R N)、微小管関連タンパク質タウ (M A P T)、U B Q L N 2、V P C、C H M P 2 B、T A R D B P、F U S、I T M 2 B、C H C H D 1 0、S Q S T M 1、P S E N 1、P S E N 2、C T S F、C Y P 2 7 A 1、T B K 1 および T B P における突然変異を含む。

20

【0501】

前頭側頭型認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症

前頭側頭型認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (F T D を伴う A L S) は、F T D および A L S が同じ個体に起こる臨床症候群である。興味深いことに、C 9 o r f 7 2 における突然変異が、家族性型 A L S および F T D の最も一般的な原因である。加えて、T B K 1、V C P、S Q S T M 1、U B Q L N 2 および C H M P 2 B における突然変異もまた、F T D を伴う A L S に関連する。F T D を伴う A L S の症状は、人格の劇的な変化、ならびに筋弱化、筋萎縮、線維束性収縮、痙攣、神経原性発声発語障害、嚥下障害、ならびに脊髄、運動ニューロン、および脳の前頭側頭葉の変性を含む。分子レベルでは、F T D を伴う A L S は、T D P - 4 3 および / または F U S タンパク質の蓄積によって特徴付けられる。T B K 1 突然変異は、A L S、F T D、および F T D を伴う A L S に関連する。

30

【0502】

辺縁系優位型加齢性 T D P - 4 3 脳症 (L A T E)

辺縁系優位型加齢性 T D P - 4 3 脳症 (L A T E) は、脳、特に大脳辺縁系におけるミスフォールディング T D P - 4 3 タンパク質の蓄積によって特徴付けられる。L A T E は、より高齢の患者 (例えば、年齢が 80 歳を超える) に典型的に出現する神経障害である。L A T E は、認知症の診断であり得、しばしば記憶喪失、混乱、および気分の変化を含むアルツハイマー病の症状に似ている。

40

【0503】

処置の方法

本開示は、部分的に、本開示の U N C 1 3 A A O N を投与することを含む、それを必要とする患者における筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、前頭側頭型認知症 (F T D)、アルツハイマー病 (A D)、パーキンソン病 (P D)、ハンチントン病、進行性核上麻痺 (

50

PSP)、脳外傷、脊髄損傷、大脳皮質基底部変性症(CBD)、辺縁系優位型加齢性TDP-43脳症(LATE)、てんかん、硬化を伴う脳加齢関連TDP-43(CARTS)、顔面発症感覚運動ニューロノパシー、グアムパーキンソン認知症複合、多系統タンパク質症、CTE、および自閉症などのシナプス疾患のいずれかを含む神経疾患を処置することを企図する。一部の実施形態では、本明細書において、本開示のUNC13A AONを投与することを含む、それを必要とする患者における神経疾患を処置する方法を提供する。本開示の一部の実施形態では、本開示のUNC13Aオリゴヌクレオチドの有効量は、神経疾患を処置するために、および／または機能的なUNC13Aタンパク質を産生するために翻訳することが可能であるUNC13A mRNAの発現を増加、回復、もしくは安定化させ、それによってUNC13Aの活性および／または機能を増加、回復、または安定化させるために、それを必要とする患者に投与され得る。

10

【0504】

一部の実施形態では、神経疾患を処置することは、神経疾患に関連する1つの症状を少なくとも改善または低減すること(例えば、ALS患者における筋の虚弱を低減すること)を含む。本開示のUNC13A AONを投与することを含む、神経疾患に罹患している患者における神経疾患(例えば、ALS、FTD、またはFTDを伴うALS)を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、神経疾患、例えば運動ニューロン疾患の進行を遅らせる方法を提供する。

【0505】

本明細書において、本開示のUNC13A AONを投与することを含む、それを必要とする対象における神経疾患を処置する、発症するリスクを低減させる、または発病を遅らせる方法を提供する。方法は、例えば、神経疾患を発症するリスクを有する対象を処置すること、例えば、本開示のUNC13A AONの有効量を対象に投与することを含む。このようにして処置することができる神経疾患は、運動ニューロン疾患、ALS、FTD、FTDを伴うALS、進行性球麻痺、仮性球麻痺、進行性筋萎縮、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、およびポストポリオ症候群を含む。

20

【0506】

神経疾患(例えば、PD、ALS、FTD、およびFTDを伴うALS)を防止または処置する方法は、本開示の一部を形成する。そのような方法は、それを必要とする患者、またはリスクがある患者に、本明細書に開示されるUNC13A AONを含む医薬調製物を投与することを含み得る。例えば、本明細書に開示されるUNC13A AONを、それを必要とする対象に投与することを含む、神経疾患を防止または処置する方法を提供する。

30

【0507】

上記の方法を使用して処置される患者は、UNC13Aオリゴヌクレオチドの投与の、例えば1日、2日、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、または6カ月またはそれより後に、機能的UNC13Aタンパク質を産生するために翻訳することが可能であるUNC13A mRNA発現の少なくとも約5%、10%、20%、30%、40%、またはさらには50%の増加、回復、または安定化を経験し、それによって標的細胞(例えば、運動ニューロン)におけるUNC13A活性および／または機能を増加、回復、または安定化させ得る。一部の実施形態では、そのようなUNC13Aオリゴヌクレオチドを投与することは、例えば、少なくとも毎日であり得る。UNC13Aオリゴヌクレオチドは、経口投与され得る。一部の実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、髄腔内、視床内、または大槽内に投与される。例えば、本明細書に記載される実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチドは、髄腔内、視床内、または大槽内に約3カ月毎に投与される。本明細書に開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドを投与した結果として、患者における神経疾患の臨床発現の遅れまたは改善は、本明細書に開示されるものなどのUNC13Aオリゴヌクレオチドを投与していない患者と比較して、少なくとも例えば6カ月、1年、18カ月、または2年以上でさえあり得る。

40

50

【0508】

UNC13Aオリゴヌクレオチドは、単独でまたは互いに組み合わせて使用することができ、それによって少なくとも2つのUNC13Aオリゴヌクレオチドが、単一の組成物中でまたは処置レジメンの一部として共に使用される。UNC13Aオリゴヌクレオチドはまた、神経疾患または状態を処置するために他の薬物またはAONと組み合わせて使用され得る。

【0509】

様々な実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象における筋萎縮性側索硬化症（ALS）を処置する方法であって、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、ならびにオリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、必要に応じてオリゴヌクレオチドがスパーサーをさらに含む方法を開示する。

【0510】

様々な実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象における前頭側頭型認知症（FTD）を処置する方法であって、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から選択され、ならびに／またはヌクレオシドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）は、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、および

ペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、必要に応じてオリゴヌクレオチドがスペーサーをさらに含む方法を開示する。

【0511】

様々な実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象における前頭側頭型認知症（FTD）を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS）を処置する方法であって、最大で7連結ヌクレオシドを有するセグメントを含むオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、オリゴヌクレオチドが、配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれか1つと少なくとも85%同一性を共有し；オリゴヌクレオチドの少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシド連結が、ホスホジエステル連結、ホスホロチオエート連結、アルキルホスフェート連結、ホスホロジチオエート連結、ホスホトリエステル連結、アルキルホスホネート連結、3-メトキシプロピルホスホネート連結、メチルホスホネート連結、アミノアルキルホスホトリエステル連結、アルキレンホスホネート連結、ホスフィネート連結、ホスホロアミダート連結、ホスホロアミドチオエート連結、チオホスホロジアミダート連結、ホスホロジアミダート連結、アミノアルキルホスホロアミダート連結、チオホスホロアミダート連結、チオノアルキルホスホネート連結、チオノアルキルホスホトリエステル連結、チオホスフェート連結、セレノホスフェート連結、およびボラノホスフェート連結からなる群から独立して選択され、ならびに／または少なくとも1つ（すなわち、1つまたは複数）のヌクレオシドが、2'-O-（2-メトキシエチル）ヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-O-（N-メチルアセトアミド）ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシド、2'-フルオロ-β-D-アラビノヌクレオシド、ロックド核酸（LNA）、三環式核酸、拘束されたメトキシエチル（cMOE）、拘束されたエチル（cET）、およびペプチド核酸（PNA）からなる群から選択される構成要素によって置換され、必要に応じてオリゴヌクレオチドがスペーサーをさらに含む方法を開示する。

10

20

【0512】

処置および評価

本明細書に記載されている患者は、哺乳類、霊長類、およびヒトを含むがこれらに限定されない、神経疾患のリスクを有するか、神経疾患に罹患しているか、または神経疾患を有すると診断された任意の動物を指す。ある特定の実施形態では、患者は、例えば、ネコ、イヌまたはウマなどの非ヒト哺乳動物であり得る。患者は、神経疾患を発症するリスクが高いと診断された個体、神経疾患と診断された者、神経疾患に以前に罹患した者、または神経疾患の症状もしくは徴候、例えば、以下のような神経疾患に関連する兆候または症状のいずれかについて評価された個体であってもよい：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭型認知症（FTD）、FTDを伴うALS、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病、進行性核上性麻痺（PSP）、脳外傷、脊髄損傷、皮質基底変性症（CBD）、神経損傷（例えば、腕神経叢損傷）、神経障害（例えば、化学療法誘発性神経障害）、TDP43タンパク症（例えば、慢性外傷性脳症、ペリー症候群、アルツハイマー病に伴うレビー小体型認知症、認知症を伴うかまたは伴わないパーキンソン病、辺縁系優位型老年期加齢性TDP-43脳症（LATE））、てんかん、硬化を伴う脳加齢関連TDP-43（CARTS）、顔面発症感覚運動ニューロノパシー、グアムパーキンソン認知症複合、多系統タンパク質症、CTE、および自閉症などのシナプス疾患。

30

40

【0513】

「必要とする患者」は、本明細書で使用される場合、神経疾患の症状もしくは発現のいずれかに罹患している患者、神経疾患の症状もしくは発現のいずれかに罹患する可能性のある患者、または神経疾患を処置するための本開示の方法から利益を得る可能性のある患者を指す。必要とする患者には、神経疾患を発症するリスクがあると診断された患者、過去に神経疾患に罹患したことのある患者、または神経疾患について以前に処置されたこと

50

のある患者が含まれ得る。

【0514】

「有効量」は、本明細書で使用される場合、患者に投与された場合に、ある状態を少なくとも部分的に処置するのに十分な薬剤の量を指す。治療有効量は、状態の重症度、構成要素の投与経路、および処置される患者の年齢、体重などに依存して変化する。したがって、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドの有効量は、薬剤の投与が対象における神経疾患の発生を防止する、神経疾患の進行を防止する（例えば、筋力低下、痙攣、または筋収縮などの神経の症状の発症または重症度の増加を防止する）、または神経疾患の全ての関連症状を緩和または完全に改善する、すなわち疾患の退縮を引き起こすように、患者における神経疾患を処置するのに必要なUNC13Aオリゴヌクレオチドの量である。

10

【0515】

処置の有効性は、神経疾患に関連する症状全体の評価、組織学的分析、生化学的アッセイ、例えば磁気共鳴画像法などのイメージング法、または他の公知の方法によって評価することができる。例えば、処置の有効性は、神経疾患に罹患している患者に、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドを投与した後に、筋力および制御の変化などの疾患の症状全体、または神経疾患に関連する病理全体の他の側面を分析することによって評価することができる。

【0516】

処置の有効性は、例えば、組織生検（例えば、脳、脊髄、筋肉、運動ニューロン組織生検、または嗅覚神経球細胞生検）を入手し、組織全体または細胞の形態または染色特性を評価することによって、組織または細胞レベルで評価することもできる。タンパク質またはRNAの発現を調査する生化学的アッセイを使用して処置の有効性を評価することもできる。例えば、免疫細胞化学的方法、免疫組織化学的方法、ウェスタンブロット法、またはノーザンブロット法、または定量的もしくは半定量的ポリメラーゼ連鎖（例えば、デジタルPCR（Digital PCR、dPCR、またはdePCR）、qPCRなど）反応のようなRNAレベルを評価するのに有用な方法により、解離細胞または非解離組織において、神経疾患を示すタンパク質または遺伝子産物のレベルを評価することができる。脊髄液、脳脊髄液、細胞外小胞（例えば、Welton et al., (2017) "Cerebrospinal fluid extracellular vesicle enrichment for protein biomarker discovery in neurological disease; multiple sclerosis" J Extracell Vesicles., 6(1):1-10; およびStreet et al., (2012) "Identification and proteomic profiling of exosomes in human cerebrospinal fluid" J Transl. Med., 10:5に記載されたものなどの、エクソソーム様脳脊髄液細胞外小胞（「CSFエクソソーム」））、尿、糞便、リンパ液、血液、血漿、または血清に見られる有用なバイオマーカー（例えば、ニューロフィラメント軽鎖（NEFL）、ニューロフィラメント重鎖（NEFH）、TDP-43またはp75細胞外ドメイン（p75^{ECD}））の存在または発現レベルを評価して、疾患状況および処置の有効性を評価することもできる。血漿、ニューロン外小胞／エクソソームに見られる有用なバイオマーカーの存在または発現レベルも評価することができる。有効性の追加の測定には、強度持続時間定数（SDTC、strength duration time constant）、短区間皮質抑制（SICI）、動力測定法、正確な四肢等尺性筋力検査（ATLIS）、複合筋活動電位（CMAP）、およびALSFRS-Rが含まれ得る。ある特定の実施形態では、尿中ニューロトロフィン受容体p75細胞外ドメイン（p75^{ECD}）は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）における疾患進行および予後のバイオマーカーである。脳脊髄液（CSF）中のリン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNFH）によっては、C9ORF72関連筋萎縮性側索硬化症（c9ALS）患者の病状と生存が予測される。CSFのpNFHを臨床試験の予後バイオマーカーとすることで、c9ALSの処置を開発するのに成功する可能性が高まる。

20

30

40

【0517】

処置の有効性を評価する際には、有効な評価を確実にするために適切な対照を選択することができる。例えば、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドの投与後に神経疾患

50

を有する患者において評価された症状を、処置前もしくは処置の経過のより早い時点の同じ患者における、または神経疾患と診断されていない別の患者におけるそれらの症状と比較することができる。あるいは、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチド投与後の組織の生化学的または組織学的分析の結果を、神経疾患を有すると診断されていない同じ患者もしくは個体、またはUNC13Aオリゴヌクレオチド投与前の同じ患者の組織の結果と比較することができる。さらに、UNC13Aオリゴヌクレオチド投与後の血液、血漿、血清、細胞、尿、リンパ液、脊髄液、脳脊髄液、または糞便試料を、神経疾患を有すると診断されていない個体またはUNC13Aオリゴヌクレオチド投与前の同じ患者からの同等の試料と比較することができる。一部の実施形態では、UNC13Aオリゴヌクレオチド投与後の細胞外小胞（例えば、CSFエクソソーム）を、神経疾患を有すると診断されていない個体またはUNC13Aオリゴヌクレオチド投与前の同じ患者からの細胞外小胞と比較することができる。

10

【0518】

UNC13Aオリゴヌクレオチドの検証は、UNC13A発現レベルまたは活性の直接的または間接的評価によって決定することができる。例えば、UNC13Aタンパク質またはRNA発現を測定する生化学アッセイを使用して、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つと少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物（例えば、UNC13A pre-mRNA）に及ぼす全体的な効果を評価してもよい。例えば、全体的なUNC13Aレ

ベルを評価するために、ウェスタンブロットにより細胞または組織中のUNC13Aタンパク質レベルを測定することができる。また、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つに対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写（例えば、UNC13A pre-mRNA）に関する全体的効果を決定するために、ノーザンブロットまたは定量的ポリメラーゼ連鎖反応によってUNC13A mRNAレベルを測定することもできる。免疫細胞化学的方法または免疫組織化学的方法により、解離細胞、非解離組織、細胞外小胞（例えば、CSFエクソソーム）、血液、血清、または糞便中のUNC13Aタンパク質レベルまたはUNC13Aシグナル伝達活性を示す別のタンパク質のレベルを評価することもできる。

20

30

【0519】

配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つに対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物（例えば、UNC13A pre-mRNA）の発現レベルのモジュレーションは、オートファジー、エンドサイトーシス、タンパク質凝集、および、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つに対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物（例えば、UNC13A pre-mRNA）の発現レベルのモジュレーションを評価するために有用なバイオマ

ーカー（例えば、血漿、脊髄液、脳脊髄液、細胞外小胞（例えば、CSFエクソソーム）、血液、尿、リンパ液、糞便、または組織中に見られるニューロフィラメントライト軽鎖（NEFL）、ニューロフィラメント重鎖（NEFH）、TDP-43、またはp75^{EC}）の存在または発現レベルなどのパラメーターを測定することによって間接的に評価することもできる。配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つに対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物（例えば、UNC13A pre-mRNA）の発現レベルのモジュレーションは、オートファジー、エンドサイトーシス、タンパク質凝集、および複合筋活動電位（CMAP）などの生理学的バイオマーカーの存在または発現レベルなどのパラメ

40

50

ーターを測定することによって間接的に評価することもできる。追加の測定には、強度持続時間定数（SDTC）、短区間皮質抑制（SICI）、動力測定法、正確な四肢等尺性筋力検査（ATLIS）、複合筋活動電位（CMAP）、およびALSFRS-Rが含まれ得る。ある特定の実施形態では、尿中ニューロトロフィン受容体p75細胞外ドメイン（p75^{EC}D）は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）における疾患進行および予後のバイオマーカーである。脳脊髄液（CSF）中のリン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNFH）によって、c9ALS患者の病状と生存が予測される。CSFのpNFHを臨床試験の予後バイオマーカーとすることで、c9ALSの処置を開発するのに成功する可能性が高まる。

【0520】

本開示はまた、神経疾患に罹患している患者の細胞において全長のUNC13A転写物の発現を回復させる方法を提供する。全長のUNC13A転写物は、神経系（中枢神経系（例えば、脊髄または脳）、末梢神経系、運動ニューロン、グリア細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア、脳、脳幹、前頭葉、側頭葉、脊髄を含む）、筋骨格系、脊髄液、および脳脊髄液の細胞を含む、UNC13Aの発現または活性が生じる任意の細胞において回復させることができる。筋骨格系の細胞には、骨格筋細胞（例えば、筋細胞）が含まれる。運動ニューロンには、上部運動ニューロンと下部運動ニューロンが含まれる。

【0521】

医薬組成物および投与経路

本開示は、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物の投与により、神経疾患を処置する方法も提供する。別の態様では、本開示は、神経疾患を処置する際に使用するための医薬組成物を提供する。医薬組成物は、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドおよび薬学的に許容される担体から構成され得る。本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、例えば、神経疾患を処置するために哺乳動物、例えばヒトに投与される、薬学的に許容される担体中に特定量の治療用化合物、例えば治療有効量の治療用化合物を含有する混合物を意味する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるのは、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドと、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物である。別の態様では、本開示は、神経疾患を処置するための医薬の製造における、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドの使用を提供する。「医薬」は、本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語と本質的に同じ意味を有する。

