

(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

(P 2 0 0 2 - 3 0 0 8 8 4 A)

(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-マコード [*] (参考)
C12N 15/09	ZNA	A61K 31/711	4B024
A61K 31/711		39/395	D 4B064
39/395			N 4C084
		48/00	4C085
48/00		A61P 25/00	4C086

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(P 2001 - 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-mer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。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 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 2】 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。

【請求項 3】 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 4】 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 5】 配列番号 7 に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 6】 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 7】 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 8】 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。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】本発明は、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の誘導体、それらを担持したベクター、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等に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】神経細胞は、他の体細胞には見られない非常に複雑な形状を有し、核をもつ原形質部分である細胞体からは、樹状突起と軸索突起という 2 種類の突起が伸びている。樹枝状に伸びる樹状突起はスパイン (spine) と呼ばれる無数の棘構造を有し、他の細胞からの情報を受け取る機能をもつシナプス後部を形成している。この神経細胞特異的形態は、神経特異的なアクチン結合タンパクにより決定される。他方、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 (Drebrin) を世界に先駆けて発見し (J. Neurochem. 44, 1210-1216(1985)、J. Biochem. 117, 231-236 (1995))、このドレブリンがアクチンファイバーの性状を変えることにより神経細胞の形態形成、特に突起形成に関わっていること (J. Neurosci. Res. 38: 149-159 (1994)、Exp. Cell Res. 215:145-153 (1994)、J. Biol. Chem. 269:29928-29933 (1994)) や、発生中で移動している神経細胞では、細胞体と突起全体に存在

するが、成熟した神経細胞では棘構造中に特異的に存在すること (J. Neurosci. 15: 7161-7170 (1996)、Dev. Brain Res. 29, 233-244 (1986)、Brain Res. 413, 374-378 (1987)) を既に証明している。ドレブリンには、胚性型 (embryonic type) のドレブリン E と成体型 (adult type) のドレブリン A という 2 つのアイソフォームが存在しており (J. Biochem. 117, 231-236 (1995))、成熟した神経細胞のスパインに特異的に見られるドレブリン A は、神経細胞にしか発現しないという特徴を有している (Dev. Brain Res. 29, 233-244 (1986)、Brain Res. 413, 374-378 (1987))。ドレブリン A は alternative splicing 機構によりドレブリン E に “ins 2” と呼ばれる領域が加わった配列をしている。すなわち、5 側から 9 5 6 b a s e ~ 1 0 9 3 b a s e に g t c g t c c g t a c t g c c c t t t c a t a a a g g c a t c g g a c a g t g g g c c t t c c t c c t c c t c c t t c c t c c t c t t c c c c t c c a c g g a c t c c c t t t c c c t a t a t c a c c t g c c a c c g c a c c c c a a a c c t c t c t t c c t c c c t c c c a t) [配列番号 1] が挿入されて発現したものである (Mol. Brain Res. 19, 101-114 (1993)、Neuroreport 3, 109-112 (1992))。

【 0 0 0 3 】また最近、本発明者らは、ドレブリン A を初代培養神経細胞に発現させると自動的に樹状突起スパインに集まり、しかもその長さを長くしたり、ある一つのタンパク合成量を変化させることによってスパインの形態を変化させることができることを報告している (J. Neurosci. 19, 3918-3925 (1999))。その他、ドレブリンの所属するタンパクファミリーに関して、ドレブリンが ADF Homology Domain をもったアクチン結合タンパクの一種に分類できる可能性が示唆されている (Mol. Biol. Cell 9, 1951-1959 (1998))。また、ドレブリンのホモログとして S H 3 P 7 が発見されているが、S H 3 P 7 の機能が明らかになりつつある (Mol. Cell. Biol. 19, 1539-1546 (1999)、Nature Biotech. 14, 741-744 (1996))。

【 0 0 0 4 】その他、神経栄養因子 B D N F (Brain-derived neurotrophic factor) を特異ノックアウトするアンチセンスオリゴヌクレオチドを作製し、外来性の B D N F がスパイン密度をインビボ及びインビトロで増加させるエストラジールの効果を遮断し、選択的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた B D N F の発現抑制がエストラジールに似た効果をもたらし、抗 B D N F 抗体によりスパイン密度が増加するなど、スパイン密度の調節に関与する B D N F の役割が明らかにされている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 11412-11417, 1998)。また、脆弱 X 症候群 (fragile X syndrome) は、X 染色体にフラジャイル・サイトが存在するため起こる遺伝性の精神遅滞の原因としては最も頻度の高い病気であり、X 染色体上の遺伝子 F M R 1 の発現異常、主に発

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สด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สด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สด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'-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCT-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'-AGGAAGGCCCACTGTCCGATGCCT-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ポリ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、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0.01~100μM、好ましくは0.1~10μM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、リポフェクション試薬、リポフェクトアミン試薬、DOTAP試薬、Tf_x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、可溶性剤、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LoxP配列又は酵母サッカロミセス・セレビツシ由来の野生型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 (aggcatcggaacagtgggccctccct) の翻訳ペプチドであるKASDSGPS [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KASDSGPS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KASDSGPS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ニング培地を用い、週に2回、培地を半量ずつ交換して培養を継続した。

【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 -AGGAAGGCCACTGTCCGATGCCCT-3 [配列番号6]

5 -TATAGGGAAGGGAGTCCGTGGAG-3 [配列番号9]

5 -GGTTTGGGGTGGCGTGGCAGGTGA-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倍希釈した坑ドレブリンA抗血清 (Exp. Cell Res. 215, 145-153 (1994); 坑ドレブリン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 (カッベル社製) 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目にかけて、aggcatcgagcagtgggccttccctの領域に対するアンチセンス鎖5-AGGAAGGCCACTGTCCGATGCCCT-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-AGGAAGGCCACTGTCCGATGCCCT-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、坑ドレブリンA抗血清 (Exp. Cell Res. 215, 145-153 (1994); 坑ドレブリン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 (カッベル社製) 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-AGGAAGGCCACTGTCCGATGCCCT-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-AGGAAGGCCACTGTCCGATGCCCT-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 ctgccctttc ataaaggcat cggacagtgg gccttctctc tctctctctt 60
cctcctcttc ccctccacgg actccctttc cctatatcac ctgccaccgc accccaaacc 120
tctcttctc cctccat 138

