

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-300884
(P2002-300884A)

(43) 公開日 平成14年10月15日 (2002. 10. 15)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード (参考)
C 1 2 N 15/09	Z N A	A 6 1 K 31/711	4 B 0 2 4
A 6 1 K 31/711		39/395	D 4 B 0 6 4
39/395		48/00	N 4 C 0 8 4
48/00		A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 5
			4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-107694(P2001-107694)

(22) 出願日 平成13年4月5日(2001. 4. 5)

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72) 発明者 白尾 智明

群馬県前橋市上小出町1-18-14

(72) 発明者 関野 祐子

東京都世田谷区野毛3-14-15

(74) 代理人 100107984

弁理士 廣田 雅紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドレブリンA発現抑制作用を有するアンチセンスオリゴヌクレオチド

(57) 【要約】

【課題】 脆弱X症候群の治療薬等としての有用性が期待できる、ドレブリンAの発現を特異的に抑制することができるアンチセンスオリゴヌクレオチドを提供すること。

【解決手段】 ドレブリンAに特異的に存在し、動物種を超えてその配列がよく保存されている i n s 2 領域の a g g c a t c g g a c a g t g g g c c t t c c t (配列番号5) のアンチセンス鎖である 24 - m e r の S - オリゴ (5 - A G G A A G C C C A C T G T C C G A T G C C T - 3) や、前記配列番号5に示される塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつドレブリンA発現抑制作用を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドや、それらの誘導体を調製する。

現欠損により引き起こされ、FMR1の発現異常は脳神経系の形態異常を伴うが、かかる脆弱X症候群などの脳神経疾患の治療法は、現在のところ見つかっていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、脆弱X症候群の治療薬等としての有用性が期待できる、ドレブリンAの発現を特異的に抑制することができるアンチセンスオリゴヌクレオチドを提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、発生過程の神経細胞に多量発現するアクチン結合タンパクドレブリンを世界に先駆けて発見して依頼、ドレブリンに関する研究を包括的かつ多面的に行っている。最近、本発明者らはマウスドレブリンAのゲノミック遺伝子(Dbn1)を世界で初めて単離し、その配列を決定した。配列番号2で示される塩基配列からなるマウスDbn1のエクソン-イントロン構成を図1として示す。第1エクソンが6767番目から始まる全長20674bpのマウスDbn1は、図2に示される染色体地図から、染色体13番のほぼ中央に位置し、近くにインターロイキン-9(IL9)やpaired-like homeodomain transcription factor(Pitx1)が存在することがわかる。

【0007】マウスドレブリンAのcDNA(アクセッション番号;AF187147)と、配列番号3で示されるラットドレブリンAのcDNAとの一致率は94.07%であり、マウスドレブリンAと、配列番号4で示されるラットドレブリンAとのアミノ酸レベルでの一致率は95.35%であるが、第11エクソンを構成するマウスins2配列はラットins2配列と完全(100%)に一致していた。本発明者らは、ドレブリンEに存在せず、ドレブリンAに特異的に存在し、動物種を超えてその配列がよく保存されているins2領域に注目し、このins2領域に対する4種類のアンチセンス鎖を作製し、神経細胞におけるドレブリンAの発現を特異的に抑制する実験を行ったところ、ラットドレブリンAのcDNAの5'側から980b~1003bにかけたaggcatcggacagtgggcccttcct[配列番号5]の領域のアンチセンス鎖である24-merのS-オリゴ(5'-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCCT-3')[配列番号6]がドレブリンAの発現量を顕著に低下させることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち本発明は、配列番号6に示される塩基配列からなるアンチセンスオリゴヌクレオチド(請求項1)や、配列番号5に示される塩基配列とストリンジентな条件下でハイブリダイズし、かつドレブリンA発現抑制作用を有するアンチセンスオリゴヌクレオチド(請求項2)や、請求項1又は2記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドの誘導体(請求項3)や、請求項1又は2記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド及び/又

は請求項3記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドの誘導体を担持したベクター(請求項4)や、配列番号7示されるアミノ酸配列からなるペプチドを特異的に認識する抗体(請求項5)や、モノクローナル抗体であることを特徴とする請求項5記載の抗体(請求項6)や、請求項1又は2記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド及び/又は請求項3記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドの誘導体を有効成分とするドレブリンAの過剰発現・機能亢進に起因する疾病の治療薬(請求項7)や、請求項1又は2記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド及び/又は請求項3記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドの誘導体と薬学的に許容される細胞内導入試薬とからなるドレブリンAの過剰発現・機能亢進に起因する疾病の治療薬(請求項8)に関する。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、配列番号6に示される塩基配列(5'-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCCT-3')からなるDNAや、配列番号5に示される塩基配列(aggcatcggacagtgggcccttcct)とストリンジентな条件下でハイブリダイズし、かつドレブリンA発現抑制作用を有するアンチセンスオリゴヌクレオチド(アンチセンスDNA又はアンチセンスRNA)であれば特に制限されるものではないが、生体に投与した際の安定性がより高いという理由でアンチセンスDNAの方が好ましい。本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドはドレブリンAの発現を顕著に抑制することができる上に、その選択的ハイブリダイズ特性からしてプローブとしても使用可能であり、他の脊椎動物のcDNAライブラリーから該プローブとハイブリダイズする当該動物におけるドレブリンA遺伝子のホモログ遺伝子であるcDNAを取得することもできる。

【0010】また、上記ストリンジентな条件下でのハイブリダイゼーションの条件としては、例えば、42°Cでのハイブリダイゼーション、及び1×SSC、0.1%のSDSを含む緩衝液による42°Cでの洗浄処理や、65°Cでのハイブリダイゼーション、及び0.1×SSC、0.1%のSDSを含む緩衝液による65°Cでの洗浄処理を挙げることができる。なお、ハイブリダイゼーションのストリンジエンシーに影響を与える要素としては、上記温度条件以外に種々の要素があり、当業者であれば、種々の要素を適宜組み合わせ、上記例示したハイブリダイゼーションのストリンジエンシーと同等のストリンジエンシーを実現することが可能である。このようにして得られるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、12塩基以上39塩基以下、特に15塩基以上25塩基以下のアンチセンスDNA又はアンチセンスRNAが好ましい。

【0011】本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド

の合成方法としては、特に限定されないが、例えば、DNA合成機 (Applied Biosystems Inc.社製「381A」) やDNA/RNA合成機 (Applied Biosystems Inc.社製「394」) 等の通常の合成機を用いるホスホロアミダイト法、ホスホロチオエート法、ホスホトリエステル法等を挙げることができる。この場合、DNA合成機等に添付されている説明書にしたがって操作を行い、得られた合成産物を逆相クロマトグラフィー等を用いたHPLC法により精製することによって、目的のアンチセンスオリゴヌクレオチドやその誘導体を得ることができる。

【0012】また、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドの安定性や細胞に対する親和性を高めるために、その活性を著しく低下させない範囲で、リン酸エステル基又はリボース部分の水酸基を他の安定な基に置換した誘導体として用いることもできる。このようなアンチセンスオリゴヌクレオチドの誘導体の具体例としては、リン酸エステル基をチオリン酸エステル基やメチルホスホネート基等で置換したものの、リボース部分の水酸基をメトキシやアリロキシ等のアルコキシ基、アミノ基、またはフッ素原子等で置換したものを挙げることができる。

【0013】本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドやその誘導体は、神経細胞におけるドレブリンAの発現を抑制するものであるため、神経細胞におけるドレブリンAタンパクの過剰発現および機能亢進が原因の一つと考えられている疾患、例えばフラジャイルX症候群 (脆弱X症候群) 等を有効に治療することができる可能性が大きい。かかるドレブリンAタンパクの過剰発現および機能亢進が原因の一つと考えられている疾患の治療に際しては、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド又はその誘導体0.01~100 μ M、好ましくは0.1~10 μ Mを投与することができ、また必要に応じて薬学的に許容される細胞内導入試薬、例えば、リポフェクチン試薬、リポフェクトアミン試薬、DOTAP試薬、Tfx試薬、人工合成脂質ベジクル、リポソーム、膜融合試薬、高分子ミセル化試薬、高分子担体、またはその他の細胞内導入試薬とともに投与することができる。この場合、発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、単独でも投与可能であるが、薬学的に許容される通常の担体、結合剤、安定化剤、賦形剤、希釈剤、pH緩衝剤、崩壊剤、可溶化剤、溶解補助剤、等張剤などの各種調剤用配合成分を添加することができる。またかかる治療剤は、経口的又は非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば溶液、乳剤、懸濁液等の剤型にしたものを注射の型で非経口に局所に投与することができる。例えば、注射剤とする場合には、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドを水、生理食塩水ま

たはブドウ糖溶液等に溶解させて調製することができ、必要に応じて緩衝剤、保存剤あるいは安定化剤等を含有させてもよい。投与量は、各疾患の症状の度合いや投与方法等に依存して変わりうるが、目安として、静脈内投与では体重当たり1mg/kgから1g/kg、好ましくは5mg/kgから500mg/kgを例示することができる。

【0014】また、細胞への取り込みの促進や標的とする細胞への指向性を高める目的で、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド配列を発現させるようにデザインされたプラスミドやウイルスベクターを遺伝子治療用のベクターとして用いることもできる。このようなベクターとしては、ヘルペスウイルス (HSV) ベクター、アデノウイルスベクター、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) ベクター等のウイルスベクターを好適に挙げることができるが、これらウイルスベクターの中でもHSVベクターが好ましい。HSVベクターは、神経親和性が高く、HSVが細胞の染色体DNAに組み込まれないため安全であり、また、導入遺伝子の発現期間を調節することが可能である。また、ウイルスベクターを用いる場合、リコンビナーゼが認識する逆方向反復配列、例えば大腸菌P1ファージ由来の10xP配列又は酵母サッカロミセス・セレビッシェ由来の野生型FRT配列を利用すると、所望の時期に本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドを発現させることができる。