【0522】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、過剰な毒性、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、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適した緩衝剤、担体、および賦形剤を意味し、妥当なベネフィット／リスク比に見合う。担体は、製剤の他の成分と適合性があり、かつレシピエントに有害でないという意味で、「許容される」べきである。薬学的に許容される担体には、医薬投与に適合する緩衝剤、溶媒、分散媒体、コーティング剤、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。薬学的に活性な物質に対するそのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野において公知である。一実施形態では、医薬組成物は経口投与され、消化器系または腸内でのカプセル化物質の吸収部位を調節するのに適した腸溶性コーティングを含む。例えば、腸溶性コーティングは、エチルアクリレート-メタクリル酸コポリマーを含み得る。

【0523】

一実施形態では、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチド、ならびにそれらの任意の薬学的組成物は、局所、髄腔内、視床内、大槽内、脳室内、非経口、経口、直腸、頬側、舌下、膣、肺、気管内、鼻腔内、経皮、または十二指腸内を含む1つまたはいくつかの経路によって投与され得る。非経口という用語には、本明細書で使用される場合、皮下注射、臍臓内投与、静脈内、大槽内、脳室内、髄腔内、視床内、筋肉内、腹腔内、胸骨内注射または注入技法が含まれる。例えば、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドは、対象に皮下投与され得る。別の例では、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドは、

10

20

30

40

50

対象に経口投与され得る。別の例では、開示される U N C 1 3 A オリゴヌクレオチドは、非経口投与により、神経系、または神経系の特定の領域もしくは細胞（例えば、脳、脳幹、下部運動ニューロン、脊髄、上部運動ニューロン）に直接投与することができ、例えば、開示される U N C 1 3 A オリゴヌクレオチドは、髄腔内、視床内、大槽内、または脳室内に投与され得る。

【 0 5 2 4 】

様々な実施形態では、U N C 1 3 A オリゴヌクレオチド、例えば、U N C 1 3 A A O N は、投与前にカルシウム含有緩衝液に曝露され得る。そのようなカルシウム含有緩衝液は、U N C 1 3 A オリゴヌクレオチドの毒性有害効果を緩和することができる。例示的なアンチセンスオリゴヌクレオチドをカルシウム含有緩衝液に曝露するさらなる詳細は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Moazami, et al., Quantifying and Mitigating Motor Phenotypes Induced by Antisense Oligonucleotides in the Central Nervous System, bioRxiv 2021.02.14.431096に記載されている。

【 0 5 2 5 】

一部の実施形態では、U N C 1 3 A オリゴヌクレオチド、例えば、U N C 1 3 A A O N は、ナノ粒子コーティング中にカプセル化され得る。ナノ粒子カプセル化は、A O N の分解を防ぎ、細胞への取り込みを促進すると考えられる。例えば、一部の実施形態では、U N C 1 3 A オリゴヌクレオチドは、カチオン性ポリマー、例えば、合成ポリマー（例えば、ポリ-L-リジン、ポリアミドアミン、ポリ（ β -アミノエステル）、およびポリエチレンジアミン）または天然に存在するポリマー（例えば、キトサンおよびプロタミン）のコーティング中にカプセル化され得る。一部の実施形態では、U N C 1 3 A オリゴヌクレオチドは、脂質または脂質様材料、例えば、カチオン性脂質、カチオン性脂質様材料、または酸性 p H でのみ正に帯電するイオン化可能な脂質中にカプセル化される。脂質ナノ粒子ヌクレオチド療法の例としては、Exicure社のXCUR-FXNが挙げられ、これは脂質ナノ粒子球状核酸（SNA）に基づく治療候補物質である。例えば、一部の実施形態では、U N C 1 3 A オリゴヌクレオチドは、疎水性部分、例えば、コレステロールおよび／またはポリエチレングリコール（PEG）脂質を含む脂質ナノ粒子にカプセル化される。

【 0 5 2 6 】

様々な実施形態では、本開示のU N C 1 3 A オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、ボラ型両親媒性化合物をさらに含み得る。例としてのボラ型両親媒性化合物は、その各々のその全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2014039493号パンフレット、国際公開第2014039500号パンフレット、国際公開第2014039502号パンフレット、国際公開第2014039503号パンフレット、および国際公開第2014039504号パンフレットに記載されている。特定の実施形態では、ボラ型両親媒性化合物は、式 I : $HG^2L^1HG^1$ に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーション、もしくはそのN-オキソもしくはその組合せであり；式中、 HG^1 および HG^2 は独立して親水性頭部基であり；および L^1 は非置換であるか、または C 1 ~ C 20 アルキル、ヒドロキシル、もしくはオキソによって置換されたアルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、またはヘテロアルケニルリンカーである。

【 0 5 2 7 】

一実施形態では、式 I のボラ型両親媒性化合物に関して、ボラ型両親媒性化合物は、式 I I、I I I、I V、V、または V I :

【 0 5 2 8 】

10

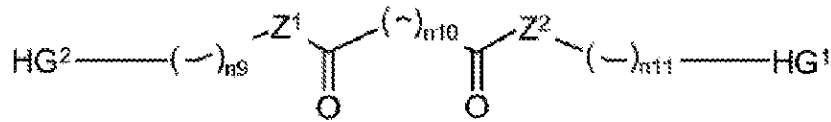
20

30

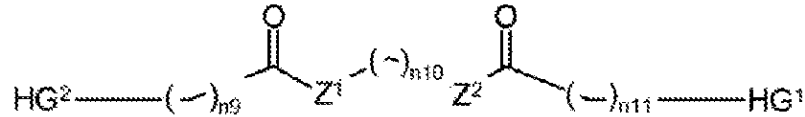
40

50

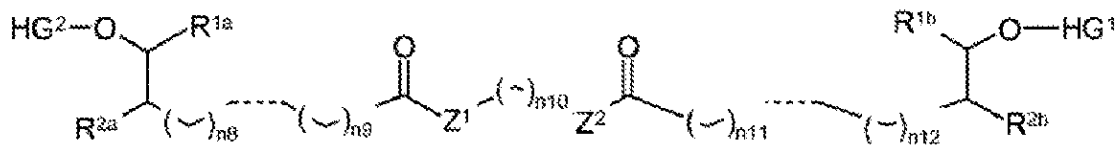
【化 7 0】



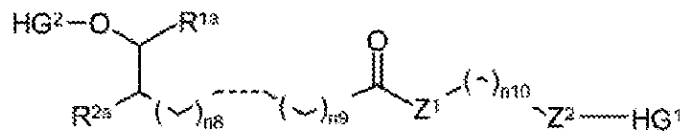
II



III

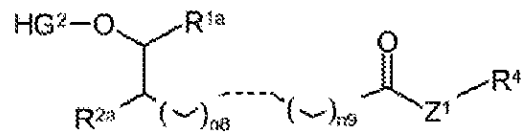


IV



V

; または



VI

に従う化合物、

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体、同位体バリエーション、もしくはそのN-オキシドもしくはその組合せであり；

式中、

各々のHG¹およびHG²は、独立して親水性頭部基であり；

各々のZ¹およびZ²は、独立して-C(R³)₂-、-N(R³)-、または-O-であり；

各々のR^{1a}、R^{1b}、R³、およびR⁴は、独立してHまたはC₁~C₈アルキルであり；

各々のR^{2a}およびR^{2b}は、独立してH、C₁~C₈アルキル、OH、アルコキシ、またはO-HG¹またはO-HG²であり；各々のn₈、n₉、n₁₁、およびn₁₂は、独立して1~20の整数であり；

n₁₀は、2~20の整数であり；ならびに

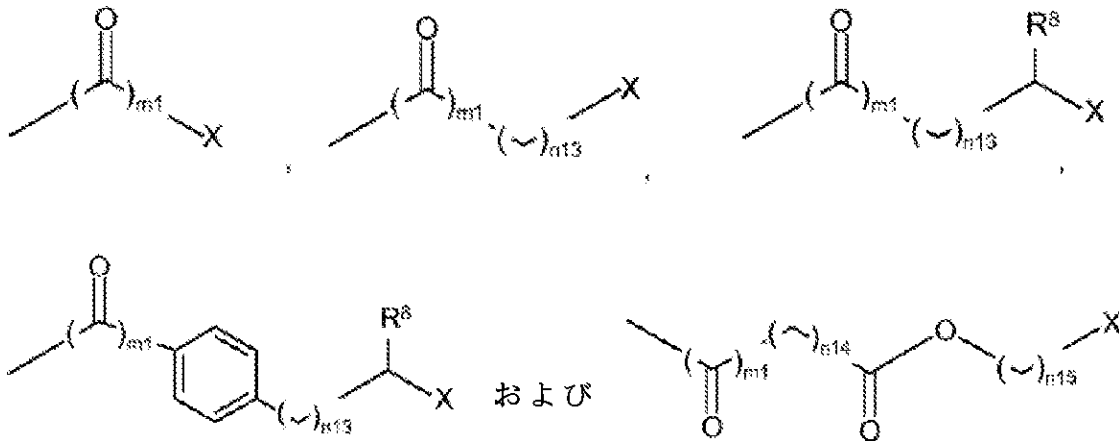
各々の破線は、独立して単結合または二重結合である。

【0529】

一実施形態では、式 I、II、III、IV、V、または VI のボラ型両親媒性化合物に関して、各々の HG^1 および HG^2 は、：

【0530】

【化71】



10

から独立して選択され、

20

式中、

X は $-NR^{5a}R^{5b}$ 、または $-N^+R^{5a}R^{5b}R^{5c}$ であり；各々の R^{5a} および R^{5b} は、独立して H、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであるか、または R^{5a} および R^{5b} は、共に結合して N 含有置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルを形成する；各々の R^{5c} は、独立して置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり；各々の R^8 は、独立して H、置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、アルコキシ、またはカルボキシであり； m_1 は、0 または 1 であり；ならびに各々の n_{13} 、 n_{14} 、および n_{15} は、独立して 1 ～ 20 の整数である。

【0531】

様々な実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、ボラ型両親媒性化合物と薬理活性または生物活性化合物（例えば、本明細書に開示される UNC13A オリゴヌクレオチド）との間で複合体を形成する。様々な実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、1 つまたは複数のボラ型両親媒性化合物を含むボラ型両親媒性小胞複合体を含み、および生物活性化合物は、オリゴヌクレオチド（例えば、本明細書に開示される UNC13A オリゴヌクレオチド）である。

30

【0532】

本開示の UNC13A オリゴヌクレオチドを含有する医薬組成物、例えば本明細書に開示される医薬組成物は、単位投薬剤形で提示することができ、任意の好適な方法によって調製することができる。医薬組成物は、その意図する投与経路に適合するように製剤化されるべきである。有用な製剤は、医薬品の分野で周知の方法によって調製することができる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990) を参照されたい。

40

【0533】

医薬製剤は、一部の実施形態では、無菌である。滅菌は、例えば、滅菌濾過膜を通した濾過によって達成することができる。組成物が凍結乾燥される場合、フィルター滅菌は、凍結乾燥および復元の前または後に行うことができる。

【0534】

非経口投与

本開示の医薬組成物は、非経口投与のために製剤化することができ、例えば、静脈内、大槽内、脳室内、筋肉内、皮下、髄腔内、視床内、病巣内、または腹腔内経路での注射用

50

に製剤化することができる。開示される U N C 1 3 A オリゴヌクレオチドを含有する水性医薬組成物などの水性組成物の調製は、本開示に照らして当業者に公知であろう。典型的には、そのような組成物は、液体溶液または懸濁液のいずれかとして、注射剤として調製することができ；注射前に液体を添加して溶液または懸濁液を調製するために使用するのに適した固体形態もまた調製することができ；調製物は乳化されてもよい。

【 0 5 3 5 】

注射使用として適した医薬品形態としては、無菌の水溶液または分散液；正常生理食塩水、人工脳脊髄液、ゴマ油、ピーナツ油または水性プロピレングリコールを含む製剤；および無菌の注射用溶液または分散液を即席で調製するための無菌粉末が挙げられる。いずれの場合にも、その形態は無菌でなければならず、容易に注射できる程度に流動性でなければならぬ。製造および保存の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。

【 0 5 3 6 】

遊離塩基または薬理学的に許容される塩としての活性化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合した水中で調製することができる。分散液はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびこれらの混合物、ならびに油中で調製することもできる。さらに、無菌の固定油を溶媒または懸濁媒体として用いてもよい。このために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激固定油を用いてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に使用することができる。無菌注射剤調製物は、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射剤溶液、懸濁液または乳濁液であってもよい。用いられてもよい許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、U. S. P.、および等張塩化ナトリウム溶液がある。一実施形態では、開示される U N C 1 3 A アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1 % (w / v) のカルボキシメチルセルロースナトリウムおよび 0.1 % (v / v) の T W E E N (商標) 80 を含むキャリア流体に懸濁することができる。通常の保存および使用条件下では、これらの調製物は微生物の成長を防ぐために防腐剤を含有する。

【 0 5 3 7 】

注射用調製物、例えば無菌注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知技術に従って製剤化することができる。一般的に、分散液は、基本的な分散媒を含有する滅菌ビヒクルおよび上記に列記されたものからの必要とされる他の成分へと様々な滅菌された有効成分を組み込むことにより、調製される。本開示の滅菌注射用溶液は、開示される U N C 1 3 A アンチセンスオリゴヌクレオチドを、必要に応じて上記に列記された種々の他の成分と共に、適切な溶媒の必要量中に投入した後、濾過滅菌することによって調製され得る。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技法であり、これにより、事前に滅菌濾過されたその溶液から有効成分プラスいずれかの追加の所望の成分の粉末が得られる。注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって滅菌することができる。

【 0 5 3 8 】

筋肉内注射用の、より多くの、または高濃度の溶液の調製もまた企図される。この点で、溶媒として D M S O を使用することは、極めて迅速な浸透をもたらし、開示されるオリゴヌクレオチドを高濃度で小領域に送達するため好ましい。

【 0 5 3 9 】

そのような溶液中で使用するのに適した防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、チメロサルなどが挙げられる。適切な緩衝剤としては、p H を約 p H 6 ~ p H 8、例えば約 p H 7 ~ p H 7.5 に維持するのに十分な量のホウ酸、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウム、ホウ酸ナトリウムおよびホウ酸カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、ニリン酸ナトリウムなどが挙げられる。適切な等張剤は、溶液の塩化ナトリウム当量が 0.9 プラスマイナス 0.

2%の範囲になるようにするデキストラン40、デキストラン70、デキストロース、グリセリン、塩化カリウム、プロピレングリコール、塩化ナトリウムなどである。好適な抗酸化剤および安定化剤は、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、チオウレアおよび同様のものを含む。適切な湿潤剤および清澄剤としては、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポロキサマー282およびチロキサポールが挙げられる。適切な増粘剤としては、デキストラン40、デキストラン70、ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ラノリン、メチルセルロース、ペトロラタム、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースなどが挙げられる。

【0540】

10

経口投与

一部の実施形態では、本明細書で企図されるのは、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドの経口送達に適した組成物、例えば、組成物が、UNC13Aオリゴヌクレオチドを、例えば、患者の胃腸管に送達し得るような腸溶性コーティング、例えば胃耐性コーティングを含む錠剤である。

【0541】

例えば、本開示のUNC13Aオリゴヌクレオチド、例えば配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つと少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物を標的とする任意の配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292によって表されるUNC13Aオリゴヌクレオチド、および薬学的に許容される賦形剤を含む顆粒剤（例えば、顆粒から少なくとも部分的に形成されたもの）を含む、経口投与のための錠剤を提供する。そのような錠剤は、腸溶性コーティングで被覆されていてもよい。企図される錠剤は、充填剤、結合剤、崩壊剤、および／または滑沢剤などの薬学的に許容される賦形剤、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、ウィンターグリーン、オレンジ、キシリトール、ソルビトール、フルクトース、およびマルトデキストリンなどの風味剤、ならびに着色剤、防腐剤、および／または抗酸化剤を含み得る。

20

【0542】

30

一部の実施形態では、企図される医薬製剤は、本開示のUNC13Aオリゴヌクレオチド、例えば、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つと少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物を標的とする配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれかによって表されるUNC13Aオリゴヌクレオチド、および薬学的に許容される塩を含む顆粒内相を含む。一部の実施形態では、企図される医薬製剤は、本開示のUNC13Aオリゴヌクレオチド、例えば配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つと少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物を標的とする配列番号1～1264、配列番号2529～3792、配列番号5066～5166、配列番号5168～5202、配列番号5209～5221、または配列番号5235～5292のいずれかによって表されるUNC13Aオリゴヌクレオチド、および薬学的に許容される充填剤を含む顆粒内相を含む。例えば、本開示のUNC13Aオリゴヌクレオチドおよび充填剤は、必要に応じて他の賦形剤と共に混和され、顆粒に形成される。一部の実施形態では、顆粒内相は、湿式造粒を使用して形成されてもよく、例えば、液体（例えば、水）が、ブレンドされたUNC13Aオリゴヌクレオチドならびに充填剤に添加され、次いで、その組合せが乾燥され、粉碎され、および／または篩分けされて顆粒を生成する。

40

50

当業者であれば、顆粒内相を達成するために他の工程を使用してもよいことを理解するであろう。

【0543】

一部の実施形態では、企図される製剤は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み得る粒外相を含み、顆粒内相とブレンドされて開示される製剤を形成することができる。

【0544】

開示される製剤は、充填剤を含む顆粒内相を含むことができる。例示的な充填剤としては、セルロース、ゼラチン、リン酸カルシウム、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、微結晶セルロース、ペクチン、ポリアクリレート、デキストロース、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分的に予めゼラチン化されたデンプン、炭酸カルシウム、およびそれらの組合せを含む他のものが挙げられるがこれらに限定されない。

【0545】

一部の実施形態では、開示される製剤は、一般に医薬製剤の成分と一緒に保持するように機能し得る結合剤を含む顆粒内相および／または顆粒外相を含み得る。本開示の例示的な結合剤としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：デンプン、糖、セルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースなどの修飾セルロース、ラクトース、予めゼラチン化されたトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、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、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、糖アルコール、およびそれらのその組合せを含む他のもの。

【0546】

企図される製剤、例えば顆粒内相および／または顆粒外相を含む製剤は、デンプン、セルロース、架橋ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸塩、コーンスターチ、クロスメロースナトリウム (crosmellose sodium)、架橋カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アカシア、およびその組合せを含むその他を含み得る。例えば、顆粒内相および／または顆粒外相は、崩壊剤を含むことができる。

【0547】

一部の実施形態では、企図される製剤は、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドと、マンニトール、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデンプングリコール酸ナトリウムまたはそれらの組合せから選択される賦形剤とを含む顆粒内相、ならびに微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウム、またはそれらの混合物のうちの1つまたは複数を含む顆粒外相を含む。

【0548】

一部の実施形態では、企図される製剤は滑沢剤を含んでもよく、例えば、顆粒外相が滑沢剤を含有してもよい。滑沢剤としては、タルク、シリカ、脂肪、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、コロイド状二酸化ケイ素、金属ステアレート、水素化植物油、トウモロコシデンプン、安息香酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、酢酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、タルク、およびステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0549】

一部の実施形態では、医薬製剤は腸溶性コーティングを含む。一般に、腸溶性コーティングは、薬物が消化器官に沿って吸収される位置を制御する経口薬のバリアを生じる。腸溶性コーティングは、pHに応じて異なる速度で崩壊するポリマーを含み得る。腸溶性コーティングとしては、例えば、セルロースアセテートフタレート、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマー、エチルアク

10

20

30

40

50

リレートーメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマーC型、ポリビニルアセテートフタレート、およびセルロースアセテートフタレートを挙げることができる。