<210> 2

<211> 20674

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 2

gatcaccctg ttccggagct ggagtgtgag gctctatggc tggaaaccac acttggaaat 60
gaatgtcttt atgccaggca ggggaggcca ttagcaccct tagagagatt gcagggcccc 120
cagccaacat ggcagagtcc ctagtgggg tctgtgtggg cagcaggatga gggaggggct 180
tgttctctgct ttgagcagct tggacttctt ttagtcagc agggagaggt ggagggtagg 240
ggaccacttc tccagaactg aggcttctgt gctgcctcct ctggctctct cagacctctc 300
cacgtggcct gggtacacac agaaggcaca cccgcctctc caagccttgc tacaggaaag 360
gagtgtggag gcagcaggct aaaggcctg gtggctgccc accaggagac agcaggtagc 420
tgagaccag agccatcctt gagaatgttg gaagggacct ctcccaatg tgaggaaaga 480
ggcttaagct agattccagg gtcattggcc attgtatgg gaagagatgc ttattggatc 540
agagccaggg gagaccttgg gagacctcct ttaagtgaga aatggggata attttccaga 600
agtactaggt ggcttcagcc atggaacact ggatagaggt gatagagta tctcttttcc 660
cttagccttg cctcctcatg gggatccatc ccaggagcac accctgttat ggccaaaaga 720
cgctccattg gactgacttg ggtcacacac aggtccatcc gtgatgtcac aggtttgacc 780
cacaaggcct ggattacag gtacaggaag aatcagaaga tacaacagc aaggctgagg 840
ataatcgagc acaaatgtcc agtgtgttcc agccctccac ggtggggcct ctgctcctgg 900
actccatgcc cagacctctc agcctagctt ccagaaaggg tgaccaaagt ttaggctgtt 960
gagtccataa tcgaagaat tcctgtgctg ctggtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 1020
tgtgtaagag agaggagaga tagagaggta gagaaagata agagaaagag gctacttagc 1080
tatgtataac ttagggagtt gttttgtgtg tgtgtgtgtg agagagagtg tgtatgtgtg 1140
tgtaagagag agagagacag agatagagag agataagaga gagaggctac ttagctatgt 1200
ataacttggg gagttgtttt gtgtgtgtgt gtgagagaga gagagagaga atgaatgtgt 1260
gtgtaagaga gagagagaga gagagagaga gagagagaga gagagagaga acgggacttt 1320
accactcagc tgttatctta ggtgagtctt tctctggccc ctaaccatc cagtgtacta 1380
cttgtgtgtt ttgctacttt aaacaattcc tagatacttt ggggggggga tcatcaaat 1440
aaccacacct gatgtcccag agtgactgag gcaggaggat cacaattca aagtttgct 1500

11

12

gggctacaca gtgagtttcg ggccactttg ggcaacttag tgagaccttg tcttgaata 1560
 aaaaggggtgc taaagatata gctcagatct accagatcac ttgtagacaa aaaacgtgtg 1620
 gagcgttttc ttgattaata attgatgtgg gaggacccaa ctactgaag gcggtgacac 1680
 cccctggtag atgatcctgg ggtgaataac aaatcaggct gagcaagtcg gagcaagcca 1740
 gcgagcagca ctctctgtg gtctctgcct cagttccagc ctacaggttt ctgccctgac 1800
 ttccctccag aatggactat aaactggtag gctaaaataa acccttcctt cccaagatgc 1860
 ttgggtcat ggtgttttag cacagcaaca gaaagccac taagacaaat catcaaaccg 1920
 aagccaggca cacaggtaat ctctgctgag atgggcatit gagatacaga tctgcctca 1980
 ctccccgcc ccatctaaag tcacaccaat gacaaggcac agttgtgtga ggatagatac 2040
 atttgttga agaagcagag ctaatgtact tggccccag tgccaaggtc catgcctggg 2100
 gactgctgag cttggtattg gtgaggaggt acttttgaag gtgtactagg taggatctta 2160
 aggtcagga tgaggccagg gaaggctctg ccagctgata ctgaaataat cccgcagccc 2220
 cacatactcc cctcagtctt gaaacctatg aaaggtgtgg tggaacacag agctggaagc 2280
 ttggggagga cagggtgcc aggagaaag ggtggagggt ggggtgggga gctccagtgt 2340
 tctaagttac catccaggcc catttatac tccaacaac agggctcaa aaggaaactc 2400
 agaaggggga gcgcttttag cgaagacaca cagtaaggcg ctagtttctg aatctattct 2460
 ctctgttac attctagga cccaaaagcc atggggccag cctctcaatg tgtgggggga 2520
 gctctgaggg tgggagagac tggcatgtca gtgatttga ggggatcaa tgccaggggg 2580
 tggcagacac gaagcctggt gggaggacct ccaaggagac acctacgtgc cagccacca 2640
 ccacagccgg gtgtggtttt tagggctgc aaggaggcag ggtctctgag gaggtagcag 2700
 tggccatctt ccttgacgac aagtacagcc aaggaaagag ctaaaataga gcaactgagc 2760
 ctggccatit aaagatgatg acgttggcca aaaaggggcc aagaagcacg gaaataagaa 2820
 aagcccaggg cttgtataag cctcagagcc cgccatccct taaaagtaa acaggatgtg 2880
 aggtgtggg atctgagcat ccttacgaa tgtgtgtgt gttgtgttc ttgttttct 2940
 tcctttggt gctaagggtt tgacattggc tagagaggag ctcttaagct caccagacg 3000
 ctgcagccc cagttctaaa atggttcat ctctgggtt ctgtttgtt ttgttttga 3060
 gacagggccc ctctgttag ctctggctat cctggagctt cataagtaga ccaggctggc 3120
 ctcaaatgca caaagatctg ctgcctctg cctccagaag gatcctgtcc tggcctggc 3180
 ccttaccac ctctacacct ggtgtttgg ctgggtttt tggaacagca gctcttgaa 3240
 ccttggaga tggagaatgc tttctgcctc atctctgaat gctcggagcc cagccatcat 3300
 catgctgcc aagctgaac catctaac cagccaccac atcgggtggc ttatgcctgt 3360
 aatgccgaa tccgaccg acccggagt tggggcagc ttgaactaca gtgtgagctc 3420
 tgtctcaaat aacaacagaa actaacaag ggccagtggg gtggctcagt ggatatagcc 3480
 agatgtcca tcgctggtg gaggagagac cagactctg gaagatgtct tctgactgc 3540
 ataggaagga aggtgacct catgggatgc ttgtaccac acacatgcac aatgataatt 3600
 aaaaaaaaa ggggggggga ggaagccca gcagaagagg gagcatgtgt gtgcgtgtgt 3660
 gtgagagagt gtgtgtgt ctctgtgtg ggcaggagag gggagaggag gaataataca 3720
 aaaccaatgt cccatgatgt ggtgaagccc ggtaccctgt atgctaactc aaaaatataa 3780
 aaggagaag aacttgatt tttatttct ttgagacaaa gtctcacaat ataagcttg 3840
 ctgagctgga gctcacagag aaagctgct gcctctttt ccccagggt gggttggcac 3900
 atgcatgac acccagacaa ggtttatcta tttatctatc tatctatcta tctatctatc 3960
 tagatattta tttatttgt tttttttaa agatttattt atttattata tgtaagtaca 4020
 ctgtagctgt cttcagacac tccagaagag ggcgtcaaat ctgtttacag atggttgtga 4080
 gccacatgt ggttgcctgg atttgaact cagaccttg gaagagcagt cgggtgctct 4140
 taccactga gccatctcac cagcccctt atttatttta agatttactt atttaagccg 4200
 ggcatggtg ogcatgcctc taatcccagc actcaggagg caaaggcagg cggatttctg 4260
 agttccaggc cagcctggtc tacaanaatga gttccaggac agccaggcta cacagagaaa 4320
 cctgtctcc aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaatit tacttattta atgtatatga 4380
 gtacactgtt gctgtcttca gacacactag aagagggcgt cagattccat tacagatggt 4440
 tgtgagccac catgtggttg ctgggaattg aactcaggac ctttgaaga gcagccagtg 4500