【0015】本発明の抗体は、配列番号5に示される塩基配列 (aggcatcggacagtgggcccttcct) の翻訳ペプチドであるKASDSGPSS [配列番号7] 又はこのペプチドを含む領域を特異的に認識する抗体であれば特に制限されるものではなく、かかる本発明の抗体としては、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、ヒト化抗体等の免疫特異的な抗体を具体的に挙げることができ、これらは上記KASDSGPSSを抗原として用いて慣用のプロトコールに従い常法により作製することができるが、その中でもモノクローナル抗体がその特異性の点でより好ましい。かかるモノクローナル抗体等のKASDSGPSSに特異的に結合する抗体は、例えば、ドレブリンAの変異又は欠失に起因する疾病の診断をする上で、また、神経細胞におけるドレブリンAタンパクの過剰発現および機能亢進が原因の一つと考えられている疾患の治療上有用である。

【0016】

【実施例】以下に、実施例を挙げてこの発明を更に具体的に説明するが、この発明の範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

実施例1 (神経細胞の培養)

妊娠20日のSprague-Dawleyラットをエーテル麻酔し、断頭後、胎仔を取り出した。大脳皮質を摘出して髄膜を剥がし、パパイン添加CGBD溶液に入れて、37恒

温槽で15分間放置した。上清を吸引除去し、MEM培地5mlで洗浄し、再度上清を吸引除去した後、MEM培地3mlと馬血清2mlを加えてピペティングし、神経細胞含有溶液をフィルター濾過してから遠心し、上清を捨て、5%牛血清、5%馬血清を含むMEM培地で攪拌し、直径3.5cmのディッシュ内に $3.0 \times 10^6 / 2\text{ml}$ (ウエスタンブロット用)、又は $2.0 \times 10^6 / 2\text{ml}$ (免疫染色用)の濃度で2mlずつそれぞれ注入した。これらディッシュ内の神経細胞をCO₂インキュベーター内で37℃で培養した。5日目以降、Arac5µM入りグリブアコンディション培地を用い、週に2回、培地を半量ずつ交換して培養を続けた。

【0017】実施例2 (アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与)

培養開始12日目に、以下の4種類のアンチセンスオリゴヌクレオチドを最終濃度が10µMになるように培地内に投与し、その2日後に神経細胞を回収し、免疫染色とウエスタンブロットを行った。

5 -TTATGAAAGGGCAGTACGGACGAC-3 [配列番号8]

5 -AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCCT-3 [配列番号6]

5 -TATAGGGAAAGGGAGTCCGTGGAG-3 [配列番号9]

5 -GGTTTGGGGTGGCGTGGCAGTGA-3 [配列番号10]

また、ポジティブコントロールとして、上記アンチセンス鎖の配列を逆向きにした4種類のreversedアンチセンス鎖を用いた。

【0018】実施例3 (ウエスタンブロット分析)

アンチセンス鎖投与2日後における神経細胞内のドレブリンAタンパクの発現量を調べるために、ウエスタンブロット分析を行った。神経細胞の抽出液をSDS-ポリアクリルアミド電気泳動法により分離し、分離したタンパク質をメンブレンフィルター (MILIPORE社製「Immobilon transfer membranes」) にブロットングした。このブロットングした膜を、5%スキムミルクを含むTBSで5倍希釈した抗ドレブリンA抗血清 (Exp. Cell Res. 215, 145-153 (1994); 抗ドレブリンAポリクローナル抗体) 含有溶液中、室温で60分間インキュベーションした。0.05%のツイーン20を含むTBSで洗浄後、5%スキムミルクを含むTBSで希釈したHRP標識化抗ラビットIgG抗体のF(ab)₂フラグメント (カッセル社製) 溶液に上記インキュベーションした膜を浸した。抗原特異的HRP反応により生じた化学ルミネッセンスをKodak Scientific Imaging Film (X-OMAT AR, Kodak) とECL detection kit (Amersham Pharmacia Biotech) により視覚化した。その結果、5側から980base~1003base目にかけた、aggcattcgagtgaggcccttccctの領域に対するアンチセンス鎖5-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCCT-3投与の場合、アンチセンス鎖未投入のコントロールやreversedアンチセンス鎖投与のポジティブコントロールの場合に比べて、ドレブ

リンAの発現量を特異的に低下させることに有効であることがわかった (図3) が、他の3種類のアンチセンス鎖では、ドレブリンAの発現が抑制されていなかった。

【0019】実施例4 [免疫染色]

アンチセンス鎖5-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCCT-3投与2日後における神経細胞を、3.5%のparaホルムアルデヒドを添加したPBSにより4℃で15分間振盪固定した後、TBS中で室温にて5分間洗浄し、3%のBSAを含むPBS中で室温にて10分間ブロッキングし、抗ドレブリンA抗血清 (Exp. Cell Res. 215, 145-153 (1994); 抗ドレブリンAポリクローナル抗体) を3%のBSAを含むPBSで希釈して調製した溶液を用いて、室温で60分間反応させた。これら反応させた標本をPBS中で室温にて5分間×3回振盪して洗浄した後、3%のBSAを含むPBSで100倍希釈したFITC標識化抗マウスIgG抗体 (カッセル社製) を用いて室温にて30分間染色した。これら染色物を遮光したままPBS中で室温にて5分間×3回振盪して洗浄した後、パーマフロー (シャンドン社製) で封入し、蛍光顕微鏡で観察した。この結果を図4に示す。

【0020】また、免疫染色による細胞内のドレブリンAの分布をDiI染色による神経細胞形態と比較して調べたところ、正常の発達をしている神経細胞では、樹状突起の棘構造であるスパインに局在するドレブリンAがスパインではなく樹状突起に存在し、未熟な神経細胞と同様な局在を示しており、神経系の発達の遅れが示唆された。さらに、1ニューロン当たり40~63のスパインをカウントし、各ニューロンのスパイン長を測定した。結果を図5に示す。図5から、アンチセンス鎖5-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCCT-3投与群 (AS) では、コントロールであるアンチセンス鎖未投入群 (Cont) やポジティブコントロールであるreversedアンチセンス鎖投与群 (RAS) の場合に比べて、スパイン長が統計学上有意に短くなっていた。また、1樹状突起当たりのスパイン密度についても測定した。結果を図6に示す。図6からわかるように、スパイン密度については、アンチセンス鎖5-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCCT-3投与群 (AS) と、コントロールであるアンチセンス鎖未投入群 (Cont) やポジティブコントロールであるreversedアンチセンス鎖投与群 (RAS) との間に統計学上有意な差を見出すことができなかった。

【0021】

【発明の効果】本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いると、ドレブリンAタンパク質の発現量が顕著に低下し、またかかるドレブリンAの発現量が低下した神経細胞では、神経細胞において重要な構造である樹状突起の棘構造の長さが短くなることから、神経シナプス機能の調節を行うことが可能となり、精神・神経疾患や

神経損傷の治療に応用できる。

【配列表】

【 0 0 2 2 】

SEQUENCE LISTING

<110> JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION

<120> Antisense oligonucleotide with inhibitory action of
Drebrin A expression

<130> A091P20

<140>

<141>

<160> 10

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 138

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 1

```

gtcgtccgta ctgcccttc ataaaggcat cggacagtgg gccttcctcc tcctccttt 60
cctcctcttc cctccaagg actcccttc cctatatcac ctgccaccgc accccaaacc 120
tctcttctc cctcccat 138

```

<210> 2

<211> 20674

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 2

```

gatcaccctg ttccggagct ggagtgtgag gctctatggc tgaaccac acttgaaat 60
gaatgtcttt atgccaggca ggggaggcca ttagcaccct tagagagatt gcagggccc 120
cagccaacat ggagagctcc ctatagggg tctgtgtggg cagcagggtga gggaggggct 180
tgttctgct ttgagcagct tggacttctt ttagtcagc agggagaggg ggagggtagg 240
ggaccacttc tccagaactg aggccttctg gctgcctcct ctggtctcct cagacctctc 300
cacgtggcct ggttacacac agaaggcaca cccgcctctc caagccttgc tacaggaaag 360
gagtgtggag gcagcaggct aaaggccctg gtggctgcc accagggagc agcaggtagc 420
tgagaccag agccatcctt gagaatgtg gaagggacc ctcccaatg tgaggaaaga 480
ggcttaagct agattccagg gtcattggcc attttagtgg gaagagatgc ttattggatc 540
agagccaggg gagaccttg gagacctcct ttaagtgaga aatgggata atttccaga 600
agtactaggt ggcttcagcc atggaacct ggatagaggg gatagagga tcctctttcc 660
cttagccttg cctcctcatg gggatccatc ccaggagcac accctgttat ggccaaaaga 720
cgctcattg gactgacttg ggtcacacac aggtccatcc gtgatgtcac aggtttgacc 780
cacaaggcct ggattacagg gtacaggaag aatcagaaga tacaacagg aaggctgagg 840
ataatcgagc acaaatgtcc agtgtggtc agccctccac ggtgggacct ctgctcctgg 900
actccatgcc cagacctctc agcctagctt ccagaaaggg tgaccaagt ttaggctgtt 960
gagtccataa tcgaagaaat tcctgtgctg ctggtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 1020
tgtgtaagag agaggagaga tagagagga gagaaagata agagaaagag gctacttagc 1080
tatgtataac ttagggagtt gtttgtgtg tgtgtgtgtg agagagagtg tgtatgtgtg 1140
tgtaagagag agagagacag agatagagag agataagaga gagaggctac ttagctatgt 1200
ataacttggg gattgtttt gtgtgtgtg gtgagagaga gagagagaga atgaatgtgt 1260
gtgtaagaga gagagagaga gagagagaga gagagagaga gagagagaga acgggacttt 1320
accactcagc tgtgtatcta ggtgagtct tgtctggccc ctaaccatc cagtgtacta 1380
cttgtgtgtt ttgctacttt aaacaattcc tagatacttt ggggggggga tcatcaaatt 1440
aaccacacct gatgtcccag agtgactgag gcaggaggat cacaaattca aagtttgctt 1500