【0550】

例示的な腸溶性コーティングには、Opadry（登録商標）AMB、Acryl-EZE（登録商標）、Eudragit（登録商標）グレードが含まれる。一部の実施形態では、腸溶性コーティングは、企図される錠剤の約5重量%～約10重量%、約5重量%～約20重量%、約8重量%～約15重量%、約8重量%～約20重量%、約10重量%～約20重量%、または約12重量%～約20重量%、または約18重量%を占めてもよい。例えば、腸溶性コーティングは、エチルアクリレートーメタクリル酸コポリマーを含み得る。

10

【0551】

例えば、企図される実施形態では、約0.5重量%～約70重量%、例えば、約0.5重量%～約10重量%、または約1重量%～約20重量%の開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩を含むか、またはそれらから本質的になる錠剤が提供される。そのような錠剤は、例えば、約0.5重量%～約60重量%のマニトール、例えば、約30重量%～約50重量%のマニトール、例えば、約40重量%のマニトール；および／または約20重量%～約40重量%の微結晶セルロース、もしくは約10重量%～約30重量%の微結晶セルロースを含み得る。例えば、開示される錠剤は、約30重量%～約60重量%、例えば約45重量%～約65重量%、あるいは、約5重量%～約10重量%の開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチド、約30重量%～約50重量%、あるいは約5重量%～約15重量%のマニトール、約5重量%～約15重量%の微結晶セルロース、約0重量%～約4重量%、または約1重量%～約7重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびに約0重量%～約4重量%、例えば、約2重量%～約4重量%のデンプングリコール酸ナトリウムを含み得る。

20

【0552】

別の企図される実施形態では、開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドの経口投与用の薬学的錠剤製剤は顆粒内相を含み、顆粒内相は、開示されるUNC13A AONまたはその薬学的に許容される塩（ナトリウム塩など）、ならびに薬学的に許容される充填剤を含み、さらに、崩壊剤などの薬学的に許容される賦形剤を含み得る顆粒外相を含み得る。顆粒外相は、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物から選択される構成要素を含み得る。医薬組成物は、錠剤の約12重量%～20重量%の腸溶性コーティングを含み得る。例えば、経口使用のための薬学的に許容される錠剤は、約0.5重量%～約10重量%の開示されるUNC13A AON、例えば、開示されるUNC13A AONまたはその薬学的に許容される塩、約30重量%～50重量%のマニトール、約10重量%～30重量%の微結晶セルロース、ならびにエチルアクリレートーメタクリル酸コポリマーを含む腸溶性コーティングを含み得る。

30

【0553】

別の例では、経口使用のための薬学的に許容される錠剤は、約5～約10重量%の開示されるUNC13A AON、例えば、開示されるUNC13A AONまたはその薬学的に許容される塩、約40重量%のマニトール、約8重量%の微結晶セルロース、約5重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および約2重量%のデンプングリコール酸ナトリウムを含む顆粒内相；約17重量%の微結晶セルロース、約2重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約0.4重量%のステアリン酸マグネシウムを含む顆粒外相；ならびにエチルアクリレートーメタクリル酸コポリマーを含む錠剤を覆う腸溶性コーティングを含み得る。

40

【0554】

一部の実施形態では、医薬組成物は、約13重量%、または約15重量%、約16重量%、約17重量%、または約18重量%のAcryl-EZE（登録商標）を含む腸溶性コーティングを含有し得る（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、PCT国際公開第2010/054826号パンフレットを参照されたい）。

50

【0555】

コーティングが溶解して有効成分が放出される速度は、その溶解速度である。一実施形態では、企図される錠剤は、例えば、pH 7.2のリン酸緩衝液中、100rpmおよび37℃のUSP/EP Type 2装置（パドル）で試験した場合、約120分～約240分後、例えば180分後にUNC13Aオリゴヌクレオチドの約50%～約100%が放出される溶解プロファイルを有し得る。別の実施形態では、企図される錠剤は、例えば、pH 1.0の希釈HCl中、100rpmおよび37℃のUSP/EP Type 2装置（パドル）で試験した場合、120分後にUNC13Aオリゴヌクレオチドが実質的に放出されない溶解プロファイルを有し得る。企図される錠剤は、別の実施形態では、例えば、pH 6.6のリン酸緩衝液中、100rpmおよび37℃のUSP/EP Type 2装置（パドル）で試験した場合、30分後にUNC13Aオリゴヌクレオチドの約10%～約30%、または約50%以下が放出される溶解プロファイルを有し得る。

10

【0556】

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、本明細書に開示される疾患および障害の処置に対する少なくとも1つの他の薬剤を投与することをさらに含み得る。一実施形態では、企図される他の薬剤は、共投与され得る（例えば、順次または同時に）。

【0557】

投薬量および投与頻度

以下に記載の投薬量または量は、オリゴヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩のいずれかを指す。

20

【0558】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、少なくとも1μg、少なくとも5μg、少なくとも10μg、少なくとも20μg、少なくとも30μg、少なくとも40μg、少なくとも50μg、少なくとも60μg、少なくとも70μg、少なくとも80μg、少なくとも90μg、または少なくとも100μgのUNC13Aアンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、UNC13Aオリゴヌクレオチドを投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、10mg～500mg、1mg～10mg、10mg～20mg、20mg～30mg、30mg～40mg、40mg～50mg、50mg～60mg、60mg～70mg、70mg～80mg、80mg～90mg、90mg～100mg、100mg～150mg、150mg～200mg、200mg～250mg、250mg～300mg、300mg～350mg、350mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～600mg、600mg～700mg、700mg～800mg、800mg～900mg、900mg～1g、1mg～50mg、20mg～40mg、または1mg～500mgのUNC13Aアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することを含む。

30

【0559】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、約10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1g、1.5g、2.0g、2.5g、3.0g、3.5g、4.0g、4.5g、または5.0gの開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドを含む製剤を投与することを含む。一部の実施形態では、製剤は、約40mg、80mg、または160mgの開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、製剤は、少なくとも100μgの開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドを含み得る。例えば、製剤は、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、または30mgの開示されるUNC13Aオリゴヌクレオチドを含み得る。投与される量は、処置される疾患ま

40

50

たは適応症の種類および程度、患者の全体的な健康状態およびサイズ、UNC13Aオリゴヌクレオチドの*in vivo*効力、医薬製剤、および投与経路などの変数に依存する。初期投薬量は、所望の血中レベルまたは組織レベルを迅速に達成するために、上限レベルを超えて増加させることができる。あるいは、初期投薬量は最適用量より少なくすることができ、投薬量は処置の過程で徐々に増加させてもよい。ヒトへの投薬量は、例えば従来の第I相用量漸増試験において最適化することができる。投与頻度は、投与経路、投与量および処置される疾患などの要因に応じて変化し得る。例示的な投与頻度は、1日1回、1週間に1回、および2週間に1回である。一部の実施形態では、投与は、1日1回、7日間である。一部の実施形態では、投与は、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、8週間に1回、9週間に1回、10週間に1回、11週間に1回、または12週間に1回である。一部の実施形態では、投与は1カ月に1回から3カ月に1回である。一部の実施形態では、投与は、2週間毎に1回を3用量、次に月に1回、2カ月に1回、または3もしくは4カ月毎である。

10

【0560】

併用療法

様々な実施形態では、本明細書に開示されているUNC13A AONは、1つまたは複数の追加の療法と組み合わせて投与することができる。本開示のオリゴヌクレオチドと1つまたは複数の追加の療法との併用療法は、一部の実施形態では、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭型認知症（FTD）、FTDを伴うALS、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病、進行性核上麻痺（PSP）、神経損傷（例えば、腕神経叢損傷）、神経障害（例えば、化学療法誘発性神経障害）、TDP43タンパク症（例えば、慢性外傷性脳症、ペリー症候群、パーキンソン病に関連するレビー小体型認知症、認知症を伴うかまたは伴わないパーキンソン病、および辺縁系優位型加齢性TDP-43脳症（LATE））、てんかん、硬化を伴う脳加齢関連TDP-43（CARTS）、顔面発症の知覚運動神経障害、グアムパーキンソン認知症複合、多系統タンパク質症、CTEおよび自閉症などのシナプス疾患のいずれかの処置において相乗的であり得る。

20

【0561】

パーキンソン病（PD）に対する療法の非限定的な例としては、脳深部刺激療法、レボドパおよびカルビドパ（デュオパ、ライタリー、Sinemet、インブリージャ）、イストラデフィリン（ノウリアスト）、サフィナミド（キサダゴ）、プラミペキソール（Mirapex）、ロチゴチン（ニュープロ）、ロピニロール（レキップ）、アマンタジン（ゴコブリ、Symmetrel、オスモレックス）、ベンズトロピン（Cogentin）、トリヘキシフェニジル（アルタン）、セレギリン（エルデプリル、ゼラパー）、ラサギリン、エンタカポン（コムタン）、オピカポン（オンジェンティス）、トルカポン（タスマー）、アポモルフィン（アポカイン、キンモビ）、エキセナチド、霊芝、BIB054、BIB094、Caffeine、サリゾタン、Nuplazid、胚性ドーパミン細胞移植が挙げられる。

30

【0562】

アルツハイマー病（AD）に対する療法の非限定的な例としては、アデュカナマブ（Aduhelm）、メマンチン（Namenda）、Donepezil（Aricept）、Rivastigmine（Exelon）、Galantamine（ラザダイン）、Namzeric、Suvorexant（ベルソムラ）、およびレカネマブが挙げられる。

40

【0563】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する療法の非限定的な例は、プリドピジンである。

【0564】

前頭側頭型認知症（FTD）に対する療法の非限定的な例としては、オランザピン（Zyprexa）、クエチアピン（Seroquel）、SSRI（シタロプラム（Cipramil）、ダボキセチン（Priligy）、エスシタロプラム（Cipralex

50

）、フルオキセチン（ProzacまたはOxactin）、フルボキサミン（Faverin）、パロキセチン（Seroxat）、セルトラリン（Lustral）、ボルチオキセチン（Brintellix）、ジバルプロエクスナトリウム（Depakote）、カルバマゼピン（Tegretol）、およびメドロキシプロゲステロンが挙げられる。

【0565】

てんかんの治療の非限定的な例としては、ブリバラセタム（briviact）、カンナビジオール（epidiolex）、カルバマゼピン（carbatrol、Tegretol）、セノバメート（xcopri）、ジアゼパム（valium）、ロラゼパム（Ativan）、クロナゼパム（klonopin）、エスリカルバゼピン（aptiom）、エトスクシミド（zarontin）、フェルバメート（felbatol）、フェンフルラミン（fintepla）、ラコサミド（VIMPAT）、ラモトリジン（Lamictal）、レベチラセタム（Keppra）、オクスカルバゼピン（oxtellar xr、Trileptal）、ペラムパネル（fycompa）、フェノバルビタール、フェニトイン（dilantin）、プレガバリン（lyrica）、チアガビン（gabitril）、トピラメート（topamax）、バルプロエート（depakene、depakote）、およびゾニサミド（zonegran）が挙げられる。

10

【0566】

例示的な追加療法としては、Riluzole（Rilutek）、PrimeC、Edaravone（Radicava）、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミン、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗精神病剤、コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、AMX0035（ELYBRIO）、ZILUCOPLAN（RA101495）、プリドピジン、デュアルAON髄腔内投与（例えば、BIIB067、BIIB078、およびBIIB105）、BIIB100、レボドパ／カルビドパ、ドーパミン作動剤（例えば、ロピニロール、プラミペキソール、ロチゴチン）、メドロキシプロステロン、KCNQ2／KCNQ3開口薬（例えば、レチガビン、XEN1101、またはQRL-101）、生物活性足場、抗痙攣薬および精神刺激剤が挙げられる。追加療法には、呼吸ケア、理学療法、作業療法、言語療法、および栄養サポートがさらに含まれる。追加療法のさらなる非限定的な例には、脳深部刺激療法、レボドパおよびカルビドパ（デュオパ、ライタリー、Sinemet、インブリージャ）、イストラデフィリン（ノウリアスト）、サフィナミド（キサダゴ）、プラミペキソール（Mirapex）、ロチゴチン（ニュープロ）、ロピニロール（レキップ）、アマンタジン（ゴコブリ、Symmetrel、オスモレックス）、ベンズトロピン（Cogentin）、トリヘキシフェニジル（アルタン）、セレギリン（エルデプリル、ゼラパー）、ラサギリン、エンタカポン（コムタン）、オピカポン（オンジェンティス）、トルカポン（タスマー）、アボモルフィン（アボカイン、キンモビ）、エキセナチド、霊芝、BIIB054、BIIB094、Caffeine、サリゾタン、胚性ドーパミン細胞移植、アデュカナマブ（Aduhlem）、メマンチン（Namenda）、Donepezil（Aricept）、Rivastigmine（Exelon）、Galantamine（ラザダイン）、Namzeric、Suvorexant（ベルソムラ）、レカネマブ、オランザピン（Zyprexa）、クエチアピン（Seroquel）、SSRI（シタロプラム（Cipramil）、ダポキセチン（Priligy）、エスシタロプラム（Cipralext）、フルオキセチン（ProzacまたはOxactin）、フルボキサミン（Faverin）、パロキセチン（Seroxat）、セルトラリン（Lustral）、ボルチオキセチン（Brintellix）、ジバルプロエクスナトリウム（Depakote）、カルバマゼピン（Tegretol）、メドロキシプロゲステロン、Brivaracetam（ブリビアクト）、カンナビジオール（エピディオレックス）、カルバマゼピン（カルバトロール、Tegretol）、セノバメート（xcopri）、ジアゼパム（バリウム）、ロラゼパム（Ativan）、クロナゼパム（クロノ

20

30

40

50

ピン)、エスリカルバゼピン(アブチオム)、エトスクシミド(ザロンチン)、フェルバメート(フェルバトール)、フェンフルラミン(フィンテプラ)、ラコサミド(VIMPAT)、ラモトリギン(Lamictal)、レベチラセタム(Keppra)、オクスカルバゼピン(オクステラxr、Trileptal)、ペランパネル(フィコンパ)、フェノバルビタール、フェニトイン(ジランチン)、プレガバリン(リリカ)、チアガビン(ガビトリル)、トピラマート(トパマックス)、バルプロエート(デパケン、デパコート)、およびゾニサミド(ゾネグラン)のいずれかが含まれる。様々な実施形態では、追加の療法は、第2のアンチセンスオリゴヌクレオチドであり得る。例として、第2のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、UNC13A転写物(例えば、UNC13AプレmRNA、成熟UNC13A mRNA)を標的として、全長のUNC13Aタンパク質の発現レベルをモジュレートすることができる。

10

【0567】

脊髄損傷の療法の非限定的な例には、超分子運動が促進された生物活性足場などの生物活性足場が含まれる。脊髄損傷に対する療法としての生物活性足場例のさらなる詳細は、Alvarez et al., "Bioactive scaffolds with enhanced supramolecular motion promote recovery from spinal cord injury." Science, 374, 848-856 (2021)に記載されており、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0568】

様々な実施形態では、開示されるオリゴヌクレオチドおよび1つまたは複数の追加療法は、互いにコンジュゲートされ、コンジュゲート形態で提供され得る。開示されるオリゴヌクレオチドを含むコンジュゲートに関するさらなる説明を以下に記載する。様々な実施形態では、開示されるオリゴヌクレオチドおよび1つまたは複数の追加の療法は、同時に提供される。様々な実施形態では、開示されるオリゴヌクレオチドおよび1つまたは複数の追加の療法は、同時に提供される。様々な実施形態では、開示されるオリゴヌクレオチドおよび1つまたは複数の追加の療法は、逐次的に提供される。

20

【0569】

コンジュゲート

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、オリゴヌクレオチド(例えば、UNC13Aオリゴヌクレオチド)ならびに必要なに応じて1つまたは複数のコンジュゲート基および/または末端基を含むオリゴマー化合物である。コンジュゲート基は、1つまたは複数のコンジュゲート部分、およびコンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに連結するコンジュゲートリンカーを含む。コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドのいずれか一方もしくは両方の末端および/または任意の内部位置に結合され得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの2'位に結合される。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドのいずれか一方または両方の末端に結合されるコンジュゲート基は、末端基である。ある特定のそのような実施形態では、コンジュゲート基または末端基は、オリゴヌクレオチドの3'末端および/または5'末端に結合される。ある特定のそのような実施形態では、コンジュゲート基(または末端基)は、オリゴヌクレオチドの3'末端に結合される。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチド3'末端付近に結合される。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基(または末端基)は、オリゴヌクレオチドの5'末端に結合される。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチド5'末端付近に結合される。

30

40

【0570】

末端基の例としては、コンジュゲート基、キャッピング基、リン酸部分、保護基、修飾または非修飾ヌクレオシド、および独立して修飾または非修飾である2つ以上のヌクレオシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0571】

コンジュゲート基

ある特定の実施形態では、UNC13A AONは、1つまたは複数のコンジュゲート

50

基に共有結合している。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、薬力学、薬物動態、安定性、結合、吸収、組織分布、細胞分布、細胞取り込み、電荷、およびクリアランスを含むがこれらに限定されない、結合したオリゴヌクレオチドの1つまたは複数の特性を改変する。特定の実施形態では、コンジュゲート基は、脳に送達されるオリゴヌクレオチドの濃度が増加するように、血流中のオリゴヌクレオチドの循環時間を改変する（例えば、増加させる）。特定の実施形態では、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドの滞留時間の増加がその性能（例えば、有効性）を改善するように、標的器官（例えば、脳）におけるオリゴヌクレオチドの滞留時間を改変する（例えば、滞留時間を増加させる）。特定の実施形態では、コンジュゲート基は、血液脳関門および／または脳実質を介した脳へのオリゴヌクレオチドの送達を増加させる（例えば、受容体媒介トランスサイトosisを介して）。特定の実施形態では、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドが特定の臓器（例えば、脳）を標的とすることを可能にする。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、結合したオリゴヌクレオチドに新しい特性、例えば、オリゴヌクレオチドの検出を可能にするフルオロフォアまたはレポーター基を付与する。ある特定のコンジュゲート基およびコンジュゲート部分は、例えば、以前に記載されている：コレステロール部分（Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556）、コール酸（Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060）、チオエーテル、例えば、ヘキシル-S-トリチルチオール（Manoharan et al., Ann. NY. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770）、チオコレステロール（Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538）、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオールまたはウンデシル残基（Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54）、リン脂質、例えば、ジ-ヘキサデシル-rac-グリセロールまたはトリエチル-アンモニウム, 2-ジ-0-ヘキサデシル-rac-グリセロ-3-H-ホスホネート（Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783）、ポリアミンまたはポリエチレングリコール鎖（Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973）、またはパルミチル部分を有するアダマンタン酢酸（Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237）、オクタデシルアミンまたはヘキシルアミノ-カルボニル-オキシコレステロール部分（Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937）、トコフェロール基（Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; およびNishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740）、またはGalNAcクラスター（例えば、国際公開第2014/179620号パンフレット）。