13

14

ctctttaccg ctgagcgaaa tagaatgtcg tttttaaaaa taacgaaaac agcactggag 4560
 agatggctta gcggttaaga gcactaattg ctcttctaga ggtcctgagt tcaattccca 4620
 gcaaccataa ggtggctcac aagcatctgt aatgggatcc agtgcctct tctggtgtgt 4680
 ctgaagacag caacagtata ctcatataca taaattaaaa agacaaaaac aaaaataaaa 4740
 tgaaacaga acaaaaaaat aatgcagatg ggaggtgaac tggcggtggc tagagacagg 4800
 tgctaggcaa ttggtgggca gacaggaatc catggagaca ctccaaggt gcacttaggt 4860
 ctgctttttg cctatgaaat cgactaagta ggaggttagg 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 gggatcaaag 5160
 gcgtgcgcca ccaactgcctg gcttgcagct ctgttctcac ctggcttcc tgctcctttc 5220
 ctccccatc tgatgtatc tctattcccc tctgccctaa ccattgagtt ccagctgcat 5280
 ctgggatcag ggcccaggac tgaccactca ccaggactca ccataggttg gtggagaaac 5340
 tccaaggat ggggtgatg ggttcaatgg gtacccatag ctctgaagc agggttcttg 5400
 tgaagtacag aggtttaagg ccaccctctc ccgtgtccca ttccaaggca ttgcagtga 5460
 tgtaagtatt ggtttctgt tggagatgat tgaccaagtc agagcaggaa ttgcacgaaa 5520
 acagccacct cctgttcaca gatcagcccc aggggaaact tgctgaggca ctgttgctg 5580
 cctgtctgcc tgcctgcctg cctgcctgcc tgcctgcctg cctgcctggg aaatgggtt 5640
 ggatgtccag tgggtatgga aaggttaacc agagctgtgg agggcttcag tgttctccat 5700
 tccacaggaa acagtgcctg gaagctctgt gcagccatgt ccccatagag aagtctctga 5760
 ggcccagtc ctctgcact cagagctttg ggaataaaa agtgccagaa agttctccct 5820
 ggaatggctt tggaggagcc ctgccttggg gaccctactt gggcttctt aggagggatg 5880
 gtacttggaa aagaaggcat ctttttttt ttttttttt ttgataccc atctgggagg 5940
 aagaaaatga ctgaaagtaa aggatgaggg aggtgggggt taaacggctt gagacaaggt 6000
 atggctaaga agaggggtct gagtggaaat cagacaggct ggcatagcaa gagggtatgg 6060
 tgactagggt ggatgtgtgc agaggttaagc atgggcctgt agctgagatg gaagtatgg 6120
 tggtagacta gggagggctc ttctagagga aatggactac acgtaacca gcctgtgtct 6180
 gatgaggaac tgaatccggg caggacaga gtaaggacca taaggggttt aaggtagggt 6240
 gtaacggacc caggaatgat gtgagctggt gctggagtta aatggatcaa ggtgttggg 6300
 ctgggtcaat tactctgggg agatggagag ggatgaatct gggcctggaa tcttgggtgg 6360
 ttatggcta ggaagaggg gtgtgctgcc aggttgggga cgaggacaag acaggtgcat 6420
 gggactggcc ctgggagcag agcggagct cagtgtccgg tgcctggccag cagggtagg 6480
 ggcgtgtgtg ggacgcccgg gggcaactg ggaagggggg gcggcctcc ccctgggccc 6540
 ggccggggcg gcgctaggac cgagcgagcc gagggagtga gccgggcgga gccagcggcc 6600
 cccgcccccc gccggccggc tcccccccc cgcccgctgg ctgcctcgtc ctgagcgtg 6660
 cagaggctct gagcgggcgg cggcgactcc ctcatcccc cctccgggt tcggtcgtc 6720
 cgctgtgctg tgcgtctgtc cgttcggcct cggctccggc cgcagcatgg ccggcgtcag 6780
 ctctagcggc caccgcctgg agctgctggc ggcgtacgag gaggtgatcc gggaggagag 6840
 cgcagccgac tggtagccc cccgccccg ccccccccc cggcccttt gtccccaggc 6900
 cgccgcgctc ctttgtttcc ccgaggtct gccaccggga agggaggggg agaccccgaa 6960
 atggtgaac ggcctgggag agccggggag gggctgcctt tgtgcgagcc gggggagggg 7020
 ccgctcgggc caggctgggc gcgcgggccc gggcgccctg aggcggcct aaggctcact 7080
 gggggcgagg gaccggacgc cagccacgcg ggtgtggagc ccagacgtgg ggcctggggt 7140
 cctacggtcc tgtcggagcc catccccct ctcaccctgc ctccctccac gggcccggg 7200
 gacagggtg cacgggccc ccaagggcac ctccgccacc ttcgagcggg cgaggaccgg 7260
 gtggggacgg ggcggggacc cagctagcgg agctagagca gcctgcccgg ccacagcaca 7320
 aaggaaagct agggcggggg aggagcggcg agggctgggg gccagcgtgc cccgccacc 7380
 gggggcttct cggggtgtc tccccccaca tctaggttag ggtgtgatac aaggaggtt 7440
 attgccat ggcaaccag aagtgacttc ttatccctc acggatcgca gaggaagagg 7500