```

gggctacaca gtgagtttcg ggccactttg ggcaacttag tgagaccttg tcttgaaata 1560
aaaagggtgc taaagatata gctcagatct acccagatcac ttgtagacaa aaaacgtgtg 1620
gagcgttttc ttgattaata attgatgtgg gaggacccaa ctcaactgaag gcggtgacac 1680
cccttggttag atgatcctgg ggtgaataac aaatcaggct gagcaagtcg gagcaagcca 1740
gcgagcagca ctctctgtg gtctctgcct cagttccagc ctacaggttt ctgccctgac 1800
ttccctccag aatggactat aaactggttag gctaaaataa acccttcctt cccaagatgc 1860
tttgggtcat ggtgttttag cacagcaaca gaaagccac taagacaaat catcaaaccg 1920
aagccaggca cacaggtaat ctctgctgag atgggcattt gagatacaga tcctgcctca 1980
ctccccgcc ccatctaaag tcacaccaat gacaaggcac agttgtgtga ggatagatac 2040
atftgtgca agaagcagag ctaatgtact tggccccag tgccaaggtc catgcctggg 2100
gactgctgag cttggtattg gtgaggaggt acttttgaag gtgtactagg taggatctta 2160
agggtcagga tgaggccagg gaaggctctg ccagctgata ctgaaataat cccgcagccc 2220
cacatactcc cctcagctt gaaacctatg aaagggtgtg tggaacacag agctggaagc 2280
ttggggagga cagggctgcc aggaggaaag ggtggagggt ggggtgggga gctccagtgt 2340
tctaagttac catccagccc cattttatac tccaacaac aggtctcaa aaggaaactc 2400
agaaggggga gcgcttttag cgaagacaca cagtaaggcg ctagtttctg aatctattct 2460
cttctgttac attctagga cccaaaagcc atggggccag cctctcaatg tgtgggggga 2520
gctctgaggg tgggagagac tggcatgtca gtgattgca ggggatcaa tgccaggggg 2580
tggcagacac gaagcctgtt gggaggacct ccaaggagac acctactgac cagccacca 2640
ccacagccgg gtgtggttt taggggctgc aaggaggcag ggtctctgag gagtgagcag 2700
tggccatctt ccttgacgac aagtacagcc aaggaaagag ctaaaataga gcaactgagc 2760
ctggccattt aaagatgatg acgttgcca aaaaggggcc aagaagcacg gaaataagaa 2820
aagcccaggg ctgtataag cctcagagcc cgccatccct taaaagtaaa acaggatgtg 2880
aggtgtggg atctgagcat ccttacgaa tgtgtgtgt gttgtgttc ttgttttct 2940
tccctttgtt gctaagggtt tgacattggc tagagaggag ctcttaagct caccagacg 3000
ctcgcagccc cagttctaaa atggtttcat ctctgggttt ctgtttgtt ttgttttga 3060
gacagggccc ctctgttag ctctggctat cctggagctt cataagtaga ccaggctggc 3120
ctcaaatgca caaagatctg cttgcctctg cctccagaag gatcctgtcc tggctcctggc 3180
ccttaccac ctctacacct ggtgttttg ctgtgtttt tggacacga gctcttggaa 3240
cccttggaga tggagaatgc tttctgcctc atctctgaat gctcggagcc cagccatcat 3300
catgctcgcc aagctgaac catctaac cagccaccac atcgggtggc ttatgcctgt 3360
aatgccgaa tccgaccgg acccggagtt tgagggcagc ttgaactaca gtgtgagctc 3420
tgtctcaaat aacaacagaa actaacaag ggccagtggg gtggctcagt ggatatagcc 3480
agatggtcca tcgctggtgg gaggagagac cagactcttg gaagatgtct tctgacttgc 3540
ataggaagga agcctgacct catgggatgc ttgtaccac acacatgcac aatgataatt 3600
aaaaaaaaat ggggggggga ggggaagcca gcagaagagg gagcatgtgt gtgcgtgtgt 3660
gtgagagagt gtgtgtgtgt ctctgtgtgt ggcaggagag gggagaggag gaataataca 3720
aaaccaatgt cccatgatgt ggtgaagccc ggtaccctgt atgctaactt aaaaatata 3780
aaggagaaag aacttgatt tttatttctt ttgagacaaa gtctcacaat ataagcttgg 3840
ctgagctgga gctcacagag aaagctgctt gcctctttt ccccagggtt gggttggcac 3900
atgcatgac acccagacaa ggtttatcta tttatctatc tatctatcta tctatctatc 3960
tagatattta tttatttgt ttttttttaa agatttattt atttattata tgtaagtaca 4020
ctgtagctgt cttcagacac tccagaagag ggcgtcaaat ctgtttacag atggttgtga 4080
gccaccatgt ggtgtctggg atttgaactt cagacctttg gaagagcagt cgggtgctct 4140
taccactga gccatctcac cagcccctt atttattta agatttactt atttaagccg 4200
ggcatggtgg cgcatgcctc taatcccagc actcaggagg caaaggcagg cggatttctg 4260
agttccaggc cagcctggtc tacaanaatga gtccaggac agccaggcta cacagagaaa 4320
ccctgtctcc aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaatftt tacttattta atgtatatga 4380
gtacactgtt gctgtcttca gacacactag aagaggcgt cagattccat tacagatggt 4440
tgtgagccac catgtggttg ctgggaattg aactcaggac ctttgaaga gcagccagtg 4500

ctctttaccg ctgagcgaaa tagaatgtcg tttttaaaaa taacgaaaac agcactggag 4560
agatggctta gcggttaaga gcaactaatg ctcttctaga ggtcctgagt tcaattccca 4620
gcaaccataa ggtggctcac aagcatctgt aatgggatcc agtgcctct tctggtgtgt 4680
ctgaagacag caacagtata ctcatataca taaattaaaa agacaaaaac aaaaataaaa 4740
tgaaaacaga acaaaaaaat aatgcagatg ggagggtgaac tggcgctggc tagagacagg 4800
tgctaggcaa ttggtgggca gacaggaatc catggagaca ctccaaggt gcacttaggt 4860
ctgctttttg cctatgaaat cgactaagta ggaggtagg agacatcaag ggtggggaag 4920
tagcaggaag gagagatgct gaagcctagt cctgacccca accgccaact cccctctgcc 4980
caggcgagca ctctagatac cgagaactgc agctctgttc ttggattttt ttggggcggg 5040
gggtttcgag acagggtttc tctgtgtagc cctggctgtc ctggaactca ctctgtagac 5100
caggctagcc tcgaactcag aaatctgcct gtctctgcct cctgagtgtc gggatcaaaag 5160
gcgtgcgcca ccaactgcctg gcttgcagct ctgttctcac ctggcttcc tgctcctttc 5220
cttccccatc tgatgtcadc tctattcccc tctgccctaa ccattgagtt ccagctgcat 5280
ctgggatcag ggcccaggac tgaccactca ccaggactca ccataggttg gtggagaaac 5340
tccaaggat ggggtgatg ggttcaatgg gtaccatag ctctgaagc agggttcttg 5400
tgaagtacag aggtttaagg ccaccctctc ccgtgtcca ttccaaggca ttgcagtga 5460
tgtaagtatt ggtttcttgt tggagatgat tgaccaagtc agagcaggaa ttcgacgaaa 5520
acagccacct cctgttcaca gatcagcccc aggggaaact tgctgaggca ctgttgcttg 5580
cctgtctgcc tgccctgctg cctgcctgcc tgccctgctg cctgcctggg aatgggttg 5640
ggatgtccag tgggtatgga aaggttaacc agagctgtgg agggcttcag tgttctccat 5700
tccacaggaa acagtgcctg gaagctctgt gcagccatgt ccccatagag aagtctctga 5760
ggcccagtcc ctctgcact cagagctttg ggaaataaaa agtgccagaa agttctccct 5820
ggaatggctt tggaggagcc ctgccttggg gaccctactt gggcttctt aggagggatg 5880
gtacttggaa aagaaggcat catTTTTTTT TTTTTTTTT ttgatacc atctgggagg 5940
aagaaaatga ctgaaagtaa aggatgaggg aggtgggggt taaacggctt gagacaaggt 6000
atggctaaga agaggggtct gagtggaatt cagacaggct ggcatagcaa gagggatgg 6060
tgactagggt ggatgtgtgc agaggttaagc atgggcctgt agctgagatg gaagtagtgg 6120
tggtagacta gggaggggtcc tttcagagga aatggactac acgtaaccca ggcttggct 6180
gatgaggaac tgaatccggg caggacaga gtaaggacca taaggggtt aaggtagggt 6240
gtaacggacc caggaatgat gtgagctgtg gctggagtta aatggatcaa ggggtgtggg 6300
ctgggtcaat tactctgggg agatggagag ggatgaatct gggcctggaa tcttgggtgg 6360
tttatggcta ggaagaggg gtgtgctgcc aggttgggga cgaggacaag acaggtgcat 6420
gggactggcc ctgggagcag agcggagct cagtgtccgg tgcctggccag cagggtgagg 6480
ggcgtgtgtg ggacgccccg gggcaactg ggaagggggg gcgggcctcc ccctgggccc 6540
ggccggggcg gcgctaggac cgagcgagcc gagggagtga gccgggcgga gccagcggcc 6600
cccggccccg gccggccggc tcccccccc cgggcctgg ctgctcgct ctacgcgctg 6660
cagaggctct gaggcggcgg cggcgactcc ctcatcccct ccctccgggt tcggtcggtc 6720
cgctgtgctg tgcgtctgtc cgttcggcct cggctccggc cgcagcatgg ccggcgtcag 6780
cttcagcggc caccgcctgg agctgctggc ggcgtacgag gaggtgatcc gggaggagag 6840
cgcagccgac tggtagccc cccgccccg ccccccccc cgccccttt gtccccaggc 6900
cgccgcgcgc cttgtttcc ccgaggtct gccaccggga agggaggggg agaccccgaa 6960
atggtgcaac ggtcggggag agccggggag gggctgcctt tgtgcgagcc gggggagggg 7020
ccgctcgggc caggctgggc gcgcgggccg gggcgccctg agccgcccct aaggctcact 7080
gggggcgagg gaccggagcg cagccacgcg ggtgtggagc ccagacgtgg ggcctggggg 7140
cctacggtcc tgcggagcc catccccct ctaccctgc ctccctccac gggcccgggg 7200
gacaggtgtg cacgggcccag ccaagggcac ctccgcccacc ttcgagcggg cgaggaccgg 7260
gtggggacgg ggcggggacc cagctagcgg agctagagca gcctgcccgg ccacagcaca 7320
aaggaagct agggcggggg agggcggcgg agggctgggg gccagcgtgc cccggcccacc 7380
gggggcttct cggggtgtc tccccccaca tctaggttag ggtgtgatac aaggaggttg 7440
atggccacat ggcaaccacg aagtgacttc tttatccctc acggatcgca gaggaagagg 7500