10

20

30

40

50

【0572】

コンジュゲート部分

コンジュゲート部分は、限定なしに、インターカレーター、レポーター分子、ポリアミン、ポリアミド、ペプチド、炭水化物、ビタミン部分、ポリエチレングリコール、チオエーテル、ポリエーテル、コレステロール、チオコレステロール、コール酸部分、葉酸、脂質、リン脂質、ビオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノン、アダマンタン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、フルオロフォア、色素、胆汁酸、およびフェニル酪酸を含む。特定の実施形態では、コンジュゲート部分は、ペプチド、脂質、N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）、コレステロール、ビタミンE、リポ酸、パントテン酸、ポリエチレングリコール、抗体（例えば、抗トランスフェリン受容体抗体などの血液脳関門を通過するための抗体）、または細胞透過性ペプチド（例えば、転写のトランスアクチベーター（TAT）およびペネトラチン）から選択される。

【0573】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート部分は、活性薬物物質、例えば、アスピリン、ワルファリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン、

ケトプロフェン、(S) - (+) - プラノプロフェン、カルプロフェン、ダンシルサルコシン、2, 3, 5 - トリヨード安息香酸、フィンゴリモド、フルフェナム酸、フォリン酸、ベンゾチアジアジド、クロロチアジド、ジアゼピン、インドメタシン、バルビツール酸、セファロスポリン、サルファ薬、抗糖尿病薬、抗細菌薬、または抗生物質を含む。

【0574】

コンジュゲートリンカー

コンジュゲート部分は、コンジュゲートリンカーを介してUNC13A AONに結合される。ある特定のオリゴマー化合物において、コンジュゲートリンカーは、単一の化学結合である（すなわち、コンジュゲート部分は、単一の結合によりオリゴヌクレオチドに直接結合される）。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、炭化水素鎖などの鎖構造、またはエチレングリコール、ヌクレオシド、またはアミノ酸単位などの繰り返し単位のオリゴマーを含む。

10

【0575】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル基、アミノ基、オキソ基、アミド基、ジスルフィド基、ポリエチレングリコール基、エーテル基、チオエーテル基、およびヒドロキシルアミノ基から選択される1つまたは複数の基を含む。ある特定のそのような実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル基、アミノ基、オキソ基、アミド基およびエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル基およびアミド基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル基およびエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つのリン部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つのリン酸基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、少なくとも1つの中性連結基を含む。

20

【0576】

ある特定の実施形態では、上記のコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲートリンカーは、二官能性連結部分であり、例えば、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドなどの親化合物にコンジュゲート基を結合させるのに有用であることが当技術分野で公知のものである。一般に、二官能性連結部分は、少なくとも2つの官能基を含む。官能基のうちの一方は、親化合物の特定の部位に結合するように選択され、他方はコンジュゲート基に結合するように選択される。二官能性連結部分において使用される官能基の例としては、求核基と反応するための求電子基および求電子基と反応するための求核基が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、二官能性連結部分は、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボン酸基、チオール基、アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基から選択される1つまたは複数の基を含む。

30

【0577】

コンジュゲートリンカーの例としては、ピロリジン、8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン酸 (ADO)、スクシンイミジル4 - (N - マレイミドメチル) シクロヘキサニールカルボキシレート (SMCC) および6 - アミノヘキサ酸 (AHEXまたはAHA) が挙げられるが、これらに限定されない。他のコンジュゲートリンカーとしては、置換もしくは非置換のC₁ ~ C₁₀ アルキル、置換もしくは非置換のC₂ ~ C₁₀ アルケニル、または置換もしくは非置換のC₂ ~ C₁₀ アルキニルが挙げられるが、これらに限定されず、好ましい置換基の非限定的なリストには、ヒドロキシ基、アミノ基、アルコキシ基、カルボキシ基、ベンジル基、フェニル基、ニトロ基、チオール基、チオアルコキシ基、ハロゲン基、アルキル基、アリール基、アルケニル基およびアルキニル基が挙げられる。

40

【0578】

ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、1 ~ 10 個のリンカー - ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、2 ~ 5 個のリンカー - ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、3 個のリンカー - ヌクレオシドを含む。

50

【0579】

ある特定の実施形態では、そのようなリンカーヌクレオシドは修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、そのようなリンカーヌクレオシドは、修飾糖部分を含む。ある特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは、非修飾である。ある特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは、プリン、置換プリン、ピリミジンまたは置換ピリミジンから選択される必要に応じて保護された複素環式塩基を含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ウラシル、チミン、シトシン、4-N-ベンゾイルシトシン、5-メチルシトシン、4-N-ベンゾイル-5-メチルシトシン、アデニン、6-N-ベンゾイルアデニン、グアニンおよび2-N-イソブチルグアニンから選択されるヌクレオシドである。通常、リンカーヌクレオシドは、標的組織に到達した後にオリゴマー化合物から切断されることが望ましい。したがって、リンカーヌクレオシドは、典型的には、切断可能な結合を介して互いにおよびオリゴマー化合物の残りの部分に連結されている。ある特定の実施形態では、そのような切断可能な結合はホスホジエステル結合である。

10

【0580】

ここで、リンカーヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの一部であるとはみなされない。したがって、オリゴマー化合物が、指定された数または範囲の連結ヌクレオシド、および／または参照核酸に対する指定されたパーセント相補性からなるオリゴヌクレオチドを含み、かつオリゴマー化合物が、リンカーヌクレオシドを含むコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基も含む実施形態では、それらのリンカーヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの長さにカウントされず、参照核酸に対するオリゴヌクレオチドのパーセント相補性を決定する際に使用されない。

20

【0581】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基がUNC13A AONから切断されることが望ましい。例えば、ある特定の状況では、特定のコンジュゲート部分を含むオリゴマー化合物は、特定の細胞型に取り込まれやすいが、オリゴマー化合物が取り込まれた後は、コンジュゲート基が切断され、非コンジュゲートオリゴヌクレオチドまたは親オリゴヌクレオチドを放出することが望ましい。よって、ある特定のコンジュゲートリンカーは、1つまたは複数の切断可能な部分を含んでもよい。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は切断可能な結合である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、少なくとも1つの切断可能な結合を含む原子群である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、1つ、2つ、3つ、4つ、または4つ超の切断可能な結合を有する原子群を含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、リソソームなどの細胞または細胞内の区画内で選択的に切断される。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ヌクレアーゼなどの内因性酵素によって選択的に切断される。

30

【0582】

ある特定の実施形態では、切断可能な結合は、アミド、エステル、エーテル、ホスホジエステルの一方または両方のエステル、リン酸エステル、カルバメート、またはジスルフィドの中から選択される。ある特定の実施形態では、切断可能な結合は、ホスホジエステルのエステルの一方または両方である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ホスフェートまたはホスホジエステルを含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、オリゴヌクレオチドとコンジュゲート部分またはコンジュゲート基との間のリン酸結合である。

40

【0583】

ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、1つまたは複数のリンカーヌクレオシドを含むか、またはそれらからなる。ある特定のそのような実施形態では、1つまたは複数のリンカーヌクレオシドは、切断可能な結合を介して、互いにおよび／またはオリゴマー化合物の残りの部分に連結されている。ある特定の実施形態では、そのような切断可能な結合は、非修飾ホスホジエステル結合である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、リン酸ヌクレオシド間連結によってオリゴヌクレオチドの3'または5'末端ヌク

50

レオシドのいずれかに結合し、リン酸またはホスホロチオエート連結によってコンジュゲートリンカーまたはコンジュゲート部分の残りの部分に共有結合した2'-デオキシヌクレオシドである。ある特定のそのような実施形態では、切断可能な部分は、2'-デオキシアデノシンである。

【0584】

末端基

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、1つまたは複数の末端基を含む。ある特定のそのような実施形態では、オリゴマー化合物は、安定化5'-ホスフェートを含む。安定化5'-ホスフェートは、5'-ビニルホスホネートを含むがこれらに限定されない5'-ホスホネートを含むが、これに限定されない。ある特定の実施形態では、末端基は、1つまたは複数の脱塩基ヌクレオシドおよび／または反転ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、末端基は、1つまたは複数の2'-連結ヌクレオシドを含む。ある特定のそのような実施形態では、2'-連結ヌクレオシドは、脱塩基ヌクレオシドである。様々な実施形態では、末端基は、1つまたは複数のスパーサーを含む。

【0585】

診断方法

本開示は、患者の1つまたは複数の生体試料におけるUNC13A発現シグナルレベルの検出に依存する、神経疾患を有する患者を診断する方法も提供する。本明細書で 사용되는場合、「UNC13A発現シグナル」という用語は、UNC13A遺伝子発現、または遺伝子もしくは遺伝子産物の活性の任意の徴候を指すことができる。UNC13A遺伝子産物には、RNA（例えば、mRNA）、ペプチド、およびタンパク質が含まれる。評価可能なUNC13A遺伝子発現の指標としては、UNC13A遺伝子もしくはクロマチン状態、UNC13A遺伝子と遺伝子発現を調節する細胞構成要素との相互作用、UNC13A遺伝子産物の発現レベル（例えば、配列番号5057～5065または配列番号5206～5208のいずれか1つに対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物（例えば、UNC13AプレmRNA）の発現レベル）、またはUNC13A RNAもしくはタンパク質と転写、翻訳、もしくは翻訳後プロセッシング機構との相互作用が挙げられるがこれらに限定されない。

【0586】

UNC13A発現シグナルの検出は、*in vivo*、*in vitro*、または*ex vivo*の方法によって達成され得る。好ましい実施形態では、本開示の方法は、*in vitro*で行われ得る。検出方法は、患者の血液、血清、糞便、組織、脳脊髄液、脊髄液、尿、細胞外小胞（例えば、CSFエクソソーム）、または細胞における検出に關与し得る。検出は、全組織、組織外植片、細胞培養物、解離細胞、細胞抽出物、細胞外小胞（例えば、CSFエクソソーム）、または血液、脊髄液、脳脊髄液、尿、リンパ液、血漿、もしくは血清を含む体液中の配列番号5057～5065または配列番号5206～5208に対して少なくとも90%（例えば、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）同一性を共有する配列を含むUNC13A転写物（例えば、UNC13AプレmRNA）の発現シグナルを測定することによって達成され得る。検出方法としては、ウェスタンブロット、FACS、ELISA、他の定量的結合アッセイ、細胞もしくは組織成長アッセイ、ノーザンブロット、定量的もしくは半定量的ポリメラーゼ連鎖反応、医用イメージング法（例えば、MRI）、または免疫染色法（例えば、免疫組織化学もしくは免疫細胞化学）などのUNC13A遺伝子産物の発現レベルを測定するアッセイが挙げられる。

【0587】

一般的修飾

本明細書に記載のある特定の化合物、組成物および方法は、ある特定の実施形態に従って特異性をもって記載されているが、以下の実施例は、本明細書に記載の化合物を例示するためにのみ役立ち、これを限定することを意図するものではない。本出願に記載された

各文献、GenBank 受託番号などは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0588】

本出願に添付の配列表は、各配列を必要に応じて「RNA」または「DNA」のいずれかとして特定しているが、実際には、これらの配列は化学修飾の任意の組合せで修飾されていてもよい。当業者であれば、修飾オリゴヌクレオチドについて記載するための「RNA」または「DNA」のような指定は、ある特定の事例では任意であることを容易に認識するであろう。例えば、2'-OH糖部分およびチミン塩基を含むヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドは、修飾糖（DNAの1つの2'-Hの代わりに2'-OH）を有するDNAとして、または修飾塩基（RNAのウラシルの代わりにチミン（メチル化ウラシル））を有するRNAとして記載され得る。したがって、配列表のものを含むがこれらに限定されない、本明細書において提供される核酸配列は、修飾核酸塩基を有するそのような核酸を含むがこれらに限定されない、天然のまたは修飾されたRNAおよび／またはDNAの任意の組合せを含有する核酸を包含することが意図される。さらなる例として、限定するものではないが、核酸塩基配列「ATCGATCG」を有するオリゴマー化合物は、修飾または非修飾にかかわらず、そのような核酸塩基配列を有する任意のオリゴマー化合物を包含し、これには、RNA塩基を含むそのような化合物、例えば、配列「AUCGAUCG」を有するもの、ならびに「AUCGATCG」などのいくつかのDNA塩基およびいくつかのRNA塩基を有するもの、ならびに「AT^mCGAUCG」（ここで、^mCは5位にメチル基を含むシトシン塩基を示す）などの他の修飾核酸塩基を有するオリゴマー化合物が含まれるがこれらに限定されない。

【0589】

本明細書に記載のある特定の化合物（例えば、修飾オリゴヌクレオチド）は、1つまたは複数の不斉中心を有し、よって、絶対立体化学の観点から、（R）もしくは（S）として、糖アノマーなどのαもしくはβとして、またはアミノ酸などのような（D）もしくは（L）として定義され得る、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体配置を生じさせる。本明細書で提供される化合物のうち、ある特定の立体異性体配置を有するものとして描かれているか、または記載されている化合物は、示された化合物のみを含む。本明細書で提供される化合物のうち、未定義の立体化学により描かれているか、または記載されている立体中心を含有する化合物は、特に指定されない限り、それらの立体ランダム形態および光学的に純粋な形態を含む、全てのそのような可能な異性体を含んだ。同様に、本明細書の化合物の全ての互変異性体形態も、特に断らない限り含まれる。特に断らない限り、本明細書に記載の化合物は、対応する塩形態を含むことが意図される。

【0590】

本明細書に記載の化合物には、1つまたは複数の原子が、示される元素の非放射性同位体または放射性同位体で置き換えられるバリエーションが含まれる。例えば、水素原子を含む本明細書の化合物は、¹H水素原子の各々に対する全ての可能な重水素置換を包含する。本明細書の化合物によって包含される同位体置換には、以下が含まれるが、これらに限定されない：¹Hの代わりに²Hまたは³H、¹²Cの代わりに¹³Cまたは¹⁴C、¹⁴Nの代わりに¹⁵N、¹⁶Oの代わりに¹⁷Oまたは¹⁸O、および³²Sの代わりに³³S、³⁴S、³⁵S、または³⁶S。ある特定の実施形態では、非放射性同位体置換は、治療用または研究用ツールとして使用するのに有益な新たな特性をオリゴマー化合物に付与し得る。

【実施例】

【0591】

本開示は、以下の実施例によってさらに例証される。実施例は、例示のみを目的として提供されるものであり、本開示の範囲または内容をいかなるようにも限定するものとして解釈されるべきではない。

【0592】

【実施例1】

UNC13Aオリゴヌクレオチドの設計および選択

UNC13A転写物を標的とするUNC13A AONオリゴヌクレオチドは、UNC13A転写物（例えば、ミスプライシングされたUNC13A転写物）の量を低減することができるUNC13A AONを同定するために設計され、試験される。そのようなUNC13A AONは、配列番号1～1264のいずれかで表されるUNC13A親オリゴヌクレオチドまたは配列番号2529～3792で表されるUNC13Aオリゴヌクレオチドバリエーションを含む。UNC13A親オリゴヌクレオチドは、長さが25ヌクレオチドである。UNC13A親オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、2' MOE糖部分を有する修飾ヌクレオチドであり、各「C」は5-MeCで置き換えられる。さらに、UNC13Aオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間の各ヌクレオチド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結である。

10

【0593】

一般に、UNC13Aアンチセンスオリゴヌクレオチドの長さは、長さが25ヌクレオチド単位である。しかしながら、UNC13Aアンチセンスオリゴヌクレオチドのバリエーションも様々な長さ（例えば、23mer、21mer、または19mer）で設計した。これらのバリエーションUNC13Aアンチセンスオリゴヌクレオチドの例は、配列番号2529～3792の配列のサブセットを含むように設計した。

【0594】

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 6A:UNC13A AON(2 つのスペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチドを含む)の例

配列番号	オリゴヌクレオチド配列(ここで、S はスペーサーの存在を示す)* (5' → 3')	長さ
5133	GGGCAGSCAGGAATGGTGS GTGGAA	25
5134	AGGGAGSAGTTTTCCAGGSAAAGGG	25
5135	GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC	25
5136	TCCACCSGCCACTCACAASCATCCA	25
5137	GAAAGTSTCATGGAGAGTSCAAGGG	25
5138	GGGCAGGCSGGAATGGTGS GTGGAA	25
5139	AGGGAGGASTTTTTCCAGGSAAAGGG	25
5140	GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC	25
5141	TCCACCAGSCACTCACAASCATCCA	25
5142	GAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG	25
5143	GCAGGCASGAATGGTSAGTGGAA	23
5144	GGGCAGGSAGGAATGSTGAGTGG	23
5145	GGCAGGCSGGAATGGSGAGTGGAA	23
5146	GTAAAGGSAATGGCASGGCGGGC	23
5147	AGGTAAASGGAATGGSATGGCGG	23
5148	GGTAAAGSGAATGGCSTGGCGGG	23
5149	AGGAGGTSACCCTGASTCTGGAC	23
5150	AGAGGAGSTGACCCTSAATCTGG	23
5151	GAGGAGGSGACCCTGSATCTGGA	23
5152	ACAAACGSCCCAATCSTGAGTGG	23
5153	ACACAAASGGCCCAASCCTGAGT	23
5154	CACAAACSGCCCAATSCTGAGTG	23
5155	TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC	23
5156	GTTCTTTSCAGGAAASCCAGGCA	23
5157	TTCTTTCSAGGAAACSCAGGCAG	23
5158	TCCGCAASTTAATCCSCCTACCC	23
5159	GATCCGCSACTTAATSCACCTAC	23
5160	ATCCGCASCTTAATCSACCTACC	23
5161	CCCACCCSTCTAACTSCCCCAA	23
5162	CACCCACSCATCTAASTACCCCA	23

10

20

30

40

【 0 5 9 5 】

【表 8 - 2】

5163	ACCCACCSATCTAACSACCCCAA	23
5164	AAGTGTCSTGGAGAGSGCAAGGG	23
5165	GAAAGTGSCATGGAGSGTGCAAG	23
5166	AAAGTGTSATGGAGASTGCAAGG	23

* 特に断らない限り、示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)糖部分を有する修飾ヌクレオシドであり、各「C」は5-メチルシトシン(5-MeC)で置き換えられており、すべてのヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結である。S で示されるスペーサーはヌクレオシドではない。S は、本明細書に開示される式(Iia')のスペーサーを表す。

【0596】

【表 9 - 1】

表 6B:UNC13A AON(2 つのスペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチドを含む)の例

配列番号	オリゴヌクレオチド配列(ここで、S はスペーサーの存在を示す)* (5' → 3')	長さ
5168	AGTTCASCCACACATCCTSCCATTC	25
5169	AGTTCAACSACACATCCTSCCATTC	25
5170	GTTCAACSACACATCSTTCCATT	23
5171	AGTTCAASCACACATSCCTCCAT	23
5172	TTCAACCSCACATCCSTCCATTC	23
5173	CTTGCASTAGTTCAACCASACATCC	25
5174	CTTGCAATSGTTCAACCASACATCC	25
5175	TTGCAATSGTTCAACSACACATC	23
5176	CTTGCAASAGTTCAASCACACAT	23
5177	TGCAATASTTCAACCSCACATCC	23
5178	ACACATSCATCCATCCATSCATTCA	25
5179	ACACATCCSTCCATCCATSCATTCA	25
5180	CACATCCSTCCATCCSTCCATTC	23
5181	ACACATCSATCCATCSATCCATT	23
5182	ACATCCASCCATCCASCCATTCA	23
5183	CAGTAASTCAACCACACASCCATCC	25
5184	CAGTAATTSAACCACACASCCATCC	25