15

16

cagggctgag cccttctctc ccctgctgaa ggagcagatc gctaggacga ggcagatagg 7560
caggaagaga ctcaggagat ggacggagca gcttggctag gggggcagct gggagcgtgg 7620
agggagctc cacagagga tgccagatga gtagatctct gggaccctag cccctccact 7680
cagcagcagg gggctatcaa cctccgactg gggcagagtg agtgagtggc ttatctcccc 7740
ctccccagct gttaccctcc ctgagctgga ggaggggtg agccacctgc ctgggtctga 7800
agtctcaggg tgtcaggaaa accaaggggg ctccgatgcc ccattcaggg cacagccccc 7860
aagtgttctt ctcaaaaaa aaaatgtat ttgaatcttt tcctctcctt aggctggaag 7920
taggctatcg ttgagaaaac cgaggccgag ttggggctga tctgaggagg cctccagtgt 7980
ggctggcctc actctcacc cgggagggca accgggtagg ggggctggaa gatggaacaa 8040
aataaccagg cgtccaggcc atggfactgc agcactggcc ggtagccagg cccagagga 8100
tgactcagg agacaagttc tcgtgtcttg caggtcagtt ataggagagg ccagcacagg 8160
gcaagcaggg cagtttccat ctatgttcc cagccctgcc cctggggggc tgagatcatg 8220
agaggcaatc tggacaagtg gcctgggtgga ggagcctgtt tgggagatgt gccctgcctg 8280
aggagaaaca ctggccagtc tatgggtgt agacaacacc ttctatctct taaccctctg 8340
aaagctggac actggcacc cagtgtctgg gctactaatg acttctgccc cgcactctgc 8400
tcagaacagg cccgggctc catcaccagc agcatccatg tagccaaagg gaaggagtta 8460
ttcatccttg gtctgtgcgc cagccccatc tgggttgtgt gtgggacatg tgcagatgca 8520
cagatgcacc ctgccttata tgtgtgctta ctccaaggg ccttaacggc atgttgtaaa 8580
agggtgtgta gggctccatc ctgaagaaga tggcgtgtgt ctctcagct ctatcctac 8640
aaccagcagc tggctgagat ctcaaggctc aggacagacc cacatttttag gaggccagca 8700
ggaggggtgt ctgggttcaa acgttgggtc atgagtattg gatgtcttcc ctgtaccttg 8760
actctgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tatagtggag ctggggctg 8820
ctggccccta ggagcagag ggtctcttaa atgcactctg tccttgtgct ataagcaggt 8880
cacaggggaa gtcagattgt gtgggtggaa aggccagcac caccctggtt atgatgtgat 8940
tcatgtgtg agaagtctct gctcttctca agtgcctga ggaagagggg gatgggcaga 9000
gtccatctgg ggtctcctgg gcctttccag ttccagctcc ctgagagcat gccggtcttg 9060
aaccttccac tgctagtatc tctgtgaag ccagactctc gccttgccct agtcaggtat 9120
ctctgcctta ggtgtagat aagtgtttt gtcaacatta caaatccctg tggtgctatt 9180
ttgtatagag gcagcagtg gtgttagcac agtcagagtc cctgccttcc caagactgac 9240
aggacagcct gtggcagtg ctatctccag ggcttgctgc aggtgaggtg tgcacatcta 9300
gagtctctt ctactttgcc ctgagtggtt ccgagctcct acctgccagt ctgaggtac 9360
ctgtgttatg ttagagaac actgtccagt agggctctgg gctagtgcag atagatgtct 9420
ttcccggttc ctgctgagtg ctatagcact ctggggcgtg aagctcagcc tgaggctggc 9480
ccctggagtt gtagcggta tcccagtggt tctcatgta caggaaaatg caatgcaact 9540
cttgggtaca aagtgttctt caaaactgaa tctgggagcc agcgtggccc aagtgtgggt 9600
gtgaatacac agtcatttg gagaggtggg ctaggcagag ctgagagggg ttgaatgaga 9660
cacagtctct gctgaggaag gattgtggcc ctgagggga agagggacgg ttggaggtg 9720
ggtaggcatg gagaaatgat aaaaggggct tcagagtctt gagatgagca gcttgcccca 9780
gagagatgtc atggccagag cagtgtcttg gaaggagcca ggattcttgg tgcctgctca 9840
gtgtttcatc cgtgactaca gaggagaca ccctatttct ttgagggctc ttgttctctg 9900
gccatggggt tagggcagcc tgacaggtgg tggggcagct gtgcggggaa agcagctgtc 9960
ggattggctg gggcagcagt tgcaccaagg gctcggagac atgcagccca cctgtgtctc 10020
ttgtggagc aaagcagga gggatgcagg aaggggaggg gctgcagga ctatttgg 10080
cgcttaaca ggggtcaata accctgggg catggggta gccctccctc gttccttct 10140
ctcctcttc tcctctctc ccttctcctt tttgtctct tttctttct tcctctctc 10200
tccattttt atttttcca ctccctctc gtctctgtc tgttctctc cccctctct 10260
ttcttctc ctccctgtc cccctttcc tccatctctg ctttttcatc ttctgcaca 10320
cccagctc ctgacttaga tgggaaatgg gagatgagca aggttctgag ccctctgaa 10380
tctcagggac caagagtctc ttcttcatgt gtgtccagc tgggtcctgc atcaggtatg 10440
gttaggggt ggctcaagg aagaataact acattacctt ccatgaaatg gatgcgttag 10500