cagggctgag cccttctctc ccctgctgaa ggagcagatc gctaggacga ggcagatagg 7560
caggaagaga ctcaggagat ggacggagca gcttggctag gggggcagct gggagcgtgg 7620
agggagcctc cacagagga tgccagatga gtagatctct gggaccctag cccctccact 7680
cagcagcagg gggctatcaa cctccgactg gggcagagtg agtgagtggc ttatctcccc 7740
ctccccagct gttaccctcc ctgagctgga ggagggtgtg agccacctgc cttggctctga 7800
agtctcaggg tgcaggaaa accaaggggg ctccgatgcc ccattcaggg cacagccccc 7860
aagtgttctt ctcaaaaaa aaaattgtat ttgaatcttt tcctctcctt aggcctggaag 7920
taggctatcg ttgagaaaac cgaggccgag ttggggctga tctgagggag cctccagttg 7980
ggctggcctc actctcaccg tgggagggca accgggtagg ggggctggaa gatgaaacaa 8040
aataaccagg cgtccaggcc atggtactgc agcactggcc ggtagccagg cccagagggga 8100
tggactcagg agacaagttc tctgtctctg caggctcagtt ataggagagg ccagcacagg 8160
gcaagcaggg cagtttccat cttattgtcc cagccctgcc cctggggggc tgagatcatg 8220
agaggaatc tggacaagtg gcctgggtgga ggagcctgtt tggggatgtg gccctgcctg 8280
aggagaacaa ctggccagtc tatggggtgt agacaacacc ttctatctct taaccctctg 8340
aaagctggac actggcaccg cagtgtctgg gctactaatg acttctgccc cgcatcctgc 8400
tcagaacagg cccgggctc catcaccagc agcatccatg tagccaaagg gaaggagtta 8460
ttcatccttg gtcgtgtcgc cagcccccac tgggtgtgtg gtgggacatg tgcagatgca 8520
cagatgcacc ctgccttata tgtgtgctta cttccaaggg ccttaacggc atgttgtaa 8580
agggtgtgta ggttccatc ctgagaaga tggcgtgggt ctctcagct cttatcctac 8640
aaccagcagc tggtgagat ctcaaggctc aggacagacc cacattttag gagtccagca 8700
ggaggggtgt ctgggttcaa acgttgggtc atgagtattg gatgtcttcc ctgtacctg 8760
actctgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tatagtggag cttggggctg 8820
ctggccccta ggaggcagag ggtctcttaa atgcactctg tccttgtgct ataagcaggt 8880
cacaggggaa gtcagattgt gtggtgggaa aggccagcac caccttggtt atgatgtgat 8940
tcatgtgtg agaagttcct gctcttctca agtgctctga ggaagagggg gatgggcaga 9000
gtccatctgg ggtctcctgg gcccttccag ttccagctcc ctgagagcat gccggtcttg 9060
aaccttccac tgctagtatc tctgctgaag ccagactctc gccttgcctt agtcaggat 9120
ctctgcctta ggtggtagat aagtgtttt gtcaacatta caaatccctg tgggtctatt 9180
ttgtatagag gcagcagtgt gtgttagcac agtcagagtc cctgccttcc caagactgac 9240
aggacagcct gtggcagtgg ctatctccag ggcttctgc aggtgagggt tgcacatcta 9300
gagttctctt ctactttgcc ctgagtgttt ccgagctcct acctgccagt ctgagatgac 9360
ctgtgttatg ttagagaac actgtccagt agggctctgg gctagtgcag atagatgtct 9420
tccccggtc ctgctgagt ctatagcact ctggggcgtg aagctcagcc tgaggctggc 9480
ccctggagtt ggtagcggta tcccagtggt tcttcatgta caggaaaatg caatgcaact 9540
cttgggtaca aagtgttctt caaaactgaa tctgggagcc agcgtggccc aagtgtgggt 9600
gtgaatacac agtcatittg gagaggtggg ctaggcagag ctgagagggg ttgaaatgaga 9660
cacagtctct gctgaggaag gattgtggcc ctagcagggg agagggacgg tttggagggt 9720
gggtggcatg gagaaatgat aaaaggggct tcagagtctt gagatgagca gcttgcacca 9780
gagagatgtc atggccagag cagtgtcttg gaaggagcca ggattcttgg tgctggctca 9840
gtgtttcatc cgtgactaca gaggagaca ccctatttct ttgagggctc tttgttctg 9900
gccatggggt tagggcagcc tgacaggtgg tggggcagct gtgcggggaa agcagctgtc 9960
ggattggctg gggcagcagt tgcaccaagg gctcggagac atgcagccca cctgtgtctc 10020
tttgtggagc aaagcagga gggatgcagg aaggggaggg gctgcagga cttatttgg 10080
cgcttaaca ggggtcaata acccctgggg catggggtta gccctccctc gttccttct 10140
ctcctcctc tcctcctcct ccttctcctt ttttgctcct tttctttct tccctcctc 10200
tccattttt atttttcca cttccctcct gtctctgtc tgttctctc cccctctct 10260
tttcttctc ctccctgctc ccccttctc tccatctctg cttttctac ttctgcaca 10320
ccccagcctc ctgacttaga tgggaaatgg gagatgagca aggttctgag cccttctgaa 10380
tctcaggac caagagtctc tcttcatgt gtgtccagc tgggtcctgc atcaggatgg 10440
gttgggggt ggcctcaagg aagaataact acattacctt ccatgaaatg gatgcgttag 10500