【0597】

【表 9 - 2】

5185	AGTAATTSAACCACASATCCATC	23
5186	CAGTAATSCAACCACSCATCCAT	23
5187	GTAATTCsACCACACSTCCATCC	23
5188	ACCTTTsAGTAATTCAACSACACAT	25
5189	ACCTTTCASTAATTCAACSACACAT	25
5190	CCTTTCASTAATTCASCCACACA	23
5191	ACCTTTCSGTAATTCsACCACAC	23
5192	CTTTCAGSAATTCAASCACACAT	23
5193	CTCTTTSATCCATCCACASACCCAC	25
5194	CTCTTTTASCCATCCACASACCCAC	25
5195	TCTTTTASCCATCCASACACCCA	23
5196	CTCTTTTSTCCATCCSCACACCC	23
5197	CTTTTATSCATCCACSCACCCAC	23
5198	ATCTACsCTTTTATCCATSCACACA	25
5199	ATCTACTCSTTTATCCATSCACACA	25
5200	TCTACTCSTTTATCCSTCCACAC	23
5201	ATCTACTSTTTTATCSATCCACA	23
5202	CTACTCTSTTATCCASCCACACA	23

10

20

* 特に断らない限り、示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)糖部分を有する修飾ヌクレオシドであり、各「C」は 5-メチルシトシン(5-MeC)で置き換えられており、すべてのヌクレオシド間連結はホスホロチオエート連結である。S で示されるスペーサーはヌクレオシドではない。S は、本明細書に開示される式(Iia')のスペーサーを表す。

30

【0598】

[実施例 2]

UNC13A アンチセンスオリゴヌクレオチドの評価方法

UNC13A アンチセンスオリゴヌクレオチドは、iPSC 由来のヒト運動ニューロン(hMN)で評価した。細胞を、50,000 個の細胞/ウェルの密度で 96 ウェルプレートに播種した。TDP43 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド(AON)を Endoporter (Gene Tools、Philomath、OR、USA)によりトランスフェクトし、全長の UNC13a 転写物の発現を低下させた。ビヒクル対照は、運動ニューロンを Endoporter 単独で処置したものであった。陽性対照は、TDP43 AON 単独(「AON TDP43」または「TDP43 AON」)で処置した細胞を含んだ。

40

【0599】

TDP43 AON はギャップマーオリゴヌクレオチドであり、以下の配列および化学的性質を有する：

5' A* A* G* G* C* T* T* C* A* T* A* T* T* G* T* A* C* T* T* T 3' ,
(配列番号 5167)

50

ここで、* = ホスホロチオエート、下線 = DNA、その他 = 2' MOE RNA；各「C」は 5-MeC である。

【0600】

UNC13a AON が全長の UNC13A (UNC13A FL) mRNA (正しくスプライシングされた UNC13A (UNC13A CS) mRNA と呼ばれる) を回復する能力を評価するために、UNC13A に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを、細胞に添加する前に培地中の Endoporter において TDP43 AON と共インキュベートした。72 時間後、アンチセンスオリゴヌクレオチドと Endoporter を洗い流し、新鮮な培地単独に交換した。さらに 72 時間後、RT-qPCR のために 96 ウェルプレートから RNA を回収した。RNA を単離し、cDNA を作製し、全長の UNC13A 転写物および参照 GAPDH 定量用の Taqman プローブを用いて多重 RT-qPCR アッセイを行った。

10

【0601】

転写物レベル (例えば、全長の UNC13A 転写物または TDP43 転写物) は、Taqman を使用する RT-qPCR によって検出した。具体的には、ThermoFisher (登録商標) TaqMan Gene Expression Assay Hs03929097__g1 を使用して、GAPDH を検出するための RT-qPCR を行った。ThermoFisher (登録商標) TaqMan Gene Expression Assay Hs00392638__m1 を使用して、UNC13A-FL を検出するための RT-qPCR を行った。

20

【0602】

RT-qPCR は Applied Biosystems (登録商標) 7500 リアルタイム PCR システムで行った。逆転写の 1 サイクルは 50°C の温度で 5 分間行った。RT 不活性化 / 初期変性の 1 サイクルは 95°C の温度で 20 秒間行った。増幅の 45 サイクルは、95°C の温度で 1 秒間、続いて 60°C の温度で 20 秒間行った。

【0603】

UNC13A-FL (Ct) は GAPDH (デルタ Ct) に対して正規化した。定量的変化 (例えば、UNC13A-FL の減少%) を可視化するために、正規化した UNC13A-FL シグナルをビヒクル (Endoporter 単独で処置、デルタデルタ Ct) に対してさらに正規化した。転写物レベルの相対量 (RG) は、式 $RQ = 2^{-\text{デルタデルタ Ct}}$ を使用して計算し、正常で健康なレベル (1.0) に対する処置条件の比較を記述するために使用する。UNC13A FL の RQ 値は、以下の式を使用して正規化した：

30

$$\left(\left(RQ_{AON} - RQ_{TDP43} \right) / \left(RQ_{endo} - RQ_{TDP43} \right) \right) * 100$$

【0604】

表 7 は、ヒト運動ニューロンにおける、スパーサーを有する UNC13A AON の RT-qPCR 結果、およびスパーサーを有しない UNC13A AON の性能を示す。UNC13A AON (例えば、スパーサーを有しないかまたは 1 つもしくは 2 つのスパーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド) を、全長の UNC13A mRNA (すなわち、全長の UNC13A タンパク質が翻訳される mRNA) レベルを増加または回復させる能力について試験した。一部の場合には、スパーサーを有する UNC13A AON は、全長の UNC13A mRNA (「UNC13A FL」) を増加させ、本明細書において正しくスプライシングされた UNC13A (UNC13A CS) と呼ばれる。一部の場合には、スパーサーを有しない UNC13A AON は全長の UNC13A mRNA または正しくスプライシングされた UNC13A mRNA (UNC13A CS) を増加させた。特定の AON 配列は、対応する配列番号に従って標識されている。

40

【0605】

表 7 に示されているように、500 nM 用量の配列番号 5153 (2 つのスパーサーを有する ACACAAASGGCCCAASCCTGAGT) は、全長の UNC13A mRNA を 55.69% までレスキューした。比較すると、500 nM 用量の配列番号 2788 (スパーサーを有しない ACACAAACGGCCCAATCCTGAGT) は、全

50

長のUNC13A mRNAを41.87%までレスキューした。これは、配列番号5153のスペーサーの添加が、スペーサーを有しないUNC13A AONカウンターパート（例えば、配列番号2788）と比較して、性能を改善することを示す。

【0606】

表7にさらに示されているように、200nM用量の配列番号5159（2つのスペーサーを有するGATCCGCSACTTAATSCACCTAC）は、全長のUNC13A mRNAを55.88%までレスキューした。500nM用量の配列番号5159（2つのスペーサーを有するGATCCGCSACTTAATSCACCTAC）は、全長のUNC13A mRNAを66.62%までレスキューした。比較すると、200nM用量の配列番号3547（スペーサーを有しないGATCCGCAACTTAATCCACCTAC）は、全長のUNC13A mRNAを43.88%までレスキューした。500nM用量の配列番号3547（スペーサーを有しないGATCCGCAACTTAATCCACCTAC）は、全長のUNC13A mRNAを66.98%までレスキューした。これは、200nMおよび500nMの用量で、配列番号5159（スペーサーを有する）を有するAONの性能が、スペーサーを有しないUNC13A AONカウンターパート（例えば、配列番号3547）の性能に類似することを示す。

10

【0607】

表7にさらに示されているように、200nM用量の配列番号5162（2つのスペーサーを有するCACCCACSCATCTAASTACCCCA）は、全長のUNC13A mRNAを47.94%までレスキューした。500nM用量の配列番号5162（2つのスペーサーを有するCACCCACSCATCTAASTACCCCA）は、全長のUNC13A mRNAを83.19%までレスキューした。比較すると、200nM用量の配列番号3652（スペーサーを有しないCACCCACCCCATCTAACTACCCCA）は、全長のUNC13A mRNAを47.68%までレスキューした。500nM用量の配列番号3652（スペーサーを有しないCACCCACCCCATCTAACTA ACTACCCCA）は、全長のUNC13A mRNAを41.16%までレスキューした。これは、200nM用量で、配列番号5162（スペーサーを有する）の性能が、スペーサーを有しないUNC13A AONカウンターパート（例えば、配列番号3652）の性能に類似することを示す。しかし、500nM用量で、配列番号5162のスペーサーの添加は、スペーサーを有しないUNC13A AONカウンターパート（例えば、配列番号3652）と比較して、性能を改善する。

20

30

【0608】

表7にさらに示されているように、500nM用量の配列番号5161（2つのスペーサーを有するCCCAACCCSTCTAACTSCCCCAAA）は、全長のUNC13A mRNAを43.10%までレスキューした。比較すると、500nM用量の配列番号3650（スペーサーを有しないCCCAACCCATCTAACTACCCCAAA）は、全長のUNC13A mRNAを23.37%までレスキューした。これは、500nM用量で、スペーサーの添加が、スペーサーを有しないUNC13A AONカウンターパート（例えば、配列番号3650）と比較して、配列番号5161を有するAONの性能を改善することを示す。

40

【0609】

表7にさらに示されているように、200nM用量の配列番号5164（2つのスペーサーを有するAAGTGTCSTGGAGAGSGCAAGGG）は、全長のUNC13A mRNAを35.39%までレスキューした。500nM用量の配列番号5164（2つのスペーサーを有するAAGTGTCSTGGAGAGSGCAAGGG）は、全長のUNC13A mRNAを6.60%までレスキューした。比較すると、200nM用量の配列番号3774（スペーサーを有しないAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG）は、全長のUNC13A mRNAを19.04%までレスキューした。500nM用量の配列番号3774（スペーサーを有しないAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG）は、全長のUNC13A mRNAを-34.58%までレスキュー

50

した。これは、200 nMおよび500 nMの用量で、スペーサーの添加が、スペーサーを有しないUNC13A AONカウンターパート（例えば、配列番号3774）と比較して、配列番号5164を有するAONの性能を改善することを示す。

【0610】

表7にさらに示されているように、200 nM用量の配列番号5142（2つのスペーサーを有するGAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG）は、全長のUNC13A mRNAを67.77%までレスキューした。500 nM用量の配列番号5142（2つのスペーサーを有するGAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAGGG）は、全長のUNC13A mRNAを84.79%までレスキューした。比較すると、200 nM用量の配列番号1248（スペーサーを有しないGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG）は、全長のUNC13A mRNAを22.48%までレスキューした。500 nM用量の配列番号1248（スペーサーを有しないGAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG）は、全長のUNC13A mRNAを24.84%までレスキューした。これは、200 nMおよび500 nMの用量で、スペーサーの添加が、スペーサーを有しないUNC13A AONカウンターパート（例えば、配列番号1248）と比較して、配列番号5142を有するAONの性能を改善することを示す。

10

【0611】

まとめると、これらの結果は、2つのスペーサーを含む異なるUNC13A AONが、UNC13A-FL mRNAを、スペーサーを含まないカウンターパートと同等であるかまたはそれを超えて改善されたレベルまで増加させることができることを実証する。

20

【0612】

30

40

50

【表 1 0 - 1】

表 7:全長の UNC13A アッセイにおける UNC13A AON の性能(スペーサーを有しないか、または 1 つもしくは 2 つのスペーサーを有する UNC13A オリゴヌクレオチド)

配列番号	オリゴヌクレオチド配列*(ここで、S はスペーサーの存在を示す)(5'→3')	QPCR 効力		QPCR 効力	
		200 nM	200 nM	500 nM	500 nM
		正規化された CS	正規化された CS の SD	正規化された CS	正規化された CS の SD
42	GAAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	3.79367	0.480565	-63.053	0.19433
66	TGTGGATGGTGTGGCCAGAAAGAGG	60.6986	0.724229	-23.435	0.36397
77	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	154.828	1.127288	434.631	2.32539
101	ATGGCATGGCGGCGCAGTCTCAGAGG	37.1601	0.448286	12.6634	0.41631
108	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	-26.139	0.13718	22.9464	0.49028
112	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	-5.3242	0.383369	-37.199	0.17903
2639	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	-29.228	0.227001	-33.566	0.20089
5148	GGTAAAGSGAATGGCSTGGCGGG	-16.331	0.304608	-29.739	0.22392
2640	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	-13.385	0.322337	-40.436	0.15956
5147	AGGTAAASGGAATGGSATGGCGG	-13.664	0.320657	-24.027	0.2583
2638	GTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	-29.989	0.222419	-26.677	0.24235
5146	GTAAAGGSAATGGCAGGCGGGC	25.771	0.557959	-18.428	0.29199
115	TCCAGGTAAAGGGAATGGCATGGCG	-7.8349	0.268854	40.2877	0.61503
127	AGGGAGGAGTTTTCCAGGTAAAGGG	-32.255	0.392785	-25.109	0.4256
5134	AGGGAGSAGTTTTCCAGGSAAAGGG	6.97605	0.572906	-3.6889	0.52394
5139	AGGGAGGASTTTTTCCAGGSAAAGGG	-70.51	0.217148	-78.696	0.17957
162	AGAGGAGGTGACCCCTGAATCTGGAC	129.033	0.93262	110.34	1.0505

【表 10 - 2】

2689	GAGGAGGTGACCCCTGAATCTGGA	169.855	1.024819	164.814	1.30762
5151	GAGGAGGSGACCCCTGSAATCTGGA	-72.457	0.658323	138.629	1.28191
2690	AGAGGAGGTGACCCCTGAATCTGG	171.498	1.135638	3.26987	0.54512
5150	AGAGGAGSTGACCCCTSAATCTGG	7.49253	0.565048	-57.946	0.25617
2688	AGGAGGTGACCCCTGAATCTGGAC	44.7095	0.740715	125.001	1.1197
5149	AGGAGGTSACCCCTGASTCTGGAC	-44.26	0.320771	12.8179	0.59018
195	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	32.5688	0.559505	57.0338	0.7355
200	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	70.681	0.905428	67.6819	0.88671
203	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	91.2119	1.033573	59.7857	0.83742
244	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	46.7792	0.756244	-24.332	0.3124
248	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	-8.5	0.411217	73.8646	0.9253
254	ACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	66.8521	0.88153	45.3726	0.74746
260	ACACAAACGGGCCCAATCCTGAGTGG	-11.42	0.462541	75.8487	0.8839
2787	CACAAACGGGCCCAATCCTGAGTG	-11.128	0.463949	-41.939	0.31518
5154	CACAAACSGGCCCAATCCTGAGTG	50.7872	0.762897	-14.314	0.44857
2788	ACACAAACGGGCCCAATCCTGAGT	-27.43	0.385239	41.8694	0.71984
5153	ACACAAASGGGCCCAASCTGAGT	-14.732	0.44655	55.6902	0.78657
2786	ACAAACGGGCCCAATCCTGAGTGG	-49.751	0.277462	-20.306	0.41964
5152	ACAAACSGGCCCAATCSTGAGTGG	105.349	1.026341	47.8744	0.74883
263	CAGACACAAACGGGCCCAATCCTGAG	-40.7843	0.3272	-5.4793	0.5486
269	CATACCCAGACACAAACGGGCCCAAT	-21.2475	0.3317	14.4015	0.5542
273	GAGACATACCCAGACACAAACGGGCC	47.2141	0.7590	116.3656	1.1906

【0614】

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 3】

283	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	4.7146	0.5625	-66.6389	0.2349
5135	GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC	33.7840	0.6960	-6.4957	0.5111
5140	GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC	3.7461	0.5581	35.3538	0.7032
301	TCCTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	17.5514	0.5395	30.5680	0.5952
303	GTTCCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	41.1141	0.5932	-27.3254	0.2666
2830	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	-31.8396	0.2450	-7.7732	0.3599
5157	TTCTTTCSAGGAAACSCAGGCAG	-72.0800	0.0530	-37.1813	0.2196
2831	GTTCCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	-14.5643	0.3275	44.7209	0.6104
5156	GTTCCTTTSCAGGAAASCCAGGCA	-38.7597	0.2120	-22.4863	0.2897
2829	TCCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	2.0002	0.4065	-15.1244	0.3248
5155	TCCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC	-59.9899	0.1107	-64.5153	0.0891
454	CACGAACTCTACCCACCAACTCATCC	-39.5824	0.2948	-56.2924	0.2233
460	TCTAGCCACGAATCTACCCACCAAC	75.4170	0.7873	-12.0685	0.4126
927	GTCTGTCCACCAAGCCACTCAACAACC	121.2337	0.9834	-62.7895	0.1955
930	TTCTGTCTGTCCACCAAGCCACTCACA	-18.2285	0.3863	-45.7096	0.2686
937	TCCATTTTTCGTCTGTCCACCAAGCC	-63.8195	0.2479	-54.2647	0.2917
1019	GATCCGCAACTTAATCCACCTACCC	88.0305	0.9091	44.9905	0.5436
3546	ATCCGCAACTTAATCCACCTTACC	30.7027	0.4223	45.1113	0.5446
5160	ATCCGCAACTTAATCSACCTACC	38.8278	0.4913	50.8796	0.5936
3547	GATCCGCAACTTAATCCACCTAC	43.8789	0.5342	66.9823	0.7303
5159	GATCCGCSACTTAATSCACCTAC	55.8768	0.6360	66.6162	0.7272
3545	TCCGCAACTTAATCCACCTACCC	64.3790	0.7082	67.3066	0.7331

【 0 6 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

5158	TCCGCAASTTAATCCSCCTACCC	53.4236	0.6152	51.3988	0.5980
1124	CACCCACCCATCTAACTACCCCAAA	64.1844	0.6729	44.6783	0.4941
3651	ACCCACCCATCTAACTACCCCAA	41.2908	0.4631	64.1844	0.6729
5163	ACCCACCCATCTAACTACCCCAA	46.9810	0.4070	58.8250	0.6238
3652	CACCCACCCATCTAACTACCCCA	47.6810	0.5217	41.0564	0.4609
5162	CACCCACSCATCTAACTACCCCA	47.9432	0.5241	83.1895	0.8471
3650	CCACCCATCTAACTACCCCAAA	72.0651	0.5775	23.3677	0.2988
5161	CCACCCSTCTAACTSCCCCAAA	41.8445	0.4682	43.0965	0.4796
1248	GAAAGTGTATGGAGAGTGCAAGG	22.4754	0.5041	24.8358	0.5167
3775	AAAGTGTATGGAGAGTGCAAGG	82.5919	0.8245	7.0300	0.4218
5166	AAAGTGTATGGAGAGTGCAAGG	61.0070	0.7095	-4.8799	0.3583
3776	GAAAGTGTATGGAGAGTGCAAG	55.7844	0.6816	-19.7864	0.2789
5165	GAAAGTGTATGGAGAGTGCAAG	40.0402	0.5977	3.6974	0.4040
3774	AAGTGTATGGAGAGTGCAAGG	19.0435	0.4858	-34.5807	0.2001
5164	AAGTGTATGGAGAGTGCAAGG	35.3880	0.5729	6.6020	0.4195
5137	GAAAGTGTATGGAGAGTGCAAGG	-10.6183	0.3278	50.6900	0.6545
5142	GAAAGTGTATGGAGAGTGCAAGG	67.7691	0.7455	84.7852	0.8362
1260	CACCATGGGAGAGAGTGTCATGG	17.7544	0.4529	64.3335	0.7880