17

18

tatgcctgcc aagaataaat acagagcaga aaaggctagg gaggaaggaa gtcattagtt 10560
 tagctttctg gtcggcttca gtctatatgg tagtccctagg aggcttcagg gagggcagag 10620
 gctgcctcag ggctagaaga ccagatctta gggctagagt cggggagtgg tcacagcaac 10680
 ctcatcccca tctcagagag ggagagattg agtctgagga tgtccccagg gtcctttgtg 10740
 ttcgaggaga atgcagctct ggtgggctga tttctgtgcc aattgctggg ttgccatggt 10800
 taccagggga tgcccagcat tgagcaccag attcttctcc ctccaaaag ggggaggggc 10860
 agcgggtacc aaggcacgca ccaggtagat tcctggctct ggccaatgag ggatgagaat 10920
 catggtcgcc aggaacggt aaccaaggaa ccgttgctt ggagtctcca tcgcacaccc 10980
 gctccactga gttgtggct gccagggcta gggccggacg ctgagctgac taggcagcga 11040
 tttctcccc accgttccct gattgccatc tgaccagga ctcccggctc agcggaacga 11100
 tgccatgcct agctttatg tcatgaccaa ccgacaacca cagctttccc cctcctcgtc 11160
 ctgttctgcc ctgcctgtcc cctctggttt cactctccct ccctagtgcc tccccacc 11220
 aaaattggct gcctaggccc tgacagtctt gagccatcct ccctctcctc agggctctgt 11280
 acacatacga ggatggctca gatgacctca agcttgacg gtcaggaggt aagaattcca 11340
 gccgttccct ctcttccca ccaccactc tgcttgtttt gttcccctct cgctttctg 11400
 cctccatcca gcagaccac gcttgtccac ggttgcctt cctcttggc attcccgc 11460
 tcctcagagt gtagggggc gggggggac tcctgcttcc tgtttgact ctggaaggc 11520
 acagtgagga aaagcaactt gcccgcatc atacagctag ggaaggggc tagtaggtg 11580
 gtccagctca gtgctattct tggagctgt agatttctt aagcaaagct tcctgtacct 11640
 tgctggcac tagcacctg aaagacagga gaggtgtgat ccccagaaa tggagatgtg 11700
 ttaacagacc tctttgtcc catctcaagt caggcccagg aggatcaga ggcaaagata 11760
 caatcctacc aacccttcg cctattaca cagaggctg ggcctctagc tctgaggaat 11820
 agaaatccc tggcaggag gggttctagg cccttgacg gtgacgggtg taggagatgg 11880
 ggagtccca catctccctg gtttctccag aagggggctt gcaggagctt tccggccact 11940
 tcgagaacca gaaagtgatg tatggtttct gcagcgtcaa ggactccca gctgcctgc 12000
 caaaatagt gctcatcaac tgggtatgt gctgtggat ggggctggga gctgaaggcc 12060
 ccggagcggc cacattccac ccatagccac tgctggagga aaaagcctac actagtctt 12120
 ggaagatag cctgggcca taggctgctt tgcttcagg ctgttgggc agtgggctgt 12180
 tgcccactcc tcccgtctg agcccctct cactgggcac attgagggtt ggtgaggatg 12240
 tgctgatgc ccgaaatgt gcttgcgcca gtcatgtgg caaggtggct gaattcttc 12300
 aggtatgtt ggaccagtc tgaagtggg acggttggc acctagggc aggtttgtat 12360
 gctggggtt gtgatggaa ttcggatacc acctaaacac tgcttttgt atggaagggt 12420
 gttgatgtca ttgtaatgc cagcagtgt gaagacatc atgctggtc cattgggcag 12480
 cggcttcca atgactggc acggctctc agcccagat tgaccgcct gcgcttcg 12540
 gaggatgaaa atgctgaacc ggtggcagt gtattccgg gacaggctg tctcgtgtca 12600
 cctgtgtgac ctgttccca gtcgggcctc cccaggccct cttagccctc attctgcaca 12660
 tgtgagtact ggactgtgc ttgggtctg tcttgcctc atgccaggc acttgactct 12720
 gcaggggtacc acctaccaga agacggatgc agcagtggag atgaagcggg ttaaccgtga 12780
 gcagttttg gagcaggcca aggtgggcaa tgctgtagc ttcaggcca ggtgtcccta 12840
 cctgagcctg cgggtagct ctgacctc tcggctgaaa gagcaaacc ttttggctc 12900
 ctgcacacag ggctcatccc cctaattccc agaaggccac ctcccagcc tgggtgggag 12960
 tagaattgga agggccaag ctggcctgg ctcaggctt gtccttctg ggtgtgggt 13020
 gcagaaggag gaagagctgc ggaaggagga ggagcggag aaggctctg acgccaggct 13080
 caggtttgaa caggaacgga tggagcagga gcggcaggag caggaagaac gtgagcggc 13140
 ctaccgggag cgggagcagc agattgagga gcacagtaa gctcaggccc caggcgaagg 13200
 gccacccgc cccgcccgc cccgcccacc gcccccgc accgcccag cctactgcc 13260
 ccagtccacc ctgaaggggc tccctgcac ttctccttc aggaggaaac agcagagtct 13320
 ggaagctgaa gaagccaaga ggaggtaaa ggagcagtct atctttgtaa gttctttcc 13380
 aggggtctt tgctggcca ggaacgtgag gctggctgt gtgttctgcc ctctgaggc 13440
 atgcgtggc atccctatca tgagtgtgc aggtccaaca cctatctgt gggttcctg 13500

19

20

tgtttgtg aaaaacaac agacaataa cagcagcagc aacaacaaa cattttttt 13560
 cgacgtttt ctccaattg gaaaagaaaa tccacctga ctacagacct cgctgacctg 13620
 gtcctccac tgctccgcc ttgagacctg gggctcttg ggtgtattg tcttgggctc 13680
 tgcatttgg gctggggggc ttgagaatta ggtaggctc ataatgaaag gactcagagc 13740
 tctgcctga atgtaggcca gtgtttag ggactgaaca catagacagg ctctggggca 13800
 gcctcctct cactgttgc tgtccaatc tatattgtc acagccattc acagcaagat 13860
 cttttgaaa agccacgtt ttaggaatt tccaagggt gcgtgcacac agagaagtag 13920
 attagttag tgacttctga atttgcctt catcttctc agtcaccagc atcttaagca 13980
 atggctcag aggttttct cttctcaag agttaatcca ctgctcaaa gtatctcata 14040
 ggaaagtaac gatgtagca catttagacc agctgtgctc caagaaagg cccaccggga 14100
 gctgaaatt agcactctaa aatgatccc caccaccacc caaaaatggg ttctctgta 14160
 gccctggaac ttgctctata gaccaggctg tccttgaact cataaggatc aacctgacac 14220
 tgatcccaa gtgctgggtg ccaccactat ctactgaaa tgatttaaa taggaatgag 14280
 taggcgtgt atgctctct tcctgtcagt gaggttactt gtttactcag gtatatgagt 14340
 gttctgctg cctgtatgct tgtgactgt gtgtctgag cgctgcaga attcagaaga 14400
 tagtggctc cctagaactg gagttacaga tggttgtgag ccagcatgtg ggtgctggga 14460
 accaaacctg ggtcctctac aagagcagca aggactccta accacagagc catctctcca 14520
 gccctgagt tccctctgg ccttgggtc tcatgtgtca gaacacttag gcacagcaat 14580
 gctttgacc ctgagtctc ctctccctc tacctacagc tctaactgt ttcagtgatg 14640
 ttgacattat tcacagttaa cacctctctg ataagcataa tctcttctt ttatggtgtg 14700
 tgtgtgtgt tgtgtgtgt tgtgtgtgt tgtgtgtgt tttgtggtat ggatagtgca 14760
 ttaccatc atgcactgt aaagaccaga ggtccgctc tgggtctctc ctctgtagct 14820
 acgcactgta ttttttgag acaggctctc tcttgaacc tgcttactgt tcagctagtg 14880
 agccccagg ctctctgct ctgctcaaat gttggtgata tagatctatg tttctgccc 14940
 agctcagtat gtgtcttct gaggatccaa acttgagaag tacatgcttt acccacggag 15000
 acaactctc agcctatac tggcccttc ttgatggca gaaaaataag gtctaggtta 15060
 tatgtcaaaa ggtcaaacct tgagccagga gtggtggcac aagcctgtaa tcccaacacc 15120
 aggaaagcag aggcagacag atcactgtga ctctgaggc agcctggtct aggctgtgag 15180
 ctccagacca cccagctata taaagtaaga aatataagaa aaaggttctg tttctcacct 15240
 agctctgccc cctctgccc agtttgcctc atgaatgaca gaagatgcca actaagagac 15300
 ttttgatata gagagttcca ttgaacaaac acataccagc ccatgctgg ccgttccat 15360
 agacttggg ctctcatccg tgttctcac tgagggtgag ggaagtgacc ccagaaacag 15420
 gaaacacaat gctgtgact ctgtgtatc tgctgggagc tccctgaggg gaccagaaa 15480
 aggaaatgac ctaaatgaac caggacttc ttgctctgga gttagtacc aagcagaggc 15540
 cttaaaactg gagagactg aagagggtg acgtgagctg gcctccgatg ccaaaggatg 15600
 ggttgggaa acgggatgac gactctaggc tgtactgga gcatgtagag gacattatgt 15660
 ccacatctag cagaggatg gggcagttg gagccaggat agatggtggg gttggagagc 15720
 tgaagaagac tagatcagac tgaggaaggg gaacggagcc aagcaagggg cctgcccacc 15780
 tacagtctg ggcttcagtc ttaaacata agccaagaaa tggccaaatg ggaattaggg 15840
 agtgggggac tgcagtgaac tggctgtca ccactgtgta gggaaactag gggcttgagt 15900
 gtgcagctca gaggcagagc gctgtccagc aagcctccac cccaactccc aggggtgggac 15960
 agagtccac agccagagag agagagagag agagagagga gagacagaga gagaatacaa 16020
 actagatct ctgaggggct gtgagagatt ctgtctcaaa aaaaaaaaaa aaaaagaaaa 16080
 aaaaaaaaa caaaacaaa gccaggggag gtggtaaaac caaaagtca aggccagtct 16140
 aacagtttaa tgagactctg tctcaaaata aaaccataaa aggtgtagtc actgctaaag 16200
 cattcgctt gcttcttga ggacctgggt acgatgcctc ggatgacaaa ataagaacc 16260
 agattctatt ttcagttcat catgaaactg aacttcttag tgatagcagc ttaattatg 16320
 tgggtttaaa accttctat ttggggcctg aagagagggc tcagcagcag tgaagagcac 16380
 cggtttctc tccagaagat ctgggttcaa tccccagcgc ccacatgtcc ggagccatct 16440
 gtgtctcaa ttctaggat acaacgcctt ctttggcct ctgagggcac tgcatgcacc 16500