tatgcctgcc aagaataaat acagagcaga aaaggctagg gaggaaggaa gtcattagtt 10560
tagctttctg gtcggcttca gtcctatatg tagtcctagg aggcttcagg gagggcagag 10620
gctgcctcag ggctagaaga ccagatctta gggtcagagt cggggagtgg tcacagcaac 10680
ctcatcccca tctcagagag ggagagattg agtctgagga tgtcccagg gtcctttgtg 10740
ttcgaggaga atgcagctct ggtgggctga ttctgtgcc aatgtctggg ttgccatggt 10800
taccagggga tgcccagcat tgagcaccag attcttctcc ctcccaaaag ggggaggggc 10860
agcgggtacc aaggcacgca ccaggtagat tcctggctct ggccaatgag ggatgagaat 10920
catggtcgcc agggacgggt aaccaaggaa ccgttgctt ggagtctcca tcgcacacc 10980
gctccactga gttgtgggct gccagggcta gggccggacg ctgagctgac taggcagcga 11040
tttctcccc accgttccct gattgccatc tgaccagga ctccggctc agcggaacga 11100
tgccatgcct agctttatg tcatgacca cggacaacca cagctttccc cctcctcgtc 11160
ctgttctgcc ctgcctgtcc cctctggtt cactctccct ccctagtgcc tccccacc 11220
aaaattggct gcctaggccc tgacagttct gagccatcct ccctctcctc agggctctgt 11280
acacatacga ggatggctca gatgacctca agcttgacg gtcaggagg aagaattcca 11340
gccgttccct ctcttcca ccaccactc tgcttgtttt gttcccctc cgctttctg 11400
cctccatcca gcagaccac gcttgtccac ggttgtcctt cctcttggtc attccgcat 11460
tctcagagt gtaggggggc ggggggggac tcctgcttcc tgtttgactt ctggaaggc 11520
acagtgagga aaagcaactt gcccgcatc atacagctag ggaaggggccc tagtagggtg 11580
gtccagctca gtgctattct tggagctgtg agatttctt aagcaaaagt tcctgtacct 11640
tgctgggcac tagcacctgg aaagacacga gaggtgtgat ccccagaaa tggagatgtg 11700
ttaacagacc tctttgtcc catctcaagt caggcccagg aggattcaga ggcaagata 11760
caatctacc aacccttctg cctcattaca cagaggtctg ggctctagc tctgaggaat 11820
agaaatcccc tggcaggag gggttctagg cccttgacg gtgacgggtg taggagatgg 11880
ggagtccca catctccctg gttctccag aagggggctt gcaggagctt tccggccact 11940
tcgagaacca gaaagtgatg tatggtttct gcagcgtcaa ggactccca gctgccctgc 12000
caaaatagt gctcatcaac tgggtatgtg gctgtggat ggggctggga gctgaaggcc 12060
ccggagcggc cacattccac ccatagccac tgctggagga aaaagcctac actagtctt 12120
gggaagatag cctgggcccc taggctgctt gccttcagg ctgttggcc agtgggctgt 12180
tgcccactcc tccgtcctg agcccctctt cactgggcac attgacggtt ggtgagatg 12240
tgctgatgc cggaaaatgt gcttgcgcca gtcattgtgc caaggtggct gaattcttcc 12300
aggatgttg ggaccaggtc tgaagtgggt acggttggc acctagggcc aggtttgtat 12360
gctggggttg gtgatggaa ttcgataacc acctaaacac tgctttttgt atggaagggt 12420
gttgatgtca ttgtaatgc cagcagtgtg gaagacatcg atgctgtgc cattgggcag 12480
cggctctcca atggactggc acgctctcc agcccagtat tgaccgcct gcgccttcgg 12540
gaggatgaaa atgctgaacc ggtgtcagt gtattccgg gacaggctgg tctcgtgtca 12600
cctgtgtgac ctggtcccca gtcgggcctc cccaggccct cttagccctc attctgcaca 12660
tgtgagtact ggactgtgcc ttgggtctgc tcttgcgctc atgccaggc acttgactct 12720
gcagggtacc acctaccaga agacggatgc agcagtggag atgaagcga ttaaccgtga 12780
gcagttttgg gagcaggcca aggtgggcaa tgctgtagcc ttcaggcccc ggtgtcccta 12840
cctgagcctg cgggtagct ctgacctc tcggctgaaa gagcaaaccc ttttggctc 12900
ctgcacacag ggtcatccc cctaattccc agaaggccac ctcccagcc tgggtgggag 12960
tagaattgga agggccgaag ctggcctgg ctcagggtt gtcttctctg ggtgtggggt 13020
gcagaaggag gaagagctgc ggaaggagga ggagcgaag aaggctctgg acgccaggct 13080
caggtttgaa caggaacgga tggagcagga gcggcaggag caggaagaac gtgagcggcg 13140
ctaccgggag cgggagcagc agattgagga gcacaggtaa gctcaggccc caggcgaagg 13200
gccaccccgc cccgcccgc cccgcccacc gccccgccc accgcccag cctactgcc 13260
ccagtccacc ctgaagggc ttccctgcac ttctcttcc aggggaaac agcagagtct 13320
ggaagctgaa gaagccaaga ggaggttaa ggagcagtct atctttgtaa gttcttttcc 13380
aggggtcttg tgcttgcca ggaacgtgag gctggctgt gtgttctgcc ctctgagggc 13440
atgctgtggc atccctatca tgagtgtgtc aggtccaaca cctatctgt gggttcctgg 13500

tgtttgtgtg aaaacaac agacaaata cagcagcagc aacaacaaa cattttttt 13560
cgacgttttt ctccaaattg gaaaagaaaa tccaccttga ctcagacct cgctgacctg 13620
gctcctccac tgcttccgcc ttgagacctg gggctcttgg ggtgtattag tcttgggctc 13680
tgcatttggg gctggggggc ttgagaatta ggtaggcttc ataataagag gactcagagc 13740
tctgcctga atgtaggcca gtgtgttag ggactgaaca catagacagg ctctggggca 13800
gcctctcct ccaactgtgc tgtcccaatc tatattgtgc acagccattc acagcaagat 13860
cttttgaaaa agccacgttt ttaggaatt tccaagggtg gcgtgcacac agagaagtag 13920
attagttag tgacttctga atttgcctt catctttgtc agtcaccagc atcttaagca 13980
atggctgcag aggttttgc cttcttcaag agttaatcca ctgcttcaaa gtatctcata 14040
ggaaagtaac gatgtagcaa cattgtagcc agctgtgctc caagaaaggc cccaccggga 14100
gctgaaatth agcactctaa aatgatcccc caccaccacc caaaaatggg tttctctgta 14160
gccctggaac ttgctctata gaccaggctg tccttgaact cataaggatc aacctgacac 14220
tgcatcccaa gtgctgggtg ccaccactat ctactgctc tgatttaaat taggaatgag 14280
taggcgctgt atgctctctc tctgtcagt gagtttactt gtttactcag gtatattagt 14340
gttctgctg cctgtatgct tgtgcactgt gtgtctgag cgctgcaga attcagaaga 14400
tagtggctct cctagaactg gacttacaga tggttgtgag ccagcatgtg ggtgctggga 14460
accaaactct ggtcctctac aagagcagca aggactccta accacagagc catctctcca 14520
gcccctgagt tcccttctgg ccttgggttc tcatgtgtca gaacacttag gcacagcaat 14580
gctttgacct ctgactctc ctctccctcc tacctacagc tctaacttgt ttcagttagt 14640
ttgacattat tcacagttaa cacctctctg ataagcataa tctcttctt ttatggtgtg 14700
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgta tttgtgtat ggatagtga 14760
tttaccatc atgcactgt aaagaccaga ggtccgcttc tgggtgtctc ctctgtagct 14820
acgcactgta ttttttgag acaggctctc tctttgaacc tgcttactgt tcagcttagt 14880
agccccagg ctctctgct ctgctcaaat gtgggtgata tagatctatg tctctgccc 14940
agctcagtat gtgtcttgc gaggatccaa acttgagaag tacatgcttt acccacggag 15000
acaactctcc agcctatctc tgcctcttc tttgtggca gaaaaataag gtctaggtta 15060
tatgtcaaaa ggtcaaacct tgagccagga gtgggtggac aagcctgtaa tcccaacacc 15120
aggaaagcag aggagacag atcactgtga ctctgaggcc agcctggtct aggtgtgag 15180
ctccagacca cccagctata taaagtaaga aatataagaa aaaggttctg tctctcact 15240
agctctgccc ccttctgccc agtttgcctc atgaatgaca gaagtgcca actaagagac 15300
ttttgatata gagagttcca ttgaacaac acataccagc ccatgtctgg ccgttcacat 15360
agacttgggg ctctcatcgg tgttctcac tgagggtgag ggaagtgacc ccagaaacag 15420
gaaacacaat gctgtcagct ctgtggtatc tgctgggagc tccctgaggg gaccagaaa 15480
aggaaatgac ctaaatgaac cagggacttc ttgctctgga gttagtgacc aagcagaggc 15540
cttaaaactg gagagactgg aagaggtgtg acgtgagctg gcctccgatg ccaaaggatg 15600
gggttgggaa acgggatgac gactctaggg tgtgactgga gcatgtagag gacattatgt 15660
ccacatctag cagaggatgt gggcgagtgt gagccaggat agatggtggg gttggagacg 15720
tgaagaagac tagatcagac tgaggaaggg gaacggagcc aagcaagggg cctgcccacc 15780
tacagtctct ggcttcagtc ttaaaacata agccaagaaa tggccaaatg ggaattaggg 15840
agtgggggac tgactgaac tgggctgtca ccactgtgta gggaaactag gggcttagt 15900
gtcagactca gaggcagagc gctgtccagc aagcctccac cccaactccc aggggtgggac 15960
agagtccacac agccagagag agagagagag agagagagga gagacagaga gagaatacaa 16020
actagatact ctgaggggct gtgagagatt ctgtctcaaa aaaaaaaaa aaaaagaaaa 16080
aaaaaaaaac caaaacaaaa gccaggggag gtggtaaaac caaaagtcca aggccagtct 16140
aacagtttaa tgagactctg tctcaaaata aaaccataaa aggtgtagtc actgctaaag 16200
cattcgcttg gcttcttga ggacctgggt acgatgcctc ggatgacaaa ataagaaacc 16260
agattctatt ttcagttcat catgaaactg aacttcttag tgatagcagc ttaatttag 16320
tgggtttaa accttgctat ttggggcctg aagagagggc tcagcagcag tgaagagcac 16380
cggtttctct tccagaagat ctgggttcaa tcccagcgc ccacatgtcc ggagccatct 16440
gtgtctccaa tcttagggat acaacgcctt cttttggcct ctgagggcac tgatgcacc 16500