* 特に断らない限り、示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)糖部分を有する修飾ヌクレオチドであり、各「C」は5-メチルシトシン(5-MeC)で置き換えられており、すべてのヌクレオチド間連結はホスホロチオエーサーである。Sで示されるヌクレオチドはヌクレオチドではない。Sは、本明細書に開示される式(IIa')のスペーサーを表す。

【0616】

[実施例3]

UNC13A アンチセンスオリゴヌクレオチドの評価方法

UNC13A アンチセンスオリゴヌクレオチドは、iPSC由来のヒト運動ニューロン(hMN)で評価した。細胞を、40,000個の細胞/ウェルの密度で96ウェルプレートに播種した。TDP43に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド(AON)をEndopporter (Gene Tools, Philomath, OR, USA)によりトランスフェクトし、全長のUNC13A転写物の発現を低下させ、UNC13Aクリプティックエクソンの発現を増加させた。ビヒクル対照は、運動ニューロンをEndopo

10

20

30

40

50

r t e r 単独で処理したものであった。陽性対照は、T D P 4 3 A O N 単独（「A O N T D P 4 3」または「T D P 4 3 A O N」）で処置した細胞を含んだ。

【0617】

T D P 4 3 A O N はギャップマーオリゴヌクレオチドであり、以下の配列および化学的性質を有する：5' A* A* G* G* C* T* T* C* A* T* A* T* T* G* T* A* C* T* T* T 3'（配列番号5167）

ここで、* = ホスホロチオエート、下線 = D N A、その他 = 2' - M O E R N A；各「C」は5-MeCである。

【0618】

U N C 1 3 A A O N が U N C 1 3 A クリプティックエクソンのレベルを低下させる能力を評価するために、U N C 1 3 A に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを、細胞に添加する前に培地中の E n d o p o r t e r において T D P 4 3 A O N と共インキュベートした。72時間後、アンチセンスオリゴヌクレオチドと E n d o p o r t e r を洗い流し、新鮮な培地単独に置き換えた。さらに6日後、R T - q P C R のために96ウェルプレートからRNAを回収した。RNAを単離し、c D N A を作製し、U N C 1 3 A クリプティックエクソンおよび参照 G A P D H 定量用の T a q m a n プローブを用いて多重 R T - q P C R アッセイを行った。

【0619】

転写物レベル（例えば、U N C 1 3 A クリプティックエクソンおよび T D P 4 3 転写物）は、T a q m a n を使用する R T - q P C R によって検出した。具体的には、T h e r m o f i s h e r（登録商標）T a q M a n G e n e E x p r e s s i o n A s s a y H s 0 3 9 2 9 0 9 7 _ g 1 を使用して、G A P D H を検出するための R T - q P C R を行った。U N C 1 3 a クリプティックエクソンはカスタム配列を使用して検出した。

U N C 1 3 a クリプティックエクソン：

フォワードプライマー：A T T G T T C T G C A C G T C G G T（配列番号5203）

リバースプライマー：G T C T G G G T A T G T C T C T T C C A G（配列番号5204）

プローブ配列：A G T T C T T T C C A G G A A A C C C A G G C A（配列番号5203）

【0620】

R T - q P C R は A p p l i e d B i o s y s t e m s（登録商標）7500リアルタイムPCRシステムで行った。逆転写の1サイクルは50℃の温度で5分間行った。RT不活性化／初期変性の1サイクルは95℃の温度で20秒間行った。増幅の45サイクルは、95℃の温度で1秒間、続いて60℃の温度で20秒間行った。

【0621】

U N C 1 3 A クリプティック（C t）はG A P D H（デルタC t）に対して正規化した。定量的変化（例えば、U N C 1 3 A クリプティックの減少%）を可視化するために、正規化したU N C 1 3 A クリプティックシグナルをビヒクル（E n d o p o r t e r 単独で処置、デルタデルタC t）に対してさらに正規化した。転写物レベルの相対量（R Q）は、式 $RQ = 2^{-\text{デルタデルタ}Ct}$ を使用して計算し、正常で健康なレベル（1.0）に対する処置条件の比較を記述するために使用する。U N C 1 3 A クリプティックのR Q値は、以下の式を使用して正規化した：

$$\left(\left(RQ_{AON} - RQ_{endo} \right) / \left(RQ_{TDP43} - RQ_{endo} \right) \right) * 100$$

【0622】

表8は、ヒト運動ニューロンにおける、スパーサーを有するU N C 1 3 A A O N の R T - q P C R 結果、およびスパーサーを有しないU N C 1 3 A A O N の性能を示す。

【0623】

表8に示されているように、U N C 1 3 A A O N（例えば、スパーサーを有しないかまたは1つもしくは2つのスパーサーを有するU N C 1 3 A オリゴヌクレオチド）を、ク

10

20

30

40

50

リプティックエクソンを有するUNC13A転写物を低減する能力について試験した。一部の場合には、スパーサーを有するUNC13A AONは、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを低下させた。一部の場合には、スパーサーを有しないUNC13A AONは、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを低下させた。特定のAON配列は、対応する配列番号に従って標識されている。

【0624】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号273（スパーサーを有しないGAGACATACCCAGACACAAACGGCC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを4.4%まで低下させた。50nM用量の配列番号273（スパーサーを有しないGAGACATACCCAGACACAAACGGCC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを20.3%まで低下させた。

10

【0625】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号2831（スパーサーを有しないGTTCTTTCCAGGAACCCAGGCA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを5.1%まで低下させた。50nM用量の配列番号2831（スパーサーを有しないGTTCTTTCCAGGAACCCAGGCA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを26.0%まで低下させた。

【0626】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5156（2つのスパーサーを有するGTTCTTTSCAGGAASCCAGGCA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを6.6%まで低下させた。50nM用量の配列番号5156（2つのスパーサーを有するGTTCTTTSCAGGAASCCAGGCA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを41.2%まで低下させた。

20

【0627】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5140（2つのスパーサーを有するGCAGCTGGGAGAGACATASCCAGAC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを8.3%まで低下させた。50nM用量の配列番号5140（2つのスパーサーを有するGCAGCTGGGAGAGACATASCCAGAC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを31.0%まで低下させた。

【0628】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号303（スパーサーを有しないGTTCTTTCCAGGAACCCAGGCAGC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを8.8%まで低下させた。50nM用量の配列番号303（スパーサーを有しないGTTCTTTCCAGGAACCCAGGCAGC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを35.4%まで低下させた。

30

【0629】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5135（2つのスパーサーを有するGCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを11.8%まで低下させた。50nM用量の配列番号5135（2つのスパーサーを有するGCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを30.6%まで低下させた。

40

【0630】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号283（スパーサーを有しないGCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを13.8%まで低下させた。50nM用量の配列番号283（スパーサーを有しないGCAGCTGGAAGAGACATACCCAGAC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを66.0%まで低下させた。

【0631】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号2830（スパーサーを有しないTTCCTTTCCAGGAACCCAGGCAG）は、UNC13Aクリプティック

50

エクソンレベルを15.2%まで低下させた。50nM用量の配列番号2830（スパーサーを有しないTTCTTTCCAGGAACCCAGGCAG）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを34.4%まで低下させた。

【0632】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号3585（スパーサーを有しないACATCCATCCATCCATCCATTCA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを15.8%まで低下させた。50nM用量の配列番号3585（スパーサーを有しないACATCCATCCATCCATCCATCCATTCA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを45.4%まで低下させた。

【0633】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5155（2つのスパーサーを有するTCTTTTCCSGGAACCCSAGGCAGC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを18.2%まで低下させた。50nM用量の配列番号5155（2つのスパーサーを有するTCTTTTCCSGGAACCCSAGGCAGC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを41.9%まで低下させた。

【0634】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5157（2つのスパーサーを有するTTCTTTTCSAGGAACSCAGGCAG）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを20.1%まで低下させた。50nM用量の配列番号5157（2つのスパーサーを有するTTCTTTTCSAGGAACSCAGGCAG）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを42.8%まで低下させた。

【0635】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号1059（スパーサーを有しないACACATCCATCCATCCATCCATTCA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを23.1%まで低下させた。50nM用量の配列番号1059（スパーサーを有しないACACATCCATCCATCCATCCATTCA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを50.2%まで低下させた。

【0636】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号2829（スパーサーを有しないTCTTTTCCAGGAACCCAGGCAGC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを25%まで低下させた。50nM用量の配列番号2829（スパーサーを有しないTCTTTTCCAGGAACCCAGGCAGC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを40.6%まで低下させた。

【0637】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号269（スパーサーを有しないCATACCCAGACACAACCGGCCCAAT）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを27.2%まで低下させた。50nM用量の配列番号269（スパーサーを有しないCATACCCAGACACAACCGGCCCAAT）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを43.4%まで低下させた。

【0638】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号1142（スパーサーを有しないCTCTTTTATCCATCCACACACCCAC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを34.4%まで低下させた。50nM用量の配列番号1142（スパーサーを有しないCTCTTTTATCCATCCACACACCCAC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを64.3%まで低下させた。

【0639】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号3670（スパーサーを有しないCTCTTTTATCCATCCACACACCC）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを40.5%まで低下させた。50nM用量の配列番号3670（スパーサーを有しないCTCTTTTATCCATCCACACACCC）は、UNC13Aク

10

20

30

40

50

リプティックエクソンレベルを 82.2%まで低下させた。

【0640】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号301（スパーサーを有しないTCTTTCCAGGAACCCAGGCAGCTG）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを41.6%まで低下させた。50nM用量の配列番号301（スパーサーを有しないTCTTTCCAGGAACCCAGGCAGCTG）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを54.2%まで低下させた。

【0641】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5165（2つのスパーサーを有するGAAAGTGSCATGGAGSGTGCAAG）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを42.0%まで低下させた。50nM用量の配列番号5165（2つのスパーサーを有するGAAAGTGSCATGGAGSGTGCAAG）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを54.0%まで低下させた。

【0642】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5198（2つのスパーサーを有するATCTACSCTTTTATCCATSCACACA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを44.5%まで低下させた。50nM用量の配列番号5198（2つのスパーサーを有するATCTACSCTTTTATCCATSCACACA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを45.5%まで低下させた。

【0643】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号1147（スパーサーを有しないATCTACTCTTTTTATCCATCCACACA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを46.4%まで低下させた。50nM用量の配列番号1147（スパーサーを有しないATCTACTCTTTTTATCCATCCACACA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを69.7%まで低下させた。

【0644】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号3587（スパーサーを有しないACACATCCATCCATCCATCCATT）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを47.8%まで低下させた。

【0645】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5202（2つのスパーサーを有するCTACTCTSTTTATCCASCCACACA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを48.1%まで低下させた。50nM用量の配列番号5202（2つのスパーサーを有するCTACTCTSTTTATCCASCCACACA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを76.5%まで低下させた。

【0646】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5199（2つのスパーサーを有するATCTACTCSTTTATCCATSCACACA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを48.2%まで低下させた。50nM用量の配列番号5199（2つのスパーサーを有するATCTACTCSTTTATCCATSCACACA）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを62.8%まで低下させた。

【0647】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号5192（2つのスパーサーを有するCTTTTCAGSAATTCAASCACACAT）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを49.6%まで低下させた。50nM用量の配列番号5192（2つのスパーサーを有するCTTTTCAGSAATTCAASCACACAT）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを70.9%まで低下させた。

【0648】

表8に示されているように、200nM用量の配列番号3774（スパーサーを有しないAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG）は、UNC13Aクリプティック

10

20

30

40

50

エクソンレベルを49.8%まで低下させた。50 nM用量の配列番号3774（スパーサーを有しないAAGTGTCATGGAGAGTGC AAGGG）は、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを67.0%まで低下させた。

【0649】

【表11-1】

表 8. ヒト由来の iPSC 運動神経細胞において評価した例示的な UNC13A AON の性能

配列番号	オリゴヌクレオチド配列* (ここで、Sはスパーサーの存在を示す)(5'→3')	QPCR の効力		QPCR の効力	
		200 nM	200 nM	50 nM	50 nM
		正規化された UNC13A クリプティックエクソン	正規化された UNC13A クリプティックエクソンの SD	正規化された UNC13A クリプティックエクソン	正規化された UNC13A クリプティックエクソンの SD
273	GAGACATACCCAGACACAAACGGCC	4.38	4.41	20.3	14.4
2831	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCA	5.11	4.14	26	15.2
5156	GTTCTTTSCAGGAAASCCAGGCA	6.62	6.06	41.2	15.2
5140	GCAGCTGGSAGAGACATASCCAGAC	8.3	7.86	31	26.4
303	GTTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	8.84	7.85	35.4	22.4
5135	GCAGCTSGAAGAGACATASCCAGAC	11.8	10.7	30.6	13
283	GCAGCTGGAAGAGACATATCCCAGAC	13.8	7.11	66	45.9
2830	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAG	15.2	7.39	34.4	25.1
3585	ACATCCATCCATCCATCCATTCA	15.8	8.84	45.4	14
5155	TCTTTCCSGGAAACCSAGGCAGC	18.2	9.18	41.9	24.2
5157	TTCTTTCSAGGAAACSCAGGCAG	20.1	9.33	42.8	27.7
1059	ACACATCCATCCATCCATCCATTCA	23.1	15.7	50.2	21.5
2829	TCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGC	25	11.7	40.6	22.9
269	CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT	27.2	20.6	43.4	28
1142	CTCTTTTATCCATCCACACACCCAC	34.4	20.1	64.3	34.7

10

20

30

40

【0650】

50

【表 1 1 - 2】

3670	CTCTTTTATCCATCCACACACCC	40.5	15.2	82.2	45.5
301	TCTTTCCAGGAACCCAGGCAGCTG	41.6	30.5	54.2	20.8
5165	GAAAGTGSATGGAGSGTGCAAG	42	38.1	54	32.5
5198	ATCTACSCTTTTATCCATSCACACA	44.5	22.4	45.5	34.4
1147	ATCTACTCTTTTATCCATCCACACA	46.4	29.9	69.7	47.6
3587	ACACATCCAATCCATCCATCCATT	47.8	24.9	122	41.9
5202	CTACTCTSTTATCCASCCACACA	48.1	35.4	76.5	37.9
5199	ATCTACTCSTTTATCCATSCACACA	48.2	21.5	62.8	44.3
5192	CTTTCAGSAATTCAASCACACAT	49.6	39.2	70.9	46.3
3774	AAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	49.8	39.3	67	59.7
3586	CACATCCATCCATCCATCCATT	51.6	14.2	80.3	41.4
248	CAATCCTGAGTGGTTAGGGCTGGAA	54.2	18.8	59.6	16.2
263	CAGACACAAACGGCCCCAATCCTGAG	54.4	19.2	73.2	43.7
3668	CTTTTATCCATCCACACACCCAC	55.4	30.5	59	34.2
3669	TCTTTTATCCATCCACACACCCA	55.7	29.2	61.1	45.6
5196	CTCTTTTSTCCATCCSCACACCC	55.9	29.8	83.8	50.9
2562	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGG	56.6	41	73.6	47.2
5141	TCCACCAGSCACTCACAASCATCCA	58	17.7	86.1	36.5
1124	CACCCACCCCATCTAACTACCCCAA	58.2	42.7	91	34.4
2561	GGCAGGCAGGAATGGTGAGTGA	59.1	43.9	57.9	41.1

【 0 6 5 1 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

5195	TCCTTTTASCCCATCCASACACCCA	63.1	23.5	54.3	40.7
3652	CACCCACCCCATCTAACTACCCCA	63.1	44.6	74.3	51.2
5166	AAAGTGTSATGGAGASTGCAAGG	63.7	39.2	55.5	53
5177	TGCAATASTTCAACSCACATCC	64.1	25.7	75.7	42.9
5138	GGGCAGGCSGGAATGGTSGTGGA	64.2	32	73	39
34	GGGCAGGCAGGAATGGTGAGTGGAA	64.6	42.2	91.2	48.4
5145	GGCAGGCSGGAATGGSGAGTGGA	64.6	49.5	92.8	65
5193	CTCTTTTATCCATCCACASACCCAC	65.1	34.1	53	32.2
3775	AAAGTGTTCATGGAGAGTGCAAGG	65.3	45.4	71.2	64.2
5186	CAGTAATSCAACCACSCATCCAT	65.5	23.7	92.7	24.1
5194	CTCTTTTASCCCATCCACASACCCAC	65.6	37.8	67.8	29.5
3673	CTACTCTTTTATCCATCCACACA	67.1	32	50.5	34
1078	ACCTTTCAGTAATTCAACCACACAT	67.5	52.3	87.4	58
3776	GAAAGTGTTCATGGAGAGTGCAAG	68.3	52.7	52.7	38.7
5197	CTTTTATSCATCCACSCACCCAC	68.7	58.9	59.2	33.2
5189	ACCTTTCASTAATTCAACSACACAT	69.2	35.5	115	79.8
5153	ACACAAAASGGCCCCAASCTGAGT	69.3	54.9	114	67.4
5162	CACCCACSCATCTAASTACCCCA	71.4	65.7	111	77.3
5185	AGTAATTSAACCACASATCCATC	72	16	58	21.7
5164	AAGTGTCTGGAGAGSGCAAGGG	72.1	51.9	70.7	59.6

【 0 6 5 2 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

2788	ACACAAACGGCCCCAATCCTGAGT	72.4	18.3	99.8	34.6
3386	TGCAATAGTTC AACACACATCC	74	35.8	124	53.6
3604	CTTTCAGTAAATTC AACACACAT	74.1	39.5	65.7	57.3
260	ACACAAACGGCCCCAATCCTGAGTGG	74.3	16.6	109	53.2
244	CCTGAGTGGTTAGGGCTGGAATAGA	75.2	42.7	92.4	35.7
3605	CCTTTCAGTAAATTC AACCCACACA	76.2	42.9	145	138
2787	CACAAACGGCCCCAATCCTGAGTG	76.8	37.3	91.2	46.8
3651	ACCCACCCATCTAACTACCCCAA	77.1	52.6	87.2	59.1
5200	TCTACTCSTTTATCCSTCCACAC	78.2	43.6	88.6	71.7
5154	CACAAACSGCCCCAATCSTGAGTG	78.2	45.6	86.8	45.4
5152	ACAAACSGSCCCAAATCSTGAGTGG	78.3	38.8	66.1	35
5136	TCCACCSGCCACTCACAAASCATCCA	78.7	73.6	120	50.9
3650	CCCAACCCATCTAACTACCCCAA	78.9	50.3	71.8	60.4
5144	GGGCAGGSAGGAATGSTGAGTGG	82.7	67.3	142	100
5173	CTTGCASTAGTTCAACCCASACATCC	86	34.4	140	132
5201	ATCTACTSITTTATCSATCCACA	86.3	55.6	117	68.8
254	ACGGCCCAATCCTGAGTGGTTAGGG	86.9	44.1	108	78
3547	GATCCGCAACTTAATCCACCTAC	88.3	76.5	115	86.5
5137	GAAAGTSTCATGGAGAGTSCAAGGG	89.6	50.5	107	42.8
3675	ATCTACTCTTTTATCCATCCACA	91.1	60.9	89.8	70.4