21

22

tggtagcag acatccaggc aggcagaaca tccacacaca taaaataat gtgtttgtt 16560
 tttgttttct ttttttaaat ggcttataaa tatggcatg gaacaatacc tagtccatgg 16620
 gccatattca gtcctgtcct ggtgtgactt aagctagcta agggaccagg aatattctga 16680
 gtgatcccag atacctggtt agatgggacg tagatgaatc agcggctcaa ggcctggctg 16740
 gccggtctgg ggatgaggtg gctgcagaca ttgaaagagg aggcctgtgga cctgaattct 16800
 gagaggaaca aagcgcacc tttgagattc tgcggggttg gaaagaacca ctgaggacat 16860
 gtccctttg gttttccagg gtgaccagcg ggatgaagag gaagagtccc agatgaagaa 16920
 gtcggagtca gaggtggagg tgagagcggg gggagtggca agtgagacgg atggcgggg 16980
 ctggctcag actgctagcc ccgccagct ctctaactct tcccttgtgc cctcaggagg 17040
 cggctgccat catgcccag cggcctgata acccacggga gttcttcaga cagcaggaac 17100
 gagtggcatc ggcctctggt ggcagctgtg acgcgcctgc gcctgcacc tcaaccacc 17160
 gaccaggtag tccttgccc cctccttgcc caatcagtac tcctcagact atggccctaa 17220
 tccctctgg gacttcttct tggaaaagaa gccttgccca aggaaggact ccttgagaa 17280
 ggcaagacc ccttcagtgt gcttccacc ccagcttcc aggtggtggc acccccggag 17340
 gggctgggtt ggggggact gtcaatgtcc ggcatggct gagtatggct ggtactcaag 17400
 gccagtggg aagatttgg gaagcttcag acacactgct ggtgttggga gttccctgc 17460
 aggtttggac taggtctggc ccgaaggctt tggatgatg gagggtggga tcttgctctg 17520
 tcctgcagtg tgagcatcct ggagcagtgg ttctctcggc tcgctgttt ggcttctct 17580
 tgtgtagctt ctgctcccc ttggaagcac cctttcattt ctgtctgcc ggtgtgagca 17640
 ttgcatctt ctgtgtgctt ggtcatgtt ccgggttcc aggagcatgg cagactagac 17700
 tcattcgtgc tgctacacag aggcctggct tttgtgtccc atgtgtgat ctggtgctgg 17760
 ttggtgggag gcatcagatg gcttgaggct gtggcccagc ttggctgaat gtgcaccctg 17820
 gctgaagggt gcttgacat ctagggtgg ccctgggggt gggtagggc ttggggcagg 17880
 ggtgggggag actgaccctc tcttgctctc tctctcttc tctctctgc tctctctcg 17940
 caggctctcc gtactgcct ttcataaagg catcggacag tgggcttcc tctctctct 18000
 ctctctctc tccctcca cggactcct tccctatat caccgccac cgcaccccaa 18060
 acctctctc ctccctcca ttaggttagc agccccaggc ctggcaggg tgggtaagg 18120
 agggccccgc tccagcag cccctcgc cttctcccc cagcctgact gccgactgct 18180
 ggtgtttgtc cccagagcag gtactacct cctctgtcc ctggccctgt agggcactgg 18240
 cccccagcg cctggttcac aggtctgga gcagcaatc ggccccggg gggcctggg 18300
 agctcacagc cccaccac acttgagaca caaggtgat agtctgatt ccacctggct 18360
 cccacttct cactcactag cctgggcat tctcgcag gcagccact ggacagccac 18420
 cggaggatg caccactcc tattccacc cggagccat ctgattccag cacagcctc 18480
 accccatcg ctgagcagat cgagagggc ctggatgagg tcacatctc gcagctcca 18540
 ctccacctc caccacctc accaactcaa ggtaagagaa gggccccacc ggtacctatc 18600
 ctccatcag tctctgggta ggaacccta ggttgccaca gtaacatagt tcaagaact 18660
 tggaccaatc ctaccaaca ctacactgct aaggaatgg ctatagcaga ggagcgcct 18720
 ggtgttgctc ttagacaatg ccttctctaa ccctcagtgg ctcatcactg aggaatgtg 18780
 ccttctctc ggtggtttaa aaaaagtgg tgagggtgg agagatggct ccgaggttaa 18840
 gagcactggt tgcctcct gaggtcctga gttcaattcc cagcatccac atggtggctc 18900
 acaaccacct ataagat ctggcaccct ctctgacct ggaggcgtac acgtaggcag 18960
 gatgctgat acataataa aatgaatct taaaacata aaaaataaaa gagggtgta 19020
 aaggataggg aggtacagct gtagtagaag gtatctcaa ttaccaga agtctcaaac 19080
 tcgtactct fcagtgggtg gacatggtac actggcccag ggcatctatc ctccccaa 19140
 gggctgact gtattgtgc ctctatgtc actgccacag agggccagga gactaccca 19200
 agcctggatg aagagctcag caaggaggcc aaagtaacag cagctcctga ggtctgggct 19260
 ggtgtgctg cagagcccc fcaggcacag gaacctccc tgttgcaaag cagccccctg 19320
 gaggactcga tgtcacaga atctccagag caggctgcc tggctgccc tgggagcct 19380
 gctgcctctg tcacctcagt agctgatgtc catgcagctg acaccattga gaccacct 19440
 gccactactg acaccactat tgccaacaac gtcaccctg ccgctgccag cctcatgat 19500