tggtgagcag acatccaggc aggcagaaca tccacacaca taaaataat gtgttttgtt 16560
tttgttttct ttttttaaat ggctttaaaa tatggcattg gaacaatacc tagtccatgg 16620
gccatattca gtccgtgctt ggtgtgactt aagctagcta agggaccagg aatatctga 16680
gtgatcccag atacctgggt agatgggacg tagatgaatc agcggctcaa ggctggctg 16740
gccggtctgg ggatgagggt gctgcagaca ttgaaagagg aggctgtgga cctgaattct 16800
gagaggaaca aagcgccacc tttgagattc tgcggggttg gaaagaacca ctcaggacat 16860
tgtccctttg gttttccagg gtgaccagcg ggatgaagag gaagagtccc agatgaagaa 16920
gtcggagtca gagggtggagg tgagagcggg gggagtggca agtgagacgg atgggcccgg 16980
cttggctcag actgctagcc ccgcccagct ctctaactct tcccttgtgc cctcaggagg 17040
cggctgcat cattgcccag cggcctgata acccacggga gttcttcaga cagcaggaac 17100
gagtggcatc ggctctggt ggcagctgtg acgcgcctgc gcctgcaccc ttcaaccacc 17160
gaccaggtag tccttggccc cctccttggc caatcagtac tcctcagact atggccctaa 17220
ttccctctgg gacttcttct tggaaaagaa gccttggcca aggaaggact ccttggagaa 17280
ggcaagaccc ccttcagtgt gcttccaccc ccagctttcc aggtggtggc acccccggag 17340
gggctgggtt ggggggcaact gtcaatgtcc ggcatggct gagtatggct ggtactcaag 17400
gccagtggg aagatttggg gaagcttcag acacactgct ggtgttggga gtttccctgc 17460
agggttggac taggtctggc ccgaaggctt tggatgcatg gaggggtggga tcttgtctg 17520
tctgcagtg tgagcatcct ggagcagtg ttctctcggc tcgcttgtt ggcttctct 17580
tgtgtagctt ctgcctcccc ttggaagcac cctttcattt ctgtctgcc ggtgtgagca 17640
tttgcactt ctgtgtgctt ggtcatgtt cgggggttcc aggagcatgg cagactagac 17700
tcattcgtgc tgcacacag aggtggctg ttgtgtgcc atgtgtgat ctggtgctgg 17760
ttggtgggag gcatcagatg gcttgggct gtggcccagc ttggctgaat gtgcacccctg 17820
gctgaagggt gcttggacat ctagggctgg ccctgggggt ggtgaggcc ttggggcagg 17880
gggtgggggag actgaccctc tcttctctc tgtctcttc tctgtctgc tctctctcgg 17940
caggtcgtcc gtactgcct ttcataaagg catcggacag tgggccttcc tctcctcct 18000
cttctctc tccccctca cggactccct tccctatat cacctggcac cgcaccccaa 18060
acctctctc ctccctcca ttaggttagc agcccaggc ctggcaggg tgggtaagg 18120
agggccccgc tcccagcag cccctcggc ctttctcccc cagcctgact gccgactgct 18180
ggtgtttgtc cccagagcag gtactacctg cctcttggc ctggccctgt agggcactgg 18240
ccccagcgg cctggttcc aggtcttgg gcagcaatc gggcccctgg gggcctgggg 18300
agctcacagc cccacccac acttggagaca caagggtgat agtctgatt ccacctggct 18360
cccacttct cactcactag cctggcatt tgcctcgag gcagccact ggacagccac 18420
cggaggatgg caccactcc tattcccacc cggagccat ctgattccag cacagcctct 18480
acccccatcg ctgagcagat cgagagggcc ctggatgagg tcacatctc gcagcctca 18540
cctccacct caccacctc accaactcaa ggtaagagaa gggcccacc ggtacctatc 18600
cttccatcag tctctgggta ggaacccta ggttggcaca gtaacatagt tcaagaact 18660
tgaccaatc ctcaccaaca ctactgctt aaggaagtgg ctatagcaga ggagcgcct 18720
ggtgttgtc ttagacaatg ccttctctaa ccctcagtgg ctcatcactg aggaatgtgg 18780
ccttctcct ggtggtttaa aaaaagtgg tgagggctg agagatggct ccgaggttaa 18840
gagcactggt tgcctcctt gaggtcctga gtcaatcc cagcatccac atggtggctc 18900
acaaccacct ataatgagat ctggcaccct cttctgacct ggaggctac acgtaggcag 18960
gatgctgtat acataataa aatgaatct tcaaacata aaaaatgaaa gagtgggtga 19020
aaggatagg aggtacagct gtagtagaag gtatctcaa ttaccaga agtctcaaac 19080
tcgtcactct tcagtgggtg gacatggtac actggcccag ggcatctatc ctccccaaag 19140
gggctgact gtattgtgtc cttcatgtg actgccacag agggccagga gactaccca 19200
agcctggatg aagagctcag caaggaggcc aaagtaacag cagctcctga ggtctgggct 19260
ggctgtgagg cagagcccc tcaggcacag gaacctcccc tgttgcaag cagccccctg 19320
gaggactcga tgtgcacaga atctccagag caggctgccc ttgctgcccc tgcggagcct 19380
gctgcctctg tcacctcagt agctgatgtc catgcagct acaccatga gaccacct 19440
gccactactg acaccactat tgccaacaac gtcacccctg ccgctgccag cctcattgat 19500

ctatggcctg gcaacgggga agaggcctca acacttcagg ctgaaccag ggtgccaca 19560
 ccacctcag gtgctgaggc ctccctggca gaggtgcccc tgctgaatga ggccgctcag 19620
 gagccgctgc cgccggtagg cgaaggctgt gctaaccttc ttaattttga tgagctgcca 19680
 gaacctccag ccaccttctg tgaccagag gaggaagtag gagaaacgct ggctgcctcc 19740
 caggtcctaa ctatgccctc agctctagag gaggtagatc aggtgctgga gcaggagctg 19800
 gagccagaac ctcacctgct gaccaatgga gagaccactc aaaaggaggg gaccagggtg 19860
 ggacaggggg agcctggtgg gagggacagt attcagtgcg gagggggagg gcgattgct 19920
 ttagatcca tattgagaag cagctctatg ccacgcccct ttccatctct gccattcgtt 19980
 cctggcaggc atctgtgttt cccagcaac caaggattcc aagagtggtt gctggggaaa 20040
 caggctcagg cctgatagat cagctgttgt cctgacagtt gggctcctgt gacctaagct 20100
 ttattaaac taactaaata aacaacaaa acaaaaccaa ataacaacc ccagcaggcc 20160
 agcgaaggat acttcagtca gtcacaggag gaagagttcg cccaatcaga agagccatgt 20220
 gcaaaggttc cgctcctgt atttacaac aagcctccag gtagtatccc cgggtgaatg 20280
 atgggaattc tggaaattcg ggatgggact ggagggctag ggggtgctact agagtcggtt 20340
 ggcacagctc ttagaggttg gggggcgggt ggcaccactg atggatctac ccagccttct 20400
 ctcttctctc aatatacct agaaatcgac atcacttgct gggatgcaga cccagttcct 20460
 gaagaggaag agggcttcca ggggtgtgat tagtagcggc gactgcccc tggctgcct 20520
 cgccaaggct gcctacctgc agtggcctct ggccagccgg cttgcagtgc cagcattagc 20580
 agcagccccg cctggctccc actctggatt ccggcactgg ccggggacct gtctgcttcc 20640
 ttaccacag ggcctgactt ttacagcttt tctc 20674

<210> 3

<211> 2124

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2124)

<400> 3

atg gcc ggc gtc agc ttc agc ggc cac cgc ctg gag ctg ctg gcg gcg	48
Met Ala Gly Val Ser Phe Ser Gly His Arg Leu Glu Leu Leu Ala Ala	
1 5 10 15	
tac gag gag gtg atc cgg gag gag agt gca gcc gac tgg gct ctg tac	96
Tyr Glu Glu Val Ile Arg Glu Glu Ser Ala Ala Asp Trp Ala Leu Tyr	
20 25 30	
act tac gaa gat ggc tca gat gac ctc aag ctt gca gca tca gga gaa	144
Thr Tyr Glu Asp Gly Ser Asp Asp Leu Lys Leu Ala Ala Ser Gly Glu	
35 40 45	
gga ggc ttg cag gag ctt tca ggc cac ttc gag aac cag aaa gtg atg	192
Gly Gly Leu Gln Glu Leu Ser Gly His Phe Glu Asn Gln Lys Val Met	
50 55 60	
tac ggt ttc tgc agc gtc aag gac tcc cag gct gcc ttg cca aaa tat	240
Tyr Gly Phe Cys Ser Val Lys Asp Ser Gln Ala Ala Leu Pro Lys Tyr	
65 70 75 80	
gtg ctc atc aac tgg gtt ggt gag gat gtg cct gat gcc cga aaa tgt	288
Val Leu Ile Asn Trp Val Gly Glu Asp Val Pro Asp Ala Arg Lys Cys	
85 90 95	
gct tgt gcc agc cat gtg gcc aag gtg gct gaa ttc ttc cag ggc gtt	336
Ala Cys Ala Ser His Val Ala Lys Val Ala Glu Phe Phe Gln Gly Val	
100 105 110	
gac gta att gtg aat gcc agc agt gtg gag gat atc gat gct ggc gcc	384