【 0 6 5 3 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 5】

2786	ACAAACGGCCCAATCCTGAGTGG	92.9	43.5	78.5	47.3
2560	GCAGGCAGGAATGGTGAGTGGA	94	74.1	118	82.7
5191	ACCTTTCSGTAATTCSACCACAC	95.2	44.9	60.6	52.1
112	AGGTAAAGGGAATGGCATGGCGGGC	96	49.3	115	57
3545	TCCGCAACTTAATCCACCTACCC	96	82.6	111	77.3
1248	GAAAGTGTCATGGAGAGTGCAAGGG	96.3	58.9	118	77.8
5176	CTTGCAASAGTTCAASCACACAT	98.9	42.4	90.8	40.8
3388	CTTGCAATAGTTCAACCACACAT	99.5	39	95.7	46.1
5161	CCCACCCSTCTAACTSCCCCAA	99.7	71.7	112	82.8
5184	CAGTAATTSAACCACACASCCATCC	101	95.2	128	130
3387	TTGCAATAGTTCAACCACACATC	102	54.4	138	55.5
3606	ACCTTTCAGTAATTCAACCACAC	105	105	120	108
5187	GTAATTCSACCACACSTCCATCC	106	60.1	116	48.6
200	GTAGTGAGAGTCAACCTGGAGGCCA	107	21.8	92.6	27.2
3674	TCTACTCTTTTATCCATCCACAC	107	71.4	83.2	56.9
1260	CACCATGGGAGAGAAAGTGTCATGG	108	103	67.4	60.1
127	AGGGAGGAGTTTCCAGGTAAAGGG	109	50.5	95.7	21.4
5143	GCAGGCASGAATGGTSAGTGGAA	109	74.8	150	98.2
5163	ACCCACCSATCTAACSACCCCAA	112	74.4	81.6	45.8
5178	ACACATSCATCCATCCATSCATTCA	114	36.7	135	39.5

【 0 6 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

5175	TTGCAATSGTTCAACSACACATC	115	54.7	98.6	51.2
5134	AGGAGSAGTTTTCAGGSAAAGGG	116	30	110	29.8
5182	ACATCCASCCATCCASCCATTCA	116	50.6	111	38
5188	ACCTTISAGTAATTCAACSACACAT	116	81.4	101	74.7
5142	GAAAGTGTSATGGAGAGTSCAAAGGG	117	40.6	115	66.2
5139	AGGAGGASTTTTTCCAGGSAAAGGG	118	30.4	111	22.7
195	GAGAGTCAACCTGGAGGCCAAGGTG	118	43.8	96.1	17.9
3379	GTTCAACCAACACATCCTTCCATT	119	70.8	186	142
860	CTTGCAATAGTTCAACCCACACATCC	120	57.3	140	70.5
927	GTCTGTCCACCAGCCACTCACAAACC	120	104	154	122
3380	AGTTCAACCACACATCCTTCCAT	121	55	161	77.7
5169	AGTTCAACSACACATCCTSCCATTC	122	71.7	129	96.7
5181	ACACATCSATCCATCSATCCATT	123	40.6	108	40.9
3378	TTCAACCACACATCCTTCCATT	124	9.97	143	48.5
5151	GAGGAGSGACCCCTGSATCTGGA	124	33.6	117	67.2
2639	GGTAAAGGGAATGGCATGGCGGG	125	50.2	110	68.5
5171	AGTTCAASCACACATSCCTTCCAT	125	81.5	142	155
5180	CACATCCSTCCATCCSTCCATT	128	67	89.1	32
5147	AGGTAAASGGAATGGSATGGCGG	128	77.5	149	85.4
5133	GGGCAGSCAGGAATGGTSGTGGA	129	72.2	105	58.4

【 0 6 5 5 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 7】

5159	GATCCGCSACTTAATSCACCTAC	136	111	152	102
3598	GTAAATTCAACCACACATCCATCC	137	54	107	52.1
5150	AGAGGAGSTGACCCCTSAATCTGG	139	55.6	118	48.1
5170	GTTCACCSACACATCSTTCCATT	145	80.5	138	84.8
3600	CAGTAATTCAACCACACATCCAT	146	47.3	119	22.7
5160	ATCCGCASCTTAATCSACCTACC	147	63.2	132	76.5
2640	AGGTAAGGGAATGGCATGGCGG	147	82.1	148	92.8
5158	TCCGCAASTTAATCCSCCTACCC	148	97	180	93.3
5149	AGGAGGTSACCCCTGASTCTGGAC	149	47.3	101	58.2
5168	AGTTCASCCACACATCCTSCCATTC	149	79	132	60.8
5183	CAGTAASTCAACCACACASCCATCC	149	84.3	116	53.3
852	AGTTCAACCACACATCCTTCCATT	151	106	137	114
5148	GGTAAAGSGAATGGCSTGGCGGG	151	111	106	63.6
1072	CAGTAATTCAACCACACATCCATCC	155	85.5	133	58.7
5172	TTCAACCSCACATCCSTCCATT	156	159	139	80.1
5174	CTTGCAATSGTTCAACCASACATCC	157	99.7	123	77
42	GAAAGAGCTGGGCAGGCAGGAATGGT	158	99.8	160	79.5
1019	GATCCGCAACTTAATCCACCTACCC	161	73	154	72
5179	ACACATCCSTCCATCCATSCATTCA	163	45.7	163	44.5
203	TGAGTAGTGAGAGTCAACCTGGAGG	164	54.7	108	59.6

【 0 6 5 6 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 8】

101	ATGGCATGGCGGGCAGTCTCAGAGG	168	99.2	166	76.5
3599	AGTAATTCAACCAACACATCCATC	173	58.2	107	51.4
922	TCCACCAAGCCACTCAACAACCATCCA	173	134	84.3	45.9
2688	AGGAGGTGACCCCTGAATCTGGAC	176	46.2	85.1	44.1
454	CACGAATCTACCCACCAACTCATCC	178	116	140	49.4
2689	GAGGAGGTGACCCCTGAATCTGGA	182	60.1	108	36.8
5190	CCTTTCASTAATTACSCCACACA	182	192	114	61.7
66	TGTGGATGTTGTGGCCAGAAAAGAGG	185	70.1	156	70.7
3546	ATCCGCAACTTAATCCACCTACC	186	58.2	149	63.5
5146	GTAAGGS AATGGC ASGGCGGC	193	116	161	79.1
930	TTCGTCTGTCCACCAGCCACTCACA	193	125	119	81.2
937	TCCATTTTTCGTCTGTCCACCAGCC	196	122	113	51.4
2690	AGAGGAGGTGACCCCTGAATCTGG	197	67.6	108	41.2
162	AGAGGAGGTGACCCCTGAATCTGGAC	197	92.2	119	37.6
77	GGCCAGGAGAGTGTGGATGGTGTGG	200	74.8	162	83.3
2638	GTAAGGGAATGGCATGGCGGGC	205	79.8	80	52
115	TCCAGGTAAGGGAATGGCATGGCG	215	102	149	127
108	AAAGGGAATGGCATGGCGGGCAGTC	226	99.9	178	113
277	GGAAAGAGACATACCCAGACACAAAC	0.02	0.00	11.43	6.56
282	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGACA	0.03	0.02	16.20	7.83

【 0 6 5 7 】

10

20

30

40

【表 1 1 - 9】

276	GAA	GAG	ACAT	ATACC	CAG	ACAC	AAACG	0.94	1.59	0.61	1.01
306	AGAG	TTCT	TTTCC	AGGA	AAACCC	AGGC		1.47	2.28	19.61	9.44
307	AAGAG	TTCT	TTTCC	CAGG	AAACCC	CAGG		3.01	2.16	21.95	5.43
305	GAG	TTCT	TTTCC	AGGA	AAACCC	AGGCA		3.49	2.07	29.80	2.76
304	AG	TTCT	TTTCC	AGGA	AAACCC	AGGCAG		3.62	3.79	38.61	18.71
285	AGGC	AGCT	GGAA	GAG	ACAT	ATACCC	CAG	4.63	5.37	32.99	2.70
274	AGAG	ACAT	ATACCC	AGAC	ACAA	ACGGC		5.98	6.18	12.51	6.77
279	CTG	GAAG	AGAC	ATACCC	AGAC	ACAA		6.26	10.82	58.24	12.87
275	AAG	AGAC	ATACCC	CAG	ACAC	AAACGG		9.32	5.24	16.02	3.73
272	AGAC	ATACCC	AGAC	ACAA	ACGGCCC			12.07	2.14	29.94	15.81
284	GGC	AGCT	GGAA	GAG	ACAT	ATACCC	CAGA	12.92	4.64	50.87	17.93
286	CAG	CAGCT	GGAA	GAG	ACAT	ATACCCA		14.04	2.17	32.22	17.05
280	GCT	GAA	AGAG	ACAT	ATACCC	AGACACA		15.74	19.34	36.35	14.55
281	AGCT	GAA	AGAG	ACAT	ATACCC	AGACAC		18.82	10.27	20.31	17.71
283	GC	AGCT	GAA	AGAG	ACAT	ATACCC	CAGAC	18.87	22.30	55.59	34.27
271	GAC	ATACCC	AGAC	ACAA	ACGGCCC			19.96	11.08	28.25	4.42
273	GAG	ACAT	ATACCC	AGAC	ACAA	ACGGCC		21.01	9.29	26.91	8.72
1057	ACAT	CCAT	CCAT	CCAT	CCAT	CCATC	ATC	21.36	5.97	63.61	8.59
1058	CAC	ATCC	ATCC	ATCC	ATCC	ATCCAT	TCAT	23.52	1.80	108.40	54.14
287	CCAG	GCA	GCT	GGA	AGAG	ACAT	ATACCC	25.02	3.34	60.96	5.29

【 0 6 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 11 - 10】

1055	ATCCATCCATCCATCCATTCATCCA	25.59	10.98	86.98	36.11
1059	ACACATCCATCCATCCATTCATCCA	27.76	4.11	72.26	37.32
302	TTCTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCT	30.66	1.40	86.91	11.41
301	TCTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTG	31.13	5.45	52.43	7.09
1056	CATCCATCCATCCATTCATCCATCC	35.45	4.51	75.99	10.37
1060	CACACATCCATCCATCCATCCATTC	38.25	19.28	96.63	22.67
270	ACATACCCAGACACAAACGGCCCAA	38.57	4.68	44.89	1.89
1062	ACCACACATCCATCCATCCATCCAT	39.40	7.68	71.32	18.18
1061	CCACACATCCATCCATCCATCCAT	39.80	8.88	77.72	2.82
1063	AACCACACATCCATCCATCCATCCA	41.07	10.10	97.41	24.31
300	CTTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGG	42.16	22.26	77.70	9.85
299	TTTCCAGGAAACCCAGGCAGCTGGA	51.84	9.47	72.21	10.14
269	CATACCCAGACACAAACGGCCCAAT	60.89	6.26	84.01	23.09

* 特に断らない限り、示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)糖部分を有する修飾ヌクレオチドであり、各「C」は5-メチルシトシン(5-MeC)で置き換えられており、すべてのヌクレオチド間連結は、ホスホロチオエート連結である。Sで示されるスパーサーは、スクレオシドではない。Sは、本明細書に開示される式(lia')のスパーサーを表す。

【0659】

[実施例4]

UNC13A アンチセンスオリゴヌクレオチドの評価方法

UNC13A アンチセンスオリゴヌクレオチドは、iPSC由来のヒト運動ニューロン(hMN)で評価した。細胞を、40,000個の細胞/ウェルの密度で96ウェルプレートに播種した。TDP43に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド(AON)をEndopporter (Gene Tools、Philomath、OR、USA)によりトランスフェクトし、全長のUNC13A転写物の発現を低下させ、UNC13Aクリプティックエクソンの発現を増加させた。ビヒクル対照は、運動ニューロンをEndopo

10

20

30

40

50

rt er 単独で処理したものであった。陽性対照は、TDP43 AON 単独（「AON TDP43」または「TDP43 AON」）で処置した細胞を含んだ。

【0660】

TDP43 AON はギャップマーオリゴヌクレオチドであり、以下の配列および化学的性質を有する：5' A* A* G* G* C* T* T* C* A* T* A* T* T* G* T* A* C* T* T* T 3'（配列番号 5167）

ここで、* = ホスホロチオエート、下線 = DNA、その他 = 2' - MOE RNA；各「C」は 5-MeC である。

【0661】

UNC13A AON が UNC13A クリプティックエクソンのレベルを低下させる能力を評価するために、UNC13A に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを、細胞に添加する前に培地中の Endoporter において TDP43 AON と共インキュベートした。72 時間後、アンチセンスオリゴヌクレオチドと Endoporter を洗い流し、新鮮な培地単独に交換した。さらに 6 日後、RT-qPCR のために 96 ウェルプレートから RNA を回収した。RNA を単離し、cDNA を作製し、UNC13A クリプティックエクソンおよび参照 GAPDH 定量用の Taqman プローブを用いて多重 RT-qPCR アッセイを行った。

【0662】

転写物レベル（例えば、UNC13A クリプティックエクソンまたは TDP43 転写物）は、Taqman を使用する RT-qPCR によって検出した。具体的には、ThermoFisher（登録商標）TaqMan Gene Expression Assay Hs03929097__g1 を使用して、GAPDH を検出するための RT-qPCR を行った。UNC13a クリプティックエクソンはカスタム配列を使用して検出した。

UNC13a クリプティックエクソン：

フォワードプライマー：ATTGTTCTGCACTCGGT（配列番号 5203）

リバースプライマー：GTCTGGGTATGTCTCTTCCAG（配列番号 5204）

プローブ配列：AGTTCTTTTCCAGGAACCCAGGCA（配列番号 5203）

【0663】

UNC13A AON が正しくスプライシングされた（CS）UNC13A エクソンジャンクション 20 / 21 レベルを低下させる能力を評価するために、UNC13A に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを、細胞に添加する前に培地中の Endoporter において TDP43 AON と共インキュベートした。72 時間後、アンチセンスオリゴヌクレオチドと Endoporter を洗い流し、新鮮な培地単独に交換した。さらに 6 日後、RT-qPCR のために 96 ウェルプレートから RNA を回収した。RNA を単離し、cDNA を作製し、UNC13A CS エクソン 20 / 21 ジャンクションおよび参照 GAPDH 定量用の Taqman プローブを用いて多重 RT-qPCR アッセイを行った。

【0664】

転写物レベル（例えば、UNC13A エクソンジャンクション 20 / 21 または TDP43 転写物）は、Taqman を使用する RT-qPCR によって検出した。具体的には、ThermoFisher（登録商標）TaqMan Gene Expression Assay Hs03929097__g1 を使用して、GAPDH を検出するための RT-qPCR を行った。UNC13a エクソン 20 / 21 ジャンクションは、TaqMan Gene Expression Assay Hs01000584__m1 を使用して検出した。

【0665】

RT-qPCR は Applied Biosystems（登録商標）7500 リア

10

20

30

40

50

ルタイムPCRシステムで行った。逆転写の1サイクルは50℃の温度で5分間行った。RT不活性化／初期変性の1サイクルは95℃の温度で20秒間行った。増幅の45サイクルは、95℃の温度で1秒間、続いて60℃の温度で20秒間行った。

【0666】

UNC13Aクリプティック(Ct)はGAPDH(デルタCt)に対して正規化した。定量的変化(例えば、UNC13Aクリプティックの減少%)を可視化するために、正規化したUNC13Aクリプティックシグナルをビヒクル(Endoporter単独で処理、デルタデルタCt)に対してさらに正規化した。

【0667】

転写物レベルの相対量(RQ)は、式 $RQ = 2^{-\text{デルタデルタCt}}$ を使用して計算し、正常で健康なレベル(1.0)に対する処置条件の比較を記述するために使用する。UNC13AクリプティックのRQ値は、以下の式を使用して正規化した：

$$((RQAON - RQendo) / (RQTDP43 - RQendo)) * 100$$

【0668】

表9は、ヒト運動ニューロンにおける、スパーサーを有するUNC13A AONのRT-qPCR結果、およびスパーサーを有しないUNC13A AONの性能を示す。

【0669】

表9に示されているように、UNC13A AON(例えば、スパーサーを有しないかまたは1つもしくは2つのスパーサーを有するUNC13Aオリゴヌクレオチド)を、クリプティックエクソンを有するUNC13A転写物を低減する能力について試験した。一部の場合には、スパーサーを有するUNC13A AONは、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを低下させた。一部の場合には、スパーサーを有しないUNC13A AONは、UNC13Aクリプティックエクソンレベルを低下させた。特定のAON配列は、対応する配列番号に従って標識されている。

【0670】

正しくスプライシングされたUNC13A(Ct)もGAPDH(デルタCt)に対して正規化した。定量的変化(例えば、正しくスプライシングされたUNC13Aの増加%)を可視化するために、正規化した正しくスプライシングされたUNC13Aシグナルをビヒクル(Endoporter単独で処置、デルタデルタCt)に対してさらに正規化した。

【0671】

転写物レベルの相対量(RQ)は、式 $RQ = 2^{-(\text{デルタデルタCt})}$ を使用して計算し、正常で健康なレベル(1.0)に対する処理条件の比較を記述するために使用する。UNC13Aの正しいスプライシングに対するRQ値は、以下の式を使用して正規化した：

$$((RQAON - RQTDP43) / (RQendo - RQTDP43)) * 100$$

【0672】

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

表 9: ヒト由来の iPSC 運動ニューロンにおいて評価した例示的な UNC13A AON の性能

配列番号	オリゴヌクレオチド配列*(5'~3')	UNC13A で補正されたスライシング 正規化された RQ				UNC13A クリアスライシング 正規化された RQ			
		200nM		50nM		200nM		50nM	
		平均	STD	平均	STD	平均	STD	平均	STD
276	GAAGAGACATACCCAGACACAAACG	41.82	18.84	-27.56	73.08	3.16	1.03	18.87	12.38
2804	GAAGAGACATACCCAGACACAAA	8.93	7.32	-7.13	7.81	15.78	7.41	42.31	31.11
2803	AAGAGACATACCCAGACACAAAC	-28.45	72.83	-12.62	12.84	12.06	9.62	57.27	34.91
2802	AGAGACATACCCAGACACAAACG	13.03	15.19	9.48	11.41	14.78	6.73	61.44	25.31
2801	GAGACATACCCAGACACAAACGG	28.03	29.67	7.69	35.17	18.53	10.52	33.25	20.41
2800	AGACATACCCAGACACAAACGGC	24.21	33.06	23.24	30.63	29.74	33.32	50.76	39.49
2799	GACATACCCAGACACAAACGGCC	2.47	35.11	2.89	26.90	26.29	25.67	46.66	32.30
285	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	47.19	57.85	15.52	30.16	2.07	3.30	13.45	13.12
2813	AGGCAGCTGGAAGAGACATACCC	37.80	13.72	1.51	9.33	2.32	3.41	22.31	14.52
2812	GGCAGCTGGAAGAGACATACCCA	39.83	25.50	19.20	21.74	7.01	5.73	25.13	28.23
2811	GCAGCTGGAAGAGACATACCCAG	43.08	23.32	4.48	7.87	5.11	6.91	32.17	23.76
2810	CAGCTGGAAGAGACATACCCAGA	-21.34	16.48	-144.30	28.86	7.59	6.87	21.20	16.74
2809	AGCTGGAAGAGACATACCCAGAC	-173.70	29.80	-75.73	8.72	4.20	7.60	165.20	96.22
5253	GCAGCTGSAAGAGACSTACCCAG	64.46	20.00	-11.79	20.17	2.34	1.77	17.01	6.37
5251	CAGCTGSAAGAGACASACCCAGA	87.01	8.70	28.35	13.19	5.72	3.41	22.86	10.45
5266	GTTCTTSCAGGAAACCCSGGCAGC	-8.32	3.39	-10.50	8.45	29.49	14.34	51.95	12.36
5265	GTTCTTCSAGGAAACCCSGGCAGC	6.29	22.23	6.58	3.64	8.10	5.42	28.87	7.85
5269	AGAGTTCTSTCCAGGSAACCCAG	61.99	21.81	-24.46	58.00	12.82	3.63	55.05	18.66
5267	GAGTTCTSTCCAGGASACCCAGG	38.47	29.10	-14.70	48.97	17.11	11.96	80.63	36.03
5268	AGTTCTTSCCAGGAAASCCAGGC	9.90	25.86	-7.31	26.47	26.33	9.18	92.35	32.38
5271	AGAGTTSTTTCCAGGAAASCCAGGC	44.52	32.61	57.40	14.54	9.44	4.83	22.79	6.99