23

24

```

ctatggcctg gcaacgggga agaggcctca acacttcagg ctgaaccag ggtgccaca 19560
ccaccctcag gtgctgaggc ctcccaggca gaggtgcccc tgctgaatga gggcgctcag 19620
gagccgctgc cgccggtagg cgaaggctgt gctaaccttc ttaattttga tgagctgcca 19680
gaacctccag ccaccttctg tgaccagag gaggaagtag gagaacgct ggctgcctcc 19740
caggtcctaa ctatgccctc agctctagag gaggtagatc aggtgctgga gcaggagctg 19800
gagccagaac ctacctgct gaccaatgga gagaccactc aaaaggagg gaccaggtg 19860
ggacaggggg agcctggtgg gagggacagt attcagtgcg gagggggagg gcggattgct 19920
ttagatcca tattgagaag cagctctatg ccacgccctt tccatctct gccattcggt 19980
cctggcaggc atctgtgttt ccccagcaac caaggattcc aagagtgtt gctggggaaa 20040
caggctcagg cctgatagat cagctgttgt cctgacagtt gggctcctgg gacctaagct 20100
ttattaaac taactaaata aacaacaaa acaaaaccaa ataacaacc ccagcaggcc 20160
agcgaaggat acttcagtca gtcacaggag gaagagtgc cccaatcaga agagccatgt 20220
gcaaaggttc cgctcctgt atttfacaac aagcctccag gtagtatccc cgggtgaatg 20280
atgggaattc tggaaattcg ggatgggact ggagggctag ggggtgctact agagtcggtt 20340
ggcacagctc ttagaggttg gggggcgggt ggcaccactg atggatctac ccagccttct 20400
ctcttctctc aatatatct agaaatcgac atcacttgc gggatgcaga ccagttcct 20460
gaagaggaag agggcttca ggggtgtgat tagtagcggc gactgcccc tggtgccct 20520
cgccaaggct gcctacctgc agtggcctct ggccagccgg cttgcagtgc cagcatagc 20580
agcagccccg cctggctccc actctggatt ccggcactgg ccggggacct gtctgcttc 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

```

25	26
Asp Val Ile Val Asn Ala Ser Ser Val Glu Asp Ile Asp Ala Gly Ala	
115	120
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
ggg 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
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
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

27	28
Asp Ser His Arg Arg Met Ala Pro Thr Pro Ile Pro Thr Arg Ser Pro	
370	380
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	395
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

29 30
 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

31		32
225	230	235
Ser Leu Glu Ala Glu Glu Ala Lys Arg Arg Leu Lys Asp Gln Ser Ile		240
	245	250
Phe Gly Asp Gln Arg Asp Glu Glu Glu Glu Ser Gln Met Lys Lys Ser		255
	260	265
Glu Ser Glu Val Glu Glu Ala Ala Ala Ile Ile Ala Gln Arg Pro Asp		270
	275	280
Asn Pro Arg Glu Phe Phe Arg Gln Gln Glu Arg Val Ala Ser Ala Ser		285
	290	295
Gly Gly Ser Cys Asp Ala Pro Ser Pro Phe Asn His Arg Pro Gly Arg		300
305	310	315
Pro Tyr Cys Pro Phe Ile Lys Ala Ser Asp Ser Gly Pro Ser Ser Ser		320
	325	330
Ser Ser Ser Ser Ser Ser Pro Pro Arg Thr Pro Phe Pro Tyr Ile Thr		335
	340	345
Cys His Arg Thr Pro Asn Leu Ser Ser Ser Leu Pro Cys Ser His Leu		350
	355	360
Asp Ser His Arg Arg Met Ala Pro Thr Pro Ile Pro Thr Arg Ser Pro		365
	370	375
Ser Asp Ser Ser Thr Ala Ser Thr Pro Ile Thr Glu Gln Ile Glu Arg		380
385	390	395
Ala Leu Asp Glu Val Thr Ser Ser Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro		400
	405	410
Pro Pro Pro Ala Gln Glu Ala Gln Glu Ser Ala Pro Arg Leu Asp Gly		415
	420	425
Glu Glu Val Cys Lys Glu Ala Lys Val Ala Ala Ala Pro Gln Val Trp		430
	435	440
Ala Gly Cys Ala Glu Glu Pro Pro Arg Ala Gln Glu Pro Pro Leu Leu		445
	450	455
Gln Ser Ser Pro Thr Glu Asp Leu Met Cys Thr Glu Ser Pro Glu Gln		460
465	470	475
Ala Val Leu Ala Ala Ser Pro Glu Pro Asp Ala Ser Val Thr Ser Val		480
	485	490
Ala Asp Ala His Ala Ala Asp Thr Ile Glu Thr Thr Thr Ala Thr Thr		495
	500	505
Ala Thr Thr Ile Ala Asp Asn Val Thr Pro Ala Ala Ala Ser Leu Ile		510
	515	520
Asp Leu Trp Pro Gly Asn Gly Glu Glu Ala Ser Thr Pro Gln Ala Glu		525
	530	535
Pro Arg Val Pro Thr Pro Pro Ser Gly Ala Glu Ala Ser Leu Ala Glu		540
545	550	555
Val Pro Leu Leu Asn Glu Ala Ala Gln Glu Pro Leu Pro Pro Val Gly		560
	565	570
Glu Gly Cys Ala Asn Leu Leu Asn Phe Asp Glu Leu Pro Glu Pro Pro		575
	580	585
Ala Thr Phe Cys Asp Pro Glu Glu Glu Ala Glu Gly Glu Pro Leu Ala		590
	595	600
Ala Ser Gln Val Leu Thr Met Pro Ser Ala Leu Glu Glu Val Asp Gln		605
	610	615
		620