Asp Val Ile Val Asn Ala Ser Ser Val Glu Asp Ile Asp Ala Gly Ala	
115	120
125	
att ggg cag cgg ctc tcc aat gga ctg gct cgg ctc tct agc cca gtg	432
Ile Gly Gln Arg Leu Ser Asn Gly Leu Ala Arg Leu Ser Ser Pro Val	
130	135
140	
ctg cac cgc ctg cgc ctt cgg gag gat gag aat gct gag ccg gtg ggc	480
Leu His Arg Leu Arg Leu Arg Glu Asp Glu Asn Ala Glu Pro Val Gly	
145	150
155	160
acc acc tac cag aag acg gat gcg gcc gtg gag atg aag cgg att aac	528
Thr Thr Tyr Gln Lys Thr Asp Ala Ala Val Glu Met Lys Arg Ile Asn	
165	170
175	
cgt gag cag ttt tgg gag cag gcc aag aag gag gag gag ctg cgg aag	576
Arg Glu Gln Phe Trp Glu Gln Ala Lys Lys Glu Glu Glu Leu Arg Lys	
180	185
190	
gag gag gag cgg aag aag gct ttg gat gcc agg ctc agg ttt gag cag	624
Glu Glu Glu Arg Lys Lys Ala Leu Asp Ala Arg Leu Arg Phe Glu Gln	
195	200
205	
gag cgg atg gag cag gag cgg cag gag cag gag gaa cgg gaa cgg cgc	672
Glu Arg Met Glu Gln Glu Arg Gln Glu Gln Glu Glu Arg Glu Arg Arg	
210	215
220	
tac cga gag cgg gag cag cag atc gag gag cac agg agg aaa cag cag	720
Tyr Arg Glu Arg Glu Gln Gln Ile Glu Glu His Arg Arg Lys Gln Gln	
225	230
235	240
agt ctg gaa gct gaa gag gcc aag agg agg tta aag gat cag tct atc	768
Ser Leu Glu Ala Glu Glu Ala Lys Arg Arg Leu Lys Asp Gln Ser Ile	
245	250
255	
ttt ggt gat cag cga gat gaa gag gaa gag tcc cag atg aag aag tcg	816
Phe Gly Asp Gln Arg Asp Glu Glu Glu Glu Ser Gln Met Lys Lys Ser	
260	265
270	
gaa tct gag gtg gag gag gca gct gcc atc att gcc cag cgg cct gat	864
Glu Ser Glu Val Glu Glu Ala Ala Ala Ile Ile Ala Gln Arg Pro Asp	
275	280
285	
aac cca cgg gag ttc ttc aga cag cag gaa cga gtg gct tca gcc tct	912
Asn Pro Arg Glu Phe Phe Arg Gln Gln Glu Arg Val Ala Ser Ala Ser	
290	295
300	
ggt ggc agc tgt gac gca ccc tcg ccc ttc aac cac cga cca ggt cgt	960
Gly Gly Ser Cys Asp Ala Pro Ser Pro Phe Asn His Arg Pro Gly Arg	
305	310
315	320
ccg tac tgc cct ttc ata aag gca tcg gac agt ggg cct tcc tcc tcc	1008
Pro Tyr Cys Pro Phe Ile Lys Ala Ser Asp Ser Gly Pro Ser Ser Ser	
325	330
335	
tcc tct tcc tcc tct tcc cct cca cgg act ccc ttt ccc tat atc acc	1056
Ser Ser Ser Ser Ser Ser Pro Pro Arg Thr Pro Phe Pro Tyr Ile Thr	
340	345
350	
tgc cac cgc acc cca aac ctc tct tcc tcc ctc cca tgc agt cac ctg	1104
Cys His Arg Thr Pro Asn Leu Ser Ser Ser Leu Pro Cys Ser His Leu	
355	360
365	
gac agc cac cgg agg atg gcg ccc act ccc att ccc acc cgg agc cca	1152

Asp Ser His Arg Arg Met Ala Pro Thr Pro Ile Pro Thr Arg Ser Pro	
370	375
tct gat tcc agc aca gcc tcc acc ccc atc acg gag cag atc gag agg	1200
Ser Asp Ser Ser Thr Ala Ser Thr Pro Ile Thr Glu Gln Ile Glu Arg	
385	390
gcc ctg gat gag gtc aca tcc tcg cag cct cca ccc cca cct cca cca	1248
Ala Leu Asp Glu Val Thr Ser Ser Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro	
405	410
ccc cca cca gct caa gag gcc cag gag tct gct ccc aga ctg gac ggt	1296
Pro Pro Pro Ala Gln Glu Ala Gln Glu Ser Ala Pro Arg Leu Asp Gly	
420	425
gaa gag gtc tgc aag gag gcc aaa gta gca gca gct cct cag gtc tgg	1344
Glu Glu Val Cys Lys Glu Ala Lys Val Ala Ala Ala Pro Gln Val Trp	
435	440
gct ggc tgt gca gag gag cct cct cgg gca cag gaa cct ccc ctg ttg	1392
Ala Gly Cys Ala Glu Glu Pro Pro Arg Ala Gln Glu Pro Pro Leu Leu	
450	455
caa agc agc ccc acg gag gac ttg atg tgc aca gaa tct cct gag cag	1440
Gln Ser Ser Pro Thr Glu Asp Leu Met Cys Thr Glu Ser Pro Glu Gln	
465	470
gct gtc ctg gcg gcc tct cca gag cct gat gcc tct gtc acc tca gta	1488
Ala Val Leu Ala Ala Ser Pro Glu Pro Asp Ala Ser Val Thr Ser Val	
485	490
gct gat gct cat gca gct gac acc atc gag acc acc act gcc act act	1536
Ala Asp Ala His Ala Ala Asp Thr Ile Glu Thr Thr Thr Ala Thr Thr	
500	505
gcc acc act att gcc gac aac gtc acc cct gcc gcc gcc agc ctc att	1584
Ala Thr Thr Ile Ala Asp Asn Val Thr Pro Ala Ala Ala Ser Leu Ile	
515	520
gat ctg tgg cct ggt aac ggg gaa gag gcc tca acg cct cag gct gaa	1632
Asp Leu Trp Pro Gly Asn Gly Glu Glu Ala Ser Thr Pro Gln Ala Glu	
530	535
ccc agg gtg ccc acc cca ccc tca ggt gct gag gcc tcc ctg gca gag	1680
Pro Arg Val Pro Thr Pro Pro Ser Gly Ala Glu Ala Ser Leu Ala Glu	
545	550
gtg cct ctg ttg aat gag gca gct cag gag ccg ctg cca cca gtg ggc	1728
Val Pro Leu Leu Asn Glu Ala Ala Gln Glu Pro Leu Pro Pro Val Gly	
565	570
gaa ggc tgt gcc aac ctt ctt aat ttc gat gag ctg cca gaa cct cca	1776
Glu Gly Cys Ala Asn Leu Leu Asn Phe Asp Glu Leu Pro Glu Pro Pro	
580	585
gcc acc ttc tgt gac cca gag gag gaa gcc gaa gga gag ccg ctg gct	1824
Ala Thr Phe Cys Asp Pro Glu Glu Glu Ala Glu Gly Glu Pro Leu Ala	
595	600
gcc tcc cag gtc cta act atg ccc tca gcc cta gag gag gta gat cag	1872
Ala Ser Gln Val Leu Thr Met Pro Ser Ala Leu Glu Glu Val Asp Gln	
610	615
gtg ttg gag cag gag ttg gag cca gaa cct cat ctg ctg acc aat gga	1920
Val Leu Glu Gln Glu Leu Glu Pro Glu Pro His Leu Leu Thr Asn Gly	
625	630
	635
	640

gag acc act cag aag gag ggg acc cag cag gcc agc gaa gga tac ttc 1968
 Glu Thr Thr Gln Lys Glu Gly Thr Gln Gln Ala Ser Glu Gly Tyr Phe
 645 650 655

agt cag tca cag gag gaa gaa ttc gcc caa tca gaa gag cca tgt gca 2016
 Ser Gln Ser Gln Glu Glu Glu Phe Ala Gln Ser Glu Glu Pro Cys Ala
 660 665 670

aag gct cca cct cct gta ttc tac aac aag cct cca gaa atc gac atc 2064
 Lys Ala Pro Pro Pro Val Phe Tyr Asn Lys Pro Pro Glu Ile Asp Ile
 675 680 685

acc tgc tgg gat gca gac cca gtt cct gaa gag gaa gag ggc ttc gag 2112
 Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Val Pro Glu Glu Glu Glu Gly Phe Glu
 690 695 700

ggt ggt gat tag 2124
 Gly Gly Asp
 705
 <210> 4
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 4
 Met Ala Gly Val Ser Phe Ser Gly His Arg Leu Glu Leu Leu Ala Ala
 1 5 10 15
 Tyr Glu Glu Val Ile Arg Glu Glu Ser Ala Ala Asp Trp Ala Leu Tyr
 20 25 30
 Thr Tyr Glu Asp Gly Ser Asp Asp Leu Lys Leu Ala Ala Ser Gly Glu
 35 40 45
 Gly Gly Leu Gln Glu Leu Ser Gly His Phe Glu Asn Gln Lys Val Met
 50 55 60
 Tyr Gly Phe Cys Ser Val Lys Asp Ser Gln Ala Ala Leu Pro Lys Tyr
 65 70 75 80
 Val Leu Ile Asn Trp Val Gly Glu Asp Val Pro Asp Ala Arg Lys Cys
 85 90 95
 Ala Cys Ala Ser His Val Ala Lys Val Ala Glu Phe Phe Gln Gly Val
 100 105 110
 Asp Val Ile Val Asn Ala Ser Ser Val Glu Asp Ile Asp Ala Gly Ala
 115 120 125
 Ile Gly Gln Arg Leu Ser Asn Gly Leu Ala Arg Leu Ser Ser Pro Val
 130 135 140
 Leu His Arg Leu Arg Leu Arg Glu Asp Glu Asn Ala Glu Pro Val Gly
 145 150 155 160
 Thr Thr Tyr Gln Lys Thr Asp Ala Ala Val Glu Met Lys Arg Ile Asn
 165 170 175
 Arg Glu Gln Phe Trp Glu Gln Ala Lys Lys Glu Glu Glu Leu Arg Lys
 180 185 190
 Glu Glu Glu Arg Lys Lys Ala Leu Asp Ala Arg Leu Arg Phe Glu Gln
 195 200 205
 Glu Arg Met Glu Gln Glu Arg Gln Glu Gln Glu Glu Arg Glu Arg Arg
 210 215 220
 Tyr Arg Glu Arg Glu Gln Gln Ile Glu Glu His Arg Arg Lys Gln Gln