【0 6 7 3】

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

5270	AGAGTTCTSTCCAGGAAASCCAGGC	44.46	8.40	48.23	22.36	3.31	2.76	14.18	10.22
5243	GAGACATSCCAGACASCAACGG	84.50	29.82	47.59	10.35	31.74	13.09	79.61	17.53
5241	AGACATASCCAGACASAAACGGC	90.95	10.72	22.20	40.15	30.38	13.73	82.12	14.48
5242	GACATACSCAGACACSAACGGCC	73.81	41.97	36.23	29.75	22.06	9.58	70.87	9.37
5245	GAGACASCCAGACACASACGGCC	80.40	19.16	23.13	19.81	31.05	15.73	88.26	28.47
5244	GAGACATASCCAGACACASACGGCC	126.50	25.60	88.00	43.30	17.80	10.45	77.70	25.98
5257	AGCAGSTGGAAGAGACASACCCAG	96.50	22.07	44.00	25.12	10.88	6.15	35.95	13.92
5256	AGCAGCTSGAAGAGACASACCCAG	103.10	12.62	66.18	15.49	4.04	2.80	27.84	10.66
5255	AGCAGCSGGAAGAGSCATACCC	92.83	15.27	58.96	6.90	12.26	4.78	31.13	9.49
5254	GGCAGCTSGAAGAGASATACCCA	82.43	18.79	58.45	12.96	8.83	8.20	37.74	10.12
5252	AGCTGGASGAGACATSCCAGAC	87.57	8.14	9.59	32.49	7.43	3.22	28.79	15.38
5250	GAAGASCATACCCAGACSCAAACG	102.70	14.83	54.28	31.30	29.53	14.04	75.86	28.78
5249	GAAGAGACSTACCCAGACSCAAACG	99.18	24.63	46.29	25.42	22.36	7.32	75.43	35.92
5248	GAAGAGASATACCCASACACAAA	49.24	20.69	21.53	23.44	89.72	39.56	135.70	43.02
5246	AAGAGACSTACCCAGSCACAAAC	28.09	21.14	22.72	15.94	52.17	11.17	112.70	38.44
5247	AGAGACASACCCAGASACAAACG	78.70	27.23	29.31	21.53	29.70	17.53	85.44	19.01
5292	GTT[LNA-C]TTTSCAGGAAASCCA[LNA-G]GCA	25.91	16.04	21.89	19.68	4.99	12.69	17.06	44.28
5291	GTT[LNA-C]TTTSCAG[LNA-G]AAASCCA[LNA-G]GCA	19.94	10.97	10.81	5.00	20.25	27.06	28.08	34.90
5290	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAA[LNA-A]SCCAGGCA	8.93	9.25	6.86	7.65	-1.28	1.43	7.60	13.16
5289	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	0.18	4.96	12.23	11.77	-1.20	1.39	29.03	35.58
5288	GTTCTT[LNA-C]AGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	14.39	10.91	10.40	7.95	6.29	12.97	21.83	31.86
5287	GCA[LNA-G]CTGGSAGAGACATASCC[LNA-A]GAC	-10.22	30.13	29.91	20.97	11.14	21.19	6.45	7.80
5286	GCA[LNA-G]CTGGSAGA[LNA-G]ACATASCC[LNA-A]GAC	10.40	16.54	5.17	18.78	12.36	10.45	32.23	21.90
5285	GCAGCTG[LNA-G]SAGAGACAT[LNA-A]SCCAGAC	0.57	12.49	-14.07	16.60	7.76	8.69	16.24	14.15
5284	GCAGCTG[LNA-G]SAGAGACATAS[LNA-C]CAGAC	-6.16	17.10	7.57	18.74	14.62	9.19	46.32	24.49
5283	GCAGCTGGS[LNA-A]GAGACATAS[LNA-C]CAGAC	18.14	16.98	9.28	26.20	8.90	6.17	40.24	12.47
5292	GTT[LNA-C]TTTSCAGGAAASCCA[LNA-G]GCA	4.16	16.50	4.89	11.13	15.39	21.60	19.66	21.58
5291	GTT[LNA-C]TTTSCAG[LNA-G]AAASCCA[LNA-G]GCA	-0.74	10.05	1.42	8.15	11.70	16.06	52.88	33.79

【 0 6 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

5290	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAA[LNA-A]SCCAGGCA	-3.14	10.20	0.93	12.63	11.03	12.72	21.48	26.72
5289	GTTCTT[LNA-T]SCAGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	0.43	5.96	0.99	9.62	6.88	15.65	39.99	36.29
5288	GTTCTT[LNA-C]JAGGAAAS[LNA-C]CAGGCA	-6.06	6.61	-11.46	10.35	6.58	11.97	20.12	30.75
5241	AGACATASCCAGACASAAACGGC	37.10	22.45	53.64	15.42	43.13	22.30	79.66	21.62
5242	GACATACSCAGACASAAACGGC	50.01	21.60	21.58	15.74	67.02	35.41	83.55	61.27
5243	GAGACATSCCAGACSCAAACGG	49.95	11.51	29.51	6.61	40.47	25.79	143.30	44.64
5237	AGACATA(SI)CCAGACA(SI)AAACGGC	41.00	21.58	27.91	8.85	51.69	49.87	103.79	37.66
5236	GACATAC(SI)CAGACAC(SI)AAACGGC	46.48	5.54	20.34	11.08	9.03	14.52	72.91	57.87
5235	GAGACAT(SI)CCCAGAC(SI)CAAAACGG	45.33	8.89	33.99	13.59	23.89	18.73	133.34	42.50
5157	TTCTTCSAGGAAACSCAGGCAG	11.16	8.04	9.91	7.60	5.90	10.52	94.03	74.88
5156	GTTCTTSCAGGAAACSCAGGCA	5.10	4.93	-8.11	6.11	12.92	15.28	25.15	25.51
5155	TCTTCCSGGAAACCSAGGCAGC	10.06	10.19	3.12	11.72	6.96	9.36	26.97	9.87
5261	TTCTTTC(SI)AGGAAAC(SI)CAGGCAG	11.38	11.69	7.69	15.12	11.99	14.32	54.16	41.27
5260	GTTCTT(SI)CAGGAAAS(SI)CCAGGCA	1.44	7.33	-4.17	4.75	9.79	9.57	27.69	15.98
5259	TCTTTC(SI)GGAAAC(SI)AGGCAGC	7.18	11.81	-11.24	5.27	18.13	13.56	55.71	28.06
5182	ACATCCASCCATCCASCCATTCA	-37.97	26.85	-4.07	52.32	129.74	41.79	122.30	48.42
5181	ACACATCSATCCATCSATCCATT	5.77	35.61	-11.91	27.75	96.81	38.14	111.73	35.15
5180	CACATCCSTCCATCCSTCCATTC	-14.00	37.66	1.96	30.50	159.36	43.66	164.55	47.07
5274	ACATCCA(SI)CCATCCA(SI)CCATTCA	-16.66	14.80	-5.26	26.53	165.82	42.96	151.38	29.35
5273	ACACATC(SI)ATCCATC(SI)ATCCATT	-7.44	24.85	-21.89	16.44	162.48	39.49	116.38	15.71
5272	CACATCC(SI)TCCATCC(SI)TCCATTC	-9.65	36.42	-0.61	27.96	145.25	19.25	132.10	35.74
5209	TCTTTCAGGAAACCCAGGCA	18.29	17.99	9.91	14.01	16.42	18.29	16.34	9.91
5220	CAGGAAACCCAGGCA	2.74	3.88	2.44	1.85	16.24	2.74	14.66	2.44
5221	TCTTTCAGGAAACC	12.94	2.00	7.34	7.10	12.75	12.94	12.29	7.34
5218	CCAGGAAACCCAGGCA	0.00	0.00	0.74	1.05	13.49	0.00	16.04	0.74
5219	TCTTTCAGGAAACCC	17.89	25.30	17.60	2.62	18.82	17.89	15.79	17.60
5216	TCCAGGAAACCCAGGCA	0.00	0.00	1.54	2.17	14.54	0.00	15.41	1.54
5217	TCTTTCAGGAAACCCA	6.80	9.61	2.79	1.25	12.77	6.80	15.04	2.79

【 0 6 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

5214	TTCCAGGAAACCCAGGCA	0.70	0.98	0.00	0.00	16.31	0.70	11.42	0.00
5215	TCTTTCCAGGAAACCCAG	19.21	8.43	49.84	70.94	16.89	19.21	19.14	49.84
5212	TTTCCAGGAAACCCAGGCA	0.55	0.78	3.96	5.60	13.97	0.55	12.15	3.96
5213	TCTTTCCAGGAAACCCAGG	11.47	8.56	2.24	3.17	16.52	11.47	15.47	2.24
5210	CTTTCCAGGAAACCCAGGCA	6.60	0.75	1.59	2.25	18.60	6.60	12.55	1.59
5211	TCTTTCCAGGAAACCCAGGC	15.08	15.12	11.29	4.48	15.92	15.08	12.81	11.29

* 特に断らない限り、示されるアンチセンスオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドは、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)糖部分を有する修飾ヌクレオチドであり、各「C」は 5-メチルシトシン(5-MeC)で置き換えられており、すべてのヌクレオチド間連結は、ホスホロチオエート連結である。S、SI、または S#のいずれかで示されるヌペーサーは、ヌクレオチドでは表す。S は、本明細書に開示される式(lia)のヌペーサーを表す。SI は、式(IIIa)のヌペーサーを表し、S#は、式(IIIb)のヌペーサーを表す。[LNA-X]は、対応する塩基 X を有するロッキング核酸を指す(例えば、LNA-A はアデニン核酸塩基を有するロッキング核酸を指し、LNA-G はグアニン核酸塩基を有するロッキング核酸を指し、LNA-T はチミン核酸塩基を有するロッキング核酸を指し、LNA-C はシトシン核酸塩基を有するロッキング核酸を指す)。

【0 6 7 6】

参照による組み込み

本明細書で引用する各特許文献および科学論文の開示全体は、あらゆる目的のために参照により組み込まれる。

【0 6 7 7】

均等物

本開示は、その本質的特徴から逸脱することなく、他の具体的な形態で具体化することができる。したがって、前述の実施形態は、本明細書に記載の開示を限定するものではなく、例示的なものとみなされるべきである。本開示の範囲は、前述の明細書によってでは

10

20

30

40

50

なく、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味および均等物の範囲内に入る全ての変更は、そこに包含されることが意図される。

【図面】

【図 1】

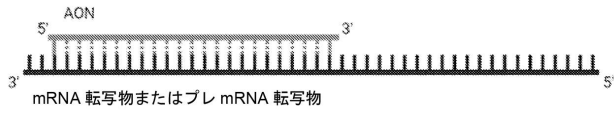


図 1

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/051713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - C12N 15/113; A61K 31/7125 (2023.01) ADD. - A61P 25/16; A61P 25/28 (2023.01) CPC - INV. - C12N 15/113; A61K 31/7125 (2023.08) ADD. - A61P 25/16; A61P 25/28; C12N 2310/11; C12N 2310/31 (2023.08) 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.
A	US 2020/0268907 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 27 August 2020 (27.08.2020) entire document	1, 4, 84-87, 162
A	US 2020/0032257 A1 (WASHINGTON UNIVERSITY et al.) 30 January 2020 (30.01.2020) entire document	1, 4, 84-87, 162
A	WO 2020/102472 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 22 May 2020 (22.05.2020) entire document	1, 4, 84-87, 162
P, X	WO 2022/216759 A1 (MAZE THERAPEUTICS INC.) 13 October 2022 (13.10.2022) entire document	1, 4, 84-87, 162
☐ 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 "I" 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 15 August 2023		Date of mailing of the international search report SEP 06 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/051713

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:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/051713

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.: 8-83, 88-136, 154, 155, 158, 159, 163-212
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:
See extra sheet(s).

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.:
1, 4, 84-87, 162

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/051713

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

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

Group I+: claims 1-7, 84-87, 137-153, 156, 157, and 160-162 are drawn to modified oligonucleotides and methods comprising the same.

The first invention of Group I+ is restricted to a modified oligonucleotide selected to be SEQ ID NO:1, and methods comprising the same. It is believed that claims 1, 4, 84-87, and 162 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NO:1.

Applicant is invited to elect additional modified oligonucleotides, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a modified oligonucleotide selected to be SEQ ID NO:2, and methods comprising the same. Additional modified oligonucleotides, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for reducing mis-spliced UNC13A transcripts, requiring the selection of alternative, modified oligonucleotides where "A compound comprising a modified oligonucleotide comprising a sequence that is at least 85% complementary to an equal length portion of any one of SEQ ID NO: 5057-5065 or SEQ ID NOs: 5206-5208, a sequence having 90% identity thereof, or to a 15 to 50 contiguous nucleobase portion thereof, wherein at least one (i.e., one or more) nucleoside linkage of the oligonucleotide is a non-natural linkage."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound comprising a modified oligonucleotide comprising a sequence, wherein at least one nucleoside linkage of the oligonucleotide is a non-natural linkage; a compound comprising a modified oligonucleotide; a method for treating a neurological disease in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject an oligonucleotide comprising a segment with at most 7 linked nucleosides, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a method for treating Alzheimer's Disease (AD) with frontotemporal dementia (FTD) in a subject in need thereof, wherein the oligonucleotide further comprises a spacer; a method for treating amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with frontotemporal dementia (FTD) in a subject in need thereof, an oligonucleotide and a pharmaceutically acceptable excipient, the oligonucleotide; wherein the oligonucleotide is capable of increasing, restoring, or stabilizing expression of the UNC13A mRNA capable of translation of a functional UNC 13A and/or activity and/or function of UNC13A protein in a cell or a human patient of an immune-mediated demyelinating disease, and wherein the level of increase, restoration, or stabilization of expression and/or activity and/or function is sufficient for use of the oligonucleotide as a medicament for the treatment of the immune-mediated demyelinating disease. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2020/0032257 A1 to Washington University et al. discloses a compound (a Tau antisense compound, Para. [0020]) comprising a modified oligonucleotide comprising a sequence, wherein at least one nucleoside linkage of the oligonucleotide is a non-natural linkage (antisense oligonucleotide comprises at least one modified internucleoside linkage, Para. [0043]); a compound (a Tau antisense compound, Para. [0020]) comprising a modified oligonucleotide (antisense oligonucleotide comprises at least one modified internucleoside linkage, Para. [0043]); a method for treating a neurological disease in a subject in need thereof (methods for treating, preventing or ameliorating a seizure disorder and neurodegenerative diseases by inhibiting expression of Tau, Para. [0014]; "Tau-associated disease" means any neurological or neurodegenerative disease associated with Tau. Non-limiting examples of Tau-associated disorders include Alzheimer's disease, Para. [0436]), the method comprising administering to the subject an oligonucleotide (methods for treating, preventing or ameliorating a seizure disorder and neurodegenerative diseases by inhibiting expression of Tau, Para. [0014]; "Tau-associated disease" means any neurological or neurodegenerative disease associated with Tau. Non-limiting examples of Tau-associated disorders include Alzheimer's disease ... frontotemporal dementia, Para. [0436]), wherein the oligonucleotide further comprises a spacer (siRNA are linked by means of a nucleic acid based or non-nucleic acid-based linker, Para. [0649]); an oligonucleotide and a pharmaceutically acceptable excipient (pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and vehicles as desired, Para. [0302]), the oligonucleotide; wherein the oligonucleotide is capable of increasing, restoring, or stabilizing expression of the UNC13A mRNA capable of translation of a functional UNC 13A and/or activity and/or function of UNC13A protein, and wherein the level of increase, restoration, or stabilization of expression and/or activity and/or function is sufficient for use of the oligonucleotide as a medicament for the treatment (expression of the 3R isoform of Tau RNA or protein is increased, Para. [0016]; methods for treating, preventing or ameliorating a seizure disorder and neurodegenerative diseases by inhibiting expression of Tau, Para. [0014]; "Tau-associated disease" means any neurological or neurodegenerative disease associated with Tau. Non-limiting examples of Tau-associated disorders include Alzheimer's disease ... frontotemporal dementia, Para. [0436]).

Further, US 2020/0268907 A1 to The Johns Hopkins University teaches a method for treating amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with frontotemporal dementia (FTD) in a subject in need thereof (a method for treating, Para. [0017]; amyotrophic lateral sclerosis ... frontotemporal dementia, Para. [0161]), in a cell or a human patient of an immune-mediated demyelinating disease (a method for treating, Para. [0017]; amyotrophic lateral sclerosis ... frontotemporal dementia, Para. [0161]; human subject, Para. [0016]); comprising a segment with at most 7 linked nucleosides, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (sequence is about or more than about 5 ... nucleotides in length, Para. [0083]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

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 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 H 0 4 5
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 K 47/54	
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60	
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
C 0 7 K 16/00 (2006.01)	C 0 7 K 16/00	
C 1 2 Q 1/68 (2018.01)	C 1 2 Q 1/68	

(32)優先日 令和4年8月18日(2022.8.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,IT,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
パーク ドライブ 1 0 0 , スイート 5 0 0 , クラリス コーポレーション内

(72)発明者 ブラウン, ダンカン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 7 0 8 , バークリー, アーチ ストリート 1 4 9 0

(72)発明者 エルバウム, ダニエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 0 ケンブリッジ, ケンブリッジパーク ドライブ 1 0 0 , スイート 5 0 0 , クラリス コーポレーション内

(72)発明者 カメルガン, マリサ エリザベス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 0 ケンブリッジ, ケンブリッジパーク ドライブ 1 0 0 , スイート 5 0 0 , クラリス コーポレーション内

F ターム (参考) 4B063 QA01 QQ08 QQ53 QR35 QR77

4B065 AA90X CA23

4C076 BB01 BB02 BB21 BB22 BB25 BB27 BB29 BB30 BB31 CC01
DD52 DD61 DD70 EE41 FF34

4C084 AA19 NA05 ZA012

4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 MA52 MA55 MA56 MA57
MA59 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA01 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA22 ZA94 ZC21 ZC52 ZC54

4H045 AA10 AA30 CA40 DA75 EA20