33 34

Val Leu Glu Gln Glu Leu Glu Pro Glu Pro His Leu Leu Thr Asn Gly
625 630 635 640

Glu Thr Thr Gln Lys Glu Gly Thr Gln Gln Ala Ser Glu Gly Tyr Phe
645 650 655

Ser Gln Ser Gln Glu Glu Glu Phe Ala Gln Ser Glu Glu Pro Cys Ala
660 665 670

Lys Ala Pro Pro Pro Val Phe Tyr Asn Lys Pro Pro Glu Ile Asp Ile
675 680 685

Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Val Pro Glu Glu Glu Glu Gly Phe Glu
690 695 700

Gly Gly Asp

705

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 5

aggcatcggg cagtggcct tcct

24

<210> 6

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Antisense
oligonucleotide

<400> 6

aggaaggccc actgtccgat gcct

24

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 7

Lys Ala Ser Asp Ser Gly Pro Ser Ser

1

5

<210> 8

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Antisense
oligonucleotide

<400> 8

ttatgaaagg gcagtacgga cgac

24

<210> 9

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Antisense

```

35
oligonucleotide
<400> 9
tatagggaaa gggagtccgt ggag
24
<210> 10
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Antisense
oligonucleotide
<400> 10
ggtttggggt gcggtggcag gtga
24

```

【図面の簡単な説明】

【図1】マウトレブリンAのゲノミック遺伝子のエクソン - インロン構成を示す図である。

【図2】染色体13番におけるマウトレブリンAのゲノミック遺伝子 (D b n 1) の染色体地図を示す図である。

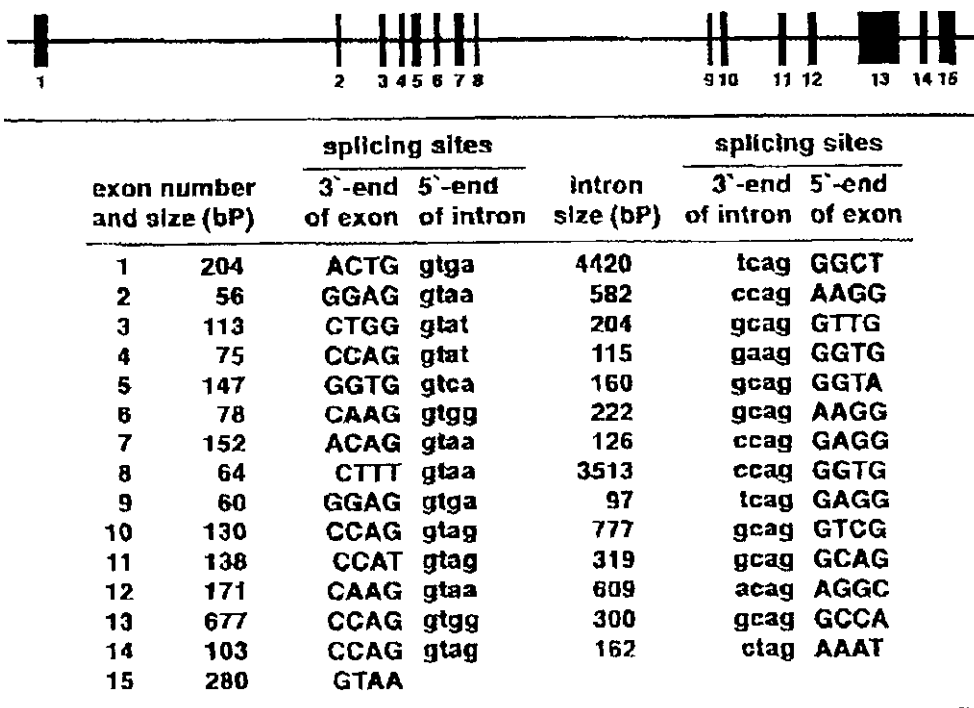
【図3】アンチセンス鎖5 - A G G A A G G C C C A C T G T C C G A T G C C T - 3 を投与した場合のウエスタンブロットの結果を示す図である。

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

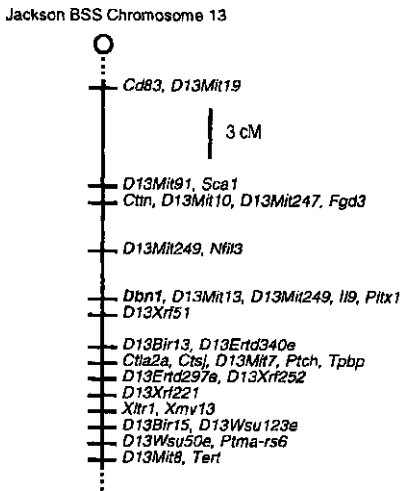
【図5】アンチセンス鎖5 - A G G A A G G C C C A C T G T C C G A T G C C T - 3 を投与した場合のスパン長測定結果を示す図である。

【図6】アンチセンス鎖5 - A G G A A G G C C C A C T G T C C G A T G C C T - 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。

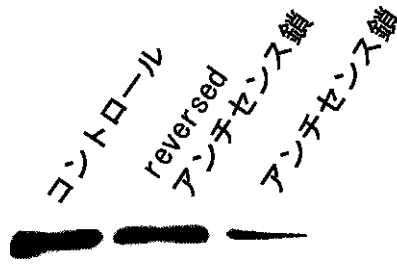
【図1】



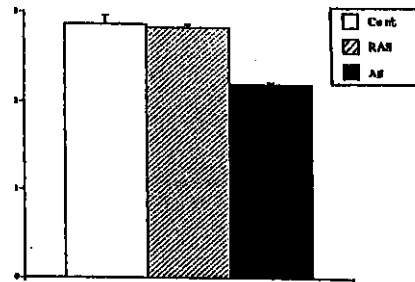
【 図 2 】



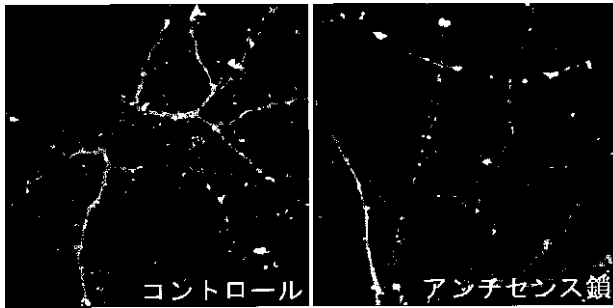
【 図 3 】



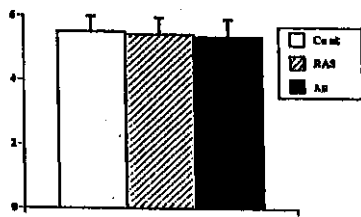
【 図 5 】



【 図 4 】



【 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-ド [*] (参考)
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 43/00	1 0 5 4 H 0 4 5
43/00	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