225 230 235 240
 Ser Leu Glu Ala Glu Glu Ala Lys Arg Arg Leu Lys Asp Gln Ser Ile
 245 250 255
 Phe Gly Asp Gln Arg Asp Glu Glu Glu Glu Ser Gln Met Lys Lys Ser
 260 265 270
 Glu Ser Glu Val Glu Glu Ala Ala Ala Ile Ile Ala Gln Arg Pro Asp
 275 280 285
 Asn Pro Arg Glu Phe Phe Arg Gln Gln Glu Arg Val Ala Ser Ala Ser
 290 295 300
 Gly Gly Ser Cys Asp Ala Pro Ser Pro Phe Asn His Arg Pro Gly Arg
 305 310 315 320
 Pro Tyr Cys Pro Phe Ile Lys Ala Ser Asp Ser Gly Pro Ser Ser Ser
 325 330 335
 Ser Ser Ser Ser Ser Ser Pro Pro Arg Thr Pro Phe Pro Tyr Ile Thr
 340 345 350
 Cys His Arg Thr Pro Asn Leu Ser Ser Ser Leu Pro Cys Ser His Leu
 355 360 365
 Asp Ser His Arg Arg Met Ala Pro Thr Pro Ile Pro Thr Arg Ser Pro
 370 375 380
 Ser Asp Ser Ser Thr Ala Ser Thr Pro Ile Thr Glu Gln Ile Glu Arg
 385 390 395 400
 Ala Leu Asp Glu Val Thr Ser Ser Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro
 405 410 415
 Pro Pro Pro Ala Gln Glu Ala Gln Glu Ser Ala Pro Arg Leu Asp Gly
 420 425 430
 Glu Glu Val Cys Lys Glu Ala Lys Val Ala Ala Ala Pro Gln Val Trp
 435 440 445
 Ala Gly Cys Ala Glu Glu Pro Pro Arg Ala Gln Glu Pro Pro Leu Leu
 450 455 460
 Gln Ser Ser Pro Thr Glu Asp Leu Met Cys Thr Glu Ser Pro Glu Gln
 465 470 475 480
 Ala Val Leu Ala Ala Ser Pro Glu Pro Asp Ala Ser Val Thr Ser Val
 485 490 495
 Ala Asp Ala His Ala Ala Asp Thr Ile Glu Thr Thr Thr Ala Thr Thr
 500 505 510
 Ala Thr Thr Ile Ala Asp Asn Val Thr Pro Ala Ala Ala Ser Leu Ile
 515 520 525
 Asp Leu Trp Pro Gly Asn Gly Glu Glu Ala Ser Thr Pro Gln Ala Glu

 530 535 540
 Pro Arg Val Pro Thr Pro Pro Ser Gly Ala Glu Ala Ser Leu Ala Glu
 545 550 555 560
 Val Pro Leu Leu Asn Glu Ala Ala Gln Glu Pro Leu Pro Pro Val Gly
 565 570 575
 Glu Gly Cys Ala Asn Leu Leu Asn Phe Asp Glu Leu Pro Glu Pro Pro
 580 585 590
 Ala Thr Phe Cys Asp Pro Glu Glu Glu Ala Glu Gly Glu Pro Leu Ala
 595 600 605
 Ala Ser Gln Val Leu Thr Met Pro Ser Ala Leu Glu Glu Val Asp Gln
 610 615 620


```

oligonucleotide
<400> 9
tatagggaaa gggagtccgt ggag
<210> 10
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Antisense
oligonucleotide
<400> 10
ggtttggggt gcggtggcag gtga
    
```

【図面の簡単な説明】

【図1】マウスのレプリンAのゲノミック遺伝子のエクソン-イントロン構成を示す図である。

【図2】染色体13番におけるマウスのレプリンAのゲノミック遺伝子(Dbn1)の染色体地図を示す図である。

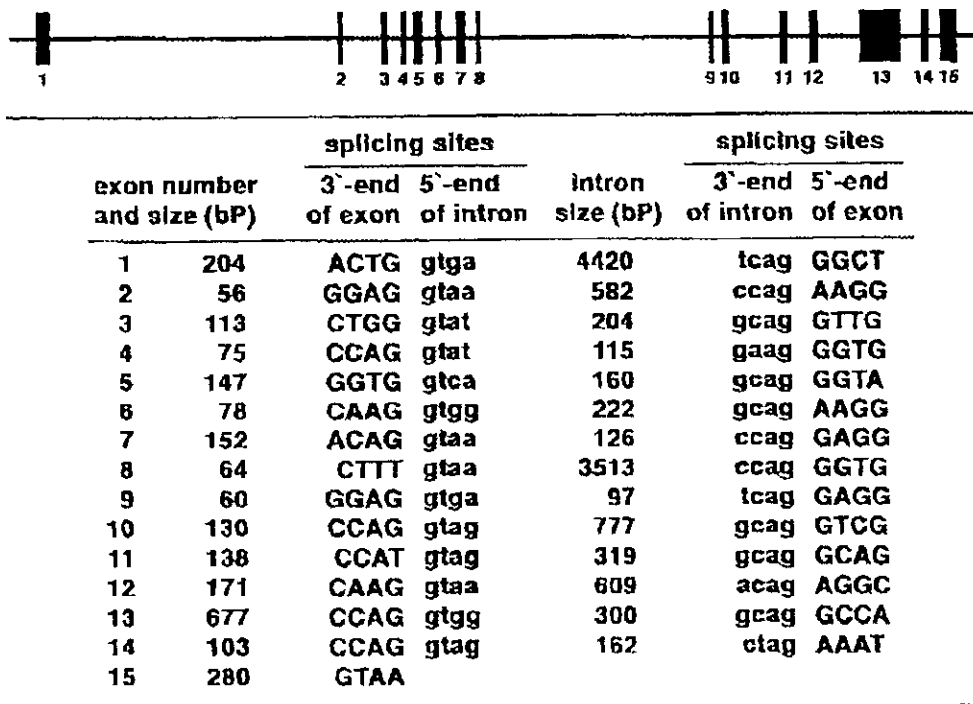
【図3】アンチセンス鎖5'-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCT-3を投与した場合のウエスタンブロットの結果を示す図である。

【図4】アンチセンス鎖5'-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCT-3を投与した場合の免疫染色の結果を示す図である。

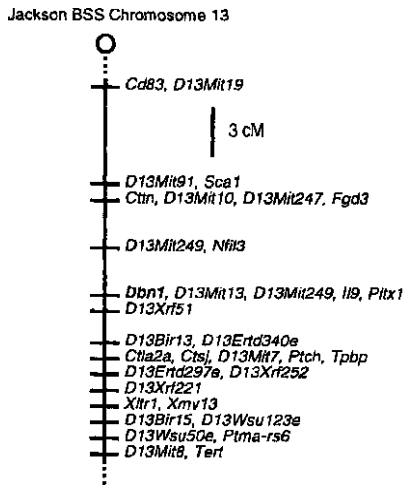
【図5】アンチセンス鎖5'-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCT-3を投与した場合のスパン長測定結果を示す図である。

【図6】アンチセンス鎖5'-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCT-3を投与した場合のスパン密度測定結果を示す図である。

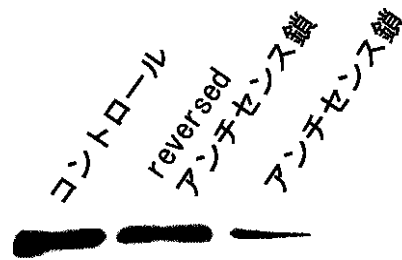
【図1】



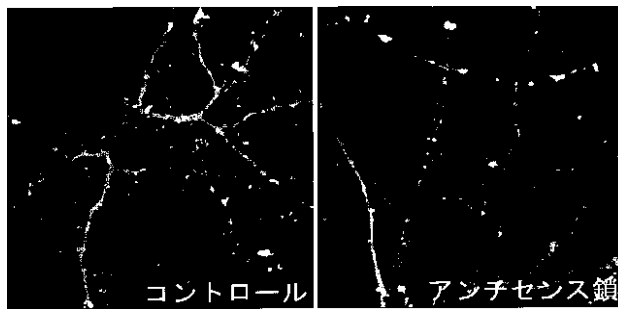
【図2】



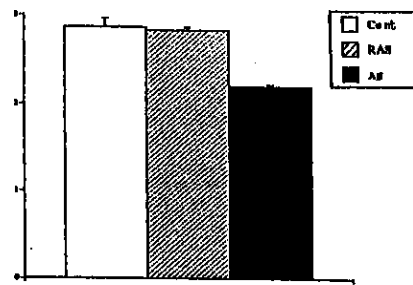
【図3】



【図4】



【図5】



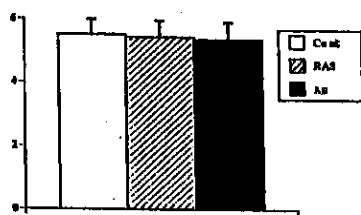
スパイン長 ± SD μm

Cont ; 2.87 ± 0.52 (n = 30)

RAS ; 2.83 ± 0.16 (n = 25), p = 0.6939

AS ; 2.20 ± 0.12 (n = 25), p < 0.0001

【図6】



スパイン長 ± SD (/10 μm 長あたりの樹状突起状)

Cont = 5.50 ± 0.48

RAS = 5.42 ± 0.51 (p = 0.55)

AS = 5.34 ± 0.54 (p = 0.27)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 43/00	1 0 5 4 H 0 4 5
	1 0 5	C 0 7 K 16/18	
C 0 7 K 16/18		C 1 2 P 21/08	

// C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/00

Z N A A

Fターム(参考) 4B024 AA01 CA01 HA17
4B064 AG27 CA19 CC24
4C084 AA13 MA01 NA14 ZA012
ZB212
4C085 AA13 AA14 CC32 EE01 GG01
4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01
MA04 NA14 ZA01 ZB21
4H045 AA11 CA40 EA21 FA74

10